

原 著

じん肺における非結核性抗酸菌症の発生状況に関する研究

中野 郁夫¹⁾²⁾, 岸本 卓巳³⁾, 宇佐美郁治⁴⁾, 大西 一男⁵⁾
 水橋 啓一⁶⁾, 大塚 義紀¹⁾, 五十嵐 毅¹⁾, 藤本 伸一⁷⁾
 木村 清延¹⁾²⁾

¹⁾北海道中央労災病院内科

²⁾職業性呼吸器疾患研究センター

³⁾岡山労災病院内科

⁴⁾旭労災病院呼吸器科

⁵⁾神戸労災病院内科

⁶⁾富山労災病院アスベスト疾患センター

⁷⁾岡山労災病院呼吸器内科

(平成 25 年 7 月 12 日受付)

要旨:平成 20 年 1 月から 24 年 8 月までに北海道中央労災病院と岡山労災病院を受診したじん肺患者を対象に NTM 症に関する調査を行った。その結果、喀痰培養検査で 1 年間に 2 回以上同一菌種の NTM が検出された患者は 56 例であった。この中で NTM 症と診断されたのは 16 例で、その内訳は続発性気管支炎や続発性気管支拡張症などのじん肺合併症を有していたのが 10 例、じん肺管理 4 が 6 例であった。以上の成績より、じん肺患者ではじん肺合併症を有する例やじん肺の病状が進んだ例で NTM 症が多くみられた。じん肺に合併する NTM 症については、今後肺結核と同様にじん肺の合併症として労災認定することを検討する必要があると思われる。

(日職災医誌, 62: 117—122, 2014)

—キーワード—

じん肺, 非結核性抗酸菌症, 続発性気管支炎

はじめに

現在我が国では、じん肺に肺がんや肺結核、続発性気胸などの 6 疾患が合併した場合、じん肺合併症として労災補償の対象となっている。これらの合併症のうち、以前は肺結核がじん肺の主要な合併症であったが、近年その発生数は次第に減少し、最近の我々の研究¹⁾では肺結核に代わって肺がんと続発性気胸が主な合併症となっている。一方、じん肺患者では喀痰細菌検査で非結核性抗酸菌(以下、NTM)がしばしば検出され、さらには続発性気管支炎や続発性気管支拡張症を有する患者では、喀痰から NTM が持続的に検出され、これらの合併症の原因菌となっていると思われる例がみられる。しかしながら、これまでじん肺患者における NTM 症の発生状況については十分に調査されていない。今回我々は、労働者健康福祉機構による労災疾病等 13 分野医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野の第 2 期研究課題の一つとして、

じん肺患者における NTM 症の発生状況について調査し、本疾患のじん肺における臨床上的重要性について検討した。

対象および方法

平成 20 年 1 月から 24 年 8 月までの間に北海道中央労災病院および岡山労災病院に診療あるいは検診のために受診したじん肺患者の中で、診療録より喀痰培養検査で同一菌種の NTM が 1 年間に 2 回以上検出されたじん肺患者(以下、NTM 陽性例)を検討対象とした。これらのじん肺患者の年齢、職業歴、じん肺胸部 X 線写真分類、じん肺管理区分、じん肺合併症の有無、検出された NTM の菌種等について調査した。さらに NTM 症と診断された例については、NTM 症に対する治療法や臨床経過等についても調査し、じん肺における NTM 症の発生状況について検討した。

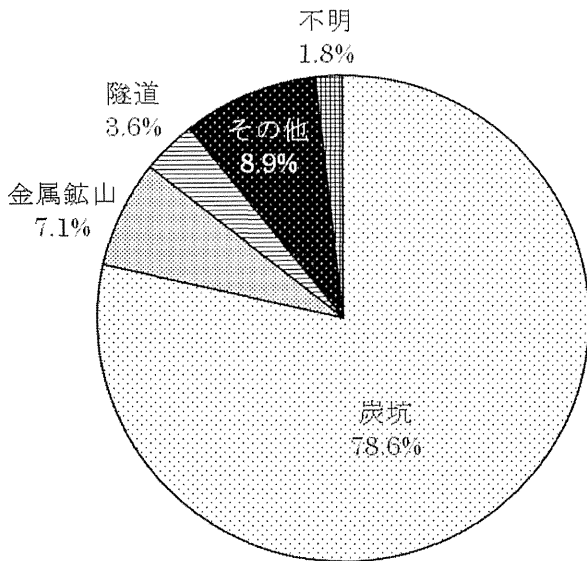


図1 NTM 陽性例の職業歴

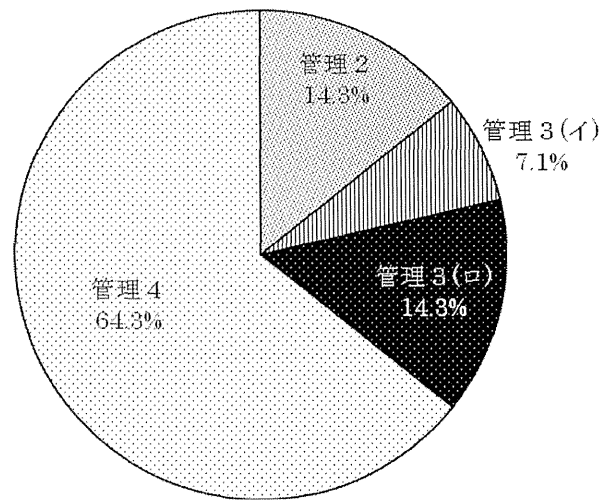


図3 NTM 陽性例のじん肺管理区分

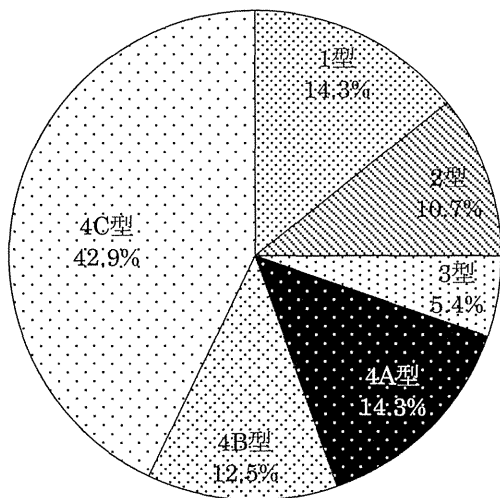


図2 NTM 陽性例の胸部X線写真分類

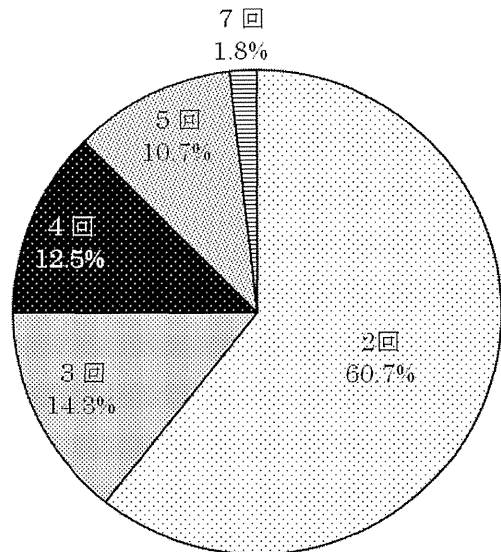


図4 NTM の検出回数

結果

じん肺患者の喀痰細菌検査で NTM が検出された例は北海道中央労災病院が 52 例、岡山労災病院が 4 例の計 56 例であり、全例男性患者であった。これらの 2 施設に診療又は検診のため受診しているじん肺患者数は 1 年間に約 1,400 例であり、そのじん肺管理区分の内訳は、北海道中央労災病院では管理 2 が 250 例、管理 3 が 350 例、管理 4 が 450 例、岡山労災病院では管理 2、3 が 280 例、管理 4 が 50 例であった。NTM 陽性例 56 例の年齢は 55~88 歳、平均 77.1 歳であった。主な職業歴は炭坑 44 例(78.6%)、金属鉱山 4 例(7.1%)、ずい道 2 例(3.6%)、その他 5 例(8.9%)、不明 1 例(1.8%)であった(図 1)。じん肺胸部 X 線写真分類は 1 型 8 例(14.3%)、2 型 6 例(10.7%)、3 型 3 例(5.4%)、4A 型 8 例(14.3%)、4B 型 7 例(12.5%)、4C 型 24 例(42.9%)であった(図 2)。

じん肺管理区分は管理 2 が 8 例(14.3%)、管理 3(イ)が 4 例(7.1%)、管理 3(口)が 8 例(14.3%)、管理 4 が 36 例(64.3%)であった(図 3)。このうちじん肺合併症を有していたのが 13 例(23.2%)で、続発性気管支炎が 9 例(16.1%)、続発性気管支拡張症が 3 例(5.4%)、続発性気胸が 1 例(1.8%)であった。NTM 陽性例のうち 1 年間に NTM が検出された回数は 2 回が 34 例(60.7%)、3 回が 8 例(14.3%)、4 回が 7 例(12.5%)、5 回が 6 例(10.7%)、7 回が 1 例(1.8%)であった(図 4)。喀痰細菌検査で検出された NTM の菌種は M.avium 34 例(60.7%)、M. gordonae 12 例(21.4%)、M.intracellulare 3 例(5.4%)、M.kansasii 3 例(5.4%)、M.avium と M. gordonae が別の時期にそれぞれ 2 回以上検出されたのが 1 例(1.8%)、その他 3 例(5.4%)であった(図 5)。

これらの症例のうち米国胸部学会(ATS)の 2007 年 NTM 症診断基準⁷⁾により NTM 症と診断されたものが

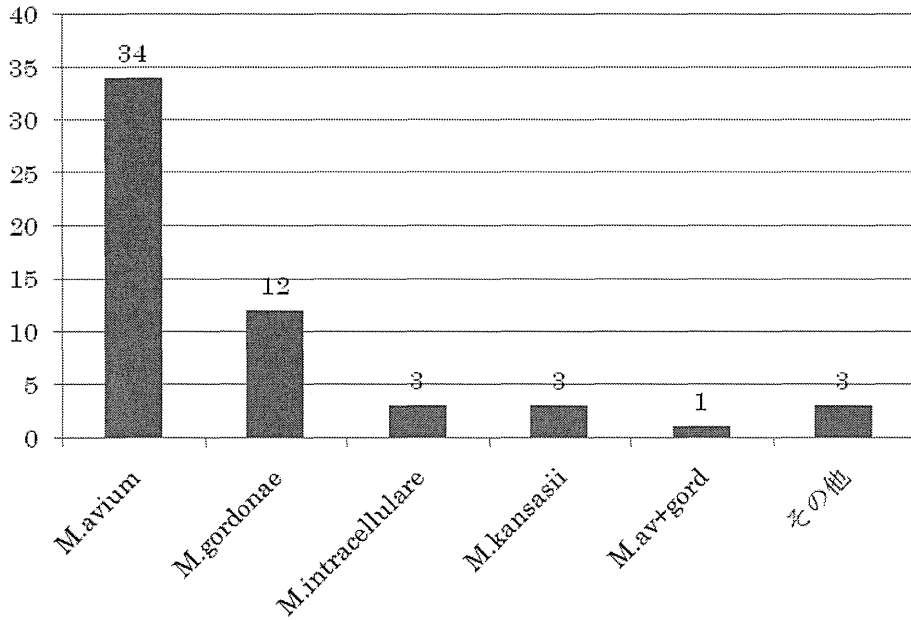


図5 菌種別のNTM陽性例数

表1 NTM症14例の基礎データ

年齢	XP分類	管理区分	職業歴	じん肺合併症	経過	NTM菌種	化学療法
79	1型	管理2	窯業	続発性気管支炎	改善	M.chelonae	なし
74	2型	管理3イ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	実施
80	2型	管理3イ	溶接	続発性気管支炎	改善	M.avium	なし
74	3型	管理3ロ	石材加工	続発性気管支炎	改善	M.peregrinum	なし
77	3型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	なし
79	3型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	実施
71	4A型	管理3ロ	金属鉱山	続発性気管支炎	改善	M.kansasii	実施
78	4B型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支炎	悪化	M.kansasii	実施
75	4B型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支拡張症	変化なし	M.avium	実施
84	4A型	管理4	炭坑	続発性気管支拡張症	変化なし	M.avium	なし
71	1型	管理2	金属加工	なし	変化なし	M.avium	なし
79	4B型	管理4	炭坑	なし	変化なし	M.avium	実施
76	4C型	管理4	炭坑	なし	変化なし	M.kansasii	なし
79	4C型	管理4	炭坑	なし	変化なし	M.intracellulare	実施
81	4C型	管理4	炭坑	なし	悪化	M.avium	なし
83	4C型	管理4	炭坑	なし	悪化	M.avium	実施

16例(28.6%)、診断基準に合致しなかったものが39例(69.6%)、不明1例(1.8%)であった。NTM症と診断された16例についてみると(表1)、年齢は71歳から84歳、平均77.5歳であり、職業歴は炭坑11例(68.8%)、溶接1例(6.3%)、金属鉱山1例(6.3%)、窯業1例(6.3%)、石材加工1例(6.3%)、金属加工1例(6.3%)であった。胸部X線写真分類は1型2例(12.5%)、2型2例(12.5%)、3型3例(18.8%)、4型9例(56.3%)であり、じん肺管理区分は管理2が2例(12.5%)、管理3(イ)が2例(12.5%)、管理3(ロ)が6例(37.5%)、管理4が6例(37.5%)であった。NTM症16例のうち10例(62.5%)はじん肺合併症を有しており、続発性気管支炎が8例、続発性気管支拡張症が2例であった。また、じん肺合併症を有しないNTM症6例のうち5例はじん肺

管理4の患者であり、1例が管理2の患者であった。NTM症の患者に検出された菌種は、M.avium10例(62.5%)、M.kansasii3例(18.8%)、M.intracellulare1例(6.3%)、その他2例(12.5%)であった。また化学療法は8例(50.0%)に実施されていたが、使用された抗菌薬はCAM4例、RFP5例、EB4例、INH2例、SM1例であり、その他に続発性気管支拡張症の1例にEMが使用されていた。

NTM陽性例56例の過去1年間の臨床経過は、胸部画像所見や臨床症状に変化がみられなかったものが47例(83.9%)、改善したものが6例(10.7%)、悪化したものが3例(5.4%)であった。このうち悪化した3例は全てNTM症と診断されていた症例であり、管理4が2例、管理3(ロ)で続発性気管支炎を合併していたのが1例で

あった。NTM 症やじん肺合併症がみられない例では、過去1年間の臨床経過に変化がなく、NTM がじん肺の病状に影響を及ぼしている様子はみられなかった。

考 察

NTM は土や水などの自然界に広く生息し、感染は自然環境から生じる。結核菌とは違ってヒトからヒトへの感染はなく、肺 NTM 症の8割は *M. avium complex* によると云われている²⁾。またじん肺では結核や非結核性抗酸菌による感染が起こりやすいことも報告されている³⁾。わが国では NTM 症の患者数や死亡者数も次第に増加しており、年間の発生数は約8,000人で罹患率は10万人あたり6.3人⁴⁾、死亡者数は2007年には912人と報告されている⁵⁾。じん肺に関しては、昭和60年頃までは肺結核が主要な合併症であった⁶⁾が、その後次第に結核患者数は減少し、最近我々が行った労災病院群における調査¹⁾では、代わって続発性気胸と肺がんが合併症全体の8割を占めるようになってきている。じん肺患者を診療していると、しばしば喀痰細菌検査で NTM が検出される。また、じん肺合併症である続発性気管支炎患者ではその原因菌の一つとして NTM が関与していると思われる例もみられるが、じん肺における NTM の重要性についてはこれまで十分に検討されていない。今回我々は、労働者健康福祉機構による13疾病医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野の研究課題として、じん肺における NTM 症の発生状況について検討した。

今回の調査では米国胸部学会の NTM 症診断基準(2007年)⁷⁾を参考に、喀痰培養検査で1年間に2回以上同一菌種の NTM が検出されるじん肺患者を検討対象としたが、その基準に合致する患者は56例であった。この NTM 陽性例の内訳をみると、管理2が8例(14.3%)であるのに対し管理4は36例(64.3%)であり、またじん肺合併症を有していたものが13例(23.2%)みられた。この中には管理4でじん肺合併症を有していた例が1例含まれるが、管理4とじん肺合併症を持つ患者の合計は48例で全体の85.7%を占めていた。また管理4患者だけをみると、NTM 陽性例は2施設を受診していた管理4患者の約7.2%(36/500)であった。以上の成績から、NTM が検出される患者はじん肺の病状が進んだ患者や、じん肺の合併症を持った患者に多い傾向があるようにみえる。しかしながらじん肺管理健診は年に1回の受診であり、年に2回以上喀痰細菌検査を受ける機会があるのは、主に管理4又はじん肺合併症のため労災補償を受けている患者か、すでに NTM 症と診断されている患者である。従って今回の調査では、管理2や管理3のじん肺患者の中で NTM が検出される患者が見逃されている可能性も否定できず、NTM が検出される患者の傾向について明確な結論を得るためにはさらに詳細な検討が必要と思われる。

一方 NTM 症に関しては、じん肺検診で胸部 X 線写真と胸部 CT 検査を実施し、さらに自覚症状についても問診しているため、NTM 症を合併している患者は年1回のじん肺検診でほぼ発見できているのではないと思われる。今回の調査で NTM 症と診断された16例は、2施設を受診していたじん肺患者全体の1.1%(16/1,400)であった。これまで NTM 症の罹患率は人口10万あたり6.3人とされている⁴⁾が、この数値と比較してじん肺患者では NTM 症の罹患率は高いと考えられる。特に今回の検討では、NTM 症16例のうち10例(62.5%)は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有しており、NTM 症と続発性気管支炎との密接な関連性が疑われた。またじん肺合併症を持たない6例をみると、そのうち5例はじん肺管理4の患者であり、NTM 症全体をみてもじん肺の病状が進んだ管理3(口)と管理4の患者が12例で NTM 症患者全体の75%を占めていた。またじん肺胸部 X 線写真分類についてみると、今回の検討では2施設を受診していたじん肺患者の X 線写真分類の詳細は不明であるが、管理区分から推定すると X 線写真分類の1型である管理2の患者は約350~400例(25~29%)と考えられる。それに対して NTM 症と診断された16例の中で X 線写真分類が1型の患者はわずかに2例(12.5%)と少なく、4型は9例と過半数を占めていた。以上の成績から、じん肺患者においてはじん肺合併症を有する例やじん肺が進んだ患者に NTM 症が多い傾向があると考えられた。

これまでじん肺患者に NTM 症が合併した例についてはいくつかの症例報告⁸⁾⁹⁾がある。水橋ら¹⁰⁾は溶接作業従事者に発症した NTM 症の2例について報告し、NTM 症と鉄粉じんとの関連性に注目しているが、今回の我々の検討では NTM 症患者の大半は炭坑夫であり、溶接工は1例のみであった。また岸本ら¹¹⁾はじん肺に合併した続発性気管支炎患者82例について検討した結果、そのうち12例(14.6%)が NTM 症であり、続発性気管支炎では NTM の関与が重要であると報告している。今回の我々の検討でも、前述の通り NTM 症16例のうち10例(62.5%)は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有している患者であった。また、今回の調査期間中に北海道中央労災病院で療養中のじん肺合併症患者が12例(続発性気管支炎10例、続発性気管支拡張症2例)みられたが、そのうち4例(33.3%)は NTM 症を合併しており、これらの成績からも NTM 症とこれらのじん肺合併症の間には密接な関連性があると考えられた。続発性気管支炎はじん肺患者に3カ月以上毎日のように咳や膿性痰が持続する場合にじん肺合併症として労災補償の対象になるが、NTM 症はその発症原因の一つとなっている可能性も考えられる。現在我々はこの研究と平行して、じん肺における続発性気管支炎患者の病状や臨床経過についても調査を進めており、NTM 症との関連性についてもさ

らに症例を増やして検討する予定である。わが国では、毎年新たに労災認定を受けるじん肺合併症の中では続発性気管支炎が最も数が多い。しかしながら我々の調査¹⁾では、平成20年度から22年度までの3年間に全国で発生したじん肺合併症の中で続発性気管支炎の占める比率は76.1%と高値であったが、これに対して労災病院群における続発性気管支炎の比率はわずかに9.8%と著しい乖離がみられた。これまで我々は、続発性気管支炎の労災認定制度には大きな問題点があることを繰り返し報告してきた^{12)~14)}。そのため、現在全国で続発性気管支炎として労災認定されている症例の中には、本来の診断基準に合致しない症例が多く含まれている可能性があり、その病状の実態も不明である。このような現状のため、わが国においてじん肺合併症である続発性気管支炎にどの程度NTM症が関与しているか正確に調査することは不可能であるが、今回の我々の成績からみて、続発性気管支炎の診断基準に基づいて正しく診断されている症例では、NTMが関与している例が少なくないものと推測される。NTM症は一度発病すると治療に長期間を要し、治療が困難な例も少なくない。従って、今後NTM症も肺結核と同様にじん肺合併症の一つとして労災補償の対象とする事を検討すべきではないかと考えられる。

おわりに

じん肺におけるNTM症の発生状況について検討した。その結果、NTM症は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有している例やじん肺の病状が進んでいる例で多くみられることがわかった。今後肺結核と同様に、NTM症もじん肺合併症として労災認定することを検討すべきと考えられる。また続発性気管支炎については、最近では新規の労災認定患者が次第に減少して来てはいるが、本疾患に対する労災認定の審査方法に問題が有るため、今後NTM症との関連性をみるためには、正しく診断された症例を用いてさらに詳細な検討が必要である。

文 献

- 1) 中野郁夫, 宇佐美郁治, 岸本卓巳, 他: 労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について. 日職災医誌 61 (4):

2013 (投稿中).

- 2) 鈴木克洋, 坂谷光則: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療の進歩. 呼吸 28: 1163—1170, 2009.
- 3) Bailay WC, Brown M, Buechner HA, et al: Silico-mycobacterial disease in sandblasters. *Am Rev Respir Dis* 110: 115—125, 1974.
- 4) 坂谷光則, 倉島篤行, 佐藤滋樹, 他: 肺非結核性抗酸菌症の診断と治療. 呼吸 24: 106—117, 2005.
- 5) 森元耕三, 岩井和郎, 大森正子, 他: 日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析. 結核 86: 547—552, 2011.
- 6) 相澤好治, 千代谷慶三, 川城丈夫, 他: じん肺管理区分実態調査報告. 日本災害医学会会誌 36: 335—346, 1988.
- 7) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Disease. *AM J Rsep Crit Care Med* 175: 367—416, 2007.
- 8) 山本泰弘, 米田尚弘, 友田恒一, 他: 珪肺症合併非定型抗酸菌症の1剖検例. 日胸 53: 525—529, 1994.
- 9) 岸本卓巳, 山口和男, 土井謙司, 他: 石綿肺を伴う溶接工肺に発症した非定型非抗酸菌 (*M.kansasii*) 症の1例. 日胸 50: 768—772, 1991.
- 10) 水橋啓一, 白石浩一, 高枝正芳, 他: 溶接作業従事者に発症した肺非定型抗酸菌症の2例. 日内会誌 91: 1317—1319, 2002.
- 11) 岸本卓巳, 玄馬顕一, 西 英行: じん肺合併続発性気管支炎における非定型抗酸菌の役割に関する検討. 日職災医誌 51: 319—323, 2003.
- 12) 木村清延, 内田善一, 高田貢子, 他: じん肺症における労災認定の諸問題—続発性気管支炎について—. 日職災医誌 54: 246—251, 2006.
- 13) 木村清延, 中野郁夫, 内田善一, 他: じん肺合併症の続発性気管支炎に関する研究. 日職災医誌 55: 136—140, 2007.
- 14) 中野郁夫, 大塚義紀, 森岡 崇, 他: じん肺合併症「続発性気管支炎」に対する鑑別診断について. 日職災医誌 57: 246—250, 2009.

別刷請求先 〒068-0004 北海道岩見沢市4条東16-5
北海道中央労災病院
中野 郁夫

Reprint request:

Ikuo Nakano
Department of Internal Medicine and Department of Clinical Laboratory, Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 4-Jo, East 16-5, Iwamizawa City, 068-0004, Japan

An Investigation of Nontuberculous Mycobacteriosis in Pneumoconiosis

Ikuo Nakano^{1,2)}, Takumi Kishimoto³⁾, Ikuji Usami⁴⁾, Kazuo Onishi⁵⁾, Keiichi Mizuhashi⁶⁾, Yoshinori Otsuka¹⁾,
Takeshi Igarashi¹⁾, Nobukazu Fujimoto⁷⁾ and Kiyonobu Kimura^{1,2)}

¹⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Clinical Research Center for Occupational Respiratory Diseases

³⁾Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

⁴⁾Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital

⁵⁾Department of Internal Medicine, Kobe Rosai Hospital

⁶⁾Center of Asbestos Disease, Toyama Rosai Hospital

⁷⁾Department of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital

We investigated about 1,400 patients with pneumoconiosis who were visiting Hokkaido Chuo Rosai Hospital and Okayama Rosai Hospital from 2008 to 2012. Nontuberculous mycobacterium were detected in 56 cases from at least two separate expectorated sputum samples. Fifteen cases fulfilled the criteria for diagnosing nontuberculous mycobacterial lung disease by the American Thoracic Society (ATS) guidelines in 2007. The age of these 16 cases ranged from 55 to 88 years with an average age of 77 years. The occupational histories were 11 coalminers, 1 arc welder, 1 fire-proof brick-maker and others. Eight out of 16 cases had complications of pneumoconiosis (6 secondary bronchitis, 2 secondary bronchiectasis) and 6 cases were classified as supervision 4. These data suggested that the prevalence of nontuberculous mycobacteriosis might be high in pneumoconiotics with secondary bronchitis or advanced stage of pneumoconiosis.

(JJOMT, 62: 117—122, 2014)

Asbestos-Related Diffuse Pleural Thickening

Nobukazu Fujimoto^a Katsuya Kato^c Ikuji Usami^d Fumikazu Sakai^e
Takeshi Tokuyama^f Seiji Hayashi^g Kenji Miyamoto^h Takumi Kishimoto^b

Departments of ^aMedical Oncology and ^bInternal Medicine, Okayama Rosai Hospital, and ^cDepartment of Radiology, Okayama University Hospital, Okayama, ^dDepartment of Internal Medicine, Asahi Rosai Hospital, Owariasahi, ^eDepartment of Radiology, Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, ^fDepartment of Internal Medicine, Saiseikai-Chuwa Hospital, Sakurai, ^gDepartment of Respiratory Medicine, Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai, and ^hFaculty of Health Sciences, Hokkaido University, Sapporo, Japan

Key Words

Asbestos · Pleural thickening · Medical Research Council dyspnea scale · Respiratory function test · Pleural plaques · Blunted costophrenic angle · Imaging

Abstract

Background: The clinical features of asbestos-related diffuse pleural thickening (DPT) remain unclear. **Objectives:** To clarify the association between radiological findings of DPT and respiratory function. **Methods:** Medical data from patients with asbestos-related DPT were collected, including their history of occupational or neighborhood asbestos exposure, initial symptoms, modified Medical Research Council dyspnea grade, smoking history, radiological findings, and respiratory function test results. **Results:** There were 106 DPT patients between 2005 and 2010 [i.e. 103 men (97.2%) and 3 women (2.8%)]. The median age at diagnosis was 69 years (range 46–88). Patient occupations related to asbestos exposure included: asbestos product manufacturing (n = 17); the shipbuilding industry (n = 14); the construction industry (n = 13); heat insulation work (n = 12); plumbing, asbestos spraying, and electrical work (n = 7 each), and transportation and demolition work (n = 4 each). The me-

dian duration of asbestos exposure was 25 years (range 2–54), and the median latency period before the onset of DPT was 46 years (range 25–66). Involvement of the costophrenic angle (CPA) was also negatively correlated with the percent vital capacity (%VC; $r = -0.448$, $p < 0.01$). Pleural thickness and the craniocaudal and horizontal extension of pleural thickening, as determined by chest computed tomography (CT), were also negatively correlated with %VC ($r = -0.226$, $p < 0.05$; $r = -0.409$, $p < 0.01$, and $r = -0.408$, $p < 0.01$, respectively). **Conclusions:** DPT develops after a long latency period following occupational asbestos exposure and causes marked respiratory dysfunction. The extension of DPT should be evaluated by chest CT, and chest X-ray would be important for the evaluation of the involvement of the CPA.

© 2014 S. Karger AG, Basel

Introduction

Asbestos-related pleural diseases include malignant pleural mesothelioma, benign asbestos pleural effusion (BAPE), and diffuse pleural thickening (DPT) [1]. DPT often develops after the onset of BAPE [2, 3]; however,

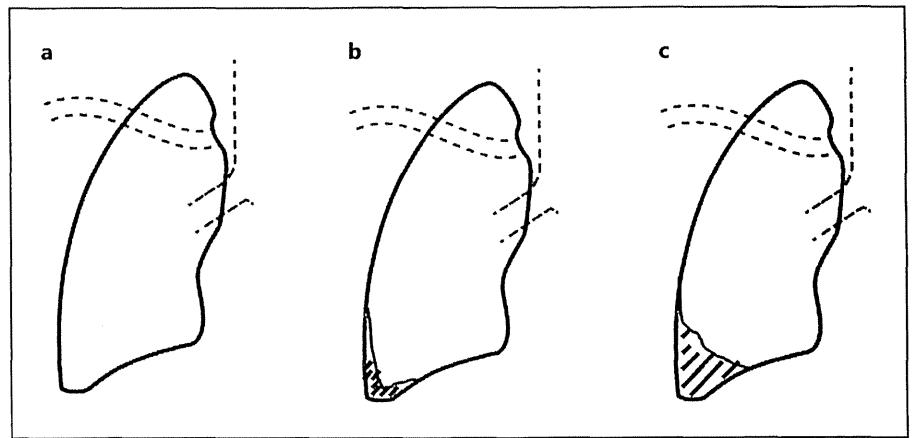


Fig. 1. Examples of the involvement of the CPA on chest X-ray. **a** No involvement (0). **b** CPA $\leq 90^\circ$ (1). **c** CPA $> 90^\circ$ (2).

some patients develop DPT in the absence of BAPE. Asbestos-related DPT is considered to be a consequence of asbestos-induced inflammation of the visceral pleura, which leads to adhesion to the parietal pleura [4]; however, the actual pathogenesis is unknown.

DPT is not precisely defined in radiological terms [5]. McLoud et al. [6] described DPT on chest X-ray as a smooth, noninterrupted pleural density extending over at least one fourth of the chest wall with or without involvement of the costophrenic angle (CPA). However, these criteria are somewhat ambiguous. In addition, radiological differentiation between DPT and pleural plaques is often difficult. The revised 2000 International Labour Organization Classification of Radiographs of Pneumoconioses provides a criterion for the differentiation between pleural plaques and DPT, in which involvement of the CPA should be demonstrated for DPT [7]. However, the validity of this criterion is still controversial. Some studies have examined the characteristics and natural history of DPT [2, 5, 6, 8–10]. One of the main limitations of these earlier studies is that the definitions used for DPT varied; a significant proportion of the studies included patients with pleural plaques, BAPE, and malignant pleural mesothelioma, mainly due to the difficulty of making differential diagnoses based on chest X-rays without computed tomography (CT) images.

In this study, we investigated the clinical features of DPT. Our main purpose was to clarify the association between DPT and asbestos exposure. In addition, we focused on the association between radiological findings and respiratory function. For this purpose, we analyzed the extension of DPT on chest CT images in detail using our own scoring methods, and we examined its association with impaired respiratory function.

Methods

Patients

All of the subjects diagnosed with DPT at each of the researchers' institution were extracted. Medical data from those patients were collected and analyzed retrospectively. Inclusion criteria were a history of occupational or neighborhood asbestos exposure and pleural thickening > 5 mm on chest X-ray extending for more than half of the lateral thoracic wall (LTW) in patients with unilateral DPT or for more than a quarter of the LTW in patients with bilateral DPT. The medical information we collected included the initial symptoms, the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea grade, the smoking history, radiological findings, and respiratory function test results. Information about the history of asbestos exposure and the mMRC dyspnea grade was also collected at the diagnosis. The respiratory function test was based on the official statement of the American Thoracic Society [11]. To examine the association between radiological findings and respiratory function, chest images and the results of respiratory function tests undergone within a year were extracted. This study was approved by the Japan Labour Health and Welfare Organization and the institutional review boards of each institution.

Radiological Analyses

The chest X-ray findings we examined included the craniocaudal extension of pleural thickening and the involvement of the CPA. Craniocaudal extension was classified and scored as 0 (none), 1 (total length up to one quarter of the projection of the LTW), 2 (total length exceeding one quarter and up to one half of the projection of the LTW), or 3 (total length exceeding one half of the projection of the LTW) in accordance with the International Labour Organization classification [7]. The involvement of the CPA was also determined and classified into 3 categories: 0 (no involvement), 1 (CPA $\leq 90^\circ$), or 2 (CPA $> 90^\circ$) (fig. 1).

The thickness of the pleura and the craniocaudal extension were also determined by chest CT. The thickness of the pleura was determined and scored as 0 (none), 1 (< 3 mm), 2 (3–5 mm), 3 (5–10 mm), or 4 (> 10 mm). To assess the craniocaudal extension of pleural thickening, the thorax was divided into 5 zones according to the upper border of the aortic arch, the tracheal bifurcation, the inflow portion of the left inferior pulmonary vein to the heart,

and the upper border of the diaphragm (fig. 2). The number of involved zones was scored as 0–5. The horizontal extension was determined in the most involved zone and scored as 0 (no involvement), 1 (less than a quarter of the outer perimeter of the thorax), 2 (between a quarter and half of the outer perimeter of the thorax), or 3 (more than half of the outer perimeter of the thorax). The total scores in individual cases were calculated as the sum of both sides of the pleura. Other items that were analyzed by chest CT included pleural plaques, crow's feet signs (defined as fibrous strands with accompanying pleural circumscribed thickening), fibrotic changes, and emphysematous findings.

For all of the radiological analyses, the researchers were divided in 2 groups, both of which comprised at least 1 radiation and 2 respiratory specialists. The radiological findings were analyzed independently by each group. In cases in which the results differed between the 2 groups, 2 radiologists (K.K. and F.S.) and the chairman (T.K.) discussed to reach a final agreement.

Respiratory Function Test

Respiratory function tests were performed in clinical practice. The data included the percent vital capacity (%VC) and the forced expiratory volume percentage in 1 s (FEV₁). The ratio of FEV₁ to forced vital capacity (FVC) was also calculated as FEV₁/FVC. Blood gas data such as PaO₂ and PaCO₂ were also extracted. The data closest in time to when the chest CT was performed were used for the analyses.

Statistical Analysis

Pearson's rank correlation coefficient was calculated for the correlation between respiratory function and radiological findings. Cohen's kappa coefficient (κ) was calculated for intergroup agreement [12]. These calculations were performed with SPSS 11.0 software (SPSS, Inc., Chicago, Ill., USA).

Results

Patient Characteristics

We collected and analyzed data from 106 patients diagnosed with DPT between August 1993 and November 2011 (103 men and 3 women). The median age (range) was 70 years (46–88). There were 25 (24.0%) current and 64 (61.6%) former smokers; 15 (14.4%) of the patients had never smoked, while the smoking status of 2 patients was unknown. Forty-five (42.5%) patients had been diagnosed with DPT during a routine medical checkup, and 56 (52.8%) patients had visited a medical institution for subjective complaints, including dyspnea in 45 cases, cough in 38, sputum in 6, chest pain in 5, fever in 3, and weight loss, anorexia, and chest discomfort in 1 patient each. The mMRC dyspnea grade was determined in 96 cases. Fourteen patients (14.6%) were grade 0; 25 (24.0%) were grade 1; 34 (35.4%) were grade 2, and 23 (24.0%) were grade 3 or 4. Fifty-three patients (50.0%) had a medical history of BAPE.

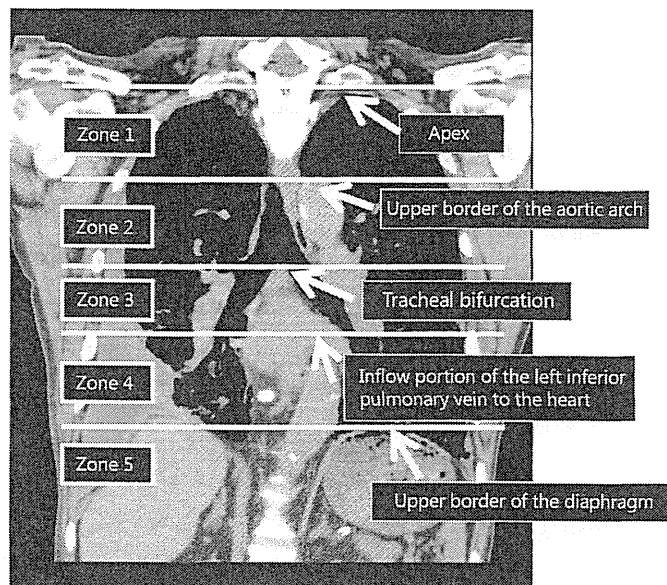


Fig. 2. Examples of a CT image of the thorax divided into 5 zones by the (1) upper border of the aortic arch, (2) tracheal bifurcation, (3) inflow portion of the left inferior pulmonary vein to the heart, and (4) upper border of the diaphragm. These zones were used to assess the craniocaudal extension of pleural thickening.

Table 1. Occupational categories associated with asbestos exposure

Occupation	Cases, n (%)
Asbestos product manufacturing	17 (16)
Shipbuilding	14 (13.2)
Construction	13 (12.3)
Heat insulation work	12 (11.3)
Plumbing	7 (6.6)
Asbestos spraying	7 (6.6)
Electrical work	7 (6.6)
Demolition work	4 (3.8)
Transportation	4 (3.8)
Duct mounting	2 (1.9)
Upholstery work	2 (1.9)
Painting	2 (1.9)
Other	15 (14.2)
Total	106 (100)

Asbestos Exposure History

The occupational categories associated with asbestos exposure are shown in table 1. The median duration of exposure was 25 years (range 2–54), and the median period of latency from the first exposure to the onset of

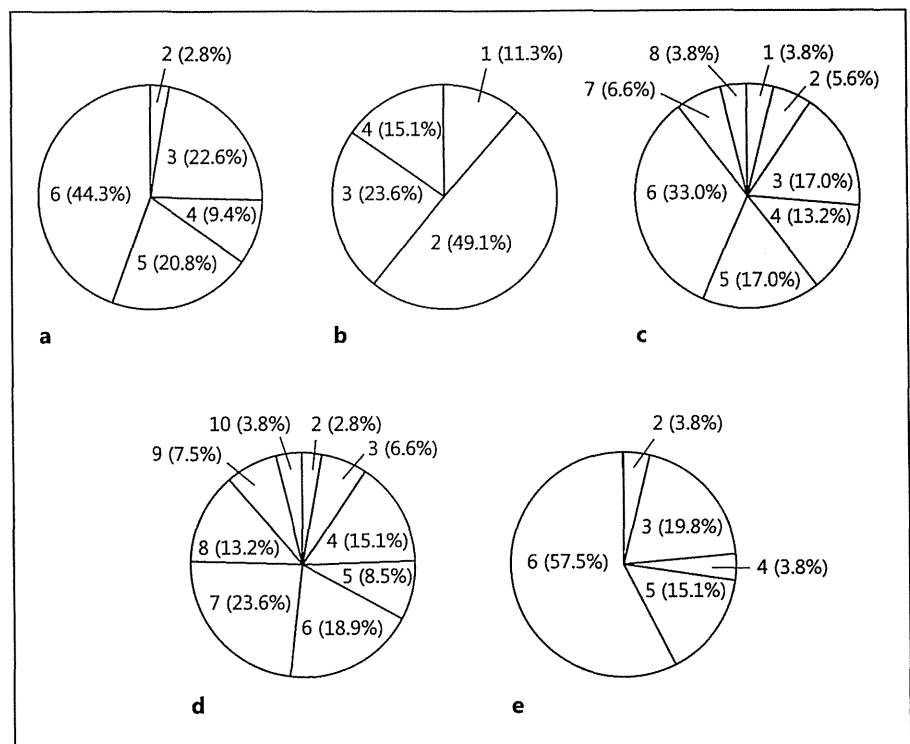


Fig. 3. Scores of the craniocaudal extension of pleural thickening (a), involvement of the CPA (b) determined on chest X-ray, thickness of the pleura (c), craniocaudal extension of pleural thickening (d), and horizontal extension (e) determined on chest CT. Values are presented as percentages of applicable patients for each score.

Table 2. Existence of radiological findings and Cohen's κ calculated for intergroup agreement

Findings	Existence, n (%)	κ
Pleural plaques	97 (91.5)	0.575
Crow's feet signs	103 (97.2)	0.695
Fibrotic changes	46 (43.4)	0.481
Emphysematous changes	50 (47.2)	0.627

DPT was 47 years (range 25–66). There were no patients in whom neighborhood asbestos exposure was suspected.

Radiological Features

The characteristic radiological findings are summarized in table 2. Asbestosis, defined as a profusion rate >1 based on ILO criteria [7], was present in 7 patients (6.6%).

The craniocaudal extension of pleural thickening, the involvement of the CPA scored on chest X-ray, the thickness of the pleura, the craniocaudal extension of pleural thickening, and the horizontal extension scored on chest CT are shown in figure 3. Cohen's κ for these parameters were 0.206, 0.431, 0.441, 0.843, and 0.565, respectively.

Respiratory Function Test

The median (range) values for %VC and FEV₁/FVC were 54.3% (17.3–99.4) and 79.7% (37.9–100.0), respectively. The median (range) PaO₂ and PaCO₂ values were 81.0 mm Hg (52.4–94.8) and 42.7 mm Hg (22.3–73.2), respectively. Constrictive respiratory dysfunction (%VC <80) was found in 96 patients (91.0%), and obstructive respiratory dysfunction (FEV₁/FVC <70) was found in 29 patients (28%). Mixed respiratory dysfunction was found in 25 patients (24.0%).

We next analyzed the correlation between %VC and the extension of DPT as measured on radiological images. The craniocaudal extension of pleural thickening as determined and scored on chest X-ray was negatively correlated with %VC ($r = -0.483$, $p < 0.01$), and involvement of the CPA was also negatively correlated with %VC ($r = -0.448$, $p < 0.01$) (fig. 4). In the 52 cases in which the involvement of the CPA was scored as 2, the %VC tended to be lower in cases with bilateral involvement of the CPA (a score of 1 on each side) than in cases with unilateral involvement (a score of 2 on one side and 0 on the other). However, this difference was not statistically significant ($p = 0.078$). The thickness of the pleura (fig. 5a) and the craniocaudal (fig. 5b) and horizontal (fig. 5c) extension of pleural thickening, as determined