

はじめに

実臨床の場で、間質性肺炎について理解してもらうには、かなりの時間を必要とする。一般的には、まだまだ認知されていない疾患の一つであり、細菌性肺炎などのいわゆる「肺炎」と混同されることも少なくない。そもそも

「間質」とは、狭義には肺胞と肺胞を隔てる肺胞壁で、肺胞上皮と肺胞毛細血管に挟まれた構造物である。広義「間質」には、肺の最小機能単位である小葉を隔てる小葉間隔壁、さらには気管支血管周囲、胸膜近傍が含まれる。間質性肺炎は、これらの構造に生じる炎症から線維化へと伸展する病態をさす。

間質性肺炎には、原因が特定できない特発性と、膠原病随伴性、薬剤などの医原性、粉塵吸入などの職業、環境に関連して起こる2次性のものがある。間質性肺炎は、このようにあまたの疾患からなる疾患群である。本稿では、国の特定疾患にも認定されている原因が特定できない特発性間質性肺炎について、中でも特に最も患者数が多く、予後不良である特発性肺線維症を中心に最近の治療動向も含めて概説する。

特発性間質性肺炎の診断

主な発見動機は、乾性咳嗽や労作性呼吸困難を主訴とした医療機関の受診や健診による受診が多い。診察時の重要所見は捻髪音である。背下部（肩甲骨下縁付近から側胸部にかけて）で高率に聴取される。

胸部X線や身体所見で間質性肺炎を疑った場合、まず重要なことは、原因の探索である。感染症、じん肺などの職業性、薬剤性肺炎、膠原病など原因について、詳細な問診、身体所見や血液検査所見などから十分に検討する。表1に特発性間質性肺炎とその他の2次性間質性肺炎の分類を記した。

原因が特定できない場合を特発性とする。特発性間質性肺炎に関しては2002年に米国胸部疾患学会と欧州呼吸器学会が共同で国際ガイドラインを示している¹⁾。それに基づき、日本呼吸器学会でも「特発性間質性肺炎の診断と治療の手引き」を刊行した²⁾。この手引きでは、図1に示したフローチャートに沿って診断を下すことを推奨している。原因が特定できず特発性間質性肺炎が疑われる場合、HRCT所見が特発性肺線維症として典型か、つまり病変分布

表1. 特発性間質性肺炎とその他の2次性間質性肺炎

1. 特発性間質性肺炎 (IIPs)	3. 膠原病関および関連疾患
特発性肺線維症 (IPF) 非特異性間質性肺炎 (NSIP) 特発性器質化肺炎 (COP) 急性間質性肺炎 (AIP) 剥離性間質性肺炎 (DIP) 呼吸細気管支炎随伴間質性肺疾患 (RB-ILD) リンパ球性間質性肺炎 (LIP)	関節リウマチ (RA) 多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 全身性硬化症 (SSc) シェーグレン症候群 ANCA関連肺疾患
2. 感染症性肺疾患	4. 職業・環境性肺疾患
ウイルス性肺炎 ニューモシステイス肺炎 マイコプラズマ肺炎 クラミジア肺炎	急性・慢性/過敏性肺炎 じん肺
	5. 医原性疾患
	薬剤性肺炎 放射線肺炎

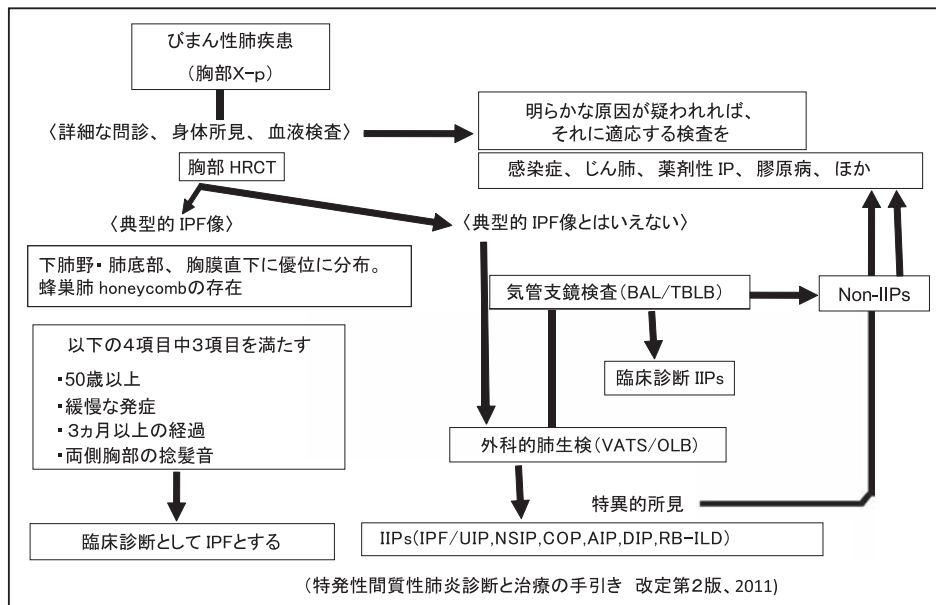


図1. 間質性肺炎診断のためのフローチャート

が肺底部・胸膜直下に優位であり、蜂巢肺所見があること（必須条件）を確認する。HRCT上の蜂巢肺の所見を図2に示す。さらに50歳以上であること、発症が緩慢であること、3ヵ月以上の臨床経過があること、両側肺野に捻髪音を聴取することの4項目中3項目を満たしていれば、この段階で、特発性肺線維症であると臨床的に確定してよい。しかし、HRCT所見または臨床像が典型的でない場合には、ハイリスクな患者を除き、外科的肺生検を施行し病理学的検討により特発性間質性肺炎の確定診断を行う。また、気管支鏡検査下での気管支肺胞洗浄（BAL）と経気管支肺生検（TBLB）が、じん肺、サルコイドーシスや過敏性肺炎との鑑別の決め手となることがあり、外科的肺生検に先だって施行することが推奨される。さらにBAL液中のリンパ球比率は、特発性、二次性を問わず、ステロイドや免疫抑制剤の治療反応性を予測する一つの目安となる。間質性肺炎における特異的血清バイオマーカーとして、本邦で独自に研究が進められ臨床応用されているサーファクタント蛋白質（SP）-A、SP-D、KL-6がある^{3,4)}。これらのマーカーは間質性肺炎において特異的に血清中で上昇し、実質性の肺炎では上昇することがないことから存在診断に有用であり、さらに客観的な数値として病勢変化を把握できるという利点がある。ただし、肺癌やニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎などの一部感染症でも上昇することに留意する必要がある。

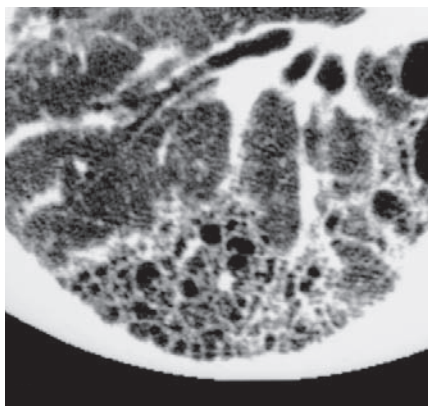


図2. IPFにみられる蜂巢肺

特発性間質性肺炎の治療

二次性のものについては、それぞれの原因についてその治療に関するエビデンスは限られたものであり、症例ごとに治療を模索しているのが現状である。薬剤性であれば原因薬剤の中止と、重症例についてはステロイドの投与も行われる。ただし、びまん性肺胞傷害を呈する症例では治療反応性が悪く予後不良である。膠原病関連間質性肺炎では、肺病変はその予後を左右する重要な病変であるが、各々の膠原病に関連して起こる間質性肺炎のパターンもさまざまであり、やはり確立した治療法はない。膠原病科

の医師と連携して治療にあたるのが大切である。

本稿では、特発性間質性肺炎、特に特発性肺線維症の治療を中心に述べる。間質性肺炎の基本的病態は肺間質に起きる炎症と線維化である。よって治療法の基本も抗炎症、抗線維化が中心の考え方となる。従来、抗炎症効果を期待したステロイドの投与が行われてきたが、COPや一部のNSIP、DIP/RB-ILDではステロイドの治療効果が認められるものの、IPFについてはステロイド単独投与による明らかな予後の改善はみられない。特発性肺線維症の病理学的な検討では、線維化局所に炎症細胞浸潤がほとんどみられず、肺局所における上皮傷害とその治癒過程に異常があると考えられる⁵⁾。間質性肺炎に対する治療反応性とは、これまでステロイドをはじめとした抗炎症作用をもつ薬物に対する反応性のことを言ってきた。基本病態が炎症ではなく線維化とされる特発性肺線維症の治療反応性が不良であることは、これまでの治療法のターゲットが基本病態の線維化からはずれていたことにも関連する。特発性肺線維症に対する抗線維化薬療法については、ここにきてさまざまな臨床試験が行われている。日本では抗線維化薬のピルフェニドンが特発性肺線維症の治療薬としては初めて認可された。

1) ピルフェニドン (pirfenidone)

2008年12月より本剤による特発性肺線維症患者の治療が可能になった。600mg/日から開始し、1200mg～1800mg/日まで増量し、継続内服する。臨床試験では、肺活量の低下を抑制し、無増悪生存期間を延長した。有害事象として、光線過敏症（約50%）、消化器症状（約30%）が認められるため、有効性と有害事象のバランスを見極めて治療する必要がある。

2) N-アセチルシステイン

(N-acetylcysteine; NAC) 吸入療法

欧州を中心とした臨床試験結果から肺活量、拡散能の低下抑制が期待できる。わが国では吸入薬のみ入手可能で、有効性が期待される（保険適用外）。方法は、NAC（ムコフィリン[®]液）1アンプルを生理食塩水2～6mlで希釈し、ネブライザーにて1日2回吸入が推奨される。

3) 今後期待される新規治療薬

欧州で開発中のチロシンキナーゼ阻害薬 BIBF1120がIPFに対する新規治療薬として注目されている。臨床試験では、プラセボ投与群と比較して肺活量低下を抑制し、急性増悪発症率の低下、生活関連QOLの改善を認めた⁶⁾。現在、日本も含む20カ国で第三相臨床試験が行われている。

おわりに

特発性間質性肺炎は、これまで幾度も疾患概念や診断基準が変更され、正確に診断を下すことが難しい疾患の一つである。CTが広く普及している本邦

は、疑い症例を抽出することが比較的容易な環境にある。間質性肺炎を疑った場合、呼吸器科専門医と速やかに相談することが重要である。治療については、今のところ、生存を延長させるエビデンスのある方法はない。治療法の決定に際しては、治療反応性と副作用のリスクを考え、患者に対する十分な説明とインフォームド・コンセントの下で行うべきである。治療は、呼吸器専門医が、もしくは呼吸器専門医と十分相談の上で行うことが望ましい。特発性間質性肺炎は、国の特定疾患にも認定され、精力的に研究が進んでいるが、特発性肺線維症をはじめまだまだ生命予後を改善するに至っていない。今後は抗線維化に関連する分子機構をターゲットとした新規治療薬の開発が期待されている。

文 献

- 1) American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 165:277-304, 2002
- 2) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会：特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 改訂第2版：南江堂, 2011.
- 3) Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. Am J Respir Crit Care Med 62:1109-1114, 2000.
- 4) Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology 11:164-168, 2006.
- 5) Selman M, King TE, Pardo A: Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med 134: 136-151, 2001.
- 6) Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 365: 1079-87, 2011.

電子メールによる会員への情報提供について

— メールアドレスの登録 —

◇情報広報部◇

本会では、インターネットを利用し、電子メールにより緊急性の高い情報を、会員の皆様に送信提供しております。対象は当会の電子メールアドレス利用者全員と他プロバイダの電子メールアドレスをお持ちになっていて、本会にアドレスを登録している会員です。

他プロバイダの電子メールアドレスの登録につきましては、随時受け付けておりますので、是非ご登録いただきたくご案内いたします。

●電子メールアドレスの登録方法

電子メールで、ご氏名、登録メールアドレスを明記のうえ、下記宛お送りください。

・申込先メールアドレス：add@m.douj.jp