間質性肺炎の新しい診断・治療概念

高橋 弘毅

Key words 特発性肺線維症, 血清マーカー, multidisciplinary conference, 抗線維化薬

はじめに

「間質性肺炎は、鑑別診断や治療薬の使い方が難しい」とおっしゃる内科医は少なくないようである。この疾患がなぜそのような印象を抱かせるのか、その理由の1つは、恐らく、「これさえしておけば十分」という決め手となる確実な検査がないことであろう。例えば、悪性腫瘍であれば、病理検体で腫瘍細胞を同定すること、また、感染症であれば、病原体または特異抗原を検出することによって、より確定的な診断を行える。一方、間質性肺炎の診断は、数多くの検査を系統的に実施し、それらの結果を総合して行う必要がある。また、もう1つの理由は、原因が多岐に亘り、その同定が必ずしも容易でないことである。膠原病、過敏性肺炎ならびに薬剤性肺炎等が主な原因・基礎疾患であるが、それとて、確定診断への道のりは単純ではない。そのため、原因が見つからない、または、疑わしいが確定に至れない症例が間質性肺炎例

の約半数にも及ぶ。さらに、診断の過程において、間質性肺炎に類似した画像所見を呈するさまざまな疾患、例えば、癌性リンパ管症や肺水腫等を確実に除外する必要もある。

本稿では、間質性肺炎の診断・治療について、最新情報を含め概説する。

1. 診断

1) 診察を進めるに際して意識すべきこと

診断の第一歩は、間質性肺炎の存在に担当医が気付くことである。発見のきっかけは自覚症状や検査所見等さまざまであるため、そのチャンスを見逃さないようにしたい。咳・息切れのある患者には、胸部単純X線検査だけでなく、聴診を怠らないこと、X線写真で異常がなくても、捻髪音が聴取された際には胸部CT (computed tomography) 検査と血清マーカーの測定を実施することが推奨される。また、健康診断でのX

札幌医科大学呼吸器・アレルギー内科学講座

115th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 1. New concept on diagnosis and treatment for interstitial pneumonias.

Hiroki Takahashi : Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

本講演は、平成30年4月13日(金)京都市・京都市勤業館(みやこめっせ)/ロームシアター京都にて行われた。

線読影に際しては、わずかな変化であっても、線状・網状影のチェックを怠らないことも心掛けたい。最近、健診発見例が増えてきた印象があり、読影医における本疾患の認知度が向上してきたと思われる。

聴診所見（捻髪音）や画像所見から、間質性肺炎の可能性が疑われる際には、膠原病を念頭に置き、手指関節・皮膚所見等をチェックする。反対に、膠原病患者の診察時には、捻髪音の確認、胸部画像検査ならびに血清マーカーの定期的な実施が推奨される。疾患にもよるが、膠原病患者の肺病変保有率は20～80%と高率である。

間質性肺炎は、「遺伝的素因」と「環境因子」が複合して生じる疾患である。従って、家族歴、職業歴ならびに生活環境歴を念頭に置いた詳細な問診を心掛ける。また、検査計画の立案に際しては、行おうとする検査の臨床的意義を十分に考えて実施すること、また、個々の検査成績を包括的に読み解く姿勢が大切である。分子生物学的・生化学的異常は画像所見・病理所見に反映され、さらに呼吸機能へと反映されるためである。現在、より正確な診断には、呼吸器内科医、放射線科診断医、病理医の合議（multidisciplinary conference）による総合判定（multidisciplinary discussion：MDD）が推奨されているが、実際にその体制を院内で確立・実施している医療機関はごくわずかであり、呼吸器内科医のみで診断を行っているのが現状である。インターネット等を使用した全国ネットでの診断体制の確立が望まれている。

2) 診断に必要な検査

ルーチン検査では、従来から推奨されているとおり、聴診で捻髪音を聴き落とさないこと、高分解能CT（high-resolution CT：HRCT）で軽微な間質性変化をも見落とさないことに留意する。血液検査では、血清マーカー、KL-6（Krebs von den Lungen-6）、SP-D（surfactant protein-D）、SP-A、LDH（lactate dehydrogenase）は必須検査

項目である（注意：保険診療上、前3項目の同時測定は認められていない）。また、膠原病の存在を疑う場合には、間質性肺炎を合併し得る病型に有用な各種自己抗体を測定する。重症度判定には、呼吸機能検査及び安静時動脈血酸素分圧（partial pressure of oxygen：PaO₂）に加え、6分間平地歩行による運動負荷下での経皮的酸素飽和度（percutaneous oxygen saturation：SpO₂）の測定が推奨される。たとえば、安静時PaO₂が正常値であっても、運動負荷で低酸素血症が顕在化する症例は少なくない。また、必要に応じて、気管支鏡検査、外科的肺生検等の侵襲的検査を行い、原因の同定や病型の確定を行う。

3) 鑑別診断の要点

間質性肺炎の鑑別診断は、「ATS/ERS/JRS/ALAT公式ステートメント：特発性肺線維症：科学的根拠に基づく診断および管理ガイドライン」に準拠し、図1に示した診断フローに沿って行うことが推奨されている。この診断フローは、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）を中心に作成されたものであり、鑑別診断の流れを理解するうえでは有用であるが、数値化された項目が少ないため、呼吸器専門外の医師が実際に使用しようとする、Yes/Noの判断に迷うことも少なくない。従って、HRCT所見の判定、内視鏡検査や外科生検の必要性の判断については、可能な限り、呼吸器内科医や放射線科診断医へのコンサルトが推奨される。なお、日本呼吸器学会から最新の診断フローが提唱されている¹⁾。

4) CT所見の解釈

間質性肺炎のCT所見（特にHRCTでの判定が推奨される）には、さまざまなパターンがあるが、IPFに最も特徴的な所見は蜂巣肺である。これはIPFにおいて、ほぼ必須項目とされるが、逆に「蜂巣肺があればIPFか」というと、そうとは限らない。膠原病肺や慢性型過敏性肺炎のなか

図1 間質性肺炎診断のフローチャート（文献1）

文献1に掲載された「IPF診断のフローチャート」をもとに，IPFとそれ以外の間質性肺炎を鑑別する診断フローを示したものである。MDDを開催するタイミングとその判定結果に基づく確定診断を「MDD-A，MDD-B，MDD-C，MDD-D」として示した。特にMDD-Cは，HRCTにおいて上蜂巣肺所見がなくても，BALF（bronchoalveolar lavage fluid）所見や臨床経過がIPFとして矛盾していなければIPFとしてよいという，日本呼吸器学会が示した新しい見解である。

にも蜂巣肺所見を伴う症例があり，画像所見を解釈する際の留意点である。

5) 血清マーカーの活用法

現在，国内で保険適用のある血清マーカーは，KL-6，SP-AならびにSP-Dの3項目である。KL-6は愛媛大学及び広島大学で，また，SP-A及びSP-Dは札幌医科大学の研究チームが中心となり，産学共同で開発されたものである。いずれも，1999年に保険適用検査薬として薬価収載され，これらに匹敵する血清マーカーの開発は諸

外国においても類がなく，日本オリジナルのものである。

この3種のマーカーは，どのタイプの間質性肺炎においても臨床的有用性が示されており，「薬剤性肺障害の診断・治療の手引き」（日本呼吸器学会，2012年）にも採用されている（図2）²⁾。特に，悪性腫瘍治療薬や免疫調整薬等の肺障害を来しやすい薬剤を使用する際には，使用前，投与中，発症を疑ったときに適宜測定し，値の変動を追跡することで，間質性肺炎発症の早期発見に役立つ。使用上のコツは，投与

図2 薬剤性肺障害診断のフローチャート (文献2より引用, 一部改変)

開始前に必ず測定し、基線値を得ておくことである。

2. 原因不明の間質性肺炎

原因不明の間質性肺炎の総称である特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) は, 2013年 にATS (American Thoracic Society)/ERS (European Respiratory Society) による国際分類の改訂が行われ, 現在, 9つの亜型に分類されている。このなかで, IPFは患者数が最も多く, また, ステロイドが効かず, 予後不良の難治性疾患と位置付けられている。5年生存率は約30%であり, 悪性腫瘍と比較すると, 肺がんよりは良好であるが, 乳がんや大腸がんよりはるかに予後不良である。北海道住民を対象にした特発性間質性肺炎の大規模疫学調査「北海道Study」で新たに判明したのは, IPF患者の生存中央値は約3年, 死因調査では「急性増悪」が最多 (全体の40%) で, 慢性呼吸不全と合併肺がんがそれに続くということである³⁾。

IPF急性増悪の自験例を提示する。感冒様の症状を契機に近医を受診し, その10日後に急性呼吸不全を来し, 両肺野にびまん性のすりガラス影が出現, 当院転院にて集中治療を受けるも, 入院第12病日に間質性肺炎の増悪のため死亡した (図3)。病理解剖の結果, 蜂巢肺に加え, びまん性肺胞障害を認め, IPF急性増悪と診断された。血清SP-A及びSP-Dの経時的測定結果は, 入院前後の臨床経過を正確に反映していた (図4)。

IPF急性増悪の治療には, ステロイドパルス療法と免疫抑制薬が用いられるが, ガイドラインでの推奨度は「weak Yes」であり, 救命率は50%以下である。

3. 薬物治療

間質性肺炎と肺線維症という2つの病名は, 診断を進めるうえで同じ括りの疾患として使われるが, それぞれの疾患名が表しているとおり, 前者は「肺間質に炎症性変化を示す疾患の

図3 急激な転帰をたどって急性増悪を来したIPF未診断症例の画像所見
50代，男性．感冒様症状で医療機関を受診した10日後に，広範なすりガラス影が出現した．

図4 同症例の臨床経過

ステロイドパルス療法を施行したが，救命し得なかった．死後病理解剖の結果，顕微鏡的蜂巢肺所見とびまん性肺胞障害を認め，IPFの急性増悪と確定した．

総称」であり、後者は「線維成分が沈着したために肺組織が硬化した状態を示す疾患の総称」である。分子生物学的には、前者はTNF- α (tumor necrosis factor- α) に代表される炎症であり、後者はTGF- β (transforming growth factor- β) に代表される線維化の促進が病態の本質である。従って、間質性肺炎及び肺線維症の治療においては、主体となる病態が炎症なのか線維化なのかをしっかりと見極めたうえで、治療薬を適切に使い分ける必要がある。すなわち、ターゲットとする病態を意識した治療が求められる。

従来、治療薬の選択肢と言えば、炎症性病変をターゲットとするステロイドや免疫抑制薬に限られていたが、線維化病変をターゲットとする2つの抗線維化薬、ピルフェニドン（2008年発売）とニンテダニブ（2015年発売）が注目されている。現時点で、IPFのオーファンドラッグとしての使用しか認められておらず、保険診療上の縛りがあるが、線維化病変の占有比率の高い間質性肺炎、例えば、慢性進行性の線維化を来す膠原病肺や慢性型過敏性肺炎に対しても、理論上、効果があると考えられる。現在、慢性進行性肺線維症を対象としたニンテダニブの大規模臨床試験が進行中であり、数年後に対象疾患の適応拡大が期待される。

4. 注目される新たな間質性肺炎

注目の2疾患、interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) とpleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) について紹介する。いずれも正式な和名が決まっていない。

1) IPAF

特発性間質性肺炎においては、膠原病と関連した症状や検査所見を伴うが、膠原病の診断基準を満たさない患者が存在することが以前より知られている。これらを包括的に統合する概念として、2015年にATS/ERS共同でIPAFが提唱さ

れた^{1,4)}。その診断基準では、①HRCT検査あるいは外科的肺生検で間質性肺炎が存在する、②他の原因による間質性肺炎が除外される、③確立した膠原病の診断基準を満たさない、という条件に加えて、④臨床的・血清学的・形態学的ドメインからなる3つのドメインのうち、1項目以上を満たすドメインが2つ以上あることが必要とされた。血清学的ドメインの項目には、抗ARS (aminoacyl tRNA synthetase) 抗体等、特異度の高い自己抗体が取り上げられている。

2) PPFE

PPFEは、2013年に提唱されたIIPsの国際分類において、稀な間質性肺炎の1つとして組み入れられた^{1,5)}。特発性 (idiopathic PPFE : IPPFE) と二次性 (secondary PPFE : SPPFE) に分類され、確定診断には病理組織学的診断を必須とする。日本で報告された上葉限局型肺線維症（網谷病）とオーバーラップする疾患概念であり、扁平胸郭を呈していることが多く、気胸の併発率が高い。健診等で撮影される胸部X線所見で、陳旧性肺結核、肺尖部の炎症性瘢痕と診断されているなかに、進行性の疾患としてのPPFEが潜んでいる可能性があるため、注意したい。典型例の胸部単純X線写真を図5に示す。

まとめ

間質性肺炎の診断は、複数の検査所見を総合して行う。可能であれば、MDDによる総合判定が望ましい。発見のきっかけが多様であることに留意し、発見のタイミングを逃さず、間質性肺炎をみつけた場合、予後不良性疾患であるIPFの存在を常に意識しながら、鑑別診断・原因探索をする。また、「炎症」と「線維化」の違いを意識しながら、薬剤の選択を行う。特にIPFでは、早期から抗線維化薬を導入することが推奨される。自己免疫の要素を有するIPAFの存在を意識し、また、肺尖部の瘢痕所見をみつけた場

図5 PPFEの胸部単純X線写真
50歳代, 女性. その後3年の経過で進行し死亡.

合, 鑑別すべき疾患としてPPFEの存在を念頭に置くことが望まれる.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 高橋弘毅; 研究費・助成金 (北海道士幌町), 寄附金 (アステラス製薬, 小野薬品工業, 塩野義製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム)

文献

- 1) 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編: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 改訂第3版, 南江堂, 東京, 2016.
- 2) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会編: 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き. 東京, 2012.
- 3) Natsuizaka M, et al : Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. Am J Respir Crit Care Med 190 : 773-779, 2014.
- 4) Fischer A, et al : An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement : interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 46 : 976-987, 2015.
- 5) Travis WD, et al : An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement : Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med 188 : 733-748, 2013.