特集 びまん性肺疾患：診断と治療の進歩

トピックス

II. 注目の疾患
5. 特発性肺線維症（IPF）と非特異的間質性肺炎（NSIP）
菅守隆

要旨
特発性間質性肺炎（IIPs）の中で特発性肺線維症（IPF）は頻度が高く、有効な治療法が乏しいため、IPFをその他のIIPsと鑑別し、診断することが重要である。その他のIIPsの代表が非特異的間質性肺炎（NSIP）である。両者の最終的鑑別は外科的肺生検に委ねるしかないが、典型的IIPは臨床経過とHRCTで診断可能であり、一般内科医にも可能である。そのポイントは、50歳以上、慢性経過で発症する呼吸器状態のある患者に聴診でpiration cracklesを聴取し、HRCTにて肺底部胸膜下に蜂巢巣を認めることがある。

Key words: 特発性間質性肺炎（IIPs）, 蜂巢巣, 拗音音（fine crackles）

はじめに
特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）の中で最も重要な位置を占める特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）と非特異的間質性肺炎（nonspecific interstitial pneumonia: NSIP）の診断と治療に関する進歩は、2000年にAmerican Thoracic Society（ATS）およびEuropean Respiratory Society（ERS）がIPFについて①、2002年にATSおよびERSがIIPsについての国際多分野（臨床・画像・病理）における合意を発表したこと②。それを基に日本でも日本呼吸器学会と厚生科学「びまん性肺疾患」調査研究班が同内で「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」が刊行されたことである。これまで国際的整合性がなされてなかった我が国のIIPsの概念、分類、診断、治療に関して国際的に整合性が取られることとなった。

さらに、治療に関しては、新規治療法の開発として抗炎症薬から抗線維化に向け進み、国内外で臨床的に幾つかの新しい試みがなされていることである（他項：「特発性肺線維症（IPF）の新しい治療」参照）。

本稿ではこれらの国際的合意を基にIPFとNSIPを対比しながらIPFを中心に本疾患の概念、診断、治療を検討する。

1. 疾患概念

1) IIPs
間質性肺炎は感染、薬剤、アレルギー、膠原病の肺変化など原因の明らかな疾患から原因が不明の疾患まで数多く存在する。様々な原因により急性、亜急性、慢性に発症し、薬剤に反応して経過が良好な疾患から現存する薬剤の反応性が乏しく、炎症が遷延して肺線維症に陥る予後不良な疾患まで、その臨床病態は様々である。この中で原因が不明の間質性肺炎がIIPsと総称される。このIIPsは臨床病理学的疾患単位として、

2）IPF

IPFは臨床病理学的疾患概念であり、その病理組織パターンは通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia: UIP）に限定される。このUIPの特徴は、空間的、時間的な不均一性（temporal heterogeneity）である。すなわちIPFの病理組織では最も進行した状態の蜂巢肺と正常肺が隣り合う所見を認める。臨床的には慢性かつ進行性の経過をたどり、高度の細胞化が進行して不可逆性の蜂巢肺を形成することを予後不良の疾患である。IPPsの中でもIPFは頻度が高く、有効な治療法が乏しいため、IPFをその他のIPPsと鑑別することは重要であり、その他のIPPsの代表がNSIPである。

3）NSIP

NSIPは、内科的肺生検（SLB）による病理学的診断基準において、既存の間質性肺炎に分類しきれない間質性肺炎で、病期が均一な症例群に対して1994年Katzensteinらにより提唱され、採用された疾患概念である。組織学的にみたNSIPパターンは肺胞壁の炎症と線維化的時相が比較的均一（temporal uniformity）であるという点で、組織学的時相の多様性（temporal heterogeneity）を呈するUIPパターンと異なる。またNSIPパターンは、肺胞構造の破壊を示す点で、間質性肺炎とは異なる。NSIPは、慢性経過の間質性肺炎や急性経過の器質化肺炎症例から再認識されてきた経過がある。

2. 診断

1）詳細な問診

IPFおよびNSIPを診断する上で、主要症状の聞き取りのほかに他疾患を除外するために詳細な問診が重要である。
乾性咳嗽、作業時呼吸困難の主要症状の出現時期および程度を聴取する。IPFの診断には発症が緩徐で3か月以上の罹病期間が必要とされる。発症年齢は50歳以上の高齢者が多く、NSIPではIPFに比べて発症年齢がやや若く、平均年齢は40～50歳代で、男性比はほぼ同数である。NSIPもほぼ同様の経過をとるが、時にIPFに比べてやや進行の速い亜急性に経過する症例がある。

次に、IPF、NSIP以外の疾患を鑑別するため、肺原病が関与する症例、すなわち、関節症、筋肉痛、皮疹、Raynaud現象などの有無、また、職歴での粉塵暴露や有機溶媒使用歴、生活・嗜好歴では喫煙歴とペット飼育歴、薬物治療歴が重要である。既往歴での副鼻腔炎、結核や他の呼吸器疾患の既往の有無などの詳細な病歴聴取が必要である。

2）主要症状、身体所見

（1）乾性咳嗽

IPFでは初診時に、50～70%に認められる。

（2）作業時呼吸困難

国内の諸報告ではIPF初診時70～90%に認められ、程度については症状のないHugh-Jonesの分類I度が18%、II度50%、III度24%、IV度6%、V度3%であった。田口らの報告ではI度40%、II度49%、III度7%、IV度3%、V度1%であった5）。作業時呼吸困難の頻度については、症状のない検診発見例をどの程度含むかで異なるが、何らかの症状のある群においては作業時呼吸困難はかなり高頻度度でおよそ80％以上に認められる。NSIPに関してはほぼ同程度と考えられるが、診断時に症状のない早期の症例が多く含まれる印象が強い。
3) 捻髪音（fine crackles）

IPFのfine cracklesはATSの報告では80％以上、我が国の報告でも90％以上に聴取され、IPFにほぼ必発と考えられ、診断に重要である。NSIPもほぼ同様で診断に重要な所見である。

4) ばち指（clubbed finger）

IPFのばち指は内口らの報告では初診時38％、ATSの報告では25～50％、国内の諸報告では30～60％前後に認められる。NSIPでは10～35％に認められるとされるが、IPFよりは頻度は低い。

以上の所見から、診断主要症状および身体所見についてのIPFとNSIPの診断に関わる項目については捻髪音（fine crackles）、労作時呼吸困難、乾性咳嗽、ばち指の順で重要であり、特に捻髪音（fine crackles）が診断上最も重要であるといえる。

3）胸部X線写真

IPFでは両側中下肺野外側にびまん性に粒状、網状、小輪状さらには粗大輪状、すなわち蜂喰肺などの陰影がみられ、肺野、とに下肺野の縮小がみられるのが特徴である。NSIPの所見の分布はIPFと同様に両側下肺野背側に優位であるが、IPFと異なり、網状影ではなく、すりガラス陰影から浸潤影を示すことが多い。蜂喰肺の無いことがその原因であるが、このため、陰影は均質な印象を受ける。容積減少を伴うことが多いため。しかし、IPFとNSIPとの鑑別に胸部X線写真では困難である。

4）HRCT所見

IIPsの診断、特にIPFの診断には最も重要で、次の所見を有する症例は最終的にIPFと診断することが可能である。

IPFのHRCT（high-resolution computed tomography）所見は下葉背側胸部下に分布する蜂喰肺、網状影、牽引性気管支拡張像、肺の容積の減少、小葉辺縁部優位の線維化と不均一な所見の分布、すなわち、蜂喰肺に隣接した正常肺野の存在などの特徴を示す（図1）。NSIPのHRCT像は類似性、多発性的すりガラス陰影から濃い浸潤影までが胸膜からわずかに離れた部分を中心に、気管支血管束に沿って分布することが多い。一般的に蜂喰肺は認められず所見が肺全体において空間的、時間的に均一であることも大きな特徴である（図2）。NSIPでは牽引性気管支拡張と、病変のある肺葉の容積減少もよくみる所見の1つである。これらの所見は治療により徐々に改善してくれるものが多い。

HRCTはIIPsの診断には不可欠であり、最も重視される。特に典型的IPFではHRCTで最終診断が可能である。

5）呼吸機能

拘束性障害が認められ、肺気量（％VC、％TLC）が低下し、肺拡散能力（％DLco、DLco/VA）の低下がみられる。動脈血ガス分圧では低酸素血症、PaO2の低下、AaDo2の開大が認められる。
図2．NSIPのHRCT所見

・中下肺野優位の分布で気管支血管周囲性分布を示す
・スプリガラス状の濃度上昇域と濃厚な均等影を認め、濃度上昇域内部の牽引性気管支拡張像、気管支血管束の著明な腫大を認める

6）血液・免疫検査
キル6、SP-A、D、LDHの上昇を認め、これらの血清マーカーが治療反応性や病勢に一部相関することが明らかになっている。IPF症例では初診時からKL-6、SP-A、Dはおおよそ80%以上の症例で高率に陽性を示すが、LDHの上昇や赤沈の促進は初診時には陽性率が低く診断には有用ではない。また、KL-6、SP-A、DはCTのスプリガラス陰影の拡がりと正の相関を示すが、蜂巢肺の拡がりとは相関を示さないととも報告されている。

7）気管支鏡検査
（1）気管支肺胞洗浄（BAL）
診断に直接結びつく検査ではないが、除外診断には有用である。IPFのBAL所見はほぼ正常者と変わりがないが、時に好中球の増加を認める症例がある。BAL中の中球増加症例は予後不良因子の一つである。また、NSIPでは軽度のリンパ球増加、20%程度が認められる。細胞成分によりステロイド治療の適否が決められることが多く、IFP、NSIPの診断に必須ではないが、除外診断と治療適応の目安として重要と考えられる。

（2）透気支肺生検（TBLB）
除外診断と組織診断に有用であるが、IIPsの最終診断は困難である。IIPsの最終診断にはHRCTで典型的なIPF像が示す症例以外の外科的肺生検による組織診断が必要である。しかし、実際にには多くの施設でIIPsの診断を行う場合、HRCT所見に加えてTBLBまでの検査で止まることは少ない。TBLBで診断した症例は臨床診断IIPsとする。

IIPsの診断においてはHRCTで推定される病理学的所見の情報とTBLBで得られる病理所見の情報の有用性ではHRCTが優れ、HRCTで診断のつかないIIPs疑い例はTBLBでは最終診断は困難といえる。しかし、TBLBはHRCTの一の一部の所見を裏付けたり、他疾患の除外のための重要な所見、例えば、悪性疾患、肉芽腫性疾患、感染性疾患などを見出す可能性がある。すなわち、TBLBの限界を有用性を十分認識して診断しなければならない。

8）病理所見
IPFの病理像であるUIPの特徴は、空洞的、時間的な不均一さである。すなわちIPFの病理組織では最も進行した状態の蜂巢肺と正常肺が隣り合う所見が認められる。一方、NSIPでは病理学的には所見の空間的と時間的の均一さが特徴とされ、一部はUIPに比して均質な所見を示す。また気管支血管束に沿った所見の広がりや胸膜下線状影（subpleural curvilinear shadow）などもIPFにはない所見で鑑別に重要なポイントになる（詳細割愛）。

3. IIPsの診断とフローチャート（図3）

問診、身体所見、胸部X線からびまん性肺疾患
図3. IIpS診断のためのフローチャート

が疑われ、次に、更に詳細な問診、身体検査、呼吸機能、血液検査から、原因の明らかでない原因不明性肺炎を除外する。ここで原因不明の間質性肺炎、すなわちIIpSの疑いが残ることになる。そこで次に、高分解能HRCTによりIPFに典型的な所見、すなわち肺底部、胸膜下に蜂窩状像（図1）を認め、50歳以上であること、緩徐な発症をしていて、3カ月以上の経過があること、両側肺野の捻髪音が聴取されることの4項目中3項目を満たせばIPFと診断される。

一方、HRCTでIPFとして特徴的でない症例はBAL/TBLBで他のびまん性肺疾患を除外し、IIpSの中の病型（例えばNSIP, BOOPなど）と臨床的に診断する。しかし、これは最終診断となりえず、さらに外科的肺生検が必要である。

4. 治療

本疾患は原因が不明で、根本的な治療はない。ステロイド薬と免疫抑制薬が投与されるが、IPFでは予後を改善するまでには至っていない。ステロイド薬の長期投与が行われている症例では、その副作用が問題となる。特にアスペルギルスなどの真菌をはじめとする感染症、糖尿病、骨粗鬆症が原疾患よりも生命予後におけるQOL（quality of life）を脅かす問題となる。新しい薬剤として、現在、様々な新しい治療戦略が考えられ、臨床的に新しい治療が試みられている（他項：特発性肺線維症（IPF）の新しい治療参照）
1) ステロイド療法

ステロイド療法はIIPsに広く使用されてきたが、用量設定に関する意識的な検討は行われていない。一般にIPFやfibrotic NSIPでは治療反応性に乏しく投与期間は長期に及び、免疫抑制薬と併用される場合が多い。これに対しcellular NSIPでは治療反応性が良好で投与期間は数ヶ月～1年程度で、減量により再燃を認めても予後は良好である。

(1) ステロイド漸減法

プレドニゾロン (prednisolone) 0.5mg/kg/日で4週間、次いで再燃に注意しつつ4週間毎に2.5mgないし5mg減量し、10mg/日または20mg/隔日投与とする。ATS/ERSの国際合意声明1)によるIPFの治療法であり、免疫抑制薬と併用が原則である。fibrotic NSIPに対しても同様の治療方針で治療されることが多い。

これに対し、わたが国ではステロイドの減量が急性増悪の誘因になる危険性を考慮し2)、プレドニゾロン 0.5mg/kg/日で4週間、次いで再燃に注意しつつ4週間毎に2.5mgないし5mg減量し、10mg/日または20mg/隔日投与とする。この危険性を考慮し、緩徐な減量を推奨されている。

(2) ステロイド隔日法

プレドニゾロン20mg/隔日を免疫抑制薬と併用し、減量せず使用する。比較試験によりステロイド60mg/日からの漸減法と効果は同等であることが示されている。(1)と同様にIPFやfibrotic NSIPに対して用いる。ステロイドが少量であり副作用が比較的少なくなす点、一定期間ステロイドを減量する必要がなく減量による悪化の心配がない点などの利点がある。

2) 免疫抑制薬

一般に免疫抑制薬は、ステロイドに反応しない場合、ステロイドによる重篤な副作用が出現した場合、ステロイドによる副作用が出現するリスクが高い場合に使用される。IPFではステロイド単独での治療反応性が乏しいため、早期から免疫抑制薬の併用が勧められている1)。欧米では、シクロホスファミド(cyclophosphamide)とアザチオプリン(azathioprine)が使用される場合が多いが、わたが国ではシクロスポリン(cyclosporine)の使用も試みられている(詳細は他項参照)。

3) 抗線維化薬

(1) パーフェニドン(pirfenidone)（他項参照）

4) その他

(1) IFN-γ(interferon-γ)，(2) N-acetylcysteine (NAC)（他項参照）

5. 治療反応性と予後

基本的にIPFとNSIPの治療反応性(図4)及び予後が異なることが、両疾患を組織学的診断する最も重要な目的である。IPFと比べて比較的治療反応性が良く、予後が良いとされるNSIPでもcellular NSIPとfibrosing NSIPでは治療反応性が異なり、fibrosing NSIPの中にはIPFと同様に治療反応性が悪く、予後不良の症例や急性増悪を来す症例もあることが明らかになっていた。

文献


3) 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。初版。南江堂、東京、2004.


5) 田口善夫，井上哲郎：高度診断基準における主要症状および身体所見について。厚生労働科学研究「びまん性肺疾患」研究班平成12年度研究報告書 2001, 96-99.