第74回日本内科学会講演会（1977年）

教育講演

肺気腫・肺線維症*

北海道大学医学部第一内科

村尾 誠

PULMONARY EMPHYSEMA AND FIBROSIS

Makoto MURAO, MD

The First Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine, Sapporo

肺気腫は、肺胞構造が壁の破壊を伴って膨脹した病像であり、換気に伴って気道閉塞性障害を呈する疾患である。一方、肺線維症は、肺胞構造が壁の肥厚・硬化を伴って縮小した病像であり、換気に伴って拘束性障害を呈する疾患である。両疾患はこのように相反する特徴を示すが、両者とも肺損傷の最終像であり、全肺野にびまん性におこり、患者は呼吸不全に陥り易く、その予防・治療が困難であるので、呼吸器病学上大きな課題となっている。

肺気腫

定義は病理解剖学的所見によつて、「終末細気管支より末梢の呼吸領域が破壊を伴って恒久的に増大した状態である」とされている。それは、慢性気管支炎、気管支喘息のあるものが臨床的には肺気腫に極めて類似することがあるので、本症を確実に鑑別するために病理形態像の特徴を強調したものである。従つて、その臨床診断に当つては、1) 肺内気量の増大した証拠、2) 肺胞構造の破壊・拡張があり不可逆性であることの証拠、3) 換気に伴う閉塞性障害の証拠、4) 呼吸不全

の証拠、を明らかにすることが要請される。1), 2) は、樽状胸郭、鼓性打診音、X線像上の肺の過膨脹ならびに紋理の末梢狭小化・喪失によつて推定される。放射能物質の吸入および静脈注入による肺シンチグラムは、肺内での換気・血流の不均等性を明示する。肺胞・細気管支選択的造影法によれば局所の末梢細気道ならびに肺胞構造の破壊、拡大像がある程度表現されうる。3) は、呼気相における呼吸音延長・ラ音・呼吸困難としてとらえられ、迅速肺活量測定曲線上の特有の折れ曲り、1秒量の低下によつて示される。気管支拡張剤による閉塞症状の改善が認め難いのも特徴である。4) は、呼吸機能検査によつて数量的に示される。動脈血酸素分圧の低下が次第に高度となり、炭酸ガス分圧は軽症時にはむしろ低く、やがて体内蓄積をきたして高値を示すようになる。本症における呼吸不全は、肺胞毛細血管床の減少ならびに換気/血流比の肺内不均等性に主因があるものと考えられており、その特徴は肺シンチグラムの他、動肺コンプライアンスの呼吸数依存性、酸素吸入後の呼出肺胞気窒素分析におけるクリアランスの遅延などにおいて著明である。

肺気腫の病像を注意して観察すると、臨床的に

* 本講演は1977年4月8日、東京都千代田区霞ヶ関久保講堂にて行なわれた。

も、病理形態学的にも二つのタイプが識別される。臨床像における二つのタイプは、肺気腫優位型（A型）と慢性気管支炎優位型（B型）、仇名で呼べばpink puffers（赤あえぎ型）とblue bloaters（青ぶくれ型）である。前者は、老令に達して発病し、やせており、せき・たんは少なく、体動時の呼吸困難は著明であるが、動脈血酸素分圧は比較的高く保たれ、炭酸ガス蓄積も少なく、ヘマトクリット上昇もなく、心胸郭比は小さい。後者は、比較的若年層からも発病し、やせは目立たず、せき・たんは比較的多く、体動時の呼吸困難は比較的軽い。動脈血酸素分圧の低下、炭酸ガス分圧の上昇、ヘマトクリット増加傾向があり、右心室肥大・拡張・不全に陥りやすい。もとより両型には重なり合いがあり、中間型（X型）として取扱う場合もある。わたくしどもの経験では、中間型はA、B型どちらかの病像が進展して他の型の病像を加味したものが多く、一般により重症である。

病理形態学的には、汎小葉型、小葉中心型が区別されている。前者は、肺胞嚢まで細葉構造全体が破壊・膨脹した型であり、後者は、呼吸細気管支を中心とした部位の壁の破壊・膨脹した型である。両型は同一人の肺内でしばしば混在して観察される。肺胞・細気管支選択的造影法の進歩によつて、生前にもある程度まで両型が弁別できるようになった。年代別病理解剖所見からみると、前者は50才台より増加しており、後者は30～40才より漸増している（山中）。臨床像の2型と病理形態像の2型との対比研究は興味深いものであるが、今日までの資料では、その対応は明らかでない。

びまん性肺気腫に関連して、老人肺と気腫性嚢胞の多発型とが問題となるであろう。老人肺は肺胞導管の破壊を伴わない拡張像が特徴であり、臨床的には肺気量の増加はあるが、閉塞性障害はきたさないものと理解されている。気腫性嚢胞は局在性の場合には、X線像上紋理喪失部位として注目されるが、全般的肺機能面、臨床症状としての

障害は現われ難いものであるが、それが広範囲を占め、多発する場合には、びまん性閉塞性肺気腫像に類似してくる。

気腫肺は、形態学的に弾性線維の断裂が目立ち、また実験的にもパバイン、エラスターゼの吸入あるいは同酵素をもつ白血球・マクロファージの吸入によつて、ヒトの肺気腫に似た病像を作製しうることに等から、エラスチンの変化が気腫肺の生化学的変化の主点としては注目されている。しかし、今日までの検索成績では、気腫肺組織のエラスチン、コラゲン量の増減は明確には証明されていない。アミノ酸組成で非極性アミノ酸の減少、基質物質としてのガラクトサミノグリカンの比較的減少が指摘されているが、その意味づけは将来に残されている。 α_1 アンチトリプシン欠損が肺気腫と関連性をもつことが欧米諸国で注目されている。日本においても、測定成績はあるが、ほとんどMM型であり、欠損症自体の頻度もなお明らかでない。肺気腫の成因仮説として、炎症・タバコ・大気汚染物質などの侵襲によつて肺胞腔での細胞成分が増し、それらが破壊されるに伴つてエラスターゼ活性をもつ酵素が放出され、エラスチンが犯される場で、 α_1 アンチトリプシン等でその活性を抑制する機序を欠くと、気腫性変化が生じ易くなると考える見方があり、それに応じて重視されているものである。

肺気腫患者の頻度は米国では過去20年にわたつて漸増する傾向がみられており、1968年度人口10万人対死亡率が12程度であつた。

日本での病理剖検輯報より抜きとり調査をした数字では、肺気腫が主病変とみなされた者は人口10万人対死亡率に概算して3人程度であり、また近年とくに増加したという傾向は認められない。男は女より高率であり、喫煙者には頻度が高いことがいくつかの統計資料から言われている。

本症の予後を不良にする因子としては、検査値についてみると、1) 肺性心による浮腫、2) 心電図での肺性P、右室肥大像、3) 1秒量の減少、4) 最大換気量の減少、5) 動脈血酸素・炭酸ガ

ス分圧の異常, 6) 息切れ, 7) 拡散能力の低下, 8) 安静時脈拍数の増加, などが挙げられ, それぞれの程度の著しい程, また重積因子が多いほど予後が悪い傾向を示している。

予防治療にかんしては, 気道刺激物の排除, 感染症合併の早期治療, 気道の浄化, 呼吸ならびに循環系の管理強化, 呼吸訓練を含むリハビリテーション等が挙げられる。

肺線維症

本症の定義は未だ一般的とは言えないが, 「肺胞壁に主座をもつ原因不明の間質性肺炎が進行性で線維化を伴うもの」と限定しておきたい。線維化をおこす肺疾患と言葉通りに広義に解釈すると, 各種の原因既知・未知の肺疾患が挙げられるからである。すなわち, Hamman-Richのdiffuse-interstitial fibrosis of the lungs, Scaddingのcryptogenic fibrosing alveolitis, Liebowのusual type of interstitial pneumonia (unknown origin) の系列に相当するものであり, 厚生省特定疾患「肺線維症」調査研究班が対象としたものこの狭義の肺線維症である。典型像の病理学的所見の特徴は, 肉眼的には, 胸膜の線維性癒着はなく, 肺表面には比較的均等な小結節状の凹凸が見られ, 古い症例では下葉の縮小・硬化がめだち, 線維化病変はびまん性で, とくに下葉に強く, 病変は背側・底部の胸膜下領域から始まっており, 微小嚢胞の形成を認めるものである。組織学的には, 肺胞壁の肥厚, 硝子膜の形成があり, 線維素, 好中球の肺胞内浸出および細気管支炎を欠き, 呼吸細気管支を中心とした小嚢胞形成が認められるものである。臨床像としては, 息ぎれ, 頻呼吸, 乾性せき, 吸気後半での高調性不連続性雑音, チアノーゼ, ばち状指などが認められ, X線像では, 背側・底部より始まりやがて全肺にひろがるびまん性のスリガラス状, 粒状, 網状, 小輪状陰影が認められ, 肺は縮小・硬化の傾向をたどり, 拘束性換気障害, 呼吸不全をおこすものである。吸気性ラ音はその類似性からvelcroラ音とも呼ばれ, 体位によつて変化し, せき・たん喀出によつては変化しに

くい高調性不連続性特色から, 特殊な共鳴音として理解される。呼吸機能検査では, 静肺コンプライアンスの低下, 肺活量の減少(拘束性障害), 拡散能力の低下(肺胞—毛細管ブロック症候群)が認められ, 一方, 1秒率, 気道抵抗値は正常で, 動肺コンプライアンスの呼吸数依存性は少ないのが特徴である。本症はalveolar-capillary block syndromeの代表疾患として有名であるが, 拡散能力の検査法は換気/血流の肺内分布不均等性によるガス交換異常の影響を除外できない点にかんして, いく人かの反論があることを附言する。動脈血酸素分圧は低下し, 炭酸ガス分圧は最終期に至るまで低値を示す。血清LDH, GOTの上昇もしばしば認められる。また, リンパ球の減少, γ -グロブリンの増加, RA反応抗肺抗体の陽性化などの免疫学的異常を推定させる所見を示す症例もある。

間質性肺炎の異型として, Liebowはusual type (UIP) のほかに, BIP (UIPに閉塞性細気管支炎を伴う型), LIP (リンパ球の浸潤が特異的である型), GIP (巨細胞の出現が特異的である型), DIP (肺胞腔内への剝離細胞の集積が著明である型) を挙げており, それぞれ原因既知のもの未知のものがあうることを述べ, またそれらが吸収され治癒に向うものと, 終局像として肺胞隔線維症に至るものがあうることを述べている。厚生省班研究ではUIP系列のみに限定して調査研究を行なったが, 米国での発表をみると狭義の肺線維症と言つてもBIP系列のものをも加えているように思われるので, 資料を照合するとき留意すべきことである。

線維化肺には組織学的にも肺胞壁の肥厚, 線維成分の増加が認められ, 乾燥重量も増しているのので, 当然コラーゲンの増量があると思いがちであるが, 意外にその点は明確でない。一つには, 肺のコラーゲンは皮膚のそれにくらべて極めて難溶性であるためでもある。しかし, 努力して可溶性とすることに成功した段階でもなおコラーゲン量の増加を明確に表示する指標が得がたい状態である。

むしろ、コラゲンのタイプで α_1 (I), α_1 (III)の比率が変つてくることを特徴として注目する傾向がある。基質物質としては、デルマタン硫酸の比較的増加が挙げられている(今野)。本症の発生機序にかんする仮説としては、何等かの機転による組織破壊が直接あるいは免疫学的機序を介して肺胞壁の細胞反応を惹起し、アクロファージは一方では線維芽細胞遊走因子、線維化促進因子を放出し、他方では、コラゲナーゼを放出し、その均衡の上で融解治癒に向うか、線維化に向うかの方向をたどる模型が考えられている。

本症の発症率、有病率にかんしては次のような調査成績がある。国有鉄道職員ならびに家族についての十年間の健康調査の成績から、本症が確認される数は、毎年10万人対0.3人の発病率である(近内)。新潟県下で行なわれた50才以上の住民の健康調査の成績から、本症が確認された数は、10万人対3人の有病率である(近藤)。結核実態調査によるX線陰影のみによる判定では、本症が疑われる数は10万人対23人程度である(岩井)。

全国症例調査にて集計した176例中家族発生が5家系証明されている。男女比は1.5対1であるが、30才台以下では女子に多い。症例数のピークは50～60才台にある。病理剖検輯報により抜きとり調査してみると、本症による死亡率は僅かながら上昇の傾向があり、人口10万人対1.5人程度に概算される。膠原病に伴う肺線維症、制癌剤等によると思われる線維化像を含めた死亡率の概算は10万人対15人程度となつている。厚生省調査例のうち死亡例のみについてみると、発症より死亡までの期間6カ月未満のものが17.8%であり、より長い経過をたどる者が多い。15年以上の経過を示した者も10.2%ある。生存期間に関与したと思われる因子を検査値について分析してみると、初診時のLDHの高値、リンパ球数の低値、GOTの高値、pHの上昇、動脈血酸素分圧の低値、炭酸ガス分圧

の低値などが有意の相関因子として認められた。

本症の治療はなお極めて困難である。最も多く用いられるのはステロイドホルモン剤であり、その補助薬的な使用経験として免疫抑制剤、ラチローゲン剤が用いられている。ステロイドホルモンは、ある症例では100mg(プレドニソロン量として)程度を用いて始めて有効の場合もあるが、全国症例の使用経験のまとめから見ると、必ずし大量療法が有効とも言えないようである。一旦奏効した後に減量に伴つて再燃をきたす症例は少なくないし、また再燃後の予後は一般に極めて悪い傾向を示している。全般的に、粒状陰影など初期像の時期に用いたとき有効の症例が多いが、輪状陰影を生じた進行型でも有効の症例があることも指摘されている。

文 献

(慢性肺気腫)

- 1) Murao M: Chronic Pulmonary Emphysema. Jap Circ J 19: 1, 1956. —2) 中村隆: 肺気腫. 第17回日本医学会総会学術講演集, 4巻: 933～945, 1967. —3) Rodman T, Sterling FH: Pulmonary emphysema and related lung diseases. Saint Louis Mosby 1, 1969. —4) 本間日臣, 他: 慢性閉塞性肺疾患, 東京, 医学書院, 1, 1975. —5) Thurbeck WM: Chronic Airflow Obstruction in Lung Disease. Philadelphia Saunders 1, 1976.

(肺線維症)

- 1) Hammar L and Rich AR: Acute interstitial fibrosis of the lungs. Bull Johns Hopkins Hosp 74: 177, 1944. —2) Liebow AA: New Concepts of Entities in Pulmonary Disease in "The Lung" edited by Liebow AA, Smith DF Baltimore, Williams and Wilkins 332, 1968. —3) Petty TL and Filley GF (Chairmen): The 18th Aspen Lung Conference. Chest 69 (Suppl): 251, 1976. —4) Crystal RG (Moderator): Idiopathic Pulmonary Fibrosis (PIH Conference) Ann Int Med 85: 769, 1976. —5) 村尾誠(班長): 厚生省特定疾患「肺線維症」調査研究班, 昭和49年, 50年(51年度)研究報告書, 1～132, 1975; 1～198, 1976(1977印刷中)。