

85 特発性間質性肺炎

○ 概要

1. 概要

間質性肺炎とは、胸部放射線画像上両側びまん性の陰影を認める疾患のうち、肺の間質を炎症の場とする疾患である。その病理像は多彩で、職業性や薬剤など原因の明らかなものや膠原病随伴性に起こる場合と、原因が特定できない場合がある。また、特発性間質性肺炎(IIPs)は原因を特定しえない間質性肺炎の総称であり、特発性肺線維症(IPF)などの7疾患に分類される。

2. 原因

原因は不明である。多様な遺伝子背景に加え、環境因子の影響を受ける慢性炎症機序の関与が想定されている。直接の原因ではなくても間接的な影響を与える「危険因子」としてもっとも重要なのが喫煙であり、とくに特発性肺線維症には喫煙者が多いことが知られる。なお、特発性肺線維症については、明らかな原因となるような粉じん暴露は除外疾患になる。こうした危険因子を含む環境因子に過剰に反応すると思われる遺伝子多型の報告は少なくないが、明らかな遺伝性をしめず間質性肺炎は家族性肺線維症として区別される。サーファクタント蛋白やその放出する機序にかかわる遺伝子の異常のなかに、家族性肺線維症の原因となるものが知られている。

3. 症状

以下の症状や所見はIPFを中心に記述してある。歴史的にもIPF以外の特発性間質性肺炎(IIPs)は新たな病理像として見出されたものであり、臨床症状や検査所見は共通するところが多い。

IPFの発症は通常緩徐で、検診発見例では無症状の場合もあるが、乾性咳嗽や労作時呼吸困難を主症状とする。進行すればチアノーゼ、肺性心、末梢性浮腫などがみられる。肺以外の症状はみられない場合も多いが、体重減少、倦怠、疲労が認められることがある。

一般的にIPFでは拘束性障害(肺活量[VC]と全肺気量[TLC]の減少)が認められる。

4. 治療法

特発性間質性肺炎に含まれる7疾患のうちIPFとIPF以外の6疾患に対する治療方針は異なるが、一般にIPF以外ではステロイドや免疫抑制薬を中心とした治療薬を用いる。難治性で進行性の肺線維症であるIPFに対しては根治療法が存在せず、従来対症療法が中心であったが、最近は様々な新しい治療の試みの有効性が示されつつある。特に初めて特発性肺線維症患者の治療薬として日本で初めて認可された抗線維化剤pirfenidoneは世界的にもその効果が認められ注目されている。IPF患者に対しては病態に応じての多段階治療が推奨されているが、実際そのエビデンスはまだ確立されていない。HRCT画像で蜂巣病変が確認されても自覚症状もなく安定している場合にはそのまま無治療で経過観察を行う。患者の希望があればNACの吸入療法なども試みられる。咳嗽や労作時呼吸困難などが強くなる傾向を認めるときは専門医による本格的な治療が必要となる。IPF患者が急性増悪を起こした場合は緊急入院をさせて急性肺傷害に準じた治療を行う。IPF以外の間質性肺炎では診断当初からステロイドや免疫抑制剤を用いた積極的な

治療を行う。

5. 予後

IPF の診断確定後の平均生存期間は 2.5～5 年間と報告されている。とくに急性増悪を来たした後の平均生存期間は 2 ヶ月以内と厳しい。また、間質性肺炎、とくに IPF、および肺気腫病変を合併した肺線維症（気腫合併肺線維症）では肺癌が高率に合併することが報告されており、長期経過観察中の患者でも注意深い観察が必要である。IPF 以外の IIPs では、急性間質性肺炎（AIP）を除き一般に治療が奏効し、予後は比較的良好であることが多い。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数（平成 24 年度医療受給者証保持者数）
7,367 人
2. 発病の機構
不明
3. 効果的な治療方法
未確立（根治的な治療法はない）
4. 長期の療養
必要（長期経過観察が必要）
5. 診断基準
あり（日本呼吸器学会関与の診断基準）
6. 重症度分類
現行の特定疾患治療研究事業のものをを用い、Ⅲ度以上を対象とする。

○ 情報提供元

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

研究代表者 東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 教授 本間栄

<診断基準>

特発性肺線維症および特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎と診断されたものを対象とする。

1. 主要項目

(1) 主要症状、理学所見及び検査所見

- ① 主要症状および理学所見として、以下の1を含む2項目以上を満たす場合に陽性とする。
 1. 捻髪音 (fine crackles)
 2. 乾性咳嗽
 3. 労作時呼吸困難
 4. ばち指
- ② 血清学的検査としては、1～4の1項目以上を満たす場合に陽性とする。
 1. KL-6 上昇
 2. SP-D 上昇
 3. SP-A 上昇
 4. LDH 上昇
- ③ 呼吸機能1～3の2項目以上を満たす場合に陽性とする。
 1. 拘束性障害 (%VC<80%)
 2. 拡散障害 (%DLCO<80%)
 3. 低酸素血症 (以下のうち1 項目以上)
 - ・安静時PaO₂: 80Torr未満
 - ・安静時AaDO₂: 20Torr以上
 - ・6分間歩行時SpO₂: 90%以下
- ④ 胸部X線画像所見としては、1を含む2項目以上を満たす場合に陽性とする。
 1. 両側びまん性陰影
 2. 中下肺野、外側優位
 3. 肺野の縮小
- ⑤ 病理診断を伴わないIPFの場合は、下記の胸部HRCT画像所見のうち1および2を必須要件とする。特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎に関しては、その病型により様々な画像所見を呈する。
 1. 胸膜直下の陰影分布
 2. 蜂巣肺
 3. 牽引性気管支炎・細気管支拡張
 4. すりガラス陰影
 5. 浸潤影(コンソリデーション)

(2) 以下の①～④の各項は診断上の参考項目、あるいは重要性を示す。

- ① 気管支肺胞洗浄(BAL)液の所見は各疾患毎に異なるので鑑別に有用であり、参考所見として考慮する。特発性肺線維症では正常肺のBAL液細胞分画にほぼ等しいことが多く、肺胞マクロファージが主体であるが、好中球、好酸球の増加している症例では予後不良である。リンパ球が20%以上増多している場合は、特発性肺線維症以外の間質性肺炎、または他疾患による肺病変の可能性を示唆し、治療反応性が期待される。
- ② 経気管支肺生検(TBLB)は特発性間質性肺炎を病理組織学的に確定診断する手段ではなく、参考所見ないし鑑別診断(癌、肉芽腫など)において意義がある。
- ③ 外科的肺生検(胸腔鏡下肺生検、開胸肺生検)は、特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の診断にとって必須であり臨床像、画像所見と総合的に判断することが必要である。
- ④ これらの診断基準を満たす場合でも、例えば膠原病等、後になって原因が明らかになる場合がある。これらはその時点で特発性間質性肺炎から除外する。

(3) 鑑別診断

膠原病や薬剤誘起性、環境、職業性など原因の明らかな間質性肺炎や、他のびまん性肺陰影を呈する疾患を除外する。

(4) 特発性肺線維症(IPF)の診断

(1) の①～⑤に関して、下記の条件を満たす確実、およびほぼ確実な症例をIPFと診断する。

- ① 確 実 : (1) の①～⑤の全項目を満たすもの。あるいは外科的肺生検病理組織診断がUIPであるもの。
- ② ほぼ確実 : (1) の①～⑤のうち⑤を含む3項目以上を満たすもの。
- ③ 疑 い : (1) の⑤を含む2項目しか満たさないもの。
- ④ 特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎、または他疾患: (1)の⑤を満たさないもの。

(5) 特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の診断

外科的肺生検(胸腔鏡下肺生検または開胸肺生検)により病理組織学的に診断され、臨床所見、画像所見、BAL液所見等と矛盾しない症例。

特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎としては下記の疾患が含まれる。

NSIP(非特異性間質性肺炎)、AIP(急性間質性肺炎)、COP(特発性器質化肺炎)、DIP(剥離性間質性肺炎)、RB-ILD(呼吸細気管支炎関連間質性肺炎)、リンパ球性間質性肺炎(LIP)

2. 参考事項

特発性間質性肺炎(IIPs)は、びまん性肺疾患のうち特発性肺線維症(IPF)を始めとする原因不明の間質性肺炎の総称であり、本来その分類ならびに診断は病理組織診断に基づいている。しかし、臨床現場においては診断に十分な情報を与える外科的肺生検の施行はしばしば困難である。そのため、高齢者(おもに50歳以上)に多い特発性肺線維症に対しては、高分解能CT(HRCT)による明らかな蜂巣肺が確認できる場合、病理組織学的検索なしに診断してよい。それ以外の特発性間質性肺炎が疑われる場合には、外科的肺生検に基づく病理組織学的診断を必要とする。

表1：鑑別の必要な疾患

鑑別除外診断

(1) 心不全	(10) 薬剤性肺炎
(2) 肺炎(特に異型肺炎)	(11) 好酸球性肺炎
(3) 既知の原因による急性肺傷害(ALI)	(12) びまん性汎細気管支炎
(4) 膠原病	(13) 癌性リンパ管症
(5) 血管炎	(14) 肺胞上皮癌
(6) サルコイドーシス	(15) 肺リンパ脈管筋腫症(LAM)
(7) 過敏性肺炎	(16) 肺胞蛋白症
(8) じん肺	(17) ランゲルハンス細胞肉芽腫症
(9) 放射線肺炎	

表2：略語説明

英語略称	英語表記	日本語表記	解説
IIPS	Idiopathic interstitial pneumonias	特発性間質性肺炎	原因不明の間質性肺炎の総称
IPF	Idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症	臨床診断名
UIP	Usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎	IPFに見られる病理組織診断名
NSIP	Non-specific interstitial pneumonia	非特異性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
COP	Cryptogenic organizing pneumonia	特発性器質化肺炎	臨床診断名
OP	Organizing pneumonia	器質化肺炎	病理組織診断名
DIP	Desquamative interstitial pneumonia	剥離性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
RB-ILD	Respiratory bronchiolitis - associated interstitial lung disease	呼吸細気管支炎関連性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
LIP	Lymphocytic interstitial pneumonia	リンパ球性間質性肺炎	臨床・病理組織診断名
AIP	Acute interstitial pneumonia	急性間質性肺炎	臨床診断名
DAD	Diffuse alveolar damage	びまん性肺胞傷害	AIPに見られる肺病理組織診断名

<重症度分類>

重症度分類Ⅲ度以上を対象とする。

特発性肺線維症の場合は下記の重症度分類判定表に従い判定する。安静時動脈血酸素分圧が80Torr以上をⅠ度、70Torr以上80Torr未満をⅡ度、60Torr以上70Torr未満をⅢ度、60Torr未満をⅣ度とする。重症度Ⅱ度以上で6分間歩行時SpO₂が90%未満となる場合は、重症度を1段階高くする。ただし、安静時動脈血酸素分圧が70Torr未満の時には、6分間歩行時SpO₂は必ずしも測定する必要はない。

重症度分類判定表

新重症度分類	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時 SpO ₂
Ⅰ	80Torr 以上	
Ⅱ	70Torr 以上 80Torr 未満	90 %未満の場合はⅢにする
Ⅲ	60Torr 以上 70Torr 未満	90 %未満の場合はⅣにする (危険な場合は測定不要)
Ⅳ	60Torr 未満	測定不要

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。