

間質性肺炎・肺線維症について考える

松井英男¹

1 はじめに

間質性肺炎と肺線維症は併記されることが多いが、間質性肺炎の方は病変の主座が肺の間質(多くは肺胞壁)であり、そこに何らかの炎症が起きていることを示すのに対し、肺線維症は、病態として間質の線維化、すなわちコラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスの沈着が起きていることを示すものであり、全く別の事象が一人の患者で起きる場合もありうる。さらに、この疾患に対しては、従来より様々な分類が画像診断的、病理学的になされてきたことで、疾患の概念が複雑になり、病態の全貌を捉えることが困難であった。そこで、本稿では、間質性肺炎の中でも肺線維症に焦点を当て、最近の基礎的研究で明らかになった老化との関連、長期生存した自験例を供覧しながら、その臨床像について概説する。

2 間質性肺炎・肺線維症とは

1) 間質性肺炎¹⁾

間質性肺炎とは、病変の主座が肺間質、多くは肺胞隔壁にあり、そこで炎症や線維化をきたす病態の総称である。したがって、これには多くの病態が含まれており、原因が不明とされる特発性間質性肺炎(IIPs)では、国際分類上^{1), 2)} 9つの病型に分かれているが、これは病理組織や高分解 CT (HRCT)による形態学的パターンである。ところが、臨床上重要になるのは、その患者の重症度や治療法、さらには予後がどうなのかであって、近年、線維化に対する抗線維化薬の有効性が明らかになっていることもあり、線維化に着目した分類が望まれる。また、臨床医にとっては、いかに早く患者をみつけ、専門医療機関に紹介し、患者のフォローをしていくことが重要になる。そこでまず行うことは、問診であろう。家族歴、生活環境、職業やこれまでの化学物質などの曝露歴を詳細に聞くことで、ある程度疾患を絞っていくことができる。ここでは、間質性肺疾患(ILD)を6つのグループに分ける²⁾。すなわち、IIPs、膠原病などの自己免疫関連、暴露関連(喫煙、過敏性肺炎、医原性、職業関連、感染後など)、多発嚢胞や肺胞充満を

¹医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア 理事長

伴う疾患（肺胞タンパク症など）、サルコイドーシス、そして特発性肺線維症(IPF)である（図1）。これらは、程度の差こそあれ、肺の線維化が共通点としてあげられる。

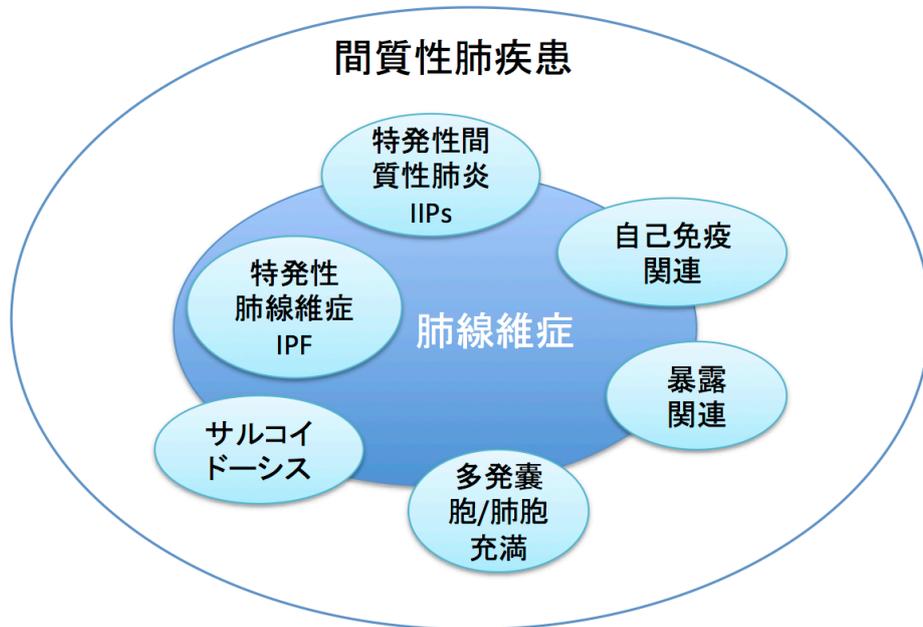


図1 間質性肺疾患の分類

自覚症状としては、乾性咳嗽や労作時の息切れがあり、肺以外の症状では、体重減少、倦怠感、易疲労感が認められることがある。また、身体所見としては、ばち指の有無、膠原病の場合には手指関節の腫脹や皮膚所見の有無に注意する。聴診所見では、背部下部の捻髪音(fine crackles)が重要である。胸部 X 線写真では、線状や網状影の有無を見るが、異常がなくても臨床所見で疑わしい場合は、専門医療機関での胸部 CT 検査(HRCT)、呼吸機能検査（拘束性換気障害、拡散障害、安静時や6分間歩行での低酸素血症）を行うことや、血清マーカー（KL-6, SP-D, SP-A）を測定することが望ましい。代表的な、自己免疫関連疾患（膠原病）と特発性肺線維症(IPF)の病歴や検査所見、治療に関する比較を示す（表1）。とくに、両者では治療法（抗炎症・免疫抑制に対し抗線維化・移植）が異なるので、鑑別が重要になる。

表 1 ILD の代表的な疾患の特徴

間質性肺疾患のタイプ	病歴による特徴	画像所見	組織パターン	自己免疫血清診断	治療
自己免疫関連	固有の症状(関節痛, 関節炎, 発疹, レイノー現象)	すりガラス影, 網状影, 肺胞性病変, 末梢温存	慢性炎症, UIP, NSIP or OP	自己免疫関連の評価が望まれる	抗炎症・免疫抑制治療
特発性肺線維症	男性, 7-80歳代, 喫煙, 粉塵暴露	辺縁や基底部の線維化, 蜂巣状変化	UIP	正常ないしは無反応	抗線維化薬, 一部の患者で肺移植

UIP:usual interstitial pneumonia, NSIP:non-specific interstitial pneumonia, OP:organizing pneumonia

2) 特発性肺線維症(IPF)

(1) 疫学

IIPsの中で最も重要な疾患が、頻度が高く予後不良とされる IPF である。国内の疫学調査⁴⁾では、IPFの罹患率は人口10万人あたり2.2人、有病率は10人(同)であった。また、生存率は中央値で35ヶ月と予後不良であり、これは海外の報告⁵⁾の2~4年と同程度であった。死因としては、急性増悪(40%)、慢性呼吸不全(24%)、肺がん(11%)が上位を占めたが、これは抗線維化薬が登場する以前の調査結果であり、最近の検討が望まれる(後述)。

(2) 診断方法^{2), 3)}

診断の流れでは、胸部HRCTの所見が重要である(図2)。これは、肺底部や胸膜直下優位のびまん性網状影、牽引性気管支・細気管支拡張、蜂巣肺などで、胸膜直下優位の不均等陰影分布と蜂巣肺の所見は、画像診断における通常型間質性肺炎(UIP)所見とされ、UIP疑いも含め、原因不明であることと臨床像が合致すれば、病理診断がなくともIPFの診断は可能である。最近では、呼吸器内科のみならず、放射線診断医、病理医などの多部門で構成される集学的検討(multidisciplinary discussion: MDD)が推奨されており、その判断によっては、確定診断には気管支鏡を用いた洗浄細胞診やクライオ生検、さらには胸腔鏡による外科的組織診が必要になる。

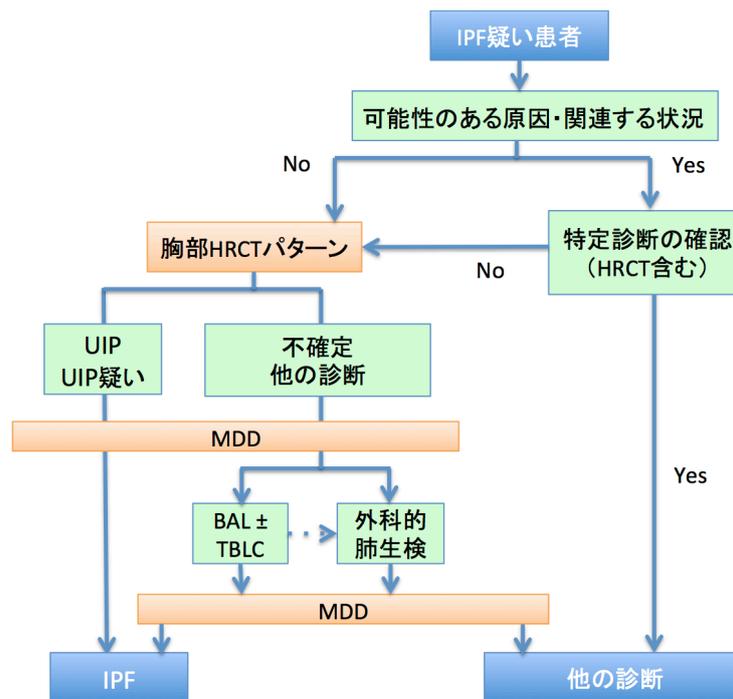


図2 IPF診断のアルゴリズム (文献2の図をもとに作成)

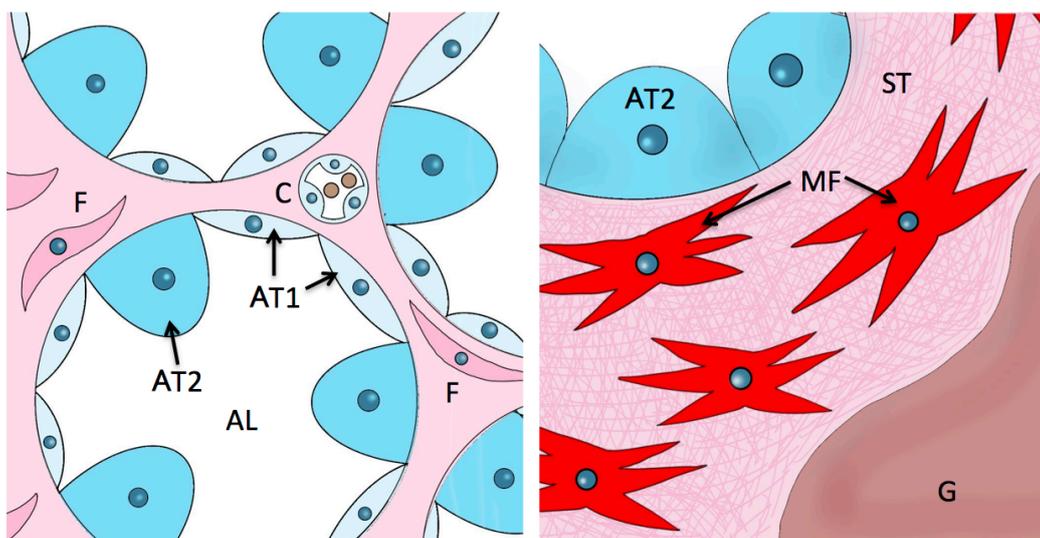
(3) 慢性期の治療と管理^{2),3)}

IPFの病態は、炎症というよりは慢性の線維化であるため、慢性安定期の治療としてはステロイドや免疫抑制剤は用いず、ピルフェニドンやニンテダニブのような抗線維化薬が第一選択となる。ピルフェニドンは、抗線維化のみならず、抗炎症作用など多様な活性を持つ。臨床試験では、肺活量の低下の抑制、急性増悪の抑制、予後延長効果が認められた³⁾。主な有害事象としては、消化器症状（胃部不快感、食欲不振など）、眠気、光線過敏症がある。ニンテダニブは、3つの増殖因子（血小板由来増殖因子:PDGF、線維芽細胞増殖因子:FGF、血管内皮増殖因子:VEGF）の受容体に作用する、チロシンキナーゼ阻害薬である。そのため、線維芽細胞の増殖、遊走、さらには形質転換に関わる経路を阻害することで肺の線維化の進行を遅らせる。臨床試験では、急性増悪の抑制、QOLの改善が認められた³⁾。主な有害事象としては、消化器症状（下痢、悪心・嘔吐など）や肝障害がある。IPFの治療は、進行を遅らせることであるから、診断がつき次第開始するのが望ましい。その際には、治療費も高額になることから、特発性間質性肺炎の難病指定を受け、医療費助成制度を受けるのが良いだろう。上記の内服薬以外の治療としては、酸素療法、呼吸器リハビリなどがある。また、合併症としては、肺高血圧症、胃食道逆流、閉塞性睡眠時無呼吸、そして肺がんがある。治療効果の判定には、自覚症状の推移を診ることや、肺機能検査に加えて、6分間歩行試験、HRCTによる画像検査を3から6ヶ月毎に行う。急性増悪には、エ

ビデンスは低いものの、コルチコステロイドによる全身パルス療法が行われることが多い。呼吸不全が進行し、死亡の可能性が高い場合には、早期に肺移植も検討する。本邦における死体肺移植施行例⁶⁾は、2023年の時点で871例であった。その中で、最も多いレシピエント側の疾患は、特発性間質性肺炎226例(26%)であり、その他の間質性肺炎と合わせると364例(42%)に達する。また、5年生存率も諸外国に比べると70%以上と良好である。しかしながら、60歳以上の高齢者には、そもそも肺移植の適応がない。

(4) 線維化研究の最前線

以前から、遺伝性のIPFが知られており、原因遺伝子として、テロメア関連、サーファクタント関連のものが明らかになっている。IPFの病態は、慢性の炎症から肺の線維化をきたすものと考えられていたが、実際の組織所見では、炎症性細胞浸潤がほとんど認められないことが多い。このように、炎症所見を経ずに線維化を起こす病因は、長らく不明であったが、最近の肺泡オルガノイドを用いた研究⁷⁾で、II型肺胞上皮細胞(AT2)の障害による細胞老化が引き金となり、細胞老化随伴分泌現象(Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP)として、増殖因子であるTGF- β が分泌されることが示された。TGF- β はAT2の増殖にオートクライン的に働き、さらに周囲の線維芽細胞にはパラクライン的に働き、分化した筋線維芽細胞がコラーゲンなどの間質を産生する結果、線維化が起こる(図3)。このように、肺の線維化にはAT2の老化現象が関わっていることが明らかになった。また、この現象は従来の抗線維化薬では阻害されなかったことから、新たな治療薬の開発が望まれる。



AL:肺胞腔, AT1:I型肺胞上皮細胞, AT2:II型肺胞上皮細胞, C:毛細血管, F:線維芽細胞, MF:筋線維芽細胞, ST:間質, G:肉芽組織

図3 IPFにおける線維化機序(左:正常肺, 右:線維化肺)

3 自験例の検討

1) 対象症例の生存率

当院で診療を行った間質性肺炎・肺線維症の患者は 26 例であった。性別は、男性 16 例、女性 10 例であり、年齢の中央値は 88.2 歳と高齢であった。カルテ上の疾患名の内訳は、間質性肺炎 16 例、関節リウマチ関連間質性肺炎 5 例、肺線維症 4 例、ANCA 関連間質性肺炎 1 例であった (図 4)。また、観察期間の中央値は 737.5 日 (range:18 日~6853 日) であった。病名の詳細な分類は不明なので、便宜上、間質性肺炎・肺線維症患者として Kaplan-Meier 法により生存率の解析を行った (図 5)。解析に用いた統計ソフトは、R version 3.6.3⁸⁾で、AI は、Microsoft Copilot⁹⁾を用いた。その結果、5 年生存率、10 年生存率はそれぞれ、67.4%、57.7%であり、平均生存期間は 3970 日 (約 10.9 年) であった。単純な比較はできないが、少なくとも一医療機関における高齢者の間質性肺炎・肺線維症の患者では、これまでの報告よりも長期生存している可能性が示唆された。これには、併存疾患や急性増悪の治療、抗線維化治療薬の服用などの要因もあるだろう。

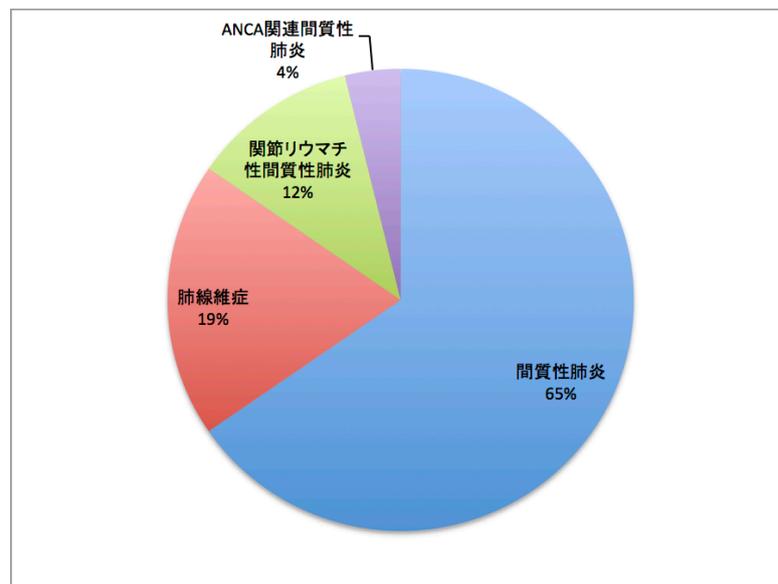


図 4 症例の内訳

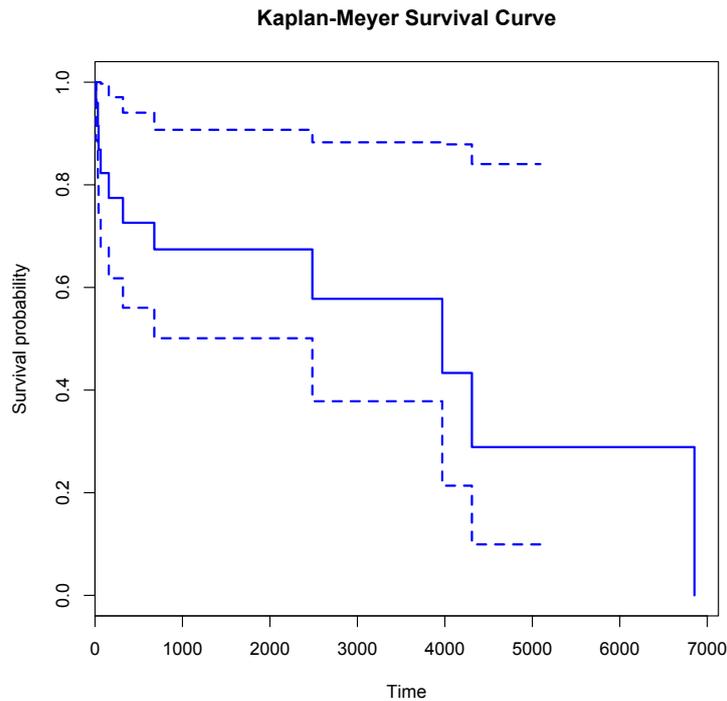


図5 全症例の生存曲線

2) 症例提示

(1) 90歳代、男性

患者は、当院初診の7年前より両側肺底部の間質性肺炎の診断をうけ、経過観察されていた。初診時には、乾性咳嗽と体動時の軽度呼吸困難の症状があった。聴診上は、両側背部下部で fine crackles を聴取した。胸部単純 X 線写真では、両側肺底部の網状影を認め (図6)、胸部 HRCT では、両側肺底部の胸膜下に、牽引性細気管支拡張像、蜂巣状網状影などの所見があり、UIP 型間質性肺炎の診断であったが、今回新たに肺底区域 S10 に 8mm 大の結節陰影を認めた (図7)。その陰影は、後の精査で肺癌 (T2aN2Mx, stage IIIA) と診断された。患者は積極的な治療を希望されず、発見から約4年後に死亡した。間質性肺炎の合併症として肺がんがあり、死亡原因にもなるので、年齢に応じた対応が必要である。

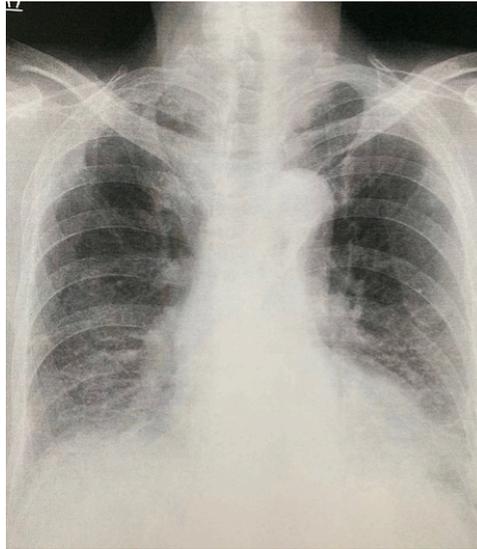


図6 症例1の胸部単純X線写真

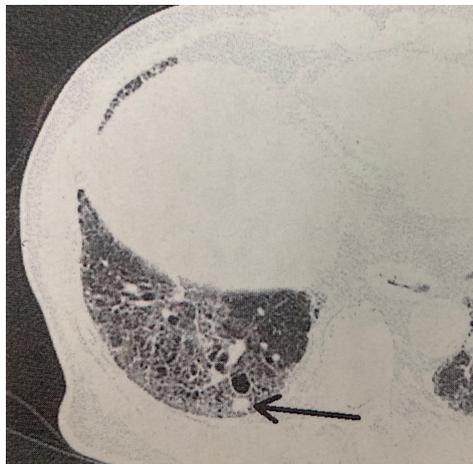


図7 症例1の胸部CT画像（矢印はS10の結節陰影）

(2) 80歳代、女性

患者は、当院初診9年前に間質性肺炎の二次感染によりステロイドパルス療法（mPSL 500mgx3日間）および抗菌薬（PIPC/TAZ）の治療を受け、その後ステロイドを30mgより開始し、ニンテダニブの投与も受け、肺炎は軽快した。以降、ステロイドを漸減中止し、ニンテダニブの治療を8年間継続したが、当院初診時には食欲低下、るい瘦が進行し、内服を中止した。患者は、咳嗽や呼吸苦などの自覚症状はなかったが、聴診上は両側背側全体に fine crackles を聴取した。また、9年前は高値であった KL-6, SP-D などのマーカーは正常化していた。患者の急性増悪時および当院初診時の胸部CT像を比較すると、中下肺野の末梢優位の蜂巣状網状影は治療により沈静化し、牽引

性細気管支拡張像、蜂巢状網状影が認められた (図8 a,b))。本症例は、抗線維化薬の長期内服により、間質性肺炎が沈静化した一例であり、治療の選択肢が増えたことが予後改善につながっていると考えられた。

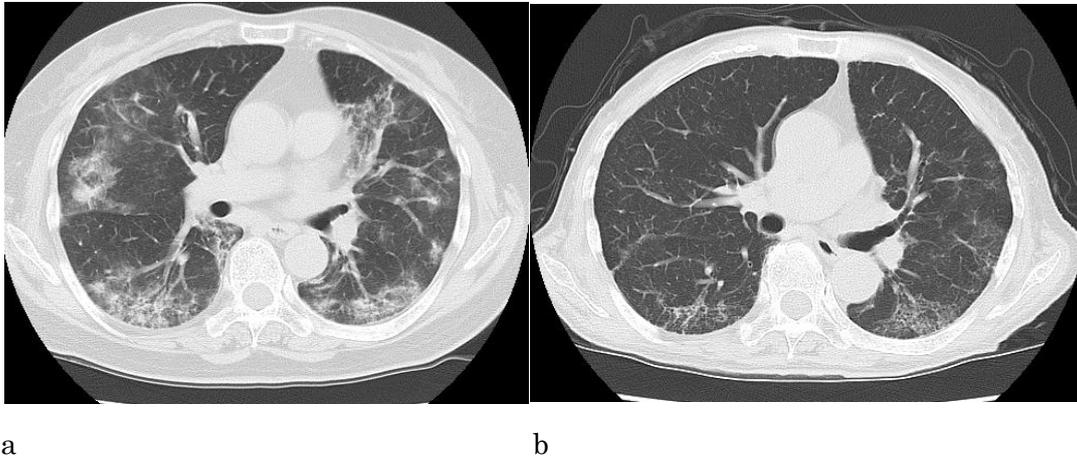


図8 胸部 CT 画像 (a: 9年前の急性増悪時, b: 当院初診時)

4 おわりに

高齢者は、間質性肺炎・肺線維症の急性増悪時の対応だけではなく、心不全などの併存疾患の治療も並行して行わなければならない。当院の長期経過観察例から、間質性肺炎・肺線維症全体で見た予後は決して悪くはなく、抗線維化薬の長期内服や、きめ細かな併存疾患の管理により、長期生存が期待できると考えられた。

謝辞：診療にご協力いただき、また貴重なご意見を賜った、雪谷大塚クリニック 雨宮隆太先生、聖マリアンナ医科大学川崎市立多摩病院 呼吸器内科 棚橋淳子先生に謝意を表します。

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編：特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 改訂第4版. 南江堂 東京 2022.
- 2) Raghu G, et al. Am J Respir Crit Care Med. 205(9):e18-e47, 2022.
- 3) 日本呼吸器学会 特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会編：特発性肺線維症治療ガイドライン 2023 改訂第2版. 南江堂 東京 2023.
- 4) Natsuizaka M, et al. Am J Respir Crit Care Med. 190(7):773-779, 2014.
- 5) Kim DS, et al. Proc Am Thorac Soc. 3(4):285-292, 2006.
- 6) 松田安史. 第40回日本肺および心肺移植研究会. 2024年1月27日
<https://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/registry/> (cited 25/10/2024)
- 7) Enomoto Y, et al. Nat Commun. 14:4956, 2023
<https://doi.org/10.1038/s41467-023-40617-y> (cited 25/10/2024)
- 8) Urbanek S, et al. R 3.6.3 GUI 1.70 El Capitan build (7735) The R Foundation for Statistical Computing
- 9) <https://www.microsoft.com/ja-jp/microsoft-copilot/for-individuals?form=MY02P9>

Reappraisal of interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis by Matsui, H. in
Kawasaki Takatsu Shinryo-jo kyo 5(1):290-299, 2024
Published in 20/12/2024 (v1.9)

©Creative commons attribution 4.0 international (CC BY 4.0)