

3. 間質性肺炎・肺線維症診療の進歩

即仁会北広島病院呼吸器内科

高橋 弘毅

Key words : 間質性肺疾患, 集学的検討, 重症度分類, 抗線維化療法, 病診連携

はじめに

間質性肺疾患 (ILDs) に包含される間質性肺炎 (IP) と肺線維症 (PF) はしばしば併記され使用される用語である。しかし、これらの文字が示す通り、根幹たる病態は異なるものである。ではなぜ併記されることが多いのか、それはひとりの患者が同時または異時性に2つの病態をもつことが多いことに他ならない。昨今、とくに慢性型のILDsにおいて、線維化の進行を抑制する治療(抗線維化療法)が注目されるに至り、炎症と線維化を区別した診療が必要となった(図1)。かつて、ILDsは比較的珍しく、原因・背景因子、病型が多岐に渡り診断基準も約10年スパンで変更されてきたことから、一般には“難解な疾患”として捉えられてきた。また、長年、薬物治療が副腎皮質ホルモン薬 (CS) にほぼ限られていたことも本疾患の理解を妨げてきた。本講演では、IP・PFの診断・治療についての標準的な考え方と方向性、専門医との診療連携など、最新情報を中心に述べる。

1. 疫学、臨床病型と病態の関係

ILDsの有病率は一部の特定疾患を除き明らかでない。一方、日本人の死因統計(2020年)によると、慢性閉塞性肺疾患(COPD)を抜いてILDs

略歴は131頁に記載

が12位にランクされ、呼吸器疾患のなかでは肺炎、肺癌に次いで3位である(図2)。これはあまり知られていない疫学情報であろう。ILDsの発症には遺伝的背景と環境因子が複合的に関与していると考えられている。さらに基礎疾患や全身性疾患によって臨床像が修飾されることがある。臨床経過が急性か慢性か、主体となる病態が炎症か線維化か、軽症か重症か、そして時間経過を考慮した疾患の挙動(Disease Behavior)もよく観察したうえで治療・管理方針を決定していく(図3)。

2. 診断

1) ILDsを見逃さない診察

発見のきっかけは自覚症状や身体所見、検査所見等さまざまであるため、そのチャンスを逃さないようにしたい。咳・息切れのある患者では特に背部の聴診を怠らないこと、捻髪音が聴取された際にはX線写真に異常がなくても胸部CT(computed tomography)検査と血清マーカー(KL-6, SP-D, SP-Aなど)の測定を実施することが推奨される。また、検診X線読影に際しては線状・網状影の僅かな変化にも注意を払うことが必要である。ILDsが疑われた際には、ILDsが遺伝的素因と環境因子の複合的疾患群であることに留意して、鑑別診断のために家族歴や職業歴、生活環境歴等の詳細な問診を実施する。診察で欠かせないのが膠原病を意識した手指関

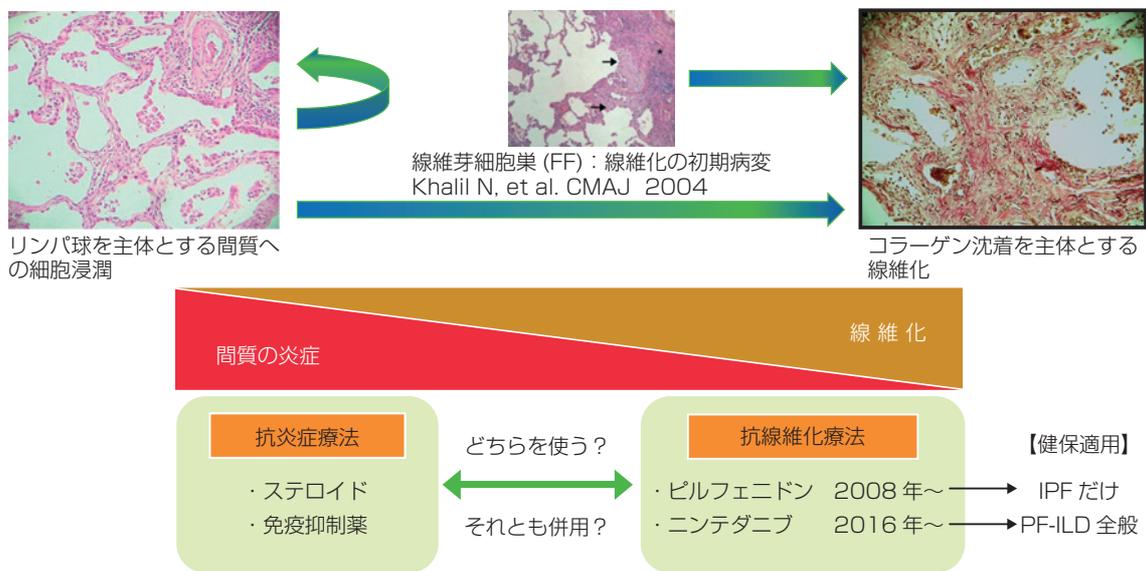


図 1. 間質性肺疾患 (ILDs) の 2 つの病態を踏まえた薬物治療の選択

全疾患			呼吸器疾患		
順位	分類	総数 (人)	順位	分類	総数 (人)
1	悪性新生物<腫瘍>	378,385	1	肺炎 ^{*1}	121,196
2	心疾患 (高血圧性を除く)	205,596	2	肺癌 ^{*2}	75,585
3	老衰	132,440	3	間質性肺疾患	19,220
4	脳血管疾患	102,978	4	慢性閉塞性肺疾患	16,125
5	肺炎	78,450	5	その他の呼吸器系の疾患 ^{*3}	13,833
6	誤嚥性肺炎	42,746	6	喘息	1,158
7	不慮の事故	38,133	7	インフルエンザ	956
8	腎不全	26,948	8	急性気管支炎	239
9	アルツハイマー病	20,852			
10	血管性及び詳細不明の認知症	20,815			
11	自殺	20,243			
12	間質性肺疾患	19,220			
13	大動脈瘤及び解離	18,795			
14	肝疾患	17,688			
15	慢性閉塞性肺疾患	16,125			

※1 死因簡単分類「肺炎」及び「誤嚥性肺炎」の合計
 ※2 死因簡単分類「気管・気管支及び肺の悪性新生物<腫瘍>」
 ※3 死因簡単分類「誤嚥性肺炎」及び「間質性肺疾患」を除く

図 2. 日本人の死因 (厚生労働省 2020 年人口動態統計より作成)

節・皮膚症状の確認である。膠原病患者の肺病変保有率は 20~80% と高率であり、患者フォローに際しても定期的な捻髪音の確認と胸部画像検査、血清マーカー測定の実施が推奨される。

2) 診断確定のプロセスとMDD

ILDsを診断するにあたって、「これさえすれば十分」という決め手となる確実な検査がない。複数の検査を系統的に実施し、それらの結果を総合して診断を確定していく。また、検査計画

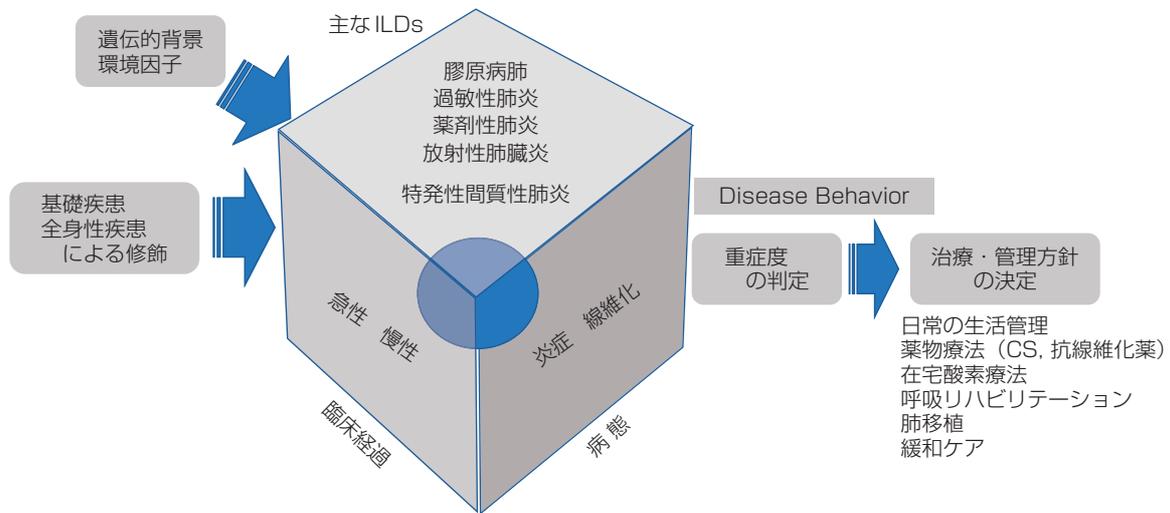


図 3. 主なILDsの臨床経過，病態と治療・管理の関係（概念図）

の立案に際しては，検査の臨床的意義を十分に考えて選択・実施すること，また，得られた検査成績を包括的に読み解く必要があり，非典型例についてはできれば専門医に委ねることが望ましい。現在，精度の高い診断には呼吸器内科医，放射線診断医，病理医等の多分野の専門医で構成される集学的検討（multidisciplinary discussion：MDD）が推奨されているが，国内でその体制を確立・実施している医療機関は少数である。現在，MDDの普及に向けて，インターネットを使用した遠隔診断が検討されている。

3) 鑑別診断の要点と新しい動き

ILDの鑑別診断のためのフロー図が日本呼吸器学会から示されている¹⁾。これは国際ガイドラインに準拠し特発性肺線維症（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上での基本となる。しかし，数値化された項目が少ないため，専門外の医師にとっては少し扱いづらいかもしれない。ILDs診断の要は高分解能CT（high-resolution CT：HRCT）である。病変検出の鋭敏度が胸部X線写真を遥かに上回ることは言うまでもないが，間質性変化の多様なパターン認識の分析が可能なることから，種々のILDsの鑑別と病

態解析に役立つ。例えば，IPFに最も特徴的な所見は蜂巢肺であり，このような線維化病変終末像を伴う症例は予後不良と推定することができる。一方，HRCTとともにILDs診断の両翼を担っている病理診断には大きな生検材料が必要であり，侵襲的な外科生検を基本とする。最近，病理診断に供する検体採取法として経気管支クライオ肺生検（transbronchial lung cryobiopsy：TBLC）が普及しつつあり，ILDs診断への応用について検討が進められている。

4) 重症度分類の問題点と今後の方向

重症度判定で知りたいことは，生命予後の予測と日常生活動作（activities of daily living：ADL）レベルの2点である。IPFを含む特発性間質性肺炎に対して，わが国が独自に用いてきた厚生労働省の重症度分類は，安静時動脈血酸素分圧（PaO₂）と6分間歩行試験時の経皮的酸素飽和度（SpO₂）最低値を組み合わせたものである。しかし，この分類に幾つかの問題点が指摘されている。その一つは，労作時SpO₂が低下しても安静時PaO₂が正常ならI度（軽症）としていることである。I度であっても労作時SpO₂が低下する患者は予後不良である²⁾。国際的に使用されるGAPモデル（呼吸機能検査が中心）と同一患

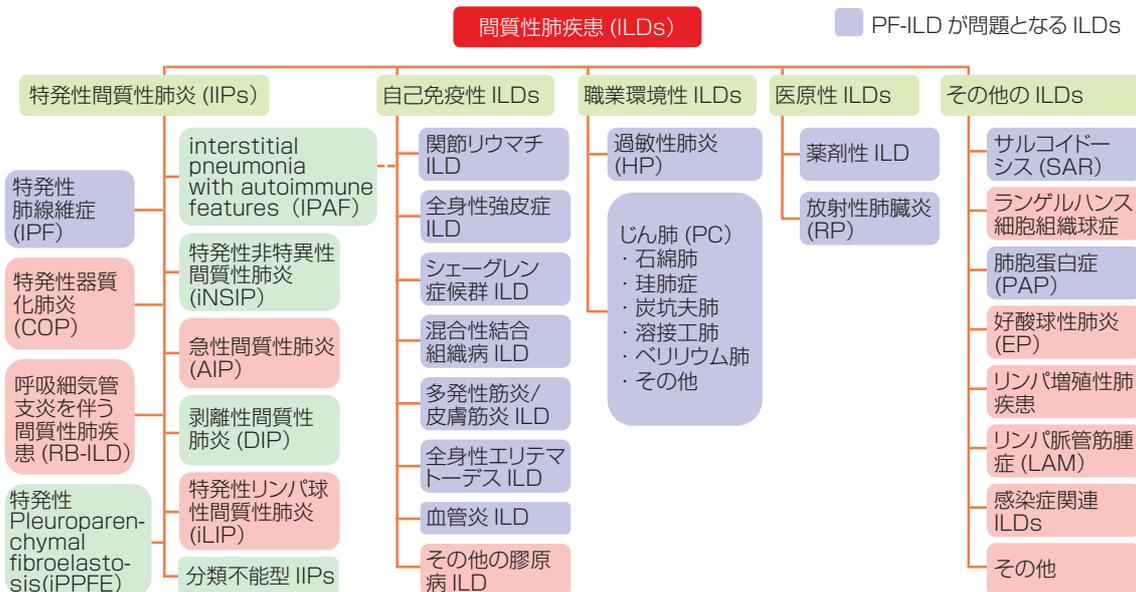


図 4. 間質性肺疾患の分類とPF-ILDが問題となるILDs (文献1, 6から引用)

者群で比較検討したところ、軽症と重症が噛み合わない乖離例が予想外に多く、両分類とも予後不良の患者を拾いきれていない可能性が指摘され³⁾、さらにアジア人に適する修正GAPモデルが提唱された⁴⁾。現在、予後にADLを加えた包括的評価の可能な重症度分類の策定が試みられている。

3. 薬物治療の新展開

どのような疾患であっても治療目標の理想は治癒である。しかし、ILDにおいては多様な疾患が含まれているため、原因回避やCS投与だけで軽快・治癒する疾患（非線維性過敏性肺炎、器質化肺炎、一部の薬剤肺障害など）から抗線維化薬が必要な疾患（IPF、一部の膠原病肺など）まで、また、臨床経過が急性（急性間質性肺炎など）から慢性・進行性（IPF、線維性過敏性肺炎、一部の膠原病肺など）まで振れ幅が大きい。したがって、治療計画は正確な診断に基づき立てられる必要がある。最近、薬物治療において抗線維化療法が注目されている。これは、ピルフェニドン (PFD) がIPFに対する希少疾患治療

薬として初めて承認されたことに発する。それ以前は、IPFに対して経験的にCS治療を行っていたが、現在のガイドライン⁵⁾ではCS使用はむしろ悪化因子であり推奨しないとしている。その後、IPFを対象とする2剤目の抗線維化薬、ニンテダニブ (NTD) が承認され、さらに本薬剤の適応疾患が広がり、進行性線維性 (PF) -ILDという新たな概念が提唱され、ILDs分類に変化を与えた (図4)^{1,6)}。

4. かかりつけ医と専門医の連携、日常管理

かかりつけ医のためのフローが日本呼吸器学会から提案されている (図5)¹⁾。ここで特に強調したいのは、ILDsが疑われる症例を受け持った際には無症状であっても専門医へ紹介することが望ましいとしている点である。そして、症状が安定していれば、病診連携に基づき、かかりつけ医と共に経過観察することも十分可能である。ILDsの臨床経過は一様ではない。ときに急性増悪 (AE) と呼ばれる急性悪化を示すことがある。例えば生存中央値が約3年のIPF患者の死因調査では、AEが最多 (全体の40%) であっ

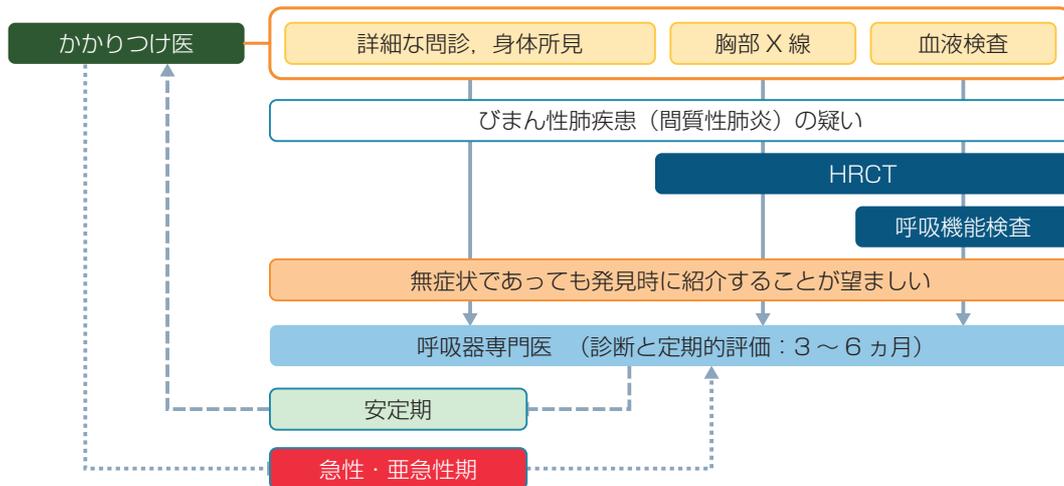


図 5. かかりつけ医のためのびまん性肺疾患診療フローチャート (文献 1 から引用)

た⁷⁾. したがって, 薬物治療を行わない場合であっても定期的な外来受診とリスクの回避を日常管理として心がけたい.

まとめ

ILDsに包含される多種多様のIP・PFの診療において, 十分な病態把握をしたうえで治療や日常管理をしていくことが重要である. また, 発見のタイミングを逃さずにILDsをみつけたときは, 予後不良性疾患であるIPFの存在を常に意識しながら病診連携の下精査を行い, 炎症と線維化を意識した薬剤の選択と導入のタイミングを探る. 特にPF-ILDに対しては抗線維化薬導入を早い段階から検討しておくことが望まれる.

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 2022 (第4版). 南江堂, 東京, 2022.

- 2) Kondoh Y, et al: Disease severity staging for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology* 22: 1609-1614, 2017.
- 3) Kondoh S, et al: Validation of the Japanese disease severity classification and the GAP model in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 54: 327-333, 2016.
- 4) Nishikiori H, et al: A modified GAP model for East-Asian populations with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig* 58: 395-402, 2020.
- 5) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班, 特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会編: 特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017. 南江堂, 東京, 2017.
- 6) 日本呼吸器学会, 日本リウマチ学会編: 膠原病に伴う間質性肺疾患診断・治療指針 2020. メディカルレビュー社, 東京, 2020.
- 7) 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.