



2013年5月1日放送

「間質性肺炎の管理と治療」

天理よろづ相談所病院 呼吸器内科部長
田口 善夫

はじめに

間質性肺炎と申しますと原因の明らかなものと原因が不明なものに大きく分けることができます。原因の明らかなものとして、多くの先生方が経験するのは原因のあるものとしては膠原病肺、薬剤性肺炎、などが挙げられます。一方、原因不明の間質性肺炎すなわち特発性間質性肺炎は間質性肺炎の臨床で特に重要な疾患であります。今回の放送で間質性肺炎全体についての管理と治療を述べることは困難ですので、原因不明の病態に絞ってお話をさせていただきたいと思っております。

特発性間質性肺炎の分類

さて、この表は特発性間質性肺炎の分類ですが、現時点では7つの疾患として認識されています。近いうちに分類不能間質性肺炎を含めた新たな分類が報告されることになっていいますが、今回はこの分類に基づいて話を進めます。この中で実際の臨床で問題となってくるのは下線を引いています特発性肺線維症、非特異性間質性肺炎、特発性器質化肺炎の3疾患と考えてよいと思います。

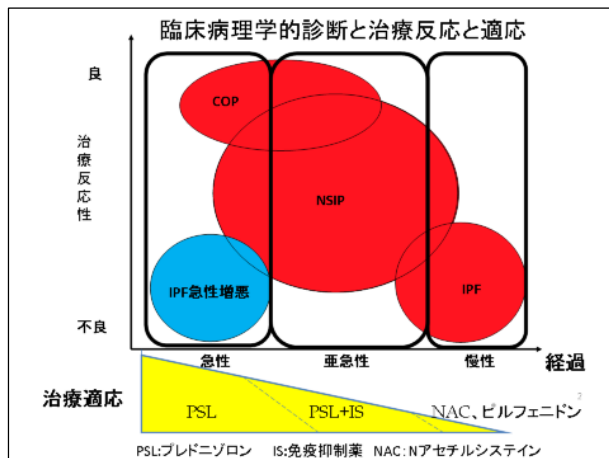
特発性間質性肺炎の分類

1. 特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)
2. 非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia: NSIP)
3. 特発性器質化肺炎(idiopathic organizing pneumonia: IOP)
4. 急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia: AIP)
5. 呼吸細気管支関連間質性肺炎(respiratory bronchiolitis interstitial lung disease: RBILD)
6. 剥離性間質性肺炎(desquamative interstitial pneumonia: DIP)
7. リンパ球性間質性肺炎(lymphoid interstitial pneumonia: LIP)

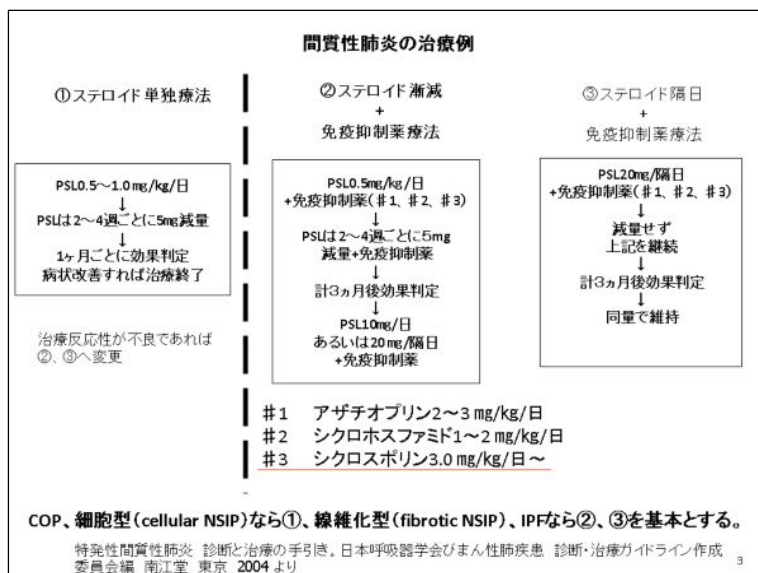
分類不能特発性間質性肺炎(unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia)

この3疾患を臨床経過から分けてみると図に示しますように急性の経過をとる特発

性器質化肺炎、特重急性の経過をとる非特異性間質性肺炎、慢性経過の特発性肺線維症ということになります。なお発性肺線維症の急性増悪は臨床的にはacute on chronicであり急性の病態となります。急性ないし亜急性の経過をとる疾患である特発性器質化肺炎、急性増悪や非特異性間質性肺炎では疾患自体への治療が主体となります。また慢性経過の特発性肺線維症では疾患



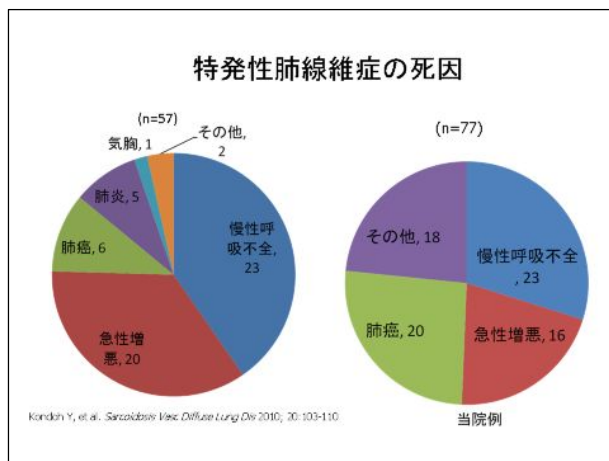
自体を治癒させることは困難であり、慢性経過ゆえに管理が重要なポイントとなってきます。また治療内容についても図下段に示しますが、病態によって異なることが重要です。特に特発性肺線維症の場合にはNACやピルフェニドンなどが適応であり、ステロイド投与は否定的と考えられています。なお表に現時点で考えられている治療を疾患別に具体的に記載していますが、必ずしも特発性肺線維症ではステロイドと免疫抑制薬の治療適応があるというわけではないことを認識し、限られた症例に対して施行すべきであることを強調したいと思います。



特発性肺線維症の管理

さて特発性肺線維症の管理は経過中に生じる重大な病態を知っておくことが重要です。図には経過中に生じる可能性のある病態を示していますが、3大死因としては慢性呼吸不全、肺癌、急性増悪の3つの病態が挙げられます。

慢性呼吸不全に対しては在宅酸素療法が主な治療法であり、特に肺線維症では発症早期から労作時の呼吸困難、すなわち労作時の低酸素血症を生じる



とされていますので、安静時の酸素状態が良好であったとしても労作時の酸素療法導入が必要となる症例も少なくありません。実際には間質性肺炎で労作時の呼吸困難がある場合にはほぼ100%で労作時の低酸素血症が生じていることを理解しておく必要があります。多くの場合安静時の経皮酸素飽和度では労作時の低酸素血症を推測することは困難であります。一方で、安易な酸素療法は患者さんの外出が制限されたりすることもあり、十分な病態理解の上でなければ、酸素療法を開始しても飾り物ということにもなりかねませんし、労作時のみの呼吸困難にたいして酸素療法の有効性のエビデンスはありません。また酸素療法の流量設定には基本的には入院での指導が望ましいと考えられます。

2番目の重要な合併症としては肺癌が挙げられます。時間軸でみますと経過観察時間が長いほど肺癌発症のリスクが高いとする報告もありますので、経過観察中には画像検査などを定期的に行うことが重要となります。しかし一方では、肺線維症に合併した肺癌治療としては外科的治療、抗がん剤治療いずれにおいても急性増悪のリスクが高いため十分なインフォームドコンセントをしたうえでの治療導入が必要となります。たとえば通常の外科的治療における急性増悪のリスクは10%程度とされ発症すれば半数以上が死亡するという報告もあります。また抗がん剤については比較的安全に化学療法を行えるとする薬剤も知られていますが、それでも10%弱で急性増悪の可能性が指摘されています。また放射線治療は基本的には禁忌と考えられています。

第3番目に重要な病態として急性増悪、表に示すように1カ月以内の経過で呼吸不全が進行し、原因の明らかな状態が除外されれば急性増悪と診断されます。急性増悪時の治療についても確立されたものはありませんが、一般的にはステロイド大量療法に加え免疫抑制薬の使用がなされています。また最近では血液浄化療法であるPMX療法が注目され、その有効性についての検討が始まっています。さらにはトロンボモデュリン併用によって予後の改善が得られるとの報告もあり、今後更なる検討が必要と考えられます。

<p style="text-align: center;">特発性肺線維症(IPF)の急性増悪定義</p> <hr/> <p>1) IPFの経過中に、1カ月以内の経過で、</p> <ul style="list-style-type: none">①呼吸困難の増強、②HRCT所見で蜂巢肺所見+新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、③動脈血酸素分圧の低下(同一条件下でPaO₂ 10 mmHg以上)のすべてがみられる場合を「急性増悪」とする <p>2) 明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全を除外する</p> <p>参考所見：(1) CRP, LDHの上昇 (2) KL-6, SP-A, SP-Dの上昇</p> <hr/> <p style="text-align: center;">ATS/ERSではBALが必須</p> <p style="font-size: small;">特発性間質性肺炎 診断と治療の手引書。日本呼吸器学会びまん性肺疾患 診断・治療のガイドライン作成委員会編 南江堂 東京 2004より</p> <p style="text-align: right;">5</p>
--

また経過中に生じる病態としては気胸や縦隔気腫などが挙げられます。病態によって異なりますが、無症状の気胸については無治療での経過観察も可能ですが、呼吸困難の増強を伴う場合にはドレナージチューブの挿入が必要となってきます。難治性のこともありますし、安易な胸膜癒着術を行うとこれを契機に間質性肺炎が増悪することもありますし、外科的処置によっても急性増悪をきたすきっかけとなることもありますので、慎重な対応が望まれます。実際の臨床の現場ではやむを得ず外科的処置や胸膜癒着術を

行うことも少なくありませんが、その場合には十分なインフォームドコンセントを取っておくことが重要です。また縦隔気腫の場合には経過観察での対応となる場合がほとんどであります。

一般的な管理として、まず重要なことは特発性肺線維症との関連深い因子とされる喫煙習慣をやめることです。肺線維症のみならず、肺気腫、肺癌など呼吸器の重要な疾患の多くに喫煙は関連していますので、すぐにでも喫煙者であれば禁煙するように指導することが重要です。また感染予防としては基本的にはプライマリプレコーションを順守して手洗い、うがいなどを日常生活で実施していただくことは重要です。また口腔内を清潔に保つことも重要であり、毎日の義歯の手入れもしっかりする必要があります。特発性肺線維症では無症候性の逆流性食道炎を合併していることが知られていることから、有症状の患者さんではもちろん無症状であっても GERD の治療導入は考慮してもよいかと思われます。

感染予防ではありませんが肺炎球菌ワクチンやインフルエンザワクチン接種も積極的に導入すべきものと考えられています。一部にはワクチン接種によって急性増悪を生じたとする報告もみられますが確定的なものではなく現時点ではリスクよりもベニフィットが上回るものと考えられています。

感染予防

さて上記のように間質性肺炎にたいしてはステロイド単独ないしは免疫抑制薬との併用治療が行われることは少なくありません。この場合にはいわゆる日和見感染のリスクを考慮する必要があります。この日和見感染の中で重要な感染症は結核、サイトメガロウイルス、*Pneumocystis jirovecii* を含む真菌感染です。もちろん高齢者も多いため、誤嚥性肺炎のリスクは十分考慮する必要があります。

予防投与としては、結核に対する INH 投与、PC 肺炎に対する ST 合剤投与があります。明らかな結核既往のある場合には INH300 mgの予防投与が推奨されます。また PC 肺炎予防のためには S T 合剤を 1錠、または 2錠隔日投与が推奨されます。実際間質性肺炎の急性増悪と PC 肺炎の鑑別は画像上困難な場合も多く、積極的に S T 合剤予防投与の導入を検討すべきかと考えます。S T 合剤予防投与が不可能な症例ではペンタミジンの吸入療法も考慮されますが、吸入時の咳嗽が強かったり、PC 肺炎の予防には必ずしも万全ではないことが知られています。さらにはサイトメガロウイルス感染発症の可能性も考慮して、CMV 抗原のスクリーニ

感染症予防について

- *Pneumocystis jirovecii*
バクタ錠 1錠/日または2錠隔日
バクタが使用できない場合には
ベナンボックス吸入
- 結核(感染が疑われる症例)
INH 300mg/日(PSL換算10mg1カ月以上)

ング検査も行っていくことも重要です。

さらに真菌症なかでもアスペルギルス感染症は肺の構造破壊に伴って生じる嚢胞性病変内に菌球形成や慢性壊死性病変を生じることがあります。現在では様々な抗真菌薬が開発されているため治療に難渋することは比較的少ないですが、半永久的治療が必要となる場合も多く、長期生存例では大きな問題となっています。また肺癌との区別が問題となる症例もあり、コントロールとしてのアスペルギルス抗原や抗体、 β D-glucanなどは広範な肺胞構造の破壊のある症例では検査を行っておくことも重要であります。

以上駆け足でしたが間質性肺炎の管理と治療についての話を終わらせていただきます。