

特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン

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
厚生労働科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班

目 次

序

I びまん性肺疾患と特発性間質性肺炎 (IIPs)

II 診断の進め方

- 1 診断のフローチャート
- 2 一般検査
 - 1) 臨床像
 - 2) 胸部 X 線
 - 3) 血液ガス分析および肺機能検査
 - 4) 血液検査
- 3 特殊検査
 - 5) 高分解能 CT (HRCT)
 - 6) 気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage ; BAL)
 - 7) 経気管支肺生検 (TBLB)
 - 8) 外科的肺生検 (SLB)
- 4 間質性肺炎の病理組織総論
- 5 鑑別診断

III 治療総論

- 1 日常の生活管理
- 2 在宅酸素療法とリハビリテーション
- 3 薬物療法
 - 1) ステロイド剤
 - 2) 免疫抑制剤
 - 3) 抗線維化薬
 - 4) その他の薬物療法
- 4 合併症の対応と管理
- 5 肺移植

IV IIPs 各疾患の概念と診断・治療

- 1-a 特発性肺線維症 (IPF)
 - 1-b IPF の急性増悪
 - 2 非特異性間質性肺炎 (NSIP)
 - 3 急性間質性肺炎 (AIP)
 - 4 特発性器質化肺炎 (COP) (特発性閉塞性細気管支炎・器質化肺炎 ; BOOP)
 - 5 呼吸細気管支炎-間質性肺疾患 (RB-ILB)
 - 6 剥離性間質性肺炎 (DIP)
 - 7 リンパ球性間質性肺炎 (LIP)
-

序 文

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) は原因を特定しえない種々の間質性肺炎の総称であり、その50%以上を占め最も予後不良な特発性肺線維症 (IPF) を初めとする7種の疾患が含まれている。この「特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン」は、日本呼吸器学会「びまん性肺疾患の診断・治療」ガイドライン作成委員会が、今日における特発性間質性肺炎の正しい理解を進め、臨床における診断・治療の指針となるよう、厚生科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班 (以下、研究班) との緊密な協力のもとに作成したものである。

わが国の特発性間質性肺炎にかかわる研究は研究班発足 (1974) 以来、30年にわたる国内共同研究の歴史を有し、その中で疾患概念、疫学、診断、治療、病因・病態に関する研究が推進されてきた。特に、臨床診断基準に関しては研究班によって策定と改訂が重ねられ、91年の第3次改定案は、本疾患の医療費助成対象疾患指定 (1994) に伴って、医療行政に直接かかわることになった。

1990年代、高分解能コンピュータ断層写真 (HRCT) と胸腔鏡下肺生検 (VATS) の普及は、それまでの気管支肺胞洗浄法と経気管支肺生検法や、わが国で発見された新たな血清マーカー (KL-6, SP-D, SP-A) の導入と相まって、特発性間質性肺炎の診断、病態解明のみならず、ATS/ERS 国際的多分野合意声明 (2002) にみるように、疾患の概念と分類に関しても大きな変化をもたらした。このような変化を背景に研究班は2001年、医学的進歩への対応と国際的整合をはかることを目的として、特発性間質性肺炎に関する臨床診断基準の第4次改訂を行った。

このような動きを受けて、日本呼吸器学会は2001年3月、呼吸器内科学、放射線診断学、呼吸器病理学の各領域の委員からなる「びまん性肺疾患の診断・治療」ガイドライン作成委員会を発足させ、研究班との緊密な協力のもとに、会員が関わる診療と医学教育に資することを目的として、「特発性間質性肺炎—診断と治療の手引き」の作成を開始した。作成にあたっては、特発性間質性肺炎に関する近年の医学的進歩の吸収と国際的認識との整合を重視しつつ、わが国の研究の歴史と医療環境との整合を図ることに努めた。

本ガイドラインは会員の便宜を図るために、「特発性間質性肺炎—診断と治療の手引き」を簡略化して読みやすくしたもので、I. びまん性肺疾患と特発性間質性肺炎、II. 診断の進め方 (診断のフローチャート、臨床像、一般検査、特殊検査、病理組織総論、鑑別診断)、III. 治療総論 (日常生活管理、薬物療法、在宅酸素療法とリハビリテーション、肺移植、合併症対策と管理)、IV. 各論: IIPs 各疾患の概念と診断治療から成り、「診断治療の手引き (引用文献 355 を収載)」とともに用いて頂ければ幸いである。

2004年2月

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 委員長 工藤 翔二
 同 特発性間質性肺炎作業部会長
 厚生労働科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班 主任研究者 貫和 敏博

I. びまん性肺疾患と特発性間質性肺炎

胸部 X 線や胸部 CT 画像上、両側肺野にびまん性陰影を認める疾患は「びまん性肺疾患」と総称される。一方、間質性肺炎(interstitial pneumonia: IP)は主に肺胞隔壁を炎症の場とする疾患の総称であるが、その病理像は多彩であり、原因には薬剤、無機・有機粉じん吸入などによる場合や、膠原病やサルコイドーシスなどの全身性疾患に付随して発症する場合、さらに原因が特定できない特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias: IIPs)などがある。

IIPs は臨床病理学的疾患単位として、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)、非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia: NSIP)、特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia: COP)、idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: idiopathic BOOP)、急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia: AIP)、剥離性間質性肺炎(desquamative interstitial pneumonia: DIP)、呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患(respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease: RB-ILD)、リンパ球性間質性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia: LIP)などに分類される。

II. 診断の進め方

1. 診断のフローチャート(図1)

IIPs の診断基準において最も重要なことは、IPF を的確に診断しようとする意図を診断の流れに盛り込むことである。

身体所見をとり、胸部 X 線写真を撮影する。

原因不明で、拘束性障害やガス交換障害などの呼吸機能検査異常があり、高分解能 CT (high resolution CT: HRCT) 所見で両肺底部・胸膜直下優位に明らかな蜂巢肺所見を伴う網状影を認め、さらに(1)年齢 50 歳以上、(2)緩徐な発症、(3)症状発現より 3 カ月以上の経過、(4)両側肺野の捻髪音(fine crackles, velcro ラ音)、の 4 項目中 3 項目を満たす場合には、臨床的に IPF と診断することができる。

厚生労働省の特定疾患認定基準では、NSIP、COP などの IPF 以外の IIPs の診断には外科的肺生検(surgical lung biopsy: SLB)を必要としている。

2. 臨床像

a) 発症経過

IIPs の発症経過としては、慢性、亜急性、急性があり、慢性の発症経過として IPF、DIP、RB-ILD、LIP、亜急性～慢性の発症経過として NSIP、急性～亜急性の発症

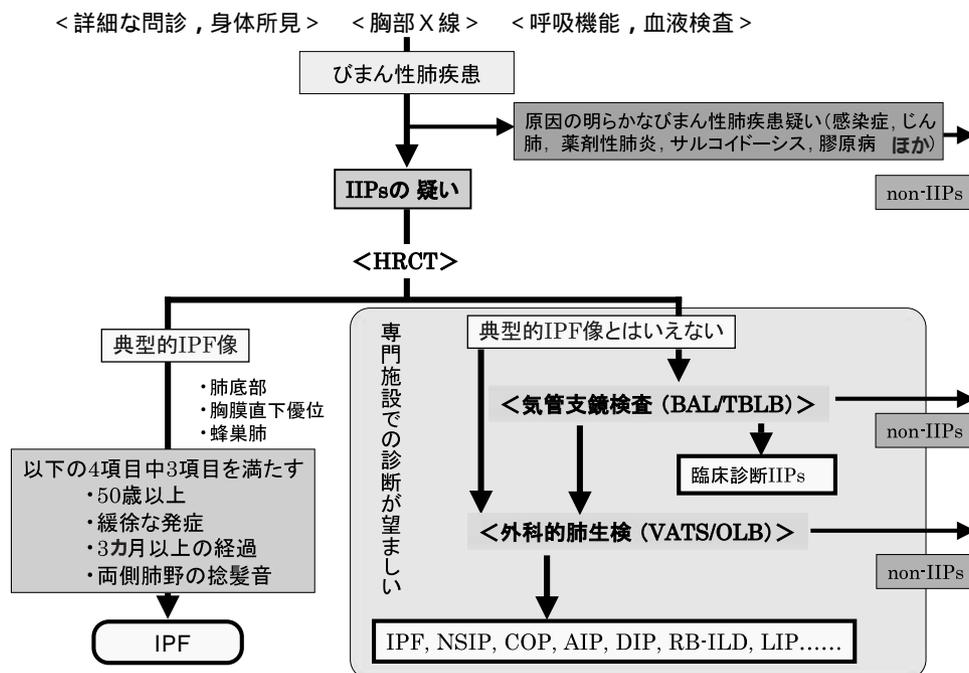


図1 特発性間質性肺炎(IIPs)診断のためのフローチャート

経過として COP，急性の発症経過として AIP がある。

b) 臨床症状

IIPs の主要症状は乾性咳嗽と労作時呼吸困難である。IPF では乾性咳嗽が初診時 50 ~ 90%前後に認められる。労作時呼吸困難の頻度については、有症状群においてはかなり高頻度で、およそ 80%以上である。

c) 身体所見

捻髪音：IPF では、捻髪音は ATS の報告で 80%以上、わが国の報告でも 90%以上に聴取され、ほぼ必発と考えられる。

ばち指：IPF では、ばち指 (clubbed finger) は初診時 38%，ATS の報告で 25 ~ 50%，他の報告で 30 ~ 60%前後に認められる。

以上のように、IIPs の診断、とくに IPF の診断にかかわる診断主要症状および身体所見に関する項目の中では、捻髪音、労作時呼吸困難、乾性咳嗽が重要であり、とくに捻髪音が診断上最も重要である。

3. 一般検査

1) 胸部単純 X 線写真

びまん性肺疾患に対する画像診断の第一歩は依然として胸部単純 X 線写真である。肺全体における所見の分布や肺の容積変化をとらえるには CT より有用であることが多い。

所見 特発性間質性肺炎の初期変化は一般的に背側尾側のわずかなすりガラス陰影もしくは浸潤影であり、肺血管影のボケ像や若干の容積減少を読みとらねばならない。

特殊な所見として陰影の移動を認めることがある。この所見は COP もしくは慢性好酸球性肺炎の一部にみられる。

蜂巢肺 蜂巢肺の用語は、特発性間質性肺炎のうち非可逆的な線維化の終末像を意味するものとする。線維化のはっきりしない場合には蜂巢肺とせず単に嚢胞性病変と表記すべきである。

所見の分布と鑑別診断 上肺野優位は肺 Langerhans 細胞組織球症 (好酸球性肉芽腫症)、結核、じん肺症、上肺野優位型特発性肺線維症などが挙げられる。中肺野優位はサルコイドーシスや肺水腫などが、下肺野優位は誤嚥性の肺疾患、びまん性汎細気管支炎や間質性肺炎、膠原病肺などが挙げられる。また、びまん性の分布を示すものとしては粟粒結核、肺リンパ脈管筋腫症 (pulmonary LAM)、カリニ肺炎やサイトメガロウイルス感染症などが挙げられる。一方、バタフライ陰影は肺水腫を、バタフライ陰影を写真上でネガ・ポジ反転させたような末梢優位の非区域性浸潤影や移動する浸潤影

(フォトネガティブバタフライ陰影) は特発性器質性肺炎 (COP) もしくは慢性好酸球性肺炎を示すことが多い。

以上の情報をまとめて、びまん性疾患が疑われた場合には高分解能 CT (high resolution CT : HRCT) が追加される。

2) 高分解能 CT (high resolution CT : HRCT)

HRCT の読影では小葉内の所見の分布を小葉中心性、汎小葉性、小葉辺縁性と非小葉性、さらに気管支血管束周辺に分けてとらえることで、従来はパターン認識と経験によって診断していた胸部の画像を論理的に解析できるようになった。

a) 小葉中心性病変 (centrilobular lesion)

小葉中心性病変とは小葉の辺縁にたどり着くことのない分岐構造を呼ぶ。すなわち細気管支および細気管支周辺に病変の主座を有する疾患をさす言葉でその代表例が DPB である (図 2)。

b) 汎小葉性病変 (panlobular lesion)

細菌感染症のように小葉間隔壁が障壁として働く疾患では、1つの小葉を埋め尽くした病変は直接隣の小葉へ広がることはできないことが重要である。代表例として肺結核の像を示す (図 3)。この病変では小葉間隔壁で明瞭な境界を作るのが読み取れる。これを汎小葉性病変と呼ぶ。

c) 小葉辺縁性病変 (perilobular lesion)

小葉辺縁部だけに病変が出現する疾患はむしろ少ない。この所見は胸部単純写真でいわゆる Kerley's B line として有名な所見に対応するものであるが、心不全自体できれいな小葉辺縁性の HRCT 所見の出ることは多くはない。急性好酸球性肺炎の HRCT 像を示すが (図 4)、何らかのリンパ浮腫の生じる場合に特徴的な多角形の明瞭な線構造がみられる。単に浮腫だけの場合は、ある領域全体に、とがった鉛筆で描いたような線状影が出現する。

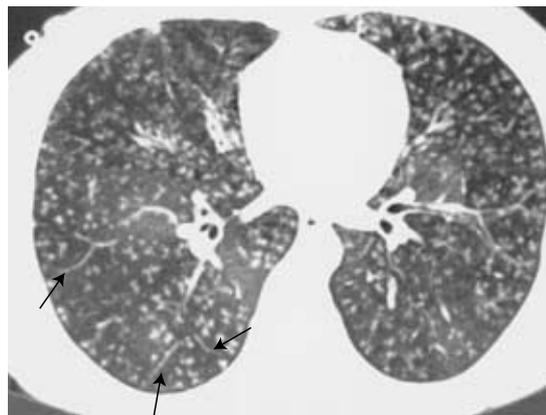


図 2 diffuse panbronchiolitis (DPB) の HRCT 像

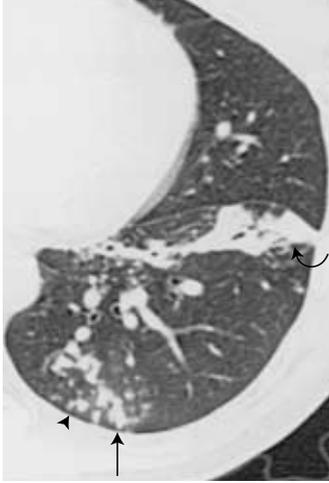


図3 肺結核症のHRCT像

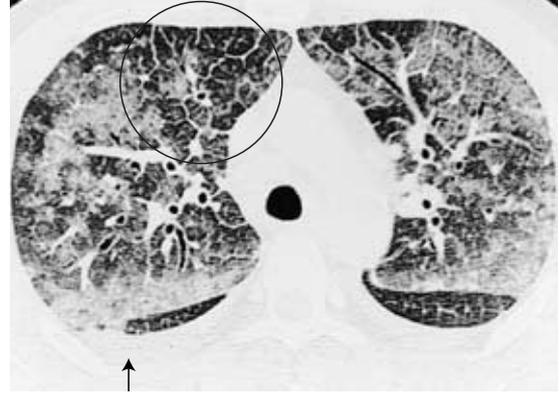


図4 急性好酸球性肺炎（AEP）のHRCT像

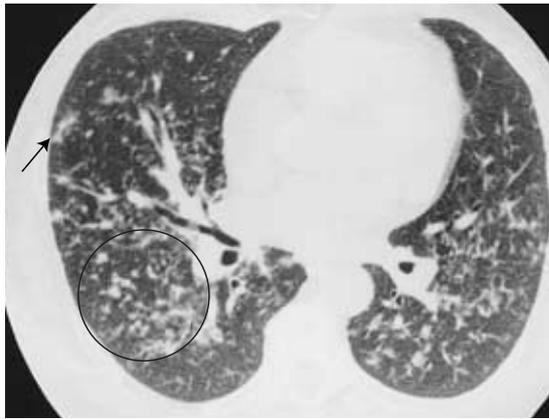


図5 サルコイドーシスのHRCT像



図6 カリニ肺炎のHRCT像

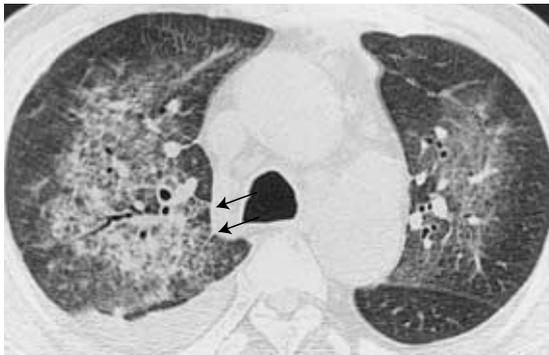


図7 肺水腫のHRCT像

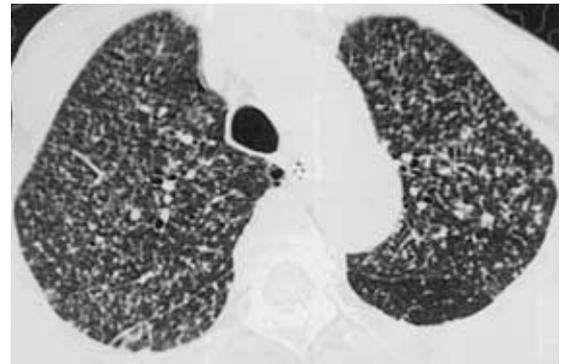


図8 粟粒結核のHRCT像

d) 非小葉性病変 (nonlobular lesion)

小葉内の分布を小葉中心性, 汎小葉性, 小葉辺縁性と分けたが, これらの分類ではまとめきれない所見がある. その1つが気管支血管束という解剖学上の構造に強い親和性をもって広がる病変である. その代表はサルコイドーシスである(図5). もう1つは非小葉性と呼ばれるもので, 多くのカリニ肺炎(図6)や肺水腫(図7), さ

らに粟粒結節を示す疾患の代表として粟粒結核(図8)などで典型的にみられる.

e) 間質性肺炎におけるHRCTの役割

びまん性肺疾患におけるHRCTの役割の第一は典型的なUIPのパターンがあるかないかを読影することである. びまん性肺疾患におけるHRCTの最も重要な役割はUIPをそれ以外の間質性肺炎から分別することで

ある。

HRCT の診断におけるもう 1 つの役割は、胸腔鏡下肺生検(video-assisted thoracoscopic lung biopsy : VTLB) (VATS 生検と呼びならわす) 前後の HRCT 像から、標本が症例を診断するにふさわしい部分から採取されたかどうかを保証することである。

HRCT は病理診断を正しく導くパイロットの役割も担わなければならない。

3) 血液検査

IIPs において特異的な血清学的検査所見はない。肺胞上皮由来蛋白である KL-6, SP-A, SP-D は、種々の間質性肺炎において高値を示す。

厚生労働省の特定疾患認定基準では、(1)KL-6 の上昇、(2)SP-D の上昇、(3)SP-A の上昇、(4)LDH の上昇のうち 1 項目以上の陽性を条件としている。

IPF の 10 ~ 20% で循環血中に抗核抗体 (antinuclear antibody : ANA) やリウマチ因子がみられるが、抗体価が高いことはまれであるので、高い抗体価 (> 1 : 160) を認めた場合は膠原病を念頭におき診断を進める必要がある。

4) 呼吸機能検査および血液ガス分析

呼吸機能検査では、IIPs は通常、拘束性障害、拡散障害を認める。拡散障害 (DLCO の低下) は、肺容量の低下に先行して認められることもある。

IPF の早期では安静時には低酸素血症を認めないが、あっても軽度の低酸素血症と呼吸性アルカローシスを示すだけである。労作時には比較的早期からでも低酸素血

症が検出される可能性がある。

厚生労働省の特定疾患認定基準では、(1)拘束性障害 : %VC 80%未満、(2)拡散障害 : %DLCO 80%未満、(3)低酸素血症 (以下のうち 1 項目以上 : 安静時 Pao₂ ; 80 Torr 未満、安静時 A aDo₂ ; 20 Torr 以上、6 分間歩行時 Spo₂ ; 90%未満) について、(1)~(3) のうち 1 項目以上を満たすことを条件としている。

4. 特殊検査

1) 気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL)

a) BAL の意義と適応

BAL は、各種びまん性肺疾患の中でも、肺胞蛋白症や肺 Langerhans 細胞組織球症など診断に有用な場合があるが、IIPs の診断における BAL の有用性には限界がある。IIPs の鑑別診断の補助として、さらにその活動性の評価において、回収総細胞数、細胞分画、CD4/CD8 比の組み合わせが有用であるとの報告もあるが、補助診断的な色彩が強い。

b) 検査方法

感染症や悪性疾患、あるいは COP などでは陰影の存在する部位で BAL を施行する必要があるが、びまん性肺疾患では通常、右中葉または左舌区で洗浄する (仰臥位で最も回収率が期待できる部位のため)。

回収率は 60%程度で、回収率が著しく悪い場合は、肺病変を評価する上で信頼性に欠ける。

遠沈後の沈渣より起炎病原体の有無を確認し、細胞分画の評価には得られた細胞浮遊液を比重遠沈し、May-Giemsa 染色を行う。

表 1 BAL の細胞分画によるびまん性肺疾患の鑑別診断

リンパ球増加なし	リンパ球増多あり
マクロファージ優位 特発性肺線維症 (IPF) 石綿肺	CD 4 ⁺ T 細胞優位 サルコイドーシス 慢性ペリリウム肺 農夫肺 薬剤性肺炎 ウイルス性肺炎の一部 マイコプラズマ肺炎 肺結核 リンパ球増殖性肺疾患および悪性リンパ腫の一部
好中球優位 細菌性肺炎 慢性気管支炎 びまん性汎細気管支炎 (DPB) 気管支拡張症 急性間質性肺炎 (AIP) 急性呼吸促進症候群 (ARDS)	CD 8 ⁺ T 細胞優位 過敏性肺炎 薬剤性肺炎 膠原病に伴う間質性肺炎 (急性 ~ 亜急性発症) 非特異性間質性肺炎 (NSIP) 特発性器質化肺炎 (COP) 粟粒結核 リンパ増殖性肺疾患の一部 ウイルス性肺炎の一部
好酸球優位 寄生虫症 化学物質吸引 薬剤性肺炎 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 全身性血管炎 好酸球性肺炎 (慢性、急性) 気管支喘息	

c) 禁忌と注意

相対的禁忌として重篤な不整脈や5週間以内の急性心筋梗塞, コントロールできない出血傾向や循環動態不安定例などがあげられる。

BALは呼吸不全状態でも鑑別診断や治療方針決定のためにしばしば行われ, 有用な情報をもたらす。

BALを契機としたIIPs(とくにIPF)の急性増悪の問題があげられる。その頻度はIIPsに対するBAL施行例の2.4%とされ, BAL前にすでに炎症反応が上昇していることや, 感染の合併などが危険因子としてあげられている。

d) BALによるびまん性肺疾患とIIPsの診断

BALの評価で注意すべき点に, 喫煙による細胞パターンの変化がある。一般に慢性喫煙により, 回収液の減少, 回収細胞数の増加, マクロファージ比率の増加, リンパ球比率の低下, CD4/CD8比の低下などが認められると報告されている。表1にびまん性肺疾患とIIPsのBALF細胞パターンに基づいた鑑別診断を示す。

2) 経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy: TBLB)

TBLBは原則的には線維化や炎症の程度から病理組織パターンの確定に使用すべきではない。しかしながら, TBLBがIIPsの病型によっては診断を積極的に示唆する場合がある(たとえばCOP, DAD)。

また, TBLBはIIPs以外の疾患を鑑別除外する場合に有用である。

3) 外科的肺生検(surgical lung biopsy: SLB)

a) SLBの適応

SLBの方法としては, VATSと開胸肺生検(open lung biopsy: OLB)がある。VATSはOLBに比べて合併症が少なく, ドレナージ期間が短く, 入院期間も短い

などの理由から, 選択されることの多い手技である。

b) SLBの手技

SLBは複数の肺葉から採取するのが望ましい。

HRCTにて病変の最も強い部分, 最も初期変化があると思われる部分, そしてその2つの中間的な病変の3カ所から指頭大の大きさで生検するのが望ましい。

c) 病理組織診断上の注意点

SLBによるIIPsの病理組織学的診断は重要であるが, 中には現在の分類のいずれにも合致しない症例もまれに存在する。このような場合は無理に診断をつけるのではなく, UIPパターン優位の病変であるなどと記述する。

また採取部位により病理組織パターンが異なる症例も報告されている。

5. 間質性肺炎の病理組織総論

1) 間質性肺炎総論(表2)

a) 定義

肺の間質を病変の主座としてびまん性に炎症が広がる病態をいい, しばしば肺線維症を起こす。

b) 肺の間質

肺の間質は, 肺胞腔を支える肺胞壁の間質を狭義の間質, その他の気管支血管周囲, 小葉間隔壁および胸膜下などの間質を広義の間質と呼ぶ。

c) 小葉

小葉は終末細気管支を3ないし5個含む肺領域で, 中心部には細気管支に伴走する形で肺動脈がみられる。

終末細気管支周囲の組織を小葉中心(あるいは細葉中心)と称し, 小葉辺縁部とは胸膜下あるいは小葉間隔壁近傍の肺組織を指す。

d) 病変の見方

間質性肺炎の型を識別していく上で, 病変の分布の把

表2 特発性間質性肺炎の各病理組織パターンの特徴

	UIP	NSIP	COP/OP	AIP/DAD	DIP/RB-ILD
線維化の時相	多彩	一様	一様	一様	一様
間質への細胞浸潤	少ない	通常多い	やや多い	少ない	少ない
膠原線維増生を伴う線維化	あり, 斑状	さまざま, びまん性	なし	器質化期以降であり	さまざま, びまん性(DIP) 部分的, 軽度(RB-ILD)
線維芽細胞の増生	線維芽細胞巣著明	時々, びまん性(線維芽細胞巣はまれ)	時々, 部分的(線維芽細胞巣はなし)	器質化期以降でびまん性	時々(DIP) なし(RB-ILD)
気腔内器質化	まれ	時々, 部分的	多い(小葉中心性)	器質化期以降で時にあり	なし
蜂巣肺	あり	まれ	なし	あり(終末期)	なし
気腔内肺胞マクロファージ集簇	時々, 局所	時々, 斑状	斑状(泡沫状)	なし	びまん性(DIP) 細気管支周囲(RB-ILD)
硝子膜形成	なし	なし	なし	あり	なし

(Katzenstein AL et al: Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1301-1315 および Nagai S et al: Eur Respir J 1998; 12: 1010-1019 より引用改変)

握が大切で、肉眼的にびまん性が斑状か、上肺野か下肺野か、中枢側か胸膜側か、組織学的にもびまん性が斑状か、また小葉の中では小葉中心性が小葉辺縁性か、あるいは肺構造に照らし合わせて肺胞壁、気管支血管束、小葉間隔壁、胸膜下あるいは胸膜などとの関係について観察する。

病変の性質としては液性成分、炎症細胞浸潤、線維芽細胞の増生、膠原線維の増加あるいは平滑筋の増生などがあげられ、これら病変の広がり程度を勘案する。

e) 肺線維化病巣の成り立ち

肺内の線維化病巣の成立過程としては大きく2種類が考えられている。1つは末梢気腔内に滲出が起こり、器質化を経て線維化病巣を起こすもので、もう1つは間質に局限して炎症が起こり間質自体に線維化を起こして行くものである。肺胞腔内線維化は上皮の傷害の程度によって、ポリープ型、壁在型、閉塞型などに分けられる。

UIPにみられる線維芽細胞巣 (fibroblastic foci) も腔内線維化の1つで、壁在型あるいは閉塞型を呈する。これら壁在型、閉塞型の腔内線維化では、収縮過程で肺胞構造にゆがみを生じ、改築された後に、間質性病変としての線維化病巣が形成されると考えられている。

f) 蜂巣肺および牽引性細気管支拡張

蜂巣肺とは、背景の肺胞構造が破壊消失した線維化の中にみられる不規則に拡張した気腔の形成を指す。しばしば内腔面は細気管支上皮類似の上皮で被覆され、壁には時に平滑筋の増生を伴い、細気管支類似の構造を呈し、内腔に粘液貯留をみることもある。

牽引性細気管支拡張は、本来の細気管支そのものが、周囲の肺胞領域などの線維化による収縮などで、二次的に拡張をきたしてくる状態をいい、多くは本来の細気管支に伴走していた肺動脈が認められる。

g) 病変の時相

間質性肺炎の鑑別には線維化の時相ということがしばしば鑑別の要点として問題となる。膠原線維を主体とする線維化病巣に連続した部位に、初期の線維化巣と考えられる線維芽細胞を主体とする肉芽組織が存在する場合、慢性病変と活動性病変が共存してみられるため、線維化の時相が多彩あるいは不均一であると表現される。一方、炎症細胞浸潤が主体の病変、幼若な肉芽組織が主体の病変、あるいは膠原線維が主体の線維化病変のいずれにしても、同様の時相の病変が広がってみられる場合を、時相が一様あるいは均一であると表現される。

2) 病理組織学的鑑別診断の要点

a) IIPsの各病理組織パターンとの鑑別

(1) UIPと他の病理組織パターンとの鑑別

まずUIPとfibrotic NSIPとの鑑別では、病変の時相がUIPでは多彩でNSIPでは比較的一様であることがあげられる。

また病変の分布がUIPでは胸膜側、小葉単位では辺縁に強く、一方NSIPでは胸膜側から肺内側にかけて広がり、また小葉内でも比較的一様である。

線維芽細胞巣の識別にはAlcian Blue PAS (AB-PAS) 重染色が、線維化の背景構造の解釈にはElastica-Masson (El-Masson) やElastica van Gieson (EVG) 染色など弾性線維染色が有用で、HE染色との併用が推奨される。弾性線維染色で観察すると、UIPでは正常構造の破壊消失と弾性線維の減少がみられるのに対し、NSIPでは線維化病巣内に本来の肺胞構造が残存していることが多い。

採取部位も大切、とくにUIPの診断には正常肺の部分が含まれていることが望ましい。

(2) cellular NSIPと他の病理組織パターンとの鑑別

次にcellular NSIPとOPあるいはLIPなどの一部との鑑別が問題となる。

Katzensteinの最初の報告によれば、NSIPではポリープ型腔内線維化病巣は全体の面積の10%以下であるとされているが、この数値のみによるOPとの線引きはむずかしい。NSIPでみられる壁在型腔内線維化はOPでも散見され、ある程度のオーバーラップがあるものと考えられる。壁在型腔内線維化が優位な場合はNSIPと判断した方がよいように思われる。NSIPとLIPでは細胞浸潤の程度に差があり、LIPでは細胞浸潤が高度でしかも密で、これにより正常肺構造が不明瞭になることがある。

(3) DADと他の病理組織パターンとの鑑別

器質化期のDADとOPとは時に鑑別が困難で、OPは斑状で小葉中心優位の病変分布を示し、また組織傷害が一般的に軽い。UIPの急性増悪とは、DADは症例ごとに病変がきわめて一様であることが鑑別上重要である。

(4) DIPと他の病理組織パターンとの鑑別

UIPではDIP様反応は比較的密な線維化病変の近傍に限られる。fibrotic NSIPとは気腔内への肺胞マクロファージの滲出の程度、広がりやの差違でしかない。RB-ILDとの違いは、DIPは病変がびまん性で、RB-ILDでは小葉中心部優位であることである。

b) 二次性間質性肺炎と各病理組織パターン

膠原病関連間質性肺炎ではIIPsのすべての病理組織パターンがみられるが、とくにNSIPの頻度が高い。また同一症例でも病変が多彩なことが特徴で、気道病変、リンパ濾胞形成、過形成など多彩な病変を伴うことが多い。鳥飼病などの慢性過敏性肺炎でも、組織学的には

NSIP あるいは UIP に類似した線維化病変を呈してくるものがあり、さらに ANCA 関連肺疾患でも慢性間質性肺炎を伴う症例が知られている。

LIP とされていた症例の多くは bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) 由来の低悪性度 B 細胞性リンパ腫で、また Sjögren 症候群など膠原病などでも LIP パターンが認められる。反応性が腫瘍性か、さらなる分子生物学的知見が蓄積されることより整理されていくものと思われる。

6. 鑑別診断

IIPs の中で最も頻度の高い疾患である IPF については、とくに鑑別が重要であり、鑑別上共通に重要なことは詳細な病歴聴取と身体所見である。

1) 膠原病および関連疾患

膠原病による間質性肺炎は全身性硬化症 (SSc)、多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM)、関節リウマチ (RA)、Sjögren 症候群などで頻度が高く、鑑別上問題となる。

実際には IIPs と膠原病性間質性肺炎との鑑別は、身体所見や血液学的検査によりある程度鑑別は可能である。しかし間質性肺炎先行型の病態では、鑑別は当然困難である。膠原病を疑う症状としては関節痛、筋肉痛、筋力低下、皮疹、Raynaud 現象、光線過敏症、乾燥症状などが重要である。

身体所見としては関節所見、皮膚硬化、皮疹などを詳細に診察する必要がある。比較的特異性の高い皮膚病変としては SSc では皮膚硬化、舌小帯の硬化・短縮、PM/DM ではヘリオトロープ斑、Gottron 徴候、混合性結合組織疾患 (MCTD) でのソーセージ指、などである。

血液検査では CK や自己抗体のチェックが必要であり、RF、ANA はスクリーニングとして実施すべきである。また SSc における抗 Scl-70 抗体 (抗トポイソメラーゼ抗体)、PM/DM での抗 Jo-1 抗体に代表される抗アミノアシル tRNA 合成酵素、Sjögren 症候群での抗 SS-A 抗体、MCTD での抗 RNP 抗体などの自己抗体のチェックは可能な限り施行すべきである。

AIP との鑑別が必要となる amyopathic DM による間質性肺炎では、抗 Jo-1 抗体陰性で CK 値も上昇を認めず、急性でかつ予後不良であることから身体所見での皮疹は重要である。

膠原病では画像や組織学的な鑑別は困難であると理解して、可能な限りの検査を行うことが重要であり、IIPs の診断後も肺病変先行型の可能性も考慮して慎重に経過観察する必要がある。

近年 ANCA 関連疾患での間質性肺炎が注目されてお

り、ANCA のチェックとともに尿検査も定期的に施行すべきである。

2) 職業・環境性肺疾患

環境性肺疾患として重要な疾患は過敏性肺炎である。

呼吸不全を呈するような症例では AIP との鑑別が問題となることがある。しかし、このような病態を呈する場合でも、治療反応性が良好であることや無治療で軽快する場合もあり、臨床経過や BALF 所見などから鑑別が可能となることも多い。

慢性過敏性肺炎では、発熱など急性症状を伴わず潜在性に進行して高度の線維化をきたして発見される症例も報告されている。また慢性過敏性肺炎では、その多くが NSIP パターンをとることが知られており、NSIP の所見が得られれば慢性過敏性肺炎、中でも慢性鳥飼病を除外することが重要である。

じん肺も鑑別上重要な疾患であるが、本疾患ではとくに職歴聴取が重要で診断の決め手になる。

3) 薬剤性肺炎

組織学的に NSIP、COP、AIP、DIP などの間質性肺炎、慢性および急性の好酸球性肺炎などとの鑑別が必要である。間質性肺炎をみた場合には、常用薬剤、常用健康食品も含めて詳しく薬歴聴取を行う。

薬剤性肺炎の診断には、皮膚テストやリンパ球幼若化試験などが有用とされ、試みてよい検査法である。

4) 慢性および急性好酸球性肺炎

臨床経過が急性であり AIP との鑑別が問題となる場合があるが、AEP では治療反応が良好である。

しかし慢性好酸球性肺炎では COP との鑑別は画像上は困難であり、組織学的にも類似の病像を呈する。

5) 感染症

非定型肺炎では多発性陰影を呈し、COP との鑑別が問題となることもあるが、一般的には感染症を疑う場合には診断的治療を行い、その反応性で臨床的に診断することも少なくない。

6) その他

サルコイドーシス、肺 Langerhans 細胞組織球症、肺リンパ脈管筋腫症、肺胞蛋白症、腫瘍性肺疾患などは画像や病理学的な特徴があるため診断は比較的容易である。

III．治療総論

1．日常の生活管理

ここでは IIPs の中では最も頻度が高い IPF における管理を中心に述べる。

a) 禁煙

世界各地での喫煙常習者の IPF 発症オッズ比 (OR) は 1.6 ~ 2.9 であり、喫煙は IPF の危険因子とされている。RB-ILD や DIP は喫煙者にみられる疾患であり、禁煙のみで改善がみられることが多い。

b) 環境因子

明らかなじん肺が認められない患者において、さまざまな環境曝露により IPF 発症リスクが上昇すると報告されている。発症リスクは曝露年数に伴って上昇する。

c) 日常生活

規則正しい生活は IPF のみならず生活態度の重要な基本である。安定した室温と適度な加湿により、快適な生活を心がける。外出時には衣類の調節をして温度差を少なくする。食事は少量頻回が基本である。さらに便通のコントロールも重要である。定期的な体重測定は日常管理として有用である。

d) 定期的な診察

定期診察は疾患の管理上重要である。症状や呼吸機能、画像などの定期的な評価により、治療薬や在宅酸素療法の導入を考慮したり、気胸、肺癌合併が発見されることがある。

e) 感染予防

IPF の急性増悪は上気道感染がきっかけとなることが多いので、手洗い、うがいの励行、インフルエンザの予防接種などが勧められる。

f) 精神的配慮と福祉

予後も含めた疾患の説明と検査の意義を十分に説明することが必要である。とくに外科的肺生検では危険性と利益を十分に説明することが必要である。その上で検査に対する不安を緩和する配慮が必要である。

福祉的な面では、IIPs は厚生労働省の特定疾患に指定されており重症度に応じて医療費の補助が出る。また身体障害者 (呼吸機能障害) として認定されれば、等級に応じた社会福祉サービスを受けることができる。

f) その他

胃食道逆流による慢性誤嚥が IPF の発症に影響するとの報告がある。高齢者では、咳嗽が肋骨骨折の原因となることがあり、鎮咳薬の適切な使用が必要である。

2．薬物療法

IIPs には種々の疾患が含まれているが、病理組織パターンによって臨床経過や治療反応性が異なる。

IIPs における薬物療法の適応は、治療反応性と副作用のリスクを勘案し、十分なインフォームドコンセントの下で総合的に決定する必要がある。可能なかぎり専門医へのコンサルテーションが望ましい。IIPs の代表的疾患である IPF では、現時点ではステロイドや免疫抑制薬治療の有効性は限られているため、治療導入に際しては十分な検討を要する。一方、IPF 以外の IIPs は、一部に自然緩解する場合もあるが、有症状例や呼吸機能低下例ではより積極的に薬物療法の導入を検討すべきである。COP や NSIP は基本的に治療反応性が良好である。AIP では、多くは治療反応性に乏しいが、治療に反応し、ほぼ正常まで回復する場合もある。

1) ステロイド

a) ステロイドの作用機序

ステロイドの作用機序としては、細胞内に存在する受容体と結合した複合体 (GCR) を形成した後に核内へ移行し、DNA のステロイド反応部位に結合し、生物学的作用をもたらす古典的経路 (genomic mechanism) がよく知られている。

ステロイド受容体飽和に必要なステロイドの量は、個体差はあるが約 60 mg/body とされている。これに対し、ステロイド大量療法の臨床的有用性から、ステロイド受容体を介さない機序も明らかとなってきた。これは non-genomic mechanism と呼ばれ、古典的経路とはまったく異なったメカニズムで短時間に細胞膜に直接作用し、T 細胞のアポトーシス増加などに関与する。

b) ステロイドの副作用

ステロイドの重要な副作用として感染症の誘発 (とくに結核、真菌、CMV、ニューモシチス・カリニなど)、消化性潰瘍、糖尿病、精神変調、高血圧、続発性副腎皮質機能不全、骨粗鬆症、大腿骨などの骨頭無菌性骨壊死、ミオパチー、緑内障、白内障、血栓症、内分泌異常 (月経異常など) 等がある。

ステロイド投与が長期化する場合はカリニ肺炎予防のため ST 合剤の投与を検討する。また、閉経後の女性、高齢者では骨粗鬆症、圧迫骨折を生じやすく、カルシウム摂取の補充やビスホスホネートなどの投与が必要である。

c) ステロイドの使用法

IIPs に広く使用されてきたが、用量設定に関する厳密な検討は行われていない。一般に IPF や fibrotic NSIP

では治療反応性に乏しく投与期間は長期に及び、免疫抑制薬と併用される場合が多い。これに対し cellular NSIP や COP では治療反応性は良好で投与期間は数カ月～1年程度で、減量により再燃を認めても予後は良好である。また、AIP や IPF の急性増悪など重症の呼吸不全を呈する場合にはステロイド大量療法や連日静注法が用いられる。以下に代表的な投与法を示す。なお体重には理想体重を用いる。

(1) ステロイド漸減法

プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日 で 4 週間、次いで再燃に注意しつつ 4 週ごとに 2.5 mg ないし 5 mg 減量し、10 mg/日または 20 mg/隔日投与とする。本ガイドラインでは、ステロイドの減量が急性増悪の誘因になる危険性を考慮し、緩徐な減量を推奨する。

(2) ステロイド隔日法

プレドニゾロン 20 mg/隔日を免疫抑制薬と併用し、減量せず使用する。IPF や fibrotic NSIP に対して用いる。ステロイドが少量であり副作用が比較的少なくすむ点、一定期間ステロイドを減量する必要がなく減量による悪化の心配がない点などの利点がある。

(3) ステロイド大量療法

メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1,000 mg/日、3 日間を 1 週ごとに病態に応じて繰り返す。ステロイドパルス療法と呼称され、AIP、IPF の急性増悪といった急速進行性の間質性肺炎で呼吸不全を呈する場合に用いられる。

(4) ステロイド連日静注法

メチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日を 2 週間、次いで 1 mg/kg/日を 1 週間、0.5 mg/kg/日を 1 週間投与する。線維増殖期の ARDS での有効性が報告され、現在米国で大規模試験が進行中である。AIP、IPF の急性増悪といった急速進行性の間質性肺炎で呼吸不全を呈する場合に用いられる。

2) 免疫抑制薬

一般に免疫抑制薬は、ステロイドに反応しない場合、ステロイドによる重篤な副作用が出現した場合、ステロイドによる副作用が出現するリスクが高い場合に使用される。IPF ではステロイド単独での治療反応性に乏しいため、早期から免疫抑制薬の併用が勧められている。欧米では、シクロホスファミド (cyclophosphamide) とアザチオプリン (azathioprine) が使用される場合が多いが、わが国ではシクロスポリン (cyclosporine) の使用も試みられている。なお、これらの免疫抑制薬は、いずれも IIPs では保険適用外である。

a) シクロホスファミド (cyclophosphamide)

シクロホスファミドはアルキル化薬に分類されるが、

肝ミクロゾームの酵素で活性化されて薬理活性を発現する。

一般的な用法・用量は 1.0 ~ 2.0 mg/kg/日 (理想体重、最大用量 150 mg/日) で、50 mg/日から開始し、必要に応じて 7 ~ 14 日ごとに 25 mg ずつ増量する。治療効果の発現には通常 3 カ月以上を要するため、副作用が問題とならない限り少なくとも 6 カ月間以上は続ける必要がある。

副作用には骨髄抑制、出血性膀胱炎、二次発癌、脱毛、嘔気、嘔吐、口内炎、下痢、胆汁うっ滞を伴う肝障害、また頻度は少ないが肺線維症の報告もある。帯状ヘルペスがしばしば出現する。WBC 4,000/mm³ 以下あるいは PLT 10 万/mm³ 未満となれば、半量まで減量あるいは一時中止とする。出血性膀胱炎予防に水分摂取を十分行い、尿量を確保し、尿検査を毎月チェックする。出血性膀胱炎の出現時は投与を中止する。

b) アザチオプリン (azathioprine)

アザチオプリンは代謝拮抗薬に分類される。肝臓で 6-メルカプトプリンに変換され生理活性を有するようになる。

一般的な用法・用量は 2.0 ~ 3.0 mg/kg/日 (理想体重、最大用量 150 mg/日) で、50 mg/日から開始し、必要に応じて 7 ~ 14 日ごとに 25 mg ずつ増量する。副作用には骨髄抑制、吐気、嘔吐、下痢といった消化器症状、肝障害などがある。WBC 4,000/mm³ 以下あるいは PLT 10 万/mm³ 未満となれば、半量まで減量あるいは一時中止とする。肝機能は毎月チェックし、正常上限の 3 倍以上となったら減量あるいは中止する。

c) シクロスポリン (cyclosporine)

シクロスポリン A は、細胞質内でシクロフィリンと結合し T cell の増殖、活性化に比較的選択的に抑制することで効果を発揮する。

IPF に対する有効性は確定していないが、シクロホスファミドやアザチオプリンに比べ骨髄抑制は軽度であり、最近わが国では頻用されつつある。

シクロスポリンは免疫抑制効果を期待できる血中濃度と中毒域との差が小さいため、全血で血中濃度をモニタリングして投与量を決定する。3.0 mg/kg/日、分 2 で投与を開始し、投与後 12 時間後の値 (トラフレベル) を 100 ~ 150 ng/ml 程度に保つ。経口吸収に個人差が大きい点、種々の薬剤との相互作用を有する点 (Ca 拮抗薬、マクロライド系抗菌薬、抗真菌薬では血中濃度を上昇させる) に注意する。副作用には、腎機能障害 (用量依存性)、高血圧、歯肉肥厚、神経症状 (頭痛、振戦、感覚異常)、多毛症などがある。シクロスポリン投与中は腎機能の定期的な観察が必要である。また、ウイルス (CMV、単純疱疹ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、

EB ウイルス), 原虫, 真菌などの感染症に注意する.

3) その他の薬物療法

好中球エラスターゼは, 好中球の活性化に伴い放出される蛋白分解酵素であり, 肺組織傷害や血管透過性亢進を引き起こすことが知られている. sivelestat sodium hydrate (エラスポール) は好中球エラスターゼ特異的阻害薬であり, 全身性炎症反応症候群に伴う急性肺損傷を抑制する. IPF 症例の血漿中好中球エラスターゼは健康者に比較して高値を示し, 急性増悪時はさらに上昇する. したがって好中球エラスターゼ阻害薬は IPF 急性増悪の治療への有用性が期待されている.

3. 在宅酸素療法とリハビリテーション

a) 在宅酸素療法

IPF 患者における在宅酸素療法は, 呼吸困難の軽減, QOL の向上を期待して積極的に用いられている. 一般に COPD に通常適用する流量よりも高い流量を, とくに労作時に必要とする. 重度の安静時または運動時低酸素血症 (酸素分圧 55 mmHg 未満) は酸素補給によって管理する必要がある.

b) 呼吸リハビリテーション

運動トレーニングに教育および心理社会的サポートを組み合わせるにより, 運動耐容能の改善, 呼吸困難の軽快, QOL の向上, 必要とする医療サービスの減少などの点が期待される.

4. 肺移植

1) 脳死肺移植の適応

a) 一般的適応指針

- 1) 従来の治療に反応しない慢性進行性肺疾患で, 肺移植以外に患者の生命を救う有効な治療手段がない
- 2) 移植医療を行わなければ, 残存余命が 1 年以下と臨床医学的に判断される
- 3) レシピエントの年齢が 55 歳未満である
- 4) レシピエントが精神的に安定しており, 移植医療の必要性を認識し, これに対して積極的態度を示すとともに, 家族など患者を取りまく環境に十分な協力体制が期待できる
- 5) レシピエントが移植手術後の定期的検査と, それに基づく免疫抑制療法の必要性を理解でき, 心理的・身体的に十分耐えられる

注: 4), 5) に関しては, 患者が小児 (15 歳未満) の場合は両親の理解が得られていることとする.

b) 除外条件

- 1) 肺以外に活動性の感染巣が存在する
- 2) 他の重要臓器に下記のごとき進行した不可逆的障害が存在する
悪性腫瘍, 骨髄疾患, 冠動脈疾患, 高度胸郭変形症, 筋・神経疾患, 肝疾患 (総ビリルビン > 2.5 mg/dl), 腎疾患 (クレアチニン > 1.5 mg/dl, クレアチンクリアランス < 50 ml/min)
- 3) きわめて悪化した栄養状態
- 4) 最近まで喫煙していた患者
- 5) 極端な肥満
- 6) リハビリテーションが行えない, またはその能力が期待できない症例
- 7) 高度の精神障害の存在
- 8) アルコールを含む薬物依存症の存在
- 9) 本人および家族の理解と協力が得られない
- 10) 有効な治療法のない各種出血性疾患および凝固異常
- 11) 胸膜の広汎な癒着や癒痕の存在
- 12) HIV (human immunodeficiency virus) 抗体陽性

注: 術前のリハビリテーションに関しては, 肺高血圧症例は除外する.

c) 特異性肺線維症 (IPF) における適応基準

- 1) 肺活量, 全肺気量が予測値の 60% 未満
- 2) 安静時の低酸素血症 (動脈血酸素分圧 < 60 mmHg)
- 3) 著明な肺高血圧症の合併

5. 合併症の対策とその管理

IIPs における主な合併症とその管理について IPF を中心に述べる.

1) 肺 癌

IIPs では, 肺のびまん性の陰影に隠れて肺癌の発見が遅れる可能性がある. IPF においては, 肺癌の発生率は 10 ~ 30% と高率で相対リスクは 7 ~ 14 倍とされる.

手術療法に関しては, 呼吸機能障害のため切除困難な場合がある. さらに手術時の高濃度酸素投与, 不適切な人工換気により急性増悪を誘発する可能性が推測されている. 放射線治療は急性増悪を引き起こす可能性がある. 抗癌剤による化学療法を行う際は, 薬剤性肺傷害を起こしにくい薬剤の使用が望まれる.

2) 急性増悪

IPF の急性増悪の原因は他項 (「IV-1-B .IPF の急性増悪」の項参照) で述べられているが, 上気道感染症状がきっかけとなることも多い. 冬季においては, 外出時のマスクの着用, 手洗い, うがいの励行, インフルエン

ザの予防接種等を含めた日常生活管理が重要である。

3) 気胸, 気縦隔

気胸を契機に急性増悪を呈することもある。ステロイド投与中は創傷治癒が抑えられるために難治性となることがある。

4) 呼吸不全, 肺高血圧, 右心不全

呼吸不全, 二次性肺高血圧症, 右心不全に陥る場合がある。IPF の終末期では, 人工呼吸管理を行っても予後不良であるため, 人工呼吸器の使用は患者, 家族と十分に話し合った上で決定されるべきであろう。

5) 感染症

ステロイド, 免疫抑制薬の使用に伴い感染症(抗酸菌症, カリニ肺炎, サイトメガロウイルス感染, 真菌症, 帯状ヘルペスなど)の発症, 増悪がみられることがある。白血球数(分画も含めて), グロブリン量をチェックし, 必要に応じてイソニアジド(INH), ST 合剤による予防投与を加える。

IV . IIPs 各疾患の概念と診断・治療

1-A 特発性肺線維症 (IPF)

1) 疾患概念

IPF は慢性かつ進行性の経過をたどり, 高度の線維化が進行して不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良の疾患である。IIPs の中でも IPF は頻度が高く, 有効な治療法が乏しいため, 特別に他の IIPs と区別して取り上げなければならない重要な課題である。

IPF は臨床病理学的な疾患概念であり, その病理組織パターンは UIP に限定される。

IPF の確定診断には, SLB によって UIP パターンの確認が必要であるが, 進行した時期では呼吸機能障害も著しく, 画像所見上も蜂巢肺の広がりも高度となる。このような時期では, IPF の臨床診断には必ずしも SLB が必要というわけではない。IPF として特徴的な臨床像と HRCT 画像所見等を満たせば, SLB を行わなくとも IPF との臨床診断は可能である(図 1)。ATS/ERS に準じた IPF の臨床的な診断基準を表 3 に示した。主診断基準のすべてと副診断基準の 4 項目中 3 項目以上を満たせば IPF と診断される。

表 4 に SLB を行った場合の IPF/UIP の確定診断基準

表 3 特発性肺線維症 (IPF) の臨床診断基準

以下の主診断基準のすべてと副診断基準 4 項目中 3 項目以上を満たす場合, 外科的肺生検を行わなくとも臨床的に IPF と診断される

主診断基準

薬剤性, 環境曝露, 膠原病など, 原因が既知の間質性肺疾患の除外
拘束性障害 (VC の低下) やガス交換障害 (安静時や運動時の $A aDo_2$ の増大, 安静時または運動時の PaO_2 の低下, あるいは $DLco$ の低下) などの呼吸機能検査異常
HRCT で両肺底部・胸膜直下優位に明らかな蜂巢肺所見を伴う網状影とわずかなすりガラス陰影
経気管支肺生検 (TBLB) や気管支肺胞洗浄 (BAL) を行った場合は, その所見が他疾患の診断を支持しない

副診断基準

年齢 > 50 歳
他の原因では説明し難い労作性呼吸困難の潜伏性の進行
罹病期間 3 カ月
両側肺底部に吸気時捻髪音 (fine crackles) を聴取

表 4 外科的肺生検を行った場合の IPF/UIP の確定診断基準

IPF の確定診断は外科的肺生検 (SLB) にて UIP 所見が確認され, 以下の基準を満たす場合である

- 1) 薬剤性, 環境曝露, 膠原病など, 原因が既知の間質性肺疾患の除外
- 2) 拘束性障害 (VC の低下) やガス交換障害 (安静時や運動時の $A aDo_2$ の増大, 安静時または運動時の PaO_2 の低下, あるいは $DLco$ の低下) などの呼吸機能検査異常
- 3) HRCT で両側肺底部の網状陰影とわずかなすりガラス陰影

注: 蜂巢肺は必ずしも認めなくともよい

を示す。

IPF/UIP の確定診断には、その組織所見が UIP パターンを示すことに加え、さらに臨床的、画像的、機能的評価による総合判断が必要となる。すなわち、(1) 薬剤、環境曝露、膠原病といった他の原因の除外、(2) 拘束性障害 (VC の低下) やガス交換障害 (A-aDo₂ の増加、安静時あるいは運動時の低酸素血症、拡散障害) といった呼吸機能障害、(3) HRCT 上、両側肺底部の網状陰影とわずかなすりガラス陰影の確認が必要である。

なお、喫煙者では、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を併発することがあり、呼吸機能検査や画像所見が非典型的となる場合がある。

2) IPF の疫学

IPF の臨床診断基準に合致した正確な発症率と罹患率は不明である。性別では男性に多く、発症は通常 50 歳以降である。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。わが国での IPF による死亡率は、10 万人あたり男性で 3.3 人、女性で 2.5 人、男女総合して 3.0 人と推定されている。また、IPF では肺癌の合併率が高率であることが報告されている。

3) IPF の危険因子

喫煙常習者の IPF 発症オッズ比 (OR) は 1.6 ~ 2.9 であり、喫煙は IPF の危険因子とされている。胃食道逆流が肺線維症の発症に影響するとの報告がある。また、明らかなきん肺が認められない患者においても、さまざまな環境曝露により肺線維症発症リスクが上昇すると報告されている。

もちろん原因が特定できる場合は、生検肺病変が UIP

パターンを呈しても二次性の肺線維症であって IPF とは診断できない。

また、IPF では家族性発症の報告があり、SP-C 遺伝子の異常との関連が注目されている。

栄養との関係では、飽和脂肪酸と肉類の摂取は有意にリスクを高め、炭水化物、果実類の摂取などはリスクを下げる傾向がみられた。また、高血糖や糖尿病は IPF のリスクを高める。

4) 臨床症状

IPF の進行は通常緩徐で、発症時の主症状は乾性咳嗽や労作時呼吸困難である。呼吸困難は一般に進行性で、来院する 6 カ月以上前から労作時の息切れを自覚していることが多い。

聴診上、肺底部の捻髪音 (fine crackles, Velcro ラ音) は、80 ~ 90% に認める。疾患が進行し、病変が広がるにつれ、捻髪音が聞かれる領域も肺底部から上方へと広がっていく。ばち状指は 30 ~ 60% 前後に認められる。

チアノーゼ、肺性心、末梢性浮腫は IPF の晩期にいたった患者で認められる。肺以外の症状は一般にみられないが、体重減少や倦怠感、疲労感を訴えることがある。発熱があるときは感染症の併発、あるいは急性増悪を疑う。膠原病に伴う間質性肺炎を除外するため、膠原病を示唆するような症状や徴候は慎重に観察し、また聞き出す必要がある。

5) 臨床検査と血清検査

一般的な臨床血液検査は、IPF の診断上あまり有用ではないが、除外すべき原因疾患の鑑別には有用である。IPF 患者では、一般に赤血球沈降速度の上昇および高

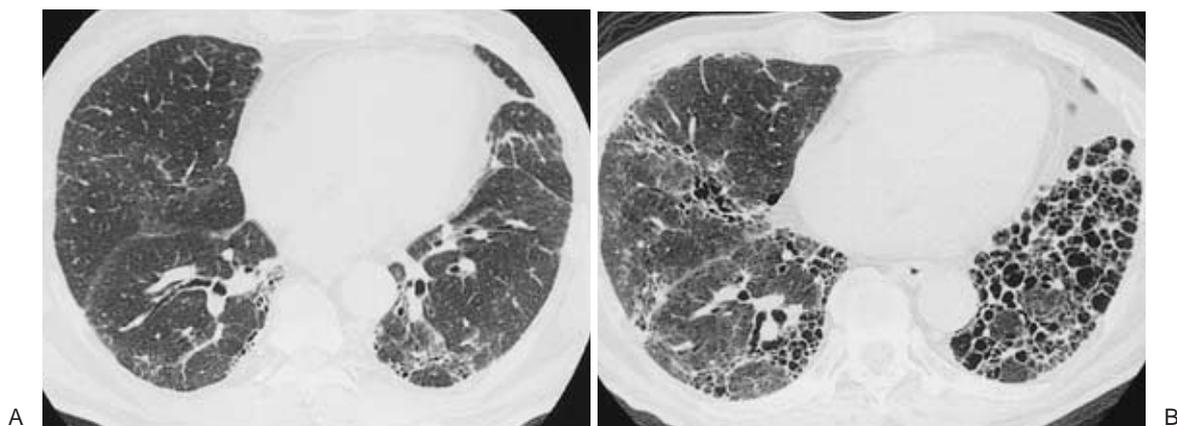


図 9 UIP

A : HRCT 像 (1995.6.21)

B : HRCT 像 (2001.10.17)

HRCT では、蜂巢肺と正常肺が隣り合う特有の分布が病初期からみられ、この時間的、空間的な所見の不均一さが画像上の特徴である。所見は時間とともに確実に進行する。

グロブリン血症，LDHの上昇などが認められる．抗核抗体やリウマチ因子はIPF症例の10～20%に認められるが，高い抗体価（>1:160）は膠原病の存在を疑う．CEAやCA19-9，SLXといった腫瘍マーカーの軽度の上昇は，IPFでもみられるが，IPFに好発する肺癌の合併の除外は必須である．間質性肺炎の血清マーカーとしてKL-6，SP-A，SP-Dは，IPFで高率に陽性となり，病態のモニタリング，治療反応性の評価に有用とされているが，NSIPやAIPなどでも高頻度上昇する．

6) 画像所見

IPFのHRCT所見はその病理像を反映し，肺全体においても小葉内においても，病変の不均一さ，すなわちすりガラス陰影（ground-glass opacity），末梢血管影の不規則な腫大，小葉間隔壁の肥厚，牽引性気管支拡張や蜂巣肺の混在として描出される．典型的なIPFのHRCT像とその自然経過を示す（図9）．

病変が進行すると，所見はほぼ全肺にわたって認められるが，病初期には背側の末梢に優位な非区域性の分布を示す（図9A）．

IPFの急性増悪は，AIPと区別してとらえるべきであるが，臨床ではその鑑別がむずかしいことも多い．HRCT上は，蜂巣肺がある場合には，急性増悪として扱っている．

IPFをその他のIIPsと鑑別することは重要である．IPFの病理像であるUIPの特徴を一言でまとめると，線維化病変の空間的，時間的な不均一さといえる．すなわちIPFの病理組織では最も進行した状態の蜂巣肺と正常肺が隣り合う所見が認められ，このことはHRCTで全肺をみたときにも小葉単位の所見の不均質，つまり蜂巣肺の隣りに正常肺のある所見としてとらえられる（図9）．一方，その他のIIPsの代表といえるNSIPでは病理学的には所見の空間的と時間的の均一さが特徴とされ，HRCTでもその病理像が反映される．すなわち異常部分はUIPに比して均質な所見を示す（図13,14）．また気管支血管束に沿った所見の広がりや胸膜下線状影（subpleural curvilinear shadow：SCLS）などもIPFにはない所見で鑑別に重要なポイントとなる．

7) 呼吸機能検査

一般的にIPFでは拘束性障害〔肺活量（VC）や全肺気量（TLC）の減少〕が認められる．肺拡散能（DLco）は低下することが多く，通常DLcoの低下は肺活量や全肺気量の減少よりも先にみられる．喫煙者では非喫煙者に比べ，気腫性病変を併発し，肺の縮小が妨げられることから比較的肺気量が保たれ，拘束性障害を呈さないことがある．

病状が進行したIPF患者では，安静時にも低酸素血症を認める．安静時動脈血ガスが正常域にあるIPF患者でも，歩行などの運動によって著しく低酸素血症に陥ることがある．運動時の心肺機能検査の方が安静時生理学的検査よりも感度が高いため，運動時ガス交換の評価が臨床経過モニタリングに有用である．

IPF患者で安静時に肺高血圧がみられることはまれであるが，初期の段階では運動時のみの肺高血圧がよくみられる．病状が進行し，VCが予測値の50%未満，あるいはDLcoが予測値の45%未満に低下したとき，安静時肺高血圧の発症が予想される．安静時平均肺動脈圧が30 mmHgを超えている場合は予後不良である．

8) 気管支肺胞洗浄（BAL）

IPFの診断，予後推定，経過の評価にBALが有効であるとはされないが，他疾患を除外するために有効な場合がある．なお，IPFに限ったわが国での検討では，NSIPやCOPに比べ，BALの細胞分画ではリンパ球比率が正常に近いのがむしろ特徴的と報告されている．

9) 病 理

a) 病理組織学的特徴

IPF/UIPでは，病変は胸膜側優位に，小葉単位では辺縁優位に，斑状に分布し，病変には正常肺が介在する．組織学的には蜂巣肺形成を伴う密な線維化病変，密な線維化病変の辺縁部と正常肺との境界部に散在する線維芽細胞巣（fibroblastic foci）よりなり，病変の時相は多彩である．密な線維化病変では，正常肺胞構造は破壊消失，改築され，蜂巣肺形成がみられる．通常径3～10 mmくらいで，内腔は細気管支上皮細胞で被覆され粘液の充

表5 IPF/UIPの主要な組織学的所見

- | |
|--|
| 1) 病変は胸膜側，小葉辺縁部に優勢で，正常肺を介して斑状に分布する |
| 2) 病変は既存の肺胞構造が改築された密な線維化病変が主体で，しばしば蜂巣肺形成を伴う |
| 3) 密な線維化病変の辺縁部に活動性の線維芽細胞巣が散在性に観察され，病変の時相は多彩である |
| 4) 蜂巣肺は密な線維化病変内の末梢気腔の拡張したものである |
| 5) 蜂巣肺の内腔面はしばしば細気管支上皮に被覆され，その壁には平滑筋増生を伴い細気管支化を示す |

表6 IPF/UIPの主な鑑別診断

IIPsの他の病型, とくに fibrotic NSIP
膠原病肺
石綿肺
慢性過敏性肺炎
Hermansky-Pudlak 症候群
薬剤性肺炎
無気肺硬化

満することもあり，周囲に平滑筋がみられ，細気管支類似の構造を呈する場合もある．気腔内への肺胞マクロファージの滲出のみられる場合も比較的密な線維化病変周囲に局限する．

IPF/UIP の主な組織学的所見を表5に示す．

b) 鑑別診断 (表6)

IPF/UIP の主な鑑別診断には IIPs の他の病型，とくに fibrotic NSIP があげられ，二次性のものとしては膠原病，石綿肺，慢性過敏性肺炎，ANCA 関連肺疾患，Hermansky-Pudlak 症候群，薬剤性肺炎などが含まれる．fibrotic NSIP では，病変はびまん性で，正常肺は含まれず，比較的時相が一様で，線維芽細胞巣あるいは平滑筋の増生は目立たないことなどが鑑別の要点となる．膠原病に合併する UIP では細胞浸潤が強く，リンパ濾胞形成が目立ち，さらに気道病変，胸膜病変，血管病変を伴うことが多い．石綿肺では石綿小体，胸膜プラークを認めることが鑑別点で，慢性過敏性肺炎では肉芽腫性病変の存在，小葉中心部に優勢な線維化病変が鑑別の要点である．ANCA 関連肺疾患で UIP パターンを示す症例，Hermansky-Pudlak 症候群でも線維化がみられ，鑑別時に留意が必要である．

10) 治療

現時点において，IPF の生存率や健康関連 QOL に対する有効性が明らかに証明された薬物治療法はない．治療が期待できない慢性進行性疾患であるため，改善にいたらないまでも悪化を阻止することが到達可能な治療目標であろう．したがって治療効果と副作用および治療関連する合併症のリスクをよく検討し，IPF では全例が治

療適応とはならないことを理解しておく必要がある．

IPF における治療適応に乏しい場合として，高齢者，副作用（糖尿病，易感染性，骨粗鬆症など）のリスクが高い，心疾患などの重篤な合併症の存在，HRCT 上で広範な蜂巣肺所見，重篤かつ慢性の呼吸機能障害などがあげられ，無治療も選択される．

これに対し，数カ月の経過で自覚症状や画像所見の悪化を認める場合，HRCT 上明らかな蜂巣肺を認めない場合，BALF 中リンパ球増加を認める場合，生検所見にて NSIP や COP など他の IIPs の病理所見と診断がまぎらわしい場合，などは治療を検討すべきである．また，治療を開始すべき正確な時期ははまだ不明であるが，回復不能の線維症へと進展する前の初期段階で治療を開始した方が治療効果は高いと考えられている．

ステロイドの単独療法に比べ，免疫抑制薬の併用療法が有効であった，との成績に基づき，ATS/ERS の international consensus statement ではステロイドと免疫抑制薬の併用療法が暫定的な推奨治療とされている．本ガイドラインでも薬物療法を行う場合にはステロイドと免疫抑制薬の併用療法を基本とした．ただし，免疫抑制薬の効果を確実に証明した大規模研究はないため，併用の意義については今後も引き続き検討してゆく必要がある．また，治療は専門医により行われることが望ましく，確実な効果は約束されていない点や，副作用のリスクについても十分説明しておく必要がある．

肺移植は，根本的な治療法のない本疾患では，適応基準を満たせば考慮される（III-4「肺移植」の項参照）．欧米においてすら移植リストに載せられても移植まで平均2年以上かかるため，比較的急速に進行する場合やすで

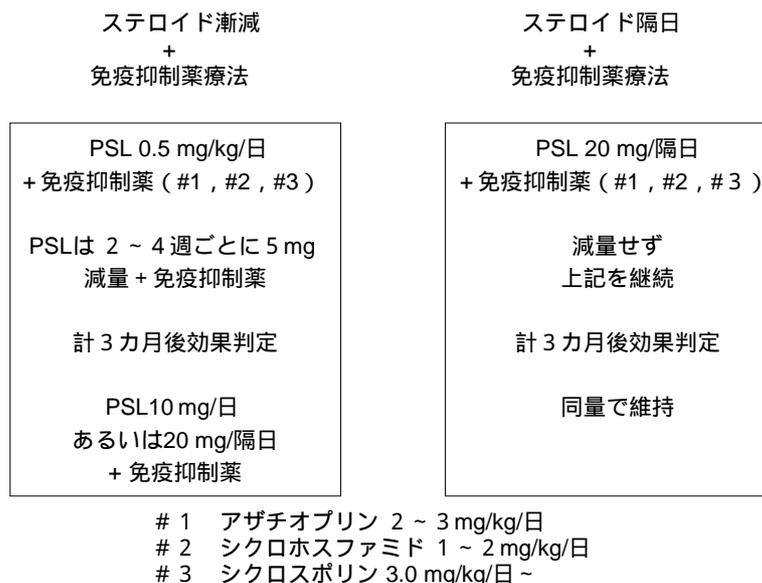


図 10 IPF の治療例

に進行している場合は移植を待つ間に死亡する可能性が高い。なお、肺移植後の5年生存率は50～60%である。

a) IPFの薬物治療例(図10)

(1)ステロイド漸減+免疫抑制薬療法

プレドニゾロン0.5mg/kg/日で4週間、次いで急性増悪に注意しつつ2～4週ごとに5mg減量し、5～10mg/日または20mg/隔日投与で維持する。わが国で頻用されてきたステロイド減量法である。併用する免疫抑制薬はアザチオプリン2～3mg/kg/日あるいはシクロホスファミド1～2mg/kg/日のほかに、シクロスポリンを3.0mg/kg/日から投与開始する方法(治療総論参照)が最近注目されている。

(2)ステロイド隔日+免疫抑制薬療法

ステロイドを減量せずにはじめからプレドニゾロン20mg/隔日と免疫抑制薬を併用する治療法である。本療法ではステロイド減量による急性増悪誘発のリスクを避けることができ、ステロイドの全身性副作用の発現も少ないという利点がある。シクロホスファミドとの併用ではプレドニゾロン60mg/日の単独治療と比べ同等以上の効果が報告されている。わが国ではプレドニゾロン20mg/隔日とシクロスポリンの併用も試みられてきている。

b)効果判定と治療期間

IPFは基本的に進行性の予後不良の疾患であるので、長期間悪化を防ぐことを目標とすべきである。免疫抑制薬を含む併用療法は効果発現まで時間を要するため、少なくとも6カ月は治療を継続し、治療開始から3～6カ月後に行う。悪化がなければ治療を継続し以後6カ月ごとに効果判定を行い、悪化あるいは副作用が問題とならなければ治療継続を基本とする。

1-B 特発性肺線維症(IPF)の急性増悪

1)概念

「IPFの急性増悪」とは、IPFの慢性経過中に両肺野に新たな肺の浸潤影の出現とともに急速な呼吸不全の進行がみられる病態であり、わが国で提唱された概念である。通常IPFは慢性進行性の経過をたどるが、IPFの急性増悪ではAIPと同様に急速な呼吸不全に陥る。病理学的にはUIP所見に加え、DAD所見が認められる。

IPFの急性増悪は、原因不明な場合と、ステロイドの減量、手術後、BALなどの検査手技後、薬剤性(肺癌治療の分子標的薬であるgefitinibやinterferonなど)など誘因が推定できる場合がある。また、感染症によってもIPF急性増悪と同様の臨床像を呈するので、感染症の除外を慎重に行う必要がある。欧米においてはIPFの急性増悪に対する認識が乏しかったが、最近では理解

が深まりつつある。

2)臨床診断基準

本ガイドラインでは、以下のようにIPFの急性増悪の定義を改訂した。

「IPFの経過中に、1カ月以内の経過で、(1)呼吸困難の増強、(2)HRCT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PaO₂10mmHg以上)、のすべてがみられる場合を“急性増悪”とする。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。」

参考所見:(1)CRP,LDHの上昇,(2)KL-6,SP-A,SP-Dの上昇。

3)誘因の評価

一般にIPFに対するステロイドの減量が急性増悪を誘発することが知られている。手術後やBALなどの検査手技後にも急性増悪が生じる可能性が指摘されている。

薬剤性の誘因としてIPFに合併した肺癌に対するgefitinibの投与による急性増悪の誘発が報告されている。また、進行したIPFに対するinterferon治療により、急性増悪が誘発されたとの報告がある。

感染症によってもIPF急性増悪と同様の臨床像を呈するので、感染症の除外を慎重に行う必要がある。とくにステロイドや免疫抑制薬の治療中では免疫抑制状態にあるため、日和見感染の頻度が高い。

とくに、ニューモシチス・カリニ肺炎(血清-Dグルカン、誘発痰BALのPCR等)、サイトメガロウイルス(アンチゲネミア)、他の真菌(-Dグルカン)、ウイルス(インフルエンザ抗原迅速診断、サイトメガロウイルスアンチゲネミア、各種ウイルス抗体価)レジオネラ

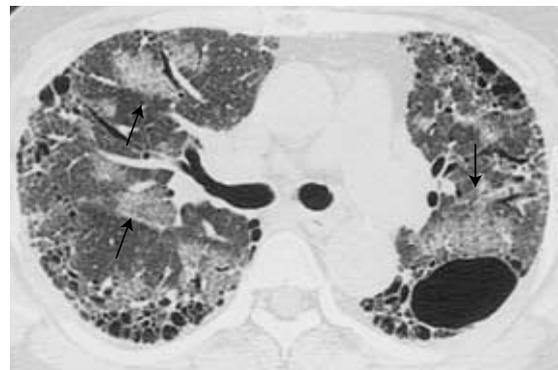


図11 UIPの急性増悪

HRCT像

健常部にすりガラスを主体とした陰影の出現を認める(矢印)。多くの場合、急性増悪でのすりガラス陰影は斑状にみられ、均一ではない。

(ヒメネス染色, BCYE 培地, 尿中抗原, 血清抗体価) などによる感染症についても除外に努める。

4) 臨床像と検査所見

咳, 発熱や白血球増多など肺感染症と紛らわしい所見がしばしばみられる。また, CRP, LDH, KL-6, SP-A, SP-D などの上昇を認めることが多い。これらは疾患特異性に乏しいが, 病状の推移や治療反応性の評価などには有用である。

BAL は各種の肺感染症の評価に有用であるが, 呼吸不全の悪化に十分留意する必要がある。

一般に IPF の BAL 所見では, 細胞分画にほとんど異常を認めないことがむしろ特徴的であるとされるが, 急性増悪時にはリンパ球, 好中球, 好酸球などの炎症細胞が, 種々の割合で上昇する。

5) 画像所見

HRCT は急性増悪の診断にも有用である。典型的には IPF に高頻度に見られる胸膜直下の蜂巣肺所見と斑状の濃度上昇域を認める (図 11)。

6) 急性増悪の病理

急性増悪の病理像は, 基本的には UIP に DAD が加わった像で, DAD の所見は蜂巣肺などの線維化病変部以外の, 比較的正常な肺野領域に広く出現する。

一部の生検症例では滲出期の病変が明らかでなく, いわゆる線維芽細胞巣あるいは気腔内器質化病変が多数出現するパターンもみられる。

7) SLB のリスクと注意事項

IPF の急性増悪は, 一時的に軽快しても再燃することが多い。一般的に長期予後は不良なため SLB の適応には慎重を要する。また, SLB に際しては, IPF の急性増悪の呼吸不全状態をさらに悪化させないように術中の呼吸管理に留意する必要がある。一般的に高濃度の酸素投与や高い気道内圧の使用は肺傷害を助長すると考えられる。

8) 急性増悪の治療

a) 薬物治療

IPF の急性増悪に明らかに有効といえる薬物治療は確立していない。一般的にステロイド薬と免疫抑制薬が用いられる。

(1) ステロイド薬および免疫抑制薬

ステロイド療法としてはパルス療法が用いられることが多い。

また, 線維増殖期の ARDS の治療に準じてメチルプレドニゾロン 2 mg/kg/日を 2 週間, 次いで 0.5 ~ 1 mg/kg/日を 2 週間投与する方法も用いられる。

なお, 以上のステロイド療法に加え, 免疫抑制薬を併用してもよい。シクロホスファミド 500 mg/日の点滴静注を 1 ~ 2 週ごとに併用する方法やシクロスポリン併用療法が有効との報告もある。

ステロイド療法にて軽快した症例に対する維持療法の必要性や具体的方法に関しては, 現時点では統一の見解が得られていない。維持療法に関しては, IPF 同様にステロイド + 免疫抑制薬の併用療法が用いられる (IPF の

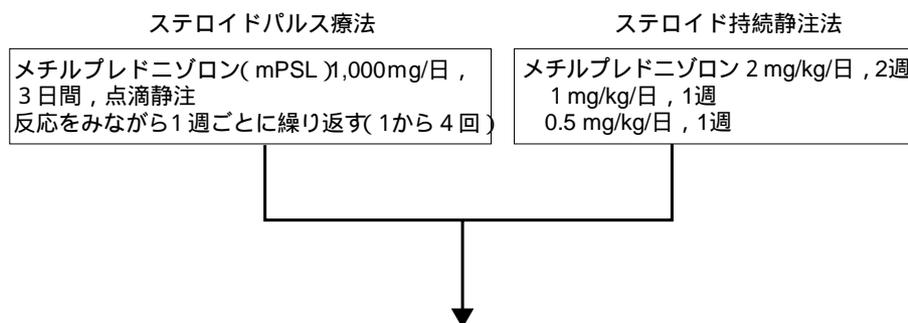


図21 IPFの治療例へ

- 1) の場合, パルス療法非施行日にプレドニン60 mg/日の経口投与を併用してもよい。
- 2) , の治療とともに免疫抑制薬(#1, #2, #3)をはじめから併用してもよい。
- 3) 反応性に乏しい場合, シクロホスファミドパルス療法(500 mg/日, 1~2 週ごとと静注)を試みてよい。

- #1 アザチオプリン 2 ~ 3 mg/kg/日
#2 シクロホスファミド 1 ~ 2 mg/kg/日
#3 シクロスポリン 3.0 mg/kg/日 ~

図 12 IPF の急性増悪時の治療例

治療参照). 薬物治療の例を図(図 12)に示す.

(2) 好中球エラストラーゼ阻害薬

好中球エラストラーゼ(NE)は, 好中球の活性化に伴い放出される蛋白分解酵素であり, 肺組織傷害や血管透過性亢進を惹起する. IPF の血漿中 NE は健常者に比較して高値を示し, 急性増悪時はさらに上昇する. 注射用エラスポールは NE 特異的阻害薬であり, IPF の急性増悪に対して $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ の改善効果が認められている. 人工呼吸管理中の全身性炎症反応症候群(SIRS)に伴う急性肺傷害に保険適用があり, 0.2 mg/kg/時間を投与する.

b) 呼吸管理

IPF の急性増悪の呼吸管理は ARDS と類似している点が多い. PaO_2 は 60 Torr 以上に保つ. 挿管下の人工呼吸管理では一回換気量は可及的に制限し(6 ~ 8 ml/kg), プラトー圧は 35 cmH₂O 以下とする. また, PEEP は心拍出量・血圧の低下がなければ 10 ~ 15 cmH₂O 程度まで十分に用いる. なお, 挿管・人工呼吸管理を要する重症呼吸不全症例の予後はきわめて不良であり, 広範囲に高度の蜂巣肺が完成した IPF の急性増悪における挿管・人工呼吸管理の適応は慎重に決められるべきである.

また, IPF の急性増悪では, ステロイドや免疫抑制薬の使用により, 挿管・人工呼吸管理下では人工呼吸器関連肺炎(ventilator associated pneumonia: VAP) のリスクが高まる. 非侵襲的陽圧人工呼吸(noninvasive positive pressure ventilation: NPPV)は, 免疫抑制状態にある呼吸不全患者に対し, VAP の頻度を減少させ死亡率を改善することが報告されている. 間質性肺炎に伴う急性呼吸不全においては積極的に試みてよいと思われる.

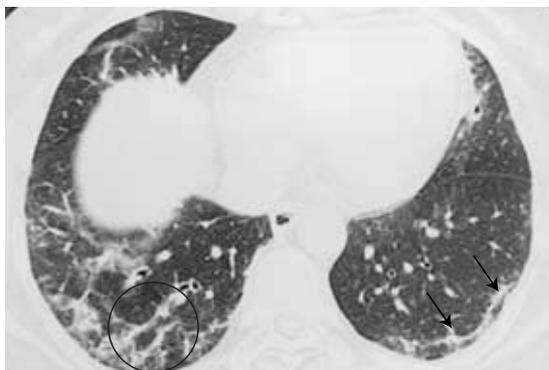


図 13 細胞浸潤型 NSIP (cellular NSIP)
HRCT 像
HRCT では胸膜から少し離れて気管支管束に沿った陰影(丸囲み)やいわゆる subpleural curvilinear shadow (SCLS)(矢印)がみられる.

9) 急性増悪の予後

本病態は, 従来の報告では初回急性増悪での死亡率約 80%, 改善例でも平均 6 カ月で死亡するとされており, 一般に予後不良と認識されている. 治療有効例では比較的軽症例, ステロイド未治療例に治療有効例が多い.

2. 非特異性間質性肺炎(NSIP)

1) 疾患概念

NSIP は, SLB による病理学的診断過程において, 既存の間質性肺炎に分類しきれない間質性肺炎で, 病変の時相が均一な症例群に対して 1994 年 Katzenstein らにより整理され, 提唱された疾患概念である.

組織学的にみた NSIP パターンは肺胞壁の炎症と線維化の時相が比較的均一(temporal uniformity)であるという点で, 組織学的な時相の多様性(temporal heterogeneity)を呈する UIP パターンと異なる. また NSIP パターンは, 肺胞構造の破壊改築がみられる点で, 器質化肺炎とは異なる.

NSIP は最初の報告では特発性のみならず, 膠原病, 薬剤, 過敏性肺炎, ARDS 軽快後や肺感染症後など, 種々の肺疾患を原因として病理学的に NSIP 所見を呈した症例が含まれていたため, 当初は病理組織パターンとして認識されていた. その後, 特発性 NSIP 症例の検討結果から, IIPs の分類の中で暫定的に独立した臨床画像病理学的疾患概念として位置づけられるようになった. NSIP パターンを呈する症例の背景因子の検索は重要である.

特発性 NSIP において重要なことは, 肺の炎症と線維化の程度という点から細分類すると同じ NSIP でも予後が異なるという点である. 本ガイドラインでは最近の用

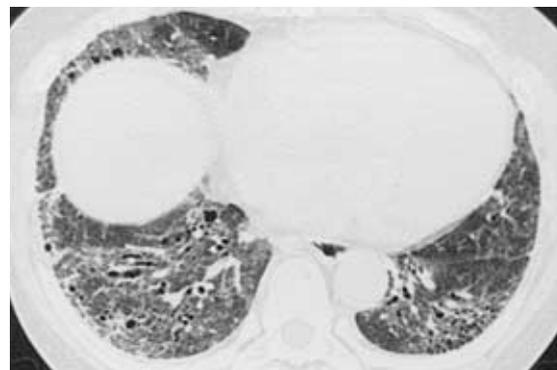


図 14 線維化型 NSIP (fibrotic NSIP)
HRCT 像
小さな嚢胞が認められるが上下のスライスを参考にすると蜂巣肺ではなく牽引性気管支拡張が中心であることが分かる.

表 7 NSIP の主要な組織学的所見

- 1) 病変は胸膜側から肺内側にまで比較的均一かつびまん性に分布し、小葉内でもびまん性に存在する
- 2) cellular NSIP では、肺構造はよく保たれ、間質にリンパ球、形質細胞がびまん性に浸潤する
- 3) 幼若な線維化としては壁在型腔内線維化が主体で、時にポリープ型腔内線維化巣が散見されるが数は少なく、分布範囲も狭い
- 4) fibrotic NSIP では、間質はさまざまな程度に線維性びまん性肥厚を示すが、時相は一樣で、正常肺胞の介在はみられない
- 5) 肺構造の改築は軽度で、線維化は壁在型および閉塞型が主体で、疎なものが多い
- 6) 時に小型の蜂巣肺形成を伴うが、限局しており平滑筋の増生は少ない

表 8 NSIP の主な鑑別診断

IIPs の他の病型、とくに OP, UIP
膠原病肺
過敏性肺炎
好酸球性肺炎
薬剤性肺炎
放射線肺炎
ウイルス性肺炎

例に従い、細胞浸潤型非特異性間質性肺炎 (cellular NSIP)、線維化型非特異性間質性肺炎 (fibrotic NSIP) という用語を使用して細分類する。

2) 臨床像と検査所見

平均年齢は 40 ~ 50 歳代で、男女比はほぼ同数である。労作時呼吸困難、咳嗽を認めることが多く、時に発熱を認める。ばち状指は 10 ~ 35% に認められるとされるが、IPF よりは頻度は低い。

慢性から亜急性の経過を示す場合が多い。基礎疾患として膠原病 (肺病変先行症例を含む) を認めなくても何らかの免疫異常を有する場合が多い。肺病変で発見され、経過中に、膠原病の症状や所見が出現してくる場合もある。

呼吸機能障害としては拘束性障害および拡散能障害が主体である。

BAL: 好中球、リンパ球、好酸球の種々の割合での増加を認めるが、とくにリンパ球増加 (CD8 陽性リンパ球) が目立つ場合が多く、この点では COP と類似している。

3) 画像所見

NSIP の HRCT 像は両側性、多発性のすりガラス陰影から濃い浸潤影までが胸膜からわずかに離れた部分を中心としてみられることが多い (図 13)。いわゆる subpleural curvilinear shadow (SCLS) も比較的多くみられる (図 13)。この所見は病変が気管支血管束に沿って分布するのと同じ意味を有する。一般的に蜂巣肺は認められず所見が肺全体において空間的、時間的に均一であることも大きな特徴である。NSIP では牽引性気管支拡張と、病変のある肺葉の容積減少もよくみる所見の 1 つである (図 14)。

4) 病理

a) 病理組織学的特徴 (表 7)

NSIP では病変は胸膜側から肺内側にかけて比較的均一、びまん性に分布し、小葉内でもびまん性の広がりを示す。症例により細胞浸潤型 (cellular) と線維化型

(fibrotic) に分けられる。

cellular NSIP では、背景の肺構造はよく保たれ、肺胞壁などの間質にリンパ球などが浸潤し、膠原線維成分は少ない。

fibrotic NSIP では、肺胞壁など間質の線維化は程度の差はあるもののびまん性にみられ、正常肺胞が介在することはほとんどない。線維化部の多くは疎で、弾性線維染色などでみると、背景の肺構造の改築傾向は少ない。蜂巣肺形成のみられるものもあるが、小型で、範囲も一部に限定される。

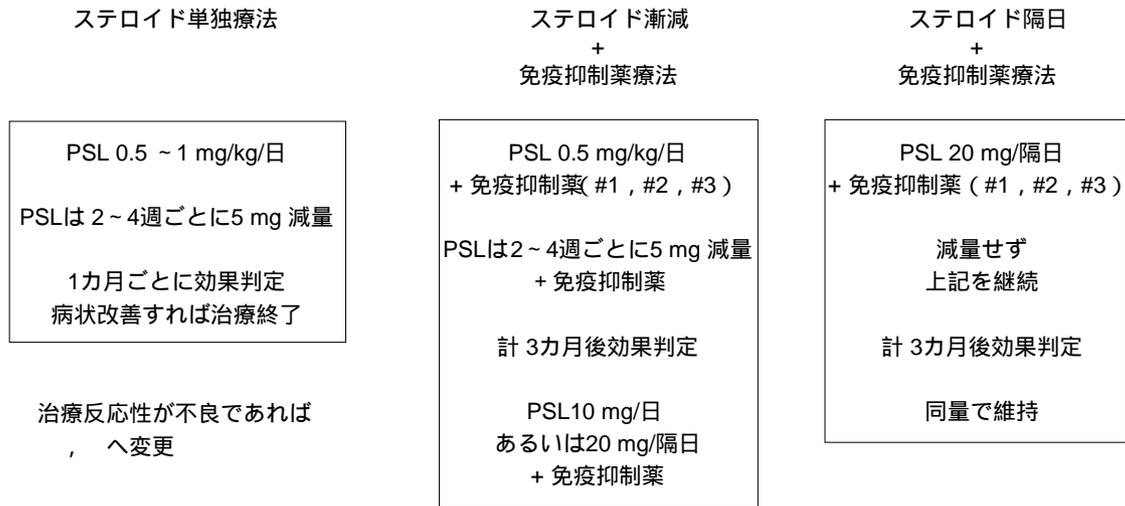
b) 鑑別診断 (表 8)

NSIP の主な鑑別診断として、IIPs の他の病型ではとくに OP と UIP が、二次性のもとしては膠原病、過敏性肺炎などが挙げられる。NSIP では一般的に壁在型腔内線維化が主体で、OP に比べポリープ型腔内線維化巣の数は少なく、出現する範囲も狭い。fibrotic NSIP は UIP に比べ病変の分布はびまん性で正常肺の介在はなく、線維芽細胞巣も少なく病変の時相が揃っている。膠原病では NSIP パターンのさまざまなバリエーションがみられるが、気道病変、胸膜病変、血管病変を伴うことが多い。同様に過敏性肺炎でも急性型は cellular NSIP と、慢性型は fibrotic NSIP との鑑別が問題となる。

5) 治療

NSIP はステロイドに反応する割合が多く、IPF に比べ予後良好である、との報告が多い。しかしながら NSIP の予後は炎症と線維化の程度に関連しているようであり、cellular NSIP はほとんど死亡例がない。このため、cellular NSIP の治療はステロイド単独療法が選択されるが、症状、画像所見、呼吸機能の障害が軽微な場合には無治療で観察することも可能であろう。

細胞浸潤型 (cellular) なら , 線維化型 (fibrotic) なら , を基本とする .



- # 1 アザチオプリン 2~3 mg/kg/日
 # 2 シクロホスファミド 1~2 mg/kg/日
 # 3 シクロスポリン 3.0 mg/kg/日 ~

図 15 NSIP の治療例

これに対し, 線維化所見が目立つ fibrotic NSIP あるいは臨床的に IPF と紛らわしい症例では必ずしも予後良好でないとの報告が最近なされている. fibrotic NSIP では, 10 年以上の長期予後を意識した治療戦略を考える必要があると思われる.

fibrotic NSIP は外科的肺生検によっても UIP との鑑別が困難な場合がありうる点, 進行性に悪化すると IPF 同様に予後不良の場合がある点を勘案して, 現時点では IPF 同様にステロイドと免疫抑制薬の併用療法を基本的治療法とする.

図 15 に NSIP の治療指針を示す.

a) cellular NSIP の治療

(1) ステロイド単独療法

プレドニゾロン 0.5 ~ 1 mg/kg/日を初期量とし, 治療反応性を評価しつつ 2 ~ 4 週ごとに 5 mg ずつ減量する (図 15).

b) fibrotic NSIP の治療

(1) ステロイド漸減 + 免疫抑制薬療法

プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日で 4 週間, 次いで再燃に注意しつつ 2 ~ 4 週ごとに 5 mg 減量し, 5 ~ 10 mg/日または 20 mg/隔日投与で維持する. 併用する免疫抑制薬はアザチオプリン 2 ~ 3 mg/kg/日あるいはシクロホスファミド 1 ~ 2 mg/kg/日のほかに, シクロスポリン 3.0 mg/kg/日の併用も試みられている.

(2) ステロイド隔日 + 免疫抑制薬療法

ステロイドを減量せずにはじめからプレドニゾロン 20 mg/隔日と免疫抑制薬を併用する治療法である. 本療法ではステロイド減量による急性増悪誘発のリスクを避けることができ, ステロイドの全身性副作用の発現も少ないという利点がある. シクロホスファミドとの併用ではプレドニゾロン 60 mg/日の単独治療と比べ同等以上の効果が報告されている. わが国ではプレドニゾロン 20 mg/隔日とシクロスポリンの併用も試みられてきている.

3. 急性間質性肺炎 (AIP)

1) 疾患概念

AIP (acute interstitial pneumonia) は, 1986 年 Katzenstein が急速進行性の経過をたどる原因不明の間質性肺炎 8 例の検討から新たに提唱した臨床病理学的疾患概念である. ARDS と同様の臨床症状と病理所見を呈するが, ARDS と異なり誘因および基礎疾患は認められず, idiopathic ARDS とも呼ばれる.

病理学的にはびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) と同様の所見を呈し, 病変の時相は均一とされる.

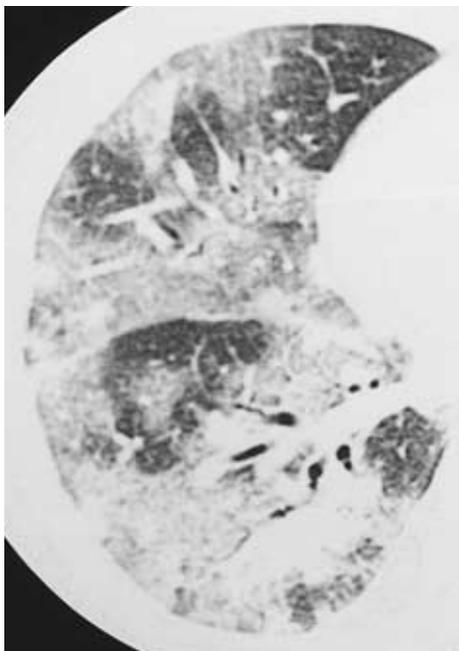


図 16 AIP 滲出期

HRCT 像

HRCT でも全肺にわたり非区域性斑状にすりガラス陰影から濃い浸潤影が混在して認められる。

2) 臨床像と検査所見

平均年齢は 50 歳であるが、幅広い年齢で発症しうる。基礎疾患のない比較的健康人に感冒様症状に引き続き、数日から数週間で急速に乾性咳嗽、呼吸困難が進行する。入院時、頻呼吸、低酸素血症を呈する 경우가多く、身体所見では捻髪音を聴取する。検査所見では白血球増加を認め、赤沈の亢進、CRP 増加がみられる。間質性肺炎のマーカーである KL-6、SP-A、SP-D などが上昇する。

BAL：総細胞数は増加し、好中球増加、出血、時にリンパ球増加がみられるが、補助診断としての意味合いが強い。

3) 画像所見

AIP の HRCT 所見は、両側性のすりガラス陰影と濃

い浸潤が主体であり（図 16）、器質化期の症例では牽引性気管支拡張（traction bronchiectasis）も高頻度に認められる。AIP では一般に蜂巢肺はない。蜂巢肺のみられる場合は、画像上は AIP ではなく IPF の急性増悪ととらえるのが一般的である。

鑑別としてはパラコート中毒に代表されるような原因のある ARDS がすべて含まれる。

4) 病 理

a) 病理組織学的特徴（表 9）

AIP/DAD では病変はびまん性均一に分布する。組織学的には発症からの時間経過で、滲出期、器質化期に分けられ最終的には蜂巢肺形成もみられる。

滲出期では、間質の浮腫、肺胞上皮の変性、硝子膜の形成が主体をなし、肺胞道に硝子膜が形成されることが多い。

器質化期では、肺胞壁など間質には線維芽細胞の増生があり、硝子膜に対する器質化もみられる。さらに時間の経過したものでは、小型で揃った蜂巢肺形成もみられる。症例により各病変の程度はさまざまであるが、病変の時期は一樣で、分布もびまん性である。

b) 鑑別診断（表 10）

AIP/DAD の主な鑑別としては、HPS の他の病型では COP/OP、NSIP および IPF/UIP の急性増悪があげられ、原因が明らかな二次性のものとしては感染症をはじめ弱毒菌内毒素、ショック、薬物、高濃度酸素、火傷などさまざまな病態が知られている。DAD は COP/OP、NSIP に比し組織傷害が強い。UIP の急性増悪では背景に密な線維化病変などが混在し多様である。

原因が明らかな DAD との鑑別については臨床的検討に頼らざるをえず、組織学的所見のみによる鑑別は困難なことが多い。

5) 治 療

AIP に対するステロイド治療の意義は ARDS 同様確立していない。基本的な薬物治療や呼吸管理の治療方針

表 9 AIP/DAD の主要な組織学的所見

1) 病変はびまん性で均一である
2) 病期により滲出期および器質化期に分けられ、遷延例では蜂巢肺を形成することがある
3) 滲出期では肺胞管主体の硝子膜形成、肺胞壁の浮腫、上皮の変性、剥離をみる
4) 器質化期では周囲肺胞の虚脱、肺胞管の拡張、肺胞壁内線維芽細胞の増生、血管内皮の腫大、II 型肺胞上皮の増生および硝子膜また気腔内滲出物に対する器質化をみる
5) 全般的に組織傷害が強く、肺胞上皮の剥離、腫大、異型化また肺胞壁の弾性線維の断裂、乱れ、時に好中球浸潤をみる
6) 蜂巢肺は周囲の肺胞の虚脱および線維化と、肺胞管の拡張よりなり、嚢胞は小型で揃った形を示すことが多い

表 10 AIP/DAD の鑑別診断

IIPs の他の病型, とくに COP/OP, NSIP, および IPF/UIP の急性増悪
 二次的な DAD (感染症, ショック, 薬物, 高濃度酸素, 火傷など)
 膠原病肺
 好酸球性肺炎

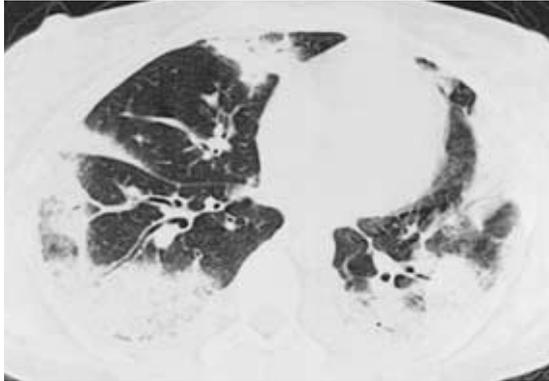


図 17 COP

HRCT 像

末梢優位で非区域性の浸潤影が時に多発してみられる。

は IPF の急性増悪時の内容に準ずる (「IV-1-B .特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪」の項参照)。

4. 特発性器質化肺炎 (COP) (特発性閉塞性細気管支炎・器質化肺炎: idiopathic BOOP)

1) 疾患概念

COP (cryptogenic organizing pneumonia) は 1983 年に Davison らにより, BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) は 1985 年に Epler らにより提唱された臨床病理学的疾患概念で, 同一の疾患と認識されている。

2) 臨床像と検査所見

COP は市中肺炎様の症状を呈するが, 抗生物質には不応で, 画像所見で再発性, 遊走性の陰影を認め, ステロイドへの反応性が良好な間質性肺炎と特徴づけられる。

COP は通常 50 ~ 60 歳代に発症し, 男女差はないが, 非喫煙者の頻度が高い。感冒様症状を認め, 通常は肺炎と診断され, 抗生物質の投与を受ける。赤沈の亢進, CRP 上昇, 好中球増加を認めることが多い。呼吸不全を呈する急速進行性の症例の報告も散見される。

BAL: リンパ球比率の増加と CD4/CD8 比の減少を認める。病変が斑状の分布を呈する本疾患では, BAL は病変の存在する部位で行う必要がある。

表 11 COP/OP の主要な組織学的所見

- 1) 病変は斑状で, 正常肺との境界は比較的明瞭である
- 2) 背景の肺胞構造はよく保たれ, 病変の時相は一樣で密な線維化病巣はみられない。時に時間の経過したコラーゲンの球状構造をみる
- 3) 線維化は末梢気腔のポリープ型腔内線維化が主体で, 肺泡道を中心に存在し, 肺胞嚢, 時に呼吸細気管支内腔に及ぶ
- 4) 間質にはリンパ球あるいは形質細胞が軽度から中等度に浸潤し, 肺胞腔内には泡沫状マクロファージの滲出がみられる

表 12 COP の鑑別診断

IIPs の他の病型, とくに cellular NSIP, DAD
 感染症
 膠原病肺
 慢性好酸球性肺炎
 閉塞性細気管支炎
 過敏性肺炎
 薬物性肺炎
 その他の非特異的な器質化病巣

3) 画像所見

画像所見は他の特発性間質性肺炎と異なり気管支透亮像を伴う濃い浸潤影が中心となる。しかしながら約 1/3 の症例には陰影の移動する所見がとらえられたり, CT でみると濃い浸潤影がいわゆるフォトネガティブバタフライ陰影といわれるように末梢肺野に気道の流れを無視する形で広がること (図 17), 治療によって陰影が薄紙をはぐように消退していくこと, 濃い浸潤影が時に多発したり, 濃い浸潤影の周辺部ではすりガラス陰影が存在することなどは, 画像上も病変の主座が間質にあると考える方が理解しやすい。

4) 病 理

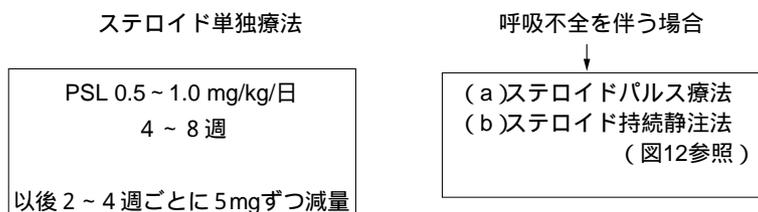
a) 病理組織学的特徴 (表 11)

COP/OP では病変は斑状に分布しており, 病変部では小葉中心部の末梢気腔内にポリープ型器質化病変 (ポリープ型腔内線維化) があり, 周囲の肺胞壁にリンパ球, 形質細胞の浸潤が軽度から中等度認められ, しばしば肺胞腔内に泡沫状マクロファージの滲出もみられる。ポリープ型腔内線維化の多くは肺胞管を中心に形成され, 末梢の肺胞嚢にも散在する。個々の症例では時相は一樣で, 構造改築を伴った密な線維化巣は認められない。

b) 鑑別診断 (表 12)

COP の主な鑑別診断には, IIPs の他の病型では cellular NSIP と DAD が, 二次性のものとしては細菌感染による肺炎 (異型肺炎) をはじめとして, 膠原病, 好酸球性肺炎, 薬剤性肺炎, 放射線肺炎などがあげられる。

OP では cellular NSIP に比べポリープ型腔内線維化の量が多く, 出現範囲も広い。時間が経過して気腔内病変



ステロイド治療に反応不良の場合、免疫抑制薬(#1, #2, #3)を併用してもよい。

- #1 アザチオプリン 2 ~ 3 mg/kg/日
- #2 シクロホスファミド 1 ~ 2 mg/kg/日
- #3 シクロスポリン 3.0 mg/kg/日 ~

図 18 COP の治療例

が吸収された後には鑑別困難であるが、コラーゲンの球状構造が OP の診断の助けになる。DAD でも器質化期に腔内線維化病変が目立つ症例があるが、分布が OP では斑状で、DAD ではびまん性である。

細菌性肺炎による OP ではフィブリンの析出が目立ち、ポリープ型腔内線維化が Kohn の孔を通過するものが主体であるが、組織中あるいは培養などによる病原体の検討が必須である。膠原病の場合は COP に比べ組織学的変化がより多彩な傾向がある。

いずれにしても OP パターンはさまざまな肺病変で出現してくる非特異所見であることを念頭において鑑別することが肝要である。

5) 診断と治療

病理所見を得ることが必要であるが、臨床上は肺泡性陰影を多発性にしかも遊走性に認め、BALF でリンパ球増多があり、TBLB で腔内器質化病変と胞隔の炎症像が認められれば COP と診断して治療してもよい。多くはステロイド治療が必要となる。

一般にステロイドへの反応が良好で、多くは数週から 3 カ月以内の経過で 80%以上の症例が改善する。プレドニゾン 0.5 ~ 1 mg/kg/日、経口を 1 ~ 2 カ月投与後漸減する(図 18)。

再発しても治療に反応するため、予後は良好とされる。15mg/日以下に減量した場合、あるいは中止後 1 ~ 3 カ月以内に再発することが多い。6 ~ 8 週ごとに胸部 X 線、肺機能検査を行い、再発を監視する必要がある。また、ステロイド治療に反応性が不良な場合は、免疫抑制薬を併用する。呼吸不全を呈した場合の治療方針は IPF の急性増悪や AIP の治療に準じる。

5. 剥離性間質性肺炎 (DIP)

1) 疾患概念

DIP は当初、肺胸腔内に上皮細胞が剥離していると考えられて命名された。その後、マクロファージが多数集簇したものであることが明らかとなった。RB-ILD の進展期と考えている研究者も多い。分類・命名は今後の検討課題である。

2) 臨床像と検査所見

全間質性肺炎の 3%未満、30 歳代または 40 歳代の喫煙者で、男女比は 2 : 1、呼吸困難や咳が緩徐に発症し、呼吸不全への進行もありうる。拘束性障害を認める。

BAL : 褐色の粒子貪食したマクロファージを認める。

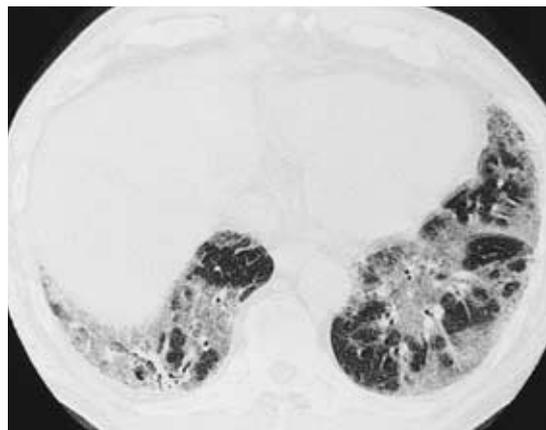


図 19 DIP

HRCT 像

HRCT でも非区域性の斑状のすりガラス陰影が主体で所見は病変のある部位ですべて均一である。蜂巣肺所見はない。

表 13 DIP の主要な組織学的所見

- 1) 病変は胸膜側から肺内側にまで比較的均一びまん性に分布する
- 2) 気腔内へ肺胞マクロファージが広範、高度に滲出し、背景に軽度の構造改築を伴った線維化をみる
- 3) 滲出する肺胞マクロファージは、ジアスターゼ抵抗性の PAS 陽性顆粒、鉄染色で、軽度の陽性反応を呈することがある
- 4) 症例により膠原線維が増生し肺の構造改築を示すものがある

表 14 DIP の鑑別診断

IIPs の他の病型、とくに fibrotic NSIP, UIP, RB-ILD
 石綿肺などのじん肺症
 薬剤性肺炎
 好酸球性肺炎
 肺 Langerhans 細胞組織球症
 癌、炎症など結節性病変の周囲

3) 画像所見

DIP はきわめてまれな病態である。胸部 CT では全例にすりガラス陰影を認め、陰影の性質は均一であることが IPF と異なる (図 19)。

4) 病 理

a) 病理組織学的特徴 (表 13)

DIP 病変はびまん性で比較的一様に分布する。組織学的には気腔内に肺胞マクロファージが広範、高度に滲出し、背景には軽度から中等度の比較的一様な線維化病変が認められる。線維化病変は肺構造の改築傾向に乏しく、時相も均一で、正常な肺胞の介在はほとんど認められない。

b) 鑑別診断 (表 14)

DIP の主な鑑別として、IIPs の他の病型では NSIP, UIP および RB-ILD が、二次性のものとしては石綿肺などのじん肺症、薬剤性肺炎、好酸球性肺炎、肺 Langerhans 細胞組織球症などが挙げられる。DIP と fibrotic NSIP とは背景の病変はきわめて類似しており、肺胞マクロファージの滲出の分布、量で判別せざるをえない。UIP とは、DIP では肺胞マクロファージの滲出が均一広範で、UIP では限局性であることで鑑別される。RB-ILD では病変の分布が小葉中心性で呼吸細気管支周辺に比較的限定されることなどから鑑別される。DIP 類似の気腔内への肺胞マクロファージの著明な滲出 (DIP 様反応) は、石綿肺などのじん肺、薬剤性肺炎などで出現するものがあるに多い。TBLB 標本など量の限られた標本では注意が必要である。

5) 治 療

禁煙とステロイド療法で改善し、10 年後の生存率がほぼ 70%。

6. 呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患 (RB-ILD)

1) 疾患概念

RB-ILD は呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患の臨床画像病理学的診断名。喫煙との関連が示唆されている。

2) 臨床像と検査所見

無症状のこともあるが、乾性咳嗽と労作時呼吸困難を認める。症状は軽度のことが多い。40 ~ 50 歳代の喫煙者に発症することが多い。男女比は 2 : 1 で男性が多く、約半数に捻髪音、通常、ばち状指は認めない。

拡散能が軽度低下、混合性換気障害、軽度の低酸素血症。

BAL : 喫煙者で認められる褐色マクロファージ、黒色の顆粒を含んだマクロファージを多数認める。

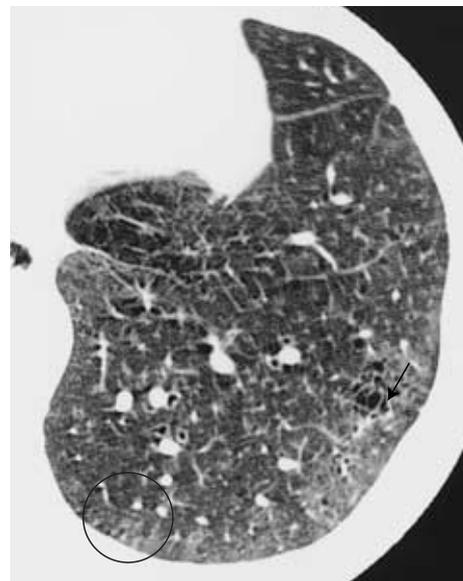


図 20 RB-ILD

HRCT 像

HRCT では、全肺にわたってすりガラス陰影が認められるが、注意してみると小葉中心部に所見の目立つことが分かる (丸囲み)。重喫煙者にみられる疾患で、肺気腫を合併することが多い (矢印)。

表 15 RB-ILD の主要な組織学的所見

-
- 1) 病変は小葉中心部へ散在性に分布する
 - 2) 呼吸細気管支近傍主体に気腔内に褐色色素を貪食した肺胞マクロファージの滲出をみる
 - 3) 呼吸細気管支および周辺の間質に軽度の不規則な線維化をみる
 - 4) 背景に軽度の気腫性変化を伴う
-

表 16 RB-ILD の鑑別診断

IIPs の他の病型, とくに DIP
石綿肺などのじん肺症
タバコ肺

3) 画像所見

胸部 CT では, 小葉中心性の柔らかな小結節, 斑状のすりガラス陰影を認める (図 20). これらの所見は, 禁煙, ステロイド治療で改善しうる. 病理では呼吸細気管支周辺のマクロファージの集まりや慢性炎症を反映している.

4) 病 理

a) 病理組織学的特徴 (表 15)

RB-ILD では病変は小葉中心に散在性に分布する. 組織学的には背景の肺には軽度の気腫性病変を伴い, 呼吸細気管支近傍に気腔内に褐色色素を貪食した肺胞マクロファージの滲出および軽度の不規則な間質の線維化がみられる.

b) 鑑別診断 (表 16)

RB-ILD の主な鑑別としては, IIPs の他の病型では DIP が, 二次性のものとしては通常喫煙者にみられる肺病変, 石綿肺などのじん肺症が挙げられる. RB は分布が小葉中心性でびまん性でないことより DIP と識別される. じん肺症とは石綿小体, 珪肺結節などじん肺を示唆する所見の有無に注意する.

5) 治 療

禁煙により改善. ステロイドや免疫抑制薬投与の報告もあるが, 反応がよいと報告されている.

7. リンパ球性間質性肺炎 (LIP)

1) 疾患概念

LIP は 1969 年に Liebow, Carrington により, 他のパターンの間質性肺炎とは異なり, びまん性にリンパ球が間質に浸潤する疾患として提唱された. その後, LIP は間質性肺炎ではなく, 肺のリンパ増殖性疾患に含まれるべきであるとする意見が出てきた.

LIP はまれな疾患であり, 間質性肺炎の分類から除外し, リンパ増殖性疾患に含めるといった意見もある. しかしながら, 臨床像や画像所見からはびまん性肺疾患との鑑別が問題となるし, 組織学的所見も間質性肺炎に矛盾しないので, ATS/ERS の分類では間質性肺炎の分類に含めることとされた. 今日では LIP はさまざまな病因, 多くの病原因子の結果生じた肺傷害の 1 つのパターンであると認識されるにいたっている.

2) 臨床像と検査所見

LIP は通常女性に多く, 年齢は何歳でも発症しうるが 50 歳代で診断されることが多い. 発症はかなり緩徐で, 徐々に進行する咳や呼吸困難が 3 年以上に及ぶとされる. 臨床的に特発性 LIP はまれであるので, LIP と診断されたら, 膠原病や免疫不全などの原因疾患の検索を徹底して行う必要がある.

呼吸機能上は拘束性障害, 拡散障害にさまざまな程度の低酸素血症を認める.

軽度の貧血や, 多クローン性または IgG や IgM の単クローン性の異常蛋白血症を 75% 以上の症例で認める.

3) 画像所見

LIP はきわめてまれな疾患で, リンパ増殖性疾患であるとする見解がある一方で, AIDS や小児の一部では独立性があると主張する報告もあり議論のあるところである.

4) 病 理

a) 病理組織学的特徴 (表 17)

LIP では病変の分布は比較的一様で, 組織学的にはリンパ球様細胞の肺間質, とくに肺胞壁への著明な浸潤を特徴とする. 浸潤細胞は異型のない分化したリンパ球が主体で, 形質細胞, マクロファージなど多彩な浸潤を伴う. 胸膜あるいは小葉間隔壁などへの浸潤はそれほど目立たない.

b) 鑑別診断 (表 18)

LIP の主な鑑別としては, IIPs の他の病型では cellular NSIP が, 二次性のものとしてはリンパ増殖性疾患, 膠原病, HIV 感染などが挙げられる. LIP では悪性リンパ腫との鑑別が最も重要で, 浸潤細胞の分布は LIP では肺胞領域が主体で, 悪性リンパ腫ではリンパ路への浸潤が著明である. 肺に多い marginal zone B-cell lymphoma では, 腫瘍細胞は小型で異型は少なく, 細胞形態だけからは鑑別が困難な場合が少なくない. 次に鑑別上重要となるのは膠原病で, Sjögren 症候群をはじめとし, さまざまな膠原病で LIP 病変がみられる. 特発性 LIP に比べ気道病変など病変が多彩である. いずれにし

ても特発性の LIP はきわめてまれであり，肺の間質に著明なリンパ球浸潤がみられる場合は，他疾患の可能性を慎重に検討する姿勢が望まれる．

5) 治療と予後

症例が少ないため今日の治療はすべて経験的なものである．コルチコステロイドが中心に用いられるが，シクロホスファミドなどの免疫抑制薬も用いられる．自然に軽快する例も経験されている．一般的に診断から5年で，33～50%が死亡するという．

死亡原因としては，感染の合併や肺の線維化，悪性リンパ腫への転化などである．

表 17 LIP の主要な組織学的所見

-
- 1) 病変は比較的一様である
 - 2) リンパ球系細胞が肺間質，とくに肺胞壁に著明に浸潤する
 - 3) 浸潤細胞は異型のない分化したリンパ球が主体で，形質細胞，マクロファージなど多彩である
 - 4) 細胞浸潤は高度で密であり，時に肺構造の改築，線維化を伴う
-

表 18 LIP の鑑別診断

IIPs の他の病型, とくに cellular NSIP
 悪性リンパ腫
 膠原病
 MCD あるいは IPL
 過敏性肺炎
 HIV 感染

作業の経過と委員会の構成

作業の経過

2001年7月6日	第1回呼吸器学会・厚労省研究班合同会議
10月20日	第2回合同会議
11月17, 18日	第3回合同会議（作業合宿）
2002年4月6日	第4回合同会議
8月23, 24日	第5回合同会議（作業合宿）
12月27, 28日	第6回合同会議（作業合宿）
2003年3月12日	第7回合同会議
9月19, 20日	第8回合同会議（ブラッシュアップ作業合宿）
2004年1月16日	第9回合同会議（コアメンバー会議）

委員会の構成

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

委員長：工藤翔二

委員：阿部庄作，山口悦郎，貫和敏博，海老名雅仁，杉山幸比古，中田紘一郎，吉澤靖之，折津 愈，吾妻安良太，福田 悠，山口哲生，千田金吾，谷口博之，近藤康博，長井苑子，北市正則，伊藤春海，田口善夫，井上哲郎，小橋陽一郎，野間恵之，林 清二，井上義一，清水信義，河野修興，津田富康，菅 守隆

特発性間質性肺炎作業部会（ 部会長）

貫和敏博，阿部庄作，海老名雅仁，中田紘一郎，吉澤靖之，吾妻安良太，福田 悠，千田金吾，谷口博之，近藤康博，長井苑子，伊藤春海，田口善夫，井上哲郎，小橋陽一郎，野間恵之，林 清二，清水信義，河野修興，菅 守隆，北市正則

厚生（労働）科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班

平成 11～13 年度

主任研究者：工藤翔二

分担研究者：阿部庄作，貫和敏博，杉山幸比古，松島綱治，中田紘一郎，吉澤靖之，林清二，清水信義，曾根三郎，菅 守隆，津田富康，伊藤春海，井上義一

研究協力者：大田 健，滝沢 始，倉島篤行，慶長直人，千田金吾，田口善夫，石岡伸一，小橋陽一郎，江石義信，菅原 勇，高井俊行，白沢卓二，渡邊邦友

平成 14～16 年度

主任研究者：貫和敏博

分担研究者：近藤 丘，杉山幸比古，江石義信，吉澤靖之，松島綱治，滝沢 始，吾妻安良太，福田 悠，慶長直人，井上義一，上甲 剛，河野修興，曾根三郎，菅 守隆

研究協力者：高橋弘毅，石井芳樹，大田 健，武村民子，中田 光，千田金吾，下方薫，渡邊邦友，田口善夫，小橋陽一郎，杉崎勝教，瀬戸口靖弘，吉村邦彦，山口悦郎，谷口博之，中西洋一，納 光弘