

## ●原 著

## 特発性肺線維症 (IPF) の臨床的検討

## —急性増悪例の解析—

岡本 竜哉<sup>1)</sup> 一安 秀範<sup>1)</sup> 一門 和哉<sup>2)</sup> 村中 裕之<sup>2)</sup> 佐藤 圭創<sup>1)</sup>  
 岡本真一郎<sup>1)</sup> 彌永 和宏<sup>3)</sup> 菅 守隆<sup>2)</sup> 興梠 博次<sup>1)</sup>

要旨：特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪は、その慢性経過中に両肺野に新たな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とされ極めて予後不良である。当科における過去 10 年間 (1994~2004) において経験した IPF 症例について、急性増悪例を中心に解析した。IPF 112 例のうち、56 例が死亡し、その死因は、急性増悪 (42.9%)、肺癌 (21.4%)、慢性呼吸不全 (14.3%)、感染 (8.9%) であった。急性増悪は IPF 例の 28 例 (25.0%) にみられ、そのうち 24 例 (85.7%) が死亡し、急性増悪発症後の生存期間中央値 (MST) は 0.9 カ月であった。IPF 全体の初診時からの 5 年生存率は 38.3%、MST は 3.1 年であったが、急性増悪例に限るとそれぞれ 10.7%、0.6 年であった。ステロイドや免疫抑制薬を治療に用いてきたが予後の改善には到っておらず、急性増悪の基礎的病態の解明と免疫抑制によらない新たな治療法の開発が望まれる。

キーワード：特発性肺線維症，急性増悪，予後，死因，治療

Idiopathic pulmonary fibrosis : IPF, Acute exacerbation, Prognosis, Cause of death, Treatment

## 緒 言

特発性肺線維症 (IPF) は特発性間質性肺炎 (IIPs) の約半数以上を占め<sup>1)</sup>、慢性進行性に高度の線維化と肺胞構築の改変を呈し、不可逆的な蜂巣肺の形成をきたす原因の特定できない予後不良の疾患である。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が認識されており、「IPF の急性増悪 (acute exacerbation)」と呼ばれ、我が国で提唱された概念である<sup>2)3)</sup>。すなわち、「1 カ月以内の経過で、呼吸困難の増強、HRCT 所見で蜂巣肺所見に加え、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、PaO<sub>2</sub> の低下 (同一条件下で 10mmHg 以上) のすべてがみられる場合」と定義されている<sup>4)5)</sup>。これまで、IPF の死因については、急性増悪 (25.7%)、肺癌 (20.0%)、慢性呼吸不全 (41.0%)、感染 (2.0%) と報告されており<sup>6)</sup>、初回

急性増悪での死亡率は約 80%、改善例でも平均 6 カ月で死亡するとされ、急性増悪は IPF の予後を規定する最も重要な病態と位置づけられる。興味あることに、欧米には急性増悪の概念はなく、2000 年の ATS/ERS International Consensus Statement<sup>7)</sup>にも記載されておらず、IPF の進行様式の一つとして理解されてきた。しかしながら、急性増悪に相当する病態は欧米においても確かに認識されていたと考えられ、例えば、“advanced IPF requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure”<sup>8)</sup>、“IPF admitted to the intensive care unit”<sup>9)</sup>、“terminal diffuse alveolar damage (DAD) in interstitial pneumonias”<sup>10)</sup>等といった様々な呼び名で表現されてきた。そして、2002 年の ATS/ERS International Multidisciplinary Consensus Classification<sup>11)</sup>に“acute exacerbation”という言葉が明記されて以降、次第に欧米においても一つの病態として認識されるようになった<sup>12)13)</sup> (Table 1)。今後「急性増悪」症例を、厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班や日本呼吸器学会の主導のもと全国規模で集積し、この概念を世界に浸透させていくことが病態の解明と治療法の開発において重要であると考え、当科における IPF の症例について急性増悪例を中心に臨床的検討を行った。

〒860-8556 熊本市本荘 1 丁目 1 番 1 号

<sup>1)</sup>熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野

〒861-4101 熊本市近見 5 丁目 3 番 1 号

<sup>2)</sup>済生会熊本病院呼吸器センター

〒862-8655 熊本市新屋敷 1 丁目 17 番 1 号

<sup>3)</sup>NTT 西日本九州病院呼吸器内科

(受付日平成 17 年 6 月 23 日)

Table 1 References for acute exacerbation (Aex) of IPF

researcher	term for Aex	n (M)	age	%dead	journal
Kondoh	acute exacerbation	3 (3)	61.0	0.0	Chest 1993; 103: 1808
Akira	accelerated deterioration	17 (14)	63.2	52.9	Am J Roentgenol 1997; 168: 79
Stern	advanced IPF requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure	23 (19)	52.9	95.7	Chest 2001; 120: 213
Saydain	IPF admitted to ICU	38 (25)	68.3	97.4	AJRCCM 2002; 166: 839
ATS/ERS	acute exacerbation	Consensus Classification			AJRCCM 2002; 165: 277
Ambrosini	acute exacerbation	5 (4)	70.2	80.0	Eur Respir J 2003; 22: 821
Rice	terminal DAD in IPF	12 (10)	66.0	—	Am J Clin Pathol 2003; 119: 709
Al-Hameed	acute exacerbation	25 (23)	69.0	96.0	Can Respir J 2004; 11: 117
Okamoto	acute exacerbation	28 (20)	68.2	85.7	This report

## 研究対象, 方法

熊本大学附属病院呼吸器内科（第一内科）における過去10年間（1994～2004）のIPF入院症例のうち、特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン（第4次改訂）<sup>4)5)</sup>に基づき再検討を行い、最終的にIPFと診断した112例（平均年齢67.9±8.3歳，男性87例）を対象とした。外科的肺生検は27例（24.1%），病理解剖と合わせ46例（41.1%）でusual interstitial pneumonia（UIP）の組織確診を得た。残りの症例は，臨床所見・検査所見・HRCT所見による「特発性肺線維症（IPF）の臨床診断基準」<sup>4)5)</sup>に基づいた。急性増悪の定義は，特発性間質性肺炎の診断・治療ガイドライン（第4次改訂）<sup>4)5)</sup>に基づき，「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＋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PaO<sub>2</sub>10mmHg以上），のすべてが見られる場合」とした。但し明らかな肺感染症，気胸，悪性腫瘍，肺塞栓や心不全が原因と考えられる急性呼吸不全症例は検討から除外した。なお，他医にて経過観察されていた慢性経過の間質性肺炎の症例で，急性増悪の疑いにて当科を紹介・入院となった症例については，前医におけるHRCT所見や臨床検査値をもとに上記のガイドラインに基づきIPFの急性増悪と診断できる症例でかつ，当科にて入院後に行った検査にて明らかな肺感染症，気胸，悪性腫瘍，肺塞栓や心不全を除外できた症例（10例）のみを，初診時急性増悪症例として検討に加えた。

観察期間については，死亡56例については，初診日から死亡日までの日数（最短0.2カ月，最長89.3カ月，平均19.8±21.0カ月，中央値11.8カ月）とし，生存56例については，初診日から2004年5月8日までの日数（最短0.4カ月，最長123.2カ月，平均38.8±36.5カ月，中央値23.6カ月）とした。全体の観察期間は，平均29.3±31.1カ月，中央値16.5カ月であった。StatView<sup>®</sup> 5.0を使用し，Kaplan-Meier法にて生存曲線を作成し，これ

より5年生存率（5-yr survival rate）と生存期間中央値（median survival time：MST）を求めた。

## 成績

### ■ IPF症例の初診時臨床検査値

入院件数はのべ247件で，一部の症例（33例，29.5%）は，肺癌や気道感染合併のため3回以上の入院を余儀なくされた。初診時の臨床検査値を，IPF全体（112例），急性増悪をおこさなかった群（84例），急性増悪を初診後2年以内の経過中に発症した群（13例）（但し，初診時急性増悪10症例を除く），急性増悪を初診後2年以後に発症した群（5例），初診時急性増悪群（10例）に分けて示した（Table 2）。

### ■ IPF症例の死因の分析

急性増悪は，28/112例（25.0%）（男性20例）に認め，急性増悪時の平均年齢は68.2±10.2歳であった。経過観察中の急性増悪の発症は，初診時急性増悪症例を除き，18/102例（17.6%）に認められた。28例のうち，24例（男性17例）が急性増悪にて死亡し，死亡率は85.7%であった（Fig. 1A）。2例が急性増悪改善後に肺癌にて死亡し，今日まで生存している急性増悪例はわずか2例であった（Table 3）。IPF全体では，この10年間で56例（50.0%）が死亡しており，その約4割（24例，42.9%）が急性増悪，約2割（12例，21.4%）が肺癌，ついで慢性呼吸不全（8例，14.3%），感染（5例，8.9%）による死亡であった（Fig. 1A, B）。初診から死亡までの期間で分けると，1年以内に死亡した症例（early-death group）は29例（51.8%）で，その約6割（58.6%）が急性増悪による死亡であった。一方，1年以後に死亡した症例（late-death group）は27例（48.2%）で，急性増悪による死亡は25.9%と減少し，代わりに肺癌による死亡（29.6%）の割合が増加した（Fig. 1C）。

### ■ IPF入院症例の生存曲線

当科IPF患者の初診からのMSTは37.0カ月（3.1年），5年生存率は38.3%であった。急性増悪28例は明

Table 2 Summary of clinical data at the diagnosis in patients with IPF

	total	without Aex	Aex within 2 yrs	Aex after 2 yrs	Aex at diagnosis
number (male)	112 (87)	84 (67)	13 (7)	5 (5)	10 (8)
age	67.9 ± 8.3	68.2 ± 7.5	64.5 ± 11.8	63.8 ± 4.3	72.2 ± 10.2
PaO <sub>2</sub>	77.4 ± 14.8	79.3 ± 13.8	73.0 ± 14.3	82.3 ± 22.4	64.4 ± 13.0
%VC	77.4 ± 20.5	79.1 ± 20.8	67.9 ± 17.0	68.3 ± 8.2	84.0 ± 27.7
DLco/VA	3.14 ± 1.15	3.00 ± 1.07	3.86 ± 0.79	4.20 ± 1.45	2.66 ± 1.49
BAL-PMN	7.5 ± 11.5	6.22 ± 9.7	12.8 ± 19.7	9.6 ± 13.7	—
BAL-Ly	8.1 ± 8.0	8.6 ± 8.8	4.7 ± 5.2	8.7 ± 4.2	—
WBC	7,449 ± 2,607	7,214 ± 2,090	6,395 ± 1,475	7,360 ± 2,091	10,820 ± 4,869
CRP	1.54 ± 3.32	0.87 ± 1.73	0.72 ± 0.77	0.63 ± 0.35	8.48 ± 6.80
LDH	243 ± 113	211 ± 54	306 ± 86	230 ± 73	432 ± 252
IgG	2,007.7 ± 682.4	2,005.8 ± 680.7	2,168.5 ± 788.2	1,735.0 ± 597.2	1,976.9 ± 661.1
KL-6	1,504 ± 1,467	1,325 ± 1,434	1,601 ± 923	—	2,537 ± 1,822
SP-D	383.6 ± 578.1	253.1 ± 140.6	318.3 ± 95.5	—	1,297.3 ± 1,493.1

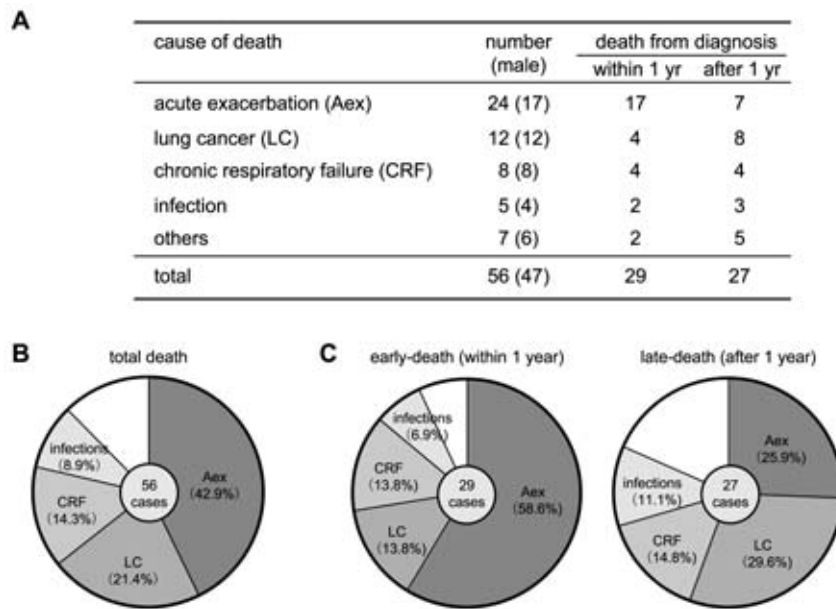


Fig. 1 Analysis of the cause of death in patients with IPF. (A, B) 56 of 112 patients with IPF died during the observation period due to acute exacerbation (Aex), lung cancer (LC), chronic respiratory failure (CRF), and lower respiratory infections. (C) The difference of the causes of death between the “early-death group” and the “late-death group”, who died within and after 1 year from the diagnosis, respectively. The major cause of death was Aex in the early-death group, and LC in the late-death group.

らかに予後が悪く，MSTは7.2カ月（0.6年），5年生存率は10.7%であった。また，肺癌合併例（急性増悪も合併した5例を除く18例）もまたMSTは25.7カ月（2.1年），5年生存率は25.8%と予後不良で，一方，急性増悪・肺癌いずれの合併もない66症例においてはMSTは87.1カ月（7.3年），5年生存率は57.2%であった（Fig. 2）。

■ 肺癌の合併

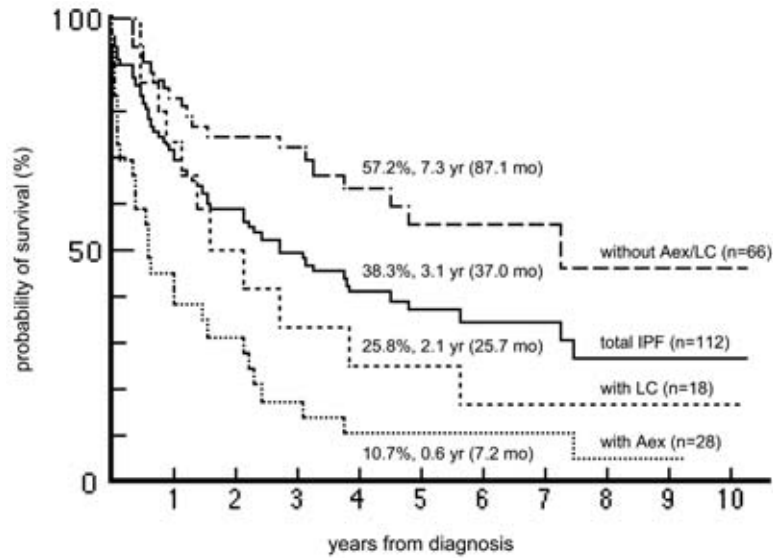
肺癌の合併はIPF症例の23例（20.5%）に認めた

（Fig. 3A）。そのうち16例（69.6%）はNSCLCで，病期は進行例（stage IIIA以上）が約3/4を占めていた（Fig. 3B）。肺癌合併IPFの死亡例は16例（69.6%）で，その12例（75.0%）は肺癌が原因で死亡した（Fig. 3A）。17例（74%）は初診時にすでにIPFと肺癌の両方を持っていたが，6例（26%）は，IPFの経過観察中に肺癌が発生した。この場合，IPFの初診から肺癌の発症（発見）までの期間は平均4.0 ± 1.5年であった。また，病期はstage IIIA 4例，stage IV 1例で，早期発見（stage IB）

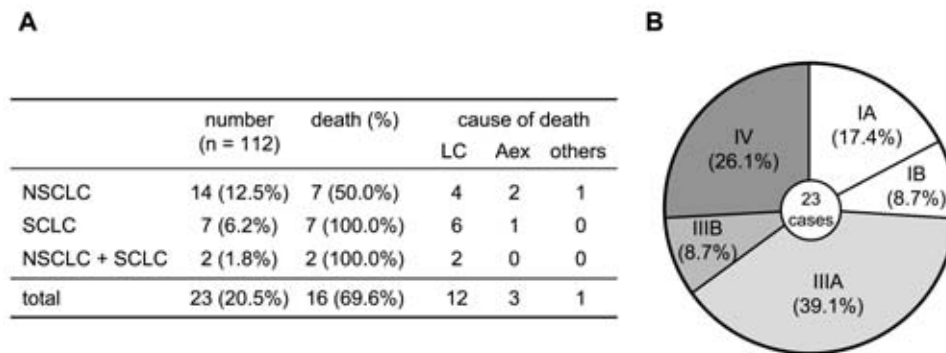
Table 3 Summary of cases with Aex of IPF

on set of Aex			month from diagnosis	survival time (mo)	treatment	trigger for Aex	initial symptoms	complications	cause of death
age	sex	date							
75	F	Jan-95	10.4	1.3	mPSL pulse	respiratory infection	increased hypoxia, flu like	aspergillosis, candidiasis	respiratory failure
69	M	Apr-95	1.1	0.0	mPSL pulse	unspecified	increased dyspnea, fever		respiratory failure
79	M	Apr-96	5.3	1.6	mPSL pulse	therapy for lung cancer	general fatigue	DIC	respiratory failure
68	M	Feb-97	0.0	0.4	mPSL pulse	tapering of corticosteroid	increased dyspnea	aspergillosis, candidiasis	respiratory failure
59	M	Oct-97	7.2	0.1	mPSL pulse, CPA pulse	unspecified	increased dyspnea		respiratory failure
51	F	Jan-98	11.5	0.3	mPSL pulse, CyA pulse	tapering of corticosteroid	increased dyspnea		respiratory failure
54	M	Feb-98	0.0	0.4	mPSL pulse, CPA pulse	respiratory infection	increased dyspnea, flu like	aspergillosis, candidiasis	respiratory failure
76	M	Oct-98	0.0	1.3	mPSL pulse, CPA pulse	post BAL	increased dyspnea, fever		respiratory failure
59	M	Dec-98	0.0	—	mPSL pulse, CPA	respiratory infection	increased dyspnea, flu like		lung cancer
79	M	Dec-98	3.1	1.1	mPSL pulse	therapy for lung cancer	increased dyspnea	DIC, atrial flutter	cardiac failure
44	M	Jan-99	20.1	—	mPSL pulse	unspecified	increased dyspnea		lung cancer
65	F	Jan-99	6.0	0.3	mPSL pulse	unspecified	increased dyspnea		respiratory failure
71	M	Jan-00	5.9	1.2	mPSL pulse, CPA pulse	unspecified	increased dyspnea, fever	aspergillosis	respiratory failure
63	M	Apr-00	25.0	0.2	mPSL pulse, CPA pulse	unspecified	increased dyspnea, hemoptysis	aspergillosis, renal failure	MOF
51	F	Jun-00	16.2	—	mPSL pulse	respiratory infection	increased dyspnea, flu like		alive
65	M	Jan-01	70.1	—	mPSL pulse	respiratory infection	increased dyspnea, pyosputum	CMV	alive
66	M	Jan-01	27.0	2.1	mPSL pulse, CPA	respiratory infection	increased dyspnea, pyosputum	aspergillosis, CMV, pneumothorax	respiratory failure
71	F	Apr-01	0.0	4.6	mPSL pulse, CPA	respiratory infection	increased dyspnea, flu like	pneumomediastinum	respiratory failure
73	M	May-01	25.0	1.3	mPSL pulse	respiratory infection	flu like	CMV, DIC, pneumothorax	respiratory failure
61	M	Oct-01	18.3	0.2	mPSL pulse, CyA	unspecified	increased dyspnea	DIC	MOF
66	F	Dec-01	16.5	0.8	mPSL pulse, CyA	unspecified	increased dyspnea	aspergillosis, DIC	respiratory failure
76	M	May-02	0.0	0.6	mPSL pulse, CyA	unspecified	increased dyspnea, hemoptysis	DIC	respiratory failure
77	M	Jun-02	0.0	4.7	mPSL pulse, sivelestat	post BAL	increased dyspnea, fever	aspergillosis	MOF
78	M	Jun-02	0.0	0.9	mPSL pulse, sivelestat	respiratory infection	flu like	aspergillosis, DIC, pneumothorax	respiratory failure
85	M	Feb-03	0.0	0.9	mPSL pulse, CyA	unspecified	increased dyspnea	candidiasis, CMV	respiratory failure
78	F	Apr-03	17.1	19.8	mPSL pulse, CyA	unspecified	increased dyspnea, fever	P. carini, CMV	respiratory failure
70	M	Jun-03	87.0	2.2	mPSL pulse, CyA, sivelestat	unspecified	increased dyspnea, fever	aspergillosis, P. carini, CMV, atrial flutter	respiratory failure
81	F	Jan-04	0.0	0.4	mPSL pulse, CyA, sivelestat	unspecified	increased dyspnea		respiratory failure

Abbreviations: CPA; cyclophosphamide, CyA; cyclosporine A, CMV; cytomegalovirus, MOF; multiple organ failure, DIC; disseminated intravascular coagulation



**Fig. 2** Kaplan-Meier survival curves in patients with IPF. The 5-yr survival rate and median survival time (MST) was 38.3% and 3.1 yr (37.0 months), respectively in total IPF patients. The IPF patients with lung cancer (LC) or with acute exacerbation (Aex) had poor outcomes. On the other hand, patients with neither Aex nor LC had better prognosis, in which the 5-year survival rate and MST was 57.2% and 7.3 yr (87.1 months), respectively.



**Fig. 3** Analysis of lung cancer in patients with IPF. (A) Coincidence of lung cancer (LC) was seen 23 of 112 (20.5%) patients with IPF, and 12 of 23 (52.1%) patients with LC and IPF died due to LC during the observation period. (B) The clinical stage of LC at the diagnosis. Note that almost 3/4 cases were initially diagnosed in an advanced stage (stage III, IV).

は1例のみであった。

■ IPF 急性増悪の発症時期と誘因

急性増悪はIPFのいずれの病期にも生じ得ると考えられている。初診から急性増悪発症までの期間を、初診時急性増悪例を除く18例にて検討したところ、初診後2年以内に72.2%が、3年以内に88.9%が急性増悪を発症した (Fig. 4A)。さらに、初診時の%VCと急性増悪発症までの期間の間には有意な相関はみられず、拘束性障害の程度で急性増悪の時期や可能性を予測することは困難であった (Fig. 4B)。

急性増悪の誘因については、約1/3 (32.1%) の症例

で先行気道感染が疑われたが、約半分 (46.4%) の症例で不明であった。原因が明らかなものに、BAL後、ステロイドの減量、癌治療に伴う例をそれぞれ2例 (7.1%) づつ認めた (Fig. 5A)。

■ IPF 急性増悪の治療と合併症

急性増悪の治療として、全例にメチルプレドニゾン (mPSL) パルス療法を行っており、反応不良例・重症例にはシクロフォスファミド (CPA) や、2001年以降は治療開始時よりシクロスポリン A (CyA) や好中球エラストラーゼ阻害薬を併用した (Table 3)。しかしながらその治療成績と予後は著しく不良で、急性増悪発症後

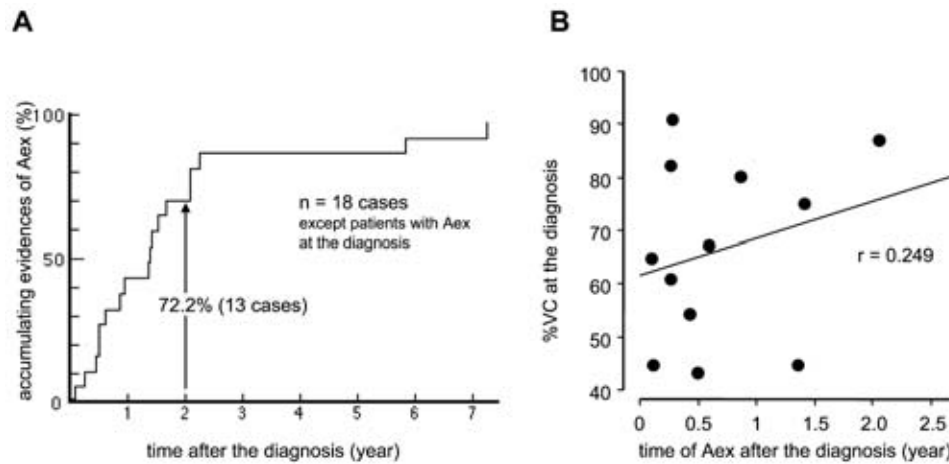


Fig. 4 (A) The relation between the onset of acute exacerbation (Aex) and the time after the diagnosis of IPF. Thirteen of 18 cases of Aex (72.2%) occurred within 2 years after the diagnosis of IPF. Ten cases with Aex at the time of diagnosis of IPF were excluded from the analysis. (B) There was no significant correlation between the time of Aex and %VC at diagnosis.

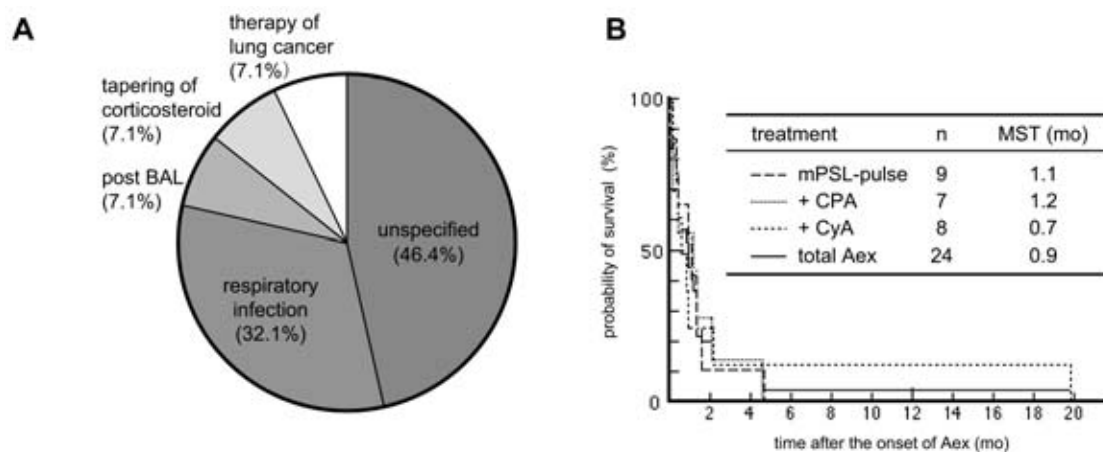


Fig. 5 (A) Triggers of acute exacerbation (Aex) were suggested to be respiratory infections (32.1%), bronchoalveolar lavage (7.1%), tapering of corticosteroid (7.1%), and therapy of lung cancer (7.1%), and not specified in the rest of patients (46.4%). (B) The MST after the onset of Aex was 0.9 month. The treatment of the patients with Aex with methylprednisolone (mPSL)-pulse therapy in combination with cyclophosphamide (CPA) or cyclosporine A (CyA) did not significantly improve the prognosis of Aex compared with simple mPSL-pulse therapy.

のMSTは0.9カ月であり、1例を除き5カ月以内に死亡した (Fig. 5B). さらに、免疫抑制剤を併用することが、著明な治療効果や生存率の改善をもたらしているとはいえなかった (Fig. 5B). 急性増悪の治療に伴う合併症であるが、死亡例 (24例) のうち10例 (41.7%) にアスペルギルス感染を認め、治療にも関わらずその全例が死亡した。その他、サイトメガロウイルス感染症を6例 (25.0%)、カンジダ感染症を4例 (16.7%)、カリニ肺炎を2例 (8.3%) に認め、感染症以外では、DICを7例 (29.2%) に、気胸・縦隔気腫を4例 (16.7%) に認

めた。

## 考 案

当科過去10年間の入院IPF症例の検討では、初診からのMSTは約3年、5年生存率は約40%であり、従来の報告とはほぼ一致するものであった。急性増悪と肺癌の合併は、IPFの主な死因と考えられてきたが、実際の程度IPFの予後を悪化させるかについてはこれまで報告が見られない。今回の検討では、急性増悪例のMSTは0.6年、5年生存率が約10%、また肺癌合併例では

MSTは約2年、5年生存率が約25%といずれも予後不良であった。これら急性増悪・肺癌の合併のない、すなわち肺線維症そのものの予後は、MSTで約7年、5年生存率で約60%であった (Fig. 2)。

IPFの予後を議論する上で、肺癌合併の問題は避られない問題である。まず、癌治療の観点では、IPFによる低肺機能により手術が困難となったり、多くの抗癌剤はIPFに対して使用が制限 (禁忌あるいは慎重投与) されており、このような治療上の制約は肺癌の予後を悪化させる。また、放射線や薬物 (抗癌剤やG-CSF等) による癌の治療は急性増悪のきっかけと成り得、IPFの予後を悪化させる。次に、癌診断の観点では、IPFそのものが予後不良の疾患であるため、どの程度積極的に癌の検査を行うべきかという問題に臨床の現場でしばしば遭遇する。今回の検討で、約3/4の症例において肺癌発見時の臨床病期がIII期以上であったという事実は、経過観察中といえども肺癌の早期発見は困難であることを物語っている。その理由としては、(1) 既存構造が壊れているために結節影の読影が難しく、炎症性結節等との鑑別が困難、(2) 肺癌を疑っても肺機能が悪いために積極的な検査が不可能、(3) IPF自体が予後不良であるため、たとえ肺癌があっても生命予後には影響しないだろうというあきらめ的な臨床判断、などが挙げられる。個々の症例において、IPF合併肺癌の治療をどうするかという臨床判断を下す局面において、肺癌合併例ではMSTは約2年、急性増悪・肺癌の合併のない症例では約7年という今回の結果が参考になればと考えている。

さて、急性増悪は、IPFのいずれの段階においても起こり得ると考えられている。急性増悪を2年以内に起こした症例群と起こさなかった群を比較すると、急性増悪群はより低酸素血症や拘束性障害が強 (Table 2)、従って線維化が進行するほど急性増悪のリスクが高くなるのではないかと推測されるが、実際初診時の%VCと急性増悪発症までの期間を調べると何の相関も見られなかった (Fig. 4B)。従って、急性増悪の発症においては、線維化の進行以外の何らかの誘因が存在することが示唆される。急性増悪は冬～春季に多く (1～6月: 20例71.4%)、夏～秋季に少ない傾向がみられ、また、約1/3の症例で先行気道感染の存在が示唆された (Fig. 5A)。うがいの励行や上気道のクリーニングが急性増悪の頻度を減少させるという報告もあり、これらは、何らかの気道感染 (特にウイルス感染) が急性増悪の誘因となり得る可能性を示唆している。また、急性増悪の病理組織所見がorganizing DADであることから、その成因には急性肺傷害や炎症病態が強く関与していることが推定される。しかしながら、ステロイドパルス療法や免疫抑制薬の治療効果は乏しいことから、炎症や肺傷害は誘因と

なり得ることは間違いないが、その病態の進行には炎症以外の複雑な免疫病態が関与しているものと考えられる。

次に、臨床経過を検討すると、急性増悪例の3大死因は、(1) 急性期の病勢をコントロールできず、急性呼吸不全による死亡、(2) 仮にコントロールできたとしてもその後起こるアスペルギルス等の感染症に伴う諸問題 (呼吸不全の進行、咯血、膿気胸など) による死亡、(3) 病勢と感染をコントロールできたとしても、線維化が進行し慢性呼吸不全による死亡、と云えた。従って、アスペルギルス感染の予防は、可能かつ有効な補助手段と考えられ、免疫能低下状態 (特に末梢血リンパ球比率) の注意深い監視や、病室の室内換気口やエアコンフィルターの除菌、エアフィルターや場合によってはクリーンルームの使用の有用性を今後検討する必要がある。一度アスペルギルス感染が起こってしまうと現在の抗真菌薬では克服が極めて困難で、予後は極めて厳しいと云わざるを得ないのが現状であるが、最近発売されたミカファンギン (ファンガード®) やポリコナゾール (ブイフェンド®) の効果に期待が持たれる。

IPFの病態については従来「炎症論」で論じられてきた。すなわち、「繰り返す刺激や傷害が慢性の胞隔炎を惹起し、その過程で修復機転の障害や筋線維芽細胞の増殖とリモデリングを招き、線維化が進行する」という考え方である。これは、膠原病肺や慢性過敏性肺炎、プレオマイシンに代表される薬剤性肺炎、そしてIPF以外のIIPsには当てはまる考え方であり、ステロイド治療も有効性が期待できる。しかしながら、IPFに関しては近年「炎症なき線維化」あるいは「上皮傷害論」が目目されるようになった。その根拠・背景として、(1) IPFにはステロイドが無効である<sup>14)</sup>、(2) 炎症がなくても線維化は惹起できる<sup>15)~17)</sup>、(3) IPFの初期像に炎症所見は見られない<sup>18)</sup>、(4) IPFの予後や病勢と炎症所見が必ずしも相関しない<sup>19)</sup>、などの理由が挙げられる。これは「上皮の傷害・アポトーシスと、TGF- $\beta$ やPDGFといった増殖因子の過剰産生が、原因となり結果となりお互いを強め合った結果、筋線維芽細胞によるfibroblastic fociが形成され、再上皮化の失敗、筋線維芽細胞のアポトーシスの抑制、コラーゲンの過剰沈着などが起こり、不可逆的な線維化に至る」という考え方である<sup>19)</sup>。いずれにせよIPF自体の病因・病態が解明されていない現在、「IPFの急性増悪」の病因・病態に迫ることは、甚だ困難であると云わざるを得ないが、本病態の治療抵抗性、とくにステロイドや免疫抑制剤に対するレスポンスが極めて低い事を考えると、やはり単なる急性炎症論のみでは語ることができない病態と考えられ、現在第III相治験中の抗線維化薬であるpirfenidoneや、今後発展が期

待される再生医療といった、免疫抑制とは異なる観点からの新しい治療法の開発が強く望まれる。

謝辞：本論文の要旨は、第52回日本呼吸器学会九州地方会（平成16年6月5日、福岡市）及び、第45回日本呼吸器学会総会（平成17年4月14日、千葉市）にて報告した。

### 引用文献

- 1) 千田金吾, 鈴木研一郎, 須田隆文, 他: 本邦における特発性間質性肺炎 (IIPs) の実態. 厚生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13年度研究報告書. 2002; 106—108.
- 2) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al: Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993; 103: 1808—1812.
- 3) Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al: CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 79—83.
- 4) 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: 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 南江堂, 2004.
- 5) 特発性間質性肺炎の診断・治療 ガイドライン. 日本呼吸器学会雑誌 2005; 43: 179—207.
- 6) 佐藤篤彦, 千田金吾, 須田隆文, 他: 特発性間質性肺炎の疫学実態調査—重症度の推移について—. 厚生省特定疾患 呼吸器系疾患調査研究班 びまん性肺疾患分科会 平成10年度研究報告書. 1999; 42—45.
- 7) American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646—664.
- 8) Stern JB, Mal H, Groussard O, et al: Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001; 120: 213—219.
- 9) Saydain G, Islam A, Afessa B, et al: Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 839—842.
- 10) Rice AJ, Wells AU, Bouros D, et al: Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 709—714.
- 11) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277—304.
- 12) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003; 22: 821—826.
- 13) Al-Hameed FM, Sharma S: Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004; 11: 117—122.
- 14) Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, et al: Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 538—542.
- 15) Hardie WD, Le Cras TD, Jiang K, et al: Conditional expression of transforming growth factor- $\alpha$  in adult mouse lung causes pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; 286: L741—749.
- 16) Sime PJ, Xing Z, Graham FL, et al: Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor- $\beta$ 1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J Clin Invest* 1997; 100: 768—776.
- 17) Xu YD, Hua J, Mui A, et al: Release of biologically active TGF- $\beta$ 1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285: L527—539.
- 18) Katzenstein AL, Myers JL: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301—1315.
- 19) Selman M, King TE, Pardo A: Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136—151.

**Abstract****Clinical analysis of the acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis**

Tatsuya Okamoto<sup>1)</sup>, Hidenori Ichiyasu<sup>1)</sup>, Kazuya Ichikado<sup>2)</sup>, Hiroyuki Muranaka<sup>2)</sup>, Keizo Sato<sup>1)</sup>,  
Shinichiro Okamoto<sup>1)</sup>, Kazuhiro Iyonaga<sup>3)</sup>, Moritaka Suga<sup>2)</sup> and Hirotsugu Kohrogi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

<sup>2)</sup>Department of Respiratory Medicine, Saiseikai Kumamoto Hospital

<sup>3)</sup>Department of Respiratory Medicine, NTT West Japan Kyusyu Hospital

The clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is chronic, but some patients with IPF have phases of accelerated deterioration superimposed on the chronic course of their illness, which is referred to as acute exacerbation (Aex) of IPF. To evaluate the clinical feature of Aex of IPF, we analyzed clinical findings of the 112 patients with IPF admitted to our hospital from 1994 to 2004. Of the 112 patients 56 with IPF died during the observation period due to Aex (42.9%), lung cancer (21.4%), chronic respiratory failure (14.3%), and lower respiratory infections (8.9%). Aex of IPF was seen 28 of 112 patients with IPF (25.0%) and 24 patients (85.7%) died with Aex. The median survival time (MST) after the onset of Aex was 0.9 months. The 5-yr survival rate of all patients with IPF was 38.3% and the MST was 3.1 yrs after diagnosis. On the other hand, the 5-yr survival rate and MST was 10.7% and 0.6 yrs in patients with Aex of IPF. We treated the patients with Aex with methylprednisolone pulse therapy in combination with cyclophosphamide or cyclosporine A, which did not significantly improve the outcome of Aex. In conclusion, there is little evidence that currently accepted treatments are effective in Aex of IPF, and further studies are needed to clarify the pathogenesis and contribute to the prevention of Aex.