

テーマ：特発性間質性肺炎をめぐって

特集：IIPs の診断と治療

急性間質性肺炎 Acute interstitial pneumonia (AIP)

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

谷口 博之 近藤 康博

要旨 急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia: AIP) は Katzenstein らにより提唱された臨床病理学的疾患概念であり、急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) と同様の臨床症状を呈するが、ARDS と異なり誘因は認められず、idiopathic ARDS とも呼称される。AIP の診断には各種検査を駆使し、既知の原因を除外する必要がある。病理学的には器質化期のびまん性肺胞傷害の所見を呈し、病変の時相は均一である。AIP は従来 Hamman-Rich 症候群と同一疾患であるが、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) や IPF の急性増悪とは異なる疾患であり、AIP が IPF に進展することはない。治療は呼吸不全に対する呼吸管理、全身管理が主体であり、薬物療法としては副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬が用いられてきたが、エラスターゼ阻害薬や抗線維化薬に期待が寄せられている。

キーワード：急性間質性肺炎，急性呼吸促進症候群，Hamman-Rich 症候群，びまん性肺胞障害，ステロイド治療

Acute interstitial pneumonia, Acute respiratory distress syndrome, Hamman-Rich syndrome, Diffuse alveolar damage, Steroid therapy

急性間質性肺炎の概念

急性間質性肺炎 (acute interstitial pneumonia: AIP) は 1986 年 Katzenstein らが急速進行性の経過をたどる原因不明の間質性肺炎 8 例の開胸肺生検症例の検討から、新たに提唱した臨床病理学的疾患概念である¹⁾。急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS)²⁾ と同様の臨床症状を呈するが、ARDS と異なり誘因 (敗血症、肺感染症、外傷、薬剤など) は認められず、idiopathic ARDS とも呼称される。従来 Hamman-Rich 症候群³⁾ は本疾患と同一疾患とされる⁴⁾⁻⁶⁾。

病理学的には器質化期のびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD) と同様の所見を呈し、病変の時相は均一である。AIP の肺傷害は重篤ではあるが、同時にその組織傷害の可逆性が注目される病変であり、慢性かつ進行性の経過をたどり病理学的に UIP (usual interstitial pneumonia) パターンを呈する特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) とは区別して考えられるべき疾患である¹⁾⁻⁶⁾。また、AIP の症例が慢性化し、IPF に移行することはない、と考えられている。AIP の死亡率は 60% ~ 90% とされるが、呼吸不全を乗り切った症例では完全回復も期待できる¹⁾⁻⁶⁾。しかしながら、再発を繰り返す例や慢性進行性の経過を呈した例も報告されている⁷⁾。

ARDS と同様の臨床症状を呈する急速進行性の間質性肺炎がすべて病理学的に DAD を呈するわけではなく、NSIP (nonspecific interstitial pneumonia) パター

ンや BOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) パターンを呈することもあり、予後や治療反応性が異なる⁸⁾。従って本疾患の確定診断のためには通常は外科的肺生検 (開胸肺生検あるいは胸腔鏡下肺生検) による病理学的所見の確認が必要であるが、経気管支の肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) でも硝子膜形成が認められ DAD と診断可能な場合もある⁹⁾。しかしながら重篤な呼吸不全のため侵襲的な検査が困難な場合も多い。

1) Hamman-Rich 症候群との関連

1944 年、Hamman と Rich は原因不明かつ急性の経過で死亡し、その剖検所見で広汎な肺の線維化を呈した 4 症例を報告した³⁾。その後、本症候群を IPF の疾患概念の範疇の中で捉える考え方が広まり、混乱が生じてきた。このような過去の混乱を避けるためにも、Katzenstein は Hamman-Rich 症候群という用語に変えて AIP の用語を使用すべきとの論文を発表し¹⁾、その後この見解は Olson, Colby らの報告によっても追認されている⁴⁾。IPF の病理所見は UIP であり、胸膜下あるいは小葉辺縁部優位に、既存の肺構造の改変、しばしば蜂巣肺形成を伴う線維化性病変が、正常の部分から活動性病変 (炎症細胞浸潤や fibroblast foci と呼ばれる線維芽細胞巢の増生)、陳旧性病変 (時間の経た線維化や平滑筋増生、蜂窩肺形成) が同一標本内に認められ時間的、空間的な多様性を特徴とする。これに対し AIP では肺胞壁にコラーゲン沈着に乏しいびまん性の線維芽細胞の増生が認

められ、時相は均一である⁵⁾。AIPの診断に際しては過去の混乱を避ける意味でも、IPF/UIPとの違いを明確に意識すべきである。AIPとUIPの成立機序と経過の比較を図1に示す。

2) IPFの急性増悪との異同。

本邦では良く知られているIPFの急性増悪は慢性経過を辿るIPFの経過中に両側のびまん性陰影が出現し、発熱、著明な低酸素血症が進行する病態である。組織学的には時相の多様性を主徴とするUIP病変の上に組織学的時相の均一性を特徴とする急性肺傷害パターン(acute lung injury pattern; その多くはDAD)が観察される¹⁰⁾¹¹⁾。IPFの慢性経過中の症状が軽い場合には臨床症状からはAIPと鑑別が難しい場合がある。しかしながら上述した病理所見の違いによりAIPはIPFの急性増悪とは異なる疾患であると考えられる。

臨床症状

平均年齢は50~60歳であるが、幅広い年齢で発症しうる。性差はなく、喫煙との関係も認められていない。

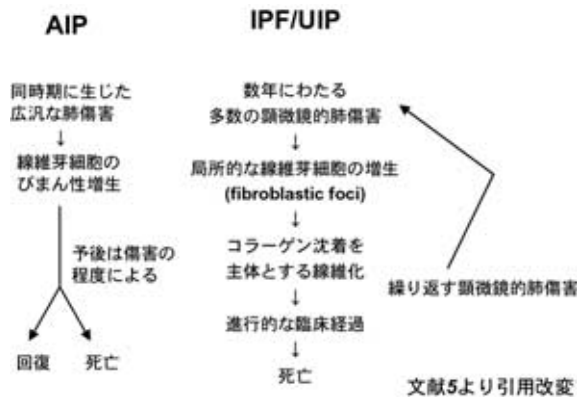


図1 AIPとUIPの成立機序と経過の比較

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。中には1~2カ月の経過で進行する症例も経験されるが、2カ月以上の場合は殆どない。入院時、頻呼吸、低酸素血症を呈する場合が多く、発熱は約半数に認められる。全身倦怠感や筋肉痛、関節痛が認められることもある。理学的所見ではfine cracklesを聴取する。ばち状指は認めない。表1に現在までのAIPの報告例の臨床所見をまとめた。

画像所見

胸部X線写真では両側性のびまん性のスリガラス状陰影や融合性浸潤影が認められる(図2)。胸部CT所見では両側肺野に対称性に広がる濃度上昇域がみられ(図3)、下肺野優位、背側優位に広がる場合が多い。両側性のスリガラス様陰影に加え、濃い均等性陰影(air-space consolidation)が認められ、air bronchogramが観察される場合もある。AIPでは典型的な蜂巣肺所見は認めず、明らかな蜂巣肺所見が認められる場合はIPFの急性増悪を考慮すべきである。

High-Resolution CT(HRCT)所見と病理所見とを対比した報告¹²⁾では、病理学的に浸出期や早期の線維芽細胞増殖期ではHRCT上牽引性気管支拡張(traction bronchiectasis)は認めず濃度上昇所見のみを呈するのに対し、線維芽細胞増殖期や線維化期では濃度上昇所見に加え高頻度にtraction bronchiectasisの所見を認めている。また、traction bronchiectasisは発症からの時間経過と共に高度となる¹³⁾。さらに、AIPを生存群と死亡群とで比較検討した報告¹⁴⁾では、肺構造のゆがみやtraction bronchiectasisを伴うスリガラス様陰影あるいはconsolidationの範囲は死亡群でより顕著であり、traction bronchiectasisを伴わないスリガラス様陰影あるいはconsolidationの範囲は生存群でより顕著であった。この

表1 AIPの臨床所見

報告者	報告年	症例数	男性 / 女性	平均年齢 (歳)	臨床症状	診断方法	死亡率 (%)
Hamman	1944	4	1/4	43 (21 68)	呼吸困難 発熱 (75%)	剖検 (全例)	100
Katzenstein	1986	8	3/5	28 (13 50)	呼吸困難 発熱 (50%)	OLB (全例)	88
Olson	1990	29	14/15	50 (7 77)	呼吸困難 (100%) 発熱 (35%)	OLB (24) 剖検 (5)	59
Primack	1993	9	7/2	65 (46 83)	急性呼吸不全	OLB (4), TBLB (1) 剖検 (4)	89
Ichikado	1997	14	8/6	53 (40 66)	急性呼吸不全	OLB (3) 剖検 (11)	100
Johkoh	1999	36	20/16	61 (22 83)	急性呼吸不全	OLB (11) 剖検 (25)	89
Vourlekis	2000	13	6/7	54 (34 74)	呼吸困難 (82%) 発熱 (75%)	OLB (11) 剖検 (2)	33
Ichikado	2002	31	18/13	60 (29 77)	急性呼吸不全	OLB (10) 剖検 (17)	68



図2 胸部 X 線所見
両側中下肺野優位に浸潤影とスリガラス状陰影を認める

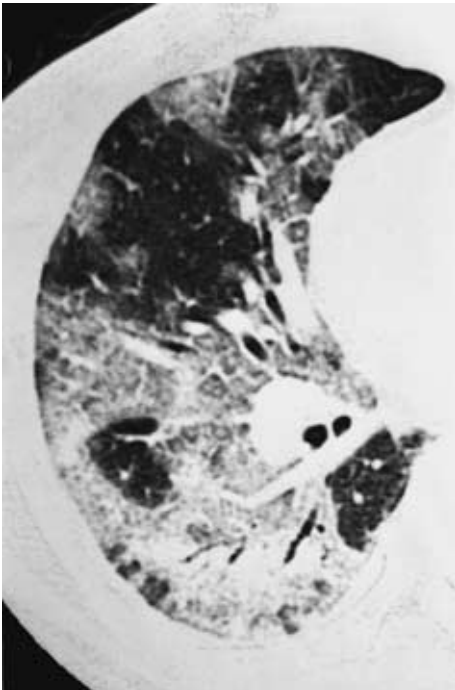


図3 病変の軽い領域を残し、一部濃い濃度上昇域を伴いスリガラス状の濃度上昇域が広がっている。軽度の traction bronchiectasis を認める。

ように、HRCT は AIP の患者の予後推定にも有用であると考えられている。

HRCT による AIP と ARDS との鑑別については、ARDS 患者と比較して AIP 患者では陰影はより対称性で下肺野に分布するが、重複する所見も多く鑑別は困難である。しかしながら ARDS 様の症状を呈しかつ HRCT で他の特徴的な所見が認められた場合、例えばスリガラ

ス様陰影 + 小葉中心性の多発小粒状陰影が認められれば過敏性肺臓炎などを、スリガラス陰影 + ランダムに分布する多発小粒状陰影が認められれば粟粒結核などを、スリガラス陰影 + 気管支血管束の肥厚および小葉間隔壁の顕在化が認められれば肺水腫や癌性リンパ管症などをそれぞれ疑うことは可能であろう。

検査所見

検査所見では白血球増加、血沈の亢進、CRP 増加、LDH 上昇などを認めるが、これらは肺感染症でも上昇するため診断特異性は乏しい。間質性肺炎のマーカーである KL-6、SP-A、SP-D などは AIP で上昇するが ARDS でも上昇するので特異性は乏しい。AIP の診断には、既知の誘因を有する ARDS の徹底した除外診断が必要である。例えば、各種ウイルス（インフルエンザなど）を原因とする ARDS はペア血清による抗体価の測定やウイルス分離・同定が行われないと臨床像からは AIP との鑑別は不可能である。感染症を原因とする ARDS を AIP と誤診し、安易にステロイド療法が導入されるようなことがあってはならない。喀痰の塗抹・培養、胸水、尿、血液培養法や CT、エコーなどの画像診断を駆使して肺および全身各臓器の感染症の評価を行う態度が肝要である。

また、膠原病に伴う間質性肺炎では、ARDS と同様の臨床症状を呈し、組織学的にも DAD を呈する場合があるため⁶⁵⁾、膠原病の有無を十分に評価する必要がある。肺野病変で発症し、後に膠原病が顕在化する症例（肺野病変先行型）は特に鑑別困難であり、経時的な観察を要する。特に皮膚筋炎において Jo-1 抗体陰性で CPK 上昇や筋炎症状に乏しい amyopathic dermatomyositis では AIP 類似の臨床像を呈するため、Gottron 兆候やヘリオトロープ疹などにも充分注意する。

1) 肺機能・血液ガス所見

肺機能検査では拘束性換気障害を呈し、肺活量の低下や拡散能障害がみられるが、検査が困難な場合も少なくない。著明な低酸素血症を呈するが、全例 ARDS の酸素化基準 ($\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 200$) を満たすわけではなく、Acute Lung Injury の酸素化基準 ($\text{ALI}:\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2 < 300$) 程度の場合もある。

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

AIP の BAL 所見では様々な程度的好中球増加やリンパ球増加、肺出血などがみられるが、補助診断としての意味合いが強い⁶⁶⁾。しかしながら原因不明の ARDS で BAL 所見において著明な好酸球増加が認められれば急性好酸球性肺炎（自然回復あるいはステロイドにより劇的な改善がみられる）と診断可能で、外科的肺生検を避けることが出来る。また、BAL は種々の肺感染症に基づく ARDS との鑑別にも有用である。BAL により各種

肺感染症（細菌性肺炎，粟粒結核，肺真菌症，ニューモシスチスカリ肺炎，ウイルス性肺炎など）を誘因とするARDSの診断が確定することも多い。なお，BALの安全性に関してはARDS患者では一過性の低酸素血症，低血圧，不整脈などを5%程度に認めたが，全例安全にBALを施行できたと報告されている¹⁶⁾。

しかしながら呼吸不全症例に対してはBALの有用性とリスクを考慮したうえで十分に酸素化を行い，呼吸・循環動態をモニタリングしつつ，迅速に行わねばならない。

病理学的所見と鑑別診断

以上のような精力的な検索にもかかわらず臨床的に原因不明で，肺生検により病理学的にDADの所見を確認できた場合にAIPと診断される。DADの所見自体はARDSの代表的病理所見として従来から知られるが，重篤な急性肺傷害時に認められる非特異的な組織所見である。

DADの特徴は，1) びまん性分布，2) 時相は均一，3) 器質化線維症による肺胞隔壁肥厚，通常はびまん性，4) 肺胞腔の器質化（斑状あるいはびまん性），5) 硝子膜（限局性あるいはびまん性），に要約される。除外所見としては，1) 肉芽腫，壊死，膿瘍を欠く，2) 感染源を欠く（ウイルス封入体を欠き，微生物に対する特殊染色陰性），3) 顕著な好酸球，好中球を欠く，4) 培養陰性，があげられる。

DADでは肺胞上皮傷害が肺胞道を中心に広汎に生じ，空気に接した浸出性浮腫液の表層に硝子膜が形成される。DADの病理所見は発症からの時期によって浸出期，器質化期（線維芽細胞増殖期），線維化期に分類されるが，AIPの肺生検は発症から一定時間が経過した器質化期に施行される場合が多いため，一般に硝子膜形成に乏しいと考えられる。BassetやFukudaら¹⁷⁾によれば，種々の間質性肺炎に共通してその線維化過程の場の主体は肺胞腔内であり，1) ポリープ型：ポリープ状の肺胞腔内線維化，2) 壁在型：肺胞壁に部分的に癒合した壁在型の肺胞腔内線維化，3) 閉塞型：肺胞腔を埋め尽くす閉塞型の肺胞腔内線維化，の3型に分類される。これらの型は肺胞上皮細胞の傷害・再生の程度，間質細胞の肺胞腔内への侵入・増生の程度により決められる。壁在型や閉塞型では，肺胞壁が癒合し，肺胞の構造改築の原因となる。DADでは上皮基底膜の断裂が広汎に認められ，閉塞型・壁在型の肺胞腔内線維化が発症から1週間位で出現し，急速な肺胞構造の改築が生じる。AIPではDADと同様に活性化された間質細胞である線維芽細胞の増生が広範に生じ，びまん性，浮腫性の線維化をきたす。しかし，この時期を乗り越えた症例は治癒に向かい得る，とされる。

ARDS様症状を呈する急速進行性の間質性肺炎の病理所見としてはDAD以外にもBOOPパターンやNSIPパターンもみられ，AIPとは予後が異なる。また，急性好酸球性肺炎の病理所見では急性あるいは器質化期のDAD所見に加え間質および肺胞領域に著明な好酸球浸潤が認められたと報告されているが¹⁸⁾，予後は比較的良好である。これに対しAIPあるいは膠原病に伴うDADでは一般にステロイド反応性に乏しく予後不良の場合が多い⁹⁾。

管理・治療

1) ステロイド薬および免疫抑制薬

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が，本邦ではAIPに対し，ステロイド大量療法（パルス療法：メチルプレドニゾロン1,000mgの3日間点滴静注を病状の安定化がみられるまで1週間間隔で3~4クール投与が用いられてきた。ARDSにおいては発症早期におけるステロイドの大量投与の有効性は種々の無作為比較試験の結果から否定的と考えられてきたが，近年ARDS発症からある程度の時間を経た，線維芽細胞増殖期におけるステロイド治療の有効性が報告されている。この方法ではメチルプレドニゾロン2mg/kgを静注後，0.5mg/kgを6時間毎に2週間投与し，以後約1カ月で漸減する¹⁹⁾。ステロイド療法に際しては免疫力低下に伴う感染症（とくに結核，真菌，各種ウイルス感染症）やステロイド・ミオパチー併発にも細心の注意が肝要である。また，高齢者ではとくに骨粗老症対策としてカルシウムやビタミンDの補充が望ましい。なお，ステロイド治療に反応が乏しい場合，シクロフォスファミド500mg/日の点滴静注を1~2週毎に併用する方法やシクロスポリン（CyA）併用療法も用いられる。CyAは3mg/kg/日，朝夕分2の経口投与から開始し，トラフ値が100~150ng/mlになるように調節する。その他の薬物治療薬として，好中球エラストラーゼ阻害薬（シベレスタットナトリウム）や抗線維化薬などの効果が期待されている。

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。しかしながらAIPでは再燃を繰り返す症例や進行性に悪化する場合もある⁷⁾。経口ステロイド漸減法が用いられる場合もあるが，筆者らは免疫抑制薬（シクロフォスファミド1~2mg/kg/日）+ 経口プレドニゾロン20mg/隔日の維持療法を行ってきた。シクロフォスファミドは50mg/日より開始し，1~2週間ごとに25mgずつ増量し，100mg/日を最大投与量とする。白血球数3,000/mm³以上を保つように調節し，出血性膀胱炎等の副作用がなければ1年間は継続し，再燃や悪化の有無を慎重に観察する。なお，シクロフォスフ

アミドの代わりにアザチオプリン 1~2 mg/kg/日あるいは上述の CyA を用いても良い。

2) 呼吸管理

AIP に対する呼吸管理は ARDS に対する呼吸管理に準ずる⁸⁾。重症呼吸不全に対しては酸素投与により PaO₂ を 60 Torr 以上に保つ。挿管下の人工呼吸管理が必要な場合は一回換気量は可及的に制限し (6 ml~8 ml/kg), 換気量の低下による PaCO₂ の増加は, pH が 7.2 以上に保てれば 80 Torr 程度までは容認する (permissive hypercapnea)。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。また, 近年気管内挿管を要しない非侵襲的陽圧換気法 (NPPV) が注目され²⁰⁾, ARDS や AIP の呼吸管理にも有用である。

3) その他の全身管理・合併症対策

水分過剰は呼吸不全を増悪させる。また, 人工呼吸管理や PEEP 使用に際しては乏尿や低血圧が生じやすい。適時, 利尿薬, 昇圧薬を使用する。Swan-Ganz カテテルによる循環動態管理が有用な場合があるが, 留置期間は最小限に留めたい。挿管・人工呼吸管理下での栄養管理は原則的に経胃管栄養が有利であるが, NPPV による呼吸管理であれば経口摂取も可能である。挿管・人工呼吸管理中に合併する感染症は Ventilator Associated Pneumonia をはじめ, 感染性副鼻腔炎, カテテル感染, 尿路感染など多岐にわたる。多くは挿管, 各種カテテル挿入処置に関連して生ずるため, 不要になれば速やかに除去し, 十分な手洗いを励行する。

また, AIP の診断には感染症の除外が必要であるが, 実際の臨床現場では入院早期に厳密な感染症の除外は不可能な場合も多い。したがって, 急性期は empiric therapy として起炎菌不明時の重症市中肺炎治療に準じた広域抗菌薬併用 (エリスロマイシン + SBT/ABPC, CTRX あるいは TAZ/PIPC など) が現実的対応であると思われるが, その後 BAL などにより肺感染症が否定的となれば, 抗菌薬の使用は中止してゆくことが望ましい。

経過・予後

AIP は死亡率も 40~90% と高いが, IPF と異なり完全回復も期待しうる疾患とされている。しかしながら再燃を繰り返す症例や進行性に悪化する症例の報告もあり, 本疾患の長期的予後に関しては今後更なる検討が必要と考えられる。

文 献

1) Katzenstein AA, Myers JL, Mazur MT: Acute interstitial pneumonia: A clinicopathologic, ultra-structural, and cells kinetic study. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 256-267.

2) Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-824.

3) Hamman L, Rich AR: Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1944; 74: 177-212.

4) Olson J, Colby TV, Elliott CG: Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538-1548.

5) Katzenstein AA, Myers JL: Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1301-1315.

6) Bouros D, Nicholson AC, Polychronopoulos V, et al: Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2000; 15: 412-418.

7) Vourlekis JS, Brown KK, Cool CD, et al: Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 369-378.

8) 谷口博之, 近藤康博, 西山 理: 急速進行性の間質性肺炎の管理. *呼吸* 2002; 21: 738-746.

9) American Thoracic Society and the European Respiratory Society ATS/ERS: International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.

10) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al: Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1994; 103: 1808-1812.

11) 谷口博之, 近藤康博, 横井豊治: 間質性肺炎 急性増悪の臨床. 最新内科学大系 プロGRESS 11 呼吸器疾患, 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史磨, 垂井清一郎監修, 中山書店, 1997; 206-216.

12) Ichikado K, Johkoh T, Ikezoe J, et al: Acute interstitial pneumonia: High-resolution CT findings correlated with pathology. *AJR* 1997; 168: 333-338.

13) Johkoh T, Muller NL, Taniguchi H, et al: Acute interstitial pneumonia: thin-section CT findings in 36 patients. *Radiology* 1999; 211: 859-863.

14) Ichikado K, Suga M, Muller NL, et al: Acute interstitial pneumonia: comparison of high-resolution computed tomography findings between survivors and nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1551-1556.

15) 近藤康博, 谷口博之, 横井豊治, 他: 外科的生検肺の組織学的分類に基づく膠原病随伴間質性肺炎患の臨床的特徴と予後. *日呼吸会誌* 2000; 38: 259-266.

16) Steinberg KP, Mitchell DR, Maunder RJ, et al: Safety of bronchoalveolar lavage in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 556-561.

17) Basset F, Ferrans VJ, Soler P, et al: Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986; 122: 443-461.

18) Tazelaar HD, Linz LJ, Colby TV, et al: Acute eosinophilic pneumonia: histopathologic findings in nine patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 296-302.

19) Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al: Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 159-165.

20) 近藤康博, 谷口博之: NPPV の適応の拡大. *呼吸* 2002; 21: 463-469.