

## 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

## 特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪

天理よろづ相談所病院呼吸器内科

田口 善夫

**要旨** 特発性間質性肺炎のなかで頻度の高い特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪は、予後因子として肺癌、慢性呼吸不全とならび重要な病態である。急性増悪の定義は、1 カ月以内の経過で、呼吸困難の増強、胸部単純 X 線写真に両側性スリガラス影・浸潤影の出現や増加および動脈血酸素分圧の有意な低下のすべてがみられる場合とされるが、近年、KL-6、SP-D、SP-A などの新たなマーカーや HRCT の有用性などを含め定義の改訂がなされている。誘因としては、様々なものがあるが、侵襲的検査や外科的肺生検なども重要であり、慎重な対応が必要である。またステロイド減量による急性増悪も問題となっており、安易な治療や減量は慎むべきである。本病態は臨床的に診断される場合が多いが、病理学的にはびまん性肺胞障害で、硝子膜形成のみならず器質化期の腔内病変を呈することもある。現時点で確立された治療法はなく、予後は不良で、予防が重要である。

**キーワード**：特発性間質性肺炎、特発性肺線維症、急性増悪、びまん性肺胞障害

Idiopathic interstitial pneumonia, Idiopathic pulmonary fibrosis, Acute exacerbation, Diffuse alveolar damage

### はじめに

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: 以下 IPF) は特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) の大部分を占める疾患<sup>1)</sup>であり、臨床上的重要性は非常に高い。この IPF は、一般に慢性の臨床経過で、予後不良の進行性の疾患<sup>2)</sup>である。この予後を規定する因子として、原疾患の進行による慢性呼吸不全はもちろんであるが、肺癌合併<sup>3)</sup>や急性増悪<sup>4, 5)</sup>も重要な病態である。本項では、この IPF の急性増悪について述べる。

### 急性増悪の疾患概念

急性増悪は、我が国で提唱された疾患概念で、IPF の慢性経過中に新たな陰影の出現とともに、呼吸不全が急速に進行する病態<sup>4)</sup>である。IPF は一般的に慢性進行性病変であるが、必ずしも一定の速度で病状が進行しているわけではない。Fig. 1 に示すように、様々な程度に病態悪化を呈しながら進行していくなかで、ある一定の時間と病勢の進行をみたときを、急性増悪という病態として理解されている。したがって IPF の進行形態の一つの形であると理解するならば、急性増悪は様々な時期に発症<sup>6)</sup>することは容易に理解できる。一方欧米では急性増悪の概念はなく、ATS/ERS の statement にも記載されておらず<sup>2)</sup>、IPF における進行病態の一部として理解されている。

### 定義

本病態の定義<sup>7)</sup>は、1994 年に厚生省特定疾患調査研究班によってなされた (Table 1)。しかし、近年間質性肺

炎にたいする新たなマーカーや、HRCT の使用頻度を

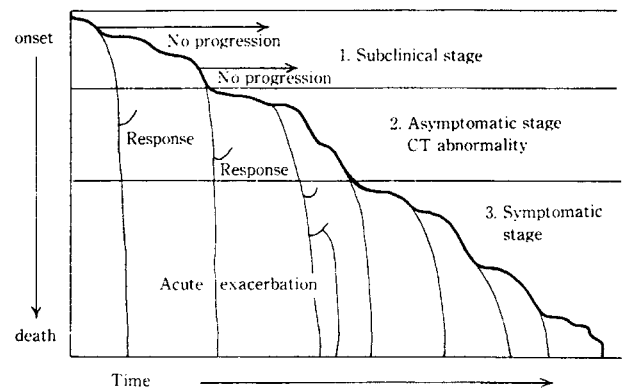


Fig. 1 Natural course of idiopathic pulmonary fibrosis (thick line) is divided into three stages. Acute exacerbation (thin line) is developed in any stage. (Kato T, et al<sup>6)</sup>)

考慮して、新たな定義が検討されている。主な改訂部位は、参考所見の項目であり下記の内容である。

- 1) CRP, LDH の上昇に加え、KL-6, SP-A, SP-D などの上昇がみられる。
- 2) HRCT 所見<sup>8)</sup>で IPF に一致する蜂巣肺所見に加えて新たに生じた急性増悪所見を示唆するスリガラス影、浸潤影を認める。

### 臨床像および検査所見<sup>9)</sup>

IPF の急性増悪例では、呼吸困難の増悪以外にも発熱、

Table 1 Definition of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

特発性間質性肺炎の慢性型において、1カ月以内の経過で、呼吸困難の増強、胸部単純X線に両側性スリガラス影・浸潤影の出現や増加および動脈血酸素分圧の有意な低下のすべてがみられる場合を「急性増悪」とする。

明らかな肺感染症や心不全を除外する。

参考所見

- (1) CRP, LDHの上昇が見られることが多い。
- (2) 胸部CTでは、スリガラス影・浸潤影の確認ばかりではなく、分布や広がりを知ることができる。



Fig. 2 The acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis on HRCT. HRCT shows diffuse ground glass shadows on honeycomb lungs. Traction bronchiectasis is unremarkable.

咳嗽などの症状が認められることも少なくない。血液検査では、白血球増多やCRPの上昇を認めるため、感染症の除外が必要である。しかし、外科的肺生検を行うことは実際的には困難であり、BALによる検査で感染症の除外することも困難な症例がみられる。またIPFの臨床経過中に急性増悪をきたす原因は不明とされており、急性増悪の診断には明らかな感染、心不全、など他の原因となるものを除外することが重要である。しかし、一方では感染や侵襲検査など他の病態を契機に、急性増悪を呈するため鑑別困難な場合も少なくない。また急性増悪時には定義にあるようにCRP, LDH, KL-6, SP-A, SP-Dなどの疾患活動性であるマーカーの上昇を認めるとされる。

一般に急性増悪のBALは感染症の除外に重要であり、積極的に行うべきであるが、気管支鏡検査そのものが急性増悪の原因となることもあり、適応には慎重でなければならない。また、急性増悪の原因として種々の外科的侵襲が問題となることがある。中でもIPF合併の肺癌の手術<sup>10)</sup>や治療、IPFの外科的肺生検<sup>11)12)</sup>によっても急性増悪をきたす場合があり、明らかなIPFがある

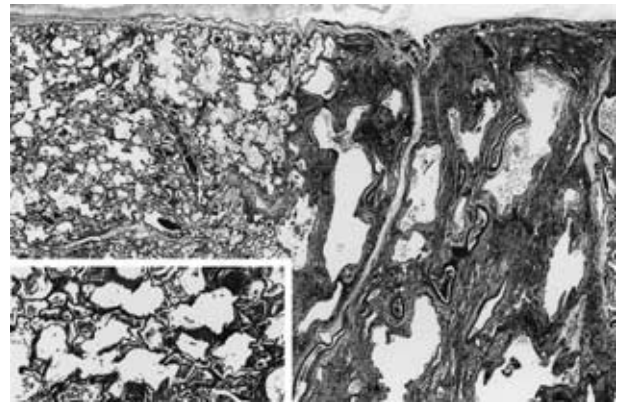


Fig. 3 Pathologic findings of the acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in its early stage. Inset shows typical hyaline membranes. (hematoxylin-eosin, original magnification;  $\times 2.5$  & inset;  $\times 25$ )

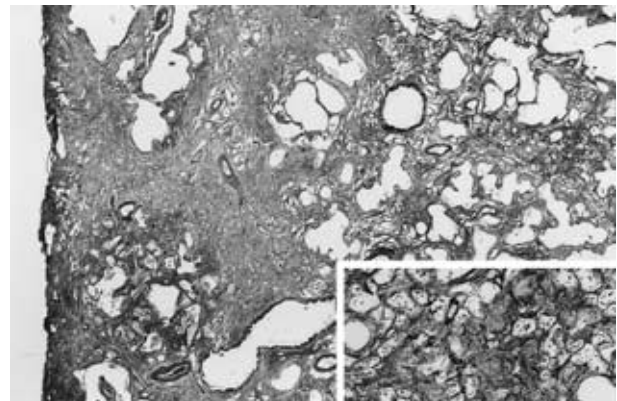


Fig. 4 Pathologic findings of the acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in its late stage. Inset shows organized hyaline membrane along a dilated alveolar ducts and intra-luminal organized exudates. (hematoxylin-eosin, original magnification;  $\times 2.5$  & inset;  $\times 25$ )

場合は、術中の吸入酸素濃度に十分注意して行うことが必要である。また、最近IPFに有効であるとされるinterferon  $\gamma 1b$ 投与による急性呼吸不全症例も報告<sup>13)</sup>されている。

急性増悪のBAL所見は、好中球、好酸球、リンパ球などが、様々な程度上昇<sup>9)</sup>する。BAL所見のみで、他の間質性肺炎との鑑別が困難であることは言うまでもない。

#### 画像所見

胸部単純写真では、IPFの特徴的な両肺の縮み、両側肺底部の網状影に加えて新たなスリガラス影や浸潤影が、様々な程度に認められる<sup>4)-6)14)</sup>。しかし、胸部単純写真で病変の広がりを把握することは困難であり、すみ

やかに HRCT を施行すべきである。

HRCT (Fig. 2) では、多くの場合蜂巣肺が主体の肺底部、外側病変ではなく健常肺と思われる部位に、陰影が出現する。陰影の性状は、淡いスリガラス陰影から濃厚な浸潤影まで様々で、かつ種々の程度に混在して陰影が出現<sup>8)</sup>する。

### 急性増悪の病理

従来急性増悪の病理像は、UIP に硝子膜を伴うびらん性肺胞障害 (DAD) が加わった病理像と理解 (Fig. 3) されていたが、これは従来の急性増悪の症例の病理像の検討が、剖検肺によってなされていたためである。近年、急性増悪の外科的肺生検例の検討では、硝子膜形成を伴う DAD の所見だけでなく、器質化期の腔内病変を認める病態 (Fig. 4) を呈することが報告<sup>14)</sup>されている。この報告では、全てステロイド治療が行われた後 5~10 日後の生検で、すでに呼吸状態が改善している回復期にあり、後者の病理像を呈していたものと考えられる。

一般に IPF においては、その疾患活動性には fibroblastic foci の多いものが予後不良である<sup>15)</sup>とされているが、急性増悪した症例でも fibroblastic foci の出現頻度が高い傾向にあったと報告<sup>10,11)</sup>されている。また、IPF で ICU に収容された前後で、組織が得られた 9 例中 6 例に、DAD または acute lung injury に合致する器質化肺炎像が見られたと報告<sup>16)</sup>されており、Kondoh ら<sup>14)</sup>の報告に一致している。Stern ら<sup>17)</sup>の報告でも、急性呼吸不全を呈し、人工呼吸管理をした患者の剖検肺をおこなった 3 例で DAD が認められたとしている。Rice ら<sup>18)</sup>は、剖検肺の検討から、IPF/CFA における急性増悪が、以前に考えられていた以上に多いことを剖検肺の検討から報告しており、近年欧米でも急性増悪が、徐々に認識されてきているものと考えられる。

### 治療と予後

急性増悪時の治療は、一般的にはステロイドパルス療法が施行され、有効率は約 1/3 とされる<sup>9)</sup>。しかし、ステロイドパルス療法で一旦回復しても、元々 IPF があるため疾患自体の進行による病態も加味され、予後は非常に厳しいのが現実である。

急性増悪の原因が、IPF 治療薬として使用するステロイドの減量により惹起されること<sup>5,9)</sup>があり、安易な治療や減量は極力避けるべきである。ATS/ERS での IPF の治療指針<sup>2)</sup>として、ステロイドの開始量は prednisolone で 0.5 mg/Kg/day の投与 4 週間後から半減することが推奨されているが、減量のペースが急速であることは、減量に伴う急性増悪のリスクが高いものと考えられる。

最近 IPF に有効とされる抗線維化剤である pirfenidone は、急性増悪の予防効果がある可能性が報告<sup>19)</sup>されており、臨床使用が待たれている。

また、IPF の急性増悪時の症状として、感冒様症状を呈することが知られているが、ウイルス感染などによって急性増悪が引き起こされることもあるため、日常生活管理が重要である。長井ら<sup>20)</sup>は、ステロイド投与の制限と日常生活管理を行うことにより、急性増悪の発現を減少させたと報告しており、疾患進行の具合を慎重に評価して安易なステロイド投与せず、ワクチン接種などを含めた日常生活管理を十分指導していくことが重要である。

### 文 献

- 1) Bjoraker, JA, Ryu, JH, Edwin, MK, et al: Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 199-203.
- 2) International consensus statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
- 3) 小倉 剛, 近藤有好, 佐藤篤彦, 他: 特発性間質性肺炎における肺癌の合併とその臨床的特徴. *日胸疾会誌* 1997; 35: 294-299.
- 4) Kondo A, Saiki S: Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. In: Harasaka M, Fukuchi Y, Morinari H, eds. *Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology*. Tokyo, Japan: University of Tokyo Press, 1989; 33-42.
- 5) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森祥隆, 他: 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する検討ならびに考察. *日胸疾会誌* 1984; 22: 1012-1020.
- 6) Katoh T, Ohishi T, Ikuta N, et al: A rapidly progressive case of interstitial pneumonia. *Intern Med* 1995; 34: 388-392.
- 7) 佐藤篤彦: 特発性間質性肺炎と関連疾患分科会総括報告. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成 6 年度報告書. 1995; 9: 11.
- 8) Akira M, Hamada H, Sakatani M, et al: CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997; 168: 79-83.
- 9) 塚本克紀, 千田金吾, 早川啓史, 他: 急性増悪を呈した特発性間質性肺炎 (慢性型) の臨床像の検討. *日胸会誌* 1997; 35: 746-753.
- 10) 岡田大輔, 小泉 潔, 川本雅司, 他: 特発性間質性肺炎合併肺癌における術後急性増悪の臨床病理学的検討. *肺癌* 2002; 42: 567-572.
- 11) 榎本達治, 川本雅司, 功刀しのぶ, 他: 胸腔鏡下肺生検後に急性増悪した特発性肺線維症の検討. *日胸会誌* 2002; 40: 806-811.
- 12) Utz JP, Douglas WW, Hartmann TE, et al: High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17: 175-179.
- 13) Honoré I, Nunes H, Groussard O, et al: Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 953-957.
- 14) 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.
- 15) King T Jr, Schwarz M, Brown K, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. Am J Crit Care Med 2001;164:1025-1032.
- 16) 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.
- 17) Stern J-B, 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.
- 18) 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.
- 19) 吾妻安良太, 工藤翔二, 菅盛隆, 他: Pirfenidone (S-7701) 無作為化臨床比較第II相試験成績の報告(班共同研究, 国内大規模臨床試験). 厚生化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年度報告書. 2002;229-233.
- 20) 長井苑子, 北市正則, 泉孝英: 特発性肺線維症(IPF)患者管理の改善と死亡状況. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班. 平成5年度研究報告書. 1994;56-58.
-