

22 内科MOOK

間質性肺疾患と その周辺

編集主幹／阿部正和
尾前照雄
河合忠一

編集企画／三上理一郎



内科 MOOK No. 22.

間質性肺疾患と その周辺

編集主幹 東京慈恵会医科大学教授 阿部 正和
九州大学教授 尾前 照雄
京都大学教授 河合 忠一

編集企画 奈良県立医科大学教授 三上 理一郎



金原出版株式会社

東京・大阪・京都

社内 MOOK No. 22

間質卦卦卦患 の間の

第五編 間質卦卦卦患 著者 梁王 著者 梁王
第五編 間質卦卦卦患 著者 梁王 著者 梁王
第五編 間質卦卦卦患 著者 梁王 著者 梁王

第三版 著者 梁王 著者 梁王 著者 梁王

社会友利出版

東京・丸大

本書の内容の一部あるいは全部を無断で複写複製（コピー）することは、法律で認められた場合を除き、著者および出版社の権利の侵害となりますので、その場合には予め小社まで許諾を求めて下さい。

編集にあたって

本間日臣先生が Spain の "pulmonary fibrosis の肺機能による分類" の病名を肺線維症と訳して紹介したのは1954年であった。それから30年の年月が流れ、幾多の名称の変遷を経て今ここにわが国でも間質性肺疾患という単行本が初めてできあがるに至った。わが国では、本格的に肺線維症の研究が始まり、1975年肺線維症研究会(会長五味二郎)が単行本、"肺線維症研究の歩み—いわゆるびまん性間質性線維化肺炎を中心として—"を医学書院から出版して8年を経ている。

診断を目的とした肺生検が開胸肺生検から経気管支肺生検(TBLB)に発展した。わが国では病理分野で呼吸器専門の山中晃先生の功績は特記しなければならない。多くのびまん性肺疾患について大きな病理標本のみでなく、TBLB の小さな組織材料による病理診断や各疾患診断基準をも努めて行ってもらっている。また山中先生とともに忘れられないのは、放射線診断分野の野辺地篤郎先生である。特発性間質性肺炎(IIP)の胸部X線像で粒状影から輪状影への進展経過を初めて認め、IIP のX線分類を提唱され、この間質性肺疾患の胸部X線所見の読影に先べん的作用を果たしている。

この他にもいくつかの検査法が本症の診断に導入された。肺腫瘍の核医学的診断の目的で導入された⁶⁷Ga シンチもサルコイドーシスを始めとする各種間質性肺疾患の診断、活動性や治療経過の指標に有用となった。

CT スキャンも画像診断の新しい検査法として、びまん性肺疾患の鑑別に役立つことがわかってきた。

Baldwin により創められた近代肺機能検査法も拡散能測定他に、フローボリューム曲線描記法によって "silent zone" といわれる small airway の潜在性変化を把握でき、種々の間質性肺疾患にも応用されている。

間質性肺疾患の診断および病態生理に大きな進歩をもたらしたのは、硬性気管支鏡に変る気管支ファイバースコープの開発であった。可視範囲の拡大のみでなく、TBLB が容易に行われ、さらに1970年代後半の気管支肺胞洗浄(BAL)という新しい免疫学的検査法の導入につながった。1981年パリのサルコイドーシス国際会議でこの検索方法にもとづき、肺サルコイドーシスは "alveolitis and granuloma" であるといいきった NIH(ワシントン)の Crystal の精力的な研究と斬新な考え方におどろかされた。

彼はパリの Chretien, ロンドンの M. Turner-Warwick と国際的共同研究を進め、過敏性肺炎、特発性間質性肺炎など多くの間質性肺疾患の免疫学的病態の解明に飛躍的進展をもたらした。今やこれらの疾患の発生病理がみえてきたのである。

このような検査法の進歩のあとをたどってくると、間質性肺炎(alveolitis)の終末像である "honeycomb lung" (肺線維症)の呼称に執着することなく、総括疾患名として Interstitial lung disease (Crystal 1981) がとりあげられたのは当然であろう。間質性肺疾患の病因は種々雑多であるが、病的に胞隔炎や肺胞隔壁の線維性変化が共通的特徴で、その臨床像もほとんど類似していることもこの名称で包括される理由の一つであろう。荒廃した肺のたどりつく二つの終末形態像、すなわち気腫肺と線維性硬化萎縮肺のうち、気腫肺が臨床的に慢性閉塞性肺疾患として包括呼称されて、呼吸器疾患の総合的理解に寄与しているように、同じパターンで、間質性肺疾患の提唱は、線維性硬化萎縮肺の

臨床的包括呼称として用い、総合的理解をもたらすものである。

臨床医学における新しい技術の進歩とともに、疾患と症候群は常に発見され、新しい疾病概念が創造される。そして果てしない再分類が必要とされるという Rubin(1956)の言葉をここに思いだす。

本書の構成として、本疾患の概念と分類の前に、間質性肺疾患の概論をもってきた。Fulmer や Keogh の新しい考え方を参考にしたものである。次に厚生省特定疾患調査研究班が調査研究の対象とした特発性間質性肺炎(旧称：原因不明のびまん性間質性肺炎・肺線維症)についての調査成績を中心に深く広く書いていただいた。その他の間質性肺疾患として24の疾患をあげた。いずれも新しく認識された大切な病気である。なかでも膠原病性肺炎、サルコイドーシス、じん肺、過敏性肺炎などは、その頻度と重要性において特発性間質性肺炎に劣らず重要なものである。他に関連疾患として、びまん性細気管支炎、肺胞蛋白症、ARDS を含めた。まさしく間質性肺疾患そのすべてをもうらしたつもりである。

前にのべた通り、間質性肺疾患は病理学的には多く fibrosing alveolitis という共通面をもち、病因論的には免疫性肺疾患が大部分を占めており、またX線学的にはびまん性肺疾患に該当するものである。その意味で、本稿の最後を、びまん性散佈性肺疾患の鑑別診断でしめくくった。

この本は最初の企画編集から出版まで予定より若干遅れたが、世界の学問の時流に遅れずに、肺線維症から間質性肺疾患へと題名の変更をあえて行ったその意義は大きいと思う。

1983年 10月

三 上 理 一 郎

間質性肺疾患とその周辺

概 論

三上理一郎 1

概念と分類の歴史

三上理一郎 他 7

特発性間質性肺炎

疫 学

近 藤 有 好 24

病 理

山 中 晃 31

実験肺線維症

横 山 武 他 47

病因論

岩 井 和 郎 56

免疫学

平 田 健 雄 66

生化学

手 塚 統 夫 73

肺機能

本 間 行 彦 81

臨床像

山 本 正 彦 88

X線検査

野 辺 地 篤 郎 96

肺生検

野 沢 幸 男 104

肺 音

工 藤 翔 二 108

気管支-肺胞洗滌液検査

安 岡 勅 他 114

鑑別診断

西 本 幸 男 他 121

合併症

米 田 良 藏 128

予後と治療

北 谷 文 彦 133

その他の間質性肺疾患

細胞剥離型間質性肺炎(DIP)

今 野 淳 他 147

リンパ性間質性肺炎(LIP)

鈴 木 隆 元 151

閉塞性細気管支炎性間質性肺炎(BIP)

山 中 晃 他 156

膠原病性肺臓炎

岡 安 大 仁 他 160

肺血管炎症候群

米 田 三 平 他 166

PIE 症候群

堅 田 均 他 175

サルコイドーシスによる“いわゆる肺線維症”について

平 賀 洋 明 188

Histiocytosis X

珪肺症

伊藤慶夫 197

石綿肺

大崎 饒 他 206

ペリリウム肺

成田 亘 啓 他 214

有機粉じんによるじん肺症

島 正 吾 227

職業性過敏性肺炎

横山 邦彦 他 233

夏型過敏性肺臓炎

小林 節雄 他 242

加湿器肺臓炎

越 智 規 夫 249

薬剤誘起性肺臓炎

滝 沢 敬 夫 257

パラコート肺

田 村 昌 士 262

放射線肺臓炎

吉 良 枝 郎 271

ニューモシスチス・カリニ肺炎

勝 田 静 知 278

サイトメガロウイルス肺炎

森 健 他 284

癌性リンパ管症

山 口 恵 三 他 289

びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症

山木戸道郎 他 294

まれなその他の間質性肺疾患

谷 本 普 一 他 298

関連疾患

三 上 理 一 郎 302

びまん性細気管支炎

本 間 日 臣 310

肺胞蛋白症

副 島 林 造 他 319

ARDS

滝 島 任 他 323

びまん性散布性肺疾患の鑑別診断

泉 孝 英 328

既刊一覧.....65

間質性肺疾患の概論

三上理一郎*

Summary

間質性肺疾患とは、気管支から肺胞にいたる気道・気腔を疾病の主座とする一連の疾患とは対照的に、それらの支持組織である肺の間質（肺胞壁・肺胞隔壁・血管周囲・気管支周囲の結合織と毛細血管網）を疾患の場とする肺の病気の総称で、共通した臨床像が認識できる。間質性肺疾患はかつては比較的新と考えられていたが、検査法の進歩によって、多くの病気が認識されるようになった。間質性肺疾患の分類はもちろん一定したものはないが、便宜的に原因既知のものと原因未知のものに大別した。前者には、職業性・環境性吸入物質のうち無機物質による珪肺、石綿肺と、有機物質のうち有機粉じんによるじん肺と職業性過敏性肺炎と、夏型過敏性肺炎、加湿器肺炎、化学物質によるベリリウム肺、薬物、中毒、放射線、感染性因子、腫瘍によるがん性リンパ管症、および肺以外の疾患などが列挙される。一方、原因未知のものとして、サルコイドーシス、特異性間質性肺炎、膠原病性肺炎、PIE 症候群、肺血管炎症候群、Histiocytosis X、過誤腫性脈管筋腫症などが含まれる。肺血管炎症候群は Wegener 肉芽腫症や Churg-Strauss 症候群などをまとめて新しくとりあげた。

多くの間質性肺疾患は、個々の病理所見とは別に、共通の発生機序をもっている。肺細胞に対する損傷の結果、炎症性、免疫担当細胞が肺胞隔壁に集まり alveolitis をおこす。多くの間質性肺疾患のたどる最終経過は、honeycomb lung（肺線維症）である。

呼吸機能検査所見として、ガス交換の異常、ことに拡散能の低下が間質性肺疾患のもっとも早期の変化で、特徴的である。拘束性障害のほか、末梢気道障害に相当する異常所見が報告されている。

間質性肺疾患の診断には系統的アプローチが必要である。病歴として職業歴が重要である。検査所見として、気管支肺泡洗浄、経気管支肺生検の診断的価値が認識されてきている。

間質性肺疾患全体の治療目的は、障害因子の明らかな場合それを除外することと、病気の進展を抑えるために炎症反応を抑制することである。薬物治療の大黒柱は副腎皮質ステロイド剤である。

I. 概 念

今日言う間質性肺疾患 Interstitial lung diseases とは、気管支から肺胞に至る気道・気腔

を疾病の主座とする一連の疾患（閉塞性肺疾患）とは対照的に、それらの支持組織である肺の間質を疾病の場とする肺の病気の総称である。線維性変化を伴うので、fibrosing lung disease も同義語として使われている。

肺の間質とは解剖学的に、肺胞壁、肺胞隔壁、

* Riichiro MIKAMI 奈良県立医科大学第二内科教室、教授

表 1. 間質性肺疾患の分類

原 因 既 知	原 因 未 知
職業性・環境性吸入物質 無機物質(珪肺・石綿肺など) 有機物質 {1. 有機粉じんによるじん肺 2. 職業性過敏性肺炎 化学物質(ベリリウム, 窒素酸化物など) 夏型過敏性肺炎 加湿器肺炎 薬 物 中毒(農薬, パラコートなど) 放射線 感染性因子(結核菌, pneumocystis carinii, cytomegalovirus など) 悪性腫瘍(がん性リンパ管症など) 肺以外の疾患(慢性肺水腫, 慢性尿毒症)	サルコイドーシス 特発性間質性肺炎 膠原病性肺炎 Histiocytosis X 肺血管炎症候群 PIE 症候群 その他(まれなもの) びまん性過誤腫性脈管筋腫症 遺伝性肺疾患(家族性肺線維症など) びまん性肺アミロイドーシス 特発性肺ヘモジデロシス Goodpasture 症候群

血管周囲, 気管支周囲内の結合織と毛細血管網であって, ここで肺の最大の機能であるガス交換が行われている。したがってこの間質の障害による肺機能に対する影響は大きい。

間質性肺疾患はかつては比較のまれと考えられていたが, 今日, 130 以上の病気が知られているといわれる。その中に, 臨床像・X線所見・呼吸機能検査所見・病理所見が共通している一群の多くの病気が含まれている。その多くの患者は徐々に軽度の息切れで発病し, 胸部X線上びまん性散布性陰影を呈する。拡散機能だけの低下が最初の兆候であることがある。これらの疾患に共通な病理像は, 胞隔の結合織における炎症性細胞浸潤の明らかな増加で alveolitis と呼ばれる所見である。時には肺腔内にも炎症性細胞がみられる。また多くの疾患で末梢気道, 肺血管, 時には胸膜の病変を伴うことがある。

II. 分 類

間質性肺疾患の分類のためのアプローチとして, 原因が既知であるか未知であるかによって大別できる(表1)。約 1/3 は原因既知であり, 原因未知のものは臨床的, 病理的所見によって分類しなければならない。

もっとも一般的な間質性肺疾患は, 職業上あるいは環境性物質の吸入によって起こるもので

ある。無機物質吸入によるじん肺の中で多いのは珪肺と石綿肺である。有機粉じん性間質性肺疾患は, 長期有機粉塵曝露によるじん肺性病変と, 有機粉塵中の病原真菌, 細菌などによる過敏性肺炎に分けられる。この職業性過敏性肺炎には抗原(たとえばアスペルギルス)あるいは特殊な環境性ばくち(たとえば農夫肺)などによる, 約30種の病気が知られている。最も多い抗原は真菌の芽胞である。環境との関係が知られている過敏性肺炎として, 夏型過敏性肺炎と加湿器肺炎があげられる。

その他の原因既知の間質性肺疾患として, 薬物・中毒・放射線・感染性因子・肺以外の疾患があげられる。

原因未知の間質性肺疾患の中で最も多いのはサルコイドーシスである。特発性間質性肺炎(原因不明の間質性肺炎・肺線維症, cryptogenic fibrosing alveolitis)もまたしばしばみる疾患である。膠原病に伴う間質性肺疾患も種類が多い。進行性全身性硬化症, 慢性関節リウマチ, mixed-connective tissue disease (MCTD) では膠原病の中でも慢性間質性肺疾患が多い。逆に, SLE, 多発性筋炎, Sjögren 症候群では間質性肺疾患は少ない。

肺血管炎症候群は間質性肺疾患の中で重要なグループであるが, 一般的分類は未だない。Fulmer は, 肺が常に侵されるグループと, と

きに侵されるグループに分けている。また、De-Remee(1980)は Respiratory vasculitis として、①Wegener 肉芽腫症、②Churg-Strauss 症候群 (allergic granulomatosis and angiitis) ③ polymorphic reticulosis, lymphomatoid granulomatosis をあげ、血管炎とともに肉芽腫を必発としている。

Dreisin(1982)は、肺血管炎の分類として、①肉芽腫性血管炎 (Wegener 肉芽腫症、アレルギー性肉芽腫性血管炎)、②過敏性血管炎(過敏性外因性血管炎、その他)、③結合組織疾患に合併した肺血管炎、④肺動脈瘤に合併した血管炎(ベーチェット病、その他)に4大別している。

Ⅲ. 発生病理

多くの間質性肺疾患は、個々の病理所見とは別に共通の発生機序をもっている。最初の肺細胞損傷の仕方にいくつかのタイプがある。すなわち、①既知の中毒物質は肺胞か毛細血管の内皮細胞に直接毒性を示す。②無機粉じんは炎症性細胞を通して肺を損傷する。③有機粉じんとある種の薬物は免疫機序によって肺を損傷する。④多くの原因未知の間質性肺疾患では免疫系の変化を伴っている。たとえば特発性間質性肺炎、膠原病性肺炎、Histiocytosis X、肺血管炎症候群のあるものでは免疫複合体の存在が記載されている。それが発生原因なのか、随伴現象であるかは不明である。

肺細胞に対する損傷の結果、炎症性、免疫担当細胞が肺胞隔壁に集まり alveolitis を起こす。ここでチェックされないと alveolitis は慢性となり、組織構築の変化がおこる。多くの間質性肺疾患のたどる最終の経路は honeycomb lung (肺線維症)である。重要なことは、損傷と alveolitis と修復は共存するものであって、fibrosis は炎症性、修復過程の結果であるという点である。

間質性肺疾患の alveolitis は最近になってよく研究されてきている。無機粉じんによる間質

性肺疾患や特発性間質性肺炎では肺胞マクロファージと好中球からなる alveolitis がみられる。サルコイドーシス、過敏性肺炎では主にリンパ球を主体とする alveolitis がみられる。また好酸球性肺炎における主な免疫担当細胞は好酸球とマクロファージである。最近 BAL の応用によって間質性肺疾患における炎症性・免疫担当細胞の特徴が明らかにされた。これらの成績から、サルコイドーシスと過敏性肺炎の主な免疫担当細胞はTリンパ球であることが示された。さらにTリンパ球サブセットの検討により、肺のヘルパーTリンパ球が増加しており、それが肉芽腫形成に重要であることが明らかにされた。

Ⅳ. 病態生理

間質性肺疾患は呼吸機能検査所見から古い分類の拘束性障害の中に含まれている。すなわち、気流速度(一秒率)は正常であるが、肺活量が減少する場合である。その後、検査法の進歩に伴って、拡散能・肺コンプライアンスの低下、低酸素血症がとくに労作時に悪化することが追加された。肺活量の変化は病気の種類によって異なる。急性の特発性間質性肺炎と過敏性肺炎では、肺活量の減少は中等度か高度である。逆に通常多くみられる亜急性または慢性型では病気が中間期に進むまでは、肺活量の減少はみられない。病期が進行するにつれて肺の組織学的構築が変化し、線維化が進み肺活量の高度の減少をきたす。

①ガス交換の異常、ことに拡散能の低下が間質性肺疾患の最も早期の変化で、特徴的である。動脈血ガス所見は早期には正常であるけれども、運動負荷時には換気、血流障害がみられ、 $AaDO_2$ が増大し動脈血 PO_2 も低下する。病変が進展すると安静時の低酸素血症をきたす。しかし換気機能は末期に至るまで保たれているが、末期には安静時または労作時に高炭酸ガス血症がみられることがある。

気道系の検査所見として、分時換気量、気道

抵抗は一般的に正常であるけれども、末梢気道障害に相当する異常所見が、多くの間質性肺疾患(特発性間質性肺炎など)で報告されている。しかし、粉じん性間質性肺疾患では無機・有機粉じん両者ともに中枢気道の閉塞性障害がみられる。また、可逆性の閉塞性障害は PIE 症候群(とくに好酸球性肺炎)、Churg-Strauss 症候群、overlap vasculitis で知られている。

V. 診断

間質性肺疾患の診断には系統的アプローチが必要である。

1. 病歴

無機じん肺の診断には詳細な職業歴が絶対的である。珪肺は長期曝露の結果であるが、石綿肺では短期間曝露で起こることがある。石綿肺は職業上の曝露だけでなく、粉じん曝露者の衣服との接触の機会のある家族や石綿工場近隣の住民にもみられる。有機粉じんによる間質性肺疾患の診断は農場作業や鳩の飼育などの生活歴からまず示唆される。しかしこのような曝露が明確でない場合がある。家庭での加湿器の使用や有機化合物への曝露などの詳細な記録も大切である。わが国で最近多く報告されている夏型過敏性肺炎では、夏期における肺炎症状のくりかえしや生活環境との密接な関係が、診断のキッカケとなる。薬物使用に関する詳細な聴きとりも間質性肺疾患の診断に重要である。薬物誘起性肺炎は次の3グループに大別される。①細胞毒性・免疫抑制剤、②向神経性、血管作動性薬剤、③抗菌剤、④その他。この中で細胞毒性、免疫抑制剤によるものが多い。家族歴が役立つのは、膠原病性間質性肺疾患の場合で、家族集積性がみられる。とくに MCTD (mixed connective tissue disease) と関節リウマチでは、肺病変が他の全身性病変より先に出現することが多いので、家族歴の聴取は診断上役に立つ。

2. 身体所見

サルコイドーシス、膠原病、レツクリングハウゼン病、Wegener 肉芽腫症の皮膚症状や眼症状は診断に役立つ。

3. 胸部X線所見

大部分がびまん性散布性陰影を呈するので、X線所見のみで診断に役立つ疾患は数少ない。好酸球性肺炎は肺野末梢に濃厚な陰影が非区域性に進行性にみられるのが特徴である。男子青年で、肋横角がきれいなびまん性間質性陰影は、Histiocytosis X(とくに肺好酸球性肉芽腫症)を疑わせる。若年者で、両側肺門リンパ節腫脹、ぶどう膜炎、皮膚病変がみられる場合にはサルコイドーシスが考えられる。

4. 呼吸機能検査所見

呼吸機能検査所見も胸部X線所見と同じように、通常多くの間質性肺疾患の鑑別上の価値は低い。しかしこの例外を示す病気が1つある。胸部X線上間質性病変を呈する若い未婚産婦人で肺気腫に相当する呼吸機能異常所見がみられたら、過誤腫性脈管筋腫症が考えられる。

5. 血清検査所見

膠原病では血清検査に特殊性がある。有機粉じん抗原に対する沈降抗体は有機粉じん性間質性肺疾患の診断に役立つ。

6. 気管支肺胞洗液(BAL)

近年、間質性肺疾患の診断上、BAL における細胞の解析が注目されてきた。肺胞蛋白症と肺出血症候群では、臨床所見や他の検査所見が相当するならば、BAL の所見から診断することができる。肺出血症候群ではヘモジデリンを食したマクロファージが認められる。Goodpasture 症候群の診断には血中の抗基底膜抗体の証明が必要である。Histiocytosis X では BAL 中細胞の電顕所見から診断が可能となる。しかし、このような細胞は悪性疾患や特発性間

表 2. 経気管支肺生検による組織診断の確実性と各種肺疾患との関係(山中)

第Ⅰ群(確実なもの)

悪性腫瘍

特定の感染症—真菌, 結核, ニューモシスチスカリニ,
サイトメガロウイルス

第Ⅱ群(比較的確実に診断可能)

過敏性肺臓炎

DIP, LIP, BIP

サルコイドーシス

肺好酸球性肉芽腫症

珪肺, 石綿肺, ベリリウム肺

真性肺血鉄症

第Ⅲ群(臨床診断と一致または支持するもの)

特発性間質性肺炎(UIP)

薬物由来の間質性肺炎

膠原病性肺臓炎

Goodpasture 症候群

過誤腫性脈管筋腫症

質性肺炎でも記載されている。BAL の検索によって2つの主な細胞性パターン, すなわちリンパ球増加型と好中球優性型が明らかになった。BAL 中のリンパ球増加は, サルコイドーシス, 過敏性肺炎を示唆させるが, 最近の成績では, 急性特発性間質性肺炎, 膠原病性肺臓炎のあるもの, 急性 Histiocytosis X でもリンパ球増加が認められている。他方, BAL 中の好中球増は無機粉じん性肺疾患, 特発性間質性肺炎, 膠原病性肺炎のほかに進展したサルコイドーシスでも認められる。間質性肺疾患の診断には BAL の細胞分析は診断上役立つが, もちろん他の検査所見も必要である。

7. 肺以外の生検

比較的侵襲の少ない検査として, 肺以外の生検がある。結膜・皮膚・表在リンパ節生検がサルコイドーシスの診断に役立つ。また皮膚生検はある種の血管炎, Churg-Strauss 症候群の診断を決める。

8. 肺の生検

上述の検査で多くの間質性肺疾患の診断は可能であるが, 病理組織学的な確証を得るために,

直接肺の生検がすすめられる。①経気管支肺生検 (TBLB) —気管支ファイバースコープによる気管支内視鏡検査と同時にされる。少なくとも4カ所以上からの標本を採取した方がよい。表2に TBLB で診断できる間質性肺疾患を列挙した。特発性間質性肺炎では山中の病理組織学的診断基準があるが, 病理組織所見が得られても, 臨床所見, 他の検査所見との総合診断が必要である。わが国では, サルコイドーシス, 過敏性肺炎, 特発性間質性肺炎については, 厚生省特定疾患研究班による診断の手引きが役に立つ。Wall らはびまん性間質性肺疾患の組織診断について, TBLB と開胸肺生検を比較し, 間質性肺炎, 慢性炎症, 非特異反応, 肺線維症では, TBLB の診断的信頼性は少なく, しばしば誤診をまねくことがあるので, 開胸肺生検が必要であると結論している。②開胸肺生検—TBLB で診断ができない場合には開胸肺生検がすすめられる。手術は安全であり, 診断率が高い(90%以上)。開胸肺生検は確診のためのみでなく, 病変の重さと治療に対する反応の見透しをも最もよく評価できる。

VI. 治療

間質性肺疾患全体の治療目的は, ①障害因子を明らかにしそれを除外すること, ②病気の進行を抑えるために炎症反応を抑制する, ③合併症状を緩和する3点である。間質性肺疾患の薬物治療の大黒柱は副腎皮質ステロイド剤(以下ステロイド)である。免疫抑制剤か細胞毒製剤も肺血管炎症候群の治療には有用である。

ステロイド治療は, 特発性間質性肺炎・過敏性肺炎・薬物・放射線による間質性肺炎で低酸素血症を起こしている例には適応がある。

1. 特発性間質性肺炎

スリガラス陰影や雲絮状陰影を呈し BAL で急性の alveolitis を示すような早期例にはステロイドは有効である。逆にX線上蜂巢肺を示し

BAL で alveolitis の所見が軽度で fibrosis が高度の例ではステロイド治療に反応しない。ステロイドの投与量と治療期間については未だ意見の一致をみていない。外国ではプレドニゾン 1kg 当り 1mg 相当量を毎日投与で開始し、4~6 週間後漸減する方法がすすめられている。

2. 肺サルコイドーシス

本症の肺門リンパ節腫脹のみの例は90%は自然寛解するので、ステロイド治療は行わない。逆に肺病変が拡がり、息切れなどの自覚症状を伴う例や、眼、心臓、中枢神経などの病変を合併している症例には適応となる。プレドニゾン 1日 30mg (副作用防止の意味で 60mg 朝 1 回隔日投与もよく行われる) を初回量とし、少なくとも 1 カ月は維持し、その後ゆっくり漸減する。

3. 膠原病性肺炎

慢性型の子後はよいが、急性発症例には、特発性間質性肺炎と同様なステロイド治療が行われる。結節性動脈周囲炎、Wegener 肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群などの肺血管炎症候群ではステロイドと免疫抑制剤あるいは細胞毒製剤と併用し長期使用する。

4. 治療効果判定のためのパラメーター

胸部X線検査と呼吸機能検査の経時的追求が

治療評価のためにルーチンに行われてきた。しかしながら、最近普及しつつある BAL と Ga スキャンが、間質性肺疾患の治療の新しいモニターとして脚光をあびてきている。BAL の所見は肺生検による alveolitis と正確に対応しており、また肺病変の Ga の uptake は肺生検による alveolitis とよく相関する成績がでている。

文 献

- 1) Crystal, R. G. et al.: Interstitial lung disease; current concepts of pathogenesis, staging and therapy. *Amer. J. Med.*, 70: 542, 1981.
- 2) DeRemmee, R. A.: 呼吸器系における血管炎, 日胸, 39: 715, 1980.
- 3) Dreisin, R. B.: Pulmonary vasculitis, *Clin. Chest Med.* 3(3): 607, 1982.
- 4) Fulmer, J. D.: The interstitial lung disease. *Chest*, 82: 172, 1982.
- 5) Keogh, B. A., Crystal, R. G.: Alveolitis; the key to the interstitial lung disorders. *Thorax*, 37: 1, 1982.
- 6) 佐竹辰夫, ほか: 肺線維症から fibrosing alveolitis へ一概念と臨床における最近のあゆみ, 日医報, No. 3037, 3: 1982.
- 7) 滝島 任, ほか: Fibrosing Lung Disease, 医学のあゆみ, 88: 187, 1974.
- 8) Turner-Warwick, M.: Diffuse interstitial disease of the lungs, Recent advances in respiratory medicine. ed. T. B. Stretton. Churchill Livingstone, p. 187, 1976.
- 9) Wall, C. P., Gaensler, E. A., Carrington, C. B., J. A. Hayes.: Comparison of transbronchial and open biopsies in chronic infiltrative lung disease, *ARRD*: 123: 280, 1981.

間質性肺疾患の概念と分類の歴史

三上 理一郎*・堅 田 均**

Summary

間質性肺疾患あるいは肺線維症の概念や分類については、現在いまだ定まったものはなく、流動的で、新しく間質性肺疾患という用語を用いることについても意見の異なるところであろう。本症は、すべての方面で時代とともに変化してきており、まず歴史の変遷を述べることで、本症の概念やそれに基づく分類を理解していくこととする。

歴史的には、肺に線維化をおこすことは19世紀より知られていたが、1944年、Hamman & Rich により、acute diffuse interstitial fibrosis of the lung という病名で、4症例が発表されたことにより、肺線維症という疾患群が初めて認識された。その後、慢性経過を示す同疾患も報告されるようになった。1940年代には肺機能検査も導入され、世界的に関心が高まり、本症にもとりいれられ、1950年、Spain により本症の分類が発表され、それが本間により1954年初めてわが国へ紹介された。

一方、原因既知の肺線維症、主に膠原病・肉芽腫疾患や薬物によるもの、放射線によるものなどが、次第に分類されるようになってきた。1960年になり、病理的に fibrosis という用語に疑問がもたれ、Scadding(イギリス学派)は fibrosing alveolitis を、一方アメリカでは interstitial pneumonia または pneumonitis を用いるようになり、Liebow は病理学的に間質性肺炎を UIP をはじめとして5種類に分類した。

1960年代には免疫学の発達とともに外因性アレルギー性胞隔炎の病因が判明するようになり、原因不明のものにもこの検索法が導入されるようになった。1970年後半には、気管支肺泡洗浄法が開発され、多方面での本症(特に原因不明のもの)の検索が行われるようになった。これらに基づき、中村、Turner-Warwick, Crystal, 三上, Rengetti などの分類が発表されるにいたった。

わが国においても、種々の学会報告、シンポジウムの後、1974年、厚生省、文部省による研究班が組まれ、原因不明の間質性肺炎・肺線維症の研究の基礎を築いたといえる。今後、本症の概念と分類さらに間質性肺疾患という名称自体に関しても、多方面の医学の発展とともに変化し整理されていくものと考えられる。

はじめに

今日いう間質性肺疾患の概念の歴史は、肺線維症から出発したといっても過言ではない。

肺線維症は、わが国では本間が初めて紹介して以来20年以上を経ており、それにつれ肺線維症という呼称に相応する狭義の病理形態像は蜂窩肺 honeycomb lung であって、今日では肺線維症という病名よりはむしろびまん性間質性肺炎, interstitial pneumonia, fibrosing alveolitis などが繁用されてきている。

* Riichiro MIKAMI 奈良県立医科大学第二内科教室、教授

** Hitoshi KATADA 同上教室

特発性間質性肺炎は、急性に始まり、急性の経過をとる急性のびまん性間質性肺炎である Hamman-Rich syndrome と呼ばれるものと、慢性の原因不明のびまん性間質性肺炎からその終局像である肺線維症に至るものまであり、間質性肺疾患としては他の原因不明の疾患やさらに原因の明らかな放射線肺炎、過敏性肺炎、吸気性肺炎、薬剤性肺炎など幅広いものが含まれている。これらのなかでは肺線維症の名称はほとんどみられなくなり、かつ適当でないと考えられる。しかし、この種の疾患がいかなる関連をもち、歴史上どのように登場し変遷してきたか、どのような呼称で扱われ分類されるに至ったかの経緯をたどるには、肺線維症という概念や名称を用いるのが便利ではある。したがって本稿では本症を広義の意味での肺線維症 pulmonary fibrosis からさらに間質性肺疾患として総括し、その歴史や分類について述べる。

I. 歴 史

1. 肺線維症の古い考え方

結核以外の原因による線維増生症のあることは、19世紀初めころから注目され、1894年、Clerkらは fibroid diseases of the lung として、体質的变化、肺間質の炎症、気管支拡張症に続発するものなどと考えた。1912年 Pye-Smith & Farocoffは気管支肺炎、気管支閉塞、梅毒、粉塵吸入に際して肺の間質が炎症機転に関与することに注目して chronic interstitial pneumonia を記載、1917年 Mac-Callumは小児の麻疹肺炎にみられる間質の炎症機転に対し interstitielle bronchopneumoniae なる概念を示した。¹⁾

他方、塵肺は古く紀元前460年 Hippocrates が石工あるいは鉱夫などに呼吸困難を訴えるものを認め、20世紀初めには塵肺は形態学的に肺線維症として把握された。

原因不明で肺内にびまん性に線維増生をきたす疾患として報告されたのは1872年ドイツの

Buhl²⁾の muscular cirrhosis of the lung, 1897年 Rindfleischの cirrhosis cystica pulmonum で、のちに Hamman-Rich 症候群と同じカテゴリーの疾患に含まれ、今日ではその一つの異型と考えられるに至っている。

2. Hamman-Rich 症候群の提唱

Hamman および Rich⁴⁾によって acute diffuse interstitial fibrosis of the lung という病名が、1944年に新しく登場し、その報告の4例中3例は3カ月以内、1例は6カ月の経過で死亡しており、急性の経過をとり不良の転帰に終ることが特徴とされた。しかしその当時は検査や臨床所見も不完全な点が多い。とはいえ、一つの疾患単位または疾患群としての認識が始まったとしてよいだろう。1953年 Peabody⁵⁾は急性から亜急性の経過のものから慢性のものまでをすべて Hamman-Rich 症候群とすることを提唱した。その後、Hamman-Rich 症候群の症例報告が続き、1948年 Potter⁶⁾らにより、経過が6カ月以上も生存したびまん性間質性肺線維症の慢性型というべき症例が報告され、1960年代には、多くの慢性の症例が含まれるようになった。しかし Gross⁷⁾は急激にこのような肺の線維症が起こりうるのかという疑問をなげかけ、急性と線維症という言葉は両立しがたいと論じた。一方、1964年 Livingstone ら⁸⁾は、臨床病理学的検討を行い、病的に第1度は肺胞壁のみに浮腫などの変化がみられ、第2度は肺胞壁とともに肺腔内にも漿液線維素性のほかに、単球（主に大喰細胞と組織球）の細胞浸潤がみられる。第3度では肺胞構造が失われ、第4度では肺胞構造が線維組織で置換され、第5度では種々の大きさの嚢胞に変化しているとし、5段階に分類した。そして本症は1・2度から4・5度へと進行することを主張し、急性型も慢性型も一つの連続した病理過程の一つの段階であることを明らかにし、びまん性間質性肺線維症の急性型のみを、Hamman-Rich 症候群とよぶべきであるとした。

3. 肺機能検査法の導入

しだいに、肺のびまん性線維性増殖をもたらすあらゆる疾患が収集され、分類が試みられるようになり、1949年 Baldwin ら⁹⁾の指摘による、肺機能検査により拘束性障害を呈する一群の肺疾患が注目され、病態生理学的概念に基づいて pulmonary fibrosis が提唱された。そして病理組織学的変化と肺機能を含めてつくられた Spain の分類¹⁰⁾が発表された(1950年)。Spain は以前の分類に肺機能の知見を加味し、さらに肺の構造と機能的な面からも分類を試みた。その後、1954年本間により肺線維症という病名がわが国へ初めて紹介された¹¹⁾。さらに、1951年 Austrian ら²¹⁾は肺機能に重点をおいた、alveolar-capillary block syndrome を提唱し、拡散機能測定は肺線維症の診断に有用なものとした。今日では、滝島(1977年)²²⁾は本症に特徴的な呼吸機能障害として次のような基準をあげている。すなわち、①肺気量の減少：肺活量・全肺気量・残気量の減少、②肺の硬化：静肺コンプライアンスの低下、最大吸気食道内圧(Pmax)の上昇、ならびに全肺コンプライアンス(TLC/Pmax)の低下、③拡散障害：CO 肺拡散能力(DLco)の低下、④運動時に著明になる Pao₂ の低下、⑤閉塞性障害がみられない、1秒率、気道抵抗、肺内ガス分布などが正常、ただし、fibrosing bronchiolitis では閉塞性障害も高度。

肺線維症が一疾患として成立するには、線維化が一定以上の広がりを持ち、肺機能障害を含めた一定の病像を示し、臓器内線維化と臓器線維症との区別が必要である。したがって、Spain の分類中の吸収不良の肺炎後の肉変や血管の異物塞栓、先天性肺形成不全、膿胸などを肺線維症と呼ぶには無理がある。

4. 原因の明らかな肺線維症

Hamman-Rich 症候群のほか、膠原病に合併する肺線維症が報告された。Ellman ら¹³⁾は1948年に関節リウマチに合併した肺線維症の1例を報告した。Getzowa¹⁴⁾は1945年進行性硬化

症に肺の線維増生と嚢胞性変化のみられることを報告し、これらがびまん性間質性肺線維症に進展するものも認めた。1952年 Thorell¹⁵⁾は SLE に肺・胸膜の変化を、さらに1949年 Sweeney & Bagenstoss¹⁶⁾は多発性動脈炎に肺や気管支に血管変化がみられることを報告し、これらにもまたびまん性間質性肺線維症に進展するものを認めた。今日、膠原病性肺炎としてまとめられている。また、1949年 Ricker ら¹⁷⁾は、サルコイドーシスで肺内の肉芽腫が進展するとその周囲に線維増生がおこり、肺線維症を呈することを記載し、1934年 Engelstad¹⁸⁾は肺に対するX線反復照射が限局性の線維性変化を惹起することを示し、1953年 Morrison¹⁹⁾は hexamethonium にて、間質性肺炎または間質性肺線維症を生じた症例を記載し、薬物によっても生じることを示し、その後多くの薬物によって惹起される肺疾患が報告され、今日では薬物誘起性肺炎として総称されている。

5. 新しい病名の模索—fibrosing alveolitis への脱皮

これらを経て、Scadding は chronic diffuse interstitial fibrosis of the lung (1960年)²³⁾から fibrosing alveolitis²⁴⁾へ、さらに、diffuse fibrosing alveolitis (1967年)あるいは原因不明のものには cryptogenic fibrosing alveolitis²⁵⁾へと脱皮していった。すなわち、肺胞内の変化を主とする pneumonia に対して、肺胞壁における炎症性変化を主とするものを alveolitis とし、その肺胞隔壁の進行性線維化を示すものとして fibrosing alveolitis という病名を用いた。

一方、アメリカでは interstitial pneumonia または pneumonitis がもっぱら用いられ、Liebow²⁶⁾は、間質性肺炎とは病理学的には肺胸腔内よりむしろ支持組織である肺間質を疾病の場とする肺の組織反応を総称とするとし、この interstitial pneumonia を UIP, BIP, DIP, LIP, GIP の5つに分類している。UIP とは既知の原因によるびまん性の間質性肺炎や、Hamman-

Rich 症候群の急性型と慢性型の多くを含んでいる。この分類は現在も広く引用されている。

その後1969年 Kuisk²⁷⁾は、DIP は UIP の初期像であり、DIP から筋性肺硬変症に進展するであろうという見解を示した。そしてアメリカで1975年 ACCP と ATS の合同委員会²⁸⁾は alveolitis を用いることを提唱し、alveolitis は終末呼吸細気管支より末梢の肺の炎症で、びまん性に存在することを意味し、細菌感染によるものには用いないとした。これは Scadding の主張をとりいれたものである。すなわち Scadding は米国学派による interstitial pneumonia の間質性に疑問をもち、元来、臓器には実質と間質があり、そのうち実質は臓器機能と最も関連した構造であり、間質は支持組織であって、肺胞の壁は肺の本来の機能として最も重要なガス交換と密接に関連しているから、肺胞の壁はむしろ実質組織であるという考えより、alveolitis という病名を提唱した。このため最近では fibrosing alveolitis が広く用いられており、現在、肺線維症という呼称に相応する病理形態像は honeycomb lung (蜂窩肺)である。しかし、一方、1976年、Aspen Lung Conference²⁹⁾で Heard は interstitial の用語妥当性を示し、1976年 NIH の討議会では idiopathic pulmonary fibrosis が使用されている。

6. 外因性アレルギー性肺隔炎および過敏性肺炎の独立

1932年 Campbell³⁰⁾により farmer's lung が記載され、1963年 Pepys³¹⁾により、Thermophilic actinomycete の一種により引き起こされ、肺にアレルギー性病変 (granulomatous pneumonitis)を引き起こす疾患を extrinsic allergic alveolitis とした。一方、1965年 Read³²⁾は鳩の飼育者に間質性肺炎が発症することを記載し、Fink ら³³⁾はこれを hypersensitivity pneumonitis と名づけた。これらの2者は、同じ概念の病気と理解され、この両者は従来の cryptogenic fibrosing alveolitis から独立するに至っ

た。

7. 新しい免疫学と検索法の導入

Coombs & Gell³⁴⁾(1964年)の免疫学的機序による4型の分類をはじめとして、近年の臨床免疫学の進歩は目ざましいものがある。びまん性間質性肺炎の患者血清中にリウマチ因子と抗核抗体が高頻度にみられることが報告され、本症が沈降抗体によってひき起こされるⅢ型の免疫性肺疾患として理解できることが推測されている³⁵⁾³⁶⁾。また本症での肺胞壁に蛍光抗体法で IgM や IgG の沈着を認めた報告もあり³⁷⁾、本症の肺生検例で形態学的にウイルス感染を証明した報告もみられる³⁸⁾。

最近、気管支肺胞洗浄法が普及するにつれ本症にも応用され、NIH グループの Crystal, Hunninghake, Reynolds ら³⁹⁾によりその成績が報告され、免疫学的に alveolitis の意義が再認識された。原因不明の本症には好中球の増加がみられ、リンパ球の増加するサルコイドーシスや過敏性肺炎とは異なり、副腎皮質ホルモンの使用により減少し、本所見は ⁶⁷Ga 肺シンチグラム、肺生検による組織所見とよく一致するという。また免疫グロブリンは過敏性肺炎との鑑別に役立ち、原因不明の本症は IgE の低下を、過敏性肺炎は IgM の増加をみる。さらに、Histiocytosis X では洗浄液中に電顕で X body を伴った HX 細胞が検出されるという。

8. ステロイド治療の応用

Hamman-Rich の症例報告後、本症に抗炎症作用または抗アレルギー作用の薬理効果を期待して、副腎皮質ホルモンが使用されるようになり、ステロイド剤により劇的治療効果を呈した症例が報告された。しかし統計的治療率はきわめて低く、Stack ら²⁰⁾は20mg では2/3症例ではほとんど無効であった。しかし、副腎皮質ホルモンの大量投与法により、予後不良の本症の治療成績が向上しつつある。