

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	第155回東邦医学会例会 シンポジウム:東邦大学における間質性肺炎合併肺癌治療の現状 特発性肺線維症の診断
別タイトル	155th Regular Meeting of the Medical Society of Toho University Symposium: Current treatment for lung cancer associated with interstitial pneumonia at Toho University Surgical Management for the Lung Cancer Patients with Interstitial Pneumonia in Toho University Ohashi Medical Center
作成者(著者)	坂本, 晋
公開者	東邦大学医学会
発行日	2020.12.01
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 67(4). p.118 120.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	総説
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.2020 012
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD10048165

総説

特発性肺線維症の診断

坂本 晋

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 (大森)

要約：特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) の肺癌合併の頻度が高く、IPF の10-20% に肺癌が合併する。IPF 合併肺癌は、治療後の急性増悪や治療の選択肢が限定されることから、肺癌の予後不良因子であり、逆に肺癌の合併はIPFの予後不良因子である。

IPF は原因不明の肺胞隔壁を炎症・線維化病変の場とし、慢性進行性の線維化を特徴とする特発性間質性肺炎の一型で、最も頻度が高く、且つ予後不良である。IPF ガイドラインでは①既知のびまん性肺炎患の除外、②HRCT で UIP パターン、③外科的肺生検施行例では胸部 HRCT 所見と病理組織学的所見の組み合わせで診断することが推奨されている。また、診断の精度を高めるために、間質性肺炎の診断に精通した臨床医、画像診断医、病理医による集学的検討が重要とされている。

IPF 合併肺癌の治療後急性増悪を回避しうる治療戦略の確立が望まれる。

東邦医学会誌 67(4) : 118-120, 2020

KEY WORDS : idiopathic pulmonary fibrosis, lung cancer, acute exacerbation of IPF

はじめに

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) の肺癌合併率は IPF を有さない症例の7-14倍と高く、IPF の側からみると IPF の10-20% に肺癌が合併する。両疾患は高齢、男性、喫煙者に多く、共通のリスク因子として、喫煙、環境的・職業的な有害物質への曝露などが関与する。IPF の合併は早期の肺癌では予後不良因子であり、逆に肺癌の合併は IPF の予後不良因子である。

本稿では、肺癌の合併症の中で、肺癌治療をより困難にする IPF の疾患概念、診断について概説する。

1. 概念・定義

IPF は、原因不明の肺胞隔壁を炎症・線維化病変の場とし、慢性進行性の線維化を特徴とする特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias ; IIPs) の一型で、最も頻度が高く、且つ予後不良の疾患群である。その病理組

織パターンは通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia ; UIP) であり、不均一な肺胞構造改変をきたす密な線維化病変が特徴である。遺伝的背景の基に外因的、あるいは内因的刺激により肺胞上皮または基底膜が傷害され、その修復過程における線維芽細胞・筋線維芽細胞の増殖、細胞外基質の過剰産生により肺正常構造が破壊され、線維化が進行することで肺の硬化が進行することにより、呼吸機能障害が引き起こされる^{1,2)}。

IIPs の中で55-60% を占める IPF においては、いまだに根治に至らしめる治療薬はなく、IPF 国際ガイドラインにおいても、key drug としての抗線維化薬は2種類しか推奨されておらず、それらの効果も進行を抑制するにとどまっている³⁾。

2. 疫学・予後

日本における IPF の年間発症率は10万人対2.23人、有病率は10万人対10.0人とされている。中年以降の男性に

多く、発症平均年齢は64~68歳である。平均生存期間は3~5年といわれているが、個体差は大きく、正確な予後予測は困難である^{1,2)}。予後不良因子として急性増悪、肺癌、肺高血圧の合併などがあり、重症度が高くなるほど合併率も高くなる。

3. 診 断

IPF 国際ガイドラインでは①他の既知のびまん性肺炎患の除外、②外科的肺生検が施行されていない患者では胸部 HRCT で UIP パターンを認める、③外科的肺生検を施行した患者では胸部 HRCT 所見と病理組織学的所見の組み合わせで診断することが推奨されている^{1,2,4)}。また、最終診断の精度を高めるには、間質性肺炎の診断に精通した臨床医、放射線画像診断医、病理医による集学的検討 (multi-disciplinary discussion : MDD) が重要とされている^{1,2,4)}。

1) 臨床症状・身体所見

CT 画像で IPF を疑った場合、まず原因の明らかな間質性肺炎 (膠原病肺、薬剤、過敏性肺炎など) を除外する必要がある。職業歴や住居、粉塵曝露、自宅の日当たりや腐木の有無 (真菌曝露)、鳥類との接触、羽毛布団の使用、薬剤の使用歴などの詳細な問診が重要となる。二次的な要因を認めない場合には、IIPs として後述のように、HRCT 所見や病理組織学的検査などの所見から IIPs の鑑別をすすめ IPF を診断する。

IPF の進行は通常緩徐で、初期には無症状の場合もあるが、一般に初発症状は乾性咳嗽や労作時呼吸困難である。聴診上、特に背下部に吸気終末時の捻髪音 (fine crackles) を聴取する。病変の進行に伴って、肺底部から上方に拡大していく。ばち指は、25~50% 前後に認められる。疾患の進行に伴い、チアノーゼ、肺性心、末梢性浮腫などが認められる。

2) 検査成績・重症度

呼吸機能検査で拘束性換気障害 [肺活量 (VC) の低下] や拡散能 (D_{LCO}) の低下、ガス交換障害 ($Aa-DO_2$ の開大、安静時または運動時の SpO_2 、 PaO_2 の低下) などの異常がみとめられる。特に努力性肺活量 (FVC, %FVC) は IPF の予後を予測するサロゲートマーカーと考えられており、多くの IPF の臨床試験における主要評価項目となっている。IPF の経過において、6-12 ヶ月で FVC あるいは VC が 10% 以上低下する場合は生存率が有意に低下するとされている^{1,2)}。したがって、FVC の推移が治療の導入や有効性の判断として有用であり、3-6 ヶ月毎の呼吸機能のモニタリングが望ましい。

本邦における IPF の重症度分類では、安静時の動脈血酸素分圧値と歩行時の desaturation の有無により重症度 I 度から IV 度までに分類されている¹⁾。海外においては、性別 (Gender)、年齢 (Age)、生理学的指標 [Physiology

(FVC, DL_{CO})] の結果を取り入れた GAP index が用いられ予後との相関が示されている。

3) 血液検査所見

IPF の確定診断に有用な血液検査はないが、血清 KL-6、SP-A、SP-D の上昇が本疾患の存在を疑わせる契機、病勢のモニタリング、治療反応性の評価などに用いられる。これらのマーカーの上昇は IPF の 87-93% でみとめられるが、必ずしも高値とならない場合があることに留意する。

4) 画像所見

胸部単純 X 線写真では、両側下肺野優位の線状網状陰影、輪状影すりガラス陰影を認めるが軽微な症例においては、異常を認識出来ない場合もある。進行例においては、下葉の容積減少をみとめ、経年的に進行する。

胸部 HRCT は、わずかな間質性肺病変も捉えることができ、さらに肺全体の病変分布を把握することができるため、IPF の診断には必須である。IPF の胸部 HRCT の特徴は肺底部、胸膜直下優位に数層の数 mm から 10 mm 大の囊胞状構造が集まった蜂巢肺の所見が認められる (図 1)。通常の水平断の CT に加えて、冠状断、矢状断の画像を再構成することで、空間的分布がより理解しやすくなる。

HRCT 所見は国際ガイドラインの分類に従い、4つの画像パターン (UIP, probable UIP, indeterminate for UIP, alternative diagnosis) に分類し、UIP パターンであれば外科的肺生検は施行せずに IPF と診断可能である。HRCT における UIP パターンは①胸膜直下、肺底優位、②網状陰影、③蜂巢肺、牽引性気管支拡張、④UIP 以外の診断を考える所見がないといった4つの所見が全てある場合を UIP pattern と診断する。蜂巢肺は明確でないが、胸膜直下の分布で牽引性気管支拡張を伴う場合は probable UIP pattern に分類し、胸膜直下の分布ではあるが、気管支拡張がはっきりしないものや、分布が典型的で無い場合には indeterminate for UIP と分類する。また IPF として合致しない所見がある場合には alternative diagnosis と診断する⁴⁾。

UIP パターンでない場合には、可能な限り外科的肺生検を施行し、病理組織学的検討を行い CT 画像所見との組み合わせで MDD を経て診断することが推奨されている。

5) IPF の急性増悪とその治療

IPF の経過中に両肺に新たな浸潤陰影、すりガラス陰影が出現し、著明な低酸素血症をきたすことがあり、その原因が肺炎や肺塞栓、気胸、心不全などによる原因によらず、不明な場合は急性増悪と定義される。日本において死因の約 40% が急性増悪とされている。

HRCT 画像所見では、既存の慢性経過の IPF を示唆する網状影や蜂巢肺所見に加え、新たに両側性にすりガラス影や浸潤影などの濃度上昇域が加わる。

治療としてパルス療法を含めたステロイド薬、免疫抑制

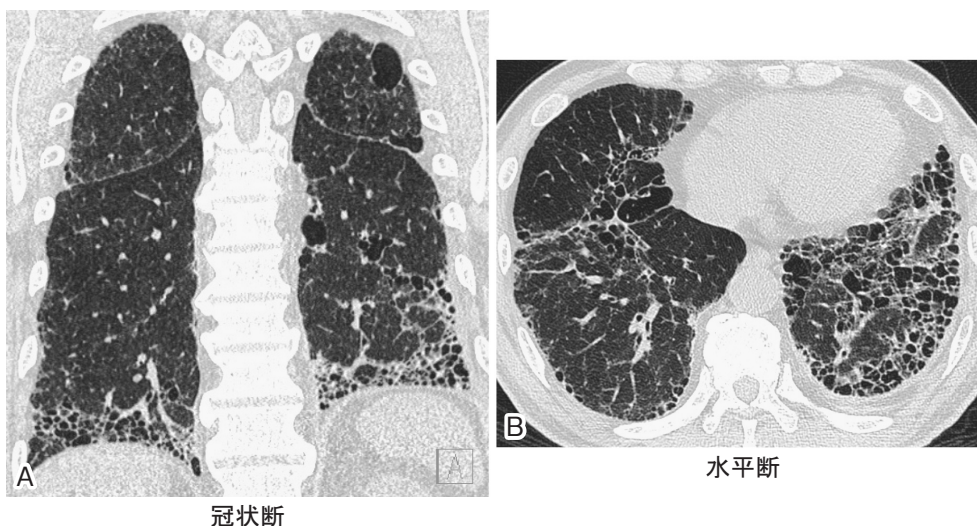


図1 IPFの胸部HRCT画像

- A：冠状断．両側下葉，肺底部胸膜下優位に蜂巢肺形成を認め，上方に進展している．肺容積は減少し，牽引性気管支拡張もみられる．
- B：HRCT．両側下葉胸膜下優位に壁厚の嚢胞が重層している（蜂巢肺）．

薬，好中球エラスターゼ阻害薬などが投与されるが，予後は極めて不良である．

6) IPF 合併肺癌の治療上の問題点

IPF 合併肺癌においては，手術操作や放射線治療，抗癌剤治療のいずれもが，IPF の急性増悪を惹起するリスクがあるため，IPF 合併肺癌の治療選択肢が非常に限られてしまい，治療を困難なものとしている．術後のIPF 急性増悪や薬物治療後の急性増悪はそのリスク因子が検討されてきているが，完全な予防は困難であり，予後悪化の一因となっている．今後，IPF 急性増悪をきたさないIPF 合併肺癌の治療戦略の確立が望まれる．

Conflicts of interest：本稿作成に当たり，開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない．

文 献

- 1) 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改訂第3版．南江堂；2016．
- 2) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on idiopathic pulmonary fibrosis evidence based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 788-824.
- 3) Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: e3-19.
- 4) Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198: e44-68.