

(5) 呼吸器系疾患分野

特発性間質性肺炎

1. 概要

肺の間質（肺胞隔壁）に炎症と線維化が生じ、組織の改変、硬化がおこる疾患。肺機能上、拘束性障害をおこす。急性増悪や肺癌の合併が大きな問題となる。主な病型としてステロイドが効かない特発性肺線維症（IPF）とステロイドが効果を示す NSIP（非特異性間質性肺炎）とがある。IPF は予後不良で診断からの平均生存は2～3年である。

2. 疫学

約 15,000 人以上。

3. 原因

原因は不明だが、喫煙や木材、金属粉の曝露、ウイルス感染、遺伝的素因が考えられている。

4. 症状

労作時の息切れ。乾性咳嗽。

5. 合併症

肺癌、肺高血圧症、急性増悪。

6. 治療法

IPF では、確立された有用な治療法はなかったが、わが国において初めて抗線維化薬ピルフェニドンが2018年末から導入された。急性増悪などでステロイド、免疫抑制剤が使用されることもあるが副作用に注意する必要がある。その他、去痰剤のN-アセチルシステインが抗酸化薬として一部の例で有用。非特異性間質性肺炎（NSIP）、特発性器質化肺炎（COP）ではステロイド±免疫抑制薬が有用な症例も存在する。

7. 研究班

「びまん性肺疾患に関する調査研究」班

(5) 呼吸器系疾患分野

びまん性汎細気管支炎

1. 概要

慢性副鼻腔炎に慢性の下気道感染症を伴い、病変の主座が呼吸細気管支領域に存在する炎症性疾患。病初期は閉塞性の換気障害が中心となる。進展すると喀痰から緑膿菌を検出する。

2. 疫学

約1,000~2,000人。

3. 原因

原因は不明であるがHLA-B54を日本人患者では多く保有する。

4. 症状

慢性の副鼻腔炎症状、慢性で大量の膿性痰、咳。進行すると呼吸不全となり息切れが加わってくる。

5. 合併症

慢性副鼻腔炎、気管支拡張症。

6. 治療法

14員環マクロライド（エリスロマイシン、クラリスロマイシン）の長期投与。進展例では、在宅酸素療法。

7. 研究班

「びまん性肺疾患に関する調査研究」班

(5) 呼吸器系疾患分野

サルコイドーシス

1. 概要

非乾酪性の肉芽腫が肺を中心に全身に生じる全身性疾患。原因物質に対する宿主の過剰免疫反応によって肉芽腫を生じさまざまな全身性の病態を呈する。

2. 疫学

有病率 10 万対 12.3。以前は無症状発見例が多かったが眼、皮膚、肺、心臓などの自覚症状で発見される例がふえている。年齢分布は男性、女性ともに 20 歳代と 50~60 歳代にピークをもつ 2 峰性分布をとる。

3. 原因

皮膚常在菌である *Propionibacterium* 属が関与している可能性が高い。その菌に対する感受性の高い個人が過剰な免疫反応をともなって発症する。ストレスや外気温などの外的要因も発病に関与しているかもしれない。

4. 症状

サルコイドーシスの肺病変に関しては、軽度では無症状が多いが、線維化が進行してくれば咳嗽、労作時の息切れ、がみられる。各臓器に特異的な症状があり、臓器に非特異的な痛み、疲れ、息切れ、発熱などの全身症状を訴えることが多いのもこの疾患の特徴である。

5. 合併症

がんやリンパ腫の合併が多いといわれているが確定的にいうことは難しい。また、肉芽腫の形成によって、高カルシウム血症、尿路結石ができやすくなる。帯状疱疹の合併が多いともいわれている。

さまざまな臓器の病変（ブドウ膜炎、皮疹、神経障害、心臓不整脈や房室伝導障害など）は多彩であるが合併症ではなく疾患本来の病態である。

6. 治療法

無症状で疾患の予後に悪影響を及ぼさないと考えられる場合には無治療で経過をみる。無症状であっても心臓サルコイドーシスではステロイド治療が必要である。さまざまな臓器病変に対して、症状に応じたステロイド治療を行なうことが必要になる。免疫抑制剤はステロイドの節約効果をもっており、また単剤でもある程度の治療効果が期待できるため使用される。肺病変に対して吸入ステロイド薬が有効なことがあり使用される。

7. 研究班

「びまん性肺疾患に関する調査研究」班

(5) 呼吸器系疾患分野

肺胞蛋白症

1. 概要

肺胞蛋白症(PAP)は1958年Rosenらにより記載され、我が国では1960年岡らによって紹介された稀少肺疾患である。肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程に障害により肺胞腔内を主として末梢気腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留を来す疾患の総称である。

2. 疫学

2008年に発表した我が国の横断的疫学調査では、自己免疫性PAPの罹患率は0.5/百万人、有病率は6人/百万人と推定された(Am J Respir Crit Care Med. 177:752-762, 2008)。研究班では、研究および診療支援目的で、抗GM-CSF自己抗体を継続的に測定し、2013年までに合計811名のPAPを診断した。PAPは自己免疫性PAP、続発性PAP、先天性PAP、未分類PAPに分類されるが、それぞれ92.8%、6.2%、0.4%、0.6%であった。2011年から2013年までの罹患率はそれぞれ、0.5、0.7、0.8人/百万人(平均0.7人/百万人)であった。

3. 原因

自己免疫性PAPでは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)に対する中和自己抗体が存在し、肺胞マクロファージ、好中球の機能障害が病態に関与する。続発性PAPは骨髄異形成症候群などの血液疾患、粉塵やガスの吸入、感染症、リジン尿性蛋白不耐症、ベーチェット病等で認められる。先天性PAPとしてはsurfactant protein (SP)-B、SP-C、ATP-binding cassette A3 (ABCA3)遺伝子の異常やGM-CSFレセプターの遺伝子変異が報告されているが(遺伝性PAP)、遺伝子異常の証明されていないものも少なくない。

4. 症状

自己免疫性PAPの男女比は2:1、診断時年齢の中央値は男女ともに51歳であった。症状は労作時呼吸困難(40%)、咳(10%)、喀痰、体重減少、発熱など。約30%の患者は無症状である。画像所見の割に症状が比較的軽微であることが本疾患の特徴である。続発性ではPAPの呼吸器症状に加えて原疾患の症状が加わる。先天性は重篤な場合が多い。

5. 合併症

自己免疫性PAP212名の調査では、6%に感染症(肺アスペルギルス症、非結核性抗酸菌症、肺結核、肺炎)、1.9%に悪性疾患、1.4%に自己免疫疾患、1.4%に肺線維症を合併していた。続発性PAPでは原疾患の合併症が加わる。

6. 治療法

自己免疫性PAPには、洗浄療法(全肺洗浄あるいは区域洗浄)が行われる。試験的治療法としてGM-CSFの吸入療法が試みられる(未承認薬)。続発性PAPでは基礎疾患の治療、洗浄療法が行われるが効果は不詳である。骨髄異形成症候群に伴う続発性PAPで骨髄移植によりPAPも改善したとの報告がある。先天性PAPは、対症療法等行うも予後は不良である。肺移植が実施され移植肺にPAPが再発した報告がある。ステロイドの効果は一般に期待されない。

7. 研究班

「びまん性肺疾患に関する調査研究」班

「肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服」研究班