

進行性呼吸困難を呈した 69 歳男性

症例報告

Sydney B. Montesi 医師：進行性呼吸困難を訴え、69 歳の男性がこの病院の呼吸器内科を受診した。

10 年前から、最初は階段を上る時、そして次第に平地を歩いている時にも労作時の息切れを感じていた。その時他の病院でトレッドミル検査と経胸壁心エコー検査を行った結果、正常であった。呼吸困難は軽快し、来院する 30 ヶ月前までは健康状態に問題なかったが、しかし倦怠感、のどの痛み、鼻漏、腕や胸の関節痛があった。彼はまた別の病院の救急を受診した。Hb13.6 mg/dl (基準値 14.0~18.0)であり、電解質や Cr、肝機能状態、白血球数、血小板数はすべて正常であった。胸部 Xp (図 1) では、中程度の膨張度を示し、肺上葉部に 1cm 未満のかすかな結節状陰影が認められた。アジスロマイシンが処方された。

Jennifer F. Feneis 医師：胸部単純 CT (図 1) では、蜂巣肺や牽引性気管支拡張、細気管支拡張を伴わないびまん性胸膜下網状陰影が確認された。また、直径 3~6 mm の両側性散在性充実性肺結節が見られた。低位右傍気管リンパ節 (短軸 11 mm) および右肺門下リンパ節 (14 mm) の軽度の拡大があり、大動脈および冠状動脈アテローム性動脈硬化症が見られた。

Sydney B. Montesi 医師：17 ヶ月前、患者は数週間続く鼻漏と緑色の痰を伴う咳で他の病院のかかりつけ医にかかっていた。副鼻腔のレントゲンでは右前頭洞の混濁が見られたが副鼻腔炎とまではいかなかった。12 か月前に、患者は、何段か階段を上っているとき始めて、労作性呼吸困難が潜行性に発症していることに気づいた。呼吸困難は進行していた。そして労作度が低いときにも見られた。彼はデンバーに旅行した際、標高が高い所で呼吸困難感が増加するのを感じた。

6 か月前に、数週間の持続性労作性呼吸困難を認めたため心筋シンチグラフィが施行され、小面積の末梢部前壁虚血がみられた。3 ヶ月後、経胸壁心エコー検査では、左室駆出率 70%、軽度左心室肥大、軽度の大動脈拡張をみとめた。弁膜症は認めなかった。右心室収縮期圧は推定できなかった。

4 週間前に患者は、どの動作でも感じる現在も続く呼吸苦と咳を訴え、かかりつけ医の診察を受け、追加の画像検査が実施された。

Jennifer F. Feneis 医師：造影 CT (図 1) では最初の CT で見られていたびまん性胸膜下網状陰影が肺葉全体に見られた。患者は、新たに両側牽引性気管支拡張、主肺動脈拡張 (直

径 33 mm) がみられ、内リンパ節の拡大 (短軸 17 mm の右下気道リンパ節を含む) および右肺門リンパ節 (17 mm) の拡大もみられた。両肺にはっきりとしたすりガラス状陰影を新たに認めたが、これは肺の容積が少ないことと、呼気相の画像であったことが原因である可能性が高い。両肺に低吸収をがいくらか認めるが、これは軽度のエアートラップを示唆する所見である。肺塞栓症の証拠はなかった。

これらの画像は、線維性間質性肺疾患と一致している。これらの特徴に基づいて、鑑別診断には過敏性肺炎、通常型間質性肺炎(IPF)、非特異的間質性肺炎(NSIP)が挙げられる。軽度ではあるが両側のエアートラップの存在は過敏性肺炎の可能性を高めるが、広域には存在しないため UIP を否定することも出来ない。

Sydney B. Montesi 医師：2週間前に、患者は別の病院の呼吸器科医による検査を受け、肺機能検査では1秒量 (FEV1) 2.50L (予測値の 82%)、努力性肺活量 (FVC) は 2.90L (予測値の 73%)、FEV1/FVC 比は 0.86 であり、これらは気管支拡張薬投与後も変化なかった。全肺気量(TLC)は 3.92 L (予測値の 61%) であり、一酸化炭素拡散能 DLCO (ヘモグロビンレベルで補正) は予測値の 45%であった。これらの結果は、拡散障害を伴った拘束性換気障害であることが示唆される。患者はこの病院の呼吸器内科に紹介された。

診察中、患者はどれだけの動作においても引き起こされる呼吸苦と、時折緑がかった茶色の痰の混じった咳が出ることを訴えた。発熱、体重減少、喀血、胸痛、喘鳴、脱力感、倦怠感、ドライアイ、口渇、胸やけ、嚥下障害、発疹、レイノー現象、浮腫、筋肉痛、関節痛はみられなかった。既往歴には、高血圧、高脂血症、冠状動脈石灰化、右脚ブロック、膝と肩の変形性関節症、前立腺肥大症、胃食道逆流症がある。さらに、手術歴として頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術、変形性膝関節症に対する右総膝関節置換術、大腸管状腺腫切除術、多発性基底細胞癌に対する Mohs 手術がある。内服薬にはアスピリン、ロスバスタチン、オメプラゾールがあった。薬によるアレルギーはなし。猫、羊毛に対するアレルギーあり。

彼はタバコを1日1パック10年間続けていたが、40年以上前に禁煙した。また、葉巻を週に5本、15年間吸い、5年前に禁煙した。そして毎晩酒を1杯飲んでいる。彼はマサチューセッツ州の沿岸部に住んでおり、かつては中西部と南東部に住んでいました。彼はマーケティングとコンサルティングに携わり、広範囲に渡り飛び回っていたが、職業暴露歴、吸入暴露歴はなかった。ペットは飼っておらず、カビへの暴露もなかった。彼の父親は54歳の時心筋梗塞で死亡し、彼の母親は基底細胞癌を患っていた。肺疾患や自己免疫疾患の家族歴はなく、彼の4人の子供は健康であった。

体温 36.8℃、心拍数は 68 回/分、血圧 134/78 mm Hg、呼吸数 18 回/分であった。安静時 SpO2 96%(room air)であり、階段を上った後の SpO2 は 95%であった。胸部聴診では右肺野で最も顕著な両側性のクラックル音を認めた。過敏性肺炎スクリーニング検査は陰性であり、同様に抗核抗体、抗好中球細胞質抗体 (ANCA)、リウマトイド因子、抗 CCP 抗体、

抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Jo-1 抗体も陰性であった。アルドラーゼ 5.0U/L (基準範囲、<7.7)、CK は 127 U/L(基準範囲、60～400)、赤血球沈降速度 22mm/時 (基準範囲、0～13) であった。D dimer 1239ng/m (参照範囲、<500)。診断がなされた。

鑑別診断

Dr. Katharine E.Black : 喫煙歴のある 69 歳男性は、活動性感染や全身性炎症はなく、進行性労作性呼吸困難と乾性咳嗽を認める。胸部 CT では胸膜化網状陰影やリンパ節腫脹、軽度のエアートラップの悪化が見られた。肺機能検査では、拘束性障害と拡散障害が見られた。これらに基づくと、この患者の臨床症状は線維性肺疾患と一致する。

間質性肺疾患

診断に迫るにあたり、私は間質性肺疾患を 3 つの大きなカテゴリーに単純化して分類することから始める。その 3 つは全身性、家族性を含む**内因性**疾患、環境物質、放射線、または薬物などの暴露に関連する疾患を含む**外因性**疾患、または特発性肺線維症や組織学的パターンによって定義される他の稀な病気を含む**特発性**疾患である。(表 1)。最も厳密な最終診断は、臨床医、放射線科医、および病理学者での集学的な議論により行われる。最善の努力にもかかわらず、多くの症例は明確な診断を得られずに分類不可能な疾患である 4 番目のカテゴリーに分類される。この患者さんの所見の特徴に基づくと、最も可能性の高い診断は結合組織病関連間質性肺疾患、サルコイドーシス、過敏性肺炎、または特発性肺線維症と考える。

表 1.間質性肺疾患の幅広いカテゴリー☆

内因性

全身性疾患

結合組織病 (たとえば全身性強皮症、関節リウマチ)

血管炎

サルコイドーシス

家族性間質性肺炎

外因性

鉱物、金属粉塵による塵肺

放射線に誘発された繊維化

薬剤に関連した線維化

過敏性肺臓炎

特発性

特発性肺線維症

他の特発性間質性肺炎†

分類不能

☆これは包括的なリストではなく、これらのカテゴリーは内因、外因両方で（たとえば遺伝学、感染症、微生物、環境刺激など）単純化されている。十中八九、間質性肺疾患のすべての症例で一因となる。データは Rhagu ら、Doyle と Dellaripa、Seaman ら、Ryerson ら。

†他の特発性間質性肺炎は非特異的な間質性肺炎、剥離性間質性肺炎、リンパ性間質性肺炎、特発性基質化肺炎を含む。

間質性肺疾患に関連する結合組織病

間質性肺疾患に関連する結合組織病には、慢性関節リウマチ、全身性硬化症、多発性筋炎、混合性結合組織病が含まれる。特にミエロペルオキシダーゼ抗体が検出された場合は、間質性肺炎も ANCA 関連血管炎とともに起こる。自己免疫の証拠があるが明確な診断が得られていない肺疾患は、特に研究目的として自己免疫機能を有する特発性肺炎として分類される可能性がある。間質性肺疾患が最初の徴候であるかもしれないが、結合組織病の全身徴候や症状には体重減少、嚥下障害、朝のこわばり、筋力低下、関節炎レイノー現象、顔や指の発疹、手指腫張、機械工の手として知られる手指遠位の過剰角化を伴う裂溝、指尖潰瘍、毛細血管拡張がある。特異的抗体の血清検査はこれらの病気の診断に役立つ。この患者には結合組織病の全身的な徴候や症状はみられず（特発性肺線維症では一般的な胃食道逆流症を除けば）、広範な血清学検査が陰性であった。したがって、この症例は自己免疫疾患ではなさそうである。徹底的に言うと、抗 SS-A/Ro 52-kD 抗体、抗 MDA5 抗体、抗シンテターゼ抗体を含む細胞質抗体についても検査するだろう。これらは全て自己免疫性筋炎や間質性肺疾患に関連している。

サルコイドーシス

サルコイドーシスは、70 歳以上の患者での診断は稀で、全身に類上皮肉芽腫が集積することが特徴である。無症候性胸部リンパ節腫張はサルコイドーシスの一般的症状だが、肺線維症は患者の 20%未満である。サルコイドーシス患者の呼吸音の聴診での crackles は、特発性肺線維症や過敏性肺臓炎などの胸膜下病変を主とする患者よりも一般的ではない。肺機能検査では通常拘束性で、時折閉塞性を示し、CT でのエアトラッピングと相関は無い。アンジオテンシン変換酵素レベルの測定はサルコイドーシスに高感度でも特異的でもない。サルコイドーシス患者の画像検査では、古典的には肺門リンパ節および縦隔リンパ節腫脹を示し、リンパ節周囲に多数の小結節があり、主に中または上肺野に分布する。エアトラッピングが見られることがある。典型的には直径 15 mm 未満の中等度に腫大した肺門リンパ節や縦隔リンパ節が特発性肺線維症では一般的であるのに対し、サルコイドーシスは

より大きくより広範なリンパ節腫大に関連する。線維性サルコイドーシスは牽引性気管支拡張と線維性で腫瘤状の濃い陰影をきたしうる。この患者の CT で見られるリンパ節腫脹のパターンはサルコイドーシスで見られることがあるが、線維化のパターンとまばらで無作為に分布した結節は見られず、この診断を支持しない。

過敏性肺臓炎

過敏性肺臓炎は、吸入抗原に対する異常な免疫反応から生じる。急性過敏性肺臓炎は、曝露後約 4～5 時間で発熱と湿性咳嗽を引き起こし、慢性過敏性肺炎は少なくとも 6 ヶ月持続する潜行性呼吸困難および乾性咳嗽を引き起こす。身体診察は、急性過敏性肺炎の患者では細気管支炎に関連した *squawk* または *squeak* が聞こえる可能性があり、慢性進行性疾患の患者では *crackles* が聞こえる可能性がある。過敏性肺臓炎に関連した一般的な抗原には、カビ（カビの生えた干草によって農夫肺となる）や、羽毛を含む多くの鳥抗原などがある（羽毛布団肺の症例には多くの患者でガチョウへの直接曝露があるが）。サクソフォンバイオフィルムからドライソーセージパウダーに至るまで、ほかのいくつかの抗原が過敏性肺臓炎に関連している。詳細な曝露の調査票は入手可能であるが検証済みでない。過敏性肺臓炎スクリーニング検査は特異的でも高感度でもない。免疫グロブリンを推定抗原に沈降させるための試験では、曝露を確認することができるだけで、疾患は確認できない。標準化パネルは原因の抗原を欠いている可能性がある。特発性肺線維症の診断を受けたことがある患者のコホートにおいて、非常に個別化された検査では 43% で慢性過敏性肺臓炎の診断が導かれた。慢性過敏性肺臓炎の診断を受ける患者で明確な曝露が見られるのは半数未満である。既知の曝露はより長期の生存と関連している。CT では、亜急性過敏性肺臓炎の特徴的所見にはびまん性、小葉中心性のすりガラス状小結節とエアトラッピングが含まれ、慢性疾患の特徴的な所見には胸膜下網状陰影、牽引性気管支拡張や気管支拡張症、およびハニカムが含まれる。上葉の線維化または微小結節を伴う線維化またはすりガラス陰影の存在は過敏性肺臓炎を示唆しているが、患者の最大 30% が特発性肺線維症の典型である通常の間質性肺炎(UIP)を有する。気管支肺胞洗浄液では、リンパ球の上昇が示唆的であるが、過敏性肺臓炎の診断には役立たない。生検では、細気管支中心の浸潤と肉芽腫の形成不良の存在は、過敏性肺炎の診断を支持するが、組織学的に正常な気道が存在すればこの診断にはなりそうにない。

特発性肺線維症

特発性肺線維症は進行性に肺が線維化する致命的な疾患である。特発性肺線維症のほとんどすべての患者は 50 歳以上で、69 歳を超える年齢での線維性間質性肺疾患の症状はこの診断を強く予測する。喫煙者では発症率が増加する。診断は、全身性疾患および肺線維症に関連するばく露を除外することから始まる。次に、高分解能胸部 CT を行い、UIP である画像上の典型的なパターンを評価する。

最新のガイドラインでは、高分解能 CT 上のパターンを UIP、probable UIP、intermediate for UIP、または代替診断に分類することを提案している。UIP パターンは、主に胸膜下、底区でハニカムを伴う。そこには牽引性気管支拡張症または気管支拡張症がある可能性がある。Probable UIP は牽引性気管支拡張や気管支拡張症を伴う主に胸膜下と底区の網状パターンで、ハニカムは伴わないと定義される。どちらのパターンも不均一な分布をしており、すりガラス陰影を持つ可能性がある。胸膜下や底区に限られた網状陰影のわずかな所見しかないときや、線維化の特徴や分布が特定の原因を示唆しないとき、スキャンは intermediate for UIP であると考えられる。

著明な小結節、小葉中心性または他の結節、浸潤影、ハニカム嚢胞、広範囲のすりガラス陰影、著しいモザイク減弱の存在は、実質的にリンパ管周囲あるいは気管支血管周囲の繊維化が存在するのと同様に、代替診断を支持する。

高解像度 CT の所見が通常の間質性肺炎と一致しており、臨床像が特発性と一致している場合、他の診断法が示唆されていないならば、これらの所見から特発性肺線維症と診断することは適切と考えることができ、生検は推奨されない。しかし、画像所見は決定的なものではないことが多く、生検が診断の裏付けとなることがある。

この患者の年齢、症状、喫煙歴は特発性肺線維症と一致し、そして患者には他の診断を支持する臨床、画像所見がなかった。CT 所見では通常の間質性肺炎は明らかではなかった。気管支鏡検査の検体検査ではサルコイドーシスの診断となるかもしれないが、この方法で間質性肺疾患、特に特発性肺線維症の確定診断をすることはクライオバイオプシーを使うことが出来たとしても議論の余地がある。

外科的肺生検標本の検査では蜂巢肺、不均一な線維化、線維芽細胞病巣を認め、特発性肺線維症の診断となり、抗線維化薬での治療につながった。結合組織病や過敏性肺炎の特徴が出現することは特発性肺線維症では禁忌となる抗炎症治療につながる可能性がある。この患者には線維性間質性肺疾患、おそらく特発性肺線維症があると考えられる。この患者の病気をさらに分類し、治療の選択肢を明らかにするためにも、外科的な生検標本を得ることが推奨される。

David M Dudzinski 医師:Montesi 医師、この患者で何が起こったのか教えてください。

Montesi 医師:この患者は病院の間質性肺疾患の専門医に評価してもらいました。

Fenesis 医師:評価していただいた 4 ヶ月後の高解像度 CT では蜂巢肺の進行はなく、両側胸膜下網状陰影と両側牽引性気管支拡張を認めた。エアートラッピングは造影 CT より広範囲ではなかった。

Montesi 医師:患者は CT 所見からは分類不可能な進行性の線維性間質性肺疾患があると考えられた。診断を確定し、どう治療して行くかを定めるために胸腔鏡下生検を行いました。

臨床診断

分類不能な進行性線維性間質性肺疾患

Dr.KATHARNE E BLACK の診断

間質性肺疾患(おそらく特発性肺線維症)

病理学的議論

Eugene J. Mark 医師:胸腔鏡下生検で右上、中、下葉の標本を採取した。標本検査では正常肺組織と並ぶように巣状の構造的に癒痕化した組織が存在した(Fig3A)。蜂巢肺を構成する癒痕化しゆがんだ空洞が存在した(Fig3B,3C)。リンパ組織球による炎症を認める領域と慢性組織化肺炎が混在していた。多くの活性化した線維芽細胞の病巣が存在し、それらは気管内腔で作用したり基底膜と平行に存在する紡錘状の線維芽細胞および筋線維芽細胞の増殖である(Fig3D)。活動性の線維芽細胞は正常の肺でも認めることがあり、損傷した上皮細胞の修復を表している(Fig3E)。

画像検査または肉眼的検査で認める蜂巢肺は特発性肺線維症を含む末期線維化肺疾患のマーカーである。この症例ではすりガラス影、癒痕化、無気肺が画像上認められたが、典型的な蜂巢肺はCTでは認められなかったため、生検を行う必要があった。あまり進行していない癒痕化などを含む多彩な病理組織学的変化は時に微小蜂巢変化と呼ばれることがある。高解像度CTで認められる蜂巢状の線維化は特発性肺線維症における肺のリモデリングを表すと考えられている。

他の特徴も特発性肺線維症の病理組織学的診断に有用である。正常な肺と癒痕化した肺の境界は分布の特徴を強調している。蜂巢空間の細気管支の上皮化が認められる事もある。脂肪細胞による間質の癒痕化した組織の置換(脂肪性異形成とも呼ばれる)は脂肪組織による肺の萎縮を反映している。

治療に関する議論

Montesi 医師:この患者の症例は私たちの総合的なカンファレンスで検討され、特発性肺線維症の診断と最も合致すると考えられた。この診断は間質性肺炎の病理学的特徴が存在し、はっきりとした原因がないことに基づいている。そのため治療の焦点は抗線維化薬であった。抗線維化薬の出現は特発性肺線維症の治療における進歩であった。今まで特発性肺線維症は進行中の炎症によるものと考えられてきた。しかし、プレドニゾロン、アザチオプリン、N アセチルシステインの併用療法の臨床試験では有用性は示されなかった。実際にはこの治療は死亡リスクを増加させたので臨床試験は早期に終了した。

2014年まで肺移植以外には特発性肺線維症に対する効果的な治療はなかった。特発性肺線維症の治療における大きな進歩は2つの大規模臨床試験の結果が抗線維化薬のピルフェニドンとニンテダニブの有効性をFVCの減少が少なくなった点において示した時に起こっ

た。この患者と同様に、これらの臨床試験の患者は呼吸機能検査によって測定された肺機能によって判断された軽度から中等度の疾患を有していた。現在わかっているエビデンスでは両者の薬はほとんど同程度の病気の進行を遅らせる効果があり、どちらを治療法として選択するかは副作用を考慮して決定している。

どちらの治療法でも副作用はある。ピルフェニドンでは吐き気と発疹がよく報告されており、下痢と吐き気がニンテダニブでよく報告されている。多くの患者にとって抗線維化薬には許容できる副作用があるが、制吐薬や下痢止めが必要になることもある。副作用の程度によっては、抗線維化薬の減量や副作用がおさまるまで一時的な治療の中断も必要になる。もし治療の中断が必要ならば、副作用が軽減した後に他の抗線維化薬による治療を考慮すべきである。

この患者では 2 種類の薬の副作用に関する議論の後にピルフェニドンによる治療が開始された。用量は 3 週間で 1 日 3 回 801mg まで徐々に増やしていった。約 1 ヶ月の治療の跡に、発疹が光線過敏症の発疹の出現の仕方と同様に日光露出部に出現した。CAPACITY trial ではピルフェニドンで治療を受けていた患者の 12% に光線過敏症が出現し、日焼け止めの使用やできるだけ直射日光に当たらないことが推奨されている。副作用のためにピルフェニドンによる治療は中断され、最終的に中止となった。次にニンテダニブによる治療が 1 日 2 回 150mg で開始された。ニンテダニブが開始されてから毎日下痢の症状が出現し、アトロピンとジフェノキシレートが処方された。

抗線維化薬による治療開始から 14 ヶ月後、患者は呼吸器内科医による診察を受けた。患者は咳嗽も労作時呼吸困難も認めなかった。酸素飽和度は安静時に room air で 95% であった。酸素吸引ができるようにはなっていたが、患者は酸素吸引をする必要は無かった。患者はニンテダニブによる下痢を抑えるためにアトロピンとジフェノキシレートに加え、麻薬のにおいを消したチンキ剤を使っていた。患者の一酸化炭素拡散能はわずかに低下し、予測値の 35% であった。FVC は 2.85L (予測値の 70%) で安定していた。

翌年、患者の FVC は減少した。約 29 ヶ月の抗線維化薬による治療の後、FVC は 2.28L (予測値の 57%) であった。酸素飽和度は room air で歩行時に 87% であった。患者は家で運動時に酸素吸引を開始した。経胸壁心エコーでは右心室の拡張と壁運動低下が指摘され、右室収縮期圧は 71mmHg であった。

最終診断

特発性肺線維症

Figure 1

A : 肺上葉部に多発性結節性陰影を認める。BC : 蜂巣肺や牽引性気管支拡張を伴わないびまん性胸膜下網状陰影をみとめると同時に低位右傍気管リンパ節 (短軸 11 mm) も認める。DEF : 新たな牽引性気管支拡張を伴う胸膜下網状陰影を認める。また、両側肺野にエア-

トラップを認める。スリガラス陰影は肺低容量を示唆している。

Figure2 当院での CT 画像

4ヶ月後に高解像度 CT が撮影された。呼気時に腹臥位で撮影された体軸断面が A,B,C で仰臥位で撮影された体軸断面が D,E,F である。すべての肺葉で蜂巢化を伴わない胸膜下網状陰影を認めた。進行性の牽引性気管支拡張(B の矢印)、両葉のエアートラッピング(D と F の矢印)を認める。

Figure3 肺生検標本

下葉の HE 染色標本。A は胸膜下の三角形の癒痕(矢印)を示しており、正常肺の部分も存在している。B は蜂巢変化を含む胸膜下の癒痕化した円形の空気の入った空間を示している。C は中程度の炎症と正常構造破壊を伴う蜂巢変化を示しており、正常肺は存在していない。D は 2 つの活動性のある線維芽病巣を示しており、気管支に隣接して増殖する紡錘形細胞を伴う粘液様膠原線維から成っている。E は肉眼的肺組織における活動性のある線維芽病巣を示しており、正常気管支の近くで拡張した空気の穴に接している。F は脂肪組織による置換を伴う粘液による異形成を示す。