

# 特発性間質性肺炎の病態に関する研究

## 第 1 編

### 臨床集計による特発性間質性肺炎の検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

藤 田 道 雄

(平成 4 年 1 月 24 日受稿)

**Key words :** Idiopathic interstitial pneumonia, Steroid therapy  
Prognosis of IIP, Chest x-ray finding

## 緒 言

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia : IIP) は原因不明であり, 組織学的には usual interstitial pneumonia (UIP) <sup>1)</sup> と規定される胞隔炎と間質の線維化によって特徴づけられ, この肺病変は進行性であり呼吸不全から死に至る疾患である。わが国でも昭和 49 年度から厚生省特定疾患として位置づけられ現在まで病因, 病態を含め検討がなされているが, いまだに本症の治療法は確立されていない。今回, 岡山大学第二内科並びに関連施設を含めた医療機関における IIP 症例の臨床集計を行い, その実体を把握すると共に, 特にこれらの IIP 症例に対して行われた治療内容と治療効果に注目して検討をおこなった。

## 方 法

### 1. 調査方法

調査方法は病歴, 病状の経過, 理学的所見, 血液生化学検査成績, 肺機能, 肺生検あるいは剖検における組織学的所見について調査用紙に記載し解析した。胸部 X 線フィルムは初診時と, 治療中であれば最も最近に撮影されたフィルムあるいは治療後のフィルムについて, 粒状, 線状, 網状, 輪状影の消長, 肺萎縮, 横隔膜の変化について一括して評価した。

### 2. IIP の診断

IIP については厚生省特定疾患研究班の診断基準<sup>2)</sup>すなわち主要症状, 理学所見として乾性咳, 息切れ, ばち状指, 特異なラ音 (Velcro ラ音) の有無を中心に, 胸部 X 線写真における間質影の分布, 性状, 肺機能検査での %VC, %DLCO の低下, 低酸素血症, 血沈促進, LDH 上昇, RA テスト陽性などの検査所見を参考にして診断し, IIP 確実例に一部疑い例も含めて検討対象とした。病型分類では発症より短期間に急速進行のみられた症例を急性型 (acute form), 徐々に年単位で進行したと思われる慢性発症例 (chronic form) として区分した。また集積された症例の内, 続発性の間質性肺炎 (以下 IP) については膠原病合併例を IP with collagen disease (IP with CD) とし, 肺結核, 慢性閉塞性肺疾患, 気管支拡張症に合併した例については IP with others として表した。肺癌を合併した症例については IP with lung cancer として別途集計した。

### 3. 治療効果判定

治療効果の判定にあたっては治療内容により (1)ステロイド剤+抗生剤 (2)ステロイド剤単独 (3)抗生剤単独 (4)その他の各治療群に区分し, 効果判定基準としては Hugh-Johnes (HJ) 分類で 1 度以上の変化を中心として, 胸部レントゲン像の変化, 肺機能, 血液ガスの変動についても考慮し, 改善, 不安, 悪化の各治療効果判定を行

った。

## 成 績

### 1. 集計された症例の内訳

#### 1) IIP

IIP と診断された症例は acute form 12例, chronic form 51例の合計63例であった。このうち acute form では男性5例, 女性7例であり, chronic form では男性27例, 女性24例と明かな性差は認められなかった (Table 1)。

#### 2) IP with CD

IP with CD では皮膚筋炎4例, 強皮症6例, 慢性関節リウマチ12例, 全身性エリテマトーデス1例の合計23例であり, 強皮症が全例女性で

あったことから, 全体では男性8例, 女性15例と女性に多く認められた (Table 1)。

#### 3) IP with others

IP with others では各々の疾患に続出した間質性肺炎と考えられ慢性閉塞性肺疾患13例, 気管支拡張症2例, 肺結核5例の合計20例で, このうち男性7例, 女性13例とやや女性に多く認められた (Table 1)。

#### 4) IP with lung cancer

IP with lung cancer の症例は, 全例男性で, 組織型別では扁平上皮癌3例, 腺癌2例, 小細胞癌1例の合計6例であった。喫煙歴については6例中4例で確認され Brinkman index は600から1250であった (Table 2)。

Table 1 Characteristics of patients with IIP, IP with collagen disease and IP with others

	No. of cases	male	female	median age (range)
IIP acute form	12	5	7	58 (29-85)
IIP chronic form	51	27	24	65 (45-83)
Total	63	32	31	65 (29-85)
IP with collagen disease				
DM	4	1	3	49 (44-65)
PSS	6	0	6	59 (43-73)
RA	12	7	5	60 (49-83)
SLE	1	0	1	29
Total	23	8	15	59 (43-83)
IP with others				
COLD	13	5	8	71 (51-83)
Brochiectasis	2	1	1	(67-71)
Tuberculosis	5	1	4	71 (49-73)
Total	20	7	13	71 (49-83)

IIP: Idiopathic interstitial pneumonia, IP: Interstitial pneumonia, DM: Dermatomyositis, PSS: Progressive systemic scleroderma, RA: Rheumatoid arthritis, SLE: Systemic lupus erythematosus, COLD: Chronic obstructive lung disease

Table 2 Characteristics of patients with IP with lung cancer

Case	Sex	Age	IP onset (yr)	Diagnosis of lung cancer (yr)	Histology	Location	Smoking history	Brinkman index
1) I.H	M	81	60	81	squamas	L. hilus	smoker	800
2) T.S	M	52	46	52	squamas	L. upper	smoker	600
3) S.Y	M	77	77	77	small cell	R. lower	smoker	1125
4) T.Y	M	70	69	70	adeno	L. middle	unknown	unknown
5) M.O	M	77	69	74	aquamas	unknown	smoker	1250
6) Y.K	M	73	70	72	adeno	unknown	unknown	unknown

## 2. 発症年齢の検討

IIP 全体では $61.3 \pm 12.5$  (平均値 $\pm$ 標準偏差)才, そのうち IIP acute form  $57.3 \pm 18.0$ 才であり, 20代から80代まではほぼ均等に分布していた。一方 IIP chronic form では $62.4 \pm 10.6$ 才であり, 40代以上が51例中50例97.5%であり, 大部分が中高年における発症例であった。IP with CD では $56.9 \pm 13.5$ 才であり, 40代より70代にかけて23例中20例86.9%の発症が認められた。IP with others では $64.9 \pm 12.2$ 才であり, 60代と70代に20例中15例75.0%の発症が認められた。IP with lung cancer における IIP 発症年齢は $65.1 \pm 10.8$ 才であり, 肺癌発症年齢は $71.0 \pm 10.1$ 才と高年齢への偏りが認められた (Table 3)。

## 3. 罹病期間の検討

初診あるいは症状出現より集計時までの期間を罹病期間とした (Table 4)。

## 1) IIP

IIP 全体では $34.6 \pm 40.3$ カ月, そのうち IIP acute form は平均6.1カ月であり全例2年未満の経過であった。一方 IIP chronic form では平均41.5カ月であり, 2年未満の経過例が49例

中29例と59.2%を占めていた。なかでも1年未満が13例26.5%, 1年以上2年未満の症例は16例32.7%であった。

## 2) IP with CD

IP with CD では $29.3 \pm 35.2$ カ月であり, 2年未満の経過例が23例中18例78.3%で, 1年未満が12例52.2%であった。

## 3) IP with others

IP with others では $65.2 \pm 88.2$ カ月であり, 1年未満は19例中5例26.3%であり, 2年以上5年未満が19例中7例36.8%と比較的多かった。

## 4) IP with lung cancer

IP with lung cancer は $82.8 \pm 88.7$ カ月と最も長く1年未満から10年以上までの広がりがあり, 一定の傾向は認められなかった。また肺癌発生症までの経過年数は IIP と肺癌の同時発見例の1例を除き平均6.8年 (1~21年) であった。

## 4. 初診時検査成績

肺機能検査では%VC は IIP acute form  $61.2 \pm 24.2\%$ , IIP chronic form  $61.8 \pm 17.9\%$ , IP with CD  $66.0 \pm 13.8\%$ , IP with others  $52.2 \pm 13.0\%$ といずれの病型においても種々の

Table 3 Age of onset of interstitial pneumonia

Type of disease	Age (y)						
	20~	30~	40~	50~	60~	70~	80~
IIP acute form	1	1	3	2	1	2	2
IIP chronic form	0	1	6	12	18	12	2
IP with CD	1	1	5	6	5	4	1
IP with others	0	1	2	1	9	6	1
IP with lung cancer	0	0	1	0	3	2	0

Table 4 Duration of interstitial pneumonia

Type of form	Duration (yr)					
	~0.5	~1	~2	~5	~10	10~
IIP acute form	9	0	3	0	0	0
IIP chronic form	3	10	16	11	6	3
IP with CD	8	4	6	3	0	2
IP with others	5	0	2	7	3	2
IP with lung cancer	0	1	1	2	1	1

程度に拘束性換気障害が認められた。血液ガス分析では  $\text{PaO}_2$  は IIP acute form  $51.9 \pm 13.0 \text{ mmHg}$ , IIP chronic form  $74.0 \pm 17.1 \text{ mmHg}$ , IP with CD  $76.8 \pm 12.5 \text{ mmHg}$ , IP with others  $62.2 \pm 4.6 \text{ mmHg}$  と IIP acute form で特に高度の低酸素血症を認めた (Table 5 a)。末梢血白血球数 ( $/\text{mm}^3$ ) は IIP acute form  $11591 \pm 5513$ , IIP chronic form  $6777 \pm 2124$ , IP with CD  $9309 \pm 4121$ , IP with others  $8892 \pm 4304$  と IIP acute form で高値であった。RA 陽性率は IIP chronic form 17.6%, IP with CD 39.1%, IP with others 15% と IIP chronic form, IP with CD で他の病型より高率であった。CRP 陽性率は IIP acute form 83.3%, IIP chronic form 33.3%, IP with CD 65.2%, IP with others 40% であり IIP acute form で高率であった (Table 5 b)。

#### 5. 初診時における胸部X線所見

厚生省肺線維症研究班による間質性陰影についての胸部X線所見の取りきめ<sup>3)</sup>に従い初診時の

胸部X線所見を検討した。Ia型 (微細粒状影) は IIP acute form 全例に認められた。また IIP chronic form では92.1%, IP with CD では87.0% であり両者とも高率であった。Ib型 (粗大粒状影) は IIP acute form 8.3%, IIP chronic form 2.0%, IP with CD 8.7% であり, Ic型 (雲絮状影) も IIP acute form 8.3%, IIP chronic form 2.0%, IP with CD 8.7% でありいずれの病型で低率であった。II型 (粒状輪状影) は IIP acute form 75.0%, IIP chronic form 82.4%, IP with CD 82.6% であり, いずれの病型においても高率であった。III型 (多発輪状影) のうちIIIa型 (小輪状影) は IIP acute form 8.3%, IIP chronic form 43.1%, IP with CD 34.8% であり IIP acute form に比べ IIP chronic form, IP with CD で高率に認められた。IIIb型 (粗大輪状影) は IIP acute form には認められず, IIP chronic form 17.6%, IP with CD 4.3% であり IIP chronic form で高率に認められた。IV型のうちIVa型 (遠隔膜挙上) は IIP

Table 5 a) Laboratory data at first examination

	IIP acute form (n=10)	IIP chronic form (n=39)	IP with CD (n=13)	IP with others (n=10)
VC (ml)	1459±576	1758±648	1863±479	1616±705
%VC (%)	61.2±24.2	61.8±17.9	66.0±13.8	52.2±13.0
FEV1.0 (ml)	1270±538	1367±514	1471±386	1109±610
FEV1.0 (%)	4.2±8.4	78.2±14.2	82.3±11.6	74.7±16.3
%DLCO (%)	ND	41.6±17.2	45	ND
$\text{PaO}_2$ (mmHg)	51.9±13.0	74.0±17.1	76.8±12.5	62.2±4.6
$\text{PaCO}_2$ (mmHg)	40.8±16.2	36.3±5.6	35.5±2.4	45.9±10.2

Table 5 b) Laboratory data at first examination

	IIP acute form (n=12)	IIP chronic form (n=47)	IP with CD (n=22)	IP with others (n=13)
WBC ( $/\text{mm}^3$ )	11591 ±5513	6777 ±2124	9309 ±4121	8892 ±4304
Differentiation (%)				
Neutrophil	76.4±14.1	62.4±12.5	72.4±12.0	64.4±12.7
Lymphocyte	18.2±13.3	28.9±10.7	21.1±11.4	28.0±11.9
Eosinophil	0.7±1.2	3.1±2.6	2.3±2.3	2.7±2.7
Basophil	0.1±0.3	0.4±0.7	0.3±0.5	0.3±0.5
Monocyte	3.1±2.2	4.3±2.6	4.3±2.6	4.9±3.5
RA factor	8.3%	17.6%	39.1%	15.0%
CRP (>0.4mg)	83.3%	33.3%	65.2%	40.0%
ANF	16.7%	3.9%	21.7%	ND

Table 6 Chest x-ray findings at first examination

Classification*	IIP acute form (n=12)	IIP chronic form (n=51)	IP with CD (n=23)
I a	100**	92.1	87.0
I b	8.3	2.0	8.7
I c	8.3	2.0	8.7
II	75.0	82.4	82.6
III a	8.3	43.1	34.8
III b	0	17.6	4.3
IV a	58.3	41.1	34.4
IV b	33.3	29.4	4.3
Pleural change	0	0	34.8

\* Classification of diffuse interstitial shadows by Nobechi

\*\* Figure indicate percent

Table 7 Clinical symptoms at first examination

	H-J	III ≤	fever	cough	sputum	clubbed finger	cyanosis	Velcro rale
IIP acute form	100*	66.7	91.7	58.3	8.3	50.0	66.7	
IIP chronic form	56.9	19.6	70.6	41.2	17.6	9.8	66.7	
IP with CD	39.1	30.4	69.6	39.1	0	13.0	34.8	

\*Figure indicate percent

Table 8 Therapy and response of IIP acute form

Therapy	response				
	improve	no change	progressive	death	unknown
Steroid hormone +Antibiotics	5	0	5	5	0
Steroid	0	0	0	0	0
Antibiotics	0	0	1	1	0
none	0	0	0	0	0
unknown	0	0	0	0	1
total	5	0	6	6	1

acute form 58.3%, IIP chronic form 41.2%, IP with CD 34.4%であり IIP でやや高率であった。IV b 型 (葉間変位) についても IIP acute form 33.3%, IIP chronic form 29.4%, IP with CD 4.3%であり IIP において高率であった。胸膜肥厚は IIP acute form 0%, IIP chronic form 0%, IP with CD 34.8%と、IP with CD においてのみ認められた (Table 6)。

#### 6. 各病型における臨床症状

発熱は IIP acute form 66.7%, IIP chronic

form 19.6%, IP with CD 30.4%と IIP acute form で高率であった。咳、喀痰、チアノーゼについても IIP acute form で高率に認められ、H-JIII度以上の呼吸困難は IIP acute form で全例、IIP chronic form では56.9%に認められた。パチ状指は IIP chronic form 17.6%であり他の病型に比べやや高率であった (Table 7)。

#### 7. 治療内容と治療効果の検討

##### 1) IIP

IIP 全体で63例中38例にステロイド剤が投与さ

Table 9 Therapy and response of IIP chronic form

Therapy	response				
	improve	no change	progressive	death	unknown
Steroid hormone + Antibiotics	5	7	5	4	0
Steroid hormone	4	1	6	6	0
Antibiotics	0	8	3	2	0
none	0	2	5	1	0
unknown	0	1	2	2	2
total	9	19	21	15	2

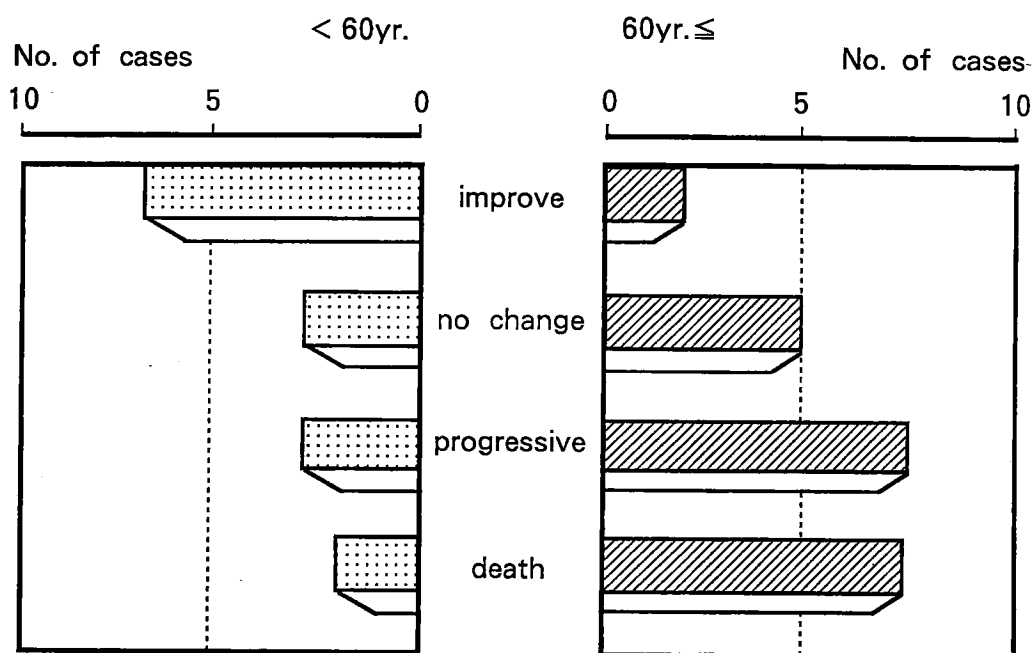


Fig. 1 Comparison of prognosis of patients with IIP chronic form between under sixty and over sixty. The rate of improvement in patients sixty (58.3%) was higher than in those over sixty (13.3%)

れ、38例中改善14例36.8%、不変8例21.1%、悪化16例42.1%であった。ステロイド剤非投与は19例（抗生剤単独12例、無治療7例）であり、改善例はなく、不変10例52.6%、悪化9例47.4%であった。IIP acute formでは10例にステロイド剤+抗生剤が投与され、5例が改善し5例が悪化死亡である。ステロイド剤非投与で抗生剤単独の1例は悪化死亡であった（Table 8）。

IIP chronic formにおけるステロイド剤投与は28例（ステロイド剤+抗生剤17例、ステロイド剤単独11例）に行われ、改善9例32.1%、不変8例28.6%、悪化11例39.3%であり、悪化例のうち10例が死亡している。ステロイド剤非投与で抗生剤単独の11例では改善はなく、8例が不変、3例が悪化、内2例が死亡していた。無治療7例は2例が不変、悪化は5例であり、内

1例が死亡し改善例はなかった (Table 9)。

また IIP chronic form のステロイド剤投与群28例を60才未満13例, 60才以上15例に分けて治療効果を検討した。60才未満では13例中7例53.8%が改善, 3例23%が不変, 3例23%が悪化, そのうち2例15.3%が死亡していた。60才以上では15例中2例13.3%が改善, 5例33.3%が不変, 8例53.3%が悪化死亡であり, 60才以上の IIP 症例における治療効果は不良であった (Fig. 1)。

## 2) IP with CD

IP with CD 23例中10例でステロイド剤+抗生剤投与, 6例でステロイド剤単独投与がなされていた。ステロイド投与の行われた16例における治療効果は改善6例37.5%, 不変4例25%,

悪化4例25%であった。ステロイド剤非投与は7例 (抗生剤単独2例, 無治療5例) であり, 改善1例14.3%, 不変4例57.1%, 悪化2例28.6%であった。

## 3) IP with others

IP with others では20例中2例にステロイド剤+抗生剤が投与されており2例とも悪化死亡していた。抗生剤単独投与群11例では改善1例, 不変6例, 悪化は4例で内1例が死亡していた。

## 4) IP with lung cancer

IP with lung cancerでは全例ステロイドは投与されておらず癌に対する治療は3例にchemotherapyが行われており, 他の3例はそれぞれ無治療, 手術, 不明であった。

## 8. 治療効果別にみたステロイド投与期間

IIP acute form では改善群に $2.5 \pm 1.9$ カ月, 悪化群に $0.7 \pm 0.5$ カ月と悪化例では改善例に比較して投与期間が短い傾向であった。IIP chronic form では改善群 $12.8 \pm 22.0$ カ月, 悪化群 $13.9 \pm 16.7$ カ月と明らかな差はめられなかった。IP with CD では改善群 $3.0 \pm 1.0$ カ月, 悪化群 $6.0 \pm 5.7$ カ月と悪化例で投与期間が長い傾向にあった。

## 9. ステロイド剤の治療効果と投与量

### 1) IIP

IIP 全体で改善例では Prednisolone 換算1日投与量は平均52 (10~250) mg, 悪化例55 (20~180) mgであり, 差は見られなかった。このうち IIP acute form では改善例に平均82 (30~250) mg, 悪化例110 (60~180) mgの投与がなされており, 悪化例でより多くの Prednisolone が投与されていた (Fig. 2 a)。IIP chronic form では改善例に平均33 (10~60) mgの投与に対し, 悪化例では38 (20~60) mgとやや悪化例に多い傾向であったが, 症間例のばらつきが大きく一定の傾向はなかった (Fig. 2 b)。

### 2) IP with CD

IP with CD では改善例に平均18 (10~30) mg, 悪化例には40 (30~60) mgと悪化例でより多くのステロイド剤が投与されていた (Fig. 2 c)。

10. IIP のステロイドによる治療効果と初診時検査成績

1) IIP acute form 悪化例で  $\text{PaO}_2$   $41.7 \pm 12.5$  mmHg,  $\text{PaCO}_2$   $34.4 \pm 8.8$  mmHg, 白血球数 (/

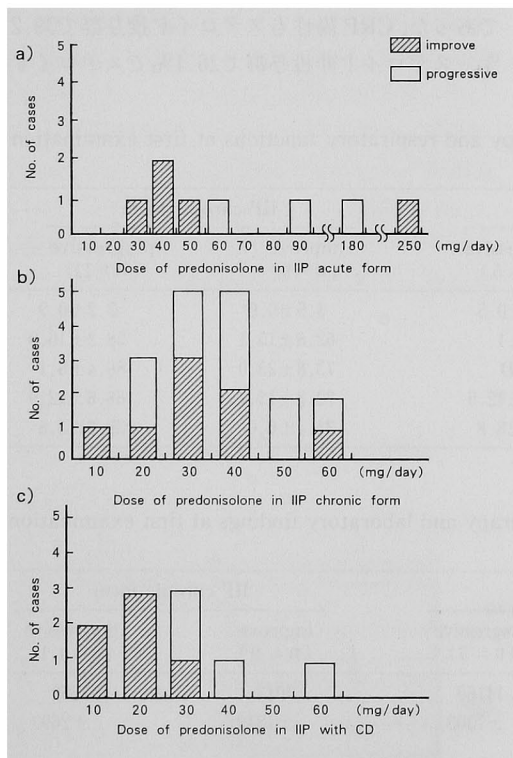


Fig. 2 a) In IIP acute form, steroids doses tended to be higher in progressive cases than those showing improvement.  
b) In IIP chronic form, no tendency was shown in steroids doses.  
c) In IP with CD, steroids doses were higher in progressive cases than those showing improvement.

mm<sup>3</sup>) 14160±7308, 好中球87.5±9.8%, 改善例でPaO<sub>2</sub> 53.4±11.5mmHg, PaCO<sub>2</sub> 36.9±7.1mmHg, 白血球数10800±3302, 好中球73.4±13.7%であり悪化例では改善例に比べ血液ガスは低値, 白血球数, 好中球比率は高値であった。

2) IIP chronic form では悪化例で%VC 58.2±16.9%, FEV 1.0%, 86.4±5.1%, PaO<sub>2</sub> 68.6±12.9mmHg, PaCO<sub>2</sub> 39.6±3.8mmHg, 白血球数7650±2693, RA 陽性率36.3%, CRP 陽性率54.5%. これに比べ改善例では%VC 62.6±15.1%, FEV1.0% 73.8±23.0%, PaO<sub>2</sub> 72.3±12.7mmHg, RA 陽性率11.1%であり肺機能, 血液ガスは悪化例で若干低値であった。RA 因子陽性率, CRP 陽性率も悪化例において高率であった (Table 10)。

11. IIP chronic form におけるステロイド投与の有無と初診時検査成績

肺機能検査ではステロイド投与群で VC 1594±

618ml, %VC 57.6±16.6%, %DLCO 34.7±16.5%であり, ステロイド非投与群の VC 2023±609ml, %VC 66.4±14.6%, %DLCO 44.2±13.6に比べステロイド投与群でVC, %VC, %DLCO が各々低値の傾向を示した。血液ガス分析ではステロイド投与群で PaO<sub>2</sub> 71.8±14.0mmHg, PaCO<sub>2</sub> 35.8±6.3mmHgとステロイド非投与群の各々73.4±23.1mmHg, 37.7±2.8mmHgに比べやや PaO<sub>2</sub> が低値を示した。末梢血白血球数 (/mm<sup>3</sup>)はステロイド投与群が7241±2207とステロイド非投与群の6153±1940に対して高値であった。白血球分類では好中球がステロイド投与群で63.5±12.9%, ステロイド非投与群で57.5±12.2%とステロイド投与群で高率であった。RA 因子はステロイド投与群で25%, ステロイド非投与群で8.7%とステロイド投与群で高率に陽性であった。CRP 陽性もステロイド投与群で39.2%, ステロイド非投与群で26.1%でステロイド

Table 10 a) The relationship of effects steroid therapy and respiratory functions at first examination

Respiratory function	IIP acute form		IIP chronic form	
	improve (n = 5)	progressive (n = 5)	improve (n = 9)	progressive (n = 11)
H-J	4.3±0.9	4.3±0.5	3.5±0.6	3.2±0.9
%VC (%)	ND	37.1	62.6±15.1	58.2±16.9
FEV1.0% (%)	ND	ND	73.8±23.0	86.4±5.1
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	53.4±11.5	41.7±12.5	72.3±12.7	68.6±12.9
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	36.9±7.1	34.4±8.8	34.4±6.0	39.6±3.8

Table 10 b) The relationship of effects of steroid therapy and laboratory findings at first examination

Laboratory data	IIP acute form		IIP chronic form	
	improve (n = 5)	progressive (n = 5)	improve (n = 9)	progressive (n = 11)
WBC (/mm <sup>3</sup> )	10800 ±3302	14160 ±7303	7013 ±1812	7650 ±2693
Differentiation (%)				
Neutrophil	73.4±13.7	87.5±9.8	62.9±11.5	63.8±13.8
Lymphocyte	20.4±13.2	8.8±9.8	26.9±9.3	28.8±12.4
Eosinophil	1.2±1.6	0.3±0.5	4.4±3.9	3.3±2.4
Basophil	0.3±0.5	0	0.8±1.4	0
Monocyte	4.8±4.3	2.8±1.0	4.5±2.9	3.5±2.4
RA factor	25%	0%	11.1%	36.3%
CRP (>0.4mg)	80%	100%	44.4%	54.5%
ANF	0%	20%	11.1%	0%



投与群でやや高率であった。

## 12. IIP chronic form における胸部X線所見とステロイドの治療効果

IIP chronic form におけるステロイド投与症例について胸部X線像と治療効果の関連を検討した。すなわち野辺地分類におけるI型またはII型を呈するものをI or II型、III型またはIV型まで呈するものをIII or IV型として分類した。I or II型13例では改善5例38.5%、不変5例38.5%、悪化3例23.1%であったが、III or IV型15例では改善2例13.3%、不変5例33.3%、悪化例8例53.3%であった。I or II型の群に改善例が多く、III or IV型の群に悪化例が多く認められた (Fig. 3)。

## 考 察

びまん性間質性肺炎 (IIP) は1944年に Hamman&Rich<sup>4)</sup>が報告して以来、現在までに半世紀が経過するが、その原因は解明されておらず、従って治療法も確立されたものはない。本邦においては岩井ら<sup>5)</sup>は全国集計の中からその有病率は人口10万人に対し13.8人という結果を示し、近藤ら<sup>6)</sup>は10万人に3.5人としている。いずれにしても本症は、比較的稀な疾患であり、また自

己免疫疾患による間質性肺炎、薬剤性肺臓炎、塵肺などとの鑑別が困難であることが影響し、診断確実な症例の集積が容易ではない。そこで今回著者は多施設におけるIIP症例について臨床集計を行い、特に治療との関連に注目して検討を行った。

性別に関してはIIP acute form 12人中7例58.3%が女性、IIP chronic form では51例中27例52.9%が男性であった。本症は男性が多い<sup>7)8)</sup>とするもの、あるいは男女差がないとするもの<sup>9)10)</sup>があるが、厚生省研究班<sup>6)</sup>によれば1.58:1と男性優位の報告が多い。今回の検討でもIIP chronic form では男性が多い傾向にあった。一方IIP acute form に関しては逆に女性が多いとする報告が多く<sup>5)11)</sup>、今回の検討でも同様な傾向がみられた。

本症の発症年齢は中高年層に多いとされている<sup>6)11)</sup>。IIP acute form では40代以上が83.3%平均年齢57.3才であり、IIP chronic form では40才以上が97.5%、平均年齢62.4才と中高年層が大多数を占め、同様な成績であった。

IIPの病因としては主に宿主要因と、環境要因の双方が関与していると可能性が考えられている。まず第一の宿主要因としてはIIPでは高 $\gamma$ -

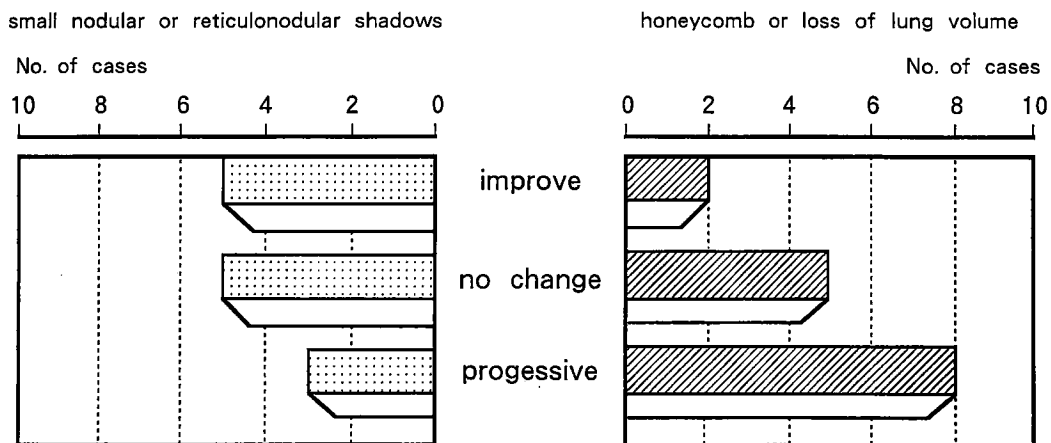


Fig. 3 Comparison of prognosis of IIP chronic form treated with steroid in regard to chest X-ray findings. The improvement was shown more often in patients with nodular or reticulonodular shadows than those with honeycomb or loss of lung volume.

グロブリン血症, 抗核抗体, リウマチ因子などが認められるなど, 免疫異常の合併に関連する報告<sup>12)</sup>が以前より多くなされている。最近では Dreisin<sup>13)</sup>, 近藤ら<sup>14)</sup>により immune complex が IIP の流血中に高率に証明され, 肺組織にも蛍光抗体法により IgM, IgG などの免疫グロブリンが補体の C3 とともに沈着していることが報告<sup>15)</sup>され, III型アレルギー反応に基づく発症機序が考えられている。しかしながらこの免疫複合体の抗原となるものは依然として不明である。最近木村ら<sup>16)</sup>は IIP15例について HTLV-1 抗体を検索し, 1例7%に HTLV-1 抗体, 9例60%に HTLV-1関連反応を検出し HTLV-1 ウィルスが本症の発症要因に深く関与する可能性を報告している。一方 Kravis ら<sup>17)</sup>は type I コラーゲンを抗原とする IIP 患者リンパ球による Migration inhibitory factor (MIF) 産出, および抗ヒトリンパ球血清による MIF 産生抑制の成績から IIP 発症にリンパ球, マクロファージの役割に注目している。一方で IIP には家族内発症例が国内, 国外を通じて例数は少ないが報告<sup>18)</sup>されており遺伝的素因の重要性も考えられている。中俣<sup>19)</sup>, Daviesら<sup>20)</sup>, Donohue<sup>21)</sup>らも血族結婚と IIP 発症の関連性を報告しており, 近藤らも家族発症例12例について HLA-A10, HLA-B12がやや多くみられると報告<sup>18)</sup>している。これらの成績と IIP 発症要因としての意義は現在のところ明かではない。

もう一方の要因である環境因子については, 岩井ら<sup>5)</sup>が疫学調査を行い人口10万対死亡率は, 剖検例で十大都市1.9, 他の市2.8, 郡部4.8と郡部で多い結果をしめている。しかし地域差は認められないという報告<sup>11)</sup>もあり今後検討すべき問題である。これら環境因子に関連して刺激性化学物質説がある。近藤ら<sup>11)</sup>の集計によれば IIP の慢性型症例の約36%, 三上ら<sup>22)</sup>の集計も22.5%に有害物質の吸入歴があり, その内容は木くず繊維, 金属以外の粉塵, 揮発物, 金属粉塵, ガス, 小麦粉, 食用油など多岐に及んでいる。しかし特定の物質との因果関係は明らかではない。

以上のごとく IIP の病因として自己免疫説, ウィルス説, 特定の環境要因によるものなどがあげられているが, そのいずれも確定されたも

のではない。これらの要因のほか, 宿主要因として性, 年齢因子が関与していることは, 疫学的調査で中高年, 男性が多いという多くの報告からみて否定できない。今回の成績でもやはり中高年発症が大多数であり, また男性に多い傾向があったことは, 加齢に基く宿主免疫能低下, 環境因子の積み重ね, さらに喫煙習慣などの要因が関連すると思われる。

IIP with lung cancer では IIP 発症年齢は平均65.1才, 肺癌発症年齢平均71.0才と IIP chronic form に比べ高齢であり, IIP と肺癌の同時発見例の1例を除き, IIP 発症から肺癌発症までの経過年数が平均6.8年であったことから慢性に経過する IIP 症例に肺癌が合併することが示唆された。稲富ら<sup>23)</sup>も IIP 症例の平均年齢63.5才に対し, 肺癌合併症68.5才と高齢であったことから発症までの平均年数が5.1年と著者と一致した成績を報告している。またその Brinkmann index が高値であったことから, IIP 症例の癌発症の因子は加齢もさることながら喫煙という因子が加わることが示唆された。今後喫煙歴を含めて IIP との関連の検討は症例を重ねて慎重に行う必要がある。

罹病期間の検討では IIP acute form が早期死亡を含むめた6.1か月と短く, IIP chronic form では平均41.5月であった。このうち1年未満の症例は49例中13例26.5%, 1年以上2年未満の症例は32.7%であり, Turner-Warwick<sup>24)</sup>の有症状期間1年未満例が44.4%との報告と以通ったものであった。IIP with CD では平均29.3か月と IIP chronic form より短く, 原疾患である膠原病の経過自体が罹病期間を左右すると考えられた。

IIP の急性期, 再燃増悪期の治療としてはステロイド投与が一次選択剤とされている。著者の成績では IIP 全体で60.3%にステロイド剤が投与されていた。その治療効果との関連では改善が IIP acute form で50%, IIP chronic form で32.1%, IIP全体では36.8%に認められている。この成績は本邦における全国集計<sup>25)</sup>の改善率11.2%, Carrinton ら<sup>26)</sup>11.5%, Turner-Warwick<sup>27)</sup>14%などに比べて高いものであった。しかしながら多施設の集計のため評価自体が必ずしも一

定しておらず、そのままの比較は困難である。IIP acute form において悪化死亡例の多くが認められるものの、改善率は IIP chronic form よりも高率であったことは、病初期におけるステロイド剤投与が重要であることを示唆している可能性がある。また IIP chronic form においては60才未満の症例における改善率が60才以上の改善率に比較して高値であったことは IIP の早期発見が予後を決する重要な因子であるとも考えられた。ステロイド投与効果と予後の関連について、Stack ら<sup>28)</sup>は cryptogenic fibrosing alveolitis の診断で包括される96例の予後調査にて短期死亡群と比較的長期にわたる安定生存群の存在を認めている。またステロイド治療の行われた69例の有効率は16%であり、有効群の5年生存率67%に対し、無効群における5年生存率はわずかに20%であったことから、予後決定の因子としてステロイド治療に対する反応性をあげている。さらに彼らはこのステロイド治療に対する反応性の良好な因子として、胞隔の炎症性細胞浸潤は高度であるが、胞隔の線維化が軽度であることを報告している<sup>29)</sup>。また Carrington ら<sup>26)</sup>は、従来 Liebow ら<sup>1)</sup>によって区別されながらその独立性が疑われていた desquamative interstitial pneumonia (DIP) を UIP と組織学的に明確に区別し、経過観察のみで DIP 32例中21.9%は改善を示したが、UIP 48例では一例も改善せず、またステロイド治療を行った DIP 26例では有効率は61.5%に対し UIP 26例では11.5%と明らかな差が見られたとしている。今後予後を検討する上で組織学的検討は重要と考えられた。

ステロイド投与期間と予後との検討では IIP acute form で悪化例が改善例より短期間で死亡しており、悪化例における早期死亡例が多いためと思われる。また IIP chronic form においては、改善例より悪化例で投与期間が長い傾向であった。また初診時検査所見との関連ではステロイド投与症例がステロイド非投与症例よりも%VC、%DLCO、PaO<sub>2</sub>が低値であり、このことが逆にステロイドを投与させる要因になっていると思われた。罹病期間とステロイド投与効果の間に関連はないとする報告<sup>28)29)</sup>もあるが、い

ずれにしても早期に治療を開始することが重要と考えられた。

IIP chronic form における胸部X線像の間質性陰影を野辺地分類<sup>3)</sup>に従い、I or II型とIII or IV型に分類してステロイド投与効果を検討したところ I or II型では改善例が多く、III or IV型では悪化例が多かった。Ander<sup>30)</sup>は19人の肺線維症患者を honeycomb の有無で2グループに分けステロイドの効果を検討し、honeycomb の無い10例中6例のステロイド投与では改善3例、悪化3例であり、非投与4例は全例悪化もしくは死亡した。一方、honeycomb を有する9例中5例にステロイドが投与されて全例死亡し、非投与例では3例が死亡し、他の1例も悪化した。このことから honeycomb の有無とステロイド治療効果の密接な関連を指摘している。また野辺地<sup>3)</sup>は初診時 I 型を認める症例が173例中38%に対し、剖検時には13%に減少し、II型を含む輪状影の所見は初診時34%が、剖検時には54%に増加し、初期に認められる粒状影が進行して末期には輪状影の所見を呈すると報告している。一方で治療開始時期が必ずしも治療効果に関連するものではなく、病態と宿主側の反応性によるとする報告<sup>31)</sup>もあるが、IIP との予後の関連で重要な因子は胸部X線所見での輪状影、honeycomb の有無、肺生検組織像よりステロイド適応の有無を決定すると共に、初診時検査成績において、%VC、PaO<sub>2</sub>の高値例がステロイド治療に伴い改善を示すことと合わせて、早期に治療を開始することが、予後の改善につながると思われた。

ステロイド投与例を改善例と悪化例に区分し、一日投与量の比較を行ったところ、悪化例で改善例より多くのステロイド剤が投与される傾向であった。しかしながら大量投与で改善の見られた症例もあり、投与量の多少から治療効果を判定することは困難であった。一方ステロイド無効例に対する免疫抑制投与<sup>32)</sup>に始まり、積極的な免疫抑制剤の併用による高い有効性が報告されており、これらの免疫抑制剤を含めて、ステロイド剤投与を中心とする一定のプロトコールに従った治療成績を積み重ねることが当面の課題であると思われた。

## 結 論

IIP 63例, IP with CD 23例, IP with others 20例, IP with lung cancer 6例の臨床集計を行い, 特に治療との関連で検討した。

1. IIP では明らかな性差は見られなかった。IP with CD では女性がやや多い傾向であり, IP with lung cancer は全例男性であった。

2. 発症年齢はいずれも中高年層に多く, IIP が IP with CD よりやや高年齢であり, IP with lung cancer はさらに高年齢であった。

3. 罹病期間は IIP acute form では平均6.1カ月, chronic form では平均41.5カ月であり2年未満の症例が59.2%と最も多かった。

4. 治療としては, ステロイドが IIP 63例中60.3%に投与されており, 改善はステロイド投与例にのみ認められた。型別の改善率は IIP acute form 50%, chronic form 32.1%であり, 全体

の改善率は36.8%であった。発症年齢と治療効果の関連では60才未満に比べ60才以上の群で低い改善率であった。

5. IIP における初診時検査所見と治療効果予後の関連では, 肺機能が比較的保たれている時期に, また胸部X線上輪状影, honeycomb の出現する前に治療を開始した群が, 各々肺機能の低下した時期, honeycomb の出現した群に比べ高い改善率を示した。従って IIP では早期に診断し, 肺線維化早期に治療を開始することが重要と考えられた。

稿を終えるにあたり, 御指導ならびに御校閲を賜った恩師木村郁郎教授に深甚の謝意を表します。また, 終始懇切な御指導と御助言をいただいた中田安成講師, 多田慎也講師に深謝します。また今回の集計に御協力いただいた関連病院の諸先生方に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Liebow AA: New concepts and entities in pulmonary disease; *The Lung* (1968), 332—351.
- 2) 田村昌士: 特発性間質性肺炎の診断基準, 厚生省特定疾患, 間質性肺疾患調査研究班 昭和55年度研究報告書 (1980), 4—6.
- 3) 野辺地篤郎: 特発性間質性肺炎のX線検査; 間質性肺疾患とその周辺, 金原出版, 東京 (1983), 96—103.
- 4) Hamman L, Rich AR: Acute diffuse fibrosis of the lung, *Bull Johns Hopkins Hosp* (1944) **74**, 177—212.
- 5) 岩井和郎, 中島丈夫, 宮城行雄, 太田早苗, 六車方中, 岡田静雄, 守田欣明, 山本好孝, 野辺地篤郎: びまん性間質性肺線維症の疫学像に関する研究, *日胸疾会誌* (1980) **18**, 800—807.
- 6) 近藤有好: 原因不明のびまん性間質性肺炎, 肺線維症の臨床的研究, 厚生省特定疾患肺線維調査研究班 昭和49年研究報告書 (1975), 17—15.
- 7) 鈴木隆元: 東海地方における原因不明のびまん性間質性肺炎の臨床疫学的検討および外因性アレルギー性肺隔炎—膠原病肺との臨床像の比較—, *名市大医誌* (1979) **30**, 103—122.
- 8) Rubin EH, Rubuliner R: The Hamman-Rich syndrome; review of the literatures and analysis of 15 cases. *Medicine* (1957) **36**, 397—463.
- 9) 三上理一郎, 山中晃, 野辺地篤郎, 本間日臣, 河辺秀雄, 正木幹難: 原因不明のびまん性間質性肺線維症の臨床病理学的研究: 日本臨床 (1969) **27**, 1829—1861.
- 10) 滝沢敬夫, 中村俊夫: びまん性間質性肺炎, *内科* (1973) **32**, 811—818.
- 11) 近藤有好: 特発性間質性肺炎の疫学; 間質性肺疾患とその周辺, 金原出版, 東京 (1983), 24—30.
- 12) 岩井和郎: 特発性間質性肺炎の病因論, 間質性肺疾患とその周辺, 金原出版, 東京 (1983), 56—65.
- 13) Dreisin RB, Shwarts MI, Theofilopoulos AN, Stanford RE: Circulating immune complexes in the interstitial pneumonitis. *New Engl J Med* (1978) **298**, 353—358.
- 14) 近藤有好: 肺線維症の臨床と成因について, *結核* (1982) **57**, 34—40.

- 15) 原澤道美：特発性間質性肺炎における病態の特徴—主要な間質性肺疾患との対比から—，第8回部疾患セミナー 間質性肺疾患のすべて (1987)，81—92.
- 16) 木村郁郎：慢性進行性間質性肺疾患 (DPB, IIP) における ATLA 抗体並びにその関連反応に関する研究—DPB と成人T細胞白血病の併発例を含めて—，厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班 昭和61年度研究報告書 (1986)，47—50.
- 17) Kravis T, Ahmed A, Brown TE: Pathogenic mechanism in pulmonary fibrosis collagen induced migration inhibition factor production and cytotoxicity mediated by lymphocytes. *J Clin Invest* (1976) **58**, 1223.
- 18) 近藤有：原因不明のびまん性間質性肺炎，肺線維症の臨床的研究，第3報，家族発症例と HLA 抗原について，厚生省特定疾患，肺線維症調査研究班 昭和56年度研究報告書 (1977)，26—32.
- 19) 中俣正美，橋本 正，近藤有，荒川正昭：Oculocutaneous albinism に合併した特発性間質性肺炎の1例，日胸 (1982)，713—717.
- 20) Davis BH, Tuddenham EGD: Familial pulmonary fibrosis associated oculocutaneous albinism and platelet function defect: A new syndrome. *Quart J Med* (1976) **178**, 219—232.
- 21) Donohue WL, Laski B, Uchida I: Familial fibrocystic pulmonary dysplasia and its relation to the Hamman-Rich syndrome. *Pediatrics* (1959) **24**, 786—813.
- 22) 三上理一郎：原因不明のびまん性間質性肺炎，概念と歴史，わが国における現況，最新医学 (1977) **32**, 1052—1071.
- 23) 稲富恵子，饗庭三代子，内田和二，富永 滋，桑原博一，鷺崎 誠，本間日臣：特発性間質性肺炎 (IIP) と肺癌との合併について，厚生省特定疾患，間質性肺疾患調査研究班 昭和57年度研究報告書 (1982)，193—195.
- 24) Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A: Cryptogenic fibrosing alveolitis, clinical features and the influence on survival. *Thorax* (1980) **35**, 171—80.
- 25) 北谷文彦：治療・予防分科会報告，ステロイド治療について，厚生省特定疾患調査研究班昭和54年度研究報告書 (1980) 99—113.
- 26) Carrington CB, Gaensler EA, Coutou RE, Fitzgerald MX, Gupta RG: Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* (1978) **298**, 801—809.
- 27) Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A: Cryptogenic fibrosing alveolitis, Response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* (1980) **35**, 539—599.
- 28) Stark BHR, Choo-Kang YFJ, Heard BE: The prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* (1972) **27**, 535—542.
- 29) Livingston JL, Lewis JG, Reid L, Jefferson KE: Diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *Quart J Med* (1964) **33**, 71—103.
- 30) Ander L: Idiopathic interstitial fibrosis of the lungs. *Acta Med Scand* (1965) **178**, 47—58.
- 31) 北谷文彦：特発性間質性肺炎の予後と治療，間質性肺疾患とその周辺，金原出版，東京 (1983) **22**, 133—146.
- 32) Weese WC, Levine BW, Kazemi H: Interstitial lung disease resistant to corticosteroid therapy. *Chest* (1975) **67**, 57—60.
- 33) Winterbauer RH, Hammer SP, Hallman KO, Hays J, Pardee NE, Morgan EH, Allen JD, Moores KD, Bush W, Walker JH: Diffuse interstitial pneumonitis, Clinicopathologic correlation in 20 patients treated with prednisone / azathioprine. *Am J Med* (1978) **65**, 661—673.

**Studies on the pathogenesis of idiopathic interstitial pneumonia**  
**Part 1. Clinical features including various laboratory and roentgenologic**  
**findings in regard to the response to the treatment**

**Michio FUJITA**

**Second Department of Internal Medicine,**

**Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. I. Kimura)**

Clinical features, laboratory findings including hematological and biochemical examination, pulmonary function test and chest x-ray findings of patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIP) were analyzed to determine the response to steroid therapy. Sixty three patients with IIP were analyzed in comparison with 43 patients of interstitial pneumonia due to various diseases such as collagen disease, tuberculosis and chronic obstructive lung disease. Almost half of the patients with IIP were treated with steroids and improvement of interstitial pneumonia was shown only in the patients given steroid therapy. The improvement with steroid therapy was shown to be 50% in acute form of IIP, 32.1% in chronic form of IIP and 36.8% in total. Furthermore, the response of steroid therapy was better in patients with a relatively high oxygen level and high vital capacity and with no honeycombing on the chest X-ray film.

These findings indicate the therapeutic effectiveness of steroid therapy in some patients and it should be started in the early stage of the clinical course of IIP to obtain a good response rate.