

肺の膨らむ病気と縮む病気:肺気腫と間質性肺炎

埼玉医科大学病院 呼吸器内科 臼井裕

はじめに

肺の重要臓器としての役割はガス交換（酸素を取り込み二酸化炭素をはき出す）である。息切れを起こす疾患・病態は肺疾患以外にも心不全、神経筋疾患、貧血など多様だが、肺疾患による息切れは、健常肺が障害を受け、ガス交換の効率が低下することによって生ずる。

単に“肺炎”というと、一般的には感染症としての肺炎を指す。細菌性肺炎では、細菌感染によって肺内に白血球の集積や肺の細血管からの滲出が起こるためにガス交換が障害されるが、適切な抗菌薬の使用によって、多くは1~2週間で治癒する。すなわち、その障害は可逆的（元に戻る）である。一方、肺に慢性進行性の障害をきたす疾患は多数あり、その障害が不可逆的（元に戻らない）であると、徐々に健常肺が失われていくこととなる。慢性に進行する代表的な肺疾患が慢性閉塞性肺疾患と間質性肺炎で、両者は肺容積について対照的な変化を示す。慢性閉塞性肺疾患は、気流閉塞によって十分に息を吐くことが難しくなっていくため、肺が次第に膨張していく。間質性肺炎は多数の疾患の総称であるが、肺線維化という病態をきたすと肺胞がつぶれる（虚脱する）ため、肺が次第に縮小していく。

本講演では、上記の2病態のうち、肺気腫と特発性間質性肺炎を中心に概説する。また、近年にわかに注目されている、気腫合併肺線維症について触れる。後者は肺気腫と間質性肺炎～肺線維症が同一肺に併存する特異な病態である。

1. 肺気腫

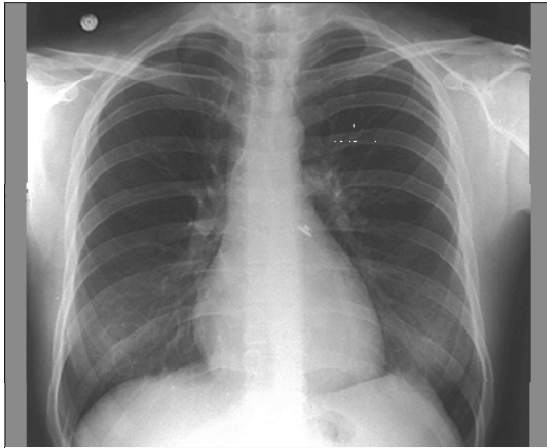
肺気腫は**慢性閉塞性肺疾患**の表現型の一つで、肺気腫が主体の慢性閉塞性肺疾患を気腫型と呼ぶ。慢性閉塞性肺疾患は本講演で別に詳述されるため、簡単に解説する。

肺気腫（小葉中心性肺気腫）は、肺胞の破壊を伴う、末梢気腔の不可逆的な拡張を意

味する。肺は気管支が枝分かれし、最終的に“肺胞”と呼ばれる薄い袋状の構造に連なる。肺胞周囲には毛細血管が取り巻いていて、肺胞腔に入ってきた空気中の酸素が毛細血管に沁みこんでいく（拡散）、一方、毛細血管側からは不要な二酸化炭素が、拡散によって肺胞腔へ沁みでていく。すなわち、肺胞こそがガス交換の場である。枝分かれの結果、最先端に位置する気管支を**呼吸細気管支**と呼ぶ。呼吸細気管支～肺胞道～肺胞が、肺内の最も末梢の気腔で、肺気腫ではこれらの部分に破壊と拡張が起こる。肺は気管支に連続・接着していて、その張力によって気管支壁を外側に引っ張っている。肺気腫によって健常肺が失われるのに併行して気管支を拡げる張力も低下し、特に息を吐く時に気管支がつぶれやすくなる。これが気流閉塞のメカニズムである。言ってみれば、肺気腫の肺は伸びたゴムの様なものなのである。呼気の途中で細気管支がつぶれてしまうため十分に息を吐けず、吐けずに残った空気が肺内に捕らえられることで、肺は次第に膨張していく。

慢性閉塞性肺疾患としての肺気腫は、喫煙が主要原因であるため禁煙は必須で、その上で治療を行わないと意味がない。治療は、気管支を拡げる気管支拡張薬や細気道の炎症を鎮める抗炎症薬を、主として吸入によって服薬することによる。

慢性閉塞性肺疾患は、日本では数百万人の罹患者がいると推定されているが、その5%程度しか治療を受けていないという現実がある。長い喫煙歴のある方は、一度は医療機関を受診され、胸のレントゲン写真や呼吸機能検査を受けられることをお勧めしたい。やせてきた、息切れを感じるようになってきた。などのサインがあればなおさらである。呼吸機能検査は、小型で簡易な計測器がずいぶん普及していて、一般医でも施行可能なところが増えている。



健常肺



肺気腫による過膨張肺

2. 間質性肺炎

間質性肺炎とは聞きなれない病名であると思われる。“どうやら肺炎であるようだが、間質性とは一体どういうことなのか？” “間質性肺炎という病気が疑われて大学病院を受診することになったが、これからどうすればいいのだろうか？”……………。

このような疑問は当然のものであって、内科医であっても呼吸器が専門でない限り、間質性肺炎について十分に理解している者はほとんどいないと言って過言ではない。

間質性肺炎は、通常思い浮かべる肺炎（細菌性肺炎などの感染症）とは全く違う肺疾患である。通常想像される肺炎は言わば実質性肺炎とでも言うべきものであって、病変は肺胞をおおう肺胞上皮細胞と肺胞腔にほぼ限定される。肺胞上皮細胞よりも深部が肺間質であるわけだが、**肺間質≒肺胞壁（肺胞を支える壁）**とイメージしていただければ良い。間質性肺炎は、肺胞壁を病変主座とする様々な肺疾患の総称である。

(1) 間質性肺炎と肺線維症

間質性肺炎も肺線維症も、疾患名というより病態を表す医学用語である。間質性肺炎には多数の疾患が含まれる。難治性のものばかりではなく、診断さえつけば容易に治療が可能なものも多数存在する。間質性肺炎の管理で常に問題となるのが間質性肺炎のもたらす**肺線維化**である。肺線維化は癒痕化と言い換えることができる。皮膚に深い傷を負うと、その痕跡が残ることがある。傷跡部分の皮膚は厚く硬化し、伸びにくくなる。これが癒痕化である。肺内に多発性に癒痕化を生じる病態が肺線維化であり、

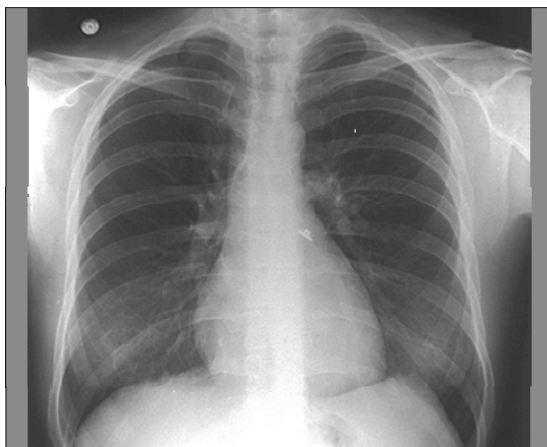
肺が進行性に線維化する病態を**肺線維症**と呼ぶ。間質性肺炎には、肺の線維化が起きやすいものとそうでないものがあり、前者が医療上の重要課題の一つとなる。何故ならば、肺線維化は、およそ不可逆的な変化であるからである。肺が線維化によって硬くなり縮んでいくと、肺活量が減少する。肺間質の肥厚線維化とともに、肺胞がつぶされ、ガス交換が妨げられるため、血中の酸素濃度が低下していく。間質性肺炎の最終進行形が肺線維症である。

(2) 間質性肺炎の原因

本質的な原因の特定可能な間質性肺炎はおよそ 1/3 ほどである。有機粉塵や無機粉塵への曝露（吸入）によるもの、薬剤摂取の副作用（有害反応）として発症するものなどは原因の特定が可能な間質性肺炎である。一方、関節リウマチなどの膠原病に伴う間質性肺炎や特発性間質性肺炎などは、本質的な原因がいまだに解明されていない。

(3) 間質性肺炎の X 線画像

間質性肺炎は多数の疾患からなり、それぞれに画像診断上の特徴が認められる。各論を詳述することは不可能であるため、特発性肺線維症の X 線画像を示した。健常肺と比較すると一目瞭然で、肺の大きさ（肺容積）が縮小していて、特に肺の下方にモヤモヤした陰影（**間質性陰影**）があるために、心臓や横隔膜と肺の境界が不鮮明になっていることがわかる。



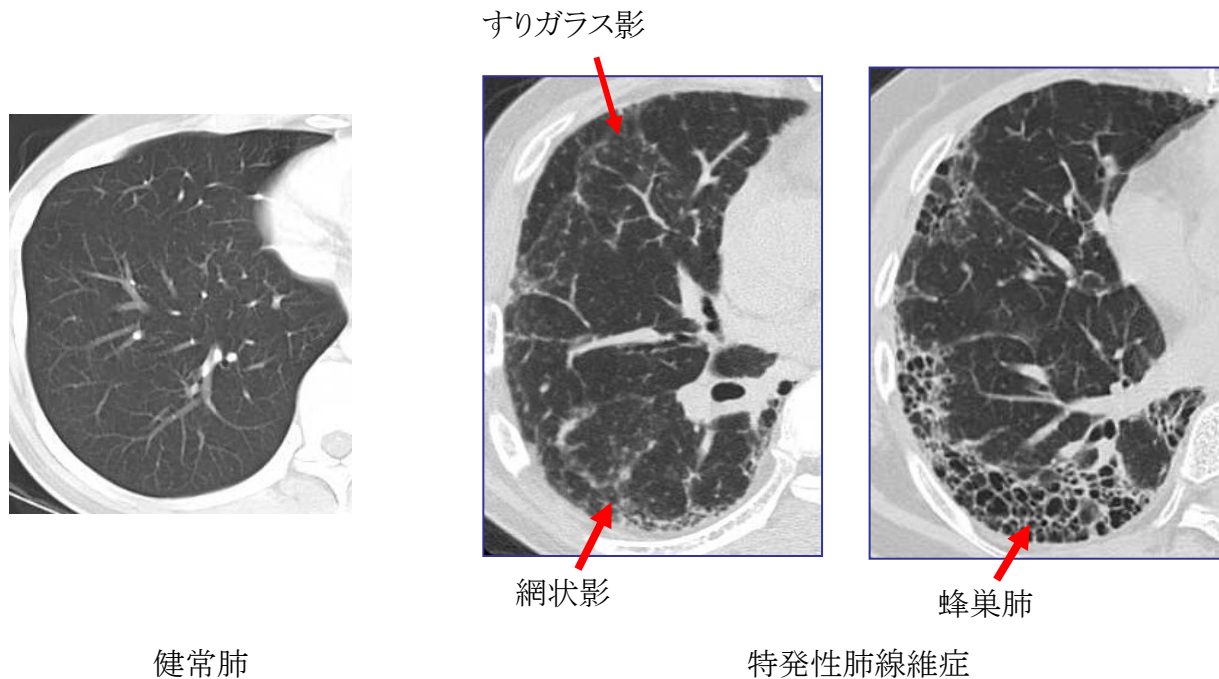
健常肺



特発性肺線維症

CT で肺を輪切りにして、その断面を見ると、間質性陰影なるものの実態がより鮮明となる。レントゲン像で認めたモヤモヤの正体は、**すりガラス影**、**網状影**、**蜂巣肺**など

と表現される所見で、後2者は、線維化を示す変化である。蜂巣肺は肺線維化の最終形で、蜂の巣の穴の部分は拡張した肺胞道～細気管支である。健常肺はつぶされた格好でその周囲に痕跡を残し、ガス交換には全く寄与することができない。



(4) 間質性肺炎の症状と徴候

共通する症状は咳と息切れであるが、病変が軽度であれば症状のないことも多い。通常、咳は喀痰を伴わない乾性咳で、息切れは労作によって増強する。これぞ間質性肺炎と特定可能な特異的症状というものはない。黄色や緑色の喀痰が出現したら、細菌感染の合併を疑う必要が生ずる。低酸素血症が慢性化すると、指先か太鼓のぼちのよように丸くなることがある。これを**ぼち指**と呼び、原因の如何を問わない。聴診所見には特徴がある。息を吸うときに、**捻髪音**と呼ばれる断続性の雑音（パリパリ、プチプチ）が聴かれる。背部の下方で聴きやすく、聴診器がなくとも、耳を背中にあてると聴取することが可能である。

(5) 特発性間質性肺炎

特発性間質性肺炎の“特発性（とくはつせい）”とは、原因不明・原因が特定できない、という意味である。突然起きるという意味の“突発性（とっぱつせい）”と誤解されやすい。特発性間質性肺炎は、間質性肺炎を理解するうえで避けて通れない肺疾患群で、間質性肺炎を診断する場合、第一に、特発性間質性肺炎かどうかを念頭に置

くことが定石とされる。特発性間質性肺炎は7つの類型化された間質性肺炎からなる疾患群で、わが国における罹患数は20万人前後と推定されている。特発性間質性肺炎のなかで最も頻度が高く、治療法に乏しい疾患が**特発性肺線維症**である。特発性間質性肺炎は難病指定疾患であり、日常生活において呼吸不全を示す場合に、公的な医療費助成の対象となる。

(5) -1 特発性肺線維症

特発性肺線維症は、両側肺の下方・背側・外側優位に肺が線維化していく、原因不明の間質性肺炎である。通常はゆっくり進行し、時に、**急性増悪**（きゅうせいぞうあく）と呼ばれる急速な悪化を示す。特発性間質性肺炎の50%以上を占め、50歳以降、特に65歳以上の高齢者、男性、喫煙歴のある者に、より発症しやすい。間質性肺炎の診断に際して、特発性間質性肺炎か否かをまず考慮することは前述した。なかでも、特発性肺線維症であるか否かを見きわめることが間質性肺炎診断の基軸となる。

(6) 間質性肺炎の診断

いずれの間質性肺炎であっても、詳しい問診に始まり、血液検査、呼吸機能検査、X線画像検査（特に**高分解CT**）、気管支内視鏡検査をおおむね必要とし、症例によって、外科的肺生検が行われる。最小限の検査で確定診断に到達すべきことは言うまでもないが、あらゆる検査には、いずれも診断限界があることに理解が必要となる。

血液検査：間質性肺炎であるか否かを簡便に判定できる血液検査に**KL-6**、**SP-D**、**SP-A**がある。KL-6は肺胞上皮細胞に発現する糖鎖で、細胞の破壊や再生に際して血中で増加する。後2者はサーファクタントと呼ばれる肺胞表面をおおうリポ蛋白で、肺胞上皮下の基底膜が傷害されると、血中に漏れて増加していくと考えられている。関節リウマチなどの膠原病の可能性を評価するために、リウマチ因子などの**自己抗体**と呼ばれる蛋白の有無を判定する。

呼吸機能検査：**肺活量**が低下する。酸素が毛細血管に沁みこんでいく効率を**肺拡散能**と呼び、これも低下を示す。肺拡散能はやや大がかりな装置を必要とするため、専門施設でないと行えない。肺活量が基準範囲（予測値の80%以上）を下回る場合、**拘束**

性換気障害と呼ぶ。

気管支内視鏡検査：**気管支肺胞洗浄**は、内視鏡を気管支の奥に固定して、清潔な水（生理的食塩水）を150mlほど肺に注入し、それを回収する検査である。回収された水には肺胞に集積する炎症細胞が含まれるため、その種類や割合がわかり、診断が確定することがある。炎症細胞の他にも、アスベスト吸入による石綿肺では、石綿小体が採取される。**経気管支肺生検**は、内視鏡をとおして鉗子を末梢肺に挿入し、肺組織の一部をつまみ採ってくる生検検査である、この検査で確定診断が可能な間質性肺炎も多数存在するが、せいぜい3mm大の微小肺組織が採取される程度であるため、確定診断にいたらないこともある。生検とは、組織を採取する、という意味である。

外科的肺生検：内科的検査で確定診断がつかないと**外科的肺生検**が必要となる場合がある。外科的肺生検は間質性肺炎診断の究極の検査法である。特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎の確定診断には必須検査とされている。全身麻酔下で行われる生検検査で、近年では胸腔鏡という内視鏡が使用されることが多く、傷は比較的小さくてすみ、合併症がなければ入院期間は7～10日程度ですむ。2～3cm大の肺組織が採取されるため、たいてい間質性肺炎の確定診断が可能となることが、外科的肺生検の大きな意義である。一方、専門施設でないと施行できない侵襲的検査であり、その適応には専門医の判断が不可欠となる。

(7) 間質性肺炎の治療薬

間質性肺炎には、薬物治療の有効なものとうそでないものがある。治療の有効性が期待できる場合に最もよく使用されるのが**副腎皮質ステロイド**という強力な抗炎症薬である。副腎皮質ステロイドには、服薬による副作用（高血圧、高血糖、胃潰瘍など）の生ずる可能性があり、その予防薬を併用する。副作用のうち最も重大なものは、感染症に対する抵抗力が低下することであるが、専門医の定期診察を受けていれば、さほど心配される必要はない。安定期の特発性肺線維症に副腎皮質ステロイドは無効である。特発性肺線維症が間質性肺炎における代表的な難治性肺疾患とされる所以でもある。

(7) -1 特発性肺線維症の治療薬

残念ながら、特発性肺線維症に対する有効性の確立された薬物治療は存在しない。しかし、近年、我が国における臨床試験（治験）によって、症状の緩和や進行を遅延させる可能性のある薬剤が使用され始めた（N-アセチルシステイン、ピルフェニドン）、長期予後に関する検討は今後の課題である。

(7) -2 肺移植

間質性肺炎に限らず、有効な薬物治療法のない難治性進行性肺疾患には**肺移植**が適応となる。肺移植には**脳死肺移植**と**生体肺移植**がある。年齢制限、ドナー（肺を提供してくださる人）の確保、血液型の一致などの条件が必要とされるため、容易に行える治療ではないが、わが国でも8施設で行われている。脳死肺移植の待機患者は、現在200名前後である。生体肺移植は、配偶者もしくは三親等以内のドナーが2名必要とされる。

3. 気腫合併肺線維症

気腫合併肺線維症は、同一肺に肺気腫と肺線維症の両方を認める病態で、近年注目を集めている。上肺主体に肺気腫を、下肺主体に肺線維症を示す。肺気腫患者のCTを連続的に検討していくと、30%程度に何らかの間質性陰影が見られる。一方、間質性肺炎のCTを同様に見ていくと、およそ50%に気腫性変化を認める。すなわち、肺気腫と肺線維症はそもそも互いに合併しやすい病態であることがわかる。理由の一端は、両者ともに喫煙がリスク因子であることによると考えられる。気腫合併肺線維症の疫学的特徴は、高齢、男性、重喫煙歴であり、**喫煙関連肺疾患**と考える専門医も多い。

(1) 呼吸機能

気腫は肺が膨張し、肺線維症は肺が縮小する疾患である。気腫合併肺線維症では両者が同一肺に共存し、呼吸機能変化の特徴が相殺されるため、肺活量や1秒量（気流閉塞の程度を表す）は、ほぼ基準範囲に保たれる。従って、簡易的な呼吸機能検査では異常を検出できない可能性がある。一方、どちらの病態においても健常肺は失われるため、酸素が血中に沁みこんでいく効率（肺拡散能）は顕著に低下する。

(2) 合併症

気腫合併肺線維症では、肺気腫（COPD）単独や肺線維症単独の場合に比べて、肺の合併症を発症しやすいという印象が強い。

肺高血圧：健常肺が失われていくと肺血管が減少していくため、肺動脈の血圧が上昇する。これを肺高血圧と呼ぶ。肺高血圧が起こると心臓（右心室）に負担がかかるため、心機能が低下する。この状態を肺性心と呼ぶ。肺高血圧は予後に悪影響する。肺高血圧、肺性心は息切れを増強させる。

肺癌：気腫合併肺線維症に肺癌を合併しやすいことについて、衆目の見解は一致している。重喫煙者主体の疾患であることが一因であると考えられる。我が国では、累積の肺癌合併率が半数以上に及ぶとの報告も見られるが、当科の検討では、平均観察期間約4年の50症例の累積肺癌発症率は20%程度であった。

肺アスペルギルス症：アスペルギルスは日常環境に常在する真菌（カビの一種）で、健常者に感染を起こすことはほとんどないが、免疫力の低下した状態で、しばしば問題となる。肺においては、結核治癒後に残った空洞や蜂巣肺などの健常肺が失われた後に生じた気腔に住みつきやすくなる。気腫合併肺線維症では、気腫や蜂巣肺などの拡張気腔が感染母地となりやすい。

気胸：気胸は、肺をおおう胸膜が破れて肺の外に空気が漏れることによって、肺が急速にしばむ疾患である。突然起こる胸痛や呼吸困難が主な症状となる。肺気腫では肺の過膨張によって胸膜が破れやすくなるために気胸を合併しやすいが、脱気を行えば、通常は速やかに肺が再膨張する。一方、気腫合併肺線維症に気胸を合併すると、肺線維症によって縮んだ肺がなかなか伸びてくれないために、難治化する症例を時に経験する。

(3) 治療

気腫合併肺線維症の治療に関する報告は、今のところない。当科では、気腫合併肺線

維症のうち、特発性肺線維症＋小葉中心性肺気腫（COPDにおける肺気腫）と考えられる症例に対して、2009年から、ピルフェニドン内服＋気管支拡張薬吸入による治療を臨床試験として行っている。一定の成果を認めたため、本年の日本呼吸器学会年次講演会において、その結果の一部を報告した。気管支拡張薬の使用に条件があり、緑内障（眼の病気）や前立腺肥大・排尿障害のある場合は治療適応とならない。

おわりに

間質性肺炎への対処法を記して、本稿の終わりとしていたい。

◆間質性肺炎に罹患されている方

少なくとも1度は、画像検査などのデータを持参され、専門医を受診するのが良いと思われる。間質性肺炎には難治性のものが少なくないが、当面、経過観察で充分である場合も多い。また、特別な治療法がない、あるいはそれらを受けないとしても、合併症に注意が必要であるため、そのためだけにでも、定期受診を継続する意味があると考えられる。

◆間質性肺炎が心配な方

年1回は健康診断などで胸のX線写真を撮影する。高齢者は、年1回、人間ドックで胸部CTを撮影されれば、尚良いと思われる。保険医療機関（通常の病院や医院）では、診察や胸のレントゲン写真によって肺疾患が疑われる、あるいは明らかに肺疾患が存在する場合に限って、保険医療としてCTを行うことが可能であるため、心配であることのみが理由でCT撮影を行うことはできない。医療上、無益なX線被曝を増やすことは許されないためである。

◆一般的注意

喫煙は厳禁で、受動喫煙にも注意が必要である。粉塵に曝露される環境下では、マスク着用が必須となる。ペット飼育（特に鳥類）や居住環境のカビにも要注意で、清掃や換気、日当たりは日常的に留意すべき要素である。

- ・参考図書（特発性間質性肺炎）

特発性間質性肺炎：診断と治療の手引き、日本呼吸器学会編集（医師向け）

- ・参考ウェブサイト（特発性間質性肺炎）

日本呼吸器学会ホームページ：市民の皆様へ

難病情報センターホームページ

東京都福祉保険局ホームページ：難病医療費等助成制度

日本臓器移植ネットワークホームページ