

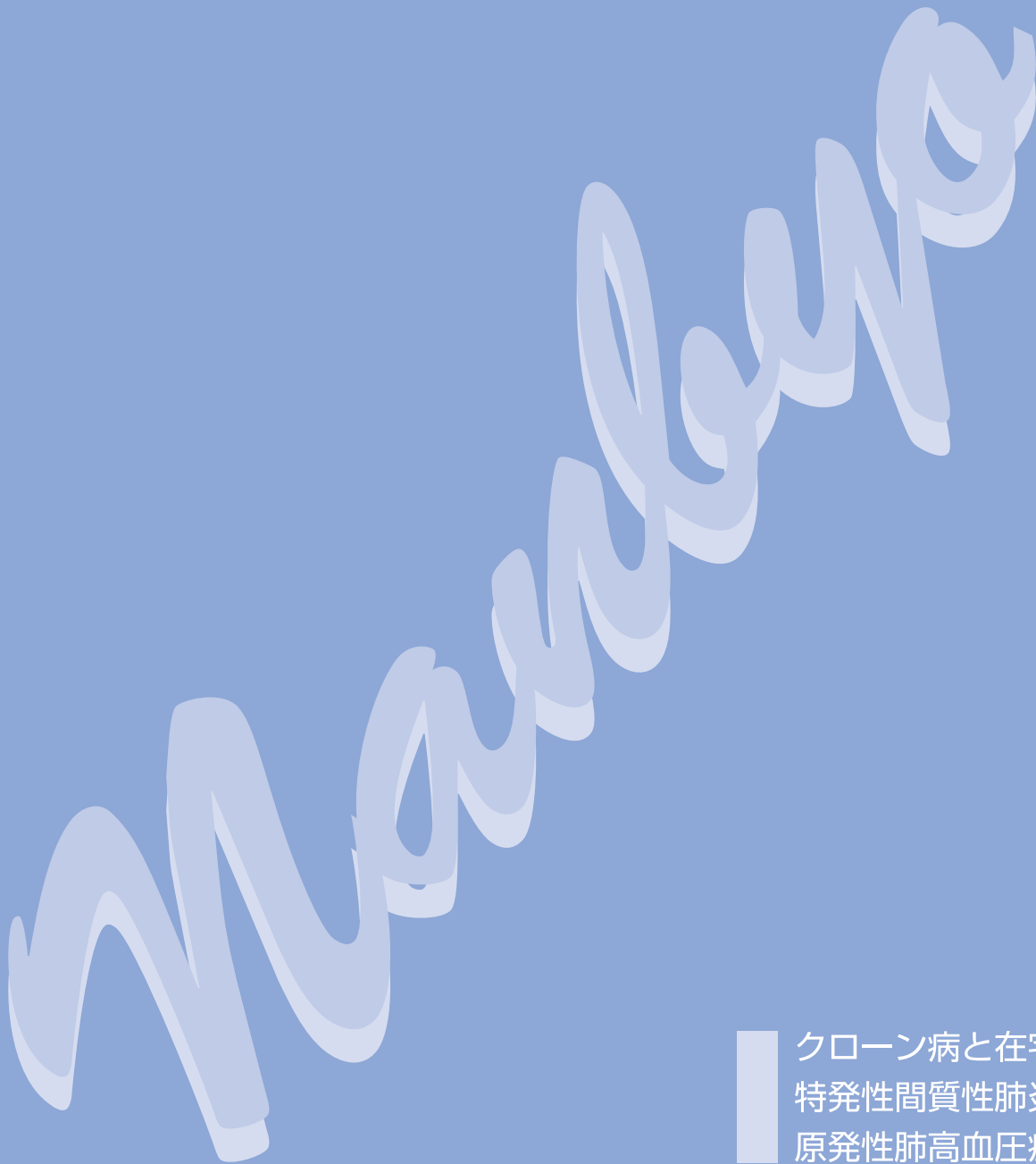
大阪難病医療情報センター

財団法人大阪難病研究財団

*The Osaka
Medical Research
Foundation
for
Incurable Diseases*

1997年度 難病医学セミナー

1998年2月13日
於：大阪府立病院



クローン病と在宅療養
特発性間質性肺炎
原発性肺高血圧症

目 次

クローン病と在宅療養	5
兵庫医科大学 第4内科講師	福田能啓先生
特発性間質性肺炎	13
大阪逓信病院 第2内科医長	舩谷仁丸先生
原発性肺高血圧症	24
国立循環器病センター 内科心臓部門肺循環医長	中西宣文先生

ごあいさつ

大阪府では、全国に先駆け20数年前から、保健・医療・福祉関係者が、在宅難病患者へのケアサポートに取り組んでいます。この取り組みを通して、我々は患者の病状悪化を予防し、寛解期の維持に努め、また患者、家族の生活環境を守り、よりよい療養生活が送れるよう支援を行ってきました。

一方、在宅療養が広がるにつれ、難病患者のケアニーズは増大し、多様化しています。

すなわち、患者一人一人のニーズを的確に把握し、それに対応した専門的・技術的サービスの提供が求められています。

そこで、大阪難病医療情報センターは、難病患者を支援されている保健・福祉関係者を対象に平成6年度から「難病セミナー」を実施し、難病の看護・介護についての最新の知識、技術の研修を行ってきました。

さらに平成7年度から、特定疾患などの難病の医学的知識の研修として、「難病医学セミナー」を実施してきました。

今年度は、「第3回難病医学セミナー」として、「クローン病、特発性間質性肺炎、原発性肺高血圧症」について、専門の先生に講義をお願いしました。

その講演をまとめましたので報告させていただきます。

皆様の支援活動にお役立ていただければ幸いです。

最後にセミナーにご尽力いただきました大阪難病研究財団にお礼申し上げます。

大阪難病医療情報センター長

中 田 俊 士

ごあいさつ

めざましい医療技術の発展により、新しい治療法や診断が次々と報告されている一方、未だに原因が不明で、有効な治療法も確立されていない、いわゆる「難病」も数多くあり、多くの患者の方々が長い療養生活を余儀なくされているのです。

大阪難病研究財団では、難病に携わる行政の方とともに、大阪府下の難病研究者への助成や啓発を通じて、難病患者の方への医学的・社会的支援を進めています。

その事業の一環として、大阪難病医療情報センターのご協力のもと、難病医学セミナーを開催いたしました。

その貴重なお話をより多くの関係者の方にご覧いただきたく、ここに報告書をまとめさせていただきました。難病治療に携わっておられる方のお役に立てれば幸いです。

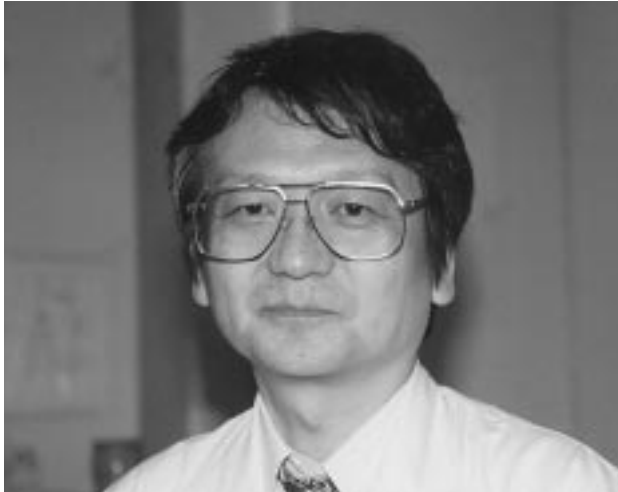
また、当財団のホームページ「難病情報データベース（アドレス：www-admin@nanbyo.or.jp）」にも最新の情報を掲載し、情報化時代にふさわしい支援方策として、今後も充実をはかっていきたいと思っております。

最後に、大阪難病医療情報センターをはじめ、ご講演下さいました先生方、関係者の方々に心よりお礼申し上げます。

財団法人大阪難病研究財団

理事長 **籾本 秀雄**

クローン病と在宅療養



兵庫医科大学
第4内科 講師

福田能啓先生

プロフィール

弘前大学医学部ご卒業後、昭和50年より同大学病院第4内科にて研修医、その後助手を経て東京都立駒込病院内科（消化器内科）医員として勤務。平成元年より現職。日本消化器学会、日本大腸肛門病学会、日本消化器内視鏡学会の指導医としてだけでなく幅広くご活躍。

1. はじめに

クローン病はおもに若年に発症する原因不明の病気です。したがって、クローン病の患者さんは、人生のほとんどの期間を原因不明の病気との闘いに明け暮れなければならないこととなります。これは肉体的および精神的、さらには社会的ないろいろな問題を伴い、若者の将来の生活において大きな妨げとなります。病気自体が患者のQOL（Quality Of Life）低下の原因になることはいうまでもありませんが、一般の人が疾患の理解に欠け、患者への接し方に問題があるために、それがQOL低下につながっていることも決して無視できません。

20年ぐらい前であれば、クローン病は平均寿命が約45歳と言われていました。しかしその後栄養療法が発達するにつれ、合併症を起こすことなく、普通の人と同じ生活が送れるようになりました。ただ普通の生活を送るためには、我々医療スタッフがクローン病という難病をよく理解し、患者が受けている治療・待遇にも目を向けなければなりません。そして何よりも在宅治療における医療関係者の皆さんのサポートが必要です。今日は、この点を中心にクローン病の診断と治療の現況についてお話ししたいと思います。

2. クローン病とは

「腸に炎症が起こり潰瘍ができる病気」をまとめて、炎症性腸疾患と呼びます。腸に炎症が起こり、血便や下痢がみられる病気の中には、赤痢菌やサルモネラ菌、腸チフス菌などのように原因が分かっているものの他に、なぜ腸に潰瘍ができるのかわかっていないものがあり、潰瘍性大腸炎やクローン病がそれに含まれます。

潰瘍性大腸炎では大腸粘膜の浅い部分にびっしりと潰瘍ができますが、クローン病では、大腸だけでなく小腸（十二指腸・空腸・回腸）や胃など、食べ物が通るところ（消化管）に深い潰瘍ができます。縦に長い潰瘍（縦走潰瘍）があちこちに、しかも飛び飛びにできます。時には潰瘍のために血管が切れて、大量下血がみられますが、一般には臍部（おへその回り）を中心に、どことなく痛い、鈍い腹痛や差し込むような腹痛がみられます。普通の食事をとっていても下痢をすることが多く、次第に栄養状態が悪くなり体重減少がみられます。潰瘍が深くなり過ぎると腸に穴があき（穿孔）、急性の腹膜炎になり、救急車で搬送されてくることも少なくありません。

クローン病患者数は、1985年には2,175人しか登録されていませんでしたが、95年の集計では12,645人、さらに96年には増加し、97年には15,000人を超えてきています。潰瘍性大腸炎に比

べるとまだ5分の1ぐらいですが、今後ますます増えてくる病気だと考えられます。

3. クローン病の診断

クローン病ではどこもなく痛いという腹痛がよくみられます。だるい(全身倦怠感)、下痢をする、熱がでる、太れない(体重減少)、貧血などが一般にみられます。真っ赤な血便がみられることはまれですが、便中の潜血反応は陽性のことが多いようです。したがって、慢性胃炎や慢性胃腸炎と診断されて、漫然と治療されるためにクローン病の診断が遅れることがあります。若年(10歳代後半から20歳代)で上記の症状がある場合には、痔瘻があるかどうかをよく調べて、クローン病ではないのかと積極的に疑ってみることが大切です。疑ってみることがクローン病を早く診断する秘訣です。

クローン病では、小腸から大腸、またはその両方に病変がみられます。また、腸の病変の進み具合で、瘻孔(いろいろなところにトンネルができて便や膿が流れ出る)、腸がひきつれて狭くなる(腸閉塞)、腹の中に塊ができる、などの症状がみられます。全身的な症状として、関節炎、結節性紅斑、膿皮症、眼病変、成長障害などがみられることもあります。

以前から用いられていた厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害調査研究班によるクローン病の診断基準は以下の通りです。

- 1) 非連続性または区域性病変(飛び飛びの病変)
 - 2) 敷石像(潰瘍のあたりに敷石様の盛り上がり)または縦走潰瘍(縦に長い潰瘍)
 - 3) 全層性炎症性病変(腫瘤または狭窄)
 - 4) サルコイド様非乾酪性肉芽腫(クローン病に特徴的な組織検査の所見)
 - 5) 裂孔または瘻孔
 - 6) 肛門部病変(難治性潰瘍、非定型痔瘻または裂孔)
- 1)、2)、3)があり、4)、5)、6)のうち1つがあれば間違いなくクローン病です。4)があっても、1)、2)、3)のうちのどれか2つがあってもクローン病です。ただし、腸結核、潰瘍性大腸炎、腸型ベーチェット、単純性腸潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍および急性回腸末端炎などの他の腸疾患を除外しておかなければなりません。大腸や小腸のレントゲン検査や内視鏡検査が必要です。

クローン病の専門医でなくても診断できるように、診断基準をもっと簡単にしようとする試みも始まっています。この診断基準は先生方が利用するために

作られていますので、専門的な言葉と内容で書かれています。

新しく改訂されたクローン病の診断基準

・主所見

- A) 縦走潰瘍(縦長の潰瘍)
- B) 敷石像(ぼこぼこした盛り上がり)
- C) 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫(組織検査)

・副所見

- a) 縦列する不整形潰瘍またはアフタ(浅い潰瘍)
- b) 上部消化管と下部消化管の両方にみられる不整形潰瘍またはアフタ

アフタはクローン病の初期病変として注目すべき所見であるため、新たに加えられています。この診断基準では主所見のA)またはB)があれば確定診断とし、あるいは主所見のC)があっても、さらに副所見のいずれかがある場合も確定診断となります。主所見のC)だけ、または副所見のどちらか1つといった場合や、主所見のA)またはB)があっても、虚血性大腸炎や潰瘍性大腸炎との鑑別が困難である場合には、擬診例として経過観察が必要であるとされています。つまり、クローン病の特徴的所見として、縦走潰瘍と敷石像がクローズアップされており、さらに非乾酪性類上皮細胞肉芽腫があればクローン病と診断して間違いのないということです。

4. クローン病の病因

クローン病の病因として考えられているものに、細菌、ウイルス、経口的に摂取される食物中の食品添加物や化学物質などが考えられています。飽和脂肪酸や糖質の過剰摂取による代謝異常が関与しているのではないかと、さらには腸内細菌の異常や腸管の血流不全、遺伝的素因、免疫異常などの関与も疑われています。我々の経験では、クローン病は経口的に食事摂取を行うと腸に炎症ができて、病気の悪化がみられます。食物中の何が原因であるかについては十分解明されてはいませんが、少なくとも動物性脂肪の摂取が増えれば病状の悪化を来すことが多いと考えられます。

長期間、再燃(落ち着いていたものがまた悪くなること)していなかった患者さんの食事内容を検討してみると、脂肪摂取量が1日10~20g程度で、

一般の人たちの脂肪摂取量より少ない傾向にありました。すぐに再燃し、しばしば入院してくる患者さんの脂肪摂取量は病気でない一般の人たちと近い値でした。経口摂取される動物性脂肪量（牛肉、豚肉、鶏肉など）の増加が再燃のリスクファクターであると考えられます。

またクローン病患者さんでは、ある種の食物に対するアレルギー反応を持っていることが少なくありません。免疫グロブリンのIgEレベルで食物に対する反応を調べると、牛肉、豚肉、小麦、そばなどにアレルギー反応がよく見られます。クローン病患者さんでは免疫の過剰反応を示していることが多いので、抗原（腸を刺激するもの）になりそうな物質をできるだけ避けることも必要です。

食物性繊維に関しては、活動期（腸に潰瘍があり、発熱や腹痛などがある時期）や腸管に狭窄があるときなどは避けなければなりません。緩解期（症状がなく安定している時期）で狭窄がない場合には、極度に制限する必要はないと思います。

5. クローン病の治療

クローン病の治療は大きく3つに分けられます。栄養療法・薬物療法・外科療法で、このうち栄養療法を優先的に行うべきであると考えています。

(1) 栄養療法

クローン病は原因不明の疾患ですが、通常の食事摂取を続けていると病状の改善はみられず、むしろ悪化するということは明らかです。脂肪含量の多い食事習慣の一般化につれて、クローン病患者さんも増加する傾向にあります。食物中に含まれるある種のタンパク抗原は病変発症のトリガー（きっかけ）であると考えられます。脂肪をたくさん摂取すると腸管の安静が保たれないので注意しなければなりません。また、麻疹ウイルスやその他のクローン病の発症因子と推測されている関連抗原物質も脂肪に溶解して体内に入る可能性があるため、この点からも脂肪摂取は制限した方がよいと思います。

また、クローン病患者さんには消化吸収障害があるので、栄養不良状態に陥っていることがよくみられます。したがって、腸を休めながら腸に刺激を与えるものを控えて、栄養状態をよくしなければならぬこととなります。栄養療法は必須の治療法といえるでしょう。栄養療法には、経静脈的高カロリー輸液、成分栄養剤、食事指導などが含まれます。

(2) 薬物療法

炎症部位に集まってくる白血球やリンパ球などからはサイトカインや活性酸素などの粘膜炎を障害する物質が発生します。薬物療法はこれらの物質が作られないようにしたり、消去したりする目的で行われています。免疫反応の抑制を目的とした薬物療法もあります。

サラゾピリン、5-ASA（ペンタサが日本で使われている）、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤などが用いられています。

サラゾピリン（SASP）は、sulfonamide、sulfapyridineと5-aminosalicylic acid（mesalamineメサラミン）がアゾ結合したもので、腸内細菌の作用によって5-ASAが遊離し、インターロイキン産生、好中球や単球からの化学物質産生、ロイコトリエン産生などを抑制し、活性酸素のスカルベンジャー（消去）作用を発揮すると考えられています。またこれは大腸の病変に有効であるとされています。肝障害、アレルギー、無精子症などの副作用があるという報告もありますが、長い間使用しても副作用は少なく安全性の高い薬です。

5-ASA（5-aminosalicylic acid）は、mesalamine（メサラミン）をセルロース膜やゲラチンでコーティングし、徐々に遊離するように工夫されていますので、小腸の病変に有効です。SASP（上記の薬剤サラゾピリン）でみられる副作用は主にsulfonamide、sulfapyridineに由来すると考えられます。つまりmesalamine（メサラミン）には含まれていないので副作用の発生率が少ないとされています。

副腎皮質ホルモンは免疫抑制作用があり、非常に有効な薬です。しかし、長期投与による副作用が問題となります。moonface（満月顔貌）、ニキビ、骨粗鬆症、糖尿病、易感染症などが起こります。免疫抑制剤には、アザチオプリン（azathioprine）、6-MP（6-mercaptopurine）、サイクロスポリン（cyclosporin）、メトトレキサート（methotrexate）などがあります。有効であったとする報告もありますが、免疫抑制剤の長期投与には副作用や予後などで不確定な点があり、我々の教室では使用しない方針です。

(3) 外科療法

高度の腸管狭窄（腸閉塞を含む）、大量出血、腸管穿孔（腹膜炎）、難治性瘻孔（肛門周囲膿瘍を含む）、癌化が疑われる、などの場合には外科的に治療せざる

るを得ません。クローン病は病変部位を切除しても、吻合部（つないだところ）や他の場所から病変がまたでくる病気なので、できるだけ腸管の切除部位を少なくしようとする試みがなされています。すなわち、狭窄・狭小化した腸管を切除することなく拡張しようとする方法です。ストリクチャープラスティ（stricture plasty）という方法で、狭窄部位に縦軸方向に切開を加え、横軸方向に縫合する方法です。

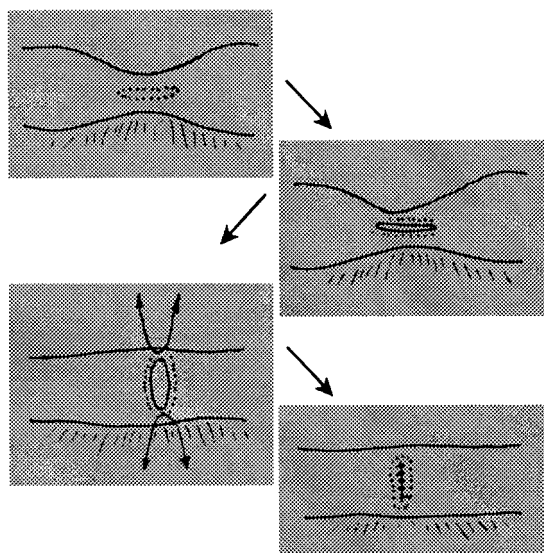


図 1：クローン病に対する狭窄形成術

また、肛門部の痔瘻・瘻孔に対して瘻管にポリエチレンのチューブを挿入して膿が出やすいようにする方法もあります（Seton 療法）。

6. クローン病の栄養療法

(1) クローン病の栄養指標

クローン病では栄養不良状態にあることが多いので、栄養指標により状態を把握することが必要です。一般的に用いられている指標は、血清総タンパク、血清アルブミン、血清総コレステロール、血中ヘモグロビン、理想体重比（患者の体重を身長から算定される理想体重で除して求める）などです。栄養療法中は治療に速やかに反応する検査が選択され、その栄養指標としては半減期が数日間である（代謝速度が速い）プレアルブミン（PA）やレチノール結合タンパク（RBP）などがあります。

(2) クローン病の病勢指標

クローン病の状態が重篤であるか軽微であるかを推測する指標として、IOIBD（International

Organization of Inflammatory Bowel Disease）のアセスメントスコアが用いられています。評価は次の 10 項目が「ある」か「ない」かを調べて、「ある」の数で何点と計算します。全てあれば 10 点で、一番悪い状態だといえます。

1. 腹痛
2. 排便回数 1 日 6 回以上
3. 肛門病変
4. 瘻孔
5. 他の合併症
6. 腹部腫瘍
7. 体重減少
8. 発熱（38.0 度以上）
9. 腹部圧痛
10. 貧血（HB<10.0g/dl）

クローン病の緩解は、IOIBD アセスメントスコアが 0 または 1 の時で、血清 CRP 値が陰性、赤沈値（ESR）が正常範囲内にあることと定義されています。

(3) 活動期の栄養療法

活動期（症状があって、調子の悪いとき）には、原則として入院治療すべきです。特に、初めて栄養療法を行う場合には入院治療が適当であり、クローン病の治療についての知識を深めるために役立ちます。前に入院したことがあり、栄養療法のやり方を知っている場合には、食事摂取を中止して、自宅で栄養療法を行っても差し支えありません。

腸管に高度の狭窄がある、下痢症状が頻繁にみられる、瘻孔があり激しい痛みがある、小腸病変が広範囲に及んでいる、著しい栄養不良がみられる、などの場合は重篤であると判断されますので、腸管の安静をはかるために絶食とし、静脈栄養による高カロリー投与を中心に行います。病勢の鎮静化につれて経腸栄養療法に移行します。

完全経腸栄養療法は完全経静脈栄養療法に引き続いて行うこともありますが、当初より行うこともあります。成分栄養剤（エレンタール®）を用いて行いますが、味覚の点で経口摂取が困難なことが多いので、経鼻チューブの先端を胃内または空腸上部に挿入して投与します。1 日の維持投与量は理想体重 1kg あたり 40 から 45kcal 以上です。したがって、一般的には 1 日あたり 2000kcal 以上投与することが望ましいといえます。成分栄養剤は浸透圧が高いので、腹部膨満・下痢などの症状が出てくるのが少なくありません。低濃度、低用量から始めて、腸管の適応状況に応じて、徐々に増やし、7 日から

10 日目をめどに維持量に移行します。緩解状態と判定されたら、退院し維持療法に移行します。成分栄養剤（エレンタール[®]）には脂肪がほとんど含まれていないので（0.6%）必須脂肪酸欠乏を起こす可能性があります。これを防止するために、入院中は経静脈的に脂肪乳剤の輸注を行っています。脂肪乳剤の輸注に不耐症の場合があるので、注意しなければなりません。またエレンタール[®]には腸にアレルギー反応を起こさせるタンパク質は含まれていません。すべてアミノ酸にまで分解されているからです。繊維分も含まれていないので、腸の安静には最適な栄養剤といえます。

このような栄養療法を行っても、腸閉塞症状や瘻孔などに改善がみられない場合には、原則的に3ヶ月間の治療をめどに外科療法などの別の治療法の選択を考慮することにしています。

(4) 緩解維持としての栄養療法

緩解期に入った後も引き続き、緩解維持を目的に自宅で経腸栄養療法を行うことが望ましいでしょう。

成分栄養剤（エレンタール[®]）の投与量が理想体重1kgあたり1日30kcal以上であると、長期の緩解維持が可能です（図：2）。原則的には、自宅に帰っても自己挿管法による在宅経腸栄養療法を行うように指導していますが、経口摂取が可能な場合には再燃徴候がでてこないかを注意しながら栄養剤と併用することが一般的です。外来通院時に脂肪乳剤の輸注を行うこともあります。再燃しない内容の食事指導を行い、食事からある程度の脂肪摂取が可能な場合には、脂肪乳剤の輸注は必要ないと思います。栄養剤であれば、液体にして摂取するものならどれでも同じと考えられているケースがあり、患者が成分栄養剤を希望しているのに処方していただけないことがあります。クローン病の基本的な栄養剤は成分栄養剤（エレンタール[®]）だと考えています。

経腸栄養療法に食事療法を併用することが一般的です。腸管の狭窄状態や短腸症候群（小腸が手術で短くなっている場合）の程度などにより低ざんさ食を工夫します。刺激の強い香辛料やアルコール、コーヒーなどは一般には禁止しますが、患者さんの

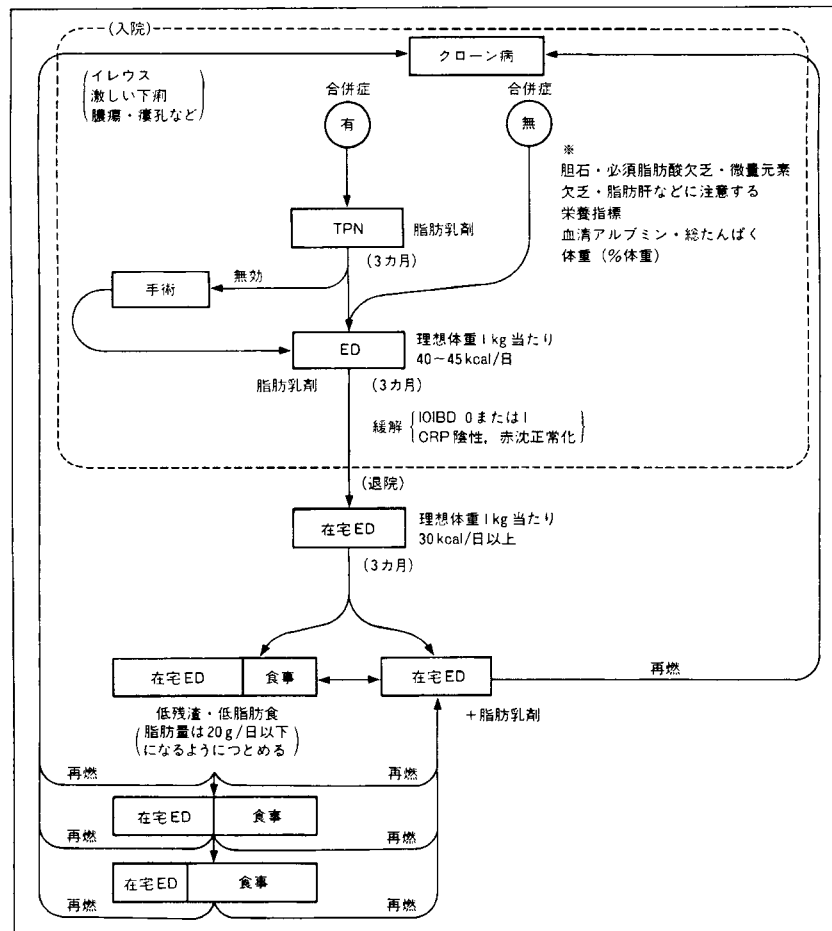


図 2 : クローン病の栄養療法

QOLを考慮して、病勢の悪化が起こらないように配慮しながら、できる限りきめ細やかな食事指導を行うことが大切です。

再燃兆候がみられたら、食事摂取をすぐに中止し、在宅完全栄養療法に変更しますが、病勢によっては入院治療を選択しなければならないこともあります。自己判断は危険ですから、主治医の指示に従ってください。在宅栄養療法を継続して行くためには、医師の他に栄養士、薬剤師、看護婦、保健婦、ケースワーカー、その他の在宅支援システムに属している方々から構成される nutrition support team (NST) の確立が必要だと思います。

(5) 栄養療法に用いる栄養剤と注入方法

栄養剤には成分栄養剤(エレンタール[®])を用いますが、消化態栄養剤や半消化態栄養剤でも効果があると報告があります。けれども、低脂肪・無抗原性のエレンタール[®]による栄養療法を行う場合には、他の栄養剤による栄養療法時よりも食事摂取量を増やすことができる可能性が高いので、主にエレンタール[®]を用いています。栄養剤はチューブで注入することが望ましいですが、経口摂取が可能な場合もあります。ただ在宅栄養療法の中断症例は、チューブ栄養を行っている患者さんより経口摂取を行っている患者さんの方に多いという傾向があります。つまりチューブを用いて行う栄養療法の方が、習熟してくると長期間継続可能であるということです。口から飲む栄養剤はついやめてしまいがちですが、習慣的にチューブで行う栄養療法は比較的長続きするようです。そういう意味で我々としては、チューブによる経腸栄養療法を指導すべきであると考えています。

私どもの病院では、現在までのところ、19人の女性のクローン病患者さんが栄養剤を用いながら出産しています。そのうち3人は2人目の赤ちゃんも無事に出産しています。1人だけ水頭症の赤ちゃんが生まれたことがあります。このときは治療にサラゾピリンを使っていたことと、栄養状態が悪かったという状況がありました。その後の妊娠では、薬物を一切使わずにエレンタール[®]だけを用いて栄養状態を改善し、炎症反応もない状態のまま継続し、元気な赤ちゃんを出産しています。

(6) 食事療法

食事療法の話の前にクローン病の罹患率についてみていきたいと思えます。

日本は人口10万人に対して0.8%ですが、欧米は4~5%です。有病率は日本で10万人に5.4人、アメリカは90.5人、スウェーデンは146人であり、日本と比べれば格段に多いことがわかります。

また、動物性脂肪の1日の摂取量が増えるに従って、クローン病の罹患率は増えているというグラフになっています。日本は現在このラインを右上に向かって進行中です。今後この病気は増えるのではないかと考えられます。

けれども脂肪が全くだめなのかというところではありません。魚に含まれている脂はn-3系ですが、これを投与すると、粘膜のエイコサノイドの産生に影響を及ぼし、つまり炎症を抑えるファクターが増え、腸の炎症に有効に働くという動物実験が1991年頃に報告されています。

クローン病というのは基本的には遺伝的に何かに規制されていると考えられています。おそらく遺伝的に腸管の透過性が亢進していて、食物の抗原や細菌、脂肪に溶けたウイルス、化学物質その他のものが腸の粘膜に入り込んでしまったときに、これを排除しようとして免疫反応が起こります。免疫反応が起こると、それが原因となって腸の粘膜に障害が起こりますが、この障害はロイコトリエンという物質によってさらに悪化します。ロイコトリエンはリノール酸、n-6系の脂(動物性脂肪)から出てきます。一方リノレン酸やエイコサペンタエン酸はn-3系の脂肪酸で、プロスタグランジンE2などの作用によって、腸の粘膜の障害を抑えるという働きがあります。

したがって、食事指導の中で脂のとり方を、「n-3系を主体として20g以下」としました。

20gの晩御飯だと、患者さんにとってもそれほど苦にはならないだろうと思います。ただ若い育ち盛りの人の場合、物足りなく感じるでしょう。年齢に応じて個別に指導する必要があります。

低脂肪食の他に魚が嫌いなひとのために魚油カプセル(イワシの油をカプセルにしたもの)をつくって試しに飲んでもらったこともあります。

ただ瘻孔の問題は、この食事療法だけではなかなか改善されません。そこで新しく考え出されたのが、腸の中にある腸を刺激する物質を活性炭を使って取り除いてやる方法です。これはAST-120という薬を使います。この活性炭には、カフェイン、セロトニン、ヒスタミン、チラミン、トリプタミンなどを吸収して取り除く作用があります。この活性炭の作用によって腸の中の毒性の物質をうまく除去できるのではないかと考えたわけです。

腎不全に使う薬にクレメジンというのがありますが、この中には粒の活性炭が入っています。これが AST-120 なのですが、これを 1 日 30 カプセル、瘻孔の状態のひどい患者さんに飲んでもらいました。栄養療法を行っても改善の見られなかった 20 例の患者さんを、活性炭を飲む群と飲まない群それぞれ 10 例ずつに分けて治療を行いました。

その結果、活性炭を飲んだグループは瘻孔が閉じたのが 7 人、閉じないけれども膿がでなくなったのが 3 人でした。一方活性炭を飲まなかったグループでは、わずかによくなったのが 1 人でした。明らかに活性炭治療を行った方が良いという結果が出ました。

つまり活性炭で、腸の粘膜に透過性亢進で入っていく食物性の抗原や脂肪に溶けたウイルス、化学物質などをある程度除去することが可能であったのかもしれません。

栄養療法だけでは栄養状態に問題がでてこないかと考え、クローン病の患者さんに硫酸亜鉛を 300mg、タウリンを 6g、ペクチンやアルギン酸ナトリウムといった水溶性のファイバー、そして魚油を投与することによって、病勢指標や栄養指標を検討したことがあります。

硫酸亜鉛を投与すると血清アルブミン値、総コレステロール値が上がり、総蛋白値も上がります。これは炎症を抑えるのに役立っていると言えます。

タウリンの投与も、血清アルブミンや総コレステロール値が上昇します。硫酸亜鉛と同様の効果が見られました。

ペクチンの投与によって、便回数が 1 週間に 41 回だったものが 17 回に減りました。またアルギン酸ナトリウムでも 43 回が 27 回に減りました。下痢の回数が多い患者さんにはこのような水溶性の線維も一緒に鼻チューブに混ぜて投与するとよいでしょう。

魚油カプセル（イワシの油の組成用のカプセル）を飲むことで、炎症反応の抑制が可能になりました。このように、下痢には水溶性の線維、微量元素の欠乏には硫酸亜鉛、腸粘膜の萎縮防止にはタウリン、そして必須脂肪酸の欠乏には魚油がそれぞれ効果を発揮するというので、実際にはこれらを組み合わせた形で患者さんに指導しています。

7. クローン病患者の QOL

(1) 問題点

この病気は病因が不明で、完全な治療法もない状態です。つまりキユア (cure) は不可能で、ケアが

主体の治療となります。ところが患者さんの数が少なく、医療者の中にも病態・治療に関する知識が浸透していないため、長期にわたる医療管理が必要であるにもかかわらず、専門医や十分な医療を提供し得る医療機関が少ないという問題があります。さらに地域医療の枠内では慢性疾患の在宅での治療体制が十分でないという問題もあります。

原因不明であることから、社会一般からの無理解が本人の心を傷つけることも問題になっています。また若年者に好発しているため（人生が未経験な患者さんが多いので）、自立させなければこの病気とは闘えない、つまり親離れ、子離れをしなければいけないということも問題点のひとつに挙げられます。

(2) 対策

このようなつらい生活に打ち勝っていくためには、患者さん自身の強い自覚が必要です。私どもの病院でも「患者さんの友の会」を平成 2 年に発足しました。現在会員数は 150 人ほどです。この会の目的は、患者さんが自主的に病気の知識を深めること、病気の再燃を防ぎ、かつ患者自身の精神面、肉体面、そして生活の安定を図ることです。

阪神大震災の際には、西宮 - 神戸間が寸断されて、明石や神戸に住む患者さんは通院もできないし、栄養剤も手元に届かないという状態になりました。このとき、私達が書いた処方箋を東京の調剤薬局に送り、そこからトラックに栄養剤（エレントール®）と水とを積んで、鳥取方面を回って岡山側から神戸に入り、患者さんの会の人たちに届け、さらに患者さんの会の人たちから他の患者さんへとデリバリーしていただきました。震災後 3 カ月ぐらい交通が寸断されましたが、このネットワークのおかげで栄養剤が通院不可能の患者さんにもうまく配達されました。患者さんの会から頼まれて、クローン病と潰瘍性大腸炎の両方の患者さんに集まってもらって勉強会や料理講習会もしました。料理講習会では私の病院の栄養士に指導してもらって、病気に応じた脂肪 10g 食、脂肪 20g 食などを、グループに分かれてつくりました。

今のような対策、Cure & Care には医療機関の各専門スタッフと、地域における保健婦を含んだ体制の充実が不可欠です。慢性疾患ですが内科と外科との連携が必要な病気なので、がんセンターのような専門医療機関（IBD センター、クローン病センターみたいなもの）を設立して、患者とその家族へ情報提供をもしていく努力が必要だと思っています。

また発病時には親自身も若いので、親の方が狼狽してしまうこともよくあります。このようなことへの対応も必要です。

長期にわたる経過中には各患者のライフスタイルに応じて、種々の社会的家庭的問題（家族間でのいざこざ、進学、就職、結婚、出産、住宅購入など）が生じます。それらが療養努力を阻害してしまうことになる場合がまれならず見られます。在宅での療養体制の確立には病態だけではなく、各患者を取り巻く社会環境を考慮した積極的アプローチが必要になってきています。

それから患者や家族のみならず一般の人への情報の提供、ノーマリゼーションも必要になるだろうと思います。

以前クローン病を取り上げた『霧の子午線』という映画がありました。その映画の中には間違っただけで描かれていることがいくつかありました。「クローン病の治療なんてサラゾピリンを飲むことしかないの」、「サラゾピリンを飲んだってどうせ効かないけれど、それしかないから飲んでおくわ」、「だめになったらまた腸切ればいいかな」という感じで話が進み、最後突然死してしまいます。食事療法には全く触れられていませんでした。

患者さんの会がいち早くこのことを知って、東映に抗議しました。作り直すよう要請しましたが、もう間に合わないからだめだと断られました。結局、映画の最後に「クローン病は、現在はきちとした治療をされていれば、突然死をするということはほとんどない。この映画の設定は古い時代のものでまだ遅れていた」という内容のテロップを入れることで落ち着きました。

ノーマリゼーションは1959年デンマークにおいて、「知的障害者の生活を可能な限り普通の人の生活状態に近づけるようにすること」ということで提起されました。しかしこれは知的障害者のみならず、身体障害者、病者、高齢者、乳幼児、社会的に不利な立場の人たちすべてに対して当てはまることです。デンマークにおいてノーマリゼーションは、保健、医療、福祉などのケアの水準、サービス水準としてもまとめられています。QOLと類似の考え方で、私たちも目指さなければいけないと考えています。

外来通院中の患者さんのQOLを、単純に病気になる前の状態を100%として、現在の満足度を記入してもらったところ、栄養療法を行っている患者さんでは約70%、栄養療法を行っていない患者さんは55%でした。患者さんの真のQOLのスコアとは

いえないかもしれませんが、成分栄養剤による栄養療法を行っている方が症状がないこと、入院回数が少ないこと、社会復帰度が高いことなどからスコアが高い傾向にあると考えられます。

栄養療法を中心に上記の様々な対策をとりながら患者さんへ対応していく必要があると思います。

8. おわりに

クローン病は難病です。難病と闘うには患者さん自身が病気をよく知り、必要のない不安を抱かないようにすることが大切です。クローン病患者の会が全国に結成されてきていますので、その会に参加することも役に立つでしょう。アメリカにはすでにCCFA、Crohns and colitis foundation of Americaという全国的なクローン病患者の会があります。日本ではこのような患者の会を結ぶ全国的なIBDネットワークがようやく動き始めたところです。最新の情報がより早く入手できるようになるでしょう。

また、保健所や患者の会を中心に最新の話題と情報を提供すべく、私達は高添正和氏（社会保険中央病院内科）、屋代庫人氏（JR東京総合病院成人病科）とともに、武藤徹一郎教授（東京大学第1外科）、下山孝教授（兵庫医科大学第4内科）、小倉豊先生（木更津保健所所長）を顧問とし、福島恒男先生（横浜市民病院外科部長）のご協力を仰ぎながらIBDニュースを刊行し始めました。保健所などの公的機関でも、難病患者さんのQOL向上に向けてのプログラムが本格的に始まっています。

「汝の食物を医者とも医薬ともせよ。食物で治せない病気は医者にも治せない」（ヒポクラテス）

「アメリカにおいては、がん、心臓病、脳卒中などによる死亡が多い。これらの病気は現代の間違った食生活が原因となって起こる食原病である。先進国民が健康になる方向はこの食生活を改め、これらの病気を予防することである。現代の医学は薬や手術といったことだけに偏りすぎている。栄養に盲目的な偏りの医学であった。栄養に盲目でない医学につくりかえる必要がある。」（1977年アメリカマクギヤバン報告）

クローン病はまさにこの栄養療法の重要性が認識されたはじめての病気かもしれません。日本も遅ればせながら、食生活と疾患との関連に目を向けて、クローン病の病態の解明をしなければいけないと痛切に思っています。

特発性間質性肺炎



大阪通信病院
第 2 内科医長

舩 谷 仁 丸 先生

プロフィール

昭和 61 年、和歌山県立医科大学をご卒業後、大阪大学医学部第三内科に入局。平成元年より大阪府立成人病センターに呼吸器科医員として勤務された後、大阪府立羽曳野病院第 4 内科医員、同病院呼吸器科診療主任を経て現職。

1. はじめに

特発性間質性肺炎は、特発性肺線維症、IIP (Idiopathic pulmonary fibrosis) などとも呼ばれる病気で 1995 年から難病に指定されています。確立された治療法がなく、しかも肺炎という病名がついているがために、治る病気だろうと軽い認識をされる方も多く、患者さんの理解も得られにくいのが現状です。

2. 間質性肺炎とは

(1) 肺の働きとその仕組み

肺は、左右に分かれ、その末梢部分にあるブドウの房状の小さな肺胞の周りを血管が取り巻いています。これが、口から入った空気中の酸素を体内に取り込んで炭酸ガスを吐き出す働きをしています。

正常な肺は風船のような形をし、非常に弾力性があります（柔らかい）。ところが線維化した肺はラグビーボールのように、堅くなっています。空気を取り込みにくく吐き出しにくい、つまり、空気の出し入れに力が必要な状態になっているのです。

実際の症例を呈示します。

症例

72 歳男性。2、3 年程前から動いたときに息苦しいという自覚はありましたが、それは階段を上り下りするような労作の後だったので、年のせいだと思って見過ごしてきました。ところが 6 カ月前頃から平らなところを歩いていても息苦しく感じるようになりました。年のせいとも言い切れないのではないかと思い、当科を受診されました。体格自体は特に問題はないのですが、聴診器をあてると、肺の背中側下方で血圧器のマンスレットを「ベリベリ」とはいだ時のような音が聞こえます。その他、太鼓のバ

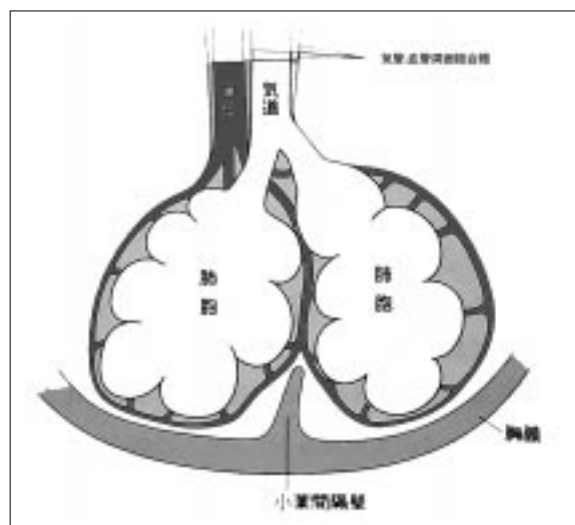


図 1 : 正常肺胞構造

チのように指の先が肥大（ばち状指）しており、動く唇にチアノーゼがありました。当科に入院し精査の結果、特発性間質性肺炎と診断しました。この様に比較的慢性の経過で症状が出現してくるため本人が気付かないことが多いようです。

(2) 肺胞性肺炎との違い

抗生物質の点滴で治る普通の肺炎は、間質性肺炎と区別するときには肺胞性肺炎と呼びます。気道の一番最後の単位である肺胞の中ばい菌が入り、炎症が起こります。多くは、細菌（インフルエンザ菌や肺炎球菌など）が原因です。

一方、間質性肺炎の間質は、肺胞の周りの部分を

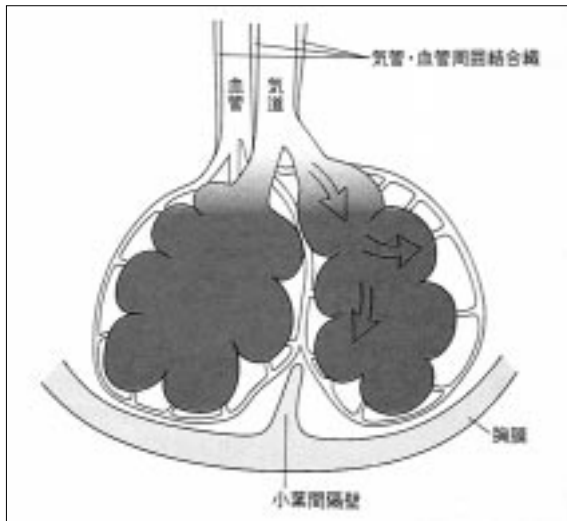


図 2：肺胞性肺炎の肺のシェ - マ

指します。この間質に炎症が起こる肺炎を間質性肺炎と呼び、なぜそこで炎症が起こるか不明なので、特発性と呼ばれています。

レントゲンを撮ると普通の肺炎との違いがよくわかります。一般的な細菌性の肺炎では、肺の 1 つの区域に限局して影が出てきますが、間質性の肺炎では、両方の肺が全体的に小さくなり、主に下葉でスリガラス様陰影が出現しその部分では小輪状の影が見られます。しかし特発性間質性肺炎のレントゲン像は縮んで曇っていると思われがちですが、肺が縮まない場合もあります。

(3) 定型例と非定型例 (図 4 定型例と非定型例の胸部レントゲン像の比較)

特発性間質性肺炎/肺線維症という病気は、レントゲン上は定型例と非定型例の 2 つに分かれます。全体に小さく曇っている状態が定型例で、比較的見つけやすいです。一方非定型例では、肺はあまり縮まず、なんとなくきたない感じのレントゲン像になります。後者は主に喫煙者に多いと言われています。

この定型例と非定型例は異なる病気ではないか言われますが、両方のレントゲン像は違うものの、患者さんの病態とその予後はほとんど同じです。ただ、非定型例のレントゲン像の場合、特発性間質性肺炎と診断されずに見過ごされている事があり、経過を見ているうちに、徐々に悪くなるケースがあります。

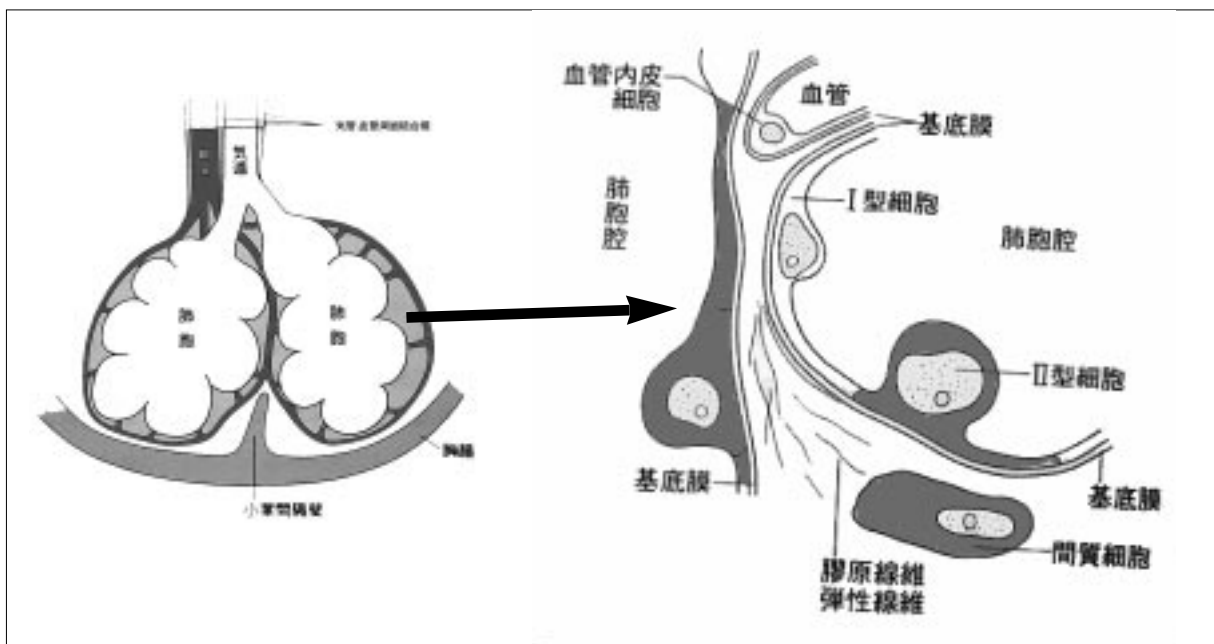


図 3：間質性肺炎の間質とは？

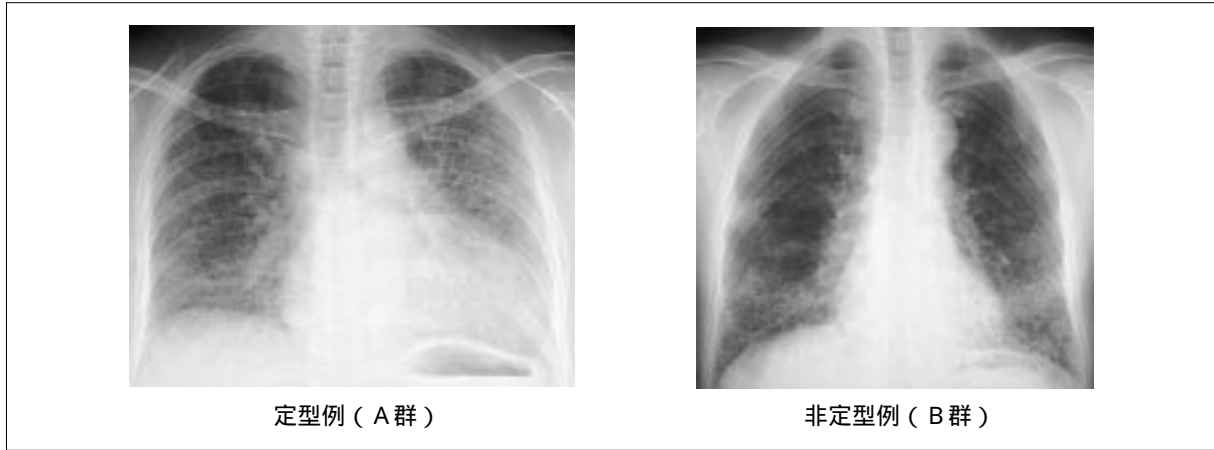


図 4 : 定型例と非定型例の胸部レントゲン像の比較

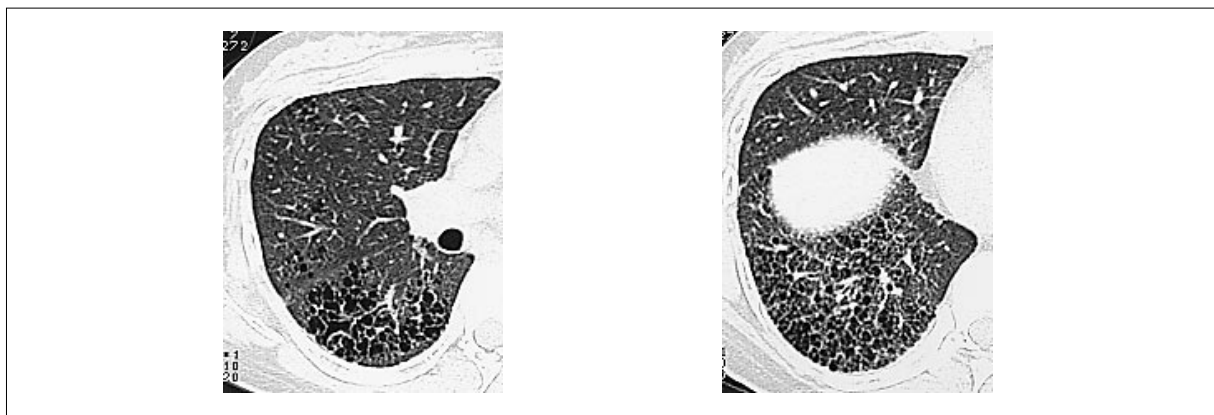


図 5 : 間質性肺炎の CT (定型例)

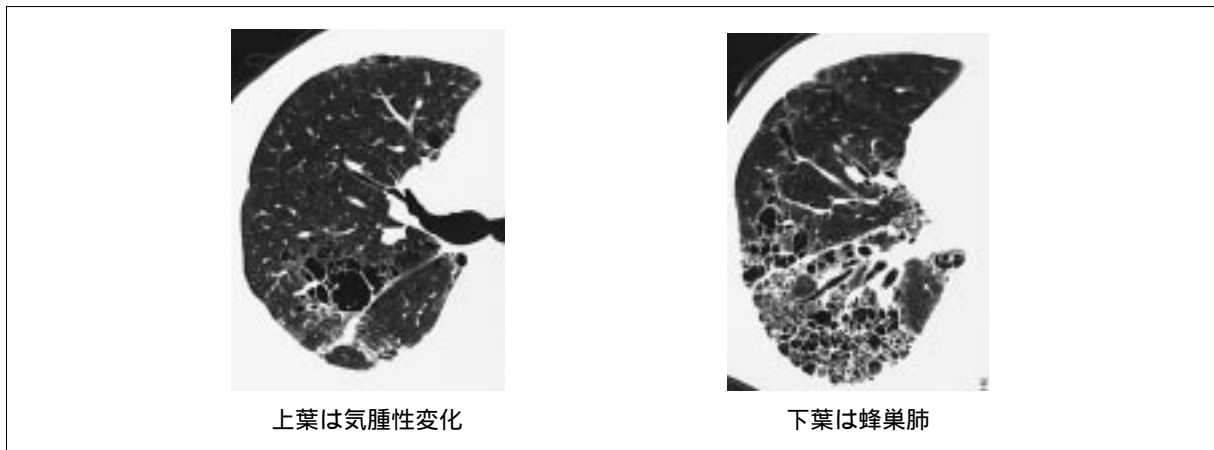


図 6 : 間質性肺炎の CT (非定型)

ここ 10 年、日本では CT が非常に普及し、特発性間質性肺炎/肺線維症が診断しやすくなりました。定型例（肺が縮むタイプ）は、CT を撮ると蜂の巣状の変化を示す部分が主に中心よりも外側、上葉より下葉に多く認められます。聴診器をあてると背中側の下の方で「パリパリ」という音がするのはこのためです。

一方、非定型例（肺が縮まないタイプ）の CT は、肺の背中側の下の方では定型例とほとんど同じように蜂の巣状ですが、肺の上の方は正常の肺と比べて逆に大きくなっています（定型例では、肺全体が小さく縮む）。この部分は肺気腫の人の変化とよく似ています。下が縮んで、上が大きくなっているので、レントゲンでは全体的にはあまり縮んでいないよう

に見えます。しかし、むしろ肺の中で使える部分が非常に少ない状態です。

レントゲンを撮るとどこことなく肺が汚い。聴診器をあてると「バリバリ」音がする。

この場合、肺気腫、慢性気管支炎だけではなく、特発性間質性肺炎の非定型例ではないかということも疑ってみて、CTを行って下さい。レントゲンではよく見えない上方の膨張、下方の蜂巣肺がCTの検査で見える可能性があります。

(4) 間質性肺炎の中での「特発性」の位置づけ

間質性肺炎という病気はいろいろな病気から起こります。その中で特定疾患になったのは、原因がわからず慢性の経過で悪化する予後不良の特発性間質性肺炎です。診断の際にCTを撮り、間質性肺炎であるということがわかって、それが特発性なのか、何か他の続発性の病気なのかということを見つけて出す必要があります。

a) 原因の明らかな間質性肺炎 (図7)

- 1) 職業性のも (塵肺の一部)
- 2) 薬剤性のも: この場合原因薬剤がはっきりすれば、その投与を中止すれば間質性肺炎は改善することが多いです。(一部治療が必要であったり、予後不良のケースもあります。)
- 3) がんの治療で肺に放射線をあてると、間質性肺炎を起こす放射線肺臓炎が起こることがあります。
- 4) 感染症の中でも一部のウイルスは間質の方に肺炎を起こします。
- 5) 心疾患の肺水腫は水分が間質に集まる病気で、これも広い意味では間質に肺炎を起こすものです。
- 6) がん性リンパ間質症と言われるものも間質に病変がある病気です。

原因の明らかなもの

1. 職業性
2. 薬剤性
3. 毒物 (パラコ - トなど)
4. 放射線
5. 感染症
6. 心疾患 (肺水腫)
7. 悪性腫瘍 (癌性リンパ管症)

図7

b) 原因のわからない間質性肺炎 (図8)

サルコイドーシス、膠原病 (SLE、リウマチ、PSS、PM/DM など)、ラム (難病の一つ)、アミロイドーシスなどが、間質性肺炎をおこすことがあります。レントゲンやCTなどを使っても、特発性が膠原病性かなどということをはっきり区別することが非常に難しいこともあります。膠原病の人であれば、それに伴うものであろうというふうに臨床的データを揃えていきながら、診断します。

いろいろな原因不明の間質性肺炎の中で、慢性的に進行していくようなもののなかに、特発性間質性肺炎があり、それを1つの病気として確立していいだろうと考えられています。ただ最終的にこう診断しても、後で膠原病などその他の病気が出てきて、特発性ではなくなるということも臨床的にあります。

原因不明なもの

1. サルコイド - シス
2. 特発性間質性肺炎
3. 膠原病性間質性肺炎
4. 肺リンパ脈管筋腫症 (LAM)
5. 慢性好酸球性肺炎
6. 肺アミロイド - シス
7. その他

図8

3. 特発性間質性肺炎の歴史と疾患概念

(1) 歴史

一番最初に報告されたのは1944年です。ハーマンとリッチが、6カ月以内に死亡した急性の間質性肺炎の4症例を学界誌に報告しています。最初に彼らが急性で (6ヶ月以内) 死亡した間質性肺炎を報告したがために、最初のうちは間質性肺炎というのは急性の疾患であるという印象が強くありました。(今でもハーマン・リッチ症候群というような病名で呼ぶことがあります。) その10年後、この疾患が本間先生によって日本の学会で紹介され、1974年に厚生省が肺線維症の調査研究班を設置。そこで特発性間質性肺炎/肺線維症の第一次診断基準が作成されました。1978年頃にはレントゲンではみにくかった特発性間質性肺炎に特徴的な蜂巣肺がCTによって明らかになりました。診断基準の中にCTの所見を入れながら、1980年には第二次診断基準を作成。その後、臨床的な集積を経て、1991年に第三次診

断基準ができ、他の間質性肺炎をかなり鑑別できるような診断基準となり、1995年に特定疾患の対象となったわけです。登録システムが確実にとはとられていなかったため、この病気に関する疫学調査はきちんとされていないようです。しかし北海道では特定疾患事業がかなり積極的に行われ、1992年の報告では、有病率は北海道の人口10万に対して4人、発病率は1.23人です。大阪ではもう少し多いかもしれません。現時点での正確な報告はありません。

(2) 厚生省によるIIPの概念定義

本症は原因不明の間質性肺炎である。病理学的には、炎症は主として肺胞隔壁に起こり、肺胞隔壁の肥厚、結合織の増加と共に蜂巢肺をきたし、肺構築の改変と縮小をきたす。臨床的には慢性型が多く乾性咳嗽と息切れを認め、聴診上捻髪音(fine crackle)を聴取する。胸部レントゲン上では小粒状 網状陰影から次第に輪状陰影(蜂巢肺)に変化し多くは肺野の縮小を呈する。呼吸器能検査では、低酸素血症を伴う拘束性換気障害、拡散障害を認め、次第に呼吸不全に至る。多くは緩やかに進行するが急性増悪をきたすことがある。死の転帰をとることが多い。

4. 診断

厚生省による第三次診断基準(図9)

まず症状を聞いて急性経過か慢性経過かを考慮。

次に慢性型の場合はレントゲン上定型例(縮んでいるタイプ)か非定型例(縮みが目立たないタイプ)かを鑑別。そして以下の診断基準に従って診断を進めます。

症状としては乾いた咳、主に労作時の息切れ、ばち状指、聴診上ベルクロー音の聴取。これでかなり診断に近づきます。血液検査(血沈の亢進、血液中のLDHの上昇)肺機能検査(肺活量の減少、拡散能力の低下)血液ガス検査(低酸素血症)などを行います(これが測れなくても診断できないということはありません)。

ばち状指は、軽度の時は見逃されていることがあります。軽いばち状指のときには、爪の角度がちょうど180度の状態になります。爪の方が少し起きあがっているような状態が正常ですが、ばち状指の初期にはほぼ平らで、高度になると、爪の方が下がってきて、指先全体も太くなります。

以前は診断するのに病理学的所見が必須だと言われていました。多くの専門病院ではこういう患者さんが来たとき、症状により、血液検査・肺機能検査・X線・CTなどを行い、さらに患者さんを説得し、手術で肺の一部を取ることにより病理学的所見を得、最終的に診断していました。今では必ずしも必要というわけではありません。

この診断基準でいくとIIPではない人が含まれ、診断基準に注意事項が付いています。

まず急性経過(急性型)か慢性経過(慢性型)かを考慮し、慢性型の場合にはA群(定型例)B群(非定型例)の臨床的特徴を参考とし以下の項目に沿って診断を進める。

<ul style="list-style-type: none"> . 主要症状および理学所見 <ul style="list-style-type: none"> 1. 乾性咳 2. 息切れ 3. ばち指 4. fine crackle . 血液・免疫学的所見 <ul style="list-style-type: none"> 1. 赤沈亢進 2. LDH上昇 . 肺機能検査 <ul style="list-style-type: none"> 1. 肺気量の減少 2. 肺拡散能力の低下 3. 低酸素血症 	<ul style="list-style-type: none"> . 胸部X線所見 <ul style="list-style-type: none"> 本症に一致するX線像 . 病理学的所見 <ul style="list-style-type: none"> 本症に一致する病理像 <p>* ~ の大項目は中項目が2の場合は1項目以上3~4の場合は2項目以上を満たすときに陽性とする。</p> <p>診断 確実: を含む3項目以上または . を満たすもの</p> <p>疑い: を含む2項目以上を満たすもの</p>
---	---

図9

注意事項

1. IIP では粉塵吸入癆者が多いがこの場合塵肺の定める塵肺症でないことに注意する
2. 膠原病の身体所見および検査所見を伴うものは膠原病肺としてIIP から除外する
3. 気管支肺胞洗浄液 (BAL)では本症に特有の変化はなく診断的価値は低い。しかし他疾患の除外診断に BAL はしばしば有用である
4. Ga シンチは診断特異性を有しないが病勢の判定に役立つ
5. 次の疾患を除外する
塵肺症、肺結核、慢性気管支炎、DPB、HP、放射性線肺炎、薬剤誘起性肺炎、肺炎（徳にウイルス、マイコプラズマ肺炎など）

図 10 : 注意事項

5 . 治療

現在確立された有効な治療法はありませんが、過去も現在もいろいろな薬が試みられています。肺を障害すると思われる、好中球が出すエラスターゼを阻害するような薬、線維化抑制効果があると実験的に言われているような薬、さらには漢方薬の一部も試されています。結局臨床的に切り札となるような薬はないというのが現状ですが、現在でも多く試みられているのは、ステロイドホルモンと免疫抑制剤です。ターナー・ワーウィックがIIPのステロイド薬に対する反応性と予後に関して有名な報告をしています。

この結果の受けとめ方には2つあると思います。ステロイド治療を行った方が予後が伸びるのでやるべきだという考え方と、ステロイド治療をしても効かなくてかえって悪くなることもあるならはじめからしないほうがよいという考え方です。

この報告から結果として言えることは、IIPの中のごく一部にはステロイドにある程度反応する群があるということですが、それはもしかするとIIPではなくて、膠原病性肺炎などである可能性もあるわけです。少なくともこれを見る限り、絶対的にステロイド治療が有効であるとは言えません。これが発表されたころにはまずステロイド治療をしてみ、反応が良好な人には継続し、反応が悪かった人にはステロイドの副作用で予後を縮めないように、できるだけ早く治療を終息しようという施設が多かったように思います。日本でも同じ様な報告があります。

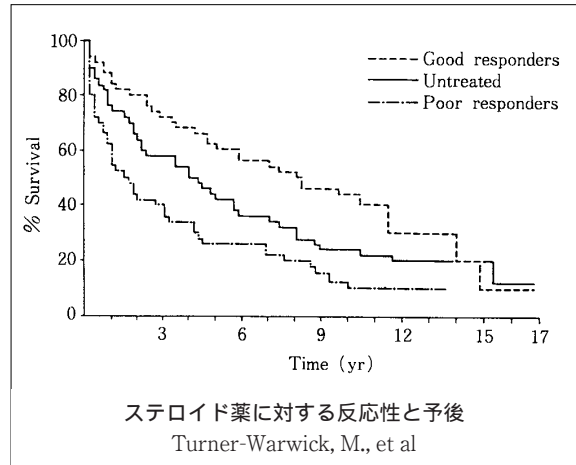


図 11 : ターナーのグラフ

ステロイドホルモン治療を行った57人と、治療をしなかった人の334人の予後を調べましたが、結局差が出ませんでした。ただパルス（ステロイドの大量療法）を行った40例は予後が非常に悪いという結果が出ています。これはパルスをやったら予後が悪くなったということではなくて、病態が急速に悪くなり、通常の量の薬では追いつかなくなったためにパルスを行ったということを示しているにすぎません。この結果からもステロイド薬の意味は乏しいのではないかと考えられます。厚生省の調査研究班では、平成7年に治療に関する以下のようなアンケート調査をしています。

Q1 . 特発性間質性肺炎の慢性型だという診断を下した場合、治療をしますか。

A1 . 行うこともある 58 %

A2 . 行わない 42 %

つまり、CTやその他の検査で臨床的な診断はかなり確実に行えるが、結局そこまで終わってしまっていて、そういう診断をしたらあとはそっと見ていくしかない、というのが今の行き詰まった現状です。

Q2 . 治療開始時期はどのように決めますか。

A1 . HRCT（高解像度のCTで病変の細かい部分まで見ることができる）で、その病気が動いているのか、あるいは固まって古くなっているのか、ということを確認して、その病気が動いていれば治療をする。

A2 . 肺を洗って検査をする（BAL）その結果で。

A3 . 組織を取って組織を検査した結果で。

A4 . レントゲンの変化を見る。

- A5 . ガリウムシンチで検査する。
- A6 . 症状の経過などいろいろなものを加味して決定する。
- Q3 . 治療をすると答えた施設で、治療開始を決定したときにどんな治療法をとっていますか。
- A1 . パルス療法（ホルモン剤の大量投与）28 %
- A2 . ホルモン剤（約 60 %）
- A3 . 免疫抑制剤（2 ~ 3 %）
- A4 . ホルモン剤と免疫抑制剤の併用（約 30 %）
- A5 . その他の試みられている薬（5 ~ 6 %）
パルス療法や飲み薬を開始するのは病気が悪化していると考えられる場合が一般的です。

6 . 患者への指導

（1）急性増悪

急性増悪がこの病気の特徴のひとつです。慢性期の場合は治療の意味は少なく、感染の合併に注意しながら経過観察しますが、急に悪くなる、いわゆる「急性増悪」を起こすことがあります。

入院中の典型的な定型例の間質性肺炎の患者さんです。慢性で、比較的安定した状態だろうということでお正月休みに自宅へ帰られましたが、様子がおかしいのですぐに戻ってこられました。今まで正常に空気が取り込まれていた黒い部分が真っ白です。昨日まで外泊もできて、会話もできていた人が息苦しさを訴えて、酸素はいくら吸入しても追いつかず、まったく体に取り込まれないという状態です。この状態になると予後は非常に悪く、今の医学の治療手段では救命できないケースが圧倒的に多いのです。

（2）京大の管理原則

京大の胸部疾患研究所は特発性間質性肺炎の診断や治療に非常に熱心な施設ですが、1989年にIIP患者の3つの管理原則を導入しました。

風邪をひきにくくし、（急性悪化の原因の多くは風邪が引き金になると言われていますから）不必要な労作負荷を避けることを中心とした生活環境を整える。

治療は最低限にとどめ、しかも量はできるだけ少なくする。

呼吸困難があったら早めに在宅酸素療法を導入する。

京大の報告によると、発症してから亡くなるまでの生存期間が、管理原則を導入する以前は67カ月だったのが、導入後は93カ月。急性悪化によって死亡する人が導入前は約4割だったのが、導入後は約2割に減っています。管理原則に掲げる3点を注意して診療すると、予後が少しずつ改善されてきています。米国の専門医師は「急性増悪は日本に多く、アメリカでは少ない」と言っているそうです。それは日本の住宅環境が悪いため温度差が激しく、特に冬場は非常に乾燥した状態で、感冒に罹患しやすい状態にあるということです。（インフルエンザワクチンの普及率とも関係している可能性があります。）そういう状態にならないように患者さんを管理すれば、急性増悪を起こす人が減ることは確かなようです。ただ風邪だけが急性悪化の原因ではありません。管理原則にある「不必要な労作負荷を避ける」が難しいことは経験済みです。例えば3カ月に1回ぐらい肺活量を測り呼吸機能の経過を見ます。ある患者さんは肺機能検査を行った後、急性悪化をきたし、



図 12 : 急性増悪のパターン

肺が真っ白で、治療しても全く反応しない、ということもあったそうです。(もちろん一般的には肺機能検査は安全ですが、種々の要因が重なった結果かもしれません。)この程度の労作で急性悪化を来すこともあります。先述の診断の中にある肺胞洗浄液の検査で急性悪化を起こしたことも報告されています。外からの刺激に対して病気が反応しやすい時期があり、その時期に何かをすると急性悪化を来すのではないかと考えられています。(例えば気道感染がありその時期に検査の負荷が加わったのではないかと?) IIPでは肺がんを併発することもよくありますが、その肺がんの手術をすると、その手術が刺激となり、肺が真っ白になり、急性悪化を来すこともあります。ですから、IIPに伴う肺がんは大きな手術をできるだけしないと考えている医師もいます。一定の見解はないにせよ、広い意味ではこうした呼吸機能検査や手術も時期や状況によっては避けるべき「不必要な労作負荷」である可能性があります。

(3) 羽曳野病院でのデータ

以下は私が羽曳野病院在職中に、特発性間質性肺炎についてまとめたものです。

1. 年齢層：30代～60代前後。男性に多い
2. 発見動機：労作時の息切れ、乾性の咳、ベルクローラ音、ばち状指
3. 平均生存期間：37カ月、5年生存率43%在宅酸素療法開始後平均生存期間は、14カ月(実際には手術不能の肺がんの人と予後はそれほど変わらない。)
4. 在宅酸素療法導入患者数：特発性間質性肺炎90例中35例 残りの方の一部は退院できずに亡くなられたか、酸素吸入の必要がない状態からいきなり急性増悪で亡くなっています。この調査をしたのは肺移植が可能になることを考慮に入れておく必要があるためです。肺移植は、いろいろな治療を施しても予後があと1年から1年半に迫っている人に適用されるという前提があります。特発性間質性肺炎の人の予後は、一般的には平均4、5年ですが、急性増悪を来すこともよくあります。また日常生活に酸素が必要になると、在宅酸素療法を導入することになります。酸素吸入が必要な段階に入った後は平均14カ月しか生きられないので、この時点で移植を考える必要があります。肺移植の適応疾患には特発性間質性肺炎以外にも膠原病肺、サルコイドーシス、過敏性肺炎の慢性型、原因

不明の間質性肺炎、ペリリウム肺、肺気腫など、様々な肺疾患がありますが、恐らく特発性間質性肺炎は代表的な肺移植の適応疾患となると思われる。

(4) 特発性間質性肺炎の病因

肺胞洗浄液検査が比較的簡単にできるようになったこともあり、肺線維化のメカニズムはかなり解明されてきました。肺の中のマクロファージという細胞が、IL-1やTNFなどのサイトカインを出します。これに対して肺の中の白血球の1つの好中球がエラスターゼ、フリーラジカル、ロイコトリエンなどを出して、肺の組織を傷つけます。つまり、何らかの刺激で肺の中のマクロファージが活性化されます。活性化されるといろいろなものを出し、その結果肺の組織を傷つけます。一方傷つけられた障害部位は、自ら直そうと線維化して固まっています。この何らかの刺激が「病因」なのですが、これが何かわからないのです。1974年この病気が日本に紹介されたころから、この病気の人は(176例中60数例)何らかの有害物質を吸入しているとする報告があります。それ以降もこの病気の人に対して開胸肺生検(肺の一部を取って、その組織を検査する)を行ったところ、その組織中に珪素やアルミニウムなどが沈着しているとする報告もあります。大阪は金属を扱う工場の多い地域で、この金属が関与しているのではないかと指摘する先生もいます。確かに症例をまとめたときにカルテをみていると、そういう印象があります。ただ、これも病気の1つの刺激であって、恐らく本体は別のところにあるのだと思います。

(5) 患者指導の実際

不明な点が多いので非常にシンプルな患者指導しかあり得ず、私自身は京大の管理方針にそっていません。確実な診断がついた特発性間質性肺炎については(もちろん診断が不確実な例では侵襲的な検査をしてでも確実に診断を付ける必要があります。)治療もできるだけ最小限にとどめ、患者指導も次のように行います。

- 1) 悪化要因である感冒罹患を予防する。冬は乾燥しやすいので加湿。マスクの着用。ある先生は「冬は病院に来ないでください。風邪をひいている人がいっぱい来ているところ(病院)に来るのは死に来るようなものです。状態が安定しているのだったら、家にいて下さい」と言っています。もちろん定期的な経

過は見ます。インフルエンザワクチンも有用と考えます。

- 2) 温度変化を避ける。
- 3) 雨に濡れない。
- 4) うがいをする。
- 5) 環境を整える(部屋をきれいにするなど)。
- 6) 在宅酸素療法の器械を設置している場合、入浴中もできるだけ酸素を吸う。入浴の動作というのは、呼吸不全の人、呼吸不全ではなくても労作時に低酸素になりやすい人にとっては非常に負担のかかる動作です。在宅酸素を導入しているにもかかわらず、風呂場では酸素を吸っていないという人が結構います。酸素のホースが風呂場まで届くような状態にしてください。

息切れがいつもよりひどい、熱がある、たんどの量が増えたり色が付いていたりするときは感染をきっかけに急性悪化を来すおそれがあるので、早めに病院に来るように指導します。風邪から気道感染を来しているような状態のとき。脈がいつもより増えているとき。ただ、感冒のときは病院に行くという動作だけでチアノーゼを呈することもあります。インフルエンザの流行に対してはワクチンを積極的に打ったり、解熱薬、抗生物質を予め与えておいたりします。本人は比較的低酸素の状態に慣れているので、動いて唇が真っ黒でも気づかないことがあります。周りの人が患者さんを見て、唇の色が違う、動いているときの息づかいが違うというふうなことに注意してあげてください。特発性間質性肺炎の人は低酸素の状態になっています。心臓に負担により、いわゆる右心不全の状態になり、急にぱっとむくんでくるような場合もあります。この場合は注意して下さい。羽野野病院では、この病気で急性悪化を来した人に人工呼吸器を付けて集中的な治療をしました。その中で救命できた人はステロイド治療の段階に入っていなかった人がほとんどです。逆に言うとステロイド治療をして反応しなかった人は、人工呼吸器を付けてもほぼ全例助からなかったということです。ただ、本人に急性増悪の認識をあまり強く与えてしまうと、非常に臆病な生活になるおそれがあります。本人には「風邪をひくとこの病気が動き出すことがあるから、できるだけ気をつけるように」と指導しています。

在宅の患者さんに訪問看護をするときに以下のポイントをチェックしてもらおうとよいでしょう。

- 1) 悪化時の対応への理解

- 2) 環境整備

- 3) 在宅酸素療法の実践

在宅酸素療法では、安静時、または動いたときに何リットルかという指示が出ますが、実際は患者さんはずっと同じ流量しか吸っていない場合や殆ど吸っていない場合もあります。器具の扱い方を心得ているかどうか、また実際に正しく使われているかどうかをチェックします。

- (6) 在宅酸素療法

日本では最近、在宅酸素療法を取り入れる人が増えてきています。1998年時点で、器械を販売している業者の推定によると7万人くらいいるということです。健康保険の適用により普及した事などが理由に挙げられます。平成6年時点の患者の内訳は、閉塞性肺疾患、多くは肺気腫の患者さんが約40%、結核の後遺症の人が約20%、間質性肺炎の人が10%、肺がんが8%です。今後、肺がんと間質性肺炎はおそらく増えてくるでしょう。特発性間質性肺炎でもそれ以外の呼吸器系疾患でも、在宅酸素療法を行っている人に対する指導のポイントはほとんど同じです。ただ特発性間質性肺炎の人については、急性増悪を念頭に置いた指導が必要です。できるだけ急性増悪を来さないように努力しよう、というのが現状です。

在宅酸素療法の効果

- 1) 急性増悪を防ぐ可能性がある。
- 2) その結果として予後を延ばせる可能性がある。
- 3) 家の中での動作(主に動いたときの動作)での息苦しさを少しでも改善できる可能性がある。
- 4) 二次的に心臓の負担を減らす可能性がある。

慢性の呼吸不全は血液ガスで60以下の人を呼吸不全、60~70の間を準呼吸不全、70以上を非呼吸不全に分類されます。IIPに関しては、特定疾患の認定が70以下です。在宅酸素療法は保険上は呼吸不全55以下、ないしは運動時、労作時に低酸素を来すもの、睡眠時に低酸素を来すものという定義ですが、実際にはもっと早い段階で導入されているケースが多いですし、恐らくそれは正しいと思います。安定しているときにベッド上に横になり、酸素を取ると70前後ありそうな間質性肺炎でも、5分くらい廊下を歩いて帰ってきて取り直すと、30代まで下がっているということがあります。ですからできるだけ早い段階、つまり呼吸不全になる前に在宅酸素療法を導入するようにしています。それにより不必要な労作負荷を避け、動いたときの低酸素の

状態も避けることができます。

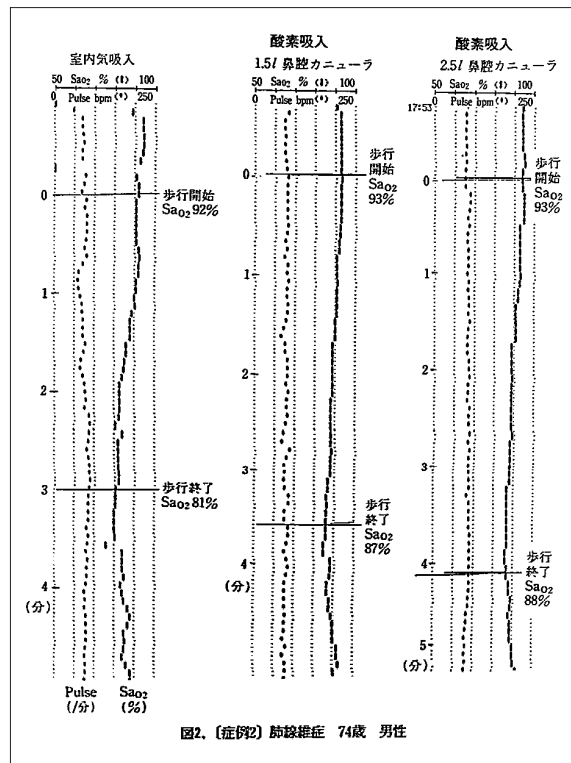


図 13 : 酸素濃度の推移

間質性肺炎の患者さんの在宅酸素導入のための実際例です。動き初めは 92 %。多分血液ガスで言うと 60 ~ 70 の間ぐらいですが、ゆっくり歩いて、歩き終わると 81 %になります。数字で言えば、歩行前では酸素はいらないのですが、歩行中から酸素を吸わないと酸欠の状態です。次に 1.5 リットルの酸素を吸って歩いてもらいます。歩き初めは 93 %

であり変わりませんが、歩き終わりでは 87 %。これでもまだ少し軽い酸欠状態です。酸素の流量を 2.5 リットルに増やして同じことをすると、歩き終わりで 88 %。このように酸素の流量を調整し、処方します。目標は 90 %です。ただあまりたくさん吸ってしまうとすぐにボンベが空になります。患者さんの SaO_2 、チアノーゼの状態、呼吸回数などを見て、その人にあった処方をする必要があります。特発性間質性肺炎の人は、他の同じ在宅酸素療法を行う患者さんに比べると、動いたときの酸素の必要量が非常に多いです。人によっては労作時に 5 リットル/分以上の酸素が必要になることもあります。今、在宅酸素で吸える酸素量は、普通の酸素濃縮器では 5 ~ 6 リットルです。10 リットルをマスクで吸入する必要がある患者さんの場合は器械を 2 台設置してもらうよう業者の方をお願いすることもあります。液体酸素にして高流量で吸えるような対処の方法もあります。

7. 今後の展望

残念ながら有効な薬剤がない現在、悪化してくると、現在対処できる唯一の方法は肺移植です。欧米では最も多い肺移植適用の疾患として、HBP が挙げられています。日本でも恐らく肺気腫は高齢の人が多く、肺移植適応疾患は HBP の人が一番多くなるかもしれません。移植登録を既にされて、移植が実現できるのを待っている人もいます。内科的な治療で言えば、病気の進行を妨げる、ないしは改善できるような新しい薬の開発に期待します。そのためにはさらに詳しい病気の解明が必要だろうと思います。

Q & A

Q

北海道の方のデータが古いようでよくわかりませんでした。罹患率はどうなっていますか。

A

日本ではきちんとした疫学調査はまだできていないとおもいます。北海道大学の先生は、北海道はきちんと登録されているとおっしゃっていますが、現実には漏れているところがたくさんあるかもしれま

Q

せん。厚生省が特定疾患にして登録制度も取り入れましたが、実のところこれには「 Pao_2 が 70 以下の重症度 3 以上」という但し書きがついています。結局は全部を把握できていないのが現状です。

A

私の受け持ち患者さんで 20 代の女性で、春に咳症状、労作時の呼吸困難が出て、夏には亡くなったという方がおられます。この 5 月 1 日から患者の自己負担導入制度がなされようとしていますが、その

ときの医師の重症度認定には、「おおむね6カ月以上の固定が見られた場合において」という但し書きがあったと思います。これは急性増悪を来すような患者さんには非常に厳しい状況であると思われます。重症度認定という制度について専門医として、何かご発言いただけたらと思います。

A

今おっしゃられたように70を切るのを待っているうちに急性増悪を来して、登録認定されないうちに亡くなってしまふ、しかも病院によっては高額な医療費のかかる治療を受けても、結局救命できない、などということが恐らく起こってくると思います。70という基準がどこから出てきたのか、私自身は理解できません。重症度3以上というのもむしろ残念です。この病気については重症度別で認定するという制度は改めて、臨床的に診断したときにできるだけ早く認定してほしいと思っています。急性増悪の患者さんをたくさん見てきましたが、70を切って在宅酸素を導入した時点で急性増悪を来す人ももちろんいますが、実際には今おっしゃられたケースのように、診断して、何カ月か外来でフォローしましょうと言っているうちに悪くなり、かつぎ込まれてきたときには救命できないというケースもたくさんあります。そういう場合は今の制度では救えないこととなります。私自身も患者さんへの対応の中で、急性増悪についてどこまで教えてあげておいたらいいかということ悩んでいます。家族には「起こり得る」ということは説明しますが、患者さんにはそこまで言えないケースが多いです。移植についても同じです。個々の患者さんによって対応も違うと思いますし、臨床の経過も一定ではありません。

Q

外来で行うSao₂の測定は労作時も行っているのでしょうか。私の保健所では息切れ医療相談会というのをしています。労作時はパルスオキシメーターで90を切るけれども、安静時は90ぐらひはあるというケースがありました。本人が「息切れがひどい」というので、「酸素を考えてもらうよう

主治医の先生に相談してみてください」というのですが、そこでいつも先生に「いや対象にはなっていない」と言われて、ちょっと困っています。

A

各診察室の机にパルスオキシメーターを置いてあるような病院の場合は、患者さんを読んで、歩いて入ってきた瞬間に付けて測定しています。多くの人は軽い労作でもサチレーションがどんどん下がっています。「ゆっくり息をください。今はしゃべらないで、ちょっと血圧でも測らせておいて下さい」と言っているうちに90を超えてきますが、そういう形で対処しています。ただ、すべての病院がすべてのドクターの診察室の上で使える訳ではないので、看護婦さんがどこかで測ってきた数値だけを言われるところもあります。在宅酸素の導入についても、非常に厳密にされている先生と、少し拡大解釈して早めに導入されている先生とに分かれます。保険適用の問題もあり、一概にすべての先生に対して早めに導入すべきだとは言えないのが難しいところです。

司会

私から1つお聞きしたいんですが、在宅の患者さんにパルスオキシメーターを家で持たせて、その記録を外来の診察のときにもって来てもらうというのは難しいことなんでしょうか。

A

今パルスオキシメーターは非常に安くなっているので、ご自身で購入されている方もいます。小さなものだと7~8万で手に入ります。パルスオキシメーターが一緒になっているような在宅酸素の器械を開発している業者もあるようです。試験段階ですが、患者さんが1日数回、パルスオキシメーターで測定をし、電話回線で病院のコンピューターにそのデータを送ってくるというような方法もあります。ただ、これはあくまでもモデルケースです。将来的にコストが下がれば、在宅酸素の器械にパルスオキシメーターが付いているという状態になるかもしれません。

原発性肺高血圧症



国立循環器病センター
内科心臓部門 肺循環 医長

中西 宣文 先生

プロフィール

昭和 53 年、大阪医科大学をご卒業。国立大阪病院内科で研修後、国立循環器病センター心臓内科でのレジデント、自治医科大学循環器内科の講座助手を経て国立循環器病センターにて医員として勤務。平成 6 年より現職。肺循環生理、肺血管疾患、運動生理を専門とされ、国内外で広くご活躍中。

1. はじめに

原発性肺高血圧症 (PPH) は若年発症で予後が非常に悪い疾患として知られていますが、患者さんの絶対数が少ないせいで、長く政府の補助が得られませんでした。この疾患は、呼吸器疾患と循環器疾患の中間に位置する病気であるため診断が難しく、またこのような病気があるという認識も低かったのです。ようやく今回平成 10 年 1 月に厚生省が特定疾患治療研究事業の対象疾患いわゆる難病に認定し、医療費の補助が得られるようになったので、今まで苦しんでこられた患者の方にとって非常に喜ばしいことです。一般に原発性肺高血圧症の治療法は肺移植しかないと考えられていますが、実際には、重症度の軽い患者さんの場合、新しい内科的な治療法が出てきています。

2. 疾患の概念

原発性肺高血圧症の発症頻度は 100 万人に 1 人 ~ 2 人と言われております。男女比は 1 : 1.7 で女性に多く、年齢層は 10 代後半から 30 代が大半で、病因は不明です。心不全重症度が NIHA 分類の 4 度の身の回りのことがやっとの方では予後が半年以下と言われ、人並みにはできないけれども、日常生活

は可能な 2 度から 3 度の方では 3 年以上は生存可能とされています。海外の文献によると診断が確定してからの平均生存期間は約 2.7 年と言われております。我々のデータでも 5 年生存率は約 40 % です。ただ、症状が出てから診断が確定するまでに、いくつかの施設を回っている場合が多く、その分生存期間の値は統計の値より長い傾向にあります。

代表的な症例

21 歳の男性。主訴は呼吸困難。15 歳ごろから労作時の呼吸困難が出現し、全身倦怠感が認められていました。その後病状は徐々に悪化し、19 歳のときに突然胸部圧迫感と高度の呼吸困難、全身倦怠感が出てきたということで、近くの先生で応急措置を受けたあとで本院へ来られました。身体所見には、チアノーゼ、ばち状指、著明な右心不全症状がありました。胸部 X 線写真では右心房、右心室が拡大しているため左 4 弓と呼ばれる心陰影がスライドのような腰高のシルエットを作っていました〔図 1〕。肺野の血管数が少ないことも特徴です。心電図では右心負荷が見られ、また動脈血の分析で低酸素血症も見られました。肺動脈圧を実測してみますと、123 / 40、平均が 74 mmHg でした。肺動脈圧は正常では体動脈圧の約 5 分の 1 で、収縮期は 25 mmHg、平均は 20 mmHg までなので、高度の

肺高血圧症が存在していることがわかりました。また、心エコー検査で心臓内の血液の流れに右-左短絡が見られました。本来心臓は真ん中にある壁によって、静脈血と動脈血が混ざらないような構造になっています。右-左短絡とは壁の一部に穴が開き、静脈血が動脈血に混じる状態です。このため、この症例は原発性肺高血圧症でなく先天性の心臓病の末期ではないかという疑いもありました。診断の大きな手がかりとして、血液の中に放射性の物質を投与して、肺の血液の分布を見る肺血流シンチグラムという検査があります。これを見ると、原発性肺高血圧症に特有な不均一な血液分布を示していました〔図2〕。そこで原発性肺高血圧症疑診ということで治療を開始し、肺の血圧を下げる治療と低酸素血症のために在宅酸素療法を開始しましたが、その後93年頃から急速に症状が悪化。右心不全症状が強くなり、心臓が血液を送り出す量が低下、肺の血管抵抗が上昇し、突然亡くなりました。この方は死後の検査にて、原発性肺高血圧症に偶然に卵円孔といわれる普通は出生後に閉じる穴が心臓に残っていたので、これを通して血液の右-左短絡が生じ、かえって右側心臓の負荷が軽減し、本来の肺高血圧症の進行が遅れて通

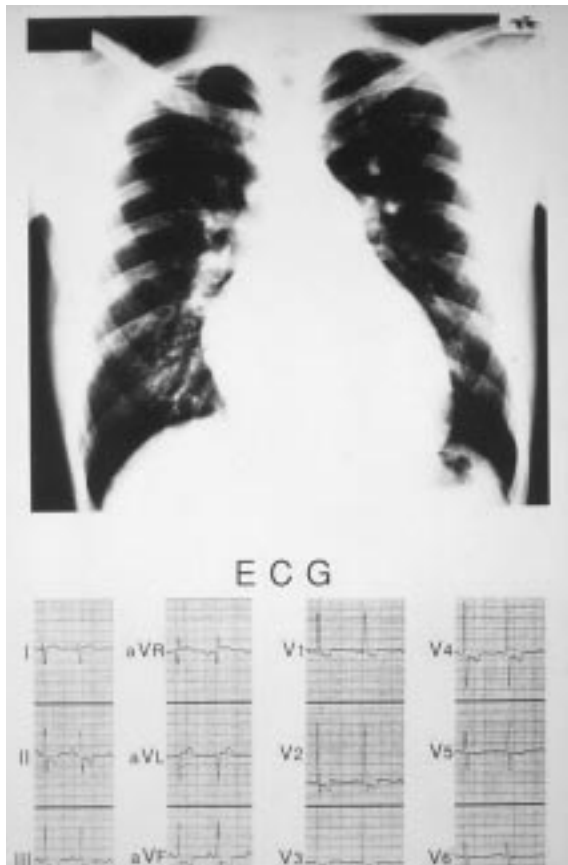


図1：レントゲンと心電図

常よりは存命できたものと考えられました。

一般に通常原発性肺高血圧症は、若年発症でかなり急速に病状が進行し亡くなる方が多い疾患であるということが、1891年頃から認識されてくるようになりました。原発性肺高血圧症の概念が確立したのは1951年、WHOで専門家会議が持たれたのは1973年。1975年には日本でも厚生省に原発性肺高血圧症の研究班ができ、診断基準の作成等が始まりました。「肺の血管の病変が存在し、それを説明するような他の病気がない肺高血圧」が原発性肺高血圧症の定義です。肺高血圧の定義は、通常は20mmHg以下の肺動脈圧が、これを超える場合、または運動したときには30mmHg以上になるような場合をと定義されています。

3. 診断

どの病気でもそうですが、原発性肺高血圧症の診断においても病歴の聴取は非常に大切です。自覚症状には、労作時の呼吸困難、易疲労様感、胸痛、かなりの確率で失神が生じます。これらの症状は動脈血の酸素飽和度が低く、さらに肺動脈が細くなるために血液循環が悪くなり、心拍出量が極端に落ちるために生じると考えられています。病状が進行すれば右心不全に陥ります。右心不全の症状として、肝臓の腫れ、腹水や下腿に浮腫が生じます。また低酸素血症のせいでチアノーゼが出ます。病態が悪化して心拍出量がさらに急に落ちると失神が生じ、多くの方が亡くなる原因となります。

他覚的な所見としては、これは医師が診断しなければいけないわけですが、聴診上で心音で第2音の肺動脈成分が大きくなります。右心性の3音、4音も聴取できます。また三尖弁、肺動脈弁の逆流性の心雑音が聞こえることもあります。手を胸にあてると右室が強く拍動しているのがわかります。

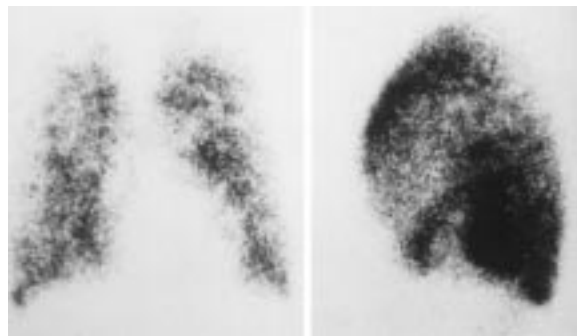


図2：血流シンチグラム

心電図検査では、肺高血圧症のため右心負荷が見られます。胸部 X 線写真では右心を中心とした心拡大が見られます。また肺の血流が減少するせいで肺野の透過度が上がり、血管の陰影が減ってきます。肺血流シンチグラムを行えば、肺血流パターンが不均一であることが認められます。確定診断には、肺動脈圧の測定が必要です。スワン・ガンツカテーテルという管を、静脈から心臓を通して肺にもっていき肺の血圧をはかります。以前は肺動脈造影が行なわれておりましたが、原発性肺高血圧症の方に造影検査を行うと約 10% に二次的な合併症が生じるため、近ごろはほとんど行われていません。最近では心エコー検査、CT、MRI などいろいろな非侵襲的な検査が考え出され、心ドップラー検査で肺動脈圧を推定することも可能となってきています〔図 3〕。

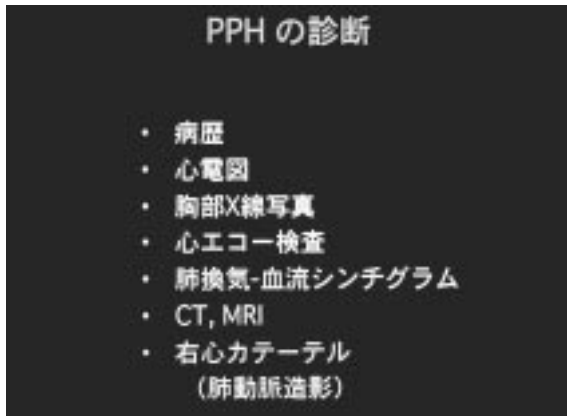


図 3 : PPH の診断

4 . 鑑別 注意すべき疾患

原発性肺高血圧症との鑑別が特に困難な疾患には以下の 3 つがあります〔図 4〕。

1) 結合組織病 (膠原病)

結合組織病に 10 ~ 20% 近くに肺高血圧症が合併することがあります。逆に原発性肺高血圧症の中には、結合組織病の診断基準は満たしませんが種々の程度の免疫異常を示す症例があり、どこに分類するのかわからないケースも多々あります。

2) 肺血栓塞栓 (肺の動脈に血液の塊が詰まる病気)

肺血栓塞栓症という病気があります。この病気は主に足の静脈にできた大きな血栓が肺動脈に飛んできて詰まって生じる病気です。この血栓が非常に小さい場合、原発性肺高血圧症の中の病理学的に thrombotic arteriopathy と言われる型と区別がつかないよう場合があります。

3) アイゼンメンジャー症候群 (先天性の心疾患)

先天性心疾患で心臓を右心系と左心系に隔てる壁に穴が開いており、このため肺に余分の負担がかかり肺高血圧症を起こす病態。先天性疾患に肺高血圧症が合併したのか、それとも原発性肺高血圧症に別に小さな卵円孔と言う穴が開いているのか、鑑別できないこともあります。

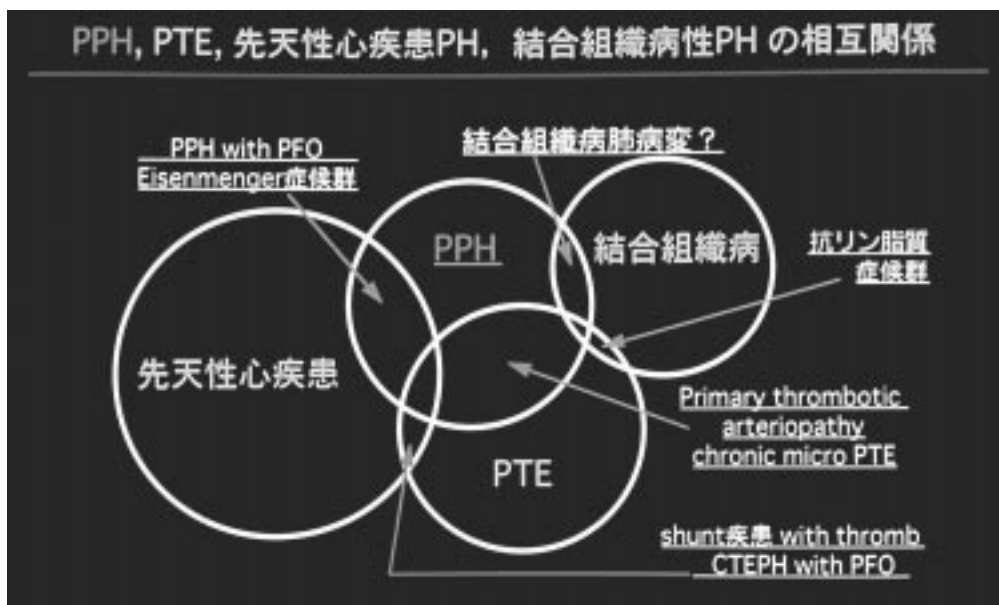


図 4 : PPH、PTE、先天性心疾患 PH、結合組織病性 PH の相互関係

おのおのの病気によっては治療方針が変わってくる場合がありますので、原因不明の肺高血圧症があった場合には専門の施設へ送っていただいて、正確な診断をつけるということが大切です。

5. 臨床経過

原発性肺高血圧症で問題なのは、初期段階（肺動脈の痙攣により肺動脈圧が上昇すると考えられている段階）で診断できることはほとんどなく、気づいたときにはすでに肺動脈圧が非常に高くなっているということです。肺高血圧が成立した段階で、労作時の呼吸困難症状が出てくるので、ここではじめて医療機関を受診し、レントゲンなり、心電図なり、心臓超音波の検査なりで肺高血圧症の診断がつきます。この段階ではすでに肺動脈の血管が器質的変化をおこし、固くなって血管を広げる薬に反応しにくくなっています。さらにある期間を過ぎると、肺動脈圧はほとんど変化ないにも関わらず、心臓がぐたびれてきて十分に血液を送り出すことができなくなってきます。そして急性心不全や失神が出現し、突然亡くなられるというのがよく見られる臨床経過です。以前は肺動脈圧や肺血管抵抗、心拍出量で予後の推定を行なってきましたが、最近では心室・心房から分泌されるいろんな物質（心臓への負担に応じて増減する）や、血流シンチグラムのパターンなどを総合的に見て、ある程度予後の推定が可能となってきました〔図5〕。

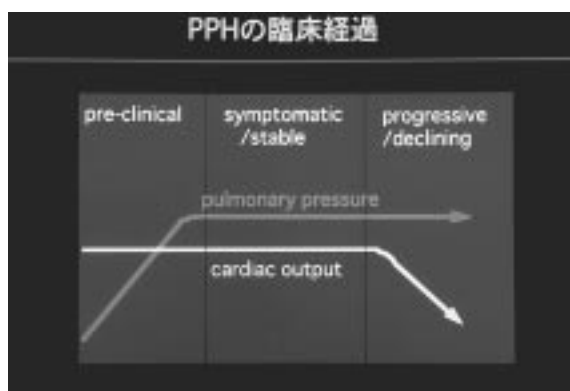


図5：PPHの臨床経過

6. 危険因子

原発性肺高血圧症は原因不明の疾患ですが、以下のような因子が発症のきっかけになっていることが知られています。

- ・家族性の原発性肺高血圧症（原発性肺高血圧症の約6%が家族性と言われています）
- ・出産や妊娠などの（女性で子どもを生むことができる）年代
- ・結合組織、膠原病の合併例
- ・薬剤・アミノレクス（70年代にスイスやドイツで使われた食欲低下剤）を服用した方がかなりの頻度で肺高血圧症に類似した病態を起こしています。もちろんこの薬剤の服用をやめたら病状は改善いたしました。
- ・避妊剤
- ・肝硬変、HIVの合併例
肝障害によって何らかの因子の不活化によって肺高血圧症が生じるという可能性が指摘されています。

7. 治療

原発性肺高血圧症の病態は、高度に肺動脈圧が上昇・心拍出量の減少が生じ、右心不全になること。また肺ガス交換能の障害により低酸素血症が生じることにあり、これら各々について治療を考える必要があります。

まず、この病気の本態である「肺動脈圧の上昇」を抑えるいろいろな肺血管拡張剤が試されてきました。代表例としてnifedipine（カルシウムブロッカー）があります。この薬は高血圧症に対して用いられている降圧剤です。大量に使えばかなり肺動脈圧も下げることができるという報告が1983年に報告されています。しかしカルシウムブロッカーは、外国人に使う薬の量と、我々日本人が耐えられる薬の量には大きな差があるために、同じ使用量では体の血圧が下がりすぎることがあり臨床応用が困難でした。最近注目されている薬に、プロスタサイクリン、PGI₂と言う薬があります。英国・米国では既にフローランという名前で発売されています、1987年にこの病気に対する慢性投与が行なわれ、1994年には長期の生命予後を改善するという報告がなされ、95年には米国FDAにより原発性肺高血圧症の治療薬として正式に認可されました。この薬は持続点滴で投与する必要がありますが、原発性肺高血圧症に対して現在、一番有効だと思われております。しかし残念ながら日本ではまだ認可されていません。ただ、経口で用いるPGI₂の誘導体でドルナーやプロサイリン^(注)という名前の薬は日本ですでに認可されており、使用することが可能です。我々もカルシウム

注) ドルナー/プロサイリンの承認効能効果は現在のところ、慢性動脈閉塞症にともなう潰瘍、疼痛および冷汗の改善のみです。

ブロッカーに代わる効果的な薬剤として、予後を改善するという報告を近々発表できる予定です。通常、これらの肺血管拡張薬は、薬を試験的に投与して肺動脈圧が下がることを確認し、実際に薬を使用するかどうか決定します。(急性効果の確認)しかしPGI₂には急性反応は見られないが、慢性に使ってればゆっくりと肺動脈圧の低下が生じるというこれまでの薬剤には見られない効果があり(慢性効果)肺血管抵抗が半分になったという報告が最近なされました。これらのPGI₂の使用経験により、今までの「原発性肺高血圧症は短期間で亡くなる不治の病、治療は肺移植しかない」という概念は過去のものとなりつつあります。PGI₂により完治は無理にしても、症状を緩和させ予後を改善することはできる可能性が出て来ました〔図6〕。

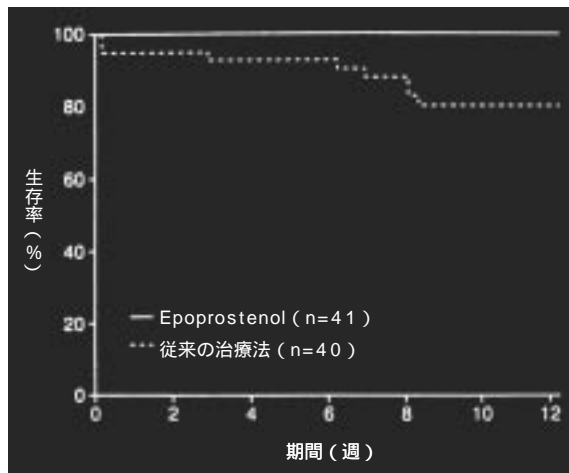


図6：Epoprostenol投与患者41例および従来の治療法施行患者40例の生存率

原発性肺高血圧症に対しては、他に一酸化窒素を吸入する(一酸化窒素は肺血管を特異的に拡張させる)という治療法も最近試みられるようになってきました。一酸化窒素の長期投与についての報告は今のところ世界で1つしかありませんが、急性効果はある程度認められている様です。本邦でも大学や大きな病院では使える可能性があります。原発性肺高血圧症に見られる低酸素血症に対しては、在宅酸素療法(HOT)が行われております。酸素は低酸素性肺血管攣縮という肺血管の収縮をおさえる働きもあります。

血管拡張薬以外の薬ではワーファリンと言う薬が用いられています。原発性肺高血圧症の原因の一つに、小さな肺の血栓が関係している可能性があると考えられ、ワーファリンには抗血液凝固作用がありま

す。ワーファリンの使用により原発性肺高血圧症患者の予後の改善が得られたとする報告が1984年にされております。

原発性肺高血圧症に対する究極の治療法として、1982年頃から肺移植の試みも始まっています。PGI₂の効果が不十分な方、もしくはPGI₂に反応しない、導入できない方が肺移植の適応と考えられています。しかし、心臓移植は世界中で多く行われていますが、肺移植は症例数も少なく、生存率も期待するほど十分ではないなどいろいろな問題が残っています。

PPHの治療, 最近の topics

- ・ PPH/二次性PH
 - PGI₂ 経口投与
 - PGI₂ 持続静注法
 - NO 吸入療法
 - 肺, 心肺移植
 - NO-Donors
 - PGI₂ 吸入療法
 - PDE Inhibitors
 - PGI₂-Synthase gene therapy

図7：PPHの治療、最近の topics

日本の原発性肺高血圧症に対する治療方針は、軽症：普通、欧米ではカルシウムブロッカーと抗凝固療法が併用され、日本では経口でPGI₂が使われます。

中等度(心係数が2.0L/min以下で、混合静脈血酸素飽和度(体から心臓へ戻ってくる血液の酸素飽和度)が60%以下(正常値が75から80%なので、これが低いということは相対的に心拍出量が少ないことを示す)：長期間のPGI₂持続静注法が現在最良の方法。ただし日本ではまだこのPGI₂が使えないので、PGI₂に類似の作用を持つPGE₁を用います。これはPGI₂よりも効果が弱く、様々な副作用があり、保険適用ではありませんが、他の病名をつければ使えなくはないので、こうした方法をとることがあります。PGI₂を個人輸入する方法もあります。ただし初期コストが200万から300万円、月々20万から30万円の薬代がかかります。

重度：肺移植
です。

PGI₂の在宅療法

先述したとおり、現在はPGI₂の持続静注が原発性肺高血圧症に対し最も効果的と思われます。PGI₂は本来は、イギリスで、人工透析の維持のために血液凝固抑制剤として開発された薬です。それが著明な肺血管の拡張作用があるということで、原発性肺高血圧症に使われ始めました。

この薬の特性は、

- 1) 血管の拡張作用
- 2) 血小板の凝集抑制作用
- 3) 血管の平滑筋の増殖抑制作用（単に血管を広げるだけではなくて、血管の器質化を相対的に抑える）

です。

欠点としては、

- 1) 胃酸に分解されるので経口で使用できない。
- 2) 体内半減期が2～3分なので、常に点滴をしなければ効果がない。
- 3) 光や温度に対して不安定なので、静注をするにしてもその管理が非常に大変である。

ということがあげられます。

PGI₂の投与方法として、携帯型の輸注ポンプを使って24時間点滴静注を行います〔図8〕。抗がん剤の投与で使うような小型のポンプなので、在宅での治療が可能で、防水すればシャワーも可能です。

PGI₂の在宅療法で重要な点は、医療に対する個人の意思と責任です。医療をすべて医療サイドに任せ

てしまって、「何でもしてください。言われるとおりにやります」という姿勢では、この治療はできません。退院して自宅で生活するためには、薬液を溶かし、ポンプに入れ、それを点滴で投与するという、点滴ラインの管理を自分で行い、それに伴ういろんなトラブルに対して冷静沈着に対応する必要があります。それができる人でなければいけません。

PGI₂の使用上の注意

薬の飲み合わせの問題も重要です。アスピリンやイブフェンは出血傾向が増長される場合があること、抗鼻炎薬は肺高血圧がひどくなる場合があること、などについても把握しておく必要があります。PGI₂の投与による小さな合併症もあります。顎関節痛、頭痛、下痢、足底部痛です。それぞれの対応方法はアメリカではマニュアルで決まっています。ただこれも完璧な治療法ではありません。また点滴ラインを24時間つないでいるために、さまざまな比較的重大な合併症も起こります（アメリカのセンターでは約10%に起きると言われています）。カテーテル穿刺部の発赤・疼痛、カテーテルの血栓性閉塞、ポンプの異常、カテーテルの抜ける、などです。またカテーテルを介して感染を起こせば、場合によっては致命的な合併症も起こり得ます。これらの短所と治療の長所を十分理解してをこの薬をどれだけ自分が使う意思があるかということが、この治療を成功させる大きなポイントになると思われます。

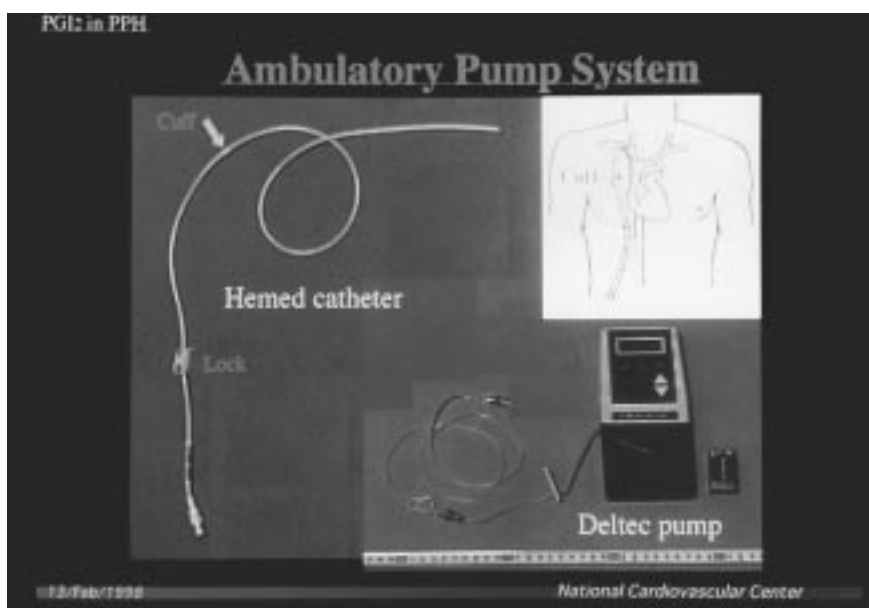


図8：ポンプの写真

8. おわりに

原発性肺高血圧症は非常にまれな病気ですが、難病に指定され、現在注目を浴びています。最後にもう1度強調しておきたいのは、まずはこの病気を正しく認識することです。今まで流布されている「診

断がついたらもうすぐ死んでしまう。移植しか治る方法がない」というような早とちりはしないでください。それなりの対応法はできつつあります。早期発見の重要性もお話ししたとおりです。的確な専門施設を迅速に紹介してください。

Q & A

問

非常にまれな病気、大阪府でも1月1日から申請が始まりましたが、専門の病院から数件の申請があったのみです。今、先生のお話で、早期発見というのは予後に非常に影響する可能性があるというお話がありましたが、これは実際上医療機関の裁量によるところが大きいと思います。この病気を専門にしている先生がどこにおられるのかよくわからないという問題もあると思います。医療サイドの現状はどうなのでしょう。

A

原発性肺高血圧症は循環器と呼吸器の狭間にある病気ということでなかなか認識できないのが現状です。初めに受診した病院で、肺高血圧がありそうだということならば、早急に呼吸器または循環器の専門医に送っていただくことが一番いいのではないかと思います。大きな病院の呼吸器または循環器専門医ならば少なくとも肺高血圧症の診断は可能です。しかしながら他の肺高血圧が生じる疾患との鑑別や治療が十分行える施設となると日本でも数カ所の病院しかないのが現状だと思います。我々も努力はしますが、ここにおられる方々もこういう病気があることを知っておくということが第一歩になります。

Q

保健所で行う結核相談などで、右心肥大のレントゲン写真をたまに見ます。循環系に問題があるような単純なものはあります。呼吸器症状を併せて息切れなどもチェックしますが、それ以上にはなりません。

ん。こういうことを突っ込んで聞いた方がいいとか、このような精査が必要だというような提案があれば教えていただけたらと思います。

A

小児の場合には、薬に対する反応性がいいということがレポートにもあります。超音波の検査ができる病院であれば、肺高血圧症の有無がわかるので、その段階で専門医へ送っていただきます。大人の場合は大抵、病気がいきなり完成しているような状態なので、早期発見は現実には難しいことです。主要症状は労作時の呼吸困難ですが、吸器疾患でも肺疾患でも何でも労作時の呼吸困難なので、症状からだけでこの病気の診断に至ることは非常に困難です。一般内科ではなく呼吸器内科なり循環器内科なり、専門性のあるところでの診断が必要です。頻度から言えば呼吸器系の病気では肺気腫や気管支喘息、肺結核後遺症、肺繊維症などが、また循環器の領域では高血圧性の心疾患や弁膜症、狭心症、心筋梗塞後の心不全などが大多数だろうと思います。しかし失神がある場合は普通ではなく重篤な症状ですので、早急に専門医に送って下さい。

Q

以前私が看護婦をしていたとき、この原発性肺高血圧症と診断された患者さんは、一度は退院されるのですが、必ずと言っていいほど急性増悪で再入院され、亡くなられていました。治療法はかなり進んだのだなと思いながら今日の講義をお聞きしました。今私は保健所にいるのですが、最終的に形態的な持続療法（携帯ポンプによる持続静注療法？）になる

ことや予後、移植のことなどについて、保健所に特定疾患の申請に来られた方に対してどこまで説明すればいいでしょう。今の医療現場でどの程度告知がなされているのか教えていただければありがたいと思います。

A

非常に大切で重要な問題です。ここ数年で随分状況は変わりました。かつてはほとんど有効な対応方法がなかったということで、少なくとも本人には告知していませんでした。しかし現実に治療法ができましたし、またこのPGI₂治療のためには本人の能動的な意志が非常に大切です。この疾患は大半が若年者で、彼らは話せばわかるし、やろうという意思もあります。我々の病院でPGI₂を導入した3人にはすべて告知して、カルテの開示もしています。

司会

日本でも近い将来、PGI₂が認可されると思いますが、それはいつ頃でしょうか。また在宅での持続静注は、移植以外に打つ手がないという状態になるまで、ずっと続けなければいけないものなのでしょうか。

A

1番目の質問に関してですが、日本ではウェルカム社が扱っています。臨床治験が済んで、必要な書類を厚生省に提出しているの、約1年後には認可されると思います。我々もいろんなルートを通じて何とか早く認可していただきたいと働きかけはしています。厚生省での実際的な事務手続きも最終段階に入っているのは確かなようです。2番目の質問に関しては、この分野でいろいろな実績がある、アメリカにある2つのセンターの報告によると、この薬から離脱できた例は残念ながらありません。ただ、この薬の歴史は浅いので離脱できる可能性も否定はできません。今のところ、アメリカではこの薬を「できるだけたくさん使う」としています。その方が血管抵抗も下がるし予後はいいからです。ところがイギリスでは、あまり量を増やしません。考え方にもまだ多少違いがあって、何が一番いいかということはまだ確立されていません。それからPGI₂を使っても、なおかつ病状が悪化して、肺移植が必要となった例もあります。もともとこの薬は、肺移植へ橋渡しするために時間を稼ぐ治療法として考え出されましたが、やってみると意外と成績がよく、肺移植までいかななくて済むので、これを主流にしているというのが現状です。持続静注法はいろいろな合併症がありますので、これに代わる薬の投与法を各研究機関が研究しているところです。いい方法が出てくると思っています。

大阪難病医療情報センター

〒558-0056 大阪市住吉区万代東3丁目1-56
(大阪府立病院内)

TEL: 06-694-8816 FAX: 06-608-8416

財団法人 大阪難病研究財団

〒558-0011 大阪市住吉区苅田9丁目14-25

TEL: 06-609-2260 FAX: 06-692-8571
