

特発性間質性肺炎・先天性肺胞蛋白症（遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む。）

1. 疾患名ならびに病態

特発性間質性肺炎

先天性肺胞蛋白症（小慢）、肺胞蛋白症（指定難病）

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonia, IIP）は、おもに肺の間質に慢性的な炎症をきたす疾患群のうち、原因が特定できないものと定義される。IIPの基本病態は肺胞壁の慢性炎症による間質の肥厚と線維化である。炎症性物質やウイルス感染、栄養不足など種々の細胞ストレスにより肺胞Ⅱ型上皮細胞はアポトーシスをおこし、局所での炎症が惹起される。障害の修復機転としてⅡ型肺胞上皮細胞や線維芽細胞が増殖するが、過剰な炎症環境下では異常な修復（リモデリング）がおこり、膠原線維の間質への沈着による肺胞壁の肥厚と線維化が進行する。壁の肥厚によりガス交換の非効率化がおこり、線維化により肺コンプライアンスが低下することで拡散障害および拘束性換気障害を呈する。

先天性肺胞蛋白症（congenital pulmonary alveolar proteinosis, congenital PAP）はサーファクタントの生成又は分解過程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。サーファクタントの肺胞腔への蓄積によるガス交換の障害である。顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）受容体の異常症など種々の遺伝子変異が報告されている。先天性肺胞蛋白症を引き起こす責任遺伝子のうち、SFTPB、SFTPC、ABCA3、NKX2-1などの遺伝子の異常では間質性肺炎の病態を呈することがある。

IIP、先天性肺胞蛋白症とも新生児期および小児期発症を代表とする疾患群であるが、成人になって発症するものがある。遺伝子異常を有していても発症しない症例が知られており、現段階では遺伝的背景に何らかの要因が加わった場合に発症すると考えられている。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

IIPと先天性肺胞蛋白症の臨床症状に明らかな違いはない。以下IIPと先天性肺胞蛋白症をあわせて説明する。

肺胞壁の肥厚、または肺胞腔への異常蛋白の蓄積による拡散障害のため低酸素血症をきたす。二酸化炭素の拡散能は酸素と比較して高いため原則として高二酸化炭素血症は伴わない。低酸素血症を代償するため頻呼吸になるSFTPBやNKX2-1異常症では出生直後から症状を認めることが多いとされ、その臨床像は新生児呼吸窮迫症候群（respiratory distress

syndrome of the newborn : RDS) に類似する。RDS との違いは児の成熟による症状の改善が得られないことである。SFTPC や ABCA3 異常症の発症時期および臨床症状は多様で、新生児期に重症 RDS と同様の臨床経過をたどるものから学童期～成人期に緩徐に症状が現れるものもある。新生児期から乳児期早期に発症した児では、低酸素血症や頻呼吸のほかに呻吟、咳嗽、胃食道逆流を認めることがある。年長児では、運動耐容能低下やばち指、wheezes や fine crackles の聴取が診断の契機となることがある。年長児であっても感染などの環境要因を契機として症状が急激に出現、増悪することがある。

◇ 診断の時期と検査法

症状の多くは非特異的であり、重症度も様々である。実際には一般的な治療に反応せず頻呼吸や低酸素血症が2週間以上持続した場合に疑い、詳細な評価とびまん性肺病変をきたす他の疾患の除外を経て診断に至る。肺間質の炎症を確認するため胸部画像検査を行う。小児では被ばくの問題から胸部 X 線写真がまず撮られることが多い。胸部 X 線写真では病変がはっきりしない場合があることや詳細な評価が困難なことから、IIP や先天性肺胞蛋白症を疑った場合には胸部 CT 検査の実施を積極的に検討する。胸部 CT では病変の分布、陰影のパターンを検討する。通常は両側性、びまん性陰影である。IIP では小葉間隔壁の肥厚、肺野のすりガラス陰影やモザイク状濃淡、consolidation などがみられる。先天性肺胞蛋白症では IIP の所見に加えて crazy paving pattern といった特徴的な画像所見を呈する場合がある。血液検査では間質性炎症の血清マーカーのうち、少なくとも一つ以上の上昇を認めることを確認する。動脈血液ガス分析で低酸素血症の程度を評価する。通常は二酸化炭素の貯留は認めない。

確定診断は遺伝子検査もしくは肺生検に基づく。肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）に対して SFPTB、SFTPC、ABCA3、CSF2RA、CSF2RB、NKX2-1、FOXF1、GATA2、OAS1、MARS1、FARSB、FARSA、TBX4 の各遺伝子を検索できる。気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage : BAL）は先天性肺胞蛋白症の診断に必須の検査であり、米のとぎ汁様の白濁した BAL 液が得られる。

臨床症状や画像所見が典型的な間質性肺炎像を呈していない場合や、治療に反応しない場合、PAP が疑われるが BAL で所見が得られなかった場合などにおいては、呼吸状態が極めて悪く安全な検査が実施困難な場合を除いて肺生検の実施を検討する。

◇ 経過観察のための検査法

効果判定は臨床症状で行い、治療開始から2週間～1か月程度の期間をかけて判定する。睡眠時の呼吸数や心拍数、酸素必要量、啼泣や運動時の SpO₂ 低下の程度や回復の早さなどが指標となる。KL-6 などの血清マーカーは臨床症状に遅れて病勢を反映する場合や症状の変化がないにもかかわらず検査値が増減する場合があり、小児では鋭敏な指標とはいいがたい。画像所見の改善は臨床症状の改善から遅れることがある。呼吸機能の評価として、スパイロメトリーや6分間歩行を定期的実施する。

◇ 治療法

IIP の治療目標は炎症を鎮静化させ、酸素化を改善し、線維化の進行を抑えることである。有効とされている薬剤としてステロイドとヒドロキシクロロキン（hydroxychloroquine : HCQ）が挙げられる。HCQ は間質性肺炎に適応がないことや6歳未満には投与禁忌であるこ

とからステロイドを第 1 選択薬とすることが一般的である。重症例や呼吸状態が急激に増悪している症例ではステロイドパルス療法を選択する。マクロライド系抗菌薬は抗炎症作用や免疫抑制作用といった抗菌活性以外の効果が知られている。ABCA3 異常症にアジスロマイシンが有効であった報告がある。ステロイド、HCQ ともに無効な場合には他の免疫抑制剤を選択するが、いずれも前 2 者と比較して有効性が明らかなものはない。アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、カルシニューリン阻害剤などが選択肢となる。急速進行例に対してはシクロホスファミドの点滴静注によるパルス療法や大量免疫グロブリン静注療法が試みられることがある。

先天性肺胞蛋白症では温生食による洗浄療法（全肺洗浄あるいは区域洗浄）が行われる。肺胞マクロファージに発現する遺伝子の異常に起因する疾患（GM-CSF 受容体異常症、GATA2 異常症）に対しては骨髄移植が有効である。先天性肺胞蛋白症ではステロイドの効果は一般に期待されない。自己免疫性肺胞蛋白症に使用される吸入製剤は、先天性肺胞蛋白症には無効である。

内科的治療が無効な症例では肺移植を検討する。脳死ドナー、あるいは家族からの生体肺移植を行うことになる。移植肺を受け入れる胸郭の大きさが必要であるため、新生児期から乳児期の症例では成人ドナーからの実施は困難なことがある。

呼吸以外の治療はそれぞれの合併症に合わせて行われる。

◇ 合併症および障がいとその対応

よくある合併症は成長障害と下気道感染症である。成長障害は呼吸障害による経口摂取量の低下、呼吸努力による消費カロリーの増大などによりおこる。下気道感染症は、拘束性換気障害に伴う肺コンプライアンスの低下が一因と考えられる。ステロイドなどの免疫抑制治療が長期にわたることも成長障害、感染症の危険性を増すこととなる。低酸素血症の遷延や肺の線維化が進行した症例では肺高血圧症や右心不全をきたす。成長障害に対しては経管栄養の併用などの積極的な栄養管理、下気道感染症に対しては積極的な交尾整備薬の使用の検討（およびニューモシスチス肺炎予防の ST 合剤の内服）、肺高血圧に対しては酸素療法や内服治療を積極的に検討する。

その他に、原因となる遺伝子異常により特有の合併症を示すことがある。NKX2-1 異常症は甲状腺機能低下や小脳失調を伴うことがある。FOXF1 異常による Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins (ACD/MPV) は重篤な肺高血圧症を呈する。ヘルマンスキーパドラック症候群はアルビノ症を伴う。OAS1 の機能獲得変異といった一部の先天性肺胞蛋白症では低ガンマグロブリン血症を合併する。それぞれの病態に応じた対応（たとえば甲状腺機能低下に対する補充療法）を検討する。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

移行先の成人診療科は、IIP や肺胞蛋白症の治療に精通した呼吸器内科が想定される。15-18 歳ころから将来を見据えて小児科医がメインで担当しながらも成人科医師にも併診してもらい、徐々に成人科に比重をうつしていくような方法が移行しやすいと考えられる。

◇ 成人期の診療の概要

成人期においても基本的な管理は小児期と同じく炎症のコントロールと線維化の抑制である。成人IIPのうち最も頻度の高い特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)で用いられている抗線維化薬については、小児 IIP や遺伝子異常が原因の間質性肺疾患において有効性は明らかになっていない。先天性肺胞蛋白症では成人でも小児同様対症療法が中心となるが、予後は不良といわれている。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

最も重要な課題は IIP において小児と成人で分類が統一されていない点である。成人で最も多い IPF は小児ではみられず、遺伝子異常が原因の間質性肺疾患は成人において家族性間質性肺炎とよばれてきた。移行にあたってはそれぞれの分類の差異を知り、必要な情報共有が行われることが重要である。

◇ 生殖の問題

小児 IIP のなかには、慢性に経過し、妊娠出産に至っている方も報告されているが、新生児に母親同様の間質性肺炎の報告がある。遺伝子異常が原因の間質性肺疾患では、責任遺伝子により常染色体顕性遺伝、常染色体潜性遺伝どちらもとりうる。小児の遺伝子診断が、親を含めた家系内の成人の診断および発症前診断につながることもある。挙児希望の場合には主治医に相談してもらうことが望ましいことを説明する。主治医は、挙児希望が表明された場合は、遺伝形式などについて確認し、遺伝カウンセリングをうけることができるよう環境を調整し患者に受診を推奨する。

◇ 社会的問題

成人期に達することが可能である他の希少疾患と同様に、地域や行政のシステムが比較的整っている中学、高校を出た後にどう社会とかわかっていくか、という問題がある。適切に管理されている症例では、大学等の高等教育を受ける者や、一般企業に就職する方も出てきているが、患者ごとに個別、自力で対応しているのが現状である。今後、成人期に入る患者が急増することから、生殖と同様に検討すべき重要な問題である。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

・特発性間質性肺炎／先天性肺胞蛋白症（遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む。）／特発性間質性肺炎

重症度は、安静時動脈血酸素分圧が 80Torr 以上をⅠ度、70Torr 以上 80Torr 未満をⅡ度、60Torr 以上 70Torr 未満をⅢ度、60Torr 未満をⅣ度とする。安静時動脈血酸素分圧がⅠ又はⅡ度の場合、6分間歩行時の最低 SpO₂ が 90%未満となる場合は、重症度をⅢ度とする。また、安静時動脈血酸素分圧がⅢ度の場合、6分間歩行時の最低 SpO₂ が 90%未満となる場合は、重症度をⅣ度とする。ただし、安静時動脈血酸素分圧が 70Torr 未満の時には、6分間歩行時 SpO₂ は必ずしも測定する必要はない。病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なも

のに限る。)。治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。重症度分類Ⅲ度以上を指定難病による医療費助成の対象とする。なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

・肺胞蛋白症（自己免疫性又は先天性）

重症度は、症状無しで PaO₂ 70Torr 以上をⅠ度、症状有り PaO₂ 70Torr 以上をⅡ度、症状不問で PaO₂ 70Torr 未満 60Torr 以上をⅢ度、症状不問で PaO₂ 60Torr 未満 50Torr 以上をⅣ度、症状不問で PaO₂ 50Torr 未満をⅤ度とする。明らかな肺線維症の合併、反復、継続する感染症合併、CPAP の場合、6 分間歩行試験で、SpO₂ 90%未満を認める場合は難治例として、重症度を1度加えて管理区分重症度とする。病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)。治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。重症度分類Ⅲ度以上を指定難病による医療費助成の対象とする。なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

◇ 生活支援

障害者認定がされれば、障害者総合支援法に基づいた自立支援給付などが支給される。また、在宅医療が必要な症例（人工呼吸器の装着が必要な症例など）では、在宅訪問医・訪問看護が必要となる場合がある。生活や療養上の様々な問題についてはソーシャルワーカーを含めて相談することが望ましい。

◇ 社会支援

医療費等の助成は、小児慢性特定疾病、指定難病により支援されている。病状に応じて、障害者手帳等の社会保障の対応がなされている。また、小児慢性特定疾病児童等自立支援事業で支援される範囲について確認するのが良い。

【参考文献】

- ・特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 2022（改訂 第4版）
- ・小児慢性特定疾病情報センターホームページ 特発性間質性肺炎
- ・小児慢性特定疾病情報センターホームページ 先天性肺胞蛋白症（遺伝子異常が原因の間質性肺疾患を含む。）
- ・難病情報センターホームページ 特発性間質性肺炎（指定難病85）
- ・難病情報センターホームページ 肺胞蛋白症(自己免疫性又は先天性)(指定難病229)

【文責】

日本小児呼吸器学会 小児慢性疾患ワーキンググループ