

Idiopathic Pulmonary Fibrosis (Review Article)

著者

David J. Lederer, M.D. Department of Medicine and Epidemiology,
Columbia University Irving Medical Center, New York

Fernando J. Martinez, M.D.

Department of Medicine, Weill Cornell Medical Center, New York

知り合いが特発性肺線維症（IPF：idiopathic pulmonary fibrosis）で亡くなりました。発症して3年ほどで風邪を引いたと思ったら1週間で急速に悪化、亡くなりました。この辺は勉強しておらず、そう言えばNEJMに総説があったなと思い調べたところ2018年5月10日号にありましたのでまとめてみました。

著者はニューヨークのコロンビア、コーネル大学のドクター達です。

驚いたのは特発性肺線維症（IPF）治療に知らぬ間に大きな進歩が起こっていたことです。2014年頃から肺線維化を遅延させるオフェブ（nintedanib）とピレスパ（pirfenidone）が出現したのです。小生、全く知りませんでした。

NEJMは大きなブレイクスルー（breakthrough）が起こって標準治療になりはじめると必ず総説を組んでくれます。

総説をフォローすれば常に知識をアップデートすることができます。

NEJM 総説「特発性肺線維症（IPF）」最重要点は次の15点です。

- ① IPFにステロイドはほぼ無効。抗線維化薬 nintedanib(オフェブ)と pirfenidone(ピレスパ)有効!
- ② IPFは肺胞表皮の染色体テロメア短縮等による老化、損傷と線維芽細胞による線維化。
- ③ 間質性肺炎はまず過敏性、カロイドーシス、薬剤、自己免疫を否定、原因不明ならIPF。
- ④ 過敏性肺炎は冷暖房・風呂のカビ、鳥、ダウン、羽毛布団、塗料(isocyanate)聞け。
- ⑤ 膠原病：RA, SLE, シェーグレン, 筋炎疑いANA, RF, 抗CCP, Ro, La, U1RNP, Jo-1, CK, myoglobin。
- ⑥ Antisynthetase syndrome（筋炎群）で高率に間質性肺炎起こし抗Jo1等確認。
- ⑦ 薬は抗ガン, RA, 不整脈, 癲癇, 抗P薬の他, ACE, NSAID, スタチン, β 拮抗, 柴胡・黄芩!
- ⑧ 職業性はアスベスト、石炭、珪肺、ベリリウム（塗料）確認。CTで胸膜肺腫、結節影など。
- ⑨ 生理学的検査はスパイロメトリ、肺活量、DLco。
- ⑩ 蜂窩肺あれば間質性肺炎（UIP）確定。網状影、牽引性気管支拡張のみはprobable UIP。
- ⑪ 過敏性肺炎疑うのはモザイク陰影、GGO、軽度網状影の時。
- ⑫ ひどい病変からの生検は役に立たぬ。重症患者（要酸素2L以上）に生検やるな。
- ⑬ 禁煙、インフルエンザ・肺炎球菌ワクチン必須。SO₂ ≤ 88%は酸素を。

- ⑭ 肺移植の5年生存率53%。
- ⑮ IPFは年10-20%で急性増悪、呼吸器推奨しない。肺塞栓、肺癌、肺高血圧に注意。

1. IPFにステロイドはほぼ無効。抗線維化薬 nintedanib(オフェブ)と pirfenidone(プレспа)有効!

特発性肺線維症 (IPF、Idiopathic pulmonary fibrosis) は予後が悪く米国65歳以上で生存中央値は3.8年です。毎年IPF患者の10から20%は急性増悪します。

ステロイドはほぼ効果はなく、またステロイドに免疫抑制剤、例えば prednisone+azathioprine (イムラン) +N-acetylcysteine (ムコフィン) を加えたりするとプラセボに比し死亡率はなんと9倍にもなります
2014年頃新たに出現したのが nintedanib (オフェブ) と pirfenidone (プレспа) です。

Nintedanibの「nib」という接尾辞 (suffix) は「inhibit、阻止する」の省略形です。「tinib」は tyrosine kinase inhibitor、「anib」は angiogenesis inhibitor です。Pirfenidone はもともと抗炎症薬だったようです。しかし pirfenidone の接尾辞「done」はふつう経口麻薬のことです。

そう言えば恐竜の名でイグアノドンとかプテラノドンのように、「せごどん」みたいななんとかドンって名前が多いけど、何だろうと調べてみたところ「odont (歯)」のことでした。歯1つから恐竜が判ったということでしょうか。

伊豆半島では最近、わさび井がブームです。ご飯におかかと生わさびを乗けてお醤油をかけておいしく頂きます。祖母井 (うばがい) という名前の人がいて最初、祖母井 (そぼどん) かと思いました。

そう言えば「せごどん (西郷どん)」の「どん」は「殿」でしょうか？

静岡弁で「おとましい (いとわしい)」と言うのがありますが、この語源は一体何だろうとずっと思っていました。

最近、源氏物語を読んでいたら「うと (疎) ましい (いとわしい)」があって、そうかこれだったのかあと「Ach Erlebnis、アッハ エアレープニス、アッハ体験：あっ、そうかと突然解ること」をしました。栃木弁の語尾「べ」は無論「べし」ですし静岡弁の語尾「ずら」や「つら」は「つらむ」です。

以前、ブータンの方と話していてブータン語の数え方を聞いたところ、1から10まで日本語と全く同じだったのには仰天しました。

これは中国の唐時代の発音がブータン、日本に伝播したのですが、中国本土では王朝が変化した結果、本国では発音が変わってしまったのです。

地方にこそ京の昔の言葉が残っているのです。

伊豆河津に河津七滝 (かわづななだる) というのがありますが「だる」は「滝」の古語で「垂水、たるみ」の略です。

そう言えば、西伊豆で「おまえ」は「御前」で丁寧語です。

「おめえ」はだめです。よく都会から来た人と

「おまえにおまえと言われる筋合いはない！」と喧嘩になります。

Nintedanib(オフェブ)、pirfenidone(ピレスパ)の両者とも IPF に安全かつ効果的であり、両者とも 1 年間の努力性肺活量 (FVC : forced vital capacity) 減少を約 50% 遅延させ、また急性増悪、呼吸器疾患での入院、死亡率も減らしました。ただしそのコストは国内で常用量を使うとオフェブは 1 錠 150 mg 6676.4 円で 489 万円/年、ピレスパは 1 錠 200mg 708.6 円で 233 万円/年と高額です (価格は 2020 年現在)。

Nintedanib (オフェブ) は VEGF (vascular endothelial growth factor)、FGF (fibroblast growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor) 等の経路を阻害し線維化を遅らせます。

オフェブは 100 mg 4450.8 円、150 mg 6676.4 円、1 回 150 mg 2 回/日、状態により 1 回 100 mg 2 回/日に減量します。(ベーリンガー社、価格は 2020 年)

Nintedanib 150 mg を 1 日 2 回、永続的に投与します。年間 489 万円かかります。

オフェブは下痢を起こしやすいので止痢剤を併用することもあります。

下痢と言えば、知り合いの ALT (assistant language teacher) がゲーリーという名で、日本語で名前を書く時は「下痢」と書いているとのことでした。

昔、駐日ソビエト大使トロヤノフスキーは、虎之介という堂々たる印鑑を作っていたとのことでした。

小生も、お世話になったプライスというユダヤ系米国人に「価」という印鑑をプレゼントしました。

オフェブは肝障害が報告されていますので、まず肝機能を調べ最初の 3 ヶ月は毎月チェックします。軽度の出血傾向を起こすことがあり抗凝固剤併用している場合は注意が必要です。心筋梗塞発生の報告もあります。

副作用が多い場合は 150 mg を 100 mg 1 日 2 回に減量します。

一方 Pirfenidone (ピレスパ、塩野義) は当初は抗炎症薬として開発されました。抗炎症、抗線維化効果があり TGF- β 、TNF α を抑制して線維芽細胞を減らします。

米国では 14 日間にわたり漸増します。1 週間目は 267 mg/錠、3 回/日の後、次の 1 週間 534 mg (2 錠) 3 回/日、翌週から 801 mg (3 錠) 3 回/日を永続的に使用します。

(ピレスパ : 200 mg 708.6 円、1 回 200 mg 3 回/日、1 回量 200 mg ずつ漸増、600 mg、1 日量 1800 mg まで)

ピレスパは常用量使用で国内では年間 233 万円かかります (価格は 2020 年)。

咳も減少するという観察研究があります。副作用は食欲不振、悪心、嘔吐があり

制吐剤併用したりします。光過敏性発疹、肝障害もあります。副作用のある場合は減量します。

なお nintedanib (オフエブ) と pirfenidone (ピレスパ) の head to head 試験 (1対1のガチンコトライアル) はありません。

突然、アッと理解納得する「アッハ体験、Ach Erlebnis」と言えば英語学者、渡部昇一氏 (上智大学教授、1930-2017) は1955年にドイツに留学しました。そのころまだ終戦から間もなかったのでドイツには英国駐留軍がいました。ビアホールでイギリスの若者たちがドイツ女性 (フロイライン) に話しかける時、ドイツ語の複雑な定冠詞 der、des、dem、den (デア、デス、デム、デン) は全て de (デ) で代用していたと言うのです。

その瞬間、渡部氏は、これは古ヴァイキングが北欧から英国に来て古英語 (ドイツ語に近い) でコミュニケーションを図った時のやり方だったんだなと「Ach Erlebnis、アッハ体験」をしたと言うのです。即ち、英語ではドイツ語の複雑な定冠詞が「the」に代わっていったのです (英文法を撫でる 渡部昇一 PHP 新書)。

この渡部昇一氏の本で面白かったのは、渡部氏はドイツの大学院に留学した時、ドイツ語会話は全くできませんでした。氏は「英文法の歴史」の博士論文を書くためにドイツに留学しました。古英語はもともと今のドイツ語に近いですから英文法の歴史研究はドイツの独壇場だったのです。

渡部氏は文法少年で英語は文法的に徹底解析しなければ気が済みませんでした。ドイツ語も関口存男 (せきぐちつぎお、ドイツ人よりドイツ語ができた) の「独作文教程」で文法を勉強したのです。関口存男はお茶の水のアテネフランセで、ラテン語とフランス語も教えています。

留学した当初、ドイツ人の指導教官との挨拶は英語でした。ドイツ語会話力ゼロ、ドイツ語作文能力もゼロでした。しかし留学2年弱でドイツ語の300頁の博士論文を完成させたのに指導教官のシュナイダー教授とハルトマン教授が仰天したと言うのです。

教官が渡部氏をわざわざ家に招いて、戦後まだ間もない当時、貴重だったワインを1本空けて「君は誠に天才 (Genie、ジェニー) である」と絶賛したのです。

渡部氏は、それは教授たちの勘違いであることを知っていました。そんなことが可能な日本人は何千、何万人もいるのであり誤解だという自覚がありましたからますますへりくだりました。それで天才青年なのに謙遜な青年だという評判が広がりオックスフォード留学の資金援助まで出たと言うのです。

日本では古来、漢文はレ点、一、二を付けて徹底的に文法的解析が行われ、それと全く同じ手法が明治維新以来、英語学習でも行われました。一語一句、文法的に徹底解析しながら読む手法です。これは極めて日本的な語学学習法です。

語学の文法が微に入り細に入り説明した本が出版されている国は日本以外ありません。ロンドンに行った時、大きな書店でラテン語文法の本を探したのですがほとんどなかったのに驚きました。日本の英語は文法中心の死んだ語学とよく言われます。しかしこの方法により文意を極めて正確に汲み取り、日本は急速に海外の文化を吸収することができたのかもしれない。

渡辺氏は英語をそのようにして学び、ドイツ語も同じようにして学習し正確な読み書きができたのです。作文は学生寮のドイツ人の友人に添削してもらっていましたがドイツ語の作文を始めて2, 3ヶ月ほどで「もう直す必要はなくなった」と言われ、また教授に「そのドイツ語は慣用的ではないが文意明晰」と褒められました。英語の時はそのようになるまで何年もかかりました。英語とドイツ語は似ていますからドイツ語の学習は英語の時の何分の一の努力で済んだと言うのです。即ち文法から入ることによりドイツ語の読み書きを正確に速習できたのです。

以前、慶應義塾大学の文系学部の先生と話して驚いたのは、昨今の学生の英語能力の低下でした。高校での英文法教育が疎かにされた結果、昔の学生に較べ英会話は大変上手なのに論文が読めなくなったと言うのです。文法力が激落ちしており仮定法過去なんてちんぷんかんぷんで、英語論文を渡してもほぼ読めないと嘆いていました。先行詞の意味さえわからないと言うのです。慶應義塾大学でさえそうなのかと愕然としました。英語圏で教養人とみなされるのはマクドナルドで、英語で注文できることではなく、高度の英文を読み書き話せる能力です。

渡部昇一氏絶賛の英文法書は「英文法汎論 細江逸記 篠崎書店」です。細江逸記は明治17年-昭和22年に活躍した英語学者です。渡部氏によるとおそらく世界で最も優れた英文法書であり日本人が明治以来、英語で悩んだすべての問題に対して語学の天才細江逸記が解き明かしているとのこと。絶版ですがアマゾンの中古で1万円から4万円位で手に入ります。

渡部昇一氏は「私は今でも上智大学英文科の学生全員を相手に細江先生の英文法汎論を毎年毎年倦むことなく教えている。今出ているものは数十カ所の誤植のある恐るべき本だが、それに替わり得る文法書を私はまだ見つけていない」とおっしゃっていました。

2. IPF は肺胞表皮の染色体テロメア短縮等による老化、損傷と線維芽細胞による線維化。

細胞の分裂回数の限界をヘイフリック限界 (Hayflick limit) といいこれにより動物の寿命が決まるようです。人間では分裂回数 50 回が限界であり最大寿命は 120 年とされます。

染色体の X の 4 カ所の末端にテロメアという構造があります。

テロメアは染色体末端の構造体蛋白ですが DNA を保護します。細胞分裂で DNA が複製されますが末端のテロメアは複製されず毎回テロメアは短くなります。

テロメアがヘイフリック限界と呼ばれる長さを越えて短くなると細胞は分裂不能となり死に至ります。癌ではテロメアを修復するテロメラゼがあり無制限に分裂します。

早老症ではテロメアが短く 100 歳以上の高齢者では長いと言われます。TERT、TERC、PARN、RTEL 1 はテロメア長を維持しますがこの変異により IPF のリスクが上昇します。特発性肺線維症は肺胞表皮の老化、損傷により修復がうまくできず線維芽細胞により間質の線維化が起こるとされています。

肺線維症は「テロメア短縮」、酸化ストレス、蛋白恒常性 (proteostatic) 機能不全、小胞体ストレス、ミトコンドリア機能不全などにより肺胞上皮増殖が減少、profibrotic mediators 分泌が起こり線維化が進みます。

MUC5B は mucin 5B (気道クリアランスとバクテリアに対する自然免疫に必要な糖タンパク) をコードします。Rs35705950 minor allele は MUC5B のプロモーター領域の SNP (single-nucleotide polymorphism) ですがこれにより IPF のリスクが上昇します。mucin 5B の小気道上皮での過剰表出は IPF 患者では常に見られます。しかしこれがなぜ IPF につながるのかはよくわかりません。

現在、線維増殖のメカニズムが次第に明らかとなり、この経路を阻止する多くの薬剤のトライアルが進行中です。

Pamrevlumab は結合組織成長因子に対する抗体で静注で用います。

Phase 2 トライアル 48 週で肺 FVC (forced vital capacity, 力性肺活量) 減少を阻害します。

この他にも数多くのトライアルが進行中です。

3. 間質性肺炎は過敏性、サロイド[®]、薬剤、自己免疫を否定、原因不明なら IPF。

IPF (特発性間質性肺炎) で亡くなった有名人には美空ひばり、武満徹、星新一などの方々がいます。美空ひばりは 52 歳で亡くなりましたが 51 歳頃には楽屋に酸素吸入を用意してのステージだったようです。この総説では SO_2 (酸素飽和度) ≤ 88 になったら酸素吸入を勧めています。

この文を家内に読んでもらっていたら「なんでここに二酸化硫黄 (SO₂) が出てくるの？」と聞かれました。ゴッドファーザー、地獄の黙示録、スーパーマンに出演したマーロン・ブランドも IPF で死亡しました。

IPF の症状は説明のつかぬ労作性呼吸困難、慢性乾性咳嗽ですが労作性呼吸困難は数ヶ月から年余で進行します。患者は最初 COPD や心不全と診断され医師は間質性肺炎に思い至らぬことが多いとのこと。早期に正確に診断することにより IPF に対するステロイド投与などの有害な治療を避けることができます。

Velcro 様 crackles では間質性肺炎を考えます。家内に「Velcro 様 (さま) って何？」と聞かれました。

間質性肺疾患は特に若年、中年では慢性過敏性肺臓炎、膠原病の検索を行います。まず過敏性、サルコイドーシス、自己免疫疾患、薬剤、職業性疾患を否定し原因不明なら初めて特発性肺線維症 (IPF) の診断になります。

4. 過敏性肺炎は冷暖房・風呂のカビ、鳥、ダウン、羽毛布団、塗料 (isocyanate) 聞け。

間質性肺炎は慢性過敏性肺炎 (カビ、トリ曝露)、肺サルコイドーシス、自己免疫疾患をまず否定します。慢性過敏性肺炎 (chronic hypersensitivity pneumonitis) の原因はカビ (mold)、マイコバクテリア、isocyanates などです。

HRCT で過敏性肺炎を疑うのははっきり境されたモザイク陰影 (sharply defined mosaic attenuation) と GGO (ground glass opacity)、軽度の網状影 (mild reticulation) です。

家庭や職場の冷暖房設備、加湿器、湯舟で漏水やカビがないか、室内に鳥はいないか聞きます。ダウンジャケット (鳥の羽毛の下のむく毛) やベッドに羽毛を使用していないか聞きます。ダウンジャケットや羽毛布団は考えたことなかったなあと思いました。

ダウンジャケットと言えば、映画 Back to the future で主人公がダウンジャケットを来て過去に行き彼女に「なぜ救命具を着てるの？」と聞かれる場面がありました。羽毛をなぜダウンと言うのか不思議に思い調べたところ古ノルド語 (古北欧語) の dunn が由来のようですが、語源ははっきりしないようです。古ノルド語にはデンマーク、スウェーデン、ノルウェイ、アイスランド語 (氷語と言う) があります。特にアイスランド語では古ノルド語が保存されています。

ダウンとは鳥の羽根の下のむく毛のことです。これはニワトリにはなくて水鳥の胸に生えておりタンポポの綿毛のようにフワフワして芯がなく水を弾きます。1羽から 5~10g しか取れず貴重です。吸湿、発散性に優れたたっぷり空気を含み暖かいのです。

一方、羽毛布団のフェザー（羽根）は羽軸があり赤い羽根募金で使うやつです。

アイスランドに行った時、ガイドの女性に、「アイスランド人は、スウェーデン語は通訳なしでわかるか」聞いてみましたが、無理のようでした。

学校では9歳で英語、その後デンマーク語（旧宗主国）が必修、そのあとドイツ語、フランス語を勉強します。

デンマーク語が分かればスウェーデン語は理解できるとのことでした。

アイスランドの人口は30数万人しかありませんが本屋へ行くとハードカバーの本がたくさんありました。

この程度の人口でなぜ出版業が成り立つのか不思議でしたが、白夜が長いので読書が盛んだとのことでした。

国内に定期バスもありません。採算が採れないのでしょう。

国内旅行はツアーに参加するかレンタカーで移動するしかありません。

しかし未舗装の道路が多くレンタカー利用は外国人にはたいへん危険です。

そう言えば青森でレンタカーを借りた時、白神山地は未舗装で携帯も通じないことからレンタカーでの走行が禁止されていました。

首都レイキャビクからグリーンランドへ飛行機で行くツアーもありました。

レストランで「tataki」とか「wasabi」の言葉が普通に使われているのに驚きました。

アイスランド語か聞いてみましたが、わからないとのことでした。

クジラ肉も普通に提供されていました。日本の調査捕鯨船がシー・シェパードに妨害されていることを良く知っていて気の毒がってくれました。

英語で geyser は間欠泉ですがこれはアイスランドの地名 geysir から来ています。

水温が127度まで過剰加熱されて数分おきに爆発的に噴き上げていました。

一方イソシアネート（isocyanates）って何だろうと調べたところ塗料、接着剤、防水工事などで使われポリウレタンの原料にもなります。木工、床用塗料、鉄橋、タンクなどの防食塗料、自動車塗料など幅広い分野で使用されています。

中年以降発症の喘息は isocyanates 曝露、喫煙、肥満がリスク因子です。

isocyanate は「塗料」の使用を聞かなければわかりません。

患者さんも気付いていないかもしれません。

5. 膠原病：RA, SLE, シェーグレン, 筋炎疑い ANA, RF, 抗 CCP, Ro, La, U1RNP, Jo-1, CK, myoglobin.

膠原病関連の間質性肺疾患（ILD：interstitial lung disease）としては

RA, SLE, シェーグレン、炎症性筋炎（antisynthetase syndrome）などを確認します。

行うべき検査は ANA, RF, 抗 CCP, 抗 Ro, 抗 La, 抗 U1RNP, 抗 Jo-1, CK, myoglobin などを確認します。

抗 Ro 抗体は抗 SS-A と同じで抗 SS-A/Ro 抗体と言いシェーグレンを起こします。
抗 La 抗体は抗 SS-B や抗 Ha と同じで抗 SS-B/La 抗体と言いこれもシェーグレンです。

6. Antisynthetase syndrome (筋炎群) で高率に間質性肺炎起こし抗 Jo 1 等確認。

小生、自己抗体による筋炎は皮膚筋炎 (DM) と多発性筋炎 (PM) しか知りませんでした。Antisynthetase syndrome (抗合成酵素症候群) という言葉は恥ずかしながら今回初めて知りました。1991 年頃から提唱された概念のようです。これは抗 ARS (aminoacyl tRNA synthetase) 抗体により筋炎を起こす症候群の総称です。要するに皮膚筋炎と多発性筋炎は抗合成酵素症候群 (ASS) の部分集合ということのようです。

tRNA が関与する DNA 翻訳のセントラルドグマを簡単に復習します。

なお DNA を増幅する PCR 検査に使われる耐熱性 DNA ポリメラーゼは伊豆峰温泉や米国イエローストーン公園の噴気孔で発見されました。それまで DNA 増幅 1 回毎に DNA ポリメラーゼを添加する必要がありましたが耐熱性ポリメラーゼ発見により最初の 1 回だけで済むようになったのです。

分子生物学に伊豆峰温泉は大きな貢献をしているのです (別に西伊豆健育会病院が偉いわけじゃないけど)。小生、分子生物学の聖地、峰温泉の横を通る度に興奮します。

DNA を増幅するのが PCR ですが、DNA から蛋白を合成するのがセントラルドグマです。まず DNA の遺伝情報は RNA ポリメラーゼにより核内で mRNA に転写されます。mRNA は核の外に出てリボソームに結合、ここに原料のアミノ酸を運んでくる軽トラックが tRNA です。mRNA の 3 つずつの塩基配列 (コドン) 一つに対応して軽トラ tRNA、3 台分のアミノ酸をもらってペプチドの縄を編み蛋白ができます。この DNA→RNA ポリメラーゼで mRNA に転写→tRNA の運ぶアミノ酸から蛋白を作る一連の流れがセントラルドグマです。

抗 ARS 抗体は軽トラ tRNA をつくる合成酵素に対する抗体です。

【抗合成酵素症候群 (ASS) 診断基準】は次の通りです。

まず抗 aminoacyl tRNA synthetase antibody (抗 ARS 抗体) が存在し
かつ大基準 2 つ、または大基準 1 つ+小基準 2 つあることです。

大基準に間質性肺炎が入っていることに驚きです。

要するに多発性筋炎 (PM) と皮膚筋炎 (DM) は抗合成酵素症候群 (ASS) の部分集合ということのようです。

- 大基準
- 1) 間質性肺炎 (他の原因除外)
 - 2) 多発性筋炎か皮膚筋炎

- 小基準 1) 関節炎
2) レイノー現象
3) mechanic' s hand

Antisynthetase syndrome は高率に間質性肺炎を起こします。

ちっとも知らなかった。筋炎、関節炎、発熱、レイノー、Gottron 徴候（手指関節背側の角化性紅斑、手掌側の場合は逆 Gottron 徴候）などありますが、特徴的な症状として Mechanic' s hand（機械工の手）があります。手掌が肥厚、乾燥、ひび割れしてまるで機械工の手みたいだからです。

Mechanic' s hand と言うと小生、本田技研創業者、本田宗一郎を思い出します。浜松の天竜二俣に「本田宗一郎ものづくり伝承館」があります。展示に「私の手が語る」という大きなボードがあつて宗一郎氏の手の絵があり、たくさんある手の傷の来歴が説明されています。まさに mechanic' s hand です。創造的な CVCC エンジン開発の過程は 99% の失敗、1% の成功であり、創造は苦し紛れの産物であったとのことで感動します。

本田宗一郎の有名なエピソードに汲み取り便所の便壺に降りた話があります。米国人を招いて宴会をした当時、まだトイレは汲み取りトイレでした。米国人はそこに義歯を落としてしまったのです。宗一郎はなんのためらいもなく便壺に降りて素手で義歯を探し、見つけて洗いクレゾールで殺菌して現れたというのです。

ホンダの成功物語はハーバード・ビジネススクールのケーススタディになっています。あっ、そう言えば当院と同じグループの石巻健育会病院の津波経験もハーバードのケーススタディに入っています。2011 年の津波の後、ハーバードの学生たちが石巻を訪れて取材しました。彼らが最も感動したのは、津波の後、病院の中間管理職職員達の無私献身的な働きでした。米国では職員が自主的にこのようなことをすることは有り得ないというのです。

「地上の星」のような彼ら中間管理職の頑張りが復興の最大の原動力だという結論でした。

浜松市天竜二俣、本田宗一郎ものづくり記念館の近くには戦前、陸軍中野学校分校があり現在石碑が立っています。戦時中スパイを養成した教育機関です。

小野田寛郎（ひろお）少尉は英語、中国語が堪能だったことから選抜されてここの 1 期生となりました。寛郎氏は戦後 29 年間にわたりフィリピン、ルバング島に残置諜者として潜伏、ゲリラ活動を続けましたが 1974 年に発見されました。かつての上官が直接ルバング島に赴き、参謀部別班命令、「大命ニ依リ尚武集団ハ、スヘテノ作戦行動ヲ解除サル」を受けて投降、日本に帰国しました。

その後ブラジルへ渡り牧場経営、2014 年に亡くなりました。

寛郎氏の兄は東京帝国大学医学部卒の医師です。

以前、東欧の元スパイにインタビューしたNHK(?)の番組がありました。
印象的だったのは「祖国の為にという協力者の無料情報はバイアスが入り信用できない。
金を払って得た情報の方が正確だ」という言葉でした。
製薬会社の説明会での無料情報は決して鵜呑みにしてはなりません。
また「一つの情報のみを決して信用してはならない。複数の情報が交差するところが真実に近い」というのも我々医師が常に心掛けなければならぬことです。

tRNA 合成酵素に対する抗ARS (aminoacyl tRNA synthetase) 抗体には
8つあり一番有名なのが抗Jo-1抗体、その他抗PL-7、抗PL-12、抗EJ、
抗OJ、抗KS、抗Ha、抗Zoがあります。
Jo-1はなんでこんな変な名称なんだろうと調べたところ
1980年に報告された多発性筋炎+間質性肺炎のJohn Pという患者の名前でした。

そう言えばノロウイルスのnoroもなんでこんな名前なんだろうと調べたら
オハイオ州のNorwalkという町で発生したためNorwalkの「nor」と、
Ohioの「o」を取ってnoroとしたようです。以前、漫才で子供の名前を付けるのに
芥川龍之介の介と、大内兵衛の兵衛を取って「介兵衛(すけべえ)」にするってのが
ありました。

抗Jo-1は皮膚筋炎の5-10%、多発性筋炎の20-30%で見られます。
残りの抗体は稀です。複数の抗ARS抗体は共存しません。
抗ARS抗体があると高率に間質性肺炎を起こします。
皮膚筋炎で見られるMi-2抗体は抗ARS抗体ではないようです。
Mi-2も患者の名前が由来のようです。

7. 薬は抗癌, RA, 不整脈, 癲癇, 抗^パ薬の他、ACE, NSAID, スタチン, β 拮抗, 柴胡・黄芩!

小生ロキソニンによる間質性肺炎を1例経験したことがありました。
それまでよもや日常的に使用しているNSAIDsで間質性肺炎を起こすなんて
考えたこともなかったので大変驚きました。
意外だったのは間質性肺炎の原因にはNSAIDだけでなくACE-I、スタチン、
hydrochlorothiazide、 β 拮抗薬も入っていることです。
こんな薬で間質性肺炎なんて考えたこともありませんでした。

薬剤誘発性の間質性肺炎の原因薬剤はうんざりするくらいあります。
HRCTではとくにGGO (grand glass opacity) になります。
特に注意すべきは抗がん剤です。間質性肺炎を起こす抗がん剤は大変多いので
必ずチェックすべきです。また抗リウマチ薬 (MTX、アザルフィジン、シゾール、メタロプロターゼ、
エンブレ、レキエド[®]、ヒュミラ)、抗不整脈薬 (アンカロン、タンボコール、アミサリ、 β 拮抗薬)
抗てんかん薬 (アルビアチン、テグレトール)、抗^パ-キン^ン薬 (パ^ラ-ロテル、カバサル) あたり
も間質性肺炎を起こす薬の代表格です。

また漢方薬で間質性肺炎を起こす原因物質は柴胡、黄芩（オウゴン）、半夏あたりでこれが入っている漢方薬に注意です。一番有名なのは小柴胡湯、柴苓湯、柴朴湯です。その他に大柴胡湯、清肺湯、半夏瀉心湯、柴胡桂枝乾姜湯、辛夷清肺湯、黄連解毒湯、六君子湯、大建中湯などがあります。

薬名に「柴」が入っていたら要注意です。柴胡はセリ科植物でその根を使います。江戸時代は伊豆半島入口の三島が一大産地でミシマサイコと呼ばれたそうです。三島が柴胡の産地だったなんて全く知りませんでした。黄芩（オウゴン）は国内ではコガネバナと言ひ黄色でなく紫紅色の花が咲き、その根がウコンのように黄色なのでオウゴンと言うようです。

漢方薬はほとんど合剤ですから内容の確認が必要です。

1990年代まで「漢方薬は安全」とされてきましたが小柴胡湯による間質性肺炎が頻発してから、この神話が覆りました。

最近、中国からの観光客が日本の漢方薬の充実に驚いています。

以前、台湾のドクターに「中国の漢方薬はステロイドが入っていることがあるので注意しろ」と言われました。本当なのか確認はできません。

このIPF総説には薬の一覧表はありませんので下記の薬剤誘発性間質性肺炎の総説から引用します。

Drug Induced Interstitial Lung Disease, Open Respir Med J , July 27, 2012

【間質性肺炎を起こす薬剤】

a) 抗菌薬

Amphotericin B : ファンギソン 抗真菌薬

Isoniazid : イスコチン 抗結核薬

Nitrofurantoin

Sulfasalazine : アザルフィジン 免疫調節、関節リウマチ

b) 抗炎症薬

Aspirin : バイアスピリン

Etanercept : エンブレル 抗TNF α 関節リウマチ

Gold : シオゾール 金製剤 関節リウマチ

Infliximab : レミケード 抗TNF α 関節リウマチ

Methotrexate : リウマトレックス 葉酸拮抗剤 関節リウマチ

NSAIDs

Penicillamine : メタルカプターゼ 免疫調節 関節リウマチ

c) 生物学的製剤

Adalimumab : ヒュミラ 抗 TNF α 関節リウマチ
Alemtuzumab : マブキャンパス CLL
Bevacizumab : アバスチン 血管新生阻害 大腸癌、肺癌、乳がん
Cetuximab : アービタックス 直腸癌、頭頸部癌
Rituximab : リツキサン 抗 CD20 CLL
Trastuzumab : ハーセプチン 抗 HER 2 乳癌

d) 心血管用製剤

ACE 阻害薬
Amiodarone : アンカロン
抗凝固薬
 β 拮抗薬
Flecainide : タンボコール 不整脈
Hydrochlorothiazide :
Procainamide : アミサリン 不整脈
Statins

e) 化学療法薬

Azathioprine : イムラン
BCNU (carmustine) : ギリアデル、アルキル化剤 悪性神経膠腫
Bleomycin : ブレオ DNA 合成阻害 皮膚がん等
Bortezomib : ベルケイド プロテアソーム阻害 多発性骨髄腫
Busulfan : ベルケイド プロテアソーム阻害 多発性骨髄腫
Chlorambucil
Colony stimulating factors
Cyclophosphamide エンドキサン アルキル化薬
Cytarabine キロサイド ピリミジン拮抗 白血病、消化器ガン
Deferoxamine : デスフェラル キレート剤 ヘモクロマトーシス
Docetaxel : タキソテル 微小管蛋白重合 固形癌
Doxorubicin : アドリアシン トポイソメラーゼ II 阻害 多くの腫瘍
Erlotinib : タルセバ EGFR チロシンキナーゼ阻害 非小細胞がん
Etoposide : ラステット トポイソメラーゼ II 阻害 肺小細胞がん、リンパ腫
Fludarabine : フルダラ 細胞免疫抑制 白血病
Gefinitib : イレッサ EGFR チロシンキナーゼ阻害 非小細胞がん
Gemcitabine : ジェムザール ピリミジン代謝拮抗 非小細胞がん、膵癌
Imatinib : グリベック チロシンキナーゼ阻害 白血病
Interferons
Melphalan : アルケラン アルキル化薬 多発性骨髄腫、白血病
Methotrexate : リウマトレックス 葉酸拮抗 関節リウマチ等
Mitmycin-C : マイトマイシン 抗腫瘍性抗生物質 白血病

Nitrosureas

Paclitaxel : タキソール 微小管阻害 固形癌

Procarbazine : プロカルバジン アルキル化薬 リンパ腫

Thalidomide : サンド サリドマイド関連薬 多発性骨髄腫、らい病

Vinblastine : エクザール 微小管阻害、リンパ腫、絨毛性疾患

f) その他

Bromocriptine : パーロデル ドパミン受容体刺激 パーキンソン、巨人症

Carbamazepine : テグレトール 抗癲癇薬 癲癇、躁病、三叉神経痛

Cabergolide : カバサール ドパミン受容体刺激 パーキンソン

Phenytoin : アレビアチン、ヒダントール 抗癲癇薬

Sirolimus : ラパリムス 分子標的薬 リンパ脈管筋腫症

Talc : ユニタルク タルク 胸水抑制

8. 職業性はアスベスト、石炭、珪肺、ベリリウム（塗料）を確認。CT で胸膜胼胝、結節影など。

職業性間質性肺炎（occupational ILDs）にはアスベスト、炭鉱労働者、珪肺、ベリリオーシスなどがあります。

HRCT では胸膜胼胝（pleural plaques、胸壁内側に台形に石灰化）、progressive massive fibrosis、結節影（nodules）などがあります。

検査は lymphocyte-proliferation test (berylliosis) があります。

Beryllium って何だろうと調べてみました。「水兵リーベ僕の船」で

Beryllium (Be) は原子番号 4 番で合金の硬化剤として用い、身近なところでは釣り竿、ゴルフクラブ、自転車のスポークなどに使われます。

ネットで調べたらゴルフクラブ製造業者で発症したベリリウム肺の報告がありました。以前は蛍光灯の蛍光剤として使われたようです。

Be は原子番号が小さく電子が少ないので X 線透過率が極めて高く X 線透過窓や、ドイツの戦車レオパルトの光学的射撃管制装置（鏡の迅速な動きが要求され軽量、高剛性が適する）、宇宙望遠鏡の鏡（低重量、安定性）、に使われています。

戦車と言えば驚くのは 2020 年 9 月 4 日、5 日にロシア国防省主催で

「戦車バイアスロン世界選手権」（2020 А Р М И И Г Р Ы、アルミーグリ）というのがモスクワ近郊のアラビノ演習場で開催されました。

本年はロシア、中国をはじめ社会主義国 16 カ国の参加です。

西側諸国は参加していません。ネットで検索するとすぐ出てきます。

1部リーグ、2部リーグに分かれて戦車のスピード、射撃の正確性を競います。戦車のスピード部門では1部リーグは1位ロシア、2位中国、3位ベラルーシでロシアは時速81kmを記録しました。2部リーグでは1位ベトナム、2位ラオス、3位タジキスタンでベトナムは来年度1部リーグ昇格です。

モスクワに行った時、トルストイの「戦争と平和」の舞台でボロジノ会戦のあったボロジノを訪れたかったのですが時間がなくて諦めました。壮大なスターリン建築のモスクワ大学のある雀が丘（ポクロンナヤ ゴーラ）はモスクワに到着したナポレオンがモスクワ大火を見下ろしたところです。

ここにナポレオンは立ったのかと感動でした。

眼下の崖の下にモスクワ川が蛇行しその向こうにモスクワ市が見えます。

サックスで「モスクワ郊外の夕べ」を吹いている若者がいて感動しました。

学生の時、NHKのロシア語講座でよくこの哀調に満ちた歌を聞きました。

赤の広場の東側に1812年祖国戦争記念館があり見学しました。これはナポレオンのロシア遠征（祖国戦争）の記念館です。ベラルーシ（白ロシア）に保存されていたナポレオンの櫓が展示されていました。幌もなく実に質素なものでした。

宇宙望遠鏡と言えばハワイ島、4205mのマウナケア山の山頂に日本のスバル天体望遠鏡をはじめ各国の望遠鏡が13基もありました。

ツアーがありコーヒーで有名なコナからわずか2時間位で山頂に到着します。

高山ですので観測員はほとんどいなくて天体観測はこの望遠鏡からのネット中継で行ないます。

途中2700m位のところにハワイ大学のオニヅカ・ビジターセンターがあり観測員、保守員はここに宿泊します。

鬼塚宇宙飛行士はハワイ島コナのコーヒー農家出身で1986年スペースシャトル・チャレンジャー号の空中爆発で36歳で殉職しました。

先祖は福岡県浮羽市出身だそうです。

珪肺（pneumoconiosis）の原因の珪石と言えば西伊豆宇久須に日本最大の露天掘り珪石鉱山がありました。昭和40年から50年代にかけて日本の珪石生産の4割、旭硝子の板ガラス原料の9割を占めました。

しかし珪肺は小生、外来で見たことがありません。

9. 生理学的検査はスパイロメトリ、肺活量、DLco。

説明のつかぬ労作性呼吸困難、慢性乾性咳嗽、Velcro様 crackles では間質性肺炎を考えます。労作性呼吸困難は数ヶ月から年余で進行します。

患者は最初 COPD や心不全と診断され医師は間質性肺炎に思い至らぬことが多いとのことです。早期に診断されることにより IPF に対するステロイド投与などの有害な治療を避けることができます。

生理学的検査は Spirometry と肺活量、DLco(一酸化炭素の拡散能)を調べます。たいてい FVC 減少、TLC 減少、DLco 減少が見られます。

DLco は最大限息を吐きだした後、少量の一酸化炭素を吸入させて 10 秒息を止め、吐き出してその中の CO 濃度を調べることにより、どの程度 CO が肺から毛細血管に拡散したかがわかります。DLco を肺胞気量 (VA) で除した DLco/VA で換気 1 L あたりの拡散能力がわかります (正常値 5-7ml/分/mmHg/L)。IPF では低下します。

10. 蜂窩肺あれば間質性肺炎 (UIP) 確定。網状影、牽引性気管支拡張のみは probable UIP。

間質性肺疾患を疑ったら高分解能 CT (high-resolution CT) を撮影します。

吸気・呼気の両方で 1.25mm 以下の thin reconstruction を行い、moderately sharp reconstruction kernel、small reconstruction field of view を用います。

呼気の CT も撮るというのは驚きでした。

吸気像は薄い厚さで画像を撮りますが、呼気像は被曝量を減らすため厚くてよいとのことです。

腹臥位での撮像は肺荷重部 (背側) にはっきりしない陰影がある時のみとします。

HRCT で間質性肺炎 (UIP : usual interstitial pneumonia) を確定できる所見は蜂窩肺 (honeycombing) の存在です。これがあれば間質性肺炎確実なのです。

蜂窩肺がなくて網状影 (reticulation) や牽引性気管支拡張 (bronchiectasis) のみの場合は「probable」UIP pattern となります。

【UIP (usual interstitial pneumonia) の所見】

HRCT で両側下葉末梢の蜂窩肺 (honeycombing) の存在。その他、網状影 (reticulation)、牽引性気管支拡張 (traction bronchiectasis)。

heterogenous paraseptal fibrosis with architectural distortion、もし原因が見当たらず HRCT で典型的 UIP パターンならば IPF に診断的。

【Probable UIP pattern の所見】

HRCT で両側下葉末梢に reticulation (網目) や traction bronchiectasis (牽引性気管支拡張) はあるが honey-combing (蜂窩肺) はない。

「老人」で HRCT 上、牽引性気管支拡張と網目があれば probable UIP であり肺生検なしで IPF とほぼ診断できます (confidently diagnosed)。

【非典型像】

HRCT 上の「非典型像」は上肺、中肺優位、気管支血管周囲像 (peribronchovascular predominance)、胸膜直下がスペアされている (subpleural sparing)、consolidation 優位、広汎な GGO (ground-glass opacities)、広範なモザイク陰影 (extensive mosaic attenuation)、びまん性結節影・嚢胞などの場合は IPF 以外の間質性肺疾患を疑います。

原因不明で組織学的に UIP パターンがあれば IPF と確定診断できます。

確定が難しい場合は臨床医、放射線医、病理医の顔を突き合わせての議論が推奨され予後の改善が期待されます。

肺生検して UIP の機械学習に依る遺伝子診断 (gene-expression signature) が開発されつつあり経気管支鏡生検にも拡大されていますが、その有用さはまだ不明です。

11. 過敏性肺炎疑うのはモザイク陰影、GGO、軽度網状影の時。

【過敏性肺炎を疑う所見】は以下の通りです。

はっきり境がされたモザイク陰影 (sharply defined mosaic attenuation) と GGO (ground glass opacity)、軽度の網状影 (mild reticulation) の時。

12. ひどい病変からの生検は役に立たぬ。重症患者 (要酸素 2L 以上) に生検やるな。

臨床所見、画像所見が診断的でなく治療に影響するのであれば胸腔下生検を行います。生検は最もひどい病変は避けます。そのような病変は進行した線維化像しかなく診断の役に立たないのです。

またリスクの高い患者や酸素が多く必要な患者 (2L 以上)、肺高血圧、急速進行患者、FVC や DLco が高度に低下している患者では生検は危険です。

胸腔下生検でなく経気管支鏡生検も提唱されていますが今のところ推奨しません。

外科的生検は未だに間質性肺炎診断の標準手技です。

13. 禁煙、インフルエンザ・肺炎球菌ワクチン必須。酸素飽和度 $\leq 88\%$ は酸素を。

禁煙は必須ですしインフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンは必ず行います。

IPF では酸素投与により運動時呼吸困難改善、運動許容量が増します。

安静時、運動時酸素飽和度 $\leq 88\%$ では酸素投与します。

酸素投与量は 6 分間歩行やトレドミルテスト、夜間酸素飽和度、polysomnography などで決定します。

14. 肺移植の5年生存率53%。

米国では年間2000例の肺移植が行われておりその半数は間質性肺疾患です。

IPFで肺移植を受けた患者の3年生存率は66%、5年生存率53%です。

合併症はprimary graft dysfunction, allograft rejection, cytomegalovirus感染、癌です。移植肺でIPFは起こらないとのこと。

以前、米国で心臓移植を行っている先生の講演を聞きました。

スライドに心臓移植を受けた7, 8人の患者の集合写真がありました。

驚いたのはその全員が様々な癌で死亡したということでした。

移植後も免疫抑制剤を使用しなければならず、心疾患でなく癌で死亡するのです。

15. IPFは年10-20%で急性増悪、呼吸器推奨しない。肺塞栓、肺癌、肺高血圧に注意。

IPFの予後は不良で米国65歳以上で生存中央値は3.8年です。

毎年IPF患者の10から20%は急性増悪し低酸素血症、両側GGO増加、consolidation増加が起こります。

ガイドラインではステロイド使用の推奨は弱く急性増悪に呼吸器は推奨しません。

IPF患者は深部静脈血栓、肺癌、肺高血圧が多く急性増悪した場合、肺塞栓に要注意とのこと。肺癌スクリーニングには毎年の低線量CTを推奨です。

肺高血圧が起こっても現在は外来での酸素投与くらいしかありません。

それではNEJM総説「特発性肺線維症（IPF）」最重要点15の怒涛の反復です。

- ① IPFにステロイドはほぼ無効。抗線維化薬nintedanib(オフェブ)とpirfenidone(ピレスパ)有効!
- ② IPFは肺胞表皮の染色体テロメア短縮等による老化、損傷と線維芽細胞による線維化。
- ③ 間質性肺炎はまず過敏性、サルコイドーシス、薬剤、自己免疫を否定、原因不明ならIPF。
- ④ 過敏性肺炎は冷暖房・風呂のカビ、鳥、ダウン、羽毛布団、塗料(isocyanate)聞け。
- ⑤ 膠原病: RA, SLE, シェーグレン, 筋炎疑いANA, RF, 抗CCP, Ro, La, U1RNP, Jo-1, CK, myoglobin。
- ⑥ Antisynthetase syndrome (筋炎群)で高率に間質性肺炎起こし抗Jo1等確認。
- ⑦ 薬は抗ガン, RA, 不整脈, 癲癇, 抗H₂薬の他、ACE, NSAID, スタチン, β拮抗, 柴胡・黄芩!
- ⑧ 職業性はアスベスト、石炭、珪肺、ベリリウム(塗料)確認。CTで胸膜肺腫、結節影など。
- ⑨ 生理学的検査はスパイロメトリ、肺活量、DLco。
- ⑩ 蜂窩肺あれば間質性肺炎(UIP)確定。網状影、牽引性気管支拡張のみはprobable UIP。
- ⑪ 過敏性肺炎疑うのはモザイク陰影、GGO、軽度網状影の時。
- ⑫ ひどい病変からの生検は役に立たぬ。重症患者(要酸素2L以上)に生検やるな。

- ⑬ 禁煙、インフルエンザ・肺炎球菌ワクチン必須。S_{O2} ≤ 88%は酸素を。
- ⑭ 肺移植の5年生存率 53%。
- ⑮ IPF は年 10-20%で急性増悪、呼吸器推奨しない。肺塞栓、肺癌、肺高血圧に注意。