
総 説

間質性肺疾患の診療 up to date

近 藤 康 博 *

抄 録

間質性肺疾患 (ILD) は、多様な原因により肺の間質に炎症や線維化を起こす疾患群であり、咳、労作時呼吸困難が主な症状である。診断には胸部 CT や肺機能検査、多職種チームによる評価が推奨される。原因不明とされる特発性間質性肺炎 (IIPs) は、特発性肺線維症 (IPF) を含む 9 疾患に分類される。IPF は進行性で治療が困難だが、抗線維化薬のピルフェニドンやニンテダニブが疾患進行の抑制に有効である。IPF 以外の IIPs に対しては、ステロイド薬や免疫抑制薬が用いられることが多い。最近の研究では、進行性線維化を伴う ILD (PF-ILD 最近では PPF) に対するニンテダニブの有効性が示され、治療の選択肢が広がった。ILD 患者は急性増悪を起こすことがある。健常者も成人呼吸窮迫症候群 (ARDS) を発症することがあるが、そのリスク因子として間質性陰影や ILD に関連する遺伝子異常が指摘されている。ILD の診断と治療方針の決定には、呼吸器科医、放射線科医、病理医による多分野合議 (MDD) 診断が重要であり、専門施設での精度の高い診断が、適切な治療選択と予後改善につながる。

Abstract

Interstitial lung disease (ILD) is a group of disorders caused by various factors that lead to inflammation and fibrosis of the lung interstitium, with primary symptoms including cough, and shortness of breath. Diagnosis is recommended to involve chest CT scans, pulmonary function tests, and evaluation by a multidisciplinary team. Idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) are classified into nine diseases, including idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). IPF is progressive and difficult to treat, but antifibrotic drugs such as pirfenidone and nintedanib are effective in slowing disease progression. Glucocorticoids and immunosuppressants are often used for IIPs other than IPF. Recent studies have demonstrated the efficacy of nintedanib in progressive fibrosing ILD (PF-ILD or PPF), expanding treatment options. The diagnosis and determination of treatment strategies for ILD require multidisciplinary discussion (MDD) by pulmonologists, radiologists, and pathologists, as precise diagnosis at specialized facilities leads to appropriate treatment selection and improved prognosis.

* 愛知医科大学病院 間質性肺疾患センター

(こんどう やすひろ)

キーワード: ARDS と間質性肺炎の接点、多分野合意診断、病診連携

間質性肺炎・間質性肺疾患とは

間質性肺炎 (interstitial pneumonia; IP) とは、胸部X線写真やCT画像にて両側びまん性の陰影を認める疾患のうち、肺の間質を炎症や線維化病変の場とする疾患の総称である。間質性肺疾患 (interstitial lung disease; ILD) もほぼ同義で用いられるが最近のPubMedの検索では、IP 15429件よりもILD 33021件の使用頻度が多く、本稿ではILDを主に使用することとする。ILDの原因は多岐にわたり、職業・環境性や薬剤など原因の明らかなものや、膠原病・サルコイドーシスなどの全身性疾患に付随して発症するものとともに、原因が特定できないものが含まれる(表1)¹⁾。症状には、咳、息切れ、呼吸困難が含まれる。診断には、胸部CTや肺機能検査が使用され、多職種チームによる診断が推奨される。治療にはステロイド薬、免疫抑制薬、抗線維化薬が用いられ、慢性の線維化性ILDにおいては病状の進行を抑えることが目標となる。早期発見と適切な管理が重要である。

特発性間質性肺炎

1. 概要

特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) とは、原因を特定しえないIPの総称であり、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) や特発性非特異性間質性肺炎 (NSIP) など主要IIPs 6疾患、まれなIIPsとして特発性リンパ球性間質性肺炎 (idiopathic LIP)、特発性胸膜肺実質線維弾性症 (idiopathic PPFE) の2疾患、さらに分類不能型IIPsを含め全部で9疾患に分類される(表2)¹⁾。有病率はIPFでは10～27人/10万人と報告され、IIPs全体ではIPFの1.5～2倍程度と推定される。

2. 原因

原因は不明であるが、現時点で種々の知見が得られている。多様な遺伝的背景に加え、環境因子の影響を受ける慢性炎症や繰り返す肺胞上皮損傷の関与が想定されている。直接の原因ではなくて

も間接的な影響を与える「危険因子」として最も重要なのが喫煙であり、特にIPFには喫煙者が多い。なお、明らかな原因となるような粉じん曝露はIPFの除外疾患になる。こうした危険因子を含む環境因子に過剰に反応すると思われる遺伝子多型の報告は少なくないが、2人以上の血縁者(通常は一親等または二親等以内)において、間質性肺炎が診断される場合は家族性肺線維症として区別される。サーファクタント蛋白やその分泌機序、あるいはテロメアーゼに関わる遺伝子の異常の中に、家族性肺線維症の原因となるものが知られている。また、特発性肺線維症を代表に各種間質性肺疾患において、細胞老化、テロメア長短縮、ミトコンドリア機能不全、といった老化に関連することが報告されている。

3. 症状

IIPsの中で最も頻度の高いIPFの発症は通常緩徐で、検診発見例では無症状の場合もあるが、通常は乾性咳嗽や労作時呼吸困難を主症状とする。進行すればチアノーゼ、肺性心、末梢性浮腫などがみられる。肺以外の症状はみられない場合も多いが、体重減少、倦怠、疲労が認められることがある。膠原病に類似の症状・所見を認めるが膠原病の分類基準を満たさない場合は自己免疫性疾患の特徴を有する間質性肺炎 (interstitial pneumonia with autoimmune features; IPAF)²⁾とされ現時点ではIIPsの中で捉えられている。また、IPFの経過中、急速に呼吸不全が進行する急性増悪を来すこともある。IPF以外のIIPsの臨床像・経過は様々で、急性・亜急性に発症するものもあるが、主症状は乾性咳嗽及び労作時呼吸困難である。なお合併症として肺癌、肺高血圧症、気腫性病変(気腫合併肺線維症)、肺感染症(特にアスペルギルスなどの真菌)などがある。

4. 治療法

IIPsに含まれる7疾患のうちIPFとIPF以外の6疾患に対しての治療方針は異なるが、一般にIPF以外ではステロイド薬や免疫抑制薬を中心と

表 1 びまん性肺疾患

原因不明の間質性肺炎（IIPs）		
特発性肺線維症（IPF） 非特異性間質性肺炎（NSIP） 特発性器質化肺炎（COP/BOOP） 急性間質性肺炎（AIP） 呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患（RBILD） 剥離性間質性肺炎（DIP） リンパ球性間質性肺炎（LIP）		
その他の原因不明疾患		
慢性好酸球性肺炎 急性好酸球性肺炎 肺リンパ管筋腫症（LAM） 肺胞たんぱく症 Hermansky-Pudlak症候群 ランゲルハンス細胞肉芽腫症 ヘモジデロシス 肺胞微石症		
肉芽腫性肺疾患		
サルコイドーシス 過敏性肺炎		
じん肺および関連性疾患		
珪肺 石綿肺 慢性ペリリウム症 シデローシス アルミニウム肺 超硬合金肺（GIP）		
膠原病および関連疾患		
慢性間接リウマチ 皮膚筋炎/多発性筋炎 全身性エリテマトーデス 強皮症（全身性硬化症） 混合性結合組織病 シェーグレン症候群 ベーチェット病 Wegener肉芽腫症 結節性多発動脈炎 顕微鏡的多発血管炎 Churg-Strauss症候群		
薬剤誘起性肺疾患		
抗生物質、抗菌薬 急性好酸球性肺炎 ニトロフラントイン 抗不整脈薬 消炎薬 金製剤 ペニシラミン インターフェロン 小紫胡湯 抗腫瘍薬 放射線 バラコート		
腫瘍性肺疾患		
細気管支肺胞上皮癌 癌性リンパ管症 癌血行性肺転移 悪性リンパ腫 リンパ腫様肉芽腫症 カポジ肉腫		
感染性肺疾患		
細菌性肺炎 ウイルス性肺炎 カリニ肺炎 クラミジア肺炎 マイコプラズマ肺炎 粟粒結核 真菌性肺炎		
気道系が関与する肺疾患		
びまん性汎細気管支炎（DPB） Immotile cilia症候群 嚢胞性線維症		
その他のびまん性肺疾患		
高地肺水腫 HIV合併びまん性肺病変 HTLV-1感染合併肺病変		

特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き（改訂第4版）. 東京：南江堂; 2022 より引用

表 2 特発性間質性肺炎（IIPs）の分類と臨床・画像診断の可否

	疾患名（英語名）/ 組織パターン	臨床診断*
主要 IIPs	• 特発性肺線維症（IPF）/ UIP	可
	• 特発性非特異性間質性肺炎（NSIP）/ NSIP	不可
	• 呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患（RB-ILD）/ RB	不可
	• 剥離性間質性肺炎（DIP）/ DIP	不可
	• 特発性器質化肺炎（COP）/ OP	可～不可
	• 急性間質性肺炎（AIP）/ DAD	不可
まれな IIPs	• 特発性リンパ球性間質性肺炎（idiopathic LIP）/ LIP	不可
	• 特発性胸膜肺実質線維弾性症（idiopathic PPFE）/ PPFE	可
分類不能IIPs		可

Travis WD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013 ;188(6):733-48. より引用一部改変

した抗炎症治療薬を用いる場合が多い^{1, 3)}。

難治性で進行性の肺線維症であるIPFに対しては根治療法が存在しないが、抗線維化薬ピルフェニドン、ニンテダニブは、FVCで判定される疾患進行の抑制効果が証明され条件付き推奨治療とされている¹⁾。HRCT画像で蜂巣肺所見が確認され、IPFと診断可能でも、自覚症状もなく安定している場合には、従来は無治療で経過観察を行うこともあったが、最近では、メタ解析により抗線維化薬の急性増悪抑制効果や予後改善効果が報告⁴⁾されており早期治療介入も検討されるようになった。

咳嗽や労作時呼吸困難などが悪化する場合や、治療適応の判断に迷う場合には、専門医の判断に基づく診療が必要となる。IPF患者が急性増悪を起こした場合は、緊急入院のうえARDSとしての誘因判断と急性呼吸不全への対応に加え、ステロイドパルス療法などを行う。

IPF以外の間質性肺炎では診断当初から病状に応じてステロイド薬や免疫抑制薬を用いた治療適応を検討する。近年、IPF以外で、抗炎症療法など適切な患者管理を行っても進行性線維化を伴うILD (progressive fibrosing interstitial lung disease; PF-ILD⁵⁾、2022年の国際ガイドラインで進行性肺線維症 (progressive pulmonary fibrosis; PPF⁶⁾) と呼称されるようになった) 症例に対してニンテダニブの有効性が認められ保険適応となった(後述)。

非薬物療法としては、呼吸リハビリテーションが運動耐容能の改善、健康関連QoLの改善に有効であり、在宅酸素療法も含め、その適応につき検討する必要がある。

5. 予後

IPFの診断確定後の平均生存期間は3～5年間と報告されている。特に、急性増悪を来した後の平均生存期間は、以前は、2か月以内と予後不良であった。しかし、急性増悪の早期診断、早期介入の影響か、90日生存率は60～90%と報告され著しい改善とともに生存率に幅を認めており、

急性増悪における予後推定の検討を要すると思われる。また、IPF、および気腫合併肺線維症では肺癌が高率に合併することが報告されており、長期経過観察中の患者でも注意深い観察が必要である。IPF以外のIIPsでは、急性間質性肺炎(AIP)を除き一般に治療が奏効し、予後は比較的良好であることが多いとされてきたが、前述のPPFでは、IPF類似の疾患進行や予後を認めることが報告されているので注意が必要である。

6. 診断基準、重症度分類の改訂

2023年度までは、IIPsの診断基準、重症度分類は2015年に作成されたものであった。当時の診断基準における問題点としては、1)特発性PPFE(上肺優位型肺線維症)が含まれていないこと、2)IPF以外の特発性間質性肺炎」の診断(認定)には外科的肺生検が必須であること、があげられる。そのため、2024年度の改訂では、1)に対しては、iPPFEを新たに加え、さらに臨床診断基準を策定し、2)に対しては、外科的肺生検を実施しなくても、「IPF以外の特発性間質性肺炎」を診断することが可能となった(図1)¹⁰⁾。

重症度分類の問題としては、従来は、PaO₂が80mmHg以上の場合には6分間歩行テストでdesaturation, すなわちSpO₂<90%となる予後不良の一群が重症度Iと判定されるという点である(図2)。この一群は重症度IIIと死亡率に差を認めず予後不良である。今回の改訂では、PaO₂が80mmHg以上の場合には6分間歩行テストでdesaturationを認める場合は重症度IIIとして申請可能となった。

以上、2024年4月からの改訂により、従来では適応とならなかった症例も医療費助成の対象になり、適応に迷う場合は専門施設へのコンサルトを検討して良いであろう。

特発性肺線維症以外のILDへの抗線維化薬の応用

IPFは進行性の線維化を来す代表的疾患であるが、IPF以外のILDにおいて、疾患初期には、環境リスク因子、加齢、遺伝的素因に加え、持続的

図1 特発性間質性肺炎の診断フローチャート

特発性間質性肺炎の
包括的な診断基準

特発性間質性肺炎の診断基準



組織診断群

- IPF
- iNSIP
- COP
- DIP
- RB-ILD
- AIP
- iLIP
- iPPFE
- 分類不能

臨床診断群

IPFの臨床診断基準

iPPFEの臨床診断基準



- IPF
- iPPFE
- 分類不能

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/156> より引用

図2 特発性間質性肺炎の重症度分類の改定

従来の重症度分類

重症度	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時のSpO ₂
I	80 Torr以上	
II	80 Torr未満 70 Torr以上	90%未満の場合はIIIにする
III	70 Torr未満 60 Torr以上	90%未満の場合はIVにする (危険な場合は測定不要)
IV	60 Torr未満	測定不要

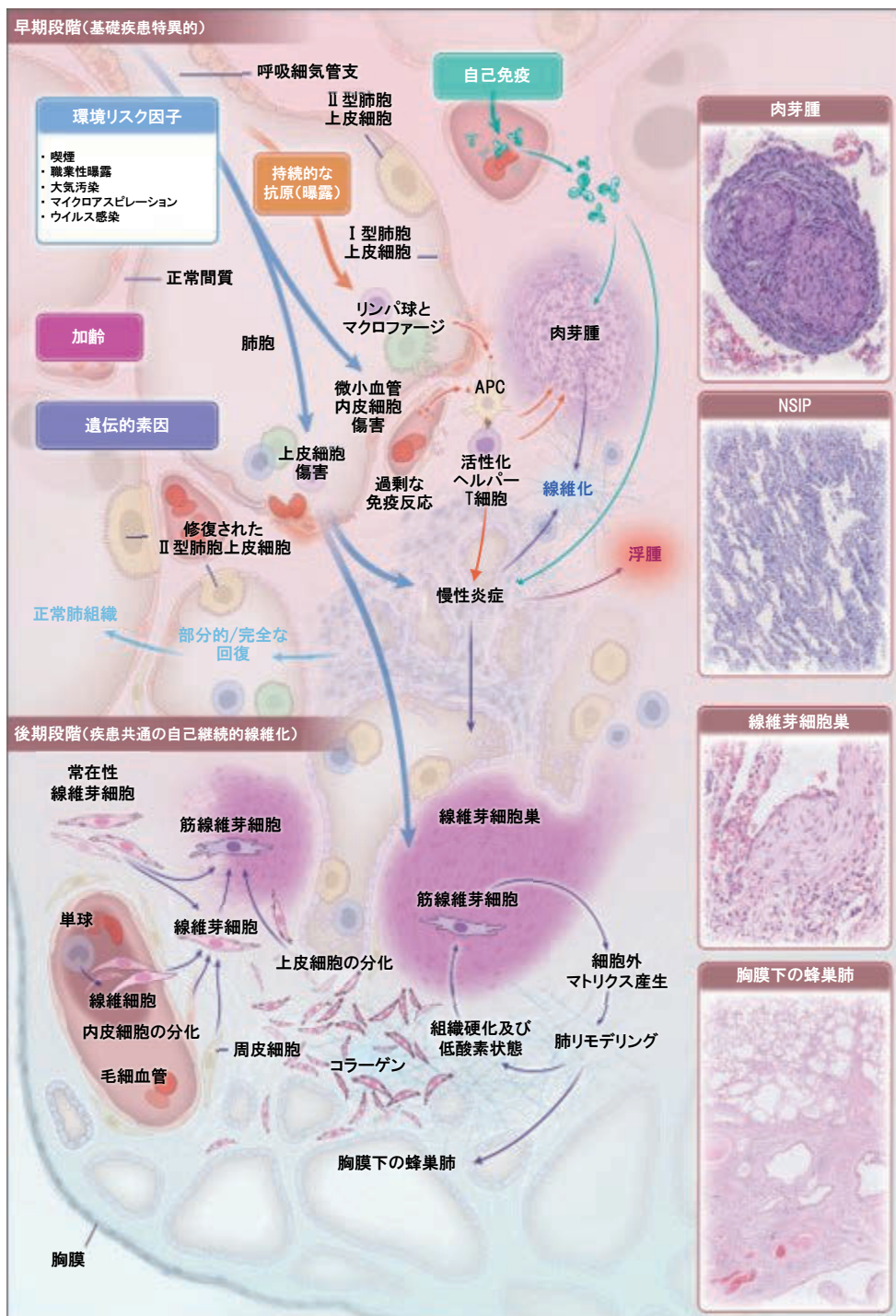


変更後の重症度分類

重症度	安静時動脈血酸素分圧	6分間歩行時のSpO ₂
I	80 Torr以上	90%未満の場合はIIIにする
II	80 Torr未満 70 Torr以上	90%未満の場合はIIIにする
III	70 Torr未満 60 Torr以上	90%未満の場合はIVにする (危険な場合は測定不要)
IV	60 Torr未満	測定不要

SpO₂ : 動脈血酸素飽和度<https://www.nanbyou.or.jp/entry/156> より引用改変

図3 肺線維症の発病機序



APC:抗原提示細胞、NSIP:非特異性間質性肺炎

Wijnsenbeek M. and Cottin V.: N Engl J Med 2020; 383 (10) : 958-968. より引用一部改変

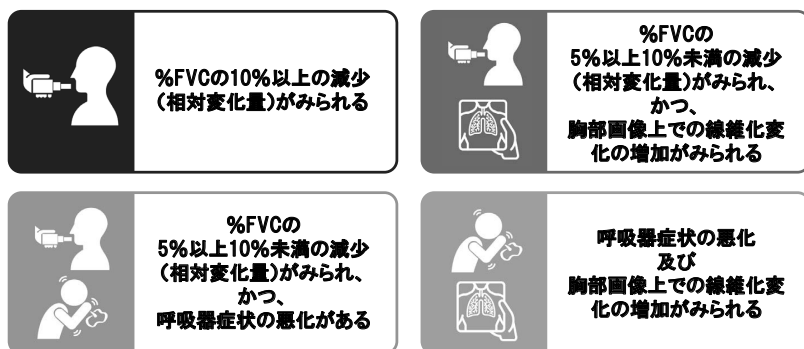
抗原曝露による過敏性肺炎や、自己免疫機構を背景とする膠原病関連ILDなど、疾患特異的な病態がみられる。一方で、疾患が進行するにつれ、基礎疾患の種類を問わず、自己持続的な線維化を来す共通の病態に収束することが明らかとなってきた(図3)³⁾。このような疾患後期の進行性線維化を来す病態を当初は進行性線維化を伴うILD

(PF-ILD)と呼ばれていたが⁵⁾、最近では国際ガイドラインにより進行性肺線維症(PPF)⁶⁾と呼ばれるようになった。

PPFに対するニンテダニブの有効性を検討したINBUILD試験では、IPF以外のILDと診断され、胸部HRCTでの線維化の広がり肺全野の10%超を認め、かつ、医師により適切と考えられた疾

図4 INBUILD試験における進行性肺線維症の基準

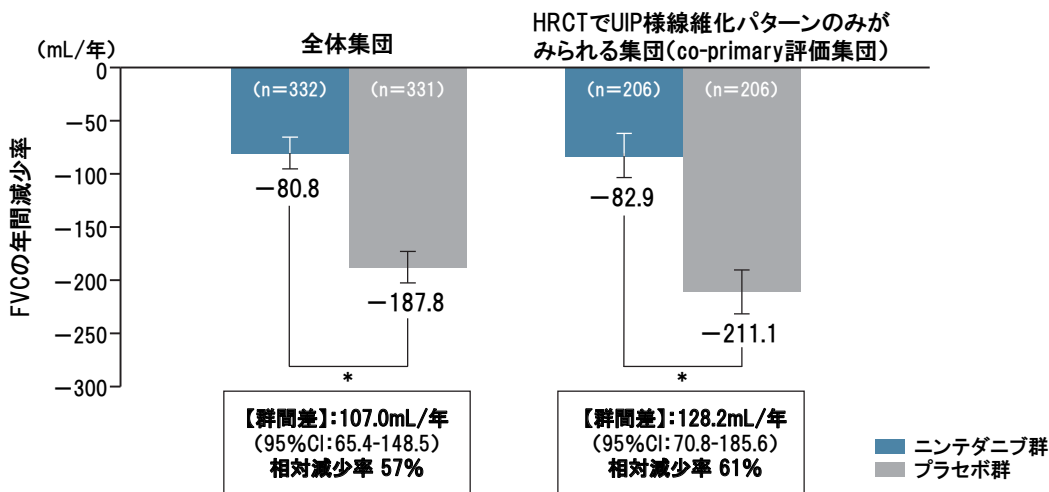
- ①IPF以外のILDと診断、②胸部HRCTでの線維化の広がり肺全野の10%超で確認、
③医師により適切と考えられた疾患管理
⇒スクリーニング前の24ヵ月以内に、以下のいずれかのILDの進行性の基準を満たす患者



Flaherty KR. et al. N Engl J Med 2019; 381 (18) : 1718-1727. より引用・一部改変

図5 進行性肺線維症におけるニンテダニブの効果 (INBUILD試験)

投与52週までのFVCの年間減少率(主要評価項目)



Flaherty KR. et al. N Engl J Med 2019; 381 (18) : 1718-1727. より引用・一部改変

患管理にも関わらず、スクリーニング前の24ヵ月以内に、図4のいずれかの進行性の基準を満たす患者が対象とされた。その結果、ニンテダニブ群はプラセボ群と比較して年間のFVCの低下を約200 mLから約100 mLと半減させる効果を認めた(図5)⁵⁾。この効果は、膠原病に伴うILD、線維化性過敏性肺炎、NSIP、分類不能型間質性肺炎といった診断名に関わりなく認め、本邦においても進行性線維化を伴う間質性肺疾患の治療薬として承認された。

なお、最近の研究では図4や国際ガイドラインのPPF基準(表3)⁶⁾を満たす症例の予後は、IPFとほぼ同様の予後不良の経過を辿ることが報告されている¹¹⁾。以上から、ILDで進行性線維化を認めると予後不良であり、抗線維化薬が進行の抑制に有効であり、線維化の進行のチェックには肺機能の定期的なチェックが必要である、といえよう。

ARDSと間質性肺炎の接点

IPFは通常、慢性、進行性の経過を辿るが、経過中、急性呼吸促拍症候群(ARDS)類似の、通常は1ヵ月以内に急速に呼吸不全が進行する急性増悪を来することが知られている⁷⁻⁹⁾。この急性増悪は、IPF以外のILDでも起こすことが報告されており、予後に重要な影響を及ぼすことから注目

を集めている⁷⁾。

一方、ARDSは通常肺に基礎疾患がなくとも起こすことが知られているが、CT検診で偶然、間質性陰影が発見された症例(interstitial lung abnormality; ILAと呼ぶ)の経過を検討すると、対照者と比べ経過中ARDSを起こしやすいことが報告¹²⁾され、CT検診発見の間質性陰影の存在はARDSのリスク因子であることが明らかとなった。また、COVID-19で重症化して死亡した患者の肺組織とIPF患者の肺組織の遺伝子解析を行うと、COVID-19の重症化にIPFと共通の遺伝子異常が関与することが報告されている。これらの結果から、間質性陰影や、ILDに関連する遺伝子異常は、急性増悪やARDSのリスク因子となることが想定される。

多分野合議診断

ILDの診断においては、外科的肺生検による病理診断がgold standardとされてきたが、最近では、呼吸器科医、放射線科医、病理医を中心とした多分野による合議(multidisciplinary discussion以下MDDと略)診断の重要性が明らかとなっている。診断精度の観点では、メタ解析によると、各種検査所見を統合した呼吸器科医による診断は、MDDによる診断の70%程度の正診率しかない

表3 ATS/ERS/JRS/ALAT ガイドラインにおける進行性肺線維症(Progressive Pulmonary Fibrosis: PPF)の定義

IPF以外の原因不明のILDで、放射線学的に肺線維症を示す患者において、過去1年以内に以下の3つの基準のうち少なくとも2つを満たし、他に説明がつかない場合をPPFと定義する	
1. 呼吸器症状の悪化	
2. 疾患進行の生理学的証拠(以下のいずれか)	
a. FVCの絶対値低下(予測値5%以上)/1年以内	
b. DLco(Hbで補正)の絶対値低下(予測値10%以上)/1年以内	
3. 病態進行の放射線学的証拠(以下のうち1つ以上)	
a. 牽引性気管支および細気管支拡張の範囲又は重症度の増加	
b. 牽引性気管支拡張症を伴う新たなすりガラス陰影	
c. 新たな微細網状影	
d. 網状影の範囲の拡大または粗密性の増加	
e. 新たなまたは蜂巣肺の増加	
f. 葉容積の減少	

いことが報告されている(図6)¹³⁾。さらに、呼吸器科医、放射線科医、病理医の判断が加わることにより段階的に診断一致率が高まることが報告されているが、この診断率の改善は一般診療医では認められず、専門施設での診断医に認められている。また、予後識別能の観点では、MDD診断が、通常診断より予後識別能が高いこと、本邦での検討では、施設診断に比べ専門医によるMDD診断が、予後識別能が高いことが報告されている(図7)¹⁴⁾。これらの結果は、ILD診療においては専門施設における診断・治療方針の決定が望ましいことを示している。より精度が高い診断は、不必要な治療を回避し、適切な治療選択を行うことによる医療費削減、さらには予後改善に繋がることを期待される。

病診連携

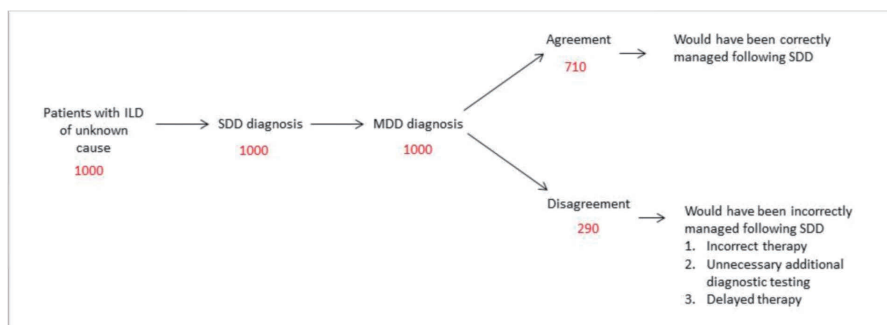
難治性疾患であるIPFの診断の遅れは臨床上大きな課題である。IPFにおいて症状出現から診断

には約2.1年を要するとの報告がある¹⁵⁾。この報告における診断遅延のリスク因子には、患者側としては、男性であること、医療機関としては高齢であること、全遅延因子では、吸入歴があり、気道閉塞がない、ということであった。この結果は、IPFの多くは、当初COPDと誤診されていることを示唆しており誤診率は41%と高率であった。咳、息切れを訴える高齢男性を診療する際には、COPD以外に、ILDも鑑別に入れる必要があろう。

ILDの早期診断に有用な所見としては、胸部X線検査での線状・網状影など間質影の存在、問診での、咳、労作時呼吸困難の存在、身体所見での、バチ状指、捻髪音(<http://www.jrs.or.jp/haion/>)の存在などを挙げることが出来る。なお、捻髪音は、両胸部背側から側胸部下部で、吸気時終末に認める。また、ILDが疑われる場合は、KL-6、SP-Dなどのマーカーの上昇やHRCTもスクリーニングに役立つことがある。これらの所見か

図6 多分野合意(MDD)診断を参照基準とする呼吸器内科医診断の一致率

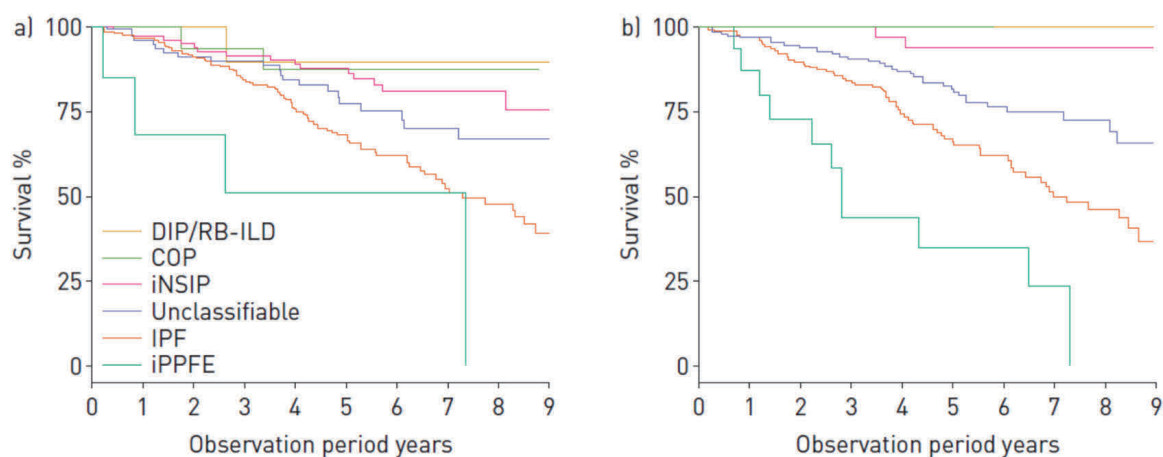
MDDを参照基準とする1人での診断の一致率は70% (range 47-87%)



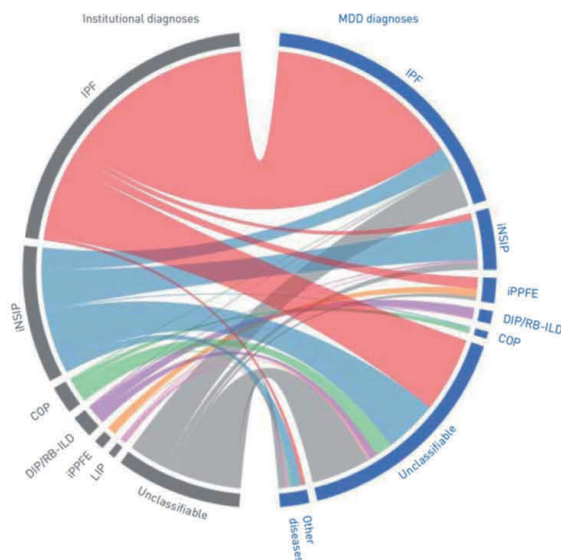
Study or Subgroup	Agreement	SE	Weight	Agreement IV, Random, 95% CI	Agreement IV, Random, 95% CI
Chaudhuri 2016	0.47	0.048	25.7%	0.47 [0.38, 0.56]	
Jo 2016	0.872	0.025	26.6%	0.87 [0.82, 0.92]	
Theegarten 2012	0.63	0.093	22.7%	0.63 [0.45, 0.81]	
Thomeer 2008	0.87	0.06	25.0%	0.87 [0.75, 0.99]	
Total (95% CI)			100.0%	0.71 [0.50, 0.93]	
Heterogeneity: Tau ² = 0.05; Chi ² = 59.93, df = 3 (P < 0.00001); I ² = 95%					
Test for overall effect: Z = 6.45 (P < 0.00001)					

図7 特発性間質性肺炎の全国規模のクラウドベース統合データベースによる多分野合意(MDD)診断

MDD診断 施設診断よりもIIPの中でより良い予後分離



MDD診断 47% (219例) で施設診断を変更



Fujisawa T, et al. Eur Respir J. 2019 May 18; 53(5) : 1802243. より引用・一部可変

表 4 かかりつけ医が専門医に送る際の判断基準

専門医に紹介が必要なとき

時間経過
① 間質性肺炎の初診時(評価のため)
② 呼吸困難増悪時(短期増悪時には緊急に)
③ 定期的な評価のため
④ 自分の手に負えなくなったとき(気胸など)

間質性肺炎を診たときの対応

時間経過	対応
日～週単位	救急受診
月単位	早期に紹介受診(数日以内)
年単位(無症状)	普通に紹介受診

特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き (改訂第4版). 東京：南江堂; 2022 より引用

らILDが疑わしい場合は専門医に紹介することが望ましい。なお、ILDで進行性経過を呈する場合は肺移植の適応となりうるが、60才未満の年齢制限がある。年齢基準内の症例においては早期に専門施設への紹介が望ましい。表 4¹⁾にかかりつけ医が専門医に送る際の判断基準を示す。

まとめ

ILDは多様な病態を含み、予後に大きく影響する疾患もある。その診断と治療には専門的な知識が求められ、多職種による連携が重要である。2025年5月には、IPFにおいて約11年ぶり、PPFにおいて約6年ぶりに、新規薬剤ネランドミラストの有効性が報告されており16,17)、ILD治療の新たな時代の到来が期待される。日常診療でILDが疑われる症例では、専門医へのコンサルトを積極的に検討することが望ましい。

利益相反

利益相反について、「日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社よりアドバイザーボードならびに講演会の講師料、塩野義製薬より講師料あり」

文献

- 1) 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患 診断・治療ガイドライン作成委員会. 編:特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き (改訂第4版). 東京:南江堂; 2022
- 2) Fischer A, Antoniou KM, Kevin K Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J. 2015 Oct; 46 (4):976-87.
- 3) Wijsenbeek M. and Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. N Engl J Med 2020; 383 (10):958-968.
- 4) Petnak T, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C. et al. Impact of Antifibrotic Therapy on Mortality and Acute Exacerbation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest 2021; 160 (5): 1751-1763
- 5) Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med 2019; 381 (18):1718-1727.
- 6) Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1; 205 (9):e18-e47.
- 7) Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, et al. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases. Respiriology. 2020 May; 25 (5):525-534.
- 8) Kondoh Y, Azuma A, Inoue Y, et al. Thrombomodulin Alfa

- for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Randomized, Double-Blind Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201 (9):1110-1119.
- 9) Naccache JM, Jouneau S, Didier M, et al. Cyclophosphamide added to glucocorticoids in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis (EXAFIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2022 Jan; 10 (1):26-34.
- 10) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/156>
- 11) Khor YH, Farooqi M, Hambly N, et al. Patient Characteristics and Survival for Progressive Pulmonary Fibrosis Using Different Definitions. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Jan 1; 207 (1):102-105.
- 12) Putman RK, Hunninghake GM, Dieffenbach PB, et al. Interstitial Lung Abnormalities Are Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195 (1):138-141
- 13) Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Sep 1; 198 (5):e44-e68.
- 14) Fujisawa T, Mori K, Mikamo M, et al. Nationwide cloud-based integrated database of idiopathic interstitial pneumonias for multidisciplinary discussion. *Eur Respir J.* 2019 May 18; 53 (5):1802243.
- 15) Hoyer N, Prior TS, Bendstrup E, et al. Risk factors for diagnostic delay in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2019; 20 (1):103
- 16) Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2025 May 18. doi:10.1056/NEJMoa2414108. Online ahead of print.
- 17) Maher TM, Assassi S, Azuma A, et al. Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2025 May 19. doi:10.1056/NEJMoa2503643. Online ahead of print.