

臨床像：呼吸器内科の立場から —感染症と特発性間質性肺炎の 接点—

要 旨

新型コロナウイルス感染症を意識し、特発性間質性肺炎の臨床像との類似性について記載した。SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) による感染症であるコロナウイルス肺炎の画像所見が、原因不明の疾患群である特発性間質性肺炎と類似していることが示された。これらの疾患の接点が上皮細胞傷害であり、上皮細胞傷害の程度が画像所見を反映する。特発性間質性肺炎の病態がウイルス感染症であると解明されることで、新たな治療戦略の可能性が開かれた。

〔日内会誌 109：2290～2296, 2020〕

藤田 次郎



Key words 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19), SARS-CoV-2, 特発性間質性肺炎, 上皮細胞傷害, 膠原病肺

はじめに

「臨床像：呼吸器内科の立場から」に、2010年に執筆した総説と同じ「—感染症と特発性間質性肺炎の接点—」¹⁾というサブタイトルを付した。サブタイトルを付けたのは、新たなウイルス感染症である新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019：COVID-19) の出現が、10年前に著した総説¹⁾の内容を再確認すると共に、特発性間質性肺炎の病態を明らかにする可能性を示したからである。

1. COVID-19が特発性間質性肺炎の病態を明らかにした

特発性間質性肺炎の病態は、「特発性」という名称からわかるように未だ不明である。この疾患名においてポイントになるのは、間質という用語と、肺炎という用語である。肺における間質の定義は、狭義の間質であれば肺胞胞隔のことを指す。広義の間質には、血管・気管支周囲、小葉間隔壁ならびに胸膜が含まれる。後述するように、本疾患の病変の場は間質のみではなく、実質細胞（すなわち肺胞上皮細胞）も含まれる。すなわち、間質性という用語は必ずしも

琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学（第一内科）

COVID-19. Topics：VII. Clinical features of COVID-19 from the view point of respiratory physician—point of crossover between infectious diseases and idiopathic interstitial pneumonia—.

Jiro Fujita：Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Control and Prevention of Infectious Diseases, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Japan.

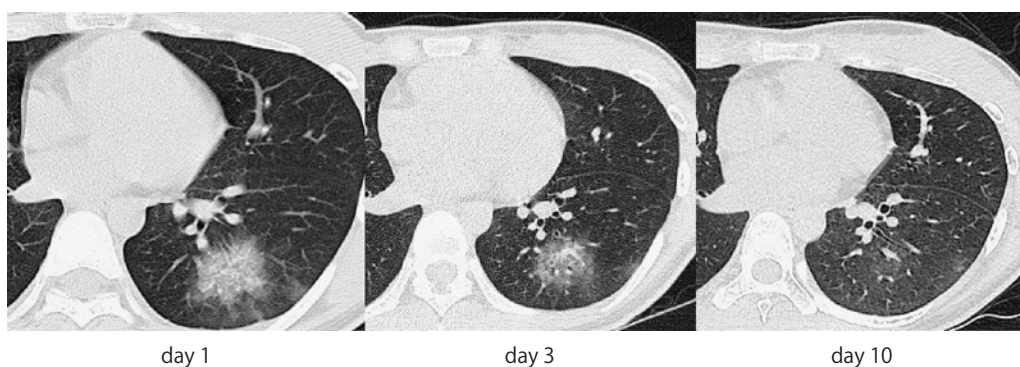


図1 20歳代女性の胸部CT所見の経時的変化

米国から帰国後に上気道炎症状出現，発熱なし．軽症例であり，経過観察のみで軽快した．

適切ではない．一方，肺炎という言葉は，日本人の死因の第5位である感染症としての肺炎（誤嚥性肺炎を加えると死因の第3位となる）をイメージさせることから，この言葉も適切ではない．

すなわち，間質性肺炎という用語では，本疾患の本態を正確に表すことは困難であった．ただし，ウイルス性肺炎の生体反応と理解すると解釈が容易となる．

2. コロナウイルス肺炎の画像所見

我が国には，我が国で開発された胸部高分解能CT（computed tomography）があり，画像所見と病理所見が対比されてきたという歴史がある．また，胸部CTが比較的容易に撮影できることから，胸部画像のパターン解析がなされてきた．このため，経験のある呼吸器内科医であれば，胸部CTの画像パターンである程度疾患を絞り込むことが可能になる．以下の琉球大学病院で経験した症例は，全てCOVID-19症例であるが，それを忘れて，画像所見を解析してみたい．

図1は，若年女性である．無治療での経過も含めて非定型肺炎が最も適切な診断であろう．ウイルス性肺炎と言っても矛盾はない．もしこれで陰影の消退が悪ければ，特発性器質化肺炎

（cryptogenic organizing pneumonia：COP）も鑑別に挙げられる．

図2は，典型的なphotographic negative of pulmonary edemaの所見であり，慢性好酸球性肺炎，またはCOPを考える所見である．

図3は，subpleural curvilinear shadowのようにも見え，やはりCOPを考慮する．塵肺（特に石綿肺）等も鑑別に挙げられる．

図4は，発症直後はCOVID-19に典型的である．ただし，経過で線維化が進行すると，薬剤性間質性肺炎を第一に考える所見である．漢方薬の副作用でみられるパターンである．組織所見は線維化を伴った器質化肺炎であろう．

図5は，発症直後は典型的なCOVID-19である．ただし，経過から非特異性間質性肺炎（non-specific interstitial pneumonia：NSIP）を第一に考える所見である．

図6は，画像パターンからはNSIPを第一に考える．本症例は死亡例であるが，経過を加味すると，NSIPの急性増悪，または急性間質性肺炎（acute interstitial pneumonia：AIP）も鑑別に挙げられ，その組織所見ではdiffuse alveolar damageであろう．急性線維素性器質化肺炎（acute fibrinous and organizing pneumonia）も鑑別に挙げられる．

以上の症例を通して，画像パターンから鑑別

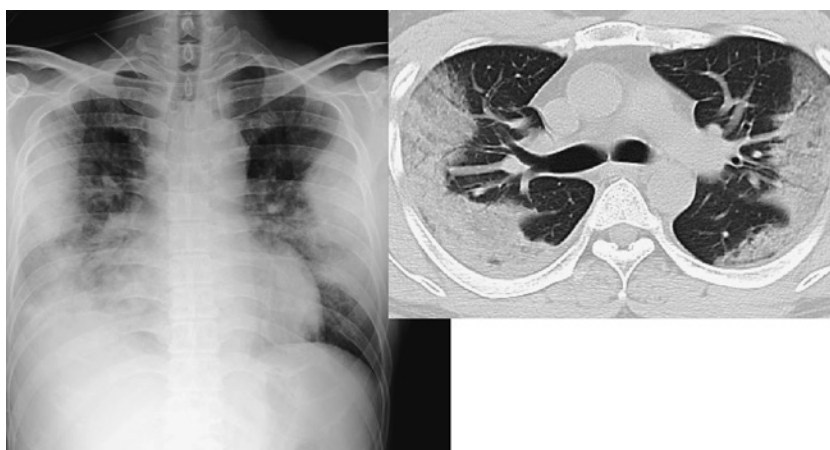


図2 40歳代男性（他院のCOVID-19対応看護師）の胸部X線写真と胸部CT所見
ECMO（extracorporeal membrane oxygenation）管理となったものの、ステロイド
が著効し、軽快した。本症例においては、経過を通してKL-6の上昇を認めなかった⁴⁾。

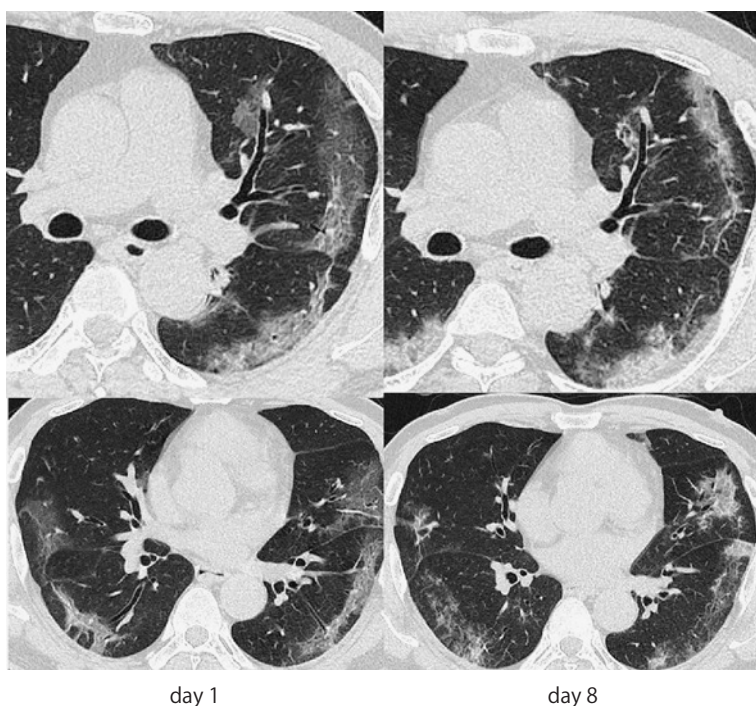


図3 60歳代男性（中等症）の胸部CT所見の経時的変化
subpleural curvilinear shadowの経時的変化を示す。favipiravir + nafamostat + azithromycin等の投薬で軽快した。

に挙げられた疾患群は、もし原因が不明であれば特発性間質性肺炎に分類される疾患群とな

る。すなわち、コロナウイルス肺炎の画像所見を、特発性間質性肺炎の分類を用いて解析する

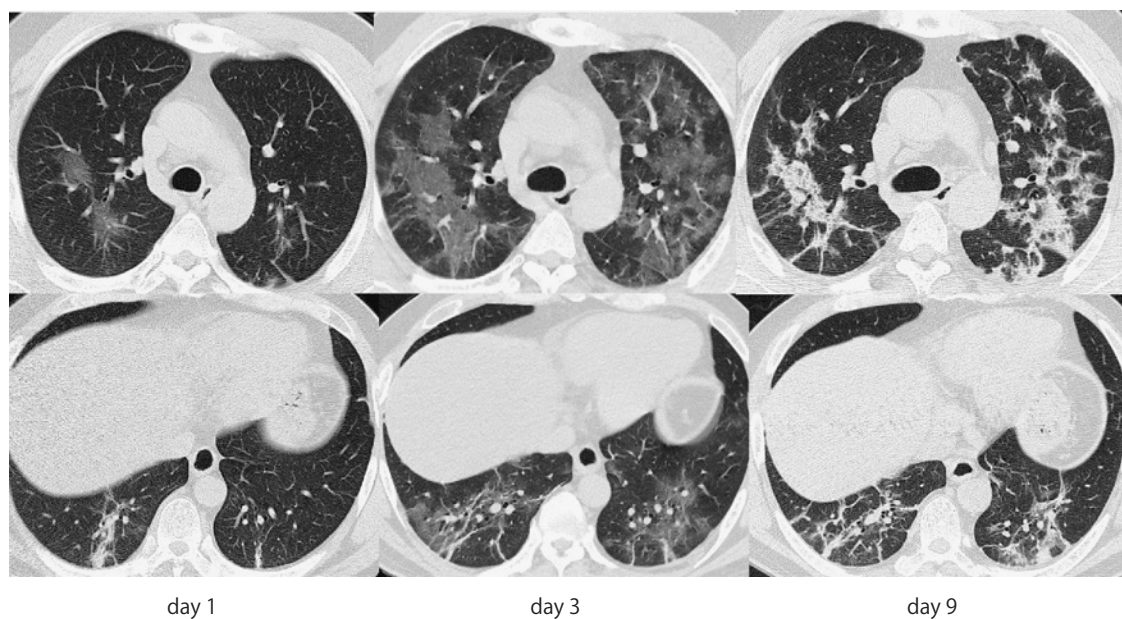


図4 40歳代男性（中等症）の胸部CT所見の経時的変化
nafamostat+azithromycin等の投与で軽快した。

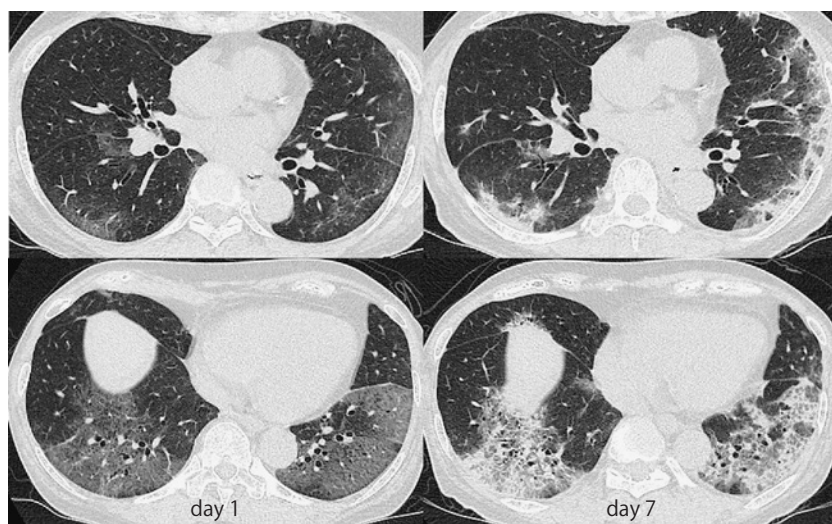


図5 60歳代女性（中等症）の胸部CT所見の経時的変化
favipiravir+nafamostat+azithromycin+tocilizumab等の投薬で軽快した。

と、重症のものから、AIP，急性線維素性器質化肺炎，NSIPならびにCOPを示唆する画像所見を呈することになる。

ただし，これらの画像パターン以外に，胸部

CTにて明らかな陰影を認めないにもかかわらず，低酸素血症を呈する症例があり，肺微小血栓がその病態であると考えられる。このような症例では血痰を伴うことが多い。



図6 70歳代男性（重症例）の胸部X線写真と胸部CT所見
琉球大学病院で唯一の死亡例であり，さまざまな治療への反応性に乏しく，KL-6が経時的に上昇した⁴⁾。

3. COVID-19の病態における 肺胞上皮細胞の関与

なぜ同じ病原体でありながら，さまざまな特発性間質性肺炎のパターンを示すのであろうか。COVID-19はその病態まで明らかにした。COVID-19の病原ウイルスであるSARS-CoV-2は，肺胞II型上皮細胞の表面に発現するangiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) を受容体としている²⁾。すなわち，COVID-19による肺炎の重症化機序は，II型上皮細胞傷害の程度による。これは，10年前に私の総説で示した特発性間質性肺炎の病態と全く同じである¹⁾。

間質性肺炎の疾患活動性のマーカーとして，KL-6 (Krebs von den Lungen-6)，SP (surfactant protein)-AならびにSP-D等が臨床応用されるようになり，狭義の間質に含まれないII型上皮細胞の重要性が示された。実際に，acute respiratory distress syndrome (ARDS, 急性呼吸窮迫症候群)，またはAIPの病理所見であるdiffuse alveolar damageにおいて形成される硝子膜の成分

は肺胞上皮細胞の死骸であることが明らかにになっている³⁾。これらの事実，特発性間質性肺炎の病態に肺胞上皮細胞傷害（アポトーシスも含め）が深く関与していることを示すものである。実際にCOVID-19に合併する肺炎においては，KL-6が上昇し，さらには予後と関連することが示唆されている⁴⁾。

SARS-CoV-2の受容体が肺胞II型上皮細胞のACE2であり，且つ，コロナウイルスの画像所見が特発性間質性肺炎に類似することは，特発性間質性肺炎の「特発性」を取る大きなヒントとなる。また，ウイルス感染症は細胞内抗原を露出することで，二次的に自己免疫性疾患を惹起することも知られており，膠原病関連の間質性肺疾患もウイルス感染症で説明し得る可能性がある。

4. 感染症と特発性間質性肺炎の接点 (表)^{5,6)}

次に感染症と特発性間質性肺炎との接点について検討したい。まず病理学的にusual intersti-

表 感染症が惹起する組織学的所見と特発性間質性肺炎の類似性 (文献6より引用)

間質性肺炎の分類	UIP	AIP	DIP	NSIP	BOOP/COP	LIP	GIP
結核	+						
慢性細菌性肺炎	+						
インフルエンザ		+			+		
パラインフルエンザ		+					+
ヘルペス/水痘		+					
サイトメガロウイルス		+					
アデノウイルス		+			+		
麻疹ウイルス		+					+
respiratory syncytial virus		+			+		+
severe acute respiratory syndrome virus		+					
Epstein-Barr virus						+	
human immunodeficiency virus				+	+	+	
クラミジア		+					
マイコプラズマ		+			+		
<i>Rhodococcus equi</i>			+				
<i>Tropheryma whippelii</i>			+				
<i>Mycobacterium avium</i>			+				
ヒストプラズマ		+	+				
ニューモシスチス		+		+	+	+	

DIP : desquamative interstitial pneumonia, BOOP : bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, GIP : giant cell interstitial pneumonia

tial pneumonia (UIP) パターンの組織所見は、結核またはアクチノマイコーシス等で認められることがある。次にNSIPについて考えたい。例えば、HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1) のcarrierにおいては、高率に間質性肺炎を呈することが知られている。この組織像を解析したところ、NSIPの比率が高く、稀にLIP (lymphocytic interstitial pneumonia)を呈することがある⁷⁾。

COPに関しては、もちろんcryptogenicという用語がついていることから原因不明のものを指すことになるものの、*Mycoplasma pneumoniae*, *Cryptococcus neoformans*ならびにinfluenza virus等による肺炎において、COP様の画像所見及び病理所見を呈することがある⁶⁾。また、*Legionella pneumophila*による肺炎においては、COP様の所見を呈することがあり、さらにレジオネラ肺炎の経過中に線維化が進行し、KL-6が

上昇することがある。

AIPは、以前はHamman-Rich症候群と呼ばれていた。このHamman-Rich症候群の原著論文をみると、病理所見は、動物実験におけるインフルエンザウイルス肺炎と同じであると記載されている⁸⁾。アジア風邪の流行に際して、Louriaらによって記載された純インフルエンザウイルス肺炎もこの病理所見と同じものであるし⁹⁾、SARSウイルス及び鳥インフルエンザ等も同様の所見を呈するし¹⁰⁾、多くの重症ウイルス肺炎がこのパターンを呈する⁶⁾。

表にまとめて示したように、感染症を惹起するさまざまな病原体は、気道側から肺胞上皮細胞傷害を惹起する結果、特発性間質性肺炎に類似した画像所見を呈する^{5, 6)}。

おわりに

COVID-19が特発性間質性肺炎の病態を解明する可能性に関して述べた。また、膠原病関連の間質性肺疾患もウイルス感染症で説明し得る

可能性がある。今後、COVID-19に関連する病態・合併症の解明が求められる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 藤田次郎：呼吸器疾患と炎症—感染症と特発性間質性肺炎の接点—。最新医学 65 : 2380–2389, 2010.
- 2) Lan J, et al : Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature 581 : 215–220, 2020.
- 3) Sun AP, et al : Immunohistochemical characterisation of pulmonary hyaline membrane in various types of interstitial pneumonia. Pathology 35 : 120–124, 2003.
- 4) Nakamura H, et al : Serum KL-6 can distinguish between different phenotypes of severe COVID-19. J Med Virol, 2020. doi : 10.1002/jmv.26268.
- 5) 北市正則：肺感染症の病理所見。斎藤 厚編。新しい診断と治療のABC 17 (呼吸器4) 肺炎。最新医学社，大阪，2003, 23–41.
- 6) Tomashefski JF : Lung infections that mimic idiopathic interstitial pneumonia. Third Biennial Summer Symposium Pulmonary Pathology Society, Snowmass Conference Center. Snowmass Village, Colorado. University of Colorado School of Medicine Office of Continuing Medical Education and the Pulmonary Pathology Society. 2003, 1–10.
- 7) Yu H, et al : Pulmonary complications in human T-cell lymphotropic virus type 1 carriers with Sjögren's syndrome, three case reports and literature review. Rheumatol Int 30 : 253–258, 2009.
- 8) Hamman L, et al : Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Bull Johns Hopkins Hosp 74 : 177–212, 1944.
- 9) Louri DB, et al : Studies on influenza in the pandemic of 1957–1958. II. Pulmonary complications of influenza. J Clin Invest 38 (1 Part 2) : 213–265, 1959.
- 10) Ng WF, et al : The comparative pathology of severe acute respiratory syndrome and avian influenza A subtype H5N1—a review. Hum Pathol 37 : 381–390, 2006.