

●原 著

気管支肺胞洗浄液のPCR検査で診断したCOVID-19以外の原発性ウイルス肺炎

高野 賢治^a 石黒 卓^a 小林 康人^b 鳥羽 里穂^b
高田 直美^c 上田みゆき^c 清水 禎彦^b 高柳 昇^a

要旨：今回、気管支肺胞洗浄液からウイルスが証明された原発性ウイルス肺炎67例を後方視的に検討した。インフルエンザウイルス25例が最多で、普通感冒のコロナウイルス23例が続いた。上気道症状の頻度は25.4%と低く、COVID-19同様、主に重症例でリンパ球減少、D-dimer、血清フェリチン高値例を認めた。CTでは両側性のコンソリデーション65.7%、すりガラス陰影89.6%を認めた。支持療法、抗ウイルス薬やコルチコステロイドを投与し、13.4%が侵襲的人工呼吸管理を要し、6.0%が死亡した。今後は前向き研究による治療法の確立が望まれる。

キーワード：原発性ウイルス肺炎、特徴、インフルエンザ、抗ウイルス薬、コルチコステロイド
Primary viral pneumonia (PVP), Characteristic, Influenza, Antiviral, Corticosteroid

緒 言

ウイルス肺炎は、原発性ウイルス肺炎 (primary viral pneumonia : PVP)、ウイルス細菌混合性肺炎、二次性細菌性肺炎に大別され、市中肺炎の20~30%を占めると報告されている¹⁾。2019年にsevere acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) によるcoronavirus disease 2019 (COVID-19) が世界的に流行し、多くのPVP例が発生した²⁾。

しかし、COVID-19以外のPVPの臨床的な特徴、検査データ、画像、合併症、治療に関する報告は乏しい。今回われわれはこれらについて市中感染のPVP例を検討したため報告する。

研究対象と方法

2009~2019年に埼玉県立循環器・呼吸器病センターに入院し、ウイルス肺炎やびまん性肺疾患が疑われて気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) を行った173例を対象とした。BALは既報に従って実施した³⁾。気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid : BALF)

は速やかに白血球分画や細胞の解析、培養検査に用いられ、一部は-70℃で凍結保存した。それらを解凍してPCR検査 [multiplex, reverse transcription-PCR. FTD Respiratory pathogens 21 kit (Fast Track Diagnostics, Silema, Malta)⁴⁾] を行った。同キットで検出できる病原体はA型およびB型インフルエンザウイルス (influenza virus : IV)、普通感冒の原因として従来知られているコロナウイルス (コロナウイルス) NL63, 229E, OC43, HKU1, パラインフルエンザウイルス (1~4型)、ヒトメタニューモウイルス、ライノウイルス、respiratory syncytial virus (RSV)、アデノウイルス、エンテロウイルス、パレコウイルス、ボカウイルス、さらにマイコプラズマ・ニューモニエである。ウイルスが検出され、それ以外の病原体が分離されなかった症例のうち、臨床医、放射線科医、病理医による multidisciplinary diagnosis にてPVPと最終的に診断された症例を解析の対象とした。ただし、水痘帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) の1例⁵⁾ と1型単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus type 1 : HSV-1) の1例⁶⁾ は、それぞれのウイルスに対するPCR検査によりウイルスが証明されたが、前述の multiplex PCR 検査は行っていない。

成績は、平均値±標準偏差もしくは中央値 (範囲)、症例数 (%) で示した。抗ウイルス薬やコルチコステロイド (corticosteroid : CS) の初期治療効果の判定には、アメリカ国立アレルギー・感染症研究所の提唱する7-point ordinal scale⁷⁾ を用い、入院3日目 (72時間後) に判定した。「悪化」は1ポイント以上の上昇、「改善」は1ポイント以上の低下とし、それ以外は「不変」とした。患者の

連絡先：石黒 卓

〒360-0197 埼玉県熊谷市板井1696

^a 埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b 同 病理診断科

^c 同 放射線科

(E-mail: ishiguro.takashi@saitama-pho.jp)

(Received 5 Sep 2022 / Accepted 19 Oct 2022)

Table 1 Laboratory data on admission

PaO ₂ /FiO ₂ ratio, n=56	265 ± 118
WBC (/μL), n=67	8,900 (3,400–29,700)
Neutrophils (/μL), n=67	6,600 (470–28,400)
Lymphocytes (/μL), n=67	1,200 (500–4,000)
<1,000	30 (44.8%)
<800	17 (25.4%)
Eosinophils (/μL), n=67	100 (0–1,200)
Monocytes (/μL), n=67	500 (100–1,000)
Basophils (/μL), n=67	0 (0–300)
Hemoglobin (g/dL), n=67	12.8 (10–17.4)
Platelets (×10 ⁴ /μL), n=67	26.0 (6.9–56)
D-dimer (μg/mL), n=43	2.04 (0.25–28.86)
≥1	32 (74.4%)
≥10	4 (9.3%)
Aspartate aminotransferase (U/L), n=67	33 (16–182)
Alanine aminotransferase (U/L), n=67	28 (8–181)
Lactate dehydrogenase (U/L), n=67	254 (136–1,281)
Creatine kinase (U/L), n=65	81 (15–3,194)
≥1,000	2 (3.1%)
C-reactive protein (mg/dL), n=67	8.6 (0.09–46.8)
Procalcitonin (ng/mL), n=38	0.092 (0.03–17.3)
≥1.0	4 (10.5%)
Krebs von den Lungen-6 (U/mL), n=63	374 (100–4,338)
≥500	22 (34.9%)
≥1,000	9 (14.3%)
Ferritin (ng/mL), n=37	527 (87–4,216)
≥1,000	8 (21.6%)
Positive rate of RDTs in patients with influenza virus in BALF, n=24	2 (8.3%)

Values are mean ± standard deviation, median (range), or n (%). WBC: white blood cell, RDT: rapid diagnostic test, BALF: bronchoalveolar lavage fluid.

呼吸状態（室内気、低流量および高流量酸素療法、侵襲的人工呼吸管理/体外式膜型人工肺、死亡）を入院1, 3, 5, 7日目に判定した。CT画像は放射線科医2名が別々に読影し、読影結果が異なる場合は両者の話し合いで所見を確定した。

本研究は、埼玉県立循環器・呼吸器病センター倫理委員会にて承認された（承認番号2019030）。

成 績

1. 患者背景

BALFでPCR検査を行った173例のうち、PVPと診断されたのは67例、平均年齢は63.4歳、46例（68.7%）が男性であった。40例（59.7%）に喫煙歴を認め、主な基礎疾患は呼吸器疾患13例（19.4%）、糖尿病12例（17.9%）、高血圧20例（29.9%）、心疾患14例（20.9%）であった。

2. 自覚症状

初発症状から入院までの期間は13.6 ± 8.7日であった。38例（56.7%）は前医で投与された抗菌薬が無効であり当センターへ紹介された。認められた症状の内訳は、発

熱63例（94.0%）、咳嗽51例（76.1%）、呼吸困難29例（43.3%）、喀痰22例（32.8%）、関節痛・筋肉痛11例（16.4%）、咽頭痛14例（20.9%）、鼻汁6例（9.0%）、ほか下痢、めまい、頭痛がそれぞれ4例（6.0%）であった。50例（74.6%）には上気道症状（鼻汁、咽頭痛）を認めなかった。体温は38.1 ± 0.9℃であった。

3. 検査データと胸部CT所見

主な血液検査結果の中央値は、WBC 8,900/μL、LDH 254U/L、CRP 8.6mg/dLであった（Table 1）。血清フェリチンは37例中8例（21.6%）で1,000ng/mL以上、D-dimerは43例中4例（9.3%）で10μg/mL以上であった。BALFでIVのPCR検査が陽性だった25例中24例で鼻咽頭ぬぐい液を用いたインフルエンザ迅速抗原検査（rapid diagnostic test：RDT、イムノクロマト法）が施行されたが、陽性だったのは2例（8.3%）のみであった。BALFの白血球数中央値は0.53（0.30～4.85）×10⁵/mL、白血球分画はマクロファージ41.3%（0.5～95.9%）、好中球7.1%（0.3～77%）、リンパ球36.1%（2.1～84.8%）、好酸球1.3%（0～19.2%）であった。

胸部CTでは両側性のコンソリデーションやすりガラス陰影が主に認められた (Table 2).

4. BALFから検出されたウイルス

IVが25例 (A型23例, B型2例) と最も多く, コロナウイルス23例, ライノウイルス, パレコウイルス, RSV, パラインフルエンザウイルスがそれぞれ16例, ヒトメタニューモウイルス9例, アデノウイルス4例, エンテロウイルス, ポカウイルス, VZV, HSV-1がそれぞれ1例であった⁵⁾⁶⁾ (重複感染例はそれぞれにカウントした). 各症

例から検出されたウイルスの種類とその頻度は, 1種類31例 (46.3%), 2種類21例 (31.3%), 3種類11例 (16.4%), 4種類3例 (4.5%), 5種類1例 (1.5%) であり, A型IVが単独で検出されるパターンが最も多かった (13例).

5. 合併症

最も高頻度に認めたのは呼吸不全28例 (41.8%) であり, 9例 (13.4%) が侵襲的人工呼吸管理を, 11例 (16.4%) が高流量鼻カニュラを用いた酸素療法を要した. それ以外の合併症は, 血液浄化法を要する急性腎障害1例 (1.5%), 敗血症6例 (9.0%), 深部静脈血栓症5例 (7.5%), 急性肺血栓塞栓症2例 (3.0%), 急性動脈閉塞症1例 (1.5%), たこつぼ型心筋症1例 (1.5%), 気胸3例 (4.5%) であった.

6. 侵襲的人工呼吸管理を要した症例, 死亡例

侵襲的人工呼吸管理を要した9例と死亡した4例を表にまとめた (Table 3). 入院時のD-dimer値, リンパ球数, CRP値に一定の傾向はみられなかった. 血清フェリチン値は測定された7例中5例 (71.4%) で1,000ng/mL以上であった. 死亡した4例のうち血清フェリチン値が測定されていたのは2例 (それぞれ320ng/mLと2,394ng/mL), 血清フェリチン値が1,000ng/mL以上だった重症例はそれ以外に4例存在し, 全例が人工呼吸管理を受けて回復した.

なお, 血清フェリチン値は気管挿管が不要だった31例でも測定されていたが, 1,000ng/mL以上だったのは3例 (9.7%) のみであった.

7. 治療

最も高い頻度で投与されていたのは抗菌薬57例 (85.1%)

Table 2 Computed tomography findings (n=67)

Findings	n	%
Consolidation	57	85.1
Bilateral	44	65.7
Number of lobes	3.5 ± 2.2	
Subpleural distribution	14	20.9
Along the bronchovascular bundle	6	9
Ground-glass opacity	66	98.5
Bilateral	60	89.6
Number of lobes	4.7 ± 1.7	
Subpleural distribution	12	17.9
Along the bronchovascular bundle	8	11.9
Halo sign	1	1.5
Diffuse bronchial wall thickening	6	9
Nodule (<3 cm)	11	16.4
Mass (≥3 cm)	2	3
Centrilobular nodule	15	22.4
Bilateral	11	16.4
Lobular septal thickening	4	6
Intralobular reticulum	7	10.4
Mediastinal lymphadenopathy	20	29.9
Pleural effusion	39	58.2
Bilateral	22	32.8
Cardiac enlargement	9	13.4

Table 3 Characteristics of the severe case requiring IPPV and/or nonsurvivors

Case no.	Age/ Sex	Virus	BALF WBC fraction (%)				Ferritin (ng/mL)	D-dimer (μg/mL)	PB (μL)		CRP (mg/dL)	Respiratory support	Outcome
			Ma	N	Ly	Eo			N/Ly				
1	68/M	CoV, HPIV, RSV	—	—	—	—	1,161	2.4	12,100/500		18.6	IPPV	survived
2	29/M	influenza A/H1N1	—	—	—	—	4,216	14.2	3,400/1,400		5.9	IPPV	survived
3	48/M	influenza A/H1N1	39.5	24.3	36.2	0	1,202	26.3	8,500/900		1.7	IPPV	survived
4	52/M	influenza A/H1N1	62.8	5.8	31.4	0	1,792	—	4,900/800		9.6	IPPV	survived
5	74/M	HRV, HMPV	18.3	54.3	20.2	7.2	331	3.6	25,900/600		34.2	IPPV	survived
6	67/M	influenza A/H1N1	30.5	12.5	53.5	3.5	—	—	11,200/1,200		18.6	IPPV	survived
7	65/F	influenza A/H1N1	—	—	—	—	2,394	0.42	6,100/800		6.4	IPPV	died
8	84/M	HMPV	61.4	32.8	4.8	1	—	18.8	6,600/800		3.6	IPPV	died
9	69/F	HBoV	1.3	26.7	65.8	6.2	—	3.9	28,400/600		29.4	IPPV	died
10	76/M	CoV, HPIV	—	—	—	—	320	28.9	8,700/1,200		9.1	HFNC	died

M: male, F: female, CoV: human coronavirus, HPIV: human parainfluenza virus, RSV: respiratory syncytial virus, HRV: human rhinovirus, HMPV: human metapneumovirus, HBoV: human bocavirus, Ma: macrophages, N: neutrophils, Ly: lymphocytes, Eo: eosinophils, PB: peripheral blood, IPPV: invasive positive pressure ventilation, HFNC: high-flow nasal cannula.

であり、内訳はβ-ラクタム系抗菌薬+マクロライドまたはテトラサイクリン系抗菌薬27例(47.4%)、キノロン系抗菌薬18例(31.6%)などであった。抗ウイルス薬はIV感染25例中15例とHSV-1およびVZV感染の2例に投与された。

ノイラミニダーゼ阻害薬(neuraminidase inhibitor: NI)の投与を受けた原発性IV肺炎15例では、初発症状の出現から投薬を受けるまで 9.3 ± 5.9 日を要した。NIの内訳はペラミビル(peramivir)12例(80%)、オセルタミビル(oseltamivir)3例(20%)であった。一方、アシクロビル(aciclovir)が投与されたHSV-1肺炎例、VZV感染例では、初発症状からアシクロビル投与までに16日および3日を要した。HSV-1感染例でアシクロビルの投与が遅れた一因は、皮疹を伴っていなかったことである。

CSは44例(65.7%)に投与された。初発症状の出現からCS投与までの期間は 18.2 ± 11.1 日、入院からCS投与までの平均日数は2.0日であった。CSの初期投与量はメチルプレドニゾン(methylprednisolone:mPSL)1g/日(ステロイドパルス療法)26例(59.1%)、プレドニゾン(prednisolone:PSL)1mg/kg/日以上4例(9.1%)、0.5mg/kg/日以上~1mg/kg/日未満は10例(22.7%)、0.5mg/kg/日未満4例(9.1%)であった。

8. 原発性IV肺炎例の経過 (Fig. 1)

原発性IV肺炎の25例中、NIやCSの単独治療が初期治療として選択された症例は、それぞれ10例であった。初発症状の出現からCS投与までの日数は 18.2 ± 11.1 日、当センターに入院してからCSを開始するまでの日数(中央値)は2日であった。

8.1. NI単独治療が初期治療として選択された症例

[10例, PaO₂/FiO₂ (P/F) 比 249 ± 87]

3日目の時点では改善1例、不変6例、悪化3例であった。不変の3例と悪化の2例にCSが投与されたが、NI投与後の効果やステロイドの追加投与にかかわらず最終的に全例が回復した。

8.2. CS単独治療が初期治療として選択された症例

(10例, P/F 比 293 ± 75)

3日目の時点では全例が不変であったが、NIの追加治療を受けずに全例が回復した。

8.3. NIとCSがいずれも初期治療として投与された症例 (5例, P/F 比 171 ± 105)

3日目の時点では全例が不変であった。最終的に4例が救命されたが、1例が死亡した。

9. 原発性HSV-1およびVZV肺炎例の経過

HSV-1感染例は、当初間質性肺炎が疑われた。PSL 1mg/kg/日と低流量の酸素療法が開始され、72時間後の呼吸状態は不変だったがその後に悪化した。高流量鼻カニューラでの酸素療法を要し、喀痰やBALFの細胞所見からヘルペスウイルス肺炎が疑われた。BALFにてHSV-1のPCR検査が陽性で、アシクロビルの投与後に呼吸状態が改善した。

一方VZV感染例は、全身の皮疹、発熱、息切れを主訴に入院した。BALFにてVZVのPCR検査が陽性で、初期治療にアシクロビルと低流量酸素療法を行った。72時間後の判定は不変であったが5日目には改善に転じた。

10. IV, HSV-1, VZV以外のウイルスによるPVP例の経過 (40例)

23例(P/F比 224 ± 140)に対してCSが投与され(Fig. 2a)、3日目の時点で3例が改善、17例が不変、3例が悪化していた。改善していた3例のうち1例(33.3%)はその後悪化して死亡した。不変だった17例のうち、1例(5.9%)は悪化して死亡した。3日目の時点で悪化していた3例のうち、2例はその後改善して退院したが、1例(33.3%)は悪化し続けて死亡した。

一方、初期治療にCSを投与されなかった17例(P/F比 342 ± 107)のうち2例は3日目に悪化していたが、その後は全例が回復した(Fig. 2b)。

考 察

近年、PCRなど核酸増幅検査の普及に伴って、ウイルスに関連した肺炎例の報告が増加している。細菌およびウイルスの検出を積極的に行った市中肺炎2,259例の検討では23%にウイルスを検出し¹⁾、国内の研究とウイルスの検出率は同程度である⁸⁾。ほとんどの報告ではウイルス肺炎の診断根拠として、鼻咽頭ぬぐい液などの上気道から検体を採取する方法を採用している。上気道からウイルス感染を証明した症例において、下気道感染の評価が不十分であると、ウイルス細菌混合性肺炎の症例をPVPと診断する可能性は否定できない。下気道からウイルス感染を証明してPVPと診断した研究は、人工呼吸管理中の重症例⁹⁾¹⁰⁾や、肺移植、免疫不全例を対象にした検討¹¹⁾¹²⁾に限られており、市中肺炎例でBALFのウイルス検出例を検討したのは本研究のみである。

自験例ではほとんどの症例に上気道症状を認めなかった。その原因は明らかでないが、ウイルスの吸入様式に関連しているかも知れない。微生物が肺内に到達するルートには空気感染、飛沫感染、血行性感染、肺に接する感染巣からの直接浸潤などが挙げられる。病原性の微粒子を含むエアロゾルが空气中に拡がった場合、その動

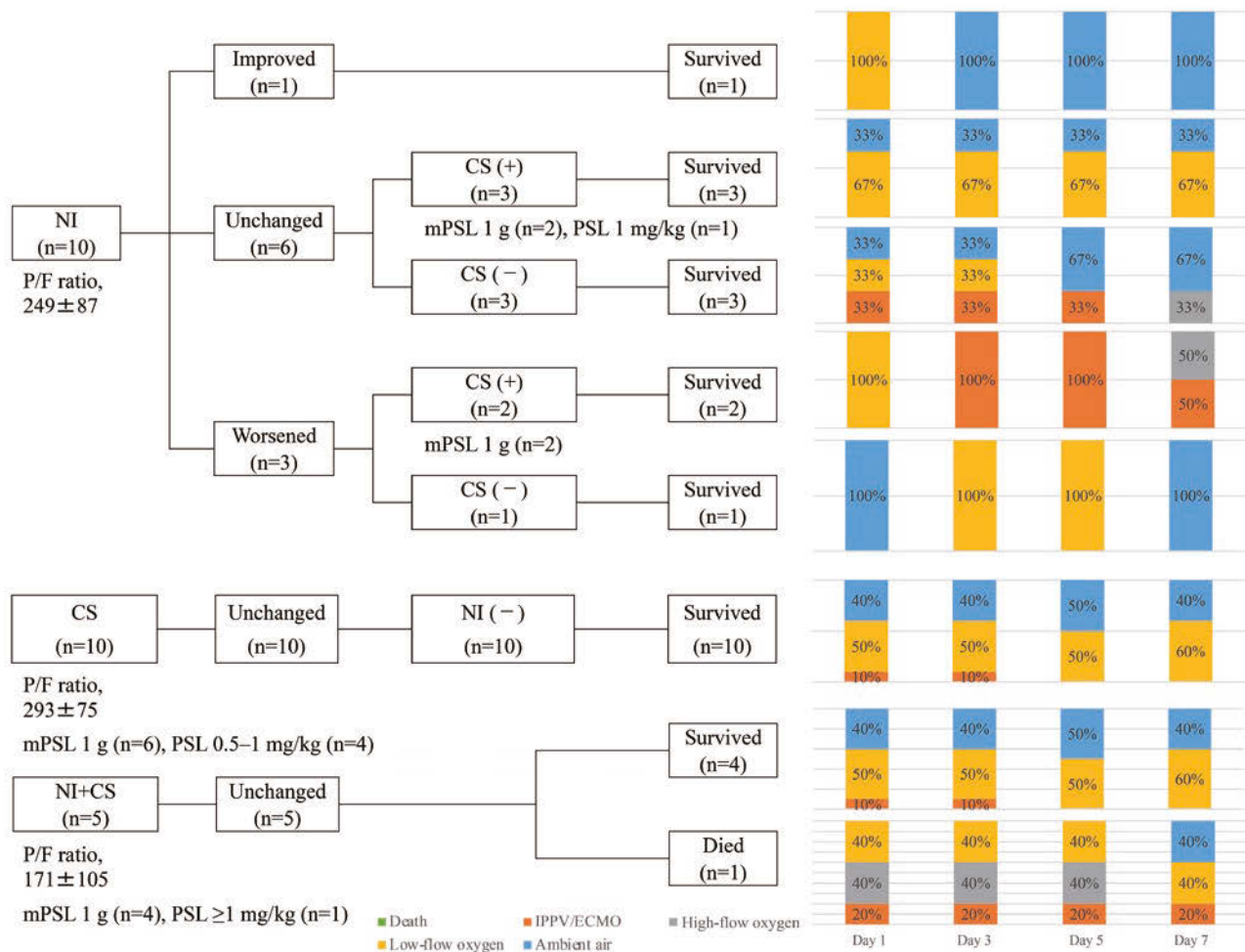


Fig. 1 Clinical course and outcome of patients (n=25) with primary virus pneumonia due to influenza virus.

Ten patients (3 treated with oseltamivir and 7 with peramivir) received NI monotherapy as an initial treatment. At 72 hours after the initiation of the NI treatment, status was improved in 1 patient (10%), unchanged in 6 patients (60%), and worsened in 3 patients (30%).

In the single patient in whom an NI was effective, the respiratory condition improved from requiring low-flow oxygen to breathing ambient air, and this patient survived.

Among the 6 patients in whom the efficacy of NI resulted in an unchanged status, 3 patients were subsequently treated with corticosteroids (CS) [2 with prednisolone (PSL) 1 mg/kg/day after 3 days of methylprednisolone (mPSL) 1 g/day, and 1 with PSL 1 mg/kg/day]. Respiratory status after subsequent CS therapy was unchanged on day 7. Respiratory status in the other 3 patients who did not receive subsequent CS improved on day 7. Ultimately, all 6 patients who were initially evaluated as “unchanged” improved with or without receiving additional CS.

Three patients (30%) worsened after NI as an initial treatment, and 2 of them were subsequently treated with CS (2 with PSL 1 mg/kg/day after 3 days of mPSL 1 g/day). After CS administration, there was no change in respiratory status on day 5, but it improved on day 7. The other patient did not receive additional CS but also improved on day 7.

CS alone were administered as initial treatment in 10 patients. At the initiation of CS therapy, 6 patients were treated with PSL 1 mg/kg/day after 3 days of mPSL 1 g/day, no patients with PSL >1 mg/kg/day, 4 patients with PSL 1 mg/kg/day to ≥0.5 mg/kg/day, and no patients with PSL <0.5 mg/kg/day. At 72 hours after the start of initial treatment, the respiratory status of all patients was unchanged; however, all 10 patients subsequently improved and ultimately survived. Simultaneous combination therapy of NI and CS was administered as initial treatment in 5 patients. At the initiation of the CS, 4 patients were treated with PSL 1 mg/kg/day after 3 days of mPSL 1 g/day, 1 patient with PSL >1 mg/kg/day, and no patients with either PSL 1 mg/kg/day to ≥0.5 mg/kg/day or PSL <0.5 mg/kg/day. At 72 hours after the start of initial treatment, all 5 patients were judged to be unchanged. After 7 days, 4 of the 5 patients had improved, but the other patient did not improve and died.

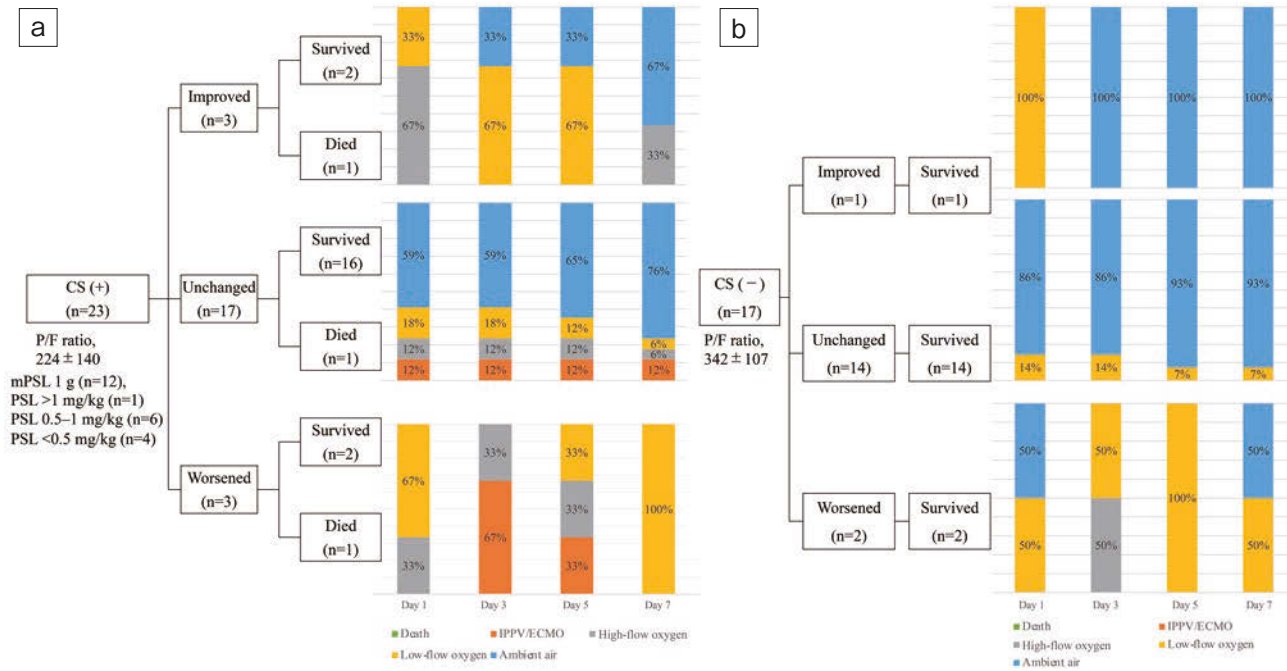


Fig. 2 Clinical course and outcome of patients (n=40) with viruses other than influenza virus or herpes virus who received (a) or did not receive (b) corticosteroid therapy.

Twenty-three patients (57.5%) were treated with corticosteroids (CS) as initial treatment. These patients included 12 patients treated with prednisolone (PSL) 1 mg/kg/day after 3 days of methylprednisolone (mPSL) 1 g/day, 1 patient with PSL >1 mg/kg/day, 6 patients with PSL 1 mg/kg/day to ≥0.5 mg/kg/day, and 4 patients with PSL <0.5 mg/kg/day. At 72 hours after the start of CS treatment, 3 patients were judged as improved, 17 as unchanged, and 3 as worsened. Of the 3 patients who improved, 2 survived, but the other patient subsequently worsened and died. Of the 17 patients with unchanged status, 16 survived, but 1 patient subsequently worsened and died. Of the 3 patients whose status had worsened, 2 subsequently improved and survived, but the other patient deteriorated and died. The PaO₂/FiO₂ (P/F) ratios of 2 of the 3 deceased patients treated with CS were 171.9 and 62.0, respectively, whereas that in the other patient was not measured.

Seventeen patients diagnosed as having viral pneumonia caused by other viruses did not receive CS. All eventually survived.

態に最も重要なのは微粒子の径である。小さい感染性微粒子は空気中に長く滞留し、径が6~12μmの場合には上気道に、5μmよりも小さい場合には吸入後にその多くが末梢気道に沈着する¹³⁾。今回われわれが経験したPVP例は空気中に漂う小さい感染性微粒子を吸入した症例が多かったのではないかと考えた。

本研究では原発性IV肺炎例におけるインフルエンザRDTの陽性率が低かった。これには発症からRDTを施行するまでの日数が影響しているかも知れない。RDTによるウイルスの検出は発症からの日数によって左右される¹⁴⁾が、自験例では初発症状から入院までに平均13.6日を要していた。また、RDT陽性があらかじめ判明していればBALを行う機会は減ると予想され、本研究の対象がBALの施行例であったこともRDTの陽性率に影響していると考えた。そこで本研究と同じ期間に当センターで診療を行ったインフルエンザ関連肺炎130例における

RDTの陽性率を集計したところ、PVP 38.1%、ウイルス細菌混合性肺炎43.6%、二次性細菌性肺炎84.6%、分類不能85.7%であった(未発表データ)。一般に上気道の検体を用いたPCR検査でインフルエンザと診断された症例における上気道検体のRDTの感度は、A型IVで57.0~73.0%、B型IVで57.5~68.5%と報告されている¹⁵⁾。本研究から、原発性IV肺炎例における上気道検体のRDTは感度が低い可能性が示唆された。その原因は不明であるが、原発性IV肺炎例では上気道におけるウイルス量が一般的なインフルエンザ上気道炎例よりも少ない可能性があると考えた。

COVID-19ではいくつかの検査所見と臨床経過との関連が報告されている。たとえば、末梢血リンパ球減少や高フェリチン血症、D-dimerの高値は患者の予後を予測するのに有用であり、好中球とリンパ球数の比は重症化の予測に役立つとの報告もある。本研究でも重症例のう

ち数例はリンパ球減少, D-dimerや高フェリチン血症を伴っていた。今後, COVID-19以外のPVPにおける重症化予測因子, 予後予測因子について検討が必要である。

現時点では, COVID-19と死亡したインフルエンザ以外のPVPにおける肺の組織所見に関してほとんど報告されていない。COVID-19に合併したPVPでは, 重症例で肺胞レベルに好中球の浸潤が目立つ一方で, リンパ球は減少している¹⁶⁾。BALFの白血球分画は肺内に浸潤している炎症細胞を推測するのに有用であるが, 本研究ではBALFの白血球分画に一定の傾向を示さなかった。BALFの好酸球比率が増加している症例を認めたが, 好酸球がウイルス感染に対する防御反応として重要な役割を持っていることを報告した研究¹⁷⁾があり, BALFの好酸球比率が39%に達していた原発性IV肺炎例も報告されている¹⁸⁾。本研究も好酸球性の炎症が目立つウイルス肺炎例の存在を支持している。

COVID-19以外のPVPの治療法は確立されていない。原発性IV肺炎に対し, NIは発症48時間以内に投与された場合のみ有効性が報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。また, 原発性VZV肺炎に対しては発症から72時間以内のアシクロビル投与が有効と報告されている²¹⁾。自験例では原発性IV肺炎の発症からNIを投与するまでの平均期間が9.3日であり, 抗ウイルス薬の早期投与は実臨床において容易でないことが示唆された。

また, 本研究のように複数のウイルスが検出されることは稀でない。慢性閉塞性肺疾患のような基礎疾患を有する症例では, 安定期でも気道からウイルスが高率に検出されるとの報告²²⁾もあり, 検出されたウイルスが必ずしも急性感染の原因とはいえない可能性がある。本研究ではウイルスの定量を行っていないが, ウイルスを定量的に評価することで急性感染の原因ウイルスかを判別する試みがある²³⁾。今後は抗ウイルス薬の開発が期待されるため, どのウイルスに対する治療を行うかを判断する基準の策定とその普及が急務である。

本研究では初発症状から患者が入院するまでの平均日数が13.6日であった。この時期にみられる症状はウイルスの増幅そのものよりも宿主の免疫反応によることが多く²⁴⁾。COVID-19ではCSやヤヌスキナーゼ阻害薬の有効性が報告された。PVP例でも宿主の過剰な免疫反応を調整する治療法の有効性が示唆されるが, COVID-19以外のPVP例では無作為化比較試験が行われておらず, そのような治療の意義は明らかでない。原発性IV肺炎に対するクラリスロマイシン (clarithromycin : CAM), ナプロキセン (naproxen) とオセルタミビルを組み合わせた治療が30日および90日における死亡率および入院期間を改善させたと報告されており, 原発性IV肺炎でも抗ウイルス薬以外に抗炎症作用を持つ治療を併用することの意義

が示唆されている²⁵⁾。また, IVによる肺炎ではウイルス感染によって誘発されたサイトカインストームが肺胞傷害を引き起こす可能性が考えられており, 以前からCSの有効性が検討されてきた²⁶⁾。原発性IV肺炎に対するCSの有効性を確認した無作為化比較試験はないが, 海外のレビューではCSが死亡率を上げる可能性を示唆している²⁷⁾。一方, P/F比300未満の症例に対する少量から中等量のCS投与が30日および60日の時点における死亡率を低下させたとの報告²⁸⁾もあり, 対象を選択すればCSは有効な可能性がある。

自験例では原発性HSV-1肺炎に対してCSが投与されていたが, その効果は認められなかった。CS投与後はむしろ呼吸状態が悪化したが, アシクロビルの投与後に回復している。ヘルペスウイルスによる肺以外の臓器感染 (眼, 性器, 腸管など) ではCS単独での治療が一般的に禁忌とされている。ヘルペスウイルスによるPVPもそれに倣って考えればCS単独治療を避けるべきで, ヘルペスウイルスはウイルス肺炎を疑った症例において早期に除外すべき病原体なのかも知れない。

また, 原発性IV肺炎やIVとヘルペスウイルスがいずれも検出されなかった症例のうち, CS投与例はP/F比が低く呼吸状態の不良な症例が多く含まれていたと考えられる。CS投与72時間後の効果判定が不変であった症例のなかに死亡例を認めており, CS投与後の短期的な経過によって予後予測するのは難しかった。このような症例では, その後の経過を慎重に追跡する必要がある。

今回われわれが行った研究は単一施設による後方視的な研究であり, 将来的には多施設による前向きなデータ集積が望まれる。COVID-19では多くの臨床研究により抗ウイルス薬や免疫調整薬の有効性が検討されている。本研究はCOVID-19が流行する前の症例を対象としているため, 免疫系への介入はCSのみであったし, CSの投与量や投与期間に関しても決まっていなかった。さらに, 検討した症例数が少なく統計学的な解析は困難であった。症例数を増やして統計学的な解析を行うことで, PVPの臨床的な特徴が明らかになることが期待される。

本研究の一部は, 埼玉県立循環器・呼吸器病センター研究費 (Grant No. 16ES, 17ES, 18ES, 19ES, and 20ES) の助成を受けています。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Jain S, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J*

- Med 2015; 373: 415-27.
- 2) Lansbury L, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81: 266-75.
 - 3) Meyer KC, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 1004-14.
 - 4) Ishiguro T, et al. Viral pneumonia requiring differentiation from acute and progressive diffuse interstitial lung diseases. *Intern Med* 2019; 58: 3509-19.
 - 5) 栗田裕輔, 他. 気管病変を伴った原発性水痘肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2013; 2: 59-62.
 - 6) Baba Y, et al. A 72-year-old woman with respiratory failure and bilateral ground-glass opacities. *Chest* 2020; 158: e41-5.
 - 7) Cao B, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787-99.
 - 8) Saito A, et al. Prospective multicenter study of the causative organisms of community-acquired pneumonia in adults in Japan. *J Infect Chemother* 2006; 12: 63-9.
 - 9) Choi SH, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 325-32.
 - 10) Karhu J, et al. Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 62-70.
 - 11) Garbino J, et al. Respiratory viruses in bronchoalveolar lavage: a hospital-based cohort study in adults. *Thorax* 2009; 64: 399-404.
 - 12) Malcolm E, et al. Clinical features of patients with acute respiratory illness and rhinovirus in their bronchoalveolar lavages. *J Clin Virol* 2001; 21: 9-16.
 - 13) Siegel JD, et al. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* 2007; 35 (10 Suppl 2): S65-164.
 - 14) Chan MCW, et al. Clinical and virologic factors associated with reduced sensitivity of rapid influenza diagnostic tests in hospitalized elderly patients and young children. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 497-501.
 - 15) Jang JW, et al. GENEDIA Multi Influenza Ag Rapid Test for detection and H1, H3, and H5 subtyping of influenza viruses. *J Clin Virol* 2015; 73: 42-6.
 - 16) Pandolfi L, et al. Broncho-alveolar inflammation in COVID-19 patients: a correlation with clinical outcome. *BMC Pulm Med* 2020; 20: 301.
 - 17) Samarasinghe AE, et al. Eosinophils promote antiviral immunity in mice infected with influenza A virus. *J Immunol* 2017; 198: 3214-26.
 - 18) Jeon EJ, et al. Acute eosinophilic pneumonia associated with 2009 influenza A (H1N1). *Thorax* 2010; 65: 268-70.
 - 19) Moreno G, et al. Early oseltamivir treatment improves survival in critically ill patients with influenza pneumonia. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00888-2020.
 - 20) Ishiguro T, et al. Clinical characteristics of influenza-associated pneumonia of adults: clinical features and factors contributing to severity and mortality. *Yale J Biol Med* 2017; 90: 165-81.
 - 21) Shepp DH, et al. Treatment of varicella-zoster virus infection in severely immunocompromised patients. A randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med* 1986; 314: 208-12.
 - 22) Seemungal T, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-23.
 - 23) Borg I, et al. Evaluation of a quantitative real-time PCR for the detection of respiratory syncytial virus in pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 944-51.
 - 24) Harper DR. *Viruses: Biology, Applications, and Control*. 1st ed. New York: Garland Science. 2011.
 - 25) Hung IFN, et al. Efficacy of clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. *Chest* 2017; 151: 1069-80.
 - 26) Kido H, et al. Role of host cellular proteases in the pathogenesis of influenza and influenza-induced multiple organ failure. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1824: 186-94.
 - 27) Lansbury L, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2: CD010406.
 - 28) Li H, et al. Effect of low-to-moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1)pdm09 viral pneumonia. *Influenza Other Respir Viruses* 2017; 11: 345-54.

Abstract**Community-acquired primary viral pneumonia other than COVID-19 diagnosed via polymerase chain reaction results of bronchoalveolar lavage fluid**

Kenji Takano^a, Takashi Ishiguro^a, Yasuhito Kobayashi^b,
Riho Toriba^b, Naomi Takata^c, Miyuki Ueda^c,
Yoshihiko Shimizu^b and Noboru Takayanagi^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Pathological Diagnosis, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^cDepartment of Radiology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

We conducted a retrospective study of 67 patients with primary viral pneumonia (PVP) based on positive viral polymerase chain reaction (PCR) test results of bronchoalveolar lavage fluid.

Influenza virus was the most common (n=25), followed by common cold caused by coronavirus (n=23). The frequency of upper respiratory tract infection symptoms was found only in 25.4%. Some laboratory findings associated with COVID-19, such as lymphocytopenia and elevated D-dimer or ferritin levels, were also found, mainly in severe cases. Computed tomography showed bilateral consolidation (65.7%) and ground-glass opacities (89.6%). Patients received supportive care, antivirals, corticosteroids, or a combination thereof. In total, 13.4% of patients required mechanical ventilation, and the mortality rate for PVP was 6.0%. Prospective studies are needed to establish treatment strategies.