

〈proceedings〉

## COVID-19 時代の呼吸器感染症診療のあり方

岩永 直樹<sup>1)</sup>・迎 寛<sup>2)</sup>*Development on the Respiratory Infectious Disease Practice in the COVID-19 Era*Naoki IWANAGA<sup>1)</sup> and Hiroshi MUKAE<sup>2)</sup><sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Hospital, <sup>2)</sup>Department of Respiratory Medicine, Medical and Dental Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

(2022年6月15日受付・2022年7月11日受理)

## 要 旨

COVID-19の世界的流行により、呼吸器感染症診療を取り巻く環境は一変している。COVID-19に関する新たな知見が日々世界中で構築されており、社会の関心は今まで経験したことがないほどに高まってきている。一般市民にも手指衛生の励行、ソーシャルディスタンスが広く浸透した結果、インフルエンザを始めとしたCOVID-19以外の感染症患者数は急激に減少した。

COVID-19に関しては、基礎疾患を持つ患者や高齢者を中心に重症例が発生し医療を逼迫してきたが、ワクチン接種例における感染抑制効果がみられている。一方、変異株は感染性のリスクも高くなり、第5波ではワクチン未接種の若年者を中心に感染が拡大した。今後もウイルスは変異し続け、ワクチン非接種者も一定数存在することから、SARS-CoV-2感染症は今後も完全に根絶されることはないであろう。従って、今後の呼吸器診療においては、多数ある呼吸器感染症の鑑別疾患の一つとして、常にCOVID-19を考えていかなければならない。特に間質性肺炎の患者の初診においては、COVID-19肺炎の可能性に注意する必要がある。一方で、このコロナ禍においても、超高齢社会を背景に誤嚥性肺炎の患者数に大きな減少傾向はみられず、我が国の呼吸器診療における大きな課題のひとつである。

Key words : COVID-19, 間質性肺炎, 誤嚥性肺炎

## COVID-19の流行

世界中でCOVID-19は猛威を奮っているが、我が国も例外ではなく、2020年1月にCOVID-19の初感染例を認めてから爆発的に感染者数は増え続けている。長崎では2020年4月に豪華客船「コスタ・アトランチカ」号での149例の集団感染事例を経験し、早くからこの未曾有の感染症に対峙してきた。手探りで始まったCOVID-19診療だったが、世界中で新たなエビデンスが日進月歩のスピードで蓄積され、我が国でも厚生労働省から「新型コロナウイルス感染症COVID-19診療の手引き」が発刊され(本稿執筆時は第7.2版)<sup>1)</sup>、最新の情報を共有できるようになっている。日本の感染者、死亡者数は世

界の先進国と比較して低い水準をキープしており、賛否両論あるが、我が国のCOVID-19診療は一定の効果を挙げていると思われ、この手引きがその一助となっていれば、委員の一人として望外の喜びである。2021年2月17日には、我が国でもワクチン接種が始まり、ゲームチェンジャーとしての役割を果たしてきたと言っていだらう。実際に2021年6月下旬から始まった第5波では、60代以上の高齢者の割合が激減し、未接種の20-30代の感染者が激増する現象がみられ、ワクチンの効果と考えられている。本稿執筆時においても(2022年4月)、オミクロン株の発症予防効果はブースター接種後5ヶ月で約20-50%とされ<sup>2)</sup>、重症化予防効果は65歳以上の高齢者は接種後4ヶ月で80%以上であることが示され<sup>3)</sup>、依然その効果は高いといえる。COVID-19既感染者に対する再感染抑制効果についても、16-64歳で約

<sup>1)</sup>長崎大学病院呼吸器内科(第二内科), <sup>2)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野

表1 COVID-19肺炎と他のウイルス性肺炎の比較

	COVID-19 (n=219)	non COVID-19 (n=205)
すりガラス陰影	91%	68%
末梢側分布	80%	57%
細かい網状影	56%	22%
血管影の肥厚	59%	22%
reversed halo sign	11%	1%
中枢+末梢側分布	14%	35%
air bronchogram	14%	23%
胸膜肥厚	15%	33%
胸水	4%	39%
リンパ節腫脹	2.7%	10%

Reference 11 Table 5 より引用・改変

82%, 65歳以上で約60%の抑制効果が報告されており<sup>4)</sup>, 積極的に勧奨されるべきであろう。ウイルスは変異を重ねるにつれて感染性を増す傾向にあるが, ワクチン3回接種では未接種や2回接種に比べて, SARS-CoV-2感染後のウイルス感染性が速やかに減弱することが示唆され<sup>5)</sup>, ブースター接種の重要性を示唆している。更に治療薬についても中和抗体薬として, 2021年7月にカシリピマブ/イムデビマブが, 9月にソトロピマブが特例承認され, 抗ウイルス薬として, 2021年12月にモルヌピラビルが, 2022年2月にはニルマトレルビル/リトナビルが承認され, 軽症・中等症Iをターゲットとした様々な治療薬剤が上市されてきたが, 詳細に関しては上記手引きを参照されたい。

### 肺炎診療におけるCOVID-19とその他病原微生物との鑑別

COVID-19の流行を契機に明らかに罹患率が減少した呼吸器感染症として, インフルエンザ感染症, マイコプラズマ肺炎が挙げられる。厚生労働省による人口動態月報からは, 2020年の肺炎を含めた呼吸器疾患全体での死亡数が著減しており, 国民全体がマスク着用, 手指衛生, ソーシャルディスタンスに努めたことが影響したと考えられている。2020年の北米においてもあらゆる感染症が減少したことが報告され<sup>6)</sup>, 私達はヒトの行動様式が感染症の流行に与える影響の大きさを再認識せざるを得ないだろう。入院を要したインフルエンザとCOVID-19の予後を比較した報告では, いずれの報告でもCOVID-19の死亡率が高く<sup>7)</sup>, オミクロン株で病原性が落ちる傾向にあるものの, 依然としてインフルエンザと同等とは言い難い状況である。歴史を紐解くと, スペイン風邪ではその死亡者の90%以上に細菌性肺炎が合併していたように<sup>8)</sup>, インフルエンザと細菌性肺炎の合併は注意すべき病態とされているが, COVID-19症例における細菌感染合併に関するメタアナリシスでは約

3.5%と報告されており<sup>9)</sup>, 比較的少ない可能性が高い。COVID-19に特徴的な胸部CT所見として, 両側下葉末梢側優位の分布で, すりガラス影主体の陰影内部の血管拡張を認めることが報告されているが<sup>10)</sup>, 明らかな大葉性肺炎を認めた場合などは細菌性肺炎の合併にも注意が必要である。胸部CTを用いたCOVID-19肺炎とその他ウイルス性肺炎の鑑別に関する報告があるが(表1)<sup>11)</sup>, 今後の肺炎診療においてはウイルス性肺炎の鑑別も積極的に行っていく必要があると考えている。自験例だが, 抗菌薬不応の肺炎による呼吸不全で挿管後の気管内採痰でMultiplex-real time PCRを行い, ヒトメタニューモウイルス感染症の診断に至った症例を経験している。また, 北米で2259例の成人市中肺炎の入院症例ではその約24%にウイルス性肺炎を認めており, 肺炎球菌に加えて主要な病原微生物である可能性が示唆されている<sup>12)</sup>。近年脚光を浴びている多項目遺伝子検査のFilmArray<sup>®</sup>システムは核酸抽出から増幅反応・検出まで全自動化されており, 検査時間は1時間程度と迅速性に優れていることが特徴である。インフルエンザウイルス感染症の検出において十分な性能を認めており<sup>13)</sup>, 自験例ではあるが, 培養と併用することで約3倍の病原微生物の検出が可能であった。重症のCOVID-19で細菌性肺炎の合併が疑われた65症例を対象とした検討で, 敗血症性ショックが否定的で且つグラム染色でグラム陰性桿菌を認めなければ, FilmArray<sup>®</sup>システムの結果で抗菌薬投与の必要性の判断が可能で, 約65.6%の抗菌薬使用量を減量できたとの報告があり<sup>14)</sup>, 今後更なるエビデンスの集積が求められる。私達が行った日本呼吸器学会によるCOVID-19診療に関するアンケート調査では, 約51%の施設でエンピリックに抗菌薬が投与されていたが, その必要性については今後も検討すべき課題であるだろう<sup>15)</sup>。現在改訂中の成人肺炎診療ガイドラインでは, COVID-19を含めたウイルス性肺炎についても言及することで, 実地医家の先生方により有益な, 実践的なガイドラインになるよう鋭意改訂中である。

### COVID-19肺炎と間質性肺炎

COVID-19肺炎の胸部CT画像では上述したような陰影の特徴を有するため, 間質性肺炎との鑑別も重要である。自験例を紹介させて頂くと, 急性骨髄性白血病の完全寛解後の消化管GVHDにより長期プレドニゾロン内服・漸減中に, 緩徐進行性の労作時呼吸困難が出現し, 両肺胸膜直下に一部線維化を伴うすりガラス陰影の出現を認めたため, 器質性肺炎の合併が疑われていた。SARS-CoV-2の抗原とPCRの陰性を確認し気管支鏡検査を予定していたが, SARS-CoV-2抗体陽性が判明し, 御家族のSARS-CoV-2のPCR陽性が判明した。発熱等の症状に乏しく初療においてCOVID-19肺炎を鑑別に挙げる

ことが難しい症例であった。パンデミック初期から COVID-19 肺炎と抗 MDA5 抗体陽性間質性肺炎の類似性が報告されており<sup>16)</sup>、COVID-19 時代の呼吸器診療においては、典型的な臨床像を認めなくても、間質性肺炎の鑑別の一つに COVID-19 肺炎も挙げる必要があるだろう。

### COVID-19 と誤嚥性肺炎

第 6 波でより顕著になってきたのが COVID-19 感染を契機とした基礎疾患を有する高齢者の重症化である。ワクチンの普及やウイルスの変異によって、COVID-19 肺炎の重症化率は減少傾向にある一方で、感染性の上昇により多くの高齢者が感染することになり、基礎疾患や併存疾患の増悪により死亡するケースが多く、重症者数は減っていない。自験例を紹介すると、施設入所中の 70 代男性で、慢性腎不全により維持透析導入も検討されていたが、COVID-19 の濃厚接触者となった翌日に 38℃ の発熱を認め、低酸素血症、意識レベル低下で当院へ搬送されたが、胸部 CT では誤嚥性肺炎を認めるものの COVID-19 肺炎を示唆する所見は認めなかった。ソトロピマブ、セフトリアキソンの投与を開始したが徐々に呼吸状態悪化し、御家族の希望に沿い看取りとなった症例であった。我が国は世界に類をみない長寿国ニッポンとなりつつあるが、誤嚥性肺炎を含めた高齢者肺炎への対策の必要性は、COVID-19 の蔓延と共に、よりその切迫性を増していると感じている。本症例のように高齢者肺炎においては適切な抗微生物薬を投与しても病態の改善に至らないことも多く、発症させないための予防が最も重要であることに異論はないであろう。我々はこれまで、誤嚥リスク因子の有無が肺炎の予後や再発に有意に関連し<sup>17)</sup>、網羅的細菌叢解析を用いて誤嚥性肺炎の肺内細菌叢の詳細を明らかにしてきた<sup>18)</sup>。近年は歯周病原菌と COVID-19 重症度との関連が示唆されるようになっており<sup>19,20)</sup>、益々口腔ケアの重要性が高まるばかりである。今後は嚥下リハビリや口腔ケア、ワクチン投与の推進、手指衛生の励行等の啓発が不可欠であり、呼吸器学会を通して普及活動に取り組んでいる。一方では、適切に誤嚥リスクを評価し、包括的に予防・治療的アプローチを講じるためには、誤嚥性肺炎の統一した診断基準や定義が必要であり、成人肺炎診療ガイドラインの次期改訂では、より踏み込んだ提案を行うべく検討を進めているところである。

### おわりに

COVID-19 の出現は、皮肉にも一般診療への遺伝子学的検査の普及を加速させ、呼吸器感染症診療の在り方が劇的に変わろうとしている。一方で高齢化率は今後も上昇し、2060 年には約 40% に達すると推定され、その社

会的負担は甚大である。網羅的遺伝子解析など新たなツールを利用しつつ、高齢者肺炎に関するエビデンスを、この長寿国ニッポンから世界に発信できるようになればいいと考えている。

**利益相反自己申告：** 迎 寛は、アストラゼネカ、杏林製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、MSD、塩野義製薬から講演料を得ている。

迎 寛は、日本ベーリンガーインゲルハイム、杏林製薬、大塚製薬、塩野義製薬から研究費、助成金を得ている。

迎 寛は、杏林製薬、塩野義製薬、大鵬薬品工業から奨学（奨励）寄付を得ている。

### 文 献

- 1) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 7.2 版 : <https://www.mhlw.go.jp/content/000936623.pdf> f. : 2022 年 5 月 30 日現在
- 2) UK Health Security Agency: COVID-19 vaccine surveillance report\_Week 15 (2022): <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccine-weekly-surveillance-reports>. accessed April 16, 2022.
- 3) J Stowe, N Andrews, F Kirsebom, M Ramsay, JL Bernal: Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation: test negative case-control study. medRxiv (2022).
- 4) A Hammerman, R Sergienko, M Friger, T Beckenstein, A Peretz, D Neizer, *et al.*: Effectiveness of the BNT162b2 Vaccine after Recovery from Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 386: 1221-9.
- 5) O Puhach, K Adea, N Hulo, P Sattonnet, C Genecand, A Iten, *et al.*: Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated individuals infected with ancestral, Delta or Omicron SARS-CoV-2. *Nat Med* 2022.
- 6) MA Crane, A Popovic, R Panaparambil, AI Stolbach, JA Romley, KG Ghanem: Reporting of Infectious Diseases in the United States During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Clin Infect Dis* 2022; 74: 901-4.
- 7) Y Xie, B Bowe, G Maddukuri, Z Al-Aly: Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ* 2020; 371: m4677.
- 8) DM Morens, JK Taubenberger, AS Fauci: Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962-70.
- 9) L Piroth, J Cottenet, AS Mariet, P Bonniaud, M Blot, P Tubert-Bitter, *et al.*: Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 251-9.
- 10) W Zhao, Z Zhong, X Xie, Q Yu, J Liu: Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020; 214: 1072-7.
- 11) HX Bai, B Hsieh, Z Xiong, K Halsey, JW Choi, TML Tran, *et al.*: Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology* 2020; 296: E46-54.
- 12) S Jain, WH Self, RG Wunderink, S Fakhran, R Balk, AM Bramley, *et al.*: Community-Acquired Pneumonia Requir-

- ing Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015; 373: 415-27.
- 13) N Kaku, K Hashiguchi, Y Iwanaga, N Akamatsu, J Matsuda, K Kosai, *et al.*: Evaluation of FilmArray respiratory panel multiplex polymerase chain reaction assay for detection of pathogens in adult outpatients with acute respiratory tract infection. *J Infect Chemother* 2018; 24: 734-8.
  - 14) E Novy, A Goury, C Thivilier, T Guillard, C Alauzet: Algorithm for rational use of Film Array Pneumonia Panel in bacterial coinfections of critically ill ventilated COVID-19 patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021; 101: 115507.
  - 15) T Takazono, H Mukae, K Izumikawa, H Takeya, T Ishida, N Hasegawa, *et al.*: Empirical antibiotic usage and bacterial superinfections in patients with COVID-19 in Japan: A nationwide survey by the Japanese Respiratory Society. *Respir Investig* 2022; 60: 154-7.
  - 16) M Giannini, M Ohana, B Nespola, G Zanframundo, B Geny, A Meyer: Similarities between COVID-19 and anti-MDA5 syndrome: what can we learn for better care? *Eur Respir J* 2020; 56: 2001618.
  - 17) S Noguchi, H Mukae, T Kawanami, K Yamasaki, K Fukuda, K Akata, *et al.*: Bacteriological assessment of healthcare-associated pneumonia using a clone library analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0124697.
  - 18) K Akata, K Yatera, K Yamasaki, T Kawanami, K Naito, S Noguchi, *et al.*: The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 79.
  - 19) PS Anand, P Jadhav, KP Kamath, SR Kumar, S Vijayalaxmi, S Anil: A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol* 2022; 93: 584-90.
  - 20) K Imai, H Tanaka: SARS-CoV-2 Infection and Significance of Oral Health Management in the Era of "the New Normal with COVID-19." *Int J Mol Sci* 2021; 22: 6527.
- [連絡先 : 〒852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1  
長崎大学病院呼吸器内科 (第二内科) 岩永直樹  
E-mail: niwanaga@nagasaki-u.ac.jp]

## ***Development on the Respiratory Infectious Disease Practice in the COVID-19 Era***

Naoki IWANAGA<sup>1)</sup> and Hiroshi MUKAE<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>*Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Hospital,* <sup>2)</sup>*Department of Respiratory Medicine, Medical and Dental Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences*

### **Abstract**

The global outbreak of COVID-19 has transformed the environment surrounding the practice of respiratory infectious diseases: emerging evidence on COVID-19 is being built up around the world daily, and public interest has increased to an unprecedented level. As a result of the widespread adoption of hand hygiene and social distance by the public, the number of cases of influenza and other non-COVID-19 infectious diseases has decreased dramatically.

Regarding COVID-19, severe cases have occurred mainly among patients with underlying medical conditions and the elderly, straining medical care, but the vaccine has been effective in suppressing infection in vaccinated cases. On the other hand, the mutant strains have also increased the risk of infectivity, and in the fifth wave in Japan, infection spread mainly among young people who had not been vaccinated. Since the virus will continue to mutate and there will be a certain number of non-vaccinated individuals, SARS-CoV-2 infection will not be completely eradicated in the future. Therefore, we must always consider COVID-19 as one of the differential diseases for the numerous respiratory infections in the post-COVID-19 era. Particular attention should be paid to the possibility of COVID-19 pneumonia in the initial diagnosis of a patient with interstitial pneumonia. On the other hand, even in the disaster caused by COVID-19, the number of patients with aspiration pneumonia has not shown a downward trend because of a super-aging society, and this is one of the major issues in respiratory care in Japan.

---

**Key words:** COVID-19, interstitial pneumonia, aspiration pneumonia