

## 新型コロナの眼科的後遺症とその病態の解析

～涙腺組織から新型コロナの慢性炎症病態とその治療を考える～

### ポイント

- ・新型コロナに感染した後にまぶたが腫れた患者を診察した
- ・まぶたの腫れは涙腺の炎症が原因であった
- ・新型コロナに特徴的な涙腺組織の破壊とウイルスタンパクの沈着が見られた

### 概要

北海道大学病院眼科の石田 晋教授、加瀬 諭講師による研究グループは、新規の新型コロナの合併症である新型コロナ（COVID-19<sup>\*1</sup>）関連慢性涙腺炎の論文を JAMA Ophthalmology 誌に発表しました。

新型コロナはコロナウイルス（SARS-Cov-2<sup>\*2</sup>）が気道や目を介して人体に侵入し、感染し、病気を起こします。この度、新型コロナに感染後にまぶたが腫れた患者が北海道大学病院を受診し、精査したところ、まぶたの腫れが涙を作る目の奥の組織である涙腺の腫れによることがわかりました。さらに、診断のためこの涙腺を外科的に部分切除し、病理学的に解析すると、特徴的な涙の水分を作る組織である腺房や涙の成分を輸送する導管の組織障害が見られました。加えて、SARS-Cov-2 の微細構造であるエンベロープに相当する部のコロナウイルスタンパクの残存が涙腺組織に見られ、それに伴う慢性炎症が本疾患の病態と考えられました。涙腺組織には結膜（白目）や鼻腔・上気道粘膜などと同様にアンジオテンシン変換酵素 2（ACE2<sup>\*3</sup>）というコロナウイルスが付着する受容体が存在することもわかり、SARS-Cov-2 が目の表面を介して、逆行性に涙腺に感染したと思われました。

石田教授、加瀬講師の研究グループはこのような涙腺炎を新型コロナ関連慢性涙腺炎と命名しました。患者は新型コロナワクチンを接種し、副腎皮質ステロイド薬を内服することにより、まぶたの腫れと涙腺炎は寛解しました。原因不明のまぶたの腫れや涙腺炎を見たら、新型コロナの感染の既往が関与していること、併せて感染後に持続するまぶたの腫れが新型コロナの後遺症の一つである可能性が初めて認められました。

なお、本研究成果は、2022 年 2 月 17 日（木）公開の JAMA Ophthalmology 誌にオンラインで掲載されました。

## 【背景】

新型コロナウイルス（COVID-19）は本邦のみならず世界中で脅威となっているウイルス感染症です。

新型コロナウイルスは主として飛沫による接触感染、エアロゾル感染が重要で、目・鼻腔・上気道・肺にウイルスが接着し感染します。

これまで新型コロナウイルスの眼科的後遺症は知られていません。

## 【研究手法】

新型コロナウイルス（SARS-Cov-2）に感染した後にまぶたが腫れて、感染から回復してもその腫れが持続していると訴える患者が北大病院を受診しました。眼科的検査、画像検査でその原因が目の奥の涙を作る涙腺組織の腫れであることがわかりました。病理組織診断を行うため涙腺の試験切除を行い、涙腺組織の切片を作製し、光学顕微鏡所見を確認しました。併せて、SARS-Cov-2 のウイルスタンパクの一つであるヌクレオカプシドタンパク、及び SARS-Cov-2 の受容体である ACE2 のタンパク発現を調べるため、特異的な抗体を使用し、涙腺組織切片を用いて免疫組織化学的検討を行いました。対象として、PCR で新型コロナウイルス陰性の特発性涙腺炎の病理組織切片を用いて、同様に検討を行いました。

## 【研究成果】

新型コロナウイルス患者の涙腺組織では、著明な炎症細胞浸潤と線維化が見られました。涙液を生成する腺房細胞に障害が見られ、涙液を目の表面へ送る導管の内腔に著明なタンパク質が充満し、炎症細胞浸潤が見られました。ヌクレオカプシドタンパクは腺房構造周囲の炎症細胞に陽性となりました。ACE2 は涙腺組織に広範囲に陽性となりました。一方、新型コロナウイルス陰性の涙腺炎の組織では、炎症は見られなかったものの腺房細胞の障害やウイルスタンパクは見られませんでした。ACE2 は陽性となりました。以上より、SARS-Cov-2 は ACE2 が陽性となる涙腺も標的とすることが示されました。石田教授、加瀬講師の研究グループはこのような涙腺炎を新型コロナウイルス関連慢性涙腺炎と命名しました。

## 【今後への期待】

新型コロナウイルスの眼部の後遺症の病態として SARS-Cov-2 が、ACE2 が存在する結膜に付着し、逆行性に涙腺組織に進展し、腺上皮や導管上皮に付着し、炎症を起こします。免疫を逃れた SARS-Cov-2 は上皮へ移動し、ウイルスタンパクの沈着とともに慢性炎症が発生します。以上の病態から、新型コロナウイルスの後遺症の治療として、コロナウイルスワクチンの接種とステロイド薬の併用が有効である可能性があります。今後はこのような眼部の後遺症患者の実態を調査し、患者の診察による症例の蓄積を行い、本疾患の治療方法の確立が期待されます。

## 論文情報

論文名	COVID-19-related chronic bilateral dacryoadenitis: a clinicopathological study (新型コロナウイルス関連慢性両側性涙腺炎：臨床病理学的研究)
著者名	加瀬 諭 <sup>1</sup> 、石田 晋 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院医学研究院眼科学教室)
雑誌名	JAMA Ophthalmology (眼科学の専門誌)
DOI	10.1001/jamaophthalmol.2021.6364
公表日	日本時間 2022 年 2 月 17 日 (木) (オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学病院眼科 講師 加瀬 諭 (かせ さとる)

T E L 011-706-5944 F A X 011-706-5948 メール kaseron@med.hokudai.ac.jp

U R L <https://eye.med.hokudai.ac.jp/kyousitu/常勤スタッフ/教員/kasesatoru/>

## 配信元

北海道大学病院総務課総務係 (〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目)

T E L 011-706-7631 F A X 011-706-7627 メール pr\_office@huhp.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

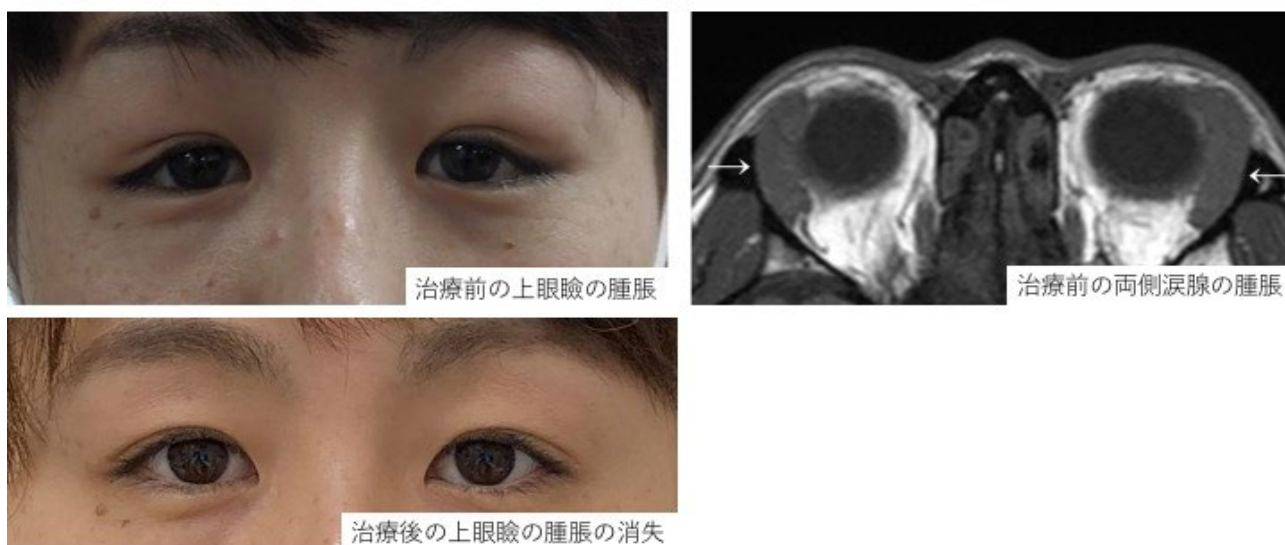


図 1：新型コロナ関連涙腺炎の臨床所見。両側上眼瞼に無痛性の腫脹があり（左上）、MRI で両側涙腺の腫脹の所見が見られた（右上）。SRAS-CoV-2 の mRNA ワクチン接種とステロイド薬内服により寛解した（左下）。

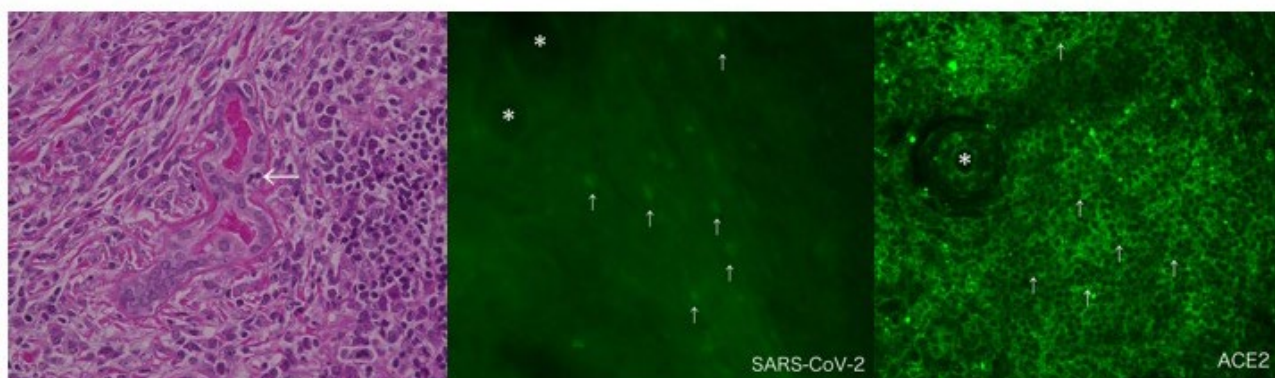


図 2：新型コロナ関連涙腺炎の病理組織学的所見。矢印に示すように涙腺の導管に好酸性物質の貯留と白血球浸潤（左）があり、導管（\*）周囲に SRAS-CoV-2 のヌクレオカプシドタンパクの陽性反応があり（矢印、中央）、ACE2 は涙腺組織に広範に陽性であった（右）。

**【用語解説】**

- \* 1 COVID-19：新型コロナウイルス感染症という病気のこと。
- \* 2 SARS-Cov-2：COVID-19 の原因ウイルスのこと。
- \* 3 ACE2：新型コロナウイルスが主として接着する受容体のこと。