

●症 例

カンジダ血症と人工呼吸器関連肺炎を合併し治療に難渋した
新型コロナウイルス感染症肺炎の1例

平野 俊之 大竹 史朗 亀山 直史 井上 卓

要旨：症例は65歳、男性。クルーズ船（ダイヤモンド・プリンセス号）の乗客で、新型コロナウイルス感染症肺炎になり、当院へ搬送され人工呼吸管理を行った。*Candida lusitanae*によるカンジダ血症および人工呼吸器関連肺炎を合併し、治療に難渋したが重大な後遺症なく独歩で退院した。集中治療室を有していない当院では新型コロナウイルス感染症肺炎重症例に対してさまざまな工夫が必要であった。

キーワード：新型コロナウイルス感染症, カンジダ・ルシタニアエ, カンジダ血症, 人工呼吸器関連肺炎
Coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19), *Candida lusitanae*, Candidemia,
Ventilator-associated pneumonia (VAP)

緒 言

2019年12月に中国湖北省武漢市より発生した新型コロナウイルス感染症 (coronavirus infectious disease 2019: COVID-19) は全世界に拡大している。COVID-19の14%は重症化し、5%で集中治療を要する¹⁾。今回、我々は*Candida lusitanae*によるカンジダ血症および人工呼吸器関連肺炎を合併し治療に難渋したCOVID-19肺炎の1例を経験した。

当院は栃木県の第二種感染症指定医療機関であるが、集中治療室を有していない。本症例を収容した時期は県内での受け入れを開始した初期であったため、転院搬送が困難であり当院で治療を継続した。個人防護服の着脱や、ナースステーションから病床が遠く、個室病床のため患者の状態や人工呼吸器のモニターが外からみえず、急速監視用カメラを設置するなど、通常の集中治療よりもはるかに対応が困難であった。本症例を踏まえ、今後備えたCOVID-19への対応についても考察する。

症 例

患者：65歳、男性。

主訴：発熱、食欲不振、全身倦怠感。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし。

現病歴：クルーズ船（ダイヤモンド・プリンセス号）の乗客で、当院に搬送される7日前より食欲不振、倦怠感が出現し、鼻腔咽頭ぬぐい液の新型コロナウイルス (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: SARS-CoV-2) PCR陽性で入院となった。

入院時身体所見：身長175cm、体重63kg。体温37.6℃、脈拍82回/min・整、血圧108/72mmHg、呼吸数20回/min、SpO₂92%（室内気）。意識は清明。身体所見上、特記すべき異常はなし。

入院時検査所見：WBC 4,100/μL (Neu 86.6%, Lym 10.0%), Plt 15.1×10⁴/μL。PT-INR 0.91, D-dimer 0.8μg/mL, BUN 31.4mg/dL, Cr 1.10mg/dL, T-bil 0.36mg/dL, AST 34U/L, ALT 20U/L, LDH 309U/L, CRP 7.03mg/dL, プロカルシトニン (procalcitonin: PCT) 0.14ng/mL, β-D-glucan <6.0pg/mL, KL-6 180U/mL, 血清フェリチン 2,925ng/mL。

入院時画像所見 (Fig. 1)：胸部単純X線検査では右下肺野にすりガラス陰影を認めた。胸部CTでは両側に多発する右肺底部優位なすりガラス陰影を認めた。

入院後の臨床経過 (Fig. 2)：入院時の検査結果より細菌性肺炎の合併も否定できないため、セフトリアキソン (ceftriaxone: CTRX) およびアジスロマイシン (azithromycin: AZM) を開始した。院内の臨床倫理部会の承認と患者の同意を得て、第3病日よりロピナビル・リトナビル (lopinavir-ritonavir: LPV/r) を開始した。入院時より第3病日まで鼻カヌラ2~3L/minで酸素投与していたが、第4病日に急速に酸素需要が増大し、胸部単純X線検査では両肺びまん性に浸潤影を認めた。挿管のう

連絡先：平野 俊之

〒327-8511 栃木県佐野市堀米町1728

佐野厚生総合病院呼吸器内科

(E-mail: hiratonxx@gmail.com)

(Received 28 Jul 2020/Accepted 08 Sep 2020)

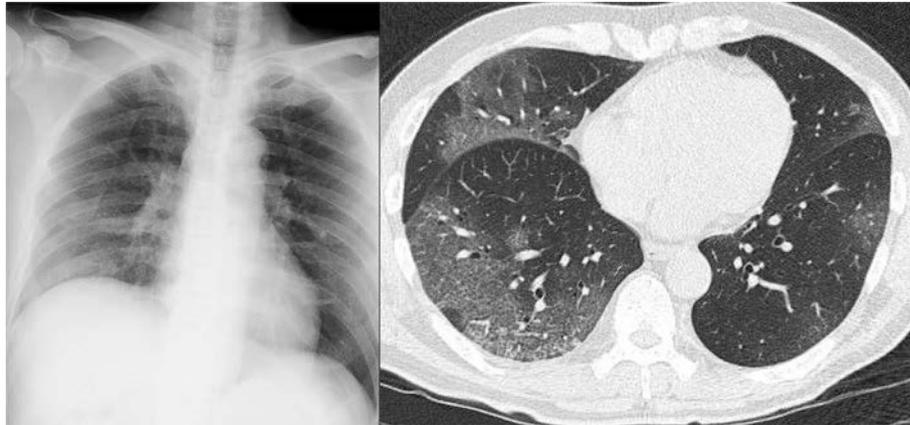


Fig. 1 Chest-X-ray and chest HRCT on admission. The chest-X-ray showed ground glass opacities distributed in the right lower lung fields. The chest CT showed localized ground glass opacities in the middle lobe, the lingual segment, and both lower lobes of the lung. The shadows in the right lower lobes were most predominant.

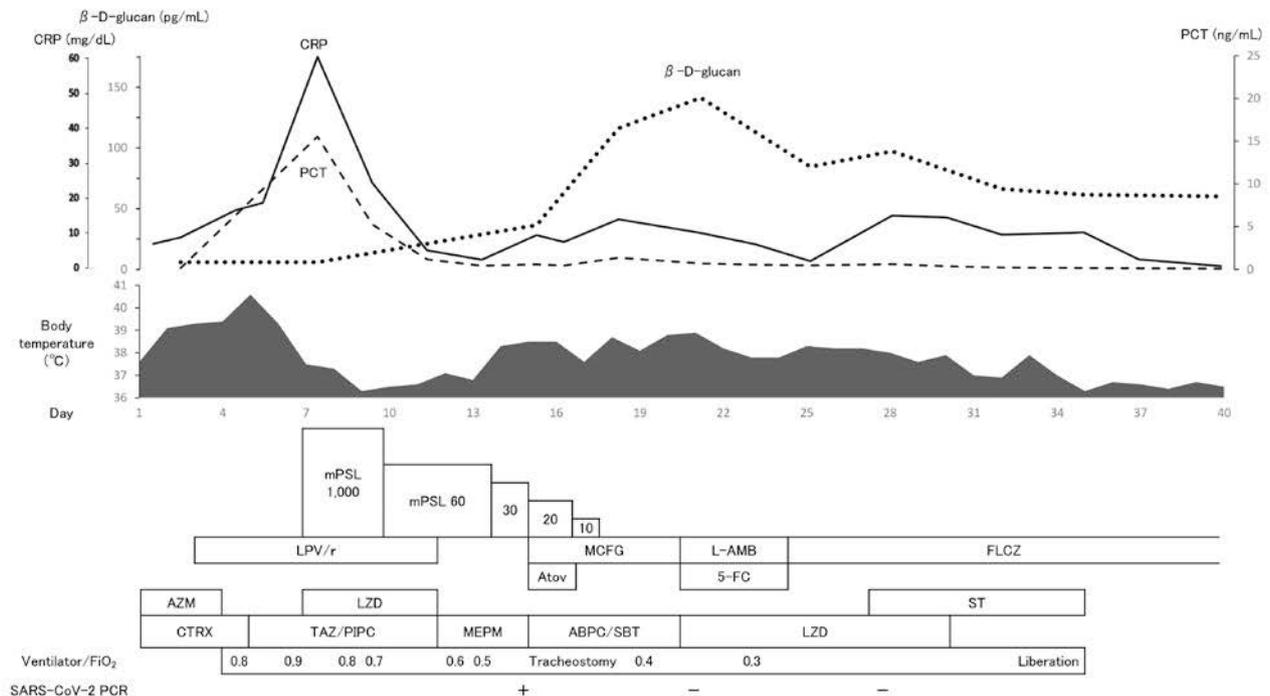


Fig. 2 The patient's clinical course. PCT: procalcitonin, mPSL: methylprednisolone, LPV/r: lopinavir-ritonavir, MCFG: micafungin, Atov: atovaquone, L-AMB: liposomal amphotericin B, 5-FC: flucytosine, FLCZ: fluconazole, AZM: azithromycin, CTRX: ceftriaxone, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, LZD: linezolid, MEPM: meropenem, ABPC/SBT: ampicillin/sulbactam, ST: sulfamethoxazole-trimethoprim, SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.

え、人工呼吸管理を開始し、薬剤の確実な投与のため右内頸静脈より中心静脈カテーテルを挿入し、栄養管理目的で経鼻胃管を挿入した。またこれまでの喀痰培養は陰性であったが耐性菌の関与を否定できず、重症化したためCTRXをタゾバクタム・ピペラシリン (tazobactam/piperacillin: TAZ/PIPC) へ変更した。第7病日にCRPおよびPCTの著明な上昇と酸素化の悪化を認め、ステロ

イドパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1,000mg/日, 3日間] を行った。また、この時点では methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は検出されていないが、MRSAによる人工呼吸器関連肺炎合併も否定できず、リネゾリド (linezolid: LZD) を追加した。その後、酸素化の改善、解熱、CRPおよびPCTの低下を認め、軽快傾向であった。一方で興奮状態

が続き鎮静薬の変更や増量を余儀なくされた。肝機能障害のため、LPV/rやLZDの中止、および抗菌薬はメロペネム（meropenem：MEPM）や、その後アンピシリン・スルバクタム（ampicillin/sulbactam：ABPC/SBT）への変更を行った。人工呼吸管理からの離脱を試みていたが、第14病日より発熱、 β -D-glucanの上昇があり、ミカファンギン（micafungin：MCFG）およびアトバコン（atovaquone：Atov）を開始した。第16病日に、血液培養より*Candida*属が陽性となりカンジダ血症と診断し、中心静脈カテーテルを抜去し、Atovは中止した。抜去したカテーテル先端の培養からも*Candida*属が陽性であったが、種はその時点では不明であった。第17病日に長期人工呼吸器管理が必要と判断し気管切開を施行した。第21病日、酸素化はさらに改善していたが高熱は持続していた。胸部単純X線検査では明らかな新規陰影を指摘できなかった。鎮静薬は漸減中止したが昏睡状態で、感染に伴う意識障害と考えた。MCFGの効果が不十分と判断し、アムホテリシンBリポソーム製剤（liposomal amphotericin B：L-AMB）およびフルシトシン（flucytosine：5-FC）に変更した。また喀痰培養よりMRSAが検出されたため、人工呼吸器関連肺炎の合併と診断しLZDを再開した。第25病日にカンジダの種が*C. lusitaniae*と判明し、抗真菌薬はフルコナゾール（fluconazole：FLCZ）へ変更した。第28病日に低下傾向であったCRPが上昇した。呼吸状態や胸部単純X線検査で明らかな変化は認めなかったが、喀痰培養より*Stenotrophomonas maltophilia*が検出され、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（sulfamethoxazole-trimethoprim：ST）を開始した。第35病日には全身状態が改善し、人工呼吸管理から離脱した。経過は良好で、第45病日に気管孔を閉鎖し、第52病日にFLCZを終了した。胸部単純X線検査は経過とともに改善傾向であったが、両側末梢優位の網状影、すりガラス陰影が退院時まで残存した。懸命にリハビリテーションに励まれ第94病日に独歩で退院となった。

考 察

COVID-19肺炎重症例に対して集中治療管理を行ったが、カンジダ血症および人工呼吸器関連肺炎の合併で治療が難渋した1例である。3ヶ月間に及ぶ治療およびリハビリテーションの末、軽快し退院することができたが、人工呼吸器の離脱まで30日間を要し、カンジダ血症および人工呼吸器関連肺炎の合併を回避できれば、より早期に回復できた可能性があった。

カンジダ血症は、死亡率が31.4%と高い²⁾。本症例では眼内炎の合併は眼科受診が困難であり不明であった。MCFGで早期に改善効果は得られず、眼内炎があった場合にキャンディン系は硝子体内への薬剤移行が不良であ

る³⁾ことから、L-AMBおよび5-FCに変更した。今回検出された*C. lusitaniae*は侵襲性カンジダ症の0.6%程度と非常にまれな菌種である⁴⁾。アムホテリシンB（amphotericin B：AMPH-B）に対する耐性の可能性が報告されており⁵⁾、FLCZへ変更した。

カンジダ血症のリスク因子は、広域抗菌薬の使用、癌化学療法、中心静脈カテーテルの使用、経静脈栄養、好中球減少症、血液透析、副腎皮質ステロイドなどがあり⁴⁾、本症例は広域抗菌薬の使用、副腎皮質ステロイド、中心静脈カテーテルの使用が該当する。

呼吸状態が重篤な感染症では広域抗菌薬の使用は避けられないことが多く、培養検査を繰り返し行い、適宜変更中止を検討することが重要と考えられた。さらに今回、CRP上昇およびPCT上昇が顕著でサイトカインストーム発症を疑い、急速かつ強力な炎症抑制を目的としてステロイドパルス療法を施行した。呼吸状態は改善し解熱も得られ有用であったと考えられたが、その後感染症治療に難渋した。デキサメタゾン（dexamethasone）6mg、1日1回、10日間の投与がCOVID-19重症例の死亡率を低下させたとの報告があり⁶⁾、ステロイドパルス療法は過剰投与であった可能性がある。

カンジダ血症発症時の呼吸状態は改善傾向であり、侵入門戸は気道ではなく中心静脈カテーテルと考えた。中心静脈カテーテルを使用した目的は、状態が急変した場合に速やかに対応できるように、確実な鎮静薬や鎮痛薬などの投与ルートを確認しておくことが望ましいと判断したからである。ただ、経腸栄養も併用しており、末梢血管からの投薬継続を検討すべきであり、中心静脈カテーテルの使用は反省すべき点とも考えられた。

このように本症例のカンジダ血症の予防には改善すべき点があるが、すべてのリスクを回避することは困難であった。米国感染症学会のガイドラインでは、集中治療室における予防的な抗真菌薬の投与は推奨されないが、侵襲性カンジダ症の発生率が高い患者に対するFLCZもしくはキャンディン系の予防投与は検討してよいとされる⁷⁾。特に当院のように集中治療室での管理が行えずカンジダ血症のリスク因子を有する場合は、抗真菌薬の予防投与は検討の必要があると考える。

人工呼吸器関連肺炎の予防にはバンドルアプローチが勧められる。日中の鎮静薬の中断および減量を検討すること、30度を目安に頭位を上げ定期的に観察することが人工呼吸器関連肺炎の予防で重要とされる⁸⁾。一般の個室にCOVID-19患者を収容した場合、興奮時や激しい体動時に直ちに対応することは困難で、監視カメラを設置のうえで鎮静を深め、仰臥位で管理せざるをえなかった。マンパワーや医療物資の不足にも関わる問題であり、改善策を挙げることは難しい。ただ当初はCOVID-19に限

られたスタッフで対応していたが、その後も継続的に患者を受け入れたことで、院内の多くの医療スタッフに診療への理解・協力が得られるようになった。そのため気管切開管理中でも積極的な摂食・嚥下リハビリテーションを耳鼻科が中心に行い、心理的なケアを病棟看護師が行うことで、患者の状態改善が促進されたように思われる。多くのスタッフが関わり肉体的および精神的ストレスを分散していくことが診療の継続に重要であり、そのために院内感染対策の教育や遵守、さらにマスク、防護服、消毒液など医療物資の十分な供給が不可欠であると考える。

感染拡大による重症例の増加が懸念されるなか、本症例が少しでも診療に携わる方々への参考になれば幸いである。

謝辞：患者の集中治療に対して多大なご助言をいただいた昭和大学集中治療科 小谷 透教授ならびに慶應義塾大学感染制御部 長谷川直樹教授に感謝の意を表します。また、COVID-19診療に携わる当院のあらゆる職員、健康福祉センターの方々、医療物資を支援して下さった皆様に心より感謝申し上げます。

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) Wu Z, et al. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) out-

break in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020; 323: 1239-42.

- 2) Andes DR, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clin Infect Dis 2012; 54: 1110-22.
- 3) Riddell J 4th, et al. Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. Clin Infect Dis 2011; 52: 648-53.
- 4) Pfaller MA, et al. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 133-63.
- 5) Atkinson BJ, et al. *Candida lusitanae* fungemia in cancer patients: risk factors for amphotericin B failure and outcome. Med Mycol 2008; 46: 541-6.
- 6) The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — preliminary report. N Engl J Med 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
- 7) Pappas PG, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62: e1-50.
- 8) 日本集中治療医学会ICU機能評価委員会. 人工呼吸関連肺炎予防バンドル2010改訂版. <https://www.jsicm.org/pdf/2010VAP.pdf> (accessed on October 26, 2020)

Abstract

A case of coronavirus infectious disease 2019 complicated by candidemia and ventilator-associated pneumonia

Toshiyuki Hirano, Shiro Ohtake, Naofumi Kameyama and Takashi Inoue
Department of Respiratory Medicine, Sano Kosei General Hospital

A 65-year-old man who was a passenger on the Diamond Princess cruise ship was admitted to our hospital for coronavirus infectious disease 2019 (COVID-19). He became severely ill and was placed on mechanical ventilation support. Subsequently, his condition improved temporarily with multidisciplinary treatment, including steroid pulse therapy. However, it was complicated by candidemia due to *Candida lusitanae* and ventilator-associated pneumonia, which made the treatment difficult. Fortunately, he was discharged with prescriptions for antifungal and antibacterial drugs, systemic management, and rehabilitation. At our hospital, which does not have an intensive care unit, various measures were taken to manage severe COVID-19 patients.