

●症 例

重症新型コロナウイルス感染症肺炎に COVID-19関連肺アスペルギルス症を発症した1例

森 雄亮 久保 直登 磯嶋 佑
二階堂靖彦 星野 鉄兵

要旨：症例は76歳，男性．新型コロナウイルス感染症肺炎加療目的に入院．呼吸不全が進行し，人工呼吸器管理を開始した．第14病日の胸部CTでは新規腫瘍状浸潤影が出現し，喀痰から *Aspergillus fumigatus* が検出されたため，Coronavirus disease 2019 (COVID-19) 関連肺アスペルギルス症 (COVID-19-associated pulmonary aspergillosis : CAPA) を発症したと判断．抗真菌薬による治療を開始したが，第43病日に死亡した．重症COVID-19肺炎ではCAPA発症を念頭に置く必要がある．

キーワード：新型コロナウイルス感染症，COVID-19関連肺アスペルギルス症，侵襲性肺アスペルギルス症
Coronavirus disease 2019 (COVID-19), COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA),
Invasive pulmonary aspergillosis (IPA)

緒 言

侵襲性肺アスペルギルス症 (invasive pulmonary aspergillosis : IPA) は，造血器悪性腫瘍に対する抗がん剤治療中など，免疫不全が背景にある状況で，経験する疾患である．ただしインフルエンザ感染による急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) を発症した患者において，免疫不全を伴わない場合でもIPAを発症すると報告されている¹⁾．同様に，人工呼吸器管理を必要とする重症新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019 : COVID-19) 肺炎でも，IPAを発症することが報告され²⁾，CAPAの概念が確立されてきている³⁾．今回当院でも重症COVID-19肺炎にCAPAを発症した症例を経験したため，文献的考察を踏まえ報告する．

症 例

患者：76歳，男性．

主訴：発熱，呼吸困難．

既往歴：高血圧症，2型糖尿病，陳旧性心筋梗塞．

喫煙歴：10本/日を30年間，3年前から禁煙．

現病歴：後にCOVID-19を発症した友人とカラオケに行った4日後に，倦怠感と労作時呼吸困難感が出現．新型コロナウイルス抗原検査で陽性が判明し，COVID-19と診断．診断翌日に呼吸困難の増悪と38℃の発熱を認め，加療目的に当科入院．

入院時身体所見：身長160cm，体重47kg．体温38.1℃，脈拍67回/min・整，血圧144/59mmHg，呼吸数16回/min，SpO₂ 98% (室内気)．身体所見に特記すべき異常は認めない．

入院時検査所見：WBC 6,500/μL (Neu 65.3%，Lym 27.1%)，D-dimer 1.98μg/mL，BUN 38.8mg/dL，Cr 1.18mg/dL，T-bil 0.4mg/dL，AST 30U/L，ALT 19U/L，LDH 209U/L，CRP 2.67mg/dL，プレセプシン564pg/mL，KL-6 220U/mL，血清フェリチン111.8ng/mL，HbA1c (NGSP) 7.0%．

胸部単純X線写真：右肺野の透過性低下を認める．

胸部CT：右肺優位に両側胸膜直上にすりガラス陰影を認める．

入院後の臨床経過 (Fig. 1)：入院時は発症から2日経過し，第2病日と判断した．胸部CTではすでにCOVID-19肺炎に合致する陰影が出現していた．低酸素血症の合併はなく，重症度は中等症Iと判断した．糖尿病などの基礎疾患を有しており，重症化の高リスクと判断し，当時COVID-19に効果があると期待されていた，ファビピラビル (favipiravir，初日1回1,800mg×2回，2日目以降は1回800mg×2回)，シクレソニド (ciclesonide) 吸入 (1,200μg/日) およびデキサメタゾン (dexametha-

連絡先：星野 鉄兵

〒805-8534 福岡県北九州市八幡東区尾倉2-6-2

北九州市立八幡病院呼吸器内科

(E-mail: teppei_hoshino01@kitakyu-cho.jp)

(Received 3 Jun 2021 / Accepted 21 Sep 2021)

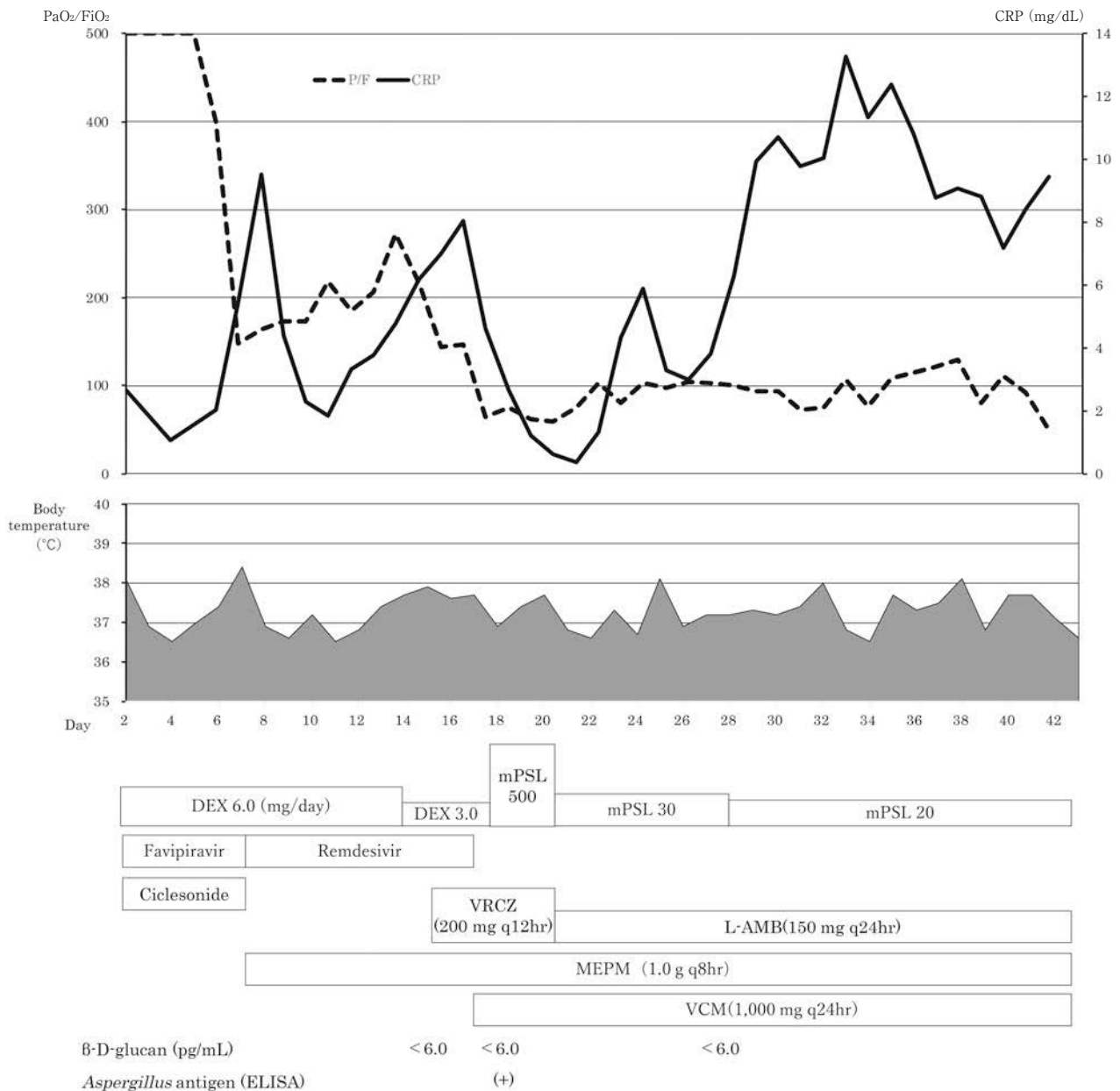


Fig. 1 Clinical course of the patient. DEX: dexamethasone, mPSL: methylprednisolone, VRCZ: voriconazole, L-AMB: liposomal amphotericin B, MEPM: meropenem, VCM: vancomycin.

6.0mg/日、ヘパリン (heparin) 皮下注射 (1万単位/日) による治療を開始した。一時的に解熱を得たが、第7病日に再度発熱を認めた。胸部単純X線写真および胸部CTではすりガラス陰影の拡大を認め (Fig. 2A, B), 急激に呼吸不全が進行したため、人工呼吸器管理を開始した。抗ウイルス薬は、ファビピラビルからレムデシビル (remdesivir, 初日200mg, 2日目以降は100mg) へ変更。細菌性肺炎の合併を考慮し、メロペネム (meropenem: MEPM) 点滴投与を開始した。第14病日の胸部単純X線写真では、左中肺野に新規腫瘍陰影を認め (Fig. 2A)、胸部CTでは、両側下葉のすりガラス陰影が浸潤影

に移行し、COVID-19肺炎の治療過程と思われる陰影変化が確認できたが、左舌区に新規腫瘍状浸潤影病変 (30×24mm) を認めた (Fig. 2B)。新規肺病変の出現を認めたが、PaO₂/FiO₂比 (P/F比) が改善傾向であり、第15病日に抜管した。また前日の喀痰培養から糸状菌が検出され、β-D-glucanは陰性であったが、CT所見の新規腫瘍状浸潤影病変も踏まえ、アスペルギルス感染を考慮し、ポリコナゾール (voriconazole: VRCZ) を開始した。血液培養検査は陰性であったが、第17病日に喀痰培養からメチシリン耐性ブドウ球菌も検出されたため、バンコマイシン (vancomycin: VCM) を追加した。第18病日の

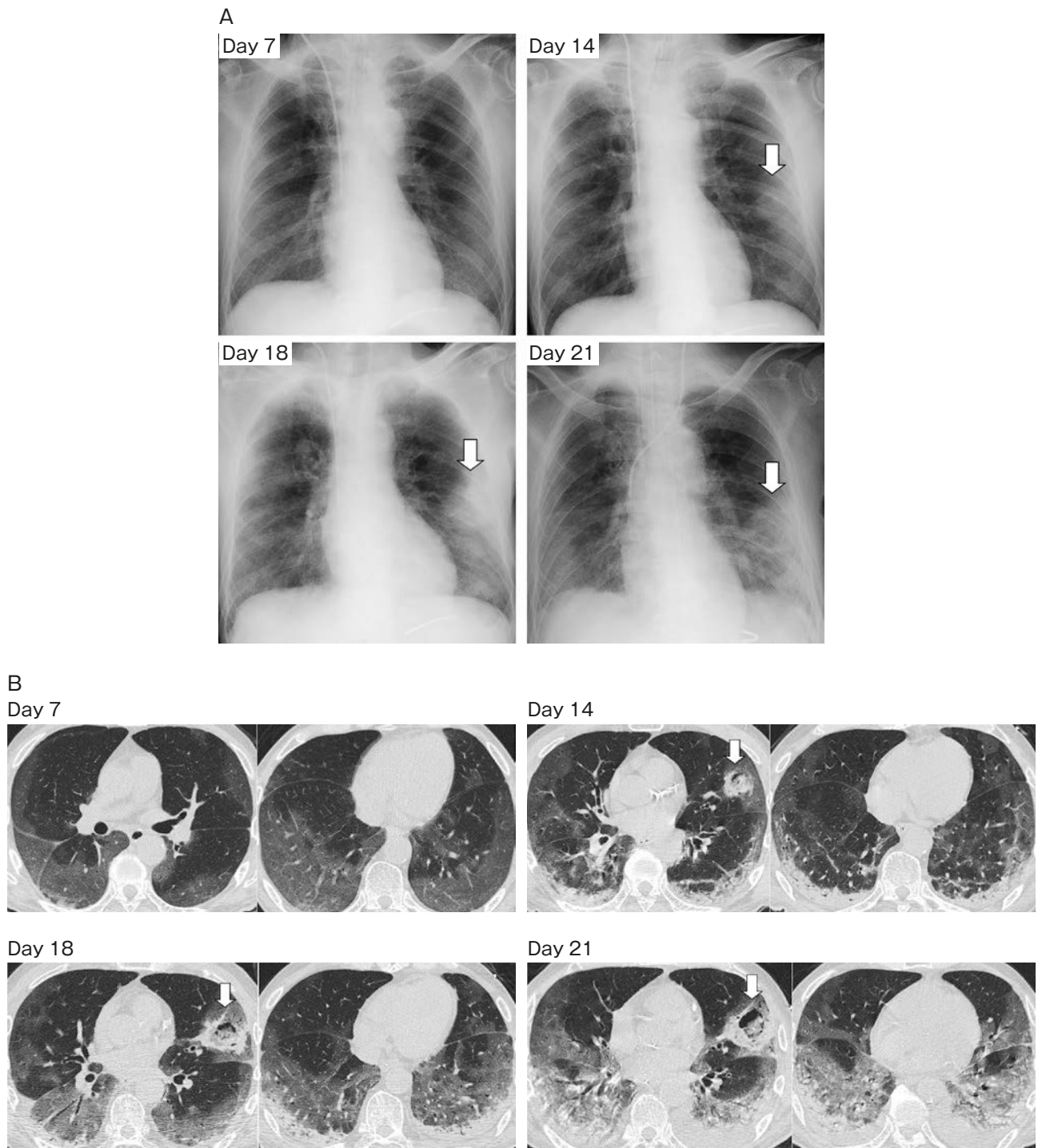


Fig. 2 Radiological findings. (A) Chest X-ray findings during the course of hospitalization. Ground-glass opacities in the left middle lung field gradually grew, and cavities were formed (arrows). (B) Chest high-resolution computed tomography (HRCT) findings during the course of hospitalization. Over time, ground-glass opacities gradually grew. Fourteen days following the onset of symptoms, a new mass-like consolidation appeared in the lingular area of the left lung (arrows). The mass-like consolidation gradually expanded and formed cavities.

胸部単純X線写真および胸部CTでは、肺腫瘍陰影がさらに増大するとともに、air crescent signを呈し、両肺下葉に新規すりガラス陰影が出現した (Fig. 2A, B)。培養

同定結果より、糸状菌が *Aspergillus fumigatus* と判明、血清アスペルギルス抗原も強陽性 (index 4.7) であり、胸部画像経過を踏まえIPAを発症したと臨床的に判断し

た。呼吸状態悪化とすりガラス陰影出現は、IPAによるARDSの可能性もあったが、COVID-19肺炎の増悪や感染後の器質性肺炎の可能性も除外できなかったため、メチルプレドニゾン (methylprednisolone) パルス療法 (500mg/日) を開始した。その後呼吸不全は増悪し、CT所見でもすりガラス陰影の悪化 (Fig. 2B) を認めたため、第21病日に人工呼吸器管理を再開した。またポリコナゾール投与後も、喀痰より *A. fumigatus* の検出が継続し、fungus ballの増大 (Fig. 2B) を認めたため、アゾール耐性アスペルギルス疑い、抗真菌薬をリポソームアルムホテリシンB (liposomal amphotericin B : L-AMB) へ変更した。上記治療を継続したが、感染コントロールは得られず、最終的には呼吸不全が進行し、第43病日に死亡した。

考 察

アスペルギルス (*Aspergillus*) 属は、日常環境中にありふれている真菌で、多くの *Aspergillus* 属は人への病原性を持たない。しかし、*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* などは、人への病原性を持つことが知られている⁴⁾。感染経路としては、経気道感染が最も多いが、通常、線毛運動による肺外への排出、肺胞マクロファージによる貪食作用、好中球による殺菌作用によって排除されるため、免疫不全がない場合は感染が成立しない⁵⁾。しかし免疫不全を伴わない重症慢性閉塞性肺疾患やインフルエンザ感染においては、肺障害を契機にIPAが発症することが報告されている⁶⁾。重症COVID-19患者でも、ウイルス感染および過剰免疫応答による肺障害が起こり⁷⁾⁸⁾、リンパ球減少がある状態で、治療目的に全身ステロイドや免疫抑制剤を使用する場合があります。IPAを発症することが予想される。実際に2020年3月、重症COVID-19にIPAを発症した8症例が報告された²⁾。その後CAPAの概念が確立される³⁾とともに、症例が蓄積され、2020年3月～8月に、全世界で約200例のCAPA症例が報告された⁹⁾。当初全COVID-19入院患者におけるCAPA発生率は、明確な診断基準がないため、1.0～39.1%と施設間でバラツキが大きかった⁹⁾。そしてIPAの診断基準は、European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) の診断基準やmodified AspICU criteriaを使用する¹⁰⁾が、CAPAの場合は以下の理由から、宿主因子の項目で上記診断基準を満たさないため、診断に至らない場合もあった。COVID-19患者では、デキサメタゾン6mg/日を使用するが、CAPAはCOVID-19発症から、中央値で11日前後、ICU入室から9日前後と急速に進行する³⁾ため、ステロイド投与歴の宿主因子を満たさない場合があること。細菌学的証明のための気管支肺胞洗浄は、エアロゾル曝露による感染リ

スクがあるため回避され、また喀痰や気管吸引物などの検体でアスペルギルスが検出されても、定着と誤って判断される可能性があること。さらに、COVID-19患者では、院内感染の観点から、頻回の画像撮影が困難であることに加え、IPAの血管侵襲型に特徴的な結節影、halo sign, air crescent signが認められない場合や、気管支肺炎パターンを呈する気道侵襲型の症例もあり、誤嚥性肺炎との鑑別が困難なこともある³⁾。血清学的診断でも、ガラクトマンナン抗原の陽性率が約20%と低く、 β -D-glucanは診断の補助には使用可能であるが、上昇しない場合やアスペルギルスのみの特異度が高いわけではないため、確定診断には使用できないことも挙げられる¹¹⁾。そこで欧州医学真菌学会を中心に、CAPA診断基準の提言が発表された¹²⁾。この診断基準では、宿主因子が集中治療を必要とする呼吸不全に簡略化され、気管支肺胞洗浄液検体はもちろんのこと、無菌検体ではない喀痰からのアスペルギルス検出でも、CAPAの確定診断が可能である。これは、ICU入室者でのCAPA発生率が14～20%と比較的高く、かつ死亡率がICUで人工呼吸器管理が必要なCOVID-19の患者が38%であることと比較して、CAPA症例では、抗菌薬治療を受けた場合でも47%と死亡率が高いことが考慮されたためである¹³⁾。そこでCAPAの早期発見、治療が重要となる。特にCAPA発症リスク因子である、高齢、抗菌薬の使用、人工呼吸器管理、ステロイド使用、糖尿病、慢性心疾患¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾、を持つ患者は注意が必要である。CAPAの精査時期に明確な基準はないが、ICU入室から9日前後で発生することを念頭に置き、適切な治療介入下でも、発熱の継続や呼吸器症状が悪化する場合は、精査を検討すべきである。CAPAの治療としては、起因菌の80%が *A. fumigatus* であり、ポリコナゾールを第一選択薬として治療が行われている⁹⁾。薬剤相互作用などの副作用はあるが、レムデシビルとの相互作用に関しては、現在少なくとも禁忌ではない¹²⁾。治療期間は、CAPAとして定まった期間はなく、血液疾患でのIPAを参考にし、最低6～12週の治療を行い、臨床症状や画像所見の改善を確認し、治療終了を検討すべきと推奨されている¹²⁾。本症例でのCAPA発症のリスクとしては、糖尿病、高血圧などの基礎疾患や、全身ステロイドおよび抗菌薬使用が挙げられ、発症高リスク群であった。さらに抗真菌薬の投与を行ったが、長期間の全身ステロイド投与が感染制御を困難にし、死亡につながった可能性が考えられた。CAPAの発生率および致死率を考慮すると、重症COVID-19肺炎では、CAPA合併を常に念頭に置く必要がある。

謝辞：本論文発表に際し同意いただきました患者様ご家族、および治療、ケア、感染管理に献身的に従事していただいております、スタッフの皆様にご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) Adalja AA, et al. Isolation of *Aspergillus* in three 2009 H1N1 influenza patients. *Influenza Other Respir Viruses* 2011; 5: 225–9.
- 2) Alanio A, et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8: e48–9.
- 3) Marr KA, et al. Aspergillosis complicating severe coronavirus disease. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 18–25.
- 4) Tashiro T, et al. Diagnostic significance of *Aspergillus* species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward. *Med Mycol* 2011; 49: 581–7.
- 5) Rath PM, et al. Value of environmental sampling and molecular typing of aspergilli to assess nosocomial sources of aspergillosis. *J Hosp Infect* 1997; 37: 47–53.
- 6) 松島秀和, 他. A型インフルエンザに合併した侵襲性肺アスペルギルス症の1死亡例. *日呼吸会誌* 2001; 39: 672–7.
- 7) Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 269–70.
- 8) Hariri LP, et al. Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest* 2021; 159: 73–84.
- 9) Salmanton-García J, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, March–August 2020. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 1077–86.
- 10) Schroeder M, et al. Does galactomannan testing increase diagnostic accuracy for IPA in the ICU? A prospective observational study. *Crit Care* 2016; 20: 139.
- 11) Arastehfar A, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis (CAPA) — from immunology to treatment. *J Fungi (Basel)* 2020; 6: 91.
- 12) Koehler P, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: e149–62.
- 13) White PL, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1298.
- 14) Wang J, et al. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Crit Care* 2020; 24: 299.

Abstract

COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: a case report

Yusuke Mori, Naoto Kubo, Yu Isoshima,
Yasuhiko Nikaido and Teppei Hoshino

Department of Respiratory Medicine, Kitakyushu City Yahata Hospital

A 76-year-old man was admitted to our hospital due to coronavirus disease 2019 (COVID-19). He eventually required intubation and mechanical ventilation due to progressive respiratory failure. A chest computed tomography (CT) scan, performed 14 days following the onset of symptoms, revealed a mass-like consolidation with surrounding ground-glass opacities in the lingular region of the left lung. He was diagnosed with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA) following a positive sputum culture and high serum antigen titer of *Aspergillus fumigatus*. Despite treatment with antifungal drugs, the patient died on day 43. Diagnosis and treatment of CAPA among intensive care unit patients is often challenging. Given the high mortality rate of CAPA, we should be aware of the possibility of this secondary infection in patients with severe COVID-19.