

●症 例

COVID-19による急性呼吸促迫症候群の治療後に
発症した侵襲性肺アスペルギルス症の1例

黒岩 裕也^{a,b} 茂木 充^a 梅津 和恵^a
高野 峻一^a 竹村 仁男^a 前野 敏孝^b

要旨：症例は78歳女性，COVID-19により急性呼吸促迫症候群を発症した。ステロイド療法で呼吸不全は軽快したが，ステロイド漸減中に空洞を伴う多発肺結節が出現した。入院時よりアスペルギルス抗原陽性で，経過中にβ-D-glucanが上昇したことより，侵襲性肺アスペルギルス症と診断し，ボリコナゾール（voriconazole：VRCZ）投与で軽快した。重症COVID-19では，侵襲性肺アスペルギルス症を合併し予後不良となることがあるため，入院早期より，アスペルギルス抗原，β-D-glucanをスクリーニングする必要がある。

キーワード：新型コロナウイルス感染症，侵襲性肺アスペルギルス症，COVID-19関連肺アスペルギルス症，急性呼吸促迫症候群，ステロイド療法

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Invasive pulmonary aspergillosis (IPA), COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA), Acute respiratory distress syndrome (ARDS), Corticosteroid therapy

緒 言

侵襲性肺アスペルギルス症（invasive pulmonary aspergillosis：IPA）は，重篤な免疫抑制状態で発症することが知られているが，インフルエンザウイルスなどの重症ウイルス感染後に発症することがある¹⁾。新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）でも，IPAを発症することがあり，COVID-19関連肺アスペルギルス症（COVID-19-associated pulmonary aspergillosis：CAPA）として報告されている^{2)~6)}。今回，我々はCOVID-19関連急性呼吸促迫症候群（COVID-19-related acute respiratory distress syndrome：COVID-19 ARDS）の治療後に発症したIPAの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：78歳，女性。
主訴：発熱，呼吸困難。

現病歴：20XX年8月中旬に発熱で発症し，6日後から呼吸困難が出現し，体動困難もみられ，発症7日後に救急搬送され入院となった。

既往歴：高血圧症。

喫煙歴：なし。

現症：身長154cm，体重44kg。意識清明，体温38.0℃，脈拍90回/min，血圧144/65mmHg，呼吸数28回/min，SpO₂88%（酸素6L/min）。貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。胸部では右肺呼吸音は減弱していた。心雑音なし。腹部に異常なし。下腿浮腫なし。神経学的所見に異常なし。

検査所見：白血球数4,530/μL（好中球数3,524/μL，リンパ球数838/μL），Hb12.0g/dL，血小板数26×10⁴/μL，TP5.6g/dL，Alb2.7g/dL，AST82U/L，ALT29U/L，LDH565U/L，Cr0.6mg/dL，CRP23.1mg/dL，procalcitonin0.17ng/mL，KL-6598U/mL，SP-D172ng/mL，D-dimer2.3μg/mL，β-D-glucan<5.0pg/mL，血清アスペルギルス抗原陽性（index1.6），クリプトコックス抗原陰性，T-SPOT.TB陰性。Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2（SARS-CoV-2）抗原定性陰性，SARS-CoV-2 PCR陽性（鼻咽頭ぬぐい液）。

画像所見：胸部単純X線写真では，両側肺野に浸潤影がみられ，CT（Fig.1）では，胸膜下に広がるすりガラス影・浸潤影を認めた。

臨床経過：SARS-CoV-2抗原定性検査は陰性であった

連絡先：黒岩 裕也

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15^b

^a 公立藤岡総合病院呼吸器内科

^b 群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科
（E-mail: m13201041@gunma-u.ac.jp）

（Received 18 Sep 2021/Accepted 27 Dec 2021）

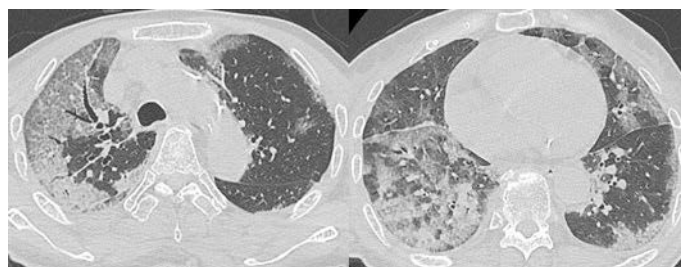


Fig. 1 Computed tomography (CT) scan on admission showing bilateral multilobar ground-glass opacities and consolidation in the lung periphery. At this point, there are no pulmonary nodules or cavitary lesions.

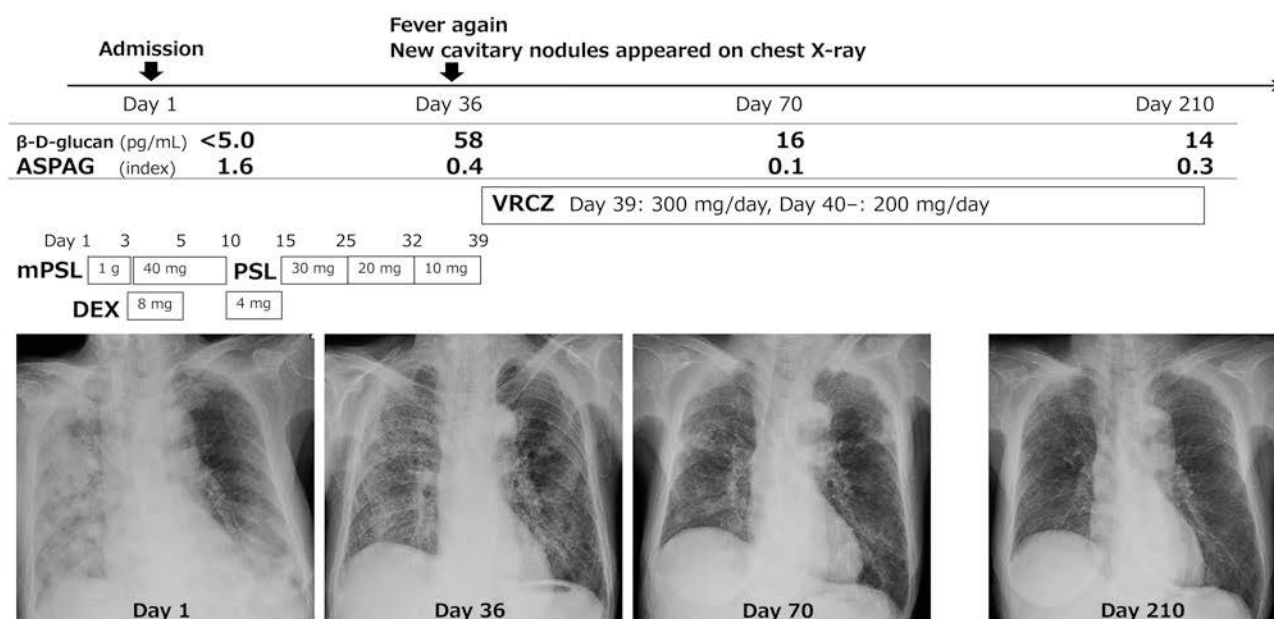


Fig. 2 Clinical course of the patient. ASPAG: serum *Aspergillus* antigen (galactomannan), VRCZ: voriconazole, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, DEX: dexamethasone.

が、CT所見からCOVID-19を強く疑い、SARS-CoV-2 PCR検査を行い、陽性が判明した。酸素吸入10L/minを要し、ARDSを伴うCOVID-19と診断し、ステロイドパルス療法 [メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1g/日、3日間] を開始した。入院第3病日からデキサメタゾン (dexamethasone)、ナファモスタット (nafamostat) を追加し、レボフロキサシン (levofloxacin) の点滴静注を併用した。ステロイド療法により、呼吸不全は改善し、第8病日に酸素投与を終了した。

肺病変が残存したため、入院第15病日よりプレドニゾン (prednisolone) 30mg/日で継続し、第25病日より20mg/日、第32病日より10mg/日に漸減し、第39病日に終了した。第36病日に37.6℃の発熱がみられ、胸部単純X線写真では空洞を伴う結節影を認めた (Fig. 2)。CT (Fig. 3A) では、入院時に認めた浸潤影は改善したが、両

側肺に空洞を伴う多発結節影が出現した。喀痰検査では起炎菌は検出されなかったが、入院時よりアスペルギルス抗原が陽性で、入院時に陰性であったβ-D-glucanが58pg/mLへ上昇したことから、臨床的にIPAと診断した。第39病日より、ボリコナゾール (voriconazole: VRCZ) 内服を開始した。投与量は、体重が38kgに低下していたため、初日300mg/日、2日目以降200mg/日とした。治療32日目のCT (Fig. 3B) では、結節影の一部増悪がみられたが、空洞性結節は改善していたため投与を継続した。その後、結節影は消失し (Fig. 3C)、治療は6ヶ月間で終了した。治療終了後、再発はない。

考 察

IPAは、重篤な免疫抑制状態で発症することが知られているが、免疫抑制状態でない患者において重症インフ

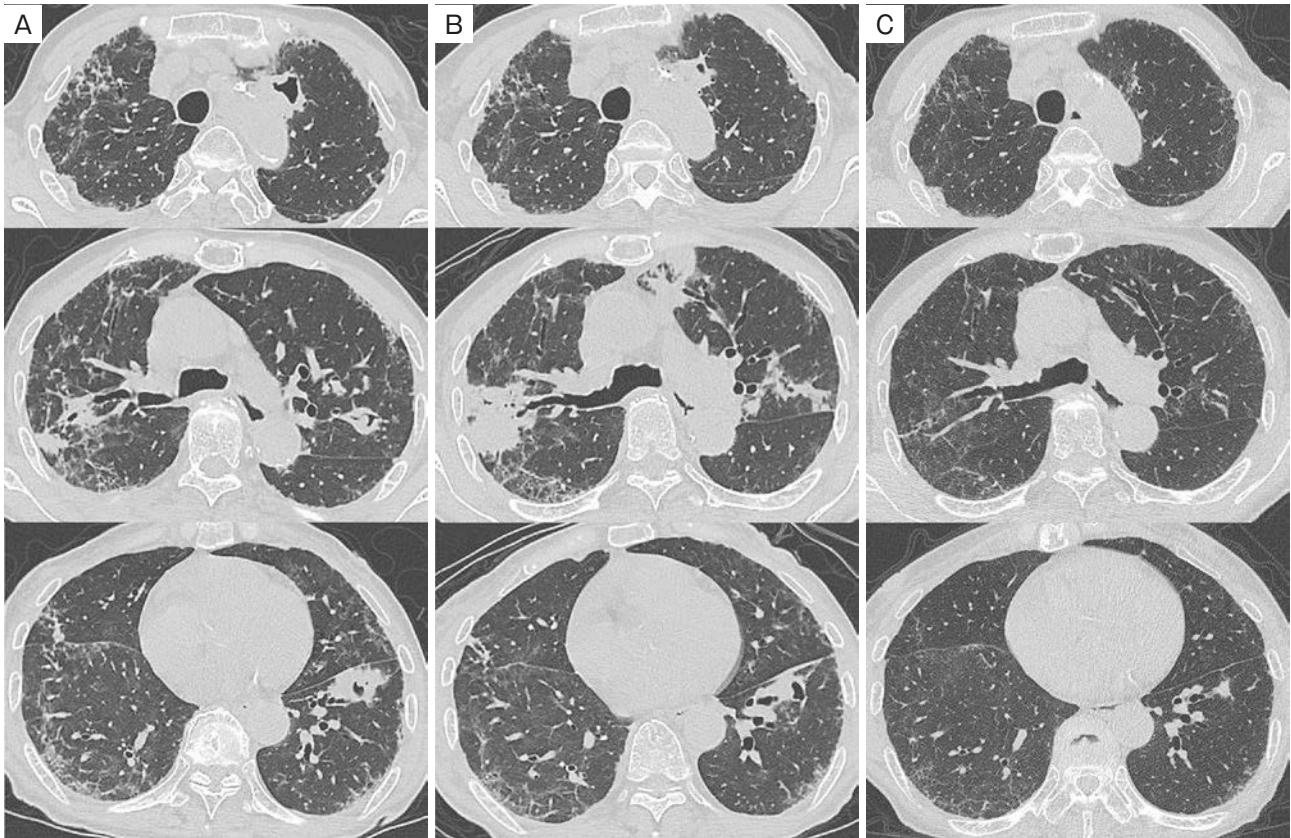


Fig. 3 CT findings. (A) CT scan on day 37 of admission. Although the widespread ground-glass opacities had improved, multiple pulmonary nodules and cavitary lesions had appeared in both lung fields. (B) On the 32nd day after the start of treatment with voriconazole, some nodular shadows had increased. (C) However, the nodular shadows disappeared 6 months later with continued treatment.

ルエンザウイルス感染後に発症することが報告されてきた¹⁾。重症COVID-19においても治療経過中にIPAを発症することがあり、CAPAとして注目されている^{2)~6)}。

CAPAの発症機序⁷⁾としては、まず、ウイルス感染による直接の気道上皮障害と気道クリアランス障害により定着真菌の侵襲性が亢進する。さらに、サイトカインストームによりARDSを発症し、肺実質の構造的・免疫学的バリア機能が障害される。また、ARDS治療としてのステロイド薬の投与は、免疫学的バリア機能をさらに低下させると考えられる。

Salmanton-Garcíaらの国際集計(186例)⁸⁾では、CAPAは、重症COVID-19患者中1.0~39.1%の累積発症率と報告され、発症の中央値はCOVID-19診断後10日(0~51日)であった。男性に多く(73%)、平均年齢は68歳で、ステロイド薬は53%に使用されていた。原因菌では*Aspergillus fumigatus*が最も多く65.6%を占め、*A. niger*が7.0%であった。アスペルギルス抗原陽性例は60.8%で、内訳は気管支肺胞洗浄液(bronchoalveolar lavage fluid: BALF)33.9%、血清または血漿15.6%、気道洗浄液11.8%であった。治療は、トリアゾール系薬が第一選

択薬で、ボリコナゾールが63%に使用されていた。総死亡率は53%で、CAPAに起因する死亡は33%であった。Lahmerらの報告では、重症COVID-19患者の死亡率は、IPA合併例で有意に高かった(合併例36%、非合併例9.5%)⁹⁾。わが国からの報告¹⁰⁾¹¹⁾は現在までに2例あり、ともに70歳以上の男性で、死亡例であった。

CAPAは、重症COVID-19患者がほとんどで組織学的診断は困難なことが多く、また、気道からの真菌検出のみではcolonizationの可能性があり診断には不十分である。臨床診断には、症状の増悪と新たな画像所見(多発肺結節、浸潤影、空洞など)の出現や増悪が重要で、細菌学的所見に加え、血清ならびにBALF中のアスペルギルス抗原、血清β-D-glucanを早期よりスクリーニングし、総合的に判断し治療介入を決定する^{12)~15)}。CAPAの診断指針では、感染管理上、気管支肺胞洗浄による末梢気道からの検体採取が困難な場合、血清アスペルギルス抗原とβ-D-glucanに加え、血液検体のアスペルギルスPCR検査が有用とされている^{12)~15)}。

CAPAの発症危険因子としては、高齢、慢性呼吸器疾患、抗菌薬投与、機械的人工換気、Acute Physiologic

Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II スコア, ステロイド薬使用が報告されている²⁾⁷⁾⁹⁾¹⁴⁾. 本症例では, 高齢で, 入院時アスペルギルス抗原陽性で, すでに真菌の定着が推定され, COVID-19 ARDS 発症とステロイド薬大量使用により, 徐々にIPAに進展したと考えられる.

本症例では, 起炎菌の検出には至らなかったが, 再発熱時に空洞を伴う肺結節影を認め, β -D-glucan の上昇がみられたことから, IPA と臨床診断した. また, 入院時にアスペルギルス抗原が陽性であったことは, IPA 発症の予測因子として重要であった. 治療では, ポリコナゾールを選択し奏効した. 推奨される治療期間は6~12週間¹²⁾とされているが, 本症例では抗真菌薬投与により陰影が消失した6ヶ月間で治療を終了した.

重症COVID-19では, サイトカインストームにより重篤なARDSが惹起されるため, ARDSの治療としてステロイド薬が大量に使用され, さらに最近ではIL-6阻害薬やJAK阻害薬が併用されることが多い. ステロイド薬開始後も呼吸不全が急速に進行する重症COVID-19症例では, IPAを合併すると重篤な転帰に至る恐れがあるため, アスペルギルス抗原, β -D-glucanをスクリーニングしたうえで, 新病変出現時に再評価し, 早期診断に努めるべきである.

本稿の要旨は, 第668回日本内科学会関東地方会(2021年5月, Web開催)において報告した.

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) Vanderbeke L, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating severe influenza: epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31: 471-80.
- 2) 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.
- 3) Alanio A, et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with

- COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020; 8: e48-9.
- 4) Koehler P, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020; 63: 528-34.
- 5) Bartoletti M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among intubated patients with COVID-19: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e3606-14.
- 6) Gouzien L, et al. Invasive aspergillosis associated with Covid-19: a word of caution. *Infect Dis Now* 2021; 51: 383-6.
- 7) Apostolopoulou A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with SARS-CoV-2 infection: a systematic review of the literature. *Diagnostics* 2020; 10: 807.
- 8) Salmanton-García J, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, March-August 2020. *Emerg Infect Dis* 2021; 27: 1077-86.
- 9) Lahmer T, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: results from the prospective AspCOVID-19 study. *PLoS One* 2021; 16: e0238825.
- 10) Imoto W, et al. COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in a Japanese man: a case report. *J Infect Chemother* 2021; 27: 911-4.
- 11) Iwanaga Y, et al. A fatal case of COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother* 2021; 27: 1102-7.
- 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) Mohamed A, et al. COVID-19 associated invasive pulmonary aspergillosis: diagnostic and therapeutic challenges. *J Fungi* 2020; 6: 115.
- 14) White PL, et al. A national strategy to diagnose coronavirus disease 2019-associated invasive fungal disease in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2021; 73: e1634-44.
- 15) Armstrong-James D, et al. Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J* 2020; 56: 2002554.

Abstract

Invasive pulmonary aspergillosis following corticosteroid therapy in a patient with COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome

Yuya Kuroiwa^{a,b}, Mitsuru Motegi^a, Kazue Umetsu^a,
Shunichi Kouno^a, Masao Takemura^a and Toshitaka Maeno^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Fujioka General Hospital

^bDepartment of Allergy and Respiratory Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine

We report the case of a patient who developed invasive pulmonary aspergillosis (IPA) after corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019 (COVID-19) complicated with acute respiratory distress syndrome (ARDS). A 78-year-old immunocompetent Japanese woman was admitted to our hospital due to fever and severe respiratory distress. Computed tomography (CT) scan on admission revealed multilobar ground-glass opacities in the lung periphery, and the polymerase chain reaction test was positive for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2); thus, the diagnosis of COVID-19 was made. Given that her rapidly progressive respiratory failure met the ARDS criteria, she received methylprednisolone pulse therapy. Her condition gradually improved. However, on day 36 of admission, when the dose of corticosteroids was tapering, she developed a fever. CT scan revealed multiple new pulmonary cavitory nodules. Her serum *Aspergillus* antigen test was positive on admission, the pulmonary cavitory nodules had appeared with the recent fever, and serum β -D-glucan levels were elevated (58 pg/mL) during the course of treatment. Thus, the patient was diagnosed with IPA. Treatment with voriconazole was successful, and the nodular shadows had disappeared 6 months later.

As the complication of IPA with severe COVID-19 may worsen clinical outcomes, it is important to check serum *Aspergillus* antigens and β -D-glucan levels for early diagnosis of IPA in patients with severe COVID-19.