

●症 例

侵襲性肺炎球菌感染症を合併したCOVID-19の2例

梅影 泰寛 奈良岡妙佳 志垣 涼太
木田涼太郎 森 千恵 佐々木高明

要旨：侵襲性肺炎球菌感染症は肺炎球菌が髄液または血液から検出された感染症である。当院で新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）の症例にて、肺炎球菌が血液培養で検出された侵襲性肺炎球菌感染症を2例経験した。COVID-19はインフルエンザウイルス感染症と同様に肺炎球菌感染を合併することに留意する必要がある。COVID-19において血清プロカルシトニンが陽性または比較的高値の場合には菌血症の合併を疑い、血液培養や抗菌薬投与を検討する必要がある。

キーワード：新型コロナウイルス感染症，侵襲性肺炎球菌感染症

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Invasive pneumococcal disease (IPD)

緒 言

侵襲性肺炎球菌感染症（invasive pneumococcal disease：IPD）は、肺炎球菌が髄液または血液などの無菌部位から検出された感染症である。インフルエンザウイルス感染症は続発性の細菌感染を合併しやすいことが指摘されており¹⁾、インフルエンザウイルスと肺炎球菌との混合感染が目ざされている。新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019：COVID-19）において続発性の細菌感染の頻度は14.3%と報告されており²⁾、COVID-19も細菌の混合感染を起こしうる。今回当院では、COVID-19にIPDを合併した2例を経験したため報告する。

症 例

【症例1】

患者：72歳，男性。

主訴：発熱，呼吸困難，乾性咳嗽。

既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：感冒症状の出現から2日目に同居家族が新型コロナウイルス抗原検査で陽性と判定され，本人もCOVID-19と判断され自宅療養していた。その後発熱が続き，症状出現から7日目に呼吸困難の増悪があり，救急要請し当院に入院となった。COVID-19ワクチンと肺炎球菌ワ

クチンの接種歴はなかった。頭痛や髄膜刺激症状はなかった。

入院時身体所見：意識清明，体温36.9℃，脈拍105回/分，血圧119/71mmHg，呼吸数30回/分，SpO₂95%（酸素マスク4L/min）。

入院時検査所見（Table 1）：CRP，プロカルシトニン（procalcitonin：PCT）の上昇と腎機能障害を認めた。HbA1cの高値と高血糖を認めた。COVID-19 PCRは陽性であった。尿中肺炎球菌抗原検査は行っていない。喀痰検査はグラム染色で細菌の貪食像はなく，培養検査では口腔内常在菌のみ検出され，肺炎球菌は検出されなかった。

胸部CT：両側の肺野に浸潤影を認める（Fig. 1）。

入院後の臨床経過（Fig. 2）：酸素投与が必要な低酸素血症があり，重症度は中等症Ⅱと判断した。胸部CT所見にて，肺野はCOVID-19肺炎の典型的な所見であるground-glass opacity（GGO）やcrazy paving signとは異なり，浸潤影を主体とした陰影であることからCOVID-19と細菌との混合感染を疑い，血液培養と喀痰培養の検査を行った。症状は乾性咳嗽で喀痰は少なくCOVID-19による肺障害も考えられた。A-DROPは年齢≥男性70歳，BUN≥21mg/dL，SpO₂≤90%の3項目が該当し3点で，入院治療が必要な重症度であった。治療はCOVID-19の中等症Ⅱとしてレムデシビル（remdesivir）を初日200mg/日，2日目以降は100mg/日で4日間の投与を行った。COVID-19による肺障害とすれば重症に至る可能性も懸念され，デキサメタゾン（dexamethasone）6.6mg/日を7日間の投与に加えてトシリズマブ（tocilizumab）を8mg/kgで投与後，8時間以上の間隔をあけて1回追加投与した。抗菌薬は市中肺炎を想定しスルバクタム/アン

連絡先：梅影 泰寛

〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1-1-1

旭川医科大学病院呼吸器センター

(E-mail: yumekage@asahikawa-med.ac.jp)

(Received 7 Nov 2022/Accepted 16 Jan 2023)

ピシリン (sulbactam/ampicillin : SBT/ABPC) 1.5gを8時間ごとで投与を開始した。未治療の糖尿病がありインスリンの投与による血糖コントロールを行った。慢性心房細動にてエドキサバン (edoxaban) 30mg/日を投与した。血液培養より肺炎球菌が検出されIPDと診断した。検出された肺炎球菌はペニシリンに感受性がありスルバクタム/アンピシリンを継続とし、腎機能に応じて投与量は調整し14日間投与した。次第に胸部単純X線写真で肺野陰影の改善が確認でき、第8病日には酸素投与は不要となり、リハビリテーションのうえ第21病日に退院した。

【症例2】

患者：89歳，男性。

主訴：発熱，湿性咳嗽。

既往歴：認知症，高血圧症，脂質異常症。

現病歴：発熱がありCOVID-19 PCRを行い陽性と判定されていた。陽性判定から5日後に発熱とSpO₂ 80%台にて救急要請し当院に入院となった。COVID-19 ワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種歴はなかった。頭痛や髄膜刺激症状はなかった。

入院時身体所見：Japan Coma Scale (JCS) 3，体温36.6℃，脈拍72回/分，血圧95/54mmHg，呼吸数25回/分，SpO₂ 91% (酸素マスク6L/min)。

入院時検査所見 (Table 1)：CRP, PCTの上昇と高度の腎機能障害を認めた。COVID-19 PCRは陽性であった。尿中肺炎球菌抗原検査は行っていない。喀痰検査はグラム染色で細菌の貪食像はなく，培養検査では口腔内常在菌のみで肺炎球菌は検出されなかった。

胸部CT：両側の肺野に浸潤影を認める (Fig. 1)。

入院後の臨床経過 (Fig. 2)：酸素投与が必要な低酸素血症があり，重症度は中等症Ⅱと判断した。胸部CT所見にて，肺野はCOVID-19肺炎の典型的な所見であるGGOやcrazy paving signとは異なって浸潤影で，陰影の局在も左肺下葉に偏っていた。症状は湿性咳嗽でCOVID-19と細菌との混合感染を疑い，血液培養と喀痰培養の検

査を行った。A-DROPは年齢≥男性70歳，BUN≥21mg/dL，SpO₂≤90%，意識障害の4項目が該当し4点で，超重症であった。COVID-19に対しては，高度の腎機能障害のためレムデシビルの投与は行わなかった。認知機能の低下で介護を必要とする高齢者であり医療・介護関連肺炎として耐性菌を考慮し，タゾバクタム/ピペラシリン (tazobactam/piperacillin : TAZ/PIPC) 2.25g/6時間の投与を開始した。COVID-19による肺障害ではないと判断しデキサメタゾン投与しなかった。血液培養より肺炎球菌が検出されIPDと診断した。検出された肺炎球菌はペニシリンに感受性があり，タゾバクタム/ピペラシリンを16日間継続し，腎機能に応じて投与量は調整した。第10病日には酸素カヌラ1L/minまで減量でき，胸部単純X線写真でも肺炎像は改善していた。しかし，喀痰が多く，衰弱により自身での排痰が困難であった。肺炎の

Table 1 Blood test findings on admission

	Case 1	Case 2
WBC, /μL	10,860	4,070
Neutrophil, /μL	10,210	3,170
Lymphocyte, /μL	110	490
Hb, g/dL	15.2	12.6
Platelet, /μL	14.5 × 10 ⁴	10.6 × 10 ⁴
D-dimer, μg/mL	2.8	4.9
BUN, mg/dL	51.8	97.8
Creatinine, mg/dL	2.28	7.4
T-bil, mg/dL	1.4	0.8
AST, U/L	47	24
ALT, U/L	33	7
LDH, U/L	202	369
CRP, mg/dL	34.6	23.9
Procalcitonin, μg/L	15.8	6.9
Glucose, mg/dL	320	58
HbA1c, %	10.0	5.2

WBC: white blood cell, Hb: hemoglobin, BUN: blood urea nitrogen, T-bil: total bilirubin, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, LDH: lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein, HbA1c: hemoglobin A1c.

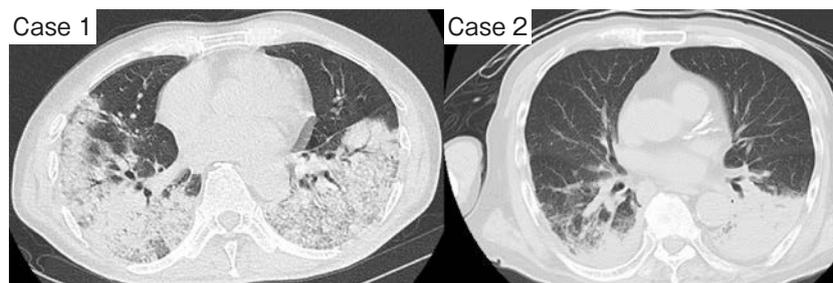


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) findings. In case 1, CT revealed extensive infiltrative shadows in the lower lobes of both lungs. In case 2, it revealed infiltrative shadows in the lung fields of both lungs. The shadows were predominantly in the lower lobes of the left lung.

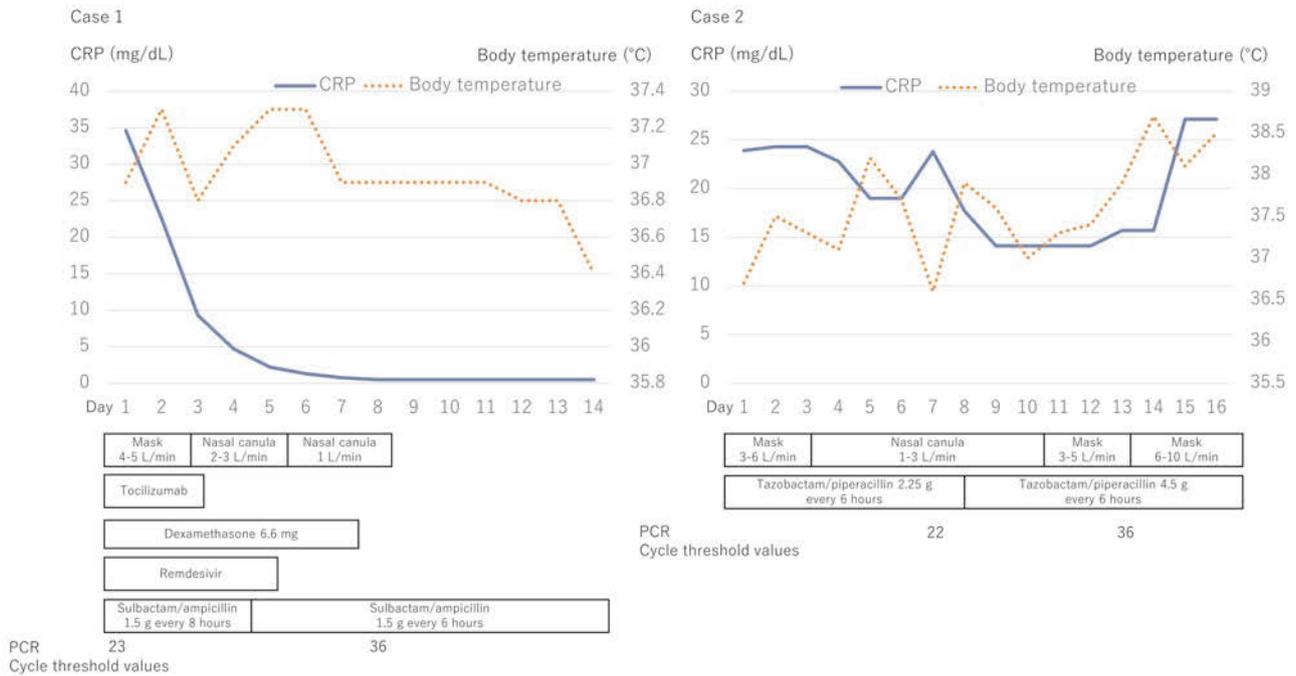


Fig. 2 Clinical course of the patients. The case 1 chart shows the course of the patient during the acute phase of 14 days. The case 2 chart shows the course of the patient from admission to death.

再増悪に伴い呼吸不全が悪化し、第16病日に死亡した。

考 察

本症例は2例ともに肺炎球菌は喀痰から検出されず、血液培養から検出されIPDと診断している。このことから、病態としては肺炎球菌性肺炎を伴うIPD、またはCOVID-19等の他の要因の肺炎に合併したIPDが考えられる。COVID-19肺炎か細菌性肺炎かの鑑別にはCTが診断の補助となる。COVID-19肺炎と肺炎球菌性肺炎のCTの比較では、COVID-19肺炎ではGGOやcrazy paving signがみられ、病変が肺野の一部に限局しないこと、浸潤影を伴わないことが挙げられている³⁾。症例1、症例2ともにGGOやcrazy paving signは認めず浸潤影を主体とした陰影であることから、細菌性肺炎の合併を疑い抗菌薬の投与を行った。症例1、症例2ともに、抗菌薬の投与後に肺炎像が軽快している経過からは肺炎球菌性肺炎の合併を疑うが、喀痰から肺炎球菌は検出されず、肺炎球菌性肺炎が合併していたかどうかは断定できない。COVID-19患者の肺炎球菌による菌血症の報告が1例あり、本症例と同様に肺炎球菌は喀痰から検出されず血液培養で検出されている。肺炎を呈していたがCOVID-19肺炎か肺炎球菌性肺炎かは鑑別できず、病理解剖でも肺に細菌感染の所見はなく、肺炎球菌性肺炎を合併していたか否かは不明とされている⁴⁾。感染巣が不明なIPDも存在し、わが国の2013年4月から2015年3月の調査では、

291例のIPDの患者で細菌性肺炎を伴うものが59%、髄膜炎を伴うものが16%、感染巣が不明なものは16%であった⁵⁾。肺炎球菌は鼻咽頭粘膜に常在し、ウイルス感染を契機に気道上皮や血管内皮を傷害し組織または血流へ侵入する⁶⁾。また、COVID-19患者の59.5%に咽頭から肺炎球菌が検出されたと報告されている⁷⁾。以上のことから、本症例は鼻咽頭粘膜に常在する肺炎球菌がCOVID-19により下気道感染を起こした、または下気道感染を伴わずに血流に移行し菌血症に至ったと考えられる。

臨床経過において症例1はトシリズマブの投与後に菌血症が判明し、菌血症に対するトシリズマブの影響を考慮する必要があった。COVID-19の患者においてトシリズマブの投与により菌血症の発症率は増加せず、トシリズマブでCRPは低値となるが発熱を抑制しない⁸⁾。症例1でトシリズマブの投与後にCRPは低下したが菌血症の治療効果を反映していない可能性がある。トシリズマブを投与後の菌血症の治療でCRPが指標とならないことに注意が必要である。転帰は症例1では軽快退院したが、症例2では死亡となった。症例1と比較し症例2ではA-DROPの点数が高く、予後予測として有用であったと考えられる。

今回我々がIPDとCOVID-19の合併を経験したように、IPDはウイルス感染症と関連が深い。オーストラリア、カナダ、米国の19,566人を対象とした研究ではインフルエンザの流行と関連してIPDは増加していた⁹⁾。一方で、

COVID-19に対する公衆衛生上の予防策によりIPDが減少したとシンガポール¹⁰⁾、台湾¹¹⁾¹²⁾から報告されている。また、英国ではCOVID-19に対する社会的隔離によりIPDは2020年3月の最初のロックダウンの後に30%減少したが、2021年3月に3回目の国家ロックダウンが終了するとIPDは増加し始めた¹³⁾¹⁴⁾。したがって、IPDの発症率は公衆衛生上の対策によって変化するものと考えられる。わが国のCOVID-19に対する行動制限は緩和に向かっており、今後は人流の増加とともにIPDは増加することが予想される。また、COVID-19はウイルスの変異とともに流行を繰り返す可能性があり、流行期には本症例のようなIPDの合併例も増加するであろう。IPDは72%で悪性疾患や糖尿病、心血管疾患、腎疾患、慢性閉塞性肺疾患などの基礎疾患を有すると報告されており⁵⁾、症例1では糖尿病と腎機能障害、症例2では高血圧症と腎機能障害を有していた。このような基礎疾患を有する患者でIPDの合併を考慮する必要がある。菌血症を疑う指標としてはPCTが挙げられ、肺炎患者においてPCTは菌血症患者6.11 $\mu\text{g/L}$ vs. 非菌血症患者0.18 $\mu\text{g/L}$ と、菌血症患者で高値となることが報告されている¹⁵⁾。PCTは症例1で15.8 $\mu\text{g/L}$ 、症例2で6.9 $\mu\text{g/L}$ と高値であった。COVID-19においてもPCTは菌血症の合併を疑う指標となるであろう。COVID-19はIPDを合併することがあり、PCTが陽性または比較的高値の場合には、菌血症を念頭において血液培養や抗菌薬投与を検討するべきである。

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) Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 303-12.
- 2) Langford BJ, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1622-9.
- 3) Zhou J, et al. Differential diagnosis between the coronavirus disease 2019 and *Streptococcus pneumoniae* pneumonia by thin-slice CT features. *Clin*

- Imaging 2021; 69: 318-23.
- 4) Kuronuma K, et al. Invasive pneumococcal disease affected the fatal outcome in a COVID-19 patient. *J Infect Chemother* 2021; 27: 1108-11.
- 5) Fukusumi M, et al. Invasive pneumococcal disease among adults in Japan, April 2013 to March 2015: disease characteristics and serotype distribution. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 2.
- 6) Bogaert D, et al. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 144-54.
- 7) Zhu X, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res* 2020; 285: 198005.
- 8) Kuwahara M, et al. Effect of tocilizumab treatment on patients with coronavirus disease 2019 and bacteremia: a retrospective cohort study. *Infect Dis Ther* 2022; 11: 533-41.
- 9) Berry I, et al. Association of influenza activity and environmental conditions with the risk of invasive pneumococcal disease. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2010167.
- 10) Lim RH, et al. Decline in pneumococcal disease incidence in the time of COVID-19 in Singapore. *J Infect* 2020; 81: e19-21.
- 11) Galvin CJ, et al. COVID-19 preventive measures showing an unintended decline in infectious diseases in Taiwan. *Int J Infect Dis* 2020; 98: 18-20.
- 12) Juan HC, et al. Decline in invasive pneumococcal disease during COVID-19 pandemic in Taiwan. *J Infect* 2021; 82: 282-327.
- 13) Amin-Chowdhury Z, et al. Does the rise in seasonal respiratory viruses foreshadow the return of invasive pneumococcal disease this winter? *Lancet Respir Med* 2022; 10: e1-2.
- 14) Bertran M, et al. Increased incidence of invasive pneumococcal disease among children after COVID-19 pandemic, England. *Emerg Infect Dis* 2022; 28: 1669-72.
- 15) Johansson N, et al. Procalcitonin levels in community-acquired pneumonia-correlation with aetiology and severity. *Scand J Infect Dis* 2014; 46: 787-91.

Abstract

Two cases of COVID-19 complicated by invasive pneumococcal disease

Yasuhiro Umekage, Taeka Naraoka, Ryota Shigaki,
Ryotaro Kida, Chie Mori and Takaaki Sasaki
Respiratory Center, Asahikawa Medical University Hospital

Invasive pneumococcal diseases are infections in which *Streptococcus pneumoniae* is detected in spinal fluid or blood. We experienced two cases of invasive pneumococcal diseases that were detected in the blood culture of patients with COVID-19. It should be noted that COVID-19 is associated with pneumococcal infection as well as influenza virus infection. When serum procalcitonin levels are elevated in COVID-19, bacteremia should be suspected, and blood culture and antimicrobial agents should be considered.