

●症 例

COVID-19に播種性クリプトコッカス症の合併が病理解剖で認められた1例

飯塚 秀人 福井 崇大 宮崎 雅寿
入江 秀大 船津 洋平 黄 英文

要旨：症例は83歳男性。2021年1月にCOVID-19で前医入院となり、各種治療にも反応せずARDSに至った。ステロイドパルス療法を2度施行するも酸素化が悪化したため、当院へ転院となった。当院ではステロイドパルス療法に加えトシリズマブ (tocilizumab) の投与を行ったがさらに状態悪化し、第58病日に死亡した。病理解剖の結果、併存症として播種性クリプトコッカス症の存在が明らかになった。治療に伴う免疫不全の結果、播種性クリプトコッカスが合併したものと、教訓的と考えられた。

キーワード：新型コロナウイルス感染症, 急性呼吸促迫症候群, ステロイドパルス療法, トシリズマブ, 播種性クリプトコッカス症
Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Acute respiratory distress syndrome (ARDS), Steroid pulse therapy, Tocilizumab, Disseminated cryptococcosis

緒 言

播種性クリプトコッカス症はクリプトコッカス属菌の血流感染によって複数臓器が侵される病態であり、通常、免疫不全宿主に認められる感染症である。本例はCOVID-19感染後、治癒に至らないまま急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome : ARDS) をきたし、死後病理解剖により播種性クリプトコッカス症の併存が明らかになった。COVID-19加療の合併症としての播種性クリプトコッカス症を経験した。

症 例

患者：83歳，男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：高血圧，気管支喘息，慢性病 (chronic kidney disease : CKD)。

喫煙歴：20本×10年 (30歳から禁煙)。

前医処方薬：フロセミド (furosemide) 20mg/日，アムロジピン (amlodipine) 5mg/日，ランソプラゾール (lansoprazole) 15mg/日，メコバラミン (mecobalamin) 錠1,500μg/日，ツロブテロール (tulobuterol) テーブ

2mg/日，サルメテロール (salmeterol) 吸入100μg/日，フルチカゾン (fluticasone) 吸入500μg/日。

現病歴：2021年1月，言動異常を理由にA病院へ救急搬送された。同病院でSARS-CoV-2抗原検査が陽性であり，肺炎像を認めた (Fig. 1a, b) ことから中等症IのCOVID-19肺炎として入院加療の方針となった。血液検査で腎機能障害を認めたため重症化リスクが高いと判断され，第1病日よりデキサメタゾン (dexamethasone) 6.6mg点滴静注を開始したほか，第3病日よりヘパリンカルシウム (heparin calcium) の皮下注射を開始した。レムデシビル (remdesivir) などの抗ウイルス薬は使用しなかった。CRPは第1病日に9.66mg/dL，第5病日に1.30mg/dLと改善がみられたが，第8病日に10.72mg/dL，第12病日に10.64mg/dLと再上昇した。しかし酸素化の悪化はなく，第12, 13病日にPCR法で陰性となったため，第13病日に退院となった。その後第20病日に呼吸困難を自覚したため再度A病院に入院となった。入院時はO₂ 2L/minでSpO₂ 95%であった。SARS-CoV-2 PCR法陽性であったもののCOVID-19既感染によるものと考え，細菌性肺炎と判断して，ミノサイクリン (minocycline : MINO) の投与を開始した (Fig. 1c, d)。改善に乏しいため，メロペネム (meropenem : MEPM) やバンコマイシン (vancomycin : VCM) に切り替えたが奏効しなかった。その後も肺炎は改善せず，第31病日にO₂ 8L/minでSpO₂ 92%まで呼吸状態が悪化したため，ARDSと判断し，同日よりメチルプレドニゾロン (methylprednisolone : mPSL) 1,000mgによるパルス療法を開始した。

連絡先：福井 崇大

〒190-8531 東京都立川市錦町4-2-22

国家公務員共済組合連合会立川病院呼吸器内科

(E-mail: ftakahiro0529@gmail.com)

(Received 11 Oct 2022/ Accepted 2 Jun 2023)

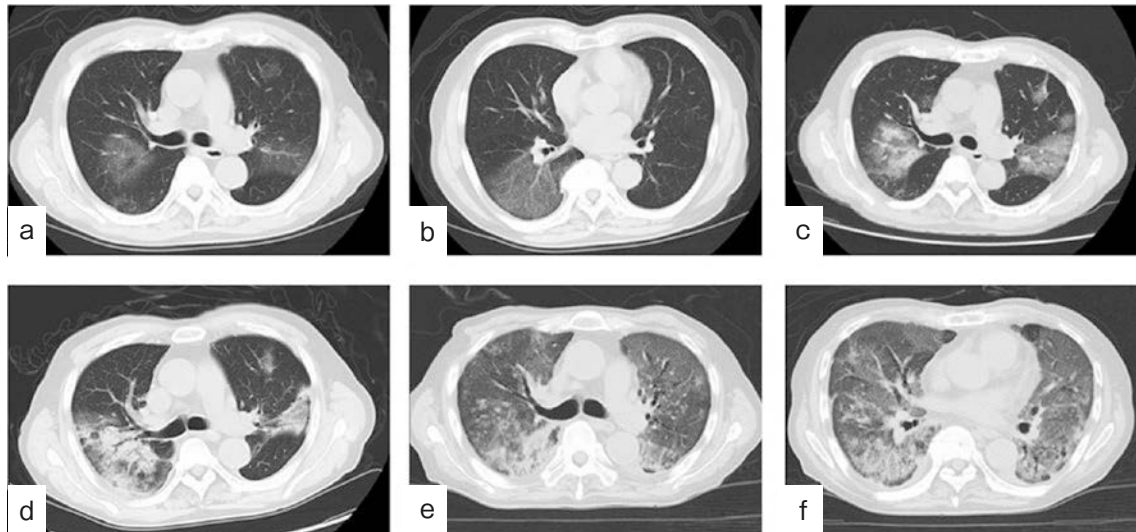


Fig. 1 Chest computed tomography findings. (a, b) Chest computed tomography on initial hospital admission showed multiple ground-glass opacities (GGO) in both lung fields. (c) On the 20th day of illness, several GGOs appeared and some of them were noted to be thicker than previous ones. (d) GGOs progressed into consolidations. (e, f) Lung shadows were noted in all lung fields, which became progressively darker from the abdominal side to the dorsal side. This is characteristic of acute respiratory distress syndrome.

Table 1 Laboratory data obtained on admission

Hematology		CK	74 U/L	Infection	
WBC	15,950/μL	UA	9.3 mg/dL	β-D-glucan	281 pg/mL
Neut	96.3%	Na	149 mmol/L	CMV antigenemia	167/50,000
Lym	2.4%	K	4.1 mmol/L	Urine	
Mon	1.1%	Cl	105 mmol/L	Protein	(1+)
Eos	0.1%	Ca	7.5 mg/dL	Glucose	(-)
Bas	0.1%	IP	4.1 mg/dL	Blood	(3+)
RBC	3.83 × 10 ⁶ /μL	Serology		Ketone	(-)
Hb	11.2 g/dL	CRP	6.19 mg/dL	WBC	(2+)
Pt	80 × 10 ³ /μL	KL-6	1,910 U/mL		
Biochemistry		BNP	50.8 pg/mL		
AST	26 U/L	Coagulation			
ALT	30 U/L	PT-INR	1.83		
LDH	352 U/L	APTT	27.4 sec		
TP	5.1 g/dL	D-dimer	2.2 μg/mL		
Alb	2.1 g/dL				
BUN	55 mg/dL				
Cr	0.87 mg/dL				

同時にスルファメトキサゾール (sulfamethoxazole) 800mg/日+トリメトプリム (trimethoprim) 160mg/日を開始した。またDダイマー高値を認めたためCOVID-19感染による血栓症と判断し、エドキサバン (edoxaban) 15mgを投与した。mPSL 1,000mgで一時的に改善したが、ステロイド減量後症状の増悪が認められた。第41病日より再度ステロイドパルス療法を開始したが、改善は乏しかった。第50病日にSpO₂ 92% (O₂ 8L/min)であり、第

51病日に当院へ転院搬送となった。

入院時身体所見：体温36.8℃，血圧131/75mmHg，脈拍109回/分，SpO₂ 90% (O₂ 8L/min)。眼瞼結膜蒼白なし，眼球結膜黄染なし，頸静脈怒張なし，両肺背側優位にfine crackle聴取，心音純で明らかな心雑音聴取せず，腹部平坦・軟，圧痛なし，全身に明らかな皮疹なし，両下腿浮腫あり，項部硬直なし。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数15,950/μL，

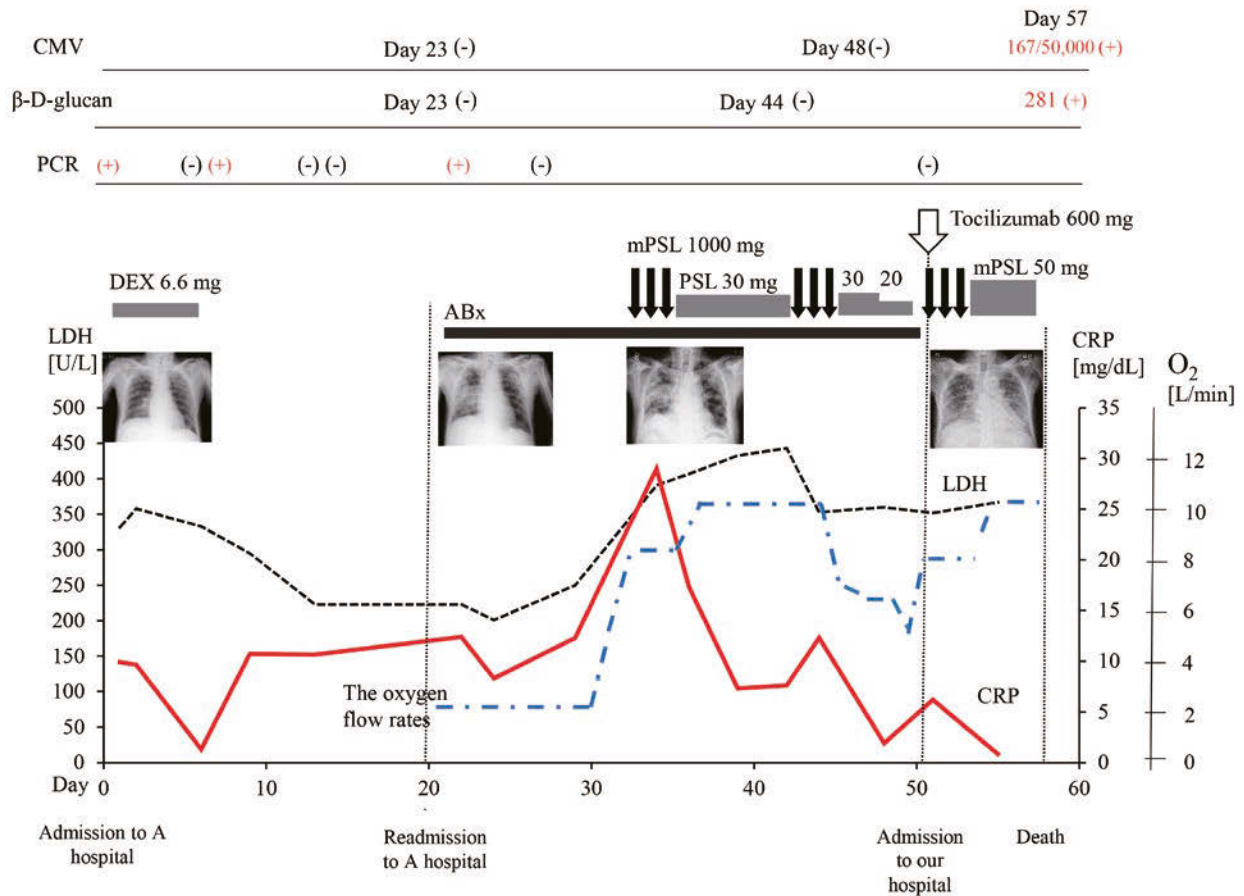


Fig. 2 Clinical course from the previous hospital until our hospital. CMV: cytomegalovirus, PCR: polymerase chain reaction, mPSL: methylprednisolone, DEX: dexamethasone, PSL: prednisolone, ABx: antibiotics.

LDH 352 U/L, CRP 6.19 mg/dL, KL-6 1,910 U/mLと高値であった。

入院時胸部CT (Fig. 1e, f)：両側びまん性にすりガラス陰影および浸潤影の重力に沿った分布を認めた。

当院転院時のCT所見よりCOVID-19後のARDSと判断し、入院日よりmPSL 1,000 mgとトシリズマブ (tocilizumab) 600 mgでの加療を開始した。細菌感染の合併も疑われたためセフトリアキソン (ceftriaxone: CTRX) の併用も行った。mPSL 1,000 mgを3日間投与し、後療法としてmPSL 50 mgを継続した。しかし酸素化は改善せず、第58病日に死亡した (Fig. 2)。

死後、病理解剖を施行したところ、肺では肺胞壁の高度な線維化を伴う肥厚が認められた (Fig. 3a, b)。硝子膜の沈着した部位はわずかであり、びまん性肺胞傷害の器質化期が大半であった。また、肺胞腔内に多数のクリプトコッカスの菌体を認めた (Fig. 3c)。

肺以外に肝 (Fig. 3d)・腎・脾・膵・副腎・骨髄・甲状腺・胆嚢・小腸・頸部リンパ節に菌体が確認され、播種性クリプトコッカス症として矛盾しない所見であった。

腫大化した肺胞上皮細胞内に封入体が認められ、免疫染色の結果からサイトメガロウイルス (cytomegalovirus: CMV) 感染が確認された (Fig. 3e, f)。脳については同意が得られず解剖を行わなかった。死後に β -D-グルカン 281 pg/mL, CMV 抗原 167/50,000 陽性が判明した。

考 察

本症例の臨床経過はCOVID-19罹患後にARDSに移行し、呼吸不全により死に至ったものと考えていたが、病理解剖によって播種性クリプトコッカス症の合併を認めたことは予期し得ない結果であった。Chastainら¹⁾は2022年に、COVID-19による入院患者のうち、罹患後にクリプトコッカス感染の合併を認めたものについて報告しており、頻度は0.031% (65/212,479人)であった。そのうち播種性クリプトコッカス症の診断を受けたのは23% (15人)であった。65人の併存疾患のうち最も多かったのは糖尿病27人であり、続いてCKD 26人であり、HIVは21人であった。トシリズマブ使用の割合がクリプトコッカス感染群で非感染群と比較して19倍高く、関連

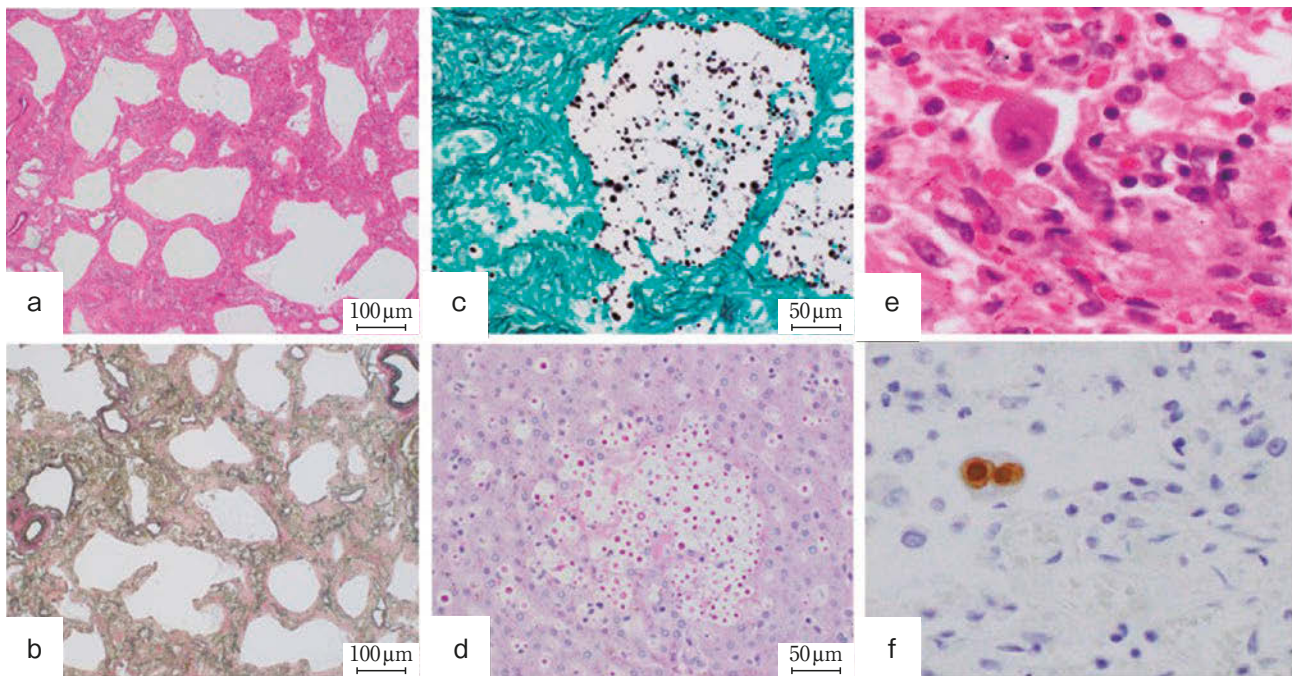


Fig. 3 Pathological autopsy findings. (a) Pulmonary alveoli were expanded and the interstitial region became thicker (HE stain, $\times 4$). (b) Elastic fiber regions were observed around the pulmonary alveoli (EVG stain, $\times 4$). (c) *Cryptococcus* yeast bodies were found within the pulmonary alveoli (Grocott stain, $\times 40$). (d) *Cryptococcus* yeast bodies were also noted in the liver sinusoid. The capsules of *Cryptococcus* yeast bodies were stained (PAS stain, $\times 40$). (e) An intranuclear inclusion body was detected in the swollen alveolar epithelial cell (HE stain, $\times 160$). (f) An intranuclear inclusion body was positive for CMV by immunochemical staining ($\times 160$).

HE: hematoxylin-eosin, EVG: Elastica van Gieson, PAS: periodic acid-Schiff.

が示唆された。本症例はCKDが基礎疾患にあり、トシリズマブを含めた免疫抑制治療を行った点からクリプトコッカス感染のリスクが高かったと推察されるが、クリプトコッカス抗原の測定を経過中に行っておらず、詳細な感染成立時期は不明である。少なくとも第20病日の胸部CTの陰影はCOVID-19に特徴的な境界明瞭なすりガラス陰影が器質化した陰影のみであり、肺クリプトコッカス症の合併はなかったものと考える。ステロイドパルスを開始した第31病日以降に細胞性免疫が低下し、クリプトコッカスの感染が成立した可能性が高い。CMV抗原が第48病日では陰性だが、当院転院後の第57病日で陽転化しており、CMV抗原は感染早期に陽転化し、臓器移植患者の先制治療 (preemptive therapy) の指標としても使用される²⁾ ことから、第48~57病日の間にCMV感染が成立したと考えられる。臨床経過に照らし合わせるとその間にトシリズマブを投与しており、それをきっかけに細胞性免疫がさらに低下し、クリプトコッカスの多臓器播種を許したのではないかと予想した。β-D-グルカンの高値があったのでニューモシチス肺炎やアスペルギルスの複合感染も疑われたが、肺病理所見ではそれを認めなかった。従来、真菌の壁を形成するβ-D-グルカンの

含有割合がクリプトコッカスでは少ない³⁾ ので、クリプトコッカス症で血中β-D-グルカンは上昇しないとされているが、菌量が多くなる播種性クリプトコッカスでは上昇したケースも報告されている⁴⁾。実際クリプトコッカスは病理所見で肺、肝臓、さらに腎臓にも播種しており、菌量が多かったことがうかがえる。直接死因は呼吸不全であるが、播種性クリプトコッカス症が全身状態の悪化に寄与した可能性は高い。

本症例は病理解剖によって播種性クリプトコッカス症の診断に至った。COVID-19では抗ウイルス薬と抗炎症薬が治療の根幹であり、今後もステロイドやトシリズマブの使用が予想されるため、クリプトコッカス症を含めた日和見感染に対する注意が必要である。治療による合併症として教訓的な症例を経験したので報告した。

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) Chastain DB, et al. Cryptococcosis among hospital-

- ised patients with COVID-19: a multicentre research network study. *Mycoses* 2022; 65: 815-23.
- 2) Kotton CN, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013; 96: 333-60.
 - 3) Lamoth F, et al. Early diagnosis of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72 (suppl_1): i19-28.
 - 4) 大林民典. 日本発血中 (1→3)-β-D-グルカン測定法—その誕生からグローバル化までの足跡と今後の展望—. *Med Mycol J* 2017 ; 58 : J141-7.

Abstract

A pathological autopsy showing disseminated cryptococcosis after COVID-19 and ARDS treatment

Hideto Iizuka, Takahiro Fukui, Masatoshi Miyazaki,
Hidehiro Irie, Yohei Funatsu and Hidefumi Koh

Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Tachikawa Hospital

This is the case of an 83-year-old male who suffered from COVID-19. He was refractory to various treatments at a previous hospital and developed acute respiratory distress syndrome (ARDS). Because of worsening oxygen levels despite two sessions of corticosteroid pulse therapy, he was transferred to our hospital on the 51st day of illness. Tocilizumab was administered in addition to corticosteroid pulse therapy; however, his clinical status deteriorated further, and he succumbed to the disease on the 58th day of illness. His family agreed to proceed with an autopsy. Progression of pulmonary fibrosis was noted on pathological autopsy, which was consistent with ARDS. In fact, *Cryptococcus* yeast bodies were found not only in his lungs, but also in other organs. He was diagnosed with disseminated cryptococcosis. Moreover, he also had a co-infection with cytomegalovirus. The patient suffered from opportunistic infections secondary to immunodeficiency associated with COVID-19 treatment.