

厚生労働行政推進調査事業費補助金(新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業)
 新型コロナウイルス感染症による医学・医療・健康に与えた中長期的影響の
 調査研究—今後の保健・医療体制整備の観点から—(23HA2011)
 研究報告書

基礎医学部門に関する研究

④ 基礎医学グループ

研究代表者	高橋雅英	一般社団法人日本医学会連合	副会長
研究 1			
研究協力者	高園貴弘	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野	准教授
研究協力者	田代将人	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野	講師
研究協力者	伊藤裕也	長崎大学病院 呼吸器内科	助教
研究協力者	浪江穂高	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野	大学院生
研究 2			
研究協力者	掛屋弘	大阪公立大学大学院 医学研究科 臨床感染制御学	教授
研究協力者	柴多渉	大阪公立大学大学院 医学研究科 臨床感染制御学	講師
研究協力者	井本和紀	大阪公立大学大学院 医学研究科 臨床感染制御学	講師
研究協力者	金子幸弘	大阪公立大学大学院 医学研究科細菌学	教授
研究協力者	今中雄一	京都大学大学院 医学研究科 医療経済学分野	教授
研究 3			
研究協力者	時松一成	昭和大学医学部 内科学講座 臨床感染症学部門	教授
研究協力者	木村友之	昭和大学江東豊洲病院 呼吸器・アレルギー内科	講師
研究協力者	泉川公一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野	教授
研究協力者	澁谷和俊	東邦大学医学部 真菌感染病態解析・制御学講座(寄付講座)	教授

研究要旨

CAPA に関する全国アンケートにより収集した 279 件を解析したところ、CAPA 患者数は 98 名、重症者に占める CAPA 患者の割合は 0.95%。各医療機関別では、3 次医療機関では 1.12%、2 次医療機関では 0.44% ($p < 0.0001$) であった。大阪公立大学附属病院における COVID-19 関連カンジダ血症を精査し、重症 COVID-19 症例 287 例から 3 例 (1%) のカンジダ血症合併例を抽出した。この内 2 例は死亡した。DPC データを用いて COVID-19 関連カンジダ血症の検討したところ、COVID-19 におけるカンジダ血症の発症割合は 0.3-1.1%、死亡率は 46.2-47.3%であり、発症リスク候補因子として、男性・慢性肺疾患・腎不全・ステロイドの使用・ICU 入室・輸血が抽出された。CAPA 剖検例の主病変はびまん性肺胞障害であり、アスペルギルスの感染病巣は肺の一部に限局していた。

④ 基礎医学グループ

研究 1

研究協力者	高園貴弘	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	臨床感染症学分野	准教授
研究協力者	田代将人	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	臨床感染症学分野	講師
研究協力者	伊藤裕也	長崎大学病院	呼吸器内科	助教
研究協力者	浪江穂高	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	臨床感染症学分野	大学院生

④基礎医学グループ

研究 1. COVID-19 関連肺アスペルギルス症全国アンケート調査（日本医真菌学会）

A. 研究目的

COVID-19 流行に伴い、COVID-19 に続発する COVID-19 関連肺アスペルギルス症（COVID-19 associated pulmonary aspergillosis; CAPA）が本邦を含め世界中で報告されている。

既に世界的に CAPA に関する報告は多数存在するが、発症率には差異があり、欧米諸国が 3.3-35% である（P. Koehler, et al. Lancet Infect Dis;21(6):e149-e162, 2021)のに対し、本邦で 2021 年に施行した日本呼吸器学会認定病院 715 施設の呼吸器内科医を対象としたアンケート調査（T. Takazono, et al. ERJ Open Res;7(4):00402-2021, 2021)では、わずか 0.54%と低い水準であった。しかし、同研究時点では症例数は限られ、十分な解析が行われておらず、本邦での疫学情報や診断・治療の実態については、未だ不明である。

本研究では、本邦における CAPA の全国的な疫学情報、発症頻度、画像所見、診断や治療の実態、および治療内容と予後との関連を解明することを目的とする。

B. 研究方法

1. 研究デザイン

本調査は、日本医真菌学会が主体となり、日本呼吸器学会および日本感染症学会の協力のもとで実施した全国規模の多施設共同レトロスペクティ

ブ研究である。日本呼吸器学会認定研修施設、日本感染症学会認定施設で 100 床以上の病床を有する施設の診療科長を対象（760 施設, 975 診療科）とし、2020 年 1 月 1 日から 2023 年 8 月 31 日までに ECMM（European Confederation of Medical Mycology）/ ISHAM（International Society for Human and Animal Mycology）consensus criteria（P. Koehler, et al. Lancet Infect Dis;21(6):e149-162, 2021）に基づいて CAPA と診断された症例の情報を収集した（別紙図 1）。

2. データ収集

各都道府県、施設内での COVID-19 重症患者数、CAPA 患者数を収集した。COVID-19 重症患者は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き第 10.1 版重症度分類における重症者と定義した（別紙図 2）。CAPA 患者の年齢、性別、BMI、COVID-19 ワクチン接種歴、基礎疾患の有無、COVID-19 罹患前の副腎皮質ステロイドや T 細胞免疫抑制剤、B 細胞性免疫抑制剤の使用歴、COVID-19 に対する治療内容などの患者背景を調査した。また、β-D-グルカンやアスペルギルスガラクトマンナン（GM）抗原、気管支鏡検査や気管内病変の有無、胸部 CT 画像所見などの検査情報、CAPA に対する治療内容と CAPA 診断 30 日後、90 日後の転帰を調査した。

3. 統計解析

各々調査した項目に該当する症例を集積し、グループ別に記述的に各項目を要約した。カテゴリ

一変数に対しては、フィッシャーの正確検定を用いて検定し、連続変数に対しては、マンホイットニーの U 検定を用いた。Kaplan-Meier 法を用いて、生存期間中央値を算出し、COX 比例ハザード回帰モデルを用いて、死亡に対する各臨床的項目のハザード比を算出し、予後不良因子を評価した。これらの統計解析は、Prism 9.0 ソフトウェア (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) を用いて行った。全ての検定は両側確率で、 $p < 0.05$ を統計的有意とみなした。

(倫理面への配慮)

患者情報は匿名化し、各施設から収集した。本研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得ている (承認番号 23101613)。

C. 研究結果

1. アンケート収集結果

全国 44 都道府県より Web で 117 件、紙媒体で 176 件の合計 293 件の診療科から回答を収集し、回収率は 30%であった。収集した結果から、重症者数や CAPA 患者数の記載がないもの、重複症例を除外し、合計 279 件を用いて解析を行なった。

2. CAPA 患者の地域差、各医療機関での発症率

アンケートに回答した医療機関での COVID-19 重症患者数は 10,276 名であり、CAPA 患者数は 98 名 [Proven 4 名, Probable (気管支) 5 名, Probable (肺) 65 名, Possible 24 名] であった。重症者に占める CAPA 患者の割合は 0.95%であり、西日本では同割合が 1.34%と東日本の 0.54%と比較し有意に高かった ($p < 0.01$)。各地域における呼吸器専門医数、感染症専門医数との関連性は認めなかった。各医療機関では、3 次医療機関では同割合が 1.12%と、2 次医療機関での 0.44%と比較し有意に高かった ($p < 0.01$)。組織学的評価を有する Proven 症例、気管内病変を伴う Probable (気管支) 症例は 3 次医療機関からのみ報告され

た。菌種同定率は 3 次医療機関が 56.1%と、2 次医療機関の 72.7%より低かった (別紙図 3)。

3. CAPA の患者背景、臨床的特徴、治療内容

CAPA 全体の評価において、CAPA は男性 (71.4%)、COVID-19 重症者 (65.3%)、基礎疾患を有する患者 (91.8%) に多く、重症化リスク因子としては、糖尿病 (41.8%)、高血圧症 (36.7%)、慢性呼吸器疾患 (29.6%) の頻度が高かった。COVID-19 治療には、レムデシビル (75.5%)、デキサメタゾン (72.4%)、トシリズマブ (25.5%)、バリシチニブ (17.3%) が主に使用されていた (別紙 Table.1)。

検査所見では、好中球数が高く ($11160 \pm 6630 /\mu\text{L}$)、59.1%で β -D-グルカンが陽性であった。血清 GM 抗原 (cut off, $> 0.5 \text{ C.O.I}$) も 65.3%で陽性であり、平均 $2.96 \pm 8.79 \text{ C.O.I}$ であった。診断のために気管支鏡検査は 17.3%で施行されていたが、気管支洗浄液 GM 抗原を測定していたのは 2 名のみであった。新規に出現した胸部 CT 所見は、すりガラス影 (58.2%)、浸潤影 (65.3%) が多く、空洞影や halo sign、air crescent sign はそれぞれ、25.5%、4.1%、5.0%であった。浸潤影は下葉に多く、空洞影は上葉に多く見られた。主に喀痰や吸引痰から培養陽性を示し、菌種は *A. fumigatus* が 46.0%を占めていた。初期治療薬には、VRCZ が 31 例 (31.6%)、MCFG が 19 例 (19.4%)、L-AMB が 7 例 (7.1%) で使用され、各薬剤の併用療法が 21 例 (21.4%) で行われていた (別紙 Table.2)。

COVID-19 発症から CAPA 診断までの期間は 23.3 ± 24.1 日で、CAPA 診断後の平均生存日数は 18 日、30 日死亡率は 50.0%、90 日死亡率は 55.1%であった。死亡原因は、COVID-19 が 36.7%と高く、主治医が CAPA による死亡と判断した患者は 11.2%であった (別紙図 4)。死亡者は生存者と比較し、高齢 ($p < 0.02$)、好中球数高値 ($p < 0.01$)、Probable (肺) ($p < 0.01$) の症例が多かったが、COVID-19 重症度や人工呼吸器使用の有無、ワク

チン未接種や喫煙歴、肥満などの重症化リスク因子、慢性呼吸器疾患の有無、各治療内容で有意差は認めなかった（別紙 Table.3A）。CAPA による死亡と判断された患者では COVID-19 による死亡した患者と比較しデキサメタゾンの使用頻度が有意に低かった（ $p = 0.02$ ）（別紙 Table.3B）。

4. 病型、治療内容による予後への影響

Proven、Probable（気管支）と診断された患者で観察期間内に死亡した患者は各々1名のみであった。Probable（肺）、Possible の死亡率はそれぞれ、71.9%、70.0%と同等で、平均生存期間は各々15日、22日であった（別紙図 5A）。各病型での統計学的有意差は認めなかった。初期治療ごとの死亡率はそれぞれ、L-AMB 投与群で 42.9%、VRCZ 投与群で 64.5%、MCFG 投与群で 73.6%であったが、各群での統計学的有意差は認めなかった（別紙図 5B）。併用群では L-AMB+VRCZ 群が生存率 75%であったが、VRCZ 単剤との比較で、有意差は認めなかった（ $p = 0.16$ ）。VRCZ 単剤治療は、MCFG や CPFPG との併用療法と比較しても有意差は認めなかった（別紙図 5C）（ $p = 0.92$, $p = 0.85$ ）。

5. 予後因子の評価

CAPA 発症者を対象に、既報より予後に影響しうると考えられる、年齢や好中球数を説明変数に含め、COX 比例ハザード解析で予後因子を検証した。その結果、好中球数 $\geq 10000 (/\mu\text{L})$ 、初期治療でのキャンディン単剤治療が、それぞれハザード比 1.86（95%CI 1.0-3.4, $p = 0.04$ ）、2.02（95%CI 1.0-3.9, $p = 0.04$ ）であり、予後不良因子と考えられた（別紙 Table.4）。

D. 考察

本研究は、本邦における CAPA の全国的なアンケート調査である。CAPA の患者背景、臨床的特徴や予後因子などを記述的に解析した先行研究は

多いが、一国での発症分布や医療機関での差異を評価した報告は知る限り認めず、貴重な疫学調査であると考ええる。

本研究では、西日本において患者数が多かったが、重症患者数や協力病院数に大きな差はなく、感染症専門医や呼吸器専門医数との相関も認めなかった。東北地方から報告がないものの、北海道からの報告はあり、気温による影響のみとは判断し難い。1施設5症例以上の報告が西日本からのみであり、施設による偏りが影響した可能性がある。また、3次医療機関では菌株同定率が低かったが、Probable（肺）症例が多く、新規陰影出現と血清 GM 上昇のみで診断された症例が多く存在した可能性もある（P. Koehler, et al. Lancet Infect Dis;21(6):e149-e162, 2021）。

アンケートに回答した医療機関での COVID-19 重症患者に占める CAPA 発症割合は 0.95%と他国と比較しても低く、既報と同様に、CAPA 患者は高齢者に多く（F. Giola, et al. Lancet Respir Med;12(3):207-216, 2024）、好中球数高値であった。しかし、 β -D-グルカンや血清 GM 抗原の陽性率は既報と比較し高かったため（R. M. Kariyawasam, et al. Clin Microbiol Infect;28(7):920-927, 2022）、進行例で診断された症例が多く含まれていた可能性がある。一方、気管支鏡検査施行例は少なく、気管支洗浄液 GM 抗原まで提出している施設は限られていた。診断項目に BALF が含まれること（P. Koehler, et al. Lancet Infect Dis;21(6):e149-e162, 2021）を考慮すると、低い気管支鏡検査率が低い発症割合に寄与していた可能性がある。

CAPA には特徴的な画像所見は少ないとされるが（W. Hong, et al. Clin Imaging;90:11-18, 2022）、本邦でも浸潤影やすりガラス影など多彩であり、空洞影は 25.5%に見られ、halo sign はわずかに 4%程度であった。治療には VRCZ が第一選択薬として選択され、他薬剤や、併用療法との有意差は認めず、生存率は既報と同程度であった

(H. Mitaka, et al. Mycoses;64(9):993-1001, 2021)。初期治療でキャンディン系薬剤の使用は予後不良因子であった。第一選択薬とされる VRCZ 治療でも予後は悪く、COVID-19 加療中に新規陰影が出現した場合には、CAPA を念頭に早期診断、早期治療介入が求められる。

本研究の結果を解釈する上で、Limitation を考慮する必要がある。本研究はアンケート調査であり、選択バイアス、非回答バイアス、想起バイアスが存在する。CAPA を主に診療すると考えられる、感染症学会、呼吸器学会を対象としたが、重症患者の対応を行う集中治療医学会は含まれておらず、重症者数を把握しきれていない可能性がある。また、回答が得られていない施設もあり、本邦における全ての疫学データが集積できた訳ではない。しかし、約 30.0%の回答率であり、概ね全国的な CAPA 疫学データを把握できていると考えられる。さらに、診断基準を提示したが、多数の重症患者から同基準を満たす患者を全て把握しているとは考えにくく、過去の Probable (肺) 症例は十分に抽出できていない可能性がある。

その他、症例数が 100 未満と少なく、1 施設における複数症例の報告が本邦の CAPA 症例の分布に影響を与えた可能性、重症化における転院症例では、多施設で重症例と捉えられている可能性、重症度の判定を症状悪化時ではなく受診時として判断し回答されている可能性を考慮する必要がある。

E. 結論

本研究により、本邦における CAPA の疫学情報、臨床的特徴、治療内容や予後因子が明らかとなった。本研究による疫学情報を、今後も持続すると考えられる COVID-19 診療に活かし、CAPA の早期診断、早期治療に繋がることを期待したい。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 今後、各種学会発表および論文投稿予定である。

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図 1. CAPA 診断基準

診断区分	臨床所見	真菌学的所見
Proven		・組織侵襲を伴う菌糸形成を病理学的もしくは鏡顕で確認 ・肺生検もしくは無菌吸引検体から培養、鏡顕、病理、PCRのいずれかで確認
Probable (気管支)	気管支鏡で気管支潰瘍、結節、偽膜、プラーク、痂皮	・BALFの鏡顕で真菌を確認 ・BALFの培養もしくはPCR陽性 ・血清のGM抗原>0.5もしくはLFA>0.5 ・BALFのGM抗原>1.0もしくはLFA>1.0
Probable (肺：気管支以外)	肺の浸潤影（可能であればCTで確認）もしくは他の原因によらない空洞影	・BALFの鏡顕で真菌を確認 ・BALFの培養陽性 ・血清のGM抗原>0.5もしくはLFA>0.5 ・BALFのGM抗原>1.0もしくはLFA>1.0 ・血液中のPCRが2回以上陽性 ・BALFのPCRが36サイクル以下で陽性 ・血液検体のPCRが1回陽性かつBALFのPCRが1回陽性（サイクル数を問わない）
Possible	肺の浸潤影（可能であればCTで確認）もしくは他の原因によらない空洞影	・*非気管支鏡下洗浄液の鏡顕で真菌を確認 ・非気管支鏡下洗浄液で培養陽性 ・非気管支鏡下洗浄液でGM抗原>4.5 ・非気管支鏡下洗浄液で2回以上GM抗原>1.2 ・非気管支鏡下洗浄液でGM抗原>1.2かつPCRもしくはLFAが陽性

BALF: bronchoalveolar lavage fluid, GM: galactomannan, LFA: lateral flow assay

集中治療が必要である COVID-19 患者が対象

*非気管支鏡下洗浄液：人工呼吸器管理中の患者において閉鎖回路内で吸引カテーテルを進め、気管支に押し込んだ状態で洗浄、回収した検体

(P. Koehler, et al. Lancet Infect Dis;21(6):e149-162, 2021 より作表)

図 2. COVID-19 重症者分類

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽 症	$\text{SpO}_2 \geq 96\%$	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・高齢者では全身状態を評価して入院の適応を判断する
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	$93\% < \text{SpO}_2 < 96\%$	呼吸困難，肺炎所見	・入院を考慮するなど慎重な観察が望ましい ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	$\text{SpO}_2 \leq 93\%$	酸素投与が必要	・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重 症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要	・ウイルス性肺炎と ARDS に移行したものがみられる ・個々の患者に応じた治療が重要

(新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き・第 10.1 版 p.23 より引用)

図 3. CAPA 症例分布と医療機関での比較

COVID-19重症患者数：10276名
CAPA患者数：98名
重症者に占めるCAPA患者の割合：0.95%

CAPA診断分類

Proven: 4名

Probable (気管支)：5名

Probable (肺)：65名

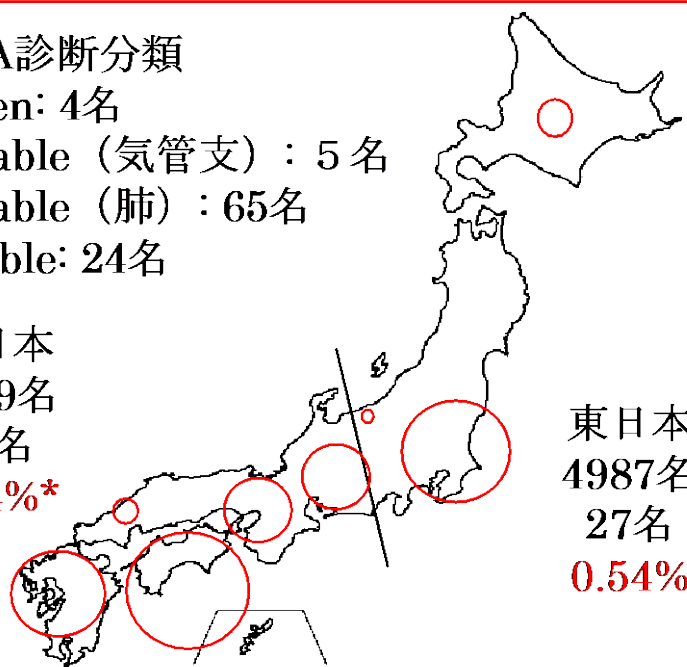
Possible: 24名

西日本

5289名

71名

1.34%*



東日本

4987名

27名

0.54%

同定菌種は全国的に *A. fumigatus* が最多

3次医療機関 160施設

重症患者数：7753名

CAPA患者：87名

重症者に占めるCAPA患者の割合：1.12%**

菌種同定率：56.1%

Proven: 4名, Probable (気管支)：5名,

Probable (肺)：59名, Possible: 18名

2次医療機関 119施設

重症患者数：2520名

CAPA患者：11名

重症者に占めるCAPA患者の割合：0.44%

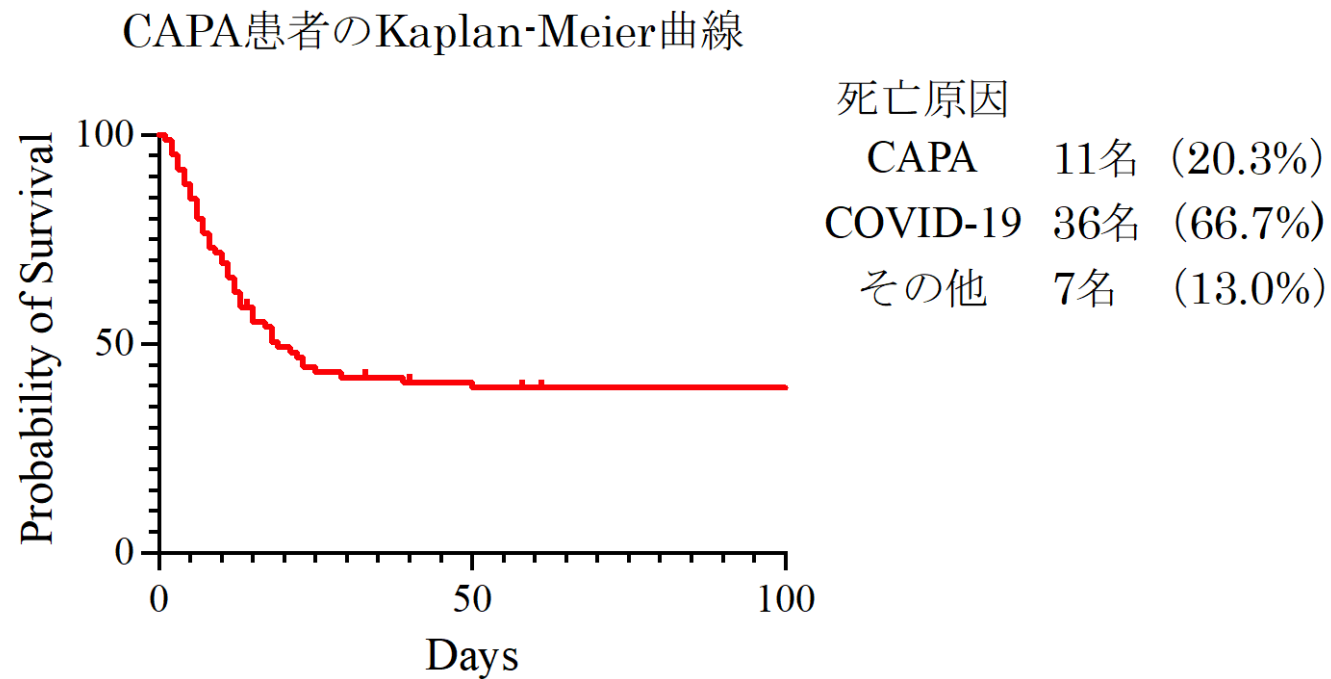
菌種同定率：72.7%

Probable (肺)：6名, Possible: 5名

(* $p < 0.01$ vs 東日本, Fisher's exact test)

(** $p < 0.01$ vs 2次医療機関, Fisher's exact test)

図 4. CAPA 患者の生存曲線と死亡率



CAPA診断後 平均生存期間中央値 18日
COVID-19発症からCAPA診断までの期間 23.3 ± 24.1 日
CAPA診断後30日死亡率 50%
CAPA診断後90日死亡率 55.1%

図 5. 各病型、投与薬剤での比較

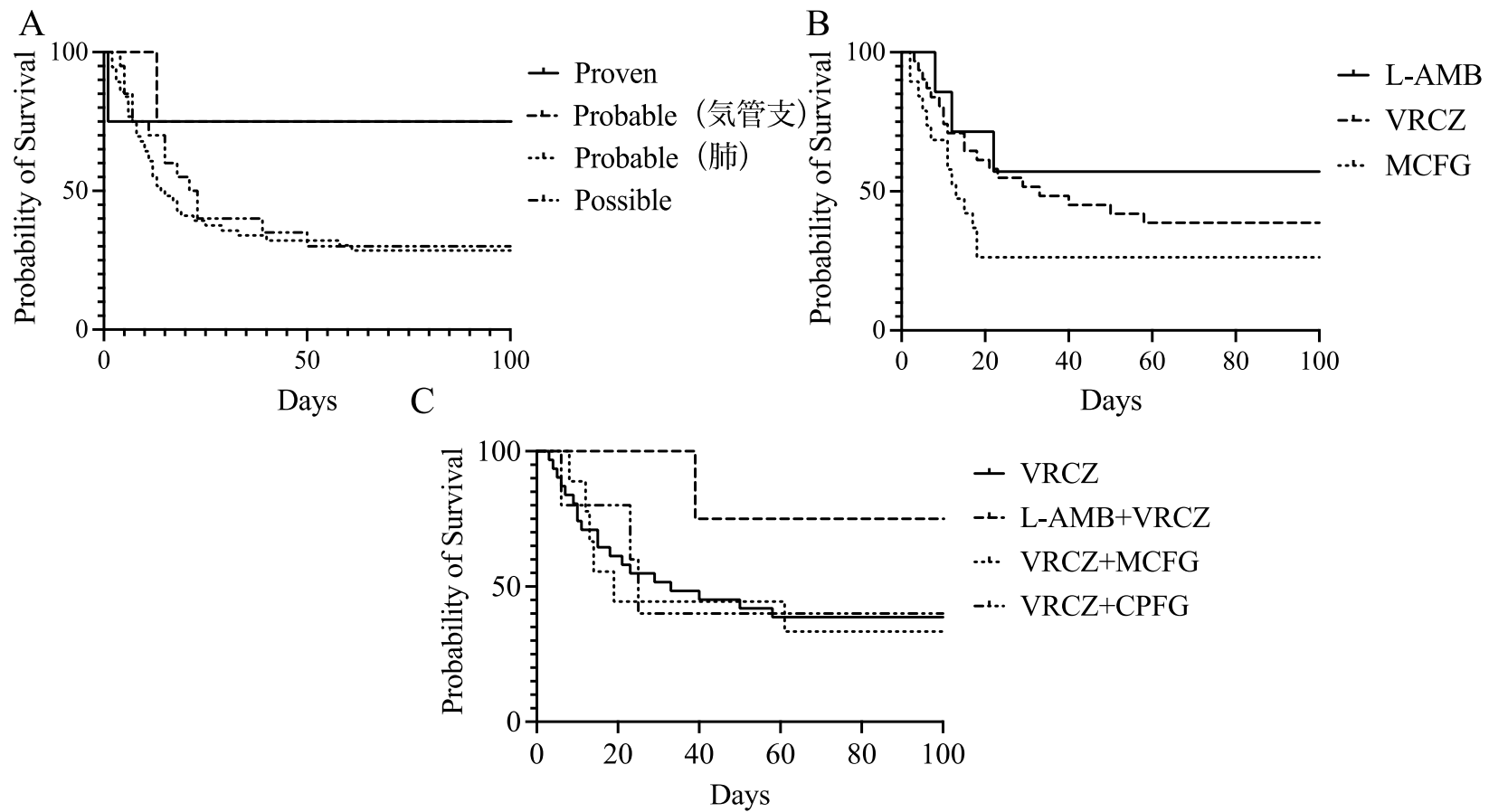


Table. 1 CAPA 患者背景

年齢	71.6±11.6	慢性呼吸器疾患分類, n (%)	
男性, n (%)	70 (71.4)	間質性肺炎	11 (11.2)
BMI≥25 kg/m ² , n (%)	33 (34.3)	慢性閉塞性肺疾患	12 (12.2)
喫煙歴, n (%)	24 (24.5)	気管支喘息	6 (6.1)
ワクチン接種歴なし, n (%)	40 (41.7)	気管支拡張症	1 (1.0)
COVID-19重症者, n (%)	69 (70.4)	結核	1 (1.0)
人工呼吸器使用, n (%)	64 (65.3)	肺嚢胞	1 (1.0)
ECMO使用, n (%)	4 (4.1)	慢性肺アスペルギルス症	0 (0)
ICU入室, n (%)	57 (58.8)	免疫抑制剤使用歴, n (%)	
基礎疾患あり, n (%)	90 (91.8)	副腎皮質ステロイド	31 (31.6)
固形悪性腫瘍	13 (13.3)	T細胞免疫抑制剤	11 (11.2)
血液悪性腫瘍	5 (5.1)	B細胞免疫抑制剤	1 (1.0)
慢性腎臓病	15 (15.3)	先行したCOVID-19治療, n (%)	
糖尿病	41 (41.8)	レムデシビル	74 (75.5)
高血圧症	36 (36.7)	ニルマトレビル/リトナビル	3 (3.1)
脂質異常症	19 (19.4)	モルヌピラビル	1 (1.0)
心血管疾患	23 (23.4)	ファビピラビル	7 (7.1)
脳血管疾患	10 (10.2)	ソトロビマブ	3 (3.1)
固形臓器移植後	3 (3.1)	デキサメタゾン	71 (72.4)
膠原病	10 (10.2)	メチルプレドニゾロン	37 (37.8)
妊娠後半期	1 (1.0)	プレドニゾロン	14 (14.3)
HIV感染症	0 (0)	ヒドロコルチゾン	4 (4.1)
肝疾患	4 (4.1)	バリシチニブ	17 (17.3)
慢性呼吸器疾患	29 (29.6)	トシリズマブ	25 (25.5)

Table. 2 CAPA 患者の検査画像所見と初期治療薬

好中球数 (/ μ L)	11160 $\pm$ 6630	培養/PCR/病理証明検体, n (%)	
B-D-グルカン陽性, n (%)	58 (59.1)	喀痰/吸引痰	49 (50.0)
血清galactomannan (GM) 陽性	64 (65.3)	気管支洗浄	9 (9.2)
血清GM抗原	2.955 $\pm$ 8.793	肺生検	3 (3.1)
気管支鏡検査施行, n (%)	17 (17.3)	同定したアスペルギルス属, n (%)	
気管内病変あり, n (%)	7 (7.1)	<i>A. fumigatus</i>	45 (46.0)
気管支洗浄液GM抗原	5.450 $\pm$ 0.634	<i>A. niger</i>	4 (4.1)
新規に出現した胸部CT画像所見, n (%)		<i>A. flavus</i>	3 (3.1)
すりガラス影	57 (58.2)	<i>A. nidulans</i>	1 (1.0)
結節影	24 (24.5)	<i>A. terreus</i>	5 (5.1)
浸潤影	64 (65.3)	初期治療薬, n (%)	
空洞影	25 (25.5)	L-AMB	7 (7.1)
胸膜肥厚	5 (5.1)	VRCZ	31 (31.6)
小葉間隔壁肥厚	14 (14.3)	MCFG	19 (19.4)
気管支壁肥厚	12 (12.2)	CPFG	1 (1.0)
気管支拡張	16 (16.3)	L-AMB+VRCZ	4 (4.1)
胸水	20 (20.4)	L-AMB+MCFG	3 (3.1)
halo sign	4 (4.1)	VRCZ+MCFG	9 (9.2)
air crescent sign	5 (5.1)	VRCZ+CPFG	5 (5.1)
tree in bud	3 (3.1)	外科的病巣切除施行, n (%)	2 (2.0)

Table.3 生存者と死亡者、死因別の比較

A	生存者 (43人)	死亡者 (54人)	p値
年齢	68.6±11.8	73.9±11.2	<0.02
BMI≥25 kg/m ² , n (%)	15 (34.9)	18 (33.3)	>0.99
喫煙歴	12 (27.9)	12 (22.2)	0.64
ワクチン接種歴なし, n (%)	21 (48.8)	19 (35.2)	0.21
COVID-19重症者, n (%)	26 (60.5)	37 (68.5)	0.52
人工呼吸器使用, n (%)	27 (62.8)	36 (66.7)	0.83
基礎疾患あり, n (%)	38 (88.4)	51 (94.4)	0.46
糖尿病	14 (32.6)	26 (48.1)	0.15
慢性呼吸器疾患	10 (23.3)	18 (33.3)	0.37
先行したCOVID-19治療, n (%)			
レムデシビル	33 (76.7)	40 (74.1)	0.82
ニルマトレビル/リトナビル	2 (4.7)	1 (1.9)	0.58
デキサメタゾン	28 (65.1)	38 (70.4)	0.66
メチルプレドニゾロン	15 (34.9)	18 (33.3)	>0.99
プレドニゾロン	6 (14.0)	5 (9.3)	0.53
バリシチニブ	7 (16.3)	10 (18.5)	>0.99
トシリズマブ	10 (23.3)	15 (27.8)	0.65
好中球数 (/μL)	8905±5777	13065±6801	<0.01
β-D-グルカン陽性, n (%)	22 (51.2)	36 (66.7)	0.14
血清GM抗原	1.78±2.84	2.43±3.933	0.20
CAPA診断分類, n (%)			
Proven	3 (7.0)	1 (1.9)	0.32
Probable (気管支)	3 (7.0)	1 (1.9)	0.32
Probable (肺)	16 (37.2)	40 (74.1)	<0.01
Possible	6 (14.0)	14 (25.9)	0.21
初期治療薬, n (%)			
L-AMB	4 (9.3)	3 (5.6)	0.70
VRCZ	11 (25.6)	20 (37.0)	0.28
MCFG	5 (11.6)	14 (25.9)	0.12
CPFG	0 (0)	1 (1.9)	>0.99
L-AMB+VRCZ	3 (7.0)	1 (1.9)	0.32
L-AMB+MCFG	1 (2.3)	2 (3.7)	>0.99
VRCZ+MCFG	3 (7.0)	6 (11.1)	0.73
VRCZ+CPFG	2 (4.7)	3 (5.6)	>0.99

B	CAPA (11人)	COVID-19 (36人)	p値
年齢	75.45±9.974	73.40±12.21	0.85
BMI≥25 kg/m ² , n (%)	3 (27.3)	8 (22.2)	0.70
喫煙歴	3 (27.3)	7 (19.4)	0.68
ワクチン接種歴なし, n (%)	5 (45.5)	12 (33.3)	0.49
COVID-19重症者, n (%)	7 (63.6)	27 (75.0)	0.47
人工呼吸器使用, n (%)	6 (54.5)	26 (72.2)	0.29
基礎疾患あり, n (%)	10 (90.9)	34 (94.4)	0.56
糖尿病	4 (36.3)	18 (50.0)	0.50
慢性呼吸器疾患	4 (36.3)	11 (30.6)	0.72
先行したCOVID-19治療, n (%)			
レムデシビル	7 (63.6)	26 (72.2)	0.71
ニルマトレビル/リトナビル	0 (0)	1 (2.8)	>0.99
デキサメタゾン	4 (36.3)	28 (77.8)	0.02
メチルプレドニゾロン	7 (63.6)	14 (38.9)	0.18
プレドニゾロン	2 (18.2)	4 (11.1)	0.61
バリシチニブ	0 (0)	7 (19.4)	0.18
トシリズマブ	4 (36.3)	10 (27.8)	0.71
好中球数 (/μL)	12849±8728	12833±6431	0.88
β-D-グルカン陽性, n (%)	6 (54.5)	26 (72.2)	0.29
血清GM抗原	1.96±2.71	2.62±4.39	0.24
CAPA診断分類, n (%)			
Proven	1 (9.1)	0 (0)	0.23
Probable (気管支)	1 (9.1)	0 (0)	0.23
Probable (肺)	6 (54.5)	28 (77.8)	0.25
Possible	3 (27.3)	8 (22.2)	0.70
初期治療薬, n (%)			
L-AMB	1 (9.1)	1 (2.8)	0.41
VRCZ	4 (36.3)	10 (27.8)	0.71
MCFG	3 (27.3)	11 (30.6)	>0.99
CPFG	0 (0)	1 (2.8)	>0.99
L-AMB+VRCZ	0 (0)	1 (2.8)	>0.99
L-AMB+MCFG	0 (0)	2 (5.6)	>0.99
VRCZ+MCFG	1 (9.1)	4 (11.1)	>0.99
VRCZ+CPFG	0 (0)	2 (5.6)	>0.99

Table.4 予後因子解析

	単変量解析		多変量解析	
	ハザード比 (95%信頼区間)	p値	ハザード比 (95%信頼区間)	p値
年齢 ≥ 70 歳	1.89 (1.08-3.44)	0.03	1.610 (0.8631-3.073)	0.14
男性, n (%)	0.99 (0.56-1.85)	0.97		
喫煙歴	0.72 (0.36-1.32)	0.31		
BMI ≥ 25 kg/m ² , n (%)	0.95 (0.52-1.66)	0.86		
ワクチン接種歴なし, n (%)	0.73 (0.35-1.64)	0.43		
COVID-19重症者, n (%)	1.29 (0.74-2.34)	0.39		
人工呼吸器使用, n (%)	0.95 (0.55-1.71)	0.86		
基礎疾患あり, n (%)	1.60 (0.50-9.80)	0.51		
糖尿病	1.29 (0.76-2.20)	0.34		
慢性呼吸器疾患	1.23 (0.69-2.11)	0.47		
慢性呼吸器疾患分類				
間質性肺炎	1.50 (0.66-3.01)	0.29		
慢性閉塞性肺疾患	1.18 (0.52-2.36)	0.67		
先行したCOVID-19治療, n (%)				
レムデシビル	0.83 (0.46-1.58)	0.55		
ニルマトレビル/リトナビル	0.57 (0.03-2.59)	0.58		
モルヌピラビル	1.94 (0.11-8.95)	0.51		
ファビピラビル	2.38 (0.91-5.21)	0.04	1.691 (0.5660-4.097)	0.29
デキサメタゾン	0.98 (0.54-1.86)	0.94		
メチルプレドニゾロン	1.48 (0.86-2.51)	0.15		
プレドニゾロン	1.58 (0.75-3.02)	0.19		
バリシチニブ	0.96 (0.46-1.82)	0.90		
トシリズマブ	1.00 (0.54-1.77)	0.99		
好中球数 ≥ 10000 (/ μ L)	2.01 (1.18-3.45)	0.01	1.855 (1.032-3.385)	0.04
B-D-グルカン陽性, n (%)	1.67 (0.95-3.05)	0.08		
血清GM抗原 ≥ 1.0	1.15 (0.67-1.96)	0.61		
新規に出現した胸部CT画像所見, n (%)				
すりガラス影	1.66 (0.93-3.07)	0.09		
空洞影	2.04 (1.04-4.50)	0.05		
CAPA診断分類				
Probable (肺)	1.44 (0.82-2.66)	0.22		
初期治療薬, n (%)				
L-AMB	0.61 (0.15-1.68)	0.41		
VRCZ	0.93 (0.51-1.65)	0.81		
MCFG	1.98 (1.03-3.63)	0.03	2.022 (1.010-3.872)	0.04
CPFG	9.16 (0.49-51.4)	0.04		
L-AMB+VRCZ	0.28 (0.02-1.27)	0.21		
L-AMB+MCFG	1.61 (0.26-5.25)	0.51		
VRCZ+MCFG	1.10 (0.42-2.41)	0.82		
VRCZ+CPFG	0.92 (0.22-2.51)	0.88		

④ 基礎医学グループ

研究 2

研究協力者	掛屋弘	大阪公立大学大学院	医学研究科	臨床感染制御学	教授
研究協力者	柴多渉	大阪公立大学大学院	医学研究科	臨床感染制御学	講師
研究協力者	井本和紀	大阪公立大学大学院	医学研究科	臨床感染制御学	講師
研究協力者	金子幸弘	大阪公立大学大学院	医学研究科細菌学		教授

④基礎医学グループ

研究 2. COVID-19 患者におけるカンジダ血症の発症割合および転機への影響（日本医真菌学会）

A. 研究目的

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) を発症した患者では様々な真菌感染症が重要な合併症となることが知られている。特にカンジダ血症については COVID-19 を発症していない患者と比較して COVID-19 患者では 2～10 倍もその発症率が高いとされている。(Hoenigl M, et al. Nat Microbiol; 7:1127-40, 2022., Kayaaslan B, et al. Mycoses; 64:1083-91, 2021., Riche CV, et al. J Fungi (Basel); 6:286, 2020.) しかし、日本において COVID-19 患者に合併したカンジダ血症の発症率やリスク因子、死亡への影響などについてはほとんど報告されておらず、研究が不足している。そこで Diagnosis Procedure Combination (DPC) データを用いて、日本人における COVID-19 患者でカンジダ血症の発症割合、リスク因子、死亡への影響について調査することとした。

B. 研究方法

MDV 社より購入した DPC データを用い、2020 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日までの COVID-19 患者のうちで中等症Ⅱ以上の患者 (National Institutes of Health [NIH] 基準で

Severe もしくは Critical COVID-19 に該当する患者を Group1、重症の患者 (NIH 基準で Critical COVID-19) に該当する患者を Group2 として、この 2 つのグループを対象に、カンジダ血症の発症割合、死亡割合、リスク因子について後ろ向きコホート研究を行った。除外基準は未成年 (18 歳未満)、カンジダ以外の真菌感染症病名が付いた患者、中等症Ⅱ以上 (Group2 では重症以上) とならなかった患者とした。カンジダ血症の定義については、中等症Ⅱ以上となって 2 か月以内にカンジダ血症に関連した疑い病名もしくは確定病名がつけられた患者 (定義 1) と、定義 1 に加えて各種抗真菌薬 (フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、イサブコナゾール、ポサコナゾール、カスポファンギン、ミカファンギン、アムホテリシン B) が使用された患者 (定義 2) とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、京都大学医の倫理委員会の承認を得て実施している (受付番号: R0135)

C. 研究結果

期間中の全 COVID-19 患者は 154,731 人で、そのうち 33,012 人が中等症Ⅱ以上の重症度となっていた (Group1)。また、さらにそのうちの 14,658 人が重症となった患者として抽出された (Group2) (図 1)。



図 1. 対象患者抽出フロー

【Group1】カンジダ血症の発症割合は、定義 1 では 235 人 (0.7%)、定義 2 では 104 人 (0.3%) であった (図 2)。カンジダ血症の死亡割合については定義 2 で検討を行い、カンジダ血症を発症した患者では 48 人 (46.2%)、カンジダ血症を発症していない患者では 3,562 人 (10.8%) であった (図 3)。

【Group2】カンジダ血症の発症割合は、定義 1 では 156 人 (1.1%)、定義 2 では 93 人 (0.6%) であった (図 2)。カンジダ血症の死亡割合については定義 2 で検討を行い、カンジダ血症を発症した患者では 44 人 (47.3%)、カンジダ血症を発症していない患者では 2,021 人 (13.9%) であった (図 3)。

カンジダ血症の発症割合		
	アウトカム	N (%)
中等症 II ~ 重症 COVID-19 (Group1) (N=33,012)	カンジダ血症 (定義1)	235 (0.7%)
	カンジダ血症 (定義2)	104 (0.3%)
重症 COVID-19 (Group2) (N=14,658)	カンジダ血症 (定義1)	156 (1.1%)
	カンジダ血症 (定義2)	93 (0.6%)

図 2. カンジダ血症の発症割合

死亡割合			
	アウトカム	N (%)	
中等症 II ~ 重症 COVID-19 (Group1) (N=33,012)	カンジダ血症 (定義2) (N=104)	死亡	48 (46.2%)
	非カンジダ血症 (定義2) (N=32,908)	死亡	3,562 (10.8%)
重症 COVID-19 (Group2) (N=14,658)	カンジダ血症 (定義2) (N=93)	死亡	44 (47.3%)
	非カンジダ血症 (定義2) (N=14,565)	死亡	2,021 (13.9%)

図 3. カンジダ血症の死亡割合

カンジダ血症のリスク因子については Group1、定義 2 を用いて解析を行い、年齢 (10 歳増加する毎ごと、Body mass index (1kg/m² 増加するごと)、

性別、基礎疾患として高血圧症、糖尿病、脂質異常症、慢性肺疾患、腎障害、癌、臓器移植歴、治療薬の使用としてステロイド、免疫抑制薬、プロトンポンプ阻害薬、輸血、血液透析、中心静脈カテーテルの使用を説明変数として多変量 Cox 回帰分析を行った。そして、腎障害 (ハザード比[HR]=2.1、p 値=0.009)、ステロイドの使用 (HR=2.1、p 値=0.013)、輸血 (HR=3.5、p 値<0.001)、中心静脈カテーテルの使用 (HR=19.8、p 値<0.001) が可能性のあるリスク因子として抽出された (図 4)。また、カンジダ血症の死亡割合への寄与についても解析を行い。カンジダ血症 (定義 2) は Group1 でも死亡のリスク (HR=3.2、p 値<0.001) となっており、同様に Group2 でも死亡のリスク (HR=3.3、p 値<0.001) となっていた (図 5)。

カンジダ血症のリスク因子 (Group1)					
	カンジダ血症 (定義2) N=104	カンジダ血症なし (定義2) N=32,908	ASD	ハザード比(HR) カンジダ血症	多変量Cox回帰分析 95% CI P value
因?	Mean (SD) or N (%)	Mean (SD) or N (%)			
年齢 (+10歳)	68.37 (13.43)	65.92 (17.18)	0.2	1.016	0.999 to 1.033 0.073
BMI (+1 kg/m ²)	25.76 (5.03)	24.90 (5.21)	0.119	1.006	0.965 to 1.048 0.789
男性 (ref. 女性)	77 (74.0%)	20,445 (62.1%)	0.328	1.401	0.895 to 2.195 0.144
基礎疾患					
高血圧症	70 (67.3%)	14,737 (44.8%)	0.701	1.208	0.777 to 1.878 0.405
糖尿病	40 (38.5%)	7,076 (21.5%)	0.4	1.083	0.718 to 1.634 0.704
肺気腫	23 (22.1%)	5,945 (18.1%)	0.195	0.985	0.609 to 1.592 0.950
慢性肝疾患	43 (41.3%)	8,150 (24.8%)	0.45	1.462	0.983 to 2.175 0.064
腎障害	25 (24.0%)	2,274 (6.9%)	0.436	2.085	1.217 to 3.573 0.009*
癌	9 (8.7%)	3,369 (10.2%)	0.295	0.624	0.311 to 1.254 0.189
臓器移植歴	1 (1.0%)	45 (0.1%)	0.19	1.155	0.148 to 9.033 0.891
治療薬の使用					
ステロイド	92 (88.5%)	23,796 (72.3%)	0.725	2.118	1.188 to 3.774 0.013*
免疫抑制剤	26 (25.0%)	5,334 (16.2%)	0.701	1.025	0.624 to 1.682 0.924
プロトンポンプ阻害薬	54 (51.9%)	10,608 (32.2%)	0.407	0.935	0.626 to 1.396 0.742
入院中の処置					
輸血	68 (65.4%)	2,382 (7.2%)	1.56	3.530	2.287 to 5.448 <0.001*
血液透析	13 (12.5%)	831 (2.5%)	0.323	0.859	0.401 to 1.841 0.697
中心静脈カテーテル	85 (81.7%)	4,089 (12.4%)	1.929	19.778	11.568 to 33.816 <0.001*

図 4. カンジダ血症のリスク因子

	アウトカム	因子	死亡のハザード比*	95% CI	P value
中等症 II ~ 重症 COVID-19 (Group1)	死亡**	カンジダ血症 (定義2)	3.213	2.108 to 4.898	<0.001
重症 COVID-19 (Group2)	死亡**	カンジダ血症 (定義2)	3.319	2.278 to 4.834	<0.001

*HR was estimated after adjusting for following variables: age, sex, BMI, chronic comorbidities, organ transplantation, immunosuppressive drugs, steroid use, antineoplastic agents, ICU admission, blood transfusion, dialysis, respiratory care procedure and sedation status.
**Survival after 2 months from onset or critical COVID-19 organ support was assessed.
Abbreviations: BMI=body mass index; HR=hazard ratio; CI=confidence interval; ICU=intensive care unit; ICU admission status.

図 5. カンジダ血症の死亡割合への寄与

D. 考察

【カンジダ血症の発症割合】本研究での COVID-19 患者におけるカンジダ血症の発症割合は 0.3~1.1% であった。過去の症例対象研究では、

COVID-19 におけるカンジダ血症の発症割合は最も低いもので 0.47% (Machado M, et al. J Fungi; 8:305, 2022.)、最も高いもので 38.8%

(Papadimitriou-Olivgeris M, et al. Braz J Infect Dis; 26:102353, 2022.) とかなり報告によって幅があった。我々の研究は Machado らの報告に近い結果であり、これまでの報告に比べて発症割合は比較的低い結果となっていた。この原因についてはさらなる検討が必要であるが、日本の COVID-19 患者の適切な管理によって発症率が低く抑えられている可能性やスクリーニングが適切に行われていないことで過少評価している可能性が考えられる。

【リスク因子について】これまで COVID-19 患者におけるカンジダ血症のリスク因子について検討した研究は少ないが、我々の研究と一致するリスク因子として中心静脈カテーテルの使用を報告しているものがある (Kayaaslan B, et al. Mycoses; 65:508-516, 2022.)。また、COVID-19 患者を対象とした研究ではないが、急性腎障害やステロイドの使用がカンジダ血症のリスクとなりえることが報告されており (Poissy J, et al. Crit Care; 24:109, 2020., Rajni E, et al. Acta Medica (Hradec Kralove); 65:83-88, 2022.) COVID-19 患者でも同様にリスクになる可能性が示唆された。また、輸血に関してはこれまでカンジダ血症のリスクとしては COVID-19 患者、それ以外の対象患者に関する研究でも報告されておらず、新しい知見である。本研究はビッグデータで COVID-19 患者におけるカンジダ血症のリスク因子を初めて明らかとしており、価値のある研究だといえる。

【死亡への寄与について】本研究で、COVID-19 患者においてカンジダ血症を発症すると死亡リスクが 3 倍以上に上昇することが明らかとなった。よって、COVID-19 患者ではカンジダ血症の発症に注意し、特にリスク因子を有する患者では早期治療介入が検討される。

【本研究の限界について】まず、カンジダ血症の診断は本来、血液培養結果に基づいて行われるが、DPC データの特性上、培養結果を確認することができず、診断や治療薬のデータを用いて定義した。また、カンジダ血症のリスク因子として一般的には抗菌薬の使用が可能性のある候補となる。しかし、DPC データの特性上、カンジダ血症診断直前に投与されている抗菌薬は血液培養の採取から陽性判明時 (診断病名登録時) までの間投与されている可能性があり、これはリスクではなくカンジダ血症発症の結果によって生じた行動 (投与) であることから因果関係が逆転してしまう。このためリスク因子として抗菌薬を検討することができなかった。3 つ目としてデータはオミクロン株出現以前のものであり、次々現れる流行株について、今回のデータと同様であるかは今後の検討が必要である。また、本研究は後ろ向き研究であることも挙げられる。

E. 結論

COVID-19 患者において腎障害、ステロイドの使用、輸血、中心静脈カテーテルの使用はカンジダ血症のリスクとなりえる。カンジダ血症は COVID-19 患者の予後悪化のリスクとなる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

【学会発表 (国内学会)】

1. 第 72 回日本化学療法学会総会・第 98 回日本感染症学会学術講演会 (2024 年 6 月 27-28 日 予定)

その他、今後論文を予定している。

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし

- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

④ 基礎医学グループ

研究 3

研究協力者	時松一成	昭和大学医学部 内科学講座 臨床感染症学部門	教授
研究協力者	木村友之	昭和大学江東豊洲病院 呼吸器・アレルギー内科	講師
研究協力者	泉川公一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床感染症学分野	教授
研究協力者	澁谷和俊	東邦大学医学部 真菌感染病態解析・制御学講座（寄付講座）	教授

④基礎医学グループ

研究 3. CAPA 剖検例に関する臨床病理学的解析（日本医真菌学会）

A. 研究目的

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の重症肺炎では、肺の障害、基礎疾患、免疫抑制療法により、他の病原体との混合感染がみられる。

COVID-19 にアスペルギルス症を合併した COVID-19 関連肺アスペルギルス症（COVID-19 associated pulmonary aspergillosis : CAPA）が海外で多く報告されているが、国内では CAPA の報告は少なく、また、その詳細な病理学的な報告は更に少ない。我々は、経過中に肺アスペルギルス症と臨床診断して治療開始し、剖検にて CAPA を確認し得た COVID-19 例を経験した。その病態解明のために、病理像の解析や国内外の文献考察を行った。

B. 研究方法

剖検で検討された自験例は、86 歳、女性。数年来、気管支喘息等にて、近医でステロイド薬の吸入治療を受けていた。呼吸困難で当院に救急搬送され、来院時の SARS-CoV-2 PCR 検査が陽性を示した。既往歴に、特発性間質性肺炎、気管支喘息がある。胸部 CT 検査で COVID-19 に特徴的なすりガラス陰影を認めた。ICU に入院し、人工呼吸器管理とレムデシビルとデキサメタゾン投与が開始された。入院 10 日目に右上葉に浸潤影を伴う空洞性病変を認めた。抗菌薬が投与されたが空洞病

変は進行した。侵襲性肺真菌症を疑い、入院 19 日目にステロイド剤の中止、抗真菌薬の投与の経験的治療を開始したが、入院 30 日目に急性呼吸窮迫症候群（ARDS）が進行し死亡された。剖検が実施され、病理学的な病態解明を行った。

国内外の CAPA に関する症例報告や剖検報告が、PubMed や医学中央雑誌を用いて収集され、病態や死因についての病理学的レビューを行った。

（倫理面への配慮）

剖検は家族の承認を得て実施しており該当なし。

C. 研究結果

自験剖検例に対する詳細な検討結果は次の通り。剖検時の肺重量は左 510g、右 690g であり、割面は両側ともに下葉を主とした蜂窩肺に相当する構造改変を示した。組織学的には広範囲な肺胞内の硝子膜形成および上皮剥離をみ、びまん性肺胞傷害（DAD）と判断した（図 1A）。また、副次的所見として平滑筋の増生および骨化が確認された。さらに、右上葉には裏装上皮の剥離を伴う空洞が形成され、（図 1B）、空洞内には Y 字状に分岐する糸状菌が認められた（図 1C, D）。空洞壁への菌糸の侵襲像は認めなかった。膿瘍外の一部に糸状菌がわずかに認められた（図 1D）。肺の他に明らかな病原体は認めなかった。肺以外の臓器に、諸臓器うっ血以外特筆すべき所見はなかった。

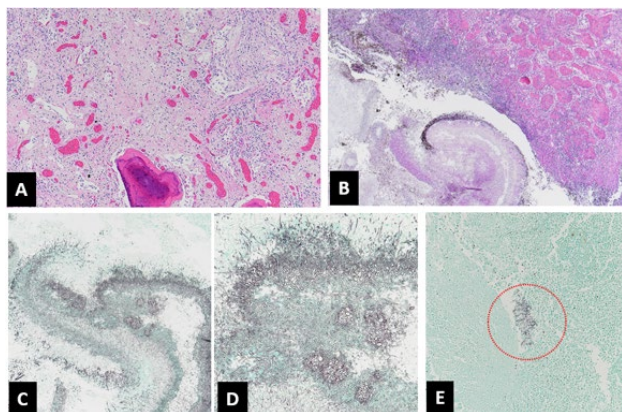


図 1. 肺病理所見 A,B: HE 染色, C,D,E: Grocott 染色

D. 考察

剖検での検討は侵襲性真菌症を診断する確実な方法である。しかし、日本では COVID-19 の剖検が制限されていた時期があったことや、エアロゾル曝露の危険がある気管支鏡検査も積極的に行われていなかったことから、我が国における病理学的な検討は限られたものとなっている。我々の検索の限り、国内における CAPA は 24 例報告されているが、ほとんどは臨床診断の会議録であり、剖検例を解析した詳細な報告は、本例を除くと 1 例のみであった。(Kanaji N, Kimura N, Kondo A, et al. Autopsy Findings of Severe COVID-19 Pneumonia Combined with Pulmonary Aspergillosis, Pneumothorax, and Pulmonary Thromboembolisms. *Am J Case Rep.* 2023 May 24;24:e939251. doi: 10.12659/AJCR.939251.)。海外では CAPA の最初の剖検報告は 2020 年 3 月に肺炎が確認された患者で、その主体は DAD であると報告された(Antinori S, Rech, R, Galimberti, L, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis Complicating SARS-CoV-2 Pneumonia: A Diagnostic Challenge. *Travel Med. Infect. Dis.* 2020, 38, doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101752. Epub 2020 May 26.)。その後、6 例の CAPA の剖検例が解析され、全てに DAD があると報告された(Casalini G,

Giacomelli A, Galimberti L, et al. Challenges in Diagnosing COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients: The Relationship between Case Definitions and Autopsy Data. *J Fungi (Basel).* 2022 Aug 23;8(9):894. doi: 10.3390/jof8090894.)。また、複数のシリーズでの剖検例の報告では、CAPA のうち血管侵襲性が認められたのは約半数であった (Fortarezza F, Boscolo A, Pezzuto F, et al. Proven COVID-19—Associated Pulmonary Aspergillosis in Patients with Severe Respiratory Failure. *Mycoses.* 2021 Oct;64(10):1223-1229. doi: 10.1111/myc.13342. Epub 2021 Jul 4)。

2021 年には COVID-19 の剖検 667 例のシステマティックレビューがされ、8 例は CAPA、2 例は特定されない真菌症、1 例はムーコル症であったとし、一部の地域の ICU から発生した CAPA に比べると、その発生率が低いことより、CAPA は過剰診断される可能性があることが述べられた (Kula BE, Clancy CJ, Hong Nguyen M, Schwartz IS. Invasive mould disease in fatal COVID-19: a systematic review of autopsies. *Lancet Microbe.* 2021 Aug;2(8):e405-e414. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00091-4. Epub 2021 Jun 23)。

本例での病理結果から、真菌病変は局所的であり、侵襲性所見はなかった。主な肺所見は DAD であり、死因は ARDS であると思われた。CAPA の主な肺損傷は、侵襲性肺アスペルギルス症 (IPA) ではなくウイルス性の DAD であることが多いことに注意しておく必要がある。

COVID-19 患者 122 人中 11 人からアスペルギルス検出されたとする日本での単施設の検討では、菌種や遺伝子型が全て異なっており、院外での感染が想定されると報告している (Ogawa M, Niki M, Imoto W, et al. Characterization of *Aspergillus* spp. isolated from patients with

coronavirus disease 2019. J Infect Chemother. 2023 Jun;29(6):580-585. doi:). 本例は、他に当院で CAPA の報告がないことや、既存の肺病変があったことより、病院外で既存の肺病変に感染し、免疫低下に伴い顕在化したと考えられる。

E. 結論

CAPA は予後不良であることが多く報告されているが、本例も含め、直接死因にならないことも多いことがわかった。しかし、侵襲性に進展しないためにも、CAPA を疑う場合は、早期に抗真菌薬を開始し、ステロイド薬を減量・中止を検討することも必要と考えられ、そのタイミングや時期

モニタリングの方法については、今後の検討となる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

今後、論文投稿予定である。

H. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし