Aspergillus 感染性仮性瘤および感染性心内膜炎の 1 例 ——冠動脈バイパス術後、仮性瘤形成を繰り返し感染性心内膜炎を合併した症例——

幾 野 毅 榎 本 栄 山 本 賢 二 坂 本 泰 三

症例は 76 歳、男性。2002 年、不安定狭心症に対し冠動脈バイパス術 4 枝（LITA-LAD#8, Ao-SVG-#9-HL-#4PD）を施行した。2005 年 9 月、グラフト中樞吻合部に仮性瘤を認め、大伏在静脈グラフトが閉塞した。仮性瘤に対しパッチ閉鎖術を行うとともに、右内胸動脈に離断した前回の大伏在静脈グラフトを再建した（RITA-SVG-#9-HL-#4PD）。2006 年 6 月、仮性瘤再発を認め、超低体温循環停止下に人工血管（Gelweave®）を用いて広範囲にパッチ閉鎖を行った。組織培養は陰性であった。8 月に仮性瘤再発を認めた。超音波では上行大動脈内に可動性のある腫瘍を認めた。Bentall 手術を施行し、大動脈弁まで及んでいた疣贅および暗紫色の膿を可及的に除去し、大網を充填した。術中組織から *Aspergillus* が培養された。腎障害があり Micafungin を使用したが、 β -D グルカンも 300 pg/ml 以上とコントロールが付かず、Amphotericin B に変更した。しかし、敗血症にて 13 日目に死亡した。*Aspergillus* による心大血管系への感染は稀で、診断後 1 年以上生存した報告は数例である。文献的生存例は、感染部の切除と早期診断により抗真菌剤を強力に長期間にわたり行っていた。本症の救命には早期診断と治療が有効であり、文献的考察を踏まえて報告する。日心外会誌 40 巻 3 号：120-124（2011）

キーワード：アスペルギルス、感染性仮性動脈瘤、心内膜炎

Aspergillus Pseudoaneurysm and Endocarditis of the Aortic Valve after Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Takeshi Ikuno, Sakae Enomoto, Kenji Yamamoto and Taizo Sakamoto (Department of Cardiovascular Surgery, Okamoto Memorial Hospital, Sunto, Shizuoka, Japan)

Aspergillus pseudoaneurysm of the ascending aorta is rare in patients who have undergone coronary artery bypass graft surgery (CABG), and there are few cases reports of patients with AIDS, or after transplantation. A 76-year-old man underwent CABG due to unstable angina in 2002; in 2005 and 2006, he suffered 3 episodes of pseudoaneurysm formation in the ascending aorta. The aneurysm was resected and the defect was repaired with a Dacron patch twice. Finally, aortic root replacement with the modified Bentall technique was performed, but pathological examination of the wall of the pseudoaneurysm showed *Aspergillus*. On day 13, the *Aspergillus* infection developed into septicemia, and he died. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 40: 120-124 (2011)

Keywords: *Aspergillus*, pseudoaneurysm, infective carditis

Aspergillus による心大血管系への感染は稀であり、AIDS や移植後の免疫不全患者での報告がほとんどである^{1,2)}。大動脈破裂や穿孔、mycotic aneurysm の破裂、仮性瘤破裂を引き起こし、ほとんどすべての報告で発症後 1 年以内に死亡している。われわれは冠動脈バイパス術後に仮性瘤形成を繰り返し、最終的に *Aspergillus* による感染を認めた症例を経験した。感染性仮性瘤に対し手術を行ったが、感染が制御できず失った。免疫不全状態にない開心術後患者においても発症することを報告するとともに、文献的な生存例を検討し治療の妥当性について考察した。

症 例

症例：76 歳、男性。

主訴：胸部正中創発赤および腫脹。

既往歴：前立腺癌、急性硬膜下血腫、Pacemaker 留置後。

現病歴：2002 年 12 月、不安定狭心症にて緊急冠動脈造影を施行し、左単冠動脈および三枝病変の狭心症（#6: 90%, #7: 100%, #11: 75%, HL90%, #12: 99%）を認めた。IABP 挿入の後、準緊急冠動脈バイパス術 4 枝（LITA-LAD#8, Ao-SVG-#9-HL-#4PD）を施行した。退院後の 2003 年 1 月、右上腕動脈閉塞にて受診の際、意識消失発作を認めた。脳神経学的精査では外傷性硬膜外血腫のみであったため、冠動脈造影を施行した。内胸動脈は開存していたが大伏在静脈グラフトは閉塞していた。運動負荷でも

図1 再手術時仮性瘤造影CT

(左) 2004年7月3日、上行大動脈に15 mm大の仮性瘤を認めた。中枢吻合部のマーカー（矢印）が写っており、閉塞した大伏在静脈グラフト吻合部にできたことが分かる。(右) 2005年8月26日、仮性瘤は30 mmまで増大し再手術となった。

虚血を認めず、経過観察となった。10月に再度意識消失発作を認めた。高度房室ブロックが原因でありDDD Pacemakerを植え込んだ。2004年7月、閉塞した大伏在静脈グラフト中枢吻合部に15 mm大の上行大動脈仮性瘤を認めた(図1右)。2005年9月、仮性瘤が30 mmと拡大した(図1左)ため、冠血行再建と瘤切除を行うこととした。仮性瘤は大伏在静脈吻合部に限局しており、4.5 mmのpuncherで作製した吻合口は直径8 mmに拡大していた。大動脈壁の欠損口をパッチ閉鎖(Hemashild Woven Double Velour Fabric®)し瘤壁を閉じて補強した。右内胸動脈に離断した前回の大伏在静脈グラフトを吻合した(RITA-SVG-#9-HL-#4PD)。退院時に仮性瘤再発なく、創傷治癒も問題なかった。2006年1月、左下肢大伏在静脈採取創に発赤腫脹を認め、白血球の軽度上昇($5.2 \rightarrow 7.2 \times 10^3/\mu\text{l}$)とCRPの急激な上昇($2.64 \rightarrow 20.31 \text{ mg/dl}$)を認めたが数日で自然軽快した。5月、正中創胸骨wire刺入部周囲に発赤を認め、切開排膿したところ培養より*Klebsiella pneumoniae*を認めた。6月、CTにて上行大動脈仮性瘤の再発を認め(図2)、再手術が必要と判断した。仮性瘤は胸骨背面に接しており、開胸時に破裂する危険性があった。加えて、バイパスは一度剥離しており高度な癒着が懸念され、右内胸動脈-大伏在静脈グラフトの遮断ができず心筋保護が不十分になる危険性があった。以上、二つの危険性を考慮し、超低体温単純循環停止下に上行大動脈人工血管置換術を行う予定とした。右大腿動静脈より人工心肺を確立した。膀胱温23度の時点で胸骨切開を行った。上行大動脈前面を覆うように仮性瘤が存在し、仮性瘤前面に被包化された暗紫色の膿を認めた。循環停止下(膀胱温22度)に瘤を切開した。上行大動脈の剥離を試みたが、強固に癒着しており側壁と後壁が周囲組織と一体化していた。超低体温のみによる脳保護下の限られた時間内では、上行大動脈を剥離しての置換は困難と判断し、直径3

図2 3度目手術時仮性瘤造影CT

2006年6月7日、仮性瘤の再発を認めた。仮性瘤は50 mmまで拡大し、胸骨背面に接していた。

cmの仮性瘤切除後欠損口をパッチが内挿するよう結節縫合で閉鎖した。術中採取した膿と組織培養は陰性であった。8月に正中創の軽度発赤を認め受診し、CTにて仮性瘤再発を認め入院した。

入院時現症：身長 157 cm、体重 51.6 kg、血圧 108/74 mmHg、脈拍 84/分、体温 36.6 度。

検査所見：WBCは $6.3 \times 10^3/\mu\text{l}$ と上昇なく、CRPのみ4.69 mg/dlと上昇していた。正中創を切開し、浸出液を細菌培養したが陰性であった。 β -D グルカンは86.8 pg/mlと上昇していた。

CT所見：入院時のCTで仮性瘤再発(37×41 mm)を認めた。

9月の造影CTでは上行大動脈内に腫瘤影を認めた(図3)。術中大動脈超音波所見：大動脈内に可動性のある腫瘤を認めた(図4)。

術中所見：前回手術と異なり仮性瘤は胸骨から距離があったため、通常どおり胸骨正中切開にて再開胸した。右大腿動脈送血、上下大静脈脱血にて体外循環を開始し中等度低体温(25度)とした。仮性瘤は炎症性に肥厚しており上行大動脈剥離時の破裂の危険は低く障害とならなかった。仮性瘤周囲の上行大動脈は強固に癒着しているものの、上行大動脈遠位端は剥離でき遮断可能であった。両側内胸動脈グラフトを遮断し、逆行性心筋保護にて心停止とした。1 cmほどに肥厚した仮性瘤の瘤壁を切開すると瘤内に血栓、壊死組織、暗紫色の膿を認めた。また、大動脈内に可動性のある疣贅を認め、一部大動脈弁にも及んでおり心内膜炎も合併していた(図5)。Bentall手術により大動脈弁を含む基部置換を行い、可及的に膿および壊死組織を除去した。人工血管周囲には大網を充填した。疣贅およ

図3 4度目手術時仮性瘤造影CT

2006年8月22日、仮性瘤の再発を再度認めた。大動脈内には破壊された大動脈壁と疣贅（矢印）を認めた。

図4 術中上行大動脈超音波（長軸像）

大動脈内に可動性の flap 上の疣贅を認めた。術後に下肢塞栓症を引き起こした疣贅と考えられた。

び暗紫色の膿を組織培養に提出した。術直後より左膝窩動脈以下の拍動を触知せず血栓除去を行った。摘出した塞栓物は疣贅であり、経食道超音波にて上行大動脈内に確認されていた腫瘍の一部が手術操作で流れたと考えられた。

術後経過：術後4日目、術中に採取した組織の培養より *Aspergillus* 感染と診断された。腎障害を認めたため Miconazole 75 mg/day を投与した。β-D グルカン は 300 pg/ml 以上であった。術後12日目のβ-D グルカンも 300 pg/ml 以上であり、38度台の発熱が持続し感染のコントロール

図5 切除した大動脈弁

（上）無冠尖、（右）右冠尖、（左）左冠尖。弁尖に赤色の疣贅が薄く付着しており、弁尖自体も黄色に変性を認め感染が大動脈弁にも及んでいたが、大きな疣贅は認めず、感染の中心は上行大動脈であった。

がつかないため Amphotericin B 5 mg/day に変更した。しかし、敗血症をコントロールできず13日目に死亡した。

考 察

Aspergillus は常在菌として一般的な真菌の一つである。吸入による肺への感染が多く、しばしば呼吸器感染症の起原因菌として問題になる。一方、血中への *Aspergillus* の浸潤は容易にはおこらず、AIDS や臓器移植後など免疫不全状態が加わって初めて発症する。このため、心内膜炎や心筋炎、大動脈炎などの心血管系の感染は稀である。感染性心内膜炎の起原因菌はほとんどが細菌性であり、真菌が占める割合は2～5%程度である。さらに、真菌による心内膜炎の6割は *Candida* であり、*Aspergillus* を起原因菌とするものは1割と非常に稀である³⁾。本症例では開心術後であることと正中創で wire 感染があったものの、高度な免疫不全を生じるような合併症はなかった。3回目と4回目の手術前はいずれも発熱はなく、摂食も問題なかった。このため、3回目手術前 Alb 値 3.7 g/dl, Cholinesterase 値 196 IU/l, 4回目手術日 Alb 値 3.5 g/dl, Cholinesterase 値 193 IU/l と栄養状態もおおむね問題なかった。

周術期に術野もしくは創部より *Aspergillus* が混入し侵襲性アスペルギルス症を引き起こすという報告があり、Post-surgical invasive aspergillosis (PSIA) と称されている⁴⁾。10年間に発生した侵襲性アスペルギルス症83例のうち、PSIAは8.4%（7例）を占め1例のみが心内膜炎だったと報告されている。開心術や胸部手術で発症の危険が増加するとされており、術前から呼吸器の *Aspergillus* 感染症を合併している症例はなかった。

Aspergillus 感染症は組織からの真菌の同定が確定診断に必要なが、心血管系の感染症では容易に検体を採取で

きない。また、血液培養の陽性率は6.4%⁵⁾～11%⁶⁾と非常に低く、 β -D グルカンや *Aspergillus* 抗原の検出などの血清補助診断が有用である⁷⁾。 β -D グルカンは真菌や植物が細胞壁の構成成分として保有する多糖体で、真菌感染のスクリーニング検査として用いられる。血液製剤やガーゼにも含まれることがあり手術後に偽陽性を認めることがある。*Aspergillus* 抗原は *Aspergillus* 細胞壁の蛋白構成成分であるガラクトマンナン抗原を検出することで行われ、特異度が高い。従来のラテックス凝集法は検出力が低く診断に至らないことが多かった。しかし、ERAIS 法が保険適応となったことで、その検出力はラテックス凝集法の検出限界15 ng/ml から ELISA 法の1 ng/ml まで上昇した。Jensenらは PSIA 症例に対し ELISA 法を用いることで、5例の創表層の感染では陰性となったが、2例縦隔炎と心内膜炎の症例では陽性になったと報告した⁴⁾。開心術後を含め免疫不全状態の患者においては、起因菌が同定できない感染症や抗生剤の効果が無い場合には真菌感染を念頭に置き β -D グルカンの測定をすることが重要である。陽性例ではついで、*Candida* 抗原や *Aspergillus* 抗原といった特異度の高い検査を施行し、原因となる真菌の鑑別を行う必要がある。

Aspergillus の感染力は非常に弱く、日和見感染を生ずる程度である。しかし、組織に対する浸潤性は非常に高い。このため、感染性大動脈炎や感染性心内膜炎は致死的で、大動脈破裂や穿孔、mycotic aneurysm の破裂、仮性瘤形成破裂を引き起こし、現在のところ治療の内容によらず予後不良である。非常に致死率の高い本疾患を救命するためには、早期診断と可及的な感染巣の切除、Amphotericin B の投与が重要とされる。発症後1年以上生存した報告は数例である⁸⁾。Pasqualottoらが報告した *Aspergillus* の心大血管感染124例の報告⁵⁾では、9例の生存例はいずれも外科的な感染部位の切除と抗真菌剤の投与が行われていた。大腿動脈に塞栓症を起こした大動脈弁感染の症例⁹⁾や、脳や下肢に疣贅が飛んだ症例などの重症例も含まれていた。Sanchez-Recaldeらは、早期診断により術前1週間前より Amphotericin B を投与し、上行大動脈の仮性瘤を切除した症例が18年間再発なく生存したと報告¹⁰⁾した。なお、2002年に行われた randomized trial¹¹⁾により侵襲性アスペルギルス症の第一選択薬は Amphotericin B から Voriconazole となっており、心血管系の感染でも治療薬の選択肢が増えている。

本症例は3度目の手術で、仮性瘤周囲に膿性の壊死組織を認めた。術前に正中層からは *Klebsiella pneumoniae* が検出されたが、仮性瘤組織の培養は陰性であり、術後発熱はなく、炎症反応も速やかに低下した。1カ月後に β -D グルカンの上昇 (86.8 pg/ml) を認めた。この時点でも、発熱

はなく WBC も正常であり、CRP のみ高値であった。本症例での反省点は、3度目の手術で根治的な人工血管置換が行えなかったこと、 β -D グルカンが陽性になった時点で診断がつけられなかったことである。*Aspergillus* に感染した時期は不明であるが、3度目の手術前の下肢蜂窩織炎の時期、もしくは3度目の手術の周術期が疑われる。3度目の手術時に感染が及んでいたとすれば、人工血管の置換と大網充填ができていれば周術期に感染がコントロールできていたことから根治できたかもしれない。また、 β -D グルカンは術後偽陽性になることから、陽性となった後も *Aspergillus* を含む真菌の感染症を強く疑っていなかった。ERAIS 法での *Aspergillus* 抗原検査を行っていれば感染が判明した可能性がある。術前より Amphotericin B の投与を行い、組織浸潤の強い *Aspergillus* 感染であることを念頭に手術を行えば、結果が違った可能性は否定できない。

本症例から学んだことは、他に免疫力が低下する合併症がなくとも、開心術後では *Aspergillus* の心血管系への感染が起こりうること、開胸操作中に手術室であっても空気感染することがあり、術後に発熱がなく WBC が正常だとしても、感染を否定できないこと、細菌感染が明らかでも、重複感染していることもあり、治療経過に応じて β -D グルカンの測定を考慮する必要があること、術後に陽性となった場合は、偽陽性の可能性が高いが、感染を否定するためには抗原検査が必須であることである。

また、生存例は再手術前に診断がついたものが多いが、術中の組織にて診断がついた症例や感染性心内膜炎と仮性瘤を合併した症例、脳に疣贅による梗塞を起こした重症例でも救命例が報告されており、あきらめないで治療すべきである。

おわりに

開心術後に繰り返す仮性瘤を認め、最終的に *Aspergillus* の感染を認めた。免疫不全状態でない開心術後の患者にも発症することがある。血液培養での陽性率は1割以下であり、早期診断のカギを握るのは *Aspergillus* 感染症を疑い、血清学的検査を行うことである。致死率が高く予後不良であるが、早期診断と可及的な感染部位の外科的切除が唯一の救命手段となる。

文 献

- 1) Xie, L., Gebre, W., Szabo, K. et al.: Cardiac aspergillosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: A case report and review of the literature. Arch. Pathol. Lab. Med. **129**: 511-551, 2005.
- 2) Saxena, P., Clarke, B., Dunning, J. et al.: *Aspergillus* endocarditis of the mitral valve in a lung-transplant patient. Tex. Heart Inst. J. **34**: 95-97, 2007.
- 3) Raoult, D., Casalta, J.P., Richet, H. et al.: Contribution of

- systematic serological testing in diagnosis of infective endocarditis. *J. Clin. Microbiol.* **43** : 5238-5242, 2005.
- 4) Jensen, J., Guinea, J., Torres-Narbona, M. et al. : Post-surgical invasive aspergillosis : An uncommon and under-appreciated entity. *J. Infect.* **60** : 162-167, 2010.
 - 5) Pasqualotto, A.C. and Denning, D.W. : Post-operative aspergillosis. *Clin. Microbiol. Infect.* **12** : 1060-1076, 2006.
 - 6) El-Hamamsy, I., Dürleman, N., Stevens, L.M. et al. : *Aspergillus endocarditis* after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* **80** : 359-364, 2005.
 - 7) Yoshida, K. : Recent advances of serodiagnosis for systemic fungal infection. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* **47** : 135-142, 2006.
 - 8) Hanvesakul, R., Deshpande, R., Carr, C.S. et al. : *Aspergillus aortitis* ; A cause for aortic perforation in a patient following combined aortic valve surgery and liver transplantation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **3** : 544-546, 2004.
 - 9) Lawrence, T., Shockman, A.T. and MacVaugh, H. 3rd : *Aspergillus* infection of prosthetic aortic valves. *Chest* **60** : 406-414, 1971.
 - 10) Sanchez-Recalde, A., Maté, I., Merino, J.L. et al. : *Aspergillus aortitis* after cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* **41** : 152-156, 2003.
 - 11) Herbrecht, R., Denning, D.W., Patterson, T.F. et al. : Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Engl. J. Med.* **347** : 408-415, 2002.