真菌性感染性心内膜炎術後に 感染性腸骨動脈瘤を合併した1例

丸 田 一 人 尾 本 正 石 川 昇
廣 田 真 規 大 井 正 也 福 隅 正 臣
大 野 正 裕 川 田 忠 典 手 取 屋 岳 夫

症例は6カ月間の発熱病歴を有し、小児期より心室中隔欠損症（VSD）と診断されていた44歳の男性である。平成16年7月、VSDに伴った感染性心内膜炎による大動脈弁閉鎖不全症と診断し、生体弁による弁置換術およびVSDのパッチ閉鎖術を施行した。しかし術後、炎症反応は陰転化せず、術後3カ月目に血中から *Candida albicans* が検出された。人工弁感染が疑われたため、術後3.5カ月でFree style プタ大動脈弁により大動脈基部置換およびVSDの再閉鎖術を行った。その後、抗真菌剤の内服を継続して外来経過観察していたが、平成17年5月に再び発熱が出現、CTで左総腸骨動脈瘤を認め、*Candida albicans* による mycotic aneurysm を疑い手術を施行した。活動型感染性心内膜炎では抗生剤投与が長期にわたると真菌症を併発することを認識すべきである。真菌性感染性心内膜炎は感染制御の困難性から長期予後は不良とされ、術後の経過観察は長期間、厳重に行うことが必要である。日心外会誌 36 巻 4 号：188-192（2007）

Keywords：感染性心内膜炎，人工弁感染，真菌症，感染性動脈瘤

Infective Endocarditis Followed by Fungal Prosthetic Valve Endocarditis and Mycotic Aneurysm of the Common Iliac Artery

Kazuto Maruta, Tadashi Omoto, Noboru Ishikawa, Masanori Hirota, Masaya Ohi, Masaomi Fukuzumi, Masahiro Ohno, Tadanori Kawada and Takeo Tedoriya (Department of Cardiovascular Surgery, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan)

A 44-year-old man with a history of remittent fever for 6 months was given a diagnosis of infective endocarditis of the aortic valve related to a congenital ventricular septal defect (VSD), although no bacterial growth was obtained by blood culture. After one week of antibiotic treatment, aortic valve replacement (AVR) and patch closure of the VSD were performed after debridement of infected tissue and vegetations involving the aortic root, pulmonary and tricuspid valves, and myocardium surrounding the VSD. Antibiotic treatment was continued postoperatively, but elevation of C-reactive protein (CRP) persisted. Blood culture disclosed *Candida albicans* in the blood 3 months after AVR. Fungal prosthetic valve endocarditis (PVE) was suspected, therefore, aortic root replacement with a Free Style bioprosthesis and VSD re-closure were performed followed by continued systemic antifungal treatment. Five months after reoperation, the patient was readmitted with a high fever. A pseudoaneurysm of the left common iliac artery and complete obstruction of the external iliac artery were shown by contrast-enhanced computed tomography (CT). The aneurysm was resected without revascularization. This case presentation concludes that long-term whole body study with contrast-enhanced CT might be necessary even though complete eradication of the infected foci of the heart has been established. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 36 : 188-192 (2007)

真菌による感染性心内膜炎はその感染制御の困難性により予後が不良であるとされている。今回われわれは、感染性心内膜炎による人工弁置換術後に真菌性人工弁感染と感染性腸骨動脈瘤を併発し、手術治療を要した症例を経験したので報告する。

症 例

症例は44歳、男性。生下時より心雑音を指摘され、心室中隔欠損症（VSD）と診断されていたが、これまで手術治療を受けることなく無症状で経過していた。平成15年12月ころより39°C台の弛張熱が続き、平成16年1月、当院呼吸器内科で閉塞性細気管支炎（BOOP）と診断された。それ以来、ステロイド剤の維持量投与中であった。同年7月ころより呼吸困難が増強し内科に再入院した。その際、心雑音が聴取されたため緊急的に行われた心臓超音波

検査で、大動脈弁の vegetation を伴った高度の弁逆流が認められ、VSD に伴った感染性心内膜炎による大動脈弁閉鎖不全と診断された。入院時、WBC 13,000/ μ l, CRP 6.6 mg/dl であったが、動脈血培養は陰性であった。当科転科後、ベンジルペニシリンカリウム (PCG) 1,800 万単位+硫酸ゲンタマイシン (GM) 120 mg の1週間投与後に手術治療を行った。

初回手術：平成 16 年 8 月 14 日手術施行。完全体外循環下に大動脈切開、右室切開によりアプローチした。Vegetation は大動脈弁の三尖弁ともに付着しており、弁尖は破壊されていたが弁輪部に膿瘍は認めなかった。肺動脈弁、右室流出路、三尖弁後尖に vegetation を散在性に認め、VSD は円錐部中隔欠損で、その辺縁の心筋層に膿瘍形成を認めた。破壊された肺動脈弁の一部は切除し、三尖弁は vegetation を可及的に除去したのち弁形成術を施行した。右室流出路の vegetation および VSD 辺縁の膿瘍を大きく切除したのちにウマ心膜パッチで閉鎖した。大動脈弁に対しては生体弁 (Carpentier-Edwards 23 mm) で弁置換術を行った。

初回術後経過：術後、循環動態は安定していたが、炎症反応が沈静化しないため MRSA 感染を疑いバンコマイシン (VCM) に変更した。8 月下旬、中心静脈カテーテル先端培養より *Candida albicans* が同定され、抗真菌剤の追加投与を行った (図 1)。10 月中旬、頭痛を訴え、頭部

CT でくも膜下出血像を認めたが、脳動脈造影上、あきらかな脳動脈瘤は否定された。保存的治療とし、頭痛の再発は認めなかった。しかし、11 月初旬より、再び 40°C 台の高熱が出現し、 β -D グルカンの上昇 (300 pg/ml 以上) を認め、抗真菌剤の投与を再開した (図 1)。白血球増多はなかったが、CRP 12.9 mg/dl であり、10 月 23 日には異常所見を認めなかった心臓超音波検査で、11 月 11 日に人工弁周囲の vegetation 付着を疑わせる所見を認めた。

再手術：平成 16 年 11 月 27 日に人工弁感染の診断で再手術を施行した。人工弁弁尖に vegetation の付着を認めたが、弁座縫着部、VSD 閉鎖パッチ周囲の膿瘍形成および離開は認めなかった。真菌による心内膜炎がもっとも疑われ、完璧な感染巣除去が必要と考え、前回の人工弁および VSD 閉鎖パッチをすべて除去し、周囲組織をさらに郭清したのち、新たなウマ心膜パッチによる心室中隔欠損閉鎖および異種生体大動脈弁 (Free Style 23 mm) を用いた大動脈基部置換術を施行した。

再手術後経過：Vegetation および摘出組織標本の培養により *Candida albicans* が同定され、病理学的には真菌菌糸および胞子の組織内増殖をみとめた。術後 4 週間はミカファンギナトリウム (MCFG) 100 mg/日を点滴静注し、その後フルコナゾール (FLCZ) 200 mg の内服に変更し炎症反応は改善、平成 17 年 1 月 8 日に退院し、経口抗真菌剤の投与下に外来経過観察となった (図 1)。

図1 初回入院時の経過表

※1: PCG 1,800 U+GM 120 mg ※2: PCG 1,800 U ※3: VCM 2 g ※4: AMK 150 mg ※5: TEIC 200 mg
 ※6: MCFG 75 mg ※7: FLCZ 200 mg ※8: MCFG 100 mg

図2 上：心臓再手術前単純CT（平成16年10月）。中：再入院時造影CT（平成17年5月），左総腸骨動脈が径50 mmの動脈瘤に成長している。下：再入院時造影CTのMIP（maximum intensity projection：最大値投影法）像。

退院5カ月後に、38°C台の発熱を再度認めたが、心エコー図ではあきらかな感染性心内膜炎の再発を疑わせる所見はなく、WBC 8,400/ μ l, CRP 6.2 mg/dl, β -D グルカン 31.6 pg/mlであった。全身精査目的で造影CTを行ったところ、左総腸骨動脈に約50 mmの動脈瘤を認め、*Candida albicans*によるmycotic aneurysmが疑われた。外腸骨動脈は完全閉塞していたが（図2）、下肢虚血症状はなかった。

手術所見：平成17年5月20日、左側腹部斜切開、経後腹膜に左総腸骨動脈瘤摘出術を行った。動脈瘤と周囲組織との癒着は高度で、mycotic aneurysmを強く疑わせた

（図3）。瘤より近位の総腸骨動脈を遮断し、瘤を切開すると内腸骨動脈より十分な血液の逆流を認めたが、外腸骨動脈は完全閉塞していた。総腸骨動脈近位部、内・外腸骨動脈をそれぞれ結紮し動脈瘤を完全に摘出した。左大腿動脈の拍動はわずかに触知され、足背動脈も超音波検査上、血流が検出されたため、側副血行路の発達良好と判断し、血行再建は行わなかった。

術後経過：摘出標本の培養は陰性であったが、瘤壁に好中球および形質細胞の浸潤をみとめ、病理学的に感染性仮性動脈瘤と診断された（図4）。術後経過は良好で、炎症反応も軽減したため、FLCZ内服続行のまま外来で経過観察中である。術後1年半の現在、健在である。

考 察

活動型感染性心内膜炎では、術後も抗生剤の長期間投与を要するが、真菌と拮抗する細菌までも死滅させてしまうと、真菌が増殖し真菌血症となることがある^{1,2)}。真菌感染のリスクファクターには抗生剤の14日間以上投与、全身感染の持続などがあげられ、とくに感染性心内膜炎ではしばしば抗生剤投与が長期間となり、真菌感染に移行することがある。真菌性心内膜炎の発生頻度は低いが、最近増加傾向にあり、とくに真菌性心内膜炎のうち人工弁患者の占める率は44.6～50.0%³⁻⁵⁾と高率である。人工弁感染の場合、高率に弁輪部膿瘍や全身性塞栓症を合併し、難治重症化することが多く、死亡率は56.6%と予後が不良^{3,6)}である。

Mycotic aneurysmは全動脈瘤症例の3%程度⁷⁾の発生頻度といわれるが、感染性心内膜炎に起因する報告が多い^{8,9)}。しかし、Mansurらは約5年間の感染性心内膜炎症例にmycotic aneurysmを合併したのは4.1%であったとし¹⁰⁾、Deanらも10年間に動脈塞栓もしくは動脈瘤を併発した感染性心内膜炎症例は9例に過ぎなかったと報告¹¹⁾している。Mycotic aneurysmは全身のあらゆる動脈に発生し⁹⁾、とくに感染性心内膜炎では脳動脈に発生することはよく知られている^{9,12,13)}。脳動脈以外では、大腿動脈がもっとも多く（38%）、腸骨動脈に発症する場合は6%に過ぎない⁵⁾。

真菌性感染性心内膜炎では、動脈塞栓例の報告のほうが動脈瘤形成例より多い^{14,15)}。末梢血管への菌塊の塞栓では支配領域虚血症状が先行するため、動脈壁局所での菌増殖、壁の炎症性破壊、穿破によって発生する仮性動脈瘤形成にまでいたって診断されるのはまれと考えられる。真菌血症に対し薬剤の反応が良好な場合は塞栓症などの合併症の発生率も低下するが、薬剤抵抗性の場合は菌塊の塞栓症をきたしやすい¹⁶⁾。自験症例では心臓再手術時、薬剤抵抗性真菌症を疑ったため使用した人工材料の完全摘出とでき

図3 動脈瘤術中写真
腸腰筋を圧排するように左総腸骨動脈瘤を認めた。

うるかぎりの感染巣の除去が患者救命に必須と考え、広範囲な郭清を行ったのち、生体材料による大動脈基部再建術式を選択した。しかし、術後、心内膜炎の再発は防止され、抗菌剤投与の反応も良好であったにもかかわらず、術後短期間に感染性腸骨動脈瘤の併発をみとめた。下肢の虚血症状もなく、瘤の発生時期は不明であるが、周術期にすでに潜在的に瘤形成されていたと考えている。外腸骨動脈閉塞は二次的に緩徐に進行したと推察され、側副血行路の発達が下肢虚血症状を顕性化させなかったために、動脈瘤の診断が遅延した。

Mycotic aneurysm の手術術式に関しては従来、感染部位の可及的除去および感染部位を避ける非解剖学的バイパス再建術式が一般的であったが、この手法においても術後感染再発の合併症率は高いため、近年 expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) 製人工血管や薬剤を浸透させた人工血管の使用、大網充填などの工夫を加えて解剖学的再建を試みる報告がなされてきた^{17,18)}。今回は重症の感染性心内膜炎で真菌による再弁置換術後であったため、とくに真菌症という制御困難な感染症であることを考慮し、人工血管による血行再建術は再感染率が高いと判断した。幸い、術前から腸骨動脈以下の側副血行路の発達が良好であり、一期的に血行再建は行わずに下肢機能を温存することが可能であった。現在、足関節上腕血圧比 (ABPI) は左 0.4 であり、坂道の登坂歩行時約 200 m で間歇性跛行を認めている。しかし、平地歩行は十分可能であり、日常生活に支障はなく、いまだ血行再建は行っていない。

高値であった動脈瘤術直前の β -D グルカンは術後 1 年後の現在、正常値まで低下している。しかし、真菌性感染性心内膜炎は予後が不良であり、抗真菌剤の長期投与をしている症例¹⁹⁾ が報告されていることから、本症例も今後

図4 感染性腸骨動脈瘤の病理写真

上：瘤内腔に血栓を認め、内膜に一部欠損を認める。中：組織学的には好中球や形質細胞の炎症細胞浸潤を認め、壁は炎症や線維化を伴った線維性結合組織からなり、周囲の組織（横紋筋線維など）と癒着している (EVG 染色 40 倍)。下：右下に中膜（黒い部分）が少量みられるが、それより左側では消失しており、壁は線維化や炎症性肉芽組織などからなる (EVG 染色 70 倍)。

抗真菌剤の内服は継続しつつ厳重な経過観察の必要があると考えている。

結 語

Candida albicans による人工弁感染術後に感染性腸骨動脈瘤を認めた症例を経験した。本例は活動型感染性心内

膜炎で抗生剤投与が長期に及ぶと真菌症の併発を認識する
必要があり、真菌血症になった場合、心内膜炎巣の完全郭
清に成功しても遠隔期に mycotic aneurysm が発生する可
能性も視野に入れて、術後定期的な造影 CT による全身精
査の必要性があることを示唆した。

文 献

- 1) Bross, J., Taibot, G. H., Maislin, G. et al.: Risk factors for nosocomial candidemia: a case control study in adults without acute leukemia. *Am. J. Med.* **87**: 614-620, 1989.
- 2) 田中秀治, 松岡龍雄, 島崎修次: 外科救急領域における抗真菌薬. 化学療法と領域 **16**: 1123-1127, 2003.
- 3) Ligia, C. P. and Larry, M. B.: Fungal Endocarditis, 1995-2000. *Chest* **122**: 302-310, 2002.
- 4) Daniel, K. B., Jose, M. M., Bruno, H. et al.: Candida endocarditis: contemporary cases from the international collaboration of infectious endocarditis merged database (ICE-MD). *Scand. J. Infect. Dis.* **36**: 453-455, 2004.
- 5) Spencer, L. B., Ronald, W. B., Dennis, J. B. et al.: Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* **1**: 541-547, 1984.
- 6) Ernest, N. A. and William, C. R.: Prosthetic valve endocarditis. *Am. J. Cardiol.* **38**: 281-292, 1976.
- 7) Jackson, M. E., Marshall, L. B. and Bunt, T. J.: Spontaneous abdominal aortic infections. *Am. Surg.* **490**: 37-50, 1983.
- 8) Shirish, P. and Kenneth, W. J.: Classification and management of mycotic aneurysms. *Surgery* **144**: 691-694, 1977.
- 9) Walter, R. W., Lie, J. T., Waynehouser, O. et al.: The management of patients with mycotic aneurysm. *Curr. Clin. Top. Dis.* **2**: 151-183, 1981.
- 10) Mansur, A. J., Grinberg, M., Leão, P. P. et al.: Extracranial mycotic aneurysms in infective endocarditis. *Clin. Cardiol.* **9**: 65-72, 1986.
- 11) Dean, R. H., Meachan, P. W., Weaver, F. A. et al.: Mycotic embolism and embolomycotic aneurysms: Neglected lessons of the past. *Ann. Surg.* **204**: 300-307, 1986.
- 12) 南方謙二, 小西 裕, 松本雅彦ほか: 脳動脈の Mycotic Aneurysm を合併した感染性心内膜炎. 胸部外科 **50**: 544-548, 1997.
- 13) 杉本貴樹, 小川恭一, 麻田達郎ほか: 感染性心内膜炎の外科治療—特に手術時期について—. 日胸外会誌 **40**: 1055-1059, 1992.
- 14) Zedtwitz-Liebenstein, K., Gabriel, H. and Willinger, H.: Prosthetic valve endocarditis due to Candida tropicalis complicated by multiple pseudoaneurysms. *Infection* **29**: 177-179, 2001.
- 15) Gian, F. V., Alfredo, G., Michele, G. et al.: Occlusion of the common iliac artery secondary of fungal endocarditis: Report of a case. *Surg. Today* **30**: 291-293, 2000.
- 16) 針谷明房, 成瀬好洋, 小林俊也ほか: 下肢急性動脈閉塞で発症した真菌性心内膜炎の一例. 胸部外科 **58**: 831-833, 2005.
- 17) Johansen, K. and Devin, J.: Mycotic aortic aneurysms: A reappraisal. *Arch. Surg.* **118**: 583-588, 1983.
- 18) 今村 敦, 斉藤隆道, 尾崎 岳ほか: 感染・汚染術野での腹部大動脈人工血管置換術—ePTFE 人工血管, 強酸性水洗浄, 大網被覆の有用性—. 日血外会誌 **14**: 645-652, 2005.
- 19) Ikeda, M., Kambayashi, J. and Kawasaki, T.: Contained rupture of infected abdominal aortic aneurysm due to systemic candidiasis. *Cardiovasc. Surg.* **3**: 711-714, 1995.