

●症 例

人工血管アスペルギルス感染症の1剖検例：文献レビューからの臨床像の考察

伊藤 悠^a 伊藤 優^a 原 悠^b
高橋 良平^a 角田 幸雄^c 金子 猛^b

要旨：73歳男性。胸部大動脈瘤に対し人工血管置換術を施行した。手術の1年後に血痰が出現し、胸部CT上、人工血管周囲の浸潤影の拡大と人工血管壁内の空気貯留を認めた。血液中 β -D-グルカンおよびアスペルギルスガラクトマンナン抗原の上昇を認め、抗真菌薬を開始するも入院3ヶ月後に脳出血と脳梗塞をきたし死亡した。剖検では人工血管の穿孔と人工血管内腔、脳血管、クモ膜下腔にアスペルギルスの菌糸を認めた。

キーワード：人工血管、アスペルギルス属、非結核性抗酸菌症

Vascular graft, *Aspergillus* species, Nontuberculous mycobacterial infection

緒 言

人工血管へのアスペルギルス感染症は稀である。本疾患は早期診断が困難であるうえ外科的介入や長期間の抗真菌薬の投与が必要であり、死亡率も高い¹⁾²⁾。今回我々は胸部大動脈瘤に対する人工血管置換1年後に人工血管へのアスペルギルス感染を発症し、抗真菌薬による治療にもかかわらず同真菌による脳出血および脳梗塞を併発した希少病態を経験したため、その臨床経過および剖検所見を報告するとともに、既報を踏まえ、その臨床像の考察を行った。

症 例

患者：73歳，男性。

主訴：血痰。

喫煙歴：28歳から54歳まで10本/日。

内服歴：リファンピシン (rifampicin：RFP)，クラリスロマイシン (clarithromycin：CAM)，エタンブトール (ethambutol：EB)，ラベプラゾール (rabeprazole)，クロピドグレル (clopidogrel)，アゾセミド (azosemide)，エプレレノン (eplerenone)，ニコランジル (nicorandil)，ビソプロロール (bisoprolol)。

現病歴：20XX-1年3月に胸部大動脈瘤に対して上行弓部置換術および頸部3分枝再建術を施行した。20XX年3月に血痰が出現し胸部CTにて人工血管の外側と大動脈壁との間に空隙を認め、人工血管に接する肺野に浸潤影を認めた (図1A, a, B, b)。異時性に複数回の喀痰培養検査にて *Mycobacterium avium* を認め、非結核性抗酸菌症に関連した瘻孔形成が考えられた。RFP, CAM, EBによる多剤併用療法を開始するも治療開始6週後に腎機能障害、尿蛋白および潜血を認め、急性腎機能障害の精査加療目的で緊急入院となった。

入院時身体所見：身長168cm，体重57kg，意識清明，体温36.1℃，血圧119/71mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度96% (鼻カニューラ1L/分)，呼吸音正常，心音純，両上下肢に圧痕性浮腫を認めた。

入院時検査所見 (表1)：血清クレアチニン，CRPの上昇，アルブミンの低下を認めた。尿検査では蛋白と潜血を認めた。

入院後の臨床経過 (図2)：下腿浮腫，尿蛋白陽性，低アルブミン血症から腎ネフローゼ症候群と診断した。新規開始薬である非結核性抗酸菌症の治療薬のうち腎機能障害の頻度が高いとされているRFPを中止したが腎機能は改善せず，入院第9病日に血液透析を開始，第16病日からメチルプレドニゾロン (methylprednisolone) パルス療法を施行した。後療法としてプレドニゾロン (prednisolone) 内服40mg/日の投与を行った。血液中 β -D-グルカン (188pg/mL)，アスペルギルスガラクトマンナン抗原 (cut off index：COI=0.5) の軽度上昇を認め，CT上人工血管周囲の浸潤影も拡大したため (図1C, c)，第22病日に人工血管アスペルギルス感染症と診断しリポソーマルアムホテリシンB (liposomal amphotericin B：

連絡先：伊藤 優

〒222-0036 神奈川県横浜市港北区小机町3211

^a横浜労災病院呼吸器内科

^b横浜市立大学大学院医学研究科呼吸器病学

^c横浜労災病院病理診断科

(E-mail: maitou-alg@umin.ac.jp)

(Received 8 Jul 2019/Accepted 30 Sep 2019)

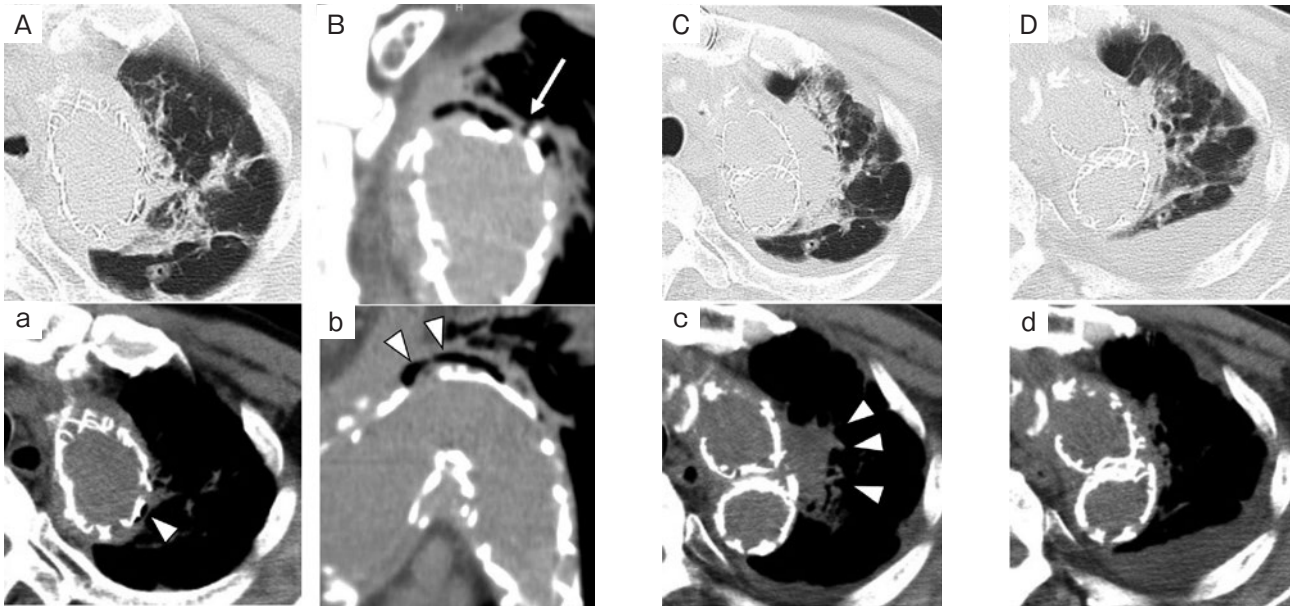


図1 胸部単純CT所見。(A, a, B, b)入院前非結核性抗酸菌症治療開始時。(A)左肺上葉のグラフト周囲に浸潤影を認めた。(a)グラフト周囲にガス像を伴っていた(矢頭)。(B)冠状断。人工血管の外側と大動脈壁との間に空隙を認めた。空隙から肺へと通じるように大動脈壁に裂隙を認めた(矢印)。(b)傍矢状断。人工血管の外側と大動脈壁との間に空隙を認めた(矢頭)。(C, c)入院後人工血管アスペルギルス感染症診断時。グラフト周囲の浸潤影が増大していた(c, 矢頭)。(D, d)抗真菌薬治療開始後。陰影は改善傾向を認めた。

表1 入院時検査所見

| | | | |
|------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Peripheral blood | | Biochemistry | |
| WBC | 5,500/ μ L | Alb | 1.2g/dL |
| Neutrophil | 77% | AST | 16U/L |
| Lymphocyte | 15% | ALT | 7U/L |
| Monocyte | 6% | LDH | 266U/L |
| Eosinophil | 2% | γ -GTP | 21U/L |
| Basophil | 0% | ALP | 167U/L |
| RBC | 447×10^4 / μ L | Na | 133mmol/L |
| Hb | 13.6g/dL | K | 5.3mmol/L |
| Ht | 40.1% | Cl | 104mmol/L |
| Plt | 19.7×10^4 / μ L | BUN | 60.7mg/dL |
| | | Cre | 2.92mg/dL |
| | | CRP | 4.7mg/dL |
| Urinalysis | | Culture | |
| Protein | 1,265mg/dL | Blood culture | negative |
| Occult blood | (2+) | Acid-fast bacilli smear | negative |
| Sugar | (\pm) | Acid-fast bacilli culture | <i>Mycobacterium avium</i> |
| | | <i>Mycobacterium avium</i> PCR | positive |
| | | Urine culture | negative |

L-AMB, 150mg/日)の経静脈投与を開始した。同日よりプレドニゾロンを漸減し、最終的に5mg/日の隔日投与を行い終了した。抗真菌薬投与開始後 β -D-グルカン、アスペルギルスガラクトマンナン抗原は低下し画像所見も改善を認めた(図1D, d)ため、ボリコナゾール(voriconazole: VRCZ, 400mg/日)、次いでイトラコナゾー

ル(itraconazole: ITCZ, 200mg/日)の経口内服治療へ移行した。しかし第87病日にJapan Coma Scale II相当の意識障害と左片麻痺、左半側空間無視が出現し、頭部CTでは上右後頭葉、右側頭葉の出血に加え、頭部MRIでは拡散強調画像にて散在性の点状および斑状の高信号域を認め、かつ、 β -D-グルカン、アスペルギルスガラク

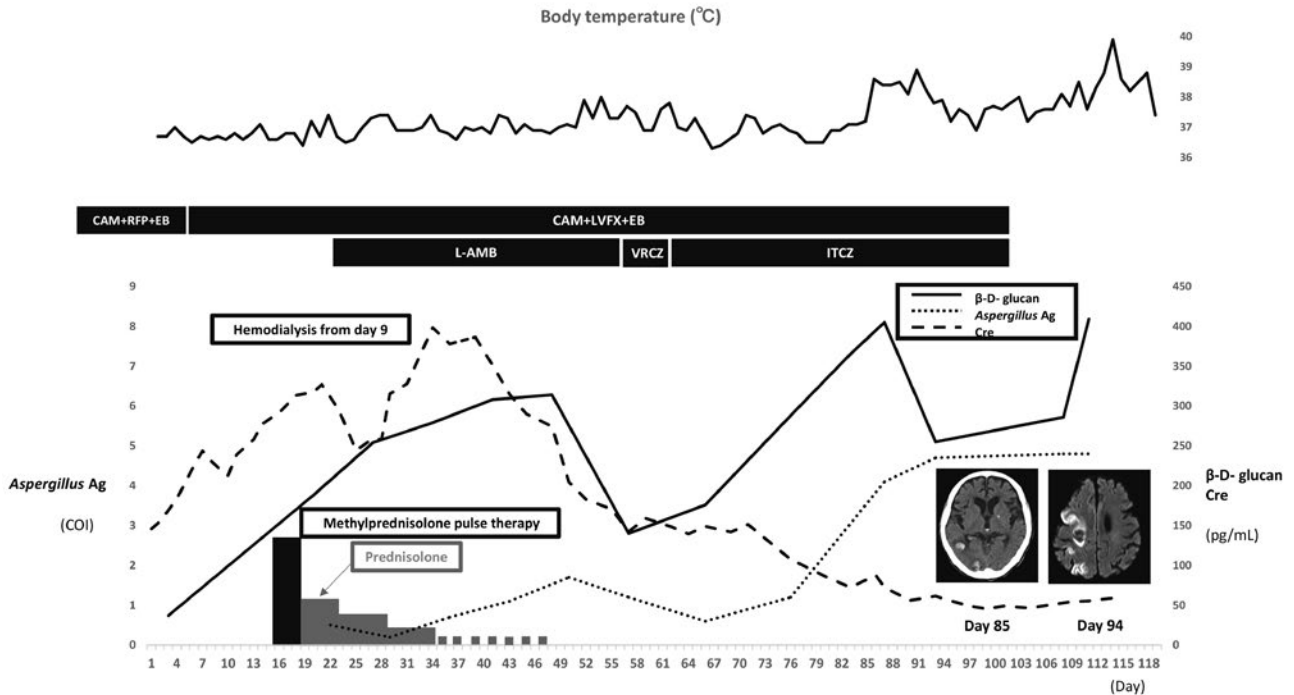


図2 入院後の臨床経過. CAM : clarithromycin, RFP : rifampicin, EB : ethambutol, LVFX : levofloxacin, L-AMB : liposomal amphotericin B, VRCZ : voriconazole, ITCZ : itraconazole. COI : cut off index.

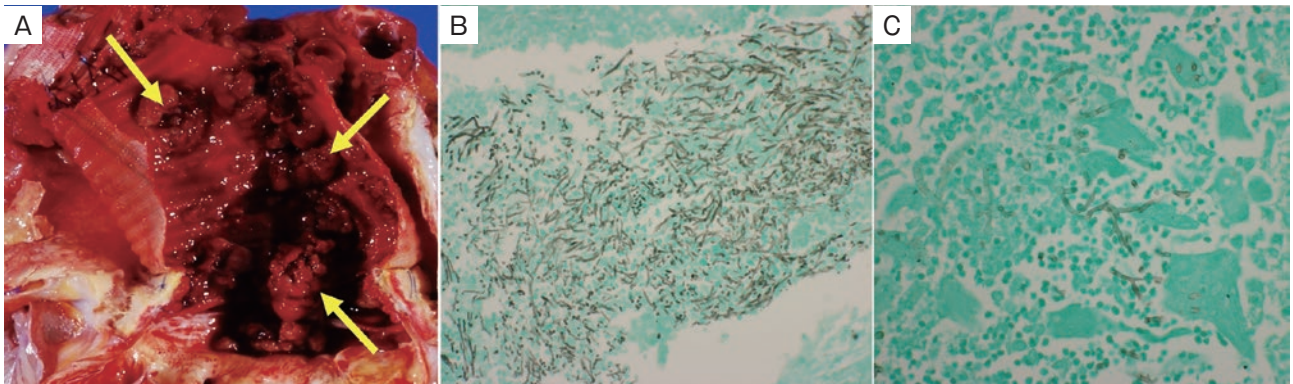


図3 剖検検体の肉眼、および組織所見. (A) 人工血管置換後の大動脈弓部の矢状断. グラフトは潰瘍により穿孔を認めており、同部位にアスペルギルスの菌塊と膿瘍が全周性に附着していた (矢印). (B) Grocott stain (対物10倍). 青斑核のクモ膜下腔にアスペルギルスの菌糸を認めた. (C) Grocott stain (対物40倍). グラフトと接する肺組織のごく一部にわずかにアスペルギルスの菌糸を認めた.

トマンナン抗原の再上昇も認めていたため、アスペルギルス感染症の再燃に伴う脳出血および脳塞栓が疑われたが意識状態は改善せず、第120病日に死亡した。

剖検所見 (図3A~C) : 人工血管は穿孔し上行枝の内腔は壊死物質、膿瘍、血栓で充填されており、アスペルギルスの菌糸を認めた。人工血管に接した肺組織にもわずかにアスペルギルスの菌糸を認めた。なお、肺組織には非結核性抗酸菌症を示唆する肉芽腫形成は認めなかった。脳血管内部やクモ膜下腔にアスペルギルスの菌糸を

認めた。腎臓は糸球体および尿細管に異常を認めず、腎ネフローゼの原因については不明であった。アスペルギルスの菌糸も認めなかった。

考 察

人工血管へのアスペルギルス感染は稀な病態であり過去10年間のPubMedで検索し得た人工血管アスペルギルス感染症は7例 (本例含めて8例) であった (表2)^{3)~9)}。年齢中央値は59歳 (43~83歳) であり男性が7人、女性

表2 人工血管アスペルギルス感染症の文献レビュー

| Reference | Age (years old) / Sex | <i>Aspergillus</i> spp. | Duration from operation to onset (months) | Symptoms | Blood culture | Operation as treatment | Antifungal drug | Outcomes | Other clinical information |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------------|---|--|---------------|--|-----------------|----------|---|
| Calcaterra D, et al ³⁾ | 43 / Male | <i>A. fumigatus</i> | 5 days | Fever, abdominal distension, acute renal failure | Not evaluated | Right hemicolectomy for ischemic bowel | None | Death | — |
| Rahkonen M, et al ⁴⁾ | 48 / Male | <i>A. fumigatus</i> | 43 | Fever, abdominal pain, diarrhea | Negative | None | None | Death | ICS |
| Del Ponte S, et al ⁵⁾ | 48 / Male | <i>A. fumigatus</i> | 1 | Fever | Negative | Debridement | VRCZ | Survive | — |
| Oyama J, et al ⁶⁾ | 58 / Male | <i>A. fumigatus</i> | 3 | Headache, fever | Negative | Removal of graft | VRCZ, CPFPG | Death | — |
| Ballazhi F, et al ⁷⁾ | 60 / Male | <i>A. fumigatus</i> | 72 | Fever, sweat, weight loss | Negative | Extraanatomic bypass | None | Death | ICS |
| Liu HC, et al ⁸⁾ | 83 / Male | <i>A. flavus</i> | 60 | Fever, hemoptysis | Negative | None | (+) | Death | History of pulmonary tuberculosis |
| Zosimas D, et al ⁹⁾ | 74 / Female | <i>A. fumigatus</i> | 9 | Erythematous mass on the lower thigh | Not evaluated | Extraanatomic bypass | VRCZ | Survive | — |
| Present case | 73 / Male | <i>Aspergillus</i> sp. | 14 | Edema | Negative | None | L-AMB, VRCZ | Death | Nontuberculous mycobacterial co-infection, mPSL pulse therapy |

ICS : inhalation corticosteroid, VRCZ : voriconazole, CPFPG : caspofungin, L-AMB : liposomal amphotericin B, mPSL : methylprednisolone.

が1人であった。既報のreviewによると人工血管の真菌感染の原因菌としては*Candida*属の次に*Aspergillus*属が多く菌種は*A. fumigatus*が最も多かった¹⁾²⁾が、我々が検索した報告においても同様であった(表2)。発症時期は*Candida*属による人工血管感染は術後数週間で生じる一方、*Aspergillus*属による人工血管感染は発症に数ヶ月を要する傾向にあり、また術後から診断までの期間は中央値11ヶ月(5日~72ヶ月)と既報[中央値8ヶ月(1~39ヶ月)]¹⁾²⁾と類似した傾向であった(表2)。本例も術後1年で発症したことから、人工血管置換術後、時間が経過した症例においても考慮すべき病態だと考えられた。明らかな症状は発熱が最も多い一方で無症状の症例も認められ、多彩な臨床像を呈する可能性が示唆された。転帰に関してはデブリードマンあるいは非解剖学的バイパス術等の外科的介入に抗真菌薬の投与を併用した3例のうち2例(25%)は生存していたが、外科的介入か抗真菌薬投与のどちらか一方の治療介入あるいは無加療の症例は全例死亡していた。病原体の侵入門戸に関して考察されていた報告は4例であった。そのうち術中操作での混入と考えられた症例が3例であり³⁾⁴⁾⁹⁾、既存の肺結核に関連した気管支瘻からのアスペルギルス感染が1例で

あった⁸⁾。本例の侵入門戸は、人工血管内が肺実質内に比較してアスペルギルス菌体が多かった点から術中操作での混入の可能性と、ステロイドパルス療法によってグラフト周囲の左上葉に経気道的にアスペルギルス感染が出現し、隣接したグラフト内部へ波及した可能性の2点が考えられる。なお本例を含めた3例において吸入ステロイドおよび全身ステロイド療法が導入されており、細胞性免疫の低下が疑われる症例での人工血管置換術では本病態に留意すべきであると考えられた。

播種性アスペルギルス感染症における頭蓋内病変(髄膜炎、脳塞栓、脳出血)は多彩であると考えられた。本例の剖検所見においても、クモ膜下腔や脳血管内に菌糸を認め、頭部MRIで血流支配に一致しない多発脳梗塞の所見を呈しており播種性真菌感染症による脳底部髄膜炎と敗血症性脳塞栓と診断した。脳出血についてはmagnetic resonance angiography上、動脈瘤は認めておらず、血管壁への病原体の浸潤や重症感染症に伴う高度な凝固機能異常など複雑な病態の存在が示唆された。動脈瘤所見を認めず致死性のクモ膜下出血を呈した*Aspergillus* arteritisをMikiらも報告しており、同症例の場合組織学的に血管壁への菌糸の浸潤が認められ血管内弾性板の破

壊を伴っていた¹⁰⁾。播種性アスペルギルス感染症においては動脈瘤の形成なくとも致死的な脳出血を併発する可能性があり、急激な意識障害や脳神経所見の異常を認めた場合は速やかな画像診断および治療介入が不可欠と考えられた。

胸部大動脈人工血管を感染源とした播種性アスペルギルス症の一剖検例を経験した。本例を含めた文献レビューによると本病態は発症時期や症状が多彩であるため細胞性免疫低下や既存肺病変を有する人工血管置換術経験患者では積極的に画像検査と血液検査を駆使した早期診断に努め、診断時には治療として外科的介入と抗真菌薬の併用を考慮すべきであると考えられた。

謝辞：病理組織学的検討をご担当いただきました東京都健康長寿医療センター研究所 村山繁雄先生ならびに横浜労災病院 長谷川直樹先生に深謝いたします。

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) Collazos J, et al. Prosthetic vascular graft infection due to *Aspergillus* species: case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 414-7.
- 2) Fuster RG, et al. An unusual vascular graft infection by *Aspergillus*: a case report and literature review. *Angiology* 1999; 50: 169-73.
- 3) Calcaterra D, et al. Ascending aortic graft thrombosis and diffuse embolization from early endoluminal *Aspergillus* infection. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 1337-9.
- 4) Rahkonen M, et al. Late-presenting vascular graft infection caused by *Aspergillus* in an immunocompetent patient. *Mycoses* 2012; 55: 95-8.
- 5) Del Ponte S, et al. A vascular graft infection by *Aspergillus* treated without graft removal. *Minerva Chir* 2011; 66: 74-5.
- 6) Oyama J, et al. *Aspergillus fumigatus* vegetation of a prosthetic aortic root graft with mycotic aneurysm and subarachnoid hemorrhage. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e773-6.
- 7) Ballazhi F, et al. Late-onset *Aspergillus fumigatus* infection of an aortic stent graft in an immunocompetent patient. *Thorac Cardiovasc Surg Rep* 2015; 4: 56-8.
- 8) Liu HC, et al. Aortic graft infection caused by invasive pulmonary aspergillosis. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; 16: 112-3.
- 9) Zosimas D, et al. A rare case of peripheral vascular graft infection by *Aspergillus fumigatus* and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99: e34-5.
- 10) Miki Y, et al. Fatal subarachnoid hemorrhage caused by *Aspergillus* arteritis without angiographic abnormalities. *Neuropathology* 2012; 32: 566-9.

Abstract

An autopsy case of vascular graft infection caused by *Aspergillus*: a consideration of clinical presentation from a literature review

Haruka Ito^a, Masaru Ito^a, Yu Hara^b, Ryohei Takahashi^a,
Yukio Kakuta^c and Takeshi Kaneko^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Yokohama Rosai Hospital

^bDepartment of Pulmonology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

^cDepartment of Pathology, Yokohama Rosai Hospital

A 73-year-old man underwent a vascular graft replacement for a thoracic aortic aneurysm. One year after surgery, bloody sputum appeared along with an increase in blood β -D-glucan and *Aspergillus* antigen, and chest computed tomography showed enlargement of the infiltrative shadow around the vascular graft and air density along the vascular graft wall. Despite starting antifungal drugs, he died of cerebral hemorrhage and infarction 3 months after admission. Autopsy revealed perforation of the vascular graft and *Aspergillus* mycelia in the vascular graft lumen, cerebral blood vessels, and subarachnoid space.