

Saccharomyces cerevisiae による上行大動脈人工血管感染を伴った 感染性大動脈瘤の 1 例

¹⁾ 大阪警察病院感染管理センター, ²⁾ 大阪警察病院臨床検査科,
³⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科病原体制御学分野 (現 東京医科大学微生物学分野)

水谷 哲¹⁾²⁾ 大楠 清文³⁾ 寺地つね子¹⁾
澤 佳奈¹⁾²⁾ 赤木 征宏²⁾

(平成 28 年 1 月 19 日受付)

(平成 28 年 10 月 7 日受理)

Key words: *Saccharomyces cerevisiae*, mycotic aneurysm, aortic graft infection

序 文

Saccharomyces cerevisiae はパンやビール, 日本酒の発酵, 醸造, 味噌作りの発酵に使用される酵母様真菌で, 人の消化管, 膈, 気道粘膜に常在し病原性はなく無害とされている^{1)~5)}. *S. cerevisiae* による感染症は, 欧米では稀な真菌血症として散見されているが, 本邦ではこれまで敗血症 1 例の報告があるのみである⁶⁾. 今回, *S. cerevisiae* による本邦初の人工血管感染を伴った感染性大動脈瘤の症例を経験したので報告する.

症 例

患者: 84 歳, 女性.

主訴: 自覚症状なし.

既往歴: 5 カ月前に解離性大動脈瘤 (Stanford A) に対し上行大動脈置換術と術後 13 病日に心タンポナーデ合併のため, 正中切開で再開胸を行い心嚢ドレナージと胸骨再固定術を受けていた. また 40 歳時より気管支喘息あり. 手術後より気管支喘息に対して吸入ステロイド (fluticasone 500 μ g \times 2 回/日) 治療を受けていた.

生活歴: 職業は和楽器の先生. 渡航歴なし. ペット歴なし. 嗜好ビール 1 本/週. 喫煙歴なし. 健康食品の摂取なし.

現病歴: 術後の外来定期受診で来院. 発熱や胸痛など自覚症状を認めなかったが, 定期検査で行った胸部レントゲンで心拡大 CTR 52% と縦隔拡大を認めた (Fig. 1). また胸部 CT 撮影にて上行大動脈人工血管

周囲に液貯留と吻合部に新たな仮性動脈瘤 (65 \times 60 mm) が疑われ (Fig. 2), 緊急入院となった.

入院時検査所見: WBC 5,900/ μ L, Hb 10.3g/dL, PLT 30.4 \times 10⁴/ μ L, CRP 1.54mg/dL, AST 12U/L, ALT 6U/L, Cr 1.2mg/dL, 推定 GFR 32.9mL/min/1.73 m², TP 7.1g/dL, Alb 3.9g/dL, β -D-glucan 1.97pg/mL, 尿蛋白陰性, 尿糖陰性, 尿白血球反応 \pm .

入院後経過: 入院時, 血液培養採取後, 人工血管再置換の緊急手術を施行した. 手術所見では, 上行大動脈人工血管周囲に膿貯留と人工血管の中核側吻合部に穿孔を伴う仮性動脈瘤を認めた. 大動脈穿孔部の組織所見では, 中膜に Hematoxylin-Eosin stain (HE 染色) で肉芽と好中球浸潤を, Elastic van Gieson stain (EV 染色) で弾性線維の破壊を認めた. また Grocott silver stain (Grocott 染色) で肉芽内に真菌の胞子を認め, 細菌塊は認めなかった (Fig. 3-1, 2, 3, 4). 術中採取された大動脈壁組織の遺伝子検査では, broad-range PCR 法^{7)~12)}で真菌に共通の 28SrRNA 領域の増幅で 300-bp の DNA 増幅産物を認め, 細菌に共通の 16 SrRNA 領域の増幅では増幅産物を認めず, また増幅産物のシーケンス解析で *S. cerevisiae* (identities 99.6%) と同定された (Fig. 4). 以上より *S. cerevisiae* による人工血管感染を伴った感染性大動脈瘤と診断した. なお入院時の血液培養は陰性, 術中採取された膿の塗抹検査では白血球のみ認め菌は認めず, また膿の培養と人工血管組織培養, 大動脈壁組織培養からも細菌および真菌は検出されなかった. 治療は第 15 病日より抗真菌薬を開始, voriconazole 11 日間, liposomal amphotericinB 14 日間, micafungin 13 日間で CRP

別刷請求先: (〒543-0035) 大阪市天王寺区北山町 10 番 31 号
大阪警察病院感染管理センター 水谷 哲

陰性化, fluconazole 内服 23 日間投与, 第 61 病日に退院となった. 退院後もさらに fluconazole 内服を 6 カ月間継続投与で終了, その後再発を認めていない. なお今回の手術前 5 カ月以内に使用した抗菌薬は, ce-fazolin 2g 3 日間, fosfomycin 2g 5 日間, vancomycin 1g 13 日間, ST 合剤 2g 10 日間であった.

考 察

1970 年に Stein らによって最初の *S. cerevisiae* 感染症が報告された. この症例は, *S. cerevisiae* による人工弁の感染性心内膜炎症例であった¹³⁾. 以来, *S. cerevisiae* 感染症は, 極めて稀とされてきたが, 1990 年代より欧米において *Clostridium difficile* 関連腸炎や抗菌薬関連腸炎予防に, probiotics として *S. cerevisiae* 製剤が用いられるようになり, それに伴い *S. cerevisiae* による真菌血症の増加を認め¹⁾²⁾⁵⁾, 真菌血症に占める頻度は, 欧米では 1~4% と報告されている⁵⁾¹⁴⁾. 真菌

血症を呈するまでの感染経路は, probiotics として腸管内に投与された多量の *S. cerevisiae* からの bacterial translocation によって, 真菌血症を起こす経路と, *S. cerevisiae* 製剤の手指汚染や環境汚染によって, 中心静脈カテーテルの挿入部位やハブを介して真菌血症を起こす経路が考えられている¹⁾²⁾⁵⁾¹⁵⁾.

また真菌血症以外に肝膿瘍, 腹膜炎, 腹腔内膿瘍, 肺膿瘍, 肺炎, 膿胸, 尿路感染症, 細菌性心内膜炎, 網膜脈絡膜炎, 食道炎, 膈炎, 蜂窩織炎などを多彩な感染症の合併が報告され¹⁾²⁾⁵⁾, 欧米では真菌血症を伴う侵襲性 *S. cerevisiae* 感染症の約 40% は, probiotics が関係している⁵⁾. リスク因子は, probiotics 以外に悪性腫瘍, HIV 感染, ステロイド使用, 好中球減少, 移植患者などの重症免疫不全, 熱傷, 心臓外科手術, 人工弁使用, 小児, 長期入院, 抗菌薬投与などが報告されている¹⁾³⁾.

一方, 本邦では, *S. cerevisiae* 製剤としての probiotics が使用されていないため, 真菌血症に占める *S. cerevisiae* の頻度は 0.2% と極めて低く¹⁶⁾, これまでの *S. cerevisiae* 感染症の報告は, 急性骨髄性白血病患者の真菌血症を伴った真菌性肺炎の 1 例のみであり⁶⁾, 本例は, 本邦 2 例目の *S. cerevisiae* 感染症である. また人工血管感染もこれまで海外で 1 例報告があるのみで極めて稀である⁷⁾.

本例は probiotics を使用しておらず, 消化管に保菌していた *S. cerevisiae* が bacterial translocation により人工血管および大動脈壁に感染したと考えられた.

本例のリスク因子として, 高齢 (84 歳), 5 カ月前の 2 回の開胸術, 周術期の抗菌薬投与, 人工血管使用, fluticasone 吸入があげられる. 吸入ステロイドは, 口腔内と肺 (気管, 気管支, 細気管支, 肺胞) に付着し, その割合は, 吸入デバイスや吸入手技などの影響を受けて変動するが, 概ね口腔内 40~90%, 肺 10~60%

Fig. 1 Chest radiography at admission. The cardiothoracic ratio was 52%. Mediastinum expansion was observed.



Fig. 2 Chest contrast-enhanced CT at admission. Accumulation of a liquid was observed around the artificial blood vessel. White arrows indicate the liquid, and black arrows indicate the artificial blood vessel.

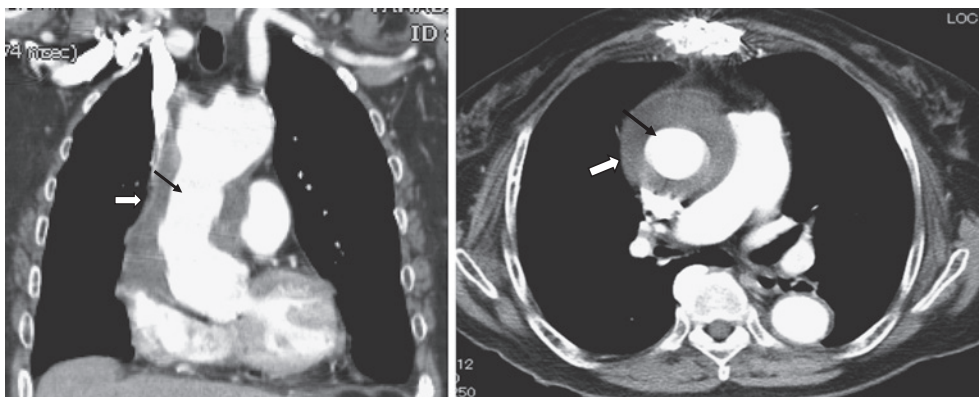


Fig. 3 Histopathological examination of the perforation site in the ascending aorta.

1. Granulation tissue and abscess formation can be observed in the aortic media [×10; hematoxylin-eosin (HE) stain].
2. Infiltration of the aortic media by numerous histiocytes and granulocytes is observed (×20; HE stain).
3. Fungal spores can be observed in the granulation tissue of the aortic media (×400; Grocott stain).
4. Destruction of the elastic fibers is seen in the aortic media (×10; Elastica van Gieson stain).

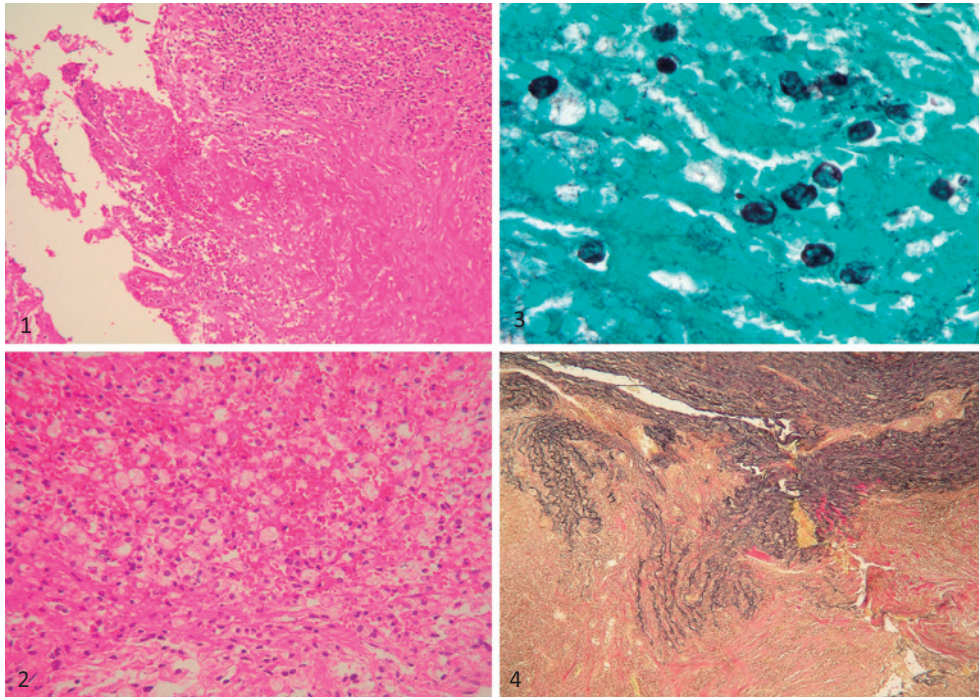
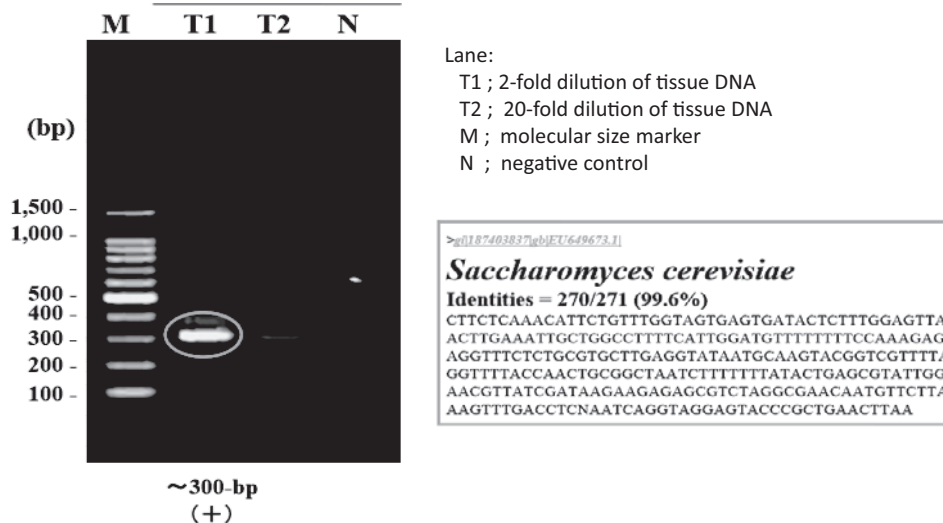


Fig. 4 Broad-range polymerase chain reaction (PCR) and DNA sequencing analysis of the aortic tissue.

Amplification of the whole fungal 300-bp DNA fragment yielded positive results (circle). In contrast, PCR testing for bacterial DNA yielded negative results. DNA of a fungus is detected with broad-range PCR; DNA sequencing analysis shows the presence of *Saccharomyces cerevisiae*.

The targeted domain is the fungal whole



である¹⁷⁾。口腔内に付着したステロイドは、嚥下により消化管から吸収され肝臓でほぼ不活化されるが (fluticasone の経口バイオアベイラビリティ 1% 未満)、肺に付着したステロイドは、不活化されずに吸収され全身循環に入る¹⁷⁾。Fluticasone 吸入の副作用として食道カンジダ症が報告されていることから¹⁸⁾、本例は、fluticasone 吸入で保菌していた *S. cerevisiae* が消化管で増加し、さらに、fluticasone 吸入 1,000 μ g/日以上の高容量のみならず標準量でも副腎機能低下の報告¹⁹⁾²⁰⁾があることから、fluticasone 吸入が *S. cerevisiae* による bacterial translocation の一因となった可能性がある。

また本例は、発熱や胸痛などの自覚症状を認めず、炎症反応も軽度であり、胸部レントゲンと CT 所見以外からは感染性動脈瘤を疑うことが出来なかった。さらに血液培養陰性で、術中に採取された膿と人工血管および大動脈壁培養からは細菌および真菌は検出されず、Grocott 染色で胞子を認めた段階で初めて真菌感染を疑い、大動脈組織の broad-range PCR 法と増幅産物のシーケンス解析により *S. cerevisiae* を同定することができた。

S. cerevisiae による大動脈人工血管感染の世界初の海外報告例も本例と同様に、broad-range PCR 法による真菌共通の 18SrRNA 領域の増幅と増幅産物のシーケンス解析によって同定、診断されている⁷⁾。

本来無菌である検体 (血液、髄液、関節液、腹水、リンパ節などの組織や膿汁など) の染色鏡検 (細菌染色や組織染色など) で細菌や真菌を認めるが、培養陰性で同定できない場合は、細菌に共通の 16SrRNA あるいは真菌に共通の 18SrRNA 領域や 28SrRNA 領域を増幅する broad-range PCR 法を用いると、多種類の細菌や真菌をユニバーサルに検出することが可能である^{8)~10)}。また増幅産物をシーケンス解析ウェブサイトで公開されているデータベースと比較することで菌種を同定することが出来る。本来無菌である検体にこの手法を用いると、本例のように培養陰性で菌種の推定が困難な場合以外にも、新菌種の検出・同定、未知の病原体発見にも有用性が期待できる。ただし、複数菌感染の場合は、解析が困難な場合がある^{8)~10)}。

真菌感染は、自覚症状や炎症反応が乏しい場合があるため、リスク因子や臨床経過から積極的に疑わなければ診断の遅れに繋がり注意を要する。また本例のように、血液培養や組織培養で真菌を認めなくても組織の Grocott 染色や遺伝子解析を実施することで真菌感染を診断できる症例が存在することに留意する必要がある。*S. cerevisiae* は、本邦では極めて稀な感染症であるが、これまで診断されなかった症例が存在していた可能性がある。超高齢化社会を迎え、またサブリメ

ントの普及に伴って *S. cerevisiae* を含む真菌感染症は、今後増加が予想されるため²⁾、注意しなければならない感染症の一つと考えられる。

謝辞：治療および経過観察にご協力いただいた大阪警察病院心臓血管外科 北林克清先生、関谷直純先生、榊 雅之先生ならびに病理診断にご指導ご協力いただいた大阪警察病院病理診断科 辻本正彦先生、日本大学医学部附属板橋病院病理診断科人体病理学分野 羽尾裕之先生、千葉大学真菌医学研究センター 大楠美佐子先生に深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Muñoz P, Bouza E, Cuenca-Estrella M, Eiros JM, Pérez MJ, Sánchez-Somolinos M, et al. : *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. Clin Infect Dis 2005; 40: 1625—34.
- 菊池 賢：まれな全身性真菌症 (1) まれな酵母様真菌全身感染症. Med. Mycol. J. 2013; 54: 11—8.
- 深在性真菌症のガイドライン作成委員会：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 協和企画, 東京, 2014; p. 239.
- 山口英世：病原真菌と真菌症. 南山堂, 東京, 1999; p. 119.
- Enache-Angoulvant A, Hennequin C: Invasive *Saccharomyces* Infection: A comprehensive review. CID 2005; 41: 1559—68.
- 野村真智子, 姜 亜季, 宮本 鋼, 佐野文明, 名越温古, 三浦偉久男: *Saccharomyces cerevisiae* 敗血症を合併した治療抵抗性 AML の一例. 臨床血液 2007; 48: 154.
- Smith D, Metzgar D, Wills C, Fierer J: Fetal *Saccharomyces cerevisiae* aortic graft infection. J Clin Microbiol 2002; 40: 2691—2.
- 大楠清文：いま知りたい臨床微生物検査実践ガイド—珍しい細菌の同定・遺伝子検査・質量分析—. 医歯薬出版, 東京, 2013; p. 100—17.
- 大楠清文, 江崎孝行：感染症診断における遺伝子解析技術の適応. 日本臨床微生物学雑誌 2008; 18: 163—76.
- Rantakokko-Jalava K, Nikkari S, Jalava J, Eerola E, Skurnik M, Meuran O, et al. : Direct amplification of rRNA genes in diagnosis of bacterial infections. J Clin Microbiol 2000; 38: 32—9.
- Leitner E, Kessler HH: Broad-range PCR for the identification of bacterial and fungal pathogens from blood: A sequencing approach. Methods in Molecular Biology 2014; 1237: 129—38.
- Rampini SK, Bloemberg GV, Keller PM, Bucher AC, Dellenmaier G, Speck RF, et al. : Broad-range 16S rRNA gene polymerase Chain Reaction for diagnosis of culture-negative bacterial infections. CID 2011; 53 (12): 1245—51.
- Stein PD, Folkens AT, Hruska KA: Saccharo-

- myces fungemia. Chest 1970 ; 58 : 173—5.
- 14) Da Silva FHA, Paço FR, Reis E, Amaral V : Saccharomyces cerevisiae infection-an unusual pathogen in the ICU. Rev Bras Ter Intensiva 2011 ; 23 : 108—11.
 - 15) Lherm T, Monet C, Nougière B, Soulier M, Larbi D, Le Gall C, *et al.* : Seven cases of fungemia with Saccharomyces boulardii in critically ill patients. Intensive Care Med 2002 ; 28 : 797—801.
 - 16) 川上小夜子, 斧 康雄, 宮澤幸久, 山口英世 : 帝京大学医学部附属病院における17年間の真菌血症分離菌の動向. 感染症誌 1998 ; 72 : 105—13.
 - 17) 足立 満, 美濃口健治 : 成人喘息患者に対する吸入ステロイド薬の副腎皮質機能への影響. 日呼吸会誌 2006 ; 44 : 151—9.
 - 18) Kobayashi Y, Yasuda H, Kudou M, Hamada K, Kita H : Esophageal candidiasis as a side effect of inhaled fluticasone propionate dry powder : recovery by switching over to hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate (HFA-BDP). Int J Clin Pharmacol Ther 2006 ; 44 : 193—7.
 - 19) WHO : Fluticasone and adrenal suppression. WHO Drug Information 2003 ; 17 : 237.
 - 20) Hay MC, Spratt ID : Adrenal insufficiency in a woman secondary to standard-dose inhaled fluticasone propionate therapy. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2014 ; 1 : 130080. doi.10.1530/EDM-13-0080.

Mycotic Aneurysm by *Saccharomyces cerevisiae*-accompanying Ascending Aortic Graft Infection :
A Case Report

Tetsu MIZUTANI¹⁾²⁾, Kiyofumi OHKUSU³⁾, Tsuneko TERACHI¹⁾, Kana SAWA¹⁾²⁾ & Masahiro AKAGI²⁾

¹⁾Infection Control Center, Osaka police Hospital, ²⁾Department of Clinical Laboratory, Osaka Police Hospital,

³⁾Department of Microbiology, Gifu University Graduate School of Medicine

We treated an extremely rare case of a mycotic aneurysm with infection of an artificial blood vessel by *Saccharomyces cerevisiae*, which was the first case in Japan. The patient was an 84-year-old woman. Five months before hospitalization, replacement of the ascending aorta was performed for a dissecting aneurysm of the ascending aorta. On regular follow-up examination, she had no symptoms, but accumulation of a liquid was detected around the artificial blood vessel on computed tomography (CT) imaging. She was immediately hospitalized. An emergency operation was performed because of the infected aneurysm, which accompanied infection of the artificial blood vessel. We could not detect any microorganisms in the blood or tissue culture, but we made a diagnosis of *S. cerevisiae* infection after performing broad-range polymerase chain reaction (PCR), followed by deoxyribonucleic acid (DNA) sequencing analysis.

When an infected aneurysm is suspected after imaging analysis, such as CT, in a patient without fever or chest pain and with poor inflammatory reactions, an infected aneurysm caused by a fungus should be considered, even though blood or tissue culture results are negative. It is important to perform histopathological examination using Grocott silver stain and genetic testing (broad-range PCR and DNA sequencing analysis) of the tissue to identify the fungal infection.

In the elderly, the number of cases of infection with *S. cerevisiae* may increase, and these cases may require more attention in the near future.

〔J.J.A. Inf. D. 91 : 31~35, 2017〕