

東日本大震災による津波曝露者に発症した *Aspergillus fumigatus* による感染性腹部大動脈瘤の1例

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

藤川 祐子 具 芳明 大島 謙吾 曾木 美佐
大江 千紘 石橋 令臣 馬場 啓聡 猪股 真也
吉田眞紀子 遠藤 史郎 賀来 満夫

(平成29年1月5日受付)

(平成29年11月13日受理)

Key words: mycotic aortic aneurysm, *Aspergillus* spp., tsunami lung

序 文

感染性大動脈瘤は一般に、感染性心内膜炎に続発した病態として、もしくは微生物の血行性播種による血管への定着により発症する。原因微生物として糸状菌の頻度は低いものの、免疫不全患者においてはアスペルギルス¹⁾、スケドスポリウム²⁾による感染性動脈瘤が報告されている。アスペルギルスは環境中に広く分布し、呼吸器感染症のほか、中枢神経感染症、心内膜炎などの原因となりうるが、免疫不全のない宿主に侵襲性感染症をひきおこすことは稀と考えられる。今回、東日本大震災による津波曝露後、遅発性に発症し、手術検体の遺伝子学的検査により診断し得た *Aspergillus fumigatus* による感染性腹部大動脈瘤の症例を経験したので報告する。

症 例

患者：57歳，男性。

受診目的：腹部大動脈瘤に対する手術目的（自覚症状なし）。

既往歴：胃潰瘍・十二指腸潰瘍，高血圧症。内服薬：イトラコナゾールカプセル100mg，アムロジピン5mg，インダパミド1mg。

生活歴：職業：元漁師。喫煙歴：20本/日×34年。

現病歴：2011年3月11日，岩手県沿岸部にて東日本大震災の津波に巻き込まれ，瓦礫の下敷きになっているところを救出され近隣の医療機関へ搬送された。

当初は全身から油の臭いのする状態で，小石や砂などが痰とともに喀出されていた。その後，肺炎・肺化膿症を発症し，喀痰培養からは *Escherichia coli*，*Klebsiella pneumoniae* および酵母様真菌が検出された。胸部CT上は全肺野にびまん性に分布する細粒状影に加え大小の結節影および浸潤影を認め，津波により巻き上げられた海底の泥や砂，漁船の燃料油などの異物の吸入による化学性肺炎と，これらを核とした感染性肺炎の合併が疑われた (Fig. 1a)。抗菌薬（イミペネム/シラスタチン，クリンダマイシン，バンコマイシン）に加え，喀痰から酵母様真菌が検出され血液中のβ-D-Glucanが陽性であったことに加え，当時，津波曝露後の肺炎症例においてカンジダ，アスペルギルス，スケドスポリウム等の関与が疑われ抗真菌薬が有効であったとする情報が被災地域において複数あり，これらの真菌を想定し抗真菌薬（ポリコナゾール）を投与された。肺炎・肺化膿症は軽快し4月下旬に退院となった。治療開始より約2カ月後の胸部CTにおいては肺野の結節影の多くは消失し，一部には内部にスリット状透亮像をともなう結節陰影を有する空洞がみられ，アスペルギルスの関与が想定される所見であった (Fig. 1b)。

同年6月，見当識障害が出現し，8月MRI (Fig. 2 a)にて左側脳室の拡大および周囲の異常信号，左側脳室体部近傍および脳梁にリング状の増強効果をともなう腫瘤様陰影がみられ，髄液検査にて細胞数66/3 (単核球52/3) μL，蛋白56mg/dLといずれも軽度高値を認めた。脳膿瘍もしくは腫瘍が疑われ，水頭症を

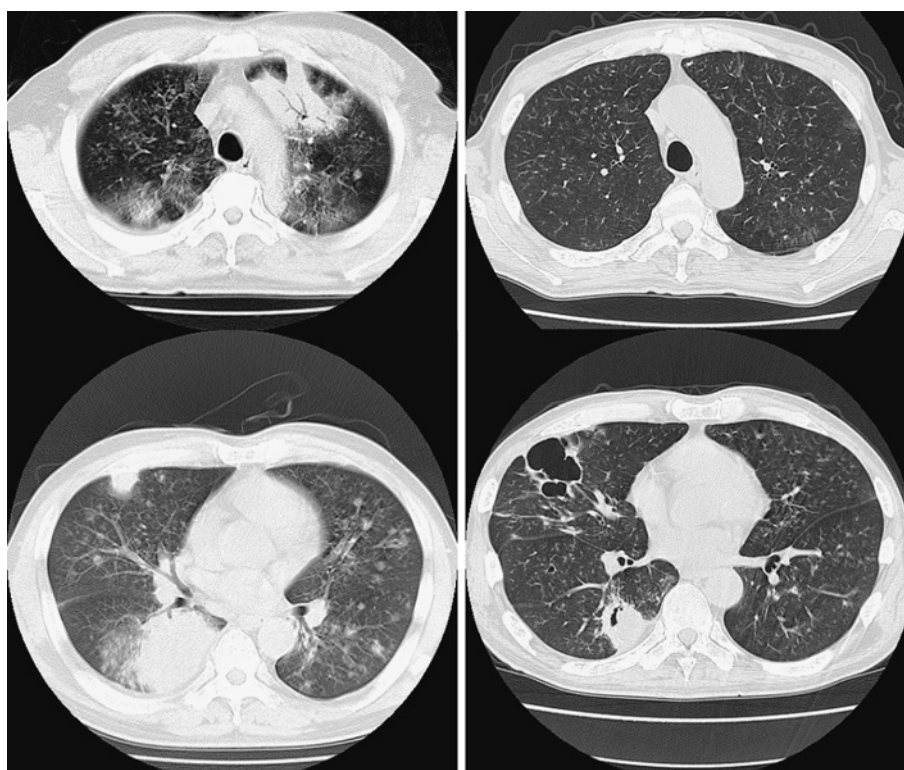
別刷請求先：(〒980-8574) 仙台市青葉区星陵町1-1

東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野 藤川 祐子

Fig. 1 Chest CT scan after surviving the tsunami showed diffuse granular shadows, nodules and consolidations (a), most of which disappeared or formed cavities after treatment (b).

a. March 22, 2011

b. May 27, 2011



きたしていたため髄液ドレナージを施行，髄液培養陰性を確認したのちに脳室—腹腔シャントを作製された。左視床出血を合併したものの見当識障害および画像所見は改善傾向となった (Fig. 2b)。しかし同年12月に再度MRI所見の悪化がみられた (Fig. 2c)。一方，2012年1月に胸壁膿瘍が出現し，切開排膿が行われたが奏功せず，浸出液の培養では一般細菌は検出されなかったため，真菌感染を想定しイトラコナゾールカプセル100mgを投与され，膿瘍は縮小した。イトラコナゾール内服を継続していたところ，胸壁膿瘍の再燃はみられず，脳膿瘍の増大もなく経過した。

2014年9月，胸壁膿瘍の経過観察目的に撮像されたCT (Fig. 3b)にて増大傾向のある腹部大動脈瘤 (径43×61mm) が確認され，感染性大動脈瘤を疑われ手術目的に10月，東北大学病院移植再建内視鏡外科紹介，感染症科併診となった。

入院時現症：身長173cm，体重74kg。意識清明，血圧121/94mmHg，心拍数65bpm・整，頻呼吸なし，SpO₂ 95% (室内気)。心肺聴診・腹部特記所見なし。右上下肢不全麻痺あり，車椅子移乗自立。

入院時血液検査所見 (Table)：好中球優位の白血球増多，アルブミン低値，HBs抗体陽性のほか特記

所見なし。

画像所見 (Fig. 2)：腹部大動脈に径43×61mmの大動脈瘤を認める。

微生物学的検査所見：入院時血液培養2セット：陰性。手術検体 (瘤壁・血栓) の培養にて8日後に12検体中1検体より糸状菌の生育が確認されたが菌種同定に至らず。

病理組織学的検査所見 (Fig. 4)：手術検体 (大動脈瘤壁) の病理組織学的検査にて，壊死をとまう肉芽腫性炎症を呈し，壊死巣内・中膜内にPAS染色・Grocott染色陽性の構造物が確認された。変形が強く形態学的に菌種の特定は不能であったものの糸状菌と考えられた。

遺伝子学的検査所見：手術検体より抽出したDNAの，universal primersを用いた16S ribosomal RNA解析³⁾では特異的所見は得られなかった。一方，千葉大学真菌医学研究センターへ依頼しPanfungal primers (ITS3-ITS4)⁴⁾⁵⁾によるPCR，シーケンス解析を施行したところ，3検体中2検体において *Aspergillus fumigatus* (ATCC1022) と100% (353/353b.p.) の相関性が確認された。

臨床経過：入院第4病日に手術 (動脈瘤切除および

Fig. 2 Brain MRI showed enlargement of the left lateral ventricle surrounded by a T2 high intensity area, and a space occupying lesion with ring enhancement in the corpus callosum (a), which temporarily resolved after drainage (b), but was exacerbated again (c).

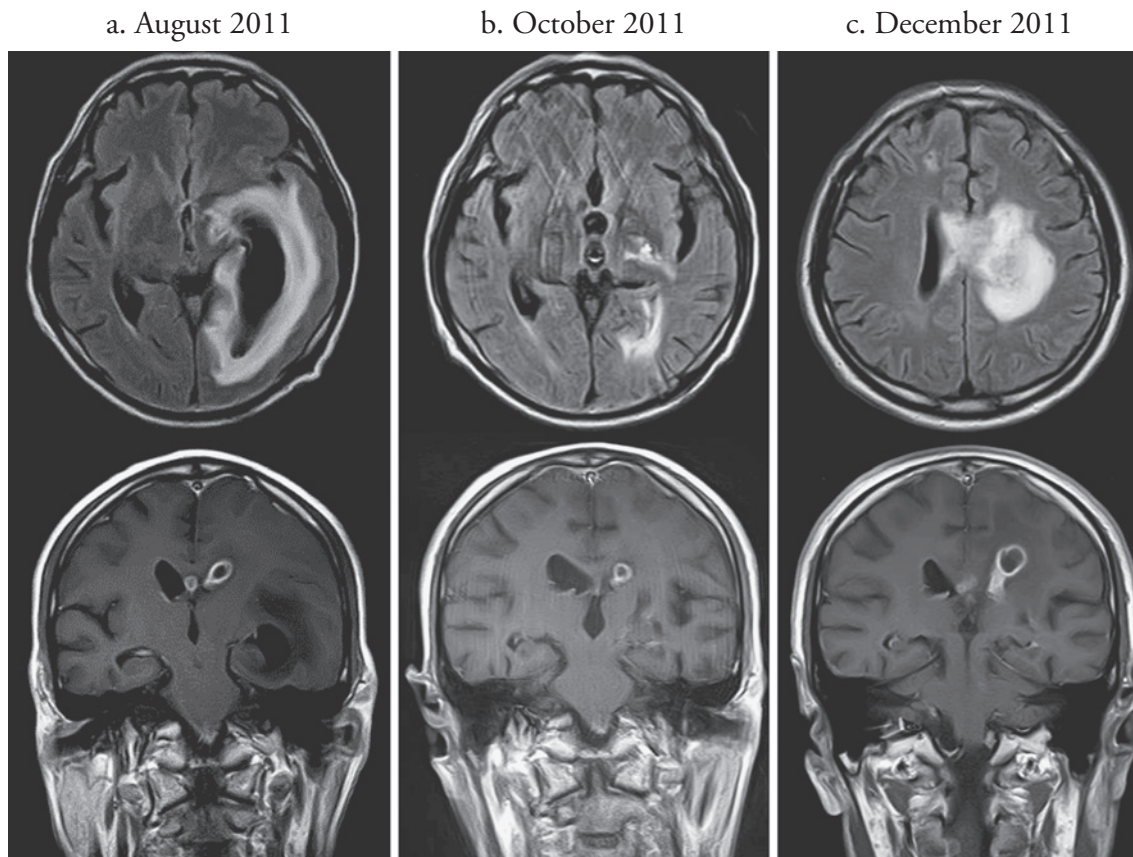
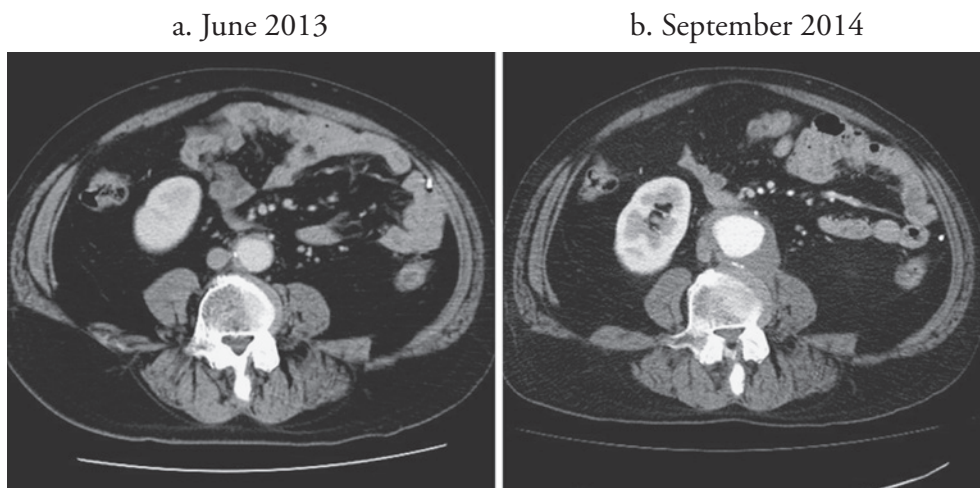


Fig. 3 CT scan in September 2014 showed an aneurysm on the abdominal aorta, 43×61mm in diameter (b), not detected 15 months before (a).



周囲組織のデブリドマン，Y分岐型人工血管置換，大網充填）を施行し，術後経過良好であった．周術期はアンピシリン/スルバクタム（3g/日），リボ化アムホテリシン B（400mg/日）点滴静注とし，その後アモキシシリン（1,500mg/日）およびクラブラン酸（375

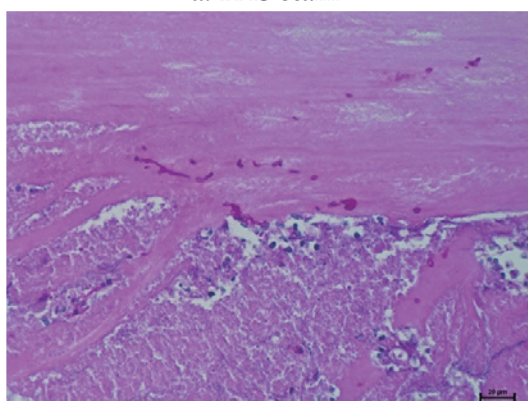
mg/日），イトラコナゾールカプセル（100mg/日）内服として第13病日紹介元へ転院後，外来通院となった．手術検体の遺伝子検索結果より *Aspergillus fumigatus* による感染性腹部大動脈瘤と診断した後，ポリコナゾール（維持量 600mg/日）内服へ移行し血中濃度

Table Laboratory findings on admission; October 2014

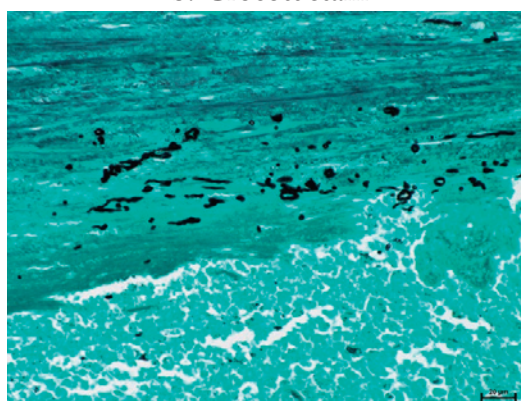
Blood Cell Count		Serum Chemistry/Serology			
WBC	8,400 / μ L	TP	6.8 g/dL	IgG	1,011 mg/dL
Neut	71.8 %	Alb	3.7 g/dL	RPR	(-)
Eosino	1.9 %	T. Bil	0.6 mg/dL	TP	(-)
Baso	0.6 %	AST	30 IU/L	HIV-Ab	(-)
Lymph	20.6 %	ALT	43 IU/L	HBs-Ag	(-)
Mono	5.1 %	LDH	223 IU/L	HBs-Ab	(+)
Hb	16.2 g/dL	BUN	8 mg/dL	HCV-Ab	(-)
Hct	49.4 %	Cre	0.5 mg/dL	Endotoxin	<3
Plt	30.3×10^4 / μ L	Na	139 mEq/L	Aspergillus-Ag	0.3
		K	3.5 mEq/L	β -D-Glucan	5 pg/mL
		Cl	99 mEq/L		
		Glu	125 mg/dL		
		HbA1c	6.1 %		
		CRP	2.6 mg/dL		

Fig. 4 Pathological analysis of the aneurysm removed by operation showed necrotizing granulomatous inflammation, filled with PAS and Grocott positive organism, suggesting filamentous fungi.

a. PAS stain



b. Grocott stain



測定に基づき投与量を調整のうえ、長期継続の方針とした。

考 察

津波肺は汚染された海水等の吸入にともなう化学性肺炎と真菌を含む複数の微生物の関与する誤嚥性肺炎を総称し⁶⁾、2004年のスマトラ沖地震後に定着した概念である。スマトラ沖地震後には災害による医療の壊滅、抗菌薬治療の不備を背景に、熱帯の土壌等に生息する細菌である *Burkholderia pseudomallei* による津波肺および類鼻疽、肺膿瘍・膿胸、脳膿瘍などの播種性感染症が注目された⁷⁾。一方、津波曝露者における真菌による侵襲性感染症として、いずれもスケドスポリウムによる椎間板炎/骨髄炎⁸⁾⁹⁾、脳膿瘍⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾の症例(スマトラ沖地震後および東日本大震災後)が知られているが、アスペルギルスによる播種性感染症の剖検例(東日本大震災後)も報告されている¹²⁾。これらはいずれも、津波曝露後、肺炎等の治療開始後に週ないし月単

位の時間をかけて遠隔臓器の合併症が出現しており、診断根拠としては、喀痰や気管支肺胞洗浄液からの糸状菌検出後に他臓器の症候が出現した症例と、播種臓器からの糸状菌分離もしくは病理組織診により診断された症例とに大別される。

本例の特徴として、津波曝露直後に呼吸器感染症、1年以内に中枢神経・皮膚軟部組織感染症を呈していたことおよび、東日本大震災後のスケドスポリウムによる津波肺の報告¹⁰⁾等を念頭に真菌感染も想定されていたもののいずれも微生物学的根拠が得られず、曝露より3年以上経過後に確認された感染性腹部大動脈瘤の手術検体の遺伝子学的検査にて初めて診断に至ったことが挙げられる。

本例においては、基礎疾患の軽微な成人であり通常の吸入による侵襲性アスペルギルス症の発症は考えにくく、津波曝露時のアスペルギルスの経気道的侵入後に血流感染を介して中枢神経・皮膚軟部組織感染症

を、さらに遅発性に感染性大動脈瘤を来したものと考える。転落等の事故による土壌曝露をともなう溺水後の糸状菌感染症として、スケドスポリウムに比し頻度は低いものの、いずれも中枢神経系感染症をともなうアスペルギルス症の報告があるが^{13)~16)}、津波肺にともなう播種性アスペルギルス症に続発した感染性大動脈瘤としては、本例が初の報告例と考えられる。

津波曝露の合併症としての糸状菌を含む播種性感染症の報告は限られている。津波曝露後に複数部位の感染症や遅発性の感染症等の臨床像を呈した症例においては、遺伝子学的検査や病理組織学的検査を含む原因微生物と病態の究明および、知見の集積が望まれる。

謝辞：報告にあたり、本症例の担当医、東北大学病院移植・再建・内視鏡外科の清水拓也先生、後藤均先生、ならびに診療情報を提供いただいた岩手県立中央病院心臓血管外科の片平晋太郎先生、小田克彦先生、長嶺進先生、盛岡つなぎ温泉病院の小西一樹先生、手術検体の病理組織学的所見を提示いただいた東北大学病院病理部の深谷佐智子先生、藤島史喜先生、遺伝子学的解析により *Aspergillus fumigatus* の同定を行っていただいた千葉大学真菌医学研究センターの亀井克彦先生に、各々深謝致します。

本論文の要旨は、第90回日本感染症学会学術講演会(2016年、仙台)にて発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Tihan D, Aksoy M : A real mycotic aneurysm — mycotic aneurysm of the abdominal aorta due to fungal infection. *Ulusal Cer Derg* 2014 ; 30 : 222—4.
- 2) Sayah DM, Schwartz BS, Kukreja J, Singer JP, Golden JA, Leard LE : *Scedosporium prolificans* pericarditis and mycotic aortic aneurysm in a lung transplant recipient receiving voriconazole prophylaxis. *Transpl Infect Dis* 2013 ; 15 : E 70—4.
- 3) Zhang J, van Hung P, Hayashi M, Yoshida S, Ohkusu K, Ezaki T : DnaJ sequences of *Bacillus cereus* strains isolated from outbreaks of hospital infection are highly similar to *Bacillus anthracis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011 ; 70 : 307—15.
- 4) White TJ, Bruns T, Lee S, Taylor J : Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. *PCR Protocols : A Guide to Methods and Applications*. Academic Press, New York, USA, 1990 ; p. 315—32.
- 5) Munoz-Cadavid C, Rudd S, Zaki SR, Patel M, Moser SA, Brandt ME, *et al.* : Improving Molecular Detection of Fungal DNA in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissues : Comparison of Five Tissue DNA Extraction Methods Using Panfungal PCR. *J Clin Microbiol* 2010 ; 48 : 2147—53.
- 6) Inoue Y, Fujino Y, Onodera M, Kikuchi S, Shozushima T, Ogino N, *et al.* : Tsunami Lung. *J Anesth* 2012 ; 26 : 246—9.
- 7) Chierakul W, Winothai W, Wattanawaitunechai C, Wuthiekanun V, Rugtaengan T, Rattanalertnavee J, *et al.* : Melioidosis in 6 tsunami survivors in southern Thailand. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 982—90.
- 8) Garzoni C, Emonet S, Legout L, Benedict R, Hoffmeyer P, Bernard L, *et al.* : Atypical Infections in Tsunami Survivors. *Emerg Infect Dis* 2005 ; 11 (10) : 1591—3.
- 9) Shimizu J, Yoshimoto M, Takebayashi T, Ida K, Tanimoto K, Yamashita T : Atypical fungal vertebral osteomyelitis in a tsunami survivor of the Great East Japan Earthquake. *Spine* 2014 ; 39 (12) : E739—42.
- 10) 畠山裕司, 山田友紀, 古川希代子, 成田和也, 石藤克典, 黒田牧子, 他 : *Scedosporium* 属が分離された津波肺の3症例. *日本臨床微生物学雑誌* 2012 ; 22 (4) : 35—43.
- 11) Nakamura Y, Utsumi Y, Suzuki N, Nakajima Y, Murata O, Sasaki O, *et al.* : Multiple *Scedosporium apiospermum* abscesses in a woman survivor of a tsunami in northeastern Japan : a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011 ; 5 : 526.
- 12) Kawakami Y, Tagami T, Kusakabe T, Kido N, Kawaguchi T, Omura M, *et al.* : Disseminated Aspergillosis Associated With Tsunami Lung. *Respir Care* 2012 ; 57 (10) : 1674—8.
- 13) Kowacs PA, Monteiro de Almeida S, Pinheiro RL, Fameli H, Piovesan EJ, *et al.* : Central nervous system *Aspergillus fumigatus* infection after near drowning. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 202—4.
- 14) Leroy P, Smismans A, Seute T : Invasive Pulmonary and Central Nervous System Aspergillosis After Near-Drowning of a Child : Case Report and Review of the Literature. *Pediatrics* 2006 ; 118 : e509—13.
- 15) Li P, Cao EH, Zhao BL, Sun HM, Li MM, Xu J, *et al.* : Invasive aspergillosis after near-drowning : case reports and review of the literature. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2011 ; 34 (9) : 657—62.
- 16) Munta K, Gopal PBN, Vigg A : Invasive aspergillosis in near drowning nonneutropenic patient. *Indian J Crit Care Med* 2015 ; 19 (12) : 739—42.

A Case of Mycotic Aneurysm of the Abdominal Aorta Caused by *Aspergillus fumigatus* in a Tsunami Survivor After the East Japan Great Earthquake

Yuko FUJIKAWA, Yoshiaki GU, Kengo OSHIMA, Misa SOGI, Chihiro OE, Noriomi ISHIBASHI, Hiroaki BABA, Shinya INOMATA, Makiko YOSHIDA, Shiro ENDO & Mitsuo KAKU
Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine,
Tohoku University Graduate School of Medicine

A 57-year-old male, who was nearly drowned by a tsunami following the East Japan Great Earthquake in March 2011, was referred to the vascular surgery team and infectious disease consultation of Tohoku University Hospital in October 2014, for a rapidly enlarging aneurysm of the abdominal aorta. The patient, who was previously healthy, developed pneumonia and a pulmonary abscess shortly after surviving the tsunami. He became disoriented 3 months later, MRI showed a brain abscess, and drainage with a ventriculo-peritoneal shunt was performed. He developed an abscess of thoracic wall in January 2012 and itraconazole was administered. Forty-two months after the tsunami, a CT scan revealed rapidly enlarging aneurysm of the abdominal aorta, suggesting a mycotic aneurysm, and the patient was referred to our hospital. The aneurysm was surgically removed and replaced with a Y-graft. Although blood culture and culture of the aneurysm removed showed no specific finding, pathological specimens showed necrotizing granulomatous inflammation, filled with filamentous fungi, which was genetically identified as *Aspergillus fumigatus*. We presume that *A. fumigatus*, usually unlikely to cause invasive infection in immunocompetent hosts, had been inhaled on the occasion of near-drowning, which caused bloodstream infection, involving the brain, soft tissue, and the abdominal aorta. This is, to our knowledge, the first report of a mycotic aneurysm of the aorta in a tsunami survivor caused by filamentous fungi.

[J.J.A. Inf. D. 92 : 138~143, 2018]