

感染性動脈瘤の成因

宮田哲郎

東京大学大学院医学系研究科血管外科学

はじめに

感染により動脈壁構造が破壊されて生じる瘤を感染性動脈瘤と呼び、非感染性動脈瘤と比較して破裂頻度が高く、敗血症にもなるため、極めて重篤な病態である。感染性動脈瘤には拡張のない動脈壁が感染により破壊され拡張する場合と、既存の動脈瘤が感染する場合がある。病理学的形態としては真性動脈瘤と仮性動脈瘤のいずれの場合も認められる。

感染性動脈瘤は1885年のWillam Oslerの記載以来注目を浴び、原因として感染性心内膜炎由来の感染塞栓が注目された。しかし、その後必ずしも心内膜炎がなくとも、ほかの感染が原因となる感染性動脈瘤も報告されるようになり、感染性動脈瘤の概念が広がった。当初はOslerに従って、真菌ではなく細菌感染によるものでも“mycotic aneurysm”という呼称がつけられていたが、“mycotic aneurysm”は感染性心内膜炎由来の塞栓で発生した動脈瘤に対してのみ用いるべきであるとの意見もあり、“infected aneurysm”との呼び方が普遍的となっている。

動脈瘤形成のメカニズム

動脈壁に感染が成立すると細菌および宿主の好中球などの作用により動脈壁破壊が生じ、血圧に抗しきれずに動脈瘤を形成する。詳細なメカニズムは依然として不明であるが、以下、すでにある知見をまとめて動脈瘤形成のメカニズムを推測する。

1. 細菌の作用

細菌による感染が成立するためには、細菌の動脈壁への付着、定着、侵入、および宿主の防御機構に

よる障害から逃れての増殖といった過程を経る必要がある。病原性(pathogenicity)や毒力(virulence)が菌種によりその頻度が異なってくるため、原因菌種により病態は変化する。また、血管は本来細菌感染を生じ難い臓器であるので、感染性動脈瘤発症には宿主の防御力いわゆる免疫力低下の影響が大きい。アルコール多飲なども含めた栄養不良、高齢、糖尿病などの疾病罹患、ステロイドなど免疫抑制薬投与、悪性腫瘍および化学療法施行、後天性免疫不全症候群(acquired immune deficiency syndrome; AIDS)などでは動脈壁への感染頻度は増大する¹⁾。

細菌の宿主細胞への付着ないし接着は、アドヘジンという菌体表面にある蛋白ないしは糖蛋白が宿主細胞表面の受容体と結合することで生じる。その後接着部位で増殖したのち定着(colonization)、組織へ侵入する。侵入に際して細菌はヒアルロニダーゼや拡散因子といった酵素を分泌して細胞間の維持に必要なヒアルロン酸を分解することで侵入路を確保する。組織深部に侵入した細菌はコアグラーゼを分泌し、周囲に凝血塊を形成することで宿主の攻撃を防御しつつ、また逆にストレプトキナーゼを分泌することで周囲の凝血塊を溶解し、増殖しつつ周囲に拡散していく。このように細菌の動脈壁の組織への侵入過程で組織破壊が進むことになる。

2. 白血球の作用

細菌による組織破壊に加え、感染症により誘導される宿主の反応によっても動脈壁の破壊が生じる。直接的影響が最も強いのが好中球である。

好中球は生体内に約500億個循環しており、感染が生じるとケモタキシスにより最初にその場に到着す

る細胞である。細胞分裂することができないため、わずか1~2日でアポトーシスを生じ死滅する。細菌表面にあるアドヘジンに対する受容体を好中球も持つため、遊走してきた白血球は細菌に接着し貪食する。白血球の中に含まれるライソゾームの中には多くの酵素が含まれ、貪食した細菌を分解する。

白血球のプロテアーゼはその作用至適pHから中性プロテアーゼと酸性プロテアーゼに分類される。中性に指摘pHを持つプロテアーゼは生体内で特に重要な働きをし、エラスターゼ、コラゲナーゼ、カテプシンD、カテプシンGなどが含まれる。そのなかでもエラスターゼは好中球から分泌された段階ですでに活性型であり、極めて強力な蛋白分解酵素で、非可溶性コラーゲン、軟骨プロテオグリカン、細菌壁脂質など多くの蛋白質のペプチド結合を自己、非自己に関係なく加水分解することが可能である²⁾。さらに、このエラスターゼがほかの細胞外マトリックス分解酵素と大きく異なる点は、エラスチンに対して強い分解作用を示すことであり、エラスチンを主成分とする弾性線維の破壊に特に重要な役割を果たしている³⁾。好中球からこの強力なエラスターゼが細胞外に分泌されると自己組織を惹起する危険性をもっているが、通常は生体内には大量のプロテアーゼインヒビターが存在し、エラスターゼを不活化されるような仕組みが備わっている。ただし、好中球エラスターゼの主要なインヒビターである α_1 -プロテイナーゼインヒビターは、好中球やマクロファージの活性酸素を主体とした生体防御因子によって失活するため、特殊な場合には分泌されたエラスターゼが失活せず生体組織を損傷することになる⁴⁾。

重篤な感染、炎症で大量に集積した白血球からエラスターゼが分泌される状況では、やはり同様に大量に分泌された活性酸素などにより、 α_1 -プロテイナーゼインヒビターの活性基が変化し、エラスターゼを結合阻害できず、このため大量のエラスターゼによる細菌破壊、組織破壊が生じ、特に弾性線維の豊富な動脈壁の損傷に伴って動脈瘤が形成されることになる。

● 感染性動脈瘤の分類と菌種

感染性動脈瘤は動脈壁の感染と既存の動脈瘤への感染とに大きく分類でき、動脈壁への感染はその感染ルートによりさらに4つに分類することができる。感染性動脈瘤の起炎菌は感染瘤の種類により異なる傾向がある。

1. 動脈壁への感染

① 感染性心内膜炎由来の感染

感染性心内膜炎由来の細菌が付着した微小塞栓子が動脈壁の血管壁内血管(vasa vasorum)や動脈内腔を塞栓し、感染が広がった結果、動脈壁の破壊が生じ、動脈内圧に抗しきれなくなった壁が瘤化する。抗生物質の使用や心内膜炎に対する外科治療の進歩とともにこの種類の感染性動脈瘤は激減している。瘤の発生部位はすべての動脈に及ぶが特に大動脈、頭蓋内動脈、上腸間膜動脈が多い。大動脈に多いのは感染塞栓子が比較的太いvasa vasorumに塞栓を生じるためと推測されている。また動脈の分岐部に発生することが多く、脛骨腓骨動脈幹、総肝動脈、上行大動脈、頸動脈などがこの感染性動脈瘤の発生部位となっている(図1)⁵⁾。頭蓋内動脈では脳表面に近い中大脳動脈の2次あるいは3次分枝に発生することが多く、頭蓋底部やウイルス輪部に多い非感染性の脳動脈瘤と鑑別が可能である。単発、多発いずれもあり得る。

麻薬などの使用の既往がない患者において、この感染で多く見られる菌種は連鎖球菌種(viridans, faecalis, epidermidis)黄色ブドウ球菌である。

② 隣接する感染巣からの感染

腸腰筋膿瘍などの後腹膜膿瘍からの感染⁶⁾、隣接するリンパ節経由の感染などが認められる。結核菌が原因となる場合の多くは近接するリンパ節からの感染である(図2)。

③ 障害された内膜へ血中からの菌感染

正常に比較して病変を持った動脈内膜は菌血症時などに菌が付着しやすくなっている。高齢化などに



図1 67歳，男性．感染性心内膜炎由来の感染

13年前に口腔内感染を契機として感染性心内膜炎発症。2年前に固有肝動脈瘤，右腓骨動脈瘤，右足背動脈瘤を指摘された。右足背動脈瘤切除し右腓骨動脈瘤はコイル塞栓術で経過をみていたが，今年になり固有肝動脈瘤の急激な増大を認めた。感染徴候なくコイル塞栓で治療し，再発した腓骨動脈瘤は外科的に切除した。

よる動脈硬化症の増加とともに，動脈硬化巣に感染が生じて発生する感染性動脈瘤の頻度が増加している。動脈壁感染により生じた感染性血管炎で壁が破綻し，仮性動脈瘤が発生する(図3)⁷⁾。好発部位は動脈硬化の好発部位でもある大動脈である。AIDS患者

にこの種の感染性動脈瘤が増加することが推測されている。そのほか，透析患者は菌血症になりやすくブドウ球菌感染による動脈瘤が生じやすい。乳癌の放射線治療後の鎖骨下動脈の感染性動脈瘤，免疫低下患者の内視鏡後，虫垂炎後，腰椎骨髄炎後に見られる大動脈の感染性動脈瘤などが報告されている⁸⁾。

この種類の感染性動脈瘤で多く見られる原因菌は，大腸菌，サルモネラ，ブドウ球菌である⁹⁾。Bacteroides fragilis感染による腎動脈上部腹部大動脈の感染が報告されており，嫌気性菌も念頭に置く必要がある。臨床的に感染性動脈瘤であるが培養で陰性の割合は25%といわれているが，嫌気性菌が原因の可能性もある。アテローム動脈硬化症がみられる高齢者にサルモネラ菌血症による感染性動脈瘤の報告がみられる。

④ 外傷由来の感染

交通外傷などの外傷由来の感染に加え，薬物乱用，経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention；PCI)や経皮的血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty；PTA)といった血管内治療の増加などによる動脈穿刺後の動脈壁感染や血腫感染による感染性動脈瘤が増加している¹⁰⁾。また，特に欧米では薬物中毒の患者が鼠径部に注射することが多く，大腿動脈領域が感染性動脈瘤の好発部位となっており，近年増加傾向にある。

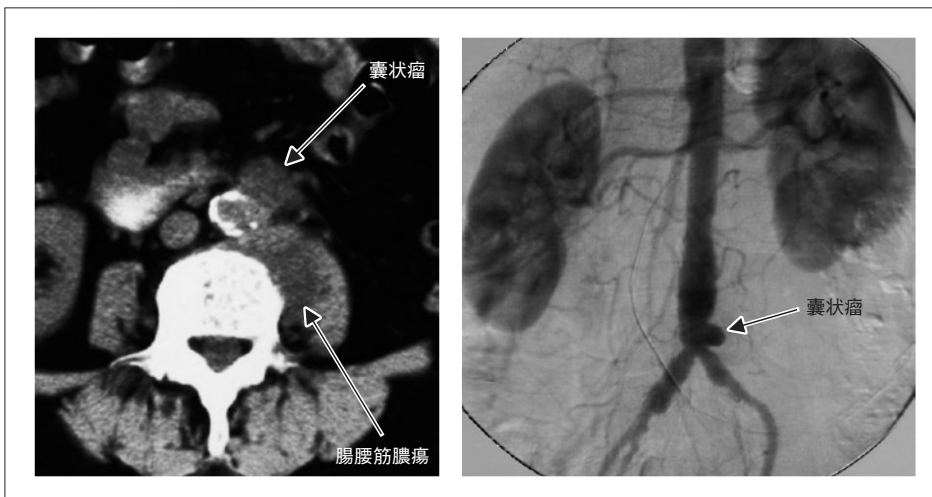


図2 67歳，男性．隣接する腸腰筋膿瘍からの感染疑い

発熱・腰痛で発症し，1カ月抗生物質投与してCRP 13.6から0.3に正常化した後に，瘤切除+in situ人工血管移植大網被覆を施行した。術後4年9カ月良好。

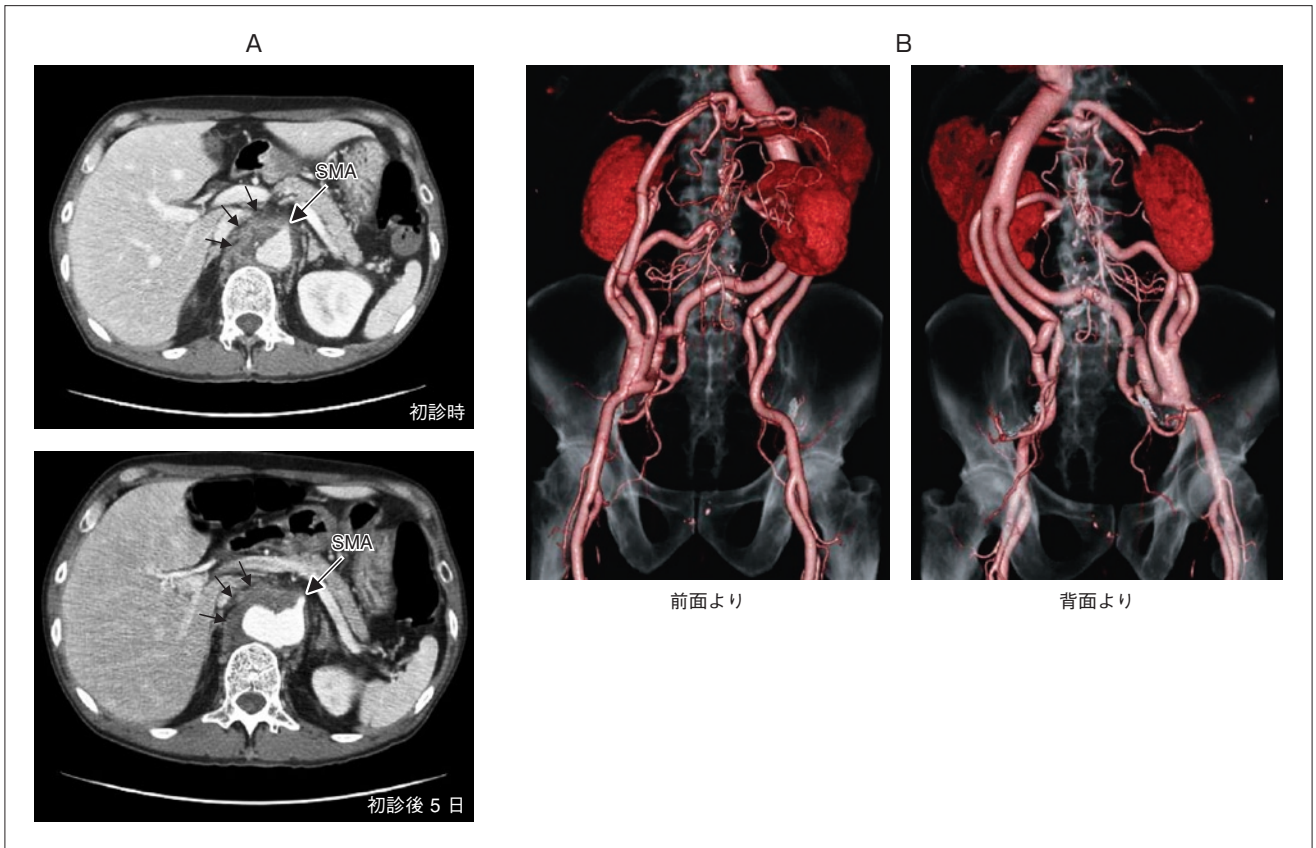


図3 66歳，男性．障害された内膜への血中からの菌感染

A：初診時と5日後のCT画像；1週間前突然腰背部痛で発症し，下腹部痛，腹部膨満感，発熱，白血球上昇を認め，CT検査で上腸間膜動脈分岐部付近の動脈瘤を認めた．抗生物質による治療を行ったが5日後のCT検査で瘤の増大を認めた．
 B：術後8カ月のCTアンジオ像；両側腸骨動脈から腹部内臓動脈にバイパスを作成した後に，感染した上腹部大動脈を切除し，下行大動脈から両側腸骨動脈に感染巣をさけて人工血管再建を行った．術後6年2カ月良好．

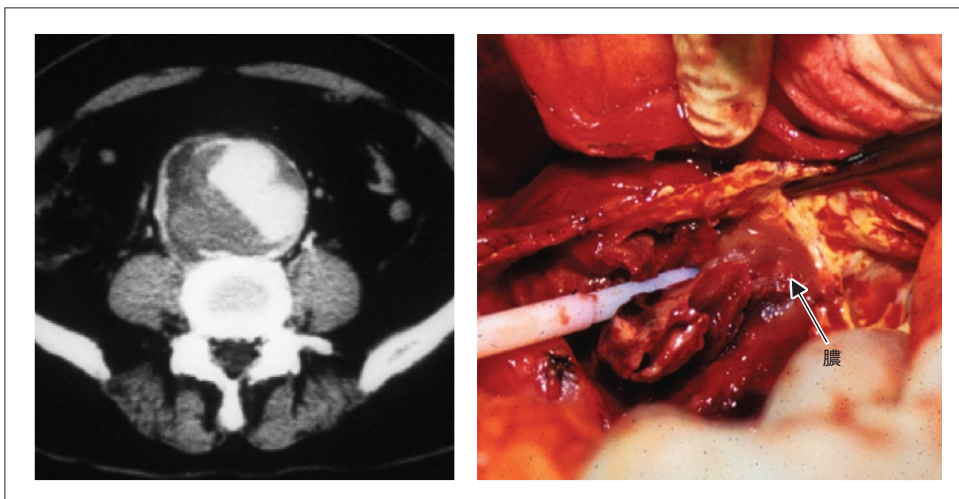


図4 68歳，男性．既存の動脈瘤への感染

発熱・腹痛で発症した．糖尿病合併．瘤切除+ *in situ*人工血管移植大網被覆施行し，術後6年5カ月良好．

この種の感染性動脈瘤で検出される菌種はブドウ球菌が最も多く、特に近年はメチシリン耐性ブドウ球菌が多くみられる傾向がある。

2. 既存の動脈瘤への感染

すでに発生している動脈瘤に感染して生じる感染性動脈瘤である。頻度は多くないが、発生すると細菌感染のため破裂頻度が高くなる。大動脈瘤手術時採取した壁在血栓培養で陽性率は平均15%であるが、破裂瘤では38%、無症候性非破裂瘤で9%、症候性非破裂瘤で13%であったとする報告もある¹¹⁾。腹部大動脈瘤が最も多い部位である(図4)。

この種の感染性動脈瘤ではグラム陽性菌のほうが多いが、ひとたび感染が成立すると、動脈瘤の破裂および死亡率の観点からはグラム陰性菌のほうが悪性度が高い。既存の動脈瘤への感染の問題は、従来の手術治療に比較しステントグラフト治療の際に問題となってくる場合が多い。

● おわりに

感染性動脈瘤はひとたび発生すると、重篤な転帰をとりやすい疾患であり、抗生物質が進歩した現在も難治性疾患となっている。この稿では発生メカニズムを中心に取り上げたが、まだ不明な部分も多く、治療成績向上のためにも今後のますますの研究進展が望まれる。

文 献

- 1) Johnson JR, Ledgerwood AM, Lucas CE : Mycotic aneurysm. New concepts in therapy. *Arch Surg* 1983 ; 118 : 577-582
- 2) Janoff A : Elastase in tissue injury. *Annu Rev Med* 1985 ; 36 : 207-216
- 3) Havemann K, Gramse M : Physiology and pathophysiology of neutral proteinases of human granulocytes. *Adv Exp Med Biol* 1984 ; 167 : 1-20
- 4) Kusner DJ, King CH : Protease-modulation of neutrophil superoxide response. *J Immunol* 1989 ; 143 : 1696-1702
- 5) Shaikholeslami R, Tomlinson CW, Teoh KH, et al : Mycotic aneurysm complicating staphylococcal endocarditis. *Can J Cardiol* 1999 ; 15 : 217-222
- 6) Hsu RB, Lin FY : Psoas abscess in patients with an infected aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 2007 ; 46 : 230-235
- 7) Itatani K, Miyata T, Komiyama T, et al : An ex-situ arterial reconstruction for the treatment of an infected suprarenal abdominal aortic aneurysm involving visceral vessels. *Ann Vasc Surg* 2007 ; 21 : 380-383
- 8) Reddy DJ, Shepard AD, Evans JR, et al : Management of infected aortoiliac aneurysms. *Arch Surg* 1991 ; 126 : 873-878 ; discussion 878-879
- 9) Oskoui R, Davis WA, Gomes MN : Salmonella aortitis. A report of a successfully treated case with a comprehensive review of the literature. *Arch Intern Med* 1993 ; 153 : 517-525
- 10) Samore MH, Wessolovsky MA, Lewis SM, et al : Frequency, risk factors, and outcome for bacteremia after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1997 ; 79 : 873-877
- 11) Ernst CB, Campbell HC Jr, Daugherty ME, et al : Incidence and significance of intra-operative bacterial cultures during abdominal aortic aneurysmectomy. *Ann Surg* 1977 ; 185 : 626-633