

原著

感染性心内膜炎と診断された過去4年間の症例の検討

岡上恵美¹ 山崎こず恵¹ 山崎由香子¹ 高野静香¹
弘内岳¹ 山崎浩史¹ 川田泰正²

要旨：感染性心内膜炎（以下 IE）の診断は、敗血症に伴う臨床症状、血液中の病原微生物、疣腫をはじめとした感染に伴う心内構造の破壊の確認に基づいてなされる。IE は Duke 診断基準にて血液培養（以下血培）所見と心エコーによる心内膜障害所見の大基準、臨床所見からなる小基準にて診断される。今回、過去約4年間に、IE 検索目的にて実施した症例の血培提出状況・陽性率と IE 確定症例の患者背景を調査した。症例は904例で、血培提出例860例、血培未採取例44例である。その中で IE と診断された症例はすべて血培提出例の15例で、血培未提出例で IE 診断はされなかった。IE は高齢化の傾向にあり、本検討でも高齢者の血培および IE 確定例が優位に多く様々な文献報告を上回った。原因菌としてはブドウ球菌が多く、常在菌であるコリネバクテリウム属の検出例もあった。早期診断、治療介入のためには、エコーと血培提出は必須で、血培陽性でのエコー実施は臨床的意義が高いと考える。

キーワード：感染性心内膜炎、血液培養陽性、心エコー検査、高齢者、*Staphylococcus* spp.

緒言

感染性心内膜炎（以下 IE）は弁膜や心内膜、大血管内膜に菌の塊である疣腫を形成し、菌血症、塞栓症、心障害など多彩な臨床症状を引き起こす。その予後は、早期診断と治療介入で左右される。

2019年の日本感染症学会報告によると、一般人口における IE の発症率は3~7/10万人/年であり、菌血症の原因発生と症状の出現まで2週間程度とされている。症状と身体所見は多彩で特異性に乏しいが、発熱、炎症反応高値は高頻度にみられる。

IE による疣腫は弁逆流や先天性心疾患に起因する高速血流によって心腔内で乱流が生じる部位に形成されるなど、何らかの基礎心疾患を有する症例に見られることが多い。近年ではペースメーカーや血液透析、血管内留置カテーテルなどを原因とする医原性感症性心内膜炎も増加している。発症には、基礎心疾患を有する例で、尿路感染、肺炎、蜂窩織炎などの菌血症を誘発する感染症の合併や、人工弁置換術後、デバイス留置など異物の影響で生じる

非細菌性心内膜炎（以下 NBTE）の存在が重要とされる。すなわち、NBTE を有する例において、歯科処置、耳鼻咽喉科的処置、婦人科的処置、泌尿器科的処置などにより一過性の菌血症が生じると、NBTE の部位に菌が付着、増殖し、疣腫が形成されると考えられる¹⁾。ただし、発症前に心疾患を有さない症例も少なくないため、不明熱（原因不明の38.3℃以上の発熱が3週間以上持続した状態）や、以前は聴取されなかった逆流性雑音が出現した場合は IE を疑って、抗生剤投与前の血液培養（以下血培）採取と、経胸壁心エコー検査（以下 TTE）が重要となる。

目的

今回我々は、`不明熱`、`炎症反応高値`、`熱源精査`、`感染性心内膜炎の検索`を目的として TTE を依頼された症例の、血培の提出状況、血培陽性率、検出された菌種（原因菌）、IE と診断された症例の患者背景およびその予後について検討した。

¹ 高知赤十字病院 検査部

² 〃 循環器内科

表1 修正 Duke 診断基準¹⁾

【確診】
病理学的基準
(1) 培養、または疣腫、塞栓を起こした疣腫、心内腫瘍の組織検査により病原微生物が検出されること。 または (2) 疣腫や心内腫瘍において組織学的に活動性心内膜炎が証明されること
臨床的基準 ^{a)}
(1) 大基準2つ、または (2) 大基準1つおよび小基準3つ、または (3) 小基準5つ
【可能性】
(1) 大基準1つおよび小基準1つ、または (2) 小基準3つ
【否定的】
(1) IE症状を説明する別の確実な診断、または (2) IE症状が4日以内の抗菌薬投与により消退、または (3) 4日以内の抗菌薬投与後の手術時または剖検時にIEの病理学的所見を認めない、または (4) 上記「可能性」基準にあてはまらない
^{a)} 基準の定義
【大基準】
●IEを裏付ける血液培養陽性
▶2回目の血液培養でIEに典型的な以下の病原微生物のいずれかが認められた場合 ・ <i>Streptococcus viridans</i> 、 <i>Streptococcus bovis</i> (<i>Streptococcus gallolyticus</i>)、HACEKグループ、 <i>Staphylococcus aureus</i> 、またはほかに感染巣がない状況での市中感染型 <i>Enterococcus</i>
▶血液培養がIEに矛盾しない病原微生物で持続的に陽性 ・ 12時間以上間隔をあけて採取した血液検体の培養が2回以上陽性、または ・ 3回の血液培養のすべて、または4回以上施行した血液培養の大半が陽性（最初と最後の採血間隔が1時間以上あいていること）
▶1回の血液培養でも <i>Coxiella burnetii</i> が検出された場合、または抗1相菌IgG抗体800倍以上
●心内膜障害所見
▶IEの心エコー図所見（人工弁置換術後、IE可能性例、弁輪部膿瘍合併例ではTEEが推奨される。その他の例ではまずTTEを行う。） ・ 弁あるいはその支持組織の上、または逆流ジェット通路、または人工物の上のみられる解剖学的に説明のできない振動性の心臓内腫瘍、または ・ 膿瘍、または ・ 人工弁の新たな部分的裂開
▶新規の弁逆流（既存の雑音の悪化または変化のみでは十分ではない）
【小基準】
●素因：素因となる心疾患または静注薬物常用
●発熱：38.0°C以上
●血管現象：主要血管塞栓、敗血症性梗塞、感染性動脈瘤、頭蓋内出血、眼球結膜出血、Janeway発疹
●免疫学的現象：糸球体腎炎、Osler結節、Roth斑、リウマチ熱
●微生物学的所見：血液培養陽性であるが上記の大基準を満たさない場合 ^{b)} 、またはIEとして矛盾のない活動性炎症の血清学的証拠
^{b)} コアグラエゼ陰性ブドウ球菌やIEの原因菌とならない病原微生物が1回のみ検出された場合は除く

対象

2018年1月～2022年5月に、IE精査またはIE除外を目的としてTTEを依頼された症例985件のうち、フォロー目的など複数回実施の81件は検討から除外し、904症例を対象とした。依頼科は内科、心臓血管外科、救急科、外科、整形外科、脳外科、泌尿器科、耳鼻咽喉科、産婦人科の10診療科であった。

方法

超音波診断装置はEPIQ7G（Philips社）のセクタ

プローブ X5-1 と、vivid S60N（GE社）のセクタプローブ3SCを使用した。

描出断面は、基本的な傍胸骨アプローチ、心尖部アプローチ、心窩部アプローチにて観察を行った。

ただしIEが強く疑われる症例でTTEにて疣腫が検出出来なかった場合、検査可能な症例にはTEEが実施された。

診断は修正Duke診断基準（表1）により判定が行われた。心エコーでは、①疣腫、②振動性の心臓内腫瘍または膿瘍、③人工弁の新たな裂開、④新たな弁逆流の指摘ができた場合にIEを疑う所見として報告した。

検討項目

血培の提出の有無で血培提出群（A群）、未提出群（B群）に分類し、さらに血培提出群で、血培陽性群（A-a群）と陰性群（A-b群）に分類した。その上で、A-a群、A-b群、B群でのIEと確定診断された症例（以下IE確定群）を抽出した。また、IE確定群での患者背景と、どのような菌種でIE確定となったのかも調査した。

結果

904症例中、検査前または検査と同日に血培採取がされたA群は860件、未提出群B群は44件であった。A群860件中、A-a群は524件、A-b群は

336件であった。A-a群524件中、IEと診断されたのは14例で、A-b群でIEと診断された症例が1例あった。A-b群でIEと診断された症例は他院にて血培陽性となり抗生剤投与後に当院に転院した症例で当院では血培陰性であった。B群でIEと診断された症例は0件であった。（図1）

また、TTEでIEと診断された症例は14例であり、残りの1例はTEEにて診断された。

検討対象は男性498件、女性406件（男女比＝1.2：1）であった。年齢分布は、7～104歳（平均年齢75±1.1歳）で、735/904件（81%）が65歳以上の高齢者であった。A-a群での性別および年齢分布は図2に示す。65歳以上は435/524件（83%）、IE確定群では13/15件（87%）と高齢者に多く見受けられた。

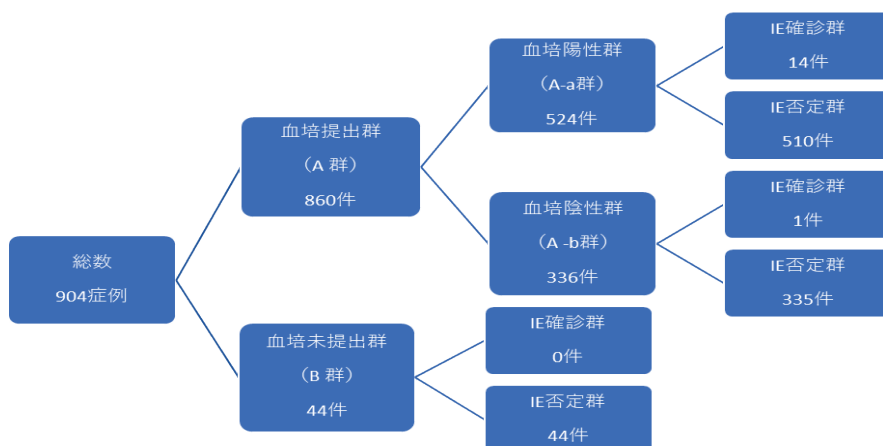


図1 検討項目とその一覧

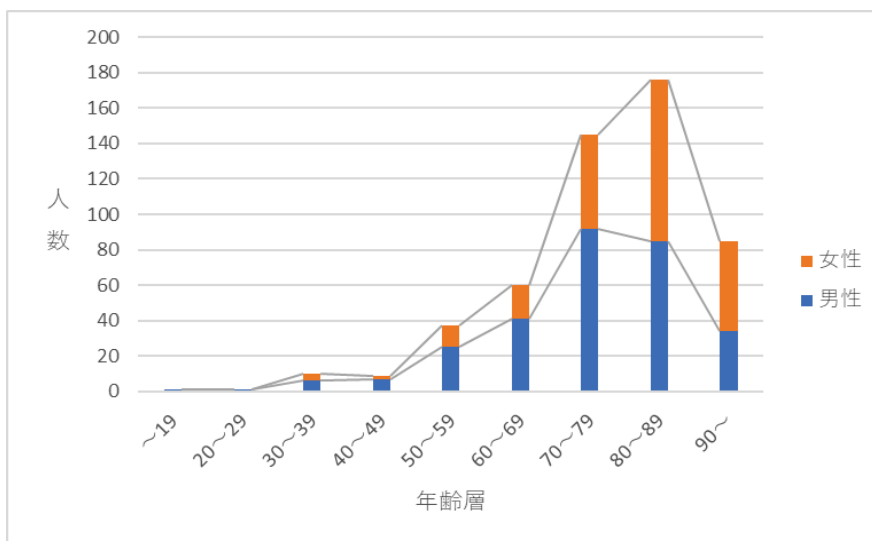


図2 血培陽性（A-a群）人数と年齢層

A-a 群で検出された菌種は様々で、コンタミネーションも含まれることが予測されるが *Staphylococcus* spp. の割合が多かった。(図3)

IE 確診群の患者背景の詳細は表2に示す。基礎心疾患は重複疾患もあるが、弁膜疾患が4例、ペースメーカ挿入が4例、弁置換術後、弁形成術後が各1例、不明が7例であった。IEを来しやすい基礎疾患としては糖尿病が5例、担癌患者、下腿潰瘍、蜂窩織炎、ステロイドユーザーが各1例であった。感染源は皮膚からと推測されるものが3例、残りの12例は不明であった。歯科治療歴や齲歯の検索はすべての症例においてされていたかは不明だが、感染源となる記載はなかった。疣腫を形成した部位

は大動脈弁4例、僧帽弁4例、人工弁置換術後(僧帽弁位)1例、弁形成術後(僧帽弁)1例、大動脈弁+僧帽弁2例、三尖弁+ポケット感染1例、ペースメーカリード線2例であった。IE 確診群での検出菌は *S. aureus* (MRSA 含む) および MRSE である *Coagulase negative Staphylococci* (以下 CNS) が7例と多く、次いでグラム陽性桿菌 (*C. striatum* 含む) が3例、*Streptococcus* spp. が3例、*Enterococcus* spp. が2例であった。

院内死亡例は、15例中5例で、4例は *Staphylococcus* spp. (内2例はメチシリン耐性菌)、1例は *C. striatum* が原因菌であった。(図4)

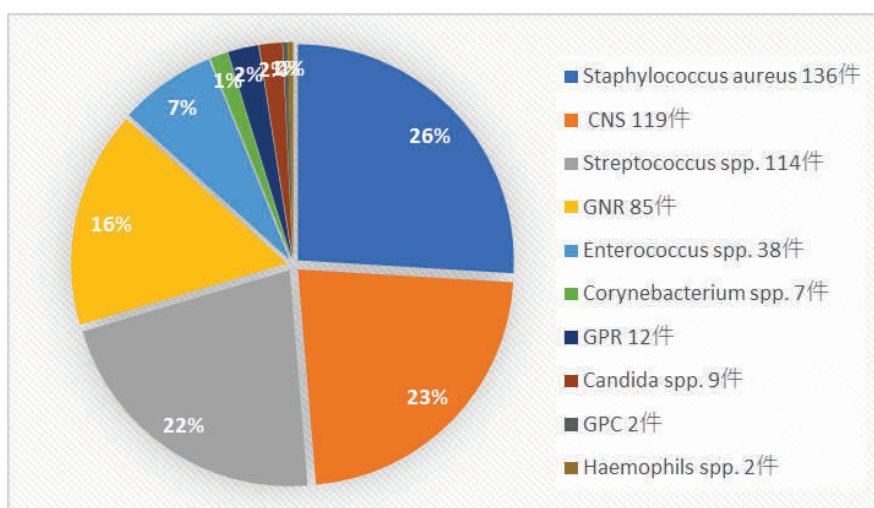


図3 血培陽性群 (A-a 群) で検出された菌種

表2 IE 確診症例の詳細

症例	年齢	性別	原因菌	基礎心疾患	基礎疾患	疣腫付着部位	転帰
1	82	女	<i>Streptococcus</i> sp	不明	不明	大動脈弁+僧帽弁	脳梗塞発症+抗生剤治療
2	75	男	<i>S. aureus</i>	ペースメーカ挿入	不明	ペースメーカリード	リード抜去
3	43	男	<i>S. aureus</i>	不明	糖尿病	僧帽弁	死亡
4	63	男	<i>Ec. faecium</i>	不明	糖尿病+肺がん	大動脈弁	弁置換術
5	74	男	<i>S. aureus</i>	ペースメーカ挿入	糖尿病	三尖弁+ポケット感染	リード抜去
6	83	女	GPR	不明	下腿難治性潰瘍	僧帽弁	抗生剤治療
7	69	男	<i>St. oralis</i>	不明	不明	僧帽弁	弁置換術
8	77	男	<i>St. mitis</i>	大動脈弁狭窄+僧帽弁狭窄	糖尿病	僧帽弁	抗生剤治療
9	83	男	<i>Ec. faecalis</i>	僧帽弁(生体弁)置換術後	不明	人工弁	脳梗塞発症+抗生剤治療
10	85	女	<i>S. aureus</i>	不明	ステロイドユーザー	大動脈弁	脳梗塞発症+死亡
11	94	女	<i>C. striatum</i>	大動脈弁狭窄+ペースメーカ挿入	不明	ペースメーカリード	抗生剤治療
12	93	男	<i>C. striatum</i>	大動脈弁逆流+ペースメーカ挿入	不明	大動脈弁	脳出血+死亡
13	86	女	<i>S. aureus</i>	大動脈弁狭窄症	不明	大動脈弁	抗生剤治療、DNARで転院
14	85	男	MRSA	不明	不明	大動脈弁+僧帽弁	脳梗塞発症+死亡
15	73	男	MRSE	僧帽弁形成術後	糖尿病+蜂窩織炎	僧帽弁	死亡

S. aureus: *Staphylococcus aureus*, *Ec. faecium*: *Enterococcus faecium*, *Ec. faecalis*: *Enterococcus faecalis*,

GPR: グラム陽性桿菌, *St. oralis*: *Streptococcus oralis*, *St. mitis*: *Streptococcus mitis*, *C. striatum*: *Corynebacterium striatum*,

MRSA: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌, MRSE: メチシリン耐性表皮ブドウ球菌

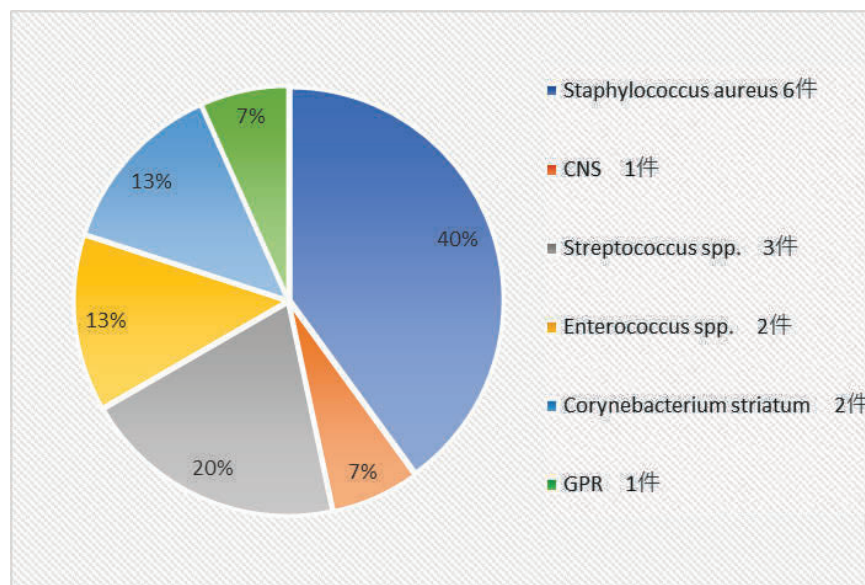


図4 IE 確診群の原因菌種

考察

全国の循環器認定専門病院817施設に対して2000年および2001年に経験した感染性心内膜炎についてのアンケートが実施され、277の施設から817件の感染性心内膜炎の報告があった。1施設あたりの症例数は1.5症例/年である。平均年齢は55 ± 18歳であり、過去の報告と比べると徐々に高齢化している。また、基礎心疾患は弁膜症65%、先天性心疾患9.1%、ペースメーカ植え込み2.6%であった。基礎心疾患なしは約18%を占め若干多い印象である。感染経路では「不明」が53.9%と最も多く次いで「歯科治療後」が18.0%であった。検出菌種はグラム陽性菌が最多で、その内訳は *viridans group streptococci* (以下VGS) が38.5%、次いで *S. aureus* が20.8%、うちMRSAが7.3%であった²⁾³⁾。

一般的に、感染性心内膜炎における原因菌の上位3菌種はVGS, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. であるが、その内訳は、国や地域、年齢や患者背景で多少異なっている⁴⁾。最近の原因菌の傾向として、特に *S. aureus* が増加しており⁵⁾⁶⁾⁷⁾ これは高齢者や医療関連感染性心内膜炎に *S. aureus* が多いことを反映しているものと考え⁸⁾。

当院では平均3.5件/年の感染性心内膜炎患者が検出されており、平均年齢75.7 ± 7.4歳と8割以上が高齢者で、過去の報告よりも大幅に上回っていた。高齢者では、近年デバイス植え込みが増加し

ており、心不全、腎不全、呼吸不全や糖尿病などの合併率が高く、高知県は2021年には65歳以上の人口比率が35.9%と全国2位であることから高齢者に多く検出されたと推察する。当院で検出された菌種は、*Staphylococcus* spp. が7例(47%)と最も多く、次いでVGSを含む *Streptococcus* spp. 3例(20%)、*Enterococcus* spp. 2例(13%)、*C. striatum* 2例(13%)、GPR 1例(7%)であった。人工弁IEや心内デバイスに関連したIEでの主な原因菌はブドウ球菌や皮膚の常在菌であることが多く¹⁾、今回の検討でも *Staphylococcus* spp. と *C. striatum* を含むGPRが原因菌のものは10例で、5/10例がデバイス感染や弁膜症術後の感染例であった。このデバイス感染や弁膜症術後のIE症例では常在菌による感染が目立つ。血液培養で皮膚常在菌が検出された場合はコンタミネーションの鑑別が必要であるが、患者背景を考慮し、血培にて複数ボトルでの検出、短時間での陽性反応はIEを疑って精査が望ましいと考える。いずれも血培養陽性群でIEは診断されており、血培未提出や、抗生剤投与後の血培提出を除いた血培陰性群でのIE診断はされていない。

Staphylococcus spp. での感染は細胞障害性が強く急性の転帰をとることが多い。今回、我々の検討でも、院内死亡例5例中、4例は *Staphylococcus* spp. での死亡例である。残りの1例は *C. striatum* であり、常在菌であるからといって安易に考えてはいけなと痛感した。

当院では2019年11月より血培陽性時のバンドル使用が開始された。 *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp, *Enterococcus* spp. が検出された場合、患者カルテに記載されるようになり、血培陽性でのエコー依頼件数は平均8.8件/月(2018年)から14.4件/月(2022年)に増加した。

Duke 診断基準の大基準に含まれる HACEK グループは *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter* (以前の *Actinobacillus*), *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella* の5種のグラム陰性桿菌であるが、本邦における IE の起因菌の約1%しか占めておらず、いずれも発育が遅く血培陰性となることもある¹¹⁾。また、腸内細菌などのグラム陰性菌群では IE と診断される症例はまれであり、当院でも HACEK グループ、グラム陰性桿菌群では検出されていない。ただし、修正 Duke 診断基準である① IE に典型的な病原微生物の検出、②心内膜障害所見の2大基準を満たさなくても、小基準である①素因、②発熱、③血管現象、④免疫学的現象、⑤大基準に満たされていない微生物学的所見の5つが満たされれば、IE と診断される。

TTE において疣腫検出感度は自己弁で70%程度、人工弁で50%程度、TEE の疣腫検出感度は自己弁、人工弁ともに90%以上である。一方、弁周囲膿瘍検出感度は、TTE では30~50%と低く、TEE では報告により差があるが50~90%である。画像不良例、小径の疣腫(<3mm)、人工弁例、弁変性を有する症例では検出率が低下する¹⁾。よって IE を強く疑う場合、TTE で検出困難な場合は TEE も考慮する必要がある。また、心エコーで得られた所見だけでなく、症状や血液検査など臨床症状と併せて判断すべきである。

結言

2018年1月から2022年5月に IE 精査または除外目的で904例のエコー検査を実施した。その中で15例の IE を経験した。15例はすべて血培にて敗血症の検索がされており、他院での血培結果も含めてすべて血培陽性であった。原因菌は *Staphylococcus* spp. が7例と多くを占めていた。また、*Staphylococcus* spp. による疣腫付着部位は心内デバイス、弁膜症術後の弁での比率が高く、院内死亡例も5例中4例が *Staphylococcus* spp. であっ

た。

TTE による疣腫の検出感度は TEE に比べ、画像描出の善し悪しに左右されるが、今後も IE の早期診断に貢献できるよう努めていく所存である。

文献

- 1) 日本循環器学会ほか：感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン(2017年改訂版)，2022/11/01，URL:https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_nakatani_h.pdf (j-circ.or.jp)
- 2) Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T, et al. : Current characteristics of infective endocarditis in Japan : an analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J* 2003 ; 67 : 901-905
- 3) 小鷹悠二，小幡篤，渡辺潔，ほか：当院において感染性心内膜炎と診断された過去10年間の症例の検討，*心臓* Vol.45 No.10 : 1234-1238, 2013
- 4) Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L, et al. : The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1227-1245
- 5) 武田賢治，山本浩之，小松原一正，ほか：市中一般病院における感染性心内膜炎症例の検討，*心臓* Vol.46No.10:1346-1350,2014
- 6) Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. : Trend in infective endocarditis incidence microbiology and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015 ; 65 : 2070-2076
- 7) Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. : Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e82665
- 8) Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. : Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7: 27-35