



2013年5月8日放送

## 「感染性心内膜炎」

順天堂大学大学院 感染制御科学前任准教授  
菊池 賢

本日は、感染性心内膜炎の病態・起因菌に関して解説したいと思います。

### 病態

感染性心内膜炎は心臓の弁などに疣贅と呼ばれる感染巣が形成され、そこから遊離した菌が持続性の菌血症を起こす感染症です。弁の破壊による弁膜症に基づいた心不全、不整脈などの心臓由来の病態、ちぎれた疣贅や血栓による他の臓器の塞栓症、血流を介して全身に廻った菌が他の臓器に形成した感染性動脈瘤や椎体椎間板炎などの新たな感染巣、菌体成分と免疫グロブリンの反応により生じる免疫複合体による血管炎など、多彩な病態を呈します。ペニシリンが使用される以前は、ゆっくりと、しかし確実に死に至る疾患として恐れられていました。多くの種類の抗菌薬が使用できる今日でも、入院中の死亡率は15から20%、1年死亡率は20から30%に達します。死に至らない場合でも、一般的な感染性心内膜炎で4から8週間、Q熱の病原体である *Coxiella burnetii* による感染性心内膜炎では少なくとも18ヶ月以上と、他の感染症に比べると、非常に長い治療期間を強いられます。脳塞栓、脳出血などの重大な後遺症も少なくありません。数ある感染症の中でも、治りにくいという点では、筆頭クラスです。

一方で感染性心内膜炎は一般臨床医や患者さんにとっては馴染みが少ない疾患です。

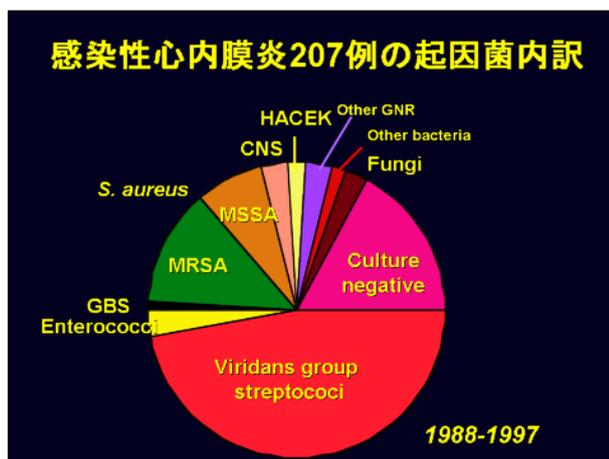


それほどありふれた感染症ではないので、当初からこの疾患を思い浮かべることが少なく、診断されるまでに時間がかかり、弁置換などの手術を必要としたり、最悪の場合は手遅れになる場合があります。感染性心内膜炎の多くは亜急性の経過を辿ります。この場合、患者さんも当初は発熱、倦怠感などを感じるだけで、「風邪が長引いてる」位の印象しか持ちません。医療機関にかかっても、抗菌薬を処方されると速やかに解熱して、症状が治まってしまいます。しかし、抗菌薬を飲み切ると、再び発熱が始まり、医療機関を受診し、抗菌薬を出されると、治まる、そんな状態をしばらく続けるうちに、息切れがする、階段が上れない、などの症状が出てきて、心雑音に気がつき、専門機関に紹介され、初めて診断される、そんなケースが多いのです。この感染性心内膜炎の診断で最も重要なのは、菌を特定する血液培養です。感染性心内膜炎は抗菌薬治療が長期に及ぶため、適切な治療を選択するためにも、原因を特定することがとても重要なのです。血液培養を施行する前に抗菌薬を使用してしまいますとその陽性率は著しく低下します。感染性心内膜炎の診断がついたのに、血液培養が陰性の「培養陰性心内膜炎」は欧米では 5%程度と報告されていますが、我が国では高い比率を占めます。以前に報告した我々の報告でも 16%でした。この違いは血液培養では検出しにくい、あるいは検出出来ない菌による真の陰性ではなく、大半が抗菌薬を使用されたことで血液培養で検出出来なくなった偽陰性によるのです。我が国では感染性心内膜炎が如何に認識されていないかを物語る数字だと思います。しかし、発熱や全身倦怠だけで受診した患者さんに外来で片っ端から血液培養を取っていたのでは外来診療が滞ってしまいます。そこで、血液培養を採取しなければならない感染性心内膜炎の可能性があるかどうかの見極めがとても重要になります。亜急性の経過を取る感染性心内膜炎の多くは、心臓に何らかのリスクを抱えた方、即ち、弁膜症や人工弁置換、心臓ペースメーカーなどを装着した方などに発症します。過去に感染性心内膜炎にかかったことは再び感染性心内膜炎を起こす最も大きなリスクになります。原因となる菌は様々なところから血液に入って心臓の弁に取り付いて感染性心内膜炎を起こすのですが、激しい血液の流れにさらされている心臓の弁に菌が定着することは並大抵のことではありません。血液の流れが淀んだり、菌がひっきりやすい傷跡のようなものがないと、簡単には感染性心内膜炎は成立しないのです。

## **起因菌**

では、どこから菌は入ってくるのでしょうか。感染性心内膜炎の原因として我が国で最も多いレンサ球菌は主に口腔の常在菌です。レンサ球菌と言えば、猩紅熱や人食いバクテリアとして話題になった劇症型感染症を起こす A 群溶血性レンサ球菌、肺炎や髄膜炎を起こす肺炎球菌などを思い浮かべる方が多いと思いますが、これらが感染性心内膜炎を起こすことはめったにありません。感染性心内膜炎患者さんから検出されるレンサ球菌のほとんどは viridans レンサ球菌です。viridans レンサ球菌は緑色レンサ球菌と

も呼ばれ、口腔レンサ球菌、 $\alpha$ -レンサ球菌とほぼ同じ範疇の菌です。viridans レンサ球菌とは単一の菌種を指すのではなく、30種類以上の菌種の総称です。個々の菌種の正確な同定は難しいので、もし、感染性心内膜炎の血液培養から検出された場合には、専門機関に同定をお願いすると良いでしょう。我々の施設ではいくつかの遺伝子配列を解読することで菌種の同定を行っておりますのでご希望があればお問い合わせ下さい。口腔が侵入門戸と考えられている菌としては、他に栄養要求性レンサ球菌と呼ばれた *Abiotrophia*, *Granulicatella*, *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella* の頭文字を取って HACEK と呼ばれるグラム陰性桿菌、*Neisseria*, *Rothia* などがあります。



口の中から血液に菌が入り込む場合を考えると、真っ先に思い浮かぶのが歯科処置でしょう。心臓にリスクを持った方に抜歯などの歯科処置を施すことが感染性心内膜炎の大きな原因と考えられ、抜歯の後には抗菌薬が予防的に投与されていました。ところが、歯磨きや毎日の食事の時さえ、一過性の菌血症を起こしていることが明らかになり、アメリカ心臓病学会は、最近、抜歯の際の抗菌薬の予防投与をしなければならないのは、人工弁などをつけていたり、チアノーゼ性の先天性心疾患の患者さんなど、かなり限られたものである、という方針転換をしました。どなたも歯磨きの時に血が出ていることに気が付かれた経験はおありでしょう。まさにこの時に菌は多量に血液に入っているのです。それでも我々が感染性心内膜炎にかかることはほとんどありません。この方針を決めた Duke 大学 Durack 先生に以前、座談会でお会いした時に「ずいぶん思い切った変更をしたのですね」と尋ねたのですが、先生のお答えは明快なものでした。普段の生活で普通に菌血症を起こすなら、抜歯の時だけ抗菌薬を投与しても仕方ありません。感染性心内膜炎の予防のために一生抗菌薬を飲み続けることは現実的ではないということです。むしろ、感染性心内膜炎の予防のためには歯磨きなどで菌血症を起こしやすい歯周病をどう予防するかの方が重要になってくるかもしれません。いきなり予防の話まで飛んでしまいましたが、発熱以外の症状のない患者さんでも、心臓のリスクがあり、抜歯などの処置をした後に発熱が起こっていれば、心臓の聴診を丹念に行い、抗菌薬を投与する前に、血液培養を取って頂ければと思います。

### 黄色ブドウ球菌

黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎は心臓にリスクがない、元気な方にも起こります。黄色ブドウ球菌は感染性心内膜炎の起因菌として、欧米などでは増加しており、今

やトップの座を占めるようになっていきます。我が国との違いは薬物中毒患者さんが不潔な注射行為によって感染することの多い右心系心内膜炎の比率が高いことによると思われます。黄色ブドウ球菌は病原性が強く、弁破壊が急速に進行し、塞栓症状なども出やすいので、診断はそれほど難しくありません。菌は鼻腔、会陰部、脇の下などの皮膚に定着しており、外傷後の化膿創や毛のう炎、アトピー性皮膚炎、褥瘡などから入ることが多いのですが、骨髄炎や椎体椎間板炎などから進展することもあります。また、入院中に血管カテーテルを挿入されている患者さんに続発する場合があります。こうした場合には抗菌薬の治療を既に受けていて、見逃されることもありますので、注意が必要です。少しでも疑問を持ったら、血液培養と心エコー検査を積極的に行うことをお勧めします。

### コアグラージェ陰性ブドウ球菌

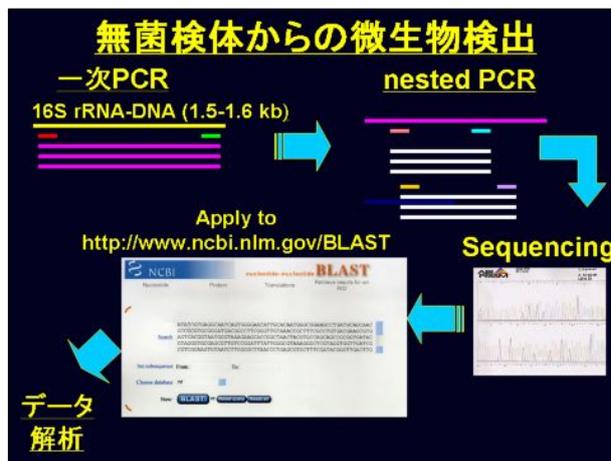
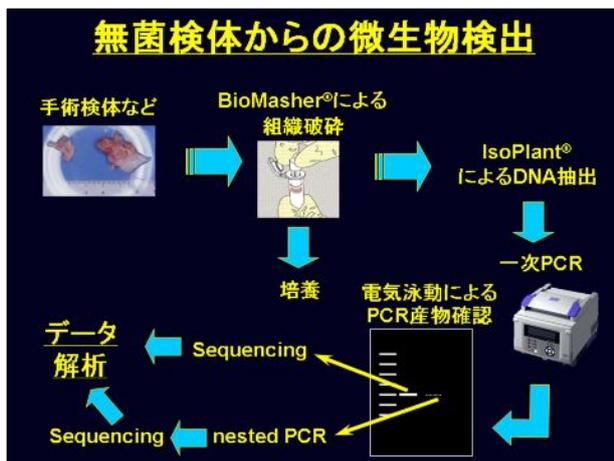
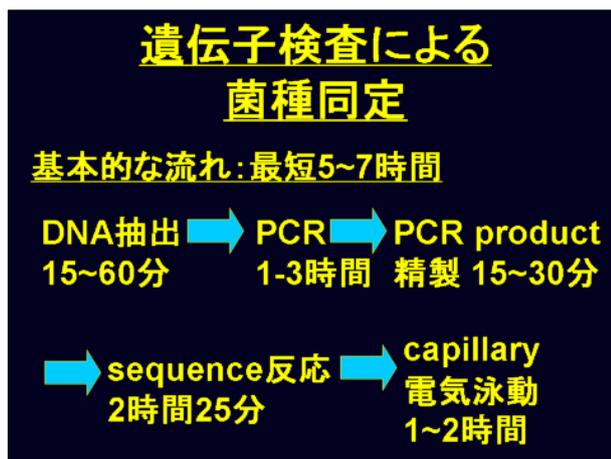
同じブドウ球菌でも人工弁や心臓ペースメーカー、自動除細動器などを埋め込まれた患者さんの感染性心内膜炎の起原菌に多いのは表皮ブドウ球菌などのコアグラージェ陰性ブドウ球菌です。こちらは黄色ブドウ球菌よりずっとメチシリン耐性をはじめとする様々な抗菌薬耐性を持っていることが多いので、治療にも中々苦勞します。近年、人工弁でない自分の弁に発症する感染性心内膜炎の起原菌としても意外に頻度が高く、重症例、予後不良な例が少なくないことがわかってきました。コアグラージェ陰性ブドウ球菌の感染性心内膜炎の経過はゆっくり進行するため、一見するとレンサ球菌の感染性心内膜炎と区別がつかず、血液培養結果が出る前や陰性だった場合に、抗菌薬の選択をどうすべきか、頭を悩ませることも少なくありません。また、重要な診断根拠である血液培養結果を判定するにあたり、コアグラージェ陰性ブドウ球菌には悩みます。「汚染菌」としての頻度が最も高い菌なので、1回のみ陽性では血液培養採取時の汚染菌だったかどうか、判断に迷う訳です。我が国は欧米に比べて、血液培養の実施数が極めて少なく、感染性心内膜炎もそのために実際以上に見逃されている可能性があります。感染性心内膜炎に限らず、菌血症の可能性のある症例には、積極的に複数回の血液培養を採取して下さい。

口腔、皮膚以外の感染ルートとしては、腸球菌、*Candida*などが侵入する腸管や尿路があります。

### 培養陰性心内膜炎

培養陰性心内膜炎は、どの抗菌薬を使用すれば良いのか、その確証を欠くこととなります。このため、我々は、手術に至った培養陰性心内膜炎の手術検体から、PCRによって起原菌の遺伝子を増幅して検出し、起原菌を診断する試みを行なっております。手術検体からDNAを抽出し、細菌共通の遺伝子、真菌共通の遺伝子をそれぞれPCRで増幅します。PCR産物が得られれば、その塩基配列をDNAシーケンサーで解読することにより、

菌種同定ができます。これまでに概ね培養陰性心内膜炎の約 70%で起因菌が同定できました。内訳はレンサ球菌、ブドウ球菌など通常の感染性心内膜炎の起因菌として頻度の高い菌が上位を占めました。中には *Bartonella* のように通常の血液培養期間では検出できない菌も含まれていました。*Bartonella* は細胞内寄生菌の一つなので、doxycycline の使用が必要になりますから、治療選択が変わってきます。感染性心内膜炎の新たな診断法の一つとして、有用な方法だと思っております。



私はこれまでに500例を超える感染性心内膜炎患者さんを診てきましたが、「もっと早く見つかってほしい」と思うことがしばしばあります。今回の放送で、発熱時の鑑別診断に「感染性心内膜炎」という疾患名が皆様の頭の片隅に残ってくれば、大変ありがたいと思っております。

### データベース解析例

Accession	Score	E Value
gi29893126 dbj AB108482.1	1376	0.0
gi29893121 dbj AB108477.1	1376	0.0
gi117675917 emb AM610900.1	1369	0.0
gi156122932 gb AY838492.1	1368	0.0
gi156122932 gb AY838492.1	1368	0.0
gi156122930 gb AY838490.1	1368	0.0
gi156122929 gb AY838489.1	1368	0.0
gi156122926 gb AY838486.1	1368	0.0
gi156122918 gb AY838478.1	1368	0.0
gi156122916 gb AY838476.1	1368	0.0
gi156122915 gb AY838475.1	1368	0.0
gi156122908 gb AY838468.1	1368	0.0
gi150082574 gb AY642051.1	1368	0.0
gi150082573 gb AY642050.1	1368	0.0
gi150082572 gb AY642049.1	1368	0.0
gi150082571 gb AY642048.1	1368	0.0