

臨床懇話会

第 439 回東京医科大学臨床懇話会

血液培養陰性であった大動脈二尖弁・狭窄症に合併した 感染性心内膜炎症例

Blood culture-negative infective endocarditis associated with bicuspid aortic valve stenosis

日 時：2014 年 4 月 24 日（木）17:00～18:10
会 場：東京医科大学病院 第一研究教育棟 3 階 第一講堂
当 番 分 野：東京医科大学 循環器内科学分野
関連診療科：東京医科大学病院 感染症科
東京医科大学病院 放射線科
東京医科大学病院 心臓血管外科
東京医科大学病院 病理診断部
司 会：肥田 敏（循環器内科 講師）
発 言 者：黒羽根彩子（循環器内科）
中村 造（感染症科）
川崎真紗子（放射線科）
戸口 佳代（心臓血管外科）
帯包 妃代（病理診断部）

肥田（司会）：定刻になりましたので、第 439 回東京医科大学臨床懇話会を始めたいと思います。

司会を担当する循環器内科の肥田と申します。よろしくお願ひいたします。タイトルは「血液培養陰性であった大動脈二尖弁・狭窄症に合併した感染性心内膜炎症例」です。かかわった診療科は、循環器内科、感染症科、放射線科、心臓血管外科、病理診断部です。まず循環器内科の黒羽根先生から症例の提示をお願いいたします。

黒羽根（循環器内科）：症例を提示させていただきます。「血液培養陰性であった大動脈二尖弁・狭窄症に合併した感染性心内膜炎」の一例を紹介したいと思います。

症例は 44 歳、男性。主訴は発熱、全身倦怠感です。現病歴といたしまして、2013 年 9 月上旬より 37°C

台の発熱を認め、前医を受診、その際、心雑音を指摘されました。心エコー図検査で大動脈二尖弁及び大動脈弁狭窄症を指摘され、当院紹介受診となりました。血液検査では、炎症反応は軽度、頻回に採取した血液培養は全て陰性でありましたが、微熱が持続するため、精査目的にて入院となりました。4 年ほど前に健康診断で心雑音の指摘を受けた既往があります。今、大動脈弁狭窄症と二尖弁という名前が出てきたので、簡単に説明します。大動脈弁狭窄症は、大動脈弁口が狭小化することにより、左室から大動脈への駆出が障害され、左室に圧負荷を来す疾患です。原因は、こちらに示したリウマチ性、動脈硬化性、先天性二尖弁などが挙げられますが、同じ狭窄にしてもこのように形態が違うことが特徴です。

大動脈弁狭窄症は自覚症状が出現すると予後不良であり、平均余命は狭心痛出現から5年、失神から3年、心不全発症から2年とされております。続きまして、大動脈二尖弁です。胎生期の総動脈幹から大動脈弁が形成される間の過程の異常によって形成されると考えられております。全人口の0.5~1%に存在し、二尖弁の構造より、機械的ストレスで弁の硬化が比較的早期から進行することや感染性心内膜炎を合併しやすいことが知られております。こちらが心エコーで見える二尖弁と三尖弁の違いです。このように正常であれば3枚の弁が三角形をつくって動くのに対し、先天性二尖弁では、このように2枚が縦に広がっていたり、横に広がっていたりします。二尖弁は感染性心内膜炎のハイリスク群とされており、二尖弁の10~30%が感染性心内膜炎を発症し、逆に感染性心内膜炎の25%程度は大動脈二尖弁という報告もあります。引き続き、患者の経過です。入院時身体所見としては、37.3°C、心音で胸骨右縁第2肋間に駆出性収縮期雑音を認めました。他、特に皮疹等特記すべきものはありませんでした。こちらは入院時のレントゲン写真になりますが、鬱血や胸水等の所見は認めておりません。心電図も正常でした。入院時の採血検査ですが、軽度の炎症反応を認めるのみで、ほかに有意な所見は認めませんでした。

肥田：何か今までの経過で質問はありますか。感染性心内膜炎というと、教科書的には誘因として歯科治療が有名ですが、この症例はどうでしたか？また、血液培養陰性ということですが、前医から抗生剤の投与はされていましてか？

黒羽根：この方にしつこく何回も聞いたのですが、歯の治療をしていたり、特に熱の原因となるような風邪だとかいったものはなく、少し熱が出たりすると近医から抗生剤が処方されることが多いのですが、この方は抗生剤は服用していない状態でこちらへ受診となっております。

肥田：現病歴では2013年9月上旬より37°Cの発熱ということですが、その後の経過としては急性の経過なのか、亜急性の経過なのかという点はどうでしょうか。

黒羽根：9月からですか。

肥田：現病歴では9月上旬から37°C台の発熱を認め、前医受診ということですが、当院にかかるようになったのはいつですか。

黒羽根：9月末ぐらいです。

肥田：亜急性ですね。では、続けてください。

黒羽根：こちらが初診時の経胸壁心エコー検査所見です。(図1)左室のコントラクションは良好ですが、大動脈弁に強い石灰化の所見を認めています。大動脈弁の短軸像では石灰化の一塊を認め、AR(大動脈弁閉鎖不全)はごく軽度です。大動脈弁を通過する最大血流速度は4.2 m/秒と速い流速です。

入院後に施行した経食道心エコー図検査では縦型の二尖弁タイプで、著明な石灰化を認めました(図2)。この時点では肥厚し石灰化もあり小さな疣腫が存在していてもおかしくはないのですが、ただこの画像上で今これが活動性のあるものかどうかというのを評価するのは困難と考えました。感染性心内膜炎(Infected endocarditis: IE)という病気を簡単に説明します。心血管の内面に付着した疣腫が感染巣となる敗血症であり、発症が急激で数日から数週間と進行が早いものから、症状の進行が数週間から数カ月といった、ゆっくり経過するものもあり、その発症経過はさまざまです。

先ほど質問があったように、原因は歯の治療であったり、どこかに感染巣があったりすることも多いですが、原因不明のほうが多いとされています。

こういう菌血症になる菌の原因ですが、緑色連鎖球菌、黄色ブドウ球菌、この辺が一番多いです。黄色ブドウ球菌の場合は経過が急激なので、この菌が出たときは要注意です。

感染性心内膜炎の臨床症状と所見です。菌血症のため症状は様々です。今回の様に発熱、悪寒、発汗で来られる方もいれば、頭が痛い、吐き気がする、胸が痛い、お腹が痛い、背中が痛いとか来られる方もいらっしゃいます。所見として多いのは心雑音です。他に塞栓症、手の先や足の先に小さな所見が出るものもあります。

感染性心内膜炎を診断するガイドライン(Dukeの診断基準)があります。大きく分けて大基準、小基準がありますが、大基準としては血液培養が陽性であること、心エコーの所見から心内膜病変が明らかであるということです。小基準としては、基礎疾患があるもの、38°C以上の発熱、塞栓、感染性動脈瘤、脳内出血等の血管所見があるもの、リウマチ因子が陽性等の免疫所見、あとは大基準を満たさないものの病原体を何か証明する所見があるこ

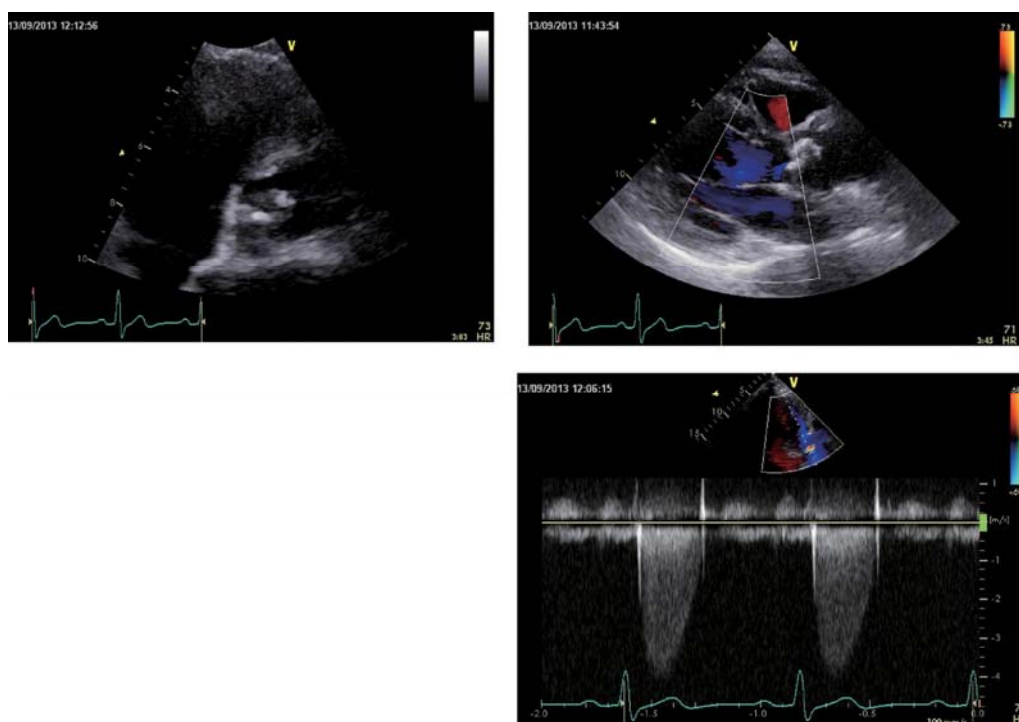


図 1 初診時 経胸壁心エコー図検査
 左上：石灰化の強い大動脈二尖弁
 右上：軽度の大動脈弁閉鎖不全症を認める
 右下：大動脈弁最大血流速度は 4.2 m/秒と速い流速を認める

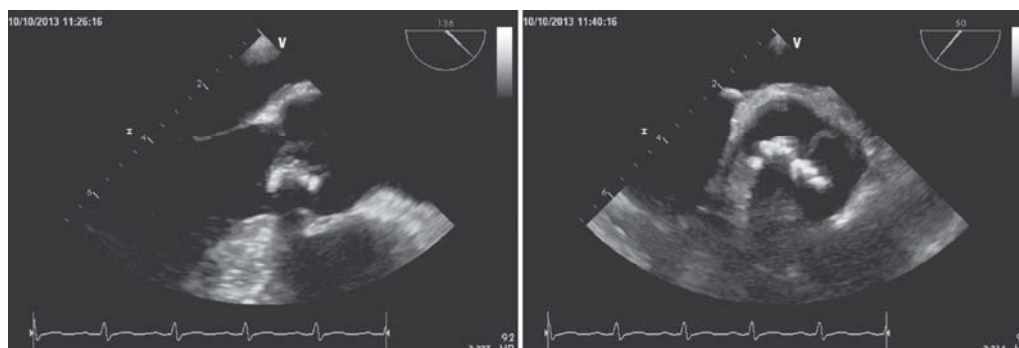


図 2 入院後 経食道心エコー図検査
 左：長軸像、右：短軸像とも大動脈弁に一塊となった石灰化を認める

と。あと心エコー所見ですね。大基準が 2 個あれば、その時点で感染性心内膜炎に間違いない。また、大基準が 2 個なくても、大基準が 1 個 + 小基準が 3 個、または小基準が 5 個あった時点で感染性心内膜炎と診断できるようになっております。

感染性心内膜炎と診断した場合、内科的治療では抗生剤の投与ですが、何の菌に対して抗生剤がいくかということが重要で、血液培養にて何か菌が出れば、それに対する抗生剤を使用する。この方もそうですが菌が分からないこともありますので、そう

いった場合は経験上こういった経過にはこういう抗生剤がいいのではないかとというエンピリックな治療を始める方法をとっています。改善があるようであれば持続して、全く改善がないようであれば次の手を考えることになっております。あとは外科的な治療の適応ですけれども、詳しくは外科の先生にお願いします。

この患者の経過に戻ります。入院後の経過として、37°C 前後の微熱、CRP が 3~5 mg/dl 程度の軽度の炎症が持続しておりました。入院後にも頻回に施行

した血液培養は全て陰性、また経過中に明らかな塞栓所見や心不全徴候を認めませんでした。また膠原病や悪性腫瘍等、不明熱の原因となるような疾患を疑う所見は認めませんでした。

肥田：ありがとうございます。

感染性心内膜炎は誘因が不明のことも多いのですが、歯科治療後とかどのような人にも起こり得るということです。学生の方によく覚えてほしいのは発熱の患者さんに対してきちんと心音を聴診する癖をつけていただきたい。感染性心内膜炎は診断が遅れると、塞栓症などいろいろな合併症を起こし予後が悪いので心雑音がないかどうか聴診することが大事です。有名な Osler 結節は 5~7% の頻度しか見られません。心雑音は 80~85% ですから、きちんと聴診することが重要だと思います。

心エコーから大動脈弁の感染性心内膜炎が疑われたわけですが、Duke の診断基準での血液培養は陰性でした。感染症科の中村先生から血液培養陰性の感染性心内膜炎症例に対するアプローチ、抗生剤の使用方法等をレクチャーしていただきます。よろしくお願いたします。

中村（感染症科）：感染性心内膜炎の際に、菌が分かっていないのは一番問題です。感染性心内膜炎は、菌が判明していれば適切な抗菌薬をしっかり選択するのが一番大事なことです。では陰性のときどうするか。これは大変難しい問題だと思いますが、先ほど黒羽根先生から、起因菌の話がありました。大まかにはこの 4 系統になります。連鎖球菌系のものと腸球菌系のものとブドウ球菌、これはグラム陽性球菌になります。グラムが陽性のもので、さっきのスライドだとグラム陰性桿菌は 20% ぐらいだったと思うのです。もしあったとしたら、それは恐らく HACEK（ハセック）と言われるグループのグラム陰性桿菌です。つまり Haemophilus 属やそれに類似する菌種になります。肺炎や髄膜炎を起こす菌の類似菌です。Haemophilus 属と、Actinobacillosis、Cardiobacterium、Eikenella、Kingella でめったに検出されることはありません。あったとしても Haemophilus 属です。この頭文字 H、A、C、E、K をとって HACEK と我々は言っていますが、こういったもののグラム陰性桿菌ぐらいしか感染性心内膜炎の起因菌になることは少ないです。陽性球菌がほとんどを占めます。

HACEK の問題点は、かつては培養がうまくでき

なくて培養陰性になりやすいと言われていました。血液培養を行っても検出されないことが問題だったのですが、最近の血液培養検査はかなり進んでいるので、現時点では見つからないことは恐らくないと言われていています。大体、培養を 7 日間継続しますが、5 日で恐らく陽性になるだろうというのが最近の知見なので、7 日間培養していれば HACEK を見逃すことは恐らくないだろうと考えられます。培養陰性の場合の菌というと、教科書的には HACEK が多いのですが、恐らくこの症例においては HACEK もないのかなと思います。また、グラム陰性桿菌で感染症を起こすもので、例えば大腸菌とか緑膿菌があるのですが、それは心臓につくことは極めてまれです。1% しかないのです。そんなことが起きたらかなり重症になります。

抗菌薬治療は主にこの 6 つぐらいを組み合わせることで投与することがポイントだと思います。当院では現在、抗菌薬を 70 種類採用していますが、いろいろなものを使わない。ペニシリン系は天然ペニシリンであるペニシリン G と、それを合成化してアミノ基をつけたアミノペニシリン、これはアンピシリンがあります。あとはセフェム系の CEZ などの第一世代セフェムを使うか、第三世代セフェムを使うかという二択だと思います。あと、グラムが陽性に染まるものには 100% 効くバンコマイシン。グラム陽性による感染症が多いので、バンコマイシンがキードラッグになります。これは少しコツに近いのですが、ゲンタマイシンを併用すると、上の 5 種類の効果が増強すると言われていています。「シナジー効果」「相乗効果」と言われています。そのためにゲンタマイシンを併用することもあります。

連鎖球菌で Strepto という名前になった場合はペニシリン G が一番いいですね。腸球菌になった場合は、ペニシリン G だとちょっと弱くて、ABPC が一番効果的です。ブドウ球菌は MSSA と MRSA がいますが、ブドウ球菌の場合には第一世代のセフェムを使うか、MRSA だった場合はほかの抗菌薬が一切効かないのでバンコマイシンを使います。ポイントは、腸球菌はセフェムが全部効果が見られない点です。セフェム系はもともと効かないので、もし培養が陰性で腸球菌の IE（感染性心内膜炎）を診療しているかもしれないというときに、セフェム系の抗生剤治療をするとずっと効果がないことになります。HACEK の場合にはセフェム系がよく効

きますので、第三世代セフェムを使います。起因菌が不明のときには、この表で一番丸が多いところをうまく使っていき感じがざっくりした抗菌薬選択になると思います。

培養陰性になる原因です。先ほど黒羽根先生がおっしゃっていましたが、抗菌薬が先に投与されている場合に偽陰性に一時的になることがあります。ただ、例えば抗菌薬を内服しても、その薬剤は1週間後には体の中に残っていません。感染性心内膜炎の様な菌がべったり弁についている場合には、いつか必ずまた菌量が増加し、血液培養が陽性になりますので、これは一過性に陰性になってしまう原因だと考えられます。ゆえに、持続的に陰性だった場合には、恐らく抗菌薬投与の問題ではなくて、何か別の問題かなと考えます。

培養できない菌で最近言われているのは *Coxiella burnetii* です。これはよく分からないから Q 熱と言われます。最近、Q 熱が市中肺炎にすごく多いのではないと言われていますが、こういったものはどんなに培養しても検出されないの、こちらの診断は抗体検査になります。あとは *Bartonella* という猫ひっかき病の関連病原体も感染性心内膜炎を起こすことが知られています。培養できない起因菌はこの2つも重要になります。あと、*Mycoplasma* という、咳が出るとか肺炎とか、そういうものでもなるし、*Legionella* などでも感染性心内膜炎になったという報告はあるのですけれども、こういうものはめったにありません。そもそも感染性心内膜炎でないということもあって、感染性心内膜炎でない可能性も少し頭に置きつつという感じになると思います。培養できない菌の抗菌薬選択については、ある程度可能性のある菌を意識しつつ、セフトリアキソンを使い、あとゲンタマイシンで相乗効果を狙うのが一番多い選択だと思います。このときに、先ほど言いましたけれども、腸球菌を外れてしまいますので、腸球菌になったときは、血液培養をリピーして、出てきたら慌ててカバーという感じしかないだろうと思います。アンピシリン、スルバクタムという、少し広域なペニシリン系を使ってゲンタマイシンと併用するという教科書もあります。先ほどの *Coxiella* という Q 熱はドキシサイクリンを使わないと効かないので、*Coxiella* かもと思った場合にはドキシサイクリンをうまく使う。*Bartonella* という猫ひっかき病のものはセフトリアキソンがよく効きます。こ

こでもうまくカバーできているということで、恐らく **etiology**、疫学的に感染性心内膜炎になり得る病原体は何かと考えると、セフトリアキソン+ゲンタマイシンが幅広く一番使える。例えば心エコーでベジテーションがありましたとなったときに、血液培養が陰性で、基礎心疾患がなくて、熱だけあった場合は診断できません。Duke の診断基準に当てはめるとメジャー（大基準）が1個と小基準が1個しか満たしません。心エコーだけで感染性心内膜炎と診断するということは結構難しい。もし皆さんが注意するとしたら、こういった診断基準をうまく使って確実に診断していくことが大事です。また、この診断基準は全世界でこれが正しいかどうかの追試が組まれていて、かなり正診率が高い。つまりこれをもとに診断するとかなり確実に診断できることが全世界的に証明されています。これはすごくキーになる診断基準だと思いますので、覚えておくといいかと思います。

肥田：中村先生、ありがとうございます。本症例は、セフトリアキソンとゲンタマイシンで治療を開始しましたが、その後の炎症反応とか発熱とかの経過は黒羽根先生どうだったのでしょうか。

黒羽根：手術前までは炎症反応も大きく変わりはなく、熱はもともとが高熱ではないので、あまり変わりませんでした。抗生剤を使用して1週間程度で手術だったので、ちょっとそれでは判断できないかと思います。

肥田：では、中村先生、ありがとうございます。続きまして、その後の経過を黒羽根先生から願います。

黒羽根：この患者を先ほどの Duke の診断基準に当てはめると、大基準で血培は何回とっても陰性であったことと、心エコー上は何とも言えないのが正直なところで、小基準は二尖弁があり、小基準を1つ満たすのみです。先ほど示したように、診断基準となる大基準2個、大基準1個+小基準3個、または小基準5個、このクライテリアを満たさないのが感染性心内膜炎の確定診断には至りませんでした。しかし、活動性のある感染性心内膜炎であれば経時的に変化を必ず伴うはずと考え、引き続き病棟でエコーを撮りました。

大動脈弁の石灰化の一塊になっているそのものの形に変化はなくとも、菌によっては弁を破壊して逆流が増えたりするのですが、その様な所見も全くな

く、炎症による病的心膜液の貯留も認めませんでした。しかし大動脈弁のつけ根の部分がかんだんと肥厚してきて、よく見ると内部にエコー輝度の低い (low echo) の所見が目立ち始めました (図3)。この時点で以前と比べて変化があり弁輪部に膿瘍をつくっているのではないかと疑いました。このときちょうど同じ時期に SPECT/CT でガリウムシンチを行っており、大動脈弁の石灰化部位に一致して集積が認められました (図4)。

肥田：ありがとうございます。

先ほど抗生剤の使用についてふれましたが、抗生剤は使用せずに、エコーで経過を見ていたということですね。SPECT/CT で、ガリウムシンチで明瞭な集積を認めたことで弁輪膿瘍が疑われて、抗生剤を使ったのはそれ以降ですね。



図3 入院第8病日 経胸壁心エコー図検査
右冠尖側弁輪部の肥厚、低エコー所見が目立ち始めた

黒羽根：はい、そうです。

肥田：弁輪膿瘍を合併しているかどうかというのは、後で心臓血管外科の戸口先生からお話がありますが、手術適応の非常に重要なポイントですね。今回の症例はガリウムシンチの SPECT/CT が非常に有用であったということで、放射線科の川崎先生から本症例の SPECT/CT 画像とか、SPECT/CT をどう使っていかについてお話をいただきたいと思います。よろしくお願いたします。

川崎 (放射線科)：エコーである程度 IE と診断がついていたということですが、ほかに感染源がないか、全身スクリーニング目的で造影 CT が施行されています。今、石灰化した大動脈弁が描出されました。腹部に関しては腹腔内脂肪濃度の上昇や膿瘍形成、腹水等、目立った炎症所見はありませんでした。肺野に関しても、肺水腫等の心不全徴候、肺炎など肺の所見はなく、肺野は全体的にきれいでした。

CT で所見がなかったので、ガリウムシンチを施行したところ、左が早期像で、右が後期像で、右のほうがはっきりと見えているのですけれども、両方で胸部正中に限局性の集積が見られました。

同じように輪切りにして見ていきます。axial でも……。

coronal、sagittal でも同じように異常集積がありました。ガリウムシンチで異常があるというのは分かったのですけれども、この画像だと周りの臓器との位置関係がよく分からないので、具体的に本当に

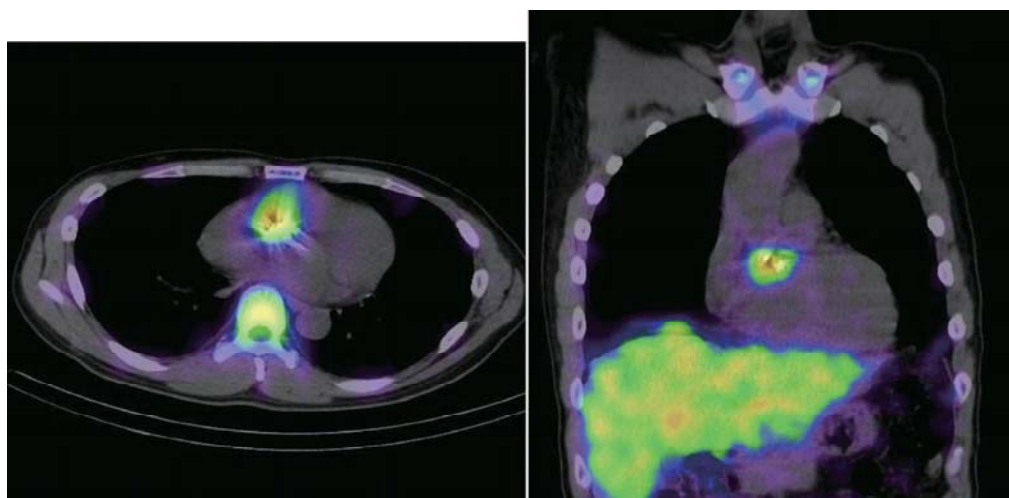


図4 ^{67}Ga -SPECT/CT
左：体軸断面像、右：冠状断面像
大動脈弁の石灰化部位に一致して集積

大動脈弁に集積しているのかというのは不明確です。そのためシンチグラフィとCTというSPECT/CTという画像を施行したところ、石灰化した大動脈弁に一致して限局性集積が描出されました(図4右)。同じようにcoronalでももう一度確認していきます。既に真ん中のほうに描出されている、これが病変部位です(図4左)。肝臓とか骨に集積しているのは生理的なものです。病気ではありません。以上、流れをまとめると造影CTだと所見がなく、ガリウムシンチでは異常集積がありますが、本当に大動脈弁なのか部位が不明確で、SPECT/CTで石灰化した大動脈弁に一致して限局性集積が見られたので、IEに矛盾しない所見、IEですと診断できた症例でした。

ガリウムシンチグラフィは悪性腫瘍疑い症例、炎症の主座が不明な症例に適応となっており、使われるお薬はクエン酸ガリウムです。物理学的半減期が78時間なので、注射して大体2~3日たってから撮影になります。代表的な適応症例は以下のSLIM(スリム)、S:サルコイドーシス、L:リンパ腫、I:炎症、感染、M:メラノーマです。

SPECT/CTというのは、核医学検査とCTが一体となった装置です。核医学検査だけでは異常集積があっても、解剖学的解像能はちょっと劣るので、具体的にどの臓器のどの部位に集まっているかというのはそれだけでは分かりにくいのです。そのため臓器の輪郭をもっと正確に描出できるCTを組み合わせることで、どこに集まっているかというのがもっと細かく診断できるようになりました。1度の検査で核医学の機能画像とCTの形態画像が得られるといった特徴があります。またCTを使用した正確な減弱補正が可能です。異常集積が体の深部にある場合、どうしても検出器との距離が長くなるので、そこに到達するまでの間に周りのいろいろな組織とか臓器に放射線が吸収されて過小評価になる傾向がありますが、減弱補正機能のあるCTを組み合わせると、その深部の情報を持ち上げることで過小評価を防げることになりました。しかし2つの検査を直列で行うので、どうしても検査時間は長くなるし、被曝の量も増えるといった欠点があります。

Gaシンチグラフィの有用性の報告というのは数多くあるのですが、それよりももう一步踏み込んでSPECT/CTに関する報告はそこまで多くないのが現状ですが、SPECT/CTでしか拾えない所見も

あるので、今後、検査をオーダーする際にはSPECT/CTも選択肢の一つに組み入れていただければいかがでしょうか。

肥田: ありがとうございます。

本症例はSPECT/CTが非常に診断に有用でした。CTの被曝もあるので、全症例SPECT/CTというわけにはいかないと思うのですが、症例を選んでうまく使えばいいのかなと思います。

川崎先生、ありがとうございます。

では、その後の経過を黒羽根先生に話させていただきます。

黒羽根: 入院後、患者の経過です。先ほどお見せした心エコーの所見とSPECT/CTから、弁輪膿瘍を伴った活動性のある感染性心内膜炎と診断しました。ただ血液培養を何回とつても陰性で原因菌が不明でガイドラインに従ってエンピリックな治療を開始し1週間後に手術となりました。

手術直前に撮った経食道心エコーの所見では肥厚していた右冠尖側の弁輪部の肥厚がさらに著明となっており、内部には多数のlow echo像を認めるようになっております(図5左上、右上)。

大動脈弁の短軸像では、本来であれば均等にならなければいけないものがかなり肥厚してしまっていて、内部はlow echoになっております。こちらが右冠動脈をメインに出した画像(図5左下)ですが、その周囲、入口部にも多数のlow echoがあり、右冠動脈入口部まで炎症が波及している可能性を考え、それを外科の先生に伝えた上で手術をしてもらいました。

肥田: ありがとうございます。

最初の経食道心エコーから今の術前の経食道心エコーはどのくらいの期間ですか?

黒羽根: 2週間ですね。

肥田: 2週間で弁輪膿瘍が大分はつきりしてきたということですね。

黒羽根: そうです。

肥田: 続きまして、心臓血管外科の戸口先生から術中の所見を含めて、レクチャーいただきます。

戸口(心臓血管外科): うちの科は、早い段階で内科の先生からこの症例の話はもらっていて、うちの科の中では、「これはIEだ、IEだ」という意見が結構多くて、でも感染制御部の先生は「抗生剤はまだ駄目、待って」と言われて、うちとしては抗生剤が投与できないことにストレスを感じていまし

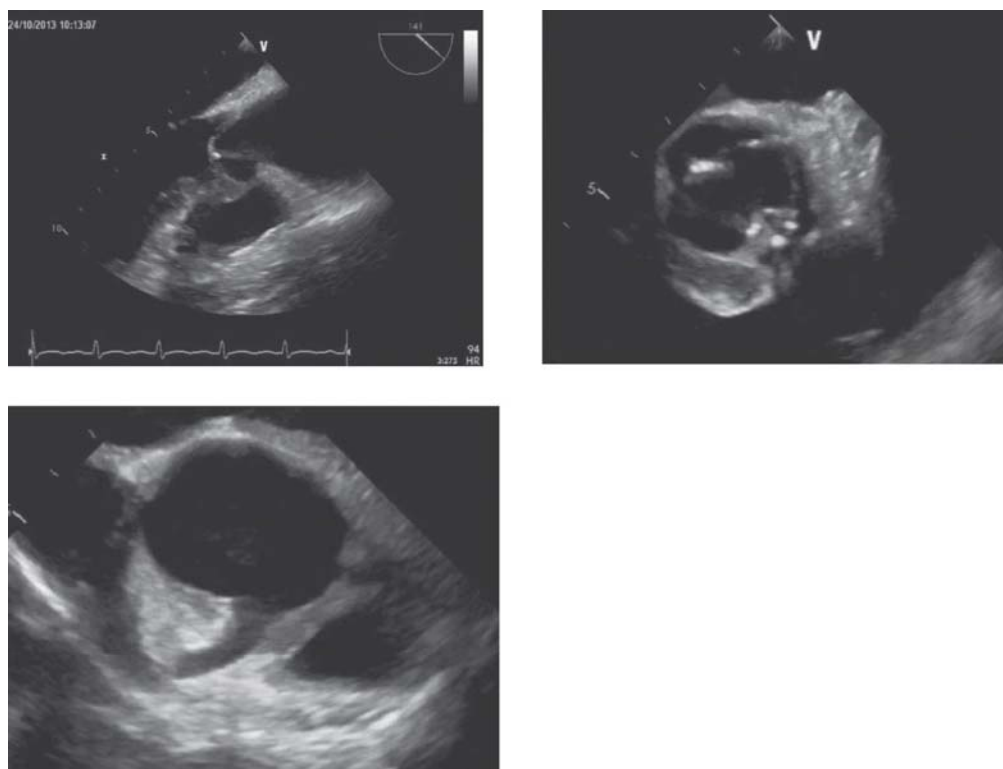


図5 術前 経食道心エコー図検査
 左上) 右冠尖側弁輪部の肥厚、内部に多数の低エコー像
 左下) 右冠動脈入口部周囲に多数の低エコー像

た。といっても、我々にそう考える根拠はなくて、ただ、エコー所見上、ここにもいろいろ書いていますけれども、いろいろと所見があって、なおかつ炎症反応が高い時点でIEと考えたいという長年の経験による勘どころにすぎないことだったので、先ほどのDukeの診断基準はきちんと考えないといけないと思います。

心エコー所見の中でも大きく3つ、疣贅と弁機能異常と、その周囲、弁輪への所見があるかというのが外科的治療を考慮すべき心エコー所見として教科書に載っています。これはほかの患者さんですけれども、塞栓症状として肺にこんなふうにはポコポコ飛んで膿瘍をつくったり、これも別の患者さんですけれども、逆流がたくさん出ているような症例は、既にその時点で手術を考えていかなければいけないことになります。具体的にIEで手術を適応とするのは、大ざっぱに言うところの5つです。治療しても心不全が治らないとき、治療しても感染が制御できないとき、塞栓症による症状がさっきの肺に飛んだのもそうですし、いろいろな臓器に飛んだとき。あとは大きな可動性疣贅。大きなというのは1 cm以上とさ

れていますが、とにかく菌塊で1 cmを超えるものが弁にくっついてぶらぶらしているときは手術適応です。最後に、弁や弁周囲組織の重篤な障害。ちょっと逆流とかだったらいいのですけれども、完全に逆流がジャバジャバ漏れてしまっているときとか、弁に孔があいてしまっている、あるいは弁周囲のいわゆる弁輪と言われるところ、弁がついている根っこのところが破壊されているとか、周りに膿のたまりができていたときは適応で、大きくこの5つです。内科的治療に著効せず、心臓が大きくなって肺水腫がきてしまっているのも心不全コントロールが困難なため手術適応になります。ですが、原則は、敗血症、菌血症の状態です。手術をしたくないというのが我々の本音ですので、感染コントロールがついた状態で手術に持ち込みたいと思っています。ただ、こういう患者さんは難しいところが、もう感染制御ができないぐらい具合が悪くなったり、そんなことを言ってもすごく大きなベジテーションがぶらぶらしているときや心不全がどうにもコントロールできないときには、敗血症でも手術に踏み切ることもあります。頭に飛んでいる人は、人工心肺を回した後に

こんなふうに脳出血を起こして、結局すごく意識状態が悪くなるというがっかりするような結果を来すこともあります。これは心臓外科の中での常識ですけども、ブドウ球菌の IE は組織破壊が強いからあつという間に弁がぐちゃぐちゃに破壊されてしまうので、待ってられないからさっさと手術しろという原則もあります。手術の大きな基本は、感染巣をとにかく徹底的に取れということと、壊れた弁を直せということになります。今回は違うのですけれども、僧帽弁の IE は最近では形成術ができることが多いです。弁を取りかえなくても済むことが多い。ちょっと悪いところを削り取って縫い合わせて、治療できることがあります。大動脈弁に関しては、大動脈弁そのものの特徴から修復できないことが多いので、この人もそうですけれども、基本的には弁置換になります。弁置換するときには、こちらの機械弁を使うか、生体弁を使うかということになりますけれども、これは一般的な弁置換の基本と一緒に、若い人は将来があるので機械弁、年配の人は、生体弁は 15~20 年しかもちませんので、そのぐらいの余命の人だったらこっちを使うことになります。基本的にどちらも異物なので感染に強いわけではない。生体弁は機械弁より少しましですけども、いずれにしても異物を入れたくないのが本音です。大動脈弁位の IE についてはこういうふうに異物を入れざるを得ないというのが悩ましいところではあります。今回の症例は、大動脈弁だけではなくて、弁の周りも、膿瘍といって、膿のたまりをつくって問題でした。ただ弁を取りかえたらいいわけではない。あと今回の症例はまだましなほうで、例えばもっと感染が進んでしまうと、大動脈弁からその上の上行大動脈まで侵されてしまうという A のパターン、あるいは大動脈弁と僧帽弁は連続性があるのですけれども、その辺が全部駄目になってやられてしまった B のパターンなどは、ただ弁を取りかえるわけにはいかない。弁座といって弁を置く、糸をかける場所がなくなってしまう。そこをまずつくってから手術をする必要があるので、いろいろとややこしいことになります。弁の周囲の弁輪部に膿のたまりがあるときには、例えばステントレス生体弁といって、ブタの心臓の根元の部分、基部にあたる部分を使って人間の心臓の基部の部分全部を取りかえたり、ホモグラフトといって、人間のいわゆる死体から取ってきた同種組織片を使うことで基部を取り

かえたりすることもあります。こうした素材は感染には強いけれども、手術自体は手間がかかって大変になります。こんなふうになる前に手術に臨みたいというのが我々の本音です。これが手術の画像です(図 6)。ちょうど上行大動脈をあけて大動脈弁をのぞいたところですよ。ほら、やっぱり IE やんかという話になるのですけれども、普通の弁とは全然違って、弁の表面がつるつとしていなくてモコモコした大きな塊がついている。これがいわゆる疣腫ですね。一緒にこぼさないように慎重に取っています。ちょっと見づらいのですけれども、鋭匙といって耳掻きみたいな棒で、汚い組織を適宜ぐりぐり削っているところですよ。削り終わった後は弁輪の右室側の壁に大きな孔があいてしまっています。孔があいたままだと弁座がなく弁置換の糸がかけられないので補強します。これは心臓を包んでいる心膜という膜ですけども、それを使って欠損部を補強しようとしています。その際に紫色のピオクタニンという色素を塗り込んでいます。これは感染に強いと言われています。削られて欠損してしまった弁輪に自己心膜をあてがって新たに弁輪をつくっているところですよ。こうした自分の組織ほど感染に強くて安心なものはないので IE には自己心膜がよく使われます。これで補強ができたので、普通にこれから弁置換をすればいい。この辺はいつもと同じ手順で、この方は若かったんで機械弁を入れて終了としております。

病理の先生から後ほどお話があると思いますが、検体はそういうわけで、いかにも汚かったのですが、病理所見からも活動期感染性心内膜炎に矛盾しない

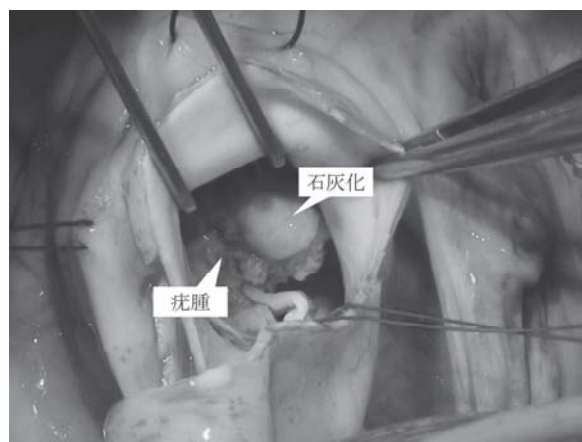


図 6 術中所見：大動脈弁に著明な石灰化、疣腫の付着を認めた。

と思います。先ほどの話にも出ましたが、この方は二尖弁です。普通は3つの花びらみたいな弁尖がある三尖弁ですけれども、1% ぐらいの人は二尖弁なので、100 人いたら1人ぐらいはこういう人がいるということです。大きく分けて冠動脈口がどこにあるかで左右型、前後型というふうに分けられます。前後型のほうが多いです。痕跡的に三弁だった名残みたいなものがあるものもあり、境目の痕跡を raphe (縫線) と呼んでいます。raphe があるかないか、何個 raphe があるかで分類されます。

二尖弁が IE になりやすいというのは結構よく知られていることです。例えば二尖弁の1~3割の人は IE になるとか、IE になると普通の人より弁輪部膿瘍を来しやすいとか、若い人で IE の人は二尖弁ではないかと思ったほうが良いというのが我々の通例になっています。普通に弁置換する場合は最近あまり死なない。手術成績はいいのですけれども、IE の弁置換はまだまだ手術成績が悪いというのが問題点です。この方も弁周囲膿瘍があるので、引き続き要注意ということと、術前術後はもちろん抗生物質をしっかり投与したという背景がありました。以上です。

肥田：戸口先生、ありがとうございます。

本症例は、弁輪部膿瘍があつて脆弱になっていると思うのですが、弁置換の際は特に問題なくできたのでしょうか。

戸口：さっきみたいに自己心膜で弁輪をつくれたので何とかできたのですけれども、例えば僧帽弁への連続性もし破壊されていたら厄介だったと思います。幸い右室流出路側だったので、自己心膜をあてがって普通に弁置換ができたということだった。なので、ちょっと不安はありました。うまくいかなかったら Manouguian 法などで治療するしかないと考えていました。

肥田：ありがとうございます。

続きまして、手術の組織を病理診断部の帯包先生からご説明いただきます。

帯包 (病理診断部)：これより病理組織所見を提示します。

まず、肉眼所見です。切除された大動脈弁ですが、1つの弁が2つに分けられた状態で提出されています。大きさは、それぞれ3cm 程度までで、スライドの上方が弁尖方向となっています。肉眼的に弁表面に疣贅の付着を認めていまして、疣贅の表面は

性状が不整でもろい印象を受けます。それぞれの中心部を切り出して標本作製しました。

病理組織所見です。左上がルーベ像で、下の画像は弱拡大画像を結合したラージイメージです。石灰化が強いので、標本作製時に脱灰操作を加えているのですけれども、それによって標本全体がやや赤みがかかった色調を呈しています。肉眼で疣贅を認めた部位には石灰化や血栓の付着、膿瘍といったものを認めています。もう一方の切片でも同様の所見になっています。弱拡大画像です。この青っぽいところが全部石灰化ですけれども、弁の内部に著しい石灰化を認めます。

石灰化の周囲にはこのように膿瘍の形成や血栓の付着が認められています。血栓部の拡大画像ですが、深部のほうにあるのが炎症細胞浸潤で、その表面に赤血球を主体とした血栓の付着が認められます。(図7左) さらに拡大を上げて確認すると、画像はちょっと見づらいかもしれませんが、浸潤している炎症細胞は全て好中球で、いわゆる膿瘍の形成が認められます(図7右)。

こちらは違う部位の血栓付着部ですけれども、弁の内部に毛細血管の増生が認められ、やや時間のたった印象を受ける部位があります。この毛細血管増生部の EVG (Elastica van Gieson) 染色ですが、濃い緑が弾性線維で、赤く染まるのが膠原線維で、黄色に染まるのが筋線維です。弁の層構造が乱れていて、疣贅が弁に対して侵食性であることが分かります。

こちらは弁尖部の比較的層構造が保たれている部位の EVG 染色ですが、弾性線維を豊富に認めるのが心室層、膠原線維を豊富に認めるのが線維層、その中間が海綿層と言われています。弁尖部ではこの3層構造が確認できるのですけれども、先ほども示したとおり疣贅の付着部ではこの層構造が乱れており、弁が侵食されているのが分かります。毛細血管増生部の拡大を上げたところです。間質には浮腫と出血を伴っており、このように炎症細胞浸潤を認めますが、リンパ球や好中球、少数ですがマクロファージの浸潤なども認めます。こういった部位は線維芽細胞の増生がありまして、一部にフィブリノイド壊死様の所見も認められました。同じ部位の EVG 染色です。この毛細血管は、壁の肥厚はあまり目立っていないのが分かります。

膿瘍部のグラム染色像です。グラム陽性菌は青く

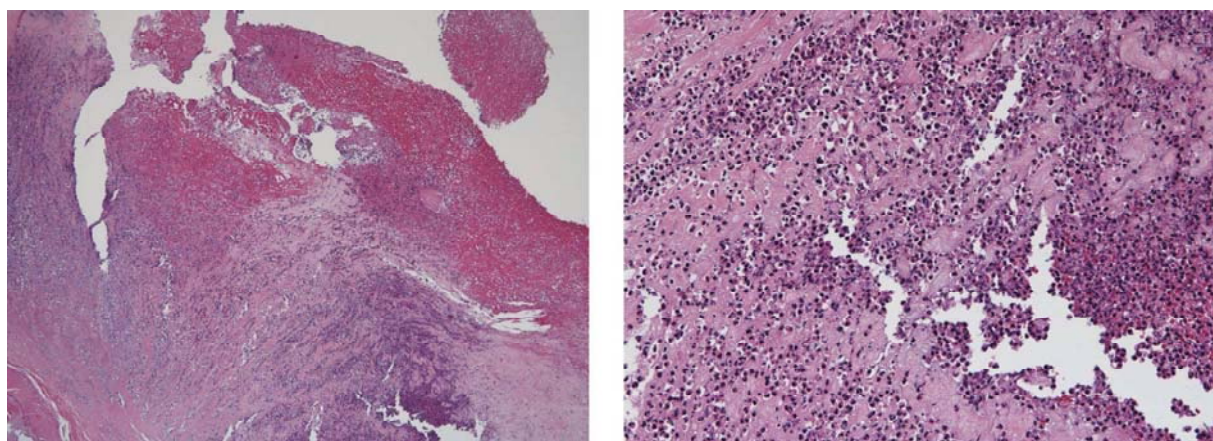


図 7 病理組織所見

左：炎症細胞浸潤および血栓の付着を認める

右：浸潤する炎症細胞ほぼ全体が好中球で構成され、膿瘍形成を認める

染まってくるのですけれども、明らかな菌体は認められませんでした。

こちらは PAS 染色です。陽性だと赤く染まってきますが、真菌、いわゆるカビだとか、LPS を有するグラム陰性菌などが染まってきます。こちらも陰性でした。Grocott 染色でも、カビ（真菌）の感染は認められませんでした。以上、病理所見をまとめると 44 歳という年齢に対して石灰化が著しいということで、二尖性大動脈弁に一致する所見です。付着している血栓性疣贅は表面がもろくて、弁侵食性で、出血・壊死を伴っています。また、高度の好中球浸潤、いわゆる膿瘍形成を伴っています。明らかな菌体は確認できませんでしたが、感染性心内膜炎の所見として矛盾しません。以上、二尖性大動脈弁の感染性心内膜炎を合併した症例と診断しました。

本症例では、病理組織標本で菌体が検出されなかったのですけれども、IE における病理組織標本で菌体検出率がどのくらいであるのか検索しました。現在の病理部のシステムで検索可能なのが 2006 年からの標本になるのですけれども、2006 年から 2014 年現在までの弁切除例 237 例について検討すると、21 例が IE と診断をされています。このうち 7 例が HE 標本もしくはグラム染色標本で、菌体がプラスにとどまっており、約 33% の検出率です。この当院での検出率が平均的であるのかどうか、文献例と比較しました。2013 年の『Infection』というジャーナルに載っていた文献では、感染性心内膜炎で切除された弁標本 163 例について検討しているのですが、このうち病理組織標本で菌のコロニー形

成が見られたのは全体の 26% で、血培陰性例では 15% にとどまっています。この論文では、弁組織や血栓、ワイヤーを培養に提出して 9 例中 8 例が菌の同定をできたとされています。ただし、弁培養もしくは血栓、ワイヤーの培養が血培や病理組織標本で菌体があったのかどうかについては記載がありませんでした。

別の文献になりますが、2005 年の『Circulation』に載っていた文献になります。こちらは、弁切除例における菌体検出を PCR と弁組織の培養とグラム染色で確認していますが、16s rRNA をターゲットとした PCR 法で検出率が 41.2% と最も高くなっています。グラム染色は 11.8% にとどまっています。ただし、この論文では、グラム染色のみの記載であって、病理組織所見の記載はありませんでした。また、先ほどの論文とは違って、弁組織での培養の検出率が 7.8% と低くなっていますが、こちらは培養に提出するサンプリングの仕方の違いなどがあるのではないかと思います。これらの結果を踏まえると、病理組織標本での菌体の検出には限界があるのではないかと思います。

では、菌体が検出されにくいのであれば、IE における病理組織検索にはどのような意義があるのか。文献例も含め考察しました。ESC（ヨーロッパ心臓病学会）のガイドラインでは、IE における病理組織検査はゴールドスタンダードであるという記述があります。こういった考えを支持するような文献として、2005 年の『American Journal of Medicine』に関する論文ですが、こちらの論文は、菌体検出

率についての記載はないのですが、IEの診断においては病理組織診断のセンシティブリティが最も高いという結果を示しています。そのほか、2008年の『Journal of Clinical Pathology』に載っていた文献では、症例報告ですが、臨床的にIEを疑わずに切除された弁組織標本に疣贅などの所見や菌体を見つけることがあると報告しています。これらの結果も考慮すると、ルーチン検査として病理組織標本でIEの所見の有無を確認することは必要と思われます。ただし、菌体の検出率を考慮すると、特に血培が陰性であった例など原因菌の確定が望ましいような症例については弁組織の培養やPCR法の併用が理想的ではないかと思われます。

以上です。

肥田：ありがとうございました。

本症例も菌体の検出はされませんでした。病理所見からすると感染性心内膜炎で矛盾しないということでしょうか。

帯包：矛盾しない所見と考えます。

肥田：ありがとうございます。では術後の経過を黒羽根先生から最後にご説明いただきます。

黒羽根：最後になりますが、術後経過としては、術後早期から解熱を認め、炎症反応も徐々に陰性化してきました。

この患者をもう一度整理すると、大動脈二尖弁、

大動脈弁狭窄症という基礎疾患を持っている方で、微熱と軽度の炎症反応が持続していた。ただ、血液培養を何回とっても陰性、心不全徴候、塞栓症などは全くなく、血行動態も安定しており、大動脈弁閉鎖不全も全く増悪がなかったということです。エコー上は、大動脈弁石灰化が一塊となっており、それ自体が異常所見なのですが、それが果たして活動性のあるものなのかどうかというのは非常に判断に悩みました。先ほど外科の先生もおっしゃっていましたが、見るからに感染性心内膜炎が疑われます。ただ、この方は44歳と若い方なので弁置換手術をするには慎重な判断が必要だということ、怪しみながらも何か確認がなければということを経過を追っていたのですが、繰り返しエコーをすることで右冠尖側弁輪部の肥厚やその内部のlow echo所見に気づくことができ、弁周囲の変化が明らかとなりました。その時点で弁輪膿瘍を伴った活動性のある感染性心内膜炎と診断し、外科の先生にお願いしたわけです。

最後に、この方のエコー上での経時的な比較ですが(図8)、初診時に比べて約2週間後には、矢印で示したところの弁輪部の著明な肥厚を認め、内部のlow echo部分も徐々に拡大している。この様に経時的に変化するということがよく分かりました。

結語です。大動脈二尖弁及び大動脈弁狭窄症に合

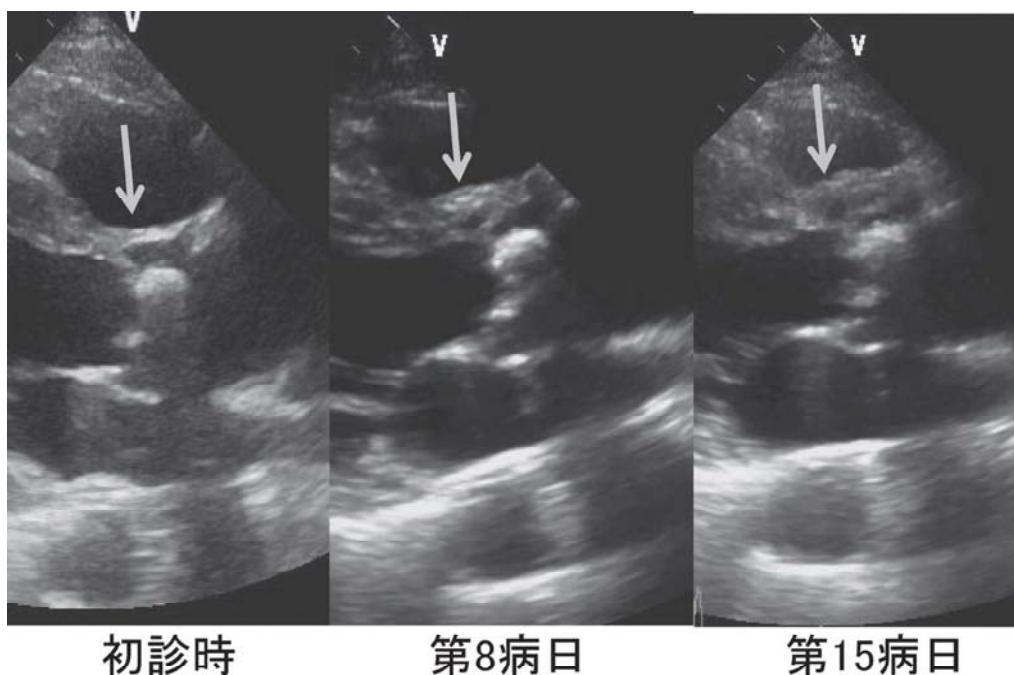


図8 心エコー上の経時的な比較

併した原因菌不明、感染源不明の感染性心内膜炎を経験しました。当初より感染性心内膜炎の関与を疑っておりましたが、確定診断には至らず、手術のタイミングを決定する上で心エコー図検査を繰り返すことによって弁周囲の変化に気づくことができた教訓的な一例でありました。

以上です。

肥田：黒羽根先生、ありがとうございました。

何か全体を通して、学生の方、質問とかありますか。

先ほども話しましたが、微熱の経過が長い患者さんがかかったときに、感染性心内膜炎も念頭に置いて

必ず聴診をしてください。心音を聞いてください。心雑音がないか聞いてくださいということと、抗生剤を投与する前に血液培養をとっておくことが何より大事だと思うので、よく覚えておいていただければと思います。

本症例は、各診療科のご協力で、塞栓症など合併症を起こさずに無事退院されてよかったですと思います。ありがとうございました。

では、臨床懇話会を終わりたいと思います。本日はどうもありがとうございました。

(平山陽示編集委員査読)