

臨床懇話会

第 359 回東京医科大学臨床懇話会

感染性心内膜炎の治療中に小脳梗塞を発症した僧帽弁閉鎖不全症の一例

A case of mitral regurgitation accompanied by cerebeller infarction
following the treatment of infectious endocarditis

日 時: 平成 18 年 3 月 27 日 (月) 18:30~19:30
場 所: 東京医科大学霞ヶ浦病院
医療福祉研究センター 1 階ホール
当 番 教 室: 東京医科大学霞ヶ浦病院循環器内科
関 連 教 室: 東京医科大学霞ヶ浦病院整形外科
東京医科大学霞ヶ浦病院神経内科
東京医科大学霞ヶ浦病院感染症科
東京医科大学霞ヶ浦病院リハビリテーション科
司 会 者: 大久保信司 (循環器内科教授)
発 言 者: 大滝 裕香 (循環器内科)
市丸 勝二 (整形外科教授)
藤 縄 学 (循環器内科)
大石 毅 (感染症科)
山崎 薫 (神経内科教授)
佐藤 匡 (リハビリテーション科)

大久保: ただいまより第 359 回東京医科大学臨床懇話会を始めます。

今回の当番教室は霞ヶ浦病院循環器内科で、関連教室は霞ヶ浦病院整形外科、神経内科、感染症科、リハビリテーション科です。

症例は 81 歳の女性で、腰痛にて整形外科に入院しました。その経過中、発熱とうっ血性心不全を呈したため循環器内科に転科、そして、感染性心内膜炎が疑われて加療を行いました。経過中に小脳梗塞を発症した僧帽弁閉鎖不全の症例について、皆さんと一緒に考えながら進めたいと思います。

それでは、症例説明を循環器内科の大滝先生、お願いいたします。

症 例 提 示

大滝: 感染性心内膜炎の治療中に小脳梗塞を発症した僧帽弁閉鎖不全症の一例を報告します。

症例は、81 歳女性、主訴は発熱です。既往歴としては、50 歳時に腎炎、78 歳時に脳梗塞を発症しています。

入院時現症ですが、体温 39.3°C と熱発しており、血圧は 127/74 mmHg、脈拍は 80 回の整でした。胸部聴診上心尖部に汎収縮期雑音を聴取しました。そのほか特記すべき異常はありませんでした。

2005 年 6 月 ■、腰痛が出現し、歩行困難となったため当院整形外科を受診しました。微熱と CRP 上昇、腰椎レントゲンにて第 12 胸椎の陳旧性圧迫骨折を認めましたが、明らかな骨破壊像等は認めませんでした。非ステロイド性抗炎症剤を処方されましたが、症状が改善しなかったため、7 月 ■ 整形外科入院となりました。

入院後、安静にて加療していましたが、7 月 ■、40°C の発熱と呼吸困難が出現し、循環器内科紹介受診。胸部レントゲン上肺血管陰影の増強と心陰影の拡

大を認め、うっ血性心不全の診断にて同日循環器内科転科となりました。

循環器内科転科時の検査所見では、白血球が4,200/ μ l、そのうち好中球は71.5%と上昇、CRPは13.94 mg/dlと上昇していました。赤血球は229万/ μ l、ヘモグロビンが9.5 g/dlと軽度貧血を認め、血小板は8.2万/ μ lと低下していました。BUNが35.9 mg/dl、クレアチニンが1.16 mg/dlと軽度腎機能障害も認めました。CPKは168 U/Lと高値、BNPは1,810 pg/mlと上昇していました。

胸部レントゲン写真は、肺血管陰影の増強と心陰影の拡大を認めています。CTRは67%でした。心電図ですが、正常洞調律で心拍数は56回、軽度左房負荷と左室肥大を認めています。

入院時経胸壁の心エコー所見です。左室の収縮能は全周性に軽度低下し、駆出率は50%でした。中等度の僧帽弁閉鎖不全と中等度の三尖弁閉鎖不全を認めました。中心静脈径は23 mm、呼吸性変動は低下していました。左房径は50 mmと拡大、心室中隔は10 mm、左室後壁は15 mmと、壁も軽度肥厚していました。左室拡張末期径は41 mm、左室の収縮末期径は29 mm、この時各弁に明らかな疣贅を認めませんでした。

治療及び経過です (図1)。僧帽弁閉鎖不全による

うっ血性心不全と考えられ、利尿剤、血管拡張剤等の心不全治療にて、転科第10病日には胸部レントゲン上肺うっ血の改善を認めました。また、腰痛が持続していたため、腰椎MRIを施行したところ、L2番に軽度骨破壊像を認め、化膿性脊椎炎が疑われました。

37°C台の微熱が継続していたため、抗生剤投与にて経過観察していましたが、8月、第41病日に40°Cの発熱を認め、同日、動静脈血の血液培養を施行したところ、黄色ブドウ球菌が検出されました。

また、8月、第43病日に経食道心エコーにて僧帽弁前尖に疣贅を認めたため、感染性心内膜炎が考えられ、抗生剤ゲンタマイシンを3日間、セファゾリンを4週間投与しました。その後、発熱及び炎症反応は寛解し、数回の動静脈血の血液培養でも菌は陰性でした。また、10月、88病日に施行した経食道心エコーにて疣贅の退縮を認めました。

経過中、頻脈性の発作性心房細動が出現したため、ジギタリスにて心拍数コントロールを施行していましたが、その後も洞調律と心房細動を繰り返していました。発熱を認めず、腰痛も軽快してきたため、安静度を上げようとしたところ、11月、132病日に突然の眩暈、嘔吐が出現。頭部MRIを施行したところ、拡散強調画像にて小脳半球に高信号域を認めたため

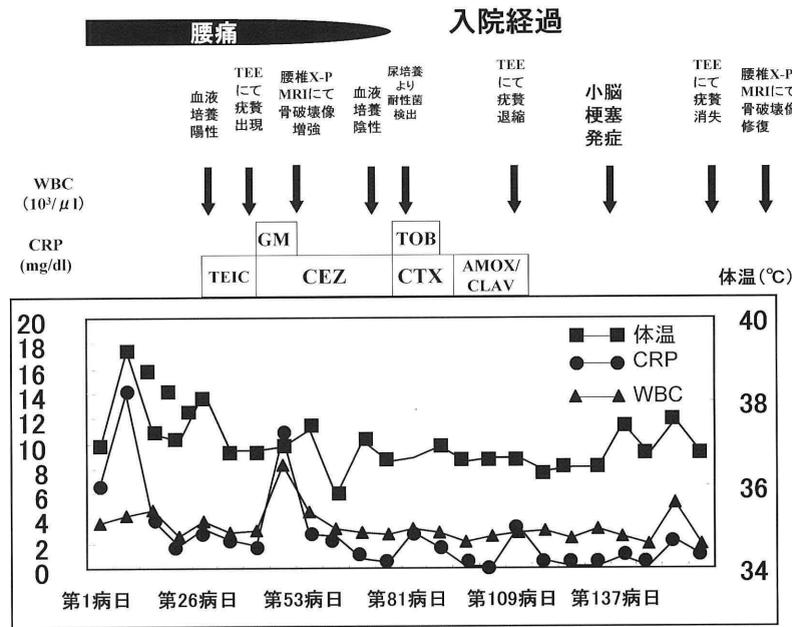


図1 臨床経過
入院時の第3病日に39度と熱発、白血球、CRPの上昇。が出現し、血液培養にて、黄色ブドウ球菌が検出され、経食道エコーで僧帽弁に疣贅を認めた。
第26病日に施行した腰椎のMRIにて骨破壊像が出現し、化膿性脊椎炎が疑われた。抗生剤投与で血液培養は陰性となり白血球、CRPの上昇は認めなくなった。第88病日に経食道エコーにて疣贅の退縮を認めたが、第132病日に小脳梗塞を発症した。第151病日の経食道エコーにて疣贅の消失を認め、腰椎のMRIでは骨破壊像の修復を認めた。

小脳梗塞と診断し、浸透圧利尿薬、脳保護薬を2週間投与しました。12月■、第151病日に施行した経食道心エコーでは、僧帽弁尖の疣贅は消失しており、感染性心内膜炎は治癒したと考えられました。

脳梗塞による明らかな後遺症は認めませんでした。長期臥床により四肢の筋力低下が出現したため、12月■、第162病日より四肢リハビリテーションを開始しました。1月■、リハビリテーション科に転科し、現在も杖歩行を目標に理学療法を施行中です。

大久保: ありがとうございます。フロアから何かご質問がありましたら、お受けしたいと思います。

腰痛で当院整形外科に入院し、さらに僧帽弁閉鎖不全が原因でうっ血性心不全を呈して、循環器内科に転科となりました。加療によって心不全は改善しましたが、発熱の炎症所見及び腰痛が持続していたため、腰椎MRIを施行したところL2に軽度骨破壊像を認めて、化膿性脊椎炎が疑われました。

それでは、整形外科の市丸教授より、MRIをはじめとする画像の説明をお願いします。

化膿性脊椎炎の画像

市丸: 当科初診時(6月■)の単純写真では(図2)正面と側面を見ると、第12胸椎の前縁が約1/3に圧潰し、圧迫骨折がありました。1個1個の椎体を見ると辺縁部椎体等も骨融解像は見られませんが、又正面にても左右対称に椎弓根も見られて、明らかな骨破壊像は認められませんでした。

7月に腰痛が強くなって入院して、まだ発熱はしていない頃ですが、MRIでは第2腰椎の上縁あたりが、T2がhighになっていました。ということは、何か炎症所見があるのではないかと疑われました。ただし、明らかな硬膜外膿瘍とか、周辺の浸潤像等はなさそう

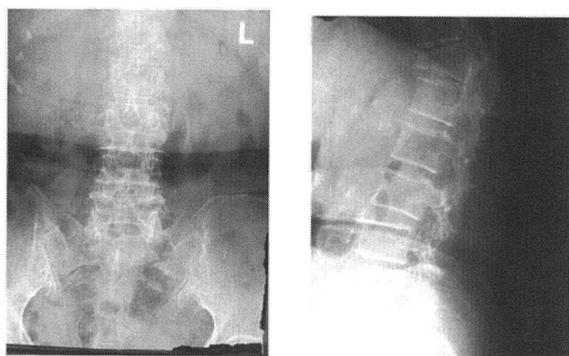


図2 初診時の腰部単純X-P

でした。単純写真ももちろん大事ですが、かなり頑固な腰痛、背部痛または下肢を痛等を訴える時は、一度MRIを撮ったほうがよいのではないかと考えています。

約1カ月過ぎて、この時には熱が持続し、腰痛も頑固に訴えていたものですから、腰椎の単純X-Pでやはり第2腰椎の上半分ぐらいに骨と透亮像が見られていました。正面でも、ちょっと上縁は陥凹しているし、何か破壊性病変があるのではないかと考えられました。しかもCRPも高かったものですから、腰痛もかなり強かったので、いわゆる感染性の脊椎炎を考えました。感染性脊椎炎は大きく結核性と化膿性に分けられますが、結核性の場合には骨の破壊が強くて、全部一塊いわゆる塊椎になったり、遠隔に冷膿瘍が出たりします。化膿性脊椎炎の場合には熱が高く、痛みもありますが、結核性の場合には、炎症が強くないという特徴があります。やはりこの症例の場合、化膿性脊椎炎と診断します。

この頃のMRIを見ますと(図3-A)、かなり広範囲にL1-2全体的に、それから椎間板、L1あたりにも及んでいるのではないかとということが分かります。L1-2椎間板と椎体の辺縁あたりのところにT2でかなりvery-highになっています。T1は低輝度、T2は超高輝度を呈し、このことは水分貯留を意味しますが、ここに触室された膿瘍があるかもしれません。

L2の病巣部(図3-B)では、やはり真ん中辺りにT2でhighになっているようなエリアがあります。中央付近に破壊性病変を疑います。

最近の単純X-P所見では、第2腰椎に骨透亮像が残存していましたが、大分修復されてきていました。正面で見ると、まだつぶれは残っていますが、辺縁もそ

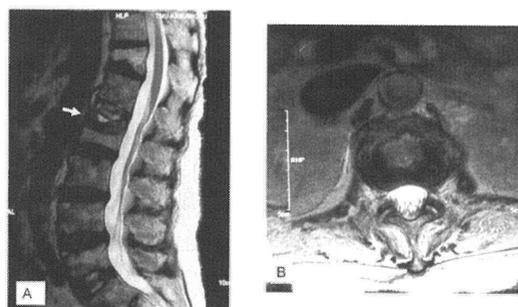


図3 腰椎MRI

左側(A): T2矢状断像では、矢印により示されたL2上縁に一部very-high像を呈しており、膿瘍を疑わせる。椎体上半分は全体的に低輝度を呈する。
右側(B): T2横断像では、L2椎体のほぼ中央に円形に高輝度像があり、周辺は全体に低輝度となっている。

れほど破壊性はありませんでした。

MRIでは、やはりL1に浸潤像残存、またはvery-high像も少し残っています。硬膜間の圧迫も残っていました。現在も入院していますが、特に下肢の症状も熱もありませんが、しばらくの間、経過観察が必要と思っています。

大久保：どうもありがとうございました。

炎症所見を伴っているわけですが、この場合、骨破壊像を呈しているために化膿性脊椎炎の存在は疑う余地はないわけですね。

市丸：炎症も強いですし、腰痛も強いわけで、またMRIでそのところだけが骨破壊が来ていますので、やはり化膿性脊椎炎を疑います。

大久保：化膿性脊椎炎が疑われるという所見を呈してきたわけですが、第41病日に40°Cの発熱を認めて、同日、動脈及び静脈血培養を行ったところ、黄色ブドウ球菌が検出されました。また、第43病日になりますが、経食道エコーを行ったところ、僧帽弁前尖に疣贅を認めたということで、感染性心内膜炎が考えられたわけですが、循環器内科の藤縄先生より経食道心エコーの所見について説明していただきます。

経食道心エコーによる疣贅の観察

藤縄：まず初回の8月、この日の血液培養で黄色ブドウ球菌が出たわけですが、同日に施行した経食道心エコーの所見を示します。(図4-A)

僧帽弁前尖弁腹部の左房側のほうに約10mm大の可動性疣贅を認めます。疣贅は新しいものは比較的輝度が低いとされていますが、この症例では比較的輝度が高く、形成されてから時間が経過していると推察されます。

僧帽弁に、いわゆる弁輪部膿瘍とか弁穿孔のような所見は明らかなものは認められず、カラードプラー所見では、中等度の僧帽弁逆流が認められました。これ以前には、経胸壁心エコーしかやっていないのですが、その時点から中等度の僧帽弁逆流が認められており、明らかな弁破壊とか弁穿孔で僧帽弁逆流が増悪したという所見ではないと思います。

8月に黄色ブドウ球菌が出て、抗生物質、ゲンタマイシン3日間とセファゾリンを4週間投与した後の経食道心エコーです(図4-B)。先ほどに比べて(図3と比べて)疣贅が退縮している様子が解かります。

その後血液培養に関しては黄色ブドウ球菌の検出を認めていなかったのですが、抗生物質を投与しない

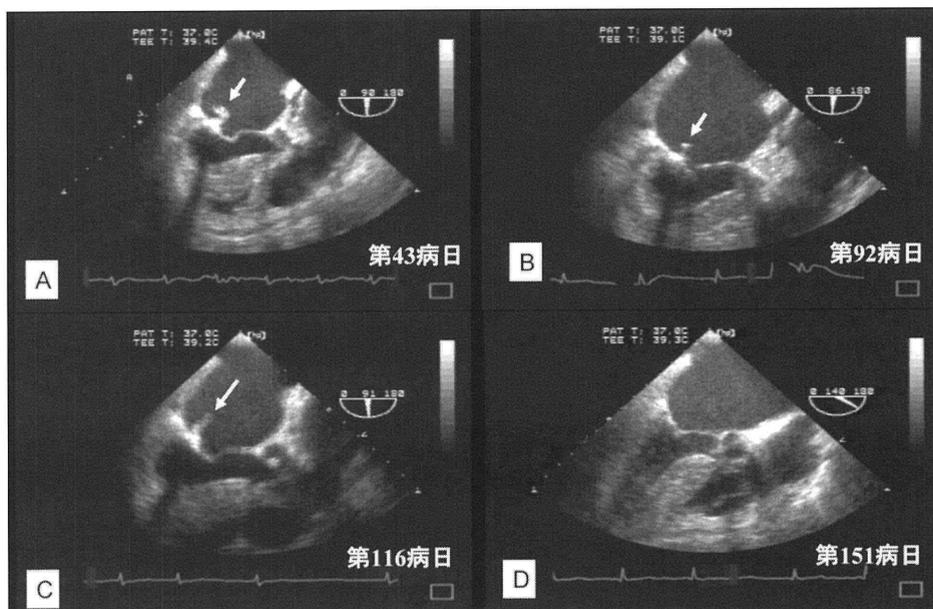


図4 経食道心エコー
第43病日(A)の経食道心エコーで矢印の先端に疣贅を認める。第92病日(B)では第43病日に比して疣贅はやや退縮している。第116病日では、第92病日と疣贅の大きさは変わっていない。しかし、第151病日においては今まで認められていた弁尖の疣贅は認められなくなった(D)。

で、経過観察した3週間後の10月[]のエコーです(図4-C)。疣贅は、先ほどと大きく変化のない状態が認められます。

その後、小脳梗塞発症後12月[]に経食道心エコーを行っています(図4-D)。10月[]まで認めていた弁尖に付着していた疣贅は消失しています。これは、疣贅が退縮して消失したのか、弁尖から血流によって飛んだのかというのは明らかではありません。抗生剤を使用しないで、この1カ月後にも経食道心エコーをフォローしていますが、やはり疣贅とか、いわゆる感染性心内膜炎を示す所見は認めませんでした。

大久保：どうもありがとうございました。

以上の所見から僧帽弁には疣贅を伴った感染性心内膜炎が考えられたわけですが、ここで、感染性心内膜炎に関して大滝先生からレクチャーをお願いしたいと思います。

感染性心内膜炎について

大滝：感染性心内膜炎の疫学についてですが、本邦における頻度としては人口10万人当たり年間1~5例、男女比は1.6-2.5と男性に多くなっています。平均年齢は55±10、37歳から73歳ということです。

図1に示したのが年齢分布ですが、60~69歳に多く、その次に50~59歳に多いということです。本症例は81歳の女性でした。

罹患弁の頻度としては僧帽弁が85%、大動脈弁が55%、三尖弁、肺動脈弁と続きます。

感染性心内膜炎の診断基準は、デューク大学が提唱した診断基準が普及しています。この診断基準では血液培養の陽性所見と心エコーによる心内膜の障害所

見を2つの柱としており、血液培養と心エコー陽性が大項目となっています。これによると、本症例では黄色ブドウ球菌という典型的な心内膜炎の起縁菌が別々の日に動脈と静脈から検出されて、持続的に陽性であり、心エコーでも僧帽弁に疣贅を認めましたので、大項目の2つを満たし、診断基準の「確実」に当てはまるということです。

心エコーによる感染性心内膜炎の診断についてです。疣贅の存在と弁機能障害の評価と弁周囲合併症が先ほどのデュークの診断基準の大基準にも挙げられています。疣贅の検出率は、文献によると、経胸壁心エコーでは50~60%ですが、経食道エコーになると6mm以上の疣贅では70%、5mm以下ですと25%となるそうです。検出感度は、6mm以上で88~100%、5mm以下では検出特異度が91~100%ということでした。しかし、検出率は疣贅の大きさ、エコー輝度、画質、弁の流末性変化や変生の程度、また置換人工弁の有無、検者の技量にも影響されます。

本症例では、経胸壁心エコーでは疣贅を認めませんでした。経食道心エコーにて僧帽弁の前尖に疣贅を認めました。

感染性心内膜炎の誘因は種々ありますが、本症例では、歯科の処置とか泌尿器科処置、中心静脈カテーテルの長期留置、透析などは施行していませんでした。特に誘因となるものはありませんでした。

血液培養についてですが、タイミングとしては24時間の間に3セットを採取します。24~48時間待っても起縁菌が検出されない場合はさらに3セット採取する。また、血培の陽性項目は以下のようになっています。

表1 2003年11月に日本循環器学会から発表された感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン

1. ペニシリン G 感受性の Streptococcus [連鎖球菌 (Streptococcus viridans, Streptococcus bovis, その他の連鎖球菌)]
 - [A] PCG 2,400 万単位/日×4 週間
 - [B] PCG 2,400 万単位/日×2 週間+GM 180 mg/日×2 週間
2. ペニシリン G 低感受性の Streptococcus (連鎖球菌)
 - [F] PCG 2,400 万単位/日×4 週間+GM 180 mg/日×2~4 週間
 - [G] ABPC 8~12 g/日×4 週間+GM 180 mg/日×2~4 週間
3. Enterococcus (腸球菌)
 - [I] ABPC 8~12 g/日×6 週間+GM 180 mg/日×4~6 週間
 - [J] VCM 25 mg/kg/日 (loading dose)→20 mg/kg/日 (維持量)×4~6 週間+GM 180 mg/日×4~6 週間
4. Staphylococcus-methicillin sensitive (メチシリン感受性ブドウ球菌)
 - [K] CEZ 6~8 g/日×4~6 週間+GM 180 mg/日×1 週間
 - [L] VCM 25 mg/kg/日 (loading dose)→20 mg/kg/日 (維持量)×4~6 週間±GM 180 mg/日×1 週間
5. Staphylococcus-methicillin resistant (メチシリン耐性ブドウ球菌)
 - [M] VCM 25 mg/kg/日 (loading dose)→20 mg/kg/日 (維持量)×4~6 週間±AG 系×1 週間

表2 感染性心内膜炎の手術適応

自己弁および人工弁心内膜炎に共通する病態

手術有効

1. 弁機能障害による心不全の発現
2. 心不全や肺高血圧を伴う急性弁逆流
3. 弁輪膿瘍・仮性大動脈瘤形成および房室伝導路障害の出現
4. 真菌性心内膜炎
5. 適切な抗菌薬治療後(3-10日)も感染所見が持続したり再発する患者で心エコー検査上の病変が確認される場合

手術が有効である可能性が高い

1. 可動性のある10mm以上の疣腫の増大傾向
2. 塞栓症発症後も可動性のある10mm以上の疣腫が観察される場合

手術の有効性がそれほど確立されていない

1. 形成できる可能性が高い僧帽弁の早期感染症

手術は有効でなく、ときに有害である

1. 上記のいずれにもあてはまらない疣腫形成

人工弁心内膜炎における病態

手術有効

1. 弁置換術後2ヶ月以内の早期人工弁感染
2. 人工弁周囲逆流の出現

手術が有効である可能性が高い

1. 抗菌薬抵抗性のブドウ球菌、グラム陰性菌による人工弁感染
2. 適切な抗菌薬治療後(10日程度)も持続する菌血症で他に感染源(原因)がない場合

抗生物質の使用方法は、心内膜や弁に形成された疣贅は血流が乏しく、貪食細胞の作用を受けにくいいため、疣贅内の菌を殺菌するには、十分な血中濃度で、長期間抗菌薬を使用する必要があります。したがって、可能な限り原因微生物のみ有効な治療域の狭い抗菌薬を使用することが望まれ、できる限り経験的な治療を行いたくない疾患とされています。

2003年11月に日本循環器学会から「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」が発表され(表1)、治療はこれにのっとってやることになっています。本症例は、チシリン感受性ブドウ球菌が検出されましたので、4番の[K]というところの抗生物質を選択しました。

感染性心内膜炎の手術適応を表2に示します。本症例は自己弁で弁疣贅の大きさとしては10mmあったのですが、抗生物質の投与によって血液培養も陰性となりまして、陰性が持続し、熱や炎症反応も寛解して、それが持続しましたので、手術は選択せずに経過観察していたところ、経食道エコーにても疣贅が退縮し、その後消失を認めました。

感染性心内膜炎の合併症は、心臓内合併症として心不全、弁周囲感染、心ブロック、心臓外のものとしては、全身性の塞栓症、脳合併症、感染性動脈瘤、腎障害となっています。全身性塞栓症が20~40%と高値

で、脳合併症も20~40%と高値、その脳合併症のうちの64.6%が脳梗塞ということで、本症例で発症した脳梗塞も発症当初は塞栓を疑ったのですが、実際は違いました。

大久保：ありがとうございます。感染性心内膜炎に関して細かくレクチャーしていただいたわけですが、今までの発表でフロアのほうから何かご質問はないでしょうか。

ないようですので、引き続き進めさせていただきます。

感染症科の大石先生より、本症例における抗生物質の使用法を中心とした感染性心内膜炎の治療法に関してご発言をお願いしたいと思います。

感染性心内膜炎の診断と治療

大石：感染性心内膜炎というのは、皆さん経験もありだと思えますが、一般的に感染症学の中でも診断が非常に難しいとされています。

この症例から学ぶことはたくさんありまして、私なりに考えてみましたので、今後この症例に対して感染症医としてアプローチしていきたいと思えます。

本症例の感染症診断のアプローチですが、まず化膿性の脊椎炎、それから感染性心内膜炎、臨床的には敗血症ということで、これは言ってみれば卵が先か鶏が

先かの世界です。つまり、どちらが先だから分からないというのが正直なところだと思います。これをどのようにして見ていくかということになるわけですが、この患者さんにおける微生物の検査結果を順に見ていきたいと思います。

起炎菌が黄色ブドウ球菌であります、MRSAも検出されています。これは喀痰でありまして、ゲクラの1群、2群であった為咽頭常在の可能性もあります。

本症例においては、初回の血液培養で黄色ブドウ球菌が出ており、その約3週間後に再び出ています。

この症例の血液培養のタイミングは全部で8ポイントあります。実は初回で検出されたのは2ポイント目であって、入院された後にきちんと血液培養はとられています。ただし、この解釈には抗菌薬の使用の経過と照らし合わせてみる必要があります。初回で検査された段階では、黄色ブドウ球菌に対する抗菌薬が使われている状態での採血でありました。その後も抗菌薬は投与されていますが、使用された抗菌薬の使用期間が比較的短かった。そして、3回目に検出された以降はきちんと治療されていて、それ以降出ていません。

これらの状況証拠から経過を推測すると、あくまでレトロスペクティブな考察になりますが、何らかの黄色ブドウ球菌の感染症から、一過性の菌血症を起こし、それが急性の血行性の化膿性脊椎炎を併発し、同時に僧帽弁に定着しましたが、その際に抗菌薬の投与によって血液培養は治療的な修飾を受けてしまって検出されなかった可能性があります。

その後、脊椎炎のほうは骨破壊が進み、治療の中断あるいは増悪によって、菌血症から臨床的には敗血症に進展した。その段階で治療が行われているわけですが、未完により再燃し、疣贅が出現して感染性心内膜炎の診断に至ったのではないかと推察します。その後適切な治療をされていますので、最終的には治癒ということになったのではないかと思います。

あらためて、診断プロセスを検証してみます。弁膜症の患者さんの化膿性脊椎炎の主たる原因は、血行性感染と考えられます。治療と血液培養のタイミングは、本例においてはくりかえして培養検査をする必要があったと思われます。あるいは、一旦治療を中断して、菌の同定と感受性をきちんと見てから再治療を開始するという手もあったかもしれません。

ブドウ球菌が検出されて、弁膜症があるという患者さんに関しては、先ほど経験的な治療は避けるべきと

いう話もありましたが、ブドウ球菌は侵襲性の強い菌であり、この先、例えば菌血症から敗血症に進展する可能性が非常に高いと思われますので、この場合には開始しても問題はなかったのではないかと思います。

疣贅の大きさの評価ですが、感染症の世界では、基本的には増大をするのは治療に無反応か、あるいは不十分であるという解釈をするのですが、縮小や機能の低下と治療の効果とはイコールとしないというのが一般的です。

治療プロセスの検証はどうかということになりますと、この方の場合には2種類の診断があります。1つは感染性心内膜炎、もう一つが化膿性脊椎炎です。MSSAの感染性心内膜炎に関する標準的治療は先ほど示していただいたとおりですが、MSSAの化膿性脊椎炎の標準的治療は、セファメジン α でよろしいわけですが、これにリファンピシンを加えてやるという選択もあります。血液培養から検出された黄色ブドウ球菌にABPC/MCIPCを使用されたということに関しては、妥当性を感じています。ただし、治療期間と投与量は若干不十分であったかなという印象を受けます。

それと、化膿性脊椎炎を合併しているということであれば、単剤というよりもリファンピシンを併用する、あるいはデリバリードラッグといたしまして、クリンダマイシン、ホスフォシンなどの併用も有効な選択肢ではなかったかと考えます。

より効果的な治療ができないかということですが、PK/PD理論に基づく方法があります。 β -ラクタム薬の場合は、Time above MICといたしまして、この真ん中の線(MIC)よりも上の時間がどれぐらい保てるかということによって、抗菌力の効果が決まります。ここでは1日2回0.75g投与で緑膿菌に対するメロペネムの実験をお見せします。実際に1回目を投与された後、2回目までの間、約7時間経過したグラフで見ると、菌は再増殖してきます。

12時間後に再投与すると、再び菌がどんどん壊れていきますが、血中濃度が下がるたびに、菌は再増殖を始めます。

今度は、Time above MICを利用した3回0.5g投与を行うと、1回目の投与をすると、やはり同じように菌は壊れていきます。濃度が下がると、菌は次に増える準備を始めるわけですが、ここで2回目の投与が早い為増殖前に再び菌が破壊されます。14時間、15時間と経過し、3回目に投与される時には、菌の増殖は始まっ

ていません。そして、ここでまた投与します。1日2回投与をされていると同じ24時間後でも全く違った経過をたどります。すなわち、ベータラクタム系の薬を使うに当たって、このように Time above MIC を認識した使い方をすると、より効果的な治療法になります。

メロペネムに関してですが、Break point MIC が、4 $\mu\text{g/ml}$ ですから、これを達成させようとして、1日2回投与というふうにした場合、Time above MIC がどれぐらいのパーセンテージを占めるかが重要です。標準的2回投与法でいくと、このパーセンテージは23%です。ところが、3回投与法に切り替えると29%まで引き上げることができます。過去の報告において、Break point 4 $\mu\text{g/ml}$ に対しては30%を維持すべしとされていますので、ほぼそれに近い値が得られるわけです。

2回投与でも、ちょっと工夫します。投与量は同じでも、ゆっくり落とした場合どうなるのか、実は3時間で点滴すると Time above MIC が35.8%となり、十分治療を達成することができるわけです。

すなわち、メロペネムの例で言えば、メロペネムの0.75 gを2回、1日1.5 gを投与するよりも、0.5 gで3回に分割する。あるいは2回に分けて、その1回を3時間かけて点滴してやることによって、より高い Time above MIC を得ることができます。これは非常に効果的な治療法なので、活用していただきたいと思います。

ちなみに、今回はセファゾリンを使っているわけですが、これは2.5時間とやや長めです。これは菌種、また抗菌薬によって Time above MIC の目標値が変わります。黄色ブドウ球菌に対するセファゾリンの Time above MIC は20%以上です。ただし、高い効果を得ようとした場合には、50%が必要と言われます。すなわち、1回の投与時間を2時間かけて、3回に分割すると非常に効果的なではなかったかと考えられるわけです。

もう1つは、投与量の問題です。腎機能障害があるような時は抗菌薬の減量を考えがちですが、現実的には敗血症が存在する場合、敗血症による腎機能障害もあります。ですから、敗血症が先か、それとも腎不全が先かということで治療の方針が大きく変わってきます。CCRの値を推定して投与量を決定することは確かに大事なことです。しかし、原因の除去としての感染症治療ということであれば、可能な限り最大効果の治療をすることが基本ということになります。

以上を踏まえて、感染症の専門医としてコメントさせていただくと、この症例の感染性心内膜炎の発生機序は一過性の菌血症に続発するものというふうに推定します。その菌血症の成因は不明です。診断のプロセスに関しては妥当と判断いたします。ただし、リスクを考慮すると、血液培養をもう少し頻回にやってもよかったと思います。

抗菌薬の選択に関してはガイドラインどおりということで問題はないわけですが、治療期間はより短縮できる可能性はあったと思います。診断後の治療期間は妥当ですし、骨破壊像消失まで治療されたことも妥当であったと考えます。

大久保：ありがとうございます。頻回の血液培養が必要だというコメントですが、血液培養の検出率に関してはいかがなものでしょうか。

大石：治療後の検出率はいいとは言えないと思います。また、1回、2回で判断するのは非常に難しいと思います。治療後の判断ということになると、治療を終了してから大体1週間あけたあたりで検査されれば、菌血症はコンタクトでありますので、診断に至るであろうと思います。その場合の採血は2セットきちっととっていただくということと、あくまで少ない菌量を検出するためですので、一回の採血量はマキシマムでとっていただくほうが検出率が上ると思います。

大久保：もう1点ですが、疣贅がある場合の検出率は比較的高くなるものでしょうか。

大石：当然高くなってくると思います。ただし、疣贅の大きさと関連があるかといいますと、そのあたりの関連はないのかなと思われまます。

大久保：では、引き続きまして、この症例は経過中に頻脈性の発作性心房細動が出現したために、ジギタリス等によって心拍コントロールが行われたわけですが、その間洞調律あるいは心房細動を繰り返していました。そしてまた、発熱も認めなくなり、さらには腰痛も軽快してきたということで、安静度を上げようとしたところ、XXXXXXXXXX、第132病日に突然の眩暈と嘔吐が出現して、頭部MRIを行ったところ、拡散強調像より小脳半球に高信号域を認めたため小脳梗塞が疑われました。

私たち循環器領域からすると、先ほど大滝先生からお話がありましたように心原性が考えられ、一過性の心房細動を認めたことと、弁尖に疣贅を認めているわけですから、血栓あるいは疣贅の一部が関与した塞

栓を考えます。そこで、神経内科の山崎教授よりこの小脳梗塞について画像を中心としてご説明とご意見をお聞きしたいと思います。

合併症としての小脳梗塞

山崎：この症例は心疾患や脊椎疾患に小脳梗塞を合併したわけですが、単に経過中脳梗塞を合併したというだけでなく、臨床上いくつかの重要なポイントがありますので、ご説明させていただきます。

本例は僧帽弁閉鎖不全症に疣贅を伴う感染性心内膜炎を合併し、さらに経過中に心房細動を伴いました。すなわち、心原性脳塞栓症を発症する基礎疾患を多重に有していました。小脳梗塞の診断はMRIにより容易に行えます。一方、本例の発症機序を考えた場合、前述の基礎疾患からまず塞栓性の機序が疑われます。しかしながら、MRIの所見から、本例が心原性脳塞栓症ではなく、アテローム血栓性脳梗塞で血行力学的機序により発症したことがわかります。この症例の頭部MRI(図5)は後下小脳動脈領域の小脳半球水平断ですが、一側小脳半球の中心部分に線状に梗塞巣が並んでいます。後下小脳動脈は小脳半球内で内側枝と外側枝に分枝しますが、その2本の分枝の間、すなわち境界領域が梗塞に陥っていることがわかります。高齢であり、アテローム硬化が存在する状況下における循環動態の変化、例えば血圧の低下や急速な頭位変換などにより脳血流の低下をきたし、2本の血管の支配領域の間が梗塞になった境界領域梗塞/分水嶺梗塞の症例です。血行力学的機序による脳梗塞と心原性塞栓による脳梗塞では治療法も異なるため、その鑑別は極めて重要です。

この症例は感染性心内膜炎、化膿性脊椎炎は無事に治癒し、患者さんのADLを上げようとしたところで脳梗塞を発症しています。脳は血流の自動調節能を有しています。すなわち、血圧や体位の変化にかかわらず、脳血流は常に一定に保たれます。しかし、高齢者や脳血管障害患者ではその自動調節能が障害され、血圧の変動や体位(頭位)の変化に応じて脳血流が変動することがあります。本例もADLを上げていく段階で、hemodynamicな機序により脳梗塞を発症したのではないかと考えられます。

次に、小脳梗塞とくに後下小脳動脈領域の梗塞では、梗塞巣が比較的大きいにもかかわらず、小脳症状を呈さずめまいのみをきたす症例があり、高齢者のめまい患者の約25%が小脳の血管障害によると報告さ

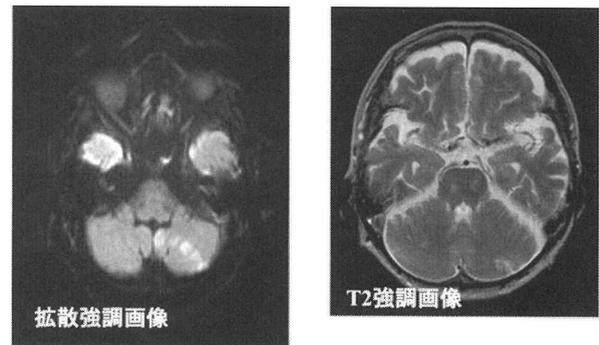


図5 第132病日頭部MRI拡散強調画像。一側小脳半球の中心部に線状梗塞巣が並んでいる。

れています。本例のように一過性のめまいを診た場合、小脳の血管障害を念頭において診療することが重要と考えられます。また、大きな小脳梗塞の場合、あるいは小脳梗塞が大きくなった(進展した)場合、脳幹圧迫をきたし極めて予後不良の転帰をきたすことがあり注意が必要です。

大久保：どうもありがとうございました。

続いて、本症例は感染性心内膜炎に弁尖の疣贅を認めて、化膿性脊椎炎を同時に認めたため長期臥床を強いられたわけですが、その結果筋力の低下が認められ、リハビリテーションについても非常に大事だということを感じています。ここで作業療法士の立場から、佐藤先生にご意見を伺いたいと思います。

リハビリのタイミング

佐藤：本症例のリハビリについてと、このようなケースの日常臨床におけるリハビリのタイミングなどについて簡単にコメントさせていただきたいと思っています。

まず、この症例は小脳梗塞を発症しているということですが、脳血管障害の座位訓練開始時期の3条件というのがあります。バイタルの安定、麻痺の進行がないこと、意識障害はJCSで1桁、この3条件がそろうとその日から座位訓練などを開始できると言われています。早ければ発症後2~3日、リスクの関係で遅くても1週間程度、遅くても2週間以内というのが脳血管障害の座位訓練の開始時期と言われています。ただし、注視すべき病態として、今回の脳梗塞の場合を考えると、主幹動脈の閉塞や脳底動脈の閉塞などが主に考えられています。

心疾患を含めた上でリスク管理上から見たリハ施行の基準は、主なものとして安静時の脈拍数が120

bpm、拡張期血圧 120 mmHg、収縮期血圧 200 mmHg 以上の場合には訓練を行わないほうがよいとされています。あとは、狭心症の症状を有するものやうっ血性心不全の明らかなものなどは、リスク管理上から見てリハは行わないほうがよいということです。

この症例についてのリハの開始のタイミングですが、感染性の心内膜炎の疣贅の消失、化膿性脊椎炎のほうは疼痛や X 線所見で判断、小脳梗塞は遅くとも 1～2 週間後ということを考えて、リハビリは 12 月 16 日よりベッドサイドで始めました。小脳症状は、眩暈は多少残っていましたが、長期臥床による四肢筋力低下がメインで、ベッドサイドにて四肢筋力強化訓練から入り、年明けの 1 月 5 日からリハセンターのほうで平行棒の歩行訓練を開始となり、現在の状態としては杖歩行で 10 m 程度歩行可能なレベルとなっています。

大久保： どうもありがとうございました。

細菌性心内膜炎と、それに付随した可能性脊椎炎、さらには、治療中に小脳梗塞を合併した僧帽弁閉鎖不全症の一例を経験したわけですが、それでは、大滝先生より本症例の総括をお願いしたいと思います。

総 括

大滝： 本症例では、まず化膿性脊椎炎と感染性心内膜炎を合併しました。両者の合併はまれとされていて、本邦では 1998～2003 年で 21 例しか報告がありません。欧米ではもう少し報告がありますが、IE の 9.3% に化膿性脊椎炎を合併するとか、化膿性脊椎炎に感染性心内膜炎を合併する頻度はこれぐらいという報告にはかなりばらつきがあって、報告が少ない原因は、感染性心内膜炎を発症しても可能性脊椎炎の合併を疑わないために、脊椎炎の精査を行わないことが多いということです。また、反対に化膿性脊椎炎を発症しても感染性心内膜炎をあまり疑わないために、心臓の精査を行わないことが理由と思われる。今のとこ

ろ、両者の合併の機序については、先ほど大石先生がおっしゃられていたように、菌血症があって、細菌塞栓が転移して合併するというふうに考えられています。

治療は、ともに抗生物質の投与で、本症例でも幸い両方とも改善はしました。感染の経路は不明で、菌血症の原因となるような菌科的な処置、泌尿器科、婦人科的な処置などは施術しなかったので、上気道に黄色ブドウ球菌が感染したことが原因ではないかという推測はできます。

以上より、感染性心内膜炎と化膿性脊椎炎を合併するというのを念頭に置いて、両者が発症した際には精査していくことが必要ではないかと思われます。

また、小脳梗塞の発症については、先ほど山崎先生がおっしゃられたように、本症例では、感染性心内膜炎と心房細動があったということから塞栓を疑ったのですが、後下硬化小脳動脈の内外側枝の境界域ということでアテローム血栓性と診断されました。その原因としては、明らかな脱水の関与はなかったということで、高齢者では、安静度を上げる際には血行力学的な脳梗塞を合併することがあるということ念頭に置いて、こちらも注意していく必要があると考えられました。

大久保： ありがとうございました。

常日ごろ、私たち臨床家は、原因疾患の治療ということに専念しているわけですが、本症例のように原因疾患の治療は順調に進んだものの、小脳梗塞という力学的な変化に富んだ脳梗塞を合併するという事も経験しまして、特にこういった高齢者を対象とした場合、いろいろな新たな事象も生まれてくるという貴重な症例を学んだと思います。

本日は、多方面より示唆に富んだ第 359 回臨床懇話会を開催することができました。最後までご清聴ありがとうございました。

(大滝純司 編集委員査読)