

感染症四方山話(4): 感染性心内膜炎

Various Topics concerning Infectious Disease (4) Infective endocarditis

順天堂大学医学部 感染制御科学/細菌学/総合診療科学 准教授 菊池 賢

KEN KIKUCHI, MD, PhD.(Associate Professor)

Department of Infection Control Science, Department of Bacteriology, Department of General Medicine,
Faculty of Medicine, Juntendo University

はじめに

前回の感染症四方山話(3)で、私が感染症の世界に入った経緯、感染症の研究歴等を書かせて頂いた。一方、感染症の医師としてのキャリアは、卒後5年目の中央検査部(第二内科兼任)助手としてスタートとなった。勤めていた東京女子医大では感染症を網羅的に診ている診療科はなく、中央検査部に清水喜八郎教授を初めとして、感染症に関わる研究(主に抗菌化学療法の理論的構築)に携わる医師のスタッフが数名いたが、臨床への対応という点では清水教授が個人的に感染症のコンサルテーションをオンデマンドで受けているのみだった。折角、感染症を自分の仕事としてできるようになったので、できれば感染症のコンサルテーションを正式な業務として行いたい。今、思い出してみると恥ずかしい限りだが、その頃の私は、血気盛んな怖いものなして、先ず行動ありきだった。当時は全国の大学病院でも感染症科を標榜している施設はほとんどなく、欧米の感染症科の多くのスタイルである、ベッドを持たず(自分の診療科所属の患者を持たないこと)、コンサルテーションを主な業務とするシステムは国内では皆無だった。臨床現場が感染症で困った時に相談する相手はおらず、もっぱらそれぞれの診療科が独自の判断で診断・治療を日常診療の中で決めていた。他になくても、需要があるなら(というよりも、「開拓出来るなら」という感覚だった)作ってみよう。中央検査部医局の入り口に他科依頼申し込みボックスを設置して、0から感染症コンサルテーションシステムが始まった。勿論、当時の私ごとき若造が「相手」では、相談する方も躊躇するだろう。清水

喜八郎教授に責任者になって頂いた。コンサルテーションがあれば、病棟に出向き、診察させてもらいながら、suggestionを行う。毎週金曜日午前中に受けたコンサルテーションの症例検討を実施し、スタッフ間で症例の共有を行う。そんな流れだった。最初の年は相談してくるのはほぼ内科に限られており、総数も確か60例弱だった。それでも徐々に様々な診療科の信頼を勝ち取る度にコンサルテーション件数は増え、数年後には年間7-800例の相談が来るようになり、実績が認められ、紆余曲折はあったが、中央検査部の内部から徐々に、中央検査部感染対策部→感染対策科→感染症科、と独立した科として認められるようになった。

この感染症コンサルテーションシステムを通じ、貴重な感染症症例に数多く出会うことができた。そこで感じた「なぜ?」に対する答え探しの旅が今も私の研究の一番のモチベーションになっている。今日までの私の感染症診療の礎を築いてくれたこれらの感染症の診療の中から、強い印象を受けた感染症をこれから、取り上げてみたいと思う。

感染性心内膜炎とは

感染性心内膜炎(infective endocarditis:IE)は心臓の心内膜—多くの場合は弁、に菌が定着した感染病変(疣贅^{ゆうぜい}と呼ばれる—図1)を有し、そこから遊離した菌による持続性の菌血症を起こす特有の感染症である。心臓が機械的に破壊されることに基づく弁膜症、心不全、不整脈などの心臓由来病態、敗血症症状と播種された菌血症が衛星病変(膿瘍など)を形成する敗血

症病態、遊離した疣贅が血管を閉塞することで起こる塞栓症状、Osler 痛斑、Roth 斑、Janeway 発疹、眼瞼結膜の出血斑、爪下出血斑 (splinter haemorrhage)、糸球体腎炎など、高濃度の微生物抗原暴露による免疫反応一主として免疫複合体による血管炎など、非常に多彩な病態を呈する。

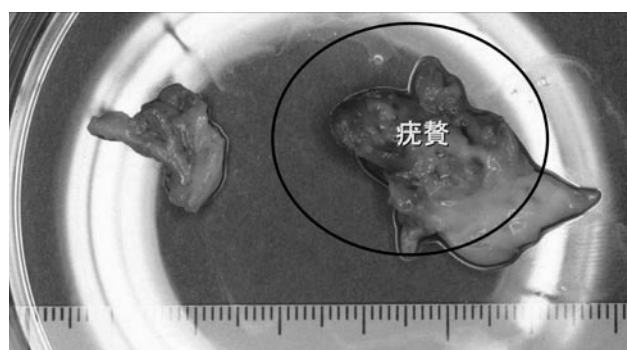


図1 大動脈弁に付着した巨大な疣贅

抗菌薬が実用化される以前は、真綿で首を絞めるように徐々に衰弱し、確実に死に至る病として、恐れられていた。ペニシリンをはじめとする抗菌薬が自由に使用できるされた現在でも、死亡率は入院中で15-20%、1年死亡率で20-30%に至る¹⁾。死に至らない場合でも、日常診療で遭遇する一般的なIEで通常4~8週間、Q熱の病原体である *Coxiella burnetii* によるIEでは少なくとも18ヶ月以上と、他の感染症に比べ、著しく長期の抗菌薬投与を強いられる²⁾。脳塞栓、脳出血など、後遺症を残す合併症も少なくない。数ある感染症の中でも、難治性という点では他の追従を寄せ付けない特有の位置を占めている。

それでは症例を顧みることにしよう。

症例 11歳の女性で、大血管転移という先天性の心奇形に加え、多脾症(複数の脾臓を持つが、通常の脾機能が著しく低下ないし欠如—機能的無脾症と呼ぶ—)することが多い)、内蔵逆位を伴っていた³⁾。大血管転移は生まれつき、心室から出る動脈がそれぞれ入れ替わっており、右心室から大動脈が、左心室から肺動脈が出ている。このままではもちろん動脈血が全身に送られることがないが、心室に穴(心室中隔欠損)が開いているか、動脈管などの短絡路(シャント)を通して、静脈血と動脈血がある程度混じるため、ある程度の期間は生存することができる。もちろん、根治には手術

が必要で、心室中隔欠損がない例では新生児期に動脈転換手術(Jatene手術)を受けなければならない。この患者はⅢ型と呼ぶ心室中隔欠損と肺動脈狭窄があるタイプで、生直後に手術する必要はなかったが、チアノーゼが強く、4ヶ月時にシャント手術を受け、8歳で、根治術であるRasteli手術(人工血管—conduit:心外導管と呼ぶ)を用いて右心室と肺動脈をつなぎ、左心室と大動脈を結ぶトンネルを作成する)を施行されていた。

IEは健康な心臓に起こることは滅多にない。弁が傷ついたり、血液が淀んだりするような病態があってはじめて、菌がくつき、IEを成立させることができるのだ。中でも先天性心疾患、特にチアノーゼを伴う(動脈と静脈血が混じることが想定される状態)ものはIEの危険因子としてよく知られている。また、人工血管や人工弁などの異物も微生物定着の良い足がかりになる。

彼女は6ヶ月前に抜菌をされており、2週間前から39℃の発熱、呼吸困難、浮腫を呈して、入院となった。血液培養も陰性で当初はIEを疑われず、各種抗菌薬を使用されたが、発熱は持続し、炎症所見も良くならない。この時点で、コンサルテーションがあり、IEの診断をやり直そうということになった。一旦、抗菌薬を中止し、抗菌薬濃度が下がった時点で血液培養を取り直したところ、グラム染色でレンサ状を示すグラム陽性球菌が4セットの血液培養から立て続けに検出された。心臓超音波検査で心外導管内部の狭窄、重度の三尖弁閉鎖不全が確認され、IEであることがこの時点で診断された。しかし、このレンサ球菌はよくある *viridans group streptococci* には見られない、おかしな特徴を有していた。血液培養のボトルが陽性になり、確かに顕微鏡で菌が確認できているのに、血液寒天に継代培養すると、生えてこないのである。この菌を接種した血液寒天上にブドウ球菌を画線培養(培地上に白金耳で菌を線状に接種すること)すると、ブドウ球菌コロニーの周囲にコロニーが生えてきた(図2)。これは衛星現象と呼ばれ、画線した株(この場合はブドウ球菌)が何らかの試験菌株増殖に必要な栄養素を供給することで、試験株が発育可能になるものである。レンサ球菌ではこのような衛星現象を示すものに、栄養要求性レンサ球菌: *nutritionally variant streptococci (NVS)* と呼ばれる菌があった。発育に要求される栄養素はビタミンB₆ないしL-cysteineであり、本菌もビタミンB₆を添加した培地に

は普通に増殖することが確認された。NVSには当時、*Streptococcus defectivus*, *Streptococcus adjacens*という2種類の菌が知られていたが、これらはレンサ球菌属とは異なった遺伝背景を持つ菌であることがわかり、それぞれ、*Abiotrophia defectiva*, *Granulicatella adiacens*と別々の属に再分類された。本症例の菌株はDNA-DNA hybridizationの結果、*A. defectiva*であることが確認できた。NVSによるIEの治療は基本的には通常のviridans group streptococciと同じであり、penicillinとaminoglycosideの併用を行うが、治療抵抗性であること、再発が多いことが知られている。本症例でも当初、レンサ球菌ということで(感受性はこの時点では菌の継

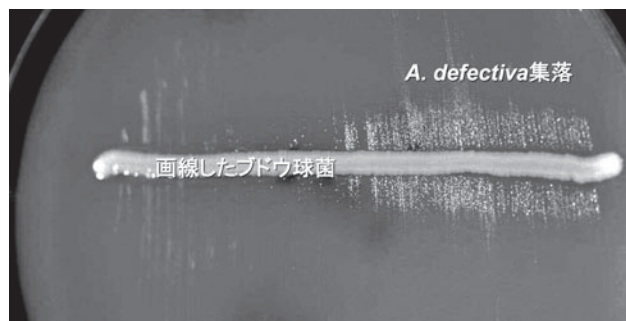


図2 衛星現象

代培養ができず、測定できなかった)、penicillin Gが投与されたが、血液培養からは菌が検出され続いた。gentamicinを併用しても菌の陽性は続いた。この症例のように異物(人工血管)が入っており、しかもそこが感染巣になっている場合には、感染巣である人工物を外科的に取り除かない限り、抗菌薬単独での治療はほとんど不可能である。主治医に何度も再手術を勧めたが、中々実施されず、ようやく、心外導管を交換し、三尖弁形成術を施行されて、治療にこぎ着けることができた。後から調べた感受性試験ではpenicillinのMICは4mg/Lと耐性を示しており、penicillinでは治療がうまくいかなかった理由も判明した。入院期間はほぼ1年の326日に、抗菌薬投与期間は276日に及んだ。図3に症例の経過を示した。

この症例は以後IEを診るにあたって、重要な教訓をいくつも私の胸の中に刻み込んだ。

第一の教訓は、異物に伴う感染巣は物理的に除去することが必須であり、抗菌薬のみで治療を完遂できることは極めて困難だということである。こんなこと感染症医には常識と思われるかもしれない。しかし、教科書通りの症例ばかりではない。臨床現場には様々な問題を

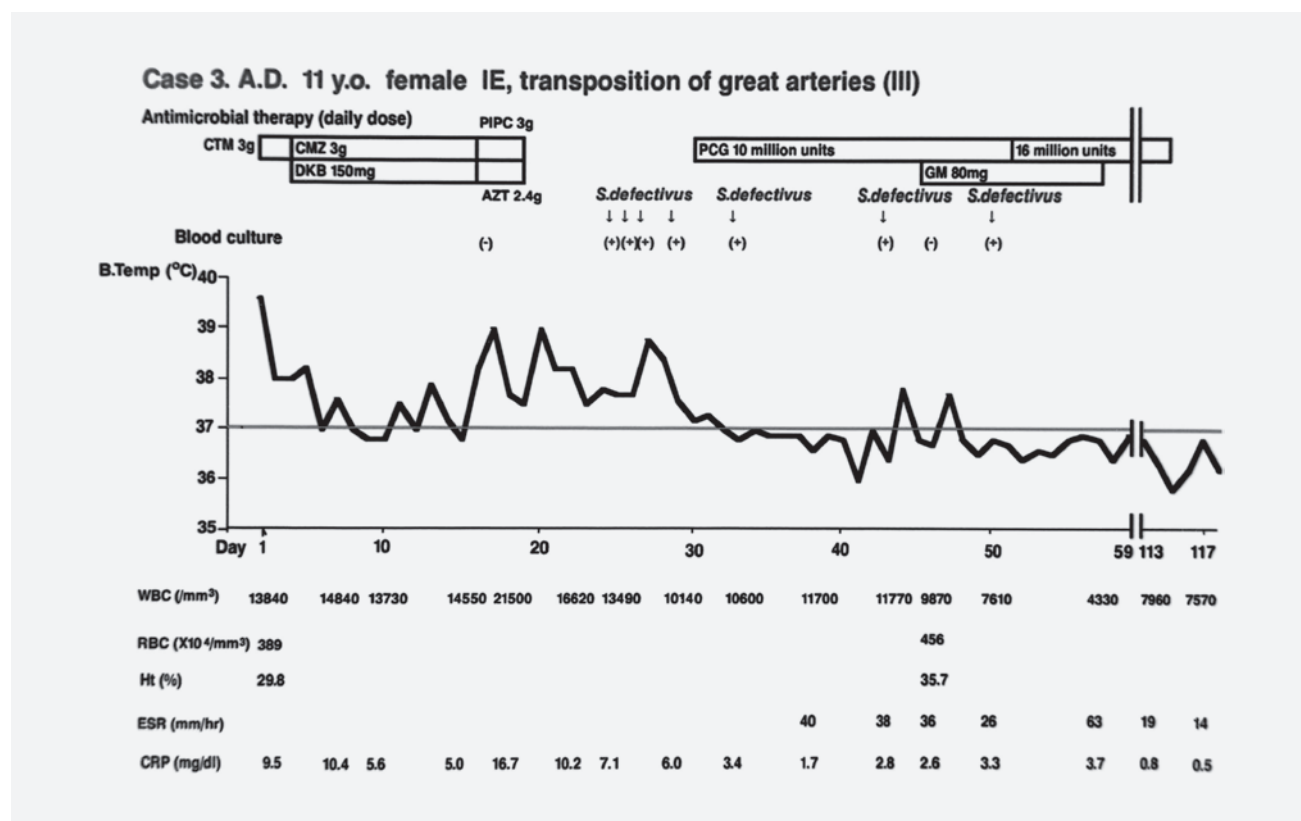


図3 症例 臨床経過

抱えた症例が溢れている。本症例のように複雑性心奇形を抱えていれば、再手術は大掛かりになる。手術に耐えうかどうかの全身状態の判断も頭を悩ませることだろう。「できれば手術を回避して内科的に治療できないか」、もし私が本症例の主治医であったとしても、きっとそう思ったことだろう。「感染症コンサルテーションというものは、患者の意思を尊重するのみならず、主治医の判断も許容しながら、お互いの信頼関係を築き、その上で、落としどころに如何に持ち込めるか、なのだ」と痛感した。これ以後も、IEを繰り返し、その度に人工弁を入れ替えて、遂に再手術しようにも交換する新しい人工弁を縫い合わせる心臓の縫い代が確保できなくなった症例にも複数、遭遇した。現在も年単位で抗菌薬治療を続けている人工弁心内膜炎: prosthetic valve endocarditis: PVE患者を診ている。手術の望みは絶たれ、何度も抗菌薬中止を試み、その度に再発が起きた。万策尽きて、他に方法がないのである。幸い、抗菌薬の至適濃度が維持されている限り、菌は人工弁に付着してはいるが、悪化する様子はない。このような患者フォローの方法等、どこの教科書にも書いてはいまい。そして、これが感染症臨床の現実なのである。

第二の教訓は、IEのマネージメントで最も重要なことは、確実な診断、即ち起因菌の正確な同定にある、ということである。IEの治療はかように長期に渡る上、本症例のように手術が必要なケースも少なくない。起因菌の確定診断がなければ、推定診断で治療を選択せざるを得ない。場合によっては無効なあるいは無駄な抗菌薬が月単位で使用されることになるばかりか、治療失敗は即、患者予後に影響を及ぼす。

黄色ブドウ球菌のような比較的病原性の強い菌によるIE(急性の経過を取る)と違い、viridans group streptococciなどによる多くのIEは比較的亜急性の経過を辿る。症状も病初期は発熱のみということが少なくない。外来を受診したこうしたIEの患者は、大概、「かぜ」と診断されて、数日間、抗菌薬を処方される。抗菌薬を飲んでいる間は解熱しているのだが、飲みきると、再び、発熱する。また受診して、再度、同じまたは別の抗菌薬が処方され、飲んでいる間はやはり解熱する。止めると、再度、発熱がぶり返す。こうしたことを繰り返しているうちに、倦怠感、息切れ、浮腫などの心不全徴候が現れ、別の入院施設の有るような病院にかかって、初

めてIEと診断される。しかし、この時点では既に抗菌薬が断続的に投与されており、血液培養を行っても陽性にならない。起因菌は不明のまま、viridans group streptococciによるIEだろうということで、penicillinが投与される。しかし、本症例のように予想とは異なる菌種であったり、耐性菌でpenicillinが効かない場合などがあるのだ。実際、海外の報告に比べ、こうした培養陰性心内膜炎は我が国では多いことが知られている。如何に起因菌を正確に同定するか、培養陰性であれば、何か他の手段で微生物学的診断を下すことができないか。IEの起因菌診断の新たな方法を模索することになった。

解決策の一つは、手術になった場合に適応される。手術が施行されれば、手術で切除された感染病巣検体を得ることができる。緊急手術であれば、直接、検体の培養で微生物が証明されることもある。しかし、IEの手術の多くは抗菌薬治療が完了した後に、待機的に行われる。血液培養も陽性にならず、抗菌薬治療が終了した段階では、まず手術検体からの培養検査が陽性になることはない。だが、培養可能な微生物はいなくても、組織内に起因菌の死骸(死菌)やDNAの残骸は結構残っているのだ。細菌全てに含まれ、ヒトには存在せず、複数のコピーがある(感度が上がる)遺伝子があれば、それをPCRで増幅すれば細菌感染であることが証明できる(図4)。また、こうした細菌共通遺伝子のDNA塩基配列を解読することで、菌種の同定を行うことも可能だ(図5)⁴⁾。具体的には16S ribosomal RNA遺伝子が汎用される。真菌の場合には18S rRNA, ITS1, ITS2, 26S rRNA遺伝子などが用いられる。例えば、penicillinで治療されて手術になったIEの起因菌が、penicillinの無効で再発が多く治療が著しく長い*Coxiella burnetii*であることが判明すれば、必要な追加の確定治療実施が可能になる。こうした手法は我が国に多い培養陰性心内膜炎の診断に貢献しているが、問題もある。手術ないし生検などで病巣部の検体を得られなければ、検査が行えないのは当然であるが、*Propionibacterium*, *Corynebacterium*, コアグラージェ陰性ブドウ球菌のように、皮膚などの常在菌DNAが検出された場合は非常に悩まされる。実際、これらの皮膚常在菌によるIEは決して珍しいものではない。特にPVEで一番多い起因菌はコアグラージェ陰性ブドウ球菌

なのだ。私のところには全国から年間50例程のIEの起
 因菌診断依頼が来る。IEの起因菌として臨床像をよく
 説明しうる結果が得られれば良いのだが、かような皮膚
 常在菌が検出され時は本当に悩む。単なる手術時の
 汚染と考えて良いのか、真の起因菌なのか、判断する
 拠り所がないため、報告書には「臨床的に判断して下さ
 い」と書かざるを得ない。いつもジレンマに陥る。対処方
 法として、組織からDNAを抽出するのではなく、in situ
 hybridizationなどの手法を用いて、どこに微生物由来
 DNAが局在しているのか確かめることが求められるが、

感度や手間を考えるとそれほど簡単ではない。IEの遺
 伝子診断にはまだまだ解決しなければならない問題を
 抱えているのである。

第三の教訓は、「長い臨床経過を経た菌、治療が行
 われたにもかかわらず病巣に居座り続けたような菌に
 は、同じ菌種でも他の株にみられないような変化をきた
 すことがある」ということである。本菌はビタミンB₆を加え
 た培地で増殖させると、培地表面に強固に付着して、
 寒天内に潜り込むような特殊な発育を示した。本菌
 (TW691株)は液体培地で増殖させると、図6に示すよ

うに液体培地を入れたプラスチ
 ック試験管壁に強固に固着して発
 育する、特異な増殖を示した。コ
 ントロールに置いた *A. defectiva*
 ATCC 49176^T が均一に混濁して
 いるのと、明らかに異なるのがわ
 かる。近年、心臓ペースメーカー
 だけでなく、埋め込み型除細動
 器 (implantable cardioverter-
 defibrillator: ICD) など、心臓内
 に電気リードを挿入する器械が広
 く使用されるようになり、これらの器
 機の装着された患者に発生する
 IE (cardiovascular device-
 related endocarditis) が増えて
 いる。こうしたIEでも、異物感染
 巣を取り除くことは必須であるが、
 心筋内に埋め込んだリードを取り
 出すことが難しかったため、これま
 では抗菌薬のみで治療をする
 ケースもあった。しかし、心筋リ
 ード抜去を行わないと、治癒が望め
 ないことがはっきりし、レーザーで
 心筋リードを取り外す手技が開発
 され、心筋リード抜去も以前程は
 敷居が高くなってきた。こうした
 IEから分離される菌にも、同じよ
 うに、ひねくれた株、くせ者が多い
 のである。ブドウ球菌なのに生育に
 炭酸ガスを要求してみたり、呼吸
 回路が障害されているため、コロ

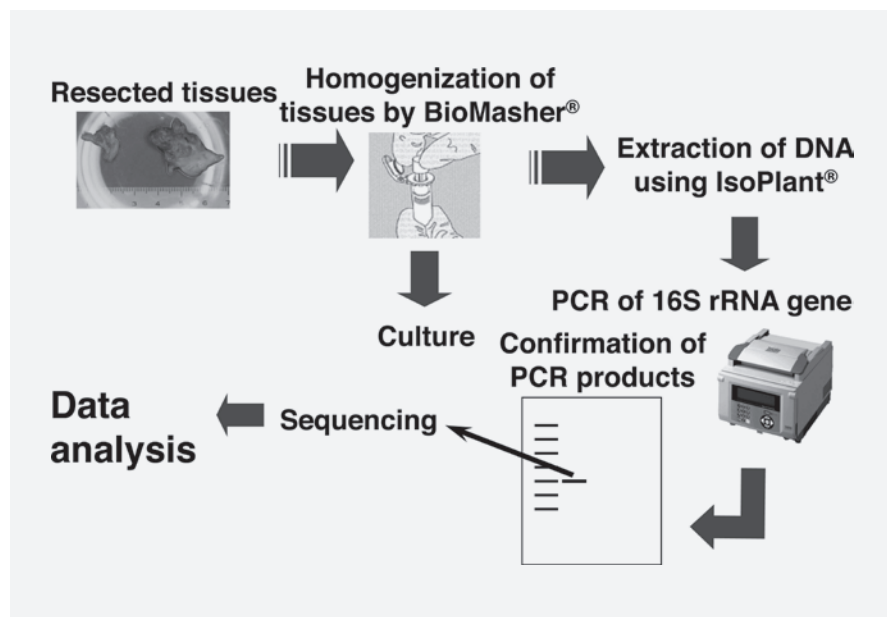


図4 IE手術検体からの起因菌遺伝子診断の流れ

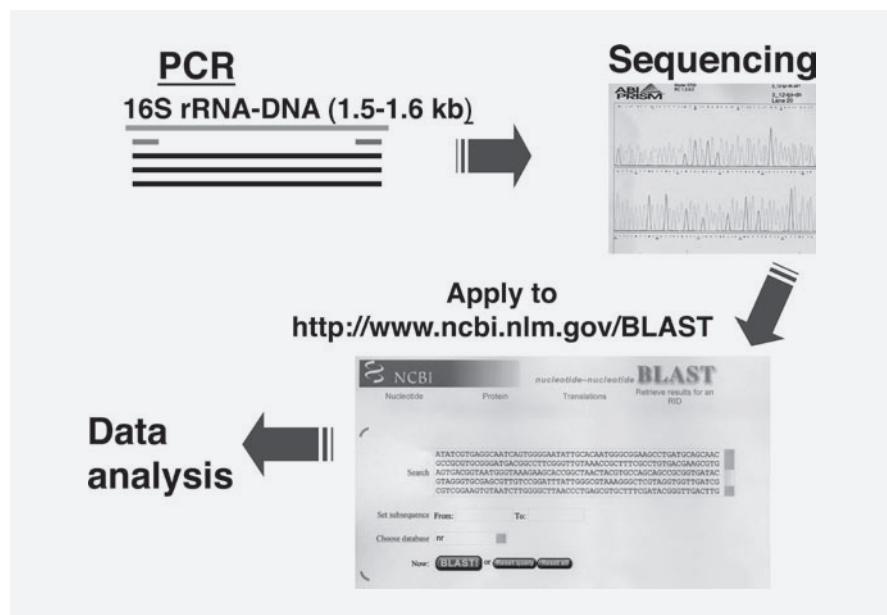


図5 得られたPCR産物の解析

ニーの大きさが通常の1/10以下にしかならない、いわゆるsmall colony variantであったり(このため、しばしば同定が間違えたり、正しく感受性測定が行えなかったりする)する。普段、検査室でよく見かける菌とはとても同一種とは思えない、一癖二癖ある株が少ないのだ。実際、こうしたくせ者によるIEは難治性であるばかりか再発も多い。くせ者は人工弁、ペースメーカー本体や心筋リードを取り除いても、どこからか湧き出てまた同じ感染を起こす。多くは抗菌薬の耐性とは関係しないため、抗菌薬の種類を代えても治療に結びつかない。IEという生体内のニッチな環境に適応した変化なのだろう。どのようなメカニズムによるのか、どのようにして、そうした変化を獲得するのか等、興味が尽きない。そこを明らかにすれば、PVEやcardiovascular device-related endocarditisの予防・治療に対する新たな戦略が描けるだろう。

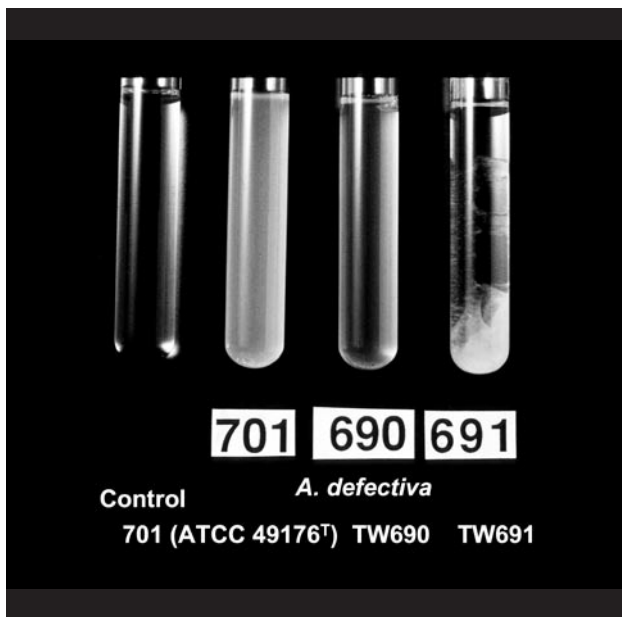


図6 試験管内での*A. defectiva*の増殖

本症例のNVSやviridans group streptococci、グラム陰性桿菌のHACEK groupなど、多くのIEの起原菌は口腔内の常在菌として知られている。例えば、IE由来のレンサ球菌では莢膜抗原や表層の多糖抗原が消失して、口腔由来株とは異なった抗原性を呈することが知られている⁵⁾。おそらくはIEという全身感染を持続成立させるためには、宿主の免疫反応から逃れる進化が必要になるのであろう。人獣共通感染症を起こすレンサ球菌、*Streptococcus suis*は豚にIEなどの感染症を引

き起こすが、やはり、IE由来株は他の由来株と比較した場合、血清抗原型を消失している株が多いことが明らかにされている⁶⁾。IEに限らないであろうが、慢性感染を成立させるためには、菌は病巣環境に適合した進化を強いられるということなのかも知れない。

おわりに

感染症コンサルテーションを始めてから、それまでほとんど診る機会がなかったIEに関わるようになって、その時々感じた「なぜ?」を追い求めているうちに、今では循環器専門病院で感染症を診るようになった。いつしか、IEは私の中では最も診る機会の多い感染症の一つになったが(一般的には決してそのようなことはない)、それでも毎回、新たなIE患者を診るたびに、新しい発見がある。IEは今も、私の感染症魂に喝を入れてくれる貴重な感染症の「師」なのである。

参考文献

- 1) McDonald, J.R. Infect. Dis. North Clin. Am. 2009, 23 (3), 643-664.
- 2) 菊池 賢. 今日の心臓手術の適応と至適時期. 吉川純一監修, 文光堂, 2011, 171-173.
- 3) 菊池 賢, 戸塚恭一, 清水喜八郎, 江成唯子, 柴田雄介, 長谷川裕美. 感染症学雑誌. 1994, 68, 830-836.
- 4) 菊池 賢, 感染症学雑誌. 2011, 85, supplement 3, 4-8.
- 5) Fujiwara, T. Nakano, K. Kawaguchi, M. Ooshima, T. Sobue, S. Kawabata, S. Nakagawa, I. Hamada, S. Eur. J. Oral. Sci. 2001, 109(5), 330-334.
- 6) Lakkitjaroen, N. Takamatsu, D. Okura, M. Sato, M. Osaki, M. Sekizaki, T. J. Med. Microbiol. 2011, 60(11), 1669-1676.