

## (固有弁) 感染性心内膜炎 (総説) NEJM, August 6, 2020

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 令和2年10月

Native-Valve Infective Endocarditis, Clinical Practice

著者

Henry F. Chambers, M.D., The Division of HIV, Infectious Diseases, and Global Medicine

Zuckerberg San Francisco General Hospital, University of California

Arnold S. Bayer, M.D., The Division of Infectious Diseases

Harbor-UCLA Medical Center, The David Geffen School of Medicine at UCLA,

Los Angeles, California

NEJM の August 6, 2020 に感染性心内膜炎の総説 (Clinical Practice) がありました。

著者は UCLA のドクター達です。

ただし人工弁 (prosthetic valve) でなく生来の固有弁 (native valve) の

感染性心内膜炎です。人工弁だと、起炎菌も固有弁とは違うのだそうです。

人工弁だと CNS (coagulase-negative staphylococci, コアグララーゼ陰性ブドウ球菌)

が多いと言うのです。

小生、恥ずかしながらこの CNS って何だかわからなかったのを調べてみたところ、ヒトから分離される 15 種のブドウ球菌のうち、最も病原性が高い黄色ブドウ球菌だけがコアグララーゼ陽性でその他は陰性なのだそうです。だからこの重要な黄ブ菌であるか否かコアグララーゼで判定できるというのです。

ですから「CNS とは黄ブ菌でないその他大勢のブドウ球菌」ということです。

以前、家内が還暦祝いで大学の同級生たちと北欧を旅行し、スウェーデンでノーベル賞のメダルをかたどったチョコをお土産に買ってきました。

小生のような CNS のような平民 (commoner) にとってはこんなものでもちょっと嬉しい。

NEJM 総説 (固有弁) 感染性心内膜炎、最重要点は下記 11 点です。

- ① 疣贅に 1 - 10 兆/g の細菌がいて弁破壊、弁周囲膿瘍、心不全、塞栓・感染起こす。
- ② リスク：先天/後天的心疾患, 不潔歯, 静注, 透析, 冠疾患, 肝疾患, 糖尿, 癌, 血管内デバイス。
- ③ 特徴的症状は発熱 (90%) と心雑音 (75%) ! 結膜出血, Osler, Janeway, Roth は 5-10%。
- ④ 血培 90 - 95%陽性, 3 検体 30 分毎採取。PCR は広域 primer の 16S/18S rRNA も。
- ⑤ 診断は modified Duke Criteria、感度 80%、NPV90%、典型的菌であること。
  
- ⑥ 培養陰性：米国で猫 *Bartonella henselae*、ホームレス *Bartonella quintana* 多い。
- ⑦ エコー疣贅感度：経胸壁 50-60%, 経食 90%, 特異度両者 90%, 人工弁は PET-CT で。
- ⑧ 抗菌薬条件 4 つ：強い殺菌力、長期投与 (数週)、十分量、原因治療。
- ⑨ 治療 CTRX+VCM, 抗 PC:GM+CTRX/PC, MRSA:DAP/VCM, 腸球菌 GM+PC/AMP
- ⑩ 手術適応 3 つ：弁不全/穿孔による心不全、コントロール不能の感染、血栓症予防。
- ⑪ *Streptococcus gallolyticus* と腸球菌による心内膜炎は大腸癌合併あるかも。CF を!

1. 疣贅に 1 - 10 兆/g の細菌がいて弁破壊、弁周囲膿瘍、心不全、塞栓・感染起こす。

感染性心内膜炎は当院でもときどき経験します。決して稀な疾患ではありません。

頻度は 2-10 例/100,000 人年 (person-years) 位だそうです。

なお person per years とは観察した人数に年数を掛けたものです。

例えば 5 年で 20 人観察したら 100 人年となります。

驚いたのはこの疣贅 (vegetation) に凄まじい数の細菌がいるということです。

1g 当たり  $10^9$  (1 兆) から  $10^{10}$  (10 兆) もの細菌です。

ぶら下がった肉に大量の蠅 (細菌) が、肉が見えなくなるほどたかかっていて、肉が揺れる度にワッと蠅が飛び立つようなイメージです。

以前、マリアナ諸島に行った時、夕日を見ながら海辺で BBQ するツアーがあり

自分たちが海岸に姿を現したところ、慌てて従業員が食事の蠅を追い払っていました。

まず心臓弁内皮 (endothelium) または心内膜の外傷により、内皮の下層 (subendothelial) のコラーゲンやマトリックスの分子が露出し、血小板とフィブリンが接着、微小血栓が形成されこれを「sterile vegetation」と言います。血中の細菌がこれと結合定着し、免疫が効果的でないと、ここで細菌が増殖、更に血小板、フィブリンが沈着し感染性疣贅 (infected vegetation) が形成され、これが感染性心内膜炎の特徴 (hallmark) だと言うのです。

疣贅 (ゆうぜい、vegetation) は細菌にとっては防御的に働き、好中球や宿主防御分子がアクセスできません。

Vegetation には細菌がなんと  $10^9$  (1 兆) から  $10^{10}$  (10 兆) colony-forming units (CFU)/g 存在し、高度の菌血症、そしてさらに疣贅の成長を起こし、しかもこれらはもろく (friable)、断片化 (fragmentation) しやすいのです。

これにより起こるのは弁の破壊、弁周囲感染波及、心不全、微小血管や大血管の塞栓すなわち臓器 (脳、腎、脾、肺) の転移性感染、低補体性糸球体腎炎などです。

細菌数の単位 CFU (colony-forming units) って何だろうと調べてみました。

例えば尿 1ml を取り寒天培地に広げ、生えて来たコロニー数を数えるのですが、これでは細菌が多すぎるので尿 1ml を 10ml に薄め、さらにその 1ml を 10ml に薄めれば 100 倍になります。このように希釈を繰り返してコロニー数を減らして数えやすくしこれに 10 の 2 乗を掛ければ本来の尿 1ml の細菌数になります。これが CFU です。

なおネットで CFU を調べていたら花王が調査した家庭内の菌数の報告がありました。特にキッチンスポンジと台所のシンクは  $10^6$  から  $10^7$  CFU/10ml の細菌がいてトイレの床よりも汚いとのことでした。テレビでキッチンスポンジが殺菌できる洗剤を宣伝していますが根拠のあることだったんだなあと思いました。

当、西伊豆健育会病院では病棟のシンクのスポンジは 1 カ月毎に交換しております。

2. リスク：先天/後天的心疾患, 不潔歯, 静注, 透析, 冠疾患, 肝疾患, 糖尿, 癌, 血管内デバイス。

アーノルド・シュワルツネッガーはいかにも不死身な印象があります。

しかし大動脈二尖弁で1997年に生体弁置換を受け、更に2018年には肺動脈弁置換を受けました。またローリングストーンのミック・ジャガーも大動脈弁狭窄でTAVR（経カテーテル大動脈弁置換）を受け、一時ツアーが中止になりましたがすぐ元気に復帰しています。

シュワルツネッガーの映画でレッドブル（1988）というのがありました。

bull は雄牛ですが俗語で刑事です。

ソビエトから派遣されてきた刑事シュワルツネッガーとニューヨークの刑事がペアを組んで麻薬捜査にあたるという話です。映画の冒頭でシュワルツネッガーがモスクワの赤の広場で敬礼をします。以前、モスクワに行った時、赤の広場でこの映画を思い出しました。

赤の広場が意外に狭かったのには驚きました。ここのレーニン廟を見たかったのですが長蛇の列であきらめました。ここにはレーニンの遺体が保存処理（エンバーミング）されています。

映画の中で、ニューヨークの安宿に泊まったシュワルツネッガーがテレビでAV（エッチなビデオ）が放映されているのを見て「カピタリズム（資本主義）！」と吐き捨てブチッと消す場面があり、笑えました。

相棒の刑事に「おまえはダーティ・ハリー（映画）みたいな奴だな」と言われて「ダーティ・ハリーって何だ？」と聞き返す場面もありました。

なおdirtyは「汚い」ですが俗語で「really good」の意味があります。

日本の「これはヤバイっすよ」みたいな感じですよ。

「bad」も同様でThat girl is badと言うと「あのコ、すっごくイイね」です。

そう言えば、以前テレビドラマERを見ていたら救急室でスタッフがお婆さんを車椅子に載せて医師のところへ連れてきて「SOB（short of breath、息切れ）1人」と言うと、そのお婆さんが「それってあたしの事を言ってるの？」という場面があって大笑いでした。SOBは普通son of a bitch（クソ野郎）です。

以前、カリフォルニア州知事となったシュワルツネッガーの演説を聞いたことがありました。オーストリア出身でドイツ語訛りの英語でthousandをタウザントと発音します。

感染性心内膜炎を起こしやすい心臓のリスクには先天奇形（大動脈二尖弁、心室性中隔欠損など）、後天性弁膜疾患があります。リウマチ熱は後進国の感染性心内膜炎で最も多いのですが先進国では稀です。小生が中学生の頃にはまだあって、同級生の女の子がリウマチ熱で入院して数人でお見舞いに行ったことがありました。リウマチ熱が何なのかわかりませんでした。

以前、外来で老婆さんの胸部 X 線を撮ったところ左第 3 弓が突出 (mitral configuration)、縦隔陰影が濃く (左房が後方に張り出す)、右心影が二重 (左房肥大)、左主気管支が挙上 (左房肥大) しています。心音も MS (僧房弁狭窄) の「フッタッタルー」という音でした。「昔リウマチ熱に罹ったことがありますか？」と聞いたら X 線で自分の病歴を当てた医者は初めてだとひどく驚かれました。

確かに小学校 2 年の時に罹り、タクシーで南伊豆にあった湊海軍病院を受診しリウマチ熱と診断されたとのことでした。

小学校 2 年生、昭和 8 年度の通信簿 (通告簿と書いてあった) を持ってきてくれました。6 月に chorea (舞蹈病) で発症、教室内で体を不随意に動かしているのが先生に怒られたとのことでした。昭和 8 年 6 月から 7 月にかけて 40 日の病欠になっていました。親への通信欄に担任の先生が達筆で「私の観察が届かなかったばかりにとんだ病に苦しませ申し訳ございませんでした。立派な成績で喜び下さい」と書いてありました。

三学期の成績は修身、読方、書方、筆算、体操が甲。綴方、手工、唱歌が乙でした。小学校でこんなことを昔は勉強していたのだなあ興味深く拝見しました。また身長、体重、胸囲の全国平均が小数点以下まで 7 歳から 15 歳まで表になっており、当時からしっかり統計がとられていたのだなあと驚きました。

感染性心内膜炎の心臓以外のリスクには不潔な歯牙 (poor dentition)、静注薬乱用、透析、慢性肝疾患、糖尿病、免疫不全、悪性腫瘍、血管内留置デバイスなどがあります。

### 3. 特徴的症狀は発熱 (90%) と心雑音 (75%) ! 結膜出血, Osler, Janeway, Roth は 5-10%.

感染性心内膜炎で最も特徴的な症状 (signature features) は発熱 (90%)、心雑音 (75%) でこの二つがあったら必ず疑う必要があります。急速に進展する場合もあり、うっ血性心不全、脳卒中、全身塞栓、肺塞栓、重症敗血症を起こします。

一方、亜急性に数週から数ヶ月の単位で非特異的症狀が起こることもあります。例えば軽度発熱、倦怠感 (malaise)、悪寒、発汗、呼吸困難、背部痛、関節痛、体重減少です。

また微小血栓や免疫学的現象として結膜出血、Osler nodes (手指、足趾の遠位小血管病変)、Janeway lesions (手掌、足底の小血管病変)、Roth spots (網膜出血) などが 5-10% で見られます。これらは重要な所見かと思っていたのですが、これらは modified Duke Criteria の中では minor criteria でした。

数年前の当院の症例では結膜の点状出血で気が付きました。

4. 血培 90 - 95%陽性, 3 検体 30 分毎採取。PCR は広域 primer の 16S/18S rRNA も。

感染性心内膜炎診断には Modified Duke Criteria を用います。

Duke 氏は日本に講演に来られたのですが日本人が「infectious endocarditis」と言ったところ「No, infective endocarditis !」と強く否定したと言うのですが、infectious と infective と一体何が違うのでしょうか？

そう言えばドイツ語の -ung が英語では -ing に変化したというのを小生最近知り目から鱗でした。

血液培養は最も重要で modified Duke criteria の major criteria です。

人工弁でない固有弁の感染性心内膜炎では 90-95%血培陽性になります。

病原体検出のため 30 分ずつの間隔を置いて 3 検体の血培を提出します。

血培陰性は前もっての抗菌薬投与によることが多いとのこと。

PCR は各菌種をターゲットとした primer を使用します。

または細菌であれば 16S ribosomal RNA (rRNA) gene をターゲットとした広域 primer、真菌であれば 18S rRNA gene の primer を使用できるということです。

SRL や BML のサイトで 16S rRNA gene や 18S rRNA gene を検索しましたが見つかりませんでした。

16S rRNA って何だろうと調べたところ、これはリボソームの RNA でした。

リボソームはタンパク質合成装置ですから生物の本質に関わる機能を持ち、

遺伝子配列の保存性が高く細菌、古細菌などの原核生物で高度に保存されています。

遺伝子変異が起こる可能性が極めて低く分子時計として使われます。

細菌系のリボソームが 16S rRNA、真菌系のリボソームが 18S rRNA です。

当、西伊豆健育会病院では血培はいつも同時刻に採った別々の血管からの 2 検体を出して

いるのですが、驚いたのは、この modified Duke のクライテリアでは「12 時間以上

空けた 2 検体」、或いは「最初と最後が 1 時間以上離れた 3 検体全てで血培陽性に

なること」としていることでした。血培採取の一つ一つに時間を置かねばならないのです。

というわけで「30 分毎 3 検体採取」が推奨です。

また major criteria では起炎菌は何でもよいのではなく感染性心内膜炎の

「典型的起炎菌 (typical microorganism) でなければならない」というのです。

また結膜出血や Osler nodes、Janeway lesion は、major criteria でなく

皆 minor criteria です。

5. 診断は modified Duke Criteria、感度 80%、NPV90%、典型的菌であること。

以下が modified Duke Criteria です。

【感染性心内膜炎の Modified Duke Criteria】

感度約 80% で人工弁や心臓デバイス、右心側心内膜炎、培養陰性の感染性心内膜炎では感度が低くなります。

陰性的中率 (negative predictive value: 検査が陰性の時、実際に疾患でない確率) は 90% です。なおこのクライテリアには分子的診断手法は含まれていません。

以下の Major criteria 1 つ + Minor criteria 1 つ、または Minor criteria 3 つで「possible endocarditis」と判断します。

【Major Criteria】

1) 血液培養陽性

a) 感染性心内膜炎の「典型的起炎菌」であること

Staphylococcus aureus

Viridans streptococci

Streptococcus gallolyticus

Community acquired enterococci

HACEK

Haemophilus species

Aggregatibacter (以前の actinobacillus) species

Cardiobacterium species

Eikenella corrodens,

Kingella species

b) 持続的に血培陽性であること

・ 12 時間以上間を置いた血培で 2 検体以上陽性

・ 最初と最後が 1 時間以上離れた検体で 3 検体全て、または 4 検体以上陽性。

c) *Coxiella burnetii* (Q 熱、リケッチア) が単回陽性または phase 1 IgG 抗体 > 1 : 800 (C. burnetii は培養初期は感染性強く phase 1、継代培養で弱い phase 2 となる)

2) 心エコー陽性

・ Vegetation : 弁やその支持組織の振動する mass

・ 膿瘍

・ 人工弁離開

3) 新たな弁逆流。雑音増強・変化だけでは不十分

【Minor Criteria】

- 1) 前もって心臓異常があるか、静注薬使用
- 2) 体温 $\geq 38.0$ 度
- 3) 血管病変  
動脈塞栓、感染性肺塞栓、真菌性動脈瘤、脳内出血、結膜出血、Janeway lesion
- 4) 免疫異常  
糸球体腎炎、Osler 結節、Roth spots、リウマチ因子
- 5) Major criteria に一致しない血培陽性、または感染性心内膜炎の血清学的証拠

6. 培養陰性：米国で猫 *Bartonella henselae*、ホームレス *Bartonella quintana* 多い。

心内膜炎でも培養が陰性のことがあります。

標準的培地で生えない場合は、*bartonella species*, *Coxiella burnetii* (Q 熱), *Tropheryma whippieii*, *legionella* などを考えます。

【培養陰性の時、考慮すべき細菌やリケッチア】

・*Bartonella henselae* (猫との接触)、*Bartonella quintana* (ホームレス)

この二つは米国で一番多い培養陰性心内膜炎の原因だそうです。

猫との接触で感染性心内膜炎なんて、なかなか思いつきません。

*Bartonella henselae* はリンパ節が腫れる猫引っ掻き病の起原菌です。

この宿主はノミで、猫だけでなく犬にもいます。日本の猫の 9-15% にいるそうです。

猫体内で増殖、糞便に出てこれが猫の爪に付きヒトに感染するようです。

猫自体は無症状のようです。

猫と言えば以前、病院からの帰り、横を向いてクシャミをしたらドサッと音がしました。

なんだと思ったら赤い防火用水の箱の上で猫が寝ていたのですが、クシャミに

驚いて背中から落っこちたものでした。猫が背中から落ちることがあるということに

驚きました。繰り返します。*Bartonella henselae* はネコ由来です！

一方、*Bartonella quintana* はコロモジラミが宿主です。第 1 次大戦の時、塹壕熱 (Q 熱) として有名になりました。

現在、欧米のホームレスの間でみられコロモジラミ (body louse) を介して感染するそうです。

東京の路上生活者のシラミからも *B. quintana* の遺伝子は確認されているようです。

路上生活者、ネットカフェ難民の発熱では頭の片隅に置く必要があります。

以前同僚で海外旅行時、野宿の経験のある医師がいて、コンクリートの上に寝る時は段ボール一枚あるだけで暖かさが随分違うとのことでした。

厚労省の 2018 年の「ホームレスの実態に関する全国調査」によると ホームレスは全国で 4,977 人、内男性 4,607 人、女性 177 人、不明 193 人です。

不明 193 人というのは 遠くから数えたということでしょうか？

最も多いのが東京都 1,242 人、次いで大阪 1,110 人、神奈川 934 人の順です。

居住地は都市公園 22.7%、河川 31.0%、道路 18.0%、駅舎 4.9%、その他 23.4% となっています。ホームレスの数がこんなに詳しく解っていることに驚きです。

しかし意外に少ないなと思いました。ただし、この統計にネットカフェ難民は含まれていないようです。

#### • Brucella species

牛、ヤギ、ヒツジ、犬や、殺菌してない牛乳から感染します。

ナイチンゲールは Brucella が死因でした。

ロンドンに行ったとき鐘楼 Big Ben（キンコンカンコーンと鳴る）のテムズ川を挟んで対岸にセント・トーマス病院がありました。

ナイチンゲールはここで勤務しており 1860 年に世界初の看護学校が創立されました。

ナイチンゲール博物館があり入口に「The mother of modern nursing」と書かれていました。

ナイチンゲールは 1856 年にクリミア戦争でトルコの野戦病院に 38 人のナースと共に参加しました。博物館に 1855 年と 56 年の病院内の絵がありました。

1855 年の病院では、患者は床に直接寝かされゴタゴタと不潔極まる環境でした。

野戦病院の様子はイギリスの新聞でも大きく報道されビクトリア女王はナイチンゲールに直接自分に報告を出すように指示し、これにより病院は大きく改善していったのです。

1856 年の病院の絵では患者はベッドに寝かされ、間に十分な間隔がありよく整頓され大変清潔な環境となりました。

ナイチンゲールは患者の症状観察を重視、患者が何を必要としているかを常に考え、清潔、暖房、光、換気、正しい食事を重視しました。

しかしナイチンゲールは Scutari（イスタンブール市内）でヤギのミルク、チーズによりブルセラに罹患したようです。発熱、うつ、疲労、食欲低下、不眠、腰痛などを訴えたとのことでした。

牧場で生の牛乳を有難がって飲むのは危険極まりないんだなあと思いました。

入院患者さんで「月刊ホルスタイン」という雑誌をとっている人がいてたまげました。

昔西伊豆で乳牛を飼って牛乳を販売していたとのことでした。

しかし厚生省により自家製牛乳の販売を禁止され、その代わりに森永牛乳の販売を許可されたとのことでした。おそらく自家製牛乳の不潔さから禁止したのでしょう。

牛乳の殺菌を調べたところ色々あり、低温殺菌（60 度 30 分）、高温殺菌

（72 度 - 75 度以上 15 秒以上）、超高温瞬間殺菌（120 - 150 度 1 - 3 秒、日本は 9 割この方法）

などです。100 度以下の低温で殺菌する方法を pasteurization (レイ・パスツールに由来) と言います。

- *Coxiella burnetii* (Q 熱、リケッチア)

農場の動物 (牛、ヤギ、羊) との接触がある時は *Coxiella burnetii* (Q 熱、リケッチア) を疑います。*Coxiella burnetii* は牛や羊のダニに寄生しています。

リケッチアは細菌よりは小さく、ウイルスよりは大きい微生物です。

南ヨーロッパや中近東で多い培養陰性心内膜炎の原因です。Q 熱とは query (疑問) に由来します。農場や畜殺場 (abattoir) での牛、ヤギ、ヒツジとの接触によります。

- Fungi (真菌)

静注薬常用、免疫不全、人工弁で見られます。

- *Legionella species*

免疫不全、人工弁で見られます。血清学的検査、尿抗原検査で検出します。

- *Mycoplasma species*

急性感染、人工弁で見られます。血清学的検査で検出します。

- Staphylococci, streptococci, enterococci, HACEK

先立つ抗菌薬投与での培養陰性心膜炎

- *Tropheryma whipplei*

そう言えば Whipple 病は 1907 年にジョーンズ・ホプキンス病院の Whipple により報告され何らかの感染症であろうことは予測されていたのですが  
実に 2003 年にジョーンズ・ホプキンス病院に保存されていたこの最初の患者検体から菌が確認され *Tropheryma whipplei* と命名されました。

100 年近く検体が保存されていたというのにも驚きます。

慢性全身性疾患、関節痛、体重減少、胃腸症状、中枢神経症状などを呈します。

心臓外組織 (小腸、滑膜病変など) の生検推奨です。

## 7. エコーの疣贅感度 : 経胸壁 50-60%, 経食 90%, 特異度両者 90%, 人工弁は PET-CT で。

心エコーは診断治療に欠かせません (essential) 。

固有弁感染性心内膜炎の疣贅の感度は経胸壁エコーで感度 50-60%、経食道エコーで 90%、特異度は両者 90% です。

経食 (軽食) と言えば長女が隣町で、「この辺りには昔、廻船問屋が多かったんですよ」と言われて「へえ昔から皆、海鮮丼好きだったんだね」と相槌を打っていました。

海鮮丼屋だと思ったようです。小さい頃は、汚職事件は御食事券とっていました。

経胸壁エコーは弁周囲膿瘍などの検出には経食道エコーに劣りますが簡便なので多用されます。弁周囲膿瘍なんて考えたことなかったなあと思いました。

新たな画像診断としては  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose cardiac positron-emission tomography (PET)+CT の PET-CT は人工弁の感染性心内膜炎の評価に良いのですが固有弁でははっきりしません。

#### 8. 抗菌薬条件 4 つ：強い殺菌力、長期投与（数週）、十分量、原因治療。

抗菌薬治療は、RCT はなくほとんど観察研究によります。

抗菌薬治療の 4 原則は殺菌力、長期投与（数日より数週）、十分量、原因治療（source control）です。抗菌薬の経口投与の優劣についてはデータが少なくはっきりしません。POET（The Partial Oral Treatment for Endocarditis）trial では左心系の安定した患者で初期の経静脈抗菌薬投与の後、経口投与は 6 カ月時点で非劣性（劣らない）でした。

#### 9. 治療 CTRX+VCM, 抗 PC:GM+CTRX/PC, MRSA:DAP/VCM, 腸球菌 GM+PC/AMP

固有弁感染性心内膜炎の治療は Empirical には vancomycin+ceftriaxone が想定起炎菌をカバーでき合理的です。感受性株には  $\beta$  ラクタム使用が鍵（cornerstone）です。

ペニシリン非感受性株、例えば viridans streptococci, *S. gallolyticus*, abiotrophia species, Granulicatella species は gentamicin + penicillin または ceftriaxone、あるいは vancomycin 単独（あまり経験が積まれていない）が選択肢となります。

MSSA であれば抗ブドウ球菌ペニシリンの oxacillin も可ですが国内にはありません。Oxacillin + gentamicin/rifampin の併用に増強効果はなく副作用がありました。ペニシリンが使えない時は cefazolin も合理的な選択肢です。

cefazolin 使用での気掛かりは inoculum effect（日本語がない）だそうです。細菌量が多すぎて MIC が上昇してしまうのです。

これは抗菌薬の最小発育阻止濃度（MIC）が大量の菌量により影響され実際と異なる値となります。標準的な菌量の  $5 \times 10^5 \text{CFU}/\text{mm}^3$  の 100 倍の  $5 \times 10^7 \text{CFU}/\text{mm}^3$  で MIC  $16 \mu\text{g}/\text{mm}^3$  以上になります。

In vitro で感受性があっても in vivo では効果が不良なのです。

この inoculum effect は cefazolin が staphylococcal penicillinase で水解（hydrolysis）されることにもよります。

MRSA による固有弁感染性心内膜炎では daptomycin か vancomycin による単独治療を推奨です。MRSA に対し 363 人で、vancomycin または daptomycin (8 名) 単独対、これらと抗ブドウ球菌  $\beta$  ラクタム (flucloxacillin) 併用の比較では、90 日後死亡率、5 日後菌血症、再発、治療失敗において併用群に利益はありませんでした。

併用群は血培でより早く除菌できたにも関わらず 90 日後死亡率、腎損傷が多かったとのことです。

腸球菌ではペニシリンまたはアンピシリンとゲンタマイシンの併用が推奨され数十年推奨治療であった。しかしゲンタマイシンの毒性、耐性が問題です。アンピシリン+ゲンタマイシンを 2 週の後、アンピシリン単独 4-6 週でも可。

E. faecalis でアンピシリン感受性がある場合は ampicillin + ceftriaxone が選択肢です。

以下にこの総説にあった各菌種毎の推奨抗菌薬を掲げます。

ペニシリンの MIC が  $0.12 \mu\text{g}$  以下かそれ以上かで PC-G の用量が違います。

#### 【固有弁感染性心内膜炎の抗菌薬選択】

##### 1) Viridans streptococci, Streptococcus gallolyticus

###### a) Penicillin MIC $\leq 0.12 \mu\text{g/ml}$ の場合

- Penicillin G 1200 万 - 1800 万単位/日静注を 4-6 分割で 4 週
- Ceftriaxone 2g 静注 1 日 1 回を 4 週
- Vancomycin 30 mg/kg/日静注を 2-3 分割で 4 週
- Penicillin G + gentamicin を下記で 2 週投与
  - Penicillin G 1200-1800 万単位/日を 4-6 分割静注
  - Gentamicin 3mg/kg 静注を 1 日 1 回、腎不全、老人、聴力障害は禁
- Ceftriaxone + gentamicin
  - Ceftriaxone 2g 静注 1 日 1 回
  - Gentamicin 3mg/kg 静注 1 日 1 回 2 週、腎不全、老人、聴力障害は禁

###### b) Penicillin MIC $> 0.12$ から $< 0.5 \mu\text{g/ml}$ の場合

- Penicillin G + gentamicin を下記投与量で
  - Penicillin G 2400 万単位/日を 4-6 分割で 4 週
  - Gentamicin 3mg/kg 1 日 1 回 2 週静注
- Ceftriaxone + gentamicin を 2 週
  - Ceftriaxone 2g/日を 4 週、ceftriaxone MIC  $\leq 0.5 \mu\text{g/ml}$  なら CTRX 単独で可
  - Gentamicin 3mg/kg 1 日 1 回静注
- Vancomycin 30 mg/kg/日を 2-3 分割で 4 週

##### 2) Abiotrophia defective, granulicatella species, viridans streptococci, S. gallolyticus, penicillin MIC $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$

- Penicillin G + gentamicin  
Penicillin G 2400 万単位/日を 4-6 分割で静注  
Gentamicin 3mg/kg を 2-3 分割で 4-6 週  
ヨーロッパ心臓学会ガイドラインは penicillin か ceftriaxone を 6 週、  
ゲンタマイシンを 2 週以上としている。
- Vancomycin 30 mg/kg/日を 2-3 分割で 4-6 週

### 3) Enterococci

- Ampicillin + gentamicin 下記を 4-6 週間  
Ampicillin 12g/日を 6 分割  
Gentamicin 3mg/kg を 2-3 分割  
アミノグリコシド耐性菌には推奨しない。GM を 2 週で中止できるかは不明
- Penicillin G + gentamicin 下記を 4-6 週間  
Penicillin G 2400 万単位/日を 4-6 分割  
Gentamicin 3 mg/kg を 2-3 分割  
アミノグリコシド耐性菌には推奨しない。GM を 2 週で中止できるかは不明
- Ampicillin + ceftriaxone 下記を 6 週間。アミノグリコシド耐性菌に推奨  
Ampicillin 12g/日を 6 分割  
Ceftriaxone 2g を 12 時間毎
- Vancomycin + gentamicin 下記を 6 週間  
Vancomycin 30 mg/kg/日を 2-3 分割  
Gentamicin 3mg/kg/日を 2-3 分割  
アミノグリコシド耐性菌には推奨しない。毒性が強いので最後の手段。

### 4) MSSA : Methicillin-susceptible Staphylococcus Aureus

- Nafcillin または Oxacillin (国内にない) 12g/日を 6 分割で 6 週
  - Cefazolin 6g/日を 3 分割で 6 週
- βラクタム系にアレルギーの場合は VCM か daptomycin も選択肢

### 5) MRSA : Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus

- Vancomycin 30-60 mg/kg/日を 2-4 分割で 6 週静注  
24 時間の目標濃度カーブは 400-600  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$
- Daptomycin 10 mg/kg/日を 1 日 1 回 6 週

### 6) HACEK :

hemophilus, aggregatibacter, cardiobacterium, Eikenella corodens, kingella

- Ceftriaxone 2g 1 日 1 回 4 週静注
- Ciprofloxacin 800mg/日静注または 1500 mg 2 分割経口で 4 週
- Levofloxacin 750 mg 静注または経口で 4 週

10. 手術適応 3 つ：弁不全/穿孔による心不全、コントロール不能の感染、血栓症予防。

感染性心内膜炎で手術することがあるとは小生知りませんでした。

手術 3 大適用は次の通りです。

- 1) 弁不全や穿孔による心不全、
- 2) コントロール不能の心内膜感染（弁周囲感染進展、菌血症持続）
- 3) 全身血栓症予防（特に脳）

多変量解析では、手術適応があるのに手術しないことは独立した死亡予測因子です。しかし手術の適切なタイミングははっきりしません。

37 例の入院 2 日以内手術群と 39 例の通常治療群を比較の小 RCT があります。

手術群は左心側、重症弁逆流（心不全なし）、10mm 以上の疣贅です。

初期手術群は院内死亡と 6 週内塞栓イベントを減らしました。ただしこの死亡減少はすべて全身塞栓の減少によります。

2 つのメタアナリシスで初期手術群と通常治療（内科治療あるいは 20 日以後の手術）の比較では全原因死亡率は初期手術群で 40-60%減少しました。

しかしどのような患者が初期手術に適するのかがはっきりしません。

手術のタイミングははっきりしません。脳の大きな塞栓や脳内出血患者では弁手術は最低 4 週遅らせます。径 2 cm 未満の脳塞栓で出血がなく神経症状少なければ初期手術はおそらく安全と思われます。

弁手術を行う場合は潜在性塞栓がないか脳 MRI 推奨です。

ただしこれでアウトカムが改善するかは不明です。

11. *Streptococcus gallolyticus* と腸球菌による心内膜炎は大腸癌合併あるかも。CR を！

この総説には冒頭症例があります。

*Streptococcus gallolyticus* と腸球菌による心内膜炎は大腸癌合併ある可能性があり大腸ファイバーをすべきとのことです。

**【症例】**

72 歳 2 型糖尿病、第 2 期慢性腎不全、軽症大動脈弁狭窄症の男性が発熱、排尿障害、頻尿で入院、BT38.9 度、P110、BP145/95、肺聴診清明、右胸骨上部で 3/6 度収縮期雑音。

Hb12g/dl、WBC13,500/mm<sup>3</sup> (80%PMN)、BG340mg/dl、Cr1.7/dl、尿蛋白 3+、

WBC20-50/HPF、UG4+。血培 2 セットと尿培養で ampicillin 感受性の

*Enterococcus faecalis* 陽性。あなたのこの患者の評価と治療は？

## 【回答】

この患者は市中の腸球菌菌血症を伴う腎盂腎炎である。菌血症＋心雑音は強く感染性心内膜炎を疑う。3つの minor Duke criteria を満たす。即ち発熱、*E. faecalis* の血培2セット陽性、しかし腎盂腎炎 (major criterion にない) がある。大動脈弁狭窄があることは素因 (predisposing factor) である。mDuke criteria を満たすよう血培を追加する (30分毎3セット)。

直ちに心エコーを行ない弁異常、疣贅を確認。まず簡便な経胸壁エコーを行い陰性なら経食道エコーを行う。はっきりしなければ数日後に繰り返す。循環器内科医師、心臓外科医、感染症科医のチームを作る。

腸球菌に対し即座に抗菌薬を始める。ゲンタマイシンの感受性確認は必要だが患者の年齢 (72歳)、糖尿病、慢性腎疾患のあることを考慮するとゲンタマイシンによる急性腎障害を起こす可能性がある。

初期治療は ampicillin + ceftriaxone とする。

菌血症改善を血培で確認し、即座の手術適応がないか確認する。

*Streptococcus gallolyticus* と腸球菌による心内膜炎は大腸癌合併することがあるので大腸ファイバーを行う。

それでは NEJM 総説 (固有弁) 感染性心内膜炎、最重要点 11 点の怒涛の反復です。

- ① 疣贅に 1 - 10 兆/g の細菌がいて弁破壊、弁周囲膿瘍、心不全、塞栓・感染起こす。
- ② リスク：先天/後天的心疾患, 不潔歯, 静注, 透析, 冠疾患, 肝疾患, 糖尿, 癌, 血管内デバイス。
- ③ 特徴的症状は発熱 (90%) と心雑音 (75%) ! 結膜出血, Osler, Janeway, Roth は 5-10%。
- ④ 血培 90 - 95% 陽性, 3 検体 30 分毎採取。PCR は広域 primer の 16S/18S rRNA も。
- ⑤ 診断は modified Duke Criteria、感度 80%、NPV90%、典型的菌であること。
- ⑥ 培養陰性：米国で猫 *Bartonella henselae*、ホームレス *Bartonella quintana* 多い。
- ⑦ エコー疣贅感度：経胸壁 50-60%, 経食 90%, 特異度両者 90%, 人工弁は PET-CT で。
- ⑧ 抗菌薬条件 4 つ：強い殺菌力、長期投与 (数週)、十分量、原因治療。
- ⑨ 治療 CTRX+VCM, 抗 PC:GM+CTRX/PC, MRSA:DAP/VCM, 腸球菌 GM+PC/AMP
- ⑩ 手術適応 3 つ：弁不全/穿孔による心不全、コントロール不能の感染、血栓症予防。
- ⑪ *Streptococcus gallolyticus* と腸球菌による心内膜炎は大腸癌あるかも。CF を!