

【ケーススタディ・第35回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

Streptococcus salivarius による感染性心内膜炎の1例

発表者：戸川 温¹⁾・高田 徹¹⁾
 コメンテーター：飯沼 由嗣²⁾・小林美奈子³⁾・高倉 俊二⁴⁾
 高田 徹¹⁾・高橋 聡⁵⁾・柳原 克紀⁶⁾
 司 会：古川 恵一⁷⁾

¹⁾ 福岡大学病院感染制御部腫瘍・血液・感染症内科*

²⁾ 金沢医科大学臨床感染症学

³⁾ 三重大学大学院医学系研究科生命医科学専攻・病態修復医学講座先端的外科技術開発学

⁴⁾ 京都大学医学部附属病院感染制御部

⁵⁾ 札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学

⁶⁾ 長崎大学病院検査部

⁷⁾ 聖路加国際病院内科感染症科

(平成27年8月29日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：73歳, 男性。

主訴：発熱。

現病歴：入院8カ月前, 急性心筋梗塞にて経皮的冠動脈形成術を施行され, 以後大動脈弁閉鎖不全症, 僧房弁閉鎖不全症にて外来フォローされていた。入院1カ月前からしばしば38~39℃台の発熱があったが全身状態は比較的安定していた。不明熱の精査目的で入院となった。入院時に施行された経胸壁心エコーでは, 大動脈弁・僧房弁に重度の逆流を認めたが疣贅は認めなかった。血液培養2セットが採取され, 陽性化したため当科介入となった。

既往歴：脂質異常症, 前立腺肥大症, 慢性閉塞性肺疾患。

家族歴：特記事項なし。

アレルギー歴：なし。

生活歴：喫煙80本×37年, 飲酒なし, 無職。

定期内服薬：アスピリン100mg/日, クロピドグレル75mg/日, イミダプリル1.25mg/日, ビソプロロール1.25mg/日, ロスバスタチン5mg/日, フロセミド20mg/日, スピロノラクトン25mg/日。

身体所見：バイタルサイン；血圧81/53mmHg, 心拍75回/分, 体温37.6℃, SpO₂97%(室内気)。頭頸部：眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄疸なし。口腔内では上顎歯はほとんど脱落し, 下顎歯は残存しているが齲歯, 歯肉炎あり。排膿や圧痛なし。頸部リンパ節触知せず。胸部：呼吸音は両側正常肺胞音。心音は心尖部で最強の汎収縮期雑音を聴取, Lev II/VI。腹部・四肢；特記所見なし。

血液検査所見：WBC 8,700/ μ L (neut 78.5%), Hb 9.4 g/dL, Plt 30.2×10^4 / μ L, CRP 4.94 mg/dL, TP 6.1 g/dL, BUN 16 mg/dL, Cr 1.11 mg/dL, AST 23 IU/L, ALT 17 IU/L, LDH 176 IU/L, ALP 190 IU/L, procalcitonin 0.31 ng/mL

尿検査：比重<1.005, pH 6.0, 蛋白(-), 糖(-), 潜血(±), 白血球(-), 亜硝酸塩(-)

胸部単純レントゲン写真：肺野に浸潤影なし。

II. 質問と解答, 解説

Question 1：血液培養塗抹標本でグラム陽性球菌を認めた(図1)。追加を考慮すべき検査は何か。

解答1および解説：

患者には大動脈弁と僧房弁の弁膜症の既往があり, 1

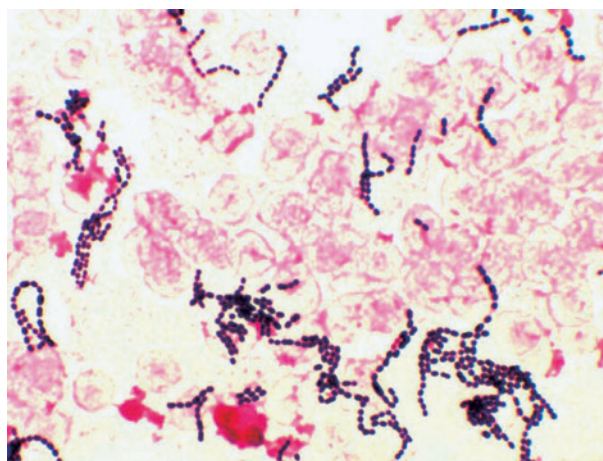


図1. 血液培養塗抹標本(×1,000)

*福岡県福岡市城南区七隈7-45-1

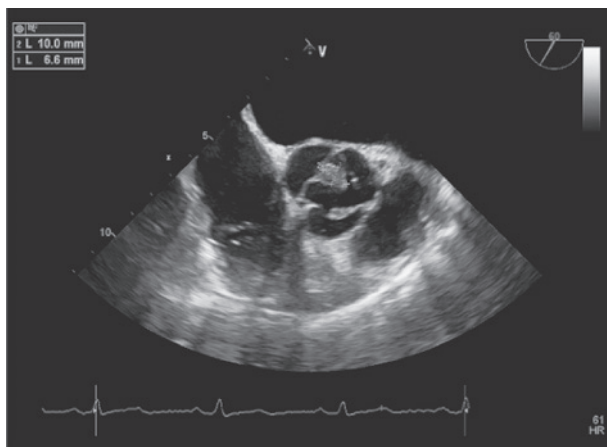


図2. 経胸壁心エコー所見（大動脈弁）

カ月間の原因不明の発熱を認め、心雑音を聴取することから、感染性心内膜炎が強く疑われる。入院時に経胸壁心エコー検査が行われているが、偽陰性だった可能性があるため、経胸壁、または経食道心エコーの再検が必要である。また、持続的な菌血症を証明するために、血液培養を1~2セット追加採取することは適切である。感染性心内膜炎の場合は、菌塊が血流によって末梢循環に塞栓し、その部位で化膿性病変を形成することが知られている。特に脳・脊髄、眼、脾臓、肺では化膿性脳塞栓症を起こす可能性があるため、CTなどによる画像評価や眼底検査を考慮すべきである。

Question 2：経験的治療として適切な抗菌薬は何か。

解答2 および解説：

経胸壁心エコーを再検したところ、大動脈弁に10×6.6 mmの疣贅を認めた（図2）。血液培養2セットを追加で採取したところ陽性となり、塗抹標本で初回の2セットと同様のグラム陽性球菌を認めた。これらの所見がDukes分類大項目の2項目を満たすことから、感染性心内膜炎の確定診断となった。

感染性心内膜炎の治療においては、治療期間が長期間となることから、患者の状態が比較的安定している場合には起炎菌の同定と薬剤感受性検査の結果を待って抗菌薬治療を開始することが適切である。しかし、患者の状態が不安定な場合には起炎菌の同定前に治療を開始することも考慮すべきである。

本症例の血液培養の塗抹標本からはレンサ球菌が疑われたが、腸球菌も鑑別として考慮する必要がある。この場合は、ペニシリンG (PCG, 1,800万単位/日) またはアンピシリン (ABPC, 12 g/日) とゲンタマイシン (GM, 3 mg/kg/日) の併用療法が推奨される。本症例ではアンピシリン・スルバクタム (ABPC/SBT) と GM の併用にて治療を開始した。

表1. 分離された *S. salivarius* の薬剤感受性

薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
PCG	≤ 0.06
CTRX	≤ 0.06
VCM	0.5
LVFX	2
GM	≤ 0.5
GM 高濃度	相乗作用あり

Question 3：最適治療として適切な抗菌薬は何か。

解答3 および解説：

血液培養4セットからの検出菌はすべて同一菌であり、VITEK2[®] (シスメックス・バイオメリュー社) で *Streptococcus salivarius* と同定された。薬剤感受性を表1に示す。PCGに対するMICは0.06 $\mu\text{g/mL}$ 未満であり、ペニシリン高感受性株と判断された。

S. salivarius は緑色レンサ球菌の一種で、口腔内の常在菌である。PCG高感受性の緑色レンサ球菌による自然発の感染性心内膜炎の治療は、PCG (1,200~1,800万単位/日)、ABPC (100 mg/kg/日)、またはセフトリアキソン (CTRX, 2 g/日) の単剤治療を4週間行うか、これらの薬剤とGM (3 mg/kg/日) を併用して2週間で治療を行うという2通りの治療が選択可能である。しかし、GMを併用する場合は、腎機能障害がなく、合併症がないこと、および手術適応がないことが条件となる。 β -ラクタム系薬にアレルギーがある場合は、バンコマイシン (VCM, 30 mg/kg/日) 単剤を4週間投与する。本症例は高齢男性であり、薬剤アレルギーの既往なく、腎機能障害を伴っていたことから、PCG 1,200万単位/日による単剤治療を選択した。治療開始後の経過を図3に示す。体温およびCRPは治療にていったん改善傾向を示したが、経過中再増悪を認めた。PCGを1,800万単位/日に増量して経過観察を行ったが、CRPの上昇傾向は持続した。血液培養2セットの再検を行ったが陰性であった。患者の全身状態には大きな変化を認めなかった。

Question 4：症状増悪の原因の鑑別は何か。

解答4 および解説：

感染性心内膜炎の治療効果の判定において最も重視すべきことは血液培養の陰性化である。本症例では、炎症反応の上昇にもかかわらず血液培養は陰性化しており、感染性心内膜炎の増悪は否定された。鑑別疾患としては、①PCGの単剤投与を行っているため、PCGが無効な細菌による感染症が合併している可能性、②入院の長期化に伴いADLが徐々に低下していたため、ベッド臥床に伴う深部静脈血栓症の合併、および③抗菌薬による薬剤熱が考えられた。②については相応する身体所見を認めないことから否定的であった。①を鑑別するために胸部X-P写真を撮影したところ、右下肺野に浸潤影の出現を

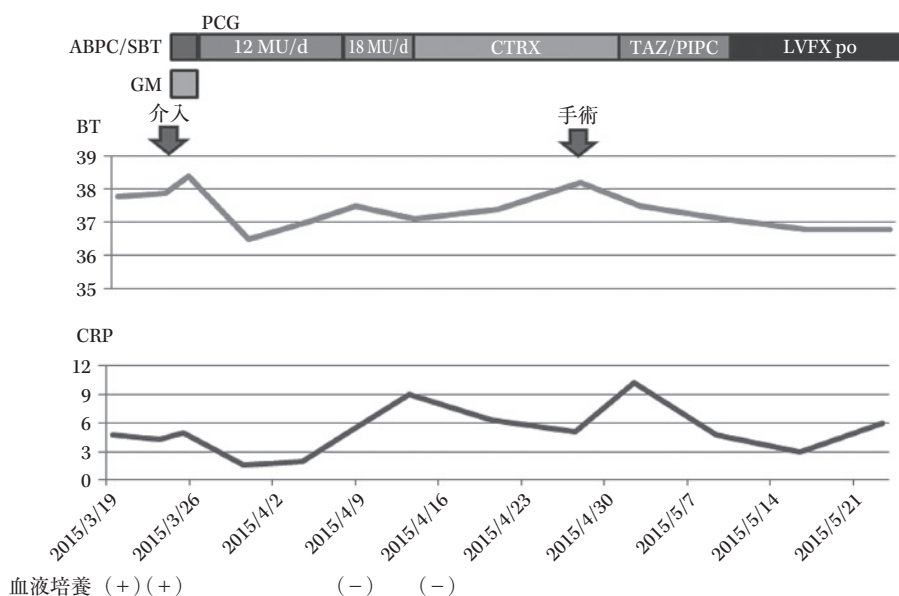


図3. 治療経過

認め、肺炎が疑われた。しかし咳嗽、排痰などの症状を伴わず、軽症と考えられた。また③の可能性もあるため、抗菌薬を CTRX に変更して経過観察を行うこととした。抗菌薬変更後炎症反応は徐々に低下したが 37°C 台の発熱は持続した。

抗菌薬開始後 30 日目に経胸壁心エコーを再検したところ、大動脈弁の疣贅の大きさは 18.9×9.3 mm であり、抗菌薬開始前より疣贅の増大を認めた。

Question 5：この時点での適切な治療方針は何か。

解答 5 および解説：

検出菌に感受性のある抗菌薬が約 4 週間投与され、血液培養の陰性化が確認されていたにもかかわらず、疣贅の増大を認めた。適切な抗菌薬が投与され、奏功している場合でも疣贅の増大を認めることがあり、特に 10 mm を超える疣贅の場合には塞栓症を起こすリスクが高くなることから、手術適応を考慮すべきである。本症例では疣贅が増大し、塞栓症のリスクが特に高くなる大きさ (>15 mm) を超えていたことから、手術適応となった。手術にて摘出した大動脈弁には疣贅の付着を認め、細菌検査および組織検査が行われたが、微生物は検出されなかった。術後の経過中誤嚥性肺炎を合併し、抗菌薬をタゾバクタム・ピペラシリン (TAZ/PIPC) に変更して治療を継続した。その後レボフロキサシン (LVFX) 内服に変更して継続治療を行い、軽快退院となった。

III. 最終診断

S. salivarius による感染性心内膜炎

IV. 考察

感染性心内膜炎は、先進国では人口 10 万人あたり 3~9 人が発症すると推定される¹⁾。人口集団ベースのサーベイランスデータでは、最も好発する集団は 75~79 歳の男

性であった²⁾。約半数の患者で何らかのリスク因子が存在することが知られており、特に人工弁や心臓内デバイスの存在、未治療の先天性心疾患、および感染性心内膜炎の既往などが挙げられる。また、血液透析を受けている患者や、糖尿病、HIV 感染症、薬物乱用などの基礎疾患もリスク因子と考えられている。

感染性心内膜炎の原因菌としてはレンサ球菌およびブドウ球菌が最も多く、両者で約 80% を占めるが、病態ごとの原因菌の割合は併存疾患や感染源などに依りて異なる²⁾。例えば、市中発症の自然弁の感染性心内膜炎では、黄色ブドウ球菌 (20%) や口腔内レンサ球菌 (28%) が主な原因菌だが、薬物乱用者では黄色ブドウ球菌 (81%) が主体である。一方、人工弁の感染性心内膜炎では、発症の時期にもよるがコアグラゼ陰性ブドウ球菌や腸球菌も比較的多く認められる。血液培養が陰性で原因菌が不明な感染性心内膜炎は全体の 10% の症例でみられるが、原因としては①血液培養の採取前に抗菌薬が使用されている、または②選好性 (fastidious) 微生物による感染症のいずれかの可能性がある。後者の原因菌としてはバルトネラ属、ブルセラ属、*Coxiella burnetii*, HACEK グループに属する細菌 (*Haemophilus* 属, *Aggregatibacter*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*)、および *Tropheryma whipplei* が挙げられる³⁾。

本症例の原因菌は *S. salivarius* であり、緑色レンサ球菌に分類される。この菌は口腔内や消化管の常在菌であり、口腔内の不衛生などが発症リスクとなる。また、本症例の患者は感染性心内膜炎を最も好発する年齢・性別であり、口腔内不衛生の存在も相まって、感染性心内膜炎を発症するリスクは相対的に高かったと思われる。

感染性心内膜炎の診断は Duke 基準によりなされる⁴⁾。

この基準において感染性心内膜炎の確定診断は、①病理学的基準：疣贅の細菌学的・病理学的検索による原因菌の同定、または②臨床的基準：大基準2項目および小基準5項目が挙げられている。本症例では、4セットの血液培養から同一菌が検出され、感染性心内膜炎の原因菌として関連する菌種であり、持続的な菌血症が認められたこと、および心エコーで大動脈弁に疣贅を疑う構造物を認めたことから、大基準2項目とも陽性であり、感染性心内膜炎の確定診断が可能であった。このように、感染性心内膜炎を診断するためには、少なくとも2セットの血液培養を抗菌薬投与前に採取することと、経胸壁心エコー、および疑わしい場合は経食道心エコーを行い心弁膜の異常構造物の検索を積極的に行うことが必須となることは強調されるべきである。

感染性心内膜炎は種々の合併症がありうる。合併症は心臓、脳血管系、腎臓、筋骨格系などの臓器や、全身感染症に伴うもの(塞栓症、転移性膿瘍、感染性動脈瘤)が知られている。心臓の合併症は最もよくみられるものであり、約半数の患者でみられる。心不全は感染性心内膜炎による死因のうちで最も重要なものであり、感染による弁構造の破壊が原因である⁵⁾。また、心不全は手術の適応となる最も多い原因でもある⁵⁾。そのほかの心合併症としては、弁輪周囲膿瘍や心内瘻孔の形成がある。症候性の脳血管合併症は35%の患者に発生しうるが、無症候性の合併症は80%の患者で起きる可能性がある⁶⁾。塞栓症に伴う脳梗塞や脳出血が主な病態である。腎臓の合併症としては、塞栓症による腎梗塞や糸球体腎炎が主であり、急性腎不全も合併しうる⁷⁾。筋骨格系においては、化膿性脊椎炎や化膿性関節炎の合併が知られており、腰痛を伴う場合は化膿性脊椎炎の鑑別が必要である⁸⁾。全身感染症に伴う化膿性塞栓症は10~40%程度の患者で認められており、脳脊髄血管、眼動脈、脾動脈、肺動脈、冠動脈での塞栓症状を引き起こす原因となる。化膿性塞栓症を起こすリスク因子としては、左心系の疣贅、大きな(>10 mm)可動性のある疣贅、黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎などが知られている⁹⁾。本症例では、大動脈弁の弁膜症が既往としてあり、高度の逆流を伴っていたが、内科的治療にてコントロール可能であり心不全症状の進行は認めなかった。また、胸腹部の画像診断では明らかな化膿性塞栓症に伴う所見を認めなかった。脳神経症状を認めなかったため頭部の画像診断は行われなかったが、無症候性の脳塞栓症の鑑別のためには施行を検討すべきだったと思われる。

感染性心内膜炎の内科的治療においては、原因菌の種類、および薬剤感受性によって使用する抗菌薬の種類や投与量が異なることから、原因菌の同定を待って治療を開始することが原則である。しかし、本症例のように原因菌の同定を待たずに治療を開始せざるをえない状況もありうる。この場合には、先述したように、最も多い原

因菌がブドウ球菌とレンサ球菌であることを考慮して、両者に感受性のある抗菌薬であるABPC/SBTを選択し、GMと併用投与することが適切と考えられる¹⁾。ただし、人工弁の場合はVCMとGMの併用も選択肢となる。原因菌が特定され、薬剤感受性が判明したのちは、各菌種に応じた抗菌薬への変更を行う。本症例のように緑色レンサ球菌が原因の感染性心内膜炎の場合は、ペニシリンに対する薬剤感受性に応じて抗菌薬を選択する。すなわち、自然弁の感染性心内膜炎で、原因菌がペニシリン感受性(MIC<0.125 μg/mL)の場合は、前述したように標準治療としてはPCG、ABPC、またはCTRXの単剤投与を4週間、または2週間治療としてこれらの薬剤とGMとの併用を選択することが可能であるが、ペニシリン感受性が低下(MIC 0.125~2 μg/mL)している場合はPCGまたはABPCの4週間投与とGMの2週間投与の併用が必要となる。ペニシリンMICが2 μg/mL以上の高度耐性株の場合は、ABPCとGMの併用を4~6週間行う。なお、人工弁の感染性心内膜炎の場合は、いずれのレジメンでも抗菌薬は6週間投与すべきである。

本症例ではPCGの単剤治療を選択したが、経過中炎症反応の増悪を認め、肺炎が原因と判明した。本症例では口腔内不衛生により菌牙の欠損が多くみられており、嚥下機能への影響があった可能性が考えられることから、誤嚥性肺炎を合併した可能性は否定できない。PCGは誤嚥性肺炎の起炎菌のうちで、口腔内レンサ球菌には有効と考えられるが腸内細菌属には無効であり、PCG投与中の炎症反応の悪化時にはPCGが無効な病原体による感染症の合併を疑わなければならない。なお、このような状況において感染性心内膜炎の増悪も鑑別となりうるが、薬剤感受性のある抗菌薬が投与されている状況での再燃は考えにくく、何よりも血液培養の陰性化が確認されていることが最も重要な治療効果のパラメータになることから、本症例では否定された。

感染性心内膜炎の外科的治療の適応は、内科的治療でコントロール困難な心不全、局所の感染症がコントロール困難な場合、および塞栓症のリスクが高い場合である(表2)。左心系の感染性心内膜炎で、大きな疣贅を伴うが緊急手術の適応でない判断された患者において、48時間以内に手術を行う群と内科的治療のみを行う群をランダム化して比較した試験において、死亡率や塞栓症の発症率は前者のほうが有意に低かった(3%対23%)¹⁰⁾。なお、自然弁の感染性心内膜炎の場合は、内科的治療の経過中に手術が行われた場合においても、通常の治療期間と同じ期間抗菌薬を投与すればよく、手術後に人工弁の心内膜炎として治療期間を延長する必要はない。ただし、摘出した疣贅の培養が陽性となった場合は、手術時を起点として抗菌薬治療をもう1コース再施行すべきである¹¹⁾。

表2. 左心系の自然弁の感染性心内膜炎での手術適応（文献1から改変）

適応	手術時期
心不全	
肺水腫の反復や心源性ショックを起こしている場合	緊急
心不全の持続や血行動態の不安定化がみられる場合	至急
心不全を認めるが内科的治療で容易にコントロール可能な場合	待機的
コントロール困難な感染症	
局所の感染症がコントロール困難な場合（膿瘍、偽動脈瘤、瘻孔、疣贅の増大、人工弁の脱落）	至急
発熱や血液培養陽性が5～7日以上持続する場合	至急
真菌や緑膿菌による感染症の場合	待機的
塞栓症の予防	
大きな疣贅（10 mm 以上）を伴い、1回以上の塞栓症のエピソードを伴う場合	至急
非常に大きな疣贅（15 mm 以上）の場合	至急

注：緊急，24時間以内；至急，数日以内；待機的，1～2週間の抗菌薬治療後

V. ま と め

この症例のように、もともと大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症のような弁膜症が存在した人に発熱が続く場合は、第一に感染性心内膜炎がないかどうか、検索することが重要である。感染性心内膜炎が疑われる場合は、急性の経過か亜急性の経過かを把握する。この症例は1カ月以上発熱が続き、全身状態が比較的良いとのことであり、亜急性の経過とみなすことができる。二次的な塞栓による症状や徴候は明らかには認められなかった。血圧がやや低かった。敗血症のためとも考えられる。37°C 台の発熱、著明な心尖部汎収縮期雑音を認めた。以前に比べて血圧と心雑音に変化があるかどうかを把握すべきである。口腔内が不衛生で齲歯、歯肉炎を認めた。歯科治療歴がなくとも、これは口腔内の α 連鎖球菌感染による感染性心内膜炎のリスク因子とみなされる。亜急性の経過を呈する感染性心内膜炎の起原菌として口腔内 α 連鎖球菌の頻度が最も高い。

感染性心内膜炎が疑われる場合は血液培養検査が重要であり、できる限り抗菌薬を使わない状態で血液培養検査のために部位を変えて、時間をずらして少なくとも2セット、できれば3セット、静脈から採血する。本症例では2セットすべてのボトルから口腔内の α 連鎖球菌の一種である *S. salivarius* が陽性であった。感染性心内膜炎の場合ペニシリンの薬剤感受性検査が重要であり、E-testなどでMIC（最小発育阻止濃度： $\mu\text{g/mL}$ ）を測定することが大切である。本症例のように $\text{MIC} < 0.06 \mu\text{g/mL}$ であればペニシリンに感受性良好である。

また心臓超音波検査も必要であり、本症例では大動脈弁に疣贅が認められた。

これらの結果から Duke Clinical Criteria の Major criteria 2項目を満たすので、感染性心内膜炎と診断し、起原菌も確定した。

治療は本症例はペニシリンに感受性良好な起原菌であるのでPCGが適応になり、成人の場合は一般に1回300万単位～400万単位の点滴静注を4時間ごとに（1,800万単位～2,400万単位/日、体重の小さい人や腎機能障害

者などは1,200万単位/日でもよい）投与する。またはABPC 1回2g点滴静注を4時間ごとに（12g/日）投与する。治療期間は二次的な塞栓による病巣がない場合は計4週間投与する。二次的な塞栓による中枢神経病変や膿瘍などがあれば計6週間は投与する。

本症例は4週間以上抗菌薬投与後、疣贅の大きさが縮小せずにむしろ増大して長径が10 mm以上となって塞栓症のリスクがあったため、また弁膜症の根治手術も必要であったために、手術適応と考えられて手術的治療が行われた。適切なマネジメントであったと考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Hoen B, Duval X: Clinical practice. Infective endocarditis. *N Engl J Med* 2013; 368: 1425-33
- 2) Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B, et al; AEPEI Study Group: Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1230-9
- 3) Brouqui P, Raoult D: Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 177-207
- 4) Li J S, Sexton D J, Mick N, Nettles R, Fowler V G Jr, Ryan T, et al: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-8
- 5) Millaire A, Van Belle E, de Groote P, Leroy O, Ducloux G: Obstruction of the left main coronary ostium due to an aortic vegetation: survival after early surgery. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 192-3
- 6) Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, et al: Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 23-30
- 7) Conlon P J, Jefferies F, Krigman H R, Corey G R, Sexton D J, Abramson M A: Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998; 49: 96-101
- 8) Speechly-Dick M E, Swanton R H: Osteomyelitis and

- infective endocarditis. *Postgrad Med J* 1994; 70: 885-90
- 9) Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, Avierinos J F, Pergola V, Rosenberg V, et al: Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112: 69-75
- 10) Kang D H, Kim Y J, Kim S H, Sun B J, Kim D H, Yun S C, et al: Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2466-73
- 11) Morris A J, Drinković D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr A R, West T: Bacteriological outcome after valve surgery for active infective endocarditis: implications for duration of treatment after surgery. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 187-94