

III 診断

1 症状・身体所見

1 臨床経過

菌血症がおこってから、症状の発現までの期間は短く、80%以上の例では2週間以内である⁸⁾。感染性心内膜炎の臨床症状は、亜急性あるいは急性の経過をとる。亜急性感染性心内膜炎では、発熱・全身倦怠感・食欲不振・体重減少・関節痛等の非特異的な症状を呈する。症状は徐々にみられ、その発現日は通常特定しにくい。抜歯、

扁桃摘除等と関連している場合もある。一方、病原性の高い原因菌による急性感染性心内膜炎では、高熱を呈し、心不全症状が急速に進行する。

2 発熱

最も頻度の高い症状(80~85%)である。Duke 診断基準(表1)⁹⁾では38度以上の発熱とされているが、亜急性では微熱が長期にわたる場合があり、高齢者ではみられないこともある。特に、経口抗菌薬が投与されている場合には、臨床症状が修飾されうる。感染性心内膜炎のリスクとなる弁膜症をもつ場合や、人工弁置換術後例で、他に説明のつかない発熱が続く場合には本症の可能性を考えるべきである。また、静注薬物常用者に発熱が続く場合も本症を疑う必要がある。その他、感染性心内膜炎の素因として、心室中隔欠損・僧帽弁逸脱等があげられている。感染性心内膜炎の素因が明らかな場合は、

表1 感染性心内膜炎(IE)のDuke 臨床的診断基準⁹⁾

【IE 確診例】

I. 臨床的基準

大基準 2つ、または大基準 1つと小基準 3つ、または小基準 5つ

(大基準)

1. IE に対する血液培養陽性

- × A. 2回の血液培養で以下のいずれかが認められた場合
 - (i) *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, HACEK グループ
 - (ii) *Staphylococcus aureus* または *Enterococcus* が検出され、他に感染巣がない場合
- × B. つぎのように定義される持続性の IE に合致する血液培養陽性
 - (i) 12時間以上間隔をあけて採取した血液検体の培養が2回以上陽性
 - (ii) 3回の血液培養すべてあるいは4回以上の血液培養の大半が陽性(最初と最後の採血間隔が1時間以上)
- 2. 心内膜が侵されている所見で A または B の場合
 - A. IE の心エコー図所見で以下のいずれかの場合
 - (i) 弁あるいはその支持組織の上、または逆流ジェット通路、または人工物の上にみられる解剖学的に説明のできない振動性の心臓内腫瘍
 - (ii) 膿瘍
 - (iii) 人工弁の新たな部分的裂開
 - B. 新規の弁閉鎖不全(既存の雑音の悪化または変化のみでは十分でない)

(小基準)

- × 1. 素因: 素因となる心疾患または静注薬物常用
- × 2. 発熱: 38.0℃以上
- × 3. 血管現象: 主要血管塞栓, 敗血症性梗塞, 感染性動脈瘤, 頭蓋内出血, 眼球結膜出血, Janeway 発疹
- × 4. 免疫学的現象: 糸球体腎炎, Osler 結節, Roth 斑, リウマチ因子
- × 5. 微生物学的所見: 血液培養陽性であるが上記の大基準を満たさない場合、または IE として矛盾のない活動性炎症の血清学的証拠
- × 6. 心エコー図所見: IE に一致するが、上記の大基準を満たさない場合

II. 病理学的基準

菌: 培養または組織検査により疣腫, 塞栓化した疣腫, 心内膿瘍において証明, あるいは
病変部位における検索: 組織学的に活動性を呈する疣贅や心筋膿瘍を認める

【IE 可能性】

“確診”の基準には足りないが、“否定的”に当てはまらない所見

【否定的】

心内膜炎症状に対する別の確実な診断, または
心内膜炎症状が4日以内の抗菌薬により消退, または
4日以内の抗菌薬投与後の手術時または剖検時に IE の病理学所見なし

2 培養方法

感染性心内膜炎を疑う場合は、24 時間以上かけて連続 3 回の血液培養を行う。持続性の菌血症が感染性心内膜炎の特徴であるため、血液培養を行うのは発熱の時に限る必要はない。また静脈血と動脈血とで培養陽性率に差はないため、静脈採血で十分である。各培養には最低 10 ml の血液が必要である（好気性菌用培地と嫌気性菌用培地の各 2 セット）。抗菌薬投与下では、血液中に混入している抗菌薬の作用を中和するために、上記に追加して抗菌薬結合レジン入り培地を用いる。抗菌薬が投与されていない例での血液培養陽性率は 95 % であるが、血液培養前に抗菌薬投与がなされている場合は、菌の検出率は 35~40 % に低下する^{27, 29-32}。このように血液培養前の抗菌薬投与は感染性心内膜炎での血液培養陰性の主要な原因であるため、本症を疑い状態の落ち着いた場合は抗菌薬を 48 時間以上中止して血液培養をすべきである。ただし、重症の心不全や繰り返す塞栓症があり、心エコー図にて感染性心内膜炎に合致する所見がみられる場合は、抗菌薬は中止することなく継続する。

3 心エコー図

1 陽性基準

心エコー図による所見は Duke 診断基準でも 2 大基準のひとつにあげられ²⁾、感染性心内膜炎の診断には欠かせない検査法である（表 1）。临床上、感染性心内膜炎が疑われる場合や感染性心内膜炎のリスクが高い場合には、血液培養陰性例を含めて、心エコー図を施行すべきである。しかし不明熱を示すが他には臨床的に感染性心内膜炎の疑いが少ない場合等に、全例で心エコー図をスクリーニング検査として行うのは効率的とはいいがたい³³⁻³⁵。心エコー図所見として大基準にあげられているのは、1) 弁尖または壁心内膜に付着した可動性腫瘍（疣腫）、2) 弁周囲膿瘍、3) 生体弁の新たな部分的裂開、といった心内膜が侵されている所見である。さらに、新規の弁閉鎖不全も大基準にあげられている。これについては、カラードプラ法で新たに出現する逆流血流シグナルを検出することにより診断される。なお経過中、急速に増悪する弁閉鎖不全は大基準にははならないが、弁破壊の進行を意味する場合もあり注意が必要である。

2 診断精度

経胸壁心エコー図は、疣腫の診断において、非侵襲的

でしかも特異度が極めて高い検査法である（98 %）。ただし、疣腫の検出感度は十分とはいえない（60 % 前後）³⁶⁻³⁸。その一因として、肥満・慢性閉塞性肺疾患・胸郭変形等のため、診断に十分良好な画像が得られない、等の要因があげられる。また、人工弁感染においては、人工弁によるアーチファクトのため、疣腫の検出については、自己弁の感染に比べて難しい。人工弁置換術後感染性心内膜炎が臨床的に疑われる場合には、経胸壁心エコー図のみでは除外診断はできない。また、弁周囲膿瘍・弁穿孔等の合併症の除外診断も、経胸壁心エコー図のみでは不十分である。そこで、人工弁置換術後感染性心内膜炎や合併症の診断には、経胸壁心エコー図に比べて診断精度の高い経食道心エコー図が不可欠である。

3 疣腫の意義

心エコー図により疣腫が検出されるか否かで、1) 心不全発症の危険が高いか、2) 塞栓症の危険が高いか、3) 外科的治療が必要か、等を判断することは、現在のところ確立されておらず^{33, 39}、今後の検討が必要である。塞栓症のリスクについては、直径 10 mm 未満の疣腫の場合に比べて、直径 10 mm 以上の疣腫を認める場合は、塞栓症の率が 20 % から 40 % へと有意に増加するという報告がみられる³⁹。特に、僧帽弁を侵し可動性のある直径 10 mm 以上の疣腫を有する場合、塞栓症の危険が高くなるとされている^{33, 37, 40}。一方、疣腫サイズと塞栓発症との間に相関を認めなかったとする報告もみられる⁴¹。

効果的な抗菌薬治療後の疣腫の変化について、その意義を心エコー図だけで解釈することは困難である。3 週から 3 ヶ月間効果的な抗菌薬治療を行い、心エコー図を繰り返した検討では、29 % の症例では疣腫は検出されず、残りの症例の 58 % では不変、24 % で縮小、17 % で増大であった。疣腫の可動性・障害部位については、各々 86 %、65 % で不変であった。このような疣腫の経時的変化は、治療期間、疣腫サイズいずれとも無関係であった⁴²。一方、治療に反応した症例の中で、疣腫が持続しているか、サイズの増加は、晩期の合併症の頻度と関係しているとする報告もある⁴³。他の臨床的・微生物学的事実がなく、効果的治療後に心エコー図で疣腫が観察されるからといって、感染性心内膜炎の再発と考えるべきではない。

4 経食道心エコー図の役割

1 診断精度

経食道心エコー図は食道内にプローブを挿入して行うため半侵襲的であるが、胸壁に妨げられることなく心臓に超音波を投入でき、高周波探触子の使用により高分解能の画像を得ることができる。そのため、経食道心エコー図の感度・特異度は極めて高く、各々 76~100 % および 94~100 % である⁴⁴⁻⁴⁶⁾。また、人工弁置換例（特に僧帽弁位）では、人工弁の影響が少なく疣腫や弁逆流の検出がしやすくなる。人工弁感染例での疣腫の感度・特異度は、各々 86~94 %、88~100 % である^{5, 45, 47)}。また、感染性心内膜炎の重要な合併症である弁周囲膿瘍の診断において、自己弁でも人工弁でも、経食道心エコー図は経胸壁心エコー図に比べてすぐれている^{33, 46)}。弁周囲膿瘍の診断については、経胸壁心エコー図での感度・特異度は各々 28 %・98 % に対して、経食道心エコー図での感度・特異度は各々 87 %・95 % である⁴⁶⁾。

経食道心エコー図の診断感度は極めて高いが、1) 疣腫サイズが経食道心エコー図の解像度以下である場合、2) すでに疣腫が塞栓をおこして以前にあった場所から消失している場合、あるいは縮小している場合、3) 小さい膿瘍を検出するには十分な画像が得られない場合等により、偽陰性が生じる可能性がある⁴⁸⁾。また、疣腫自体を、感染性心内膜炎による腱索断裂等と明らかに鑑別することは、経食道心エコー図を用いても必ずしも容易とはいえない³⁷⁾。経食道心エコー図所見が陰性であっても依然として臨床的に感染性心内膜炎の疑いが強い場合は、必ずしも感染性心内膜炎の除外を完全にはできない³⁶⁾。このような時は、1 週間から 10 日後に経食道心エコー図を再度施行するのが望ましい。一方、経食道心エコー図と経胸壁心エコー図を組み合わせるとともに陰性の場合、陰性診断予測率は 95 % である^{48, 49)}。

2 適応

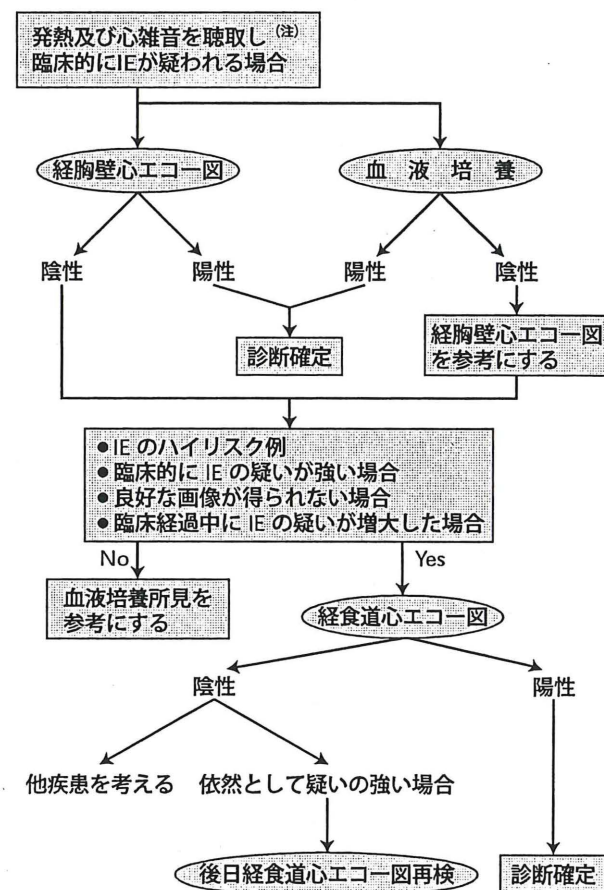
感染性心内膜炎の診断における経食道心エコー図の適応としては、1) 臨床的に感染性心内膜炎が疑われるが経胸壁心エコー図では十分な画像が得られない場合、2) 臨床的に感染性心内膜炎が強く疑われるも経胸壁心エコー図では陰性の場合、3) 臨床的に人工弁置換術後感染性心内膜炎が疑われる場合、4) 適切な抗菌薬治療がされているにもかかわらず持続あるいは進行する感染徴候がみられ弁輪部膿瘍・短絡等の合併症が疑われる場合、

である。このような場合には、経食道心エコー図の施行を考慮すべきである。

5 感染性心内膜炎診断の流れ

感染性心内膜炎診断の流れは、図 1 のようにまとめられる。

図 1 感染性心内膜炎 (IE) 診断の流れ



* (注) 人工弁では心雑音が聴取されなくても可

IV 内科的治療

1 治療方針 (図 2)

感染性心内膜炎の治療において重要な点は、感染の進行による弁の破壊を防ぎ、それによる心不全の発生や進行を抑えること、また塞栓症による重篤な臓器障害の予防・治療であり、結果として治療後にできるだけ再発さ

表2 内科的治療における留意点

- 1) 抗菌薬は殺菌的抗菌薬を経静脈内投与する。
- 2) 抗菌薬は有効な血中濃度が得られる十分量を、必要期間投与する。
- 3) 治療は通常長期間となるため、副作用に注意が必要で、有効かつ安全な抗菌薬療法を行うため TDM を行う(アミノグリコシド系薬やグリコペプチド系薬)。
- 4) 院内発症(感染)の場合には耐性菌[MRSA や MRSE (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* メチシリン耐性表皮ブドウ球菌) など]や腸球菌(*Enterococcus*)を念頭に置く必要がある。
- 5) 人工弁置換術後感染性心内膜炎(PVE, prosthetic valve endocarditis)、とくに術後2ヶ月以内の発症では外科的治療の必要性を十分考慮しておく。
- 6) 状況に応じて感染症医や心臓外科医、脳外科医と連携して迅速な対応がとれるようにしておく。

せないことである。そのためには、心内膜・弁に形成された疣腫から原因となった病原微生物を死滅させなければならない(表2)。しかし疣腫には血流が乏しく、食細胞の影響を受けにくいことから、疣腫内の菌を殺菌するには十分な抗菌薬の血中濃度が必要で、かつ投与も長期間となる。必要な血中濃度を得るためには高用量の抗菌薬投与が行われ、また相乗効果を期待して併用療法も行われる。

したがって、治療薬の選択にあたっては原因菌が判明しているかどうか非常に重要であり、血液培養検査の意義は大きい。菌が分離されたなら必ず感受性試験を行い、MIC (minimum inhibitory concentration, 最少発育阻止濃度) を測定する(第3章「診断」の項を参照のこと)。

また抗菌薬は高用量・長期間投与となるため、抗菌薬の高い治療効果を期待しつつ副作用発現を最少にするために、可能な薬剤については血中濃度のモニタリング(TDM, therapeutic drug monitoring)を行い適切な投与計画を立てる。また副作用発現に注意し、定期的に血液・生化学等の検査を行う。高齢者や、併用療法時にはいっそうの注意が必要で、検尿(腎障害)や耳鼻科的検査(アミノグリコシド系薬による第8脳神経障害)などを適宜行っていく。

本症の患者では状況に応じて感染症医と相談し、外科的治療の必要性については、常に心臓外科医と迅速な連携・対応ができるようにしておく。

2 原因微生物が判明した場合

1 ペニシリンG感受性連鎖球菌(*Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, その他の連鎖球菌)

Staphylococcus aureus に比べこれらが原因菌の場合、病状の進行は数週間～数カ月にわたり、症状は微熱や倦怠感、体重減少、寝汗などで、臨床検査値上も炎症所見は比較的軽度なことも多い。臨床経過より以前は亜急性心内膜炎と呼ばれていた疾患の主な原因菌が *Streptococcus viridans* である。

Streptococcus viridans や *Streptococcus bovis* (non-enterococcal group D streptococci)、その他の連鎖球菌の大部分はペニシリンに良好な感受性を示す。ペニシリンG(PCG)1日2400万単位(1800～3000万単位)を6回に分けて点滴静注、または持続で投与する。ペニシリンGを静脈内投与する場合、静脈炎の合併はまれではなく、投与困難な場合にはアンピシリン8～12g/日投与することもできる。ペニシリンアレルギーではバンコマイシンを投与するが、即時型アレルギー反応でなければセファゾリンやセフトリアキソンを投与することも可能である。これら以外のセフェム系薬も *in vitro* の成績からは効果が期待できる。カルバペネム系薬も良好な感受性成績を示し、臨床でのイミペネム/シラスタチンによる有効例の報告がある⁵⁰⁾。

治療期間は原則4週間であるが、分離菌がペニシリンGに高い感受性を示す場合、次のような条件を満たせば、ペニシリンG(またはセフトリアキソン)とゲンタマイシンの併用療法で治療期間は2週間でも十分な治療効果が得られる^{51, 52)}。1) 自己弁に生じた感染で、疣腫のサイズは5mm以下、塞栓症状を認めない、2) 心不全や大動脈弁閉鎖不全を認めない、3) 伝導系異常を認めない、4) 治療開始後1週間以内に臨床的改善がみられ、解熱して食欲も回復した症例。

なお *Streptococcus bovis* は、細菌の分類学上 group D(腸球菌)に分類されるが、ペニシリン感受性は腸球菌に比べはるかに良好で、通常腸球菌 *Enterococcus* と区別して扱われる。また、*Streptococcus bovis* が分離された症例では、消化管に悪性腫瘍の合併を認めることがあるため検索を行う必要がある。

人工弁置換術後感染性心内膜炎における治療は3)腸球菌に準じて行う。

2 | ペニシリン G 低感受性連鎖球菌 (*Streptococcus*)

今回のアンケート調査では *Streptococcus viridans* の約 65 % がペニシリン G に感受性あり、5 % が低感受性、30 % が記載無く不明という結果であった。従ってわが国では現在でもおおむね *Streptococcus viridans* におけるペニシリン G 感受性は保たれていると考えてよい。低感受性株の分離頻度については、米国では分離菌の 50 % を越え⁵³⁾、またヨーロッパでも 40 % という報告⁵⁴⁾ がみられ今後耐性化の推移に注目していく必要がある。

ペニシリン G 低感受性連鎖球菌では、基本的にペニシリン G とゲンタマイシンの併用療法を行う。ゲンタマイシンそれ自体は連鎖球菌に感受性を示さないが、併用することにより相乗効果が認められる。動物モデルでは単剤療法に比べ疣腫における除菌にすぐれており⁵⁵⁾、臨床的にも有効性が証明されている。投与期間はペニシリン G 4 週間、ゲンタマイシン併用を 2~4 週間を行う。バンコマイシンを用いる場合にはゲンタマイシンの併用はなくてもよい。

なお肺炎球菌については、近年ペニシリン系薬やセフェム系薬に対する耐性化がすすんでおり、本菌による心内膜炎の場合は専門科への相談が望ましい。

人工弁置換術後感染性心内膜炎における治療は 3) 腸球菌に準じて行う。

3 | 腸球菌 (*Enterococcus*)

推定できる感染経路・誘因としては、消化器の検査(内視鏡)や手術、泌尿器科的処置があり(女性では婦人科的処置)、60 才以上の比較的高齢者に多い。脳梗塞・出血など塞栓による症状を除けば臨床的には亜急性の経過をとることが多い。

腸球菌のペニシリン G に対する感受性は一般的に良好ではなく、またセフェム系薬に対しても全般に耐性を示す。したがって治療は併用療法を原則とし、アンピシリンとゲンタマイシンを投与する。ペニシリンアレルギーではバンコマイシンまたはテイコプラニンを投与する。治療期間はゲンタマイシンの併用を 4 週間とし、計 6 週間行う。なお、アミノグリコシド系薬との併用は、感受性が良好で合併症もない場合 2 週間でよいとする意見もある⁵⁶⁾。逆に、症例によってはゲンタマイシン併用を 6 週間行うこともある(再発例、塞栓症合併など)。また人工弁置換術後感染性心内膜炎の場合、併用期間は 4~6 週間とする。

ゲンタマイシンの 1 日投与回数については、2 回 (British Society of Antimicrobial Chemotherapy⁵⁷⁾) や 3 回

(International Society for Chemotherapy⁵⁸⁾, American Heart Association⁵⁹⁾) とされているが、敗血症等で行われる単回投与については現時点では推奨されない。

米国ではすでに院内感染の原因菌として定着した感のあるバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE, vancomycin-resistant enterococcus) の報告が国内でもみられる。VRE に対してはオキサゾリジノン系のリネゾリドを用いる。しかし、2 週間以上長期投与した症例で骨髄抑制(可逆性)を合併しやすいとの報告⁶⁰⁾ があり、VRE による本症の治療については今後の臨床的検討が必要である。

その他の抗菌薬として、*in vitro* で良好な感受性を示すカルバペネム系薬のイミペネム/シラスタチンによる動物実験での治療成績は芳しいものではなく、また臨床的效果も不明であり推奨されない。

4 | ブドウ球菌 (*Staphylococcus*)

Streptococcus viridans による本症が、以前亜急性心内膜炎と呼ばれたのに対して、ブドウ球菌(典型的には *Staphylococcus aureus*) や化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) などによる場合は、高熱や全身症状が目立ち、塞栓を起こしやすく、強い炎症所見を認め無治療では数日から数週間で死に至ることから急性心内膜炎と呼ばれていた。

1) メチシリン感受性ブドウ球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus*)

現在、ブドウ球菌の大部分が β -ラクタマーゼを産生するのでペニシリン G やアンピシリンは多くの場合無効である。ペニシリナーゼ耐性のペニシリンである nafcillin や oxacillin は国内では使用できないため、第 1 選択は第 1 世代のセフェム系薬(例、セファゾリン)となる(もしペニシリン G 感受性であればペニシリン G でよい)。ゲンタマイシンを併用する。ペニシリンアレルギーではバンコマイシンを用いる。ただし、アレルギーの既往が明らかな症例に漫然とバンコマイシンを投与することはしない。メチシリン感受性ブドウ球菌による本症の治療にバンコマイシンを用いた場合、 β -ラクタム薬と比較して、解熱するまで、また血液培養が陰性化するまでにむしろバンコマイシンのほうが日数を要することがわかっている⁶¹⁾。

その他の選択として、広域抗菌薬であるカルバペネム系薬のイミペネム/シラスタチンを用いた動物実験、および臨床的検討における有用性が報告されており⁶²⁾、1 日 2~4 g を分 3~4 にて投与することもできる。

人工弁置換術後感染性心内膜炎の場合、抗菌薬の投与

表 3 抗菌薬の選択—原因菌が判明している場合（自己弁）

	抗 菌 薬	投 与 量	期間(週)	備 考
1) ペニシリン G 感受性の <i>Streptococcus</i> [連鎖球菌 (<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , その他の連鎖球菌)]				
[A]	ペニシリンG	2,400 万単位 (1,800~3,000 万単位) を 6 回に分割, または持続投与	4	高齢者や腎機能低下症例
[B]	ペニシリンG+ ゲンタマイシン	ペニシリンG: [A] +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	2 2	ペニシリン G 2 週間投与については本文参照. ゲンタマイシンの投与回数については本文参照.
[C]	アンピシリン+ ゲンタマイシン	8~12g/日を 4~6 回に分割, または持続投与 +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4 2	
[D]	セフトリアキソン ±ゲンタマイシン	2 g x 1/日 +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4 2	ペニシリン (PC) アレルギーの場合. セフトリアキシソンの代りにセファゾリンまたはイミペネム/シラスタチンでも可.
[E]	バンコマイシン	25mg/kg/日 (loading dose)→20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて	4	ペニシリンアレルギーの場合. 血中濃度: ピーク=25~40 μg/ml, トラフ=10 μg/ml 以下.
2) ペニシリン G 低感受性の <i>Streptococcus</i> (連鎖球菌)				
[F]	ペニシリンG+ ゲンタマイシン: [B]	[A] +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg 2~3/日	4 2~4	
[G]	アンピシリン+ ゲンタマイシン: [C]	8~12 g/日を4~6回に分割, または持続投与 +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4 2~4	
[H]	バンコマイシン: [E]	25mg/kg/日 (loading dose)→20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて	4	ペニシリンアレルギーの場合.
3) <i>Enterococcus</i> (腸球菌)				
[I]	アンピシリン+ ゲンタマイシン: [C]	8~12 g/日を4~6回に分割, または持続投与 +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2/日	6 4~6	ゲンタマイシンの 1 日 3 回投与, また 6 週間投与については本文参照.
[J]	バンコマイシン+ ゲンタマイシン:	25mg/kg/日 (loading dose)→20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4~6 4~6	ペニシリンアレルギーの場合.
4) <i>Staphylococcus-methicillin sensitive</i> (メチシリン感受性ブドウ球菌)				
[K]	セファゾリン+ ゲンタマイシン	2 g x 3~4/日 +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4~6 1	セファゾリンの代りにスルバクタム/アンピシリンでもよい. その他イミペネム/シラスタチン2~4g/日.
[L]	バンコマイシン± ゲンタマイシン: [J]	25mg/kg/日 (loading dose)→20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて ±ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4~6 1	β-ラクタム系薬にアレルギーの場合. バンコマイシンがセファゾリンより効果が高いということはない (本文参照).
5) <i>Staphylococcus- -methicillin resistant</i> (メチシリン耐性ブドウ球菌)				
[M]	バンコマイシン± アミノグリコシド系薬	25mg/kg/日 (loading dose)→20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて ± アミノグリコシド系薬 (e.g. ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg) x 2~3/日	4~6 1	テイコプラニンを用いる場合, バンコマイシンよりさらに半減期が長い(TDMが必要). アミノグリコシド系薬 (アルベカシン含む) については本文参照.

期間は 6~8 週間とし, ゲンタマイシンの併用期間を 2 週間とする. リファンピシンを併用することもある (次項参照).

2) メチシリン耐性ブドウ球菌 (*methicillin-resistant Staphylococcus*)

代表的菌種は MRSA である. *Staphylococcus epidermidis* に代表される coagulase-negative staphylococci

表 4 抗菌薬の選択—原因菌が判明している場合（人工弁）

	抗 菌 薬	投 与 量	期間(週)	備 考
6) <i>Streptococcus</i> [連鎖球菌 (<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , その他の連鎖球菌)] および <i>Enterococcus</i> (腸球菌)				
[N]	ペニシリンG+ ゲンタマイシン: [B]	ペニシリンG: [A] +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4~6 2~6	<i>Enterococcus</i> の場合ペニシリンG は 8 週間 投与のことも。 またゲンタマイシンは 4~6 週間併用。
[O]	アンピシリン+ ゲンタマイシン: [G]	8~12 g/日を 6~4 回に分割, または持続投 与 +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4~6 2~6	<i>Enterococcus</i> の場合アンピシリンは 8 週間 投与のことも。 またゲンタマイシンは 4~6 週間併用。
[P]	バンコマイシン+ ゲンタマイシン: [J]	25mg/kg/日 (loading dose)→20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4~6 2~6	ペニシリンアレルギーの場合。 <i>Enterococcus</i> の場合バンコマイシンは 8 週 間投与のことも。 ゲンタマイシンは 4~6 週間併用。
7) <i>Staphylococcus-methicillin sensitive</i> (メチシリン感受性ブドウ球菌)				
[Q]	セファゾリン+ ゲンタマイシン: [K] ±リファンピシン	2 g x 3~4/日 +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日 ±リファンピシン 450~600 mg/日分 1~2	6~ 2 2~6	セファゾリンの代りにスルバクタム/アン ピシリンでもよい。
[R]	バンコマイシン+ ゲンタマイシン: [J] ±リファンピシン	25mg/kg/日 (loading dose)→20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日 ±リファンピシン 450~600 mg/日 分 1~2	6~ 2 2~6	ペニシリンアレルギーの場合。 リファンピシンの効果については本文参 照。
8) <i>Staphylococcus-methicillin resistant</i> (メチシリン耐性ブドウ球菌)				
[S]	バンコマイシン± アミノグリコシド 系薬: [M] ±リファンピシン	25mg/kg/日 (loading dose)→20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて ±アミノグリコシド系薬 (e.g. ゲンタマイシ ン 60mg or 1mg/kg) x 2~3/日 ±リファンピシン 450~600 mg/日 分 1~2	6~ 2 2~6	テイコブラニンをを用いる場合, バンコマイ シンよりさらに半減期が長い (TDM が必 要), アミノグリコシド系薬 (アルベカシン含む) については本文参照。

(CNS: コアグラゼ陰性ブドウ球菌)においても, メチシリン耐性の場合は MRSA に準じて治療する。

抗菌薬はバンコマイシンが第一選択となる。グリコペプタイド系薬では他にテイコブラニンがある。テイコブラニンの投与量・投与間隔の設定に関して, TDM に基づいた十分なデータは現時点ではない。バンコマイシンを参考に, 実際の TDM による値に対して経験的に行われているのが現状である。

アミノグリコシド系薬を併用する場合, 感受性成績を参考にして選択する。国内ではゲンタマイシンよりアミカシンに感受性が残っている場合が多い⁶²⁾。併用期間は 1 週間。また, アルベカシンは MRSA に高い抗菌活性を有するが, 本症でバンコマイシンと併用した場合の臨床的效果については十分な検討がなされていない。またバンコマイシンと併用することで腎毒性が増強されることが動物実験で証明されており, 腎障害には十分な注意が必要となる。バンコマイシンやテイコブラニンが投与困難な場合, メチシリン耐性菌感染症におけるリネゾリドの有効性が報告⁶³⁾されており, 本症における臨床的検

討が待たれる (ただし国内でのリネゾリドの適用は VRE のみ)。

人工弁置換術後感染性心内膜炎の場合, バンコマイシンの投与期間は 6~8 週間とし, アミノグリコシド系薬を 2 週間併用する。さらにリファンピシンを 2~6 週間併用することもあり, 人工物の存在下におけるリファンピシンの効果が期待される。しかし, リファンピシンを併用しても発熱や菌血症の期間を必ずしも短縮するとはいえないとする報告もある⁶⁴⁾。また, リファンピシンを併用すると肝臓での代謝酵素 (cytochrome P-450) の誘導によりワーファリンの効果が減弱するためワーファリン投与量の調節が必要となる。さらにリファンピシンに対する耐性菌の出現はきわめて早いので, 単独で用いることはしない。

5 | グラム陰性菌 (HACEK 群を含む)

本症の原因菌のうちグラム陰性菌の頻度は数 % ~ 10 % 程度である。本学会のアンケート調査結果では 5.9 % であり, いわゆる HACEK 群は 1 % であった (第 II 章

表5 抗菌薬メモ：使用法と副作用・その他留意点

	投 与 法	副作用・留意点など
ゲンタマイシン	1回 60mg または 1mg/kg を 2~3 回/日.	腎機能障害（可逆的）、第 8 脳神経障害（不可逆的）に注意（とくに高齢者）。 血中濃度はピーク：3~5 $\mu\text{g/ml}$ ，トラフ：<1 $\mu\text{g/ml}$ と通常の有効血中濃度より低めでよい。血中半減期は約 2 時間。
セフトリアキソン	1回 2g または 1g（65 才以上）を 1 回/日.	血中半減期は 8 時間と他のセフェム系薬より長い。また、肝排泄型であり腎機能障害時も基本的に用量の調節は不要（その他 スルバクタム/セフォペラゾンも同様）。
バンコマイシン または テイコプラニン	バンコマイシン：初回量（loading dose）25mg/kg を 1 回/日，以後 20mg/kg を 1 回/日 1 時間以上かけて点滴投与する（ヒスタミン遊離による red man 症候群を避けるため）。なおテイコプラニンでの発生頻度は低い。 テイコプラニン：初回量（loading dose）800 または 400mg/日を 2 回に分けて投与，以後 200~400mg を 1 回/日 30 分以上かけて点滴投与する。	TDM は開始 3 日後にまず行い，さらに 4 日後（開始後 1 週間）に行い投与計画を立てる。 血中濃度はピーク：25~40 $\mu\text{g/ml}$ ，トラフ：<10 $\mu\text{g/ml}$ を目安とする。血中半減期は約 6 時間。 テイコプラニンの半減期はさらに長く（約 50 時間），TDM は投与開始 7 日後に行う。血中濃度はピーク：40 $\mu\text{g/ml}$ 程度，トラフ：20 $\mu\text{g/ml}$ 程度を目安とする*。
リファンピシン	450~600 mg/日 分 1~2 内服。	ブドウ球菌（とくに MRSA）に対して併用で使用される。抗結核薬であり保険適用はない。ワーファリン使用時は，代謝酵素の誘導によりワーファリンの効果が減弱するため投与量の調整が必要。肝臓で代謝されるため肝障害に注意。

*テイコプラニンの投与量・投与間隔の設定に関しては，TDM にもとづいた十分なデータは未だない。

参照）。HACEK 群の治療では，セフトリアキソンまたはセフォタキシムを 4~6 週間投与する（その他の第 3，第 4 世代セフェム系薬も使用できる）。またスルバクタム/アンピシリンとゲンタマイシンの併用も行われる。 β -ラクタム薬が使えない場合，in vitro における感受性成績からはフルオロキノロン系薬（注射薬のみ）を選択することになる。

腸内細菌や *Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）の治療においては，感受性のある第 3，第 4 世代セフェム系薬とアミノグリコシド系薬の併用が行われる。In vitro における良好な感受性成績から，カルバペネム系薬やフルオロキノロン系薬の投与も期待できるが，十分な検討がなされているとはいえない。なおグラム陰性菌による感染性心内膜炎においては外科的治療が必要なことも多い⁶⁴⁾。

6 真 菌 (Fungus)

カンジダ属が大部分を占める。抗真菌活性の高いアムホテリシン B が選択されることが多いが，副作用により十分量を投与できないことも少なくない。副作用が大幅に軽減されたアムホテリシン B の脂質製剤は（例，リポソーム製剤）国内ではまだ使用できない。相乗効果を期待してアムホテリシン B とフルシトシン（5-FC）

を併用することもある。また安全性の高いアゾール系抗真菌薬については，現時点では十分な効果は期待できない。真菌性感染性心内膜炎の治療では，まず外科的治療を考慮した上で抗真菌薬投与を行うべきと考える⁶⁵⁾。

なお，新しい作用機序である β -グルカン合成阻害作用を有するミカファンギンは，高い抗真菌活性を有しており今後の検討が待たれる。

3 補助療法：Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF)，副腎皮質ステロイド

G-CSF は，癌化学療法後の好中球減少状態の改善・治療に一般的に使用されている。本症でも，薬剤の副作用等で好中球が減少していれば用いられる。

副腎皮質ステロイド（ステロイド）の重症感染症における効果については懐疑的な意見が多く，米国感染症学会は敗血症性ショックの補助療法として推奨していない。しかし原因菌が明らかで，確実に有効な抗菌薬が適切に投与されている場合の感染症（特に敗血症性ショック）では，ステロイドの適応であるとする意見もある。本症におけるステロイドの適応に明確な指針はなく，個々の症例について慎重な判断が必要で，診療医にゆだねられる。

表 7 エンピリック治療または血液培養陰性時における抗菌薬

	抗菌薬投与歴	抗 菌 薬	備 考
自己弁	あり	①アンピシリン（またはスルバクタム／アンピシリン）＋ゲンタマイシン ± セフトリアキソン ②セファゾリン＋ゲンタマイシン ③バンコマイシン＋アミノグリコシド系薬（注1） ± セフトリアキソン（注2）	②ペニシリンに即時型アレルギーでない場合。 ③メチシリン耐性菌の可能性（とくにMRSA）、またはβ-ラクタム薬にアレルギーの場合。
	なし	④セフトリアキソン＋ゲンタマイシン	
人工弁	あり	⑤バンコマイシン＋アミノグリコシド系薬 ± リファンピシン ⑥バンコマイシン＋アミノグリコシド系薬 ± リファンピシン＋セフトリアキソン（注2）	リファンピシンはブドウ球菌属を考慮して。 ⑥グラム陰性菌も考慮した場合、もしくは術後 1 年以上経過症例。
	なし	⑦バンコマイシン＋アミノグリコシド系薬＋セフトリアキソン ⑧スルバクタム／アンピシリン＋アミノグリコシド系薬＋セフトリアキソン	⑧術後 1 年以上経過、メチシリン耐性菌の可能性低い場合。

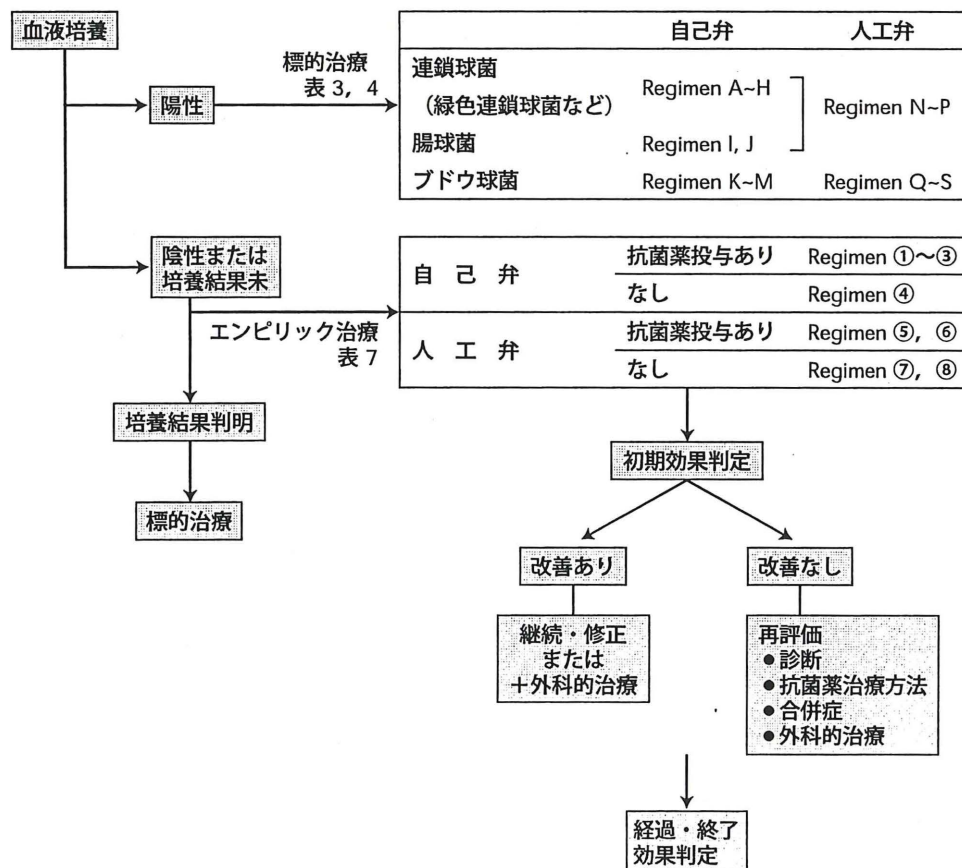
注1) アミノグリコシド系薬の選択については本文参照。

注2) β-ラクタム薬にアレルギーの場合は使用しない。

その他同等の第 3, 4 世代セフェム系薬でも可。

グラム陰性菌に対してはカルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬も抗菌活性は高い。

図 2 感染性心内膜炎の抗菌薬治療



5 効果判定と治療期間

抗菌薬療法の効果を、治療開始後 48～72 時間、さらに 1 週間を目安に評価する。基本は血液培養の陰性化であるが判定には、発熱、悪寒、全身倦怠感、食欲不振などの自覚症状および身体所見（心雑音の変化、塞栓症状）に加え、検査所見（白血球数、CRP）および画像所見（心エコー図、胸部レントゲン写真）などから総合的に判断する。パラメーターとしては、発熱が明らかな場合まず解熱が最初に得られることが多い。検査所見では白血球数の改善、次に CRP の改善と若干の時間差がみられる。赤沈の改善にはさらに時間を要する。しかし基礎疾患や合併症によっては必ずしもすべての所見が判定に使用できないこともある。マーカーとして適当と判断されるものについて慎重に判断することになる。

判定時期としては、原則治療開始後 72 時間に行う。しかし基礎疾患を有していたり、病態が重篤であればそれより早く 48 時間後にまず判定を行いたい。例えば人工弁置換術後感染性心内膜炎において、とくに *Staphylococcus aureus* による場合急激に病態が変化することがある。しかし逆に、そのような病態の患者では効果発現に時間がかかることがあり、判定の時期や評価には困難さをともなう。

血液培養の結果は非常に重要であり、臨床的に効果が得られない場合はもちろんのこと、改善傾向がみられた場合も治療開始後 1～2 週間内に陰性を確認しておくことが望ましい（特に *Staphylococcus aureus* や腸球菌の場合）。

診断に欠かせない心エコー図（経食道心エコー図を含む）の治療開始後のフォローアップにおける役割については、第Ⅲ章、第Ⅴ章を参照されたい。

抗菌薬の使用期間については、図 2 付表に示した。自覚症状が改善し、炎症所見が改善・陰性化しても疣腫内には死滅していない菌が残存していることもあり、中止すれば再発する。投与期間は、結果的に再発が少なくとされる臨床研究報告に基づいて推奨されているものである。

6 治療に反応しない場合（表 8）

治療経過中、適切な抗菌薬投与にもかかわらず発熱が持続したり、再度発熱したりすることがある。その原因として、他臓器への感染性塞栓や薬剤性（drug fever は治療開始 3～4 週間頃に多い）も考慮しなければならない。

表 8 内科的治療に反応しない場合：再評価における留意点

- 1) 感染性心内膜炎の診断の妥当性
- 2) 治療法の妥当性
 - ①原因菌に対し抗菌薬療法のみで十分な効果が期待できるか（真菌、耐性菌など）
 - ②抗菌薬が原因菌に適合しているか
 - ③薬剤の選択と投与方法（併用、投与量、回数）
 - ④投与期間
 - ⑤drug fever の可能性
- 3) 合併症の評価（第 5 章参照）
- 4) 効果判定の妥当性（判定方法や判定時期）

いが、とくに注意すべきは病巣の弁輪部への進展・拡大である。とくに人工弁置換術後感染性心内膜炎や、原因菌が *Staphylococcus aureus* の場合、適切な抗菌薬投与にもかかわらず 48 時間以降も敗血症状態が改善しなければ、遅滞なく外科的治療を考慮する⁷⁰。

感染性心内膜炎全体で、患者の約 4 分の 1 では抗菌薬療法にかかわらず何らかの外科的治療が必要となる。人工弁置換術後感染性心内膜炎や、原因菌が真菌やグラム陰性菌、耐性菌であれば外科的治療の必要性はさらに高くなる^{72, 73}。状況に応じて心臓外科医と迅速な連携・対応ができなくてはならないし、また合併症によっては脳外科医との協力も必要となる（第Ⅴ章、第Ⅵ章参照）。

V 合併症の評価と管理

合併症は感染性心内膜炎の予後を大きく規定する因子である。ここでは心臓内の合併症と心臓外の合併症に大別して記載した。

1 心臓内の合併症

感染性心内膜炎の主座が心臓である以上、心内膜、弁膜の破壊が起こるのは当然のことであり、それがため心不全をはじめとした種々合併症は程度の差はあれ全例にみられる。

1 うっ血性心不全

1) 原因と病態

うっ血性心不全の合併は感染性心内膜炎の最大の予後規定因子である⁷⁴⁻⁷⁶。感染性心内膜炎に伴ううっ血性心不全は、炎症による弁破壊が進行し、弁閉鎖不全が増悪して出現することが大部分である。自己弁や生体弁への

感染による弁尖の穿孔、僧帽弁の腱索への感染によって生じる腱索の断裂、人工弁の弁周囲感染によって引き起こされる裂開、弁周囲感染から心腔間に瘻管が形成された際の突発的な心内シャント、大きい疣腫による弁閉塞等が生じた場合には、うっ血性心不全はより急性に発症する。感染性心内膜炎に伴う弁破壊は適切な抗菌薬が投与されていても進行する場合がある。

心不全の合併率は、感染が生じている弁の部位、人工弁か否か、原因菌の種類によって異なる。自己弁感染性心内膜炎の場合は、大動脈弁への感染の場合にうっ血性心不全の合併率が最も高く (29 %), 僧帽弁への感染の場合 (20 %), 三尖弁への感染の場合 (8 %) と続く⁷⁵⁾。菌の種類によってもうっ血性心不全の合併率は異なる。*Enterococcus* (腸球菌), *Streptococcus pneumoniae* (肺炎球菌), グラム陰性菌を原因菌とする場合や無菌性の場合にうっ血性心不全の合併率が高い^{74, 75)}。新たに発症するうっ血性心不全の原因としては *Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌) によるものが最多である。

2) 診断

うっ血性心不全の診断は、自覚症状、身体所見 (心雑音の変化、頸静脈拍動) などの臨床症状を中心に、胸部レントゲン写真や動脈血ガス分析等の検査所見を併用して行う。ニューヨーク心臓学会機能分類 (New York Heart Association, NYHA分類) による自覚症状の評価は感染性心内膜炎の予後との関連が報告されており^{76, 79)}、特に重要である。うっ血性心不全を合併した場合には、心エコー図によって、原因と重症度を評価 (弁尖の穿孔・腱索の断裂・人工弁の裂開・心内シャント・疣腫による弁閉塞等の有無の確認、閉鎖不全の重症度評価、心機能評価) することが必要である。

うっ血性心不全を合併していない感染性心内膜炎の患者が、その後うっ血性心不全をきたしうるか否かを予測することは容易ではない。うっ血性心不全を予知するためには、自覚症状、身体所見 (心雑音の変化、頸静脈の怒張、頸静脈拍動等)、胸部レントゲン写真 (うっ血の有無、心陰影の拡大) や動脈血酸素濃度等の変化を観察するとともに、心エコー図を繰り返し行い、弁破壊の程度の経時的変化、弁逆流の重症度変化、心機能の経時的変化を観察する必要がある。心エコー図は、弁破壊の進行が停止するまでの間は週に 2 回程度、原因菌が *Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌) である場合には、それ以上の頻度で行うのが望ましい。新たな自覚症状の出現、逆流の増大、心腔の進行性拡大、肺動脈圧の上昇等はうっ血性心不全が顕性化する前兆ととらえるべき

である。うっ血性心不全を合併するか否かの予測には、感染性心内膜炎診断時の閉鎖不全の重症度よりも、その後の経時的変化がより重要である。感染性心内膜炎診断時の弁逆流が軽度であっても、弁破壊の進行が早く、急激に閉鎖不全が増悪する場合には容易にうっ血性心不全をきたす。感染性心内膜炎に伴う弁逆流は急性の弁逆流であるため、慢性の弁逆流の場合と異なり、心腔の拡大は通常軽度である。したがって、わずかな進行性拡大でもその意義は大きい。また、弁逆流による容量負荷によって、左室の壁運動は亢進するため、左室壁運動が良好であることは心機能が良好であることを必ずしも意味しない。むしろ、壁運動亢進の経時的進行は、弁逆流の進行による容量負荷のあらわれととらえるべきである。

3) 治療法の決定

うっ血性心不全を合併した場合は基本的に外科手術が必要となる。たとえ感染の活動性が高い状態であっても、それを理由に手術を遅らせるべきではない。特に NYHA 分類のⅢ-Ⅳ度のうっ血性心不全を合併した場合には、外科手術が遅れると予後は極めて不良となる^{24, 74, 78-80)}。自己弁または生体弁の感染性心内膜炎に NYHA 分類のⅢ-Ⅳ度のうっ血性心不全を合併した場合、これを内科的治療のみで治療した場合の死亡率は 50~90 % と、手術療法を併用した場合の死亡率 (20~40 %) を大きく上回る^{24, 79)}。機械弁の感染性心内膜炎に NYHA 分類のⅢ-Ⅳ度のうっ血性心不全を合併した場合には、内科的治療のみで救命できる例は極めて少数で、手術療法を併用した場合でも生存率は 45~85 % である。うっ血性心不全を合併した場合には手術時期を逸しないことが大切である。

活動性感染性心内膜炎患者に弁置換術を施行した場合に、置換弁に感染が再発する率は 2~3 % と推定されており^{76, 81-83)}、うっ血性心不全を合併した感染性心内膜炎を内科的に治療した場合の死亡率のほうがはるかに高い。以前には、感染の活動性が高い時期に弁置換術を施行することは、避けるべきであるとする考えがあったが、うっ血性心不全を合併した場合には、この考えは否定されつつある。

2 | 弁周囲感染

1) 病態

感染が弁輪部を超えて周辺組織に広がると、膿瘍が形成される (弁周囲膿瘍、心筋内膿瘍)。膿瘍が心筋組織に浸潤し心腔内に穿破すると瘻孔となり、心腔間に瘻管

が形成されると心内シャントが生じる。また弁周囲感染巣が弁輪の広範囲に及ぶと、大動脈と僧帽弁の結合性や心室と大動脈の結合性が破綻する場合がある。このような結合性の破綻は、突如として破局的な結果を引き起こす。この血行動態の破局は、それ以前の血行動態が良好であった場合でも予兆無く生じるので、自覚症状や身体所見のみから発症を予測することは困難である。

弁周囲感染は、自己弁の感染性心内膜炎の 10~14 %, 人工弁の感染性心内膜炎の 45~60 % に合併する^{84, 85)}。自己弁の弁周囲感染は、大動脈弁の感染性心内膜炎に特に高頻度に認められる。この場合大動脈弁輪の脆弱部である膜性中隔と房室結節に近い部分に生じやすく、心ブロック (完全房室ブロックや左脚ブロック) が続発することがある⁸⁵⁾。一方人工弁の弁周囲感染は、僧帽弁の感染性心内膜炎にも高率に生じる。自己弁または生体弁の感染性心内膜炎の場合には、初期感染巣は弁尖部のことが多いのに対して、機械弁の感染の場合には初期感染巣が弁輪部であるため、弁周囲感染はさらに高率 (56~100 %) に発症する。

2) 診断

十分な抗菌薬治療を受けているにもかかわらず、持続性の菌血症または発熱、再発性塞栓、完全房室ブロックや左脚ブロック、新たな病的雑音の出現、心膜炎所見が出現した場合には弁周囲感染を疑うべきである^{84, 85)}。しかし、これらの臨床所見のみから弁周囲感染を診断するのは容易ではなく、弁周囲感染の広がりや評価することもできない。弁周囲感染の診断は、新たな心ブロックの出現を指標とすると、特異度は 85~90 % と良好であるが、感度は 28 % と低い⁸⁶⁾。

弁周囲感染の診断において、心エコー図は重要な位置を占める。特に経食道心エコー図の果たす役割は大きい^{87, 88)}。心エコー図では、膿瘍はエコーフリースペースとして描出され、心内シャントを形成した場合はドプラ法でシャント血流が描出される。経胸壁心エコー図による弁周囲感染診断は、感度 28 %, 特異度 88 % である。これに対し、経食道心エコー図では、感度 87 %, 特異度 95 % で弁周囲感染を診断できる^{5, 89-92)}。よって弁周囲感染が疑われた場合には、経食道心エコー図が必須である。

3) 治療法の決定

弁周囲に感染が進展したことが判明した場合は、うっ血性心不全合併の有無にかかわらず、基本的に外科手術の適応である。弁周囲感染を内科的療法のみで治癒した

成功例としては、縮小傾向にある弁周囲膿瘍の例や心室内に穿破した例など少数が報告されているのみである^{93, 94)}。心内シャントの形成、大動脈と僧帽弁の結合性・心室と大動脈の結合性の破壊が疑われる場合 (弁輪部の広範囲にわたる膿瘍の形成や僧帽弁大動脈弁三角部の膿瘍形成)、人工弁周囲の感染で弁座に可動性が認められる場合は特に緊急性が高い。

2 心臓外の合併症

感染性心内膜炎の心臓外合併症の頻度については各施設の特徴によってある程度バイアスがかかる。紹介例や手術症例を多く扱う病院では、当然合併症の頻度も高く重症例が多い。心臓外合併症は手術治療をはじめとした治療方針に影響を与え予後に大きく関わる。

1 塞栓症

一般的に感染性心内膜炎に全身性塞栓症を発症する頻度は 20~40 % である^{95, 96)}。塞栓を起こす臓器として最も多いのは中枢神経系で約 60~70 % の頻度である。その他、脾臓、腎臓、肝臓、冠動脈、腸間膜動脈、腸骨動脈などである。中枢神経系の塞栓症は重篤な病態を呈し内科的および外科的治療のいずれも死亡率は高い。抗菌薬や手術治療法の進歩により感染性心内膜炎の予後は改善されたとはいえ、何らかの感染兆候が発現してから診断されるまでの間に塞栓症を発症することがあり、依然として治療に難渋する合併症である。

抗菌薬治療開始後に生じた全身性塞栓症の頻度は 12.9 % との報告⁹⁷⁾があるが、全経過を通じての発症頻度は約 30 % 前後である。感染性心内膜炎に合併する塞栓症のエピソードの 76 % は抗菌薬治療開始前に発症しているという報告もあり⁹⁸⁾、診断時に病歴聴取を丁寧に行う必要がある。

2 疣腫の大きさと塞栓症のリスク

疣腫の大きさと塞栓症のリスクとの関連については議論のあるところである^{33, 37, 40, 41)}。メタ解析によると、左心系の感染性心内膜炎において 10 mm 以上の大きさの疣腫であれば塞栓を起こすリスクはオッズ比 2.80 と高くなる⁹⁹⁾。疣腫の診断が臨床経過のいつなされたか、また診断時にすでに塞栓を起こしてしまっている例の取り扱いをどうするか、診断精度の問題などにより、疣腫の大きさと塞栓発生率の関連については結論をつけることが困難なところがある。

抗菌薬治療開始後の塞栓症を起こす頻度についての前

併する。感染性心内膜炎全体からみるとその頻度は 9～11 %^{16, 96)}である。肺梗塞は三尖弁や肺動脈弁、右室流出路などの疣腫が塞栓を起こすことによって発症する。肺炎と誤診されていることもある。治療にはよく反応し改善することが多い。わが国では、薬物中毒による右心系の感染性心内膜炎が欧米よりは少ないため、肺梗塞の発生頻度も低いことが予測される。

9 腎障害

感染性心内膜炎に合併する腎障害の頻度は 27 %⁹⁶⁾ という報告があり、その機序としては、①塞栓症による腎梗塞、腎膿瘍、②免疫複合体による腎炎（巣状系球体腎炎、びまん性系球体腎炎）、③用いた抗菌薬による腎障害（アミノグリコシド系やセフェム系による腎毒性など）、④血行動態の影響（腎前性腎障害）、⑤長期尿路系へのカテーテル挿入による感染症などが考えられる。重症心不全例で血行動態の悪化を来している場合は外科的治療のタイミングを決断する際に腎機能障害についても考慮する必要がある。

10 抗凝固療法⁶⁸⁾

抗凝固療法は感染性心内膜炎の塞栓を予防しないで、むしろ頭蓋内出血を起こしやすくなるため禁忌とされる。人工弁性感染性心内膜炎の場合は原則として注意深く抗凝固療法は継続する。脳血管系への塞栓症を合併した場合は、出血のリスクが低下するまで通常抗凝固療法は中止し、CT スキャンにより再開の時期を判定する。人工弁性感染性心内膜炎の症例で手術を考慮しなければいけない場合は、半減期の短いヘパリンの点滴投与に切り替えておくべきである。感染性心内膜炎の塞栓予防にアスピリンが有効というエビデンスはない。

11 播種性血管内凝固症候群 (DIC)

感染性心内膜炎において、播種性血管内凝固症候群 (DIC) を合併することがあるが、重篤な病態で死亡率も高い。in vitro の血小板と細菌の相互反応から、血小板凝集の速さと程度は in vivo の臨床的な DIC 発症と関連していることが知られている。細菌の種類により反応性は異なり *Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* では速い平均凝集時間で不可逆的血小板凝集を示し、臨床的にも DIC 発症と関連がある¹⁰⁰⁾。

VI 外科的治療

感染性心内膜炎の治療成績は、感染早期の活動期に外科治療が導入されるようになって飛躍的に向上してきた。単独内科治療に比し、外科治療成績ははるかに勝っていることが、早期および長期生存率の差として示され、外科治療の意義が感染・心不全・塞栓症の 3 つの病態について次第に明らかにされてきている^{12, 74, 75)}。とは言え、臨床的に安定した患者の手術死亡率がおおよそ 5 % であるのに対し、合併症を有する複雑な病態にある患者では 30 % と高率であることも事実である^{10, 12, 40, 74, 87, 88, 112)}。重篤な合併症を発症する以前に的確に病態が把握され、外科治療が導入されることが望まれる。その意味では、本症の確定診断が得られるか強く疑われる患者の管理には、外科治療の適応となる病態が常に発生する可能性を念頭において当らなければならない。

1 外科治療の適応と手術時期

内科治療中の経過において、「抵抗性感染」「うっ血性心不全」「感染性塞栓症」のいずれかの病態が確認されるか予測できる場合に、手術適応とそのタイミングを考慮する。上記のいずれもない患者では、通常の弁膜症の適応に準じてよいが、感染早期にはこれらの病態が重複して観察されることが少なくなく、手術時期を逸することのないよう注意深く診察することが肝要である。

1 うっ血性心不全

心不全の発現は、感染活動期の弁膜の破壊や弁輪周囲からの心内シャントによって急激に発症する。未だ感染が制御されていない場合は進行性であることが多く、予後を不良ならしめる重篤な危険因子である。かつては、抗菌薬治療が優先されて手術時期が遅れ、腎不全などの多臓器不全や心機能代償不全が死因の多くを占めた。心不全は典型的な自覚症状の出現を伴い、注意深い診察と胸部レントゲン写真検査によって容易に診断でき、心エコー図で弁逆流の定量、左室機能や肺動脈圧が評価されて血行動態上の裏付けが得られる。NYHA 分類のⅢ～Ⅳ度の心不全はそれのみで緊急手術を必要とし、Ⅱ度であっても急性弁逆流による心不全や肺高血圧がみられる場合は手術適応である。近年心エコー図による診断技術の進歩によって感染性心内膜炎の外科治療がより積極的

に行われるようになり、手術成績も一段と向上している。従来の外科治療の適応に合致しない選択された患者に対する、より早期の手術治療が導入された 203 例の手術後の報告にその傾向が伺われ、ますます早期の外科治療導入が考慮されるようになっていく^{75, 80)}。

2 抵抗性感染

もつとも効果的な抗菌薬が、一定期間適切に投与された後も、熱発、白血球数上昇、CRP 高値などの感染所見が持続する場合は外科治療の適応である。薬物的に制御できない感染は、持続ないしは進行を意味する。一般に、経食道心エコー図の病変診断率は極めて高く病勢の判定に有用ではあるものの、可動性のない疣腫や小さな弁輪膿瘍の形成など、感染巣の描出には限界があり^{36, 37, 44, 47, 48)}、特に人工弁感染とりわけ術後早期発症例にこの傾向が強く注意を要する^{113, 114)}。一方、薬物治療が奏功しがたい真菌、グラム陰性菌や MRSA (有効な抗菌薬が少ない) を原因菌とする感染の際も、抵抗性感染の経過をとることが多く、それ単独で手術適応となる。しかし、抗菌薬療法による感染所見の消退の経過は一樣でなく、「薬物抵抗性」をどの時点で判断するかは決して容易でない。多くの患者では 3~7 日で解熱するとされるが¹¹⁵⁾、微熱が続いたり、緩解後に再度発熱を来す場合があるので注意を要する。他にリスクが確認されない患者でも、微熱状態を含めて 10 日程度で、あるいは発熱が再発した時点で外科治療の適応としてよい。他方 *Staphylococcus aureus* や耐性菌による人工弁置換術後感染性心内膜炎では、適切な薬物治療によっても弛張熱に変化が見られず敗血症状態の改善が得られないことがある。重篤な合併症の予防のために、このような患者ではより迅速に 3 日程度で外科治療の導入を判断する⁷⁰⁾。また、感染性心内膜炎の確定診断に至らずとも、不明熱患者で急性の弁逆流が診断される場合には、他に感染症の原因がなければ、感染の持続と急性弁逆流をもって手術を考慮するのがよい^{103, 116-122)}。しかし、抵抗性感染の経過をとる患者の中には塞栓症の再発、心不全の増悪や新たな心雑音の出現など、弁膜病変の進行に基づく症状を呈するものも少なくない。さらに弁輪膿瘍や房室ブロックなど感染巣の弁輪への波及を認めることもあり、これらの所見や症状が見られる際には緊急的手術の適応である。

3 感染性塞栓症

1) 疣腫に対する手術適応

塞栓症は本症の 22~50 % に合併するとされ、中でも中大脳動脈領域に最も多く生じ、しばしば重篤かつ深刻な病態を惹起する^{43, 74, 123, 124)}。とは言え、個々の患者における心エコー図上の疣腫の特徴から、塞栓症のリスクを予測することは極めて難しく、塞栓症予防のための手術適応に関しては未だ明確ではない。現在までの研究で、10 mm 以上の疣腫が 10 mm 以下よりも³⁷⁾、僧帽弁位の疣腫が大動脈弁位よりも³⁷⁾、僧帽弁位でも前尖に付着している疣腫が後尖よりも塞栓症の発生率が高い(前尖のほうで急激な大振幅運動をする)とされている^{43, 88)}。原因菌に関してはブドウ球菌や真菌感染症では疣腫のサイズとは無関係に塞栓症の頻度が高い(浸潤性、脆弱性)ことが知られている^{74, 122)}。疣腫の数、感染弁の数、疣腫の性状(やわらかさ)により塞栓症が予測されるという報告もある⁸⁷⁾が、疣腫の可動性は塞栓症には無関係とするものもある³⁷⁾。塞栓イベントの時期は、治療開始後 2~4 週に多いとされ、抗菌薬が有効な原因菌であれば、その後劇的に減少する¹¹²⁾。晩期塞栓のピークは診断後 15~30 週に見られ、非治療性疣腫がこれに関与すると考えられている⁴³⁾。いずれにしても、疣腫のサイズが増大する場合はそうでないものに比しイベント発生率が 2 倍以上になる¹⁰⁾。しかし、周術期合併症との比較において、塞栓症のリスクを検証したデータがなく、以上のような疣腫の特徴から塞栓予防のための弁置換術を即断することは困難である。疣腫に対する最も説得力のある手術適応は、感染早期に可動性を有する 10 mm 以上の大きな疣腫が増大傾向を示す場合と、塞栓症発症後も継続して観察される場合である。その際、原因菌がブドウ球菌や真菌である場合と疣腫が僧帽弁前尖に見られる場合は、塞栓症のリスクがより強く予測されるため、手術を考慮して良いであろう。一般にこのような患者では、程度の差こそあれ感染が消滅していないことがしばしば経験され、感染の持続が確認できれば手術適応はより決断しやすい。

2) 脳合併症患者における手術適応

本症における塞栓症の発症頻度は極めて高く、臨床的におよそ半数の患者に認められ¹²²⁾、さらに初回の塞栓症合併患者の過半数に再発のリスクがあるとされる⁹⁵⁾。それ故、初回イベント後の外科治療が早くから推奨されて来たのである^{14, 125)}。しかしながら脳出血の際は言うまで

もなく、脳塞栓症でも体外循環によって二次的に頭蓋内出血を来すことが知られ、往々にして手術の延期を余儀なくされる^{105, 126-128)}。その結果手術待機中に発症するリスクとの間にジレンマが生じる。わが国の多施設共同研究の結果は、脳塞栓発症24時間以内の手術例では脳合併症の増悪が45.5%，2～7日以内では43.8%，8～14日以内では16.7%，15～21日以内では10.0%，22～28日以内では10.5%，4週間以降では2.3%であったとし、発症早期の外科治療の導入に警鐘を鳴らすものであった¹⁰⁹⁾。しかし、一方では発症早期に行われた手術の予後がより良好であったとする、相反する報告も見られる^{129, 130)}。特に288例の活動期感染性心内膜炎を後ろ向きに検証した最近の研究では、脳塞栓発症後4～66時間に手術された25例中1例(4%)のみが脳出血を合併したのに対し、81～189時間の手術では20%に、また9～31日の手術では44.4%に術後脳出血が発生したと報告している⁹⁵⁾。そして、塞栓症から数日間遅れて血液脳関門の障害が進行するため、この時期に最も出血を来しやすいという病態生理¹³¹⁻¹³⁴⁾を根拠として、出血を伴わない初回脳塞栓発症では、むしろ極く早期の手術を推奨している。

以上のように、脳塞栓症を合併した患者において救命のための手術が必要とされるとき、手術の至適時期に関して全く異なる見解があって未だ明確な指針を示すことができない。これらの相違はCTスキャン検査で診断できる出血性梗塞の頻度が極めて低いことから^{135, 136)}、恐らく脳病変の診断精度によっていることが想像される。さらに本症では、感染性塞栓子が膿瘍性動脈炎や感染性脳動脈瘤を形成して、出血性梗塞とともに出血の原因になると考えられる¹⁷⁾が、種々の画像診断法を用いても必ずしもこれらの病変を捉えることはできない。つまり、脳合併症患者の手術タイミングの決定には、脳出血の除外のみならず、出血を来しやすい病変の病態解明とその描出法の開発が必要とされている。現在、MRI検査や造影MRI(MRA)検査によって、血栓化した感染性動脈瘤やcerebritis leptomeningitisを示唆する所見が捉えられており¹³⁷⁾、今後より多くの知見として集積されることが期待される。とりあえず現時点では、個々の患者の重症度に応じて手術を決断せざるを得ず、待機することが致命的となる重篤な心不全患者は、脳合併症早期の手術も許容されるであろう。

3) 感染性動脈瘤の治療

本症の急性期に、塞栓子による感染性動脈炎が感染性動脈瘤を形成することがある。旧来その発生頻度は5%

以下と極めて少なく報告されてきたが^{119, 23)}、診断機器の飛躍的な進歩によって、今日でははるかに高率に発見される。マルチスライスCTでは数ミリの瘤が描出され、またMRIでは血栓化した瘤を確認できる。さらにMRA検査を行うと、周囲に点状あるいは斑状出血を伴うものや髄膜炎様所見を呈するものがあり、多様かつ複雑な局所の病態が明らかになりつつある¹³⁷⁾。これに対し、感染性動脈瘤の治療に関しては不明な点が多い。抗菌薬治療が有効であると瘤は徐々に縮小して治癒傾向をとるが、一旦破裂すると極めて重篤である。しかし、破裂の頻度や、破裂を予測するリスクに関するデータはなく、破裂を予防するための手術適応は明らかでない。少なくともある程度のサイズの瘤が、さらに拡大する場合は切除術を試みるべきである¹⁹⁾。この際、脳外科手術に伴う神経障害等のリスクを、個々の患者について理解しなければならない。

2 外科治療と術後管理

1 手術法

感染性心内膜炎に対する手術には、組織破壊や感染巣の拡大の程度に応じて様々な手技が用いられる。感染が弁膜のみに限られる場合は、通常の弁置換術が行われる。特に僧帽弁の自己弁感染は僧帽弁置換術によって目的を達成できることが多い。中でも感染病変が弁膜或いは腱索の一部に限局する患者には、感染組織を切除ないし郭清して修復する僧帽弁形成術が奏功する。活動期感染性心内膜炎に対する僧帽弁形成術の試みは比較的新しく、その報告は90年代に入ってからである¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾。そして、近年の手術予後に関する幾つかのデータが、弁形成術を標準的手術法にしつつある¹⁴¹⁻¹⁴⁴⁾。これらの研究結果は、いずれも弁形成術後の感染の再発率や再手術発生率が極めて低いことを明らかにしている。とりわけ僧帽弁位感染性心内膜炎に対する急性期手術を、弁形成術と弁置換術の比較において論じた最近の報告は、手術死亡率、遠隔死亡率、合併症発生率のすべてにおいて弁形成術が優れていることを示している¹⁴⁴⁾。弁置換術が有利とした従来の見解が^{145, 146)}、僧帽弁形成術の発展、普及によって明らかに逆転してきたと言える。感染病変が限局する僧帽弁や三尖弁の自己弁感染には、今や活動期でも弁形成術を第一選択として推奨できるが、本手技を術前に予測または予定して感染性心内膜炎の外科治療の適応を考慮することは未だ普遍的ではない。他方、感染が弁輪周囲へ波及して膿瘍を形成したり、正常の解剖構成が破綻を

表 9 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 10 mm 以上の疣腫の増大傾向
2. 塞栓症発症後も可動性のある 10 mm 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

来した重症例には、弁置換以外の弁輪周囲の再建手技が必要である。感染あるいは壊死組織の完全切除および郭清の後、一般的には直接縫合かパッチを用いて弁輪部分を再建した上で代用弁を移植する方法がとられ^{147, 148)}、良好な結果が報告されている。この際感染巣の徹底した郭清が最も重要であり、機械弁と異種生体弁に手術予後の違いはなく、長期抗凝固療法の可否を考慮した通常の基準に従って選択できる¹⁴⁸⁾。しかし、弁輪への感染が波及しやすい大動脈弁位感染性心内膜炎では、これらの人工弁よりもホモグラフトの使用を推奨する報告が多くみられる¹⁴⁹⁻¹⁵¹⁾。ホモグラフトは大動脈基部置換術として用いられることが多く、感染組織のより徹底した切除が可能となり、viable graft としての感染抵抗性と相まって成績の向上が計れるものと思われる。感染病変が最も高度な大動脈弁位の人工弁感染に対しても、ホモグラフト置換によってはるかに優れた成績が得られたとする最近の研究成果がそのことを明らかにしている¹⁵²⁾。ホモグラフトの入手が容易でないわが国においても、高度な感染病変を有する大動脈弁位感染性心内膜炎の患者には、できるだけホモグラフトによる基部置換術を行うべく努力すべきであろう。

2 術後管理

通常の弁膜症の術後管理と異なる点は、周術期脳合併症の悪化あるいは新たな発生があること、弁周囲逆流の発生頻度が高いこと、またその原因の一つとして感染が遷延する場合があることである。これらの合併症に対する注意深い観察とそれぞれへの対応が必要である。脳合併症を有するか予測される患者には、抗凝固療法を必ずしも要しない生体弁を用いるか弁形成術を行う配慮があってよい。また、弁周囲逆流や感染の遷延は再手術を必要とすることがあり、その時期の判断を誤らないことである。これらの合併症がなく経過する場合は、感染所見（炎症反応）が消退するまで抗菌薬投与を継続する。一般に術後約 1 ヶ月程度の抗菌薬投与が推奨されるが¹⁵³⁾、術前の感染巣の状況や手術の結果によって異なり、6～8 週行うこともある。

VII 予 防

感染性心内膜炎は、多くの合併症を引き起こし、重大な疾患である。その頻度は 100 万人の人口あたり年間 10～50 例の発症^{154, 155)}と考えられている。この稀有性ゆえに、なかなか診断がつかず、不適切な治療に時間を費やし、合併症を起こしてからではじめて診断される場合が多いのが現状である。これは、この疾患に対する知識の普及の欠如と同時に、この疾患を起こす可能性が高い患者（ハイリスク群）における適切な予防策が普及していないことと関連がある。いいかえれば、予防というのは、単に抗菌薬の予防投与にとどまらず、ハイリスク群が、菌血症を起こす危険がある手技に接する際に、正しく教育されている必要もあるということである。感染性心内膜炎は、早期に診断し、適切な治療を行うことが重要である。そこで、今回のガイドラインでは、一次予防に加えて、患者への発熱時の早期対応に関する教育の重要性を強調した。これは、わが国では、感冒に対する抗菌薬投与が慣習化しており、発熱に対して安易に抗菌薬を投与するという医療事情を踏まえたものである。

感染性心内膜炎は、ハイリスク群において、心内膜炎の原因となりうる病原微生物の菌血症に伴って発症する。よって、一次予防をするためには、どの患者に心内膜炎が起こるか、どの手技・処置が原因となるのかを予測しなくてはならない。しかしこの予測は、疾患の稀有性ゆえに困難である。