

【総説】

先天性心疾患と感染性心内膜炎 —日本における共同研究からの知見とその後—

村上 智明

千葉県こども病院循環器科

要 旨

先天性心疾患を有する成人における感染性心内膜炎の罹患率は一般成人の罹患率に比較して圧倒的に高く、また死亡率も高い。先天性心疾患は手術介入で治療されることが多いが、特に複雑な先天性心疾患においては人工材料を用いる手術が多いこともあり修復術後においても感染性心内膜炎の高リスクであることが多い。発症頻度に関しても日本の多施設共同研究では半数以上が手術後症例であった。すなわち先天性心疾患患者では生涯に渡っての感染性心内膜炎の予防が必要となることが少なくない。しかしながら感染性心内膜炎に対する抗菌薬の予防投与は明確な根拠が乏しいこともあり、世界的には予防投薬の対象を減らす潮流である。ところが2012年に出版された日本小児循環器学会のガイドラインでは、多施設共同研究のデータに基づいて積極的に予防を推奨している。またその方針は2017年改訂版日本循環器学会感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドラインでも同様である。本稿では日本での多施設共同研究の知見とそれを基盤にした日本小児循環器学会ガイドラインを軸に概説する。

キーワード：感染性心内膜炎，先天性心疾患，予防投与，ガイドライン，多施設共同研究

はじめに

感染性心内膜炎 (Infective endocarditis: IE) は、弁膜や心内膜、大血管内膜に細菌集簇を含む疣腫を形成し、菌血症、血管塞栓、心障害などの多彩な臨床症状を呈する全身性敗血症性疾患である。発症には弁膜症や先天性心疾患 (congenital heart disease; CHD) に伴う異常血流や、人工弁置換術後など異物の影響で生じる非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis; NBTE) を基盤とし、歯科処置を代表とする医療処置などにより一過性の菌血症が生じると NBTE 部に菌が付着、増殖し、疣腫が形成されると考えられている¹⁾。

日本小児循環器学会研究委員会が主導して2002年から行われた『小児及び成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の全国調査と予防、治療法の策定』という多施設共同研究は多くの成果を上げ、それを元にガイドラインが作成されている²⁾。2007年、アメリカ心臓協会がIEの予防を高度リスク群に限定して以来³⁾、多くの国々が追従あるいは予防投薬を完全に中止する中で、わが国ではガイドライン作成において予防を継続することを選択している。本論文ではこの共同研究の結果を解説し、さらに世界の潮流と別の道を歩んだその後について最近の報告を概説する。

I. 共同研究の概要

『小児及び成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の全国調査と予防、治療法の策定』は日本小児循環器学会研究委員会が主導し、同学会評議員所属の施設において1997年1月から2001年12月の5年間に経験した小児あるいは成人CHDにおけるIEを集積した。つまり対象は小児 (CHDに限らない) および成人CHDである。その結果、239例のIE症例が報告されている。

この結果は「先天性心疾患における感染性心内膜炎の発生頻度、予防、治療に関する全国調査—第一報—」⁴⁾ および「小児および成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の予防、治療に関する全国調査—第二報—」⁵⁾ という形で報告されている。さらにこのデータは詳細に解析され多数の論文として報告されたのち、2012年には「小児心疾患と成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の管理、治療と予防ガイドライン」²⁾ が作成された。

II. 共同研究から得られた知見

以下にこの共同研究から得られた知見について述べるが、重要な点をTable 1にまとめる。

Table 1 Characteristics of infective endocarditis in children and adults with congenital heart disease.

1. Previous cardiac surgery was undertaken in 50% of the patients
2. In only 33% of the cases, conditions and procedures associated with infectious endocarditis were identified.
3. Right sided infection in 54%.
4. Vegetation was detected in 63%
5. Complications were observed in 48% (heart failure, 23%; increase atrioventricular valve regurgitation, 31%; systemic emboli, 20%).
6. Surgery during active IE was common (26%).
7. Mortality was 9%.
8. Causes of death (21 cases) were surgery (7) infection (7), heart failure (6), and renal failure (1).

Table 2 Diagnosis of congenital heart disease in patients with infective endocarditis.

Diagnosis	Number (%)	Number of unrepaired cases (%)
Ventricular septal defect	80 (37)	67 (84)
Tetralogy of Fallot	39 (18)	3 (10)
Double-outlet right ventricle	16 (7)	0 (0)
Mitral valve stenosis/regurgitation	14 (7)	11 (79)
Heterotaxia	12 (6)	1 (2)
Aortic valve stenosis/regurgitation (including bicuspid aortic valve)	11 (5)	7 (64)
Complete transposition of the great arteries	8 (4)	0 (0)
Univentricular atrioventricular connection	6 (3)	2 (33)
Coarctation of the aorta	6 (3)	0 (0)
Atrioventricular septal defect	5 (2)	1 (20)
Congenitally corrected transposition of the great arteries	5 (2)	0 (0)
Atrial septal defect	3 (1)	2 (67)
Patent ductus arteriosus	2 (1)	2 (100)
Truncus arteriosus	2 (1)	0 (0)
Ebstein anomaly	1 (1)	0 (0)
Hypoplastic left heart syndrome	1 (1)	0 (0)
Others	2 (1)	2 (100)

1. 疫学

本研究で報告された239例（男性143例，女性96例）の内訳は小児が170例（7.4±5.7歳，14日-17歳，乳児8.4%），成人が69例（32.5±14.1歳，18-69歳）⁶⁾。なお小児患者170例中，23例（14%）は基礎心疾患を認めていない症例であり，基礎疾患は全てCHDであった。成人を含めたCHDの診断をTable 2に示す。119例（50%）は手術後症例のうち77例の修復術後症例の55例（74%）で遺残病変を認めていた。手術既往例のうち23%は術後6ヶ月以内にIEに罹患していた。

成人の非CHD症例では左心系の感染が多いのに対して右心系の感染が多い（54%）のがCHDを基礎疾患としたIEの特徴の一つである。診断の項で述べるがDuke診断基準において心臓超音波検査は診断の重要なポイントの一つであるが，疣腫が確認されているのは63%のみである。

死亡は21例（8.8%）で内科治療単独例では8.0%であるが，急性期外科治療が必要となった症例では11.1%であった。死亡原因は外科手術7例，感染死7例，心不全死6例，腎不全死1例であった。入院中死亡について，十分なデータの得られているCHD症例137例に関して詳しい検討がなされている⁷⁾。その報告によれば入院中死亡の危険因子は乳児期発症，黄色ブドウ球菌感染，心不全の合併，20mm以上の疣腫，周

術期の罹患，チアノーゼ性心疾患，手術既往例であった。そのうち独立した予測因子は20mm以上の疣腫，乳児期発症，心不全の合併，黄色ブドウ球菌感染であることが明らかにされている。また手術介入は入院中死亡を減少させる有意な因子であり，常に手術治療を念頭に入れた管理が必要とされる。

すなわち手術治療はIEの管理において重要な治療オプションとなるわけだが，急性期手術（抗菌薬治療が中止される前に手術を行った症例と定義）に関しても詳しい検討がなされている⁸⁾。239例中61例（26%）において急性期手術が施行されていたが，IEの診断前に基礎疾患の診断がついていなかった症例では54%において急性期手術が行われており，基礎疾患の診断がついていない症例ではIEの診断に時間がかかり，進行してから診断に至っている可能性が示唆された。急性期手術の危険因子として多変量解析で周囲膿瘍の併発，心不全の合併，抗菌薬の変更が必要であった症例が挙げられている。

2. 診断

非CHD症例におけるIEと同様にDuke診断基準あるいは修正Duke診断基準が診断に用いられる。CHDを基礎疾患とするIEでは感染症状に加え，様々な症状を呈し得る。

症状では発熱が94%と高頻度であるが，心雑音の変

化/出現 (24%), オスラー結節 (5%), ロス斑 (2%) なども認められている。誘因となる手技が判明しているのは3分の1のみであることから CHD 患者における発熱では常に IE の可能性を考慮に入れて診療に当たることが早期診断のために重要であると考えられる。

細菌学的診断に関しては平均3.5回の血液培養が行われ、起病菌の検出率は84%であった。起病菌判明例では、レンサ球菌属50%, ブドウ球菌属37%であった。メチシリン耐性ブドウ球菌は7.5%のみであったが、薬剤感受性の記載は半数程度でしかなく、実際にはもっと多い可能性がある。カンジダ属は2.5%であった。

心臓超音波検査では小児例が多いこともあり経胸壁心臓超音波検査での診断例が多いが、疣腫の検出例は63%であった。CHD は構造が複雑であり、また手術操作が加わることで疣腫の診断は必ずしも容易ではなく、疣腫を検出できなかった場合でも IE を否定するのは難しい。心臓超音波検査においては疣腫の検出のみではなく、心機能評価や弁逆流の程度・成因の評価といった合併症の診断も重要な役割である。特に後述する弁周囲膿瘍は急激に血行動態の破綻を生じ、高率に外科治療を要することからその診断は重要である。

3. 合併症

IE においては、その合併症から IE の診断にいたることも稀ではなく、合併症に精通していることが必要とされる。

心不全

心不全は23%において認められていたが、上述のように予後に最も影響を及ぼしうる合併症であり、また急性期外科治療の危険因子でもある。心不全は、適切な抗菌薬治療が行われていても発症することがあり、特に治療開始後1ヶ月以内においては急速な進行に関して注意が必要である。成因としては弁破壊による逆流の増加が多い。体肺動脈短絡の狭窄、Rastelli 術後の導管狭窄など CHD 特有の血行動態にも留意が必要である。身体所見では心雑音の変化に留意する。心臓超音波検査が診断、程度評価には有用である。心不全併発例では活動期であっても積極的に外科的な治療を考慮する必要がある。

弁周囲膿瘍は特に急激に血行動態の破綻をきたすことが多く、通常内科的治療では改善が見込めないため、診断の時点から外科的治療を考慮しながら治療を進める。臨床所見、心臓超音波検査は有用である。心電図上新たな房室ブロック、脚ブロックを認めた際には強く疑う。

塞栓・梗塞

左心系あるいは右左短絡を有するチアノーゼ性心疾

患では中枢神経塞栓症状(痙攣、麻痺、意識障害など)、腎塞栓症状(血尿など)などを生じ、これらが初発症状であることも少なくない。学会の調査では全身性塞栓症状は20%で認められたが、その55%は中枢神経塞栓であった。脳梗塞の76%では起病菌がブドウ球菌属であり、特に注意が必要である。小児では右心系の IE が多いが、この場合には肺塞栓(胸痛などの症状を生じる)をきたすこともある。塞栓は発症初期に多く、繰り返すことが多いがアスピリンの投与は効果なくむしろ出血のリスクを増やすため推奨されていない。疣腫の性状(大きさ、可動性)から塞栓症の発症を予測することは困難であるが、死亡例の調査では20mm以上の疣腫の存在は病院死の危険因子であったことから、外科的治療が考慮される。

4. 治療

基本的な治療方針は日本小児循環器学会のガイドラインによれば“疣腫内の起病細菌あるいは真菌を抗菌薬の静脈内投与により死滅させ、弁膜を含めた心臓構造物の破壊性病変の進行を抑制し、機能を温存し、臓器合併症を予防・治療すること”である。内科治療の詳細(抗菌薬療法)に関してはガイドラインに詳細を譲る。外科治療に関しては、先天性心疾患特有の問題がある。

内科治療

学会調査では平均抗菌薬投与期間は 30 ± 16 日間であった。ペニシリン系の抗菌薬が中心(57%)でありバンコマイシンの使用は12%であった。14%の症例では血液培養で起病菌が同定できなかった。

外科治療

合併症として弁逆流により心不全に至る場合には弁への介入が必要である。罹患部分が小範囲であれば形成術が行われるが、形成が困難な場合は弁置換術が行われる。しかしながら小児においては人工弁サイズという問題があることから判断が難しくなる。相対的に大きな人工弁を体格の小さな小児に使用するためには何らかの工夫が必要となる。また機械弁を使用した際には抗凝固療法が必要となるが、外傷や将来の妊娠に影響する。感染性心内膜炎の急性期でも感染があるいは心不全がコントロールできない場合には外科治療を考慮する。CHD に多い右心系の病変では人工材料の感染が少なくないが、感染人工材料の交換を含めた再手術を考慮する。

学会調査では239例中61例(26%)に急性期手術が行われていたが手術時年齢は 16.0 ± 15.5 歳と比較的高かった。男性42例、女性19例。罹患弁では大動脈弁に罹患したもので急性期手術が多かった。導管への

Table 3 Cardiac condition and endocarditis prophylaxis.

1. High-risk category
Prosthetic cardiac valves
Previous infective endocarditis
Unrepaired cyanotic congenital heart disease (including palliative surgery and surgery with vascular graft)
Repaired congenital heart disease with prosthetic patch or device within six months
Repaired congenital heart disease with residual shunt or valve regurgitation
Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve
2. Moderate-risk category
Congenital heart diseases other than those listed in the high- and negligible-risk categories
Hypertrophic obstructive cardiomyopathy
Mitral valve prolapse with valvular regurgitation
3. Negligible-risk category
Isolated secundum atrial septal defect
Surgical repair of ventricular septal defect or patent ductus arteriosus without residual lesions beyond six months
Previous coronary bypass graft surgery
Mitral valve prolapse without valvular regurgitation
Physiologic, functional or innocent heart murmur
Previous Kawasaki disease without valve dysfunction
Endocarditis prophylaxis is recommended for high- and moderate-risk patients in the JSPCCS guideline [2].

感染例10例中4例で急性期手術を要していた。起病菌の種類と急性期手術に関連は認められなかった。

III. 共同研究を踏まえて～予防

前述のごとく、2007年アメリカ心臓協会はIEに関する予防投薬を高度リスク群の歯科治療に限定した。諸外国も追従し、多くの国で予防は高度リスク群のみに限定あるいは完全に中止された。アメリカ心臓協会が予防を高度リスク群のみに限定した背景の一つは、歯科処置に伴う菌血症よりも日常的な行為により生じる菌血症で発症するIEが多いためである。これは日本での共同研究においても誘因となる手技が判明しているのは33%に過ぎなかったことから同様であると考えられる。もう一点は予防抗菌薬投与の有効性の根拠になる大きなデータがないことである。小児においては抜歯後の菌血症を減少させるという報告はあるものの⁹⁾ IE発症に対する抗菌薬の予防投与の効果を証明した報告はない。

もう一つ留意しなければいけないことはアメリカ心臓協会のガイドラインにおいて高度リスク群の歯科処置には予防を継続したことである。この高度リスク群の“高度”は罹患の確率が高いという意味ではなく、罹患した場合に重症化しやすいという意味での“高度”である。すなわち中等度リスク群に予防を行わないということは中等度リスク群では発症しても症状は高度リスク群に比較して軽症であるから予防を行わないということである。

米国からの小児IEの死亡率は心室中隔欠損症に関しては1%と報告されているが、日本小児循環器学会の調査でのそれは3.8%であり心臓手術の死亡率よりも高い。また同調査では中等度リスク群での歯科処置後のIE発症を6%で認めている。そこで日本小児循環器学会では中等度リスク症例といえどもIEは決して軽い疾患ではない、また予防投薬のデメリットが大

きくない¹⁰⁾と判断し、軽度リスク群を除き予防投薬を推奨するという世界の潮流とは逆の方針を堅持した(Table 3)。

IV. 共同研究後：感染性心内膜炎の予防

アメリカ心臓協会のガイドライン改定後、しばらくの間IEの発症数に変化はない¹¹⁻¹³⁾、あるいは連鎖球菌属によるIEは増加していない¹⁴⁾、小児におけるIEは増加していない¹⁵⁾といった論文が次々と発表された。様子が変わってきたのは2015年からである。アメリカからIEはガイドライン変更前から増加傾向にあるが、ブドウ球菌属によるIEの増加率はガイドライン変更前後で変わらない一方で連鎖球菌属によるIEの増加率はガイドライン変更後大きくなっていると報告された¹⁶⁾。そして英国ではThe National Institute for Health and Clinical Excellenceのガイドラインにより2008年3月以降IEに対する抗菌薬の予防投与は中止されているが、その前後で予防投与の処方数は減少しIEの発症数は増加していると報告された¹⁷⁾。小児ではまだこのような報告はないが、成人においてはガイドラインの変更前後の状況から、従来の予防内服が一定の効果はあるもののコストベネフィットの面では抗菌薬の予防投与の妥当性にまだ問題があるという認識に変わりつつある。もちろん実務的に予防をどのようにするかはまだ情報不足であり議論の余地があるが、ガイドライン作成時の日本小児循環器学会の判断は筋が通ったものであったと個人的には考えている。

以上、日本小児循環器学会が主導で行ったIEに関する多施設共同研究の内容とその成果、そしてその後の国内外の予防に関する考え方の推移について概説した。我々はこのような不十分な情報しか得られない状況でどのように判断し、どのような方針をとるかとい

う悩ましい状況にしばしば遭遇する。この日本小児循環器学会の判断が、そのような場合の参考になれば幸いである。

利益相反関係の開示

本研究に関する利益相反はありません。

文 献

- 1) 中谷敏, 芦原京美, 泉知里, 他. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版). Guidelines for Prevention and Treatment of Infective Endocarditis (JCS2017). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_nakatani_h.pdf
- 2) 中澤誠, 石和田稔彦, 市田落子, 他. 小児心疾患と成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の管理, 治療と予防ガイドライン. 日小循誌. 2012; **28**: 6-39.
- 3) Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007; **116**: 1736-54.
- 4) 中澤誠, 丹羽公一郎, 吉永正夫, 他. 先天性心疾患における感染性心内膜炎の発生頻度, 予防, 治療に関する全国調査—第1報—. 日小循誌. 2003; **19**: 117-22.
- 5) 中澤誠, 丹羽公一郎, 吉永正夫, 他. 小児および成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の予防, 治療に関する全国調査—第2報—. 日小循誌. 2004; **20**: 668-73.
- 6) Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, et al. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart*. 2005; **91**: 795-800.
- 7) Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol*. 2008; **101**: 114-8.
- 8) Murakami T, Niwa K, Yoshinaga M, et al. Factors associated with surgery for active endocarditis in congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2012; **157**: 59-62.
- 9) Coulter WA, Coffey A, Saunders ID, et al. Bacteremia in children following dental extraction. *J Dent Res*. 1990; **69**: 1691-5.
- 10) Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, et al. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother*. 2015; **70**: 2382-8.
- 11) Rogers AM, Schiller NB. Impact of the first nine months of revised infective endocarditis prophylaxis guidelines at a university hospital: so far so good. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; **21**: 775.
- 12) Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, et al. Infective endocarditis in the U.S., 1998-2009: a nationwide study. *PLoS One*. 2013; **8**: e60033.
- 13) Bikdeli B, Wang Y, Kim M, et al. Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol*. 2013; **62**: 2217-26.
- 14) Desimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of infective endocarditis caused by viridans group streptococci before and after publication of the 2007 American Heart Association's endocarditis prevention guidelines. *Circulation*. 2012; **126**: 60-4.
- 15) Pasquali SK, He X, Mohamad Z, et al. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J*. 2012; **163**: 894-9.
- 16) Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol*. 2015; **65**: 2070-6.
- 17) Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015; **385**: 1219-28.

Infective endocarditis in patients with congenital heart disease —Knowledge from Japanese joint research—

Tomoaki Murakami
Chiba Children's Hospital

Abstract

The morbidity and mortality of infective endocarditis in adults with congenital heart disease are significantly higher than those in the general population. Patients with congenital heart disease frequently require surgical intervention and are typically at high risk for infective endocarditis even in postoperative conditions. In a Japanese multicenter study conducted for assessing infective endocarditis among patients with congenital heart disease, approximately more than half of the patients with infective endocarditis were of postoperative status. Therefore, lifelong prophylaxis for infective endocarditis is essential for several patients with congenital heart disease. Considering from a global perspective, however, prophylactic medication for infective endocarditis has decreased; one reason for this is the lack of sufficient evidence regarding the efficacy of the medication. However, in the guidelines on the Management and Prevention of Infective Endocarditis in Congenital Heart Disease and Pediatric Cardiac Disease by the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery in 2012, prophylactic medication for infective endocarditis has been aggressively recommended. Moreover, the Guidelines for Prevention and Treatment of Infective Endocarditis by the Japanese Circulation Society in 2017 have recommended the medication as well. In the present review, knowledge from the Japanese multicenter study and the guidelines from Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery is summarized.

Key words : infective endocarditis, congenital heart disease, prophylactic medication, guideline, multicenter study
