

外科的治療が奏効したペニシリン耐性肺炎球菌による 基礎疾患のない感染性心内膜炎の1例

水野 将徳¹⁾, 近田 正英²⁾, 栗原八千代¹⁾
麻生健太郎¹⁾, 後藤建次郎¹⁾, 有馬 正貴¹⁾
都築 慶光¹⁾, 村野浩太郎¹⁾

聖マリアンナ医科大学小児科¹⁾, 心臓血管外科²⁾

Key Words:

penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae, infectious endocarditis, cerebral infarction, surgical operation

Successful Treatment with Emergency Surgical Intervention in an Infant with Penicillin-resistant Pneumococcal Endocarditis

Masanori Mizuno,¹⁾ Masahide Chikada,²⁾ Yachiyo Kurihara,¹⁾ Kentaro Aso,¹⁾ Kenjiro Goto,¹⁾
Masaki Arima,¹⁾ Yoshimitsu Tsuzuki,¹⁾ and Kotaro Murano¹⁾

Departments of ¹⁾Pediatrics, and ²⁾Cardiovascular Surgery, St. Marianna University School of Medicine, Kanagawa, Japan

We report a case of infantile *penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae* (PRSP) infectious endocarditis (IE). A one-year-old boy presented with seizures during antibiotic therapy for persistent fever. Cranial MRI demonstrated cerebral infarction, and echocardiography revealed a single, tumor-like vegetation in the left atrium. He was transferred to our hospital for emergency cardiac assessment. Repeat imaging showed the vegetation to have increased in size. The cerebral infarction appeared to represent previous embolisation. Surgery was undertaken to reduce the risk of further emboli. The vegetation and left atrial appendage were fully excised. PRSP was isolated from both the vegetation and peripheral blood cultures.

Imipenem, cilastatin and γ -globulin were given intravenously for 27 and 5 days respectively. Although mild right hemiplegia persisted, the patient was discharged from hospital 56 days after surgery without further events. Following rehabilitation the patient recovered full mobility. His neurodevelopment was under close assessment by age two and appeared only mildly impaired.

PRSP IE is a rare and serious disease. It usually progresses rapidly, often with fatal complications. Our patient suggested that an early surgical intervention even in an infant might be crucial in reducing the complications associated with PRSP IE.

要 旨

1歳男児。発熱が遷延し近医で抗生剤加療中、痙攣発作で他院に搬送された。痙攣消失後も右片麻痺が残存したため、頭部MRIを施行したところ、左大脳半球に脳梗塞が確認された。同時に心エコーで左房内に腫瘍性病変が認められ、当院搬送となった。腫瘍の急速な増大を認めたため緊急手術となった。腫瘍は被膜に覆われた膿瘍であり、左心耳内は膿瘍で占拠されていたため、膿瘍の除去と左心耳切除を要した。培養からペニシリン耐性肺炎球菌(以下PRSP)が検出され、感染性心内膜炎(以下IE)と診断した。術後5日目まで γ グロブリン製剤を、術後27日目までimipenem/cilastatinを使用し、術後56日に退院となった。

肺炎球菌性IEは比較的まれな疾患であり、進行が速く合併症も来しやすい。PRSPによるものはさらにまれであるが、抗生剤の頻用により今後増加が懸念される。外科的治療の有無が予後を分けるとの報告もあり、本症例も早期の外科的切除が有効であった。肺炎球菌性、特にPRSPによるIEと診断した際には、早期の外科的介入も考慮すべきである。

平成20年10月3日受付
平成21年3月24日受理

別刷請求先：〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
聖マリアンナ医科大学小児科 水野 将徳

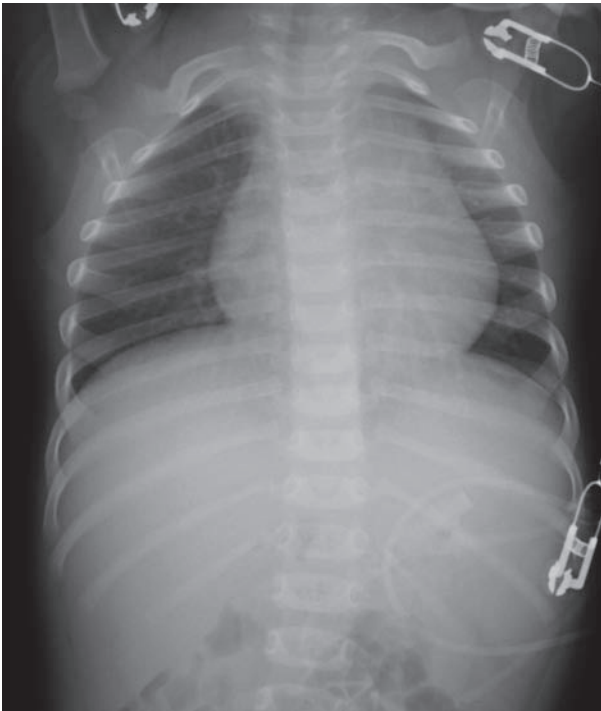


Fig. 1 Chest X-ray demonstrated mild cardiomegaly and normal pulmonary blood flow.

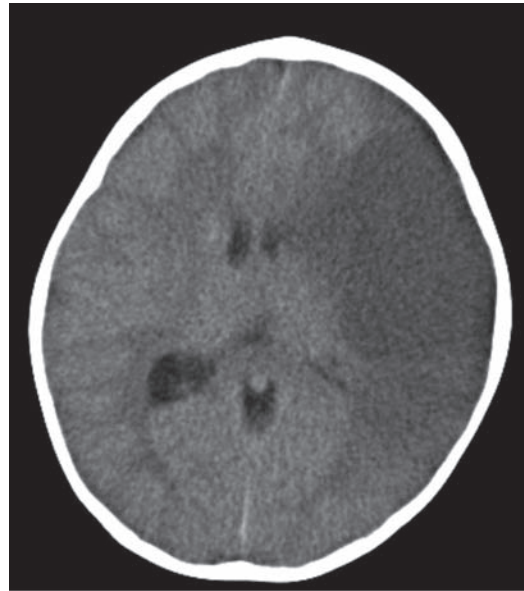


Fig. 2 Brain CT revealed a wide low-density area in the left cerebral hemisphere.

緒 言

ペニシリン耐性肺炎球菌(*penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*: PRSP)による感染性心内膜炎(infectious endocarditis: IE)はまれな疾患で、進行が速く、文献では多彩な合併症が報告されている。感受性のある抗生剤も組織移行性が悪く、外科的治療の有無で予後が左右されるとの報告もある¹⁻⁴⁾。今回われわれは、早期の外科的治療が有効であった症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

1) 症例

1歳1カ月男児。基礎疾患なし。

2) 既往歴

成長発達は異常なし。これまで心雑音を指摘されたことはない。易感染性を示すエピソードなし。

3) 出生歴

在胎39週0日、2,890g、正常分娩で出生。

4) 家族歴

家族内に易感染者、血液疾患なし。

5) 現病歴

38°C台の発熱を認め、近医にて感冒と診断されCF-

PN-PI(cefcape pivoxil)、CTR(ceftriaxone sodium)を投与されていた。第8病日、強直性痙攣が出現したため、精査・加療目的に他院に救急搬送された。DZP(diazepam)静注にて痙攣は消失するも右上下肢麻痺が残存した。当日の頭部CT上では異常所見を認めなかったが、翌日の頭部MRIにて広範な脳梗塞を、また心エコー上左房内に腫瘤性病変を認め、当院に救急搬送となった。

6) 入院時現症

意識レベルE1V2M3、右片麻痺あり。身体所見に特記事項なく、明らかな心雑音、心音異常も聴取されなかった。Osler結節、Roth斑など、IEを疑わせる所見も認めなかった。

7) 入院時検査所見

WBC 11,100/ μ l、CRP 7.2mg/dlと上昇認めた。また、Plt 13.5×10^4 / μ l、D-dimer 35.8 μ g/mlとDICへの進行を疑わせた。第9病日入院時血液培養で肺炎球菌の死滅像が検出された。

入院時画像所見：胸部X線写真上軽度の心拡大を認めた(Fig. 1)。肺血管陰影は正常範囲内であった。頭部CT上左中大脳動脈領域に広範なlow-density areaを認めた(Fig. 2)。心エコー上左房内に左房壁に付着した有茎性で内部不均一な腫瘤性病変(9.8mm \times 7.7mm)を認め、疣贅が疑われた。僧帽弁、大動脈弁には解剖学的異常はなく、病的な弁膜症も認められなかった。

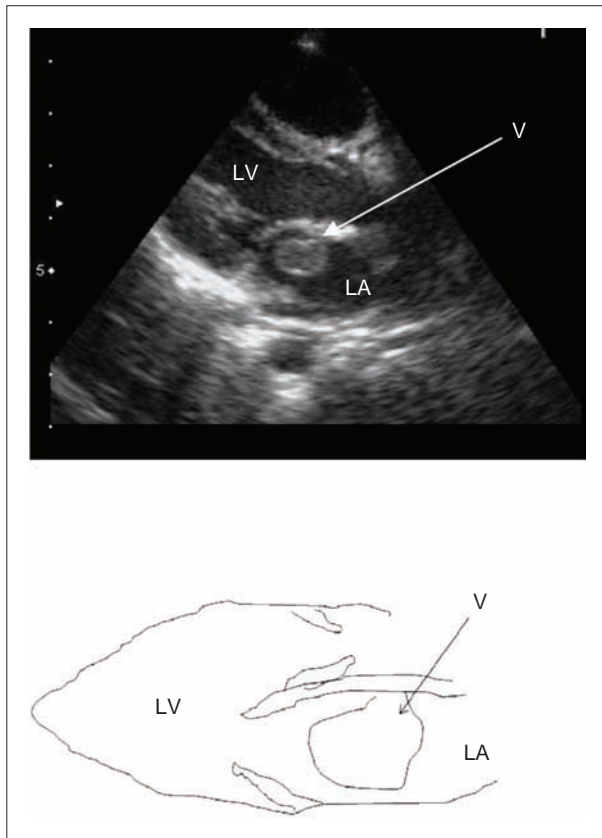


Fig. 3 Echocardiography revealed a tumor lesion (13.9 mm × 8.9 mm) from the left atrial appendage in the left atrium. LA: left atrium, LV: left ventricle, V: vegetation

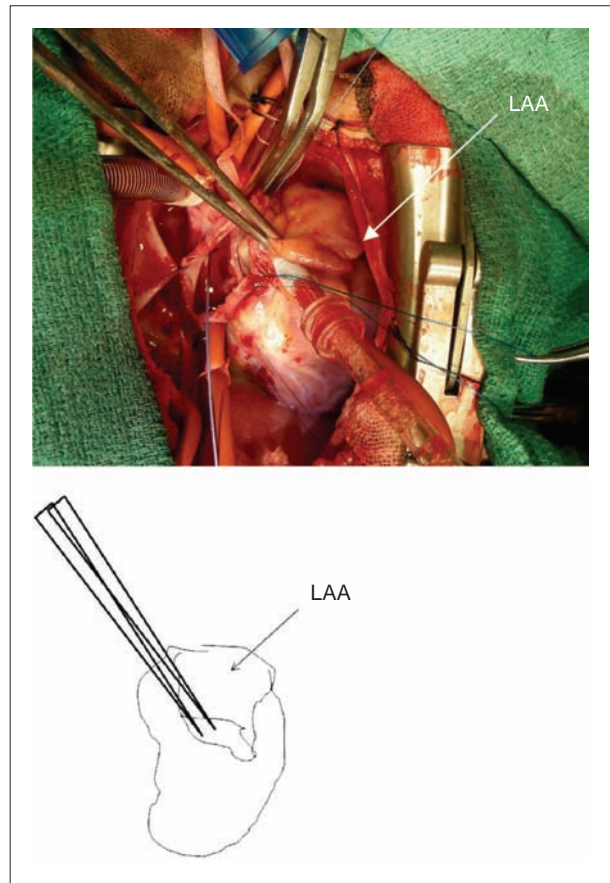


Fig. 4 The left atrial appendage (LAA) was grasped by the forceps. It was enlarged and filled with abscess.

8) 入院後経過および手術所見

入院後、左房内腫瘍の急速な増大(第9病日 9.8mm × 7.7mm, 第11病日 13.9mm × 8.9mm)を認めた(Fig. 3). この時点でも依然として心雑音を聴取しなかった. 第11病日(入院第3病日)緊急で腫瘍摘出術を施行した. 右房切開, 中隔アプローチで左房内に到達した. 腫瘍は被膜に包まれており, 左心耳より左房内に進展した膿瘍であった(Fig. 4). 膿瘍は容易に自壊し, 中から膿が流出した. 左心耳は膿瘍腔となっており, 心内とピンホール程度の交通を認めた(Fig. 5). IEの診断で左心耳切除を施行し膿を除去, 洗浄したのち手術終了とした. 膿瘍の培養からはPRSPが検出された.

9) 術後経過

入院後経過をFig. 6に示す. 術後よりγグロブリン製剤(260mg/kg/day, 5日間), および感受性が良好であったimipenem/cilastatin(IPM/CS)(100mg/kg/day, 28日間)を使用し, 速やかに解熱が得られた. 血液培養は1週間おきに施行し, すべて陰性であった. IPM/

CS終了時(入院第28病日)WBC 4,900/ μ l(Neut. 16%, Lymp. 74%, Mono 7.0%), CRP 0.82mg/dl, 同日施行した血液培養も陰性であった. その後も術後合併症, 膿瘍の再発なく入院第56病日軽快退院となった(入院第54病日 WBC7,400/ μ l, CRP 0.21mg/dl).

考 察

IEは遷延する発熱の原因となる感染性疾患の一つである. まれな疾患ではあるが難治性であり, また死亡する例もあり重篤な疾患である. 基礎疾患として先天性心疾患や後天性心疾患, 心臓手術既往があり, これらに菌血症が加わり発症すると考えられている. しかし, 基礎疾患に心疾患が認められない症例の報告も散見される⁵⁻⁷⁾. 本邦において, 2000~2001年で成人も含めた848のIE症例における検討では, 146症例(17.2%)が基礎疾患を有さず, 先天性心疾患合併例はわずか74例(8.7%)に過ぎなかった⁸⁾. 海外の文献では, 1963~2004年に, 小児における肺炎球菌性IEは32例の報告が

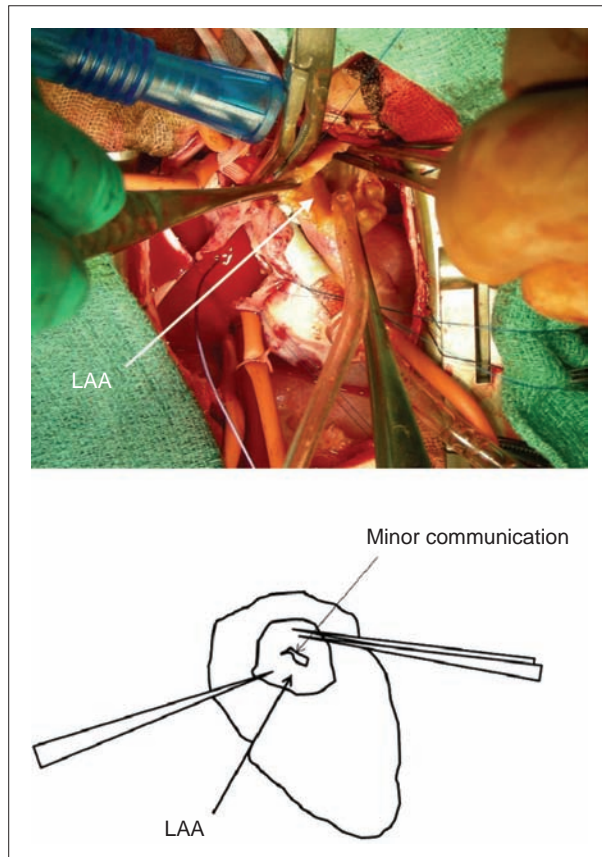


Fig. 5 The clipped left atrial appendage (LAA) showed a large abscess forming a cavity in it that occupied the LAA, which had a minor communication with the left atrium.

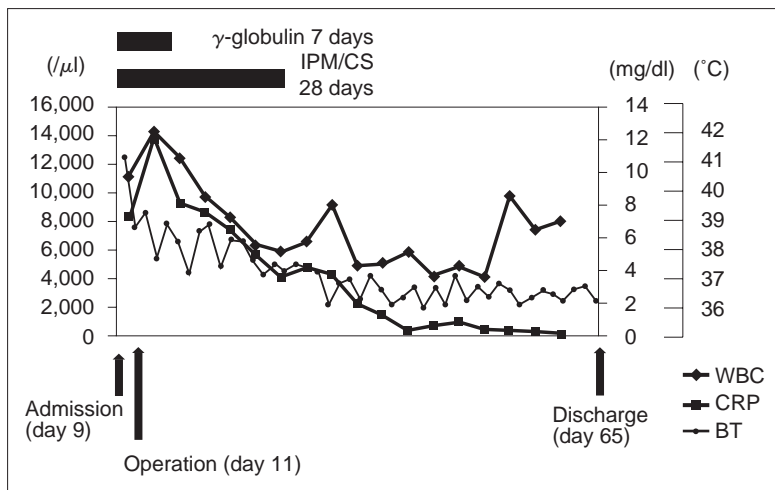


Fig. 6 The combination therapy of imipenem, cilastatin (IPM/CS) and γ -globulin led to a preferable outcome. The WBC counts and levels of CRP were 4,900/ μl (Neut. 16%, Lymph. 74%, Mono 7.0%) and 0.82mg/dl, respectively, when antibiotics administration was discontinued (day 28 of admission). The blood culture ultimately revealed no remarkable findings. The WBC counts and levels of CRP were 7,400/ μl and 0.21mg/dl, respectively, 2 days before discharge. WBC: white blood cell (μl), CRP: c reactive protein (mg/dl), BT: body temperature ($^{\circ}\text{C}$)

ある¹⁾。その中でも先天性心疾患を基礎に持つ症例は半数以下の42%であり、残り半数以上は髄膜炎、肺炎に中耳炎もしくは乳様突起炎を合併していた。起炎菌は黄色ブドウ球菌属、連鎖球菌属が約80%を占め、肺炎球菌は頻度が少ない⁸⁾。肺炎球菌性IEの場合、小児では僧帽弁、成人では大動脈弁が侵される傾向にある^{1, 2)}。

肺炎球菌性IEでは膿瘍、全身の塞栓症、弁破壊、うっ血性心不全などの合併症を来しやすく¹⁻³⁾、本邦においても弁の近傍組織を破壊し完全房室ブロックを来した例⁹⁾や、真菌性の動脈瘤を合併し脳内出血を来した例¹⁰⁾などが報告されている。一般にIEの発症の誘因としては、口腔内疾患や歯科治療、心臓手術後が多いと言わ

れているが、中耳炎由来の報告⁵⁾やHirschsprung病治療中にIEに合併した報告¹¹⁾もある。本症例は、心疾患なく、発症前に口腔内病変はなく、また抜歯や扁桃摘出などの口腔外科的処置もなく、先行感染も明らかではなかった。

IEの治療は、抗生剤投与が第一選択であるが、早期の外科治療の有効性も高く¹⁻⁴⁾、進行性心不全、反復する塞栓症状や敗血症、人工弁や人工血管への感染、塞栓の危険性や可動性のある大きな疣贅(10mm以上)の場合は手術適応があるといわれている^{12, 13)}。本症例は当初から疣贅による脳梗塞病変があり、疣贅の増大が指摘されたため手術適応となった。

Aroninらは肺炎球菌性IEでは、抗生剤使用のみの群に比し手術施行群で死亡率に差がある(62% vs 32%)と述べている²⁾。海外のreviewによると、PRSPによるIE 3例のうち、1例については詳細不明であるが、他の2例に関しては抗生剤治療のみで軽快に至っている¹⁾。ただ、全体として見ると、手術未施行群の生存率は33%であるが、手術施行群は7/8(88%)と予後に差が認められている。別の報告でも、手術施行群のほうが予後良好と報告されている(32% vs 80%)³⁾。

抗生剤選択に関しては、海外、本邦ともcarbapenemにcephalosporinもしくはvancomycinの併用が推奨されている¹²⁻¹⁴⁾が、IEの場合は組織移行性が悪く、適切な手術時期を見誤らないことが重要と報告されている¹⁾。本症例の場合は一般的なDuke診断基準¹³⁾ではなく、緊急手術の結果診断されており、当初は広域抗生剤のIPM/CSを選択していた。感受性があったこと、感染巣が外科的に切除されていることからIPM/CSをそのまま継続としたが、過去の文献を振り返ると基礎疾患のない2歳女児のPRSP性IEにIPM/CS, cefuzonam, ampicillinを使用し、良好な経過をたどった例も報告されている¹⁵⁾。一般的な抗生剤の使用期間は4~6週とされており¹³⁾、本症例も外科的切除、γグロブリン製剤使用の上4週間使用し良好な経過を得た。

近年、PRSPによるIEは増加傾向にあり、Ishiwadaらは1997~2001年で9例を報告した¹⁴⁾。手術施行例は心合併症を伴った例のみ(弁逆流1例、心不全2例)であり、いずれも良好な成績を収めていた。全体の死亡率としては11.1%であった。

本症例は、術後の経過は良好で神経学的回復も良く、早期の外科手術が有効であったと考えられた。

結 語

今回われわれは、明らかな心疾患を認めないPRSPによるIEの1例を経験し、早期に外科手術を施行し良

好な経過を得た。本疾患は抗生剤投与のみでは治療が困難となる場合があり、その際は早期の外科的介入が有用であると考えられた。

【参考文献】

- 1) Choi M, Mailman TL: Pneumococcal endocarditis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; **23**: 166-171
- 2) Aronin SI, Mukherjee SK, West JC, et al: Review of pneumococcal endocarditis in adults in the penicillin era. *Clin Infect Dis* 1998; **26**: 165-171
- 3) Siegel M, Timponi J: Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* endocarditis: a case report and review. *Clin Infect Dis* 2001; **32**: 972-974
- 4) Nomura F, Penny DJ, Menahem S, et al: Surgical intervention for infective endocarditis in infancy and childhood. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**: 90-95
- 5) 菊池健二郎, 井口正道, 水野泰孝, ほか: 基礎疾患に心疾患を認めず、中耳炎を契機に感染性心内膜炎を発症した1男児例. *小児臨* 2006; **59**: 2153-2157
- 6) Givner LB, Mason EO Jr, Tan TQ, et al: Pneumococcal endocarditis in children. *Clin Infect Dis* 2004; **38**: 1273-1278
- 7) Valente AM, Jain R, Scheurer M, et al: Frequency of infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pediatrics* 2005; **115**: e15-e19
- 8) Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T, et al: Current characteristics of infective endocarditis in Japan: an analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J* 2003; **67**: 901-905
- 9) Watanabe Y, Taketani Y, Takei Y, et al: Complete heart block resulting from quadricuspid aortic valve penicillin-resistant pneumococcal endocarditis: a case report. *Circ J* 2003; **67**: 275-276
- 10) 南波広行, 大山 亘, 横井貴之, ほか: ペニシリン耐性肺炎球菌による髄膜炎に感染性心内膜炎, mycotic aneurysmによる脳内出血を合併した1女児例. *慈恵医大誌* 2004; **119**: 367-368
- 11) 西口康介, 岡本健太郎, 石井洋介, ほか: ヒルシユスブルング病治療中に、感染性心内膜炎および感染性脳動脈瘤破裂を合併した1症例. *小児臨* 2006; **59**: 2175-2184
- 12) 吉永英樹, 田中祐治, 吉永正夫: 感染性心内膜炎. *小児診療* 2006; **69 Suppl**: 385-388
- 13) 宮武邦夫, 赤石 誠, 川副浩平, ほか: 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン. *Circ J* 2003; **67 Suppl IV**: 1039-1082
- 14) Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, et al: Pneumococcal endocarditis in children: a nationwide survey in Japan. *Int J Cardiol* 2008; **123**: 298-301
- 15) Okumura A, Ito K, Kondo M, et al: Infective endocarditis caused by highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: successful treatment with cefuzonam, ampicillin and imipenem. *Pediatr Infect Dis J* 1995; **14**: 327-329