

カンジダによる感染性心内膜炎の1例

(平成2年1月16日受付)

(平成3年6月27日受理)

* 済生会宇都宮病院小児科, ***同 心臓血管外科

**慶応大学医学部小児科学教室

井原 正博* 小佐野 満** 加藤 一昭*
有村 秀人* 小林 靖明* 滝山 宣明*
明石 紫永* 木曾 一誠*** 梅津 泰洋***

key words : カンジダ, 真菌性心内膜炎, 菌交代現象, 早期手術

要 旨

心室中隔欠損の術後に菌交代現象により発症したと思われる真菌性心内膜炎の1症例を経験した。心室中隔欠損の手術後, propione-bacterium による感染性心内膜炎となり, 抗生剤による治療を行ったが改善せず, 心エコー上パッチの肥厚を認めたため内科的に治療困難と考え手術を行った。前縦隔, 右心房及び右心室内の vegetation 様の物から, candida albicans が検出され, 菌交代現象による真菌性心内膜炎と考えられたため, amphotericin B による治療を約5カ月間行った。しかし, amphotericin B を中止後再び発熱及び三尖弁閉鎖不全, パッチに付着した vegetation を認めたため, 再度手術を行った。パッチの縫合糸に付着した vegetation 及びパッチを除去し, 三尖弁形成術を行い, 以後 amphotericin B を長期投与し経過は順調である。真菌性心内膜炎は弁置換例に多く, 抗真菌剤による治療が困難な場合が多い予後不良な疾患である。今後, より抗真菌作用が強く副作用の少ない薬剤の開発が期待されるとともに, 今回の様な異物が感染源と考えられる場合, 弁の破壊により心不全の増悪がある場合, あるいは塞栓症を併発した時には早期手術が必要と思われる。

はじめに

近年, 先進国の大施設特に心臓血管外科手術の多い施設ではブドウ球菌, グラム陰性菌とともに真菌性心内膜炎も増加している¹⁾³⁾。真菌性心内膜炎は弁置換例に多く, 抗真菌剤による治療が困難な場合が多く予後は極めて不良である。今回, 心室中隔欠損の術後に菌交代現象により発症したと思われるカンジダによる感染性心内膜炎の1例を経験したので報告する。

症 例

患児: ○村 ○, 1歳, 男児。

現病歴: 生後7カ月時心雑音を指摘され, 心室中隔欠損, 心不全の診断で経過を観察していたが1歳時に心カテーテル検査及び心血管造影を行い肺体血流比

1.77, 肺体血圧比0.94の肺高血圧(肺動脈圧75/25, 平均圧50, 体血圧80/40mmHg)で心室中隔欠損のパッチ閉鎖術を行った(表1)。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 特記すべきことなし。

術後経過: 術後発熱がつづき, 血液培養から propione bacterium が検出された。Septic shock の状態となりカテコールアミンの使用, 腹膜灌流等を行い循環動態は改善したが, 抗生剤による治療を8週間行っても発熱がつづき, CRP も軽度陽性で, 断面心エコー図にてパッチの肥厚と輝度の増強も認められたため(図1), 内科的に治療困難と考えパッチの交換を目的に術後55日目に手術を行った。開胸すると前縦隔内は感染と思われる癒着が認められ, 右房と右室内に径約2mmの vegetation 様のものを認めたが(術前的心エコー図では確認できなかった), パッチは肉眼的に表面

別刷請求先: (〒320) 宇都宮市中央本町4-17

済生会宇都宮病院

井原 正博

表 1

	左 mmHg (平均圧)	酸素飽和度 (%)	
SVC	15/6 (9)	74	肺体流量比 1.77 肺動脈圧 100%酸素負荷 前 5分後 65/20(39)→65/20(38) B/P80/40
IVC	14/5 (8)	72	
RA	13/5 (8)	80	
RV	80/-5	82	
mPA	75/25 (50)	86	
PAwedge	(13)		
LA	(5)	97	
LV	74/5 (35)	95	

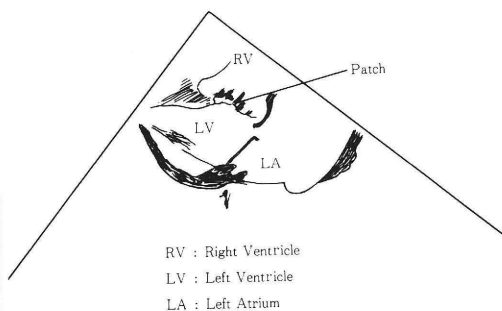
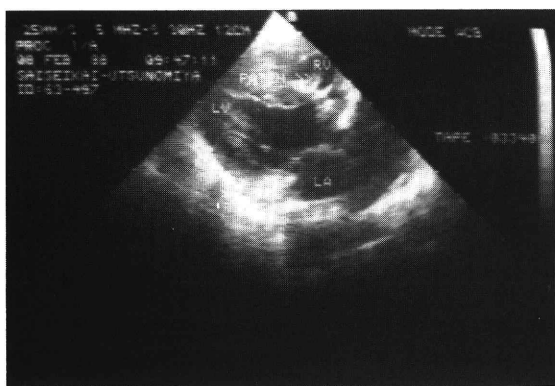


図1 第1回目手術後の長軸心断層エコー図。パッチの肥厚と輝度の増強を認めた。

表2 Amphotericin Bの投与方法

術後日数	3日	8日	22日	36日	57日	71日	89日	134日以降
投与量 (mg/kg)	0.5	0.75	0.75	0.55	0.43	0.55	0.55	0.55
方法	連日	連日	隔日	隔日	隔日	隔日	1回/3日	1回/7日

平滑で、感染の focus とは考えにくかったため交換しなかった。前縦隔の組織、右房と右室内の vegetation 様のものからは培養で candida albicans が検出された。術後 amphotericin B を表2の如く投与し約5カ月の投与後中止した。尚検出された candida の amphotericin B の MIC は 0.39 μ g/ml であった。

投与中軽度の腎機能の低下を認めたが、中止に至る様な重篤な副作用は認められなかった。しかし、投与中止後5日目から再び発熱し、3週後には三尖弁閉鎖不全と思われる心雑音を聴取し、断層心エコー図で右室内に有茎性可動性の vegetation を(図2)、また、カラードップラーエコー図で三尖弁閉鎖不全を認めたため(図3) amphotericin B を再投与したが発熱はつづき心不全も悪化したため内科的治療は困難と考え、第

2回目の術後9カ月目に再々手術を行った。右室内にはパッチの縫合糸に付着した径3×5mmの白色の vegetation を認め(図4)、三尖弁中隔尖は破壊され確認できず、弁輪の縫縮術を行った。VSDの閉鎖に用いたパッチを除去すると左室側には膜様の壁が形成されていたため、再開鎖は行なわなかった。術後も三尖弁閉鎖不全は残存しているが、肝腫大は著明に軽減した。図5は vegetation の組織所見で、中心部は線維性の組織からなり、リンパ球を伴う組織球の浸潤があり、その表面には多核巨細胞が列をなし明らかな granuloma を形成している。これは真菌性心内膜炎の組織所見として矛盾するものではないが、vegetation がパッチに付着していたことを考えると異物反応である可能性も否定できない。vegetation からは培養で

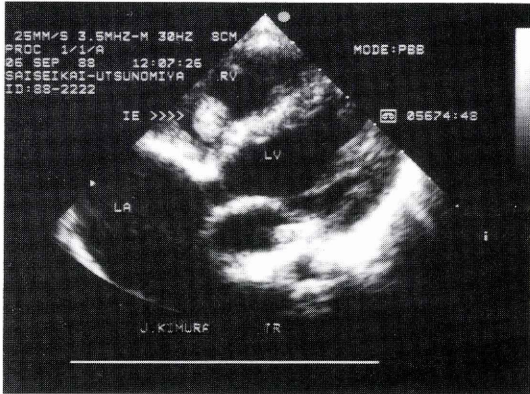


図2 断層心エコー図(4-chamber view) 5カ月間 amphotericin B を投与し中止したところ再び発熱しパッチに付着した有茎性可動性の Vegetation を認めた。
RV : Right Ventricle, LA : Left Atrium, LV : Left Ventricle, IE : Vegetation of I.E.

candida albicans が検出され, amphotericin B による治療を0.5mg/kg/日連日2週間, 以後隔日投与とし12週間, その後3日に1回の投与としたところで外来通院として, 現在2週に1回の投与で経過は良好である。

考 按

従来, 頻度の高いI.E. の起原菌は streptococcus viridans であったが, 近年先進国の大施設, 特に心臓

血管外科手術の多い施設では, staphylococcus aureus, グラム陰性菌, 真菌による I.E. が増加しつつある¹⁾³⁾。その原因としては種々の抗生物質の乱用, あるいは心臓手術の成功率が増加し, 術後の I.E. が増加したこと, 人工弁置換術の症例が増加していることなどが考えられている^{1)~4)}。

真菌性心内膜炎は弁置換例に多く, 抗真菌剤による治療が困難である場合が多い予後不良な疾患である。感染性心内膜炎の中で真菌性心内膜炎の占める割合は0.02%~0.04%の報告が多い^{5)~8)}。弁置換を要した症例の起原菌中7%が真菌という報告もあり⁹⁾、弁の組織破壊が極めて強いことを裏づけている。本症例の様に診断が手術時, あるいは剖検時に始めて確定する場合も少なくない。今回の症例は当初 propione bacterium による心内膜炎, 敗血症として抗生剤による治療を行っていたことと, 全身状態が極めて不良であったため治療中に菌交代現象をおこしたと考えられる。長期間にわたる抗真菌剤の投与にもかかわらず中止後再燃したことと, 感染源と考えられたパッチを除去することにより始めて感染がコントロールされたことを考え合わせると, 本症例の様に異物が感染源となっている場合はより早期の手術が必要と思われる。

最近では弁の破壊による急激な心不全の悪化, 敗血症がコントロール出来ない場合, 重篤な塞栓症を併発した時には早期手術を勧める報告も多い¹⁾³⁾¹⁰⁾¹⁵⁾。起原

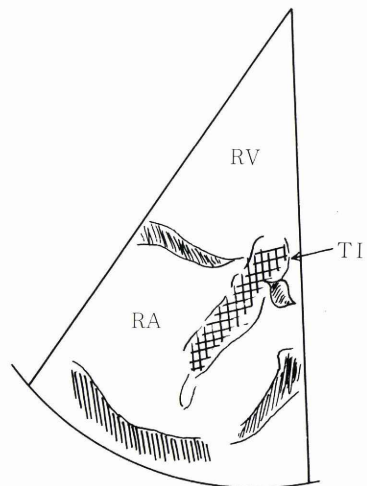
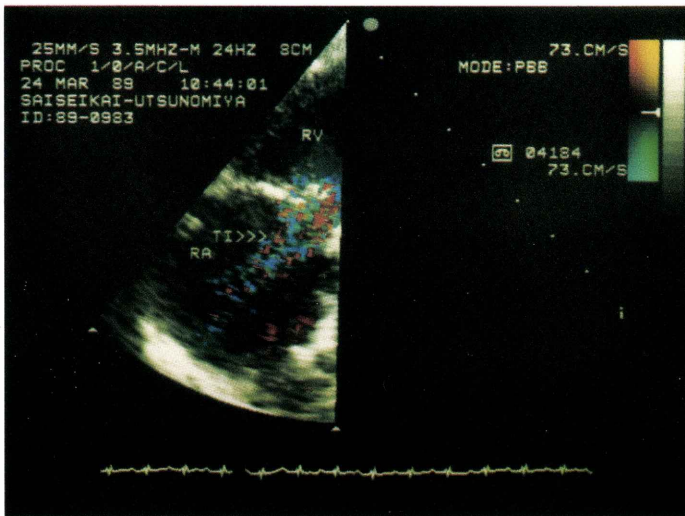


図3 カラードップラーエコー図(4-chamber view). 5カ月間 amphotericin B を投与したところ再び発熱し三尖弁閉鎖不全を生じた。
RV : Right Ventricle, RA : Right Atrium, TI : Tricuspid Insufficiency

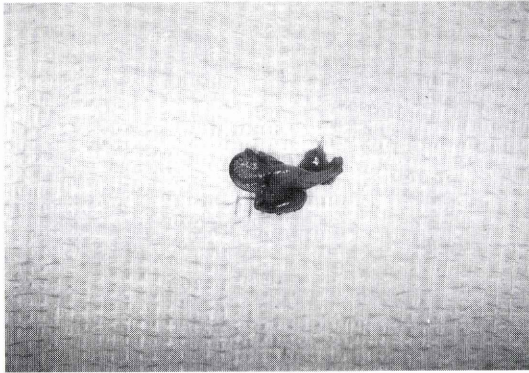


図4 パッチの縫合糸に付着していた vegetation

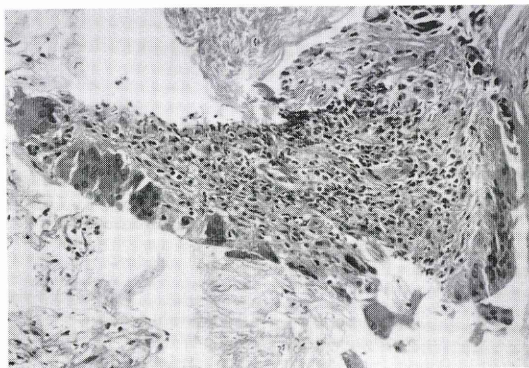


図5 Vegetationの組織所見. 中心部は線維性の組織から成りリンパ球を伴う組織球の浸潤があり、その表面には、多核巨細胞が列を成し明らかな granuloma を形成している。

菌が毒性の強いブドウ球菌等の場合は組織の破壊が早く、弁輪まで病変が及んでから、あるいは心筋内膿瘍等を生じてからでは手術も困難となる場合が少なくない。Richardson らは弁に由来する I.E. ではブドウ球菌が原因と判明した場合は循環動態の良し悪しにかかわらず、診断確認後1週間以内に弁置換を行うべきであるとしており I.E. による閉鎖不全で心不全を生じた場合は感染がコントロールできていなくても直ちに弁置換を行うことを勧めている¹¹⁾。真菌性心内膜炎は抗真菌剤による治療が困難な疾患で死亡率が高く、生存率は12~20%という報告が多い^{16)~18)}。Utley らは塞栓症の合併が多いことと合わせて早期弁置換を唱えている¹⁶⁾。今回の症例も人工弁と同様 VSD パッチに感染源が存在していたことからより早期にパッチの除去術を行うべきであったと思われる。VSD パッチの表面

は術後数カ月で心内膜により被われるが、本症例のように左室側に膜様の壁が形成されている場合は、あえて再閉鎖を行わないでも良いと思われる。

抗真菌剤としては amphotericin B, 5-FC, miconazole があるが、amphotericin B を除いては静菌的に作用する。amphotericin B は0.25~0.3mg/kg/日から開始し0.5~1mg/kg/日を維持量とする報告が多いが画一的なものはない¹⁹⁾²⁰⁾。心内膜炎に対しては amphotericin B 0.3mg/kg/日の点滴静注と5-FC 150mg/kg/日の経口投与併用も報告されているが、人工弁置換後の症例では内科的治療に限界があり、再置換術が必要であるとする報告が多い¹⁶⁾²⁰⁾。本症例においても最大0.75mg/kg/日まで増量しているが MIC が高いことから考えても十分な血中濃度が得られていなかった可能性がある。amphotericin は抗真菌作用が強い反面、発熱、頭痛、嘔吐、腎機能障害、肝機能障害等の副作用が多く、臨床上使用しにくい面がある。今後、より抗真菌作用が強く副作用の少ない薬剤の開発が期待される。

本論文の要旨は第25回日本小児循環器学会総会で発表した。

文 献

- 1) Boyd, A.D., Spencer, F.C., Isom, O.W., Cunningham, J.U., Reed, G.E., Acinapura, A.J. and Tice, D.A.: Infective endocarditis. Analysis of 54 surgically treated patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 73: 23, 1977.
- 2) Stinson, E.B.: Surgical treatment of infective endocarditis. *Prog. Cardiovasc. Surg.*, 22: 145, 1979.
- 3) Young, J.B., Welton, D.E., Raizner, A.E., Ishimovi, T., Montreo, A., Guian, G.A., Mattox, K., Gentry, L.O., Alexander, J.K. and Miller, R. R.: Surgery in infective endocarditis. *Circulation*, 60(Suppl. 1): 77-81, 1979.
- 4) Masur, H. and Johnson, W.D. Jr.: Prosthetic valve endocarditis. *J. Thoracic. Cardiovasc. Surg.*, 80: 31, 1980.
- 5) Torbiörn, S.A., et al.: Prosthetic valve endocarditis. *Circul.*, 2: 223, 1969.
- 6) Richarson, J.U., et al.: Treatment of infective endocarditis: A 10 year comparative analysis. *Circul.*, 4: 589, 1958.
- 7) Perry, L.S., et al.: Operative approach to endocarditis. *A.H.J.*, 103: 561, 1984.
- 8) Johnson, C.N.: Pediatric endocarditis. *Mayo-clinic. Proc.*, 57: 86, 1982.
- 9) Cuckingham, R.A., et al.: Early valve replace-

- ment in active infective endocarditis. *J.T.C.S.*, 103 : 1, 1985.
- 10) Prager, R.L., Naples, N.D., Hammon, J.W., Friesinger, G.C. and Bender, G.W.: Early operative intervention in aortic bacterial endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.*, 32 : 347, 1981.
 - 11) Richardson, J.V., Karp, R.B., Kirklin, J.M. and Dismukes, W.E.: Treatment of infective endocarditis. A 10 year experience. *Circulation*, 58 : 589, 1978.
 - 12) Scott, S.M.: Early operative intervention in aortic bacterial endocarditis. *Ann. Thorac. Surg.*, 32 : 327, 1981.
 - 13) Stinson, E.B., Griep, R.B., Voskik, Copeland J. G. and Shumway, N.E.: Operative treatment of active endocarditis. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.*, 71 : 659, 1976.
 - 14) Wann, L.S., Dillon, J.C., Weyman, A.E. and Feigenbawm, H.: Echocardiography in bacterial endocarditis. *N. Engl. J. Med.*, 295 : 135, 1976.
 - 15) Wilson, W.R., Danielson, G.K., Guillian, E.R., Washington, J.A. II, Jaumin, G.K. and Geraci, J. E.: Valve replacement in patients with active infective endocarditis. *Circulation*, 58 : 585, 1978.
 - 16) Utley, J.D., Nills, J. and Roe, B.B.: The role of valve replacement in the treatment of fungal endocarditis. *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.*, 69 : 255, 1975.
 - 17) Goenen, N., Reynaert, M., Jaumin, P., Chaland, H. Ch. and Tremouroux, J.: A case of candida albicans endocarditis 3 years after an aortic valve replacement. *J. Cardiovasc. Surg.*, 18 : 391, 1977.
 - 18) Rubinstein, E., Noriega, E.D., Simberkoff, M.S., Holzman, R. and Rahal, J.J.: Fungal endocarditis: Analysis of 24 cases and review of the literature. *Medicine*, 54 : 331, 1975.
 - 19) Ad Hoc Committee, Scientific Assembly on Microbiology. *Infection and Immunity: Treatment of fungal diseases. Am. Rev. Respir. Dis.*, 130 : 1393, 1979.
 - 20) 森 健, 他: 内臓真菌症の治療指針. *化学療法の領域*, 2 : 1574, 1986.

Infective Endocarditis Caused by *Candida Albicans* —A Case Report—

Masahiro Ihara*, Mitsuru Osano**, Kazuaki Kato*, Hideto Arimura*, Yasuaki Kobayashi*,
Nobuaki Takiyama*, Shiei Akashi* and Issei Kiso*

*Saiseikai Utsunomiya Hospital

**Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University

We experienced a case of infective endocarditis (I.E.) caused by *Candida albicans*. A one year male infant had a persistent fever after an operation of Ventricular Septal Defect, and had developed a septic shock whose causative organism was propione bacterium. Despite a prolonged antibiotic treatment, the fever persisted and the patch of VSD seemed thickened and its brightness increased on the 2 dimensional echocardiogram. As the treatment by the antibiotics was not effective, we decided to give an operation in order to change the patch. At the operation, the frontal mediastinum was discovered to be chronically infected and vegetation like product existed at the wall of the right atrium and right ventricle from which *Candida albicans* was detected. The patch was not removed as its surface was smooth, showing no evidence as the focus of infection. Amphotericin B was administered for 5 months, but fever developed again after its cessation. A large vegetation was found to be attached to the patch and tricuspid regurgitation was detected on the 2 dimensional echocardiogram. A third operation was performed to eradicate the patch and the vegetation. As a thin membrane-like wall was on the left side of the patch, the patch was removed without adding a new patch. Tricuspid valvuloplasty and the removal of the vegetation was performed from which *Candida albicans* was detected. The patient is doing well after the operation, receiving prolonged administration of Amphotericin B.

Fungal endocarditis is common after a valve replacement with high mortality rate due to the resistance to medical treatment. Early operation is recommended when the focus of infection is a foreign product as in the present case or heart failure may occur due to the destruction of the heart valves, or a severe complication due to embolism occur.