

## 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

日本小児循環器学会研究委員会

「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」

中澤 誠：東京女子医科大学心臓病センター循環器小児科  
 丹羽公一郎：千葉県循環器病センター小児科  
 吉永 正夫：鹿児島大学医学部小児科  
 寺井 勝：千葉大学医学部小児科  
 越後 茂之：国立循環器病センター小児科  
 藤原 卓：長崎大学大学院医歯学総合研究科  
 村上 智明：北海道大学大学院医学研究科医学部小児科  
 市田 菫子：富山医科薬科大学小児科  
 城尾 邦隆：九州厚生年金病院小児科  
 羽根田紀幸：島根大学医学部小児科  
 檜垣 高史：愛媛大学医学部小児科  
 鈴木 浩：山形大学医学部小児科  
 上村 秀樹：国立循環器病センター心臓血管外科  
 石和田稔彦：千葉大学医学部小児科  
 立野 滋：千葉県循環器病センター小児科  
 久保田一見：長崎大学病院歯科  
 福島 裕之：慶応義塾大学医学部小児科  
 塚野 真也：国立循環器病センター小児科  
 森 善樹：東京女子医科大学心臓病センター循環器小児科

### Key words :

感染性心内膜炎，先天性心疾患，成人先天性心疾患

### はじめに

感染性心内膜炎 (IE) に関するガイドラインは，American Heart Association から報告され広く用いられている<sup>1-5)</sup>。しかし，このガイドラインはおもに成人心疾患を対象とした文献に基づいて作成されている。一方，小児，成人先天性心疾患のIEを一施設で経験することは少ないため，多くの小児，成人先天性心疾患のIEの報告は，長期にわたるIEの経験例をまとめた場合が多い。このため，最近のIE診断，治療を反映したIEのまとめた報告は比較的少ない<sup>6-16)</sup>。したがって，これら疾患のIEに関する有用で時代に合致したガイドラインは今まで作成，報告されていない。この研究は，昨年度行われた「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」に引き続き研究である<sup>6,17)</sup>。今回の日本多施設研究は，小児，成人先天性心疾患に合併するIEの臨床像を明らかにし，小児，成人先天性心疾患におけるIEガイドラインを作成するための基礎的なデータを提供することを目的としている。

### 方 法

日本小児循環器学会に所属する66施設から，1997年1月～2001年12月の5年間に経験した小児あるいは成人先天性心疾患にみられたIE：239例(年齢  $14.7 \pm 14.5$  (14日～69歳))について，病歴，患者属性，予防，診断，治療に関する情報を収集した。

239人の内訳は，小児170例(147例は先天性心疾患を伴っており23例は背景となる明らかな心疾患はなかった)。年齢は  $7.4 \pm 5.7$  (14日～17歳)，先天性心疾患を伴う成人69例(年齢  $32.5 \pm 14.1$  (18～69歳))であった。結果は，有効回答数のみ記載をし，非回答，回答不明例は回答数から除いた。また，数値は，平均  $\pm$  SD (最低値～最高値) で示した。

### 結 果

#### 1. 属性

男女比は，143/96。乳児は20/239 (8.4%) で，年齢は  $5.1 \pm 3.3$  カ月 (14日～10カ月)。背景となる先天性疾患診断は表1

別刷請求先：〒290-0512 千葉県市原市鶴舞575

千葉県循環器病センター小児科 丹羽公一郎

表 1 先天性心疾患の診断

診断	総数 (%) (n=216)	非手術 (n=97)	修復術後 (n=75)	姑息術後 (n=44)
VSD, VSD+α	81 (37.5)	65	VSD closure: 16	0
TOF, TOF pulmonary atresia	39 (18.1)*	3	Rastelli: 11 ICR: 8	UF: 4 A-P shunt: 13
Double outlet right ventricle	16 (7.4)	0	Rastelli: 2; Fontan: 3 ICR: 3	A-P shunt: 6 PAB: 2
Mitral stenosis/ regurgitation	14 (6.5)	11	MVR: 1; MVP: 2	
Heterotaxia	13 (6.0)	1	TCPC: 2 Fontan: 1	A-P shunt: 7 PAB: 2
Aortic stenosis/ regurgitation	11 (5.1)	7	Ross:1; AVR:1 AVP: 2	
d-TGA	8 (3.7)	0	Rastelli: 5; Jatane: 1	A-P shunt: 2
Single ventricle	6 (2.8)	2	Fontan: 1	A-P shunt: 3
COA, COA VSD	6 (2.8)	0	VSD closure: 4	SCLF: 2
AVSD	5 (2.3)	1	AVSD closure; MVP: 3	A-P shunt: 1
Corrected TGA	5 (2.3)	0	Rastelli: 2; TVR: 1 VSD closure: 1	A-P shunt: 1
ASD+α	3 (1.4)	2	ASD closure: 1	
PDA	2 (0.9)	2		
TAC	2 (0.9)	0	Rastelli: 2	
Ebstein's disease	1 (0.5)	0	TVR: 1	
HLHS	1 (0.5)	0		Norwood: 1
Other CHDs	3 (1.4)	3		

VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, ICR: intracardiac repair, UF: unifocalization, A-P: aortopulmonary, PAB: pulmonary artery banding, MVR: mitral valve replacement, MVP: mitral valve plasty, TCPC: total cavopulmonary connection, AVR: aortic valve replacement, AVP: aortic valve plasty, TGA: transposition of the great arteries, COA: coarctation of the aorta, SCLF: subclavian flap, AVSD: atrioventricular septal defect, TVR: tricuspid valve repair, ASD: atrial septal defect, PDA: patent ductus arteriosus, TAC: truncus arteriosus communis, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, CHD: congenital heart disease

\*TOF pulmonary atresia: 22, α: ASD (atrial septal defect), PDA; Others: Valsalva aneurysm, port-systemic shunt

に示す。手術後例は119例(55.1%)、修復術：74、姑息術：44)、チアノーゼ型心疾患：88例。修復術後遺残病変は55/74(74.3%)であった(表2)。IE既往例は23/229(9.2%)、1回：10、2回：2、3回：2、4回かそれ以上：2、不明：7であった。手術既往例のうち28/129(23.3%)は、周術期IE(術後6カ月以内のIE)であった。

## 2. 感染予防

IEの原因とされる手技は78/234(33.3%)で明らかとなった(表3)。このうちの22/78(28.2%)では、予防投薬が行われていた。14例は、経静脈投与であったが、このうち9例は、起因菌が*Methicillin resistant staphylococcus aureus*(MRSA)(n=7)、*Candida albicans*(n=2)であった。8例は経口投薬が行われ、streptococci species 3例、staphylococci speciesが4例であった。

## 3. 感染部位

感染部位は202/239(84.5%)例で判明した。成人例は52/69(75.4%)であった。左心系IEは88/202(43.6%)で認められた〔僧帽弁：44(21.8%)、大動脈弁：2(12.9%)、僧帽弁と大動脈弁：5(2.5%)、左房：3(1.5%)、左室流出路：2(1.0%)、上行大動脈：1(3.0%)、その他：2〕。右心系IEは109/202(54.0%)で、三尖弁：37(18.3%)、心室中隔欠損：19(9.4%)、右室：12(5.9%)、右室流出路導管：1(5.0%)、肺動脈弁：4(4.0%)、肺動脈：2(1.0%)、閉塞後肺動脈2(1.0%)、その他：7。右室および左室：3(1.5%)、Blalock-Taussig shunt：2(1.0%)。成人のみの集計では、右心系IE 29/52(55.8%)、左心系IE 21/52(40.4%)であった。背景心疾患が認められない小児23例は、僧帽弁：15、大動脈弁：5、僧帽弁と大動脈弁：2、三尖弁：1(中心静脈カテーテル留置例)であった。

## 4. 症状および検査データ

症状および検査データは(n=239)、発熱：224(93.7%)、

表 2 修復術後遺残病変

診断	遺残病変/修復術 (n=55/75)	遺残病変の種類
VSD	11/16	VSD: 7; AR: 3; PDA: 1
Tetralogy of Fallot	16/19	VSD: 3; PS: 12; AR: 1
Double outlet right ventricle	6/8	VSD: 1; PS: 2; PR: 3; MR: 2
COA, COA VSD	4/4	VSD: 1; AR: 1; COA: 1; MR: 1
d-TGA	3/6	PS: 3
Atrioventricular septal defect	3/3	MR: 2; TR: 1
AS, AR (BAV)	3/4	AS: 2; AR: 1
Heterotaxia (single ventricle)	3/4	MR: 1; TR: 1; PS: 1
Atrial septal defect	1/1	MR: 1
MR	1/3	MR: 1
Corrected TGA	3/4	VSD: 2; TR: 1
Truncus arteriosus communis	1/2	PR: 1
Ebstein's disease	0/1	

VSD: ventricular septal defect, AR: aortic regurgitation, PDA: patent ductus arteriosus, PS: pulmonary stenosis, PR: pulmonary regurgitation, MR: mitral regurgitation, COA: coarctation of the aorta, TGA: transposition of the great arteries, TR: tricuspid regurgitation, AS: aortic stenosis, BAV: bicuspid aortic valve

表 3 IEの原因と考えられる手技

手技	患者数 (%) (n=78)
Invasive dental procedures	29 (37.2)
Cardiac surgery	21 (26.9)
Pneumonia	6 (7.7)
Invasive otolaryngeal procedures	5 (6.4)
Unexpected trauma	4 (5.1)
Upper respiratory infection	4 (5.1)
Atopic dermatitis	4 (5.1)
Catheter intervention	2 (2.6)
Meningitis	1 (1.3)
Piercing	1 (1.3)
Intubation	1 (1.3)

表 4 起因菌

起因菌	患者数 (%) (n=201)
Streptococcus species	106 (52.7)
Alpha-streptococcus	88 (3.8)
Pneumonia	11 (5.5)
Beta-streptococcus	2 (1.0)
Enterococci	1 (0.5)
Others	4 (2.0)
Staphylococcus species	74 (36.8)
Staphylococcus aureus	62 (30.8)
MRSA	15 (7.5)
Epidermidis	10 (5.0)
MRSE	4 (2.0)
Others	2 (1.0)
Hemophilus sp	9 (4.5)
Pseudomonas	4 (2.0)
Candida sp	5 (2.5)
Others	3 (1.5)

MRSA: methicillin resistant staphylococcus aureus, MRSE: methicillin resistant staphylococcus epidermidis  
Culture negative: 38

心雑音の変化あるいは出現: 58(24.3%), Osler's nodes: 11(4.6%), Roth's spots: 4(1.7%), Janeway lesions: 7(2.9%), 白血球数(/mm<sup>3</sup>): 15,580 ± 8,378(4,290 ~ 79,600), CRP (mg/dl): 11.2 ± 7.4(0.03 ~ 42.2), 血沈(mm): 57.1 ± 34.6(2 ~ 164)であった。

## 5. 起因菌

起因菌は201/239(84.1%)で検出された(表4)。

## 6. 診断

血液培養は3.5(1 ~ 18)回/患者に行われた。血液培養開始

から抗生物質投与までの時間は90.8 ± 15(0 ~ 720)時間であった。

経食道エコーは30/228(13.2%)で行われていたが、23例は成人例であった。エコーでの陽性所見は167/235(71.1%)で

表 5 合併症 (n=115, 複数回答)

合併症	患者数 (%)
Increased valvular regurgitation	73 (30.5)
Cardiac failure	56 (23.4)
Systemic emboli	48 (20.1)
Cerebral emboli	25 (10.5)
Arrhythmia development	13 (5.4)
Systemic abscess formation	12 (5.0)
Periannular extension of abscess	11 (4.6)
Intracranial hemorrhage	7 (2.9)
Prosthetic valve dysfunction	4 (1.7)
Glomerulonephritis/renal failure	4 (1.7)
Mycotic aneurysm	3 (1.3)

あった (vegetation : 145/235 (61.7%) , 心内膜エコー強度の増強 : 146/235 (62.1%) , 弁穿孔 : 17 (7.2%) , 弁輪周囲膿瘍 : 14/235 (6.0%) ) . vegetationの大きさは  $11.1 \pm 6.7$  (1 ~ 39) mmであった . エコーで診断されず , 病理所見でのみ判明した vegetationは 6 例であった .

人工材料感染は 26/136 (19.1%) に認められた (人工弁 : 4 , 右室流出路導管 : 10 , 右室流出路パッチ : 2 , 心室中隔欠損閉鎖パッチ : 6 , Blalock-Taussig shunt : 1 , 肺動脈絞扼部 : 1) .

#### 7. 合併症とその治療 (表 5)

合併症は 115/235 (48.1%) 例で ,  $29 \pm 42$  (0 ~ 180) 病日に認められた . 頭蓋内塞栓は 25/235 (10.5%) に認められ , 76% は *staphylococcus aureus* 感染であった . 全身性塞栓は 48 例で認められた . そのうち 37 例で vegetation 部位が明らかとなった (左心系 : 20 , 右心系 : 15 , 両側 : 2) . 不整脈治療は 13 例で行われ , ペースメーカー植込込み術が完全房室ブロック 1 例で行われた . しかし , これらの例で , 弁輪周囲膿瘍は認めなかった . 心不全治療は 57 例で行われた . 真菌動脈瘤に対する脳外科手術が 1 例の小児で行われた .

#### 8. 抗生物質治療

抗生物質治療 (n = 235) は表 6 に示す . IE 発症から抗生物質開始までの期間は  $18.5 \pm 33.3$  (0 ~ 240) 日で , 7 日以内が 104/203 (51.2%) であった . 抗生物質投与期間は  $29.7 \pm 16$  (1 ~ 70) 日であった . 抗生物質の種類は (n = 235) , penicillins : 147 (62.6%) , cepheems : 81 (34.5%) , aminoglycosides : 84 (35.7%) , carbapenems : 43 (18.3%) , vancomycin : 29 (12.3%) , oxacephems : 9 (3.8%) , tetracyclines : 9 (3.8%) , fosfomycin : 7 (3.0%) , fluconazol : 5 (2.1%) , clindamycin : 4 (1.7%) , chloramphenicol : 1 (0.4%) であった .

表 6 抗生物質治療 (n=235)

抗生物質	患者数 (%)
Penicillins alone	54 (23.0)
Penicillins plus aminoglycosides	50 (21.3)
Penicillins plus others <sup>1</sup>	30 (12.8)
Cephems alone	29 (12.3)
Cephems plus aminoglycosides	8 (3.4)
Cephems plus others <sup>2</sup>	15 (6.4)
Carbapenems alone	9 (3.8)
Carbapenems plus others <sup>3</sup>	7 (3.0)
Vancomycin alone	4 (1.7)
Vancomycin plus carbapenems	6 (2.6)
Vancomycin plus others <sup>4</sup>	17 (7.2)
Oxacephems	4 (1.7)
Antifungal agents (fluconazol)	2 (0.9)

Others<sup>1</sup>: cepheems, aminoglycosides, carbapenems, clindamycin or tetracyclines; others<sup>2</sup>: carbapenems, fosfomycin, aminoglycosides or tetracyclines; others<sup>3</sup>: aminoglycosides, oxacephems, fosfomycin, clindamycin, tetracycline; others<sup>4</sup>: aminoglycosides, cepheems, tetracyclines, carbapenems

#### 9. 心臓外科手術

IE 発症後の心臓外科手術は 103/235 (43.1%) で行われ , IE 急性期の手術は , 63/235 (26.4%) で , IE 発症後外科手術までの期間は ,  $37.2 \pm 34.8$  (0 ~ 180) 日であった .

抗生物質投与終了後治療期の外科手術は 40/235 (16.7%) で行われ , IE 発症後外科手術までの期間は ,  $301 \pm 456$  日 (30 日 ~ 49 カ月) であった . 外科手術の適応 , 外科手術内容は表 7 , 8 に示す .

#### 10. 予後

死亡率は 21/235 (8.8%) であった . 抗生物質治療単独例 (治療期手術例 n = 40) を含む (n = 176) , 14/176 (8.0%) , 急性期手術例 (n = 63) : 7/63 (11.1%) , 治療期手術例 (n = 40) : 0/40 (0%) であった .

小児例の死亡率 (16/170 (9.4%)) は成人例 (5/65 (7.2%)) よりも高かった . 人工材料感染は 26/136 例 (19.1%) に認められ , 12 例で急性期手術を要した . 死亡率は 3/26 (11.5%) で , 2 例の急性期手術死亡を含んでいた .

#### 11. 死亡原因

21 例の死亡原因は , 手術 : 7 , 心不全 : 6 (2 例の頭蓋内血栓を含む) , 抗生物質抵抗性の IE : 6 , 肺炎 : 1 , 腎不全 : 1 であった .

表 7 心臓外科手術の適応 (n=103, 複数回答)

適応	患者数 (%)
Vegetation: possibly develop future systemic embolization or status post systemic embolization	46 (44.7)
Cardiac failure unresponsive to medical therapy	30 (29.1)
Prosthetic material infection	15 (14.6)
Eradication of recurrent IE	13 (12.6)
Periannular extension of abscess	10 (9.7)
Persistent bacteremia despite appropriate medical therapy	7 (6.8)
Arrhythmia	2 (1.9)
Others	4 (3.9)

表 8 外科手技 (n=103, 複数回答)

外科手技	患者数 (%)
Ventricular septal defect closure	35 (34.0)
Aortic valve replacement	18 (17.5)
Resection of vegetation	18 (17.5)
Mitral valve replacement	14 (13.6)
Mitral valve plasty	12 (11.7)
Right ventricular outflow reconstruction	12 (11.7)
Extraconduit repair	4 (3.9)
Tricuspid valve plasty	4 (3.9)
Ross procedure	3 (2.9)
Tricuspid valve replacement	2 (1.9)
Aortic root replacement	2 (1.9)
Conduit replacement	2 (1.9)
Glenn procedure	2 (1.9)
Others	12 (11.7)

## 結 論

239例(小児170人,成人69人)の先天性心疾患に伴う感染性心内膜炎の臨床像が明らかとなった。近年のIEの予防法,診断,内科治療,外科治療の発達にもかかわらず,小児,成人先天性心疾患IEは死亡率,罹病率ともに依然として高いことが明らかになった。この国内多施設研究結果は,日本の多施設患者の臨床的事実に基づいており,今後,新しいIEガイドライン作成の基礎的データとなりうると考えられた。

## 【参考文献】

- 1) Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277: 1794–1801 (Circulation 1997; 96: 358–366)
- 2) Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, et al: Unique features of infective endocarditis in childhood. Circulation 2002; 105: 2115–2127
- 3) Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al: Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. Circulation 1998; 98: 2936–2948
- 4) Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al: Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci, and HACEK microorganisms. American Heart Association. JAMA 1995; 274: 1706–1713
- 5) Miyatake K, Akaishi M, Kawasoe K, et al: Guidelines for the prevention and treatment of infective endocarditis (JCS 2003). Circ J 2003; 67 (Suppl IV): 1039–1110
- 6) Niwa K, Nakazawa M, Miyatake K, et al: Survey of prophylaxis and management of infective endocarditis in patients with congenital heart disease Japanese nationwide survey. Circ J 2003; 67: 585–591
- 7) Saiman L, Prince A, Gersony WM: Pediatric infective endocarditis in the modern era. J Pediatr 1993; 122: 847–853
- 8) Awadallah SM, Kavey R-EW, Byrum CJ, et al: The changing pattern of infective endocarditis in childhood. Am J Cardiol 1991; 68: 90–94
- 9) Fukushige J, Igarashi H, Ueda K: Spectrum of infective endocarditis during infancy and childhood: 20-year review. Pediatr Cardiol 1994; 15: 127–131
- 10) Li W, Sommerville J: Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. Eur Heart J 1998; 19: 166–173
- 11) 武田 紹, 太田真弓, 中澤 誠, ほか: 感染性心内膜炎の現状, 当施設における最近の経験. 日小循環誌 2001; 17: 534–539
- 12) 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

- 13 Morris CD, Reller MD, Menashe VD: Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. JAMA 1998; 279: 599-603
- 14 Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al: Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. Circulation 1993; 87 (2 Suppl): I-121-126
- 15 Citak M, Rees A, Mavroudis C: Surgical management of infective endocarditis in children. Ann Thorac Surg 1992; 54: 755-760
- 16 丹羽公一郎, 立野 滋, 本田隆文, ほか: 感染性心内膜炎をともなった大動脈二尖弁. 日小循誌 2000; 16: 907-912
- 17 中澤 誠, 丹羽公一郎, 吉永正夫, ほか: 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: 117-122