

抗リン脂質抗体陽性で巨大疣贅を認めたアトピー性皮膚炎を基礎とする感染性心内膜炎の1例

Infective Endocarditis With a Huge Mitral Vegetation Related to Atopic Dermatitis and High Serum Level of Infection-Related Antiphospholipid Antibody: A Case Report

原田 将英*
 西 裕太郎
 田村親史郎
 伊庭 裕
 阿部 恒平
 山家 謙
 秋本 剛秀
 高尾 信廣
 渡辺 直
 林田 憲明
 小柳 仁

Masahide HARADA, MD*
 Yutaro NISHI, MD
 Shinjiro TAMURA, MD
 Yutaka IBA, MD
 Kohei ABE, MD
 Yuzuru YANBE, MD
 Takehide AKIMOTO, MD
 Nobuhiro TAKAO, MD
 Sunao WATANABE, MD
 Noriaki HAYASHIDA, MD
 Hitoshi KOYANAGI, MD,

Abstract

A 24-year-old woman with atopic dermatitis was admitted to our hospital with fever. Echocardiography showed a huge vegetation attached to the posterior mitral commissure without mitral valve dysfunction. Blood culture identified methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. The serum level of antiphospholipid antibody was elevated. A splenic infarction occurred on the second hospital day. Surgery to resect the residual mobile vegetation was performed uneventfully on the 6th hospital day. The postoperative course was uneventful, and the patient was discharged after 4 weeks of antibiotic therapy. Preservation of the mitral valve is rare in the face of virulent *Staphylococcus* infection and the presence of a huge mobile vegetation. These findings were apparently related to the high serum level of infection-related antiphospholipid antibody and atopic dermatitis.

J Cardiol 2003 Sep; 4(3): 135 - 140

Key Words

- Endocarditis (infective)
- Echocardiography, transesophageal, transthoracic
- Infectious disease (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*)
- Antibodies (antiphospholipid)

はじめに

最近の感染性心内膜炎に関する報告では、超音波所見で15mm以上の疣贅は塞栓症の危険が高く¹⁾、さら

に黄色ブドウ球菌の心内膜炎に関しては疣贅の成長に伴った弁破壊の進行も多くみられる。今回我々はアトピー性皮膚炎を有する若年女性において、黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎を引き起こし、心エコー図

聖路加国際病院 ハートセンター：〒104-8560 東京都中央区明石町9-1；*(現)静岡済生会総合病院 循環器科：〒422-8527 静岡県静岡市小鹿1-1-1

St' Luke's International Hospital, Heart Center, Tokyo; *(present) Division of Cardiology, Shizuoka Saiseikai General Hospital, Shizuoka

Address for correspondence: HARADA M, MD, Division of Cardiology, Shizuoka Saiseikai General Hospital, Oshika 1-1-1, Shizuoka, Shizuoka 422-8527

Manuscript received February 26, 2003; revised May 26, 2003; accepted May 26, 2003

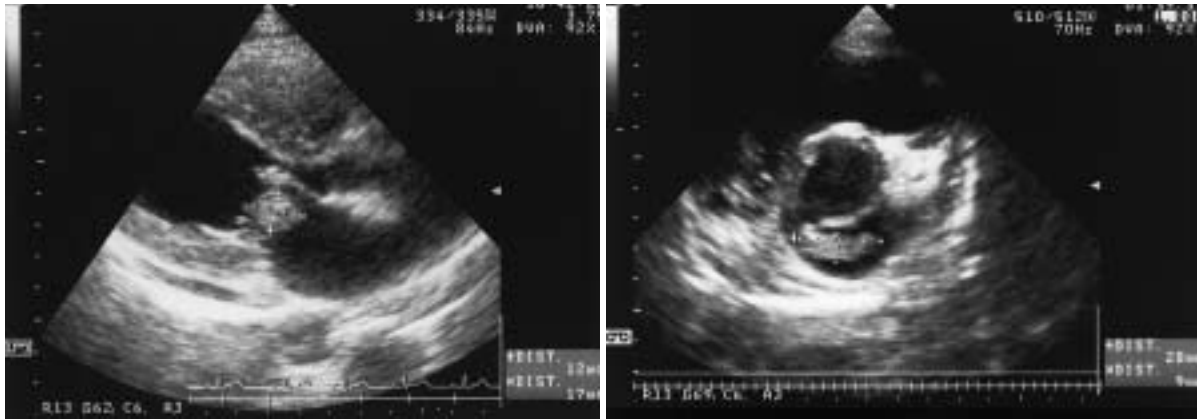


Fig. 1 Transthoracic echocardiograms taken at first presentation
Parasternal long-axis(left)and short-axis views(right).

所見で弁破壊を伴わない30mmの巨大疣贅を認め、塞栓症を呈しつつも外科的治療と内科的治療で治癒した1例を経験した。アトピー性皮膚炎と黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎の関連性が示唆されたことや、急性期の検査所見で抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibody: APA)が陽性であり、文献的にも本例における疣贅の巨大化、塞栓症状とAPA陽性との関連性が考えられたことなどの興味深い所見がみられたため、ここに報告する。

症 例

症 例 24歳,女性

主 訴: 発熱と悪寒戦慄。

既往歴: 幼少時からアトピー性皮膚炎を指摘されていた(現在は無治療)。

現病歴: 入院10日前から38℃台の持続性の発熱と悪寒戦慄を認め近医を受診した。抗菌薬を処方されたが症状の改善はみられず、当院救急外来を受診した。来院時体温40℃、胸骨左縁第2肋間にLevine / 度の駆出性収縮期雑音を聴取し、右第5足趾に有痛性の径2mmの紫紅色の結節(オスラー結節)を認めた。経胸壁心エコー図法で僧帽弁後交連から伸びる可動性の疣贅を認めたため、感染性心内膜炎の疑いで入院となった。

入院時現症: 身長160cm, 体重52kg, 血圧100/40mmHg, 心拍数95/min, 整, 体温40.7℃であった。口腔内の左上臼歯にう歯を認めた(最近の歯科治療歴はない)。呼吸音, 心音は正常であった。第2肋

間胸骨左縁にLevine / 度の駆出性収縮期雑音を聴取した。四肢では右第5足趾に有痛性の径2mmの紫紅色の結節(オスラー結節)を認めた。皮膚に痂皮, 鱗屑を伴うアトピー性の紅斑, 丘疹を認めた。

血液検査所見: WBC 9,900/ μ l, HGB 12.1g/dl, 血小板数 22.8×10^4 / μ l, ALT 16IU/l, AST 15IU/l, LDH 320IU/l, BUN 15.4mg/dl, Cr 0.6mg/dl, CRP 3.6mg/dlであった。

尿所見: 尿比重1.015, 蛋白(1+), 潜血(-), 白血球(-), ケトン体(-)であった。

入院時心電図所見: 正常洞調律(心拍数95/min)で異常を認めなかった。

入院時胸部X線所見: 心胸郭比が43%, 肺うっ血はなく正常であった。

経胸壁心エコー図所見: 僧帽弁後交連から伸びる巨大疣贅(30×15mm)を認めたが(Fig. 1), 僧帽弁逆流は軽度であった。

以上より感染性心内膜炎の可能性が高いと考え、入院時に血液培養を4セット採取した。起因菌は、アトピー性皮膚炎を基礎疾患として持っていることから、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を含めた黄色ブドウ球菌の可能性と、口腔内にう歯を認めたことから連鎖球菌の可能性を考えた。入院後も40℃を超える悪寒戦慄を伴う発熱が持続しており、起因菌を確実に抑えるため抗菌薬として第1病日からセファゾリンナトリウム(2g×3)と塩酸バンコマイシン(1g×2), リファンピシン(300mg×2), ペンジルペニシリンカリウム(300×10⁴U×4)を開始した。第1病日に経食道心工



Fig. 2 Transesophageal echocardiograms taken on the first hospital day

コー図法を施行したところ、僧帽弁後交連から伸びる棍棒状の長径約30mmの疣贅を認めた(Fig. 2)。僧帽弁逆流は軽度で弁破壊は認められなかった。形態的に疣贅は茎を持つ可動性に富む柔らかい腫瘤にもみえ、弁破壊も認めないことから感染性粘液腫も否定できないと考えた。心不全の兆候はなかったが、可動性の巨大疣贅で塞栓症の危険が高いと考えたことと、弁破壊がなく、術式も疣贅の切除と弁形成術のみで、人工弁置換の必要がないと考えられたことから、急性期の第2病日に外科的治療を予定した。しかし手術日の早朝に突然の左腹部痛を訴え、腹部造影コンピューター断層撮影により脾梗塞が判明したため手術は一時延期となった。第2病日に再度経胸壁心エコー図法を施行したところ、巨大疣贅は中間部からちぎれるような形で消失していたが、疣贅は15mm程度残存しており、塞栓症の再発の危険性が考えられたため再度外科的治療を予定した。第3病日に血液培養の結果からメチシリン感受性黄色ブドウ球菌が同定され、抗菌薬は塩酸バンコマイシン、ペンジルペニシリンカリウムを中止してセファゾリンナトリウムとリファンピシンを継続した。外科治療までの数日間抗菌薬治療を行ったことで感染症状も安定化し、第6病日に外科治療を施行した。

手術所見では僧帽弁後尖の後交連側に付着する約15mmの疣贅を認め、予定通り疣贅切除術と疣贅の付着部位の弁形成術のみで手術を終了した。術後の病理所見で切除組織はすべて疣贅成分であった(Fig. 3)。

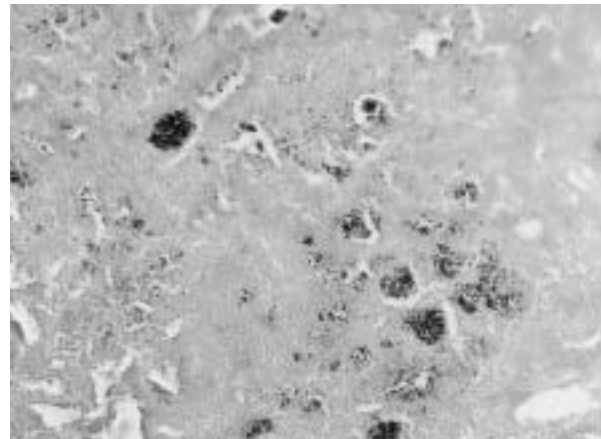
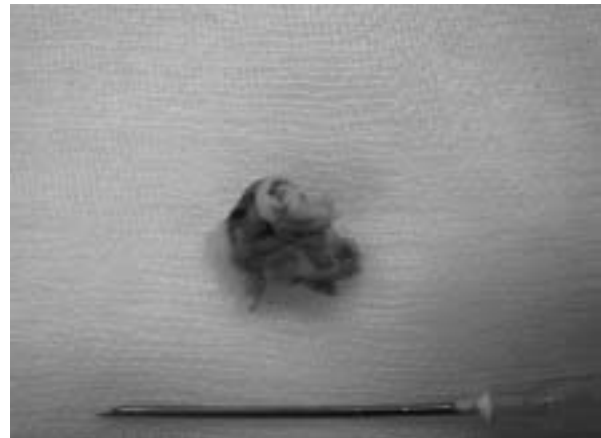


Fig. 3 Pathologic findings

Photograph showing the resected vegetation(upper). Photomicrographs of the surgical specimens demonstrating fibrin thrombus and infiltration of neutrophils, hematoxylin-eosin stain, $\times 100$ (middle), and gram positive coccus, gram stain, $\times 400$ (lower).

若年者であることから、自己抗体や凝固因子を調べたところAPAが陽性であった。しかし抗リン脂質抗体症候群の診断基準は満たさず、 α_2 グリコプロテインも陰性であった。術後の経過は良好で再感染などを

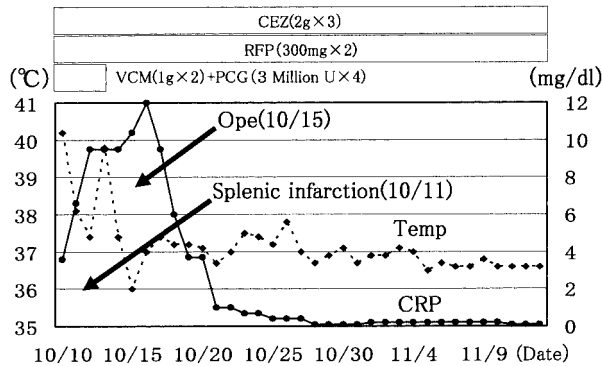


Fig. 4 Hospital course

CEZ = cefazolin sodium; RFP = rifampicin; VCM = vancomycin hydrochloride; PCG = benzylpenicillin potassium; Ope = operation; Temp = temperature; CRP = C-reactive protein.

認めず、約4週間の抗菌薬治療を行った後に退院した (Fig. 4).

考 察

本症例では黄色ブドウ球菌感染による感染性心内膜炎でありながら、弁破壊を伴わない長径約30mmの巨大疣贅を認めた。経食道心エコー図法の見所で見所が茎にもみえたことから、感染性粘液腫の可能性も考えられたが²⁾、術後の病理所見で検体のすべてが疣贅の成分であった。黄色ブドウ球菌による心内膜炎で、このような疣贅の成長パターンがみられたことは興味深い所見と考えた。

本症例では心内膜炎発症後もほとんど弁逆流を認めず、基礎疾患として弁膜症が存在する可能性は低いと考えた。若年女性であり全身性エリテマトーデスや抗リン脂質抗体症候群などの全身疾患に伴う心内膜炎の可能性も考え、自己抗体、凝固因子を測定した。結果として、唯一APAが陽性であった。しかし既往として血栓症や習慣性流産などはなく、抗リン脂質抗体症候群の診断基準は満たさなかった。Vaaralaら³⁾は149例の多様な急性感染症の32%例でAPAが上昇していることを指摘した。その後も急性感染症や非全身性エリテマトーデス患者におけるAPAの報告を認め^{4,5)}、Ashersonら⁶⁾は感染性心内膜炎において感染に伴うAPAの上昇を報告している。感染に伴うAPAはinfection-related APAと呼ばれ、抗原としての α_2 グロブリンは陰性であり(抗リン脂質抗体症候群の場

合 α_2 グロブリンは陽性となる)、本症例でもinfection-related APAと考えた。Amerisoら⁷⁾の報告で、先行する急性感染症があればinfection-related APAと関連して脳梗塞の危険性が高まることが指摘され、これらの報告を踏まえKupferwasserら⁸⁾は感染性心内膜炎患者91例に対してinfection-related APAの値と疣贅の大きさ、塞栓症との関連性を報告した。結果は1.3cm以上の疣贅がみられた患者の87.5%がAPA陽性であり、塞栓症の発症率もinfection-related APA陽性患者で有意に高いことが指摘された。また各種凝固線溶因子を測定したところ、infection-related APAと易血栓性、線溶系の障害などとの関連性が示唆され、infection-related APAが疣贅の大きさや塞栓症と関連している可能性が指摘された⁸⁾。本症例においても疣贅は長径で約30mmと巨大で、かつ塞栓症も引き起こしている。黄色ブドウ球菌感染でありながら弁破壊を伴わずに疣贅が巨大化した要因として急速な疣贅の成長が考えられるが、上記の報告を踏まえると、これらの所見がinfection-related APAと関連している可能性が示唆された。同時に感染性心内膜炎の際にAPA値を測定することは疣贅の成長や塞栓症のリスクを予測するうえでも有用であると考えられる。

近年、アトピー性皮膚炎と黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎との関連性が指摘されており^{9,10)}、感染経路としてアトピー性皮膚炎による皮膚感染巣が考えられている。アトピー性皮膚炎では病変部のみならず無疹部でも黄色ブドウ球菌の検出率は高く、皮膚を侵入経路とした菌血症を起こしやすいことが指摘されている¹¹⁾。アトピー性皮膚炎から感染性心内膜炎を引き起こした報告では弁膜症の可能性が低い若年者で、かつ急性の経過で巨大疣贅を認めた症例が多い (Table 1)^{2,19)}。本症例においても弁破壊を伴わない巨大疣贅を呈する急性心内膜炎がアトピー性皮膚炎を基礎とした黄色ブドウ球菌感染によるものであった。自験例を含めた報告から、アトピー性皮膚炎患者の場合、基礎に弁膜症がなくても急性心内膜炎を引き起こす可能性があることは念頭に置く必要がある。同時にアトピー性皮膚炎患者を診察する場合、心内膜炎のような全身疾患を呈する例もあり、皮膚症状だけでなく全身状態を把握する必要があると考える。

黄色ブドウ球菌感染にもかかわらず、弁破壊のない巨大疣贅から塞栓症を認めた例の報告はなく、感染性

Table 1 Cases of staphylococcal infective endocarditis in patients with atopic dermatitis

Year	Author	Age(yr)	Sex	Vegetation size
1996	Noda <i>et al</i> ¹²⁾	19	Male	34 mm
1996	Kawahira <i>et al</i> ¹³⁾	27	Female	30 mm
1999	Terada <i>et al</i> ¹⁴⁾	14	Male	20 mm
1999	Kobayashi <i>et al</i> ¹⁵⁾	33	Male	Not mentioned
2000	Onoda <i>et al</i> ¹⁶⁾	14	Male	30 mm
2001	Adachi <i>et al</i> ¹⁷⁾	27	Male	Not mentioned
2001	Arai <i>et al</i> ¹⁸⁾	21	Female	Not mentioned
2002	Hasegawa <i>et al</i> ¹⁹⁾	34	Male	19 mm

Most young patients not likely to have valvular disease present with huge vegetations.

心内膜炎における塞栓症のリスク評価や病勢の予測において、基礎疾患としてのアトピー性皮膚炎との関係、

infection-related APA との関係など今後も検討すべき課題であると考え報告した。

要 約

症例はアトピー性皮膚炎を持つ27歳、女性。発熱を主訴に来院。心エコー図法で僧帽弁後交連から粘液腫様の巨大疣贅を認めたが、僧帽弁逆流などの弁破壊は認められなかった。血液培養からメチシリン感受性黄色ブドウ球菌が同定され、感染性心内膜炎と診断した。第2病日に脾梗塞を起こし、心エコー図法で疣贅の約半分が消失したが、残存する可動性の疣贅を認め、第6病日に外科的治療を行った。組織所見ではすべてが疣贅であった。術後経過は良好で4週間の抗菌薬治療後退院した。弁膜症のない若年者に巨大疣贅を認め、黄色ブドウ球菌感染ではあるが、弁破壊を認めなかった。検査所見で感染に伴う抗リン脂質抗体の上昇を認め、文献的にも巨大疣贅や塞栓症との関連が示唆された。また報告や自験例からアトピー性皮膚炎を持つことが、弁膜症のない若年者の黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎の原因となり、疣贅が巨大化する可能性が示唆された。

J Cardiol 2003 Sep; 42(3): 135 - 140

文 献

- 1) Di Salvo G, Habib G, Pergola V, Avierinos JF, Philip E, Casalta JP, Vailloud JM, Derumeaux G, Gouvernet J, Ambrosi P, Lambert M, Ferracci A, Raoult D, Luccioni R: Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1069 - 1076
- 2) 神頭定彦, 藤井尚文, 岨手義久, 野原秀公: 感染性左房粘液腫の1手術治験例. *日胸外会誌* 1991; **39**: 98 - 102
- 3) Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, Aho K: Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; **41**: 8 - 15
- 4) Santiago MB, Cossermelli W, Tuma MF, Pinto MN, Oliveira RM: Anticardiolipin antibodies in patients with infectious diseases. *Clin Rheumatol* 1989; **8**: 23 - 28
- 5) Love PE, Santoro SA: Antiphospholipid antibodies: Anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus(SLE)and in non-SLE disorders: Prevalence and clinical significance. *Ann Intern Med* 1990; **112**: 682 - 698
- 6) Asherson RA, Tikly M, Staub H, Wilmshurst PT, Coltart DJ, Khamashta M, Hughes GR: Infective endocarditis, rheumatoid factor, and anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 1990; **49**: 107 - 108
- 7) Ameriso SF, Wong VLY, Quismorio FP Jr, Fisher M: Immunohematologic characteristics of infection-associated cerebral infarction. *Stroke* 1991; **22**: 1004 - 1009
- 8) Kupferwasser LI, Hafner G, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Meyer J, Darius H: The presence of infection-related antiphospholipid antibodies in infective endocarditis determines a major risk factor for embolic events. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 1365 - 1371
- 9) Pike MG, Warner JO: Atopic dermatitis complicated by acute bacterial endocarditis. *Acta Paediatr Scand* 1989; **78**: 463 - 464
- 10) Grabczynska SA, Cerio R: Infective endocarditis associated with atopic eczema. *Br J Dermatol* 1999; **140**: 1193 - 1194
- 11) Hauser C, Wuethrich B, Matter L, Wilhelm JA, Sonnabend

- W, Schopfer K: Staphylococcus aureus skin colonization in atopic dermatitis patients. *Dermatologica* 1985; **170**: 35 - 39
- 12) 野田剛弘, 山田秀和, 瀬口得二, 手塚 正, 岩岡慶太, 奥 秀喬, 城谷 均: 感染性心内膜炎を併発したアトピー性皮膚炎の1例. *皮の臨* 1996; **38**: 719 - 721
- 13) Kawahira T, Wakita N, Nohara H, Shida T: A case report of an infective endocarditis caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus with successful mitral valve replacement. *Kyobu Geka* 1996; **49**: 680 - 683 (in Jpn with Eng abstr)
- 14) 寺田明彦, 早川豪俊, 駒田幹彦, 宮原雅澄, 中野貴司, 藤澤隆夫, 井口光正, 庵原俊昭, 神谷 齋: 感染性心内膜炎を合併したアトピー性皮膚炎の1男児例. *日小児会誌* 1999; **103**: 853 - 856
- 15) 小林弘実, 杉内利栄子, 田畑伸子, 二宮本報, 加賀谷豊, 渡辺 淳, 近江三喜男, 貞弘光章: アトピー性皮膚炎に黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎を併発した1例. *臨皮* 1999; **53**: 260 - 262
- 16) Onoda K, Mizutan H, Komada T, Kanemitsu S, Shimono T, Shimpo H, Yada I: Atopic dermatitis as a risk factor for acute native valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2000; **9**: 469 - 471
- 17) 足立 準, 庄田裕紀子, 羽白 誠: 感染性心内膜炎を併発したアトピー性皮膚炎の1例. *アレルギーの臨* 2001; **21**: 150 - 153
- 18) 新井知隆, 濱本嘉昭, 木村雅広: 多彩な皮膚症状を呈した感染性心内膜炎. *皮膚診療* 2001; **23**: 1185 - 1188
- 19) 長谷川拓也, 安村良男, 山本博之, 中谷 敏, 花谷彰久, 金 智隆, 北風政史, 宮武邦夫, 山岸正和: 感染性心内膜炎などの反復する菌血症にアトピー性皮膚炎が関与したと考えられた1例. *呼吸と循環* 2002; **50**: 1265 - 1269