

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌によるHealthcare-Associated Infective Endocarditis 診断 — 心エコー図検査の積極的活用の意義に関する 検討 —

Diagnosis of Healthcare-Associated Infective Endocarditis in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: Positive Usefulness of Echocardiography

上西 洋二¹ 島田 恵² 前川 恵美² 小杉 理恵² 馬場 彰泰² 高橋 路子² 久壁 直子¹ 嶋田 郁美¹
小平 まさみ¹ 木村 さゆり¹ 高瀬 万由美¹ 山田 洋子¹ 中嶋 純子¹ 林 規隆¹ 森永 正二郎³ 赤石 誠²
Yohji KAMINISHI^{1,*}, Megumi SHIMADA, MD, PhD, FJCC², Emi MAEKAWA, MD, PhD², Rie KOSUGI, MD, PhD²,
Akiyasu BABA, MD, PhD, FJCC², Michiko TAKAHASHI, MD, PhD², Naoko HISAKABE¹, Ikumi SHIMADA¹,
Masami KODAIRA¹, Sayuri KIMURA¹, Mayumi TAKASE¹, Yohko YAMADA¹, Junko NAKAJIMA¹,
Noritaka HAYASHI¹, Shojiro MORINAGA, MD, PhD³, Makoto AKAISHI, MD, PhD, FJCC²

¹ 北里大学北里研究所病院診療技術部臨床検査科, ² 同 循環器内科, ³ 同 病理診断科

要 約

目的 医療関連感染が原因による感染性心内膜炎 (IE), healthcare-associated infective endocarditis (HAIE) が現在注目されている。特に、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染による IE には HAIE が多く、予後が不良なことが多い。本症例の診断には心エコー図検査が最も有用な検査と考えられるが、実際の医療現場において、どのように活用されているか明らかではない。本研究では、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による HAIE の現状と、心エコー図検査施行の有用性を明らかにすることを目的とした。

方法 2004年1月から2009年7月までの期間、当院で施行された血液培養から MRSA または MRCNS (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) が検出された症例を抽出し、心エコー図検査実施の有無を調査した。心エコー図検査を実施した症例のなかで、IE と診断された症例についての臨床背景、治療経過を検討した。また、剖検にて初めて IE と診断された症例についても同様に検討した。

結果 血液培養でメチシリン耐性黄色ブドウ球菌単回検出例のうち、心エコー図検査実施率は 7.0% ときわめて低く、連続検出例でも心エコー図検査の実施率は 42.5% であった。この中で IE と診断された症例は、単回検出例で 1 例、連続検出例で 8 例、計 9 例認められた。全 9 症例のうち経胸壁心エコー図検査はすべての症例に施行されており、この中から 8 例に疣腫が検出された。また、経食道心エコー図検査は 9 例中 5 例に施行され、そのうち 4 例から疣腫が検出された。これらのメチシリン耐性ブドウ球菌が原因と診断された IE 症例のうち、6 例が施設内発症、4 例が中心静脈カテーテル (IVH) 留置例、3 例が最近 (2 カ月以内) の開心術後の症例で、すべて HAIE と考えられた (重複例あり)。なお、4 例で器質的心疾患を認めなかった。一方、生前 IE と診断できずに剖検により初めて IE と診断された症例は 2 例認められ、いずれも HAIE であった。

結論 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による菌血症をきたした症例では、IE、特に HAIE の可能性を考慮して、血液培養を繰り返し実施するとともに、心エコー図検査を積極的に活用していくことが重要であると結論した。

<Keywords> healthcare-associated infective endocarditis
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

心エコー図検査
血液培養

J Cardiol Jpn Ed 2013; 8: 100 – 106

* 北里大学北里研究所病院診療技術部臨床検査科

108-8642 東京都港区白金 5-9-1

E-mail: kami5640@insti.kitasato-u.ac.jp

2012年6月20日受付, 2012年8月20日改訂, 2012年8月24日受理

目 的

近年、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による院内感染が社会問題となっており、特に、高齢で長期入院治療を行って

る患者の治療は難渋することが多い¹⁾。病院は多量に抗菌薬を使う機会が多く、耐性菌がでやすい環境にあるため、医療関連感染が原因による感染性心内膜炎 (IE) の healthcare-associated infective endocarditis (HAIE) が現在注目されている²⁾。特に、MRSA・MRCNS (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) は薬剤使用の多い入院患者より検出されることが多く、院内発症の心内膜炎や、高齢者における HAIE の中心を占めると考えられる³⁾。このような症例の多くは、長期間の入院患者で、ADL も低く、寝たきり状態であることも多いこと、また心臓以外の疾患を有しており、他の治療のために心疾患が見逃されていることが多く、IE が発見されにくい可能性がある。心エコー図検査は IE の診断に必須の検査であり、特に、経食道心エコー図検査は経胸壁心エコー図検査に比べてその診断率が高く、積極的に活用すべき検査である。しかし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による院内感染をきたしたような症例では、患者のさまざまな臨床背景からこうした心エコー図検査が十分に実施されず、IE という診断がなされないまま見過ごされている症例が少なくないと考えられるが、詳細な検討はこれまでされてこなかった。

HAIE とは以下のように定義される⁴⁾。

①入院時には IE の証拠が全くないのに、入院して 48 時間以上経って IE になった場合 (施設内発症の IE)。

②退院から 6 カ月以内に IE が出た場合 (院内感染の IE)。

③長期間にわたる IVH の留置、血液透析用の自己あるいは人工の動静脈シャント、心カテーテル法などの、侵襲的な血管内の手技の後に IE になった場合 (ペースメーカー植え込みなど)。

④外来、入院における診断および治療的な手技 (泌尿器科、婦人科、消化管、鍼治療など) が、症状が出現する 6 カ月以内に行われた後に、IE となったもの (nosohusial IE)。

今回われわれは、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による IE 診療の実態を調査して、HAIE の頻度や臨床背景、治療経過などを検討し、HAIE の現状と心エコー図検査施行の有用性を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

対象は 2004 年 1 月から 2009 年 7 月までの期間、当院にて血液培養を施行した全 7,204 例と、その中からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出された 182 例を対象として、以下の内容を調査した。

①調査期間中の血液培養でのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の陽性数、同菌の IE 発症数の経年推移、HAIE の発症数、各年代別発症頻度。

②血液培養からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出された症例の経胸壁および経食道心エコー図検査 (培養陽性から 1 週間以内) の実施状況。

③依頼診療科別の検討 (循環器内科と、それ以外の診療科の違い)。

④IE と診断された症例の臨床背景および、器質的心疾患の有無。

⑤生前、臨床的に IE と診断されなかったが、剖検によって初めて IE と診断された症例についての臨床背景。

なお、本研究は当院倫理委員会にて承諾を得たものである (承認番号: 1784, 承認日: 2010/6/21)。

結果

1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌陽性例と IE 発症数の経年推移と年代別比較

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の検出数の割合は、血液培養の陽性患者の中で約 10~20% 程度であった (表 1)。また、その中で IE 発症した患者は年 2~3 例程度であった。血液培養からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌検出件数の年代分布は 70 歳以上で増加し、平均年齢 74.5 ± 15.5 歳で、高齢者から多く検出されていることが明らかとなった。一方、性別では各年代で一定の傾向を認めなかった (図 1)。

2. IE 診断における、血液培養陽性と心エコー図検査施行の関連性

血液培養からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出された調査対象の 182 例のうち、単回検出例は 142 例、複数回菌が検出された症例のうち 1 回目と 2 回目の血液培養が 3 日以内で、いずれも同じ菌種が検出された症例は 40 例であった (図 2)。単回検出例で血液培養実施から 1 週間以内に心エコー図検査が実施された件数は 142 例中 10 例 (7.0%) で、この中から IE と診断された症例が 1 例認められた。連続した検出例では、心エコー図検査の実施は 40 例中 17 例 (42.5%) で、この中から IE と診断された症例は 8 例認められた。これらメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が原因の IE と診断された全 9 症例では、経胸壁心エコー図検査はすべての症例に施行されており、この中から 8 例に疣腫が検出された。また、経食道心エコー

表1 血液培養陽性数，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌陽性数，IE（HAIE・CAIE）発症数の経年推移.

	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年7月まで
血液培養陽性数	147	199	179	249	232	133
メチシリン耐性黄色ブドウ球菌陽性数	20 (13.6%)	18 (9.0%)	34 (18.9%)	57 (22.8%)	33 (14.2%)	20 (15.0%)
IE発症数	0	0	3	3	2	1
HAIE	0	0	3	3	2	1
CAIE	0	0	0	0	0	0

HAIE：医療関連感染による感染性心内膜炎，CAIE：通常の感染性心内膜炎.

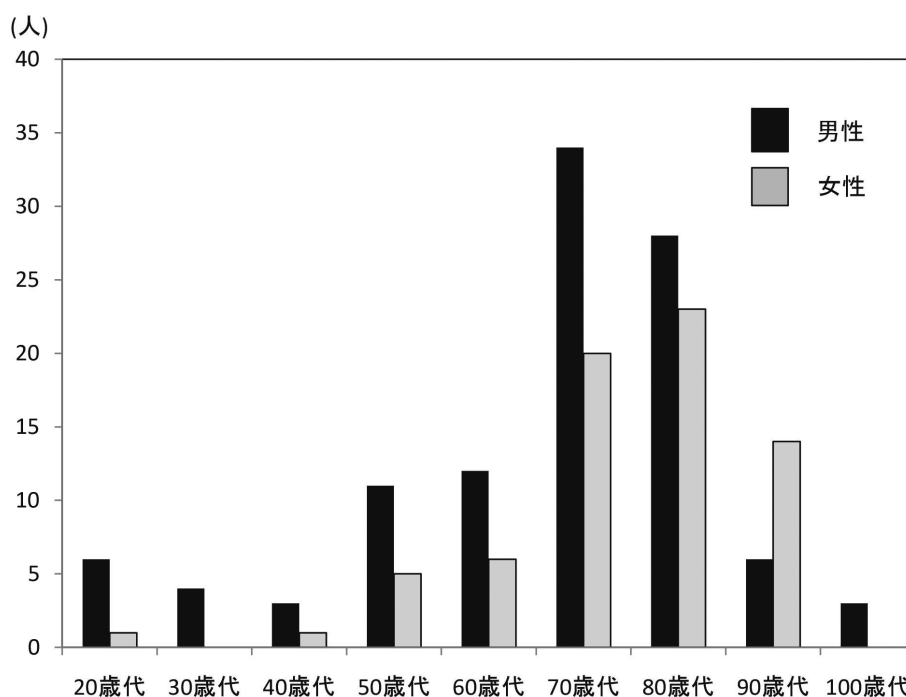


図1 年代別および性別による，血液培養からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌検出数の割合.

図検査は9例中5例に施行，そのうち4例から疣腫が検出された.

3. 血液培養陽性例における，診療科別心エコー図検査実施状況の検討

血液培養単回検出例の心エコー図検査施行の内訳は，循環器内科が35例中4例（11.4%），それ以外の診療科が107例中1例（0.9%）であった. 一方，連続した血液培養検出例（40例）では，循環器内科が19例中11例（57.8%），それ以外の診療科が21例中9例（42.8%）であった（表2）. これらの結

表2 血液培養陽性例における，診療科別心エコー図検査実施状況.

	循環器内科	それ以外の診療科
血液培養単回検出例 (n = 142)	4/35 (11.4%)	1/107 (0.9%)
血液培養連続検出例 (n = 40)	11/19 (57.8%)	9/21 (42.8%)

果から，循環器内科での心エコー図検査施行率が高いことが明らかとなった.

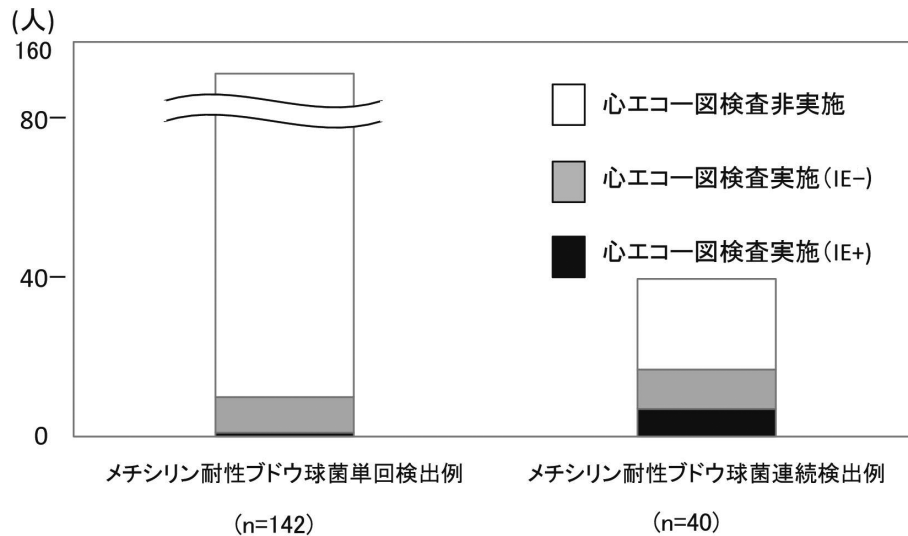


図2 IE診断における、血液培養陽性と心エコー図検査施行の関連性。

4. IEと診断された全9症例の臨床背景

調査期間中、9例がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌のIEと診断され、全例がHAIEであった。平均年齢は 76.8 ± 13.6 歳で、高齢者に多い傾向であった。施設内発症は8例であり、IVH留置例が4例、最近の開心術後(2カ月以内)が3例、以前の人工弁置換術後が1例、ペースメーカー植え込み術後が1例、器質的心疾患を認めないものが4例であった。疣腫の形成部位は、大動脈弁と僧帽弁の合併例が1例、僧帽弁、三尖弁が各2例、ペースメーカーのリード線に付着したものが1例、大動脈弁置換術後の生体弁に形成されたものが1例、明らかな疣腫の形成が確認できなかったものが2例であった。開心術後の症例は可及的に手術を回避したため、再手術を実施しなかった。感染のコントロールができないために、手術で疣腫を摘出したのはペースメーカーに感染した症例1例のみで、残りの症例は手術を実施しなかった。2名が死亡退院した(表3)。なお、心臓手術後で疣腫が明らかになっていない1例は血液培養が3回連続陽性であること、心臓術後でありIEのハイリスク群であること、 38°C 以上の発熱が持続していたことより、IEと診断した。

5. 剖検によって初めてIEと診断された症例

剖検によりIEと診断された症例が2例認められた(表4)。1例は施設入居中の76歳男性で、持続する発熱を認め、胃瘻より抗菌薬が投与されたが、発熱が持続したため入院。血液

培養ではMRSAが検出され、IEを疑い心エコー図検査が施行されたが、疣腫は検出されなかった。剖検にて僧帽弁前尖に疣腫と弁破壊、腱索断裂を認め、HAIE症例と考えられた。もう1例は90歳女性で、息切れと呼吸困難が増悪したため入院。発熱と白血球増多、炎症反応高値を認め、過敏性肺臓炎としてステロイド治療が行われた。一時的に状態は改善したが再度呼吸状態が悪化、発熱もきたし、血液培養よりメチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)が検出された。敗血症の診断で治療が行われたが状態は改善せず、多臓器不全で死亡した。剖検にて、大動脈弁無冠尖に疣腫と弁尖の破壊を認めIEと診断され、HAIEと考えられた。心エコー図検査は未施行であった。なお、剖検の2症例はいずれも循環器内科以外の診療科の症例であった。

考 察

今回、われわれは血液培養からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出された症例の心エコー図検査施行の有無と、IEと診断された症例の臨床背景を調査した。血液培養単回検出例での心エコー図検査の施行率は連続検出例に比べ低く、血液培養陽性患者で、IE診断のために心エコー図検査が十分に活用されていない現状が明らかとなった。診療科別では、血液培養陽性例において循環器内科が主科のほうが明らかに心エコー図検査の施行率が高く、他の診療科では低かった。また、HAIEと診断された症例の中で心臓に器質的疾患を認

表3 IEと診断された症例の臨床背景.

年齢	性	TTE	TEE	HAIE	施設内発症	IVH留置	最近の開心術後	疣腫の形成部位	疣腫の抽出	転帰
82	M	○	×	○	○	○	×	大動脈弁と僧帽弁	×	生存
64	M	○	○	○	○	×	○	僧帽弁	×	生存
52	M	○	×	○	○	×	○	三尖弁	×	生存
84	M	○	×	○	○	×	×	ペースメーカーのリード線	○	生存
97	F	○	○	○	○	○	×	三尖弁	×	生存
71	M	○	○	○	○	×	○	疣腫は検出されなかった	×	生存
90	F	○	×	○	○	○	×	僧帽弁	×	死亡
77	F	○	○	○	×	×	×	大動脈弁生体弁	×	生存
74	F	○	○	○	○	○	×	大動脈弁に異常構造物を認めるが、疣腫と断定できなかった	×	死亡

TTE：経胸壁心エコー図検査， TEE：経食道心エコー図検査， IVH：中心静脈カテーテル， HAIE：医療関連感染による感染性心内膜炎。

表4 剖検によって， IEと診断された症例.

年齢	性別	HAIE	施設内発症	IVH留置	基礎疾患	血液培養結果	心エコー図検査	剖検所見
76	M	○	×	○	肺炎	MRSA	施行されたが、疣腫は確認されなかった	僧帽弁前尖に疣腫と弁破壊、腱索断裂を認めた
90	F	○	○	×	肺炎、ステロイド治療中	MSSA	未施行	大動脈弁無冠尖に疣腫と弁尖の破壊を認めた

MSSA：メチシリン感受性黄色ブドウ球菌。

めない症例も半数近く（4例）あり，積極的に心エコー図検査を行うことがより重要であると考えられた。

1. 心エコー図検査の有用性

感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン⁵⁾において，経胸壁心エコー図検査は非襲侵的で特異度がきわめて高い検査法とされ，検出感度は60%前後で十分とはいえないが，特異度は98%ときわめて高い。一方，経食道心エコー図検査は，食道内にプローブを挿入して行うため半襲侵的であるが，胸壁に妨げられることなく心臓に超音波を投入できる。そのため，検出感度および特異度において各々76~100%および94~100%と，きわめて高くなっている。当院では，経胸壁心エコー図検査で疣腫が検出できたのは9例中8例で，経食道心エコー図検査では5例中4例であった。いずれの検査法においても疣腫の検出率は高く，これらの症例のIE診断に有用であったと考えられた。過去の報告⁶⁾では，血液培養より黄色ブドウ球菌が検出された場合，IEを疑って心エコー

図検査が実施されるのは約40~60%程度と報告され，当院での連続血液培養陽性症例での実施率（42.5%）とほぼ同等であった。そのなかでも，特に4日以上持続する菌血症や心臓内に何らかのデバイスがあるもの，また，血液透析患者などではIE発症リスクが高く，より積極的に心エコー図検査を行った方がよいとされている。IE診断において，経胸壁心エコー図検査での疣腫の検出率は一般のIEでは70%程度，HAIEでは60%程度と診断精度がやや低下，経食道心エコー図検査ではいずれのIEも90%程度の高い診断精度であるとされている。しかし，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌のHAIEをきたすような症例では，経食道心エコー図検査などの襲侵的な検査の実施は困難なことも多く，こうした症例での診断アプローチをどのようにすべきかは，今後の課題と考えられた。

2. 診療科による心エコー図検査施行率の違い

不明熱の患者が来院した場合，循環器内科医師が担当で

は、はじめからIEを疑い積極的に血液培養や心エコー図検査を施行することが多い。しかし、それ以外の診療科の場合では、IEの認知度が低く、血液培養や心エコー図検査が施行されることが少ない。特に、他の診療科でIEが疑われる場合の症例は、高齢者でいくつかの疾患を併発していることが多く、病態が把握しにくいいため、IEの診断を遅らせてしまう可能性がある。本研究における血液培養陽性例での検討では、循環器内科と他の診療科の心エコー図検査施行率は明らかに違いがあり、院内でIEに対する診断アプローチを積極的に行ううえで、心エコー図検査の施行率を上げていく努力をするべきと考えられた。

3. HAIEの特徴

今回の研究では、血液培養からMRSAまたはMRCNSが検出された症例のみを抽出、検討した。図1に示すように黄色ブドウ球菌によるIEの発症は70~80歳代の高齢者に多かったことから、他の疾患などを合併していたために実際にはIEという診断には至らず、見逃されてしまった症例が含まれている可能性がある。今回、IEと診断された症例すべてがHAIEだったということも、これを裏づける結果と考えられた。HAIEとそれ以外のIEと比較した過去の研究^{7,8)}においては、HAIEの特徴として①高齢者、②糖尿病、③慢性心不全、④人工透析中、⑤MRSAが原因菌、⑥入院期間が長期にわたる、⑦院内死亡率が高い、などの症例に多いことが報告されている。また、黄色ブドウ球菌とそれ以外の細菌によるIEを比較した研究⁹⁾では、高齢者のIVH長期留置症例でMRSAが原因菌の場合はHAIEが多く、予後も不良であることが報告されている。本研究で検討した当院におけるHAIE症例でも、高齢者やIVH留置患者が約半数を占め、施設内発症が多く予後不良で、過去の研究報告とほぼ一致する内容であった。高齢化社会を迎えるにあたり、今後もこうした症例は増えていくものと考えられ、病院全体として対応していく必要があると考えられた。

4. 今後の対策

当院では、感染対策チームラウンドや、院内感染対策委員会などを通じて院内に広く院内感染防止を啓発し、院内感染の防止や抑制に留意している。また、血液培養では菌の検出感度を上げるために、CUMITECH血液培養ガイドライン¹⁰⁾に沿って、1セットにつき20~30 ml採血し、好気、嫌気ボト

ルに分注、これを2セット以上の血液培養を行うことを義務づけるようになった。またIEを疑う症例の場合は、持続的菌血症の有無を確認するため、最初の2日間に少なくとも8~12時間以上あけて、血液培養検査を3回以上施行することを必須としている。これを満たさないと、IEに合致する菌による持続的菌血症の有無は確認できない¹¹⁾。血液培養陽性例では積極的に心エコー図検査を行い、IEが疑われるような場合では躊躇なく経食道心エコー図検査にて疣腫の有無を確認し、IE発症の防止に努めることが重要と考えられるが、HAIEの場合は他疾患合併のために全身状態が不良であり、必ずしも実施できない症例も多い可能性がある。今後、本報告の内容を踏まえて院内に向けて周知徹底していく予定である。

結 論

IE診断において心エコー図検査は必須であるが、血液培養陽性例でIEに典型的な菌種が検出されていても、心エコー図検査の実施率は低く、いまだIE診断における心エコー図検査の有用性が広く認知されているとはいえない。特に、本研究の対象としたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染によるHAIEは予後が不良であり、剖検例で初めてIEと診断されるような症例があることも明らかとなった。以上より、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による菌血症をきたした症例では、IE、特にHAIEの可能性を考慮して、血液培養を繰り返し実施するとともに、心エコー図検査を積極的に活用していくことが重要であると結論した。

文 献

- 1) Lomas JM, Martinez-Marcos FJ, Plata A, Lvanova R, Galves J, Ruiz J, Reguera JM, Noureddine M, de la Torre J, de Alarcon A. Healthcare-associated infective endocarditis: an undersirable effect of healthcare universalization. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 1683-1690.
- 2) Lujan M, Gallego M, Rello J. Healthcare-associated infections. A useful concept? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 419-424.
- 3) David MZ, Boyle-Vavra S, Zychowski DL, Daum RS. Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* as a predominantly healthcare-associated pathogen: a possible reversal of roles? *PloS One* 2011; 6: e18217.
- 4) Nuria FH, Benito A, Pilar T, Carles P, Antonia S, Albert I and Albert P. Contemporary Epidemiology and Prognosis of Health Care-Associated Infective Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1287-1297.
- 5) 宮武邦夫, 赤石誠, 川副浩平, 北村惣一郎, 中澤誠, 中村憲

-
- 司, 丹羽公一郎, 吉川純一, 吉田清, 石塚尚子, 中谷敏, 光武耕太郎, 江石清行, 北畠顕, 鄭忠和, 松崎益徳, 山科章. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2008年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_miyatake_h.pdf] (2012年6月15日閲覧)
- 6) Achim JK, Vance GF Jr, Siegbert R, Gabriele PH, Hannna B, Martin H, Winfield VK, and Harald S: Use of a Simple Criteria Set for Guiding Echocardiography in Nosocomial Staphylococcus aureus Bacteremia. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1-9.
 - 7) Raymond WS, Leonard K. Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010; 31: 1890-1897.
 - 8) Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, Pigrau C, Sambola A, Lgual A, Pahissa A. Contemporary epidemiology and prognosis of healthcare-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1287-1297.
 - 9) Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, Corey GR, Spelman D, Bradley SF, Barsic B, Pappas PA, Anstrom KJ, Wray D, Fortes CQ, Anguera I, Athan E, Jones P, van der Meer JT, Elliott TS, Levine DP, Bayer AS; ICE Investigators. Staphylococcus aureus endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA* 2005; 293: 3012-3021.
 - 10) Ellen Jo B, Melvin PW, W. Michael D Jr, Pablo Y, David FW, Donna MW. 松本哲哉, 満田年宏訳. CUMITECH血液培養検査ガイドライン. 医歯薬出版. 東京: 2007. p.12-18.
 - 11) 岩田健太郎. 感染症としての感染性心内膜炎をいかに診断するか 臨床医の立場から. *心エコー* 2009; 10: 314-320.