

【CPC】

難治性 MRSA 菌血症に感染性心内膜炎を合併した 1 剖検例

(第 690 回 CPC 症例)

丸 山 之 雄¹ 西 川 元¹ 横 山 啓太郎¹
宇都宮 保 典¹ 大 野 岩 男¹ 細 谷 龍 男¹
佐久間 亨² 尾 尻 博 也² 小 池 裕 人³
鈴 木 正 章³ 羽 野 寛³

¹東京慈恵会医科大学内科学講座腎臓・高血圧内科

²東京慈恵会医科大学放射線医学講座

³東京慈恵会医科大学病理学講座

AN AUTOPSY CASE OF COMBINED REFRACTORY METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* BACILLEMIA AND INFECTIOUS ENDOCARDITIS

(Case No. 690 of CPC)

Yukio MARUYAMA¹, Hajime SAIKAWA¹, Keitaro YOKOYAMA¹,
Yasunori UTSUNOMIYA¹, Iwao OHNO¹, Tatsuo HOSOYA¹,
Toru SAKUMA², Hiroya OJIRI², Yujin KOIKE³,
Masaaki SUZUKI³, and Hiroshi HANO³

¹*Division of Kidney and Hypertension, Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine*

²*Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine*

³*Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine*

We report on a 72-year-old man with combined refractory methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacilleemia and infectious endocarditis examined at autopsy. He had end-stage renal disease due to nephrosclerosis and had been treated with peritoneal dialysis for 7 years and hemodialysis for the subsequent 4 years. He underwent cardiac bypass surgery at 69 years of age and enterolysis for encapsulating peritoneal sclerosis at 70 years of age. He was hospitalized with antibiotic-resistant cellulitis of the left arm. Infectious endocarditis was diagnosed by means of cardiac ultrasonography. MRSA was detected both from cellulitis and the peripheral blood, and anti-MRSA drugs, including vancomycin, linezolid, and teicoplanin, were administered. However, no antibiotic was effective, MRSA bacilleemia continued, and the patient died. Autopsy revealed infectious endocarditis. Vegetations, gram-positive cocci, and infiltration of neutrophils were observed on both the aortic and mitral valves.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2009; 124: 127-34)

Key words: cellulitis, end-stage renal disease, infectious endocarditis, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacilleemia

I. 症 例

1. 臨床経過

症例：72 歳，男性。

主訴：左前腕から手にかけての発赤・腫脹・疼痛，腰痛。

起始・経過：54 歳時に高血圧と腎障害（血清クレアチニン値 2.5 mg/dl）を指摘された。61 歳時に腎硬化症由来と思われる慢性腎不全で腹膜透析を導入，68 歳時に血液透析に移行し，以降，週 3 回の維持透析を行っていた。入院 6 日前より内シャントのある左前腕に疼痛を認めた。それまでに発熱などの症状はなかったが，入院前 1 カ月間で歯が 5 本ほど自然に抜けたというエピソードがあった。入院 5 日前に東京慈恵会医科大学附属病院（以下，当院）整形外科で外用薬を処方されるも，疼痛は持続し，入院 4 日前に維持透析を行っているクリニックから蜂窩織炎の診断で levofloxacin (LVFX) が処方された。それでも改善せず，入院 2 日前より左前腕部に発赤・腫脹を伴うようになり，ceftriaxone (CTRX) を投与された。入院前日になってさらに症状が増悪したため，入院同日に当院救急部を受診し，緊急入院となった。

既往歴：69 歳時に急性心筋梗塞で冠動脈バイパス術施行，70 歳時に硬化性腹膜炎で腹膜剥離術

施行，71 歳時に腰部脊柱管狭窄症で拡大開窓術施行，72 歳時に右大腿骨頸部骨折で人工骨頭置換術施行。

常用薬：ワルファリンカリウム，アスピリン，ベラプロストナトリウム，イコサペント酸エチル，フマル酸ビソプロロール，硝酸イソソルビドテープ，ファモチジン，アルファカルシドール。

家族歴：兄が心臓疾患で死亡（詳細不明）。

嗜好品：30 歳以降禁煙，機会飲酒。

入院時身体所見：意識 JCS-0，身長 170 cm，体重 60 kg，血圧 189/78 mmHg，脈拍 80 bpm 整，体温 36.3°C，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，口腔内歯牙欠損多数あり，歯肉の腫脹・発赤なし，心尖部に最強点を有する拡張期雑音聴取，肺雑音聴取せず，腹部平坦・軟，腫瘤圧痛なし，肝脾触知せず，腰椎の叩打痛なし，体動時腰痛あり，左前腕にシャントあり，左前腕から手にかけて発赤，腫脹，熱感あり，下腿浮腫なし，項部硬直・Kernig 徴候なし。

入院時検査所見：

<血液検査> WBC 16,400/mm³，RBC 338 万/mm³，Hb 10.8 g/dl，Ht 32.6%，Plt 16.7 万/mm³，PT 65%，INR 1.3，APTT 30.2 sec，Fbg 1,048 mg/dl，AST 30 IU/l，ALT 16 IU/l，LDH 256 IU/l，ChE 2,371 mU/ml，T-Bil 1.4 mg/dl，

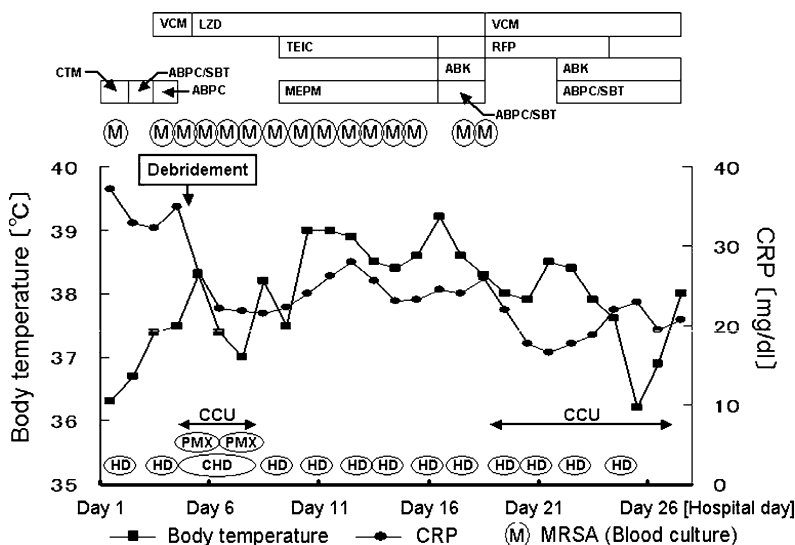


Fig. 1. Clinical course.

γ GTP 74 IU/l, CK 42 IU/l, TP 6.8 g/dl, Alb 3.2 g/dl, BUN 76 mg/dl, Cr 7.8 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Cl 96 mEq/l, Ca 10.9 mg/dl, IP 3.2 mg/dl, CRP 37.15 mg/dl, ASO 20> IU/ml, ASK 160 倍, endotoxin 4.0>pg/ml, β -D glucan 4.0>pg/ml, IgG 1,206 mg/dl, IgA 189 mg/dl, IgM 31 mg/dl, TSH 2.22 μ IU/ml, FT3 2.43 pg/ml, FT4 1.15 ng/dl, HbA1c 5.3%, Fe 16 μ g/dl, UIBC 121 μ g/dl, TIBC 137 μ g/dl, Ferritin 137 ng/dl, HANP 240 pg/ml, PTH-intact 50 pg/ml.

<動脈血血液ガス分析 (room air)> pH 7.46, pCO₂ 30 mmHg, pO₂ 96 mmHg, HCO₃⁻ 21.0 mmol/l, BE -1.8 mmol/l.

<培養検査> 血液培養: MRSA, 口腔内培養: *Candida albicans*, 鼻腔培養: *Candida albicans*, 左前腕創部培養: MRSA, 便培養: *Candida albicans*, *Candida glabrata*.

<胸部単純レントゲン> 胸骨正中切開痕あり, 軽度心拡大あり, 明らかな肺炎像なし.

<心電図> 洞調律, 一部に QS 波あり.

入院後経過: Fig. 1

左前腕の蜂窩織炎を疑い, 入院当日から cefotiam (CTM) 1 g/日投与を開始した. 第2病

日に白血球数が 20,000/mm³ 以上に上昇し, 起因菌としてはグラム陽性球菌が疑われたため, ampicillin/sulbactam (ABPC/STB) 3 g/日に変更した. 第3病日になって入院時の血液培養からグラム陽性球菌が検出されたため, *Streptococcus* と *Staphylococcus* の両者をカバーするため vancomycin (VCM) 1 g/日および ampicillin (ABPC) 4 g/日の併用に変更した. 第4病日になって起因菌が MRSA であることが判明した. 経胸壁心臓超音波検査を施行したところ, 僧帽弁後尖の疣贅が疑われたため, 感染性心内膜炎疑いにて CCU 管理となった. 同日より ABPC の投与は中止し, γ -globulin 5 g/日の投与を開始した. また, 持続血液透析行い, 第4病日と第5病日にはポリスルホン膜製中空糸型透析器を用いたエンドトキシン吸着治療 (PMX) を施行した. 第5病日に左手背より排膿が認められ, 左前腕部画像検査を行った. MRI の脂肪抑制画像 (Short inversion time inversion recovery: STIR) (Fig. 2) で左前腕部背側・掌側の両方に嚢胞性病変の散在を表す液体貯留像を認め, CT でも同様の所見を認めた. 同日, 整形外科によりデブリドマン, 病巣搔爬・洗浄が行われた. また, 軟部組織への薬剤移行性の観点から VCM を linezolid (LZD) 1,200 mg/日に変更した. 第6病日には CRP 22.18 mg/dl と改善が認められた. 第7病日に経食道心臓超音波検査 (Fig. 3) を施行したところ, 僧帽弁後尖の左房側に 18.5×5.1 mm 大の疣贅を認め感染性心内膜炎と診断した.

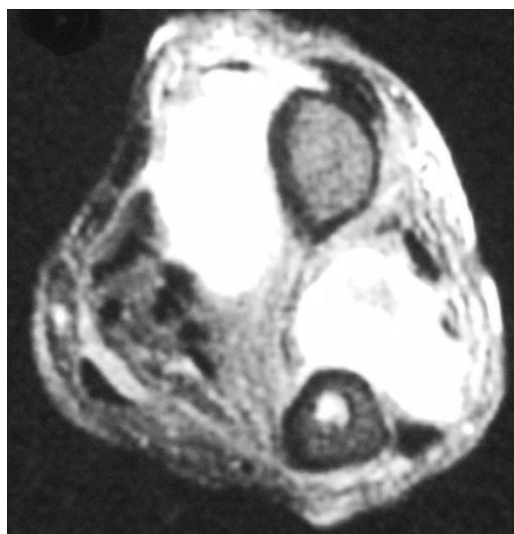


Fig. 2. Short inversion time inversion recovery (STIR) image of left forearm MRI shows collection of fluid in both palmar and dorsal sides of the left forearm.



Fig. 3. Transesophageal echocardiogram reveals a vegetation (18.5 millimeters×5.1 millimeters) on posterior mitral leaflet (PML).

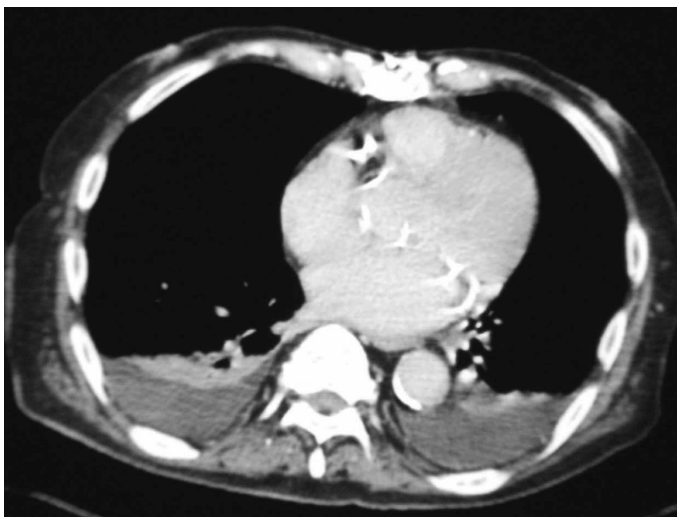


Fig. 4. Chest CT scan shows large amount of bilateral pleural effusion. There is no inflammatory focus.

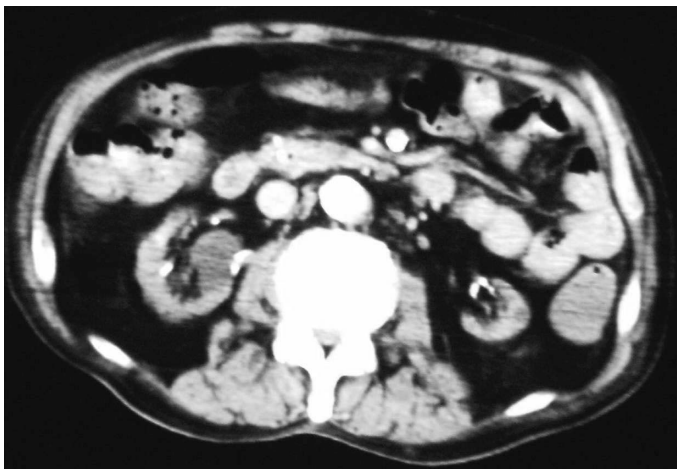


Fig. 5. Abdominal CT scan shows bilateral kidney atrophy. There is no inflammatory focus.

その後 WBC, CRP の改善が認められなかったため第 8 病日にカテーテル感染を疑い, 中心静脈カテーテルおよびショルドンカテーテルを抜去した。以降, 経口摂取開始, 通常の血液透析を再開, CCU も退室したが, 38°C 以上の発熱および CRP 20 mg/dl 以上の炎症が持続し, 血液培養から MRSA が検出され続けた。新たな感染源特定のために全身 CT を施行した。胸部 CT (Fig. 4) では冠動脈バイパス術後で両側に多量の胸水を認めるも肺炎像はなかった。腹部 CT (Fig. 5) では両側萎縮腎以外には胆嚢結石があったが, 急性胆嚢炎の所見はなかった。骨盤 CT (Fig. 6) では左腸腰

筋の腫脹と嚢胞性病変があり, 腸腰筋膿瘍が疑われた。第 11 病日より LZD に加えて teicoplanin (TEIC) 360 mg/日と meropenem (MEPM) 0.5 g/日を併用したが, 改善を認めなかった。第 12 病日に施行した経胸壁心エコーでは僧帽弁後尖の左室側に 3.3×8.3 mm 大の新たな疣贅の存在が疑われた。第 16 病日より LZD に加えて透析日のみ arbekacin (ABK) 150 mg/日と ABPC/SBT 3 g/日を併用することとした。しかし, WBC, CRP の上昇を認めたため, 第 18 病日より LZD を中心とした併用療法を中止し, VCM 0.5 g/day (透析日のみ) と rifampicin (RFP) 450 mg/日の併用療



Fig. 6. Pelvic CT scan shows a cystic area in the swollen left iliopsoas muscle.

法へと変更した。また、同日より γ -globulin 5 g/日の投与を3日間行った。

第19病日、再度CCUへ入室し、外科的治療を見据えて心臓カテーテル検査を行ったが、冠動脈に狭窄病変は認めなかった。心臓外科に依頼し、第23病日に手術の予定を組んだが、その後WBC、CRPの低下を認めたため、手術予定日を第30病日に延期し、内科的治療により全身状態をできるだけ改善することとした。

第23病日未明に突然心肺停止し、蘇生術を施行して15分程で蘇生したが、意識障害（JCS III-

300）および血圧低下を認めたため、人工呼吸管理および昇圧剤の投与を行った。心臓超音波検査では、壁運動は保たれており、頭部CTでも明らかな出血・梗塞は認められず、自発呼吸も残存していた。脳波検査では脳波は平坦であり、橋下部より上の脳幹、大脳機能の消失が疑われたと考えられた。第24病日になって全身にミオクロヌス様の不随意運動が認められるようになった。第26病日に再施行した脳波検査では低酸素脳症が疑われた。第27病日に徐脈・血圧低下が徐々に進行し、永眠された。

剖検診断抄

1. 敗血症および感染性心内膜炎
 - A. 敗血症：筋の侵入門戸と考えられる左前腕の蜂窩織炎、および敗血症による左腸腰筋膿瘍、第2腰椎内膿瘍、心内膜炎（下記）、心筋内微小膿瘍
 - B. 感染性心内膜炎：大動脈弁、僧帽弁の径12 mm、10 mmの感染性疣贅（グラム陽性球菌）
 - C. 末期に随伴した大葉性肺炎
 - D. 感染症に対する間葉系組織反応
 - 1) 脾炎性脾腫（253 g）、2) 過形成骨髄（幼弱な顆粒球優位）、3) リンパ節の系統的腫脹
2. 高血圧性心肥大に加わった陳旧性心筋梗塞（618 g）：冠動脈バイパス術後の状態（2003.5 他院で施行）
 - A. 左心室心内膜下、前中隔に多発する不規則巣性瘢痕を示す陳旧性梗塞
 - B. 既存の冠動脈の高度硬化症、特に前下降枝の90%狭窄
 - C. 前下行枝へのグラフトの起始部における90%の狭窄 回旋枝、右冠動脈へのグラフトの狭窄
3. 20年にわたる慢性腎不全（1988発症、原因は不明）：末期の無機能萎縮腎（左68.5 g 右80 g）両側腎のネフロン的高度荒廃、嚢胞形成
4. 全身の高度動脈硬化症：大動脈弓（左鎖骨下動脈起始部より末梢）にみられる径30 mmの動脈瘤
5. 左側小脳半球皮質小梗塞（大きさ3 mm）
6. 肺水腫：右肺980 g、左肺710 g 右肺上葉の肺胞腔内にみられる水腫
7. 脛体部にみられるグルカゴノーマ（径5 mm）

2. 剖検結果

剖検は死後 12 時間 50 分で行われた。おもな剖検診断を示す。ここでは主要な病変に的を絞って記載する。

今回の入院の契機となったのは左前腕の蜂窩織炎であり、それに端を発して死亡までの全経過に感染症の問題が色濃く影を落としている。剖検時左前腕にはすでに治療され、病変に修飾を受けた変色の強い蜂窩織炎が認められた。この部位が最初の菌の進入門戸と考えられるが、剖検時にはすでに敗血症に基づく膿瘍が左室心筋、腸腰筋 (Fig. 7)、腰椎椎体および椎間板に形成されていた。さらにこの一部分症として細菌性心内膜炎が発現し

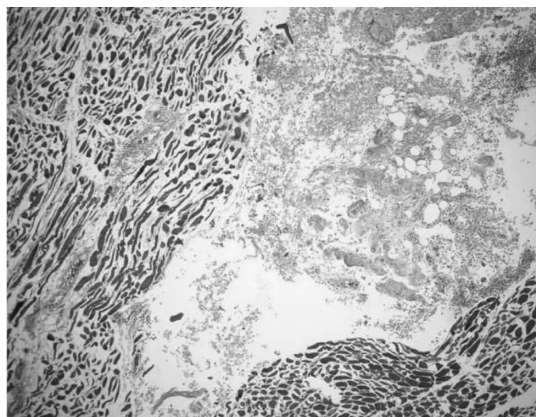


Fig. 7. Abscess in the iliopsoas muscle. (Masson's trichrome)

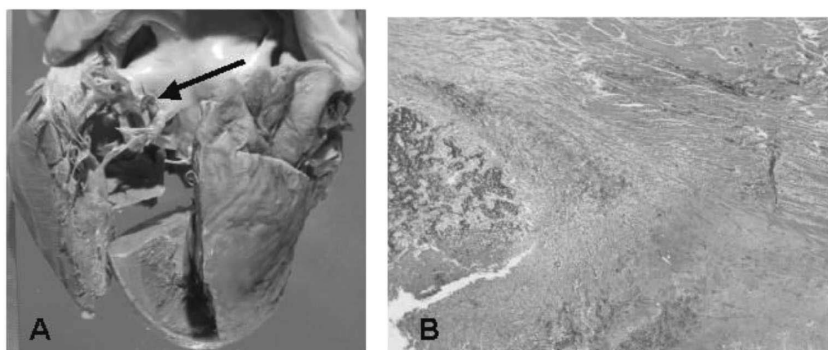


Fig. 8. Infectious endocarditis, A: vegetations on the mitral valve cusp (arrow), B: histology of vegetations. (Masson's trichrome).

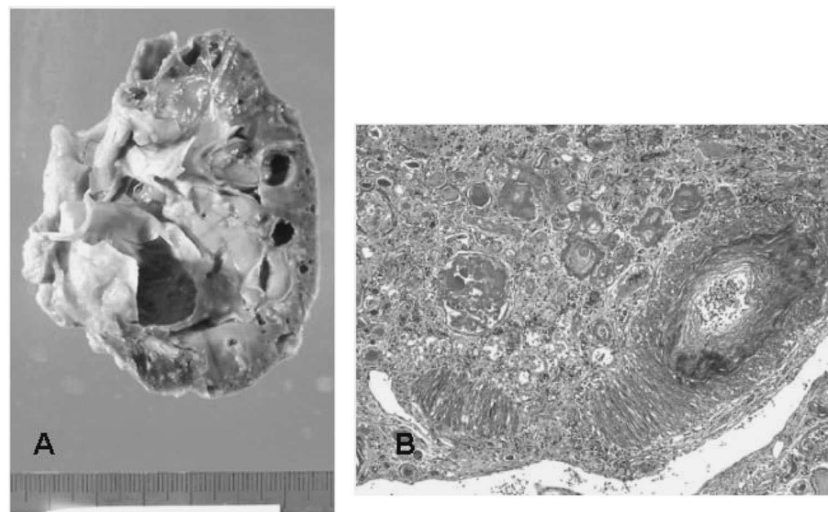


Fig. 9. End-stage kidney, A: gross appearance of the contracted kidney with multiple cysts, B: histologic appearance showing hyaline obliteration of glomeruli associated with tubular atrophy and interstitial fibrosis. (Masson's trichrome).

ている。大動脈弁、僧帽弁にそれぞれ径 12 mm, 10 mm の脆弱な疣贅が形成されており、組織学的には炎症性疣贅でグラム陽性球菌が証明された (Fig. 8)。疣贅はしばしば塞栓性梗塞を起こすが本症例では見出せなかった。敗血症との因果関係を明らかにするのは難しいが、左肺下葉には大葉性肺炎が見られた。感染は全身の間葉系反応を惹起するが、骨髓は顆粒球系細胞の増生による過形成を示し、脾には感染性脾炎による脾腫 (253 g) が、リンパ節には系統的腫大が認められた。

この症例の基礎疾患は慢性腎不全であり、20 年の透析歴がある。腎臓は高度に萎縮した無機能腎 (左 68.5 g, 右 80 g) であり、10 mm 大までの嚢胞が多発していた。組織学的には末期腎の像で、ネフロンは彌慢性に荒廃しており、原疾患を推定することは困難であった (Fig. 9)。

全身の動脈硬化も進展しており、大動脈は著明な粥状硬化症を示しており (Fig. 10)、左鎖骨下動脈分岐部より末梢の大動脈弓に 4×3 cm 大の真性動脈瘤が形成されていた。心臓は 618 g と高血圧による著明な左心室の求心性肥大を示していた。69 歳時に急性心筋梗塞を発症し冠動脈バイパス手術を受けているが、その前下降枝、左回旋枝、右冠動脈部分のグラフトには狭窄が認められた。組織学的検索にて左心室内膜下、中隔前部に多

発する小巣性地図状の陳旧性梗塞 (瘢痕) が見られたが、新鮮梗塞を示唆する像はなかった。また脳の小脳半球にも 3 mm 大の小梗塞巣を認めている。

死因は突然の心肺停止によるが、この急性心不全の結果は剖検時には肺水腫となって現れていた

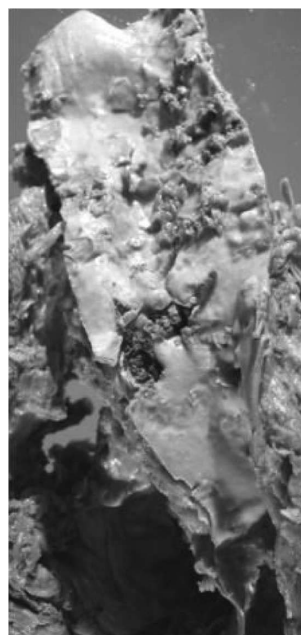


Fig. 10. Severe atherosclerosis of the aorta.

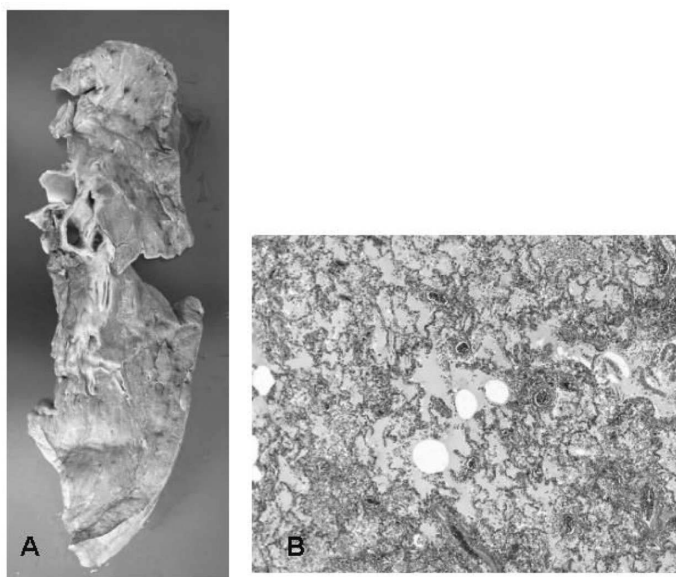


Fig. 11. Pulmonary edema, A: gross appearance shows bulky lung without collapse, B: alveoli are filled with fluid. (Masson's trichrome).

(Fig. 11). 心臓, 脳にそれを惹起したと考えられる直接的変化は確認できなかった. 致死的不整脈の可能性が高いと考えている.

II. 考 察

感染性心内膜炎 (infectious endocarditis: IE) は心臓の心内膜における微生物の増殖により引き起こされ, 感染部位での疣贅 vegetation は多くの血小板, フィブリン, 微生物の微小コロニー, および炎症細胞からなる. 本症例でも大動脈弁と僧帽弁にそれぞれ径 12 mm, 10 mm の疣贅があり, グラム陽性球菌の付着と好中球浸潤を認めた.

感染性心内膜炎の診断は心臓手術や剖検で疣贅が得られたとき, または塞栓物質が組織学的, もしくは微生物学的に検査されたときに確定するが, 実際の臨床では高感度で特異性のある Duke 臨床的診断基準¹⁾が用いられる. これは, 臨床所見, 検査所見, 心臓超音波所見からなり, 2 つ以上の大基準, もしくは 1 つの大基準と 3 つの小基準, あるいは五つの小基準によって感染性心内膜炎と診断できる. 本例では, 繰り返し採取された血液培養のほぼすべてから MRSA が検出されたこと, 大動脈弁と僧帽弁の上にみられる解剖学的に説明のできない振動性の心臓内腫瘍, すなわち疣贅が認められたことから臨床診断に至った. また, 腹部 CT でみられた腸腰筋膿瘍については, 発症前に画像検査を行っておらず, 発症時期は不明だったが, 感染性心内膜炎が波及したものと考えた.

多くの細菌と真菌が感染性心内膜炎の原因になりうる. 16 カ国の 39 施設で行われた前向き研究である the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS)²⁾ では, 1,779 名が Duke 臨床的診断基準により診断され, ブドウ球菌 (黄色ブドウ球菌 31.6%, コアグラエ陰性ブドウ球菌 10.5%) が最も多い起炎菌だった. レンサ球菌 (ビリダンス群レンサ球菌 18.0%, 他のレンサ球菌 11.6%), 腸球

菌 (10.6%) がそれに続き, その他は, 培養困難なグラム陰性桿菌である HACEK (*Haemophilus* 属, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, および *Kingella kingae*) 1.7%, 非 HACEK グラム陰性桿菌 2.1%, 真菌 1.8%, 複数菌 1.3%, その他 3.1%, 培養陰性 8.1% となっていた. ただし, 侵入経路により原因微生物は変わることが知られている. 本症例では左前腕蜂窩織炎, もしくは自然抜歯後の口腔内歯牙欠損部が侵入門戸と考えられ, このような口腔, 皮膚および上気道が感染源の場合にはビリダンス群レンサ球菌, ブドウ球菌, HACEK が多いとされている.

感染性心内膜炎の治療においては, 代謝的に不活発な疣贅からすべての細菌を消滅させなければならぬため, 強力な殺菌性抗菌薬を用いた治療を長期間にわたり行わなければならない. MRSA が起炎菌の場合には抗 MRSA 薬や rifampicin が用いられるが, それでも無血管性の疣贅から細菌を根絶することは難しく, 本症例でも, 最適と思われる抗菌治療にもかかわらず, 血液培養陽性が持続したため, 感染の制御困難と考え, 外科的治療を予定していたが容態が急変した.

末期腎不全患者, 特に透析患者においては易感染性が問題となり, 炎症の原因として感染性心内膜炎を常に考慮すべきであることを再認識した 1 例だった.

文 献

- 1) Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. Am J Med 1994; 96: 200-9.
- 2) Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B, Cabell CH, Abrutyn E, Rubinstein E, et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. JAMA 2005; 293: 3012-21.