



# Failure of Early Diagnosis of Infective Endocarditis in Japan —A Retrospective Descriptive Analysis

Fukuchi, Takahiko

---

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2016-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6537号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006537>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

## 学 位 論 文 の 内 容 要 旨

### Failure of Early Diagnosis of Infective Endocarditis in Japan —A Retrospective Descriptive Analysis

日本で感染性心内膜炎を早期診断することに不成功であった

(症例に関する検討) 一後方視的記述分析一

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
感染治療学  
(指導教員：岩田健太郎教授)

福 地 貴 彦

「日本で感染性心内膜炎を早期診断することに不成功であった (症例に関する検討) 一後方視的記述分析一」

Failure of Early Diagnosis of Infective Endocarditis in Japan—A Retrospective Descriptive Analysis

感染性心内膜炎は重篤な病態であり、死亡率も高い。日本では死亡率は 9~21.9%との報告がある。診断が遅れるとさらに死亡率が高くなり、合併症も増加する。今回我々は、日本で感染性心内膜炎を診断するにあたり、診断の遅れと予後、さらに他にどのような因子が関係するかを調べた。2008 年 4 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日までの 5 年間で神戸大学附属病院に入院した 82 例の感染性心内膜炎確定診断症例をカルテベースで検討した。

検討した内容は、年齢、性別、糖尿病、担癌患者、血液学的悪性腫瘍、肝硬変、肝硬変、腎不全、血液透析、免疫抑制療法、先天性免疫不全、HIV/AIDS、人工弁・心臓弁膜症・先天性心疾患といった感染性心内膜炎のリスク、病原微生物、市中感染あるいは院内感染症、外科的処置を必要としたかどうか、前医の診療科についてである。全ての内服薬、ESC および AHA/IDSA ガイドラインで推奨されていない静注抗菌薬、さらに推奨量より少量であった静注抗菌薬を、不適切な抗菌薬とした。

結果として、82 名の患者 (男性が 53 名)、平均年齢 61 歳であり、全体の 65% (53/82) が診断前に不適切な抗菌薬投与を受けていた。病原体としては、最多が黄色ブドウ球菌 (MSSA20、MRSA13)、緑色連鎖球菌 26、その他ないし不明 21 であった。症状の初発から医師が感染性心内膜炎の診断を想起するまでの平均期間は 14 日であり、最短が 2 日、最長が 1 年であった。早期に感染性心内膜炎を想起せず、診断が遅くなる傾向にあった診療科は、一般内科、整形外科、腎臓内科 (透析科) の順であり、心臓血管外科や循環器内科医は早期に診断していた。最初の医療機関訪問時に感染性心内膜炎を疑われていた患者は 10 人 (12%) のみであった。観察期間中に死亡したのは 10 人 (12%) であり、その内 8 人が診断前に不適切な抗菌薬投与を受けていた。死亡した 10 名のうち、感染性心内膜炎のリスクを有していたのは 7 名であった。

いくつか診断の遅れた症例を提示する。

D1: 尿管癌と診断されている 65 歳女性が、周術期から繰り返す発熱を訴え、そのたびに内服ないし点滴抗菌薬投与を受けていた。血液培養は 1 セットだけ複数回採取され、*Corynebacterium striatum* が検出されていたが、それはコンタミネーションと判断されていた。熱が遷延するため、総合内科に相談したところ、血液培養 2 セット採取することを推奨された。その 2 セット両者から *C. striatum* が検出された。

D2: 収縮期心雑音のみあり、その他は健康な 19 歳女性が冬季に発熱と頭痛を主訴にクリニックを受診し、インフルエンザとして抗ウィルス薬を処方された。症状が改善せず、次に受診した脳外科病院では髄液中の細胞数が上昇していたため、4 世代セフェムとアシクロビ

ルで治療をしていたら、突然右片麻痺が生じて、大学病院に搬送された。血液培養 2 セットから MSSA が分離された。

D3: ChildB の C 型肝炎のある 56 歳女性が、発熱と腰痛を生じた。一般内科医と開業整形外科クリニックで、2 か月間繰り返し抗菌薬が内服および点滴で処方されていた。2 番目にかかった整形外科医で MRI を撮像したところ、椎骨髄炎が発見され、ただちに循環器内科医に相談された。血液培養から、*Granulicatella elegans* が検出された。

D4: 61 歳の透析患者が発熱と関節痛を発症し、「再発性蜂窩織炎」として 6 か月間種々の抗菌薬（抗結核薬を含む）で治療されていた。総合内科に相談したところ、血液培養 2 セット採取を推奨され、2 セットとも B 群溶連菌が検出された。

D5: 61 歳男性の透析患者が発熱とシャント部位の炎症を訴え、透析担当医はシャント部位のドレナージをし、内服抗菌薬を処方した。全身状態が悪化したため入院したが、その後意識状態が悪化した際に頭部 CT を撮像され、多発脳梗塞と診断された。血液培養で MSSA が分離された。

D6: 78 歳連合弁膜症の既往のある女性が全身倦怠感と体重減少を主訴に整形外科開業医を受診。抗核抗体陽性とリウマチ因子陽性であったので、プレドニゾンと DMARDS を処方した。同時にかかりつけ内科医では全身症状に対して、セフェム系薬剤を処方していた。症状が出現してから 3 か月後他院に入院した際に血液培養が施行され、後日 *Cardiobacterium hominis* が検出された。

D7: 特に既往のない 32 歳男性が、発熱と乾性咳嗽と徐々に悪化する呼吸困難を主訴に前医に入院。CT で GGO があったため、「間質性肺炎」としてステロイドパルス治療を受けた。症状は一時的に改善したが、すぐに再増悪した。血液培養では緑色連鎖球菌が検出されていたが、コンタミネーションと判断された。症状が増悪することに関して、さらに他院の呼吸器内科や血液内科に相談されていたが、感染性心内膜炎は鑑別に挙げられなかった。呼吸困難感が出現したため、症状が最初に出現してから 2.5 か月後に別の循環器科医院を受診し、エコー上僧帽弁閉鎖不全症を認めたため当院に紹介入院した。血液培養から、*Streptococcus parasanguis* が検出された。速やかに診断に至った例もある。

E1: 以前に感染性心内膜炎を内科的に治療された既往歴のある 68 歳男性が、発熱を主訴に受診。初診担当医がすみやかに 4 セットの血液培養を採取して、そのすべてから *S.salivarius* が検出された。

E2: 化膿性脊椎炎との診断で整形外科に入院した 64 歳男性が、穿刺培養と初診時に採取された血液培養から GBS が検出された。

E3: 人工透析を受けている 76 歳男性が発熱と失神発作を訴えたため、ある集中治療医のアドバイスを受けて透析担当医が血液培養 2 セット採取。MSSA が検出された。

## Discussion

抗菌薬の不適切な投与と血液培養の解釈の誤りから、無視できないほどの診断の遅れが生

じていたことが、症例を通じて挙げられる。感染性心内膜炎のリスクが存在していた患者は半数程度であったが、初診時に感染性心内膜炎の可能性を考慮したのは 12% のみの患者であり、アセスメントと診断への労力が欠けていた。その背景としては、抗生剤の前投与が診断への過程を欠いたまま投与されていたことが挙げられ、不適切な抗菌薬投与は全体の 65% に及び、これは他国（48-54%）、日本の他の研究（59%）より高かった。感染性心内膜炎の鑑別診断が、循環器内科医や心臓血管外科医以外からはまれにしか挙げられないことは、臓器特異的でその他の領域に不得手であり、その他の科へ相談しない日本の医師の特性があるのかもしれない。

また、抗菌薬投与が不適切であったことは、日本の医療機関へのアクセスが非常に良いことにも関係している可能性もある。患者は医療機関に来るたびに、何か処方がなされない和不公平に感じてしまうこともある。特に開業医は患者を失ってしまうという恐怖感から抗生物質を処方するが、それは患者にとってはむしろ悪影響となりえることもある。不適切な抗菌薬投与と死亡率の関係に関しては、症例数が少なかったため有意差はでなかったが、死亡した患者では 8 割が前投与歴があり、関係性は充分疑われる。

診断が遅れた他の因子としては、血液培養 2 セットが長年保険上認められていなかったこと（2014 年 4 月に改正）、感染性心内膜炎をまれな疾患であると医師が認識していることが挙げられる。とくに、整形外科領域においては、椎骨椎体炎の 2% が感染性心内膜炎に付随して起こるという報告もあるにもかかわらず、感染性心内膜炎を考慮していることは少なかった。

患者が死亡した原因としては、病原体によるものが大きく、とくに黄色ブドウ球菌がその傾向が強かった。ただし、基礎疾患を有する患者（進行期心筋症、多臓器不全、脳幹梗塞、多発脳梗塞など）に黄色ブドウ球菌性感染性心内膜炎が発症したという背景もある。黄色ブドウ球菌性感染性心内膜炎は、他の病原体によるものより診断が早い傾向があったが、それは診断に慣れている循環器内科医や感染症内科医が常勤している病院においてその傾向が強かった。

この研究の限界点としては、後ろ向き研究であること、神戸大学附属病院が心臓血管外科手術で極めて優れた病院であり対象患者が集中する医療機関であること、診断の遅れはあくまで恣意的な表現であることが挙げられる。

結論として、日本の大学病院で感染性心内膜炎がどのように診断されたかを分析し、不適切な抗菌薬投与により診断までの期間が遅くなっていることを明らかにした。医学生や個人開業医まで含めた感染性心内膜炎に関する教育的な活動が必要である。

| 論文審査の結果の要旨                       |   |     |       |
|----------------------------------|---|-----|-------|
| 受付番号                             | 甲 第 2563 号  | 氏 名 | 福地 貴彦 |
| 論文題目<br>Title of<br>Dissertation | Failure of Early Diagnosis of Infective Endocarditis in Japan—A Retrospective Descriptive Analysis<br><br>日本で感染性心内膜炎を早期診断することに不成功であった（症例に関する検討）－後方視的記述分析－ |     |       |
| 審査委員<br>Examiner                 | 主 査 平田 健一<br>Chief Examiner<br>副 査 大北 聡<br>Vice-examiner<br>副 査 荒川 創一<br>Vice-examiner  |     |       |

(要旨は1,000字～2,000字程度)

#### 【目的】

感染性心内膜炎は重篤な病態であり、日本では死亡率は9～21.9%との報告がある。診断が遅れるとさらに死亡率が高くなり、合併症も増加する。今回、申請者らは、日本で感染性心内膜炎を診断するにあたり、診断の遅れと予後、さらに他にどのような因子が関係するかについて調べた。

#### 【方法】

2008年4月1日から2013年3月31日までの5年間で神戸大学附属病院に入院した82例の感染性心内膜炎確定診断症例に対して、年齢、性別、糖尿病、担癌患者、血液学的悪性腫瘍、肝硬変、肝硬変、腎不全、血液透析、免疫抑制療法、先天性免疫不全、HIV/AIDS、人工弁・心臓弁膜症・先天性心疾患などの感染性心内膜炎のリスク、病原微生物、市中感染あるいは院内感染症、外科的処置を必要としたかどうかについて検討した。全ての内服薬、ESC および AHA/IDSA ガイドラインで推奨されていない静注抗菌薬、さらに推奨量より少量であった静注抗菌薬を、不適切な抗菌薬とした。

#### 【結果】

結果として、82名の患者（男性が53名）、平均年齢61歳であり、全体の65%（53/82）が診断前に不適切な抗菌薬投与を受けていた。病原体としては、最多が黄色ブドウ球菌（MSSA20、MRSA13）、緑色連鎖球菌26、その他ないし不明21であった。症状の初発から医師が感染性心内膜炎の診断を想起するまでの平均期間は14日であり、最短が2日、最長が1年であった。早期に感染性心内膜炎を想起せず、診断が遅くなる傾向にあった診療科は、一般内科、整形外科、腎臓内科（透析科）の順であり、心臓血管外科や循環器内科医は早期に診断していた。最初の医療機関訪問時に感染性心内膜炎を疑われていた患者は10人（12%）のみであった。観察期間中に死亡したのは10人（12%）であり、その内8人が診断前に不適切な抗菌薬投与を受けていた。死亡した10名のうち、感染性心内膜炎のリスクを有していたのは7名であった。

#### 【考察及び結論】

抗菌薬の不適切な投与と血液培養の解釈の誤りから、診断の遅れが生じていた可能性が考えられる。感染性心内膜炎のリスクが存在していた患者は半数程度であったが、初診時に感染性心内膜炎の可能性を考慮したのは12%のみであり、感染性心内膜炎の鑑別診断を念頭に置き、診断を進めることが重要であると考えられた。本研究の限界点としては、後ろ向き研究であること、神戸大学医学部附属病院という単施設での解析である点があげられる。

本研究は、感染性心内膜炎の診断において、発熱初期からの鑑別診断の重要性を明らかにし、不適切な抗菌薬投与が診断までの期間を遅くしている可能性を明らかにした価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。