

血液培養陰性心内膜炎(BCNE) に対するアプローチ

天理よろづ相談所病院 総合内科
作成者シニアレジデント1 勝島将夫
監修者シニアレジデント2 笹井恒雄
総合内科 石丸裕康

分野: 感染症
テーマ: 鑑別診断、治療

【症例】 74歳男性

- 1年以上前より月1～2回の発熱(39°C)が持続。1ヶ月前より発熱の頻度が増加し、外来検査で腎障害、C-ANCA陽性を認め精査入院。
- 経胸壁心エコーにて大動脈弁に疣贅を認め、感染性心内膜炎を疑うも血液培養陰性であった。

Clinical Question

血液培養陰性心内膜炎

(**BCNE**: Blood Culture Negative Endocarditis)

- BCNEの原因は？
- BCNEに対するアプローチは？

BCNEの原因は？

【定義】

IEが疑われ、少なくとも3回の血液培養が7日間陰性

(Medicine (Baltimore) 2005;84:162–173.)

日本の報告ではIE全体の5～20%がBCNE

(Circ J 2013;77(6):1558–64.)

(Int J Infect Dis.2015 Apr;33:62-6.)

世界25か国・58施設のスタディでは平均10%

(Arch Intern Med. 2009 March 9; 169(5): 463–473.)

IE 疑いで血液培養陰性となる理由：

- ① 抗菌薬の先行投与
- ② 培養困難な病原体
- ③ 非感染性疾患

① 抗菌薬の先行投与

- 培養検出率が35～40%に低下
- 患者に重篤感がなく、心エコーで重症/進行性の弁逆流や心不全がなければ、抗菌薬を中止し血液培養3セット採取
- 抗菌薬中止後、血液培養陽性化に7～10日かかる
投与期間が数日なら、数日中止すれば陽性化する
- 2～4日の抗菌薬中止は死亡率増加に関与しないだろう

(J Antimicrob Chemother 2012; 67: 269–289.)

(Eur Heart J 2004;25: 267–76.)

② 培養困難な病原体

◎ 遅育性細菌

- *nutritionally variant streptococci (NVS)*

培養方法が煩雑、日本での報告は稀

(日本臨床微生物学雑誌 Vol.16 No.2 2006, 29)

- *Tropheryma whipplei*

人工培地で培養困難、欧州ではBCNEで4番目に多い、日本では稀

(J clin Microbiol. 2012 Feb;50(2):216-22.)

- *HACEK*

かつては培養に3～30日かかると思われていた

(Clin Microbiol Rev 2001; 14:177.)

現在はほとんどが5日以内に検出可能

(Clin Infect Dis 2005;41:1677-80.)

◎ 細胞内寄生菌

Coxiella、*Bartonella*、*Brucella*、*Mycoplasma*、*Legionella*、*Chlamydia* etc.

◎ その他

真菌(*Candida*、*Aspergillus*)、抗酸菌(*Tuberculosis*、*Nontuberculous*) etc.

③ 非感染性疾患

BCNE の約 2.5% が非感染性心内膜炎 (Clin Infect Dis 2010; 51:131.)

- SLE (Libman-Sack心内膜炎)

重症例、APS合併例に多い

(J Clin Pathol 2009;62:584–92.)

- 衰弱性心内膜炎 (Marantic Endocarditis)

乳癌、肺癌、前立腺癌、大腸癌に多い

(J Clin Oncol 2002;20:4111–4.)

- Behcet病

1～2% に合併、若年男性に多い

(Medicine (Baltimore) 2012;91:25–34.)

- その他

リウマチ性心疾患、粘液腫、動脈炎(PN、GPA)、

アレルギー(生体弁のブタ蛋白) etc...

BCNEに対するアプローチは？

ESC Guideline (2009):

血液培養3セットが48時間陰性 + 心エコー/臨床的にIE疑い



- ・ 病歴聴取で病原体を想定
- ・ 追加検査 (血清学的検査、培養検査)



エンピリック治療



治療効果判定  効果あり 内科治療の継続



手術適応

弁組織のグラム染色／培養／PCR で確定診断

病歴聴取で病原体を想定

- Bartonella quintana* ... アルコール多飲、ホームレス、シラミ
- Bartonella henselae* ... 猫、ノミ
- Coxiella, Brucella* ... 家畜、未殺菌の乳製品、流行地域
- NVS* ... 口腔内不衛生、歯科治療
- Candida* ... 弁置換後、心臓デバイス
- Aspergillus* ... 弁置換後、孢子汚染された環境
- Legionella* ... 弁置換後、木粉・土壌(*L.longbeachae*)
- Tropheryma whipplei* ... 白人中年男性、関節症状、下痢
- etc...

(Circulation. 2005;111:e394-e433.)

(J Antimicrob Chemother 2012; 67: 269–289)

血清学的検査

BSAC Guideline (2012) :

Coxiella、*Bartonella* の抗体検査 → IgG 800倍以上で確定的

陰性の場合 ↓

Chlamydia、*Legionella*、*Mycoplasma* の抗体検査 (感染リスクがあれば*Brucella*も)

【補足】

- ・ BCNE の48% が*Coxiella*、28% が*Bartonella* ⇒ ルーチン測定を推奨
ただしフランス南部のstudy、日本では明確なデータなし
- ・ *Coxiella* …… IgG 800倍以上はDuke大基準の一つ
- ・ *Bartonella* …… micro-IF法で800倍以上: IE 診断の感度89.5%、特異度99.6%
ただし他の*Bartonella*種、*Chlamydia*、*Coxiella* と交差反応あり
- ・ *Brucella* …… 血清凝集反応が最も普及した抗体検査
- ・ *Chlamydia* …… 極めて稀、ほとんどが偽陽性
- ・ *Candida* …… 抗体／抗原検査はIEの診断材料として推奨しない

追加培養

病歴聴取で想定した病原体に応じて追加培養を提出
長期培養が必要な病原体や、培養不能な病原体も存在する

- AHA Guideline(2005):
2週間以上の延長培養を推奨
- ESC Guideline(2009):
5日間培養陰性の時、チョコレート培地での培養追加
(遅育性細菌を同定できるかもしれない)
- BSAC Guideline(2012):
ルーチンで7日を超える培養は不要
(HACEK含めほとんどの病原体は5日以内に検出可能)

エンピリック治療

- ・ 病原体により抗菌薬の内容・投与期間が大きく異なり、狭義のエンピリック治療は難しい
- ・ レジメンは感染弁の種類、耐性菌リスク、疫学などで変わる



詳細な病歴聴取をもとに、最も疑わしい病原体を狙う

- ※ AHA、ESCなどのガイドライン間でもレジメンにばらつきあり
(Ex. β ラクタマーゼ産生菌をエンピリックにカバーするか)

入院後経過

心エコーで大動脈弁に疣贅 + 48時間後も血液培養3セット陰性



- 本症例はペットに猫を飼っていた
- HACEK、*Bartonella spp.*などを想定し追加培養、血清学的検査
- ミノサイクリン + ゲンタマイシン + セフトリアキソン で治療



- 培養陰性、*Bartonella spp.* の IgM/IgG抗体陽性
- 抗菌薬は適切だが疣贅増大、脾梗塞が出現



大動脈弁置換術、弁組織PCRで *B. Quintana* を検出

Bartonella IE の治療

AHA Guideline(2005):

Doxycycline(100mg q12h) for 6wks
+ **Gentamicin**(1mg/kg q8h) for 2wks

ESC Guideline(2009):

Ceftriaxone(2g/24h) or **Ampicillin**(12g/24h) or **Doxycycline**(200mg/24h) for 6wks
+ **Gentamicin**(3mg/24h iv) for 3wks

BSAC Guideline(2012):

Amoxicillin(2g q4h) or **Doxycycline**(200mg q24h) for 6wks
+ **Gentamicin**(1mg/kg q8h) for 4wks

- ・テトラサイクリン系が長期治療に最適と考えられる
- ・アミノグリコシド系の併用(2週間以上)で根治率・生存率が高まる
- ・βラクタム系はアミノグリコシドとの併用で効果あり

Bartonella IE の治療

【補足】

- ・ 86～96%が外科的治療を要する(55%という報告もあり)
- ・ 術後はアミノグリコシド併用で6週間の抗菌薬治療を推奨
- ・ 各ガイドライン上の治療期間に明確な根拠はなく、
Bartonella IEの重症度を鑑みると、経口テトラサイクリンの
長期投与(3～6ヶ月)が推奨される

(UpToDate)

(Arch Intern Med. 2003;163(2):226)

(Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(6):1921.)

Take Home Message

- BCNEの診断には、地域ごとの疫学の把握と詳細な病歴聴取が必要である
- エンピリック治療は患者背景を踏まえ、最も疑わしい病原体を狙いレジメンを選択する
- 血清抗体/追加培養の結果と照らし合わせて治療妥当性を検討し、手術適応にも留意する