

ANCA陽性で多数の感染性動脈瘤を合併した感染性心内膜炎の1例

Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Positive Infectious Endocarditis Complicated with Multiple Artery Aneurysms, a Case Report

東福 勝徳* 塗木 徳人 網屋 俊 佐多 直幸 福岡 嘉弘 久留 千鶴 徳永 公紀 野崎 剛 坪内 博仁
Katsunori TOFUKU, MD*, Norihito NURUKI, MD, Shun AMIYA, MD, Naoyuki SATA, MD,
Yoshihiro FUKUOKA, MD, Chizuru HISADOME, MD, Koki TOKUNAGA, MD, Tsuyoshi NOSAKI, MD,
Hirohito TSUBOUCHI, MD

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学

要約

症例は30歳の女性。遷延する発熱と皮疹を主訴に当院受診し、尿蛋白陽性、尿潜血陽性、CRP6.1 mg/dlと上昇、antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) 陽性であり、血管炎症候群疑いで入院となった。入院後の経胸壁心エコーで、僧帽弁に疣贅を認め、重症の僧帽弁逆流症を伴っていた。静脈血液培養で *Streptococcus oralis* が検出され、感染性心内膜炎と診断した。抗菌剤で治療を開始した14日目に左側腹部痛が出現し、CTで疣贅による塞栓症と考えられる左腎梗塞、左腎動脈瘤（径7 mm）と診断した。24日目に再び左腰部痛が出現し、CTにて腎動脈瘤の増大（径17 mm）を認めたため、破裂の危険があると判断し、同日コイル塞栓術を施行した。同時に左深大腿動脈瘤（径20 mm）、左第5腰動脈瘤、右下殿動脈瘤（径6 mm）を確認した。抗菌剤治療で感染症をコントロールした後、僧帽弁形成術を施行された。術後は炎症の改善とともにMPO-ANCA、PR3-ANCAも陰性化した。ANCA陽性で多数の感染性動脈瘤を合併した稀な感染性心内膜炎の1例を経験したので報告する。

<Keywords> 感染性心内膜炎
抗好中球細胞質抗体（ANCA）

感染性動脈瘤
コイル塞栓術

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 157 – 162

はじめに

感染性心内膜炎の合併症として、感染性動脈瘤があるが、深大腿動脈などの末梢動脈に多発し、ANCA陽性を呈するものは稀である。今回われわれはANCA陽性で多数の感染性動脈瘤を合併した稀な感染性心内膜炎の1例を経験したので、考察を加えて報告する。

症例

症例 30歳、女性。

主訴：発熱、両側下腿の皮疹。

既往歴：高校生時に心雑音指摘（詳細不明）。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2007年12月末より両側下腿に軽度の疼痛を伴う網状皮疹が出現し、2008年1月中旬より38℃台の発熱を認めた。1月下旬に近医皮膚科で外用薬処方されたが改善せず、2月上旬近医内科受診。尿蛋白陽性、尿潜血陽性、CRP陽性であり、血管炎症候群を疑われた。ANCA陽性（MPO-ANCA、PR3-ANCA）であったため、3月上旬精査加療目的で当院入院となる。

入院時現症：意識清明、身長151 cm、体重41 kg、血圧102/74 mmHg、脈拍127/分、整。心音は心尖部を最強点とする収縮後期雑音（Levine III/VI）を聴取した。呼吸音に異常はなかった。下肢浮腫や頸静脈怒張はなかった。両側下腿に網状皮疹を認めた。

胸部X線所見：心胸郭比40.7%、肺野清明、肺うっ血所見なし。

心電図所見：心拍数111/分、洞性頻脈、ST-T変化を認めず。

* 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻
人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学

890-8544 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

E-mail: tofuku1969@yahoo.co.jp

2010年8月6日受付、2010年9月22日改訂、2010年10月12日受理

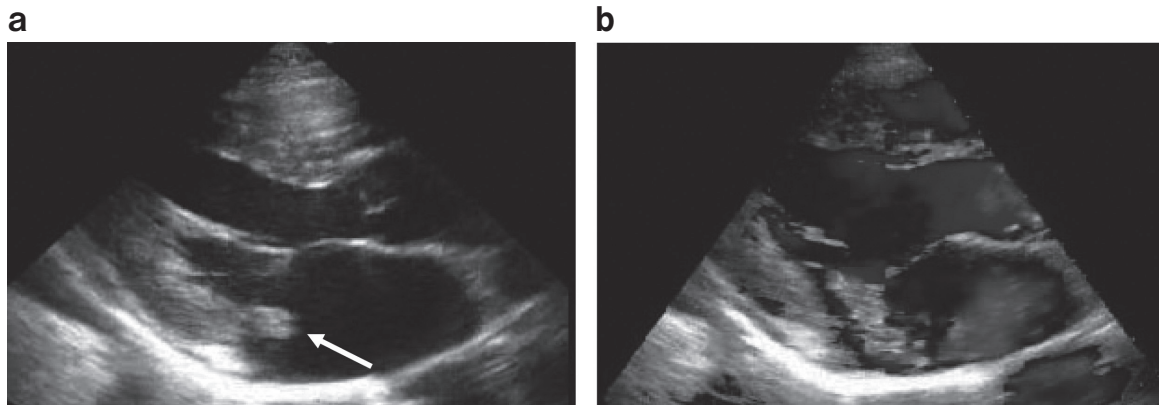


図1 経胸壁心エコー像。

a: 僧帽弁前尖, 後尖に可動性の高い最大9 mmの疣贅を認める。 b: 僧帽弁逆流(Ⅲ度)を認める。

入院時血液検査所見: WBC 8,660/ μ l (Neuto 84.4%, Eo 0.5%, Mono 4.2%, Lymp 10.7%, Baso 0.2%), RBC 396×10^4 / μ l, Hb 9.6 g/dl, Hct 31%, Plt 44.4×10^4 / μ l, CRP 6.14 mg/dl, T-Bil 0.5 mg/dl, AST 12 IU/l, ALT 6 IU/l, LDH 195 IU/l, Cr 0.6 mg/dl, BUN 7 mg/dl, PR3-ANCA 38.6 U/ml (基準値 < 3.5), MPO-ANCA 11.5 U/ml (基準値 < 9.0).

検尿: 比重1.012, pH 7.0, 蛋白(+), ブドウ糖(-), 潜血(2+), 尿沈査: RBC 1~5/HPF, WBC 0~1/HPF.

腎生検: 蹄毛細血管内に炎症細胞が散見されるが, 糸球体の分節状硬化や半月体はなく, 血管炎を示唆する所見はない。

皮膚生検: 真皮上層の毛細血管周囲に多数の好酸球の浸潤と表皮から真皮にかけて好中球や好酸球からなる膿瘍を認めた。

経胸壁心エコー: 左室駆出率75%. 僧帽弁前尖, 後尖に可動性の高い最大9 mmの疣贅を認め, 僧帽弁逆流(Ⅲ度)を認めた(図1a, b).

血液培養: 静脈血より計4回施行し, いずれも *Streptococcus oralis* が検出された。

入院後経過: 入院時は発熱と網状皮疹があり, 入院時の炎症反応が高値で, MPO-ANCA, PR3-ANCA が軽度上昇, 検尿で異常所見もあったため血管炎候群を疑っていたが, 腎生検では血管炎を示唆する所見はなかった。全身検索目的で行った入院3日目の経胸壁心エコーで僧帽弁前尖, 後尖に疣贅を認め, 血液培養所見 (*S.oralis* 陽性) も

併せて感染性心内膜炎と診断した。入院時は網状皮疹については, 血管炎の皮膚症状を疑い, 皮膚生検を施行した。病理組織の結果より皮疹は感染性心内膜炎に合併した塞栓症が最も考えられ, 抗菌剤での治療とともに消退したが, はっきりとした原因は不明であった。入院4日目よりアンピシリン (ABPC) 8 g/day, ゲンタマイシン (GM) 120 mg/day で治療を開始した。その後血液培養で確認された *S.oralis* により感受性のあるベンジルペニシリン (PCG) に変更した。その後経胸壁心エコー上, 疣贅のサイズや僧帽弁逆流の程度に著変はなくCRP 2.67 mg/dlと炎症反応も改善した。入院14日目より左側腹部痛が出現し, WBC 14,000/ μ l, CRP 13.64 mg/dlと炎症所見が増悪したため, CTを撮影したところ, 左腎梗塞, 左腎動脈瘤(径7 mm)を確認した(図2)。抗菌剤はセフェピム (CFPM) 2 g/dayを追加し, 熱型, CRPは一旦奏功した。入院24日目に再び左腰部痛が出現したため, CTを撮影したところ, 左腎動脈瘤の増大(径17 mm)と左腎梗塞巣が拡大していたため(図3), 抗菌剤による感染性動脈瘤の縮小効果がないと判断し, 同日左腎動脈瘤に対して緊急コイル塞栓術を施行した。その後入院30日目頃より解熱し, 炎症所見も陰性化した。入院24日目のCTでは径20 mmの左深大腿動脈瘤, 左第5腰動脈瘤, 径6 mmの右下殿動脈瘤も認めた(図4)。その後も拡大傾向はなかったが, 破裂の危険性も考慮し, 左深大腿動脈瘤, 右下殿動脈瘤に対しても後日コイル塞栓術を行った。左第5腰動脈瘤に関してはfeeding arteryが非常に細く塞栓術は困難と判断し施行しなかった。感染症は完全にコントロール

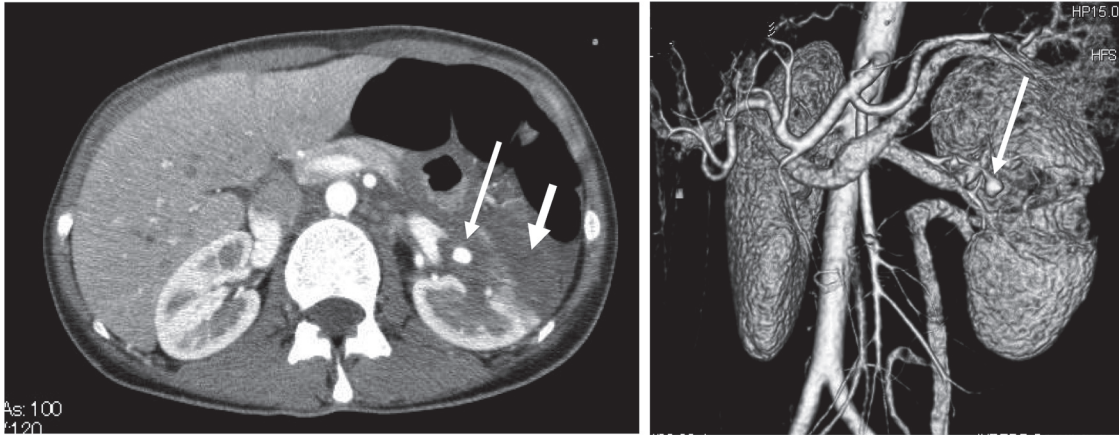


図2 入院 14 日目腹部造影 CT 冠状断像 (左) および 3D 像 (右).
左腎梗塞, 左腎動脈瘤 (径 7 mm) を認める.

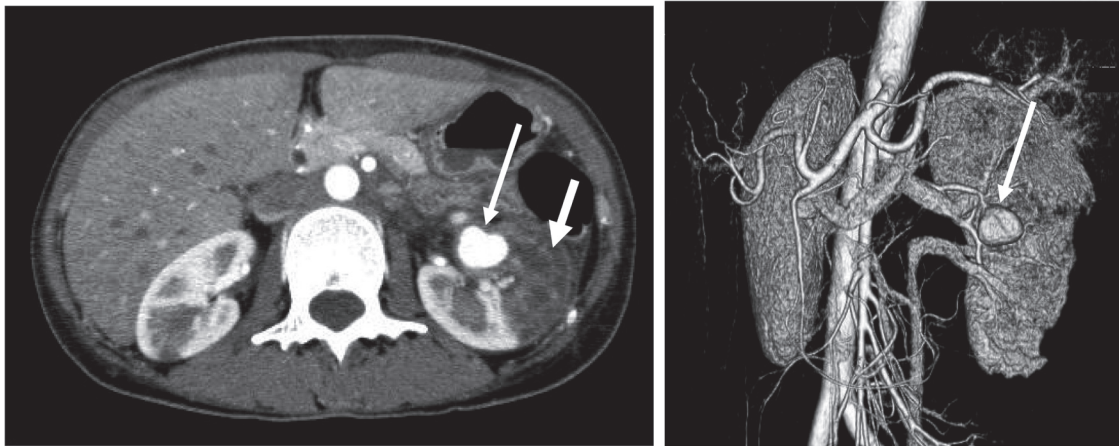


図3 入院 24 日目腹部造影 CT 冠状断像 (左) および 3D 像 (右).
左腎動脈瘤が増大 (径 17 mm) し, 左腎梗塞巣も拡大している.

できた状態であったが, 心エコーでは前尖に可動性に富む疣贅 5 mm 大, 高度僧帽弁逆流が残存したため, 当院外科にて僧帽弁形成術を施行した. 術後は MPO-ANCA, PR3-ANCA は炎症の改善とともに低下し, 陰性化した (図 5). 退院後の経過も良好である.

考 察

Chan らは全動脈瘤の 0.9%, また flamand らは動脈瘤の剖検例の 2.5%–5% は感染性大動脈瘤と報告しており, 稀な疾患である^{1,2)}. 感染性動脈瘤の中では 17%–29% が感染性心内膜炎に起因しているとの報告がある³⁾. 感染性心内膜

炎に合併する動脈瘤は Mycotic aneurysms に分類され, 本症例もこの範疇に入ると考えられた. Mycotic aneurysms は全身のあらゆる動脈に生じうるが, 脳動脈, 大動脈, 腹部動脈, 上下肢の動脈に多い⁴⁾. Mansur らは約 5 年間の感染性心内膜炎の症例の 4.1% に Mycotic aneurysms を合併したと報告した⁵⁾. 特に脳動脈瘤は頻度が高く, 感染性心内膜炎の 1.5% に発生することが報告されている⁶⁾. しかし本症例のように腎動脈, 深大腿動脈, 下殿動脈, 腰動脈など末梢動脈に多発した例は極めて稀である. 感染性心内膜炎に合併する細菌性動脈瘤の発生機序は細菌性栓子が血管内腔を閉塞し, 内膜側より遠心性に炎症が広がる embolic

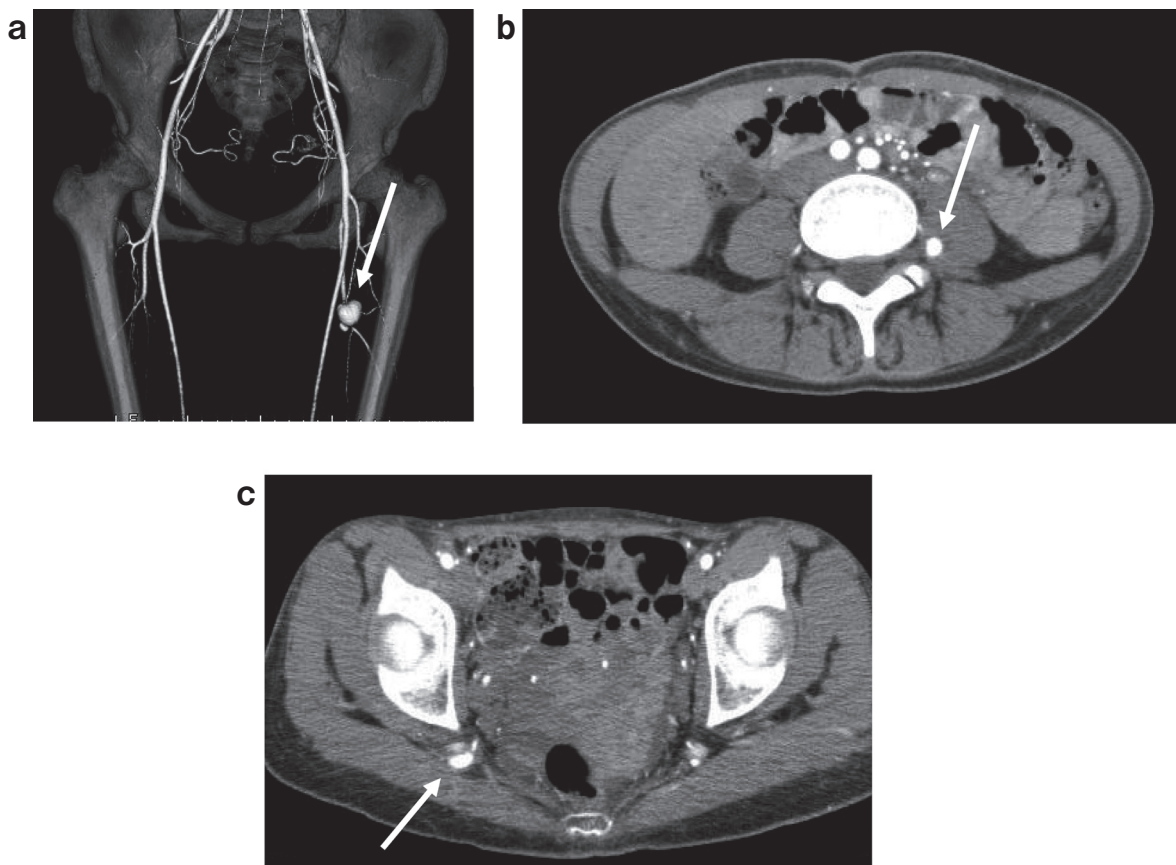


図4 入院24日目骨盤部造影CT。
a：径20 mmの左深大腿動脈瘤，b：左第5腰動脈瘤，c：径6 mmの右下殿動脈瘤を認める。

theory⁷⁾と、これとは逆に血管の外膜側より求心性に炎症が広がるVasa vasorum theory⁸⁾の2通りが考えられている。Vasa vasorumがない脳動脈は前者、本症例のようにVasa vasorumのある腎動脈、深大腿動脈に発生したものは後者にあたるものと考えられた。

感染性心内膜炎に合併した感染性脳動脈瘤に関しては、開心術前に動脈瘤の処置を優先したほうが予後がよいとの報告があり⁹⁾、開心術を安全に行うために、脳動脈瘤の処置を先行させることが望ましい。しかし現時点では感染性心内膜炎に合併した末梢血管の感染性動脈瘤（腎動脈瘤、深大腿動脈など）の治療に関しては、開心術と感染性動脈瘤の治療のどちらを先に施行するかといった明確な基準がない。従って本症例のような脳動脈瘤以外の感染性動脈瘤に対する治療については、抗菌剤で感染コントロール後に開心術を先行して行うか、動脈瘤に対して外科的治療あるいは

コイル塞栓術などの観血的治療を優先するか、症例毎に検討する必要がある。日本循環器学会のガイドラインによると、感染性心内膜炎の外科手術の適応のIIaに塞栓症発症後も可動性のある10 mm以上の疣贅が観察される場合とある。本症例では塞栓症発症後の疣贅は5 mm程度で明らかに縮小を認めており、この基準には該当せず、塞栓症発症後も抗菌剤治療で炎症所見は低下し、ある程度の効果がみられたことより、塞栓症発症直後には準緊急的な開心術は施行しなかった。最初の腎梗塞発症直後に開心術を施行し、塞栓源を完全に除去した後に、腎動脈瘤、深大腿動脈瘤に対する治療を施行するといった治療順序も考えられたが、活動期に弁膜症手術を行うと手術手技がより困難になることや術中術後の大量ヘパリン化による腎動脈瘤の破裂の危険、術後に感染増悪などが予想されるため、本症例では腎動脈瘤の治療を優先した。経過において塞栓症発症時にCRPは

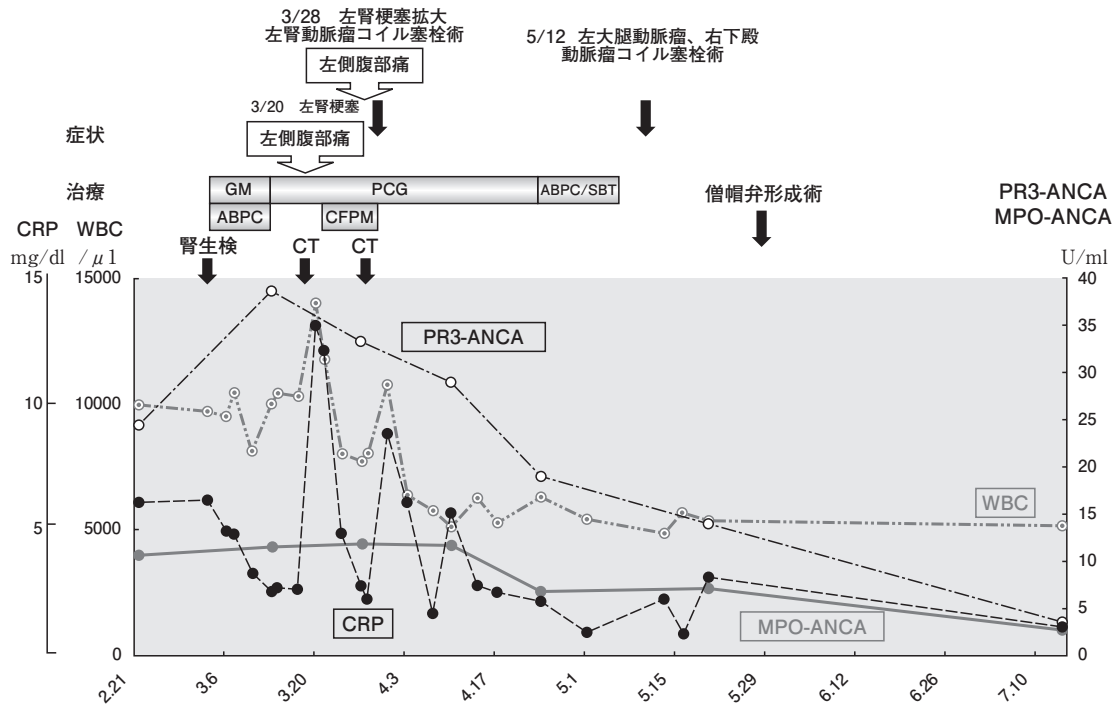


図5 入院後経過。

GM：ゲンタマイシン，ABPC：アンピシリン，PCG：ベンジルペニシリン，CFPM：セフェピム，ABPC/SBT：スルバクタムアンピシリン，WBC：White blood cell count，CRP：C-reactive protein，PR3-ANCA：proteinase-3 Antineutrophil Cytoplasmic Antibody，MPO-ANCA：Myeloperoxidase Antineutrophil Cytoplasmic Antibody，CT：Computed Tomography。

一過性に上昇したがすぐに低下し、起炎菌に感受性を示したことより、抗菌剤はベンジルペニシリン (PCG) をそのまま続行した。本症例は腎動脈瘤が短期間に増大傾向を示し、腰痛等の症状を伴い破裂の危険が予測されたこと、また若年女性であったことより、開腹手術よりもリスクと侵襲が少ないコイル塞栓術を施行した。感染活動期に異物であるコイルを使うことはさらにコイルが感染源となるリスクも予想されるが、本症例では動脈瘤や炎症反応の悪化はみられず感染症の増悪は起きなかったと考える。しかしコイル感染のリスクを考えれば、開腹手術を施行するほうが安全で確実な場合もあり、症例によって治療を選択する必要がある。左深大腿動脈瘤は増大傾向を認めなかったものの、サイズは20 mmほどあり、大量ヘパリン化を要する開心術を控えていることも考慮し、外科的治療かコイル塞栓術を検討した。その時点で感染症が比較的控制されていたこと、左深大腿動脈瘤が大腿の深い場所に手技的にやや困難であることから、外科医と協議し、コイル塞栓術を選択し施行した。

その後感染症が完全にコントロールされた状態で、僧帽弁形成術を施行し、良好な経過をたどった。本症例と同様に感染性動脈瘤に対するコイル塞栓術後に開心術を施行した報告も散見され¹⁰⁾、現時点ではそれぞれの症例において、心臓病変、それに合併する感染性動脈瘤の治療の順序、治療内容を検討することが妥当と考えられる。また感染性心内膜炎の活動期に高度の弁破壊による重度弁膜症を呈し、心不全のコントロールに難渋する場合や、感染症のコントロールが内科的に不可能な場合は、十分な術前検査を省略した結果、感染性動脈瘤の合併が不明なまま、緊急開心術に踏み切らなければならない場合もありうる。しかし本症例の経験から、われわれは感染性心内膜炎の診断を得た場合は、可能な範囲で全身の動脈瘤の検索を行うことが重要であると再確認させられた。

また本症例は入院時にMPO-ANCA，PR3-ANCAが陽性であった。これまでにANCAが陽性の感染性心内膜炎は20数例しか報告されておらず、極めて稀な症例と考えられた。

ANCAは好中球から多量に放出された酵素を抗原として生成される。c-ANCAの抗原は主に好中球アズール顆粒中に存在するproteinase-3 (PR-3)、p-ANCAの抗原は主にmyeloperoxidase (MPO)である。主にWegener肉芽腫症、顕微鏡的多発動脈炎、特発性半月体形成腎炎、間質性肺炎などのANCA関連症候群の病因とされるが、本症例では明らかな肺疾患、腎疾患の合併はなかった。ANCA関連症候群の病態において、細菌感染などによる炎症性サイトカインの刺激が、顆粒球細胞質内のMPOなどの成分の細胞膜表面への露出とそれに引き続いて起こるANCAとの結合、血管内皮細胞への侵襲を引き起こすことがわかっている¹¹⁾。またANCA関連症候群は主に細動脈～毛細血管における血管炎が病理学的特徴とされる。本症例では細動脈～毛細血管ではなく、腎動脈、深大腿動脈といった比較的大きな血管に動脈瘤がみられた。ANCAと動脈瘤との関連については、ANCA陽性で腎臓内に動脈瘤を呈したという報告など数例はあるが¹²⁾、本症例のようにANCAが陽性の感染性心内膜炎に感染性動脈瘤が合併したという報告はこれまでになく、ANCAと感染性動脈瘤の関連性は不明であった。本症例は細菌感染を起因としてANCA陽性となったが、糸球体腎炎や間質性肺炎など明らかなANCA関連症候群の発症までには至らなかったものと考えられた。糸球体腎炎などのANCA関連症候群が先に診断され、その後に感染性心内膜炎の合併が判明する症例の報告も散見され¹³⁾、ANCA関連症候群に対するステロイド治療の前には、心エコーなどで感染性心内膜炎などの除外診断も念頭に入れる必要があると考えられる。また細菌感染が主病態である感染性心内膜炎では、polyclonal B細胞の活性の結果としてANCAが陽性となり、特に*S. viridance*を原因菌とする症例が数例ほど報告があり¹⁴⁾、今後感染性心内膜炎と診断された症例で、この菌の検出時にはANCAの検索も必要かと考えられた。加えて感染性心内膜炎に肺疾患、腎疾患の合併があった場合は、ANCA関連症候群に起因するものかどうかを念頭に入れ、ANCAを検索してみることも重要であると考えられた。

文 献

- Chan FY, Crawford ES, Coselli JS, Safi HJ, Williams TW Jr. In situ prosthetic graft replacement for mycotic aneurysm of the aorta. *Ann thorac Surg* 1989; 47: 193-203.
- Flamand F, Harris KA, DeRose G, Karam B, Jamieson WG. Arteritis due to *Salmonella* with aneurysm formation: 2 cases. *Can J Surg* 1992; 35: 248-252.
- Brown SL, Busuttill RW, Baker JD, Machleder HI, Moore WS, Barker WF. Bacteriologic and surgical determinants of survival in patients with mycotic aneurysms. *J Vasc Surg* 1984; 1: 541-547.
- Wilson WR, Lie JT, Houser OW, et al. The management of patients with mycotic aneurysm. *Curr Clin Top Dis* 1981; 2: 151.
- Mansur AJ, Grinberg M, Leao PP, Chung CV, Stolf NA, Pileggi F. Extracranial mycotic aneurysms in infective endocarditis. *Clin Cardiol* 1986; 9: 65-72.
- Tunkel AR, Kaye D. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurol Clin* 1993; 11: 419-440.
- Katz RL, Gold HI, Selzer ME. Mycotic aneurysm; case report with novel sequential angiographic findings. *Arch Intern Med* 1974; 134: 939-942.
- Molinari GF, Smith L, Goldstein MN, Satran R. Pathogenesis of cerebral mycotic aneurysms. *Neurology* 1973; 23: 325-332.
- Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications; multiple-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745-1755.
- Taguchi S, Takakura H, Hachiya T, Onoguti K, Sakaki T, Hashimoto K. Infectious endocarditis associated with multiple mycotic aneurysms; report of a case. *Kyobu Geka* 2006; 59: 229-233.
- Origuti T, Itise K, Tamai T, Nakamura H, Kawakami J, Eguchi K. ANCA 関連血管炎の病態と治療における最近の知見. *Jpn J Clin Immunol* 2007; 30: 432-443.
- Inatsu A, Shimizu J, Oshima S, Koga K, Shiwachi S, Ito T, Yasuda H, Kubota T. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis with intrarenal aneurysms and renal arteriovenous fistulae. *Intern Med* 2002; 41: 853-858.
- Kishimoto N, Mori Y, Yamahara Y, Nose A, Uchiyama-Tanaka Y, Tokoro T, Nagata T, Umeda Y, Takahashi N, Yoshida H, Matsubara H. Cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody positive pauci-immune glomerulonephritis associated with infectious endocarditis. *Clin Nephrol* 2006; 66: 447-454.
- de Corla-Souza A, Cunha BA. *Streptococcal viridans* subacute bacterial endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Heart Lung* 2003; 32: 140-143.

1) Chan FY, Crawford ES, Coselli JS, Safi HJ, Williams TW Jr. In situ prosthetic graft replacement for mycotic