チアノーゼ性先天性心疾患における脳膿瘍の疫学

日本小児循環器学会 心血管疾患の遺伝子疫学委員会

平成20年度 - 22年度研究課題報告

前田 潤, 古谷 喜幸, 稲井 慶, 小穴 慎二, 梶野 浩樹,
上砂 光裕, 松裏 裕行, 松岡瑠美子, 森 克彦, 須田 憲治,
飯島 正紀, 池原 聡, 大木 寛生, 金丸 浩, 田内 宣生,
中島 弘道, 西原 栄起, 濱岡 建城, 早渕 康信, 堀米 仁志,
桃井 伸緒, 安田 謙二, 横澤 正人, 新垣 義夫, 市田 露子,
小野 安生, 小山耕太郎, 黒江 兼司, 小林 俊樹, 城尾 邦隆,
白石 公, 中川 雅生, 野村 裕一, 総崎 直樹, 村上 智明,
安河内 聡, 安田東始哲, 中西 敏雄, 山岸 敬幸

Key words :

brain abscess, cyanotic congenital
heart disease, neurologic sequelae

日本小児循環器学会 心血管疾患の遺伝子疫学委員会*

*小委員会委員, アンケート回答施設代表, 地区代表委員を著者とした。

Clinical Characteristics of Brain Abscess in Cyanotic Congenital Heart Disease in Japan

Jun Maeda, Yoshiyuki Furutani, Kei Inai, Shinji Oana, Hiroki Kajino, Mitsuhiro Kamisago, Hiroyuki Matsuura, Rumiko Matsuoka, Katsuhiko Mori, Kenji Suda, Masatoshi Iijima, Satoshi Ikehara, Hirotaka Ohki, Hiroshi Kanamaru, Nobuki Tsuchi, Hiromichi Nakajima, Eiki Nishihara, Tateki Hamaoka, Yasunobu Hayabuchi, Hitoshi Horigome, Nobuo Momoi, Kenji Yasuda, Masato Yokozawa, Yoshio Arakaki, Fukiko Ichida, Yasuo Ono, Koutaro Koyama, Kenji Kuroe, Toshiki Kobayashi, Kunitaka Joo, Isao Shiraishi, Masao Nakagawa, Yuuichi Nomura, Naoki Fusazaki, Tomoaki Murakami, Satoshi Yasukouchi, Toshitetsu Yasuda, Toshio Nakanishi, Hiroyuki Yamagishi

Committee for Genetics and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery

Background and Methods: To delineate the clinical characteristics of brain abscess concomitant with cyanotic congenital heart disease in Japan, a nationwide survey was performed through the network of the Committee for Genetics and Epidemiology of Cardiovascular Diseases in the Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery.

Results: Of ninety reported cases, 75 cases (83%) survived, 6 cases (7%) died, and the remaining 9 had unknown outcome. Forty-five of 83 cases (54%) showed neurologic symptoms such as loss of consciousness, seizure, and palsy. Seventeen of 90 cases (19%) had evidence of preceding symptoms including upper respiratory or gastrointestinal infection. Although dental procedures were performed ahead of brain abscess in eight cases (9%), seven of these cases (88%) were not given prophylactic antibiotic treatment against infective endocarditis. Bacterial organism were identified in the blood or abscess culture in 32 of 42 examined cases (76%) and *Streptococcus* species were the most frequently found (53%). The level of serum C-reactive protein was less than 1mg/dL in 72% of patients at the diagnosis. Neurologic sequelae remained in 31 of 75 survived cases (41%) and were significantly common in those who manifested neurologic symptom at the diagnosis ($p<0.01$).

Conclusion: Lower level of inflammatory response in blood examination was common in patients with brain abscess concomitant with cyanotic congenital heart disease. The antimicrobial prophylaxis of infective endocarditis for dental procedures was suggested to be important to prevent brain abscess. Focal neurologic symptoms at the onset of brain abscess were significantly associated with neurologic sequelae thereafter.

要 旨

背景と方法: チアノーゼ性先天性心疾患(CCHD)に伴う脳膿瘍の診断, 治療, 転帰を疫学的に明らかにする目的で, 日本小児循環器学会心血管疾患の遺伝子疫学委員会所属施設に横断的アンケート調査を行った。

結果: 90例が報告され, 生存75例(83%), 死亡6例(7%), 転帰不明9例だった。症状が記載された83例中45例(54%)

2012年11月8日受付 別冊請求先: 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

2013年6月10日受理 東京女子医科大学循環器小児科 日本小児循環器学会心血管疾患の遺伝子疫学委員会

で、脳膿瘍診断時に意識障害、けいれん、麻痺などの神経学的症状が認められた。90 例中 17 例(19%)に上気道炎、胃腸炎などの先行感染があった。歯科治療後の発症が 8 例(9%)あり、うち 7 例(88%)で抗菌薬予防投与が行われていなかった。細菌培養検査が行われた 42 例中 32 例(76%)で起因菌が同定され、口腔内に常在する連鎖球菌属が最も多かった(53%)。発症時の CRP 値は 72%で 1mg/dL 以下であった。神経学的後遺症は生存 75 例中 31 例(41%)に認められ、発症時に神経学的症状を呈した症例で有意に頻度が高かった($p<0.01$)。

考察：CCHD に伴う脳膿瘍においては、発症時の炎症反応は低値であること、歯科治療時の抗菌薬予防内服がその発症を抑制する可能性があること、発症時の神経学的症状が後遺症のリスクに相関することが示唆された。

はじめに

脳膿瘍は、未手術あるいは姑息手術後の右左短絡が残存している CCHD の重篤な合併症である。画像診断、抗菌薬、外科的治療の進歩にもかかわらず、死亡率は約 15～20%と高く、生存例の 50%以上に神経学的後遺症が残存する¹⁾。基礎心疾患として、Fallot 四徴症や完全大血管転位の頻度が高いと報告されている^{2,3)}。起因菌として、 α 連鎖球菌などの口腔内常在菌や嫌気性菌が多く、細菌を含む塞栓や中耳炎、副鼻腔炎、歯周囲感染の波及による発症機序が推測されている⁴⁾。脳膿瘍を合併した CCHD と脳膿瘍のない CCHD を比較した報告では、脳膿瘍合併例で有意に動脈血酸素飽和度、動脈血 base excess が低値であった^{2,3)}。また、脳室と接する脳膿瘍の被膜が菲薄なため、膿瘍の増大に伴ってしばしば脳室内穿破することがあり、脳室内穿破した症例では死亡率が有意に高いことが報告されている⁵⁾。脳膿瘍に対する治療としては、まず抗菌薬の静脈内投与が行われ、不応例や膿瘍径が 2.0cm 以上の症例に対して、膿瘍の開頭ドレナージが考慮されるが¹⁾、至適な抗菌薬の投与期間、外科的介入の時期は明確でない。

近年、成人先天性心疾患患者の増加に伴い、小児循環器医が CCHD 症例を長期間にわたって診療する必要が生じている。しかし、CCHD に合併した脳膿瘍の臨床像を多数例で検討した報告は少ない。そこで今回、小児循環器診療施設における脳膿瘍の特徴、予後を明らかにする目的で、日本小児循環器学会の心血管疾患の遺伝子疫学委員所属施設を対象に横断的な全国アンケート調査を行った。

対象と方法

平成 20 年 7 月～平成 23 年 3 月の間に、日本小児循環器学会心血管疾患の遺伝子疫学委員の所属する医療機関 93 施設に、受診した脳膿瘍症例について、以下の項目を含むアンケート調査を行い、報告の多かった項目について解析した。

項目：調査年月日、報告者名、報告施設、患者性、調査時年齢、生年月日、初診日、診断日、心疾患名、右左短絡の有無、既往手術、人工弁および生体弁の有無、起因菌、先行感染の有無、先行歯科治療およびその他の治療の有無、抗菌薬予防投与の有無、経皮的酸素飽和度、血液検査所見、心疾患に対する内服薬、脳膿瘍の症状・部位・大きさ、抗菌薬の種類、投与期間、外科的治療、転帰、神経学的後遺症。

2 群間の比較には、Student の t 検定または Mann-Whitney の U 検定を用いた。また、膿瘍ドレナージと後遺症の相関については、Fisher の直接確率計算法を用いて検定した。いずれも、危険率 5%未満を統計学的に有意とした。

本研究は、調査開始前に日本小児循環器学会倫理委員会と、心血管疾患の遺伝子疫学委員会前委員長中西敏雄が在籍する東京女子医科大学の倫理委員会の承認を得た。

結 果

1. 報告症例の背景

調査票を送付した 93 施設の内、以下の 16 施設から回答を得た(調査票回収率 17%)。男 45 例、女 45 例の計 90 例の報告があった。調査時年齢は 2～62 歳(中央値 27 歳)、脳膿瘍発症時年齢は 7 ヶ月～46 歳(中央値 8 歳)、脳膿瘍発症時期は 1969～2009 年(中央値 1993 年)であった。基礎疾患としての CCHD の内訳を Fig. 1 に示す。Fallot 四徴症・肺動脈閉鎖(17%)、Fallot 四徴症(15%)、単心室症(15%)の頻度が高かった。薬物療法として、脳膿瘍発症前に抗血小板薬が 21 例、利尿薬が 20 例、ジゴキシンが 16 例、ワルファリンが 7 例、アンギオテンシン変換酵素阻害薬が 6 例、アロプリノールが 5 例使用され、在宅酸素療法は 4 例に行われていた。

調査協力施設(順不同)：旭川医科大学、大垣市民病院、京都府立医科大学、久留米大学、慶應義塾大学、埼玉医科大学国際医療センター、埼玉県立小児医療センター、榎原記念病院、東京都立小児総合医療センター、

Fig. 1 Cyanotic congenital heart disease in 90 cases of brain abscess.

TOF/PA : tetralogy of Fallot with pulmonary atresia, TOF : tetralogy of Fallot, SV : single ventricle, DORV PS : double outlet of right ventricle and pulmonary stenosis, TA : tricuspid atresia, TGA : complete transposition of great arteries, AVSD : atrioventricular septal defect, Ebstein : Ebstein's anomaly, VSD : ventricular septal defect, ASD : atrial septal defect, PAIVS : pulmonary atresia with intact ventricular septum, PAH : pulmonary arterial hypertension, HLHS : hypoplastic left heart syndrome, ccTGA : congenitally corrected transposition of great arteries, COA : VSD : coarctation of aorta and ventricular septal defect, PAVF : pulmonary arteriovenous fistula

東京女子医科大学, 東邦大学医療センター大森病院, 千葉県こども病院, 筑波大学, 日本大学医学部附属板橋病院, 福島県立医科大学, 北海道立子ども総合医療・療育センター.

2. 転帰

集積された 90 例中, 調査時生存 75 例 (83%), 死亡 6 例 (7%), 転帰不明 9 例であった。死亡原因は脳出血 2 例, 脳室内穿破 1 例, 突然死 1 例, 未記載 2 例であった。脳出血と突然死の計 3 例は, 退院後死亡であった。脳出血 2 例のうち, 1 例は脳膿瘍 1 年後に脳出血 (部位, 症状未記載) を来し, 残りの 1 例は左前頭葉の脳膿瘍 2 年後に, 右側の脳出血によるけいれんを発症し, 死亡した。生存 75 例中, 神経学的後遺症は 31 例 (41%) に認められた。後遺症の内訳は, てんかん 17 例, 麻痺 15 例, 水頭症 2 例であった。脳膿瘍を再発した症例が 5 例あり, 5 例中 1 例は死亡, 残りの生存 4 例全例に神経学的後遺症が認められた。死亡した 1 例は, 再発した脳膿瘍が軽快し, 退院した 4 日後に突然死を来していた。

Fig. 2 Systemic manifestations in patients with brain abscess who did not show obvious neurologic symptoms at the time of diagnosis (n=33).

F : fever, H : headache, V : vomiting

3. 先行感染症

脳膿瘍に先行する感染症が認められた症例は 90 例中 17 例 (19%) で, その内訳は急性上気道炎・胃腸炎が 9 例, 感染性心内膜炎または敗血症が 3 例, う菌・菌周囲炎が 3 例, 急性中耳炎 1 例, 流行性耳下腺炎 1 例であった。

4. 先行イベント

脳膿瘍発症に先行して, 歯科治療が 90 例中 8 例 (9%) に行われていた。そのうち 7 例 (88%) で感染性心内膜炎に対する抗菌薬予防投与が行われておらず, 残り 1 例では予防投与の有無は不明だった。その他の先行イベントとして, 乳歯自然脱落が 1 例, 心臓手術 (Damus-Kay-Stansel 手術および Blalock-Taussig シヤント手術) が 1 例あった。

5. 症状と検査所見

脳膿瘍 90 例中 83 例で臨床症状が記載されていた。そのうち, 69 例で発症時の全身症状が報告され, 発熱のみ 17 例 (24%), 発熱・頭痛・嘔吐 15 例 (22%), 発熱・頭痛 12 例 (17%), 発熱・嘔吐 10 例 (15%), 頭痛のみ 7 例 (10%), 頭痛・嘔吐 4 例 (6%), 嘔吐 4 例 (6%) であった。神経学的症状は 83 例中 45 例 (54%) に認められ, けいれん 26 例 (58%), 麻痺 23 例 (51%), 意識障害 12 例 (27%) であった。また, 83 例中 33 例 (40%) は, 脳膿瘍診断時に発熱, 頭痛, 嘔吐の全身症状のみを呈し, 神経学的症状は認められなかった。それらの全身症状の内訳を Fig. 2 に示す。脳膿瘍病変部位について記載の

Table 1 Clinical characteristics of five patients with recurrent brain abscess.

No.	CHD	Sex	Episode	Age (Y)	CNS symptom	Location of abscess	Sequelae Outcome
1	TOF/PA	M	1st 2nd	9 10	none conv, palsy	Rt-O, Rt-P Rt-O, Rt-P	none palsy
2	Ebstein	M	1st 2nd	13 17	cons, palsy cons, conv	Lt-O Rt-F, Rt-O	none dead
3	TOF/PA	M	1st 2nd	9 12	none conv	Lt-Cerebellum Rt-O	epi epi
4	DORV	M	1st 2nd	3 7	none palsy	Lt-F Rt-O	epi epi
5	AVSD	F	1st 2nd	25 26	none conv	Rt-P Rt-P	palsy palsy

TOF/PA : tetralogy of Fallot with pulmonary atresia, Ebstein : Ebstein's anomaly, DORV : double outlet right ventricle, AVSD : atrioventricular septal defect, M : male, F : female, 1st : the first, 2nd : the second, conv : convulsion, cons : disturbance of consciousness, Rt : right, Lt : left, O : occipital lobe, P : parietal lobe, F : frontal lobe, epi : epilepsy

Table 2 Laboratory findings in brain abscess with neurologic sequelae and without sequelae (mean $\pm$ SD).

	Sequelae (+) (n)	Sequelae (-) (n)	p
SpO ₂ (%)	77.3 $\pm$ 6.2 (14)	75.8 $\pm$ 9.2 (29)	0.59
Hgb (g/dL)	17.8 $\pm$ 2.7 (19)	17.5 $\pm$ 4.4 (30)	0.52
Hct (%)	55.5 $\pm$ 7.2 (19)	54.4 $\pm$ 10.9 (29)	0.70
MCV (fL)	83.7 $\pm$ 12.4 (18)	85.4 $\pm$ 8.6 (19)	0.62
PLT ($\times 10^3$ /uL)	178 $\pm$ 60 (19)	212 $\pm$ 117 (25)	0.24
UA (mg/dL)	6.2 $\pm$ 1.9 (8)	6.4 $\pm$ 2.6 (15)	0.82
CRTNN (mg/dL)	1.33 $\pm$ 2.13 (16)	0.93 $\pm$ 1.22 (23)	0.45
CRP (mg/dL)	1.68 $\pm$ 2.20 (17)	2.80 $\pm$ 4.44 (22)	0.35

SpO₂ : subcutaneous oxygen saturation, Hgb : hemoglobin, Hct : hematocrit, MCV : mean corpuscular volume, PLT : platelet, UA : uric acid, CRTNN : creatinine, CRP : C-reactive protein

あった44例では、頭頂葉15例(34%)、前頭葉12例(27%)、側頭葉12例(27%)、後頭葉9例(21%)、大脳基底核5例(11%)、小脳3例(7%)であった。病変部位として、頭頂葉、前頭葉、側頭葉の頻度が高かった。複数の部位に膿瘍を形成し、転帰が報告された5例の内訳は、死亡2例、神経学的後遺症を伴う生存1例、後遺症のない生存2例であった。脳膿瘍の再発は5例あり、3例は異なる部位に、2例は同じ部位に再発し、死亡1例、生存4例で、生存症例はすべて神経学的後遺症を伴っていた。再発症例の詳細をTable 1に示す。初回脳膿瘍発症時に神経学的症状を示さなかった4例は、再発時に全例神経学的症状を呈した。発症時の神経学的症状および後遺症の有無について記載のあった74例の検討では、脳膿瘍発症時に神経学的症状があった42例中25例(60%)、および発症時に神経学的症状がなかった32例中6例(19%)に、治療後神経学的後遺症が残存し、脳膿瘍発症時に神経学的症状があった症例で、有意に神経学的後遺症が認められた($p < 0.01$)。

後遺症を残した群と残さなかった群別の主な検査値

をTable 2に示す。低酸素血症の程度と脳膿瘍後の後遺症の有無との間には明らかな相関はなく、また両群間でそのほかの各検査値に有意差を認めなかった。脳膿瘍発症時の血清CRP値は43例で報告があり、0.3mg/dL以下が10例(23%)、0.3～1.0mg/dLが21例(49%)と、1mg/dL以下の症例が72%を占めた。感染性心内膜炎または敗血症後に脳膿瘍を発症した3例では、CRP中央値0.5mg/dL(0.2～0.5mg/dL)、歯科治療後に脳膿瘍を発症した6例では、CRP中央値1.7mg/dL(0.1～7.6mg/dL)、先行感染の明らかでない脳膿瘍31例では、CRP中央値1.1mg/dL(0.1～20.7mg/dL)であり、いずれも脳膿瘍発症時の炎症反応の上昇が軽度にとどまった症例が多かった。

6. 細菌学的検査

細菌培養検査は90例中42例(47%)に行われ、そのうち血液、髄液または膿ドレナージ培養で起因菌の判明した症例は32例(76%)であった(Table 3)。連鎖球菌類が17例(53%)と最も多く、その他ブドウ球菌や、*Eikenella*

Table 3 Bacterial organisms identified in blood or abscess drainage (n=32).

Bacteria	n
<i>Streptococcus intermedius</i>	4
<i>Streptococcus anginosus</i>	4
<i>Streptococcus Intermedius</i> group	2
Genus <i>Streptococcus</i>	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
<i>Eikenella corrodens</i>	2
Genus <i>Peptostreptococcus</i>	2
anaerobe Gram-negative bacilli	2
Genus <i>Peptococcus</i>	1
Genus <i>Corynebacterium</i>	1
Genus <i>Actinomyces</i>	1
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1
<i>Haemophilus paraphrophilus</i>	1
Gram-positive coccus	1

corrodens, *Haemophilus* 属菌などの Gram 陰性菌, 偏性嫌気性球菌, 放線菌類が検出され, 4 例で複数の菌が同定された. 連鎖球菌属のうち, *Streptococcus intermedius* や *Streptococcus anginosus* をはじめとする *Streptococcus milleri* 群が 10 例と最も多く認められた. 検出された細菌はいずれも口腔, 上気道, 消化管の常在菌であった. 菌種と死亡例との間に明らかな関連はなかった.

7. 治療

脳膿瘍に対する治療の報告があった 81 例では, 69 例(85%)に抗菌薬投与の記載があり, 41 例(51%)に脳浮腫に対する内科的治療が, 50 例(62%)に膿瘍に対する開頭ドレナージが行われていた. 抗菌薬投与日数は 7 ~ 140 日(中央値 45 日)で, 神経学的後遺症のあった症例となかった症例で, 平均投与日数に有意差を認めなかった(49 日 vs 44 日 $p=0.60$). 治療法とその後の生存, 死亡について記載があった症例で, 膿瘍に対する開頭ドレナージが行われた症例では 49 例中 3 例(6%),

ドレナージが行われなかった症例では 37 例中 3 例(8%)の死亡があり, ドレナージの有無と死亡の頻度に有意差を認めなかった($p=0.52$). また, 開頭ドレナージが行われた 45 例中 18 例(40%), ドレナージが行われなかった 35 例中 14 例(40%)に治療後神経学的後遺症の残存が報告され, その頻度に有意差を認めなかった($p=0.59$). 脳膿瘍長径は, 開頭ドレナージを行った症例で平均 $3.9 \pm 1.1\text{cm}$, ドレナージを行わなかった症例で平均 $3.0 \pm 0.6\text{cm}$ であり, ドレナージ症例で有意に大きかった($p=0.03$)が, 神経学的後遺症のあった症例となかった症例で, 脳膿瘍平均長径に有意差を認めなかった(平均 $3.5 \pm 1.3\text{cm}$ vs $3.8\text{cm} \pm 1.0\text{mm}$, $p=0.56$) (Table 4A, 4B). 膿瘍が脳室内穿破した 3 例では, 全例で開頭ドレナージが行われた. 1 例は右前頭葉に長径 3cm の膿瘍を認め死亡, 残りの 2 例はそれぞれ右大脳半球に長径 4.9cm の膿瘍, 左大脳半球に多発性の小さな膿瘍を認め, いずれも後遺症なく生存していた.

考 察

CCHD 症例では, 細菌を捕捉し, 貪食するフィルターの役割を果たす肺毛細血管叢を経由しない右左短絡血流の存在により, 細菌が脳循環へ直接侵入する可能性がある. また, 低酸素血症に対する代償性赤血球増多症は, 血液の粘稠度を上昇させ, 脳循環における局所的な虚血を招来する. 右左短絡血流により脳循環に流入した細菌が, この虚血巣に定着し, 脳膿瘍を形成する機序が推測されている. また, 細菌が脳内に到達する機序として, 血流による直接散布だけでなく, 細菌性塞栓や, 顔面, 頭頸部の細菌感染症の波及, 外科手術や外傷を契機とした細菌の侵入が考えられている⁴⁾. 小児における脳膿瘍の後方視的検討では, 原因疾患として CCHD が最も多いことが示されているが^{6, 7)}, CCHD に合併した脳膿瘍について大規模な調査はこれまでになく, 今回, その臨床疫学を明らかにする目的で全国調査を行った.

Table 4 (A) Surgical drainage of brain abscess and clinical outcomes. (B) Neurological sequelae and maximal diameter of brain abscess.

(A)	Surgical drainage(+)	Surgical drainage(-)	P
Death	3/49 (6%)	3/37 (8%)	0.52
Neurogenic sequelae	18/45 (40%)	14/35 (40%)	0.59
Maximal diameter of brain abscess	$3.9 \pm 1.1\text{cm}$ (n=17)	$3.0 \pm 0.6\text{cm}$ (n=8)	0.03
(B)	Sequelae(+)	Sequelae(-)	p
Maximal diameter of brain abscess	$3.5 \pm 1.3\text{cm}$ (n=14)	$3.8 \pm 1.0\text{cm}$ (n=9)	0.56

本調査における死亡率は7%で、従来の報告(17%)¹⁾より低値であった。脳膿瘍を合併したCCHDではFallot四徴症が最も多く(57～64%)、次いで完全大血管転位の頻度が高い(10～20%)と過去に報告されているが^{2,5,6)}、今回の検討では肺動脈閉鎖合併を含むFallot四徴症(32%)、単心室(15%)の頻度が高く、完全大血管転位の頻度は低かった(8%)(Fig. 1)。また、脳膿瘍後の神経学的後遺症の頻度(40%)も過去の報告(約50%)^{1,2)}より低い傾向が認められた。本調査に際し、調査票を全国93の施設に送付したが、回収率は17%と低く、調査結果が全国で行われている脳膿瘍の診断、治療を反映していない可能性がある。また、過去の調査は主に1970～1990年代に行われており、その後中枢神経系の画像診断の進歩や、大血管スイッチ手術でチアノーゼを新生児期・乳児期に改善させる手術が普及したことにより、基礎疾患の分布やチアノーゼの程度、後遺症の頻度に変化が生じたと推測される。CCHDにおいては、低酸素血症が強いほど脳膿瘍の合併頻度が上昇し、脳膿瘍が合併した症例の酸素飽和度は、平均74.7%²⁾、または平均67.2%³⁾と報告されている、今回脳膿瘍合併の有無と酸素飽和度の検討は行っていないが、脳膿瘍を呈し、後遺症なしの症例で平均77.3%、後遺症ありの症例で平均75.8%の酸素飽和度であり、従来の報告より酸素飽和度の高い症例を多く含んでいたために、後遺症の頻度低下に寄与した可能性がある。

頭部CTによる脳膿瘍の診断が確立した1970年代後半以降に、CCHDにおける脳膿瘍症例を解析した報告では、発症時の神経学的症状と膿瘍の脳室内穿破が生命および神経学的予後不良因子であった⁵⁾。また、脳膿瘍の予後に最も影響を及ぼすのは、発症時の神経学的症状の重症度であるという報告もある⁸⁾。今回の調査では死亡症例が6例、脳室内穿破症例が3例と少なかったため、生命予後についての検討には至らなかったが、生存例における後遺症の検討では、発症時の神経学的症状が後遺症の残存に相関していた。脳膿瘍を形成した部位は頭頂葉、前頭葉、側頭葉、後頭葉の順に頻度が高く、過去の報告と一致していた⁶⁾。これらの病変部位は塞栓が到達しやすい頸動脈領域であり、右左短絡を有するCCHDにおいて、細菌塞栓が脳膿瘍の原因であることを示唆する。また、脳膿瘍の再発症例は高率に神経学的症状で発症し、神経学的後遺症を合併しており、予後不良であることが示唆された。

今回の検討では、脳膿瘍発症時の血清CRP値は軽度上昇にとどまっていた。大脳に限局性感染巣を形成した症例における血清CRP値の検討では、被膜形成の乏しい大脳炎2例のCRP(10.9mg/dL, 21.6mg/dL)が、脳

膿瘍6例のCRP(0～6.5mg/dL, 中央値3.4mg/dL)に比べ、明らかに高値であった⁹⁾。脳内に到達した細菌塞栓が被膜を形成する脳膿瘍では、経過を通じて炎症が局限し、血清CRP値が臨床経過を反映しない可能性がある。また、40%の症例で、脳膿瘍診断時に明らかな神経学的症状を示さなかったことから、CCHDにおいて、発熱、頭痛、嘔吐を認めた場合には、神経学的症状が明らかでなくても、脳膿瘍の可能性を考慮する必要がある。ただし、今回は頭部CTを行った時期については調査していないため、発熱や頭痛の持続するCCHD症例において、いつ頭部画像検査を行うべきかに関しては、今後さらに検討が必要である。また、従来の報告と同じく^{2,6)}、脳膿瘍の起病菌として口腔内や上気道の常在菌が多かったことから、CCHD症例においては、歯科治療を要しない症例でも口腔内衛生の指導を行い、菌血症のリスクを減少させること、そして歯科治療時には、抗菌薬予防投与を必ず行うことが必要と考えられる。今回の調査回答施設では歯科治療に対する抗菌薬予防投与がほとんど行われていなかったが、これは近隣の医療機関から、脳膿瘍発症後に当該施設に紹介されたためと推測される。2007年に改訂された米国心臓協会の感染性心内膜炎予防ガイドラインでは、費用対効果の観点から、先天性心疾患の歯科治療に対する抗菌薬予防投与の基準が過去のガイドラインに比べて緩和されたが、CCHDに対しては依然として予防投与が推奨されている¹⁰⁾。わが国の感染性心内膜炎予防ガイドラインでも、チアノーゼが残存しているCCHDは、抗菌薬予防投与をすべきハイリスク群に分類されている¹¹⁾。脳膿瘍という重篤な合併症を予防するという観点から、CCHDに対する抗菌薬予防投与は不可欠であると考えられる。

細菌検査の行われた76%で起病菌が検出され、penicillin系、cephalosporin系、aminoglycoside系、chloramphenicol系、metronidazoleなどの抗菌薬が、報告症例の85%に使用され(結果未提示)、中央値で約6週間(最長20週間)投与されていた。脳膿瘍に対する抗菌薬の投与期間については、過去の後方視的検討から通常4～6週間とされ^{1,12)}、6週間未満、6～8週間、9週間以上の投与期間で予後を比較した検討では、有意差は認められなかった⁵⁾。また、外科的治療については、膿瘍径が2cm以上の場合、抗菌薬投与を1週間以上続けても膿瘍の縮小や臨床症状の改善が認められない場合に、ドレナージを推奨すると報告されている^{1,5)}。今回の調査では、膿瘍径がより大きい症例に対してドレナージが行われたが、内科的に治療された症例と比較して神経学的後遺症の頻度に差を認めなかった。今後

はさらに症例を集積することにより、ドレナージの開始時期と神経学的予後の関係を明らかにすることが必要と考えられる。

結 論

CCHD に伴う脳膿瘍 90 例について検討した結果、炎症反応上昇が軽度な場合が多く、臨床診断が困難な可能性があること、口腔内常在菌が起因菌である頻度が高く、歯科治療時に、感染性心内膜炎に対する抗生剤予防投与を行うことが脳膿瘍発症予防にもつながること、発症時に神経学的症状を呈した場合、その後の神経学的後遺症に留意すべきであることが示唆された。

本論文の要旨は、第 48 回日本小児循環器学会総会・学術集会(平成 24 年 7 月、京都)において発表した。

【参考文献】

- 1) Prober CG, Dyner L: Brain abscess, in Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE (ed): Nelson Textbook of Pediatrics 19th Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011, pp2098-2099
- 2) Fischbein CA, Rosenthal A, Fischer EG, et al: Risk factors for brain abscess in patients with congenital heart disease. Am J Cardiol 1974; **34**: 97-102
- 3) Takeshita M, Kagawa M, Yonetani H, et al: Risk factors for brain abscess in patients with congenital cyanotic heart disease. Neurol Med Chir (Tokyo) 1992; **32**: 667-670
- 4) Perloff JK, Saver JL: Neurologic disorders, in Perloff JL, Child JS, Aboulhson J (ed): Congenital heart disease in adults third edition. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009, pp307-320
- 5) Takeshita M, Kagawa M, Yato S, et al: Current treatment of brain abscess in patients with congenital cyanotic heart disease. Neurosurgery 1997; **41**: 1270-1279
- 6) Kagawa M, Takeshita M, Yato S, et al: Brain abscess in congenital cyanotic heart disease. J Neurosurg 1983; **58**: 913-917
- 7) Goodkin HP, Harper MB, Pomeroy SL: Intracerebral abscess in children: historical trends at Children's Hospital Boston. Pediatrics 2004; **113**: 1765-1770
- 8) Mathisen GE, Johnson JP: Brain abscess. Clin Infect Dis 1997; **25**: 763-781
- 9) Hirschberg H, Bosnes V: C-reactive protein levels in the differential diagnosis of brain abscesses. J Neurosurg 1987; **67**: 358-360
- 10) Wilson W, Taubert KA, Gewotz M, et al: Prevention of infective endocarditis Guidelines from the American Heart Association. Circulation 2007; **115**: 1-19
- 11) 日本小児循環器学会研究委員会: 小児心疾患と成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の管理, 治療と予防ガイドライン【ダイジェスト版】. 日小児循環器会誌 2012; **28**: 6-39
- 12) Lumbiganon P, Chaikitpinyo A: Antibiotics for brain abscesses in people with cyanotic congenital heart disease. Cochrane Database Syst Rev 2007; **18**: CD004469