

MSGR

トピック : Infective Endocarditis, Stroke Early surgery v.s. Conventional treatment

発表者 : 大貫雄一郎(研修医)
コメンテーター : 中島雅人(心臓血管外科)

文献 :
Early surgery v.s. Conventional Treatment for Infective Endocaiditis
N Engl J Med 2012; 366:2466-2473

2012年 12月10日

IE

Infective Endocarditis

感染性心内膜炎

弁膜や心内膜、大血管内膜に細菌集簇を含む疣腫(Vegetation)を形成し、菌血症、血管塞栓、心障害など多彩な臨床症状を呈する全身性敗血症性疾患

診断

Modified Duke criteria

2005 AHA/ACC guideline

IE
治療

Control bacteremia 感染制御

Control heart failure due to valve insufficiency
心不全管理

Prevent systemic emboli
塞栓予防

活動期IEの手術適応

Refractory infection 感染制御困難

MRSA, 真菌 IE, Prosthesis (人工弁、人工血管) infection

Refractory heart failure 心不全管理困難

重症弁逆流、弁破壊、弁輪膿瘍

severe valve destruction, annular abscess

heart block, destructive penetrating lesion

Higher risk of embolism 塞栓リスク大

large fragile vegetation

IE associated stroke

90%: infarction 腦梗塞

10%: bleeding 腦出血
mycotic aneurysm
arteritis

手術 ↔ Hemorrhagic transformation

Stroke発症により早期手術が困難に

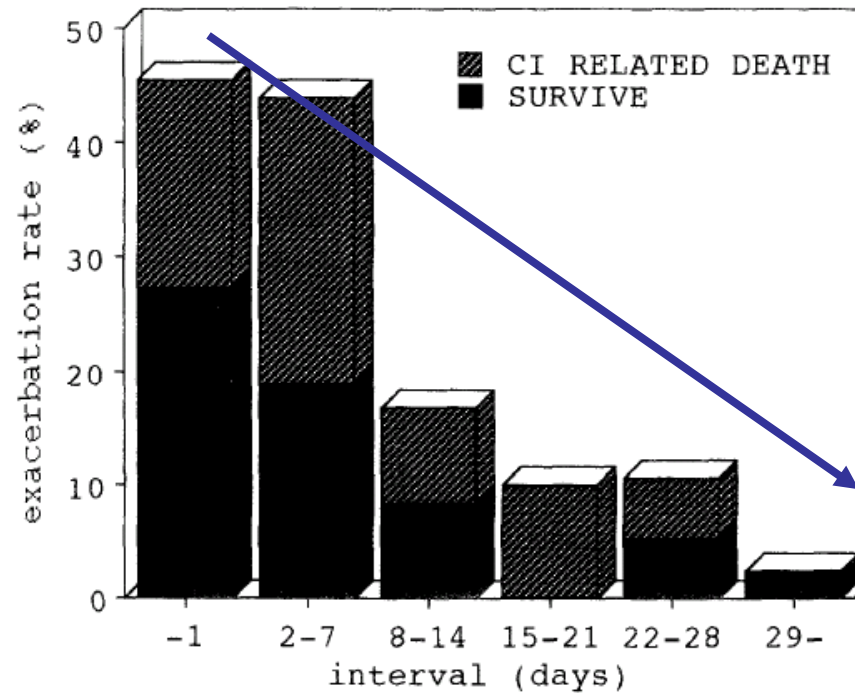


Fig. 3. Exacerbation rate of cerebral damage including death related to cerebral injury according to the intervals from the onset of cerebral infarction (CI) until the cardiac operation.

Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications
-Multi-center retrospective study in Japan- J Thorac Cardiovasc Surg 1995 110:1745-55

活動期IEの早期手術適応

Refractory infection

MRSA, fungal IE, Prosthesis infection

Refractory heart failure

severe valve destruction, annular abscess
heart block, destructive penetrating lesion

Higher risk of systemic embolism = **STROKE**

fragile vegetation
large vegetation

Today`s subject

Controlled infection 感染がコントロールされている
fever, CRP, etc

Controlled heart failure 心不全がない
no CHF despite moderate-severe MR
diuretics, inotropes

しかしvegetationを認める

このような症例をどうすべきか：
早期手術か 内科的治療 + 治癒期手術か

ORIGINAL ARTICLE

Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis

Duk-Hyun Kang, M.D., Ph.D., Yong-Jin Kim, M.D., Ph.D.,
Sung-Han Kim, M.D., Ph.D., Byung Joo Sun, M.D., Dae-Hee Kim M.D., Ph.D.,
Sung-Cheol Yun, Ph.D., Jong-Min Song, M.D., Ph.D.,
Suk Jung Choo, M.D., Ph.D., Cheol-Hyun Chung, M.D., Ph.D.,
Jae-Kwan Song, M.D., Ph.D., Jae-Won Lee, M.D., Ph.D.,
and Dae-Won Sohn, M.D., Ph.D.

2012/12/10 MSGR

2年次研修医 大貫雄一郎

【Back ground】

- 感染性心内膜炎(以下IE)における全身塞栓症を防ぐための外科的治療のタイミングと適応は未だ意見の分れるところである。

2つのコンセンサスガイドラインでの早期手術適応

)ACC-AHAガイドライン(2006):class a

→再塞栓および持続性疣贅を伴う患者

)ESCガイドライン(2009):class b

→直径15mm以上の単一巨大疣贅を有する患者

しかし、手術適応および転帰と関連し得るそのタイミングを明確にするためのランダム化試験は行われてこなかった。

【Study design】

本trialは、左心系のIEで塞栓症のリスクが高い患者に対して早期手術群と従来の治療戦略群の臨床的な転帰を比較するためにデザインされた。

→この試験の主要な仮説は、従来治療と比較した早期手術の死亡率や塞栓症イベントの減少である。

- 前向きランダム化比較試験
- 韓国内の2つのメディカルセンターの患者から選定

【Study design】

patient selection (*inclusion criteria*)

18歳以上

- 左心系の自己弁のIE患者で塞栓症のリスクが高い患者

具体的には・・・

- IEが疑われた全ての患者に、入院後24時間以内に血液培養採取と経胸壁エコーを施行。

→それらの患者のうち、

Duke診断基準を満たす

severe MR or AR

直径10mm以上の疣贅を有する

【Study design】

patient selection (*exclusion criteria*)

緊急手術を必要とする患者

→ moderate-severe CHF・心ブロック・大動脈に膿瘍形成・破壊性の浸潤部位がある

真菌性心内膜炎

80歳以上

診断時点で広範な脳塞栓をみとめる

癌のような深刻な合併疾患を有する

他院でIEと診断されてから1週間以上経過している

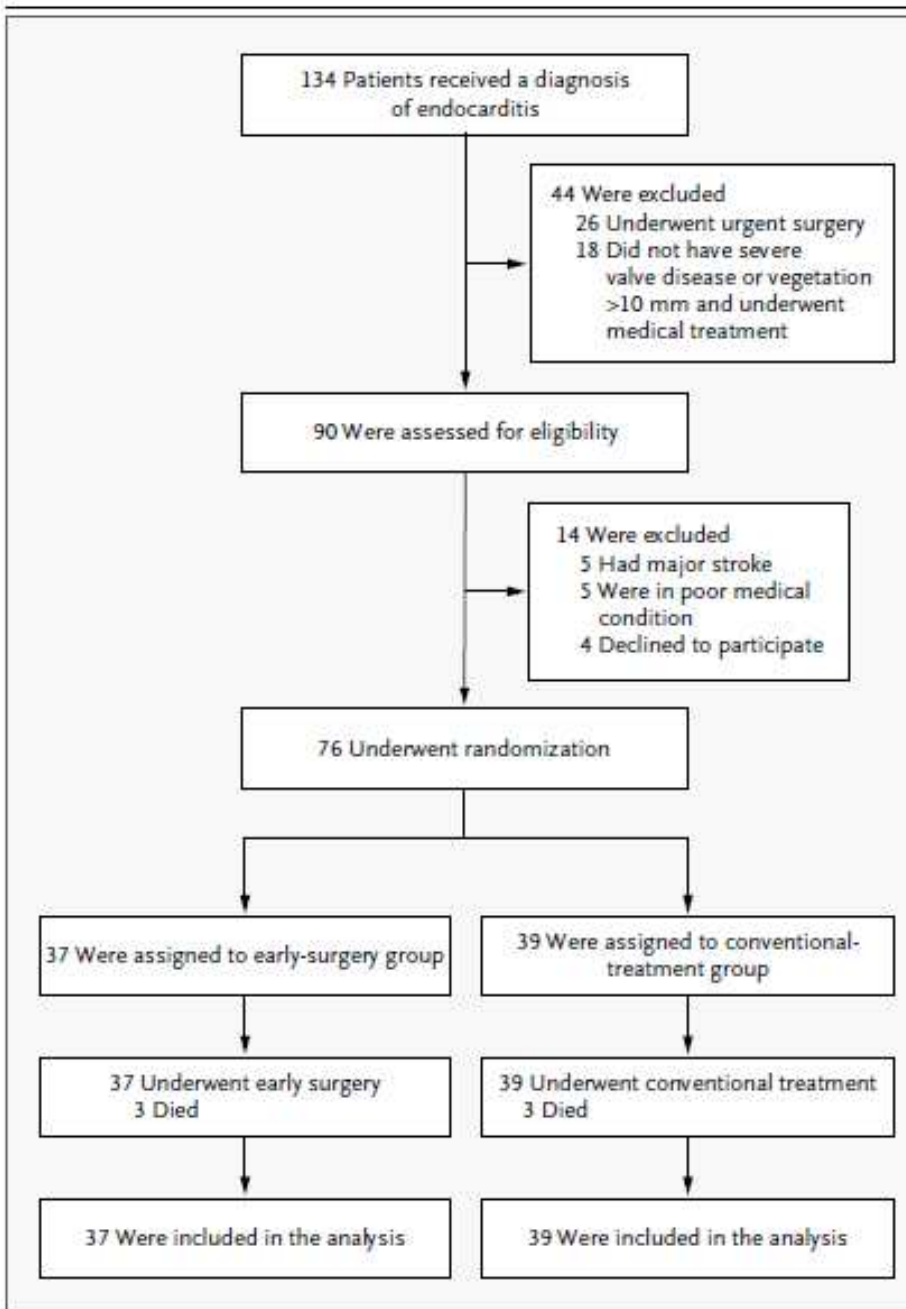


Figure 1. Study Enrollment.

134人がIEと診断され



44人が緊急手術や疣贅径などで除外



14人が広範脳塞栓症や試験参加辞退などの理由で除外



最終的に76人の患者がそれぞれ

早期手術群：37人

従来治療群：39人

にランダムに割り付けられた。

【Study design】

Primary endpoint. ランダム化後6週間以内に生じた院内死亡と塞栓症イベントの合計

塞栓症イベントの定義→

急性発症の臨床的症状と徴候

画像診断的裏付のある新規部位の発生

両方を満たしていること。皮膚徴候および転移性膿瘍は除外。

Secondary endpoint. フォローアップ6ヶ月の時点でのあらゆる原因による死、塞栓症イベント、IEの再発、心不全発症による再入院

【Statistical method】

- Intension-to-treatの原則
- outcome評価
 - COX比例ハザード比解析
 - 95%信頼区間の導出、 $p < 0.05$ を統計的有意差ありと判定
- 累積イベント発生率の推定
 - Kaplan-Meier法 + log-rank test

【Clinical characters】

それぞれの群におけるclinical charactersは一般によくバランスが取れているものであった。

Table 1. Clinical and Echocardiographic Characteristics of the Patients at Baseline, According to Treatment Group.*

Characteristic	Conventional Treatment (N=39)	Early Surgery (N=37)
Age — yr	47.8±17.5	45.5±14.9
Male sex — no. (%)	27 (69)	24 (65)
Diabetes — no. (%)	4 (10)	8 (22)
Hypertension — no. (%)	7 (18)	11 (30)
Coronary artery disease — no. (%)	1 (3)	3 (8)
Immunocompromised state — no. (%)†	1 (3)	2 (5)
Underlying valve disease — no. (%)	39 (100)	35 (95)
Serum creatinine — mg/dl	0.90±0.67	1.28±1.85
EuroSCORE value‡	6.7±1.7	6.4±1.6
Embolism on admission — no. (%)	17 (44)	19 (51)
Cerebral	11 (28)	11 (30)
Renal	7 (18)	6 (16)
Splenic	9 (23)	14 (38)
Left ventricular ejection fraction — %	60.7±7.2	61.7±5.1
Valve involved — no. (%)		
Mitral	23 (59)	22 (59)
Aortic	11 (28)	11 (30)
Aortic and mitral	5 (13)	4 (11)
Vegetation diameter	14.1±3.5	13.5±3.2
>10–15 mm — no. (%)	26 (67)	26 (70)
>15 mm — no. (%)	13 (33)	11 (30)
Valvular disease — no. (%)		
Severe stenosis	3 (8)	1 (3)
Severe regurgitation	36 (92)	36 (97)
Blood microorganism — no. (%)		
Viridans streptococci	13 (33)	10 (27)
Other streptococci	12 (31)	11 (30)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (13)	3 (8)
Enterococcus	1 (3)	2 (5)
Other§	1 (3)	1 (3)
Negative culture¶	7 (18)	10 (27)

【Surgical procedure】

早期手術群: 37人全員が48時間以内に手術を受けた。

従来治療群: 30/39人(77%)が手術を受けた。

(入院中: 22人、8/22人が緊急手術)

	従来治療群(30)	早期手術群(37)
MVP	11/30	8/37
MVR (mechanical)	5/30	14/37
MVR(biological)	1/30	-
AVR (mechanical)	9/30	11/37
AVR(biological)	2/30	-
DVR	2/30	4/37
with CABG	-	2/37

【Result】 <outcome>

Table 3. Clinical End Points.

Outcome	Conventional Treatment (N=39)	Early Surgery (N=37)	P Value
Primary end point — no. (%)			
In-hospital death or embolic event at 6 wk	9 (23)	1 (3)	0.01
In-hospital death	1 (3)	1 (3)	1.00
Embolic event at 6 wk			
Any	8 (21)	0	0.005
Cerebral	5 (13)	0	
Coronary	1 (3)	0	
Popliteal	1 (3)	0	
Splenic	1 (3)	0	
Secondary end points at 6 mo — no. (%)			
Any	11 (28)	1 (3)	0.003
Death	2 (5)	1 (3)	1.00
Embolic event	8 (21)	0	0.005
Recurrence of infective endocarditis	1 (3)	0	1.00

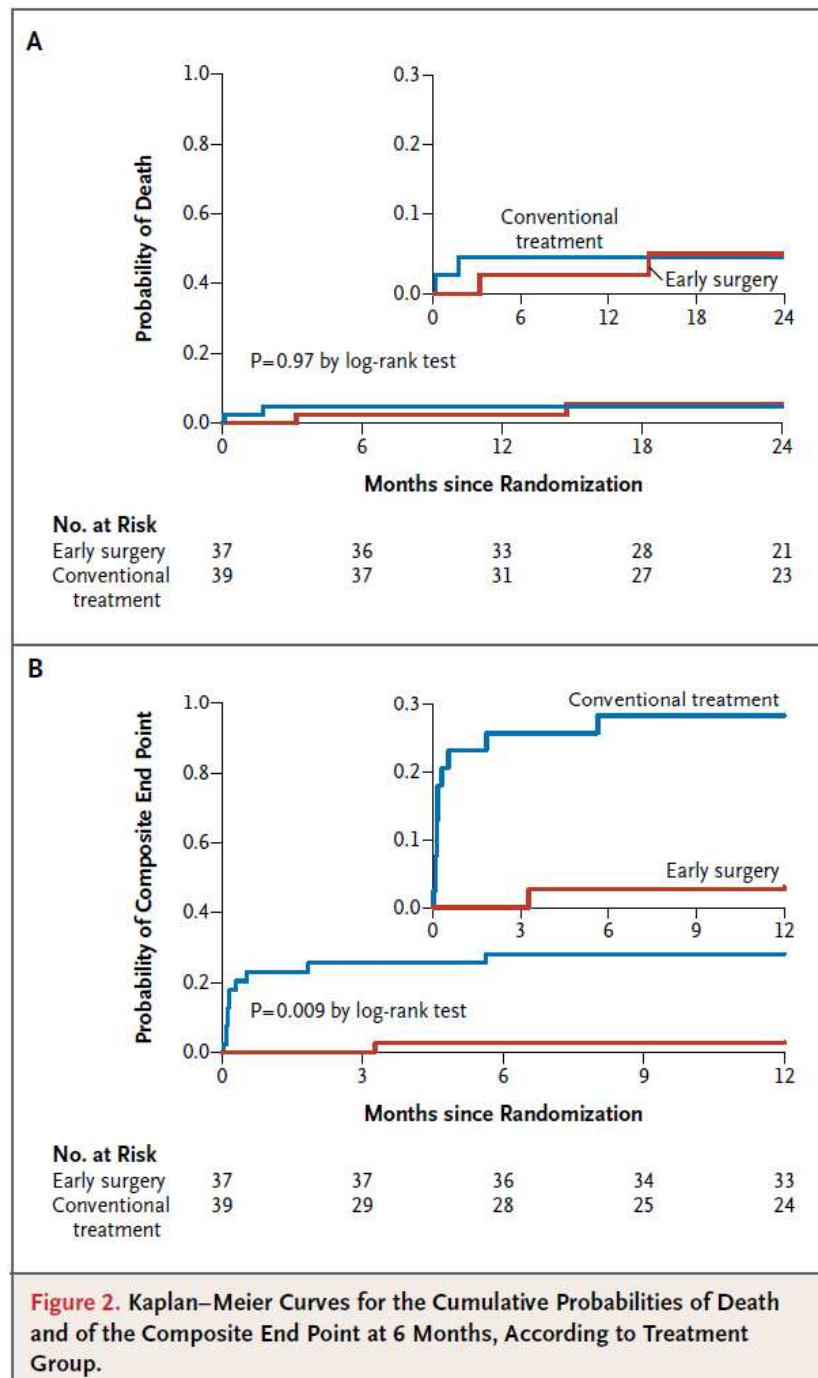
早期手術群
 死亡:1人
 塞栓症:0人
 VS
 従来治療群
 死亡:1人
 塞栓症:8人

【Result】 <outcome>

Kaplan-Meier curve

A: 全ての死因による6ヶ月後の死亡率は早期手術群と従来治療群の間で有意差はなかった。(早期手術群心原性:0人 非心原性:2人 vs. 従来治療群心原性:0人 非心原性:2人)

B: 6ヶ月の時点におけるあらゆる原因による死、塞栓症イベント、IEの再発からなる複合endpointは、早期手術群:3% vs. 従来治療群では28%と早期手術群で有意に低かった。



【Discussion】

- 前向きランダム化比較試験は過去の解析研究における治療群・治療の選択・生存者のバイアスなどのベースラインの違いがもたらす欠点を解消した。
- 早期手術の優位性は、48時間以内の手術によって最大限発揮されたのではないか。
→なぜなら塞栓症のリスクは、診断後1週間以内で特に高いとの報告があるから
- 今回の試験では、過去の報告よりも院内および6ヵ月後の死亡率が大幅に低かった。
 -)重症CHF、連鎖球菌感染症など予後不良 因子の割合が少なかった。→重症例の除外
 -)術後30日以内の死亡率が非常に少なく、結局80%以上の患者が入院中に弁手術を受けていること。→積極的な手術
 -)入院後24時間以内に全ての患者で血培を採取したこと →早期診断
- 従来治療群は早期手術群に比べてMVPを多く施行できているため長期予後に差が出てくる可能性がある。

Limitations

- S.aureusの頻度は過去のものよりも低かった(一般にMRSAは難治性)。
- この試験の結果は小規模病院や、手術高リスクの患者には当てはまらないかもしれない。
- 施設間で対象患者の数に差が出た。

2012/12/10 MSGR

【Conclusion】

・巨大疣贅 (> 10mm) を有する感染性心内膜炎患者における早期手術は、従来治療と比較して、全身の塞栓症のリスクを効果的に減少させることによって、塞栓症イベントとあらゆる原因による死の複合endpointを有意に減少させた。