

感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2008年改訂版）

Guidelines for the Prevention and Treatment of Infective Endocarditis (JCS 2008)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本胸部外科学会，日本小児循環器学会，日本心臓病学会

| | | | | | |
|-----|---------|-------------------------------|---------|---------------------------------|--|
| 班 長 | 宮 武 邦 夫 | 大阪南医療センター | | | |
| 班 員 | 赤 石 誠 | 北里研究所病院循環器内科 | 中 谷 敏 | 大阪大学大学院医学系研究科保健学 専攻 機能診断科学講座 | |
| | 石 塚 尚 子 | 東京女子医科大学心臓病センター循環 器内科 | 丹 羽 公一郎 | 千葉県立循環器病センター小児科 | |
| | 江 石 清 行 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 循環病態制御外科学 | 穂 積 健 之 | 大阪市立大学大学院医学研究科循環 器病態内科学 | |
| | 川 副 浩 平 | 草津総合病院 | 光 武 耕太郎 | 埼玉医科大学国際医療センター感染 対策室 | |
| | 中 澤 誠 | 脳神経疾患研究所附属総合南東北病 院小児科 | 吉 田 清 | 川崎医科大学循環器内科 | |

外部評価委員

| | | | |
|---------|---------------------------------|---------|--------------------------|
| 島 本 和 明 | 札幌医科大学附属病院第二内科 | 松 崎 益 徳 | 山口大学大学院医学系研究科器官病 態内科学 |
| 鄭 忠 和 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 循環器呼吸器代謝内科学 | 山 科 章 | 東京医科大学病院第二内科 |

（構成員の所属は2008年7月現在）

目 次

| | | | |
|-----------------------|----|-----------------------------------|----|
| 改訂にあたって | 2 | 1. 心臓内の合併症 | 17 |
| I 総 論 | 3 | 2. 心臓外の合併症 | 18 |
| 1. 感染性心内膜炎とは | 3 | V 外科的治療 | 21 |
| 2. 感染性心内膜炎の診断 | 4 | 1. 外科治療の適応と手術時期 | 22 |
| 3. アンケート調査結果 | 4 | 2. 外科治療と術後管理 | 24 |
| II 診 断 | 5 | VI 予 防 | 25 |
| 1. 症状・身体所見 | 5 | 1. どのような患者が感染性心内膜炎になりやすいか | 26 |
| 2. 血液培養 | 7 | 2. どのような手技・処置が感染性心内膜炎の リスクとなるか | 28 |
| 3. 心エコー図 | 7 | 3. 予防法 | 30 |
| 4. 経食道心エコー図の役割 | 8 | VII 小児領域における特殊性 | 34 |
| 5. 感染性心内膜炎診断の流れ | 9 | 1. 総 論 | 34 |
| III 内科的治療 | 9 | 2. 基礎心疾患別リスク | 34 |
| 1. 治療方針 | 9 | 3. 診 断 | 34 |
| 2. 原因微生物が判明した場合 | 10 | 4. 治 療 | 35 |
| 3. 培養陰性の場合またはエンピリック治療 | 14 | 5. 予 防 | 36 |
| 4. 効果判定と治療期間 | 16 | 文 献 | 38 |
| 5. 治療に反応しない場合 | 16 | | |
| IV 合併症の評価と管理 | 16 | | |

（無断転載を禁ずる）

改訂にあたって

感染性心内膜炎は的確な診断の下、適切な治療が奏功しないと多くの合併症を引き起こし、ついには死に至る重篤な疾患である。近年の各種診断法の進歩、次々開発される抗菌薬、外科的治療法の進歩により予後は改善したと思われるが、発生件数は減少したとは言えず、いまだに的確な診断がつけられないまま徒に時を浪費し、重篤な合併症を発症した後に高次医療機関に紹介されるケースが後を絶たない。こういう例を少しでも減らすことがわれわれ循環器医の使命であろう。しかしわれわれ循環器医ですら、いつまでも続く発熱から心不全あるいは急激に発症する脳血管障害にいたるまで、感染性心内膜炎の多様な発症様式に眩惑され、その結果、診断、治療に遅れを取ることもある。またわが国ではハイリスク例に対する小処置前の予防的措置や、あるいは感染性心内膜炎発症例に対して用いるべき抗菌薬およびその量についても統一した見解は示されていない。感染性心内膜炎は多くの場合、何らかの基礎心疾患を有する患者が何らかの原因により菌血症を起こした際に発症する。菌血症を来す原因の多くは歯科治療を含めた小手術である。すなわち発症のきっかけとなる処置は、循環器医の知らない所で行われている可能性が高い。従って感染性心内膜炎の発症を未然に防止し、あるいは重篤化を阻止するためには感染性心内膜炎という疾患が身近なものであること、およびその発症に対する注意を循環器医のみならず歯科医を含めた一般医家に広く喧伝し知悉させることが極めて重要となってくる。以上のような事情に鑑み、感染性心内膜炎の予防と治療に関するわが国独自の方針を制定し広く世間に知らしめることは極めて意義深いことと考えられる。

日本循環器学会では少しでも感染性心内膜炎の発症を減少させ、いったん発症した後もできるだけ効果的な治療法を選択できることを目的に循環器医、小児循環器医、循環器外科医、感染症医からなるガイドライン作成委員による検討を重ね、2003年に「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」を発表した。このガイド

ライン作成にあたっては全国の成人および小児の循環器専門施設に対して感染性心内膜炎診療に関するアンケート調査を行い、その結果を加味したガイドラインを作成することができ、一定の評価を得ることができた。

その後、年月が経過し、2004年にはEuropean Society of Cardiologyが感染性心内膜炎に関するガイドライン¹⁾を発表、また2007年にはAmerican Heart Associationが改訂ガイドライン²⁾を発表し、さらに治療においてもMRSAに対する新しい薬剤が承認されるなど幾つかの進歩が見られる。このような現状に鑑み今回5年ぶりにガイドラインを改訂することとなった。

感染性心内膜炎を扱う際に最も大切なことは次の5つの点に集約される。それは1) ハイリスク例に対する適切な予防措置、2) 的確な診断、3) 有効な抗菌薬の選択、4) 合併症の早期発見、5) 時宜を得た外科的治療、である。以下の、各章ではこの5点到簡潔かつ必要かつ十分に答えるべくガイドライン作成委員の方々に心を砕いていただいた。本ガイドラインは作成委員の合議の下に作成された後に、さらにこの分野のエキスパートである複数の外部委員の校閲を受けて誕生した。それゆえ現時点での感染性心内膜炎の予防、診断、治療に関するひとつの正しい考え方を示せたものと考えている。このガイドラインが循環器医のみならず歯科医を含めた一般医家の先生方の今後の診療に役立てば幸いである。

付言しておくが、本ガイドラインの根拠となったエビデンスの多くはわが国のものではなく、医療供給体制や人的・物的資源の異なる国や地域を前提とするものである。また、診断・治療方針は、患者の状況や個々の医療機関の置かれた状況、診療にあたる医師の経験等によっても大きく異なってくる。従って、本ガイドラインは一つの診療指針ではあるが、裁判基準になるようなものではなく、本ガイドラインに反した診療を行っているからといってそれが、直ちに非難されるべきものではないことは当然のことながら申し述べておくので、本ガイドラインの利用にあたっては留意されたい。

ガイドライン中に出てくる抗菌薬

| 一般名 | 略語 | |
|----------------|----------|------------------------|
| アジスロマイシン | AZM | Azithromycin |
| アムホテリシンB | AMPH-B | Amphotericin-B |
| アモキシシリン | AMPC | Amoxicillin |
| アルベカシン | ABK | Arbekacin |
| アンピシリン | ABPC | Ampicillin |
| イミペネム/シラスタチン | IPM/CS | Imipenem/cilastatin |
| クラリスロマイシン | CAM | Clarithromycin |
| クリンダマイシン | CLDM | Clindamycin |
| ゲンタマイシン | GM | Gentamicin |
| スルバクタム/アンピシリン | SBT/ABPC | Sulbactam/ampicillin |
| スルバクタム/セフォペラゾン | SBT/CPZ | Sulbactam/cefoperazone |
| セファゾリン | CEZ | Cefazolin |
| セファドロキシル | CDX | Cefadroxil |
| セファレキシン | CEX | Cefalexin |
| セフジトレン | CDTR | Cefditoren |
| セフトリアキソン | CTRX | Ceftriaxone |
| テイコプラニン | TEIC | Teicoplanin |
| バンコマイシン | VCM | Vancomycin |
| ペニシリンG | PCG | Penicillin G |
| リファンピシン | RFP | Rifampicin |

I 総論

1 感染性心内膜炎とは

感染性心内膜炎は弁膜や心内膜、大血管内膜に細菌叢を含む疣腫（vegetation）（注1）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である。感染性心内膜炎はそれほど頻度の多い疾患ではないがいったん発症すれば、的確な診断の下、適切な治療が奏功しないと多くの合併症を引き起こし、ついには死に至る。発症には、弁膜疾患や先天性心疾患に伴う異常血流の影響や、人工弁置換術後例等異物の影響で生じた非細菌性血栓性心内膜炎（nonbacterial thrombotic endocarditis, NBTE）が重要と考えられている。すなわちNBTEを有する例において、歯科処置、耳鼻咽喉科的処置、婦人科的処置、泌尿器科的処置などにより一過性の菌血症が生じると、NBTEの部位に菌が付着、増殖し、疣腫が形成されると考えられている。従って疣腫は房室弁の心房側、半月弁の心室側など逆流血流があたるところや、シャント血流や狭窄血流などの異

常ジェット血流が心内膜面にあたるところに認められることが多い。

多くの場合、感染性心内膜炎は何らかの基礎疾患を有する例にみられる。このような例で、尿路感染症、肺炎、蜂窩織炎などの菌血症を誘発する感染症を合併したり、あるいは菌血症を生じうるような手技や小処置の後に持続する不明熱を訴える場合や、以前は聴取されなかった逆流性雑音が新たに出現したような際には感染性心内膜炎を疑わなければならない。しかしときに心疾患の既往がない例に発症することもある。また静注薬物中毒患者では正常弁における感染性心内膜炎の可能性も考えておく必要がある。とはいえ小処置の既往なく発症する例や誘因のはっきりしない例も多く、疑わしい際には常にこの疾患の可能性を念頭に置いて診断にあたることが重要である。ことにステロイド剤長期服用例や免疫不全状態にある例では感染の可能性が高いことが予測される。ときにアトピー性皮膚炎の患者が感染性心内膜炎を発症する例を経験する。両者の関連に関する明確なエビデンスはないが留意しておいてよいであろう。

基礎心疾患の中でも感染性心内膜炎に罹患しやすいものと罹患しにくいものがある。罹患しやすいものについては菌血症を誘発する可能性のある手技や何らかの小処置を行う前に予防的に抗菌薬の投与を行うべきと考えられるが、実はそのような予防的投与が真に感染性心内膜

炎の発症を防止するかどうかについては明確な報告はない。実際、1997年に発表されたAmerican Heart Associationのガイドライン³⁾や2004年に発表されたEuropean Society of Cardiologyのガイドライン¹⁾では発症のリスクがある例においては小処置前の予防的抗菌薬投与が勧められているが、2007年のAmerican Heart Associationの改訂ガイドライン²⁾では予防的投与には科学的根拠がないとしてより深刻な病態になりうるような心疾患に限定している。しかしながら予防的抗菌薬投与の有効性が否定されたわけでもなく、本ガイドラインでは前ガイドラインを概ね踏襲してリスクのある例においては予防的投与を推奨することにした。詳細は第七章の「予防」の項を参照いただきたい。

2 感染性心内膜炎の診断

感染性心内膜炎の診断は、敗血症に伴う臨床症状、血液中の病原微生物（以下原因菌と略）の確認、疣腫を始めとした感染に伴う心内構造の破壊の確認に基づいてなされる。諸外国で最も広く受け入れられている診断基準は1994年に米国Duke大学のグループが提唱したDuke診断基準（詳細は第二章「診断」を参照のこと）であろう⁴⁾。この基準の特徴は、診断を「確診」、「可能性」、「否定的」に分け、さらに疣腫、膿瘍、人工弁座のぐらつき等の心エコー図により認められる形態異常を大きく取り上げているところである。しかし心エコー図による異常所見に重きをおいているということは、心エコーの画質によってその診断能が影響を受けるということでもある。最近、ハーモニクイメージング法が普及し以前より高画質の画像を得やすくなった。このことは感染性心内膜炎に基づく心内構造物の微細な病変を検出するのに有利と思われるが、ハーモニクイメージング法の出現により疣腫の検出感度が向上したとする報告はないようである。また画質において経胸壁心エコー図よりも数段優れていると考えられる経食道心エコー図を用いた場合には、その診断能は向上すると考えられる。さらに経食道心エコー図は、人工弁置換術後例で経胸壁心エコー図では人工弁の音響陰影に隠れて十分な検索のできない例でも有用である⁵⁾。このように感染性心内膜炎が疑わしくとも経胸壁心エコー図で形態異常が検出できなかった例では経食道心エコー図が必須の検査となるが、もちろん経食道心エコー図でもすべての形態異常が見つかるわけではない。また最初の検査では疣腫を認めなくても、病勢の進行とともに再検査時に見つかることもある。感染性心内膜炎の発症早期にはいまだ形態異常を認めない

こともあり、疑わしい例では検査を繰り返すことが必要であろう。

Duke診断基準では血液培養陽性が大基準に含まれているが、感染性心内膜炎であっても何らかの原因で血液培養が陽性に出ない場合があることはしばしば経験されることである⁶⁾。その原因の多くは血液培養を行った時点ですでに抗菌薬投与が行われていたためであるが、時に菌血症はあってもHACEK群（*Haemophilus sp.*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*）（注2）と呼ばれる発育の遅いグラム陰性菌や真菌等による感染性心内膜炎の例があり注意が必要である。

Duke診断基準のその他の問題点として、人工弁例⁷⁾や、ペースメーカーリードの感染例⁸⁾では検出感度が落ちるとされている。なおDuke診断基準はその後いくつかの見直しが行われ、2005年のAmerican Heart Associationのガイドライン⁹⁾では改訂Duke診断基準が掲載されている。変更点は、*Staphylococcus aureus*菌血症が他の感染巣の有無にかかわらず大基準に含まれるようになったこと、Q熱感染性心内膜炎を見落とさないように *Coxiella burnetii*に関する記載が追加されたこと、以前は小基準に含まれていた「感染性心内膜炎に矛盾しないが大基準を満たさない心エコー所見」が削除されたこと、また感染性心内膜炎「可能性」群についても定義を明確にしたことなどである。本ガイドラインでも改訂Duke診断基準を掲載した。

3 アンケート調査結果

本ガイドライン作成委員会ではガイドライン作成に先立ってまずわが国における最近の感染性心内膜炎の特徴を知ることが重要と考え、全国の循環器認定専門病院817施設に対してアンケート調査を依頼し2000年および2001年に経験した感染性心内膜炎についてご回答いただいた。その結果277施設から848件の感染性心内膜炎のご報告をいただきうち689件で菌種の同定が可能であった。ここにその結果の一部とその解釈を呈示し、最近のわが国の感染性心内膜炎の実態を知る手がかりとしたい¹⁰⁾。

基礎心疾患としては弁膜症が最多で523件あった。しかし基礎心疾患なしとした例も10例あった。また手術歴の有無については、非手術例527件に対し、手術例はわずか137件であった（記入無し25件）。最近の弁膜症の疾患スペクトラムを考慮すると、これは手術を受けていない僧帽弁脱離症を基礎心疾患として発症した感染性心内膜炎が多いということ推測させる。感染経路では

「不明」とされたのが437件と最も多くついで「歯科治療後」の146件であった。このデータに示されるように、感染性心内膜炎の中には何らきっかけなく発症する例が多くあることから、不明熱や原因不明の心不全症状、脳血管障害例においては鑑別診断のひとつとして常に感染性心内膜炎を考慮しておかなくてはならないであろう。また歯科治療に際して常に感染性心内膜炎に対する注意が必要であることをあらためて認識させられる結果であった。なお菌種は697株が同定され、グラム陽性菌は最多で649株（*Streptococcus viridans*が269株、次いで*Staphylococcus aureus*が145株、うちMRSAが51株）、グラム陰性菌が41株、真菌が7株であった。詳細な解釈と治療への応用は他項に譲りたい。

注1) 本ガイドラインでは日本循環器学会用語集に則って「vegetation」という語に対し「疣腫」という訳語で統一した。

注2) 本ガイドラインでは菌種の名称についてはすべて英語表記とし通例に従って*Streptococcus viridans*以外はイタリック体で表示した。

II 診断

1 症状・身体所見

1 臨床経過

菌血症が起こってから、症状の発現までの期間は短く、80%以上の例では2週間以内である¹¹⁾。感染性心内膜炎の臨床症状は、亜急性あるいは急性の経過をとる。亜急性感染性心内膜炎では、発熱・全身倦怠感・食欲不振・体重減少・関節痛等の非特異的な症状を呈する。症状は徐々にみられ、その発現日は通常特定しにくい。抜歯、扁桃摘除等と関連している場合もある。本症の診断上の問題は、このように非特異的な症状のため、見逃されて経過する場合があります。しかも抗菌薬が投与されてしまうことも、本症の診断が遅れる一因となりうる。一方、病原性の高い原因菌による急性感染性心内膜炎では、高熱を呈し、心不全症状が急速に進行する。

2 発熱

最も頻度の高い症状（80～85%）である。Duke診断

基準（表1）⁴⁾では38度以上の発熱とされているが、亜急性では、微熱にとどまる場合があり、高齢者ではみられないこともある。特に、経口抗菌薬が投与されている場合には、臨床症状が修飾されうる。感染性心内膜炎のリスクとなる弁膜症をもつ場合や、人工弁置換術後例で、他に説明のつかない発熱が続く場合には本症の可能性を考えるべきである。また、静注薬物常用者に発熱が続く場合も本症を疑う必要がある。その他、感染性心内膜炎の素因として、心室中隔欠損・僧帽弁逸脱等があげられている。感染性心内膜炎の素因が明らかな場合は、本症の可能性を念頭におくことが診断上重要である。

3 心雑音

ほとんどの例で聴取される（80～85%）。特に、新たに出現した弁逆流性雑音は、急性感染性心内膜炎あるいは人工弁置換術後感染性心内膜炎を疑う所見として重要である。発熱がみられ、聴診所見にて今まで聴取されなかった弁逆流性雑音が聴取される場合は、感染性心内膜炎を強く疑って検索を進める。

4 末梢血管病変

種々の末梢血管病変がみられるが、その中でも点状出血は最も頻度の高い所見であり、眼瞼結膜・頬部粘膜・四肢にみられる微小血管塞栓により生じる。その他、爪下線状出血、Osler結節（指頭部にみられる紫色または赤色の有痛性皮下結節）、Janeway発疹（手掌と足底の無痛性小赤色斑）、ばち状指、Roth斑（眼底の出血性梗塞で中心部が白色）などの所見がある。これらの所見は、急性の経過をたどる時にはみられず、亜急性でも今日ではその出現頻度は従来に比べて低くなっている。ただし、眼球結膜出血、Janeway発疹等の血管現象、およびOsler結節・Roth斑等の免疫学的現象は、各々Duke診断基準の小基準に含まれ、診断上重要な所見である。

5 関節痛・筋肉痛

本症でみられる所見のひとつである¹²⁾。また、罹病期間の長い亜急性例では脾腫もみられるが、全体ではその頻度は多くはない（15～50%）。

6 全身性塞栓症

感染性心内膜炎における重要な合併症であり、全体では40%にみられるが、抗菌薬が効果的な場合はその頻度は減少する^{13),14)}。脾梗塞を生じた場合は左季肋部痛を認めることがある。腎梗塞は無症状のこともあるが、側腹部痛を認めたり、肉眼的あるいは顕微鏡的血尿がみ

表1 感染性心内膜炎（IE）のDuke臨床的診断基準

| |
|--|
| <p>【IE 確診例】</p> <p>I. 臨床的基準</p> <p>大基準2つ，または大基準1つと小基準3つ，または小基準5つ (大基準)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. IEに対する血液培養陽性 <ol style="list-style-type: none"> A. 2回の血液培養で以下のいずれかが認められた場合 <ol style="list-style-type: none"> (i) <i>Streptococcus viridans</i> (注1)，<i>Streptococcus bovis</i>，HACEKグループ，<i>Staphylococcus aureus</i> (ii) <i>Enterococcus</i>が検出され（市中感染），他に感染巣がない場合（注2） B. つぎのように定義される持続性のIEに合致する血液培養陽性 <ol style="list-style-type: none"> (i) 12時間以上間隔をあけて採取した血液検体の培養が2回以上陽性 (ii) 3回の血液培養すべてあるいは4回以上の血液培養の大半が陽性（最初と最後の採血間隔が1時間以上） C. 1回の血液培養でも <i>Coxiella burnetii</i> が検出された場合，あるいは抗phase1 IgG抗体価800倍以上（注3） 2. 心内膜が侵されている所見でAまたはBの場合（注4） <ol style="list-style-type: none"> A. IEの心エコー図所見で以下のいずれかの場合 <ol style="list-style-type: none"> (i) 弁あるいはその支持組織の上，または逆流ジェット通路，または人工物の上にもみられる解剖学的に説明のできない振動性の心臓内腫瘍 (ii) 膿瘍 (iii) 人工弁の新たな部分的裂開 B. 新規の弁閉鎖不全（既存の雑音の悪化または変化のみでは十分でない） <p>(小基準) (注5)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 素因：素因となる心疾患または静注薬物常用 2. 発熱：38.0℃以上 3. 血管現象：主要血管塞栓，敗血症性梗塞，感染性動脈瘤，頭蓋内出血，眼球結膜出血，Janeway発疹 4. 免疫学的現象：糸球体腎炎，Osler結節，Roth斑，リウマチ因子 5. 微生物学的所見：血液培養陽性であるが上記の大基準を満たさない場合，またはIEとして矛盾のない活動性炎症の血清学的証拠 <p>II. 病理学的基準</p> <p>菌：培養または組織検査により疣腫，塞栓化した疣腫，心内膿瘍において証明，あるいは病変部位における検索：組織学的に活動性を呈する疣贅や心筋膿瘍を認める</p> <p>【IE可能性】</p> <p>大基準1つと小基準1つ，または小基準3つ（注6）</p> <p>【否定的】</p> <p>心内膜炎症状に対する別の確実な診断，または心内膜炎症状が4日以内の抗菌薬により消退，または4日以内の抗菌薬投与後の手術時または剖検時にIEの病理学所見なし</p> |
|--|

注1) 本ガイドラインでは菌種の名称についてはすべて英語表記とし通例に従って *Streptococcus viridans* 以外はイタリック体で表示した。

注2) *Staphylococcus aureus* は，改訂版では，i)に含まれるようになった。

注3) 本項は改訂版で追加された。

注4) 改訂版では，人工弁置換例，臨床的基準でIE可能性となる場合，弁輪部膿瘍などの合併症を伴うIE，については，経食道心エコー図の施行が推奨されている。

注5) 改訂版では，“心エコー図所見：IEに一致するが，上記の大基準を満たさない場合”，は小基準から削除されている

注6) 改訂版では，“IE可能性”は，このように変更されている

られることがある。脳塞栓は，中大脳動脈領域に15～20%の頻度で起こる¹⁵⁾⁻¹⁹⁾。特に *Staphylococcus aureus* による感染性心内膜炎の場合は，塞栓症のリスクは高まる^{13),19)}。四肢に塞栓を来すと四肢痛や虚血がみられる。腸間膜動脈に塞栓が起こると腹痛・イレウス・血便がみられる。中心網膜動脈塞栓の頻度は低い（3%以下）が，起こすと視力障害を来す^{17),19)}。冠動脈の塞栓も生じ，そのために胸痛を来すこともあるが，貫壁性心筋梗塞に至ることは稀である。

7 神経学的症状

感染性心内膜炎の30～40%にみられ，やはり *Staphylococcus aureus* による場合は，その頻度および死亡率も高まる^{15),17)-19)}。脳卒中は最も重要かつ頻度の高い神経学的症状であり，これが感染性心内膜炎の初発症状のこともある。脳卒中は，脳塞栓による場合以外に，頭蓋内出血による場合がある。頭蓋内出血は，感染性動脈瘤（mycotic aneurysm）の破裂，塞栓部位での動脈炎による動脈破裂，梗塞後出血により生じる^{20),21)}。頭蓋内の感染性動脈瘤は，感染性心内膜炎の1.2～5%に生

じると報告されている^{22)–26)}。

8 うっ血性心不全

弁の破壊・逆流・腱索断裂の結果として生じる。通常、障害された弁に対して外科的な治療を必要とすることが多い。特に大動脈弁逆流による心不全例では、外科治療なしでは死亡率が高い^{27), 28)}。

9 腎不全

免疫複合体による糸球体腎炎の結果として生じるが、感染性心内膜炎の15%以下である。本症にみられる腎障害としては、本症による血行動態の障害や抗菌薬治療による腎毒性の結果であることがより一般的である。

2 血液培養

1 陽性基準

血液培養陽性は、Duke診断基準での感染性心内膜炎の大基準のひとつであり、診断の有力な所見となる(表1)。さらに、原因菌の同定および抗菌薬の感受性を判定することにより、抗菌薬の適切な選択にもつながる^{29), 30)}。持続性の菌血症が感染性心内膜炎の典型的な所見であり、心内膜炎に典型的な病原微生物が2回あるいは持続性に血液培養で認められる場合が診断基準とされる⁴⁾。感染性心内膜炎に典型的な病原微生物としては、*Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, HACEK群がある。これらの微生物は感染性心内膜炎のない患者で検出されることはほとんどないため、これらが血液培養から検出されることは、重要な診断基準となる。一方、*Staphylococcus aureus*や*Enterococcus faecalis*は感染性心内膜炎の原因菌であるが、感染性心内膜炎以外の菌血症の原因ともなることから、Duke診断基準では原発性感染巣がない場合の市中感染に限られてきた³¹⁾。しかし*Staphylococcus aureus*については、院内感染例での感染性心内膜炎例が増加している報告をうけ、同診断基準改訂版では、*Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, HACEK群と同様に扱われている³²⁾。また、改訂版ではQ熱による感染性心内膜炎を見逃さないために*coxiella burnetti*の検出が大基準に含まれている。

2 培養方法

感染性心内膜炎を疑う場合は、24時間以上にわたって、8時間ごとに連続3回以上の血液培養を行う。持続性の菌血症が感染性心内膜炎の特徴であるため、血液培

養を行うのは発熱の時に限る必要はない。また静脈血と動脈血とで培養陽性率に差はないため、静脈採血で十分である。各培養には最低10 mlの血液が必要である(好気性菌用培地と嫌気性菌用培地の各2セット)。抗菌薬投与下では、血液中に混入している抗菌薬の作用を中和するために、上記に追加して抗菌薬結合レジン入り培地を用いる。抗菌薬が投与されていない例での血液培養陽性率は95%であるが、血液培養前に抗菌薬投与がなされている場合は、菌の検出率は35~40%に低下する^{33)–36)}。このように血液培養前の抗菌薬投与は感染性心内膜炎での血液培養陰性の主要な原因であるため、本症を疑い状態の落ち着いている場合は抗菌薬を48時間以上中止して血液培養をすべきである。ただし、重症の心不全や繰り返す塞栓症があり、心エコー図にて感染性心内膜炎に合致する所見がみられる場合は、抗菌薬は中止することなく継続する。なお具体的な血液培養の方法については表2を参考にされたい³⁷⁾。

3 心エコー図

1 陽性基準

心エコー図による所見はDuke診断基準でも2大基準のひとつにあげられ⁴⁾、感染性心内膜炎の診断には欠かせない検査法である(表1)。临床上、感染性心内膜炎が疑われる場合や感染性心内膜炎のリスクが高い場合には、血液培養陰性例を含めて、心エコー図を施行すべきである。しかし不明熱を示すが他には臨床的に感染性心内膜炎の疑いが少ない場合等に、全例で心エコー図をスクリーニング検査として行うのは効率的とはいいがたい^{38)–40)}。心エコー図所見として大基準にあげられているのは、1) 弁尖または壁心内膜に付着した可動性腫瘍(疣腫)、2) 弁周囲膿瘍、3) 生体弁の新たな部分的裂開、といった心内膜が侵されている所見である。さらに、新

表2 血液培養の方法例(文献37より引用)

- 1) 手指消毒を行う。
- 2) ボトルの上面を10%ポピドンヨードまたは70%アルコールで消毒する。
- 3) 穿刺部位を70%エタノールまたはイソプロピルアルコールで消毒し、十分に乾燥させる。
- 4) その後さらに10%ポピドンヨードもしくは0.5%クロルヘキシジンアルコールを用いて消毒し、十分に乾燥させる。
- 5) 手指消毒を行ったのち、滅菌手袋を着用し、穿刺する。
- 6) 採取した血液を嫌気ボトル、次いで好気ボトルの順に注入する。針刺しのリスクがあるため針の交換はしない。
- 7) 採取後ただちに細菌検査室または緊急検査室に提出する。やむをえず保存する場合は冷蔵せず室温で保存する。

規の弁閉鎖不全も大基準にあげられている。これについては、カラードプラ法で新たに出現する逆流血流シグナルを検出することにより診断される。なお経過中、急速に増悪する弁閉鎖不全は大基準には入らないが、弁破壊の進行を意味する場合もあり注意が必要である。

2 診断精度

経胸壁心エコー図は、疣腫の診断において、非侵襲的でしかも特異度が極めて高い検査法である（98%）。ただし、疣腫の検出感度は十分とは言えない（60%前後）^{41) - 43)}。その一因として、肥満・慢性閉塞性肺疾患・胸郭変形等のため、診断に十分良好な画像が得られない場合（約20%）がある点があげられる^{44), 45)}。また、本症の心エコー図診断において、検者の心エコー図の熟練度に依存する点も無視できない。経胸壁心エコー図の検出感度には疣腫サイズも影響し、直径5mm以下では25%しか検出されず、6mm以上になると70%に検出感度が向上するとされる^{43), 44)}。さらに、人工弁感染においては、人工弁によるアーチファクトのため、疣腫の検出については、自己弁の感染に比べて難しい。人工弁置換術後感染性心内膜炎が臨床的に疑われる場合には、経胸壁心エコー図のみでは除外診断はできない。また、弁周囲膿瘍・弁穿孔等の合併症の除外診断も、経胸壁心エコー図のみでは不十分である。そこで、人工弁置換術後感染性心内膜炎や合併症の診断には、経胸壁心エコー図に比べて診断精度の高い経食道心エコー図が不可欠である。

3 疣腫の意義

心エコー図により疣腫が検出されるか否かで、1) 心不全発症の危険が高いか、2) 塞栓症の危険が高いか、3) 外科的治療が必要か、等を判断することは、現在のところ確立されておらず^{38), 46)}、今後の検討が必要である。塞栓症のリスクについては、直径10mm未満の疣腫の場合に比べて、直径10mm以上の疣腫を認める場合は、塞栓症の率が20%から40%へと有意に増加するという報告がみられる³⁸⁾。特に、僧帽弁を侵し可動性のある直径10mm以上の疣腫を有する場合、塞栓症の危険が高くなるとされている^{38), 42), 47)}。一方、疣腫サイズと塞栓発症との間に相関を認めなかったとする報告もみられる⁴⁴⁾。

効果的な抗菌薬治療後の疣腫の変化について、その意義を心エコー図だけで解釈することは困難である。3週から3ヶ月間効果的な抗菌薬治療を行い、心エコー図を繰り返した検討では、29%の症例では疣腫は検出されず、残りの症例の58%では不変、24%で縮小、17%で増大であった。疣腫の可動性・障害部位については、各々

86%、65%で不変であった。このような疣腫の経時的変化は、治療期間、疣腫サイズいずれとも無関係であった⁴⁸⁾。一方、治療に反応した症例の中で、疣腫が持続しているか、サイズの増加は、晩期の合併症の頻度と関係しているとする報告もある⁴⁹⁾。他の臨床的・微生物学的事実がなく、効果的治療後に心エコー図で疣腫が観察されるからといって、感染性心内膜炎の再発と考えるべきではない。

4 経食道心エコー図の役割

1 診断精度

経食道心エコー図は食道内にプローブを挿入して行うため半侵襲的であるが、胸壁に妨げられることなく心臓に超音波を投入でき、高周波探触子の使用により高分解能の画像を得ることができる。そのため、経食道心エコー図の感度・特異度は極めて高く、各々76~100%および94~100%である^{50) - 52)}。また、人工弁置換例（特に僧帽弁位）では、人工弁の影響が少なく疣腫や弁逆流の検出がしやすくなる。人工弁感染例での疣腫の感度・特異度は、各々86~94%、88~100%である^{7), 45), 51)}。また、感染性心内膜炎の重要な合併症である弁周囲膿瘍の診断において、自己弁でも人工弁でも、経食道心エコー図は経胸壁心エコー図に比べて優れている^{38), 52)}。弁周囲膿瘍の診断については、経胸壁心エコー図での感度・特異度は各々28%・98%に対して、経食道心エコー図での感度・特異度は各々87%・95%である⁵²⁾。

経食道心エコー図の診断感度は極めて高いが、1) 疣腫サイズが経食道心エコー図の解像度以下である場合、2) すでに疣腫が塞栓を起こして以前にあった場所から消失している場合、あるいは縮小している場合、3) 小さい膿瘍を検出するには十分な画像が得られない場合等により、偽陰性が生じる可能性がある⁵³⁾。また、疣腫自体を、感染性心内膜炎による腱索断裂等と鑑別することは、経食道心エコー図を用いても必ずしも容易とは言えない⁴²⁾。経食道心エコー図所見が陰性であっても依然として臨床的に感染性心内膜炎の疑いが強い場合は、必ずしも感染性心内膜炎の除外を完全にはできない⁴¹⁾。このような時は、1週間から10日後に経食道心エコー図を再度施行するのが望ましい。一方、経食道心エコー図と経胸壁心エコー図を組み合わせて両検査がともに陰性の場合は、陰性診断予測率は95%である^{53), 54)}。

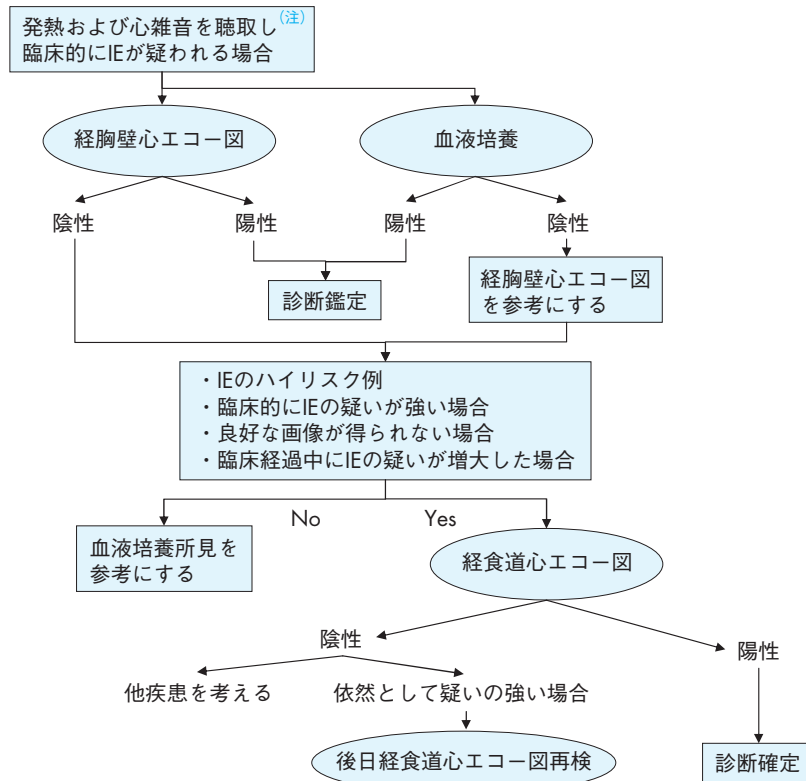
2 適 応

感染性心内膜炎の診断における経食道心エコー図の適応としては、1) 臨床的に感染性心内膜炎が疑われるが経胸壁心エコー図では十分な画像が得られない場合、2) 臨床的に感染性心内膜炎が強く疑われるも経胸壁心エコー図では陰性の場合、3) 臨床的に人工弁置換術後感染性心内膜炎が疑われる場合、4) 適切な抗菌薬治療がされているにもかかわらず持続あるいは進行する感染徴候がみられ弁輪部膿瘍・短絡等の合併症が疑われる場合、である。このような場合には、経食道心エコー図の施行を考慮すべきである。Duke 診断基準改訂版では、大基準の心エコー所見において、人工弁置換例、臨床的基準でIE可能性となる場合、弁輪部膿瘍などの合併症を伴うIE、については、経食道心エコー図の施行が推奨されている(表1)。

5 感染性心内膜炎診断の流れ

感染性心内膜炎診断の流れは、図1のようにまとめられる。

図1 感染性心内膜炎診断の流れ



(注) 人工弁では心雑音が聴取されてなくても可

III 内科的治療

1 治療方針 (図2)

感染性心内膜炎の治療では、疣腫内の原因微生物を死滅させなければならない。しかし血流が乏しく、貪食細胞の影響を受けにくい疣腫内の菌を殺菌するには、十分な抗菌薬の血中濃度が必要で投与期間も長期となる。必要な血中濃度を得るためには高用量の抗菌薬投与が行われ、また相乗効果を期待して併用療法が行われる(表3)。抗菌薬の高い効果を期待し、副作用をできるだけ抑えるためには、治療薬の選択において原因菌が判明しているかどうか非常に重要であり、血液培養検査の意義は大きい。菌が分離できれば必ず感受性試験を行い、MIC (minimum inhibitory concentration, 最少発育阻止濃度) を測定する(第二章「診断」の項を参照)。

またバンコマイシンやテイコプラニン、アミノグリコ

表3 内科的治療における留意点

- 1) 抗菌薬は殺菌的抗菌薬を経静脈内投与する。
- 2) 抗菌薬は有効な血中濃度が得られる十分量を、必要期間投与する。
- 3) 治療は通常長期間となるため、副作用に注意が必要で、有効かつ安全な抗菌薬療法を行うためTDMを行う（グリコペプチド系薬やアミノグリコシド系薬）。
- 4) 院内発症の（または院内で感染したと推定される）場合にはMRSAやMRSE（methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*メチシリン耐性表皮ブドウ球菌）など耐性菌を念頭に置く必要がある。
- 5) 人工弁置換術後感染性心内膜炎（PVE, prosthetic valve endocarditis）、特に術後2ヶ月以内の発症では外科的治療の必要性を十分考慮しておく。
- 6) 状況に応じて感染症医や心臓外科医、脳外科医と連携して迅速な対応がとれるようにしておく。

シド系薬は血中濃度のモニタリング（therapeutic drug monitoring, TDM）を行い適切な投与計画を立てる。副作用発現に注意し、定期的に血液・生化学等の検査を行う。高齢者や、併用療法時にはいっそうの注意が必要で、検尿（腎障害）や耳鼻科的検査（アミノグリコシド系薬による第8脳神経障害）などを適宜行う。

本症の治療においては、感染症医や特に心臓外科医とのスムーズな連携が不可欠である。

なお、本ガイドラインでは推奨度やエビデンスレベルを示していないが、本領域では無作為振り分け試験自体が非常に少なく、一般的な推奨度もしくは強く推奨されるでも、エビデンスレベルで言えばB（単一の無作法振り分け試験や非無作法振り分け試験についてのメタアナリシス）やC（専門家の意見や症例からの経験による）にとどまる。

2 原因微生物が判明した場合

（表4, 5, 6）

1

ペニシリンG感受性連鎖球菌 (*Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, その他の連鎖球菌)

*Staphylococcus aureus*に比較してこれらが原因菌の場合、病状の進行は数週間～数カ月にわたり、症状は微熱や倦怠感、体重減少、寝汗などで、臨床検査値上も炎症所見は比較的軽度なことも多い。臨床経過より以前は亜急性心内膜炎と呼ばれていた。

*Streptococcus viridans*や*Streptococcus bovis*（non-enterococcal group D *Streptococci*）、その他の連鎖球菌の大部分はペニシリンに良好な感受性を示す。 β -ラクタ

ム薬の抗菌効果は、組織薬濃度がMIC以上である時間が長いほど高くなるので、ペニシリンG（PCG）1日2,400万単位（1,200～3,000万単位）を6回（4回ではなく）に分けて点滴静注、または持続で投与する。静脈炎の合併で、投与困難な場合にはアンピシリン8～12g/日を投与することもできる。ペニシリンアレルギーではバンコマイシンを投与するが、即時型アレルギー反応でなければセファゾリンやセフトリアキソンを投与することも可能である。カルバペネム系薬も良好な感受性成績を示し、臨床でのイミペネム/シラスタチンによる有効例の報告がある⁵⁵⁾。

治療期間は原則4週間であるが、分離菌がペニシリンGに高い感受性を示す場合、次のような条件を満たせば、ペニシリンG（またはセフトリアキソン）とゲンタマイシンの併用療法で治療期間は2週間でも十分な治療効果が得られる^{56),57)}。1) 自己弁に生じた感染で、疣腫のサイズは5mm（または10mm）以下、塞栓症状を認めない、2) 心不全や大動脈弁閉鎖不全を認めない、3) 伝導系異常を認めない、4) 治療開始後1週間以内に臨床的改善がみられた症例。

なお*Streptococcus bovis*は、細菌の分類学上group D（腸球菌）に分類されるが、ペニシリン感受性は腸球菌に比べはるかに良好で、通常腸球菌と区別される。また、*Streptococcus bovis*が分離された症例では、消化管に悪性腫瘍の合併を認めることがあるため検索が必要である。

人工弁置換術後感染性心内膜炎における治療は⁵⁾腸球菌に準じて行う。

2

ペニシリンG低感受性連鎖球菌 (*Streptococci*)

2000年から2001年の調査報告では、*Streptococcus viridans*の90%以上がペニシリンG感受性であった。わが国では概ね*Streptococcus viridans*におけるペニシリンG感受性は保たれていると考えてよいが、米国やヨーロッパでは40%以上が低感受性という報告⁵⁸⁾もあり、今後耐性化の推移に注目していく必要がある。

ペニシリンG低感受性連鎖球菌では、ペニシリンGとゲンタマイシンの併用療法を行う。ゲンタマイシンそれ自体は連鎖球菌に感受性を示さないが、併用することにより相乗効果が認められる。動物モデルでは単剤療法に比べ疣腫における除菌に優れており⁵⁹⁾、臨床的にも有効性が証明されている。投与期間はペニシリンG 4週間、ゲンタマイシン併用を2～4週間を行う。バンコマイシンを用いる場合にはゲンタマイシンの併用はなくてもよ

表4 抗菌薬の選択—原因菌が判明している場合（自己弁）

| | 抗 菌 薬 | 投 与 量 | 期間 (週) | 備 考 |
|--|-----------------------------|---|------------|--|
| 1) ペニシリンG感受性の <i>Streptococcus</i> [連鎖球菌 (<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , その他の連鎖球菌)] | | | | |
| [A] | ペニシリンG | 2,400万単位 (1,200~3,000万単位) を6回に分割, または持続投与 | 4 | 高齢者や腎機能低下症例 |
| [B] | ペニシリンG+ ゲンタマイシン | ペニシリンG: [A] +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 | 2 2 | ペニシリンG 2週間投与については本文参照. ゲンタマイシンの投与回数については本文参照. |
| [C] | アンピシリン+ ゲンタマイシン | 8~12g/日を4~6回に分割, または持続投与 +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 | 4 2 | |
| [D] | セフトリアキソン ±ゲンタマイシン | 2g × 1/日 +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 | 4 2 | ペニシリン (PC) アレルギーの場合. セフトリアキソンの代わりにセファゾリンまたはイミペネム/シラスタチンでも可. |
| [E] | バンコマイシン | 1g × 2/日または15mg/kg × 2/日 または25mg/kg/日 (loading dose) → 20mg/kg/日 (維持量) を1日1回 | 4 | ペニシリンアレルギーの場合. 血中濃度: ピーク=25~40μg/ml, トラフ=10~15μg/ml目安. |
| 2) ペニシリンG低感受性の <i>Streptococcus</i> (連鎖球菌) | | | | |
| [F] | ペニシリンG+ ゲンタマイシン: [B] | [A] +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg 2~3/日 | 4 2~4 | |
| [G] | アンピシリン+ ゲンタマイシン: [C] | 8~12g/日を4~6回に分割, または持続投与 +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 | 4 2~4 | |
| [H] | バンコマイシン: [E] | [E] | 4 | ペニシリンアレルギーの場合. |
| 3) <i>Enterococcus</i> (腸球菌) | | | | |
| [I] | アンピシリン +ゲンタマイシン: [C] | 8~12g/日を4~6回に分割, または持続投与 +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2/日 | 6 4~6 | ゲンタマイシンの1日3回投与, また6週間投与については本文参照. |
| [J] | バンコマイシン + ゲンタマイシン: | [E] +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 | 4~6 4~6 | ペニシリンアレルギーの場合. |
| 4) <i>Staphylococcus-methicillin sensitive</i> (メチシリン感受性ブドウ球菌) | | | | |
| [K] | セファゾリン+ ゲンタマイシン | 2g × 3~4/日 +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 | 4~6 1 | セファゾリンの代わりにスルバクタム/アンピシリンでもよい. その他イミペネム/シラスタチン2~4g/日. |
| [L] | バンコマイシン± ゲンタマイシン: [J] | [E] ±ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 | 4~6 1 | β-ラクタム系薬にアレルギーの場合. バンコマイシンがセファゾリンより効果が高いということはない (本文参照). |
| 5) <i>Staphylococcus-methicillin resistant</i> (メチシリン耐性ブドウ球菌) | | | | |
| [M] | バンコマイシン± アミノグリコシド 系薬 | [E] ±アミノグリコシド系薬 (e.g. ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg) × 2~3/日 | 4~6 1 | テイコプラニンを用いる場合, バンコマイシンよりさらに半減期が長い (TDMが必要). アミノグリコシド系薬 (アルベカシン含む) については本文参照. |

い. また最近では, *Streptococcus viridans* や *Streptococcus bovis* の場合, ゲンタマイシンの投与方法は, 分割投与でなくてもよいとする報告もある^{9), 60)}.

なお肺炎球菌については, 近年ペニシリン系薬やセフェム系薬に対する耐性化が進んでいる. 日本の多施設調査でカルバペネムの有効例の報告がある⁶¹⁾. 本菌による心内膜炎の場合は専門科への相談が望ましい.

人工弁置換術後感染性心内膜炎における治療は⁵⁾腸球

菌に準じて行う.

3 腸球菌 (*Enterococci*)

推定できる感染経路・誘因としては, 消化器の検査 (内視鏡) や手術, 泌尿器科的処置があり (女性では婦人科的処置), 60歳以上の比較的高齢者に多い. 脳梗塞・出血など塞栓による症状を除けば臨床的には亜急性の経過をとることが多い.

表5 抗菌薬の選択—原因菌が判明している場合（人工弁）

| | 抗 菌 薬 | 投 与 量 | 期間 (週) | 備 考 |
|---|---|---|----------------|--|
| 6) <i>Streptococcus</i> [連鎖球菌 (<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , その他の連鎖球菌)] および <i>Enterococcus</i> (腸球菌) | | | | |
| [N] | ペニシリンG+ ゲンタマイシン: | ペニシリンG: [A] +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 | 4~6 2~6 | <i>Enterococcus</i> では [O], [P] を選択する。 |
| [O] | アンピシリン+ ゲンタマイシン: | 8~12 g/日を6~4回に分割, または持続投与 +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 | 4~6 2~6 | |
| [P] | バンコマイシン+ ゲンタマイシン: | [E] +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 | 4~6 2~6 | |
| 7) <i>Staphylococcus-methicillin sensitive</i> (メチシリン感受性ブドウ球菌) | | | | |
| [Q] | セファゾリン+ ゲンタマイシン: | 2 g × 3~4/日 +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 ±リファンピシン450~600 mg/日分1~2 | 6~ 2 2~6 | セファゾリンの代りにスルバクタム/アンピシリンでもよい。 |
| [R] | バンコマイシン+ ゲンタマイシン: | [E] +ゲンタマイシン60mg or 1mg/kg × 2~3/日 ±リファンピシン450~600 mg/日分1~2 | 6~ 2 2~6 | ペニシリンアレルギーの場合、 リファンピシンの効果については本文参照。 |
| 8) <i>Staphylococcus-methicillin resistant</i> (メチシリン耐性ブドウ球菌) | | | | |
| [S] | バンコマイシン± アミノグリコシド 系薬: [M] ±リファンピシン | [E] ±アミノグリコシド系薬 (e.g. ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg) × 2~3/日 ±リファンピシン450~600 mg/日分1~2 | 6~ 2 2~6 | テイコプラニンを用いる場合, バンコマイシンよりさらに半減期が長い (TDMが必要). アミノグリコシド系薬 (アルベカシン含む) については本文参照。 |

表6 抗菌薬メモ：使用法と副作用・その他留意点

| | 投 与 法 | 副作用・留意点など |
|---------------------------|---|---|
| ゲンタマイシン | 1回60mgまたは1mg/kgを2~3回/日. | 腎機能障害 (可逆的), 第8脳神経障害 (不可逆的) に注意 (特に高齢者). 血中濃度はピーク: 3~5μg/ml, トラフ: <1μg/ml と通常の有効血中濃度より低めでよい. 血中半減期は約2時間. |
| セフトリアキソン | 1回2gまたは1g (65歳以上) を1回/日. | 血中半減期は8時間と他のセフェム系薬より長い. また, 肝排泄型であり腎機能障害時も基本的に用量の調節は不要. |
| バンコマイシン または テイコプラニン | バンコマイシン: 1g × 2/日または15mg/kg × 2/日 または25mg/kg/日 (loading dose) → 20mg/kg/日 (維持量) を1日1回を1時間以上かけて点滴投与する (ヒスタミン遊離によるred man症候群を避けるため). なおテイコプラニンでのred man症候群発生頻度は低い. テイコプラニン: 初回量 (loading dose) 400mgを2~3回/日投与. 以後400mgを1回/日30分以上かけて点滴投与する. | TDMは開始3日後にまず行い, さらに4日後 (開始後1週間) に行い投与計画を立てる. 血中濃度はピーク: 25~40μg/ml, トラフ: 10~15μg/mlを目安とする. 血中半減期は約6時間. テイコプラニンの半減期はさらに長く (約50時間), TDMは投与開始7日後に行う. 血中濃度はピーク: 40μg/ml程度, トラフ: 20μg/ml (できれば25μg/ml) を目安とする*. |
| リファンピシン | 450~600 mg/日 分1~2内服. | ブドウ球菌 (特にMRSA) に対して併用で使用される. 抗結核薬であり保険適用はない. ワーファリン使用時は, 代謝酵素の誘導によりワーファリンの効果が減弱するため投与量の調整が必要. 肝臓で代謝されるため肝障害に注意. |

腸球菌のペニシリンGに対する感受性は一般的に良好ではなく, セフェム系薬に対しても全般に耐性を示す. 従って治療は併用療法を原則とし, アンピシリンとゲンタマイシンを投与する. ただし, 血液培養で分離された

腸球菌のゲンタマイシン感受性が>500μg/mlであれば, 併用の効果は期待できない. 腸球菌のゲンタマイシン感受性検査は, 通常行われないのでその旨検査室に依頼する. ペニシリンアレルギーではバンコマイシンまたはテ

イコプラニンを投与する。治療期間はゲンタマイシンの併用を4～6週間とし、計6週間行う。なお、アミノグリコシド系薬との併用は、感受性が良好で合併症もない場合2週間でよいとする意見もある⁶²⁾。人工弁置換術後感染性心内膜炎の場合、併用期間は4～6週間とする。

ゲンタマイシンの1日投与回数は、2～3回の分割投与となっており、敗血症等で行われる単回投与については現時点では推奨されない。

米国ではすでに院内感染の原因菌として定着した感のあるバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci, VRE) の報告が国内でもみられる。VREに対してはオキサゾリジノン系のリネゾリドを用いる。しかし、2週間以上長期投与した症例で骨髄抑制 (可逆性) を合併しやすい⁶³⁾。

その他の抗菌薬として、*in vitro* で良好な感受性を示すカルバペネム系薬のイミペネム/シラスタチンを用いた動物実験での治療成績は芳しいものではなく、また臨床的効果も不明であり推奨されない。

4 | ブドウ球菌 (*Staphylococci*)

①メチシリン感受性ブドウ球菌

(methicillin-sensitive *Staphylococci*)

現在、ブドウ球菌の大部分がβ-ラクタマーゼを産生するのでペニシリンGやアンピシリンは多くの場合無効である。ペニシリン耐性のペニシリンであるnafcillinやoxacillinは国内では使用できないため、第一選択は第1世代のセフェム系薬 (例、セファゾリン) となる (もしペニシリン感受性であればペニシリンでよい)。ゲンタマイシンを併用してもよい。ペニシリンアレルギーではバンコマイシンまたはテイコプラニンを用いる。ただし、アレルギーの既往が明らかでない症例に漫然とバンコマイシンを投与することはしない。メチシリン感受性ブドウ球菌による本症の治療にバンコマイシンを用いた場合、β-ラクタム薬と比較して、解熱するまで、また血液培養陰性化までにむしろバンコマイシンのほうが日数を要することがわかっている⁶⁴⁾。

その他の選択として、広域抗菌薬であるカルバペネム系薬のイミペネム/シラスタチンを用いた動物実験、および臨床的検討における有用性が報告されており⁵⁵⁾、1日2～4gを分3～4にて投与することもできる。

人工弁置換術後感染性心内膜炎の場合、抗菌薬の投与期間は6～8週間とする。ゲンタマイシンの併用をルーチンには推奨しない報告もある⁶⁰⁾。併用する場合、自己弁では3～5日でよいとするものから、2～4週間併用と

する意見もある。さらにリファンピシンを併用することもある (次項参照)。

②メチシリン耐性ブドウ球菌

(methicillin-resistant *Staphylococci*)

代表的菌種はMRSAである。*Staphylococcus epidermidis*に代表されるコアグラールゼ陰性ブドウ球菌 (coagulase-negative *Staphylococci*, CNS) においても、メチシリン耐性の場合MRSAに準じて治療する。また2006年リネゾリドが4剤目の抗MRSA薬として承認された (ただし感染性心内膜炎としての保険適応はない)。

抗菌薬はバンコマイシンが第一選択となる。グリコペプチド系薬では他にテイコプラニンがある。注意すべき点は、両薬剤とも従来言われてきたトラフ値10μg/mlでは効果不十分であり、バンコマイシンでは10～15μg/ml、テイコプラニンでは20μg/ml (可能なら25μg/mlが望ましい) を目安とした計画を立てる。テイコプラニンを用いた場合は治療成績が劣るとする報告があるが、MSSAとMRSAを区別しているか、投与量が十分であったかを考慮すべきである。アミノグリコシド系薬の併用に関しては、十分な臨床研究に基づくエビデンスがないため自己弁の感染性心内炎の場合、併用を推奨しない報告もある。また、アルベカシンはMRSAに高い抗菌活性を有するが、バンコマイシンと併用した場合の臨床的効果については十分な検討がなされていない。逆にバンコマイシンと併用すると腎毒性が増強されることが動物実験で証明されており、腎障害には十分な注意が必要となる。バンコマイシンやテイコプラニンが投与困難な場合、メチシリン耐性菌感染症におけるリネゾリドの有効性が報告⁶⁵⁾されている。アレルギーや腎障害、耐受性の点から他の薬剤が投与できない場合の選択となろう。併用^{66), 67)}も含めてその投与方法についての検討は十分とは言えず、現時点では第一選択薬としては推奨されない。しかしリネゾリドは組織移行に優れた薬剤であり、今後の症例の集積が待たれる。

人工弁置換術後感染性心内膜炎の場合、バンコマイシンの投与期間は6～8週間とし、アミノグリコシド系薬を2～6週間併用する。さらにリファンピシン内服を6～8週間加えて3剤併用を推奨する意見もある。しかしリファンピシンは併用しても発熱や菌血症の期間を必ずしも短縮しなかったとする報告もある⁶⁴⁾。リネゾリドに関しては選択肢のひとつとなるが、前述のように今後の検討が必要である。PVEにおけるリネゾリド使用は、専門家への相談が望ましい。

5 グラム陰性菌（HACEK群を含む）

本症の原因菌のうちグラム陰性菌の頻度は数%～10%程度である。2000～2001年の本学会アンケート調査結果では5.9%であり、いわゆるHACEK群は1%であった（第I章参照）。HACEK群の治療では、セフトリアキソンまたはセフォタキシムを4～6週間投与する。またスルバクタム/アンピシリンとゲンタマイシンの併用も行われる。β-ラクタム薬が使えない場合、*in vitro*における感受性成績からはフルオロキノロン系注射薬を選択することになる。

腸内細菌や*Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）の治療においては、感受性のある第3、第4世代セフェム系薬とアミノグリコシド系薬の併用が行われる。*In vitro*における良好な感受性成績から、カルバペネム系薬やフルオロキノロン系薬の投与も期待できるが、十分な検討がなされているとはいえない。なおグラム陰性菌による感染性心内膜炎においては外科的治療が必要なことも多い⁶⁸⁾。

6 真菌（Fungus）

カンジダ属が大部分を占める。抗真菌活性は高いものの副作用の点で使いづらかったアムホテリシンBの脂質製剤（リボソーム製剤）が国内でも使用可能になり、またイトラコナゾールの注射剤が上市され、選択肢が増えた。安全性の高いアゾール系抗真菌薬（フルコナゾール、ボリコナゾール、イトラコナゾール）については、現時点では単独で十分な効果は期待できない。真菌性感染性心内膜炎の治療では、まず外科的治療を考慮した上で抗真菌薬投与を行うべきと考える⁶⁹⁾。β-グルカン合成阻害作用を有するミカファンギンについても同様である。

3 培養陰性の場合またはエンピリック治療（表7、8）

血液培養陰性の感染性心内膜炎は、全体の数%～30%程度と言われている。本学会のアンケート調査結果では約20%で原因菌不明であった。

血液培養陰性の理由として、原因微生物が血液培養ボトルや人工培地では本来発育しない（例、クラミジア）、も

表7 エンピリック治療の留意点

- 1 抗菌薬は、単剤投与は行わず2剤以上を併用で開始する。
- 2 原因菌として頻度の高い代表的な菌種をカバーする抗菌薬を選択する。
- 3 患者背景または発症の要因、臨床経過等を参考に原因菌を推定し、抗菌薬を選択する。
 - a. 院内発症か市中発症か
市中発症：Streptococcus viridans > ブドウ球菌 > 腸球菌 Enterococcus
院内発症：ブドウ球菌（Staphylococcus aureus > CNS）> Streptococcus viridans
 - b. 症状の進展は急性か亜急性か（特にStaphylococcus aureusでは急速に悪化しやすい）
 - c. 推定される感染経路と可能性の高い菌種
 - 院内ならばカテーテル感染など医療器具に関連した血流感染の既往とその原因菌（MRSAやMRSEなど）
 - 手術の既往—消化器（腸球菌）や心臓（ブドウ球菌）など、また術後経過期間。心臓手術では人工弁使用の有無など
 - 抗菌薬投与（特に広域抗菌薬）の有無と投与期間—菌交代現象（グラム陰性菌や腸球菌、その他の耐性菌、カンジダなど）
 - 薬物中毒症例（Staphylococcus aureusが大部分）。
- 4 すでに抗菌薬が（内服、また短期間でも）投与されていればそれに対する反応
- 5 抗菌薬投与だけでは臨床的改善を期待しにくい病態の存在
弁輪部膿瘍、心筋内膿瘍、塞栓、人工弁置換術後感染性心内膜炎など
外科的治療の適応について外科医へコンサルト（第IV章参照）

表8 エンピリック治療または血液培養陰性時における抗菌薬

| | 抗 菌 薬 | 備 考 |
|-----|---|--|
| 自己弁 | ①スルバクタム/アンピシリン+ゲンタマイシン ±セフトリアキソン ②セフトリアキソン+ゲンタマイシン ③バンコマイシン+ゲンタマイシン ±セフトリアキソン（注1） | ③メチシリン耐性菌の可能性（特にMRSA）、またはβ-ラクタム薬にアレルギーの場合。 |
| 人工弁 | ④バンコマイシン+ゲンタマイシン ±リファンピシン ⑤バンコマイシン+ゲンタマイシン ±リファンピシン+セフトリアキソン（注1） | リファンピシンはブドウ球菌属を考慮して。 ⑤グラム陰性菌も考慮した場合、もしくは術後1年以上経過症例。 |
| | ⑥スルバクタム/アンピシリン+ゲンタマイシン +セフトリアキソン | ⑥術後1年以上経過、メチシリン耐性菌の可能性低い場合。 |

注1) β-ラクタム薬にアレルギーの場合セフトリアキソンは使用しない。セフトリアキソンの代わりにその他同等の第3、4世代セフェム系薬でも可。グラム陰性菌に対してはカルバペネム系薬、フルオロキノロン系薬も抗菌活性は高い。

しくは発育が困難か長い時間を要する（例, nutritionally variant *Streptococci*）ことがある。

大部分は、本症が疑われ血液培養が施行される以前にすでに抗菌薬が投与されていたからと推測される⁷⁰⁾。従って、SIRS (systemic inflammatory response syndrome) を呈しておらず、心不全徴候や塞栓症状もなく、心エコー図で疣腫のサイズ変化や弁輪部への病変進展などを認めないなど患者の状態が許せば、数日間抗菌薬を控えて血液培養を数セット施行することは重要である。

血液培養陰性の場合、または血液培養は提出したが結果が判明する前に抗菌薬療法を開始する場合がある（エンピリック治療）。感染性心内膜炎のエンピリック治療としてスタンダードな抗菌薬の選択というものはなく、原因菌の分離頻度や患者背景から文字どおり経験的に行うことになる。エンピリック治療開始後原因菌が判明したならば、標的治療を行う。

エンピリック治療を行い1週間以内に臨床的に改善を（わかりやすいのは解熱）認めた場合、予後は良好だが、1週間でも改善がみられない場合、予後不良なことも多い。治療開始後48～72時間、ついで1週間を目安に評価する。感染性心内膜炎の診断の妥当性や抗菌薬の選択、合併症の評価等を行い治療方法が適切かどうか検討する

(Ⅲ-5, 6参照)。

1 エンピリック治療：自己弁の場合

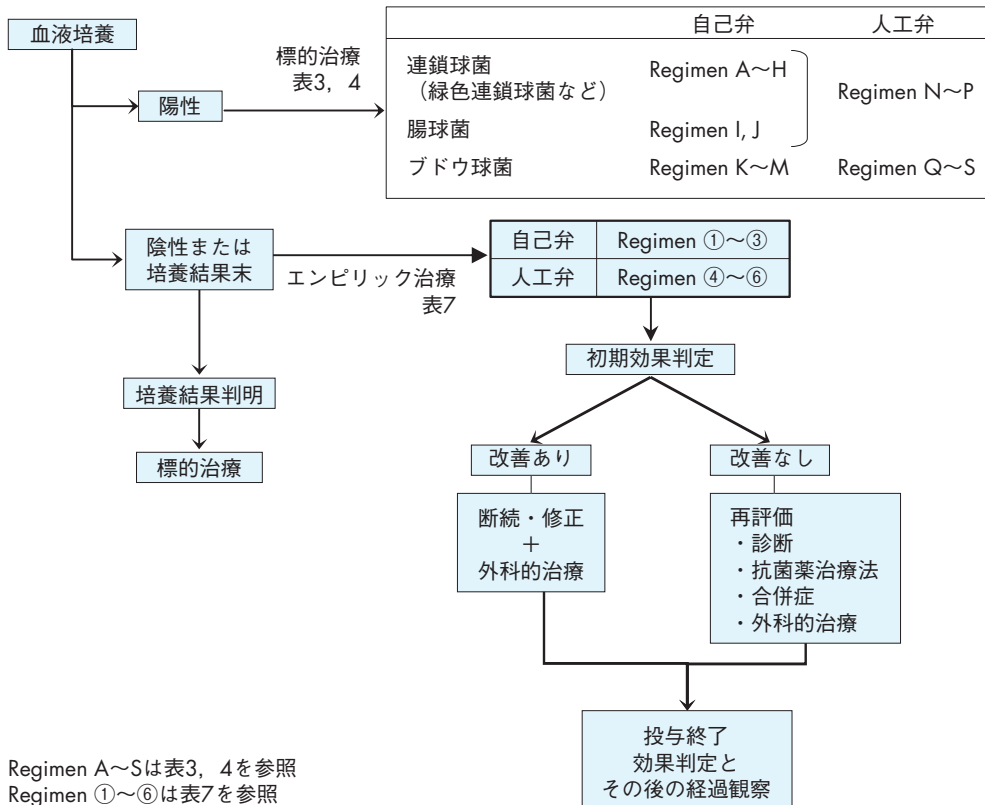
すでに何らかの抗菌薬が投与されている場合の血液培養陰性は、抗菌薬療法の効果とも言える。頻度の高い *Streptococcus viridans*、ブドウ球菌、腸球菌をカバーする選択となる。グラム陰性菌も考慮すればセフトリアキソンなどの第3世代セフェムや、第4世代セフェム系薬を併用する。メチシリン耐性菌の可能性が高い場合は、バンコマイシンを選択する（後述参照）。

抗菌薬が投与されていないにもかかわらず血液培養陰性の場合、nutritionally variant *Streptococci* や HACEK 群など本来培養困難な原因菌も考慮することになる⁷¹⁾。セフトリアキソンまたはスルバクタム/アンピシリンに、アミノグリコシド系薬の併用を考慮する。

2 エンピリック治療：人工弁の場合

人工弁置換術後感染性心内膜炎 (prosthetic valve endocarditis, PVE) は臨床経過や術後期間を考慮する。一般的に人工弁置換術後感染性心内膜炎の原因菌は、ブドウ球菌属が約40%を占めるが (*Staphylococcus epidermidis* > *Staphylococcus aureus*)、術後2ヵ月以内

図2 感染性心内膜炎の抗菌薬治療



ではその割合は50%程度とさらに高い。また、グラム陰性菌も10%以上を占める^{72),73)}。術後半年ないし1年以上経過した症例では、原因菌は自己弁の場合と同様である。

抗菌薬が未投与で血液培養陰性の場合、自己弁の際のように培養困難な原因菌も考慮するが、やはり原因菌として優れたブドウ球菌をカバーする。特に入院中⁷⁴⁾や術後2ヵ月以内ではメチシリン耐性のCNS (methicillin-resistant CNS, MRCNS) やMRSAを考慮してバンコマイシンを併用する。

4 効果判定と治療期間

抗菌薬療法の効果を、治療開始後48～72時間、さらに1週間を目安に評価する。基本は血液培養の陰性化であるが判定には、発熱、全身倦怠感、食欲不振などの自覚症状および身体所見（心雑音の変化、塞栓症状）に加え、検査所見（白血球数、CRP）および画像所見（心エコー図、胸部レントゲン写真）などから総合的に判断する。パラメーターとしては、発熱が明らかな場合、まず解熱が最初に得られることが多く判りやすいが、発熱が続いていても必ずしも治療に反応していないとは言えない。検査所見では白血球数の改善、次にCRPの改善と若干の時間差がみられる。赤沈の改善にはさらに時間を要する。しかし基礎疾患や合併症によっては必ずしもすべての所見が判定に使用できないこともある。マーカーとして適当と判断されるものについて慎重に判断することになる。

判定時期としては、原則治療開始後72時間に行う。しかし重篤な基礎疾患を有していたり、病態が変化していればそれより早く48時間後にまず判定を行いたい。例えば人工弁置換術後感染性心内膜炎において、特に*Staphylococcus aureus*による場合急激に病態が変化することがある。しかし逆に、そのような病態の患者では効果発現に時間がかかることがあり、判定には困難さをともなう。

なんといっても血液培養の結果は非常に重要であり、臨床的に効果が得られない場合はもちろんのこと、改善傾向がみられた場合も治療開始後1～2週間内に陰性を確認しておく。

診断に欠かせない心エコー図（経食道心エコー図を含む）の治療開始後のフォローアップにおける役割については、第II章、第IV章を参照されたい。

抗菌薬の使用期間については、表3に示した。自他覚症状が改善し、炎症所見が改善・陰性化しても疣腫内に

は死滅していない菌が残存していることもあり、中止すれば再発する。投与期間は、結果的に再発が少ないとされる臨床研究報告に基づいて推奨されているものである。なお、推奨されている期間治療しても再発することもあるので、治療終了後も（特に最初の数ヵ月）注意深い経過観察が必要である。

5 治療に反応しない場合（表9）

治療経過中、適切な抗菌薬投与にもかかわらず発熱が持続したり、再度発熱したりすることがある。その原因として、他臓器への感染性塞栓や薬剤性も考慮しなければならない。炎症所見が一度改善したあとに再び発熱した場合には、薬剤熱の可能性が高いと言われている⁷⁷⁾が（drug feverは治療開始第3～4週頃に多い）、注意すべきは病巣の弁輪部への進展・拡大である。特に人工弁置換術後感染性心内膜炎や、原因菌が*Staphylococcus aureus*の場合、適切な抗菌薬投与にもかかわらず48時間以降も敗血症状態が改善しなければ、外科的治療の必要性を急ぎ検討する⁷⁸⁾。

感染性心内膜炎全体でみると、患者の約4分の1から半数で抗菌薬療法にかかわらず何らかの外科的治療が必要となる。人工弁置換術後感染性心内膜炎や、原因菌が耐性菌やグラム陰性菌、真菌であれば外科的治療の必要性はさらに高くなる^{79),80)}。状況に応じて心臓外科医と迅速な連携・対応が求められ、合併症によっては脳外科医との協力も必要となる（第IV章、第V章参照）。

IV 合併症の評価と管理

合併症は感染性心内膜炎の予後を大きく規定する因子である。ここでは心臓内の合併症と心臓外の合併症に大

表9 内科的治療に反応しない場合：再評価における留意点

- 1) 感染性心内膜炎の診断の妥当性
- 2) 治療法の妥当性
 - ①原因菌に対し抗菌薬療法のみで十分な効果が期待できるか（真菌、耐性菌など）
 - ②抗菌薬が原因菌に適合しているか
 - ③薬剤の選択と投与方法（併用、投与量、回数）
 - ④投与期間
 - ⑤drug feverの可能性
- 3) 合併症の評価（第IV章参照）
- 4) 効果判定の妥当性（判定方法や判定時期）

別して記載した。

1 心臓内の合併症

感染性心内膜炎の主座が心臓である以上、心内膜、弁膜の破壊が起こるのは当然のことであり、それがため心不全をはじめとした種々合併症は程度の差はあれ全例にみられる。

1 うっ血性心不全

①原因と病態

うっ血性心不全の合併は感染性心内膜炎の最大の予後規定因子である^{77)–80)}。感染性心内膜炎に伴ううっ血性心不全は、炎症による弁破壊が進行し、弁閉鎖不全が増悪して出現することが大部分である。自己弁や生体弁への感染による弁尖の穿孔、僧帽弁の腱索への感染によって生じる腱索の断裂、人工弁の弁周囲感染によって引き起こされる裂開、弁周囲感染から心腔間に瘻管が形成された際の突発的な心内シャント、大きい疣腫による弁閉塞等が生じた場合には、うっ血性心不全はより急性に発症する。感染性心内膜炎に伴う弁破壊は適切な抗菌薬が投与されていても進行する場合がある。

心不全の合併率は、感染が生じている弁の部位、人工弁か否か、原因菌の種類によって異なる。自己弁感染性心内膜炎の場合は、大動脈弁への感染の場合にうっ血性心不全の合併率が最も高く(29%)、僧帽弁への感染の場合(20%)、三尖弁への感染の場合(8%)と続く⁷⁸⁾。菌の種類によってもうっ血性心不全の合併率は異なる。*Enterococcus* (腸球菌)、*Streptococcus pneumoniae* (肺炎球菌)、グラム陰性菌を原因菌とする場合や無菌性の場合にうっ血性心不全の合併率が高い^{77),78)}。新たに発症するうっ血性心不全の原因としては*Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌)によるものが最多である。

②診 断

うっ血性心不全の診断は、自覚症状、身体所見(心雑音の変化、頸静脈拍動)などの臨床症状を中心に、胸部レントゲン写真や動脈血ガス分析等の検査所見を併用して行う。ニューヨーク心臓学会機能分類(New York Heart Association, NYHA分類)による自覚症状の評価は感染性心内膜炎の予後との関連が報告されており^{81),82)}、特に重要である。うっ血性心不全を合併した場合には、心エコー図によって、原因と重症度を評価(弁尖の穿孔・腱索の断裂・人工弁の裂開・心内シャント・疣腫

による弁閉塞等の有無の確認、閉鎖不全の重症度評価、心機能評価)することが必要である。

うっ血性心不全を合併していない感染性心内膜炎の患者が、その後うっ血性心不全を来しうるか否かを予測することは容易ではない。うっ血性心不全を予知するためには、自覚症状、身体所見(心雑音の変化、頸静脈の怒張、頸静脈拍動等)、胸部レントゲン写真(うっ血の有無、心陰影の拡大)や動脈血酸素濃度等の変化を観察するとともに、心エコー図を繰り返し行い、弁破壊の程度の経時的変化、弁逆流の重症度変化、心機能の経時的変化を観察する必要がある。心エコー図は、弁破壊の進行が停止するまでの間は週に2回程度、原因菌が*Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌)である場合には、それ以上の頻度で行うのが望ましい。新たな自覚症状の出現、逆流の増大、心腔の進行性拡大、肺動脈圧の上昇等はうっ血性心不全が顕性化する前兆ととらえるべきである。うっ血性心不全を合併するか否かの予測には、感染性心内膜炎診断時の閉鎖不全の重症度よりも、その後の経時的変化がより重要である。感染性心内膜炎診断時の弁逆流が軽度であっても、弁破壊の進行が早く、急激に閉鎖不全が増悪する場合には容易にうっ血性心不全を来す。感染性心内膜炎に伴う弁逆流は急性の弁逆流であるため、慢性の弁逆流の場合と異なり、心腔の拡大は通常軽度である。従って、わずかな進行性拡大でもその意義は大きい。また、弁逆流による容量負荷によって、左室の壁運動は亢進するため、左室壁運動が良好であることは心機能が良好であることを必ずしも意味しない。むしろ、壁運動亢進の経時的進行は、弁逆流の進行による容量負荷のあらわれととらえるべきである。

③治療法の決定

うっ血性心不全を合併した場合は基本的に外科手術が必要となる。たとえ感染の活動性が高い状態であっても、それを理由に手術を遅らせるべきではない。特にNYHA分類のⅢ–Ⅳ度のうっ血性心不全を合併した場合には、外科手術が遅れると予後は極めて不良となる^{27),77),81)–83)}。自己弁または生体弁の感染性心内膜炎にNYHA分類のⅢ–Ⅳ度のうっ血性心不全を合併した場合、これを内科的治療のみで治療した場合の死亡率は50–90%と、手術療法を併用した場合の死亡率(20–40%)を大きく上回る^{27),82)}。機械弁の感染性心内膜炎にNYHA分類のⅢ–Ⅳ度のうっ血性心不全を合併した場合には、内科的治療のみで救命できる例は極めて少数で、手術療法を併用した場合でも生存率は45–85%である。うっ血性心不全を合併した場合には手術時期を逸しないことが大

切である。

活動性感症性心内膜炎患者に弁置換術を施行した場合に、置換弁に感染が再発する率は2～3%と推定されており^{79),84)–86)}、うっ血性心不全を合併した感染性心内膜炎を内科的に治療した場合の死亡率のほうがはるかに高い。以前には、感染の活動性が高い時期に弁置換術を施行することは、避けるべきであるとする考えがあったが、うっ血性心不全を合併した場合には、この考えは否定されつつある。

2 弁周囲感染

①病態

感染が弁輪部を超えて周辺組織に広がると、膿瘍が形成される（弁周囲膿瘍、心筋内膿瘍）。膿瘍が心筋組織に浸潤し心腔内に穿破すると瘻孔となり、心腔間に瘻管が形成されると心内シャントが生じる。また弁周囲感染巣が弁輪の広範囲に及ぶと、大動脈と僧帽弁の結合性や心室と大動脈の結合性が破綻する場合がある。このような結合性の破綻は、突如として破局的な結果を引き起こす。この血行動態の破局は、それ以前の血行動態が良好であった場合でも予兆なく生じるので、自覚症状や身体所見のみから発症を予測することは困難である。

弁周囲感染は、自己弁の感染性心内膜炎の10～14%、人工弁の感染性心内膜炎の45～60%に合併する^{87),88)}。自己弁の弁周囲感染は、大動脈弁の感染性心内膜炎に特に高頻度に認められる。この場合大動脈弁輪の脆弱部である膜性中隔と房室結節に近い部分に生じやすく、心ブロック（完全房室ブロックや左脚ブロック）が続発することがある⁸⁸⁾。一方人工弁の弁周囲感染は、僧帽弁の感染性心内膜炎にも高率に生じる。自己弁または生体弁の感染性心内膜炎の場合には、初期感染巣は弁尖部のことが多いのに対して、機械弁の感染の場合には初期感染巣が弁輪部であるため、弁周囲感染はさらに高率（56～100%）に発症する。

②診断

十分な抗菌薬治療を受けているにもかかわらず、持続性の菌血症または発熱、再発性塞栓、完全房室ブロックや左脚ブロック、新たな病的雑音の出現、心膜炎所見が出現した場合には弁周囲感染を疑うべきである^{87),88)}。しかし、これらの臨床所見のみから弁周囲感染を診断するのは容易ではなく、弁周囲感染の広がりを評価することもできない。弁周囲感染の診断は、新たな心ブロックの出現を指標とすると、特異度は85～90%と良好であ

るが、感度は28%と低い⁸⁹⁾。

弁周囲感染の診断において、心エコー図は重要な位置を占める。特に経食道心エコー図の果たす役割は大きい^{45),90)}。心エコー図では、膿瘍はエコーフリースペースとして描出され、心内シャントを形成した場合はドプラ法でシャント血流が描出される。経胸壁心エコー図による弁周囲感染診断は、感度28%、特異度88%である。これに対し、経食道心エコー図では、感度87%、特異度95%で弁周囲感染を診断できる^{7),91)–94)}。よって弁周囲感染が疑われた場合には、経食道心エコー図が必須である。

③治療法の決定

弁周囲に感染が進展したことが判明した場合は、うっ血性心不全合併の有無にかかわらず、基本的に外科手術の適応である。弁周囲感染を内科的療法のみで治癒した成功例としては、縮小傾向にある弁周囲膿瘍の例や心室内に穿破した例など少数が報告されているのみである^{95),96)}。心内シャントの形成、大動脈と僧帽弁の結合性・心室と大動脈の結合性の破壊が疑われる場合（弁輪部の広範囲にわたる膿瘍の形成や僧帽弁大動脈弁三角部の膿瘍形成）、人工弁周囲の感染で弁座に可動性が認められる場合は特に緊急性が高い。

2 心臓外の合併症

感染性心内膜炎の心臓外合併症の頻度については各施設の特徴によってある程度バイアスがかかる。紹介例や手術症例を多く扱う病院では、当然合併症の頻度も高く重症例が多い。心臓外合併症は手術治療をはじめとした治療方針に影響を与え予後に大きく関わる。

1 塞栓症

一般的に感染性心内膜炎に全身性塞栓症を発症する頻度は27～45%である^{97)–103)}。塞栓は感染のどの時期にも起こりうるが、その頻度は始めの2週間が最も多い。塞栓症の中には無症候性のものであるため、系統的な全身のCTスキャンなどによる評価が必要である。塞栓を起こす臓器として最も多いのは、中枢神経系で約60～70%の頻度である。その他、脾臓、腎臓、肺、末梢動脈、冠動脈、肝臓、腸間膜動脈などである¹⁰⁴⁾。中枢神経系の塞栓症は重篤な病態を呈し内科的および外科的治療のいずれも死亡率は高い。依然として治療に難渋する合併症である。抗菌薬や手術治療法の進歩により感染性心内膜炎の予後は改善されたとはいえ、何らかの感染兆候が

発現してから抗菌薬治療開始までの間に塞栓症を発症する頻度は42%~76%と高い^{100),105)}。治療開始後にも新たな塞栓症を引き起こす可能性はあり、その65%~82%は2週間以内に発症している^{102),106)}。また一度塞栓を発生した例では繰り返す危険性が高いため、疣腫についての評価を速やかに行ない、また定期的な心エコー検査によるモニターが必須である。

2 | 疣腫の大きさと塞栓症のリスク

疣腫の大きさと塞栓症のリスクとの関連については議論のあるところである^{38),42),44),47),107)}。疣腫の診断が臨床経過のいつなされたか、診断精度の問題、また診断時にすでに塞栓を起こしてしまっている例の取り扱いをどうするか、さらに無症候性塞栓症などの要因が、疣腫の大きさと塞栓発生率の関連をみる上で問題となる点である。

最近の経食道心エコー法の実施率が100%の前向き研究にて¹⁰¹⁾、新たに発生した塞栓症と疣腫の大きさについて検討しているが、疣腫のサイズが10mmを超え、可動性が大きいと新たな塞栓の頻度が高くなることを示している。塞栓症のリスク層別化に疣腫の大きさや可動性を診断することは重要なことである¹⁰⁸⁾。メタ解析によると、左心系の感染性心内膜炎において10mm以上の大きさの疣腫であれば塞栓を起こすリスクはオッズ比2.80と高くなる¹⁰⁹⁾。

抗菌薬の治療が行われているにもかかわらず疣腫が大きくなるということは、感染が持続しておりコントロール不良であることを意味し、塞栓のリスクは増大する。詳しい解析では、大動脈弁に比し僧帽弁の感染性心内膜炎において塞栓のリスクが高くなると言われている^{110),111)}。塞栓の発症を予測するためには経食道心エコー図が有用であり、疣腫の大きさが10~15mmを超え可動性が大きい場合は、早期手術が推奨される^{99),112)}。なお最新の研究ではむしろ早期手術例の割合が多数を占めるようになってきたため、手術自体が塞栓症を回避することにもなり、正確な疣腫の自然歴を観察することは困難と考えられる。

3 | 脳合併症の頻度、種類

感染性心内膜炎の脳合併症は、疣腫が塞栓を起こした結果、脳動脈を閉塞することによって起こる。その頻度としては、20~40%^{14),16),18),107),113)}程度と言われているが、母集団の性質や数によって、また臨床的診断に基づく場合と解剖診断に基づく場合によっても異なる。さらに自己弁感染性心内膜炎か人工弁感染性心内膜炎かに

よっても異なる。感染性心内膜炎の診断がなされた時点ですでに発症している例もあり、初発症状が脳合併症である頻度も47%との報告がある¹⁰⁶⁾。基礎に心疾患がある例で発熱を伴う脳神経系症状がみられる場合は、感染性心内膜炎を疑って検索する必要がある。

脳合併症の種類としては、脳梗塞、一過性脳虚血性発作、脳出血、脳動脈瘤、髄膜炎、脳膿瘍、癲癇発作などが上げられる。Duke大学における多数例の検討では、脳合併症の発生頻度は僧帽弁位の方が大動脈弁位に比し約2倍高いが、脳合併症のタイプや罹患脳動脈領域では差はなかったと報告されている¹¹⁴⁾。わが国における多施設共同後ろ向き研究¹¹⁵⁾では、手術を施行した感染性心内膜炎患者すべてのうち9.7%が脳合併症を起こしており、内訳は脳梗塞:64.6%、脳出血:31.5%、脳膿瘍:2.8%、髄膜炎:1.1%となっている。脳梗塞を合併した症例では死亡率は高く、特に人工弁感染性心内膜炎で高い死亡率であった。神経学的合併症を起こした群と起こさなかった群の比較では¹⁰⁶⁾、神経系の合併症の原因菌としては *Staphylococcus aureus* が多く^{75),116),117)} また急性期の死亡率も、合併症のない群10%に比し、ある群では24%~34%と神経系合併症を有する例ではより予後が不良であった^{107),117)}。

脳梗塞ではその範囲によりさまざまな臨床症状が発現する。発熱と神経学的症状により、髄膜炎が疑われ神経内科に入院していることもある。脳出血には出血性脳梗塞と、感染性動脈瘤の破裂によって起こるクモ膜下出血に分けられるが、後者の症状はより劇的である。感染性動脈瘤の破裂は感染性心内膜炎が治癒してから数ヶ月から数年経てから発症することもある。

4 | 脳合併症の診断法

脳神経系の合併症の診断には造影CTスキャンやMRIが最も有用である。画像診断では診断の確定、灌流欠損部位と範囲、二次的な出血性病変の評価を行う。MRIは小さな膿瘍、小梗塞の診断に有用であるが、ごく初期は血液と脳脊髄液が同じシグナルのため、24~48時間以内の急性期クモ膜下出血の診断には不向きである¹¹⁸⁾。

MRアンジオグラフィは脳動脈瘤の診断に有用であり、5mm以上の大きさであれば、かなりの感度と特異度で診断可能である¹¹⁹⁾。しかしながら5mm未満では従来の血管造影法の方が有用である。脳動脈瘤の形成には少なくとも7~10日かかるため、検査を行う時期についても考慮しなければならない。サブトラクション三次元CTスキャンを用いた血管造影法により、明瞭な動脈瘤の描出も可能となってきた。侵襲的な血管造影はCTス

キャンで頭蓋内出血が確認された場合に施行するべきである。脳の病変は感染性心内膜炎の罹病期間、疣腫の大きさや、壊れやすさなどがそのパターンを規定している。脳脊髄液穿刺法は髄膜炎が疑われる場合に行う。

5 脳合併症を起こした場合の治療

感染性心内膜炎の経過中に脳合併症を起こした場合の治療方針はジレンマのあるところで、心臓手術をどのタイミングで行うかは問題である¹²⁰⁾。心臓手術に用いる人工心肺は低血圧や大量に用いるヘパリンの影響による脳虚血や脳出血を発症する危険性が高いと考えられている。感染性心内膜炎の手術例のうち脳合併症を起こした181例について検討したわが国の多施設共同後ろ向き研究では、発症後早期に手術を行った例ほど病院死亡率や脳合併症悪化率が高い¹¹²⁾と報告の報告がある。最近の多数例の検討では、中大脳動脈領域の脳梗塞、脳出血や髄膜炎、脳膿瘍を合併した脳梗塞では、手術死亡率は高くなるが、それらの合併症のない例では、脳梗塞を起こしていない例と比べ、早期心臓手術における周術期の脳合併症の頻度や死亡率には有意差は認められないと報告している¹²¹⁾。また、Piperらは二次的な出血の危険性の低い72時間以内の早期手術を勧告している⁹⁵⁾。CTスキャンにて1～2cm以下の脳梗塞の場合では、神経学的後遺症が少ないか回復する可能性が高く、遅滞なく手術が可能であると報告もあり¹²²⁾、議論の分かれるところである。いずれにしても脳梗塞の重症度や合併症を評価し、重症心不全、再発性脳塞栓など緊急手術の適応のある場合は、早期手術を個々の事例に合わせて検討する必要がある。図3に手術時期についてまとめた。しかし緊急手

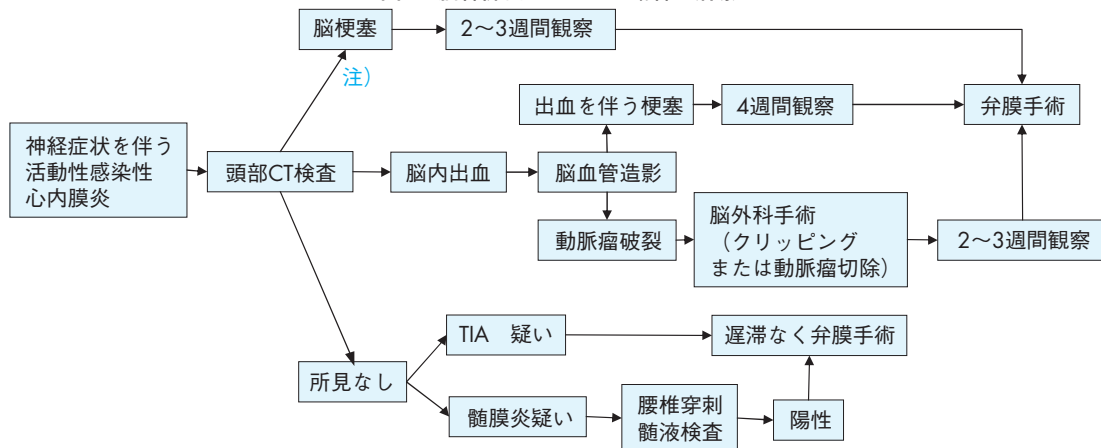
術の必要性の判断は、個々の症例で異なっていること、脳合併症を有する場合の早期手術は予後不良であるという事実を踏まえて、血行動態的に心不全の管理ができていなければ、可能な限り2週間を待ってから手術が望ましい。ただし、緊急手術をするのであれば、脳塞栓発症直後の方が、手術成績から出血が少ないという事実も考慮し、緊急性の判断のためには病態の進行予測も勘案しなくてはならない。

非破裂脳動脈瘤に対する治療方針には一定の見解がない。心臓手術の前に脳動脈瘤に対するインターベンションを行わなくてもよいという報告もあるが、瘤の大きさや部位により判断すべきであろう。

6 感染性動脈瘤

感染性心内膜炎による感染性動脈瘤が最もよく起こる部位は脳動脈瘤である。臨床症状は頭痛、知覚障害、脳神経症状などである。頻度は1.2～5.6%^{19), 98), 123)}と言われており、破裂すると重篤となり死亡率も高い。感染性動脈瘤は中大脳動脈領域に多くみられ、動脈の二次分岐部に好発する。瘤は1個のこともあるが、多発することもあり診断時に注意を要する^{124) - 126)}。破裂前に少しずつ血液が漏れ出すことにより髄膜刺激症状を呈することもある。CTスキャンや脳脊髄液からクモ膜下出血が明らかで、血管造影で動脈瘤を証明されなかった場合は10日から2週間後に再検査すべきである。2回目も動脈瘤が検出できず、スパズムもないことが確認されたら、無症状の患者にはそれ以上の検査をしなくてもよい。

図3 脳合併症を起こした場合の治療



注) 重篤な心不全などで緊急手術が必要な例では、対応可能な施設においては脳梗塞発症72時間以内の手術を考慮する。

7 脾梗塞, 脾膿瘍, 脾破裂

脾梗塞は左心系感染性心内膜炎によくみられる合併症である。その頻度は剖検では44～52%、CTスキャンや超音波による検討では19～35%との報告がある。これらのデータはCTスキャンを実施した症例の中での頻度であるので、臨床的に無症状の脾梗塞の例もあるため、実際はもう少し高い可能性がある^{103), 127) - 130)}。

脾梗塞に脾膿瘍が合併する頻度は非常に少ない。左側腹部痛、背部痛、左上腹部痛は脾梗塞や脾膿瘍である可能性があり、腹部CTスキャンやMRIによる画像診断が必要となる。これらの診断法の特異度と感度は90～95%と言われている^{67), 130)}。CTスキャン上では楔形状の欠損像が特徴的である¹³¹⁾。脾膿瘍はCTスキャンでは造影剤により増強される。脾膿瘍と脾梗塞の鑑別が困難なこともある¹³²⁾。一般に脾梗塞は抗菌薬治療により改善傾向を示す場合が多いが、それに対して脾膿瘍は抗菌薬治療のみの治療では根治は難しく、脾摘出術が必要となる。弁置換術とのタイミングでは原則として心臓手術に先立って施行すべきである。

脾破裂は脾梗塞の中でも最も稀な合併症である。脾梗塞により脾臓内に血腫が形成され、それが増大し被膜破裂を来すことにより起こると考えられている。破裂するとショック状態となり、速やかな治療を行わなければ致命的となる。

8 肺梗塞

肺梗塞は右心系の感染性心内膜炎においてしばしば合併する。感染性心内膜炎全体からみるとその頻度は9～11%^{19), 97)}である。肺梗塞は三尖弁や肺動脈弁、右室流出路などの疣腫が塞栓を起こすことによって発症する。肺炎と誤診されていることもある。治療にはよく反応し改善することが多い。わが国では、薬物中毒による右心系の感染性心内膜炎が欧米よりは少ないため、肺梗塞の発生頻度も低いことが予測される。

9 腎障害

腎障害は感染性心内膜炎によく合併する。その頻度は27%⁹⁸⁾という報告があり、機序としては、①塞栓症による腎梗塞、腎膿瘍、②免疫複合体による腎炎（巣状糸球体腎炎、びまん性糸球体腎炎）、③用いた抗菌薬による腎障害（アミノグリコシド系やセフェム系による腎毒性など）、④血行動態の影響（腎前性腎障害）、⑤長期尿路系へのカテーテル挿入による感染症などが考えられる。特に *Staphylococcus aureus* による感染性心内膜炎で

は、血尿、糸球体腎炎、腎梗塞は40～50%でみられる¹³³⁾。感染性心内膜炎に合併する腎障害の頻度は重症心不全例で血行動態の悪化を来している場合は外科的治療のタイミングを決断する際に腎機能障害についても考慮する必要がある¹³⁴⁾。

10 抗凝固療法⁶⁷⁾

抗凝固療法は感染性心内膜炎の塞栓を予防しないで、むしろ頭蓋内出血を起こしやすくするため禁忌とされる。人工弁性感染性心内膜炎の場合は原則として注意深く抗凝固療法は継続する。脳血管系への塞栓症を合併した場合は、出血のリスクが低下するまで通常抗凝固療法は中止し、CTスキャンにより再開の時期を判定する。人工弁性感染性心内膜炎の症例で手術を考慮しなければいけない場合は、半減期の短いヘパリンの点滴投与に切り替えておくべきである。抗菌薬治療を行っている感染性心内膜炎の塞栓予防にアスピリンを加えることで塞栓のリスクは減少させず、むしろ出血を増加させることが示されている¹³⁵⁾。

11 播種性血管内凝固症候群 (DIC)

感染性心内膜炎において、播種性血管内凝固症候群 (DIC) を合併することがあるが、重篤な病態で死亡率も高い。 *In vitro* の血小板と細菌の相互反応から、血小板凝集の速さと程度は *in vivo* の臨床的なDIC発症と関連していることが知られている。細菌の種類により反応性は異なり *Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* では速い平均凝集時間で不可逆的血小板凝集を示し、臨床的にもDIC発症と関連がある¹³⁶⁾。

V 外科的治療

感染性心内膜炎の治療成績は、感染早期の活動期に外科治療が導入されるようになって飛躍的に向上してきた。単独内科治療に比し、外科治療成績がはるかに勝っていることが、早期および長期生存率の差として示され、外科治療の意義が感染・心不全・塞栓症の3つの病態について次第に明らかにされてきている^{15), 78), 137)}。とはいえ、臨床的に安定した患者の手術死亡率がおよそ5%であるのに対し、合併症を有する複雑な病態にある患者では30%と高率であることも事実である^{13), 15), 44), 47), 90), 137), 138)}。しかし、重篤な合併症を発症する以前に的確に病態が把握されるようになって、最近では手術成績が一段

と向上している^{139) - 141)}。

その意味では、本症の確定診断が得られるか強く疑われる患者には、外科治療の適応となる病態が発生する可能性を、常に念頭において管理にあたるのが肝要である。

1 外科治療の適応と手術時期 (表10)

内科治療中の経過において、「うっ血性心不全」「抵抗性感染」「感染性塞栓症」のいずれかの病態が確認されるか予測できる場合に、手術適応とそのタイミングを考慮する。上記のいずれもない患者では、通常の弁膜症の適応に準じてよいが、感染早期にはこれらの病態が重複して観察されることが少なくなく、手術時期を逸することのないよう注意深く診察することが肝要である。

1 うっ血性心不全

心不全の発現は、感染活動期の弁膜の破壊による逆流や、弁輪周囲からの心内シャントによって急激に発症する。未だ感染が制御されていない場合は、進行性であることが多く、予後を不良ならしめる重篤な危険因子である。

かつては、抗菌薬治療が優先されて手術時期が遅れ、

腎不全などの多臓器不全や心機能代償不全が死因の多くを占めた。

心不全は典型的な自覚症状の出現を伴い、注意深い診察と胸部レントゲン写真によって容易に診断でき、心エコー図で弁逆流の定量、左室機能や肺動脈圧が評価されて血行動態上の裏付けが得られる。NYHA分類のⅢ - Ⅳ度の心不全はそれのみで緊急手術を必要とし、Ⅱ度であっても急性弁逆流による心不全や肺高血圧がみられる場合は手術適応である。近年心エコー図による診断技術の進歩によって感染性心内膜炎の外科治療がより積極的に行われるようになり、手術成績も一段と向上している。

従来の外科治療の適応に合致しない選択された患者に対する、より早期の手術治療が導入された203例の手術予後の報告にその傾向が伺われ、ますます早期の外科治療導入が考慮されるようになっている^{78), 83)}。

2 抵抗性感染

最も効果的な抗菌薬が、一定期間適切に投与された後も、熱発、白血球数上昇、CRP高値などの感染所見が持続する場合は外科治療の適応である。薬物的に制御できない炎症反応は、感染の持続ないしは進行を意味する。一方、薬物治療が奏功しがたい真菌、グラム陰性菌やMRSA（有効な抗菌薬が少ない）を原因菌とする感染の際も、抵抗性感染の経過をとることが多く、それ単独で手術適応となる。

しかし、抗菌薬療法による感染所見の消退の経過は一律でなく、「薬物抵抗性」をどの時点で判断するかは必ずしも容易でない。薬物治療が有効であれば多くの患者では3～7日で解熱するとされるが¹⁴²⁾、微熱が続いたり、緩解後に再度発熱を来す場合がある。他にリスクが確認されない患者でも、微熱状態が継続したり、10日程度で発熱が再発した時点には、感染の再発による発熱であることを判断して、外科治療の適応としてよい。他方 *Staphylococcus aureus* や耐性菌による人工弁置換術後感染性心内膜炎では、適切な薬物治療によっても弛張熱に変化がみられず敗血症状態の改善が得られないことがある。重篤な合併症の予防のために、このような患者ではより迅速（3日程度）に外科治療の導入を判断する⁷²⁾。

また、感染性心内膜炎の確定診断に至らずとも、不明熱患者で急性の弁逆流が診断される場合には、他に感染症の原因がなければ、感染の持続と急性弁逆流をもって手術を考慮するのがよい^{115), 143) - 149)}。しかし、抵抗性感染の経過をとる患者の中には塞栓症の再発、心不全の増悪や新たな心雑音の出現など、弁膜病変の進行に基づく症状を呈するものも少なくない。さらに弁輪膿瘍や房室

表10 感染性心内膜炎の手術適応

| |
|--|
| ○自己弁および人工弁心内膜炎に共通する病態 |
| Class I |
| 1. 弁機能障害による心不全の発現 |
| 2. 肺高血圧（左室拡張末期圧や左房圧の上昇）を伴う急性弁逆流 |
| 3. 真菌や高度耐性菌による感染 |
| 4. 弁輪膿瘍や仮性大動脈瘤形成および房室伝導障害の出現 |
| 5. 適切かつ十分な抗生剤投与後も7～10日以上持続ないし再発する感染症状 |
| Class II a |
| 1. 可動性のある10mm以上の疣腫の増大傾向 |
| 2. 塞栓症発症後も可動性のある10mm以上の疣腫が観察される場合 |
| Class II b |
| 1. 弁形成の可能性のある早期僧帽弁感染 |
| Class III |
| 上記の何れにも当てはまらない疣腫 |
| ○人工弁心内膜炎における病態 |
| Class I |
| 1. 急速に進行する人工弁周囲逆流の出現 |
| Class II a |
| 1. 弁置換後2ヶ月以内の早期人工弁感染 抗菌薬抵抗性のブドウ球菌、グラム陰性菌による感染 |
| 2. 適切かつ十分な抗菌薬投与後も持続する菌血症で他に感染源がない場合 |

ブロックなど感染巣の弁輪への波及を認めることもあり、これらの所見や症状がみられる際は緊急的手術の適応である。特に人工弁感染で確定診断が得られない場合には、以上のような局所病変の変化を心エコー図でとらえることが極めて大切になる。

3 感染性塞栓症

① 疣腫に対する手術適応

塞栓症は本症の22～50%に合併するとされ、中でも中大脳動脈領域に最も多く生じ、しばしば重篤かつ深刻な病態を惹起する^{49), 136), 150), 151)}。とは言え、個々の患者における心エコー図上の疣腫の特徴から、塞栓症のリスクを予測することは極めて難しく、塞栓症予防のための手術適応に関してはいまだ明確ではない。現在までの研究で、10mm以上の疣腫が10mm以下よりも⁴³⁾、僧帽弁位の疣腫が大動脈弁位よりも⁴³⁾、僧帽弁位でも前尖に付着している疣腫が後尖よりも塞栓症の発生率が高い（前尖のほうが急激な大振幅運動をする）とされている^{49), 149)}。しかし15mm以上の大きさの疣腫は、局在の別なく塞栓症の予測因子となることもわかっている¹¹²⁾。原因菌に関してはブドウ球菌や真菌感染症では疣腫のサイズとは無関係に塞栓症の頻度が高い（浸潤性、脆弱性）ことが知られている^{137), 149)}。疣腫の数、感染弁の数、疣腫の性状（やわらかさ）により塞栓症が予測されるという報告もあるが⁴⁴⁾、疣腫の可動性は塞栓症には無関係とするものもある⁴²⁾。

塞栓イベントの時期は、治療開始後2～4週に多いとされ、抗菌薬が有効な原因菌であれば、その後劇的に減少する¹³⁶⁾。また近年では、すべての塞栓症患者の50%が症状発現から20日以内に、80%は32日以内に発症すると報告されている⁹⁶⁾。晩期塞栓のピークは診断後15～30週にみられ、非治癒性疣腫がこれに関与すると考えられている⁴⁹⁾。いずれにしても、疣腫のサイズが増大する場合はそうでないものに比しイベント発生率が2倍以上になる¹³⁾。しかし、周術期合併症との比較において、塞栓症のリスクを検証したデータがなく、以上のような疣腫の特徴から塞栓予防のための弁置換術を即断することは困難である。

疣腫に対する最も説得力のある手術適応は、感染早期に可動性を有する10mm以上の大きな疣腫が増大傾向を示す場合と、塞栓症発症後も継続して観察される場合である。その際、原因菌がブドウ球菌や真菌である場合と疣腫が僧帽弁前尖にみられる場合は、塞栓症のリスクがより強く予測されるため、手術を考慮してよいであろう。

一般にこのような患者では、程度の差こそあれ感染が消退していないことがしばしば経験され、感染の持続が確認できれば手術適応はより決断しやすい。

以上の手術適応に関する基本事項を、AHA/ACCあるいはESCガイドラインを参考にしながら表10にまとめた^{1), 152)}。

② 脳合併症患者における手術適応

本症における塞栓症の発症頻度は極めて高く、臨床的におよそ半数の患者に認められ¹⁴⁹⁾、さらに初回の塞栓症合併患者の過半数に再発のリスクがあるとされる⁹⁷⁾。それゆえ、初回イベント後の外科治療が早くから推奨されてきたのである^{17), 153)}。しかしながら脳出血の際は言うまでもなく、脳塞栓症でも体外循環によって二次的に頭蓋内出血を来すことが知られ、往々にして手術の延期を余儀なくされる^{154) - 157)}。その結果手術待機中に発症するリスクとの間にジレンマが生じる。わが国の多施設共同研究の結果は、発症早期の外科治療の導入に警鐘を鳴らすものであった¹¹⁵⁾。しかし一方では、発症早期に行われた手術の予後がより良好であったとする、相反する報告もみられる^{122), 158)}。特に288例の活動期感染性心内膜炎を後ろ向きに検証した最近の研究では、脳塞栓発症後4～66時間に手術された25例中1例（4%）のみが脳出血を合併したのに対し、81～189時間の手術では20%に、また9～31日の手術では44.4%に術後脳出血が発生したと報告している⁹⁷⁾。そして、塞栓症から数日間遅れて血液脳関門の障害が進行するため、この時期に最も出血を来しやすいという病態生理^{159), 160) - 162)}を根拠として、出血を伴わない初回脳塞栓発症では、むしろごく早期の手術を推奨している。そして、脳塞栓発症後72時間以内が最も望ましい時間帯とされている^{96), 121), 163), 164)}。

以上のように、脳塞栓症を合併した患者において救命のための手術が必要とされるとき、手術の至適時期に関して全く異なる見解があるものの、最近では脳梗塞発症後早期の手術を推奨する傾向が強くなっている。とりあえず現時点では、個々の患者の重症度に応じて手術を決断せざるを得ず、待機することが致命的となる重篤な心不全や感染がある場合、あるいは塞栓症の再発が強く予測される患者には、極めて早期の外科治療を考慮するのがよいであろう（図3）。

③感染性動脈瘤の治療

本症の急性期に、塞栓子による感染性動脈炎が感染性動脈瘤を形成することがある。旧来その発生頻度は5%以下と極めて少なく報告されてきたが^{22), 26)}、診断機器の飛躍的な進歩によって、今日でははるかに高率に発見される。マルチスライスCTでは数ミリの瘤が描出され、またMRIでは血栓化した瘤を確認できる。さらにMRA検査を行うと、周囲に点状あるいは斑状出血を伴うものや髄膜炎様所見を呈するものがあり、多様かつ複雑な局所の病態が明らかになりつつある¹⁶⁵⁾。

これに対し、感染性動脈瘤の治療に関しては不明な点が多い。抗菌薬治療が有効であると瘤は徐々に縮小して治癒傾向をとるが、一旦破裂すると極めて重篤である。しかし、破裂の頻度や、破裂を予測するリスクに関するデータはなく、破裂を予防するための手術適応は明らかでない。少なくともある程度のサイズの瘤が、さらに拡大する場合は切除術を試みるべきである²²⁾。この際、脳外科手術に伴う神経障害等のリスクを、個々の患者について理解しなければならない。

2 外科治療と術後管理

1 手術法

感染性心内膜炎に対する手術には、組織破壊や感染巣の拡大の程度に応じてさまざまな手技が用いられる。感染が弁膜のみに限られる場合は、通常の弁置換術が行われる。特に僧帽弁の自己弁感染は僧帽弁置換術によって目的を達成できることが多い。中でも感染病変が弁膜あるいは腱索の一部に限局する患者には、感染組織を切除ないし郭清して修復する僧帽弁形成術が奏功する。活動期感染性心内膜炎に対する僧帽弁形成術の試みは比較的新しく、その報告は90年代に入ってからである^{166) - 168)}。そして、近年の手術予後に関するいくつかのデータが、弁形成術を標準的手術法にしつつある^{140), 169) - 172)}。これらの研究結果は、いずれも弁形成術後の感染の再発率や再手術発生率が極めて低いことを明らかにしている。とりわけ僧帽弁位感染性心内膜炎に対する急性期手術を、弁形成術と弁置換術の比較において論じた最近の報告は、手術死亡率、遠隔死亡率、合併症発生率のすべてにおいて弁形成術が優れていることを示している^{140), 172)}。弁置換術が有利とした従来の見解が^{173), 174)}、僧帽弁形成術の発展、普及によって明らかに逆転してきたと言える。感染病変が限局する僧帽弁や三尖弁の自己弁感染には、

今や活動期でも弁形成術を第一選択として推奨できるが、本手技を術前に予測または予定して感染性心内膜炎の外科治療の適応を考慮することはいまだ普遍的ではない。

他方、感染が弁輪周囲へ波及して膿瘍を形成したり、正常の解剖構成が破綻を来した重症例には、弁置換以外の弁輪周囲の再建手技が必要である。感染あるいは壊死組織の完全切除および郭清の後、一般的には直接縫合かパッチを用いて弁輪部分を再建した上で代用弁を移植する方法がとられ^{175), 176)}、良好な結果が報告されている。この際、感染巣の徹底した郭清が最も重要であり、機械弁と異種生体弁に手術予後の違いはなく、長期抗凝固療法の可否を考慮した通常の基準に従って選択できる¹⁷⁶⁾。しかし、弁輪への感染が波及しやすい大動脈弁位感染性心内膜炎では、これらの人工弁よりもホモグラフトの使用を推奨する報告が多くみられる^{177) - 179)}。ホモグラフトは大動脈基部置換術として用いられることが多く、感染組織のより徹底した切除が可能となり、viable graftとしての感染抵抗性と相まって成績の向上が計れるものと思われる。感染病変が最も高度な大動脈弁位の人工弁感染に対しても、ホモグラフト置換によってはるかに優れた成績が得られたとする最近の研究成果がそのことを明らかにしている¹⁸⁰⁾。ホモグラフトの入手が容易でないわが国においても、高度な感染病変を有する大動脈弁位感染性心内膜炎の患者には、できるだけホモグラフトによる基部置換術を行うべく努力すべきであろう。

2 術後管理

通常弁膜症の術後管理と異なる点は、周術期脳合併症の悪化あるいは新たな発生があること、弁周囲逆流の発生頻度が高いこと、またその原因の一つとして感染が遷延する場合があることである。これらの合併症に対する注意深い観察とそれぞれへの対応が必要である。脳合併症を有するか予測される患者には、抗凝固療法を必ずしも要しない生体弁を用いるか弁形成術を行う配慮がよい。また、弁周囲逆流や感染の遷延は再手術を必要とすることがあり、その時期の判断を誤らないことである。一般に、経食道心エコー図の病変診断率は極めて高く病勢の判定に有用ではあるものの、可動性のない疣腫や小さな弁輪膿瘍の形成など、感染巣の描出には限界があり^{41), 42), 45), 50), 52)}、特に人工弁感染とりわけ術後早期発症例にこの傾向が強ク注意を要する^{181), 182)}。これらの合併症がなく経過する場合は、感染所見（炎症反応）が消退するまで抗菌薬投与を継続する。一般に術後約1ヶ月程度の抗菌薬投与が推奨されるが¹⁸³⁾、術前の感染巣

の状況や手術の結果によって異なり、6～8週行うこともある。

VI 予 防

感染性心内膜炎は、多くの合併症を引き起こし、重大な疾患である。その頻度は100万人の人口あたり年間10～50例の発症^{184), 185)}と考えられている。この稀有性ゆえに、なかなか診断がつかず、不適切な治療に時間を費やし、合併症を起こしてからはじめて診断される場合が多いのが現状である。

2003年に発表したわが国のガイドラインは、1996年にAmerican Heart AssociationのScience Advisory and Coordinating Committeeにより承認され、翌年に発表されたガイドライン³⁾を参考にしつつ、「循環器病の診断と治療に関するガイドラインの2001－2002年度合同研究班」(ガイドライン作成委員会)が全国の循環器認定専門病院に対して行ったわが国の実態アンケート調査に基づいて、わが国の医療事情を反映させ、作成したものである。その後、欧州心臓病学会のガイドライン¹⁾も発表され、さらに2007年にはAmerican Heart Associationのガイドラインも改訂された²⁾。2007年のAHAの修正の大きなポイントは、抜歯のときの抗菌薬の予防的投与の有効性に対して十分な科学的根拠がないことを明確にし、効果とコストのバランスから抗菌薬の予防的投与はより深刻な病態になりうるような心疾患に限定した点と消化器、泌尿器科的手技に際して、感染性心内膜炎の予防のためだけに抗菌薬の予防的投与を推奨しないことにしたという点である。

この改訂の理由は、①予防投与の科学的根拠がないこと、②予防投与がたとえ有効であったとしても、実際に発症が未然に防げたであろう実数は非常に少ないであろうと推定されること、③抗菌薬投与に関連する有害事象の発生が、予防効果を上回る可能性があること、④日々の口腔内清潔の維持は、日常的に生じうる菌血症の頻度を減少させ、歯科処置の前の抗菌薬予防投与よりも感染性心内膜炎の予防として重要であること、と2007年のガイドラインでは述べている。

わが国のガイドラインでは、当初から、感染性心内膜炎の予防あるいは重症化防止のためには、単なる抗菌薬の予防投与のみでは不十分であると強調してきたので、今回の2007年の改訂と大きく異なるものではない。また、抗菌薬の投与が菌血症を減少させるという研究が

2004年に発表された¹⁸⁶⁾ものの、科学的な根拠が大きく変化したものでもない。さらに抗菌薬に関連した有害事象の多くは、一過性の消化器症状や顔面紅潮などであり、AHAのガイドラインの50年の歴史の中でも致命的なアナフィラキシーは一件も報告されていないとAHA2007年のガイドラインにも明記されている。

抜歯などの処置の前に、抗菌薬の予防を実施しなかったために感染性心内膜炎に罹患したと訴訟で主張することは非科学的であることは、2007年のAHAガイドラインで、明記されている。しかし、抗菌薬を予防的に非日常的な用法用量で投与することは、歯科医、総合診療科医、患者に感染性心内膜炎に対する特別な関心を喚起することになり、結果的に、予防、早期診断に対して有効であると思われる。

2002年に当ガイドラインを作成した時点では、わが国において、感染性心内膜炎に対する知識の普及の欠如と同時に、この疾患を起こす可能性が高い患者(ハイリスク群)における適切な予防策が普及していないことが背景にあった。言いかえれば、予防というのは、単に抗菌薬の予防投与にとどまらず、ハイリスク群が、菌血症を起こす危険がある手技に接する際に、正しく教育されていることも重要であるということがガイドライン委員会の共通の認識であった。そのために患者に渡すカードの作成を推奨し、患者自身も発症と重症化の予防に取り組むという姿勢を強調した。わが国のガイドライン作成後、感染性心内膜炎の知識は循環器内科医のみならず多くの総合診療科医にまで普及した。これは、当ガイドラインの予防に対する方向性¹⁸⁷⁾の妥当性を示している。そのようなわが国の事情を踏まえて、2007年にのAHAの改訂を考慮しつつ、ガイドラインの一部を改めた。

感染性心内膜炎は、早期に診断し、適切な治療を行うことが重要である。そこで、当ガイドラインでは、従来より一次予防に加えて、患者への発熱時の早期対応に関する教育の重要性を強調してきた。これは、わが国では、感冒に対する抗菌薬投与が慣習化しており、発熱に対して安易に抗菌薬を投与するという医療事情を踏まえたものである。今回の改訂では、さらにその点を強調した。そして、抗菌薬の予防投与については、抜歯などの菌科的処置の前には従来どおり実施することを推奨するが、消化器あるいは泌尿器科的手技に際しては、感染性心内膜炎を引き起こす腸球菌が多剤耐性であることが多いことを勧告し、感染性心内膜炎の予防のための抗菌薬投与は必須ではないと改めた。さらに、抗菌薬の予防投与の投与量については、わが国の事情を勧告し、患者の体型などで主治医の裁量を大きく認めた。

感染性心内膜炎は、心内膜炎の原因となりうる病原微生物の菌血症に伴って発症する。よって、一次予防をするためには、どの患者に心内膜炎が起こりやすいか、どの手技・処置が原因となるのかを予測しなくてはならない。しかしこの予測は、疾患の稀有性ゆえに困難である。

一方で、基礎心疾患がないにもかかわらず感染性心内膜炎を来した症例の実態は不明である。わが国のアンケート調査（後述）では、17.9%とわずかであるが、これは、循環器科からみた診断であり、一般病院では基礎心疾患がない場合ももっと多い可能性があるからである。1999年の英国の統計¹⁸⁸⁾では、37.7%と高率であったことは、母集団による相違を感じさせる。早期診断を行うためには、ハイリスク群でないからといって感染性心内膜炎の可能性を除外してはいけないが、ハイリスク群であれば、より厳密な予防を実施しなくてはならないことは明白である。

心内膜炎を予防するには、次の点がポイントとなる。

- (1) どのような心疾患が心内膜炎のリスクとなるか（ハイリスク群の認識）
- (2) どのような手技・処置が心内膜炎のリスクとなるか
- (3) 予防法の手順とその根拠
- (4) どのような時に感染性心内膜炎が疑われて、適切な処置が必要であるかの教育の重要性

わが国の医療事情から考えると、感染性心内膜炎に対して誤った診断と不適切な治療が行われたために生じてしまった合併症の発現が少なくない。稀な疾患の予防においては、コストの問題が常に議論される。しかし、この疾患の重大性を考えれば、コストの問題を強調する余りに予防がおろそかになってはいけない。

1 どのような患者が感染性心内膜炎になりやすいか

1 ハイリスク群

心疾患のなかには、より心内膜炎を起こしやすいものがある¹⁸⁹⁾。最近の調査では、僧帽弁逸脱ではオッズ比19.4倍(95%信頼区間6.4~58.4)、先天性心疾患6.7倍(95%信頼区間2.3~19.4倍)、弁膜症手術74.6倍(95%信頼区間12.5~447)と報告されている¹⁹⁰⁾。また、基礎心疾患をもつ患者に心内膜炎が発症する場合の重症度とその後の障害はさまざまである。一般人より心内膜炎リスクが高い患者はハイリスク群としての認識が必要である。米国のガイドラインでは、ハイリスク患者の中でも

特に心内膜感染症が生じた場合、合併症が生じやすく、死亡率が高いような心疾患を、ほかのハイリスク患者とは区別して取り扱っている。米国のガイドラインの2007年の改訂では、このより重症化しやすいハイリスク患者に限って、抗菌薬の予防投与をすべきとした。人工弁、心内膜炎の既往（他の心疾患がない場合も含む）、複雑性チアノーゼ先天性心疾患、動脈肺動脈短絡作成術後の患者である¹⁹¹⁾であり、これらの患者が感染性心内膜炎を起こすと、合併症を起こしやすく死亡率も高い。また間質性肺炎や膠原病のためにステロイド剤の大量投与を受けている患者も感染性心内膜炎が重篤化しやすい。

しかし、わが国のガイドラインでは、感染性心内膜炎になりやすい基礎疾患（ハイリスク群）すべてに対して、抗菌薬の予防投与を推奨する。Class IとClass II aに分けたが、これは、AHAのガイドラインの変更を意識したものであり、感染性心内膜炎に罹患しやすい基礎疾患にはあまねく予防的抗菌薬投与を行うという姿勢に変更はない。これは、わが国では、抗菌薬の予防投与を通じて、感染性心内膜炎に対する注意を喚起するという副次的な意味があるからである。表11に、抗菌薬による予防を推奨する心疾患を示す。敢えて予防をする必要がないとされているものには、①心房中隔欠損症(二次口型)、②心室中隔欠損症・動脈管開存症・心房中隔欠損症根治

表11 歯口科手技に際して感染性心内膜炎の予防のための抗菌薬投与

| |
|--|
| <p>Class I 特に重篤な感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高い心疾患で、予防すべき患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • 生体弁、同種弁を含む人工弁置換患者 • 感染性心内膜炎の既往を有する患者 • 複雑性チアノーゼ先天性心疾患（単心室、完全大血管転位、ファロー四徴症） • 体循環系と肺循環系の短絡造設術を実施した患者 <p>Class II a 感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高く予防したほうがよいと考えられる患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • ほとんどの先天性心疾患 • 後天性弁膜症（詳細は本文） • 閉塞性肥大型心筋症 • 弁逆流を伴う僧帽弁逸脱 <p>Class II b 感染性心内膜炎を引き起こす可能性が必ずしも高いことは証明されていないが、予防を行う妥当性を否定できない</p> <ul style="list-style-type: none"> • 人工ペースメーカあるいはICD植え込み患者 • 長期にわたる中心静脈カテーテル留置患者 |
|--|

従来のAHAのガイドラインは、感染性心内膜炎の予防が必要なる患者を、この表のIとIIに該当するものとしていたが、2007年の改訂で、この表のIに該当するものみに限定した。しかし、当ガイドラインでは、従来どおり感染性心内膜炎になりやすい患者すべてに予防を推奨する。

術後6ヶ月以上経過した残存短絡がないもの、③冠動脈バイパス術後、④逆流のない僧帽弁逸脱、⑤生理的あるいは機能的心雑音、⑥弁機能不全を伴わない川崎病の既往、⑦弁機能不全を伴わないリウマチ熱の既往がある。わが国のアンケート結果からもペースメーカーリードや、カテーテルに付着した感染性疣腫による感染性心内膜炎が少なからず存在することが明らかとなりつつあるので、この点については、十分な配慮が必要である。特にリードによる三尖弁逆流が存在すれば、理論的にも感染性心内膜炎が起りやすい環境となる。

わが国のアンケート調査（2000年と2001年において発症した症例の全国統計）では、感染性心内膜炎のうち、基礎心疾患を有しなかったものはわずか17.9%であった。基礎心疾患は、圧倒的に弁膜症が多く約65%であった。ただし、アンケート調査であるので、その弁膜症の実態については明らかではなく、心エコー図で検出される弁逆流の頻度は極めて高い^{192),193)}という事実を勘案すると、この点については改めて検証する必要がある。先天性心疾患は9.1%であった。一方、人工弁置換術後の患者は約12%であり、母集団の数から考えると罹患しやすさという点からもハイリスクであるといえる。

①人工弁置換患者と感染性心内膜炎の既往を有する患者

アンケート調査からも人工弁置換患者は、手術例の3分の2を占め、重大な基礎心疾患である。よって人工弁置換患者は例外なく、適切な予防と患者に対する教育を行うべきである。感染性心内膜炎の既往を有する患者は、再発の頻度も高く、また再発した場合には合併症を起こす可能性も高い¹⁹⁴⁾。人工弁置換患者の感染性心内膜炎に関する最近の多国多施設の調査¹⁹⁵⁾は、556例中203例(36.5%)がhealth care-associated infective endocarditisであったと報告している。

②先天性心疾患

心房中隔欠損症（二次口型）を除いてほとんどの先天性心疾患が感染性心内膜炎のハイリスク群となる。動脈管開存症、心室中隔欠損症、大動脈縮窄症などである。心房中隔欠損症（一次口型）は、僧帽弁閉鎖不全症の合併などを有する場合が多く、ハイリスク群とすべきである。先天性心疾患は右心系の感染性心内膜炎を起こすことが多い。後述の小児領域における特殊性の項目も参照し、ハイリスク群を考えるべきである。

大動脈二尖弁は、狭窄症がなくても、軽度の偏心性の逆流を有する場合には、理論的に感染性心内膜炎のハイリスク群と考えるべきである。大動脈二尖弁は人口の

0.5～1.0%に存在するとされ、また感染性心内膜炎患者の約20%程度が大動脈二尖弁であるという報告^{187),196)}が多く、この疾患の感染性心内膜炎に対するリスクは重大である。

③後天性弁膜症

わが国のアンケート調査や別の調査¹⁸⁷⁾からも、自己弁の感染性心内膜炎を来した場合には、その基礎心疾患として弁膜症が最も多いことが明らかである。ただし、この基礎心疾患の社会における正確な有病率が不明であるので、先天性心疾患よりも弁膜症の方がより感染性心内膜炎になりやすいということを結論することはできない¹⁹⁶⁾。以前は、弁膜症というリウマチ性弁膜症を指していたが、近年のリウマチ性弁膜症の激減により、他の弁膜症が多く占めるようになった。

④大動脈弁膜症

感染性心内膜炎が大動脈弁位に起りやすいか、僧帽弁位に起りやすいか、ということに関しては明確な解答はない。1999年の報告では、大動脈弁の感染性心内膜炎が51.6%であったのに対し、僧帽弁の心内膜炎は28.9%であったが¹⁸⁷⁾、それ以前の報告¹⁹⁷⁾では必ずしも大動脈弁が多いという結果ではない。よって、現時点では左心系の弁膜症はどちらもハイリスクであると考えべきである。大動脈弁閉鎖不全症は、感染性心内膜炎を来しやすい疾患として広く認められている¹⁹⁶⁾。Michelの1995年の総説では1,000人に対して0.4人という文献を引用しているが、その数字の根拠は明らかではない。一方、大動脈弁狭窄症は、大動脈弁閉鎖不全症よりも感染性心内膜炎の基礎心疾患にはなりにくいという論文もある¹⁹⁵⁾。

⑤僧帽弁膜症

僧帽弁閉鎖不全症は感染性心内膜炎を来しやすい疾患であると認識してよいが、僧帽弁狭窄症の感染性心内膜炎は比較的少ない¹⁹⁵⁾。よって僧帽弁狭窄症をハイリスクとすべきかどうかは議論が分かれるところである。

⑥僧帽弁逸脱症

大動脈弁膜症、僧帽弁膜症とは別項目として、僧帽弁逸脱症を弁膜症として取り上げたのは、感染性心内膜炎の基礎心疾患で最も多いのは僧帽弁逸脱であるとの報告があるにもかかわらず¹⁶⁹⁾、極めて軽症な僧帽弁逸脱から血行動態に影響を及ぼすような僧帽弁逆流を有する僧帽弁逸脱症までが、僧帽弁逸脱として一括して総称され、

臨床の現場で取り扱われているからである。

僧帽弁逸脱症は、心エコー図の普及により容易に診断される疾患である。しかし、現時点での心エコー図の僧帽弁逸脱の診断は統一されたものではない¹⁹⁸⁾。心エコー図などで偶然発見される軽い逸脱は、弁の肥厚、中等度以上の逆流を伴っていない場合が多い。弁尖の閉鎖部位のみに診断基準を置いて診断された僧帽弁逸脱症の自然歴は良好で、逸脱を有しない例と変わらない¹⁹⁹⁾。基本的には、僧帽弁逆流がなければ、感染性心内膜炎のハイリスク群にはなりえない。しかし、最近の心エコー診断装置が有する高感度のカラードブラ法により検出される程度のわずかな僧帽弁逆流は臨床的には意義は少ないと考えられるが、逸脱に伴う偏心性の壁面を伝うような逆流は、感染性心内膜炎に対してハイリスクとなる可能性がある^{195), 200)}。一方、運動により逆流が出現することが感染性心内膜炎のリスクになるかは明らかにされていない²⁰¹⁾。よって、心雑音も聴取できないような、わずかな逆流しか有しない僧帽弁逸脱症をハイリスク群とするには疑問が残る。

⑦肥大型心筋症

非閉塞性肥大型心筋症は、感染性心内膜炎のハイリスクとは言えないが、閉塞性肥大型心筋症は、感染性心内膜炎のハイリスク群と認識すべきであると言われている¹⁹⁶⁾。

⑧中心静脈カテーテル留置患者

近年、中心静脈カテーテル留置の在宅患者が増加してきた。また、入院患者でも長期にわたりカテーテルが留置されていることが稀でなくなっている。わが国のアンケート調査でもカテーテル留置患者の感染性心内膜炎が多く報告されている。よってこのような患者では、たとえ心疾患がなくても、カテーテル留置されている限りはハイリスク患者であるという認識が必要である。血流感染による感染性心内膜炎はますますこれから大きな問題となるであろう²⁰²⁾。このことに関しては後述する。

2 どのような手技・処置が感染性心内膜炎のリスクとなるか

わが国のアンケート調査から、菌血症の原因となった手技、処置、病態が特定されたもののうち最も頻度が高かったものは歯科治療、う歯、歯周炎のような口腔内の処置、病態である。また、誘因が特定できない場合も少なからずあることも事実であることは認識しなくてはな

らない。表12に抗菌薬の予防投与が行われうる手技についてまとめた。

1 菌血症

菌血症は、毎日の歯磨きや咀嚼など日常活動時によく起こる²⁰³⁾。しかし、感染性心内膜炎を引き起こすためには、ある一定時間、感染性心内膜炎を来しうる病原微生物の菌血症が持続することが必要であると言われている。そのような菌血症を来す手技についての認識が必要である。十分に消毒した皮膚を切開して行う侵襲的処置

表12 抗菌薬の予防投与を必要とする手技

| | |
|---|---|
| Class I | |
| 感染性心内膜炎の予防として抗菌薬投与をしなくてはならないもの | |
| 歯口科 | 出血を伴ったり、根尖を超えるような大きな侵襲を伴う歯科手技（抜歯、歯周手術、スケーリング、インプラントの植え込み、歯根管に対するピンなどの植え込みなど） |
| 心臓手術 耳鼻科 | 人工弁、人工物を植え込むような開心手術 扁桃摘出術・アデノイド摘出術 |
| Class II b | |
| 感染性心内膜炎の予防のためではないが、手技に際して抗菌薬投与をしてもよいと思われるもの | |
| 呼吸器 | 呼吸器粘膜を扱う手術（気管切開を含む） 気管支鏡検査（生検も含む） |
| 消化管 | 食道静脈瘤に対する硬化療法 食道狭窄の拡張 胆道閉鎖時の逆行性内視鏡的胆管造影 大腸鏡や直腸鏡による生検 胆道手術 腸粘膜を扱う手術 |
| 泌尿器・生殖器 | 前立腺の手術 膀胱鏡検査 尿道拡張 経膣子宮摘出術 経膣分娩 帝王切開 感染していない組織における子宮内容除去 治療的流産 避妊手術 子宮内避妊器具の挿入または除去 |
| その他 | 心臓カテーテル検査（PCIを含む） ペースメーカー、除細動器の植え込み 外科的に洗浄した皮膚の切開あるいは生検 |
| Class III | |
| 手技に際して抗菌薬投与をしなくてもよいもの | |
| 呼吸器 | 気管内挿管 鼓室穿孔時のチューブ挿入 |
| 消化管 | 経食道心エコー図 上部内視鏡検査（生検を含む） |
| 泌尿器・生殖器 | 感染していない組織における尿道カテーテル挿入 |
| その他 | 中心静脈へのカテーテル挿入 |

歯口科と心臓開心術以外の手技については、AHAガイドラインの2007年の改定で、感染性心内膜炎に対する予防的な抗菌薬投与の推奨から除外された。しかし、感染性心内膜炎の予防という意味でなく、抗菌薬の予防投与が実施されることはありうる。

が、菌血症を誘発する可能性は低い。しかし抗菌薬の投与を支持するデータはないものの、多くの施設では侵襲的処置の際には、抗菌薬の予防投与を実施している。

2 歯口科における手技・処置

歯の衛生状態が不良であったり、歯周や歯根尖周囲に感染症のある場合には、歯科手技・処置をしなくても菌血症が発症することがある。口腔内の炎症（歯肉炎）は、病原微生物が血液に侵入する状態を作り出す。従って歯科治療を行う前にこの炎症を抑えておくことは重要である²⁰⁴⁾。

3 呼吸器における手技・処置

呼吸器粘膜を扱う手術は菌血症の原因となることがあるため、抗菌薬の予防投与が必要である。硬性気管支鏡は粘膜を障害することがあるが、軟性気管支鏡ではそのような障害は起こりにくい。気管内挿管そのものは抗菌薬予防投与の適応とはならない。内視鏡検査も心内膜炎の誘因とはなりにくい。内視鏡に起因する感染性心内膜炎の報告はほとんどない。

4 消化管における手技・処置

たいていの消化管内視鏡検査では菌血症発症率は2～5%で、通常検出される菌が心内膜炎の原因となることは稀である。菌血症の発症率が、粘膜生検やポリープ切除術、括約筋切開術により上昇することはなく、また、直腸や胃などで行なわれることのある深部生検により菌血症発症率が高くなるというデータもない。しかし、ハイリスク群の中でも、特に重篤な感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高い心疾患では、大腸鏡や直腸鏡による生検の際には予防的な抗菌薬投与を実施することを米国の大腸・直腸外科医会が推奨している²⁰⁵⁾。しかし一方で、2007年のAHAガイドラインでは予防的抗菌薬投与の効果に疑問を投げかけている。

消化管に対する手技・処置のうち、食道狭窄の拡張に伴う菌血症発症率は45%、食道静脈瘤の硬化療法に伴う菌血症の発症率は約31%と報告されている²⁰⁶⁾。静脈瘤の内視鏡的結紮により一過性菌血症の発症が増加することはない。

良性にせよ悪性にせよ閉塞した胆道系には、各種の細菌が定着しうる。閉塞胆道系から感染が広がる原因は、十分にドレナージを行わずに閉塞領域に器具を使用することである。胆管閉塞がない場合に行う逆行性内視鏡的胆管造影の菌血症発症率は、通常の内視鏡検査とほとんど差はない。原則として胆道閉塞の確診例には抗菌薬の

予防投与を実施すべきであるが、感染性心内膜炎の予防的投与という意味合いではない。胆道または腸粘膜を扱う手術では、心内膜炎の原因として知られている細菌（多くは腸球菌である）により菌血症の発症する可能性があるが、感染性心内膜炎を引き起こすリスクは限定的であると思われる。

5 泌尿生殖器における手技・処置

泌尿生殖器にかかわる手術、器具・装備の使用、診断処置によっても菌血症が発症することがある。尿路の手技・処置後における菌血症の発症率は、尿路感染症の存在下では高い。細菌尿を示す患者では、碎石術を含めた選択的手技の前には抗菌薬による尿路の殺菌を試みるべきである。

尿路と前立腺の処置では、菌血症の発症率が高い。4つの泌尿器手技・処置、すなわち経尿道的な前立腺切除術、膀胱鏡検査、尿道拡張、尿道カテーテル挿入のうちの1つを実施した300例について、菌血症の発症率を検討した研究²⁰⁷⁾がある。これによると、菌血症が最も多かったのは経尿道的な前立腺切除術で、発症率31%であった。最もよく検出されたのは腸球菌と肺炎桿菌であった。

人工弁がない場合にはグラム陰性桿菌による菌血症が心内膜炎の原因となることは稀であるが、致死的な敗血症の原因となることがある¹⁸⁸⁾。従って、泌尿生殖器手技・処置の前には腸球菌だけでなく腸内グラム陰性桿菌などの尿路病原菌に対して有効な予防的抗菌療法を実施したほうがよい。これは、感染性心内膜炎の予防という意味合いではない。

合併症のない経膈分娩後に菌血症が発症するのは、処置のわずかに1～5%であり、正常分娩で感染性心内膜炎を発症することは稀である²⁰⁸⁾。その他の婦人科的手技においても、局所に感染がない限り、菌血症が発症する可能性は少ないとされているが、適切な予防を行うことを否定する根拠もない。

いずれも、このような手技に対する抗菌薬の予防投与は、感染性心内膜炎の予防のためではなく、個々の疾患の合併症予防という広い視野に立ったものであると認識すべきである。

6 中心静脈カテーテル挿入と留置

現代のわが国の医療では経静脈栄養をはじめ、長期間留置するカテーテルが日常的になった。わが国のアンケート調査でも39例の経カテーテルによる感染性心内膜炎が報告されており、口腔内や咽頭部感染と口腔内の処置について多い原因となっている。米国でも、health

care-associated infectionは、重大な社会問題となりつつある²⁰²⁾。通常の中静脈カテーテルを抜去したときのカテーテル培養では、18～40%に細菌が検出され、カテーテルに関係した血流感染症（血液培養陽性の他に感染源がない感染症）は1,000日間のカテーテル留置について約2～4%あるいは、約5%にみられるといわれている^{209), 210) - 212)}。血流感染症の頻度は、使用するカテーテルの内腔の数（シングルルーメンかトリプルルーメンか）、カテーテル挿入部位に関連するとされている。複数の内腔を有するカテーテルの方が感染のリスクが高い²¹³⁾。また内頸静脈の方が鎖骨下静脈よりも感染のリスクが高い。これは、内頸静脈のほうが口に近い、口腔からの分泌物が付きやすいこと、体温が高い、滅菌の固定が不十分になりやすいという理由による。そのほかに、カテーテル留置日数、挿入する医師の技量、抗菌薬の使用の有無が因子として指摘されている²¹⁴⁾。カテーテルに関連する菌血症の原因菌はコアグラエゼ陰性ブドウ球菌、カンジダ、腸球菌、ブドウ球菌が主なものである²¹⁵⁾。これらは感染性心内膜炎を来しうる重要な病原微生物である。

鎖骨下静脈からのカテーテル挿入に伴う機械的合併症は内頸静脈からの挿入よりも多いという事実と、血流感染症は内頸静脈に多いという事実²¹⁶⁾の両者を勘案し、カテーテル挿入部位を症例により選択すべきである。また、皮下トンネルを通した方が、感染が少ないと信じられているが、鎖骨下静脈にカテーテルを留置した場合には、その有用性は証明されていない。しかし、内頸静脈にカテーテルを留置した場合には皮下トンネルが有効であるようである²¹⁷⁾。挿入は手術室で行う必要はないが、しっかりガウンを着て、大きな覆布をかけて、マスクをつけて行うべきである（maximal barrier precautionsと言われる）^{218), 219)}。透明ドレッシングの使用は、通常のガーゼによるカテーテル固定に比べてカテーテル先端培養陽性の頻度が増加するがカテーテル起因性血流感染症は変わらないというメタ解析の結果がある²²⁰⁾。定期的にかテーテルを交換しても、感染や機械的合併症が起きた時にのみ交換しても、血液への細菌の侵入合併症には差がないという報告がある²²¹⁾。中心静脈あるいは肺動脈に留置したカテーテルをただ無条件に定期的に交換する必要はない。しかし、カテーテル留置患者では、挿入部位の感染、発熱などの全身感染症状に注意を払い、カテーテル抜去に躊躇せず、対応すべきである。中心静脈カテーテルの管理に関する院内マニュアルを各医療施設の院内感染症対策委員会は作成し、その遵守を励行しなくてはならない。対応を表13にまとめた。

表13 中心静脈にカテーテルを挿入、留置するときの一般的注意

| | |
|-----------------|--|
| 抗菌薬の予防投与 | 不要 |
| カテーテルの挿入部位 | 内頸静脈は、鎖骨下静脈よりも血液感染が多い 鎖骨下静脈は、内頸静脈より機械的合併症が多い 皮下トンネルを作った方が感染が少ない |
| 着用するもの 皮膚の消毒 | ガウン、マスク、帽子 消毒には十分な時間をかけて行う（少なくとも2分以上） |
| 留置後の管理 | 毎日、挿入部位の発赤、感染の有無の観察 挿入部周囲が不潔にならないよう工夫 食事、排泄などの時に不潔になりやすい 各施設の感染症予防委員会が独自に設定したマニュアルの遵守 |

3 予防法

表12に記載された処置が行われる際の感染性心内膜炎の予防法として、周期的に抗菌薬を投与する方法がある。その予防法を実施するには投与量、投与時期、投与方法について十分に考慮しなくてはならない。

清潔な皮膚面において行われる手技に対しては、抗菌薬の予防投与は不要であるといわれている。しかし、その手技に要する時間が長ければ、感染の機会は増大するわけであり、患者の状態に応じて実施すべきか否かを検討すべきである。中心静脈カテーテルの挿入に際しても抗菌薬の投与は敗血症の予防にはならなかったという無作為盲検試験^{222), 223)}がある。ただし、帽子、マスク、ガウンをつけ、大きな覆布を用いて手技を行うことは重要である。

1 歯、口腔、呼吸器、食道の手技・処置に対する予防法

ハイリスク群の患者では、口腔を衛生的に保つ必要がある。そのためには、歯科治療の前やスクーリングなどの口腔内の処置を実施する前に、炎症を抑えるために口腔内の洗浄を実施すること、定期的な歯科医のケアを受けることが必要である。手動または電動歯ブラシ、糸ようじ、その他の歯垢除去用具などの使用も適切な指導のもとに行う必要がある。乱暴なブラッシングは歯肉や歯周を傷つけることになり、菌血症の誘因となるからである。歯科手技を必要とする病態を有していると、感染性心内膜炎が高頻度にみられるという可能性も考慮しなくてはならない²²⁴⁾。特にわが国では、歯周炎を放置して

いる事例が多く、ハイリスク患者を診察する循環器内科医は、患者の口腔内の状態にも気を配り、適切な治療を実施すべく歯科医に紹介すべきである（表14）。

歯科手技・処置の直前に塩酸クロルヘキシジンやポビドンヨードなどの口腔消毒薬を使用すると、菌血症の発症率やその程度が抑制されるといわれている。わが国では塩酸クロルヘキシジンは発売されていない。グルコン酸クロルヘキシジンが発売されているが、この薬剤の口腔粘膜への適用は1985年から禁忌とされている。それはわが国で膀胱や外陰部消毒に際してアナフィラキシーが報告されたためである。グルコン酸クロルヘキシジンによる口腔洗浄についてはショックの報告はない²²⁵⁾ものの、翌年、日本での発売元は禁忌としている。わが国で使用できる口腔洗浄液はポビドンヨードガーグルである。15～30倍に希釈したポビドンヨードガーグル15 mlを用いて、歯科処置の約30秒前に、リスクのある患者全例に軽く口腔洗浄させる。また、口腔洗浄をやり過ぎると、耐性菌を誘発するという²²⁶⁾。

ハイリスク患者に、菌血症を誘発しうる歯科の手技・処置を実施する場合には、抗菌薬の予防投与が推奨されている。一般に、抗菌薬の予防投与をすべき手技は、多量の出血を伴う処置であり、抜歯、歯周手術、スケーリング、インプラントの植え込み、歯根管に対するピンなどの植え込みなどである。基本的に出血を伴ったり、根尖を超えるような大きな侵襲を伴うものでは抗菌薬の予防投与が勧められるという認識でよい。一方、2007年に改訂されたAHAのガイドラインでは、抗菌薬の予防投与は費用対効果バランスからみて必ずしも優れているわけでもなく、また必ずしも科学的根拠があるものでもなく、その対象も限定すべきであるとしている。実際に歯科処置による菌血症以外に、日常的に菌血症は高頻度に生じていることもその裏づけとされている。

歯科手技は、決して感染性心内膜炎のリスクにはなっていないという報告もある¹⁸⁵⁾。フィラデルフィア地域での感染性心内膜炎に関する調査によると、感染性心内膜炎発症の3ヶ月以内に歯科処置を行った割合は、年齢や性別を一致させた一般近隣住民と差はなく、歯科処置が感染性心内膜炎を引き起こしたという証拠はなかった¹⁹⁰⁾。また、抗菌薬による予防が感染性心内膜炎の発症抑制に有効であったという証拠も示せなかった。ただ

し感染性心内膜炎を起こしたハイリスク患者では、起こさなかった対象よりも、明らかに抗菌薬による予防を実施していなかったという。

扁桃摘出術やアデノイド摘出術には抗菌薬の予防投与が必要である。手技・処置後4時間以上経ってから抗菌薬を投与しても、予防効果はおそらくない。

標的となる原因菌が患者の年齢や歯周炎の状態により異なっていることが指摘されており、一律な抗菌薬の予防投与は、考慮すべき問題かもしれない。口腔内のフローラは、健康な小児では、グラム陽性球菌であるが、歯周炎を有する高齢者では、グラム陰性の嫌気性菌に変わっていく²⁰⁴⁾。また抗菌薬の全身投与が、たとえその抗菌薬が原因菌に対して有効であったとしても歯科処置後の菌血症を完璧には予防できないといわれている¹⁹⁵⁾。抗菌薬投与の意義は、菌血症の予防ではなく、菌血症となったときに速やかに菌を根絶することであると強調されている²²⁷⁾。

菌、口腔に対する手技・処置、上気道に対する特定の手技・処置、硬性気管支鏡による検査、食道内の手技・処置後に発症する感染性心内膜炎の原因菌として最も多いのはStreptococcus viridansである。予防は、特にStreptococcus viridansに対して行うべきである。その他のすべての手技・処置に対しても同じ予防法でよい。

米国のガイドライン³⁾では、抗菌薬の選択と投与量について臨床効果については十分な根拠はないものの、血中濃度、菌血症の頻度という視点から推奨し、50年以上の歴史を築いてきた²²⁸⁾。以下はこの予防法に準拠したものである。米国のガイドラインの標準的予防法は、アモキシシリンの単回経口投与である。アモキシシリン、アンピシリン、ペニシリンVのα型溶血性連鎖球菌に対する*in vitro*の効果は同等であるが、アモキシシリンが消化管からの吸収がより良好で、より高い血中濃度が達成され、より長く維持される。このためアモキシシリンが推奨される。成人用量はアモキシシリン2.0 g（小児用量は50 mg/kgで成人用量を超えない用量）で、処置予定の1時間前に投与する。健康人30名の単回投与の血中濃度を調べた米国の研究²²⁸⁾は、この投与方法により、投与後1時間から6時間まで薬剤の血中濃度が、感染性心内膜炎を引き起こすほとんどの口腔内連鎖球菌の最小発育阻止濃度の数倍以上に維持されることを示した。処置が6時間以内に終了すれば、追加投与の必要はない。2.0 gという投与量が、わが国では高用量過ぎる可能性がある。投与量の根拠となる研究の対象の平均体重は70 kgであり、血中濃度が体重と大きく関連していた事実もあるので、わが国においては必ずしも2.0 gが必要

表14 ハイリスク患者における歯科における予防法

口腔内洗浄の推奨
定期的な歯科受診
電動歯ブラシを含めた正しい口腔内ケアの指導

量ではないと思われる。成人では、体重あたり30 mg/kgでも十分ではないかということも言われている²²⁸⁾ので、体重の少ない女性では、1.0～1.5 gという投与量の選択も十分に理解できるところである。

日本化学療法学会口腔外科委員会では、アモキシシリン大量投与による下痢の可能性、およびアンピシリン2 g点滴静注とアモキシシリン500 mg経口投与で抜歯後の血液培養陽性率がともに約20%程度で大差なかった、という論文を踏まえて、リスクの少ない患者に対しては、アモキシシリン500 mg経口投与を提唱している^{229), 230)}。また米国のガイドラインにあるセファレキシン、セファドロキシルは近年MICが上昇しているとの判断で省いている²²⁹⁾。

米国のAHAガイドラインも十分に科学的根拠があるものではなく、2007年にその予防対象が大幅に変更されたくらいである。このように抗菌薬による予防は、科学的根拠に基づくというよりも、いかに医療従事者あるいは対象となる患者に疾患について周知普及させるかということに重点が置かれるべきであると考えられる。

よって、一律の投与量を設定することが、疾患の知識の普及に有用であるという当ガイドライン委員会の考え方に変更はない。今回のガイドラインでも、2.0 gという数字のみを表に掲載し、投与量の調節については主治医の裁量を認める形で付記をつけることにした。わが国では、欧米の2.0 gの単回投与と薬力学的に同等になるような投与方法についての十分なデータはない。経口投与

が不可能な患者では、アンピシリンナトリウムが推奨される。

ペニシリン（アモキシシリン、アンピシリン、ペニシリンなど）にアレルギーのある患者には別の経口抗菌薬を使用する。クリンダマイシンはその1つである。第1世代セファロスポリン（セファレキシンまたはセファドロキシル）に耐えられる患者では、ペニシリンに対する局所の、または全身のIgEによる即時型アナフィラキシー反応の既往がない限り、これらの薬剤を投与してもよい。

アジスロマイシンとクラリスロマイシンも、ペニシリンアレルギー患者に使用できる薬剤であるが、他の薬剤を用いた場合より高価となる。ペニシリンアレルギー患者に非経口投与が必要な場合には、クリンダマイシンが推奨される。また、患者がペニシリンに対して全身または局所の即時型アナフィラキシーを示さない場合には、セファゾリンが投与できる。以上をまとめ、表15に示した。

さらに、菌が抗菌薬に耐性を有しているか否かも重要である。わが国のように抗菌薬が多用されている医療現場では、耐性菌が多いことが予想される。1979年時点でも、わが国は、咽頭フローラのStreptococcus viridansの72%がエリスロマイシン耐性であると報告²³¹⁾されていることは認識すべきである。

表15 歯科、口腔手技、処置に対する抗菌薬による予防法

| 対 象 | 抗 菌 薬 | 投 与 方 法 |
|----------------------|-------------------------|--|
| 経口投与可能 | アモキシシリン | 成人：2.0 g（注1）を処置1時間前に経口投与（注1, 2） |
| | | 小児：50 mg/kgを処置1時間前に経口投与 |
| 経口投与不能 | アンピシリン | 成人：2.0 gを処置前30分以内に筋注あるいは静注 |
| | | 小児：50 mg/kgを処置前30分以内に筋注あるいは静注 |
| ペニシリンアレルギーを有する場合 | クリンダマイシン | 成人：600 mgを処置1時間前に経口投与 小児：20 mg/kgを処置1時間前に経口投与 |
| | セファレキシンあるいはセファドロキシル（注3） | 成人：2.0 gを処置1時間前に経口投与 小児：50 mg/kgを処置1時間前に経口投与 |
| | アジスロマイシンあるいはクラリスロマイシン | 成人：500 mgを処置1時間前に経口投与 小児：15 mg/kgを処置1時間前に経口投与 |
| | クリンダマイシン | 成人：600 mgを処置30分以内に静注 小児：20 mg/kgを処置30分以内に静注 |
| ペニシリンアレルギーを有して経口投与不能 | セファゾリン | 成人：1.0 gを処置30分以内に筋注あるいは静注 |
| | | 小児：25 mg/kgを処置30分以内に筋注あるいは静注 |

注1) 体格、体重に応じて減量可能である（成人では、体重あたり30 mg/kgでも十分と言われている）。

注2) 日本化学療法学会では、アモキシシリン大量投与による下痢の可能性を踏まえて、リスクの少ない患者に対しては、アモキシシリン500 mg経口投与を提唱している（本文参照）

注3) セファレキシン、セファドロキシルは近年MICが上昇していることに留意すべきである。（本文参照）

2

泌尿生殖器，消化管の手技・処置に対する予防

泌尿生殖器や消化管に対する手術または器具使用後に発症する感染性心内膜炎は、ほとんどが *Enterococcus faecalis* を原因とする。グラム陰性桿菌が感染性心内膜炎の原因となることは非常に稀である³⁾。従って、心内膜炎に対する抗菌薬予防投与は、主として腸球菌に対して行うべきである。一方、泌尿生殖器，消化管の手技・処置が、感染性心内膜炎の原因となるか否かは、証明されていない²³²⁾。さらに、腸球菌の薬剤耐性が増加し、通常の抗菌薬の予防投与の効果が無いことが十分に推定される。以上より、2007年の米国のガイドラインの改訂では、泌尿生殖器，消化管の手技・処置の前に、感染性心内膜炎の予防だけのために抗菌薬投与をする必要はないことになった。この点を踏まえて今回の当ガイドラインでも、泌尿生殖器，消化管の手技・処置に対しては、感染性心内膜炎のための抗菌薬の予防投与の推奨を省くことにした。

3

心臓手術を実施する患者

ハイリスク患者の心臓手術は感染性心内膜炎の発症リスクとなる。よって、手術前には適切な歯科治療を行う必要がある。外科手術を勧める内科医，小児科医は患者の口腔内の状態にも配慮し、歯科受診を勧めるべきである。

この心臓手術時の予防はおもにブドウ球菌に対して実施すべきで、短期投与とする。抗菌薬の選択は各施設の感染症対策委員会での決定に従うべきである。一般に、院内のコアグラマーゼ陰性ブドウ球菌の大半は *in vitro* ではメチシリン耐性の表現型を示すが、弁手術を施行するほとんどの患者では第1世代セファロスポリンにより心内膜炎は予防される²³³⁾。選択した抗菌薬の予防投与は手術直前から開始し、長時間の手術時には術中レベルを維持するために再投与する。人工心肺の使用や患者の腎機能を考慮し、投与量を決定する。可能ならば抗菌薬血中濃度をモニターすることが望まれる。

4

ハイリスク患者における感染性心内膜炎の教育と発熱時における対応の教育

抗菌薬の予防的投与が普及した今日でも、感染性心内膜炎の死亡率はそれほど減少していない。1940年から1955年にかけて大幅に減少したが、その後はほとんど変化していないのが現状である²³⁴⁾。この死亡患者数が

減らない理由は、①高齢の人工弁置換患者が増加したこと、②予防法の根拠となる仮定そのものが間違っていること、③患者、医師に感染性心内膜炎の知識や理解が普及していないために適切な診断治療が行われなかったこと、④現代の医療において侵襲的な操作（中心静脈カテーテルの留置など）が増加し菌血症の頻度が増加したことが考えられる。

そこで、カテーテルを中心静脈に留置した場合は、感染性心内膜炎のハイリスク患者であるという認識を、循環器専門医のみならず、一般外科医，一般内科医も持ち合わせなくてはならない。

歯科処置に対する過剰な注意が多い割には、感染性心内膜炎の知識や理解が普及していないことと、口腔内を清潔に保つことの重要性に対する看過も、わが国では関係していると思われる。そこで、本ガイドラインでは、単に抗菌薬による予防法を強調するのみでなく、口腔内清潔の重要性と患者自身の病気に対する知識を持つ重要性も強調した。

また、感染性心内膜炎発症前に明らかな心疾患を有しない例も少なからずいることにも注意を払い、発熱が持続する患者が自ら感染性心内膜炎を疑って受診するような教育もなされるべきである。感染性心内膜炎の患者が最初に接する医療スタッフは、総合診療科医やプライマリケア医であるので、循環器内科医は感染性心内膜炎の知識の普及に努めなくてはならない。さらに、心内膜炎は適切な抗菌薬を予防投与しても発症することがあるということを、患者に認識させ、ハイリスク患者に歯科その他の外科処置を実施したのちに、発熱、夜間の悪寒、脱力感、倦怠感などが出現した場合には、感染性心内膜炎の可能性を自ら疑い、血液培養を含めた適切な対応を自ら求めることも重要である。基本的に感染性心内膜炎は稀であるが、身近で起こりうる病気であることを多くの医師、医療スタッフが認識することが、予防の基本になると思われる。

診断の遅れのために不可逆的な合併症を起こしてしまう事例が多いという事実を勘案し、ハイリスク患者に持たせるガイドメモを提案した(表16)。歯科治療をはじめ危険が高い手技を受ける時の注意、感染性心内膜炎を疑うべき症状とその対応について述べてある。これを患者が携行することにより、疾患の早期発見が得られると考えられる。

表16 ハイリスク患者のためのカード

あなたは、感染性心内膜炎（心臓の中の弁や、内膜に細菌などがつき、高熱や心不全、脳梗塞、脳出血などを起こす病気）をおこしやすい心臓病があります。

そこで

1. 歯を抜いたり、歯槽膿漏の切開などをしたりする場合には適切な予防が必要となります。必ず、主治医の歯科医にそのことを伝えて、適切な予防処置を受けてください。
2. 歯槽膿漏や、歯の根まで進んでしまった虫歯などを放置しておくくと感染性心内膜炎を引き起こしやすくなります。定期的に歯科医を受診して口腔内を診察してもらいましょう。
3. 口腔内を清潔に保つために、歯ブラシや歯ぐきのケアを怠らないようにし、正しく歯科医の指導を受けてください。
4. 感染性心内膜炎を引き起こす可能性が示唆されている手技や手術があります。手技や手術を受ける前に、実施医に感染性心内膜炎になりやすいことを伝えてください。
5. 高熱が出た場合、その熱の原因が特定できない場合や、すみやかに解熱しない場合には、安易に抗菌薬を内服してはいけません。その場合には、循環器科の主治医に相談してください。

VII 小児領域における特殊性

1 総論

小児期感染性心内膜炎は予防法、抗生物質療法の発達にもかかわらず、依然として一定の頻度に認められ、その罹病率、死亡率ともに高い²³⁵⁾。日本の多施設調査では、先天性心疾患入院患者数の0.71%（291/41151）を占め、施設別頻度は2.1±3.3人/施設である²³⁶⁾。最近では、先天性心疾患、特に、複雑先天性心疾患に、また、小児期先天性心疾患よりも患者数の劇的な増加を伴う成人期先天性心疾患に多く認め、先天性心疾患の心内膜炎で成人先天性心疾患の占める割合は、29%である²³⁵⁾。一方、新生児、乳児例も増加している²³⁷⁾。小児期心内膜炎の診断基準はない。先天性心疾患の病態、血行動態は多岐にわたるが、生命予後規定因子は、乳児、大きな疣贅（>20mm）、心不全、ブドウ球菌感染である²³⁸⁾。

病理学的確定診断例に基づく小児心内膜炎の特徴は以下のごとくである²³⁷⁾。成人と異なり小児心内膜炎の基礎疾患の多くは、先天性心疾患である。また、感染経路が不明であることが少なくないが、感染経路判明例の多くは、歯科処置（全体の12%程度）²³⁵⁾、心臓外科手術（8%）²³⁵⁾に起因する。成人と比べ、左心系よりも右心系心内膜炎の頻度が高い（46% vs 51%）ため、心不全合併、塞栓症発生頻度は低い²³⁵⁾。小児は、採血が困難で、血

液培養回数が少なく、原因菌が不明なことも多い。また、真菌性心内膜炎は成人に比べて少ない。小児では左心系心内膜炎、弁輪部感染が少ないこと、経胸壁心エコー図が見やすいことなどから、経食道エコー図を用いることは少ない。抗菌薬治療は成人に準じて行うことが多いが、副作用が少なく、概ね良好な結果を得ている。左心系心内膜炎、機械弁感染は少ないが、右室流出路形成術、大動脈肺動脈吻合術、欠損孔閉鎖術などに用いる人工材料感染を起こすことが多く、急性期に心臓外科適応となることが少なくない。日本多施設報告では、先天性心疾患心内膜炎の26%を占める²³⁵⁾。

小児は、両親から離れるため、思春期以降は予防が十分ではないとされている。

2 基礎心疾患別リスク

小児心疾患、成人期先天性心疾患に伴う心内膜炎のまとまった後方視的、前方視的研究が少なく、基礎疾患別リスクを作成するための十分なデータが集積されていない²³⁹⁾。

3 診断

現在まで、小児感染性心内膜炎の診断基準の報告がない。Duke診断基準は小児の診断基準ではないが、小児例でも従来の診断基準に比べ、感度が有意に高く、広く用いられる^{240),241)}。

1 症状（表17）

小児は右心系の心内膜炎が多い（51%）²³⁵⁾。右心系心内膜炎も左心系心内膜炎同様塞栓症を生じるが、三尖弁に付着する大きい疣贅を除くと、塞栓症状が明らかでないことが多い。発熱を認めない場合もあるが、多くは中等度発熱である。非特異的の症状（食思不振、元気がない、胃腸症状、関節痛、筋肉痛など）を認めることも少なく

表17 小児感染性心内膜炎で認められる主要症状と頻度

| 症状 | 頻度 (%) | 症状 | 頻度 (%) |
|-----------|--------|-----------|--------|
| 発熱 | 56～100 | 点状出血 | 10～50 |
| 食思不振、体重減少 | 8～83 | 塞栓症状 | 14～50 |
| 倦怠感 | 40～79 | 心雑音の変化 | 9～44 |
| 関節痛 | 16～38 | ばち状指 | 2～42 |
| 神経症状 | 12～21 | Osler結節 | 7～8 |
| 胃腸症状 | 9～36 | Roth斑 | 0～6 |
| 胸痛 | 5～20 | Janeway発疹 | 0～10 |
| 心不全 | 9～47 | 爪下線状出血 | 0～10 |
| 脾腫 | 36～67 | | |

ない。胸痛は年長児に多く、肺塞栓に起因する場合がある。心不全は弁閉鎖不全合併あるいは悪化例が多い。心雑音の変化あるいは出現は25%程度と低いが、小児は先天性心疾患を基礎疾患とすることが多く、既存の心雑音にマスクされるためと考えられる。雑音の変化が少ないために心内膜炎の診断が遅れる場合もある。神経学的合併症は20%程度に認められ、脳膿瘍、髄膜炎と誤診される場合もある。古典的皮膚病変(Osler結節, Roth斑, Janeway発疹)は稀である。しかし、点状出血は少なくなく、口腔粘膜、結膜、四肢に認めることが多い。新生児乳児心内膜炎は、呼吸機能悪化、凝固機能異常、血小板減少、軽度心雑音が主症状で小児期と比べ非特異的の症状を呈する頻度が高く、より急性で敗血症に類似する^{237), 242)}。特に、新生児例は発熱を認めず、剖検ではじめて診断がつくことが少なくない²⁴²⁾。多くは静脈カテーテル留置、心臓外科手術に起因する。前者の場合は、三尖弁感染が多く、症状に乏しい。

2 血液培養

小児は、頻回の採血が困難で、採血量も限られるため、血液培養回数は2~3回で十分とされている。日本の多施設検討では、血液培養は平均3.5回で、陽性率は84.1%である^{235), 237)}。小児では16~20%以上に血液培養陰性が認められ^{235), 243)}、成人と比べて陰性率が高い。

3 心エコー図

経胸壁心エコー図による小児心内膜炎の診断感度は80%と高い²⁴⁴⁾。また、疣贅の存在(61.7%)²³⁵⁾は、高リスク判定に有用とされる^{101), 103), 238), 245)}。複雑先天性心疾患では、人工材料感染が多く、病初期に疣贅を認めないあるいは診断が難しい場合があり²⁴⁶⁾、認めないという理由では心内膜炎を除外できない。

経胸壁心エコー図での描出が不十分、あるいは人工弁感染、弁周囲感染の可能性が高い場合には、経食道心エコー図が有用である。しかし、小児は経胸壁心エコー図の描出が成人と比べ良好で、右心系心内膜炎が多い、全身麻酔時以外は施行しにくいなどの理由から、経食道心エコー図の使用は限られる。経胸壁心エコー図と経食道心エコー図の有用性の比較に関する小児での報告はみられていない。しかし、成人先天性心疾患では、経食道心エコー図が有用とされている²³⁵⁾。

4 合併症(弁輪部膿瘍, 人工弁機能不全, 細菌性動脈瘤, 真菌性動脈瘤)の評価

右心系心内膜炎が多いが、合併症の頻度は、成人に比

べ同等である(48.5%)²³⁵⁾。

①弁逆流, 心不全

小児は心不全を23~30%程度²³⁵⁾に認め、弁閉鎖不全出現例あるいは悪化例が多い。心筋炎に起因する場合もある。

②中枢塞栓症

小児は神経学的症状、徴候は約11~20%の例で報告されている^{235), 237)}。

③塞栓症の予測因子

小児は、14~50%²³⁵⁾に塞栓が起こるが、右心系に多く、症状が顕在化しない場合も少なくない。塞栓症の予測因子に関する報告は見られていない^{101), 238), 245)}。

4 治療

1 内科的治療法

小児は成人で推奨されている抗菌薬投与法に準じるが、成人と比べ、副作用が少なく良い結果を得ている^{235), 237)}。小児で広く用いられている抗菌薬治療法を表18に示す。なお、成人例の報告では、約5~20%程度に、血液培養陰性例を含むが、小児の報告^{235), 238), 243)}は、少なくとも16%以上に血液培養陰性が認められる。

人工弁置換術後感染性心内膜炎の際には、成人例の経験では、早期外科手術が心内膜炎の死亡率を低下させるとされているが、小児では、多数例の検討が少ない。しかし、死亡率に関して、内科治療のみでは、8.0%、外科急性期手術では、11.1%との報告がある²³⁵⁾。

小児での真菌性感染性心内膜炎の経験は少ない^{235), 247)}。心臓術後、免疫抑制療法患者、新生児にみられることが多い。新生児では、静脈カテーテルの長期留置、広域抗菌薬の使用に起因することがある²⁴⁸⁾。

感染性心内膜炎の合併症の頻度は、成人と同様²³⁵⁾で、その管理も成人に準ずる。また、中枢塞栓症合併(10.5%)、脳動脈瘤合併(1.3%)を認める事がある²³⁵⁾。

2 外科的治療法

成人と同様に心内膜炎急性期の外科治療は抗菌薬単独治療より有用であるとする報告がある^{249), 250)}。

外科療法の適応は、心不全、不完全な感染コントロール、複数回の塞栓症、真菌性心内膜炎、人工弁感染性心内膜炎、進行性病変(弁輪周囲膿瘍、心筋膿瘍、伝導系

表18 抗菌薬とその使用法

| 起炎菌 | 抗菌薬 | ペニシリンアレルギーの場合 | 投与期間（週） |
|---|-------------------------------------|---------------|--|
| Streptococcus viridans Streptococcus bovis | ペニシリンG ± ゲンタマイシン | バンコマイシン | ペニシリンG: 4~6 ゲンタマイシン: 2 バンコマイシン: 4~6 |
| | アンピシリン ± ゲンタマイシン | バンコマイシン | アンピシリン: 4 バンコマイシン: 4~6 |
| Staphylococcus aureus（メチシリン感受性黄色ブドウ球菌） | セファゾリン ± ゲンタマイシン | バンコマイシン | セファゾリン: 6~8 ゲンタマイシン: 2 バンコマイシン: 6~8 |
| Staphylococcus aureus（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌） | バンコマイシン （またはテイコプラニン） ±ゲンタマイシン | | バンコマイシン: 6~8 ゲンタマイシン: 2 テイコプラニン: 6~8 |
| グラム陰性菌，腸内細菌 Enteric bacilli | セフトリアキソン | | セフトリアキソン: 4~6 |
| | アンピシリン+ゲンタマイシン | | アンピシリン: 4~6 ゲンタマイシン: 2 |
| Haemophilus spp. | セフトリアキソン | | セフトリアキソン: 4~6 |
| | アンピシリン+ゲンタマイシン | | アンピシリン: 4~6 ゲンタマイシン: 2 |
| 血液培養陰性（術後例） | バンコマイシン ± ゲンタマイシン | | バンコマイシン: 6~8 ゲンタマイシン: 2 |
| 血液培養陰性（非術後例） | セフトリアキソン +ゲンタマイシン | | セフトリアキソン: 4~6 ゲンタマイシン: 2 |
| Fungus（真菌） | リポ化アムホテリシンB | | リポ化アムホテリシンB: 8 |

腎機能正常な場合の小児の一日投与量：

ペニシリンG：20万～30万単位/kg/日，分4～6

ゲンタマイシン：3～7.5 mg/kg/日，分3

バンコマイシン：40～60mg/kg/日，分4

セファゾリン：100mg/kg/日，分4

テイコプラニン：10mg/kgを12時間間隔で3回，以後10mg/kg/日30分以上かけ点滴静注。新生児 初回のみ16mg/kgを，以後8mg/kg/日30分以上かけ点滴静注

セフトリアキソン：75～100mg/kg/日，分2

アンピシリン：200～300mg/kg/日，分4

リポ化アムホテリシンB 2.5～5mg/kg/日

ゲンタマイシンとバンコマイシンに関しては，定期的に血中濃度を測定し（TDM），投与量と投与方法を計画することが望ましい。テイコプラニンの半減期は長く（約50時間），TDMはピーク：40μg/ml程度，トラフ：20μg/ml（できれば25μg/ml）を目安とする。

異常)²³⁷⁾，先天性心疾患術後の人工材料（グラフトなど）感染などである^{235), 249)}。感染が急性期かどうかよりも，血行動態悪化が，外科適応，弁置換に踏みきる大きな要素であり，この外科適応は小児にも当てはまる^{249), 250)}。成人と比べ弁置換後の生涯歴が長く，発育過程にある小児は置換弁の慎重な選択が必要である²⁵¹⁾。人工弁サイズ，抗凝固療法（小児は外傷を受けやすい，妊娠時は催奇形性を伴う），生体弁の早期石灰化などの問題を勘案し置換弁を決定する²⁵²⁾。最近，大動脈弁心内膜炎では，再感染予防，抗凝固療法不要の観点から小児ではロス手術が考慮される場合も多いが，右室流出路再建部に心内膜炎が生じやすく，予防が必要である。小児右心系心内膜炎は，心室中隔欠損，右室流出路人工材料あるいは静脈カテーテル感染が多い。また，右心系弁修復の際の人工弁使用は小児では血栓形成が多く妥当でない²⁵²⁾。心室中隔欠損，右室流出路，右室肺動脈導管，肺動脈形成，Fontan手術などでは，人工弁以外にパッチ，導管など多

くの人工材料が修復術に用いられている。人工材料感染，特に，ペニシリン耐性菌感染は予後が悪い^{252), 253)}。心内膜炎を治癒させるために，感染人工材料の交換が必要となることが多い^{235), 245)}。最近の報告では，先天性心疾患の人工材料感染は，26/239（10.9%）に認められ，うち12人に手術が必要と報告された²³⁵⁾。心エコー図は，パッチ上異物，パッチ輝度変化，パッチ辺縁不整などを検出でき，人工材料心内膜炎の診断に有用であるが，人工材料の感染診断は難しい場合も少なくない²⁵⁴⁾。

5 予 防

予防の重要性に関する一般医師，患者教育は大切である。特に10～20歳台の患者は，これまで両親のみが病気の説明を受けているため原疾患に関する知識に乏しく，予防に関する注意を繰り返し喚起する必要がある^{255), 256)}。

どのような基礎疾患が予防策を必要とするかについては第VI章予防の項を参考にしてください²⁾。

1 小児心疾患の特殊性

複雑先天性心疾患、姑息術後はリスクが高いとされる^{189), 235), 237), 243), 245)}。また、成人先天性心疾患は小児に比べ心内膜炎の頻度が高いが、多数例での検討は少ない^{235), 257), 258)}。僧帽弁逸脱は、成人と異なり頻度が低い^{245), 259)}。心室中隔欠損の心内膜炎発生率は3.2~13%とされる^{238), 260)}。心室中隔欠損、ファロー四徴症修復術後は発生頻度が有意に低下する^{238), 257)}。しかし、遺残病変を残した場合、心内膜炎発生頻度は減少しない。大動脈狭窄術後は、術前より頻度が増加する²³⁸⁾。チアノーゼ型先天性心疾患術後は、パッチ、導管感染が多い^{235), 260)~262)}。先天性心疾患は人工弁、弁つき導管など人工材料を多く使用するため、今後、心内膜炎が増加する恐れがある²³⁵⁾。心室中隔欠損、ファロー四徴、単心室、両大血管右室起始の順に発生頻度が高い²³⁵⁾。成人先天性心疾患未手術例の心内膜炎は心室中隔欠損、単心室、ファロー四徴で多い。修復術後は、左室流出路狭窄、ファロー四徴、心房心室中隔欠損が多い。特に、Rastelli手

術を含む心外導管手術での発生率が高い。また、姑息術後は高頻度に発生する^{235), 257)}。エプスタイン氏病の報告は稀²³⁵⁾で、修復術後動脈管開存、肺動脈狭窄の心内膜炎の報告はない^{257), 261)}。

2 予防策を必要とする処置

小児心内膜炎予防は、成人に準ずる^{262), 263)}。成人先天性心疾患では、婦人科的処置、妊娠、出産時（経膈分娩も含む）は、抗菌薬を投与すべきとする報告が多い²⁶⁴⁾。どのような歯科治療が予防策を必要とするか、については第VI章予防の項を参考にしてください²⁾。

3 ハイリスク例における推奨される予防策（第VI章予防の項を参照²⁾）

予防策では、歯磨きの励行、爪をむしらない、にきび、便秘のケアなど日常生活での予防も大切である^{264), 265)}。同時に、抗菌薬の予防的投与が重要で、心臓手術予定患者は、歯科処置を手術前に済ませておくことが大切である。このことにより、術後心内膜炎の発生を減少できると考えられる。

文 献

1. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2004; 25: 1-37, 267-276
2. Wilson W, Kathryn A, Taubert KA, et al. Prevention of infective endocarditis. Guidelines from the American Heart Association *Circulation* 2007; 116: 1736-1754
3. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794-1801
4. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-209
5. Roe MT, Abramson MA, Li J, et al. Clinical information determines the impact of transesophageal echocardiography on the diagnosis of infective endocarditis by the Duke criteria. *Am Heart J* 2000; 139: 945-951
6. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2023-2029
7. Daniel WG, Mugge A, Grote J, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol* 1993; 71: 210-215
8. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related endocarditis on pacemaker leads. Clinical presentation and management. *Circulation* 1997; 95: 2098-2107
9. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis. Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. *Circulation* 2005; 111: e394-e433
10. Nakatani S, Miyatake K, Hozumi T, et al. Recent Trend in Infective Endocarditis in Japan: An Analysis of 848 Cases in 2000 and 2001. *Circ J* 2003; 67: 901-905
11. Starkebaum M, Durack D, Beeson P. The incubation period of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med* 1977; 50: 49-58
12. Churchill MA Jr, Geraci JE, Hunder GG. Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1977; 87: 754-759
13. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: The prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114: 635-640
14. Paschalis C, Pugsley W, John R, et al. Rate of cerebral embolic events in relation to antibiotic and anticoagulant therapy in patients with bacterial endocarditis. *Eur Neurol* 1990; 30: 87-89
15. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, et al. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine* 1978; 57: 329-343
16. Hart RG, Foster JW, Luther MF, et al. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990; 21: 695-700
17. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, et al. Neurologic complications of endocarditis: A 12-year experience. *Neurology* 1989; 39: 173-178
18. Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology* 1991; 41: 1015-1020
19. Mansur AJ, Grinberg M, Lemos da Luz P, et al. The complications of infective endocarditis: A reappraisal in the 1980s. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2428-2432
20. Hart RG, Kagan-Hallet K, Joerns SE. Mechanisms of intracranial hemorrhage in infective endocarditis. *Stroke* 1987; 18: 1048-1056
21. Masuda J, Yutani C, Waki R, et al. Histopathological analysis of the mechanisms of intracranial hemorrhage complicating infective endocarditis. *Stroke* 1992; 23: 843-850
22. Wilson WR, Giuliani ER, Danielson GK, et al. Management of complications of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 162-170
23. Housepian EM, Pool JL. A systematic analysis of intracranial aneurysms from the autopsy file of Presbyterian Hospital, 1914-1956. *J Neuropathol Exp Neurol* 1958; 17: 409-423
24. Camarata PJ, Latehaw RE, Rufenacht DA, et al. Intracranial aneurysms. *Invest Radiol* 1993; 28: 373-382
25. Lerner P. Neurologic complications of infective endocarditis. *Med Clin North Am* 1985; 69: 385-398
26. Clare CE, Barrow DL. Infectious intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin North Am* 1992; 3: 551-566
27. Croft CH, Woodward W, Elliott A, et al. Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1650-1655
28. Griffin FM, Jones G, Cobbs CG. Aortic insufficiency in bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1972; 76: 23-28
29. von Reyn CF, Arbeit RD. Case definitions for infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 220-222
30. Washington JA. The microbiologic diagnosis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl A): 29-39
31. Bayer AS, Lam K, Ginzton L, et al. Staphylococcus aureus bacteremia: Clinical, serologic and echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 457-462
32. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-638.
33. Werner AS, Cobbs CG, Kaye D, et al. Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis. *JAMA* 1967; 202: 199-203
34. Hoen B, Selton-Suty C, Lacassin F, et al. Infective

- endocarditis in patients with negative blood cultures: Analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 501-506
35. Cannady PB Jr, Sanford JP. Negative blood cultures in infective endocarditis: A review. *South Med J* 1976; 69: 1420-1424
 36. Pazin GJ, Saul S, Thompson ME. Blood culture positivity: Suppression by outpatient antibiotic therapy in patients with bacterial endocarditis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 263-268
 37. Baron EJ, Weinstein MP, Dunne WM Jr., et al. In: Baron EJ, ed. *Cumitech 1C, Blood Cultures IV*. Washington D.C., ASM Press, 2005
 38. Mugge A. Echocardiographic detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. *Infect. Dis Clin North Am* 1993; 7: 877-898
 39. Stratton JR, Werner JA, Pearlman AS, et al. Bacteremia and the heart: Serial echocardiographic findings in 80 patients with documented or suspected bacteremia. *Am J Med* 1982; 73: 851-858
 40. Lindner JR, Case RA, Dent JM, et al. Diagnostic value of echocardiography in suspected endocarditis: An evaluation based on the pretest probability of disease. *Circulation* 1996; 93: 730-736
 41. Shively BK, Gurule FT, Roldan CA, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 391-397
 42. Mugge A, Daniel WG, Frank G, et al. Echocardiography in infective endocarditis: Reassessment of prognostic implications of vegetation size determined by the transthoracic and the transesophageal approach. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 631-638
 43. Shapiro SM, Young E, De Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994; 105: 377-382
 44. Erbel R, Rohmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transesophageal approach: A prospective study. *Eur Heart J* 1988; 9: 43-53
 45. Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F III. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 1992; 123: 774-781
 46. Aragam JR, Weyman AE. Echocardiographic findings in infective endocarditis. In Weyman AE, ed.: *Principles and Practice of Echocardiography*. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger 1994; 1178
 47. Sanfilippo AJ, Picard MH, Newell JB, et al. Echocardiographic assessment of patients with infectious endocarditis: Prediction of risk for complications. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1191-1199
 48. Vuille C, Nidorf M, Weyman AE, et al. Natural history of vegetations during successful medical treatment of endocarditis. *Am Heart J* 1994; 128: 1200-1209
 49. Rohmann S, Erbel R, Darius H. Prediction of rapid versus prolonged healing of infective endocarditis in monitoring vegetation size. *J Am Soc Echocardiogr* 1991; 4: 465-474
 50. Rohmann S, Seifert T, Erbel R, et al. Identification of abscess formation in native-valve infective endocarditis using transesophageal echocardiography: Implications for surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 39: 273-280
 51. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, et al. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complication in aortic valve endocarditis: Clinical and surgical implication. *Circulation* 1992; 86: 353-362
 52. Daniel WG, Mugge A, Martin RP, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Eng J Med* 1991; 324: 795-800
 53. Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 313-320
 54. Ali AS, Trivedi V, Lesch M. Culture- negative endocarditis: A historical review and 1990s update. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 149-160
 55. Donabedian H, Freimer EH. Pathogenesis and treatment of endocarditis. *Am J Med* 1985; 78(suppl 6A): 127-133
 56. Wilson WR, Thompson RL, Wilkowske CJ, et al. Short term therapy for streptococcal infective endocarditis. Combined intramuscular administration of penicillin and streptomycin. *JAMA* 1981; 245: 360-363
 57. Sexton DJ, Tenenbaum MJ, Wilson WR, et al. Ceftriaxone once daily for four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1470-1474
 58. Renneberg J, Niemann LL, Gutschik E. Antimicrobial susceptibility of 278 streptococcal blood isolates to seven antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 135-140
 59. Fantin B, Carbon C. In vivo antibiotic synergism: Contribution of animal models. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 907-912
 60. Elliott T S J, Foweraker J, Gould F K, Perry J D et al. Guidelines for the treatment of endocarditis in adults: Report of the working party of the British Society for antimicrobial chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 54 : 971-981
 61. Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M, Nakazawa M. Pneumococcal endocarditis in children: A nationwide survey in Japan. *Int J Cardiol* 2007; 123: 298-301
 62. The Endocarditis Working Group of the International Society for Chemotherapy, Wilson WR. Antibiotic treatment of endocarditis due to viridans streptococci, enterococci, and other streptococci. *Clin Microbiol Infect* 1998; 4: 3S17-26
 63. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: Summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2723-2726
 64. Levine DP, Fromm BS, Reddy BR. Slow response to vancomycin or vancomycin plus rifampin in methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus endocarditis*. *Ann Intern Med* 1991; 115: 674-680
65. Chiang F Y, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3002-3004
 66. Gilleece A, Fenelon L. Nosocomial infective endocarditis. *J Hosp Infect* 2000; 46: 83-88
 67. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-1330
 68. Geraci JE, Wilson WR. Endocarditis due to Gram-negative bacteria: Report of 56 cases. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 145-148
 69. Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (suppl B): 84-89
 70. Van Scoy RE. Culture-negative endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 149-154
 71. Kupferwasser LI, Bayer AS. Update on culture-negative endocarditis. *Curr Clin Top Infect Dis* 2000; 20: 113-133
 72. Threlkeld MG, Cobbs CG. Infectious disorders of prosthetic valves and intravascular devices. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 4th ed. Churchill Livingstone Inc. New York 1995; 783-793
 73. Horstkotte D, Pier C, Niehues R, et al. Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl B): 39-47
 74. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 4th ed. Churchill Livingstone Inc. New York 1995; 740-781
 75. Fowler VG, Miro JM, Hoen B et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis. *JAMA* 2005; 293: 3012-3021
 76. Gouello JP, Asfer P, Oliber B et al. Nosocomial endocarditis in the intensive care unit: An analysis of 22 cases. *Critical Care Med* 2000; 28: 377-382
 77. Olaison L, Hogevik H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med*, 1997; 157: 885-892
 78. Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: Predisposing factors, course, and treatment. *Chest* 1974; 66: 151-157
 79. Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 239-264
 80. Omari B, Shapiro S, Ginzton L, et al. Predictive risk factors for periannular extension of native valve endocarditis. Clinical and echocardiographic analyses. *Chest* 1989; 96: 1273-1279
 81. Wilson WR, Danielson GK, Giuliani ER, et al. Cardiac valve replacement in congestive heart failure due to infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 223-226
 82. Alsip SG, Blackstone EH, Kirklin JW, et al. Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis. *Am J Med* 1985; 78: 138-148
 83. Middlemost S, Wisenbaugh T, Meyerowitz C, et al. A case for early surgery in native left-sided endocarditis complicated by heart failure: Results in 203 patients. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 663-667
 84. Mullany CJ, Chua YL, Schaff HV, et al. Early and late survival after surgical treatment of culture-positive active endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 517-525
 85. McGiffin DC, Galbraith AJ, McLachlan GJ, et al. Aortic valve infection. Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 511-520
 86. al Jubair K, al Fagih MR, Ashmeg A, et al. Cardiac operations during active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 487-490
 87. Blumberg EA, Karalis DA, Chandrasekaran K, et al. Endocarditis-associated paravalvular abscesses. Do clinical parameters predict the presence of abscess? *Chest* 1995; 107: 898-903
 88. Arnett EN, Roberts WC. Prosthetic valve endocarditis: Clinicopathologic analysis of 22 necropsy patients with comparison observations in 74 necropsy patients with active infective endocarditis involving natural left-sided cardiac valves. *Am J Cardiol* 1976; 38: 281-292
 89. Carpenter JL. Perivalvular extension of infection in patients with infectious endocarditis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 127-138
 90. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992; 13: 446-452
 91. Leung DY, Cranney GB, Hopkins AP, et al. Role of transoesophageal echocardiography in the diagnosis and management of aortic root abscess. *Br Heart J* 1994; 72: 175-181
 92. Vered Z, Mossinson D, Peleg E, et al. Echocardiographic assessment of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 63-67
 93. Morguet AJ, Werner GS, Andreas S, et al. Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in suspected prosthetic valve endocarditis. *Herz* 1995; 20: 390-398
 94. Heidenreich PA, Masoudi FA, Maini B, et al. Echocardiography in patients with suspected endocarditis: A cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 1999; 107: 198-208
 95. Kunis RL, Sherrid MV, McCabe JB, et al. Successful medical therapy of mitral anular abscess complicating infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 953-955
 96. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jagers J, et al. Infective endocarditis: Ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1217-1222
 97. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, et al. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 703-711
 98. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Changing profile of infective endocarditis: Results of a 1 year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81

99. Bouza E, Menasalvas A, Munoz P, et al. Infective endocarditis: A prospective study at the end of the twentieth century: New predisposing conditions, new etiologic agents, and still a high mortality. *Medicine* 2001; 80: 298-307
100. Habib G. Embolic risk in subacute bacterial endocarditis : Determinants and role of transesophageal echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2003; 5: 129-136
101. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: Prognostic value of echocardiography. A prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112: 69-75
102. Tornos P, Lung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: Lessons from the Euro heart survey. *Heart*. 2005; 91: 571-575
103. Hill EE, Herijgers P, Claus P et al. Infective endocarditis: Changing epidemiology and predictors 6-months mortality: Prospective cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 196-203
104. Habib G. Management of infective endocarditis. *Heart* 2006; 92: 124-130
105. Fabri J Jr, Issa VS, Pomerantzeff PM, et al. Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2006; 110: 334-339
106. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolism after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1489-1495
107. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, et al. Neurologic manifestation of infective endocarditis: A 17 year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781-2787
108. Mangoni ED, Adinolfi LE, Tripodi MF, et al. Risk factors for “major” embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003; 146: 311-316
109. Tischeler MD, Vaitkus PT. The ability of vegetation size on echocardiography to predict clinical complications: A meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 562-568
110. Cabell CH, Pond KK, Peterson GE, et al. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis. *Am Heart J* 2001; 142: 75-80
111. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: A prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1155-1161
112. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 15: 1069-1076
113. Roder BL, Wandall DA, Espersen F, et al. Neurologic manifestations in Staphylococcus aureus endocarditis: Review of 260 bacteremic cases in nondrug addicts *Am J Med* 1997; 102: 379-386
114. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology*. 2003; 61: 1341-1346
115. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1745-1755
116. Miro JM, Anguera I, Cabell CH et al. Staphylococcus aureus native valve infective endocarditis: Report of 566 episodes from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 507-514
117. G Nadji, J P Re'madi, F Coviaux, et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of Staphylococcus aureus endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart* 2005; 91: 932-937
118. Tunkel AR, Kaye D. Neurologic complication of infective endocarditis. *Neurol Clin* 1993; 11: 419-440
119. Huston J, Nichols DA, Luetmer PH, et al. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneurysms: Importance of aneurysmal size. *AJNR* 1994; 15: 1607-1614
120. Sexton DJ, Spelman D. Current best practices and guidelines: Assessment and management of complications in infective endocarditis. *Cardiol Clin* 2003; 21: 273-282
121. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke*. 2006; 37: 2094-2099
122. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 18-21
123. Wilson WR, Lie JT, Houser OW, et al. The management of patients with mycotic aneurysm. *Curr Clin Top Infect* 1981; 2: 151-183
124. Corr P, Wright M, Handler LC. Endocarditis-related cerebral aneurysms: Radiologic changes with treatment. *Am J Neuroradiology* 1995; 16: 745-748
125. Kanno S, Iyer R, Thomas SV, et al. Intracranial infectious aneurysm: Presentation, management and outcome. *J Neurological Sciences* 2007; 256: 3-9
126. Barrow DL, Prats AR. Infectious intracranial aneurysms: comparison of groups with and without endocarditis. *Neurosurgery* 1990; 27: 562-72
127. Ebright JR, Alam E, Ahmed H, et al. Splenic infarction and abscess in the setting of infective endocarditis: A Review of Diagnostic Methods and Management. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 2007; 15: 17-21
128. Trouillet JL, Hoen B, Battik R, et al. Splenic involvement in the course of infective endocarditis. *Rev Med Interne*. 1999; 20: 258-263
129. Haft JI, Altieri J, Smith LG, et al. Computed tomography of the abdomen in the diagnosis of splenic emboli. *Arch Intern Med* 1988; 148: 193-197
130. Ting W, Silverman NA, Arzouman DA, et al. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation* 1990; 82(5 Suppl): IV105-109
131. Balcar I, Seltzer SE, Davis S, et al. CT patterns of splenic infarction. A clinical and experimental study. *Radiology* 1984; 151: 723-729

132. Robinson SL, Saxe JM, Lucas CE, et al. Splenic abscess associated with endocarditis. *Surgery* 1992; 112: 781-786
133. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1782-787
134. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998; 49: 96-101
135. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. Investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 775-780
136. Kessler CM, Nussbaum E, Tuazon CU. In vitro correlation of platelet aggregation with occurrence of disseminated intravascular coagulation and subacute bacterial endocarditis. *J Lab Clin Med* 1987; 109: 647-652
137. Pelletier LL Jr, Petersdorf RG. Infective endocarditis: A review of 125 cases from the University of Washington Hospitals, 1963-72. *Medicine* 1977; 56: 287-313
138. Garvey GJ, Neu HC. Infective endocarditis - an evolving disease. A review of endocarditis at the Columbia-Presbyterian Medical Center, 1968-1973. *Medicine* 1978; 57: 105-27
139. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, et al. Early onset prosthetic valve endocarditis : The Cleveland Clinic experience 1992-1997. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1388-1392
140. Iung B, Rouseau-Paziaud J, Cormier B, et al. Contemporary results of mitral valve repair for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 386-392
141. Ruttman E, Legity C, Poelzl J, et al. Mitral valve repair provides improved outcome over replacement in active infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc surg* 2005 ; 130: 765-771
142. Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, et al. Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine* 1992; 71: 52-57
143. Akins CW, Hilgenberg AD, Buckley MJ, et al. Mitral valve reconstruction versus replacement for degenerative or ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg.* 1994; 58: 668-675
144. Petrou M, Wong K, Albertucci M, et al. Evaluation of unstented aortic homografts for the treatment of prosthetic aortic valve endocarditis. *Circulation.* 1994; 90: II198-204
145. Aranki SF, Santini F, Adams DH, et al. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity. *Circulation.* 1994; 90: III175-182
146. David TE. The surgical treatment of patients with prosthetic valve endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 7: 47-53
147. Acar C, Tolan M, Berrebi A, et al. Homograft replacement of the mitral valve. Graft selection, technique of implantation, and results in forty-three patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996; 111: 367-378
148. Watanabe G, Haverich A, Speier R, et al. Surgical treatment of active infective endocarditis with paravalvular involvement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 171-177
149. Roy P, Tajik AJ, Giuliani ER, et al. Spectrum of echocardiographic findings in bacterial endocarditis. *Circulation* 1976; 53: 474-482
150. Lutas EM, Roberts RB, Devereux RB, et al. Relation between the presence of echocardiographic vegetations and the complication rate in infective endocarditis. *Am Heart J* 1986; 112: 107-113
151. De Castro S, Magni G, Beni S, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in predicting embolic events in patients with active infective endocarditis involving native cardiac valves. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1030-1034
152. Bonow RW, Carabello BA, Whitney B, et al. ACC / AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1-e148
153. Humphrey RD, Harrison MJ. How often can an embolic stroke be diagnosed clinically? A clinicopathological correlation. *Postgrad Med J* 1985; 61: 1039-1042
154. Matsushita K, Kuriyama Y, Sawada T, et al. Hemorrhagic and ischemic cerebrovascular complications of active infective endocarditis of native valve. *Eur Neurol* 1993; 33: 267-274
155. Zisbrod Z, Rose DM, Jacobowitz IJ, et al. Results of open heart surgery in patients with recent cardiogenic embolic stroke and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1987; 76: V109-112
156. Maruyama M, Kuriyama Y, Sawada T, et al. Brain damage after open heart surgery in patients with acute cardioembolic stroke. *Stroke* 1989; 20: 1305-1310
157. Samuel J, Oliveira M, Correa De Araujo RR, et al. Cardiac thrombosis and thromboembolism in chronic Chagas' heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 52: 147-151
158. Shimamoto H, Kawazoe K, Kito Y, et al. Surgical decisions for active infective endocarditis in patients with acute neurological complications. *J Cardiol* 1992; 22: 661-667
159. Hatashita S, Hoff JT. Brain edema and cerebrovascular permeability during cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1990; 21: 582-588
160. Ishimaru S, Okada Y, Mies G, et al. Relationship between blood flow and blood-brain barrier permeability of sodium and albumin in focal ischaemia of rats: A triple tracer autoradiographic study. *Acta Neurochir* 1993; 120: 72-80
161. Kuroiwa T, Shibutani M, Okada R. Blood-brain barrier disruption and exacerbation of ischemic brain edema after restoration of blood flow in experimental focal cerebral ischemia. *Acta Neuropathol* 1988; 76: 62-70
162. Shigeno T, Asano T, Mima T, et al. Effect of enhanced capillary activity on the blood-brain barrier during focal cerebral ischemia in cats. *Stroke* 1989; 20: 1260-1266
163. Larbalestier RJ, Kinchia NM, Aranki SF, et al. Acute bacterial endocarditis. Optimizing surgical results. *Circulation* 1992; 86(Suppl 2) : 68-74

164. Parrino PE, Kron IL, Ross SD, et al. Dose a focal neurologic deficit contraindicate operation in a patient with endocarditis? *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 59-64
165. 吉岡邦浩, 佐々木真理, 玉川芳春. 感染性心内膜炎における頭部MRIの検討. 第59会日本医学放射線学会学術発表会抄録集 S145
166. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, et al. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 706-711
167. 川副浩平, 中谷 充, 笹子佳門ら. 活動期感染性心内膜炎の外科治療－今日における外科治療所の課題－. *日胸外会誌* 1991; 39: 108-111
168. Hendren WG, Morris AS, Rosenkranz ER, et al. Mitral valve repair for bacterial endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 124-128
169. Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ, et al. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. *Circulation* 1995; 92: II143-149
170. Pagani FD, Monaghan HL, Deeb GM, et al. Mitral valve reconstruction for active and healed endocarditis. *Circulation* 1996; 94: II133-138
171. Podesser BK, Rodler S, Hahn R, et al. Mid-term follow up of mitral valve reconstruction due to active infective endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 335-340
172. Sternik L, Zehr KJ, Orszulak TA, et al. The advantage of repair of mitral valve in acute endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2002; 11: 91-97
173. Reul GJ, Sweeney MS. Bioprosthetic versus mechanical valve replacement in patients with infective endocarditis. *J Card Surg* 1989; 4: 348-351
174. David TE, Bos J, Christakis GT, et al. Heart valve operations in patients with active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 1990; 49: 701-705
175. Ergin MA. Surgical techniques in prosthetic valve endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 7: 54-60
176. Aagaard J, Andersen PV. Acute endocarditis treated with radical debridement and implantation of mechanical or stented bioprosthetic devices. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 100-103
177. Lupinetti FM, Lemmer JH Jr. Comparison of allografts and prosthetic valves when used for emergency aortic valve replacement for active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1991; 68: 637-641
178. O'Brien MF, Harrocks S, Stafford EG, et al. The homograft aortic valve: A 29-year, 99.3% follow up of 1,022 valve replacements. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 334-344
179. Dossche KM, de la Riviere AB, Morshuis WJ, et al. Cryopreserved aortic allografts for aortic root reconstruction: A single institution's experience. *Ann Thorac Surg*. 1999; 67: 1617-1622
180. Sabik JF, Lytle BW, Blackstone EH, et al. Aortic root replacement with cryopreserved allograft for prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 650-659
181. Yu VL, Fang GD, Keys TF, et al. Prosthetic valve endocarditis: superiority of surgical valve replacement versus medical therapy only. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1073-1077
182. Calderwood SB, Swinski LA, Karchmer AW, et al. Prosthetic valve endocarditis. Analysis of factors affecting outcome of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 776-783
183. Arbulu A, Asfaw I. Management of infective endocarditis: Seventeen years' experience. *Ann Thorac Surg* 1987; 43: 144-149
184. Van der Meer JTM, Thompson J, Valkenburg HA, et al. Epidemiology of bacterial endocarditis in the Netherlands. II Antecedent procedures and use of prophylaxis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1869-1873
185. Lacassin F, Hoen B, Leport C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1968-1974
186. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, et al. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004, 109: 2878-2884
187. Paterick TE, Paterick TJ, Nishimura RA, et al. Complexity and subtlety of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 615-621
188. Dyson C, Barnes RA, Harrison GAJ. Infective endocarditis: An epidemiological review of 128 episodes. *J Infect* 1999; 38: 87-89
189. Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 9-19
190. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761-769
191. Saiman L, Prince A, Gersony WM. Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J Pediatr* 1993; 122: 847-853
192. Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988 78: 840-847
193. Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, et al. Age-related valvular regurgitation: A study by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1987; 76: 262-265
194. Welton DE, Young JB, Gentry WO et al. Recurrent infective endocarditis. Analysis of predisposing factors and clinical features. *Am J Med* 1979; 66: 932-938
195. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; 297: 1354-1361
196. Michel PL, Agar J. Native cardiac disease predisposing to infective encocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 suppl B: 2-6
197. Roberts WC, Buchbinder NA. Healed left-sided infective endocarditis. A clinicopathologic study of 59 patients. *Am J Cardiol* 1977; 40: 876-888
198. Shah PM Echocardiographic diagnosis of mitral valve prolapse. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 286-293
199. Freed LA, Levy D, Levine RA et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Eng J Med* 1991; 341: 1-7

200. Marks AR, Choong CY, Sanfilippo AJ, et al. Identification of high-risk and low-risk subgroups of patients with mitral valve prolapse. *N Engl J Med* 1989; 320: 1031-1036
201. Stoddard MF, Prince CR, Dillon S, et al. Exercise-induced mitral regurgitation is a predictor of morbid events in subjects with mitral valve prolapse. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 693-699
202. Wenzel RP Health care-associated infections: Major issues in the early years of the 21st century. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 85-88
203. Donley TG, Donley KB. Systemic bacteremia following toothbrushing: A protocol for the management of patients susceptible to infective endocarditis. *Gen Dent* 1988; 36: 482-484
204. Barco CK. Prevention of infective endocarditis: A review of the medical and dental literature. *J Periodontol* 1991; 62: 510-523
205. The standard task force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis or infected prosthesis during colon and rectal endoscopy. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1193
206. Botoman V, Suravicz C. Bacteremia with gastrointestinal endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 1986; 32: 342-346
207. Sullivan N, Sutter V, Mims M, et al. Clinical aspects of bacteremia after manipulation of the genitourinary tract. *J Infect Dis* 1973; 127: 49-55
208. Seaworth BJ, Durack DT. Infective endocarditis in obstetric and gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 15: 180-188
209. Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91(suppl 3B): 185S-191S
210. Sheng WH, Ko WJ, Wang JT, et al. Evaluation of antiseptic-impregnated central venous catheters for prevention of catheter-related infection in intensive care unit patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38: 1-5
211. Hannan M, Juste RN, Umasanker S, et al. Antiseptic-bonded central venous catheters and bacterial colonization. *Anaesthesia* 1999; 54: 868-872
212. Collin GR. Decreasing catheter colonization through the use of an antiseptic impregnated catheter - a continuous quality improvement project. *Chest* 1999; 115: 1632-1640
213. Clark-Christoff N, Watters VA, Sparks W, et al. Use of triple-lumen subclavian catheters for administration of total parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr* 1992; 16: 403-407
214. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996; 24: 262-293
215. Banerjee SN, Emori TG, Culver DH, et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infection in the United States, 1980-1989. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91(suppl 3B): 86S-89S
216. Moro ML, Viganò EF, Cozzi Lepri S. Risk factors for central venous catheter-related infections in surgical and intensive care units. The central venous catheter-related infections study group. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 258-264
217. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, et al. Tunneling short-term central venous catheters to prevent catheter-related infection: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med* 1998; 26: 1452-1457
218. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 231-238
219. Maki DG. Yes, Virginia, aseptic technique is very important: maximal barrier precautions during insertion reduce the risk of central venous catheter-related bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 227-230
220. Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, et al. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing: A meta-analysis of the infection risks. *JAMA* 1992; 267: 2072-2076
221. Cobb DK, High KP, Sawyer RG, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary artery catheters. *N Engl J Med* 1992; 327: 1062-1068
222. Ranson MR, Oppenheim BA, Jackson A, et al. Double-blind placebo controlled study of vancomycin prophylaxis for central venous catheter insertion in cancer patients. *J Hosp Infect* 1990; 15: 95-102
223. McKee R, Dunsmuir R, Whitby M, et al. Does antibiotic prophylaxis at the time of catheter insertion reduce the incidence of catheter-related sepsis in intravenous nutrition? *J Hosp Infect* 1985; 6: 419-425
224. Montazem A. Antibiotic prophylaxis in dentistry. *Mt. Sinai Med J* 1998; 65: 388-392
225. 厚生省薬務局安全課 医薬品副作用情報. グルコン酸クロルヘキシジン外用剤によるショック症状. 1984; 67: 1-3
226. Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patients. *Periodontol* 2000. 1996; 10: 107-138
227. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis. A review. *Medicine* 1977; 56: 61-77
228. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis. What is the optimal dose? *Clin Infect Dis* 1994; 169: 397-400
229. 佐々木次郎, 金子明寛. 抜歯時菌血症に誘発される細菌性心内膜炎の予防法. *日本化学療法学会誌* 2001; 49: 1-9
230. 佐々木次郎, 金子明寛. 歯科処置後に発症する細菌性心内膜炎の予防法. *日本歯科医学会誌* 2001; 20: 49-57
231. Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, et al. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. *Am J Dis Child* 1979; 133: 1143-1145

232. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Risk factors for infective endocarditis: oral hygiene and nondental exposures. *Circulation* 2000; 102: 2842-2848
233. Bayer AS, Nelson RJ, Slama TG. Current concepts in prevention of prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1990; 97: 1203-1207
234. Prasad A, Fraser AG. Prevention of infective endocarditis: Enthusiasm tempered by realism. *Br J Hosp Med* 1995; 54: 341-347
235. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, et al. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005; 91: 795-800
236. Niwa K, Nakazawa M, Miyatake K, et al. Survey of prophylaxis and management of infective endocarditis in patients with congenital heart disease-Japanese nationwide survey- *Circ J* 2003; 67: 585-591
237. Ferrieri et al. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Circulation* 2002; 105: 2115-2126
238. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 114-118
239. Gersony WM, Hayes CJ, Driscoll DJ, et al. Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993; 87 [suppl 1] : I-121-I-126
240. Stockheim JA, Chadwick EG, Kessler S, et al. Are the Duke criteria superior to the Beth Israel criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children? *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1451-1456
241. Del Pont JM, De Cicco LT, Vartalitis C, et al.. Infective endocarditis in children: Clinical analysis and evaluation of two diagnostic criteria. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1079-1086
242. McGuinness GA, Schieken RM, Maguire GF. Endocarditis in the newborn. *Am J Dis Child* 1980; 134: 577-580
243. Kaplan EL, Rich H, Gersony W, et al. A collaborative study of infective endocarditis in the 1970s. Emphasis on infections in patients who have undergone cardiovascular surgery. *Circulation* 1979; 59: 327-335
244. Kavey REW, Frank DM, Byrum CJ, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of infective endocarditis in children. *Am J Dis Child* 1983; 137: 851-856
245. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK Jr, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1745-1749
246. Saimon L, Prince A, Gersony WM. Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J Pediatr* 1993; 122: 847-853
247. Barst RJ, Prince AS, Neu HC. Aspergillus endocarditis in children: case report and review of the literature. *Pediatrics* 1981; 68: 73-78
248. Dato VM, Dajani AS. Candidemia in children with central venous catheters: role of catheter removal and amphotericin B therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 309-314
249. Nomura F, Penny DJ, Menahem S, et al. Surgical intervention for infective endocarditis in infancy and childhood. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 90-95
250. Citak M, Rees A, Mavroudis C. Surgical management of infective endocarditis in children. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 755-760
251. Tolan RW, Kleiman MB, Frank M, et al. Operative intervention in aortic endocarditis in children: report of a series of cases and review. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 852-862
252. Mosca RS, Bove EL. Surgical therapy of infective endocarditis in children. In: Vlessis AA, Bolling SF, editors. *Endocarditis. A Multidisciplinary Approach to Modern Treatment*. New York, Futura, 1999: 325-337
253. Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, et al. Causative organism influences clinical profile and outcome of infective endocarditis in pediatric patients and adults with congenital heart disease. *Circ J* 2005; 69: 1266-1270
254. Shrivastava S, Radhakrishnan S. Infective endocarditis following patch closure of ventricular septal defect: a cross-sectional Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiol* 1989; 25: 27-32
255. Cetta F, Warnes C. Adults with congenital heart disease: patient knowledge of endocarditis prophylaxis. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 50-54
256. Moons P, De Volder E, Budts W, et al. What do adult parents with congenital heart disease know about their disease, treatment, and prevention of complications? A call for structured patient education. *Heart* 2001; 86: 74-80
257. Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998; 19: 166-173
258. 武田紹, 太田真弓, 中澤誠ら. 感染性心内膜炎の現状, 当施設における最近の経験. *日小循誌* 2001; 17: 534-539
259. Awadallah SM, Kavey R-EW, Byrum CJ, et al. The changing pattern of infective endocarditis in childhood. *Am J Cardiol* 1991; 68: 90-94
260. Shah P, Singh WSA, Rose V, et al. Incidence of bacterial endocarditis in ventricular septal defects. *Circulation* 1966; 34: 127-131
261. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* 1998; 279: 599-603
262. Karl T, Wensley D, Stark J, et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: comparison of selected features in patients with surgical correction or palliation and those without. *Br Heart J* 1987; 58: 57-65
263. Al-Karaawi ZM, Lucas VS, Gelbier M, et al. Dental procedures in children with severe congenital heart disease: A theoretical analysis of prophylaxis and non-prophylaxis procedures. *Heart* 2001; 85: 66-68
264. Child JS, Perloff JK, Kuback B. Infective endocarditis; risks and prophylaxis. In: Perloff JK and Child JS, eds. *Congenital Heart Disease in Adults*. 2nd ed. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1998: 129-143

265. Shulman ST, Amren DP, Bisno AL, et al. Prevention of bacterial endocarditis. A statement for health professionals by the committee on rheumatic fever and infective endocarditis of the council on cardiovascular disease in the young. *Circulation* 1984; 70: 1123A-1127A