

#	文献	研究デザイン	P(患者)	I(介入)	C(対照)	O(アウトカムと結果)	採用/除外	コメント(除外の場合はその理由)	備考
1	Angstwurm et al. Journal of neurology. 2004;251:1220	観察研究	神経学的合併症を有するIE患者で弁置換術を要するもの(自験例12例+文献引用228例)	弁置換術までの待機期間		弁置換術後の神経学的増悪	除外	MRI撮影の有無について記載なし 結果の過大解釈あり 信頼性低い	
2	Azuma et al. Japanese journal of radiology. 2009;27:123	観察研究	神経学的合併症を有するIE患者(14例)			MRI所見についての記述的研究	除外	少数例のCase Series IE診断確定例+症候性でのMRIであり、有用性の検討には不適	日本発
3	Baddour et al. Circulation. 2005;111:e394	その他	AHAの感染性心内膜炎ガイドライン(2015)			MRIはIEの診断と管理に大きな影響を与える。またMRIは無症候性脳塞栓症の検出に有用だが、すべての患者にMRI/MRAをルーティンで施行すべきかについては結論づけていない。	除外	・神経症状のある患者に対しては脳画像検査をすべき(Class I, Level B) ・神経症状のない患者に対して脳画像検査を考慮してもよい(Class IIb, C)	他学会のガイドライン
4	Baddour et al. Circulation. 2015;132:1435	その他	AHAの感染性心内膜炎ガイドライン(2015)			多くのケースでMRAは細菌性脳動脈瘤の同定に有用	除外	細菌性脳動脈瘤に対するMRI/MRAの有用性について記載あり	新しいAHA感染性心内膜炎ガイドライン(2015年)
5	Bakshi et al. Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging. 1999;9:78	観察研究	IE患者12例			MRI所見についての記述的研究	除外	少数例のCase Series	
6	Barsic et al. Clinical Infectious Diseases. 2013;56:209	観察研究	虚血性脳卒中を合併したIE患者のうち弁置換術を受けた症例(198例)	早期手術群	待機手術群	病院内死亡率に差なし。	除外	MRI撮影の有無について記載なし	
7	Baumgartner et al. European Heart Journal. 2010;31:2915	その他	成人先天性心疾患に関するESCガイドライン(2010年)				除外	MRI撮影の有無について記載なし	
8	Behrouz. Clinical cardiology. 2015;38:439	その他	IE患者における術前脳血管評価に関する総説			周術期脳血管障害のリスクは低い。MRIはCMBsの診断には有用	除外	Systematic Reviewでない総説	
9	Bertorini et al. Archives of internal medicine. 1989;149:815	観察研究	CTでは病変が指摘されずMRIでのみ脳血管病変が指摘されたIE患者(2例)			MRIのほうがCTよりも診断精度が高い	除外	少数例でのCase Series	
10	Byrne et al. The Annals of thoracic surgery. 2011;91:2012	その他	IEの外科手術に関する米国胸部外科学会ガイドライン(2011年)			脳卒中が疑われたIE患者ではMRIもしくはCTを撮影すべき(Class I, B) 脳血管画像(MRA/CTAを含む)を撮影すべき(Class I, C) DWI、FLAIR、T2*に加え、造影MRIもすべき(Class I, B)	除外	・脳出血もしくは大きな脳梗塞を有する症例では4週間待機(Class IIa, C) ・新機能の悪化や塞栓の再発や感染のコントロール不良例では、4週間以内も可(Class IIb, C)	他学会のガイドライン
11	Champey et al. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2016;35:159	その他	IE患者に対するMRIの有用性に関するSystematic Review			MRIはCTよりも優れている。MRIでは微小梗塞および微小出血が検出できるが、それらの臨床的意義・有用性は不明。	採用	Systematic Reviewに徹しておらず、Narrative reviewになっている。 ・できるだけ早期にMRIを施行すべき。 ・MRIによりIEの診断精度が上がる。 ・MRIにより手術プランが変わりうる。	今回のCQに最も近い総説。採用するかどうかは別として班員は一読の価値あり。
12	Champey et al. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2016;1	観察研究	IE診断の7日以内にMRIを撮影した患者(37例)	臨床情報+MRI情報	臨床情報のみ(MRI情報なし)	情報を元にした診断および治療方針の決定。MRIの情報を加えても統計学的に有意な治療方針の変更はなかった。	採用	Duvalの研究の追試。対象患者数が少なく、この結果を持ってMRIが必要だといえるものではない。	Duvalの文献と同時に引用すべき文献

13	Champey et al. Infectious diseases (London, England). 2016;48:235	観察研究	3週間以内にCTもしくはMRIを撮影したIE患者(62例)	MRI	CT	虚血病変および微小出血の検出率を比較。CTよりもMRIのほうが検出率が高い。	採用	CTと比較したMRIの優位性についての論文。細菌性脳動脈瘤についても記載あり。	
14	Cooper et al. Circulation. 2009;120:585	観察研究	definite IE患者(56例)			脳塞栓症は80%で認め、48%は無症候性。特にS aureus症例では脳塞栓症が多かった。塞栓症のある症例では3ヶ月以内の死亡率が高い。	採用	前向き観察研究	
15	Ducruet et al. Neurosurgical Review. 2010;33:37	その他	感染性脳動脈瘤に関する systematic review			4mm以下の瘤は診断可能だが、脳血管撮影がgold standard。	除外	Systematic reviewとしての質は低い。物語総説に近い。MRIに関する記述はほとんどなし。	根拠としている論文は一例報告。全体的に質が低い印象。
16	Duval et al. Annals of internal medicine. 2010;152:497	観察研究	130例のIE患者	7日以内のMRI/MRA		MRI前後でのDuke分類による診断と治療方針を比較。32%の症例で診断精度が上昇。18%で治療方針が修正。14%で手術方針が変更。	採用	今回のCQで最も重要な文献の一つ。研究デザイン良好(予めプロトコルを明記した前向き観察研究)。	
17	Eishi et al. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 1995;110:1745	観察研究	脳血管合併症を有するIEの患者(181例)			脳血管障害発症から手術までの期間と死亡率および脳合併症の増悪リスクを比較。2週間以内に手術した症例で死亡率・悪化率が高い。術前MRIに関する記載なし。	採用	旧版のIEガイドラインで脳梗塞は2週間、脳出血は4週間待機すべきとした根拠となる論文。バイアスが大きく、結果の拡大解釈もあるため(状態が悪い患者ほど早期手術が必要となることや2週間以内で脳梗塞発症(再発)率が高いことが調整されていない)、この論文のみをもって脳梗塞や脳出血症例の手術待機を推奨すべきでないとする。MRIに関する記載なし。	日本発 可能であれば他の班員の意見も検討
18	Fukuda et al. Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia. 2014;20:229	観察研究	手術を受けたIE患者(38例)	神経合併症あり	神経合併症なし	CTを入院時に撮影し、mass effectがあれば手術を延期、心不全があれば緊急手術、動脈瘤があれば先に手術するというアルゴリズムで良好な転機。	除外	対照群がなく、症例数も少ない。手術までたどり着けている症例のみを対象としており、選択バイアスが大きい。	日本発
19	Garca-Cabrera et al. Circulation. 2013;127:2272	観察研究	IE患者(1345例)			神経学的合併症は予後不良と関連。ただし中等度から重度の脳梗塞と脳出血のみが予後不良と関連。	採用	MRIに関する記述はほとんどないが、IEと神経学的合併症、予後との関連について検討した最大規模の疫学研究であり、脳梗塞・脳出血を見つける意義について引用可能	
20	Gillinov et al. The Annals of thoracic surgery. 1996;61:1125	観察研究	手術を受けたIE患者(34例)			多くの患者が神経系合併症を有するが、手術を2-3週間延期すれば予後良好。	除外	IE患者の脳病変に関する記述的研究。MRIは少数のみ撮影。対照群がなく、手術を延期しなければどうなったかは不明。手術までたどり着けている症例のみを対象としており、選択バイアスが大きい。	
21	Gomes et al. The Lancet. Infectious diseases. 2017;17:e1	その他	IEの診断に関して、CT、MRI、FDG/PET、白血球シンチの診断に関する systematic review				除外	IEの診断についての論文。頭部MRIはない	systematic review
22	Gonzalez-Melchor et al. Archivos de cardiologia de Mexico. 2015;85:195	観察研究	脳血管障害を合併していたIE患者 35例		生存例(20例)と死亡例(15例)の比較	死亡例では、脳血管障害の病変数が多かった(3.1 vs 1.6)	除外	症候性脳血管障害が対象	後ろ向き単施設研究

23	Goulenok et al. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland).	観察研究	脳血管障害が疑われるIE患者30例			MRIの結果により、27%の症例で、治療方針や抗生剤が変更された	除外	症候性脳血管障害が対象	後ろ向き単施設研究
24	Grabowski et al. Journal of neurology. 2011;258:1133	観察研究	CT/MRIが撮影されているIE患者65例			症候性の塞栓症を13例、非症候性の塞栓症を24例に認めた	採用	出血性脳血管障害は除外	後ろ向き単施設研究
25	Habib et al. European Heart Journal. 2015;36:3075	その他					除外	systemic reviewでないガイドライン	
26	Hess et al. AJNR. American journal of neuroradiology. 2013;34:1579	観察研究	非症候性IE患者109例			78例(72%)で異常が見つかった	採用		前向き、単施設研究
27	Hosono et al. The Journal of heart valve disease. 2010;19:321	観察研究	弁置換術前に脳血管障害を合併したIE 21例(脳梗塞13、出血性脳梗塞4、脳出血4) 全例に心臓手術がされている			径15mm以下の出血を伴わない小梗塞の場合、2週間以内の手術であっても、安全に行えた	除外	脳血管障害の確認はCTで行っている	後ろ向き単施設研究
28	Iung et al. European heart journal cardiovascular Imaging. 2012;13:703	観察研究	58例のIE患者のprospective study。入院後7日以内に頭部MRIと腹部MRIを実施。			頭部MRIと腹部MRIは、IEの診断に影響を与える。頭部MRIは、IE患者の治療に影響を与える	採用		前向き、単施設研究
29	Iung et al. Stroke. 2013;44:3056	観察研究	120例の左心系IE患者。のprospective study。すべての患者で頭部MRIを撮影			虚血性病変は疣贅のサイズ、黄色ブドウ球菌と、microbleedsは人工弁との関連を認めた。	除外	症候性の脳血管障害が15例。非症候性の患者においても84例(80%)の患者に頭部MRIでの異常を認めた。microbleedsと脳内出血には関連を認めなかった	前向き、単施設研究
30	Kim et al. Neuroradiology. 1998;40:109	その他	IE患者5例				除外	症例報告	
31	Kin et al. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2013;44:924	観察研究	頭部MRIを撮影したIE 50例	MRIの所見を4群に分類。A(脳出血、脳梗塞、膿瘍、脳炎)、B(脳出血、脳梗塞に合併したblack dot)、C(black dotのみ)、D(所見なし)			採用	MRIの所見を組み込んだ治療方針が提案されている	後ろ向き単施設研究
32	Klein et al. Neurology. 2007;68:2043	その他	T2*での低信号域の一部が				除外	症例報告	
33	Klein et al. Stroke. 2009;40:3461	その他	60例		非IE 120例	IE患者では、非IE患者に比べてCMBsを認める頻度が高かった	採用		case-control study
34	Lee et al. BMC neurology. 2014;14:30	観察研究	左心系IE(144例)			major CVCの合併は予後が悪い	除外		後ろ向き単施設研究
35	Misfeld et al. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2014;147:1837	観察研究	手術を施行した(1571例)脳塞栓症は375例			脳塞栓症を起こしていると合併層が増える。症候性と非症候性では、合併症の発生に差が無い	採用	CTにてIEのスクリーニングをしている。MRIは撮影されていない。	後ろ向き単施設研究
36	Miura et al. General Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2014;62:488	観察研究	僧帽弁のacute IE二対して手術を施行(57例)				除外	弁置換術の方が修復術よりも術後合併症が少なかった	後ろ向き単施設研究
37	Monteleone et al. Vascular medicine (London, England). 2014;19:500	観察研究	IEと診断された554例、このうち484例に手術が、151例に血管撮影がされている			血管造影でのmycotic aneurysmの有無。	除外	MRIにて出血がないことが、mycotic aneurysmの陰性的中率が高く、MRIのスクリーニングが有用としているが、有病率が低い。症状の有無のほうが、陰性的中率が高い	後ろ向き単施設研究
38	Morofuji et al. Clinical neurology and neurosurgery. 2010;112:436	観察研究	MRIを施行した(11例)			中枢神経症候のないIE症例においても、T2*WIが病変の検出に有用	除外	統計解析がされていない	後ろ向き単施設研究

39	Ohira et al. General thoracic and cardiovascular surgery. 2014;62:608	観察研究	手術を施行したIE患者(30例)。全例でMRIを施行			術後のICHの有無。CMBsと急性期CIの併存が、術後ICHの危険因子	採用	症例が増えればCMBs単独でも、危険因子になりそう	後ろ向き単施設研究
40	Okazaki et al. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2011;32:483	観察研究	T2*が撮影されたIE症例(26例)			MRI撮影後から3ヶ月以内の症候性脳出血の有無 CMBsが術後ICHの危険因子	採用		後ろ向き2施設研究
41	Okazaki et al. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2013;35:155	観察研究	左心系IE, 手術前の脳病変。2004-2011, 6つの病院のIE手術症例139例中85例の後ろ向き研究。発症2週間以内にMRI (diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery sequences)実施。手術タイミングは主治医の判断(MRI後22±27日(中央値 13日, IQR3-33)。脳合併症の有無で手術までの日数は差がなかった	発症2週間以内(平均4.7±5.1日)にMRI(diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery sequences)実施。手術タイミングは主治医の判断(MRI後22±27日(中央値 13日, IQR3-33)。脳合併症の有無で手術までの日数は差がなかった		8例(9%)で出血性病変を認め、4例で感染性動脈瘤。2例で心臓術前に脳外科的処置。47例(55%)でMRI上の急性虚血病変を認め、17例で神経所見を認め、24(60%)は小病変(<10 mm), 36(77%)は多発病変。30(64%)は複数血管支配領域。白血球数, CRPが虚血性病変と関連していた。それぞれ1SD上昇するごとに, ORが2.21(95% CI: 1.23-4.35), 2.33(95% CI: 1.27-4.96)上昇した。3例で術後30日以内の脳合併症認めたが、術前の急性虚血病変は関連していなかった。この3例ではMRIから手術までの日数は6-8日。	採用	脳病変の頻度が高いという意味では検査を行う意義があると考えられる。後ろ向き研究であり、MRIの有無で予後に差が出たわけではない。臨床症状やCTを用いた研究に比べて、MRIを用いた本研究では虚血性病変頻度の検出率は高い。T2 gradient echo sequencesは少数例でしか行っておらず、微小出血の検出の意義は検討できていない。	
42	Okita et al. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery. 2016;ezw035	観察研究	2000/1/1-2011/12/31までの568例の後ろ向き研究。118例の非出血性脳梗塞合併例(58.4±16.9歳), 54例の脳出血合併例(54.5±17.4歳), 396例の脳合併症のない例(56.9±			非出血性脳梗塞診断後15日以降に手術をした群の死亡率は、7日以内に手術した群に比べて悪かった。脳出血合併例では早期手術の予後は悪い。	除外	脳合併症の診断はCTまたはMRIで行われている。MRIの有無での検討は行われておらず、除外。	
43	Piper et al. The Journal of heart valve disease. 2001;10:703	観察研究	1978-1993の288例。1982年までは後ろ向き、以降は前向きに検討。			脳血管イベント発症後、72時間以内とに手術を実施したほうが、それ以降に手術を実施した例よりも予後がよいと。	除外	診断にMRIは用いられておらず、除外。	
44	Rossi et al. Interactive cardiovascular and thoracic surgery. 2012;14:72	その他					除外	システマティックレビュー。定性的レビュー。このレビューで引用されているMRIを用いた文献はみな今回のSRに含まれている。	
45	Ruttman et al. Stroke. 2006;37:2094	観察研究	1985-2004に手術を受けた214例のIE患者を20年間フォローした。65例(このうち61例でCT/MRIで確認)脳梗塞イベントを生じた。			脳虚血イベント発症後、さらにイベントを繰り返さなかった例では手術死亡率は低い	除外	無症状患者に対するMRIの有用性を見たものではない	

46	Selton-Suty et al. PloS one. 2016;11:e0158522	観察研究	フランスの集団データベース(2008-2010, 497例のIE)から抽出した283人の左心系IEで初期評価としてCT/MRIを行った患者。100名が有症候性脳イベント、35人(12%)が無症候性脳イベント、148例が画像問題なし。無症候性の画像所見のうち30例が虚血、7例が出血5例が脳動脈瘤、3例が脳膿瘍。MRIを行った症例のうちでは無症候性脳イベントは25%であった。	無症候性脳イベント群では手術に至った例が多く、中でも塞栓症予防のために手術適応となった例が多い(17/28)。診断から手術までは9日間。	画像診断を行わなかった症例は含まれていない	院内死亡率/1年死亡率は脳イベントなし16.9% / 24.3%, 無症候性脳イベント8.6% / 8.6%, 有症候性脳イベント42% / 49%。無症候性脳イベントで有意に予後がよい。	採用	画像診断を行った群と行わなかった群を比較した試験ではない。しかし、画像診断を行って無症候のうちに脳イベントを認めたものに関しては塞栓症予防のために早期手術が選択された可能性があるが、症例数が少なく統計学的有意を示せてはいない。無症候のうちに脳イベントを認めた例は19%(35/35+148)ということになる。無症候性脳イベント群はより若いために予後がよかった可能性もある。
47	Snygg-Martin et al. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008;47:23	観察研究	前向き観察研究。61例の患者を組み込み。MRIと脳脊髄液で脳イベントを検出。MRIの異常は27例。無症候例は10例(16%)。手術後に神経所見の悪化はなかった。			有症候性脳イベントは全体の35%。MRIを用いた場合には脳イベントの検出が47%に上昇する。MRIと脳脊髄液を検査するとそれが74%まで上昇する。	採用	無症候性の脳イベントの検出のためにMRIが有用であるということを示す。
48	Takagi et al. General thoracic and cardiovascular surgery. 2011;59:467	観察研究	後ろ向き観察研究。2006-2010の自己弁IE18例。男性67%, 年齢53±15。神経学的には無症状。	術前のMRI(T2*, MRA含む)実施。		15例で緊急手術を予定。10例(67%)で、脳病変を検出(脳梗塞6例, 2例で脳梗塞と脳膿瘍, 2例で出血性梗塞(1例は2×1.5 cmの出血, もう一例は多発性小出血)。出血性梗塞を生じた2例で手術は延期。緊急手術を行わなかった5例のうち4例はのちに手術を実施(71±34日後)。院内死亡はなかった。	採用	症例数が少ない。手術の延期が本当に妥当だったのかわからない。出血がある場合には3週間手術を延期するプロトコル。
49	Thuny et al. European heart journal. 2007;28:1155	観察研究	前向きに登録した496症例(1990-2005)。CTを系統的に実施。MRIは系統的には行っていない。			脳合併症のあった患者では手術を行った方が予後がよい	除外	MRIによる診断については言及していない
50	Yoshioka et al. The Annals of thoracic surgery. 2012;94:489	観察研究	後ろ向き観察研究。左心系IE術前にMRIを実施した102例(有症状35例)中64例(62.7%)に急性虚血性病変が認められた。30例(44.7%)が無症候性CIであった。有症候CIの最大梗塞径27.6±23.6mm, 梗塞個数2.9±1.9。無症候性CIではそれぞれ10.8±10.6mm, 2.7±1.6個。			CI合併64例中34例が14日以内に手術を実施(早期群, 平均4.1±4.2日), 30例が14日以降に手術を実施(遅延群, 平均34.2±17.1日)。両群とも1例ずつ術後脳梗塞の悪化を認めた。早期群の1例のみ出血性梗塞となった(術前のCI径58mm)。早期群2例, 遅延群3例で、術前の脳梗塞以外の部位で出血を認めた(これらの患者の術前MRAでは動脈瘤を検出できなかった)。手術例では有症候であることが多かった。	採用	
51	岡本 et al. 胸部外科. 2015;68:888						除外	脳合併症を有した急性期IEに対する手術症例の成績。MRIも使用されているが、その有用性についての検討ではない。

資料3-1_二次スクリーニング結果_CQ1

52	福田 et al. 胸部外科. 2015;68:896						除外	脳合併症を有した急性期IEに対する手術症例の成績. MRIの有用性については文献的に検討されているのみ	
----	--------------------------------	--	--	--	--	--	----	---	--

#	文献	研究デザイン	P(患者)	I(介入)	C(対照)	O(アウトカムと結果)	採用/除外	コメント(除外の場合はその理由)	備考
1	Aksoy et al. Clin Infect Dis. 2007;44:364	観察研究	前向きに登録されたIE426例.	薬物治療+早期手術で治療した51例	薬物治療のみの51例	早期手術は死亡率低下と関連(ハザード比低0.27, 95%CI 0.13-0.55). 死亡に関連する他の因子とハザード比は糖尿病(4.81, 95%CI 2.41-9.62), カテーテル挿入中(2.65, 95%CI 1.31-5.33), 弁周囲合併症(2.16, 95%CI 1.06-4.44)	除外	Propensity scoreを用いた研究. 疣腫の大きさについての記載がなく, 今回の解析からは除外する	
2	Amin Kashef et al. J Heart Valve Dis. 2016;25(1):72	観察研究	連続170例のIEと診断された症例	なし	なし	Kang et al EASE trialの対象症例は、実臨床の左心系自己弁IE患者の中でわずか11.3%であった。	採用	この論文自体は疣腫のサイズと予後については述べていない。Kang et alについてのコメント・批評	追加文献 ESCGLに引用
3	Anantha Narayanan et al. Heart. 2016;102(12):950	その他	活動期IEに対する早期手術に関するSystematic review & meta-analysis. 21論文11048例	早期手術例	内科治療例(慢性期に手術施行令を含む)		除外	疣腫の大きさについての記載がなく, 今回の解析からは除外する	
4	Balasubramanian et al. J Heart Valve Dis. 2005;14(1):15	観察研究	連続61例のDuke基準で診断された活動性自己弁IEの手術症例	なし	なし	感染範囲、左室機能、心不全の有無、術後敗血症、術後腎不全、生体弁の使用が予後規定因子	除外	疣腫の大きさについての記載がなく, 今回の解析からは除外する	

5	Bannay et al. European heart journal. 2011;32:2003	観察研究	連続449例の左心系IEと診断された症例	早期手術例(初回入院中、抗生剤投与中、入院後60日以内)	内科治療例	手術施行例(53%)は内科治療群に比し、早期死亡率は高く、長期死亡率は低い。外科治療群で予後が内科治療群を上回るのは188日以降。疣腫の大きさによる、結果の違い(外科治療の優位性)は見られない。	採用	前向き 疣腫サイズに関する記載はわずかであるが、一応あり。	
6	Chatterjee et al. Int J Cardiol. 2013;168(3):3094	その他	活動期IEに対する早期手術に関するメタアナリシス。10論文3758例	早期手術例	内科治療例		除外	疣腫の大きさについての記載がなく、今回の解析からは除外する	
7	Delahaye. Arch Cardiovasc Dis. 2011;104(1):35	その他	活動期IEに対する早期手術に関するsystematic review。9論文4199例	早期手術例	内科治療例	早期手術 beneficial: 6論文、neutral: 2論文、harmful: 1論文	除外	疣腫の大きさについての記載がなく、今回の解析からは除外する	追加文献
8	Desch et al. Clin Cardiol. 2014;37:626	観察研究	Duke基準で診断された左心系自己弁IE症例で10mm以上の大きさの疣腫があり、それ以外の手術適応となる基準がない連続71例	早期手術例59例	内科治療例	早期手術例は診断後5±6日に手術。早期手術施行群で全死亡が増加	採用	早期手術に加え、僧帽弁IE、ブドウ球菌、高齢が予後規定因子	
9	Funakoshi et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;142(4):836	観察研究	Duke基準で診断された左心系自己弁IE症例連続212例	早期手術例(2週間以内)	内科治療例	手術群でIE関連死亡、主要心血管イベントが減少。Propensity matchingによる解析も行い同様の結果	除外	疣腫の大きさについての記載がなく、今回の解析からは除外する	
10	Galvez-Acebal et al. Mayo Clin Proc. 2014;89(10):1397	観察研究	Duke基準で診断された左心系自己弁IE症例連続1019例	早期手術例(入院中の手術)	内科治療例	Propensity matchingによる解析。早期手術例で予後改善。	除外	他施設研究。疣腫の大きさについての記載がなく、今回の解析からは除外する	追加文献 AHAGLに引用
11	Garcia et al. Circulation. 2013;127:2272	観察研究	Duke基準でIEと診断され、データ欠損の無かった左心系IE連続1345例	なし	なし	30mm以上の疣腫は神経学的合併症の有意な予測因子(調整相対リスク1.91(1.07-3.43), P=0.029) 小さな脳梗塞合併群では、発症2週間以内に手術を行った群、2週間以上たって行った群の術後死亡率は47%と50%で非脳梗塞群30%より高かった。(小さな梗塞であれば、早期手術を否定するものではないと思われる)	採用	前向き組み込みで後ろ向き解析 10mm以上、20mm以上では疣腫無し群と有意差がなかった。外科治療群では、非外科治療群に比べて神経学的合併症が有意に少なかった(32%vs 41%, p<0.01)。ただし、脳出血を認めた例では、脳出血発症2週間以内に手術を行うと、約50%に脳出血の再発をみとめ、脳出血は死亡リスクと関連していた。早期手術を推奨するものではないが、30mm以上の疣腫は神経学的合併症のリスクであること、早期手術は死亡率を上げないことから、早期手術を指示する内容と考える。	
12	Head et al. Vasc Health Risk Manag. 2011;7:255	その他	IEの観察研究40の文献のメタ解析	なし	なし	IE全体として外科治療を行った方が、行わないより予後が良い。	除外	Vegetationの大きさや手術時期に関する検討がなく、早期手術に対するエビデンスとしては不適	

13	Kang et al. Korean Circ J. 2016;46(6):846	RCT	10mm以上の疣腫をもつIE患者。うっ血性心不全、膿瘍、弁穿孔など従来の基準での早期手術が必要な例は除外	早期手術群37例(割り付け後48時間以内)	従来治療群39例: 2006AHA/ACCガイドラインの沿った適応で手術時期を決定	7年後の長期予後: 総死亡率は2群間で有意差なし。7年後複合エンドポイント(総死亡、塞栓、IE再発)は早期介入群(8.1%)が従来治療群(30.8%)に比べて有意に良かった。リスク比0.22 95%CI 0.06-0.78, p=0.02	採用	Kang et al. N Engl J Med. 2012;366:2466の長期follow結果。症例数が少ないが、RCTとして貴重。	追加文献 ESCGL
14	Kang et al. N Engl J Med. 2012;366:2466	RCT	18歳以上で、10mmより大きな疣腫をもつ左心系自己弁IE患者で、重症の弁機能不全を伴う(ほとんどが弁逆流)。他に手術適応をもたない(中等度以上の心不全、房室伝導ブロック、膿瘍、穿孔、真菌によるIE)。80歳以上、出血性変化の恐れがある大きな脳梗塞、癌などの重症合併症例も除外した。人工弁IE、右心系IE、10mm以下の疣腫、7日以内に他院に転院した患者も除外)	割り付け後48時間以内の準緊急手術(37例)と抗生剤治療	準緊急手術は行わず抗生剤による通常治療(39例)。このうち30例(77%)では手術が行われていた(27例が入院中、3例が遠隔期)。8例では準緊急(割り付け後6-10日)で手術が行われている。	早期手術群と通常治療群の主複合エンドポイント(院内死亡、割り付け6週間以内の塞栓イベント)は1例(3%)対9例(27%)、早期手術ハザード比0.10 (95%CI 0.01-0.82)。6か月以内総死亡に差はなく(3%対5%、ハザード比0.51, 95%CI 0.05-5.66)。塞栓症の有無に差がなかった。別の複合エンドポイント(総死亡、塞栓イベント、IEの再発、心不全による再入院)は低下した(3%対28%、ハザード比0.08, 95%CI, 0.01-0.65)。両群でフォローアップ期間中の塞栓イベント、心不全再入院はなかった。6か月以内のIE再発に差はなかった(0例対1例)。	採用	ランダム割り付けは行われているが、割り付けの隠ぺいはなされていない。盲検化はなされていないがその他のケアに系統的な差は考えにくい。塞栓症イベントは定期的な受診時に確認され、画像で確かめられており、検出バイアスは低い。症状のある時のみ画像検査が行われており、無症状の塞栓症は評価されていない。組み込まれた患者は年齢が若く(40歳代)比較的低リスクの低い患者が多く(EuroSCORE6点台)、一般的な患者に当てはめるには非直接性があると考えられる。手術件数の多い病院で実施されている。緑色連鎖球菌が3割、他の連鎖球菌3割、黄色ブドウ球菌が1割。脳梗塞も3割含まれている。ITTで解析されている。	
15	Kemp et al. J Heart Valve Dis. 2013;22(1):110	観察研究	IEで外科手術を受けた369例				除外	外科手術に関する医療コストを評価するもので、予後、手術適応に関するものではない。	
16	Kim et al. Circulation. 2010;122(11 Suppl):S17	観察研究	左心系IEで疣腫を有し、診断後7日以内に外科手術を受けた64例	なし(propensity-matching)	左心系IEで疣腫を有し、診断後8日目以降に外科手術あるいは保存的治療を行った従来治療群68例	背景の調整(propensity-matching)を行った44例では、早期手術群が、従来治療群に比べ、event-free survival (p=0.0024)、複合エンドポイント(塞栓、死亡、IE再発)(リスク比0.180 95%CI 0.052-0.627, p=0.007)、塞栓リスク(リスク比0.143 95% CI 0.0032-0.640, p=0.011)の何れも優れていた。	採用	疣腫の大きさによる手術時期については、解析されていない。	

17	Lalani et al. Circulation. 2010;121(8):1005	観察研究	Native valveのIE(左心系、右心系)で早期手術を受けた720例。早期手術の定義は最初の入院中の手術で平均7日目。	なし(propensity-matching)	最初の入院中に内科治療のみを行った832例。	背景の調整(propensity-matching)を行った619例では、内科治療群に比べて有意な死亡率の低下(absolute risk reduction - 5.9%)を認めた。また、全身性塞栓症や弁周囲合併症の有意なリスク減少を認めた。	採用	疣腫の大きさによる手術時期については、解析されていない。人工弁感染についてはデータなし。	疣腫の大きさの記載がないので、疣腫の大きさによる手術適応を検討するならば除外でしょうか？
18	Liang et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016;22(3):336	その他	IEの早期手術の効果を見た16の観察研究のメタ解析。早期手術の定義は初回入院中の手術。	なし	内科治療あるいは2回目以降の入院時に手術	早期手術群は、内科治療あるいは二回目以降の入院時に手術を行った群に対して、入院中死亡率(OR=0.57, p=0.001)、長期予後(OR=0.57, p=0.001)の改善効果を認めた。	採用	人工弁感染については早期手術の効果がなかった。また、疣腫の大きさによる早期手術の効果については検討されていない。	疣腫の大きさの記載がないので、疣腫の大きさによる手術適応を検討するならば除外でしょうか？
19	Nadji et al. Int J Cardiol. 2008;129(2):227	観察研究	Duke基準でIEの診断となった連続310例。早期手術の定義はIEの診断後30日以内の手術。	なし	内科治療のみ、あるいは診断後30日以降の手術	多変量解析(Cox multivariate analysis)で6ヶ月後の死亡率に対して早期手術は低下させる効果(ハザード比0.52, P=0.025)を認めた。	採用	多変量解析を行っているが、早期手術とそれ以外の群のpropensity matchingによる背景調整はなし。早期手術の適応は、臨床的判断による。そのため、結果に一定のbiasは避けられない。	疣腫の大きさの記載がないので、疣腫の大きさによる手術適応を検討するならば除外でしょうか？
20	Ohara et al. Int J Cardiol. 2013;167(6):2688	観察研究	日本の多施設前向き観察研究で登録された348例のNative valve IEと81例の人工弁感染を登録。この内、早期手術を行った237例。早期手術の定義は入院中の手術。	なし	入院中は内科治療のみの111例。	非調整の院内死亡率が早期手術群で4%と低かったのに対し、内科治療群では26%と高かった(p<0.01)。2群間で背景調整(Propensity matching)を行っても、早期手術は有意に院内死亡が少なかった。この結果は、Native valveでも人工弁でも変わらなかった。	採用	数少ないアジア人での検討。疣腫の有無や大きさによる早期手術に関してhあ解析がない。	疣腫の大きさの記載がないので、疣腫の大きさによる手術適応を検討するならば除外でしょうか？
21	Olaisson et al. Qjm. 1996;89(4):267	観察研究	1984年1月から1988年12月まで前向きに登録されたIE126例。von Rein分類によって診断されている。	早期手術26例。実施日中央値14日。43%が10mm以上の疣腫あり。	内科的治療100名。10mm以上の疣腫は12%のみ。	早期手術対内科的治療は院内死亡率8%対9%、調整5年生存率は91%対69%。多変量解析による5年間の心臓死予測因子は入院時の新規心不全(相対危険度2.39; CI 1.05-5.45)。早期手術を実施しない場合の相対危険度は3.45であったが、統計的有意差に至らず。	除外	疣腫の大きさの記録があり、それにより早期手術が影響されているが、予後との関連は検討されていない。IEの診断が古い分類でなされている。	疣腫の大きさの記載がないので、疣腫の大きさによる手術適応を検討するならば除外でしょうか？

22	Sato et al. Kyobu Geka. 2015;68(11):930	観察研究	2002年4月から2013年3月まで大学病院で手術を行ったNIE51例。平均年齢56±17歳。男性36例。診断から手術まで14日以内の早期手術群(30例)とそれ以降に実施した待機手術群(21例)に分けて検討した。疣腫サイズは15.3mm対12.3mm。	巨大疣贅による手術適応は30例中26例。診断から手術まで5±4日。	診断から手術まで30±17日。脳梗塞合併し、出血の可能性がある場合には待機的に手術を行った。	早期手術対待機的手術の1年生存率90%対100%、5年生存率79%対89%、10年生存率68%対79%。統計学的な有意差なし。	採用	疣腫サイズと手術成績の関連を検討していない。巨大疣腫も早期手術の適応とした本邦における成績ということで参考とする価値があるだろう。
23	Thuny et al. Circulation. 2005;112:69	観察研究	1993年1月から2003年3月までの欧州の多施設共同研究。613例のIE疑い症例中、ペースメーカー感染は除外、Duke基準でIEと診断された連続394例の患者(年齢57±17歳)を解析。	なし	なし	新しい塞栓症は自己弁IEの7.5%、PVEの6.5%に発症。10mm以上の疣腫は新しい塞栓症イベントの有意な予測因子(オッズ比9(1.98-40.8), P=0.004)。自己弁IEにおいては新規塞栓症の予測因子(オッズ比5.9; P 0.006)であったが、PVEでは予測因子とならなかった。15mm以上の疣腫は1年死亡率の有意な予測因子(調整相対リスク1.8(1.10-2.82), P=0.02)	採用	前向き多施設研究 新しい塞栓症の発生の解析は起炎菌も含めた多変量解析。ROC解析を行って疣腫の大きさのカットオフ値を10mmとしている。 1年死亡率は、年齢、性、腎機能障害、心不全、黄色ブドウ球菌の有無を含めた多変量解析。 疣腫の大きさと早期手術を直接に比較したものではないが、塞栓症のリスクと疣腫の大きさの関係を示したため参考する。
24	Thuny et al. Eur Heart J. 2011;32(16):2027	観察研究	1992年1月から2007年6月まで入院した534例のIE患者のうちで、活動期に手術を行った291例のIE患者。1週間以内の手術と、それ以降の手術に分けて、さらに早期手術に対するPropensity scoreで層別化してアウトカムを比較した。	1週間以内に手術を施行(95例)。手術実施日の中央値3日(IQR1-5日)。	1週間より後に手術を施行(191例)。手術実施日の中央値19日(IQR12-32日)。	アウトカムは6か月死亡率、再発、弁機能不全。Propensity scoreを用いた研究。もともと早期手術になる確率の高いQuintile 5では早期手術対待機的手術の6か月死亡率は11%対33%、オッズ比は0.18, 95% CI 0.04-0.83, P=0.03。再発または弁機能不全は16%対4%、オッズ比2.9, 95% CI 0.99-8.40, P=0.05。Quintile 5の早期手術は39例、待機手術は19例。平均年齢は48±17歳。33%が黄色ブドウ球菌、52%に心不全合併。76%に10mm以上の疣腫を認めている。	採用	Quintile 5においても直接的に疣腫の大きさと早期手術の関係を示したものではない。逆にQuintile 2-4では、早期手術の方が6か月予後が悪い傾向にあり、全例で1週間以内の手術が進められるわけではない。塞栓症の出現についてはアウトカムで見られていない。
25	Tleyjeh et al. Circulation. 2007;115(13):1721	観察研究	546例の左心系IE。	129例(23.6%)が診断後30日以内の手術を実施。		6か月死亡率。Propensity scoreを用いた検討でも、死亡率の低下にはつながらなかったと。	除外	Propensity scoreを用いた研究。疣腫の大きさについての記載がなく、手術も30日以内のものであり、今回の解析からは除外する。

26	Vilacosta et al. J Am Coll Cardiol. 2002;39:1489	観察研究	前向きに登録された左心系IE211例, 217エピソード. 72例のPVEを含む.			21例(12.9%)に抗生剤開始後に塞栓症を生じた. このうち52%が中枢神経系塞栓症. 65%が抗生剤開始後2週間以内に生じている. 抗生剤開始前の塞栓症は, 抗生剤開始後新規塞栓症のリスク(相対危険度1.73, 95%CI 1.02-2.93; p=0.05). 10mm以上の疣腫は黄色ブドウ球菌IE, 僧房弁IEでは新規塞栓症のリスクであるが, 連鎖球菌IE, 大動脈弁IEではリスクとならなかった. 抗生剤治療中に疣腫が大きくなると, 塞栓症リスクが高い(相対危険度2.64, 95%CI 0.98-7.16; p=0.02).	採用	早期手術の有用性を示したものではないが, 疣腫の大きさと抗生剤開始後の塞栓症のリスクを詳細に検討したものであり参考とする.	追加文献 ESCGLIに引用
----	--	------	---	--	--	---	----	---	-------------------

資料3-3_二次スクリーニング結果_CQ3

#	文献	研究デザイン	P(患者)	I(介入)	C(対照)	O(アウトカムと結果)	採用/除外	コメント(除外の場合はその理由)	備考
1	Alehan et al. Turk J Pediatr. 2002;44:5	観察研究	小児左心系IE 19例(9.03±4.95歳)	なし	なし	11例(69.4%)にvegetation 10例に合併症(6例が大きな合併症)4例死亡しうち3例が脳梗塞 VEGEがなくて脳合併症を起こしたものはなかった。全身塞栓症例のVEGEは<6mmであった。脳合併症は左心系IEの死亡のリスクになる。Vegeが大きいことは合併症の予測にはならないが、vegeがないことは脳合併症イベントからは逃れられる予測になる。左心系IEでは早期手術を推奨する。	除外	コンセプトが古い	
2	Angstwurm et al. J Neurol. 2004;251:1220	その他	自験12例+文献228例 total240例	なし	なし	手術タイミング別にCVD悪化リスクの計算を行っている。CVD後手術した症例も含まれている。脳合併症の悪化率はCVD後3日以内では20%、4-14日では20-50%14日までは<10%14日以降では<1% 梗塞後72時間以内に手術を施行した場合には少ないデータではあるものの出血はない。	採用	脳梗塞後の手術について言及しているが他の合併症については??	これらのデータから著者は心不全を合併した脳塞栓症例は72時間以内の手術を考慮し、その他は4週待て。
3	Barsic et al. Clin Infect Dis. 2013;56:209	多施設、観察研究	虚血性脳合併症を有するIE875例 合併症後手術198例(早期手術58例(29.3%)晚期手術140例(70.7%))	なし	なし	他の危険についてアジャストして検討 早期手術は病院死亡と関係しない(OR2.308 95%CI0.942-5.352)。1年後の死亡率についても早期、晚期治療で差はなし。早期27.1%v.s.晚期19.2% p=0.328 adjustedHR 1.138 95%CI 0.802-1.650)	採用	abscessと院内感染は病院死亡、一年後予後とも不良	
4	Behrouz. Clin Cardiol. 2015;38:439	総説	37論文	なし	なし	2781例のIEに対し25か国58施設で50%以上が早期手術を行っている(Murdoch DR Arch Intern Med 2009;169:463-473)が引用脳合併症と手術のタイミングについては術後の片麻痺発生については症候性梗塞でも非症候性梗塞でも5%v.s.3%で変わりなし(Misfield M J Thoracic Cardiovasc Surg 2014;147:1837-1844)を引用	除外	2006年のAHA、そして、2009年のESCのガイドラインに準じて、脳合併症に対する手術のタイミングを論じています。一応、採用としましたが、総説ですので、除外しても良いかもしれません。	
5	Cooper et al. Circulation. 2009;120:585	観察研究	definite IE患者(56例)			脳塞栓症は80%で認め、48%は無症候性。特にS aureus症例では脳塞栓症が多かった。塞栓症のある症例では3ヶ月以内の死亡率が高い。	採用	前向き観察研究	追加文献5/1/2017 CQ1では除外した
6	Delahaye et al. Heart. 2004;90:618	総説	16論文	なし	なし	一般的記述のみ	除外	一般的記述のみ	
7	Derex et al. J Neurol. 2010;257:315	総説	42論文	なし	なし	一過性脳虚血または無症候性の脳合併症症例に対しては早期手術は安全(Tunny F Eur Heart J 2007;28: I 1155-1161)大きな梗塞では術後脳合併症の悪化を防ぐ目的で2-3週後の手術を推奨(Gillinov AM Ann Thorac Surg 1996;61:1125-1130)Eishi K J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:1745-1755)脳動脈瘤に対してインターベンションを行い2-3週待機後の手術を推奨(Chapot R Radiology 2002;222:389-396 Asai T eur J Cardiothorac Surg 2002;21:948-950)	除外	2006年のAHA、そして、2009年のESCのガイドラインに準じて、脳合併症に対する手術のタイミングを論じています。一応、採用としましたが、総説ですので、除外しても良いかもしれません。	
8	Eishi et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;110:1745	多施設、観察研究	国循外科、マルチセンター(日本外科学会) 脳合併症(IEの手術例2523例)のうち脳合併症を起こした241例の中で181例について詳細に検討	なし	なし	IE患者すべてのうち9.7%が脳合併症をおこした。脳梗塞の発症から4週以上経過してからの病院死亡率は7.0%、脳合併症悪化率は2.3%でそれ以前24時間以内 66.3% 45.5%、2-7日31.1% 43.8% 8-14日 16.7% 16.7% 15-21日10.0% 10.0% 22-28日 26.3% 10.5%で いずれの時期に施行した場合と比較しても低かった。脳合併症悪化と手術の間隔とは有意な関連があった。脳合併症に対するリスクファクターは①脳梗塞の重症度②間隔③治療困難な心不全であった。	採用	脳合併症のタイプ①脳梗塞64.6%②脳出血31.5%③脳膿瘍2.8%④髄膜炎1.1%であった。脳出血の1例で24時間以内に手術を施行したが死亡、2-28日に手術をした10例は悪化なし。それでもやはり脳出血では4週過ぎてからでも悪化が19.9%にみられた。	
9	Epaulard et al. Scand J Infect Dis. 2009;41:558	単施設、観察研究	IE34例	なし	なし	症状および/またはCTによって脳合併を診断 34例中26例に症候性脳合併症、最終的には全例脳合併症あり IE診断の遅れの平均は脳合併症診断後平均8日(0-40日) 診断が遅れたケースは血液培養陰性であった。 全体の生存率は67.6% IE診断の遅れは直接生存率には影響しなかった。Vegeが小さいこと、ブ菌以外の起因菌であることは良好な予後に関連した。血液培養陰性例では注意が必要である。	除外	CT,MRIによる脳塞栓などの脳合併症とIE診断の遅れに注目しており、手術後の能祖合併症の変化の記載がない手術後脳合併症発症が3例	

10	Fukuda et al. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2014;20:229	単施設、観察研究	手術を施行した左心系IE38例	手術前にCTを施行 脳合併症のある16例と 脳合併症のない22例とを 比較	なし	脳合併症【診断】から施術までの期間 27.8±7.8日(平均23日) 脳合併症症例16例中12例が脳梗塞で巣症状があったものは3例このうち1例が細菌性脳動脈瘤の破裂で死亡した。細菌性脳動脈瘤はこの症例を含め4例に認められたが、残りの3例は9-51日の間に手術を行い回復した。2例は手術前にclippingを行い、1例は心臓術後に開頭手術を行った。脳合併症を有する群の死亡率は6.3%(死亡1例)、非合併群4.5%(死亡1例)であった。	採用	細菌性脳動脈瘤について詳細に検討死亡した細菌性動脈瘤症例は手術後CTで細菌性動脈瘤の増大傾向を認めclippingを計画していたが破裂して死亡した。著者は細菌性動脈瘤にたいする心臓手術前の処置を勧めている。	
11	Garcia-Cabrera et al. Circulation. 2013;127:2272	観察研究	スペインの多施設共同研究(8施設)。左心系IE 1,345例の後ろ向き研究(1984年-2009年)。研究目的は以下の4つ。①脳合併症の頻度、②脳合併症につながるリスク因子、③脳合併症と治療成績、④開心術への影響			①脳合併症は340人(25%)で、内訳は虚血192人(14%)・脳炎・髄膜炎86人(6%)・出血60例(4%)・脳膿瘍2例(1%)。脳虚血は小さな脳梗塞(small ischemic complications) 138例と中等度から重度(moderate-severe) 54例に分けられていた。 ②すべての脳合併症に関わる独立したリスク因子は以下の4つであった:3cm以上のvegetation(HR 1.91)、黄色ブドウ球菌(HR 2.47)、僧帽弁感染(HR1.29)、抗凝固療法(HR 1.31)。一方、抗菌薬治療は、脳合併症のリスクを75%から33%へ改善させた。③全体の死亡率は30%で、神経障害があると死亡率が有意に跳ね上がった(合併していると45%、なければ24%、p<0.01)。中等度から重度の脳梗塞(ischemic stroke HR1.63)と脳出血(HR 1.73)は、予後不良に有意に関連していた。特に抗凝固療法は出血イベントに大きく関わっていた(HR 2.71)。 ④脳出血症例に対する手術のタイミングと死亡率を解析すると、出血を起こしてから4週間以内の手術では死亡率が75%、それ以降の待機手術は40%であった(統計上は有意差なし)。	採用	開心術後の死亡率が高すぎるのが気になります(年代のせい?)。結論は脳出血症例では4週間以上の待機手術が良いということのようです。残念ながら脳梗塞に関しては、早期手術と待機手術に関する明確な結論なし。中等度以上の脳梗塞で手術を受けたのが15名いて、脳梗塞から2週以内の早期手術が5例、2週以降の手術が10例でした。死亡率はそれぞれ40%(2/5例)と20%(2/10例)であった。小さな脳梗塞症例で手術を受けたのは54人で、2週間以内の早期手術が38人、それ以降の待機手術が16人でした。開心術後の死亡率は48%(18/38例)と50%(8/16例)でした。	中等度から重度の脳梗塞の定義は、CTで多発性脳塞栓、もしくは、単発脳塞栓であっても脳葉の30%以上を占めるもの。それ以外を小さな脳梗塞としているようです。
12	Habib et al. Curr Opin Cardiol. 2007;22:77	その他	総説				除外	脳合併症に対する早期手術に関しては、2007年の時点で存在したガイドラインを引用して書かれています。早期手術が勧められるのはTIAのみ、他の脳合併症はできる限り待機的に手術。症例によって最終判断と書かれています。除外と判断しました。	
13	Hornig et al. J Stroke Cerebrovasc Dis. 1993;3:222	観察研究	IEと診断された155例(158エピソード)中、脳合併症を有する21例(14%)			脳合併症は21例(14%)の内訳は、脳塞栓10%、脳内出血3%、SAH1%であった。死亡率は脳合併症を有する症例で33%、ない症例では4%であった。脳出血を有する症例の経過は重篤で死亡率は80%であった。脳合併症の62%は抗菌薬開始2日以内に生じていた。29%は2週以降に生じていた。脳合併症の内、開心術を受けたのが7名(脳梗塞5例・出血2例)であった。抗生剤開始から2日以内に手術を受けたのは3例で、内2例が死亡した。死因は、1例が脳出血の再発、他の1例は脳梗塞後の頭蓋内圧亢進であった。残りの4例が10日目以降に手術を受け、死亡例はなし。	除外	脳合併症の内、開心術は7例のみ。症例数が少なく脳障害の程度のも不明なので除外と判断しました。	
14	Hosono et al. The Journal of heart valve disease. 2010;19:321	観察研究	弁置換術前に脳血管障害を合併したIE 21例(脳梗塞13、出血性脳梗塞4、脳出血4) 全例に心臓手術がされている			径15mm以下の出血を伴わない小梗塞の場合、2週間以内の手術であっても、安全に行えた	採用	脳血管障害の確認はCTで行っている	追加文献5/1/2017 後ろ向き単施設研究 CQ1では除外した Morris論文にて引用

15	Jaffe et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 1989;98:181	観察研究					除外	新しい生体弁による弁置換の話です。術後にIEが生じなくなった症例がいたとのことです。IEに関するものではないので除外と判断しました。
16	Kanemitsu et al. Circulation Journal. 2016;80(5):1148	観察研究	活動期IEに対して僧帽弁形成術を行った43例				除外	脳合併症と手術に関する記載なし。
17	Kang. Heart. 2015;101:1786	その他	総説			2009年のESCのガイドライン、そして、2014年のAHAのガイドラインなどが引用されている。大きな脳梗塞では2-4週間、頭蓋内出血では少なくとも4週間の待機手術とすべきである。無症候性脳梗塞やTIAでは遅滞なく手術は可能である。「脳梗塞例で手術が必要な場合、梗塞内に出血がなく、昏睡でもなければ場合、手術を遅らせるべきではない。」といつも通りの記載となっていました。脳梗塞の大きさ・程度に関しては踏み込まれて記載されていません。「手術のタイミングは患者個々で、リスクとベネフィットを考慮して決定されるべきであり、早期手術のベネフィットが手術リスクを上回るようであれば早期手術は強く適応となる。」と記載されています。	除外	総説で過去のガイドラインに準じています。一応、採用としましたが、ガイドラインに準じた総説ですので、除外しても良いかもしれません。
18	Liu et al. J Craniofac Surg. 2016;27:e773	その他					除外	症例報告です。脳出血後の脳膿瘍に対する外科治療。IEとは関連なし。
19	McKay et al. N Z Med J. 2002;115:124	観察研究	手術を行ったIE29例 (NVE27例とPVE2例)の報告			入院死亡は5例(17%)で、内3例が術後脳出血による死亡であった。感染瘤破裂を疑ったと本文中に記載あり。	除外	症例数が少ない上に、脳合併症の記載が乏しい。また、早期手術に関する記載がありませんでしたので除外としました。ただし、術後に脳出血が3例いて、感染瘤破裂との関連を疑ったことは、IEに対する術後の管理に関して、メッセージ性はあると思います(術後も繰り返し画像評価を行う。特に術前MRIで微小出血があるような症例では)。
20	Miura et al. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2013;61:551	総説	7論文 N=34,21,29,25,8,63,65	surgery 発症後4-27日	なし	神経学的悪化0-6.3%	採用	梗塞巣サイズ記載あるものもないものあり
21	Miura et al. General Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2014;62(8):488	観察研究	活動期僧房弁IE57例を後ろ向きに解析、脳梗塞合併26例 長崎	脳梗塞発症後2週間以内の手術	なし	脳梗塞合併例悪化4/26 脳梗塞非合併例新規発症4/30	採用	

22	Morris et al. Neurohospitalist. 2014;4:213	その他	総説			TIA、無症候性脳梗塞、そして、小さな梗塞は早期手術は可能。特に大きさ15mm未満の脳梗塞であれば安全なようである(大阪市立大学の細野医師の論文引用)。大きな脳梗塞をもつ症例では、4週間以上の待機手術が良いであろう。大きな脳梗塞症例で早期手術が必要な場合は、脳障害の程度、開心術の必要性、開心術のリスクなどを天秤にかけて、個々の症例で決定してくださいと記載されています。どれくらいの脳梗塞を大きな脳梗塞とするのかに関しては記載なし。脳出血は少なくとも4週間以上あけてからの手術が良い。微小出血に関して、待機手術にする必要はなさそうだと記載されていました。	除外	2006年のAHA、そして、2009年のESCのガイドラインに準じて、脳合併症に対する手術のタイミングを論じています。一応、採用としましたが、総説ですので、除外しても良いかもしれません。	
23	Novy et al. Med Mal Infect. 2013;43:443	その他	IEにおける脳合併症の総説。合併症を①ischemic stroke、②Cerebral hemorrhage、③ICMA (intracranial mycotic aneurysm)、④Meningitis and brain abscessに分けています。			「最近の観察研究では、非出血性の脳梗塞で神経障害が高度でなければ、早期手術が良いとするものが多い。しかし、比較研究がないので、早期手術を強く推奨するにはエビデンスが足りない。」と記載されています。以下は詳細です:①無症候性脳梗塞とTIAでは術後に神経症状が悪化することはまれ。②手術のリスクというものは、術前の神経症状次第である。③脳出血が否定された脳梗塞で、神経障害が高度でない場合、心不全・抵抗性感染・膿瘍形成・塞栓のリスクが高い症例で手術が必要な時に、手術を遅らせるべきではない。④脳出血症例では少なくとも1か月は手術を延期するのが良い。⑤微小出血は感染瘻との関連が指摘されている。微小出血は、開心術後に脳出血やくも膜下出血を起こすリスクがあるようだ。⑥破裂した脳動脈瘤や大きな脳動脈瘤は、場所・mass effectの状態によって、脳外科手術、もしくは血管内治療のいずれかを、開心術に先立ち行う。	除外	Reviewなので、2015年のESCのガイドラインに似ています。一応、採用としましたが、総説ですので、除外しても良いかもしれません。	
24	Ohira et al. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014;62:608	観察研究	活動期感染性心内膜炎と診断され、手術を受けた30例	手術	術後脳出血が生じた4例と、生じなかった26例の術前頭部MRI所見を比較。急性期脳梗塞はdiffusionで、微小出血はT2*-MRIで同定した。	術後脳出血4例中2例(50%)が死亡。多変量解析で、急性期脳梗塞と微小出血の両者が存在することが、術後脳出血の独立した予測因子であった(オッズ比16.5、95% CI 1.35-201.3、p=0.03)。	採用	採用としましたが、症例数が少ないのが問題です。また、IEの診断から手術までの日数には有意差を認めています。術後脳出血症例では、有意に短い結果でした(8.0±5.7日 vs 30.7±25.4日)。この解釈が難しいように思います。脳出血の内容はSAHのみが2例、SAHと脳出血が1例、SAHと脳出血と硬膜下血腫が1例。脳出血が判明した時期に関する詳細な記載はありませんでした(4例中2例は術中出血が疑われています)。	
25	Okazaki et al. Cerebrovasc Dis. 2013;35:155	観察研究	開心術を受けた左心系IE 85例を対象。MRIは禁忌がない限り全例で施行した。症例は大阪大学関連の6施設の症例。対象期間は2004年から2011年。MRIはIEの診断がついて14日以内に行った。検討項目は以下の2つ。①術前のMRI所見・その頻度・急性虚血病変に関わる因子、②術前にみられた急性虚血病変が術後30日以内の神経障害に関連するか?			①急性虚血病変は47例(55%)で、その内、症状があったのが19人であった(無症候性が多かったということ)。病変の特徴は、10mm未満の小さなものが24人(60%)、多発性が36人(77%)、多領域に及んでいたのが30人(64%)であった。虚血病変がない症例と比較すると、病変を有した症例は高齢で、有意にWBCとCRP値が高く、ヘモグロビン値が低かった。多変量解析では、WBC数(1SD上昇するとORは2.21、95% CI 1.23-4.35)とCRP値(1SD上昇するとORは2.33、95% CI 1.27-4.96)の2つが、急性虚血病変に関わる独立因子であった。②術後神経合併症を生じたのは3例(脳出血1、視床出血1、硬膜下出血1)で、いずれも術前にstrokeは合併せず。ただし、MRIでは無症候性虚血を2例に認めた。他の1例はMRIで病変なし。術前の急性虚血病変の存在と術後神経障害には関連なし。	除外	手術のタイミングに関しては詳細な記載なし。そのため、除外とします。MRIから開心術までは平均22±27日(中央値13日)と明記されていますが、早期手術が何例いたのか?は記載されていませんでした。なお、虚血病変を有したグループと病変がなかった群では、MRIから手術までの期間に差はなし(いずれも22±27日)。	本研究の結論は以下: MRIは、無症候性虚血病変を高頻度に同定できる。急性虚血性病変の特徴は3つ(小さい・多発・多領域)。炎症反応が虚血病変の発症に関連している可能性あり。

26	Okita et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2016;50:374	観察研究	活動期左心系IEと診断され、手術を受けた568例。内訳は、①非出血性脳梗塞が118例、②頭蓋内出血が54例、③脳合併症なしが396例。手術のタイミングと脳合併症を有する症例の臨床成績が検討されています。			①非出血性脳梗塞の解析では、入院死亡のリスク因子は、PVE (p=0.045)、CRP高値 (p<0.001)、高齢者 (p<0.001)であった。手術とのタイミングでは、2週間以上の待機手術では入院死亡は高い傾向であった。統計的には、早期手術(脳梗塞から7日以内)と比べて、15日から28日までの間に行った手術 (OR 5.90 p=0.107)、29日以降の手術 (OR 4.92, p=0.137)は入院死亡が多い傾向であった。実際の入院死亡率は15日から28日の手術が13.6%と最も高かったと記載あり。一方、2週以内の手術は5%であった。②頭蓋内出血例における入院死亡のリスク因子は、CRP高値 (p=0.002)と高齢者 (p<0.001)であった。脳梗塞症例とは異なり、早期手術(脳梗塞から7日以内)と比べて、8日から21日以内の手術 (OR 0.79, p=0.843)、そして、22日以上手術 (OR 0.12, p=0.200)は入院死亡が低い。実際の入院死亡率は7日以内の手術は15.4%、8日から21日は5.9%、22日以降は0%。	採用	まとめ:脳梗塞では診断から7日以内の早期手術が良さそう。頭蓋内出血では、早期手術は良くなさそう。Limitations:統計上有意差が出ていない、手術を行った症例だけが含まれている、他施設共同研究なので術前の画像評価方法がさまざま(CTだけの症例あり)。脳梗塞の診断は主に、①症状と②画像所見によっている→無症候性と症候性で分けられていない。神経症状の重症度も分けられていない。感染瘤(脳出血の原因が感染瘤であったかなど)に関しての解析はなされていない。	
27	Parrino et al. Ann Thorac Surg. 1999;67:59	観察研究	ヴァージニアヘルスサイエンスセンターに入院した左心系IEで、理学所見で神経障害の診断がついた33名(1978年から1996年)。TIAは除かれています。			①33名中、23名は局所の神経障害でその死亡率は22%、残りの10名は非局所性(diffuse encephalopathyびまん性脳障害)で死亡率は60%であった(p<0.05)。②33名中、手術は14例(42%)に、保存的治療は19例に行った。死亡率は手術が21.3%(3名)、保存的が42.1%(8名)で有意差なし。手術群で1週間以内の早期に手術を行ったのは10例、71%であり、内8例が3日以内であった。手術死亡となった3例のタイミングをみても、いずれも24時間から72時間のタイミングで手術を行っていた。③生存例の内、神経障害の悪化が生じた頻度は、手術グループが18.2%、保存的グループが9.1%で有意差はなかった。	採用	採用にしましたが、研究の年代が昔です。また、症例数が少なく、脳梗塞と出血が混じっています。画像評価は1名を除いた32名で施行されており、23例で病変があった。	結語は以下です:外科治療、内科治療のいずれにおいても脳合併症を有するIEの死亡率は高い。早期の外科治療を要した、もしくは、受けた症例の経過は比較的良好。
28	Piper et al. J Heart Valve Dis. 2001;10:703	観察研究	IEの診断を受けた288例(1978年から1993年)。非塞栓症例が180名、塞栓症例が108例。この108例の内、脳梗塞合併は86例で、他の22例は末梢塞栓。			脳梗塞86例の扱いは、手術が39例(44%)、保存的が47例であった。術後の梗塞後出血の発症率は、脳梗塞発症から72時間以内の手術は4%、3日から8日では20%、そして、8日以降では44.4%であった。生存に関しても、72時間以内の早期手術が有意に良好であった(vs 3日から8日 p<0.001, vs 8日 p<0.001, vs 保存的 p<0.0001)。	採用	問題点:①症例数。手術39例の内、72時間以内の手術が25例、3日から8日が5例、8日以降が9例であった→一番多いのが72時間以内。②脳梗塞の程度が不明。③脳梗塞86例中11例で出血を合併していた。5例は保存的で、6例は手術を受けた→この6例の詳細が不明。	結語:開心術に伴う梗塞後出血を回避するには、脳梗塞発症から72時間以内の手術が良いようだ。
29	Pruitt. Curr Treat Options Neurol. 2013;15:465	その他	神経内科医からの総説			①TIAや小さな脳梗塞に対して早期手術が勧められる(→脳梗塞の大きさに関しては記載なし)。②早期手術の適応として外れるのは、昏睡、大きな脳梗塞、そして、頭蓋内出血症例である。③神経内科医は、外科チームを支えることができる(神経所見から外科治療が可能かどうか)。	除外	一応、採用としましたが、総説ですので、除外しても良いかもしれません。	脳梗塞に対して早期手術が安全にできるかどうかは、2013年発表のBarsicらの報告を引用していました(脳梗塞症例に対して早期手術(2週間以内)を行っても入院死亡率は高くない。昏睡や脳出血がない脳梗塞であれば、手術適応が必要な場合、待機手術にするメリットはないという報告)。開心術による梗塞後出血のリスクに関しては、Yoshiokaの論文が引用されていました(早期手術、および、待機手術ともに開心術によって梗塞巣が出血病変に変わるリスクはととも低い。梗塞後出血の観点からは外科治療を遅らせるメリットはないという報告)。
30	Raman et al. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2016;24:523	観察研究	Strokeと診断後、10日以内に開心術を行った12例(脳梗塞6例、脳出血6例)。神経所見の評価は、術前がNIHSS、そして、術後はGlasgow outcome scaleを用いた。			入院死亡率25%。12例中11例では神経学的な回復は良好であった。体外循環時間の長さと神経学的評価結果には関連なかった。	除外	症例数、そして、脳梗塞・脳出血の程度に関する記載(特に画像上の大きさ)が不足しており、除外と判断しました。	Discussionでは脳梗塞と脳出血に対する外科治療の結果に、大きな違いはないと記載されている。

31	Rohmann et al. Eur Heart J. 1992;13:446	観察研究					除外	TEEの論文です。塞栓を起こしやすい症例の特徴が報告されています (vegetation 10mm<, 僧帽弁)。	塞栓を起こしやすい特徴の症例に対しては、早期手術が良いだろうとまとめられています。早期手術が安全にできるかどうかの検討はなし。
32	Rossi et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2012;14:72	メタ解析	timing of surgery, Oxford	GL(1), review (1), prosp (2), retro (13), case (3)			採用		
33	Ruttman et al. Stroke. 2006;37:2094	観察研究	1985-2004に手術を受けた214例のIE患者を20年間フォローした。65例(このうち61例でCT/MRIで確認)脳梗塞イベントを生じた。			脳虚血イベント発症後、さらにイベントを繰り返さなかった例では手術死亡率は低い	採用	無症状患者に対するMRIの有用性を見たものではない	追加文献5/1/2017 CQ1では除外した
34	Sakamoto et al. J Heart Valve Dis. 2014;23:744	観察研究	Kobe, 28 nafamostat	open surgery	none	Nafamosta with low heparin can reduce deterioration of brain complication	採用		
35	Shang et al. Ann Thorac Surg. 2009;87:1728	観察研究	2002-2007, 単一施設の89例の僧房弁IE。このうち58例が活動期IEであった。入院後4日以内にMVP実施。			周術期死亡は4例, 4.4%	採用	脳病変の重症度について定量化されていない	追加文献5/1/2017
36	Silver et al. Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;16:104	総説	Brown Univ. neurology approach	薬剤, IVR含む			採用		
37	Snygg-Martin et al. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2008;47:23	観察研究	前向き観察研究。61例の患者を組み込み。MRIと脳脊髄液で脳イベントを検出。MRIの異常は27例。無症候例は10例(16%)。手術後に神経所見の悪化はなかった。			有症候性脳イベントは全体の35%。MRIを用いた場合には脳イベントの検出が47%に上昇する。MRIと脳脊髄液を検査するとそれが74%まで上昇する。	採用	無症候性の脳イベントの検出のためにMRIが有用であるというを示す。	追加文献5/1/2017 CQ1では除外した
38	Soma et al. Jpn Circ J. 1991;55:799	観察研究, 多施設	慶大外科, n=205,	Surgical vs Medial			除外	コンセプトが古い	
39	Sonneville et al. Ann Intensive Care. 2011;1:10	総説	Paris	ICU management			除外	手術時期については言及無し	
40	Sorabella et al. Ann Thorac Surg. 2015;100:501	観察研究	Columbia Univ. n=308 surgery for AIE (1996-2013)	stroke 54, 6.0 days after stroke	non stroke 254	no difference , 30 dm, new stroke	採用		
41	Sugimoto et al. Surg Today. 1996;26:679	症例報告	姫路, n=9				除外		
42	Suzuki et al. Int J Cardiol. 2017;227:222	観察研究	榑原 n=25	Early 19, during same hospitalization? Urgent < 48 hrs	convent 6	early deart 11 % vs 50 %	採用	early の基準が不明	
43	Thuny et al. European heart journal. 2007;28:1155	観察研究	前向きに登録した496症例(1990-2005)。CTを系統的に実施。MRIは系統的には行っていない。			脳合併症のあった患者では手術を行った方が予後がよい	採用	MRIによる診断については言及していない	追加文献5/1/2017 CQ1では除外した
44	Wan et al. J Heart Valve Dis. 2014;23:609	観察研究	Samsung n=39, 1994 - 2011, 5 abscess, 10 bleeding, stroke - surgery 10.1 days	open surgery	none	1 ed, new stroke 5,	採用	bleeding 多し	
45	Wang. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2011;13:586	総説	ESC ACC guideline 1552 prospective study 19,543 STS database	surgery	medical	surgery reduced mortality	除外	mortalityのみの記載	
46	Wilbring et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2014;18:740	観察研究	1997から2012に手術を行った495のNVE中の神経合併症を有した70例(14.1%)。		神経合併症を有しなかった425例(85.9%)	内訳は虚血性脳梗塞75.7%, 脳髄膜炎12.9%, 脳内出血8.6%。手術までの期間は全体で8.7 ± 10.3日, 脳梗塞例で8.0 ± 7.0日, 脳出血例で17 ± 24日。術後の神経学的所見は22.9%で不変, 67.1%で改善, 10%で悪化。脳出血例では33.3%で術後症状の悪化を認めた。院内死亡率は17.2%。	採用	多職種介入を行っている	追加文献

47	Yanagawa et al. Circulation. 2016;134:1280	総説		surgery		non hemrrhagicは4, 24の引用がメイン 早期手術 hemorrhagicは早期手術はmortalityあがる	採用		
48	Yeates et al. Heart Lung Circ. 2010;19:523	観察研究	Brisbane n=13 hemorrhagic infarction 3, non-hemorrhagic 10	surgery 脳梗塞発症後3-60	none	non hemrrhagic 悪化1/10 hemorrhagic 悪化0/3	除外	症状のみの記載で詳細不明	
49	Yoshioka et al. Ann Thorac Surg. 2012;94:489	観察研究	102 IE patients 64 acute cerebral infarction	early operation < 2weeks	delayed opearation	出血性梗塞発症は差がなく、低い 術前と違う部位に術後脳出血発症あり	採用	術前の梗塞巣の大きさの検討あり	
50	Yoshioka et al. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45:1082	観察研究	30 IE patients 頭蓋内出血を伴う 18脳出血、8クモ膜下出血、4出血性梗塞	手術 発症から手術まで平均22. 5日	none	術前の出血が拡大した症例はなし。術前と違う部位に出血発症が2例	採用	頭蓋内出血を伴う症例に対する手術の検討	
51	Zhang et al. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1995;1(5):279	観察研究	91 IE	発症から19日-20ヶ月に手術	none	8例死亡 脳出血1例	除外	脳合併症についての記載なし	
52	Zisbrod et al. Circulation. 1987;76:V109	観察研究	15 symptomatic embolic stroke 11 non hemorrhagic infaction, 1 hemorrhagic, 1 subdural hemotoma, 2 meningitis?	手術 発症から手術まで3-21日	none	1例死亡 その他神経学的に回復	除外	術後CTなし 症状のみ	
53	岡本 et al. 胸部外科. 2015;68(11):888	観察研究	活動期手術を行った症例のうち脳合併症を有する17例	なし	なし	2週間以内に手術を行った早期群10例 2週間以後に手術を行った晚期群7例を比較 術前脳合併症は早期群で脳梗塞8例(多発性2例)脳出血2例、晚期群で脳梗塞5例(多発性3例)脳出血2例晚期群の1例で脳合併症の悪化を認めたが、早期群には悪化はなし 脳出血の4例は心臓早期手術を先に行ったものが2例(脳出血から手術までの時間はそれぞれ1日と2日、CTまたはMRIで出血範囲は2-3cm大)開頭術を先に行った2例はいずれも約4cm大の出血)うち1例は脳出血発症後数日経過で出血の大きさが5cmを越え浮腫も増悪して開頭術先行になった。 活動期IEで脳合併症早期に外科手術を行っても術後悪化は認めなかった。開頭術を先行した症例の予後も良好で周術期を乗り越えられれば予後も期待できる。8年生存率 早期90% 晚期86%で2群間に差はなし。	採用	脳出血の範囲がCTまたはMRIで2-3cm大であれば早期手術による影響は強くない可能性があるが、短時間で増大増悪する場合もあり注意が必要	
54	岡本 et al. 日本心臓血管外科学会雑誌. 1992;21(3):223	観察研究	手術を行ったIE37例 (NVE35例 PVE2例 ActiveIE21例 Healed IE 14例)	なし	なし	Active IEの早期死亡3例(14.3%) 遠隔期死亡2例(9.5%) healed IEでは早期晚期それぞれ死亡1例(6.3%) 早期死亡で脳梗塞1例遠隔期死亡に細菌性脳動脈瘤、末梢動脈瘤死亡2例を認める	除外	術前脳塞栓の悪化なのかどうなのか脳合併症の変化が記載されていない	

55	加藤 et al. 日本胸部外科学会雑誌. 1992;40(4):513	観察研究	IE46例	内科外科治療の対比 内科17例外科29例		脳合併症は内科、外科ともに4例(全て脳塞栓)内科1例に脳膿瘍合併 内科治療群の死亡は6例(35.3%)で死因は脳梗塞が最も多く3例 外科治療群では早期手術群9例中死亡1例(3.6%)で死因は多臓器不全。慢性期手術20例には脂肪はなかった。脳塞栓合併例では脳塞栓発症後4-48日(平均20日)で弁置換術を施行。術後脳出血を起こしたものの、神経症状の悪化したものはなかった。	採用		
56	佐藤 et al. 胸部外科. 2015;68(11):930	観察研究	NVE手術例51例	大きな脳梗塞脳出血細菌性脳動脈瘤は2-4週後の待機手術、梗塞範囲が小さく出血性変化がなしたまたは他手術適応を有する場合には早期手術	なし	AVR28例MVR26例MVplasty9例 術前脳梗塞19例中9例、術前出血性脳梗塞10例中3例に早期手術施行手術死亡なし 早期手術を施行した出血性脳こうそく3例はいずれも軽度のくも膜下出血で細菌性脳動脈瘤はなし 巨大vege、心不全から早期手術を施行 術後新規脳合併症を早期手術群で3例(多発性脳梗塞;2例術前脳梗塞の出血性脳梗塞伸展;1例)認めた。待機手術群には悪化例はなかった。	採用	PVE脂肪の術後在院死亡の危険因子として心不全の悪化と早期PVEが垂検出されたが、脳合併症は残らなかった。	
57	細野 et al. 胸部外科. 2015;68(11):919	観察研究	PVE35例(29患者) 早期PVE6例			術前脳合併症13例 脳梗塞11例 小梗塞(≤15mm)9例 大梗塞(>15mm)2例 脳出血2例 術後新たなmび合併症wp1例に認めたが、術前脳合併症併発例の術後脳病変の悪化はなかった。	採用	PVE脂肪の術後在院死亡の危険因子として心不全の悪化と早期PVEが垂検出されたが、脳合併症は残らなかった。	
58	上久保 et al. 日本心臓血管外科学会雑誌. 2004;33(1):2017/01/05						除外	脳合併症に関する記載がない。	
59	杉本 et al. 日本胸部外科学会雑誌. 1992;40(7):1055						除外	脳合併症は2例のみ。手術のタイミングに関する記載が乏しい。	
60	丹羽 et al. 日本小児循環器学会雑誌. 2000;16(6):907						除外	中枢神経合併症の記載がなく、また、活動期IEでの手術が4例と少なく、今回の解析からは除外する。	
61	竹久保 et al. 新潟医学会雑誌. 2007;121(8):466						除外	ASIに対する生体弁によるAVRの長期成績の報告。IEは術後に1例生じているのみ。今回の検討には関連がなく除外する。	
62	武田 et al. 心臓. 2014;46(10):1346	症例報告	n=8	surgery 3, stroke 3			除外		
63	伏見 et al. 秋田県医師会雑誌. 2014;65(1):13	ケースシリーズ/症例報告	2009年3月から2013年6月まで。n=21。年齢は18歳から88歳、平均年齢65.0±19.4歳で、男性12例、女性9例				除外	21例と少数例であり、このうち5例を詳述している。	
64	福田 et al. 胸部外科. 2015;68(11):896	観察研究	n=23/57IE, 30d Dx - surgery	all surgery	none	1 death	採用		

65	澤崎 et al. 日本心臓血管外科学会雑誌. 2008;37(3):155	観察研究	n=16, onset -Dx 54.6 d, Dx - surgery 35.8 d	MV plasty all cases	none	1 dearth, MV plasty	採用		
----	--	------	---	---------------------	------	---------------------	----	--	--

#	文献	研究デザイン	P(患者)	I(介入)	C(対照)	O(アウトカムと結果)	採用/除外	コメント(除外の場合はその理由)	備考	論文の種類
1	Al-Karaawi et al. Heart. 2001;85:66	観察研究	歯科治療を受けた136人のsevere CHD	なし	なし	理論式で計算された菌血症への累積暴露程度は旧ガイドラインで規定された予防的投与必要手技と不要手技で差がなかった。旧ガイドラインで規定された予防的投与の必要性は適切だろうか。	除外	先天性心疾患の小児に限定されたデータ	小児領域で採用するかは別途決めてください。	
2	Baltch et al. Am Heart J. 1982;104:1335	観察研究	歯科クリーニングを受けた56人の弁膜症	28人は処置30~40分前にPCG静注。その後経時的に血液培養。	28人はPCG静注せずに処置し同様に経時的血液培養。	処置後5分後、30分後の菌血症発症率はPCG群で25%、15%、PCG非使用群で61%、11%。弁膜症例の歯科クリーニング時にはPCGが推奨されるのではないか。	採用	弁膜症の内訳不明。		その他
3	Bikdeli et al. J Am Coll Cardiol. 2013;62:2217	観察研究	1999年から2010年、メディケアの統計で65才以上のIEについて検討	なし	なし	IEによる入院は2005年まで増えたがそこから減少傾向にあり2007年以降も減少している。30日死亡率、1年死亡率も変化ない。	採用	抗菌薬の使用状況は不明	追加文献	ガイドライン変更前後のIE発症率
4	Cahill et al. Heart. 2017;	その他	菌血症関連研究 21 ケースコントロール研究 5 時間的傾向研究 10	なし	なし	抗菌薬不使用研究でIE増える傾向、ハイリスクにのみ使用する研究ではconflicting results。抗菌薬で菌血症は減るが低リスク群でIEが減るかは不明。	採用	systematic review and meta-analysis	追加文献	ガイドライン変更前後のIE発症率
5	Chen et al. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1826	観察研究	台湾の国のデータベースでIEで入院した713人。Case-crossover designで解析。同一人の中でIE入院から前12Wとそれより以前とを比較。	なし	IE発症前12W以前	同一人内でIE発症前12Wとそれより以前と比較して歯科治療の頻度は不変。歯科治療をしてもしなくてもIEが発症するという解釈か？	除外	弁膜症は17.5%(125例)のみ。内訳も不明。方法がよく理解できないが、エビデンスレベルとしては低いように思います。	方法がよくわかりません。	
6	Choudhury et al. Am J Cardiol. 1992;70:1453	観察研究	インドの一病院における1981年から1991年にIE186例の解析	なし	なし	平均年齢25才、リウマチ性弁膜症が最多(42%)など日本とはかけ離れた実情。	除外	インドでのIEの実情で日本におけるIEガイドラインの参考にならない。		
7	Dayer et al. Lancet. 2015;385:1219	観察研究	2013年までのイギリスでの歯科治療件数と感染性心内膜炎の発症率を比較	なし	なし	2008年以降にIEは0.11例/1000万/月増えた。	採用	high-riskのみでなくlower-risk例でもIEが増えている。	重要文献	ガイドライン変更前後のIE発症率(NICE)
8	Dayer et al. QJM. 2013;106:237	その他	NICEガイドラインの遵守状況について歯科医、循環器医・外科医、感染症医にインターネットでアンケートを行った。	なし	なし	1168人から回答を得、99%がガイドラインについて知っていたが、歯科医の87%がガイドラインを遵守していたが、循環器医・外科医の61%は遵守していなかった。	採用	イギリスではNICEガイドライン後IEが増えたとの報告があるが、ガイドラインを遵守せず予防的投与を続けていた医師がいる。皆がガイドラインに従っていたらもっとIEが増えていたかも知れない。		その他

9	Delahaye et al. J Am Coll Cardiol. 1999;33:788	観察研究	フランスローヌ・アルプ地方の病院に入院した全IE症例(1990年11月～1991年10月)	なし	なし	予防的抗生剤投与はIEの危険性を持つ11例中8例で施行されていなかった。55例中32例で抗生剤投与前の血液培養が行われていない。23例で抗生剤が適切ではなく、61例中16例で起因菌進入路の治療が行われていない。2週間以上の抗生剤治療でも高度心不全か遷延性発熱があった19例中、5例で手術施行が遅れ、3例で手術が施行されなかった。	除外	ガイドラインに準拠しているかを検討して、歯科治療時の予防的抗生剤投与の必要性について言及していない。		
10	DeSimone et al. Mayo Clin Proc. 2015;90:874	観察研究	Olmsted countyに在住する全成人(1999～2013年)を対象とした。さらに、NIS退院患者データベース(2000～2011年)も解析。	なし	発症率を1999-2002, 2003-2006, 2007-2010, 2011-2013の年代別に集計し、年代毎の発症率を比較した。NIS退院患者データベースは2000-2003, 2004-2007, 2008-2011に分割し、同様に解析。	緑色連鎖球菌によるIEの10万人当たりの発症率は、1999-2002で3.6, 2003-2006で2.7, 2007-2010で0.7, 2011-2013で1.5であり、有意に減少している(p=0.03)。NISデータベースでは15,853, 16,157, 14,231例と減少した(p=0.05)。	採用	2007年のAHAのIEガイドラインで、侵襲的歯科治療に対する予防的抗生剤投与の適応が制限されたにもかかわらず、Olmsted地域でも米国全体でも緑色連鎖球菌によるIE発症率は低下した。しかし、ガイドライン発表以降も歯科医の70%は予防的抗生剤投与を行っている。		ガイドライン変更前後のIE発症率
11	Durack et al. JAMA. 1983;250:2318	観察研究	IE予防に失敗した症例のnational registry(AHA)に登録された74例の内、十分な情報を得ることができた52例	なし	なし	基礎疾患として僧帽弁逸脱症が最も多く(17例)、先天性心疾患が15例、リウマチ性心疾患が11例あった。10例が人工弁感染であった。48例(92%)は歯科治療後に発症した。その多くの症例で経口ペニシリンが投与されていた。43例中27例(63%)は、予防に使用された抗生剤に感受性を持つ起因菌で発症した。	採用	母集団のサイズが不明であり、発症頻度は分からない。(補足)抗生剤予防投与とされている例もあることを示した。但し母集団が不明であることは上述の通り。また、この当時はペニシリン点滴が推奨されていた。1984年から経口ペニシリンが推奨されるようになり、アモキシシリンが推奨されるようになったのは1990年から。		その他
12	Duval et al. Clin Infect Dis. 2006;42:e102	その他	予防的抗生剤投与を行わないことによるIEの年間発症率を、1600万人の地域住民で推定するため、CANEVASとPAQUIDという臨床研究から抽出した2805例(25-84歳)のサンプルで解析。(補足)上記2つの研究の参加者にIEリスクがあるかどうか確かめて、それらの患者が歯科治療を受けたかどうか、受けた場合には抗生剤予防投与を受けたかどうかを聴取した。その数からフランス全体でのIEリスク患者と歯科手技の数を推計。さらに、IEの発生頻度を全国統計から算出し、比較した。	なし	なし	3.3%が基礎心疾患を持ち、年間270万人がIEリスクのある歯科治療を受ける。その62%で予防投与が行われない。フランスのIE症例1370例中37例が予防的投与が行われなかったために発症する。予防投与なしで歯科治療を行った場合1/46000でIEが発症する。人工弁では1/10700, 弁膜症では1/54300の発症が推定される。対して、予防投与が行われた場合には、1/150000の確率である。	採用	抗生剤予防投与を行っても、歯科治療によるIEを予防できるのはごく少数のみである。(補足)全国調査の貴重なデータだが、推計に推計を重ねており、IEの予防に必要な抗生剤投与数の信頼性は低いと思われる。一方、Franklinらの費用対効果解析はこのDuvalらの推計値を用いている。	追加文献。元となった二つの臨床研究の論文を確認できていないので、採用すべきか、除外すべきか判断できない。	その他

13	Duval et al. J Am Coll Cardiol. 2012;59:1968	観察研究	1991, 1999, 2008年の3年間にフランスの3地域の病院で発見されたIEによる全入院症例(20歳以上)をprospectiveに登録した。	なし	登録年の間の比較	IEの発症数は、1991, 1999, 2008年の順に323, 331, 339例であり、発症率は人口100万人当たり35, 33, 32例であり、有意な変化を認めなかった。緑色連鎖球菌によるIEに限っても変化はなかった。既知の弁膜症がない症例の黄色ブドウ球菌IEのみが増加した。	採用	フランスにおける2002年のIE予防ガイドラインの変更によって、予防的抗生剤投与は劇的に減少したが、IE発症には影響を及ぼさなかった。しかし、報告されなかった症例の存在、患者の地域外への移動、登録年による診断基準や診断精度の相違というバイアスがある。 (補足)抗生剤の予防投与が必要な例と実際に予防投与した例は1999年は17例中3例(17.6%), 2008年は16例中6例(37.5%)。全体として予防投与処方量が減ったかどうかの記載はありませんでした。		ガイドライン変更前後のIE発症率
14	Erichsen et al. Eur J Intern Med. 2016;35:95	観察研究	1994-2011のデンマークの初回IEに関する全国調査。5486例のIE(男性65%), 診断時の平均年齢63歳。	なし	1994-1996を基準として、その後3年ごとの発生率を基準値に対する割合として算出した	1994-1996で人口10万人・年あたり3.93であったIE発生率が、2009-2011には7.55(1.92倍(95% CI: 1.74-2.12倍))と増加した。男性における発生率の増加(2.28倍, 95% CI: 2.02-2.59)は、女性における発生率の増加(1.39倍, 95% CI: 1.18-1.64)に比べて大きかった。50歳未満のIE発生率に増加がみられなかったにも関わらず、80歳より高齢のIEの発生率の増加(3.38倍, 95% CI: 2.55-4.52)は最大であった。	採用	基礎疾患や合併症に関する情報が欠落している。抗生剤予防投与に関するガイドラインの変更との関連を見た研究ではない。同様に、抗生剤予防投与と使用量の変化との関連ははっきりしない。持続的にIE発生率が変化していることを示したデータでもある。 一応採用とするが、ガイドライン変更後の変化を検討する上では弱い結果といえる。	追加文献	ガイドライン変更前後のIE発生率
15	Franklin et al. Circulation. 2016;134:1568	その他	英国の研究。既存のデータを元にNICEガイドライン前後のコスト、QALYを計算。予防投与を行わない場合(NICE)、高リスクのみ予防投与を行う(AHA/ESC)、中等度リスクも含めて予防投与を行う場合の比較を行った。	なし	NICEガイドライン前を対象として解析	抗生剤予防投与は費用対効果がいい(QALYが増加する)だけではなく、費用を削減する結果となった。高リスク患者の予防投与だけでもQALYが増加し、費用を削減することができると。月あたり35件のIEを予防できたという仮定の下での計算。IE予防件数が少ない場合を仮定した感受性試験では月あたり2.76件予防できれば費用対効果が得られ、16.8件予防できれば医療費削減につながると。 高リスクIEに対する予防投与は月当0.12件予防できれば費用対効果がよく、0.74件予防できれば医療費削減につながると。	採用	経済的な評価。抗生剤予防投与、IEの発生頻度、その後1年間でのIEに関連した入院死亡を推計。NICEガイドライン後のIE増加を全て予防的抗生剤投与の中止に伴うものと推定している(自然増を算定していない)。病院外での死亡、合併症としての脳梗塞や腎不全発症は計算に含まれていない。抗生剤による副作用も計算に入れている。 費用の計算には英国での値段を使用しており、本邦にはそのままは当てはめられない。	追加文献	その他

16	Grattan et al. Can J Cardiol. 2015;31:1497 e23	観察研究	先天性心疾患を持つ外来受診患者(カナダの2医療機関)。高リスク群(IE既往、人工弁、膜様部周囲型VSDパッチ閉鎖後6ヶ月以内か残存シャント、ファロー四徴症術後右室流出路狭窄残存、フォンタン術後)が238例、低リスク群(VSD非手術例、ファロー四徴症術後右室流出路狭窄なし、僧帽弁逸脱症、大動脈弁狭窄症、心雑音が聴取できる動脈管開存症)が201例。	なし	群間比較	2007年4月以前には両群にIE予防を行うように推奨した。2008年4月以降は、低リスク群への予防投与は44.9%減少し、高リスク群で予防投与が行われなかった症例が9.3%あった。口腔衛生は2007年4月以前で44%、2008年4月以降で28%の症例のみで強調された。	除外	2007年のAHAのIEガイドラインに準拠しているかを検討していて、歯科治療時の予防的抗生剤投与の必要性について言及していない。(補足)ガイドライン方針変更後カナダにおいて先天性心疾患に対する抗生剤予防投与行動がどのように変わったかを示している。ガイドラインに準拠した行動をとっていない。北米において、ガイドライン変更後のIE発生率についての論文を解釈するときに念頭に置くべきデータだろう。先天性心疾患のデータであり、CQ4からは除外		
17	Hall et al. Clin Infect Dis. 1993;17:188	観察研究	・処置1時間前にペニシリンV2gを投与された上で、抜歯処置を受けた健康者(n=20)。 ・処置1時間前にアモキシシリン3gを投与された上で、抜歯処置を受けた健康者(n=20)。(スウェーデン)	なし	抗生物質術前投与なしで抜歯処置を受けた健康者(n=20)。	抜歯中に採血し血液培養を行ったところ、ペニシリンV投与群で90%、アモキシシリン投与群で85%、抗生物質非投与群で90%の患者に菌血症が認められた。また、抜歯10分後の採血においては、ペニシリン投与群で70%、アモキシシリン投与群で60%、抗生物質非投与群で80%の患者に菌血症が認められた。抜歯中、抜歯10分後のいずれの群においても、菌血症の発症頻度に有意差を認めなかった。	採用	抜歯後の菌血症の発生頻度を比較した研究であり、IE発症に関するものではない。(補足)抗生剤は菌血症を予防できないかもしれないが、菌血症後のIEを予防する効果が重要であることを示す意味で参考にすべき論文ではないか。他にも同様の論文が不採用となっているが、これのみ採用としました。	歯科治療の具体的な内容に関する言及がある。	その他
18	Imperiale et al. Am J Med. 1990;88:131	観察研究	IEに対する高リスクの心疾患を有し、初回自己弁IEを発症した患者のうち、12週以内に歯科治療を受けていた者(n=8)。(米国)	なし	IEに対する高リスクの心疾患を有し、12週以内に歯科治療を受けていたが、IEを発症しなかった患者(n=24)。年齢、心疾患の種類をP群と一致させている。	抗生物質投与(術前・術後の両方)を受けていた患者は、P群で1名(12.5%)、C群で15名(62.5%)であり、両群間で有意差を認めた種類をP群と一致させている。(オッズ比0.09、p=0.025)。	採用	・重度の心疾患患者に歯科治療を行う際には、抗生物質投与が有効であると考えている。 ・統計学的有意差は示されているが、P群C群ともn数が少ない。	・歯科治療の具体的な内容に関する言及はある。 ・「12週以内」の根拠が不明。 ・術前・術後の両方で抗生物質投与を受けた患者だけを抗生物質投与群としている。 ・抗生物質の量や投与期間に関しては検討していない。	症例対象研究
19	Keller et al. Am J Cardiol. 2017;119:317	観察研究	European Society of Cardiology 2009 (ESC2009) (その基準はACC/AHA2007と同様とされている)発表後、2010年~2015年にIEを発症した患者。(ドイツ)	なし	ESC2009の発表前の2005年~2008年にIEを発症した患者(ドイツ)。	P群のIE患者数(年間10,455人)は、C群のIE患者数(年間8,283人)と比較して増加傾向を示した。	採用	・抗生物質術前投与の割合についてのデータがなく、歯科治療に関するデータもない。 ・ESC2009の発表によって術前投与の頻度が低下し、IEが増加している可能性がある。	追加文献 歯科治療の具体的な内容に関する言及はない。	ガイドライン変更前後のIE発生率

20	Lacassin et al. Eur Heart J. 1995;16:1968	観察研究	心疾患を有しIEを発症した患者のうち、3か月以内に歯科治療(歯科治療以外に泌尿器、消化器、婦人科的処置を含む)を受けていたもの(n=171)。(フランス)	なし	心疾患を有し3か月以内に歯科治療(歯科治療以外に泌尿器、消化器、婦人科的処置を含む)を受けていたが、IEを発症しなかった患者(n=171)。年齢、性別、心疾患の種類をP群と一致させている。	・スケーリングと根管治療はIEのリスクとなる傾向を認めなかった(p=0.065)。一方で、抜歯とIEの間では関連性を認められなかった。また、スケーリングや根管治療の回数が増えるほどIEのリスクが上がる傾向を認めなかった(p<0.05)、抜歯ではそのような傾向は認められなかった。口腔レンサ球菌が原因菌であった患者のうち、P群では9/50(18.0%)、C群では2/50(4.0%)がスケーリングを受けており両群間で有意差を認めた(オッズ比5.25、p=0.025)。 ・歯科治療を受けた際に抗生物質術前投与を受けていた患者は、P群では6/26(23.1%)、C群では6/22(27.3%)であった。	不採用	・術前投与の効果が明確でない。 ・心疾患患者に術前投与を行うことにより、IE発症率を5~10%減らせるのではないかと推測している。 ・各歯科治療におけるIEリスクを示しているが、歯科治療ごとに分けているため、それぞれの対象者数が少ない。	・歯科治療の具体的な内容に関する言及はある。 ・「3か月以内」の根拠が不明。	
21	Mackie et al. Can J Cardiol. 2016;32:942	観察研究	AHA2007発表後、2007年4月1日~2013年3月31日までの間にIEを発症した患者。(カナダ)	なし	AHA2007発表前の2002年4月1日~2007年3月31日までの間にIEを発症した患者(カナダ)。	P群の1か月間のIEによる入院患者数の増加は、人口1,000万人あたり0.07名でありC群における増加(0.05名)よりも高い値を示したが、有意差は認めなかった。	採用	・抗生物質術前投与の割合に関するデータがなく、歯科治療に関するデータもない。 ・IEが増加傾向を認めたのは2011年以降であり、AHA2007報告後から4年も時間差があることから、AHA2007とIEの増加の間には関連はないと考えられる。 ・ブドウ球菌によるIEは増加傾向にあるのに対し、レンサ球菌によるIEは減少傾向にある。	追加文献 歯科治療の具体的な内容に関する言及はない。	ガイドライン変更前後のIE発症率
22	Maharaj et al. Cardiovasc J Afr. 2012;23:491	観察研究	・処置1時間前にアモキシシリン3gを投与された上で、抜歯処置を受けた健康者(n=40)。 ・処置1時間前にクリンダマイシン600mgを投与された上で、抜歯処置を受けた健康者(n=40)。(南アフリカ)	なし	抗生物質術前投与なしで抜歯処置を受けた健康者(n=40)。	抜歯3分後に採血し血液培養を行ったところ、アモキシシリン投与群で3名(7.5%)、クリンダマイシン投与群で8名(20.0%)、抗生物質非投与群で14(35.0%)の患者に菌血症が認められた。これらのうち、アモキシシリン投与群と抗生物質非投与群の間で有意差を認めた(p=0.003)。	不採用	・抜歯に際しての術前投与は有効であるが、行うことで菌血症が完全に防げるわけではないと述べている。 ・抜歯後の菌血症の発生頻度を比較した研究であり、IE発症に関するものではない。	歯科治療の具体的な内容に関する言及がある。	

23	Martin et al. Br Dent J. 1997;182:465	観察研究	心疾患を有し、歯科治療後1~4週間で口腔レンサ球菌による感染が原因となりIEと診断され、訴訟の対象となった患者(n=53)。(英国)	なし	なし	48名(90.6%)で術前投与が行われていなかった。2名(3.8%)の患者で不適切なタイミング(アモキシシリン3gを術後6時間後と24時間後)での投与が行われていた。また、2名(3.8%)の患者で抗生物質の不適切な選択(テトラサイクリン1g、セフラジンを処置1時間前に投与)が行われていた。1名(1.9%)の患者では適切な術前投与(アモキシシリン3gを処置1時間前に投与)が行われていた。	不採用	・抗生物質の有効性に関する記載がない。 ・IEの原因となる歯科処置として、抜歯が21名(39.6%)で最も多く、次いでスクレーリングが18名(34.0%)認められた。加えて、根尖孔を越える処置7名(13.2%)および口腔外科小手術2名が(3.8%)認められた。	歯科治療の具体的な内容に関する言及がある。	
24	Martin et al. Br Dent J. 2007;203:E1; discussion 38	観察研究	歯科治療が原因でIEを発症し、訴訟が受理された患者(n=83)。(英国)	なし	歯科治療が原因でIEを発症し、訴訟が受理されなかった患者(n=236)。	P群では術前投与を行っていないものが69症例(83.1%)、不適切な術前投与が行われていたものが14症例(16.9%)であった。一方で、C群では術前投与を行っていないものが190症例(80.5%)、不適切な術前投与が行われていたものが46症例(19.5%)であった。	不採用	・抗生物質の有効性に関する記載がない。 ・IEを発症した歯科処置として、抜歯(33.8%)、スクレーリング(34.9%)、歯内療法(14.5%)、口腔外科小手術(13.3%)が挙げられている。 ・IEを発症した83症例のうち80症例(96.4%)において、血液培養により口腔レンサ球菌が検出された。	歯科治療の具体的な内容に関する言及がある。	
25	Pant et al. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2070	観察研究	Nationwide Inpatient Sample (NIS) のデータから抽出された2008年~2011年にIEが原因で入院した患者(米国)。	なし	NISのデータから抽出された2000年~2007年にIEが原因で入院した患者(米国)。	2000年~2011年までにIEは明らかに増加傾向にあるが、P群とC群では有意差を認めない。	採用	・抗生物質術前投与の割合に関してのデータがなく、歯科治療に関するデータもない。 ・レンサ球菌によるIEが増加傾向にあり、2000年~2007年(24.8%)と2008年~2011年(27.0%)の間に統計学的有意差を認める(p=0.002)。このことは、AHA2007の発表による抗生物質術前投与の頻度の低下によるものではないかと考察されている。	追加文献 歯科治療の具体的な内容に関する言及はない。	ガイドライン変更前後のIE発生率
26	Strom et al. Ann Intern Med. 1998;129:761	観察研究	IV drug userではなくIEと診断された患者(n=273)。3か月以内に歯科治療を受けた患者63名(23.1%) (2か月以内(46名、16.8%)および1か月以内(22名、8.1%)についても分析されている)。	なし	P(患者)群の近隣住民にランダムに電話をかけて組み込んだ(n=273)。3か月以内に歯科治療を受けた患者64名(23.4%) (2か月以内(39名、14.3%)および1か月以内(23名、8.4%)についても分析されている)。年齢、性別をP群と一致させている。	抜歯を除くいずれの歯科処置も、IE発症との統計学的な関連性は認められなかった(抜歯はP群、C群合わせて6症例しかないと、IEとの関連性があると断定はできないと解釈されている)。	採用	・歯科治療そのものがIEのリスクになるとは言えないと結論付けられている。 ・歯科治療よりも基礎となる心疾患の方が大きなリスクファクターになることが論じられている。 (補足) Imperiale論文のように、対象群を心疾患ハイリスクとしているわけではないので、背景疾患の影響が大きく出ていると思われる。	・歯科治療の具体的な内容に関する言及がある。 ・「3か月以内、2か月以内、1か月以内」の根拠が不明。	症例対象研究

27	Suzuki et al. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;54:297	観察研究	先天性心疾患を有しIEを発症した者7名。	なし	なし	7名のうち歯科治療後にIEを発症した者は2名で、いずれも術前投与を受けていなかった。血液培養の結果、 <i>Streptococcus vestibularis</i> と <i>Staphylococcus epidermidis</i> が分離された。	不採用	歯科治療時の術前投与は重要であると結論づけられているが、症例数が少ない上に対象群が存在せず、抗生物質の有用性が判断できないため除外する。	歯科治療の具体的な内容に関する言及はない。	
28	Thornhill et al. BMJ (Clinical research ed.). 2011;342:d2392	観察研究	NICEのガイドライン施行後、最も最近の1年間(2009年5月～2010年4月)に歯科治療を受けていたIEリスク患者(イングランド)。	なし	NICEのガイドライン施行直前の1年間(2007年4月～2008年3月)に歯科治療を受けていたIEリスク患者(イングランド)。	NICEのガイドラインの施行により、1か月に術前投与を行う平均歯科医師数は9,859名から1,977名まで79.9%減少したにもかかわらず、NICEのガイドライン施行前後でIEの発症率に有意差を認めなかった。	採用	・NICEのガイドライン施行前後でIEの発症率に有意差を認めなかったが、IEに対する高リスクの患者に術前投与が必要である可能性は否定できないと考察されている。 ・後の同グループの論文(Dayer et al., Lancet, 2015)ではNICEのガイドライン施行後5年間のデータを分析しており、NICEのガイドライン施行後にIEの発症率が増えていると報告している。これらの論文の結果の違いに関しては、本論文がNICEのガイドライン施行後2年間しか分析できなかったことや、術前投与を受けている症例数がまだ多かったのではないかと考えられている。	歯科治療の具体的な内容に関する言及はない。	ガイドライン変更前後のIE発症率(NICE)
29	Thornhill et al. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2015;70:2382		全国統計でアモキシシリンとクリンダマイシンの処方数を算出。抗生剤予防投与で処方された3gのアモキシシリンと他のすべてのアモキシシリンの処方量を算出。さらに、アモキシシリン、クリンダマイシンの致死性、非致死性副作用の報告数を算出し比較。	(NICEガイドラインの変更)	なし	1980年から2014年まで2,961,900件のアモキシシリン3g予防投与が処方された。このうち致死性副作用0件、非致死性副作用67件(100万件あたり致死性副作用0件、非致死性副作用22.62件)。英国全体で、NICEガイドライン前は致死性副作用0件/年、2.28/年。ガイドライン変更後致死性副作用0件/年、0.28/年。クリンダマイシン100万円の処方当致死性副作用13件、非致死性副作用149件。クリンダマイシンにはCD感染の副作用が認められた。	採用	アモキシシリンの投与量は3g1回。本邦推奨の2g1回よりも多い。本邦における副作用の頻度はより少ないと推測することは妥当と考えられる。クリンダマイシンの投与量は600mgであり本邦と同じ。	追加文献	その他

30	Tzukert et al. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1986;62:385	観察研究	リウマチ性心疾患もしくは人工弁置換術を受けた患者90名。これらの患者は、7年間に合計3,400回、歯科治療の既往があり。	なし	なし	全ての患者でIEの発症が疑われる患者は認められなかった。	不採用	歯科治療そのものがIEの発症に関連しないと解釈される結果が得られている。しかしながら、本研究は術前投与の有無に着目されていない上に、IEの発症頻度が他の報告と異なるため除外する。	歯科治療の具体的な内容に関する言及はある。	
31	van den Brink et al. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2016;	観察研究	European Society of Cardiology 2009 (ESC2009) (その基準はACC/AHA2007と同様とされている)発表後に、2009年～2011年にIEを発症した患者(オランダ)。	なし	2005年～2008年にIEを発症した患者(オランダ)。	P群のIE発症率は、C群と比較して有意な増加傾向を示すとともに($p<0.001$)、レンサ球菌が起炎菌となるIEが有意に増加した($p=0.01$)。	採用	・抗生物質術前投与の割合についてのデータがなく、歯科治療に関するデータもない。 ・2009年以降レンサ球菌によるIEが増加したのは、ESC2009の発表によって口腔咽頭領域の治療を受ける患者に対する抗生物質術前投与の使用頻度が低下したためではないかと考察されている。	追加文献 歯科治療の具体的な内容に関する言及はない。	ガイドライン変更前後のIE発生率
32	van der Meer et al. Arch Intern Med. 1992;152:1869	観察研究	1986年から1988年にIEでオランダでIEで入院した全ての患者427名を直接調査。リスクとなる心疾患を有する患者で、術前投与を受けた上で歯科治療を受け180日以内にIEを発症したものの17名。	なし	リスクとなる心疾患を有する患者で、術前投与を受けずに歯科治療を受け180日以内にIEを発症したものの47名。	P(患者)およびC(対象)でIEを発症しなかった人数が明らかにされていないため、術前投与の有効性が判断できない。	採用	IEを発症していないものを含めた総数が不明であり、抗生物質の有効性が判断できないため除外する。(補足)もともとIEリスクのあった患者が275名。IE発症180日以内に歯科手技を受けたものが64例、このうち抗生剤投与を受けたものが17例、受けなかったものが47例(17.1%)。30日以内の歯科手技が31例、このうち抗生剤予防投与を受けたものが8例、受けなかったものが23例(8.4%)。予防しえた数はそれほど多くないのではないかという趣旨。それでも予防投与によりこれらの数が減らせれば有意義であろう。	・歯科治療および歯科処置の具体的な内容に関する言及はある。 ・「180日以内」の根拠が不明。	その他

33	Van der Meer et al. Lancet. 1992;339:135	観察研究	生体弁および先天性心疾患を有する患者(人工弁の患者は除く)のうち、術前投与を必要とするような歯科処置を受け180日以内にIEを発症した48名。これらうち、8人(16.7%)が術前投与を受けていた。	なし	P(患者)と同様の患者で同様の処置を受け180日以内にIEを発症しなかったもの200名。これらうち26名(13.0%)が術前投与を受けていた。	IEを発症した群と発症しなかった群で、抗生物質の術前投与の使用頻度に有意差は認められなかった。	採用	<ul style="list-style-type: none"> ・P群C群ともにガイドライン(本研究において用いられているNetherland Heart Associationの術前投与の基準はUK、USAと同じとされている)通りに術前投与を実施している割合が非常に低い。 ・人工弁の患者は、他のリスク患者と比べてIEの発症リスクが高いと考えられるということで除外されている。 (補足)患者群, コントロール群共に背景の弁膜症の内訳が記載されていないので, リスクの程度がわからない。 	<ul style="list-style-type: none"> ・歯科治療(扁桃摘出などの医科処置も)の具体的な内容に関する言及はある。 ・「180日以内」の根拠が不明。 	症例対象研究
----	--	------	--	----	---	---	----	---	--	--------

資料3-5_二次スクリーニング結果_CQ5

#	文献	研究デザイン	P(患者)	I(介入)	C(対照)	O(アウトカムと結果)	採用/除外	コメント(除外の場合はその理由)	備考	論文の種類
1	Al-Fouzan et al. Saudi Med J. 2015;36:554	観察研究	サウジアラビア 2014年に801名の歯科医に抗生剤予防投与の知識に関するアンケート調査.			52.2%が抗生剤予防投与について知っていた. 経験の多い歯科医(2007年以前に卒業)の方がよく知っていた.	除外	欧米以外の国におけるガイドラインの浸透度についての研究.		
2	Al-Karaawi et al. Heart. 2001;85:66	観察研究	1993-1998, 教育病院で歯科治療を受けた先天性心疾患のある136名の小児平均年齢10.5歳, 0.4-5.8歳.	BSAC2003とAHA2007のガイドラインに従って歯科手技をリスク層別化		先天性心疾患小児が1人あたり年間どのくらい歯科治療を受けるかをカウント. 予防投与が必要な歯科手技とそうでない歯科手技にわけてカウント. 文献的にその手技で出現する菌血症の強さ, その手技の頻度, 治療時などから, 菌血症暴露値を推計した. ガイドラインで予防投与推奨している手技による菌血症暴露の総量と, 予防投与を推奨していない手技による菌血症暴露の総量は変わらないと.	採用		後ろ向き研究 どの手技に抗生剤投与を推奨するかというところに光を当てた意味では評価できるが, 方法論的に理解が困難	その他
3	American Academy of Pediatric. Pediatr Dent.	その他					除外	ガイドライン. 研究データなし.		
4	Ashrafian et al. Heart.						除外	Editorial		
5	Baltimore. Curr Opin Pediatr. 2008;20:85						除外	Review		
6	Bayliss et al. Br Heart J. 1983;50:506						除外	小児を含んで入るが小児での解析が行われていない		
7	Cannon et al. J Antimicrob Chemother. 1987;19:795						除外	予防内服の血中濃度		
8	Capitano et al. Paediatr Drugs. 2001;3:703						除外	review		
9	Chatterjee et al. Indian J Pediatr. 2004;71:184						除外	IE予防の自覚調査		
10	Childers et al. Alpha Omegan. 2007;100:177						除外	2007AHA GL解説		
11	Coulter et al. J Dent Res. 1990;69:1691	観察研究	58人2-13歳26人リスクあり32人予防リスクなし予防せ			抜歯後bacteremiaは抗生剤不使用で63%使用で35%	採用	bacteremiaを減少させる		菌血症の予防
12	Coutinho et al. Spec Care Dentist. 2009;29:175						除外	歯科医の意識に関する調査		
13	DeSimone et al. Mayo Clin Proc. 2015;90:874						除外	adultsのデータ		
14	Droz et al. Br Dent J. 1997;183:101						除外	IE患者の後方視的検討		
15	Durack et al. JAMA. 1983;250:2318						除外	2007ガイドラインの受け入れ状況		
16	Elad et al. Quintessence Int. 2011;42:243						除外	小児ではない		
17	Ellis-Pegler et al. N Z Dent J. 1999;95:85						除外	小児ではない		
18	FitzGerald et al. Prim Dent Care. 2010;17:21						除外	総説		
19	Gage et al. Pediatr Dent. 1998;20:380						除外	小児歯科処置bacteremia頻度に関する論文へのletter		

資料3-5_二次スクリーニング結果_CQ5

20	Gewitz. Curr Opin Pediatr. 1997;9:518						除外	2007ガイドラインの総説		
21	Grattan et al. Can J Cardiol. 2015;31:1497 e23	観察研究	先天性心疾患を持つ外来受診患者(カナダの2医療機関)。高リスク群(IE既往、人工弁、膜様部周囲型VSDパッチ閉鎖後6ヶ月以内か残存シャント、ファロー四徴症術後右室流出路狭窄残存、フォンタン術後)が238例、低リスク群(VSD非手術例、ファロー四徴症術後右室流出路狭窄なし、僧帽弁逸脱症、大動脈弁狭窄症、心雑音が聴取できる動脈管開存症)が201例。	なし	群間比較	2007年4月以前には両群にIE予防を行うように推奨した。2008年4月以降は、低リスク群への予防投与は44.9%減少し、高リスク群で予防投与が行われなかった症例が9.3%あった。口腔衛生は2007年4月以前で44%、2008年4月以降で28%の症例のみで強調された。	採用	2007年のAHAのIEガイドラインに準拠しているかを検討している、歯科治療時の予防的抗生剤投与の必要性について言及していない。(補足)ガイドライン方針変更後カナダにおいて先天性心疾患に対する抗生剤予防投与行動がどのように変わったかを示している。ガイドラインに準拠した行動をとっていない。北米において、ガイドライン変更後のIE発生率についての論文を解釈するときに念頭に置くべきデータだろう。	CQ4でも検討した論文	その他
22	Hess et al. J Infect Dis. 1983;147:133						採用	拔牙時のbacteremia 上の論文と同じ		菌血症の予防
23	Hess et al. Pediatrics. 1983;71:554	観察研究	82人5-14歳IEリスクあり。拔牙45分前にペニシリン静注。			21%で拔牙後菌血症。IEなし。	採用	拔牙時のbacteremia		菌血症の予防
24	Hills-Smith et al. Pediatr Dent. 1983;5:38						除外	総説		
25	Int Dent J. 1994;44:215	その他					除外	ガイドライン。研究データなし。	高リスクと中等度リスクの分別あり	
26	Little et al. Gen Dent. 2008;56:20						除外	小児ではない		
27	Lockhart et al. Circulation. 2004;109:2878		100人(平均3.5歳)手技後の菌血症の発生は、placeboで84%: amoxicillin投与群で33%			Amoxicillin投与で経鼻挿管、拔牙後の菌血症の発生が有意に減少: placebo(84%)vs	採用	経鼻挿管と拔牙時のbacteremia発生をplaceboとamoxicillin群で比較		菌血症の予防
28	Longman et al. Int J Paediatr Dent. 1993;3:63		1993年の古いIE予防GLに基づく総説				除外	総説		
29	Lucas et al. Pediatr Dent. 2000;22:96	観察研究	155例の歯科処置例における菌血症の頻度を調査。歯科処置の種類による菌血症の頻度は25-40%と違いはない			155例の歯科処置例における菌血症の頻度を調査。歯科処置の種類による菌血症の頻度は25-40%と違いはない	採用			菌血症の頻度
30	Mackie et al. The Canadian journal of cardiology. 2016;32:942	観察研究	カナダで20020401から20130331にIEを原因とする入院9431。うち先天性心疾患を基礎疾患とする675入院。18歳未満は224人			人口比で見た入院数に変化はなかった。(補足)18歳未満のIE2002年が17例、2012年が23例。18歳未満のIEの52.7%にCHDが認められた。	採用	先天性心疾患患者数を母数にしていないわけではない		ガイドライン前後のIE頻度の変化
31	O'Brien. J Pediatr Health Care. 2008;22:70						除外		letter to the editor (J Pediatr, Health Care 21:256-	
32	O'Sullivan et al. Br Dent J. 1996;181:64						除外		症例報告	

資料3-5_二次スクリーニング結果_CQ5

33	Owen et al. SADJ. 2012;67:413	その他	南アフリカの歯科医が NICE2008, AHA2007の変更を知っているか調査.			返答した105名の歯科医のうち105名がAHAガイドラインを知っていたが, 55%のみがNICEガイドラインを知っていた.	除外		文献入手できず →入手し, 確認	
34	Pasquali et al. Am Heart J. 2012;163:894	観察研究	18歳以下の1157症例の多施設研究(37US施設)(2003-2010)では2007年GLの変更によるIE発生頻度(年次変化率)に変化なし			18歳以下の1157症例の多施設研究(37US施設)(2003-2010)では2007年GLの変更によるIE発生頻度(年次変化率)に変化なし	採用	2007年AHA -GL 前後で1000入院あたりのIEの年次発生率は前-5.9%、後-11.9%(p=0.15)と差がない(補足)IEの数が減っている		ガイドライン前後のIE頻度の変化
35	Planells del Pozo et al. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2006;11:E352	その他					除外		総説	
36	Pogrel et al. Br Dent J. 1975;139:12		83例(15年間の後方視的研究)			IEの予防投薬の意義についての総説	除外		総説	
37	Roberts et al. Pediatr Cardiol. 1997;18:24		735例の歯科処置例における菌血症の頻度の研究			歯科処置にする医による菌血症の頻度: 歯磨きで38.5%、培養された細菌の50%はStrept viridansであった。	採用			菌血症の頻度
38	Roberts. Pediatr Cardiol. 1999;20:317						除外		総説	
39	Sholler et al. Med J Aust. 1984;140:650		96例のIE risk例での歯科処置での菌血症頻度の研究			歯科処置に関してIEの予防に関する知識は不十分で改善が必要	除外			
40	Silberbach. Pediatr Rev. 2008;29:169						除外	editorial commentのみ		
41	Sivertsen et al. Acta Paediatr. 2013;102:29		歯科医に対するアンケート調査(歯科医130人、歯科衛生士54人)				除外		総説	
42	Soheilipour et al. Br Dent J. 2011;211:E1		NICE-GLに対する歯科関係者に対するアンケート調査				除外			
43	Sykes et al. J Pediatr Health Care. 2007;21:256						除外		総説(臨床レポート)	

資料3-5_二次スクリーニング結果_CQ5

44	Thornhill et al. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2015;70:2382		全国統計でアモキシシリンとクリンダマイシンの処方数を算出。抗生剤予防投与で処方された3gのアモキシシリンと他のすべてのアモキシシリンの処方量を算出。さらに、アモキシシリン、クリンダマイシンの致死性、非致死性副作用の報告数を算出し比較。	(NICEガイドラインの変更)	なし	1980年から2014年まで2,961,900件のアモキシシリン3g予防投与が処方された。このうち致死性の副作用0件、非致死性の副作用67件(100万件あたり致死性の副作用0件、非致死性の副作用22.62件)。英国全体で、NICEガイドライン前は致死性の副作用0件/年、2.28/年。ガイドライン変更後致死性の副作用0件/年、0.28/年。クリンダマイシン100万件の処方当致死性の副作用13件、非致死性の副作用149件。クリンダマイシンにはCD感染の副作用が認められた。	採用	アモキシシリンの投与量は3g1回。本邦推奨の2g1回よりも多い。本邦における副作用の頻度はより少ないと推測することは妥当と考えられる。クリンダマイシンの投与量は600mgであり本邦と同じ。	追加文献 成人のデータ	その他	
45	Tomas Carmona et al. J Dent Res. 2007;86:1142						除外		総説		
46	Uyemura. Postgrad Med. 1995;98:137						除外	総説(AHA-GL)に対する歯科治療に対する予防投薬についての概説			
47	Van der Meer et al. Lancet. 1992;339:135	観察研究	IEに対する抗生物質予防投薬の効果判定:自己弁および先天性心疾患を有する患者(人工弁の患者は除く)438例のIE患者中歯科処置後180日以内発症のIE例48例。これらのうち、8人(16.7%)が術前投与を受けていた。		P(患者)と同様の患者で同様の処置を受け180日以内にIEを発症しなかったもの200名。これらのうち26名(13.0%)が術前投与を受けていた。	歯科処置後の予防投薬の効果は49% IEを発症した群と発症しなかった群で、抗生物質の術前投与の使用頻度に有意差は認められなかった。	採用	・P群C群ともにガイドライン(本研究において用いられているNetherland Heart Associationの術前投与の基準はUK、USAと同じとされている)通りに術前投与を実施している割合が非常に低い。 ・人工弁の患者は、他のリスク患者と比べてIEの発症リスクが高いと考えられるということ除外されている。 ・患者群、コントロール群共に背景の弁膜症の内訳が記載されていないので、リスクの程度がわからない。	・歯科治療(扁桃摘出などの医科処置も)の具体的な内容に関する言及はある。 ・「180日以内」の根拠が不明。	症例対象研究	
48	Wilson et al. Circulation. 2007;116:1736		AHA-2007のIEに関するガイドライン			high risk以外の症例に対するIE予防は必要なし。また泌尿器科的処置、消化管処置に対するIE予防は必要なしと結論	採用				既存のガイドライン
49	Wyatt et al. RDH. 1992;12:31						除外				
50	阿部 et al. 小児歯科学雑誌. 2006;44:95						除外	会議録			
51	加納 et al. 愛知学院大学歯学会誌. 2012;50:203						除外	会議録			
52	加納 et al. 愛知学院大学歯学会誌. 2013;51:177	その他					除外	循環器科と歯科口腔外科での患者報告の実践例。カテ入院の時に、循環器科と口腔外科からの説明文書を複数回手渡す。このことによって、問い合わせが多くなった。	一つの取り組みとして参考にはなる。		

資料3-5_二次スクリーニング結果_CQ5

53	加納 et al. 日本口腔科学会雑誌. 2013;62:134					除外	会議録		
54	宮武 et al. Circulation Journal.					採用	前回の日循ガイドライン		既存のガイドライン
55	宮武 et al. 日本心臓血管外科学会雑誌. 2014;43(3):1					除外	以前のガイドラインダイジェスト版		
56	小川. 小児科臨床. 2002;55(増刊):1101					除外	総説		
57	小平 et al. 小児歯科学雑誌. 2006;44:103					除外	会議録		
58	西口 et al. 小児歯科臨床. 2008;13(1):75					除外	総説		
59	川滝 et al. 小児歯科学雑誌. 1991;29:209					除外	会議録		
60	川滝 et al. 日本小児循環器学会雑誌. 1990;6:49					除外	会議録		
61	丹羽 et al. 日本小児循環器学会雑誌. 2012;28(Suppl.):s165					除外	会議録		
62	中谷. Heart View.					除外	総説		
63	中澤 et al. 日本小児循環器学会雑誌. 2004;20(6):668	1997年1月～2001年12月の5年間に経験した239例の全国アンケート調査、170例の小児例(2004年)			IEの原因とされる手技は78/234例で同定された。22/78(28.2%)では、予防投薬が行われていた。侵襲的歯科手技は29例(37.2%)	採用	日本小児循環器学会研究委員会報告		その他
64	中澤 et al. 日本小児循環器学会雑誌. 2012;28(1):6	日本小児循環器学会ガイドライン				採用	日本小児循環器学会ガイドライン		既存のガイドライン
65	仲野 et al. 小児歯科臨床. 2009;14(7):71	口腔感染とIEの関係				除外	総説		
66	野村 et al. 日本小児循環器学会雑誌. 1997;13:319					除外	会議録		
67	野村 et al. 日本小児循環器学会雑誌. 1999;15:438	歯科医に対するIE予防のアンケート調査(鹿児島地方) 1996年12月のデータ			300例の回答例(39%) 小児科一歯科医の情報交換必要 歯科医療機関はアモキシシリン等のペニシリン系抗菌剤の在庫のない場合が多い IE予防法として勧められる投与方法・量にとまどいがある	採用	本邦の現状をしめすデータであるが古い		その他