

感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン

Guidelines for the Prevention and Treatment of Infective Endocarditis (JCS 2003)

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

班 長 宮 武 邦 夫 国立循環器病センター心臓血管内科
班 員 赤 石 誠 北里研究所病院内科循環器科
川 副 浩 平 岩手医科大学附属循環器医療センター
北 村 惣一郎 国立循環器病センター心臓血管外科
中 澤 誠 東京女子医科大学日本心臓血圧研究所循環器小児科
中 村 憲 司 東京女子医科大学付属成人医学センター循環器科
丹 羽 公一郎 千葉県循環器病センター小児科

班 員 吉 川 純 一 大阪市立大学大学院医学系研究科循環器病態内科学
吉 田 清 川崎医科大学循環器内科
協力員 石 塚 尚 子 東京女子医科大学日本心臓血圧研究所内科学
中 谷 敏 国立循環器病センター心臓血管内科
光 武 耕太郎 国立循環器病センター感染症対策室

外部評価委員

江 石 清 行 長崎大学医学部附属病院心臓血管外科
北 畠 顕 北海道大学大学院医学研究科循環器病態内科学
鄭 忠 和 鹿児島大学第一内科

松 崎 益 徳 山口大学器官制御医学講座循環器病態内科学
山 科 章 東京医科大学病院第二内科

目 次

序 文	1 陽性基準
総 論	2 診断精度
1 感染性心内膜炎とは	3 疣腫の意義
2 感染性心内膜炎の診断	4 経食道心エコー図の役割
3 アンケート調査結果	1 診断精度
診 断	2 適 応
1 症状・身体所見	5 感染性心内膜炎診断の流れ
1 臨床経過	内科的治療
2 発 熱	1 治療方針
3 心雑音	2 原因微生物が判明した場合
4 末梢血管病変	1 ペニシリンG感受性連鎖球菌 (<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus bovis</i> , その他の連鎖球菌)
5 関節痛・筋肉痛	2 ペニシリンG低感受性連鎖球菌 (<i>Streptococcus</i>)
6 全身性塞栓症	3 腸球菌 (<i>Enterococcus</i>)
7 神経学的症状	4 ブドウ球菌 (<i>Staphylococcus</i>)
8 うっ血性心不全	5 グラム陰性菌 (HACEK 群を含む)
9 腎不全	6 真 菌 (Fungus)
2 血液培養	3 補助療法：Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF), 副腎皮質ステロイド
1 陽性基準	4 培養陰性の場合またはエンピリック治療
2 培養方法	
3 心エコー図	

- 1 エンピリック治療：自己弁の場合
- 2 エンピリック治療：人工弁の場合
- 5 効果判定と治療期間
- 6 治療に反応しない場合
合併症の評価と管理
 - 1 心臓内の合併症
 - 1 うっ血性心不全
 - 2 弁周囲感染
 - 2 心臓外の合併症
 - 1 塞栓症
 - 2 疣腫の大きさと塞栓症のリスク
 - 3 脳合併症の頻度、種類
 - 4 脳合併症の診断法
 - 5 脳合併症を起こした場合の治療
 - 6 感染性動脈瘤
 - 7 脾梗塞，脾膿瘍，脾破裂
 - 8 肺梗塞
 - 9 腎障害
 - 10 抗凝固療法
 - 11 播種性血管内凝固症候群 (DIC)
- 外科的治療
 - 1 外科治療の適応と手術時期
 - 1 うっ血性心不全
 - 2 抵抗性感染
 - 3 感染性塞栓症
 - 2 外科治療と術後管理
 - 1 手術法
 - 2 術後管理
- 予 防
 - 1 どのような患者が感染性心内膜炎のリスクとなるか (ハイリスク群の認識)
 - 1 ハイリスク群
 - 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
 - 1 菌血症
 - 2 歯科における手技・処置
 - 3 呼吸器における手技・処置
 - 4 消化管における手技・処置
 - 5 泌尿生殖器における手技・処置
 - 6 中心静脈カテーテル挿入と留置
 - 3 予防法
 - 1 歯，口腔，呼吸器，食道の手技・処置に対する予防法
 - 2 泌尿生殖器，消化管 (食道を含まない) の手技・処置に対する予防
 - 3 心臓手術を実施する患者
 - 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
小児領域における特殊性
 - 1 総 論
 - 2 小児領域全国アンケート調査結果
 - 3 基礎心疾患別リスク
 - 4 診 断
 - 1 症 状
 - 2 血液培養
 - 3 心エコー図
 - 4 合併症 (弁輪部膿瘍，人工弁機能不全，細菌性動脈瘤，感染性動脈瘤) の評価
 - 5 治 療
 - 1 内科的治療法
 - 2 外科的治療法
 - 6 予 防
 - 1 小児心疾患の特殊性
 - 2 予防策を必要とする処置
 - 3 ハイリスク例における歯科治療前の推奨される予防策

(無断転載を禁ずる)

序 文

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きわ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きわ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「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」を作成することとし、ガイドライン作成委員として循環器医、小児循環器医、循環器外科医、感染症医からなるチームを構成した。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た。その結果、循環器を専門とする病院においての統計であるという特殊性はあるものの、わが国における最近の本疾患の発症様式、主な原因菌等の実態を概ね明らかにすることができた。本ガイドラインはその結果を踏まえて作成したものであり、“最近の、わが国における”感染性心内膜炎の実状に即したガイドラインになったものと自負している。なおこの調査は最近 2 年間の症例についてのものであり、心エコー検査が広く日常的に用いられるようになってからのデータという点も意義深いものと考えている。貴重なデータをご提供いただいた各施設の先生方にこの場を借りて謝意を表したい。また本ガイドラインでは小児の感染性心内膜炎の特殊性についても項をさき、診断、治療の問題点につき言及した。その際、小児領域においても成人と同様のアンケート調査を 134 施設において実施し、その結果を参考に実状に即したガイドラインを作成するようつとめた。小児を診る機会のある先生方の参考になれば幸いである。

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 点に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会の方々から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。

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、大血管内膜に細菌集積を含む疣腫 (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見られる。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。しかしまれに心疾患の既往が無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。

また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。しかし American Heart Association の Scientific Statement¹⁾ ではリスクの高い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ので本ガイドラインでもそれにならいたい。詳細は第 4 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 4 章「診断」を参照のこと）である²⁾。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、ハーモニッ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、ハーモニッ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出来ない例でも有用である³⁾。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⁴⁾。その原因の多くは血液培養を行った時点で既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⁵⁾ や、ペースメーカーリードの感染例⁶⁾ では検出感度が落ちるとされている。

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⁷⁾。

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逸脱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。

診断

1 症状・身体所見

1 臨床経過

菌血症がおこってから、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⁸⁾。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。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)⁹⁾では38度以上の発熱とされているが、亜急性では微熱が長期にわたる場合があり、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、

表1 感染性心内膜炎(IE)のDuke 臨床的診断基準⁹⁾

【IE 確診例】

・臨床的基準

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)

1. IE に対する血液培養陽性

A. 2回の血液培養で以下のいずれかが認められた場合

(i) *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, HACEK グループ

(ii) *Staphylococcus aureus* または *Enterococcus* が検出され、他に感染巣がない場合

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

(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)

2. 心内膜が侵されている所見で A または B の場合

A. IE の心エコー図所見で以下のいずれかの場合

(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)

(小基準)

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

6. 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

・病理学的基準

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

【IE 可能性】

“ 確診 ” の基準には足りないが, “ 否定的 ” に当てはまらない所見

【否定的】

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

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見られるが、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班)、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⁹⁾。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^{10, 11)}。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% の頻度でおこる¹²⁻¹⁵⁾。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^{10, 15)}。四肢に塞栓をきたすと四肢痛や虚血がみられる。腸間膜動脈に塞栓がおこると腹痛・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、おこすと視力障害をきたす^{14, 16)}。冠動脈の塞栓も生じ、そのために胸痛をきたすこともあるが、貫壁性心筋梗塞に至ることはまれである。

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^{12, 14-16)}。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^{17, 18)}。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¹⁹⁻²³⁾。

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^{24, 25)}。

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^{26, 27)}。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 回あるいは持続的に血液培養で認められる場合が診断基準とされる²⁾。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なるため、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っている²⁸⁾。

2 培養方法

感染性心内膜炎を疑う場合は、24 時間以上かけて連続 3 回の血液培養を行う。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^{27, 29-32}。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。

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²⁾、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えない³³⁻³⁵。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瘤（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、カラードブ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はならないが、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いえない（60 % 前後）³⁶⁻³⁸。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、等の要因があげられる。また、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^{33, 39}、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 10 mm 未満の疣腫の場合に比べて、直径 10 mm 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³³。特に、僧帽弁を侵し可動性のある直径 10 mm 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^{33, 37, 40}。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⁴¹。

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⁴²。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⁴³。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⁴⁴⁻⁴⁶⁾。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^{5, 45, 47)}。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すぐれている^{33, 46)}。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⁴⁶⁾。

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お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⁴⁸⁾。また、疣腫自体を、感染性心内膜炎による腱索断裂等と明らかに鑑別することは、経食道心エコー図を用いても必ずしも容易とはいえない³⁷⁾。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³⁶⁾。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、陰性診断予測率は95%である^{48, 49)}。

2 適応

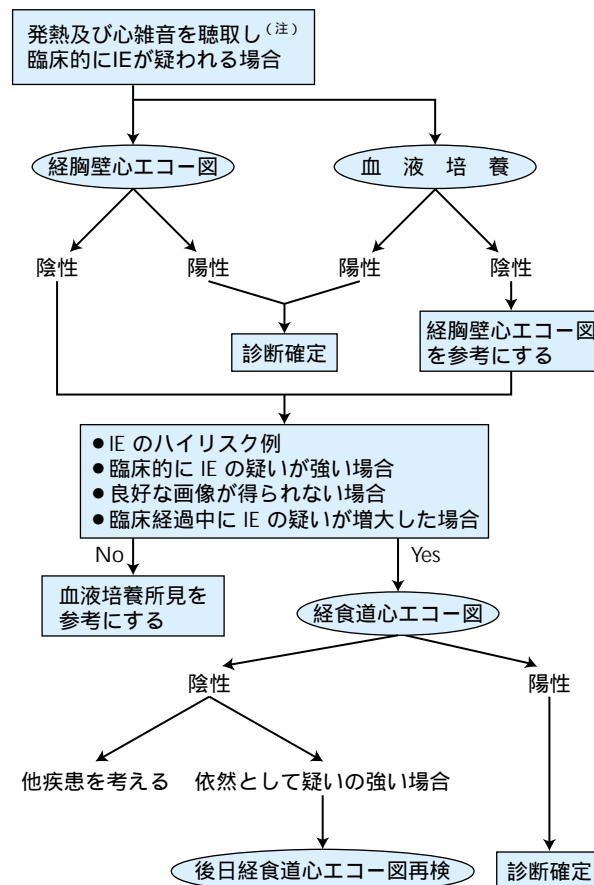
感染性心内膜炎の診断における経食道心エコー図の適応としては、1) 臨床的に感染性心内膜炎が疑われるが経胸壁心エコー図では十分な画像が得られない場合、2) 臨床的に感染性心内膜炎が強く疑われるも経胸壁心エコー図では陰性の場合、3) 臨床的に人工弁置換術後感染性心内膜炎が疑われる場合、4) 適切な抗菌薬治療がされているにもかかわらず持続あるいは進行する感染徴候がみられ弁輪部膿瘍・短絡等の合併症が疑われる場合、

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。

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（IE）診断の流れ



* (注) 人工弁では心雑音が聴取されなくても可

内科的治療

1 治療方針 (図2)

感染性心内膜炎の治療において重要な点は、感染の進行による弁の破壊を防ぎ、それによる心不全の発生や進行を抑えること、また塞栓症による重篤な臓器障害の予防・治療であり、結果として治療後にできるだけ再発さ

表 2 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 (アミノグリコシド系薬やグリコペプチド系薬)。
- 4) 院内発症 (感染) の場合には耐性菌 [MRSA や MRSE (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* メチシリン耐性表皮ブドウ球菌) など] や腸球菌 (*Enterococcus*) 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), とくに術後 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。

せないことである。そのためには、心内膜・弁に形成された疣腫から原因となった病原微生物を死滅させなければならない (表 2)。しかし疣腫には血流が乏しく、貪食細胞の影響を受けにくいことから、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、かつ投与も長期間となる。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も行われる。

したがって、治療薬の選択にあたっては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。菌が分離されたなら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 4 章「診断」の項を参照のこと)。

また抗菌薬は高用量・長期間投与となるため、抗菌薬の高い治療効果を期待しつつかつ副作用発現を最少にするために、可能な薬剤については血中濃度のモニタリング (TDM, therapeutic drug monitoring) を行い適切な投与計画を立てる。また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) などを適宜行っていく。

本症の患者では状況に応じて感染症医と相談し、外科的治療の必要性については、常に心臓外科医と迅速な連携・対応ができるようにしておく。

2 原因微生物が判明した場合

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 に比べ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疾患の主な原因菌が *Streptococcus viridans* である。

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。ペニシリン G (PCG) 1 日 2400 万単位 (1800~3000 万単位) を 6 回に分けて点滴静注、または持続で投与する。ペニシリン G を静脈内投与する場合、静脈炎の合併はまれではなく、投与困難な場合にはアンピシリン 8~12 g/日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。これら以外のセフェム系薬も *in vitro* の成績からは効果が期待できる。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⁵⁰⁾。

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^{51), 52)}。1) 自己弁に生じた感染で、疣腫のサイズは 5 mm 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、解熱して食欲も回復した症例。

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 *Enterococcus* と区別して扱われる。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を行う必要がある。

人工弁置換術後感染性心内膜炎における治療は 3) 腸球菌に準じて行う。

2 ペニシリン G 低感受性連鎖球菌 (*Streptococcus*)

今回のアンケート調査では *Streptococcus viridans* の約 65 % がペニシリン G に感受性あり, 5 % が低感受性, 30 % が記載無く不明という結果であった. 従ってわが国では現在でもおおむね *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. 低感受性株の分離頻度については, 米国では分離菌の 50 % を越え⁵³⁾, またヨーロッパでも 40 % という報告⁵⁴⁾ がみられ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, 基本的にペニシリン 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すぐれており⁵⁵⁾, 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い.

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すすんでおり, 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 3) 腸球菌に準じて行う.

3 腸球菌 (*Enterococcus*)

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 才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.

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, またセフェム系薬に対しても全般に耐性を示す. したが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. 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 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 週間でもよいとする意見もある⁵⁶⁾. 逆に, 症例によってはゲンタマイシン併用を 6 週間行うこともある (再発例, 塞栓症合併など). また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 日投与回数については, 2 回 (British Society of Antimicrobial Chemotherapy⁵⁷⁾) や 3 回

(International Society for Chemotherapy⁵⁸⁾, American Heart Association⁵⁹⁾) とされているが, 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 (VRE, vancomycin-resistant enterococcus) 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) を合併しやすいとの報告⁶⁰⁾があり, VRE による本症の治療については今後の臨床的検討が必要である.

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/シラスタチンによる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 (*Staphylococcus*)

Streptococcus viridans による本症が, 以前亜急性心内膜炎と呼ばれたのに対して, ブドウ球菌 (典型的には *Staphylococcus aureus*) や化膿性連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) などによる場合は, 高熱や全身症状が目立ち, 塞栓を起こしやすく, 強い炎症所見を認め無治療では数日から数週間で死に至ることから急性心内膜炎と呼ばれていた.

1) メチシリン感受性ブドウ球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus*)

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. ペニシリナーゼ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 1 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 G 感受性であればペニシリン G でよい). ゲンタマイシンを併用する. ペニシリンアレルギーではバンコマイシンを用いる. 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, また血液培養が陰性化する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⁶¹⁾.

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⁵⁰⁾, 1 日 2~4 g 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

表3 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 (1,800~3,000 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 x 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 x 2~3/日	4 2	
[D]	セフトリアキソン ±ゲンタマイシン	2 g x 1/日 +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 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	25mg/kg/日 (loading dose) 20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて	4	ペニシリンアレルギーの場合. 血中濃度: ピーク=25~40 µg/ml, トラフ=10 µg/ml 以下.
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]	8~12 g/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 x 2~3/日	4 2~4	
[H]	バンコマイシン: [E]	25mg/kg/日 (loading dose) 20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて	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]	8~12 g/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 x 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: [J]	25mg/kg/日 (loading dose) 20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 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	2 g x 3~4/日 +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 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]	25mg/kg/日 (loading dose) 20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて ±ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4~6 1	-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	25mg/kg/日 (loading dose) 20mg/kg/日 (維持量) を 1 日 1 回または 2 回に分けて ± アミノグリコシド系薬 (e.g. ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg) x 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.

期間は 6~8 週間とし, ゲンタマイシンの併用期間を 2 週間とする. 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 Staphylococcus*)

代表的菌種は MRSA である. *Staphylococcus epidermidis* に代表される coagulase-negative staphylococci

表4 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: [B]	ペニシリンG:[A] +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4~6 2~6	<i>Enterococcus</i> の場合ペニシリンG は 8 週間 投与のことも。 またゲンタマイシンは 4~6 週間併用。
[O]	アンピシリン+ ゲンタマイシン: [G]	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 x 2~3/日	4~6 2~6	<i>Enterococcus</i> の場合アンピシリンは 8 週間 投与のことも。 またゲンタマイシンは 4~6 週間併用。
[P]	バンコマイシン+ ゲンタマイシン: [J]	25mg/kg/日(loading dose) 20mg/kg/日 (維持量)を 1日1回または 2回に分けて +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 2~3/日	4~6 2~6	ペニシリンアレルギーの場合。 <i>Enterococcus</i> の場合バンコマイシンは 8 週 間投与のことも。 ゲンタマイシンは 4~6 週間併用。
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: [K] ±リファンピシン	2 g x 3~4/日 +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x2~3/日 ±リファンピシン 450~600 mg/日分 1~2	6~ 2 2~6	セファゾリンの代わりにスルバクタム/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: [J] ±リファンピシン	25mg/kg/日(loading dose) 20mg/kg/日 (維持量)を 1日1回または 2回に分けて +ゲンタマイシン 60mg or 1mg/kg x 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	25mg/kg/日(loading dose) 20mg/kg/日 (維持量)を 1日1回または 2回に分けて ±アミノグリコシド系薬 (e.g. ゲンタマイシ ン 60mg or 1mg/kg) x 2~3/日 ±リファンピシン 450~600 mg/日 分1~2	6~ 2 2~6	テイコブ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。

(CNS: コアグラールゼ陰性ブドウ球菌)においても, メチシリン耐性の場合には MRSA に準じて治療する。

抗菌薬はバンコマイシンが第一選択となる。グリコペブタイド系薬では他にテイコブラニンがある。テイコブラニンの投与量・投与間隔の設定に関して, TDM に基づいた十分なデータは現時点ではない。バンコマイシンを参考に, 実際の TDM による値に対して経験的に行われているのが現状である。

アミノグリコシド系薬を併用する場合, 感受性成績を参考にして選択する。国内ではゲンタマイシンよりアミカシンに感受性が残っている場合が多い⁶²⁾。併用期間は 1 週間。また, アルベカシンは MRSA に高い抗菌活性を有するが, 本症でバンコマイシンと併用した場合の臨床的效果については十分な検討がなされていない。またバンコマイシンと併用することで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ブ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⁶³⁾されており, 本症における臨床的検

討が待たれる (ただし国内でのリネゾリドの適用は VRE のみ)。

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 週間併用する。さらにリファンピシンを 2~6 週間併用することもあり, 人工物の存在下におけるリファンピシンの効果が期待される。しかし, リファンピシンを併用しても発熱や菌血症の期間を必ずしも短縮するとはいえないとする報告もある⁶¹⁾。また, リファンピシンを併用すると肝臓での代謝酵素 (cytochrome P-450) の誘導によりワーファリンの効果が減弱するためワーファリン投与量の調節が必要となる。さらにリファンピシンに対する耐性菌の出現はきわめて早いので, 単独で用いることはしない。

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。本学会の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 章

表5 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 (とくに高齢者). 血中濃度はピーク: 3~5 µg/ml, トラフ: <1 µg/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 才以上) 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 (その他 スルバクタム/セフォペラゾンも同様).
バンコマイシン または テイコプラニン	バンコマイシン: 初回量 (loading dose) 25mg/kg を 1 回/日, 以後 20mg/kg を 1 回/日. 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発生頻度は低い . テイコプラニン: 初回量 (loading dose) 800 または 400mg/日 を 2 回に分けて投与 . 以後 200~400mg 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: 25~40 µg/ml, トラフ: <10 µg/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: 40 µg/ml 程度, トラフ: 20 µg/ml 程度を目安とする* .
リファンピシン	450~600 mg/日 分 1~2 内服 .	ブドウ球菌 (とくに 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 .

*テイコプラニンの投与量・投与間隔の設定に関しては, TDM にもとづいた十分なデータは未だない .

参照). HACEK 群の治療では, セフトリアキソンまたはセフトキシムを 4~6 週間投与する (その他の第 3, 第 4 世代セフェム系薬も使用できる). 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 .

-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薬 (注射薬のみ) 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⁶⁴⁾ .

6 真 菌 (Fungus)

カンジダ属が大部分を占める . 抗真菌活性の高いアムホテリシン B が選択されることが多いが, 副作用により十分量を投与できないことも少なくない . 副作用が大幅に軽減されたアムホテリシン B の脂質製剤は (例, リポソーム製剤) 国内ではまだ使用できない . 相乗効果を期待してアムホテリシン B とフルシトシン (5-FC)

を併用することもある . また安全性の高いアゾール系抗真菌薬については, 現時点では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⁶⁵⁾ .

なお, 新しい作用機序である -グルカン合成阻害作用を有するミカファンギンは, 高い抗真菌活性を有しており今後の検討が待たれる .

3 補助療法: Granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF), 副腎皮質ステロイド

G-CSF は, 癌化学療法後の好中球減少状態の改善・治療に一般的に使用されている . 本症でも, 薬剤の副作用等で好中球が減少していれば用いられる .

副腎皮質ステロイド (ステロイド) の重症感染症における効果については懐疑的な意見が多く, 米国感染症学会は敗血症性ショックの補助療法として推奨していない . しかし原因菌が明らかで, 確実に有効な抗菌薬が適切に投与されている場合の感染症 (特に敗血症性ショック) では, ステロイドの適応であるとする意見もある . 本症におけるステロイドの適応に明確な指針はなく, 個々の症例について慎重な判断が必要で, 診療医にゆだねられる .

4 培養陰性の場合またはエンピリック治療 (表 6, 7)

血液培養陰性の感染性心内膜炎は、全体の数 % ~ 30 % 程度といわれている。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。しかし大部分は、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の投与が行われているからである⁶⁶⁾。したがって、SIRS (systemic inflammatory response syndrome) でなく、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 (工

ンピリック治療, empiric therapy)。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いので、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 (targeted therapy) 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 (-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⁶⁹⁾。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) は臨床経過や原因菌の傾向から、術後 2 ヶ月以内 (early PVE) とそれ以降 (late PVE) に分けて考えることができる。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 ヶ月以内ではその割合は 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^{70, 71)}。

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位なブドウ球菌をカバーする。とくに入院中や術後 2 ヶ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方がよい。

表 6 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し^{67, 68)}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) > 腸球菌 > *Streptococcus viridans*
 - b. 症状の進展は急性か亜急性か (とくに *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 (とくに広域抗菌薬) 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)
 - 以前はみられなかった薬物中毒症例における報告も少数だがみられる (*Staphylococcus aureus* が大部分を占める)。
- 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 6 章参照)

表7 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

	抗菌薬投与歴	抗 菌 薬	備 考
自己弁	あり	アンピシリン（またはスルバクタム/アンピシリン）+ゲンタマイシン ± セフトリアキソン セファゾリン+ゲンタマイシン バンコマイシン+アミノグリコシド系薬（注1） ±セフトリアキソン（注2）	ペニシリンに即時型アレルギーでない場合、メチシリン耐性菌の可能性（とくにMRSA）、またはβ-ラクタム薬にアレルギーの場合。
	なし	セフトリアキソン+ゲンタマイシン	
人工弁	あり	バンコマイシン+アミノグリコシド系薬 ±リファンピシン バンコマイシン+アミノグリコシド系薬 ±リファンピシン+セフトリアキソン（注2）	リファンピシンはブドウ球菌属を考慮して。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。
	なし	バンコマイシン+アミノグリコシド系薬+セフトリアキソン スルバクタム/アンピシリン+アミノグリコシド系薬+セフトリアキソン	術後1年以上経過、メチシリン耐性菌の可能性低い場合。

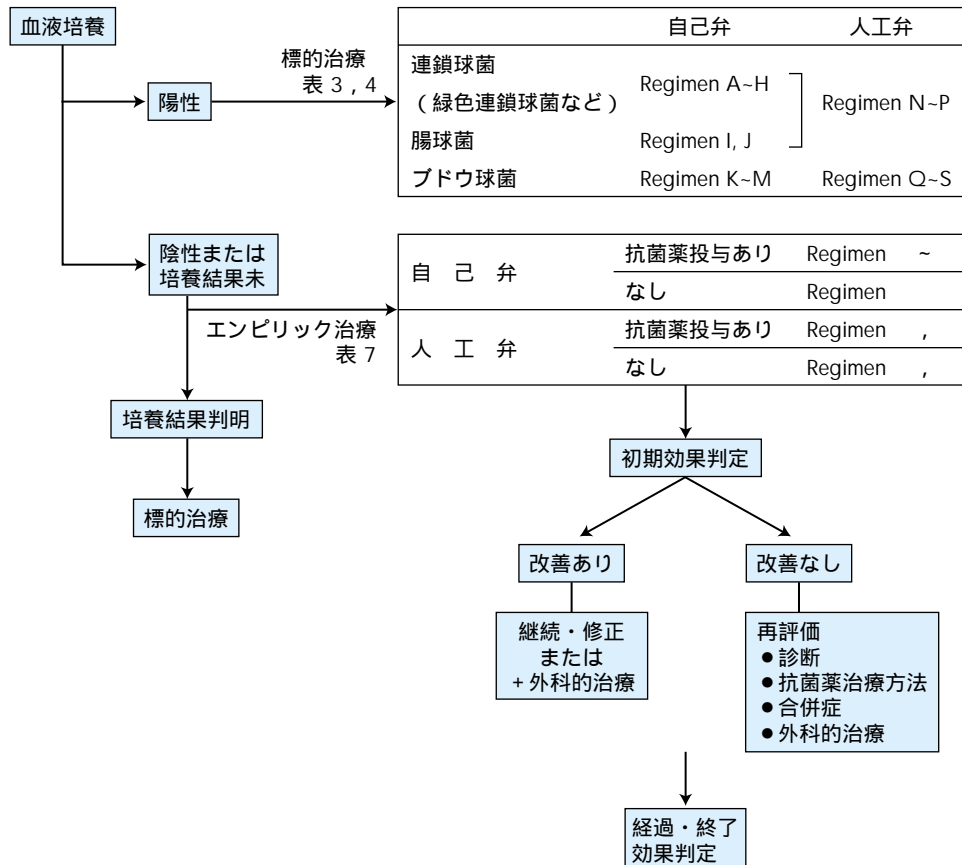
注1) アミノグリコシド系薬の選択については本文参照。

注2) β-ラクタム薬にアレルギーの場合は使用しない。

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。

図2 感染性心内膜炎の抗菌薬治療



5 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、悪寒、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。しかし基礎疾患を有していたり、病態が重篤であればそれより早く 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、とくに *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、判定の時期や評価には困難さをともなう。

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ことが望ましい(特に *Staphylococcus aureus* や腸球菌の場合)。

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 4 章、第 5 章を参照されたい。

抗菌薬の使用期間については、図 2 付表に示した。自覚症状が改善し、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。

6 治療に反応しない場合 (表 8)

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 (drug fever は治療開始 3~4 週間頃に多い) も考慮しなければなら

表 8 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
 - 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)
 - 抗菌薬が原因菌に適合しているか
 - 薬剤の選択と投与方法(併用、投与量、回数)
 - 投与期間
 - drug fever の可能性
- 3) 合併症の評価(第 5 章参照)
- 4) 効果判定の妥当性(判定方法や判定時期)

いが、とくに注意すべきは病巣の弁輪部への進展・拡大である。とく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、遅滞なく外科的治療を考慮する⁷¹⁾。

感染性心内膜炎全体で、患者の約 4 分の 1 では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、原因菌が真菌やグラム陰性菌、耐性菌であれば外科的治療の必要性はさらに高くなる^{72, 73)}。状況に応じて心臓外科医と迅速な連携・対応ができなくてはならないし、また合併症によっては脳外科医との協力も必要となる(第 4 章、第 5 章参照)。

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⁷⁴⁻⁷⁷⁾。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⁷⁵⁾。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^{74), 75)}。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^{78), 79)}、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きた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きたす。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。したがって、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^{24), 74), 78) - 80)}。自己弁または生体弁の感染性心内膜炎にNYHA分類のⅢ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^{24), 79)}。機械弁の感染性心内膜炎にNYHA分類のⅢ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。

活動性感染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^{76), 81) - 83)}、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無く生じるので、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^{84, 85)}。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⁸⁵⁾。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^{84, 85)}。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进行评估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⁸⁶⁾。

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^{87, 88)}。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ブ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^{5, 89-92)}。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^{93, 94)}。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 20~40% である^{95, 96)}。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、肝臓、冠動脈、腸間膜動脈、腸骨動脈などである。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。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診断されるまでの間に塞栓症を発症することがあり、依然として治療に難渋する合併症である。

抗菌薬治療開始後に生じた全身性塞栓症の頻度は 12.9% との報告⁹⁷⁾があるが、全経過を通じての発症頻度は約 30% 前後である。感染性心内膜炎に合併する塞栓症のエピソードの 76% は抗菌薬治療開始前に発症しているという報告もあり⁹⁸⁾、診断時に病歴聴取を丁寧に行う必要がある。

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^{33, 37, 40, 41)}。メタ解析によると、左心系の感染性心内膜炎において 10 mm 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⁹⁹⁾。疣腫の診断が臨床経過のいつなされたか、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、診断精度の問題などにより、疣腫の大きさと塞栓発生率の関連については結論をつけることが困難なところがある。

抗菌薬治療開始後の塞栓症を起こす頻度についての前

向き研究では、12.9%の頻度で塞栓症のイベントが発生し、その65%は二週間以内に発症している⁹⁷⁾。この研究は抗菌薬による治療開始から72時間以内に経胸壁心エコー図と経食道心エコー図を全例施行し、疣腫の有無、大きさを評価した後、治療の経過中に塞栓症を起こした頻度をみているため、その精度はかなり高いと言える。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、僧帽弁の感染性心内膜炎とブドウ球菌による感染性心内膜炎においてそのリスクが高くなる。大きさのみならずどんな性状の疣腫が塞栓を起こしやすいかといった検討は、エコーの機械の進歩、疣腫の評価法などが一定のレベルに達した時代において多数例の検討が必要であろうが、少なくとも僧帽弁位の疣腫、大きい疣腫が塞栓のリスクと言えそうである¹⁰⁰⁾。これらの所見は塞栓発症を予測しハイリスク患者を同定することに役立つ。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を越え可動性が大である場合は早期手術が推奨される^{33, 101)}。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%^{11, 13, 16, 98, 102)}程度と言われているが、母集団の性質や数によって、また臨床的診断にもとづく場合と解剖診断にもと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⁹⁸⁾。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。わが国における多施設共同後向き研究¹⁰³⁾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⁹⁸⁾、神経系の合併症の原因菌としては *Staphylococcus aureus* が多く、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23%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。

脳梗塞ではその範囲により様々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ってから発症することもある。

4 脳合併症の診断法

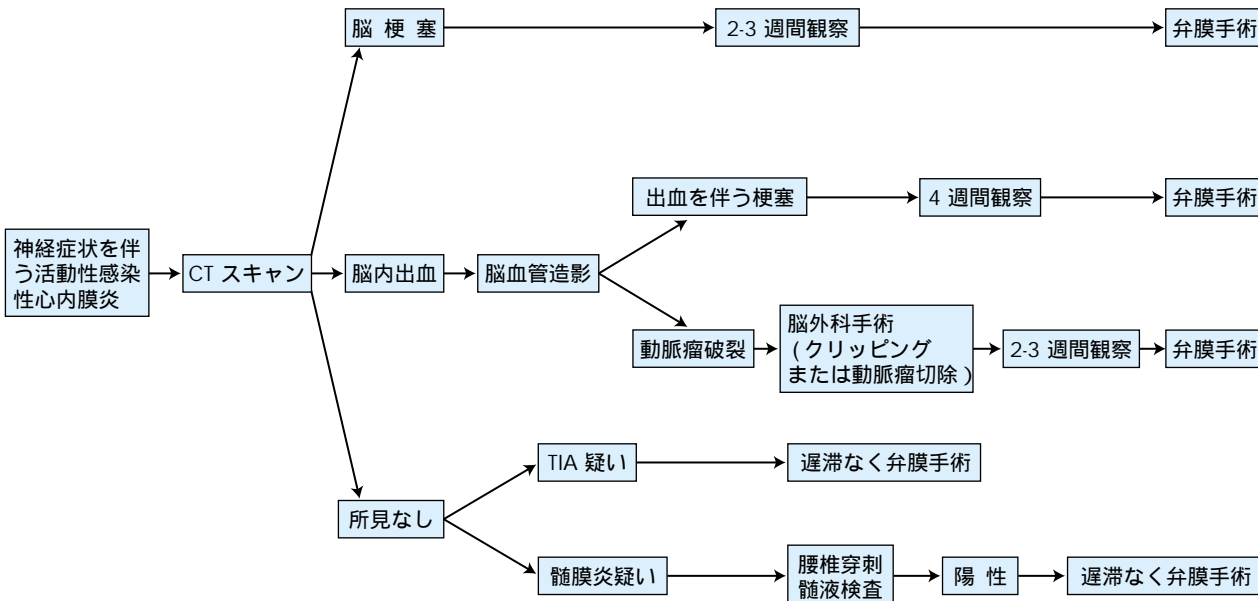
脳神経系の合併症の診断には造影CTスキャンやMRIが最も有用である。画像診断では診断の確定、灌流欠損部位と範囲、二次的な出血性病変の評価を行う。MRIは小さな膿瘍、小梗塞の診断に有用であるが、24~48時間以内の急性期クモ膜下出血の診断には不向きである。ごく初期は血液と脳脊髄液が同じシグナルのためである。

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¹⁰⁴⁾。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。心臓手術に用いる人工心臓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。血行動態の悪化に伴い塞栓発症から短期間のうちに手術を施行せざるを得なかった例で致死的な神経症状の悪化をみている¹⁰⁵⁾。したがって可能な限り術前に2~3週間の抗菌薬治療を行うことが望ましい。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

図 3



文献106より引用

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¹⁰³⁾。脳合併症の悪化に影響するリスクファクターとして 脳梗塞の重症度、手術までの間隔、治療困難な心不全があげられ、原則的に 4 週間以上経過した例で心臓手術は安全に施行可能である。脳神経系に合併症を有する感染性心内膜炎の心臓手術のタイミングについてのガイドラインが提案されている (図 3)¹⁰⁶⁾。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 %^{16, 96, 107)}とされており、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。瘤は一個のこともあるが、多発することもあり診断時に注意を要する。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 日から二週間後に再検査すべきである。二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。

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 44~58.3 % との報告がある。臨床的に無症状の脾梗塞の例もある^{108, 109)}。

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 % とされている。CT スキャン上では楔形状の欠損像が特徴的である¹¹⁰⁾。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。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ことがある。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きた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%^{16,96)}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

感染性心内膜炎に合併する腎障害の頻度は27%⁹⁶⁾という報告があり、その機序としては、塞栓症による腎梗塞、腎膿瘍、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)、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)、血行動態の影響(腎前性腎障害)、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。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判断する際に腎機能障害についても考慮する必要がある。

10 抗凝固療法⁸⁾

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。感染性心内膜炎の塞栓予防にアスピリンが有効というエビデンスはない。

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¹¹¹⁾。

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^{12,74,75)}。とは言え、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^{10,12,40,74,87,88,112)}。重篤な合併症を発症する以前の確に病態が把握され、外科治療が導入されることが望まれる。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の管理には、外科治療の適応となる病態が常に発生する可能性を念頭においてならなければならない。

1 外科治療の適応と手術時期

内科治療中の経過において、「抵抗性感染」「うっ血性心不全」「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。上記のいずれもがない患者では、通常の内膜炎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検査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

度¹⁾の心不全はそれのみで緊急手術を必要とし、度²⁾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^{75, 80)}。

2 抵抗性感染

もっと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感染は、持続しないしは進行を意味する。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^{36, 37, 44, 47, 48)}、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く注意を要する^{113, 114)}。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様でなく、「薬物抵抗性」をどの時点で判断するかは決して容易でない。多くの患者では 3~7 日で解熱するとされるが¹¹⁵⁾、微熱が続いたり、緩解後に再度発熱を来す場合があるので注意を要する。他にリスクが確認されない患者でも、微熱状態を含めて 10 日程度で、あるいは発熱が再発した時点で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見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に 3 日程度で外科治療の導入を判断する⁷¹⁾。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^{103, 116-122)}。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見られる際には緊急的手術の適応である。

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^{43, 74, 123, 124)}。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未だ明確ではない。現在までの研究で、10 mm 以上の疣腫が 10 mm 以下よりも³⁷⁾、僧帽弁位の疣腫が大動脈弁位よりも³⁷⁾、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^{43, 88)}。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^{74, 122)}。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⁸⁷⁾が、疣腫の可動性は塞栓症には無関係とするものもある³⁷⁾。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¹¹²⁾。晚期塞栓のピークは診断後 15~30 週に見られ、非治療性疣腫がこれに関与すると考えられている⁴³⁾。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¹⁰⁾。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 10 mm 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見られる場合は、塞栓症のリスクがより強く予測されるため、手術を考慮して良いであろう。一般にこのような患者では、程度の差こそあれ感染が消滅していないことがしばしば経験され、感染の持続が確認されれば手術適応はより決断しやすい。

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¹²²⁾、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⁹⁵⁾。それ故、初回イベント後の外科治療が早くから推奨されて来たのである^{14, 125)}。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^{105, 126-128}。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、脳塞栓発症24時間以内の手術例では脳合併症の増悪が45.5%、2~7日以内では43.8%、8~14日以内では16.7%、15~21日以内では10.0%、22~28日以内では10.5%、4週間以降では2.3%であったとし、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¹⁰³。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、相反する報告も見られる^{129, 130}。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⁹⁵。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¹³¹⁻¹³⁴を根拠として、出血を伴わない初回脳塞栓発症では、むしろ極く早期の手術を推奨している。

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って未だ明確な指針を示すことができない。これらの相違はCTスキャン検査で診断できる出血性梗塞の頻度が極めて低いことから^{135, 136}、恐らく脳病変の診断精度によっていることが想像される。さらに本症では、感染性塞栓子が膿瘍性動脈炎や感染性脳動脈瘤を形成して、出血性梗塞とともに出血の原因になると考えられる¹⁷が、種々の画像診断法を用いても必ずしもこれらの病変を捉えることはできない。つまり、脳合併症患者の手術タイミングの決定には、脳出血の除外のみならず、出血を来しやすい病変の病態解明とその描出法の開発が必要とされている。現在、MRI検査や造影MRI(MRA)検査によって、血栓化した感染性動脈瘤やcerebritis leptomeningitisを示唆する所見が捉えられており¹³⁷、今後より多くの知見として集積されることが期待される。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患者は、脳合併症早期の手術も許容されるであろう。

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^{19, 23}、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¹³⁷。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¹⁹。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様々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或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¹³⁸⁻¹⁴⁰。そして、近年の手術予後に関する幾つかのデータが、弁形成術を標準的手術法にしつつある¹⁴¹⁻¹⁴⁴。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¹⁴⁴。弁置換術が有利とした従来の見解が^{145, 146}、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未だ普遍的ではない。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

表 9 感染性心内膜炎の手術適応

<p>自己弁および人工弁心内膜炎に共通する病態</p> <p>手術有効</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 弁機能障害による心不全の発現 2. 心不全や肺高血圧を伴う急性弁逆流 3. 弁輪膿瘍・仮性大動脈瘤形成および房室伝導路障害の出現 4. 真菌性心内膜炎 5. 適切な抗菌薬治療後（3～10 日）も感染所見が持続したり再発する患者で、心エコー検査上の病変が確認される場合 <p>手術が有効である可能性が高い</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 可動性のある 10 mm 以上の疣腫の増大傾向 2. 塞栓症発症後も可動性のある 10 mm 以上の疣腫が観察される場合 <p>手術の有効性がそれほど確立されていない</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 形成できる可能性が高い僧帽弁の早期感染症 <p>手術は有効でなく、ときに有害である</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 上記のいずれにもあてはまらない疣腫形成 <p>人工弁心内膜炎における病態</p> <p>手術有効</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 弁置換術後 2 ヶ月以内の早期人工弁感染 2. 人工弁周囲逆流の出現 <p>手術が有効である可能性が高い</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 抗菌薬抵抗性のブドウ球菌、グラム陰性菌による人工弁感染 2. 適切な抗菌薬治療後（10 日程度）も持続する菌血症で、他に感染源（原因）がない場合

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^{147, 148)}、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¹⁴⁸⁾。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^{149 - 151)}。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結果がそのことを明らかにしている¹⁵²⁾。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

通常の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あってよい。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。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¹⁵³⁾、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。

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^{154, 155)}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。これは、この疾患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と関連がある。いいかえれば、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必要もあるということである。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、今回のガイドラインでは、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。

感染性心内膜炎は、ハイリスク群において、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るか、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きた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、循環器科から見た診断であり、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¹⁵⁶⁾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。

この予防ガイドラインは、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¹⁾を参考にしつつ、本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。

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うる。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のリスクとなるか（ハイリスク群の認識）

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¹⁵⁷⁾。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¹⁵⁸⁾。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

表10 ハイリスク群（1と2は、確率の高さで分けているのではなく、合併症が生じやすいか否かで分類している）

1. 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、予防が必要であると考えられる患者
 - 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
2. 感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高く予防が必要であると考えられる患者
 - 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
3. 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、予防を行うほうがよいと思われる患者
 - 人工ペースメーカーあるいは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

リスクが高い患者には予防が必要であるとされている。では、どのような患者がハイリスクであるかという点は、あまり厳密な調査が行われているわけではない。米国のガイドラインでは、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よりハイリスクであると定義づけている。最も高いリスクを有するものは、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¹⁵⁹⁾。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。表10に、米国のガイドラインをもとに作成した予防を必要とする心疾患を示す。敢えて予防をする必要がないとされているものには、心房中隔欠損症（二次口型）、心室中隔欠損症・動脈管開存症・心房中隔欠損根治術後6ヶ月以上経過した残存短絡がないもの、冠動脈バイパス術後、逆流のない僧帽弁逸脱、生理的あるいは機能的な心雑音、弁機能不全を伴わない川崎病の既往、弁機能不全を伴わないリウマチ熱の既往、人工ペースメーカーが植え込まれた患者、植え込み型除細動器が植え込まれた患者がある。しかし、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^{160, 161)}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易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 2/3 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¹⁶²⁾。

2) 先天性心疾患

心房中隔欠損症(二次口型)をのぞ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^{156, 163)}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¹⁵⁶⁾からも、自己弁の感染性心内膜炎をきた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¹⁶³⁾。以前は、弁膜症というと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。

(i) 大動脈弁膜症

感染性心内膜炎が大動脈弁位に起こりやすいか、僧帽弁位に起こりやすいか、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¹⁵⁶⁾、それ以前の報告¹⁶⁴⁾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、感染性心内膜炎をきたしやすい疾患として広く認められている¹⁶³⁾。Michel の 1995 年の総説では 1000 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¹⁶³⁾。

(ii) 僧帽弁膜症

僧帽弁閉鎖不全症は感染性心内膜炎をきた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¹⁶³⁾。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。

(iii) 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¹⁶⁵⁾きわ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¹⁶⁶⁾。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¹⁶⁷⁾。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^{163, 168)}。

米国のガイドラインでは 45 歳以上の男性僧帽弁逸脱

患者では、安静時に僧帽弁逆流がなくても感染性心内膜炎の予防を推奨している。その根拠は、45歳以上の男性は感染性心内膜炎の頻度が多いという点にある。しかし、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¹⁶⁹⁾。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において、ただ年齢と性別だけでハイリスク群とするには疑問が残る。

(iv) 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いえないが、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¹⁶³⁾。

(v) 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。今回のアンケート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。

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

今回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。

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¹⁷⁰⁾。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、感染性心内膜炎をきた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きた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。であるから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¹⁷¹⁾。

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まれである。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・直腸外科医会は推奨している¹⁷²⁾。

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¹⁷³⁾。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。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。したがって、ハイリスク患者には予防法を実施するのがよい。

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まえ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¹⁷⁴⁾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まれであるが、致死的な敗血症の原因となることがある¹⁵⁶⁾。したがって、泌尿生殖器手技・処置のまえ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すべきである。

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¹⁷⁵⁾。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。

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。今回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。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、18~40.2%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1000日間のカテーテル留置について約2~4%あるいは、約5%に見られるといわれている¹⁷⁶⁻¹⁷⁹⁾。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¹⁸⁰⁾。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く、口腔からの分泌物がつきやすいこと、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¹⁸¹⁾。カテーテルに関連する菌血症の原因菌はコアグラセ陰性

表11 ハイリスク群において抗菌薬の予防投与を必要とする手技

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)
呼吸器	扁桃摘出術・アデノイド摘出術 呼吸器粘膜を扱う手術(気管切開を含む) 硬性気管支鏡検査
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 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
感染性心内膜炎の予防として抗菌薬投与をしたほうがよいと考えられているもの	
消化管	大腸鏡や直腸鏡による生検
生殖器	経膈子宮摘出術 経膈分娩 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
感染性心内膜炎の予防と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 軟性気管支鏡検査(生検も含む) 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(生検も含む)
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

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¹⁸²⁾。これらは感染性心内膜炎をきた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¹⁸³⁾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¹⁸⁴⁾。挿入は手術室で行う必要はないが、

表 12 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

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 とされる）^{185, 186}。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¹⁸⁷。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¹⁸⁸。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 11, 12 にまとめた。

3 予防法

上述のような処置が行われる時に、実施される感染性心内膜炎の予防法には、周術期に抗菌薬を投与するという方法がある。そのためには投与量、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、感染の機会を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^{189, 190}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、歯科治療の前やスケ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、定期的に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見られるという可能性も考慮しなくてはならない¹⁹¹。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 13）。

表 13 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

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¹⁹²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¹⁹³。

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。米国のガイドラインには細かくその手技について記載されているが、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は抗菌薬の予防投与が勧められるという認識でよい。

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¹⁵⁵⁾。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¹⁵⁸⁾。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¹⁷¹⁾。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¹⁹⁴⁾。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¹⁹⁵⁾。

歯、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、とくに *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¹⁾では、抗菌薬の選択と投与量について十分な根拠を持って推奨している¹⁹⁶⁾。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 で成人用量を越えない用量)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¹⁹⁶⁾は、この投与法により、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て受け入れられないという懸念が、ガイドライン委員会でも議論された。この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 が必要量ではないかも知れない。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¹⁹⁶⁾。なので、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。ただ、一律に投与量を設定することが容易に汎用され、普及するのではないかと考えるので、今回のガイドラインでは2.0 g という数字のみを表に掲載し、上記を注の形で付記することとした。残念ながら、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。第一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14に示した。

一方、前述のように本ガイドライン委員会は、上記米国のガイドラインが日本人にとって適切かどうかのエビデンスがないことも承知している。そこで日本化学療法学会口腔外科委員会が、歯科治療後の医原性心内膜炎の予防法として推奨している抗菌薬とその投与法についても併記する。

表 14 歯科，口腔，呼吸器，食道の手技，処置に対する抗菌薬による予防法（米国ガイドラインに準拠）

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
		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	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
ペニシリンアレルギーを有して経口投与不能	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
	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かもしれない。

表 15 日本化学療法学会が推奨する歯科治療時抗菌薬予防投与方法

対 象	抗 菌 薬	投 与 方 法
ハイリスク群	アンピシリン	2.0 g を加刀 30 分前より点滴
	クリンダマイシン	600 mg を加刀 30 分前より点滴
リスクが少なく経口投与が可能である群	アモキシシリン	500 mg を加刀 45 分前に内服
	セフトレム	300 mg を加刀 45 分前に内服
	アジスロマイシン（注1）	500 mg を加刀 45 分前に内服
	クラリスロマイシン（注1）	400 mg を加刀 45 分前に内服

注1) アジスロマイシン，クラリスロマイシンはペニシリンアレルギーを有する例に使用。

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，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上記を提唱している^{197, 198}。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¹⁹⁷。なお日本化学療法学会では，上記投与方法が適切かいなかについて引き続き検討を行っている。いずれにせよ，大規模な比較試験が困難である以上，予防的投与方法については確固たる指針を示せないのが現状である。

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¹⁹⁹されていることは認識すべきである。

2 泌尿生殖器，消化管（食道を含まない）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¹⁾。したがって，泌尿生殖器，消化管の手技・処置後の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。

泌尿生殖器，消化管（食道を除く）の手技・処置に対して推奨される予防法を米国のガイドラインに準じて表 16 と表 17 に示す。米国のガイドラインでは，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患者に対しては，抗菌薬の非経口投与を推奨している。通常のハイリスク患者には非経口投与（アンピシリン）または経口投与（アモキシシリン）となっている。

表 16 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患者を対象とした泌尿器生殖器，消化管（食道を除く）の手術・処置に対する予防法

対 象	抗 菌 薬	投 与 方 法
通 常	アンピシリン+ゲンタマイシン	成人：アンピシリン 2.0 g とゲンタマイシン 1.5 mg/kg (120 mgを超えない) の筋注または静注を処置前 30 分以内に併用，その 6 時間後にアンピシリン 1 g の筋注/静注またはアモキシシリン 1 g 経口投与 小児：アンピシリン 50 mg/kg (2.0 gを超えない) とゲンタマイシン 1.5 mg/kg の筋注または静注を処置前 30 分以内に併用，その 6 時間後にアンピシリン 25 mg/kg の筋注/静注またはアモキシシリン 25 mg/kg 経口投与
アンピシリン/アモキシシリンにアレルギーを示す患者	バンコマイシン+ゲンタマイシン	成人：バンコマイシン 1.0 g の静注 (1~2 時間かけて) とゲンタマイシン 1.5 mg/kg (120 mg を超えない) の筋注/静注を併用．処置前 30 分以内に投与を終了させること 小児：バンコマイシン 20 mg/kg の静注 (1~2 時間かけて) とゲンタマイシン 1.5 mg/kg (120 mg を超えない) の筋注/静注を併用．処置前 30 分以内に投与を終了させること

表 17 泌尿生殖器，消化管（食道を除く）の手術・処置に対する予防法（米国ガイドラインに準拠）

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 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
アンピシリン/アモキシシリンにアレルギーを示す場合	バンコマイシン	成人：バンコマイシン 1.0 g の静注 (1~2 時間かけて) ．処置前 30 分以内に投与を終了させること 小児：バンコマイシン 20 mg/kg の静注 (1~2 時間かけて) ．処置前 30 分以内に投与を終了させること

注1) 体格，体重に応じて減量可能かもしれない。

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っておく必要がある．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−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一世代セファロスポリンにより心内膜炎は予防される²⁰⁰⁾．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²⁰¹⁾．この死亡患者数が減らない理由は，高齢の人工弁置換患者が増加したこと，予防法の根拠となる仮定そのものが間違っていること，患者，医師が予防を確実に実行していないこと，現代の医療において侵襲的な操作 (IVH の普及) 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，適切な予



防法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。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が認識することが、予防の基本になるとと思われる。

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 18)。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 18 ハイリスク患者のためのカード

<p>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。</p> <p>そこで</p> <ol style="list-style-type: none"> 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とう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、術前に十分な抗菌薬による予防を実施してもらうようにしてください。 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。
--

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、抗菌薬療法の発達にも関わらず、依然として一定の頻度に認められ、その罹病率、死亡率とも高い。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られるようになってきている。一方、新生児、乳児例も増加している^{202, 203}。小児期感染性心内膜炎が減少しない理由は、原因菌の時代による変化、医師、歯科医師、患者の感染性心内膜炎の認識不足、不十分な予防、診断遅延、人工材料を使用した複雑心奇形の修復及び姑息術例の増加、免疫抑制療法例(移植後など)の増加、静脈カテーテル長期留置などが考えられている²⁰³。小児期感染性心内膜炎の診断基準が無いことと先天性心疾患の病態、血行動態が多岐にわたることから、危険因子解析は行われておらず、統一した予防、治療法は今のところ見られていない。

病理学的確定診断例を中心とした小児感染性心内膜炎の特徴は以下のごとくである。成人と異なり小児感染性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、多くは、歯科処置、心臓外科手術に起因する。成人と比べ、左心系よりも右心系感染性心内膜炎の頻度が高いため、非特異的症状が少なくなく、心不全、塞栓症状の頻度も低い。低年齢の小児では、採血が困難な場合があり、血液培養回数数が少なく、原因菌が明らかでないことも多い。また、真菌感染性心内膜炎は成人と比べ少ない。小児では左心系心内膜炎、弁輪部感染が少ないこと、経胸壁心エコー図の見やすさなどから、経食道心エコー図の使用が少ない。抗菌薬治療は成人に準じて行うことが多いが、副作用も少なく概ね良好な結果を得ている。左心系心内膜炎が少なく、人工弁感染が少ないため、急性期に心臓外科適応となることは少ない。しかし、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は急性期手術の適応である。小児は両親に依存するため予防は比較的確実に行われるが、思春期以降は予防が十分ではないとされている。

2 小児領域全国アンケート調査結果²⁰⁴⁾

全国の日本小児循環器学会会員を対象に、1) 会員診療施設に 1997 年から 2001 年までに入院した感染性心内膜炎患者数、2) 感染性心内膜炎の予防、治療、に関するアンケート調査を行った。その結果、228 施設、408 件の感染性心内膜炎症例のご報告を頂いた。これは、同時期の先天性心疾患入院患者数の 0.58 % (408/70821) を占め、施設別頻度は 3.5 ± 3.3 人/施設であった。

予防、治療に関しては 216 人から回答を得た。92 % の医師は先天性心疾患全員に予防を行っていた。未修復心房中隔欠損症には、72 % の医師は予防を行っていなかった。歯科処置、外科処置、心臓カテーテル検査の際はそれぞれ 95 %、86 %、67 % の医師が抗菌薬を予防投与していた。経口抗菌薬は、73 % がペニシリン系、ついで、セフェム系で、多くはアモキシシリン (30~50 mg/kg/回) で 1~3 回の投与であった。経食道心エコー図は 49 % で施行されており、成人に比べ明らかに少ない。感染性心内膜炎の診断基準は Duke 診断基準に準拠する医師が 38 % だが、決めていない医師も多かった (49 %)。40 % の医師は血液培養施行回数は 1 回のみであった。この事実及び血液培養以前の抗菌薬投与が、原因菌不明例の多い一因と考えられる。原因菌不明時の感染性心内膜炎治療は、第一選択はペニシリン系が 84 % と多く、ついでセフェム系であった。併用薬はアミノグリコシド系が多かった。投与期間は 1~8 週と様々だが、4 週 (36 %) ついで 6 週 (39 %) が多かった。抗菌薬投与量は大きなばらつきがあった。心臓外科周術期の予防的抗菌薬はセフェム系が 93 % を占め、ついでペニシリン系であり、1 週間以内投与が 84 % であった。これらの結果から、医師により感染性心内膜炎の予防、治療に大きなばらつきがあり、一定のガイドラインが無いことの影響を推測させる。

3 基礎心疾患別リスク¹⁾

小児心疾患、成人期先天性心疾患に伴う感染性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²⁰⁵⁾。

4 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、広く用いられている^{206, 207)}。

1 症状

表 19 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	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		

(文献²⁰²を改変)

小児は右心系の感染性心内膜炎が多い²⁰⁸⁾。右心系感染性心内膜炎も左心系感染性心内膜炎同様塞栓症を生じることが、三尖弁に付着する大きい疣腫を除くと、塞栓症状が明らかでないことが少なくない。発熱を認めない場合もあるが、多くは中等度発熱で、午後に認められることが多い。非特異的症状 (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ない。胸痛は年長児に多く、時に肺塞栓に起因する場合がある。脾腫は、亜急性例では認める頻度が高い。心不全は弁閉鎖不全合併あるいは悪化例で多い。心雑音の変化あるいは出現は 25 % 程度と低い。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感染性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、口腔粘膜、結膜、四肢に認めることが多い。新生児乳児感染性心内膜炎は、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症状を呈する頻度が高く、より急性で敗血症に類似する^{209, 210)}。特に、新生児例は発熱を認めず、剖検で初めて診断がつくことが少なくない^{202, 209)}。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¹⁾。このためか、小児では20%以上に血液培養陰性が認められ²¹¹⁾、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感染性心内膜炎の診断感度は80%と高い²¹²⁾。また、疣腫の存在は、ハイリスク判定に有用とされる²¹³⁾。複雑先天性心疾患では、人工材料感染が多く、病初期に疣腫を認めないあるいは診断が難しい場合があり¹⁵⁹⁾、認めないという理由では感染性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な場合、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、右心系感染性心内膜炎が多い、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²⁰⁴⁾。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²¹³⁾。

4 合併症（弁輪部膿瘍、人工弁機能不全、細菌性動脈瘤、感染性動脈瘤）の評価

右心系感染性心内膜炎が多いため、合併症頻度は成人に比べ低く、まとまった報告はない²¹⁰⁾。従ってその評価も成人に準ずる。

1) 弁逆流、心不全

心不全は30%程度に認め、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

神経学的症状、徴候は約20%の例で報告されている²⁰²⁾。

3) 塞栓症の予測因子

14~50%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²¹⁰⁾。

5 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²⁰²⁾。小児で広く用いられている抗菌薬治療法を表20に示す。なお成人例の報告では、約5%位の頻度（今回の成人での調査では20%）で、血液培養陰性例を含むが、小児の報告^{205, 211)}では、少なくとも20%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、成人例では早期外科手術が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無く明らかなでない。

小児での真菌性感染性心内膜炎の経験は少ない²¹⁴⁾。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²¹⁵⁾。

感染性心内膜炎時の合併症の頻度は、成人に比べ低くまとまった報告はない。従ってその管理も成人に準ずる。また中枢塞栓症合併例、脳動脈瘤合併例の小児での報告も少なくまとまった報告はない。

2 外科的治療法

成人と同様に感染性心内膜炎急性期の外科的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^{216, 217)}。

外科的治療法の適応は、心不全、不完全な感染コントロール、複数回の塞栓、真菌性感染性心内膜炎、人工弁置換術後感染性心内膜炎、進行性病変（弁周囲膿瘍、心筋膿瘍、伝導系異常）などである²⁰²⁾。先天性心疾患術後例の人工材料（グラフトなど）感染も外科適応の一つである²¹⁶⁾。感染が急性期かどうかよりも、血行動態悪化が外科的治療に踏みきる大きな要素であり、この適応は小児にも当てはまる^{216, 217)}。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²¹⁸⁾。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²¹⁹⁾。最近、大動脈弁感染性心内膜炎では、弁輪発育、再感染予防、抗凝固療法不要の観点からRoss手術が考慮される場合が多い。小児の右心系感染性心内膜炎は、心室中隔欠損、右室流出路人工材料或いは静脈カテーテル感染が多い。なお、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²¹⁹⁾。人工弁以外にパッチ、導管

表 20 抗菌薬とその使用法 (菌種が同定されている場合)

抗菌薬	投与期間 (週)
Streptococcus viridans, Streptococcus bovis	
ペニシリンG± ゲンタマイシン (注1)	ペニシリンG : 4-6 ゲンタマイシン : 2
アンピシリン ± ゲンタマイシン	アンピシリン : 4 ゲンタマイシン : 2
バンコマイシン (注1)*	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	セファゾリン : 6-8 ゲンタマイシン : 2
バンコマイシン*	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± ゲンタマイシン	バンコマイシン : 6-8 ゲンタマイシン : 2
Staphylococcus epidermidis (メチシリン耐性)	
バンコマイシン	バンコマイシン : 6-8
グラム陰性菌, 腸内細菌	
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 sp	
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)	
セファゾリン + ゲンタマイシン± ペニシリンG	セファゾリン : 6-8 ゲンタマイシン : 2 ペニシリンG : 6-8
Fungus (真菌)	
アムホテリシンB	アムホテリシンB : 8

*ペニシリンアレルギーの場合

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 : 30 ~ 40 mg/kg/日, 分 2 ~ 4

セファゾリン : 100 mg/kg/日, 分 4

セフトリアキソン : 75 ~ 100 mg/kg/日, 分 2

アンピシリン : 200 ~ 300 mg/kg/日, 分 4

アムホテリシン B : 0.5 ~ 1.0 mg/kg/日

注 1) 特に小児の場合個人差が大きく, 有効血中濃度の維持と副作用予防の点からも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。

など多くの人工材料が先天性心疾患の修復に用いられている (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). 人工材料感染, 特に, ペニシリン耐性菌感染は予後が悪い²¹⁹⁾. 感染性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¹⁵⁹⁾. 心エコー図は人工材料感染性心内膜炎の感染診断に有用 (パッチ上異物, パッチ輝度変化, パッチ辺縁不整など) 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²²⁰⁾.

6 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^{221, 222)}. 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 4 章「予防」の項を参考にしていきたい¹⁾.

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が^{1, 157, 159, 211)}, 多数例での調査報告はない. また, 成人先天性心疾患は小児に比べ感染性心内膜炎の頻度が高いが, これも多数例での検討がない^{223, 224)}. 僧帽弁逸脱は, 成人と異なり頻度が低い^{159, 225)}. 心室中隔欠損の感染性心内膜炎発生率は 3.2 ~ 13 % とされる^{205, 226)}. 心室中隔欠損修復術後, ファロー四徴症修復術後は発生頻度が有意に低下する^{205, 223)}. しかし, 遺残病変を残した場合, 感染性心内膜炎は減少しない. 大動脈狭窄術後は, 術前より頻度が増加する²⁰⁵⁾. チアノーゼ型先天性心疾患術後は, パッチや導管の感染機会が多い^{226 - 228)}. 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ようになっており, 今後, 感染性心内膜炎が増加する恐れがある²⁰²⁾. 成人先天性心疾患未手術例の感染性心内膜炎は心室中隔欠損, 単心室, ファロー四徴症, 完全大血管転換で多い. 修復術後は, 左室流出路狭窄, ファロー四徴症, 心房心室中隔欠損が多い. 特に姑息術後は高頻度とされている²²³⁾. エプスタイン氏病, 修復術後動脈管開存, 肺動脈狭窄の感染性心内膜炎の報告はない^{223, 227)}. 心移植後は, 拒絶反応時に弁閉鎖不全を生じること, 免疫抑制剤を投与していることから, 中等度リスクとする場合が多い。

2 予防策を必要とする処置

小児感染性心内膜炎予防は成人に準ずる^{228, 229}。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、抗生剤を投与すべきとする報告が多い²³⁰。どんな歯科治療が予防策を必要とするか、については第 2 章「予防」の項を参考にいただきたい¹⁾。

3 ハイリスク例における歯科治療前の推奨される予防策

（第 2 章「予防」の項参照）

予防策の中には、日常生活での予防（歯磨きの励行、爪をむしらない、にきび、便秘のケアなど）を含む^{230, 231}。抗菌薬の予防的投与が重要である。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感染性心内膜炎の発生を減少できると考えられる。

ガイドライン中に出てきた抗菌薬

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
セフトロレン	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

文 献

- Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis: Recommendations by the American Heart Association. JAMA 1997; 277: 1794-1801
- 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
- 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
- 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
- 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
- Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related endocarditis on pacemaker leads. Clinical presentation and management. Circulation 1997; 95: 2098-2107
- Nakatani S, Mitsutake 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
- Starkebaum M, Durack D, Beeson P. The incubation period of subacute bacterial endocarditis. Yale J Biol Med 1977; 50: 49-58
- Churchill MA Jr, Geraci JE, Hunder GG. Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis. Ann Intern Med 1977; 87: 754-759
- Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: The prognostic value of

- echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114: 635-640
- 11 . 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
 - 12 . Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, et al. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine* 1978; 57: 329-343
 - 13 . Hart RG, Foster JW, Luther MF, et al. Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990; 21: 695-700
 - 14 . Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, et al. Neurologic complications of endocarditis: A 12-year experience. *Neurology* 1989; 39: 173-178
 - 15 . Kanter MC, Hart RG. Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurology* 1991; 41: 1015-1020
 - 16 . 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
 - 17 . Hart RG, Kagan-Hallet K, Joerns SE. Mechanisms of intracranial hemorrhage in infective endocarditis. *Stroke* 1987; 18: 1048-1056
 - 18 . Masuda J, Yutani C, Waki R, et al. Histopathological analysis of the mechanisms of intracranial hemorrhage complicating infective endocarditis. *Stroke* 1992; 23: 843-850
 - 19 . Wilson WR, Giuliani ER, Danielson GK, et al. Management of complications of infective endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 162-170
 - 20 . 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
 - 21 . Camarata PJ, Lathew RE, Rufenacht DA, et al. Intracranial aneurysms. *Invest Radiol* 1993; 28: 373-382
 - 22 . Lerner P. Neurologic complications of infective endocarditis. *Med Clin North Am* 1985; 69: 385-398
 - 23 . Clare CE, Barrow DL. Infectious intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin North Am* 1992; 3: 551-566
 - 24 . 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
 - 25 . Griffin FM, Jones G, Cobbs CG. Aortic insufficiency in bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1972; 76: 23-28
 - 26 . von Reyn CF, Arbeit RD. Case definitions for infective endocarditis. *Am J Med* 1994; 96: 220-222
 - 27 . Washington JA. The microbiologic diagnosis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl A): 29-39
 - 28 . 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
 - 29 . Werner AS, Cobbs CG, Kaye D, et al. Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis. *JAMA* 1967; 202: 199-203
 - 30 . 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
 - 31 . Cannady PB Jr, Sanford JP. Negative blood cultures in infective endocarditis: a review. *South Med J* 1976; 69: 1420-1424
 - 32 . 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
 - 33 . Mugge A. Echocardiographic detection of cardiac valve vegetations and prognostic implications. *Infect. Dis Clin North Am* 1993; 7: 877-898
 - 34 . 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
 - 35 . 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
 - 36 . 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
 - 37 . 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
 - 38 . Shapiro SM, Young E, De Guzman S, et al. Transesophageal echocardiography in diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1994; 105: 377-382
 - 39 . 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
 - 40 . 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
 - 41 . 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
 - 42 . 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
 - 43 . 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
 - 44 . 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
 - 45 . 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
 - 46 . 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
 - 47 . Birmingham GD, Rahko PS, Ballantyne F III. Improved detection of infective endocarditis with transesophageal

- echocardiography. *Am Heart J* 1992; 123: 774-781
- 48 . Bayer AS. Infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 313-320
 - 49 . Ali AS, Trivedi V, Lesch M. Culture- negative endocarditis: a historical review and 1990s update. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 149-160
 - 50 . Donabedian H, Freimer EH. Pathogenesis and treatment of endocarditis. *Am J Med* 1985; 78(suppl 6A): 127-133
 - 51 . 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
 - 52 . 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
 - 53 . Doern GV, Ferro MJ, Brueggemann AB, et al. Emergence of high rates of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 891-894
 - 54 . Renneberg J, Niemann LL, Gutschik E. Antimicrobial susceptibility of 278 streptococcal blood isolates to seven antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 135-140
 - 55 . Fantin B, Carbon C. In vivo antibiotic synergism: contribution of animal models. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 907-912
 - 56 . Alestig K, Hogeveik H, Olaison L. Infective endocarditis: a diagnostic and therapeutic challenge for the new millennium. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 343-356
 - 57 . Working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Antibiotic treatment of streptococci, enterococci, and staphylococcal endocarditis. *Heart* 1998; 79: 207-210
 - 58 . 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
 - 59 . Wilson WR, Karchmer AW, Dajani AS, et al. Antibiotic treatment of adults with infective endocarditis due to streptococci, enterococci, staphylococci and HACEK microorganisms. *JAMA* 1995; 274: 1706-1713
 - 60 . Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2723-2726
 - 61 . 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
 - 62 . 医療情報システム開発センター編, 抗菌薬感受性状況調査報告 2000, 東京, 2000
 - 63 . Plouffe JF. Emerging therapies for serious Gram-positive bacterial infections: a focus on linezolid. *Clin Infect Dis* 2000; 31(suppl 4): S144-149
 - 64 . Geraci JE, Wilson WR. Endocarditis due to Gram-negative bacteria: report of 56 cases. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 145-148
 - 65 . Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl B): 84-89
 - 66 . Van Scoy RE. Culture-negative endocarditis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 149-154
 - 67 . Gilleece A, Fenelon L. Nosocomial infective endocarditis. *J Hosp Infect* 2000; 46: 83-88
 - 68 . Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-1330
 - 69 . Kupferwasser LI, Bayer AS. Update on culture-negative endocarditis. *Curr Clin Top Infect Dis* 2000; 20: 113-133
 - 70 . 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
 - 71 . Horstkotte D, Pier C, Niehues R, et al. Late prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl B): 39-47
 - 72 . 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
 - 73 . Acar J, Michel PL, Varenne O, et al. Surgical treatment of infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16(suppl B) 94-98
 - 74 . 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
 - 75 . Mills J, Utley J, Abbott J. Heart failure in infective endocarditis: predisposing factors, course, and treatment. *Chest* 1974; 66: 151-157
 - 76 . Moon MR, Stinson EB, Miller DC. Surgical treatment of endocarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40: 239-264
 - 77 . 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
 - 78 . 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
 - 79 . 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
 - 80 . 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
 - 81 . 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
 - 82 . 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
 - 83 . al Jubair K, al Fagih MR, Ashmeg A, et al. Cardiac operations during active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 487-490
 - 84 . 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
 - 85 . 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
- 86 . Carpenter JL. Perivalvular extension of infection in patients with infective endocarditis. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 127-138
- 87 . Erbel R, Rohmann S, Drexler M, et al. Improved diagnostic value of echocardiography in patients with infective endocarditis by transoesophageal approach. A prospective study. *Eur Heart J* 1988; 9: 43-53
- 88 . 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
- 89 . 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
- 90 . Vered Z, Mossinson D, Peleg E, et al. Echocardiographic assessment of prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 63-67
- 91 . Morguet AJ, Werner GS, Andreas S, et al. Diagnostic value of transoesophageal compared with transthoracic echocardiography in suspected prosthetic valve endocarditis. *Herz* 1995; 20: 390-398
- 92 . 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
- 93 . 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
- 94 . Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggars J, et al. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1217-1222
- 95 . 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
- 96 . 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
- 97 . 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
- 98 . 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
- 99 . 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
- 100 . 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
- 101 . Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 15: 1069-1076
- 102 . 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
- 103 . 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
- 104 . 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
- 105 . 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
- 106 . Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1125-1130
- 107 . Wilson WR, Lie JT, Houser OW, et al. The management of patients with mycotic aneurysm. *Curr Clin Top Infect* 1981; 2: 151-183
- 108 . Haft JJ, Altieri J, Smith LG, et al. Computed tomography of the abdomen in the diagnosis of splenic emboli. *Arch Intern Med* 1988; 148: 193-197
- 109 . Ting W, Silverman NA, Arzouman DA, et al. Splenic septic emboli in endocarditis. *Circulation* 1990; 82(suppl.): -105-109
- 110 . Balcar I, Seltzer SE, Davis S, et al. CT patterns of splenic infarction. A clinical and experimental study. *Radiology* 1984; 151: 723-729
- 111 . 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
- 112 . 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
- 113 . 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
- 114 . 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
- 115 . Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, et al. Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine* 1992; 71: 52-57
- 116 . 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
- 117 . 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
- 118 . Aranki SF, Santini F, Adams DH, et al. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity. *Circulation.* 1994; 90: III75-82
- 119 . David TE. The surgical treatment of patients with prosthetic valve endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 7: 47-53
- 120 . 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
- 121 . 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
- 122 . Roy P, Tajik AJ, Giuliani ER, et al. Spectrum of echocardiographic findings in bacterial endocarditis. *Circulation.* 1976; 53: 474-482
- 123 . 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
- 124 . 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
- 125 . Humphrey RD, Harrison MJ. How often can an embolic stroke be diagnosed clinically? A clinicopathological correlation. *Postgrad Med J* 1985; 61: 1039-1042
- 126 . Zisbrod Z, Rose DM, Jacobowitz JJ, et al. Results of open heart surgery in patients with recent cardiogenic embolic stroke and central nervous system dysfunction. *Circulation.* 1987; 76: V109-112
- 127 . 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
- 128 . 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
- 129 . Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg.* 1991; 51: 18-21
- 130 . 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
- 131 . Hatashita S, Hoff JT. Brain edema and cerebrovascular permeability during cerebral ischemia in rats. *Stroke.* 1990; 21: 582-588
- 132 . 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
- 133 . Kuroiwa T, Shibutani M, Okeda 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
- 134 . 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
- 135 . Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke.* 1989; 20: 598-603
- 136 . Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction- a prospective study. *Stroke.* 1986; 17: 179-185
- 137 . 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
- 138 . Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, et al. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1990; 49: 706-711
- 139 . 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
- 140 . Hendren WG, Morris AS, Rosenkranz ER, et al. Mitral valve repair for bacterial endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992; 103: 124-128
- 141 . Aranki SF, Adams DH, Rizzo RJ, et al. Determinants of early mortality and late survival in mitral valve endocarditis. *Circulation.* 1995; 92: III43-149
- 142 . Pagani FD, Monaghan HL, Deeb GM, et al. Mitral valve reconstruction for active and healed endocarditis. *Circulation.* 1996; 94: III33-138
- 143 . 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
- 144 . 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
- 145 . Reul GJ, Sweeney MS. Bioprosthetic versus mechanical valve replacement in patients with infective endocarditis. *J Card Surg.* 1989; 4: 348-351
- 146 . David TE, Bos J, Christakis GT, et al. Heart valve operations in patients with active infective endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 1990; 49: 701-705
- 147 . Ergin MA. Surgical techniques in prosthetic valve endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 7: 54-60
- 148 . 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
- 149 . 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
- 150 . 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
- 151 . 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
- 152 . 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
- 153 . Arbulu A, Asfaw I. Management of infective endocarditis: seventeen years' experience. *Ann Thorac Surg.* 1987; 43: 144-149
- 154 . 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 Intren Med* 1992; 152: 1869-1873
- 155 . Lacassin F, Hoen B, Lepout C, et al. Procedures associated with infective endocarditis in adults. A case control study. *Eur Heart J* 1995; 16: 1968-1974
- 156 . Dyson C, Barnes RA, Harrison GAJ. Infective endocarditis: an epidemiological review of 128 episodes. *J Infect* 1999; 38: 87-89

- 157 . Steckelberg JM, Wilson WR. Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 1993; 7: 9-19
- 158 . 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
- 159 . Saiman L, Prince A, Gersony WM. Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J Pediatr.* 1993; 122: 847-853
- 160 . Yoshida K, Yoshikawa J, Shakudo M, et al. Color Doppler evaluation of valvular regurgitation in normal subjects. *Circulation* 1988 78: 840-847
- 161 . Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, et al. Age-related valvular regurgitation: a study by pulsed Doppler echocardiography. *Circulation* 1987; 76: 262-265
- 162 . 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
- 163 . Michel PL, Agar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 suppl B: 2-6
- 164 . Roberts WC, Buchbinder NA. Healed left-sided infective endocarditis. A clinicopathologic study of 59 patients. *Am J Cardiol* 1977; 40: 876-888
- 165 . McKinsey DS, Ratts TE, Bisno AL. Underlying cardiac lesions in adults with infective endocarditis. The changing spectrum. *Am J Med* 1987; 82: 682-688
- 166 . Shah PM Echocardiographic diagnosis of mitral valve prolapse. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 286-293
- 167 . Freed LA, Levy D, Levine RA et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Eng J Med* 1991; 341: 1-7
- 168 . 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
- 169 . 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
- 170 . 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
- 171 . Barco CK. Prevention of infective endocarditis: a review of the medical and dental literature. *J Periocontol* 1991; 62: 510-523
- 172 . 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
- 173 . Botoman V, Suravicz C. Bacteremia with gastrointestinal endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 1986; 32: 342-346
- 174 . 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
- 175 . Seaworth BJ, Durack DT. Infective endocarditis in obstetric and gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 15: 180-188
- 176 . 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
- 177 . 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
- 178 . Hannan M , Juste RN, Umasanker S, et al. Antiseptic-bonded central venous catheters and bacterial colonization. *Anaesthesia* 1999; 54: 868-872
- 179 . Collin GR. Decreasing catheter colonization through the use of an antiseptic-impregnated catheter - a continuous quality improvement project. *Chest* 1999; 115: 1632-1640
- 180 . 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
- 181 . 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
- 182 . 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
- 183 . Moro ML, Vigano 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
- 184 . 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
- 185 . 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
- 186 . 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
- 187 . 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
- 188 . 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
- 189 . 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
- 190 . 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
- 191 . Montazem A. Antibiotic prophylaxis in dentistry. *Mt. Sinai Med J* 1998; 65: 388-392
- 192 . 厚生省薬務局安全課 医薬品副作用情報 No67 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 p.1-p.3 昭和 59 年 6 月, 1984
- 193 . Pallasch TJ, Slots J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patients. *Periodontol* 2000. 1996; 10: 107-138

- 194 . Hess J, Holloway Y, Dankert J. Penicillin prophylaxis in children with cardiac disease: Postextraction bacteremia and penicillin-resistant strains of viridans streptococci. *J Infect Dis* 1983; 147: 133-136
- 195 . Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis. A review. *Medicine* 1977; 56: 61-77
- 196 . Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis. What is the optimal dose? *Clin Infect Dis* 1994; 169: 397-400
- 197 . 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
- 198 . 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
- 199 . Maruyama S, Yoshioka H, Fujita K, et al. Sensitivity of group A streptococci to antibiotics. *Am J Dis Child* 1979; 133: 1143-1145
- 200 . Bayer AS, Nelson RJ, Slama TG. Current concepts in prevention of prosthetic valve endocarditis. *Chest*. 1990; 97: 1203-1207
- 201 . Prasad A, Fraser AG. Prevention of infective endocarditis: enthusiasm tempered by realism. *Br J Hosp Med* 1995; 54: 341-347
- 202 . Friedman RA, Starke JR. Infective Endocarditis. In: Garson A, Bricker JT, Fisher DJ, et al eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia/London, Lea & Febiger 1997: 1759-1775
- 203 . Bernstein D. Infective Endocarditis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia, W.B.Saunders, 2000: 1424-1428
- 204 . Niwa K, Nakazawa M, Miyatake K, et al. Survey on prophylaxis and management of infective endocarditis in patients with congenital heart disease - Japanese nation wide survey - . *Circ J* 2003; 67: 585-591
- 205 . 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 I] : I-121-126
- 206 . 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
- 207 . 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
- 208 . Dajani AS, Taubert KA. Infective endocarditis. In: Allen HD, Clark EB, Gutgesell HP, et al. eds. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children and Adolescents. Including the Fetus and Young Adult*. 6th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 1298-1308
- 209 . McGuinness GA, Schieken RM, Maguire GF. Endocarditis in the newborn. *Am J Dis Child* 1980; 134: 577-580
- 210 . Starke JR. Infective endocarditis. In: Feigin RD and Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders. 1998: 315-338
- 211 . 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
- 212 . 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
- 213 . Vogt J, Rupprath G, Muller U, et al. Der stellenwert der zweidimensionalen echokardiographiew in der diagnostik infektiöser endokarditiden. *Klin Padiat* 1984; 196: 271-276
- 214 . Barst RJ, Prince AS, Neu HC. Aspergillus endocarditis in children: case report and review of the literature. *Pediatrics* 1981; 68: 73-78
- 215 . 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
- 216 . Nomura F, Penny DJ, Menahem S, et al. Surgical intervention for infective endocarditis in infancy and childhood. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 90-95
- 217 . Citak M, Rees A, Mavroudis C. Surgical management of infective endocarditis in children. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 755-760
- 218 . 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
- 219 . Mosca RS, Bove EL. Surgical therapy of infective endocarditis in children. In: Vlessis AA, Bolling SF, eds. *Endocarditis. A Multidisciplinary Approach to Modern Treatment*. New York, Futura, 1999: 325-337
- 220 . 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
- 221 . Cetta F, Warnes C. Adults with congenital heart disease: patient knowledge of endocarditis prophylaxis. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 50-54
- 222 . 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
- 223 . Li W, Somerville J. Infective endocarditis in the grown-up congenital heart (GUCH) population. *Eur Heart J* 1998; 19: 166-173
- 224 . 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
- 225 . Awadallah SM, Kavey R-EW, Byrum CJ, et al. The changing pattern of infective endocarditis in childhood. *Am J Cardiol* 1991; 68: 90-94
- 226 . Shah P, Singh WSA, Rose V, et al. Incidence of bacterial endocarditis in ventricular septal defects. *Circulation* 1966; 34: 127-131
- 227 . Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* 1998; 279: 599-603
- 228 . 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
- 229 . 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

- 230 . 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
- 231 . 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