2018 年 3 月 23 日発行

2016–2017 年度活動

感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017 年改訂版）

Guidelines for Prevention and Treatment of Infective Endocarditis (JCS 2017)

合同研究班参加学会

日本循環器学会　日本心臓病学会　日本心エコー図学会　日本胸部外科学会
日本心臓血管外科学会　日本小児循環器学会　日本成人先天性心疾患学会
日本脳卒中学会　日本感染症学会　日本化学療法学会

班長

中谷　敏
大阪大学大学院医学系研究科
機能診断科学

班員

芦原 京美
東京女子医科大学
循環器内科

泉　知里
天理よろづ相談所病院
循環器内科

岩永 史郎
埼玉医科大学国際医療センター
心臓内科

江石 清行
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
心臓血管外科学

大北　裕
神戸大学大学院医学系研究科
心臓血管外科分野

大原 貴裕
東北医科薬科大学
地域医療学

大門 雅夫
東京大学医学部附属病院
検査部 / 循環器内科

木村 利美
東京女子医科大学病院
薬剤部

豊田 一則
国立循環器病研究センター
脳血管部門

中瀬 裕之
奈良県立医科大学脳神経外科

仲野 和彦
大阪大学大学院歯学研究科
口腔分子感染制御学

東　将浩
国立病院機構
大阪医療センター放射線診断科

光武 耕太郎
埼玉医科大学国際医療センター
感染症科・感染制御科

村上 智明
千葉県こども病院
循環器科

安河内 聰
長野県立こども病院
循環器センター

協力員

岡崎 周平
国立循環器病研究センター
脳神経内科

坂本 春生
東海大学医学部付属八王子病院
歯科・口腔外科

田中 裕史
神戸大学大学院医学系研究科
低侵襲外科学分野

中川 一郎
奈良県立医科大学
脳神経外科

野村 良太
大阪大学大学院歯学研究科
口腔分子感染制御学

藤生 克仁
東京大学医学部附属病院
循環器内科

三浦　崇
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
心臓血管外科学

森實 敏夫
日本医療機能評価機構

外部評価委員

赤石　誠
東海大学医学部附属東京病院
循環器内科

赤阪 隆史
和歌山県立医科大学
循環器内科

尾辻　豊
産業医科大学
第二内科学

木村　剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科学

小林 順二郎
国立循環器病研究センター
心臓血管外科

種本 和雄
川崎医科大学
心臓血管外科

（五十音順，構成員の所属は 2017 年 12 月現在）

目次

I. はじめに ····· 6
1. 改訂にあたって ····· 6
2. 推奨について ····· 6

II. 総論 ····· 8
1. 感染性心内膜炎（IE）とは ····· 8
2. チーム医療の必要性 ····· 9
3. 専門病院に紹介すべきタイミング ····· 9

III. 診断 ····· 10
1. IE の診断基準 ····· 10
2. 症状・身体所見 ····· 10
2.1 症状 / 臨床経過 ····· 10
2.2 身体所見 ····· 12
3. 微生物学的検査 ····· 13
3.1 血液培養 ····· 13
3.2 その他の検査法 ····· 14
4. 心エコー図検査 ····· 15
a. 陽性基準 ····· 15
b. 疣腫の意義 ····· 15
c. 診断精度 ····· 15
d. TTE，TEE の適応 ····· 15
e. フォローアップエコーのタイミング ····· 16
f. 治療終了時のエコー図 ····· 16
g. 3D エコー図の役割 ····· 16
5. その他の画像診断 ····· 16
a. CT ····· 16
b. MRI ····· 17
c. ガリウムシンチグラフィ /CT ····· 17
d. ^{18}F-FDG PET/CT ····· 17
e. 標識白血球シンチグラム ····· 17
6. 入院時のリスク評価 ····· 17

IV. 内科的治療 ····· 18
1. 治療方針・原則 ····· 18
a. PK/PD を考慮した投与の原則 ····· 19
b. 抗菌薬の選択における薬剤感受性の判定 ····· 19
c. 投与期間 ····· 20
d. 抗菌薬の推奨される使用量とわが国で承認された使用量の関係 ····· 20
e. 新しい抗菌薬について（ダプトマイシン，リネゾリドなど） ····· 20
f. 侵入門戸となった感染巣や遠隔巣の治療 ····· 20
2. エンピリック治療 ····· 20
a. 最近の原因菌の傾向 ····· 21
b. 自己弁の場合 ····· 21
c. 人工弁 / 心内デバイスありの場合 ····· 21
d. 培養陰性の場合 ····· 21
3. 原因菌が判明した場合 ····· 22
3.1 レンサ球菌 ····· 22
3.2 腸球菌 ····· 27
3.3 ブドウ球菌 ····· 28
3.4 グラム陰性菌（HACEK を含む） ····· 30
3.5 真菌 ····· 30
4. 効果判定，治療期間 ····· 31

V. 合併症の評価と管理 ····· 32
1. 心不全 ····· 32
a. 原因と病態 ····· 32
b. 診断 ····· 33
c. 治療方針 ····· 33
2. 治療抵抗性感染，弁周囲感染 ····· 34
a. 治療抵抗性感染と抗菌薬使用の目安 ····· 34
b. 膿瘍，瘻孔 ····· 34
3. 塞栓症 ····· 35
3.1 塞栓症のリスク ····· 35
3.2 中枢神経合併症 ····· 36
CQ 1 中枢神経症候のない IE または IE の疑われる患者に脳 MRI は有効か？ 37
3.3 中枢神経系以外 ····· 39
4. 腎障害 ····· 40
a. IE における腎不全の合併率 ····· 40
b. 慢性腎不全に伴う IE の発症率 ····· 41
5. 播種性血管内凝固症候群 ····· 41

VI. 外科的治療 ····· 41
1. 手術リスクの評価と術前検査 ····· 41
a. 手術リスクの評価 ····· 41
b. 術前検査：脳血管，冠動脈，および他の臓器の塞栓と膿瘍の評価 ····· 41
2. 外科的治療の適応と手術時期 ····· 42
a. 外科的治療の適応総論 ····· 42
b. うっ血性心不全 ····· 42
c. 抵抗性感染 ····· 42
d. 感染性塞栓症 ····· 43

CQ 2 大きな疣腫のある場合には早期手術を行うべきか？ …… 44
CQ 3 中枢神経合併症が生じたときにIE 手術は早期に行うべきか？ …… 45
e. 人工弁感染の場合 …… 46
3. 外科的治療と術後管理 …… 46
a. 僧帽弁 IE …… 47
b. 大動脈弁 IE …… 47
c. 術後管理 …… 47

VII. 外来でのフォローアップ …… 47
a. フォローアップの必要性と要点 …… 47
b. 再発（再燃および再感染）の頻度と危険因子 …… 48
c. 慢性期弁手術の適応 …… 48
d. 患者教育 …… 48

VIII. 予防 …… 48
1. IE 予防についての総論 …… 48
2. どのような心疾患患者が IE になりやすいか …… 49
a. 人工弁置換患者と IE の既往を有する患者 …… 49
b. 成人先天性心疾患 …… 49
c. 大動脈弁弁膜症 …… 50
d. 僧帽弁弁膜症 / 僧帽弁逸脱症 …… 50
e. 右心系弁膜症 …… 50
f. 肥大型心筋症 …… 50
g. デバイス植込み後 …… 50
h. その他 …… 51
3. IE のリスクとなる手技・処置・背景と予防 …… 51
3.1 はじめに …… 51
3.2 歯科疾患 …… 51
CQ 4 高リスク心疾患患者に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は予防のために必要か？ …… 55
3.3 皮膚疾患 …… 56
3.4 ステロイド薬投与 …… 57
3.5 肺炎などの感染症 …… 57
3.6 中心静脈カテーテル留置 …… 57
3.7 カテーテル検査，デバイス留置について …… 57
3.8 呼吸器，食道，泌尿生殖器，消化管の手技・処置に対する予防 …… 58
3.9 心臓手術を実施する患者 …… 58
3.10 高リスク患者における IE の教育と発熱時における対応の教育 …… 58

IX. 特殊な場合 …… 59
1. 先天性心疾患，小児領域の IE …… 59
1.1 先天性心疾患，小児領域の IE 総論 …… 59
1.2 基礎心疾患別リスク …… 60
1.3 診断 …… 60
1.4 治療 …… 63
1.5 予防 …… 65
CQ 5 小児 / 先天性心疾患に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か？ …… 66
2. デバイス感染の場合 …… 67
a. 定義 …… 67
b. 病態 …… 67
c. 診断 …… 68
d. 治療方針 …… 68
e. デバイス再植込み術の時期 …… 69
3. 右心系の IE について …… 69
4. 妊娠中の IE について …… 70
5. 非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）について …… 70
6. 高齢者の IE について …… 71

付表 …… 72

文献 …… 73

（無断転載を禁ずる）

略語一覧

ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
CA-MRSA	community-associated MRSA	市中型 MRSA
CDRIE	cardiac device related infective endocarditis	心臓デバイス関連 IE
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	（米国）臨床・検査標準協会
CNS	coaglase negative staphylococci	コアグラーゼ陰性ブドウ球菌
CQ	clinical question	クリニカルクエスチョン
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTA	computed tomography angiography	コンピュータ断層血管造影
DIC	disseminated intravascular coagulation syndrome	播種性血管内凝固症候群
DWI	diffusion weighted image	拡散強調画像
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会
^{18}F-FDG	^{18}F-fluorodeoxyglucose	^{18}F-フルオロデオキシグルコース
FLAIR	fluid attenuated inversion recovery	水抑制反転回復法
Ga	gallium	ガリウム
HACEK	*Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*	
^{99m}Tc-HMPAO	^{99m}Tc-hexamethylpropylene amine oxime	^{99m}Tc- ヘキサメチルプロピレンアミンオキシム
IDU	intravenous drug user	静注薬物使用者
IE	infective endocarditis	感染性心内膜炎
MALDI-TOF MS	matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry	マトリックス支援レーザーイオン化飛行時間型質量分析法
MDCT	multidetector-row CT	多列検出器 CT
MIC	minimum inhibitory concentration	最少発育阻止濃度
MRA	magnetic resonance angiography	磁気共鳴血管造影
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴イメージング
MRSA	methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MSSA	methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*	メチシリン感（受）性黄色ブドウ球菌
NBTE	nonbacterial thrombotic endocarditis	非細菌性血栓性心内膜炎
NICE	National Institute for Health and Care Excellence	（英国）国立医療技術評価機構
NVS	nutritionally variant streptococci	栄養要求性レンサ球菌
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
PET	positoron emission tomography	陽電子放出型断層撮影
PK	pharmacokinetics	薬物動態
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SWI	susceptibility-weighted imaging	磁化率強調画像
TDM	therapeutic drug monitoring	治療薬物モニタリング
TEE	transesophageal echocardiography	経食道心エコー図
TTE	transthoracic echocardiography	経胸壁心エコー図
VGS	viridans group streptococci	緑色レンサ球菌
VRE	vancomycin resistant enterococci	バンコマイシン耐性腸球菌

抗菌薬略語表

一般名 / 通称	略語	英語	商品名（代表的なもののみ）
アジスロマイシン	AZM	Azithromycin	ジスロマック
アミカシン	AMK	Amikacin	ビクリン
アムホテリシンB	AMPH，L-AMB	Amphotericin-B	ファンギゾン，アムビゾーム
アモキシシリン	AMPC	Amoxicillin	サワシリン，パセトシン
アルベカシン	ABK	Arbekacin	ハベカシン
アンピシリン	ABPC	Ampicillin	ビクシリン，ソルシリン
イミペネム・シラスタチン	IPM/CS	Imipenem/cilastatin	チエナム
カスポファンギン	CPFG	Caspofungin	カンサイダス
クラリスロマイシン	CAM	Clarithromycin	クラリシッド，クラリス
クリンダマイシン	CLDM	Clindamycin	ダラシン
ゲンタマイシン	GM	Gentamicin	ゲンタシン
シプロフロキサシン	CPFX	Ciprofloxacin	シプロキサン
ストレプトマイシン	SM	Streptomycin	ストレプトマイシン
スルバクタム・アンピシリン	SBT/ABPC	Sulbactam/ampicillin	ユナシンS
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	ST	Sulfamethoxazole/trimethoprim	バクタ，バクトラミン
セファクロル	CCL	Cefaclor	ケフラール
セファゾリン	CEZ	Cefazolin	セファメジン
セファドロキシル	CDX	Cefadroxil	サマセフ
セファレキシン	CEX	Cefalexin	ケフレックス
セフォタキシム	CTX	Cefotaxime	クラフォラン，セフォタックス
セフジトレン	CDTR	Cefditoren	メイアクト
セフトリアキソン	CTRX	Ceftriaxone	ロセフィン
ダプトマイシン	DAP	Daptomycin	キュビシン
テイコプラニン	TEIC	Teicoplanin	タゴシッド
パニペネム・ベタミプロン	PAPM/BP	Panipenem/betamipron	カルベニン
バンコマイシン	VCM	Vancomycin	バンコマイシン
ペニシリンG（ベンジルペニシリン）	PCG	Penicillin G (Benzylpenicillin)	ペニシリンG
ホスホマイシン	FOM	Fosfomycin	ホスミシン
ボリコナゾール	VRCZ	Voriconazole	ブイフェンド
ミカファンギン	MCFG	Micafungin	ファンガード
メロペネム	MEPM	Meropenem	メロペン
リネゾリド	LZD	Linezolid	ザイボックス
リファンピシン	RFP	Rifampicin	リファジン，リマクタン
レボフロキサシン	LVFX	Levofloxacin	クラビット

I. はじめに

1. 改訂にあたって

「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン」は，2003 年に初版，2008 年に改訂版が刊行されている．当初より，循環器内科だけでなく，心臓外科，小児循環器科，感染症科などさまざまな領域の専門家をガイドライン作成班に迎え入れ，感染性心内膜炎（infective endocarditis：IE）という集学的治療と管理を要する疾患にふさわしい態勢で，その時点におけるベストプラクティスとでもいうべきガイドラインを発表してきた．しかし，ここ数年の診断法や治療法における進歩，エビデンスに対する考え方の変化，2015 年の欧米の同種ガイドラインの改訂などにより，日本のガイドラインの更新も望まれるようになったことから，今回第 3 回目の改訂を行うことになった．改訂に際しては，ガイドライン作成班の構成から見直した．参加学会には，IE の多様性を考慮し，従来の日本循環器学会，日本胸部外科学会，日本小児循環器学会，日本心臓病学会に加えて，日本心エコー図学会，日本心臓血管外科学会，日本成人先天性心疾患学会，日本脳卒中学会，日本感染症学会，日本化学療法学会にも加わっていただき，さらに，IE の発症を考える際にもっとも重要な領域を担当している歯科医師にも参加いただいた．このような多種広範囲の専門家で構成されたガイドライン作成班は，欧米にはみられない．また，データの客観性を高め，ガイドラインの信頼性を担保するため，日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部（Minds）客員研究主幹にも参加いただいた．さらに，エビデンスの収集法とその軽重評価に客観性をもたせ，質の高いクリニカルクエスチョン（CQ）とその回答を作成すべく，文献検索には日本図書館協会にも協力いただいた．

膨大な文献と作成班内でのディスカッションに基づき作成された本ガイドラインにおける，前回改訂からのおもな更新点を以下に示す．

1）IE の診断における画像診断，細菌学的診断の進歩について記載した．
2）IE の早期手術の適応，中枢神経合併症が生じた場合の手術のタイミングについて，蓄積されたエビデンスに基づき記述した．
3）IE の予防についてなされてきた多くの議論を見直し，現時点での考えを示した．
4）デバイス感染，右心系 IE，妊娠中の IE，非細菌性血栓性心内膜炎（nonbacterial thrombotic endocarditis：NBTE），高齢者の IE について，新しく章を設けて記述した．

このようにしてできあがった本ガイドラインは，現時点でこの領域に関する世界最高水準のものと自負している．このガイドラインが循環器科医のみならず，その他領域の医師，歯科医師の先生方の役に立ち，IE の発症予防や良質な治療につながれば幸いである．なお，本ガイドラインは診断や治療方針決定のための 1 つの資料にすぎず，医師の裁量を否定するものではないことを追記しておく．

2. 推奨について

ガイドラインの推奨を決定する際には，システマティックレビューなどのより科学的な方法を用いることが推奨されてきている[1]．一方，この領域における現在までの研究はほとんどが観察研究であり，定量的統合の実施は困難であった．CQ については，得られた研究全体に推奨を支持する力がどれくらいあるかを評価し，わが国で推奨が実行された場合の臨床的意義を疾患専門家の立場から推定しながら，全員一致の原則により推奨の強さを提示した．今回のガイドラインでは，5 つの CQ に絞ってシステマティックレビューを行い，CQ でカバーされないその他の部分については従来通りの記載を行った．また，システマティックレビューを用いた部分とそれ以外の部分の推奨を区別するために，システマティックレビューを用いた部分については，エビデンス総体を評価して Minds 2014 の方法にのっとった推奨（強い推奨，弱い推奨，エビデンス総体の強さ A ～ D）を作成し[1]，その他の部分については従来の推奨（クラス I ～ III，エビデンスレベル A ～ C）を用いた．循

環器領域，とくにIEをめぐる領域は，範囲が膨大である一方，進歩も早いことからタイムリーにガイドラインを改訂する必要がある．臨床的に重要な問題に対する推奨と，幅広い領域に対する時宜を得た記載を両立するために，このような方法を用いた．**表3**に，システマティックレビューを行った5つのCQとそれに対する推奨を示す．

5つのCQにおける推奨の強さとエビデンス総体の強さの表記は以下の通りである[1)]．

■ 推奨の強さ

「1」：強く推奨する

「2」：弱く推奨する（提案する）

■ エビデンス総体の強さ

A（強）：効果の推定値に強く確信がある

B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある

C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である

D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

それ以外の記載における推奨クラス分類とエビデンスレベルの表記は**表1**，**表2**の通りである．

表1　推奨クラス分類

クラスI	手技，治療が有効，有用であるというエビデンスがあるか，あるいは見解が広く一致している．
クラスII	手技，治療が有効，有用であるというエビデンスがあるか，あるいは見解が一致していない．
クラスIIa	エビデンス，見解から有用，有効である可能性が高い．
クラスIIb	エビデンス，見解から有用性，有効性がそれほど確立されていない．
クラスIII	手技，治療が有効，有用でなく，ときに有害であるとのエビデンスがあるか，あるいはそのような否定的見解が広く一致している．

表2　エビデンスレベル

レベルA	複数のランダム化介入臨床研究または，メタ解析で実証されたもの
レベルB	単一のランダム化介入臨床研究または，大規模なランダム化介入でない臨床研究で実証されたもの
レベルC	専門家および/または，小規模臨床研究（後ろ向き研究および登録を含む）で意見が一致したもの

表3　本ガイドラインで検討したクリニカルクエスチョンとその推奨

		システマティックレビューによる評価	
		推奨の強さ	エビデンス総体の強さ
CQ1	中枢神経症候のないIEまたはIEの疑われる患者に脳MRIは有用か？ （【記載個所】「V章3. 塞栓症 3.2 中枢神経合併症」，【関連個所】「V章3.2 b. 中枢神経合併症の診断法」，**表19**）		
	中枢神経徴候のないIEまたはIEの疑われる患者に対して，できるだけ早期に脳MRI（DWI，FLAIR画像，T2* 強調画像，MRAを含む）を撮影することを提案する	2（弱い）	C（弱）
CQ2	大きな疣腫のある場合には早期手術を行うべきか？ （【記載個所】「VI章2. 外科的治療の適応と手術時期」，【関連個所】「VI章2. a. 外科的治療の適応総論」，**表21**）		
	重度の弁機能障害を伴う10 mm以上の疣腫を有する自己弁IE（大動脈弁，僧帽弁）患者に対しては，できるだけ早い手術を推奨する	1（強い）	B（中）
CQ3	中枢神経合併症が生じたときにIE手術は早期に行うべきか？ （【記載個所】「VI章2. 外科的治療の適応と手術時期」，【関連個所】「VI章2. a. 外科的治療の適応総論」，**表21**）		
	① 脳梗塞合併時*にも，適応があればIE手術を延期すべきではない * 昏睡やヘルニア，脳出血合併例，大きな中枢性病変を除く	1（強い）	B（中）
	② 新規の頭蓋内出血*を認めた場合，血行動態的に安定していれば4週間は開心術を待機することを提案する * 微小出血を除く	2（弱い）	C（弱）

（次ページに続く）

表 3　つづき

		システマティックレビューによる評価	
		推奨の強さ	エビデンス総体の強さ
CQ4	高リスク心疾患患者に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か？（【記載個所】「VIII 章 3. IE のリスクとなる手技・処置・背景と予防 3.2 歯科疾患」，【関連個所】「VIII 章 1. IE 予防についての総論」，**表 23**）		
	① 成人の高度リスク患者に対し，抜歯などの菌血症を誘発する歯科治療の術前には予防的抗菌薬投与を推奨する	1（強い）	B（中）
	② 成人の中等度リスク患者に対し，抜歯などの菌血症を誘発する歯科治療の術前には予防的抗菌薬投与を提案する	2（弱い）	C（弱）
CQ5	小児 / 先天性心疾患に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か？（【記載個所】「IX 章 1. 先天性心疾患，小児領域の IE 1.5 予防」，【関連個所】「IX 章 1.2 基礎心疾患別リスク」，**表 29**）		
	① 小児 / 成人先天性心疾患の高度リスク患者に対する，抜歯などの菌血症を誘発する歯科治療の術前には，予防的抗菌薬投与を推奨する	1（強い）	C（弱）
	② 小児 / 成人先天性心疾患の中等度リスク患者に対する，抜歯などの菌血症を誘発する歯科治療の術前には，予防的抗菌薬投与を提案する	2（弱い）	C（弱）

IE：感染性心内膜炎　MRI：磁気共鳴イメージング　DWI：拡散強調画像　FLAIR：水抑制反転回復法　MRA：磁気共鳴血管造影

II. 総論

1. 感染性心内膜炎（IE）とは

IE は，弁膜や心内膜，大血管内膜に細菌集簇を含む疣腫（vegetation）を形成し，菌血症，血管塞栓，心障害などの多彩な臨床症状を呈する全身性敗血症性疾患である．IE はそれほど発症率の高い疾患ではないが，いったん発症すると，的確な診断のもと，適切に奏効する治療を行わなければ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や，人工弁置換術後などに異物の影響で生じる NBTE が重要とされる．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．したがって，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．

IE は何らかの基礎心疾患を有する例にみられることが多い．基礎心疾患を有する例で，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，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場合は，IE を疑わなければならない．しかし，ときに心疾患の既往がない例に発症することもある．また，静注薬物中毒患者では，正常弁における IE の可能性も考えておく必要がある．さらには，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，疑わしい場合はつ

ねにIE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．

IE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，原因菌と略す）の確認，疣腫をはじ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．従来から用いられているDuke診断基準では，血液培養と心エコー図が重視されていた．しかし，遺伝子解析技術の進歩により血液培養では明らかにならなかった原因菌の同定が可能になったこと，また，心内構造評価におけるコンピュータ断層撮影（computed tomography：CT）の有用性や，さらに炎症そのものを描出する陽電子放出型断層撮影（positoron emission tomography：PET）の有用性が知られるようになったことから，今後は診断基準の改訂が必要となるかもしれない．

2. チーム医療の必要性

IEの臨床症状は多岐にわたることから，その診療には複数領域の専門家が協力してあたることが望ましい．ハートチームの重要性は冠動脈疾患や弁膜症において明らかとなっているところであるが，多彩な病像を呈し，高度の専門的知識を必要とするIEの診療においては，より広範な領域にまたがったチーム（IEチーム）が必要となる[2–4]．IEの診断，管理には循環器内科医，感染症医，放射線科医が必要であるし，中枢神経系合併症の管理には脳神経内科医，脳外科医が必要である．また，心臓手術を必要とする例では心臓血管外科医との協力が必須である．もちろん小児例では小児循環器科医が加わる．さらに，歯科治療に伴うIEの発症予防については，歯科医の協力なく行うことはできない．今回のガイドライン作成において今までにない多種広範囲の専門家に参加いただいたのも，チーム医療の必要性を十分認識したうえでのことである．実臨床においてつねにこのような専門家集団で診療にあたることは簡単ではないが，少なくとも関連する分野の専門医と緊密にディスカッションしながら診療にあたるべきである．たとえば，弁破壊の著しい例や可動性に富む疣腫を有する例では，緊急手術を念頭につねに心臓外科医と連絡を取るべきである．さらに，施設には，経食道心エコー図（transesophageal echocardiography：TEE），CT，磁気共鳴イメージング（magnetic resonance imaging：MRI），心臓カテーテル検査などが随時行える体制や，心臓外科手術をはじめとした侵襲的治療を緊急で行える体制が整っていることが望ましい．

3. 専門病院に紹介すべきタイミング

すべてのIE患者がIEチームを擁した専門病院を受診するわけではない．もちろん弁破壊も軽度で心不全もなく単一の抗菌薬で速やかに感染をコントロールできるような症例は，非専門病院での加療も可能であろう．しかしIEの病像は多岐にわたる．したがって，自施設で管理が困難と感じられた際は，チーム医療が実践されている他施設にコンサルトするか，転院を目的として紹介すべきである．たとえば，心エコー図だけでなくCTなど多種多様な画像診断が必要な例，早期の心臓手術が必要と考えられる例，難治性感染例，中枢神経系合併症発症例，先天性心疾患例などがこれにあたる．初診にあたった非専門病院では，まずIEを疑い，疑わしい場合は紹介するということが，救命率向上に有効であろう．

（注1）
本ガイドラインでは日本循環器学会用語集にのっとり，「vegetation」の訳語を「疣腫」で統一した．
（注2）
本ガイドラインでは菌種の名称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．

III. 診断

1. IEの診断基準

IEの病像は多岐にわたるため，実臨床では，素因，発症契機，症状，画像診断，血液培養所見，臨床経過などを総合的に判断して診断を確定する．その際に参考となるのがDuke診断基準である（**表4**）[5,6]．Duke診断基準は1994年に発表された後[5]，2000年に一部改訂された[6]．臨床基準と病理学的基準からなり，臨床基準はさらに，血液培養所見と心エコー図所見からなる大基準と，5つの臨床所見からなる小基準に分かれる．満たす項目とその数により，確診，可能性，否定的と判断される．Duke診断基準を用いた際の診断感度は80%とされるが，病初期の感度はさらに低く，とくに，膿瘍形成例，人工弁置換術後例，ペースメーカ植込み後例では，心エコー図検査で明瞭な像が得られないことがあることから，診断感度が低下する[7,8]．最近，人工弁置換術後IE例において，弁輪部膿瘍描出にCTや^{18}F-フルオロデオキシグルコース（^{18}F-fluorodeoxyglucose：^{18}F-FDG）PET/CTが有用であるとの報告が相次いでいる．また，^{18}F-FDG PET/CTは全身の炎症の検索にも有用であるため，IEの原因病巣の検出にも有用であることが報告されている．このような報告を受けて，欧州心臓病学会（European Society of Cardiology：ESC）のガイドラインでは，CTによる弁輪部膿瘍の検出，術後3ヵ月以上経過した置換人工弁周囲における^{18}F-FDG PET/CTや標識白血球シンチグラム/CTの陽性所見が，基準の1つとして提唱されている（**表5**）[2]．わが国ではIEに対して^{18}F-FDG PET/CTを用いることがそれほど一般的ではない．また，サルコイドーシスや大動脈炎症候群などでも取り込みがみられるため，これらの疾患に感染症が合併している場合，真陽性か偽陽性かの判断に難渋することも考えられる．しかし，^{18}F-FDG PET/CTは人工弁置換術後例において，IEの確診には至らないが臨床的に疑わしい場合に役立つ可能性があるため，ESCガイドラインにならって**図1**のような診断アルゴリズムを提示しておく．

2. 症状・身体所見

2.1 症状／臨床経過

IEの臨床経過には多様性があり，急速に心不全が悪化する症例も，慢性の経過をたどる症例もある．慢性例は従来，亜急性IEとよばれ，発熱が軽微で，IEに特異的な症状が少なく，心不全症状も軽い．しかし，IEの90%に及ぶほとんどの症例では発熱が認められ，寒気や震戦（約50%）など急性炎症に由来する症状や，食欲不振および体重減少（約30%），易疲労感（約45%）など慢性炎症による症状を伴う[9]．修正Duke診断基準（**表4**）では38°C以上の発熱が小基準の1つとされているが，受診までに他の医療機関で抗菌薬や抗炎症薬による治療を受けていると，38°C未満の微熱となり診断が困難となる．また，高齢者や免疫能が低下した症例では，発熱を含めた典型的症状を欠く場合がある．発熱がなくても，高リスクの患者や血液培養陽性患者では注意深い観察が必要である．

観血的な歯科治療や外科手術など，誘因となる病歴が発熱以前に存在する症例は約25%にすぎないが[10]，僧帽弁逸脱を含めた弁膜症や先天性心疾患を過去に指摘された症例に発熱が認められた際には，診断的価値が高い．慢性的に経過した症例では，脳梗塞や一過性脳虚血発作，腎梗塞や脾梗塞，腸腰筋膿瘍など塞栓症に伴う症状（約30%），関節痛や筋肉痛（約20%），糸球体腎炎など免疫複合体病の症状で発見されることも少なくない．このような臨床経過の多様性には，原因菌の相違が関与している．組織破壊性が強い*Staphylococcus aureus*のような原因菌では急性の経過をとる傾向があり，溶血性レンサ球菌が原因菌の場合には慢性の経過をとることが多い．

近年の傾向として，糖尿病，癌などの悪性疾患，免疫抑制をきたす病態や治療に伴うIEが増加している．また，腎不全に対する血液透析，ペースメーカや植込み型除細動器

表 4　IE の診断基準（修正 Duke 診断基準）

【確診】

病理学的基準

（1）培養，または疣腫，塞栓を起こした疣腫，心内膿瘍の組織検査により病原微生物が検出されること，または

（2）疣腫や心内膿瘍において組織学的に活動性心内膜炎が証明されること

臨床的基準 [a)]

（1）大基準 2 つ，または

（2）大基準 1 つおよび小基準 3 つ，または

（3）小基準 5 つ

【可能性】

（1）大基準 1 つおよび小基準 1 つ，または

（2）小基準 3 つ

【否定的】

（1）IE 症状を説明する別の確実な診断，または

（2）IE 症状が 4 日以内の抗菌薬投与により消退，または

（3）4 日以内の抗菌薬投与後の手術時または剖検時に IE の病理学的所見を認めない，または

（4）上記「可能性」基準にあてはまらない

[a)] 基準の定義

［大基準］

- IE を裏づける血液培養陽性
  - ▶ 2 回の血液培養で IE に典型的な以下の病原微生物のいずれかが認められた場合
    - Streptococcus viridans，*Streptococcus bovis*（*Streptococcus gallolytics*），HACEK グループ，*Staphylococcus aureus*，または他に感染巣がない状況での市中感染型 *Enterococcus*
  - ▶ 血液培養が IE に矛盾しない病原微生物で持続的に陽性
    - 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，または
    - 3 回の血液培養のすべて，または 4 回以上施行した血液培養の大半が陽性（最初と最後の採血間隔が 1 時間以上あいていること）
  - ▶ 1 回の血液培養でも *Coxiella burnetti* が検出された場合，または抗 I 相菌 IgG 抗体価 800 倍以上
- 心内膜障害所見
  - ▶ IE の心エコー図所見（人工弁置換術後，IE 可能性例，弁輪部膿瘍合併例では TEE が推奨される．その他の例ではまず TTE を行う．）
    - 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みられる解剖学的に説明のできない振動性の心臓内腫瘤，または
    - 膿瘍，または
    - 人工弁の新たな部分的裂開
  - ▶ 新規の弁逆流（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］

- 素因：素因となる心疾患または静注薬物常用
- 発熱：38.0 ℃ 以上
- 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
- 免疫学的現象：糸球体腎炎，Osler 結節，Roth 斑，リウマチ因子
- 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 [b)]，または IE として矛盾のない活動性炎症の血清学的証拠

[b)] コアグラーゼ陰性ブドウ球菌や IE の原因菌とならない病原微生物が 1 回のみ検出された場合は除く

IE：感染性心内膜炎　TEE：経食道心エコー図　TTE：経胸壁エコー図

（Li JS, et al. 2000[6)] より）

のリードや，長期間にわたり血管内に留置するカテーテルへの感染といった医原性 IE（health-care associated IE）も増加している（「IX 章 2. デバイス感染の場合」p. 67 参照）．これらは，先天性心疾患や弁膜症の外科的治療で体内に植え込まれた人工物への感染も含めて，心内膜炎というよりは，心内人工物感染として取り扱うべきである．

International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study（ICE-PCS）によると，IE と診断された症例のうち 19% は入院中に発症しており，16% は院外発症であっても，血液透析や静脈注射で行う化学療法，介護施設入所などの病歴があった [11)]．

表 5　ESC ガイドラインにおける IE の画像診断基準

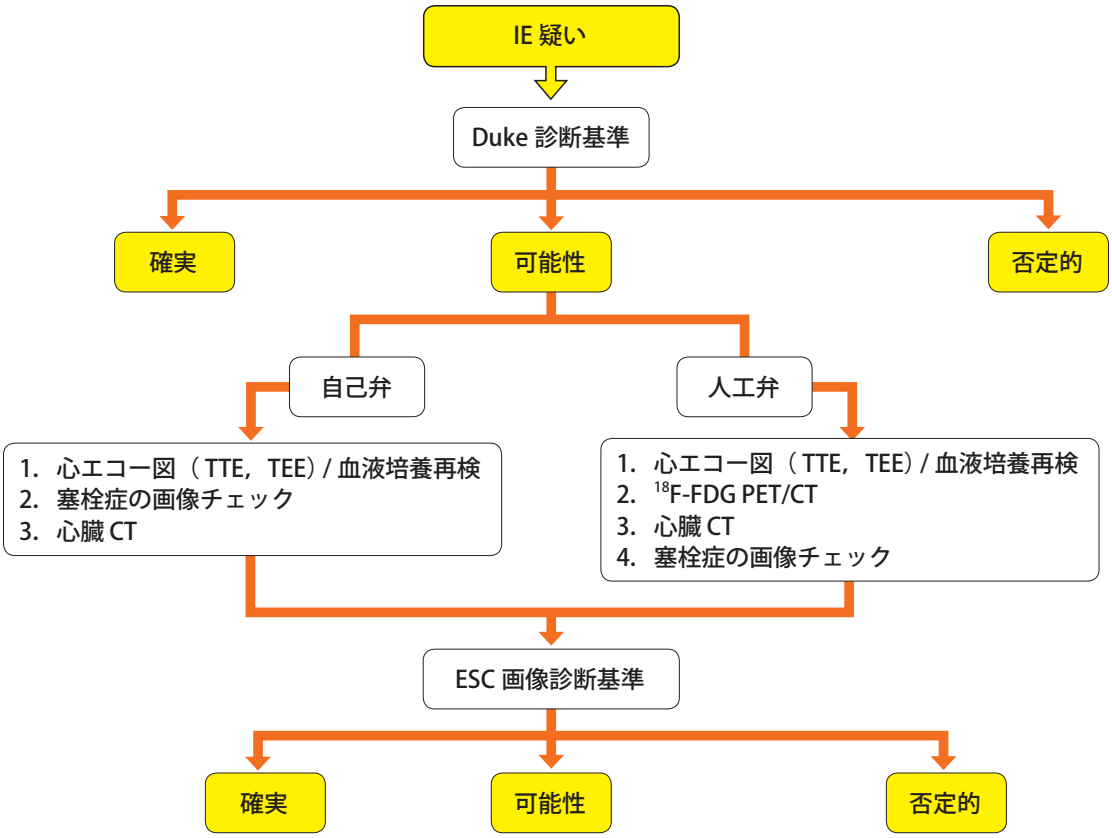
IE の画像診断
a. IE の心エコー図所見 • 疣腫 • 膿瘍，仮性動脈瘤，心内瘻孔 • 弁穿孔または弁瘤 • 人工弁の新たな部分的裂開 b. 置換人工弁周囲における ^{18}F-FDG PET/CT（術後 3 ヵ月以上経過している場合）や白血球シンチ SPECT/CT の取り込み c. CT による弁周囲膿瘍の検出
ESC ガイドラインでは，Duke の診断基準（**表 4**）に加えて上記の画像診断基準も IE 診断の大基準の 1 つにあげられている

ESC：欧州心臓病学会　IE：感染性心内膜炎　^{18}F-FDG：^{18}F-フルオロデオキシグルコース
（Habib G, et al. 2015[2] より）

2.2 身体所見

身体所見として，肝脾腫（20%），手掌や足底の無痛性紅斑（Janeway 疹，5 ～ 10%），有痛性皮疹である Osler 斑（3 ～ 10%），点状出血斑（30%），爪下出血斑（splinter hemorrhage，10%）を，眼底所見として網膜出血斑（Roth 斑，2 ～ 10%）を認めることがある[10–12]．これらの身体所見は診断に有用ではあるが，多くの症例で認められるわけではない．一方，心雑音は 80% を超える症例で聴取できる[10]．ただし右心系弁膜症や急性大動脈弁逆流症では心雑音の聴取が困難な場合があり，ペースメーカリード感染では心雑音が聴取されない場合がある[13]．心雑音が新規に出現した症例は IE の可能性が高いが，過去に心雑音がなかったことを証明できる症例は多くない．ただし人工弁感染については，人工弁置換術後の症例のほとんどが医療機関で定期的な診療を受けているため，心雑音の変化が IE の可能性を示唆する．それを除くと，修正 Duke 診断基準（**表 4**）に記載されているように[5, 6, 14, 15]，既存の心雑音が増強したり，その性状が変化したのみでは診断的価値は低い．

血管合併症として，脳動脈などへの塞栓症は症例の 30% 程度にみられ[16]，IE 診断の初発症状となることがある．脳梗塞は左心系弁膜症に伴って生じる．IE の 80% 程度の症例で脳 MRI 検査になんらかの異常があり，50% の



IE：感染性心内膜炎　TTE：経胸壁心エコー図　TEE：経食道心エコー図　ESC：欧州心臓病学会

図 1　新しい画像診断を組み入れた IE の診断基準

症例で脳梗塞が認められるが[17]，その多くは無症候性である．脳梗塞に加えて，冠動脈塞栓症による急性心筋梗塞，脾梗塞や腎梗塞，腸間膜動脈への塞栓症で発症する虚血性腸炎，右心系弁膜症や心室中隔欠損症では肺塞栓症が合併するが，四肢の末梢動脈の塞栓症や腸腰筋への塞栓で生じる腸腰筋膿瘍などもある．心筋梗塞では胸痛，脾梗塞では左季肋部痛，腎梗塞では背部痛や側腹部痛，腸腰筋膿瘍では背部痛を伴いやすい．腎梗塞は，無症状の場合でも血尿により発見される．虚血性腸炎にイレウスを併発した際には致命的となる可能性があり，外科的治療が必要となる．網膜中心動脈の塞栓症は多くはないが[18]，視野欠損や一過性黒内障などの視覚障害をきたす．

前述した皮膚所見のうち，Janeway 疹や点状出血斑，爪下出血斑も微小動脈への塞栓が原因である．塞栓症の半数以上は中枢神経系に生じ，とくに支配領域の広い中大脳動脈領域が多い．塞栓症は抗菌薬による治療開始後にも生じるが，治療開始後 2 週を経過すると発症率が低下する[19]．また，最初の発熱から 30 日以内に診断された症例では，これらの塞栓症による症状がないことが多い．

もう 1 つの血管合併症として，細菌性動脈瘤（mycotic aneurysm）がある．これは脳動脈や腸間膜動脈に形成されることが多い．とくに脳動脈瘤は 1 ～ 5% の症例に生じる．無症候性に拡大して，破裂するとクモ膜下出血や脳出血を引き起こし，致命的となりうる．元来，微小塞栓に由来する細菌性動脈炎が発生基盤となるが，塞栓症と異なり，抗菌薬による治療を十分な期間行っても動脈瘤破裂をきたすため，注意を要する．

心不全は左心系弁膜症に伴って生じることが多く，症例の 30 ～ 40% で認められる[20]．*Staphylococcus aureus* など組織破壊性の強い細菌による IE は，急性大動脈弁逆流症や急性僧帽弁逆流症を引き起こすことがある．僧帽弁の腱索断裂，大動脈弁や僧帽弁の穿孔を伴う際には肺水腫など重症左心不全が起こり，多くの症例で緊急の外科的治療を要する．一方，慢性 IE では逆流量が徐々に増加するため，代償できる可能性が高くなる．弁周囲膿瘍を形成する IE では，膿瘍が心血管腔に穿破した際に心不全が発症する．膿瘍は自己弁感染の 10 ～ 30%，人工弁感染の 30 ～ 55% に認められ[21, 22]，とくに人工弁周囲膿瘍では弁座縫合部の離開をきたし，急性期に外科的治療が必要な心不全を引き起こす場合が多い．逆に，右心系 IE では逆流が高度となっても，血行動態が不安定になることは少ない．

腎臓合併症として，近年は免疫複合体病である糸球体腎炎を生じる症例は少ない．IE に伴う腎不全は多くの場合，使用した抗菌薬による薬剤性腎不全である．

3. 微生物学的検査

3.1 血液培養

IE を疑って診断に至る過程で，血液培養は肺炎における喀痰培養検査のように非常に重要である．逆に血液培養陽性から IE を疑うこともある．たとえば，*Staphylococcus aureus* による菌血症を呈した患者の約 5 ～ 30% に IE が認められる[23, 24]．

血液培養で原因菌が分離されれば菌種同定と薬剤感受性試験が可能となり，より適切な抗菌薬の選択につながる．抗菌薬投与前に採血すれば血液培養陽性率は 90% 以上だが，すでに抗菌薬が投与されていた場合，菌種によっては血液培養の陽性率が大きく低下する[25, 26]．培養は，好気用と嫌気用の 2 本を 1 セットとし，各ボトルに推奨された血液量を用いる（通常 10 mL）．IE は持続的な菌血症を呈することを特徴の 1 つとし，複数回の血液培養で同一菌種が検出されることで診断される．また，血中の菌数が少ない場合には血液培養を複数回提出することで，培養に供する血液量を増やし，検出感度を上昇させることができる．動脈血と静脈血で検出率に差はない．また，発熱時の採血でなくてよい．複数回，別の部位から採血をすれば，*Staphylococcus epidermidis* や *Corynebacterium* 属など皮膚の常在菌が検出された場合に汚染菌かどうかの鑑別に役立つ．採血時の汚染を避けるため，カテーテル採血は避けたほうがよい．培養は少なくとも 3 セット提出するが，培養に供する血液採取のインターバルは，30 分ごと，最初と最終の採取間隔が 1 時間，6 時間以上[27] などの推奨がみられ，定まってはいない．ただし，*Staphylococcus aureus* にみられるように重症敗血症を呈する緊急時には，抗菌薬投与を遅らせるべきではなく，2 セット以上の採取を 1 時間以内に行う．逆に，亜急性の経過をとる症例ではいったん休薬することもある．休薬の期間は，48 時間以上や 7 日以上などの推奨があるが[27]，定まってはいない．症例にもよるが 2 ～ 3 日が妥当であろう．ただし，心不全を合併しているなど呼吸循環動態の不安定な患者や，感染巣が進展している（弁輪部膿瘍など）患者，塞栓症をきたしているかそのリスクが高いと判断される患者では，中止しない．人工弁 IE の患者でも休薬は避けるべきである．

国内のほとんどの施設で，血液培養には自動機器が使用

されており，培養期間は 7 日間でよい[28, 29]．IE に比較的特徴的とされる菌種が，すべての血液培養セットや過半数のボトルから陽性となった場合は，原因菌の判断は難しくないが，1 セットのみ陽性の場合は慎重に判断する．とくに *Staphylococcus epidermidis* や *Corynebacterium* 属など皮膚の常在菌が検出された場合，当初は汚染菌と判断されることが少なくない．血液培養陽性例における汚染菌の割合は採取部位や手技にもよるが，*Staphylococcus aureus* が検出された場合には 1%，腸球菌では約 10% とする報告もある[30]．緑色レンサ球菌（viridans group streptococci：VGS）が検出された場合はその約 50% が汚染菌であるとの報告もあるが[30]，IE を疑う場合は，1 セットのみの陽性でも診断的価値は高い[31]．一般に汚染菌の確率が高いとされる菌種でも，IE を疑う患者では安易に汚染菌とみなさず，判断が難しい場合には臨床的判断に基づいてさらに血液培養を追加する．

血液培養陽性例では，効果判定の目的で治療開始後数日以内（3 日を目安，抗菌薬開始後 48 ～ 72 時間）に血液培養を提出する[32]．検体採取に際し抗菌薬を中止する必要はないが，投与直前など抗菌薬血中濃度が低いときに採取するのが合理的であろう．感受性良好な VGS では血液培養による陰性化の確認は必須ではないとする意見もあるが，それ以外の菌種では強く推奨され，陰性化していなければ，陰性化が確認されるまで繰り返す．いったん陰性化すれば追加の血液培養は不要だが，IE では治療開始後も種々の原因（薬剤熱，病変の進展や遠隔巣など）で発熱がみられる[33]．抗菌薬の変更を考慮する場合でも，まず血液培養が陰性化していれば基本的に効果ありと判断し，不必要な変更を避けることができる．臨床的に敗血症であれば血液培養を再度提出する．

3.2 その他の検査法

a．血清学的診断，ポリメラーゼ連鎖反応検査

IE では，*Bartonella* 属や *Coxiella burnetii* など，通常の血液培養ボトルでは検出困難な微生物が原因菌となる．*Bartonella* 属では，塹壕熱で知られる *Bartonella quintana* や，猫ひっかき病の原因菌として知られる *Bartonella henselae* が IE を引き起こすことがあり，少数ではあるが国内での報告事例がある[34, 35]．*Bartonella* 属が IE に占める割合は 1% 未満であり，ルーチンに抗体検査を依頼する必要はないが，血液培養陰性の IE 患者では，臨床経過や職歴，曝露歴などから鑑別診断にあげる．*Bartonella* 感染症の血清学的診断として IgM，IgG 抗体の測定が可能だが，経過を追った測定が望ましい．また，ポリメラーゼ連鎖反応（polymerase chain reaction：PCR）による核酸の検出と同定（シークエンス）が行えれば診断的意義は高い．PCR の感度は使用する検体と方法によるが，血液検体では 30% 台，弁膜（手術検体）では 60% や 90% とする報告がある[36]．なお，ブドウ球菌やレンサ球菌による活動性の IE の場合は，（培養陰性でも）手術検体から 90% 以上の感度で検出される．検体をホルマリン固定した後では PCR による検出は困難となるので注意する．

Coxiella burnetii による IE（慢性 Q 熱患者でみられる）は，わが国ではきわめてまれと考えられる[37]．抗体検査は，急性 Q 熱の場合 II 相菌に対する抗体価が測定されるのに対して，IE の場合は慢性型として I 相菌に対する抗体価で判定される（**表 4**）．しかし，測定を海外へ依頼する場合，抗体価は日本人での検討に基づいたものではないため，基準をそのまま当てはめることは注意すべきである．国内で実施可能な検査機関は限られており，必要な場合都道府県の衛生研究所や国立感染症研究所などへ相談する．

真菌による IE の場合も血液培養陽性率は低く，とくに *Aspergillus* 属のような糸状菌の場合，陽性率は 10% 未満である．血中 β グルカンや血中アスペルギルス抗原は有用だが，あくまでも補助診断としての使用である（β グルカン値高値でも，*Candida* 属と，*Aspergillus* 属を含む他の真菌との区別はできず，非特異的反応にも注意が必要）．カンジダマンナン抗原 / 抗体と β グルカンを 2 回以上検査できた症例では，それぞれ 81%，100% の陽性率であったとの報告がある[38]．なお，マンナン抗原以外のカンジダ抗原検査は，感度・特異度の点から測定の意義は乏しい．

b．摘出（手術）検体を用いた PCR 検査

手術時に提出された弁組織は，培養検査と組織学的検査に供される．しかし，PCR 検査は保険適用外であり，検査室でルーチンの検査としては行われない．PCR 検査を考慮する例としては，血液培養陰性の症例や血液培養で 1 回のみ陽性であった症例，まれな病原微生物や皮膚常在菌が原因菌と考えられた場合などがある[39]．抗菌薬治療が行われ，すでにいわゆる “healed” となった状態では，PCR はしばしば陰性となるが，数ヵ月間以上経過して陽性となることもある．検体摘出時の汚染などで偽陽性となる場合もあり，臨床経過や血液培養の結果などをあわせて判断する[40]．16S RNA の増幅による PCR 検査とシークエンスは，国内の外注検査で可能である．なお，急速に普及しつつある次世代シークエンスによる全ゲノム解析によって，単なる既知の病原体検出にとどまらない網羅的な解析が可能となったが，現時点では研究室レベルにとどまる[41]．

4. 心エコー図検査

心エコー図所見が Duke 診断基準（**表 4**）の 2 大基準の 1 つになっていることからもわかるように，心エコー図検査は，IE の診断，治療，フォローアップ，予後推定などにおいてもっとも重要な役割を果たしている．IE を疑う場合は，血液培養陰性例も含めて，全例で心エコー図検査を行うべきである[42, 43]．

a. 陽性基準

Duke 診断基準（**表 4**）の心エコー図所見に関する大項目には，①疣腫，②膿瘍または偽性瘤，③人工弁の新たな裂開，④新たな弁逆流の出現（既存の雑音の悪化のみでは不十分）があげられている．日本における IE 症例の多施設登録研究[44] では，約 90% の症例で疣腫が認められた．

b. 疣腫の意義

疣腫は，弁を中心とした心内膜または心内デバイスに付着する，周期的に振動する腫瘤エコーと定義される．疣腫が疑われる所見がみられた場合，その大きさ，形，付着部位，可動性などを観察する．疣腫の性状から塞栓症のリスクを予想するが，限界もある（V 章も参照）．

また，内科治療後の疣腫の大きさや可動性の変化を観察することは，抗菌薬の効果判定に有用である．抗菌薬治療により，約 30% の症例では疣腫エコーが消失するが，残りの症例では残存する[45]．したがって，治療後に疣腫エコーがみられた場合でも必ずしも再発とは限らない．

疣腫と鑑別を要するエコーとしては，血栓，ランブル疣贅，逸脱弁尖，弁の粘液腫様変化，腱索断端，人工弁の縫合糸や弁座，線維弾性腫，無菌性疣腫などがあげられる．

c. 診断精度

診断精度は，超音波機器の進歩とともに時代によって変化する．これまでの報告では，TTE の疣腫検出の感度は，自己弁で 70% 程度，人工弁で 50% 程度，TEE の疣腫検出の感度は，自己弁，人工弁ともに 90% 以上である[7, 42, 46–51]．疣腫検出の特異度は TTE，TEE ともに高く 90% 程度である．一方，弁周囲膿瘍検出の感度に関しては，TTE では 30 ～ 50% と低く，TEE では報告により差があり 50 ～ 90% である．弁周囲膿瘍検出の特異度は，TTE，TEE ともに高く 90% 以上である．画像不良例，小さな疣腫（< 3 mm），人工弁例，弁の変化（逸脱，肥厚，石灰化など）を有する症例，ペースメーカなどのデバイス留置例などでは検出率が低くなる．そのため，心エコー図検査から得られた所見を，症状や血液検査など臨床像とあわせて判断すべきである．

d. TTE，TEE の適応（表 6）

TTE は上述のように，感度・特異度の点では TEE に劣るが，非侵襲的で繰り返し施行することができ，また心機能評価やドプラ法を用いた血行動態評価の点で TEE に勝っているため，IE が疑われた症例全例に，可及的速やかに行うべきである[42, 43]．

TEE は，TTE が画像不良で診断できない症例または TTE で陰性であっても IE の可能性が臨床的に疑われる場合[42, 47–49]，人工弁例やその他デバイスが挿入されている症例で IE が疑われる場合[42, 48, 50] に施行するべきである．TTE 陽性例でも，心内合併症の有無を評価するために TEE を施行することが望ましい[19]．TEE でも早期には異常を検出できないことがあるため，臨床的に疑わしい場合は 3 ～ 7 日後に再施行するべきである．人工弁 IE は疣腫の描出が困難なことが多く，TEE を繰り返すことによってはじめて診断できる例もある．

ブドウ球菌による菌血症の場合にはとくに IE の可能性が高く，TTE または TEE を積極的に考慮する[23, 52]．

表 6　IE における心エコー図検査の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
IE が疑われる全症例に対する TTE	I	B
IE が疑われる症例で，TTE で十分な画像が得られない症例における TEE	I	B
IE が疑われる症例で，人工弁例またはデバイス留置例における TEE	I	B
初回心エコー図検査が陰性であっても臨床上 IE が疑わしい症例における 3～7 日後の再検査	I	C
ブドウ球菌菌血症例に対する心エコー図検査	IIa	B
TTE が陽性である症例に対する TEE（右心系弁 IE のみの症例を除く）	IIa	C
新たな合併症が生じた際のフォローアップ心エコー図	I	B
治療効果を判定するためのフォローアップ心エコー図	I	C
無症状の心内合併症の出現を評価するためのフォローアップ心エコー図	IIa	B
治療終了時の TTE	I	C

IE：感染性心内膜炎　TTE：経胸壁エコー図　TEE：経食道心エコー図

e. フォローアップ心エコー図のタイミング

TTE，TEE で陰性であっても臨床的に IE が疑われる場合，また，IE と診断した症例における抗菌薬開始後の効果判定や心内合併症出現を評価するため，3 ～ 7 日後にフォローアップ心エコー図を行う．ブドウ球菌が原因菌である場合はさらに短期間でのフォローアップが必要である．また，臨床所見の変化（心不全の悪化，心雑音の出現，伝導障害や不整脈の出現など）が生じた場合は，速やかにフォローアップ心エコー図を行う．

f. 治療終了時の心エコー図

治療終了後のフォローアップのための基礎データとして，治療終了時に心エコー図検査を必ず行う．弁の形態，残存疣腫の状態，逆流の程度などを評価する．ほとんどの場合は TTE によるフォローアップを行うが，人工弁などで TTE では評価できない特殊な症例では，TEE でのフォローアップも考え，治療終了時の TEE を行う．

g. 3D 心エコー図の役割

通常は 2 次元画像での評価が基本であるが，3D TEE の画像の進歩により，3 次元画像も IE での評価に応用されている．より正確な疣腫の大きさや形態の評価が可能との報告[53]がある一方で，低時間分解能のため，疣腫の大きさを過大評価するとの報告もある．弁周囲膿瘍の範囲，人工弁の裂開や弁穿孔の評価に有用である[54]．

5. その他の画像診断（表7）

心エコー図以外の画像診断技術が IE とその合併症診断に用いられてきている．これらの画像診断を含めた IE の診断の手順については「III 章 1. IE の診断基準」(p. 10) を参照のこと．

a. CT

多列検出器 CT（multidetector-row CT：MDCT）の列数の増加，ガントリー回転時間の短縮により，撮影時間の短縮，時間分解能の向上が得られ，心臓領域でも良好な画像を簡便に得られるようになっている．

CT のデメリットとしては，放射線被曝があることやヨード造影剤による副作用のリスクがあげられる．したがって，頻回の撮影を必要とするような経過観察には向いていない．また，呼吸停止ができない患者や不整脈患者では良好な画像が得られない可能性があることにも注意が必要である．

冠動脈 CT では，心電図同期が必要なため照射範囲をオーバーラップさせることから，放射線被曝が多くなるという問題がある．被曝低減の方法として，ECG dose modulation 法や prospective ECG gate 法の使用，低管電圧撮影などがある．心臓での IE 診断のためには心電図同期撮影が必要であることから，冠動脈 CT と同様，被曝を低減するための対策を考慮すべきである．また，冠動脈 CT と同じように造影剤を注入すると，右心系の造影効果が低くなるため，右心系の IE を疑う場合には，右心系も造影されるような造影剤注入を行う必要がある．

造影 CT において，疣腫は弁または血管に付着する低濃度の結節として描出される．高さが低い場合には弁の肥厚として描出される．疣腫の動きが速い場合や疣腫が小さい場合には，診断が困難である[55, 56]．

Habets らのシステマティックレビューによると，疣腫の診断には TEE が優れており，CT の情報を加えても診断能は向上しない．しかし，弁周囲の異常については CT を付加することで診断能が向上する[57]．

IE の診断における CT の特徴として，以下の事項があげ

表 7　IE とその合併症診断における心エコー図以外の画像診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
自己弁 IE，人工弁 IE の患者またはそれらが疑われる患者において，疣腫，弁周囲の異常の検出，冠動脈疾患の診断，全身塞栓症の検索のために CT を実施することが望ましい（できるかぎり造影することが望ましい）	IIa	C
自己弁 IE，人工弁 IE の患者またはそれらが疑われる患者において，脳血管障害の診断のために MRI を実施することが望ましい	I（IIa*）	C
自己弁 IE，人工弁 IE の患者またはそれらが疑われる患者において，疣腫，弁周囲膿瘍，骨髄炎などの全身合併症の診断のために MRI を実施してもよい	IIb	C
IE が疑われる患者で，他の方法で確定診断がつかない場合に，ガリウムシンチグラフィを実施してもよい	IIb	C
IE が疑われ，とくに人工弁やデバイスを植込まれている患者で，他の方法で確定診断がつかない場合に ^{18}F-FDG PET/CT が有用である（IE に対する保険適応はない）	IIa	C
IE が疑われる患者で，他の方法で確定診断がつかない場合に，実施が可能な施設であれば標識白血球シンチグラムが有用である	IIa	C

* 中枢神経症状がない場合には推奨度 IIa.「V 章 3. 塞栓症 3.2 中枢神経合併症 b. 中枢神経合併症の診断法」および「CQ1：中枢神経症候のない IE または IE の疑われる患者に脳 MRI は有用か？」参照.
IE：感染性心内膜炎　^{18}F-FDG：^{18}F- フルオロデオキシグルコース

られる[55–59]．

1）疣腫の描出ができ，サイズも TEE とよく相関するが，小さいものは診断が困難である．
2）膿瘍など弁周囲の異常の検出に優れる．人工弁置換後の IE が疑われる場合には，付加的な情報が期待できる．
3）大動脈弁や大動脈壁に塞栓のリスクがある疣腫を認める場合には，術前の冠動脈検査として用いることができる．
4）全身の塞栓症の検索として用いることができる．

b. MRI

MRI は脳血管障害の診断に優れる．中枢神経症状のない患者においてもできるかぎり MRI の実施が望まれる（「V 章 3. 塞栓症 3.2 中枢神経合併症 CQ1：中枢神経症候のない IE または IE の疑われる患者に脳 MRI は有用か？」p. 37 参照）．脊椎などの骨髄炎の診断にも有用である．しかし，CT と比較して空間分解能が劣り，撮影時間も長いことから，疣腫や弁周囲膿瘍の診断に用いられる場面は限られる[55]．

c. ガリウムシンチグラフィ /CT

ガリウム（gallium：Ga）の炎症部位への集積機序は明らかにされていない．炎症部位への血流増加，血管の透過性の亢進，白血球への取り込みなどにより集積すると考えられている．ガリウムシンチグラフィ（Ga シンチ）は炎症性疾患に対する保険適用である．不明熱における診断精度に関しては，多くの報告で感度は 30% 以下である．したがって，疾患の可能性を絞れず検索の方向が見いだせない場合は，Ga シンチは有効とされる．

IE の診断精度に関しては，11 例の IE のうち 64% を指摘できたとする報告や，28 撮影中 2 回しか陽性にならなかったという報告があり，定まった見解は得られていない[60, 61]．

d. ^{18}F-FDG PET/CT

PET とは Positron Emission Tomography の略で，核種として ^{18}F-フルオロデオキシグルコース（^{18}F-FDG）を用いたものを ^{18}F-FDG PET とよぶ．

^{18}F-FDG はグルコースの水酸基の 1 つをフッ素 18 で置換したグルコース類似物質であり，グルコースと同様に細胞に取り込まれ FDG 6−リン酸に変化するが，解糖系で代謝されずに細胞内に蓄積されていく．そのため，糖の利用が亢進している悪性腫瘍，炎症性疾患で取り込みが増加する．

^{18}F-FDG PET および ^{18}F-FDG PET/CT の保険適用の対象は，すべての悪性腫瘍（早期胃癌を除く）の病期診断，再発・転移診断であり，拡大傾向にある．心疾患についても，虚血性心疾患による心不全患者における心筋のバイアビリティ診断に加えて，心サルコイドーシスにおける炎症部位の診断にも認められているが，IE や不明熱は保険適用外である．

Tokmak ら[62] は不明熱患者において，Pizzi ら[63] は人工弁やデバイスが植え込まれている患者群において，^{18}F-FDG PET/CT を付加することで診断能が向上したことを報告している．

e. 標識白血球シンチグラム

白血球が感染，炎症巣へ遊走することを利用し，標識白血球を用いて行うシンチグラムである．標識するための手技が煩雑であるため，わが国での使用頻度は少ない．

^{99m}Tc- ヘキサメチルプロピレンアミンオキシム（^{99m}Tc-hexamethylpropylene amine oxime：^{99m}Tc-HMPAO）を用いた標識白血球シンチグラムの IE に対する診断能は，感度 90%，特異度 100% であったという報告がある[64]．

6. 入院時のリスク評価

IE では，加療しても入院中の死亡率は 15 ～ 30% と高いことが知られている[10, 20, 65–68]．そのため入院後にまず行うことは，その後に起こりうる合併症リスクを評価し，その予防手段（早期の手術など）を可及的速やかに講じることである．とくに，中枢神経合併症を伴う大きな脳塞栓症は，その後の外科治療を困難にするおもな要因であることから，塞栓症のリスクが高いと考えられる例では，その予防のためにも早期の手術を検討する必要がある．ここでは ESC ガイドライン[2] を参考に，入院後の予後予測について述べる．

IE の合併症および死亡リスクの評価は包括的かつ多角的に行われる必要があり，多職種からなる IE チームによって行われることが望ましい[2]．IE におけるおもな 4 つの予後規定因子を**表 8** に示す[69, 70]．心不全や脳塞栓症による死亡リスクの高い原因菌としてはブドウ球菌が知られており，とくにブドウ球菌による心不全と弁輪部膿瘍を合併した例では，入院中の死亡率は 79% ときわめて高いことが報告されている[70]．そのため，治療抵抗性のブドウ球菌による左心系 IE では早期手術が推奨される[71]．HACEK 群以外のグラム陰性桿菌による IE は比較的まれであるが[72]，治療困難で重症化する例がある．非 HACEK 群グラム陰性桿菌では，早期の手術に引き続いて長期間の抗菌薬治療が必要となる例も多いため，早期に感染症医にコンサルトする必要がある．入院中のリスクが高くなる患者背景としては，コントロール不良の糖尿病やステロイド薬内服など

の免疫抑制状態があり，これらの因子は感染のコントロールを難しくする一因である．また，腎障害や肝障害を有する例では，抗菌薬の選択に制限が生じる．抗菌薬治療開始から 48 ～ 72 時間後も血液培養陽性が持続する例では，入院中の死亡リスクが高い[32]．今日では，IE 症例の約半数で入院中に外科治療が必要になることが報告されており[10, 20, 65–68, 73]，その手術適応評価には周術期リスク評価が不可欠である．外科治療が必要と判断されたにもかかわらず，何らかの禁忌事項により外科手術を行えなかった場合，その予後はきわめて不良である[74]．

表 8　IE の予後に関連するおもな 4 つの因子

1）患者背景 • 高齢 • 人工弁感染 • フレイル • 既存疾患（糖尿病，腎障害，肝障害，肺疾患，ステロイド薬内服など免疫抑制状態）
2）IE による合併症 • 心不全 • 腎不全 • 脳塞栓症 • 脳出血 • 敗血症性ショック
3）原因菌 • ブドウ球菌 • 多剤耐性菌 • 真菌 • 非 HACEK 群グラム陰性桿菌 • 抗菌薬開始後も炎症が持続
4）心エコー図所見 • 左心系の疣腫 • 弁輪部膿瘍 • 可動性を有する大きな疣腫 • 広範囲な弁破壊（自己弁，生体弁） • 低心機能 • 肺高血圧

IE：感染性心内膜炎

IV．内科的治療

1. 治療方針・原則

疣腫には 10^9 ～ 10^{11} CFU/g というきわめて多量の細菌が存在しており（肺炎における喀痰では 10^6 ～ CFU/mL），かつ疣腫自体が血流に乏しい．IE 治療では，原因菌を死滅させ再発を防ぐために，殺菌的な抗菌薬が選択され，高用量で長期の抗菌薬治療が行われる．また，副作用をできるだけ抑えるため，原因菌を判明させることが非常に重要である．既存のガイドラインおよび本ガイドラインで推奨される抗菌薬の選択と治療期間は，おもに原因菌の種類と抗菌薬感受性結果および弁の種類（自己弁か人工弁）に基づいているが，病変のひろがりや患者の基礎疾患および重症度は必ずしも反映されていない．治療成績には，診断までの期間や宿主の免疫能，原因菌の病原性（菌種），病変の進展（弁輪部膿瘍や心内膿瘍形成など）や弁逆流の程度，心不全や腎障害などの臓器障害に加えて，外科治療がその実施タイミングを含めて大きくかかわっている．宿主の病態に配慮した集約的治療を行うには，心臓内科だけでなく複数の領域がかかわる必要がある．IE チームが活動している施設は多くないと推測されるが，各領域の専門家のスムーズな連携が求められる．抗菌薬治療では，感染症医や薬剤師の果たす役割が大きい．薬物動態（pharmacokinetics：PK）や薬力学（pharmacodynamics：

PD）を考慮した投与方法や，抗メチシリン耐性黄色ブドウ球　菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*：MRSA）薬における投与設計と治療薬物モニタリング（therapeutic drug monitoring：TDM）（**表 9**），低感受性菌や多剤耐性菌，グラム陰性菌，真菌における薬剤の選択と併用療法，さらに腎機能障害や薬疹，血球減少などの副作用発現時の，抗菌薬の修正や変更などにおいてとくに重要である．

a. PK/PD を考慮した投与の原則

抗菌薬の投与設計では，耐性菌の出現を避け，有効性を確保するために，PK パラメータと PD パラメータである最少発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration：MIC）を組み合わせた，PK/PD パラメータを指標とすることが重要である．バンコマイシンやテイコプラニン，アミノグリコシド系薬では，PK/PD パラメータ達成を確認し，副作用の発現を防止するために，血中濃度を測定し，TDM に基づいた投与設計を行う[27, 75–77]（**表 9**）．また，定期的に血液・生化学などの検査を行う．高齢者や併用療法時にはいっそうの注意が必要であり，検尿（腎障害）や耳鼻科的検査（アミノグリコシド系薬による第 8 脳神経障害）などを適宜行う．

また，バンコマイシンやテイコプラニンは，急速投与するとレッドマン症候群（顔や頚などに紅斑やかゆみを生じる症状）を生じることがある．バンコマイシンは 1 時間以上，テイコプラニンは 30 分以上かけて投与する必要がある（とくに初期負荷投与の場合は留意する）．

b. 抗菌薬の選択における薬剤感受性の判定

血液や切除組織から分離された原因菌の薬剤感受性に基づいて，有効な抗菌薬を選択する．多剤耐性菌でなければ，通常複数の薬剤が「感性（S）」と判定されるが，そのなかから本ガイドラインで推奨する薬剤を選択する．注射剤のないものやバイオアベラビリティが十分高い一部の薬剤を除き，経静脈的に投与する．

国内の検査室では，分離菌の MIC の判定は米国臨床・検査標準協会（Clinical and Laboratory Standards Institute：CLSI）の基準に基づいて行われている．VGS のペニシリン感受性の判断基準（ブレイクポイント）は，米国 CLSI と欧州抗菌薬感受性試験法検討委員会（European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing：EUCAST）で若干異なる．S（感性）の基準は，CLSI が≦ 0.12（0.125）μg/mL であるのに対し EUCAST は≦ 0.25 μg/mL であるが，IE においては，ESC 2015 年版のガイドラインでも CLSI の基準（≦ 0.125 μg/mL）を採用している．なお，検査室から報告される VGS の感受性結果は S，I，R の判定区分となるが，米国，欧州，英国などおもだった海外のガイドラインにおいて，推奨される抗菌薬の選択（ゲンタマイシンとの併用を含む）は，この判定区分に基づいた選択とはなっていない（かつ，それぞれのガイドラインで多少違いがある）．たとえば，VGS に対する米国 CLSI の S，I，R の基準は≦ 0.12，0.25 ～ 2，≧ 4 であるが，米国心臓協会（American Heart Association：AHA）のガイドラインでは，抗菌薬の選択を≦ 0.12，

表 9　TDM 対象薬の推奨される使用法と，わが国で承認された使用法の関係

		ゲンタマイシン	バンコマイシン	テイコプラニン
投与法（腎機能正常時）		1 日 3 mg/kg を 1～3 回に分割	1 回 15～20 mg/kg，2 回	1 日目：10 mg/kg，2 回 2 日目：10 mg/kg，1～2 回 3 日目：10 mg/kg，2 回など
採血時点（腎機能正常時）		投与開始 2 日目	投与開始 3 日目	投与開始（3）～4 日目
採血ポイント	ピーク濃度	点滴開始から 1 時間後 （30 分投与の場合，終了 30 分後）	ルーチンでは測定しない	測定しない
	トラフ濃度	投与前 30 分以内		
目標血中濃度	ピーク濃度	3～5 μg/mL （2～3 分割の場合*）	–	–
	トラフ濃度	1 μg/mL 未満	初回 10～15 μg/mL を目標に TDM で 15～20 μg/mL に調整	20～30 μg/mL
添付文書の用法・用量など		1 日 3 mg/kg を 1～3 回に分割	1 日 2 g を 2 または 4 回に分割	初日 800 mg を 2 回に分割，以後 1 日 1 回 400 mg，4 日目以降腎機能に応じて調整

* 1 日 1 回投与では推奨目標値は設定しない　TDM：治療薬物モニタリング

＞0.12 かつ＜0.5（つまり 0.25 のみ），≧0.5 に分けて示している．

本ガイドラインでも感性（感受性あり）の基準は≦0.12（0.125）μg/mL としているが，非感性株の場合における MIC 値とそれに応じた抗菌薬の選択を具体的に示してはいない．欧米のガイドラインにおける MIC 値と推奨される抗菌薬の選択が，必ずしも十分な比較試験に基づいたものではないことが理由であり，まず得られた MIC 値を確認すべきである．VGS では，ペニシリン非感性株（MIC ≧ 0.25 μg/mL）の場合ゲンタマイシンが併用されるが，とくに MIC が≧ 1 μg/mL のまれな株の場合には，併用期間や投与方法に関して感染症医へのコンサルトが望ましい．

腸球菌ではアミノグリコシド系薬が併用されることがあるが，分離株がゲンタマイシンに高度耐性（MIC ＞ 500 μg/mL）の場合は選択されない．腸球菌は基本的にアミノグリコシド系薬に耐性であるため，アミノグリコシド系薬に対する抗菌薬感受性試験はルーチンには行われていない．したがって IE の治療目的で高度耐性かどうかの情報が必要な場合は，別途検査室に依頼する．

c. 投与期間

抗菌薬の投与期間は本ガイドラインで推奨した期間とするが，すべての投与方法が比較試験に基づいたものではない．ブドウ球菌と *Candida* 属による菌血症では，血液培養が陰性化してからを治療期間とすることが推奨されるが，IE でも同様である．必要な治療期間は，血液培養陰性化を確認した日からと考える．しかし，VGS では抗菌薬投与によりただちに血液からは検出されなくなるため，抗菌薬開始後の血液培養は不要との考えもある．

d. 抗菌薬の推奨される使用量とわが国で承認された使用量の関係

アミノグリコシド系抗菌薬は相乗効果を期待する目的で併用投与されるため，添付文書範囲内の投与量である．これに対して，ペニシリン系やバンコマイシンなど，主となる治療薬として用いられる抗菌薬は添付文書よりも高用量となることが多い[78]（推奨クラス IIa，エビデンスレベル C）．

e. 新しい抗菌薬について（ダプトマイシン，リネゾリドなど）

ダプトマイシン，リネゾリドは MRSA の治療薬として用いられるが，IE に添付文書上の適応を有するのはダプトマイシンのみである．ダプトマイシンは IE 治療におけるバンコマイシンとの比較試験で非劣性が報告されており，第一選択薬に位置づけられる[79]．リネゾリドは長期投与における血小板減少などの副作用も懸念されることから，代替療法に位置づけられる[80]．

f. 侵入門戸となった感染巣や遠隔巣の治療

IE の原因菌の侵入門戸となった感染巣や IE から生じた遠隔巣に対しては治療が必要であり，それぞれの感染症の推奨された治療方法に従う．必要に応じて外科的アプローチも行われる．歯科治療も同様である．また，感染部位によっては抗菌薬の選択を変える必要もある（例：*Staphylococcus aureus* による IE 患者において，セファゾリンで治療を開始したが，髄膜炎・脳膿瘍を合併したため，中枢神経系への移行性が悪いセファゾリンから他剤へ変更した）．治療期間は，推奨される期間が長いほうに合わせる．たとえば，IE に化膿性脊椎炎を合併した場合には，より長期間の治療が必要となる化膿性脊椎炎に合わせる．一方，IE では抗菌薬をより高用量で投与していることが多いため，IE の治療期間を超えて治療が必要な場合には投与量の減量が必要になる．

2. エンピリック治療

血液培養提出後，結果判明前にエンピリックに抗菌薬治療を開始することがある．原因菌の推定は，最近の疫学報告を参考にしつつ，個々の患者の医療背景にある特性とリスク因子を考慮して行う．

エンピリック治療では次の点に留意して抗菌薬を選択する．①発症は急性か亜急性か，②市中発症か，院内発症または医療関連感染の可能性はあるか，③敗血症としての重症度（APACHE II スコアや敗血症性ショックの有無など），④自己弁か人工弁（またその術後期間）か，⑤すでに抗菌薬が投与されている場合の臨床的効果，⑥原因菌として頻度の高い菌種をカバーする（年齢，患者の医療背景［たとえば透析など］，MRSA 保菌歴などを考慮）．とりわけ，患者の予後に関連する因子として，患者の重症度と，*Staphylococcus aureus* であるかどうか（とくにメチシリン耐性）は重要である．抗菌薬をただちに開始せず，血液培養の結果を待つ場合や血液培養を追加する場合は，患者の呼吸循環状態が安定しているか，弁輪部膿瘍や心内膿瘍形成はないか，塞栓症をきたしていないか（リスクは高くないか，疣腫のサイズはどうか）などを確認する．

IE では事前の抗菌薬投与がない場合は，90% 以上の症例で血液培養陽性となる．原因菌が判明したら標的治療を行う．血液培養提出後，72 時間以降も培養結果が不明の場合は，エンピリック治療の修正・継続も含め再評価するとともに，感染症医へのコンサルトが望ましい．なお，エンピリック治療を開始する場合でも，他領域の専門家と情

報共有し，とくに早期の外科治療の適応について評価しておく．

a. 最近の原因菌の傾向（表 10）

IE における原因菌の上位 3 菌種は，VGS，ブドウ球菌，腸球菌である．国や地域で原因菌の内訳は多少異なっており，年齢や患者背景でも異なる[81]．先進国では以前からブドウ球菌の頻度が高かったが，最近の傾向としてとくに *Staphylococcus aureus* が増加傾向である[82, 83]．また，MRSA は全体の 7.5% を占め[44]，院内型だけでなくいわゆる市中型 MRSA（community-associated MRSA：CA-MRSA）による事例もある[84, 85]．アジアでは依然 VGS が多く，国内でも VGS が優位であるが[44]，ブドウ球菌が優位であるとの報告もある[86, 87]．*Staphylococcus aureus* に関連する因子として，医療関連や院内発症（血液透析，血管カテーテル留置，手術や侵襲的処置），人工物関連，高齢者，静注薬物中毒などがある．慢性の皮膚炎やピアシングに関連した報告も散見されるが，静注薬物中毒事例は国内では少ない[44]．腸球菌は 10% 程度を占めるが，若年者では少なく高齢者（平均年齢約 70 歳）に多い[88, 89]．

b. 自己弁の場合（表 10，表 11）

市中感染では，VGS，ブドウ球菌，腸球菌をカバーする．医療関連の発症や MRSA の保菌歴がある場合は，抗 MRSA 薬を含む選択を考慮する．症状出現日が比較的はっきりしており，急性で重症感を伴うのはブドウ球菌や β 溶血性レンサ球菌が原因となる例が多いが，VGS や腸球菌でもありうる．腸球菌が原因となる症例の多くは高齢者である．

c. 人工弁 / 心内デバイスありの場合（表 10，表 11）

人工弁 IE における原因菌は，ブドウ球菌が 40% 以上を占める[10]．術後 2 ヵ月以内の早期の IE は，過半数がブドウ球菌によるものであり，*Staphylococcus aureus* より *Staphylococcus epidermidis* に代表されるコアグラーゼ陰性ブドウ球菌（coaglase negative staphylococci: CNS）が優位である．この場合，CNS の多くはメチシリン耐性である[90, 91]．術後 1 年以降の発症では，原因菌は自己弁 IE に類似する．心内デバイスに関連した IE でも，おもな原因菌はブドウ球菌や皮膚の常在菌であり，80% 以上はブドウ球菌である[92]．エンピリックな抗菌薬の選択はメチシリン耐性ブドウ球菌に準ずる[93]．

d. 培養陰性の場合

血液培養陰性の理由として次の 3 つが考えられる．①原因菌が，元来培養困難な *Coxiella* 属や *Bartonella* 属，その他の菌種である，②原因菌が，栄養要求性の高いレンサ球菌（nutritionally variant streptococci：NVS）や HACEK（*Haemophilus aphrophilus*，*Haemophilus paraphrophilus*，*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*，*Cardiobacterium hominis*，*Eikenella corrodens*，*Kingella kingae*），真菌などである，③血液培養採取前に抗菌薬がすでに投与されていた（通常であれば培養陽性となる）[26, 94]．国内では，培養陰性のおもな理由は③であると考えられ，これは手術時の検体を用いた検討でも裏づけられている[40]．しかし，国や地域によっては *Coxiella* 属や *Bartonella* 属がおもな理由となる[95, 96]．頻度は低いながら国内でも，*Bartonella* 属[34]や *Coxiella burnetii*[37]など培養困難な病原微生物が検出された事例が報告されている．

抗菌薬がすでに投与されており，臨床的に効果がみられた場合，その結果を考慮して抗菌薬を選択する．前述のように，患者の呼吸循環状態が安定しており，塞栓症をきたしていないかリスクが高くない場合は，血液培養の結果判明後や血液培養の追加後に抗菌薬治療を開始することがある．しかし，何日間抗菌薬を中止すればよいかについて，定まった推奨期間はない．抗菌薬投与歴がないにもかかわらず血液培養が陰性で，HACEK や NVS が考慮される場合は，セフトリアキソンやスルバクタム・アンピシリンを選択する（**表 11**）．

なお，NBTE は，膠原病や悪性腫瘍患者に認められ，比較的まれであるが発熱や脳塞栓症をきたすこともあり，血液培養陰性の IE との鑑別が困難である．IE チームによる総合的な判断が求められる（「IX 章 5. 非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）について」p. 70 参照）．

表 10　IE 発症に関連する事項と頻度の高い分離菌

関連する領域や事項	頻度の高い分離菌
小児	*Staphylococcus aureus*，VGS，CNS，腸球菌，*Streptococcus pneumoniae*
自己弁	VGS，*Staphylococcus aureus*，CNS，腸球菌，他のレンサ球菌
人工弁	CNS，*Staphylococcus aureus*，VGS，腸球菌，*Streptococcus bovis*
先天性心疾患	VGS，*Staphylococcus aureus*，CNS，*Streptococcus bovis*，腸球菌
医療関連	*Staphylococcus aureus*，腸球菌，VGS，CNS，*Streptococcus bovis*
透析	*Staphylococcus aureus*，CNS，腸球菌，VGS，*Pseudomonas aeruginosa*
薬物注射	*Staphylococcus aureus*，VGS，CNS，腸球菌，*Candida albicans*

IE：感染性心内膜炎　VGS：緑色レンサ球菌　CNS：コアグラーゼ陰性ブドウ球菌

表 11　IE のエンピリック治療または血液培養陰性時の抗菌薬の推奨*とエビデンスレベル

	抗菌薬	投与量	推奨クラス	エビデンスレベル	備考
自己弁	スルバクタム・アンピシリン	1 回 3.0 g，1 日 3～4 回	IIb	C	MRSA の可能性が低い場合 亜急性の臨床経過の場合
	＋セフトリアキソン	＋ 1 回 2.0 g，1 日 1 回			
	ダプトマイシン	1 回 8～10 mg/kg，1 日 1 回	IIb	C	ペニシリンアレルギーの場合
	＋セフトリアキソン	＋ 1 回 2.0 g，1 日 1 回			
	ダプトマイシン＋	1 回 8～10 mg/kg，1 日 1 回＋	IIb	C	MRSA を考慮
	スルバクタム・アンピシリン， または パニペネム・ベタミプロン	1 回 3.0 g，1 日 3～4 回 1 回 0.5 g，1 日 3～4 回			
	バンコマイシン	1 回 1 g，1 日 2 回，または 1 回 15 mg/kg，1 日 2 回	IIb	C	ペニシリンアレルギーの場合 腸球菌も考慮 腎機能低下例，高齢者では注意
	＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回			
人工弁	ダプトマイシン	1 回 8～10 mg/kg，1 日 1 回	IIb	C	セフトリアキソンはスルバクタム・アンピシリンでも可
	＋セフトリアキソン	＋ 1 回 2.0 g，1 日 1 回			
	ダプトマイシン	1 回 8～10 mg/kg，1 日 1 回	IIb	C	MRSA を考慮
	＋パニペネム・ベタミプロン	＋ 1 回 0.5 g，1 日 3～4 回			
	バンコマイシン	1 回 1 g，1 日 2 回，または 1 回 15 mg/kg，1 日 2 回	IIb	C	ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg， 1 日 2～3 回でもよい 腎機能低下例，高齢者では注意
	＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回			

* 原因菌が判明したら標的治療を行う　IE：感染性心内膜炎

3. 原因菌が判明した場合

3.1 レンサ球菌

a. レンサ球菌総論

レンサ球菌のなかでも口腔レンサ球菌である VGS は，IE の原因菌として依然頻度が高く，市中発症の自己弁 IE や術後 1 年以上経過した人工弁 IE のおもな原因菌である．レンサ球菌はペニシリン系薬におおむね良好な感受性を示すが，ときに非感性株がみられるので留意する[97]．抗菌薬選択に際しては，血液培養で分離されたレンサ球菌のペニシリン感受性と，アミノグリコシド系薬の併用の必要性を判断する．菌名は，以前は α 溶血性レンサ球菌とのみ報告されることもあったが，近年のマトリックス支援レーザーイオン化飛行時間型質量分析法（matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry：MALDI-TOF MS）の導入により菌種の同定が迅速・簡便，

低コスト化された．国内におけるIEの原因菌種の詳細な報告につながることが期待される．さらに，用語の問題として，viridans group streptococci や oral streptococci という表記は，正式な菌学的分類からはすでに消え去っているが，実際には慣用的に用いられている（【補足】p. 25 参照）．また，以前 NVS とよばれていた *Streptococus defectiva*, *Streptococus adiacens* の菌名は，現在それぞれ *Abiotrophia defective*，*Granuricatella adiacens* に変わっている．

さらに，感受性成績を判断するにあたってはいくつかの注意点がある．ペニシリン G について，MIC が≦ 0.12 μg/mL（≦ 0.125 μg/mL も同様）の場合は感性と判断されるが，≧ 0.25 μg/mL ではゲンタマイシンの併用を含めて感染症医へのコンサルトが望ましい．また，腸球菌と VGS は，陽性となった血液ボトル検体のグラム染色で鑑別はおおむね可能であるが，抗菌薬感受性結果が判明するのは後日である．ペニシリン G やアンピシリンを選択する場合，結果判明までペニシリン非感性株を考慮してゲンタマイシンを併用してもよい．なお，レンサ球菌の分類については【補足】（p. 25）や表 14（p. 28）を参考にされたい．

b. ペニシリン感性レンサ球菌（表 12，表 13）

VGS や *Streptococus gallolytics*（*Streptococus bovis*），その他のレンサ球菌は，多くがペニシリンに良好な感受性を示す．ペニシリン G（1,200 ～ 3,000 万単位 / 日）は血中半減期が 30 分と短いため（腎機能正常時），4 時間ごとに分割投与[98] または持続投与するが，静脈炎を合併しやすいためアンピシリンを選択することもできる．ペニシリンアレルギーのある症例で，即時型アレルギーでなければセファゾリンやセフトリアキソンも選択肢となる．ペニシリンを含むβラクタム系薬に不耐容の場合は，バンコマイシンやテイコプラニンを選択する．バンコマイシンやテイコプラニンを投与する場合，ゲンタマイシンの併用が治療成績の向上や治療期間の短縮につながるかどうかは明らかでない．人工弁 IE では 2 週間のゲンタマイシン併用を推奨する意見もある[27]．なお，ペニシリン感受性が良好で次の条件を満たす場合は，βラクタム系薬とゲンタマイシンの併用による 2 週間治療で 4 週間治療と同等の効果が得られる[99–101]．① 自己弁 IE で疣腫サイズが 5 mm または 10 mm 以下，② 塞栓症状や遠隔感染巣がない，③ 手術適応に該当する項目がない，④ 刺激伝導系に異常を認めない，⑤ 肝腎障害を認めない．短期間治療の予定で併用療法を開始しても，1 週間以内に下熱や食欲の改善が認められない，または上記の項目に該当しない変化が現れた場合は，手術適応も含めた通常の治療に切り替える．

c. ペニシリン非感性レンサ球菌（表 12，表 13）

ペニシリンに対する感受性の判定として，VGS ではペニシリン G の MIC が≧ 0.25 μg/mL，アンピシリンの MIC が≧ 0.5 μg/mL で非感性（中等度耐性，さらに耐性）と判断される．なお，IE における VGS の耐性（R）の基準はガイドラインによって異なっている（たとえば，ESC では≧ 4.0 μg/mL，AHA では≧ 0.5 μg/mL）．また，ペニシリンに対する MIC が≧ 4.0 μg/mL の VGS 株による事例はまれである[102]．このような耐性を示す菌種としては *Streptococcus mitis* や *Streptococcus sanguinis* の報告が多い[102–104]．非感性株ではゲンタマイシンの併用が推奨される[97, 102]．耐性の強い株では腸球菌に準じた治療を行い，ゲンタマイシンの併用期間も 4 ～ 6 週間と長くなる．

VGS におけるペニシリン感受性の報告は年代や地域によって（菌種によっても）異なり，非感性株の割合は 2% 程度から 30% を超えるものまでさまざまである．Prabhu らによる 30 年にわたるサーベイランスに基づいた報告によれば，1970 年代から 1980 年代なかばには検出されなかったペニシリン非感性株が，1994 年以降には 13% の検出率で認められた[105]．国内において，IE の原因菌としての VGS におけるペニシリン G 非感性株の割合は，2000/2001 年の調査で 6.6% との報告もあるが，30% を越えるとする報告もあり[106]，さらに多剤耐性 VGS も報告されている[104]．歯性感染症の原因菌としての VGS では，ペニシリン感受性の大きな変動は認めないとする報告[107] もある一方，他の報告では，歯科領域から分離される VGS において非感性ないし耐性と判断される株が一定の割合で認められている[108–110]．

S（感性）以外の場合は MIC 値に注意して抗菌薬を選択するが，通常ペニシリン G またはアンピシリンにゲンタマイシンを 2 ～ 4 週（人工弁では 4 ～ 6 週）間併用する．セフトリアキソンに感性であればゲンタマイシンと併用可能である．セフトリアキソンに非感性の場合はカルバペネム系薬も選択肢となる[111, 112]．また，腸球菌に準じたアンピシリンとセフトリアキソン（感性の場合）の併用も選択肢となる（推奨クラス IIb，エビデンスレベル C）．βラクタム系に不耐容の例では，バンコマイシンやテイコプラニンとゲンタマイシンの併用も行われる．ダプトマイシンについては十分な検討が行われていない．IE における“耐性”の判断基準は前述のように一定しないが，ペニシリン G に対する MIC が≧ 0.25 μg/mL，とくに比較的まれな＞ 1.0 μg/mL の場合は，ゲンタマイシンの併用を含めて感染症医へのコンサルトが望ましい．さらに，腎機能障害のある患者でアミノグリコシド系薬の投与が難しい場合は，TDM を行いながらのバンコマイシンやテイコプラニンの単剤投与またはセフトリアキソンとの併用，アンピシリンとセフトリアキソンの併用などが考えられる．

表 12　自己弁 IE の標的治療における抗菌薬の推奨とエビデンスレベル

抗菌薬	投与量	期間（週）	推奨クラス	エビデンスレベル	備考
1）ペニシリン G 感性（MIC ≦ 0.12 μg/mL）のレンサ球菌（VGS，*Streptococcus gallolytics*，その他のレンサ球菌）					
ペニシリン G	1 日 2,400 万単位*を 6 回に分割，または持続投与	4	I	B	
アンピシリン	1 日 8～12 g を 4～6 回に分割，または持続投与	4	I	B	
セフトリアキソン	1 回 2 g，1 日 1 回	4	I	B	ペニシリンアレルギーの場合や，高齢者，腎機能低下例
ペニシリン G	1 日 2,400 万単位*を 6 回に分割，または持続投与	2	I	B	併用による短期間治療については本文参照．ゲンタマイシンは 1 回投与でよい．
＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 3 mg/kg，1 日 1 回	2			
バンコマイシン	1 回 1g，1 日 2 回，または 1 回 15mg/kg，1 日 2 回	4	I	C	β ラクタム系薬にアレルギーの場合．投与設計，TDM については本文参照．
2）ペニシリン G 非感性（MIC ≧ 0.25 μg/mL）のレンサ球菌**					
ペニシリン G	1 日 2,400 万単位*を 6 回に分割，または持続投与	4	I	B	ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg，1 日 2～3 回でもよい ペニシリン G の MIC ＞ 1.0 μg/mL の場合は推奨しない
＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	2			
アンピシリン	1 日 8～12 g を 4～6 回に分割，または持続投与	4～6**	I	B	ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg，1 日 2～3 回でもよい
＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	2～6**			
バンコマイシン	1 回 1 g，1 日 2 回，または 1 回 15 mg/kg，1 日 2 回	4	I	C	ペニシリンアレルギーの場合
3）腸球菌					
アンピシリン	1 日 8～12 g を 4～6 回に分割，または持続投与	4～6	I	B	ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg，1 日 2～3 回でもよい．ゲンタマイシンの投与期間については本文参照．
＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	4（2）～6			
アンピシリン	1 日 8～12 g を 4～6 回に分割，または持続投与	6	IIa	B	高齢者，腎機能低下例 *Enterococcus faecium* に対しては使用しない
＋セフトリアキソン	＋ 1 日 2 g，1 日 2 回	6			
バンコマイシン	1 回 1g，1 日 2 回，または 1 回 15 mg/kg，1 日 2 回	4～6	I	B	β ラクタム系薬にアレルギーの場合．ゲンタマイシン高度耐性株では不可．
＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	4～6			

（次ページに続く）

表 12　つづき

抗菌薬	投与量	期間（週）	推奨クラス	エビデンスレベル	備考
4）メチシリン感（受）性ブドウ球菌					
セファゾリン	1 回 2 g，1 日 3 回	4～6	I	B	セファゾリンのかわりにスルバクタム・アンピシリンでもよい
ダプトマイシン ±βラクタム系薬など	1 回 8～10 mg/kg，1 日 1 回	4～6	IIa	C	βラクタム系薬にアレルギーの場合．投与量および併用療法については本文参照．
バンコマイシン	1 回 1g，1 日 2 回，または 1 回 15 mg/kg，1 日 2 回	4～6	IIa	C	βラクタム系薬にアレルギーの場合
5）メチシリン耐性ブドウ球菌					
ダプトマイシン ±βラクタム系薬など	1 回 8～10 mg/kg，1 日 1 回	4～6	I	B	投与量および併用療法については本文参照
バンコマイシン	1 回 1g，1 日 2 回，または 1 回 15 mg/kg，1 日 2 回	4～6	I	B	血中濃度：トラフ値 15～20 μg/mL が目安 テイコプラニンも使用可（TDM が必要）

＊ 体重や腎機能に合わせて投与量を調整する．1,200 万単位～最大 3,000 万単位 / 日
＊＊ペニシリン G 非感性，とくに MIC ＞ 1.0 μg/mL の場合は，GM の併用期間を含めて感染症医へコンサルトする
IE：感染性心内膜炎　VGS：緑色レンサ球菌　TDM：治療薬物モニタリング

d. その他のレンサ球菌

α溶血性レンサ球菌である VGS に比較して，β溶血性を示す *Streptococcus pyogenes*（化膿性レンサ球菌）や *Streptococcus agalactiae* は病原性が高い．ブドウ球菌に類する比較的急性の臨床経過をとり，臨床症状は顕著で死亡率も 20% 以上と高い傾向がある[113]．ペニシリン感受性はほぼつねに良好であることから，ペニシリン G やアンピシリン，セフトリアキソンを選択するが，ペニシリン非感性の VGS に準じたゲンタマイシン併用（**表 12**）を推奨する意見もある[2]．

市中肺炎のおもな原因菌である *Streptococcus pneumoniae* による IE は比較的まれであり，全体の 1% 未満である[114]．髄膜炎の合併率が高い（40%）のが特徴であるが，本菌による肺炎や髄膜炎と診断された患者に合併した IE は診断が難しい．治療はアンピシリンや，髄液移行性を考慮してセフトリアキソン，セフォタキシムなどの第 3 世代セフェム系薬，バンコマイシンを選択するが，カルバペネム系薬も有効[115]である（とくに，髄膜炎合併例ではパニペネム・ベタミプロンやメロペネムを第一選択薬としてもよい）．なお，髄膜炎合併例では，ペニシリンの抗菌薬感受性の基準が髄膜炎以外とは異なるため注意が必要であり（髄膜炎以外では MIC ≦ 2 μg/mL が感性であるのに対し，髄膜炎では ≦ 0.06 μg/mL が感性），感染症医にコンサルトする．

以前 NVS とよばれていた *Abiotrophia defective*, *Granuricatella adiacens* は，ペニシリン G に感性であっても治療に難渋することがあり[116]，ペニシリン G やアンピシリン，セフトリアキソン，パニペネム・ベタミプロン[117]，バンコマイシン（4 週間以上）に，ゲンタマイシン（2 ～ 4 週間）の併用が推奨される[116, 118]．

【補足】

レンサ球菌における viridans group streptococci と oral streptococci について

レンサ球菌の分類では，新菌種や亜種が追加されたり，レンサ球菌に属していた種が別の属に移籍になることがあり，1986 年には 35 であった菌種が，2013 年には 80 を超えている．したがって，どの年度に発表された分類を用いたかによって菌名表記や所属するグループが異なることがあり，また，細菌学的分類上の用語と臨床で用いられる菌名や用法にも違いがある．

viridans group streptococci や oral streptococci という表記は，海外のガイドラインでも依然として用いられている．しかし，分類学上，viridans group streptococci は 2000 年以降，oral streptococci（口腔レンサ球菌）は 1990 年代以降，正式な表記ではなくなっている．国際的な命名委員会や，細菌学的分類における標準的なマニュアルにおいてもすでに用いられなくなった（これらはおもに「所属」の変更であり，菌種名に多少の変更はあるが個々の菌種名が消失したものではない）．とはいえ，実際の臨床では依然慣習的に用いられており，学術論文上の使用でなければ大

表 13　人工弁 IE の標的治療における抗菌薬の推奨とエビデンスレベル

抗菌薬	投与量	期間（週）	推奨クラス	エビデンスレベル	備考
1）レンサ球菌（VGS，*Streptococcus gallolytics*，その他のレンサ球菌）					
ペニシリン G	1 日 2,400 万単位*を 6 回に分割，または持続投与	6	IIa	B	ペニシリン G 感受性（MIC ≦ 0.12 μg/mL）では単剤でもよい．ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg，1 日 2～3 回でもよい．
±ゲンタマイシン	± 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	2～6			
アンピシリン	1 日 8～12 g を 4～6 回に分割，または持続投与	6	IIa	B	ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg，1 日 2～3 回でもよい
±ゲンタマイシン	± 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	2～6			
アンピシリン	1 日 8～12 g を 4～6 回に分割，または持続投与	6	IIb	C	高齢者，腎機能低下例
＋セフトリアキソン	＋ 1 回 2 g，1 日 2 回	6			
バンコマイシン	1 回 1g，1 日 2 回，または 1 回 15 mg/kg，1 日 2 回	6	IIa	C	β ラクタム系薬にアレルギーの場合
2）腸球菌					
アンピシリン	1 日 8～12 g を 4～6 回に分割，または持続投与	6	I	B	ゲンタマイシン高度耐性株では不可．ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg，1 日 2～3 回でもよい．
＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	6			
アンピシリン	1 日 8～12 g を 4～6 回に分割，または持続投与	6	IIa	C	*Enterococcus faecium* に対しては使用しない
＋セフトリアキソン	＋ 1 回 2 g，1 日 2 回	6			
バンコマイシン	1 回 1 g，1 日 2 回，または 1 回 15 mg/kg，1 日 2 回	6	IIb	C	β ラクタム系薬に不耐容の場合．ゲンタマイシン高度耐性株では不可．ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg，1 日 2～3 回でもよい．
＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	6			
3）メチシリン感（受）性ブドウ球菌					
セファゾリン	1 回 2 g，1 日 3 回	6～8	I	C	セファゾリンのかわりにスルバクタム・アンピシリンでもよい．ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg，1 日 2～3 回でもよい．リファンピシンの効果については本文参照．
＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	2**			
±リファンピシン	± 1 日 450～600 mg を 1～2 回に分割	6～8			
ダプトマイシン ±β ラクタム系薬など	1 回 8～10 mg/kg，1 日 1 回	6～8	IIa	C	投与量および併用療法については本文参照
バンコマイシン	1 回 1g，1 日 2 回，または 1 回 15 mg/kg，1 日 2 回	6～8	IIa	C	β ラクタム系薬にアレルギーの場合．ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg，1 日 2～3 回でもよい．
＋ゲンタマイシン	＋ 1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	2**			
±リファンピシン	± 1 日 450～600 mg を 1～2 回に分割	6～8			

（次ページに続く）

表 13　つづき

抗菌薬	投与量	期間（週）	推奨クラス	エビデンスレベル	備考
4）メチシリン耐性ブドウ球菌					
ダプトマイシン＋βラクタム系薬など	1 回 8～10 mg/kg，1 日 1 回	6～8	I	C	投与量および併用療法については本文参照
バンコマイシン	1 回 1 g，1 日 2 回，または 1 回 15 mg/kg，1 日 2 回	6～8	I	C	血中濃度：トラフ値 15～20 μg/mL が目安．テイコプラニンも使用可（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．ゲンタマイシンは 1 回 1 mg/kg，1 日 2～3 回でもよい．
＋ゲンタマイシン	＋1 回 2～3 mg/kg，1 日 1 回	2 **			
±リファンピシン	±1 日 450～600 mg を 1～2 回に分割	6～8			

＊ 体重や腎機能に合わせて投与量を調整する．1,200 万単位～最大 3,000 万単位 / 日．
＊＊ゲンタマイシンは 2 週間を超える併用を推奨する意見あり
IE：感染性心内膜炎　VGS：緑色レンサ球菌　TDM：治療薬物モニタリング

きな問題とはならないと推測する．

さらに，検査室からの分離菌の報告でも，菌種名を同定せず（または同定困難で），血液寒天培地上の溶血性に基づき，α溶連菌，α-streptococcus，viridans streptococcus（緑色レンサ球菌），β溶連菌などと表記されているのを依然みかけることがある．なお，溶血性の区別は，血液寒天培地でコロニー周辺に形成された溶血帯が 1 mm 程度と狭く，溶血していない赤血球が認められ（不完全溶血），コロニー周辺の溶血部分が緑色を帯びているものがα溶血，溶血帯が広くはっきりして透明にみえるもの（完全溶血）がβ溶血である．

また，80 年以上前に報告された Lancefield 分類（細菌の細胞壁の糖鎖抗原に対する血清型による分類）も，微生物検査領域では依然一般的に用いられている．臨床や検査室での用いられ方として，A 群溶連菌は *Streptococcus pyogenes*（化膿性レンサ球菌），妊婦や新生児における敗血症の重要な原因菌である B 群溶連菌は *Streptococcus agalactiae* を指すなどの例がある（Lancefield 分類では，血清型と菌種は必ずしも一対一に対応しているわけではない）．

なお，近年は MALDI-TOF MS（質量分析計）の導入により，耳慣れない菌種が報告されることも少なくない．栄養要求性の高い菌種では，抗菌薬感受性結果と臨床成績が一致しないこともあるので，詳細は検査室に問い合わせて確認する．

現在，レンサ球菌でヒトに由来する菌種は 6 つのグループに分類されており，**表 14** に記載の 5 グループに加えて pyogenic グループに属するものがある．pyogenic グループでは，*Streptococcus pyogenes* や *Streptococcus agalactiae*，*Streptococcus dysagalactiae* subsp. *equisimilis*（G 群溶連菌でときに劇症型溶連菌感染症を起こす）がときに IE の原因菌となる．これら 3 菌種はβ溶血性のレンサ球菌である．bovis グループには複数の菌種と亜種が含まれるが，消化管悪性腫瘍との関連性がもっとも高いのが *Streptococcus gallolytics* である．なお，*Streptococcus pneumoniae* は分類上 mitis グループに属する．以前は oral streptococcus に分類されており，血液寒天培地上はα溶血を示すが，臨床的には他の VGS や oral streptococcus と区別して扱われる．また，Lancefield 分類では群抗原を有していない（特定の型に属さない）．

3.2 腸球菌（表 12，表 13）

腸球菌は IE の原因菌の約 10% を占め，レンサ球菌，ブドウ球菌についで第 3 位である．高齢者に多く，医療関連の発症も少なくない[88, 89]．死亡率はブドウ球菌より低いものの，VGS より高い．IE の原因腸球菌のうち *Enterococcus faecalis* が 90% 以上を占める．*Enterococcus faecalis* のペニシリン感受性は良好であるが，*Enterococcus faecium* はほとんどがペニシリン非感性であるため，菌種と抗菌薬感受性結果を確認する．抗菌薬治療における問題点は，腸球菌がβラクタム系薬を含む多くの薬剤に抵抗性のため長期間の治療を要すること，かつ，標準的治療とされるゲンタマイシンの併用は腎機能障害のリスク因子となることである．とくに，高齢者ではゲンタマイシンの長期併用は難しい．

腸球菌は基本的にアミノグリコシド系薬に耐性であるため，血液分離株であってもアミノグリコシド系薬に関する感受性試験結果は報告対象外である．多くの場合，別途検

表 14　IE の原因菌となるおもな VGS と現在の分類上のグループ

以前 VGS または口腔レンサ球菌とされていた菌種	現在のレンサ球菌のグループ
Streptococcus anginosus	anginosus グループ
Streptococcus intermedius	
Streptococcus constetlatus	
Streptococcus gordonii	mitis グループ
Streptococcus mitis	
Streptococcus oralis	
Streptococcus sanguinis	
Streptococcus parasanguis	
Streptococcus salivarius	salivarius グループ
Streptococcus vestibularis	
Streptococcus mutans その他	mutans グループ
Streptococcus gallolytics その他	bovis グループ
Abiotrophia defectiva	NVS であり，以前は VGS に分類されていて移籍
Garanulicatella adiacens	NVS であり，以前は VGS に分類されていて移籍．また，*Abiotrophia adiacens* から菌名変更．

IE：感染性心内膜炎　VGS：緑色レンサ球菌　NVS：栄養要求性レンサ球菌
上記表の菌種は，ヒトから分離され IE の原因菌として知られているおもなものに限定している

査室に依頼，確認する必要がある．ゲンタマイシン高度耐性株（MIC ＞ 500 μg/mL）では，アミノグリコシド系薬は治療薬として選択されない．なお，国内における血液と髄液の分離株の検討では，*Enterococcus faecalis* と *Enterococcus faecium* のそれぞれ 34% と 9%，32% と 24% に，ゲンタマイシン高度耐性が認められたとする報告がある[119, 120]．国内では，ストレプトマイシンの高度耐性に関する検査は困難であり，TDM としての血中濃度測定も一般的ではない．そのためストレプトマイシンの臨床的な有用性は低い．ゲンタマイシンの投与方法に関して，1 日投与量を 1 回投与するか分割投与するかには議論がある．1 回投与でも治療成績に差はなく，腎機能障害は少ないとの報告がある[121, 122]．

治療では，アンピシリンまたはバンコマイシンにゲンタマイシン（MIC ≦ 500 μg/mL の場合）を併用する．バンコマイシンは TDM を行い，MRSA に準じてトラフ値 15 μg/mL を目安とする（**表 9**）．ゲンタマイシンの投与期間として，2 週間の併用でも治療成績に差はないとする報告[122, 123]もあることから，注意深く腎機能をモニターし，中止を躊躇しない．しかし，ゲンタマイシンの短期間（2 週間）投与は，人工弁 IE や疣腫サイズが大きい場合，患者が免疫抑制状態にある場合などでは避けたほうがよい．さらに，治療開始時に腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50 mL/ 分未満）のある場合やゲンタマイシン高度耐性株（MIC ＞ 500 μg/mL）では，アンピシリンとセフトリアキソンの併用も選択され（推奨クラス IIa，エビデンスレベル B），ゲンタマイシンを併用した場合と同等の治療成績が得られる[124–126]．なお，アンピシリンとセフトリアキソンの併用療法は *Enterococcus faecium* には用いない．さらに，血中濃度を考慮した投与設計が可能であれば，高用量アンピシリン単剤の持続投与が有用な可能性もある[127]．

ダプトマイシンを用いた報告[128–130]では，58 例の IE 患者の 80% 以上で有効であったとする結果がある一方[129]，単剤治療では十分な成績が得られないとの指摘[128]もある．ダプトマイシンについては，実際の治療における高用量投与や併用療法に関する標準的といえる方法や評価が定まっておらず，現時点ではリネゾリド同様，バンコマイシン耐性腸球菌（vancomycin resistant enterococci：VRE）での使用やサルベージ的な使用にとどまる．VRE では，リネゾリド単剤，またはダプトマイシンとアンピシリンやゲンタマイシンを併用する（推奨クラス IIb，エビデンスレベル C）．

3.3 ブドウ球菌

ブドウ球菌は，先進国では IE の原因菌として第 1 位である．国内では VGS についで頻度が高く，IE 全体の 3 分の 1 を占めている[44]．通常，急性の経過をたどり，弁破壊や周囲への進展（膿瘍），遠隔巣の形成など重症化しやすいため，強力な抗菌薬治療と手術時期の的確な判断が求められる．

a. *Staphylococcus aureus*（表 12，表 13）

Staphylococcus aureus は，IE での院内死亡に関連するリスク因子の 1 つであり，*Staphylococcus aureus* が原因である IE の死亡率は 20% 以上[131, 132]，人工弁 IE ではさらに 47.5% と高率である[133]．MRSA は原因が同定された症例全体の 7.5% を占め[44]，発症リスクとして年齢（高齢者）や人工物関連，医療関連感染がある[134, 135]．MRSA が原因である場合の死亡率は 40%[136] から 60% を超えるとの報告もある[134, 135]．

メチシリン感（受）性黄色ブドウ球菌（methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*：MSSA）では，セファゾリンを第一選択薬とする．海外と異なり，ペニシリナーゼに安定な抗ブドウ球菌ペニシリンである nafcillin や，も

ともとわが国で開発されたoxacillinが，現在国内では使用できないためである（アンピシリンとoxacillinの合剤は使用可能）．アレルギーなどでβラクタム系薬に不耐容の場合は，ダプトマイシン（ホスホマイシンとの併用4～6週間を考慮してよい）[137]や，単剤でバンコマイシン，テイコプラニンを用いる．自己弁IEではβラクタム系薬とゲンタマイシンの併用は腎機能の問題から推奨されない[138]．投与期間は血液培養の陰性化後4～6週間が推奨される．また，MSSAでしばしば問題となるのが脳膿瘍や髄膜炎の合併例である．セファゾリンは中枢神経系への移行が不良であるため他剤を選択する必要があるが，前述のようにnafcillin，oxacillinは国内では使用できない．髄膜炎治療[139]に準じてパニペネム・ベタミプロンやメロペネム，バンコマイシンを考慮すると同時に，感染症医へのコンサルトが望ましい．人工弁IEでは，ゲンタマイシンに加えリファンピシンを併用した3剤による治療を推奨する意見がある[2, 27, 140]．とくに，リファンピシンは人工物に関連した感染症治療の鍵となる薬剤ととらえられている．ただし，IEの治療に関しては十分なエビデンスレベルにあるとはいえない．

MRSAに対して，国内でIEに適応を有する薬剤はバンコマイシンとダプトマイシンの2剤であり，いずれかを第一選択薬とする．ダプトマイシンは，バンコマイシンとの比較試験で非劣性との報告がある[79]．ダプトマイシンの国内での適応は右心系心内膜炎に対してであるが，左心系心内膜炎でも用いられている[130, 141, 142]．投与期間は血液培養の陰性化後4～6週間とし，人工弁IEでは6週間以上，8週間を目安とする．ダプトマイシンを選択する場合，1回8～10 mg/kg，1日1回（保険適用外）で開始する．1回6 mg/kg，1日1回投与より，8～10 mg/kgの高用量のほうが高い有効性が認められており[143, 144]，≧10 mg/kgを推奨する意見もある[137]．疣腫には10^{10} CFU/mLを超えるきわめて多量の菌が存在していることから，長期の治療期間中にダプトマイシン非感性株が出現することが報告されている[79]．そのため，高用量投与は治療成績を向上させ，非感性株出現を抑える可能性がある．さらに，ダプトマイシンにβラクタム系薬やアミノグリコシド系薬，リファンピシン，ホスホマイシン，スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤の併用が有用とする基礎的，臨床的検討もある[145–149]．ランダム化試験は行われておらず一般的推奨にとどまるが，感染症医と相談のもとでの併用療法が考慮され，とくに人工弁IEでは併用が推奨される．併用の例として，βラクタム系薬：パニペネム・ベタミプロン2.0～3.0 g/日，スルバクタム・アンピシリン9 g（またはアンピシリン6 g）/日，ゲンタマイシン：2～3 mg/kg/日，リファンピシン：450～600 mg/日，ホスホマイシン：6.0 g/日，スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤：トリメトプリムとして5～8 mg/kg/日などが考えられる．ダプトマイシンのMICは施設によってはルーチンに測定されないこともあるため，確認が必要である．また，バンコマイシンによる治療歴を有する例やバンコマイシン治療失敗例において，バンコマイシンのMICが≧4 μg/mLのVISA株ではダプトマイシンの感受性が低い可能性があるため[150]，ダプトマイシン選択の際は注意を要する．ダプトマイシンの副作用として血中クレアチンキナーゼ（creatine kinase：CK）値の上昇や好酸球増多があり，好酸球性肺炎が報告されている[151, 152]．週1回以上のCK値の確認を行い，合併症に留意する．

バンコマイシンは，これまでMRSA感染症の第一選択薬となってきた薬剤である．バンコマイシンを投与する場合，投与前設計およびTDMを実施し，目標血中トラフ値として，重症感染症で15～20 μg/mLを目安とする[78]（**表9**）．ただし分離されたMRSAに対するバンコマイシンのMICが＞1 μg/mLの場合，上記目標トラフ値では効果不十分となる可能性がある（なお，バンコマイシンのMIC感受性結果で≦2 μg/mLは感性であり，耐性ではない）．バンコマイシンのMICが2.0 μg/mLの場合，院内死亡率は67%との報告もあるが[153]，*Staphylococcus aureus*の血流感染におけるバンコマイシンのMIC値と予後について，必ずしも関連はないとするメタ解析もあることから[154]，IE患者では血液培養陰性化の確認と，臨床経過に基づいた効果判定を慎重に行う．

自己弁IEでは，前述のように腎障害のリスクからバンコマイシンとゲンタマイシンの併用は推奨されないが，人工弁IEでは，バンコマイシンとゲンタマイシンにリファンピシン（6週間）を加えた3剤併用療法が標準療法として推奨されている[2, 27, 140]．また，分離されたブドウ球菌がゲンタマイシンに耐性であれば，国内ではアルベカシンも選択肢となるが，IE治療における経験は限られている．リファンピシンの併用については，CNSによる小規模な症例の後ろ向き研究[155]と整形外科領域の人工物に関連した臨床試験成績[156]が根拠となっており，MRSAによる人工弁IE治療に関して十分なエビデンスレベルにはない．また，人工弁IE治療に用いられるリファンピシンの投与量は600～1200 mg/日と比較的多い[2, 27, 140]（日本結核病学会が推奨する結核治療薬としてのリファンピシンの最大量は，600 mg/日）．リファンピシンについては，肝障害や薬物相互作用に注意が必要であること，短期間で耐性が生じやすいことなどから，薬剤師や感染症医への相談が望ましい．

第二選択薬として，テイコプラニン，アルベカシン，リネゾリドがある[157–159]．テイコプラニンは，バンコマイシンにくらべ腎障害やレッドマン症候群などの副作用のリスク比が 0.61 であり，安全性が高い．また，血中半減期が約 50 時間ときわめて長いのが特徴で，バンコマイシンと比較しても数倍長い．血中濃度が早期に定常状態に達するためには負荷投与が必要である[78]．血中トラフ値は重症感染症で 20 μg/mL 以上（30 μg/mL を超えない）に設定する．アルベカシンについては，IE 治療における有用性の検討は十分になされておらず，併用で用いられることから，腎機能に注意を要する．リネゾリドは MRSA に対して静菌的に作用するが，投与期間が 2 週間を超えると血小板減少など血球系の減少をきたしやすいこと，国内では IE に適応を有していないことなどから，第一選択薬としては推奨されない[80]．しかし，人工弁例やバンコマイシン低感受性株やバンコマイシン不耐容例，治療不成功例を対象とした検討で IE 治療における有効性が認められており[159, 160]，血小板減少に対応し継続投与を考慮した投与設計の有用性も報告されている[161]．リネゾリドの特性として臓器移行性が良好であることから，髄膜炎や脳膿瘍合併例，肺炎合併例での使用，また他の抗 MRSA 薬との併用[162]も含めた代替療法としての使用は十分可能と考えられる．

抗 MRSA 薬以外による抗菌薬治療としては，多施設研究で有用性が認められたイミペネム・シラスタチンとホスホマイシンの併用療法[163]や，スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤とクリンダマイシンの併用が検討された例[164]がある．いずれも前治療不成功例を対象に行われており，サルベージ療法としての意味あいが強い．

b. コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（CNS）（表 12，表 13）

CNS は IE 全体の 10% 程度を占め[44]，弁置換術後比較的早期における人工弁 IE の原因菌として頻度が高い．*Staphylococcus aureus* にくらべ病原性は全般に低いととらえられることが多いが，CNS が原因である IE の院内死亡率は *Staphylococcus aureus* と同程度であり，とくにメチシリン耐性の場合は 40% と高率である[90, 91]．また，外科治療を必要とした割合は *Staphylococcus aureus* よりむしろ高いほどである．理由として，診断までに時間を要することによる心不全合併率の高さや心内膿瘍形成などが指摘されている[165, 166]．さらに，CNS のなかでも *Staphylococcus lugdunensis* は，頻度は低いが *Staphylococcus aureus* と同等の高い病原性を有しており，抗菌薬感受性試験も他の CNS とは異なり *Staphylococcus aureus* の基準で行われる．高度な弁破壊をきたすことが特徴であり，注意を要する[167]．

CNS による IE の抗菌薬治療は，*Staphylococcus aureus* に準じて行う．人工弁 IE におけるリファンピシンを含む併用療法は，前述のように CNS が対象となった研究が根拠となっている．

3.4 グラム陰性菌（HACEK を含む）

HACEK はグラム陰性桿菌で病原性は低く，IE の原因菌全体の 1% 程度を占めるにすぎないが[44]，血液培養から分離された場合，IE との関連が強く疑われる一連の菌群である（*Haemophilus aphrophilus*，*Haemophilus paraphrophilus*，*Aggregatibacter*［以前の *Actinobacillus*］*actinomycetemcomitans*，*Cardiobacterium hominis*，*Eikenella corrodens*，*Kingella kingae*）．HACEK による IE 患者の年齢は全体にくらべ 10 歳程度若く，ほとんどが市中感染で予後は比較的良好である．第 3 世代，第 4 世代セフェム系薬に良好な感受性を示す（**表 15**）．報告された分離株は多くがアンピシリンに感性だが[168]，β ラクタマーゼ産生菌を考慮すべきとする報告[169]もあるため，分離菌の感受性結果を確認する．β ラクタム系薬に不耐容の場合はシプロフロキサシン，レボフロキサシンなどのキノロン系薬も選択肢となり，スイッチ療法として経口薬も投与される[170]（**表 15**）．

HACEK 以外のグラム陰性菌による IE は数 % とまれである[44]．内訳として，*Escherichia coli* や *Klebsiella* 属などの腸内細菌科細菌が過半数を占めるが，*Pseudomonas aeruginosa* は *Escherichia coli* に次いで頻度が高い．*Pseudomonas aeruginosa* は，医療関連の発症[171]，とくに心内デバイスに関連した発症リスクが指摘されている[72]．分離菌の感受性成績に従って抗菌薬（第 3，第 4 世代セフェム系薬，カルバペネム系薬，注射用キノロン系薬）を選択し，6 週間を目安に投与する．難治性のグラム陰性菌感染症治療に準じて，アミカシンやゲンタマイシンとの併用も行われるが，併用期間を含めて定まった治療法はない．抗菌薬のみでは治療困難なことも多く，早期の手術を考慮するが，外科治療を行っても死亡率は 20% 以上である[72]．

3.5 真菌

真菌性の IE は全体の 1 ～ 2% を占めるにすぎないが，近年増加傾向にあるとされる．大部分は *Candida* 属によるもので，*Aspergillus* 属などの糸状菌はまれである．28 ヵ国，61 施設が参加した多施設共同研究によれば，登録 IE

表 15　HACEK が原因の IE における抗菌薬の推奨とエビデンスレベル

抗菌薬	投与量	期間（週）	推奨クラス	エビデンスレベル	備考
セフトリアキソン	1 回 2 g，1 日 1 回	4	IIa	B	人工弁 IE では 6 週間投与（推奨クラス IIb，エビデンスレベル C）
スルバクタム・アンピシリン*	1 回 3 g，1 日 3～4 回	4	IIb	B	
シプロフロキサシン，または	1 回 300 mg，1 日 2 回	4	IIb	C	
レボフロキサシン	1 回 500 mg，1 日 1 回				

* 感受性があればアンピシリンでもよい　IE：感染性心内膜炎

患者 2,760 例中，*Candida* 属によるものは 1.2% であった [172]．Nakatani らによる国内の多施設登録研究では，真菌によるものは 1.3% であった [44]．頻度は低いものの治療は難しく，死亡率は 30 ～ 50% 超ときわめて高い [172]．

カンジダ性 IE の発症病態に関係する患者背景として，まず何らかの医療行為に関連している（healthcare-related），または院内発症があげられる．具体的には，IE の既往や血管内カテーテル留置，人工弁装着，手術後（とくに冠動脈バイパス術後），HIV 感染，慢性の免疫抑制状態などがある．複数の要因が関連し [172]，過半数の患者に ICU 入室歴があり [173]，また，人工弁 IE の割合が高いのも特徴である．

血液培養の陽性率は 50 ～ 75% 程度で，糸状菌では 10% に満たない [174]．原因菌種の内訳は病院におけるカンジダ血症分離菌と同様であり，*Candida albicans* が約半数を占め，*Candida parapsilosis*，*Candida glabrata*，*Candida tropicalis* がそれに続く [172]．糸状菌の過半数は *Aspergillus* 属であり，多くは人工弁感染である．

真菌性の IE は，抗真菌薬のみでは感染のコントロールが難しく，治療の第一選択として 1 週間以内（自己弁 IE）または数日以内（人工弁 IE）の手術が推奨されている [175]．カンジダ性 IE の手術適応として，心不全の合併は比較的少なく（13.3%［非カンジダ性 IE では 42.6%］），塞栓症（40%［同 20%］），コントロール困難な感染（持続する血液培養持続陽性）（34%［同 9.9%］），心筋膿瘍の合併（46.7%［同 22.2%］）の割合が高い [172]．しかし，外科治療は必ずしも生存率を向上させないとする報告もあり [176]，人工弁の IE であっても抗真菌薬でコントロールされた症例も報告されている [177–179]．

抗真菌薬治療の第一選択薬として，アムホテリシン B 脂質製剤，キャンディン系薬（ミカファンギン，カスポファンギン），アゾール系薬のボリコナゾールを選択するが，バイオフィルム感染症を想定して当初から 2 剤併用を考慮してもよく [174]（たとえば，アムホテリシン B ＋キャンディン系薬），感染症医と相談する．

手術を行った症例では，外科治療後に抗真菌薬治療を 6 ～ 8 週間追加する方法が，外科的治療や内科的治療単独よりも治療成績を向上させるとされている [176]．内科的治療のみで感染をコントロールできた症例では，数ヵ月から 1 年以上（または生涯にわたって），感受性を示すアゾール系薬の経口投与を行う [174]．

4. 効果判定，治療期間

毎日の注意深い観察のもと，抗菌薬治療開始後 72 時間（48 ～ 72 時間）を目安に効果判定を行う [32]．バイタルサインを基本に，発熱や呼吸困難，倦怠感，食欲不振などの自覚症状，身体所見（心雑音の変化，四肢の浮腫，塞栓症状など）に加え，検査データ，画像所見（心エコー図，胸部レントゲン写真，頭部や体部の CT/MRI など）に基づいて総合的に判断する．基本は血液培養の陰性化（血液培養陽性の場合）である．ただし，血液培養は陽性となるまで 1 ～ 3 日程度を要する．*Staphylococcus aureus* による症例や，心不全など重篤な合併症があり病状が不安定な場合は，手術適応についての判断が早急に必要となる．治療開始後の時間経過にかかわらず，機動性をもった専門家の連携と判断が求められる（「II 章 2. チーム医療の必要性」p. 9 参照）．

効果判定における臨床的パラメータの 1 つに体温がある．適正な抗菌薬治療を受けた患者の 70 ～ 75% は 1 週間以内に下熱するが，皮膚粘膜所見（点状出血，Janeway 病変など）を呈している場合や，疣腫サイズが大きい，大血管に塞栓症をきたしている，診断までに日数を要したなどの

場合は，下熱までに時間を要する傾向がある．また，下熱までに要する日数は菌種によっても異なっており，平均して，VGS と腸球菌では 2 ～ 4 日，*Staphylococcus aureus* では 7 ～ 10 日程度である[33, 180]．

抗菌薬治療を行っているにもかかわらず持続する発熱の原因としては，感染の弁輪部への進展や心内膿瘍などの感染巣の存在，肺塞栓やその他の遠隔巣の形成，心不全，薬剤性などがあげられる．感染のコントロールができているかどうかは手術適応にかかわる重要な事項であり，血液培養の再提出や心エコー図での評価が必要になる．下熱した後に再度発熱をみた場合，原因としては 2 週目以降の薬剤熱がもっとも多いが（3 ～ 4 週頃に多く，30% 前後の患者にみられる），心内外の感染巣も依然として原因となりえ[33]，加えて院内で起こるカテーテル関連血流感染や尿路感染，肺炎などの合併症も考慮する．検査所見として，白血球数や C 反応性蛋白（C-reactive protein：CRP）その他の炎症マーカーは，週単位で経過をみれば予後予測や合併症推測の参考になるが[181]，非特異的マーカーであり，あくまでも参考にすぎない．初期の判定においては，バイタルサインに加えてベッドサイドの “clinical impression” がむしろ重要である．

本ガイドラインで推奨した抗菌薬の投与期間は，すべてが十分な比較試験に基づいたものではないが，専門家の意見も含めて治療失敗や再発が少ないと考えられるものである．ブドウ球菌と *Candida* 属による菌血症においては，IE に限らず血液培養が陰性化してからの期間を治療期間とすることが推奨されるが，IE でも同様である．発熱や炎症マーカーの改善は必ずしも血中の菌の陰性化とは一致しない．IE では，前述のように治療開始後もさまざまな理由で発熱が続いたり再度発熱したりすることがある[33, 180]．抗菌薬の修正や変更に迷う状況でも，いったん培養陰性化が確認できていれば判断材料となるが，感受性良好の VGS や *Streptococcus gallolytics*（*Streptococcus bovis*）では抗菌薬投与後 2 日程度で血液からは検出されなくなるため，抗菌薬開始後の血液培養は不要との考えもある．なお，予定された治療が終了した後も注意深い経過観察は必要だが，再燃・再発を疑う所見がない状況での，ルーチン検査としての血液培養提出は不要である．

V．合併症の評価と管理

1. 心不全

心不全はもっとも多くみられる IE の合併症であり，左心系自己弁 IE の約半数に合併症として生じる[20, 182, 183]．また，IE の治療において外科的介入が必要となる代表的な病態である．心不全の合併は，僧帽弁よりも大動脈弁への感染で多い[20]．心不全はコントロール不良の感染，中枢神経系合併症，ブドウ球菌合併症と並んで IE の院内死亡のおもな原因となっている[20, 182, 183]．さらに心不全は，6 ヵ月あるいは 1 年後のもっとも重要な IE の予後規定因子でもある[11, 20, 65, 70, 182]．そのため，IE に合併した心不全を正しく診断し，病態に応じた適切な治療方針を選択できるかどうかが患者の生命予後に大きく影響する．

a. 原因と病態

IE に合併する心不全の多くは，感染による大動脈弁または僧帽弁の弁破壊による弁逆流によって引き起こされる．こうした弁逆流は急性発症であることが多く，容量負荷に対する左室拡大などの代償メカニズムが不十分なため，急速なうっ血性心不全を発症することがある．そのほか，冠動脈塞栓症や冠動脈への炎症波及，弁輪部膿瘍が冠動脈を圧迫することによる急性冠症候群[184]，弁周囲感染からの心筋瘻孔[185]，疣腫による弁狭窄[186, 187]なども心不全の原因となることが知られている．また，疣腫による感染巣が刺激伝導系に波及して房室ブロックを生じることもある[188]．

自己弁 IE で生じる逆流の多くは，感染による腱索や弁葉の断裂，弁穿孔によって起こるが，疣腫によって弁閉鎖が阻害されて逆流が生じることもある．注意すべき病態に，

大動脈弁 IE に続発して生じる僧帽弁前尖の穿孔がある．すなわち，大動脈弁に IE が生じた結果，菌血症を伴う大動脈弁逆流ジェットが僧帽弁前尖にあたることで僧帽弁に続発性 IE が生じ，その部位に形成された弁瘤が穿孔して急性僧帽弁逆流が起こるものである[189, 190]．人工弁 IE では，疣腫による弁の閉鎖障害や生体弁の破壊，弁周囲膿瘍に引き続く弁周囲逆流がおもな弁逆流の機序である．

b. 診断

IE では，適切な抗菌薬治療を継続していても感染組織の断裂や穿孔が起これば弁逆流を生じて心不全を発症することがあるため，IE の治療中はつねに心不全の発症や急性増悪に注意する必要がある．IE における心不全の診断は通常の心不全診療に準じ，自覚症状や身体所見（心雑音の変化や頚静脈拍動，浮腫など）などの臨床所見に加えて，胸部レントゲン写真や心電図，動脈血ガス分析（または血中酸素飽和度モニター），心エコー図などを用いて行う（**表 16**）．心不全の臨床症状としては，呼吸困難や肺うっ血，心原性ショックなどが知られているが[20, 191]，もっとも重要なのが自覚症状である．大規模な前向きコホート研究において，心不全を呈した IE 患者の 66% はニューヨーク心臓協会（New York Heart Association：NYHA）機能分類でⅢ度またはⅣ度の重症心不全であったことが報告されており[192]，こうした重症心不全合併例は予後不良である．ベッドサイドで簡便にみられる身体所見は毎日欠かさず検査すべきである．とくに，新たに生じた心雑音は，心不全の原因となる弁逆流や心筋穿孔の徴候であることが多いので注意する[20]．急性冠症候群で心不全を発症することもあるため[184]，定期的に 12 誘導心電図を記録しておく．弁輪部膿瘍を合併している例では房室ブロックを生じることもあるので，心電図モニターも必要である．心エコー図は，疣腫の大きさや弁破壊，弁周囲膿瘍などから IE の診断や治療効果判定に有用であるが，非侵襲的検査として心不全の診断にも重要である[42]．自覚症状や臨床所見から心不全発症が疑われる場合は，心エコー図を用いて弁逆流や弁狭窄，左心機能，肺動脈圧，右房圧など血行動態の変化を評価する[42]．体格や呼吸器疾患などの問題，あるいは人工弁や弁輪石灰化などのアーチファクトのために TTE では十分な評価が得られない例では，TEE が有用である[42, 46]．とくに，機械弁による僧帽弁置換術後症例では，TTE では人工弁周囲逆流が十分に評価できないことが多いため，人工弁周囲逆流の可能性を否定できない場合には TEE を行うべきである．また，心不全の合併により早期の外科的介入を検討する場合には，感染巣のひろがりや疣腫の大きさ，弁瘤や弁穿孔の有無を評価するためにも TEE が必要である．一般的な心不全重症度のマーカーとして知られる脳性ナトリウム利尿ペプチド（brain natriuretic peptide：BNP）は，IE に合併した心不全においても有用である[193]．しかし，BNP は年齢や性別，腎機能の影響なども受けるため[194, 195]，BNP 単独で心不全の診断を行うことは避け，心不全の経時的変化を評価するために用いるほうがよい．さらに，心筋障害の指標である心筋トロポニンを BNP と組み合わせて評価することで，心不全イベント予測に役立てることもできる[196, 197]．

IE に合併した心不全で注意すべきことは，慢性の弁膜症と異なり，必ずしも弁膜症の重症度と心不全の重症度が一致しないことである．すなわち，急速に発症した弁逆流では代償機構が働かないために，中等度の弁逆流でも心不全を発症しうる．IE においては，単回の血行動態評価だけでなく，経時的な血行動態の変化にも注意して心不全の評価を行う．とくに急速な弁破壊を生じうるブドウ球菌 IE では心不全が急激に増悪することがあるため，より頻回に評価を行って迅速に対応する必要がある．

表 16　IE における心不全の評価

1. 自覚症状
   - NYHA 分類 III 度以上の重症心不全は予後不良
2. 身体所見，バイタルサイン
   - 新たな心雑音は心不全発症のリスク因子
3. 胸部レントゲン写真
   - 定期的にうっ血の有無について評価する
4. 心電図
   - 膿瘍合併例では房室ブロックに注意
   - まれに虚血性変化を生じる
5. 動脈血ガス分析（あるいは血中酸素飽和度モニター）
6. 心エコー図
   - 疣腫や感染巣のひろがりのほかに，弁逆流やうっ血の程度など血行動態を評価する
   - TTE で評価不十分な例，人工弁置換術後，外科治療を考慮する例では TEE が必要
7. 血中 BNP，心筋トロポニンなど

IE：感染性心内膜炎　NYHA：ニューヨーク心臓協会　TTE：経胸壁心エコー図　TEE：経食道心エコー図　BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド

c. 治療方針

心不全を発症した IE では基本的に，自己弁か人工弁かにかかわらず緊急外科手術の適応を検討する．具体的な手術適応については「VI 章 外科的治療」で詳述しており，ここでは概略のみを述べる．IE に心不全を合併した例では周術期の合併症リスクが高いことが多いため，外科医だけでなく感染症や画像診断の専門医も含めた IE チームによって，外科的治療の適応を検討することが望ましい[2]．とくに，NYHA 分類 III ～ IV 度の高度うっ血性心不全や心原性ショックを発症している場合は，内科治療のみを継続した場合の死亡率が高いため，緊急外科治療の適応とな

る[198, 199]（表 21［p. 43］も参照）．このような症例では，心不全は内科治療に抵抗性であることが多く，手術の遅れが予後不良の原因となるため，いたずらに内科治療に時間を費やしてはならない．現在，このような症例では IE の活動性にかかわらず早期に外科手術を行ったほうがよいとする意見が多い．活動性 IE 患者に手術を行った場合に懸念される IE の再発率は，報告によっても異なるがおよそ 10% 未満とするものが多く[200–202]，内科治療のみを継続した場合の死亡リスクを考えると，手術を行う利点は十分にあると考えられる．心不全症状が軽度であっても，高度な弁逆流とともに塞栓症のリスクが高い大きな疣腫を認める場合は，やはり緊急外科手術の適応を考慮する[203]．高度の大動脈弁逆流または僧帽弁逆流が存在するが，心不全症状が NYHA 分類 I ～ II 度と軽度でかつ塞栓症のリスクが高くない場合は，手術適応については慎重に検討する．このような症例に対する外科治療については大規模な臨床エビデンスが十分でない．2015 年の ESC ガイドライン[2]では，厳重な管理のもと内科治療を行ってもよいが，手術リスクが低ければ早期の手術介入も 1 つの選択肢と位置づけている．

2. 治療抵抗性感染，弁周囲感染

a. 治療抵抗性感染と抗菌薬使用の目安

抗菌薬治療で重要なことは血液培養の陰性化である．抗菌薬投与により臨床的に炎症反応の改善が認められていても，治療開始 2 ～ 3 日後に血液培養陰性化を確認する．検査所見上の炎症反応は，白血球に続いて CRP が陰性化する．炎症反応が改善されても疣種内の細菌は殺菌されず静菌状態で残存していることがあり，抗菌薬の中止によって感染が再燃する場合もある．したがって，炎症反応が改善されても推奨投与期間は抗菌薬を継続する．適切な抗菌薬の選択にもかかわらず炎症反応の改善が認められない場合は，弁輪部膿瘍の合併など炎症のコントロールの困難な病態が存在している可能性がある．このような治療抵抗性が疑われる場合の画像診断の選択について，**表 17** に示す．心エコー図を再検するほか，後述の CT や，すぐに実施できる施設であれば標識白血球シンチグラムなども考慮する．弁輪部膿瘍合併例では，抗菌薬治療のみでは炎症のコントロールが困難で，心不全を合併するなど難治例が多く，外科的治療の早急な考慮が必要な場合が多い．炎症反応や心エコー図所見の改善が認められるにもかかわらず発熱のみが持続する場合には，薬剤性の発熱（drug fever）も考慮する．この場合，注意深く抗菌薬を中止するか他剤に変更すると，自然に下熱が得られる．

b. 膿瘍，瘻孔

膿瘍は，病理学的には「心内腔と交通しない壊死物質や化膿物質を内包する弁周囲の腔」と定義されるが，心エコー図では「低または無エコー輝度の弁周囲領域」として認識される．大動脈弁位または人工弁 IE に合併することが多い[204]．TTE での診断感度と特異度は 28% と 99% であるのに対し，TEE では 87% と 95% であり，とくに人工弁 IE の膿瘍診断に TEE は有用である．大動脈弁位の膿瘍のほうが僧帽弁位膿瘍よりも診断は容易とされ，診断率は TTE で 42% 対 9%，TEE では 86% 対 57% と報告されている[42, 205–207]．エコー輝度の低下は炎症による組織の浮

表 17　治療抵抗性 / 診断困難な IE における画像診断の選択

	適応	限界
TEE	疣腫 人工弁機能不全 瘻孔 膿瘍	炎症特異的な質診断ができない（血腫か膿瘍かの鑑別困難など）
CT	解剖学的評価	炎症特異的な質診断ができない
^{18}F-FDG PET	活動性炎症の感度が高い	術後は多くの人工物が陽性（偽陽性が多い）
標識白血球シンチグラム	活動性炎症の感度が高い	偽陽性がある

IE：感染性心内膜炎　TEE：経食道心エコー図　CT：コンピュータ断層撮影　^{18}F-FDG：^{18}F- フルオロデオキシグルコース
PET：陽電子放出型断層撮影

腫を表していると考えられ，時間の経過とともに無エコー域に変化し，他の心腔と交通して短絡や弁不全を起こすこともある．膿瘍が形成されるまでの期間は，原因菌などにもよるが，感染性病変のどの時期に検査を行っているかにより心エコー図所見が変化することを認識する必要がある．

大動脈弁位の弁輪部膿瘍は，弁輪部のもっとも脆弱な部位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[208]．機械弁ではもともとの感染が弁輪部に起こるため，容易に弁周囲感染を合併しやすく，その発生頻度も高い（56 ～ 100%）[208, 209]．人工弁置換術後の弁輪部膿瘍の好発部位は，大動脈弁僧帽弁移行部である．この部位は，解剖学的に線維組織により形成され，脂肪組織に富み血流が少ないため，一度感染が起こると治りにくく，膿瘍が拡大していく傾向がある[210]．弁輪部膿瘍は，感染が遷延する例にみられることがあり，自己弁においても，血流が十分ではない大動脈弁僧帽弁移行部によく認められる．

大動脈弁の炎症が心室中隔心筋内に及ぶと，心筋内膿瘍が形成される．心室中隔部の線維性三角部位には刺激伝導系が存在するため，この部位に炎症が及ぶと房室ブロックなどの急激な伝導障害を合併する[210, 211]．

膿瘍形成例では，IE としての炎症の範囲が広く外科的修復を行わなければ予後は不良であるため，緊急手術の適応である（表 21［p. 43］も参照）．

人工弁置換術後に弁輪部膿瘍を合併した場合，人工弁周囲逆流（paravalvular regurgitation），弁剥離・脱着（dehiscence / detachment）が問題になる．また，弁周囲への炎症の進展によりブロックや瘻孔を生じる．これらの炎症の波及は，遷延する炎症反応など治療抵抗性経過として現れる．膿瘍が心内腔と交通し膿瘍内腔がドレナージされた場合，仮性瘤または瘻孔が形成され[206, 212]，瘻孔形成の約 50% に中等度～重症の大動脈弁逆流を合併する[213]．瘻孔は心不全発生率の上昇と生存率の低下をもたらし，外科手術が必要となる場合が多い[185, 213]．

人工弁縫着部の炎症はいずれ脆弱な部分から弁周囲逆流をきたす．その範囲が拡大すれば高度な逆流が生じ，しだいに人工弁弁座の過剰運動（動揺）が出現する．これは弁脱着の予徴として非常に危険なサインである．緊急手術を行わなければ救命は困難である．

膿瘍のひろがりによる弁周囲の破壊は組織障害範囲のひろがりをも意味し，単純な弁置換だけでは対応できず，弁基部置換やホモグラフト使用など手術手技が複雑になる可能性もある．弁周囲の感染合併症は，早期に手術した場合でも独立した予後不良因子であるとの報告もある[214]．

人工弁置換後の弁輪部膿瘍などでは，人工弁アーチファクトなどの影響で TEE を用いても感染巣を十分に評価できないこともあるが，このような場合には造影 CT が有用である．さらに，^{18}F-FDG PET を組み合わせることで炎症部位の描出が可能である．^{99m}Tc-HMPAO 標識白血球シンチグラムは，人工弁感染でも特異度の高い診断が可能であることが報告されている[215]．これらの検査は，現在日本国内どこでもすぐにできるとはいえないが，ESC ガイドラインではこうした新しい画像診断が診断アルゴリズムに加えられている[2]（**図 1**，**表 5**）．したがって，修正 Duke 診断基準（**表 4**）で IE の確定診断に至らなくても，臨床的に IE が疑われ，新しい方法でも IE が強く示唆される場合は，IE として治療を行う必要が生じることもあると考えられる．

3. 塞栓症

3.1 塞栓症のリスク

a. 塞栓症の頻度・時期

IE における塞栓症の合併率は 20 ～ 50% である[19, 44, 46, 216–220]．中枢神経系がもっとも多く（60 ～ 70%），続いて脾臓のほか，左心系 IE では腎臓，四肢動脈，肝臓，腸，冠動脈など，右心系 IE では肺に生じる[44]．無症候性のものも多く，無症状の症例を含めて CT や MRI などを施行しなければ，実際の合併率は明らかでない．中枢神経系の塞栓症は予後不良の因子となる[221]．

塞栓症の発症時期は抗菌薬投与前がもっとも多く，適切な抗菌薬投与によりリスクは減少する[16, 19, 217, 218, 222–224]．したがって，塞栓症の予防のためには適切な抗菌薬を可及的速やかに開始することがもっとも重要である．抗菌薬投与後の塞栓症は投与開始後数日での発症が多く，その後急激に減少し，2 週間を超えてから発症することは少ない．

b. 塞栓症のリスクに関与する因子（表 18）

塞栓症のリスクに関与する因子として，疣腫の大きさ（10 mm 以上または 15 mm 以上，抗菌薬投与後に増大），可動性，付着部位（僧帽弁，とくに前尖），原因菌（ブドウ球菌，真菌）などが報告されており[16, 19, 46, 67, 216, 218–220, 223, 225, 226]，心エコー図検査で疣腫を観察することにより塞栓症リスクを予想することは，手術時期の決定に重要である（「VI 章 2. 外科的治療の適応と手術時期 a. 外科的治療の適応総論」p. 42，表 21［p.43］，「VI 章 2. d. 感染性塞栓症」p. 43 参照）．ただし，疣腫の大きさと塞栓症リスクに関し

表 18　IE における塞栓症合併のリスク因子

疣腫の性状
• ＞10 mm または＞15 mm • 抗菌薬投与にかかわらず増大 • 可動性に富む • 僧帽弁前尖 • 多弁性 • ブドウ球菌，真菌
臨床背景
• 高齢 • 塞栓症の既往 • 心房細動合併 • 糖尿病合併

IE：感染性心内膜炎

ては関係しないという報告もあり[227]，単独の指標のみで塞栓症リスクを判断することは困難である．

また，最近では，疣腫の性状だけでなく，塞栓症の既往や糖尿病の合併など，複数の臨床所見を加味して塞栓症リスクをスコア化する試みもなされている[228, 229]．

3.2 中枢神経合併症

a. 中枢神経合併症の頻度，種類

IE における中枢神経合併症は，疣腫の塞栓による脳動脈の閉塞に加え，原因菌による感染の播種，炎症などの複合的な要因によって引き起こされる．症候性の中枢神経合併症は，IE 患者の 10 ～ 35% に認められる[67, 209, 230, 231]．一方で脳 MRI を用いた研究では，IE 患者の 65 ～ 80% に何らかの中枢神経合併症が認められることが報告されており[232–235]，これらは症状が軽微なものも少なくないため，実際には中枢神経合併症の頻度が過小評価されている可能性もある．IE を疑う患者では，明らかな局所神経症状を呈する場合だけでなく，一過性脳虚血発作などの軽微な症状や，頭痛・めまいなどの非特異的な神経症状の場合であっても積極的に中枢神経合併症を疑い，脳 MRI や造影 CT による精査を行うことが推奨される（**表 19** および「CQ1：中枢神経症候のない IE または IE の疑われる患者に脳 MRI は有用か？」p. 37 参照）．また，初発症状の約半数が中枢神経症状であったとの報告もあり[209]，基礎に心疾患がある例で発熱を伴う神経症状がみられる場合は，IE を疑って検索する必要がある．

中枢神経合併症の種類としては，脳梗塞および一過性脳虚血発作がもっとも多く，そのほか，脳出血，クモ膜下出血，脳動脈瘤，脳膿瘍，脳髄膜炎，中毒性 / 代謝性脳症，てんかんなどがあげられる[17, 209, 233]．中枢神経合併症の原因菌としては，*Staphylococcus aureus* が多い[236–238]．脳梗塞は無症候性も含めると IE 患者の 50% 前後に認められ，多発性で小病変が多い[233, 235]．脳出血およびクモ膜下出血は 5 ～ 10% に認められるが[233, 235, 239]，無症候の場合も少なくない．これらの出血性合併症は，出血性梗塞や，感染性脳動脈瘤の破裂，細血管の破綻によって引き起こされる．脳 MRI-T2* 強調画像を用いた研究では，上記に加え，脳微小出血が約 60% と高率に認められる[234, 238, 240]．感染性脳動脈瘤の合併率は，脳血管撮影によるスクリーニングを行った場合，4 ～ 9% 程度と報告されている[241, 242]．脳出血またはクモ膜下出血を認めた場合，脳動脈瘤の合併率は 22% まで上昇する[241]．感染性脳動脈瘤は通常の脳動脈瘤とは好発部位が異なり，中大脳動脈の遠位に認められることが多く，約 25% は多発性である[243]．IE を疑う患者で脳出血またはクモ膜下出血を認めた場合，脳血管イメージング（脳血管撮影，コンピュータ断層血管造影［computed tomography angiography：CTA］，磁気共鳴血管造影［magnetic resonance angiography：MRA］）による感染性脳動脈瘤の検索を行うことが強く推奨される（**表 19**）．

中枢神経合併症を有する患者では生命予後が不良となることが多くの研究で報告されているが[67, 209, 237, 244]，1345 例の IE 患者を対象とした観察研究では，頭蓋内出血や中等度以上の脳梗塞だけが予後不良と関連していた[67]．軽症例や無症候性の脳梗塞が予後と関連しているか否かは明らかでなく[221, 245, 246]，重度ではない脳梗塞患者に対して早期に開心術を行っても，出血性梗塞などの術後神経合併症のリスクは低い[221, 247–249]．一方で頭蓋内出血を伴う場合，早期に開心術を行うと死亡率や術後神経合併症が多いことが報告されている[230, 249]．脳梗塞や頭蓋内出血を合併した患者の開心術実施の時期については，別項に記載した（「VI 章 2. 外科的治療の適応と手術時期 CQ3：中枢神経合併症が生じたときに IE 手術は早期に行うべきか？」p. 45 参照）．

b. 中枢神経合併症の診断法（表 19）

IE に合併する中枢神経合併症の診断には，頭部 MRI がもっとも有用である．MRI を撮影できない場合や，患者の全身状態が不安定な場合は，頭部単純 CT を撮影し，必要に応じて 3 次元 CT 血管撮影および頭部造影 CT を追加する（推奨クラス IIb，エビデンスレベル C）．MRI の撮影条件は施設によって異なるが，拡散強調画像（diffusion weighted image：DWI），水抑制反転回復法（fluid attenuated inversion recovery：FLAIR）画像，T2* 強調画像または磁化率強調画像（susceptibility-weighted imaging：SWI），MRA を撮影することが好ましい（推奨クラス IIb，エビデンスレベル C）．CT と比較して MRI の DWI では急性期脳梗塞の検出感度が高く[250, 251]，

表 19　IE の中枢神経合併症の診断についての推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
IE を疑う患者で脳出血またはクモ膜下出血を認めた場合，脳血管イメージング（脳血管撮影，CTA，MRA）による感染性脳動脈瘤の検索を行うべきである	I	C
IE を疑う患者では，明らかな局所神経症状を呈さない場合であっても，脳 MRI による中枢神経合併症精査を行うべきである（「CQ1：中枢神経症候のない IE または IE の疑われる患者に脳 MRI は有用か？」参照）	IIa	C
IE を疑う患者で MRI が撮影できない場合や，患者の全身状態が不安定な場合は，頭部単純 CT を撮影し，必要に応じて 3 次元 CT 血管撮影および頭部造影 CT を追加するとよい	IIb	C
MRI の撮影条件は，DWI，FLAIR 画像，T2* 強調画像または SWI，MRA を撮影することが好ましい	IIb	C

IE：感染性心内膜炎　CTA：コンピュータ断層血管造影　MRA：磁気共鳴血管造影　DWI：拡散強調画像　FLAIR：水抑制反転回復法　SWI：磁化率強調画像

FLAIR 画像と T2* 強調画像または SWI を組み合わせることで，急性期の脳出血やクモ膜下出血の診断においても MRI の診断精度は CT とほぼ同等となる[252]．

感染性脳動脈瘤は中大脳動脈の末梢側にできることが多いため，MRA を撮影する際には，中大脳動脈全体（M3 以遠）が含まれるように撮影範囲を広めに設定することが好ましい．5 mm 未満の動脈瘤は MRA で検出できない可能性があるため[253]，脳出血やクモ膜下出血を合併する場合は，腎機能障害に注意しつつ，脳血管撮影もしくは 3 次元 CT 血管撮影を検討する．IE の患者では，T2* 強調画像および SWI で，脳出血やクモ膜下出血に加えて高頻度に脳微小出血を認める[233, 234, 240]．IE における脳微小出血の臨床的意義は明らかではないが[234]，少数例での検討では開心術後の脳出血との関連が報告されており[254, 255]，感染性脳動脈瘤との関連が疑われている[256, 257]．脳膿瘍は，MRI では DWI で著明な高信号を呈し，CT では低吸収となる．また，造影 MRI および造影 CT にて特徴的な被膜のリング状増強効果が認められる．

頭痛や意識障害，髄膜刺激症状があり，髄膜炎やクモ膜下出血を疑う場合は，腰椎穿刺による髄液検査を行い，髄液初圧，細胞数と分画，蛋白量，糖濃度，キサントクロミーの有無を調べる．同時に髄液のグラム染色と検鏡および培養検査を行い，原因微生物の同定を試みる．

CQ 1

中枢神経症候のない IE または IE の疑われる患者に脳 MRI は有用か？

中枢神経徴候のない IE または IE の疑われる患者に対して，できるだけ早期に脳 MRI（DWI，FLAIR 画像，T2* 強調画像，MRA を含む）を撮影することを提案する

推奨の強さ 2：弱く推奨する（提案する）

エビデンス総体の強さ C（弱）

【関連個所】「b. 中枢神経合併症の診断法」（p. 36），表 19

前節で詳述したように，IE 患者ではさまざまな中枢神経合併症が認められる（「a. 中枢神経合併症の頻度・種類」p. 36 参照）．明らかな中枢神経徴候を認めない IE 患者においても，MRI を用いたスクリーニング検査を行うと 40 ～ 80% で中枢神経合併症が認められることが，複数の研究で示されている[231, 232, 234, 235, 247, 250, 258–260]．CT と比較して，MRI では DWI および FLAIR 画像を用いることでより高率に小梗塞を検出でき，また，T2* 強調画像または SWI を用いることで CT では検出できない脳微小出血を検出できる[250, 251]．脳微小出血は，これまで高血圧性脳小血管病やアミロイド血管症などの脳小血管病の指標として用いられてきたが，IE 患者においても高率に脳微小出血が認められ[240]，開心術後の脳出血[254, 255]や細菌性脳動脈瘤[259]との関連が疑われている．MRA は閉塞血管や感染性脳動脈瘤の同定に有用である．感染性脳動脈瘤は脳動脈の末梢にできることが多いため，可能であれば MRA は末梢まで含めた範囲を撮影する（「b. 中枢神経合併症の診断法」p. 36 参照）．

中枢神経症候のない IE または IE の疑われる患者に対して早期に脳 MRI を撮影することで，患者の予後が改善されるかどうかについて明確なエビデンスは存在しない[251]．一方で，IE の疑われる患者に対する早期の脳 MRI 撮影の有効性を検討した前向き観察研究では，MRI を早期に撮影することにより 32% の症例で IE の診断精度が改善され（26% が possible から definite に，6% が excluded から possible に改善），18% の症例で MRI の結果を踏まえた手術時期や抗菌薬の変更といった治療方針の変更が行われた[233, 261]．中枢神経合併症を有する症例では周術期の死亡率や神経症状が悪化するリスクが高いため，心臓手術を 2 週間以上待機すべきとの論文もあるが[230]，近年の観察研究では，無症候性の中枢神経合併症を有する症例では早期に心臓手術が

行われる割合が高く周術期死亡率が低いことや[245]，中枢神経合併症のなかでも脳出血および中等度から重度の脳梗塞のみが予後不良と関連していること[67]，脳梗塞を合併していても術後出血性梗塞の発症率は非常に低いこと[247]などが報告されている．無症候性の中枢神経合併症を認めた場合は，患者の全身状態，心機能および弁破壊の程度，感染のコントロール状況，中枢神経合併症の再発リスク，周術期合併症のリスクなどを総合的に判断し，治療方針を決定する．

中枢神経徴候のないIEまたはIEの疑われる患者に対して脳MRIを撮影することの費用対効果は，これまでほとんど研究がされていない．CTと比較してMRIは高額だが，CT撮影時の被曝や造影剤の副作用による潜在的なコストも考慮する必要がある．

本CQに対する推奨の作成にあたっては，上記の検討に加え，日本における脳MRIの普及率，脳MRIの安全性も考慮した．以上より，中枢神経徴候のないIEまたはIEの疑われる患者に対して，できるだけ早期に脳MRI（DWI，FLAIR画像，T2* 強調画像，MRAを含む）を撮影することを提案する．

c．中枢神経合併症の治療（図2，表20）

中枢神経合併症の種類として，脳梗塞，一過性脳虚血発作，脳出血，脳動脈瘤，髄膜炎，脳膿瘍，てんかん発作などがあげられる．わが国における多施設共同研究では，手術を施行したすべてのIE患者のうち9.7%が中枢神経合併症を呈し，その内訳は脳梗塞64.6%，脳出血31.5%，脳膿瘍2.8%，髄膜炎1.1%であった[230]．中枢神経合併症は抗菌薬治療開始前から開始後2週間以内に頻発することが報告されており，適切な抗菌薬治療により発症率は著減する[209, 228]．したがって，適切な抗菌薬治療をできるだけ早期に開始することが，中枢神経合併症の発症および再発を予防するもっとも重要な治療と考えられる．脳梗塞や頭蓋内出血を合併した患者の開心術については，別項に記載した（「VI章2. 外科的治療の適応と手術時期 CQ3：中枢神経合併症が生じたときにIE手術は早期に行うべきか？」p. 45参照）．

i．中枢神経合併症に対する抗血栓療法

頭蓋内出血（脳微小出血を除く）を合併した場合は，速やかに抗血小板療法および抗凝固療法を中止する（**表20**）．一方，虚血性脳血管障害を合併した場合に，もともと抗凝固療法が行われている患者に対して抗凝固療法を継続するかどうかに関しては，確立したコンセンサスはないのが現状である[2]．弁周囲感染による疣腫は血小板やフィブリンを含んでいるため，抗凝固療法は塞栓合併症を減らす可能性があると考えられるが，一方では感染性動脈瘤などによる頭蓋内出血や出血性梗塞を助長する可能性もある．人工弁のために抗凝固療法が以前より処方されている群では，抗凝固療法をしていない群にくらべて頭蓋内出血の率が高いという報告もあるが[262]，自己弁で以前からの抗凝固療法が継続されている症例では，脳梗塞のみでなく頭蓋内出血の率も減少するという報告もあり[263]，中枢神経合併症に対する抗凝固療法の継続については十分なエビデンスがない．したがって，抗凝固療法を中止または継続した場合のそれぞれのリスクを考慮したうえで，慎重に継続の可否を検討する．ワルファリンの内服を継続する場合，抗菌薬治療に伴う腸内細菌叢の変化などによりPT-INR値の管理が困難になることが予想されるため，必要に応じてヘパリンへの切り替えを検討する．

一方，IE患者に対する新たな抗血小板療法の開始については，アスピリンとプラセボを比較したランダム化比較試験において，塞栓症のリスクを減少させず出血性合併症のリスクを増大させる可能性が示されているため[264]，推奨しない（**表20**）．抗凝固療法についてのエビデンスは少ないが，同様に出血性合併症のリスクを増大させる可能性があるため，新規の開始は推奨しない（**表20**）．

ii．中枢神経合併症に対する急性期再灌流療法

IEに合併した急性期脳梗塞に対する経静脈的血栓溶解療法については，治療後の頭蓋内出血の発症率が20%と非常に高く，予後も不良であることが報告されているため[265]，推奨しない（**表20**）．

疣腫による急性期主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法に関しては少数例の報告のみであるが，10例中7例は良好

表20　IEの中枢神経合併症の治療についての推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
IEに頭蓋内出血（脳微小出血を除く）を合併した場合は，速やかに抗血小板療法および抗凝固療法を中止する	I	B
破裂した感染性脳動脈瘤に対しては開頭手術または血管内治療を検討すべきである（図2を参照）	I	C
IE患者に対する，塞栓症予防を目的とした新たな抗血小板療法の開始は推奨しない	III	B
IEに合併した急性期脳梗塞に対する経静脈的血栓溶解療法は推奨しない	III	B
IE患者に対する，塞栓症予防を目的とした新たな抗凝固療法の開始は推奨しない	III	C

IE：感染性心内膜炎

な成績で，そのうち 3 例は脳梗塞があり抗凝固療法がなされている症例であり，抗凝固療法中の症例においても血栓回収療法は安全で効果的である可能性が示唆されている[266]．

iii．脳内出血，出血性梗塞に対する治療

症候性の脳内出血や mass effect を呈する出血性梗塞を認める場合には抗凝固療法の中止・中断を考慮し，場合によっては開頭血腫除去術または開頭減圧術を考慮する[267]．

iv．感染性脳動脈瘤に対するコイル塞栓術 / 外科的治療（図 2，表 20）

感染性脳動脈瘤は，感染性塞栓子によって血管内から感染が波及し発生する場合と，静脈洞の感染や髄膜炎などにより血管外から波及する場合があり，前者は遠位部に，後者は近位部に発生しやすい[268]．治療方法に関して RCT に基づいたエビデンスは存在しないが，**図 2** に感染性脳動脈瘤の治療アルゴリズムをまとめた．血管内治療が行われることが増えてきているが，脳内出血が存在する場合や血行再建が必要な場合などは，外科的治療が望ましい場合もある[269, 270]．

2002 ～ 2011 年の米国 NIS（Nationwide Inpatient Sample）データベースを解析した報告では，IE の診断後に破裂および未破裂感染性脳動脈瘤を指摘された 393 例のうち，73 例で血管内または外科治療が施行されており，63% で血管内治療，37% でクリッピング術が施行されていた．また，破裂脳動脈瘤では 18% に，未破裂脳動脈瘤では 25% に血管内または外科的治療が施行されており，多くの症例では破裂脳動脈瘤であっても保存的に治療されているという結果であったが，治療方法，保存的加療選択は予後不良因子ではなかった[271]．治療方法の選択においては，症例ごとに全身状態などを十分に検討して判断すべきであろう．

3.3 中枢神経系以外

a．脾梗塞，脾膿瘍，脾破裂

脾臓は，脳と並んで左心系 IE ではもっとも塞栓症を起こしやすい臓器である．これまで，CT や MRI，剖検などから，IE 症例の約 20 ～ 50% に合併することが報告されており[272, 273]，少なくとも左心系 IE では約 1/3 に合併していると考えられる．脾梗塞の診断は CT，MRI，腹部エコーで可能である．脾梗塞は多くの症例では無症状であるが，腹痛や背部痛で発症する例もあり，まれではあるが脾膿瘍や脾破裂を合併することもある．脾膿瘍を合併すると，高熱が持続したり発熱を繰り返したりすることが多い．腹部エコーや単純 CT による形態診断だけでは脾梗塞と脾膿瘍の鑑別診断は困難なことが多く，脾膿瘍の診断には造影 CT で造影効果をみるほか，PET で炎症所見を証明するのが有効であることが報告されている[274]．

治療について，脾梗塞のみの場合は，抗菌薬による IE の内科的治療を継続すれば一般的には予後良好である[275]．脾膿瘍は一般に内科的治療に抵抗性であり，外科的な脾摘出術が必要になる．IE による心臓手術が必要な場合には，先に脾摘出術を行うことが勧められている[2]．緊急の場合は，心臓手術と脾摘出術を同時に行うこともある．また，脾摘出術のリスクが高い例では経皮的ドレナージ術も有効である[276, 277]．

脾破裂はショック状態を引き起こし，しばしば致命的であるため緊急脾摘出術の適応となる．脾破裂は，脾梗塞の

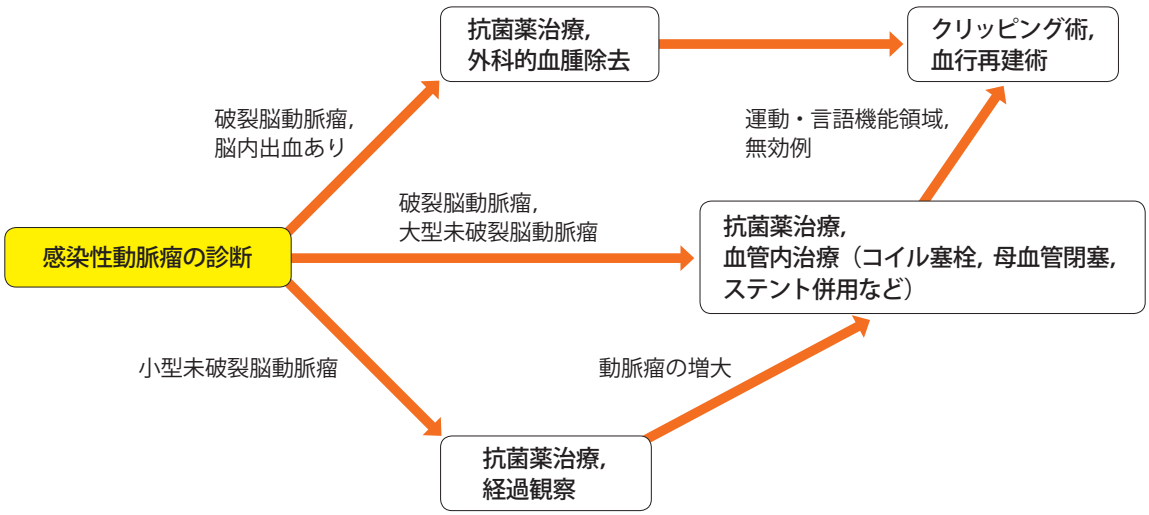


図 2　感染性脳動脈瘤に対する治療アルゴリズム

際に脾臓内に血腫が形成され，それが増大して被膜破裂をきたして発症すると考えられている．脾梗塞例では，CT などの画像診断で血腫の形成に注意し，血腫を認めかつ増大傾向の場合は脾摘出術を考慮する．

b. 肺塞栓

肺塞栓は，右心系 IE，またはペースメーカなどのデバイス感染でしばしばみられる合併症である．かつては右心系 IE のおもな原因は薬物中毒であったが，心室再同期治療や植込み型除細動器などの植込みデバイスの普及によりデバイス感染が増加し[278, 279]，それに伴い IE に合併した肺塞栓は増加している．無症状のものも含めると，ペースメーカ感染の 30 ～ 50% で肺塞栓を合併しているとの報告がある[280, 281]．おもな症状として，発熱のほかに呼吸困難，胸痛，咳，喀血などを約半数で認めるが，必ずしも明らかな臨床症状を有しないことがあるため注意が必要である[282]．大きな塞栓症では，急性肺血栓塞栓症と同様に急激な呼吸状態の悪化およびショック状態を呈し，予後不良である．また，肺塞栓を起こした部位に肺膿瘍を生じることがある．

IE を含む敗血症によって生じる敗血症性肺塞栓という病態が知られている．敗血症性肺塞栓の院内死亡率は 10 ～ 20% と報告されており，おもな死亡原因は敗血症性ショック，喀血，肺塞栓による心原性ショック，呼吸不全などである[282, 283]．原因菌としてはブドウ球菌がもっとも多い[282]．機序として，IE に合併する肺塞栓では三尖弁や肺動脈弁，右室流出路，留置デバイスに付着した疣腫が血流に乗じ肺に塞栓症を起こして発症するが，敗血症性肺塞栓は IE を伴わずに発症する例のほうが多い[282]．IE やデバイス感染症以外の敗血症性肺塞栓の原因としては，肝膿瘍や肝硬変，薬物の静脈内投与，皮膚感染症，免疫の異常，Lemierre 症候群などがある[283]．胸部レントゲン写真や胸部 CT の所見は両側性かつ多発性であることが多いが，浸潤影や結節影，楔状影，空洞形成，胸水など多彩かつ非特異的であり，しばしば肺炎など呼吸器感染症と誤診されることがある．肺膿瘍合併の診断には胸部 CT が有用である．

敗血症性肺塞栓を起こした例では，IE の合併を疑い，三尖弁や肺動脈弁，デバイスリードなどを含めて右心系を注意深く評価する．肺塞栓を起こす IE でもっとも疣腫のみられる率の高い部位は三尖弁であるが，右室流出路や右房壁などに疣腫がみられることもある[282]．また，肺塞栓を含めた敗血症性塞栓症の診断に，PET での炎症評価が有用な場合がある[284]．

肺塞栓の治療は，酸素吸入や抗菌薬治療などの内科的治療が基本である．呼吸状態の悪化およびショックをきたすような大きな塞栓症であれば，カテーテルや外科的手段による塞栓除去術が必要になる．肺膿瘍を合併した場合には抗菌薬治療だけでは難治であり，膿瘍の穿刺やドレナージが必要になる．敗血症性肺塞栓は再発することが多く，塞栓源を同定して治療することが重要である．肺塞栓を起こした後にも三尖弁に 20 mm 以上の大きな疣腫が存在する場合は，疣腫の外科的除去を積極的に考慮する[2]．原因がデバイスリード感染であれば，リードの抜去が原則である．IE に合併した敗血症性肺塞栓に対する抗凝固療法の効果を支持する臨床的エビデンスは乏しく，喀血や頭蓋内出血などのリスクもある．抗凝固療法についてはルーチンでの使用は避け，個々の症例における血栓症の合併やリスクを考慮したうえで慎重に適応を検討すべきである．

c. その他

IE に合併するその他の塞栓症としては，腎臓，肝臓，冠動脈，四肢末梢動脈，腸間膜動脈などがある．正確な統計はないが，中枢神経系，脾臓，肺などの好発部位を除いたこれら部位の塞栓症は，塞栓症全体の 10% 未満と考えられる[275]．そのなかで比較的多いのが腎臓，四肢末梢動脈，腸間膜動脈である．特殊な治療はなく，早い段階であれば塞栓除去術を行う．壊死が進行している場合は，外科的に壊死した組織の切断や切除を行う．抗凝固療法や抗血小板療法の併用を支持する臨床的エビデンスは乏しいため，これらの併用は，個々の症例の全身の病態を考慮したうえで判断する．注意すべき塞栓症に冠動脈塞栓症がある．IE のなかで約 2% が急性冠症候群を発症し，そのうち約 90% は冠動脈塞栓症によることが報告されている[184]．冠動脈塞栓症以外の急性冠症候群のおもな原因は，弁輪部膿瘍による冠動脈圧迫に伴う血流障害である．急性冠症候群を合併した IE 患者の死亡率は合併しない例にくらべて約 2 倍であり，早急な血行再建を必要とする．冠動脈塞栓症はまれな合併症であるが，迅速な対応がとれるように，IE ではつねに念頭に置いて治療にあたるべきである．

4. 腎障害

a. IE における腎不全の合併率

IE における腎障害の合併率は 1/3 にものぼる[285]．腎機能障害合併例は予後，手術成績とも不良である[286]．

IE に合併する腎機能障害の機序としては，① 塞栓症による腎梗塞，腎膿瘍，② 免疫複合体による腎炎（巣状糸球体腎炎，びまん性糸球体腎炎），③ 用いた抗菌薬による腎障害（アミノグリコシド系やセフェム系による腎毒性など），④ 血行動態の影響（腎前性腎障害），⑤ 尿路系へのカテーテル長期挿入による感染症などが考えられる．腎塞

栓症の合併率は 1.1 ～ 5.7% とされている[16, 287]．免疫複合体による腎炎は以前想定されていたよりも少ない[288]．IE の 18% で抗好中球細胞質抗体（ANCA）陽性であったが，病状との関連は明らかではない[289]．術後の腎不全は 4 ～ 7% 程度に合併し[290, 291]．人工弁のほうが腎不全合併は多いとする報告もある[291]．

b. 慢性腎不全に伴う IE の発症率

透析患者における IE の発症率は 10 万人・年あたり血液透析で 308 人，腹膜透析で 186 人と推計され，一般人口よりもかなり多い[292]（「VIII 章 1. IE 予防についての総論」p. 48 参照）．透析患者の IE では *Staphylococcus aureus* の感染の割合が高く，手術成績と予後が悪い[293, 294]．口腔内の衛生の指導などの予防が重要である．

5. 播種性血管内凝固症候群（DIC）

IE では播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation syndrome：DIC）を合併することがあり，重篤な病態で死亡率も高い．ときに悪性腫瘍を背景として，NBTE と DIC を合併することがある[295]．IE に合併した DIC の治療方針として定まったものはない．弁置換術を行うことによって改善された例や[296]，低分子ヘパリン[295]，組み換えトロンボモジュリン[297]を使用した例も報告されている．

VI. 外科的治療

1. 手術リスクの評価と術前検査

a. 手術リスクの評価

IE に対する手術リスクの評価は，JapanSCORE[298, 299]，STS score[300]，EuroSCORE[301]で行うことができる．いずれのスコアも，IE の有無と活動期・治癒期の別を入力することで，手術死亡率と合併症発生率が算出される．JapanSCORE はわが国のデータから作成されたリスク解析モデルであり，日本人の評価にもっとも適している[302]．近年では，IE 特有の因子（菌種や弁周囲膿瘍）を入力できるリスクスコアも報告されている[303–305]．

手術リスクは，緊急例，心原性・敗血症性ショック，真菌や MRSA に代表される多剤耐性菌感染，人工弁感染，弁周囲膿瘍，中枢神経合併症，腎不全・腎機能障害，糖尿病などで高い．欧米の報告では，緊急手術・心原性ショックでは 3.2 倍，弁周囲膿瘍では 3.0 倍，腎不全・血清クレアチニン 2.0 mg/dL 以上では 2.3 倍，そして活動期 IE では 2.0 倍のリスクであった[300, 303, 304]．

b. 術前検査：脳血管，冠動脈，および他の臓器の塞栓と膿瘍の評価

IE は中枢神経合併症を高率に伴うため，脳血管の術前精査は不可欠である[2, 67, 140, 230, 246, 247, 249, 254, 255, 306–309]．中枢神経合併症の診断に関しては，「V 章 合併症の評価と管理」に詳細に述べられている．心電図や心エコー図で心筋虚血が示唆される患者では，冠動脈の精査が必要である．虚血性心疾患のリスク因子（45 歳以上の男性，55 歳以上の女性または閉経後の女性，喫煙，糖尿病など）を有する症例や，冠動脈病変の既往がある患者もスクリーニングの対象である[2, 310, 311]．評価は冠動脈造影検査または冠動脈 CT 検査によって行う．全身状態，カテーテル操作に伴う塞栓リスク，弁周囲合併症の有無などを検討し，検査の特徴も踏まえたうえでいずれかの検査を選択する[312]．冠動脈 CT 検査は頻脈患者には向かないが，大動脈基部の感染を同時に評価できるほか[58, 59, 313, 314]，後期相に体幹部撮影を追加することで脾臓や腎臓などの塞栓や膿瘍の診断も可能である．

疣腫の塞栓リスクを判断するためには，脳血管以外の塞栓病巣もスクリーニングしておく必要がある．中枢神経系以外の塞栓症に関しても，「V 章 合併症の評価と管理」に

述べられている．

治療抵抗性感染との鑑別上，術前に心臓外の膿瘍（脾膿瘍，腸腰筋膿瘍など）もスクリーニングしておく．化膿性脊椎炎は，硬膜外膿瘍や腸腰筋膿瘍の原因となる．IE に脊椎炎が合併する率は 5% 程度，化膿性脊椎炎に IE がみられる率は 30% 程度であり，IE と化膿性脊椎炎の合併はまれではない[315, 316]．発熱に加え腰背部痛を訴える患者では，化膿性脊椎炎を念頭に MRI 検査による精査を行う（「III 章 5. その他の画像診断」p. 16 参照）．

2. 外科的治療の適応と手術時期

a. 外科的治療の適応総論

IE において内科的治療法がつねに効果的とは限らない．ときに有効な抗菌薬を使用しても重篤な状態を脱せず，また塞栓症を発症してさらに重篤な状態に陥ることもある．このようなときには急性期手術のリスクも考慮しつつ，生命予後の改善や塞栓症予防のために外科的治療を行わなければならないことがしばしばある．したがって，IE の治療において外科的治療はつねに考えておかなければならないオプションである．IE 症例の入院時には，外科医を含むチームでその治療方針を早期に検討し，その後も変化する病状に応じて適宜検討を行うべきである．諸外国では IE の約半数で外科的治療が行われ，かつその割合は増加傾向にある[224, 317]．また，2007 年から 2009 年にかけてわが国で行われたアンケート調査では，IE の 6 割が手術を受けていた[44]．

状況によって，入院中あるいは抗菌薬投与中の早期手術が行われる．一般的には，進行する心不全，心内構築の破壊，難治性感染症，塞栓症の可能性がある場合に早期の外科的治療を考慮する．手術のタイミングや術後成績は原因菌の種類や合併症などに影響を受けるため，症例ごとにチーム内で検討する．早期手術は一般に緊急手術（抗菌薬投与 24 時間以内），準緊急手術（抗菌薬投与後数日以内），待機的手術（抗菌薬投与 1 ～ 2 週後）に分けられる．**表 21** に早期手術の適応を示す．早期手術適応に合致しない例では通常の弁膜症手術の適応に準じて手術時期を考えることになるが，IE では弁膜症・菌血症の重症度，塞栓症の可能性が刻々と変化していくため，総合的判断が必要である．注意深く観察して手術時期を逸することのないようにしなければならない．

早期手術の適応のある患者に中枢神経合併症を生じた場合の手術タイミングについては，システマティックレビューを行った（「CQ3：中枢神経合併症が生じたときに IE 手術は早期に行うべきか？」p. 45 および**図 3**，**表 21** 参照）．

b. うっ血性心不全（表 21）

うっ血性心不全は IE のもっとも多くみられる合併症であり，僧帽弁よりも大動脈弁の IE に多く発症する[20, 182, 183]．おもに弁破壊による逆流で発症するが，心内シャント，疣腫による弁の閉塞が原因となることもある．心不全は予後を不良にする重篤なリスク因子である[20, 65, 70, 182]．NYHA 分類の III ～ IV 度の心不全はそれのみで緊急手術の適応であり[20, 185, 192, 222]，また，NYHA II 度であっても重症の弁逆流を伴う場合は，心エコー図で左室拡張末期圧の上昇，肺高血圧があれば早期手術の適応である[73, 192, 222, 318, 319]．

重症の弁逆流を伴っていても心不全徴候がなく，そのほか大きな疣腫など手術適応とする理由がない場合は，抗菌薬投与，心不全管理により保存的に経過観察することも可能である．この場合は通常の弁膜症に対する手術適応に従うことになる．

c. 抵抗性感染（表 21）

もっとも効果的な抗菌薬が一定期間（3 ～ 5 日程度）適切に投与された後も，血液培養が陰性化せず，発熱，白血球数上昇，CRP 高値などの感染所見が持続する場合は，抵抗性感染と判断し早期手術を行う[32, 180]．抗菌薬を開始して 48 ～ 72 時間後の血液培養が陽性の場合，死亡リスクは 2 倍になるとの報告があり[32]，早期手術が検討されるべきである．人工弁 IE や感染が遷延する患者では，弁周囲膿瘍など重篤な合併症の発生に注意が必要である[133, 291, 320]．術後は感染制御を含めて綿密に経過を観察する[222]．

いったん下熱，炎症反応が改善された後に再度発熱をきたし，血液培養が陽転化した場合も，薬剤熱や他の感染巣がないことを確認したうえで，感染の再発と判断して外科治療の適応としてよい．弁輪部膿瘍，仮性動脈瘤，増大する疣種，および心ブロック（完全房室ブロックや左脚ブロック）は，抵抗性感染を示す病態であることから，迅速に手術を行う[19, 73, 214, 215, 319]．

抗菌薬治療が奏効しにくい真菌，グラム陰性菌[286]，MRSA などの多剤耐性菌は，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である．真菌の割合は 2 ～ 4% と低いが，予後はきわめて不良で生存率は 50% に満たない[27, 176, 321, 322]．再燃しやすいため，術後も長期間の抗菌薬投与が推奨されている[322–324]．

IE の確定診断に至らない不明熱患者で，急性の弁逆流が認められる場合には，他に感染症の原因がないことを確認したうえで，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[286, 325–327]．

弁周囲膿瘍の合併率は，自己弁の IE（10 ～ 32%）より

表 21　IE に対する早期手術についての推奨とエビデンスレベル

状況	適応，推奨など*1	緊急度	推奨クラス	エビデンスレベル
心不全	急性高度弁機能不全または瘻孔形成による難治性肺水腫・心原性ショック	緊急	I	B
	高度弁機能不全，急速に進行する人工弁周囲逆流による心不全	準緊急	I	B
難治性感染症	弁輪部膿瘍，仮性動脈瘤形成，瘻孔形成，増大する疣腫や房室伝導障害の出現	準緊急	I	B
	適切な抗菌薬開始後も持続する感染（投与開始 2～3 日後の血液培養が陽性，3～5 日間以上下熱傾向を認めない）*2 があり，ほかに感染巣がない	準緊急	IIa	B
	真菌や高度耐性菌による感染	準緊急 / 待機的	I	C
	抗菌薬抵抗性のブドウ球菌，非 HACEK グラム陰性菌による人工弁 IE	準緊急 / 待機的	IIa	C
	人工弁 IE の再燃	準緊急 / 待機的	IIa	C
塞栓症予防	適切な抗菌薬開始後も 1 回以上の塞栓症が生じ，残存（＞10 mm）または増大する疣腫	準緊急	I	B
	10 mm を超える可動性の疣腫および高度弁機能不全がある自己弁 IE*3	準緊急	IIa	B
	30 mm を超える非常に大きい孤発性の疣腫	準緊急	IIa	B
	10 mm を超える可動性の疣腫*4	準緊急	IIb	C
脳血管障害合併時の手術時期*5	脳梗塞合併時にも，適応があれば IE 手術を延期すべきではない 注）昏睡やヘルニア，脳出血合併例，大きな中枢性病変を除く	–	IIa	B
	新規の頭蓋内出血を認めた場合，4 週間は開心術を待機することを提案する 注）微小出血を除く	–	IIa	B

*1 とくに断りのない場合には自己弁 IE，人工弁 IE の両方についての記載である
*2 感染症状の評価は下熱の程度や白血球数，CRP の炎症マーカーだけにとらわれず，血液培養の陰性化を基本として総合的に判断する
*3 とくに手術リスクが低い場合には早い手術が望ましい（「CQ2：大きな疣腫のある場合には早期手術を行うべきか？」参照）
*4 とくに人工弁の場合，自己弁で僧帽弁前尖が関与する場合，ほかに相対的な手術適応がある場合
*5「CQ3：中枢神経合併症が生じたときに IE 手術は早期に行うべきか？」参照
IE：感染性心内膜炎

も人工弁 IE（55 ～ 78%）で高い[204, 328–332]．自己弁では，大動脈弁の IE に高率に認められる．この場合，膜性中隔と房室結節に近い部分に生じやすく，心ブロックが続発することがある[331, 333]．一方，人工弁では僧帽弁の IE にも高率に生じる．とくに機械弁の場合は初期感染巣が弁輪部であるため，弁周囲膿瘍は高率である．弁周囲膿瘍の診断には TEE が必須である[219, 328, 334, 335]（詳細は「III 章 診断」を参照）．心内シャントの形成，大動脈と僧帽弁の結合性や心室と大動脈の結合性の破壊が疑われる場合は，とくに手術の緊急性が高い．弁周囲膿瘍が内科治療のみで治癒した成功例としては，縮小傾向にある膿瘍など少数が報告されているのみである[336, 337]．

d. 感染性塞栓症（表 21）

10 mm 以上の大きな疣腫で弁機能不全を生じるものについては，「CQ2：大きな疣腫のある場合には早期手術を行うべきか？」に記載した．ここではそれ以外の塞栓症予防

のための手術適応について記載する．

塞栓症，とくに脳塞栓症は，直接命に関わらなかったとしても患者の ADL を大きく悪化させる．一般的には適切な抗菌薬を使用すると塞栓症のリスクも低下する[67]．できるだけ早く手術をしたほうが塞栓症予防効果は高いが，緊急手術 / 準緊急手術は一定のリスクを伴う．抗菌薬投与によって塞栓症リスクが低下するのであれば，十分な治療を行ってから待機的に手術を行うという戦略も妥当と考えられる．

しかし，適切な抗菌薬投与開始後も塞栓症リスクが低下しない群がいくつか知られており，そのような例では手術が望ましいと考えられる[2, 140]．30 mm より大きな巨大疣腫では，抗菌薬投与後も塞栓症のリスクが下がらないことが報告されている[67]．また，適切な抗菌薬開始後も塞栓イベントを繰り返し，大きな疣腫（> 10 mm）が残存する場合には，その後の塞栓イベントのリスクも高いと考えられ，早期手術の適応と考えられる[2]．僧帽弁前尖に付着した疣腫も塞栓のリスクが高いが，これは僧帽弁前尖が 1 心拍に 2 回大きく動くためといわれている[140]．

CQ 2

大きな疣腫のある場合には早期手術を行うべきか？

重度の弁機能障害を伴う 10 mm 以上の疣腫を有する自己弁 IE（大動脈弁，僧帽弁）患者に対しては，できるだけ早い手術を推奨する

推奨の強さ 1：強く推奨する

エビデンス総体の強さ B（中）

【関連個所】「a. 外科的治療の適応総論」（p. 42），表 21（p. 43）

観察研究では，IE の早期手術が予後を改善するという結果が報告されてきた[338–340]．アジア諸国やわが国においても早期手術の有用性を示す論文が報告されている[188, 341]．心不全合併，十分な抗菌薬投与を行っても繰り返す塞栓症，コントロールのつかない局所の感染症（膿瘍，仮性瘤，瘻孔），真菌などの薬剤抵抗性の原因菌に対する早期手術の適応はほぼ確立されている（「a. 外科的治療の適応総論」p. 42 参照）．一方，IE 全例で早期手術を行うことについては，手術に伴う死亡リスク，再発のリスクが懸念されることから，早期手術を行うべきサブグループの特定が求められてきた[188]．

IE は心不全による死亡を引き起こすほかに，疣腫の塞栓による脳梗塞によって身体の機能を大きく損ないうる疾患である．10 mm 以上の大きな疣腫は新たな塞栓症のリスク因子であることが報告されている[16, 19]．また，IE 発症後の塞栓症リスクは発症早期に高く，適切な抗菌薬投与によってリスクは低下することが知られているが，巨大な疣腫，抗菌薬投与中に疣腫が大きくなる例では塞栓症リスクは低下しないことが指摘されている[67]．そこで，大きな疣腫に対しては，塞栓症予防のために手術適応が検討されてきた．観察研究において，大きな疣腫に対する早期手術が有用とする欧米やわが国からの報告がある一方[222, 342]，早期手術では早期死亡，IE 再発，弁機能不全が多いとする報告もあった[343, 344]．

2012 年，IE の手術適応について現在のところ唯一のランダム化試験の結果が報告された[203]．組み込み基準は，18 歳以上，10 mm より大きな疣腫をもつ左心系自己弁 IE 患者で，重症の弁機能不全を伴い（ほとんどが弁逆流であった），ほかに緊急手術の適応（中等度以上の心不全，房室伝導ブロック，膿瘍，穿孔，真菌による IE）をもたない患者とされた．80 歳以上，出血性変化の恐れがある大きな脳梗塞，癌などの重症合併症例は除外され，人工弁 IE，右心系 IE も除外された．患者は割り付け後，48 時間以内の手術群（37 例）と，通常の治療群（39 例）とに分けられ，両群ともに適切な抗菌薬投与がなされた．通常治療群においても 30 例（77%）で手術が行われ（27 例が入院中，3 例が遠隔期），8 例で準緊急手術（割り付け後 6 ～ 10 日）が行われた．したがって，この試験は弁機能不全を有する大きな疣腫例に対する緊急手術の有用性を検討したものといえる．

早期手術群と通常治療群とのあいだで，主要複合エンドポイント（院内死亡，割り付け後 6 週間以内の塞栓イベント）に有意な差が認められた（ハザード比 0.10［95% 信頼区間 0.01-0.82，$P = 0.03$］）．また，6 ヵ月以内の総死亡には差がなかったが（3% 対 5%，ハザード比 0.51［95% 信頼区間 0.05-5.66，$P = 0.59$］），6 週間以内の塞栓症の有無には差がみられた（0% 対 21%，$P = 0.005$）．両群ともフォローアップ期間中の塞栓イベント，心不全による再入院はなく，また，6 ヵ月以内の IE 再発もほとんどなく両群間で差はみられなかった．

上記報告では，ランダム割り付けは行われているが割り付けのコンシールメント（隠蔽）はなされていない．盲検化はなされていないがその他のケアに系統的な差が生じるとは考えにくい．塞栓イベントは定期的な受診時に画像で確かめられており，検出バイアスは小さいと考えられる．症状のあるときのみ画像検査が行われており，無症状の塞栓症は評価されていない．必要症例数が計算され，intention to treat 解析がなされている．

原因菌は VGS が 3 割，他のレンサ球菌が 3 割，

Staphylococcus aureus が 1 割とほぼ一般的であり．脳梗塞症例も 3 割含まれている．一方，患者年齢は 40 歳代と若く，比較的リスクの低い例が多く，手術件数の多い病院で治療されている．本試験の条件にあてはまる例は，実際の左心系自己弁 IE のうちの 11.3% にすぎないという報告もあり，外的妥当性には懸念もある[345]．

このコホートについての 7 年間のフォローもなされ，総死亡率には差がなかったものの，複合エンドポイント（総死亡，塞栓，IE 再発）は早期介入群（8.1%）のほうが従来治療群（30.8%）よりも有意に優れていた[346]．

以上の結果を踏まえ，本ガイドラインにおいては，重度の弁機能障害を伴う 10 mm 以上の疣腫を有する自己弁 IE（大動脈弁，僧帽弁）患者に対して，できるだけ早い手術を推奨する．ただし手術リスクをよく勘案する必要があり，また人工弁 IE については対象としていない．

CQ 3

中枢神経合併症が生じたときに IE 手術は早期に行うべきか？

①脳梗塞合併時*にも，適応があれば IE 手術を延期すべきではない

*昏睡やヘルニア，脳出血合併例，大きな中枢性病変を除く

推奨の強さ 1：強く推奨する

エビデンス総体の強さ B（中）

②新規の頭蓋内出血*を認めた場合，血行動態的に安定していれば 4 週間は開心術を待機することを提案する

*微小出血を除く

推奨の強さ 2：弱く推奨する（提案する）

エビデンス総体の強さ C（弱）

【関連個所】「a. 外科的治療の適応総論」（p. 42），
表 21（p. 43）

IE の経過中に中枢神経合併症を起こした場合，手術のタイミングに苦慮することが多い．人工心肺を用いることから，術中に低血圧を生じたりヘパリンを多量に使用したりするため，脳虚血や脳出血などの中枢神経合併症を悪化させるリスクがある[230, 347]．わが国の多施設共同後ろ向き研究では，IE に対する手術例 181 例のうち，発症早期に手術を行った例で院内死亡や中枢神経合併症の悪化率が高いことが報告された[230]．このため，中枢神経合併症を起こした IE に対しては手術を 4 週間待機することが推奨されてきた．しかし，待機中に状態の悪化をきたす症例もしばしば経験する．さらに，初期のこれらの研究は後ろ向きの観察研究であり，リスク層別化や症状の有無，梗塞巣，疣腫の大きさの影響については検討されていなかった[230, 347]．

近年，中枢神経合併症のある例に対する早期手術についての知見が蓄積され，脳梗塞合併例に早期手術を行った場合も，以前考えられていたほど予後は悪くないことがわかってきた[221, 232, 246, 249, 306, 307, 348–350]．前向き多施設登録研究でリスクを層別化した場合，発症 7 日以内に早期手術を行った場合でも，それ以降に手術を行った場合にくらべて院内死亡率，1 年死亡率とも有意な悪化は認められなかった[306]．中大脳動脈領域の脳梗塞，脳出血や髄膜炎，脳膿瘍を合併した脳梗塞では手術死亡率は高いが，これらの合併のない脳梗塞例では，脳梗塞非合併例とのあいだに，早期心臓手術における周術期の中枢神経合併症の発症率，死亡率に関して有意差はみられなかった[246]．15 ～ 20 mm の脳梗塞例，出血を伴わない例，無症状または一過性脳虚血発作例に対する早期手術後の中枢神経合併症の悪化は少なく，また悪化したとしても回復する可能性が高いとする報告が多い[221, 232, 307, 348–350]．無症候性脳梗塞の発見には MRI が有効であり，積極的な使用が勧められる[231]．わが国における検討でも，MRI で脳梗塞が検出され早期手術を行った IE の群で，出血性変化を生じることはまれであった[247]．

中枢神経合併症の有無にかかわらず，IE に対する早期手術の有用性についてはこれまで観察研究によるデータしかなかった．Kang らは，10 mm 以上の疣腫と有意な弁機能不全を合併した IE に対する 48 時間以内の早期手術の有用性を，前向きに検討した．その結果，死亡率に差はみられなかったが，早期手術群ではとくに塞栓イベントが有意に少なかったことを報告している[203]．彼らの症例の約 3 割が脳梗塞を合併していたことから，重症ではない脳梗塞例において早期手術が実施可能であることを支持する結果ともいえる．

以上の結果を踏まえて，中枢神経合併症を有する場合も，神経学的所見が重症（昏睡，脳ヘルニアなど）でないかぎり，心不全，コントロールできない感染，膿瘍や塞栓のリスクの高い大きな疣腫などの早期手術の適応がある場合には，手術を遅らせるべきではないと考えられる．

一方で，脳出血に関しては発症後どの時期に手術しても悪化する可能性があり，脳塞栓とは分けて考える必要がある．出血巣が 20 ～ 30 mm 以下の場合には，脳出血の術後の悪化はなく手術成績は良好であるとの報

告もあるが[307, 351]，発生 7 日以内での早期手術は出血巣の増大など中枢神経合併症を悪化させるとの報告もある[249]．脳出血を伴った場合には約 4 週間の待機をするべきとの報告が多いが[67, 230, 248, 351]，感染性脳動脈瘤ではクリッピングや開頭術を先行させることで心臓手術の時期を早めることができる可能性もある[352]（「V 章 3. 塞栓症　3.2 中枢神経合併症　c. 中枢神経合併症の治療」p. 38 参照）．それぞれの症例の心臓病変，脳病変のリスク，状態を十分に検討し，手術を行うべきである．**図 3** に中枢神経合併症を生じた場合の治療のアルゴリズムを示した．

e. 人工弁感染の場合（表 21）

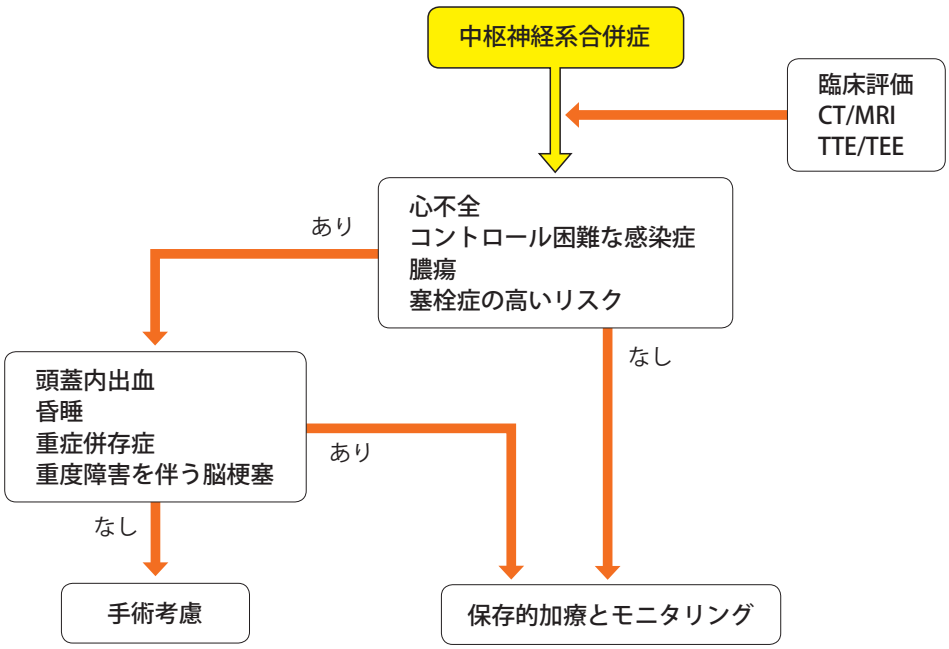
人工弁 IE の発症率は患者・年あたり 0.1% から 1.6% であり[353]，発症するとその予後は厳しく，死亡率は 20 ～ 40% にのぼる[21, 73, 133, 319, 325, 354–363]．

人工弁 IE に対する治療の原則は，手術を念頭に置くことである[73, 192, 222, 361, 363–369]．外科的治療の適応は，自己弁感染の場合と同様に心不全，抵抗性感染，塞栓リスクの 3 つの病態から考えることができる[16, 19, 73, 192, 343]．急速に進行する人工弁周囲逆流，瘻孔の形成，人工弁機能障害による心不全は，早期手術の絶対的な適応である[73, 185, 192, 204, 214, 215, 318, 319, 331, 73, 192]．心原性ショックや肺水腫を呈する症例，および弁座に可動性（動揺）が認められる患者は，とくに外科治療の緊急性が高く，手術によって予後は改善される[73, 192]．抵抗性感染も早期手術の適応であり，その詳細は「c. 抵抗性感染」（p. 42）の項に述べられている．塞栓発症後も 10 mm より大きな可動性のある疣腫が残存する場合は，塞栓の再発を予防する観点から早期の手術が必要である[16, 19, 67, 228]．増大する疣腫についても，抵抗性感染と塞栓リスクの観点から早期手術の適応と判断してよい[19]．*Staphylococcus aureus* による疣腫はとくに塞栓を起こす可能性が高いため，より迅速に手術を行う[16, 67]．心不全や抵抗性感染の状態になく，増大傾向もない 10 mm より小さな疣腫に対する早期手術に関しては，定まった意見はない．

従来，*Staphylococcus aureus* の人工弁 IE は手術適応と考えられてきたが，50 歳未満で心臓内や中枢神経系に合併症がない患者では，内科治療が奏効する可能性が報告されている[361, 367–369]．

3. 外科的治療と術後管理

IE に対する手術には，組織破壊や感染巣の拡大の程度に応じてさまざまな手技が用いられる．手術の目的は感染巣の完全な除去と組織の再建である[2]．



IE：感染性心内膜炎　CT：コンピュータ断層撮影　MRI：磁気共鳴イメージング　TTE：経胸壁心エコー図　TEE：経食道心エコー図

図 3　IE に中枢神経合併症を生じた場合の治療アルゴリズム

弁形成を行う際は人工物の使用は最小限にするべきである．人工弁置換をする際の機械弁と生体弁の感染再発率に優劣はない[370]．弁輪部膿瘍を形成した際，感染組織郭清後小さな腔は閉鎖可能であるが，大きな腔は心嚢内または血流内へドレナージされるべきである[2]．

a. 僧帽弁 IE

僧帽弁 IE に対して，感染が弁膜または弁下組織の一部に限局する場合は，僧帽弁置換術で感染巣の切除と再建は達成できる．しかし，人工僧帽弁の耐久性，合併症を考慮すると，僧帽弁形成術が望ましい場合が多い．弁の穿孔病変には自己心膜または異種心膜でのパッチ修復術，腱索断裂には人工腱索での修復が可能である．さらに広範な弁の破壊に対しては，感染組織の郭清後に，残存組織での弁形成が可能かどうかを判断することが重要である．一方，感染が弁輪周囲へ波及して膿瘍を形成したり，正常な解剖構造が破綻をきたした重症例では，弁置換と弁輪周囲の再建手技が必要である．感染組織の完全な切除，郭清後，欠損部位を自己または異種心膜で再建する．

IE に対する僧帽弁形成術の優れた成績の報告もあるが，経験豊富な施設からの報告であり，一般的にはあてはまらない可能性もある．また，感染がコントロールされた心不全のない IE の手術は待機的に施行される場合もあるが，早期手術により形成術の完遂率が高くなり，生存率が向上したという報告も多い[351, 371–373]．

b. 大動脈弁 IE

大動脈弁 IE に対しては形成術の報告は少なく，形成術が置換術よりすぐれるというエビデンスは乏しい．弁膜に限局する感染に対しては置換術で目的を達成できる[374, 375]．

弁輪部膿瘍を形成している場合，小さな膿瘍腔であれば郭清後パッチ形成術も行われるが，大きな膿瘍腔は心嚢内へドレナージされるべきであり，この場合，基部置換術が必要となる．また，広範な膿瘍を合併する場合は，aorto-ventricular discontinuity を合併している例もあり，僧帽弁の同時置換術も選択肢となる．弁輪部膿瘍に対して，ホモグラフトの使用は感染再発を低下させることが示されているが，わが国では入手が容易でない[376, 377]．機械弁と生体弁とのあいだで，感染制御の優劣は示されていない．また，基部置換を行う場合，アログラフトを用いた場合と，ダクロングラフトを使用した人工弁（生体弁，機械弁）を用いた場合とで，成績には大きな差違がない[378]．経験豊富な施設からは，Ross 手術の良好な成績も示されている[379, 380]．

c. 術後管理

通常の弁膜症の術後管理と異なる点は，周術期中枢神経合併症の悪化または新たな発生があること，弁周囲逆流の発生率が高いこと，またその原因の 1 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．中枢神経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が重要である．

抗菌薬の投与期間は，摘出組織の細菌培養が陽性であれば，術後から投与期間を 1 コースとして投与し，陰性であれば，術前からの投与期間を含めて 1 コースとして決定する[140]．

VII. 外来でのフォローアップ

a. フォローアップの必要性と要点

IE 治療後の患者は，同じ年齢・性別の一般人口にくらべ予後不良であり，とくにイベントの多くは初回治療後数年の間に生じることが知られている[381–383]．そのため，定期的なフォローアップが必要である．

IE 治療後の外来フォローアップの要点としては，再発の有無，弁機能不全の進行または残存弁機能不全による心不全の有無や，心機能を評価することがあげられ，慢性期弁手術の適応・時期を判断する．心エコー図検査や血液検査を，どの程度の間隔でどの程度の期間施行すべきかについては明確な基準はないが，とくに 1 年以内は綿密なフォローが必要である[2, 381]．

b. 再発（再燃および再感染）の頻度と危険因子

再発は，再燃（初回と同一原因菌の感染）と再感染（初回と異なる原因菌の感染）に分けられる．再発の頻度は 2 ～ 6% とされる[290, 381, 382, 384–386]．自己弁 IE に対して人工弁置換術を施行した症例の再発は，術後 15 年で約 20% とされている[384]．再発に関連する因子はいくつかあげられるが[385, 386]（**表 22**），初回治療時の不適切な抗菌薬治療が原因であることがもっとも多い．

c. 慢性期弁手術の適応

最近では，IE 発症後早期に手術を行う症例が増加しているため，慢性期の弁手術は減っている（3 ～ 8%）が[382, 384]，内科的治療を受け重症弁機能不全が残存した例では，慢性期に弁手術の適応となる可能性がある．また，抗菌薬治療後に弁機能不全が進行することもある．これらの症例では，弁病変の変化，心不全の有無，心機能の変化などを心エコー図検査などでフォローする必要がある．そのため，抗菌薬治療終了時に心エコー図検査を施行し，その後のフォローアップの基礎データとする．

表 22　IE の再発に関わる因子

- 不適切な初回抗菌薬治療（不十分な期間，不適切な抗菌薬など）
- 血液培養陰性
- 薬剤耐性の原因菌
- 人工弁感染，弁輪部に及ぶ感染
- 他臓器に持続性の感染源を有する症例
- 慢性透析患者
- 免疫低下症例（免疫抑制薬内服症例など）
- 薬物中毒患者

IE：感染性心内膜炎

d. 患者教育

再発の可能性があることを，患者本人に知っておいてもらう必要がある．再発時の症状についても具体的に伝える．発熱時の安易な抗菌薬服用は避けるよう，患者本人はもちろん，かかりつけ医にも伝え，IE について理解してもらうよう連携する．IE の既往は IE 再発の高度リスク因子であるため，観血的な処置の際には抗菌薬の予防的投与の適応となることについても，患者，かかりつけ医を啓発する．また，口腔内や皮膚の清潔を保つような教育も重要である．

VIII. 予防

1. IE 予防についての総論

一般人口における IE の発症率は 3 ～ 7/10 万人・年とされる[140]．疫学研究から，さまざまな心臓疾患患者における生涯 IE 発症リスクは健常人よりも高いことが示されてきた[387, 388]．一方で，心疾患患者のなかにも IE 発症リスクが健常人とほぼ同等の人が存在する．そこで，IE 発症時にとくに死亡などの重篤な結果を招く可能性の高い一群を高度リスク群，そうでないものを中等度リスク群と分ける考え方が一般的となってきた[387–389]．

動物実験では，抗菌薬の予防投与が菌付着・増殖の過程を阻害することが示されているが，臨床例での有用性は不明である．欧米のガイドラインでは，歯磨きなどの日常行為で菌血症が発症していること，歯科治療後の IE の発症率はきわめて低いこと，抗菌薬により副作用や耐性菌が生じる可能性があることなどから，歯科治療前の予防的抗菌薬投与には消極的である．とくに，2008 年に発表された英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Care Excellence：NICE）のガイドラインでは，歯科などにおけるいかなる侵襲的処置の際にも抗菌薬の前投与は不要とされた（ただし，2016 年にはつねに不要というわけではないとの表現に修正された）[390]．こうしたガイドライン推奨の変更を受けての IE 発症率の変化について論文が発表され，本ガイドラインではその結果を踏まえて検討した結果，IE 高度リスク患者に対する予防的抗菌薬投与を推奨することとした（**表 23** および「CQ4：高リスク心疾患患者に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防の

ために必要か」p. 55 参照）．従来のガイドラインと同様に，あえて予防をする必要がない（低リスク群）としたものとして，①心房中隔欠損症（二次孔型），②心室中隔欠損症・動脈管開存症・心房中隔欠損症根治術後 6 ヵ月以上経過した残存短絡がないもの，③冠動脈バイパス術後，④逆流のない僧帽弁逸脱，⑤生理的または機能的心雑音，⑥弁機能不全を伴わない川崎病の既往，⑦弁機能不全を伴わないリウマチ熱の既往がある．

これらの推奨の妥当性については，今後も疫学的調査などで検証されるべきである．IE 予防のための抗菌薬投与がすべての症例や手技に推奨されるわけではなく，予防的抗菌薬投与の有用性はまだ科学的には証明されていないことを強調しておく．

IE 中等度リスクとした疾患においてもリスクの高低があると考えられることから（たとえば，後天性弁膜症のなかでも逆流を伴わない僧帽弁狭窄症の IE は少ない），「2. どのような心疾患患者が IE になりやすいか」の各項において，各疾患の IE リスクを記載した．予防的抗菌薬投与はおもに歯科治療について検討したが，その他の処置時のリスクについても「3. IE のリスクとなる手技・処置・背景と予防」（p. 51）に記載した． IE の予防には，抗菌薬の予防投与以上に口腔内の衛生の保持が必要であることはいうまでもない．IE の原因菌の入り口としては，口腔内からの侵入に加えて皮膚からの侵入が多いことも知られている[391]．皮膚のバリア機能が低下する疾患に注意することや，手技の際の清潔を保持することも重要である．「3. IE のリスクとなる手技・処置・背景と予防」（p. 51）の各項において，それらの状態と予防法について記した．

2. どのような心疾患患者が IE になりやすいか

a. 人工弁置換患者と IE の既往を有する患者

人工弁や弁形成術のための人工物（人工弁輪など）を心内に有する症例では，IE に罹患するリスクが高い[88, 166]．これには，経カテーテル大動脈弁置換術後や，ホモグラフト（同種移植弁）の症例も含まれる．また，過去に IE の既往を有する症例は，既往のない症例にくらべ明らかに IE の罹患リスクが高い[392, 393]．このような症例が IE に罹患すると死亡率が高い．そのため，人工弁置換症例と IE の既往を有する症例には，予防的に抗菌薬を投与するべきであり，患者にも適切な予防法を教育する必要がある（「CQ4：高リスク心疾患患者に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か」p. 55 参照）．

b. 成人先天性心疾患

単独の心房中隔欠損症（二次孔型）を除き，ほとんどの先天性心疾患が IE のリスクを有する．2007 年の AHA の感染性心内膜炎ガイドライン改訂では，高度リスク患者に限って抗菌薬の予防投与をするように変更された[388]．前述のように，高度リスク群とは単に IE を発症しやすいという意味ではなく，合併症を生じやすく死亡リスクが高い病

表 23　成人における IE の基礎心疾患別リスクと，歯科口腔外科手技に際する予防的抗菌薬投与の推奨とエビデンスレベル

IE リスク	推奨クラス	エビデンスレベル
1. 高度リスク群（感染しやすく，重症化しやすい患者）		
• 生体弁，機械弁による人工弁置換術患者，弁輪リング装着例 • IE の既往を有する患者 • 複雑性チアノーゼ性先天性心疾患（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	I	B
2. 中等度リスク群（必ずしも重篤とならないが，心内膜炎発症の可能性が高い患者）		
• ほとんどの先天性心疾患*1 • 後天性弁膜症*2 • 閉塞性肥大型心筋症 • 弁逆流を伴う僧帽弁逸脱	IIa	C
• 人工ペースメーカ，植込み型除細動器などのデバイス植込み患者 • 長期にわたる中心静脈カテーテル留置患者	IIb	C

エビデンス評価の詳細は「CQ4：高リスク心疾患患者に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か？」参照
*1 単独の心房中隔欠損症（二次孔型）を除く
*2 逆流を伴わない僧帽弁狭窄症では IE のリスクは低い
IE：感染性心内膜炎

態とされる（「1. IE 予防についての総論」p. 48 参照）．わが国での全国調査では，IE 発症の原因となった先天性心疾患として心室中隔欠損症がもっとも多いが，心室中隔欠損症は中等度リスク群に分類される．ファロー四徴症，僧帽弁弁膜症，大動脈弁弁膜症が続き，成人先天性心疾患では，小児とは異なり左心系の疾患が 56% と多い[394, 395]．また，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 IE のリスクがある．

c．大動脈弁弁膜症

大動脈弁の IE では心不全が重症化する症例が多く，弁輪へ感染が波及しやすいため，外科的治療の必要性が高い[396]．しかし，先天性大動脈二尖弁では IE のリスクは低く，長期間の観察でも罹患率は 2% 程度という報告もある[397, 398]．先天性二尖弁に加え，高齢者に発症する石灰化を伴う加齢変性性大動脈弁（age-related calcified aortic valve）疾患は，IE の中等度リスクである．中等度リスクの疾患に対しては，欧米のガイドラインでは抗菌薬による予防は推奨されていないが[2, 388]，本ガイドラインでは，有意な弁狭窄または弁逆流を有する症例では，大動脈弁弁膜症についても歯科治療時の予防的抗菌薬投与を提案する（「CQ4：高リスク心疾患患者に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か」p. 55 参照）．加えて，口腔や皮膚の衛生を保つように教育指導を行うべきである．

d．僧帽弁弁膜症 / 僧帽弁逸脱症

僧帽弁弁膜症では，僧帽弁逸脱や腱索断裂による弁逆流症が増加している．僧帽弁逸脱症では IE の罹患リスクが高いとするメタ解析があるが[317]，僧帽弁逸脱症には逆流のない症例から高度逆流を伴う症例まで多様な病態が存在する．逆流血流による弁膜や心内膜の損傷が疣腫の発症機序であるため，逆流が軽度な症例は IE の罹患リスクは低いと考えるべきである．有意な僧帽弁逆流をもつ症例は IE の中等度リスクに分類される．本ガイドラインでは，有意な逆流を伴う僧帽弁逆流症についても歯科治療時の予防的抗菌薬投与を提案する（「CQ4：高リスク心疾患患者に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か」p. 55 参照）．

逆流を伴わないリウマチ性僧帽弁狭窄症では IE は少ない[399]．僧帽弁輪石灰化は，加齢（超高齢者），糖尿病，慢性腎不全や血液透析などで認められ，僧帽弁機能不全の原因ともなりうる[400, 401]．僧帽弁輪石灰化が疣腫の付着母地となる可能性も指摘されているが[402]，このような病態で予防的抗菌薬投与が必要であるかの確証はない．

e．右心系弁膜症

右心系弁膜症は IE 罹患の中等度リスクに分類されることから，本ガイドラインでは抗菌薬による予防を行うことを提案する（「CQ4：高リスク心疾患患者に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か」p. 55 参照）．心室中隔欠損症などの先天性心疾患や静注薬物使用者（intravenous drug user：IDU）では右心系に疣腫を形成しやすいこと[2, 403]，さらに IDU では IE を再発しやすいことが報告されている[2]．IE の既往があれば高度リスクとなり，予防的抗菌薬投与が強く推奨される[2, 140]．医原性 IE でも右心系の弁膜に感染することが多い[404]．中心静脈カテーテル，ペースメーカや植込み型除細動器などのデバイスへの感染のリスクなどについては後述する．

f．肥大型心筋症

IE は肥大型心筋症（hypertrophic cardiomyopathy：HCM）の合併症として知られているが[405–407]，HCM 全体における IE の発症率やその予後など[408, 409]については，系統だった結論はない．一方で，左室流出路狭窄と左房拡大（≧ 50 mm）が IE 発症リスクと関連するとの報告がある[410]．HCM の IE 症例では歯科治療の既往とレンサ球菌感染が多いことから[408]，左室流出路狭窄を伴う HCM および左房拡大例に対しては，侵襲的処置時（とくに口腔内）には抗菌薬の予防投与をより積極的に考慮すべきかもしれない．

g．デバイス植込み後

ペースメーカなどデバイス治療の増加に伴い，心臓植込み型デバイス関連の感染は近年増加傾向にある（「IX 章 2. デバイス感染の場合」p. 67 参照）．人工弁のみならず人工物（ペースメーカリード，カテーテル，ステントなど）を使用した処置が近年増加していることに加え，高齢化が影響しているものと考えられる[411]．すべてのデバイス感染のうち，局所の感染を除いた心臓デバイス関連 IE（cardiac device related infective endocarditis：CDRIE）の割合は約 10 ～ 23% とされており[13, 412]，数値にばらつきがあるのは，CDRIE の定義の違いや患者背景，観察期間の差によるものと考えられる．

ペースメーカ植込み例における IE の発症率についての報告は多くはない．横断研究によれば，デバイス植込み患者における IE 発症率は，40 件 /10 万人・年程度と推測され，これは一般人口よりは高く，人工弁置換術後の患者よりは低い[413]．これらの結果を踏まえて，本ガイドラインではデバイス植込み後の患者を IE の中等度リスクと分類する．ただし，デバイス植込み患者に対する歯科処置，消化管および泌尿生殖器系への処置に際する予防的抗菌薬投与については，米国歯科学会ガイドライン，AHA や米国心臓病学会（American College of Cardiology：ACC），ESC のガイドラインでは推奨されていない[2, 414–416]．

h. その他

65 歳以上における IE の発症率は 10 万人・年あたり 20 例という報告もあり，高齢者では発症リスクが高まると考えられる[131, 417, 418]．25 か国 58 施設のコホート研究では，糖尿病の高齢者症例では IE 発症が多いことが報告された[9]．HIV 感染や薬物中毒，糖尿病，透析，自己弁変性などがリスクを上げる因子と考えられるが，複数の因子を有する場合の IE リスクについてははっきりした報告はない．

透析症例では一般人口に比較して IE 発生率が高く，また高齢化の影響も受け，年を追うごとに発症が増加している[292, 419–422]．とくに，中心静脈カテーテルを用いた透析において IE の発症率が高く，*Staphylococcus aureus* 感染が多い[423, 424]．透析症例では基礎疾患として糖尿病を背景にもつことが多く，また弁・弁輪石灰化に基づく弁膜症の合併も多いためと考えられる．口腔内の衛生の保持や定期的歯科受診によるメンテナンスに努める必要がある．また，透析のアクセスルートとして中心静脈カテーテルの使用をできるだけ避けることが望ましい[425]．とくに，ペースメーカ / 植込み型除細動器植込み後症例ではできるかぎり避けるべきである[426]．

3. IEのリスクとなる手技・処置・背景と予防

3.1 はじめに

予防的抗菌薬投与を行うことが強く推奨される手技には，歯石除去を含む観血的歯科治療（抜歯など）と，扁桃摘出術・アデノイド摘出術，ペースメーカや植込み型除細動器（ICD）の植込み手術がある[387]．膿瘍ドレナージのような局所感染巣に対する観血的処置を行う前にも抗菌薬投与を行うべきである[387]．これには，皮膚や軟部組織の感染，歯周囲炎や口腔内膿瘍，胆道閉塞，尿路感染，生殖器感染などの感染局所に対する観血的処置が含まれ，IE の予防だけなく，感染症に対する治療の目的で抗菌薬投与が必要な病態といえる．人工弁や心血管内に人工物を植え込む手術前の予防的抗菌薬投与は，科学的根拠があるとはいえないが，IE を発症した際に患者にもたらすリスクを考慮して，本ガイドラインでは推奨する．経尿道的前立腺切除術（TUR-P）では菌血症をきたす可能性が高く[427]，検出される細菌が人工弁感染の原因菌として報告されているため[428]，人工弁置換例には予防的投与が勧められる．しかし，気管支鏡・喉頭鏡検査，気管内挿管（経鼻・経口），鼓室穿孔チューブ挿入術，TEE，食道・胃・十二指腸内視鏡検査（生検やポリープ切除を含む），尿道カテーテル挿入，経尿道的内視鏡（膀胱尿道鏡，腎盂尿管鏡），中心静脈カテーテル挿入には予防的抗菌薬投与は推奨されない[387]．食道静脈瘤硬化療法や食道狭窄拡張術，大腸内視鏡検査による粘膜生検やポリープ切除術，胆道手術，尿道拡張術，経膣分娩や治療的流産など，心臓カテーテル検査や経皮的血管内カテーテル治療，手術に伴う皮膚切開（とくにアトピー性皮膚炎症例）についても予防的抗菌薬投与は推奨されないが，これらは菌血症をきたす可能性があるため，IE の既往がある症例には予防的抗菌薬投与を行うことが推奨される[387]．以上を**表 24** にまとめた．

3.2 歯科疾患

a. 解剖，病態，わが国の現状

歯科の二大疾患はう蝕（むし歯）と歯周病であり，それぞれを引き起こす口腔細菌種によって生じるとされている（**図 4**，**5**）．う蝕はおもに，グラム陽性通性嫌気性菌である *Streptococcus mutans* をはじめとしたミュータンスレンサ球菌種によって引き起こされ[429]，歯周病は，Red complex と称される *Porphyromonas gingivalis*，*Treponema denticola*，*Tannerella forsythia* をはじめとした複数のグラム陰性偏性嫌気性菌種の混合感染によって引き起こされることが知られている[430]．

図 4 にう蝕の進行（健全，C1 ～ C4）を模式的に示す．歯は歯冠と歯根から成り立っており，歯冠の表層にミュータンスレンサ球菌を含む歯垢が付着することでう蝕の発症が始まる．歯垢中のミュータンスレンサ球菌は砂糖を代謝して酸を産生し，それによって表層のエナメル質の脱灰が生じてう蝕が発生する．エナメル質の脱灰が進み溶解すると，内面の象牙質が露出し疼痛が生じるようになる．さらに，う蝕の進行により象牙質が崩壊すると，歯髄腔と称される歯髄（神経）と毛細血管に富む組織が露出する．この状況下では，常時口腔細菌が血液中に侵入できるようになり歯髄が感染を起こすとともに，進行に伴い根尖（根の先）に壊死組織が集積した膿瘍を形成するようになる．また，う蝕がさらに進行して歯冠の崩壊にまで至ると，歯髄腔の露出は広範囲になり口腔細菌の血液中への侵入がさらに容易となる．

図 5 に歯周病の進行（健全，歯肉炎，歯周炎）を模式的に示す．歯周組織は，歯肉（歯ぐき），歯を支える歯槽骨，歯根を覆うセメント質および歯槽骨とセメント質との間に

表 24　IE 高リスク患者における，各手技と予防的抗菌薬投与に関する推奨とエビデンスレベル

抗菌薬投与	状況	推奨クラス	エビデンスレベル
予防的抗菌薬投与を行うことを強く推奨する	・歯科口腔外科領域：出血を伴い菌血症を誘発するすべての侵襲的な歯科処置（抜歯などの口腔外科手術・歯周外科手術・インプラント手術，スケーリング，感染根管処置など） ・耳鼻科領域：扁桃摘出術・アデノイド摘出術 ・心血管領域：ペースメーカや植込み型除細動器の植込み術	I	B
抗菌薬投与を行ったほうがよいと思われる	・局所感染巣に対する観血的手技：膿瘍ドレナージや感染巣への内視鏡検査・治療（胆道閉塞を含む） ・心血管領域：人工弁や心血管内に人工物を植え込む手術 ・経尿道的前立腺切除術：とくに人工弁症例	IIa	C
予防的抗菌薬投与を行ってもかまわない．ただし，IE の既往がある症例には予防的抗菌薬投与を推奨する	・消化管領域：食道静脈瘤硬化療法，食道狭窄拡張術，大腸鏡や直腸鏡による粘膜生検やポリープ切除術，胆道手術 ・泌尿器・生殖器領域：尿道拡張術，経膣分娩・経膣子宮摘出術，子宮内容除去術，治療的流産・人工妊娠中絶，子宮内避妊器具の挿入や除去 ・心血管領域：心臓カテーテル検査・経皮的血管内カテーテル治療 ・手術に伴う皮膚切開（とくにアトピー性皮膚炎症例）	IIb	C
予防的抗菌薬投与を推奨しない	・歯科口腔外科領域：非感染部位からの局所浸潤麻酔，歯科矯正処置，抜髄処置 ・呼吸器領域：気管支鏡・喉頭鏡検査，気管内挿管（経鼻・経口） ・耳鼻科領域：鼓室穿孔時のチューブ挿入 ・消化管領域：経食道心エコー図・上部内視鏡検査（生検を含む） ・泌尿器・生殖器領域：尿道カテーテル挿入，経尿道的内視鏡（膀胱尿道鏡，腎盂尿管鏡） ・心血管領域：中心静脈カテーテル挿入	III	B

IE：感染性心内膜炎

存在する歯根膜から構成されている．歯周病は，これら歯周組織に発症し破壊が生じる疾患の総称であり，おもに歯肉炎と歯周炎に分けられる．健常な状態から歯肉炎の進行に伴って歯肉が強く腫脹し，仮性ポケットと称される見かけ上の歯と歯肉の隙間が形成される．この状態では歯ブラシの刺激などにより出血が生じ，口腔細菌が血液中に入ることが可能となる．さらに炎症が進行すると，歯肉と歯根との間を結合している上皮に破壊が生じて根の先に向かって破壊が進行することで，真性ポケットと称される隙間が形成される．このポケットの深化に伴い，より病原性の高い嫌気性菌が有意に増殖する環境が醸成され，ポケット内の環境に変化が生じる．そして，炎症性変化あるいは細菌成分の直接作用により，上皮細胞が剥離脱落することで潰瘍が形成される．その結果，口腔細菌が常時血液中に入ることが可能になる．

菌血症を起こす歯科処置としては，出血を伴ったり根尖を越えるような侵襲的な歯科処置があげられ，そのうち抜歯がもっともよく認識されている[431]．また，出血を伴う口腔外科処置やインプラント治療，歯石の除去（スケーリング）なども菌血症を誘発する処置として認識されている．さらに，感染根管治療（歯髄腔内や歯根の先の壊死組織を除去する処置）も菌血症を起こす処置の 1 つとして考えられているが，抜髄（神経を取る処置）は歯髄腔への感染がないため，菌血症を伴う処置としては認識されていない．非感染部位からの歯肉への局所麻酔や，出血を伴わない充填（詰める）や修復（被せる）処置も菌血症を生じるリスクは低い[431]．デンタルエックス線撮影，歯科矯正処置，口唇・口腔粘膜の外傷処置も低リスクである．

一方で，日常生活における咀嚼やブラッシングでも出血することがあるため，菌血症が引き起こされうる[432]．口腔内の衛生状態が悪い場合はより菌血症が引き起こされやすいと考えられている．したがって，日常の口腔衛生状態の管理は菌血症の発症を抑制するうえできわめて重要である．う蝕や歯周病に罹患して菌血症を引き起こす状態になっていても，自覚症状に乏しいため歯科受診されず，未治療のまま放置されている症例も存在するため，注意が必要である．

菌血症が誘発される状態になると，口腔に存在する IE の原因菌が血液中に入る環境が整うことになる．原因菌のうち口腔由来のものとしては，口腔レンサ球菌種がほとんどであるとされている[433, 434]．主要な細菌として，*Streptococcus sanguinis* などの mitis group のレンサ球菌

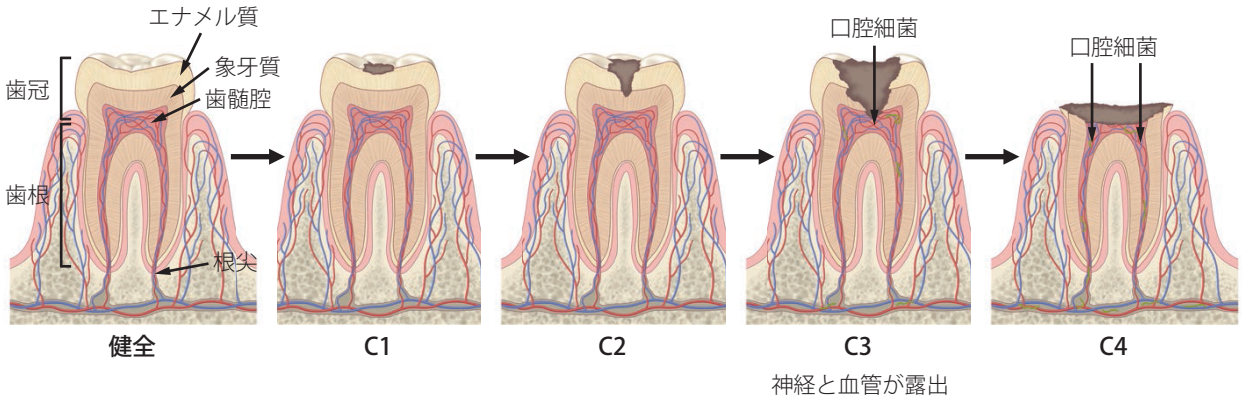


図 4　う蝕の進行と菌血症の発生

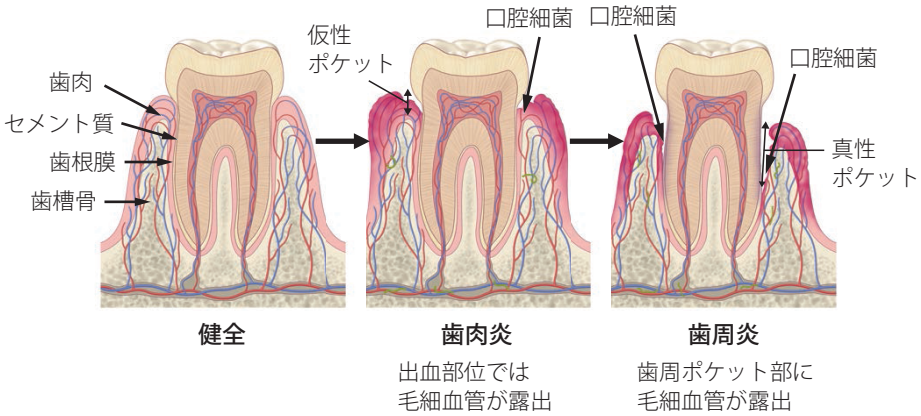


図 5　歯周病の進行と菌血症の発生

種が知られているが，う蝕の原因菌である mutans group のレンサ球菌種である *Streptococcus mutans* もその 1 つであることが報告されている[435]．一方で，IE 患者の血液から主要な歯周病原性細菌種が分離されることはきわめて少なく，*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* のような限られた菌種に関する報告が存在するだけである[436]．これは，血液中の酸素分圧が偏性嫌気性菌の生存には不利であることに起因していると考えられる．

わが国における予防的抗菌薬投与の現状を把握するために，2016 年 12 月に兵庫県の歯科医師会の協力のもと会員に対して郵送方式でアンケート調査を行い，経験年数が 20 年以上の一般開業歯科医の回答を集計した[437]．その結果，歯科治療時に IE の予防目的で抗菌薬を投与するという回答は約半数に過ぎなかった．心疾患の既往のある患者すべてを予防投与の対象としていたのが約 2 割，高リスクの患者のみを対象としていたのが 8 割であった．抗菌薬の投与方法として，回答したほぼ全員が経口投与を選び，そのうち 6 割がアモキシシリンを選択していた．アモキシシリンの用量として，前版のガイドラインに準じて成人で 2.0 g としたのが 2 割，小児で体重 1 kg あたり 50 mg としたのは 1 割にすぎなかった．また，予防投与の決定をするうえで参照するものとして，ガイドラインをあげたのは約半数にすぎず，今後ガイドラインを歯科医師へ広く啓発していくことが必要と考えられた．

b. 抗菌薬投与量について

IE が歯科処置による菌血症によって惹起されることは古くから指摘されてきた[438]．血液中に進入した細菌は肝臓など細網内皮系組織によりすみやかに血液中から除去され，多くは数分後に血液中から消失するため，「一過性の菌血症」とよばれる．歯科処置に伴う菌血症の発症率は，抜歯などではほぼ 100% であり，歯石除去でも高率である[431]．咀嚼や歯ブラシ使用によっても発症する（**表 25**）[431,432,439–443]．

抜歯後菌血症の発症率は抗菌薬の投与によって減少することが知られている[439]．一方，ラットの歯を抜歯して作った IE モデルでは，抗菌薬は抜歯後の菌血症には影響を与えなかったものの IE の発症を抑制したことから，抗菌薬の作用点は，細菌の付着能の抑制や付着した細菌の増殖阻止にあると推測される[444]．ヒトにおける同様の報告もなされ

ており[440]，抜歯直後の菌血症を減少させるかどうかが，抗菌薬投与の種類や量を決定する唯一の根拠ではない．

IE から検出される細菌のうち，歯科処置時の予防対象となる細菌は口腔レンサ球菌である．口腔レンサ球菌は，anginosus group（milleri group），mitis group（viridans group），mutans group, salivarius group に分類される．菌種としては，*Streptococcus sanguinis*，*Streptococcus mutans* などの検出率が高い．わが国において，歯性感染症から検出された口腔レンサ球菌のアモキシシリンに対する MIC_{90} は[445]，anginosus group で 0.25 μg/mL，mitis group で 0.5 μg/mL であり，経年的に薬剤感受性の低下がみられる．さらに，anginosus group にはトレラント株（MIC で発育は抑制されるが殺菌されない株），mitis group には低感受性株が存在する．一方，歯性感染症由来の口腔レンサ球菌において，クリンダマイシンの MIC_{90} は 64 μg/mL であるが，80% の株は 0.125 μg/mL 以下である．マクロライド系薬であるアジスロマイシンでは，MIC_{90} は 128 μg/mL と高く，感受性の累積曲線は 2 相的であり，高度耐性株がみられる．クラリスロマイシンでは，MIC_{90} は 128 μg/mL であり，高度耐性株が存在するものの，MIC_{80} は 4 μg/mL，MIC_{50} は 0.06 μg/mL である．

口腔レンサ球菌を対象とする予防投与として，感受性の点からはペニシリン系薬（アモキシシリン，アンピシリン，ペニシリン V）が第一選択である．βラクタム系薬（ペニシリン系，セフェム系）アレルギーの場合はマクロライド系薬（クラリスロマイシン，アジスロマイシン），クリンダマイシンを使用するが，薬剤感受性の点からは予防薬として完全ではなく，つねに低感受性株への注意が必要である．

抗菌薬の選択として，AHA は歯科医院で投与しやすいように経口剤の単回投与を推奨しており[388]，とくに，経口投与でも筋肉内投与に匹敵する血液中濃度が得られ，さらにその効果が長時間維持できることからアモキシシリン 2 g を推奨している．動物実験で，標的部位に付着した細菌の再増殖は 6 ～ 9 時間で生じるとの報告があることから，およそ 9 時間まで血中濃度の維持が求められている[446]．さらに欧州では，口腔レンサ球菌のトレラント株までカバーするためには 10 時間以上の血中濃度の持続が必要であり，そのためにはアモキシシリン 3 g 投与が必要であるとの主張もある[447]．以上のように，血中濃度のピークとともに持続時間が重視されることから，「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」では，アモキシシリン 2 g 経口投与とともにアンピシリン 1 g の点滴静注も推奨されている[448]．歯科でよく使用されている経口セフェム系抗菌薬のうち，血中移行濃度が良好なものはセファレキシン，セファクロルであるが，口腔レンサ球菌の感受性はすでに 1990 年代前半から低下している．一方，プロドラッグであるセフジトレン・ピボキシルなどは，口腔レンサ球菌の薬剤感受性は良好であるが，血中濃度が上がらず血中濃度および持続時間を確保できないことから，IE 予防のための抗菌薬としては適切でない．Cefadroxil は現在日本では発売されていない．

本ガイドラインでは，基本的にはアモキシシリン 2 g の術前 1 時間以内の経口単回投与を推奨した（**表 26**）．βラクタム系薬アレルギーの場合にはクリンダマイシン，クラリスロマイシン，アジスロマイシン，経口不可能な場合にはアンピシリン，セファゾリン，セフトリアキソン，クリンダマイシンを推奨した（**表 26**）．何らかの理由でアモキシシリン 2 g 投与を減量する場合は，弁膜に付着した細菌の増殖を抑制するという薬理学的な根拠から，初回投与の 5 ～ 6 時間後にアモキシシリン 500 mg の追加投与を考慮する．

表 25　歯科処置による菌血症の発症率

歯科処置	発症率（%）
抜歯	18～100
智歯抜歯	55
スケーリング	8～79
歯周外科	36～88
感染根管処置	42
ラバーダム装着	29
ブラッシング	23
咀嚼	38

（Heimdahl A, et al. 1990[431]，Roberts GI, et al. 1992[432]，Lockhart PB, et al. 2008[439]，Hall G, et al. 1999[440]，Debelian GJ, et al. 1995[441]，Everett ED, et al. 1977[442]，Guntheroth WG. 1984[443] より作表）

表 26　歯科処置前の抗菌薬の標準的予防投与法（成人）

投与方法	βラクタム系抗菌薬アレルギー	抗菌薬	投与量	投与回数	備考
経口投与可能	なし	アモキシシリン	2 g*1, *2	単回	処置前 1 時間
	あり	クリンダマイシン	600 mg	単回	処置前 1 時間
		アジスロマイシン	500 mg		
		クラリスロマイシン	400 mg		
経口投与不可能	なし	アンピシリン	1～2 g	単回	手術開始 30 分以内に静注，筋注，または手術開始時から 30 分以上かけて点滴静注
		セファゾリン	1 g		
		セフトリアキソン	1 g		手術開始 30 分以内に静注，または手術開始時から 30 分以上かけて点滴静注
	あり	クリンダマイシン	600 mg	単回	手術開始 30 分以内に静注，または手術開始時から 30 分以上かけて点滴静注

*1 または体重あたり 30 mg/kg
*2 なんらかの理由でアモキシシリン 2 g から減量する場合は，初回投与 5～6 時間後にアモキシシリン 500 mg の追加投与を考慮する

CQ 4

高リスク心疾患患者に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か？

①成人の高度リスク患者*1 に対し，抜歯などの菌血症を誘発する歯科治療の術前には予防的抗菌薬投与を推奨する

推奨の強さ 1：強く推奨する

エビデンス総体の強さ B（中）

②成人の中等度リスク患者*2 に対し，抜歯などの菌血症を誘発する歯科治療の術前には予防的抗菌薬投与を提案する

推奨の強さ 2：弱く推奨する（提案する）

エビデンス総体の強さ C（弱）

*1 高度リスク群（感染しやすく，重症化しやすい患者）には，人工弁術後，IE の既往，姑息的吻合術や人工血管使用例を含む未修復チアノーゼ型先天性心疾患，手術，カテーテルを問わず人工材料を用いて修復した先天性心疾患で修復後 6 ヵ月以内，パッチ，人工材料を用いて修復したが，修復部分に遺残病変を伴う場合，大動脈縮窄，大動脈二尖弁を含む

*2 中等度リスク群（必ずしも重篤とならないが，心内膜炎発症の可能性が高い患者）には，高度，低リスク群を除く先天性心疾患，閉塞性肥大型心筋症，弁逆流を伴う僧帽弁逸脱を含む

【関連個所】「1. IE 予防についての総論」(p. 48)，
表 23（p. 49）

1950 年代より，IE に対する歯科処置時の予防投与がガイドラインで推奨されてきたが[388]，予防的抗菌薬投与に対する強固なエビデンスはない．2013 年のコクランレビューでも，予防的抗菌薬投与に対するエビデンスは認められなかったと結論づけられている[449]．一方，抗菌薬投与によるアレルギー発症や耐性菌の出現などの懸念も表明されてきた．こうした反省を踏まえ，2000 年代からは欧米諸国において歯科処置時の抗菌薬投与に対する見直しが行われてきた[12, 388–390]．別項でも述べたように，心疾患患者のなかには IE の発症リスクが通常よりも高いと考えられる群が存在する．そのなかでも，IE 発症時にとくに死亡などの重篤な結果を招く可能性の高い一群を高度リスク群，そうでないものを中等度リスク群と分ける考え方が一般的となってきた[387–389]．2002 年のフランス[389]，2007 年の米国[388]，2009 年の欧州のガイドライン[12]では，中等度リスクに対する抗菌薬投与は推奨されず，高度リスク群に対して引き続き抗菌薬投与が推奨された．一方，2008 年の英国の NICE の推奨では，高度リスク群も含めたすべての患者において予防的抗菌薬投与を推奨しないという勧告がなされた[390]．そのなかにあって，わが国のガイドラインでは引き続き予防的抗菌薬投与が推奨されてきたが[387]，今回の改訂にあたっては，2000 年代の諸ガイドライン改訂以降の文献をレビューして新たな推奨を作成した．

システマティックレビューで検索され，今回のガイドライン作成に用いられた文献は大きく 3 つに分けられる．1 つめは，ガイドライン改訂以前の症例対照研究で，IE を発症した患者と発症しなかった患者について予防的抗

菌薬投与の有無を検討したものである[450–452]．2つめは，ガイドライン改訂前後での，諸外国におけるIE発症率の変化を報告したものである[82, 132, 418, 453–460]．3つめはその他であり，ここには，ガイドラインに対する実地医家の意識についての調査[461]，抗菌薬投与が行われていたにも関わらずIEを発症した例についての詳細[462]，抗菌薬によるアレルギーなどの副作用の発現率[463]，抗菌薬投与により予防できたと考えられるIEの推計値やその経済的な分析[464, 465]などが含まれる．

症例対照研究としては3つの文献があげられる[450–452]．IE発症と予防的抗菌薬投与の有無とのあいだに関連を認めたとする報告もあれば[450]，関連を認めなかったとの報告もある[451, 452]．症例登録の方法や後ろ向き研究であることなどによる限界があり，これらの研究から予防的抗菌薬投与についての結論を見いだすのは難しい．

2つめの，諸ガイドライン変更前後のIE発症率の変化をみた論文は，さらに2つに分けられる．英国においてすべての心疾患患者に対する予防的抗菌薬投与を中止した前後の研究と[455, 459]，英国を除く欧州，米国において，高度リスク群では予防投与を継続し，中等度リスク群では予防投与を中止した前後の研究である[82, 132, 418, 453, 454, 456–458, 460]．前者は，NICE勧告と医療費の支払いが結びつくという保険制度の仕組みから，勧告前後での抗菌薬処方数の変化も記録されている．後者については，ガイドラインの変更が現実にどこまで遵守されたかに関するデータは明確ではない．

ガイドライン変更後，英国では予防的抗菌薬投与数が激減した[455, 459]．初期にはIEの劇的な増加は観察されなかったが[459]，5年を経過した時点で，わずかではあるが統計学的に有意なIE発症数の増加が認められた[455]．観察研究である以上，抗菌薬投与の減少とIEの発症増加について因果関係を証明することはできない．また，ガイドライン変更とは関連なくIEが経年的に自然増加しているという報告も念頭におく必要がある．しかし，ガイドライン変更とIE増加率の増大との間に時期的な一致が認められた．また，高度リスク群だけでなく中等度以下のリスク群においても，IE発症数の増加が認められた[455]．

英国以外の欧州，米国の結果では，ガイドライン変更前後のIE発症数の増減について一定の傾向は示されていない[82, 132, 418, 453, 454, 456–458, 460, 466]．これらはいずれも，ガイドライン改訂後に抗菌薬処方量が減少したか否かについてのデータが欠落している．ガイドライン改訂前後でIEが増えたとする論文のなかには，口腔レンサ球菌によるIEが増えたとする報告もあり，歯科治療時の予防投与の有無との因果関係が示唆される[82]．一方で，レンサ球菌によるIEは増えていないか減少しているとする論文もあり，結果は一定でない[456, 466]．英国からの報告との違いは，高度リスク群では予防投与を続けるという方針が妥当であったからとも考えられるが，ガイドラインの変更が現場の医師や歯科医師の行動を十分に変化させなかったためである可能性もある[467]．一方，英国においてはガイドラインの認知度は高いが，その遵守率は認知度ほど高くなく，新しいガイドラインに反して予防投与を続けた医師も多かったとされる[461]．このため，ガイドライン発表後のIEの増加度が軽微にとどまった可能性も考えられる．

予防的抗菌薬投与を行っても必ずしもIEを予防できない例も存在する[462]．また，予防投与を行っても，IEを予防できるのはごくわずかであるとの推計もある[464]．しかし，IEはひとたび発症すれば重篤な結果を招くため，わずかの数の予防であっても患者の生活に及ぼす影響や経済的なインパクトは大きい[465]．一方，IE予防投与による抗菌薬の合併症は非常にわずかであることが報告されている[463]．

以上のような検討から，本ガイドラインでは，高度リスク群に対する予防的抗菌薬投与を推奨する．また，予防投与中止に伴って中等度以下のリスクの患者におけるIEも増えていること，イギリス以外の欧州と米国において口腔内常在菌であるレンサ球菌のIEが増えているという結果から，中等度リスク群においても予防的抗菌薬投与を提案する．中等度リスク群に分類される心疾患患者の数は膨大であり，全例で予防的抗菌薬投与を行うことについての費用対効果は確立していない．しかし，IEはいったん発症すると，入院や手術，脳梗塞や死亡に至ることもあり，患者個人に対する影響は甚大である．中等度リスク群はIEを発症したとしても重篤な結果に至る可能性が高くはない群であるが，個々の症例において患者と話し合い，予防投与についての決定がなされることが望ましい．また，抗菌薬投与以外の，口腔衛生の維持などによるIE予防の徹底，早期発見のための教育なども重要である．本推奨によって，患者，医療関係者における意識がいっそう向上することが望まれる．

3.3 皮膚疾患

IEの原因菌の侵入口として同定されたうちもっとも多いのは皮膚とされており（約4割），その6割が医療関連か

薬剤常用によるものである[391]．患者のリスク，皮膚の状態，手技の侵襲度に応じて，皮膚手術時の抗菌薬投与が決定されるべきである[468]．

一方，IE の背景疾患として皮膚疾患が占める割合は 1% 程度であった[188]．アトピー性皮膚炎は *Staphylococcus aureus* による菌血症をきたしやすいとされ，IE に至る例もあるため注意が必要である[469–471]．アトピー性皮膚炎以外の皮膚疾患をもつ患者についても，長期間の免疫抑制薬の使用に伴って IE を発症した例も報告されている[472]．アトピー性皮膚炎患者数は 2014 年の時点で全国 45 万人とも推計されるが[473]，IE の報告例は少ない．しかし，アトピー性皮膚炎に合併した IE で，適切な皮膚の管理を行わなかったために IE が再発した例も報告されており[470]，術後のアトピー性皮膚炎の管理と注意深い経過観察が必要である．IE のリスクがある患者でアトピー性皮膚炎を合併する場合には，皮膚の清潔の保持を指導し，感染が生じたときはすみやかに治療することが望ましい．

3.4 ステロイド薬投与

経験的に，ステロイド薬などの免疫抑制作用をもつ薬物は感染のリスクを高める．免疫抑制薬は，*Staphylococcus aureus* 菌血症の予後規定因子である[474]．また，免疫抑制薬を長期間使用している患者が，通常とは異なる原因菌による IE に罹患した例も報告されている[114, 475]．

3.5 肺炎などの感染症

まれではあるが，肺炎から IE をきたす例も報告されている[391]．*Streptococcus pneumoniae* による肺炎が IE を引き起こしうることが知られており，その危険因子は肝疾患，免疫抑制薬の使用である[2]．*Streptococcus pneumoniae* による肺炎・髄膜炎・IE の 3 つを合併した状態を Austrian 症候群という．抗菌薬の使用される現在ではまれな状態だが，予後不良であることから，危険因子をもつ患者では IE の合併も念頭に置きながら診療にあたる必要がある[114]．

3.6 中心静脈カテーテル留置

中心静脈カテーテルでは，血管内留置から短期間でカテーテル先端に血栓が形成され，そこに菌血症を合併すると感染性疣腫となる．短期間の留置では IE を発症する危険性は低いと報告されており[476]，術後の補液や栄養管理の目的で短期間留置される場合は問題とならないが，脳梗塞による嚥下障害などのため長期間にわたり使用される場合には，IE を発症するリスクが増加する．とくに，穿刺部皮膚に発赤などの感染徴候が認められる場合は注意が必要である．IE を発症した際には，抗菌薬の静脈内投与を行うよりも，カテーテルの使用を早期に中止するか，抜去・再挿入を行うべきである．中心静脈カテーテル挿入時の清潔や留置後の管理が重要である（**表 27**）．

3.7 カテーテル検査，デバイス留置について

ペースメーカや植込み型除細動器を使用する患者は増加しているが，それ以上にこれらの植込み型デバイスへの感染は増加している[131, 477]．とくに，腎不全など全身疾患を合併する症例や高齢者では罹患リスクが高い[411, 478]．加えて，複数リードの植込みやデバイス交換，創部血腫などが感染の危険因子となる．デバイス本体を植え込んだ皮膚ポケット周囲のびらんや発赤は，感染の存在を示唆する．植込み手術直前の抗菌薬静注が感染予防のために推奨されており，ブドウ球菌に有効な抗菌薬を手術の 30 ～ 60 分前に投与することが推奨される[479]．また，手術中にもマキシマル・バリア・プリコーションに準じた手技を行うことが求められる．

スワン・ガンツカテーテルなどの血管内カテーテルは，留置から短期間でカテーテル先端に血栓が付着する．当初は無菌性血栓であっても菌血症があれば，修正 Duke 診断基準（**表 4**）の大基準に記載された，心内人工物に付着する感染性疣腫となりうる．人工弁置換例における院内での菌血症の発症率を検討した報告によると，短期間のカテーテル留置では感染を発症するリスクはきわめて低かったが[476]，カテーテル留置後に先端位置を調節した症例では，

表 27　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

- 抗菌薬の予防的投与：不要
- カテーテル挿入部位：内頚静脈は鎖骨下静脈よりも血流感染が多い．鎖骨下静脈は内頚静脈より機械的合併症が多い．皮下トンネルを作ったほうが感染は少ない．
- マキシマル・バリア・プリコーション：滅菌手袋，滅菌ガウン，マスク，帽子，全身を覆う十分なドレープを使用
- 皮膚の消毒：消毒は十分な時間（少なくとも 2 分以上）をかけて行う
- 留置後の管理：挿入部位の発赤，感染の有無を毎日観察する．食事，排泄時などに不潔になりやすいので，挿入部周囲が不潔にならないよう工夫する．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を遵守する．

血流感染をきたすリスクが増加した[480]．カテーテル留置は可能なかぎり短期間とし，穿刺部皮膚の清潔を保つことが重要である．また，感染徴候が出現した場合は抗菌薬の静脈内投与を行うよりも，カテーテルの早期抜去や入れ替えを行うべきである．

3.8 呼吸器，食道，泌尿生殖器，消化管の手技・処置に対する予防

気管支鏡や喉頭鏡，気管内挿管（経鼻・経口）など気道に対する手技では，通常，予防的抗菌薬投与は推奨されない．ただし，膿瘍ドレナージのような感染巣に対する処置の場合には，ブドウ球菌に有効な抗菌薬を予防的に投与する．TEE 検査，胃または大腸の内視鏡，経尿道的内視鏡（膀胱尿道鏡，腎盂尿管鏡）での予防的抗菌薬投与も推奨されない．高度リスク患者に消化器や泌尿器の観血的な処置を行う場合は予防的に抗菌薬を投与する場合もあるが，この場合は原因菌となりやすい腸球菌（*Enterococcus faecalis*）に有効なアモキシシリンやアンピシリン，バンコマイシンが選択される．ただし，これらの抗菌薬に耐性を示す腸球菌が近年増加しているという問題点がある[481, 482]．

皮膚感染巣，口腔内膿瘍や軟部組織感染巣に対する処置には，ブドウ球菌や溶血性レンサ球菌に有効な抗菌薬を予防的に投与する．ピアス挿入や刺青（タトゥー）に伴う IE の発症率は不明であるが，症例報告が散見される[483]．予防的抗菌薬投与をつねに推奨するものではないが，中等度以上のリスクを有する症例では清潔手技を心がける必要がある．

3.9 心臓手術を実施する患者

弁膜症手術を予定している患者において，口腔内病変の有病率は 15.4% から 59.9% と高いこと[484–486]，および口腔内病変が IE の原因の 1 つであること[451, 487, 488]を考慮すると，術前に歯科を受診し，スクリーニングを行っておくことは重要である[489, 490]．IE を含む弁膜症 104 例に対して術前に抜歯（平均 2.3 本）を行った報告では，抜歯による合併症はなく，術後在院日数の延長や人工弁 IE の発症もなかった[484]．一方，歯科治療後の合併症によって手術が延期となり，その間に手術予定であった心疾患が悪化したり脳卒中を発症した例も報告されている[491]．原則として，歯科治療よりも心臓手術のタイミングが優先されるべきである[492–494]．必要度の低い術前の抜歯は控え，プラーク除去など衛生状態を保つこと，術後は口腔内管理・患者教育を行うことも重要である[224, 489]．

3.10 高リスク患者における IE の教育と発熱時における対応の教育

中等度または高度リスク患者には，医療機関を受診する際に IE のリスクをもつことを自己申告するように指導するべきである．そのために，主治医は基礎心疾患名や，心臓内の人工物（パッチや人工弁・人工弁輪など），ペースメーカの有無について患者に告知し，受診した医療機関や歯科などに患者自身が申告できるように理解させる必要がある．主治医は口頭での説明に加えて，診断名と治療内容，予防的抗菌薬投与の必要性について記載された**表 28** のような書類を患者に配布することが勧められる．

中等度または高度リスク患者には，発熱時の対応についても指導する．咽頭炎や上気道炎のようなウイルス感染であっても発熱は生じるが，一般的にこのような発熱は短期間で消失する．原因のはっきりしない発熱が 4 日以上持続する際には，IE を鑑別するために医療機関を受診するように指導する．発熱時の予防的抗菌薬服用については有用性が明らかではなく，また，前述のように IE の症状をマスクし，血液培養での検出率を下げる可能性もある．

従来は抜歯や歯周囲疾患への侵襲的治療が IE の発症に関連すると強調されていたが，日々の口腔や皮膚の衛生管

表 28　IE の高リスク患者に配布する書類の例

あなたには，感染性心内膜炎（心臓のなか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）を起こしやすい心臓病があります．
そこで，

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

IE：感染性心内膜炎

理のほうが感染予防には重要である．適切な口腔衛生管理の方法に関する情報を得られるように，主治医は患者に歯科での受診を促すことも必要である．また，アトピー性皮膚炎患者のIEは重症化する可能性が指摘されていることから[495]，皮膚科での受診指導も考慮する．

IX. 特殊な場合

1. 先天性心疾患，小児領域のIE

1.1 先天性心疾患，小児領域のIE総論

一般小児におけるIEの発症率は，10万人・年あたり0.34から0.64と成人より低く（「VIII章 1. IE予防についての総論」p. 48参照），発症時期としては乳児期後半と思春期後半に多い[267, 388, 403, 466, 496–498]．小児におけるIEの発症リスクとして，①先天性心疾患の存在，②先天性心疾患術後の血行動態異常および手術時に使用する人工弁やパッチなど人工物の存在，③手術時などでのカテーテル留置，④免疫防御機構の低下，⑤*Staphylococcus aureus*易感染性などがあげられる[388, 394, 496, 499–501]．

先天性心疾患を有する小児におけるIEの発症率は10万人・年あたり41と高く，小児のIE全体に占める先天性心疾患患者の割合は30～80%である[466, 498, 502, 503]．また，成人先天性心疾患患者でも10万人・年あたり110である[267, 498, 499]．先天性心疾患例でIEのリスクが高い理由として，血流の乱流やjet lesionなどにより内膜損傷が起こりやすいこと，外科手術時に使用される人工物の表面に細菌が付着しやすいことがあげられる．小児先天性心疾患では右心系IEの割合が高く，右–左短絡に伴う塞栓症も少なくない[394]．未手術の先天性心疾患では，ファロー四徴症などのチアノーゼ型先天性心疾患がもっとも高リスク（210～580例/10万人・年）であり，心室中隔欠損，大動脈弁狭窄/閉鎖不全，大血管転位，動脈管開存の順にリスクが高い[395, 399, 498, 499, 503–505]．また，無脾症候群などの内臓錯位症候群では，チアノーゼ型の複雑先天性心疾患の合併が多いことに加えて*Streptococcus pneumoniae*感染に対する抵抗力がないため，IEのリスク，致死率とも高い．

先天性心疾患の外科手術後では，右室–肺動脈に人工血管などの導管を用いるRastelli手術や，人工血管による短絡術，人工弁置換術後などが高度リスクである[395, 504]．複雑先天性心疾患症例では，術後も生涯にわたってIEの予防と早期診断管理が必要である．一方，心房中隔欠損や動脈管開存では外科手術後にIEが生じた例はない[504]．最近わが国でも一般的な治療となった経皮的心房中隔欠損閉鎖術後では，閉鎖栓留置後3ヵ月まではIEの予防が必要とされているが，その後はIEのリスクは低いため予防は必要ではない．

小児におけるIEのリスクの特徴としては，乳歯から永久歯に変わるため抜歯などの歯科治療の機会が成人にくらべて多いことや，アトピー性皮膚炎に伴う皮膚の感染症が多いことなどがあげられる[505, 506]．原因菌として，小児では*Staphylococcus aureus*，VGS，CNSの順に多く，とくに*Staphylococcus aureus*感染が多いことから重症化しやすい傾向がある．留置カテーテル感染や院内感染ではグラム陰性菌群や真菌感染も起こりうる[2, 388, 506, 507]．

小児のIEについては，予防処置のあり方や治療法などが成人と異なり，多施設二重盲検試験などのデータが不十分で，倫理的にも対照群をおいた試験を行えないため，専門家の意見を採用している部分が多い．また，患者自身が自己管理するための自立教育などが，移行医療の面からも重要である．

1.2 基礎心疾患別リスク

基礎心疾患別リスクには 2 つの意味がある．1 つは IE の発症率が高いという意味であり，もう 1 つは IE に罹患した場合に合併症が生じやすく死亡率が高いという意味である．AHA ガイドラインでは[388]，後者のリスクが高い群を高度リスク群として定義し，高度リスク群のみに抗菌薬の予防投与を推奨している．一方，日本小児循環器学会による「小児心疾患と成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の管理，治療と予防ガイドライン」では[394]，基礎心疾患別リスクを高度，中等度，軽度の 3 つに分類し，罹患しやすくかつ重症化しやすい群を高度リスク群，罹患しやすいが重症化のリスクは低い群を中等度リスク群，疾患を有しない場合とリスクが同等な群を軽度（低）リスク群と定義している．つまり，軽度（低）リスク群以外は IE 罹患のリスクが高いことを意味する．そして同ガイドラインでは，高度リスク群，中等度リスク群に対し抗菌薬による予防を推奨している[394]．このように AHA ガイドラインとは異なる推奨とした理由は，日本の全国調査では歯科処置後に発症した IE 患者の多くが中等度リスク群であったことによる．

本ガイドライン改訂では日本小児循環器学会のリスク分類をほぼ踏襲し，歯科処置に際する予防的抗菌薬投与に関して，高度リスク群では強い推奨，中等度リスク群では弱い推奨とした（**表 29**）（「CQ5：小児 / 先天性心疾患に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か？」p. 66 も参照）．なお，大動脈二尖弁では，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 IE のリスクがある．

日本小児循環器学会が行なった全国調査では，小児の IE 症例 170 例中，基礎心疾患を認めないものが 23 例（14%）含まれていた[394, 395]．したがって，原因のはっきりしない発熱では，基礎心疾患を有しない症例でも IE を鑑別診断として考慮することが望ましい．

1.3 診断

a. 先天性心疾患，小児領域の IE の診断総論

Duke 診断基準も修正 Duke 診断基準（**表 4**）も，もともとは小児の IE のための診断基準ではないが，小児でも診断の感度は高く 70% を超えるため，臨床で広く使用されている[394, 508]．

ただ，この修正 Duke 診断基準は初期診断精度が低いという問題がある[2, 394, 395, 509, 510]．つまり，病初期の心エコー

表 29　小児 / 先天性心疾患における IE の基礎心疾患別リスクと，歯科口腔外科手技に際する予防的抗菌薬投与の推奨とエビデンスレベル

IE リスク	推奨クラス	エビデンスレベル
1．高度リスク群（感染しやすく，重症化しやすい患者）		
• 人工弁術後 • IE の既往 • 姑息的吻合術や人工血管使用例を含む未修復チアノーゼ型先天性心疾患 • 手術，カテーテルを問わず人工材料を用いて修復した先天性心疾患で修復後 6 ヵ月以内 • パッチ，人工材料を用いて修復したが，修復部分に遺残病変を伴う場合 • 大動脈縮窄	I	B
2．中等度リスク群（必ずしも重篤とならないが，心内膜炎発症の可能性が高い患者）		
• 高度リスク群，低リスク群を除く先天性心疾患（大動脈二尖弁を含む） • 閉塞性肥大型心筋症 • 弁逆流を伴う僧帽弁逸脱	IIa	C
3．低リスク群（感染の危険性がとくになく，一般の人と同等の感染危険率とされる患者）		
• 単独の二次孔型心房中隔欠損 • 術後 6 ヵ月を経過し残存短絡を認めない心室中隔欠損または動脈管開存 • 冠動脈バイパス術後 • 弁逆流を合併しない僧帽弁逸脱 • 生理的，機能性または無害性心雑音 • 弁機能不全を伴わない川崎病の既往	III	C

エビデンス評価の詳細は「CQ5：小児 / 先天性心疾患に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か？」参照
IE：感染性心内膜炎

図検査では人工弁や人工物周囲の疣腫などの診断が難しいため，正確な早期診断が難しい．とくに，複雑先天性心疾患や術式中で人工物を使用する症例が多い小児領域においては，この病初期の画像診断の精度が問題となる．弁の病変や心内構造物が IE のために新たに発生した異常構造物であるのか，手術などによりすでにある構造物であるのかを判定する必要がある．また，修正 Duke 診断基準の心エコー図所見には疣腫があるが，小児の場合疣腫を認めるのは 63% にすぎず，心エコー図所見で IE を否定することはできない[394]．小児では成人にくらべ，TEE を実施しにくい臨床上の問題もあるため，病初期の画像診断精度の向上は修正 Duke 診断基準を適用するときの重要なポイントとなる．このため，画像診断方法として MRI や CT，PET なども小児では有用な方法として検討すべきである[2, 508, 511]．

大基準の 1 つである血液培養についても，小児では注意が必要である[394, 508]．血液培養の検出精度の向上のために，採取するタイミングと方法，回数と本数，輸送と検査実施までの保存方法が問題となる．その詳細については後述する（「c. 血液培養」参照）．

その他の臨床所見についても小児では注意が必要である．小基準として 38 °C 以上の発熱があげられているが，小児では 38 °C まで達しない微熱であることも多い．心雑音を聴取した場合にも，既存の先天性心疾患に基づく雑音との鑑別が必要である．短絡がある例では，初発の症状が敗血症性塞栓，血栓による中枢神経系の塞栓症状（痙攣，麻痺，意識障害など），腎塞栓症状（血尿など），腹部動脈塞栓症状（腹痛など）であることも少なくない[394, 508]．

b. 症状

症状・臨床所見は，菌血症，弁膜炎，免疫学的反応および塞栓などを基盤に生じる．もっとも多い症状は発熱であるが，必ずしも発熱を認めない症例も少なくない．とくに経口抗菌薬をすでに投与されている場合には，症状が修飾されている可能性を考慮する必要がある．修正 Duke 診断基準（**表 4**）では発熱は 38 °C 以上とされているが，中等度であることが多い．IE のリスク因子となる基礎心疾患を有する患者で説明のつかない発熱が持続している場合には，IE の可能性を考える．IE の誘因となる手技が判明するのは 33% とけっして多くない．成人にくらべ右心系の病変が多いとされているが，わが国での全国調査では，右心系の IE が 54%，左心系の IE が 46% であり，疣腫が確認されている症例は 63% であった[394, 395]．また，症状として胃腸炎様症状，関節痛，筋肉痛などの非特異的な症状を訴えることも少なくない．乳幼児例では，元気がないことや食事量・哺乳量の減少などで気づかれることもある．

全国調査では，心不全症状を呈したのは 23% であった[394, 395]．院内死亡の危険因子として，心不全，20 mm 以上の疣腫，乳児，原因菌が *Staphylococcus aureus* であることがあげられており[512]，心不全を呈する場合にはすみやかな方針決定が必要である．前述のように右心系の IE が多いが，塞栓はけっして少なくない．しかし，三尖弁に大きい疣腫が付着した場合を除くと塞栓症状ははっきりしないことが多い．年長児で胸痛を訴える場合は，肺塞栓の症状である可能性がある．全国調査では，脳梗塞の合併は 11%，他部位の梗塞は 20% に認められている[394, 395]．頭蓋内出血をきたすこともあるが，梗塞後出血のほかに感染性動脈瘤破裂などが出血の原因となりうる．これらの中枢神経合併症が IE の初発症状であることもあり，小児で比較的まれな脳卒中が発症した場合に鑑別診断として考える必要がある．

手術介入は院内死亡を減少させる因子であることから，つねに手術介入のタイミングを考慮しながら治療にあたることが肝要である．全国調査では 26% に急性期手術が行われており，急性期手術の危険因子となる症状・合併症は弁周囲膿瘍と心不全であった[513]．

c. 血液培養

血液培養は IE の診断のみならず治療方針決定においても非常に重要な検査である．IE の成人での血液培養陽性率は 80% を超えるが，小児での陽性率はそれより低いとされていた．しかし，日本での全国調査では 84% で原因菌が判明している[394, 395]．

IE では持続性の菌血症を認めるため，有熱時採血の必要はないが，先行抗菌薬投与がある場合は抗菌薬の血中濃度が低くなる時期に行うべきであり，小児の薬力学的特徴を把握する必要がある．小児では採血に困難を伴うことがあるが，可能であれば初日に 3 セットの血液培養を行うことが望ましい．重症で不安定な症例では 1 ～ 2 時間ほどの短時間に 3 回の血液培養を行う．血液培養ボトルは小児用ボトルか好気用培養ボトルを使用し，採血量は使用する培養ボトルに示されている量を基準とする必要がある[387, 394, 514]．注入量が少ないと感度が低下する．新生児では 1 ～ 2 mL，乳児では 2 ～ 3 mL，小児では 3 ～ 5 mL，思春期では 10 ～ 20 mL が目安で，最低でも 1 mL 以上の採血が必要である．複数回の培養で本来の菌血症の原因菌とコンタミネーションの区別がつきやすくなる．緊急の場合は，診断後 1 ～ 2 時間以内に 3 回（3 ヵ所）採血し治療を開始する．培養後は HACEK 群の細菌も考慮し，最低 1 週間は観察する必要がある．培養には全自動培養システムが用いられるが，採血後はすみやかに培養開始することが必要である．

小児 IE の原因菌は多くがグラム陽性球菌で，もっとも多いのはレンサ球菌，ついでブドウ球菌である[508]．ただし近年ではブドウ球菌の割合が増え，レンサ球菌と同程度かむしろ多いという報告もある[503]．日本での全国調査では[394, 395]，原因菌が判明した 84% においてもっとも多かった原因菌はレンサ球菌（49.8%）であり，ペニシリンに対する感受性はおおむね良好であった．次に多かったのはブドウ球菌（36.8%）であった．ブドウ球菌ではメチシリン耐性ブドウ球菌が 24.2% を占めたが，半数近くでは薬剤感受性が確認されておらず，耐性菌の比率はさらに高いと考えられる．そのほか，原因菌として *Candida* 属が 2.5%，*Hemophilus* 属が 4.5% を占めていた．これらは培養に長時間を要することがあり，一週間は継続培養が望ましい．なお，原因菌が *Staphylococcus aureus* であることは院内死亡のリスク因子の 1 つである[512]．

d. 心エコー図

心エコー図を診断基準に用いる Duke 診断基準や修正 Duke 診断基準（**表 4**）は，心エコー図を用いない Von Reyn の診断基準にくらべ診断感度を 56% から 70% 以上に向上させた．このことから，小児においても成人と同様 IE 診断における心エコー図は重要である[2, 508, 510]．診断精度の向上には，心エコー図の画像診断精度が大きく影響するため，小児においても TTE と TEE でどれだけの病変を検出できるかが問題となる[394, 508, 510]．

IE における心エコー図診断では，①疣腫の存在と部位，②弁穿孔，腱索断裂などの弁損傷と弁逆流の程度，③基礎心疾患と心機能評価，④弁周囲膿瘍や心筋膿瘍，瘤形成，⑤心嚢液貯留などがポイントとなる．とくに疣腫の検出は重要であるが，検出感度は疣腫の大きさや部位に加え，心エコー図機器の精度，画質に強く影響される[2, 394, 508, 515]．心エコー図の画質では，エコーウィンドウや深さ，ゲインの調整，心エコー図機器，アプローチが問題となる．

とくに小児では成人と異なり TTE で良好な画像が得やすいことから，単純な先天性心疾患例などにおける IE の TTE による診断精度は，成人の 60% 程度にくらべ 70 ～ 80% と高い[394, 510]．また，三尖弁や肺動脈弁などの右心系の病変が多いことから，疣腫などの診断率も 61.7% と高いとされている[69, 515]．新生児や乳児早期などでは留置カテーテル周辺の血栓や疣腫なども TTE で感度よく描出できるが，複雑先天性心疾患症例や人工物を使用した術後症例では感度は 50% 程度と低くなる．人工弁周囲の感染病変の評価は難しく，短絡血管や Rastelli 術後などの右室流出路導管内の人工材料，ペースメーカリードに付着した疣腫の検出は，TTE では困難である．したがって，病初期の 1 回の心エコー図検査で疣腫を認めないという理由では IE を除外できず，3 回程度は繰り返し検査を行うべきである[2, 394, 508]．

疣腫や人工物周囲の IE 病変の検出には，TEE 検査 が成人でも小児でも推奨されている[2, 42, 47, 52, 394, 508]．成人領域では，TEE の病変検出の感度，特異度はそれぞれ 76 ～ 100%，94 ～ 100% と高い．小児においても，人工弁弁輪部の解離，弁周囲感染，大動脈弁輪部の膿瘍やバルサルバ洞病変などの左室流出路の病変の診断では TEE が優れている[516]．ただし，小児では TEE の施行にあたり全身麻酔を必要とすることが多いことから，TEE の使用は限られていた[47, 394, 516]．最近，体重 2.5 kg 以上で使用できる micro-probe TEE が小児においても使用可能となり，Senning 手術や Fontan 手術，Rastelli 手術後，経皮的肺動脈弁留置術後（わが国では未承認治療）などにおいて，人工物周辺の IE 診断や人工弁機能評価などに，より安全に使用できるようになった[517]．さらに，TEE でも診断が困難な場合は心腔内心エコー図も推奨されている[508, 518, 519]．

IE 診断における心エコー図検査は，診断に加え病変のモニタリングや進行の経時的観察，外科手術の適応やタイミングの決定にも重要である．反復して実施できる点からは，TTE のほうが TEE より臨床上使用しやすい[2, 508, 517]．

e. その他の画像診断

日本小児循環器学会から発表されているガイドラインにおいて，頭蓋内合併症に対しては頭部 CT，頭部 MRI が推奨されているが，他の項目では心エコー図以外の画像診断についてはふれられていない[394]．

CT は放射線被曝があるため，小児への適応は成人よりも慎重に考えるべきである．成人の項でふれたように．疣腫が大きければ CT で検出が可能であるが，心エコー図に付加される情報は少ない．ただし，人工弁置換後の場合は弁の異常が心エコー図よりもわかりやすい可能性があり，また，膿瘍など弁周囲の異常構造が疑われる場合は有用な情報が得られる可能性がある．先天性心疾患の場合は，弁のみならず再建された導管などにも疣腫が形成される場合がある．造影 CT において疣腫は低濃度域として描出され，血栓のみなのか感染を伴うかどうかの判断は困難であるが，病変が疑われる部分の分布を死角なく観察できることは有用である．複雑心奇形の場合，撮影のタイミングによって造影されない血流腔もあるため，造影剤注入後どのくらいの時相で撮影するのか，個々の症例で検討する必要がある．

MRI は放射線被曝がなく，小児では適応をより積極的に考えてもよい．CT とくらべて空間分解能が低く，人工弁では周囲のアーチファクトにより観察が困難となる点，また，検査時間が長く，安静を保てない場合は鎮静が必要と

なる点などを総合的に考慮して，適応を決めるべきである．

^{18}F-FDG PET は腫瘍や炎症性疾患に取り込まれる．IE の診断に寄与するとの報告がみられるが，不明熱や IE では保険適用外である．また，放射線被曝があるため適応については成人よりも慎重に考えるべきである．

白血球標識シンチグラムは，IE に対して高い診断能を有するという報告がある．しかし，白血球標識シンチグラム自体がわが国では一般的ではなく，実施できる施設が限られる．また，放射線被曝があるため適応については成人よりも慎重に考えるべきである．

f. 合併症（心不全，弁周囲膿瘍，塞栓症，頭蓋内合併症）の評価

i. 心不全

心不全は IE 全体の 23 ～ 30% の症例でみられ，生命予後規定因子の 1 つである [394, 395, 508]．心不全の成因としては，弁破壊による弁逆流の進行や疣腫による閉塞病変，突発的な心内シャント，人工弁周囲膿瘍による裂開などを考慮しなければならない．IE による心不全は，大動脈弁，僧帽弁，三尖弁感染の順に多く，急激な心不全の進行は治療開始後 1 ヵ月以内に起こることが多いとされている [394]．心機能低下を伴う急性の大動脈弁，または僧帽弁逆流や内科治療抵抗性の心不全の急速な進行では，緊急的外科的治療を考慮する [2, 69, 222, 508, 511, 520]．成人と異なり小児における外科的介入では，使用できる人工弁のサイズ，患児の成長に伴う病変の変化，抗凝固療法の管理などが，治療の可否を含めて重大な問題となる [394]．

ii. 弁周囲膿瘍

弁周囲膿瘍は感染が弁輪部を超えて伸展したもので，重篤な合併症の 1 つである．大動脈弁周囲に生じることが多い [204]．非先天性心疾患では 10 ～ 40% にみられるが，先天性心疾患例では 5% 程度と低い [204, 395, 508]．これは，小児では右心系病変が 53% と多く，弁輪部膿瘍を生じやすい大動脈弁罹患が少ないことによる．新たに脚ブロックや房室ブロックが発生した場合の弁周囲膿瘍の診断感度は 45% だが，特異度は 88% と高い [394]．原因菌はブドウ球菌感染が多い [204, 521, 522]．

iii. 塞栓症

疣腫や血栓による塞栓症の発生頻度は IE 全体の 20% 程度であるが，そのうち中枢神経系の塞栓は 55% を占める [394]．先天性心疾患例では右心系心内膜炎の頻度が高いため，右–左短絡がないものでは中枢神経系塞栓の頻度は低い．発生時期としては病初期の 2 週間以内が多い．塞栓の危険因子として，①大きな疣腫の存在，②僧帽弁の IE，③ *Staphylococcus aureus* および真菌による IE，④塞栓の既往，⑤チアノーゼ性心疾患などがあげられる [2, 394, 508, 511, 523]．

iv. 頭蓋内合併症

頭蓋内合併症は，IE の 20 ～ 40% にみられる [2, 69, 222, 394, 395, 508, 511, 520, 523]．基礎心疾患がある症例で，発熱と中枢神経系症状がみられた場合は IE を疑う．脳梗塞や脳出血が初発症状のこともある．頭蓋内合併症としては，脳梗塞，一過性脳虚血発作，脳出血，脳動脈瘤，脳膿瘍，てんかん発作などがある．わが国の IE における頭蓋内合併症の頻度は，脳梗塞 10.5%，脳出血 2.9% であった [395]．脳梗塞を生じた症例のうち 76% の原因菌は *Staphylococcus aureus* であったことから，*Staphylococcus aureus* 菌血症の場合は頭蓋内合併症に注意が必要である [2, 394, 395, 508, 511]．CT や MRI などの画像診断は非常に有用とされており，とくに MRI は頭蓋内病変の精査に対し，小児においても実施が推奨されている．

頭蓋内合併症を生じた場合の早期外科治療介入については，人工心肺中の脳梗塞や脳出血の増悪のリスクがあり，小児領域で確立したエビデンスはない．成人同様，全身状態を鑑みて症例ごとに検討することが必要と考えられる [387, 394, 508, 511, 520]（「VI 章 2. 外科的治療の適応と手術時期 CQ3：中枢神経合併症が生じたときに IE 手術は早期に行うべきか？」p. 45 参照）．

1.4 治療

a. 内科的治療

抗菌薬の選択は基本的に成人での推奨に準ずる．小児における抗菌薬投与の推奨を**表 30** に示す．

頻度の高いレンサ球菌による IE に対して，日本小児循環器学会のガイドラインでは [394]，ペニシリン G（ベンジルペニシリン）に非感性株である場合にはペニシリン G にアミノグリコシド系薬の併用が推奨されている．この併用は相乗効果を期待したもので，アミノグリコシド系薬自体の感受性は必ずしも高くない．AHA のステートメントでは [508]，ペニシリン感性の場合には，アミノグリコシド系薬の副作用を回避するため，ペニシリン G 単独またはセフトリアキソン単独投与が推奨されている．セフトリアキソンの使用は，外来治療に移行することも考慮してのことである．

小児での腸球菌による IE は多くはないが，ペニシリン感性株の場合にはペニシリンとゲンタマイシンの併用が推奨されている [508]．耐性株の場合には感染症医の関与が望ましい．

ブドウ球菌に対する抗菌薬治療の第一選択として，AHA ステートメントによれば，ペニシリン G 感性株では

表 30　小児の IE における抗菌薬の推奨とエビデンスレベル

原因菌	抗菌薬	ペニシリンアレルギーの場合	投与期間（週）	推奨クラス	エビデンスレベル
緑色レンサ球菌，*Streptococcus bovis*，腸球菌（感性の場合）	ペニシリン G ±ゲンタマイシン	バンコマイシン	ペニシリン G：4～6 ゲンタマイシン：2 バンコマイシン：4～6	I	B
	アンピシリン±ゲンタマイシン	バンコマイシン	アンピシリン：4 バンコマイシン：4～6	I	C
Staphylococcus aureus（メチシリン感（受）性）	セファゾリン±ゲンタマイシン	バンコマイシン	セファゾリン：6～8 ゲンタマイシン：2 バンコマイシン：6～8	IIa	C
Staphylococcus aureus（メチシリン耐性）	バンコマイシン（またはテイコプラニン）±ゲンタマイシン		バンコマイシン：6～8 ゲンタマイシン：2 テイコプラニン：6～8	I	B
	ダプトマイシン		ダプトマイシン：6～8	IIb	C
グラム陰性菌，腸内細菌科	広域セフェム系薬（セフェピム，セフォタキシム，セフタジジム，セフトリアキソン）＋ゲンタマイシン		広域セフェム系薬：≧ 6	IIb	C
Haemophilus 属（HACEK）	セフトリアキソン		セフトリアキソン：4～6	I	C
	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	I	C
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	IIb	C
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	IIb	C
真菌	リポ化アムホテリシン B		リポ化アムホテリシン B：8	I	C

腎機能正常な場合の小児における 1 日投与量

アンピシリン：1 回 50 mg/kg，1 日 4～6 回
ゲンタマイシン*：1 回 1～2.5 mg/kg，1 日 3 回
スルバクタム・アンピシリン：1 回 50 mg/kg，1 日 4～6 回
セファゾリン：1 回 25 mg/kg，1 日 4 回
セフェピム：1 回 50 mg/kg，1 日 3 回
セフォタキシム：1 回 50 mg/kg，1 日 4 回
セフタジジム：1 回 50 mg/kg，1 日 3 回
セフトリアキソン：1 回 50 mg/kg，1 日 2 回
ダプトマイシン：1 回 6 mg/kg，1 日 1 回（MRSA の場合 1 回 6～10/kg，1 日 1 回）
テイコプラニン**：10 mg/kg を 12 時間間隔で 3 回，以後 10 mg/kg，1 日 1 回，30 分以上かけて点滴静注．新生児では初回のみ 16 mg/kg，以後 8 mg/kg/ 日，30 分以上かけて点滴静注．
バンコマイシン*：1 回 15～20 mg/kg，1 日 4 回（13 歳未満），1 時間かけて点滴静注
ペニシリン G：1 回 5 万単位 /kg，1 日 4～6 回
リファンピシン：1 回 8～10 mg/kg，1 日 2 回
リポ化アムホテリシン B：1 回 2.5～5 mg/kg，1 日 1 回

* 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：治療薬物モニタリング），投与量と投与方法を計画することが望ましい．
**テイコプラニンの半減期は長いため（約 50 時間），TDM はピーク：40 μg/mL 程度，トラフ：20 μg/mL（できれば 25 μg/mL）を目安とする．

IE：感染性心内膜炎

ペニシリン G，耐性株ではペニシリナーゼ耐性ペニシリン（oxacillin，cloxacillin），メチシリン耐性株（いわゆる MRSA）ではバンコマイシン，バンコマイシン耐性株ではダプトマイシンが推奨されている．日本小児循環器学会ガイドラインでは，多くがペニシリン耐性であることを考慮し，メチシリン感（受）性であればセファゾリンが第一選択，メチシリン耐性株に対してはバンコマイシンが第一選択とされている．AHA ステートメントでは，実験モデルでのデータから最初の 3 ～ 5 日間のゲンタマイシンの併用がオプションとされているが，日本小児循環器学会のガイドラインでは，併用する場合は 2 週間の併用が推奨されている．MRSA 感染症のうち，人工弁 IE，初期治療不応例では，抗 MRSA 薬とリファンピシンなど他の抗菌薬の併用を考慮する[80]．

HACEK を除くグラム陰性菌の IE は，まれであるが治療に困難を伴う．広域セフェム系薬や広域ペニシリン系薬にゲンタマイシンを併用し，6 週間以上の加療を要する．感染症医の関与が必要である．

血液培養陰性例での抗菌薬投与は，日本小児循環器学会のガイドラインと同様の推奨とした．AHA ステートメントでは，非術後の血液培養陰性 IE に対し，セファゾリンの代わりにスルバクタム・アンピシリンとゲンタマイシンの併用が推奨されている．

b. 外科的治療

成人と同様，小児でも IE 急性期の外科的治療は有用であり，周術期の塞栓症，感染の再燃は少ないとする報告がある[500, 524, 525]．外科的治療の適応は成人例に準じ，心不全，急性弁機能不全，弁の穿孔，塞栓症の既往がある疣腫の存在，弁周囲への感染の波及（膿瘍形成，人工弁デタッチメント，伝導障害，瘻孔，瘤形成）である．先天性心疾患を合併している場合が多いため，手術のリスク評価は慎重に行うべきである．ただし外科的に人工物を用いて作成されたシャントや心内導管の感染治癒は，外科治療の介入なしには困難である．

成人例で示されるような，疣腫の大きさ，部位による塞栓症予防としての外科的治療の適応に関するエビデンスは乏しい．塞栓症の発症は成人例では院内死亡のリスク因子とされているが，適切な抗菌薬治療開始から 2 週間を過ぎれば発症率は低下する．一方，この期間を過ぎても増大する疣腫は塞栓症を起こす可能性が高い．また，ブドウ球菌，真菌感染に対しては外科的治療が推奨される．これら成人例のエビデンスを参考に，合併している先天性心疾患や弁膜症の周術期，遠隔期のリスクを考慮し，塞栓症予防としての手術の適応を決定するべきと考えられる[3, 19, 203, 227]．

人工弁感染に関しては，弁または弁周囲組織の破壊，真菌，薬剤耐性菌感染，繰り返す塞栓症があれば手術の適応となる．弁機能が保たれている場合，抗菌薬で感染がコントロールされていても投与が長期にわたり再発する場合は，外科的治療のリスクを鑑みつつ手術の適応を考慮する[508]．

中枢神経合併症を生じた際の手術時期に関しては，エビデンスは存在しない．傷害された脳の可塑性は新生児期を除いてはほとんどないと考えられるため，成人例と同等に扱うべきであろう．

1.5 予防

a. 予防策を必要とする処置と現状

小児領域において予防策を必要とする歯科処置は，いくつか特殊な点もあるが，基本的には成人における歯科処置と同様である[394]．一般的に，菌血症を起こす歯科処置として抜歯がもっとも考慮されるが，歯根の吸収を伴っている乳歯の抜歯は永久歯の抜歯ほどの侵襲性はない．また，乳歯の脱落時に出血を伴うことがあるが，通常は菌血症が考慮されることはない[526]．小児領域における出血を伴う口腔外科手術や歯石除去などは菌血症を誘発する処置であると考えられるが，歯肉への局所麻酔や出血を伴わない充填（詰める），修復（被せる）処置は，菌血症を伴う処置としては認識されていない[394, 526]．

2017 年 3 月に，日本小児歯科学会の協力のもとインターネット方式で全会員にアンケート調査を行ったところ[527]，回答者全員が抜歯に関して IE のリスクとなる歯科処置と認識していることが明らかになった．また歯周外科，インプラント処置，膿瘍切開，ルートプレーニング（歯根表面の歯石などを取り除き表面を平滑にする処置）に関しても，9 割以上がリスクと認識していることが明らかになった．さらに，約 7 ～ 9 割が，歯肉より下の歯石除去，感染根管処置（歯髄腔内や歯根の先の壊死組織を除去する処置），抜髄（神経を取る処置）をリスクとなる処置としてあげていた．一方で，充填処置に関しては 8 割ほどがリスクにならないと認識しており，歯肉より上の歯石除去もリスクにならないという認識が約 7 割を占めた．これらは，それぞれの処置が引き起こすと想定される菌血症の度合いをもとに考慮された結果と考えられる．

b. 推奨される予防策と現状

表 31 に，小児での予防投与に用いられる抗菌薬の種類と量を示す[526, 528]．日本人小児に対する抗菌薬の投与に関するエビデンスは不足しているが，経口投与可能な対象であればアモキシシリンを選択し，体重 1 kg あたり 50 mg（最大 2 g）を処置 1 時間前に服用することが前版ガイドラ

表 31　歯科処置前の抗菌薬の標準的予防投与法（小児）

投与方法	βラクタム系抗菌薬アレルギー	抗菌薬	投与量	投与回数	備考
経口投与可能	なし	アモキシシリン	50 mg/kg（最大 2 g）	単回	処置前 1 時間
	あり	クリンダマイシン	20 mg/kg（最大 600 mg）	単回	処置前 1 時間
		アジスロマイシン	15 mg/kg（最大 500 mg）		
		クラリスロマイシン	15 mg/kg（最大 400 mg）		
経口投与不可能	なし	アンピシリン	50 mg/kg（最大 2 g）	単回	手術開始 30 分以内に静注，筋注，または手術開始時から 30 分以上かけて点滴静注
		セファゾリン	50 mg/kg（最大 1 g）		
		セフトリアキソン	50 mg/kg（最大 1 g）		手術開始 30 分以内に静注，または手術開始時から 30 分以上かけて点滴静注
	あり	クリンダマイシン	20 mg/kg（最大 600 mg）	単回	手術開始 30 分以内に静注，または手術開始時から 30 分以上かけて点滴静注

インにも記載されている．使用する抗菌薬に関する考え方は成人の項に詳述した．歯科治療時の予防対象菌は口腔レンサ球菌であり，感受性の観点からはペニシリン系薬が第一選択となること，ペニシリンアレルギーを有する場合はマクロライド系薬を使用することが推奨されてきた[387, 394]．セフェム系の抗菌薬のうちセフジトレン・ピボキシルなどは，口腔レンサ球菌の薬剤感受性は良好であるが，血中濃度が上がらず血中濃度および持続時間を確保できないことから，IE 予防のための抗菌薬としては適切でない．

前述の日本小児歯科学会会員へのアンケートでは[527]，歯科治療時に IE の予防目的で抗菌薬を投与するという回答が 96.6% であった．また，その対象者として，心疾患の既往のある例すべてとしていたのが約 1/4 であり，高リスクの例のみとしていたのが約 3/4 であった．抗菌薬に関して，約 9 割がアモキシシリンの経口投与と回答し，そのうち 75% が小児では体重 1 kg あたり 50 mg の用量としていることが示されたことから，ガイドラインの遵守率は高いと考えられた．また，服用のタイミングとして，全体の約 2 割が処置 1 時間前（術直前）のみとしていたが，術前，術直前，術後の組み合わせにはさまざまなバリエーションが存在していた．予防投与に関する情報源に関して，日本循環器学会のガイドラインを知っていると答えた小児歯科医は約 3/4 ほどであり，一般開業歯科医に関するアンケート結果より高率であった[437]．わが国における小児の新生児心疾患の有病率は約 100 人あたり 1 人とされており[529]，一般開業歯科医も IE の発症リスクを有する小児に遭遇する機会は多い．IE リスクを有するすべての小児が発症予防を念頭に置いた歯科治療を受けることができるように，ガイドラインのさらなる啓発活動が重要と考えられる．

CQ 5

小児 / 先天性心疾患に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か？

①小児 / 成人先天性心疾患の高度リスク患者*1 に対する，抜歯などの菌血症を誘発する歯科治療の術前には，予防的抗菌薬投与を推奨する

推奨の強さ 1：強く推奨する

エビデンス総体の強さ C（弱）

②小児 / 成人先天性心疾患の中等度リスク患者*2 に対する，抜歯などの菌血症を誘発する歯科治療の術前には，予防的抗菌薬投与を提案する

推奨の強さ 2：弱く推奨する（提案する）

エビデンス総体の強さ C（弱）

*1 高度リスク群（感染しやすく，重症化しやすい患者）には生体弁，同種弁を含む人工弁置換患者，IE の既往を有する患者複雑性チアノーゼ性先天性心疾患，体循環系と肺循環系の短絡造設術を実施した患者を含む

*2 中等度リスク群（必ずしも重篤とならないが，心内膜炎発症の可能性が高い患者）には，ほとんどの先天性心疾患，後天性弁膜症，閉塞性肥大型心筋症，弁逆流を伴う僧帽弁逸脱などを含む

【関連個所】「1.2 基礎心疾患別リスク」，表 29（p. 60）

この問いに関するランダム化試験は存在せず，またその発症率の低さなどから今後も意味のあるランダム化試

験が行われることは期待しにくい．2007 年の AHA ガイドライン改訂後，IE に対する抗菌薬の予防投与は，世界的には完全に中止または高度リスク患者のみに限った投与に変更された[388, 390]．最近，2007 年の AHA ガイドライン改訂後の，成人における遠隔期の結果が報告されはじめている．成人の項に記載したように，英国ではガイドライン改訂後，IE の発症数が増加した[455]．一方で，抗菌薬単回予防投与による重篤な副作用のリスクはきわめて低い[463]．それを受けて，本ガイドラインでは成人の高度リスク患者には歯科治療時の抗菌薬投与を推奨し，中等度リスク患者には抗菌薬投与を弱く推奨した．

ガイドライン変更後の IE 発症率の変化について，小児，先天性心疾患に焦点をあてた研究は，今回のシステマティックレビューでも米国とカナダからそれぞれ 1 報ずつしかみつからなかった[458, 530]．また，その結果は，ガイドライン変更後に IE が増えたことを証明するものではなかった．しかしこれらは，小児 / 先天性心疾患における予防的抗菌薬投与が無益であることを証明するものではないと考える．カナダ衛生情報局のデータベースを用いた研究では，18 歳未満の IE の入院数は全 IE の入院の 2.4% を占めるにすぎず，18 歳未満の IE 入院患者数の変化に焦点をあてた統計解析は報告されていない[458]．米国小児科データベースの報告は，ガイドライン変更後 3 年目までのデータしか組み込んでおらず，結論を出すには尚早と考えられる[530]．また，AHA ガイドライン変更後も，実臨床における予防的抗菌薬投与行動の変化は顕著ではなかった[531]．

小児の IE では先天性心疾患が多く重症化しやすいという特殊性から，予防の重要性はむしろ成人よりも大きいと考えられた[532]．さらに，小児における抗菌薬の予防投与が抜歯時の菌血症を減少させるという報告を鑑み[533–538]，低リスク群を除いた患児には従来どおり予防的抗菌薬投与の推奨を継続し，高度リスク群に対しては強く推奨，中等度リスク群に対しても弱く推奨することとした．

2. デバイス感染の場合

従来の心臓ペースメーカに加えて，心臓再同期療法や植込み型除細動器などのさまざまな心臓植込み型デバイスの発達と普及により，治療の恩恵を受ける心疾患患者の数は増え続けている．一方で，それに伴い心臓植込み型デバイス感染も年々増加し続けている[278, 279]．近年は高齢者でのデバイス植込みが増加しており，高齢者は心不全や腎不全，呼吸不全，糖尿病などの合併率も高いことから，感染の高リスク患者でもある[411]．ペースメーカよりも植込み型除細動器などペースメーカ以外のデバイスのほうが感染リスクが高いとされており，わが国の多施設共同研究によれば，感染のリスクはペースメーカで 1.081%，それ以外のデバイスで 1.375% であった[539]．初めての植込み術よりも電池交換による再手術のほうが感染のリスクは高く，植込み手術の回数が増えるほど感染のリスクは上昇する[540, 541]．

心臓植込み型デバイス感染はしばしば重篤で致命的となることがあり，死亡率は約 5% と予後不良である[542]．そのため，早期の診断と的確な治療方針の決定が重要である．とくに，デバイス局所の感染なのか，あるいはリード感染や IE なのかなど，感染のフォーカスによって治療方針が異なるため，その同定は重要である．

a. 定義

デバイスに関連した感染には，局所デバイス感染と心臓デバイス関連 IE（CDRIE）があり，両者は区別して考えるべきである[2]．局所デバイス感染はデバイスポケットに限局した感染であり，デバイス植込み部位局所に化膿や熱感，発赤，疼痛，びらん形成などの臨床的な炎症所見を伴うものである[478]．一方，CDRIE はデバイスリードや心臓弁を含む心内膜に感染が波及したものである．しかし，この両者の鑑別はしばしば困難である．たとえば，デバイスを抜去して培養することによりリード感染の有無の確認を行うが，抜去時に皮膚やデバイスポケットなどからリードがコンタミネーションを起こし，培養偽陽性を示すことがある．

b. 病態

デバイス感染のおもな経路は，植込み手術の際のデバイスポケット感染，またはデバイスやリードが皮膚表面に露出した部分からの経皮的感染である．デバイスの感染巣から血管内のリードを伝って心腔内に炎症が波及すると IE となる．あるいは，デバイス以外の全身の感染巣から菌血症が起きた結果，二次的に血管内のリードに感染が生じる場合もある．IE による疣腫は，血管内へ挿入された部位のリードから上大静脈，三尖弁，右房壁，右室壁のいずれの部位にも生じうる．また，疣腫形成に伴って敗血症性肺塞栓症がしばしば生じるが[280, 281]，無症候性であることも多い[282]．CDRIE のリスク因子としては，腎不全，ステロイド使用，うっ血性心不全，デバイスポケットの血腫形成，糖尿病，抗凝固薬使用などがあげられている[543–545]．また，デバイス植込み手術の術者の経験数も IE 発症に関連す

る[546]．原因菌としてもっとも多いのはブドウ球菌で，CDRIの半数以上を占めており，とくにCNSが多い[547, 548]．また，デバイス感染は複数の原因菌による混合感染であることがあり，原因菌の同定には注意を要する[548–550]．

c．診断

まず大切なことは，心臓植込み型デバイス患者で不明熱を認めたら，必ずデバイス感染を疑って精査をすることである．一方，デバイス感染を起こしても明らかな発熱を認めない例もある．とくに高齢者ではしばしば発熱がはっきりしないことがあるため，血液検査の白血球数やCRP上昇にも注意する．また，敗血症性肺塞栓による呼吸器症状や胸痛で発症することもある．

CDRIEの診断の中心は，他のIEと同様に血液培養と心エコー図である．心エコー図は，リードに付着した疣腫，三尖弁への影響，右房または右室壁の疣腫の評価に有用であり，リード抜去後の経過観察にも有用である．他のIEではみられないCDRIEの特徴として，上大静脈内のリードに疣腫が付着していることがあるため，心窩部走査など断面描出を工夫して疣腫を見落とさないよう注意する．また，デバイス植込み後症例では，リードのアーチファクトのために疣腫の評価が難しいことがあるため，可能なかぎり多断面から見落としのないように評価を行う．TEEは，TTEよりもCDRIEの診断に優れているとされるが[550–553]，TEEにおいても同様にリードのアーチファクトの影響を受ける．心嚢液や心機能評価はTTEのほうが優れており，場合によっては三尖弁の描出でもTTEのほうが良好な画像が得られることがある．TTEとTEEの両方を組み合わせて，多断面から見落としのない検査を行うことが推奨される．一方で，この両者を用いてもアーチファクトのため疣腫を検出できない例や，疣腫が静脈内のリードにあるために十分評価できない例がある．このような場合には心腔内心エコー図が有用である．心腔内心エコー図はCDRIEの疣腫検出において，TEEよりも優れた感度を有することが報告されている[519, 554, 555]．CDRIEの疑いが強いにもかかわらずTTEやTEEで疣腫が検出できない症例では，心腔内心エコー図の施行を検討してもよい．また，これらの心エコー図検査でも疣腫を検出できず，かつCDRIEが疑わしい場合は，標識白血球シンチグラフィ[556]や^{18}F-FDG PET/CTがその診断に有用である[63, 557, 558]．上述のように，リード先端の培養陽性はCDRIEを疑う根拠になるが，リード抜去時に皮膚や創部でコンタミネーションを起こすことがあるため，どうしても培養偽陽性の可能性が否定できない．しかし，こうした画像診断を用いることで，生体内におけるリードや心腔内における炎症の局在を評価することができ，より正確なCDRIEの診断が可能となる．とくに最近は^{18}F-FDG PET/CTの有用性に関する報告が増えている[63, 557, 558]．さらに，^{18}F-FDG PETはCDRIEに合併した敗血症性肺塞栓症の診断にも有用である[284]．

d．治療方針

CDRIEにおける治療の原則は，抗菌薬の継続的投与と，リードを含むデバイスの完全抜去である．抗菌薬の投与は血液培養を行った後デバイスを抜去する前に開始し，デバイス抜去後も少なくとも2週間，必要に応じて4～6週間は継続する[2]．

ESCガイドライン2015を参考に[2]，**表32**にデバイス抜去の適応を示す．CDRIEの診断基準を満たしたすべての症例において，リードを含むデバイスの完全抜去を推奨する（推奨クラスI）．また，CDRIEの診断基準を満たさなくてもデバイス局所の感染が明らかであれば，デバイスを完全抜去する．CDRIEにおいて，デバイス抜去を行わずに内科的治療だけを行った場合のIEの再発は高率であり，予後不良である[13, 559, 560]．

デバイス抜去は，リードも含めたシステム全体を抜去（完全抜去）するのが基本である．開心術を伴う外科的デバイス抜去は周術期死亡リスクが高いことから[549]，リスクの少ない経皮的デバイス抜去術が主流となっており，本ガイドラインでも経皮的デバイス抜去術を推奨する（**表33**）．経皮的デバイス抜去の手技に伴う死亡率は，諸外国で0.1%または0.6%と報告されている[561, 562]．わが国においては単施設からではあるが，手技に関連した静脈出血で183例中1例の死亡例を認め，デバイス抜去後も感染症のコントロール不良やIEに伴う脳出血などで2.2%の院内死亡があったとの報告がある[563]．デバイス植込み後1年以上経過した例では，リードが静脈や心筋に強く癒着したり，複数のリード同士が癒着し，通常の経皮的デバイス抜去が困難なことがある．そうした例ではエキシマレーザーを用いた経皮的抜去が有効な場合があり，近年その使用が普及している[564–566]．経皮的デバイス抜去は比較的安全な手技であるが，術後心タンポナーデなどの合併症を起こすことがあり，緊急時に十分な外科的バックアップが得られ，かつ経験豊富な施設で行うべきである[561]（**表33**）．

経皮的デバイス抜去が困難と判断された例や，同時に三尖弁逆流などに対する心内修復術が必要と考えられた例では，外科的にデバイス抜去を行う．また，大きな疣腫を有する症例では肺塞栓のリスクが高いため[280, 567]，外科的にデバイスを抜去すると同時に疣腫切除を考慮してもよい．一方で，敗血症性肺塞栓症を発症しても多くは臨床的に無症状であり[282]，外科的治療を考慮する具体的な疣腫の大きさに関するエビデンスは不十分である．そのため，ここではESCガイドラインに沿って[2]，20 mm以上の疣腫を

表 32　デバイス感染に伴うデバイス抜去の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
CDRIE と診断された症例に対するデバイス完全抜去	I	C
デバイス局所感染と診断された症例に対するデバイス完全抜去	I	C
感染症が強く疑われるが，デバイス以外に感染のフォーカスが明らかでない症例におけるデバイス完全抜去	IIa	C
自己弁あるいは人工弁感染の IE と診断されたが，デバイスの感染が明らかでない症例におけるデバイス完全抜去	IIb	C

CDRIE：心臓デバイス関連 IE

有する例の外科的デバイス抜去をクラス IIb の推奨とし，それ以下の疣腫の例における経皮的デバイス抜去術をクラス I とした．ただし，デバイス植込み症例には高齢者や合併症を有する例など手術リスクの高い症例が多いため，デバイス抜去の方法については個々の症例の周術期リスクを考慮したうえで検討することが望ましい．

e. デバイス再植込み術の時期

デバイス感染の既往がある例では，再度デバイス植込み術を行った場合に感染を再発するリスクが高い．このため，再度デバイス植込みを行う前に，その必要性について再検討することが求められる（**表 34**）．このような場合，多くの症例では再植込みは不要と判断されたことが報告されている[478, 562]．再植込み術の時期について明確なエビデンスはないが，感染再発のリスクを避けるためにも，抗菌薬治療により十分な感染コントロールが得られた時期に行うべきである．再植込み術の前には，白血球数や CRP などの炎症マーカーが鎮静化し，血液培養が陰性になっていることを確認する．経皮的に再植込みを行う場合はデバイス感染を起こした部位と反対側に植え込むことが望ましい．心外膜リードを用いた外科的デバイス植込み術も感染再発防止に有用と考えられる．最近普及しつつあるリードレスペースメーカは右室内に留置され，VVI モードだけの対応であるが，その構造上ポケット感染やリード感染のリスクがない[567, 568]．そのためポケット感染再発のリスクが高く VVI モードの適応症例では，リードレスペースメーカ留置を行うこともある．一時的ペースメーカの使用は，デバイス再植込み術にあたって再感染のリスク因子となるため[569]，できるだけ避けるほうが望ましい．

表 33　デバイス感染時のデバイス抜去の方法に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
CDRIE と診断された症例に対するリードを含めた経皮的デバイス抜去術（10 mm 以上の疣腫を有する例を含む）	I	B
デバイス局所感染と診断された症例に対するリードを含めた経皮的デバイス抜去術	I	C
経皮的デバイス抜去術は，外科医の十分なバックアップが得られ，かつ経験豊富な施設で行う	I	B
CDRIE と診断され，かつ経皮的デバイス抜去術が困難と予想される症例における外科的デバイス抜去術	IIa	C
CDRIE と診断され，かつ高度の三尖弁破壊などにより心内修復手術が必要な症例における外科的デバイス抜去術	IIa	C
CDRIE と診断され，20 mm 以上の大きな疣腫を有する症例に対する外科的デバイス抜去術	IIb	C

CDRIE：心臓デバイス関連 IE

表 34　デバイス抜去後のデバイス再留置に関する推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
デバイス抜去後に，デバイス植込みが臨床的に必要かどうか再評価を行う	I	C
デバイスの再植込み術が必要と判断された症例に対し，抗菌薬治療を継続して血液培養陰性かつ炎症所見が沈静化したのを確認したのちにデバイス植込み術を行う	IIa	C
人工ペースメーカが必要な症例に対し，再植込み手術までの間に対側に一時ペースメーカを留置する	IIb	C
感染デバイス抜去後にルーチンでの一時的ペースメーカの使用	III	C

3. 右心系の IE について

右心系 IE の割合は IE 全体の 5 ～ 12% とされる[2, 65]．右心系の IE の原因には，① IDU，② カテーテルやペースメーカなどのデバイスに関連した CDRIE，③ 先天性心疾

患関連，④上記①～③のいずれでもなく左心系弁膜症もない“three noes” IE[279, 404, 570]の4つがある．

欧米では院内感染としての右心系IEは減少傾向であるが，若年のIDUのIEは増加しつつあり，とくにHIV感染による免疫能低下症例に多い[571, 572]．もっとも多い原因菌は*Staphylococcus aureus*であるが，*Pseudomonas aeruginosa*や真菌も多く認められる．薬物使用者では不潔な器具や回し打ちなどが原因となり，再発も多く，多原因菌IEも認められる．罹患弁はおもに三尖弁であるが，肺動脈弁やユースタキアン弁，テベシウス弁やキアリ網などの心内構造物に疣腫が付着する場合もある．左心系IEを合併することもまれではないため注意が必要である[279, 573]．“three noes” IEは，腎機能障害や透析症例，糖尿病，癌，呼吸器疾患など合併症をもつ中高年男性に多い[404, 570]．原因菌は*Staphylococcus aureus*が多く，MRSAの割合も高い．いわゆる院内感染IEがこれにあたる．背景の合併疾患もあり予後不良である．

右心系IEの院内死亡率は，IDUで17%，CDRIEで3%，“three noes”で30%であった[404]．また，IDUの自己弁IEにおける予後規定因子は，疣腫の径が2 cmを超えることと真菌感染であった[574]．HIV感染は死亡率に影響しなかったという報告がある一方[575]，高度の免疫能低下状態にある症例（CD4 ＜ 200 cells/mm^3）は予後不良である[572]．カテーテル関連の右心系IEの死亡率は左心系IEよりも高いとする報告もあり[576]，これは診断が遅れやすいことが原因と考えられている．

右心系IEでは薬物治療が選択されることも多い．IDUでは再手術率が高く，弁置換にくらべ再発率の低い弁形成術を推奨する意見もある[577]．右心系IE手術例の20年間の長期成績を検討した報告では，左心系IE合併，40歳以上，手術の既往が予後規定因子であり，右心のみのIEにくらべ，左心系IEと右心系IE合併例は術後予後不良であった[578]．

4. 妊娠中のIEについて

妊娠に関連したIEはきわめてまれである一方，妊婦，胎児の死亡率はきわめて高い[2]．IEは妊娠中にも出産後にも生じうる．妊婦の死亡率が高いことから，積極的な診断と，早期の手術が検討されるべきである．妊娠中のIEのリスク因子としては，先天性心疾患，リウマチ性心疾患，さらに欧米ではIDUなどがあげられている[579]．

国内外のガイドラインにおいて，高リスクの妊婦では分娩時に抗菌薬投与を行うことが推奨されている[580, 581]．分娩時に抗菌薬の予防投与が推奨される心疾患として，人工弁置換術後，人工物による弁形成術後，修復されていないチアノーゼ性心疾患などがあげられることが多いが，意見の一致はみられていない[580, 581]．具体的な予防法については，日本循環器学会の「心疾患患者の妊娠・出産の適応，管理に関するガイドライン」[581]を参照すること．

5. 非細菌性血栓性心内膜炎（NBTE）について

非細菌性血栓性心内膜炎（nonbacterial thrombotic endocarditis：NBTE）は非細菌性の心内膜炎を意味し[582]，IE発症の前段階ともいえる異常血流に伴う内膜障害（「II章1. 感染性心内膜炎（IE）とは」p. 8参照）や，消耗性疾患，自己免疫疾患などに合併する無菌性心内膜炎を意味する．ここでは後者のNBTEについて述べる．

NBTEは一般的に患者の死亡後に指摘されることが多く，剖検例の約1.2%に検出されるといわれる[295]．NBTEの多くは消耗性疾患や易凝固状態に合併することが多く，末期癌症例全体ではその発症率は4%とされる[583, 584]．担癌患者の塞栓症症例ではその発症率は32%にはね上がる[585]．Libman-Sacks心内膜炎は全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）に合併するNBTEであり，SLE症例の11%に認められる[586]．1985年に抗リン脂質症候群とLibman-Sacks心内膜炎との合併例が報告されて以降，抗リン脂質症候群との深い関連も指摘されている[587]．

NBTEでは悪性腫瘍，自己免疫疾患との関連のみならず，免疫複合体，低酸素，易凝固状態など心膜内皮障害をきたすさまざまな病態により，主として僧帽弁や大動脈弁に血小板とフィブリンからなる疣腫が形成される[588]．NBTEによる疣腫はIEによるものよりも小さく，多くは3 mm未満とされるが，サイズのみでは鑑別は困難である．IEの疣腫と同様にTTEよりもTEEでの検出感度が高いが，TEEでも感度は18～71%と必ずしも高くない[589]．病変は僧帽弁がもっとも多く，次いで大動脈弁とされるが，心臓のどこの部分にも生じる可能性がある．疣腫を有する症例の24%で塞栓病変を認める．弁の変化としては肥厚による接合不良からくる弁逆流がもっとも多く，次いで単独の僧帽弁逆流，大動脈弁逆流，僧帽弁狭窄兼逆流，大動脈弁狭窄兼逆流の順に起こる[590]．採血では血中FDP，FDP D-dimer，TATなど，凝固異常が認められることが多い．抗リン脂質症候群や凝固因子欠損症の検索も行う必要があ

る．NBTE では弁の病変のみならず脳・脾・腎・四肢などに多発する塞栓症を伴うことが特徴であり，約 50% の症例で塞栓症を生じるとされる．IE との鑑別には菌血症の有無が重要であり，血液培養陽性となりにくい菌種（*Coxiella*, *Legionella*, *Chlamydia*, HACEK 群，*Candida*, *Histoplasma*, *Aspergillus* 属）などの検索では PCR 法が有用である可能性がある．NBTE の脳梗塞では神経障害（片麻痺 74%，失語・失認 51%，視野欠損 26%）がもっとも多い．NBTE を含む心内膜炎に合併した脳塞栓症例を，MRI の DWI を用いて 4 パターン（1：単一の病変，2：単一の動脈支配域に起こる近接した複数の病変，3：点状のびまん性病変，4：大小さまざまなびまん性病変）に分類した報告では，全 36 例中，NBTE9 例の病変はすべてパターン 4 であった [591]．NBTE の脳塞栓症では複数の支配動脈にまたがって大小の梗塞が認められることが多く，逆にこのような病変では NBTE を疑うきっかけになるといえる．

治療としては，可能なかぎり原疾患の治療と，禁忌がなければ抗凝固療法を行う [2]．抗凝固療法は低分子ヘパリンまたは未分化ヘパリンの使用が推奨され，ワルファリンはそれらにくらべると再発が明らかに多いため使用は推奨されていない [592]．わが国では低分子ヘパリンの外来での使用は一般的に行われていない．未分化ヘパリンの外来での継続は困難を伴うが，ヘパリンの中止は再発を招くため半永久的な継続が必要であり，苦慮することも多い．疣腫や弁肥厚による弁膜変化から急性心不全をきたす症例や，ヘパリン使用にもかかわらず 10 mm 以上の疣腫が存在する症例，再発する塞栓症症例でのみ手術を考慮するが，手術による死亡率も高く，担癌症例が背景にあるなどから，手術に関して臨床的に苦慮する場合も多い．IE 同様，多方面からの今後の検討が必要と考えられる [2, 593]．

6. 高齢者の IE について

高齢者の IE は増加傾向にある [594]．65 歳以上を高齢者 IE とした研究が多いが，実際には 80 歳代もまれではない．高齢者 IE は，男性がやや優位で，*Staphylococcus aureus* 感染や医療関連 IE が多いことが特徴的とされる [594]．患者はデバイスや人工物が植込まれていることが多い．腸管や尿路感染が原因菌の侵入門戸となりやすい傾向があるため [9, 595]，腸管や尿路系の積極的なスクリーニングがなされるべきである．また，症状が非典型的なことから診断が遅れることも多いため，血液培養や心エコー図検査に対する閾値を低くするべきである．疣腫は小さいことが多く，塞栓症の合併は少ない [596]．画像検査では、弁の石灰化のために心エコー図検査で見えにくいこともしばしばである．高齢者の IE では，疣腫が小さいうえに膿瘍を合併しやすいとの報告もあることから，TTE にくらべ TEE がより有用であるともいえる [9]．腎機能が悪いため造影剤を用いた CT は困難であり，腹部エコーや頭部 MRI で代用する必要がある [596]．

治療では，腎機能障害のため抗菌薬の副作用発現頻度が高い [597]．薬剤濃度が安定しないことが多く，多剤を服用しているために相互作用も予想される．腎機能障害や認知機能障害を合併することもあり，手術適応があっても手術を実施しない例も多い．高齢者と非高齢者のあいだで院内予後は同等だが，高齢者のほうが合併症が多いため退院後の予後は悪い [9, 595, 597]．

付表　感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する提示

著者	雇用または指導的地位（民間企業）	株主	特許権使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等内の親族，または収入・財産を共有する者についての申告
班長： 中谷　敏				エドワーズライフサイエンス					
班員： 大北　裕	ジェイ・エム・エス エドワーズライフサイエンス テルモ 日本メドトロニック 日本ライフライン			セント・ジュード・メディカル			センチュリーメディカル CSL ベーリング 泉工医科工業		
班員： 木村　利美				Meiji Seika ファルマ					
班員： 豊田　一則				第一三共 バイエル薬品 ブリストル・マイヤーズスクイブ ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業					
班員： 光武　耕太郎				MSD					
班員： 安河内　聰				アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン					
協力員： 藤生　克仁				第一三共 日本メドトロニック			日本メドトロニック アボット ジャパン ボストン・サイエンティフィック ジャパン 日本ライフライン バイオトロニック ジャパン NTT ドコモ		

法人表記は省略．上記以外の班員・協力員については特になし．

班員：芦原　京美　　なし
班員：泉　知里　　なし
班員：岩永　史郎　　なし
班員：江石　清行　　なし
班員：大原　貴裕　　なし
班員：大門　雅夫　　なし
班員：中瀬　裕之　　なし
班員：仲野　和彦　　なし
班員：東　将浩　　なし
班員：村上　智明　　なし
協力員：岡﨑　周平　　なし
協力員：坂本　春生　　なし
協力員：田中　裕史　　なし
協力員：中川　一郎　　なし
協力員：野村　良太　　なし
協力員：三浦　崇　　なし
協力員：森實　敏夫　　なし

文献

1. 福井次矢，山口直人監修．Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014．医学書院 2014.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075–3128. PMID: 26320109
3. Botelho-Nevers E, Thuny F, Casalta JP, et al. Dramatic reduction in infective endocarditis-related mortality with a management-based approach. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1290–1298. PMID: 19636030
4. Chirillo F, Scotton P, Rocco F, et al. Impact of a multidisciplinary management strategy on the outcome of patients with native valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2013; 112: 1171–1176. PMID: 23831163
5. 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. PMID: 8154507
6. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633–638. PMID: 10770721
7. Hill EE, Herijgers P, Claus P, et al. Abscess in infective endocarditis: the value of transesophageal echocardiography and outcome: a 5-year study. *Am Heart J* 2007; 154: 923–928. PMID: 17967599
8. Vieira ML, Grinberg M, Pomerantzeff PM, et al. Repeated echocardiographic examinations of patients with suspected infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 1020–1024. PMID: 15310690
9. Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, et al. International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Group. Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2095–2103. PMID: 18955638
10. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 463–473. PMID: 19273776
11. Benito N, Miró JM, de Lazzari E, et al. ICE-PCS (International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study) Investigators. Health care-associated native valve endocarditis: importance of non-nosocomial acquisition. *Ann Intern Med* 2009; 150: 586–594. PMID: 19414837
12. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 2009; 30: 2369–2413. PMID: 19713420
13. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 46–53. PMID: 18174000
14. Kupferwasser LI, Darius H, Müller AM, et al. Diagnosis of culture-negative endocarditis: the role of the Duke criteria and the impact of transesophageal echocardiography. *Am Heart J* 2001; 142: 146–152. PMID: 11431671
15. Pérez-Vázquez A, Fariñas MC, García-Palomo JD, et al. Evaluation of the Duke criteria in 93 episodes of prosthetic valve endocarditis: could sensitivity be improved? *Arch Intern Med* 2000; 160: 1185–1191. PMID: 10789613
16. Thuny F, Di Salvo G, Disalvo G, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112: 69-75. PMID: 15983252
17. Novy E, Sonneville R, Mazighi M, et al. Neurological complications of infective endocarditis: new breakthroughs in diagnosis and management. *Med Mal Infect* 2013; 43: 443–450. PMID: 24215865
18. Salgado AV, Furlan AJ, Keys TF, et al. Neurologic complications of endocarditis: a 12-year experience. *Neurology* 1989; 39: 173–178. PMID: 2915785
19. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1489–1495. PMID: 11985912
20. Nadji G, Rusinaru D, Rémadi JP, et al. Heart failure in left-sided native valve infective endocarditis: characteristics, prognosis, and results of surgical treatment. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 668–675. PMID: 19553397
21. Wang A, Athan E, Pappas PA, et al. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Investigators. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA* 2007; 297: 1354–1361. PMID: 17392239
22. López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Age-dependent profile of left-sided infective endocarditis: a 3-center experience. *Circulation* 2010; 121: 892–897. PMID: 20142448
23. Rasmussen RV, Høst U, Arpi M, et al. Prevalence of infective endocarditis in patients with Staphylococcus aureus bacteraemia: the value of screening with echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 414–420. PMID: 21685200
24. Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE, et al. A prospective multicenter study of Staphylococcus aureus bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine* (Baltimore) 2003; 82: 322–332. PMID: 14530781
25. Washington JA. The microbiological diagnosis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 Suppl: 29–39. PMID: 3316162
26. 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. PMID: 7059254
27. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 269–289. PMID: 22086858
28. Baron EJ, Scott JD, Tompkins LS. Prolonged incubation and extensive subculturing do not increase recovery of clinically significant microorganisms from standard automated blood cultures. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1677–1680. PMID: 16267743
29. Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, and Kingella organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 257–259. PMID: 16390985
30. Pien BC, Sundaram P, Raoof N, et al. The clinical and prognostic importance of positive blood cultures in adults. *Am J Med* 2010; 123: 819–828. PMID: 20800151
31. Parker MT, Ball LC. Streptococci and aerococci associated with systemic infection in man. *J Med Microbiol* 1976; 9: 275–302. PMID: 785000
32. López J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Prognostic role of persistent positive blood cultures after initiation of antibiotic therapy in left-sided infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1749–1754. PMID: 23144047
33. Olaison L, Hogevik H, Alestig K. Fever, C-reactive protein, and other acute-phase reactants during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 885–892. PMID: 9129548
34. 宮崎彩記子，中嶋直久，田村浩，他．Bartonella quintana による亜急性心内膜炎の 1 例．日内会誌 2009; 98: 1112–1113.
35. 天願俊穂，横山淳也，中須昭雄，他．Bartonella henselae による感染性心内膜炎の 1 例．日心外会誌 2012; 41: 46–48.
36. Edouard S, Nabet C, Lepidi H, et al. Bartonella, a common cause of endocarditis: a report on 106 cases and review. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 824–829. PMID: 25540398
37. Yuasa Y, Yoshiie K, Takasaki T, et al. Retrospective survey of chronic Q fever in Japan by using PCR to detect Coxiella burnetii DNA in paraffin-embedded clinical samples. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 824–827. PMID: 8815091
38. Lefort A, Chartier L, Sendid B, et al. French Mycosis Study Group. Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E99–E109. PMID: 22329526
39. Miyazato A, Mitsutake K. Molecular identification of pathogens from excised heart valves of infective endocarditis cases. *Med Res Arch* 2017; 5. http://journals.ke-i.org/index.php/mra/article/view/1332
40. Miyazato A, Ohkusu K, Tabata M, et al. Comparative molecular and microbiological diagnosis of 19 infective endocarditis cases in which

causative microbes were identified by PCR-based DNA sequencing from the excised heart valves. *J Infect Chemother* 2012; 18: 318–323. PMID: 22045162
41. Wendt JM, Kaul D, Limbago BM, et al. Transmission of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection through solid organ transplantation: confirmation via whole genome sequencing. *Am J Transplant* 2014; 14: 2633–2639. PMID: 25250717
42. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 202–219. PMID: 20223755
43. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 229–267. PMID: 21338862
44. Nakatani S, Mitsutake K, Ohara T, et al. CADRE Investigators. Recent picture of infective endocarditis in Japan –lessons from Cardiac Disease Registration (CADRE-IE). *Circ J* 2013; 77: 1558–1564. PMID: 23524445
45. 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. PMID: 7985602
46. Mügge 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. PMID: 2768712
47. Daniel WG, Mügge A, Martin RP, et al. Improvement in the diagnosis of abscesses associated with endocarditis by transesophageal echocardiography. *N Engl J Med* 1991; 324: 795–800. PMID: 1997851
48. Pedersen WR, Walker M, Olson JD, et al. Value of transesophageal echocardiography as an adjunct to transthoracic echocardiography in evaluation of native and prosthetic valve endocarditis. *Chest* 1991; 100: 351–356. PMID: 1864104
49. Reynolds HR, Jagen MA, Tunick PA, et al. Sensitivity of transthoracic versus transesophageal echocardiography for the detection of native valve vegetations in the modern era. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 67–70. PMID: 12514637
50. Daniel WG, Mügge 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. PMID: 8421985
51. Ansari A, Rigolin VH. Infective endocarditis: an update on the role of echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2010; 12: 265–271. PMID: 20424971
52. Incani A, Hair C, Purnell P, et al. Staphylococcus aureus bacteraemia: evaluation of the role of transoesophageal echocardiography in identifying clinically unsuspected endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 1003–1008. PMID: 23417650
53. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis: a real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 149–154. PMID: 24214886
54. Liu YW, Tsai WC, Lin CC, et al. Usefulness of real-time three-dimensional echocardiography for diagnosis of infective endocarditis. *Scand Cardiovasc J* 2009; 43: 318–323. PMID: 19199162
55. Bruun NE, Habib G, Thuny F, et al. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J* 2014; 35: 624–632. PMID: 23900698
56. Grob A, Thuny F, Villacampa C, et al. Cardiac multidetector computed tomography in infective endocarditis: a pictorial essay. *Insights Imaging* 2014; 5: 559–570. PMID: 25225108
57. Habets J, Tanis W, Reitsma JB, et al. Are novel non-invasive imaging techniques needed in patients with suspected prosthetic heart valve endocarditis? A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015; 25: 2125–2133. PMID: 25680715
58. Gahide G, Bommart S, Demaria R, et al. Preoperative evaluation in aortic endocarditis: findings on cardiac CT. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 574–578. PMID: 20173130
59. Feuchtner GM, Stolzmann P, Dichtl W, et al. Multislice computed tomography in infective endocarditis: comparison with transesophageal echocardiography and intraoperative findings. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 436–444. PMID: 19179202
60. Wiseman J, Rouleau J, Rigo P, et al. Gallium-67 myocardial imaging for the detection of bacterial endocarditis. *Radiology* 1976; 120: 135–138. PMID: 935435
61. Melvin ET, Berger M, Lutzker LG, et al. Noninvasive methods for detection of valve vegetations in infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1981; 47: 271–278. PMID: 7468477
62. Tokmak H, Ergonul O, Demirkol O, et al. Diagnostic contribution of 18F-FDG-PET/CT in fever of unknown origin. *Int J Infect Dis* 2014; 19: 53–58. PMID: 24295559
63. Pizzi MN, Roque A, Fernández-Hidalgo N, et al. Improving the Diagnosis of Infective Endocarditis in Prosthetic Valves and Intracardiac Devices With 18F-Fluordeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Angiography: Initial Results at an Infective Endocarditis Referral Center. *Circulation* 2015; 132: 1113–1126. PMID: 26276890
64. Erba PA, Conti U, Lazzeri E, et al. Added value of 99mTc-HMPAO-labeled leukocyte SPECT/CT in the characterization and management of patients with infectious endocarditis. *J Nucl Med* 2012; 53: 1235–1243. PMID: 22787109
65. Leone S, Ravasio V, Durante-Mangoni E, et al. Epidemiology, characteristics, and outcome of infective endocarditis in Italy: the Italian Study on Endocarditis. *Infection* 2012; 40: 527–535. PMID: 22711599
66. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of septic shock in infective endocarditis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1999–2006. PMID: 23060453
67. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013; 127: 2272–2284. PMID: 23648777
68. Delahaye F, Alla F, Béguinot I, et al. AEPEI Group. In-hospital mortality of infective endocarditis: prognostic factors and evolution over an 8-year period. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 849–857. PMID: 17852900
69. Chu VH, Cabell CH, Benjamin DK, et al. Early predictors of in-hospital death in infective endocarditis. *Circulation* 2004; 109: 1745–1749. PMID: 15037538
70. San Román JA, López J, Vilacosta I, et al. Prognostic stratification of patients with left-sided endocarditis determined at admission. *Am J Med* 2007; 120: 369.e1–e7. PMID: 17398233
71. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252–289. PMID: 28315732
72. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, et al. International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 829–835. PMID: 18087053
73. Lalani T, Chu VH, Park LP, et al. International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study Investigators. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1495–1504. PMID: 23857547
74. Mirabel M, Sonneville R, Hajage D, et al. ENDOREA Study Group. Long-term outcomes and cardiac surgery in critically ill patients with infective endocarditis. *Eur Heart J* 2014; 35: 1195–1204. PMID: 23964033
75. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 82–98. PMID: 19106348
76. Brown J, Brown K, Forrest A. Vancomycin AUC24/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus and its association with attributable mortality during hospitalization. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 634–638. PMID: 22123681
77. Leport C, Perronne C, Massip P, et al. Evaluation of teicoplanin for treatment of endocarditis caused by gram-positive cocci in 20 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 871–876. PMID: 2527483
78. 日本化学療法学会・日本 TDM 学会，日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会，日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会―抗菌薬領域 ―　編集．抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版．日本化学療法学会 2016.
79. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et al. S. aureus Endocarditis and Bacteremia Study Group. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *N*

Engl J Med 2006; 355: 653–665. PMID: 16914701
80. 日本化学療法学会，日本感染症学会　編集．MRSA 感染症の治療ガイドライン改訂版 2017．日本化学療法学会 2017.
81. Vogkou CT, Vlachogiannis NI, Palaiodimos L, et al. The causative agents in infective endocarditis: a systematic review comprising 33,214 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1227–1245. PMID: 27170145
82. Pant S, Patel NJ, Deshmukh A, et al. Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2070–2076. PMID: 25975469
83. Slipczuk L, Codolosa JN, Davila CD, et al. Infective endocarditis epidemiology over five decades: a systematic review. *PLoS One* 2013; 8: e82665. PMID: 24349331
84. Millar BC, Prendergast BD, Moore JE. Community-associated MRSA (CA-MRSA): an emerging pathogen in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1–7. PMID: 17962214
85. 渡辺典之，橋北義一，田地功忠，他．市中感染型 MRSA(CA-MRSA) による感染性心内膜炎の 2 症例．感染症誌 2017; 91: 112–113.
86. 小鷹悠二，小幡篤，渡部潔，他．当院において感染性心内膜炎と診断された過去 10 年間の症例の検討．心臓 2013; 45: 1234–1238.
87. Hase R, Otsuka Y, Yoshida K, et al. Profile of infective endocarditis at a tertiary-care hospital in Japan over a 14-year period: characteristics, outcome and predictors for in-hospital mortality. *Int J Infect Dis* 2015; 33: 62–66. PMID: 25576825
88. Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-merged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 665–670. PMID: 16244853
89. McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ, et al. Enterococcal endocarditis: 107 cases from the international collaboration on endocarditis merged database. *Am J Med* 2005; 118: 759–766. PMID: 15989910
90. Chu VH, Woods CW, Miro JM, et al. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group. Emergence of coagulase-negative staphylococci as a cause of native valve endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 232–242. PMID: 18171255
91. Chu VH, Miro JM, Hoen B, et al. Coagulase-negative staphylococcal prosthetic valve endocarditis –a contemporary update based on the International Collaboration on Endocarditis: prospective cohort study. *Heart* 2009; 95: 570–576. PMID: 18952633
92. Carrasco F, Anguita M, Ruiz M, et al. Clinical features and changes in epidemiology of infective endocarditis on pacemaker devices over a 27-year period (1987-2013). *Europace* 2016; 18: 836–841. PMID: 26705558
93. Le KY, Sohail MR, Friedman PA, et al. Mayo Cardiovascular Infections Study Group. Clinical features and outcomes of cardiovascular implantable electronic device infections due to staphylococcal species. *Am J Cardiol* 2012; 110: 1143–1149. PMID: 22762715
94. Tunkel AR, Kaye D. Endocarditis with negative blood cultures. *N Engl J Med* 1992; 326: 1215–1217. PMID: 1557096
95.Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine* (Baltimore) 2005; 84: 162–173. PMID: 15879906
96. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 131–140. PMID: 20540619
97. Brown DF, Hope R, Livermore DM, et al. BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 Suppl: ii75–ii85. PMID: 18819982
98. Sandoe JA, Patel PA, Baig MW, et al. What is the effect of penicillin dosing interval on outcomes in streptococcal infective endocarditis? *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2660–2663. PMID: 23766487
99. 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. PMID: 7452862
100. 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. Endocarditis Treatment Consortium Group. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1470–1474. PMID: 9868662
101. Muñoz P, Giannella M, Scoti F, et al. Group for the Management of Infective Endocarditis of the Gregorio Marañón Hospital (GAME). Two weeks of postsurgical therapy may be enough for high-risk cases of endocarditis caused by Streptococcus viridans or Streptococcus bovis. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 293–299. PMID: 21733030
102. Knoll B, Tleyjeh IM, Steckelberg JM, et al. Infective endocarditis due to penicillin-resistant viridans group streptococci. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1585–1592. PMID: 17516402
103. Levy CS, Kogulan P, Gill VJ, et al. Endocarditis caused by penicillin-resistant viridans streptococci: 2 cases and controversies in therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 577–579. PMID: 11462199
104. Matsui N, Ito M, Kuramae H, et al. Infective endocarditis caused by multidrug-resistant Streptococcus mitis in a combined immunocompromised patient: an autopsy case report. *J Infect Chemother* 2013; 19: 321–325. PMID: 22965841
105. Prabhu RM, Piper KE, Baddour LM, et al. Antimicrobial susceptibility patterns among viridans group streptococcal isolates from infective endocarditis patients from 1971 to 1986 and 1994 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4463–4465. PMID: 15504884
106. 博多研文，川又均，今井裕．感染性心内膜炎発症における口腔内細菌の関与．*Dokkyo J Med Sci* 2014; 41: 103–113.
107. 金子明寛．歯性感染症の細菌学．歯薬療法 2015; 34: 85–93.
108. Nemoto H, Nakano K, Masuda K, et al. Distribution of oral streptococci highly resistant to amoxicillin in dental plaque specimens from Japanese children and adolescents. *J Med Microbiol* 2011; 60: 1853–1859. PMID: 21799198
109. Nemoto H, Nomura R, Ooshima T, et al. Distribution of amoxicillin-resistant oral streptococci in dental plaque specimens obtained from Japanese children and adolescents at risk for infective endocarditis. *J Cardiol* 2013; 62: 296–300. PMID: 23810065
110. Masuda K, Nemoto H, Nakano K, et al. Amoxicillin-resistant oral streptococci identified in dental plaque specimens from healthy Japanese adults. *J Cardiol* 2012; 59: 285–290. PMID: 22341432
111. Donabedian H, Freimer EH. Pathogenesis and treatment of endocarditis. *Am J Med* 1985; 78: 127–133. PMID: 3890533
112. 小国敦彦，川崎信吾，兵庫匡幸，他．パニペネム / ベタミプロンが著効したペニシリン抵抗性 Streptococcus milleri group 心内膜炎の 1 例．松仁会誌 1997; 35: 89–94.
113. El Rafei A, DeSimone DC, DeSimone CV, et al. Beta-haemolytic streptococcal endocarditis: clinical presentation, management and outcomes. *Infect Dis* (Lond) 2016; 48: 373–378. PMID: 26950685
114. de Egea V, Muñoz P, Valerio M, et al. GAMES Study Group. Characteristics and Outcome of Streptococcus pneumoniae Endocarditis in the XXI Century: A Systematic Review of 111 Cases (2000-2013). *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1562. PMID: 26426629
115. Ishiwada N, Niwa K, Tateno S, et al. Pneumococcal endocarditis in children: a nationwide survey in Japan. *Int J Cardiol* 2008; 123: 298–301. PMID: 17383029
116. Stein DS, Nelson KE. Endocarditis due to nutritionally deficient streptococci: therapeutic dilemma. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 908–916. PMID: 3317735
117. Alberti MO, Hindler JA, Humphries RM. Antimicrobial Susceptibilities of Abiotrophia defectiva, Granulicatella adiacens, and Granulicatella elegans. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60: 1411–1420. PMID: 26666926
118. Adam EL, Siciliano RF, Gualandro DM, et al. Case series of infective endocarditis caused by Granulicatella species. *Int J Infect Dis* 2015; 31: 56–58. PMID: 25461651
119. Osuka H, Nakajima J, Oishi T, et al. High-level aminoglycoside resistance in Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium causing invasive infection: Twelve-year surveillance in the Minami Ibaraki Area. *J Infect Chemother* 2016; 22: 61–63. PMID: 26492859
120. Araoka H, Kimura M, Yoneyama A. A surveillance of high-level gentamicin-resistant enterococcal bacteremia. *J Infect Chemother* 2011; 17: 433–434. PMID: 21042826
121. Buchholtz K, Larsen CT, Schaadt B, et al. Once versus twice daily gentamicin dosing for infective endocarditis: a randomized clinical trial. *Cardiology* 2011; 119: 65–71. PMID: 21846985
122. Dahl A, Rasmussen RV, Bundgaard H, et al. Enterococcus faecalis infective endocarditis: a pilot study of the relationship between duration of gentamicin treatment and outcome. *Circulation* 2013; 127: 1810–1817. PMID: 23543002
123. Olaison L, Schadewitz K. Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995-1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 159–166. PMID: 11740702
124. Gavaldà J, Len O, Miró JM, et al. Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med* 2007; 146: 574–579. PMID: 17438316
125. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavaldà J, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1261–1268. PMID: 23392394
126. Pericas JM, Cervera C, del Rio A, et al. Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Changes in the treatment of Enterococcus faecalis infective endocarditis in Spain in the last 15 years: from ampicillin plus

gentamicin to ampicillin plus ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: O1075–O1083. PMID: 25040215
127. Ogawa T, Kasahara K, Ikawa K, et al. Continuous ampicillin infusion as an alternative to intermittent infusion for adult inpatients: a case series. *J Infect Chemother* 2014; 20: 653–655. PMID: 24972584
128. Cerón I, Muñoz P, Marín M, et al. Group for the Management of Infective Endocarditis of the Gregorio Marañón Hospital (GAME). Efficacy of daptomycin in the treatment of enterococcal endocarditis: a 5 year comparison with conventional therapy. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1669–1674. PMID: 24532682
129. Lübbert C, Rodloff AC, Hamed K. Real-World Treatment of Enterococcal Infections with Daptomycin: Insights from a Large European Registry (EU-CORE). *Infect Dis Ther* 2015; 4: 259–271. PMID: 26168986
130. Carugati M, Bayer AS, Miró JM, et al. International Collaboration on Endocarditis. High-dose daptomycin therapy for left-sided infective endocarditis: a prospective study from the international collaboration on endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 6213–6222. PMID: 24080644
131. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al. AEPEI Study Group. Preeminence of Staphylococcus aureus in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1230–1239. PMID: 22492317
132. Keller K, von Bardeleben RS, Ostad MA, et al. Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol* 2017; 119: 317–322. PMID: 27816113
133. Chirouze C, Cabell CH, Fowler VG, et al. International Collaboration on Endocarditis Study Group. Prognostic factors in 61 cases of Staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis from the International Collaboration on Endocarditis merged database. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1323–1327. PMID: 15127349
134. Rogers BA, Drake AK, Spelman D. Methicillin resistant Staphylococcus aureus endocarditis in an Australian tertiary hospital: 1991-2006. *Heart Lung Circ* 2009; 18: 208–213. PMID: 19119075
135. Takayama Y, Okamoto R, Sunakawa K. Definite infective endocarditis: clinical and microbiological features of 155 episodes in one Japanese university hospital. *J Formos Med Assoc* 2010; 109: 788–799. PMID: 21126651
136. Muñoz P, Kestler M, De Alarcon A, et al. Spanish Collaboration on Endocarditis-Grupo de Apoyo al Manejo de la Endocarditis Infecciosa en España (GAMES). Current Epidemiology and Outcome of Infective Endocarditis: A Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Medicine* (Baltimore) 2015; 94: e1816. PMID: 26512582
137. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to Staphylococcus aureus. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33: 625.e1–625.e23. PMID: 25937457
138. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, et al. Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 713–721. PMID: 19207079
139. 日本神経学会，日本神経治療学会，日本神経感染症学会 監修．細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014．南江堂 2014.
140. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435–1486. PMID: 26373316
141. 釜田充浩，中野貴文，萩原大樹，他．左心系感染性心内膜炎においてダプトマイシンが有効であった一例．薬理と治療 2016; 44: 1507–1511.
142. Guleri A, Utili R, Dohmen P, et al. Daptomycin for the Treatment of Infective Endocarditis: Results from European Cubicin® Outcomes Registry and Experience (EU-CORE). *Infect Dis Ther* 2015; 4: 283–296. PMID: 26168988
143. Kullar R, Casapao AM, Davis SL, et al. A multicentre evaluation of the effectiveness and safety of high-dose daptomycin for the treatment of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 2921–2926. PMID: 23928022
144. Lai CC, Sheng WH, Wang JT, et al. Safety and efficacy of high-dose daptomycin as salvage therapy for severe gram-positive bacterial sepsis in hospitalized adult patients. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 66. PMID: 23379510
145. Mehta S, Singh C, Plata KB, et al. *β*-Lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains and prevent selection of daptomycin-resistant derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 6192–6200. PMID: 22985884
146. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 158–163. PMID: 21690622
147. LaPlante KL, Woodmansee S. Activities of daptomycin and vancomycin alone and in combination with rifampin and gentamicin against biofilm-forming methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates in an experimental model of endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3880–3886. PMID: 19564363
148. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, et al. Hospital Clinic Experimental Endocarditis Study Group. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4511–4515. PMID: 22644033
149. Claeys KC, Smith JR, Casapao AM, et al. Impact of the combination of daptomycin and trimethoprim-sulfamethoxazole on clinical outcomes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 1969–1976. PMID: 25605354
150. Patel JB, Jevitt LA, Hageman J, et al. An association between reduced susceptibility to daptomycin and reduced susceptibility to vancomycin in Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1652–1653. PMID: 16652325
151. Durante-Mangoni E, Andini R, Parrella A, et al. Safety of treatment with high-dose daptomycin in 102 patients with infective endocarditis. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48: 61–68. PMID: 27259674
152. Hirai J, Hagihara M, Haranaga S, et al. Eosinophilic pneumonia caused by daptomycin: Six cases from two institutions and a review of the literature. *J Infect Chemother* 2017; 23: 245–249. PMID: 28003110
153. Bae IG, Federspiel JJ, Miró JM, et al. International Collaboration on Endocarditis-Microbiology Investigator. Heterogeneous vancomycin-intermediate susceptibility phenotype in bloodstream methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from an international cohort of patients with infective endocarditis: prevalence, genotype, and clinical significance. *J Infect Dis* 2009; 200: 1355–1366. PMID: 19811099
154. Kalil AC, Van Schooneveld TC, Fey PD, et al. Association between vancomycin minimum inhibitory concentration and mortality among patients with Staphylococcus aureus bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 312: 1552–1564. PMID: 25321910
155. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. Staphylococcus epidermidis causing prosthetic valve endocarditis: microbiologic and clinical observations as guides to therapy. *Ann Intern Med* 1983; 98: 447–455. PMID: 6838067
156. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1537–1541. PMID: 9605897
157. Huang JH, Hsu RB. Treatment of infective endocarditis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus: teicoplanin versus vancomycin in a retrospective study. *Scand J Infect Dis* 2008; 40: 462–467. PMID: 18584532
158. To K, Miyake N, Nagasaki Y, et al. Successful combination therapy with vancomycin and arbekacin against infective endocarditis caused by MRSA. *Jpn J Antibiot* 2011; 64: 389–394. PMID: 22686009
159. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, et al. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 273–280. PMID: 16735427
160. Muñoz P, Rodríguez-Creixéms M, Moreno M, et al. GAME Study Group. Linezolid therapy for infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 211–215. PMID: 17328738
161. Matsumoto K, Shigemi A, Takeshita A, et al. Analysis of thrombocytopenic effects and population pharmacokinetics of linezolid: a dosage strategy according to the trough concentration target and renal function in adult patients. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44: 242–247. PMID: 25108880
162. Parra-Ruiz J, Bravo-Molina A, Peña-Monje A, et al. Activity of linezolid and high-dose daptomycin, alone or in combination, in an in vitro model of Staphylococcus aureus biofilm. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2682–2685. PMID: 22796888
163. del Río A, Gasch O, Moreno A, et al. FOSIMI Investigators. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant

Staphylococcus aureus: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1105–1112. PMID: 25048851
164. Casalta JP, Zaratzian C, Hubert S, et al. Treatment of Staphylococcus aureus endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and clindamycin-Preliminary report. *Int J Antimicrob Agents* 2013; 42: 190–191. PMID: 23796892
165. Rasmussen RV, Snygg-Martin U, Olaison L, et al. One-year mortality in coagulase-negative Staphylococcus and Staphylococcus aureus infective endocarditis. *Scand J Infect Dis* 2009; 41: 456–461. PMID: 19396665
166. Lalani T, Kanafani ZA, Chu VH, et al. Prosthetic valve endocarditis due to coagulase-negative staphylococci: findings from the International Collaboration on Endocarditis Merged Database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 365–368. PMID: 16767483
167. Liu PY, Huang YF, Tang CW, et al. Staphylococcus lugdunensis infective endocarditis: a literature review and analysis of risk factors. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43: 478–484. PMID: 21195974
168. Chambers ST, Murdoch D, Morris A, et al. International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study Investigators. HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PLoS One* 2013; 8: e63181–e63181. PMID: 23690995
169. Coburn B, Toye B, Rawte P, et al. Antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of HACEK organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1989–1991. PMID: 23403420
170. Cunha BA, Brahmbhatt K, Raza M. Haemophilus parainfluenzae aortic prosthetic valve endocarditis (PVE) successfully treated with oral levofloxacin. *Heart Lung* 2015; 44: 317–320. PMID: 25998992
171. Loubet P, Lescure FX, Lepage L, et al. Endocarditis due to gram-negative bacilli at a French teaching hospital over a 6-year period: clinical characteristics and outcome. *Infect Dis* (Lond) 2015; 47: 889–895. PMID: 26260729
172. Baddley JW, Benjamin DK, Patel M, et al. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study Group (ICE-PCS). Candida infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 519–529. PMID: 18283504
173. Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, et al. Italian Study on Endocarditis. Candida infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine* (Baltimore) 2009; 88: 160–168. PMID: 19440119
174. Pasha AK, Lee JZ, Low SW, et al. Fungal Endocarditis: Update on Diagnosis and Management. *Am J Med* 2016; 129: 1037–1043. PMID: 27267285
175. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 19–37. PMID: 23137135
176. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, et al. A meta-analysis of medical versus surgical therapy for Candida endocarditis. *J Infect* 2005; 51: 230–247. PMID: 16230221
177. Lye DC, Hughes A, O'Brien D, et al. Candida glabrata prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 753–755. PMID: 16283214
178. Rajendram R, Alp NJ, Mitchell AR, et al. Candida prosthetic valve endocarditis cured by caspofungin therapy without valve replacement. *Clin Infect Dis* 2005; 40: e72–e74. PMID: 15825018
179. Noguchi M, Takai H, Eishi K, et al. Prosthetic valve endocarditis due to Candida albicans treated successfully with medical treatment alone. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 318–321. PMID: 15242089
180. Lederman MM, Sprague L, Wallis RS, et al. Duration of fever during treatment of infective endocarditis. *Medicine* (Baltimore) 1992; 71: 52–57. PMID: 1549059
181. Cornelissen CG, Frechen DA, Schreiner K, et al. Inflammatory parameters and prediction of prognosis in infective endocarditis. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 272. PMID: 23767848
182. Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, et al. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA* 2003; 289: 1933–1940. PMID: 12697795
183. Olmos C, Vilacosta I, Fernández C, et al. Comparison of clinical features of left-sided infective endocarditis involving previously normal versus previously abnormal valves. *Am J Cardiol* 2014; 114: 278–283. PMID: 24878130
184. Roux V, Salaun E, Tribouilloy C, et al. Coronary events complicating infective endocarditis. *Heart* 2017; 103: 1906–1910. PMID: 28642290
185. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, et al. Aorto-cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005; 26: 288–297. PMID: 15618052
186. Roychoudhury D, Chaithiraphan V, Stathopoulos IA, et al. Culture-negative suppurative endocarditis causing severe mitral valve obstruction: complementary use of transesophageal and transthoracic echocardiography. *Echocardiography* 2003; 20: 429–434. PMID: 12848862
187. Hart MA, Shroff GR. Infective endocarditis causing mitral valve stenosis - a rare but deadly complication: a case report. *J Med Case Rep* 2017; 11: 44. PMID: 28209176
188. Ohara T, Nakatani S, Kokubo Y, et al. CADRE investigators. Clinical predictors of in-hospital death and early surgery for infective endocarditis: results of CArdiac Disease REgistration (CADRE), a nation-wide survey in Japan. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2688–2694. PMID: 22805554
189. Vilacosta I, San Román JA, Sarriá C, et al. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1999; 84: 110–113, A9. PMID: 10404866
190. Piper C, Hetzer R, Körfer R, et al. The importance of secondary mitral valve involvement in primary aortic valve endocarditis; the mitral kissing vegetation. *Eur Heart J* 2002; 23: 79–86. PMID: 11741365
191. Gelsomino S, Maessen JG, van der Veen F, et al. Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 1469–1476. PMID: 22342063
192. Kiefer T, Park L, Tribouilloy C, et al. Association between valvular surgery and mortality among patients with infective endocarditis complicated by heart failure. *JAMA* 2011; 306: 2239–2247. PMID: 22110106
193. Kahveci G, Bayrak F, Mutlu B, et al. Prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with active infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1429–1433. PMID: 17493474
194. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976–982. PMID: 12225726
195. Das SR, Abdullah SM, Leonard D, et al. Association between renal function and circulating levels of natriuretic peptides (from the Dallas Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1394–1398. PMID: 18993162
196. Purcell JB, Patel M, Khera A, et al. Relation of troponin elevation to outcome in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1479–1481. PMID: 18471461
197. Shiue AB, Stancoven AB, Purcell JB, et al. Relation of level of B-type natriuretic peptide with outcomes in patients with infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2010; 106: 1011–1015. PMID: 20854966
198. 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. PMID: 6858871
199. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis: is there an optimal surgical timing? *Curr Opin Cardiol* 2007; 22: 77–83. PMID: 17284984
200. 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. PMID: 7776709
201. Alexiou C, Langley SM, Stafford H, et al. Surgery for active culture-positive endocarditis: determinants of early and late outcome. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1448–1454. PMID: 10881821
202. Pang PY, Sin YK, Lim CH, et al. Surgical management of infective endocarditis: an analysis of early and late outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 826–832. PMID: 25027271
203. Kang DH, Kim YJ, Kim SH, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2466–2473. PMID: 22738096
204. Graupner C, Vilacosta I, SanRomán J, et al. Periannular extension of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1204–1211. PMID: 11923047
205. Rozich JD, Edwards WD, Hanna RD, et al. Mechanical prosthetic valve-associated strands: Pathologic correlates to transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 97–100. PMID: 12514645
206. Chan KL. Early clinical course and long-term outcome of patients with infective endocarditis complicated by perivalvular abscess. *CMAJ* 2002; 167: 19–24. PMID: 12137073
207. Năstase O, Rădulescu B, Şerban M, et al. Pseudoaneurysm in the mitral-aortic intervalvular fibrosa-case report and literature review. *Echocardiography* 2015; 32: 570–574. PMID: 25327759
208. Hill EE, Herijgers P, Herregods MC, et al. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 5–12.PMID: 16460540
209. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching

hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2781–2787. PMID: 11025788
210. Xie M, Li Y, Cheng TO, et al. Pseudoaneurysm of the mitral-aortic intervalvular fibrosa. *Int J Cardiol* 2013; 166: 2–7. PMID: 22498416
211. Bansal RC, Moloney PM, Marsa RJ, et al. Echocardiographic features of a mycotic aneurysm of the left ventricular outflow tract caused by perforation of mitral-aortic intervalvular fibrosa. *Circulation* 1983; 67: 930–934. PMID: 6687449
212. Byrd BF, Shelton ME, Wilson BH, et al. Infective perivalvular abscess of the aortic ring: echocardiographic features and clinical course. *Am J Cardiol* 1990; 66: 102–105. PMID: 2360525
213. Tiwari KK, Murzi M, Mariani M, et al. Giant pseudo-aneurysm of the left ventricle outflow tract after aortic root replacement for extensive endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 399. PMID: 19464913
214. Aksoy O, Sexton DJ, Wang A, et al. Early surgery in patients with infective endocarditis: a propensity score analysis. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 364–372. PMID: 17205442
215. Anguera I, Miro JM, San Roman JA, et al. Aorto-Cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Periannular complications in infective endocarditis involving prosthetic aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1261–1268. PMID: 17056343
216. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1069–1076. PMID: 11263610
217. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114: 635–640. PMID: 2003709
218. 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. PMID: 9352973
219. Rohmann S, Erbel R, Görge G, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J* 1992; 13: 446–452. PMID: 1600980
220. 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. PMID: 1918695
221. Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, et al. Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1155–1161. PMID: 17363448
222. Thuny F, Beurtheret S, Mancini J, et al. The timing of surgery influences mortality and morbidity in adults with severe complicated infective endocarditis: a propensity analysis. *Eur Heart J* 2011; 32: 2027–2033. PMID: 19329497
223. Dickerman SA, Abrutyn E, Barsic B, et al. ICE Investigators. The relationship between the initiation of antimicrobial therapy and the incidence of stroke in infective endocarditis: an analysis from the ICE Prospective Cohort Study (ICE-PCS). *Am Heart J* 2007; 154: 1086–1094. PMID: 18035080
224. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005; 91: 571–575. PMID: 15831635
225. Tischler 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. PMID: 9203497
226. Durante Mangoni E, Adinolfi LE, Tripodi MF, et al. Risk factors for "major" embolic events in hospitalized patients with infective endocarditis. *Am Heart J* 2003; 146: 311–316. PMID: 12891201
227. 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. PMID: 3345769
228. Hubert S, Thuny F, Resseguier N, et al. Prediction of symptomatic embolism in infective endocarditis: construction and validation of a risk calculator in a multicenter cohort. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1384–1392. PMID: 23906859
229. Takahashi Y, Izumi C, Miyake M, et al. Diagnostic accuracy of the Embolic Risk French Calculator for symptomatic embolism with infective endocarditis among Japanese population. *J Cardiol* 2017; 70: 607–614. PMID: 28506640
230. 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. PMID: 8523887
231. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 23–30. PMID: 18491965
232. Cooper HA, Thompson EC, Laureno R, et al. Subclinical brain embolization in left-sided infective endocarditis: results from the evaluation by MRI of the brains of patients with left-sided intracardiac solid masses (EMBOLISM) pilot study. *Circulation* 2009; 120: 585–591. PMID: 19652096
233. Duval X, Iung B, Klein I, et al. IMAGE (Resonance Magnetic Imaging at the Acute Phase of Endocarditis) Study Group. Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 497–504, W175. PMID: 20404380
234. Hess A, Klein I, Iung B, et al. Brain MRI findings in neurologically asymptomatic patients with infective endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1579–1584. PMID: 23639563
235. Okazaki S, Yoshioka D, Sakaguchi M, et al. Acute ischemic brain lesions in infective endocarditis: incidence, related factors, and postoperative outcome. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 155–162. PMID: 23446361
236. Nadji G, Rémadi JP, Coviaux F, et al. Comparison of clinical and morphological characteristics of Staphylococcus aureus endocarditis with endocarditis caused by other pathogens. *Heart* 2005; 91: 932–937. PMID: 15958364
237. Sonneville R, Mirabel M, Hajage D, et al. Neurologic complications and outcomes of infective endocarditis in critically ill patients: the ENDOcardite en REAnimation prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2011; 39: 1474–1481. PMID: 21358398
238. Iung B, Tubiana S, Klein I, et al. ECHO-IMAGE Study Group. Determinants of cerebral lesions in endocarditis on systematic cerebral magnetic resonance imaging: a prospective study. *Stroke* 2013; 44: 3056–3062. PMID: 24003046
239. Behrouz R. Preoperative Cerebrovascular Evaluation in Patients With Infective Endocarditis. *Clin Cardiol* 2015; 38: 439–442. PMID: 25872491
240. Klein I, Iung B, Labreuche J, et al. IMAGE Study Group. Cerebral microbleeds are frequent in infective endocarditis: a case-control study. *Stroke* 2009; 40: 3461–3465. PMID: 19762695
241. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, et al. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2015; 7: 449–452. PMID: 24778139
242. Monteleone PP, Shrestha NK, Jacob J, et al. Clinical utility of cerebral angiography in the preoperative assessment of endocarditis. *Vasc Med* 2014; 19: 500–506. PMID: 25362111
243. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, et al. Intracranial infectious aneurysms: a comprehensive review. *Neurosurg Rev* 2010; 33: 37–46. PMID: 19838745
244. Lee SJ, Oh SS, Lim DS, et al. Clinical significance of cerebrovascular complications in patients with acute infective endocarditis: a retrospective analysis of a 12-year single-center experience. *BMC Neurol* 2014; 14: 30. PMID: 24528538
245. Selton-Suty C, Delahaye F, Tattevin P, et al. AEPEI (Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse). Symptomatic and Asymptomatic Neurological Complications of Infective Endocarditis: Impact on Surgical Management and Prognosis. *PLoS One* 2016; 11: e0158522. PMID: 27400273
246. Ruttmann E, Willeit J, Ulmer H, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke* 2006; 37: 2094–2099. PMID: 16794213
247. Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, et al. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 489–495; discussion 496. PMID: 22704800
248. Wilbring M, Irmscher L, Alexiou K, et al. The impact of preoperative neurological events in patients suffering from native infective valve endocarditis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014; 18: 740–747. PMID: 24595248
249. Okita Y, Minakata K, Yasuno S, et al. Optimal timing of surgery for active infective endocarditis with cerebral complications: a Japanese multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 374–382. PMID: 26968761
250. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, et al. Cerebral imaging in infectious endocarditis: A clinical study. *Infect Dis* (Lond) 2016; 48: 235–240. PMID: 26567595
251. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, et al. Value of brain MRI in infective endocarditis: a narrative literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 159–168. PMID: 26585337
252. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007; 369: 306–318. PMID: 17258671
253. Huston J, Nichols DA, Luetmer PH, et al. Blinded prospective evaluation of sensitivity of MR angiography to known intracranial aneu-

rysms: importance of aneurysm size. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1607–1614. PMID: 7857409
254. Ohira S, Doi K, Kawajiri H, et al. Prediction of early postoperative cerebral hemorrhage in infective endocarditis patients using magnetic resonance imaging. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 608–613. PMID: 24913631
255. Okazaki S, Sakaguchi M, Hyun B, et al. Cerebral microbleeds predict impending intracranial hemorrhage in infective endocarditis. *Cerebrovasc Dis* 2011; 32: 483–488. PMID: 22057098
256. Subramaniam S, Puetz V, Dzialowski I, et al. Cerebral microhemorrhages in a patient with mycotic aneurysm: relevance of T2-GRE imaging in SBE. *Neurology* 2006; 67: 1697. PMID: 17101912
257. Klein I, Iung B, Wolff M, et al. Silent T2* cerebral microbleeds: a potential new imaging clue in infective endocarditis. *Neurology* 2007; 68: 2043–2043. PMID: 17548558
258. Grabowski M, Hryniewiecki T, Janas J, et al. Clinically overt and silent cerebral embolism in the course of infective endocarditis. *J Neurol* 2011; 258: 1133–1139. PMID: 21222127
259. Kin H, Yoshioka K, Kawazoe K, et al. Management of infectious endocarditis with mycotic aneurysm evaluated by brain magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 44: 924–930. PMID: 23475590
260. Takagi Y, Higuchi Y, Kondo H, et al. The importance of preoperative magnetic resonance imaging in valve surgery for active infective endocarditis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 467–471. PMID: 21751105
261. Iung B, Klein I, Mourvillier B, et al. Respective effects of early cerebral and abdominal magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 703–710. PMID: 22334638
262. Rasmussen RV, Snygg-Martin U, Olaison L, et al. Major cerebral events in Staphylococcus aureus infective endocarditis: is anticoagulant therapy safe? *Cardiology* 2009; 114: 284–291. PMID: 19690411
263. Snygg-Martin U, Rasmussen RV, Hassager C, et al. Warfarin therapy and incidence of cerebrovascular complications in left-sided native valve endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 151–157. PMID: 20857163
264. Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. Investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 775–780. PMID: 12957419
265. Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample. *Stroke* 2013; 44: 2917–2919. PMID: 23943218
266. Scharf EL, Chakraborty T, Rabinstein A, et al. Endovascular management of cerebral septic embolism: three recent cases and review of the literature. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 463–465. PMID: 27899517
267. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318–1330. PMID: 11794152
268. Esenkaya A, Duzgun F, Cinar C, et al. Endovascular treatment of intracranial infectious aneurysms. *Neuroradiology* 2016; 58: 277–284. PMID: 26700825
269. Gross BA, Puri AS. Endovascular treatment of infectious intracranial aneurysms. *Neurosurg Rev* 2013; 36: 11–19; discussion 19. PMID: 22892702
270. Kannoth S, Thomas SV. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm): current options for diagnosis and management. *Neurocrit Care* 2009; 11: 120–129. PMID: 19322683
271. Singla A, Fargen K, Blackburn S, et al. National treatment practices in the management of infectious intracranial aneurysms and infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2016; 8: 741–746. PMID: 26044986
272. Ebright JR, Alam E, Ahmed H, et al. Splenic Infarction and Abscess in the Setting of Infective Endocarditis: A Review of Diagnostic Methods and Management. *Infect Dis Clin Pract* 2007; 15: 17–21.
273. Trouillet JL, Hoen B, Battik R, et al. Splenic involvement in infectious endocarditis. Association for the Study and Prevention of Infectious Endocarditis. [Article in French] *Rev Med Interne* 1999; 20: 258–263. PMID: 10216883
274. Bonfiglioli R, Nanni C, Morigi JJ, et al. ^{18}F-FDG PET/CT diagnosis of unexpected extracardiac septic embolisms in patients with suspected cardiac endocarditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 1190–1196. PMID: 23653242
275. Aalaei-Andabili SH, Martin T, Hess P, et al. Management of Septic emboli in patients with infectious endocarditis. *J Card Surg* 2017; 32: 274–280. PMID: 28417489
276. Akhyari P, Mehrabi A, Adhiwana A, et al. Is simultaneous splenectomy an additive risk factor in surgical treatment for active endocarditis? *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 1261–1266. PMID: 22382703
277. Chou YH, Hsu CC, Tiu CM, et al. Splenic abscess: sonographic diagnosis and percutaneous drainage or aspiration. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 262–266. PMID: 1612313
278. Ambrosioni J, Hernandez-Meneses M, Téllez A, et al. Hospital Clinic Infective Endocarditis Investigators. The Changing Epidemiology of Infective Endocarditis in the Twenty-First Century. *Curr Infect Dis Rep* 2017; 19: 21. PMID: 28401448
279. Yuan SM. Right-sided infective endocarditis: recent epidemiologic changes. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 199–218. PMID: 24482708
280. Meier-Ewert HK, Gray ME, John RM. Endocardial pacemaker or defibrillator leads with infected vegetations: a single-center experience and consequences of transvenous extraction. *Am Heart J* 2003; 146: 339–344. PMID: 12891205
281. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997; 95: 2098–2107. PMID: 9133520
282. Ye R, Zhao L, Wang C, et al. Clinical characteristics of septic pulmonary embolism in adults: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108: 1–8. PMID: 24183289
283. Goswami U, Brenes JA, Punjabi GV, et al. Associations and outcomes of septic pulmonary embolism. *Open Respir Med J* 2014; 8: 28–33. PMID: 25184008
284. Amraoui S, Tlili G, Sohal M, et al. Contribution of PET Imaging to the Diagnosis of Septic Embolism in Patients With Pacing Lead Endocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9: 283–290. PMID: 26897683
285. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. *Clin Nephrol* 1998; 49: 96–101. PMID: 9524779
286. Revilla A, López J, Vilacosta I, et al. Clinical and prognostic profile of patients with infective endocarditis who need urgent surgery. *Eur Heart J* 2007; 28: 65–71. PMID: 17032690
287. Tleyjeh IM, Ghomrawi HM, Steckelberg JM, et al. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation* 2007; 115: 1721–1728. PMID: 17372170
288. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1782–1787. PMID: 11071965
289. Mahr A, Batteux F, Tubiana S, et al. IMAGE Study Group. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1672–1677. PMID: 24497495
290. Funakoshi S, Kaji S, Yamamuro A, et al. Impact of early surgery in the active phase on long-term outcomes in left-sided native valve infective endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: 836–842.e1. PMID: 21397271
291. Manne MB, Shrestha NK, Lytle BW, et al. Outcomes after surgical treatment of native and prosthetic valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2012; 93: 489–493. PMID: 22206953
292. Abbott KC, Agodoa LY. Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2002; 91: 203–209. PMID: 12053054
293. Kamalakannan D, Pai RM, Johnson LB, et al. Epidemiology and clinical outcomes of infective endocarditis in hemodialysis patients. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 2081–2086. PMID: 17532401
294. Yamane K, Hirose H, Bogar LJ, et al. Surgical treatment of infective endocarditis in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Heart Valve Dis* 2012; 21: 774–782. PMID: 23409361
295. Smeglin A, Ansari M, Skali H, et al. Marantic endocarditis and disseminated intravascular coagulation with systemic emboli in presentation of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1383–1385. PMID: 18323562
296. Stuart JJ, Breyer R. Subacute bacterial endocarditis causing disseminated intravascular coagulation: resolution after valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 454–456. PMID: 6471895
297. Masuda S, Adachi O, Ito K, et al. Successful treatment using recombinant thrombomodulin for disseminated intravascular coagulation associated with recurrent prosthetic valve endocarditis. [Article in Japanese] *Kyobu Geka* 2013; 66: 101–105. PMID: 23381354
298. Motomura N, Miyata H, Tsukihara H, et al. Japan Cardiovascular Surgery Database Organization. Risk model of valve surgery in Japan using the Japan Adult Cardiovascular Surgery Database. *J Heart Valve Dis* 2010; 19: 684–691. PMID: 21214090
299. Miyata H, Motomura N, Tsukihara H, et al. Japan Cardiovascular Surgery Database. Risk models including high-risk cardiovascular procedures: clinical predictors of mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 39: 667–674. PMID: 21050770
300. Gaca JG, Sheng S, Daneshmand MA, et al. Outcomes for endocarditis surgery in North America: a simplified risk scoring system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141: 98–106.e1–2. PMID: 21168017
301. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Car-*

diothorac Surg 2012; 41: 734–744; discussion 744–745. PMID: 22378855
302. 梅原伸大，齊藤聡，津久井宏行，他．JapanSCORE の有用性の検討―Logistic EuroSCORE との比較を含めて．日心外会誌 2013; 42: 94–102.
303. De Feo M, Cotrufo M, Carozza A, et al. The need for a specific risk prediction system in native valve infective endocarditis surgery. *ScientificWorldJournal* 2012; 2012: 307571. PMID: 22536134
304. Di Mauro M, Dato GMA, Barili F, et al. Italian Group of Research for Outcome in Cardiac Surgery (GIROC). A predictive model for early mortality after surgical treatment of heart valve or prosthesis infective endocarditis. The EndoSCORE. *Int J Cardiol* 2017; 241: 97–102. PMID: 28390740
305. Olmos C, Vilacosta I, Habib G, et al. Risk score for cardiac surgery in active left-sided infective endocarditis. *Heart* 2017; 103: 1435–1442. PMID: 28432158
306. Barsic B, Dickerman S, Krajinovic V, et al. International Collaboration on Endocarditis–Prospective Cohort Study Investigators. Influence of the timing of cardiac surgery on the outcome of patients with infective endocarditis and stroke. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 209–217. PMID: 23074311
307. Hosono M, Sasaki Y, Hirai H, et al. Considerations in timing of surgical intervention for infective endocarditis with cerebrovascular complications. *J Heart Valve Dis* 2010; 19: 321–325. PMID: 20583394
308. Miura T, Hamawaki M, Hazama S, et al. Outcome of surgical management for active mitral native valve infective endocarditis: a collective review of 57 patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 62: 488–498. PMID: 24522750
309. 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. PMID: 11767174
310. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン．虚血性心疾患の一次予防ガイドライン（2012 年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_shimamoto_h.pdf
311. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451–2496. PMID: 22922415
312. Hekimian G, Kim M, Passefort S, et al. Preoperative use and safety of coronary angiography for acute aortic valve infective endocarditis. *Heart* 2010; 96: 696–700. PMID: 20424151
313. Fagman E, Perrotta S, Bech-Hanssen O, et al. ECG-gated computed tomography: a new role for patients with suspected aortic prosthetic valve endocarditis. *Eur Radiol* 2012; 22: 2407–2414. PMID: 22622348
314. Huang JS, Ho AS, Ahmed A, et al. Borne identity: CT imaging of vascular infections. *Emerg Radiol* 2011; 18: 335–343. PMID: 21424803
315. Pigrau C, Almirante B, Flores X, et al. Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005; 118: 1287. PMID: 16271915
316. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, et al. The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection. *Am J Med* 2014; 127: 669.e9–669.e15. PMID: 24608019
317. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. *Chest* 2007; 132: 1025–1035. PMID: 17873196
318. López J, Sevilla T, Vilacosta I, et al. Clinical significance of congestive heart failure in prosthetic valve endocarditis. A multicenter study with 257 patients. *Rev Esp Cardiol* (Engl Ed) 2013; 66: 384–390. PMID: 24775821
319. Habib G, Tribouilloy C, Thuny F, et al. Prosthetic valve endocarditis: who needs surgery? A multicentre study of 104 cases. *Heart* 2005; 91: 954–959. PMID: 5958370
320. Remadi JP, Habib G, Nadji G, et al. Predictors of death and impact of surgery in Staphylococcus aureus infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 1295–1302. PMID: 17383330
321. Rubinstein E, Lang R. Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl: 84–89. PMID: 671932
322. Boland JM, Chung HH, Robberts FJ, et al. Fungal prosthetic valve endocarditis: Mayo Clinic experience with a clinicopathological analysis. *Mycoses* 2011; 54: 354–360. PMID: 20406395
323. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, et al. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 50–62. PMID: 11118386
324. Smego RA, Ahmad H. The role of fluconazole in the treatment of Candida endocarditis: a meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2011; 90: 237–249. PMID: 1694646
325. Aranki SF, Santini F, Adams DH, et al. Aortic valve endocarditis. Determinants of early survival and late morbidity. *Circulation* 1994; 90: II175–II182. PMID: 7955248
326. David TE. The surgical treatment of patients with prosthetic valve endocarditis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 7: 47–53. PMID: 7893837
327. Roy P, Tajik AJ, Giuliani ER, et al. Spectrum of echocardiographic findings in bacterial endocarditis. *Circulation* 1976; 53: 474–482. PMID: 1248079
328. 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. PMID: 7917692
329. Anguera I, Miro JM, Evangelista A, et al. Aorto-Cavitary Fistula in Endocarditis Working Group. Periannular complications in infective endocarditis involving native aortic valves. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1254–1260. PMID: 17056342
330. 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. PMID: 7705150
331. 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. PMID: 989258
332. 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; discussion 659. PMID: 12238819
333. 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. PMID: 1869727
334. Lengyel M. The impact of transesophageal echocardiography on the management of prosthetic valve endocarditis: experience of 31 cases and review of the literature. *J Heart Valve Dis* 1997; 6: 204–211. PMID: 9130134
335. 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. PMID: 10492311
336. 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. PMID: 3958357
337. Vlessis AA, Hovaguimian H, Jaggers J, et al. Infective endocarditis: ten-year review of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1217–1222. PMID: 8607686
338. Lalani T, Cabell CH, Benjamin DK, et al. International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) Investigators. Analysis of the impact of early surgery on in-hospital mortality of native valve endocarditis: use of propensity score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. *Circulation* 2010; 121: 1005–1013. PMID: 20159831
339. Liang F, Song B, Liu R, et al. Optimal timing for early surgery in infective endocarditis: a meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016; 22: 336–345. PMID: 26678152
340. Nadji G, Goissen T, Brahim A, et al. Impact of early surgery on 6-month outcome in acute infective endocarditis. *Int J Cardiol* 2008; 129: 227–232. PMID: 17999936
341. Kim DH, Kang DH, Lee MZ, et al. Impact of early surgery on embolic events in patients with infective endocarditis. *Circulation* 2010; 122: S17–S22. PMID: 20837909
342. Sato Y, Satokawa H, Takase S, et al. Efficacy of Early Surgical Strategy for Active Infective Endocarditis. [Article in Japanese] *Kyobu Geka* 2015; 68: 930–935. PMID: 26469260
343. Bannay A, Hoen B, Duval X, et al. AEPEI Study Group. The impact of valve surgery on short- and long-term mortality in left-sided infective endocarditis: do differences in methodological approaches explain previous conflicting results? *Eur Heart J* 2011; 32: 2003–2015. PMID: 19208650
344. Desch S, Freund A, de Waha S, et al. Outcome in patients with left-sided native-valve infective endocarditis and isolated large vegetations. *Clin Cardiol* 2014; 37: 626–633. PMID: 25156579
345. Amin Kashef M, Atreya AR, Hernandez-Montfort J, et al. Not So EASE-Y: How Often do Hospitalized Infective Endocarditis Patients Meet Criteria for Early Surgery? *J Heart Valve Dis* 2016; 25: 72–74. PMID: 27989088
346. Kang DH, Lee S, Kim YJ, et al. Long-Term Results of Early Surgery versus Conventional Treatment for Infective Endocarditis Trial. *Korean Circ J* 2016; 46: 846–850. PMID: 27826345
347. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1125–1129; discussion 1130. PMID: 8607669
348. Ting W, Silverman N, Levitsky S. Valve replacement in patients with endocarditis and cerebral septic emboli. *Ann Thorac Surg* 1991; 51:

18–21; discussion 22. PMID: 1985568
349. Misfeld M, Girrbach F, Etz CD, et al. Surgery for infective endocarditis complicated by cerebral embolism: a consecutive series of 375 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1837–1844. PMID: 24837722
350. Sorabella RA, Han SM, Grbic M, et al. Early Operation for Endocarditis Complicated by Preoperative Cerebral Emboli Is Not Associated With Worsened Outcomes. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 501–508. PMID: 26116483
351. Shang E, Forrest GN, Chizmar T, et al. Mitral valve infective endocarditis: benefit of early operation and aggressive use of repair. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1728–1733; discussion 1734. PMID: 19463586
352. Fukuda W, Daitoku K, Minakawa M, et al. Management of infective endocarditis with cerebral complications. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20: 229–236. PMID: 23558229
353. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン．弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン（2012 年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_ookita_h.pdf
354. López J, Revilla A, Vilacosta I, et al. Definition, clinical profile, microbiological spectrum, and prognostic factors of early-onset prosthetic valve endocarditis. *Eur Heart J* 2007; 28: 760–765. PMID: 17255216
355. Mahesh B, Angelini G, Caputo M, et al. Prosthetic valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 1151–1158. PMID: 16122521
356. Tornos P, Almirante B, Olona M, et al. Clinical outcome and long-term prognosis of late prosthetic valve endocarditis: a 20-year experience. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 381–386. PMID: 9114189
357. Akowuah EF, Davies W, Oliver S, et al. Prosthetic valve endocarditis: early and late outcome following medical or surgical treatment. *Heart* 2003; 89: 269–272. PMID: 12591827
358. John MD, Hibberd PL, Karchmer AW, et al. Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: optimal management and risk factors for death. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1302–1309. PMID: 9636852
359. Wolff M, Witchitz S, Chastang C, et al. Prosthetic valve endocarditis in the ICU. Prognostic factors of overall survival in a series of 122 cases and consequences for treatment decision. *Chest* 1995; 108: 688–694. PMID: 7656617
360. Gordon SM, Serkey JM, Longworth DL, et al. Early onset prosthetic valve endocarditis: the Cleveland Clinic experience 1992–1997. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1388–1392. PMID: 10881810
361. Sohail MR, Martin KR, Wilson WR, et al. Medical versus surgical management of Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis. *Am J Med* 2006; 119: 147–154. PMID: 16443417
362. Wang A, Pappas P, Anstrom KJ, et al. International Collaboration on Endocarditis Investigators. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis: a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J* 2005; 150: 1086–1091. PMID: 16291003
363. Hill EE, Herregods MC, Vanderschueren S, et al. Management of prosthetic valve infective endocarditis. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1174–1178. PMID: 18394454
364. Castillo JC, Anguita MP, Torres F, et al. Long-term prognosis of early and late prosthetic valve endocarditis. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1185–1187. PMID: 15110221
365. Delahaye F, Célard M, Roth O, et al. Indications and optimal timing for surgery in infective endocarditis. *Heart* 2004; 90: 618–620. PMID: 15145858
366. Attaran S, Chukwuemeka A, Punjabi PP, et al. Do all patients with prosthetic valve endocarditis need surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15: 1057–1061. PMID: 22922449
367. Truninger K, Attenhofer Jost CH, Seifert B, et al. Long term follow up of prosthetic valve endocarditis: what characteristics identify patients who were treated successfully with antibiotics alone? *Heart* 1999; 82: 714–720. PMID: 10573500
368. Chirouze C, Alla F, Fowler VG, et al. ICE Prospective Investigators. Impact of early valve surgery on outcome of Staphylococcus aureus prosthetic valve infective endocarditis: analysis in the International Collaboration of Endocarditis-Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 741–749. PMID: 25389255
369. Karchmer AW, Bayer AS. Editorial commentary: surgical therapy for Staphylococcus aureus prosthetic valve endocarditis: proceed with caution (Caveat Emptor). *Clin Infect Dis* 2015; 60: 750–752. PMID: 25389250
370. Edwards MB, Ratnatunga CP, Dore CJ, et al. Thirty-day mortality and long-term survival following surgery for prosthetic endocarditis: a study from the UK heart valve registry. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 14: 156–164. PMID: 9755001
371. de Kerchove L, Vanoverschelde JL, Poncelet A, et al. Reconstructive surgery in active mitral valve endocarditis: feasibility, safety and durability. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 592–599. PMID: 17270457
372. de Kerchove L, Price J, Tamer S, et al. Extending the scope of mitral valve repair in active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: S91–S95. PMID: 22306214
373. Dreyfus G, Serraf A, Jebara VA, et al. Valve repair in acute endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 706–711; discussion 712–713. PMID: 2339926
374. David TE. Aortic valve repair for active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 127–128. PMID: 22345288
375. Mayer K, Aicher D, Feldner S, et al. Repair versus replacement of the aortic valve in active infective endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 122–127. PMID: 22430178
376. Lopes S, Calvinho P, de Oliveira F, et al. Allograft aortic root replacement in complex prosthetic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 126–130; discussion 131–132. PMID: 17408962
377. Takkenberg JJ, Klieverik LM, Bekkers JA, et al. Allografts for aortic valve or root replacement: insights from an 18-year single-center prospective follow-up study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 851–859. PMID: 17350857
378. Okada K, Okita Y. Surgical treatment for aortic periannular abscess/pseudoaneurysm caused by infective endocarditis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61: 175–181. PMID: 23161575
379. Prat A, Fabre OH, Vincentelli A, et al. Ross operation and mitral homograft for aortic and tricuspid valve endocarditis. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 1450–1452. PMID: 9594888
380. Schmidtke C, Dahmen G, Sievers HH. Subcoronary Ross procedure in patients with active endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 36–39. PMID: 17184627
381. Thuny F, Giorgi R, Habachi R, et al. Excess mortality and morbidity in patients surviving infective endocarditis. *Am Heart J* 2012; 164: 94–101. PMID: 22795288
382. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Immediate and long-term outcome of left-sided infective endocarditis. A 12-year prospective study from a contemporary cohort in a referral hospital. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: E522–E530. PMID: 23077981
383. Murashita T, Sugiki H, Kamikubo Y, et al. Surgical results for active endocarditis with prosthetic valve replacement: impact of culture-negative endocarditis on early and late outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1104–1111. PMID: 15541970
384. Martínez-Sellés M, Muñoz P, Estevez A, et al. GAME Study Group. Long-term outcome of infective endocarditis in non-intravenous drug users. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 1213–1217. PMID: 18990319
385. Fedoruk LM, Jamieson WR, Ling H, et al. Predictors of recurrence and reoperation for prosthetic valve endocarditis after valve replacement surgery for native valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 326–333. PMID: 19185146
386. Alagna L, Park LP, Nicholson BP, et al. Repeat endocarditis: analysis of risk factors based on the International Collaboration on Endocarditis - Prospective Cohort Study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 566–575. PMID: 24102907
387. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン．感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2008 年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_miyatake_h.pdf
388. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736–1754. PMID: 17446442
389. Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005; 91: 715–718. PMID: 15894758
390. National Institute for Health and Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. NICE Guidance 2008. https://www.nice.org.uk/guidance/cg64
391. Delahaye F, M'Hammedi A, Guerpillon B, et al. Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 151–158. PMID: 26791061
392. Chu VH, Sexton DJ, Cabell CH, et al. Repeat infective endocarditis: differentiating relapse from reinfection. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 406–409. PMID: 16007540
393. Renzulli A, Carozza A, Romano G, et al. Recurrent infective endocarditis: a multivariate analysis of 21 years of experience. *Ann Thorac*

Surg 2001; 72: 39–43. PMID: 11465227
394. 中澤誠，石和田稔彦，市田蕗子，他．日本小児循環器学会研究委員会．小児心疾患と成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の管理，治療と予防ガイドライン【ダイジェスト版】．日小児循環器会誌 2012; 28: 6–39.
395. Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, et al. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005; 91: 795–800. PMID: 15894782
396. Tribouilloy C, Rusinaru D, Sorel C, et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in adults with bicuspid aortic valves: a multicentre observational study. *Heart* 2010; 96: 1723–1729. PMID: 20478858
397. Tzemos N, Therrien J, Yip J, et al. Outcomes in adults with bicuspid aortic valves. *JAMA* 2008; 300: 1317–1325. PMID: 18799444
398. Michelena HI, Desjardins VA, Avierinos JF, et al. Natural history of asymptomatic patients with normally functioning or minimally dysfunctional bicuspid aortic valve in the community. *Circulation* 2008; 117: 2776–2784. PMID: 18506017
399. Michel PL, Acar J. Native cardiac disease predisposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl: 2–6. PMID: 7671919
400. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992; 327: 374–379. PMID: 1625711
401. Movva R, Murthy K, Romero-Corral A, et al. Calcification of the mitral valve and annulus: systematic evaluation of effects on valve anatomy and function. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1135–1142. PMID: 23876995
402. Pressman GS, Rodriguez-Ziccardi M, Gartman CH, et al. Mitral Annular Calcification as a Possible Nidus for Endocarditis: A Descriptive Series with Bacteriological Differences Noted. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 572–578. PMID: 28366636
403. Knirsch W, Nadal D. Infective endocarditis in congenital heart disease. Eur J Pediatr 2011; 170: 1111–1127. PMID: 21773669
404. Ortiz C, López J, García H, et al. Clinical classification and prognosis of isolated right-sided infective endocarditis. *Medicine* (Baltimore) 2014; 93: e137. PMID: 25501052
405. Chagnac A, Rudniki C, Loebel H, et al. Infectious endocarditis in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: report of three cases and review of the literature. *Chest* 1982; 81: 346–349. PMID: 7198961
406. Alessandri N, Pannarale G, del Monte F, et al. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy and infective endocarditis: a report of seven cases and a review of the literature. *Eur Heart J* 1990; 11: 1041–1048. PMID: 2282924
407. Roberts WC, Kishel JC, McIntosh CL, et al. Severe mitral or aortic valve regurgitation, or both, requiring valve replacement for infective endocarditis complicating hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 365–371. PMID: 1732366
408. Maron BJ, Lever H. In defense of antimicrobial prophylaxis for prevention of infective endocarditis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2339–2340. PMID: 19958977
409. Dominguez F, Ramos A, Bouza E, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: A multicenter, prospective, cohort study. *Medicine* (Baltimore) 2016; 95: e4008. PMID: 27368014
410. Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, et al. Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999; 99: 2132–2137. PMID: 10217653
411. Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverter-defibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1001–1006. PMID: 21867833
412. Arber N, Pras E, Copperman Y, et al. Pacemaker endocarditis. Report of 44 cases and review of the literature. *Medicine* (Baltimore) 1994; 73: 299–305. PMID: 7984081
413. Duval X, Selton-Suty C, Alla F, et al. Association pour l'Etude et la Prevention de l'Endocardite Infectieuse. Endocarditis in patients with a permanent pacemaker: a 1-year epidemiological survey on infective endocarditis due to valvular and/or pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 68–74. PMID: 15206055
414. Baddour LM, Epstein AE, Erickson CC, et al. A summary of the update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *J Am Dent Assoc* 2011; 142: 159–165. PMID: 21282681
415. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e1159–e1195. PMID: 28298458
416. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: e521–e643. PMID: 24589853
417. Baddour LM. Prophylaxis of infective endocarditis: prevention of the perfect storm. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 Suppl: S37–S41. PMID: 17884356
418. Duval X, Delahaye F, Alla F, et al. AEPEI Study Group. Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1968–1976. PMID: 22624837
419. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, et al. Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 90–94. PMID: 11784225
420. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Association pour l'Etude et la Prévention de l'Endocardite Infectieuse (AEPEI) Study Group. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75–81. PMID: 12090865
421. Wray D, Steed L, Singleton C, et al. Impact of regional comorbidity on infective endocarditis in a southeastern United States medical center. *Am J Med* Sci 2010; 340: 439–447. PMID: 21119330
422. Ruiz M, Sánchez MP, Domínguez JC, et al. Infective endocarditis in patients receiving chronic hemodialysis: clinical features and outcome. *J Heart Valve Dis* 2005; 14: 11–14. PMID: 15700429
423. Goodkin DA, Robinson BM. Fistula versus catheter outcomes: the importance of surgical training. *Kidney Int* 2013; 83: 531–532. PMID: 23446257
424. Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270–3277. PMID: 14638926
425. Gallieni M, Brenna I, Brunini F, et al. Dialysis central venous catheter types and performance. *J Vasc Access* 2014; 15 Suppl: S140–S146. PMID: 24817472
426. Santoro D, Benedetto F, Mondello P, et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 281–294. PMID: 25045278
427. Sullivan NM, Sutter VL, Mims MM, et al. Clinical aspects of bacteremia after manipulation of the genitourinary tract. *J Infect Dis* 1973; 127: 49–55. PMID: 4683102
428. Dyson C, Barnes RA, Harrison GA. Infective endocarditis: an epidemiological review of 128 episodes. *J Infect* 1999; 38: 87–93. PMID: 10342647
429. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet* 2007; 369: 51–59. PMID: 17208642
430. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005; 366: 1809–1820. PMID: 16298220
431. Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, et al. Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2205–2209. PMID: 2229342
432. Roberts GJ, Gardner P, Simmons NA. Optimum sampling time for detection of dental bacteraemia in children. *Int J Cardiol* 1992; 35: 311–315. PMID: 1612793
433. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139–149. PMID: 14726169
434. Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T, et al. Committee on Guideline for Prevention and Management of Infective Endocarditis, Japanese Circulation Society. Current characteristics of infective endocarditis in Japan: an analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J* 2003; 67: 901–905. PMID: 14578594
435. Nakano K, Nomura R, Ooshima T. Streptococcus mutans and cardiovascular diseases. *Jpn Dent Sci Rev* 2008; 44: 29–37.
436. Sharara SL, Tayyar R, Kanafani ZA, et al. HACEK endocarditis: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14: 539–545. PMID: 27124204
437. Nomura R, Kokomoto K, Ohara T, et al. Current knowledge among Japanese experienced general dentists regarding prevention of infective endocarditis. *Odontology* 2018; doi: 10.1007/s10266-018-0344-7.
438. Okell CC, Elliott SD. Bacteremia and oral sepsis with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet* 1935; 2: 869–872.
439. Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, et al. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008; 117: 3118–3125. PMID: 18541739
440. Hall G, Heimdahl A, Nord CE. Bacteremia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1–8. PMID: 10433559

441. Debelian GJ, Olsen I, Tronstad L. Bacteremia in conjunction with endodontic therapy. *Endod Dent Traumatol* 1995; 11: 142–149. PMID: 7641631
442. Everett ED, Hirschmann JV. Transient bacteremia and endocarditis prophylaxis. A review. *Medicine* (Baltimore) 1977; 56: 61–77. PMID: 834137
443. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 1984; 54: 797–801. PMID: 6486031
444. Malinverni R, Overholser CD, Bille J, et al. Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extractions. *Circulation* 1988; 77: 182–187. PMID: 3335066
445. 日本感染症学会，日本化学療法学会，JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会．JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2016―歯性感染症―．日化療会誌 2016; 64: 641–646.
446. McGowan DA, Nair S, MacFarlane TW, et al. Prophylaxis of experimental endocarditis in rabbits using one or two doses of amoxycillin. *Br Dent J* 1983; 155: 88–90. PMID: 6577902
447. Shanson DC. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in the United Kingdom and Europe. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 Suppl: 119–142. PMID: 3119557
448. 日本化学療法学会，日本外科感染症学会，術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会．術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン．日外感染症会誌 2016: 13; 79–158.
449. Glenny AM, Oliver R, Roberts GJ, et al. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD003813. PMID: 24108511
450. Imperiale TF, Horwitz RI. Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. *Am J Med* 1990; 88: 131–136. PMID: 2301438
451. 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. PMID: 9841581
452. Van der Meer JT, Van Wijk W, Thompson J, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135–139. PMID: 1346008
453. Bikdeli B, Wang Y, Kim N, et al. Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2217–2226. PMID: 23994421
454. Cahill TJ, Harrison JL, Jewell P, et al. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017; 103: 937–944. PMID: 28213367
455. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, et al. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; 385: 1219–1228. PMID: 25467569
456. DeSimone DC, Tleyjeh IM, Correa de Sa DD, et al. Incidence of Infective Endocarditis Due to Viridans Group Streptococci Before and After the 2007 American Heart Association's Prevention Guidelines: An Extended Evaluation of the Olmsted County, Minnesota, Population and Nationwide Inpatient Sample. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 874–881. PMID: 26141329
457. Erichsen P, Gislason GH, Bruun NE. The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011. *Eur J Intern Med* 2016; 35: 95–99. PMID: 27339641
458. Mackie AS, Liu W, Savu A, et al. Infective Endocarditis Hospitalizations Before and After the 2007 American Heart Association Prophylaxis Guidelines. *Can J Cardiol* 2016; 32: 942–948. PMID: 26868840
459. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, et al. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011; 342: d2392. PMID: 21540258
460. van den Brink FS, Swaans MJ, Hoogendijk MG, et al. Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017; 3: 141–147. PMID: 28927175
461. Dayer MJ, Chambers JB, Prendergast B, et al. NICE guidance on antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis: a survey of clinicians' attitudes. *QJM* 2013; 106: 237–243. PMID: 23286921
462. Durack DT, Kaplan EL, Bisno AL. Apparent failures of endocarditis prophylaxis. Analysis of 52 cases submitted to a national registry. *JAMA* 1983; 250: 2318–2322. PMID: 6632128
463. Thornhill MH, Dayer MJ, Prendergast B, et al. Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2382–2388. PMID: 25925595
464. Duval X, Alla F, Hoen B, et al. Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e102–e107. PMID: 16705565
465. Franklin M, Wailoo A, Dayer MJ, et al. The Cost-Effectiveness of Antibiotic Prophylaxis for Patients at Risk of Infective Endocarditis. *Circulation* 2016; 134: 1568–1578. PMID: 27840334
466. Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, et al. Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA* 2017; 317: 1652–1660. PMID: 28444279
467. Lockhart PB, Hanson NB, Ristic H, et al. Acceptance among and impact on dental practitioners and patients of American Heart Association recommendations for antibiotic prophylaxis. *J Am Dent Assoc* 2013; 144: 1030–1035. PMID: 23989842
468. Maragh SL, Otley CC, Roenigk RK, et al. Division of Dermatologic Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN. Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery: updated guidelines. *Dermatol Surg* 2005; 31: 83–91. PMID: 15720101
469. Patel D, Jahnke MN. Serious Complications from Staphylococcal aureus in Atopic Dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2015; 32: 792–796. PMID: 26337792
470. Yamamoto T, Yodogawa K, Wakita S, et al. Recurrent prosthetic valve endocarditis caused by Staphylococcus aureus colonizing skin lesions in severe atopic dermatitis. *Intern Med* 2007; 46: 571–573. PMID: 17473491
471. Onoda K, Mizutan H, Komada T, et al. Atopic dermatitis as a risk factor for acute native valve endocarditis. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 469–471. PMID: 10888108
472. Kayrak M, Bacaksiz A, Gul EE, et al. Long-term immunesuppressive treatment of Pemphigus vulgaris as a predisposing factor for native valve endocarditis: report of two cases. *J Heart Valve Dis* 2011; 20: 360–361. PMID: 21714432
473. 厚生労働省健康局がん・疾病対策課．アレルギー疾患の現状等（平成 28 年 2 月 3 日）．http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10905100-Kenkoukyoku-Ganshippeitaisakuka/0000111693.pdf
474. Forsblom E, Ruotsalainen E, Mölkänen T, et al. Predisposing factors, disease progression and outcome in 430 prospectively followed patients of healthcare- and community-associated Staphylococcus aureus bacteraemia. *J Hosp Infect* 2011; 78: 102–107. PMID: 21511366
475. Yamada Y, Ohkusu K, Yanagihara M, et al. Prosthetic valve endocarditis caused by Bartonella quintana in a patient during immunosuppressive therapies for collagen vascular diseases. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 70: 395–398. PMID:21558050
476. Fang G, Keys TF, Gentry LO, et al. Prosthetic valve endocarditis resulting from nosocomial bacteremia. A prospective, multicenter study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 560–567. PMID: 8363166
477. Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Tornos P, et al. Contemporary epidemiology and prognosis of health care-associated infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1287–1297. PMID: 18834314
478. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1851–1859. PMID: 17481444
479. de Oliveira JC, Martinelli M, Nishioka SA, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large, prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 29–34. PMID: 19808441
480. Baxi SM, Shuman EK, Scipione CA, et al. Impact of postplacement adjustment of peripherally inserted central catheters on the risk of bloodstream infection and venous thrombus formation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 785–792. PMID: 23838218
481. Pericás JM, Zboromyrska Y, Cervera C, et al. Enterococcal endocarditis revisited. *Future Microbiol* 2015; 10: 1215–1240. PMID: 26118390
482. Dahl A, Bruun NE. Enterococcus faecalis infective endocarditis: focus on clinical aspects. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 1247–1257. PMID: 24073680
483. Holbrook J, Minocha J, Laumann A. Body piercing: complications and prevention of health risks. *Am J Clin Dermatol* 2012; 13: 1–17. PMID: 22175301
484. Nakamura Y, Tagusari O, Seike Y, et al. Prevalence of periodontitis and optimal timing of dental treatment in patients undergoing heart valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12: 696–700. PMID: 21339340
485. Terezhalmy GT, Safadi TJ, Longworth DL, et al. Oral disease burden in patients undergoing prosthetic heart valve implantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 402–404. PMID: 9033308
486. Krennmair G, Auer J, Krainhöfner M, et al. Odontogenic infection sources in patients scheduled for cardiac valve replacement. *Oral Health Prev Dent* 2007; 5: 153–159. PMID: 17722443
487. Starkebaum M, Durack D, Beeson P. The "incubation period" of subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med* 1977; 50: 49–58. PMID: 848048
488. Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, et al. Poor oral hygiene as a

risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 1238–1244. PMID: 19797553
489. Cotti E, Arrica M, Di Lenarda A, et al. The perioperative dental screening and management of patients undergoing cardiothoracic, vascular surgery and other cardiovascular invasive procedures: A systematic review. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 409–425. PMID: 28094561
490. Jenkins GW, Holmes A, Colman-Nally J, et al. What is the role of the oral and maxillofacial department in the preoperative management of patients awaiting cardiac operations? *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015; 53: 442–445. PMID: 25798756
491. Smith MM, Barbara DW, Mauermann WJ, et al. Morbidity and mortality associated with dental extraction before cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2014; 97: 838–844. PMID: 24360092
492. Hakeberg M, Dernevik L, Gatzinsky P, et al. The significance of oral health and dental treatment for the postoperative outcome of heart valve surgery. *Scand Cardiovasc J* 1999; 33: 5–8. PMID: 10093852
493. Bratel J, Kennergren C, Dernevik L, et al. Treatment of oral infections prior to heart valve surgery does not improve long-term survival. *Swed Dent J* 2011; 35: 49–55. PMID: 21827014
494. Wu GH, Manzon S, Badovinac R, et al. Oral health, dental treatment, and cardiac valve surgery outcomes. *Spec Care Dentist* 2008; 28: 65–72. PMID: 18402620
495. Fukunaga N, Okada Y, Konishi Y, et al. Pay attention to valvular disease in the presence of atopic dermatitis. *Circ J* 2013; 77: 1862–1866. PMID: 23535217
496. Coward K, Tucker N, Darville T. Infective endocarditis in Arkansan children from 1990 through 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1048–1052. PMID: 14688563
497. Schollin J, Bjarke B, Wesström G. Infective endocarditis in Swedish children. I. Incidence, etiology, underlying factors and port of entry of infection. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 993–998. PMID: 3564983
498. Rushani D, Kaufman JS, Ionescu-Ittu R, et al. Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation* 2013; 128: 1412–1419. PMID: 24060942
499. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, et al. Turning 18 with congenital heart disease: prediction of infective endocarditis based on a large population. *Eur Heart J* 2011; 32: 1926–1934. PMID: 21217144
500. Saiman L, Prince A, Gersony WM. Pediatric infective endocarditis in the modern era. *J Pediatr* 1993; 122: 847–853. PMID: 8501558
501. García-Teresa MA, Casado-Flores J, Delgado Domínguez MA, et al. Spanish Central Venous Catheter Pediatric Study Group. Infectious complications of percutaneous central venous catheterization in pediatric patients: a Spanish multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 466–476. PMID: 17235512
502. Johnson JA, Boyce TG, Cetta F, et al. Infective endocarditis in the pediatric patient: a 60-year single-institution review. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 629–635. PMID: 22766082
503. Day MD, Gauvreau K, Shulman S, et al. Characteristics of children hospitalized with infective endocarditis. *Circulation* 2009; 119: 865–870. PMID: 19188508
504. Morris CD, Reller MD, Menashe VD. Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* 1998; 279: 599–603. PMID: 9486754
505. Di Filippo S, Delahaye F, Semiond B, et al. Current patterns of infective endocarditis in congenital heart disease. *Heart* 2006; 92: 1490–1495. PMID: 16818488
506. Rosenthal LB, Feja KN, Levasseur SM, et al. The changing epidemiology of pediatric endocarditis at a children's hospital over seven decades. *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 813–820. PMID: 20414646
507. Ware AL, Tani LY, Weng HY, et al. Resource utilization and outcomes of infective endocarditis in children. *J Pediatr* 2014; 165: 807–812. e1. PMID: 25064162
508. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, et al. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1487–1515. PMID: 26373317
509. Tissières P, Gervaix A, Beghetti M, et al. Value and limitations of the von Reyn, Duke, and modified Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis in children. *Pediatrics* 2003; 112: e467–e471. PMID: 14654647
510. 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. PMID: 10362209
511. Habib G. Infective Endocarditis; Epidemiology, Diagnosis, Imaging, Therapy, and Prevention. Springer International Publishing 2016.
512. Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, et al. Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 114–118. PMID: 18157976
513. Murakami T, Niwa K, Yoshinaga M, et al. Factors associated with surgery for active endocarditis in congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2012; 157: 59–62. PMID: 21176981
514. Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA. Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2181–2185. PMID: 10834973
515. Kavey RE, Frank DM, Byrum CJ, et al. Two-dimensional echocardiographic assessment of infective endocarditis in children. *Am J Dis Child* 1983; 137: 851–856. PMID: 6613950
516. Barbour SI, Louie EK, O'Keefe JP. Penetration of the atrialventricular septum by spread of infection from aortic valve endocarditis: early diagnosis by transesophageal echocardiography and implications for surgical management. *Am Heart J* 1996; 132: 1287–1289. PMID: 8969587
517. Scohy TV, Gommers D, Jan ten Harkel AD, et al. Intraoperative evaluation of micromultiplane transesophageal echocardiographic probe in surgery for congenital heart disease. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 241–246. PMID: 17482518
518. Koneru JN, Ellenbogen KA. Detection of transvenous pacemaker and ICD lead vegetations: the ICE cold facts. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1406–1408. PMID: 23433559
519. Narducci ML, Pelargonio G, Russo E, et al. Usefulness of intracardiac echocardiography for the diagnosis of cardiovascular implantable electronic device-related endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1398–1405. PMID: 23500279
520. Chambers J, Sandoe J, Ray S, et al. The infective endocarditis team: recommendations from an international working group. *Heart* 2014; 100: 524–527. PMID: 23990639
521. Trifunovic D, Vujisic-Tesic B, Obrenovic-Kircanski B, et al. The relationship between causative microorganisms and cardiac lesions caused by infective endocarditis: New perspectives from the contemporary cohort of patients. *J Cardiol* 2018; 71: 291–298. PMID: 29055511
522. Pachirat O, Klungboonkrong V. Perivalvular abscesses due to Staphylococcus aureus endocarditis comparison with Streptococcus viridans endocarditis and incremental value of transesophageal echocardiography. *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 467–473. PMID: 10863891
523. Ferrieri P, Gewitz MH, Gerber MA, et al. Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. Unique features of infective endocarditis in childhood. *Circulation* 2002; 105: 2115–2126. PMID: 11980694
524. Martin JM, Neches WH, Wald ER. Infective endocarditis: 35 years of experience at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 669–675. PMID: 9145742
525. Shamszad P, Khan MS, Rossano JW, et al. Early surgical therapy of infective endocarditis in children: a 15-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 506–511. PMID: 23312102
526. Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794–1801. PMID: 9178793
527. Kokomoto K, Nomura R, Ohara T, et al. Current knowledge among pediatric dentistry specialists in Japan regarding prevention of infective endocarditis. Pediatric Dental Journal. In press.
528. Dajani AS, Bawdon RE, Berry MC. Oral amoxicillin as prophylaxis for endocarditis: what is the optimal dose? *Clin Infect Dis* 1994; 18: 157–160. PMID: 8161620
529. 中澤誠，瀬口正史，高尾篤良．わが国における新生児心疾患の発生状況（厚生省心身障害研究，心疾患研究班研究報告より）．日本小児科学会雑誌 1986; 90: 2578–2587.
530. Pasquali SK, He X, Mohamad Z, et al. Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J* 2012; 163: 894–899. PMID: 22607869
531. Grattan MJ, Power A, Fruitman DS, et al. The Impact of Infective Endocarditis Prophylaxis Recommendations on the Practices of Pediatric and Adult Congenital Cardiologists. *Can J Cardiol* 2015; 31: 1497.e23–1497.e28. PMID: 26319967
532. 中澤誠，丹羽公一郎，吉永正夫，他．小児および成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の予防 , 治療に関する全国調査（第 2 報）．日小児循環器会誌 2004; 20: 668–673.
533. Coulter WA, Coffey A, Saunders ID, et al. Bacteremia in children following dental extraction. *J Dent Res* 1990; 69: 1691–1695. PMID: 2212215
534. Hess J, Holloway Y, Dankert J. Incidence of postextraction bacteremia under penicillin cover in children with cardiac disease. *Pediatrics* 1983; 71: 554–558. PMID: 6550789
535. 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. PMID: 6549771
536. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, et al. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004; 109: 2878–2884. PMID: 15173031
537. Lucas V, Roberts GJ. Odontogenic bacteremia following tooth cleaning procedures in children. *Pediatr Dent* ; 22: 96–100. PMID: 10769852
538. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, et al. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol*; 18: 24–27. PMID: 8960488
539. Nakajima H, Taki M. Incidence of cardiac implantable electronic device infections and migrations in Japan: Results from a 129 institute survey. *J Arrhythm* 2016; 32: 303–307. PMID: 27588154
540. Sohail MR, Eby EL, Ryan MP, et al. Incidence, Treatment Intensity, and Incremental Annual Expenditures for Patients Experiencing a Cardiac Implantable Electronic Device Infection: Evidence From a Large US Payer Database 1-Year Post Implantation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003929. PMID: 27506820
541. Johansen JB, Jørgensen OD, Møller M, et al. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J* 2011; 32: 991–998. PMID: 21252172
542. Sridhar AR, Lavu M, Yarlagadda V, et al. Cardiac Implantable Electronic Device-Related Infection and Extraction Trends in the U.S. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017; 40: 286–293. PMID: 28084622
543. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 166–173. PMID: 17578774
544. Bloom H, Heeke B, Leon A, et al. Renal insufficiency and the risk of infection from pacemaker or defibrillator surgery. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 142–145. PMID: 16492298
545. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart* 2009; 95: 715–720. PMID: 19036758
546. Al-Khatib SM, Lucas FL, Jollis JG, et al. The relation between patients' outcomes and the volume of cardioverter-defibrillator implantation procedures performed by physicians treating Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1536–1540. PMID: 16226180
547. Villamil Cajoto I, Rodríguez Framil M, Van den Eynde Collado A, et al. Permanent transvenous pacemaker infections: An analysis of 59 cases. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 484–488. PMID: 17822660
548. Bongiorni MG, Tascini C, Tagliaferri E, et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace* 2012; 14: 1334–1339. PMID: 22399202
549. del Río A, Anguera I, Miró JM, et al. Hospital Clínic Endocarditis Study Group. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 2003; 124: 1451–1459. PMID: 14555579
550. Cacoub P, Leprince P, Nataf P, et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 480–484. PMID: 9723637
551. Vilacosta I, Sarriá C, San Román JA, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemakers. *Circulation* 1994; 89: 2684–2687. PMID: 8205682
552. Victor F, De Place C, Camus C, et al. Pacemaker lead infection: echocardiographic features, management, and outcome. *Heart* 1999; 81: 82–87. PMID: 10220550
553. Golzio PG, Fanelli AL, Vinci M, et al. Lead vegetations in patients with local and systemic cardiac device infections: prevalence, risk factors, and therapeutic effects. *Europace* 2013; 15: 89–100. PMID: 22968846
554. Bongiorni MG, Di Cori A, Soldati E, et al. Intracardiac echocardiography in patients with pacing and defibrillating leads: a feasibility study. *Echocardiography* 2008; 25: 632–638. PMID: 18652009
555. Dalal A, Asirvatham SJ, Chandrasekaran K, et al. Intracardiac echocardiography in the detection of pacemaker lead endocarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 1027–1028. PMID: 12221430
556. Erba PA, Sollini M, Conti U, et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1075–1086. PMID: 24011775
557. Sarrazin JF, Philippon F, Tessier M, et al. Usefulness of fluorine-18 positron emission tomography/computed tomography for identification of cardiovascular implantable electronic device infections. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1616–1625. PMID: 22538331
558 Ahmed FZ, James J, Cunnington C, et al. Early diagnosis of cardiac implantable electronic device generator pocket infection using ^{18}F-FDG-PET/CT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 521–530. PMID: 25651856
559. Rundström H, Kennergren C, Andersson R, et al. Pacemaker endocarditis during 18 years in Göteborg. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 674–679. PMID: 15370655
560. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al. Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 2003; 108: 2015–2031. PMID: 14568887
561. Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, et al. Heart Rhythm Society. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009; 6: 1085–1104. PMID: 19560098
562. Grammes JA, Schulze CM, Al-Bataineh M, et al. Percutaneous pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator lead extraction in 100 patients with intracardiac vegetations defined by transesophageal echocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 886–894. PMID: 20185039
563. Goya M, Nagashima M, Hiroshima K, et al. Lead extractions in patients with cardiac implantable electronic device infections: Single center experience. *J Arrhythm* 2016; 32: 308–312. PMID: 27588155
564. Okamura H, Yasuda S, Sato S, et al. Initial experience using Excimer laser for the extraction of chronically implanted pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads in Japanese patients. *J Cardiol* 2013; 62: 195–200. PMID: 23727152
565. Tanawuttiwat T, Gallego D, Carrillo RG. Lead extraction experience with high frequency excimer laser. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37: 1120–1128. PMID: 24766604
566. Pecha S, Linder M, Gosau N, et al. Lead extraction with high frequency laser sheaths: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51: 902–905. PMID: 28137751
567. Reynolds D, Duray GZ, Omar R, et al. Micra Transcatheter Pacing Study Group. A Leadless Intracardiac Transcatheter Pacing System. *N Engl J Med* 2016; 374: 533–541. PMID: 26551877
568. Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, et al. A leadless pacemaker in the real-world setting: The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry. *Heart Rhythm* 2017; 14: 1375–1379. PMID: 28502871
569. Klug D, Balde M, Pavin D, et al. PEOPLE Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007; 116: 1349–1355. PMID: 17724263
570. Revilla A, López J, Villacorta E, et al. Isolated right-sided valvular endocarditis in non-intravenous drug users. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61: 1253–1259. PMID: 19080963
571. San Román JA, Vilacosta I, López J, et al. Role of transthoracic and transesophageal echocardiography in right-sided endocarditis: one echocardiographic modality does not fit all. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 807–814. PMID: 22727494
572. Ribera E, Miró JM, Cortés E, et al. Influence of human immunodeficiency virus 1 infection and degree of immunosuppression in the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2043–2050. PMID: 9778205
573. Wang TK, Oh T, Voss J, et al. Characteristics and outcomes for right heart endocarditis: six-year cohort study. *Heart Lung Circ* 2014; 23: 625–627. PMID: 24618277
574. Martín-Dávila P, Navas E, Fortún J, et al. Analysis of mortality and risk factors associated with native valve endocarditis in drug users: the importance of vegetation size. *Am Heart J* 2005; 150: 1099–1106. PMID: 16291005
575. De Rosa FG, Cicalini S, Canta F, et al. Infective endocarditis in intravenous drug users from Italy: the increasing importance in HIV-infected patients. *Infection* 2007; 35: 154–160. PMID: 17565456
576. Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, et al. Endocarditis caused by Staphylococcus aureus: A reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine* (Baltimore) 2009; 88: 1–22. PMID: 19352296
577. Dawood MY, Cheema FH, Ghoreishi M, et al. Contemporary outcomes of operations for tricuspid valve infective endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 539–546. PMID: 25527426
578. Musci M, Siniawski H, Pasic M, et al. Surgical treatment of right-sided active infective endocarditis with or without involvement of the left heart: 20-year single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 118–125. PMID: 17412606
579. Kebed KY, Bishu K, Al Adham RI, et al. Pregnancy and postpartum infective endocarditis: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1143–1152. PMID: 24997091
580. Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 guidelines for the management of adults with congenital heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Asso-

ciation Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines on the Management of Adults With Congenital Heart Disease). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: e143–e263. PMID: 19038677
581. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン．心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン（2010 年改訂版）．http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010niwa.h.pdf
582. Mann DL, Zipes PD, Libby PL, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume 10th Edition. Saunders, 2014: 1524–1550.
583. Vlachostergios PJ, Daliani DD, Dimopoulos V, et al. Nonbacterial thrombotic (marantic) endocarditis in a patient with colorectal cancer. *Onkologie* 2010; 33: 456–459. PMID: 20838062
584. Singh V, Bhat I, Havlin K. Marantic endocarditis (NBTE) with systemic emboli and paraneoplastic cerebellar degeneration: uncommon presentation of ovarian cancer. *J Neurooncol* 2007; 83: 81–83. PMID: 17205388
585. Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* (Baltimore) 1985; 64: 16–35. PMID: 3965856
586. Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, et al. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med* 2007; 120: 636–642. PMID: 17602939
587. D'Alton JG, Preston DN, Bormanis J, et al. Multiple transient ischemic attacks, lupus anticoagulant and verrucous endocarditis. *Stroke* 1985; 16: 512–514. PMID: 4002268
588. Asopa S, Patel A, Khan OA, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32: 696–701. PMID: 17881239
589. Joffe II, Jacobs LE, Owen AN, et al. Noninfective valvular masses: review of the literature with emphasis on imaging techniques and management. *Am Heart J* 1996; 131: 1175–1183. PMID: 8644598
590. Edoute Y, Haim N, Rinkevich D, et al. Cardiac valvular vegetations in cancer patients: a prospective echocardiographic study of 200 patients. *Am J Med* 1997; 102: 252–258. PMID: 9217593
591. Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2002; 33: 1267–1273. PMID: 11988602
592. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease –native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 457S–482S. PMID: 15383481
593. Dandekar UP, Watkin R, Chandra N, et al. Aortic valve replacement for Libman-Sacks endocarditis. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 669–671. PMID: 19632441
594. Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, et al. Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7: 27–35. PMID: 28164010
595. Oliver L, Lavoute C, Giorgi R, et al. Infective endocarditis in octogenarians. *Heart* 2017; 103: 1602–1609. PMID: 28432160
596. Chirillo F. It is not how old you are, it is how you are old: need for changes in the management of infective endocarditis in the elderly. *Heart* 2017; 103: 1562–1564. PMID: 28455298
597. Remadi JP, Nadji G, Goissen T, et al. Infective endocarditis in elderly patients: clinical characteristics and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35: 123–129. PMID: 19062301