

(東女医大誌 第51巻 第4号)
頁 399~424 昭和56年4月)

小児期感染性心内膜炎の臨床的研究

東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所 循環器小児科 (主任：高尾篤良教授)

高 見 沢 邦 武
タカ ミ サワ クニ タケ

(受付 昭和56年2月13日)

A Clinical Study of Infective Endocarditis in Children

Kunitake TAKAMIZAWA, M.D.

Department of Pediatric Cardiology (Director: Prof. Atsuyoshi TAKAO)

The Heart Institute of Japan

Tokyo Women's Medical College

Infective endocarditis (IE) continues to be an important and challenging clinical problem. The clinical manifestations and antimicrobial therapy of IE differ in children from those in adults. The predisposing factors are often of a different nature compared with those in the past and continue to change.

From May, 1965, to the end of 1980, fifty-six patients with IE in infants, children and adolescents under 19 years of age, were admitted to the Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical College. Those patients, who developed IE immediately after a cardiac surgery, were excluded from this study except those who developed IE 3 months or more after the cardiac surgery. The latter constitute the surgical group in this series. Clinical profile of the patients were studied to provide current trends for incidence, mortality, physical manifestations, management and prophylaxis of IE in a pediatric populations.

The results were as follows:

- 1) The incidence was approximately 3.39 per 1,000 hospital admissions.
- 2) Although IE under two years of age was reported to be rare, 5 patients (9%) were observed in this series. The age of the series ranged from 9 months to 19 years of age. The patients from 6 to 10 years of age were most common and sex incidence was predominant in male.
- 3) In symptomatology, fever was always observed in the present series. However, splenomegaly, changing heart murmur and Osler's node which were classical signs of IE were not common and seen under 30% of the cases.
- 4) All patients had a underlying heart disease, such as ventricular septal defect, tetralogy of Fallot, coronary arterio-venous fistula, or acquired heart disease, such as aortic valvular regurgitation, mitral valvular regurgitation.
- 5) Among the triggering factors, dental extractions and other dental procedures were most common. Also mentionable were presence of infective foci, such as otitis media, acute bacterial pneumonia and

urinary tract infection, and surgical procedures, such as cardiac catheterization, trans-venous pacemaker, cardiac surgery and induced abortion in the past history preceding 1 to 2 months the onset of IE.

6) *Streptococcus viridans* was the most common causative organism and *staphylococcus aureus* was the second. In the group with history of a cardiac surgery (surgical group), gram-negative microorganism and fungus were found besides the above mentioned two organisms. The sensitivity of *streptococcus viridans* to penicillin, streptomycin and other aminoglycoside antibiotics were markedly decreased contrary to our expectation. Penicillin with or without streptomycin which was the first choice regimen to the streptococcal IE recommended by AHA Committee and many authors, was ineffective in the majority of the cases in the present series.

7) The mortality rate of this series was 23%. The most poor prognosis was observed in IE due to *staphylococcus aureus* with the over all mortality rate of 63%.

8) Prophylaxis of IE were discussed in connection with the above mentioned results. All physicians, especially dentists, urologists, otorhinolaryngologists and general or orthopedic surgeons, who are going to examine or treat a patient with a heart disease should be on alert against possible occurrence of IE after their procedures. Therefore, they should consult his patient to a pediatric cardiologist or give prophylaxis for IE before their procedures to protect him from life-threatening IE.

目 次

緒言

病名と歴史的背景

研究対象と研究方法

研究結果

- 1) 発生頻度と年次的変遷
- 2) 年齢, 性別
- 3) 臨床症状と徴候
- 4) 検査所見
- 5) 誘因と原因菌
- 6) 原因菌の種類と予後
- 7) 基礎心疾患の種類と重症度
- 8) 原因菌の薬剤感受性と治療
- 9) 合併症と後遺症
- 10) 予後
 - i) 発症より診断までの期間と入院期間
 - ii) 治癒率
 - iii) 死亡例の検討

考按

まとめ

文献

緒 言

感染性心内膜炎 (Infective Endocarditis 以下 IE と略称する) は主として細菌感染が原因とな

り, 心内膜, 弁膜に疣贅が形成され, 更に破壊された疣贅は肺・脳・腎・脾など全身の臓器に達し, 梗塞をおこし, 自然治癒の期待できない疾患である¹⁾²⁾. ペニシリン, サルファ剤などに続く多数の抗生物質の開発にともない, 治癒率は著しく向上したが^{3)~6)}, 今日もなお, 罹病の減少傾向はみられず⁷⁾⁸⁾⁹⁾, 死亡率も依然として20%前後⁵⁾⁷⁾⁸⁾みられている. 本症の減少しない理由として諸種の要因が考えられる. 近年, 数多くの広域抗生物質が開発され, 使用されているため, IE 原因菌に変化¹⁰⁾がみられ, 多剤耐性菌の出現, 真菌類の増加, 菌不明例の増加がみられている^{11)~14)}. また IE の臨床症状の変化¹²⁾, 基礎心疾患の変遷¹³⁾, 心臓病学の進歩による心疾患発見数の増加および誘因の増加などが考えられる. いいかえれば, 原因となる細菌, 真菌, リケッチア, ウィルスなどの毒力と本症の素因, 背景に変化が生じ, 本症の病態に変動があらわれたともいえる.

内外における IE に関する報告^{10)~17)}は数多くみられるが, そのうちの殆んどが成人例である. 本邦において小児科領域での経験は少なく, 多数例を検討した報告は喜里山ら¹⁸⁾ (15例の先天性心

疾患合併例), 著者ら^{19) 20) 21)}らの報告をみるのみである。また臨床症状においては成人例と若干の相違がみられる。そこで, 小児期本症の多数例について臨床病理的検索を行ない, 本症の臨床診断, 治療, 予後および発病予防に関して考察を行なった。

病名と歴史的背景

細菌性心内膜炎 (Bacterial endocarditis) についての歴史は古く, 最初の記載は Fernal(1554)²²⁾までさかのぼる。その後は Lancici (1707)^{6) 16)}により Subacute bacterial endocarditis について臨床的ならびに病理学的所見の報告がみられている。Matthew Baillie (1797)²²⁾は Rheumatic endocarditis と Bacterial endocarditis について明確に区別し, William Senhouse Kirkes (1852)²²⁾は本症における Systemic embolization は心臓弁膜にできた疣贅の流出によつておこるのであると指摘している。その後, 細菌学の発達とともに, Winge と Heiberg (1870)²²⁾は剖検心の弁膜疣贅に Microorganism を証明した。William Osler (1885)²³⁾は 209例の Malignant endocarditis を検討し, リウマチ性の弁膜症が常に存在していたと発表した。1900年代にはいると臨床分野での研究がすすみ, Horder (1905)^{16) 22)}は血液培養の方法を記載し, 患者の血液内より Streptococcus viridans を証明し, 本症を Endocarditis lenta と命名した。同年 Liebmann と Cellek (1910)¹⁶⁾は本症に Subacute bacterial endocarditis (SBE) の名称を提唱した。Leo Loewe (1944)^{6) 24)}は新しい薬剤であるペニシリンを臨床に用いて, 7例の治療に成功した。その後, 新しい抗生物質の開発により, 本症の治療成績は向上し, 現在にいたっている。

本症の分類は臨床的には急性型 (Acute form) と亜急性型 (Subacute form) とに二分される^{2) 16)}。これは原因菌の毒力と宿主側 (患者) の抵抗力の相違により, 臨床的経過が異なることに注目し, 分類されたものである。細菌学的には原因菌の種類とその毒性とが問題になる。病理学的には組織の破壊が心内膜にとどまらず, 感染と二次的塞栓

が心臓, そのほかの全身諸臓器に生じる。心臓の状態を重視した場合には Mural endocarditis^{25) 26)}ともいわれている。最近では本症の Acute form (Sepsis) と Subacute form (SBE) とには本質的な差がみられぬため, Bacterial endocarditis^{22) 27) 28)}と一括し, さらに細菌以外の原因をも含めて Infective endocarditis (IE)^{25) 26) 28)}と呼称されている。

研究対象と研究方法

対象は1965年から1980年までの16年間に東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所に入院した20歳以下の IE 患者56例である。心血管系手術既往歴のない41例を I 群とし, 心血管系手術後3カ月以上経過して IE の発症している15例を II 群とした。心血管系手術に引き続き発症した急性感染性心内膜炎 (術後敗血症) は対象より除外した。

本症の診断基準は以下の項目を満足するものとした。

- 1) 典型的臨床像 (発熱, 脾腫, 血管塞栓症状, 心雑音の変化), 血液培養陽性, あるいは剖検, 血栓, 疣贅より原因菌を証明したもの。
- 2) 典型的臨床像, 血液培養陰性なるも7日以上発熱を示すもの。

診断基準1)に該当するもの I 群33例, II 群15例であり, 2)に該当するものは I 群8例であつた。

基礎心疾患は1) 臨床心臓病学的診断2例, 2) 心臓カテーテル・心臓血管造影法46例, 3) 心臓血管系手術 (IE 治療後の手術例も含む) 33例, 4) 剖検12例により診断した。

以上の対象例に対し, 1) 発生頻度と年次的変遷, 2) 年齢・性別, 3) 臨床症状と徴候, 4) 検査所見, 5) 誘因と原因菌との関係, 6) 原因菌の種類と予後, 7) 基礎心疾患の種類と重症度, 8) 原因菌の薬剤感受性と治療, 9) 合併症と後遺症, 10) 予後, 11) 死亡例などの各項目について検討した。

研究結果

1) 発生頻度と年次的変遷 (図1, 2)

1965年から1980年にいたる16年間の総数は I 群41例, II 群15例であつた。1年間の平均罹患者は

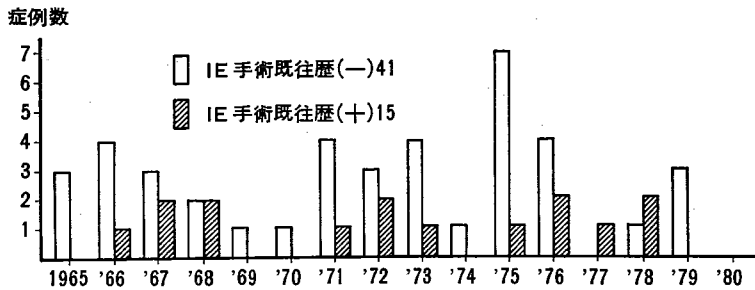


図1 小児期感染性心内膜炎の年次的変遷 (1965~1980) (東京女子医大心研循環器小児科)

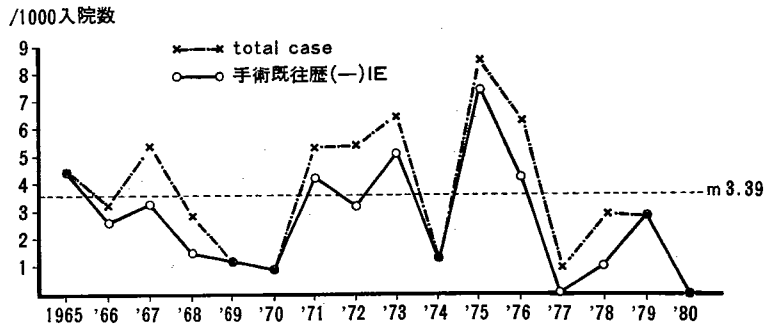


図2 小児期感染性心内膜炎の発生頻度と年次的変遷 (1965~1980)

表1 年齢, 性, 基礎心疾患別の症例数

年 齢	男		女		CHD		AHD		total		
	I群	II群	I群	II群	I群	II群	I群	II群	I	II	合計
2歳以下	1	—	4	—	5	—	—	—	5	—	5
3~5歳	5	3	2	—	7	3	—	—	7	3	10
6~10歳	6	2	8	3	14	5	—	—	14	5	19
11~15歳	3	1	3	2	6	3	—	—	6	3	9
16~19歳	5	4	4	—	5	4	4	—	9	4	13
合 計	20	10	21	5	37	15	4	—	41	15	56

I群2.56例, II群0.94例であった。I群では1969, 1970, 1974年は各々1例と少なかつたが, 1975年には7例と急激に増加した。1977, 1978年は再び少なくなり, 1979年は年平均数とほぼ等しくなっている。I群における入院ベッド1000に対する年次的変遷では図2に示したごとくで最近の3年間はやや減少と思われる。I群, II群をあわせた年間平均発病者数は3.4例であった。

2) 性別, 年齢 (表1)

I群では男20例, 女21例, II群では男10例, 女5例であり, 両者の合計ではやや男に多くみられた。年齢別にみると2歳以下はI群に5例, II群

ではなく, 6歳から10歳にかけてI群に14例, II群に5例ともつとも多く, 16歳以上の例はI群9例中4例が後天性心疾患に合併したものであった。II群の4例は先天性心疾患に合併していた。

3) 入院時臨床症状の検討 (表2)

発熱そのほかの臨床症状の出現(発症)より診断までの期間は平均1.5カ月を経過していた。入院時における各臨床症状のうち, 発熱は全例に認められた。嘔気, 嘔吐, 関節痛, 呼吸困難などが30%前後みられ, 以下易疲労, 胸痛, 腹痛, 頭痛, 動悸などであった。また主な徴候では肝腫が64%にみられ, 出血斑, 顔色不良(蒼白, 紅潮), 脾

表2 感染性心内膜炎入院時の症状と徴候

症 状	例数	%	症 例	例数	%
発熱	56	100	肝腫	36	64
嘔気・嘔吐	16	27	顔面蒼白	24	43
関節痛・筋肉痛	16	27	出血斑	20	36
呼吸困難	16	27	脾腫	17	30
易疲労	13	23	心雑音の変化	16	29
腹痛	8	14	鼻出血	11	20
頭痛	8	14	Osler 結節	6	11
動悸	6	11	喀血	4	7
			瘵	4	7

腫が各々30%以上にあり、本症の重要徴候といわれる心雑音の変化は16例(29%)にすぎなかった。心雑音の変化をきたした基礎心疾患は心室中隔欠損症(Ventricular septal defect, VSD)が2/3を占め、そのほか大動脈弁上狭窄症候群(Supra valvular aortic stenosis syndrome, SVASS), Fallot 四徴症(Tetralogy of Fallot, TOF)および後天性弁膜疾患などであった。VSDの1例では大動脈弁逆流雑音と思われる拡張期雑音が出現し、治療とともに消失した。脳神経系症状(全身痙攣, 交叉性片麻痺, 知覚過敏, 眩暈, その他)を呈した症例は入院時に4例, 経過中に4例, 退院後に1例の計9例にみられた。小出血斑, 鼻出血, 喀血などの出血傾向は1/3以上の例にみられた。Osler 結節は高年齢の後天性弁膜疾患4例と僧帽弁逸脱症候群(Mitral valvular prolaps syndrome, MVP)の8歳女児例, およびSVASSの18歳例にみられ, 基礎疾患はいずれも短絡のない心疾患であった。Osler 結節の出現時期は発熱と同時期に出現した1例を除いては2病週から7病週にわたっており, その持続は7日から16週間であった。治療開始後1例を除き, 10日以内にいずれも消失した。

4) 入院時検査所見と経過中の変動(表3)

末梢血液像の好中球増加(核左方移動)は87%の例でみられた。白血球数の増加は53%, 逆に減少は9%にみられた。白血球数がほぼ正常範囲内であった21症例中の核左方移動は16例(76%)にあり, また白血球数の減少をみた5例中の2例に核左方移動をみとめた。貧血は79%の例にみら

表3 入院時検査所見

好中球増加(核左方移動)	46/53	86.8%
CRP陽性*	45/53	84.9
貧血(Hb 11g/dl 以下)	44/56	78.6
血沈亢進(25mm/60分以上)	40/51	78.4
A/G比減少	32/49	65.3
γ -Glb 増加	31/48	64.6
白血球数増加(10,000/cmm以上)	29/55	52.7
RAテスト異常**	15/38	39.5
白血球数減少(6000/cmm以上)	5/55	9.1

* 入院時陰性の2例も経過中陽性となる。

** 15例中11例は(+), 4例は(±)

れ, その大部分は小球性低色素性貧血であった。治療開始後も炎症所見のおさまらぬ間は持続し, 治療経過の好転とともに回復をみた。ヘモグロビン(Hb) 11g/dl 以下の症例は44例(79%)であり, その貧血持続期間はおよそ4週であった。チアノーゼ性先天性心疾患の9例はいずれも相対的貧血状態であり, その中の2例はHb 10g/dl 以下であった。短絡手術後のTOF 7歳例は入院時Hb 8.0g/dl, Ht 26%の高度の貧血状態であり, 新鮮血の輸血, 造血剤などの治療が必要であった。Htで補正法の血沈値の亢進は51例中40例(78%)に存在し, しかもチアノーゼ性先天性心疾患の50%(I群2例中の1例, II群短絡手術後4例中の2例)にもみられた。血沈の正常化は治療例では治療開始後平均6週, 晩期死亡例では平均4週であった。CRPテストは入院時において53例中45例(85%)と高頻度に陽性であった。入院時CRP陰性例はI群で6例, II群で2例あり, うち1例は経過中に陽性に転じた。陰性化に要した期間は治癒例で平均5.9週であり, 退院時に陽性例と疑陽性例が各1例ずつあった。RAテストを行なった38例中に陽性例は11例, 疑陽性例は4例存在した。RAテストと予後との比較では陽性11例のうち, 治療8例(73%), 死亡1例(9%), 晩期死亡2例(18%)であり, 陰性23例における治癒は16例(70%), 死亡は7例(30%)を占め, テスト異常の有無と予後とは関連を認めなかった($p>0.5$, X^2 テスト Yatesの修正法)。ASO 166Todd単位以上の陽性例は27例中6例(22%)であったが, 3例の高値例(4,998, 1,250, 2,500

表4 IEの誘因と原因菌

誘因	I群 手術既往(-)IE		II群 手術既往(+)IE		計
	例数	原因菌	例数	原因菌	
1. 外科手技 歯科	18	Str. vir. (11), Staph. aur (3) Ent (1), Gram (+)Coccus (1) 不明(2)	2	Str. vir. (1), Staphy aur (1)	20
心血管手術 火傷形成術			2 1	Bact anit (1), Alc. faec (1) Staph, epid (1)	
2. 心血管 カテーテル	1	不明 (1)	1	Bact anit (1)	2
3. 感染巣 呼吸器系	6	Str. vir. (1), Str. +E. Coli (1) Ent (1), Str. pneum (1), 不明 (1), Pseud. cepacia (1)	2	Ent (1), Micrococcus (1)	10
泌尿器系 中耳炎			1	Str. vir. (1)	
4. 誘因不明	15	Str. vir. (4), Staph. aur (4) β -str. (1), Staph epid (2) 不明(4)	6	Str. vir. (4), Candida alb. (1), Pseud. SP (1)	21

Todd 単位)を除き, 入院経過中の変動はほとんどみられなかつた. 血中酵素値では GOT の上昇7例, LDH の上昇14例, HBD の上昇3例がみられた. 血清総蛋白質量の低値例はないが, A/G 比の低下は65%にあり, 正常化には平均6週間(3週~12週)を必要とした. 蛋白分画の異常は $\alpha_2 \cdot \gamma$ グロブリン分画値に多くみられ, 入院時の α_2 分画で55%, γ 分画で65%の例で増加していた. 入院時正常域の15例中には経過中に α_2 分画のみの増加8例, $\alpha_2 \cdot \beta \cdot \gamma$ 分画の増加した1例と $\alpha_2 \cdot \gamma$ 分画の増加した2例があつた.

5) 誘因と原因菌について(表4)

誘因の明らかな例では歯の処置, 特に抜歯などの歯科治療が20例(35.7%)ともつとも多くみられたII群15例中の4例では原因不明の発熱をもつて発症している. II群の原因菌の種類は *Bacterium anitratum* (*Acinetobacter anitratus*), *Alcaligenes faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Candida albicans* などで, I群の原因菌と全く傾向の異なるものであつた. いずれも心血管系手術より3~7カ月の期間を経て, 術後の感染が慢性の経過を辿つたものと考えられる. 一方心血管カテーテル検査に続発した2例があつた. この対象期間中心血管カテーテル検査は25,918件行なわれているので, 検査に伴う1E発生の危険率は0.008%であつた. 誘因の不明な

症例は両群を通じ21例(37.5%)であつた.

6) 原因菌の種類と予後(表5, 6)

対象56例中, 原因菌の判明した48例(86%)の分類を表5に示した. 原因菌は血液培養より46例, 血栓より1例, 手術時のVSDパッチおよび疣贅より1例検出された. 両群を通じて最多の原因菌は *Streptococcus viridans* であり, 全体の43%を占めていた. *Staphylococcus aureus* も2番目に多い原因菌(14%)であつた. 前者によるIEの最終治癒率は91%と良好であるが, 後者のそれは37.5%と不良であつた. グラム陰性桿菌は *Bacterium anitratum* (2例)と *Alcaligenes faecalis* (1例), *Pseudomonas* (2例)が検出され, その最終予後では3例が死亡した. *Staphylococcus aureus* の8例では発症後平均13.7日(8~24日)で入院しており, そのうちの4例は入院翌日, 翌々日, 21病日, 56病日に死亡し, いずれも急激な転帰を辿つた. また1例はIE治癒後に手術死亡した. *Streptococcus pneumoniae* 例も入院24時間後に死亡した. 原因菌不明群の治癒率は75%であつた. 表6は対象期間を2期にわけ原因菌の変遷を検討した. I群では *Streptococcus viridans* は2期を通じて最多の原因菌であり, 後期にやや増加していた. *Staphylococcus aureus* は前期には2例であるが, 後期には5例の発症がみられた. グラム陰性桿菌は後期に1例みられた. 原因菌不明例は前期

表5 感染性心内膜炎の原因菌と予後

	Group I op (-)		Group II op (+)		total	
	cases (death)	Recovery rate (%)	cases (death)	Recovery rate (%)	cases (death)	Recovery rate (%)
Streptococci						
viridans	18 (2)	89	6 (0)	100	24 (2)	91.7
β-hemolytic	1 (0)	100	—		1 (0)	100
enterococcus	2 (1)	50	1 (1)	0	3 (2)	33.3
miscellaneous	1 (1)	0	—		1 (1)	0
Staphylococci						
aureus	7 (4)	43	1 (1)	0	8 (5)	37.5
epidermidis	2 (0)	100	1 (1)	0	3 (1)	66.6
Streptococcus pneumoniae	1 (1)	0	—		1 (1)	0
Micrococcus luteus	—		1 (0)	100	1 (0)	100
Bacterium anitratum	—		2 (1)	50	2 (1)	50
Alcaligenes faecalis	—		1 (1)	0	1 (1)	0
Pseudomonas cepacia	1 (1)	0	—		1 (1)	0
Pseudomonas s. p.	—		1 (0)	100	1 (0)	100
Candida albicans	—		1 (1)	0	1 (1)	0
Unknown	8 (2)	75	—		8 (2)	75
Total	41 (12)	71	15 (6)	60	56 (18)	67.8

表6 原因菌の変化

Group I								
	Streptococci			Staphylococci Gram(-)			Unk.	total
	viridans	enterococci	other	aureus	epidermidis	Bacilli		
1965 ~ 1972	8	2	3	2	1	1*	5	22*
1973 ~ 1980	10	0	0	5	1	1	3	20
total	18	2	3	7	2	2*	8	42*

* 1例は Str. vird + E. coli の混合感染例

Group II								
	Streptococci		Staphylococci		other cocci	Gram(-) Bacilli	Candida albicans	total
	viridans	enterococci	aureus	epidermidis				
1965 ~ 1972	2	1	1	1	0	3	0	8
1973 ~ 1980	4	0	0	0	1	1	1	7
total	6	1	1	1	1	4	1	15

に5例、後期に3例あり、菌の検出率は前期77.3%、後期85.0%と最近の8年間のほうが優っている。II群における最多の原因菌は Streptococcus viridans であるが、2番目に多い菌はグラム陰性桿菌であった。さらに Candida albicans の1例も経験された。II群の菌の検出率は100%であった。I, II群を通しての平均検出率は85.7%であった。

7) 基礎心疾患の種類と重症度 (IE 罹患前の状態) および治癒率 (表7 a, b)

対象例は全例基礎心疾患を有していた。I群で

は先天性心疾患37例 (左右短絡性心疾患25例, 右左短絡性心疾患6例, 短絡のない心疾患6例) と後天性心疾患4例であった。疾患別では VSD が19例 (I群の46%) と多く, 冠動静脈瘻 (Coronary arterio-venous fistula, Coron-AVF) 3例, TOF 3例, 動脈管開存症 (Patent ductus arteriosus, PDA) 2例などであった。短絡のない心疾患は先天性ならびに後天性ともに大動脈弁, 僧帽弁あるいはそれらの組み合わせによる弁膜性心疾患で MVP が1例みられた。心臓血管カテーテル検査における VSD の左右短絡率は平均34.6%

表7a 手術既往歴のない IE の基礎心疾患

Cardiac Lesions		Number (death)	NYHA				Recovery Rate %
			I	II	III	IV	
CHD							
L-R shunt (25)	VSD isolated	19 (5)	9				80.0
	with MR, EFE	1 (0)			1		
	Coron, AVF	3 (0)	3				
	POA	2 (0)	2				
R-L shunt (6)	TOF (1 cPACbronchial collateral)	4 (2)		2	2		50.0
	Levocardia, SV	1 (1)				1	
	Dextrocardia, ECD, AVF	1 (0)			1		
No-shunt (6)	SVASS	2 (2)		1		1	66.6
	AsR	2 (0)		2			
	MR, (one with EFE)	2 (0)		1	1		
AHD (4)	AR	1 (0)			1		50.0
	AsR	1 (1)				1	
	MR	1 (0)		1			
	MsR, AsR	1 (1)			1		
Total		41 (12)	24	7	7	3	70.7

(註)

VSD: Ventricular septal defect
 MR: Mitral valvular regurgitation
 Coron. AVF: Coronary arterio-venous fistula
 PDA: Patent ductus arteriosus
 TOF: Tetralogy of Fallot
 NYHA: New York Heart Association

重症度分類・旧分類(1960年)

SV: Single ventricle
 ECD: Endocardial cushion defect
 SVASS: Supra valvular aortic stenosis
 syndrome
 AsR: Aortic valvular stenosis with regurgitation
 EFE: Endocardial fibroelastosis

表7b 手術既往歴をもつ IE の基礎心疾患, 手術方法と生存率

基礎心疾患(症例数)	手術方法	症例数(死亡)	生存率
TOF 6	心内修復術	2 (1)	50%
	短絡手術	4 (1)*	75%
VSD 3	心内修復術	2 (1)	50%
	肺動脈絞扼術	1 (1)**	0%
ASD+MR 1	心内修復術 +MVR (Hancock)	1 (1)	0%
MR***+PDA 1	動脈管結紮術	1 (0)	100%
TGA+VSD +PS 1	Rastelli手術 +Hancock valve	1 (0)	100%
TA 1	Glenn手術	1 (0)	100%
DORV(1 cMR) 2	心内修復術 (1 cMVR, Hancock)	2 (2)	0%
15		15 (7)	61.5%

* IE 治癒後, 手術死(心内修復術) ** 急性期手術死亡

*** prolapsing mitral valve による MR

TGA: Transposition of great arteries

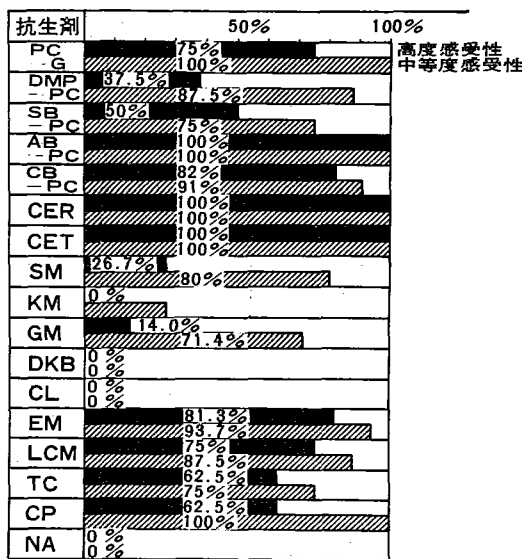
TA: Tricuspid atresia

DORV: Double outlet from right ventricle

(12~59%), 肺体血流比は平均1.48 (1.1~2.0)を示し、いずれも軽症ないし中等症例であり、VSDの欠損部位は膜様部11例、円錐部3例、不明6例であった。Coron-AVFの左右短絡率は平均32%であり、3例とも右室に流入していた。右心症の1例は肺高血圧を伴った重症の完全型心内膜床欠損、共通心房を伴う多脾症候群であり、さらにIE罹患前に脳膿瘍と脳血管撮影の既往をもち、後天性と思われる頸部動静脈瘻を合併していた症例である。発症前の病態をNew York Heart Association (NYHA) の分類(1960年)で行うとI群の76%がIないしII度の軽症から中等症であった。II群の基礎心疾患と手術々は表7-bに示したごとくTOFの短絡手術が4例(Blalock-Taussig 吻合術3例、Waterston 吻合術1例)と多く、心内修復術ではTOF, VSD, Double outlet right ventricle (DORV)に各2例あり、そのほかの疾患はいずれも1例ずつであった。人工弁、人工血管を用いた例はRastelli手術(完全型大血管転換症兼VSD兼PS)の1例と異種生体弁(Hancock valve)を使用した例が目目された。6例中の5例に短絡が残存したが、術後の再疏通によるものか否かは不明であった。PDA結紮術既往の1例にはMVPが合併しており、心エコー図とシネアングイオグラムにより大きな疣贅を僧帽弁前尖および後尖に証明した。

8) 原因菌の薬剤感受性と治療(図3)

原因菌が検出された場合の薬剤感受性テストは一濃度ディスク法を用いて判定した。抗生物質の大量投与を行なった場合に効果が期待できる濃度、すなわち2+ (中等度感受性)以上を感受性があると判定した。検出菌の67.5%はPCにたいして感受性を有していた。PC耐性菌はStaphylococcus aureus 4, Staphylococcus epidermidis 1, Enterococcus 1, Micrococcus luteus 1, グラム陰性のBacterium anitratum 2, Alcaligenes faecalis, Pseudomonas S. P., Candida albicans 各1例ずつの13株であった。Streptococcus viridansの薬剤感受性は図4のごとくで、PCにたいし100%感受性を有するが、高度感受性(3+)を示した



■ 高度感受性
 ▨ 中等度感受性

図3 Streptococcus viridans (α -streptococcus)の薬剤感受性(1濃度ディスク感受性試験法)

ものはその75%であった。Ampicillin (AB-PC), Cephaloridine (CER), Cephalothin (CET)には100%高度感受性を示した。一方、Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Gentamicin (GM)などのアミノグリコシッド系薬剤の感受性は30%以下であった。

表8a IE主要合併症の併発頻度と致命率

種類	症例数	頻度(%)	死亡数	致命率(%)
CHF	29	51.8	12/29	41.4
RI	27	48.2	5/27	18.5
PI	23	41.1	12/23	52.2
VR	16	28.6	6/16	37.5
CNS-C	13	23.2	11/13	84.6
MD	12	21.4	8/12	66.6
症例数	56		15/56 (除晩死)	26.8

(註)

CHF: Congestive heart failure (うっ血性心不全)
 RI: Renal involvement (腎合併症)
 PI: Pulmonary involvement (肺合併症)
 VR: Valvular regurgitation (心弁膜損傷)
 CNS-C: Central nervous system complication (脳神経系合併症)
 MD: Myocardial damage (心筋障害)

表 8 b IE 主要合併症と基礎心疾患

合併症の種類	症 例 数	心 疾 患 の 分 類			
		先天性心疾患 (CHD)			後天性 心疾患 (AHD)
		L-R shunt	R-L shunt	No-shunt	
	56	30	15	7	4
CHF	27	13	8	4	4
RI	27	9	11	4	3
PI	23	10	7	4	2
VR	16	9	2	3	2
CNS-C	13	5	5	3	—
MD	12	6	4	1	1

(註)

CHD: Congenital heart disease (先天性心疾患)

L-R shunt: 左右短絡性先天性心疾患

R-L shunt: 右左短絡性先天性心疾患

No-shunt: 短絡をもたぬ先天性心疾患

AHD: Acquired heart disease (後天性心疾患)

治療の開始は患者の全身状態が比較的良い場合は血液培養、感受性テストの結果が判明するまで待ち、状態不良の場合は検査結果を待たずして治療を始めた。開始抗生物質は PC あるいは合成 PC、セファロスポリン系など静注可能な広域抗生物質を主体に、時にアミノグリコシッド系薬剤の併用を行なった。

9) 経過中の合併症および IE 治療後の後遺症について (表 8-a, b)

主要合併症の併発頻度と致命率を表 8-a に示した。本症の主要合併症のうち、心不全はもつとも多く、52%の例に存在し、以下腎合併症、肺合併症、心弁膜損傷、脳神経系合併症、心筋障害の順序で認められた。これらの中でもつとも致命率の高い合併症は脳神経系合併症であり、13例中の11例 (84.6%) が死亡した。以下心筋障害、肺合併症、心不全、心弁膜損傷、腎合併症の順序で認められた。

表 8-b は主要合併症と基礎心疾患群 (4群) との関連を示した。

心不全は後天性心疾患の全例に、先天性心疾患 3群の半数例に認められた。

心弁膜の損傷は16例にみられた。その損傷部位は大動脈弁10例、肺動脈弁2例、大動脈弁+僧帽弁2例、僧帽弁置換術後2例などであった。大動脈弁に損傷をきたした例の予後に及ぼした影響は

大きく、4例は急性期に死亡し、1例は寛解期に弁置換手術を行ない軽快した。一方、IE の治療した3例はその後も大動脈弁の逆流のため、進行性の心不全をきたし、治療を必要とした。

脳神経系合併症は13例にみられた。その種類は硬直性痙攣3例、片麻痺3例 (うち1例は髄膜炎を合併)、片側性不随意運動、意識混濁、脳内出血、脳軟化および髄膜炎などであった。その13例の基礎心疾患調査では短絡のない心疾患群の7例中の3例に、右左短絡性先天性心疾患群15例中の5例にみられ、左右短絡性心疾患群では30例中の5例と少なかった。さらに IE 治療1カ月後に自宅で突然片麻痺を起した1例 (*Streptococcus viridans* IE) がみられた。

心筋障害の臨床診断は困難である。本稿では著しい心拡大、心電図上低電位 QRS、血中 LDH、HBD、CPK 高値を示した12例を心筋障害陽性例とした。それらの基礎心疾患では左右短絡性心疾患が6例と多く、原因菌では *Staphylococcus aureus* に多く、5例にみられた。さらに *Staphylococcus aureus* IE では肺膿瘍、肺炎、胸水貯留、無気肺などの肺合併症を8例中の5例に認めた。

10) 予後について

a) 発症より診断までの期間と入院期間 (表 9)

推定発症より診断まで平均46日間を経過し、入

表9 診断および入院期間

	IE OP(-)			IE OP(+)		total
	治癒	死亡	晩期死	治癒	死亡	
症例数	29	10	2	10	5	56
診断までの平均日数	52	41	29	40	61	46
入院平均日数	94	40	170	93	129	85

院加療期間は平均85日間が必要であった。治癒群と死亡群を比較すると診断までの期間の平均はI群では治癒群52日と死亡群41日で治癒群が長く、II群ではそれぞれ40日と61日で死亡群が長かつ

た。入院加療期間の平均はI群では治癒群94日と死亡群40日で治癒群が長く、II群ではそれぞれ93日と129日で死亡群が長かつた。晩期死亡の2例では診断までおよそ1カ月を経過しており、治癒まで3カ月、8カ月と長期間の治療が必要で退院しておよそ3年後に重症心不全と腎不全のためともに死亡した。

b) 治癒率 (表10)

前半期の8年間では29例中18例が治癒し、そのうちの2例はIEに基因する合併症のため3年後に死亡し、1例は1年後におこなわれたTOFの心内修復術(Rastelli手術)後の低心拍出症候群

表10 IEの予後

	Group I		Group II		total case	
	例数(死亡)	治癒率(%)	例数(死亡)	治癒率(%)	例数(死亡)	治癒率(%)
1965~1972	21 (8*)	61.9	8 (5 ^{**} _{xx})	37.5	29 (13)	55.2
1973~1980	20 (4)	80.0	7 (1)	85.7	27 (5)	81.5
合計	41 (12)	70.7	15 (6)	60.0	56 (18)	67.9

* 晩期死亡(2) ** IE再感染死亡(1)
 × 急性期外科死亡(1) ×× 晩期外科死亡(1)

表11 死亡症例

No	Cases	Sex	Age	心疾患	誘因	原因菌	診断病日	入院期間	合併症				PR	TR	死亡原因
									PE	CHF	CNS	AR			
1	T.T.	M	9y	TOF	Q	Staphy aur	8d	21d	+	+	+		+		感染
2	M.O.	F	19y	TOF ext	URI	Pseud cep	60d	180d		+	+	+			{ 感染 腎不全
3	E.E.	M	10y	VSD(III)	Q	Staphy aur	11d	18hrs	+	+	+	+		+	感染
4	K.K.	M	15y	VSD(III)	Q	Staphy aur	Q	3d	+	+	+	+			感染
5	R.S.	F	11y	VSD(III)	抜歯	Strept vir	30d	99d	+	+	+	+			{ CHF 3年後死亡
6	K.I.	F	9y	VSD(III)	肺炎	Strept pn	5M	24hrs	+	+					感染
7	Y.A.	F	10y	VSD(III)	ウ歯	Staphy aur	9d	56d	+	+	+		+		{ 感染DIC 腎不全
8	Y.M.	F	6y	Levo SV	ウ歯 自然抜歯	Gram (+)球菌	Q	28d		+	+				感染
9	M.T.	M	19y	SASS	Q	Q	40d	62d	+	+	+	+			{ 脳出血 感染
10	H.U.	M	17y	TOF OPICR 7m前	op	Alcalienes faecalis	4M	24d	+	卅	+	+			感染心不全
11	Y.O.	F	8y	VSD op 3y前 CAG11日前	心カテ	Bact anitratum	14d	87d		+					急性期op.
12	K.M.	M	16y	DORV op BT 12年前	op	Enterococcus	5d	43d		卅					{ 感染心不全 腎不全
13	T.N.	M	4y	DORV MR Rast MVR	op	Candida alb.	8d	8M		卅	+				{ 脳塞栓 心不全

(註) VSD(III): Ventricular septal defect (膜様部心室中隔欠損)
 Levo SV: Levocardia, Single ventricle (孤立性左心症, 単心室)

表12 感染性心内膜炎の死因

1. 急性期死亡	
a) 感染(治療不充分).....	10
i) 感染.....	2
ii) 感染+心不全+脳合併症.....	3
iii) 感染+心不全+冠動脈梗塞.....	1
iv) 感染+心不全+腎不全.....	2
v) 感染+脳合併症.....	1
vi) 感染+急性期手術死亡.....	1
b) 脳合併症.....	3
c) 心不全.....	2
2. 晩期死亡	
a) 心不全.....	1
b) 心不全+腎不全.....	1
c) I. E. 治癒後の手術死亡.....	1
計	18

のために死亡したので、前半期の最終治癒率は55%であつた。後半期の8年間では27例中22例が治癒した。後半期の最終治癒率は82%であつた。遠隔期を含めた16年間の治癒率は68%であつた。

c) 死亡例の検討 (表11)

IE 56例中急性期死亡は15例、晩期死亡例は3例あり、その原因菌は *Staphylococcus aureus* (4), *Staphylococcus epidermidis* (1), *Streptococcus viridans* (1), *Enterococcus* (1), *Streptococcus pneumoniae* (1), *Bacterium anitratum* (1), *Pseudomonas cepatia* (1), *Candida albicans* (1), 未同定グラム陽性球菌 (1), 不明 (2)であつた。急性期死亡の入院加療期間は平均66日間であるが、8例は1カ月以内に急激な転帰を辿つた。これら死亡例の臨床的あるいは病理的合併症はうつ血性心不全100%, 肺合併症60%, 脳神経系障害47%, 大動脈弁閉鎖不全あるいはバルサルバ洞の穿孔47%, 肺動脈弁閉鎖不全十三尖弁閉鎖不全7%の各頻度でみられた。死亡原因はいづれも感染と各主要臓器に併発した塞栓由来の合併症によるもので

あつた。本シリーズの直接死因を表12に示した。

考 按

1) 発生頻度と年次的変遷 (表13)

小児期におけるIEの発生頻度は入院数1,000につき、一般に0.22~0.5^{4)~7)}といわれ、もつとも頻度の高い施設では3.4と報告されている。最近16年間の東京女子医大心研における小児期IEの発生頻度は入院数1,000につき3.4を示し(図-2)、頻度の高い施設とほぼ同率であつた。これは心臓病専門病院という特殊事情を反映しているものとおもわれる。諸外国における発生頻度は抗生物質開発の前後を比較して大きな変化はみられていない^{3)4)7)~10)}。心研における1965年より1972年にいたる前半期と1973年より1980年にいたる後半期とのIE発生頻度の比較では前半期3.34にたいし、後半期3.64であり、有意差はみられない。全体をみると1971年より1976年にかけて増加傾向がみられたが、その後は減少し、1978年、1979年にはほぼ平均値となり、ついに1980年には発症をみながつた。これは本症に対する関心が高まり、予防対策の効果がでてきたためではないかと考えている。一方、治療の面ではPCの導入された1940年代にいたり、致死率は85%から34%⁷⁾へと激減し、その後の半合成PC剤、抗ブドウ球菌剤などの普及に伴ない、9%⁹⁾になつたとの報告もある。

2) 性別、年齢

一般に性別に関しては男女差はみられぬといわれている。本シリーズではLerner⁴⁾, Friedberg²⁹⁾, Vogler³⁰⁾の報告と同じく男性に多くみられた。また高年齢層では男性に多く⁴⁾, 若年者層では女性に多い⁴⁾¹⁸⁾との報告もある。全体的には近年老年者の本症が増加している¹⁰⁾。特に2歳以下の乳

表13 小児期感染性心内膜炎の発生頻度と死亡率

	Blumenthal ⁷⁾		Cutler ⁵⁾	Zahrzewski ⁵⁹⁾	Caldwell ⁹⁾	T. W. M. C. H. I. J.	
	1930~1943	1944~1960	1944~1960	1952~1960	1964~1970	1965~1972	1973~1980
Incidence of I. E. per 1,000 Admissions	0.49	0.52	0.46	0.22	0.43	3.34	3.45
% Mortality	85	34	17	38	9	44.8	18.5

幼児では体液免疫系が未完全なこともあり、この時期では IE は敗血症（急性心内膜炎）の経過をとる²⁷⁾²⁸⁾³¹⁾。特に新生児期、乳児早期では基礎心疾患を持たない場合にも全身感染をきたし³²⁾³³⁾、ときに院内感染をおこすこともある。東京女子医大病理学教室の20歳以下の基礎心疾患をもたぬ敗血症は6例あり、その中の5例は新生児例であつた²⁰⁾。本シリーズ中に2歳以下の例は5例(9%)あり、これまでいわれてきた²⁷⁾²⁸⁾ほどには稀でなく、最少年齢では生後7週 (*Streptococcus Pneumoniae*) の報告³³⁾もみられる。対象例はいづれも先天性心疾患に併発しており、その原因菌は *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus Pneumoniae* であり、*Streptococcus pneumoniae* 例を除き、残る4例は救命し得た。2歳以下の IE の治療は培養結果を待たずに治療を開始すべきであり、治療が適切であるならば、予後も比較的良好と考えられる。

3) 臨床症状の検討

本症の症状、徴候は非常に多彩かつ非特異的である¹⁷⁾。T. W. Williams³⁴⁾ はこれらの症状を細菌感染による症状、心臓弁膜の破壊による症状、疣贅の栓子による塞栓による症状の3つに大別した。一方、三方¹⁷⁾ はこれらの症状を i) 感染症状群（発熱、悪寒、脾腫、肝腫、貧血、白血球または好中球増多症、血沈促進、A/G 比の低下、血清鉄値の下降、血清銅値の上昇）、ii) 心臓症状群（心雑音、心肥大、心悸亢進、心電図の変化）、iii) 血管塞栓症状群（皮膚および粘膜の溢血斑、Osler 痛斑、Janeway 発疹、爪下出血斑、臓器出血、塞栓梗塞、Rumpell-Leede 現象、眼底変化、顕微鏡的血尿）の3群に分類し、本症の96%に感染症状と心臓症状がみられ、さらに72.5%に血管塞栓症状がみられると述べている。本対象例においては感染症状は全例にみられたが、心臓症状は52%、また血管塞栓症状は66%にのみ認められた。これら3群の症状をすべて認めた例は34%にすぎず、成人例と比較すると各症状の揃つた例は少なく、感染症状のみの例も12%にみられた。これらの症例では全身倦怠感、悪感、顔色不良、食

欲不振などの感染に由来する不定愁訴を伴なつていた。発熱は全例にみられたが軽度から悪感戦標を伴う高熱を呈するものまで様々であつた。過去には稀な無熱例も最近は増えている³⁶⁾。すでに抗生物質やステロイド剤を投与されている場合、あるいは尿毒症、高年者の IE など全体の4~5%に発熱はみられず、成人の基礎心疾患をもたぬ IE で無熱の報告がみられる^{34)~37)}。心臓に関する症状の中で心雑音の出現は必発症状に挙げられているが¹⁶⁾¹⁷⁾、本対象例はすべて基礎心疾患に由来する心雑音を有し、更に心雑音の変化がみられたものは入院時で29%、経過中の変化例を加えても35%にすぎず、必発症状とはいきれない。R. Tompsett ら³⁸⁾ は近年では心雑音を示さぬ例が増加していることを報告している。あらたに出現する心雑音は半月弁あるいは房室弁の逆流によるものであり、その発生部位は大動脈弁(70%)、肺動脈弁(15%)、大動脈弁+僧帽弁(15%)であつた。なお一過性の大動脈弁逆流雑音も経験され、初期治療が充分に行なわれるときには回復する可能性があると思われる。そのほかの心臓症状として心悸亢進、心肥大などが10%前後みられる。栓子による塞栓は治療の前後を通じて脳神経系、肺、腎、脾冠、動脈、皮膚、粘膜などのあらゆる臓器におこりうるが小児期の IE では皮膚出血斑、粘膜溢血斑などの出現頻度は高く、Osler 結節は極めてまれで²⁷⁾²⁸⁾³⁴⁾、当科例でも11%と少なく、比較的高年齢層（思春期年齢）に認められた。この Osler 結節の小児に少ない理由は現在のところ明確ではないが、出現例の基礎心疾患はいづれも心内短絡をもたない先天性および後天性心疾患であり、左心系 IE であつた。Osler 結節は近年、生検法を用い、J. S. Alpert ら³⁹⁾ は Organism を分離し、Microembolism に起因すると述べ、組織学的には壊死性血管病変であると云われている。小児期 IE では短絡のない左心系 IE は少なく、短絡を有する先天性心疾患が主体となつているため、Osler 結節の出現頻度が低いものと考えらる。

4) 検査所見について

入院時の検査所見の異常では好中球の増加（核

左方移動), CRP 陽性, 血沈(25mm/1時間以上)の亢進, 貧血(Hb 11g/dl 以下)などが高頻度に見られる。本症における白血球数の増加はそれほど高度ではなく, 通常15,000/cmm 以下といわれる¹⁶⁾¹⁷⁾²⁷⁾²⁸⁾。当科例の白血球数の増加(10,000/cmm 以上)例は53%であり, さらに入院時に15,000/cmm をこえた例はそのなかの36%で, 最高30,000/cmm に達し, 増加した20例中の5例は *Staphylococcus aureus* によるものであった。白血球数正常範囲例は38%であったが, その中では76%の例に好中球の比較的増多が認められ, さらに骨髓抑制を示唆する白血球数の減少(6,000/cmm 以下)は全体の9%にみられた。このように本症のおよそ半数ちかくの例に白血球数の増加がみられない点も診断にあたっては注意すべきである。貧血の合併は多く, 54~83%⁴¹⁾⁴²⁾³⁰⁾もみられる。IEの貧血は正色素性ないしは変色素性であるといわれているが, 本シリーズ例では低色素性小球性貧血であり, チアノーゼ性先天性心疾患においても相対的貧血が存在していた。生化学的検査のなかで血漿蛋白の異常は高頻度に見られる。総蛋白量の低下をきたした例は対象例ではみられぬが, 過グロブリン血症, A/G 比の逆転, $\alpha_2 \cdot \beta \cdot \gamma$ -グロブリン分画の増加, 免疫グロブリン異常などは高頻度に存在した。Cordeiro ら⁴²⁾は本症を感染期と免疫反応期とに分類した。感染期は菌陽性で, 発熱, 貧血, 白血球数の増加などの感染症状が主体であり, Ig-M が上昇し, ときに Latex fixation test (LFT, RA-test) の陽性もみられ, さらに免疫期には血漿蛋白異常, 増殖性糸球体腎炎, 貧血の出現, ことに LFT 陽性, Ig-G の上昇がみられる。さらに勝⁴³⁾⁴⁴⁾, 島田⁴⁵⁾らは LFT の陰性化と Ig-G の正常化する時期を加えてこれを完全治癒期とし, LFT が本症の予後判定に有効と述べている。今回の対象例のうち RA-test の推移を検討した限りではその予後に有意差はみられなかつた。本症罹患後6週を経過すると γ -グロブリン分画中の Fc-fragment が増加し, リウマチ因子が増加する⁴⁶⁾。しかし, この異常も弁の感染が治癒した2~3ヵ月後には消失する³⁵⁾。Ig-M は病初

期一過性に上昇し, Ig-G は病初期やや高値を示し, その後一旦下降し, 5病週を過ぎて高値を示す例が増加するという³⁵⁾。対象例では Ig-M に初期から15病週にいたるまで異常値を示す例が多く, Ig-A では2~3病週に異常高値3例がみられ, Ig-G では3病週から7病週にかけて高値を示した例が4例, 12病週に異常高値1例がみられた。IEの検索例では感染を伴わずに先天性心疾患児⁴⁷⁾と比較すると全例異値を示した。しかし, 病期については検索例が少なく, 決定は不可能であった。各種の血清反応の中で, CRP は入院時より陽性率が高く(84.9%), 本症の経過とともに著明に変動し, 多くは血沈の正常化する前に陰性化し, 経過および治療効果の判定に有効であった。

診断方法: 本症の診断では臨床症状より IE を疑い, さらに血中より原因菌を証明することが必要である。小児科領域の IE では内科, 外科領域の症例にくらべると血液培養の陽性率は比較的高く, 勝⁴⁸⁾の本邦集計においても79%ともつとも成績がよい。本シリーズでは56例のうち, 血中より46例(82%)に証明され, 手術時あるいは血栓などの培養を含めると86%の陽性率が得られている。しかし, 残る14%は培養陰性であり, 現在では培養陰性 IE あるいは非定型的 IE が診断と治療方法選択のうえでもつとも多くの問題³⁴⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾を含んでいる。血液培養方法についてこれまで多くの論議⁷⁾²⁷⁾²⁸⁾³⁵⁾がなされてきたが, 動静脈血同時培養の結果では差がみられなかつた。最近の本邦の報告⁴⁸⁾では *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Micrococcus*, *Hemophilus influenzae* などの比較的増殖しにくい菌株の場合に動脈血培養が有利であるという。補助的診断方法として最近の話題は流血免疫複合体(CIC, Circulating immune complexes), テイコ酸抗体(Teichoic acid antibody), 抗心筋抗体(Anti heart antibody), 前述したリウマチ因子(Rheumatoid factor, RF, LFT, RA-test)などがあげられる⁴⁸⁾⁵⁰⁾。これらのうち抗心筋抗体に関して診断的価値はまだ確立していない。CIC の増

加は IE 患者の97%に高値を示し⁵⁰⁾、コントロールグループの陽性率は10~40%と低く⁵⁰⁾、しかも低値を示すため、とくに培養陰性 IE の診断、経過の判定に有効である。テイコ酸抗体はコアグラゼ陽性の *Staphylococcus aureus* IE の90%に比較的高力価で証明されるため、早期診断に有効である。そのほかの補助診断法として炎症部位の発見に効果のあるガリウムスキャン⁵⁰⁾、超音波を利用した心エコー図^{51) 52)}、心臓カテーテル・心血管造影法、心電図などが知られている。これらのうちガリウムスキャンは心筋膿瘍の有無、急性心膜炎などの判定に利用されてきたが、まだ40%の False negative があり⁵⁰⁾、亜急性型や培養陰性 IE の有効度に関してはまだ確立されていない。以上の検査は心臓カテーテル法を除き、いずれも非侵襲的である。心エコー図法においては限界はあるが、陽性の場合には疣贅の部位と大きさの判定が可能であり、とくに培養陰性 IE の補助診断法として有効と思われる。

5) 発症誘因に関する検討

本症の発症誘因としてう歯の抜歯、抜髄^{53) 54)}、扁桃腺摘出術⁵⁾などの口腔内手術^{8) 9) 10)}、尿路カテーテル・ブジーなどの泌尿器科的操作^{8) 10)}、諸種の挿管検査、火傷・皮膚の感染、腹部手術、産褥^{37) 53) 56)}、心血管系手術^{56) 57) 58)}、心臓血管カテーテル検査⁸⁾、経静脈性ペースメーカー⁶⁰⁾、留置カテーテル⁵⁷⁾、高カロリー輸液⁵⁷⁾などが誘因として知られている。とくに抜歯、抜髄などの歯科操作は従来最大誘因といわれてきたが、Cutler ら⁵⁾はう歯に関するものは抗生物質予防投与の普及により、わずかに8%のみであったと述べている。しかし、当科例では依然として最多の誘因であり、抗生物質予防投与を受けていた例は2例のみであった。小児感染性疾患のなかで菌血症は3%にみられ、肺炎(9%)がもつとも多く、そのほかは少ないといわれる⁶¹⁾。これに対して健康小児のう歯の抜歯では菌血症は30%以上におこり、さらには本邦でも最近市販されている Waterpick⁶⁴⁾(ジェット水流を利用した歯ブラシでポルタデント、アクアジェット、プロクソジェット、ムーンフレ

ンドなどとも呼ばれる)の使用によつても一過性の菌血症はおこるともいわれ、すでにこの使用による IE の報告⁶⁴⁾もみられている。本邦児童のう歯保有率は非常に高く、3歳児で76%、学童では90%以上といわれている⁶⁵⁾。先天性心疾患児のう歯保有率は不明であるが、チアノーゼ性先天性心疾患児では、酸性血症、エナメル質の脆弱性などが原因となり、う歯罹患率は大変高く、なかには乳歯、永久歯のすべてがう歯となつている患児がしばしばみられる。それ故、心疾患をもつ小児にたいする育児栄養指導、口腔内衛生教育などは IE 予防のために、大変重要な意味をもっている。当科の心血管系手術既往を有する IE 例の誘因はう歯、呼吸器感染、尿路感染、火傷形成術、心臓カテーテル検査、腹膜灌流などであつたが、成人例では Rastelli 手術2年後に行なわれた掻爬手術後感染と思われる *Klebsiella* IE 例があつた。心カテーテルによる IE のリスクは0.02~2%⁶⁶⁾といわれるが当科でのそれは0.008%であつた。人工弁置換手術後例における IE では Genitourinary tract の感染が最多原因⁶⁷⁾ともいわれ、誘因あるいは原因の頻度は手術既往をもたぬ IE と異なる傾向がある。手術直後より感染予防の目的で使用される抗生物質がひきがねとなり、それに耐性の細菌による急性型 IE (術後敗血症)や真菌性 IE は Opportunistic infection^{67) 68) 69)}として最近多くの報告をみる。当科例の中に手術後、数カ月を経ってから誘因不明で発症している症例の原因菌の中に従来考えられなかつた弱毒菌がみられている。これには術後予防投与された広域抗生物質も誘因となつているものと推察される。そのほか麻薬常用者⁷⁰⁾にも起こり易く、その場合の予後は不良と云われるが、本邦での報告²⁰⁾は非常に稀である。

6) 基礎疾患についての検討

基礎心疾患をもたぬ正常心に本症が発症することは小児においてはきわめて稀で、新生児期・乳児期には全身感染症の部分症としてみられる。基礎心疾患をもたぬ IE は本シリーズではなく、Rosenthal ら⁶⁶⁾の報告では6%である。成人の場

合には麻薬常用者、悪性腫瘍、白血病などに合併することが多い¹⁰⁾。

本研究対象はいづれも基礎心疾患を有しており、先天性心疾患は93% (52/56) を占め、後天性の弁膜疾患はわずかに7%にすぎなかつた。近年IEの基礎疾患として先天性心疾患の頻度が増加し、後天性心疾患は減少⁸⁾しているが、全体的に本症をみると先天性心疾患は6%³⁵⁾あるいは19%⁸⁾にすぎない。

先天性心疾患の中ではチアノーゼ性先天性心疾患の頻度が増え⁸⁾、それに伴なつて左右短絡性心疾患の減少、ASグループ⁸⁾および先天性僧帽弁疾患⁵⁹⁾ (僧帽弁閉鎖不全, MVP, Systolic click症例)などの左心系グループのわずかな増加がみられる。非チアノーゼ性心疾患ではVSD, PDA, 大動脈縮窄症 (Coarctation of aorta, CoA)⁵⁾³⁰⁾³⁵⁾に多く、本対象例でも同様で、さらにCoron.-AVFにもみられている。VSD単独例では0.9~2.1% year³⁵⁾⁷¹⁾⁷²⁾⁷³⁾で併発し、大動脈弁閉鎖不全 (Aortic valvular regurgitation, AI) が合併するとその危険性はさらに24%も増加する³⁵⁾といわれる。左右短絡性先天性心疾患の短絡率は34%と少なく、いづれも中等症以下であり、左右心室圧の差は大でジェット lesion を作り易い状態であつた。大欠損のVSDでは左右心室圧が等圧となるため、血流動態的にIE罹患素地発生の危険は少ないのであろう。ASDによるIEの報告⁷⁴⁾⁷⁵⁾は稀⁷⁾で、左右心房間の圧差が少ないことに因る⁷⁵⁾といわれ、当院例にもみられなかつた。心房中隔一次口欠損 (心内膜床欠損, Endocardial cushion defect, ECD) の報告⁷⁶⁾では合併奇形として僧帽弁の異常が常にみられている。チアノーゼ性心疾患の頻度は一般に小児期IEの6~20%であるが、対象では28.6%とやや多く、Johnsonら⁸⁾の報告では最近の10年間 (1963~1972) に45% (26/59) とさらに多くみられている。もつとも多い疾患はVSD⁸⁾³⁰⁾³⁵⁾であり、Deucherら⁷⁷⁾はTOF 1.9% per year (21/1142) に本症を認めている。そのほかTGA, DORV, 単心室 (Single ventricle, SV) 三尖弁閉鎖症 (Tricuspid atresia, TA), 総動脈幹症 (Truncus

arteriosus communis) などがみられる。これは姑息的手術や心内修復手術により重症の心疾患が生き残るようになったためと考えられる。

後天性心疾患は一般に大動脈弁および僧帽弁疾患に多く⁸⁾、いづれも閉鎖不全症に併発しており、狭窄症単独例はきわめて稀である³⁵⁾。本対象群では全例に弁膜の逆流性疾患を伴なつていた。

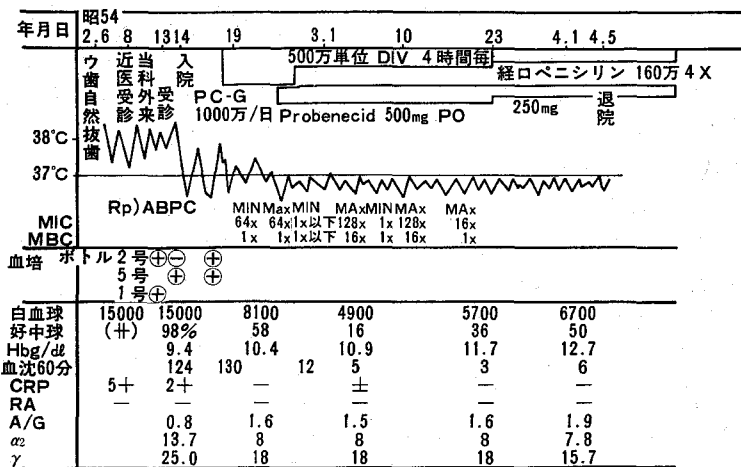
7) 原因菌薬剤感受性と治療についての検討

近年、本症の原因菌に変化が生じているとの報告がみられる。従来もつとも多かつた *Streptococcus viridans* は減少し、薬剤耐性の *Staphylococcus aureus* や Gram 陰性桿菌の増加が目立っている¹⁰⁾~¹³⁾⁵⁸⁾。さらに Cell-wall の欠損した L-型菌⁷⁸⁾~⁸⁰⁾の増加もみられている。当科では Weinstein ら⁷⁹⁾の報告と同様に依然として *Streptococcus viridans* が多く、続いて *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, その他の連鎖球菌, グラム陰性桿菌がみられている。細菌以外では真菌⁶⁹⁾⁸¹⁾~⁸³⁾, リケッチア⁴⁹⁾⁸⁴⁾, ウィルス⁹⁵⁾などが知られている。本シリーズでは1977年には Rastelli 手術の4カ月後に *Candida albicans* IE (4歳男児, DORV) が入院した。寛解退院後、自宅で脳塞栓を起こして死亡した。またこれまで人体に無害といわれてきた弱毒菌あるいは常在腸内細菌の *Serratia*, *Alcaligenes faecalis*, *Bactroides* などの報告¹⁴⁾も増えている。さらには口腔内常在菌で歯の原因菌である *Streptococcus mutans* IE の報告⁸⁶⁾⁸⁷⁾もみられる。Finland ら¹¹⁾は1933年から1965年までのSBE 337例の原因菌の変遷につき報告している。これによると *Streptococcus viridans* は各1年を除き毎年みられ、1947年以前にわずかに各2例にすぎなかつた *Enterococcus*, *Staphylococcus epidermidis* はその後 *Staphylococcus aureus* および Gram 陰性桿菌とともに抗生物質使用増加に比例して増加している。本邦では三方⁸⁸⁾ (1946~1962), 勝⁸⁹⁾ (1955~1970), 真下⁹⁰⁾ (1962~1970), 勝⁴⁸⁾ (1971~1978) の集計があり、Finland ら¹¹⁾の報告と同様の傾向を示している。しかも、*Streptococcus viridans* はわずかに減少傾向であるが、依然としてその頻度は高く、PC 感受性菌で治療

しやすいかかわらず根絶し得ぬことは興味深いことである。しかし、今回対象例の *Streptococcus viridans* の薬剤感受性結果では、従来本菌治療の第一選択薬剤^{97) 28)}とされている PC の感受性低下がみられ、また高度感受性菌の場合にも、臨床的効果の不十分な例がみられた。そのうえ、PC 効果不十分 なときに併用すべき薬剤と云われる SM, KM の感受性結果も著しく低下していた。これらのことより *Streptococcus viridans* IE の選択薬剤として PC-G は大量使用が必要であり、併用薬剤としての SM, KM は感受性と副作用の点より不相当と思われる。一方、AB-PC, CER, CET は *Streptococcus viridans* に高度感受性を有し、臨床的にも有効であり、治療期間を短縮しえた。

治療の原則は原因菌を分離しえたなら、その感受性にに基づき、殺菌性抗生物質を選び、十分な量を十分な期間に使用することといわれている。抗生物質の投与方法に関してもつとも大切なことは抗生物質の血中濃度をできるだけ長く有効血中濃度 (Minimum inhibitory concentration, MIC) 以上に維持する⁹¹⁾ ことである。殺菌性抗生物質に 1～1.5 時間さらされても生き残った細菌は障害を受けているためにその後の 3 時間は増殖傾向をみせず⁹²⁾、宿主の低抗力が正常であれば 6 時間は減少傾向をたどる⁹²⁾。菌量が多いと薬剤量もより多く必要となり、逆に菌量が少なくても薬剤投与が遅れると、細菌が生体内で増殖するため、さらに多くの薬剤量が必要である⁹³⁾。これらの条件を満足させるためには MIC の 5～10 倍以上を保つ抗生物質を 24 時間持続点滴することが最もよい。しかし、きわめて大量の薬剤が必要となり、またその副作用に対しても注意せねばならない。薬剤量を減らすために間歇投与方法⁹⁴⁾を用い、MIC 以下になる時間を 3 時間以内にすることが必要である。W.R. Wilson ら⁹⁵⁾は *viridans* IE に対して PC と SM の併用筋肉注射療法で効果をあげたと報告している。当科では治療対象が小児であり、疼痛、筋萎縮症、血中濃度維持などの問題を考慮し、できるだけ筋肉内注射を避け、静脈内投与方法を

用いてきた。しかし、本症とくに *Streptococcus viridans* IE の第一選択薬剤である PC を高濃度で末梢静脈より短時間で注入すると血管痛がひどく小児では行ない難いので、24 時間持続点滴法を用いた。抗生物質の基剤は Na 塩、K 塩のことが多く、輸液中の電解質濃度および輸液量には注意が必要である¹⁹⁾。たとえば PC-G は 1,000 万単位中に K⁺ を 19.8 mEq 含み、Sulbenicillin (SB-PC) は 1g 中に Na⁺ を 4.8 mEq, CET は 1g 中に Na⁺ を 2.4 mEq 含んでいるので、大量使用により不整脈の発生、心不全の増強、血中電解質異常などをきたすことがある。末梢静脈では静脈炎をおこす場合が心研例では 32% にみられ、末梢血管内静脈投与のできない数例にシリコン被覆性カテーテルを中心静脈に留置して月単位の継続使用が可能であった。本症経過中の再発熱の原因は再燃 56 例中 14 例 (25%)、菌交代現象 56 例中 4 例 (5.4%)、薬物による発熱 6 例 (11%)、あるいは静脈炎と考えられた。静脈炎を起した 18 例中の 8 例のみに再発熱がみられた。本症の治療にかかせない抗生物質の多くは神経系、造血臓器、肝臓、腎臓などの諸臓器に毒性を有している^{97) 98)}。本シリーズでは薬疹が 6 例 (PC-G 2 例, AB-PC 1 例, CET 2 例, CP 1 例) にみられた。第 8 脳神経障害 (高音 4,000～8,000 c/s 障害) をきたすことで知られる Aminoglycoside 系薬剤は 22 例に使用したが副作用はみられなかつた。SM は近年ほとんどが硫酸 SM に変更されたため聴力障害よりもむしろ前庭機能障害が報告されている。造血臓器に障害をきたす薬剤として Chloramphenicol (CP), Nobobioicin (Nb), Amphotericin B (AMPB), サルファ剤などがあり、とくに CP は幼児に再生不良性貧血、顆粒細胞減少症、血小板減少症をおこす^{97) 98)} といわれる。原因菌の感受性結果によつては、CP を選択せざるを得ぬ場合もあり、著効した例も経験した。肝障害をきたす薬剤には Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), など Macrolide 系のエステル化されているもの、Nb, AMPB, Tetracycline (TC), サルファ剤などがある。血清酵素値の上昇は 18 例にみられたが、いずれも前記



血培・感受性テスト：Streptococcus viridans PC(+)、DMP-PC(+)、EM(+), LCM(+), SM(-), KM(-), CP(+), TC(+), AB-PC(+), CB-PC(+), CET(+), CER(+), GM(+), TOB(+)

図4 症例, Y.S, 5歳, 男 VSD (膜様部欠損) Streptococcus viridans IE. 緑色連鎖球菌性感染性心内膜炎。
経過：自然抜歯日の夜より発熱し，近医の投薬をうけたが，発熱続き，当科受診IEの疑いで血液培養施行。翌日陽性と判明し，入院。反覆検査でStr. virid. IEと診断。貧血著明，肝腫2cm，脾腫無し，核左方移動あり，PC-G 1,000万単位/日で治療開始。2日後より下熱し，Probenecid 500mg/日，分3内服にてMIC 64~128x，MBC 1~16xが得られた。8病日より，WBC, CRP 改善，14病日で貧血消失，腎機能正常，心雑音はVSD 雑音のみで50病日で退院した。1年後に心内修復手術施行，VSD (10x10mm) 周囲は線維組織で，疣贅はみられなかった。

薬剤は使用していず，これらのうち薬剤投与の中止あるいは変更により肝機能検査値の改善した例が3例あった。3例にたいする使用薬剤はCET (Streptococcus viridans IE), MCI-PC (Staphylococcus aureus IE), SB-PC (Pseudomonas S.P. IE) の3種類であった。

腎障害をおこし易い薬剤はAMPB, Neomycin (NM), Polymixin B (PL-B), Colistin (CL), KM, SM, GM, CERの順序といわれる。血中クレアチニン，尿素窒素，血中残余窒素などの異常をきたした例は薬剤治療中に4例みられた。そのうちの2例は腎機能不全と感染治療効果があがらず死亡し，残る2例は使用薬剤の変更により，いずれも正常化した。最近の耐性ブドウ球菌性IE例では治療効果が不充分のため，SB-PCを大量に使用したところ，Na利尿がおこり，輸液と電解質補正が必要となり，結局は感染，腎不全，心

不全のために死亡した。PC-G, 合成PC剤，セフェロsporin系薬剤にはAnaphlactic type, Serum typeのアレルギー反応が知られている。皮内あるいはスクラッチテストの陽性率は3.6%と低く，大多数の例で使用可能であった。使用開始後7日より12日の間にSerum typeのアレルギー反応が6例(PC-G 2例, MPI-PC 1例, CET 2例, CP 1例)みられたが，薬剤変更あるいは抗ヒスタミン剤，少量のステロイド剤の併用により，1~7日で消失した。

本症にしばしみられる貧血，心不全，重要臓器への塞栓などの合併症には対症的療法を必要とする場合も少なくない。抗生物質の補助療法として静注用ガンマグロブリン製剤は5例の重症例に使用した。その効果判定は難かしいがいずれも救命しており，副作用に類するものはみられなかった。PC系薬剤使用に際してProbenecid⁹⁹⁾ (30

mg/kg, 3-4/day, per oral) を4例に使用した。稀釈血清による判定では抗生物質の血中濃度は著しく増加し、図4のようにPC量を減量することができた。それゆえ、腎機能の障害されていない例に対してはPC+Probenecidの併用がすすめられる。

本症の治癒判定はすべての炎症所見が消失し、さらに経口投与に変更して1週後に行なつた。退院時のCRPは1(+)6例、(±)8例、(-)27例で、陽性のまま退院させた6例を含めて治癒41例中の1例を除いて再燃例はみられなかつた。再感染例は3年後に1例、4年後に1例みられた。現在の治癒判定方法では過剰治療の傾向は免れないので、今後の検討が必要である。

近年、本症の急性期における外科治療の併用がおこなわれるようになり、優れた成績(77~83%)^{99)~102)}が得られるようになった。しかし、一方では長期予後を見ると非常に悪い(50%)との報告¹⁰³⁾もあるので、外科的療法の適応は慎重に決定すべきである。当科での外科治療適応の条件は内科的療法の奏効しない菌陰性IE、真菌、グラム陰性菌・陽性菌、はつきりした感染病巣(心エコー図⁵¹⁾⁵²⁾¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾、心血管造影¹⁰⁵⁾¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾などによる疣贅の証明、VSDパッチの再疏通など)、弁膜損傷¹⁰³⁾あるいは人工弁感染⁵⁴⁾¹⁰²⁾¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾によるリークの出現と心不全の増悪⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾¹⁰²⁾¹⁹⁸⁾がある場合などの場合を考慮している。本シリーズでは内科治療の奏効せぬ原因菌不明の4例に外科的病巣廓清術と心内修復術をおこない、3例を完治させることができた。その中の1例(4歳VSD心内修復術既往例)は手術4カ月半経た頃より、37~39°Cの発熱が続き、血液培養を反覆したが、いづれも陰性で、各種の抗生物質療法も奏効しなかつた。再手術にふみきり、そのとき採取した一部離開したパッチおよび疣贅より原因菌(*Micrococcus luteus*)を検出したので手術後の治療は非常に容易であつた。本症の手術適応決定にあたり心エコー図(Mモード、断層)の応用は非侵襲的であり、弁の形態、疣贅の証明に欠かせない手段となつてきた。疣贅の附着部位は短絡のある先天性心

疾患の場合には短絡の下流部、あるいはその反対側のジェットのあたる部位である。すなわちVSDの場合はVSDの右室側の周囲と肺動脈弁および三尖弁に、TOFの場合にはVSDの左室側および大動脈弁に、PDAでは肺動脈側と肺動脈弁に、AVFの場合に結合部と静脈側に附着しやすい²⁾²⁶⁾。短絡のないCoA, SVASS, ASなどの疾患では狭窄の下流におこりやすい。一方、各弁膜疾患においてはARの場合左室心内膜表面および僧帽弁の腱索¹⁰⁹⁾に、MRあるいはMVPの場合には心房側弁膜表面と左房¹⁰⁷⁾に、pulmonary valvular regurgitation (PR)の場合には肺動脈弁右室側弁膜上に、TRの場合には三尖弁の右房側表面に疣贅は生じやすく、後天性弁膜疾患では狭窄より閉鎖不全の場合に生じやすい²⁾²⁶⁾。手術既往のある例では人工弁とくに異常生体弁、パッチ、人工血管などの異物使用者に多く、また短絡遺残例あるいは人工弁のもれをもつ例、および短絡手術例などに罹病の危険が高い。いずれにせよ、房室弁あるいは大動脈弁、VSD, PDAなどの左右短絡疾患にみられるごとく血圧差の著明な部位が侵襲を受けやすいといえる。IEの少ない疾患であるASD⁷⁾⁷⁴⁾⁷⁵⁾では肺がフィルター役目をすると共に心房間の血圧差が少なく心内膜に変化を生じにくいことなどが考えられている。

8) 合併症と後遺症についての検討

疣贅の崩壊による弁の逆流や心筋障害などによる心拍出量の低下、高度の進行性心不全、高度房室ブロックあるいは肺、脳神経系、腎、冠動脈などのVital organにおこる塞栓症、ならびに心筋炎、腎炎などの免疫学的反応などは本症の予後に重大な影響をおよぼす⁸⁾¹³⁾²¹⁾³⁵⁾¹¹⁰⁾。四肢、脳神経系などの大血管系における塞栓症は真菌症によるものが多いといわれるが、対象例ではグラム陽性球菌による腸骨動脈の閉塞がみられ、脳神経系塞栓症の原因菌は13例中、不明1例とCandidaの1例を除き、いずれも、細菌によるものであつた。IEの主要な合併症の発現頻度は心不全、脳神経系合併症、肺梗塞、大動脈弁逆流といわれている⁸⁾が、対象例では心不全、腎合併症、肺合併

症、心臓弁膜の逆流、脳神経系合併症の順序で併発していた。予後の不良な因子は心筋炎、心筋内膿瘍、弁輪部膿瘍などの心筋障害と心弁膜の破壊による進行性の心不全である。心研例の脳神経系合併症を併発した場合の致命率は85%と高率であったが、その頻度は幸いにも23%と H.R. Jones¹¹²⁾の29%と比較するとやや低い。しかし、この合併症は急性期死亡原因の50%に関連していた。人工弁置換術後の IE では抗凝固療法が不十分な場合と中止した状態には脳神経系への塞栓症の危険が増加するといわれている¹¹³⁾。当院でも小児期における人工弁置換者が増えつつあり、ことに異種生体弁と人工血管使用例に IE 発生頻度の高いことが判明した¹¹⁴⁾。これらの症例では現在のところ脳神経系塞栓症はおきていないが、今後、抗凝固療法を再検討する必要性がある。

9) 予後についての検討

本症の死亡率は一般に20~30%⁷⁾⁸⁾を示し、更に良好な成績も報告されている⁹⁾⁹⁾。しかし、長期的な目でみると本症は非常に予後不良で、また手術既往歴のある例では手術既往のない例より死亡率は高い。これらの死亡原因の大部分は感染症の遷延化、あるいはうづ血性心不全、塞栓症などの合併症であり、まれには心のう液貯留による心タンポナーデによる死亡例¹¹⁵⁾もみられる。本症の予後を左右する因子には原因菌の種類およびその性状、基礎心疾患の重症度、ことに心不全、脳神経系への塞栓に代表される経過中の重篤合併症、発見までの期間あるいは根本的治療開始までの期間に影響される²¹⁾³⁰⁾¹¹⁰⁾。Friedberg²⁹⁾の報告と同じく、当院例の診断まで1カ月以上経過した症例の予後は不良であり、混合感染例の予後も悪く¹¹⁶⁾、当院の1例も死亡した。本症をきたしやすい CHD では VSD の軽症ないし中等症例がもつとも多く、その予後は *Streptococcus viridans* によるものが多いため、比較的良好であった。一方、重症心疾患児の多いチアノーゼ性先天性心疾患の予後は比較的不良であった。

10) 予防について

IE の予防は原因、誘因の項で述べた事項の治

療に際し、菌血症を防ぐことにつぎるので、罹病の恐れのある基礎心疾患を有する患者の検査、治療に関係する各科の医師、歯科医師の協力が必要となってくる。さらには心臓外科治療の進歩に伴ない人工弁、人工布、人工血管などを用いた手術が多く施設で行なわれており、心血管系手術既往歴を有する IE が増加している。手術後短絡の残存した場合は術前よりも IE 罹患の危険はさらに増加し¹¹⁶⁾、感染予防目的で使われた抗生物質が逆にひきがねとなつた菌交代症も多くなつている¹⁴⁾。手術既往 IE でも原因菌によつては内科的療法の奏効することもあるが、グラム陰性菌、真菌、耐性ブドウ球菌などが人工的異物に感染をおこした場合の多くは再び外科的治療を併用しないとその予後はきわめて不良であるため、IE 予防の目的でのみ手術適応を考へてはならない。最も IE をおこし易い VSD の場合、外科的心内修復術を完全に行なつたならば IE 罹患の危険性は1%以下に減る¹¹⁶⁾といわれているが、手術後の敗血症の危険と VSD の IE リスクが0.2%~0.9±0.4%と報告⁷⁾⁷³⁾されていることを考慮すると軽症 VSD に IE 予防目的のみで手術を行なうことは適当とは思えない。

Eugene, F. Doyle¹¹⁷⁾の報告ではリウマチ熱予防のため抗生物質内服中のリウマチ性心臓病 (Rheumatic heart disease, RHD) をもつ患者1,762人に16回の IE の Episode があり、1,000 Patient Year では4.4人の発生をみたという。当科例では抜歯時の抗生物質予防内服後に2例の発病をみており、抗生物質の予防内服で IE の完全な予防は不可能であったが、内服薬剤の種類と量を再検討し、対象心疾患をもつ患児にたいする抗生物質の予防投与を継続する必要がある。米国内臓病学会 (American Heart Association Committee) の報告¹¹⁸⁾では本症発生予防の目的に PC-G, SM, EM などを主体とした抗生物質の使用をすすめているが、前述のごとく、RF 予防の内服量では IE の完全予防は離かしいようである。当院では以前から患者に“細菌性心内膜炎予防カード”²⁰⁾を持たせ、IE 罹患度の高い心疾患を有する

患者本人および家族に本症予防の意義を説明し、菌血症を防ぐよう努めている。

現在使用薬剤として合成 PC 系、セファロスポリン系を主体に用いている。その効果は早期診断と治療にむすびつき、いずれ発生率も減ずるものと期待している。

まとめ

1) 前期、後期各 8 年間の発症頻度はほぼ同程度であり、入院患者数 1,000 対比は 3.39 であつた。患者数は 1975 年をピークとし、以後減少して 1980 年には発症をみながつた。

2) 2 歳未満の本症は極めて稀といわれているが、5 例 (9%) あり、最多年齢層は 6~10 歳であつた。性別では男性に多かつた。

3) 典型的症状を呈する症例は減少し、発熱のみの例が増加した。古典的徴候である脾腫、心雑音の変化、Osler 結節などは 30% 以下であつた。本症に特異的な Osler 結節は小児では稀であり、出現例の基礎心疾患はいずれも短絡のない後天性および先天性心疾患であつた。小児期本症では短絡をもつ先天性心疾患が主となるため、稀な徴候となつたと考えられる。

4) 白血球数の増加は 53% のみに認められたが、正常あるいは減少例においても好中球の増加 (核左方移動) は著明で 87% を示した。貧血、CRP、RA テスト、蛋白分画、免疫グロブリンなどのいわゆる感染、免疫反応所見は異常値を示した。局所的補助診断検査としての心エコー図は非侵襲的で、かつ有効な検査方法であつた。

5) 誘因調査では口腔内外科的処置の代表であるう歯の抜歯、抜髄が最も多く認められ、また、肺炎、中耳炎などの感染巣のほか、心臓手術、心カテーテル、経静脈性ペースメーカー、留置カテーテル、妊娠中絶手術などの侵襲的処置および治療はすべて誘因となりうる実証されていた。

6) 原因菌では最近減少傾向を示すといわれる *Streptococcus* が依然最多菌であり、*Staphylococcus aureus* も増加傾向を示した。手術既往歴をもつグループではさらにグラム陰性菌、真菌がみ

られた。

7) 薬剤感受性の検討では特に *Streptococcus viridans* の PC 耐性株の増加、SM, KM その他の Aminoglycoside 系薬剤の無効が目立つた。したがって従来、成書および AHA Committee 勧告で PC+SM 併用治療あるいは予防時での使用の勧めに対し疑問、反証を示す結果となつた。副作用の故、使用が疎遠化された抗生物質である chloramphenicol (CP) の著効例もあり、薬剤選択は感受性度、MIC, MBC を測定し、各症例毎に決定する必要がある。

8) 本症の予後は 16 年間を通じ、急性期死亡 23%、長期予後では晩期死亡 (後遺症死、基礎心疾患の外科死亡) を含めて 32% であつた。しかし、最近の 8 年間では 12% と著明な改善をみた。予後に影響をおよぼす重要な因子は原因菌の種類と性状、重大合併症の併発 (特に脳神経系障害、心弁膜の損傷、心筋障害)、基礎心疾患の重症度および手術 (特に人工血管、人工布、人工弁の使用手術) の有無などであつた。なかでも *Staphylococcus aureus* 感染による本症は前記諸因子を複数の組み合わせで多くもち、不良な予後を示した。

9) 1)~8) におよぶ本研究の総括結果は、本症の予防に対し、心疾患小児を診療する関係各科、診療者の本症存在の認識と協力の必要性を提示した。

稿を終るに臨み、ご指導、ご校閲を賜りました高尾篤良教授に深謝いたします。また直接ご指導頂きました安藤正彦助教授に深謝いたします。

[なお、本論文の要旨は第 79 回日本小児科学会総会 (1976 年、仙台)、東京女子医科大学学会第 208 回例会において発表した。]

文 献

- 1) **Reginald, E.B. Hudson:** Infective Endocarditis. [in Cardiovascular Pathology Vol. 2. Edward Arnold Publ., London (1965) p. 1191~1195]
- 2) **Spain, D.M.:** Endocarditis. [in Gould, S.E. (Editor): Pathology of the Heart and Blood Vessels. Third Edition. Charles Thomas Publ., Illinois, U.S.A. (1968) p. 760~788]
- 3) **Kaye, D., R.C. McCormack and E.W.**

- Hook:** Bacterial Endocarditis. The changing pattern since the introduction of penicillin therapy. [in Finland, M. and G.M. Savage (Editors): Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Amer. Society for Microbiology, Detroit, Michigan (1961) p. 37~46]
- 4) **Lerner, P.I. and L. Weinstein:** Infective endocarditis in the antibiotic era. *New Eng J Med* **274** 199~206 (1966)
 - 5) **Cutler, J.G., P.A. Ongley, H. Schwachmann, B.F. Massell and A.S. Nadas:** Bacterial endocarditis in children with heart disease. *Pediatrics* **22** 706~714 (1958)
 - 6) **Morgan, W.L. and E.F. Bland:** Bacterial endocarditis in the antibiotic era. With special reference to the later complications. *Circ* **19** 753~765 (1959)
 - 7) **Blumenthal, S., S.P. Griffiths and B.C. Morgan:** Bacterial endocarditis in children with heart disease: Review based on literature and experience with 58 cases. *Pediatrics*, **26** 993~1017 (1960)
 - 8) **David H. Johnson, A. Rosenthal and A.S. Nadas:** A 40-year review of bacterial endocarditis in infancy and childhood. *Circ* **51** 581~588 (1975)
 - 9) **Randall L. Caldwell, R.A. Hurwitz and D.A. Girod:** Subacute bacterial endocarditis in children. *Amer J Dis Child* **122** 312~315 (1971)
 - 10) **George C. Griffith and S. Bernstein:** The changing scene in bacterial endocarditis [in Russek, H.I. (Editor): Cardiovascular Disease. New concepts in Diagnosis & Therapy, University Park Press, Baltimore, (1974) p. 353~358]
 - 11) **Maxwell Finland and M.W. Barnes:** Changing etiology bacterial endocarditis in the antibiotic era: Experiences at Boston City Hospital 1933~1965. *Ann Int Med* **72** 341~348 (1970)
 - 12) **Cherubin, C.E. and H.C. Neu:** Infective endocarditis at Presbyterian Hospital in New York City from 1938~1967. *Am J Med* **51** 83~96 (1971)
 - 13) **Leonard M. Linde and P.S. Rao:** A Modern View of Infective Endocarditis [in William Likoff and A.N. Brest (Editors), Vascular Heart Disease: Cardiovascular Clinics. Vol. 5 Number 2, F.A. Davis Company, Philadelphia, (1973), p. 16~34]
 - 14) **Alberto Juffe, A.L. Miranda, J.J. Ruffilanchas, J.M. Marsonas and D. Figuero:** Prosthetic valve endocarditis by opportunistic pathogens. *Arch Surg* **112** 151~153 (1977)
 - 15) **John Hamer:** Bacterial Endocarditis [in John Hamer (Editor): Recent advances in cardiology. 6th Edition. Churchill, Livingstone, Edinburgh and London, (1973), p. 73]
 - 16) 三方一沢編: 亜急性性心内膜炎の臨床. 南山堂, 東京 (1955)
 - 17) 三方一沢・長谷川弥人: 細菌性心内膜炎. 南江堂, 東京 (1964)
 - 18) 喜里山慶子・白井桂子・草川三治: 基礎心疾患を有する小児の細菌性心内膜炎の臨床観察. 東京女子医科大学雑誌 **36** 481~486 (1966)
 - 19) 高見沢邦武: 小児心疾患と細菌性心内膜炎. 小児科 **14** 122~128 (1973)
 - 20) 高尾篤良・高見沢邦武: 感染性心内膜炎, 小児医学 **8** 585~606 (1975)
 - 21) 高見沢邦武・津田哲哉・河村 司・他: 小児期感染性心内膜炎の合併症. 小児科 **19** 881~886 (1978)
 - 22) **Krovetz, L.J., I.H. Gessner and G.L. Schiebler:** Bacterial Endocarditis: Pediatric Cardiology. Harper and Row, Publ., (1969), p 342~350
 - 23) **William Osler:** The gulstonian lectures on malignant endocarditis. *Lancet* **I:3211** March **14** 459~465 (1885)
 - 24) **Leo Leowe, P. Rosenblatt, H.J. Green and M. Russel:** Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis. Report of seven consecutive successfully treated patients. *JAMA* **124** 144 (1944) 6)より引用.
 - 25) **Olsen, E.G.J.:** Infective Endocarditis [in The Pathology of the Heart. Intercontinental Book Corporation, New York, (1973), p. 80~93]
 - 26) **Titus, J.L.:** Infective Endocarditis, Active and Healed [in Edwards, J.E., M. Lev and M.R. Abell (Editors): The Heart. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, (1974), p. 176~188]
 - 27) **Nadas, A.S. and D.C. Fyler:** Bacterial Endocarditis: Pediatric Cardiology. Third Edition. W.B. Saunders Company Philadelphia, London, Toront, (1972) p. 182~190.
 - 28) **Kieth, J.D.:** Bacterial Endocarditis (Infective Endocarditis) [in Kieth, J.D., R.D. Rowe and P. Vlad (Editors): The Heart Disease in Infancy and Childhood. Third Edition. The Mcmillan Publ. Company. New York, (1978), p. 234~244]
 - 29) **Charles K. Friedberg, H.M. Goldman and L.E. Field:** Study of bacterial endocar-

- ditis comparisons in ninety-five cases. Arch Int Med 107 6~15 (1961)
- 30) **Vogler, W.R. and E.R. Dorney:** Bacterial endocarditis in congenital heart disease. Amer Heart J 64 198~206 (1962)
- 31) **David H. Johnson, A. Rosenthal and A.S. Nadas:** Bacterial endocarditis in children under 2 years of age. Amer. J. Dis. Child., 129 183~186 (1975)
- 32) **A. Milford Ward:** Endocarditis in the neonatal period. Arch Dis Child 46 731~733 (1971)
- 33) **Douglas S. Moodie and W.J. Gallen:** Pneumococcal endocarditis in a 7-week-old infant. A case complicated by congenital heart malformation with mitral valve perforation. Amer J Dis Child 129 980~983 (1975)
- 34) **Temple W. Williams, Jr., J. Viroslav and V. Knight:** Management of bacterial endocarditis-1970. Amer J Cardiol 26 186~191 (1970)
- 35) **Louis Weinstein and R.H. Rubin:** Infective endocarditis-1973. Progress in Cardiovascular Disease 16 239~274 (1973)
- 36) **Joseph E. Geraci, K.C. Hanson and E.R. Ginliani:** Endocarditis caused by coagulase-negative staphylococci. Mayo Clin Proc 43 420~434 (1968)
- 37) **Engene M. Teich:** A febrile bacterial endocarditis: Clinical study of two cases. J Mt Sinai Hosp New York 35 566~577 (1968)
- 38) **Ralph Tompsett:** Bacterial endocarditis; changes in clinical spectrum. Arch Int Med 119 329~332 (1967)
- 39) **Joseph S. Alpert, H.F. Krous, J.E. Dalen, R.A. O'Rourke and C.M. Bloor:** Pathogenesis Osler's nodes. Ann Intern Med 85 471~473 (1976)
- 40) **Elliott J. Howard:** Osler's nodes. Amer Heart J 59 633~634 (1959)
- 41) **Von Gemmingen, G.R. and R.K. Winkelmann:** Osler's node of subacute bacterial endocarditis; focal necrotizing vasculitis of the glomus body. Arch Dermatol 16 91~94 (1967)
- 42) **Corderio, A., H. Costa and F. Laginha:** Immunologic phase of subacute bacterial endocarditis. A new concept and general considerations. Amer J Cardiol 16 477~481 (1965)
- 43) 勝 正孝・藤森一平・長田 信・他: 細菌感染とホストレスポンス。一免疫グロブリンの推移による検討。日伝会誌 42 1~11 (1968)
- 44) 勝 正孝・小川順一・大迫六郎・他: 敗血症と免疫グロブリン。臨床免疫 1 571~581 (1969)
- 45) 島田佐仲: 亜急性細菌性心内膜炎と自己免疫。臨床免疫 26 163~169 (1970)
- 46) **Messner, R.P., L. Throstrur, G.Q. Paul and C.W. Ralph, Jr.:** Rheumatoid factors in subacute bacterial endocarditis. Ann Int Med 68 746~756 (1968)
- 47) 林美智子: 小児における血清免疫グロブリンに関する研究。第3編。先天性疾患児における血清免疫グロブリン。東女医大誌 42 960~971 (昭47)
- 48) 勝 正孝: 感染性心内膜炎の現況。日本医師会雑誌 84 869~886 (昭55)
- 49) **Woodgate, D.J., Ten Feizi, R.G. Somerville, P.J. Scheuer and J.R. McDonald:** A case of nonbacteria endocarditis due to Q fever. Thorax 23 316~319 (1968)
- 50) **Michael H. Miller and Joan I. Casey:** Infective endocarditis; New diagnostic techniques. Amer. Heart J 96 123~128 (1978)
- 51) **Junichi Yoshikawa, K. Tanaka, T. Owaki and H. Kato:** Cord-like aortic valve vegetation in bacterial endocarditis. Demonstrations by cardiac ultrasonography. Report of a case. Circ 53 911~914 (1976)
- 52) **Pierre Roy, A.J. Tajik, R.E. Ginliani, T.T. Schattenberg, G.T. Gau and R.L. Trye:** Spectrum of echocardiographic findings in bacterial endocarditis. Circ 53 474~482 (1976)
- 53) **Lebauer E. Joseph, J.K. Perloff and T.F. Keliher:** The isolated systolic click with bacterial endocarditis. Amer Heart J 73 534~537 (1967)
- 54) **Lawrence H. Cohn, W.C. Roberts, S.D. Rockff and A.G. Morrow:** Bacterial endocarditis following aortic valve replacement: Clinical and pathological correlations. Circ 33 209~217 (1966)
- 55) **Oakly, G.D.G., P.H.M. Carson and J.M. Sanderson:** Right-sided endocarditis involving both tricuspid and pulmonary valves in a patient with ventricular septal defect. Brit Heart J 38 323~325 (1977)
- 56) **Chatrchai Watanakunakorn:** Infective endocarditis as a result of medical progress. Amer J Med 64 917~919 (1978)
- 57) **Rex B. Shafer and W.H. Hall:** Bacterial endocarditis following open heart surgery. Amer J Cardiol 25 602~607 (1970)
- 58) **Linda L. Rosendorf, G. Daicoff and H. Baer:** Sources of gram negative infection after

- open-heart surgery. *J Thorac & Cardiovasc Surg* **67** 195~201 (1974)
- 59) **Zakrzewski, T. and J.D. Keith:** Bacterial endocarditis in infants and children. *J Pediatrics* **67** 1179 (1965)
- 60) **Lourdes C. Corman and M.E. Levison:** Sustained bacteremia and transvenous cardiac pacemakers. *JAMA* **233** 264~266 (1975)
- 61) **David W. Teele, S.I. Pelton, M.J.A. Grant, J. Herskowitz, D.J. Rosen, C.E. Allen, R.S. Wimmer and J.O. Kein:** Bacteremia in febrile children seen in a "Walk-in" clinic. *Pediatrics* **87** 227~230 (1975)
- 62) **William T. Speck, Susan S. Spear, Ehrud Krongrad, L. Mandel and W.M. Gersony:** Transient bacteremia in pediatric patients after dental extraction. *Amer J Dis Child* **130** 406~407 (1976)
- 63) **Lany J. Peterson and R. Peacock:** The incidence of bacteremia in pediatric patients following tooth extraction. *Circ* **53** 676~679 (1976)
- 64) **Edward L. Kaplan and R.C. Anderson:** Infective endocarditis after use of dental irrigation device. *Lancet* **II** 610 (1977)
- 65) 赤坂守人: 小児のう蝕の疫学一原因と予防一. *小児医学* **8** (34) 361~378 (1975)
- 66) **Amnon Rosenthal and S.A. Nadas:** Infective Endocarditis in Infancy and Childhood. [in Shahbudin H. Rahimtoola (Editor): *Infective Endocarditis*. Grune & Stratton Publ., New York, San Francisco, London (1978) p. 149~178]
- 67) **Okies, J.E., J. Viroslav and T.W. Williams, Jr.:** Endocarditis after cardiac valvular replacement. *Chest* **59** 198~202 (1971)
- 68) **Spellar, D.C.E.:** *Pseudomonas cepacia* endocarditis treated with cotrimoxale and kanamycin. *Brit Heart J* **35** 47~48 (1972)
- 69) **Robert B. Kammer and J.P. Utz:** *Aspergillus* species endocarditis: New face of not so rare disease. *Amer J Med* **56** 506~521 (1974)
- 70) **Charles E. Cherubin, M. Baden, F. Kavalier, S. Lerner and W. Cline:** Infective endocarditis in narcotic addicts. *Ann Int Med* **69** 1091~1098 (1968)
- 71) **Campbell, M.:** Natural history of ventricular septal defect. *Brit Heart J* **33** 246 (1971)
- 72) **Keith, J.D., V. Rose, G. Collins and B.S.L. Kidd:** Ventricular septal defect. Incidence, morbidity and mortality in various age groups. *Brit Heart J* **33** 81 (1971)
- 73) **Pravin Shah, Walter S.A. Singh, Vera Rose and J.D. Keith:** Incidence of bacterial endocarditis in ventricular septal defects. *Circ* **34** 127~131 (1966)
- 74) **Bush, R.T.:** Staphylococcal endocarditis with atrial septal defect. Report of a fatal case with a review of treatment. *N Z Med J* **58** 444 (1959)
- 75) **Griffith, S.P.:** Bacterial endocarditis associated with atrial septal defect of the ostium secundum type. *Amer Heart J* **61** 543 (1961)
- 76) **Sommerville, J.:** Ostium primum defect: Factors causing deterioration in the natural history. *Brit Heart J* **27** 413 (1965)
- 77) **Deucher, D., L.L. Bescos and S. Chakorn:** Fallot tetralogy. *Brit Heart J* **34** 12 (1972)
- 78) **Evan Brodie, J.L. Adler and A.K. Daly:** Bacterial endocarditis due to an unusual species of encapsulated neisseria; neisseria mucosa endocarditis. *Amer J Dis Child* **122** 433~437 (1971)
- 79) **Luois Weinstein:** "Modern" infective endocarditis. *JAMA* **233** 260~263 (1975)
- 80) **Jerome O. Klein:** Current usage of antimicrobial complications in pediatrics. *Pediatric Clinics of North America* **21** 443~456 (1974)
- 81) **Soler-Bechara, J., J.L. Soscia, R.J. Kennedy and W.J. Grace:** *Candida* endocarditis. *Amer J Cardiol* **13** 820~824 (1974)
- 82) **Montague, N.T. and W.L. Sugg:** *Candida* endocarditis with femoral emboli: Treatment with surgery and 5-fluorocytosine. *The J Thorac & Cardiovasc Surg* **67** 322~327 (1974)
- 83) **John N. Galgiani and D.A. Stevens:** Fungal endocarditis; Need for guidelines in evaluating therapy; Experience with two patients previously reported. *J Thoracic and Cardiovasc Surg* **73** 293~296 (1977)
- 84) **Johanna M. Vander Bel-Kahn, C. Watana-kunakorn, M.G. Menefee, H.D. Long and R. Dieter:** *Chlamydia trachomatis* endocarditis. *Amer Heart J* **95** 627~636 (1978)
- 85) **Blailock, Z.R., E.R. Rabin and J.L. Melnick:** Adenovirus endocarditis mice. *Science* **157** 69~70 (1970)
- 86) **Edward J. Harder, Conrad J. Wilkowske, J.A. Washington II and J.E. Geraci:** *Streptococcus mutans* endocarditis. *Ann Intern Med* **80** 364~368 (1974)
- 87) **McGhie, D., J.G.P. Hutchinson, F. Nye and A.P. Ball:** Infective endocarditis by *streptococcus mutans*. *Brit. Heart J* **39** 456~458 (1977)

- 88) 三方一沢: 亜急性細菌性心内膜炎の化学療法
の推移 11 105~113 (1963)
- 89) 勝 正孝: 亜急性細菌性心内膜炎の抗生剤の
選択. 感染症学会雑誌 45 130~141 (1971)
- 90) 真下啓明: 近年における細菌性心内膜炎およ
び敗血症の推移と変貌. 診断と治療 59 1813~
1819 (1971)
- 91) **Von W. Stille und P. Shah:** Heintik der
Bakterizidie von Ampicillin, Penicillin G,
Carbenicillin, Cephalothin, Kanamycin, Poly-
myxin B und Sulfamethoxazol/Trimethoprim
gegenuber E. coli. *Arzneim-Forsch. (Drug
Res.)* 23(1) 58~60 (1973)
- 92) **Harry Eagle, R. Freischerman and A.D.
Musselman:** The bactericidal action of
penicillin in vivo. *Ann Intern Med* 33, 544~
571 (1950)
- 93) **Harry Eagle, R. Freischerman and A.D.
Musselman:** Effect of schedule of adminis-
tration on the therapeutic efficacy of penicillin;
Important of the aggregate time penicillin
remainsat effectively bactericidal levels. *Amer.
J Med* 9 280~299 (1950)
- 94) **Harry Eagle, R. Freischman and M. Levy:**
"Continuos" vs. "Discontinuos" therapy with
penicillin; The effect of the interval between
injections on therapeutic efficacy. *The New
Eng J Med* 248 481~488 (1953)
- 95) **Walter R. Wilson, J.E. Geraci, C.J. Wil-
kowske and J.A. Washington II:** Short-
term intramuscular therapy with procaine
penicillin plus streptomycin for infective
endocarditis due to viridans streptococci. *Circ*
57 1158~1161 (1978)
- 96) 上田 泰・松本文夫: 抗生剤の副作用. 臨床
と研究 53 1~7 (1976)
- 97) **Dukes, M.N.G.:** Meyler's side effect of
drugs 8 551, 564, 565.
- 98) **Louis S. Goodman and Alfred Gilman
(Editors):** The Pharmacological Basis of
Therapeutics. Fifth Edition. Macmillan Publ.,
New York, U.S.A. (1975) p. 1130~1158, p.
862~863.
- 99) **Arthur D. Boyd, F.C. Spencer, O.W.
Isom, J.N. Cunningham, G.E. Reed, A.J.
Acinapura and D.A. Tice:** Infective en-
docarditis; An analysis of 54 surgically treat-
ed patients. *J Thoracic and Cardiovasc Surg*
73 23~30 (1977)
- 100) **Juffrey R. Saffle, P. Gardner, S.C. Schoen-
baum and W. Wild:** Prosthetic valve
endocarditis. The case for prompt valve re-
placement. *J Thoracic and Cardiovasc Surg*
73 416~420 (1977)
- 101) **Benson R. Wilcox, G.F. Murray and P.J.K.
Starek:** The long-term outlook for valve
endocarditis. *J Thoracic and Cardiovasc.
Surg* 74 860~863 (1977)
- 102) **McNeill K. Mills, J.E. Strong and W.R.
Lockwood:** Bacterial endocarditis; An analy-
sis of factors affecting long-term survival.
Amer Heart J 95 448~453 (1978)
- 103) **Frank M. Griffin, G. Jones and C.G.
Cobbs:** Aortic insufficiency in bacterial
endocarditis. *Ann Intern Med* 76 23~28
(1972)
- 104) **William E. Dismukes, A.W. Karchmer,
M.J. Buckley, W.G. Austen and N. Swarz:**
Prosthetic valve endocarditis, analysis of 38
cases. *Circ* 48 365~000 (1973)
- 105) **James Madison, K. Wang, F.L. Gobel and
J.E. Edwards:** Prosthetic aortic valvular
endocarditis. *Circ* 51 940~000 (1975)
- 106) **Premindra A.N. Chandraratna, J.M.
Lopez, J.J. Fernandez and L.S. Cohen:**
Echocardiographic detection of tricuspid valve
prolapse. *Circ* 51 823~000 (1975)
- 107) 津田哲哉・長井靖夫・中沢 誠・他: 亜急性
細菌性心内膜を合併した僧帽弁逸脱症候群の
1例. 臨床小児医学 25 345~350 (1977)
- 108) 窪倉武雄: 細菌性心内膜炎の外科治療. 呼と循
24 419~432 (1976)
- 109) **Gonzalez-Lavin, M. Lise and D. Ross:**
The importance of the "Jet lesion" in bacterial
endocarditis involving the left heart: Surgical
considerations. *J Thoracic & Cardiovasc Surg*
59 185~192 (1970)
- 110) **Morton Lee Pearce and L.B. Guze:** Some
factors affecting prognosis in bacterial en-
docarditis. *Ann Intern Med* 55 270~282
(1961)
- 111) **Ernest N. Arnett and W.C. Roberts:**
Valve ring abscess in active infective endocar-
ditis: Frequency, location, and clues to clinical
diagnosis from study of 95 necropsy patients.
Circ 54 140~145 (1976)
- 112) **Jones H. Royden, R.G. Siekert and J.E.
Geraci:** Neurologic manifestations of bacterial
endocarditis. *Ann Intern Med* 71 21~28
(1969)
- 113) **Walter R. Wilson, J.E. Geraci, G.K.
Danielson, R.L. Thompson, J.A. Spittell,
J.A. Washington II and E.R. Ginliani:**
Anticoagulant therapy and central nervous
system complications in patients with prosthetic
valve endocarditis. *Circ* 57 1004~1007

- (1978)
- 114) 今井康晴・橋本明政・林 久恵・他：先天性心疾患，チアノーゼ性心疾患の遠隔成績，外科治療 42 162～168 (1980)
- 115) **Raymond L. Rose, Jr., L.S. Higgins and A.H. Helgason**: Bacterial endocarditis, pericarditis and cardiac tamponade. *Amer J Cardiol* **19** 447～451 (1967)
- 116) **James A. Manning**: Endocarditis Prophylaxis in the Child with Congenital Heart Disease after Surgery [B.S. Langford Kidd and R.D. Rowe (Editors): *The Child with Congenital Heart Disease after Surgery*. Futura Publ. Co., New York (1976) p. 447～450]
- 117) **Eugenie F. Doyle, Mario Spagnulo and A. Taranta, A.G. Kuttner and M. Markowitz**: Risk of bacterial endocarditis during anti-rheumatic prophylaxis. *JAMA* **210** 807～812 (1967)
- 118) **Kaplan, E.L., B.F. Anthony, A. Bisno, D. Durack, H. Houser, H.D. Millara, J. Sanford, S.T. Shulman, M. Stillerman, A. Taranta and N. Wenger**: AHA committee report; prevention of bacterial endocarditis. *Circ* **56** 139A～143A (1977)