

活動期感染性心内膜炎手術症例の 20年の変遷

Surgical Treatment of Active Infective Endocarditis: Analysis of 20 Years' Experience

今中万希子
今中 和人
朝野 晴彦
許 俊 鋭

Makiko IMANAKA-HASEGAWA, PhD
Kazuhito IMANAKA, MD
Haruhiko ASANO, MD
Shunei KYO, MD, FJCC

Abstract

Objectives. Changes in perioperative condition and outcomes of surgically treated patients with active infective endocarditis were evaluated during the last 20 years.

Methods. Between 1983 and 2002, 132 patients with active infective endocarditis underwent surgery at Saitama Medical School. Changes in frequency, pathogens, clinical features, surgical results, and perioperative treatment were compared between four periods of 5 years.

Results. The percentage of surgery for infective endocarditis remained almost the same among all cardiovascular procedures. Staphylococcal infective endocarditis increased significantly ($p < 0.01$), and prosthetic valve infective endocarditis and periannular abscess became more common. Surgery tended to be performed in severely ill patients significantly more frequently ($p < 0.01$). If all patients were included, hospital mortality did not decrease significantly, at 1.7% in stable patients, but 50% in critically ill patients. Intensive care unit stay became relatively longer. Recurrent infection was observed significantly more frequently in critically ill patients and in patients with prosthetic valve infective endocarditis. Patients were referred for surgery following diagnosis and underwent surgery at increasingly more appropriate timing. However, the diagnosis of infective endocarditis took 1.5 months to establish regardless of the patient's condition or the clinical outcome. Moreover, antibiotics were administered orally in around 90% and intravenously in nearly 70% of the patients without microbiological tests, and negative cultures remained very frequent.

Conclusions. Critically ill patients underwent surgery increasingly more frequently, and surgical outcomes remained unsatisfactory over the last 20 years. Early diagnosis and avoidance of premature antibiotic therapy may be important for future improvement.

J Cardiol 2004 Sep; 44(3): 93 - 100

Key Words

■Endocarditis (infective, periannular abscess, pathogens) ■Prosthetic valve
■Follow-up studies ■Infectious disease

はじめに

感染性心内膜炎の治療は、早期診断+適切な抗生物質投与による内科的治癒が理想である。しかし、現実には早期ほど症状・検査所見も非特異的で診断が難しく、診断時点ですでに病状が進行していて、手術が必要となることは多い。しかし、感染性心内膜炎に対す

る術式そのものの改良はごく限られていて、外科治療の成否は昨今でも、患者の術前全身状態、感染の活動性、局所の状況、起炎菌などに大きく左右される。それゆえ、診断・治療の遅れは深刻な結果を招きうるが、手術に至るまでの経過についての多数例の検討は少ない。手術を要した感染性心内膜炎症例に対する診療の20年間の変化を、手術成績と手術に至るまでの経過

埼玉医科大学 心臓血管外科: 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

Department of Cardiovascular Surgery, Saitama Medical School, Saitama

Address for correspondence: IMANAKA K, MD, Department of Cardiovascular Surgery, Saitama Medical School, Morohongo 38, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama 350-0495

Manuscript received April 21, 2004; revised June 28, 2004; accepted June 28, 2004

を中心に検討した。

対象と方法

1983 - 2002年の20年間に、132例(男性91例、女性41例、平均年齢50.9歳)が活動期感染性心内膜炎のために埼玉医科大学で手術を受けた。活動期感染性心内膜炎の診断はManhasらの基準¹⁾によった。すなわち、1)鏡検上、切除弁に急性炎症反応あり、2)鏡検上、切除弁に病原体あり、3)切除弁の培養陽性、4)手術時点で菌血症が認められることの少なくとも一つを満たすもののみとした。十分な内科治療でも感染制御不能な場合のほか、紹介時点で重症心不全や、可動性の著しい疣贅と重症菌血症を呈する場合も、活動期であっても手術を行った。起炎菌は、原則として切除弁から検出された菌種としたが、切除弁の培養が陰性の場合には血液培養から検出されていた菌種とした。感染性心内膜炎の発症は37℃以上の発熱に気づいた時点とした。罹患部位は、僧帽弁54、大動脈弁59、僧帽弁+大動脈弁16、右心系3であった。手術は胸骨正中切開、低体温人工心肺、晶質性心筋保護液注入による心停止下(僧帽弁位3例、肺動脈弁位1例の計4例は心室細動下)に感染巣を極力切除し、人工弁置換・パッチ縫着を行ったが、1997 - 1999年の間、Ross手術²⁾を4例、2000年以降は同種弁による大動脈基部置換を8例、肺動脈基部置換を1例³⁻⁵⁾に行った。

人工弁感染性心内膜炎は、初回手術が感染性心内膜炎に対する弁置換で、感染を根治できずに再手術となったものは除外した。弁輪膿瘍は、明瞭な腔が形成されたものに限定した。

対象例中、感染活動性の制御が比較的良好な患者を1)37.5℃以上の発熱の消退、2)画像上明らかな局所破壊の進行なし、3)術直前でC反応性蛋白<5mg/dl、白血球数<12,000/ μ lをすべて満たす患者と定義し、1)-3)に該当しない項目が一つでもあれば制御不良とした。

New York Heart Association(NYHA)機能分類は、通常通り最重症時で分類したが、これでは術直前状態は正確に反映されない。多くの患者は治療の一環として安静を指示され、術直前のNYHA分類度と度の区別は極めて不正確である。内服薬のみでNYHA分類度以下に改善可能なら心不全制御可能と定義し、感染制御の状況と心不全の状況を組み合わせた3段階

で術直前状態の指標とした。

Stage A: 感染制御が比較的良好で心不全制御可能

Stage B: 感染制御不良だが、心不全制御可能

Stage C: 感染制御不良で心不全制御不能

20年を1983 - 1987年、1988 - 1992年、1993 - 1997年、1998 - 2002年の5年ごと、4時期に分け、時期による病像や診療の変化を中心に検討した。術前に抗生物質投与のみであった症例の正確な資料が収集可能だった過去15年間で検討した。

連続変数のデータは、平均 \pm 標準偏差で表し、統計学的検討には t 検定、反復測定分散分析または²検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. 頻 度

1年当たりの感染性心内膜炎患者数は、1983 - 1987年が5.0人、1988 - 1992年が5.6人、1993 - 1997年が6.8人、1998 - 2002年が9.4人と増加傾向だが、すべての弁疾患に対する手術に占める割合は7 - 10%で有意な増加はなく、対全開心術では2%台で、まったく変化はなかった。

2. 病 像 (Fig. 1)

より重症なstage Bとstage C患者が、数においても、全感染性心内膜炎患者の中に占める比率においても増加し($p < 0.01$)、比較的安定したstage A患者は、数においては横這いだが、全患者中の比率は、1983 - 1987年の64%から1998 - 2002年の36%へ減少した。近年、各stageの患者の比率は拮抗しており、それぞれほぼ1/3を占めた。

NYHA機能分類はどの時期も、度以下の患者が10 - 20%で、度と度がともに40 - 50%で、明らかな変化はなかった。NYHA分類度だった患者が、手術を受ける時点でstage Aの状態に持ち込めたのは、1983 - 1987年が25.0%、1988 - 1992年が21.4%、1993 - 1997年が29.4%、1998 - 2002年が16.7%と増加しておらず、NYHA分類度患者の約半数は、改善の乏しいstage Cのまま手術を受けていた。

人工弁感染性心内膜炎は22例(16.7%)で、9例が人工弁置換術後1年以内(うち5例は2ヵ月以内)、13例は術後1年以上経過していた。時期別では1983 - 1987年が8.0%、1988 - 1992年が14.3%、1993 - 1997年が

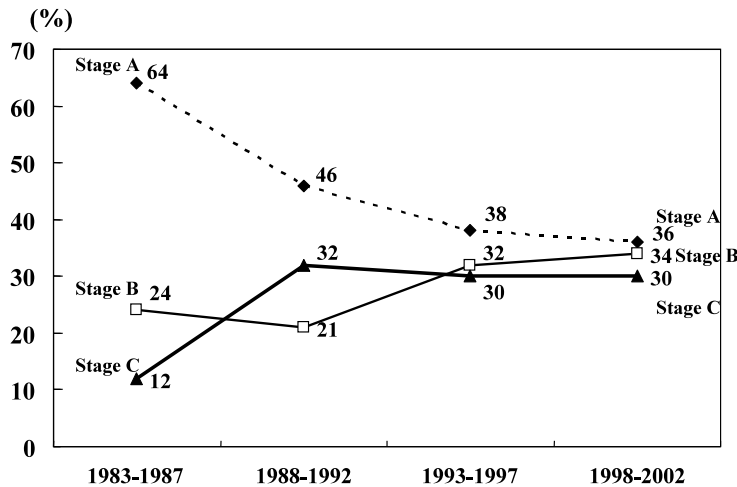


Fig. 1 Preoperative condition of the patients
Surgery for moderately or critically ill patients became increasingly more common. See text for the definition of stages A, B, and C.

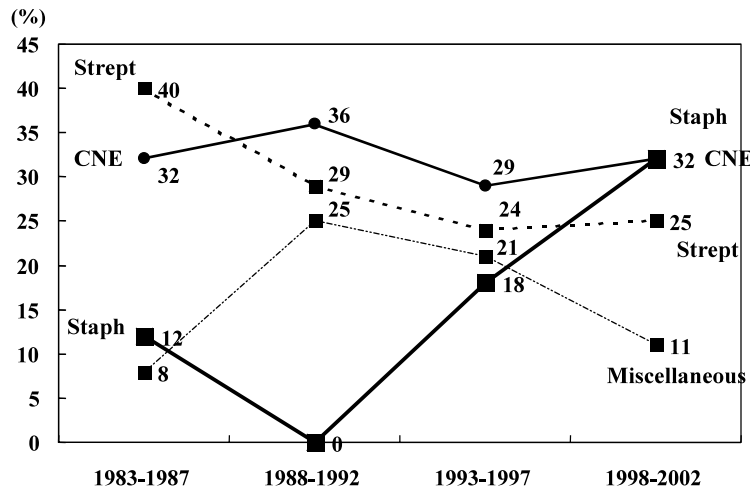


Fig. 2 Causative organisms
Staphylococcal endocarditis increased rapidly, whereas -Streptococcal endocarditis was less and less common. However, negative cultures remained very frequent. Strept = -Streptococcal endocarditis; Staph = Staphylococcal endocarditis; CNE = culture negative endocarditis.

15.6% , 1998 - 2002年が23.4%と増加傾向にあった ($p = 0.39$) . 人工弁感染性心内膜炎で術前に感染を比較的制御できた症例は4例 (18.2%) のみで , 多くは緊急手術を要した .

弁輪膿瘍は人工弁感染性心内膜炎の90.9%に認められ , 自己弁感染性心内膜炎の25.9%に比べて有意に高率で ($p < 0.01$) , 時期別では1983 - 1987年が8.0% , 1988 - 1992年が50.0% , 1993 - 1997年が43.8% , 1998 - 2002年が48.9%と増加した ($p < 0.01$) .

3. 起炎菌 (Fig. 2)

20年全体では -*Streptococcus* が30.5% , *Staphylococcus* が18.3%だが , 時期とともに *Streptococcus* の比率が減少し , *Staphylococcus* の比率が増加した ($p < 0.01$) . 1983 - 1988年には約半数が -

Streptococcus で , *Staphylococcus* より圧倒的に多かったが , 1998 - 2002年では25.5%に低下した . 逆に , *Staphylococcus* の頻度は近年急激に増加し , 1998年以降では31.9%で最多となった . 一方 , 起炎菌不明例 (組織標本で細菌が確認されたが , 菌種が同定できなかったグラム陽性球菌 , グラム陰性球菌の各1例を含む) は , 全期間を通じて35.1%と最も高率であるうえ , 時期に伴う減少がほとんどなかった ($p = 0.81$) .

人工弁感染性心内膜炎の起炎菌は , 全期間で *Staphylococcus* が31.8%と最多であった .

Stage Aに持ち込むことができたのは -*Streptococcus* では72.5% , 培養陰性で43.5% , *Staphylococcus* で28.0% , その他の菌で23.8%で , *Streptococcus* では有意に高率に活動性を抑制できた ($p < 0.01$) .

なお , stage B症例では , -*Streptococcus* が21.1% ,

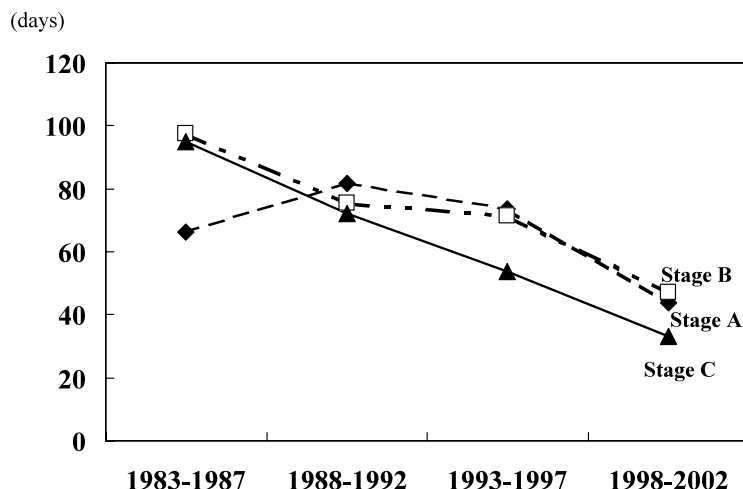


Fig. 3 Duration between onset and diagnosis
Regardless of the stage of the patients, the diagnosis still took 1.5 months to establish, although this delay had become shorter.

培養陰性が29.0%，*Staphylococcus*が26.3%，その他が23.7%で，stage C症例では，*-Streptococcus*が8.8%，培養陰性が41.2%，*Staphylococcus*が30.0%，その他が20.6%を占め，重症例ほど培養陰性と*Staphylococcus*の率が高かった。

4. 手術成績

入院死亡は，20年全体では20例(15.2%)であった。死亡率はstage Aが1.7%(1例)，stage Bが4.9%(2例)，stage Cでは50.0%(17例)で，stage C症例は有意に死亡率が高かった($p < 0.01$)。近年増加しているstage C症例の死亡率は1983 - 1987年が0%(0/2例)，1988 - 1992年が55.5%(5/9例)，1993 - 1997年が60%(6/10例)，1998 - 2002年が50%(7/14例)と，時代の変遷に伴う改善がなく，全症例の死亡率も1983 - 1987年が0%，1988 - 1992年が21.4%，1993 - 1997年が21.8%，1998 - 2002年が14.9%で，低下中だが有意差に達しなかった($p = 0.10$)。

NYHA機能分類では，Ⅰ度が0%，Ⅱ度が3.5%，Ⅲ度が28.1%の死亡で，群間に有意差が認められた($p < 0.01$)。人工弁感染性心内膜炎の死亡率は31.8%，弁輪膿瘍症例は25.6%で，いずれも有意($p < 0.05$)に予後不良であった。

罹患部位別死亡率は，僧帽弁位が12.0%，大動脈弁位が15.3%，僧帽弁位 + 大動脈弁位が29.4%，右心系が0%であった(有意差なし)。起炎菌別死亡率は，*Staphylococcus*が20.8%，*Streptococcus*が2.5%，培養陰性が17.4%，その他が17.6%で，*Streptococcus*感染性

心内膜炎は有意に予後良好であった($p < 0.01$)。

術後集中治療室滞在は，stage Aが 3.1 ± 1.9 日，stage Bが 5.1 ± 8.2 日，stage Cが 12.2 ± 20.7 日で，有意差が認められた(stage A対stage B， $p < 0.05$ ；stage A対stage C， $p < 0.01$)。時期別では，stage A症例に限れば，1983 - 1987年の 3.9 ± 2.5 日が1998 - 2002年の 2.7 ± 2.0 日と有意に($p < 0.01$)短縮した。しかし，近年stage Bとstage Cの症例が増加しており，全症例では集中治療室滞在はむしろ長期化傾向だった。術後6週間の抗生物質静注投与を基本としているため，死亡症例を除外すると，患者の状態や時代の変遷に伴う術後入院期間の変化はなかった。

感染再発による再手術を7例に延べ12回施行し，2例を救命したが，5例を失った。再発はstage Aが0%，stage Bが5.0%(2例)，stage Cが14.7%(5例)であり，重症例で有意に($p < 0.01$)高頻度であった。また，自己弁感染性心内膜炎の3.6%(4例)，人工弁感染性心内膜炎の14.3%(3例)が再発しており，人工弁感染性心内膜炎に有意に($p < 0.05$)高率であった。起炎菌別では，*Staphylococcus*の15.0%(3例)，*Streptococcus*の2.5%(1例)，培養陰性の10.0%(3例)，その他の0%であった($p = 0.17$)。

5. 手術までの期間

発症から診断までの期間(Fig. 3)は，短縮傾向だが($p = 0.08$)，1998 - 2002年でも約1ヵ月半を要し，どの時期もすべてのstageで差がなかった。発症から診断までの期間は，死亡例と生存例，弁輪膿瘍の有無，

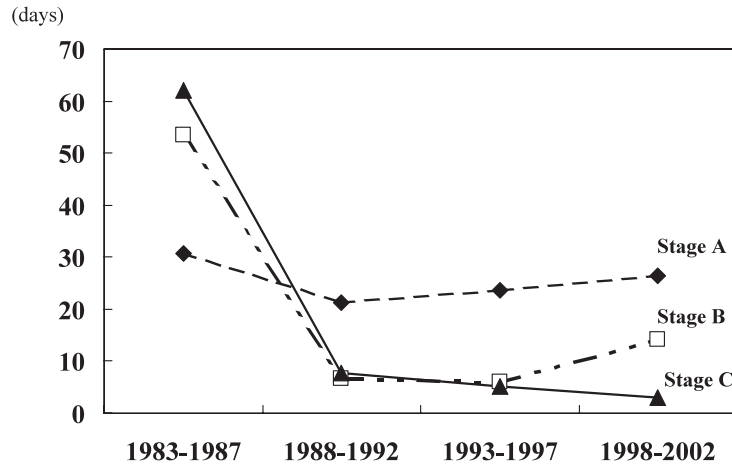


Fig. 4 Duration between diagnosis and referral for surgery
 In contrast to 1983 - 1987, patients were referred for surgery in accordance with their clinical condition. Except for critically ill patients, medical therapy was continued for a longer period prior to referral for surgery.

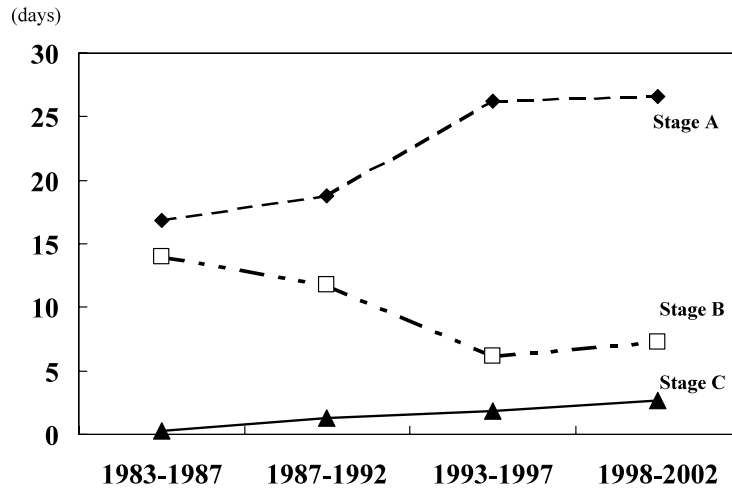


Fig. 5 Duration between referral for surgery and the operation
 Patients underwent surgery in accordance with their clinical condition. The duration of relative clinical stability become longer.

人工弁か自己弁か、起炎菌別でも有意差はなかった。

しかし、診断から外科紹介までの期間 (Fig. 4) は重症度に応じて対応されており、1998 - 2002年では stage C 症例は3日内外と早期に外科に紹介されているが、stage A では4週間、stage B で2週間と、外科紹介までの期間はかえって延長傾向にある。診断から外科紹介までの期間は、入院死亡症例、弁輪膿瘍症例、人工弁感染性心内膜炎症例で有意に短かった (すべて $p < 0.01$)。外科紹介から手術までの期間 (Fig. 5) も時期を追うごとに患者の重症度に応じた対応になっており、1998 - 2002年では、stage A は4週間近くの加療後に手術となったが、stage B は1週間程度、stage C では2日内外と迅速に手術されていた。

6. 術前抗生物質投与

発熱に対する加療を受けていなかった症例は、132例中わずか3例であった。

全症例中88.2%の症例で、感染性心内膜炎の診断前に血液培養を行うことなく経口抗生物質が投与されていた。静注抗生物質は人工弁置換術後の不明熱、明らかな腎盂腎炎など、適正な使用と思われる例を含めると69.2%に、適正使用例を除いても64.6%の患者に血液培養なしに投与され、時代による低下はまったくなかった (経口: 1988 - 1992年90.5%, 1993 - 1997年82.4%, 1998 - 2002年91.5%; 静注: 1988 - 1992年56.3%, 1993 - 1997年55.2%, 1998 - 2002年80.9%)。ただし、今回の検討では、抗生物質投与の既往と起炎菌同定の可否には、経口 ($p = 0.35$)、静注 ($p = 0.98$)とも、有意な影響はみられなかった。

考 察

当院の弁疾患手術の頻度は開心術全体の25%程度で、日本胸部外科学会の集計^{6,7)}と比較して標準的と判断される。当院では感染性心内膜炎の症例数は増えているものの、開心術全体、弁手術全体からみれば、頻度的には有意に増加していなかった。しかし、感染性心内膜炎手術患者では、重症例の増加が鮮明となった。

その原因の一つである *Staphylococcus* 感染性心内膜炎の増加は、欧米では10年以上前から報告され⁸⁾、昨今では完全に *Staphylococcus* 主体のようである^{9,10)}。我が国ではいまだに *Streptococcus* が最多とする報告が多い^{11,12)}。今回の結果は抗生物質の進歩などで、手術にまで至らない症例が増えているためであるかもしれないが、少なくとも手術症例においては、欧米の傾向に追随してきているといえる。一般に *Staphylococcus* 感染性心内膜炎は進行が早く、組織破壊が強いので、罹病早期から感染性心内膜炎を念頭においた診療が必要で、手術適応決定も急がねばならない。

人工弁感染性心内膜炎の発生頻度は、早期が1-3%、晩期が0.5-2%/patient・yearと報告され¹³⁻¹⁵⁾、人工弁置換の遠隔予後の改善などで、当院でも増加している。人工物関連であるため内科的には極めて難治なうえ、弁周囲構造が破壊されて外科的にも非常に困難な状態になりやすい。加えて *Staphylococcus* が起炎菌であることが多く^{16,17)}、診療の遅れは時に致命的問題となる。

感染性心内膜炎に対する手術術式は、大動脈弁ではRoss手術や同種弁による大動脈基部置換、僧帽弁では弁形成などの改良がある。しかし、これらの術式が適応可能な症例は大きく限られており、基本的にはこの20年で手術方法自体の飛躍的变化はない。患者の重症度で補正すると手術成績の有意な向上はみられず、近年でも重症例の死亡率は高かった。したがって、現状では、より安定した状態で手術を行う患者の比率を大きくしていくことが必要である。

ところが、診断確定後の対応には、重症度に基づく明らかな差異があり、全体として期間が短縮傾向にあるなど、時代の変遷に伴う向上も顕著だが、診断までにはいまだ1ヵ月半を要しており、その時点でかなり重症化している例が多かった。また、起炎菌不明例が

非常に多く、しかも時代の変遷に伴う減少傾向がないことは大きな問題である。欧米の報告では培養陰性例の頻度は10%内外¹⁸⁻²⁰⁾で、今回の検討の30-40%は極端に多い。培養陰性の原因として、不適切な検体提出、特殊な起炎菌、培養検査に先立つ抗生物質投与が指摘されている^{21,22)}。多くの症例で感染性心内膜炎は疑われず、血液培養はまったく行われていない。感染性心内膜炎の診断・診断後の方針決定は、常に循環器専門の医師によって行われているが、逆に初期治療はそのようなケースがまれなことが、この大きな原因かかもしれない。今回の検討では、培養検査を一切行わずに抗生物質が、時には静注でも投与されている症例が培養陽性・陰性を問わずあまりにも多く、その弊害を示すことができなかった。だが、盲目的抗生物質投与が多い事実と、培養陰性例が多い事実との関連は無視できない。とくに明らかな感冒様症状の乏しい発熱症例に対する、適切な培養検査抜きでの抗生物質処方、医療費の観点からも厳に慎まれるべき²³⁾で、保険制度の再検討も考慮すべきであろう。今回の検討では、培養陰性例の感染再発はやや多かったが、死亡率は *Streptococcus* よりは有意に高かったものの、培養陽性例全体と比べれば差がなく、起炎菌不明例が多かったがゆえに成績が不良であったとはいえない。しかし、これら症例では抗生物質が必ずしも適切だったとは限らず、起炎菌が判明していれば成績が改善した可能性はある。なお、特殊な起炎菌については、細菌培養部門と緊密に連絡を取りつつ、粘り強く検体を得ることが望ましい^{24,25)}が、これは状況が許さない場合も多い。

感染性心内膜炎は、疾患の性質上、ある程度の病変が完成してからでは手術は不可避であり、手術の内容にも革命的变化はない。適切な検査・内科治療によっても治癒せしめえない症例も厳然として存在するが、初期対応の向上は感染性心内膜炎患者の転帰の改善に大きく貢献することが期待でき、今後の進歩が切に望まれる。そのためには、専門科以外にもこの疾患の認知を広めることが必要であると考える。

本研究の限界

今回の検討は手術症例のみが対象で、ほかに内科的に治癒した症例や、診断のつかないまま盲目的抗生物質投与で治癒した症例が多数存在すると思われる。ま

た，診断技術や強力な抗生物質の登場，といった向上により，手術にまで至らなかった症例が増加している可能性があるが，それは本検討には反映されていない。したがって，診療像や起炎菌の頻度は感染性心内膜炎患者全体ではなく，重症化した subset であり，全患者に占める頻度も不明である。

結 語

埼玉医科大学病院における，感染性心内膜炎手術患

者の診療全般を検討した。状態不良例の比率が有意に増加し，全症例を含めても，重症度で補正しても手術成績は有意には改善していなかった。術式などに飛躍的変革がない現状では，重症化する前に手術することで成績が向上する可能性があるが，患者の重症度によらず，近年でも発症から診断までに1ヵ月半を要していた。十分な診断プロセスを踏まずに抗生物質が投与されていた症例は極めて多く，培養陰性例が非常に高頻度で減少傾向がみられなかった。

要 約

目的: 活動期に手術を要した感染性心内膜炎患者の診療全般の過去20年間の変遷を検討した。
 方法: 1983 - 2002年の間に，埼玉医科大学病院で手術を行った活動期感染性心内膜炎患者は132例であった。5年ごとの4時期に分け，頻度，起炎菌，病像，手術成績，術前治療などを検討した。
 結果: 感染性心内膜炎は症例数としては増加傾向だが，全開心術中の頻度は変わらなかった。しかし *Streptococcus* の頻度が有意に減少し，*Staphylococcus* は有意に増加し ($p < 0.01$)，人工弁感染性心内膜炎・弁輪膿瘍症例も増加傾向であり，感染・心不全ともに制御不能の状態不良例の比率が有意に増加していた ($p < 0.01$)。手術死亡率は，感染制御が比較的良好で心不全の軽い症例では1.7%だが，感染・心不全ともに制御不能の患者では50%と高率で明らかな低下傾向がなく，全患者では死亡率の有意な低下傾向はなく，集中治療室滞在はむしろ延長していた。感染再発は重症例・人工弁感染性心内膜炎で有意に高率であった。診断から外科紹介までの期間，外科紹介から手術までの期間は，近年は症例の重症度に見合った対応となってきたが，発症から診断までの期間が，短縮傾向はあるものの ($p = 0.08$)，いまだ1ヵ月半かかっており，重症例・安定例にかかわらず長い。十分な診断プロセスを踏むことなく経口抗生物質が90%に，静注抗生物質投与例も70%で，各時期とも非常に多く，培養陰性例の減少傾向はまったくなかった。
 結論: 過去20年間に，活動期感染性心内膜炎に対する手術成績の有意な改善はみられなかった。状態不良症例の比率が有意に増加しており，より早期の診断と盲目的抗生物質治療の回避が，成績向上に貢献しうる可能性がある。

J Cardiol 2004 Sep; 44(3): 93 - 100

文 献

- 1) Manhas DR, Mohri H, Hessel EA, Merendino KA: Experience with surgical management of primary infective endocarditis: A collected review of 139 patients. *Am Heart J* 1972; **84**: 738 - 747
- 2) Ross DN: Replacement of aortic and mitral valves with a pulmonary autograft. *Lancet* 1967; : 956 - 958
- 3) Kirklin JK, Kirklin JW, Pacifico AD: Aortic valve endocarditis with aortic root abscess cavity: Surgical treatment with aortic valve homograft. *Ann Thorac Surg* 1988; **45**: 674 - 677
- 4) O'Brien MF, McGiffin DC, Stafford EG: Allograft aortic valve implantation: Techniques for all types of aortic valve and root pathology. *Ann Thorac Surg* 1989; **48**: 600 - 609
- 5) Imanaka K, Kyo S, Tanabe H, Asano H, Kato M, Ohuchi H, Ogiwara M, Yokote Y, Takamoto S, Hayama Y: Allograft pulmonary artery root replacement for refractory isolated pulmonic valve endocarditis. *Heart Vessels* 2002; **16**: 198 - 200
- 6) 1995年度日本胸部外科学会学術調査: (A)心臓大血管手術集計結果。日胸外会誌 1997; **45**: 110 - 112
- 7) Japanese Association for Thoracic Surgery, Committee of Science: Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2000: Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **50**: 398 - 405
- 8) Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, Pape LA, Cheeseman SH: Increasing frequency of Staphylococcal infective endocarditis: Experience at a university hospital, 1981

- through 1988. Arch Intern Med 1990; **150**: 1305 - 1309
- 9) Hogevik H, Olaison L, Andersson R, Lindberg J, Alestig K: Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: A 5-year prospective study. Medicine 1995; **74**: 324 - 339
 - 10) Watanakunakorn C, Burkert T: Infective endocarditis at a large community teaching hospital, 1980 - 1990: A review of 210 episodes. Medicine 1993; **72**: 90 - 102
 - 11) Hisamatsu Y, Endo K, Hirata K, Kyushima M, Kishaba T, Asato H: A clinical investigation of infective endocarditis at a community hospital in Japan. Kansenshogaku Zasshi 2000; **74**: 51 - 56
 - 12) Ako J, Ikari Y, Hatori M, Hara K, Ohuchi Y: Changing spectrum of infective endocarditis: Review of 194 episodes over 20 years. Circ J 2003; **67**: 3 - 7
 - 13) Vlessis AA, Khaki A, Grunkemeier GL, Li HH, Starr A: Risk, diagnosis and management of prosthetic valve endocarditis: A review. J Heart Valve Dis 1997; **6**: 443 - 465
 - 14) Dyson C, Barnes RA, Harrison GA: Infective endocarditis: An epidemiological review of 128 episodes. J Infect 1999; **38**: 87 - 93
 - 15) Grover FL, Cohen DJ, Oprian C, Henderson WG, Sethi G, Hammermeister KE: Determinants of the occurrence of and survival from prosthetic valve endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; **108**: 207 - 214
 - 16) Lytle BW, Priest BP, Taylor PC, Loop FD, Sapp SK, Stewart RW, McCarthy PM, Muehrcke D, Cosgrove DM: Surgical treatment of prosthetic valve endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 1996; **111**: 198 - 210
 - 17) McGiffin DC, Galbraith AJ, McLachlan GJ, Stower RE, Wong ML, Stafford EG, Gardner MA, Pohlner PG, O'Brien MF: Aortic valve infection: Risk factors for death and recurrent endocarditis after aortic valve replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; **104**: 511 - 520
 - 18) Lamas CC, Eykyn SJ: Blood culture negative endocarditis: Analysis of 63 cases presenting over 25 years. Heart 2003; **89**: 258 - 262
 - 19) Thiele H, Hambrecht R, Lauer B, Weinert M, Mohr FW, Schuler G: Diagnostic value of intraoperative swabs of heart valves in infective endocarditis. J Heart Valve Dis 2001; **10**: 129 - 135
 - 20) Zamorano J, Sanz J, Almeria C, Rodrigo JL, Samedi M, Herrera D, Aubele A, Mataix L, Serra V, Moreno R, Sanchez-Harguindei L: Differences between endocarditis with true negative blood cultures and those with previous antibiotic treatment. J Heart Valve Dis 2003; **12**: 256 - 260
 - 21) Pesanti EL, Smith IM: Infective endocarditis with negative blood cultures: An analysis of 52 cases. Am J Med 1979; **66**: 43 - 50
 - 22) Van Scoy RE: Culture-negative endocarditis. Mayo Clin Proc 1982; **57**: 149 - 154
 - 23) ACC/AHA Task Force Report: Evaluation and management of infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 1998; **32**: 1644 - 1649
 - 24) Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, Marrie TJ, Etienne J, Cosserat J, Cacoub P, Poinsignon Y, Leclecq P, Sefton AM: Diagnosis of 22 new cases of Bartonella endocarditis. Ann Intern Med 1996; **125**: 646 - 652
 - 25) Mesana TG, Collart F, Caus T, Salamand A: Q fever endocarditis: A surgical view and a word of caution. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; **125**: 217 - 218