

## 最近 10 年間の感染性心内膜炎の 動向: 臨床的, 微生物学的, 治療 的特徴の分析

## Survey of Infective Endocarditis in the Last 10 Years: Analysis of Clinical, Microbiological and Therapeutic Features

関戸 司久  
高野 照夫  
高山 守正  
早川 弘一\*

Morihisa SEKIDO, MD  
Teruo TAKANO, MD, FJCC  
Morimasa TAKAYAMA, MD  
Hirokazu HAYAKAWA, MD, FJCC\*

### Abstract

Infective endocarditis still presents problems with early diagnosis, selection of antibiotics and timing of surgical procedure despite modern antibiotics and investigative procedures. A retrospective study was performed to clarify the clinical and microbiological spectrum of recent infective endocarditis in the Japanese population in 38 patients with infective endocarditis (mean age  $42.7 \pm 12.5$  years) treated from March 1986 to March 1996.

The portal of entry to bacteremia was unknown in most cases (57.9%), but the commonest identified portal was dental procedure (18.4%). Overall, the aortic valve was infected most frequently (44.7%) and followed by the mitral valve (36.8%). The most common complication of infective endocarditis were emboli (11/38, 28.9%) and congestive heart failure, NYHA class III and IV (14/38, 36.8%). Organisms were isolated from 26 of the 38 (68.4%) patients. *Streptococcus viridans* was the most frequent organism (34.2%), and then *Staphylococcus aureus* (13.2%). The blood culture positivity of microorganism was significantly higher in patients not receiving antibiotics than in those the received antibiotics (87.5% vs 50%,  $p < 0.05$ ). The prevalence of streptococcal endocarditis decreased in the 1990s (1992-1996) in comparison with those in the 1980s (1986-1988). Multiple antibiotics were used frequently in 1990s and the sensitivity titer to piperacillin reduced from 3.0 in the 1980s to 1.8 in the 1990s. In contrast to reduction of streptococcal endocarditis, *Staphylococcus aureus* endocarditis has increased recently from 12.5% to 30.8%. The most common clinical features are valve destruction, low sensitivity of penicillin, and significantly higher in-hospital mortality. Surgical treatment was indicated most commonly in cases of uncontrollable heart failure, and infected valves were replaced during the active stage in 11/23 cases (47.8%). In-hospital mortality was higher in the medical treatment group than in the surgical group, but a long-term mortality of mean observation term  $4.2 \pm 3.2$  years was identical in the chronic phase.

In patients with infective endocarditis and successful treatment in the acute stage, a long-term survival rate in medically treated patients was found almost comparable to surgically treated patients in our series. However, it should be emphasized that streptococcal endocarditis is being replaced by infection by *Staphylococcus aureus*, which is resistant to penicillin and requires intensive chemotherapy and proper decision at suitable timing for surgical therapy in the early stage.

—J Cardiol 1999; 33(4): 209-215

### Key Words

- Endocarditis
- Heart valves
- Prognosis
- Valvular disease
- Cardiology management
- Follow-up studies

日本医科大学 集中治療室, \*第一内科: 〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5

The Intensive and Coronary Care Unit, \*The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo

Address for reprints: SEKIDO M, MD, The Intensive and Coronary Care Unit, Nippon Medical School, Sendagi 1-1-5, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8603

Manuscript received September 1, 1998; revised November 30, 1998; accepted December 15, 1998

## はじめに

感染性心内膜炎(infective endocarditis)の治療は、感染に対する治療と合併症に対する治療とに分けられる。感染に対しては感染経路と起炎菌の同定、適切な抗生物質の選択が重要であり、また内科的にコントロール困難な心不全、繰り返す塞栓症および難治性感染症は手術適応の対象となり、その際は手術時期が問題となる。近年、診断においては経食道心エコー図法の導入、治療においては抗生物質の進歩および僧帽弁形成術の導入など感染性心内膜炎の動向が変わりつつある。我々は、最近10年間の感染性心内膜炎の動向を調査し、内科的治療と外科的治療の成績を比較し、さらに近年増加傾向にある菌種、その発症様式、および予後を検討した。

## 対象と方法

対象は1986年3月-1996年3月に当院第一内科、集中治療室に入院した感染性心内膜炎連続49例のうち、詳細を分析できた38例(男性25例、女性13例、平均年齢 $42.7 \pm 12.5$ 歳)である。全例診療録による後ろ向き調査を行い、感染経路、罹患弁、起炎菌、合併症、抗生物質感受性、治療内容、治療基準、予後について調べた。抗生物質感受性については、感受性の高い順に+3から+1に分け、感受性なしを0とした。心内膜炎治療後の院内再発率を検討するため、発熱とC反応性蛋白の明らかな再上昇を認めた場合に再発として定義した。また1996年10月に診療録、電話により予後を調査した。感染性心内膜炎の診断基準はDuke大学の診断基準<sup>1)</sup>に準じた。

データの比較検定はカテゴリーデータの比較に $\chi^2$ 検定、連続変数比較には $t$ 検定を用いた。Kaplan-Meier法による累積生存率の比較検定にはLogrank法を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

## 結 果

## 1. 感染経路

Table 1に菌血症の感染経路を示す。歯科処置後の発症は7例(18.4%)で、外科手術、血管造影などの手術手技による感染が疑われた例は5例(13.1%)であった。22例(57.9%)は感染経路が不明であった。

Table 1 Portals of entry or suspected sources of bacteremia in 38 cases of infective endocarditis

Infection source	Number of cases
Dental procedure	7(18.4)
Gastrointestinal or other surgical procedure	4(10.5)
Catheterization procedure	1( 2.6)
Upper respiratory infection	2( 5.3)
Appendicitis	1( 2.6)
Tonsillitis	1( 2.6)
Unknown	22(57.9)

( ): %

Table 2 Affected valve in 38 cases

	Number of cases
Aortic valve	17(44.7)
Mitral valve	14(36.8)
Tricuspid valve	3( 7.9)
Aortic+mitral valves	3( 7.9)
Pulmonary valve	1( 2.6)

( ): %

## 2. 罹患弁

Table 2に罹患弁の内訳を示す。大動脈弁が17例(44.7%)と約半数を占め、つぎに僧帽弁が14例(36.8%)で、三尖弁と肺動脈弁の割合は低かった。人工弁心内膜炎は1例であった。最近3年間で経食道心エコー図法施行率が増加しており、1992-1996年の施行率は14/20例(70.0%)であった。経胸壁心エコー図法と経食道心エコー図法での全体の疣贅検出率は、確実なものは21/38例(55.3%)、疑いを含めると31/38例(81.6%)であった。経食道心エコー図法での疣贅検出率は11/14例(78.6%)であり、経胸壁法に比べ検出率が高い傾向にあった。罹患弁障害の程度は、弁逆流が20例(52.6%)と多く、腱索断裂5例(13.2%)、弁穿孔4例(10.5%)であった。心エコー図法にて菌塊のみの検出は4例(10.5%)に認めた。

## 3. 起炎菌

起炎菌は38例中26例(68.4%)に検出された。内訳はTable 3に示すように、*Streptococcus viridans* 11例(28.9%)と*Streptococcus sanguis* 2例(5.3%)を合わせた緑色連鎖球菌群が13例(34.2%)であった。ついで黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)が5例(13.2%)と比

**Table 3 Microbiological causes of infective endocarditis in 38 cases**

Microorganism type	Number of cases
<i>Streptococcus</i>	13 (34.2)
<i>viridans</i>	11 (28.9)
<i>sanguis</i>	2 ( 5.3)
<i>Staphylococcus</i>	8 (21.1)
<i>aureus</i>	5 (13.2)
<i>epidermitis</i>	1 ( 2.6)
CNS	2 ( 5.3)
Gram positive	1 ( 2.6)
Gram negative	1 ( 2.6)
Fungi	2 ( 5.3)
Others	1 ( 2.6)
Negative blood culture	12 (31.6)

( ) : %

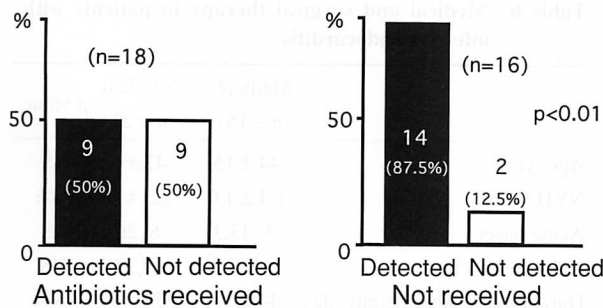
CNS=coagulase negative staphylococci.

**Table 4 Clinical characteristics of patients with infective endocarditis in the 1980s and the 1990s**

	1986-1988 (n=10)	1992-1996 (n=20)	P value
Age (yr)	45.5±15.7	43.6±11.1	NS
Acute onset	4 (40.0)	7 (35.0)	NS
Most common symptom			
Fever	9 (90.0)	18 (90.0)	NS
Common diseased valve (A)	4 (40.0)	8 (40.0)	NS
Detection of microorganism	7 (70.0)	14 (70.0)	NS
<i>Streptococcus viridans</i>	5/8 (62.5)	4/13 (30.8)	0.15
PIPC sensitivity score	3.0	1.8±1.4	0.07
Antibiotics combined	1 (10.0)	13 (65.0)	0.01
NYHA class	2.1±1.6	2.4±1.4	NS
Surgical treatment	4 (40.0)	10 (50.0)	NS
In-hospital death	2 (20.0)	4 (20.0)	NS

( ) : %

A=aortic valve; PIPC=piperacillin.



**Fig. 1 Effect of previous administration of multiple antibiotics on microorganism detection**

The blood culture positivity of microorganism was significantly higher in patients not receiving antibiotics (87.5% vs 50%,  $p < 0.05$ ).

較的多くを示した。Fig. 1に抗生物質投与前血液培養施行群と抗生物質投与後血液培養施行群における起炎菌検出率の比較を示す。これによれば、入院時抗生物質使用前においては起炎菌検出率が87.5%と有意に高値を示した。

#### 4. 合併症

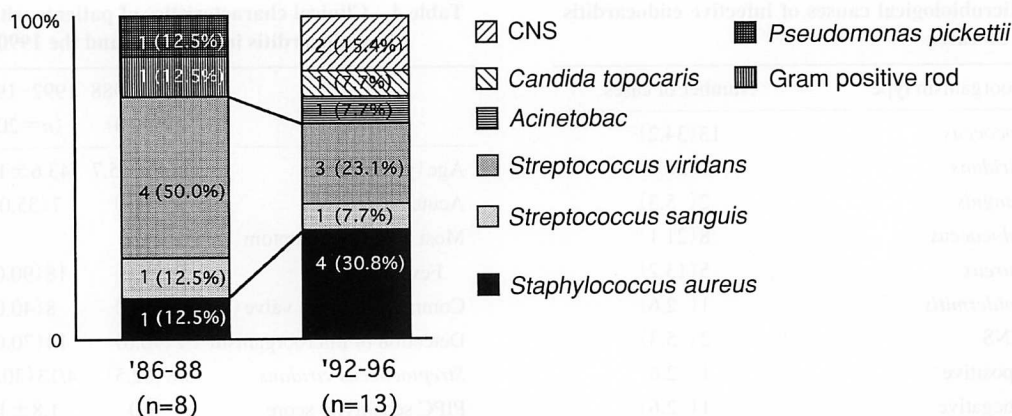
感染性心内膜炎の合併症として、塞栓症が11例(28.9%)を占め、その内訳はOsler結節4/11例(36.4%)、コンピューター断層撮影法により確認された脳梗塞3/11例(27.3%)、腎梗塞2/11例(18.2%)であった。New York Heart Association (NYHA)心機能分類Ⅲ度以上の心不全症状は14/38例(36.8%)に認めた。

#### 5. 臨床像の変遷

Table 4は最近5年間(1992-1996年)の感染性心内膜炎の臨床像を10年前(1986-1988年)と比較した結果である。近年の変遷像をより明らかにするため、1989-1991年のデータは対象から除外して検討した。発症年齢、発症様式、罹患弁の頻度、起炎菌の検出率、外科治療の割合、院内死亡頻度に差は認められなかった。一方、緑色連鎖球菌の割合は最近減少傾向にあった。また抗生物質2剤以上の多剤併用療法は近年有意に増加しており、ピペラシリンでみた抗生物質感受性は過去が3.0であったのに対し、近年では1.8と感受性が低下傾向にあった。

#### 6. 起炎菌の変遷

Fig. 2に起炎菌別の推移を示す。緑色連鎖球菌群は減少し、一方、黄色ブドウ球菌は12.5%から30.8%と増加を示した。黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎の臨床像については、Table 5に示すように、他の起炎菌と比較して弁破壊をきたしたものが60.0%と高率であった。また抗生物質感受性については黄色ブドウ球菌で有意に低かった。さらに院内死亡率は、黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎が60.0% (5例中3例)と有意に高かった。



**Fig. 2 Changes in causative microorganism from the 1980s to the 1990s**

The prevalence of streptococcal endocarditis decreased in the 1990s in comparison with in the 1980s. In contrast to reduction of streptococcal endocarditis, *Staphylococcus aureus* has increased recently from 12.5% to 30.8%.

Abbreviation as in Table 3.

**Table 5 Clinical features of *Staphylococcus aureus* endocarditis**

	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=5)	Other micro-organisms (n=21)	p value
Acute onset	2(40.0)	4(19.0)	NS
Valve destruction	3(60.0)	6(28.6)	0.18
NYHA class	2.6±1.5	1.9±1.6	NS
PIPC sensitivity score	1.0	2.8±0.4	0.05
In-hospital death	3(60.0)	3(14.3)	0.05

( ): %

Abbreviation as in Table 4.

**7. 治療法の比較**

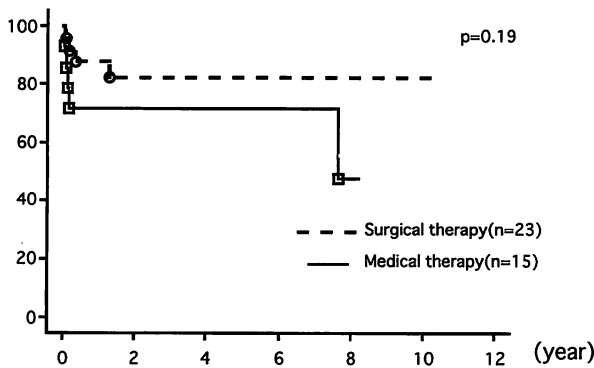
外科治療群 23 例の内訳は、機械弁置換 19 例(82.6%)、生体弁置換 2 例(8.7%)、弁形成術 2 例(8.7%)であった。外科治療を選択した理由の内訳は、内科的治療をしても遷延する心不全 8 例(34.8%)、化学療法の長期化 2 例(8.7%、平均 99 ± 13 日)、高度の弁機能不全 4 例(17.4%; 弁穿孔 3 例、腱索断裂 1 例)、他臓器の塞栓症状 4 例(17.4%; うち 1 例で疣贅を同定)であり、外科治療を行った理由は心不全による例が多かった。外科治療群の疣贅検出率は 20 例(87.0%)であり、弁破壊がなく疣贅の存在のみで手術が施行された例は 4 例(17.4%)あった。感染性心内膜炎の活動期を、発熱の持続、C 反応性蛋白の持続異常値と定義した場合、11 例(47.8%)が活動期に手術が施行されていた。外科治療成績を活動期 11 例、非活動期 12 例で比較した場合、

**Table 6 Medical and surgical therapy in patients with infective endocarditis**

	Medical (n=15)	Surgical (n=23)	p value
Age (yr)	44 ± 15	42 ± 11	NS
NYHA class	1.4 ± 1.0	2.3 ± 1.4	0.05
Acute onset	5(33.3)	6(26.1)	NS
Valve destruction	3(20.0)	9(39.1)	NS
Duration of chemotherapy (day)	44 ± 19	53 ± 31	NS
Emboli of other organ	4(26.7)	7(30.4)	NS
Microorganism			
<i>Staphylococcus aureus</i>	3/11(27.3)	2/15(13.3)	NS
<i>Streptococcus viridans</i>	5/11(45.5)	8/15(53.3)	NS
Prognosis			
Recurrence	1( 6.7)	4(17.4)	NS
In-hospital death	4(26.7)	2( 8.7)	0.13

( ): %

発熱と C 反応性蛋白再上昇で定義した感染性心内膜炎再発率はおのおの 1/11 例(9.1%)、3/12 例(25.0%)で、院内死亡率はおのおの 0/11 例(0%)、2/12 例(16.7%)であり、治療成績に有意差は認められなかった。弁形成術の 2 例は、いずれも過去 2 年以内の症例であった。1 例は活動期に三尖弁形成術が、もう 1 例は僧帽弁形成術が施行された。いずれも術中の感染所見はなく、弁破壊も軽度であり、形成術後の再発はなかった。**Table 6** に両治療群の比較を示すが、内科治療群において院内死亡が多い傾向にあった。また外科治療群に



**Fig. 3 Long-term cumulative survival curves of patients with infective endocarditis**

In-hospital mortality was higher in the medical treatment group than in the surgical group, but a long-term mortality of mean observation term  $4.2 \pm 3.2$  years was identical in the chronic phase.

NYHA 心機能分類でみた心不全進行例は有意に多かった。その他の臨床背景は両治療群間で有意な差はなかった。

### 8. 予 後

平均観察期間は  $4.2 \pm 3.2$  年で、内科治療群は  $4.6 \pm 3.2$  年、外科治療群は  $3.6 \pm 3.3$  年であった。内科治療群と外科治療群における累積生存率を Fig. 3 に示す。内科治療群において院内死亡率は高い傾向にあったが、急性期を離脱した遠隔期予後は両群とも良好であった。

### 考 察

感染性心内膜炎の診断と治療は、画像診断と抗生物質が進歩した現在においても難しく、発症早期から適切な治療方針の決定が重要である。また近年、抗生物質の多様化による耐性菌の増加が目立ち、本症においてもその影響による臨床像の変遷や治療法の著しい変容が推察される。過去の感染性心内膜炎の感染経路を調べた報告では歯科処置に伴う発症が 45-52% で多いと述べられているが、原因不明のものも 28-36% あるという<sup>2-4)</sup>。我々の報告では歯科処置による例は 18.4% で、手術手技に起因する例が 13.1% を示し、57.9% の症例の感染経路は不明であった。

心エコー図法や経食道心エコー図法を用いた罹患弁の検索では大動脈弁 44.7%、僧帽弁 36.8% の頻度を示し、Richardson ら<sup>5)</sup> の過去の成績とほぼ同様であった。

最近、難治性人工弁心内膜炎が問題となっているが、我々の調査では 1 例に認められ、90 日間の化学療法で軽快退院した。しかし、1 年後に突然の心室頻拍により死亡しており、心内膜炎の再発症についての検討はされていなかった。起炎菌検出に関しての検討では、血液培養施行前に行われた抗生物質投与は有意にその検出率を低下させていた。Pazin ら<sup>6)</sup> は 32 例の感染性心内膜炎患者の起炎菌検出について検討を行い、外来における血液培養施行以前の抗生物質投与は起炎菌検出率を低下させると述べている。このことから感染性心内膜炎を疑った場合、化学療法施行以前に血液培養を施行することが重要と考えられる。

起炎菌に関する 1980 年代と 1990 年代の比較では、緑色連鎖球菌群によるものが近年減少傾向にあった。それに代わって弁破壊性の強い、耐性黄色ブドウ球菌が増加を示す傾向にあった。さらに抗生物質の併用療法が最近では有意に増加を示した。その理由としてピペラシリンでみた抗生物質感受性が低下したためと考えられた。起炎菌に関する最近の報告では黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎の増加が指摘されている<sup>7,8)</sup>。Benn ら<sup>9)</sup> は 38.9% が黄色ブドウ球菌であり、その死亡率は 42.1% で、他の菌種の 23.1% に比べ有意に高い値であったと報告している。また米国での 113 例の感染性心内膜炎調査においても黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎の死亡率は 28% で、非黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎の 9% に比べ予後が不良であり、さらに黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎の心不全合併例においては死亡率が 45% と高くなると報告している<sup>10)</sup>。またデンマークにおける 119 例の検討では、黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎の死亡率は 71% と著しく高値を示している<sup>11)</sup>。我々の成績も前記の報告と同様、黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎の抗生物質感受性は他の菌に比べ有意に低く、院内死亡においても有意に高い値を示した。また 5 例中 3 例に黄色ブドウ球菌による弁破壊が認められ、積極的な内科治療にもかかわらず、いずれも発症早期に死亡した。

我々の感染性心内膜炎の内科、外科両治療群での治療成績比較では、内科治療群において早期の感染増悪から外科治療に踏み切れない例が 3 例存在したことが影響し、院内死亡率は前者が 26.7% に対し後者が 8.7% を示し、外科治療群において有意差を示さなかったが、死亡率は低い傾向を示した。さらに外科治

療をその手術時期別に検討してみると、活動期と非活動期における比較では、再発率と術後予後の成績は同じであった。従来より感染性心内膜炎活動期の外科治療は術後感染の増悪が懸念されていたが、本研究ではむしろ早期の手術療法による感染巣の摘出が有効であると考えられた。Olaisonら<sup>12)</sup>は126例の感染性心内膜炎患者のうち感染急性期に26例の手術を行い、感染回復期症例との対比において、院内死亡率はおのおの8%対12%、5年生存率は91%対69%であったと報告し、感染早期の外科療法を推奨した。またYamauchiら<sup>13)</sup>も同様の見解を示し、早期手術の有効性を強調している。内科治療と外科治療の累積生存率でみた長期予後(平均4.2±3.2年)は急性期を離脱した場合、両群とも同程度で良好であった。

以上をまとめると、感染性心内膜炎の臨床像の分析では起炎菌は緑色連鎖球菌によるものが減少し、黄色ブドウ球菌によるものが増加を示した。また黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎は弁破壊をきたすものが高率で、かつ抗生物質感受性が低かった。さらに心不全の重症のものが多く、院内死亡率が高かった。このような症例では活動期であっても早期に外科治療を行ったほうが良いと結論された。

本研究の限界は38例という少ない症例数におけるの動向調査であることである。黄色ブドウ球菌症例数は若干5例であり、他の菌種との臨床的特徴や予後比較、起炎菌の変遷を評価するには不足している。また

経食道心エコー図法の有用性を評価するには、術中所見からの鋭敏度と特異度を検討する必要があるが、外科症例における経食道心エコー図法施行例は8例であり、有用性の検討は困難である。人工弁心内膜炎は1例のみであり、本病態の調査も不可能であった。今後さらに多数例での検討が望まれる。

## 結 論

過去10年間の感染性心内膜炎の臨床調査を行った。感染性心内膜炎の感染経路は依然として歯科処置が多かったが、その経路は50%以上が不明であった。罹患弁は従来と同様大動脈弁、僧帽弁に多かった。起炎菌検出には抗生物質投与前に血液培養を行うことが極めて重要であった。また起炎菌の第1位は依然として緑色連鎖球菌であったが、近年、黄色ブドウ球菌の増加が著しい。黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎の臨床的特徴はペニシリン耐性で、弁破壊をきたし、内科治療のみでは心不全が改善しないものが多く、かつ院内死亡率が高かった。黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎には多剤を併用した集中的な化学療法と早期の外科治療が有効であると結論された。外科治療では活動期と非活動期における手術後の再発率と院内死亡率に差はなかった。内科治療群は院内死亡率が外科治療群に比べ高かったが、急性期を順調に経過すると長期予後は良く、外科治療群と同程度であった。

## 要 約

最近の感染性心内膜炎の臨床像および治療の動向を明らかにすべく過去10年間を調査した。

1986年3月-1996年3月に入院した感染性心内膜炎38例(平均年齢42.7±12.5歳)を対象とし、全例診療録による感染経路、罹患弁、起炎菌、合併症、抗生物質感受性、治療内容、手術基準、予後について後ろ向き調査を行った。

感染経路として、歯科処置によるものは依然多く18.4%であったが、感染経路不明が57.9%を占めた。罹患弁は大動脈弁が多く44.7%、ついで僧帽弁が36.8%であった。感染性心内膜炎の合併症として、塞栓症が11例(28.9%)、NYHA心機能分類Ⅲ度以上を14例(36.8%)に認めた。38例中26例(68.4%)が同定された起炎菌は、緑色連鎖球菌群が34.2%、ついで黄色ブドウ球菌が13.2%であった。抗生物質使用前群における起炎菌同定率は87.5%と高く、抗生物質投与後血液培養施行群の50%に比し有意差を示した( $p < 0.05$ )。1980年代(1986-1988年)と1990年代(1992-1996年)を比較すると、緑色連鎖球菌の割合は最近減少傾向にあり、抗生物質2剤以上の多剤併用療法が1990年以後有意に増加していた。また起炎菌のピペラシリン感受性は1980年代の3.0から1990年代の1.8と近年低下傾向にあった。緑色連鎖球菌群が減少してきたのに対し、黄色ブドウ球菌は12.5%から30.8%と1990年以後増加をみた。黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎は弁破壊例が多く、また

ニシリン感受性も有意に低く、有意に高い院内死亡率を示した。外科治療は23例中11例(47.8%)が活動期に受けていたが、非活動期との比較では再発率と院内死亡率に差は認められなかった。平均観察期間は4.2±3.2年で、内科治療群と外科治療群における累積生存率は入院早期において外科治療群に高い傾向を示したが、急性期を離脱した遠隔期予後は両群とも良好であった。

感染性心内膜炎の臨床像の分析では、起炎菌は緑色連鎖球菌によるものが近年減少し、代わって黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎が増加を示した。また黄色ブドウ球菌感染性心内膜炎は弁破壊をきたすものが高率で、かつペニシリン感受性が低かった。さらに心不全の重症のものが多く、院内死亡率が高かった。このような症例では、活動期であっても早期に外科治療を行ったほうが良いと結論された。

*J Cardiol* 1999; 33(4): 209-215

文 献

- 1) Durack DT, Lukes AS, Bright DK: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: Utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; **96**: 200-209
- 2) Kaplan EL, Rich H, Gersony W, Manning J: A collaborative study of infective endocarditis in the 1970s: Emphasis on infections in patients who have undergone cardiovascular surgery. *Circulation* 1979; **59**: 327-335
- 3) Hollanders G, De Scheerder I, De Buyzere M, Ingels G, Bogaert S, Clement DL: A six years review on 53 cases of infective endocarditis: Clinical, microbiological and therapeutical features. *Acta Cardiol* 1988; **43**: 121-132
- 4) Terpenning MS, Buggy BP, Kauffman CA: Infective endocarditis: Clinical features in young and elderly patients. *Am J Med* 1987; **83**: 626-634
- 5) Richardson JV, Karp RB, Kirklin JW, Dismukes WE: Treatment of infective endocarditis: A 10-year comparative analysis. *Circulation* 1978; **58**: 589-597
- 6) 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
- 7) Hogeik 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
- 8) Nissen H, Nielsen PF, Frederiksen M, Helleberg C, Nielsen JS: Native valve infective endocarditis in the general population: A 10-year survey of the clinical picture during the 1980s. *Eur Heart J* 1992; **13**: 872-877
- 9) Benn M, Hagelskjaer LH, Tvede M: Infective endocarditis, 1984 through 1993: A clinical and microbiological survey. *J Intern Med* 1997; **242**: 15-22
- 10) 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
- 11) Espersen F, Frimodt-Moller N: Staphylococcus aureus endocarditis: A review of 119 cases. *Arch Intern Med* 1986; **146**: 1118-1121
- 12) Olaison L, Hogeik H, Myken P, Oden A, Alestig K: Early surgery in infective endocarditis. *QJM* 1996; **89**: 267-278
- 13) Yamauchi S, Ochi M, Nitta T, Yajima T, Bessho R, Imura H, Yamada K, Ninomiya J, Ikeshita M, Tanaka S: Infective endocarditis: Considerations for the timing of surgical intervention and type of infecting microorganism. *Nippon Ika Daigaku Zasshi* 1997; **64**: 16-21