

# 感染性心内膜炎発症予防のための 歯科処置時抗菌薬投与の今後

## —日本循環器学会ガイドライン改訂班の立場から—

大原 貴裕<sup>1)</sup>・中谷 敏<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 東北医科薬科大学地域医療学教室\*

<sup>2)</sup> 大阪大学大学院機能診断科学

受付日：2019年3月14日 受理日：2019年8月19日

侵襲的歯科処置時における感染性心内膜炎 (IE) 予防のための抗菌薬投与は 1950 年代から行われてきたが、1990 年代の欧米のガイドラインではその部分的、全面的な見直しが行われた。本邦の IE ガイドラインを改訂するにあたって、1) 歯科治療が先行する IE の頻度、2) IE リスクとなる疾患の重みづけ、3) 欧米のガイドラインの変更後における IE 頻度の変化、4) 予防的抗菌薬投与の費用対効果、5) 医師/歯科医師の間のガイドラインに対する認識、6) 予防的抗菌薬投与の副作用についてエビデンスを集め、議論が行われた。その結果、2017 年に改訂された日本循環器学会のガイドラインでは、高度リスク群、中等度リスク群共に歯科治療時の予防的抗菌薬投与を推奨することとした。本ガイドラインの英語版がすでに発行されており、新しいガイドラインの周知、検証が望まれる。

**Key words:** infective endocarditis, dental and oral surgical procedure, antibiotic prophylaxis

### はじめに

感染性心内膜炎 (IE) はまれだがいったん罹患すると、適切な治療を行わないと死にいたる重篤な疾患である。塞栓症特に脳梗塞を合併すると患者の生活を大きく障害する。適切に治療された場合でも長期間の入院や手術を必要とする。したがって早期診断、早期治療と同じかそれ以上に予防が重要である。

抜歯などの観血的歯科処置は IE のきっかけとして重要視されてきた。1950 年代の米国心臓協会のガイドラインから、観血的歯科処置時の予防的抗菌薬投与が推奨されてきた<sup>1)</sup>。しかし、1990 年代になると予防的抗菌薬投与の有用性に対して疑問が投げかけられ、欧米のガイドラインでは部分的または全面的に観血的歯科処置時の予防的抗菌薬投与が推奨されなくなった<sup>1-3)</sup>。

そのような流れの中で、2018 年 3 月に日本循環器学会の『感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン』をおよそ 10 年ぶりに改訂・発行した<sup>4)</sup>。ガイドライン改訂にあたり、欧米でのガイドライン変更前後での IE 発症率の変化に関する報告などの新しいエビデンスを考慮に入れて議論した。新しいガイドラインでは、現在の欧米におけるガイドラインとは一線を画し、観血的歯科処置時の予防的抗菌薬投与を推奨した<sup>4)</sup>。また、2019 年には英語版も発行された<sup>6)</sup>。本稿では推奨にいたるまでの議論を整理して振り返りたい。

### 1. 観血的歯科処置時予防的抗菌薬投与にかかわる論点

予防的抗菌薬投与を推奨するかどうかに関する以下の論点のそれぞれについて、現在までの知見、議論を整理する。

\*宮城県仙台市宮城野区福室 1-15-1

### 1) 観血的歯科処置に伴う IE の頻度は？

欧米における IE の登録研究においては先行する観血的歯科処置のあったものは5~30%とされ<sup>5-8)</sup>、本邦においても10~22%<sup>9-12)</sup>とほぼ同様であった。原因菌の侵入経路としては皮膚からの侵入に次いで口腔内/歯科処置に伴うものが多く、口腔内/歯科処置は依然として重要な予防のターゲットと考えられる<sup>5)</sup>。

先行する観血的歯科処置が、本当に IE の原因となったのか証明することは容易ではない。われわれの実施した登録研究での解析では、先行する観血的歯科処置がある群の原因菌はその他の群に比べて緑色レンサ球菌 (Oral streptococci) が有意に多く、黄色ブドウ球菌が少なかった。このことは先行する観血的歯科処置と IE の因果関係を支持する結果と考えられる。

### 2) すべての心疾患患者が対象となるか—IE リスクの層別化

一般成人における IE の頻度は3~9/10万人・年である。結核やリンパ腫、胃がんや急性心筋梗塞などの疾患と比べて IE の頻度は少ない。一方、基礎心疾患、背景疾患によって IE 発症リスクが上昇する (Table 1)。この中でも、IE 発症リスクが高いのみならず IE 発症時の死亡率や重症度が高いものを高度リスク群として区別することが一般的となってきた<sup>1-4)</sup>。高度リスク群は、人工弁置換術後、IE 既往、そしてチアノーゼ性先天性心疾患である (Table 2)<sup>4)</sup>。高度リスク群以外の IE 発症リスクが高い疾患は中等度リスク群とされる。人工ペースメーカ、植込み型除細動器などの心内デバイス植込み患者は欧米のガイドラインでは IE リスクと明記されていないが、本邦のガイドラインでは中等度リスク群として扱っている (Table 2)<sup>4)</sup>。

小児においては、先天性疾患例の IE 発症が多い、外科手術時に使用される人工物の表面に細菌が付着しやすい、右心系 IE の頻度が高く右一左短絡に伴う塞栓症の頻度も少なくない、乳歯から永久歯に変わるため抜歯などの観血的歯科処置の機会が成人に比べて多い、IE に対して弁置換が行われた場合の影響は生涯にわたる、などの特殊性があり IE 予防の重要性は成人よりもさらに高い。小児/先天性心疾患患者においても成人と同様に、人工弁置換術後、IE 既往、そしてチアノーゼ性先天性心疾患が高度

リスク群と考えられ、それ以外の大多数の先天性心疾患は中等度リスク群とみなされている (Table 3)<sup>4)</sup>。

最近、大動脈二尖弁、僧帽弁逸脱症では、中等度リスク群である他の背景疾患に比して歯科処置由来の IE の割合が高く、手術になる率も高いことが示された<sup>8)</sup>。これら2つの疾患は現在中等度リスク群と分類されているが、高度リスク群と分類すべきかもしれない。

### 3) 予防的抗菌薬投与で IE は予防できるか？

実験的な IE モデルにおいて、予防的抗菌薬投与による抜歯時の IE 発症の抑制が示されてきた<sup>13)</sup>。しかし、予防的抗菌薬投与の有用性を臨床例において示すことは容易ではない。症例対象研究の結果は一定ではなく、予防的抗菌薬投与の IE 予防に対する有用性は明確には示されなかった<sup>7,14,15)</sup>。逆に予防的抗菌薬投与がなされたにもかかわらず IE を発症した例があることも報告された<sup>16)</sup>。また、はみがきや食事など日常生活の中でも菌血症が生じることが示されてきた<sup>17)</sup>。

このような議論の結果、1990年代から予防的抗菌薬投与が見直されてきた。2007年の米国心臓協会ガイドラインでは、高度リスク群における予防的抗菌薬投与は推奨するが、中等度リスク群では予防的抗菌薬投与を推奨しないと大きく方向転換がされた<sup>1)</sup>。さらに、英国国立医療技術評価機構のガイドラインでは、高度リスク群も含めて予防的抗菌薬投与を一切推奨しないとされた<sup>3)</sup>。

ガイドライン変更前後での IE 発症率の変化についての報告がなされてきた。米国と、英国以外の欧州では高度リスク群のみに予防的抗菌薬投与を行うとされたが、ガイドラインの発表前後での IE 発症率の変化についての報告は一定ではない<sup>6,18-26)</sup>。これは、高度リスク群のみに予防的抗菌薬投与を行うという戦略の有用性を支持するともいえるが、ガイドラインがどの程度遵守されていたかははっきり報告されておらず、ガイドライン変更の変化を直接反映した結果であるかはわからない。最近、米国の保険診療データを用いた解析が報告された<sup>27)</sup>。ガイドライン変更後に中等度リスク群、高度リスク群に対する予防的抗菌薬投与が減少したことが観察されると同時に、IE 発症率は低リスク群では変化せず、高度リスク群で有意に増加、中等度リスク群でも増える傾向にあった<sup>27)</sup>。これは予防的抗菌薬投与の効果

Table 1. Incidence of IE by backgrounds

Backgrounds	Incidence (per 100,000 person-years)	References
General population	2-7	6, 26, 37-42)
Incidence of tuberculosis in Japan (2014)	15.4	43)
Incidence of malignant lymphoma in Japan (2012)	20.9	44)
Incidence of gastric cancer in Japan (2012)	103.6	44)
Incidence of acute myocardial infarction in Japan (2002-2009)	144	45)
Elderly	10-25	40-42, 46)
Children and young adults (<18 years old)	0.3-0.6	47-49)
<hr/>		
Background heart diseases		
Rheumatic valvular disease	380-440	1)
Aortic regurgitation	40	50)
Aortic stenosis	73	50)
Mitral prolapse/regurgitation	50-1,300	1, 50)
Mitral prolapse without regurgitation	4.6	1)
Mitral stenosis	17	50)
Prosthetic valve	300-600	1, 51)
Previous IE	740	1)
Cardiac valve replacement for native valve IE	630	1)
Cardiac valve replacement for prosthetic valve IE	2,160	1)
<hr/>		
Children/young-adults with congenital heart disease	50-75	52)
Congenital heart diseases	90-120	53)
Cyanotic congenital heart diseases	210-820	49, 52, 54)
Ventricular septal defect	20-380	49, 52-56)
Aortic stenosis	200-270	49, 54, 55)
Congenitally corrected transposition of the great arteries	230	53)
Bicuspid aortic valve	210	53)
Aortic coarctation	70	54)
Patent arterial duct	35	52)
Atrial septal defect	20	53)
Pulmonary stenosis	9.4	55)
After surgery for congenital heart diseases		
Tetralogy of Fallot with palliative systemic-to-pulmonary shunt	820	56)
Aortic stenosis	720	56)
Pulmonary atresia	640	56)
Aortic coarctation	120	56)
Tetralogy of Fallot (after definitive surgical repair)	70	56)
Dextro transposition of the great arteries	70	56)
Ventricular septal defect	60	56)
Atrial septal defect, patent arterial duct, pulmonary stenosis	0	53, 56)
<hr/>		
Hypertrophic cardiomyopathy with obstruction	380-920	57)
After first pacemaker implantation (after 1 year)	102	58)
After pacemaker replacement (after 1 year)	326	58)
<hr/>		
Others		
Intravenous drug users	70-1,300	59)
Hemodialysis	483	60)
Peritoneal dialysis	248	60)

Table translated and reproduced from Ohara T: Epidemiology of infective endocarditis. *Antibiotics & Chemotherapy* 2018; 34: 225-30 with permission from Iyaku (Medicine and Drug) Journal Co., Ltd.  
 IE: infective endocarditis

を支持する結果と考えられる。

一方英国においては、高度リスク群も含めたすべての患者に対して歯科処置前の予防的抗菌薬投与は推奨しないとされたが<sup>3)</sup>、この前後で予防的抗菌薬の処方量が激減したことが観察されている<sup>28, 29)</sup>。初

期のフォローでは IE 発症率の増加は証明されなかったが<sup>28)</sup>、長期間フォローすることによって IE 発症率の統計学的に有意な増加が示された<sup>29)</sup>。また、高度リスク群のみならず、中等度以下のリスク群でも IE 発症率が増加していることが示された<sup>29)</sup>。

Table 2. Risks of Infective Endocarditis in Adults According to Underlying Heart Disease, Recommendations of Antibiotic Prophylaxis during Dental and Oral Surgical Procedures, and Level of Evidence<sup>4)</sup>

Risk of IE	Class of recommendation	Level of evidence
1. Highest risk: high incidence, morbidity and mortality of infective endocarditis		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients after prosthetic valve replacement (bioprosthetic/mechanical valve), or patients with annular ring</li> <li>• Patients with a previous episode of IE</li> <li>• Patients with complex, cyanotic congenital heart disease (single ventricle, complete transposition of great arteries, tetralogy of Fallot)</li> <li>• Patients who have undergone shunting between systemic and pulmonary circulation</li> </ul>	I	B
2. Moderate risk: lower morbidity and mortality despite high incidence of infective endocarditis		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Most of congenital heart diseases*<sup>1</sup></li> <li>• Acquired valvular heart diseases*<sup>2</sup></li> <li>• Hypertrophic cardiomyopathy with obstruction</li> <li>• Mitral valve prolapse with regurgitation</li> </ul>	IIa	C
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with intracardiac devices (pacemaker, implantable cardioverter defibrillator)</li> <li>• Patients with a long-term central venous catheter</li> </ul>	IIb	C

\*<sup>1</sup> Except for simple atrial septal defect (ostium secundum type).

\*<sup>2</sup> The risk of IE is low in mitral valve stenosis without regurgitation.

IE: infective endocarditis

Class of Recommendation

Class I: There is evidence and/or general agreement that a given procedure or treatment is effective and/or useful.

Class II: There is no consistent evidence and/or general agreement that a given procedure or treatment is effective and/or useful.

Class IIa: Weight of evidence and opinion is in favor of usefulness and/or effectiveness.

Class IIb: Usefulness or effectiveness is not fully established by evidence or opinion.

Class III: There is evidence and/or general agreement that the procedure or treatment is not effective and/or useful or may even be harmful.

Level of Evidence

Level A: Demonstrated with multiple randomized, controlled studies or meta-analyses.

Level B: Demonstrated with a single randomized intervention clinical study or non-randomized, non-intervention studies.

Level C: Only consensus opinion of experts and/or small-scale clinical studies (including retrospective studies and registration).

小児・若年者のIE症例数は成人に比してさらに少なく、臨床例での予防的抗菌薬投与における有用性の証明はいっそう難しく、ガイドライン変更の影響は証明されていない<sup>24,30)</sup>。しかし、小児のIEでは先天性心疾患が多く重症化しやすいという特殊性から、予防の重要性はむしろ成人よりも大きいと考えられる<sup>31)</sup>。

これらの議論をふまえて、今回のガイドライン改訂においては、成人、小児のどちらにおいても、高度リスク群と中等度リスク群の両群で観血的歯科処置時の予防的抗菌薬投与を推奨することとした (Tables 2, 3)<sup>4)</sup>。

#### 4) 予防効果の費用対効果は？

本邦の登録研究CADREにおける検討では513例中92例(18%)に先行歯科処置を有したが、先行する観血的歯科処置を有する群の大半で予防的抗菌薬投与が行われていなかった<sup>12)</sup>。このうち予防的

抗菌薬投与が行われていたものを除き、観血的歯科処置からIE発症までの期間が1カ月以内のものに限定すると6.2%であった。さらにこのうち原因菌が口腔内レンサ球菌と証明され、アンピシリン感性であったものは全体の1.8%であった。これは、予防的抗菌薬投与で予防できたはずの症例をより厳密に見積もった割合といえる。

本邦の人口を1.27億とし、IEの発症率を3.2人/10万人・年と見積もるならば、本邦のIE発症数は4,064人/年と計算される。上述のように予防的抗菌薬投与で予防しえた割合を少なく見積もって1.8%とすれば、予防的抗菌薬投与で予防しえた患者数は73人/年となる。IE治療にかかる費用をDPCデータから1人あたり583万円とすると、予防しえたIEの治療にかかる費用は本邦全体で4.2億円/年と計算される。

一方、予防的抗菌薬投与に必要な費用は薬価に処

Table 3. Risks of Infective Endocarditis in Pediatric/Congenital Heart Disease According to Underlying Heart Disease, Recommendations of Antibiotic Prophylaxis during Dental and Oral Surgical Procedures, and Level of Evidence<sup>4)</sup>

Risk of infective endocarditis	Class of recommendation	Level of evidence
<b>1. Highest risk: high incidence, morbidity and mortality of infective endocarditis</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• After prosthetic valve surgery</li> <li>• History of IE</li> <li>• Unrepaired cyanosis type congenital heart disease including palliative anastomosis and use of artificial blood vessels</li> <li>• Within 6 months after the repair of congenital heart disease using artificial materials regardless of surgery or catheterization</li> <li>• Cases accompanying residual lesions at the repair site in spite of repair with patch or artificial materials</li> <li>• Aortic coarctation</li> </ul>	I	B
<b>2. Moderate risk: lower morbidity and mortality despite high incidence of infective endocarditis</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Congenital heart diseases except for those in the highest-risk group and the low-risk group (including bicuspid aortic valve)</li> <li>• Hypertrophic cardiomyopathy with obstruction</li> <li>• Mitral valve prolapse with regurgitation</li> </ul>	IIa	C
<b>3. Low risk: No particular risk of infection, and almost the same risk of infection as ordinary people</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Solitary atrial septal defect of ostium secundum type</li> <li>• Ventricular septal defect or patent ductus arteriosus occurring 6 months after surgery and without residual shunt</li> <li>• After coronary artery bypass surgery</li> <li>• Mitral valve prolapse without valvular regurgitation</li> <li>• Physiological, functional or innocent cardiac murmur</li> <li>• History of Kawasaki disease without valve dysfunction</li> </ul>	III	C

IE: infective endocarditis

The criteria of class of recommendation and level of evidence are per the legends of Table 2.

料を加えて 800 円程度である。予防的抗菌薬投与を要する患者数は正確にはわからないが、この戦略は費用対効果的にみても理にかなっていると考えられる。

#### 5) 医師/歯科医師はガイドラインをどの位認知・遵守するのか？

英国では保険診療とガイドラインとの結びつきが強く、ガイドラインが一般の医師・歯科医師の診療行動に及ぼす影響が大きい<sup>28, 29)</sup>。一方、専門医はガイドライン変更後も一定の割合で予防的抗菌薬投与を続けていたことが報告されている<sup>32)</sup>。米国におけるガイドラインの遵守率は高くはない<sup>33)</sup>。ガイドラインによって予防的抗菌薬投与を一部または全面的に中止した影響は過小評価されている可能性がある。ガイドラインの影響を判断する場合には、それが一般の医師・歯科医師にどのくらい認知され、遵守されたかを考慮することが重要である。

今回のガイドライン改訂前に、ガイドラインの認知度についてのアンケート調査を行った<sup>34, 35)</sup>。一般歯科医におけるガイドラインの遵守率は十分とはい

えない一方<sup>35)</sup>、小児歯科専門医におけるガイドラインの認知度、遵守率は高かった<sup>34)</sup>。今回の改訂後もガイドラインを広く周知することが重要であり、医師・歯科医師の行動がどのように変化したかを評価、検討することが必要と考えられる。

#### 6) 予防的抗菌薬投与の副作用は？

予防的抗菌薬投与の副作用についての報告が英国から出されている<sup>36)</sup>。英国においてはアモキシシリン 3 g, 1 回投与が推奨されている。これは、本邦における推奨の 2 g, 1 回投与よりも多い。2004 年から 2014 年の 100 万回投与（実際は 300 万回以上の投与）あたり致死副副作用は 1 度も生じなかった。皮疹などの非致死副副作用は 100 万回投与あたり 22.62 回と計算された<sup>36)</sup>。アモキシシリン 1 回投与の安全性は高いと考えられる。

アモキシシリンにアレルギーがある場合の代替薬であるクリンダマイシン 600 mg, 1 回投与のレジメでは、100 万回投与あたり致死副副作用は 13 回、非致死副副作用は 149 回と報告された<sup>36)</sup>。クリンダマイシンでは偽膜性腸炎の副作用があるためと考え



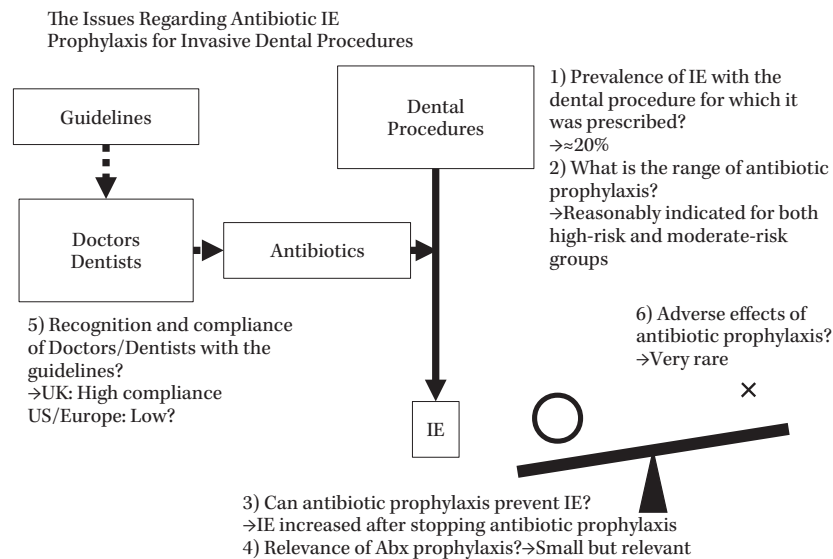


Fig. 1. Summary of the Issues Regarding Antibiotic IE Prophylaxis for Invasive Dental Procedures

The guideline policy on antibiotic IE prophylaxis for invasive dental procedures should be discussed in terms of the issues regarding targets of antibiotic prophylaxis 1), 2), efficacy and its magnitude of antibiotic prophylaxis 3), 4), prevalence of the guidelines 5), and the adverse effects 6).

IE, infective endocarditis; UK, United Kingdom; US, United States

られる。

## II. まとめ

以上をまとめると Fig. 1 のようになる。

1) 観血的歯科処置に伴う IE の頻度は 20% 程度であり、決して少なくはない。

2) IE 高度リスク、中等度リスク共に、観血的歯科処置時において予防的抗菌薬投与の対象とするのが妥当である。

3) 予防的抗菌薬投与中止で IE は増えたことが報告されてきており、予防的抗菌薬投与は IE 予防に一定程度の効果があると考えられる。

4) 予防的抗菌薬投与により予防できる IE の頻度は多くはないが、いったん発症した場合の重篤度を考慮すると、費用対効果を考えてもその価値は大きいと考えられる。

5) 医師/歯科医師のガイドライン認知度、遵守度は十分ではなく、ガイドライン変更の効果を判定するにはその点を考慮に入れる必要がある。

6) 予防的抗菌薬投与の副作用はきわめて少ない。

上記より、観血的歯科処置時に予防的抗菌薬投与により予防できる症例数は全体の一部であるが、疾患の重篤度を考慮すると予防的抗菌薬投与は妥当と

考えられる。2018 年 3 月に『感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン』の改訂版が発行され、その中では IE リスクのある成人・小児に対する観血的歯科処置時の予防的抗菌薬投与を推奨した。今後このガイドラインを周知、検証することが重要と考えられる。さらに、本ガイドラインの英語訳が発行されており、今後欧米の学会とも議論を深めていくことが望まれる<sup>61)</sup>。

IE に対する予防的抗菌薬投与の方針を決定するためには、考慮すべき要素が多数あり議論は大変複雑である。本稿による整理が、この問題の議論を今後さらに深めていくうえでの一助となることを希望する。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 1) Wilson W, Taubert K A, Gewitz M, Lockhart P B, Baddour L M, Levison M, et al: Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in

- the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-54
- 2) Habib G, Lancellotti P, Antunes M J, Bongioni M G, Casalta J P, Del Zotti F, et al: 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36: 3075-128
  - 3) National Institute for Health and Clinical Excellence: Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. 2008  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg64> (accessed 07/11/2016)
  - 4) 中谷 敏, 芦原京美, 泉 知里, 岩永史郎, 江石清行, 大北 裕, 他: 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版)  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_nakatani\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_nakatani_h.pdf) (2019/03/05 アクセス)
  - 5) Delahaye F, M'Hammedi A, Guerpillon B, de Gevigney G, Boibieux A, Dauwalder O, et al: Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 151-8
  - 6) Duval X, Delahaye F, Alla F, Tattevin P, Obadia J F, Le Moing V, et al: Temporal trends in infective endocarditis in the context of prophylaxis guideline modifications: three successive population-based surveys. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1968-76
  - 7) Strom B L, Abrutyn E, Berlin J A, Kinman J L, Feldman R S, Stolley P D, et al: Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761-9
  - 8) Zegri-Reiriz I, de Alarcón A, Muñoz P, Martínez Sellés M, González-Ramallo V, Miro J M, et al: Infective Endocarditis in Patients With Bicuspid Aortic Valve or Mitral Valve Prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2731-40
  - 9) Takayama Y, Okamoto R, Sunakawa K: Definite infective endocarditis: clinical and microbiological features of 155 episodes in one Japanese university hospital. *J Formos Med Assoc* 2010; 109: 788-99
  - 10) Nomura A, Omata F, Furukawa K: Risk factors of mid-term mortality of patients with infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 1355-60
  - 11) Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T, Yoshikawa J, Akiyama M, Yoshida K, et al: Current characteristics of infective endocarditis in Japan: an analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J* 2003; 67: 901-5
  - 12) Ohara T, Nakatani S, Kokubo Y, Yamamoto H, Mitsutake K, Hanai S, et al: Clinical predictors of in-hospital death and early surgery for infective endocarditis: results of CARDiac Disease REgistration (CADRE), a nation-wide survey in Japan. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2688-94
  - 13) Malinverni R, Overholser C D, Bille J, Glauser M P: Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extractions. *Circulation* 1988; 77: 182-7
  - 14) Imperiale T F, Horwitz R I: Does prophylaxis prevent postdental infective endocarditis? A controlled evaluation of protective efficacy. *Am J Med* 1990; 88: 131-6
  - 15) Van der Meer J T, Van Wijk W, Thompson J, Vandenbroucke J P, Valkenburg H A, Michel M F: Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of native-valve endocarditis. *Lancet* 1992; 339: 135-9
  - 16) Durack D T, Kaplan E L, Bisno A L: Apparent failures of endocarditis prophylaxis. Analysis of 52 cases submitted to a national registry. *JAMA* 1983; 250: 2318-22
  - 17) Lockhart P B, Brennan M T, Sasser H C, Fox P C, Paster B J, Bahrani-Mougeot F K: Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008; 117: 3118-25
  - 18) Pant S, Patel N J, Deshmukh A, Golwala H, Patel N, Badheka A, et al: Trends in infective endocarditis incidence, microbiology, and valve replacement in the United States from 2000 to 2011. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2070-6
  - 19) Keller K, von Bardeleben R S, Ostad M A, Hohm L, Munzel T, Konstantinides S, et al: Temporal Trends in the Prevalence of Infective Endocarditis in Germany Between 2005 and 2014. *Am J Cardiol* 2017; 119: 317-22
  - 20) Bikdeli B, Wang Y, Kim N, Desai M M, Quagliarello V, Krumholz H M: Trends in hospitalization rates and outcomes of endocarditis among Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 2217-26
  - 21) Cahill T J, Harrison J L, Jewell P, Onakpoya I, Chambers J B, Dayer M, et al: Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017; 103: 937-44
  - 22) DeSimone D C, Tleyjeh I M, Correa de Sa D D, Anavekar N S, Lahr B D, Sohail M R, et al: Incidence of Infective Endocarditis Due to Viridans Group Streptococci Before and After the 2007 American Heart Association's Prevention Guidelines: An Extended Evaluation of the Olmsted County, Minnesota, Population and Nationwide Inpatient Sample. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 874-81
  - 23) Erichsen P, Gislason G H, Bruun N E: The increasing incidence of infective endocarditis in Denmark, 1994-2011. *Eur J Intern Med* 2016; 35: 95-9
  - 24) Mackie A S, Liu W, Savu A, Marelli A J, Kaul P: Infective Endocarditis Hospitalizations Before and After the 2007 American Heart Association Prophylaxis Guidelines. *Can J Cardiol* 2016; 32: 942-8
  - 25) van den Brink F S, Swaans M J, Hoogendijk M

- G, Alipour A, Kelder J C, Jaarsma W, et al: Increased incidence of infective endocarditis after the 2009 European Society of Cardiology guideline update: a nationwide study in the Netherlands. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017; 3: 141-7
- 26) Toyoda N, Chikwe J, Itagaki S, Gelijns A C, Adams D H, Egorova N N: Trends in Infective Endocarditis in California and New York State, 1998-2013. *JAMA* 2017; 317: 1652-60
- 27) Thornhill M H, Gibson T B, Cutler E, Dayer M J, Chu V H, Lockhart P B, et al: Antibiotic Prophylaxis and Incidence of Endocarditis Before and After the 2007 AHA Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2443-54
- 28) Thornhill M H, Dayer M J, Forde J M, Corey G R, Chu V H, Couper D J, et al: Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *BMJ* 2011; 342: d2392
- 29) Dayer M J, Jones S, Prendergast B, Baddour L M, Lockhart P B, Thornhill M H: Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; 385: 1219-28
- 30) Pasquali S K, He X, Mohamad Z, McCrindle B W, Newburger J W, Li J S, et al: Trends in endocarditis hospitalizations at US children's hospitals: Impact of the 2007 American Heart Association Antibiotic Prophylaxis Guidelines. *Am Heart J* 2012; 163: 894-9
- 31) 中澤 誠, 丹羽公一郎, 吉永正夫, 寺井 勝, 越後茂之, 藤原 卓, 他: 小児および成人先天性心疾患における感染性心内膜炎の予防, 治療に関する全国調査—第2報—. *日小児循環器会誌* 2004; 20: 668-73
- 32) Dayer M J, Chambers J B, Prendergast B, Sandoe J A, Thornhill M H: NICE guidance on antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis: a survey of clinicians' attitudes. *QJM* 2013; 106: 237-43
- 33) Lockhart P B, Hanson N B, Ristic H, Menezes A R, Baddour L: Acceptance among and impact on dental practitioners and patients of American Heart Association recommendations for antibiotic prophylaxis. *J Am Dent Assoc* 2013; 144: 1030-5
- 34) Kokomoto K, Nomura R, Ohara T, Nakatani S, Ooshima T, Nakano K: Current knowledge among pediatric dentistry specialists in Japan regarding prevention of infective endocarditis. *Pediatric Dental Journal* 2018; 28: 110-7
- 35) Nomura R, Kokomoto K, Ohara T, Nakatani S, Ooshima T, Nakano K: Current knowledge among Japanese experienced general dentists regarding prevention of infective endocarditis. *Odontology* 2018; 106: 297-305
- 36) Thornhill M H, Dayer M J, Prendergast B, Baddour L M, Jones S, Lockhart P B: Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2382-8
- 37) Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, Fowler V G Jr, Tleyjeh I M, Rybak M J, et al: Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435-86
- 38) Mylonakis E, Calderwood S B: Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30
- 39) DeSimone D C, Tleyjeh I M, Correa de Sa D D, Anavekar N S, Lahr B D, Sohail M R, et al: Temporal trends in infective endocarditis epidemiology from 2007 to 2013 in Olmsted County, MN. *Am Heart J* 2015; 170: 830-6
- 40) Sy R W, Kritharides L: Health care exposure and age in infective endocarditis: results of a contemporary population-based profile of 1536 patients in Australia. *Eur Heart J* 2010; 31: 1890-7
- 41) Cresti A, Chiavarelli M, Scalese M, Nencioni C, Valentini S, Guerrini F, et al: Epidemiological and mortality trends in infective endocarditis, a 17-year population-based prospective study. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017; 7: 27-35
- 42) Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, Pellizzer G, Spolaore P: Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based study through a record-linkage system. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 48
- 43) 厚生労働省: 平成26年結核登録者情報調査年報集計結果(概況)  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/14.html> (2017/04 アクセス)
- 44) Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 884-91
- 45) Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, et al: Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: half-century data from the Hisayama Study (1961-2009). *Circulation* 2013; 128: 1198-205
- 46) Durante-Mangoni E, Bradley S, Selton-Suty C, Tripodi M F, Barsic B, Bouza E, et al: Current features of infective endocarditis in elderly patients: results of the International Collaboration on Endocarditis Prospective Cohort Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2095-103
- 47) Schollin J, Bjarke B, Westström G: Infective endocarditis in Swedish children. I. Incidence, etiology, underlying factors and port of entry of infection. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 993-8
- 48) Coward K, Tucker N, Darville T: Infective endocarditis in Arkansas children from 1990 through 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1048-52
- 49) Knirsch W, Nadal D: Infective endocarditis in congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1111-27
- 50) Michel P L, Acar J: Native cardiac disease pre-



- disposing to infective endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl B): 2-6
- 51) Moreillon P, Que Y A: Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-49
- 52) Rushani D, Kaufman J S, Ionescu-Ittu R, Mackie A S, Pilote L, Therrien J, et al: Infective endocarditis in children with congenital heart disease: cumulative incidence and predictors. *Circulation* 2013; 128: 1412-9
- 53) Verheugt C L, Uiterwaal C S, van der Velde E T, Meijboom F J, Pieper P G, Veen G, et al: Turning 18 with congenital heart disease: prediction of infective endocarditis based on a large population. *Eur Heart J* 2011; 32: 1926-34
- 54) Corone P, Lévy A, Hallali P, Davido A, Wyler Y, Corone A: 54 cases of infectious endocarditis seen in 32 years in a population of 2038 congenital heart diseases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1989; 82: 779-84
- 55) Gersony W M, Hayes C J, Driscoll D J, Keane J F, Kidd L, O'Fallon W M, et al: Bacterial endocarditis in patients with aortic stenosis, pulmonary stenosis, or ventricular septal defect. *Circulation* 1993; 87 (2 Suppl): I121-6
- 56) Morris C D, Reller M D, Menashe V D: Thirty-year incidence of infective endocarditis after surgery for congenital heart defect. *JAMA* 1998; 279: 599-603
- 57) Spirito P, Rapezzi C, Bellone P, Betocchi S, Autore C, Conte M R, et al: Infective endocarditis in hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, incidence, and indications for antibiotic prophylaxis. *Circulation* 1999; 99: 2132-7
- 58) Johansen J B, Jørgensen O D, Møller M, Arnsbo P, Mortensen P T, Nielsen J C: Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients. *Eur Heart J* 2011; 32: 991-8
- 59) Axelsson A, Söholm H, Dalsgaard M, Helweg-Larsen J, Ihlemann N, Bundgaard H, et al: Echocardiographic findings suggestive of infective endocarditis in asymptomatic Danish injection drug users attending urban injection facilities. *Am J Cardiol* 2014; 114: 100-4
- 60) Abbott K C, Agodoa L Y: Hospitalizations for bacterial endocarditis after initiation of chronic dialysis in the United States. *Nephron* 2002; 91: 203-9
- 61) Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, Izumi C, Iwanaga S, Eishi K, et al: JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis. *Circ J* 2019; 83: 1767-809

## Future direction of antibiotic prophylaxis for invasive dental procedures —from the view of the Revision Committee of the Guidelines for Prevention and Treatment of Infective Endocarditis in Japan

Takahiro Ohara<sup>1)</sup> and Satoshi Nakatani<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Community Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, 1-15-1 Fukumuro, Miyagino-ku, Sendai, Miyagi, Japan

<sup>2)</sup> Division of Functional Diagnostics, Department of Health Sciences, Osaka University Graduate School of Medicine

Antibiotic prophylaxis for invasive dental procedures to prevent infective endocarditis (IE) had been prescribed since the 1950s. However, the recommendations were partially or totally abandoned in the 1990s in Europe and the US. In the process of revising the guidelines in Japan, we collected items of evidence and discussed the following issues: 1) The prevalence of IE associated with the dental procedure for which it was prescribed, 2) Risk stratification for IE for background diseases, 3) Change in the of IE in Europe and US after the modification of the guidelines, 4) Results of a cost benefit analysis of antibiotic prophylaxis, 5) Recognition of and compliance with the guidelines by doctors and dentists, and 6) Adverse effects related to antibiotic prophylaxis. As a consequence of the discussions, the revised guidelines by the Japanese Circulation Society in 2017 recommend antibiotic prophylaxis both for the highest- and moderate-risk patients. The English version of the guidelines have already been published in 2019. Publishing and validation of the new guidelines are needed in the future.