

【ケーススタディ・第31回抗菌薬適正使用生涯教育セミナー】

人工血管感染症や感染性心内膜炎が疑われるも血液培養が陰性で経過した1例

発表者：曲渕 裕樹¹⁾・青木 洋介¹⁾
 コメンテーター：石和田稔彦²⁾・大曲 貴夫³⁾・高橋 聡⁴⁾
 古川 恵一⁵⁾・細川 直登⁶⁾
 司 会：笠原 敬⁷⁾・小川 拓⁷⁾

¹⁾ 佐賀大学医学部附属病院感染制御部*

²⁾ 千葉大学医学部附属病院感染症管理治療部

³⁾ 国立国際医療研究センター病院国際疾病センター/感染症内科

⁴⁾ 札幌医科大学泌尿器科

⁵⁾ 聖路加国際病院内科感染症科

⁶⁾ 亀田総合病院総合診療・感染症科

⁷⁾ 奈良県立医科大学感染症センター

(平成26年8月30日発表)

I. 主訴, 現病歴, 臨床検査, 臨床経過

症例：23歳, 男性。

主訴：発熱, 倦怠感, 食欲不振。

現病歴：2014年4月初旬より悪寒戦慄を伴う38℃の発熱, 倦怠感, 食欲不振を認め, 約3週間市販の感冒薬を服用したが改善しなかった。4月23日前医受診し, WBC 8,300/ μ L, CRP 6.15 mg/dL, PCT 1.07 ng/mLと炎症所見の上昇を認め, 尿培養・血液培養2セット採取され前医入院となった。24日より人工血管感染症を疑い vancomycin (1回1g, 1日2回, 5日間) が投与開始となった。28日発熱持続し, 腎機能障害が出現 (Cr 1.06 mg/dL \rightarrow 1.63 mg/dL) した。来院時の尿培養や血液培養は陰性で経過し vancomycin は中止となった。4月30日精査加療目的に当院転院となった。

既往歴：Marfan症候群 2012年6月；大動脈解離 Stanford A に対して緊急 Bentall 手術・弓部大動脈人工血管置換 2012年7月；僧帽弁閉鎖不全症 2013年3月；大動脈吻合部狭窄に対して左腋窩-両側大腿動脈バイパス術 2014年1月；ニフェジピンによる薬剤誘発性肉肉腫脹疑い 2014年2月；歯科治療 (予防内服なし)。

内服薬：ロサルタンカリウム 100 mg/day, フマル酸ピソプロロール 5 mg/day, 硫酸クロピドグレル 75 mg/day, ベシル酸アムロジピン 10 mg/day, フロセミド 40 mg/day, ファモチジン 20 mg/day, ワルファリンカリウム 2.5 mg/day。

※2012年6月より内服していたニフェジピンを2014年1月よりベシル酸アムロジピンに変更。

家族歴：父 Marfan 症候群 (10数年前に急性大動脈解離)。

生活歴：喫煙 10本/日 (16歳～), 飲酒 機会飲酒。ペットは犬を飼っている。その他の動物や野山への接触歴なし。健康食品の使用なし。麻薬使用歴なし。海外渡航歴なし。数年来の女性のパートナーがいる。不特定多数との性交渉なし。男性同性愛者でない。

アレルギー：ピーナツで蕁麻疹。

身体所見 (来院時)：BT 38.8℃, PR 80/min, BP 130/70 mmHg, RR 17/min。頭頸部 眼瞼結膜点状出血なし, 口蓋の点状出血なし, 副鼻腔の圧痛・叩打痛なし, 項部硬直なし。胸部 呼吸音は異常なく, 心音は第3肋間胸骨左縁に収縮期雑音を聴取。腹部 平坦, 軟, 自発痛・圧痛なし。四肢 浮腫なし, 皮疹なし, Osler 結節様の所見なし, 爪下線状出血なし, 表在リンパ節触知せず。

血液検査所見 (来院時)：WBC 7,700/ μ L (neu 84%), RBC 379 万/ μ L, Hb 11.3 g/dL, Ht 31.8%, Plt 16.3 万/ μ L, TP 6.8 g/dL, Alb 3.5 g/dL, BUN 21.0 mg/dL, Cr 1.47 mg/dL, T-Bil 1.2 mg/dL, D-Bil 0.3 mg/dL, Glu 112 mg/dL, AST 23 IU/L, ALT 18 IU/L, LDH 343 IU/L, CK 67 IU/L, ALP 225 IU/L, γ -GTP 91 IU/L, Amy 65 IU/L, Na 136 mEq/L, K 3.8 mEq/L, Cl 100 mEq/L, Ca 8.9 mEq/L, CRP 7.85 mg/dL。

胸部単純レントゲン写真：心拡大なし。胸水なし。肺野に異常陰影なし。

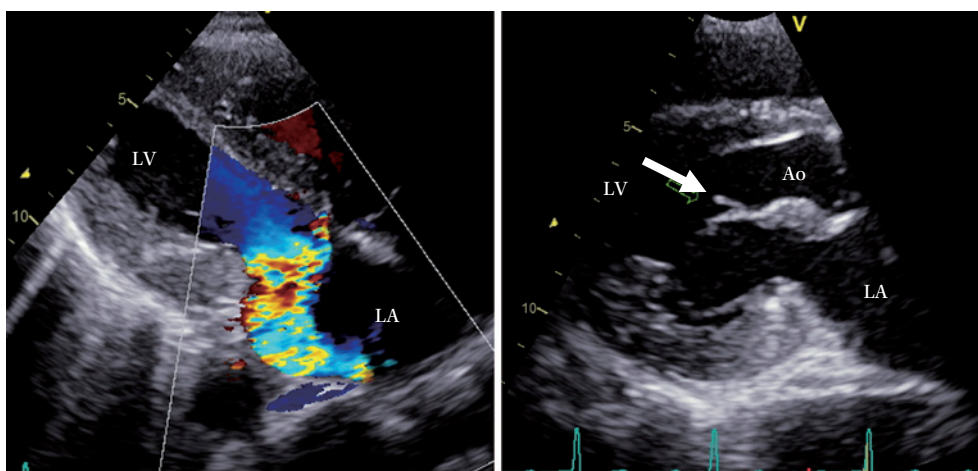


Fig. 1. 経胸壁心エコー

僧帽弁閉鎖不全症はIV度に増悪し、僧帽弁の肥厚と弁尖に細い索状構造物を認める。
LA：左房，LV：左室，Ao：大動脈

II. 質問と解答，解説

Question 1：鑑別診断と必要な追加検査を列挙してください。

解答 1 および解説：

1. 鑑別診断

背景に人工弁・人工血管置換術後、僧帽弁閉鎖不全症がある患者であり、まず基礎疾患に関連した発熱に関して鑑別を挙げる必要がある。人工血管置換術後であり人工血管感染症、人工弁置換術後であり人工弁の感染性心内膜炎、僧帽弁閉鎖不全症があるため自然弁の感染性心内膜炎が鑑別に挙がる¹⁾。特に直近の歯科治療歴があるため、感染性心内膜炎の可能性は十分想起される。このように血管内感染症が鑑別上位に挙がるにもかかわらず、前医入院時の血液培養は陰性で経過していた。感染性心内膜炎が疑われる状況で培養が陰性の場合には、HACEKといわれる口腔内・上咽頭のグラム陰性桿菌、偏性嫌気性菌、*Brucella*、*Bartonella*などの培養が難しい微生物が原因である可能性が鑑別に挙がる²⁾。一方、比較的徐脈が認められるが、 β ブロッカーを内服中であり修飾を受けている可能性がある。そのため一般細菌による敗血症も十分鑑別に挙がる。

また上記のように内服歴があるため、薬剤熱も鑑別に挙がる。ワルファリン内服中である点からは、その効果が過剰となった場合の合併症として消化管出血、血腫などがある。これらも発熱の原因になる。またワルファリンの効果が不十分な場合には、動脈塞栓、グラフト内血栓などが起こりえ、これらも発熱の原因として鑑別に挙がる。

一方、上記基礎疾患に関連がない発熱の鑑別も挙げる必要がある。比較的若年男性が、持続的な発熱を認め、明らかな感染部位を認めない場合には溶連菌感染症（リウマチ熱を含む）、ヘルペスウイルス感染症（歯肉口内炎

を含む）、HIV感染症などが鑑別に挙がる。

2. 追加したい検査

感染性心内膜炎を疑う病状であり、未だ原因菌の検出にいたっていないため、病態が安定していれば繰り返し血液培養を提出する。疣贅や人工弁の異常を同定するための経胸壁や経食道心エコー、人工血管感染症や血腫・血栓を同定するための胸部造影CTやMRIを随時検討する¹⁾。溶連菌、ヘルペスウイルス、HIVを対象とした血清学的検査も検討する。

当院で紹介された時点で、前医ですでにいくつかの検査が施行されておりその結果を示す。前医で採取された血液培養2セットは当院転院時点で陰性で経過していた。また、前医で施行された経胸壁心エコーでは、僧帽弁閉鎖不全症はII度のままで以前の所見と変化なく、すべての弁で異常は指摘できなかった。前医で施行された胸部造影CTは、人工血管感染症を疑う所見なく、血腫、血栓、深部感染などを疑う所見を認めなかった。

当院入院後も改めて以下の検査を施行した。血液培養2セットを2日間にわたり2回採取した。胸部造影CT、頭部CTを行うも明らかな異常は指摘できなかった。一方、当院で施行した経胸壁心エコーでは、僧帽弁閉鎖不全症がIV度に増悪し、僧帽弁の肥厚と弁尖に細い索状構造物を認めた（Fig. 1）。次に経食道心エコーを行ったところ僧帽弁尖に細い索状構造物を認めたが、伸長した腱索か疣贅かの判定は困難であった。その他の弁の明らかな疣贅を認めなかったが、僧帽弁閉鎖不全症はやはりIV度に増悪していた。

この時点で修正されたDuke診断基準³⁾に当てはめると、小項目の基礎疾患、38℃以上の発熱の2点は少なくとも満たす。感染性心内膜炎の心エコー所見として大項目もしくは小項目のいずれかを満たすと判断した場合には「可能性大」となる。しかし、心エコー所見をとらな

かった場合には‘否定’となる。

Question 2: この時点で抗菌薬を投与する場合、どのような原因菌を想定し、どの抗菌薬を選択すれば良いでしょうか？

解答 2 および解説:

歯科治療後に発熱と僧帽弁閉鎖不全症の増悪を認め、僧帽弁の感染性心内膜炎が最も疑われる。しかし、状態が安定しており、可能な限り原因菌の特定が望まれるため、繰り返し血液培養を採取し経過観察する方針とした。

感染性心内膜炎の経験的治療¹⁾には、自己弁の場合は血液培養判明まで Viridans streptococci, 他の *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Staphylococcus* を想定し, penicillin G 2,000 万単位/day or ampicillin 12 g/day + nafcillin or oxacillin 12 g/day + gentamicin 3 mg/kg/day (本邦では nafcillin や oxacillin は使用できないため cefazolin 6 g/day が使用される。)が第一選択とされる。一方、術後2カ月以上経過した晩期の人工弁の場合は, *Staphylococcus epidermidis*, Viridans streptococci, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* を想定し vancomycin 30 mg/kg/day + gentamicin 3 mg/kg/day + rifampicin 600 mg/day が第一選択とされる。また、遅発育性で培養が難しいグラム陰性桿菌として HACEK を考慮する場合は, ceftriaxone 2 g/day もしくは ampicillin 12 g/day + gentamicin 3

mg/kg/day が選択される。

この時点で自己弁の感染性心内膜炎が疑われていること、前医で投与された vancomycin に反応がなかったことを考えると、グラム陰性菌である HACEK を考慮し ceftriaxone 2 g/day もしくは ampicillin 12 g/day + gentamicin 3 mg/kg/day を選択することが考えられる。

まずは抗菌薬を投与せず血液培養を繰り返し原因菌特定に努めようとしていたところ、当院転院2日目に前医で採取された血液培養が陽性化したと報告があった。前医来院時に採取された血液培養1/4本好気ボトルよりグラム陰性桿菌が検出された(Fig. 2)。培養開始後8日目の陽性であった。HACEK による感染性心内膜炎が考慮される状況であったため、この時点で HACEK による感染性心内膜炎を疑い、ceftriaxone (1回2g, 1日1回, 点滴静注)を投与開始した。

その後、血液培養のグラム陰性桿菌は MALDI-TOF-MS や 16S-rRNA にて *Aggregatibacter aphrophilus* と同定され HACEK グループであることが判明した。感受性試験には長時間を要したが、β-ラクタマーゼを産生しない菌であり、ceftriaxone や ampicillin に感受性が良好であった(Table 1)。また、入院約2週間後に施行した頭部 MRI では右頭頂葉に新鮮小梗塞を認めた。この時点で改めて修正された Duke 診断基準³⁾に当てはめると、基礎疾患、38℃以上の発熱、動脈塞栓、微生物学的証拠、の小項目4つを満たし‘可能性大’となる。また、感染性心内膜炎の心エコー所見として大項目もしくは小項目のいずれかを満たすとした場合は‘確定’となる。これらのことより *A. aphrophilus* による僧帽弁(自然弁)の感染性心内膜炎と診断した。

抗菌薬治療開始後の臨床経過:

治療開始3日目も発熱は持続し、徐々に倦怠感が強くなる状態であった。この時点で発熱が持続している鑑別として、①改善に時間を要している、②投与量が不足している、③抗菌薬の疣贅への移行性やバイオフィーム透過性が不十分である、④抗菌薬投与のみでは治療効果が期待できず、手術を必要とする病態である、等が挙げられる。本症例の問題点として、効果判定としての血液培養の陰性化が判断材料として使用できないことや、抗菌薬治療が不十分であった場合に僧帽弁閉鎖不全症の増悪

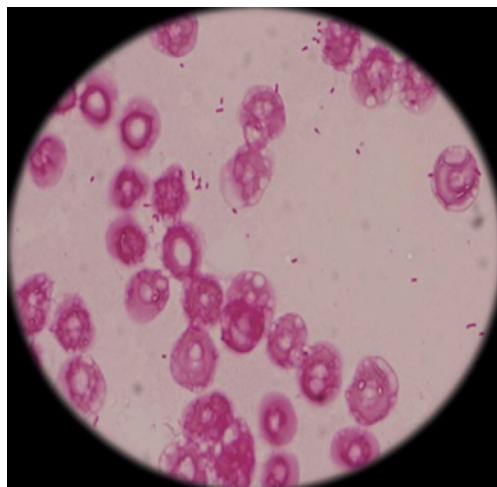


Fig. 2. 血液培養のグラム染色像

Table 1. *Aggregatibacter aphrophilus* の薬剤感受性検査結果

Antibiotics	MIC (μg/mL)	Antibiotics	MIC (μg/mL)	Antibiotics	MIC (μg/mL)
PCG	= 0.5	GM	= 2	CAM	= 16
ABPC	< 0.25	ABK	= 4	AZM	= 4
SBT/ABPC	< 0.25	LVFX	< 0.12	CLDM	> 8
CEZ	< 1	GRNX	< 0.12	VCM	> 32
CTRX	< 0.25	MFLX	< 0.25	TEIC	> 8
CFPM	< 1	MINO	< 1	DAP	> 8
MEPM	< 0.25	ST	< 0.5	LZD	= 32

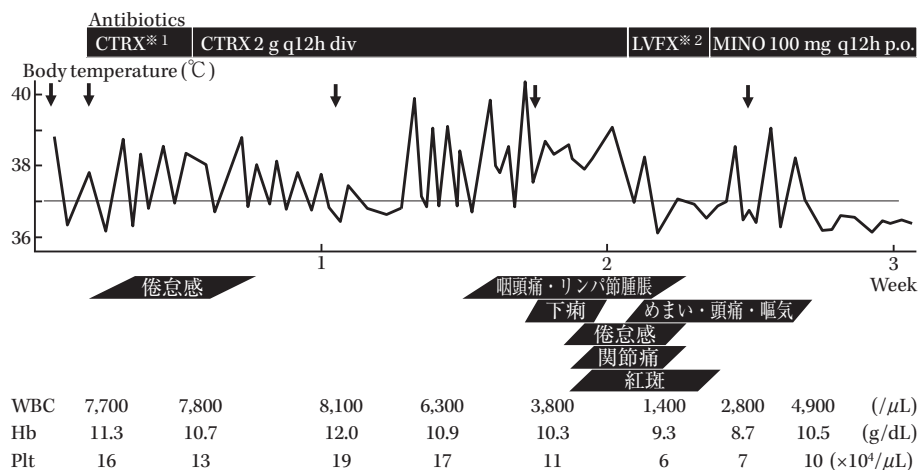


Fig. 3. 経過表 (当院転院後)

*1: CTRX 2g q24h div, *2: LVFX 500mg q24h div, ↓: Blood cultures was negative

Table 2. 入院患者の発熱の鑑別

	急性の発熱	遷延する発熱	
非感染性	急性心筋梗塞/肺梗塞 急性消化管出血 薬剤熱 輸血後反応 頭蓋内大量出血	脱水 無気肺 胸水, 腹水 静脈炎 深部静脈血栓症 褥瘡, 壊疽	肝臓 (原発性, 続発性) リンパ腫 腎細胞癌
感染性	院内肺炎 IVライン血流感染 化膿性血栓性拡張静脈炎 二次的菌血症	人工呼吸器関連気管支炎 浅在性創感染, 褥瘡, 尿道バルーン関連尿路感染	

◎急性の発熱は高熱が多く, 遷延する発熱は中等度のものが多い。

◎細菌感染症の発熱は38°C~40°Cのものが多い。

◎40°Cを超える発熱の場合はmアレルギー反応やウイルス感染症を想起してみる。

◎目前の患者の発熱の原因が一つとは限らない(感染+感染, 感染+非感染)。

による心不全・肺水腫や脳梗塞などの塞栓症状の出現の危惧があった。これらのことをふまえて最大限の抗菌作用を得るために治療開始3日目より ceftriaxone (1回2g, 1日2回, 点滴静注)に増量した。その後, 徐々に解熱し倦怠感も消失した。

入院9日目にはいったん解熱したように思われたが, 10日目より再び39°Cの発熱を認めるようになった(Fig. 3)。発熱に付随して, 左頸部と右腋窩に圧痛を伴うリンパ節腫脹, 咽頭痛, 水様性下痢, 倦怠感, 全身の関節痛, 四肢体幹にびまん性の紅斑, 汎血球減少などの症状を新たに認めた。

Question 3: この新たな発熱の原因として何が考えられますか?

解答 3 および解説:

感染性心内膜炎に限らず感染症の治療経過中の発熱の原因として, 常に薬剤熱を鑑別に挙げる必要がある。この時点では抗菌薬によるアレルギー反応としての, Gell and Coombs type II型のアレルギー反応による血球減

少, あるいは同III型のアレルギー反応による発熱, 皮疹, リンパ節腫脹, 関節痛などの血清病様反応が考えられる⁵⁾。診断は, 他の発熱の原因を除外し, 薬剤の中止により症状が消失するかで判断する。薬剤熱であれば, 多くの場合原因薬剤終了後72時間以内に解熱する⁶⁾。

一方, 発熱, 血球減少は重症敗血症ととらえることができ, 入院中であるため院内感染症も鑑別に挙がる(Table 2)⁶⁾。頻度の高い院内感染症として, カテーテル関連血流感染症, 尿路感染症, 院内肺炎, クロストリジウム関連腸炎などがある¹⁾。また, 発熱, 咽頭痛, リンパ節腫脹, 皮疹などの症状からは mononucleosis も鑑別に挙がる。その原因として, ウイルス感染症ではEBウイルス, サイトメガロウイルス, 単純ヘルペスウイルス, HIV, 風疹ウイルス, 肝炎ウイルス(HAV・HBV)が挙げられ, ウイルス以外ではトキソプラズマや梅毒も原因となる。感染症以外の不明熱として, SLEや成人発症Still病などの膠原病, 悪性リンパ腫・白血病などの悪性腫瘍なども鑑別に挙がるが, 臨床経過からはこれらの独立した疾患

Table 3. 感染性心内膜炎を疑う臨床像で血液培養陰性の場合

<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗菌薬投与と先行のための陰性化 ・ Fastidious organism による IE <ul style="list-style-type: none"> → 培養までに時間を要する細菌 → 培養不可能な病原菌 (Brucellosis, Bartonellosis, Q fever, etc)
<ul style="list-style-type: none"> ・ Non-infectious process (含 NBTE) <ul style="list-style-type: none"> → Libman-Sacks 心内膜炎 (SLE) → 心臓粘液腫 → 心筋腫瘍 (横紋筋肉腫, 血管肉腫, 転移) → 急性リウマチ熱

である可能性は低い点からは考えにくい。また、感染性心内膜炎と似た臨床像を診た場合の感染性心内膜炎以外の鑑別疾患として、Libman-Sacks 心内膜炎、心臓粘液腫、心筋腫瘍(横紋筋肉腫、血管肉腫、転移)、急性リウマチ熱などが挙げられる (Table 3)。SLE や抗リン脂質抗体症候群に合併する Libman-Sacks 心内膜炎や急性リウマチ熱は、多彩な全身症状を併しえる。本症例は血液培養が陽性となり感染性心内膜炎と診断したが、血液培養が陰性で経過し経過中に多彩な全身症状を呈した場合にはこのような疾患も鑑別に挙がる。

この時点では、院内感染症の除外を行いながら、薬剤熱を考慮し薬剤の変更を検討した。特に本症例では抗菌薬投与中に関節痛が増強したため薬剤の可能性が高いと判断し、ceftriaxone を中止し levofloxacin (1回 500 mg, 1日1回, 点滴静注) に変更した。その後、咽頭痛、リンパ節圧痛、血球減少、全身の紅斑はすみやかに改善した。しかし、新たにめまい、頭痛、嘔吐を認め、これらの症状も抗菌薬投与中に増強した。levofloxacin による中枢神経合併症を考慮し、levofloxacin を中止し minocycline (1回 100 mg, 1日2回, 内服) に変更した⁷⁾。変更後はすべての自覚症状が消失し、すみやかに解熱した。5月27日に退院、6月10日に炎症所見はすべて陰性化した。僧帽弁以外の人工物への細菌の付着も考慮されたため、治療期間を延長し全体で6カ月程度の抗菌薬治療を外来にて行う方針とした。

III. 最終診断

A. *aphrophilus* による僧帽弁 (自然弁) の感染性心内膜炎

抗菌薬によるアレルギー反応

- ・ 薬剤誘発性無顆粒球症 (Gell and Coombs type II)
- ・ 血清病様反応 (Gell and Coombs type III)

IV. 考察

HACEK は、*Haemophilus species*, *Aggregatibacter species*, (旧 *Actinobacillus spp.*), *Cardiobacterium species*, *Eikenella species*, *Kingella species* の頭文字をとったもので、口腔・咽頭や泌尿生殖器に常在するグラム陰性桿菌

である⁸⁾。HACEK は、若い成人の歯科治療後の感染性心内膜炎の場合に考慮すべき原因微生物で²⁾、感染性心内膜炎の原因菌の 0.8~6% を占める。また、感染臓器不明の HACEK 菌血症は、典型的な感染性心内膜炎の所見がない場合でもその可能性が高い⁹⁾。他の原因菌による感染性心内膜炎と比較し、より若年で多い、Osler 結節の出現が多い、脳梗塞の合併が多い (25% vs 17%)、疣贅の同定は困難であるなどの特徴を有する¹⁰⁾。本症例でも若年の歯科治療後で、脳梗塞の合併や疣贅の同定が困難であった点が一致する。近年の報告では、HACEK による感染性心内膜炎において *Haemophilus species* が 40%、*Aggregatibacter species* が 34% であり、これらで半数以上を占めていた¹⁰⁾。また、*A. aphrophilus* は犬からヒトへ伝播するとされており¹¹⁾、本症例でも犬を飼っていたため関連が示唆される。

HACEK は培養困難なグラム陰性桿菌とされ、血液培養が陽性には2週間以上の培養が必要な場合がある⁹⁾。近年の培養システムでは、HACEK であってもより短期 (5日以内) で検出できる事例が報告されているが¹²⁾、本症例のような場合もあるため感染性心内膜炎が疑われる場合には、培養期間の延長が望ましい。培養困難であるため HACEK の感染性心内膜炎の場合は、採取本数にしろ陽性本数が少ない⁹⁾。本症例でも抗菌薬投与前に、前医で2セット、当院で4セット、合計12本の血液培養を採取したが陽性となったのは1本のみであった。

本症例のように心内膜炎が疑われるにもかかわらず血液培養が陰性となる場合がある。その主要な原因として、抗菌薬の先行投与のため (特に原因微生物が *Streptococcus spp.* の場合)、培養までに時間を要する細菌や培養不可能な病原菌が原因であるため、感染症以外の原因であるためなどが挙げられる (Table 3)。HACEK は、「培養までに時間を要する細菌」に含まれる。培養陰性の感染性心内膜炎では、原因菌が不明であるので治療に難渋することが予想される。可能な限り原因菌を特定し、培養陰性の心内膜炎にしないための努力が必要である。そのために感染性心内膜炎が疑われる場合には、抗菌薬投与前に繰り返し血液培養を提出し、ボトルには必要十分量の血液を接種する必要がある。また培養期間は最低3~4週間とし、場合によっては陽性アラームが鳴らない場合でもボトルから直接グラム染色や固形培地へサブカルチャーを行うことを検討する。

HACEK は β -ラクタマーゼ産生菌が多いため、HACEK による感染性心内膜炎に対する初期治療には ampicillin 単剤の投与は推奨されていない^{9,13)}。初期治療として推奨される薬剤は ceftriaxone (1回 2g, 1日1回, 静注) で、代替薬として ciprofloxacin (1回 500 mg, 1日2回, 内服, もしくは1回 400 mg, 1日2回, 静注) が挙がる。治療期間は自然弁の場合は4週間、人工弁の場合は6週間とされる。人工弁であっても心不全や人工

弁機能不全がない場合は、外科的介入なく抗菌薬治療のみで治癒できる事例が多い¹⁴⁾。HACEKによる心内膜炎は、それ以外と比較し心不全有病率(15% vs 30%)や院内死亡率(4% vs 18%)が低く予後は良好である¹⁰⁾。本症例も外科的治療は不要で、抗菌薬投与のみで軽快した。

感染性心内膜炎は多彩な合併症を起こしえるため、治療中の発熱の鑑別は多岐にわたる¹⁵⁾。治療が不十分であることに起因する合併症として、転移性膿瘍や敗血症性塞栓が挙げられる。これらの有無の判断には、血液培養の陰性化の確認や画像評価が有用である。一方、治療に伴う合併症として、薬剤熱、カテーテル関連血流感染症、カテーテル関連血栓症、また心内膜炎に対して外科的治療を行った場合には術後の縦隔洞炎や人工弁心内膜炎、抗凝固薬による出血などが鑑別に挙がる。薬剤熱は感染性心内膜炎治療中の発熱の原因として比較的頻度が高いこと、また薬剤が原因で本症例のような多彩な全身症状を呈する場合があることを認識しておく必要がある。

V. ま と め

本症例は23歳という若年成人であるが、Marfan症候群を基礎疾患にもち、すでにBentall手術と大動脈人工血管置換術を受けている患者に発症したHACEK属による感染性心内膜炎および抗菌薬によるアレルギー反応の1例である。本症例では血液培養8日目に*Aggregatibacter* spp. という比較的頻度の低い細菌が検出され、診断にいたった。通常血液培養は長くて5日間で培養を終了するため、患者の病歴や鑑別診断によっては、臨床医から培養延長を検査室に伝えなければならない。本症例はそのような「原因微生物同定への執念」が診断に繋がった1例とも言える。

なお症例検討のディスカッションでは、鑑別診断の一つに「リウマチ熱」が挙げられた。リウマチ熱はA群β溶血性レンサ球菌感染症の1~3週間後に発病する関節炎や心筋炎、弁膜炎、心外膜炎などを症状とする疾患で近年はまれとされているが、一方で診断が見逃されている可能性も指摘されている。心内膜炎が疑われてどうしても原因微生物が検出されない場合は、本症例のように培養期間を延長したり、培養条件を工夫したり、*Coxiella* spp. などの culture negative な心内膜炎の可能性を考えると同時に、今一度リウマチ熱についても勉強しなおしてみると良いだろう¹⁶⁾。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- Jagneaux T, Lopez F A, Sanders C V: Postoperative fever of unknown origin. *In* Cunha B A (ed.), *Fever of unknown origin*, Informa Healthcare, New York, 2007; 115-31
- Brouqui P, Raoult D: Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 177-207
- Li J S, Sexton D J, Mick N, Nettles R, Fowler V G, Ryan T, et al: Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-8
- Gilbert D N, Chambers H F, Eliopoulos G M, Saag M S: *The Sanford guide to antimicrobial therapy* 2014, 44th ed. Antimicrobial therapy, 2014
- Pichler W J: Drug allergy: Classification and clinical features. *In* UpToDate, Post T W (ed.), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on June 25, 2014.)
- Cunha B A: Nosocomial fever of unknown origin. *In* Cunha B A (ed.), *Fever of unknown origin*, Informa Healthcare, New York, 2007; 101-14
- Cunha B A: Oral antibiotic therapy of serious systemic infections. *Med Clin North Am* 2006; 90: 1197-222
- Janda W M: Update on the HACEK group of fastidious gram-negative bacilli, Part I. *Clinical Microbiology Newsletter* 2013; 35: 87-92
- Baddour L M, Wilson W R, Bayer A S, Fowler V G Jr, Bolger A F, Levison M E, et al: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005; 111: e394-434
- Chambers S T, Murdoch D, Morris A, Holland D, Pappas P, Almela M, et al: HACEK infective endocarditis: characteristics and outcomes from a large, multi-national cohort. *PLoS One* 2013; 8: e63181
- Fowler V G, Scheld W M, Bayer A S: Endocarditis and intravascular infection. *In* Mandell G L, Bennett J E, Dolin R (eds.), *Mandell, Douglas, and Bennett's principle and practice of infectious diseases*, 7th ed., vol. 2, Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, 2010; 1067-112
- Petti C A, Bhally H S, Weinstein M P, Joho K, Wakefield T, Reller L B, et al: Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: A retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 257-9
- Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al: Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2369-413
- Meyer D J, Gerding D N: Favorable prognosis of patients with prosthetic valve endocarditis caused by gram-negative bacilli of the HACEK group. *Am J Med* 1988; 85: 104-7
- Sexton D J: Complication and outcome of infective endocarditis. *In* UpToDate, Post T W (ed.), UpToDate, Waltham, MA (Accessed on June 25, 2014.)
- Casey J D, Solomon D H, Gaziano T A, Miller A L, Loscalzo J: A patient with migrating polyarthralgias. *N Engl J Med* 2013; 369: 75-80