

# 歯科処置に関連した菌血症と感染性心内膜炎 抗菌薬予防投与の現在地

坂本 春生

東海大学医学部付属八王子病院歯科・口腔外科\*

受付日：2018年9月20日 受理日：2019年1月8日

抜歯などの歯科処置により生じる一過性の菌血症が、感染性心内膜炎発症の原因となることが古くから指摘され、米国心臓協会などから抗菌薬予防投与ガイドラインが提示されている。菌血症により口腔内の細菌は相当数血液中に流入するがその種類は非常に多く、レンサ球菌のみが選択的に侵入しているわけではない。抗菌薬の予防投与の効果については、大規模な臨床試験が不可能なため、明確な結論がでていない。このような中で、予防投与を完全に中止した英国の動きが契機となり、世界的に大きな動きが起こっている。日本循環器学会も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（2017年改訂版）』を発表し、日本独自の考え方を明確に打ち出している。本総説では、歯科処置にかかわる菌血症と感染性心内膜炎との関係、その予防にかかわる現在の状況に関して、概説した。

**Key words:** infective endocarditis, antibiotic prophylaxis, oral care, bacteremia

## I. 歯科処置時に生じる一過性の菌血症

古くから感染性心内膜炎（IE）と歯科処置時に生じる菌血症との関連性が指摘されている<sup>1)</sup>。1920年代からIEの症例よりヴィリダンス型レンサ球菌が検出されることから、口腔内病変や歯科処置との関連性が報告されてきた<sup>2)</sup>。抜歯などの歯科処置により血液中に侵入した細菌は、肝臓などの細網内皮系組織により速やかに除去され、多くは血液中から短時間に消失するため「一過性の菌血症」と呼ばれる<sup>3)</sup>。現在まで抜歯後菌血症に関する報告は多いが、その培養法や培養条件により結果は大きく異なる<sup>4-11)</sup>。抜歯時に最も多く検出されるのは口腔内のレンサ球菌であるが、近年の16S rRNAによる抜歯後菌血症の解析結果では多くの菌種が検出され、口腔内のあらゆる菌が血液中に侵入していると考えられる<sup>11)</sup>。また抜歯後菌血症でも *Actinomyces*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌が好気性菌よりも優位に検出されている報告もあり<sup>10)</sup>、IEの起因菌として注目されて

いる *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella* (HACEK) も、口腔由来の可能性が指摘されていることから、歯科処置時に口腔常在菌の中からレンサ球菌のみが選択され血液中に侵入しているわけではない<sup>7)</sup>。

Haimdahlらによると普通抜歯による菌血症の頻度は100%、智歯抜歯55%、歯石除去70%などと報告されている<sup>7)</sup>。抜歯時にどの程度の菌数が血液中に侵入しているかは明確ではないが、Lockhortらの検討では16S rRNAによる抜歯後、歯磨き後の血液培養陽性例における検出限界は $10^4$ /mL以上としていることから、相当数が侵入している可能性がある<sup>11)</sup>。抗菌薬の影響を除去した培養法 (lysis filtration) を用いた定量的血液培養法の結果では、陽性例では平均11.4 CFU/10 mLであり、最大は70 CFU/10 mLと報告されている<sup>12)</sup>。いずれにしても短時間に血液中から消失するため、血液の採取には迅速性が要求される<sup>5)</sup>。

歯周病に罹患した歯の抜歯はより菌血症の頻度が

\*東京都八王子市石川町 1838

Table 1. Incidence of bacteremia due to oral procedures

Oral procedures	Incidence (%)
Tooth extraction	18-100
Dental scaling	8-79
Periodontal surgery	36-88
Root canal treatment	15-42
Rubber dam insertion	29
Tooth brushing	25-35
Local anesthesia to the infected gingival site	97
Chewing	38

Data summarized from 2-23)

高い<sup>13)</sup>。その他の歯科処置では、根管処置（歯内療法）30%<sup>14)</sup>、局所浸潤麻酔のうち感染した歯周ポケット内への浸潤麻酔 97%<sup>15)</sup>、歯科矯正のブラケットの脱着 26~50%<sup>16,17)</sup>などの報告がある。歯科処置以外の菌血症では、日常の歯磨き 30%、咀嚼 38%、その他デンタルフロスの使用などでも惹起される<sup>11,12,18~22)</sup>。このうち、歯磨きに関する危険性が近年強調されている<sup>11,12)</sup>。このような日常生活習慣により口腔から惹起される菌血症の存在は、普段からの口腔衛生の重要性を強く認識させることとなった<sup>12,22)</sup>。欧州心臓病学会（European Society of Cardiology : ESC）のガイドラインでは、高リスクおよび中等度リスクの患者への一般的な注意として、これらの患者は厳密な歯科的フォローアップが必要であり、特に高リスク患者には年 2 回、その他の患者には年 1 回行うことを勧めている<sup>23)</sup>。IE 予防のためには、歯周病、虫歯の管理は非常に重要であり定期的な歯科における口腔管理が重要である。特に体調の良い時に積極的な口腔衛生管理を行うことが肝要である（Table 1）。

## II. 口腔内のレンサ球菌と IE

歯科処置時に血液中へ侵入した細菌は、弁膜周囲の疣腫（ゆうしゅ）に付着し増殖する。付着した細菌は、条件が整えば同部位で増殖を開始し、結果的に弁膜の感染症を惹起する<sup>24)</sup>。動物実験では、弁膜に付着した口腔関連のレンサ球菌は 6~10 時間後に増殖を開始するとの報告もあり、予防投与において抗菌薬濃度の長時間維持が必要な根拠となっている<sup>25,26)</sup>。現在でも日本では、口腔内のレンサ球菌が IE の起因菌として頻度が高く、ブドウ球菌の多い米国とは異なった様相を呈している<sup>27)</sup>。一般には、歯科処置による菌血症から IE の発症までには一定の期間が必要であり、歯科処置による菌血症が直接

IE の原因となっていることを証明することは困難であるため、血液培養や弁膜検体からの病原体の検出などがその根拠となる。

口腔レンサ球菌という呼称がよく使用されるが、正式な分類学的名称ではない。同様にヒツジ血液寒天上で緑色の不完全溶血帯を示す緑色レンサ球菌、 $\alpha$  溶血レンサ球菌、viridans streptococci も正式名ではないが、欧米では未だによく用いられ、日本の病院検査室でもしばしば使用される<sup>28)</sup>。口腔内レンサ球菌の 16S rRNA による分類では、anginosus group, mitis group, salivarius group, mutans group などに分類される<sup>28)</sup>。この中で、anginosus group や mutans group などの付着能がある菌株は IE の起因菌として注目されている<sup>28)</sup>。最近、Nakano らは 117 症例の IE に罹患した心臓弁膜検体のうち 40% から口腔常在菌の *Streptococcus mutans* が検出され、中でも IE の原因となるのは、コラーゲン結合能の高いマイナー type (K 型) に限られると報告した<sup>29)</sup>。一般に口腔レンサ球菌のペニシリンに対する薬剤感受性は良好であるが、viridans レンサ球菌による IE 症例の 11% はトレラント株によるものであるとの報告もある<sup>30)</sup>。前田によると、ampicillin (ABPC) に対する歯性感染症由来の anginosus group におけるトレラント株 (MBC/MIC32 以上) の割合はそれぞれ 80%, 46.2%, 66.7% で高頻度であった<sup>31)</sup>。Kikuchi らによると、IE 患者由来の viridans レンサ球菌はペニシリン・トレランスを示す株が多いことが示され、抗菌薬の無効例には注意が必要である<sup>32)</sup>。一方、mitis group ではトレラント株の割合は 9.1% と低いが、低感受性株が存在することに留意する<sup>28)</sup>。

## III. 歯科処置時における抗菌薬予防投与

歯科処置時などに行われる抗菌薬予防投与 (antibiotic prophylaxis : AP) は IE 発症を抑制すると考えられているが、そのメカニズムには不明な点が多い<sup>33)</sup>。血液中に侵入した細菌は、速やかに血液の中から消失するため、抗菌薬が瞬時に殺菌が可能かどうかは明確ではない。しかし現在まで AP による抜歯などの歯科処置前後の血液における菌陽性率の減少が報告されており、amoxicillin (AMPC) の有効性にかかわるガイドラインの主要な根拠となっている<sup>11,12,34~41)</sup>。一方、lysis filtration を行うと、AP による抜歯後の血液培養陽性率の頻度および細菌数に

変化はなく、抗菌薬の効果は、「疣腫への細菌付着阻止や付着した細菌の殺菌にある」可能性が指摘されている<sup>12,42-44</sup>。これは、Glaucerらによる一連の動物実験の結果と一致している<sup>45-49</sup>。

米国心臓協会 (American Heart Association: AHA) は 1950 年代から IE に関するガイドラインを発行しているが、歯科処置時の AP に関しても改訂を繰り返している<sup>50</sup>。2007 年の改訂において、歯科処置時における AP の有効性に関して懐疑的な姿勢を明確に打ち出した<sup>51</sup>。その根拠は、前述のとおり日常での菌血症のほうが歯科処置時における菌血症よりも頻度が高いことであり、歯科処置時のみに AP を行うことへの疑義を明らかにした。また、AP が成功しても救える患者はごくわずかであり財政的に無駄である、予想される副現象の発現のほうが問題であることなどが強調された。これらの背景のもと、歯科処置時の AP は人工弁置換後、IE の既往など高リスク群のみに行うこととなった<sup>51</sup>。

このガイドライン発行後の 2008 年、英国国立医療技術評価機構 (UK National Institute for Health and Care Excellence: NICE) は、IE 予防のためのすべての AP をそのリスクにかかわらず中止するガイダンスを発表した<sup>52</sup>。しかし 2015 年に Dayer らは、2008 年の NICE ガイダンス発行後英国における AMPC の処方枚数は激減し、それに反するように IE の症例数が増加したことを報告した<sup>53</sup>。英国の歯科医は実際にはこのガイダンスに従っていないとの報告や、IE 自体は自然増にあること、薬物常習者やカテーテル関連 IE の増加なども指摘されていること、財政的な負担、薬剤による副現象の増加など、関連した多くの反論と疑問が呈されることとなり議論が続いたが、現在まで歯科処置時の AP を完全に否定することはできていない<sup>54-56</sup>。これらの過程を経て、2016 年に NICE は AP について「routinely には推奨しない」との一言をガイダンスに追加したが、論争は未だ続いている<sup>57</sup>。

NICE ガイダンスの変更を受け、現時点では高リスク群に対する歯科処置時の AP は世界各国で行われているものと推察される<sup>56</sup>。2007 年の AHA、2008 年の NICE および ESC の勧告後、各国における大規模な IE 発症数に関する調査の論文が相次いでいる。その結果では、AP の効果について、現在のところ増加するもの、変化しないもの、減少するものな

ど一定の傾向は得られていない<sup>58-63</sup>。AHA は、以上の結果は高リスク群に限定した勧告が正しかったことを裏づけているとのコメントを出している。AP の効果については、今後の大規模な無作為比較試験による検証が必要であるが、必要症例数は膨大になり、近い将来の解決は難しい。

#### IV. 日本循環器学会『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)』の公開

このようななか、日本循環器学会は日本化学療法学会など関連 9 学会と共同で『感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (JCS2017)』を 2018 年 3 月に発刊した<sup>64</sup>。そして前回の改訂から 10 年が経過した。今回の改訂班は大阪大学 中谷敏教授を班長とし、班員、協力員に歯科医の参加を要請した。JCS2017 では、特に重要なクリニカルクエストが 5 項目設けられ、システマティックレビューが行われている。

歯科に関連した最も重要なクリニカルクエストは、「高リスク心疾患患者に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か?」である。JCS2017 では、これに対して、成人の高リスク患者に対する抜歯などの菌血症を誘発する歯科治療の術前には予防的抗菌薬投与を推奨する [推奨の強さ 1 (強い), エビデンスの強さ B (中)], さらに成人の中等度リスク患者に対する抜歯などの菌血症を誘発する歯科治療の術前には予防的抗菌薬投与を提案する [推奨の強さ 2 (弱い), エビデンスの強さ C (弱)] と AP を推奨する立場を取っている。

現在欧米をはじめとした世界各国において中等度リスクを AP に含めるガイドラインはなく、日本循環器学会の立場は際立っている。最近、中等度リスクに対する AP の見直しの必要性を支持する報告<sup>65</sup>もあり、今後日本の勧告がどのように世界に影響を与えていくのか、海外への積極的な発信と日本のレジメでの正当性の評価を継続して行う必要があるものと思われる (Tables 2~5)。

#### V. AP の理論的背景

歯科処置時の AP に使用される抗菌薬の基本は AMPC の経口大量投与である。AHA の勧告は 1955 年から行われており、当初は治療を参考としたレジメであったが、歯科医が注射薬を自身のクリニックで行うことは非現実的であり、1978 年 Penicillin V の経口投与が選択され<sup>38</sup>、その後 AMPC 経口投与

Table 2. Recommendations for antibiotic prophylaxis in patients undergoing dental procedures <sup>71)</sup>

Antibiotic prophylaxis	Condition	Class of recommendation	Level of evidence
Strongly recommended	Dental procedures causing bleeding and bacteremia (oral surgery such as tooth extraction, periodontal surgery, dental implant insertion, dental scaling, infectious root canal treatment etc.).	I	B
Not recommended	Local anesthesia to the uninfected site, orthodontic procedures, dental pulpectomy.	III	B

Table 3. 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>71)</sup>

Cardiac diseases	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 with any prosthetic valve (s) (bioprosthetic/mechanical valve), or annular ring.</li> <li>• Patients with a previous episode of IE.</li> <li>• Patients with complex, cyanotic congenital heart diseases (single ventricle, complete transposition of great arteries, tetralogy of Fallot).</li> <li>• Patients with a history of undergoing shunting surgery between the systemic and pulmonary circulations.</li> </ul>	I	B
2. Moderate risk: lower morbidity and mortality despite a high incidence of infective endocarditis.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Most cases of congenital heart disease <sup>*1</sup>.</li> <li>• Patients with acquired valvular heart diseases <sup>*2</sup>.</li> <li>• Patients with hypertrophic cardiomyopathy with obstruction.</li> <li>• Patients with mitral valve prolapse and regurgitation.</li> </ul>	Ia	C
Patients with intracardiac devices (pacemaker, implantable cardioverter defibrillator). Patients with a long-term central venous catheter.	Iib	C

<sup>\*1</sup>, Except isolated, secondary atrial septal defect.

<sup>\*2</sup>, Patients with mitral stenosis but no regurgitation show a low risk of infective endocarditis.

Table 4. Regimens of antibiotic prophylaxis for dental procedures <sup>71)</sup>

Route	Allergic to $\beta$ -lactam antibiotics	Antibiotics	Dose	Number of doses	Comments
Oral	No	Amoxicillin	2 g <sup>*1, *2</sup>	Single	1 hr prior to the procedure
	Yes	Clindamycin	600 mg	Single	1 hr prior to the procedure
		Azithromycin	500 mg	Single	
		Clarithromycin	400 mg	Single	
Parenteral	No	Ampicillin	1-2 g	Single	Intravenous injection or intramuscular injection within 30 minutes after the start of surgery, or intravenous drip infusion over 30 minutes or more from the start of surgery
		Cefazolin	1 g	Single	
		Ceftriaxone	1 g	Single	
	Yes	Clindamycin	600 mg	Single	Intravenous injection or intramuscular injection within 30 minutes after the start of surgery, or intravenous drip infusion over 30 minutes or more from the start of surgery

<sup>\*1</sup>, Or 30 mg/kg body weight.

<sup>\*2</sup>, If the dose of amoxicillin is decreased from 2 g for some reasons, additional administration of 500 mg of amoxicillin should be considered 5 to 6 hours after first dose.

Table 5. Regimens of antibiotic prophylaxis for dental procedures (Children)<sup>71)</sup>

Route	Allergic to $\beta$ -lactam antibiotics	Antibiotics	Dose	Number of doses	Comments
Oral	No	Amoxicillin	50 mg/kg (Max. 2 g)	Single	1 hr prior to the procedure
	Yes	Clindamycin	20 mg/kg (Max. 600 mg)	Single	1 hr prior to the procedure
		Azithromycin	15 mg/kg (Max. 500 mg)	Single	
		Clarithromycin	15 mg/kg (Max. 400 mg)	Single	
Parenteral	No	Ampicillin	50 mg/kg (Max. 2 g)	Single	Intravenous injection or intramuscular injection within 30 minutes after the start of surgery, or intravenous drug infusion over 30 minutes or more from the start of surgery
		Cefazolin	50 mg/kg (Max. 1 g)	Single	
		Ceftriaxon	50 mg/kg (Max. 1 g)	Single	
	Yes	Clindamycin	20 mg/kg (Max. 600 mg)	Single	Intravenous injection or intramuscular injection within 30 minutes after the start of surgery, or intravenous drug infusion over 30 minutes or more from the start of surgery

が英国の勧告に従い採用されることとなった<sup>66,67)</sup>。AMPC 経口投与の特徴は高い血中濃度と口腔内のレンサ球菌に対する良好な感受性と菌血症の発現率低下とされている。AMPC 経口投与を強く推奨した英国の Shanson らは、健常人のボランティアに AMPC 3 g, 4 g の sachet を服用させ血中濃度の推移と副現象の発現に関する報告を行った<sup>68)</sup>。その結果、副現象の発現はほとんどなく、安全であることを強調した。AMPC 3 g 投与時の最高血中濃度は 28.2  $\mu$ g/mL であるため、非常に高い濃度といえる。この場合、8 時間後にも 1.4  $\mu$ g/mL を維持する。AHA は 3 g 経口投与において米国の歯科医のコンプライアンスが悪く使用されていないことから、3 g から 2 g への変更を行った。Shanson らは、本来は 3 g 投与すべきであると反発をしているが、その根拠は 10 時間後まで AMPC の濃度が十分に確保でき、いわゆる口腔レンサ球菌のトレラント株までカバーできるからであるとの理由であった<sup>68)</sup>。つまり、AMPC 3 g を推奨した主要な根拠は、血中濃度を 8 時間程度まで維持することにあり、加刀時に最高血中濃度のみを期待する手術創部の感染予防 (SSI) とは異なる概念である。これは、前述のとおり動物実験から弁膜に付着した細菌は 6~10 時間後

に増殖を開始するため、この時間までのカバーを必要とするとの理由であると推察される。したがって、分割投与でも良いはずであるが、患者服用のコンプライアンスを上げるには、投与する歯科医師、医師の監視下にての単回経口投与が最適であるとの意見から、高用量の単回投与が選択された経緯がある<sup>69)</sup>。動物実験からは、抗菌薬の作用点は細菌の標的部位への付着阻止、付着後の細菌を殺菌することが重要であり、抜歯後の数時間後に投与しても AP による発症阻止が可能であったとのラットにおける実験報告と一致している<sup>47)</sup>。しかしながら、近年 AMPC 高用量投与の理論的背景が誤って理解され、通常の口腔外科手術の SSI 予防に AMPC 2 g を推奨する論文などがあり混乱がみられる。JCS2017 では、その点を明確に記載したことも重要であると考えている。

JCS2017 では、注射として「何らかの理由でアモキシシリン 2 g 投与を減量する場合は、~初回投与の 5~6 時間後にアモキシシリン 500 mg の追加投与」としている。この記載は、日本独自のものであり、健康保健適用上の問題や複数回投与などへの道を考慮したものであるが、この点も世界基準とは異なる。

経口剤に対するベータラクタム薬アレルギーでは、clindamycin (CLDM), azithromycin, clarithromycin を選択した。AMPC に比較して口腔レンサ球菌に対する薬剤感受性は低感受性株が存在する二相性であることが多い。経口不能な際には、ABPC, cefazolin, ceftriaxone (CTRX), 注射剤に対するベータラクタム薬アレルギーでは、CLDM を推奨した。AMPC 以外の抗菌薬の選択と投与量の根拠については曖昧な点が多い。経口不能な症例には、AHA などは静脈注射を推奨しているが、JCS2017 ではそれに加えて臨床の実際を考慮したうえ、日本化学療法学会・日本外科感染症学会によるガイドラインと同様に点滴静注を推奨した<sup>70)</sup>。いずれにしても明確な PK・PD データは少ない。筆者は、血中濃度の持続を得る点では、理論的には CTRX の投与が優れていると考えている。これらの点を含めて、臨床的な検討が必要である。小児の薬剤選択は基本的には成人と違いはないが、用量に関して AMPC は 50 mg/kg を基準としている。

#### おわりに

歯科処置による菌血症は IE の発症に関与している可能性が高い。歯科処置の際にはさまざまな点から検証した結果 AP が有用であると考えている。しかしながら、歯科に関連した発症例数が限られていることもあり、これらの検証は大規模な調査によって初めて可能なことである。日本では、全国調査を行う仕組みに乏しいが、学会などが中心となって全国規模の調査を考えなくてはならない。この間、現実的に歯科診療所を訪れた患者には AP を確実に行う必要がある。JCS2017 を普及させるためには、実際診療にあたる医療担当者に知識が伝わらなくてはならない。JCS2017 には、歯科医の認容度について班員である大阪大学小児歯科学の仲野和彦教授が記載している。それによると、経験年数 20 年以上の歯科医に対する調査では、循環器学会ガイドラインに対する認識度は低く、IE に対する予防投与は 2 割に行われているのみであった。また、アモキシシリンの用量として、前版のガイドラインに準じて成人で 2.0 g としたのが 2 割、小児で体重 1 kg あたり 50 mg としたのは 1 割にすぎなかった。また、予防投与の決定をするうえで参照するものとして、ガ

イドラインをあげたのは約半数にすぎず、今後ガイドラインを歯科医師へ広く啓発していくことが必要と考えられたと述べている。

JCS2017 が医師および歯科医師に広く行きわたり、すべての患者に AP が正しく行われるための啓発活動が非常に重要である。本学会読者諸氏のご理解とご協力を強くお願いしたい所存である。

JCS 2017 公 開 先 : [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_nakatani\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_nakatani_h.pdf)

#### 謝 辞

本総説の内容につき、貴重なご意見、ご校閲をいただいた JCS2017 作成班 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学 中谷敏教授、東北医科薬科大学地域医療学 大原貴裕准教授、大阪大学大学院歯学研究科口腔分子感染制御学 仲野和彦教授に深謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文献

- 1) Lewis T, Grant R T: Observations relating to subacute infective endocarditis. *Heart* 1923; 10: 21-9
- 2) Okell C C, Elliott S D: Bacteremia and oral sepsis with special reference to the aetiology of subacute endocarditis. *Lancet* 1935; 2: 869-72
- 3) Hall G, Heimdahl A, Nord C E: Bacteremia after oral surgery and antibiotic prophylaxis for endocarditis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1-8
- 4) Coulter W A, Coffey A, Saunders I D, Emmerston A M: Bacteremia in children following dental extraction. *J Dent Res* 1990; 69: 1691-5
- 5) Roberts G J, Gardner P, Simmons N A: Optimum sampling time for detection of dental bacteraemia in children. *Int J Cardiol* 1992; 35: 311-5
- 6) Gill V J, Zierdt C H, Wu T C, Stock F, Pizzo P A, MacLowry J D: Comparison of lysis-centrifugation with lysis-filtration and a conventional unvented bottle for blood cultures. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 927-32
- 7) Heimdahl A, Hall G, Hedberg M, Sandberg H, Söder P O, Tunér K, et al: Detection and quantitation by lysis-filtration of bacteremia after different oral surgical procedures. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2205-9
- 8) Sakamoto H, Shiiki K: Clinical comparative study of quantitative lysis filtration and lysis centrifugation blood culture techniques for streptococcus bacteremia. *J Infect Chemother* 1995; 1: 73-5
- 9) Shanson D C, Moule I, Tadayon M: Clinical comparison of anaerobic blood-culture media for detecting bacteraemia due to viridans

- streptococci and oral anaerobes. *J Med Microbiol* 1985; 19: 187-93
- 10) Otten J E, Pelz K, Christmann G: Anaerobic bacteremia following tooth extraction and removal of osteosynthesis plates. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45: 477-80
  - 11) 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
  - 12) Bahrani-Mougeot F K, Saunders S E, Brennan M T, Lockhart P B: Associations between bacteremia from oral sources and distant-site infections: tooth brushing versus single tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119: 430-5
  - 13) 坂本春生：定量的血液培養法を用いた抜歯後菌血症の解析。鶴見歯学 1996; 22: 161-73
  - 14) Takai S, Kuriyama T, Yanagisawa M, Nakagawa K, Karasawa T: Incidence and bacteriology of bacteremia associated with various oral and maxillofacial surgical procedures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2005; 99: 292-8
  - 15) Savarrio L, Mackenzie D, Riggio M, Saunders W P, Bagg J: Detection of bacteraemias during non-surgical root canal treatment. *J Dent* 2005; 33: 293-303
  - 16) Roberts G J, Holzel H S, Sury M R, Simmons N A, Gardner P, Longhurst P: Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 24-7
  - 17) Lucas V S, Omar J, Vieira A, Roberts G J: The relationship between odontogenic bacteraemia and orthodontic treatment procedures. *Eur J Orthod* 2002; 24: 293-301
  - 18) Rosa E A, Rached R N, Tanaka O, Fronza F, Fronza F, Araújo Assad R: Preliminary investigation of bacteremia incidence after removal of the Haas palatal expander. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005; 127: 64-6
  - 19) Lucas V S, Gafan G, Dewhurst S, Roberts G J: Prevalence, intensity and nature of bacteraemia after toothbrushing. *J Dent* 2008; 36: 481-7
  - 20) Kinane D F, Riggio M P, Walker K F, MacKenzie D, Shearer B: Bacteraemia following periodontal procedures. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 708-13
  - 21) Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P: Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 401-7
  - 22) Lockhart P B, Brennan M T, Thornhill M, Michalowicz B S, Noll J, Bahrani-Mougeot F K, et al: Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *J Am Dent Assoc* 2009; 140: 1238-44
  - 23) 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
  - 24) Sullam P M, Drake T A, Sande M A: Pathogenesis of endocarditis. *Am J Med* 1985; 78: 110-5
  - 25) Durack D T, Peters D: Chemotherapy of experimental streptococcal endocarditis. I. Comparison of commonly recommended prophylactic regimens. *J Clin Invest* 1973; 52: 592-8
  - 26) Malinverni R, Overholser C D, Bille J, Glauser M P: Antibiotic prophylaxis of experimental endocarditis after dental extractions. *Circulation* 1988; 77: 182-7
  - 27) Nakatani S, Mitsutake K, Ohara T, Kokubo Y, Yamamoto H, Hanai S: CADRE Investigators: Recent picture of infective endocarditis in Japan—lessons from Cardiac Disease Registration (CADRE-IE)—. *Circ J* 2013; 77: 1558-64
  - 28) 坂本春生, 唐木田一成, 高橋美穂, 鈴木大貴: 口腔内レンサ球菌感染症 2) 臨床。化療の領域 2017; 33: 125-31
  - 29) Nakano K, Nemoto H, Nomura R, Inaba H, Yoshioka H, Taniguchi K, et al: Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol* 2009; 24: 64-8
  - 30) 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
  - 31) 前田伸子: 抗菌薬と口腔内常在微生物叢。子田晃一, 松村英雄, 福島文典 編, 抗菌剤の科学と臨床応用, 日本歯科評論社, 東京, 1998; 106-20
  - 32) Kikuchi K, Shimizu K: Therapeutic problems in viridans streptococcal endocarditis. *J Infect Chemother* 1996; 2: 8-17
  - 33) Sakamoto H, Karakida K, Otsuru M, Aoki T, Hata Y, Aki A: Antibiotic prevention of infective endocarditis due to oral procedures; myth, magic, science? *J Infect Chemother* 2007; 13: 189-95
  - 34) Crawford J J, Sconyers J R, Moriarty J D, King R C, West J F: Bacteremia after tooth extractions studied with aid of pre-reduced anaerobically sterilized culture media. *Appl Microbiol* 1974; 27: 927-32
  - 35) Symington J M: Streptococci isolated from post-extraction bacteraemias. *Br J Oral Surg* 1975; 13: 91-4
  - 36) Shanson D C, Thomas F D, Johnstone D: Improving detection of "Viridans streptococcus" bacteraemia by adding sodium polyanethol sulphate to blood cultures. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1346-8
  - 37) Baltch A L, Pressman H L, Hammer M C, Sutphen N C, Smith R P, Shayegani M: Bacteremia following dental extractions in patients with and without penicillin prophylaxis. *Am J Med Sci* 1982; 283: 129-40
  - 38) Shanson D C, Cannon P, Wilks M: Amoxycillin

- compared with penicillin V for the prophylaxis of dental bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4: 431-6
- 39) Glaser R J, Danker A, Mathes S B, Hartford C G: Effect of penicillin on the bacteremia following dental extraction. *Am J Med* 1948; 4: 55-65
  - 40) Oakley C M, Perez G, Darrell J A: Single dose oral amoxicillin for prophylaxis of bacteraemia associated with dental surgery. *Br Heart J* 1981; 45: 343
  - 41) Silver J G, Martin A W, McBride B C: Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1977; 4: 92-9
  - 42) Hall G, Hedström S A, Heimdahl A, Nord C E: Prophylactic administration of penicillins for endocarditis does not reduce the incidence of postextraction bacteremia. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 188-94
  - 43) Hall G, Heimdahl A, Nord C E: Effects of prophylactic administration of cefaclor on transient bacteremia after dental extraction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 646-9
  - 44) Hall G, Nord C E, Heimdahl A: Elimination of bacteraemia after dental extraction: comparison of erythromycin and clindamycin for prophylaxis of infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 783-95
  - 45) Glauser M P, Bernard J P, Moreillon P, Francioli P: Successful single-dose amoxicillin prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis: evidence for two mechanisms of protection. *J Infect Dis* 1983; 147: 568-75
  - 46) Bernard J P, Francioli P, Glauser M P: Vancomycin prophylaxis of experimental *Streptococcus sanguis*. Inhibition of bacterial adherence rather than bacterial killing. *J Clin Invest* 1981; 68: 1113-6
  - 47) Glauser M P, Francioli P: Successful prophylaxis against experimental streptococcal endocarditis with bacteriostatic antibiotics. *J Infect Dis* 1982; 146: 806-10
  - 48) Fluckiger U, Moreillon P, Blaser J, Bickle M, Glauser M P, Francioli P: Simulation of amoxicillin pharmacokinetics in humans for the prevention of streptococcal endocarditis in rats. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2846-9
  - 49) Moreillon P, Francioli P, Overholser D, Meylan P, Glauser M P: Mechanisms of successful amoxicillin prophylaxis of experimental endocarditis due to *Streptococcus intermedius*. *J Infect Dis* 1986; 154: 801-7
  - 50) Dajani A S, Taubert K A, Wilson W, Bolger A F, Bayer A, Ferrieri P, et al: Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96: 358-66
  - 51) 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 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
  - 52) National Institute for Health and Care Excellence: Prophylaxis against infective endocarditis: antimicrobial prophylaxis against infective endocarditis in adults and children undergoing interventional procedures. NICE Guidance 2008. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg64>
  - 53) Dayer M J, Jones S, Prendergast B, Baddour L M, Lockhart P B, Thornhill M H, et al: Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet* 2015; 385: 1219-28
  - 54) Thornhill M H, Dayer M J, Prendergast B, Jones S, Lockhart P B: Incidence and nature of adverse reactions to antibiotics used as endocarditis prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 2382-8
  - 55) Franklin M, Wailoo A, Dayer M J, Jones S, Prendergast B, Baddour L M, et al: The Cost-Effectiveness of antibiotic prophylaxis for patients at risk of infective endocarditis. *Circulation* 2016; 134: 1568-78
  - 56) Dayer M, Thornhill M: Is antibiotic prophylaxis to prevent infective endocarditis worthwhile? *J Infect Chemother* 2018; 24: 18-24
  - 57) Chambers J B, Thornhill M, Shanson D, Prendergast B: Antibiotics prophylaxis of endocarditis: A NICE mess. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 275-6
  - 58) Bikdeli B, Wang Y, Kim N, Desei 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
  - 59) 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
  - 60) 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
  - 61) 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
  - 62) 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
  - 63) 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
- 64) 日本循環器学会合同研究班：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）。2018年3月。  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017\\_nakatani\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_nakatani_h.pdf)
- 65) Zegri-Reiriz I, de Alarcón A, Muñoz P, 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
- 66) Report of a working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy: The antibiotic prophylaxis of infective endocarditis. *Lancet* 1982; 2: 1323-6
- 67) Dajani A S, Taubert K A, Wilson W, Bolger A F, Bayer A, Ferrieri P, et al: Prevention of bacterial endocarditis recommendations by the American Heart Association. *JAMA* 1997; 277: 1794-801
- 68) Shanson D C, Ashford R F, Singh J: High-dose oral amoxycillin for preventing endocarditis. *Br Med J* 1980; 280: 446
- 69) Littler W A, McGowan D A, Shanson D C: Changes in recommendations about amoxycillin prophylaxis for prevention of endocarditis. *Lancet* 1997; 350: 1100
- 70) 日本化学療法学会, 日本外科感染症学会, 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会 編: 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン, 日本化学療法学会/日本外科感染症学会, 東京, 2016
- 71) Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, Izumi C, Iwanaga S, Kiyokuki E, et al: Guidelines for Prevention and Treatment of Infective Endocarditis in Japan. *Circulation Journal* (in press)

## Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis due to dental bacteremia

Haruo Sakamoto

Oral and Maxillofacial Surgery, Tokai University Hachioji Hospital, 1838 Ishikawa, Hachioji, Tokyo, Japan

Antibiotic prophylaxis (AP) against dental bacteremia for prevention of infective endocarditis (IE) has been considered as effective for several decades. However, there have never been any randomized controlled clinical trials to demonstrate the effectiveness of such antibiotic use. After publication of the American Heart Association 2007 guideline, the UK National Institute for Health and Care Excellence decided to discontinue all antibiotic prescriptions for dental procedures. Data in 2015, suggest that there was a significant increase in the incidence of IE since the publication of the 2008 guideline, which created chaos in the use of AP against IE. In 2018, the Japanese Society of Cardiology revised their guideline to recommend the use of AP against IE in patients, not only high-risk, but also moderate-risk, undergoing dental procedures. In this review, we describe dental bacteremia, and recent movements on AP against IE in patients undergoing dental procedures in Japan and the rest of the world.