Case Report

DOI: 10.3947/ic.2011.43.3.270
Infect Chemother 2011;43(3):270-274
pISSN 2093-2340 eISSN 2092-6448

Infection & Chemotherapy

급성 뇌경색이 합병된 *Haemophilus parainfluenzae* 심내막염의 조기 판막치환술 1례

강명호[1] · 임경리[1] · 김태석[1] · 김세현[1] · 김경현[1] · 오원섭[1] · 이길수[2]
강원대학교 의학전문대학원 내과학교실[1], 흉부외과학교실[2]

A Case of Early Valve Replacement for *Haemophilus parainfluenzae* Endocarditis Complicated with Acute Cerebral Infarctions

Haemophilus parainfluenzae, one of the member of the HACEK group of gram-negative oropharyngeal species, is a rare cause of subacute native valve endocarditis. Infective endocarditis caused by *H. parainfluenzae* appears to carry a high incidence rate of cerebral embolism, often making the timing of surgical intervention difficult. A 52-year-old male was diagnosed with acute endocarditis caused by *H. parainfluenzae* complicated with acute cerebral infarctions. After institution of antibiotic therapy, this patient was mechanically ventilated because of the sudden onset of dyspnea. Repeated two-dimensional echocardiography demonstrated rate-dependent mitral stenosis without interval change of vegetations on the mitral valve. Making a decision regarding the timing of surgical intervention was difficult because of a fear of clinical deterioration after early valve replacement.

KeyWords: Bacterial endocarditis, *Haemophilus parainfluenzae*, Cerebral infarction, Mitral valve stenosis, Heart valve prosthesis implantation

Myung Ho Kang[1], Kyoung Ree Lim[1], Tae Suk Kim[1], Se Hyeon Kim[1], Gyeong Hyeon Kim[1], Won Sup Oh[1], and Kilsoo Yie[2]

Departments of [1]Internal Medicine and [2]Cardiothoracic Surgery, Kangwon National University School of Medicine & Hospital, Chuncheon, Korea

서론

*Haemophilus parainfluenzae*는 구인두 및 상기도에 존재하는 그람음성막대균으로 HACEK군에 속하며, 드물게 자연판막 심내막염을 일으킨다[1]. 심내막염 환자에서 신경학적 합병증은 약 20-40%에서 발생하는데, 이 중 뇌경색(13.4%)이 가장 흔하고 그 다음으로 수막염(7.0%), 뇌증(6.4%), 뇌출혈(3.6%), 경련(3.5%), 뇌농양(1.9%), 감염성 동맥류(1.5%) 순이다[2]. 특히 *H. parainfluenzae*에 의한 심내막염은 전신 색전증의 발생빈도가 매우 높아 이환율 및 사망률을 증가시키는 중요한 원인이 되어왔다. 심내막염 환자에서 전신 색전증의 발생위험은 항균제 치료시작 후 첫 2-3주 내에 급격히 감소하기 때문에 적절한 항균제를 조기에 사용하는 것이 전신 색전증의 재발을 예방할 수 있는 가장 효과적인 방법이다[3].

급성 뇌경색이 합병된 심내막염 환자에서 판막치환술을 시행하야 하는 경우 수술시기에 대한 논란이 아직까지 많다. 몇몇의 연구들에서 전신 색전증의 위험이 항균제 치료시작 후 1-2주에 가장 높고 심장수술 후 신경학적 악화의 발생빈도가 낮기 때문에

Copyright © 2011 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: December 24, 2010
Revised: March 18, 2011
Accepted: March 24, 2011
Correspondence to Won Sup Oh, M.D., Ph.D.
Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine & Hospital, 26 Kangwondaehak-gil, Chuncheon 200-947, Kangwon-do, Korea
Tel: +82-33-258-9466, Fax: +82-33-258-9471
E-mail: wsoh@ymail.com

조기 심장수술을 권유한다[4]. 하지만 다른 연구들에서는 심내막염 환자에서 뇌경색이 발생한 지 2주 이내에는 신경학적 악화의 발생빈도가 여전히 높기 때문에 뇌경색이 발생한 지 2-4주 후에 심장수술을 시행하는 것을 권유한다[5, 6]. 본 증례는 *H. parainfluenzae*에 의한 급성 심내막염 환자에서 뇌경색이 합병되어 항균제 치료 중 승모판폐쇄증으로 인한 심부전 및 폐부종이 발생하였으나 이 시기가 급성 뇌경색의 악화 또는 재발의 위험성이 높을 것으로 예상되어 판막치환술의 시행시기에 대한 결정이 어려웠던 예로 급성 뇌경색과 같은 신경학적 합병증이 병발된 심내막염 환자의 심장수술시기에 대한 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

52세 남자환자가 3일간의 발열 및 두통을 주소로 본원 응급실에 내원하였다. 상기도 감염으로 생각하고 해열진통제를 투약받고 귀가하였으나 이튿날 갑작스런 호흡곤란, 의식저하 및 우측 상지마비가 발생하여 응급실로 다시 내원하였다. 환자의 과거력에서 10년 전부터 고혈압으로 항고혈압제를 복용하고 있는 것 이외에는 특이병력이 없었다. 내원 당시 급성 병색을 보였고, 의식은 급격히 떨어졌다가 회복되는 양상이 반복적으로 나타났으며 활력징후는 혈압 173/96 mmHg, 심박수 117회/분, 호흡수 28회/분, 체온 37.3℃였다. 심잡음은 청진되지 않았으나 전 폐야에서 천명음이 관찰되었다. 경부경직 및 결막충혈이 관찰되었으나 Roth 반, Janeway 병변 및 Osler 결절은 관찰되지 않았다. 신경학적 검사에서 우측 상지의 근력이 grade II로 감소되었다.

일반혈액검사에서 말초혈액 백혈구수 6,600/mm^3 (분엽호중구 95%), 혈색소 14.5 g/dL, 혈소판 140,000/mm^3, CRP 16.9 mg/dL였고, 혈액응고검사는 PT 13.4초, aPTT 38.6초였다. 혈청 AST 62 U/L, ALT 40 U/L, BUN 20.3 mg/dL, Creatinine 1.2 mg/dL, Na 139 mmol/L, K 3.3 mmol/L, Cl 107 mmol/L였으며 D-dimer 512.9 ng/mL, Troponin I 0.16 ng/mL, CK-MB 0.5 ng/mL였다. 응급실 내원 당시 시행한 뇌 자기공명영상에서 양측 대뇌에 다수의 조영증강병변들이 관찰되어 급성 뇌경색으로 진단하였다. 특히 좌측 측두두정엽의 병변은 우측 상지근력의 감소와 연관된 것으로 나타났다(Fig. 1). 뇌척수액검사에서 개방압(opening pressure)은 22 cmH_2O였고 양상은 무색투명하였으나 RBC 60/mm^3, WBC 435/mm^3 (다형핵백혈구 73%, 림프구 3%, 기타 24%), CSF glucose 83 mg/dL (혈청 glucose 203 mg/dL), protein 24 mg/dL로, 세균성 수막염이 합병된 것으로 추정하였다. 심전도에서 동성 빈맥 이외에 다른 이상소견은 관찰되지 않았다. 응급실 내원 당시 시행한 경흉부 심초음파검사에서 좌심실 박출계수(LV ejection fraction)는 50-55%였으며, 좌심방이 커져있었다. 지름 10 mm 이하의 증식증(vegetation)들이 승모판에 다수 관찰되었고, 승모판을 통한 평균 압력차(mean transmitral pressure gradient)가 10.2 mmHg를 보여 중등도 이상의 승모판협착증이 관찰되었다. 또한 경한 삼첨판폐쇄부전과 함께 경한 폐동맥고혈압이 관찰되었다.

급성 자연판막 심내막염에 의하여 뇌색전증 및 수막염이 병발된 것으로 판단하고 항균제 투여 전에 양측 상지에서 혈액배양검사를 2회 시행하였으며 급성 심내막염에 대한 경험적 항생제 치료로 cefazolin (2 grams iv q 8 hours)을 투여하고 ceftriaxone (2 grams iv q 24 hours)을 투여하였다. 급성 자연판막 심내막염에 수막염이 합병되어 있기 때문에 nafcillin을 투약하는 것이 적절하지만 당시 본원에 nafcillin이 구비되지 않아 nafcillin을 준비하는 사이에 cefazolin을 유지하도록 하였다. 마스크를 통해 분당 10 L의 산소를 투여하고 있는 상태에서 심박동수가 상승함에 따라 산소포화도의 급격한 감소와 함께 식은 땀을 흘리며 의식이 저하되는 현상이 수 차례 반복되어 기관삽입 후 기계호흡을 시행하였고 단순흉부방사선 검사에서 폐부종이 확인되었다(Fig. 2).

흉부 전산화단층촬영에서 폐동맥 색전증의 증거는 없었으며, 심박동수를 조절하기 위하여 esmolol 및 해열제를 지속적으로 정맥투여하였으나 효과가 없었다. 입원 2일 째 cefazolin 대신에 nafcillin (2 grams iv q 4 hours)을 투여하였고 gentamicin (1.0 mg/kg IV q 8 hours)을 추가하였다.

입원 3일째 혈액배양검사에서 그람음성간균이 자라고 있는 것으로 보고되었고, 추적 경흉부 심초음파검사에서 승모판막에서 관찰되는 증식증들은 이전 검사와 비교할 때 특이한 변화는 없었으나 승모판면적(mitral valve area)이 1.23 cm^2으로 감소되어 있었고 승모판을 통한 평균 압력차는 6.5 mmHg으로 증가되어 있었다. 반복적으로 환자의 의식

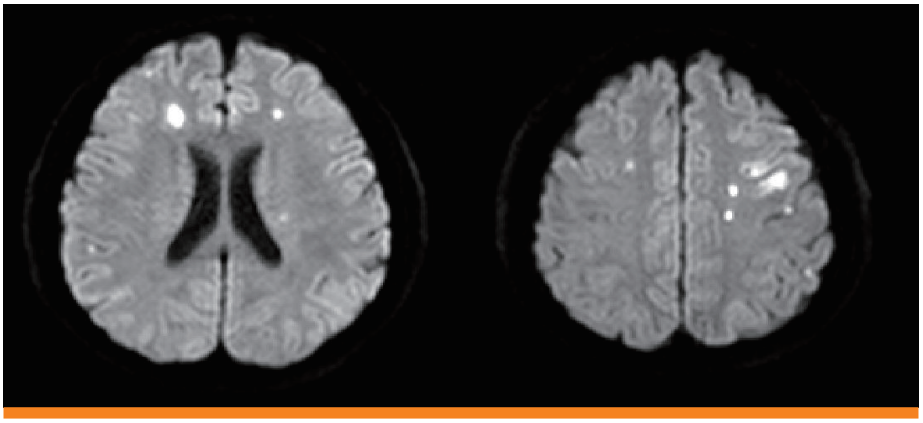

Figure 1. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of the brain on hospital day 1. Multiple high intense lesions were seen on both cerebral hemispheres, suggesting acute cerebral infarctions.

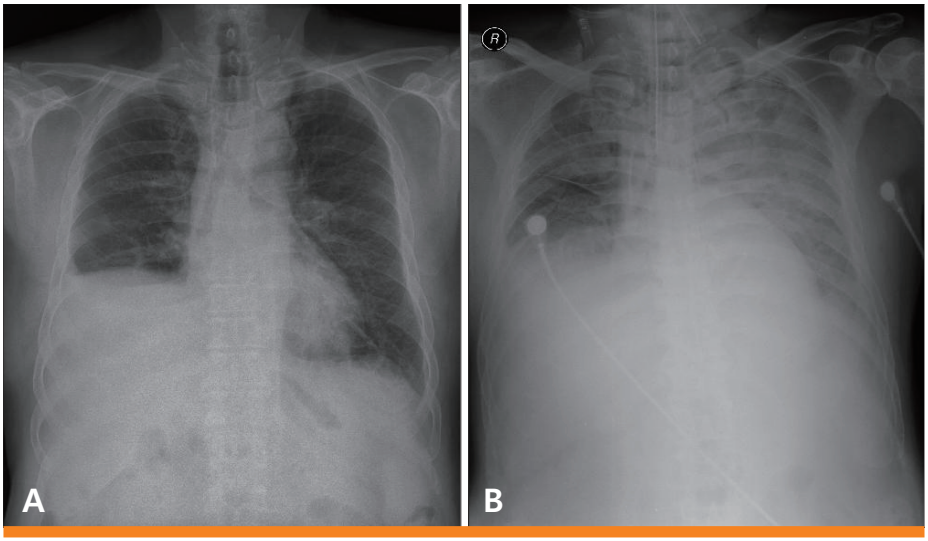

Figure 2. Radiographic findings of the chest on day 1. (A) Posteroanterior view at the emergency department. (B) Anteroposterior view just after endotracheal intubation, suggesting pulmonary edema.

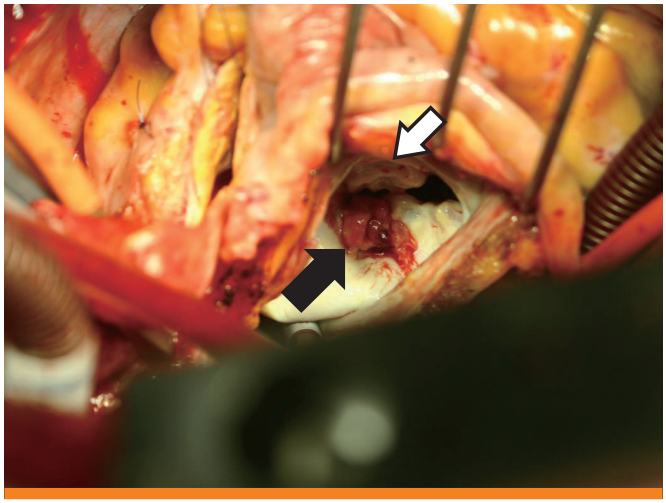

Figure 3. Operative finding of mitral valve area on hospital day 4. A large-sized (15×15 mm) vegetation, indicated by the black arrow, is observed on posterior mitral leaflet. Several small vegetations, indicated by the white arrow, are evident on the anterior mitral leaflet.

저하가 발생하여 입원 4일째 응급 승모판치환술을 시행하게 되었고, 수술소견에서 승모판 후소엽(posterior mitral leaflet) 및 승모판륜(mitral annulus)를 침범하는 15×15 mm의 증식증이 관찰되었는데, 이 증식증은 건드리면 쉽게 부숴지는 양상을 보였다(Fig. 3). 또한 승모판막 및 대동맥판막에 석회화가 동반된 심한 퇴행성 변화가 관찰되었다. 침범된 승모판막 전체를 제거하고 조직판막(21 mm Carpentier-Edwards; Edwards Lifescience, Irvine, CA., USA)을 이용하여 승모판치환술을 시행하였다.

입원 5일째 응급실 내원 당시 시행한 혈액배양검사에서 *H. parainfluenzae*가 동정되었고 항균제감수성검사에서 ampicillin, cefotaxime, meropenem, trimethoprim-sulfomethoxazole에 감수성을 보였다. Naficillin과 gentimicin을 중단하였고 피부발진과 함께 체온이 39℃까지 상승하여 약열을 배제하기 위하여 ceftriaxone대신에 cefotaxime (2 grams iv q 8 hours)을 입원 7일째부터 투여하였다. 입원 9일째 더 이상 발열은 관찰되지 않았으며 발진도 호전되었다. 입원 9일째 추적관찰을 위하여 시행한 뇌 자기공명영상에서 입원 시 시행한 것과 비교하여 조영증강된 병변이 감소되었고 신경학적 이상소견도 점차 호전되었다. 수술 시 얻어진 조직배양검사와 추적 혈액배양감사에서 *H. parainfluenzae*는 동정되지 않았으며 cefotaxime은 총 4주간 정맥주사 후 중단하였다. 환자는 입원 38일째 퇴원을 한 후 신경학적 증상이 완전히 호전된 상태로 현재 외래에서 경과관찰 중이다.

고찰

본 증례는 급성 경과를 보이는 자연판막 심내막염 환자에서 급성 다발성 뇌경색이 합병되어 경험적 항균제 치료를 시행하던 중 입원 2일째 심박수-의존성 승모판협착증에 의한 심부전 및 폐부종이 동반되면서 의식저하가 발생하였으나 이 시기가 급성 뇌경색의 악화 또는 재발의 위험성이 높을 것으로 판단되어 심장수술의 시행여부에 대한 즉각적인 결정을 내리지 못하였다. 그 후 환자의 상태가 더욱 악화되어 뇌경색이 발생한 지 72시간째 응급 판막치환술을 시행하였고 입원 5 병일째 *H. parainfluenzae*에 의한 심내막염으로 진단된 사례이다.

심내막염 환자에서 심부전, 판막주위로 감염의 파급, 조절되지 않는 감염, 재발성 전신 색전증 등이 있는 경우에 응급수술을 고려하게 된다[7]. 이 중 전신 색전증은 심내막염 환자의 약 22-50%에서 발생하며, 이들 중 65% 이상이 중추신경계를 침범하고 주로 중대뇌동맥의 신경영역이 손상되므로 편마비와 같은 심각한 휴유증이나 사망에 이르게 된다. 심내막염 환자에서 승모판 또는 대동맥판을 침범한 경우나 황색포도알균, 칸디다, HACEK, *Abiotrophia*에 의한 심내막염인 경우에 전신 색전증의 위험이 더욱 증가한다. 특히 HACEK군 중 *Haemophilus*종에 의한 심내막염은 증식증의 크기가 크고 잘 부숴지는 양상을 나타내므로 전신 색전증의 발생빈도가 72.5%로 매우 높은 것으로 알려졌으

나, 3세대 cephalosporin 및 fluoroquinolone의 도입 후에 전신 색전증의 발생빈도가 35.7%로 감소하는 양상을 보였다[1]. 이는 적절한 항균제를 조기에 투여함으로 *Haemophilus*종에 의한 심내막염에서 전신 색전증의 발생빈도도 유의하게 감소시킬 수 있다는 것을 시사한다. 또한 *Haemophilus*종에 의한 심내막염은 대부분 아급성 경과를 보이며, 1980년 이전의 외국 보고에 의하면 정맥주사남용과 관련이 많아 삼첨판막을 가장 많이 침범하였으나, 1980년 이후에는 승모판막을 가장 많이 침범하였고 이들 대부분은 치주 또는 상기도질환이 주된 침입경로이었다. 현재까지 국내에 보고된 *H. parainfluenzae* 심내막염은 총 4례로, 이들 모두는 아급성 경과를 보였고 1례에서만 급성 뇌경색과 같은 신경학적 합병증을 동반하였다[8-10]. 이들 중 1례는 특별한 합병증이 없이 항균제만으로 치료되었고, 다른 1례는 폐동맥색전이 발생하였으나 항균제 및 항응고제로 치료되었으며, 또 다른 1례는 급성 뇌경색이 발생하였으나 항균제만으로 치료되었고, 나머지 1례는 특별한 합병증은 없었지만 증식의 크기가 2 cm 이상이어서 항균제 치료를 시작한지 12일째 판막치환술을 시행한 후 호전되었다. 하지만 이전 국내 보고들과는 달리 본 증례의 특징은 첫째로 급성 경과의 심내막염을 보였고, 둘째로 신경학적 합병증으로 급성 뇌경색 및 수막염이 동시에 병발하였으며, 셋째로 심박수-의존성 승모판협착증에 의한 폐부종이 발생하여 응급 판막치환술을 고려하였으나 급성 뇌경색의 악화 및 재발의 위험으로 인하여 수술시기에 대한 고려가 필요했던 점이다.

급성 뇌경색이 합병된 심내막염 환자에서 심장수술의 시기에 관한 대규모 전향적인 연구는 아직까지 없다. 급성 뇌경색은 좌측 심내막염의 20-40%에서 합병되며 불량한 예후를 보인다. 뇌경색이 있는 심내막염 환자에서 심폐우회술(cardiopulmonary bypass)의 안전성에 대해서는 아직까지 잘 알려져 있지 않지만 심폐우회술을 하는 동안 사용되는 항응고제(heparin)로 인하여 뇌경색 부위에 뇌출혈의 발생위험이 증가할 수 있을 뿐만 아니라 심폐우회술을 하는 동안 발생하는 과다응고(hypercoagulability), 저혈압 및 뇌부종 등에 의하여 뇌경색의 범위를 증가시킬 수 있다. 하지만 최근 연구들에서 뇌경색이 병발된 심내막염 환자를 대상으로 조기 심장수술을 시행한 경우 수술 후 신경학적 악화의 빈도가 과거에 비하여 상대적으로 낮다고 보고하였다[5, 6]. 또 다른 연구에서 뇌경색이 합병된 심내막염 환자에서 심장수술 후 신경학적 악화는 뇌경색이 발생한 후 1-3일째 15-35%, 4-14일째 20-50%, 14일후 10% 미만, 4주후 1% 미만에서 발생하였다[11]. 따라서 이들 환자에서 심장수술의 시기는 심장수술을 요하는 합병증의 유무와 심장수술 후 신경학적 악화의 위험성을 모두 고려하여 이환율과 사망률을 최소화할 수 있도록 개별화해야 한다. 뇌경색이 합병된 심내막염 환자에서 심부전이 발생한 경우 사망률이 58%에 달하며 뇌경색이 가장 중요한 사망원인이다. 이런 환자에서 심부전에 의한 이환률과 사망률이 매우 높고 뇌경색이 발생한 지 4-14일째가 심장수술 후 신경학적 악화의 위험성이 더 높으므로 뇌경색이 발생한 지 72시간 이내에 심장수술을 시행하는 것이 권유된다. 반대로 심부전과 같은 응급 심장수술을 요하는 상태가 없는 경우에는 가능한 한 심장수술을 뇌경색이 발생한 지 2-4주후로 연기하는 것이 타당하다. 따라서 본 증례에서 급성 뇌경색이 발생한 지 72시간째 승모판치환술을 시행했지만 승모판협착증에 의한 심부전 및 폐부종이 최초로 발생한 입원 1일째에 승모판치환술을 시행했었다면 심부전에 의한 위험성과 수술 후 신경학적 악화의 위험성을 좀더 낮추었을 것으로 추측된다.

비록 소수의 연구들에서 심내막염 환자에서 뇌출혈이 발생한 지 수일 이내 심장수술을 시행한 후에도 비교적 좋은 예후를 보이기는 했지만[11, 12], 대부분의 관찰연구들에서 뇌출혈이 발생한 지 4주후에 심장수술을 시행하였다[7, 13, 14]. 따라서 심내막염 환자에서 뇌출혈이 합병된 경우 뇌출혈이 발생한 지 4주후로 심장수술을 연기하는 것이 권유되고 있다. 하지만 이들 환자에서도 심부전과 같이 응급 심장수술이 필요한 경우에는 조기에 심장수술을 시행하는 것을 고려해야 한다. 심내막염 환자에서 두개내 감염성 동맥류가 파열되지 않은 경우에는 큰 위험이 없이 심장수술을 진행할 수 있으나, 두개내 감염성 동맥류가 파열된 경우에는 동맥류에 대한 수술이나 혈관내 치료(endovascular therapy)를 시행한 후 최소 2-3주간동안 심장수술을 연기하는 것이 바람직하다. 만일 이런 환자들에서 응급 심장수술이 필요한 경우에는 혈관내 치료를 먼저 시행한 후 심장수술을 시행하는 것이 고려해 볼 수 있겠다. 그 외에 심내막염 환자에서 세균성 수막염, 뇌농양, 뇌증이 합병된 경우에는 큰 위험이 없이 심장수술을 시행할 수 있다.

2004년에 제안된 영국의 심내막염 지침에 따르면 심내막염의 원인균이 동정되기 전 급성 심내막염의 경험적 항균제로 nafcillin와 gentamicin의 병합투여를 권유하고 있다[15]. 본 증례에서 환자가 응급실 내원 당시 본원에 nafcillin이 구비되지 않아 급성 경과를 보이는 심내막염에 대하여 nafcillin을 구비하는 동안 cefazolin을 투여하였고, 수막염이 합병되어 ceftriaxone을 병합투여하였다.

결론적으로 본 증례에서와 같이 *H. parainfluenzae*에 의한 심내막염이 급성 경과를 보일 수도 있으며, 급성 뇌경색이 병발한 직후 응급 판막치환술을 시행해야 하는 경우에는 조기에 적극적인 수술적 치료가 수술 후 신경학적 악화 또는 재발의 위험성을 낮출 수 있을 것을 시사한다. 하지만 향후 심내막염으로 인한 급성 뇌경색과 같은 신경학적 합병증이 발생한 환자에서 심장수술의 시기에 관한 대규모 전향적인 다기관 연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

1. Darras-Joly C, Lortholary O, Mainardi JL, Etienne J, Guillevin L, Acar J. Haemophilus endocarditis: report of 42 cases in adults and review. Haemophilus Endocarditis Study Group. Clin Infect Dis 1997;24:1087-94.
2. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. Arch Intern Med 2000;160:2781-7.
3. Vilacosta I, Graupner C, San Román JA, Sarriá C, Ronderos R, Fernández C, Mancini L, Sanz O, Sanmartín JV, Stoermann W. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2002;39:1489-95.

4. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsiö A, Ackerholm P, Andersson R, Olaison L. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. Clin Infect Dis 2008;47:23-30.
5. Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, Stuart RS, Cameron DE, Baumgartner WA, Greene PS. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. Ann Thorac Surg 1996;61:1125-9; discussion 1130.
6. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. J Heart Valve Dis 2001;10:703-11.
7. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Pallasch TJ, Takahashi M, Taubert KA; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. 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.
8. Ryu KH, Choi HJ, Park SH, Park SH, Lee MA. Two cases of *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis. Infect Chemother 2003;35:345-9.
9. Oh EY, Bae SS, Chung YJ, Lee CK, Lee H, Kim S, Park SW, Peck KR, Song JH. A case of *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis with cerebral embolism. J Korean Soc Chemother 1998;16:249-53.
10. Huh Jh, Bae SY, Kim JS, Lee KN, Lee CK. A case of *Haemophilus parainfluenzae* endocarditis. Korean J Clin Microbiol 2009; 12:78-81.
11. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhäupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. J Neurol 2004;251:1220-6.
12. Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, Kitoh Y, Kawashima Y, Omae T. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-center retrospective study in Japan. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110: 1745-55.
13. Zisbrod Z, Rose DM, Jacobowitz IJ, Kramer M, Acinapura AJ, Cunningham JN Jr. Results of open heart surgery in patients with recent cardiogenic embolic stroke and central nervous system dysfunction. Circulation 1987;76:V109-12.
14. Matsushita K, Kuriyama Y, Sawada T, Yamaguchi T, Nagata S, Kawazoe K, Omae T. Hemorrhagic and ischemic cerebrovascular complications of active infective endocarditis of native valve. Eur Neurol 1993;33:267-74.
15. Elliott TS, Foweraker J, Gould FK, Perry JD, Sandoe JA; Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines for the antibiotic treatment of endocarditis in adults: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother 2004;54:971-81.