

中心静脈カテーテル敗血症の検討*

坂口 聡^{*2} 谷村 弘^{*2} 馬庭 芳朗^{*2} 村上 浩一^{*2}

はじめに

院内感染の問題が大きく叫ばれている今日、一旦発症するとその治療に難渋することが多いカテーテル敗血症はますます重要な問題となっている。今回、われわれは最近5年間に於けるカテーテル敗血症の特徴と動向について分析し、その問題点と予防対策について検討したので報告する。

I. 対象と方法

1988年より1992年までの5年間に和歌山県立医科大学消化器外科に入院し、中心静脈カテーテルを留置した1,158例を対象とした。カテーテル敗血症の定義は、岡田ら¹⁾が1983年に高カロリー輸液実施状況に関する全国アンケート調査を行った際と同様に、『高カロリー輸液施行中に発熱、白血球増多、核の左方移動、耐糖能の低下など感染を疑わしめる症状があつて中心静脈カテーテルの抜去によって、解熱、その他の臨床所見の改善を認めたもの』とした。

このカテーテル敗血症の①発症頻度の推移、②細菌培養検出菌の種類、③中心静脈カテーテルの留置目的や留置日数とカテーテル敗血症の相関、

④手術部位別の頻度、⑤細菌検出部位の背景因子、⑥発症前抗菌薬投与とカテーテル感染の検出菌の相関について検討した。なお、統計学的処理は、 χ^2 検定を用い、5%以下の危険率で有意差ありと判定した。

II. 結 果

1. カテーテル敗血症の頻度

中心静脈カテーテル留置例を、1988年から1990年までの前期668例と、1991年から1992年までの後期470例に分けて、この間の変化を検討したところ、カテーテル敗血症の頻度は1,000日あたり4.6回から3.6回に減少した(表1)。年度別には、1988年には1,000日あたり7.4回の発生が、1989年は4.3回、1990年は3.2回と減少したが、それ以後は、1991年は3.5回、1992年は3.7回とこれ以上減少をしなかった。

2. 検出菌の種類とその背景因子

検出菌の種類は前期、後期ともに *Candida* 属が最も多く、それぞれ84%と64%を占めた。なかでも代表的な *C. albicans* よりも *C. tropicalis* や *C. glabrata* の頻度が高かった(図1)。最近注目されている真菌性眼内炎もカテーテルの抜去にもかか

* A Clinicopathological Analysis of Catheter-related Sepsis

^{*2} Satoru Sakaguchi, Hiroshi Tanimura, Yoshio Maniwa, Koichi Murakami: 和歌山県立医科大学消化器外科

わらず3例に発生したが、早期発見により失明には至らず、後期では積極的な眼科受診によりその発生はなかった。また、MRSA感染は後期に3例発生した。

Candida 属とグラム陽性球菌が検出された症例の背景因子を検討すると、グラム陽性球菌の検出症例は Candida 検出症例よりカテーテル留置期間

が長く、周術期に比べ進行癌非手術症例に多く、発症前の抗菌剤の使用率が高い傾向にあった(表2)。

3. 留置目的、留置日数と発生頻度

留置目的別にカテーテル敗血症を検討すると、周術期の栄養管理では9.3%であったのに対して、compromised host である進行癌非手術症例の栄

表1 中心静脈カテーテルの合併症

	前期 (1988～1990)	後期 (1991～1992)
IVH 施行症例	688例	470例
総施行日数	20,829日	14,429日
カテーテル敗血症		
症例数	95例	52例
(%)	(13.8%)	(11.1%)
発生頻度	4.6回/1000日	3.6回/1000日
細菌培養陽性	25例	25例
(%)	(26.3%)	(48.1%)
前期	血液・カテーテル先端培養共に陽性 28%	血液培養陽性 24% カテーテル先端培養陽性 48%
後期	21%	30% 48%

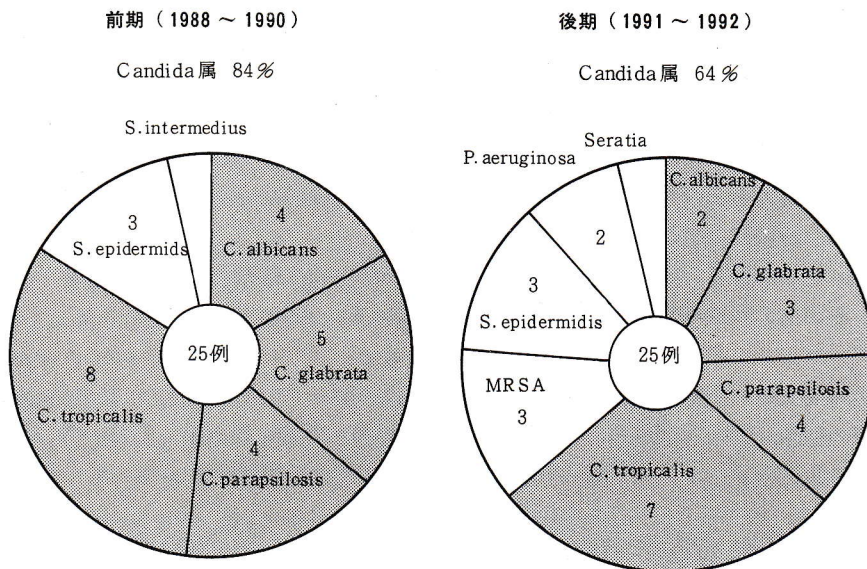


図1 カテーテル敗血症の検出菌

養管理では15.6%と有意に多く発生した(図2)。

一方、カテーテル留置日数とカテーテル敗血症の頻度には有意な差を認めなかったが、進行癌非手術患者ではカテーテル敗血症の有無にかかわらず留置日数が長期にわたる傾向があった(表3)。

4. 手術部位とカテーテル敗血症の頻度

大腸手術症例のみ、カテーテル敗血症の発症頻度は、胃・十二指腸手術症例や肝胆膵手術症例に比べ有意に少なく、1,000日あたりの発生頻度に換算しても2.1回と他疾患と比較して少なかった(図3)。

5. 細菌検出部位の背景因子

細菌検出部位を血液のみ細菌培養陽性、カテーテル先端のみ細菌培養陽性、ともに細菌培養陽性の3群に分けて検討した結果、カテーテル先端のみ細菌培養陽性例が最も多く、検出菌に関しては3群に差は認めなかった。しかし、血液のみの細菌培養陽性例ではカテーテル留置期間が長い傾向にあった(表4)。

表2 カテーテル挿入例における細菌培養陽性の背景因子

	Candida 属	グラム陽性球菌
症例数	36例	11例
施行日数 (mean±SD)	34.7±26.1	61.2±17.6
周術期	76%	13%
進行癌非手術例	22%	78%
発症前抗菌薬投与 (%)	(25.0)	(45.5)
CTM	4例	2例
FMOX	2例	0例

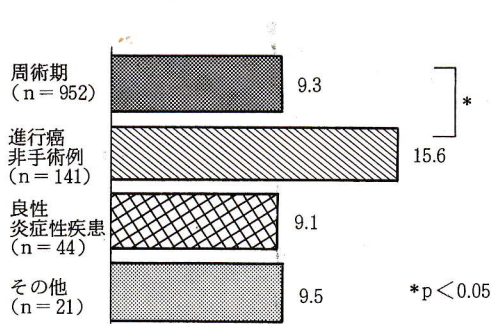


図2 留置目的別とカテーテル敗血症の発生頻度

6. 発症前抗菌薬投与とカテーテル感染検出菌

細菌培養陽性例のカテーテル敗血症発症前の抗菌薬化学療法の有無を調査したところ、全体で32%の症例にカテーテルを通して、広域抗菌スペクトルを有する抗菌薬が敗血症発症まで投与され、特に10.8%の症例には感受性のある抗菌薬を使用していたにもかかわらず、カテーテル敗血症が発生していた(表5)。

III. 考 察

カテーテル敗血症は中心静脈カテーテルを留置した際に最も注意すべき合併症である。カテーテル敗血症の発生頻度が施設により大きく異なるのは、カテーテル敗血症の定義が依然として曖昧であることが大きく関与している。

カテーテル敗血症の定義としては、Ryan²⁾は『高カロリー輸液を施行中に、ほかに明らかな感染源がなく中心静脈カテーテルを抜去することにより解熱、その他の臨床所見の改善を認めた場合』と

表3 カテーテル敗血症例の留置日数

	カテーテル敗血症	
	(+)	(-)
周術期 (mean±SD)	41.2±35.8	28.8±23.5
進行癌非手術例 (mean±SD)	41.6±25.4	45.6±30.1
良性炎症性疾患 (mean±SD)	37.8±38.0	27.7±19.0
その他 (mean±SD)	40.5±14.8	30.2±19.7

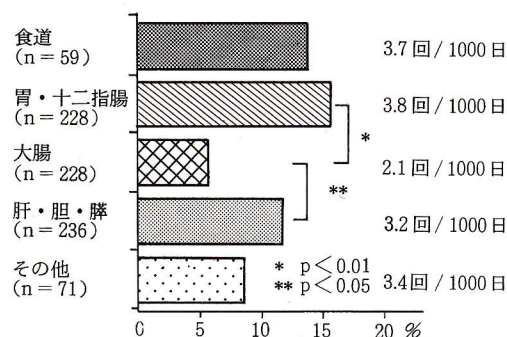


図3 手術部位別のカテーテル敗血症発生頻度

しており、本邦では1980年の岡田ら¹⁾による高カロリー輸液実施状況に関するアンケート調査の際に出された『高カロリー輸液施行中に発熱、白血球増多、核の左方移動、耐糖能の低下など感染を疑わしめる症状があつて中心静脈カテーテルの抜去によって、解熱、その他の臨床所見の改善を認めた場合、すべてをカテーテル敗血症の範疇に入れる』が広く受け入れられている。

一方、この定義に血液細菌培養陽性を付け加えたもの、カテーテル先端培養と血液細菌培養で同一の細菌が同定されることを加えたものなどがある³⁻⁵⁾。最近では、細菌の半定量培養が提唱され、血液寒天培地上にカテーテルを4往復以上回転接触し、15コロニー以上認めれば、検体の汚染ではなく感染が成立していると判断できるという報告や、カテーテル内血液培養が末梢血培養の10倍以

表4 細菌検出部位別の背景因子

	血液細菌 培養陽性	カテーテル先端 細菌培養陽性	カテーテル先端・血液 共に細菌培養陽性
症例数	14件	25例	13例
カテーテル留置期間 (mean±SD)	50.5±24.3	37.2±36.7	34.0±25.5
検出菌			
Candida 属(%)	77%	77%	75%
グラム陽性球菌(%)	15%	15%	8%
その他(%)	9%	9%	16%
発症前抗菌薬投与 (%)	7例 (50%)	6例 (24%)	2例 (15%)

表5 発症前抗菌薬投与とカテーテル感染の検出菌

	抗菌薬投与(-) 34例(68%)	抗菌薬投与(+) 16例(32%)
Candida 属(36株)	27例	9例
C. albicans (5)	3	CTM 1 FMOX 1
C. tropicalis (15)	12	CTM 2 FMOX 1
C. glabrata (9)	6	CTM 1 CMZ 1
C. parapsilosis (7)	6	IPM/CS 1 FLCZ 1
グラム陽性菌(11株)	6例	5例
S. epidermidis (7)	5	CTM 1 FMOX+FLCZ 1
S. intermedius (1)	1	0
MRSA (3)	0	MINO 1 CTM 2
グラム陰性菌(3株)	1例	2例
P. aeruginosa (2)	1	CMZ 1
S. marcescens (1)	0	IPM/CS+FLCZ 1

CTM : Cefotiam, FMOX : Flomoxef, CMZ : Cefmetazole, IPM/CS : Imipenem/Cilastatin, FLCZ : Fluconazole, MINO : Minocycline

上の値を示す場合にカテーテル敗血症とするなどの意見もある⁶⁻⁹⁾。

カテーテル敗血症の発生頻度を、発生症例数を全症例数で割ったもので表わすと、Massachusetts General Hospital の報告では6%、1972年のCenter for Disease が行った全米の集計では7%、本邦では1980年の岡田らの全国集計では11.2%¹⁾、岡本ら17.4%¹⁰⁾、雷ら13.9%¹¹⁾であり、今回の12.7%と差を認めなかった。

カテーテル感染症の検出菌は、compromised host である進行癌非手術症例や急性白血病などの血液悪性疾患の症例では、たとえカテーテル留置期間は短くても、グラム陽性球菌やグラム陰性桿菌を多く認めるのに対し、経口摂取不能な周術期に中心静脈栄養を施行した症例ではCandida 属が大半を占めるという報告が多く、これらを同様に解釈することはできない(表6)。一般に、広域スペクトラムの抗菌薬をカテーテル感染症発症前に使用されていた場合、真菌や弱毒菌の検出頻度が高い。特に桿菌や球菌がミリポフィルターでその通過が阻止されるのに対し、フィルターの表面で芽胞を形成し、真菌は濾過用孔を通して菌糸をフィルターの裏側にのびして通過するため、カテーテル感染が発生しやすいと報告されている¹²⁾。

手術部位とカテーテル敗血症の発症頻度を検討すると他疾患に比べ、大腸では有意に発生が少な

かった。この要因として、術前のcolon preparation が考えられる。当科では、術前1週間の高カロリー輸液とマクロゴール4000を用いた腸管の機械的洗浄を行い、特に抗菌薬の投与は行っていない。これにより、術後の腸管からのtranslocationによるカテーテル敗血症の発生が迎えられていると推定される。

カテーテル敗血症の成立には、カテーテル周囲のフィブリン膜形成とこのフィブリン膜を2次感染巣とした細菌増殖の2段階が必要であるとされている^{13,14)}。カテーテルに細菌が付着・増殖して菌血症を起こすため、カテーテル先端細菌培養陽性例が多く認められた。カテーテル敗血症の成立から考えると、血液のみ細菌培養陽性という結果は不可解であるが、カテーテル抜去時に細菌が除去された場合、または、腸内細菌からのtranslocationによりカテーテル敗血症が引き起こされた場合は起こりうる。

たとえ、感受性のある抗菌薬を使用してもカテーテル敗血症が発生していた症例を25%に認めた。これは細菌感染によりカテーテル表面上に“slime matrix”が形成され、抗菌薬のbolus投与では効果が少ないためである¹⁵⁾。カテーテル感染における抗菌薬の使用は、“slime matrix”に対する浸透性も考慮に入れ投与方法や投与量に注意する必要がある¹⁶⁾。

表6 カテーテル感染症とその検出菌

報告者 (年)	対象疾患 (カテーテル留置数)	カテーテル感染症 (%)	グラム 陽性菌(%)	グラム 陰性菌(%)	真 菌 (%)
Raucher (1984)	血液悪性疾患 (30)	30	66	8	25
Schaison (1990)	ALL 小児 (23)	60.8	58	42	0
Benezra (1988)	血液悪性疾患 (488)	18.0	27 * 複数感染	42 30%	1
Bock (1990)	悪性黒色腫 (86)	9.3	100	0	0
岡田 (1980)	IVH 施行症例 (22,272)	10.4			27
和歌山医大 (1994)	IVH 施行症例 (1,158)	12.7	20	6	74

一方、カテーテル感染に対する予防的抗菌薬投与は耐性菌の出現の問題から、その適応はおのずから限定される。カテーテル感染に対する予防的抗菌薬投与の適応について、カテーテル留置期間が限定され、かつ、riskの高い患者のみとすべきであるとされている¹⁷⁻¹⁹⁾。また、予防的な方法としては、カテーテルの材質を工夫することにより抗菌薬を挿入前にカテーテルに吸着させる試みもある。すなわち、カチオンの界面をもつ tridodecyl methylammonium chloride (TDMAC) でカテーテル内面をコーティングすることでアニオン界面をもつ抗菌薬を吸着できる。この TDMAC 吸着カテーテルがカテーテル感染を減少せしめた報告²⁰⁾や、カテーテル挿入後も抗菌薬に対する吸着性を保ち有用であったという報告²¹⁾がある。

最後に、カテーテル敗血症の治療として、まず、中心静脈カテーテルの抜去が基本であり、抜去時に血液細菌培養とカテーテル先端の細菌培養を行うが、培養検査結果が出る前に抗菌薬を決定し投与する必要がある。自己の施設の現状を十分認識し、retrospective に菌の出現頻度を調査したうえで、感受性の高い抗菌剤を選択しなくてはならない。特に *Candida* 属は深在性真菌症である真菌性眼内炎を引き起こし、治療の遅れは失明に至ることがあるので抗真菌薬をすぐに投与する必要がある^{22,23)}。補助診断法として迅速かつ簡便で確実な血清診断検査法が求められ、*Candida* 症に関してはリムルステストや CAND-TEC など²⁴⁾を用いて、感受性の高い抗菌剤を投与すべきである。

参 考 文 献

- 岡田 正：高カロリー輸液実施状況に関する全国アンケート調査。医学のあゆみ 125：1140-1147, 1983
- Ryan JA, Abel RM, Abbott WM, et al：Catheter complications in total parenteral nutrition. N Engl J Med 290：757-761, 1974
- Fischer GW, Zawardsky P, Shank D, et al：Bacterial pathogens in patients with indwelling venous catheters. Lancet I：1284-1285, 1985
- Hilton E, Haslett TM, Borenstein MT, et al：Central catheter infections：Single-versus triple-lumen catheters. Am J Med 84：667-672, 1988
- Bock SN, Lee RE, Fisher B, et al：A prospective randomized trial evaluating prophylactic antibiotics to prevent triplelumen catheter-related sepsis in patients treated with immunotherapy. J Clin Oncol 8：161-169, 1990
- Maki DG, Weise CE, and Sarafin HW：A semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. N Engl J Med 296：1305-9, 1977
- Hiemenz J, Skelton J, Pizzo PA：Perspective on the management of catheter-related infections in cancer patients. Pediatr Infect Dis 5：6-11, 1986
- Raucher HS, Hyatt AC, Barilal A, et al：Quantitative blood cultures in the evaluation of septicemia in children with Broviac catheters. J Pediatr 104：29-33, 1984
- Benezra D, Kiehn TE, Gold J WM, et al：Prospective study of infections in central venous catheters using quantitative blood cultures. Am J Med 85：495-498, 1988
- 岡本隆一郎, 平松義文, 北出浩章, ほか：中心静脈カテーテル留置に伴う合併症。日消外会誌 23：2089-2093, 1990
- 雷 哲明：高カロリー輸液におけるカテーテル敗血症の検討。IRYO 47：321-325, 1993
- 遠藤昌夫：中心静脈を利用した栄養輸液における合併症。医学のあゆみ 168：471-477, 1994
- 大久保 憲：血管内留置カテーテル感染。感染症 22：181-185, 1992
- 小林宏行：細菌バイオフィルム。感染症 21：161-167, 1991
- 谷村 弘, 馬庭芳朗, 坂口 聡：カテーテル感染症の予防学的化学療法とその治療。infection control 2：423-429, 1993
- Guggenbichler JP, Allerberger DBF, Bonatti H, et al：In vitro and vivo effect of antibiotics on catheters colonized by Staphylococci. Eur J Clin Microbiol Dis 11：408-415, 1992
- Schaison G, Baruchel A, Arlet G：Prevention of Gram positive and *Candida albicans*