

Summary

- Patient counseling important
- Certain medications can be used safely and effectively in the first trimester
- Enteral diet is an important part of therapy & should be encouraged despite nausea & vomiting
- TPN should be reserved for severely malnourished patients that fail to respond to antiemetic medications

まとめ

- 患者とのカウンセリングの重要性
- ある種の薬は妊娠1期でも安全で効果的に使用できる
- 経腸栄養は、治療の重要な部分で吐き気や嘔吐があっても勧められるべきである
- TPNは制吐薬に反応しない重度の栄養失調の患者にあてるべきである

Although nausea and vomiting is a common complaint during pregnancy, hyperemesis gravidarum occurs in 3.5 per 1000 deliveries. The pathophysiology is not completely understood, but probably involves a maladaptation of the gastrointestinal tract to gestational hormones causing gastric reflux and retrograde peristalsis. There may also be a psychogenic component.

Treatment should involve counseling and intravenous fluids and electrolyte replacement. When patients fail to respond to this, pharmacologic therapy should be tried. A combination of an antihistamine, a phenothiazine, and H₂-blocker, and metoclopramide provides effective therapy and reduces the chance of dystonic reactions. A diet of small, frequent meals consisting of low-fat high carbohydrate foods is best tolerated by these women and should be encouraged despite nausea and occasional vomiting. TPN should be reserved for severely malnourished patients that fail to respond to antiemetic medications.

吐き気や嘔吐は妊娠時には普通の症状ですが、妊娠悪阻は1000回中3.5回の割合でおこっています。病態生理学的には完全には解明されていませんが、おそらく、妊娠時のホルモンが胃の運動と蠕動の悪化を引き起こし腸管が順応しなくなったと考えられます。これらには心因性の要素があるのかもしれませんが。治療は、カウンセリングや電解質輸液による治療を必要とします。患者がこれに反応しなかった時、薬学的治療を試みるべきです。抗ヒスタミン薬、フェノチアジン系薬、H₂ブロッカー、メトクロプラミドの併用は効果的な治療であり、ジストニー反応を減らします。低脂肪・高炭水化物の食事を少量かつ頻回にすることは、これらの女性にとって最も我慢のできる食事であり、吐き気やたびたびの嘔吐があっても勧めるべきです。TPNは、制吐薬に反応しない重度の栄養失調の患者にあてるべきです。

The Ohio State University Medical Center
Therapy of Hyperemesis Gravidarum
Debra K. Gardner, Pharm.D. Beeper 730-6534

Intravenous Rehydration and Electrolyte Replacement

- D5/.45NS with KCl 20-40 meq/l @ 125 ml/hr
(may add up to 60 meq KCl depending on patient's K⁺ levels)
- or D5/LR @ 125 ml/hr
- Add multivitamins (MVI) 1 vial to 1 liter IVF per day
- Thiamine 100 mg IV Qd X3 days may be necessary to prevent Wernicke's encephalopathy if patient has not had significant enteral intake for > 2-3 weeks

Hyperemesis Diet (AKA "dry diet")

- Once vomiting decreases to < 2-3 times per day, initiate Hyperemesis Diet
Do NOT order clear liquids
- Instruct patient to eat small frequent meals: Breakfast, lunch, & dinner with snacks between meals and at bedtime

Suggested Foods

Complex carbohydrates

- | | |
|------------------|-------------------|
| ■ breads, toast | ■ bagels |
| ■ baked potatoes | ■ mashed potatoes |
| ■ crackers | ■ dry cereal |
| ■ pasta, noodles | ■ plain rice |
| ■ oatmeal | ■ cream of wheat |
| ■ potato chips | ■ bananas |
| ■ pears | ■ oranges |

- May have salt to taste
- No fatty or spicy foods

- Patient must wait 15-30 minutes after eating before drinking fluids

- | | |
|----------------|--------------|
| ■ fruit juices | ■ ginger ale |
| ■ sprite | ■ skim milk |
| ■ weak tea | ■ cola |

- After 2-3 days of little or no vomiting, add these foods:

- | | |
|-------------------------|----------------|
| ■ low fat protein foods | ■ lean meats |
| ■ eggs | ■ broiled fish |
| ■ yogurt | ■ boiled beans |
| ■ sherbet | ■ jello |
| ■ fruit cocktail | ■ soups |

- if the patient is hungry for something, try to accommodate it

付録 1

オハイオ州立大学メディカルセンター
妊婦悪阻の治療
Debra K. Gardner, Pharm.D. Beeper 730-6534

経静脈水分補給と電解質置換

- D5/.45NS with KCl 20-40 meq/l @ 125ml/hr
- または D5/LR @ 125ml/hr
- 1日1リットルの静脈輸液にマルチビタミン1バイアルを加える。
- チアミン 100mg 静注毎日×3日間は、患者がもし2、3週間以上腸から栄養摂取していないなら、ウエルニッケ脳症を防ぐために必要である。

悪阻対応食事療法 (AKA "dry diet")

- 嘔吐が一日に2、3回より減った場合、悪阻対応食を開始する。
- 常に少量で頻回の食事をするように指示する：朝食、昼食、そして夕食、食事と就寝等の間の軽食

推奨食物

炭水化物類

- | | |
|------------|-----------|
| ■ パン類、トースト | ■ ベーグル |
| ■ 焼きポテト | ■ マッシュポテト |
| ■ クラッカー | ■ ドライシリアル |
| ■ パスタ・麺類 | ■ ライス |
| ■ オートミール | ■ 小麦 |
| ■ ポテトチップス | ■ パナナ |
| ■ 西洋梨類 | ■ オレンジ |
- ・ 味をよくするために塩をいれてもよい
 - ・ 脂肪を多く含むか辛い食べ物は避ける
 - ・ 患者は食後 15 から 30 分待ってから飲み物を飲むべきである。

■ フルーツジュース	■ ジンジャーエール
■ スプライト	■ スキムミルク
■ 薄いお茶	■ コーラ
- 嘔吐が少なくなったか、無くなって2、3日後、次の食べ物を追加する。
- | | |
|------------|-------|
| ■ 低脂肪蛋白食類 | ■ 赤身肉 |
| ■ 卵類 | ■ 焼き魚 |
| ■ ヨーグルト | ■ 煮豆 |
| ■ シャーベット | ■ ゼリー |
| ■ フルーツカクテル | ■ スープ |
- もし患者が空腹であるなら、適当に調節する。

Therapy of Hyperemesis Gravidarum

Debra K. Gardner, Pharm.D. 730-6534

Drug	Dose & Route	Adverse Effects	Cautions/ Monitoring/ Comments
Choose ONE drug from EACH category			
Antihistamines			
Doxylamine (Unisom®)	25 mg po QHS, 1/2 tablet Q6H prn	Drowsiness, dry mouth, blurred vision, constipation, urinary retention	Component of Bendectin®
Diphenhydramine (Benadryl®)	25 mg IVP/ po Q4-6H		
Antidopaminergics: Phenothiazines			
Promethazine (Phenergan®)	12.5-25 mg IVP/ po/ IM Q4-6H	Drowsiness, hypotension, dry mouth, constipation, urinary retention, EPS, rash	Risk of EPS additive with metoclopramide. Treat EPS with diphenhydramine. Phenothiazines lower seizure threshold.
H2 antagonists			
Famotidine (Pecid®)	20 mg IVP/ po Q12H	Headache	Can be given IV push
Ranitidine (Zantac®)	50 mg IVPB Q8H or 150 mg po Q12H	Headache, dizziness	IV must be piggybacked
Prokinetic agents			
Metoclopramide (Reglan®)	10-20 mg IVP/ po Q6H	Drowsiness, dizziness, diarrhea, restlessness, EPS	Additive CNS effects with phenothiazines
Miscellaneous			
Pyridoxine (Vitamin B ₆)	50 mg IVPB/ po Q24H	Paresthesia	
Reliefband (Accupressure device)	Call Debbie Gardner 730-6534	None	For women who prefer non-drug therapy

妊娠悪阻の治療

Debra K. Gardner, Pharm.D. 730-6534

薬	用法、用量	副作用	注意点、モニタリング、評価
各分類から1つ薬を選ぶ。			
抗ヒスタミン薬			
Doxylamine (Unisom™)	就寝時 25mg 経口、必要時半錠を 6 時間毎に服用	眠気、口渇、かすみ目、便秘、排尿困難	Bendectin™の成分
Diphenhydramine (Benadryl™)	25mg g 静注/経口を 4-6 時間毎		
抗ドパミン作用薬: Phenthiazines			
Promethazine (Phenergan™)	12.5-25mg 静注/経口/筋注を 4-6 時間毎	眠気、低血圧、口渇、便秘、排尿困難、錐体外路症状、吹き出物	Metoclopramide により錐体外路症状が起こる。錐体外路症状には diphenhydramine を用いる。Phenothiazines は発作の閾値を下げる。
H ₂ 拮抗薬			
Famotidine (Pecid™)	20mg 静注/経口 12 時間毎	頭痛	静注可能
Ranitidine (Zantac™)	50mg 静注 8 時間毎又は 150mg 経口 12 時間毎	頭痛、めまい	ピギーバッグ方式を用いなければならない。
運動亢進薬			
Metoclopramide (Reglan™)	10-20 mg 静注/経口 6 時間毎	眠気、めまい、下痢、連続的な錐体外路症状	中枢神経系の効果は phenothiazines による。
その他			
Pyridoxine (ビタミン B ₆)	50mg g 静注/経口 24 時間毎	感覚障害	
Reliefband (指圧用機器)	Debbie Gardner に電話下さい。 730-6534	なし。	薬を用いずに治療を望む方

Pharmacist-Initiated Hyperemesis Gravidarum Protocol

REFERENCES

1. Singer AJ and Brandt LJ. Pathophysiology of the gastrointestinal tract during pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:1695-1712.
2. Broussard CN and Richter JE. Nausea and Vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin N Am.* 1998;27:123-51.
3. Mogadam M. Perspective as to pathogenesis and management of hyperemesis in pregnancy. *Am J gastroenterol.* 1992;87:806-7.
4. Newman V, Fullerton JT, Anderson PO. Clinical advances in the management of severe nausea and vomiting during pregnancy. *JOGNN.* 1993;22:483-90.
5. Koch KL, Creasy GW, Dwyer A, et.al. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy. *Dig Dis Sci.* 1987;32:917. (Abstract)
6. Dubois A. Gastric dysrhythmias: Pathophysiologic and etiologic factors. *Mayo Clin Proc.* 1989;64:246-50
7. Riezzo G, Pezzolla F, Darconza G, et.al. Gastric myoelectrical activity in the first trimester of pregnancy: A cutaneous electrogastrographic study. *Am J Gastroenterology.* 1992;87:702.
8. Bouillon R, Naesses M, Van Assche FA, et.al. Thyroid function in patients with hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143:922-6.
9. Lavin PJM, Smith D, Kori SH, et.al. Wernike's encephalopathy: A predictable complication of hyperemesis gravidarum. *Obstet Gynecol.* 1983;62:13.
10. Hallak M, Tsalamandris K, Dombrowski MP, et.al. Hyperemesis gravidarum: effects on fetal outcome. *J Reproductive Med.* 1996;41:871-4.
11. World MJ. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet.* 1993;341:185.
12. Guikontes E, Spantideas A, Diakakis J. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet.* 1992;340:1223.
13. Sullivan et.al. IV ondansetron for hyperemesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1565-68.
14. Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT₃ antagonist ondansetron. *Postgrad Med J.* 1996;72:688-9.
15. Sahakian V, Rouse D, Sipes S, et.al. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double-blind placebo controlled study. *Obstet Gynecol.* 1991;78:33-6.
16. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, et.al. Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol.* 1991;38:19-24.
17. Dundee JW. Belfast experience with P6 acupuncture antiemesis. *Ulster Med J.* 1990;59:63-70.
18. Zhao CX. Acupuncture treatment of morning sickness. *J Tradit Chin Med.* 1988;8:228-9.
19. Evans AT, Samuels SN, Marshall C, Bertolucci LE. Suppression of pregnancy-induced nausea and vomiting with sensory afferent stimulation. *J Reproductive Med.* 1993;38:603-6.
20. Charlin V, Borghesi L, Hasbun, et.al. Parenteral nutrition in hyperemesis gravidarum. *Nutrition.* 1993;9:29-32.
21. Zibell-Frisk D, Jen KL, Rick J. Use of parenteral nutrition to maintain adequate nutritional status in hyperemesis gravidarum. *J Perinatol.* 1990;10:390-5.
22. Gulley RM, Vander PN, Gulley JM. Treatment of hyperemesis gravidarum with nasogastric feeding. *Nutr Clin Prac.* 1993;8:33-5.
23. Boyce RA. Enteral nutrition in hyperemesis gravidarum: a new development. *J Am Diet Assoc.* 1992;92:733-6.
24. Barclay BA. Experience with enteral nutrition in the treatment of hyperemesis gravidarum. *Nutr Clin Prac.* 1990;5:153-5.
25. Kousen M. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Am Fam Physician.* 1993;48:1279-84.
26. Russo-Stieglitz KE, Levine AB, Wagner BA, et.al. Pregnancy outcome in patients requiring parenteral nutrition. *J Maternal-Fetal Med.* 1999;8:164-167.

<講演 3 >

“Bloodstream Infections in a NICU:

12 Years’ Experience with an Antibiotic Control Program”

「NICU における血行性感染症:

抗生剤管理プログラムの 12 年間の経験」

Bloodstream Infections in a NICU:
12 Years' Experience with an
Antibiotic Control Program

Debra K. Gardner, Pharm.D.

NICUにおける血流感染症:
抗生物質管理プログラムの
12年間の経験

Debra K. Gardner, Pharm.D.

和訳：葛谷孝文、白木比奈子、亀井浩行
監訳：鍋島俊隆
名古屋大学医学部附属病院薬剤部

Newborns, especially premature infants, are at great risk for developing bloodstream infection (BSI) shortly after birth or later if hospitalization is prolonged.¹ Throughout hospitalization, bloodstream infections poses a substantial risk for disability or death.^{2,3}

Antibiotic regimens for treatment or prevention of these infections have been associated with variable results.^{4,5} Emergence of bacterial resistance among commonly found organisms or selection of more broadly resistant species has been associated with individual treatment failures and with the development of epidemics in the newborn care setting.^{6,7}

新生児、特に未熟児は入院が延びることにより出生直後、またはその後に血流感染症にかかる危険性が大きい¹。入院期間中、血流感染症は障害、または死亡の実質的なリスクとなる^{2,3}。

これらの感染症の治療、または予防のための抗生物質の使用法は、様々な結果をもたらした^{4,5}。一般に存在する菌種の耐性菌の出現、または多剤耐性菌種の中からの出現は、個々の治療における失敗や新生児の伝染病の流行によっている^{6,7}。

Purpose

- Epidemiologic study to describe prevalence of Gram +, gram -, and fungal bloodstream infections in early- and late-onset sepsis in our NICU over a 12 year period in which a consistent antibiotic program was in place
- Evaluate bacterial & fungal susceptibilities to ATB therapy

目的

- NICU での抗生物質管理プログラムに基づいた12年間の早発及び遅発性敗血症におけるグラム陽性菌、グラム陰性菌、真菌による血流感染症の疫学的研究を示す
- 細菌や真菌の抗生物質治療に対する感受性を評価する

The purpose of this epidemiologic study is to describe the prevalence of gram-positive coccal (GPC) gram-negative bacillary (GNB), and fungal bloodstream infections over a 12 year period in which a consistent antibiotic treatment protocol was in place in our NICU. We evaluated antibiotic policies in relation to treatment of individual patients, to the emergence of bacterial or fungal antibiotic resistance, and to the occurrence of outbreaks or epidemics.

この疫学的な研究の目的は、我々の新生児ICU (NICU) での適切で一貫した抗生物質治療プロトコールに基づいた12年間にわたるグラム陽性球菌 (GPC)、グラム陰性桿菌 (GNB) および真菌による血流感染症の罹患率を示すことである。我々は、細菌、または真菌の抗生物質耐性菌の出現、または流行病や伝染病の発生に対して、患者個々の治療に対する抗生物質使用指針について評価した。

Study Methods

- Infants born at OSU Hospital & admitted to NICU from Jan 1986 – Dec 1997
 - Subgroup 1: Jan 1986 – Dec 1991
 - Subgroup 2: Jan 1992 – Dec 1997
- Clinical or lab signs of sepsis
- Positive blood culture
- Exclusions: Infants with major congenital malformations

研究方法

- 1986年1月から1997年12月までにオハイオ州立大学病院で生まれた、もしくはNICUに入院した幼児
 - サブグループ 1: 1986年1月 – 1991年12月
 - サブグループ 2: 1992年1月 – 1997年12月
- 敗血症の臨床または検査からの兆候
- 血液培養陽性
- 除外: 先天性の奇形

Infants born at the Ohio State University Medical Center from January 1986 through December 1997 who presented clinical or hematological signs of infection and a positive blood culture during hospitalization in our newborn intensive care unit constituted the study population. Subgroups were formed for specific comparisons between patients born during the 1986 to 1991 (first) and 1992 to 1997 (last) study periods. Group B streptococcal antibiotic prophylaxis was given to their mothers in accordance with guidelines in use at the time. Those infants with major congenital malformations who either died or were transferred to another institution for medical or surgical treatment were excluded.

1986年1月から1997年12月までの期間にオハイオ州立大学メディカルセンターで生まれた幼児で、NICUで入院中の、臨床的もしくは血液学的に感染症の兆候を示し、血液培養が陽性の患者を研究対象とした。特定の比較を行うために、サブグループとして1986年～1991年 (first) と1992年～1997年 (last) のグループに分けた。当時のガイドラインに従って、母親にGroup B Streptococcusに対する抗生物質を予防的に投与した。死亡、もしくは内科的、または外科的治療のために他の施設へ移った先天性の奇形をもつ幼児は、いずれも除外した。

Bloodstream infection: Definitions

Early-onset sepsis

- Onset within 48 hr of birth
- Clinical or hematologic signs of sepsis AND
- Positive blood culture
- Blood culture drawn from umbilical vessel

Late-onset sepsis

- Onset after 2 days of age
- Clinical or hematologic signs of sepsis
- Positive blood culture
- Culture drawn from radial artery or cubital vein

血流感染症: 定義

早発性敗血症

- 出生後 48 時間以内
- 敗血症の臨床的または血液学的なサイン
- 血液培養陽性
- 臍帯血管からの血液培養

遅発性敗血症

- 出生後2日以降
- 敗血症の臨床的または血液学的なサイン
- 血液培養陽性
- 橈骨動脈または肘静脈からの血液培養

Bloodstream infection was defined by clinical and hematological abnormalities together with a positive blood culture. Early-onset sepsis was defined as infections recognized within 48 hours of birth and late-onset sepsis was defined as those that occurred after 48 hours of age. Blood cultures and total white blood cell and differential counts were performed on all infants upon admission to the NICU and thereafter as clinically indicated. Single-site blood cultures were taken from the umbilical vessels at birth and from the radial artery or cubital vein thereafter.

血流感染症は血液培養が陽性であるとともに、臨床的、血液学的な異常として定義した。早発性敗血症は出生48時間以内に、また遅発性敗血症は出生48時間以降に起きた感染と定義した。血液培養、全白血球数および白血球百分率はNICUに入院した全ての幼児で検査し、その後は医師の指示に従った。単一部位の血液培養として、出生時の臍帯血管、出生後の橈骨動脈、肘静脈からの血液を採取した。

Antibiotic protocol for BSI

Early-onset sepsis

- Ampicillin 50 mg/kg every 12 hr
- Gentamicin 3 mg/kg every 24 hr
 - Pharmacokinetic dosing by Pharm.D.
- 7 day therapy

Late-onset sepsis

- Vancomycin 15 mg/kg every 12 or 24 hr
- Gentamicin 3 mg/kg every 24 hr
 - Pharmacokinetic dosing by Pharm.D.
- 7 day therapy

ATB therapy changed according to culture & sensitivities

血流感染症に対する抗生物質 使用プロトコール

早発性敗血症

- アンピシリン
50 mg/kg 12
時間毎
- ゲンタマイシン
3 mg/kg 24 時
間毎

➢ Pharm.D.による投与

設計
抗生物質治療は培養した菌およびその感受性により変更
7日間の治療

遅発性敗血症

- バンコマイシン
15 mg/kg 12 時
または 24 時間毎
- ゲンタマイシン
3 mg/kg 24 時
間毎

➢ Pharm.D.による投与

設計

7日間の治療

All infants suspected of having early-onset sepsis were treated with ampicillin 50 mg/kg/dose every 12 hours and gentamicin 3 mg/kg intravenously every 24 hours. Individualized gentamicin pharmacokinetic dosing was performed by the clinical pharmacist on the unit. This regimen was continued for 3 days if the blood cultures were negative and 7 days if they were positive. Infants with late-onset bloodstream infection were initially treated with gentamicin 3 mg/kg/dose every 24 hours and vancomycin 15 mg/kg/dose intravenously every 12 or 24 hours depending on the patient's gestational age. This regimen was continued for 3 days if the blood cultures were negative. If cultures were positive, the antibiotic regimen was changed according to the organism's antibiotic sensitivities. Individualized gentamicin and vancomycin pharmacokinetic dosing was performed by the pharmacist if the patient therapy continued for 7 days.

早発性敗血症の疑いのある全ての幼児に対しアンピシリン50 mg/kgを12時間毎に、ゲンタマイシン3 mg/kgを24時間毎に静脈内に投与した。ゲンタマイシンの個別投与設計はそのユニットの臨床薬剤師が行った。この治療法は血液培養が陰性であれば3日間、陽性であれば7日間続けた。遅発性の血流感染症の幼児に対して、はじめはゲンタマイシン3 mg/kgを24時間毎に、バンコマイシン15 mg/kgを懐胎期間に応じて12または24時間毎に静脈内に投与した。血液培養の結果が陰性であったときは、この治療を3日間継続した。血液培養の結果が陽性であったときは、抗生物質療法は菌の感受性によって変更した。治療が7日間継続されるときには、薬剤師がゲンタマイシンおよびバンコマイシンの個別投与設計を行った。

Patient demographics

Birth weight (gm)	Admissions (% change)		NICU patient days (% change)	
	1986-91	1992-97	1986-91	1992-97
≤750	158	152 (-4%)	4387	6401 (+46%)
751-1000	238	262 (+10%)	9634	11892 (+23%)
1001-1500	607	648 (+7%)	20442	20021 (-2%)
>1500	3185	3598 (+13%)	32129	32310 (+0.7%)
Total	4188	4660 (+11%)	66529	70624 (+6%)

This table shows the numbers of infants admitted to our NICU according to birth weight and the number of days the patients were in the NICU in each of the study time periods. Although the total number of live births remained essentially unchanged, there was an increase of 11% in the number of NICU admissions and a 6% increase in the total patient days in the NICU. NICU admissions for infants whose birth weights were 750 gm or less did not change significantly during the two study periods, while the the number of survivors rose by 54% and total patient days increased by 46%. Although the numbers of infants admitted weighing more than 1000 gm increased from the first to the last study time period, their length of hospitalization actually decreased.

患者の人口統計

出生時体重 (gm)	入院患者数 (% change)		NICU 入院日数 (% change)	
	1986-91	1992-97	1986-91	1992-97
≤750	158	152 (-4%)	4387	6401 (+46%)
751-1000	238	262 (+10%)	9634	11892 (+23%)
1001-1500	607	648 (+7%)	20442	20021 (-2%)
>1500	3185	3598 (+13%)	32129	32310 (+0.7%)
Total	4188	4660 (+11%)	66529	70624 (+6%)

この表はそれぞれの研究期間毎に出生時体重別にNICUに入院した幼児の数、およびNICUに入院していた日数を体重別に示したものである。総生存出生数は基本的に変化は認められなかったが、NICUへの入院幼児数は11%増加し、全入院日数は6%の増加が認められた。NICUに入院した出生時体重が750 gまたはそれ以下の幼児の数は、2つの研究期間の間で有意な変化は認められなかったが、生存者数は54%増加し全入院日数は46%増加した。出生時体重1000 g以上の入院幼児数はfirst studyに比べてlast studyで増加したが、実際、NICUへの入院日数は減少した。

Patients with bloodstream infections

Birth weight (gm)	Bloodstream Infections (% change)		Deaths (% change)	
	1986-91	1992-97	1986-91	1992-97
≤750	24	50 (+108%)	5	8 (+60%)
751-1000	38	80 (+111%)	5	13 (+160%)
1001-1500	49	76 (+55%)	6	3 (-50%)
>1500	52	64 (+23%)	2	3 (-50%)
Total	163	270 (+66%)	18	27 (+50%)

血流感染症の患者

出生時体重 (gm)	血流感染症 (% change)		死亡 (% change)	
	1986-91	1992-97	1986-91	1992-97
≤750	24	50 (+108%)	5	8 (+60%)
751-1000	38	80 (+111%)	5	13 (+160%)
1001-1500	49	76 (+55%)	6	3 (-50%)
>1500	52	64 (+23%)	2	3 (-50%)
Total	163	270 (+66%)	18	27 (+50%)

This table shows the bloodstream infection rates for 363 patients who experienced 433 bloodstream infections by study time period and by birth weight. The percent change in number of bloodstream infections is shown in parentheses. The second column shows the numbers of infant deaths in each of these groups and again the percent change is in parentheses.

Birth weights ranged from 430 to 5820 gm. Eighty percent of all newborns were Caucasian, 12% black, and the remaining 8% were Hispanic or Asian. Of the 363 infants, 45 (12%) died during hospitalization. Clinical characteristics known to be associated with bloodstream infections and demographic data were not significantly different among patients born during the first and the last study periods.

For the entire NICU population, nosocomial infection rates increased 58% from 2.4 to 3.8 per 1000 patient days from the first to the last study period ($p < 0.01$). For infants whose birth weights were 750 gm or less, the nosocomial infection rate increased by 42%, closely paralleling the increased duration of hospitalization. For the weight classes 751 to 1000 gm and 1001 to 1500 gm, the changes in the total number of NICU admissions, survivors, and total patient days were less pronounced, yet the nosocomial infection rates increased 72% and 58% respectively.

この表は、血流感染症に罹患した433名のうち363名の研究期間毎、および出生時体重毎の感染率を示している。血流感染症の患者数の変化はパーセントで括弧内に示した。2番目(右)の列にはそれぞれのグループにおける幼児の死亡数を、括弧内には同様に変化率を示した。

出生時体重は、430から5820 gの範囲であった。新生児の80%は白色人種、12%は黒人、そして残りの8%はスペイン人、またはアジア人であった。363名の幼児のうち45名(12%)が入院中に死亡した。血流感染症に関する臨床的な特徴と人口統計学的なデータについてはfirst studyとlast studyの期間に生まれた患者群の間に有意な差は認められなかった。

NICU全体では、院内感染率はfirst studyからlast studyの期間で入院日数1000日あたり2.4日から3.8日と58%増加した($p < 0.01$)。出生時体重が750 gまたはそれ以下の幼児では、院内感染率は42%増加した。これは、入院期間の延長とよく相関していた。体重が751から1000 gと1001から1500 gでは、NICUへの入院患者数、生存者数、入院日数の変化はほとんど認められなかった。しかし、院内感染率はそれぞれ72%と58%増加していた。

Early-onset sepsis
Gram positive cocci

Organism	Number of cases (deaths)	
	1986-91	1992-97
Group B Strep	24 (3)	11 (1)
Staph aureus	2 (1)	2
Enterococcus faecalis	0	2
Strep pneumoniae	1	0
Total GPC	27 (4)	15 (1)

早発性敗血症
グラム陽性球菌

Organism	件数 (死亡)	
	1986-91	1992-97
Group B Strep	24 (3)	11 (1)
Staph aureus	2 (1)	2
Enterococcus faecalis	0	2
Strep pneumoniae	1	0
Total GPC	27 (4)	15 (1)

Throughout the entire 12 year period, gram-positive cocci (GPC) accounted for 42 (46%) of the 92 episodes and gram-negative bacteria for the remaining 50 (54%). There were no cases of fungal sepsis. Of the 42 gram-positive isolates recovered, 35 (83%) were group B Streptococcus (GBS), 4 (10%) were Staphylococcus aureus, 2 (5%) Enterococcus faecalis, and 1 (3%) Streptococcus pneumoniae.

Twenty (22%) of the 92 early-onset sepsis infants died. Five (25%) had blood cultures positive for gram-positive cocci.

The total numbers of live births declined 4% from the first to the last study period. The 23% decrease in early-onset sepsis was mainly due to changes in the frequency of group B Streptococcal infections (24 cases during 1986-1991 and 11 during 1992-1997; $p = 0.04$).

12年間を通して、グラム陽性球菌 (GPC) に感染した患者は92名のうち42名 (46%) であり、残りの50名 (54%) はグラム陰性菌によるものであった。真菌による敗血症は見られなかった。グラム陽性菌に感染した42名のうち35名 (83%) はGroup B Streptococcus (GBS) で、4名 (10%) はStaphylococcus aureus、2名 (5%) はEnterococcus faecalis、および1名 (3%) は Streptococcus pneumoniaeであった。

92名の早発性敗血症幼児のうち20名 (22%) が死亡した。そのうちの5名 (25%) は血液培養によりグラム陽性球菌に陽性であった。

総生存出生数はfirst studyからlast studyで4%減少した。早発性敗血症は23%減少したが、主にGroup B Streptococcus感染の頻度の変化によるものであった。(1986~1991年では24名、1992~1997年では11名 ; $p=0.04$)

Early-onset sepsis
Gram negative bacteria

Organism	Number of cases (deaths)	
	1986-91	1992-97
<i>E. coli</i>	14 (6)	12 (4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	7 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2)	1 (1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1
Other	2	2 (1)
Total GNB	25 (8)	25 (7)

早発性敗血症
グラム陰性菌

Organism	件数(死亡)	
	1986-91	1992-97
<i>E. coli</i>	14 (6)	12 (4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	5	7 (1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (2)	1 (1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1
Other	2	2 (1)
Total GNB	25 (8)	25 (7)

Of the 50 gram-negative bacillary cases, 33 (68%) were due to Enterobacteriaceae (*Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*), 4 (8%) to environmental flora (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*), 12 (24%) to *Haemophilus influenzae*, and 1 to *Bacteroides fragilis*. Organisms categorized under "other" included one case each of *Salmonella* species, *Proteus mirabilis*, *Bacteroides fragilis*, and *Citrobacter koseri*.

Twenty (22%) of the 92 early-onset sepsis infants died. Fifteen (75%) had blood cultures positive for GNB, mainly *E. coli*.

グラム陰性菌に感染した50名のうち33名(68%)はEnterobacteriaceae (*Escherichia coli* と *Klebsiella pneumoniae*)、4名(8%)は環境叢 (*Pseudomonas aeruginosa* と *Acinetobacter baumannii*)、12名(24%)は *Haemophilus influenzae*、1名は *Bacteroides fragilis*によるものであった。“その他”に分類された細菌はそれぞれ *Salmonella*類、*Proteus mirabilis*、*Bacteroides fragilis* および *Citrobacter koseri*が一例ずつであった。

早発性敗血症の92名のうち20名(22%)は死亡した。15名(75%)は血液培養によりグラム陰性菌、主に *E. coli* に陽性であった。

Late-onset sepsis
Gram positive cocci

Organism	Number of cases (deaths)	
	1986-91	1992-97
Coagulase-negative Staphylococcus	70 (5)	134 (6)
Group B strep	0	2
Staph aureus	7	6 (1)
Enterococcus faecalis	7	7
Total GPC	84 (5)	149 (7)

遅発性敗血症
グラム陽性球菌

Organism	件数(死亡)	
	1986-91	1992-97
Coagulase-negative Staphylococcus	70 (5)	134 (6)
Group B strep	0	2
Staph aureus	7	6 (1)
Enterococcus faecalis	7	7
Total GPC	84 (5)	149 (7)

During the entire 12-year study period 233 (68%) of the 341 episodes of late-onset sepsis were caused by gram-positive cocci, 60 (18%) by gram-negative bacteria, and 48(14%) by fungal organisms. Seventy-nine percent of gram-positive cocci infections, 74% of the gram negative infections, and 84% of the fungal infections occurred after the fourth week of life. Death occurred in 12(5%) of the 233 gram-positive infections, 10 (17%) of the 60 gram-negative infections, and 3 (6%) of the 48 fungal infections. Only two cases of late-onset bloodstream infections due to group B Streptococcus occurred, one of which was associated with meningitis. No deaths resulted from Group B Streptococcal infections. Staph aureus sepsis occurred on the average of once per year and was associated with only one death throughout the study. Enterococcus faecalis was responsible for 7 cases of late-onset sepsis in each of the study periods with no deaths. Coagulase-negative Staphylococcus infections increased 91% from the first to the last study period ($p<0.01$). Sepsis-related deaths however, remained at approximately 10%. Coagulase-negative Staphylococci were primarily Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus haemolyticus; a few were Staphylococcus warnerii.

12年間の研究期間を通して、遅発性敗血症に罹患した341名のうち233名(68%)はグラム陽性球菌、60名(18%)はグラム陰性菌、48名(14%)は真菌によるものであった。グラム陽性球菌による感染の79%、グラム陰性菌による感染の74%、真菌による感染の84%は、出生4週間後に発現した。

グラム陽性球菌に感染した233名のうち12名(5%)、グラム陰性菌に感染した60名のうち10名(17%)、真菌に感染した48名のうち3名(6%)が死亡した。遅発性血流感染症のうち2つの症例は、Group B Streptococcusによるものであり、そのうちの一つの症例は髄膜炎が関係していた。Group B Streptococcusの感染による死亡は見られなかった。Staph aureusによる敗血症は平均して1年に1回であり、研究期間中死亡したのは1件だけであった。Enterococcus faecalisはそれぞれの研究期間で7件において遅発性敗血症の原因菌となったが、死亡には至らなかった。コアグラマーゼ陰性Staphylococcusによる感染は、first studyに比べてlast studyで91%増加した($p<0.01$)。しかし、敗血症による死亡は約10%であった。コアグラマーゼ陰性Staphylococciは主としてStaphylococcus epidermidisおよびStaphylococcus haemolyticusであった。一部は、Staphylococcus warneriiであった。

Late-onset sepsis
Gram negative bacteria

Organism	Number of cases (deaths)	
	1986-91	1992-97
<i>E. coli</i>	4	13 (2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	13 (1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1)	4 (4)
<i>Serratia marcescens</i>	2	4 (1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1 (1)
Total GNB	14 (1)	46 (9)

遅発性敗血症
グラム陰性菌

Organism	件数(死亡)	
	1986-91	1992-97
<i>E. coli</i>	4	13 (2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	13 (1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1)	4 (4)
<i>Serratia marcescens</i>	2	4 (1)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	1 (1)
Total GNB	14 (1)	46 (9)

During the entire 12-year study period 60 (18%) of the 341 episodes of late-onset sepsis were caused by gram-negative bacteria. Seventy-four percent of the gram negative infections occurred after the fourth week of life. Death occurred in 10 (17%) of the 60 gram-negative infections.

Throughout the 12-year study, enteric flora accounted for 48 (80%) of the 60 gram negative bloodstream infections and were responsible for four sepsis-related deaths. Environmental flora were isolated in the remaining 12 gram negative sepsis cases, (5 *Pseudomonas aeruginosa*, 6 *Serratia marcescens*, and 1 *Acinetobacter baumannii*). All patients with sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* died. The number of bloodstream infections due to gram-negative bacteria increased threefold from the first to the last study period ($p < 0.01$). These changes were more prominent for *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *E. coli*.

12年間の研究期間中、341名が遅発性敗血症に罹患し、そのうちの60名(18%)はグラム陰性菌によるものであった。グラム陰性菌による感染のうち74%は生後4週間目で発症した。また、グラム陰性菌により感染した60名のうち10名(17%)が死亡した。

12年間の研究期間を通して、グラム陰性菌により血流感染症に罹患した60名のうち48名(80%)は腸内細菌叢が原因と考えられ、4名が敗血症により死亡した。残り12名のグラム陰性菌による敗血症の原因菌は環境叢から分離された。(5名は *Pseudomonas aeruginosa*、6名は *Serratia marcescens*、1名は *Acinetobacter baumannii*であった。) *Pseudomonas aeruginosa*による敗血症患者は、全員死亡した。グラム陰性菌による血流感染者数はfirst studyに比べてlast studyで3倍に増加した。(p<0.01) これらの変化は*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*および*E. coli*により顕著であった。

Late-onset sepsis:

Fungal infections

Organism	Number of cases (deaths)	
	1986-91	1992-97
<i>Candida albicans</i>	9 (1)	27 (2)
<i>Candida parapsilosis</i>	2	4
<i>Malassezia furfur</i>	2	2
<i>Torulopsis glabrata</i>	0	2
Total	13 (1)	35 (2)

遅発性敗血症:

真菌感染

Organism	件数 (死亡)	
	1986-91	1992-97
<i>Candida albicans</i>	9 (1)	27 (2)
<i>Candida parapsilosis</i>	2	4
<i>Malassezia furfur</i>	2	2
<i>Torulopsis glabrata</i>	0	2
Total	13 (1)	35 (2)

During the entire 12-year study period 48(14%) of the 341 episodes of late-onset sepsis were caused by fungal organisms. Eighty-four percent of the fungal infections occurred after the fourth week of life. Death occurred in 3 (6%) of the 48 fungal infections

Candida albicans was isolated in 36 (79%) of 48 fungemia cases; the remaining isolates included 6 *Candida parapsilosis*, 4 *Malassezia furfur*, and 2 *Torulopsis glabrata*. Fungemia affected 13 infants (1 death) in the first study period and 35 (2 deaths) during the last study period.

12年間の研究期間中、341名の遅発性敗血症患者のうち48名(14%)は真菌によるものであった。真菌感染症の84%は生後4週間以降に発生した。48名の真菌感染症患者のうち3名(6%)が死亡した。

*Candida albicans*は真菌感染症患者48名のうち36名(79%)から分離された。残りは、6名が *Candida parapsilosis*、4名が *Malassezia furfur*、2名が *Torulopsis glabrata*であった。First studyでは13名(1名死亡)、last studyでは35名(2名死亡)が真菌に感染した。

Antibiotic susceptibilities:

Gram positive cocci

- Group B Strep remained susceptible to all penicillins
- Methicillin-resistant Staph aureus
 - ↑ prevalence in hospital & community
 - No cases of sepsis due to MRSA in NICU
- Coagulase-negative Staphylococcus
 - ↑ prevalence in hospital & NICU

抗生物質感受性:

グラム陽性球菌

- Group B Strep は全てのペニシリン系に対し感受性を維持
- Methicillin-resistant Staph aureus
 - ↑ 病院及び一般社会で流行
 - NICUではMRSAによる敗血症のケースはなし
- Coagulase-negative Staphylococcus
 - ↑ 病院及びNICUで流行

Antibiotic susceptibility patterns for gram-positive cocci remained essentially unchanged during the 12-year study period. The prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) increased in the community and in the hospital during this period, but no instance of bloodstream infection due to MRSA occurred in our NICU population. The incidence of Coagulase-negative *Staphylococcus* increased dramatically over the study period within the hospital, as well as in the NICU. All Coagulase-negative *Staphylococci* were susceptible to vancomycin. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* increased in incidence within the hospital during the last study period, but all the the Enterococcal strains in the NICU continued to be *Enterococcus faecalis* which were fully susceptible to vancomycin.

グラム陽性球菌に対する抗生物質の感受性のパターンは、12年間の研究期間中、本質的に変わらなかった。研究期間中、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の罹患率は一般社会および病院で増加したが、我々のNICUではMRSAによる血流感染症は発生しなかった。コアグラールゼ陰性 *Staphylococcus* の発生率は、研究期間を通してNICUと同様に病院内でも劇的に増加した。すべてのコアグラールゼ陰性 *Staphylococci* はバンコマイシンに感受性であった。Last studyの期間、バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* の院内発生率は増加したが、NICUでは、Enterococcal 属すべてバンコマイシンに感受性のある *Enterococcus faecalis* であった。