

B 研究方法

2000年7月～2002年5月、JANIS参加34施設から収集されたICU収容患者のデータを用いて、以下の(1)～(3)の解析を実施した。なお、ICU内獲得感染症はICU入室2日以降発症した感染症により定義した。

(1) 術後患者割合によるICU施設属性との関係

年間100件以上登録した23施設をえらび、16歳以上、ICU在室48時間以上1000時間未満、APACHE IIスコアの情報が得られ、他院ICU転出例およびICU入室2日以内の感染を除いた7734件を対象にした。対象はICU内獲得感染症の発症もしくはICU退室まで追跡した。術後患者割合により、49%以下(3施設)、50～79%(11施設)、80%以上(9施設)の3施設群を設定して、環境要因である術後患者割合と患者要因である手術(なし、待機手術、緊急手術)を組み合わせたタミー変数を作成した。比例ハザードモデルを用いて、タミー変数を使用しない場合と使用した場合の2パターンについて、ICU内獲得感染症に対する調整ハザード比と95%信頼区間を求めた。

(2) APACHE IIスコアとの関係

34施設から16歳以上、ICU在室48時間以上1000時間未満、APACHE IIスコアの情報が得られ、他院ICU転出例およびICU入室2日以内の感染を除いた9301件を得られた。ICU内獲得感染症の90%はICU入室14日以内にみられたことから、さらにICU在室15日以上を除いた7999件を対象にした。対象はICU内獲得感染症の発症もしくはICU入室14日まで追

跡した。APACHE IIスコアを0～5、6～10、11～15、16～20、21～25、26～30、31以上の7カテゴリーにわけ、多重ロジスティックモデルを用いて、ICU内獲得感染症に対する調整オッズ比と95%信頼区間を求めた。

(3) APACHE IIスコア別のICU在室期間との関係

34施設から16歳以上、ICU在室24時間以上1000時間未満、APACHE IIスコアの情報が得られ、他院ICU転出例を除いた13630件を対象にした。対象の97%はICU在室22日以下であることから、対象は感染症の発症もしくはICU入室22日まで追跡した。APACHE IIスコアにより、0～10(6116件)、11～20(5304件)、21以上(2210件)の3患者群を設定して、各群の感染症発症率を求めた。さらに、追跡期間を0～2日、3～7日、8～12日、13～17日、18～22日の5区間にわけ、感染症の区間別発症率を求めた。増減傾向を調べるために、コクランアミターンの傾向性の検定と回帰分析を実施した。

なお、統計学的解析はSAS version 8.2を使用した。

C 研究結果

(1) 術後患者割合によるICU施設属性との関係

表1はICU内獲得感染症に対する調整ハザード比と95%信頼区間である。タミー変数を使用しない場合、ICU内獲得感染症発症リスクは、性、年齢、APACHE IIスコア、手術、ティハイスを考慮しても、術後患者割合が高いほど高い、有意な関連を認めた。また、環境

要因である術後患者割合と患者要因である手術は共線関係にある可能性を否定できないことから、タミー変数を使用した場合、術後患者 50～79%の手術なしにくらへ、術後患者 80%以上の手術なしと緊急手術か高リスクであることが示された。

(2) APACHE II スコアとの関係

表 2 は ICU 内獲得感染症に対する調整オッズ比と 95%信頼区間である。APACHE II スコアの基準カテゴリーを 0～5、6～10、11～15、16～20 にした場合、基準カテゴリーと隣りあわせのカテゴリー間の有意差を認めたが、APACHE II スコアの基準カテゴリーを 21～25、26～30 にした場合、基準カテゴリーと隣りあわせのカテゴリー間の有意差を認めなかった。

(3) APACHE II スコア別の ICU 在室期間との関係

追跡期間中の感染症発症率は APACHE II スコア 0～10 で 4.1%、11～20 で 12.3%、21 以上で 23.1%であり、APACHE スコアが高いほど高い、有意な傾向を認めた。

図 1 は感染症の区間別発症率である。APACHE II スコア 0～10 では、追跡期間が長いほど発症率が高い、有意な増加傾向を認めた。回帰直線の傾きは 0.0138 ($p < 0.001$) であった (第 5 区間を除いた場合)。APACHE II スコア 11～20 では、有意な増減傾向を認めなかった。回帰直線の傾きは -0.0048 ($p = 0.02$) であった。APACHE II スコア 21 以上では、追跡期間が長いほど発症率が低い、有意な減少傾向を認めた。回帰直線の傾きは -0.0179 ($p = 0.01$) であった。

D 考察

ICU 収容患者の院内感染のリスク要因についてはこれまで数多くの研究が行なわれ、内部要因として疾患、重症度、免疫抵抗力、その他の患者要因、外部要因として手術、ティハイブ、その他の侵襲的処置、設備、診療スタッフ、ケアプロセス、リスクマネージメントシステム、その他の環境要因が指摘されている^{1,2)}。サーベイランス データを正しく評価するために、リスク要因の扱いを明確にする必要があり、本研究では、とくに、(1) 術後患者割合による ICU 施設属性との関係、(2) APACHE II スコアとの関係、(3) APACHE II スコア別の ICU 在室期間との関係を検討した。

(1) 術後患者割合による ICU 施設属性との関係では、術後患者 80%以上の手術なしと緊急手術か高リスクであることが示され、環境要因である術後患者割合との関連を認めた。サーベイランス・データを評価するにあたり、患者要因にくわえ、環境要因を考慮する必要があると考えられる。本研究では、術後患者割合を環境要因の代替指標にしたか、施設ごとに、ICU の利用目的や利用方法が異なること、リスク要因の分布や影響が異なることか関係しており、今後、術後患者割合の背景にある要因を明らかにすることか期待される。本年度、JANIS 参加施設を対象にした質問紙調査を実施して、施設情報を収集した。次年度以降、サーベイランス データをマージして、ICU 内獲得感染症と環境要因の関係を検討する予定である。

(2) APACHE II スコアとの関係では、ICU 内獲得感染症発症リスクは、従来、考えられて

いるように、APACHE II スコアが高いほど高いといえず、APACHE II スコア 25 までは APACHE II スコアが高いほど高いか、26 からはプラトーになることが示された。また、(3) APACHE II スコア別の ICU 在室期間との関係では、ICU 内獲得感染症発症リスクは、従来、考えられているように、ICU 在室期間が長いほど高いといえず、APACHE II スコア 0~10 では ICU 在室期間が長いほど高いが、APACHE II スコア 11~20 では変わらず、APACHE II スコア 21 以上では ICU 在室期間が長いほど低いことが示された。サーベイランス データを評価するにあたり、APACHE II スコアや ICU 在室期間により層別化するなどの工夫が求められる。

E 参考文献

- 1 Fridkin SK, Welbel SF, Weinstein RA
Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit *Infect Dis Clin North Am* 1997,11 479-496
- 2 Nosocomial infection rates for interhospital comparison limitations and possible solutions *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991,12 609-621

表 1 ICU 内獲得感染症に対する調整ハサート比と 95%信頼区間

(A) タミー変数を使用しない場合

	ハザード比 (95%信頼区間)
ICU	
術後患者49%以下	0.78 (0.62 - 0.97)
術後患者50-79%	1.00 (reference)
術後患者80%以上	1.46 (1.22 - 1.75)
性(対男性)	0.77 (0.65 - 0.91)
年齢	
16-44歳	1.00 (reference)
45-54歳	0.78 (0.58 - 1.07)
55-64歳	0.92 (0.70 - 1.20)
65-74歳	0.93 (0.72 - 1.19)
75歳以上	0.84 (0.64 - 1.10)
APACHEスコア	
0-10	1.00 (reference)
11-20	1.67 (1.34 - 2.09)
21以上	2.52 (1.99 - 3.19)
手術	
なし	1.00 (reference)
待機手術	0.95 (0.76 - 1.18)
緊急手術	1.24 (1.03 - 1.50)
デバイス	
人工呼吸器	1.70 (1.28 - 2.28)
中心静脈カテーテル	1.16 (0.87 - 1.54)
尿路カテーテル	1.20 (0.77 - 1.88)

(B) タミー変数を使用しない場合

	ハザード比 (95%信頼区間)
ICU	
術後患者49%以下	なし 0.77 (0.57 - 1.04)
	待機手術 0.61 (0.22 - 1.65)
	緊急手術 1.02 (0.71 - 1.46)
術後患者50-79%	なし 1.00 (reference)
	待機手術 1.16 (0.87 - 1.54)
	緊急手術 1.13 (0.87 - 1.46)
術後患者80%以上	なし 1.55 (1.10 - 2.18)
	待機手術 1.27 (0.98 - 1.65)
	緊急手術 2.03 (1.56 - 2.65)
性(対男性)	0.77 (0.65 - 0.91)
年齢	
16-44歳	1.00 (reference)
45-54歳	0.78 (0.58 - 1.06)
55-64歳	0.92 (0.70 - 1.21)
65-74歳	0.93 (0.72 - 1.20)
75歳以上	0.85 (0.65 - 1.12)
APACHEスコア	
0-10	1.00 (reference)
11-20	1.67 (1.34 - 2.09)
21以上	2.54 (2.01 - 3.22)
デバイス	
人工呼吸器	1.71 (1.28 - 2.28)
中心静脈カテーテル	1.14 (0.86 - 1.52)
尿路カテーテル	1.22 (0.78 - 1.91)

表 2 ICU 内獲得感染症に対する調整オッズ比と 95%信頼区間

APACHE スコア	APACHEスコアの基準カテゴリー		
	0-5 オッズ比 (95%信頼区間)	6-10 オッズ比 (95%信頼区間)	11-15 オッズ比 (95%信頼区間)
0-5	1.00 (reference)	0.62 (0.41 - 0.95)	0.38 (0.26 - 0.58)
6-10	1.60 (1.05 - 2.45)	1.00 (reference)	0.62 (0.47 - 0.80)
11-15	2.61 (1.73 - 3.93)	1.63 (1.24 - 2.12)	1.00 (reference)
16-20	3.85 (2.53 - 5.85)	2.40 (1.82 - 3.16)	1.48 (1.16 - 1.88)
21-25	5.75 (3.73 - 8.86)	3.59 (2.68 - 4.82)	2.21 (1.70 - 2.87)
26-30	5.67 (3.56 - 9.04)	3.54 (2.51 - 4.99)	2.18 (1.59 - 2.98)
31以上	7.35 (4.48 - 12.07)	4.59 (3.13 - 6.72)	2.82 (1.98 - 4.03)

APACHE スコア	APACHEスコアの基準カテゴリー		
	16-20 オッズ比 (95%信頼区間)	21-25 オッズ比 (95%信頼区間)	26-30 オッズ比 (95%信頼区間)
0-5	0.26 (0.17 - 0.40)	0.17 (0.11 - 0.27)	0.18 (0.11 - 0.28)
6-10	0.42 (0.32 - 0.55)	0.28 (0.21 - 0.37)	0.28 (0.20 - 0.40)
11-15	0.68 (0.53 - 0.86)	0.45 (0.35 - 0.59)	0.46 (0.34 - 0.63)
16-20	1.00 (reference)	0.67 (0.52 - 0.87)	0.68 (0.50 - 0.93)
21-25	1.49 (1.15 - 1.94)	1.00 (reference)	1.01 (0.74 - 1.40)
26-30	1.47 (1.08 - 2.01)	0.99 (0.72 - 1.36)	1.00 (reference)
31以上	1.91 (1.34 - 2.72)	1.28 (0.89 - 1.83)	1.30 (0.87 - 1.93)

※性、年齢、手術、ディハイスを調整した

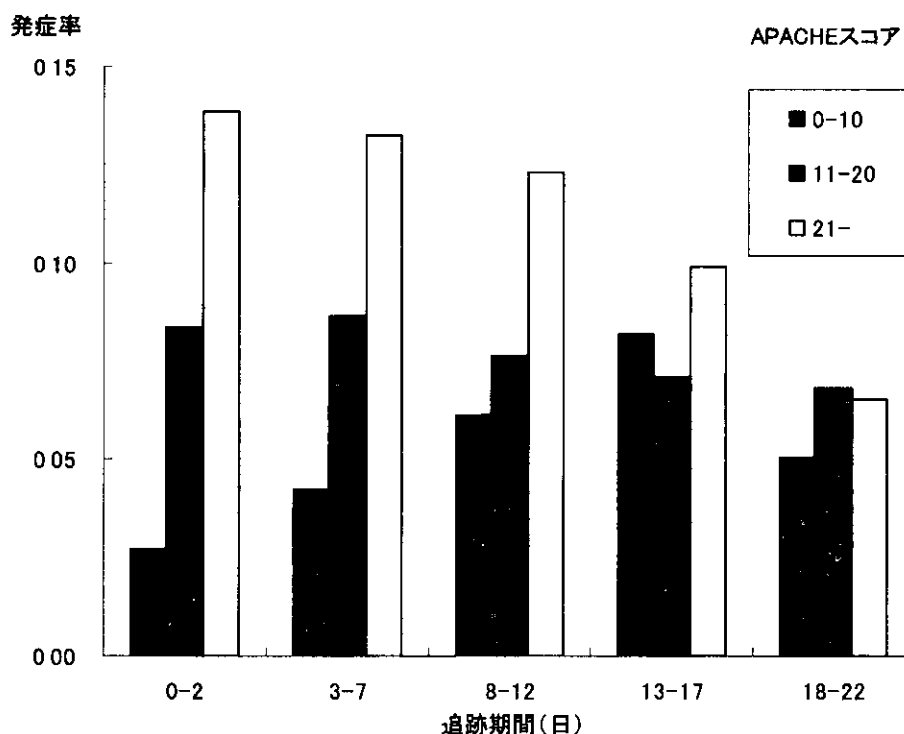


図 1 感染症の区間別発症率

F 研究発表

1 論文発表

- ① 須賀万智, 吉田勝美, 武澤純, 荒川宣
親 ICU 施設属性と ICU 内獲得感染症
の関係 環境感染 2004 (印刷中)

2 学会発表

- ① 43 須賀万智, 吉田勝美, 武澤純 ICU
施設属性と ICU 内獲得感染症の関係
第 74 回日本衛生学会 (2004)

G 知的所有権の取得など

なし

閉鎖式吸引と人工呼吸器関連肺炎

分担研究者 星邦彦 東北大学附属病院集中治療部 助教授

研究要旨

CDC ガイドラインでは、人工呼吸器関連肺炎の予防目的には、閉鎖式吸引と開放式吸引のいずれを優先すべきかについては勧告されていないが、東北大学病院重症病棟では閉鎖式吸引を導入後、挿管時間と、肺炎発生率が減少している印象を受けた。そこで、導入前後における VAP の発生率の変化を retrospective に調査した。

閉鎖式吸引、開放式吸引で VAP の発生率（開放式 15.17/1000 日 閉鎖式 27.43/1000 日）に変化は見られなかった。閉鎖式吸引は、死亡率の減少（開放式 22/74 閉鎖式 12/92 $p < 0.05$ ）に影響している可能性がある。閉鎖式吸引だけでは VAP を減少させる事が出来ないため、他の危険因子の予防についても検討が必要である。

A 研究目的

人工呼吸器関連肺炎（Ventilator Associated Pneumonia 以下 VAP）は、気管挿管、人工呼吸管理前に肺炎がなく、気管挿管による人工呼吸開始 48 時間以降に発症する肺炎と定義され、その発症率は 9～24%とされている。VAP を合併する危険率は、人工呼吸 1 日あたり 1%増加し、細菌の供給源は、主に口鼻腔、胃液、人工呼吸器回路、感染巣である事が知られている。確定診断は、一般に発熱、白血球数の増加、 PaO_2 の低下、胸部 X 線写真での異常陰影の出現と持続、膿性気道分泌物などが挙げられる。

閉鎖式吸引法（Closed Suctioning System）は十数年前より、交叉感染の防止と低酸素血症予防の目的で使用されてきた。VAP の発生率に有意差は認められていないが、患

者周囲の細菌の拡散を検討した報告によると、開放式吸引法（Open Suctioning System）に比べて細菌の拡散は閉鎖式の方が有意に減少しており、交叉感染のリスクを最小限にするためには有用であると考えられると言われている。

当重症病棟では閉鎖式吸引を導入し、3 年目を迎えた。CDC ガイドラインでは、肺炎の予防目的には、閉鎖式吸引と開放式吸引のいずれを優先すべきかについては勧告されていないが、導入後、挿管時間と、肺炎発生率が減少している印象を受けた。そこで、導入前後における VAP の発生率の変化を retrospective に調査した。

B 研究方法

開放式は平成 12 年 4 月 1 日から平成 13 年

3月31日の1年間、閉鎖式は平成14年5月1日から平成15年4月30日の1年間を調査期間とし、48時間以上気管挿管を行った（気管切開を含む）患者166人（開放式74人、閉鎖式92人）を対象とした。

VAPの定義は、胸部レントゲン写真上浸潤陰影を認め、挿管3日目以降の喀痰培養で菌が検出されたものとし、VAPの定義を満たす患者数をretrospectiveに開放式と閉鎖式とで比較検討した。統計は、 χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ の時有意の差ありとした。

（倫理面への配慮）

Retrospectiveなカルテ調査であるため、患者に直接informed conceptをとっていない。

C 研究結果

年齢は開放式59±19歳、閉鎖式60±18歳と有意差はなかった。性別も開放式と閉鎖式で有意差は認められなかった。

VAPにおける死亡数は開放式19例中13例、閉鎖式27例中7例と開放式で有意に多かった。VAP発生率（開放式15.17/1000日、閉鎖式27.43/1000日）に有意差は認められなかった。挿管日数の最頻値は開放式3日、閉鎖式5日であった。

挿管3日目以降に検出された菌は、グラム陽性球菌においてCNSは開放式7人、閉鎖式3人、MRSAは開放式6人、閉鎖式7人であった。グラム陰性細菌においては、エンテロバクターは開放式2人、閉鎖式12人、マルトフィリアは開放式4人、閉鎖式6人、シュートモナスは開放式8人、閉鎖式1人であった。その他の菌では、カンダが開放式3人、閉

鎖式12人であった。

D 考察

閉鎖式吸引導入後、VAPが減少するという報告もあるが、今回の調査では閉鎖式吸引導入後、VAPの発生率は減少していなかった。閉鎖式吸引導入後、死亡数が有意に減少しており、またVAPによる死亡数も減少していた。このことから、閉鎖式吸引導入後VAPの重症度が低下していると考えられたか、今回の検討では明らかになってきなかった。しかし、閉鎖式吸引を導入した事で低酸素血症が予防でき、呼吸、循環への影響が最小限に出来た事も原因の一つと考えられ、閉鎖式吸引の導入がICU入室患者の転帰に有効であった可能性が高いと言える。

VAPの危険因子として交叉感染以外に、口腔内環境、気管チューブ、栄養チューブ、体位、人工呼吸器回路などが挙げられる。当重症病棟ではVAPの予防として気管チューブのカフ上持続吸引、カフ上洗浄、NTIの廃止、1日3回の口鼻腔洗浄を施行しており、今後感染率がどのように変化していくのか検討したい。

E 結論

閉鎖式吸引、開放式吸引でVAPの発生率に変化は見られなかった。閉鎖式吸引は、死亡率の減少に影響している可能性がある。閉鎖式吸引だけではVAPを減少させる事が出来ないため、他の危険因子の予防についても検討が必要である。

ICU, NICUにおける感染症の起因菌として問題となる多剤耐性菌に関する検討

分担研究者 荒川宜親 国立感染症研究所細菌第二部 部長

研究要旨

感染症に対する防御能力の低下した重症患者が収容される機会の多い集中治療室(ICU)、新生児集中治療室(NICU)において、院内感染症の原因と成りうる起因菌の種類や薬剤耐性の報告状況について文献的に情報を検索し解析した。その結果、これまで、院内感染症の原因菌として警戒されている *S. aureus* のみならず、最近、国内で同時多発性の血流感染症の原因となった *Serratia* や *Enterobacter* などに近縁の、腸内細菌科の *Escherichia* (大腸菌群) や *Klebsiella* (肺炎桿菌など) における基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)の産生株、特にブドウ糖非発酵菌の代表である *Pseudomonas* (緑膿菌) などのグラム陰性桿菌で多剤耐性に関する報告が急増しており、ICU や NICU では、今後それらの蔓延に対し一層の警戒と対策が必要である事が強く示唆された。また、従来より院内感染症の起因菌として警戒されている緑膿菌の近縁の菌種である *Acinetobacter* については、国内では未だ認知度が低い菌種であるが、海外では、ICU などにおける院内感染症や人工呼吸器関連肺炎の起因菌として警戒されつつあり、近年、院内感染等に関連する多数の論文が発表されるに至っている。したかつて、国内でも今後 MRSA や緑膿菌などとともに多剤耐性を獲得した *Acinetobacter* や ESBL などの特殊な酵素を産生し、広域β-ラクタム薬に耐性を獲得した *Klebsiella* 属や *Escherichia* 属などの動向を監視しつつ、薬剤耐性の獲得状況などの問題とも関連させつつ、院内感染症対策の対象菌種として警戒していく必要がある。

研究協力者

山根一和 国立感染症研究所 細菌第二部

鈴木里和 国立感染症研究所 細菌第二部

柴田尚宏 国立感染症研究所 細菌第二部

の種の細菌による院内感染症は、以前より臨床現場ではしばしば遭遇する感染症であるが、それらの多くは術後の患者や人工呼吸器を装着された患者など感染防御能力の低下した患者における感染症であり、特に最近、多剤耐性を獲得した株による感染症が問題となっている。そこで、感染防御能力の低下した患者が収容される機会の多い ICU, NICU においてどのような菌種や耐性菌による感染症が、主に海外の医療施設において問題となっているかを、文献検索により解析、検討した。

A 研究目的

近年、国内の医療施設でセラチアやエンテロハクター、緑膿菌などによる同時多発的の血流感染とそれに伴う死亡事例や MRSA 感染死亡事例などかマスコミ等で報道され、社会的な関心事となっている。こ

B 研究方法

Staphylococcus や、緑膿菌 (*Pseudomonas*) など ICU や NICU における感染症の起因菌として問題となりつつある細菌の菌種名に、「intensive care unit」や「nosocomial infection」など複数のキーワードを組み合わせて PubMed (NCBI) のデータベースを検索した。同時に、菌種毎に感染症に関する論文数を積算し、また、文献の発表件数などを経年的に整理した。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヒト由来の試料や個人情報を扱わず、既に公開された文献的な情報についての解析が主体であるため、倫理面の問題は発生しない。

C 研究結果

検索の結果を、表 1 に示す。

「nosocomial infection」と「ICU」、「NICU」、「SICU」を掛け合わせ、さらに、院内感染症の起因菌として問題となりうる菌種毎に、それに関連する報告件数をカウントしたところ、グラム陽性菌では予想通り「*Staphylococcus*」が最も多く、それぞれ、590, 143, 43 件であった。次いで、VRE の親株である「*Enterococcus*」が多く、それぞれ、128, 16, 7 件であった。その他、報告が多い菌種は、「*Streptococcus*」や、近年、抗菌薬関連下痢症の起因菌として欧米で問題視されている「*Clostridium difficile*」などが上位にランクされていた。

一方、グラム陰性菌では、「*Pseudomonas*」が最も多く、それぞれ、505, 48, 32 件であり、その次には、「*Klebsiella*」が多く、それぞれ、295, 85, 11 件であった。また、近年海外で BAP などの起因菌として問題となっている、「*Acinetobacter*」も、それぞれ、237, 24, 21 件と多く報告されていた。その

他、「*Escherichia*」、「*Enterobacter*」、「*Serratia*」が上位を占めていた。

他方、特に NICU では、新生児の敗血症や髄膜炎の起因菌として良く知られている、「*Streptococcus agalactiae*」や一般的な腸内細菌である「*Enterobacter cloacae*」、皮膚常在菌である「*Staphylococcus epidermidis*」に関連した報告件数か、ICU や SICU と比へ相対的に高かった。また、ウイルスでは、「enterovirus」と関連する報告件数か、ICU や SICU と比へ NICU では相対的に高かった。

細菌の薬剤耐性などの属性に関する比較を表 2 に示す。特記すべき事としては、NICU では「*Staphylococcus*」で「coagulase negative」と関連した報告件数が高かった。一方、ICU では、「*Pseudomonas*」と比へ最近問題視されている「*Acinetobacter*」において「multidrug-resistance」に関連した報告件数か相対的にも実質的にも高かった。他方、第三代セファロsporin に耐性を付与する「ESBL, extended-spectrum β -lactamase」に関しては、「*Klebsiella*」において、他の菌種より相対的に報告件数が高かった。

ICU と「nosocomial-infection」に関連した主たる菌種の報告件数の年次経過を図 1 に示す。VRE の親菌種である「*Enterococcus*」や近年 BAP などの起因菌として問題となっている「*Acinetobacter*」の報告件数は、1989 年以降増加しているか、「*Staphylococcus*」、「*Pseudomonas*」、「*Klebsiella*」などでは、1989 年以前も年間数十例の報告が見られており、1989 年以降、増加率の上昇が見られた。

ICU の感染症に関連して「ESBL」や「Multidrug-resistance」に関する報告は、1988 年以前には殆ど見られなかったか、1989 年以降年々

増加している事が確認された。(図2)

ICU においては、1984 年以降「nosocomial infection」との関連で報告件数に増加傾向が見られるが、その増加は「methicillin-resistance」いわゆる MRSA の増加を反映している事が示唆された。

(図3)

緑膿菌「*Pseudomonas*」に関して言えば、1989 年以降、「imipenem-resistance」や「fluoroquinolone-resistance」に関連する報告が漸増傾向にあるか、特記すべき事としては 1989 年以降、「multidrug-resistance」に関する報告が「*Pseudomonas*」に関連して急増していることである。(図4)。

D 考察

易感染性の重症患者が収容される機会の多い ICU や NICU では、感染症への対策が特に重要とされておりそこで働く医師や看護師の感染症対策に対する意識レベルにも高いものがある。しかし、現在でも感染症対策の主眼は MRSA 対策に置かれているところも少なく無いのが現状と考えられる。たしかに、MRSA による院内感染症や術後感染症については深刻なものもあり、我が国で実施されている「院内感染対策サーベイランス事業」の集計でも、ICU 部門では MRSA 感染症の件数が首位を占めている。しかし、今回の調査では、「*Pseudomonas*」に関連する報告も「*Staphylococcus*」に関連する報告とほぼ同等の件数が検索でカウントされている。この事実は、国内の ICU では、「*Pseudomonas*」による感染症が実際に少ないのか、あるいはそれに対する認識が低いのかの何れかが考えられる為、その食い違いに関する詳しい調査解析が必要と考えられる。

海外では、1989 年以降、*Acinetobacter* に関する報告が急増しているが、国内の論文を検索しても *Acinetobacter* に関する文献は少ない。

Acinetobacter は、人工呼吸器関連性肺炎(BAP)の起原菌として海外で問題となっており、しかも、カルハペネムやフルオロキノロンに耐性を獲得した株による院内感染が問題となっているか、国内では未だ認知度が低く、MRSA や *Pseudomonas* 程には問題視されていない事を反映しているものと推察される。国内では、既にメタロ-β-ラクタマーゼ(MBL)を産生しカルハペネムに高度耐性を獲得した *Acinetobacter* も各地の医療施設で分離されており、今後の動向に警戒が必要と考えられる。

また、抗菌薬の投与後に下痢症を発症する「抗菌薬関連下痢症」や「偽膜性大腸炎」の起原菌として知られている *Clostridium difficile* に関連した報告も、ICU の感染症に関連して多く見られ、我が国では、未だ本菌種に対する認知度は低いか、今後の動向に注意する必要がある。

表1に示すことく、NICU では ICU と比へ、*Streptococcus agalactiae* や *Enterobacter cloacae*, *Haemophilus influenzae*, enterovirus と関連した「nosocomial-infection」の論文数が相対的に多くなっている。この事実は、NICU では、後の3菌種のような「市中感染症」の起原菌による院内感染症にも留意する必要がある事を示している。

表2に示すように、NICU では、「coagulase negative」の「*Staphylococcus*」に関連する報告が高い傾向が見られる。この事実は、湿潤な新生児の皮膚や臍、鼻腔などに「表皮ブドウ球菌」などが定着しやすい事を反映しているものと考えられるが、最近、メチリン耐性表皮ブドウ球菌(MRSE)なども MRSA と同様に問題視されつつあり、特に新生児領域では、監視が必要であろう。一方、ICU では、「multidrug-resistance」と「*Acinetobacter*」に関連する報告件数が、「*Pseudomonas*」より相対的に高くなっており、今後、我が国でもその動向に監視が必要と考えられる。また、同様に、「*Klebsiella*」

では、「ESBL」に関連する報告が相対的に高くなっており、これは、ICU以外の病棟、病室でのESBL産生菌の増加を反映したものと考えられ、海外の報告では、1989年以降、ESBLに関連する報告が急増しており、今後、我が国のICUに於いても、動向を監視すべき菌種に加える必要かあろう。

特記すべき事は、1994年以降、「*Pseudomonas*」で「multidrug-resistance」に関連する報告が急増している事である。我が国では、既にレボフロキサシンなどのフルオロキノロンに耐性を獲得した株が2割程度に達しており、またMBLを産生することによりカルハペネムに高度耐性を獲得した株が各地から分離されている。さらに、我々の予備的調査では、最近、16S rRNAを産生することにより、アミカシンやトラマイシンのみならずアルヘカノンに対しても広範にかつ高度耐性を獲得した*Paeruginosa*が、国内の複数施設で分離検出されており、この種の新耐性株がICUやNICUに侵入しないように、監視を強化するとともに、今後の動向を特に警戒する必要がある。

E 結論

ICUやNICUには、感染症に対する防御能力の低下した患者（児）が収容・治療されるため、特に感染症対策が重要である。ICUでは、MRSAのみならず多剤耐性獲得した菌種による感染が問題と成るか、特に緑膿菌や*Acinetobacter*などに関する報告件数が海外でこの10年間に急増しており、我が国でもこれらの動向に特に注意する必要がある。また、*Klebsiella*などの腸内細菌では、ESBL産生株の増加を警戒する必要がある。一方、NICUでは、コアグラーゼ非産生のフトウ球菌属の報告件数が多く、また理由は不明であるが*Enterobacter cloacae*と関連する報告が多く見られる。したがって、MRSAの

みならずそれらの菌種に対する監視と対策が今後必要になると考えられる。

F 健康危険情報

ICUでは、特に多剤耐性を獲得した菌種に対する警戒が必要となっているか、1994年以降、緑膿菌や*Acinetobacter*における多剤耐性に関連する報告が海外で急増しており、また、*Klebsiella*などの腸内細菌科では、第三世代セファロスポリンに耐性を付与するESBLを産生する株に関連する報告が多い。さらに、抗菌薬関連下痢症などの起因菌であり、芽胞を形成する為、消毒に抵抗する*C. difficile*に対しても警戒が必要である。一方、NICUでは、MRSA以外に、コアグラーゼ陰性のフトウ球菌属（いわゆるCNS）に関連する報告が多くなっており、また、*Enterobacter cloacae*に関連する報告件数も多くなっている。

したがって、ICUやNICUでは、これまでのようにMRSAに主眼を置いた対策に加え、特に多剤耐性や消毒薬抵抗性を獲得した複数の菌種に対し視点を広げた対策が必要となっている。

G 研究発表

- 1 論文発表
なし
- 2 学会発表
なし

H 知的所有権の出願・登録状況

- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
なし

表1 ICU, NICU で院内感染症と関連して報告の多い主な菌種と件数

病原体種名	nosocomial infection		
	ICU	neonatal-ICU	surgical-ICU
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus</i>	590	143	43
<i>aureus</i>	483	76	36
<i>epidermidis</i>	88	41	9
<i>haemolyticus</i>	12	9	2
<i>Enterococcus</i>	128	16	7
<i>faecalis</i>	42	3	3
<i>faecium</i>	37	4	0
VCM-resistance	37	6	2
<i>Streptococcus</i>	94	31	3
<i>pneumoniae</i>	30	2	1
<i>pyogenes</i>	10	2	0
<i>agalactiae</i>	13	12	0
<i>Clostridium</i>	33	7	0
<i>difficile</i>	26	5	0
<i>perfringens</i>	1	0	0
グラム陰性菌			
<i>Pseudomonas</i>	505	48	32
<i>aeruginosa</i>	375	36	26
<i>putida</i>	1	0	0
<i>fluorescens</i>	1	0	0
<i>Acinetobacter</i>	237	24	21
<i>baumanni</i>	91	10	10
<i>calcoaceticus</i>	44	7	6
<i>Alcaligenes</i>	8	0	0
<i>Klebsiella</i>	295	85	11
<i>pneumoniae</i>	154	49	7
<i>oxytoca</i>	15	0	0
<i>Escherichia</i>	167	39	12
<i>Enterobacter</i>	149	50	7
<i>cloacae</i>	59	29	1
<i>aerogenes</i>	20	4	1
<i>Serratia marcescens</i>	106	33	8
<i>Citrobacter freundii</i>	6	2	0
<i>Haemophilus</i>	28	5	2
その他			
<i>Candida</i>	209	60	16
<i>entetovirus</i>	17	12	0
<i>scabies</i>	1	0	0

表2 主な菌種の属性による検索結果

病原体種名	ICU	ICU×nosocomial infection	NICU	NICU×nosocomial infection
グラム陽性菌				
<i>Staphylococcus</i>	1042	590	262	143
meticillin-resistance	225	147	53	34
coagulase-negative	208	122	98	54
<i>Enterococcus</i>	220	128	35	16
vancomycin-resistance	57	37	7	6
<i>Streptococcus</i>	287	94	84	31
penicillin-resistance	10	2	3	0
multidrug-resistance	6	3	6	0
グラム陰性菌				
<i>Pseudomonas</i>	816	505	72	48
multidrug-resistance	43	30	3	3
β-lactamase	36	20	1	1
ESBL	17	8	0	0
MBL	2	1	0	0
<i>Acinetobacter</i>	364	237	34	24
multidrug-resistance	59	47	6	6
β-lactamase	19	6	0	0
ESBL	6	2	0	0
MBL	2	1	0	0
<i>Klebsiella</i>	485	295	142	85
multidrug-resistance	42	31	12	10
β-lactamase	94	62	18	14
ESBL	59	43	16	13
MBL	2	1	0	0
<i>Escherichia</i>	328	167	86	39
multidrug-resistance	15	9	1	0
β-lactamase	37	21	2	1
ESBL	23	13	1	0
MBL	2	1	0	0
その他				
<i>Str alagactiae</i>				12
<i>H influenzae</i>				5
<i>B pertussis</i>				1
<i>N meningitidis</i>				1
entrovirus				12
influenza				7
measles				1

ESBL, extended-spectrum-β-lactamase, MBL, metallo-β-lactamase

図1 院内感染に関連した主な菌種の報告件数

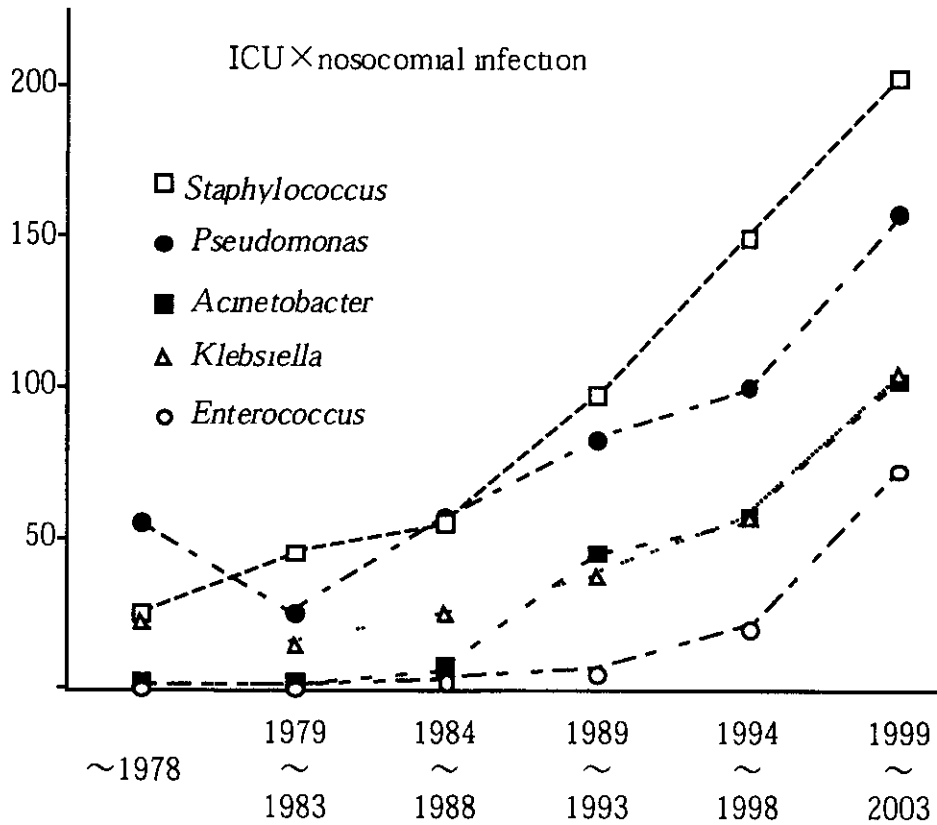


図2 ICU分離菌におけるESBLとMDRの報告件数の推移

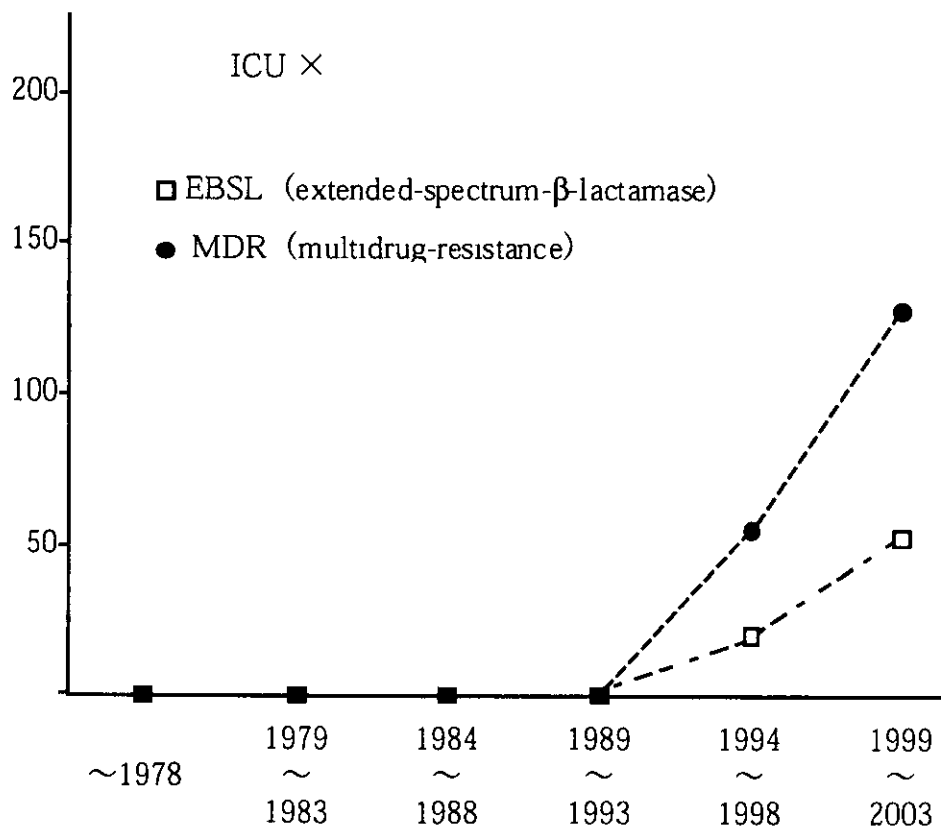


図3 ICUと*Staphylococcus*と院内感染に関連したメチシリン耐性関連報告件数の推移

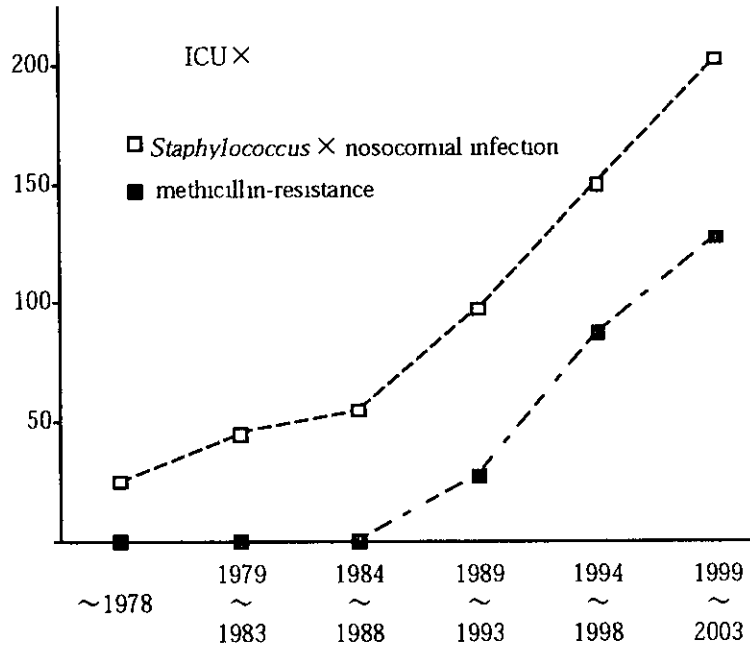
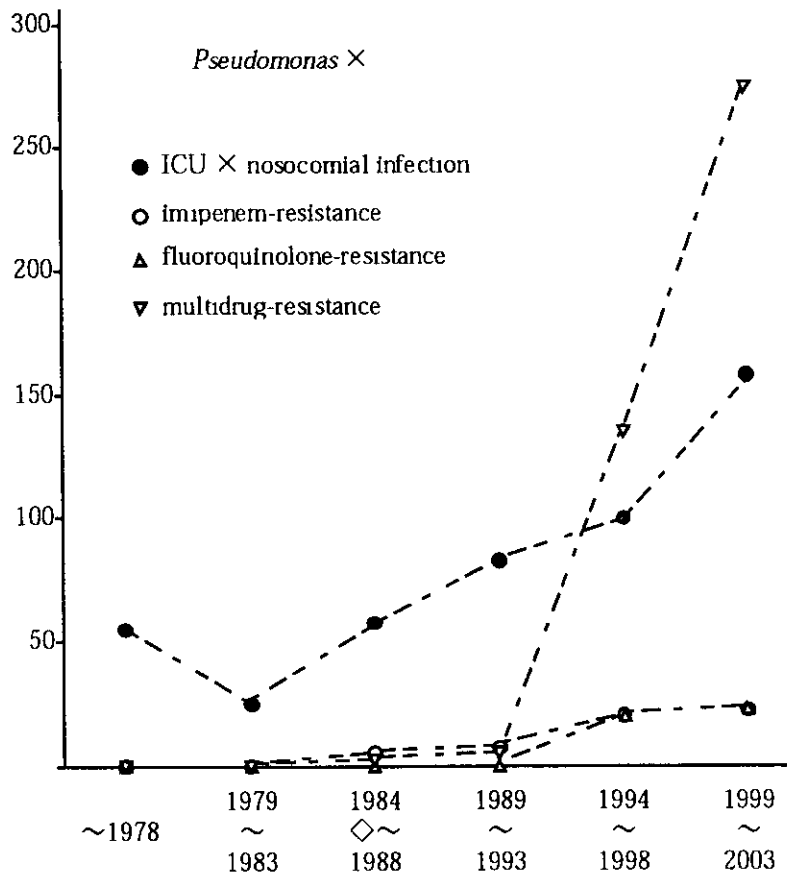


図4 ICUと*Pseudomonas*に関連した耐性に関する報告件数の推移



腎障害患者におけるバンコマイシン血中濃度測定の有用性

分担研究者 境田康二 船橋市立医療センター麻酔科集中治療科 科長

研究要旨

今回、バンコマイシンの血中濃度を測定し、その値から薬物動態解析を行い、バンコマイシンの適切な投与量を決定するため、ピーク濃度とトラフ濃度からシミュレーションを行った。特に、腎不全による透析施行患者においてバンコマイシンの副作用の合併を抑えながら、安全に使用するためには、血中濃度（ピーク、トラフ）から薬物動態解析を行い、投与量を適宜、変更することにより適正な抗生物質投与が必要である。現在保険適応がない血中濃度測定であるが今後の検討が望まれる。

A 研究目的

重症患者を治療する集中治療室においては、日和見感染により MRSA に罹患することは、避けることはできない。こういった症例の中には腎障害を有し、CHDF（持続緩徐式血液濾過透析）あるいは HD（血液透析）などの対外補助を必要とする患者も少なくない。バンコマイシンは通常投与量が 2.0g/day であるが、腎不全患者では 0.5g/週が望ましいとされている。しかし、体内に残存したバンコマイシンの濃度により聴覚障害、腎障害などが発生することより、厳密な管理が必要である。患者の状態により合併症の発生しないようなバンコマイシンの投与量を決定できるかを本研究により検討した。

B 研究方法

当センター集中治療室入室患者において腎

機能正常患者、CHDF 施行患者 2 例でバンコマイシン投与直前、投与 1 時間後の血中濃度を測定し、この値をもとに VCM-TDM on Excel Ver 2.03 の解析ソフトを用い、薬物動態のシミュレーションを実施し、VCM の投与計画を実施した。

C 研究結果

1) 腎機能正常患者（グラフ 1）

腎機能正常患者にバンコマイシン 1g を 12 時間毎に投与した場合の血中濃度の推移である。ピークが $32 \mu\text{g/ml}$ 、トラフが $9.7 \mu\text{g/ml}$ と推奨濃度内で推移している。

2) 腎機能障害患者 1（グラフ 2）

61 歳、女性の多発外傷による腎不全患者である。CHDF を施行しているため Cre が 1.57mg/dl であるが、無尿状態である。

初期はバンコマイシン 500mg を 12 時間毎に

投与した。血中濃度測定によりトラフが $25.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、ピークが $39.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この結果よりトラフが高いためハンコマイシンの投与方法の変更をシュミレーションした。

3) 腎機能障害患者 2 (グラフ 3)

71歳、男性の急性膵炎による腎不全患者である。CHDFを施行しているため Cre が $1.83 \text{mg}/\text{dl}$ であるが、無尿状態である。

初期はハンコマイシン 500mg を8時間毎に投与した。血中濃度測定によりトラフが $4.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、ピークが $5.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この結果よりトラフ、ピークとも高いためハンコマイシンの投与方法の変更をシュミレーションした。

D 考察

1) ハンコマイシンの推奨濃度について

ハンコマイシンの推奨濃度であるか2つの濃度が言われている。まずトラフと呼ばれるハンコマイシン追加投与直前の濃度でこの値が $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ を下回れば腎障害の可能性は低くなると言われている。次にピークと呼ばれるハンコマイシン投与1~2時間後の濃度でこの値が $25\sim 40 \mu\text{g}/\text{ml}$ の間に収まっていれば聴覚神経障害の可能性が低くなると言われている。

つまりVCM投与によりピークとトラフの間で血中濃度が推移すれば、ハンコマイシンの副作用である腎障害、聴覚障害を気にすることなく、薬効を期待できることになる。

2) ピークとトラフから今回の3症例を検討してみる。

第1例目の腎機能正常患者であるがハンコマイシン 1g が12時間毎の投与に対して、ピ

ークが $32 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、トラフが $9.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ とそれぞれ推奨濃度内で推移しているため、この投与量を継続していれば副作用の発生なく、ハンコマイシンの薬効が期待できる。

次に第2例目の腎不全患者であるかCHDFを施行しているために Cre の値は正常範囲内であるが無尿状態である。当初はハンコマイシン 500mg を12時間毎に投与していたが、血中濃度測定によりトラフが $25.4 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、ピークが $39.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この結果よりトラフが高いためハンコマイシンの投与方法の変更をシュミレーションした。ハンコマイシン 500mg を24時間毎の投与に変更すれば推奨濃度内に入ってくるかわかり、投与方法を変更した。

第3例目の腎不全患者であるか第2例目同様、CHDFを施行しているため Cre の値はそれ程高くはないが無尿状態である。

初期はハンコマイシン 500mg を8時間毎に投与した。

血中濃度測定によりトラフが $4.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、ピークが $5.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。この結果よりトラフ、ピークとも高いため、投与方法の変更が必要であった。ハンコマイシン 500mg を24時間毎の投与に変更すれば推奨濃度内に入ってくるかわかり、投与方法を変更した。予測トラフは $8 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、予測ピークが $20 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

3) 集中治療室においては腎不全患者は循環動態が不安定な場合、CHDFを施行しながら治療が行なわれている。急性腎不全は可逆性であり、原疾患の治療のために腎障害を作ることかあってはならない。また持続鎮静下で治療が行なわれることか多いため、患者からの

直接の訴えを聞くことも難しい。日和見感染により MRSA に感染することは起こりえることであり、ハンコマイシンを使用せざるを得ないことも間々ある。今回のような血中濃度測定は副作用の発生を防きながら薬効を期待できるため、臨床の現場においては非常に有用な情報である。現在、ハンコマイシンの血中濃度測定は保険適応がなく、病院からの費用で検査を行なっているのが現状である。今後の改善を期待したい。

E 参考文献

- 1 Goebel J, Ananth M, Lewy JE
Hemodiafiltration for vancomycin overdose in a neonate with end-stage renal failure *Pediatr Nephrol* 1999, 13 423-5

- 2 Yamaoka K, Tanigawara Y, Nakagawa T, et al A pharmacokinetic analysis program(multi) for microcomputer *J Pharmacobiodyn* 1981, 4 879-85
- 3 Tan CC, Lee HS, T1 TY, et al
Pharmacokinetics of intravenous vancomycin in patients with end-stage renal failure *Ther Drug Monit* 1990, 12 29-34

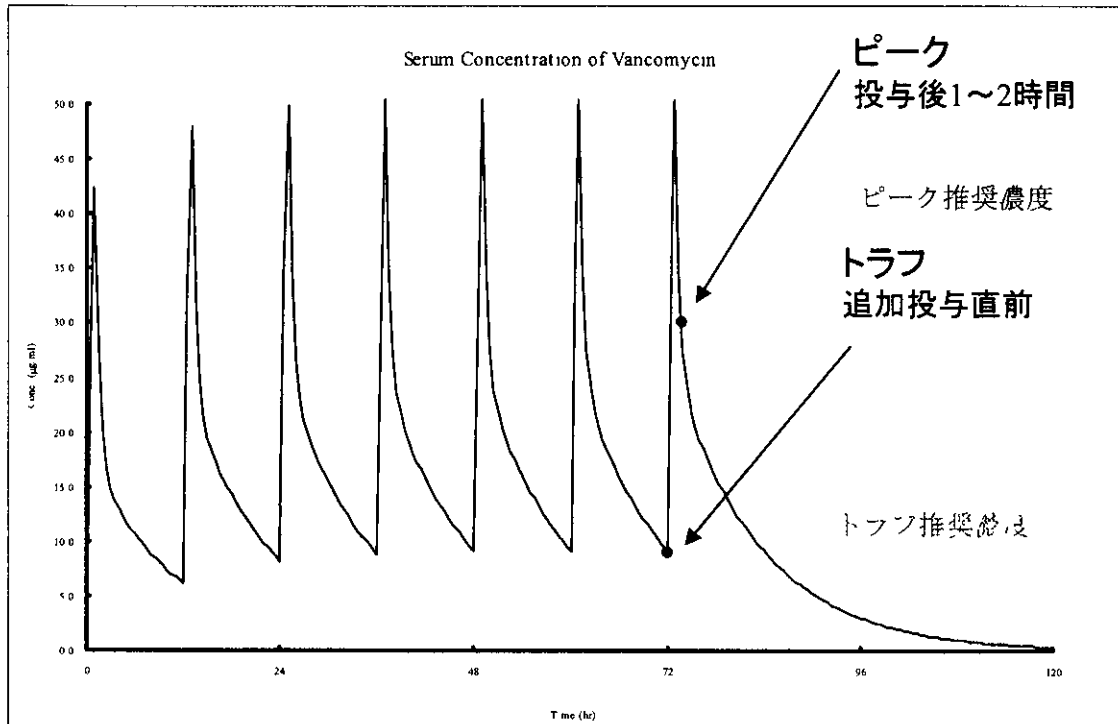
F 研究発表

なし

G 知的所有権の取得など

なし

グラフ 1



グラフ 2

