

## A. 研究の目的

新生児医療においては、患児が易感染性であるために、感染症の管理、予防は重要な事項である。今回の研究では、重要細菌感染症、重症真菌感染症の発症予防に関する検討を行った。

まず、NICU内の細菌分離状況を把握することで、ために、細菌検査室に提出された臨床検体からの細菌の分離状況を調査し、菌種の推移を明らかにした。また細菌分離状況に加えて、重症細菌感染症を併発した症例についての検討を行った。平成17年度では、MRSA保菌者数が増加し、MRSAカテーテル感染を発症した児も認められたため、保菌抑制対策を見直すために、NICU内のMRSA保菌状況、伝播状況について検討を行った。

超低出生体重児の管理においては、細菌感染症に加えて、真菌感染症の合併は予後を左右する重篤な問題であるため、超低出生体重児に対してフルコナゾール(FLCZ)予防投与を行い、その有効性と副作用の有無について検討を行った。

## B. 研究の方法

### 名古屋大学医学部附属病院 NICU の背景

NICU加算病床3床と後方病床14床の計17床で運用している。大学病院であることから、早産児/低出生体重児が少なく、胎児診断された先天性疾患や未熟児網膜症の手術例が多い傾向にある。NICU専属医師は4名であり、2ヶ月毎にローテートする若手医師1~2名が診療に加わる。看護師は合計16名、3交代制で夜勤帯は準夜勤、深夜勤ともに2名である。

### 名古屋大学医学部附属病院 NICU の感染対策の現状

医療従事者はNICU入室に際し専用スリッパに履き替え、帽子と予防衣を着用し、7.5%ポピドンヨード液または4%クロルヘキシジン液で手洗いを行う。患児に触れる前後で手洗いを行い、使い捨て手袋を使用する。患児の両親は手洗いを行い、患児には素手で触れる。体に触れる物品はできる限り個別に用意をする。共用を避けられない超音波装置のプロブは毎回サララップで覆い、体重計、沐浴槽は毎回消毒する。MRSA保菌児はNICU入口から遠い場所に集中させ、MRSA保菌児に触れる時は、両親を含めアイソレーションガウンを着用する。看護師の勤務内受け持ちは、基本的に保菌児と未保菌児で分ける。

### 平成15年における当院NICUの細菌分離状況の検討

平成15年1月1日~12月31日に名古屋大学医学部附属病院周産母子センター新生児集中治療室(NICU)に入院した患者からの細菌分離状況について検討を行った。検体採取部位としては、入院時は皮膚擦過、胃液、(症例により血液)であり、週1回の定期培養は鼻腔粘液・便と鼻腔粘液・皮膚擦過を隔週で行った。また、挿管されている患者については、気管洗浄液も検体として採取した。また、期間中に重症細菌感染症を併発した症例について、その臨床経過を検討した。

### 平成17年における当院NICUのMRSA水平伝播状況の検討

H17年3月～9月に当院NICU入院し、培養検査でMRSAが分離された患者とした。入院時は皮膚擦過、胃液、(症例により血液)の培養検査を行った。また、退院まで週1回、鼻腔粘液、便/皮膚擦過、(症例により気管洗浄液)の培養検査を行った。Pulsed field gel electrophoresis法、コアグラゼ型、TSST(toxic shock syndrome toxin)-1の有無、エンテロトキシン型にて株を分類した。

#### FLCZの予防投与についての検討

2000年1月～2004年3月までに大垣市民病院に入院した在胎27週未満の超早産児は38例であり、胎児水腫にて死亡した1例と先天性心疾患を合併した2例を除外した。2002年4月からFLCZの予防投与を開始したが、投与を受けなかった3例を除いた13例(予防投与有り群)と、対照として予防投与開始以前の19例(予防投与なし群)を比較検討した。

FLCZは3mg/kg/dayの投与量を生後2週間以内は日齢0から2日おきに、生後2週間以降は1、2日おきを基本として点滴静注した。投与中止基準は経腸栄養が十分に確立し、中心静脈ラインを用いた輸液が中止できるまでとし、主治医が判断した。

真菌感染は抗生剤に反応のない感染兆候に加え、真菌培養結果が陽性で、 $\beta$ -D-グルカン値の上昇を参考に最終的に診断した。真菌感染とは判断されずに真菌が検出された場合を保菌例とし、感染例と合わせて真菌検出例とした。

予防投与前後の対象児について出生前後の臨床因子、急性期管理方法を比較し、真菌感染合併率と真菌検出率、真菌以外の感

染症合併率、死亡率、NICU退院時までの合併症(症候性動脈管開存症、頭蓋内出血、消化管病変、慢性肺疾患、未熟児網膜症)の有無を検討した。FLCZの副作用として臨床症状の他に、生後1ヶ月未満での白血球増加(白血球数20,000/ $\mu$ L以上)、白血球減少(白血球数5,000/ $\mu$ L未満)、肝機能障害、腎機能障害(血清クレアチニン1.5mg/dL以上)の有無について検討した。

#### 倫理面への配慮

本研究は、通常の臨床検査にて得られたデータを蓄積したものであり、その過程において個人を特定する事がないように配慮した。

#### **C. 研究結果**

##### 平成15年における当院NICUの細菌分離状況の検討について

期間中に当院NICUへ入院した患者数は190名で、そのうち入院中に1回以上の細菌培養検査を提出した患者数は103名であった。細菌検査室に提出された検体の総数は1540検体で、そのうち1種類以上の細菌が分離された検体は1139検体であった。

菌種の内訳は Coagulase negative staphylococci (CNS):309株, Methicilline-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE):279株, *Staphylococcus aureus*:238株, *Enterococci*:150株, *Enterobacteriaceae*:117株, *Streptococci*:72株, Methicilline-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA):51株, Methicilline-resistant coagulase negative *Staphylococci* (MRCNS):50株, *Klebsiella pneumoniae*:45株, *E.coli*:30株, そ

の他であった。

期間中の重症細菌感染症例は4患者（6事例）であった。

- ・ 事例1. 在胎期間23週0日 出生体重656g 男児:出血後水頭症にて外ドレナージを施行中、日齢215にカテーテル感染を起こした。CRP20.1mg/dl、白血球数は10700/μlであり、起炎菌はMRSEであった。
- ・ 事例2. 事例1と同一患者:日齢267に頻回の嘔吐あり。CRPが11.9mg/dlで尿の混濁を認めた。尿路感染症を疑ったが、尿培養は陰性であった。
- ・ 事例3. 在胎期間25週1日 出生体重594g 男児:症候性動脈管開存症の外科的結紮術後、日齢25にCRPが0.9mg/dl、血小板数が5.1万/μlとなった。抗生剤の開始とともに経皮的中心静脈カテーテルを抜去したところ、検査所見は速やかに改善した。しかしながら、カテーテルの先端からは、細菌は検出されなかった。
- ・ 事例4. 事例3と同一患者:日齢68にCRP2.9mg/dl、白血球数3700/μl、血小板数18.6万/μlであり、臨床的に気管内分泌物の増加、呼吸状態の悪化があり、呼吸器関連感染症が疑われた。気管分泌物からは *Streptococci sp.* が検出された。
- ・ 事例5. 在胎期間27週3日 出生体重1136g 男児:出血後水頭症にてリザーバー留置を行い、間欠的髄液ドレナージを施行していた。日齢48に活気不良であり、CRPが5.2mg/dl、白血球が11200/μlであった。抗生剤開始後は速やかに状態が改善をした。血液培養から

*Staphylococcus aureus* が検出された。

- ・ 事例6. 在胎期間36週3日 出生体重2712g 女児:先天性魚鱗癬様紅皮症の患者。日齢21にCRP4.0mg/dlと上昇しており、抗生剤の治療を開始した。足底採血部位がびらんしている以外は、臨床症状は認めなかった。治療開始後に、速やかに検査所見は改善した。足底の皮膚、血液から *Staphylococcus aureus* が検出された。

#### 平成17年における当院NICUのMRSA水平伝播状況の検討

PFGEでMRSA株を7種類に分けることができた。4,5型は複数の患児から分離され、交差伝播が疑われた。4型の保菌児は7月にすべて退院したが、9月に再び新しく分離され、患児同士が交差しない時期を認めた。5型は4例で分離されたが、1例は他院からの持ち込みであった。

NICU内の100箇所に対して環境培養を行い、9箇所(9%)でMRSAが検出された。検出場所は、キーボード、MRSA用レントゲンプロテクター、床、MRSA用沐浴槽であり、キーボード、電話といった複数の人が頻りに接触する箇所で目立った。PFGEでは4型、5型であった。

標準予防策、接触予防策の徹底をはかるために、スタッフの再教育を行ったところ、MRSAの保菌者の発症率は減少傾向になった。当院の特徴を鑑みて、小児科医以外にも、小児外科医、整形外科医、脳神経外科医、胸部外科医、眼科医、耳鼻咽喉科医などの関連各科の医師にも感染コントロールの教育を行う予定である。

### FLCZの予防投与についての検討

在胎期間は予防投与無し群が 25 週 4 日 (23 週 2 日～26 週 4 日)、予防投与有り群が 25 週 4 日 (23 週 0 日～26 週 5 日) であった。出生体重は予防投与無し群が 750 g (476～990g)、予防投与有り群が 642 g (514～936g) であった。児の性別とアプガースコア、母体への陣痛抑制剤やステロイド投与、母体における前期破水の有無、母体への抗生剤使用、分娩法等について、両群間に差は認めなかった。胎盤病理組織による診断が行えた予防投与無し群 17 例と予防投与有り群 12 例中、絨毛膜羊膜炎の合併は予防投与無し群 6 例 (35%) と予防投与有り群 8 例 (67%) で、母体臍培養が行われた予防投与無し群 11 例と予防投与有り群 9 例中、真菌検出例は予防投与無し群 2 例 (18%) と予防投与有り群 1 例 (11%) で有意差は認めなかった。

人工換気療法、経末梢的中心静脈カテーテルの使用等に有意差は認めなかったが、出生後のステロイド使用と臍動静脈カテーテルの留置が前期でより多く施行され、予防投与有り群で高濃度の保育器内加湿がより長期間なされていた。

真菌感染症合併例は予防投与無し群 7 例 (37%) で死亡例が 4 例みられたのに対し、予防投与有り群は 1 例も認めず、有意に減少していた。予防投与無し群の死亡例の半数に真菌感染が関与しており、真菌感染を認めなかった予防投与有り群では生命的予後が改善していた。予防投与有り群は真菌検出例が 1 例も認めなかったのに対し、予防投与無し群の真菌検出例は 10 例(53%)で、検出された真菌はすべてカンジダ属であり、

そのほとんどが *Candida albicans* で、他には *Candida glabrata* も認められた。真菌以外の感染症の合併について両期間に差は認めなかった。

消化管病変が予防投与無し群の 8 名 (42%) から予防投与有り群の 1 例(8%)に有意に減少していた。治療を要した症候性動脈管開存症は予防投与無し群の 3 例(16%) から予防投与有り群の 8 例(62%)に有意に増加していた。その他の主要な合併症について差は認めなかった。

臨床症状に明らかに異常をきたした症例はなく、生後 1 ヶ月未満における白血球数の増加 (予防投与無し群 13 例、予防投与有り群 6 例)、白血球数減少 (予防投与無し群 5 例、予防投与有り群 0 例)、肝機能障害 (予防投与無し群 1 例、予防投与有り群 1 例) などの検査値異常においても、有意差は認めなかった。

### **D. 考察**

平成 15 年における当院 NICU の細菌分離状況は、昨年の本班会議研究にて報告をした平成 14 年の状況と大きな変化はなく、最も多く分離された細菌は CNS であり、MRSE、*Staphylococcus aureus* とそれに続いている。一昨年まで猛威を振るった MRSA については、全体の検出数の約 4%であった。昨年の本班会議研究報告書において、細菌分離状況の変化の原因として、入院患者の変化、スタッフ間の感染対策の徹底化を考察したが、平成 15 年においても、大きな変化がなかったのは、MRSA に関してのみ述べれば、スタッフ間の感染対策が十分浸透していることが最も大きな要因と思われる。

しかしながら、全入院患者の2% (4患者・6事例)が臨床的な重症感染症を併発した。起炎菌は4事例で同定されており、その内訳はMRSEが1例、*Staphylococcus aureus*が2例、*Streptococci sp.*が1例であった。患者のうち3例は、在胎期間が20週台の極低出生体重児であり、かつ、出血後水頭症の外シャント施行中、動脈管結紮術後などの臨床的にも易感染状態にあったと思われた。残りの1例は、成熟児であったが、先天性魚鱗癬様紅皮症が基礎疾患にあり、皮膚における感染防御に問題のある症例であった。このような患者では、いかなる細菌であっても、重篤な感染症をおこす可能性が高いため、NICU内の水平伝播、特に薬剤耐性菌種の伝播には注意を払う必要があると考えられた。

平成17年に、PFGE法にてMRSA株を分類し、水平伝播および保菌状況の分析を行ったところ、同時期に複数の株が検出された。このことは、単なる水平感染(伝播)だけではなく、医療従事者/面会者からの伝播の可能性が示唆された。近年、市中にもMRSA保菌者が増加しており、易感染患者を扱うNICUにおいては、面会者からの伝播の防御は重要な問題と考えられた。

また、夜勤帯の看護師人員不足が重要な問題としてあげられた。患者数：看護師数の比率が高くなれば、MRSA保菌者が増加することを示唆した報告があり、同様に、重症度：看護師数もMRSAにおいては重要な因子と考えられる。当院では、平成17年から重症度の高い患者の数が増加をしてきたため、それまで、対応できていた準夜勤、深夜勤の看護師数では不十分となり、結果

としてMRSA保菌者が増加した可能性も考えられた。

在胎27週未満の超早産児に対するFLCZの予防投与については、真菌感染および検出例を有効に減少させ、これらの児の死亡率を劇的に改善させる結果に寄与することが示された。

真菌感染が減少した最大の理由がFLCZ予防投与と判断した理由は、真菌以外の感染症の発症率には差が認めなかったためである(予防投与無し群37%、予防投与有り群31%)。出生後ステロイド投与も臍帯動静脈カテーテルの使用も真菌感染だけに特異的に関連しているわけではなく、感染症全般に影響するはずである。また、今回の検討対象から除外しているが、予防投与を行っていた期間中にFLCZ予防投与を施行しなかった在胎26週で出生した3例中、1例に真菌感染を発症した。この症例にはステロイドも臍帯動静脈カテーテルも共に使用していなかった。FLCZ予防投与を施行しなかった症例のみに真菌感染合併例を認めたことは、治療時期による相違ではなくFLCZ予防投与の直接的効果を強く示唆すると思われる。

## E. 結論

平成15年の当院NICUにおける細菌分離状況と重症感染症症例について検討した。分離された菌種は、平成14年とほぼ同様であり、CNSが約30%を占めていた。重症感染症を併発した例は、2% (4患者・6事例)であった。感染症例の起炎菌はMRSE(1例)、*Staphylococcus aureus* (2例)、*Streptococci sp.* (1例)であった。患児はいずれも、易感染性で

あった。

H17年の当院 NICU における MRSA 保菌状況および伝播状況について調査した。

PFGE 法にて同時期に複数の MRSA 株の存在が確認され、水平感染だけでなくスタッフ、両親からの感染の可能性が示唆された。新たな MRSA 感染対策は導入していないが、手洗いなどの標準予防策、接触予防策を徹底することにより、MRSA の保菌状況は改善傾向となった。

超早産児に対する FLCZ の予防投与が真菌感染合併を有効に減少させ、その予後を改善させた。真菌感染症の頻度が高い施設では超早産児の予後を改善させる安全で、かつ有効な対策となりうると考えられた。

#### F. 健康危機状況

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, Kanegane H, Suzuki C, Oshiro M, Hayakawa M. et al. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(9):782-5.
2. Kawada J, Kimura H, Ito Y, Ando Y, Tanaka-Kitajima N, Hayakawa M, et al. Evaluation of systemic inflammatory responses in neonates with herpes simplex virus infection. *J Infect Dis* 2004;190(3):494-8.
3. Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, Ohshiro M, Kato Y, Matsuura O, et al.

Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay. *Pediatrics* 2003;111(6 Pt 1):1333-6.

4. Hayakawa M, Kimura H, Ohshiro M, Kato Y, Fukami E, Yasuda A, et al. Varicella exposure in a neonatal medical centre: successful prophylaxis with oral acyclovir. *J Hosp Infect* 2003;54(3):212-5.
  5. Hayakawa M, Kato Y, Takahashi R, Tauchi N. Case of citrullinemia diagnosed by DNA analysis: including prenatal genetic diagnosis from amniocytes of next pregnancy. *Pediatr Int* 2003;45(2):196-8.
  6. Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, Kato Y, Ohshiro M, Tauchi N, et al. Nutritional state and growth and functional maturation of the brain in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 1):991-5.
  7. 早川昌弘. 輸液に関するギモン Q&A 輸液量. *Neonatal Care* 2005 ; 18 巻 : 696-699 頁
  8. 早川昌弘. 【これからの周産期医療】 新生児科医の立場から. *現代医学* 2003 ; 51 巻 : 23-27 頁
  9. 早川昌弘. 母乳の保存方法が低出生体重児への CMV 経母乳感染に影響する可能性. *Herpes Management* 2003 ; 7 巻 : 6 頁
- ##### 2. 学会発表
1. Hayakawa M, Sato Y, Okumura A, et al. The relationship of perinatal/neonatal

factors and EEG findings in intrauterine growth retardation

2. 1<sup>st</sup> congress of Asian Society of Pediatric Research. November 2005. Tokyo
3. 早川昌弘, 奥村彰久, 中山淳, 早川文雄, 細野治樹, 長谷川正幸, 竹本康二, 大城誠, 服部哲夫, 加藤有一. 超低出生体重児の背景脳波の検討(第5報) 子宮内胎児発育不全児の周産期因子との関連. 2005年7月 第41回日本周産期・新生児医学会 福岡
4. 早川昌弘, 奥村彰久, 中山淳, 早川文雄, 細野治樹, 長谷川正幸, 竹本康二, 大城誠, 服部哲夫, 加藤有一. 超低出生体重児の背景脳波の検討(第6報) 子宮内胎児発育不全児の新生児期因子との関連. 2005年7月 第41回日本周産期・新生児医学会 福岡
5. 早川昌弘, 深見英子, 加藤有一, 安田彩子, 奥村彰久, 大城誠, 早川文雄. 超低出生体重児と背景脳波の検討(第4報) 子宮内胎児発育との関連について. 第39回日本新生児学会 2003年7月 横浜

#### H. 知的財産権の出願・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

### Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表



### 研究成果の刊行に関する一覧表

著者氏名	論文タイトル	発表誌	巻号	ページ	出版年
須賀万智、吉田勝美、武澤純	I 多施設共同研究によるICUの施設特性と院内感染の関係	環境感染	20	24-30	2005
Takezawa J	Antibiotic Cycling in the ICU	Crit Care Alert	12	93-96	2005
須賀万智、吉田勝美、武澤純	ICU患者におけるAPACHEスコアと感染症発症率の関係	環境感染	20	200-204	2005
須賀万智、吉田勝美、武澤純	多施設共同研究における院内感染率の分母の比較－ICUの肺炎に注目して－	環境感染	20	133-138	2005
真弓俊彦、有嶋拓郎、高橋英夫、武澤純	エビデンスに基づいた周術期感染対策－ガイドライン、システマティックレビュー、メタナリスからの最新の知見	日本腹部救急医学会雑誌	25	721-729	2005
小野寺陸雄 武澤 純	DPC と病院感染対策の経済効果	Inf Control	14	892-897	2005
武澤 純	(1)院内感染と臨床指標 (2)人工呼吸管理に関する臨床指標	臨床指標の実際－医療の質をはかるために－（じほう）	各論	43-59	2005
Suka M, Yoshida K, Uno H, Takezawa J.	Incidence and outcomes of ventilator-associated pneumonia in Japanese intensive care units: the Japanese Nosocomial Infection Surveillance System	Inf Cont Hosp Epid			印刷中
Suka M, Yoshida K, Takezawa J.	A practical tool to assess the incidence of nosocomial infection in Japanese intensive care units: the Japanese Nosocomial Infection Surveillance System.	J Hosp Inf			印刷中
北島博之	産科病棟の混合化に関する実態からみた正常新生児病棟におけるMRSA感染の危険	助産雑誌	59	30-38	2005

北島博之, 近藤 乾, 志賀清悟, 側島久典, 中村友彦, 宮澤廣文	新生児集中治療室 (NICU) における院内感染対策サーベイランス項目の検討	日本未熟児新生児学会雑誌	17	89-97	2005
Suka M, Yoshida K, Takezawa J	Impact of Intensive Care Unit-Acquired Infection on Hospital Mortality in Japan:A Multicenter Cohort Study	Envir Health Prev Med	9	53-57	2004
Takezawa J	Hospital Mortality and ICU-Acquired Infection	Crit Care Alert	12	20-24	2004
須賀万智、吉田勝美、武澤 純、荒川宜親	ICU 内院内感染による医療負担の評価	環境感染	9	389-394	2004
須賀万智、吉田勝美、武澤 純、荒川宜親	ICU 施設属性と ICU 内院内感染の関係	環境感染	9	395-400	2004
Suka M, Yoshida K, Takezawa J	Association between APACHE II Score and Nosocomial Infection in Intensive Care Unit Patients:A Multicenter Cohort Study	Envir Health Prev Med	9	262-265	2004
武澤 純	包括評価と院内感染対策	化学療法の領域	20	627-634	2004
武澤 純	第3章 2 人工呼吸器関連肺炎防止 第5章 2 カテーテル関連血流感染対策	国立大学医学部附属病院感染対策協議会編 病院感染対策ガイドライン		66-78 108-151	2003
井上善文、武澤 純	高カロリー輸液など静脈点滴注射剤の衛生管理に関する指針	Evidence-based Medicine 診療ガイドライン解説集:からだの科学増刊 (日本評論社)		57-61	2003