

## 【原著・臨床】

## 中心静脈カテーテル感染の治療方針に関する検討

花谷 勇治<sup>1)</sup>・小平 進<sup>1)</sup>・浅越 辰男<sup>1)</sup>・宜保 淳一<sup>1)</sup>・戸枝 弘之<sup>1)</sup>・川上小夜子<sup>2)</sup><sup>1)</sup>帝京大学医学部第1外科\*<sup>2)</sup>同 附属病院検査部

(平成11年9月30日受付・平成11年12月3日受理)

最近10年間に留置した中心静脈カテーテル(CVC)2,202本を対象とし、CVC感染の重症度判定と治療方針について検討した。CVC留置中に38℃以上の発熱を認め、他に明らかな感染源がなく、CVC先端培養が陽性的場合、あるいはCVC抜去により72時間以内に解熱した場合にCVC感染陽性と判定した。CVC感染で血圧低下(収縮期血圧90mmHg以下)および/あるいは合併症(急性腎不全、心不全、呼吸不全、眼内炎)を呈した症例を重症と判定した。CVC感染発生率は10.6%(233本)で、このうち15.5%(36本)が重症化した。性別、年齢、基礎疾患の良悪、併存症の有無、CVC留置期間により重症化率に有意差を認めなかった。発熱からCVC抜去までの期間が72時間を超えると重症化率が25.9%と有意に高率となった( $P<0.05$ )。最高体温が39℃以上で、白血球数が10,000/mm<sup>3</sup>以上の場合には重症化率が36.7%と有意に高率であった( $P<0.001$ )。CVC感染からの検出菌はグラム陽性球菌(GPC)が42.0%、真菌が39.5%、グラム陰性桿菌(GNR)が16.6%であった。GPCとGNRの半数以上がいわゆる耐性菌であり、適切な抗菌薬の選択にはCVC先端および血液の培養が必須と考えられた。検出菌の年次推移をみると、真菌の有意の減少を認めた( $P<0.01$ )。単独菌検出例での重症化率はGPC 2.6%、GNR 40.0%、真菌26.5%で、GPCの重症化率は有意に低率であった( $P<0.01$ )。CVC感染の重症化予防のため、CVC早期抜去の重要性が再確認された。体温が39℃以上で白血球数が10,000/mm<sup>3</sup>以上の症例は中等症と判定し、重症に準じて取り扱う必要があると考えられた。軽症はCVC抜去のみで経過をみてよいが、中等症と重症はCVC抜去とともに抗菌薬投与を開始すべきと考えられた。CVC感染の治療にはカルバペネムを第一選択とし、血中β-D-グルカン定量が陽性的場合にはアゾールを併用する必要があると考えられた。症状の改善が得られない場合あるいは重症化する場合には、vancomycinを併用すべきと考えられた。

**Key words:** catheter-related infection, central venous catheter, assessment of severity, catheter removal, empiric chemotherapy

中心静脈カテーテル(CVC)感染は菌血症を伴う病態であり、重症化して治療に難渋することもまれではない。CVC感染の発生を予防するためさまざまな対策が講じられているが、その一方、不幸にして感染が発生した際の適切な対処法も重要な検討課題と思われる。今回、われわれはCVC感染の重症度判定と治療方針について検討したので報告する。

### I. 対象と方法

1987年から1996年までの10年間に留置したCVC2,202本(1,671例)を対象とした。CVC留置中に38℃以上の発熱を認め、他に明らかな感染源がなく、CVC先端培養が陽性的場合、あるいはCVCの抜去により72時間以内に解熱した場合にCVC感染陽性と判定した。CVC感染例のうち血圧低下(収縮期血圧90mmHg以下)および/あるいはなんらかの合併症(急性腎不全、心不全、呼吸不全、眼内炎など)を認めた症例を重症と判定した。

CVC感染例について、性、年齢、基礎疾患の良悪、

併存症(糖尿病、肝硬変、膠原病、慢性腎不全)の有無、CVC留置期間(CVC感染の発症時期)、発熱からCVC抜去までの期間、CVC抜去前の最高体温および最高白血球数と重症化率との関係を検討した。また、CVC感染例から検出された菌種と上述の諸因子および重症化率との関係を検討した。

統計学的検定には $\chi^2$ 検定を用い、 $P<0.05$ を有意差ありとした。

### II. 成績

CVC感染頻度は2,202本中233本(10.6%)あるいは1,671例中215例(12.9%)であった。CVC感染陽性の233本中36本(15.5%)あるいは215例中32例(14.9%)が重症化し、10例(4.3%あるいは4.7%)が死亡した。重症と判定した内訳は、血圧低下29例、急性腎不全9例、続発性肺炎5例、心不全2例、呼吸不全1例、DIC1例、MOF4例、心内膜炎1例、眼内炎1例であった(重複あり)。

CVC 感染陽性例の性別、年齢、基礎疾患の良悪、併存症の有無によって重症化率に有意差を認めなかった (Table 1)。また、CVC 留置期間 (CVC 感染の発症時期) と重症化率との間にも有意の関係は認めなかった (Table 2)。

発熱から CVC 抜去までの期間が 72 時間以内の症例の重症化率は 10% 前後であったが、72 時間を越えた症例の重症化率は 25.9% と有意に高率となった ( $P < 0.05$ )。発熱から CVC 抜去までの時間を 24, 48, 72 時間に規制すると、重症化率はそれぞれ 2.1%, 6.9%, 9.0% になると試算された (Table 3)。

CVC 抜去前の最高体温が 39°C 未満および/あるいは最高白血球数が 10,000/mm<sup>3</sup> 未満の場合の重症化率は 10% 以下であったが、最高体温が 39°C 以上で最高白血球数が 10,000/mm<sup>3</sup> 以上の場合の重症化率は 36.7% と有意に高率であった ( $P < 0.001$ , Table 4)。

CVC 感染陽性と判定した 233 例中 173 例 (74.2%) に細菌学的検査を行い、このうち 121 例 (69.9%) から 157 株を検出した。121 例中単独菌検出例が 98 例 (81.0%) を占めていた。検出菌の内訳をみると、グラム陽性球菌 (GPC) と真菌が 40% 前後を占め、グラム陰性桿菌 (GNR) は 16.6% に過ぎなかった。GPC では coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) がもっとも多く、このうち半数以上 (16 株) がメチシリン耐性株であった。GNR では *Pseudomonas aeruginosa* が 9 株ともっとも多く、他のブドウ糖非発酵菌を含めると GNR の半数以上を占めた。検出菌の経時的推移をみると、真菌は 1987 年から 1990 年には過半数を占めていたが、1991 年以降は有意に減少していた ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。GNR は 15% 前後で大きな変動を認めなかったが、GPC は次第に高率となり、1994 年以降は 57.1% に達した (Table 5)。

Table 1. Clinical background factors and severity of disease

Background factors	Rate of severe cases
Sex: male	15.5% (23/148)
female	13.4% (9/67)
Age: ~69 y	14.2% (21/148)
70 y~	16.4% (11/67)
Disease: malignant	16.3% (26/160)
benign	10.9% (6/55)
Complications: (+)	18.6% (8/43)
(-)	14.0% (24/172)

Table 2. Time of onset and severity of disease

Time	~14 days	~28 days	~42 days	43 days~	Total
Rate					
Rate of severe cases	13.9% (10/72)	19.3% (17/88)	12.2% (5/41)	12.5% (4/32)	15.5% (36/233)

Time of onset: period from catheter insertion to the onset of febrile episode

臨床的背景因子 (性、年齢、基礎疾患の良悪、併存症の有無) と検出菌種との間に有意の関係は認めなかった。また、感染の発症時期と検出菌種との間にも有意の関係は認めなかった。単独菌検出例を対象に検出菌種別の重症化率をみると (Table 6), GPC 検出例の重症化率は 2.6% で、GNR 検出例 (40.0%) および真菌検出例 (26.5%) のそれに比べ有意に低率であった ( $P < 0.01$ )。検出菌種と最高白血球数との間には有意の関係を認めなかったが、最高体温が 38.9°C 以下の場合には GPC が ( $P < 0.01$ ), 39.0°C 以上の場合には真菌が ( $P < 0.05$ ) 有意に高率に検出されていた (Table 7)。

### III. 考 察

CVC 感染では全身状態が悪化することは少なく、CVC の抜去により速やかに軽快し、臨床的に問題にならないと思われがちである。しかし、CVC 感染はあくまでも菌血症を伴う病態であり、重症化して治療に難渋したり、死亡する症例があったとしても不思議ではない。われわれの集計では CVC 感染例の 15.5% に血圧低下やなんらかの合併症を認め、4.3% が死亡しており、临床上注意を要する病態であることが再確認された。

CVC 感染陽性の 233 本を対象に検討した結果、性別、年齢、基礎疾患の良悪、併存症の有無、CVC 留置期間 (CVC 感染の発症時期) は重症化の要因とはならないと考えられた。

CVC の抜去に関しては議論が多い。CVC を抜去すれば、速やかに感染の軽快が得られるだけでなく、CVC 感染の確定診断と起炎菌の検索が可能となる。逆に、CVC の留置を継続すると、菌血症の再発率や死亡率が

Table 3. Timing of catheter removal and severity of disease

#### 1) Crude rate of severe cases

Period	~24 h	~48 h	~72 h	>72 h
Rate				
Crude rate of severe cases	9.1% (5/55)	16.7% (11/66)	9.3% (5/54)	25.9%* (15/58)

#### 2) Effect of control on timing of catheter removal

Period	~24 h	~48 h	~72 h	No control
Rate				
Cumulative rate of severe cases	2.1% (5/233)	6.9% (16/233)	9.0% (21/233)	15.5% (36/233)

Period: time from the onset of febrile episode of catheter removal, \* $P < 0.05$

Table 4. Body temperature and leukocyte count and the severity of disease

BT & WBC	~38.9°C & ~9,999	~38.9°C & 10,000~	39.0°C ~ & ~9,999	39.0°C ~ & 10,000~
Rate				
Rate of severe cases	7.2% (6/83)	9.7% (3/31)	8.5% (5/59)	36.7%*** (22/60)

BT: body temperature; WBC: number of leukocyte (/mm<sup>3</sup>), \*\*\* $P < 0.001$

Table 5. Organisms isolated from catheter-related infection

Organism \ Period	'87~'90	'91~'93	'94~'96	Total
GPC	27 (35.5%)	23 (43.4%)	16 (57.1%)	66 (42.0%)
CNS	13	14	11	28
MSSA	1	0	1	2
MRSA	10	4	3	17
other GPC	3	5	1	9
GNR	10 (13.2%)	11 (20.8%)	5 (17.9%)	26 (16.6%)
<i>P. aeruginosa</i>	5	3	1	9
<i>Klebsiella</i> spp.	1	4	0	5
<i>E. coli</i>	1	1	0	2
other GNR	1	3	4	8
GPR	0 (0%)	1 (1.9%)	2 (7.1%)	3 (1.9%)
Fungi	39 (51.3%)	18 (34.6%)*	5 (17.9%)	62 (39.5%)
<i>C. albicans</i>	16	4	1	21
<i>C. parapsilosis</i>	11	6	3	20
<i>C. tropicalis</i>	6	2	0	8
other fungi	6	6	1	13

GPC: gram-positive cocci, CNS: coagulase negative staphylococci, MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*,  
MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, GNR: gram-negative rods, GPR: gram-positive rods. \*P<0.05, \*\*P<0.01

Table 6. Organisms isolated and severity of disease

Organism \ Severity	GPC	GNR	Fungi
Severe cases	1 (2.6%)**	4 (40.0%)	13 (26.5%)
Others	37	6	36
Total	38	10	49

GPC: gram-positive cocci, GNR: gram-negative rods,  
Only monomicrobial infections were examined. \*\*P<0.01

有意に高くなる<sup>1-4)</sup>。一方、CVC留置中に発熱を認めた全例でCVCを抜去すると70%の症例はCVC先端培養が陰性であった<sup>5)</sup>ことから、一律なCVC抜去には消極的な考えもある。しかし、この場合にも、非抜去で診断・治療を試みる対象となるのは外科的に挿入されたCVCや輸液ポートであり、非外科的に挿入されたCVCに関しては、他に静脈確保が可能で凝固異常など再挿入のリスクがない場合には、早期の抜去を奨めている<sup>6)</sup>。CVC感染は明らかに医原的な病態であり、このために患者に与える不利益を最小限に止めるよう努力すべきであるとするならば、感染を疑ったCVCは可能な限り抜去すべきであると思われる。今回の検討では、発熱からCVC抜去までの期間が72時間を超えると重症例が有意に高率であったことから、CVC早期抜去の重要性が再確認された。実地臨床では、CVC留置例で発熱が持続したり、重症化した場合に、主治医の判断でCVCを抜去している。もし、発熱から24時間以内に必ずCVCを抜去するよう規制すれば、重症化例が36例(15.5%)から5例(2.1%)にまで減少する可能性があると考えられた(Table 3)。

Table 7. Peak body temperature and organisms isolated

Organism \ BT	~38.9°C	39.0°C~	Total
GPC	23**	15	38
GNR	3	7	10
Fungi	15	34*	49

BT: body temperature, GPC: gram-positive cocci,  
GNR: gram-negative rods  
Only monomicrobial infections were examined. \*P<0.05,  
\*\*P<0.01

CVC感染から検出されるGPCの半数はメチシリン耐性ブドウ球菌であり、GNRの半数以上がブドウ糖非発酵菌であり、さらに真菌が全体の40%を占めることを考慮すると、70%のケースには第一世代あるいは第二世代セフェムが無効と予想される。軽症例ではCVCの抜去のみで軽快する症例が多いため問題とならないが、重症例では抗菌薬の選択が予後を左右する可能性が大きいと思われる。GPCにはMRSAや*Enterococcus*を考慮してvancomycinを、GNRにはブドウ糖非発酵菌を考慮してカルバペネムを、真菌には*Candida*がほとんどであることを考慮してアゾールをそれぞれ選択すべきと思われる。

CVC感染の起炎菌はいわゆる耐性菌が多いため、CVC先端および血液の培養は適切な抗菌薬の選択のために必須である。しかし、検査結果が判明するまでの数日間は経験的に抗菌薬を選択し投与する必要がある。この際、治療の目標とする菌は検出頻度だけでなく、重症化率も考慮すべきと思われる。すなわち、検出頻度ではGPCが圧倒的に高率だが、重症化率は有意に低率であった(37例中1例のみ)。これに対し、GNRは検出頻

度は低いものの重症化率が高く(40.0%)、臨床的にはGPCよりも重視すべきと考えられた。カルバペネムはGMRだけでなく、MRSAを除くGPCにも有効性が期待できることから、CVC感染に対する第一選択薬となりうると思われる。

カンジダは弱毒菌であり、検出されても治療の対象にはならないと考えられていた。しかし、カンジダ単独検出例の重症化率はGMRに匹敵するほど高率であり(26.5%)、CVC感染に関してはカンジダの病原性を見直す必要があると思われる。また、生命予後には関係しないが、CVC感染に続発する真菌性眼内炎は、治療の遅れにより失明の危険性が高まることが指摘されている<sup>7)</sup>。したがって、血中 $\beta$ -D-グルカン定量<sup>8)</sup>などの血清学的補助診断でカンジダの関与が疑われる場合には積極的にアゾールを併用すべきと思われる。なお、当科の集計ではカンジダの検出率が有意に減少しているが、これは三方活栓の使用制限と半閉鎖式輸液回路(I-system)の導入の影響と考えている<sup>9)</sup>。

カルバペネムあるいはカルバペネムとアゾールの併用で効果が得られない場合、あるいは重症化した場合にはVCMを併用する必要がある。なお、重症例に対しては、すべての菌をカバーするため、当初から上記3薬剤の併用を考慮すべきと思われる。

抗菌薬の投与期間については議論が多いが、合併症の併発を認めない場合には解熱後2~3日間で投与を中止してもよいと思われる。一方、合併症を認めた症例に関しては、起炎菌がCNSとGMRの場合には1週間、真菌の場合には2週間、*S. aureus*と*Streptococcus*の場合には4週間の抗菌薬投与を要するとされている<sup>10)</sup>。

最高体温が39℃未満および/あるいは白血球数が10,000/mm<sup>3</sup>未満の症例(CVC感染例の3/4を占める)では重症例が10%以下と少なく、軽症と判定してよいと思われる。これに対し、最高体温が39℃以上で白血球数が10,000/mm<sup>3</sup>以上の症例(CVC感染例の1/4を占める)では重症例が36.7%と有意に高率であったこ

とから、中等症と判定し、重症に準じて取り扱う必要があると考えられた。すなわち、軽症ではCVCの抜去のみで経過を観察し、重症化する場合、あるいは72時間以内に解熱しない場合に抗菌薬を使用すればよい(この時点では起炎菌が判明しているかも知れない)が、中等症と重症ではCVCの抜去とともに抗菌薬治療(empiric chemotherapy)を開始すべきと考えられた。

#### 文 献

- 1) Dugdale D C, Ramsey P G: *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med.* 89: 137~141, 1990
- 2) Raad I, Davis S, Khan A, et al.: Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 13: 215~221, 1992
- 3) Benzera D, Kiehn T E, Gold G W M, et al.: Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med.* 85: 495~498, 1988
- 4) Nguyen M H, Peacock J E, Tanner D C, et al.: Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective observational study. *Arch Intern Med.* 155: 2429~2435, 1995
- 5) Ryan J A, Abel R M, Abbot W M, et al.: Catheter complications in total parenteral nutrition: a prospective study of 200 consecutive patients. *N Engl J Med.* 290: 757~761, 1974
- 6) Baudouin B Y L: The patient with intravascular lines. *Acta Clinica Belgica.* 53: 355~359, 1998
- 7) 秦野 寛: 真菌性眼内炎。治療 72: 909~912, 1990
- 8) 池邨勝美, 池上敬一, 杉本 壽, 他: 合成基質法リムルステストとエンドトキシン特異的テストを用いた深在性カンジダ症の診断と治療効果の判定。外科治療 57: 100~105, 1987
- 9) 花谷勇治, 小平 進, 宜保淳一, 他: 中心静脈カテーテル感染予防対策の効果—当科における最近10年間の検討—。感染症誌 73: 1032~1037, 1999
- 10) Raad I: Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 351: 893~898, 1998

## A consideration on the treatment of central venous catheter-related infection

Yuji Hanatani<sup>1)</sup>, Susumu Kodaira<sup>1)</sup>, Tatsuo Asagoe<sup>1)</sup>, Jun-ici Gibo<sup>1)</sup>,  
Hiroyuki Toeda<sup>1)</sup> and Sayoko Kawakami<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, <sup>2)</sup>Department of Laboratory,  
Teikyo University Hospital, 2-11-1 Kaga, Itabashi-Ku, Tokyo 173-8605, Japan

We examined 2,202 central venous catheters (CVCs) inserted during the past 10 years to assess the severity of CVC-related infection (CRI) and to propose the proper treatment of CRI. Febrile catheterized patients (body temperature above 38°C) were diagnosed as having CRI when the cultures of CVC-tips were positive or when the fever dropped immediately (within 72 hours) after removal of the CVC. Cases were defined as "severe" disease, when they showed hypotension (systolic blood pressure  $\leq 90$  mmHg) and/or complication such as acute renal failure, heart failure, respiratory failure, or ophthalmitis. The rate of CRI was 10.6% (233/2,202), and the rate of severe disease in CRI was 15.5% (36/233). There were no significant differences in the rate of severe disease according to age, sex, underlying disease, concurrent disease, or CVC indwelling time. The rate of severe disease was significantly higher (25.9%) among the patients whose CVCs were removed more than 72 hours after the initial febrile episode ( $P < 0.05$ ). The rate of severe disease was significantly higher (36.7%) in patients whose maximal body temperature was above 39°C and whose WBC counts were more than 10,000/mm<sup>3</sup>. Of the 157 microorganisms isolated from CRI, 42.0% were gram-positive cocci (GPCs), 39.5% were fungi, and 16.6% were gram-negative rods (GNRs). Because more than a half of the GPCs and GNRs were resistant strains, blood and CVC-tips cultures were considered essential for proper choice of antimicrobials. The isolation rate of fungi decreased significantly in the final 3 years ( $P < 0.001$ ). The rate of severe disease in the cases in which GPCs were isolated (2.6%) was significantly lower ( $P < 0.01$ ) than in the cases in which GNRs (40.0%) or fungi (26.5%) were isolated. Early removal of infected CVCs was recognized as being important to prevention of deterioration of CRI. Patients whose body temperature is above 39°C and whose WBC count is more than 10,000/mm<sup>3</sup> were considered to have "moderate" disease and should be treated in the same way as patients with severe disease. Patients with "mild" disease (no complications and BT  $< 39^\circ\text{C}$  or WBC  $< 10,000/\text{mm}^3$ ) may be treated only by removal of infected CVC. In patients with moderate or severe disease, however empiric chemotherapy should be started along with removal of the CVC. The results of this study suggest that carbapenem is the agent of first choice for empiric chemotherapy of CRI. Azole should be added if serum  $\beta$ -D-glucan is positive, and vancomycin should be added when empiric chemotherapy with carbapenem with or without azole is not effective.