



## Nagoya City University Academic Repository

|         |   |
|---------|---|
| 学位の種類   | 博士（看護学）   |
| 報告番号    | 甲第1498号   |
| 学位記番号   | 第15号  |
| 氏名      | 安岡 砂織   |
| 授与年月日   | 平成 27 年 3 月 25 日  |
| 学位論文の題名 | 短期型血液透析用カテーテル関連血流感染予防のための管理システム構築に向けた研究<br>Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection of Patients with Temporary Hemodialysis Catheterization |
| 論文審査担当者 | 主査： 矢野 久子<br>副査： 市川 誠一, 明石 恵子, 薊 隆文   |

氏 名：安岡 砂織

学位の種類：博士（看護学）

学位記番号：第 15 号

学位授与年月日：平成 27 年 3 月 25 日

学位授与の要件：学位規則第 4 条第 1 項該当

論文題目：短期型血液透析用カテーテル関連血流感染予防のための管理システム構築に向けた研究

**Prevention of Catheter-Related Bloodstream Infection of Patients with Temporary Hemodialysis Catheterization**

|         |    |    |       |
|---------|----|----|-------|
| 論文審査委員： | 主査 | 教授 | 矢野 久子 |
|         | 副査 | 教授 | 市川 誠一 |
|         | 副査 | 教授 | 明石 恵子 |
|         | 副査 | 教授 | 薊 隆文  |

## 博士論文要旨

### 1. 諸言

本邦の透析導入患者は、2011 年に 30 万名を突破し年々増加の一途である。血液透析を行うための vascular access の一つとして短期型血液透析用カテーテルがある。このカテーテルは、慢性腎不全の急性増悪時やシャントのトラブル時に緊急的、一時的に 3 週間程度使用され、大量の血流量を維持できるような径が太く、かつ脱血と返血のダブルルーメンになっている。このカテーテルによる血流感染症（catheter-related bloodstream infection, 以下 CRBSI）の発生の原因には、大きく 4 つが考えられており、①輸液の汚染、②ハブやカテーテル内腔への細菌の定着、③カテーテル挿入部の汚染、④遠隔感染巣からの血行性感染がある。CRBSI の症状には、刺入部の発赤や膿性分泌物、圧痛といった局所症状から、発熱や悪寒、戦慄、意識レベルの変化など重篤な全身感染症まであり、場合によっては死亡する。先行研究では、短期型血液透析用カテーテルは、他の vascular access に比べ感染率が極めて高率である。短期型血液透析用カテーテルにおける CRBSI 発症を予防するための課題を明らかにし、管理システムを構築することが急務である。

本研究の目的は、短期型血液透析用カテーテルにおける CRBSI 発症を予防するための管理システム構築を最終目的に、①CRBSI 発症率、生命予後および CRBSI 発症要因を明らかにすること（第一研究）、②CRBSI 発症における起因菌の種類とその伝播経路を明らかにすること（第二研究）である。

## 2. 第一研究 短期型血液透析用カテーテルにおける CRBSI 発症率, 生命予後および CRBSI 発症要因の検討

### 1) 研究期間と対象

研究期間は, 2009 年 11 月~2014 年 6 月までの前向きコホート研究である. 対象は, 2009 年 11 月~2012 年 3 月まで A 病院に入院して, 非カフ型, 非トンネル型の短期型血液透析用カテーテル (以下, カテーテル) を留置および抜去した血液透析患者で, かつ, 研究同意が得られた者である.

### 2) 研究方法

#### (1) 研究協力者の属性

診療録より以下の項目を収集した. 具体的には, 透析導入疾患, 透析歴, 年齢, 性別, 罹患歴 (糖尿病, 担癌の有無), 薬物使用の有無 (ステロイド薬, 抗菌薬), Body Mass Index (BMI), カテーテルの留置目的, 期間, 留置部位, 発熱 (38.0°C以上) の有無, 検査データ (Hb, Alb, BUN, Cr, 細菌培養) およびカテーテル抜去 1 年後の生存状況である.

#### (2) CRBSI 判定と CRBSI 発症率の算出

CRBSI の定義は, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) による「発熱などの炎症症状があり, かつ血液とカテーテル先端培養から同一菌種の検出があり, かつ他に感染巣がない」に準拠した. カテーテル留置中に診察や検査所見などから CRBSI が強く疑われるが, 起炎菌が同定できていない状態で, 主治医が経験的治療を開始した場合には, 「CRBSI 発症疑い」として分類した. この判定は感染症専門医と行ない, CRBSI 発症率 (per 1,000 catheter-day) を算出した.

#### (3) CRBSI 発症・発症疑い群と非発症群間の比較

診療録より収集したデータを CRBSI 発症・発症疑い群と非発症群の 2 群間で比較検討を行った. 統計学的分析は, データの特性に応じて Mann-Whitney U 検定, Fisher の直接法で行った. 生命予後は, カテーテル抜去 1 年後の累積生存率を算出し, 発症・発症疑い群と非発症群の 2 群間で Kaplan-Meier 法で解析し, Log-rank test にて比較検討した.

#### (4) CRBSI 発症の危険因子

相対リスク比 RR (95% CI) は, 2 群間比較により有意差が見られた項目のうち, 患者要因に関する項目のみ選択し算出した. 統計学的解析は, IBM SPSS ver. 22.0 にて行った. 有意水準は 5%未満 (両側検定) を有意差ありとした.

### 3) 倫理的配慮

A 大学医学部倫理審査委員会 (2009 年, ID:21016), A 病院の倫理審査委員会 (2012 年, 24-60), A 大学看護学部倫理審査委員会 (2013 年, ID:24031) および, 名古屋市立大学看護学部研究倫理委員会 (ID:10006) の承認を得た. 研究協力者へは口頭と文書で説明し, かつ文書で同意を得た.

### 4) 結果

#### (1) 対象者の属性

2 年 5 ヶ月間の調査により, 患者 73 名 (カテーテル数 97 本) の研究協力を得た. この内, カテーテル留置時にシャント感染や肺炎などの感染症を合併していた患者 12 名 (カテーテル数 19 本) を解析から除外した. その結果, 61 名 (カテーテル数 78 本) を分析対象とした. 透析導入原疾患は, 糖尿病性腎症 52.5%と全体の半数以上を占めていた. 平均透析歴は 4 年 4 ヶ月, 平均年齢は, 66.1 歳であった.

#### (2) CRBSI 判定と CRBSI 発症率の算出

患者 61 名を発症群, 発症疑い群, 非発症群の 3 群に分類した. 発症群 4 名 (カテーテル数 4 本) は, 細菌培養で血液 (静脈) とカテーテル先端から methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (以下, MSSA)

2名、*Staphylococcus epidermidis* 2名が検出された。CRBSI 発症率は4.2 (per 1,000 catheter-day) であった。発症疑い群は、12名 (カテーテル 21本) であった。非発症群は、45名 (カテーテル 53本) であった。

### (3) CRBSI 発症・発症疑い群と非発症群間の比較

CRBSI 発症・発症疑い群と非発症群間を比較した結果で、有意差があったのは、性別 (男性)、糖尿病罹患、留置目的、留置期間 (5日未満)、Hb、Albであった。

カテーテル抜去1年後の累積生存率の比較のために、生命予後を追跡できた対象者は、発症・発症疑い群10名、非発症群38名であり、このうち両群とも各5名が死亡していた。平均生存日数と標準偏差は、発症・発症疑い群が315±31日、非発症群344±11日であった ( $p<0.05$ )。

### (4) CRBSI 発症の危険因子

CRBSI 発症の危険因子は、性別 (男性)、RR, 1.4 (95% CI, 1.1-1.8)、糖尿病、RR, 1.4 (95% CI, 1.04-1.8)、Hb (7.3g/dl以下)、RR, 2.8 (95% CI, 1.6-4.9) および Alb (2.4g/dl以下)、RR, 3.4 (95% CI, 1.8-6.4) の4項目であった。

## 5) 考察

今回の検討において、発症群のみで算出したCRBSI 発症率は、4.2 (per 1,000 catheter-day) と高率であった。CRBSI を発症するとカテーテル抜去1年後の生存率が低下し、生命予後に影響していた。今回の検討では、CRBSI 発症の危険因子は、Hb が7.3g/dl以下では2.8倍、Alb が2.4g/dl以下では3.4倍の感染リスクであることが明らかとなった。低栄養の改善によるCRBSI 発症予防が重要である。発症群4名の血液とカテーテル先端から検出された菌種は、*S. epidermidis* とMSSAであった。これらは、ヒトの手や皮膚の常在菌である。カテーテル留置を行った直後に、これらの皮膚常在菌が体内の血流に侵入し、CRBSI 発症の起原菌となったことが示唆された。CRBSI 発症における起原菌の種類とその伝播経路を明らかにすることが重要である。

## 3. 第二研究 短期型血液透析用カテーテルのCRBSI 発症における起原菌の伝播経路の検討

### 1) 研究期間と対象

研究期間は、2009年11月～2014年9月までの前向きコホート研究である。対象は、第一研究同様に、2009年11月～2012年3月までA病院に入院して、非カフ型、非トンネル型の短期型血液透析用カテーテル (以下、カテーテル) を留置および抜去した血液透析患者で、かつ、研究同意が得られた者である。

### 2) 研究方法

試料は、接続部、血液、カテーテル刺入部の皮膚、カテーテル先端とした。細菌同定は、マイクロシステム Walk Away™ システム 40/96SI Pos Combo Panel 3.1J Walksheet (SIEMENS) で実施した。伝播経路の検討は、pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) および系統樹解析で行った。

### 3) 倫理的配慮

第一研究同様に、A大学医学部倫理審査委員会 (2009年, ID:21016)、A病院の倫理審査委員会 (2012年, 24-60)、A大学看護学部倫理審査委員会 (2013年, ID:24031) および、名古屋市立大学看護学部研究倫理委員会 (ID:10006) の承認を得た。研究協力者へは口頭と文書で説明し、かつ文書で同意を得た。病原体等の取り扱いについては、A大学病原体等安全管理委員会の承認を得た (2009年, 微承 09-31-30, 2012年, 微承 12-31-51)。

### 4) 結果

対象者61名から、CRBSI 発症群4名と発症疑い群10名 (試料から細菌検出がなかった2名を除く)、

合計 14 名（患者 A～N）を分析対象とした。

#### (1) CRBSI 発症・発症疑い群における試料別菌名と菌株数

全ての試料から、9 菌種 36 株が検出された。最も多かったのは、*S. epidermidis* 16 株（44.4%）、次いで *S. aureus* と *Staphylococcus capitis* 各 5 株（13.9%）であった。血液（カテーテル血、静脈血）からは、5 菌種 10 株が検出された。最も多かったのは、*S. epidermidis* 4 株（40.0%）、次いで *S. aureus* と *Staphylococcus hominis* 各 2 株（20.0%）であった。カテーテル先端からは、4 菌種 9 株が検出された。最も多かったのは、*S. epidermidis* 4 株（44.4%）、次いで *S. aureus* 3 株（33.3%）、*S. capitis* と *Pseudomonas aeruginosa* 各 1 株（11.1%）であった。カテーテル刺入部の皮膚からは、4 菌種 10 株が検出された。最も多かったのは、*S. epidermidis* 6 株（60.0%）、次いで *S. capitis* 2 株（20.0%）、*S. hominis* と *Enterococcus faecalis* 各 1 株（10.0%）であった。接続部（消毒前）からは、4 菌種 7 株が検出された。*S. epidermidis* と *S. capitis* と *Micrococcus* sp. 各 2 株（28.6%）と *Brevibacterium* sp. 1 株（14.2%）であった。消毒後の接続部からは、何も検出されなかった。検出された *S. aureus* は、全て MSSA であった。

#### (2) CRBSI 発症の起因菌の伝播経路の推察

PFGE 解析対象は、血液から細菌が検出され、かつカテーテル先端、カテーテル刺入部の皮膚から同一菌種が検出された患者 A,B,D,E,F の 5 名とした。患者 C は、カテーテル先端の菌株が保存出来なかったため分析から除外した。患者 G,H,I は、血液から細菌が検出されたが、カテーテル先端、接続部から検出された菌種が異なっていたため除外した。

CRBSI 発症群 3 名（患者 A,B,D）の PFGE 解析結果では、患者 A のカテーテル留置 3 日目の血液（静脈血）とカテーテル先端から検出された *S. aureus* は、PFGE のバンドパターンが一致（類似性 100%）した。患者 B のカテーテル留置 3 日目の血液（静脈血）とカテーテル先端から検出された *S. epidermidis* は、バンドパターンが不一致（類似性 19.2%）であった。患者 D のカテーテル留置 3 日目の血液（静脈血）とカテーテル先端から検出された *S. aureus* は、バンドパターンが一致（類似性 100%）した。

CRBSI 発症疑い患者 2 名（患者 E, F）の PFGE 解析結果では、患者 E のカテーテル留置 2 日目の血液（カテーテル血）とカテーテル留置 9 日目のカテーテル刺入部の皮膚から検出された *S. hominis* は、PFGE のバンドパターンが一致（類似性 100%）した。患者 F のカテーテル留置 7,8,22 日目のカテーテル刺入部の皮膚から検出された *S. epidermidis* との間のバンドパターンが一致（類似性 100%）した。この皮膚から検出された 3 株（類似性 100%）とカテーテル留置 22 日目の血液（カテーテル血）から検出された *S. epidermidis* は、バンドパターンが不一致（類似性 42.9%）であった。

#### 5) 考察

本研究では、CRBSI 発症の起因菌は、皮膚常在菌である *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. hominis* などが 91.7% を占めていた。CRBSI 発症の起因菌の伝播経路を PFGE 解析した結果、患者 F の血液から分離された皮膚常在菌とカテーテル刺入部の皮膚から検出された菌株は、同一菌株由来ではなかった（類似性 42.9%）。医療従事者の手指の皮膚常在菌の伝播が示唆された。患者 E の血液から分離された皮膚常在菌とカテーテル刺入部の皮膚から検出された菌株は、同一菌株由来であった（類似性 100%）。カテーテル留置初期に皮膚常在菌が血液に流入した可能性が示唆された。皮膚常在菌の伝播経路を遮断する予防策を講じることが CRBSI 発症を予防するために重要である。

## 4. 結論

対象者の透析導入原疾患は、糖尿病性腎症 52.5% と全体の半数以上を占めていた。平均透析歴は 4 年 4 ヶ月、平均年齢は、66.1 歳であった。発症群は 4 名、発症疑い群 12 名、非発症群 45 名であった。

1. 短期型血液透析用カテーテルの CRBSI 発症率は、4.2（発症群）（per 1,000 catheter-day）と高率であった。CRBSI 発症は留置期間（5 日未満）で有意であった。CRBSI 発症するとカテーテル抜去後 1 年の生命予後に影響していた（ $p < 0.05$ ）。
2. CRBSI 発症の危険因子は、性別（男性）、糖尿病、Hb（7.3 g/dl 以下）、Alb（2.4 g/dl 以下）の 4 項目であった。危険因子を有する患者に対するより厳重な感染予防策の実施が重要である。
3. CRBSI 発症の起原菌は、皮膚常在菌である *S. epidermidis*, *S. hominis* などが 91.7% を占めていた。
4. 患者 E の PFGE 解析結果から、血液（カテーテル血）と皮膚は同一菌株由来（類似性 100%）であった。カテーテル刺入時や透析回路接続時の消毒、接続部開閉時の無菌操作の不備などが推測された。
5. 患者 F の PFGE 解析結果から、異なる時期に 3 回同一菌が検出されたカテーテル刺入部の皮膚と血液（カテーテル血）は同一菌株由来ではなかった（類似性 42.9%）。医療従事者の手指の皮膚常在菌が接続時の無菌操作の破綻による伝播が示唆された。アルコール製剤による手指衛生、接続時の無菌操作の徹底が重要である。

## 審査結果の要旨

短期型血液透析カテーテルは、慢性腎不全の急性憎悪やシャントやグラフトの閉塞時などに緊急的、一時的に挿入される。CRBSI を発症すると、カテーテル抜去 1 年後の生存日数が有意に短期であり、生命予後に影響していた。危険因子としては、性別（男性）RR, 1.4（95%CI, 1.1-1.8）、糖尿病罹患 RR, 1.4（95%CI, 1.04-1.8）、Hb（7.3g/dl 以下）RR, 2.8（95%CI, 1.6-4.9）、Alb（2.4g/dl 以下）RR, 3.4（95%CI, 1.8-6.4）の 4 項目であった。危険因子を有する患者が短期型血液透析カテーテルを留置する場合には、感染予防をより厳重に行う必要があることを明らかにでき、感染予防対策上の重要な知見を得られたと考える。

今回の検討では、CRBSI 発症の起原菌は、皮膚常在菌であった。患者 A, B, D はカテーテル留置 3 日目に発熱し、患者 E は血液（カテーテル血）がカテーテル留置 2 日目で検出し、患者 4 名がカテーテル挿入処置時の皮膚常在菌の伝播が示唆され、この刺入時の伝播経路を遮断する予防策を講じる必要性が高いと考えた。伝播経路を解析した結果、患者 E の血液から分離された皮膚常在菌とカテーテル刺入部の皮膚から検出された菌は同一菌株由来であった（類似性 100%）。患者の皮膚常在菌が血液に流入していた。今回の結果から、患者の皮膚常在菌の伝播経路を遮断する予防策には、カテーテル刺入時の皮膚消毒の徹底や MBP 遵守が重要である。今後、これらの感染予防行動との関連を解析する必要がある。

短期型血液透析用カテーテルの接続部は通常閉鎖されている。週 3 回の透析時に返血と脱血の 2 ルートの接続部を透析開始時と終了時に開放する。この都度、開放されたカテーテル接続部に皮膚常在菌が侵入し CRBSI を発症させる可能性がある。今回の検討では、患者 F の血液から分離された皮膚常在菌とカテーテル刺入部の皮膚から検出された菌株は同一菌株由来ではなかった（類似性 42.9%）。カテーテル留置 22 日目の血液（カテーテル血）から *S. epidermidis* が検出され、複数回透析療法が施行されていた。医療従事者の手指の皮膚常在菌の伝播が示唆された。接続時の無菌操作の破綻による皮膚常在菌の侵入も推測されるため、接続部の開閉の際には無菌操作を徹底することが重要であると示唆された。

以上より、本論文は、本学学位規定に定める博士（看護学）の学位を授与することに値する者であり、申請者は看護学における研究活動を自立して行うことに必要な高度な研究能力と豊かな学識を有すると認め、論文審査および最終試験に合格と判定した。