

〈原 著〉

新生児集中治療室における末梢挿入型中心静脈カテーテル関連血流感染の リスク因子の検討：単施設後ろ向きコホート研究

川野佐由里¹⁾・米本 孝二^{2,3)}・崎浜 智子⁴⁾

Risk Factors for Peripherally-Inserted Central Catheter Blood Stream Infection at a Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study

Sayuri KAWANO¹⁾, Koji YONEMOTO^{2,3)} and Tomoko SAKIHAMA⁴⁾

¹⁾Department of Patient Safety, Kurume University Hospital, ²⁾Division of Biostatistics, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, ³⁾Division of Biostatistics, Advanced Medical Research Center, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, ⁴⁾Division of Infection Control and Prevention, Department of Nursing, International University of Health and Welfare Graduate School

(2019年3月27日受付・2019年8月20日受理)

要 旨

新生児集中治療室 (Neonatal Intensive Care Unit : NICU) における末梢挿入型中心静脈カテーテル関連血流感染 (Peripherally Inserted Central venous Catheter Bloodstream Infection : PICC-BSI) のリスク因子について、後ろ向きコホート研究にて検討した。対象は、単施設のNICUで2008年～2015年の8年間に、初回PICC挿入を受けた507例とした。結果、PICC-BSIは臨床的敗血症33例を含む40例 (7.9%) に発生し、発生率は5.9/1000device-daysであった。単変量解析で関連が確認された12変数 (在胎週数、出生体重、性別、染色体異常、先天性心疾患、先天性消化器疾患、挿入部位、ルーメン数、手袋使用、輸血療法、Total Parenteral Nutrition : TPN、ステロイド剤) を候補に、変数間の時間的前後関係を考慮した多変量ロジスティックモデルで解析した。PICC-BSIのリスク因子として、男児、先天性心疾患、在胎週数 (短いほど)、出生体重 (軽いほど)、挿入者の手袋使用無し、TPNの使用が示唆された。NICUでのPICC挿入者の手袋使用を含む無菌操作や、TPNの適正使用、薬液調製環境の改善が望まれる。

Key words : 末梢挿入型中心静脈カテーテル, 血流感染, 新生児集中治療室

I. 序 論

本邦における新生児死亡率は、WHO世界保健統計2015の報告で新生児10000人あたり1名と、世界の平均20 (中央値10) 名¹⁾ と比して低く、世界でも有数の低率国であり、新生児集中治療室 (Neonatal Intensive Care Unit : NICU) 領域においては早期産児や先天性疾患患児の救命が期待されている。本邦のNICU領域の主な治療である輸液療法に用いられる血管内留置カテーテルは、末梢挿入型中心静脈カテーテル (Peripherally

Inserted Central venous Catheter : PICC) が主流となってきた。PICCが推奨される理由として、通常の鎖骨下静脈や外・内頸静脈を穿刺する中心静脈カテーテルの挿入に比べて、挿入時や留置中の重篤な合併症 (気胸や動脈穿刺、血胸など) が少ないことが挙げられる²⁾。また、新生児期の発育は、身体面のみならず発達心理に影響を及ぼすことから、近年、出生時から積極的に静脈栄養を併用した「Early aggressive nutrition (早期介入積極的栄養法)」³⁾ が推奨されており、今後NICU領域においては、PICCからのTPNの増加が予測される。

早期産児の皮膚は、「成人や正期産児の場合、皮膚の角質層は成人では10～20層あるが、在胎週数30週以前では2～3層、在胎週数24週以前ではまったくないこと

¹⁾久留米大学病院医療安全管理部, ²⁾琉球大学医学部保健学科基礎看護学講座生物統計学分野, ³⁾琉球大学医学部先端医学研究センター生物統計分野, ⁴⁾国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究科保健医療学専攻看護学分野感染管理・感染看護学領域

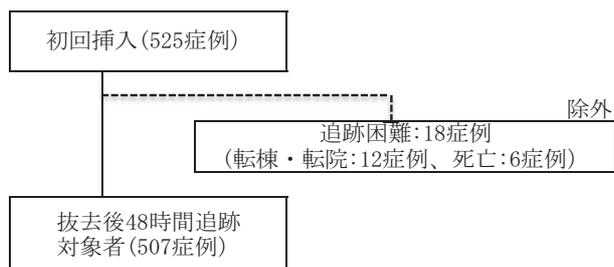


図1 対象者の抽出

もある。そのため在胎週数が短いほど、表皮の水分喪失は大きく、細菌・ウイルス、有害物質に対するバリア機能が低く、経皮吸収率も高いといえる。⁴⁾ などの特徴がある。また、「新生児の補体活性は3か月過ぎないと成人レベルにならないことから、食食能を必要とする細菌感染に対する防御が不十分であり、また好中球も遊走能などが不十分なため感染が重症化しやすい。」³⁾と指摘されており、皮膚と免疫機能から早期産は感染のリスクである。よって、PICC-BSIの予防が重要であり、NICU領域におけるPICC-BSIの発生状況やリスク因子の検討及び感染予防対策を考慮したPICCの挿入及び管理が必要となる。

NICU入室患者を対象としたPICC-BSI研究は、大木ら⁵⁾が1500g以下のNICU患者を対象としたPICCの管理方法と血流感染率の関連性を報告しているが、PICC-BSIのリスク因子を検討した文献は本邦では見当たらなかった。そこで本研究においては、NICU領域におけるPICC-BSIの発生状況とリスク因子を明らかにすることを目的に、久留米大学附属病院NICUにおけるコホート研究を実施した。

II. 研究方法

1. 研究デザイン

研究デザインは後ろ向きコホート研究で実施した。

2. 対象

対象は、2008年1月1日から2015年12月31日までの8年間に、久留米大学附属病院総合周産期母子医療センター新生児部門(NICU)に入院した患者で、初回のPICC挿入525症例から抜去後48時間後までモニタリングできた507症例とした(図1)。

3. 調査手順

1) データ収集の方法

当該新生児部門では米国疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)の全米医療安全ネットワーク(National Healthcare Safety Network: NHSN)のNICU部門の血流感染サーベイランス⁶⁾に準拠し、感染管理認定看護師1名と新生児集中ケア認定看護師1名によってPICC-BSIサーベイランス

を実施している。保管されているPICC-BSIサーベイランス電子データベースから在胎週数、出生体重、性別、挿入時日齢、挿入期間、挿入部位、ルーメン数、挿入者の手袋使用の有無、投薬の有無、手術の有無、PICC-BSI発生状況を収集し、診療記録から各種基礎疾患と分娩方法、母胎感染の有無、入院期間、PICC-BSI事例の細菌培養結果を追加収集した。

2) 判定基準

本研究は新生児を対象とする研究である為、PICC-BSI判定は、前述のNHSNの血流感染判定基準⁶⁾のうち、1歳以下の場合に該当する基準を選択し、「検査で確定した血流感染(laboratory confirmed blood stream infection: LCBI)」または「臨床的敗血症(clinical sepsis: CSEP)」のどちらかに合致する症例をPICC-BSIと判定した。

なお、全米院内感染サーベイランス(National Nosocomial Infections surveillance, NNIS)は2005年に全米医療安全ネットワーク(National Healthcare Safety Network: NHSN)に変更され、2010年に新生児の血流感染の判定基準から臨床的敗血症による判定が除外された。しかしながら本邦においては、森兼ら⁷⁾の成人を対象としたPICCとCVCの多施設参加型の多面的比較研究において、中心静脈カテーテル関連血流感染が疑われても血液培養の採取が実施されにくい現状を報告し、LCBIを含めた判定基準が考慮されている。さらに、NICU領域では、成人領域よりも、感染症を疑っても血液培養が実施されにくいことや、臨床的敗血症による判断で抗菌薬療法が開始されている現状を鑑みて、本研究では臨床的敗血症を含めて検討するため臨床的敗血症の定義を含めた2007年度のNHSNの判定基準⁶⁾を用いることとした。

3) 調査内容

アウトカムであるPICC-BSI発生に影響を及ぼす可能性のあるものとして、本研究で検討する因子(リスク因子候補)は、CDCガイドライン⁸⁾および文献検索⁹⁻¹¹⁾をもとに次のように選択した。一般的項目として、在胎週数、出生体重、性別、各種基礎疾患(染色体異常、先天性心疾患、先天性消化器疾患、呼吸器疾患、脳神経疾患)の有無、分娩方法(経膈分娩・帝王切開)、母胎感染の有無の10項目、PICC挿入時の項目として、挿入部位、ルーメン数、挿入者の手袋使用の有無の3項目、PICC使用中の項目として、脂肪乳剤・輸血療法・血液製剤・TPN・ステロイド剤の使用の有無、挿入前1か月以内の手術の有無、留置期間中の手術の有無、留置期間の8項目の計21項目とした。なお、新生児は肝臓でのアミノ酸代謝が未発達であり、アミノ酸を入れない場合がある。よって本研究においては、TPNに関してはアミノ酸を含む場合のみをTPNの使用ありと再判定した。ま

た、脂肪乳剤・輸血・血液製剤・TPNはPICCより注入した場合のみを使用ありと判定した。

4. 統計解析

対象者およびPICC-BSI発生者の特性について、カテゴリカルデータは人数(割合)を、連続データについては中央値(四分位範囲)で示した。

PICC-BSI発生に関与するリスク因子の探索として、単変量ロジスティック回帰分析を用い、第二種の過誤(βエラー)の軽減を考慮し、P<0.2を基準に多変量解析で検討する変数を選択した。多変量ロジスティック回帰モデルでは、各因子の時間的前後関係を考慮し、段階的に次の4つのモデルを構築した。モデル1は出生前因子の検討、モデル2は出生時因子の検討、モデル3はPICC挿入時因子の検討、モデル4ではPICC挿入後因子の検討を行った。多変量解析ではp<0.05を有意水準とした。

これらの統計学的処理には、統計解析ソフトJMP Pro 12 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。

5. 倫理的配慮

本研究は、久留米大学倫理審査委員会(平成28年1

月22日 研究番号15181)の承認を得て行った。対象者への同意については、本研究は既存の診療情報などを用いる後ろ向き研究であり、被験者から同意を得ることが困難であるため、当該対象施設の倫理指針に基づき、被験者の同意撤回の機会として研究内容を対象施設の倫理委員会ホームページ上に公開することで対応した。

III. 研究結果

1. PICC挿入患者の特性(表1)

対象者507症例中、男児282例(55.6%)、帝王切開338例(66.7%)であった。在胎週数は中央値32週(四分位範囲:27.7-36.7週)、そのうち在胎週数24週未満は15例、24週以上30週未満は180例であった。出生体重は中央値1426g(四分位範囲:914-2184g)、そのうち500g以下は10例であった。PICC挿入時の日齢中央値は0日(四分位範囲:0-4日)で、留置期間中央値は10日(四分位範囲:6-18日)であった。入院期間中央値は67日(四分位範囲:40-103日)であった。また、NHSN[®]の体重分類毎の患者数と割合を示した。

2. PICC-BSI発生状況と発生症例の特性

まず、NHSN[®]の体重分類毎の1000カテーテル使用日数あたりのPICC-BSI発生率を表2に示した。750g以下で最もPICC-BSI発生率が高く、その他はばらつきが見られた。そのため、先天性心疾患が影響しているかどうか確認したところ、750g以下のPICC-BSI発生症例16名中6名に先天性心疾患患者が含まれていた。

次に在胎週数32週未満と32週以上の1000カテーテル使用日数あたりのPICC-BSI発生率を表3に示した。在胎週数32週未満と32週以上の比較では、32週未満の方がPICC-BSI発生率は高い結果であった。32週未満のPICC-BSI発生28例中、先天性心疾患は9例で先天性消化器疾患が3例含まれていた。

PICC-BSI発生患者40症例(臨床的敗血症33例を含む)の特性として、在胎週数は中央値27週(四分位範

表1 PICC挿入患者の特性

| | N: 507 |
|------------------|-----------------|
| 男児, 症例数 (%) | 282 (55.6) |
| 帝王切開, 症例数 (%) | 338 (66.7) |
| 在胎週数中央値 (四分位範囲) | 32 (27.7-36.7) |
| 出生体重中央値 (四分位範囲) | 1426 (914-2184) |
| 出生体重, 症例数 (%) | |
| 500g以下 | 10 (2.0) |
| 501~750g | 68 (13.4) |
| 751~1000g | 62 (12.2) |
| 1001~1500g | 139 (27.4) |
| 1501~2500g | 143 (28.2) |
| 2501g以上 | 85 (16.8) |
| 挿入时日齢中央値 (四分位範囲) | 0 (0-4) |
| 留置日数中央値 (四分位範囲) | 10 (6-18) |
| 入院日数中央値 (四分位範囲) | 67 (40-103) |

表2 PICC-BSI発生患者の体重分類と発生率

| 出生体重 | 症例数 | 総PICC使用日数 | PICC-BSI発生数 | 1000device-day当たりPICC-BSI発生率 ^a |
|---------------------|---------|------------|-------------|---|
| 750g以下 ^b | 78 (10) | 1630 (198) | 16 (3) | 9.8 (15.2) |
| 751~1000g | 62 | 960 | 6 | 6.3 |
| 1001~1500g | 139 | 1683 | 5 | 3.0 |
| 1501~2500g | 143 | 1533 | 9 | 5.9 |
| 2501g以上 | 85 | 989 | 4 | 4.0 |
| Total | 507 | 5165 | 40 | 5.9 |

$$^a \text{PICC-BSI発生率} = \frac{\text{PICC-BSI発生数}}{\text{総PICC使用日数}} \times 1000$$

^b(再掲) 500g以下

表3 PICC-BSI 発生患者の在胎週数と発生率

| 在胎週数 | 症例数 | 総 PICC 使用日数 | PICC-BSI 発生数 | 1000device-day 当たり PICC-BSI 発生率* |
|--------|-----|-------------|--------------|----------------------------------|
| 32 週未満 | 248 | 4002 | 28 | 7.0 |
| 32 週以上 | 259 | 2793 | 12 | 4.3 |
| Total | 507 | 6795 | 40 | 5.9 |

$$*PICC-BSI 発生率 = \frac{PICC-BSI 発生数}{総 PICC 使用日数} \times 1000$$

表4 PICC-BSI の病原体

| 原因菌 | 件数 |
|---|-------|
| 検査で確定した血流感染 | 7 |
| methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i> | (4) * |
| methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> | (2) * |
| <i>Serratia marcescens</i> | (1) * |
| 臨床的敗血症 | 33 |
| 合計 | 40 |

* (内訳)

週：24.8-32.3 週), 出生体重は中央値 829 g (四分位範囲：646.8-1749 g) であった。挿入時の日齢は中央値 2 日 (四分位範囲：0-7 日), 留置期間の中央値は 12.5 日 (四分位範囲：8-20 日) であった。また, 血液培養陽性症例の原因菌を表 4 に示す。40 症例中 24 例で血液培養が実施されており, 7 例が陽性, 17 例は陰性であった。40 症例中 16 例は, 血液培養が実施されておらず, 17 例は血液培養で陰性であるが抗菌薬を使用しており, 合計 33 症例が臨床的敗血症と判断された。

3. PICC-BSI 発生リスク因子の探索

PICC-BSI リスク因子の探索はロジスティック回帰分析を用いて行った。単変量ロジスティック回帰分析結果を表 5 に示す。P<0.2 となった合計 12 項目 (在胎週数, 出生体重, 性別, 染色体異常の有無, 先天性心疾患の有無, 先天性消化器疾患の有無, 挿入部位, ルーメン数, 挿入者の手袋使用の有無, 輸血療法の有無, TPN の使用の有無, ステロイド剤の使用の有無) に対して多変量ロジスティック回帰分析を実施した。PICC-BSI 発生に関する各因子の時間的前後関係を考慮し, 段階的に 4 つのモデルを作成し, モデル 1 では出生前因子の検討, モデル 2 では出生時因子の検討, モデル 3 では PICC 挿入時因子の検討, モデル 4 では PICC 挿入後因子の検討を行った。なお, モデル 2 以降のモデルでは, それ以前のモデルで p<0.2 であった項目を調整因子としてモデルに入れている。4 つのモデルで実施したロジスティック回帰分析の結果を表 6 に示す。

モデル 1 で検討した出生前因子は, 性別, 染色体異常の有無, 先天性心疾患の有無, 先天性消化器疾患の有無

であり, 性別 [男児 vs 女児, オッズ比 (odds ratio : OR) : 2.30, 95% 信頼区間 (confidence interval : CI) : 1.15-5.05, p= 0.02] と先天性心疾患 (有り vs 無し, OR : 3.41, 95%CI : 1.44-7.62, p<0.01) が有意差を認め, 先天性消化器疾患 (有り vs 無し, OR : 2.47, 95%CI : 0.93-5.85, p= 0.07), 染色体異常 (有り vs 無し, OR : 1.70, 95%CI : 0.44-5.28, p= 0.41) は有意差を認めなかった。

モデル 2 では在胎週数と出生体重を検討することにしたが, 両者は相互に関連することが明らかであるため同時には評価せず, それぞれ別に検討した。その結果, 在胎週数は 1 週増加当たり, OR : 0.83, 95%CI : 0.77-0.90, p<0.01 で, 出生体重は 100 g 増加当たり, OR : 0.92, 95%CI : 0.87-0.96, p <0.01 であり, 両変数ともに有意差を認めた。

モデル 3 の PICC 挿入時の因子では, 挿入部位 (下肢 vs 上肢, OR : 1.84, 95%CI : 0.87-3.89, p= 0.11), ルーメン数 (ダブル以上 vs シングル, OR : 1.31, 95%CI : 0.35-1.67, p= 0.5) は有意差を認めず, 挿入者手袋使用 (無し vs 有り, OR : 2.48, 95%CI : 1.11-5.53, p=0.03) は有意差を認めた。

モデル 4 の PICC 挿入後の因子では, TPN の使用 (有り vs 無し, OR : 2.44, 95%CI : 1.17-5.08, p=0.02) は有意差を認め, 輸血療法 (有り vs 無し, OR : 3.5, 95%CI : 0.70-17.47, p=0.13), ステロイド剤の使用 (有り vs 無し, OR : 1.69, 95%CI : 0.73-3.91, p=0.22) は有意差を認めなかった。

表 5 PICC-BSI 発症リスク因子の探索 (単変量ロジスティック解析分析) N : 507

| リスク因子候補 | PICC-BSI (n=40) | PICC-BSI なし (n=467) | OR | 95%CI | p 値 |
|------------------------|--------------------|------------------------|-----|----------|-------|
| 在胎週数, 中央値 (1 週増加当たり) | 27 | 32.29 | 0.9 | 0.8-0.9 | <0.01 |
| 出生体重, 中央値 (100g 増加当たり) | 829 | 1448 | 0.9 | 0.9-1.0 | 0.02 |
| 性別 | | | | | |
| 女児 | 21 | 214 | 1 | | |
| 男児 | 29 | 253 | 2.2 | 1.1-4.8 | 0.03 |
| 染色体異常 | | | | | |
| 無し | 16 | 448 | 1 | | |
| 有り | 4 | 19 | 2.6 | 0.7-7.4 | 0.13 |
| 先天性心疾患 | | | | | |
| 無し | 30 | 428 | 1 | | |
| 有り | 10 | 39 | 3.7 | 1.6-7.8 | <0.01 |
| 先天性消化器疾患 | | | | | |
| 無し | 33 | 427 | 1 | | |
| 有り | 7 | 40 | 2.3 | 0.9-5.2 | 0.09 |
| 呼吸器疾患 | | | | | |
| 無し | 12 | 277 | 1 | | |
| 有り | 28 | 290 | 1.4 | 0.7-3.0 | 0.31 |
| 脳・神経疾患 | | | | | |
| 無し | 34 | 407 | 1 | | |
| 有り | 6 | 60 | 1.2 | 0.4-2.8 | 0.70 |
| 分娩方法 | | | | | |
| 帝王切開 | 30 | 308 | 1 | | |
| 経膣分娩 | 10 | 159 | 0.7 | 0.3-1.3 | 0.26 |
| 母胎感染 | | | | | |
| 無し | 37 | 431 | 1 | | |
| 有り | 3 | 36 | 0.9 | 0.2-2.9 | 0.96 |
| 挿入部位 | | | | | |
| 上肢 | 26 | 397 | 1 | | |
| 下肢 | 14 | 70 | 1.8 | 0.9-3.5 | 0.10 |
| ルーメン数 | | | | | |
| シングル | 24 | 356 | 1 | | |
| ダブル以上 | 16 | 111 | 2.1 | 1.1-4.1 | 0.03 |
| 挿入者の手袋使用 | | | | | |
| 有り | 27 | 380 | 1 | | |
| 無し | 13 | 87 | 2.1 | 1.0-4.2 | 0.05 |
| 脂肪乳剤の使用 | | | | | |
| 無し | 36 | 435 | 1 | | |
| 有り | 4 | 32 | 1.5 | 0.4-4.1 | 0.48 |
| 輸血療法 | | | | | |
| 無し | 37 | 461 | 1 | | |
| 有り | 3 | 6 | 6.2 | 1.3-24.6 | 0.03 |
| 血液製剤の使用 | | | | | |
| 無し | 38 | 455 | 1 | | |
| 有り | 2 | 12 | 2.0 | 0.3-7.7 | 0.41 |
| TPN の使用 | | | | | |
| 無し | 15 | 324 | 1 | | |
| 有り | 25 | 143 | 3.8 | 2.0-7.5 | <0.01 |
| ステロイド剤の使用 | | | | | |
| 無し | 16 | 394 | 1 | | |
| 有り | 14 | 73 | 2.9 | 1.4-5.8 | <0.01 |
| 挿入前 1 か月以内の手術 | | | | | |
| 無し | 38 | 457 | 1 | | |
| 有り | 2 | 10 | 2.4 | 0.4-9.6 | 0.31 |
| 留置期間中の手術 | | | | | |
| 無し | 32 | 407 | 1 | | |
| 有り | 8 | 60 | 1.7 | 0.7-3.7 | 0.23 |
| 留置期間, 中央値 (1 日増加当たり) | 12.5 | 10 | 1 | 1.0-1.0 | 0.31 |

PICC-BSI : Peripherally Inserted Central venous Catheter Bloodstream Infection

TPN : Total Parenteral Nutrition (完全静脈栄養法)

表6 PICC-BSI 発生リスク因子の探索 (多変量ロジスティック回帰分析) N : 507

| | | OR | 95%CI | p 値 |
|-----------------|-----------------------|------|------------|-------|
| モデル1 (出生前因子) | 性別 (男児 vs 女児) | 2.30 | 1.15-5.05 | 0.02 |
| | 染色体異常 (有り vs 無し) | 1.70 | 0.44-5.28 | 0.41 |
| | 先天性心疾患 (有り vs 無し) | 3.41 | 1.44-7.62 | <0.01 |
| | 先天性消化器疾患 (有り vs 無し) | 2.47 | 0.93-5.85 | 0.07 |
| モデル2-① | 在胎週数 (1 週増加当たり) | 0.83 | 0.77-0.90 | <0.01 |
| モデル2-② | 出生体重 (100g 増加当たり) | 0.92 | 0.87-0.96 | <0.01 |
| モデル3 (挿入時因子) | 挿入部位 (下肢 vs 上肢) | 1.84 | 0.87-3.89 | 0.11 |
| | ルーメン数 (ダブル以上 vs シングル) | 1.31 | 0.35-1.67 | 0.5 |
| | 挿入者の手袋使用 (無し vs 有り) | 2.48 | 1.11-5.53 | 0.03 |
| モデル4 (挿入後因子) | 輸血療法 (有り vs 無し) | 3.50 | 0.70-17.47 | 0.13 |
| | TPN (有り vs 無し) | 2.44 | 1.17-5.08 | 0.02 |
| | ステロイド剤 (有り vs 無し) | 1.69 | 0.73-3.91 | 0.22 |

モデル2 : 性別, 先天性心疾患, 先天性消化器疾患を調整

モデル3 : 性別, 先天性心疾患, 先天性消化器疾患, 出生体重, 在胎週数を調整

モデル4 : 性別, 先天性心疾患, 先天性消化器疾患, 出生体重, 在胎週数, 挿入部位, 手袋を調整

IV. 考 察

初回 PICC 挿入を受けた 507 症例を対象に, PICC-BSI リスク因子について後ろ向きコホート研究にて検討した結果, PICC-BSI は臨床的敗血症 33 例を含む 40 症例 (7.9%) に発生し, 発生率は 5.9/1000device-days であった. PICC-BSI のリスク因子は, 多変量ロジスティックモデルにより, 男児, 先天性心疾患有り, 在胎週数 (短いほど), 出生体重 (軽いほど), 挿入者の手袋使用無し, TPN の使用有りがリスク因子である可能性が示唆された.

まず, 在胎週数と出生体重については, 早期産児は免疫機能や皮膚のバリア機能の未熟さから, 早期産であるほど感染のリスクが高いことが予測される. これまでの本邦の研究では PICC-BSI 発生のリスク因子として, 在胎週数や出生体重が報告された文献は見当たらなかった. 海外の報告では Sengupta A ら¹¹⁾ は NICU における 683 症例に対する後ろ向きコホート研究で, PICC-BSI 発生率は 2.01/1000device-days, 95%CI : 1.24-3.06, 在胎週数 32 週未満と 32 週以上で比較し, 32 週以上は IRR : 0.40, 95%CI : 0.14-1.19, p=0.10, 出生体重 1500 g 未満と 1500 g 以上で比較し, 1500 g 以上は IRR : 0.45, 95%CI : 0.16-1.22, p=0.12 で有意差はなかったと報告している. また, Milstone AM ら⁹⁾ は 4899 カテーテルを対象とした多施設後ろ向きコホート研究において, PICC-BSI 発生率は 1.66/1000device-days, 出生体重 100 g 当たり Unadjusted IRR : 0.98, 95%CI : 0.96-0.99, P=0.006 と報告しており, 出生体重が軽いほど PICC-BSI のリスク因子である可能性が示唆されている. 本研究における PICC-BSI 発生率は, これらの海外文献より高い結果になった. 海外文献では, 検査で確定した血流感染 (LCBI) のみで判定しているのに対して, 本研究では LCBI と臨

床的敗血症 (CSEP) を含む PICC-BSI 発生率である為, 海外文献と比較して感染率がより高い結果となった可能性がある. 感染症例の在胎週数は中央値 27 週 (四分位範囲 : 24.8-32.3 週), 出生体重は中央値 829 g (四分位範囲 : 646.8-1749 g) であった. 「早期産の皮膚の特徴として角質層が十分に形成されていない. 成人や正期産児の場合, 皮膚の角質層は成人では 10~20 層あるが, 在胎週数 30 週以前では 2~3 層, 在胎週数 24 週以前では全くないこともある.」⁴⁾ と報告されている. 今回の調査においては, PICC-BSI 発生 40 例中 24 症例 (60%) が在胎週数 30 週未満であり, 角質層が未熟で皮膚のバリア機能を十分に果たせないため, PICC-BSI の要因となった可能性が考えられる.

疾患の要因として候補に挙げた因子の中では, 先天性心疾患で有意差を認めた. 動脈管依存性先天性心疾患などの治療には, 出生後も動脈管を開存させるための注射用薬剤 (プロスタグランジン E1 製剤など) を長期に使用する. このように, 先天性心疾患患者は手術や侵襲的な検査を必要とし, 循環管理のために多くの注射用薬剤を長期間使用することが多く, 一般的に PICC 挿入期間は長期におよぶ傾向にあり, PICC-BSI のリスク因子となった可能性もある. しかしながら今回は PICC のアクセス回数や PICC 挿入期間などの関連を調査ができなかった. また, PICC-BSI 発生事例で先天性心疾患患者 10 例中 9 例は在胎週数 32 週未満であり, 在胎週数が交絡因子となった可能性もあり, 今後の更なる調査が必要と考える.

PICC 挿入時因子では, 挿入者の手袋使用なしが PICC-BSI リスク因子として有意であった. 中心静脈カテーテル挿入時の一般的な感染予防策は, CDC ガイドライン⁸⁾ において, 血管内カテーテル関連血流感染の 4 つの主要

汚染経路として、1. 挿入部位の皮膚細菌叢からの汚染（患者の皮膚および医療従事者の手指）、2. カテーテルおよびハブ（接続部）の汚染（医療従事者の手指、汚染された器具との接触、輸液ラインの不適切な取り扱いなど）、3. 輸液の汚染、4. 他の感染巣からの血行性播種が示されている。特に、1. と 2. の汚染経路を絶つことが予防の鍵となることから、PICC 挿入時の感染対策として、医療従事者の手指衛生と滅菌手袋、滅菌ガウン、マスク、帽子、全身滅菌覆い布が必要とされる高度無菌遮断予防策（maximal barrier precautions: MBP）が推奨されている。しかし、大木ら¹²⁾の本邦 NICU172 施設を対象とした調査結果においては、PICC 挿入時の MBP 実施状況は、実施している施設 6%、部分的に実施している施設 54%、実施していない施設 37% と報告されている。本研究において、PICC 挿入時の挿入者の手袋使用無しが挿入時因子として有意な結果となり、医療従事者の手指を含む挿入部位の皮膚細菌叢からの汚染経路対策として、NICU においても、PICC を挿入する場面においては、挿入者は必ず手袋を使用し、無菌操作を徹底することが必要となる。

合わせて、NICU 領域における MBP の実施率向上に向けた取り組みや工夫も重要と考える。

PICC 挿入後因子では、TPN の使用有りが PICC-BSI リスク因子として有意であった。「新生児ではアミノ酸代謝能力や耐糖能が低いいため特に使用開始時には TPN 溶液は希釈して使われることが多い。そのため、菌は通常の TPN 溶液よりも繁殖しやすくなっていると推測される。」³⁾ことが指摘されており、TPN の使用有りはリスク因子として、注意が必要となる。今回の研究では TPN 投与期間との関連性は検討していないが、投与期間が長くなれば感染のリスクも高くなる可能性がある。

PICC-BSI40 症例（臨床的敗血症 33 例を含む）のうち、検査で確定した血流感染 7 例の血液培養で検出された細菌は、methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens* であった。Milestone AM ら⁹⁾も PICC-BSI で検出された細菌はコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (32.2%)、および *S. aureus* (20.1%) と報告している。今回、皮膚常在菌が検出された原因は、挿入部位の不十分な消毒や無菌操作の破綻、適切な場面における手指衛生の未実施などが挙げられる。*S. marcescens* については、環境由来菌と考えられ、PICC から注入する薬剤の調整環境を整えることも重要である。NICU 領域では大木ら¹²⁾の報告で「クリーン・ベンチでの輸液調製はすべての薬剤で行っていると答えた施設は 12%」とクリーン・ベンチでの輸液調製率は低い実施状況にある。NICU では頻回な輸液内容の変更のため、NICU 内での輸液調製は必須であり、NICU 内にクリーン・ベンチを

設置するとともに、看護師を対象とした輸液調製時の清潔操作や輸液ライン接続時の清潔操作などの教育も重要と考える。

本研究において単変量解析で有意差を認めたと、多変量解析では有意差を認めなかった項目は、6 項目（染色体異常有り、先天性消化器疾患有り、挿入部位（下肢）、ルーメン数（ダブル以上）、輸血療法有り、ステロイド剤の使用有り）であった。この中で、CDC ガイドライン⁸⁾で成人において PICC-BSI のリスク因子として確認されている項目は、挿入部位（下肢）と輸血療法有りである。これらについては多変量解析で有意差は認めなかったが、本研究では $P < 0.2$ であった。本研究は探索的研究であり、また小サンプルであることから、 $P < 0.2$ の項目も今後の検討因子として考える必要がある。挿入部位に関しては、下肢の皮膚細菌密度が高いことから下肢よりも上肢を推奨しているが、小児においては血管確保が困難になることから確保部位の推奨はされていない。しかし今回、下肢から PICC 挿入した場合が有意では無いもののリスクを高める可能性が示唆されたことは、成人と同様に、新生児の PICC 挿入部位の選択においても、下肢より上肢に確保することが PICC-BSI 予防に繋がるのかどうか、他の合併症のリスクを含めて検討していくことが今後の課題と考える。輸血療法に関しては、PICC から輸血療法を行った症例数が少なかったため、PICC-BSI リスクとして判断できなかった可能性があり、これについても今後大きなサンプルを用いて検討される必要がある。先天性消化器疾患に関しても、 $p = 0.07$ であり大きなサンプルで検討することで、PICC-BSI リスク因子となる可能性は否めない。

本研究はサンプルサイズが小さく、イベント数も少なかった。そのためモデル 4 の解析では、一般にロジスティック回帰モデルに受け入れられている変数の個数に対するイベント数の基準（1 変数につき 5 イベント以上）を下回っており、モデルに変数が入りすぎている。しかし、感度解析として、それ以前のモデルでの $P < 0.05$ を調整因子とした解析を行った結果、上記の基準を満たした上で、同様の結果を得ることが出来た。そのため、その影響は小さいと考えている。また対象が 1 施設であるため、研究結果に施設の特徴や受け入れる対象の特性などが影響を与えている可能性がある。そのため、今回の結果を一般化できるようにするためには、今後、多施設を対象とした研究で症例数を増やすこと、および PICC 確保時の MBP などの感染対策の導入前後の PICC-BSI のリスク因子に対する感染対策の効果を含めて検証する必要がある。

V. 結 論

1. 単施設の NICU において、初回 PICC 挿入患者 507

症例を対象に、サーベイランスデータベースを基盤とした後ろ向きコホート研究を行い、PICC-BSI のリスク因子を検討した。

2. PICC-BSI は臨床的敗血症 33 例を含む 40 症例 (7.9%) に発生し、PICC-BSI 発生率は 5.9/1000device-days であった。血液培養で確認された原因菌は耐性菌や医療関連感染で問題となる微生物であった。

3. 単変量解析の結果では、在胎週数 (短いほど)、出生体重 (軽いほど)、男児、染色体異常有り、先天性心疾患有り、先天性消化器疾患有り、挿入部位 (下肢)、ルーメン数 (ダブル以上)、挿入者の手袋使用無し、輸血療法有り、TPN の使用有り、ステロイド剤の使用有りが $P < 0.2$ で、リスク因子の候補に残った。

4. 時間的前後関係を考慮に入れて段階的に作成した多変量ロジスティックモデルにより、男児、先天性心疾患有り、在胎週数 (短いほど)、出生体重 (軽いほど)、挿入者の手袋使用無し、TPN の使用有りが PICC-BSI のリスク因子である可能性が示唆された。

5. 早期産児や先天性心疾患を持つ重症患児は、新生児の中でも特に PICC-BSI の高リスクである可能性から、PICC 感染予防のため厳重な挿入及び管理が必要である。

6. NICU における PICC-BSI 予防策として、PICC 挿入者の手袋使用を含む無菌操作の徹底や、TPN の適正使用、薬液調製環境の改善が望まれる。

7. 今後、多施設を対象とした前向き研究などによる更なる検証が必要である。

本研究は、国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究所修士論文の内容に加筆したものである。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) World Health Statistics 2015 (世界保健統計 2015) : http://www.japan-who.or.jp/event/2015/AUTO_UPDATE/1505-2.html : 2016 年 11 月 16 日現在
- 2) 日本静脈経腸栄養学会編, 静脈経腸栄養ガイドライン, 第 3 版, 東京, 2014. p. 202.
- 3) 仁志田博司: 新生児学入門, 第 4 版, 医学書院, 東京, 2013. p. 170-80, 333.
- 4) 溝上祐子, 池田 均編, 小児創傷・オストミー・失禁(WOC)管理の実際, 第 1 版, 照林社, 東京, 2010. p. 92.
- 5) 大木康史, 北島博之, 大城 誠, 荒川浩一: NICU における末梢穿刺中心静脈カテーテルの管理方法と血流感染率の関連. 日未熟児新生児会誌 2014; 26(2): 69-73.
- 6) CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections: Bloodstream infection event 2017; January: 9-11.
- 7) 森兼啓太, 森澤雄司, 操 華子, 他: 末梢挿入型中心静脈カテーテルと従来の中心静脈カテーテルの多面的比較. 日環境感染会誌 2009; 24(5): 325-31.
- 8) U. S. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections, 2011: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf>. accessed November 23, 2016.
- 9) Millstone AM, Reich NG, Advani S, Yuan G, Bryant K, Coffin SE, *et al.*: Catheter dwell time and CLABSIs in neonates with PICCs: A Multicenter Cohort Study. American Academy Pediatrics 2013; 132(6): 1609-15.
- 10) Reynolds GE, Tierney SB, Klein JM: Antibiotics before removal of percutaneously inserted central venous catheters reduces clinical sepsis in premature infants. J Pediatr Pharmacol Ther 2015; 20(3): 203-9.
- 11) Sengupta A, Lehmann C, Diener-West M, Reri TM, Millstone AM: Catheter Duration & Risk of Central Line-Associated Bloodstream Infection in Neonates with PICCs. Pediatrics 2010; 125(4): 648-53.
- 12) 大木康史, 北島博之, 河野美幸, 荒川浩一: 末梢穿刺中心静脈カテーテルの管理に関する全国 NICU アンケート調査. 日未熟児新生児会誌 2012; 48(4): 868-73.

〔連絡先 : 〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 番地
久留米大学病院医療安全管理部 川野佐由里
E-mail: kawano_sayuri@kurume-u.ac.jp〕

***Risk Factors for Peripherally-Inserted Central Catheter Blood Stream Infection
at a Neonatal Intensive Care Unit: A Retrospective Cohort Study***

Sayuri KAWANO¹⁾, Koji YONEMOTO^{2,3)} and Tomoko SAKIHAMA⁴⁾

¹⁾*Department of Patient Safety, Kurume University Hospital,* ²⁾*Division of Biostatistics, School of Health Sciences, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus,* ³⁾*Division of Biostatistics, Advanced Medical Research Center, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus,* ⁴⁾*Division of Infection Control and Prevention, Department of Nursing, International University of Health and Welfare Graduate School*

Abstract

Objective: The purpose of this study was to identify the risk factors of peripherally inserted central venous catheter (PICC) -related blood stream infection (BSI) in patients admitted to the neonatal intensive care unit (NICU).

Methods: A retrospective cohort study on NICU patients with a PICC for the first time between January 2008 and December 2015 in Kurume University Hospital. We enrolled 507 patients.

Results: PICC-related BSIs occurred in 40 cases (7.9%), including 33 cases of clinical sepsis, with an incidence rate of 5.9/1000 device days. As potential risk factors of PICC-related BSIs, 12 variables (number of gestational weeks, birth weight, male sex, chromosomal aberrations, congenital heart disease, congenital gastrointestinal disease, catheter insertion site, number of catheter lumens, glove use during insertion, blood transfusion, total parenteral nutrition (TPN), steroid therapy) were identified by univariate logistic regression analyses. Multivariable logistic regression models, which were constructed *via* a step-by-step modelling procedure considering temporal relationships between those potential risk factors, indicated that male sex, presence of congenital heart disease, low number of gestational weeks, low birth weight, gloveless insertion, and the use of TPN solutions were independent risk factors of PICC-related BSIs. Among them, modifiable factors were gloveless insertion and the use of TPN solutions.

Conclusion: It is important to use gloves as an aseptic technique when PICC is carried out in the NICU. Appropriate use of TPN solutions may help prevent PICC-related BSI.

Key words: Peripherally inserted central venous catheter (PICC), blood stream infection (BSI), neonatal intensive care unit (NICU)