

血液培養陽性例を target とした感染症サーベイランス 1 年間の成績，および，市中感染症と病院感染症の比較

¹⁾国立病院東京医療センター内科，²⁾小児科，³⁾検査科微生物検査室，⁴⁾国立医薬品研究所医薬品医療機器審査センター

青木 泰子^{1)B)} 岩田 敏²⁾ 荘司 路³⁾
小坂 諭³⁾ 佐藤 淳子⁴⁾

(平成 14 年 11 月 19 日受付)

(平成 15 年 1 月 9 日受理)

Key words : blood culture, bacteremia, surveillance, community infection, hospital infection

要 旨

国立病院東京医療センターにおいて血液培養陽性例を target とした感染症サーベイランスを施行した。2000 年 11 月から 2001 年 10 月までの 1 年間に 219 例，252 エピソードが集積され，市中感染例と病院感染例が約 1 : 2 であった。

感染巣を比較すると，市中感染例では尿路，肺炎，心内膜炎，病院感染では血管カテーテル，尿路，好中球減少に合併する内因性菌血症の順であった。起因菌は，市中感染例では大腸菌， α 溶血レンサ球菌，肺炎球菌，病院感染では黄色ブドウ球菌，表皮ブドウ球菌，腸球菌の順であった。ともに 70 歳以上の高齢者が過半数を占め，市中感染例でも 70% に基礎疾患を認めた。死亡率は市中感染例で 19%，病院感染例で 22% と有意差なく，経過中の C-reactive protein の最高値は市中感染例の方が高い傾向を示した。

観察期間中の入院患者の菌血症発症率は 1.1% で，明らかなアウトブレイクは認められなかった。

以上より，血液培養の重症感染症の診断における有用性，および病院感染症のサーベイランス指標としての意義が確認された。

[感染症誌 77 : 211 ~ 218, 2003]

序 文

血液培養は細菌感染症の起因菌決定における診断的意義が高く，実施が比較的容易である点でも優れた検査方法である。我々は病院感染症サーベイランスの一環として，すべての血液培養陽性例を対象とした調査を 2000 年 11 月より開始した。その結果，2001 年 10 月までの 1 年間に 252 回の

菌血症エピソードが集積されたが，その 32% は市中感染例であり，血液培養が重症市中感染症の診断においても重要な役割を果たすことが明らかとなった。この成績を踏まえて，血液培養陽性例における市中感染症と病院感染症を比較し，両者の特徴を明らかにすること，および血液培養陽性例を target としたサーベイランスの有用性を評価することを目的として，以下の検討を行った。

対象と方法

2000 年 11 月 1 日から 2001 年 10 月 31 日の期

別刷請求先 : (〒152 8902) 目黒区東が丘 2 5 1

国立病院東京医療センター内科

青木 泰子

Table 1 Subjects of the study

	No. of patients	No. of episodes
community-acquired bacteremia	80	80
hospital-acquired bacteremia	139	172
total	219	252

間に国立病院東京医療センター（以下当院）微生物検査室に提出された血液培養の陽性例を対象とし、retrospectiveに解析した。カルチャーボトルはBecton Dickinson社のBD BACTECを用い、成人は原則として1回に好気用、嫌気用の2本を、小児は小児用1本の採取とした。他に必要に応じて抗酸菌用ボトルも用いているが、検討期間中に陽性例は認められなかった。Becton Dickinson社のBACTEC9240システムで培養し、最終観察期間は10日間とした。菌種の同定は原則としてDade Bering社のWalk Away 98システム、コンボパネルPC41J, NC5J, NC5Cを用い、Streptococcus, Haemophilus, 嫌気性菌, 真菌は用手法で行った。

調査対象期間に4,660回の血液培養が行われ、内739回で少なくとも1本に菌の生育が観察された。週1回の感染対策チームによるラウンドで検討し、臨床経過から、39回を汚染、700回を真の陽性と判定した。汚染の判断基準は、複数回の培養が行われた内の1本、または1回のみ陽性で、検出された微生物に相当する感染巣がない症例とした。嫌気性菌等の汚染による陽性が考えにくい例は1本の陽性でも起因菌とした。1回しか培養が行われず、ブドウ球菌属が検出された症例では、血管内留置カテーテル等の感染巣の有無、カテーテル抜去による解熱、抗菌薬投与と発熱や炎症所見の推移などから総合的に判断した。

大多数の症例で1回の発熱エピソードにつき複数回の培養が行われ、重複を整理すると内訳はTable 1の如くであった。入院48時間以内に採取された検体が陽性の症例を市中感染、それ以降を病院感染としたが、入院時から発熱等の症状が継続して48時間以降に採取された検体が陽性であった場合は市中感染とした。他院からの転院

例3例に入院時に菌血症が認められ、1例は頭部外傷後の感染、2例は既に挿入されていた中心静脈カテーテルが感染巣であったが、市中感染として扱った。また、市中感染菌血症で入院した3例は入院後に入院時とは異なる微生物が血液から分離され、両者の合併としてそれぞれの集計に組み入れた。

これらの症例について、年齢、性、基礎疾患、感染巣、起因微生物、当該エピソード中のC-reactive protein(CRP)最高値、予後を比較した。統計学的解析は統計ソフトDr. SPSS II for Windows(エス・ピー・エス・エス)を用い、両群間の年齢、CRP最高値の平均値の比較はt検定、死亡率の比較は χ^2 二乗検定による。

以下、本論文の中では採取時の汚染によらない血液培養陽性例を菌血症と表記する。

成 績

1. 菌血症の頻度：観察期間中の市中感染による菌血症は80例で入院患者12,004例の0.67%に相当した。病院感染による菌血症は139例に発症し、全入院患者中の発症率は1.13%であった(retrospectiveな解析のため、入院中の発症率の算定ではないが、便宜的に観察期間中の入院患者数を母数として集計した。当院の平均在院日数は17日であり、入院期間3カ月を越える例は稀なため、誤差は少ないと思われる)。

2. 患者背景：性別は市中感染で男性39例、女性41例、病院感染で男性83例、女性56例であった。年齢構成はFig. 1に示した。70歳以上の高齢者が市中感染例の55.0%、病院感染例の54.0%を占めた。市中感染例は平均値64.0歳、中央値72.0歳、病院感染例は平均値68.2歳、中央値71.0歳で、平均年齢には有意差を認めなかった。

市中感染例の70.0%、病院感染の全例に基礎疾患を認めた。基礎疾患の内訳をTable 2に示した。基礎疾患のない症例はTable 3に示した如くで、1歳児が4例、20~60歳が7例、70歳以上が13例であった。

3. 感染巣：菌血症の責任病巣の内訳をTable 4に示した。責任病巣の判断は臨床症状、検査所見(髄液所見、膿尿の有無など)、画像所見、および

Fig. 1 Backgrounds of the patients-age

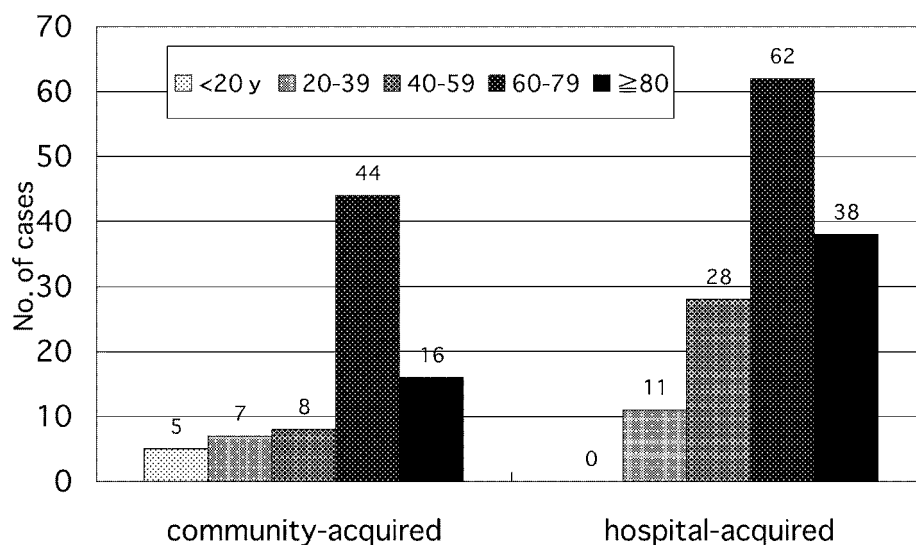


Table 2 Backgrounds of the patients-underlying diseases

	community-acquired	hospital-acquired
malignancy (excluding hematological malignancy)	15	56
hematological diseases (including malignancy)	4	25
cerebrovascular or other neurological diseases	5	32
cardiovascular diseases	11	8
diabetes mellitus	4	6
collagen diseases	4	3
liver dysfunction	3	4
gastrointestinal diseases	5	10
renal insufficiency	3	3
pulmonary diseases	2	1
trauma	1	2
post splenectomy	1	
post delivery		1
heat stroke		1
none	24	

Some patients have two or more underlying diseases.

血液以外の培養，その他の微生物学的検査の結果によった。これらのいずれでも感染巣が明らかでないものを不明例としたが，その内 500/μl 以下の好中球減少例で，好中球数の回復とともに解熱した症例を好中球減少に伴う菌血症として別個に扱った。

4. 起因菌：内訳を Table 5 に示した。市中感染の 6 例，病院感染の 17 例は複数菌感染であった。

5. C reactive protein (CRP)：当該エピソード中の最高値を比較した (Fig. 2)。市中感染例の平均値 15.9mg/dl，中央値 16.0mg/dl，病院感染例の平均値 11.3mg/dl，中央値 10.1mg/dl で，平均値は市中感染例で有意に高かった ($p=0.01$)。

6. 予後 (Fig. 3)：陽性血液培養採取日から 1 ヶ月以内の死亡が市中感染例で 15 例 (18.8%)，病院感染例で 37 例 (21.5%) あり，両群間で死亡率の

Table 3 Clinical feature of the bacteremia patients without underlying diseases

No.	age	sex	pathogen	foci of infection	Max CRP (mg/dl)	outcome
1	1	M	<i>S. pneumoniae</i>	otitis media	5.5	cure
2	1	M	<i>S. pneumoniae</i>	otitis media	8.9	cure
3	1	F	<i>S. pneumoniae</i>	pneumonia	18.6	cure
4	1	M	<i>H. influenzae</i>	pneumonia	21.1	cure
5	16	F	<i>E. coli</i>	pyelonephritis	9.6	cure
6	24	F	<i>S. saccharolyticus</i>	pelvic abscess	1.9	cure
7	26	F	<i>S. pneumoniae</i>	pneumonia	34.5	cure
8	33	M	<i>S. pneumoniae</i>	pneumonia	40.0	cure
9	39	M	<i>B. fragilis</i>	periproctal abscess	20.0	cure
10	41	M	<i>S. sanguis</i>	endocarditis	12.2	cure
11	60	M	<i>S. mitis</i>	sphenoiditis	3.8	cure
12	72	F	<i>E. coli</i>	pyelonephritis	38.0	cure
13	73	F	<i>E. coli</i>	pyelonephritis	26.6	cure
14	74	F	<i>A. hydrophila</i>	dacryocystitis	9.7	cure
15	76	F	<i>E. coli</i>	pyelonephritis	16.0	cure
16	76	M	<i>S. pneumoniae</i>	pneumonia	22.5	cure
17	78	F	<i>E. coli</i>	pyelonephritis	12.5	cure
18	79	F	<i>S. aureus</i>	unknown	23.1	died
19	80	F	<i>E. coli</i>	pyelonephritis	36.5	cure
20	80	F	<i>S. intermedius</i>	endocarditis	5.6	cure
21	81	F	<i>K. pneumoniae</i>	pneumonia	17.5	cure
22	82	F	<i>B. distasonis</i>	enterocolitis	2.2	cure
23	86	M	<i>E. faecalis</i>	biliary tract	19.5	cure
24	87	M	<i>E. coli</i>	pyelonephritis	15.9	cure

Table 4 Foci of infection

	community-acquired	hospital-acquired
pneumonia	10	4
urinary tract	18	21
endocarditis	9	
meningitis	3	
otitis media	2	
sphenoiditis	1	
dacryocystitis	1	
intra-abdominal, pelvic abscess	7	6
biliary tract	7	9
gastrointestinal tract	6	9
skin, soft tissue	5	11
vascular device, graft	3	79
neutropenia-related	1	14
unknown	7	18

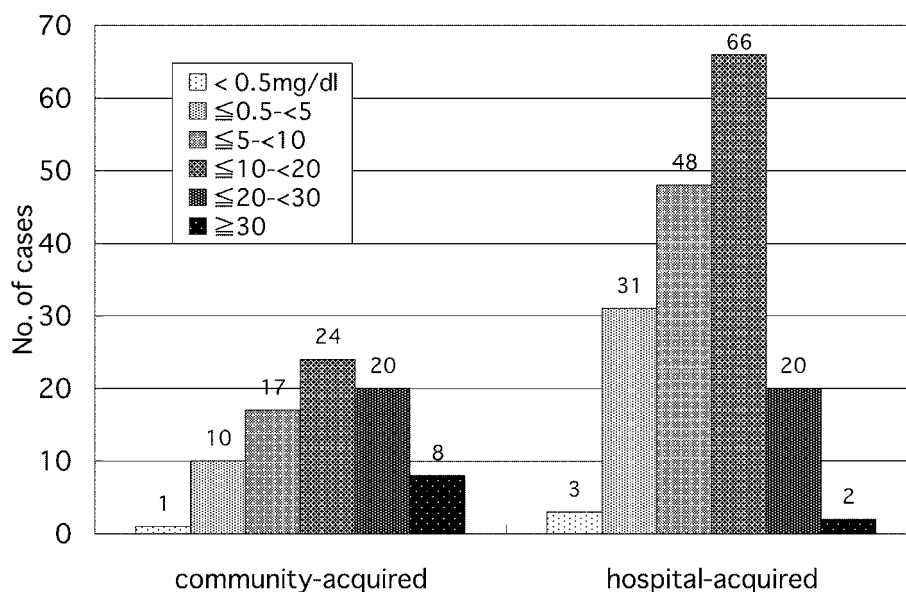
有意差は認められなかった($p=0.48$)。臨床経過から、市中感染例は全例で感染症が直接死因、または死因に強く関与したと考えられるが、病院感染例では少なくとも5例は感染症以外の原因(原疾

患の悪化、消化管出血など)が主たる死因と考えられた。なお、1ヶ月以内に死亡した症例の起病菌は黄色ブドウ球菌17例(内MRSA12例)、大腸菌6例、Bacteroides属、Klebsiella属、Candida属が

Table 5 Breakdown of the detected pathogens

	community-acquired	hospital-acquired
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	6 (2)	76 (58)
coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	8	41
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	9	
α hemolytic streptococcus	13	4
<i>Enterococcus</i> sp.	3	28
<i>Neisseria</i> sp.	2	2
<i>Escherichia coli</i>	26	22
<i>Klebsiella</i> sp.	8	18
<i>Enterobacter</i> sp.	2	18
<i>Citrobacter freundii</i>	1	
<i>Serratia marcescens</i>	2	3
<i>Morganella morganii</i>		4
<i>Proteus</i> sp.		2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	15
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	
<i>Burkholderia cepacia</i>		3
<i>Bacteroides</i> sp.	2	8
<i>Clostridium</i> sp.	1	1
<i>Gemella morbillorum</i>		1
<i>Bacillus cereus</i>		2
<i>Candida</i> sp.		32

Fig. 2 Peak serum concentrations of C-reactive protein



各 5 例等で、全体の頻度に対してコアグラゼ陰性菌、肺炎球菌、レンサ球菌が少なく、Bacteroides 属、Klebsiella 属、Candida 属が多い傾向が認

められた。

考 察

血液培養からの分離菌、分離患者の臨床背景に

Fig. 3 Outcome of the patients



ついでに疫学的検討は本誌でも過去に多く報告されているが^{(1)~(4)}、市中感染例と病院感染例の差異に注目した検討はない。血流感染症 (Blood stream infection) の定義としては血液培養陽性例のほか臨床的敗血症を捉える考えもあるが、今回は基礎疾患の多様な症例を共通の指標で観察するため、血液培養陽性例のみを検討対象とした。

本誌における過去の報告は市中感染例と病院感染例を必ずしも区別していないが、和田らの報告では院外発症は170例中18例(8.7%)と市中感染の割合は低い⁽³⁾。他3報の大部分も病院感染例と推定される⁽¹⁾⁽²⁾⁽⁴⁾。4報とも大学病院での成績であり、4報中2報は内科患者のみが対象で救急患者の比率が少ないことによると思われる。諸外国では地域や病院の機能によって異なるものの、市中感染例が40~60%を占め、大学病院や教育病院でも本邦のように極端に低くはない^{(5)~(7)}。当院は780床の市中総合病院、臨床研修指定病院で、三次救急を担う救命救急センターを有し、一次二次救急にも24時間365日対応している。このような病院機能の差により、市中感染の比率が31.7%と本邦における過去の成績に比べて高くなったと推定される。

患者背景を比較すると、市中感染例、病院感染例とも高齢者の割合が高く、市中感染例でも多くは基礎疾患を有していた。基礎疾患のない60歳以

下の11例はすべて市中感染で、1例をのぞいて肺炎などの感染巣に合併する二次性菌血症と考えられる症例であった。

感染巣や起因菌を比較すると、市中感染例では尿路感染症、肺炎など一般的に頻度の高い感染症とともに、心内膜炎、骨髄炎、肝膿瘍、髄膜炎などの重篤な疾患も含めた多彩な感染症が見られた。これに対し、病院感染例では血管留置カテーテル感染による菌血症が半数近くを占め、好中球減少に合併した内因性感染と推定される菌血症、膀胱留置カテーテル留置例の尿路感染、手術後の感染や褥瘡を感染巣とする症例などが多くみられた。

起因菌については、肺炎球菌、 α 溶血レンサ球菌、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌、大腸菌等は市中感染症に多く、MRSA、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌、腸球菌、大腸菌以外の腸内細菌、緑膿菌等は病院感染で多く認められ、起因菌の分布は感染巣の分布と一致した成績であった。また、黄色ブドウ球菌におけるMRSAの比率など耐性菌の頻度は病院感染例で高かった。

予後については、1ヶ月以内の死亡率は市中感染例と病院感染例で差がなかった。経過中のCRP最高値は市中感染例の方が高い傾向を示した。一般にCRPは高齢者や重篤な基礎疾患を持つ例では上昇しにくいとされるが、病院感染群と市中感

染群の平均年齢に有意差はなかった。また、Table 3 に示した基礎疾患のない24例の平均値は17.1mg/dlで、市中感染で基礎疾患を有していた56例の平均値15.4mg/dlとの有意差はなかった($p=0.48$)。CRP上昇程度の差は、病院感染では血管カテーテル感染が多く、起因菌も弱毒菌が多いなどの感染巣、起因菌の相違に由来すると考えられた。重篤な基礎疾患を持つ例が多い病院感染群と死亡率が同等であることと合わせて考えると、感染症としてはむしろ市中感染例に重症例が多い可能性が示唆された。

観察期間中の当院におけるNosocomial bacteremiaの発生頻度は約1%であった。Nosocomial bacteremiaの頻度は病院の規模、機能によって異なるが、Makiのレビューでは入院患者1,000人に対して1~14に分布し、大学病院、教育病院で高いと総括されている⁹⁾。最近ではAucklandで1995~97年の3年間の観察で6/1,000と報告されている⁹⁾。本邦でも厚生労働省の院内感染対策サーベイランス(JANIS)が開始されたが、サーベイランス基準の確立や、母数算定の困難から、菌血症も含めて病院感染の発生率算出にはいたっていない。また、病院の規模や機能を無視した発症率の病院間比較は意味がなく、これらの事情を考慮した成績が明らかになるまでは、個々の施設における推移を感染対策の指標とするのが妥当であろう。

Nosocomial bacteremiaの頻度が教育病院で高い理由の一つは血液培養の施行頻度が高いことではないかとの指摘がある¹⁰⁾。当院では1年間の血液培養検体数が4,690ペア(1月平均391)と既報(1月平均72年間330~1,200)より格段に多い¹²⁾。また、とくに夜間休日も含めた救急症例への血液培養を励行しており、実際に重症感染症の急性期の受診例が多いことと合わせて、本邦における成績としては例外的に市中感染例を多く含む結果に結びつくと推測される。

血液培養は心内膜炎、肝膿瘍などの深部膿瘍において唯一の起因菌決定法であるだけでなく、肺炎、髄膜炎などでも起因菌決定に重要な役割を担

うことが多く、とくに救急症例でその意義が高い。今回の検討でも、髄膜炎3例中2例は髄液からは起因菌が検出されず、血液培養で起因菌が同定されるなど、重症市中感染症例で血液培養の診断的意義が高いことが示された。病院感染でも、頻度の高い血管カテーテル感染、好中球減少に合併する菌血症例で、血液培養は重症度や起因菌決定の根拠として重要であった。薬剤感受性も含めて、個々の症例の治療に必要な検査であるとともに、病院感染症のサーベイランスとして重要であることが確認された。

本論文の要旨の一部は第76回日本感染症学会総会(2002年4月、東京)において報告した。

文 献

- 1) 紺野昌俊, 野々口律子, 後藤 朗, 生方公子, 川上小夜子: 血液培養から検出される細菌の動向について. 感染症誌 1984; 58: 99-111.
- 2) 角谷まり子, 奈田 俊, 飯田悦夫, 一山 智, 川島康平, 太田美智雄, 他: 名古屋大学病院における過去10年間の血液培養成績. 感染症誌 1991; 65: 168-73.
- 3) 和田光一, 鈴木紀夫, 川島 崇, 塚田弘樹, 尾崎京子, 荒川正昭: 最近の菌血症の増加要因と予後に関する検討. 感染症誌 1992; 66: 620-7.
- 4) 前澤浩美, 坂本光男, 中澤 靖, 進藤奈邦子, 吉川晃司, 吉田正樹, 他: 当科の過去10年間における菌血症例の臨床的検討. 感染症誌 1998; 72: 820-6.
- 5) French GL, Cheng AFB, Duthie R, Cockram CS: Septicemia in Hong Kong. J Antimicrob Chemother 1990; 25(Suppl C): 115-25.
- 6) Arpi M, Renneberg J, Andersen HK, Nielsen B, Lansen SO: Bacteremia at a Danish University Hospital during a twenty-five-year period(1968-1992). Scand J Infect Dis 1995; 27: 245-51.
- 7) Elhanan G, Raz R, Pitlik SD, Sharir R, Konisberger H, Samra Z, et al.: Bacteremia in a community and a university hospital. J Antimicrob Chemother 1995; 36: 681-95.
- 8) Maki DG: Nosocomial bacteremia. An epidemiologic overview. Am J Med 1981; 70: 719-32.
- 9) Nicoles TM, Morgan AS, Morris A: Nosocomial blood stream infection in Auckland Healthcare Hospital. N Z Med J 2000; 113: 96-8.
- 10) Brenner ER, Bryan CS: Nosocomial bacteremia in perspective: a community-wide study. Infect Control 1981; 2: 219-26.

Targeted Bacteremia Surveillance Throughout a Year
Comparison of Community-Acquired and Hospital-Acquired Infection

Yasuko AOKI^{1)B)}, Satoshi IWATA²⁾, Michi SHOHJI³⁾, Satoshi KOSAKA³⁾ & Junko SATOH⁴⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, ²⁾Pediatrics, ³⁾Clinical Microbiology Laboratory, National Tokyo Medical Center, ⁴⁾Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center, National Institute of Health Sciences

To keep an eye on severe nosocomial infection and to evaluate the clinical difference of bloodstream infection between community-acquired and hospital-acquired infection, a survey of blood culture was performed in National Tokyo Medical Center from the period between November 2000 and October 2001. There were 252 episodes detected in 219 patients (80 community-acquired episodes in 80 patients and 172 hospital-acquired episodes in 139 patients)

The three most common foci of infection/pathogens were as follows : in the community-acquired cases ; urinary tract, pneumonia, infective endocarditis/*Escherichia coli*, viridant group of streptococci, *Streptococcus pneumoniae*, and in the hospital-acquired cases ; intra-venous catheter, urinary tract, neutropenia-related bacteremia/*Staphylococcus aureus*, coagulase negative Staphylococcus, Enterococcus. Fifteen patients with community-acquired bacteremia and 37 patients with hospital-acquired bacteremia had been died within a month of the episode ; the mortality was not significantly different between the both. The average of peak serum concentrations of C-reactive protein during the episodes of community-acquired bacteremia was higher than that of hospital-acquired bacteremia. These findings probably show that life threatening bloodstream infections seemed to be more common in the community.

The rate of nosocomial bacteremia was approximately 1%, and no outbreak was observed during the period. Targeted bacteremia surveillance is maybe useful and efficient method to detect severe hospital-acquired infections.