

本邦複数の小児医療施設における血液培養採取量と 検出率に関する観察研究

¹⁾ 長野県立こども病院総合小児科・感染制御室, ²⁾ 京都府立医科大学大学院医学研究科麻酔科学講座,
³⁾ 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野, ⁴⁾ 国立成育医療研究センター生体防御系内科部感染症科

笠井 正志¹⁾ 志馬 伸朗²⁾ 齋藤 昭彦³⁾
船木 孝則⁴⁾ 庄司 健介⁴⁾ 宮入 烈⁴⁾

(平成 25 年 4 月 2 日受付)

(平成 25 年 5 月 21 日受理)

Key words: blood culture, child

序 文

血液培養検査は、感染症診療における抗菌薬治療最適化のためには、必須の検査である。検査の診断精度を上げるために、ボトルへの最大許容量の血液を複数回採取する方法が成人では一般的であるが、小児科領域では複数回採取は積極的になされておらず、至適な採血量も定まっていない。米国 Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI)¹⁾によると、小児の血液培養で解決されていない問題として、1) 採取量、2) 血液：培養液 比、3) 採血回数、4) 採血のタイミング、の 4 点を挙げている。また本邦においても小児の血液培養採取手技に関する報告は少なく、そのほとんどは単施設報告であり、多施設での前向き研究は存在しない。

本研究では、本邦での血液培養採取状況を把握すると共に、採取量や採取回数などと陽性率との関連性を評価することを目的とした。

対象と方法

2011 年 8 月 1 日～31 日、国内小児医療施設において多施設共同前向き記述疫学調査を行った。

参加施設は、亀田総合病院小児科、成育医療センター集中治療科、同総合診療科、静岡県立こども病院小児集中治療センター、長野県立こども病院小児集中治療科、同総合小児科、東京都立小児医療センター集中治療部、大阪府立母子医療センター麻酔・集中治療科、熊本赤十字病院小児科、京都府立医科大学病院集中治

療部の 10 施設であった。

培養陽性となった菌種のうち、汚染菌と判定されたもの以外を陽性菌とした。また汚染菌の定義として、コアグラールゼ陰性ブドウ球菌 (Coagulase negative staphylococcus ; CoNS), *Propionibacterium acnes*, *Micrococcus* 属, *Corynebacterium* 属, *Bacillus* 属が 1 ボトルからのみ検出された場合、これらを汚染菌とあらかじめ定義した。ただし免疫不全や心疾患等がある場合は、たとえ 1 回しか陽性にならなくても、臨床所見などにより臨床医の判断により陽性菌とした。

採取量に関しては、血液注入前後でボトルの重さを測定し、採取後の重量から採取前の重量を差し引いたものを採取重量とした。血液の比重は、男性 1.052～1.060、女性では 1.049～1.056 であるので、採取重量を 1.055 で除した値を採取量 (mL) とした。重量測定に用いたスケールは、すべての施設で TANITA 社 デジタルクッキングスケール (KD-321) を用いた。

複数回採取の定義は、24 時間以内に同一患者より、別の部位より血液培養を複数回採取したものとした。

統計解析はエクセル統計を用い、解析方法として、*t*-検定とカイ 2 乗検定を行った。

倫理的配慮として、主研究者の所属施設の倫理委員会の審議を得た。集計したデータは匿名化した非連結データであり、結果発表時には施設名は特定できるように配慮した。また、調査対象患者には新たには侵襲は加わらないため、直接的な有害事象は起きないため、インフォームドコンセントを個別に取得しなかった。

成 績

調査期間中 849 件の血液培養検査が採取された。そ

別刷請求先：(〒399-8288) 長野県安曇野市豊科 3100
長野県立こども病院小児集中治療科・感染制御室
笠井 正志

Table 1 Blood volume and number of cultures according to body weight category.

Body weight (kg)	Number of cultures	n	Blood volume (mL)		
			Max	Minimal	Median
~ 5.0	1	122	20.59	0.00	1.23
	2	23	4.74	0.09	1.90
	3	1	3.8	3.8	3.8
5.1 ~ 10.0	1	196	9.49	0.00	1.23
	2	32	5.88	0.00	1.66
	3	5	4.65	1.9	3.8
10.1 ~ 20.0	1	254	16.41	0.00	1.42
	2	44	12.33	1.23	3.61
	3	2	2.56	3.89	3.225
20.1 ~ 30.0	1	74	13.00	0.09	2.09
	2	8	10.06	1.14	3.23
	3	1	0.38	0.38	4.695
30.1 ~ 99.0	1	70	18.79	0.09	2.75
	2	15	19.35	1.14	6.26
	3	2	0.85	9.01	4.93
total		849	20.59	0.09	1.71

Table 2 Association of collecting blood and the rate of positive blood culture

	number	number of positive b.c.*	positive rate (%)
≥1mL	538	41	7%
<1mL	225	5	2.2%
	763	46	5.6%

The positive rate was significantly higher in the ≥1 mL collection group (p=0.013).

*b.c.: blood culture

のうち好気ボトルが847本、嫌気ボトルが421本提出された。対象患者の年齢分布は中央値2歳1カ月（最小；0カ月～最大；17歳11カ月）であった。また体重分布と採取量、採取回数との関係をTable 1に示した。陽性菌は46件で、陽性率は5.4% (46/849)であった。汚染菌は17件で汚染率は1.3% (17/849)であった。陽性菌は多い順に、CoNS 12件、*Staphylococcus aureus* (MSSA) 10件、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) 4件、*Candida albicans* (*C. albicans*) 4件、*Escherichia coli* (*E. coli*) 4件、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 3件、*Salmonella* spp. 2件、*Sphingomonas paucimobilis* 1件、*Serratia* spp. 1件であった。またボトルの種類別の陽性率は、好気ボトルのみ陽性が79% (50/63)、嫌気ボトルのみ陽性が3% (2/63) 好気ボトル・嫌気ボトルとも両方陽性が17% (11/63)であった。

採取量と培養結果の記載が明確であった763件について、採取量と陽性率の関係について検討した。中央値1.71mL（最小0.09mL、最大20.59mL）であった。

採取量1mL以上であったのが538件のうち41件(7.0%)検出され、採取量1mL未満であったのが225件のうち5件(2.2%)が検出された。陽性率は1mL以上採取で有意に高かった (p=0.013) (Table 2)。採取回数と陽性率との関連について検討した。1回のみ採取は716件で84.3% (716/849)で、複数回採取されたのは133件(2回採取121件、3回採取12件)で複数回採取率は15.7% (133/849)であった。1回のみ採取で31件検出され、陽性率4.3% (31/715)、2回以上採取で10件検出され陽性率7.5% (10/133)であった。1回採取と2回以上採取で検出率に有意差を認めなかった (p=0.1161)。

考 察

本邦の複数の小児医療施設における小児血液培養採取の現状について検討した。本邦小児領域においては、血液培養に関する初めての多施設共同観察研究である。1カ月間という限られた期間であるが、市中病院救急外来から三次医療施設小児集中治療室まで市中発症から院内発症までと様々なセッティングでの検討となったが、採取手技、採取量、セット数に関する一定の知見を得ることができた。

採取量は、採血による循環血液量減少の懸念や採取手技の困難さなどから安易に目標採取量を規定することは、血液培養採取の閾値を上げることになる。一方で培養感度は採取量に依存するため、偽陰性を減らすためにも十分な採取量が必要となる。本研究の結果からは、採取量1mL以上と1mL未満を比較すると、有意に1mL採取の方が陽性率は高くなる可能性が示唆された。CLSIガイドライン¹⁾によると、全血液量の1%

以上の採取は不要とされている。一方、過去の観察研究からは、低レベル菌血症（10CFU/mL以下）が起こりえることを問題にして、全血液量の4%までの採取が推奨されており²⁾³⁾。小児における血液培養の最適な採取量は、未だ結論がついていないのが現状である。至適な採取量を規定するためには、体重当たりの採取量をランダム化比較試験などでの臨床研究の必要がある。

採取回数に関して、成人領域では、最低2セット採取することが推奨されている⁴⁾。新生児領域では、複数回血液培養を採取することで汚染と真の菌血症を鑑別できるという報告がある⁵⁾⁶⁾。小児腫瘍性疾患領域における観察研究でも、成人と同様に複数回採取することで陽性率が向上することが示されている⁷⁾。本検討でも、1回採取と2回以上採取で比較すると、陽性率は若干上昇したが、有意差は認めなかった（陽性率：1回のみ4.3%，2回以上7.5%， $p=0.1161$ ）。複数回採取の必要性に関しては、コストや児への侵襲（痛み、恐怖など）といったマイナス面と汚染菌の鑑別や検出感度向上などの有用性とのバランスを考慮するべきである。

陽性菌はCoNSが12件と最多であった。研究時期が8月と小児市中細菌感染症が少ない時期であること、また中心静脈ラインが挿入されていることが多いPICU領域も含まれた研究でことからある程度妥当だと考えている。しかし、今回の研究では、複数回数採取率が15%と低く、また定義として「免疫不全や心疾患等がある場合は、臨床医の判断より陽性菌とする」としたこと、コンタミネーション（汚染菌）が含まれている可能性は否定できない。

適切な血液培養実施により、感染症起因菌判明率が上昇することで、より適切な感染症診療がなされ、不必要な抗菌薬使用が減り、患者の予後改善に繋がる。また汚染菌が減ることで、それを治療することによる弊害や医療コストの削減ができると考えられる。つまりエビデンスにのっとり血液培養の至適採取量、回数の提示は、小児患者そして現場医療従事者にとって非常に有意義であると考えられるため、これらを小児領域で評価するための追加研究を考慮する余地がある。

結 語

本邦の複数の小児医療施設における血液培養採取の現状を把握することができた。小児において血液1mL

以上をボトルに接種することが陽性率上昇に繋がる可能性があるため、採取量を意識する必要がある。

謝辞：本研究の疫学的調査方法にご助言をいただいたアルバータ大学小児集中治療科 川口敦先生、またデータ収集に多大な尽力をいただいた亀田総合病院小児科 市河茂樹先生、国立成育医療センター集中治療科 久我修二先生、静岡県立こども病院小児集中治療センター 伊藤雄介先生、東京都立小児医療センター集中治療部 新津健裕先生、大阪府立母子医療センター麻酔集中治療科 津田雅世先生、熊本赤十字病院小児科 平井克樹先生にご協力を深謝いたします。

本研究は、小児感染症学会研究奨励賞による助成を受けた研究である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Wilson ML, Michael M, Morris AJ, Patric RM, Larry GR, L Barth Reller, *et al.* : Principles and Procedures for Blood Cultures ; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Clinical Laboratory and Standards Institute, Pennsylvania USA, 2007 ; p. 15—6.
- 2) Kellogg JA, Ferrentino FL, Goodstein MH, Liss J, Shapiro SL, Bankert DA : Frequency of low-level bacteremia in infants from birth to two months of age. *Pediatr Infect Dis* 1997 ; 16 : 381—5.
- 3) Kellogg JA, Manzella JP, Bankert DA : Frequency of low-level bacteremia in infants from birth to fifteen years of age. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 2182—5.
- 4) Washington JA : Blood cultures : principles and techniques. *Mayo. Clin Proc* 1975 ; 50 : 91—5.
- 5) Struthers S, Underhill H, Albersheim S, Greenberg D, Dobson S : A comparison of two versus one blood culture in the diagnosis and treatment of coagulase-negative staphylococcus in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2002 ; 22 (7) : 547—9.
- 6) Wiswell TE, Hachey WE : Multiple site blood cultures in the initial evaluation for neonatal sepsis during the first week of life. *Pediatr Infect Dis J* 1991 ; 10 (5) : 365—9.
- 7) Kaditis AG, O'Marcaigh AS, Rhodes KH, Weaver AL, Henry NK : Yield of positive blood cultures in pediatric oncology patients by a new method of blood culture collection. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; 15 (7) : 615—20.

Investigating Blood Culture Collection in a Japanese Pediatric Clinical Setting

Masashi KASAI¹⁾, Nobuaki SHIME²⁾, Akihiko SAITOU³⁾, Takanori FUNAKI⁴⁾,
Kensuke SHOJI⁴⁾ & Isao MIYAIRI⁴⁾

¹⁾Department of General Pediatrics and Infection Control, Nagano Children's Hospital,

²⁾Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine,

³⁾Professor and Chairman Department of Pediatrics,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences,

⁴⁾Division of Infectious Diseases Department of Medical Subspecialties,

National Center for Child Health and Development

[J.J.A. Inf. D. 87 : 620~623, 2013]