



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Sterilization of the access port of CV catheters using povidone-iodine decreases incidence of catheter-associated bloodstream infection [an abstract of entire text]
Author(s)	杉山, 未奈子
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号 : 2214 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12110号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61808
Type	doctoral thesis
File Information	Minako_Sugiyama_summary.pdf



学位論文(要約)

Sterilization of the access port of CV catheters using povidone-iodine decreases incidence of catheter-associated bloodstream infection

(中心静脈カテーテルにアクセスする際のポビドンヨード消毒はカテーテル関連の血流感染症を減少させる)

2016年3月

北海道大学

杉山未奈子

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
緒言	2
略語表	4
対象と方法	5
結果	7
考察	9
総括及び結論	11
謝辞	12
引用文献	13

発表論文目録および学会発表目録

本研究は以下の雑誌に投稿中である。

Minako Sugiyama, Yukayo Terashita, Junjiro Ohshima, Yuko Cho, Akihiro Iguchi,
Tadashi Ariga

Pediatric Hematology/Oncology

Sterilization of catheters using providone-iodine decreases the incidence of
catheter-associated bloodstream infection

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 杉山未奈子

Sterilization of catheters using providone-iodine decreases the incidence of
catheter-associated bloodstream infections

American society of hematology annual meeting

December 7-10, 2013 New Orleans, Louisiana, United States

緒言

小児の化学療法を行う上で中心静脈カテーテルは重要な役割を果たしている。中心静脈カテーテル関連の血流感染症、特に好中球減少症の児においては致死的であり、更に重篤な感染症により化学療法が遅延し原病の制御が困難となる可能性もある。¹ カテーテル感染症の主なリスクとしては、カテーテル操作やルーメンの数が多いこと、接続部位が多いこと、留置期間が長いことが考えられる。^{2,3} 加えて化学療法中の小児においては脆弱な皮膚や好中球減少期間が挙げられる。中心静脈カテーテル関連の血流感染症を減らすため、これまで様々な試みが行われてきた。中心静脈カテーテル関連の血流感染症の成立においては、主に挿入部の皮膚からの経路とカテーテルの操作に関連する経路の二つが考えられる。中心静脈カテーテルの挿入時やその後のスキンドレッシングにおいては、様々な濃度のクロールヘキシジンとポビドンヨードを用いて検討がされているが、血流感染予防には低濃度のクロールヘキシジンでもポビドンヨードに劣らないことが示されている。^{2,4,5} 一方で中心静脈カテーテルのアクセスポートに接続する際の消毒剤に関しては、CDC(Centers for Disease Control)のガイドラインにクロールヘキシジン、ポビドンヨード、アルコールなどが併記されているが、感染予防の観点において最も有効な方法は示されていない。⁶

北大病院小児科病棟では化学療法や造血幹細胞移植を施行する際に埋め込み型カテーテルであるヒックマンカテーテルやブロビアックカテーテルや Peripherally inserted central catheter を使用している。2008 年 4 月から 2010 年 3 月までの間、カテーテルアクセスのための消毒に 83%アルコールを使用していたが、*Bacillus cereus* を含むカテーテル関連の血流感染症により、臨床症状が重篤化し致死的となったりカテーテルを抜去せざるをえないことが多かった。中心静脈カテーテルへの適切なアクセスのための方法を検討するため、2010 年 4 月から 2014 年 3 月まで消毒に 10%ポビドンヨードを用いてカテーテル関連血流感染症が減少するか検討した。その結果最初の 2 年間で採取した血液培養のうちカテーテル関連の血流感染症は 168 セット中 20 セットで 11.9%、後半の 4 年間では 350 セット中 22 セットで 6.3%と有意に少なかった。特に固形腫瘍と 5 才以下の児では最初の 2 年間で 15.9%と著明に血流感染症が多かったが、後半の 2 年間では 5.6%であった。最初の 2 年間では 20 回中 12 回で *S.epidermidis*、5 回で *B.cereus* が検出された。後半の 4 年間では 22 回中 9 回で *S.epidermidis*、4 回で *S.aureus* が検出されたが、*B.cereus* は 4 年間 1 度も検出されなかった。中心静脈カテーテルの挿入期間 1,000 日あたりの血流感染症も検討したところ、その回数はやや減少し

ていたものの有意差はなかった。固形腫瘍の患者のみで比較したところ、1,000 日あたりの血流感染症は有意に減少していた。これらの結果から 10% ポビドンヨードを用いることにより中心静脈カテーテルアクセスの際の血流感染症を減少させると考えられた。特に致死的となる可能性のある *B.cereus* 感染症は見られなくなった。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

ALL	acute lymphoblastic leukemia
AML	acute myeloid leukemia
CDC	Centers for Disease Control
CV catheter	central venous catheter
HR	high risk
JMML	juvenile myelomonocytic leukemia
SR	standard risk

対象と方法

2008 年 4 月から 2010 年 3 月に化学療法を受けた患児を歴史的対照とし、2010 年 4 月から 2014 年 3 月に化学療法を受けた患児と比較する前後比較試験を行った。カテーテルアクセスにおけるポビドンヨード、クロールヘキシジンの有効性の差はこれまで明らかでなく同等と考えられており⁶、当院のガイドライン上の規定もないため、消毒方法の変更に関しては対象となる患児とその家族に周知した。6 年間で各疾患の治療プロトコルに変更はなかった。主要評価項目はカテーテル関連の血流感染症の発生率、副評価項目は血液培養の陽性率、検出菌種と数、重症度、疾患別の血流感染症の発生率、血液培養の陽性率、カテーテル挿入期間 1,000 日あたりのカテーテル関連の血流感染症や血液培養の陽性数、カテーテル関連血流感染症をきたした化学療法の頻度とした。

2008 年 4 月から 2010 年 3 月(Period I)に化学療法を行った患者は 52 人で、そのうち男児が 33 人、女児が 19 人で、年齢の中央値は 6 才であった。(化学療法の総数は 192 コースで、そのうち 119 コースで中心静脈カテーテルを使用した。119 コース中 71 コースが造血器腫瘍、44 コースが固形腫瘍の化学療法であり、造血幹細胞移植は 17 回であった。カテーテルを留置していた総期間は 5,549 日間で、好中球減少期間の中央値は 14 日間であった。

2010 年 4 月から 2014 年 3 月(Period II)に化学療法を行った患者は 108 人で、そのうち男児が 61 人、女児が 47 人で、年齢の中央値は 6 才であった。化学療法の総数は 443 コースで、そのうち 249 コースで中心静脈カテーテルを使用した。249 コース中 93 コースが造血器腫瘍、126 コースが固形腫瘍の化学療法であり、造血幹細胞移植は 39 回であった。カテーテルを留置していた総期間 11,009 日間で、好中球減少期間の中央値は 23 日間であった。Period II では Period I に比べて造血器腫瘍の化学療法が有意に少なく、固形腫瘍の化学療法が多かった。両群の口腔粘膜障害の程度に差はなかった。

患者は期間中、真菌感染予防にフルコナゾール、カリニ肺炎予防に ST 合剤を内服し、更にアズノール含漱を施行した。中心静脈カテーテルの刺入部は 10%ポビドンヨードで消毒し、ポリウレタンフィルムである IV3000 ドレッシングを貼付した。血液検査やルートの接続のためにカテーテルにアクセスする際に、2010 年 4 月から 2014 年 3 月は 10%ポビドンヨードを用いて消毒した。消毒時は非滅菌手袋を装着の上で閉鎖式接続部の全周を 10%ポビドンヨードのスワブで拭い、2 分間静置し乾燥させることを徹底した。化学療法中に 38 度以上の発熱を認める場合、および CRP が 0.5mg/dl 以上に上昇した場合、臨床的に細菌感染症を疑った場合には、末梢静脈の穿刺およびカ

カテーテルからの逆流採血により 4ml から 10ml 血液培養を採取したうえで抗菌薬を投与した。造血幹細胞移植時の骨髄抑制期間は穿刺採血を施行せず、中心静脈カテーテルからの逆流のみで血液培養を採取した。穿刺採血を行う場合にも、採血部位は 10%ポビドンヨードを用いて消毒した。7 日間以内に血液培養を採取した場合は 1 回の発熱(感染症)と定義した。ただし異なる病原体が検出された場合には異なる発熱(感染症)と定義した。好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以下の期間を好中球減少期間と定義した。

カテーテル関連血流感染症は 2002 年の CDC ガイドラインに準じて以下のように定義した。⁷ (1)明らかな感染巣がなく 1 セット以上の血液培養から病原体が検出された場合 (2) National Nosocomial Infection Surveillance System のガイドラインに照らし表皮ブドウ球菌やバチルス類のような常在菌が血液培養から検出された場合 (3)カテーテルからの逆流培養からのみ病原体が検出された場合や、カテーテルを抜去して解熱するなど明らかに臨床症状が改善した場合とした。統計学的解析は χ^2 乗検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。多変量解析にはロジスティック回帰分析を、ノンパラメトリック検定には Mann-Whitney U 検定を用いた。

結果

Period I では全体で 237 セットの血液培養を採取し、そのうち 168 セットは中心静脈カテーテルを用いた化学療法中に採取した。うちわけとしては 102 セットを造血器腫瘍、51 セットを固形腫瘍、15 セットを先天性免疫不全症候群の治療中に採取した。血液培養を採取するまでの好中球減少期間の中央値は 4 日間であった。Period II では 501 セットの血液培養を採取し、そのうち 350 セットは中心静脈カテーテルを用いた化学療法中に採取した。うちわけは 166 セットを造血器腫瘍、157 セットを固形腫瘍、24 セットを先天性免疫不全症候群の治療中に採取した。血液培養を採取するまでの好中球減少期間の中央値は 3 日間であった。造血器腫瘍、固形腫瘍それぞれの好中球減少期間に差はなかった。Period II では Period I に比べて造血器腫瘍の化学療法中に採取した血液培養が有意に多く、固形腫瘍の化学療法中に採取した血液培養が少なかった

Period I で血液培養が陽性になったのは 168 セット中 31 セットで 18.5%、Period II では 350 セット中 40 セットで 11.4%と有意に少なかった。 $(p=0.041)$ 特に固形腫瘍の化学療法中においては Period I で血液培養が陽性になったのは 51 セット中 12 セットで 23.5%、Period II では 157 セット中 10 セットで 6.4%と減少していた。 $(p=0.014)$ カテーテル関連の血流感染症は Period I においては 168 セット中 20 セットで 11.9%、Period II では 350 セット中 22 セットで 6.3%と有意に少なかった。 $(p=0.043)$ 特に固形腫瘍の化学療法中においては Period I でカテーテル関連の血流感染症は 51 セット中 10 セットで 19.6%、Period II では 157 セット中 6 セットで 3.8%と減少していた。 $(p=0.0007)$ また 5 才以下の児と 6 才以上の児で分けて検討したところ、Period I では 5 才以下の児で 15.9%と著明に血流感染症が多かったが、Period II では著明に減少しており 5.6%であった。 $(p=0.0266)$

各期間の血流感染症において、Period I では 20 回の血流感染症で 20 の病原体が、periodII では 22 回の血流感染症で 23 の病原体が検出された。Period I では 20 回中 12 回で *S.epidermidis*、5 回で *B.cereus* が検出された。Period II では 22 回中 9 回で *S.epidermidis*、4 回で *S.aureus* が検出されたが、*B.cereus* は 1 度も検出されなかった。中心静脈カテーテルの挿入期間 1,000 日あたりの血流感染症も検討したところ、その回数はやや減少していたものの有意差はなかった。固形腫瘍の患者のみで比較したところ、1,000 日あたりの血流感染症は有意に減少していた。次に Period II において血液培養を採取する機会が減少した可能性を考慮し、カテーテル関連の血流感染症を呈した化学療法の割合を比較した。Period I においては化学療法 3 コースにおいて 2 回

ずつカテーテル関連の血流感染症を認めたため、カテーテル関連の血流感染症をきたしたのは 119 コース中 17 コース(14.3%)であった。Period II においても化学療法 3 コースにおいて 2 回ずつカテーテル関連の血流感染症を認めたため、カテーテル関連の血流感染症をきたしたのは 249 コース中 19 コース(7.6%)であった。(p=0.0684) これを多変量解析したところ、有意確率 0.037、オッズ比 0.463 であり、10%ポビドンヨードに消毒方法を変えたことは、カテーテル関連の血流感染症を減らす独立した因子であると考えられた。次に 2010 年 4 月からの 2 年間と 2012 年 4 月からの 2 年間でカテーテル関連の血流感染症の頻度を比較した。前半の 2 年間で血液培養が陽性になったのは 150 セット中 16 セットで 10.7%、後半の 2 年間では 200 セット中 24 セットで 12.0%と差はなかった。造血管腫瘍と固形腫瘍を別々に検討したところ、固形腫瘍の化学療法中においては前半の 2 年間で血液培養が陽性になったのは 72 セット中 1 セットで 1.4%、後半の 2 年間では 85 セット中 9 セットで 10.6%と増加していた。(p=0.043) カテーテル関連の血流感染症は前半の 2 年間では 150 セット中 7 セットで 4.7%、後半の 2 年間では 200 セット中 15 セットで 7.5%と有意差はなかった。疾患別、また 5 才以下の群と 6 才以上の群に分けて検討したところ、いずれも後半の 2 年間でカテーテル関連の血流感染症が増加していたが、有意差はなかった。カテーテル関連の血流感染症の頻度に有意差はなかったものの、Period II に 9 回 *S.epidermidis* が検出されたうち、7 回は 2012 年 4 月から 2014 年 3 月までの 2 年間に集中していた。

考察

本研究により、中心静脈カテーテルにアクセスする際の消毒剤を 83%アルコールから 10%ポビドンヨードに変更したところ、カテーテル関連の血流感染症は減少することがわかった。特に固形腫瘍の化学療法において、顕著にカテーテル関連の血流感染症が減少し、致命的となりうる *B.cereus* の感染症は見られなくなった。本研究は当科で化学療法を施行した患児を対象にカテーテルアクセス時の消毒方法の変更がおよぼす影響について検討を行ったが、小児悪性腫瘍の患児の絶対数が少ないため、疾患や化学療法毎に検討することは困難であった。そのため造血器腫瘍と固形腫瘍に分けて検討を行うとともに、好中球減少期間を比較することにより骨髓抑制の程度に差がないことを確認した。加えて同期間に化学療法を受けた患者をランダム化して 2 群に分けて行った検討ではないこと、Period II においては Period I に比べ固形腫瘍の化学療法が多いことが本研究の不十分な点である。

Period I で 20 回、Period II で 22 回の血流感染症が観察され、ここで検出された病原体は過去の報告と同様であったが^{2,3,8}、Period II では致命的となる可能性のある *B.cereus* 感染症は見られなかった。*B.cereus* 感染症は血液培養採取時のコンタミネーションである可能性は否定できないが、Period I の 5 例中 2 例では穿刺採血、逆流での採血の両方から *B.cereus* が検出されており、また全例で臨床的に敗血症などの重篤な合併症に進展しており、コンタミネーションではなかったものと考えた。*B.cereus* は一般にポビドンヨードでは滅菌されないとされてきたが⁹、Period II で消毒方法以外の変更：を加えていないにも関わらず *B.cereus* 感染症を認めなかったことを考慮すると、83%アルコールよりは 10%ポビドンヨードが *B.cereus* 感染症の予防に効果的である可能性が示唆された。一方、全ての病原体は拭うことで除去される可能性があり、処置の徹底を意識づけたことが成績を向上させたのかもしれない。スキンドレッシングにおいてポビドンヨードの有効性が示されてこなかった理由としては、ポビドンヨードの組織障害性によって不利益が生じていた可能性が考えられる。

小児の固形腫瘍の化学療法においては強度が高いため急性骨髄性白血病などと同様の骨髓抑制をきたし、本研究でも好中球減少期間は造血器腫瘍と同様であった。固形腫瘍の化学療法においてのみ血流感染が減少した原因は明らかではないが、固形腫瘍の児では造血器腫瘍に比べて粘膜障害が比較的軽度であるため血流感染の減少効果がより強く得られた可能性がある。また 5 才以下の群でカテーテルアクセス時の消毒徹底が奏功したことは患児自身のカテーテルの取り扱いが血流感染に関与したものと考えられる。一方で

Period II において、2012 年 4 月から 2014 年 3 月までの後半の 2 年間で血流感染症がやや増加しており、特に *S.epidermidis* による血流感染症が多くみられたことは、手技の慣例化による不徹底の可能性が考えられる。消毒時の手順については改めて周知徹底のうえ統一して行うよう確認が必要である。

総括及び結論

本研究から得られた知見

- ・中心静脈カテーテルにアクセスする際の消毒剤を 83%アルコールから 10%ポビドンヨードに変更したところ、カテーテル関連の血流感染症は減少した。
- ・特に固形腫瘍の化学療法において、顕著にカテーテル関連の血流感染症が減少した。
- ・致死的となりうる *B.cereus* の感染症は見られなくなった。

新知見の意義

これまで CDC(Centers for Disease Control)のガイドラインでも中心静脈カテーテルのアクセスポートに接続する際の消毒剤に関してはクロールヘキシジン、ポビドンヨード、アルコールなどが併記されているが、感染予防の観点において最も有効な方法は示されていない。本研究の結果により初めてカテーテルアクセスの際にポビドンヨードを用いることで有意に血流感染症を減らすことが示された。手順は簡便で安価で、更に知識や経験、技術の習熟度に関わらず施行可能なものであり、臨床の現場で用いられるべきである。

本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されるか

今回の研究期間にはアクセスポートへの接続・消毒以外には変更を加えていないため、スキンドレッシングに関しても改善の余地がないか検討したい。また化学療法中の児における感染症の成立においては、カテーテル関連の血流感染症以外に消化管粘膜障害が重要な役割を果たす。患児の口腔内環境などの因子、具体的には分泌型 IgA やラクトフェリン量や口腔内細菌叢の量や種類の変化について検討したい。

今後の課題

Period II において、有意差はないものの後半の 2 年間で血流感染症がやや増加しており、手技の慣例化による不徹底の可能性が考えられた。これを再度改め、Period II の前半と同等の成績を達成できる様に確認が必要である。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導を頂いた指導教員の有賀正教授に感謝致します。また、日常の臨床を通じて多くの知識や示唆を頂いた小児科学教室の皆様にも感謝致します。

引用文献

1. Lima, SS., et al. Neutropenic patients and their infectious complications at a University Hospital. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 35, 18–22 (2013).
2. Cecinati, V., et al. Catheter-related infections in pediatric patients with cancer. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 31, 2869–2877 (2012).
3. Pawar, M., et al. Central venous catheter-related blood stream infections: incidence, risk factors, outcome, and associated pathogens. *J Cardiothorac Vasc. Anesth.* 18, 304–308 (2004).
4. Mimoz, O., et al. Chlorhexidine-Based Antiseptic Solution vs Alcohol-Based Povidone-Iodine for Central Venous Catheter Care. *Arch. Intern. Med.* 167, 2066–2072 (2007).
5. Ishizuka, M., Nagata, H., Takagi, K. & Kubota, K. Comparison of 0.05% Chlorhexidine and 10% Povidone-Iodine as Cutaneous Disinfectant for Prevention of Central Catheter-Related Bloodstream Infection; A comparative Study. *Eur. Surg. Res.* 43, 286–290 (2009).
6. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet] Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections 2011. Available from: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/bsi-guidelines-2011.pdf>
7. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet] Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections 2002. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5110a1.htm>
8. Lv, H. & Ning B. Pathogenesis of bloodstream infection in children with blood cancer. *Exp. Ther. Med.* 5, 201–204 (2013).
9. 相澤久美子, 吉田正樹, 柴孝也. マイクロプレート法による各種消毒薬の評価および臨床的検討. 日本化学療法学会雑誌 1, 36–44 (2001)