

原 著

ICU入院患者における 耐性菌発生の実状とリスク因子の評価

救急診療科

釜野 聡 平 梅村 穰 渡邊 篤
中本 直 樹 木口 雄 之 中堀 泰 賢 藤見 聡

Risk factors for the drug-resistant pathogens in the ICU

Sohei Kamano, Yutaka Umemura, Atsushi Watanabe,
Naoki Nakamoto, Takeyuki Kiguchi, Yasutaka Nakahori, Satoshi Fujimi

Abstract

Since outbreak of drug-resistant pathogens is one of the most important clinical issues in intensive care unit (ICU), updating the knowledge about the frequency and risk factors of the pathogenes is required. This study is a single-center, retrospective observational study including 821 patients requiring long-term mechanical ventilation. About 35% of the patients (287 cases) have a newly developed drug-resistant pathogens, which is significantly associated with an increased mortality rate. Administration of broad-spectrum antimicrobials in acute phase of hospitalization and prolonged stay in the ICU are independently associated with the increased risk of the newly development of drug-resistant pathogens.

Key words: Antimicrobial resistant bacteria, Broad-spectrum antimicrobials, Prolonged stay in the ICU

要 旨

集中治療室における薬剤耐性菌の発生は、最重要臨床課題の一つであり、その頻度とリスク因子の解明が求められる。本研究は当センターで長期人工呼吸器管理を要した821症例を対象とした単施設後方的観察研究である。対象の約35% (287症例) で新規に耐性菌が発生し、死亡率の上昇と有意に関連していた。また入院初期の広域抗菌薬および集中治療室入室期間延長が、新規耐性菌発生の独立した危険因子であることが示された。

は じ め に

薬剤耐性菌による感染症は死亡率の上昇と入院期間の延長に関連することが知られている¹⁾。これまでの報告では、薬剤耐性菌感染のリスクとして基礎疾患や手術後、体内留置デバイス、重症度などが挙げられているが²⁾、その発生頻度や転帰への影響は報告によって差が大きく、特に集中治療室(ICU)における薬剤耐性菌感染のリスク因子は十分に解明されていない。ICUにおいて薬剤耐性菌発生に対する適切な予防策を確立するためには、薬剤耐性菌の発生状況を詳細に評価し、その発生のリスクとなる因子を解明する必要がある。

方 法

本研究は2013年1月から2021年4月までの間に大阪急性期・総合医療センターの高度救命救急センターに入院し、14日間以上の人工呼吸器管理を要した症例を対象とした単施設後方視的研究である。入院から48時間以内の耐性菌検出を「持ち込み」、48時間以降の検出を「新規発生」と定義し、新規耐性菌発生の有無によって2群に分類した。両群の臨床像をMann-Whitney U検定と χ^2 乗検定によって比較した。主要評価項目は在院死亡率としてKaplan-Meier法により生存分析を行い、両群間の比較をlog rank検定によって行った。また耐性菌発生に関与する因子を多項ロジスティック回帰分析によって評価した。本研究における耐性菌の発生は「持ち込み」、「新規発生」とともにMethicillin耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、AmpC型 β -ラクタマーゼの過剰産生菌(AmpC)、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ酸性菌(ESBL)、MEPMまたはCPFXに耐性の緑膿菌(耐性緑膿菌)、*Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*)の

いずれかが、患者の生体資料から微生物学的検査によって検出されたことと定義した。

結 果

対象期間中にICUで人工呼吸器管理を要した5538症例からICUに14日間以上入院していた症例は821例であり、うち新規耐性菌が発生した症例は287例(35%)であった(図1)。

検出された耐性菌は持ち込みが98株、新規発生が360株であった。検出された耐性菌の菌種を図2に示す。持ち込み耐性菌と新規耐性菌では菌種や耐性の分布が大きく異なり、持ち込みの大半がMRSAであったのに対して新規発生ではESBL産生菌などの比率が相対的に高かった。

両群の患者背景を表1に示す。年齢、BMIは両群で同等であったが、新規耐性菌発生群では男性の比率が有意に低かった。また新規耐性菌発生群では糖尿病を基礎疾患に有する症例の割合は有意に低かった。

表2に重症度や入院期間を示す。新規耐性菌発生群では

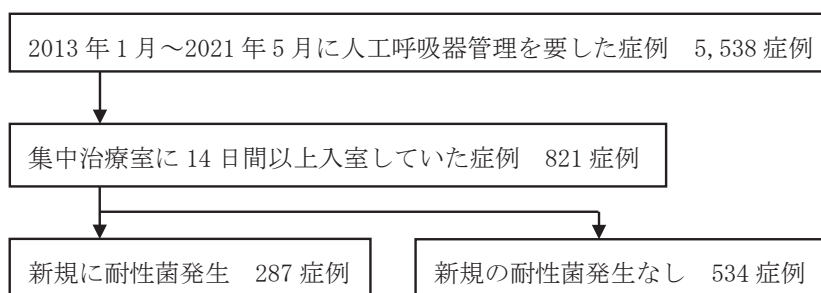


図1. 患者フロー

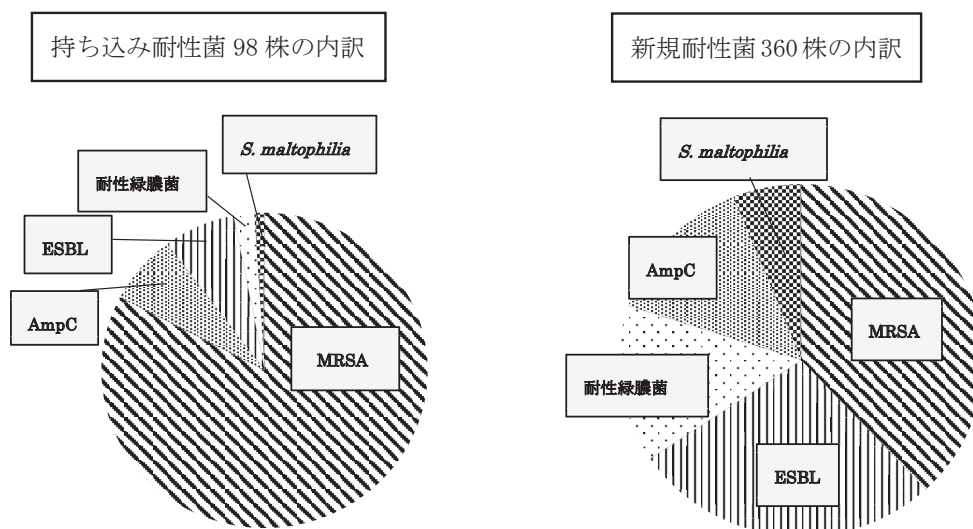


図2. 検出された耐性菌株の内訳

ICU入室期間，人工呼吸器期間，総入院期間が有意に長いことが示された。人工呼吸器管理やICU管理が不要であった期間は新規耐性菌発生群では有意に短かった。

図3に両群のKaplan-Meier生存曲線を示す。新規耐性菌発生群の方が，有意に死亡率が高かった。

新規耐性菌発生のリスクファクターについて多項ロジス

ティック回帰分析したものを示す(図3)。持ち込み耐性菌の保有は新規耐性菌発生のリスク低下と関連していた。一方，感染症以外に対する入院2日以内の広域抗菌薬の投与や入院期間・ICU期間の増加は新規耐性菌発生の独立した危険因子であった。

表1. 患者背景

	新規耐性菌なし N = 534	新規耐性菌あり N = 287	p value
年齢, 歳	72 (59-80)	73 (57-81)	0.391
性別, 男性	357 (66.9%)	172 (59.9%)	0.048
BMI (kg/m ²)	22.2 (19.6-25.4)	21.7 (19.7-25.2)	0.680
基礎疾患			
高血圧	123 (23%)	62 (21.6%)	0.640
糖尿病	124 (23.2%)	48 (16.7%)	0.029
慢性腎不全	63 (11.8%)	38 (13.2%)	0.548
慢性心不全	79 (14.8%)	33 (11.5%)	0.190
病態分類			0.063
感染症	221 (41.4%)	90 (31.4%)	
外傷・熱傷	164 (30.7%)	96 (33.5%)	
心肺停止	44 (8.2%)	27 (9.4%)	
その他	105 (19.7%)	74 (25.8%)	

表2. 重症度, 入院期間での比較

	新規耐性菌なし N = 534	新規耐性菌あり N = 287	p value
APACHE II score	19 (14-26)	21 (15-26)	0.316
SOFA score	6 (4-9)	7 (4-9)	0.719
JAAM DIC score	3 (2-5)	4 (2-5)	0.409
ISTH DIC score	3 (2-3)	3 (2-4)	0.096
Ventilator free days within 28 days	15 (4-19)	12 (0-17)	<0.001
ICU free days within 28 days	9 (1-13)	5 (0-11)	<0.001
ICU入室期間	18 (15-24)	22 (16-32)	<0.001
人工呼吸器期間	13 (9-18)	14 (10-24)	<0.001
総入院期間	42 (24-80)	57 (34-106)	<0.001

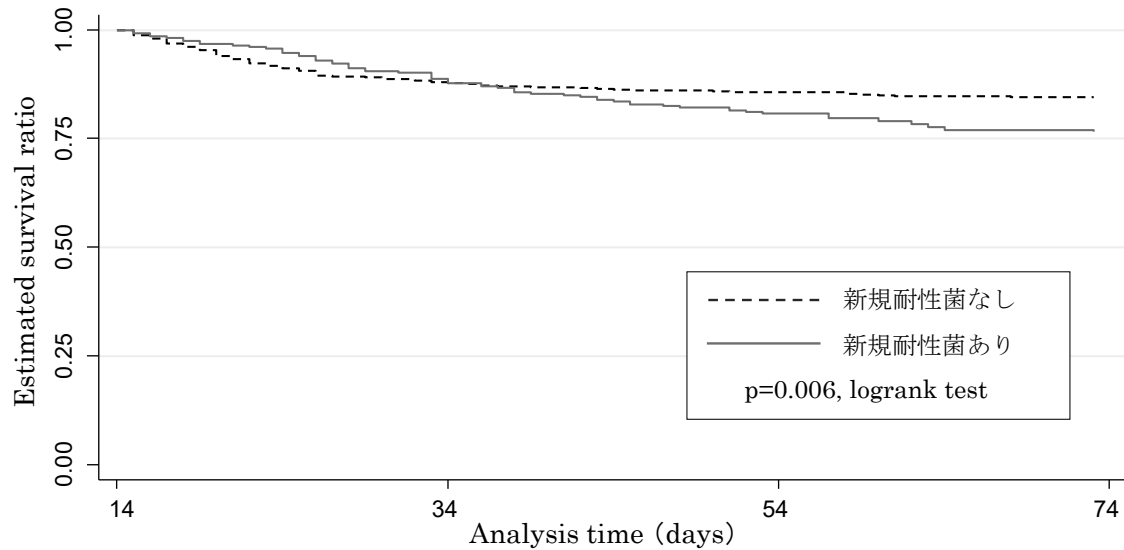


図3. Kaplan - Meier 曲線

	OR	95% CI	OR with 95% CI	p value
糖尿病	0.71	0.48-1.07		0.101
持ち込み耐性菌	0.45	0.28-0.73		0.001
APACHE II score	1.01	0.99-1.03		0.387
SOFA score	0.99	0.94-1.05		0.766
入院2日以内の抗菌薬 (感染症以外)	0.95	0.64-1.41		0.801
入院2日以上の広域抗菌薬 (感染症以外)	2.83	1.01-7.92		0.048
10日間以上の抗菌薬使用 (感染症以外)	1.02	0.52-2.00		0.962
入院期間 (10日の増加)	1.06	1.03-1.09		<0.001
ICU期間 (10日の増加)	1.51	1.32-1.73		<0.001

図3. 新規耐性菌発生のリスクファクター

考 察

本研究では長期 ICU 入院患者の約 35% に新規薬剤耐性菌の検出を認めた。これは以前の報告^{3,4)}でも同様の結果が得られていた。

持ち込み耐性菌では MRSA が多く、新規耐性菌では ESBL 産生菌や多剤耐性緑膿菌、AmpC 過剰産生菌の検出を多く認め、菌種の分布が大きく異なるという結果が得られたが、以前の報告⁴⁾でも ICU 入室時には MRSA、新規耐性菌では ESBL 産生菌や多剤耐性緑膿菌、AmpC 過剰産生菌が多かったと、今回と同様の結果が得られている。耐性菌の中でも持ち込みのリスクが高い菌種と新規発生のリスクが高い

菌種に分けられる可能性がある。

感染症以外に対する入院初期の広域抗菌薬の使用が新規耐性菌発生の独立した危険因子の一つであったが、これは広域抗菌薬の使用により選択圧がかかり耐性菌が増殖しやすくなったことが原因と考えられる。

また本研究では入院期間・ICU 期間の延長も新規耐性菌発生の独立した危険因子である可能性が示された。これまでも ICU 期間が 7 日以上患者の 70% 以上で耐性菌感染率が上昇したとの報告があり⁵⁾、その一因として入院期間・ICU 期間の延長により耐性菌の水平伝播の機会が増加することが関与していると考えられる。一方、本研究では持ち込

み耐性菌の保有は新規耐性菌発生のリスクの低下と関連していたという結果も示された。ICUでは頻繁な患者ケアが行われるため、耐性菌の水平伝播が多いことは以前から知られており、入院時に耐性菌スクリーニングを行う施設も多い。入院時に持ち込み耐性菌の存在が明らかな患者では、医療従事者側がより徹底したゾーニングや接触感染対策を行なうため、耐性菌の水平伝播が減少し、新規耐性菌発生のリスクの低下に寄与したと考えられる。これは本研究における新規耐性菌の分布の中で、持ち込み耐性菌ほどMRSAの比率が多くなかったことから裏付けられる。水平伝播の予防に関しては2013年に公表された研究の中で、ICU入院中のすべての患者に対して標準予防策を徹底した群と、MRSAなど耐性菌保有者に対してのみ標準予防策を行った群を比較すると、すべての患者に対して標準予防策を徹底した群で有意に新規MRSA発生を減少させたという報告もあり⁶⁾、ICUにおける水平伝播を防ぐために標準予防策が重要であることが示唆される。

結 語

ICUにおける薬剤耐性菌の発生状況を詳細に評価し、その発生のリスクとなる因子を検討した。広域抗菌薬の使用、入院期間・ICU期間、持ち込み耐性菌の有無が耐性菌の新規発生リスクに関係していた。抗菌薬の適正使用やICU入院期間の延長による水平感染の予防を徹底し、耐性菌の新規発生を最小化することが重要である。

文 献

- 1) D. Guillemot, I. Gasquet, O. Vallet, M.-F. David, C. Laurent, D. Mathieu. Thirty-day mortality of nosocomial systemic bacterial infections according to antibiotic susceptibility in an 800-bed teaching hospital in France. *Clinical Microbiology and Infection*. 11 : 502-504, 2005.
- 2) Jane D. Siegel, Emily Rhinehart, Marguerite Jackson, Linda Chiarello. 2007 Guideline for Isolation Precautions : Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 35(10) : S65-S164, 2007.
- 3) P. Cornejo-Juárez, D. Vilar-Compte, C. Pérez-jiménez, S.A. Ñamendys-Silva, S. Sandoval-Hernández, P. Volkow-Fernández. The impact of hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care unit. *International Journal of Infectious Diseases*. 31 : 31-34, 2015.
- 4) Elisa G. Bogossian, et al. The Acquisition of Multidrug-Resistant Bacteria in Patients Admitted to COVID-19 Intensive Care Units : A Monocentric Retrospective Case Control Study. *Microorganisms*. 8(11) : 1821, 2020.
- 5) Jean-Louis Vincent, MD, PhD, Jordi Rello, MD, John Marshall, MD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 302(21) : 2323-2329, 2009.
- 6) Anthony D. Harris, MD, MPH, Lisa Pineles, MA, Beverly Belton, RN, MSH, et al. Universal Glove and Gown Use and Acquisition of Antibiotic-Resistant Bacteria in the ICU A Randomized Trial. *JAMA*. 310 (15) : 1571-1580, 2013.