

〈原 著〉

ICU入室患者における積極的鼻腔監視培養の解析

茜谷大輔¹⁾・阿部修一²⁾・森谷和則²⁾・辻本雄太³⁾・長谷川佑介³⁾・
伊藤瀬里香¹⁾・三瓶美香¹⁾・井上恵美¹⁾・阿部周一¹⁾

¹⁾ 山形県立中央病院検査部

²⁾ 山形県立中央病院感染対策部

³⁾ 山形県立中央病院集中治療部

(2018年5月2日受付)

集中治療室 (Intensive Care Unit, ICU) 入室患者はしばしば病院内感染 (Hospital acquired infection, HAI) を併発する。当院ではICUにおいて鼻腔培養による積極的監視培養 (Active surveillance culture, ASC) を開始している。本研究では、当院ICUに入室した全患者を対象として、感染症の有無にかかわらず入室時に鼻腔粘液の培養によるASCを実施した。翌週以降も引き続きICUに在室した場合は、退室するまで定期的に週1回ASCを実施した。ICU入室時と翌週以降の鼻腔培養から分離された菌を比較したところ、HAIの原因になりうる腸内細菌科細菌やブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌などのグラム陰性桿菌やカンジダ属などの酵母用真菌が翌週以降のASCからより多く分離された。一方、緊急入院によるICUへの直接入室群と他病棟からの転棟群を比較したが、分離菌の割合に有意な変化は認められなかった。ICU入室患者のほとんどは抗菌薬を投与されている点を考慮すると、ICU長期滞在に伴って抗菌薬の使用がICU入室患者の鼻腔の細菌叢に影響を与えていることが示唆された。ASCによって患者の鼻腔の保菌状況や細菌叢の変化を把握することは、適切かつ迅速な感染症診療や感染対策に有用であると考えられた。

序文

集中治療室 (Intensive Care Unit, ICU) に入室する患者は重篤な病態に伴って相対的に免疫低下状態にあり、さらに、さまざまな医療器具や手術などの侵襲症治療も加わるため常に感染症の危険にさらされている。そして、ICU入室患者はしばしば人工呼吸器関連肺炎、中心静脈カテーテル関

連血流感染症、カテーテル関連尿路感染などの病院内感染 (Hospital acquired infection, HAI) を併発する。このような患者は、もともと内因性に保菌していた菌や環境由来菌による日和見感染をおこしやすい。また、ICU入室患者には感染症の治療目的だけではなく、周術期などの予防的な投与も含めて、多くのICU入室患者に対して抗菌薬が投与される¹⁾。75カ国のICUにおける感染症の状況を調査したEPIC II studyでは、ICU入室患者の

51%は感染症を併発していたと報告されている²⁾。また、日本国内のICUにおける抗菌薬の使用状況を調査したJSCRIPT studyでも同様にICU入室患者の50.1%は何らかの細菌感染症を合併しており、全体の72.6%に静注用抗菌薬が投与されていた。また、43.1%の患者に経験的抗菌薬治療が開始され、32.8%の患者に予防的に抗菌薬が投与されていた³⁾。したがって、抗菌薬投与による選択圧により、ICU入室患者には耐性菌を保菌するリスクが増加する。相対的に免疫低下状態にあるICU入室患者において、耐性菌保菌率の上昇は他の患者への感染伝播のリスク要因になる。耐性菌患者のスクリーニングの方策の一つとして、積極的監視培養 (Active surveillance culture, ASC) が実施されることも多い。今回、我々はICU入室患者の鼻腔粘液の培養によるASCにおける細菌の分離状況を検討し、ICU入室中の患者の鼻腔細菌叢の変化について検討した。

対象と方法

本研究では、平成27年6月1日から平成28年9月15日までの間、当院ICUに入室した全患者364名を対象とした。感染症の有無にかかわらず入室時に鼻腔粘液培養によるASCを実施した。翌週以降も引き続きICUに在室した場合、定期的に週1回のASCを退室するまで毎週実施した。鼻腔培養はヒツジ血液寒天培地 (極東製薬) については35°C・5%炭酸ガス培養により、また、BTB寒天培地 (極東製薬)、クロモアガーカンジダ培地 (関東化学)、およびポアメディアMRSA分離培地 (栄研化学) については35°C・好気培養により実施した。培地の観察は24時間後と48時間後に行い、培養陽性となった菌株については全自動細菌検査装置VITEK2 (SYSMEX bioMérieux) を用いて菌種を同定した。同一患者から複数の菌が分離された場合、それぞれを1株として集計した。す

べての分離菌について、分離された時期によって、ICU入室時に分離されたもの (初期分離群) および在室翌週以降に分離されたもの (継続分離群) に分類して、臨床情報や細菌学的情報などについて単変量解析を行った。また、病院内医療環境の曝露による影響を検討するため、救急外来などからICUに直接入室した患者群 (緊急入室群) と、術後管理目的や病状急変により他病棟からICUに転棟した患者群 (転棟群) に分けて、同様の比較検討を行った。

データの解析はJMP 11 (SAS institute) を用いて、連続変数についてはWilcoxon検定で、名義変数についてはカイ2乗検定で行い、さらに多重ロジスティック回帰分析により多変量解析を行った。

なお、本研究について山形県立中央病院倫理委員会の審査ならびに承認を得た。

結果

期間中にICUに入室した対象患者364名のうち、ICU入室時にのみ患者から検体が採取された初期分離群 (ICU滞在期間1週間未満) は299名、翌週以降に在室していた患者から検体が採取された継続分離群 (ICU滞在期間1週間以上) は65名であった。対象の患者の鼻腔粘液培養から分離された菌は、同時に複数の菌が分離された場合も含めて、菌種ごとにそれぞれ1件として集計した。また培養陰性であった場合もそれぞれ1件とした。ただし、同一の患者から同一の菌が重複して分離された場合は除外した。364名の対象患者から合計815件の検体が得られたが、重複分を除いて614件の検体を解析対象とした。うち細菌または真菌が分離されたのは550件であったが、64件は培養陰性であった。また、初期分離群の検体数は459件、継続分離群の検体数は155件であった。患者の臨床的背景について両群に分けて比較する

と、性別、年齢の中央値には有意差がなかった。緊急入室と予定入室、感染症の併発の割合にも同様に差がなかった。一方、初期分離群では71.2%に抗菌薬が投与されていたのに対して、継続分離群では92.3%とより高い割合で抗菌薬が投与されていた (Table 1)。また、ICU入室患者の診療科別内訳は、心臓血管外科 (48.1%) や外科 (21.4%) や救急科 (17.3%) の順に多く、この3診療科で全体の80%以上を占めていた (Figure 1)。

分離された菌株のうち、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (Coagulase-negative Staphylococci, CNS) やコリネバクテリウム属などの鼻腔常在菌の占める割合について検体採取時期別に比較すると、初期分離群では鼻腔常在菌が68.2% (204株) であったのに対して、継続分離群では50.8% (33株) であった。さらに、初期分離群と継続分離群の両群における分離菌の変化について単変量解析を行った (Table 2) ところ、レンサ球菌属は7.0% (32株) から1.9% (3株) に減少した。一方、腸内細

菌科細菌は4.4% (20株) から9.7% (15株)、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 (Glucose non-fermenting Gram negative rods, NF-GNR) は2.0% (9株) から12.9% (20株)、またカンジダ属は4.4% (20株) から16.8% (26株) にそれぞれ増加した。CNS、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA)、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、コリネバクテリウム属については両群間で有意な変化は認められなかった。また、培養陰性例についても初期分離群と継続分離群において有意な変化は認められなかった。次に緊急入室群と転棟群に分けて同様に分離菌の比較を行ったところ、いずれもその多くがグラム陽性菌で占められており、腸内細菌科細菌、NF-GNR、カンジダ属の分離は少なく、両群間で有意な差は認められなかった。ただし、培養陰性例は緊急入室群よりも転棟群において有意に多かった (Table 3)。

Table 1. Patient characteristics

	Initial ASC (ICU stay <1 week)	Follow-up ASC (ICU stay ≥1week)	p-value
	n=299	n=65	
Male/Female, number (%)	198 / 101 (66.2 / 33.8)	45 / 20 (69.2 / 30.8)	0.64
Age in year, median (IQR)	71 (64~78)	69 (62.5~76.5)	0.32
Emergent admission, number (%)	131 (43.8)	37 (56.9)	0.055
ID comorbidities, number (%)	44 (14.7)	14 (21.5)	0.19
ABx use, number (%)	213 (71.2)	60 (92.3)	<0.0001*

ASC, active surveillance culture; ICU, intensive care unit; ID, infectious diseases; ABx: antibiotics
*p<0.05

Figure 1. Profiles of departments when patients admitted to ICU

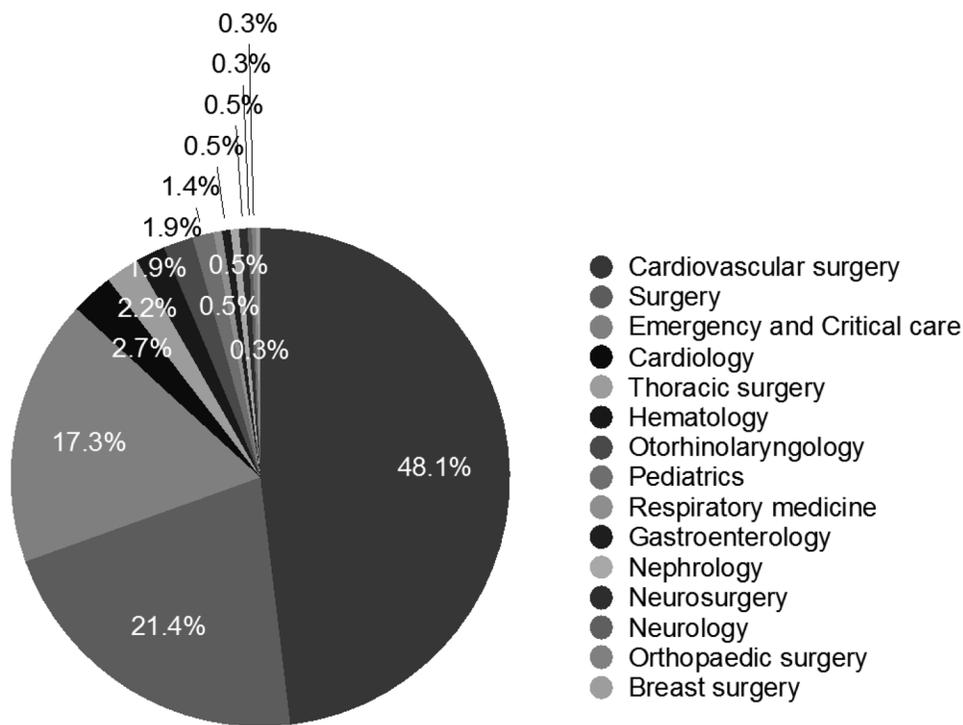


Table 2. Isolated bacterial/fungal cultures in ICU patients; comparison with length of stay

	Initial ASC (ICU stay <1 week)	Follow-up ASC (ICU stay ≥1week)	p-value
	n=459, number (%)	n=155, number (%)	
<i>Streptococcus sp.</i>	32 (7.0)	3 (1.9)	0.0096*
CNS	143 (31.2)	37 (23.9)	0.081
MSSA	39 (8.5)	7 (4.5)	0.087
MRSA	6 (1.3)	2 (1.3)	0.99
<i>Corynebacterium sp.</i>	121 (26.4)	30 (19.4)	0.075
<i>Enterobacteriaceae</i>	20 (4.4)	15 (9.7)	0.019*
NF-GNR	9 (2.0)	20 (12.9)	<0.0001*
<i>Candida sp.</i>	20 (4.4)	26 (16.8)	<0.0001*
others	18 (3.9)	2 (1.3)	0.08
Negative culture	51 (11.1)	13 (8.4)	0.33

ASC, active surveillance culture; CNS, coagulase-negative Staphylococci; MSSA, Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NF-GNR, glucose non-fermenting gram-negative rods; *p<0.05

Table 3. Isolated bacterial/fungal cultures in ICU patients; comparison with routes of admission

	Emergent admission	Transfer	p-value
	n=302, number (%)	n=312, number (%)	
<i>Streptococcus sp.</i>	19 (6.3)	16 (5.1)	0.53
CNS	87 (28.8)	93 (29.8)	0.79
MSSA	21 (7.0)	25 (8.0)	0.62
MRSA	4 (1.3)	4 (1.3)	0.96
<i>Corynebacterium sp.</i>	81 (26.8)	70 (22.4)	0.21
<i>Enterobacteriaceae</i>	18 (6.0)	17 (5.5)	0.78
NF-GNR	13 (4.3)	16 (5.1)	0.63
<i>Candida sp.</i>	23 (7.6)	23 (7.4)	0.91
others	13 (4.3)	7 (2.2)	0.15
Negative culture	23 (7.6)	41 (13.1)	0.024*

ASC, active surveillance culture; CNS, coagulase-negative Staphylococci; MSSA, Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; NF-GNR, glucose non-fermenting gram-negative rods; *p<0.05

Table 4. Clinical factors that affect nasal bacterial flora

	Normal NBF (n=237)	Altered NBF (n=127)	p-value
Gender, number of male (%)	156 (65.8)	87 (68.5)	0.6
Age in year, median (IQR)	71 (63~78)	72 (65~79)	0.27
Emergent admission, number (%)	123 (51.9)	73 (57.5)	0.31
Length of ICU stay in day, median (IQR)	4 (2~8)	5 (3~10)	0.016*
ID comorbidities, number (%)	32 (13.5)	26 (20.5%)	0.088
ABx use, number (%)	167 (70.5%)	106 (83.5%)	0.0052*

NBF, nasal bacterial flora; ID, infectious diseases; ABx, antibiotics; *p<0.05

Table 5. Risk factors for the alteration of nasal bacterial flora

	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p-value
Length of ICU stay (per 1-week increase)	1.06	1.009~1.14	0.018*
ABx use	2.1	1.2~3.7	0.0074*

ABx, antibiotics; *p<0.05

さらに、腸内細菌科細菌やNF-GNRなど鼻腔常在菌以外の菌が分離される場合における臨床的要因の影響について検討した (Table 4)。その結果、長期間のICU滞在および抗菌薬投与により鼻腔常在菌以外の菌が分離される傾向が認められた。一方、性別、年齢、緊急入室の有無、感染症の併発による影響は認められなかった。続いて多変量解析を行ったところ、抗菌薬投与および長期間のICU滞在のいずれも統計学的に有意な独立因子であった。特に抗菌薬投与についてはオッズ比が2.1 (95%信頼区間1.2~3.7) であり、鼻腔細菌叢の変化に対してより強く影響することが示唆された (Table 5)。

考察

今回の我々の検討では、ICU入室翌週以降のASCでは鼻腔細菌叢において常在菌ではない腸内細菌科細菌やNF-GNRなどのグラム陰性桿菌やカンジダ属が増加していた。すなわちICU滞在期間の延長により鼻腔細菌叢が変化したことが示唆された。ICUでの長期滞在はカルバペネム耐性グラム陰性桿菌やMRSAなどの耐性菌獲得リス

クを増加させる^{4,5)}ことが知られている。また、抗菌薬投与による薬剤耐性菌獲得への影響については、直近3ヶ月以内の抗菌薬投与がカルバペネム耐性腸内細菌科細菌の感染リスク因子であるという報告⁶⁾や、カルバペネム系抗菌薬の投与が薬剤耐性緑膿菌を増加させるという報告⁷⁾などがある。ICU入室患者の大多数に対して治療目的あるいは予防的に抗菌薬が投与されていることを考慮すると、今回の我々の結果は、長期間のICU滞に伴う抗菌薬への曝露の増加によって患者の鼻腔細菌叢が攪乱されうることを示唆している。ICU入室患者は基本的に重篤な全身状態で、かつ相対的に種々の免疫低下状態にあることが多く、常に腸内細菌科細菌やNF-GNR、カンジダ属を始めとする酵母様真菌などの日和見感染を発症するリスクにさらされている。これらの菌には複数の薬剤に薬剤耐性を獲得しているものも多く、感染症を発症した場合には治療に難渋することも少なくはない。これらの腸内細菌科細菌やNF-GNR、カンジダ属の保菌圧がICU長期滞に伴って上昇したことを考えると、あらかじめICU入室患者の保菌情報を認識しておくことは、適切な感染症診療および感染対策の両面から有用であるといえよ

う。

入院中にHAIを発症する要因として、病院内での病原菌の水平伝播や抗菌薬投与による選択圧などが挙げられる。また、一般病棟に入院中の患者がICUへ転棟することが薬剤耐性菌感染を増加させるリスク因子の一つであったという報告⁸⁾もある。そこでICU入室までの病院内医療環境への曝露の有無が鼻腔細菌叢に与える影響を見るため、直接入室群と転棟群でのASCの分離菌を検討したが、MRSAなどの薬剤耐性菌を含めて両群での分離菌の傾向には明らかな差が見られなかった。

鼻腔培養によるASCの実施は患者の保菌情報を把握することが主な目的であり、特定菌検出数の増加が必ずしも感染症発症者の増加とは限らない。しかしICUのように限られた空間では、特に適切な感染対策の遅れがHAIの拡大に直結する。定期的なASCの実施により、ICU在室患者の細菌叢の変化をモニタリングすることで、耐性菌を早期発見して、遅滞なく接触予防策などの感染対策を追加実施することができる⁹⁾。一方、ASCには実施の手間や費用対効果の問題がある。さらにASCの有用性についてはいまだ多くの議論があるのも事実である。ICUでASCを実施したところ病院全体のMRSA菌血症やSSI, VAPが減少した^{10, 11, 12)}という報告、あるいは、ASCはカルバペネム耐性アシネトバクターのコントロールにも有用であった¹³⁾という報告などがある一方で、ASCは耐性菌感染症の抑制には無効であったとする報告¹⁴⁾もある。このため、アメリカ医療疫学学会(SHEA)のガイドラインではASCの積極的な実施が推奨されているが¹⁵⁾、アメリカ疾病予防管理センター(CDC)のガイドラインでは、保菌のリスクが高い患者においてのみ、あるいはアウトブレイクなどの緊急時のみの限定的な推奨にとどまる¹⁶⁾というように、ガイドラインにおいても意見が別れている。今回抗菌薬投与が鼻腔の細菌

叢の変化に影響している可能性が高いことが示唆されたということは、昨今、世界的に薬剤耐性(Antimicrobial resistance, AMR)への対策が求められている状況も踏まえると、抗菌薬の適正使用、いわゆるAntimicrobial stewardshipの観点からもASCを実施する意義は決して低くはないと考えられる。特にICU在室患者においては、周術期の予防的抗菌薬投与や重症患者に対する広域抗菌薬投与が多いため、ASCによって耐性菌などの保菌状況を把握することは、抗菌薬の使用をコントロールする上で有用である。

当院において、ASCによりICU入室患者の保菌状態を把握することができるようになったため、そのデータを提供することでスタッフの感染症に対する意識が向上した。客観的なデータに基づいた形でより適切かつ迅速な感染対策を実践することは、ICUばかりでなく病院全体のAMR対策にもつながっていくと考えられる。

利益相反

利益相反自己申告：著者はいずれも申告すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Braga IA, de Campos PA, Filho PPG, *et al.*: Multi-Hospital point prevalence study of healthcare-associated infections in 28 adult intensive care units in Brazil. *J Hosp Infect.* 2018; doi: 10.1016/j.jhin.2018.03.003.
- 2) Vincent JL, Rello J, Marshall J, *et al.*: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302 (21) : 2323–9.
- 3) Ohnuma T, Hayashi Y, Yamashita K, *et al.*: A nationwide survey of intravenous antimicrobial use in intensive care units in Japan. *Int J Antimicrob Agents.* 2018; 51 (4) : 636–41.
- 4) Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, *et al.*: Emergence of imipenem-resistant Gram-

- negative Bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57 (3) : 1488–95.
- 5) Giuffrè M, Amodio E, Bonura C, *et al.*: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nasal colonization in a level III neonatal intensive care unit: Incidence and risk factors. *Am J Infect Control.* 2015; 43: 476–81.
 - 6) Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, *et al.*: Recent exposure to antimicrobials and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the role of antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33 (8) : 817–30.
 - 7) Ong DSY, Jongerden IP, Buiting AG, *et al.*: Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* species in intensive care units, *Crit Care Med.* 2011; 39: 2458–63.
 - 8) Razazi K, Derde LPG, Verachten M, *et al.*: Clinical impact and risk factors for colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing bacteria in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1769–78.
 - 9) Lee SC, Lee CW, Shih TC, See LC, Chu CM, Liu YC: Identification of subclinical transmission of vancomycin-resistant enterococcus within an intensive care unit in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016; 49 (5) : 749–59.
 - 10) Huang SS, Yokoe DS, Hinrichsen VL, *et al.*: Impact of routine intensive care unit surveillance cultures and resultant barrier precautions on hospital-wide methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 971–8.
 - 11) Pofahl WE, Goettler CE, Ramsey KM, *et al.*: Active surveillance screening of MRSA and eradication of the carrier state decreases surgical-site infections caused by MRSA. *J Am Coll Surg.* 2009; 208: 981–8.
 - 12) Chan JD, Dellit TH, Chaudhuri JA, *et al.*: Active surveillance cultures of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a tool to predict methicillin-resistant *S. aureus* ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2012; 40: 1437–42.
 - 13) An JH, Kim YH, Moon JE, *et al.*: Active surveillance for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a medical intensive care unit: Can it predict and reduce subsequent infections and the use of colistin? *Am J Infect Control.* 2017; 45 (6) : 667–72.
 - 14) Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, *et al.*: Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1407–18.
 - 15) Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, *et al.*: SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24: 362–86.
 - 16) Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, *et al.*: Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007; 35: S165–93.
-

Evaluation of nasal bacterial flora confirmed by active surveillance culture in ICU patients

Daisuke Akaneya¹⁾, Shuichi Abe²⁾, Kazunori Moriya²⁾, Yuta Tsujimoto³⁾, Yusuke Hasegawa³⁾, Serika Ito¹⁾, Mika Sampei¹⁾, Emi Inoue¹⁾ and Shuichi Abe¹⁾

¹⁾ Department of Clinical Laboratory, Yamagata Prefectural Central Hospital

²⁾ Department of Infectious Diseases and Infection Control,
Yamagata Prefectural Central Hospital

³⁾ Department of Critical Care Medicine, Yamagata Prefectural
Central Hospital

Background. Patients staying in intensive care units (ICU) usually have a variety of comorbidities including hospital-acquired infections (HAI), and can often be received antimicrobials as treatment or prophylaxis for HAI. Administration of any antimicrobials ought to affect normal bacterial flora of the patients, which could be a risk for antimicrobial resistance (AMR). Active surveillance culture in ICU is known to be one of the useful measures against AMR. The aim of this study is to evaluate the effects of antimicrobials on bacterial flora of nasal mucosa of the patients in ICU.

Methods. Patients were eligible for this study if they stayed in the ICU at Yamagata Prefectural Central Hospital from June 2015 through September 2016. Active surveillance was done by nasal swab culture from all the eligible patients once a week until they left from ICU. Bacterial or fungal cultures were isolated from the culture samples and detected by using VITEK2 microbial identification system (SYSMEX bioMérieux). Clinical parameters were retrospectively assessed in the study group. Data were statistically analyzed using JMP 11 software.

Results. A total of 614 nasal swab samples from 364 patients were subjected to microbial cultures. Among 614 samples, 550 bacterial or fungal cultures were isolated and 64 were negative culture. Four hundred fifty-nine samples were obtained as initial ASC (length of ICU stay <1 week), and 155 were follow-up ASC (length of ICU stay \geq 1 week). The isolation of *Streptococcus species* was significantly lower in follow-up ASC than initial ASC; whereas those of *Enterobacteriaceae*, Glucose non-fermenting gram negative rods, *Candida species* were significantly higher in follow-up ASC than initial ASC ($p < 0.05$, Chi-square test). Furthermore, normal nasal bacterial flora was significantly decreased in patients with the following parameters: longer ICU stay and antibiotic use ($p < 0.05$, Chi-square test). Multivariate analysis indicated that longer ICU stay and antibiotic use were the independent risk factors that could alter the nasal bacterial flora of ICU patients (Odds Ratio 1.06, per 1-week increase [95% confidence interval: 1.009–1.14] and 2.1 [1.2–3.7], respectively).

Conclusion. Administration of antibiotics could affect nasal bacterial flora in ICU patients. ASC would be a useful tool for infection control and antimicrobial stewardship in ICU.