

●特集「人工臓器と感染」

経皮デバイスと感染

*¹近畿大学生物理工学部, *²栃木県保健環境センター微生物部, *³順天堂大学大学院医学研究科

古菌 勉*¹, 船渡川 圭次*², 切替 照雄*³

Tsutomu FURUZONO, Keiji FUNATOGAWA, Teruo KIRIKAE

1. はじめに

人工臓器関連の皮膚を貫通する医療機器(経皮デバイス)として、例えば血管内留置カテーテルや腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)用カテーテル、またはドライブラインを構成要素とする補助人工心臓(ventricular assist device, VAD)などがあり、いずれも医療機器のリスク分類で高度管理医療機器に該当する。これらのデバイスにおける細菌感染は死に至るケースが少なくないため、高度な感染制御が必要となる。

特に感染に係るサーベイランスが十分に検討されている医療機器として、血管内留置カテーテルが挙げられる。米国疾患管理対策センター(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)により「血管内留置カテーテル由来感染の予防ガイドライン」¹⁾が出版され、我が国でもこのレポートを参照しエビデンスに基づいた感染制御がなされている。しかしながら、このガイドラインでは主にマンパワーとコストに依存していることから、抗感染性デバイスの創出は急務となっている。本稿では、カテーテル感染を中心に、細菌感染の実態、その感染制御法および抗感染性材料・デバイスの開発について概説する。

2. カテーテル感染の起因菌

カテーテル関連血流感染(catheter-related blood stream infection, CRBSI)の起因菌として、緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*), 黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*), 表皮ブドウ球菌(*Staphylococcus epidermidis*), セラチア

(*Serratia*) 菌, カンジダ(*Candida*) 菌などがある。これらの細菌は院内感染菌としても知られ、免疫が低下した易感染者に感染症を引き起こす日和見感染菌である。またメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)のように、抗菌薬に対する耐性菌が出現することも課題の一つである。

3. デバイス感染の発生頻度

米国において毎年、集中治療室におけるカテーテル感染は約8万例発生し²⁾、また病院全体では年間約25万例発生している³⁾と報告されている。一方、我が国では、疫学データによる感染率は約10%との報告があり⁴⁾、また最近の透析関連サーベイランスグループによる報告では、CRBSI発症率は6.96(感染数/延べ透析日×1,000)と算出されている⁵⁾。そのほか、PDカテーテルでは出口部感染率が約22%との報告もある⁶⁾。特にVADの感染率(1年後)は、植込み型が44%、そして体外設置型が68%となっており⁷⁾、ほかのデバイスに比べて発生頻度が極めて高い。

4. カテーテル感染経路と感染制御の試み

カテーテル感染の経路には、①輸液部、②ハブ部(カテーテルと輸液ラインの接合部)、③カテーテル刺入部(出口部)、④カテーテル先端(血管内留置部)の4つの経路が知られている。Liñaresの報告によると、カテーテル感染で発生した菌血症は135症例中20例に発症し(発生率14.8%)、その内訳はハブ部(70%)、刺入部(10%)、輸液部(10%)、カテーテル先端(10%)であり、ハブ部が最も感染の原因となりやすいことを示した⁸⁾。一方、短期使用のカフなしカテーテルでは刺入部からの感染率が最も高いという報告もある⁹⁾。また、カテーテル先端での血栓形成率が高いほど、血流感染を誘引する割合が高いことも報告され

■ 著者連絡先

近畿大学生物理工学部医用工学科
 (〒649-6493 和歌山県紀の川市西三谷930)
 E-mail. furuzono@waka.kindai.ac.jp

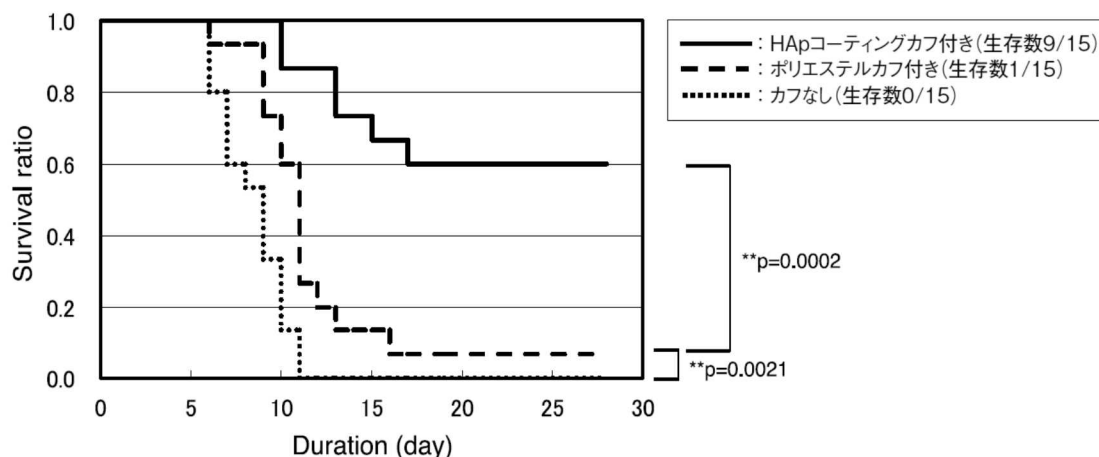


図1 サルモネラ強毒株接種による感染モデル動物を用いたカテーテル感染評価
 カプランマイヤー法による生存曲線(4週間)。ログランク検定により有意差を評価。各種プロトタイプカテーテルをマウス(BALB/cA Jcl, 6週齢雌, 1群15匹)の背部に植込み5日後, 刺入部に対して菌株(*Salmonella enteritidis* No.11F (SE11F1), 1.0×10^5 CFU/3 μ l/mouse)を接種。

ている¹⁰⁾。これらのことから, 各感染経路による発生頻度は状況によって大きく異なっている。

それぞれの感染経路を遮断するために, 多くの感染制御の試みがなされている。輸液感染の防止法として, 二層化したダブルバッグの使用により, 二層間の隔壁を開通し薬液を混合することによって, 薬液注入による人的汚染の防止が図られている。また輸液チューブにインラインフィルタの装着が推奨されてきたが, その効果についてはエビデンスに乏しいとされている¹⁾。またハブ部感染防止の例として, PDカテーテルのチューブ接合部に対する紫外線照射法や加熱溶融加圧接合法などが行われている。さらに刺入部において, ダクロン製カフの有用性について検討がなされている。当該カフは筋層固定により事故抜去を防止することが主な役割であり, 感染率については非皮下トンネルカテーテルと変わらないことが報告されている¹¹⁾。加えて, 血管内留置部におけるカテーテル先端では血栓が形成されやすく, これがバイオフィーム形成の促進因子となることが知られている。基礎研究の面からバイオフィーム形成抑制法として, 抗血栓性付与¹²⁾, 抗菌薬(物質)のコーティングや表面改質(親水化/疎水化)¹³⁾などが効果的である。

5. 抗菌薬含浸カテーテルとアナフィラキシーショック

我が国では20世紀末に, クロルヘキシジン/スルファジジン銀を含浸したカテーテルを使用した患者において, アナフィラキシーショックにより13例中1例が死亡するという事例が発生した¹⁴⁾。これを契機に, 抗菌カテーテ

ルの使用が忌避されるようになった。最近になって, ミノサイクリン/リファンピシン含浸カテーテルが輸入・承認されたが, 耐性菌発現のリスクを懸念し, 日本感染症学会の関連ガイドラインにより限定された使用基準が課されている¹⁵⁾。

6. 経皮的感染防止に係る取り組み

前述したように, 我が国ではアナフィラキシーショックや薬剤耐性菌の出現の懸念から, 抗菌薬を含浸したカテーテルは厳しい規制の中にある。これまで, 抗菌薬を使用しない抗感染性デバイスとして, 多孔質コラーゲン¹⁶⁾, ディスク状ハイドロキシアパタイト(HAp)¹⁷⁾, 多孔質ポリウレタン¹⁸⁾, などが開発されてきた。

我々は, 結晶性と分散性に優れたHApナノ粒子を共有結合でコーティングし, 柔軟性に優れた経皮デバイスを創出した。当該デバイスは, 植込み後に高度な炎症を惹起せず, 線維組織の浸潤を促進することを特徴とする¹⁹⁾。トンネル感染防止を実証する目的で, カフ状に加工したHAp複合材料を装着したプロトタイプカテーテルを作製し, マウス背部に挿入することにより, サルモネラ強毒株による感染モデル動物実験²⁰⁾を行った。その結果, 市販のポリエステル製カフに比較して約9倍もの感染阻止効果が認められた(図1⁸⁾)。また, 非侵襲的な物理刺激(光もしくは超音波)により, 血管新生を介した自己治癒力の発現と抗菌性を誘導する新しい抗感染性デバイスの概念を確立した^{21), 22)}。さらに最近では, 生体適合性と抗菌性を制御するため, 各種イオン(Ag, Ti, F, Zn)をドーブしたHApナノ粒子^{23)~25)}や銀ナノ粒子の開発にも取り組んでいる。

7. まとめ

本稿では血管内留置カテーテルを中心に、経皮デバイス植込み時に発生する細菌感染の実態、感染制御および抗感染性材料の開発について解説した。現在でも、植込み型人工臓器の感染制御は、医療スタッフによる労力に負うところが大きい。新規な抗感染性デバイスの創出は、細菌感染から患者を守るだけでなく、労力の軽減と医療費低減のために不可欠である。

§ 感染モデル動物実験(図1)は、栃木県保健環境センター倫理審査委員会の承認を受けて実施された。

利益相反の開示

古菌 勉：(株)ソフセラ(技術顧問、寄付研究費)
その他の著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. 2011. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/BSI/index.html> Accessed 24 Aug 2018
- 2) Mermel LA: Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* **132**: 391-402, 2000
- 3) Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ: The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* **81**: 1159-71, 2006
- 4) 井上善文：カテーテル敗血症は減少したか。医学のあゆみ **183**: 224-5, 1997
- 5) 山本 泉, 美島路恵, 中澤靖他：透析カテーテルによる中心静脈カテーテル関連血流感染症 (CLABSI) の実態と対策。透析会誌 **49** (Suppl. 1): 331, 2016
- 6) van Diepen AT, Tomlinson GA, Jassal SV: The association between exit site infection and subsequent peritonitis among peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* **7**: 1266-71, 2012
- 7) 日本臨床補助人工心臓研究会：2017年度補助人工心臓レジストリー。 <https://www.jacvas.com/adoutus/registry/> Accessed 24 Aug 2018
- 8) Liñares J, Sitges-Serra A, Garau J, et al: Pathogenesis of catheter sepsis: prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol* **21**: 357-60, 1985
- 9) Safdar N, Maki DG: The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med* **30**: 62-7, 2004
- 10) Hernández D, Diaz F, Suria S, et al: Subclavian catheter-related infection is a major risk factor for the late development of subclavian vein stenosis. *Nephrol Dial Transplant* **8**: 227-30, 1993
- 11) Andrivet P, Bacquer A, Ngoc CV, et al: Lack of clinical benefit from subcutaneous tunnel insertion of central venous catheters in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* **18**: 199-206, 1994
- 12) Fujii K, Mastumoto HN, Koyama Y, et al: Prevention of biofilm formation with a coating of 2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine polymer. *J Vet Med Sci* **70**: 167-73, 2008
- 13) Rodrigues L, Banat IM, Teixeira J, et al: Strategies for the prevention of microbial biofilm formation on silicone rubber vice prostheses. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **81**: 358-70, 2007
- 14) Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD: Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* **282**: 554-60, 1999
- 15) 一般社団法人日本感染症学会：抗菌薬含浸中心静脈カテーテル適正使用基準。2015. http://www.kansensho.or.jp/guidelines/pdf/1509_catheter.pdf Accessed 24 Aug 2018
- 16) Okada T, Ikada Y: Surface modification of silicone for percutaneous implantation. *J Biomater Sci Polym Ed* **7**: 171-80, 1995
- 17) Aoki H: Medical applications of hydroxyapatite. Tokyo, Ishiyaku EuroAmerica Inc., Tokyo, 1994, 66-71
- 18) 妙中義之, 巽 英介, 水野敏秀他：カフ部材及びカフ部材付カテーテル。特開2008-295479.
- 19) Furuzono T, Ueki M, Kitamura H, et al: Histological reaction of sintered nanohydroxyapatite-coated cuff and its fibroblast-like cell hybrid for an indwelling catheter. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* **89**: 77-85, 2009
- 20) Taguchi T, Okada M, Kogai Y, et al: Prevention of catheter infection using a biodegradable tissue adhesive composed of human serum albumin and disuccinimidyl tartrate. *J Bioactive Compatible Polym* **29**: 284-97, 2014
- 21) Nitta N, Kaya A, Yamane T, et al: Fundamental study on activation of aminated titanium dioxide composite by low-intensity focused ultrasound irradiation in anti-infective catheter system. *Jpn J Appl Phys* **49**: 07HF24-1~7, 2010
- 22) Furuzono T, Masuda M, Nitta N, et al: *In vitro* secretion of TNF- α from bone marrow mononuclear cells incubated on amino group modified TiO₂ nano-composite under ultrasound irradiation. *Mater Sci Eng B* **173**: 191-4, 2010
- 23) Furuzono T, Motaharul M, Kogai M, et al: Synthesis and antibacterial evaluation of calcinated Ag-doped nanohydroxyapatite with dispersibility. *Int J Artif Organs* **38**: 251-8, 2015
- 24) Furuzono T, Azuma Y, Niigawa Y, et al: Preparation and characterization of dispersible fluorinated hydroxyapatite nanoparticles with weak antibacterial activity. *ASAIO J* **62**: 197-202, 2016
- 25) Furuzono T, Okazaki M, Azuma Y, et al: Newly development of biocompatible materials: Dispersible titanium-doped hydroxyapatite nanoparticles suitable for antibacterial coating intravascular catheters. *Contrib Nephrol* **189**: 144-52, 2017