

症例報告

予防的エタノールロック療法によりカテーテル関連血流感染症の頻度が減少した中心静脈栄養依存腸管機能不全の2症例

島 孝典¹⁾ 中河 秀憲¹⁾ 西原 正人¹⁾

要旨 Hirschsprung 病などの腸管機能不全では短腸症候群・吸収不良症候群をきたし在宅中心静脈栄養療法が必要となることがある。長期間の中心静脈カテーテル留置による合併症のうち、カテーテル関連血流感染症(catheter-related bloodstream infection; CRBSI)は繰り返すことが多く、頻回の入院やカテーテルの入れ替えなどが必要となり患者のQOL (quality of life) が大きく損なわれる。近年、CRBSIの予防目的に70%エタノールでカテーテル内を一定時間充填する予防的エタノールロック療法の有効性が報告されてきているが、日本での報告は限られている。今回、我々はCRBSIを繰り返していた腸管機能不全患者2症例に予防的エタノールロック療法を導入しCRBSIによる入院頻度を減少させることができた。症例1は慢性特発性偽性腸閉塞症の33歳男性。導入前までCRBSIを5~6回/年認め入院していたが、導入後は頻度が0~2回/年にまで減少した。症例2はHirschsprung病の5歳女兒。導入前のCRBSIの頻度は5~6回/年であったが、導入後は頻度が減少した。予防的エタノールロック療法の具体的な方法は定まっておらず、統一化が望まれる。

はじめに

Hirschsprung 病などの腸管機能不全では腸管切除術などに伴いしばしば短腸症候群・吸収不良症候群をきたし在宅中心静脈栄養療法が必要となる¹⁾。長期間の中心静脈カテーテル留置はカテーテル関連血流感染症(catheter-related bloodstream infection; CRBSI)のリスクを伴う²⁾。CRBSIの予防法としてはバンドルアプローチが大前提である³⁾が、可能な限り予防を行っていても、CRBSIを繰り返すことはある。一方で、近年CRBSIの予防目的に70%エタノールでカテーテル内を一定時間充填する予防的エタノールロック療法の有効性が報告

されてきている⁴⁾。今回、CRBSIを繰り返していた腸管機能不全患者2例に対し予防的エタノールロック療法を導入したことでCRBSIによる入院頻度を減少させることができた。

I. 症例1(図1)

予防的エタノールロック療法導入時33歳の男性。正期産で出生後、日齢4に腹部膨満を主訴に淀川キリスト教病院(以下、当院)新生児集中治療室(neonatal intensive care unit; NICU)へ搬送された。入院後の消化管造影検査と開腹腸管粘膜生検により慢性特発性偽性腸閉塞症(chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction; CIIP)と

Key words: 予防的エタノールロック療法, カテーテル関連血流感染症, 腸管機能不全, 短腸症候群, 在宅中心静脈栄養

1) 淀川キリスト教病院小児科

連絡先: 島 孝典 〒533-0024 大阪市東淀川区柴島1-7-50 淀川キリスト教病院小児科

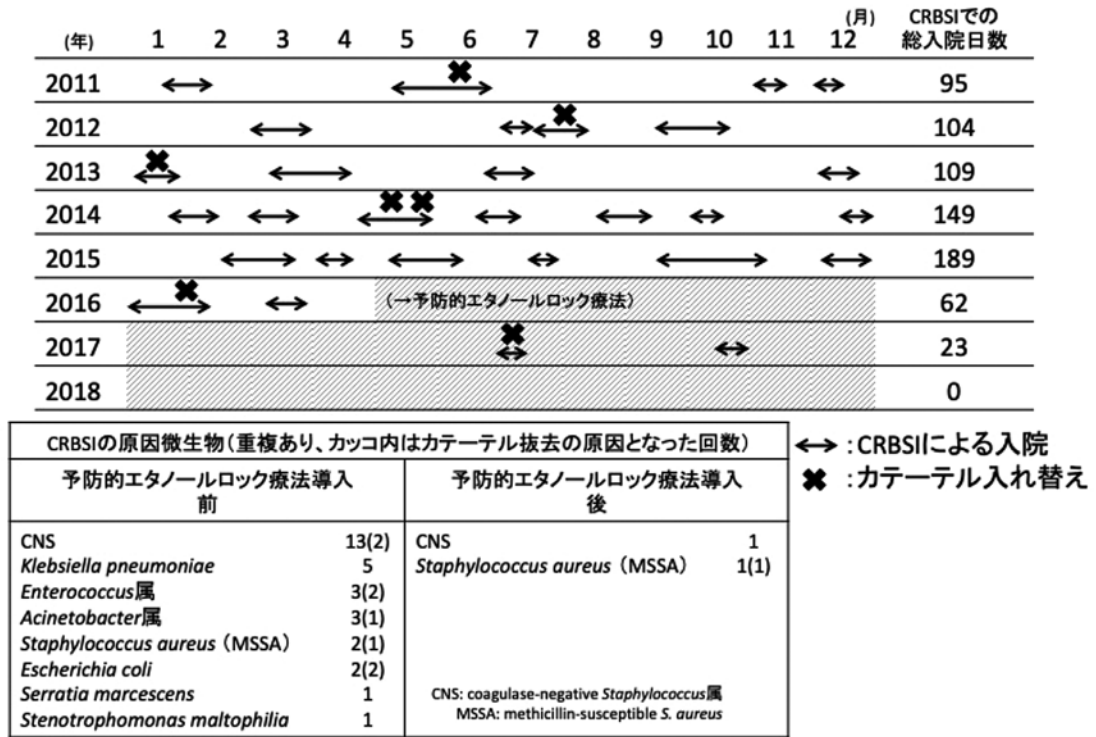


図1 症例1の2011～2018年にかけての入院経過

診断された。腸瘻造設後、夜間在宅中心静脈栄養を導入し退院した。一時期は在宅中心静脈栄養からの離脱を試みたものの、脱水と電解質異常をきたしたため困難と判断した。以降CRBSIを5～6回/年と頻回に繰り返し、年100日以上入院を必要とした。なお、CRBSI以外の易感染性を示すエピソードはみられなかった。また、過去のCRBSIによる入院の際に右内頸静脈に留置していた長期留置型中心静脈カテーテル(4.2Fr Broviac カテーテル：シリコン製)の入れ替えを要したが、カテーテルが血管内皮に癒着し抜去困難となったため皮下でのカテーテル切断を余儀なくされ、一部が血管内に残存している状態である。頻回のCRBSI罹患とカテーテルの入れ替えの必要性、長期留置に伴うカテーテルと血管との癒着といった問題が重なったため、2016年4月から予防的エタノールロック療法を導入した。予防的エタノールロック療法導入にあたり院内倫理委員会の許可を得た。方法は、無水(100%)エタノール5mLと蒸留水2mLを混合し70%エタノールを作製し、1.0mL

の70%エタノールを充填(ロック)するというものである。月に1回当院の予約外来を受診した際にロックを行い、自宅で夜間の中心静脈栄養を開始する直前にロックしていたエタノールを自身で可能な限り吸引除去し、ヘパリンロックするよう指導した。導入後はCRBSIでの入院は0～2回/年に減少し、明らかな有害事象は起こっていない。

II. 症例2(図2)

予防的エタノールロック療法導入時5歳4か月の女兒。正期産で出生後、初回哺乳後に茶褐色の嘔吐を認めたため日齢1に当院NICUへ搬送された。腹部X線検査で鉛管様の腸管拡張を認め、試験開腹術を施行したところ caliber change を認め、人工肛門を造設した。術中の腸管粘膜生検の結果 Hirschsprung 病 (extensive aganglionosis) の診断に至った。生後7か月時に根治術(Swenson手術)・人工肛門閉鎖術を施行し経管栄養を促したが、術後腸炎と腸管吸収不全による脱水と電解質異常を繰り返したため、長期留置型中心静脈カ

(年)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	(月) CRBSIでの 総入院日数
2011	(出生)											—	
2012	(根治術) <.....>											—	
2013	<->	(CV留置) <====>										<.....>	18
2014	<->	<====> <====> <====>										<====>	80
2015	<====>	<====> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....>										54	
2016	<====> <====> <====> <====> <====> <====> <====> <====> <====> <====> <====>											118	
2017	(→予防的エタノールロック療法) <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....> <.....>											0	
2018	<====> <====> <====> <====> <====> <====> <====> <====> <====> <====> <====>											36	

CRBSIの原因微生物 (重複あり、カッコ内はカテーテル抜去の原因となった回数)		CRBSIによる入院 <====> : Hirschsprung病関連腸炎による入院 ✱ : カテーテル入れ替え	
予防的エタノールロック療法導入前	予防的エタノールロック療法導入後		
CNS 9(2)	CNS 2		
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) 2			
<i>S. aureus</i> (MRSA) 1			
<i>Candida guilliermondii</i> 1(1)			
CNS: coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> 属 MSSA: methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> MRSA: methicillin-resistant <i>S. aureus</i>			

図2 症例2の出生後からの入院経過

テーテル (4.2Fr Broviac カテーテル：シリコン製) を留置し夜間在宅中心静脈栄養を開始した。開始後はその他の易感染性を示すエピソードは認められなかったが、CRBSI と Hirschsprung 病関連腸炎による入退院を繰り返したため、CRBSI 罹患の予防目的に2017年1月から予防的エタノールロック療法を導入した。本症例についても導入前に当院倫理委員会の許可を得た。70%エタノールの調整方法は症例1と同様だが、エタノールロックは訪問看護師が自宅を訪問して施行し充填量は0.5mLとした。夜間中心静脈栄養の開始前に保護者によりカテーテル内のエタノールを吸引除去のうえへパリンロックすることとし、当初は週1回のロックとした。その後 Hirschsprung 病関連腸炎による入院は認められたが、CRBSI による入院は認めなかった。ただ、2018年6月にCRBSIによる入院があり、さらなる予防効果を狙うために同年7月からロックの頻度を週2回とした。以降、CRBSI の頻度は減少した。

III. 考 察

今回、腸管機能不全により長期の在宅中心静脈栄養療法を必要とし、CRBSI を繰り返している患者2名に対し、中心静脈カテーテルの予防的エタノールロック療法を導入したことでCRBSI の頻度を減少させることができた。

腸管機能不全とは通常の食事では蛋白質、水分、電解質等、生存に必要な栄養素を保つことができない状態で、その原因には、短腸症候群や腸管運動障害、先天性下痢症といった疾患があげられる¹⁾。身体発育に必要な栄養素が腸管から吸収できないため、腸管機能不全を持つ患児は長期留置型中心静脈カテーテルを留置し、長期にわたる在宅中心静脈栄養が必要となる場合がある。長期間の中心静脈カテーテル留置に伴う合併症として、CRBSI や腸管不全合併肝障害 (intestinal failure associated liver disease ; IFALD) があげられる²⁾。特にCRBSI は主にカテーテル刺入部を侵入門戸として感染が成立し、病原微生物は CNS

(coagulase negative *Staphylococcus* 属) が最も多く、次いで *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* 属, *Candida* 属など多岐にわたる⁵⁾。長期留置型カテーテルにおける CRBSI の頻度は患児の背景疾患や留置期間に左右され、1.3～10.2 回/1000 catheter-days と報告されている²⁾。CRBSI 罹患のリスク因子としては、IFALD、低出生体重児、慢性的な低栄養、3 度熱傷や心臓手術後といった要素があげられる^{3,6)}。治療は抗菌薬の全身投与を基本とし、原因微生物が CNS 以外の *S. aureus*, *Candida* 属である場合や、CNS であっても治療開始後 48～72 時間経過しても菌血症が続く、発熱などの症状が持続するといった場合にはカテーテルの抜去が推奨される⁵⁾。カテーテルの入れ替えを頻回に行うと、入れ替えを行った血管が狭小化することなどによりカテーテル挿入可能な血管が減少していくため、長期の中心静脈栄養を必要とする患者に対しては CRBSI の予防が非常に重要である。血管内留置カテーテル由来感染予防のためのガイドライン³⁾では、各施設に見合ったケアバンドルを作製し、カテーテル周囲の清潔維持、消毒ならびに介助者の感染予防を徹底するよう記載されている。薬剤を用いた予防法として予防的抗菌薬ロック療法があげられているが、耐性菌の出現、カテーテル内血栓といった問題点が指摘されている。

一方、エタノールについてはその利点として真菌を含む幅広い抗菌活性を持ち、耐性菌を誘導しにくいといわれている⁷⁾。その利点を活かし、海外だけでなく国内でも CRBSI の「治療」としてエタノールを用いた報告が散見されている。山根ら⁸⁾の報告では、CRBSI に罹患した患児に対して、抗菌薬は併用しつつ 70% エタノールをカテーテル内に毎日 4 時間ロック、合計 5 日間施行することで、21 例中 17 例 (グラム陰性桿菌 3 例、真菌 2 例を含む) が CRBSI の治療に成功し、カテーテルの入れ替えを回避できたとしている。

CRBSI の発症「予防」目的に行う予防的エタノールロック療法は、現在海外を中心に施行されておりその有効性が報告されている。Oliveira ら⁶⁾による meta-analysis では、ヘパリンロック施行時には CRBSI 罹患率が 7.67 回/1000 catheter-days

であったのに対し、予防的エタノールロック療法を導入することで CRBSI 罹患のリスク比が 81% 減少するとしている。また、Ardura ら⁴⁾による介入研究では、予防的エタノールロック療法を組み込んだケアバンドルを導入することで、導入前の CRBSI 罹患率が 6.99 回/1000 catheter-days であったのに対し導入後は 0.42 回/1000 catheter-days に低下した。一方、日本国内での予防的エタノールロック療法の報告は限られており、Kawano ら⁹⁾による腸管機能不全患児 4 例に関する報告や、田實ら¹⁰⁾による成人例に留まっている。いずれにせよ今回我々が報告した 2 例については、これまでの報告と同様、予防的エタノールロック療法の導入後に CRBSI の発症頻度が著しく減少しており、ケアバンドルを実施していても CRBSI を繰り返す症例に対して予防的エタノールロック療法が有効な可能性があると考えられる。

上記のように、予防的エタノールロック療法は CRBSI 予防法としての良い成績を収めているが、エタノールのロック頻度、ロック時間、エタノール濃度などの決まったプロトコルはない。ロック頻度に関して、海外では連日投与が主流であり、Oliveira ら⁶⁾の meta-analysis で採用された報告の中で最も頻度が低いものでも週 3 回の投与であった。国内では報告数は少ないが、Kawano ら⁹⁾の報告では月に 1～2 回であり、田實ら¹⁰⁾の成人例でも 2 週間に 1 回と海外に比べ低頻度であった。今回我々が経験した 2 症例も、症例 1 は月 1 回、症例 2 は週 1～2 回のエタノールロックで CRBSI の頻度は減少しており、より少ない頻度で外来通院の負担を軽減しつつ予防効果も期待できる可能性がある。また、ロック時間については国内、海外問わず 2～4 時間以上としている報告が多い。これは連日 15 分間の予防的エタノールロック療法では CRBSI の頻度が減少しなかったと報告¹¹⁾されて、一定時間以上のロック時間が必要であると考えられているためである。我々が経験した 2 症例も、外来時もしくは日中の訪問看護師訪問時にエタノールロックを行い、夜間の中心静脈栄養開始時にロックを解除しているためロック時間は最低 2 時間以上担保できている。また、エタノール濃度は 70% が一般的であり CRBSI の治療、予

防ともに報告は多数認められているが、25% エタノールと抗菌薬（トリメトプリム）、Ca-EDTA（ethylenediaminetetraacetic acid）の混成液を予防投与に使用しても CRBSI の予防効果がみられたとする報告¹²⁾もある。報告によって様々な方法が存在するため、統一化が待たれる。

今回の2症例では、本報告時点ではいずれの有害事象も認められておらず、継続的に観察中だが、エタノールによる有害事象としては急性輸注反応（めまい、嘔気など）、中心静脈カテーテルに対して与える影響（カテーテルの変性、破損、閉塞など）があげられる。エタノールによるカテーテルの変性、破損、閉塞はまれであるとする報告^{8,9)}もあれば、ヘパリンロックと比べて多いとする報告¹³⁾もある。またこの報告¹³⁾では中心静脈カテーテルを留置されている小児がん患者において、エタノールロック療法による CRBSI 治療と予防の効果は認められなかった。中心静脈カテーテル留置を要した原疾患や全身状態によっても有効性が異なると考えられるため、様々な集団における有効性の検証と適切なプロトコルの作成が望まれる。

本症例の発表に関して、患者本人・家族から同意を得ている。

日本小児感染症学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- Oliveira SB, et al : Insights into medical management of pediatric intestinal failure. *Semin Pediatr Surg* 27 : 256-260, 2018
- Fullerton BS, et al : Long-term outcomes of pediatric intestinal failure. *Semin Pediatr Surg* 26 : 328-335, 2017
- O'Grady NP, et al : Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 52 : e162-193, 2011
- Ardura MI, et al : Central catheter-associated bloodstream infection reduction with ethanol lock prophylaxis in pediatric intestinal failure: Broadening quality improvement initiatives from hospital to home. *JAMA Pediatr* 169 : 324-331, 2015
- Sammons JS, et al : Clinical syndromes of device-associated infections. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 5th edition (Sarah SL, et al, eds), Elsevier, Philadelphia, 2017, pp600-612
- Oliveira C, et al : Ethanol locks to prevent catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition: A meta-analysis. *Pediatrics* 129 : 318-329, 2012
- Maiefski M, et al : Ethanol lock technique: Review of the literature. *Infect Control Hosp Epidemiol* 30 : 1096-1108, 2009
- 山根裕介, 他 : 中心静脈栄養を行っている小腸不全患児に発症したカテーテル関連血流感染症に対するエタノールロック療法の検討. *日本小児外科学会誌* 47 : 993-997, 2011
- Kawano T, et al : Efficacy of ethanol locks to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections for home parenteral nutrition pediatric patients : Comparison of therapeutic treatment with prophylactic treatment. *Pediatr Surg Int* 32 : 863-867, 2016
- 田實裕介, 他 : カテーテル関連血流感染を繰り返す在宅中心静脈栄養療法に対して予防的エタノールロック療法が有効であった1例. *日本静脈経腸栄養学会雑誌* 32 : 886-889, 2017
- Slobbe L, et al : Prevention of catheter-related bacteremia with a daily ethanol lock in patient with tunnelled catheters: A randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One* 5 : e10840, 2010
- Rijnders B, et al : Locking hemodialysis catheters with trimethoprim-ethanol-Ca-EDTA to prevent bloodstream infections : A randomized, evaluator-blinded clinical trial. *Clin Infect Dis* 69 : 130-136, 2019
- Wolf J, et al : Treatment and secondary prophylaxis with ethanol lock therapy for central line-associated bloodstream infection in paediatric cancer : A randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Infect Dis* 18 : 854-863, 2018

Prophylactic ethanol lock therapy reduced catheter-related bloodstream infection in 2 patients who depended on parenteral nutrition due to bowel dysfunction

Takanori SHIMA¹⁾, Hidenori NAKAGAWA¹⁾, Masato NISHIHARA¹⁾

1) *Department of Pediatrics, Yodogawa Christian Hospital*

Patients with pediatric intestinal failure, such as Hirschsprung's disease, often depend on home parenteral nutrition because of short bowel or malabsorption syndrome. Among complications resulting from the long-term use of a central venous catheter, catheter-related bloodstream infection (CRBSI) often recurs, requiring frequent hospitalization and catheter replacement, which compromise the patient's quality of life. Effective prophylactic use of an ethanol lock, in which the catheter is filled internally with 70% ethanol for a certain period of time to prevent CRBSI, was reported recently in many countries. However, reports on using this system in Japan are limited. This paper reports 2 cases with intestinal failure, and an ethanol lock prophylaxis was used successfully in preventing CRBSI. In case number 1, a 33-year-old male patient, with chronic idiopathic pseudo-intestinal obstruction, had been hospitalized 5 to 6 times per year due to CRBSI. After introducing the ethanol lock prophylaxis, his frequency of hospitalization decreased to 0 to 2 times per year. In case number 2, a 5-year-old female patient, with Hirschsprung's disease, had been hospitalized 5 to 6 times per year due to CRBSI before the use of an ethanol lock prophylaxis. Once the lock had been used, her frequency of hospitalization decreased. There is no current consensus on the ideal method of using an ethanol lock prophylaxis; therefore, it is important to study the method in detail and outline a concrete set of guidelines.

Key words: prophylactic ethanol lock therapy, catheter-related bloodstream infection, intestinal failure, short bowel syndrome, home parental nutrition

(受付：2019年8月6日，受理：2020年1月23日)

* * *