

[原 著]

国立がん研究センター中央病院における過去5年間の血液培養検査状況

竹原健太¹⁾・鈴木智一¹⁾・金井塚佳奈子¹⁾・高田貴子¹⁾・塩塚美歌²⁾・小林 治²⁾

¹⁾ 国立がん研究センター中央病院臨床検査科

²⁾ 国立がん研究センター中央病院感染症部

(令和6年4月18日受付, 令和6年8月20日受理)

がん診療連携拠点病院である国立がん研究センター中央病院の血液培養検査の実施状況とその結果について後方視的に調査を行った。2018年1月から2022年12月までの5年間に提出された血液培養検体49,755件を対象とした。対象期間内における年別の検体数は、年間10,000件程度であった。陽性率は8.9~10.7%、汚染率は0.6~0.8%であった。複数セット採取率(小児腫瘍科病棟及び造血幹細胞移植科病棟を除く)は92.2~94.7%であった。感染病態別内訳はカテーテル関連血流感染症(Catheter-related blood-stream infection: CR-BSI)が最も多く23.7%、続いて胆道感染症が22.6%であった。主要分離菌の検出状況は、検出頻度の高い順にCoagulase negative staphylococci (CNS) 24.0%、*Escherichia coli* 11.6%、*Klebsiella pneumoniae* 8.4%、*Enterococcus* spp. 7.8%、*Candida* spp. 6.2%であった。がん診療を専門に行う医療機関の血液培養に関する報告は限られているが、本調査により分離菌にはCNSや*Candida* spp. が多いといった特徴が示された。

Key words: 血液培養, 悪性腫瘍, 血流感染症, 陽性率, Candidemia

序 文

血流感染症の致死率は13~20%と推定されており¹⁾、早期の診断と適切な治療を行う必要がある。血液培養検査は、感染症診療における原因微生物の同定と適切な抗菌薬選択を行うために重要な役割を担う検査である。がん化学療法や造血器悪性腫瘍などによる易感染状態患者にとって感染症は生命予後を左右する重大な合併症であり²⁾、がん治療と並行して感染症対策を実施していくことが重要である。国立がん研究センター中央病院(以下、当院)は病床数578床、2023年の実績で平均在院日数9.4日、年間延べ入院患者数183,712人、年間手術件数5,549件のがん診療連携拠点病院である。本邦でのがん診療を専門に行う医療機関の血液培養に関する報告は現時点で限られている^{3,4)}。当院は2007年に5年間における血液培養検査成績について報告を行った³⁾。今回我々は、当院の血液培養検査の実施状況とその結果について過去の報告と比較するとともに、新たな集計を追加して後方視的に調査を行った。

対象と方法

対象

2018年1月1日から2022年12月31日までの5年間に、当院の微生物検査室へ提出された血液培養検体49,755件を対象とした。以下の項目について年毎の経時推移を比較検討

した。

集計方法

1. 陽性率

血液培養検体1セットのうち1本以上陽性となったセットを陽性セット数とし、(陽性セット数)÷(合計採取セット数)で算出した。

2. 汚染率

(コンタミネーションと判定されたセット数)÷(合計採取セット数)で算出した。コンタミネーションの判定は、検査結果や臨床症状を基に感染症専門医により判断された。

3. 複数セット採取率

同日中に2セット以上の血液培養が提出された場合を複数セット採取とし、同日中に1セットのみ血液培養が提出された場合はSolitary blood Culture (SBC)と定義した。

(1) 病院全体の複数セット採取率

(合計採取セット数-合計SBCセット数)÷(合計採取セット数)で算出した。

(2) 特定病棟を除いた複数セット採取率

当院の造血幹細胞移植科では、血流感染症のモニタリング目的としてSBCセット採取が行われることがある。また、小児腫瘍科では複数セット採取が必須ではないため⁵⁾、これら2病棟を除外した複数セット採取率を(1)とは別に算出した。算出方法は(1)と同様とした。

4. 1,000 patient-daysあたりの採取セット数

(合計採取セット数)÷(在院患者延数)×1,000で算出した。

5. 1,000入院あたりの採取セット数

(合計採取セット数)÷(新入院患者数)×1,000で算出した。

6. 感染病態別内訳

感染症専門医によって判断された侵入門戸を集計し、対象期間における内訳を算出した。

著者連絡先：(〒104-0045) 東京都中央区築地 5-1-1
国立がん研究センター中央病院臨床検査科
竹原健太
TEL: 03-3547-5201
FAX: 03-3547-5108
E-mail: ktakehar@ncc.go.jp

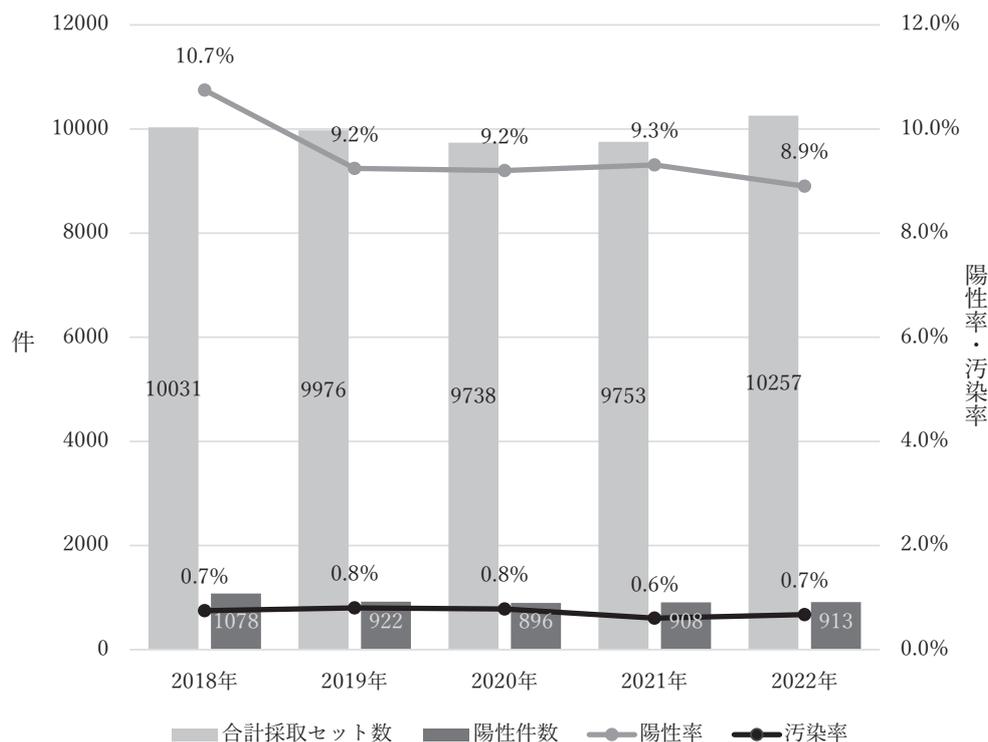


Figure 1. 陽性率・汚染率と合計採取セット数の推移

7. 検出微生物内訳

対象期間に検出された微生物の菌種別分離株数と内訳を算出した。同一患者検体の重複処理は実施していない。

8. カテーテル関連血流感染症 (Catheter-related bloodstream infection : CR-BSI) 由来の検出微生物内訳

対象期間においてCR-BSIと判断された症例の検出微生物内訳を算出した。

検査方法

血液培養装置はBACTEC FX (日本ベクトン・ディッキンソン) を使用した。培養ボトルはBD バクテック 23F 好気用レズンボトル P (日本ベクトン・ディッキンソン), BD バクテック 22F 嫌気用レズンボトル P (日本ベクトン・ディッキンソン), BD バクテック 20F 小児用レズンボトル P (日本ベクトン・ディッキンソン) を使用した。培養日数は最長6日間として検査を実施した。分離された微生物の同定は、質量分析装置 MALDI バイオタイパー (ブルカー・ジャパン) を使用した。ソフトウェアは MALDI バイオタイパーソフトウェア Ver.3.1, Real Time Classification (RTC), ライブラリは BDAL (一般細菌) ver7 (7311) を用いて菌種同定を実施した。

結 果

1. 陽性率

採取群別の合計の採取セット数は約10,000件で推移した。対象5年間における陽性率は8.9~10.7%であった (Figure 1)。

2. 汚染率

対象5年間における汚染率は0.6~0.8%であった (Figure

1)。

3. 複数セット採取率

(1) 病院全体の複数セット採取率
対象5年間における複数セット採取率は82.6~85.4%であった (Figure 2)。

(2) 特定病棟を除いた複数セット採取率

小児腫瘍科病棟及び造血幹細胞移植科病棟より提出された検体を除外した場合の複数セット採取率は92.2~94.7%であった (Figure 2)。

4. 1,000 patient-days あたりの採取セット数

対象5年間における1,000 patient-days あたりの採取セット数は51.1~56.5セットであった (Table 1)。

5. 1,000 入院あたりの採取セット数

対象5年間における1,000入院あたりの採取セット数は1704.2~1854.7セットであった (Table 1)。

6. 感染病態別内訳

対象期間の全2,419症例における感染病態別の内訳を示した (Table 2)。CR-BSIが23.7%で最も多く、胆道感染症が22.6%、コンタミネーションが13.3%であった。

7. 検出微生物内訳

対象期間内の検出微生物の内訳を示した (Table 3)。検出頻度の高い順に Coagulase negative staphylococci (CNS) 24.0%, *Escherichia coli* 11.6%, *Klebsiella pneumoniae* 8.4%, *Enterococcus* spp. 7.8%, *Candida* spp. 6.2%であった。*Candida* spp.(n=331)を母数とした時の分離菌種の割合は, *Candida albicans* 38.4%, *Candida parapsilosis* 28.7%, *Candida glabrata* 19.0%, *Candida tropicalis* 4.5%, *Candida guilliermondii* 3.6%であった。

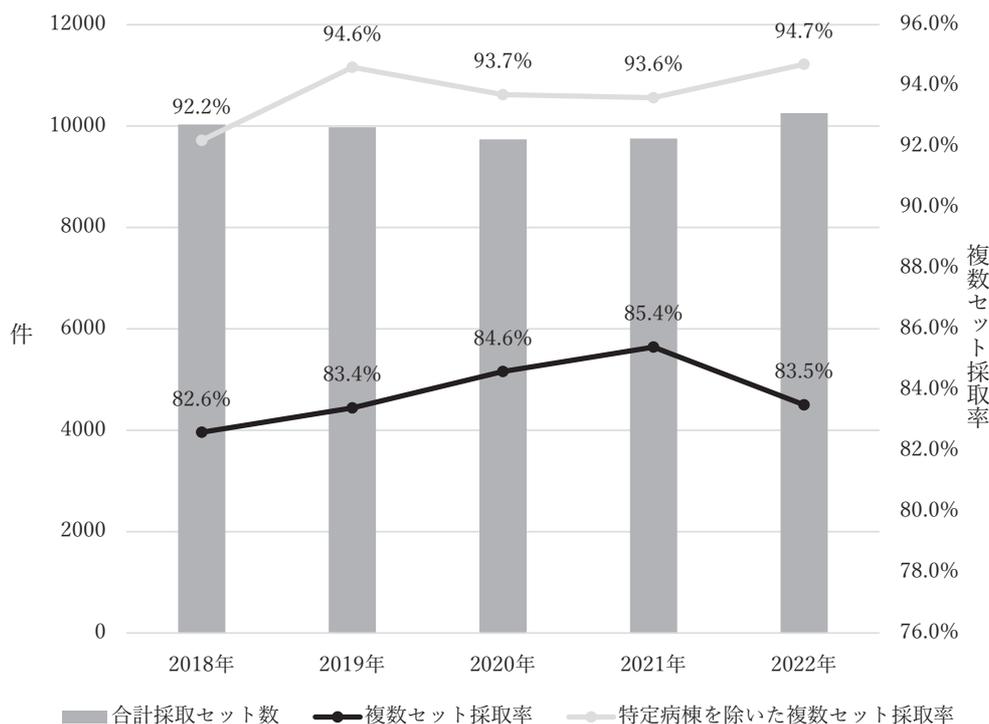


Figure 2. 複数セット採取率の推移

Table 1. 1,000 patient-days あたりの採取セット数および 1,000 入院あたりの採取セット数

	2018年	2019年	2020年	2021年	2022年
1,000 patient-days あたりの採取セット数	51.1	51.3	54.3	53.1	56.5
1,000 入院あたりの採取セット数	1704.2	1765.9	1745.2	1854.7	1818.9

Table 2. 血液培養陽性症例の感染病態別内訳

侵入門戸	症例数 (n=2419)
カテーテル関連血流感染症	574 (23.7%)
胆道感染症	546 (22.6%)
コンタミネーション	322 (13.3%)
尿路感染症	192 (7.9%)
発熱性好中球減少症	171 (7.1%)
不明	168 (6.9%)
腹腔内感染症	108 (4.5%)
腸管感染症	107 (4.4%)
肝膿瘍	69 (2.9%)
肺炎	43 (1.8%)
その他	119 (4.9%)

8. CR-BSI 由来の検出微生物内訳

対象期間において CR-BSI と判断された症例の検出微生物内訳を示した (Table 4)。CNS が最も多く 55.1% であった。

考 察

当院の血液培養検査の実施状況とその成績について後方視的に調査を行った。本邦における血液培養検査の統一された評価方法は存在していない。米国では CUMITECH などのデータ^{6)~8)}が指標の一つとなっており、本邦の血液培養検査

におけるベンチマークとしては J-SIPHE (Japan Surveillance for Infection Prevention and Healthcare Epidemiology: 感染対策連携共通プラットフォーム) の公開情報⁹⁾が存在する。我々はこれらを指標として検討を行った。当院の血液培養の総採取セット数は、当院の過去の報告³⁾と比較して 2 倍以上増加しており、2014 年に血液培養検査を複数セット採取した際に 2 回を上限として診療報酬が算定可能となったことが要因と考えられた。血液培養の陽性率は、CUMITECH において 5~15% が適正とされている⁶⁾。当院は CUMITECH の適正とする範囲内であった。また、当院の過去の報告³⁾と比較すると陽性率の大きな変化は認められなかった。J-SIPHE の年報 (2019 年~2022 年)⁹⁾では、患者全体を対象とした血液培養陽性率の中央値は 13.3~15.8% であり、当院の陽性率は本邦のベンチマークよりも低い傾向であった。この原因として、当院ではがん治療に伴う発熱や腫瘍熱と、感染症による発熱の鑑別を目的とした血液培養採取が多く行われていることが考えられる。血液培養の汚染率について、米国では標準的に 2~3% と報告されている⁷⁾⁸⁾。J-SIPHE では汚染率を機械的に算出しており、J-SIPHE の年報 (2019 年~2022 年)⁹⁾では、患者全体を対象とした血液培養汚染率の中央値は 1.3~1.8% であった。当院の汚染率は臨床的判断に基づいて算出された値のため参考値ではあるが、これらと比較して低い水準で推移していた。病院全体の複数セット採取率は 82.6~

Table 3. 検出微生物の内訳

グラム染色性	検出微生物	グラム染色性に対する割合	分離菌全体 (n=5344) に対する割合
Gram-positive cocci (n=2489) 46.6%	CNS	1282 (51.5%)	24.0%
	<i>Enterococcus</i> spp.	418 (16.8%)	7.8%
	MSSA	318 (12.8%)	6.0%
	<i>Streptococcus</i> spp.	304 (12.2%)	5.7%
	MRSA	105 (4.2%)	2.0%
	Other gram-positive cocci	62 (2.5%)	1.2%
Gram-negative rods (n=2170) 40.6%	<i>Escherichia coli</i>	618 (28.5%)	11.6%
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	447 (20.6%)	8.4%
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	222 (10.2%)	4.2%
	<i>Enterobacter cloacae</i> complex	208 (9.6%)	3.9%
	Other gram-negative rods	675 (31.1%)	12.6%
Gram-positive rods (n=336) 6.3%	<i>Bacillus</i> spp.	104 (31.0%)	1.9%
	<i>Corynebacterium</i> spp.	81 (24.1%)	1.5%
	Other gram-positive rods	151 (44.9%)	2.8%
<i>Candida</i> spp. (n=331) 6.2%	<i>Candida albicans</i>	127 (38.4%)	2.4%
	<i>Candida parapsilosis</i>	95 (28.7%)	1.8%
	<i>Candida glabrata</i>	63 (19.0%)	1.2%
	<i>Candida tropicalis</i>	15 (4.5%)	0.3%
	<i>Candida guilliermondii</i>	12 (3.6%)	0.2%
	Other <i>Candida</i> spp.	19 (5.7%)	0.4%
Others (n=18) 0.3%	Others	18 (100%)	0.3%

CNS : coagulase negative staphylococci

MSSA : methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

Table 4. カテーテル関連血流感染症由来の検出微生物内訳

カテーテル関連血流感染症由来の検出微生物	症例数 (n=574)
CNS	316 (55.1%)
MSSA	93 (16.2%)
<i>Candida</i> spp.	76 (13.2%)
<i>Bacillus</i> spp.	25 (4.4%)
MRSA	22 (3.8%)
<i>Corynebacterium</i> spp.	10 (1.7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8 (1.4%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (0.9%)
<i>Enterobacter cloacae</i> complex	4 (0.7%)
<i>Escherichia coli</i>	4 (0.7%)
<i>Enterococcus</i> spp.	3 (0.6%)
Others	8 (1.4%)

CNS : coagulase negative staphylococci

MSSA : methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

85.4%と90%を下回る結果であった。これは造血幹細胞移植科でモニタリング目的のSBCセット採取が行われているためと考えられ、造血幹細胞移植科病棟および小児腫瘍科病棟を除外すると複数セット採取率は90%以上で推移した。よって、おおむね血液培養の複数セット採取が順守されていたと判断できる。1,000 patient-daysあたりの採取セット数は、患者数や病床稼働率が異なる施設でも有用な血液培養採

取数の換算値であり¹⁰⁾、CUMITECHにおいて103~188が推奨されている⁶⁾。当院では51.1~56.5とCUMITECHの推奨値よりも少ない結果であった。しかし、CUMITECHの推奨値は米国の医療状況で算定されたものであり、日米の医療機関の特性の違いからCUMITECHの推奨値は日本に適用できないとされている¹⁰⁾。本邦のベンチマークであるJ-SIPHEの年報(2019年~2022年)⁹⁾では、1,000 patient-daysあたりの採取セット数の中央値は20.1~24.1であり、比較すると当院の採取セット数は上回っていた。大曲らによって提唱された1,000入院あたりの採取セット数(推奨範囲587.1~1,071.6)¹¹⁾においても、当院は推奨範囲を上回る結果であった。

当院の血液培養陽性2,419症例における感染病態別の内訳は、CR-BSIが23.7%と最も多く、続いて胆道感染症が22.6%であった。がん患者においては、中心静脈栄養や抗がん剤投与目的で中心静脈カテーテルを挿入する機会が多く、当院の2023年1月~2023年12月までの中心ライン使用比は0.28であった。これは日本環境感染学会のJHAIS (Japanese Healthcare Associated Infections Surveillance) サマリーレポート¹²⁾と比較すると高水準であり、CR-BSIが最多となった一因に、当院のカテーテル使用量の多さが挙げられる。胆道感染症に関しては、悪性腫瘍による解剖学的異常を契機とした胆汁うっ滞を原因として発生するため¹³⁾、割合が多くなったと考えられた。

検出微生物の内訳を2022年度の院内感染対策サーベイラ

ンス事業 (JANIS) 年報の公開情報¹⁴⁾と比較した。JANIS 年報では分離菌第1位が *E. coli* 16.3%, 第2位が *Staphylococcus aureus* 14.6% である。当院のデータでは *E. coli* 11.6%, *S. aureus* 8.0% といずれも JANIS 年報より低い結果であった。一方で, CNS は JANIS 年報で *Staphylococcus epidermidis* 10.8%, その他の CNS が 9.0% であり合算すると 19.8% であるのに対し, 当院では 24.0% と分離率が高かった。血液培養の複数セット採取が定着していない当院の過去の報告³⁾でも, 分離菌第1位は CNS (22.9%) であった。集計方法が同一ではないため参考となるが, CNS の分離率に関して大曲ら¹¹⁾は当院と同様の 24.0%, 千葉ら¹⁵⁾は当院以上の 29.3% と報告し, 千葉らは汚染率の高さを CNS の分離率が高い原因と考察している¹⁵⁾。一方当院では大曲ら, 千葉らの報告と比較して汚染率が低く, 感染病態別の内訳で CR-BSI が最多であることが要因の一つと考えられる。CR-BSI 由来の検出微生物内訳では 55.1% が CNS であり, 全体として CNS の分離率が高くなったと考えられた。

Candida spp. の分離率について, 国内における全国規模調査のパイロットスタディ¹¹⁾では *Candida* spp. の割合が 4% であり, 当院では 6.2% と分離率が高かった。Wisplinghoff らは, 米国における悪性腫瘍を基礎疾患とする患者の血流感染症例から分離された *Candida* spp. の割合は 8.5% と報告しており¹⁶⁾, *Candida* spp. の分離率の高さを示している。カンジダ血症のリスク因子としては, 好中球減少症, 臓器移植や造血幹細胞移植, 広域抗菌薬の使用, 中心静脈カテーテルの留置, 経静脈栄養, 免疫抑制薬の使用, 悪性腫瘍, 腹部手術などがあり¹⁷⁾, 当院の患者属性に合致するものが多いことが要因と考えられる。CR-BSI 由来の検出微生物内訳では 13.2% が *Candida* spp. であった。Kakeya らは国内におけるカンジダ血症の上位 4 菌種について, *C. albicans* (39.5%), *C. parapsilosis* (23.3%), *C. glabrata* (13.2%), *C. tropicalis* (7.1%) と報告している¹⁸⁾。当院においても上位 4 菌種は一致し, 同様の傾向を示していた。

今回の調査結果は, 本邦のがん専門連携拠点病院の血液培養検査に関する単施設報告である。当院では CR-BSI の発生が多く, CNS や *Candida* spp. の分離率が高いことが示された。がん専門連携拠点病院では, がん治療に伴うカテーテル使用が多いという特殊性から, 血液培養の分離菌種の傾向が一般の医療機関と一部異なっている可能性が示唆された。今後, 国内のがん専門連携拠点病院と連携してデータを集積し, がん患者を多く取り扱う医療機関での血液培養の分離菌種などに特徴があるか検討することで, 同様の背景を持つ医療機関の感染症に対する経験的治療時の抗菌薬選択に有益な情報となると考えられる。

本論文の要旨は第 35 回日本臨床微生物学会総会・学術集会 (2024 年 2 月神奈川県) にて発表した。

本研究は国立がん研究センター研究倫理審査委員会より承認を得ている (研究課題番号: 2016-403)。

利益相反: 申告すべき利益相反なし

文 献

1) Goto, M, MN Al-Hasan. 2013. Overall burden of blood-

stream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 19 (6): 501-509.

- 2) Ruhnke, M, R Arnold, P Gastmeier. 2014. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol* 15 (13): 606-619.
- 3) 伊東ひろ子, 森慎一郎, 樋口晶子, 他. 2007. 国立がんセンター中央病院における 5 年間の血液培養検査成績の検討. *日微誌* 17 (4): 284-289.
- 4) 高橋直子, 宮島陽子, 腰越妙子. 2010. 最近 5 年間の血液培養検査状況. *県立がんセンター新潟病院医誌* 49: 35-40.
- 5) Tran, P, E Dowell, S Hamilton, et al. 2020. Two Blood Cultures With Age-Appropriate Volume Enhance Suspected Sepsis Decision-Making. *Open Forum Infect Dis* 7 (2): 028.
- 6) Baron, E.J. 2005. *Cumitech 1C: Blood Cultures IV* American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- 7) Schiffman, RB, CL Strand, FA Meier, et al. 1998. Blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study involving 640 institutions and 497134 specimens from adult patients. *Arch Pathol Lab Med* 122 (3): 216-221.
- 8) Souvenir, D, DE Anderson Jr, S Palant, et al. 1998. Blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: anti-sepsis, pseudobacteremia, and therapy of patients. *J Clin Microbiol* 36 (7): 1923-1926.
- 9) AMR 臨床リファレンスセンター. J-SIPHE 感染対策連携共通プラットフォーム. 公開情報 J-SIPHE 年報 2019 年~2023 年. <https://j-siphe.ncgm.go.jp/AnnualReport> 2024 年 5 月 11 日現在.
- 10) 大城健哉. 2022. 血液培養検査における Diagnostic Stewardship. *日微誌* 32 (1): 1-13.
- 11) 大曲貴夫, 高倉俊二, 松村康史, 他. 2012. 日本の病院における血液培養採取状況および陽性率の実態調査—パイロットスタディ—. *日微誌* 22 (1): 35-41.
- 12) 藤田 烈, 坂本晴世, 高野八百子, 他. 2019. 医療器具関連感染サーベイランスとは. *日外感染症会誌* 16 (6): 622-630.
- 13) 斧 康雄. 1998. 感染症診断へのアプローチ. 各論 4. 肝・胆道系感染症. *臨床検査* 42 (増刊号): 1321-1333.
- 14) 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) 公開情報 2022 年 1 月~12 月 年報 (集計対象医療機関・200 床以上). <https://janis.mhlw.go.jp/report/kensa.html> 2024 年 3 月 13 日現在.
- 15) 千葉明日香, 稲垣理絵, 前田友子, 他. 2020. 当院における血液培養実施状況と分離菌について. *埼臨技会誌* 67 (2): 90-96.
- 16) Wisplinghoff, H, H Seifert, RP Wenzel, et al. 2003. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 36 (9): 1103-1110.
- 17) 日本医真菌学会侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイドライン作成委員会. 2013. 侵襲性カンジダ症の診断・治療ガイ

ドライン, 春恒社, 東京.
18) Kakeya, H, K Yamada, Y Kaneko, et al. 2018. National trends in the distribution of *Candida* species causing can-

didemia in Japan from 2003 to 2014. *Med Mycol J* 59: E19-E22.

Implementation and Outcomes of Blood Culture Testing at a National Cancer Center Hospital: A Five-Year Retrospective Study

Kenta Takehara¹⁾, Tomokazu Suzuki¹⁾, Kanako Kanaizuka¹⁾, Takako Takada¹⁾,
Mika Shiotsuka²⁾, Osamu Kobayashi²⁾

¹⁾Department of Clinical Laboratory, National Cancer Center Hospital

²⁾Department of Infectious Disease, National Cancer Center Hospital

We retrospectively investigated the implementation status and outcomes of blood culture testing at our hospital, which serves as a designated cancer center. The study included 49,755 blood culture specimens submitted from January 2018 to December 2022 over a five-year period. The annual number of specimens during the study period was approximately 10,000. The positivity rate ranged from 8.9% to 10.7%, and the contamination rate ranged from 0.6% to 0.8%. The rate of multiple set collection (excluding the pediatric oncology unit and hematopoietic stem cell transplantation unit) was 92.2% to 94.7%. The breakdown of infections by type revealed catheter related blood stream infections (CR-BSI) as the most common at 23.7%, followed by biliary tract infections at 22.6%. The detection rates of major isolated pathogens were as follows: Coagulase-negative staphylococci (CNS) 24.0%, *Escherichia coli* 11.6%, *Klebsiella pneumoniae* 8.4%, *Enterococcus* spp. 7.8%, and *Candida* spp. 6.2%. Although data on blood culture testing in specialized cancer institutions are limited, our study highlighted characteristics such as the predominance of CNS and *Candida* spp. among isolated pathogens.