

# 末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液投与速度の介入による Bacillus cereus血流感染リスクの軽減について

村津圭治<sup>†</sup> 鷺田依美里 丸山直岳 関本裕美

IRYO Vol. 75 No. 3 (207-212) 2021

## 要旨

Bacillus cereus (バチルスセレウス菌) は自然界に広く分布する細菌であるが、医療機関においては血流感染症の原因菌としても報告されている。今回独立行政法人国立病院機構神戸医療センターでは、2017年5月から6月に血液培養結果でB.cereusの検出が散見されたため、末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液投与速度の介入を行うことで細菌による血流感染症の発生は減少するかという仮説の検証を行った。まず各種末梢輸液における細菌の増殖の違いを経時的に確認を行った。また、末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液速度の介入前後による血液培養からのB.cereus検出率の比較も行った。各種末梢輸液における細菌の増殖では末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液では6時間を超えると細菌の増殖が確認され、投与速度の介入により細菌の検出率は低下した。本研究結果は、末梢ブドウ糖加アミノ酸含有輸液製剤投与時におけるB.cereus菌血症への注意喚起となり得ると思われる。

キーワード バチルスセレウス菌, 血流感染, 末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液

## 緒言

Bacillus cereus (バチルスセレウス菌) は自然界に広く分布する土壌細菌であり、通性嫌気性菌である。10から48℃において発育可能で、至適温度は30℃前後、発育可能水素イオン指数 (potential of hydrogen ; pH) は5.0から9.0である。B.cereusは非病原性の細菌とみられているが、食中毒の原因になることがある。臨床においては血液培養から検出されても汚染菌として判断されることが多い<sup>1)</sup>。しか

し、免疫の低下した患者では重篤な血流感染症の原因菌としても報告されており<sup>2)-4)</sup>、医療機関では末梢カテーテル関連菌血症、タオル、リネン等の環境汚染、医療器具汚染の報告もある<sup>5)</sup>。また、末梢カテーテル関連菌血症においては、末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液による報告もある<sup>5)-7)</sup>。一方、経腸静脈栄養管理における感染は、栄養継続上問題となることも多く、留意が必要である。

2017年5月以降、国立病院機構神戸医療センター(当センター)の血液培養結果でB.cereusが検出さ

国立病院機構神戸医療センター 薬剤部 <sup>†</sup> 薬剤師

著者連絡先: 村津圭治 国立病院機構神戸医療センター 薬剤部 〒654-0155 兵庫県神戸市須磨区西落合3-1-1

e-mail: muratsu.keiji.ut@mail.hosp.go.jp

(2020年1月23日受付, 2021年2月19日受理)

Reduced Risk of Bloodstream Infection by Intervention of Peripheral Glucose Added Amino Acid Infusion Rate

Keiji Muratsu, Emiri Washida, Naotake Maruyama and Hiromi Sekimoto, NHO Kobe Medical Center

(Received Jan. 23, 2020, Accepted Feb. 19, 2021)

Key Words: Bacillus cereus, bloodstream infection, amino acids supplemented with peripheral glucose

れた患者が散見された。そのため同年6月職員に対し、薬剤の汚染防止を目的とした注射剤ミキシング手技に関する注意喚起および標準予防策の徹底を再周知した。また、同年8月には末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液の投与時間を6時間以内とすることおよび清拭タオルの使い捨てへの切り替えについて、薬剤部より感染対策委員会へ提案し決定となった。

今回、各種輸液におけるB.cereus菌増殖の違いについて比較検討を行った。また、末梢ブドウ糖加アミノ酸含有製剤の投与速度の介入前後の血液培養におけるB.cereusの検出結果も比較検討し、臨床における各種輸液の違いおよび投与速度の介入が感染リスク軽減に及ぼす影響について報告する。

---

## 方 法

---

### 1. 各種輸液におけるB.cereus菌増殖の違いについて

各種輸液におけるB.cereus菌は2018年10月に当センターで検出された菌株を使用し、2019年5月21日から2019年5月23日の3日間で細菌培養を行った。増菌したB.cereusを生理食塩液に懸濁させ、MicroScan Turbidity Meter (BECKMAN COULTER製) を用いてマックファーランド0.5に調製した。さらに生理食塩液で希釈し、段階希釈によって $5 \times 10^4$ cfu/mlになったものを菌液として用いた。この希釈菌液は羊血液寒天培地で36℃24時間培養後、 $5 \times 10^4$ cfu/mlであることを確認した。

各種輸液は大塚生理食塩液、大塚糖液5%、ソルデム3A<sup>®</sup>輸液、ポタコールR<sup>®</sup>輸液、ビーフリード<sup>®</sup>輸液、イントラリポス<sup>®</sup>輸液20%、エルネオパ<sup>®</sup>2号を使用した。各輸液50mlに菌液を500 $\mu$ l加え(最終菌液： $5 \times 10^2$ cfu/ml)、病棟の平均気温である25℃に保存し、添加直後、6時間後、24時間後、48時間後に各100 $\mu$ lを羊血液寒天培地に3枚接種し、36℃24時間培養後の集落数を計測して平均値を求めた。

### 2. 投与速度の介入について

2016年8月から2018年7月の2年間において、入院後48時間以降の院内感染疑いの血液培養からB.cereus検出の有無、その際の投与輸液の種類について投与速度の介入前群(2016年8月1日-2017年7月31日)と介入後群(2017年8月1日-2018年7月31日)に分けて比較検討した。また末梢ブドウ糖加アミノ酸含有輸液投与患者に対して以下の調査項

目を比較した。調査項目は、電子カルテより血液培養結果、年齢、性別、糖尿病の有無、悪性腫瘍の有無、ステロイド・免疫抑制剤使用の有無、既往歴、転帰、投与輸液等とした。また、介入前後の検出率も比較した。

### 3. 統計解析

年齢についてはunpaired t-test、診療科、性別、糖尿病の有無、ステロイド・免疫抑制剤使用の有無、B.cereus検出の有無、転帰についてはカイ二乗検定を行った。統計ソフトとして4 stepsエクセル統計第3版(株星雲社)を用いた。いずれも有意水準は $p < 0.05$ とした。

### 4. 医療倫理

本研究は当センターの研究倫理委員会の承認(倫理審査委員会承認番号:1204)を得て実施した。本研究は、介入研究ではなく、診療録の調査による後ろ向き観察研究であること、連結不可能な匿名化によるデータ解析を実施することから、個別での同意取得は行わず、院内等で研究の実施を広報し、研究対象となることを望まない対象者に対しては参加拒否ができるようにした。

---

## 結 果

---

### 1. 各種輸液におけるB.cereus増殖の違いについて

B.cereusの増殖を認めたのはビーフリード<sup>®</sup>輸液とイントラリポス<sup>®</sup>輸液の2剤であった。ビーフリード<sup>®</sup>輸液は6時間後 $5.33 \times 10^2 \pm 98.8$  cfu/ml、24時間後測定不能の増菌がみられ、イントラリポス<sup>®</sup>輸液は6時間後測定不能の増菌がみられた。大塚糖液5%、ポタコールR<sup>®</sup>輸液は6時間後菌量が10cfu/ml以下となり、その後細菌の増加はなかった。エルネオパ<sup>®</sup>輸液の菌量は6時間後 $20 \pm 8.2$  cfu/ml、24時間後 $13 \pm 12.5$  cfu/ml、46時間後 $10 \pm 9.4$  cfu/ml以下であった。生理食塩液の菌量は6時間後 $13 \pm 9.4$  cfu/ml、24時間後10 cfu/mlとなり、その後増菌はなかった。ソルデム3A<sup>®</sup>輸液の菌量は6時間後 $93 \pm 20.0$  cfu/mlと観察開始時と変化はなかったが、24時間後 $16 \pm 4.7$  cfu/mlと減少し、48時間後10 cfu/ml以下であった(図1)。

### 2. 投与速度の介入について

2016年8月から2018年7月の期間において、投与

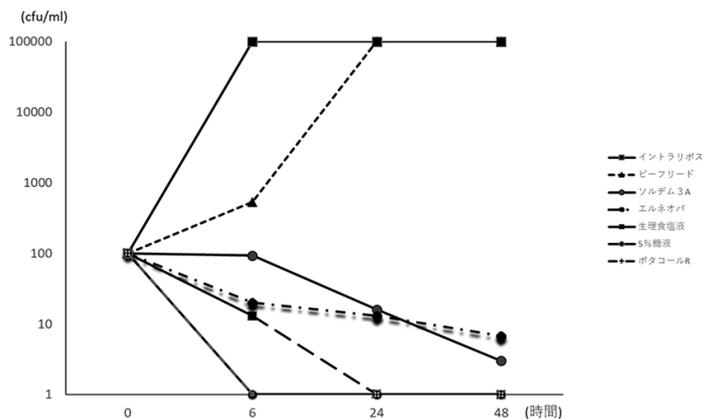


図1 各種輸液におけるBacillus cereusの増殖

生理食塩液（大塚製薬工場），5%糖液（大塚製薬工場），ソルデム3A<sup>®</sup>輸液（テルモ），ポタコールR<sup>®</sup>輸液（大塚製薬工場），ビーフリード<sup>®</sup>輸液（大塚製薬工場），イントラリポス<sup>®</sup>輸液20%（大塚製薬工場），エルネオバ<sup>®</sup>2号（大塚製薬工場）50mlに菌液を500 $\mu$ l 加え（最終菌液：5 $\times$ 10<sup>2</sup> cfu/ml）100 $\mu$ lをとり，横軸に添加直後，6時間後，24時間後，48時間後および縦軸に集落数の平均値をプロットした。

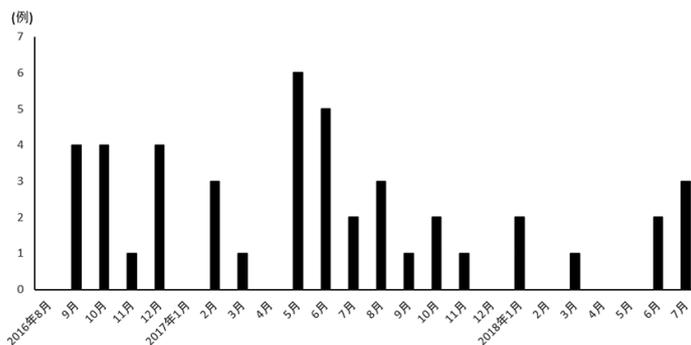


図2 Bacillus cereus 月別血液培養陽性 検出 症例数

2016年8月-2018年7月の期間（末梢アミノ酸輸液の投与速度 介入前：2016年8月-2017年7月，介入後：2017年8月-2018年7月）における月別の血液培養陽性症例数を表した。

表1 入院後48時間経過後に血液培養からBacillus cereusが検出された患者背景

調査項目	介入前群 (n=30)	介入後群 (n=15)	p 値
年齢 (歳)	78.9 $\pm$ 12.7	76.8 $\pm$ 17.8	0.66 <sup>a)</sup>
性別 (男性/女性)	19/11	10/5	0.82 <sup>b)</sup>
診療科 (内科/外科)	26/4	14/1	0.50 <sup>b)</sup>
糖尿病の既往 (有/無)	28/2	15/0	0.30 <sup>b)</sup>
悪性腫瘍の既往 (有/無)	21/9	8/7	0.27 <sup>b)</sup>
ステロイド・免疫抑制剤 (有/無)	27/3	14/1	0.71 <sup>b)</sup>
転帰 (退院/転院/死亡)	13/8/9	6/4/5	0.96 <sup>b)</sup>

a) unpaired t-test b) カイ二乗検定

速度介入前後に当センターでB.cereusが検出された症例は，介入前群で30例，介入後群で15例，合計45例であった。それらの患者背景を表1に示し，月別検出症例数を図2に示す。また，検出患者における投与輸液の詳細を表2に示す。介入前群のうち中心

静脈カテーテル留置が7例，非留置が23例，介入後群のうち中心静脈カテーテル留置が3例，非留置が12例であった。介入前後にB.cereusが検出症例の患者背景に差はなかった。介入前後でB.cereus検出総数は減少した。また，投与速度介入前後にB.cereus

表2 Bacillus cereusが検出された患者における投与輸液種別

投与輸液種別	介入前群 (n=30)	介入後群 (n=15)
ビーフリード <sup>®</sup> 輸液	5	1
ビーフリード <sup>®</sup> 輸液+ソルラクト <sup>®</sup> 輸液	1	—
ソルデム 1 <sup>®</sup> 輸液	1	—
ソルデム 3A <sup>®</sup> 輸液	3	—
ソルデム 6 <sup>®</sup> 輸液	1	—
フィジオ 35 <sup>®</sup> 輸液+ポタコールR <sup>®</sup> 輸液	—	1
ソルデム 3A <sup>®</sup> 輸液+ポタコールR <sup>®</sup> 輸液	3	1
ソルデム 3A <sup>®</sup> 輸液+フィジオ 35 <sup>®</sup> 輸液	1	1
ソルデム 3A <sup>®</sup> 輸液+フィジオ 35 <sup>®</sup> 輸液+生理食塩液	—	1
ソルデム 6 <sup>®</sup> 輸液+生理食塩液	1	—
生理食塩液	1	—
ハイカリックRF <sup>®</sup> 輸液	1	—
フルカリック2号 <sup>®</sup> 輸液	—	2
エルネオパ2号 <sup>®</sup> 輸液	1	—
輸液投与なし	11	8

表3 末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液投与患者の介入前後における患者背景

調査項目	介入前群 (n=689)	介入後群 (n=353)	p値
年齢 (歳)	71.7 ± 17.4	69.3 ± 19.4	0.05 <sup>a)</sup>
性別 (男性/女性)	365/324	168/185	0.09 <sup>b)</sup>
診療科 (内科/外科)	408/281	152/201	p < 0.05 <sup>b)</sup>
糖尿病の既往 (有/無)	87/602	42/311	0.73 <sup>b)</sup>
悪性腫瘍の既往 (有/無)	267/422	155/198	0.11 <sup>b)</sup>
ステロイド・免疫抑制剤 (有/無)	34/655	20/333	0.61 <sup>b)</sup>
転帰 (退院/転院/死亡)	487/121/81	238/71/44	0.52 <sup>b)</sup>
Bacillus cereus検出 (検出率)	6/689 (0.87%)	1/353 (0.28%)	0.27 <sup>b)</sup>

a) unpaired t-test b) カイ二乗検定

が検出された症例のうち、ビーフリード<sup>®</sup>輸液投与症例は介入前群で6例（ビーフリード<sup>®</sup>輸液5例、ビーフリード<sup>®</sup>輸液+ソルラクト<sup>®</sup>輸液1例）のうち3例は中心静脈カテーテル留置症例、介入後群で1例（ビーフリード<sup>®</sup>輸液1例）であり中心静脈カテーテル留置はなかった。介入前後における末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液の投与全患者は介入前群689例、介入後群353例であった。それらにおける患者背景を表3に示す。投与速度介入前後における患者背景では介入前は内科での使用が多かったが、介入後は外科での使用が多くなった。末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液のうち血液培養からのB.cereusの検出率は介入前群0.87%、介入後群0.28%と低下した。

本調査で血液培養からのB.cereus検出症例におい

て、脂肪乳剤が投与された症例はなかった。一方、血液培養からのB.cereus検出症例で介入前群の6例中5例、介入後群の1例中1例において、悪性腫瘍の既往があり、末梢ブドウ糖加アミノ酸輸液を投与されていた。

## 考 察

入院後48時間経過後に血液培養からB.cereusが検出された患者背景は、介入前後で差はみられなかった。末梢ブドウ糖加アミノ酸含有輸液は、6時間を超えると著しく細菌増殖がみられるため、長時間での投与を避けることが推奨されるとの報告がある<sup>7)</sup>。本研究においてもB.cereus検出率が介入後に減

少したことは、6時間を超える末梢ブドウ糖加アミノ酸含有輸液投与は、*B.cereus*菌血症のリスク増加の可能性が示された。今後は、末梢ブドウ糖加アミノ酸含有輸液投与に際しては、*B.cereus*菌血症に留意が必要と考えられた。本研究においては、末梢ブドウ糖加アミノ酸含有輸液の投与速度介入に加え、ミキシング手技に関する注意喚起、標準予防策の周知徹底および清拭タオルのディスポーザブル化も同時に実施しており、これらの影響を除外できないが、本研究結果は、末梢ブドウ糖加アミノ酸含有輸液投与時における*B.cereus*菌血症への注意喚起となり得ると思われる。

また、イントラリポス®の添付文書には、重篤な敗血症患者への投与と慎重投与の記載がある<sup>8)</sup>。今回の観察においても短時間での細菌増殖が顕著であった。しかし、脂肪乳剤の投与速度は0.1 g/kg/hrで推奨されており<sup>9)</sup>、投与患者が低体重の場合、推奨投与速度を遵守することで長時間投与となることがある。本調査では脂肪乳剤を投与し*B.cereus*が検出された症例はなかったが、*B.cereus*菌血症の発症に留意が必要と考えられた。今後は、本研究結果に基づき、脂肪乳剤についても患者の感染リスクが高いと判断し、6時間を超える場合は残液を廃棄して、新規薬剤を使用する等感染リスクの軽減に努めなければならないと考える。

一方、本研究においては介入前群の6例中5例、介入後群の1例中1例の悪性腫瘍既往患者の感染が確認され、免疫低下症例においては*B.cereus*が重篤な血流感染症の原因菌となり得ることが確認された。

## 結 論

最後に、*B.cereus*血流感染等の医療機器による汚染要因がリスク因子と考えられる院内感染においては、感染対策チーム (ICT: Infection Control Team) にとどまらず、栄養サポートチーム (NST: Nutrition Support Team) 等の他の専門チームと協

議して、低減させるための方策を検討しなければならないと考える。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

## [文献]

- 1) 岡田 淳, 橋本雅一, 坂井千三ほか. 微生物学/臨床微生物学. 新編臨床検査講座 22: 第3版. 東京: 医歯薬出版: 1994; 293-3.
- 2) Marley EF, Saini NK, Venkatraman C et al. Fatal *Bacillus cereus* meningoencephalitis in an adult with acute myelogenous leukemia. *South Med J* 1995; **88**: 969-72.
- 3) Mori T, Tokuhira M, Takae Y et al. Successful non-surgical treatment of brain abscess and necrotizing fasciitis caused by *Bacillus cereus*. *Intern Med* 2002; **41**: 671-3.
- 4) Ozkocaman V, Ozcelik T, Ali R et al. *Bacillus* spp. Among hospitalized patients with haematological malignancies: clinical features, epidemics and outcomes. *J Hosp Infect* 2006; **64**: 169-76.
- 5) 麻生恭代, 長富美恵子, 中澤武司ほか. *Bacillus cereus*血流感染における輸液製剤と環境因子の検討. *日環境感染会誌* 2012; **27**:81-90.
- 6) Sasahara T. *Bacillus cereus* bacteremia outbreak due to contaminated hospital linens. *Eur J Clin Microbiol Infect* 2011; **30**: 219-26.
- 7) 境 洋子, 小西龍也, 大林由紀ほか. 各種輸液における*Bacillus cereus*の増殖性の違いについて. *医学検査* 2013; **62**:111-6.
- 8) 日本静脈栄養学会編. 静脈経腸栄養ガイドライン: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 第3版, 東京: 照林社, 2013: 39-40.
- 9) 日本静脈栄養学会編. 静脈慶長栄養ガイドライン: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン. 第3版, 東京: 照林社: 39-40.

---

## Reduced Risk of Bloodstream Infection by Intervention of Peripheral Glucose Added Amino Acid Infusion Rate

Keiji Muratsu, Emiri Washida, Naotake Maruyama and Hiromi Sekimoto

### Abstract

*Bacillus cereus* (*B. cereus*) is a bacterium widely distributed in nature, but has also been reported in medical institutions as a causative organism of bloodstream infections. At the Kobe Medical Center of the National Hospital Organization, *B. cereus* was occasionally detected in blood culture results from May to June 2017. Therefore, in this study we investigated if the incidence of bacterial blood infections would be reduced by shortening the administration time of the infusions of amino acids supplemented with peripheral glucose. At first, we confirmed the difference in bacterial increase in various peripheral infusions over time. We also compared the detection rates of *B. cereus* from blood cultures, before and after intervention of amino acid supplemented with peripheral glucose. Regarding the growth of bacteria in various peripheral infusions, bacteria growth was confirmed 6 hours after amino acid supplemented with peripheral glucose, and the detection rate of bacteria decreased due to the intervention of the shortening of the administration time. Based on the results of this study, attention should be paid to *B. cereus* bacteremia when administering infusions containing amino acids supplemented with peripheral glucose.