

中心静脈カテーテル留置に伴う合併症 —特に真菌性眼内炎の問題点とその対策—

関西医科大学外科, 同 眼科*

岡本隆一郎 平松 義文 北出 浩章, 真田 俊明
小島 善詞 川口 雄才 日置紘士郎 山本 政勝
三木 弘彦* 宇山 昌延*

1986年より1988年までの3年間に当科に入院した消化器外科疾患患者のうち高カロリー輸液施行症例715例を対象として、カテーテル留置に伴う合併症発生頻度を検索し、同期中に発生した真菌性眼内炎の4例の経験からその治療上の問題点と対策について検討した。カテーテル敗血症発生頻度は17.4%であり、カテーテルの先端培養陽性率は55例/152例(36%)、このうち31例、56%と過半数が真菌陽性例であった。内因性真菌性眼内炎は4例で、その発生率は0.4%であり、カテーテル敗血症例を母集団とした場合の頻度は2.6%となった。内因性真菌性眼内炎では早期診断、早期治療がその予後を大きく左右するため、カテーテル敗血症を認めた際には、即時カテーテルを抜き内因性真菌性眼内炎の発生を念頭において、眼症状についての十分な問診と眼科専門医による眼底検査を行うべきである。

Key words: total parenteral nutrition, complications of central venous catheter, sepsis due to central venous catheter, fungal endophthalmitis, endogenous candidiasis

はじめに

高カロリー輸液法 total parenteral nutrition (以下 TPN と略す)は消化器外科領域において欠くべからざる補助療法の1手段としてその地位はすでに確立されているが、その施行に際しては留意すべき問題点が依然数多く残されている^{1)~3)}。なかでもカテーテル敗血症はその発生頻度が高く、起炎菌は広域抗生剤の使用あるいは多剤併用療法による菌交代現象からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌あるいは真菌など、治療に難渋する場合がまれならず遭遇される⁴⁾⁵⁾。特に、深在性真菌症は immunocompromised host としての背景因子もありその予後は著しく悪い⁶⁾⁷⁾。カンジダは体内に広く常在しており、創部、尿中、喀痰から検出されても起炎菌とは断定しえず、カテーテルの先端培養、血液培養などの陽性率も低率であり、真菌症の診断はかならずしも容易ではない。深在性真菌症の病態の一つである真菌性眼内炎は診断確定と治療開始時期の遅

れにより失明の危険性が高く⁸⁾⁹⁾、カテーテル敗血症の際には眼内炎に対する十分な検索が必要である。

われわれは最近3年間にカテーテル留置に起因すると考えられた真菌性眼内炎を4例経験したので、同時期に当科に入院した消化器外科疾患患者のうち715例の TPN 施行症例を対象として、カテーテル留置に伴う合併症発生頻度について検索し、カテーテル敗血症、特に真菌性眼内炎の管理上の問題点および治療の要点について検討を加えたので報告する。

1. 対象症例の分析

1986年より1988年までの3年間に当科に入院した消化器外科疾患患者のうち715例の TPN 施行症例を対象とした。Table 1に TPN 施行症例の疾患別内訳と施行期間を示す。悪性疾患の TPN 施行症例総数は577例で延べ穿刺回数は699回であり、良性疾患の TPN 施行症例総数は148例で延べ穿刺回数は180回で、総計は715例に870回のカテーテル留置がなされた。カテーテル穿刺平均回数は1.2回であり、留置期間は2~3週間のものが大半であったが、良性疾患では悪性疾患に比べ、その期間は若干短い傾向が見られた。カテーテル

Table 1 Characteristics of patients receiving intravenous hyperalimentation

	Malignant			Benign		
	Cases	Catheterization	Mean duration (days)	Cases	Catheterization	Mean duration (days)
Esophagus	26	47	22 ± 14	16	21	14 ± 10
Stomach	279	334	18 ± 10	9	12	12 ± 9
Colon	176	197	22 ± 11	33	39	17 ± 10
Liver	23	29	14 ± 8	8	9	19 ± 9
Biliary Tract	19	27	26 ± 18	27	30	15 ± 12
Pancreas	21	28	21 ± 13	11	18	14 ± 12
Others	23	28	22 ± 17	44	51	17 ± 12
Total	567	690		146	180	

Table 2 Incidence of central venous catheter complications

Technical Complications	Cases	Incidence (%)
Malpositioning of the catheter	32	3.6
Dislodging of the catheter	5	0.5
Broken of the catheter line	6	0.6
Pneumothorax	7	0.8
Infectious Complications		
Catheter Sepsis	152	17.4
Fungal Endophthalmitis	4	0.4
Infection of the puncture site	3	0.3
Total	209	24.0

留置に伴う合併症のうち、まず挿入に伴う合併症としては、カテーテル位置異常は32回(3.6%)、気胸を7例(0.8%)に認めた。

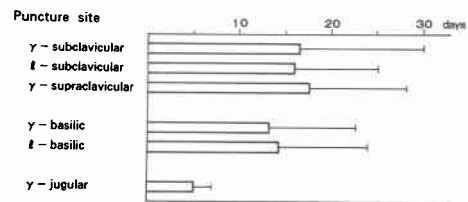
カテーテル敗血症の定義としては、TPN 施行中に38℃以上の発熱を認めたもののうち、ほかに明確な発熱原因がなくカテーテル抜去によって解熱した症例をカテーテル敗血症と定義した。カテーテル留置に伴う合併症としては、カテーテル敗血症が152回(17.4%)、自然抜去が5回(0.5%)、カテーテル破損が6回(0.6%)、挿入部炎症が3回(0.3%)であり、今回の検討課題である内因性真菌性眼内炎は4例で、その発生率は0.4%でありカテーテル敗血症例を母集団とした場合の頻度は2.6%となった(Table 2)。

カテーテル敗血症を呈した基礎疾患の内訳を検討した結果、食道疾患、膵疾患、肝胆道系疾患症例にカテーテル敗血症の頻度が高かった。すなわち大侵襲術後では薬剤注入に際しての三方活栓などの使用頻度が増加し輸液回路の閉鎖性の維持が困難であること、また患者自身の易感染性などが背景因子にあると推察された(Table 3)。

カテーテル挿入部位別にみたカテーテル留置より発熱までの平均日数は外頸静脈・尺側皮静脈ルートで短時間であり、いわゆる標準ルートである鎖骨下ないし

Table 3 Clinical features of patients with catheter sepsis

	Malignant		Benign	
	Primary case	Non-primary case	Primary case	Non-primary case
Esophagus	11/21 (52%)	2/5 (40%)	3/16 (19%)	
Stomach	52/243 (21%)	7/36 (19%)		
Small intestine			7/22 (32%)	
Colon	16/153 (12%)	4/23 (17%)	5/33 (15%)	
Liver	5/22 (23%)		1/8 (13%)	
Biliary Tract	9/18 (50%)	1/1 (100%)	5/27 (19%)	
Pancreas	6/19 (32%)		4/11 (36%)	
Others	4/14 (29%)	5/9 (56%)	3/22 (14%)	
Total	105/490 (21%)	19/74 (26%)	28/139 (20%)	

Fig. 1 Mean duration from the catheterization to catheter sepsis according to puncture site

鎖骨上ルートでは、その平均日数は16日前後とやや長い傾向を呈した。また部位別発生率でも、鎖骨下・鎖骨上ルートでは17%であるのに対して、尺側皮静脈ルートでは23%であった(Fig. 1)。

715例中カテーテル敗血症を呈した152例のうち、細菌培養陽性例は55例(36%)あり、このうちカンジダ敗血症は31例(20%)と細菌培養陽性例のうちの過半数(56%)を呈した。しかしながら一般にカテーテル敗血症はカテーテル抜去により自然消退するものが大部分であり、カンジダ陽性の31例全例とも抗真菌剤は投与はなされていなかった。カテーテル抜去によって、なお発熱が持続する症例では対象患者のほとんどが消化器外科手術後の症例であるため、腹腔内膿瘍あるいは縫合不全の検索に主眼がおかれたカテーテル敗血症の診断が遅延する傾向がうかがわれた。

2. 症 例

内因性真菌性眼内炎を合併した4症例の経過およびカテーテル菌血症発症より内因性真菌性眼内炎発症までの期間と予後はFig. 2とTable 4に示した。

症例1は74歳の男性、穿孔性腹膜炎の診断により右半結腸切除術がなされた。発熱はカテーテル挿入・手術後8日目でカテーテル抜去は翌日になされた。解熱にまで3日間を要した。この間、腹腔内膿瘍の有無について検索するも異常所見は認められなかった。眼症状発症はカテーテル挿入より14日目、発熱より6日目、

Fig. 2 Clinical courses of the patients with candida endophthalmitis

*Number in parenthesis means as follows; 1: central venous catheterization, 2: operation, 3: catheter sepsis, 4: withdrawn of catheter, 5: alleviation of fever, 6: positive symptoms of endophthalmitis, 7: confirmed diagnosis as fungal endophthalmitis.

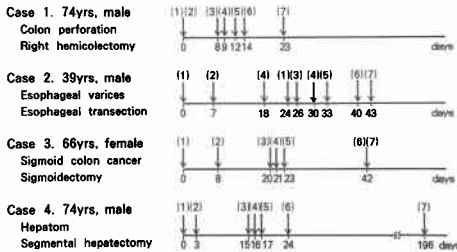


Table 4 Clinical outcome of the patients with candida endophthalmitis

a. Duration from the onset of catheter sepsis to positive symptoms of endophthalmitis.

	Duration (days)	Therapy	Clinical outcome
Case 1. 74 yrs. male Colon perforation	6	conservative	recovered
Case 2. 39 yrs. male Esophageal varices	15	vitrectomy	loss of vision
Case 3. 66 yrs. female Sigmoid colon cancer	21	vitrectomy	recovered
Case 4. 74 yrs. male Hepatom	9	vitrectomy	loss of vision

解熱より2日目であった。すなわち内因性真菌性眼内炎発症までの期間は6日であり抗真菌剤の全身投与による保存的治療にて軽快した。

症例2は39歳の男性、肝硬変を基礎とする食道静脈瘤に対して食道離断術を施行した。術後長期間にわたり弛張熱が持続し、腹腔内腫瘍あるいは摘脾後敗血症が疑われたが、術後11日目にいったんカテーテル抜去がなされた。その後6日後にカテーテルの再挿入がなされたが、翌々日にいたり発熱は spike fever となり、4日後にカテーテルを抜去した。カテーテルの培養ではカンジダが同定された。カテーテル抜去より10日目頃より真菌性眼内炎によると思われる結膜充血と眼痛が発症した。抗真菌剤の全身投与にもかかわらず眼症状の悪化により硝子体茎切除術、虹彩切除術を施行したが視力の回復は得られなかった。

症例3は66歳の女性、S状結腸癌によりS状結腸切除術が行われ、術後12日目にカテーテル菌血症、翌日カテーテル抜去、その後2日で解熱した。カテーテル

Table 5 Clinical problems of fungal endophthalmitis due to catheter sepsis

1. More than fifty percent of the patients with catheter sepsis is caused by fungal infection.
2. Diagnosis and/or treatment of fungal endophthalmitis tends to be delayed in surgical patients because of the difficulties of differential diagnosis with several postoperative complications.
3. Fungal endophthalmitis may develop even in the patients who revealed immediate alleviation of fever by catheter withdrawn.
4. Fungal endophthalmitis is occasionally misdiagnosed as uveitis which is treated by corticosteroid.
5. Patients do not necessarily complain of slight ophthalmic symptoms such as pain, foginess, conjunctival injection, and muscae volitantes because of their various postoperative complaint.

Table 6 Therapeutic considerations for fungal endophthalmitis

1. The patients become aware of subjective symptoms of fungal endophthalmitis on 3-15 days after the onset of candidemia. Therefore the patients with catheter sepsis should be routinely employed ophthalmoscopy by well-trained ophthalmologist.
2. Subjective symptoms of fungal endophthalmitis are as follows: pain of eye, foginess, conjunctival injection, muscae volitantes, photophobia, and impaired vision.
3. At present, there are three drugs available for the treatment of endophthalmitis.
 - 1). Amphotericin B (Fungizone)
0.1-0.2mg/kg, maintained at 1mg/kg/day
 - 2). Miconazole (Flord-F)
400-600mg/day initially, maintained at 1200mg/day
 - 3). Flucytosine (5-FC; Ancotil)
100-200mg/kg/day

培養ではカンジダ陽性であり、内因性真菌性眼内炎の診断はカテーテル抜去後21日目であった。すなわち、発熱後21日目に眼症状を認めて硝子体手術を受けて視力は維持しえた。

症例4は74歳の男性、肝臓癌で2区域切除、カテーテル菌血症はカテーテル挿入後15日目、翌日カテーテルを抜去した。術後24日目により軽度の霧視を自覚するも、眼科的にはザルコイドーシスによるブドウ膜炎が疑われステロイド点眼などの治療がなされていた。診断確定までに、実に181日を要し硝子体手術を受けるも視力の回復は得られなかった。

3. 考 察

1986年より1988年までの3年間における TPN 施行症例数715例に870回のカテーテル留置がなされ、カテーテル敗血症の発生は152回(17.4%)と高率を示した。特に真菌性敗血症はカテーテルの先端培養陽性例55例(36%)中31例と過半数を占めた。カテーテル敗血症の発生頻度は、1983年の岡田¹⁰⁾による全国アンケート調査によれば13.6%であり、当科における発生頻度はやや高率である。カテーテル敗血症指数(カテーテル留置1,000日当りの敗血症発生回数)を比較した場合でも、この Japan Survey では5.9と報告されており当科における指数は9.25とやはり高値を示した。カ

テーテル敗血症の発生頻度は専門の管理チームを導入することで著しく低率となりうることが報告されているが¹¹⁾¹²⁾、その診療科の構成症例によっても大きく異なり単純に比較することはできない。

基礎疾患別にみたカテーテル敗血症の頻度は、食道疾患・膵疾患・肝胆道系疾患で高い傾向が認められた。また、カテーテル挿入部位別にみた発生率の比較でも特に統計学上の有意差は認められないものの、カテーテル留置より発熱までの平均日数では鎖骨下あるいは鎖骨上ルートに比して尺側皮膚静脈ルートでは若干その日数が短い傾向が認められた。

715例のカテーテル敗血症のうち細菌培養陽性例は55例(36%)であり、全国調査¹⁰⁾の結果—全症例の56%と比較してその陽性率が低かった。しかしながら、これら55例中31例(56%)と過半数が真菌陽性例であり、ことに深在性真菌症の1症候としての真菌性眼内炎の発生が4例に認められ、この4例すべてがカテーテル敗血症を呈し細菌培養にてカンジダ陽性であった。内因性真菌性眼内炎の発生率は0.4%であり、カテーテル敗血症例での頻度は2.6%で、カテーテル敗血症指数からみると0.24%であった。消化器外科手術後のカテーテル敗血症は腹腔内膿瘍あるいは縫合不全といった術後合併症との鑑別が困難であり、まずこれらの検索が優先された内因性真菌性眼内炎の診断並びに治療開始が遅延する傾向が見られる。カテーテル抜去が速やかになされすぐに解熱した症例においても、そののちに真菌性眼内炎へと進展する症例がみられたことは注目し値する。

内因性真菌性眼内炎の発症経過は、血行性に網膜または脈絡膜血管に達した真菌が後極部眼底に境界不鮮明な黄白色滲出斑を形成し、さらに硝子体腔へ向って炎症が波及すると硝子体膿瘍となり硝子体混濁が増強し、やがて続発性網膜剝離を起こす。また病変が前眼部へ進行すると前房内に細胞や線維性滲出物が現れ、眼内炎の状態となって高度の硝子体温濁、虹彩後癒着や虹彩ルベオールスを来す。自覚的には、初期には視力障害、霧視、飛蚊症を訴える。進行すると結膜充血、眼痛を生ずる¹³⁾¹⁴⁾。症例1は結膜充血を、症例2は結膜充血・眼痛を認め、症例3および症例4では霧視を自覚していた。

また診断上の問題点として、眼科側においても他のブドウ膜炎との鑑別診断が困難なことがある。網脈絡膜の滲出斑は真菌性眼内炎に特異的ではないので、サルコイドーシスなどと粉らわしい。よってブドウ膜炎

の診断のもとに、一般的な治療としてステロイドが処方される場合があること、また患者側においても消化器外科手術後では多彩な諸症状を有するために軽度の視力障害、霧視、飛蚊症などのいわゆる軽微な自覚症状を訴えないことも多い。症例3と4のように白内障を合併している患者においては特に自覚症状を訴えないことなどが、カテーテル敗血症に起因する内因性真菌性眼内炎の早期診断を困難としている。しかし、最近の本症の激増により眼科側でもTPN中や後の眼底後極部の滲出斑は常に真菌性の病変を考えるようになってきた。

内因性真菌性眼内炎の早期診断の要点としては、カンジダ陽性例はもとよりカテーテル敗血症を来した症例に対して視力低下、霧視、飛蚊症、羞明、結膜充血、眼痛などの諸症状の有無について十分な問診をすることが最も基本的かつ重要である。内因性真菌性眼内炎による眼症状は、カンジダが証明されて3日から15日ほどで発症するとされ治療の遅れで視力を失うことを考えると、疑診症例に対しては即刻眼科専門医を受診させ、真菌性眼内炎が確定されたら速やかに抗真菌剤の全身投与を行うべきである。現在、抗真菌剤としては amphotericin B, nystatin, miconazole, ketoconazole, flucytosine などがあるが、薬剤投与の容易さからみて miconazole の点滴静注(800~1,200mg/day) が第1選択と考えられる¹⁵⁾。

内因性真菌性眼内炎を予防するには、まず第一にカテーテル敗血症を予防することであり、輸液調整時の無菌的操作と輸液回路の閉鎖性の維持に十分留意すべきである。内因性真菌性眼内炎では早期診断、早期治療がその予後を大きく左右するため、カテーテル敗血症を認めた際には、即時カテーテルを抜去し内因性真菌性眼力炎の続発を念頭において、眼症状の有無についての十分な問診と眼科専門医による眼底所見の検索を行うべきである。また眼科サイドにおける診断の遅れも重要な問題点であり、カテーテル留置の既往並びに真菌性カテーテル敗血症を呈したことを、眼科専門医に十分説明しておく必要がある。

文 献

- 1) 平松義文, 西 正晴, 山本政勝ほか: 新しい栄養療法. V. 癌治療の際の栄養管理. 臨泌 40: 365-370, 1986
- 2) 山本政勝, 平松義文, 日置紘士郎ほか: 末期癌管理上の問題点—栄養管理. 癌と研 63: 813-818, 1986
- 3) Scribner BH, Cole JJ, Christopher TG et al:

- Long-term total parenteral nutrition. *JAMA* 212 : 457-463, 1970
- 4) Pockros PJ, Silberman H: Parenteral nutrition complicated by candidiasis. *J Infect Dis* 145 : 592-593, 1982
 - 5) Montgomerie JZ, Edwards JE Jr: Association of infection due to candida albicans with intravenous hyperalimentation. *J Infect Dis* 137 : 197-201, 1978
 - 6) Medoff G, Kobayashi GS: Strategies in the treatment of systemic fungal infections. *N Engl J Med* 302 : 145-155, 1980
 - 7) 池上敬一, 田畑 孝, 杉本 侃ほか: 深在性カンジダ症—その発症誘因, 臨床診断とアンフォテリソンB投与に関する考察. *日外会誌* 90 : 489-495, 1989
 - 8) 板倉丈夫, 渡辺洋敏, 岡田清文ほか: 高カロリー輸液中に真菌症を併発し視力低下を来した症例. *輸液・栄ジャーナル* 3 : 585-590, 1981
 - 9) Henderson DK, Edwards JE Jr, Montgomerie JZ: Hematogenous candida endophthalmitis in patients receiving parenteral hyperalimentation fluids. *J Infect Dis* 143 : 655-661, 1981
 - 10) 岡田 正: 高カロリー輸液実施状況に関する全国アンケート調査—カテーテル敗血症の発生頻度を中心として. *医のあゆみ* 125 : 1140-1147, 1983
 - 11) Reinhardt GF, Gelbert SM, Greenlee HB: Catheter infection factors affecting total parenteral nutrition. *Am Surg* 44 : 401-405, 1978
 - 12) Nehme AE: Nutritional support of the hospitalized patients: The team concept. *JAMA* 243 : 1906-1908, 1980
 - 13) 塩谷芳正, 三橋 亨: 真菌性眼内炎の特徴. *眼科* 30 : 237-245, 1988
 - 14) Brumenkranz MS, Stevens DA: Therapy of endogenous fungal endophthalmitis. Miconazole or amphotericin B for coccidioidal and candidal infection. *Arch Ophthalmol* 98 : 1216-1220, 1980
 - 15) 石橋康久, 木村幸子: 眼科における抗真菌剤の使い方. *眼科* 30 : 251-258, 1988

**Catheter Complications of Total Parenteral Nutrition
—Therapeutic Problems for Fungal Endophthalmitis—**

Ryuichiro Okamoto, Yoshifumi Hiramatsu, Hiroaki Kitade, Toshiaki Sanada, Yoshifumi Kojima,
Yuusai Kawaguchi, Koshiro Hioki, Masakatsu Yamamoto,
Hiroshiko Miki* and Masanobu Uyama*
Department of Surgery and Ophthalmology*, Kansai Medical University

To clarify the incidence and causal factors of catheter sepsis, we studied 715 patients who received total parenteral nutrition from 1986 to 1988 in the Surgical Department at Kansai Medical University. The incidence of catheter sepsis was 17.4% and the culture of the catheter tips was positive in 55 patients (36%). *Candida* was the most common organism in catheter sepsis (56%) and endogenous fungal endophthalmitis developed in four patients as a part of disseminated candidiasis. Apparently unrecognized systemic candida infection may be more frequent in patients receiving hyperalimentation than was previously suspected. Ophthalmoscopy should be routinely used to manage the patients with catheter sepsis. This should facilitate the early detection and diagnosis of endophthalmitis.

Reprint requests: Yoshifumi Hiramatsu Department of Surgery, Kansai Medicine University
1 Fumizonochō, Moriguchi, 570 JAPAN