透析患者における MRSA 感染の 生命予後に影響する因子の検討

西川 翠^{1,4}, 平田純生¹, 川口博資^{1,3}, 和泉 智^{*1}, 古久保 拓¹,
太田美由希¹, 藤田みのり¹, 松永千春¹, 山川智之²,
高良恒史⁴, 大西憲明⁴, 横山照由⁴
仁真会白鷺病院薬剤科¹, 同診療部²
大阪薬科大学臨床薬剤学教室³
京都薬科大学病院薬学教室⁴

Investigation of Factors Influencing the Prognosis of MRSA Infection in Hemodialysis Patients

Midori Nishikawa^{1,4}, Sumio Hirata¹, Hiroshi Kawaguchi^{1,3}, Satoshi Izumi^{*1}, Taku Furukubo¹,
Miyuki Ohta¹, Minoru Fujita¹, Chiharu Matsunaga¹, Tomoyuki Yamakawa²,
Kohji Takara⁴, Noriaki Ohnishi⁴ and Teruyoshi Yokoyama⁴
*Department of Pharmacy Services, Shirasagi Hospital*¹
*Department of Medicine, Shirasagi Hospital*²
Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacokinetics,
*Osaka Pharmaceutical University*³
Department of Hospital Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
*Kyoto Pharmaceutical University*⁴

[Received February 9, 2005]
[Accepted June 19, 2005]

This study involved 180 hemodialysis (HD) patients using anti-MRSA antibiotics. The subjects were divided into a survival group (n=100) and a dead group (n=80), and the factors affecting the prognosis were investigated and compared between the two groups. Factors examined were age, sex, dry weight (DW), duration of HD, presence of DM, and laboratory data [Alb, BUN, Cr, IP one month before starting administration of anti-MRSA antibiotics, and the maximum CRP, WBC and neutrophil fractions (maxCRP, maxWBC and maxNeut, respectively) from one month before to after starting the administration of anti-MRSA antibiotics]. A decrease in DW, increase in age, presence of DM, decrease in Alb, BUN, Cr and IP (taken as markers of the nutritional status of the HD patients) and increase in maxCRP, maxWBC and maxNeut (taken as inflammatory markers) were significant factors in exacerbating the prognosis of MRSA infections. Further, a decrease in DW and IP, presence of DM and increase in maxCRP were found to be significant factors in death due to MRSA infections, as determined by multiple logistic regression analysis. Also, when the factors of total fat mass (TFM), body mass index (BMI) and estimated-lean body mass (E-LBM) were compared between the two groups, while TFM was not significantly different between them, a decrease in BMI and E-LBM were significantly associated with death due to MRSA infections. Thus, muscle content appears to be a more important factor than TFM. These results suggest that nutritional supervision can play an important role in the prevention of MRSA infections in HD patients.

Key words — hemodialysis, MRSA infections, nutritional status, inflammation

緒 言

透析患者は immuno-compromised host として知られて

おり、MRSA に感染するリスクも高い。また、透析患者の MRSA 感染症は重症化および難治化しやすいため、抗菌薬の適正使用が重要となってくる。塩酸バンコマイシン (VCM) および硫酸アルベカシン (ABK) は、

* 大阪市東住吉区杭全 7-11-23; 7-11-23, Kumata, Higashi Sumiyoshi-ku, Osaka-shi, 546-0002 Japan

MRSA 感染症治療薬として汎用されているが、透析患者に抗 MRSA 薬の Therapeutic Drug Monitoring (以下、TDM と略す) を実施し、さらにこれまで蓄積された TDM データを基に適切な投与設計を行ったにも関わらず十分な治療効果が得られない症例も少なくない^{1,2)}。そこで今回抗 MRSA 薬が投与された HD 患者の生命予後に影響を及ぼす因子について検討を行ったので報告する。

対象・方法

1. 対象患者

1997年1月～2004年5月までに MRSA 感染症に対し、ABK を投与された HD 患者49名(男性33名、女性16名)および VCM を投与された HD 患者131名(男性85名、女性46名)合計180名を対象(両薬剤にアレルギーがあり投与中止となった患者、抗 MRSA 薬の長期投与が必要な MRSA 骨髓炎症例および CAPD 患者はすべて除外した)とした。調査期間は抗 MRSA 薬投与開始日の1カ月前後の2カ月間とし、抗 MRSA 薬投与開始後1カ

月以内に MRSA が陰性になった患者および治癒と診断された患者を治癒群(n=100)および投与開始後1カ月以内に MRSA 感染症で死亡した患者を死亡群(n=80)に分類した。

今回患者背景として検討した項目は、年齢、性別、HD 歴、目標体重(ドライウエイト:以下、DW と略す)、糖尿病(以下、DM と略す)の有無、TDM 実施の有無とし、年齢、HD 歴、DW においては unpaired *t* 検定、性別、DM の有無、TDM 実施の有無、ABK 投与群および VCM 投与群の治癒率については χ^2 検定により比較した(Table 1)。

また、抗 MRSA 薬投与開始日に MRSA が細菌検査により検出された部位を部位別に分類した(Table 2)。なお、Table 2 に示す患者数は患者1名において MRSA の検出部位は単一箇所ではないため重複しているため、治癒群:n=134、死亡群:n=149となっている。

2. 臨床検査値

抗 MRSA 薬投与開始日の1カ月前の血清アルブミン

Table 1. 患者背景

(n=180)			
	治癒群(n=100)	死亡群(n=80)	P 値
年齢(歳)	64.5 ± 11.5	68.7 ± 11.0	*0.0128 a)
性別(人)	M 64 / F 36	M 54 / F 26	0.6234 b)
透析歴(月)	115.5 ± 85.4	115.3 ± 76.8	0.9851 a)
DW(kg)	49.68 ± 11.52	45.09 ± 8.35	*0.0032 a)
DMの有無(人)	DM 44 / nonDM 56	DM 47 / nonDM 33	*0.0492 b)
TDM実施の有無(人)	実施 59 / 非実施 41	実施 54 / 非実施 26	0.2411 b)
使用薬剤(人)	VCM 75 / ABK 25	VCM 56 / ABK 24	0.4539 b)

a) unpaired *t* 検定 b) χ^2 検定

Table 2. MRSA 検出部位別比較

MRSA検出部位	治癒群	死亡群
喀痰	28.4 (38)	33.6 (50)
血液	9.7 (13)	12.1 (18)
下肢壊疽部	18.7 (25)	10.7 (16)
手術後創部など	3.7 (5)	6.0 (9)
人工血管	7.5 (10)	4.0 (6)
血管内留置カテーテル	3.7 (5)	4.0 (6)
便・尿	5.2 (7)	2.7 (4)
その他	4.5 (6)	4.0 (6)

重複感染があるため、治癒群:n=134、死亡群:n=149。%:() 内は人数

(Alb)値, 血清尿素窒素(BUN)値, 血清クレアチニン(Cr)値, 血清リン(IP)値およびヘマトクリット(Ht)値, また, 調査期間中のC-反応性蛋白(CRP), 白血球数(WBC)および好中球分画(%)の最大値(以下, それぞれmaxCRP, maxWBC, max好中球と略す)を2群間においてunpaired *t* 検定により比較した(Table 3).

3. 体格指数, 筋肉量および体脂肪量の比較検討

抗MRSA薬を投与された180名のうち, dual energy X-ray absorptiometer(二重エネルギーX線吸収法, DEXA法, QDR-4500; Hologic inc; Bedford, USA)により骨塩定量の行われた115名のHD患者においてtotal fat mass(骨塩定量時に測定される体脂肪量, 以下, TFMと略す)を測定した. さらにbody mass index(以下, BMIと略す)³⁾およびestimated-lean body mass(以下, E-LBMと略す)³⁾を次式より算出した. 測定されたTFM, 算出されたBMIおよびE-LBMはunpaired *t* 検定により比較した(Fig. 1).

$$\text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) = \text{DW}(\text{kg}) / \text{身長}(\text{m})^2$$

$$\text{E-LBM}(\text{kg}) = \text{DW}(\text{kg}) - \text{TFM}(\text{骨塩定量時に測定される脂肪量}; \text{kg})$$

4. 多重ロジスティック回帰分析

1, 2において検討した結果をふまえ, MRSA感染症患者の死亡に関わる危険因子を解明するために, 多重ロジスティック回帰分析を行った. 患者背景においては年齢, 性別, HD歴, DW, DMの有無, TDM実施の有無を, 臨床検査値においては透析患者の栄養状態の指標としてAlb, IPを, 炎症の指標としてmaxWBC, maxCRP値を選択し, これら10因子を独立変数とした. 従属変数は治癒あるいは死亡とし, 多重ロジスティック回帰分析を実施した(Table 4).

5. 統計学的処理

今回の結果において得られた値は平均値±標準偏差(SD)で表示した. 上記すべての有意差検定において, $p < 0.05$ をもって統計学的に有意と判定した.

また, 今回の疫学的研究を開始するに先立って, 仁真会の倫理委員会より承認は得られている.

結 果

1. 患者背景

ABKおよびVCM投与群をそれぞれ治癒群(おのおの25名および75名)・死亡群(おのおの24名および56名)に分類したところ, 両群の治癒率に有意差は認められなかった(Table 1).

性別, HD歴およびTDM実施の有無において, 両群間に有意差は認められなかった(Table 1). 治癒群・死亡群の年齢は, おのおの 64.5 ± 11.5 歳, 68.7 ± 11.0 歳であり, 治癒群に比し死亡群が有意に高齢であった($p = 0.0128$). DWはおのおの 49.68 ± 11.52 kg, 45.09 ± 8.35 kgであり, 治癒群に比し死亡群が有意に軽かった($p = 0.0032$). DMの有無においてDM患者91名(治癒群44名, 死亡群47名), nonDM患者89名(治癒群56名, 死亡群33名)であり, DMの存在が有意に死亡率を上昇させた($p = 0.0492$).

2. 臨床検査値

治癒群・死亡群の血清Alb値は 3.3 ± 0.5 g/dL, 3.1 ± 0.6 g/dLと治癒群が有意に高値であった($p = 0.0077$). 同様にBUN, Cr, IPにおける2群の値を比較したところ, BUNはおのおの 68.1 ± 23.2 mg/dL, 60.8 ± 21.0 mg/dL, Crは 8.7 ± 2.7 mg/dL, 7.7 ± 2.1 mg/dL, IPは 5.2 ± 1.6 mg/dL, 4.5 ± 2.0 mg/dLといずれも治癒群が有意に

Table 3. 臨床検査値の比較

臨床検査値	治癒群	死亡群	<i>P</i> 値
maxCRP (mg/dL)	11.9 ± 9.7	17.7 ± 11.2	0.0003
max好中球(%)	79.2 ± 10.6	83.7 ± 9.6	0.0033
maxWBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	12.1 ± 6.3	15.0 ± 8.0	0.0060
Cr (mg/dL)	8.7 ± 2.7	7.7 ± 2.1	0.0051
IP (mg/dL)	5.2 ± 1.6	4.5 ± 2.0	0.0071
Alb (g/dL)	3.3 ± 0.5	3.1 ± 0.6	0.0077
BUN (mg/dL)	68.1 ± 23.2	60.8 ± 21.0	0.0293
Ht (%)	29.3 ± 4.7	29.9 ± 5.1	0.3784

(unpaired *t* 検定)

Fig. 1. 体格指数, 筋肉量および脂肪量の比較検討

Table 4. 多重ロジスティック回帰分析による MRSA 感染の死亡に関わる因子

独立因子	オッズ比	95% 信頼区間	P 値
maxCRP	1.071	1.031~1.113	0.0004
DMの有無	2.514	1.197~5.280	0.0149
DW	0.955	0.913~0.999	0.0474
IP	0.790	0.642~0.972	0.0258
Alb	0.693	0.360~1.332	0.2712
maxWBC	1.000	1.000~1.000	0.4080
年齢	1.031	0.997~1.066	0.0758
性別(男性・女性)	0.616	0.261~1.452	0.2679
HD歴	1.002	0.998~1.007	0.3564
TDM実施の有無	1.226	0.606~2.481	0.5715

高値を示した (Table 3 : おのおの $p=0.0293$, $p=0.0051$, $p=0.0071$). Ht においては両群間に有意差は認められなかった (Table 3). また, 調査期間中の max CRP, max WBC および max 好中球を比較したところ, 治癒群・死亡群それぞれ max CRP が $11.9 \pm 9.7 \text{ mg/dL}$, $17.7 \pm 11.2 \text{ mg/dL}$, max WBC が $12.1 \pm 6.3 \times 10^3/\mu\text{L}$, $15.0 \pm 8.0 \times 10^3/\mu\text{L}$, max 好中球が $79.2 \pm 10.6\%$, $83.7 \pm 9.6\%$ とすべての項目において死亡群で有意に高値となった (Table 3 : おのおの $p=0.0003$, $p=0.006$, $p=0.0293$).

3. 体格指数, 筋肉量および体脂肪量の比較検討

BMI, E-LBM および TFM を算出された115名の結果はそれぞれ, TFM は治癒群 ($n=66$) $12.21 \pm 6.95 \text{ kg}$ および死亡群 ($n=49$) $10.04 \pm 4.54 \text{ kg}$, BMI は治癒群 $20.19 \pm$

4.17 kg/m^2 および死亡群 $18.23 \pm 3.46 \text{ kg/m}^2$, E-LBM は治癒群 $38.86 \pm 8.87 \text{ kg}$ および死亡群 $35.00 \pm 7.58 \text{ kg}$ となり, TFM において有意差は認められなかった ($p=0.0597$) が, BMI および E-LBM はともに治癒群に比し死亡群が有意に低値であった (Fig. 1 : おのおの $p=0.0087$, $p=0.0158$).

4. 多重ロジスティック回帰分析

多重ロジスティック回帰分析により, MRSA 感染症による死亡の危険因子を検討したところ, max CRP の高値, DM 患者, DW の低下および血清 IP 値の低値 (Table 4 : おのおの $p=0.0004$, $p=0.0149$, $p=0.0474$, $p=0.0258$) がリスクファクターとして選択された.

考 察

近年, MRSA 感染症に関する報告が増えつつある中で, MRSA に罹患した高齢患者における死亡のリスクファクターや抗 MRSA 薬の有効性を検討したレトロスペクティブな報告もなされてきた⁴⁻⁶⁾。しかし, 透析患者の MRSA 感染症の生命予後に関与するリスクファクターについて検討した報告はほとんどない。そこで今回, MRSA に感染した HD 患者において生命予後に関与するリスクファクターについて検討した。

Table 1 には患者背景の項目別比較の結果を示した。Table 1 より, 高齢患者, DW の低下, DM の存在が MRSA 感染症の生命予後に影響するリスクファクターとして選択された。TDM 実施の有無については, 重症 MRSA 感染症に対して TDM 依頼が多いことから 2 群間に差が認められなかったと思われる。

生化学検査値の検討では, 抗 MRSA 薬投与開始 1 カ月前の血清 Alb, BUN, Cr, IP 値において有意に死亡群が低値となり (Table 3), 多重ロジスティック回帰分析では血清 IP 値が最も重要なリスクファクターとして選択された (Table 4)。これらはすべて栄養マーカーとして知られており, 本検討より HD 患者において感染症発症前の低栄養状態がリスクファクターとなることが示唆された。

血清 Alb 値は, 一般的に最も重要視されている栄養マーカーであるが, 多重ロジスティック回帰分析において独立因子として栄養状態の指標に Alb および IP の 2 因子を選択したため, IP の影響により Alb はリスクファクターに選択されなかったと思われる。しかし, Alb は透析患者にとって重要な栄養マーカーであることが明らかであり⁷⁾, 透析患者の低 Alb 血症が感染症による死亡リスクファクターであると考えられる。また, 透析患者にとっては血清 IP 値も重要な栄養マーカーである。IP が慢性 HD 患者の 1 年生存に与える相対危険度を検討した報告⁸⁾では, 血清 IP 値が 4 mg/dL 以上 5 mg/dL 未満群を基準にすると, 3 mg/dL 以上 4 mg/dL 未満群では相対危険度は 1.35 倍となり, IP が低値となると栄養不良により死亡のリスクが上昇することが示されている。また, 腎不全患者では IP 濃度低下と食事摂取量低下の関連性があると報告されている⁹⁾。さらに, 低リン血症を発症する疾患として Fanconi 症候群が知られている。Fanconi 症候群では IP の腎尿細管における再吸収が障害することにより, 低リン血症に伴う顕著な発育障害を起こすことが報告されている¹⁰⁾。これらを考慮すると, HD 患者において IP 濃度の低下は栄養不良による死亡リスクファクターになると考えられる。

多重ロジスティック回帰分析により炎症マーカーでは max CRP が最も重要なリスクファクターとして選択さ

れた。また, max CRP の上昇に伴って死亡率の増加が認められた。炎症が存在するときの CRP は Alb と逆相関するため, CRP は炎症のマーカーであるとともに栄養状態を間接的に反映すると考えられている⁷⁾。

HD 患者では BMI を算出する際に浮腫の影響を除くために DW を用いる^{11,12)}。HD 患者では, BMI が低いほど生命予後が不良であるという報告がある^{11,13,14)}。一方, 今回, 筋肉量を表す栄養の指標として E-LBM について検討した。E-LBM は, HD 患者の DW より TFM を除いた除脂肪体重のことであり¹⁾, LBM は HD 患者の溢水状態の影響を受けるため, 除脂肪体重を評価する時は HD 患者において LBM より E-LBM がより適切であると考えられる¹⁵⁾。本検討では, BMI および E-LBM の低下は, MRSA 感染症患者の死亡率を上昇させる因子であることが示唆されたが, TFM において有意差が認められなかった。そのため, 体内の脂肪量より筋肉量の低下が MRSA 感染症による死亡リスクファクターとなっている可能性が示唆された。

以上の結果より, MRSA 感染症発症前の栄養状態の悪化および感染症時の炎症マーカーの上昇が, HD 患者における死亡リスクファクターとして挙げられた。近年, NST (Nutrition Support Team: 栄養サポートチーム) による栄養管理の重要性が推進されている。今回の検討より HD 患者の感染症防止に対する栄養管理を進展させていくために, 今後, 透析施設における NST の必要性が高まることが期待される。

引用文献

- 1) H. Matsuo, J. Hayashi, K. Ono, K. Andoh, Y. Andoh, Y. Sano, K. Saruki, J. Tanaka, M. Yamashita, K. Nakamura, K. Kubo, Administration of aminoglycosides to hemodialysis patients immediately before dialysis: a new dosing modality, *Antimicrob Agents Chemother*, **41**, 2597-2601 (1997).
- 2) V. Launay-Vacher, H. Izzedine, L. Mercadal, G. Deray, Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients, *Crit Care*, **6**, 313-316 (2002).
- 3) S. Hirata, K. Uenishi, S. Izumi, T. Furukubo, M. Ota, M. Fujita, T. Yamakawa, H. Ohtani, Y. Sawada, Various Dosing Weights and Correction to Serum Digoxin Assays in Hemodialysis Patients, *J. Pharm. Technol.*, **20**, 221-225 (2004).
- 4) 田中昌代, 折井孝男, 小林寛伊, 広野修一, 塩酸バンコマイシン (VCM) のレトロスペクティブな使用実態調査による副作用・有効性に影響を及ぼす因子の検討, *YAKUGAKU ZASSHI*, **121**, 621-629 (2001).
- 5) A.K. Saxena, B.R. Panhotra, R. Chopra, Advancing age and the risk of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* among patients on long-term hospital-based hemodialysis, *Ann Saudi Med.*, **24**, 337-342 (2004).

- 6) F.Y. Chang, B.B. MacDonald, J.E. Peacock Jr, D.M. Musher, P. Triplett, J.M. Mylotte, A. O'Donnell, M.M. Wagener, V.L. Yu, A prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance, *Medicine (Baltimore)*, **82**, 322-332 (2003).
- 7) 加藤明彦, 生化学的指標による透析患者の栄養評価, 臨床透析, **20**, 1499-1505 (2004).
- 8) 日本透析医学会統計調査委員会, わが国の慢性透析療法の現況 (2001年12月31日現在) (2002).
- 9) 秋葉隆, “腎不全とリン”, 鈴木正司, 秋葉隆編, 日本メディカルセンター, 東京, 2004, pp. 149-153.
- 10) 伊藤克己, 小松康宏, “最新内科学大系”, 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史磨, 垂井清一郎編, 中山書店, 東京, 1995, pp. 17-33.
- 11) T.B. Pifer, K.P. McCullough, F.K. Port, D.A. Goodkin, B.J. Maroni, P.J. Held, E.W. Young, Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS, *Kidney Int.*, **62**, 2238-2245 (2002).
- 12) 松永智仁, 石崎充, 瀬戸由美, 栄養アセスメントの方法 (1) 身体計測, 臨床透析, **19**, 1671-1676 (2003).
- 13) 小島智亜里, 秋葉隆, 日本の統計調査からみた透析患者の栄養と実態, 臨床透析, **20**, 1557-1562 (2004).
- 14) 武田英二, 奥村仙示, 竹谷豊, 総論: 最近の栄養評価における理論と技術およびその問題点, 臨床透析, **20**, 1491-1498 (2004).
- 15) E. Ishimura, S. Okuno, T. Marukawa, Y. Katoh, T. Hiranaka, T. Yamakawa, H. Morii, M. Kim, N. Matsumoto, T. Shoji, M. Inaba, T. Nakatani, Y. Nishizawa, Body fat mass in hemodialysis patients, *Am. J. Kidney Dis.*, **41** (3 Suppl 1), S137-S141 (2003).