

日本化学療法学会  
臨床評価法制定委員会  
術後感染予防委員会報告書

術後感染発症阻止抗菌薬の  
臨床評価に関するガイドライン  
(1997年版)

## 目 次

序 .....	3
第1章. 術後感染予防委員会報告 .....	4
1. 術後感染予防委員会の目的と経緯 .....	4
2. わが国におけるいわゆる「術後感染予防抗菌薬」の現状 .....	6
3. 術後感染症分離菌の変遷 .....	11
a. 外科感染症分離菌研究会資料 .....	11
b. 下部消化管手術の術後手術野感染症 .....	19
c. 乳房切除術の術後創感染 .....	22
4. 術後感染予防抗菌薬投与症例全国調査成績 .....	24
5. 術後感染症ファジイ診断システムの開発 .....	39
第2章. 術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価法 .....	41
1. 術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価法に関するガイドライン .....	41
a. 基本的問題 .....	41
b. 術後感染予防ガイドライン (1987年) .....	44
c. 新薬臨床評価ガイドライン (1991年) .....	44
d. 抗菌薬臨床評価ガイドライン (1996年) .....	44
2. 術後感染発症阻止抗菌薬の薬効評価基準 (1997年版) .....	45
a. 一般的事項 .....	46
b. 術後感染症の定義 .....	47
c. 上腹部手術の術後感染症に関する薬効評価基準 .....	48
d. 下腹部手術の術後感染症に関する薬効評価基準 .....	50
第3章. 国際ハーモナイゼーション .....	52
1. 国際ハーモナイゼーションの立場からみた問題点 .....	52
2. 欧米における術後感染症の予防 .....	56
3. 欧米における抗菌薬臨床評価ガイドライン .....	63
附. 術後感染症発症阻止のための抗菌薬臨床治験実施計画書 (案) .....	67
参考文献 .....	69

日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会  
術後感染予防委員会

委員長 谷村 弘\*

由良 二郎, 松田 静治, 熊澤 淨一, 石引 久彌, 有田清三郎, 猪狩 淳, 岩井 重富\*,  
小川 暢也, 小野 成夫\*, 品川 長夫\*, 森本 健\*, 横山 隆\*

\*実務委員

編集協力 馬庭 芳朗, 瀧藤 克也, 笠野 泰生, 坂口 聡, 浦 希未子

(順不同)

## 序

外科なかでも消化器外科で抗癌剤と抗菌薬がいかによく投薬されているかは、抗菌薬の使用は外科が全体の 25 % を占め、特にセフェム系抗菌薬の 30 % が外科で処方され、その多くは、手術後に投与されるいわゆる「予防的」抗菌薬投与であると指摘されてきた。

わが国で出版された抗菌薬ガイドライン（1987 年）に「術後感染予防投与」の項目はあったが、保険適応として認知されたものはなかった。日本化学療法学会では、これまでこの領域で保険の適応をとるべく積極的な行動をとらなかったという「遅れに対する危機意識」が稀薄であったことを反省して、学会の臨床評価法制定委員会のなかに術後感染予防委員会を設置して、3 年を要して検討した結果、現段階では最も実際的かつ科学的であると考えられる「術後感染発症阻止薬」臨床効果判定基準の治験ガイドライン（案）とその作成経過の報告をまとめた。

術後感染とは、癌患者の手術後と比較してみるとわかり易い。たとえば、小林 博著〔がんの微小環境〕に表現されている「がん」という言葉を「術後感染症における細菌」に置き換えてみると、よく理解できる。すなわち『術中に感染した 1 個の細菌（がん細胞）が 1 cm の膿瘍（腫瘍）になるまでの間を含めて「予防」する姿勢が必要である。手術後、1 個の細菌（がん細胞）がどこにあるのかを診断することはできないが、その細菌（がん細胞）の周りには microenvironment がすでにできているから予防的抗菌薬（抗癌剤）投与は必須である』ということになる。したがって、術後感染予防委員会では改めて「術後感染予防薬」ではなく、「術後感染発症阻止抗菌薬」という治療薬として検討することにした。

なお、歴史的な現状分析および学会員以外の外科施設にも対象を広げている全国調査ならびに欧米のガイドラインの翻訳では、慣用語として、また、antibiotic prophylaxis の対応語として、いわゆる「予防的抗菌薬」をそのまま使用した。

そこで、抗菌薬の有効性を評価するには、術後感染症の定義から始め、臨床症状と諸検査値の観察項目について判定方法を規定し、multicenter trial が主流となることを想定して、わが国における代表的施設のデータをもって相互を比較することとし、術後感染症に対する抗菌薬の使用に関する全国的な prospective study としての実態調査から開始し、その結果を分析した。

この案を作成するにあたって、参加施設の（治験）担当医師すべてがその目的について同一の価値観をもち、（治験）実施要項で定められた事項を忠実に順守し、有効性や重症度についても客観性を重視して、信頼に足る数値が得られるようにすることを基本方針とした。したがって、患者選択基準などは幅広く採用し、層別検討が行えるように心がけた。しかし、時間的制限もあり、まだ内容の統一が不十分ではあるが、『術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価に関するガイドライン』をここに提案する。さらに、国際ハーモナイゼーションの立場から、欧米の現行ガイドラインの問題点も指摘しておいた。

この適応における最大の問題は、その有効性の判定に関する点であり、それが科学的基盤に立ち、再現性がなければ、医師・製薬業界・行政のいずれにも受け入れられないのは当然であるが、この提案はまだ暫定的なものであり、今後、評価した症例を集積し、数年後に見直しを行った上で最終的な基準を作成し、わが国の臨床データが科学性を十二分に考慮した方式で行われていることを欧米の専門家にも認めてもらえるような基準にするように、さらに検討を加えたいと願っている。

1997 年 6 月 委員長 谷村 弘

## 第1章. 術後感染予防委員会報告

### 1. 術後感染予防委員会の目的と経緯

1993年11月、日本化学療法学会では、理事会において、抗菌薬臨床評価制定委員会のサブグループとして、3つの委員会が設けられた。その1つが術後感染予防委員会である。過去に、術後感染症の治療については、二重盲検試験として創感染（A層）と腹腔内膿瘍（B層）に分けて20回以上行われている。他の内科系の臨床評価法制定委員会の報告に見られるように、それを掘り起こして評価をするのか、あるいは1年間、prospective studyをするのが、まず問題となった。

一方、この委員会の大きな特徴は、他の呼吸器あるいは泌尿器の委員会とは異なり、すでに顕性となった感染症を対象としたものではなく、あくまで、術後感染の発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価のためのガイドラインを作成することにあつた。

そこで、日本化学療法学会からの諮問事項を整理するとともに、術後感染予防委員会実務委員による検討を重ねて、この委員会の活動目的を設定した。

#### 1. 日本化学療法学会からの依頼項目

1993年12月10日、日本化学療法学会理事長との懇談会を行い、術後感染予防委員会の活動目的を整理した。

1) 海外では、人工股関節や人工弁の留置、大腸癌術前の腸管処置（colon preparation）などで、術後感染予防を目的とした抗菌薬の投与に関するガイドラインが設定され、実際、cefoxitin（CFX）などは術後感染予防の適応が認められている。最終的には、『外科手術全般における術後の抗菌薬の使用に関するガイドライン』の設定が国際ハーモナイゼーションを考える上でも重要ではあるが、まず最初の仕事として、現在わが国で最も抗菌薬の使用量の多い準無菌手術である『消化器外科術後の抗菌薬使用のガイドライン』の設定が望まれること

2) 術後感染症の発症阻止を目的とした抗菌薬の評価法の設定に際しては、原疾患や手術術式と易感染患者の層別化を行うことが重要である。すなわち、術後に抗菌薬が本当に必要な病態とその投与期間に関するガイドラインを学会レベルで勧告すべき時代になったこと

3) 臨床評価法設定のための統計学的解析は、retrospective studyでは過去の他の委員会報告でもみられるように施設間格差の問題もある。さらに、現在の細菌学的動向を把握するという観点からも、最も症例数が多く術後感染症の発症率の高い症例を選択した prospective studyが必要であること

4) 術前および術後の監視培養を含めた細菌学的動向と術後抗菌薬の影響、抗菌力を調査・解析し、適正な抗菌薬の選択と使用基準を設定する必要があること

5) 今後開発される新薬の評価基準の設定にも応用されるべきガイドラインであることが、日本化学療法学会からの諮問事項であると理解して、術後感染予防委員会では実際の活動に向けてスケジュールの調整を開始した。

表 1-1 日本化学療法学会からの依頼項目

1. 消化器外科術後抗菌薬の臨床評価法の設定
2. 術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の適応疾患の層別化
3. 臨床評価法設定と細菌学的動向調査を目的とした prospective study の施行
4. 国際ハーモナイゼーション

### 2. 術後感染予防委員会の活動の経緯

#### 1) 術後感染予防抗菌薬投与症例調査方法の立案

1994年1月と2月に、まず実務委員会を開催し、基本活動方針を検討した。

日本化学療法学会の諮問内容に沿って、第1に、消化器外科手術のなかでも症例数が多くかつ術後感染症の発症頻度が高い疾患について、全国多施設による prospective study を行い、その解析結果について『術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価法』を検討する方針を決定した。

すなわち、prospective study の結果から、

- ①術後感染症の定義を改めて明らかにする。
- ②術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の使用基準を層別化したうえで勧告する。
- ③抗菌薬の評価に必要な検討項目を整理する。
- ④現在の周術期の細菌学的動向を調査し、術後感染発症阻止抗菌薬の適切な選別を行う。
- ⑤術後感染発症阻止抗菌薬として適応を希望する新薬の評価判定の指針を設定する。

ことを目的とした。

まず、この草案を作成するにあたり、

①対象疾患、②症例ごとの抗菌薬の指定、③抗菌薬の投与期間、④抗菌薬と術後感染症の評価項目の選定、⑤術前 colon preparation の問題、⑥細菌学的検査の指定、⑦術後感染症の定義、⑧統計解析可能な目標症例数、⑨調査概要の書式などが、主な論点となった。

対象疾患の選定には、統計学的解析を行ううえで、術後感染症の発症頻度が高く、しかも症例数が多いことが重要であることは周知のことである。しかも、抗菌薬の投与が行われないと致命的合併症を発生する病態であることも条件に入れるべきである。したがって、術後感染症の発症頻度を考慮すると、食道癌手術や腹会陰式直腸切断術なども検討されたが、全国規模の調査でも対象症例数が限定されるため、最終的に胃癌胃全摘例と直腸癌手術例を選定することとした。

最も議論が分かれたのは、抗菌薬の種類と使用法の選定であった。術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬は、①手術野に応じた抗菌活性を考慮したものとし、②胃癌、直腸癌それぞれ 2 薬剤を指定し、そのうち 1 剤を各施設で選択できること、③製薬会社に片寄りがないことを検討したうえで、胃癌胃全摘例では cefazolin (CEZ) または cefotiam (CTM)、直腸癌切除例では cefmetazole (CMZ) または flomoxef (FMOX) を選択することにした。

一方、術後感染症の発症阻止効果という目的のためには、術中からの投与を必須とし、術後の投与期間は 4 日間以内が理論的に妥当であると思われたが、登録症例の脱落をできるだけ少なくする意味から今回のみ最長 7 日間投与と規定した。

周術期の細菌学的動向も、今回の調査の重要な課題であった。本来、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の投与前後における常在菌の変化まで把握することが理想ではあるが、保険診療の制約上、各施設の任意調査項目とし、術後感染症が発症した場合には、その原因菌の動向を詳しく追跡することを今回の調査目的とした。

なお、術中の腹腔内洗浄液の細菌培養検査は、初期選択の抗菌薬の効果に直接関係するため必須項目とした。

また、直腸癌切除例では、術前 colon preparation の方法により抗菌薬の細菌学的評価に大きな影響を受けるが、施設の任意の方法で行い、別途解析するとともに、現在の施行状況の把握のためにも併せて調査することにした。

周術期に最初に使用する抗菌薬により、どのような術後感染症を予防することを目的にするのか、すなわち、術後感染発症阻止抗菌薬の責任範囲をどこまでとするかは、わが国と海外では基本姿勢から大きく異なる。すなわち、わが国では、創感染などの手術野感染のほかにも、周術期の呼吸器感染や尿路感染などの遠隔感染をも発症阻止すべきであるという考え方が一般的であり、この方針に沿ってそれぞれの術後感染症を定義し、「術後感染予防抗菌薬投与症例調査概要」に「術後感染症の定義」を添付した。なお、この概要を修正して、『術後感染発症阻止のための抗菌薬臨床試験実施計画書（案）』を作成し、この報告書に添付した。

## 2) 術後感染予防抗菌薬投与症例調査の実施

1994 年 3 月、第 1 回術後感染予防委員会にて、実務委員会で検討した全国調査実施計画書概要（案）を修正、書式を決定した。その後、調査に同意の得られた全国 37 施設の担当医を招いて、1994 年 7 月、調査参加施設説明会を開催し、9 月より目標症例数を 2 疾患合わせて 400 例として、この調査を 1995 年 3 月まで実施した。

この間、1994 年 12 月に第 2 回術後感染予防委員会を開いて中間解析を行い、調査終了後の 1995 年 4 月の 2 次解析を経たうえで、1995 年 6 月の第 43 回日本化学療法学会総会の席上、術後感染予防委員会として中間報告を行った。

この第 1 次全国調査では、胃癌胃全摘 128 例、直腸癌 117 例の登録があり、術後感染症がそれぞれ 33.5 % と 21.7 % に発症した。

統計解析上、

- ①症例数の蓄積がさらに必要であること
- ②特に直腸癌症例における colon preparation の施設間格差が著しいこと
- ③検査項目の施行頻度が低いことが、改めて問題点として指摘された。

その結果、第 2 次全国調査を 1996 年 1 月から 6 月まで追加して実施することになった。

この間、胃癌胃全摘症例に限定し、委員長の施設を中心に、同様の内容で和歌山県の外科 13 施設による術後感染

発症阻止のための抗菌薬投与症例調査を併せて実施し、一般病院における実施可能性を追証した。

その結果、1995年12月より1996年11月までに胃癌胃全摘176例、直腸癌173例が集積でき、それらの解析を行った。

### 3) 術後感染症ファジイ診断システムの開発

術後感染予防を目的とした抗菌薬の臨床評価法の設定は、感染症の治療薬の評価法とは異なり、手術侵襲の多寡や周術期の管理法にも大きな影響を受け、従来の統計学的手法を用いた解析方法から脱却して、委員会としては、全く新しい立場で考える必要があった。

そこで、1995年5月より、新たに関西医科大学数学教室有田清三郎教授に委員を委嘱し、和歌山県立医科大学第2外科術後感染予防委員会事務局と共同で、術後感染症のファジイ理論を応用した早期診断システムの構築を胃癌手術例を中心に開始した。

この早期診断システムは、術後感染症の発症予知といわゆる「予防的抗菌薬」の効果判定を術後4日目までに行うことを目的とし、Macintosh版およびWindows版のパソコンソフトとして、全国消化器外科施設に1997年末を目処として有料配布する予定である。

(馬庭芳朗)

## 2. わが国におけるいわゆる「術後感染予防抗菌薬」の現状

外科領域における抗菌薬の使用状況を検討すると、その半数以上が明瞭な感染を有さない周術期の患者に投与され、いわゆる「術後感染予防投与」といわれる範疇に入る。外科手術後の感染は手術成績を左右する極めて重大な合併症であり、これを防止するために種々の工夫が行われてきた。抗菌薬の予防投与もそのひとつである。

わが国では、手術を手術時における細菌による汚染の程度により、無菌手術、準無菌手術、汚染手術と3段階に分けているが、無菌手術といえども手術野は細菌に汚染されており、「術後感染予防投与というのは細菌がないのに抗菌薬を投与している」と誤解を受けるために、炎症所見が明確でない潜在性感染症の発症阻止とすべきであるという意見<sup>1)</sup>もある。

しかし、近年の著しい抗菌薬の進歩にもかかわらず、汚染手術では術後感染から敗血症へと進展する場合も少なからずあり、無菌手術においてさえも数%の術後感染が発症し、患者のquality of lifeを損なっているのも事実である。

一方、術後感染予防投与抗菌薬として第3世代セフェム系薬を多用したがために、methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) のような多剤耐性菌の院内感染を助長したという考えもあり、実際に「わが国でどのような術後感染予防投与がなされてきたか」について明らかにすることは極めて重要である。

いわゆる「術後感染予防」に関するわが国の現状と問題点を明らかにするために、すでに報告されている文献を中心に解析を行った。

### 1. 術後感染予防抗菌薬投与は必要か?

抗菌薬が開発された当初から、1950年代に、Mckinrick<sup>2)</sup>、Pulski<sup>3)</sup>、Sanchez-Ubeda<sup>4)</sup>らにより、対照薬としてプラセボを用いて検討された。しかし、抗菌薬の予防投与の有用性は証明されなかった。それは、投与開始時期が適切でなかったとする説が強い<sup>5)</sup>。

1980年になって、Guglielmoら<sup>6)</sup>は多くの文献の分析から、抗菌薬が正しい時期に投与され、かつ、prospective controlled randomized testであることなどの条件を満たす報告について検討を行い、有用性のあるものと、有用性の証明できないものに分けている。

有用性のあるものとして、① colorectal surgery, ② vaginal hysterectomy, ③ laryngeal and oropharyngeal resection for carcinoma, ④ハイリスクのgastroduodenal or biliary surgeryと、無菌手術では⑤ cardiac surgery, ⑥ vascular procedures, ⑦ orthopedic surgery with placement of prosthesesなどをあげている。さらに、術後感染予防抗菌薬を投与する『患者の条件』として、①手術創感染のハイリスク群である手術創の細菌汚染の多いもの、②手術時間2時間を越えるもの、③腹部手術であるもの、④患者が3疾患以上の併存疾患をもっているものなどを考慮し、術後感染予防抗菌薬の投与を選択すべきであるという。

このような考え方に基づいて、各種の臨床的な検討から、「宿主の状態、手術の種類など種々の条件を設定し、抗菌薬を予防投与すべき手術患者を定めて予防投与の標準化」を行っている報告<sup>7,8)</sup>が外国にはある。

1990年代になって、無菌手術の代表であるヘルニア修復術や乳房の手術においても、予防投与抗菌薬の投与は効果があったという報告<sup>9,10)</sup>が出現し、「短時間の細菌汚染の少ない無菌手術においても抗菌薬が予防的に投与され、術後感染防止効果が期待できる」場合があり、標準化が行われているものの、欧米でもすべてが画一的には投与されてはいないのが現状であろう。

ただし、術後感染予防のための抗菌薬の有用性については、単に投与群に感染発症率が低かったという論点のみでなく、言い替えれば、術後感染の発症を抑えるかどうかのみでなく、使用された予防的抗菌薬と術後感染が起こったがために治療に要した費用を比較するという cost benefit の立場でも、論じられなければならない。

わが国では、予防投与抗菌薬の有用性をプラセボを置いて検討した報告は極めて稀である。

乳腺の手術において、術後感染のリスクの低い群では抗菌薬の投与は術後感染率と関連せず、一律に乳腺手術について術後感染予防抗菌薬の投与は必要ないという報告<sup>11)</sup>もある。

消化器外科では、坂部ら<sup>12,13)</sup>が胃切除術、胆嚢摘出術 131 例を対象に、65 歳以下で、宿主条件のよい症例を選んで、ampicillin (ABPC) 1 g とプラセボ投与の比較対照試験を行った結果、surgical site infection が投与群 3.0 %、プラセボ群 13.8 %、遠隔部位手術感染（呼吸器感染、尿路感染、その他）が投与群 3.0 %、プラセボ群 9.2 % と、術後感染予防抗菌薬投与は有意に感染が少なかったと報告し、抗菌薬予防投与の意義を主張している。

このほか、わが国ではほとんど比較試験は行われていない。その理由は、『細菌汚染があり、その汚染菌に対して抗菌力を有する抗菌薬を正しい時期に投与すれば理論的には感染発症が阻止できるはずであるのに、プラセボを置いて検討することは患者に対して明らかにデメリットである』という意識が働いていることは否めない。

もう 1 つ、わが国と欧米の考え方の違いがある。わが国では、術後感染とは、手術創に関連した部位の感染のみでなく、創外感染、すなわち、術後呼吸器感染、尿路感染、場合によっては術後に行った高カロリー輸液ラインの感染である中心静脈カテーテル感染も含めて術後感染と考え、これらのすべての感染発症阻止を目的として抗菌薬を投与するという概念で理解されている。一方、欧米では、術後感染予防抗菌薬の効果を多くは「手術創感染のみの防止効果で評価している」点である。

わが国において、現在、無菌手術を含めてほとんどすべての手術に予防投与の効果の有無についての比較対照試験が大規模に行われることなく、術後感染防止を目的として抗菌薬が投与されている。実際に主治医になると、患者が 100 % 治って帰ることが要求され、「なぜ治らなかったのか」、「もっと良い薬があったのではないか」といわれることに対して、「抗菌薬を十二分量投与して対応している」というのが実状である。したがって、術後感染予防抗菌薬の投与を『ガイドラインと称して抗菌薬の薬品名を羅列して制限するよりも、いかに合理的に投与するかを指導すべきである』という意見が、術後感染症に関心を有する指導的外科医の意見として述べられている<sup>1)</sup>。

## 2. 術後感染予防抗菌薬選択の原則

術後感染予防抗菌薬選択の原則として、わが国の報告をみると、品川<sup>14)</sup>、谷村<sup>1)</sup>、石引<sup>15)</sup>、炭山<sup>16)</sup>、岩井<sup>17)</sup>、横山<sup>18)</sup>らの考え方はほぼ類似しており、その基本は次の通りである。

1) 汚染菌に対して充分抗菌力を有する薬剤を選択する。たとえば、消化管では常在細菌叢を形成する細菌のうち、汚染菌数として多いグラム陰性桿菌を対象とする。

2) 手術対象の組織・臓器において、充分汚染菌の発育を阻止しうる濃度が得られるものを選択する。

3) 宿主に手術侵襲が加わるのであるから、副作用の発現しにくい薬剤、または副作用が出現しても対応の容易な薬剤を選択する。

4) 術後感染が発症し、予防的投与抗菌薬に耐性の細菌が検出されても対応できる薬剤を残しておくこと。

5) 常在細菌叢を乱すことが少なく、菌交代現象を起こしにくい薬剤、耐性菌の出現しにくい薬剤を選択する、などである。

欧米でも、Slama<sup>5)</sup>は、外科領域における抗菌薬予防投与の原則を、多くの比較試験の検討から、次のように規定している。

1) Benefit must exceed prophylaxis. Minimize high rate infection. Avoid disastrous infection, eg, total hip replacement.

2) Effective regimen. Must be active against expected pathogen. Safe. Inexpensive. Desirable pharmacologic properties.

3) Must have therapeutic level in tissue at time of operation. Begin preoperatively. Parenteral (except col-orectal surgery). Adequate doses.

4) Prolonged use in postoperative period unwarranted.

また、Meakins<sup>19)</sup>は、創感染防止のための予防投与抗菌薬の原則を次のように考えている。

1) Select antibiotic effective against likely pathogens. Single-agent prophylaxis almost always effective. Half-life must be long enough to maintain adequate tissue levels throughout the operation.

2) Give single dose equal to a full therapeutic dose intravenously immediately before skin incision. Give a second dose only if the procedure last longer than 3 hr or twice the half-life of the antibiotic. Postoperative doses are generally unnecessary and are not warranted beyond 24 hr.

欧米では、多くの術後感染の検討が創感染を対象として行われており、術後創感染防止策として抗菌薬投与が考えられているものが多い。また、経済的な問題も加味されていること、投与開始時期が明確に述べられていること、投与間隔、投与終了時期まで言及されている。

わが国では、予防的投与抗菌薬の対象菌種として、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* 場合によって *Bacteroides fragilis* (下部消化管手術時) など強毒菌、または創面の汚染菌として多いものを対象とすべきという意見<sup>14)</sup>はあるものの、投与開始時期、投与間隔、また投与期間についてはほとんど述べられていない。その理由は、比較対照試験の症例が統計学的解析にはとても耐えられないほど極端に少ないことが原因だけではなく、術後感染症に対するわが国と欧米の基本的な考え方の差異(わが国では、術後感染には呼吸器感染、尿路感染など創外感染まで予防するという考えがある)も大きな理由と考えられる。

### 3. 術後感染予防抗菌薬の投与経路

予防的抗菌薬の投与経路としては、全身的投与と局所投与がある。

1980年代には、局所投与でも創感染防止には効果があるという報告<sup>20,21)</sup>もあった。Bergaminiら<sup>22)</sup>の実験的検討では局所投与より、全身投与のほうがより創感染率は低下し、局所・全身の両者を併用すると、さらに創感染率を低下させると報告している。

このような実験結果から、欧米では、予防的抗菌薬投与の原則でも述べられているが、経静脈投与が推奨されている。

わが国の報告をみると、局所投与に関する報告が少ない。無菌小手術で創感染防止に局所投与が有効であったとする報告<sup>23)</sup>や、胃切除・胆嚢摘出術で術中局所投与を行って有効であったという報告<sup>24)</sup>がみられるが、いずれも比較対照試験を行っていない。

児玉ら<sup>25)</sup>は、術中における腹腔内投与抗菌薬の体内動態を検討し、投与早期には高い局所濃度を得られるが、投与後4-6時間すると全身投与と同等の局所濃度を示し、濃度よりも細菌との有効濃度の接触時間が菌の発育阻止に関連するβラクタム薬では全身投与以上の効果は期待できないと指摘している。また、腹腔内では、局所に投与された薬剤に起因する腸管の癒着、筋弛緩薬や麻酔薬との併用時におけるアミノ配糖体系抗菌薬の神経・筋ブロック作用などを問題としている。

本来、局所投与と全身投与の有効性を論じるためには、投与経路別の抗菌薬の体内動態、臨床的有效性、副作用を検討しなければならないが、この点を検討した優れた報告<sup>26,27,28)</sup>はあるが、なお少数である。

現在、わが国における術後感染予防抗菌薬はほとんどの症例において全身投与が行われており、局所投与の適応については、術中の体内動態も含めて、今後、改めて検討することが望まれる。

### 4. 術後感染予防抗菌薬の投与開始時期

1961年、Burke<sup>29)</sup>は術後感染予防投与抗菌薬の投与時期について画期的な実験を行った。その内容は、「細菌(*S. aureus*)による創汚染が起こって3時間以上経過してしまうと抗菌薬(penicillin)を投与しても感染発症予防効果はない」とするものである。

1980年代までに、欧米では、Alexander and Altemeier<sup>30)</sup>、Shapiro<sup>31)</sup>、Bartlett<sup>32)</sup>などが、抗菌薬を術前に投与することが効果的であると報告し、Classenら<sup>33)</sup>は、1992年に、大規模のclean contaminatedの手術症例の検討から、執刀後2時間以内に抗菌薬を投与するのが最もよく、この基準に合わない投与方法では術後創感染が有意に高いこと、また41%の患者には適正な時期に抗菌薬が投与されていないと報告している。

一方、わが国の現状をみると、1994年、第43回日本消化器外科学会のシンポジウムにおいて日本外科学会認定施設に対するアンケート調査<sup>34)</sup>の結果、「術中に抗菌薬の投与を行いますか」という設問に295施設中114施設、38.6%が行っている」と答えているのみであり、いまなお、半数以上が適切な時期に術後感染予防抗菌薬の投与が行われていない可能性がある。



1989年、石引ら<sup>35)</sup>は、外科感染症に関心を持つ全国6大学の共同研究として、術後創感染症について調査し、術中に抗菌薬が投与された症例は64.8%と報告している。この数字は、欧米と比較しても術後感染予防抗菌薬の適正投与時期の比率としては低くない。

わが国で、術中投与と術後投与の創汚染菌に及ぼす影響を検討した研究として、小長ら<sup>36)</sup>は、消化器外科手術において術中投与は有意に術後投与(術中には投与していない症例)に比較して、汚染菌の検出率が低いと報告し、溝手ら<sup>37)</sup>は消化管手術において抗菌薬(CMZ)の術中投与は術後投与より有意に術後感染が少なかったと報告している。

いずれにしても、術後感染予防抗菌薬は適正な時期に投与されるべきものと考えられ、今後の術後感染防止のための抗菌薬の比較対照試験では適正な投与時期を設定して行うことが望まれる。

## 5. 術後感染予防抗菌薬の選択

「どのような抗菌薬がどのような手術に選択されているのか?」について考察してみよう。

理想的には、術後感染を起こしうるすべての細菌を通常投与量で抑制しうる抗菌力を有する薬剤を選択すれば術後感染の発症率は極めて低率となるはずであるが、実際に、そのような薬剤は存在せず、有効性と随伴有害事象などの観点から術後感染を起こしやすい細菌を目標にするのが妥当と考えられる。

石引ら<sup>35)</sup>の1986、1987年の調査によると、胃切除術では第3世代セフェム系薬30.3%、ペニシリン系薬21.5%、併用20.6%、第2世代セフェム系薬18.6%、胆嚢摘出術で第3世代セフェム系薬31.2%、第2世代セフェム系薬43.5%、ペニシリン系薬12.4%、大腸切除では第3世代セフェム系薬65.3%、第2世代セフェム系薬の10%が選択されていた。

一方、MRSAの院内感染が多発した1990年代前半には、予防的に投与された第3世代セフェム系薬がMRSA多発の原因という報告が相次いだ<sup>38), 39), 40), 41), 42), 43)</sup>。

このMRSA院内感染の多発が術後感染予防と抗菌薬の選択に大きく影響を及ぼし、「どのような抗菌スペクトルを有する抗菌薬を選択するか」について、改めて検討が行われた。第43回日本消化器外科学会シンポジウムにおいて行ったアンケート調査340施設からの回答では、術後感染予防抗菌薬としてMRSAの院内感染多発後第3世代セフェム系薬の使用が減少したと答えた施設が229施設中の73.9%に、第1世代セフェム系薬の使用頻度が増えたことと答えた施設が299施設中47.2%あり、術後感染予防として投与する抗菌薬の抗菌スペクトルが変わりつつある。

品川ら<sup>44)</sup>は、消化器外科待機手術について第3世代セフェム系薬と第2世代セフェム系薬を予防投与した症例の術後感染症の発症率を比較し、手術部位に関連した術後感染症は第3世代セフェム系薬を用いた症例で低率であったと報告し、菊池<sup>45)</sup>は、胃癌と大腸癌切除例を対象として、第1世代セフェム系薬(cephalothin, CET)と第2世代セフェム系薬(CMZ)を予防投与した症例における術後感染症の発症率を比較し、術後感染は第1世代セフェム系薬で有意に高かったと報告し、抗菌スペクトルの広さと抗菌力の強さが術後感染の発症に関与する可能性がある結果を示した。

胆道系手術後の感染予防では、第2世代セフェム系薬(CTM)と第3世代セフェム系薬(cefuzonam, CZON)を用いた場合に差異がなかったとする報告<sup>46)</sup>や、胃癌と大腸癌について、retrospectiveに、第1世代(CEZ)、第2世代(CTM, CMZ)、第3世代(ceftizoxime, CZX, latamoxef, LMOX)、第3世代とアミノグリコシド系抗菌薬の併用(CZX, LMOXとdibekacin, DKB, amikacin, AMKの併用)に分けて、術後感染症の発症率を比較した場合、術後感染率には差異がなく、逆に第1世代、第2世代セフェム系薬でMRSA検出率が低率であったという報告<sup>47)</sup>もある。

さらに、術後感染予防抗菌薬として、藤ら<sup>48)</sup>は、食道癌手術では広域ペニシリン系薬または第1世代セフェム系薬、古川ら<sup>49)</sup>は、胃切除術では広域ペニシリン系薬、第1世代または第2世代セフェム系薬、小柳ら<sup>50)</sup>は、大腸手術でも同様に広域ペニシリン系薬、第1世代または第2世代セフェム系薬が望ましいと報告している。いずれも第3世代のような抗菌スペクトルが広く、*S. aureus*に比較的抗菌力の弱い薬剤は術後MRSA感染症が多発するために望ましくないと述べている。

一方、谷村ら<sup>51)</sup>は、胆道系の手術においては胆汁中および組織内移行が良好であること、 $\beta$ ラクタマーゼに安定であること、予想される分離菌に対して良好な抗菌性を有することをあげ、胆道再建を伴うような大きな侵襲の手術では第3世代セフェム系薬や $\beta$ ラクタマーゼ阻害薬との合剤、カルバペネム系薬の投与も適応となると述べ、また、久保ら<sup>52)</sup>は、肝切除術においてカルバペネム系薬を投与すると他の薬剤(FMOX)と比較して術後の血中IL-6値が低値であったこと、術後感染が少なかったことから、カルバペネム系薬の短期投与もよい方法と述べている。

術後感染予防抗菌薬の選択において、本来は術後感染はsurgical siteの汚染菌が術後感染原因菌となる確率は高

い<sup>53)</sup>のであるが、汚染菌すべてを対象にした抗菌スペクトルを有する抗菌薬を選択するのではなく、「菌交代現象によって院内に耐性菌が増加することになるので、抗菌スペクトルの狭い抗菌薬を選択すべきであり、また抗菌スペクトルの狭い薬剤を選択しても術後感染率に大きな差異はない」という考え方と、「手術対象臓器の術後感染菌を検討し、感染発症時の重篤性を考慮すれば、術後感染菌に充分抗菌力を有する抗菌薬を選択する」という考え方、また「手術という侵襲によるサイトカインの変動を検討し、より炎症性サイトカインの遊離が少なく（侵襲を軽減するという意味において）、かつ術後感染率の出来るだけ少ない薬剤を選択する」という考え方などいろいろの立場で抗菌薬の選択を論じられている。

このようにいまなお術後感染予防抗菌薬の選択そのものに関しても諸説があり、術後感染予防抗菌薬として①手術対象臓器、②手術術式、③手術時間、④宿主の感染防御機能、⑤手術時の細菌汚染の菌種と菌数などを評価して、抗菌スペクトルはどの程度のものが、有効性の面からみて、また耐性菌の選択や薬剤関連性腸炎の発生状況などの随伴有害事象副現象の面からみて妥当であるのかについて、比較対象試験によって検討することが、今後、是非必要と考える。

## 6. 術後感染予防抗菌薬の投与期間

「術後感染予防抗菌薬はいつまで投与するのか」という問題がある。品川ら<sup>54)</sup>は、消化管手術において抗菌薬を一定にして、術後4日間投与群と7日間投与群に分けて術後感染症の発症率を比較し、術後感染率に差異がなかったと報告し、術後感染予防抗菌薬の投与期間は4日以内でよいとしている。

石引らの検討<sup>55)</sup>でも、ヘルニア手術、胃切除術、胆嚢摘出術、大腸手術において、それぞれ最多投与日数は、ヘルニア1日、胃切除術4日、胆嚢摘出術3日、大腸手術8日であったが、予防投与と抗菌薬の投与日数と術後創感染率に差異がなかったと報告している。

もちろん、細菌汚染の程度、手術侵襲の大きさなどにより適正な術後感染予防抗菌薬の投与期間は設定されなければならないが、術後感染予防抗菌薬を長く投与することによって術後感染の発症が防止されるわけではないことを示している。

しかし、第43回日本消化器外科学会シンポジウムのアンケート調査<sup>34)</sup>では、術後感染予防抗菌薬の投与期間の最頻値は、食道切除術で6-9日、胃切除術で5日、胆石症手術で6-9日、腹会陰直腸切除術（マイルズ手術）で10日以上、低位前方切除で6-9日、膵・肝手術で6-9日と、比較的長期間にわたって投与されている。

欧米においても、術後感染予防抗菌薬の投与期間は短期間で、特に術後創感染の防止には1日以上投与は効果がないとされているが、現在でもなお、一般的には3-5日の投与がなされている<sup>5)</sup>。その理由として、second wound infection防止のために外科医が使用しているもので、この感染は、呼吸器や尿路感染巣由来の細菌によって起こり、その頻度は少ないにもかかわらず、比較的長い期間使用されていると述べられている。欧米の検討は術後創感染のみを対象にした検討であり、わが国のように呼吸器感染と尿路感染など創外感染も含めた術後感染防止のための抗菌薬という考え方と、投与期間に差異があるのは当然と考えられる。

なぜ術後感染予防抗菌薬を長く続けても効果が認められないのかについて、「術後感染から分離される細菌の70%以上が予防投与抗菌薬に対して感受性がないため<sup>55)</sup>、術後感染が起これば抗菌薬の変更が必要であり、同一の術後感染予防抗菌薬を投与し続けることは意味がない」という意見が一般的である。

それでは、術後感染予防抗菌薬の中止または変更の基準をいかに定めるかが大きな問題となる。

この点に関して、横山ら<sup>56)</sup>は、消化器外科各種手術における手術侵襲による生体の反応を検討し、術後早期には一般的に感染症の指標とされる白血球数、CRP、赤沈、発熱などは手術侵襲の影響を受けるため、これらを用いて術後感染発症の有無を判定することは不可能であると述べ、冠動脈バイパス手術でも同様であると、根本ら<sup>57)</sup>は述べている。

品川ら<sup>34)</sup>は、消化管手術において術後感染群と非感染群を比較し、術後3日目に37.5度以上の発熱、脈拍数90/min以上、白血球数12,000/mm<sup>3</sup>以上の群で感染発症が認められ、これ以下の群では感染が発症しなかったため、術後3日目にこの基準を越える症例では予防投与抗菌薬を治療抗菌薬に変更し、この基準以下の症例では抗菌薬を中止するのが良いと述べている。

また、谷村ら<sup>58)</sup>は術前の宿主因子や手術因子、術後の発熱のパターン、白血球分画を用いてファジー理論を応用した術後感染症早期診断システムを開発中である。このシステムによると、術後感染の発症の予測率は90%を超えており、このシステムが普及すれば、抗菌薬の中止と変更の基準が規定できるものと期待している。

術後感染予防抗菌薬の投与期間は、もちろん、侵襲の大きさによっても変える必要があり、谷村ら<sup>51)</sup>は、腹腔鏡下胆嚢摘出術では1回のみ、胆嚢摘出術では術当日のみで十分であると述べている。

したがって『各種の手術について投与薬剤を設定し、投与期間別による術後感染発症率の検討と、術後感染発症の指標を検討し、術後感染予防抗菌薬の適正な投与期間を決定する』ことが、今後、耐性菌を増加させない意味においても、また、cost benefit の意味においても是非必要である。

(横山 隆, 岩井重富)

### 3. 術後感染症分離菌の変遷

#### a. 外科感染症分離菌研究会の資料

1982年から全国的に消化器外科領域を中心とする外科感染症からの分離菌とその薬剤感受性の調査<sup>1-13)</sup>を行ってきたので、術後感染症の分離菌の現状について明らかにしておく必要がある。

##### 1. 調査方法

9 大学病院とその関連施設において、入院患者のうち、主として消化器外科領域の感染症患者の病巣から検体を嫌気ポーターに採取し、東京総合臨床検査センター研究部に送付し、原因菌を分離・同定し、抗菌薬の薬剤感受性を日本化学療法学会標準法にて測定した。同一患者からの分離菌は初回のもののみを取り上げ、重複を避けた。

調査期間は1982年7月から1996年6月までである。

年度別で示しているが、各年度の調査期間は同年7月から翌年6月までである。すなわち、1995年度とは、1995年7月から1996年6月までの期間である。

術後感染の種類は、手術創感染が最も多く、腹腔内感染、胆道感染などであり、合計1,053症例あった。このうち、943例(98.6%)から細菌が分離された。

##### 2. 結果

##### 1) 術後感染症からの分離菌

1983年7月から1995年6月までにおける術後感染分離菌の変遷(図3a-1)を好気性菌と嫌気性菌およびグラム陽性菌と陰性菌に分けてみると、嫌気性菌分離率の増加傾向以外にはさほど大きな変化は読み取れない。しかし、個々の細菌についての分離頻度をみると、図3a-2のごとくである。

*Enterococcus faecalis* の分離頻度は、1987年度にピークとなったが、1988年度には著減した。しかし、再び増加傾向となり、1993年以降では分離頻度が一番高い菌種となった。

*S. aureus* の分離率は1984年度までは数%であったが、以後漸増し、1988年度より第1位の分離頻度となった。その後、1991年度でピークを示し、1992年度では半減した。

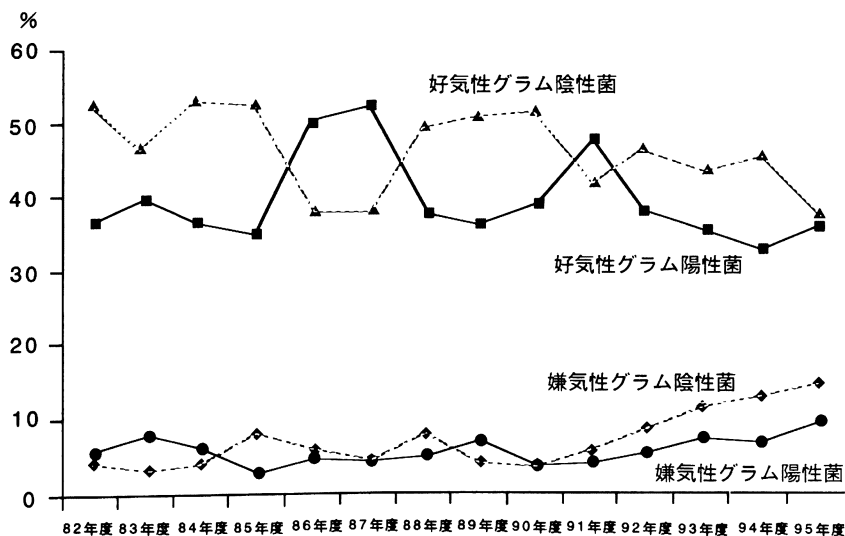


図3 a-1 術後感染症分離菌の変遷

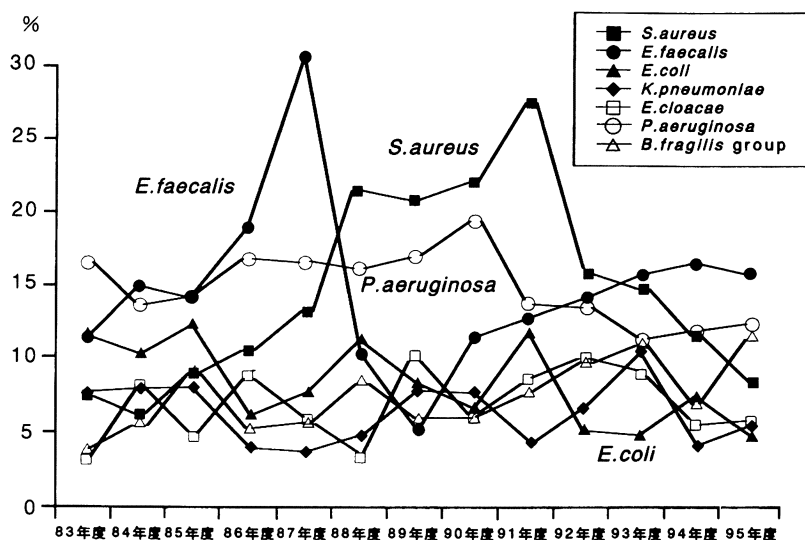


図 3 a-2 術後感染症分離菌の変遷

一方、*Pseudomonas aeruginosa* の分離頻度は 1980 年前半より 10 数 % の分離率であり、その後、大きな変動はない。

*E. coli* の分離率は調査期間中では 10 % 以下であった。

最近では、*E. faecalis* と *B. fragilis* の増加があり、MRSA を含む *S. aureus* の低下である。

### 2) 1995 年度の分離菌

一次感染症から 164 株、術後感染症から 202 株分離されたが、一次感染症では、術後感染症と比較し嫌気性のグラム陽性菌の分離率が高く、術後感染症では、好気性のグラム陽性菌の分離率が高かった (表 3a-1)。一次感染症から 9 株、術後感染症から 11 株の真菌が分離された。

好気性のグラム陽性菌については、一次感染症から 40 株、術後感染症から 74 株が分離されている。一次感染症から *S. aureus* の分離率が高く、術後感染症からは *E. faecalis* の分離頻度が高かった (表 3a-2)。

嫌気性のグラム陽性菌については、一次感染症では全部で 47 株分離されているが、術後感染症からは 20 株と少なかった (表 3a-3)。

好気性のグラム陰性菌については、一次感染症から 45 株分離されており、*E. coli* が 15 株と最も多く、次いで、*K. pneumoniae* (7 株)、*P. aeruginosa* (6 株) などであった (表 3a-4)。

一方、術後感染症からは、*P. aeruginosa* (21 株) の分離頻度が最も高く、次いで、*Enterobacter cloacae* (11 株)、*K. pneumoniae* (9 株)、*E. coli* (8 株) などであった。

嫌気性のグラム陰性菌をみると、一次感染症で 32 株であり、術後感染症の 31 株と同率であり、両者とも *B. fragilis* グループの分離頻度が高かった (表 3a-5)。

一次感染症では、術後感染症と比較して、嫌気性菌の分離頻度が高い。術後感染症では、*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* や *Pseudomonas* spp. の分離頻度が高かった (図 3a-3)。

### 3) 腹膜炎からの分離菌

過去 14 年間 (1982~1995 年度) における一次性腹膜炎 (内円) と術後腹膜炎 (外円) の分離菌を図 3a-4) に示

表 3 a-1. 1995 年度における外科感染症分離菌

分離菌の種類	感染症の種類		合計
	一次感染症	術後感染症	
好気性グラム陽性菌	40 (23.1%)	74 (34.7%)	114 (29.5%)
嫌気性グラム陽性菌	47 (27.2%)	20 (9.4%)	67 (17.4%)
好気性グラム陰性菌	45 (26.0%)	77 (36.1%)	122 (31.6%)
嫌気性グラム陰性菌	32 (18.5%)	31 (14.6%)	63 (16.3%)
真菌	9 (5.2%)	11 (5.2%)	20 (5.2%)
合計	173	213	386

表 3 a-2 1995 年度における外科感染症分離菌  
その 1 —好気性グラム陽性菌—

分離菌の種類	感染症の種類		合 計
	一次感染症	術後感染症	
<i>S. aureus</i>	9	15	24
CNS	4	13	17
<i>S. agalactiae</i>	1	1	2
<i>S. anginosus</i>	1	1	2
<i>S. oraris</i>	2	1	3
<i>Streptococcus</i> spp.	6	1	7
<i>E. faecalis</i>	5	28	33
<i>E. faecium</i>	1	8	9
<i>E. avium</i>	4	3	7
<i>E. casseliflavus</i>	3	1	4
<i>B. cereus</i>	1		1
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	2	4
<i>L. lactis</i>	1		1
合 計	40	74	114

CNS: Coagulase negative Staphylococci

表 3 a-3 1995 年度における外科感染症分離菌  
その 2 —嫌気性グラム陽性菌—

分離菌の種類	感染症の種類		合 計
	一次感染症	術後感染症	
<i>S. constellatus</i>	5	3	8
<i>S. intermedius</i> (Strept.)	5		5
<i>G. morbillorum</i>	3		3
<i>P. magnus</i>	2	3	5
<i>P. micros</i>	4	2	6
<i>P. prevotii</i>	6		6
<i>P. anaerobius</i>	3	2	5
<i>P. asaccharolyticus</i>	1	1	2
Other <i>Peptostreptococcus</i> spp.	1		1
<i>C. ramosum</i>	1		1
<i>Clostridium</i> spp.	3	1	4
<i>Lactobacillus</i> spp.	5	3	8
<i>E. lentum</i>	2		2
<i>Bifidobacterium</i> spp.	3		3
G (+) rods (anaerobic)	3	5	8
合 計	47	20	67

表 3 a-4 1995 年度における外科感染症分離菌  
その 3 —好気性グラム陰性菌—

分離菌の種類	感染症の種類		合 計
	一次感染症	術後感染症	
<i>E. coli</i>	15	8	23
<i>C. freundii</i>	2	4	6
<i>K. pneumoniae</i>	7	9	16
<i>K. oxytoca</i>	3	1	4
<i>E. cloacae</i>	1	11	12
<i>E. aerogenes</i>		4	4
<i>S. marcescens</i>		1	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2	4
<i>P. vulgaris</i>		3	3
<i>M. morgani</i>	3	2	5
<i>P. rettgeri</i>		1	1
<i>P. aeruginosa</i>	6	21	27
<i>B. cepacia</i>	1	1	2
<i>S. maltophilia</i>		2	2
<i>A. baumannii</i>		1	1
<i>S. putrefaciens</i>	1		1
(G)NF-GNR	1	1	2
<i>M. mucosa</i>		1	1
<i>A. hydrophilia</i>		1	1
<i>H. parainfluenzae</i>	3	3	6
合 計	45	77	122

表 3 a-5 1995 年度における外科感染症分離菌  
その 4 —嫌気性グラム陰性菌—

分離菌の種類	感染症の種類		合 計
	一次感染症	術後感染症	
<i>B. fragilis</i>	9	14	23
<i>B. distasonis</i>	1	2	3
<i>B. ovatus</i>	2	1	3
<i>B. thetaotaomicron</i>	3	3	6
<i>B. uniformis</i>	3	2	5
<i>Bacterioides</i> spp.	3	3	6
<i>P. intermedia</i>	2		2
<i>P. loscheii</i>	1		1
<i>P. oris</i>	1		1
<i>P. bivia</i>	2		2
<i>Prevotella</i> spp.	3		3
<i>Fusobacterium</i> spp.	1	1	2
<i>Veillonella</i> spp.	1	3	4
<i>E. corrodens</i>		2	2
合 計	32	31	63

した。

一次性腹膜炎では、*E. coli* の頻度が高くなり、次いで、グラム陰性と陽性の嫌気性菌、*Enterococcus* spp. の順であり、*P. aeruginosa* はわずか 5% であったが、術後の腹膜炎では、*Enterococcus* spp. (19%) に次いで、第 2 位の分離頻度 (13%) であった。

## 4) 胆道感染からの分離菌

過去 14 年間 (1982~1995 年度) における一次性胆道感染 (内円) と術後胆道感染 (外円) の分離菌を図 3a-5 に示した。

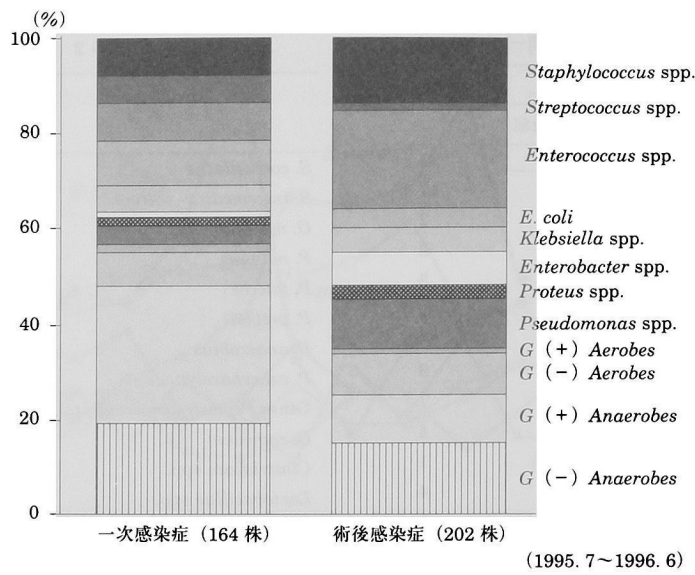


図 3 a-3 外科感染症分離菌分布

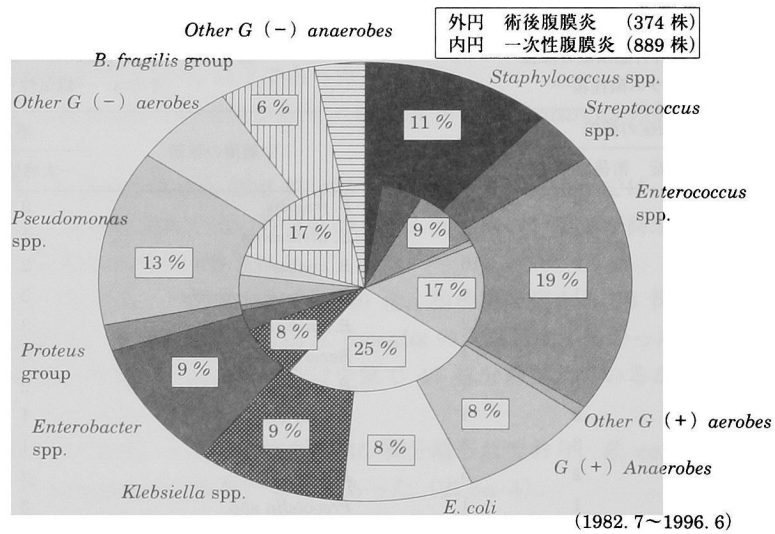


図 3 a-4 腹膜炎分離菌

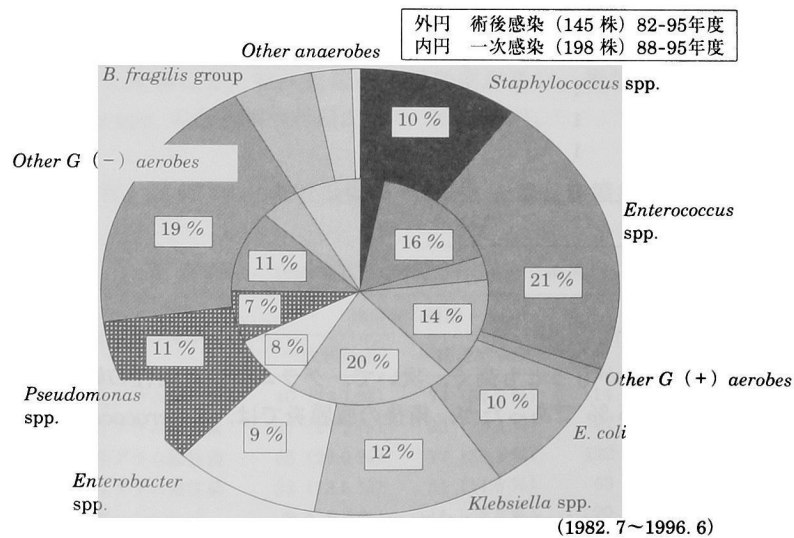


図 3 a-5 胆道感染症分離菌

一次性胆道感染では、*Klebsiella* spp. の頻度がもっとも高く、次いで、*E. coli* などの順であり、*P. aeruginosa* は7%の分離率であったが、術後の胆道感染では *Enterococcus* spp. (21%) の頻度がもっとも高く、次いで、*Klebsiella* spp. (12%)、*P. aeruginosa* (11%)、*E. coli* (10%) などであった。

#### 5) 患者背景因子と分離菌の特徴

##### ① 抗菌薬投与による変化

一次感染症では、抗菌薬投与前に84株が分離され、何らかの抗菌薬が投与された後に80株が分離された(図3a-6)。投与前ではグラム陽性とグラム陰性の嫌気性菌の分離頻度が高かったが、投与後では嫌気性菌の分離率は投与前と比較してやや低いが、全体としては最も分離率は高く、次いで、*Enterococcus* spp. や *Staphylococcus* spp. の分離頻度が高かった。

術後感染症では、抗菌薬投与前に64株が分離され、何らかの抗菌薬が投与された後に138株が分離された(図3a-7)。投与前では嫌気性菌をはじめと *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp. の分離頻度が高かったが、投与後では、*Enterococcus* spp. と *Pseudomonas* spp. の分離頻度が高かった。

##### ② 抵抗減弱因子と分離菌の特徴

一次感染症では、抵抗減弱要因のない症例から104株が分離され、要因のある症例から60株が分離された(図

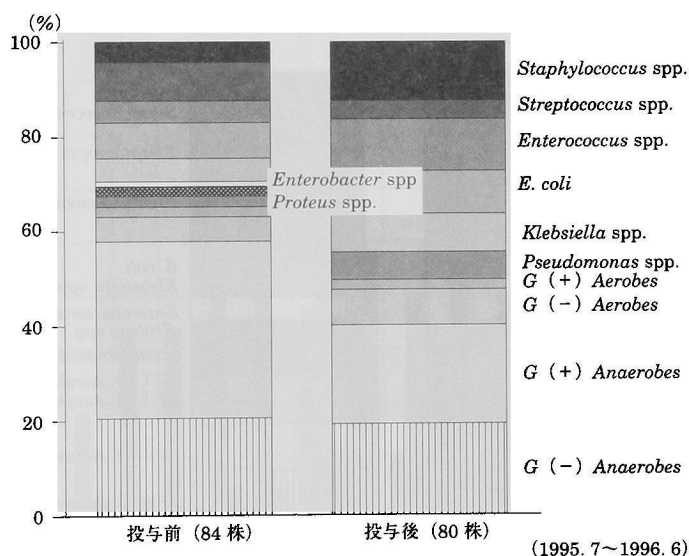


図3 a-6 抗菌薬投与前後の分離菌分布 (一次感染症)

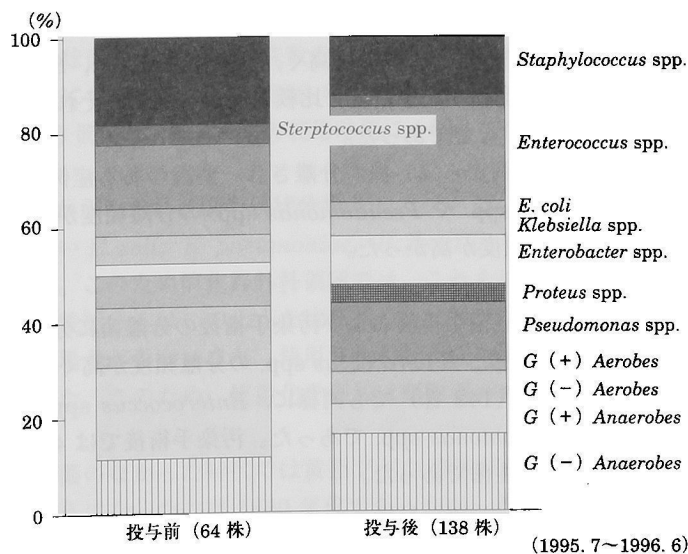


図3 a-7 抗菌薬投与前後の分離菌分布 (術後感染症)

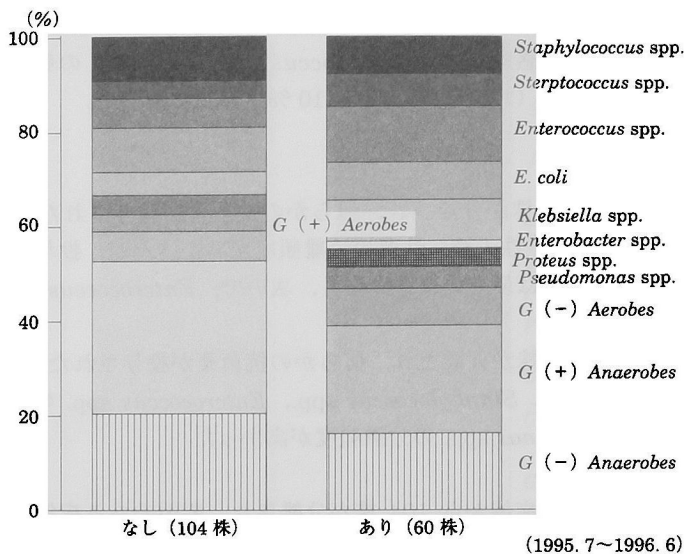


図 3 a-8 抵抗減弱要因有無別の分離菌分布 (一次感染症)

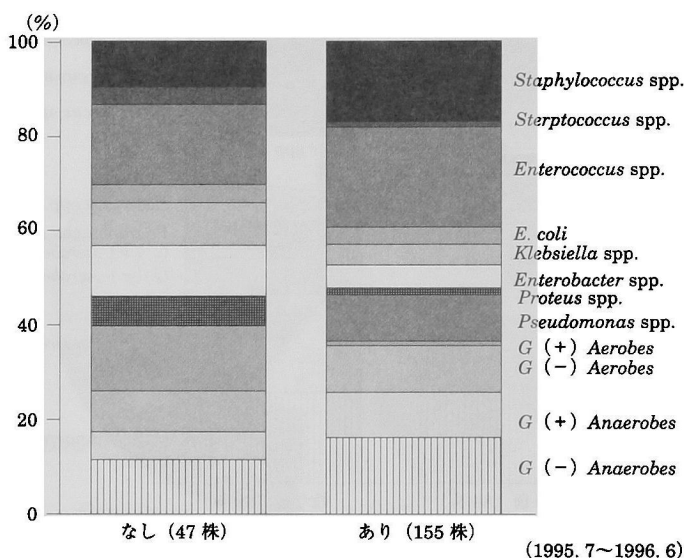


図 3 a-9 抵抗減弱要因有無別の分離菌分布 (術後感染症)

3a-8)。要因のない症例では嫌気性菌の分離頻度が圧倒的に高く、次いで、*E. coli*、*Staphylococcus spp.* の順であった。要因のある症例では嫌気性菌の分離頻度は一次感染症と比較し低かったが、それでも最多の分離率であり、次いで、*Enterococcus spp.*、*Streptococcus spp.* などであった。

術後感染症では、抵抗減弱要因のない症例から 47 株が分離され、要因のある症例から 155 株が分離された (図 3a-9)。要因のない症例では *Enterococcus spp.* や *Pseudomonas spp.* の分離頻度が高かったが、要因のある症例ではこれに加え *Staphylococcus spp.* の分離頻度が高かった。

### ③手術の分類と分離菌の特徴

術後感染症の分離菌を、無菌手術後、準無菌手術後および汚染手術後の分離菌に分けて検討した (図 3a-10)。無菌手術後 (11 株) では、*Staphylococcus spp.*、*Enterococcus spp.* の分離頻度が高く、以下、嫌気性菌と好気性のグラム陰性桿菌が続いていた。準無菌手術後 (142 株) でも同様に、*Enterococcus spp.* の分離頻度が最も高く、次いで、嫌気性菌 *Staphylococcus spp.*、*Pseudomonas spp.* であった。汚染手術後では 49 株が分離され、*Enterococcus spp.* の分離頻度が最も高く、次いで、嫌気性菌であった。

### 6) MRSA の変遷

MRSA と MSSA の分離株数の変遷を示した。1987 年度にて急激な増加がみられている (図 3a-11)。1987 年以降では、1992 年度を除き、MRSA の株数が methicillin-sensitive *staphylococcus aureus* (MSSA) より多い。



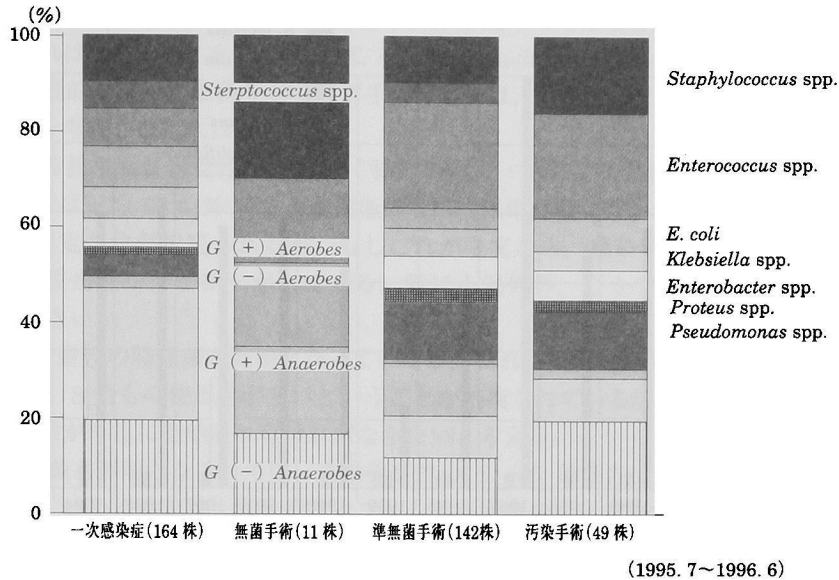


図 3 a-10 外科感染症分離菌分布

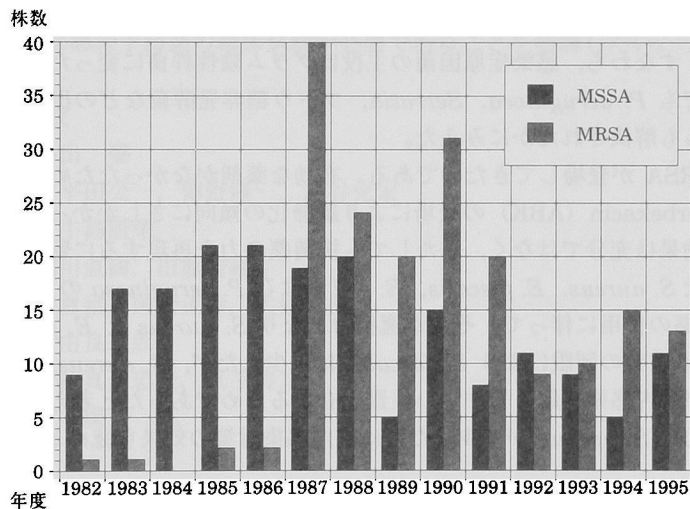


図 3 a-11 年度別の MRSA 分離株数

### 7) 腸球菌の変遷

*E. faecalis* をはじめとし、腸球菌 5 菌種の分離株数の返遷を図 3a-12 に示した。*E. faecalis* の分離株数をもっとも多いが、これらは 1987 年度にピークを示し、1989 年度ではもっとも分離株数が少なくなったが、その後、再び増加傾向を示した。ちょうど第 3 世代セフェム系薬の使用時期に一致して増加し、制限時期に一致して減少している。

### 3. 術後感染症からの分離菌からみたわが国の現状分析

腸内常在細菌として菌数が多い *E. coli*, *K. pneumoniae*, *B. fragilis* グループなどは、特に消化管の手術中に術野汚染を起こしやすい細菌である。このため消化器外科領域では、これらに対し有効な抗菌薬が広く術後感染予防として使用されている。しかし、術後感染症はこのような抗菌薬投与に抵抗して発症してくるものであり、原因菌は予防投与された抗菌薬に耐性であることが多い。また、使用される抗菌薬の種類もその時代によって異なるため、術後感染症原因菌は大きく変遷してきた。このため、抗菌化学療法は原因菌の動向とその薬剤感受性の変遷を十分に把握しつつ施行しなければならない。

術後感染症の原因菌は、抗菌薬のなかった時代では黄色ブドウ球菌が主体であった。ブドウ球菌 (*Staphylococcus*) の名称が細菌学に記載されるようになったのは 1880 年代であったが、ちょうどその時期には Billroth らが胃切除を始めた時期でもあり、術後感染症原因菌としてブドウ球菌はもっとも恐れられたものであった。その後、ペニシリンの臨床使用に伴い術後感染症は激減し、手術による死亡率は低下した。

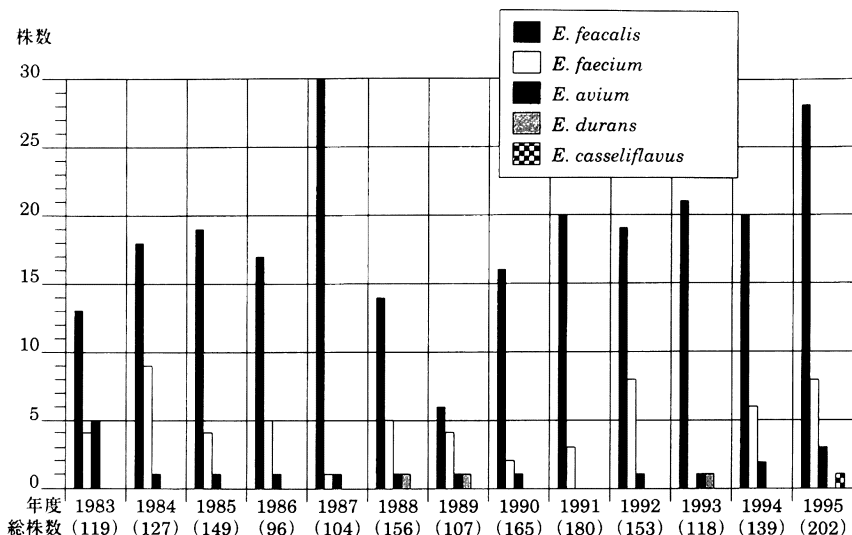


図 3 a-12 腸球菌の分離頻度 (術後感染症)

しかし、ペニシリンの開発により細菌と抗菌薬の戦いの歴史が始まったのである。ペニシリナーゼの産生菌の出現により院内感染が問題となったが、これも耐性ブドウ球菌に有効な薬剤あるいは第 1 世代セフェム系薬の登場により解決されたかにみえた。すなわち、感染症原因菌の主役はグラム陰性桿菌に変わったのである。

グラム陰性桿菌のなかでも *P. aeruginosa*, *Serratia*, ブドウ糖非発酵菌などの出現をみたが、次々と開発された新しい抗菌薬によりこれらも解決されたかにみえた。

しかし、この時期に MRSA が登場してきたのである。有効な薬剤がなかったため重大な問題となったが、これも vancomycin (VCM) や arbekacin (ABK) の登場により鎮静化の傾向にさしかかっている。院内感染対策も強力で押し進められたが、その効果は充分ではなく、またしても抗菌薬の力を再現するに留ったのである。

術後感染症から分離した *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* および *P. aeruginosa* の 4 菌種の変動を図 3a-13 に示した。第 3 世代セフェム系薬の使用に伴って、それが選択力となり *S. aureus* と *E. faecalis* は増加の傾向を示した。しかし、第 3 世代セフェム系薬の制限により *E. faecalis* は減少したが、*S. aureus* は増加の一途を示した。この理由としては、*S. aureus* が院内感染を起こしやすい性質を有するためであったと考えてよい。院内感染対策が強力で押し進められたが、結果的に *S. aureus* が減少したのは院内感染対策の効果も認めるが、ABK と VCM の臨床使用によるところが大きい。

術後の腹膜炎や胆道感染において、一次感染症原因菌として頻度の高い *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. などは、一般的に広く使用されるセフェム薬やペニシリン系薬に感受性があり消失する。しかし、*Enterococcus* spp., *P. aeruginosa* および MRSA を含む *S. aureus* は、多くがこれらの薬剤に耐性であり残存するため、分離頻度が高

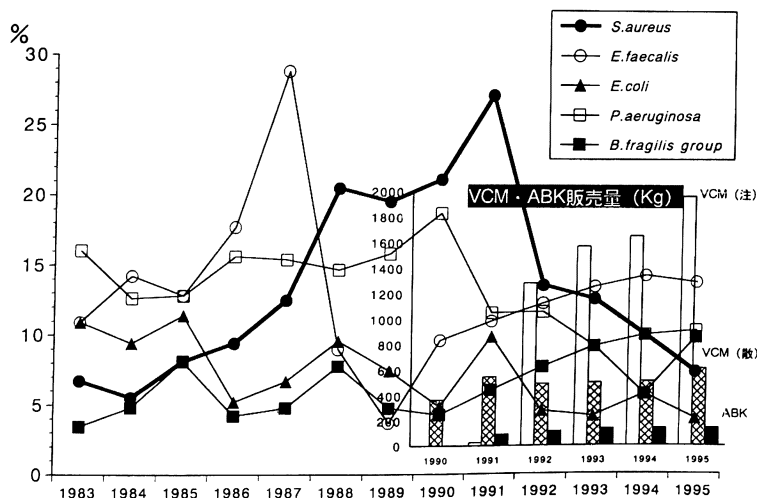


図 3 a-13 術後感染症分離菌の変遷

くなるのである。術後感染症分離菌の頻度より術後感染予防薬を選ぶのではなく、術中に汚染する可能性のある細菌を目標にして選ばなければならない。*S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *B. fragilis* グループなどが一般手術における代表的な術中汚染菌である。再手術などでは、これに加えて *Enterococcus* spp., *P. aeruginosa* および MRSA などを考慮しなければならない。

厚生省の委託事業である抗生物質感受性状況調査(平成7年度・上)によれば、大病院における黄色ブドウ球菌中に占める MRSA の割合は平均 63.4 % である。積極的な院内感染対策にもかかわらず、ここ数年大きな変動がみられていない。MRSA の定着化が想定されるが、もしこれが事実なら、感染予防として黄色ブドウ球菌に有効な VCM を選択することの妥当性が浮かび上がってくる。特に小児外科、なかでも小児を扱う循環器外科での術後 MRSA 感染症の問題は大きい。

一方、米国では、VCM 耐性の腸球菌が問題となっているが、これには術後感染予防として VCM が使用されてきたことを含み、わが国より 8 倍もの使用量が多いということが指摘されている。わが国においても、VCM も含めて術後感染予防薬の臨床試験が早急に開始されなければならないと考える。

MRSA 以外の薬剤耐性菌も問題となる。セフェム系薬耐性の *E. coli* の報告は多く、外科領域においても CEZ 耐性株<sup>13)</sup>は一割強、さらに、いわゆる第 2, 第 3 世代セフェム系薬耐性株もわずかではあるが存在している。これらの *E. coli* が産生する  $\beta$ -lactamase は変異の酵素、すなわち、extended spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs) であるとされている。*E. coli* は分離頻度の高い細菌であり、本菌の耐性化が増大することは重大な事態につながることになるので、今後とも注目していく必要が指摘される。同様に、カルバペネム耐性の *P. aeruginosa*, VCM 耐性の腸球菌およびペニシリン耐性肺炎球菌などがある。術後感染予防薬については保険診療上でも問題があり、腸内細菌叢の変動や耐性菌の問題も含めた大規模な感染予防薬の臨床試験が必要であることを強調したい。

(品川長夫)

#### 外科感染症分離菌研究会参加施設

名古屋市厚生院: 品川長夫, 小出 肇

札幌医科大学医学部第一外科: 平田公一, 傳野隆一, 向谷充宏

国立埼玉病院外科: 石引久弥, 牛島康栄

慶応義塾大学医学部救急部: 相川直樹, 田熊清継

日本大学医学部第三外科: 岩井重富, 国松正彦, 大塚一秀

松波総合病院消化器センター: 由良二郎

名古屋市立大学医学部第一外科: 真辺忠夫, 真下啓二

名古屋市緑市民病院外科: 石川 周

知多厚生病院外科: 水野 章

大阪市立大学医学部第二外科: 木下博明, 森本 健

藤井寺市民病院外科: 藤本幹夫

和歌山県立医科大学第二外科: 谷村 弘, 大西弘信, 坂口 聡, 堂西宏紀

岡山大学医学部第一外科: 折田薫三, 井上文之

中電病院外科: 淵本定儀

岡山済生会病院外科: 木村秀幸

国立岩国病院外科: 小長英二, 竹内仁司

広島大学医学部第一外科: 松浦雄一郎, 児玉 節

広島大学医学部総合診療部: 横山 隆, 檜山秀三

福岡大学医学部第一外科: 池田靖洋, 安波洋一

糸島医師会病院外科: 山本 博

東京総合臨床検査センター研究部: 出口浩一, 鈴木由美子, 田中節子, 石原理加, 深山成美, 小田清次

#### b. 下部消化管手術の術後手術野感染症

術後感染症は、優れた抗菌薬が使用できる今日でも高率に発生する合併症の一つであり、致命的な結果をもたらす場合もあるのみならず、医療費高騰の原因にもなっている。特に大腸内には多種の常在細菌が多数棲息しているため、術中にこれらの腸内細菌に手術野が汚染される機会が多く、術後手術野感染症が他の消化器手術に比較して多発する。

大腸手術の特殊性、術後感染症の原因菌、大腸内常在細菌の減少を目的とした術前 colon preparation としての経口抗菌薬投与の意義が問題となる。

### 1. 大腸手術の特殊性

大腸手術後には手術野感染症の発生が他の準無菌手術と比較してやや高頻度である。それは手術対象臓器である大腸内に多種の常在細菌が多数棲息しており、術中にこれらの腸内細菌に術野が汚染される機会が多いことによる。

大腸内細菌叢を構成する菌種としては、*E. coli*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Corynebacterium* が多く認められる<sup>1)</sup>。なかでも、病原性の高い好気性グラム陰性桿菌の菌量が多く、また、偏性嫌気性菌、特に *B. fragilis* は菌量が *E. coli* の  $10^2 \sim 10^3$  倍と多量で、 $\beta$ -lactamase を産生し、種々の  $\beta$ -lactam 薬を不活化する<sup>2)</sup>。

さらに、*E. coli* と *B. fragilis* の共存は互いの病原性に協力関係が認められている<sup>3), 6)</sup>。

また、癌などによる消化管狭窄が強度の場合には、大腸内の糞便を減少させる術前 colon preparation が有効となりやすく、また、イレウス治療のために術前より抗菌薬投与がなされることも多く、種々の先行抗菌薬に耐性の腸内細菌が残存する可能性があり、これらの菌による感染症が発症した場合には、治療が困難となることが多い。

炎症性腸疾患では、一般的にステロイドまたは免疫抑制薬が術前に長期にわたって投与されており、患者の感染抵抗力が低下していることが多く、*P. aeruginosa* や真菌、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌などの弱毒菌による日和見感染も稀ではない。

近年、術後管理の進歩に伴い、高齢者や種々の基礎疾患を有する患者、高度進行癌患者などの compromised host に対しても手術を施行できるようになってはきたが、このような症例においては、ひとたび感染症が発症すると、endotoxin shock, DIC, MOF へと移行しやすく、予後不良例も多いので、十分な感染予防対策と局所の感染免疫能を損なわない愛護的な手術操作が重要である。

### 2. 術後感染発症率の現況

大腸手術後の感染症は、手術創感染、腹腔内膿瘍、腹膜炎などの手術操作が直接及んだ部位の感染症と、術後肺炎などの呼吸器感染症、尿路感染症、カテーテル感染症などの手術操作の及んでいない部位の感染症、これら両者の感染症に続発する敗血症などの全身感染症がある。なかでも、重篤な術後合併症として、縫合不全による腹腔内膿瘍、腹膜炎およびそれに続発する敗血症などがある。

術後の手術野感染症の発症率としては、5~20%の報告が多いが<sup>7)~21)</sup>、これは、術前 colon preparation 法、手術式によってかなりの差があり、手術操作が下部大腸に及ぶに従い、感染率は高くなる。

最近の3年間の大腸切除術の術後創感染率は、右半結腸切除術、横行結腸切除術が3.1%、左半結腸切除術、S状結腸切除術が3.9%と低率であるのに対して、自動吻合器を使用した低位前方切除術が6.8%であり、腹会陰式直腸切断術およびハルトマン式直腸切除術では会陰創の感染を含めると12.7%と高率であった。

これは、下部大腸ほど菌数が多いことも一因であるが、自動吻合器を使用した吻合は、基本的には肛門より大腸内に挿入された吻合器の一部を腹腔内において大腸外に出して吻合するが、この際に手術野が汚染される機会が多いためであり、腹会陰式直腸切断術の症例は人工肛門を有することや、ハルトマン式直腸切除術ではそれに加えて高齢者、高度進行癌など感染に対する免疫力の低下した患者が多いことが主な原因と考えられる。

手術野以外の術後感染症では、術後肺炎の発症率は他の開腹術と差は認められなかったが、下部大腸手術後の尿道カテーテル長期留置例で細菌尿が多い傾向が認められたが、尿路感染症として症状が認められたのは少数例であった。

術後手術野感染症の分離菌は術前 colon preparation により大きな差異があるが、一般的には腸内細菌群のうち好気性グラム陰性桿菌である *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* と、偏性嫌気性菌の *B. fragilis* が主である。近年は好気性グラム陰性桿菌に対して抗菌力の優れた抗菌薬を予防投与する機会が多く、*Enterococcus* や MRSA が増加傾向にある。

術前に好気性グラム陰性桿菌を抑制する polymyxin B (PL-B) と偏性嫌気性菌を抑制する metronidazole を経口投与する colon preparation を施行している施設では、術後手術野感染症の原因菌は、*Enterococcus* と *P. aeruginosa* が主であった。

### 3. わが国における術前 colon preparation 法の歴史

大腸手術に際して術前に大腸内糞便量の減少を目的とした機械的 colon preparation が術後感染予防に有用である

表 3 b-1. 経口抗菌薬による術前腸管処置法

報告者	報告年	使用抗菌薬
Poth E J <sup>1)</sup>	1945	succinylsulfathiazole pthalylsulfathiazole
Nichols R L <sup>2)</sup>	1972	kanamycin neomycin pthalylsulfathiazole
Washington J A <sup>3)</sup>	1974	neomycin tetracycline
Goldring J <sup>4)</sup>	1975	kanamycin metronidazole
Willis A T <sup>5)</sup>	1977	metronidazole
Matheson D M <sup>6)</sup>	1978	neomycin metronidazole
Pollock A V <sup>7)</sup>	1978	pthalylsulfathiazole neomycin tetracycline
Nielsen M L <sup>8)</sup>	1978	gentamycin vancomycin mycostatin
Taylor S A <sup>9)</sup>	1979	metronidazole thalazole
Hunt P S <sup>10)</sup>	1979	thinidazole
小野成夫 <sup>11)</sup>	1981	kanamycin metronidazole
市橋秀仁 <sup>12)</sup>	1981	tobramycin clindamycin
小野成夫 <sup>13) - 15)</sup>	1981	polymyxin B metronidazole

ことは一般的に認められている。これには種々の方法があるが、それぞれ適応と禁忌があり、症例により最適な方法を選択すべきである。

術前に種々の抗菌薬を経口投与し、大腸内細菌を可及的に抑制させる処置が術後感染予防に有効であるという報告は多く<sup>7-21)</sup> (表 3b-1)、今回、術後感染予防委員会の直腸癌の全国調査においても、種々の抗菌薬が術前 colon preparation として経口投与されていたが、術後の術野感染率は、抗菌薬非投与の 23.1 % に対して、抗菌薬投与では 11.4 % と約 1/2 であった。

他の準無菌手術に比較して大腸手術後に創などの手術野感染症が高率に発生するのは、手術対象臓器である大腸内に多種の細菌が高濃度に存在するため、手術中に術野が腸内細菌で汚染される機会が多いことが原因と考えられる。

術後感染防止には、最大の汚染源である大腸内細菌を可及的に減少させることが望ましいと考えられる。これには種々の機械的処置による腸内糞便量の減少策が第 1 にあげられるが、第 2 の手段として術前の経口抗菌薬投与による腸管細菌の抑制手段が考えられる。しかし、抗菌薬の経口投与により腸管内を完全に無菌化することは臨床的には不可能であり、投与した抗菌薬に対して感受性の低い菌が残存し、その残存した耐性菌が術後感染症の原因菌となった場合には、その抗菌薬を全身投与しても治療効果は望めない。そのために術前に投与する抗菌薬の選択にあたっては、術中術後に感染予防を目的として全身投与する抗菌薬に対しての耐性菌が残存するのを避ける配慮が極めて重要と考えられ、適正な抗菌薬の選択が必要である。

大腸手術は手術対象臓器に極めて多種多量の病原性の高い細菌が棲息しているために、準無菌手術としては手術野の汚染度が高く、術後感染症の発症率も高い分野であり、術前、術中、術後の抗菌薬投与の重要性も極めて高い。ひとたび術後感染症が発症すると、患者の社会復帰が遅れるのみならず、医療費高騰の大きな原因ともなっている。このような観点からも、術前・術中・術後を通じて適正な抗菌薬の選択がなされることが最も重要と考える。

(小野成夫)

### c. 乳房切除術の術後創感染

乳癌の術後感染は感染が生命予後に重大な影響を与える消化器外科術後の感染とはかなり様相を異にしている。しかし、感染の病態が手術由来の炎症反応の全身化と細菌による生体の障害が併存していることに差はない。これらに対する予防や治療の目的は、一方は救命が主目的であるのに対して、他方は手術直前までの生活レベルの迅速復元である。両者ともに細菌性要因の排除がその目的にかなうものとする。

ここでは、体腔外手術の代表として、乳房切除術後のドレーンあるいは感染巣からの分離菌について、最近 11 年間の変遷を検討した。

#### 1. 方法

1985 年から 1995 年までの間に腋窩リンパ節郭清を含む全乳房切除術ないし四半乳房切除術を受け、ドレーンを挿入された例を対象に、抜去ドレーンからの分離菌と創感染を起こした例からの感染巣分離菌について検討した。ただし、感染ありと判断しても、明らかな創液、膿汁の貯留の認められないときには、穿刺切開による検体採取は行わなかった。創感染の判定は、創の 3 分の 2 以上を占める領域で発赤、発熱、圧痛の認められる場合とした。

#### 2. 結果

ドレーンからの分離菌の年次推移については表 3c-1 に示した。分離菌種についてみると、単一菌種で最も多いのは、*Staphylococcus epidermidis* で、次いで、*Pseudomonas cepacia*, *Achromobacter* spp., *Alcaligenes* spp. などグラム陰性ブドウ糖非発酵菌であった。年次的にこれらグラム陰性菌、なかでもブドウ糖非発酵菌は減少したが、*S. aureus* を含むグラム陰性菌には減少する傾向がみられない。

感染巣からの分離菌の年次推移については表 3c-2 に示した。*S. aureus* の分離頻度は圧倒的で次いで、*S. epidermidis*, *Achromobacter* spp., *P. cepacia* の順となっていた。最近、分離菌株数の減少がみられる。

ドレーンからの分離菌と感染巣からの分離菌の関係を示したのが表 3c-3 である。*S. aureus* では明らかに高い相関が認められるが、*Achromobacter* spp. で幾分の集積はみられるものの 3 株であったに過ぎない。

表 3c-1 乳房切除後ドレーン排液からの分離菌

検出菌	年											計
	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	5	9	4	1	2	2	3	1	2	0	32
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14	9	14	14	3	3	3	2	9	6	3	80
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
gamma-streptococci	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	4
<i>Streptococcus D group</i>	3	1	0	4	0	1	1	0	0	0	0	10
<i>Streptococcus</i> spp.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Corynebacterium</i> spp.	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	3
<i>Clostridium</i> spp.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Propionibacterium</i> spp.	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3
<i>Eubacterium</i> spp.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
<i>Peptococcus</i> spp.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>Serratia</i> spp.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2
<i>Pseudomonas cepacia</i>	10	11	11	12	2	5	0	1	0	0	0	52
<i>Pseudomonas</i> spp.	2	5	2	4	1	0	0	0	0	1	0	15
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	3
<i>Alcaligenes</i> spp.	12	14	7	0	0	0	0	0	0	0	0	33
<i>Achromobacter</i> spp.	0	0	8	14	7	13	1	0	0	0	0	43
Glucose-nonfermentatives	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Gram negative bacilli	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
<i>Candida</i> spp.	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
計	52	46	52	54	17	27	15	9	10	9	3	294

表 3 c-2 乳房切除後創感染の分離菌

原因菌	年											計
	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	0	1	3	3	2	2	2	3	0	18
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	1	0	2	0	0	2	1	2	0	0	8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Streptococcus</i> spp.	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>Propionibacterium acnes</i>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>Escherichia coli</i>	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Serratia</i> spp.	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Proteus morganii</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	4
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
<i>Alcaligenes</i> spp.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Achromobacter</i> spp.	1	0	0	0	2	4	0	0	0	0	0	7
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Bacteroides bivius</i>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
計	9	3	0	11	7	9	9	3	4	3	0	58

表 3 c-3 ドレーンからの分離菌と感染巣からの分離菌数

ドレーンからの分離菌	創感染からの分離菌																			計		
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Propionibacterium acnes</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Serratia</i> spp.	<i>Proteus morganii</i>	<i>Pseudomonas cepacia</i>	<i>Pseudomonas stutzeri</i>	<i>Alcaligenes</i> spp.	<i>Achromobacter</i> spp.		<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Bacteroides bivius</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	14
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	3	0	0	2	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	13
gamma-streptococci	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3
<i>Streptococcus</i> D group	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
<i>Streptococcus</i> spp.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Corynebacterium</i> spp.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Propionibacterium</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
<i>Eubacterium</i> spp.	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Peptococcus</i> spp.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5
<i>Pseudomonas</i> spp.	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	6
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
<i>Alcaligenes</i> spp.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	3
<i>Achromobacter</i> spp.	2	2	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	11
Glucose-nonfermentatives	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
計	16	13	0	0	5	0	3	1	0	4	0	2	0	0	2	7	1	0	8	2	3	67

### 3. 考 察

乳癌の外科治療は、現在でもそうであるように、生命予後の改善と局所制御である。しかし、外科治療が実現できる可能性と限界が大規模な比較試験<sup>1), 2)</sup>によって示されてより、適応や方法は大きく変わり、なお変貌を続けている。すなわち、客観的に評価可能な最善のものが求められ、実際に手術法自体が大きく変わってきた結果が、乳癌術後の創感染あるいは創治癒状況に反映されている。かつて、進行乳癌の予後改善を目的として動脈内抗癌剤投与を盛んに行ったが、創感染の頻度は明らかに上昇していた<sup>3)</sup>。当時、グラム陰性菌がかなりの頻度で分離されていることよりこれをカバーできる薬剤で、比較的遅い時期に感染がみられることより、長期投与の意義を検討した。しかし、ofloxacin (OFLX) を用いた場合、5日投与と10日投与で差を見いだすことはなかった<sup>4)</sup>。乳癌外科術後では特有の創治癒障害があり、これを如何に腫瘍の制御を損なうことなく改善するかが今後の問題であろう。

一時、大きな問題となった MRSA はわが国特有の学会事情と評される<sup>5)</sup>ように、必ずしも重大感染症を起こすことはなく、少なくとも乳癌外科領域では問題となっていない。

当初、細菌汚染は必至と考えられていたドレーンからの分離菌は留置期間の短縮とともに減少し、創感染の頻度も減少する傾向も明らかになった<sup>6)</sup>。

感染巣からの分離菌は、グラム陽性菌特に *Staphylococcus* 属が主流となっているが、使用している OFLX の効果なのか、グラム陰性菌の関与は極めて少なくなった。また、ドレーンからの分離菌は *S. aureus* を認めた場合に限って創感染に結びつくようであり、分離菌の判明時点での新たな予防投与が可能かどうかとも検討の余地がある。

(森本 健)

## 4. 術後感染予防抗菌薬投与症例全国調査成績

術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価法を設定するため、わが国における現状と問題点を調査した。

### 1. 方 法

1994年9月から1995年3月までを1次調査、1995年12月から1996年6月を2次調査として、それぞれ、全国37施設を対象に、主として、①術後抗菌薬の使用状況、②術後感染症の発症状況、③術前 colon preparation の施行状況、④周術期の細菌学的動向を調査した。

対象疾患は、胃癌胃全摘例と直腸癌切除例で、抗菌薬の投与方法は、いずれの疾患も2種類の指定抗菌薬から1薬剤を自由に選択し、術中に必ず1回以上の投与を行い、使用量は2~4g/日、投与期間は72時間以上、7日以内とした。抗菌薬は胃癌胃全摘例には CEZ または CTM、直腸癌切除例には CMZ または FMOX を術後感染予防委員会指定した。

### 2. 結 果

#### 1) 調査検討症例

全国37施設で、胃癌胃全摘176例、直腸癌切除173例の総数349症例を集計した。

調査票の回収状況は、胃癌胃全摘例では、10例以上調査できた施設は4施設、6例から9例が9施設、5例以下が22施設あった(図4-1)。直腸癌切除例では、10例以上調査できた施設は4施設、6例から9例が12施設、5例以下が18施設あった(図4-2)。

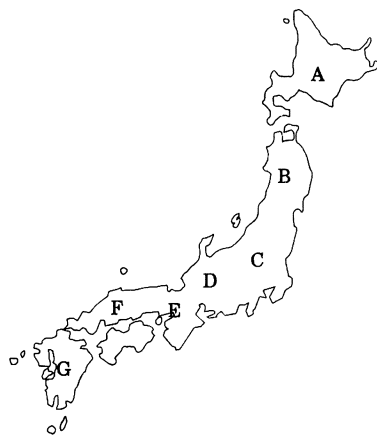
集計した症例の内訳は、胃癌胃全摘例は、CEZ投与83例、CTM投与93例、直腸癌切除例は、CMZ投与90例、FMOX投与83例で、ほぼ均等に分散した(表4-1)。

このうち、①調査規定違反の症例、②明確な縫合不全や術後腸閉塞、③指定抗菌薬終了後のドレーンの長期留置に起因する感染症などの術後合併症により、抗菌薬の評価が困難な症例を除外した。また、④第2の抗菌薬の投与によって指定抗菌薬の評価が困難な症例も解析対象から除外し、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価は無効とした。

この結果、CEZは12例(14.5%)、CTMは16例(17.2%)、CMZは7例(7.8%)、FMOXは12例(14.5%)が脱落した(表4-2)。検討症例は、CEZが71例、CTMが77例、CMZが83例、FMOXが71例であった。

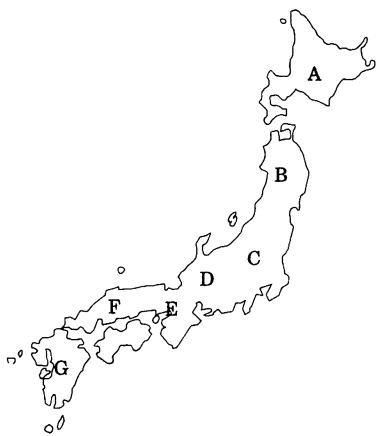
まず、施設の調査症例数により感染症の発症率に差がないかどうかを検討した。CMZ投与例は、6例以上を調査できた施設では13.1%であったのに対し、5例以下の調査にとどまった施設では28.6%と高い傾向にあったが、他の3薬剤では差がなかった(表4-3)。





A- 1: 7 (7/0)	例	D-1:10 ( 6/4)	例
A- 2: 5 (3/2)		D-2: 4 ( 4/0)	
B- 1: 3 (3/0)		D-3: 2 ( 2/0)	
B- 2: 1 (1/0)		D-4: 2 ( 0/2)	
B- 3: 1 (1/0)		D-5: 2 ( 0/2)	
C- 1:12 (8/4)		E-1:22 (18/4)	
C- 2:11 (7/4)		E-2: 8 ( 4/4)	
C- 3: 9 (6/3)		E-3: 5 ( 3/2)	
C- 4: 9 (6/3)		E-4: 3 ( 3/0)	
C- 5: 7 (4/3)		E-5: 2 ( 2/0)	
C- 6: 6 (6/0)		E-6: 1 ( 1/0)	
C- 7: 6 (6/0)		F-1: 4 ( 1/3)	
C- 8: 6 (6/0)		F-2: 3 ( 2/1)	
C- 9: 5 (4/1)		G-1: 6 ( 3/3)	
C-10: 2 (2/0)		G-2: 4 ( 4/0)	
C-11: 2 (2/0)			
C-12: 2 (2/0)			
C-13: 2 (0/2)			
C-14: 1 (1/0)			
C-15: 1 (0/1)			
計: 176 (128/48) 例			

図 4-1 地域別胃癌調査票提出数 (1次調査/2次調査)



A- 1: 7 (7/0)	例	D-1:11 (6/ 5)	例
A- 2: 4 (3/1)		D-2:11 (1/10)	
A- 3: 2 (2/0)		D-3: 4 (4/ 0)	
B- 1: 2 (2/0)		D-4: 4 (4/ 0)	
B- 2: 1 (1/0)		E-1: 7 (4/ 3)	
B- 3: 1 (1/0)		E-2: 7 (5/ 2)	
C- 1:10 (7/3)		E-3: 6 (4/ 2)	
C- 2: 8 (5/3)		E-4: 5 (3/ 2)	
C- 3: 8 (5/3)		E-5: 2 (1/ 1)	
C- 4: 7 (3/4)		F-1:10 (5/ 5)	
C- 5: 6 (6/0)		F-2: 6 (6/ 0)	
C- 6: 6 (6/0)		F-3: 2 (1/ 1)	
C- 7: 6 (4/2)		G-1: 8 (5/ 3)	
C- 8: 5 (2/3)		G-2: 4 (4/ 0)	
C- 9: 5 (2/3)			
C-10: 3 (3/0)			
C-11: 2 (2/0)			
C-12: 1 (1/0)			
C-13: 1 (1/0)			
C-14: 1 (1/0)			
計: 173 (117/56) 例			

図 4-2 地域別大腸癌調査票提出数 (1次調査/2次調査)

表 4-1 術後感染予防抗菌薬投与症例調査

指定抗菌薬	調査例	解析例	脱落
cefazolin	83	71	12
cefotiam	93	77	16
cefmetazole	90	83	7
flomoxef	83	71	12

表 4-2 除外症例の内訳

	規約違反	術後合併症*	抗菌薬変更	計
cefazolin	3	4	5	12
cefotiam	4	8	4	16
cefmetazole	2	3	2	7
flomoxef	0	7	5	12
計	9	23	15	47

\*再手術や明確な縫合不全, 術後腸閉塞, 長期異物留置による逆行性感染など

2) 予防的抗菌薬の投与期間

最長でも 7 日間までの投与に指定した。胃癌胃全摘例では, CEZ および CTM 投与例ともに, 術後感染症の発症に関係なく, 大半が 6 日間以上使用されていた (表 4-4, 図 4-3, 4)。一方, 直腸癌切除例では, CMZ は, 術後感染症が発症あるいは疑わしいときは半数以上の症例が 4 日で抗菌薬を変更していたが, 術後感染症がなかった症例では, やはり大半の症例で 6 日間以上投与されていた。しかし, FMOX は, 術後感染症の発症に関係なく大半の症例で 6 日以上投与されていた (表 4-5, 図 4-5, 6)。すなわち, わが国では, 術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬

表 4-3 参加施設の調査症例数と術後感染症の発症率

指定抗菌薬	施設の調査症例数	施設の調査症例数	
		6 例以上	5 例以下
胃癌胃全摘例	cefazolin	23.5 %	27.8 %
	cefotiam	35.4 %	32.0 %
直腸癌切除例	cefmetazole	13.1 %	28.6 %
	flomoxef	20.8 %	21.1 %

表 4-4 指定抗菌薬の使用状況

抗菌薬	感染症	使用状況 (例)						計
		3 日	4 日	5 日	6 日	7 日	8 日以上	
cefazolin	あり	3	1	4	3	6	1	18
	なし	3	8	7	20	15	0	53
cefotiam	あり	3	3	6	7	8	1	28
	なし	4	6	5	11	21	2	49

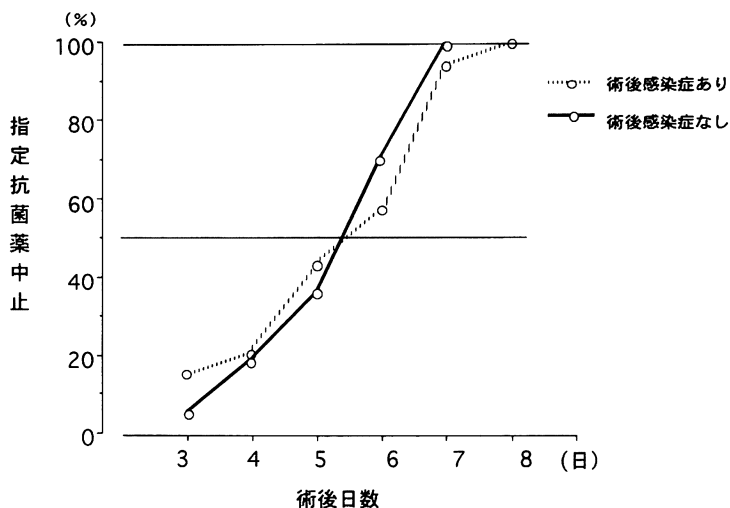


図 4-3 術後抗菌薬の使用状況 (CEZ)

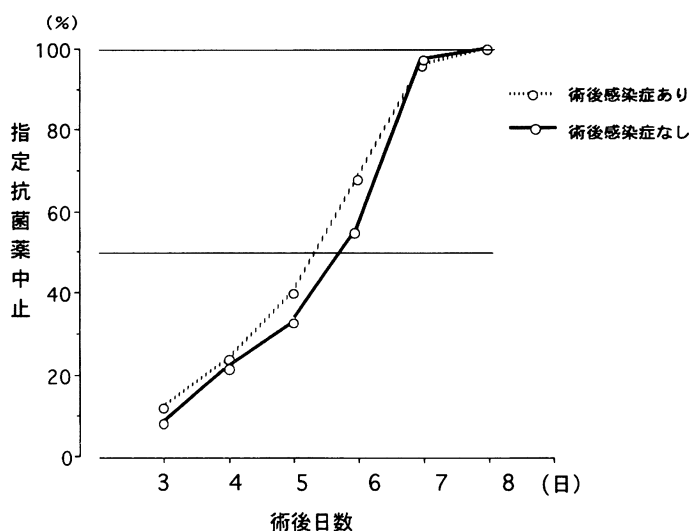


図 4-4 術後抗菌薬の使用状況 (CTM)

は、投与期間を厳格に規定しない限り、6日ないし7日間使用され、指定抗菌薬の種類によっては、感染を疑った場合も、治療目的に継続して使用することがわかった。

### 3) 患者の背景因子と術後感染症

胃癌胃全摘例および大腸癌切除例で、それぞれ投与した2薬剤間の背景因子に差がないかどうか検討した(表4-6, 7)。

#### ① 抗菌薬の種類

感染症の発症率は、胃癌胃全摘例では、CEZ投与で18例(25.4%)、CTM投与で28例(36.4%)、直腸癌切除例では、CMZ投与で14例(16.9%)、FMOX投与で17例(23.9%)であったが、各薬剤間の発症率に有意な差はなかった。直腸癌切除例では、術前にcolon preparationを目的として経口抗菌薬を投与していた症例を除くと、CMZ投与では57例中11例(19.3%)、FMOXでは49例中12例(24.5%)と、感染症の発症率がやや増加した

表 4-5 指定抗菌薬の使用状況

(例)

抗菌薬	感染症	3日	4日	5日	6日	7日	8日 以上	計
cefmetazole	あり	3	5	1	4	1	0	14
	なし	9	8	13	20	17	1	69
flomoxef	あり	0	1	4	4	6	0	15
	なし	6	11	6	8	23	2	56

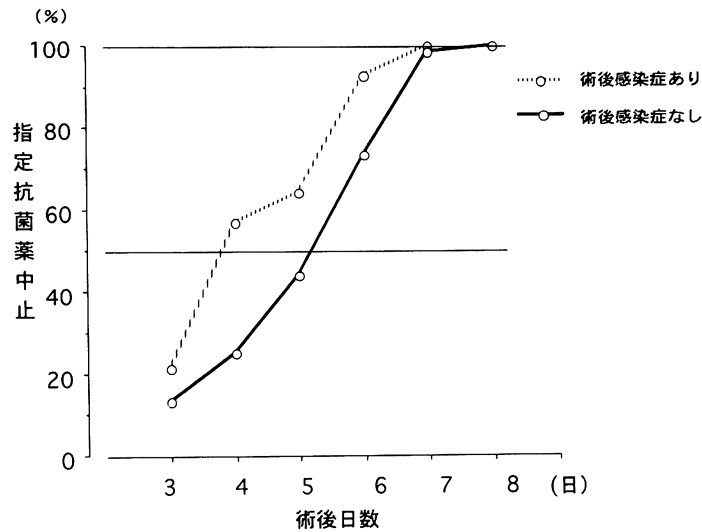


図 4-5 術後抗菌薬の使用状況 (CMZ)

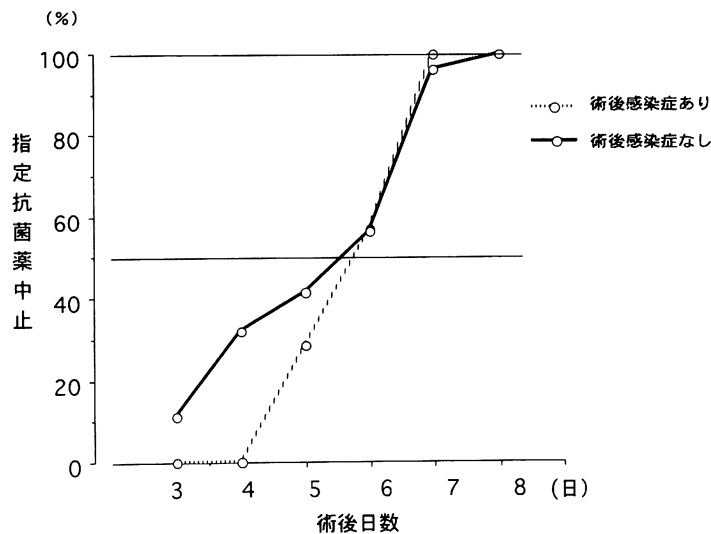


図 4-6 術後抗菌薬の使用状況 (FMOX)

(表 4-8)。

## ②術前状態

胃癌胃全摘例では、CEZ は 27 例、CTM は 22 例の慢性疾患の合併があった。CEZ 投与例で感染症を発症したものは、慢性疾患併存例が 12 例 (44.4 %) と術前に併存疾患がなかった 6 例 (13.6 %) に比べて明らかに多く、CTM 投与例でも、慢性疾患併存例は 11 例 (50.0 %) と非併存例の 17 例 (30.9 %) に比べて多い傾向があった (表 4-9)。

一方、直腸癌切除例では、慢性疾患の併存状況と術後感染症の発症率には明らかな関係はなかった (表 4-10)。術前の血清アルブミン値や小野寺の栄養予後指数 (prognostic nutritional index (PNI) = 0.1 × (血性アルブミン

表 4-6 胃癌胃全摘患者の背景因子

抗菌薬		cefazolin	cefotiam
症例数		71	77
年齢 (歳)		62±12 (32-87)	63±13 (26-88)
性別 (男:女)		44:27	54:23
体重 (kg)		57.2±10.9	55.0±9.1
栄養予後指数 (小野寺)		47±6	47±7
stage 別症例数	I a	16	14
	I b	9	9
	II	13	8
	III a	11	12
	III b	11	6
	IV a*	8	11
	IV b*	3	17
合併切除臓器	膵体尾部+結腸*	2	4
	膵体尾部*	10	21
	結腸	2	2
	脾	24	27
	なし	33	23
リンパ節郭清の程度	郭清なし	2	1
	1 群	17	13
	2 群	42	47
	3 群	8	9
	4 群	2	7
手術時間 (min)		293±99 (119-740)	309±92 (183-640)
術中出血量 (ml)		707±598 (40-3,600)	776±561 (60-3,600)
輸血施行		27	29

\*p&lt;0.05

値) + 0.005 × (末梢血リンパ球数)) をみても、胃癌胃全摘例、直腸癌切除例とも、2つの薬剤間に差はなく、感染発症率にも有意な相関を認めなかった (表 4-11, 12, 13, 14)。

癌の stage と術後感染症の発症率をみると、胃癌胃全摘例では、CEZ を投与した stage IV b 例は 3 例中 2 例、大腸癌切除例では、CMZ を投与した stage IV 症例は 9 例中 3 例と stage の低い状態に比べて高率であったが、他の薬剤投与例では一定の傾向はなかった (表 4-15, 16)。

直腸癌切除例について、術前の腸閉塞の有無と術後感染症について検討したが、腸閉塞の程度と術後感染症の発症率には一定の傾向はなかった (表 4-17)。

### ③手術侵襲

胃癌胃全摘術では、CTM 投与例で膵体尾部合併切除例や、術中出血量が多く輸血を必要とする症例で、明らかに術後感染発症率が増加した。一方、CEZ 投与例ではこの傾向はなかった (表 4-18, 19)。また、2つの薬剤とも手術時間と感染症の発症率には差はなかった。さらに、術中の抗菌薬の投与時期や腹腔内洗浄量と術後感染症の発症率にも相関はなかった (表 4-20, 21)。

一方、直腸癌症例では、腹会陰式直腸切断術において、CMZ で 31.9 %、FMOX で 48 % と、他の術式に比べて高率に術後感染症を発症していた。術前に colon preparation のための経口抗菌薬を投与しなかった例に限っても、腹会陰式直腸切断術で術後感染発症率が高く、とくに FMOX 投与例では有意に高率であった (表 4-22, 23)。

また、手術時間や術中出血量、輸血の有無は、胃癌症例と同様、術後感染症発症のリスクファクターであった。(表 4-24, 25)。しかし、2つの薬剤投与例とも、術中の抗菌薬の投与時期や腹腔内洗浄量と術後感染症の発症率には相関はなかった (表 4-26, 27)。

表 4-7 直腸癌切除患者の背景因子

抗菌薬		cefmetazole	flomoxef
症例数		83	71
年齢 (歳)		61 ± 12 (31-89)	62 ± 10 (46-91)
性別 (男:女)		55:28	44:27
体重 (kg)		58.3 ± 10.7	56.2 ± 9.5
栄養予後指数 (小野寺)		48 ± 6	49 ± 5
stage 別症例数	I	18	18
	II	31	19
	III a	15	19
	III b	10	11
	IV	9	4
腸管洗浄	TPN* + 下剤 + 抗菌薬	6	8
	TPN + 抗菌薬	0	4
	TPN + 下剤	13	5
	下剤 + 抗菌薬	17	5
	下剤	37	38
	TPN	7	5
	抗菌薬	3	5
	なし	1	1
腸閉塞の程度	なし	66	52
	軽度	7	9
	中等度	7	8
	高度	3	2
術式	骨盤内臓全摘術	0	1
	腹会陰式直腸切断術	23	25
	低位前方切除術	50	39
	前方切除術	9	5
	ハルトマン	1	1
リンパ節郭清の程度	1 群	8	8
	2 群	42	37
	3 群	33	26
手術時間 (min)		253 ± 126 (65-860)	266 ± 144 (71-995)
術中出血量 (ml)		706 ± 709 (80-3,500)	855 ± 965 (50-6,400)
輸血施行 *p<0.05		15	26

\*total parenteral nutrition

表 4-8 術後感染症の発症率

		術後感染症の発症率		
		術野感染	創外感染	計
胃癌胃全摘例	cefazolin	13/ 71 (18.3 %)	5/ 71 (7.0 %)	18/ 71 (25.4 %)
	cefotiam	24/ 77 (31.2 %)	4/ 77 (5.1 %)	28/ 77 (36.4 %)
	計	36/148 (24.3 %)	10/149 (6.7 %)	46/148 (31.1 %)
直腸癌切除例	cefmetazole	11/ 83 (13.3 %)	3/ 83 (3.6 %)	14/ 83 (16.9 %)
	flomoxef	14/ 71 (20.9 %)	3/ 71 (4.2 %)	17/ 71 (23.9 %)
	計	25/154 (16.2 %)	6/154 (3.9 %)	31/154 (20.1 %)
術前抗菌薬非投与例	cefmetazole	8/ 57 (14.0 %)	3/ 57 (5.3 %)	11/ 57 (19.3 %)
	flomoxef	11/ 49 (22.9 %)	1/ 49 (2.0 %)	12/ 49 (24.5 %)
	計	19/106 (17.9 %)	4/106 (3.8 %)	23/106 (21.7 %)

表 4-9 胃癌患者における術前併存疾患と術後感染症の発症

	症例数	術前併存疾患	
		合併*	なし
cefazolin	71	12/27* (44.4%)	6/44 (13.6%)
cefotiam	77	11/22 (50.0%)	17/55 (30.9%)
計	148	23/49 (46.9%)	23/99 (23.2%)

\*高血圧, 虚血性心疾患, 不整脈, 脳血管障害, 糖尿病, 肝機能障害, 腎機能障害

\*合併 VS なし,  $\chi^2$  test  $p < 0.05$

表 4-10 直腸癌手術における術前併存疾患と術後感染症の発症

	症例数	術前併存疾患 (直腸癌全症例)	
		合併*	なし
cefmetazole	83	3/23 (13.0%)	11/60 (18.3%)
flomoxef	71	6/25 (24.0%)	11/46 (23.9%)
計	154	9/48 (18.8%)	22/106 (20.8%)

\*高血圧, 虚血性心疾患, 不整脈, 脳血管障害, 糖尿病, 肝機能障害, 腎機能障害

表 4-11 胃癌患者における栄養状態と術後感染症の発症

抗菌薬	感染症	血清アルブミン値 (g/dl)	術後感染症の発症	
			3.0 未満	3.0 以上
cefazolin	あり	3.79 ± 0.53	2/7	16/64
	なし	3.89 ± 0.49		
cefotiam	あり	3.88 ± 0.67	2/3	26/74
	なし	3.83 ± 0.38		

表 4-12 直腸癌手術における栄養状態と術後感染症の発症

抗菌薬	感染症	血清アルブミン値 (g/dl)	術後感染症の発症 (直腸癌全症例)	
			3.0 未満	3.0 以上
cefmetazole	あり	3.93 ± 0.59	1/3	13/80
	なし	3.94 ± 0.42		
flomoxef	あり	3.84 ± 0.37	0/1	17/70
	なし	3.94 ± 0.38		

表 4-13 小野寺の栄養予後指数と術後感染症の発症  
(胃癌胃全摘例)

症例数	小野寺指数*		
	40 未満	40~45	45 以上
cefazolin	2/8 (71.4%)	10/14 (12.2%)	6/49 (12.2%)
cefotiam	4/8 (28.6%)	6/21 (37.5%)	18/48 (37.5%)
計	6/16 (37.5%)	16/35 (45.7%)	24/97** (24.7%)

\*小野寺指数 =  $0.1 \times \text{Alb} + 0.005 \times \text{リンパ球数}$

\*\*45 以上 VS 45 未満,  $p < 0.05$

表 4-14 小野寺の栄養予後指数と術後感染症の発症  
(直腸癌切除例)

症例数	小野寺指数*		
	40 未満	40~45	45 以上
cefmetazole	2/6 (21.4%)	3/14 (14.3%)	9/63 (14.3%)
flomoxef	1/3 (50.0%)	5/10 (18.3%)	11/58 (18.3%)
計	3/9 (33.3%)	8/24 (16.5%)	20/131* (16.5%)

\*小野寺指数 =  $0.1 \times \text{Alb} + 0.005 \times \text{リンパ球数}$

\*45 以上 VS 45 未満,  $p < 0.05$

表 4-15 癌の Stage と術後感染症の発症

	術後感染症の発症 (胃癌胃全摘例)						
	I a	I b	II	III a	III b	IV a	IV b
cefazolin	4/16 (25.0%)	2/9	6/13 (46.2%)	2/11 (18.2%)	2/11 (18.2%)	0/8	2/3
cefotiam	3/14 (21.4%)	3/9	4/8	2/12 (16.7%)	4/6	6/11 (54.5%)	6/17 (35.3%)
計	7/30 (23.3%)	5/18 (27.8%)	10/21 (47.6%)	4/23 (17.4%)	6/17 (35.3%)	6/19 (31.6%)	8/20 (40.0%)

表 4-16 癌の Stage と術後感染症の発症

	術後感染症の発症 (直腸癌切除例)				
	I	II	III a	III b	IV
cefmetazole	3/18 (16.7%)	4/31 (12.9%)	2/15 (13.3%)	2/10 (20.0%)	3/9
flomoxef	3/19 (23.1%)	4/20 (20.0%)	7/18 (38.9%)	3/10 (30.0%)	0/4
計	6/37 (16.2%)	8/51 (15.7%)	9/33 (27.3%)	5/20 (25.0%)	3/13 (23.1%)

表 4-17 直腸癌における術前腸管狭窄の程度と術後感染症の発症  
(直腸癌手術全症例)

	症例数	腸管狭窄			
		高度	中等度	軽度	なし
cefmetazole	83	0/3	2/7	1/7	11/66 (14.3%)
floximef	71	1/2	2/9	0/8	14/52 (26.9%)
計	154	1/5 (25.0%)	4/16 (6.7%)	1/15 (6.7%)	25/118 (21.2%)

表 4-18 胃癌患者の合併切除臓器と術後感染症の発症

	症例数	膵体尾部	脾臓	その他
cefazolin	71	3/12 (25.0%)	4/25 (16.0%)	11/34 (32.4%)
cefotiam	77	14/25 (56.0%)	8/28 (28.6%)	6/24 (25.0%)
計	148	17/37 (45.9%)	12/53 (22.6%)	17/58 (29.3%)

\*p&lt;0.05

表 4-19 術中情報と術後感染症の発症

抗菌薬	感染症	手術時間 (min)	術中出血量 (ml)			輸血	
			400未満	400~799	800以上	あり	なし
			cefazolin	あり	298±132	4/20 (20.0%)	9/30 (30.0%)
cefotiam	あり	329±104	2/16 (12.5%)	10/35 (28.6%)	16/26 <sup>**</sup> (61.5%)	17/29 <sup>**</sup> (58.6%)	11/48 (22.9%)
	なし	298±82					
計			6/36 (16.7%)	19/65 (29.2%)	21/47 (44.7%)	22/56 (39.3%)	24/92 (26.1%)

<sup>\*\*</sup>p<0.01

表 4-20 抗菌薬の術中投与時期と術後感染症の発症

	術後感染症の発症率				
	執刀 60 分前	執刀 30 分前	執刀時	消化管切開時	閉腹時
cefazolin	0/1	3/4	12/49 (24.5%)	2/16 (12.5%)	0/1
cefotiam	1/2	2/6	17/42 (40.5%)	8/26 (30.8%)	0/1
計	1/3	5/10 (50.0%)	29/91 (31.9%)	10/42 (23.8%)	0/3

表 4-21 術中腹腔内洗浄と術後感染症の発症

	術後感染症	術中洗浄量 (ml)	術後感染症の発症率			
			1,000未満	1,000~2,999	3,000~4,999	5,000以上
			cefazolin	あり	3,158 ± 1,248	0/3
	なし	2,982 ± 1,788				
cefotiam	あり	2,607 ± 1,294	1/8 (37.5%)	16/25 (64.0%)	7/30 (23.3%)	4/14 (28.6%)
	なし	2,846 ± 1,574				
計			1/11 (9.1%)	23/55 (41.8%)	15/48 (31.3%)	7/34 (20.6%)

## ④術前 colon preparation

直腸癌切除例の術前 colon preparation と術後感染症の発症率について検討した。抗菌薬の使用率は 1 次調査で 51 例 (43.6%) だった。使用された抗菌薬の種類は、アミノグリコシド系抗菌薬と metronidazole の併用投与が 14 例 (27.5%) と最も多かったが、施設間で異なり (表 4-28)、また、経口投与とされた抗菌薬が吸収されて術中や術後に抗菌効果を生じる可能性から、2 次調査では術前の colon preparation で抗菌薬を使用しないことにした。その結果、1 次調査と 2 次調査の 2 つの調査を合わせた 173 例のうち、抗菌薬使用例は CMZ 26 例、FMOX 22 例の

表 4-22 直腸癌の術式と術後感染症の発症

(直腸癌全例)

	骨盤内臓 全摘術	腹会陰式 直腸切断術	低位前方 切除術	前方切除術	ハルトマン
	cefmetazole		7/22 (31.9%)	7/51 (13.7%)	0/9
flomoxef	**1/1	**12/25 (48.0%)	4/38 (10.5%)	0/5	0/1
計	1/1	19/47 (40.4%)	11/89 (12.4%)	0/14	0/2

\*\*p &lt; 0.01

表 4-23 直腸癌の術式と術後感染症の発症

(術前経口抗菌薬を投与しなかった症例)

	骨盤内臓 全摘術	腹会陰式 直腸切断術	低位前方 切除術	前方 切除術	ハルトマン
	cefmetazole		4/17 (23.5%)	7/33 (21.2%)	0/6
flomoxef	**1/1	**9/16 (56.3%)	2/28 (7.1%)	0/3	0/1
計	1/1	13/33 (39.4%)	9/61 (14.8%)	0/9	0/2

\*\*p &lt; 0.01

表 4-24 術中情報と術後感染症の発症

(直腸癌全例)

抗菌薬	感染症	手術時間 (min)	術中出血量 (ml)			輸血の有無	
			800 未満	800 ~ 1,499	1,500 以上	あり	なし
			cefmetazole	あり なし	311 ± 170 241 ± 112	7/60 (11.7%)	4/10 (40.0%)
flomoxef	あり なし	344 ± 183 243 ± 122	7/48 (14.6%)	5/13 (38.5%)	5/10 (50.0%)	10/26 (38.5%)	7/45 (15.6%)
計			14/108 (13.0%)	9/23 (39.1%)	8/19 (42.1%)	14/41 (34.1%)	17/113 (15.0%)

\*p &lt; 0.05, \*\*p &lt; 0.01

表 4-25 術中情報と術後感染症

(術前経口抗菌薬を投与しなかった直腸癌切除術)

抗菌薬	感染症	手術時間 (min)	術中出血量 (ml)			輸血の有無	
			800 未満	800 ~ 1,499	1,500 以上	あり	なし
			cefmetazole	あり なし	341 ± 175 242 ± 124	5/41 (12.2%)	3/9
flomoxef	あり なし	364 ± 213 233 ± 131	7/33 (21.2%)	2/10 (20.0%)	3/6	5/13 (38.5%)	7/36 (19.4%)
計			12/74 (16.2%)	5/19 (26.3%)	6/13 (46.2%)	8/23 (34.8%)	15/82 (18.3%)

\*p &lt; 0.05



計 48 例 (31.2%) となった。

Colon preparation としての経口抗菌薬の術前投与の有無と術後感染症の発症率を検討すると、抗菌薬非投与例が CMZ 投与で 19.3%, FMOX 投与で 24.5% であったのに対し、抗菌薬投与例は、CMZ 投与で 11.5%, FMOX 投与で 22.7% と、術後感染症の発症率が低下した (表 4-29, 30)。下剤は 128 例 (84.6%) に使用されていた。経口抗菌薬投与例と非投与例に分けて検討すると、両薬剤とも下剤の有無で術後感染症の発症率に一定の傾向はなかった。

術後感染症の分離菌は、抗菌薬非投与例ではグラム陰性桿菌の *P. aeruginosa* とグラム陽性球菌の *E. faecalis* が、

表 4-26 抗菌薬の術中投与時期と術後感染症の発症

(直腸癌全症例)

	術後感染症の発症率				
	執刀 60 分前	執刀 30 分前	執刀時	消化管切開時	閉腹時
cefmetazole	1/1	2/10 (20.0%)	6/51 (11.8%)	4/18 (22.2%)	1/3
flomoxef	1/1	2/6	10/35 (28.6%)	5/25 (20.0%)	0/5
計	2/2	4/16 (25.0%)	16/86 (18.6%)	9/43 (20.9%)	1/8

表 4-27 術中腹腔内洗浄と術後感染症の発症

(直腸癌全症例)

術後感染症	術中洗浄量 (ml)	術後感染症の発症率			
		1,000未満	1,000~2,999	3,000~4,999	5,000以上
cefmetazole	あり	2/10	5/32	5/19	2/22
	なし	3,038 ± 2,262	(20.0%)	(15.6%)	(31.6%)
flomoxef	あり	0/5	6/25	6/27	5/14
	なし	2,692 ± 1,618	(24.0%)	(22.2%)	(35.7%)
計		2/15 (13.3%)	11/57 (19.3%)	11/46 (23.9%)	7/36 (19.4%)

表 4-28 Colon preparation に使用した術前経口抗菌薬

抗菌薬	症例数
アミノグリコシド系 (KM, TOB, MCR)	7
CLDM	4
PL-B	4
ニューキノロン系 (OFLX, LVFX, TFLX)	4
セフェム系	1
メトロニダゾール	1
-----	
アミノグリコシド系+メトロニダゾール	14
アミノグリコシド系+CLDM	8
アミノグリコシド系+VCM	4
PL-B+メトロニダゾール	3
ニューキノロン系+メトロニダゾール	1

CLDM: clindamycin, PL-B: polymyxin B,  
VCM: vancomycin

表 4-29 直腸癌手術における術前腸管処置と術後感染症の発症

(術前経口抗菌薬を投与しなかった症例)

	なし	TPN*	下剤	TPN+下剤	計
cefmetazole	0/1	2/7 (16.2%)	6/37	3/12 (25.0%)	11/57 (19.3%)
flomoxef	0/1	1/5	10/38 (26.3%)	1/5	12/49 (24.5%)
計	0/2	3/12 (25.0%)	16/75 (21.3%)	4/17 (23.5%)	23/106 (21.7%)

\*total parenteral nutrition

表 4-30 直腸癌手術における術前腸管処置と術後感染症の発症

(術前経口抗菌薬の投与症例)

	抗菌薬のみ	TPN	下剤	TPN+下剤	計
cefmetazole	0/3		2/17 (11.8%)	1/6	3/26 (11.5%)
flomoxef	1/5	3/4	0/5	1/8	5/22 (22.7%)
計	1/8	3/4	2/22 (9.1%)	2/14 (14.3%)	8/48 (16.7%)

表 4-31 術前腸管処置と術後感染症の検出菌

検出菌	抗菌薬 (-) (123 例)	抗菌薬 (+) (50 例)
<i>S. aureus</i>	2 株	1 株
MRSA	2	4
<i>S. epidermidis</i>	0	1
<i>E. faecalis</i>	9	0
GPC	1	1
<i>E. coli</i>	2	0
<i>E. cloacae</i>	5	0
<i>P. aeruginosa</i>	11	1
<i>Candida</i> spp.	2	0
その他	5	0

高度腸閉塞例は除く

抗菌薬術前投与群と比較して、多く検出された。その一方、MRSA は抗菌薬術前投与群にやや多く検出されたが、統計的有意差を認めなかった。(表 4-31)。

以上のように、大腸手術における抗菌薬の術前経口投与は、術後の術野感染症の発症を抑制する傾向が認められるものの、術後 MRSA 感染症を増加させる傾向も併せて認められ、今後の検討を要すると思われる。

#### 4) 術後感染症の発生状況

胃癌胃全摘例では、CEZ 投与は 18 例 (25.4%)、CTM 投与は 28 例 (36.4%) に術後感染症が発症した。そのうち、術野感染は、CEZ 投与で創感染 4 例 (22.2%)、腹腔内感染 9 例 (50.0%) の計 72.2%、CTM 投与では創感染 8 例 (28.6%)、腹腔内感染 16 例 (57.1%) の計 85.7%と大部分を占めた(図 4-7)。遠隔感染として、CEZ 投与例で呼吸器感染 3 例 (16.7%) と中心静脈カテーテル感染 2 例 (11.1%)、CTM 投与例では腸炎 2 例 (7.1%)、尿路感染 1 例、敗血症 1 例を認めた。

直腸癌切除例では、CMZ 投与は 14 例 (16.9%)、FMOX 投与は 17 例 (23.9%) に術後感染症が発症した。そのうち、術野感染は、CMZ 投与で創感染 6 例 (42.9%)、骨盤内感染 5 例 (35.7%) の計 78.6%、FMOX 投与では創感染 6 例 (35.3%)、骨盤内感染 8 例 (47.1%) の計 82.4%であった(図 4-8)。遠隔感染は、CMZ 投与例で腸炎 1 例 (7.1%) と敗血症 2 例 (14.3%)、FMOX 投与で呼吸器感染、腸炎、尿路感染をそれぞれ 1 例認めた。Colon preparation としての経口抗菌薬を投与しなかった症例に限ると、CMZ 投与では、創感染が 3 例 (27.3%) とその割合が減少し、骨盤内感染は 5 例 (45.5%) とやや増加し、術野感染としては 72.8%と減少し、遠隔感染の占める割合が高くなった(図 4-9)。

#### 5) 周術期の細菌学的動向

1 次調査では、腹腔内操作終了後に 1,500 ml 以上の生理的食塩水で腹腔内を洗浄した後の洗浄最終液を培養したが、細菌の検出率が低いため、2 次調査では腹腔内を洗浄した後に吻合部もしくは最も汚染の激しいと考えられる部位を swab することにした。

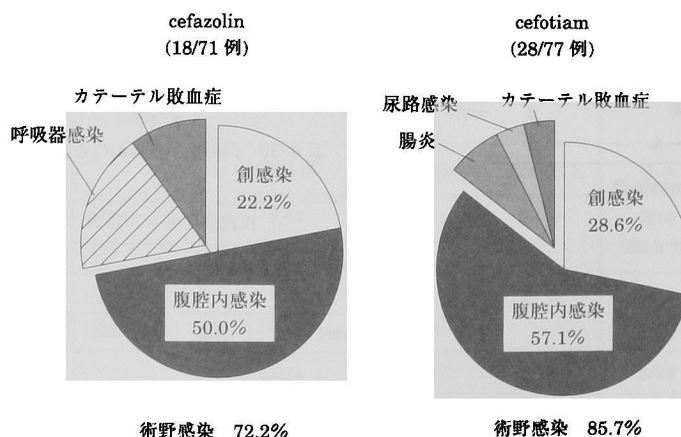


図 4-7 胃癌患者における術後感染症の種類

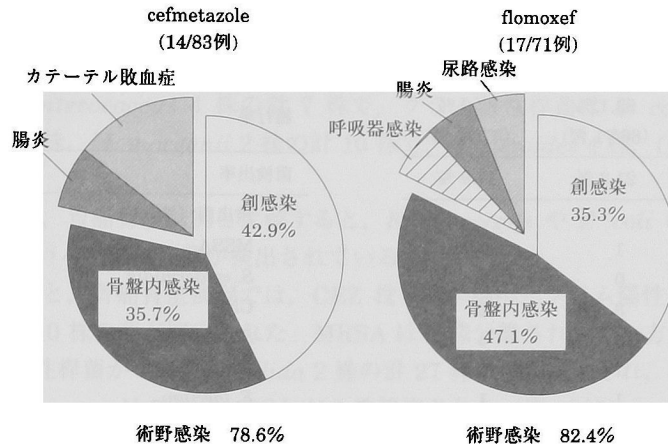


図 4-8 直腸癌手術における術野感染症の種類 (直腸癌全症例)

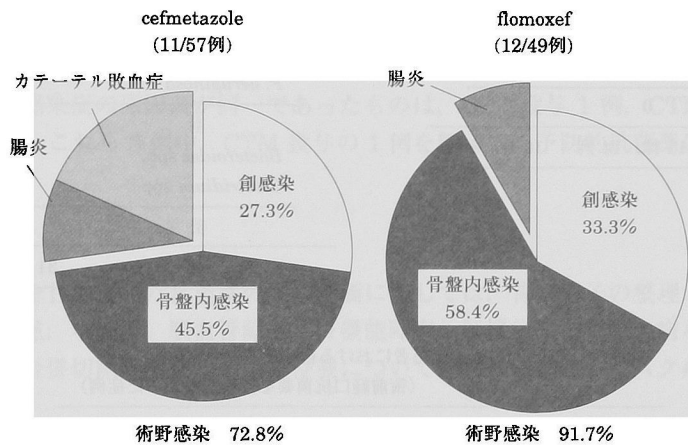


図 4-9 直腸癌手術における術野感染症の種類 (術前経口抗菌薬を投与しなかった症例)

術中細菌培養の施行率は、胃癌胃全摘例で CEZ 投与例は 93.1%，CTM 投与例は 87.0%，直腸癌切除例では CMZ 投与例は 94.0%，FMOX 投与例は 80.3% であった (表 4-32, 33)。

術中に採取した腹腔内洗浄後の細菌培養の結果では、CEZ 投与は 14 例 (21.2%)，CTM 投与は 8 例 (11.9%) で菌が検出された。一方、CMZ 投与は 23 例 (29.5%)，FMOX 投与は 15 例 (26.3%) と、胃癌胃全摘例よりも高率であった。しかし、colon preparation としての経口抗菌薬を投与しなかった症例に限ると、菌の検出率は CMZ 投与で 16 例 (29.6%)，FMOX 投与で 12 例 (30%) とやや増加した (表 4-34)。

そこで、実際に検出された菌をみると、胃癌胃全摘例では、CEZ 投与例で、グラム陽性球菌が *S. aureus* 1 株、CNS 3 株、*Streptococcus* 3 株、*Enterococcus* 1 株、*Corynebacterium* 1 株の計 9 株、グラム陰性桿菌は *E. coli* 1 株、*Klebsiella* 2 株、*E. cloacae* 3 株の計 6 株で、総計 15 株が分離された。CTM の投与例では、グラム陽性球菌が *S. epidermidis* 1 株、CNS 2 株、*Streptococcus* 4 株、*Corynebacterium* 1 株、*Micrococcus* 1 株の計 9 株で、グラム陰性桿菌は全く検出できず、*Lactobacillus* 1 株が検出された。

一方、直腸癌切除例では、CMZ 投与例で、グラム陽性球菌が *S. aureus* 1 株、*S. epidermidis* 2 株、CNS 2 株、*Streptococcus* 1 株、*Enterococcus* 6 株の計 14 株、グラム陰性桿菌は *E. coli* 7 株、*Klebsiella* 1 株、*Citrobacter* 1 株、*E. cloacae* 2 株、*P. aeruginosa* 1 株の計 12 株で、*Bacteroides* 4 株、*Clostridium* 1 株の計 5 株の嫌気性菌が分離された。FMOX 投与例では、グラム陽性球菌が *S. aureus* 1 株、CNS 2 株、*Streptococcus* 1 株、*Enterococcus* 5 株の計 9 株で、グラム陰性桿菌は *E. coli* 4 株、*Klebsiella* 2 株、*Citrobacter* 2 株、*E. cloacae* 1 株、*M. morgani* 2 株の計 11 株で、やはり、*Bacteroides* 4 株、*Clostridium* 1 株の計 5 株の嫌気性菌が分離された。

術前に colon preparation としての経口抗菌薬を投与しなかった症例に限ると、CMZ 投与例でグラム陽性球菌が *S. aureus* 1 株、*S. epidermidis* 2 株、CNS 2 株、*Streptococcus* 1 株、*Enterococcus* 2 株の計 8 株、グラム陰性桿

表 4-32 胃癌患者における術中洗浄液からの検出菌

	cefazolin	cefotiam
施行率	93.1 % (66/71 例)	87.0 % (67/77 例)
菌検出率	21.2 %	11.9 %
検出菌 (株)		
MSSA	1	0
<i>S. epidermidis</i>	0	1
CNS	3	2
<i>Streptococcus</i> spp.	3	4
<i>Enterococcus</i> spp.	1	0
<i>Corynebacterium</i> spp.	1	1
<i>Micrococcus</i>	0	1
計	9	9
<i>E. coli</i>	1	0
<i>Klebsiella</i> spp.	2	0
<i>E. cloacae</i>	3	0
計	6	0
<i>Lactobacillus</i> spp.	0	1
計	0	1
総 計	15 株, 14 例	10 株, 8 例

表 4-33 直腸癌患者における術中洗浄液からの検出菌 (直腸癌全例)

	cefmetazole	flomoxef
施行率	94.0 % (78/83 例)	80.3 % (57/71 例)
菌検出率	29.5 %	26.3 %
検出菌 (株)		
MSSA	1	1
<i>S. epidermidis</i>	3	0
CNS	3	2
<i>Streptococcus</i> spp.	1	1
<i>E. faecalis</i>	4	2
<i>E. faecium</i>	1	0
<i>Enterococcus</i> spp.	1	3
計	14	9
<i>E. coli</i>	7	4
<i>Klebsiella</i> spp.	1	2
<i>E. cloacae</i>	2	1
<i>Citrobacter</i> spp.	1	2
<i>M. organii</i>	0	2
<i>P. aeruginosa</i>	1	0
計	12	11
<i>Bacteroides</i> spp.	4	4
<i>Clostridium</i> spp.	1	1
計	5	5
総 計	31 株, 23 例	25 株, 15 例

表 4-34 直腸癌患者における術中洗浄液の検出菌  
(術前経口抗菌薬を投与しなかった症例)

	cefmetazole	flomoxef
施行率	94.7 % (54/57 例)	81.6 % (40/49 例)
菌検出率	29.6 %	30.0 %
MSSA	1	0
<i>S. epidermidis</i>	2	0
CNS	2	2
<i>Streptococcus</i> spp.	1	1
<i>E. faecalis</i>	2	1
<i>E. faecium</i>	0	1
<i>Enterococcus</i> spp.	0	2
計	8	7
<i>E. coli</i>	7	4
<i>Klebsiella</i> spp.	1	2
<i>E. cloacae</i>	2	1
<i>Citrobacter</i> spp.	1	1
<i>M. organii</i>	0	2
<i>P. aeruginosa</i>	1	0
計	12	10
<i>Bacteroides</i> spp.	3	4
<i>Clostridium</i> spp.	1	1
計	4	5
総 計	24 株, 16 例	22 株, 12 例

菌は *E. coli* 7 株, *Klebsiella* 1 株, *Citrobacter* 1 株, *E. cloacae* 2 株, *P. aeruginosa* 1 株の計 12 株で, *Bacteroides* 3 株, *Clostridium* 1 株の計 4 株の嫌気性菌が分離された。FMOX 投与例では, グラム陽性球菌が CNS 2 株, *Streptococcus* 1 株, *Enterococcus* 4 株の計 7 株で, グラム陰性桿菌は *E. coli* 4 株, *Klebsiella* 2 株, *Citrobacter* 1 株, *E. cloacae* 1 株, *M. organii* 2 株の計 10 株で, *Bacteroides* 4 株, *Clostridium* 1 株の計 5 株の嫌気性菌が分離された。

すなわち, 直腸癌切除例では, 胃癌胃全摘例と比較すると, *Enterococcus* や *E. coli* の検出される割合が増加し, *Clostridium* や *Bacteroides* といった嫌気性菌が検出されている。

術野感染の原因菌を検討すると, 胃癌胃全摘例では, CEZ 投与 13 例中, グラム陽性球菌が 5 株, グラム陰性桿菌が 4 株, *Candida* 1 株の計 10 株の菌が同定された。MRSA は 1 株分離された。一方, CTM 投与 24 例中, グラム陽性球菌が 18 株, グラム陰性桿菌が 7 株, *Candida* 2 株の計 27 株の菌が同定され, CEZ と比べるとグラム陽性球菌の割合が増加した。*Enterococcus* は 7 株, MRSA が 3 株検出された (表 4-35)。

直腸癌切除例では, CMZ 投与 11 例中, グラム陽性球菌 6 株, グラム陰性球菌 1 株, グラム陰性桿菌 6 株, *Candida* 1 株の計 14 株, FMOX 投与 14 例では, グラム陽性球菌 11 株, グラム陰性桿菌 13 株の計 24 株の菌が検出された (表 4-36)。しかし, 両薬剤投与例ともに嫌気性菌は全く検出されなかった。グラム陽性球菌と陰性桿菌の検出される割合はほぼ同じであるが, 胃癌胃全摘例に比べて, *P. aeruginosa* が CMZ 投与で 4 例, FMOX 投与で 7 例と多くなっている。また, *Enterococcus* が CMZ 投与で 2 例, FMOX 投与で 5 例, MRSA は CMZ 投与で 2 例, FMOX 投与で 3 例検出された。

術中洗浄液分離菌と術後感染症の原因菌が同一であったものは, CEZ 投与 1 例, CTM 投与 1 例, FMOX 投与 1 例の 3 例あった (表 4-37)。これら 3 例中, CTM 投与の 1 例を除いて, 予防的抗菌薬に感受性のない細菌による腹腔内感染であった。

### 3. 考 察

1) 術後感染症発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価に際しては, 背景因子の整理が重要である。すなわち, ①術前的高血圧, 虚血性心疾患, 不整脈, 脳血管障害, 腎機能障害, 肝機能障害, 糖尿病などの慢性疾患の併存の有無, ②手術時間, 術中出血量, 合併切除臓器などの手術侵襲について, 疾患別にハイリスク症例の定義を設定する必要がある。

2) 抗菌薬の投与期間は, わが国では, 依然, 6 日ないし 7 日間の投与が多い。術後感染症の原因菌からみれば,

表 4-35 胃癌患者における術後感染症の原因菌

	cefazolin	cefotiam
術野感染	10 株, 13 例	27 株, 24 例
MSSA	1	2
MRSA	1	3
<i>S. epidermidis</i>	0	4
<i>Streptococcus</i> spp.	2	2
<i>E. faecalis</i>	1	5
<i>E. faecium</i>	0	2
<i>Enterobacter</i> spp.	3	2
<i>P. aeruginosa</i>	1	2
<i>S. maltophilia</i>	0	1
<i>A. calcoaceticus</i>	0	1
<i>B. fragilis</i>	0	1
<i>Candida</i> spp.	1	2
遠隔感染	7 株, 5 例	2 株, 4 例
MRSA	1	0
<i>Enterococcus</i> spp.	1	0
<i>E. coli</i>	1	0
<i>Klebsiella</i> spp.	2	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	1
<i>Salmonella</i> spp.	0	1
<i>S. maltophilia</i>	1	0

表 4-36 直腸癌患者における術後感染症の原因菌

	cefmetazole	flomoxef
術野感染	14 株, 11 例	24 株, 14 例
MSSA	0	2
MRSA	2	3
<i>S. epidermidis</i>	1	1
<i>Streptococcus</i> spp.	1	0
<i>E. faecalis</i>	0	4
<i>E. faecium</i>	0	1
<i>Enterococcus</i> spp.	2	0
<i>Neisseria</i>	1	0
<i>E. coli</i>	1	3
<i>E. cloacae</i>	1	1
<i>M. organii</i>	0	2
<i>P. aeruginosa</i>	4	7
<i>Candida</i> spp.	1	0
遠隔感染	3 株, 3 例	3 株, 3 例
MRSA	0	1
CNS	1	0
<i>Enterobacter</i> spp.	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	0	1
<i>B. fragilis</i>	1	0
<i>Candida</i> spp.	1	0

表 4-37 術中洗浄液検出菌と術後感染症からの原因菌の一致

症例	術式	術中・術後 検出菌	術後感染症	菌検出 部位	術後日数 (日)	予防抗菌薬	予防抗菌薬 感受性
1	胃全摘	<i>Enterococcus</i>	腹腔内感染	左横隔膜下 ドレーン	5	cefazolin	R
2	胃全摘	<i>S. epidermidis</i>	腹腔内感染	臍断端 ドレーン	7	cefotiam	S
3	直腸切断術	<i>M. morgani</i> <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	骨盤内感染	創部滲出液	10	flomoxef	R

S: 感受性あり, R: 耐性

感染症の発症には使用している抗菌薬の感受性のない *Enterococcus* や *P. aeruginosa* が大きく関与しており、これらの菌は術中の腹腔内細菌培養ではあまり検出されないことから、今後、術後4日以内の使用を勧告すべきである。

3) 術後感染症の定義と抗菌薬の評価において、調査表に記載された主治医判定に混乱がみられた。今後、抗菌薬の臨床評価において、除外症例の基準を明確かつ厳格に規定すべき必要がある。すなわち、

- ① 治験実施規定違反症例
- ② 術後合併症併発例
  - a. 再手術
  - b. 明確な縫合不全
  - c. 腸閉塞
  - d. 他の感染巣が証明できない中心静脈カテーテル感染症
  - e. ドレーンの長期留置による感染症

は、解析対象から除外すべきである。

また、「術後感染症を疑って第2の抗菌薬を使用し、結果的に術後感染症の発症が明らかでない症例」では、感染発症阻止を目的とした抗菌薬の評価は無効とすべきである。

4) 直腸癌手術の場合、術前 colon preparation を目的とした経口抗菌薬の使用は、術後感染症の発症に大きく関与するため、別途評価基準を設定すべきで、術後感染症発症阻止を目的とした静注用の抗菌薬の評価を行う場合は、機械的腸管前処置を原則とすることが望ましい。

5) 術野汚染菌の調査は、抗菌薬の評価に重要であるが、術中洗浄の方法と汚染菌の検査法に施設間格差があるため、治験を行う場合は明確に規定する必要がある。すなわち、術中洗浄液の使用量を規定し、洗浄終了後、消化管吻合部の細菌検査を施行することが望ましい。

6) 術後の細菌学的検査は、感染が疑われた場合は可能な部位から積極的に施行し、感染発症阻止を目的とした抗菌薬の感受性も明らかにすべきである(表4-38)。

表 4-38 術後感染症の原因菌に対する感受性試験の施行頻度

	感受性試験施行率	感受性試験施行率		
		術野感染	創外感染	計
胃癌胃全摘例	cefazolin	8/13 (61.5%)	3/5	11/18 (61.1%)
	cefotiam	12/23 (52.1%)	2/5	14/28 (50.0%)
	計	20/36 (55.6%)	5/10 (50.0%)	25/46 (54.3%)
直腸癌切除例	cefmetazole	7/11 (63.6%)	1/3	8/14 (57.1%)
	flomoxef	8/14 (57.1%)	2/3	10/17 (58.8%)
	計	15/25 (60.0%)	3/6	18/31 (58.1%)

(馬庭芳朗, 瀧藤克也, 坂口 聡, 笠野泰生, 浦 希未子)

## 5. 術後感染症ファジィ診断システムの開発

### 1. ファジィ理論と医療

コンピュータは社会のあらゆる分野に驚異的なスピードで広がり、医療の分野においても、医療計測やデータ管理・解析をはじめ、医療診断、人工臓器、薬物管理など、例を挙げれば限りがないほど普及している。

しかしながら、医療の世界でも、「痛みが激しい」、「熱が少しある」、「確証はないが感染が疑わしい」など、コンピュータでの数値処理するだけでは捉えきれないものも多く、生体特有の幅をもった“ファジィ情報”を処理できるコンピュータシステムが切望されてきた。

ファジィ理論は、1965年カリフォルニア大学 L. A. Zadeh 教授によって提唱され<sup>1)</sup>、この理論を用いたファジィコンピュータは、第6世代コンピュータとして脚光を浴びた<sup>2)</sup>。

ファジィ理論の医療への応用としてファジィ診断システムや、ファジィ制御医療機器の研究・開発が挙げられる。たとえば、超音波ファジィ癌診断システム、糖尿病ファジィ診断システム、麻酔時の血圧コントロール、リハビリテーションにおける歩行補助器、歩行訓練装置など、安全性の幅をもった、いわゆるヒトに優しい生体制御機器が開発されている。このように、医療で取り扱われる情報はファジィ情報が多く、診断、治療方針の決定などは、主治医の主観に左右される多段意思決定過程を含んだファジィ推論である場合が多い。

医療情報を従来の-、±、+などの単なるカテゴリー分類ではなく、ファジィ情報として、カテゴリーの度合を幅をもった分布（メンバーシップ関数）で捉え、推論方式を従来の1方向の樹系方式ではなく、異なる情報を頭のなかで逐次反復して解析し判断する、いわゆるエキスパートルールを使ったファジィ理論を導入することで、専門家の推論方法に類似した診断がコンピュータでできるようになり、甲状腺や前立腺癌の超音波画像による診断支援システムが開発され、臨床応用されている<sup>3), 4), 5)</sup>。

### 2. ファジィ推論の術後感染症診断システムへの応用

消化器外科手術では、手術操作が細菌の常在する消化管に及ぶため、手術野は細菌に汚染され、このため、感染症の発症を阻止するために手術中から術後を通じて予防的に抗菌薬が投与される。今まで、術後4~7日間投与が行われてきたが、その効果が不十分であった場合、手術創感染や腹腔内膿瘍などの術後感染症が発症する。

臨床医は、術後の発熱や腹痛などの理学的所見、白血球数や白血球分画、CRPなどの血液所見、X線検査や超音波検査などの画像診断の情報を総合的に判断しながら、抗菌薬の効果と感染症の発症を評価する。

術後感染予防を目的とした抗菌薬の評価はいまだ臨床医の個々の判断に任されているのが現状で、明確なガイドラインはない。この評価を困難としている最も大きな問題は、手術侵襲自体による生体反応のため、術後早期には感染症の炎症反応が見えない点にある。すなわち、発熱や白血球数、CRPの増多は手術自体の反応でもある。ここに、臨床医の苦悩があると同時に、術後感染症の評価における問題点がある。

一方、術後感染症の種類や程度によっても生体反応に差があるため、ますます評価を困難なものとしている。

委員会では、従来の統計学的手法を用いた診断システムから脱却し、術後感染症の発症を早期に予知し、感染症発症予知を目的とした抗菌薬の効果術後4日目に判断できるファジィ診断システムの構築を試みた。

### 3. 術後感染症ファジィ診断システムの構築

ファジィ診断システムの構築には、その分野のエキスパートによる情報の選択と処理が最も重要である。まず、術後感染症の要因と考えられる術前、術中、術後情報の統計解析を行った。

和歌山県立医科大学第2外科で1992年1月から1994年12月までの3年間に施行された胃癌手術164例の術後情報カテゴリー情報はカイ2乗検定あるいはFisherの直接確立法を用い、また、数値情報はMann-Whitneyにより検定し、術後感染症発症に関与する情報の抽出を行った。その結果、感染症発症を強く予知できる因子として、白血球分画の時系列変化に注目し、これをファジィ理論に応用した。

感染症が発症すると、白血球分画が左方移動を示すことは周知の事実であるが、術後4日目の桿状核白血球(stab % 4 POD)とリンパ球(ly % 4 POD)の相対比に注目し、それぞれについて、small, middle, bigのラベルを付け、入力部として三角形のメンバーシップ関数を設定し、推論部として“感染あり”、“感染疑い”、“感染なし”をシングルTONの簡略化推論法を用いて判定した。

すなわち、ファジィ規則として、「If~then~」ルールを用い、この場合、「If stab % 4 POD = big and ly % 4 POD = small (前件部メンバーシップ関数) then 感染あり」のように、stab % 4 PODの3ラベルとly % 4 POD

の3ラベルを組み合わせた合計9つ規則で推論することにした。

一方、白血球分画 (stab, ly) の術後1日目から4日目にかけての時系列変化を検討した結果、感染ありでは1日目から4日目の変化が左上がりの上昇方向を、感染なしでは右下がりの下降方向のベクトル変化を示した。この時系列変化情報も同様に「If~then~」ルールを設定し、第1次感染症診断ロジックを構築した<sup>6), 7)</sup>。

診断システムは Symantec Think C Ver 6.0.1 を用いて、Apple Computer 社の Macintosh 上に表示した。

和歌山県立医科大学第2外科の胃癌手術54例(感染発症14例、感染なし40例)をこのシステムで検証すると、正診率89%、偽陽性21%と白血球分画情報のみからなる診断システムとしては、良好な結果が得られた。

#### 4. 第2次診断システムの構築と全国調査データを用いた検証

第1次診断システムに使用した情報に加え、術中出血量や合併切除臓器の有無、術後熱型など新たに5項目について、「If~then~」ルールによるファジィ規則を設定した(図5-1, 2, 3)。これら各々の推論結果を和集合し、その重心を求めることで「感染有」、「疑い」、「感染なし」を Fuzzy reason として出力できるコンピュータソフトを Macintosh 上に実装し、このシステムを術後感染予防抗菌薬投与症例全国調査で集積した78例で再検証した。その結果、全国の異なる施設によるデータを用いても感度93%、特異度90%と満足できる結果が得られ、この第2次術後感染症ファジィ診断システムを用いることで、術後4日目で、術後感染症の発症予知と感染発症阻止を目的とした抗菌薬の効果判定が90%以上可能であることが確認された(表5-1)。

今後、術後の脈拍数の時系列変化やドレーン排液の性状など臨床医が注意して観察する理学的所見も診断ロジックに加え、直腸癌手術など他の術式のファジィ規則の設定も併せて行うことで、さらに完成された術後感染症ファジィ診断支援システムを開発する予定である。

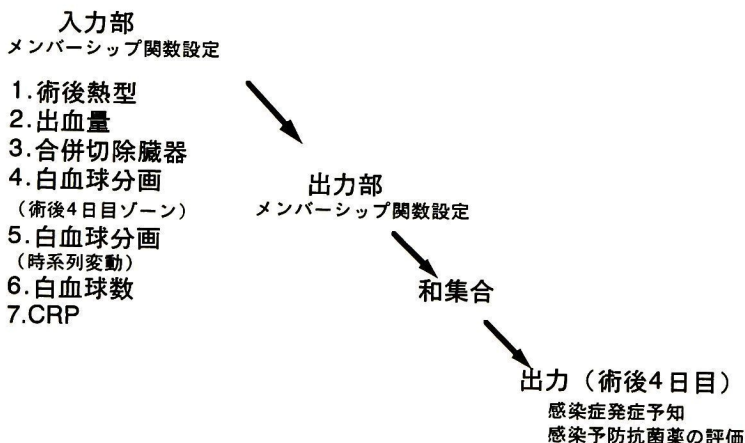


図5-1 術後感染症ファジィ診断ロジック

Patient ID: 5, Name: [ ], Age: 55, Sex: female, Disease: HK, Pre-operative status: WBC: 5700, Lymph: 5700, Albmin: 4.00, Onodera Nutritional Index: 47.98, Operative Information: Operation Time: 370 min, Blood loss: 639 ml, Transfusion Volumes: 0 ml, Operative Procedures: Total Gastrectomy, Resectioned Organs: SPLEEN, Grade Lymph Node Cleaning: D2, Post-op. Fever Pattern: 0.90, Post-op. Blood examination: OPDD, IPDD, 4POD, WBC, Lymph, Stab, Neu, CRP, Post-op. Physical findings: Pain, Bowel sound: Non, Drainage C: Moderate, Drainage Y: [ ], Ver. 2.4.0, Buttons: Quit, Save&New, Diagnosis

図5-2 胃癌の術後感染症早期診断支援システム (入力部)

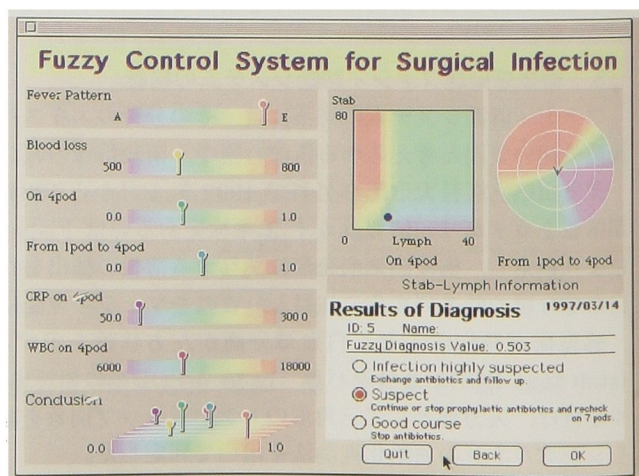


図5-3 胃癌の術後感染症早期診断支援システム (出力部)



表 5-1 術後感染症ファジイ制御システムの検証  
術後感染予防抗菌薬投与症例全国調査  
胃癌・胃全摘術後 78 症例

	感染疑い大	疑い小	経過良好	症例
感染発症	26	1	1	28
感染なし	5	10	35	50

感度: 93 %, 特異度: 90 %

(有田清三郎, 馬庭芳朗)

## 第 2 章. 術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価法

### 1. 術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価法に関するガイドライン

#### a. 基本的問題

##### 1. 術後の抗菌薬投与の必要性

強力な抗菌力と優れた抗菌スペクトルを有する抗菌薬を容易に使用できるようになった現在でも、術後感染症は決して稀ではない。外科領域では、脳外科、人工弁を挿入するような心臓外科、開胸・開腹・頸部と 3 領域・広範囲にわたる食道外科、骨盤内臓全摘術、肝切除・膵頭十二指腸切除術といった侵襲の大きい手術では、抗菌薬の術後投与は容易に容認されている。

しかし、日常診療で比較的多く遭遇するもので、手術術式が一定している準無菌手術か汚染手術を取り扱う開腹手術の術後でも、

- 1) 全身麻酔を必ずかけていること、場合により術後も気管内挿管のままであり、反射性の咳をさせながら気管内吸引を行っていること、高齢者では呼吸器合併症として術前から閉塞性換気障害をもっていること、
- 2) 必ず持続導尿を行っていること、
- 3) 手術創は皮膚の傷のみではなく、腹腔内操作による遺残腹腔内膿瘍（多いのが横隔膜下膿瘍）の防止も行わねばならないこと、
- 4) 腸管吻合が行われ、縫合不全の危険があること、縫合部の microabscess は顕微鏡でしかみえないことなど、必ず『合併症が生じると生命に危険がある』という前提条件があり、術後感染とは、交通事故の外傷の縫合処置のような外科処置後における感染（主として創傷の 2 次感染）と考えている内科医にはなかなか理解して頂けないのが現状である。

たとえば、他の部位に感染巣を持つ患者に手術を行う際には、たとえ準無菌手術でも抗菌薬の予防的投与は必要であり、感染症の可能性よりは、むしろ、結果として起こる感染症の重大さが問題である。わが国では、患者が 100 % 治って帰ることが外科手術に要求され、「どうして治らなかったのか」、「もっとよい薬があったのではないか」と言われることに対して、主治医は抗菌薬を十二分量投与することになる。したがって、ガイドラインに抗菌薬の薬品名を明記して規制するよりも、如何に合理的に投与するよう指導するかが問題であり、術後感染の発症要因の基本的な整理が重要である。

##### 2. 周術期抗菌薬は何を予防することを目的として使用するのか？

まず、術後感染症の定義が必要である。「術野感染」とは、消化器外科手術では、創感染、腹腔内感染、腹腔内膿瘍のことを指し、「創外感染」または「遠隔臓器感染症」とは、全身麻酔を必ずかけるために発生する呼吸器感染、導尿することによって発生する尿路感染も含めて、手術の補助療法によって発症してくる感染症を意味し、これらすべてを含めて、『術後感染症』と考えるべきである。

このように、わが国の外科医が使う「術後感染予防の化学療法」とは創外感染も含めていることをまず銘記すべきである<sup>2)</sup>。

その対象とする菌は、手術を契機として新しい病原菌が侵入したのか、手術時には菌数は少ないが、使用した抗菌

薬に対して感受性のない菌が増殖し、術後感染として優勢な細菌叢となったのかを区別する必要がある。

ここでいう「予防」とは、細菌が集落を形成する前の汚染期間か、もし集落を形成してしまった後ならば、感染が発症する前に殺菌することを意味する。言い換えれば、感染症が臨床的にそれと判るまでに進行する過程を阻止するという意味で、「感染発症阻止」と呼ぶべきである。それら術後感染症の原因菌を予想し、予想される菌種に対して抗菌力の強いもので、かつ副作用の少ない抗菌薬を第1選択とすべきである<sup>3)</sup>。

### 3. 術後感染発症阻止薬としての薬剤選択の方針

進展した既存感染症の治療において最新の強力な抗菌薬の臨床評価が確認されると、すぐに外科手術の術後感染予防薬としても効果的であろうと考えることは間違っている。

幸いにも、ある臓器に感染を起こす原因菌はほぼ決まっており、外科医は自己の病院における最新の分離菌の頻度表を十分に理解しておくこと、最も適した術後感染予防対策を立てることができる。

消化器外科の領域では、主たる原因菌は腸内細菌由来であるから、グラム陰性桿菌を対象とし、これを基本にしてグラム陽性球菌あるいは *Pseudomonas* にまで及ぶ抗菌力を考慮すればよい<sup>4)</sup>。しかし、腹腔内感染そのものを完全に予防するために、すべての菌をターゲットにするのではなく、複数菌感染を構成するグラム陰性桿菌を主として抑制する目的で、抗菌スペクトルの広い薬剤を選択する。

### 4. 抗菌薬の術前投与の必要性

抗菌薬が有効であるためには一定の基準を満たさねばならない。たとえば、術後感染発症阻止に有効であるためには、汚染直後に適切な抗菌薬を十分な組織内濃度に達するように投与する必要がある。そのためには、生理学的防壁(バリアー)の存在、抗菌薬の薬動学的特性、血漿蛋白との結合や血中濃度半減期をよく考えて投与する。しかも、そこに存在する菌と薬剤との接触は、病原菌の代謝系において最も適切な時期に行わなければならない。

すなわち、創感染の防止効果は、時間の経過とともに明らかに減衰する。したがって、創感染の発症阻止を有効に行うには、手術前 1~2 時間前に投薬を開始し、術中の汚染と時を合わせて有効な組織内濃度に達するよう計算し、術前と術後に短時間投薬を行うことで、菌交代現象や他の起こり得る薬剤性副作用のリスクも極力避けるべきである。

創感染の防止対策として、全身投与のみでよいのか、全身投与+局所投与が必要であるのかという問題についても、手術終了時に溶解性の低い薬剤を手術創の皮下組織に局注することは、薬剤の局所濃度は長時間維持されても、ただか創に異物を加えるだけに止まり、有効ではない。むしろ、手術開始時や術中の積極的なドレープによる創の保護が大切である。

大腸待機手術の術前準備として、いわゆる colon preparation における抗菌薬の役目については異論がある。数種類の抗菌薬を経口投与することを中止し、代りに機械的腸内洗浄とともに、抗菌薬を手術の 1~3 時間前に静注で全身的に投与する療法が主流になりつつある<sup>5)</sup>。

### 5. 抗菌薬の術中投与の回数

術中投与のみでよいのか、術中と術後投与が必要であるのかは、大きな問題である。これまで術中投与を考慮する外科医が少なかったが、術中に投与した抗菌薬がその抗菌力でどれだけ殺菌力を発揮したかがポイントとなる。

胆嚢摘出術について検討した結果では、術中術野(胆嚢周囲の腹腔内)にセフェム系抗菌薬を含ませたガーゼを用いるのみで術後感染症も認めず、抗菌薬の静脈内投与を術後数日間施行した群と比較して、術後の解熱日数、感染症の発生率、入院日数とも差を認めず、術野の胆汁汚染がなければ、術中の腹腔内の手術創局所投与のみで十分な術後感染症発症阻止効果が期待できることもわかっている<sup>6)</sup>。

しかし、われわれが直腸癌の手術に際し、術中に腸管壁の抗菌薬の組織内濃度を測定した成績では、血中半減期が 1 時間のセフェム系抗菌薬 1 g 投与では、3 時間経つと極めて低い濃度となる。したがって、3 時間以上かかる下部消化管の手術では、術中に 2 回目の投与が必要なこともわかった。この結果、①術前 1~2 時間、②術中および、③手術開始後 4 時間以内に再度点滴静注にてセフェム系抗菌薬を投与すれば、汚染と時を合わせて有効な組織内濃度に達していることになり、その後は投与を中止しても大差ない。

このように、現在は、周術期投与と称して術前、術中、術後と一貫した流れのなかで、感染予防対策を行うべきである。

## 6. 術後における抗菌薬の投与日数

現在でも、抗菌スペクトルを中心に薬剤の選択方針が論じられている。しかし、感染症に対する治療投与量というのはあっても、至適予防的投与量というのは定められていない。

術後感染予防の目的が、汚染・侵入菌の増殖の阻止なのか、殺菌なのかといえば、抗菌力の持続性も必要ではあるが、明らかに細菌の発育阻止でよいのである。菌種別にも配慮すべきであるが、局所の菌量が重要である。 $10^2$  または  $10^3$  cfu/ml なら白血球やマクロファージによる貧食細胞の力で問題にならないが、 $10^6$  または  $10^8$  cfu/ml では必ず局所膿瘍として発症する。

わが国では、術後の抗菌薬の投与期間は、原則として、乳腺・甲状腺・ヘルニアなどのいわゆる無菌手術といわれるものでは3日以内でよいとされる。しかし、胃癌の手術のような場合には、グラム陰性桿菌+グラム陽性球菌と、患者のリスクを考慮して抗菌薬の種類と投与期間を決定すべきである。また、総胆管切除術に対しては、第2~3世代セフェム系薬が良いとしても、黄疸の程度や肝機能の低下などの患者条件に配慮するのも大切な項目である。

欧米では、術後感染のリスクの高い患者として、①70歳以上の高齢者、②黄疸例、③総胆管内結石、④緊急手術例が挙げられている。これらの患者では、抗菌薬の予防投与をルーチンに行っても、胆道手術後の創感染は発生するし、敗血症がみられ、感染症のために死亡することも少なくない。したがって、術後感染症の発症阻止としての抗菌薬の投与は、現在、胆道疾患の全手術症例で妥当性があると考えてよい。しかし、感染胆汁を有し術後感染を起こす20~30%の患者を守るために、患者全例に抗菌薬予防投与を行うのは無益であり、リスクの高い患者にのみ使用するのがよいとの考えが多い。

患者を直接治療している医師としての立場は、『術後感染防止は全身管理の1つ』であり、リスクが大きく関与してくることを銘記しておくべきである。たとえば、食道癌でリンパ節の郭清範囲が広いと、腹部の感染は忘れられて、呼吸器感染の予防ばかりに目が行くことになりやすい。そのような場合は、*Pseudomonas* 対策になってしまう。その患者の治療を担当する医師がどこに焦点を置いているかによって大いに異なってしまうことになる。

手術後という特殊な病態では、腸内細菌が感染巣から血行性に運ばれて引き起こす肺合併症の可能性も考え、グラム陰性桿菌に対して強力な第3世代セフェム系薬を選択することもある。このような細菌の侵入による感染症の防止には全身投与の静注が望ましい。

術後の尿路感染症の予防には、菌の血中への侵入門戸として尿路も40%以上を占めるので、軽視してはいけない。

したがって、抗菌薬を何日間投与すべきか、また対象疾患別に1日投与回数を決定することになる。その際、抗菌薬の投与期間は、予測される感染症の部位および原因菌の性格を含めた術後感染症の位置付けによって決めるべきである。

われわれが、消化管吻合の tension に対する防御能を2つの方法で測定した動物実験の成績では、3日目が一番弱いことがわかっている。したがって、その時期までは抗菌薬でカバーしなければならないが、投与量は、手術日当日より一段と軽量してよい。初回に十分量、それ以降は少ない投与量でよい。たとえば、術日当日は思い切ってセフェム系抗菌薬の通常量の2倍量を投与し、それ以後は1gを1日2回点滴静注としてよいはずである。

医師の処方箋の出し方の癖として、同じ量を4日~5日間、ときには10日間、なかには退院するまでと処方するものもあるが、初回に2倍量を、次からは半量を数回続けることを原則とし、感染が明らかであれば、むしろ勇氣を持って別の抗菌薬に変更すべきである。

抗菌薬の投与期間は、術後4日間、術後7日間、ないし10日間必要であるとの説などいろいろであるが、途中で術後感染が疑われた場合には、薬剤を増量すべきか、他の抗菌薬を併用すべきか、抗菌力の強いものに変更すべきか、抗菌スペクトルのさらに広いものに変更すべきかを考えるべきである。このような「変更を考慮すべき因子とは何か」など、それを「術後何日に決定すべきか」も大きな問題である。

少なくとも細菌培養検査結果が得られ、初期に投与を開始した抗菌薬に対して、適切な修正が行われるまでに、初期の感染症の病状が悪化しない条件を満足するものとし、判定の時期は、抗菌薬を使い始めてから最初の72時間後に行い、『いわゆる予防的抗菌薬』の投与を中止すべき日処は術後4日目以内とする。これ以上の期間では、大部分の患者にとって過剰治療となる可能性が否定できない。

## 7. 留意点のまとめ

術後感染症は、手術操作を行った局所の感染と、手術野とは関連のない遠隔臓器の創外感染症である。その際、感染部位の診断と発熱時期や発熱パターンの分析から、その原因を推定し得るはずである。しかも、感染部位によって原因菌の種類はかなり特徴的であることから、推定した菌を中心に周術期の empiric antimicrobial therapy を行う。

わが国の医療の現状では、65歳以上の患者が半数以上を占め、しかも、大きな手術を行う消化器外科の領域では、とても昔考えていたような単純な部分的胃切除とかではない。ハイリスク別に抗菌薬の適応を考えるべき時代となった。

このように、抗菌薬を投与する患者の病態も十分に配慮して、副作用が少ないこと、感染発症予測部位への組織移行性が優れていることにも配慮して、その症例に最も相応しいと思われる抗菌薬を、周術期に適切な投与量だけ投与するのを原則とすべきである。

#### b. 術後感染予防ガイドライン (1987年)

##### 術後感染症に対する術中、術後予防的化学療法

術後に発生する感染症に対し、術中・術後に投与される抗菌薬の感染予防効果を評価するためには、いくつかの留意する点がある。

第1には、術後感染の定義、診断についてである。現状では細菌感染が術中に起こり得る手術野、手術臓器の術後感染症に的を絞って臨床試験を行い、手術創からの細菌の検出、あるいは膿性浸出液の確認を診断根拠として、術後感染症の有無を判定することが必要である。

第2には、対象となる治験症例は背景因子を統一して、その層別を適正にしておくこと、更には感染発症頻度から考えて、細菌汚染が中等度である準無菌手術を対象とすべきであろう。

ただし、本臨床試験を行うにあたっては、本邦では、この領域での適応をもつ抗菌薬はないので、まず現時点での標準的な抗菌薬ないし標準治療法を設定しておく必要がある。このためには標準薬(治療法)を設定するためのプラセボを使った二重盲検試験か、薬剤毎に集積した臨床試験を検討して標準薬を設定するための作業をすることになるであろう。そのような研究により標準薬(治療法)を設定することができたなら、その後は標準薬(治療法)との比較により、治験薬の有用性が決定されることになる。その際においても、検討症例における術後創部からの細菌検索と、実際の感染症の有無については十分に検討される必要がある。

適応となる抗菌薬は、汚染菌の多くが感受性を示し、目的とする手術創部位への移行が良好であり、術後という病態下でも副作用が少ない等の特性を持っていることが条件になる。しかし、これらの治験薬を使用しても、手術例によっては術後感染症を抑制できない場合も当然あり得る。このためには、これらの予防的目的をもった治験薬の他に、術後感染発症時に用いる治験的目的を持った別の抗菌薬をあらかじめ用意しておくことが望ましい。具体的には、広域抗菌スペクトルを有するβ-ラクタム系抗菌薬がこれに該当することになるであろう。

#### c. 新薬臨床評価ガイドライン (1991年)

##### 抗菌薬の適応の標準化に関する研究

(付) 術中、術後感染予防

比較試験を基盤として、*in vitro*の抗菌作用、薬物の組織移行、血中濃度、代謝の知見を参考として決められるべきものであるが、現状においては基準になるものが明確でないので、今後それらの点より検討が始められ、適応決定の方法が確立されることが望ましい。

#### d. 抗菌薬臨床評価ガイドライン (1996年)

適応となる抗菌薬は汚染菌の多くが感受性を示し、目的とする手術部位への移行が良好であり、術後という病態下でも副作用が少ないという特性をもっていることが条件となる。その臨床試験を行うにあたって、我が国ではこの領域での適応をもつ抗菌薬はないので、まず現時点で標準的な抗菌薬を設定しておく必要がある。その後は標準薬との比較により、抗菌薬の有用性が決定される。

しかし術後に発生する感染症に対して、術中・術後に投与される抗菌薬の術後感染症の発症阻止効果を評価するためには、いくつかの留意する点がある。

第1に、周術期感染の定義、診断である。

術後感染に対する予防的抗菌薬は、従来、手術創の皮膚と軟組織に起こる創感染の予防のためのものと考えられてきた。その頃は、細菌数により分類された手術と創の感染率に明らかな相関があった。清潔に保たれ乾燥した創では、細菌  $10^5$  cfu/ml での創感染は 50% である。抗菌薬を有効に使用した場合は、上記と同量の細菌数での感染率は 10

%まで減少する。感染を引き起こす細菌数より絶えず少なくしておけば、感染は起こらない。

しかし創感染がかなりのレベルまで減少した現在、準汚染 clean-contaminated, 汚染 contaminated, 不潔・感染 dirty/infected 手術では、患者の病態と手術臓器によって異なり、外因性細菌よりも内因性細菌が重要となってきた。

従って切開部だけでなく、患者のあらゆる所で起こる感染の発症を阻止するという観点で考えることが非常に大切である。この概念は、外科手術に関係する感染のコントロールの世界的目標となっている。現在、欧米では定義を修正し、surgical site infection という用語を用いている。これは以下の3つのカテゴリーに分類される。

1. 皮膚や皮下組織を含む表皮切開部の感染
2. 深部軟組織を含む深部切開部の感染（腹腔内など）
3. 手術時に開かれ操作される切開部以外の臓器・空間の感染

この新しくより広い概念では、細菌に関係なくとも周術期感染に関係するすべての因子を考慮に入れなければならない。

しかし現状では細菌汚染が術中に起こり得る手術や、手術臓器に的を絞って臨床試験を行い、手術創からの細菌の検出あるいは膿性浸出液の確認を診断根拠として術後感染症の有無を判定することが必要である。

第2に、対象となる治験症例は背景因子を統一してその層別を適正にしておくことで、さらに感染発症頻度から考えて細菌汚染が中等度である準汚染手術を対象とすべきである。その際も検討症例における術後創部からの細菌検索と、実際の感染症の有無については十分に検討される必要がある。

第3に、予防的抗菌薬を受けるべき患者の選択は、手術に関連した細菌感染の可能性以外に宿主の条件を配慮する。

従来、ほとんどすべての外科医が「清潔手術 clean case では予防的抗菌薬は必要でなく、投与は好ましくない」といつてきたが、人工物を使用するような創部のリスクや、高齢者や重症者および immuno-compromised host など周術期感染症が増加するリスクの高い患者に対する予防的抗菌薬の必要性は証明されている。例えば、通常は抗菌薬を必要としないヘルニア修復術と乳房手術などの清潔手術においても、リスク評価を行い、手術時間が2時間以上であるか、患者が3疾患以上の合併症を有している患者を選択する。

周術期感染の高い危険性があるのは、clean-contaminated または contaminated の腹部手術や2時間以上の手術を受けた患者であり、我が国では合併疾患をもつ高齢者である。

それらの変化は事前に評価して、予防的抗菌薬を使用しなければならない。しかしハイリスクの定義に対するクライテリアは今後も改良され続けるであろう。

第4に、抗菌薬の投与方法として、投与量、ルート、時期である。

投与ルートは、皮膚切開直前に経静脈的とする。

最も明らかなのは、感染率に大きく影響するのは手術時間である。したがって、投与期間は手術時間が3時間以上の場合や半減期の2倍以上になった場合には、2回目の投与が必要である。また、大量の出血があった時（例えば、血液損失量が循環血液量と同じまたはそれ以上である時）も2回目の投与が必要である。

投与期間は、手術所見により抗菌薬が予防的（1日だけ必要）か、手術中の腹腔内感染管理のための治療的投与（2回以上必要）かが決まる。

予防と治療を分別することは重要であり、術後3～5日間、最初からの同一抗菌薬を投与するという一般的傾向は避けるべきである。

第5に、抗菌薬による術前 colon preparation による予防、大腸の待機手術における抗菌薬による術前 colon preparation による予防については、どの抗菌薬が最も良いのか、どのように投与されたら良いのかは、経口投与は腸管を開く前に管腔内の細菌を減少させる重要性を主張するのに対し、静脈投与は抗菌薬の適切な組織内レベルの重要性を主張するなど論争されてきたが、最近、手術前日の polyethylene glycol の電解質溶液を用いた腸管洗浄が標準的な colon preparation となり、回盲部よりバルーン付カテーテルを通して、20～30分間、8～10 L の生理食塩水を腸内に入れる術中洗浄法も普及している現在、多くの研究は抗菌薬を術中1回から4回静注で投与することを勧めている。前日からの抗菌薬投与は再評価されるべきである。

## 2. 術後感染発症阻止抗菌薬の薬効評価基準（1997年版）

本ガイドラインは、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の薬効評価を行う臨床医に実用的な助言を与えることを

表 II-2-1. 術後感染発症阻止抗菌薬の薬効評価の適応疾患

清潔手術 clean operation
1. 心臓弁, 人工血管, 整形外科の金属類など人工物が使用された患者
2. 宿主因子によるハイリスク患者
1) 3つ以上の随伴合併症をもつ患者
2) 2時間以上かかる手術
準汚染手術 clean-contaminated operation
1. 腹部手術
1) 胆道系手術: ハイリスク患者のみ
黄疸, 胆管閉塞, 総胆管結石, 総胆管を開放する手術, 70歳以上の患者
2) 肝臓の手術, 脾臓の手術
3) 胃 十二指腸の手術
4) 結腸・直腸の手術
2. 頭頸部手術
3. 食道の手術
4. 産婦人科手術
1) 帝王切開
2) 妊娠中絶術
3) 膣式及び腹式子宮全摘術 (悪性腫瘍手術を除く)
5. 泌尿器科手術
1) 尿培養陽性の場合
6. 呼吸器科手術
1) 肺切除術
汚染手術 contaminated operation
1. 消化管穿孔
2. 虫垂切除術
3. 腹腔内実質臓器破裂
4. 外傷 (24時間以上)
5. 開放骨折
6. 広範な軟部組織障害
7. 婦人科悪性腫瘍手術

目指したものである。

術後感染発症阻止抗菌薬の薬効評価の適応疾患は、当分の間、別表のようなものとする (表 II-2-1)。

術後感染予防委員会では、このなかで、外科領域における術後感染発症阻止抗菌薬の薬効評価に関するガイドラインの一般的事項を設定したうえで、症例数が多く術後感染症の発症頻度の高い、①胃癌手術例、または、②直腸癌手術例を選択し、全国調査結果の解析を踏まえて、術後感染発症阻止抗菌薬の薬効評価に関するガイドラインを作成した。

今回のガイドライン発表の2年後に、手直しの必要があるか否かを確認し再検討を行うことと、他の外科疾患および産婦人科、整形外科などの術後については適宜ガイドラインを設定することを委員会で合意した。

術後感染発症阻止に関する医療ガイドラインの設定のための情報基盤とすべく、これらに対する批判文献を追加発表されることを期待する。

## a. 一般的事項

### 1. 対象疾患

外科領域の手術臓器ごとに標準術式を選択し、薬効評価基準を設定する。

### 2. 患者選択基準

- 1) 使用薬剤に対する副作用の既往のないもの
- 2) 主治医が適当と判断したもの
- 3) 背景因子の重症度を除外基準にする場合は、手術の対象疾患ごとに定義を明確にする。

### 3. 対照薬の選択

- 1) その分野で最も有用性があると考えられる薬剤
- 2) 二重盲検試験が採用できない場合は、電話割り付け法による無作為割り付けを行う。

### 4. 抗菌薬の投与方法

- 1) 術中投与を必須とし、術後4日以内の全身静脈内投与を原則とする。
- 2) 抗菌薬の併用投与は禁止する。
- 3) 静注するための薬剤の希釈液の組成と量のほか、抗菌薬の投与時間を明記する。

### 5. 検査実施日

術後1日目と術後3日目ないし4日目に少なくとも2回実施する。

### 6. 細菌学的効果

- 1) 細菌学的効果の定義を記載しておく。
- 2) 術中の手術野からの細菌検査を原則として行い、感染発症阻止効果を検討する際の参考資料とする。
- 3) 術後感染症が疑われた場合は、実施可能な部位の検体採取を行う。

### 7. 臨床効果判定

- 1) 臨床効果の判定は、①感染発症阻止、②無効、③不確定とする。
- 2) 第2の抗菌薬を併用または継続して使用した場合は、感染疑いあるいは無効と判定する。
- 3) 術後感染症は、術後14日以内に発症したものと定義する。

これ以降に感染症が発症し、抗菌薬を使用した場合は臨床効果判定に含めない。

### 8. 安全性の評価

計画書に定められた項目により評価する。

## b. 術後感染症の定義

### 1. 創感染

- 1) 術後手術創に肉眼的に膿、または膿性浸出液の排出・存在を認めたものとする。
- 2) ドレーン挿入創も含める。
- 3) 腸瘻創は除外する。

このうち、手術創の明らかな感染に発熱、白血球増多、CRP上昇などの全身炎症反応を伴うものとする。

### 2. 術後腹腔内感染症

1) 発熱、腹膜刺激症状など腹腔内感染の臨床症状を伴うか、腹部の理学的所見、血液検査（白血球、CRP、赤沈など）、ドレナージされている場合にはドレーンよりの膿性排液、腹部X線検査（造影も含む）、超音波検査、CT、MRI、シンチグラムなどの画像診断により、腹腔内に感染巣が存在すると考えられるものとする。

2) ただし、腹腔にその主たる感染巣があるものをいい、腹腔内臓器のみの感染症（胆嚢炎、肝炎、膵炎、腸炎）は除く。

3) 縫合不全や消化管・胆道・膵管の損傷など常在細菌叢のある部位との交通があり、新たに菌の供給があるものと、死腔感染症のように通常は新たな菌の供給のないものとに区別する。

4) ただし、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価を行う場合は、明確に縫合不全が原因となった腹腔内感染症は合併症として取り扱い、この評価に含めない。

### 3. 術後呼吸器感染症（術後肺炎）

1) 発熱、呼吸数の増加などの全身症状とともに、理学的所見（特に聴診上呼吸音の減弱、ラ音など）、胸部X線写真、動脈血ガス分析、喀痰の性状（塗沫染色標本にて好中球や細菌の増加、培養にて有意な病原菌の検出）などから呼吸器感染が存在すると考えられるもの。すなわち、麻酔などによる気管の機械的損傷、気道の閉塞、無気肺、誤

嚥、肺水腫などを原因とし、それに続発した気管支、肺の細菌・真菌による感染とする。

2) 術前よりあった呼吸器感染症の増悪も含める。

3) ただし、肺炎と細菌感染を伴わない ARDS との鑑別は実際には難しいが、喀痰の培養により原因菌の同定された症例のみを抗菌薬の効果判定の対象とする。

#### 4. 尿路感染症

1) 検尿において白血球の増多、尿の定量培養において菌量  $10^3$  cfu/ml 以上の尿所見を示したものとする。

ただし、カテーテル留置例では感染がなくてもこれらの検査が陽性にでることもある。

2) 排尿痛、頻尿などの症状、白血球数増多、CRP の上昇などの尿路感染の所見のあるものとする。

#### 5. 術後胆道感染症

1) 術後急性胆嚢炎

腹部所見、超音波検査所見（胆嚢腫大、壁肥厚、胆嚢内の debris の存在など胆嚢炎を示唆する所見）、CT などにより胆嚢炎が存在すると考えられるものとする。

2) 術後胆管炎

①腹部所見、肝機能検査、胆汁の所見（細菌の検出、性状）、CT、超音波などの画像診断において胆管炎が存在すると考えられるものとする。

②ただし、T-tube や経皮経肝胆道ドレナージなどよりの胆汁に単に菌が証明されただけでは胆道感染症とはしない。

3) 肝膿瘍もここに含める。

#### 6. 敗血症

1) 重篤な全身の感染症状を伴い、血中より菌の証明される感染症とする。

2) 中心静脈カテーテル感染症は別に取り扱う。

3) エンドトキシン血症または、IL-1, IL-6, TNF などの高サイトカイン血症は参考程度とする。

4) ただし、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価を行う場合は、血中から原因菌が証明されず、カテーテルの抜去のみで解熱するカテーテル感染症はこの評価より除外する。

#### 7. 術後腸炎

術後糞便から MRSA や *Clostridium* など腸炎の原因菌が検出され、臨床症状として、下痢、麻痺性レイウス等の腹部症状を伴うもの

### c. 上腹部手術の術後感染症に関する薬効評価基準

#### 1. 対象疾患

①胃全摘術、②幽門側胃切除術などとする。

術後の感染発症頻度と手術侵襲・術中細菌汚染が中等度以上であることを考慮すると、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価を考える場合、この2つの術式が妥当である。

腹腔鏡補助下の手術も今後増加すると予想されるが、今後における手技の定型化や手術侵襲の詳細な解明を待って、別途検討する。

#### 2. 除外規定

1) 高度の心、肝、腎障害のある症例

2) 術前7日以内に抗菌薬を使用した症例

3) 規定通りの投薬と検査が実施されなかった症例

4) 主治医が適当でないと判断した症例

#### 3. 評価症例数

1 薬剤 200 例、対象薬と合わせて 400 例



術後感染症の発症頻度が今回の術後感染予防委員会の全国調査や諸家の報告では 10~30 %であるので、治験の実施上、これ以上の症例数が望ましい。

#### 4. 患者条件と背景因子

胃癌における術後感染症のハイリスク症例

1) 術前主要合併症（脳血管障害、閉塞性肺疾患、虚血性心疾患、糖尿病、重症肝障害、腎障害）が3疾患以上ある症例

2) 術前栄養予後指数（小野寺のPNI）40以下の症例

3) 胃癌取扱い規約 stage IV の症例

4) 胃幽門の高度狭窄症例

5) 術中出血量 1,000 ml 以上の症例

6) 隣合併切除の症例など

このような症例では、感染発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価をより厳密に行うとともに、新薬の治験では別途解析を必要とする。

ハイリスクの定義は、随時、改良されるべきである。

ただし、これらの各項目の統計学的重みは一定でなく、「ファジィ理論を用いたコンピュータソフトによる判定」が望ましい。

#### 5. 抗菌薬の選択と投与方法

胃癌術後感染発症阻止抗菌薬：対照薬としては、広域ペニシリン系抗菌薬、あるいは、第1、第2セフェム系抗菌薬

投与方法・投与期間：術中投与1回以上、術後4日以内が望ましい。

胃癌手術症例の場合、高度幽門狭窄例を除いて、手術野汚染菌は好気性グラム陽性球菌が主となるため、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬は、これらに有効とされる薬剤から選択する。

また、手術操作による細菌汚染に時を合わせて有効血中濃度に達していることが最も重要であるため、術中の抗菌薬の投与は必須であり、使用する薬剤の血中濃度半減期を考慮して、適宜追加投与を原則とする。

術後の投与期間は、患者のリスクを考慮して決定する。

1) 手術によって侵襲を受けた組織が感染防御能を回復するのに72時間を要すること、

2) 感染発症阻止を目的として使用された薬剤の無効な原因菌によって術後感染症が発症することを考慮して、遅くとも術後4日目で抗菌薬の臨床評価を行う。

#### 6. 術中・術後の評価項目

1) 理学的所見

①体温：術当日から術後4日目まで、1日4回以上計測する。同時に、1日最高体温も記載する。

②脈拍数：1日4回以上計測する。

③呼吸数：1日4回以上計測する。

④手術創およびドレーン挿入部創の発赤、腫張

⑤ドレーン排液の性状、排膿の有無

⑥腹部の膨満、腸雑音の性状

⑦呼吸音

2) 血液生化学検査

術後1日目、3日目ないし4日目に必ず2回以上測定し、時系列変動に注目する。

①白血球数

②白血球分画：可能なら桿状核好中球の割合まで測定する。

③CRP

3) 胸部X線写真（呼吸器合併症が疑われる場合）

4) 細菌学的検査

①術中の細菌検査

術中の腹腔内洗浄液あるいは洗浄後に消化管吻合部の細菌学的検査は、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の効

果判定には重要であり、可能な限り施行する。

新薬の治験の場合は必ず施行する。

②術後は感染が疑われた病巣の細菌検査を早急に実施する。

なお、糞便の細菌検査は MRSA, VCM 耐性 *Enterococcus*, *Pseudomonas* 属以外は不要とする。

③術後 3 日目あるいは 4 日目の抗菌薬の臨床評価は、これらの所見に加え、X線写真、US、CT などの画像診断も含めて総合的に行う。

「ファジィ理論による術後感染症早期診断支援システム」も利用するとよい。

## 7. 発症を阻止すべき術後感染症

1) 術後感染症とは、手術もしくは術後の必要な処置により、直接的または間接的に発生した細菌・真菌による感染症で、術後 14 日以内に発症したものと定義する。

①創感染

②腹腔内感染

③呼吸器感染

④尿路感染

⑤胆道感染

⑥敗血症

⑦腸炎

を発症を阻止すべき術後感染症とする（「術後感染症の定義」参照）。

2) ドレーンなどの異物の長期留置による逆行性感染は、感染発症阻止を目的とした抗菌薬の投与終了後も起こり得るので、評価の際は除外する。

3) 中心静脈カテーテル感染症は血液中に原因菌を証明された症例のみ術後感染症として取り扱う。

## 8. 抗菌薬の評価法

1) 有効（感染発症阻止）

2) 無効（感染発症、感染疑い）

3) 不確定

①不確定の場合は、最初の（治験中の）抗菌薬は中止し、後日再評価する。

②抗菌薬を変更した場合は、感染疑いとして無効と取り扱う。このため、新薬の治験を行う場合は、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の中止理由も併わせて調査し、総合的に評価する。

③抗菌薬投与終了後も、体内に長期留置した異物による逆行性感染は、この評価には含めない。

④再手術例、明確な縫合不全、術後腸閉塞など、術後合併症により抗菌薬の評価が困難な症例は除外する。

### d. 下腹部手術の術後感染症に関する薬効評価基準

#### 1. 対象疾患

①低位前方切除術、②直腸切断術などとする。

直腸切断では、他の術式に比べて、術後感染発症の頻度が高いため、臨床評価に関する解析は術式別に行う。

腹腔鏡補助下手術は、症例の蓄積を待って、別途評価方を制定する。

#### 2. 除外規定

1) 高度の心、肝、腎障害のある症例

2) 術前 7 日以内に抗菌薬を使用した症例

3) 規定通りの投薬と検査が実施されなかった症例

4) 主治医が適当でないと判断した症例

#### 3. 評価症例数

1 薬剤 200 例、対照薬と合わせて 400 例

術後感染症の発症頻度が、今回の術後感染予防委員会の全国調査や諸家の報告では 10～30 % であるので、治験

の実施上、これ以上の症例数が望ましい。

#### 4. 術前 colon preparation

下剤による機械的腸管前処置を原則とする。

経口抗菌薬による術前 colon preparation は薬効評価基準を別に設定する。

#### 5. 患者条件と背景因子

直腸癌における術後感染症のハイリスク症例

1) 術前主要合併症（脳血管障害、閉塞性肺疾患、虚血性心疾患、糖尿病、重症肝障害、腎障害）が3疾患以上ある症例

2) 術前栄養予後指数（小野寺の PNI）40 以下の症例

3) 大腸癌取扱い規約 stage IV の症例

4) 大腸の高度狭窄症例（機械的腸管前処置が不能の症例）

5) 術中出血量 1,000 ml 以上の症例

6) 骨盤内臓全摘術、あるいはそれに準ずる高度の手術侵襲を受けた症例など

このような症例では、感染発症阻止を目的とした抗菌薬の臨床評価を厳密に行うとともに、新薬の治験では別途解析を必要とする。

ハイリスクの定義は、随時、改良されるべきである。

ただし、これら各項目の統計学的重みは一定でなく、「ファジィ理論を用いたコンピュータソフト（検討中）による判定」が望ましい。

#### 6. 抗菌薬の選択と投与法

直腸癌術後感染発症阻止抗菌薬: 嫌気性菌にも抗菌力を有する抗菌薬

投与法・投与期間: 術中投与 1 回以上、術後 4 日以内が望ましい。

直腸癌手術症例の場合、手術野汚染菌は好気性グラム陰性桿菌（腸内細菌群）や嫌気性グラム陰性桿菌（*Bacteroides* 属）、耐性を獲得しやすいグラム陽性球菌（*S. aureus* など）が主体となるため、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬はこれらに有効とされる薬剤から選択する。

また、手術操作による細菌汚染に時を合わせて有効血中濃度に達していることが最も重要であるため、術中の抗菌薬投与は必須であり、使用する薬剤の血中濃度半減期を考慮して、適宜追加投与を原則とする。

術後の投与期間は、患者のリスクを考慮して決定する。

1) 手術によって侵襲を受けた組織が感染防御能を回復するのに 72 時間を要すること、

2) 感染発症阻止を目的として使用された薬剤の無効な原因菌によって術後感染症が発症することを考慮して、遅くとも術後 4 日目で抗菌薬の臨床評価を行う。

#### 7. 術中・術後の評価項目

1) 理学的所見

①体温: 術当日から術後 4 日目まで、1 日 4 回以上計測する。同時に、1 日最高体温も記載する。

②脈拍数: 1 日 4 回以上計測する。

③呼吸数: 1 日 4 回以上計測する。

④手術創およびドレーン挿入部創の発赤、腫脹

⑤ドレーン排液の性状、排膿の有無

⑥腹部の膨満、腸雑音の性状

⑦呼吸音

2) 血液生化学検査

術後 1 日目、3 日目ないし 4 日目に必ず 2 回以上測定し、時系列変動に注目する。

①白血球数

②白血球分画: 可能なら桿状核好中球の割合を測定する。

③CRP

3) 胸部 X 線写真（呼吸器合併症が疑われる場合）

#### 4) 細菌学的検査

##### ①術中の細菌検査

術中の腹腔内洗浄液あるいは洗浄後の消化管吻合部の細菌学的検査は、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の効果判定には重要であり、可能な限り施行する。

新薬の治験の場合は必ず施行する。

術後は感染が疑われた病巣の細菌検査を早急に実施する。

なお、糞便の細菌検査は MRSA, VCM 耐性 *Enterococcus*, *Pseudomonas* 属以外は不要とする。

術後 3 日目あるいは 4 日目の抗菌薬の臨床評価は、これらの所見に加え、X 線写真, US, CT などの画像診断も含めて総合的に行う。

「ファジ理論による術後感染症早期診断支援システム (検討中)」も利用するとよい。

#### 8. 発症を阻止すべき術後感染症

1) 術後感染症とは、手術もしくは術後の必要な処置により、直接的または間接的に発生した細菌・真菌による感染症で、術後 14 日以内に発症したものと定義する。

##### ①創感染

##### ②腹腔内感染, 骨盤腔内感染

##### ③呼吸器感染

##### ④尿路感染

##### ⑤胆道感染

##### ⑥敗血症

##### ⑦腸炎

を発症を阻止すべき術後感染症とする (「術後感染症の定義」参照)。

2) ドレーンなどの異物の長期留置による逆行性感染は、感染発症阻止を目的とした抗菌薬の投与終了後も起こり得るので、評価の際は除外する。

3) 中心静脈カテーテル感染症は血液中に原因菌を証明された症例のみ術後感染症として取り扱う。

#### 9. 抗菌薬の評価法

##### 1) 有効 (感染発症阻止)

##### 2) 無効 (感染発症, 感染疑い)

##### 3) 不確定

①不確定の場合は、最初の (治験中の) 抗菌薬は中止し、後日再評価する。

②抗菌薬を変更した場合は、感染疑いとして無効として取り扱う。このため、新薬の治験を行う場合は、術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の中止理由も併わせて調査し、総合的に評価する。

③抗菌薬投与終了後も、体内に長期留置した異物による逆行性感染は、この評価には含めない。

④再手術例、明確な縫合不全、術後腸閉塞など、術後合併症により抗菌薬の評価が困難な症例は除外する。

## 第 3 章. 国際ハーモナイゼーション

### 1. 国際ハーモナイゼーションの立場からみた問題点

臨床試験の国際ハーモナイゼーションに関する国際会議 (ICH) は、第 3 回が 1995 年わが国で開催され、そこで制定された GCP の普及により、臨床治験の欧米化が進められている。わが国では、独特の承認・審査システムがあり、今後行政の医薬品に対する審査は、効率・効果より、安全性に重点があった。今後、審査基準の厳格化は、臨床評価ガイドラインにおける評価指標の適正化と切り離せない。

一方、わが国の保険では予防的投与は認めていないが、彼等のガイドラインの内容には、専門分野別に分類すると、外科・整形外科系の予防投与の比重が大きい。したがって、わが国でも、ガイドラインの実施について考慮すべき項

目として取り上げられるべきであり、既存の抗菌薬の適応拡大や多様化は、医療ニーズに即応する点で、大いに歓迎されるべきである。

しかし、抗菌薬については、それぞれの評価項目の客観性に課題が残っている。

抗菌薬の有効性を評価するには、その感染症の臨床症状、諸検査値の経過について判定する指標を決め、参加施設、参加医師すべてが実施要項で定められた事項を忠実に順守し、客観性を重視すべきであるのが、ガイドラインの目的であろう。しかしながら、原則を重んずる欧米では、『一旦、原則を立てれば、あとの個別問題は解決済』と考えるのに対して、わが国では、『ガイドラインで示す原則とは具体的問題の解決のための精神であって、個々の問題処理が解決されたとは考えない』という態度であり、国民へのニーズの違いから、2つの文化の衝突と考えれば、全く同一にすることは容易ではないが、ここでは、国際ハーモナイゼーションの立場から、欧米の現行ガイドラインの問題点を指摘しておきたい。

## 1. 結腸直腸手術術後感染症の予防

1) まず、抗菌薬の使用目的は、結腸直腸手術の切開部位における膿の排出を創感染として、また術後腹腔内感染として腹膜炎と腹腔内膿瘍の予防を指すと定義している。われわれは全身の遠隔感染も含めている点が、今後討議せねばならない点である。しかし、細菌学的基準として、発熱患者では2ヵ所以上の部位で静脈穿刺して血液採取を行い、血液培養は好気性と嫌気性培地の双方を用いて行うべきであると、敗血症も範疇にいれている。

2) 好気性菌と嫌気性菌の両者に対し抗菌スペクトルを有する抗菌薬を術前に投与すると規定しているが、これは経口投与を意味しないと解釈する。一般的には手術の30~60分前に投与し、長時間を要する手術の場合は術中に血中・組織内濃度が維持できる方法を試験計画書において定めておくことと規定している。

3) 患者採用基準として、結腸直腸の待機手術を受ける患者であって、術前に機械的腸管術前処置ができる時間的余裕がある場合としているが、高齢者などの特殊な母集団も、十分に説明を受けた上での同意の入手と倫理委員会の承認があれば対象としてもよいという点は大変進歩しているといえよう。評価に必要な対象患者数を、複数の施設で試験を行う場合は各施設ごとに最低50例は厳しいとしても、各投与群ともに最低150例としているのは妥当なところであろう。

4) 患者の除外基準は、緊急手術の患者または機械的な腸の処置のため十分な時間がない患者と、代償不全性の腸閉塞がある患者は除いている。

5) 効果判定基準として、臨床的には、創感染または術後腹膜炎・膿瘍形成のほか、4週間以内に抗菌薬の説明のつかない使用があった場合は、術後感染症の予防の失敗とみなすことにしている。

6) 治験デザインとして、手術時間の長さによる層別化や、直腸切断術と腹腔内低位前方切除または、結腸切除術などの層別化は試験終了後に行ってもよいが、本適応以外の効能がすでに取得されているか、取得が予定されている場合は、二重盲検比較試験と評価者のみ盲検とした試験のいずれか一つの試験でよいとしているが、本適応のみ取得する場合は2つの試験を実施する。また、対照薬としては、結腸直腸手術術後感染症に対し予防効果が高い既承認薬の中から選択するとしているが、まだそのような適応を獲得した抗菌薬はないはずである。

なお、虫垂切除術後感染症の予防という項目があるが、わが国では虫垂炎の手術は汚染手術の1つであり、腹膜炎および腹腔内膿瘍と同様、腹腔の術後感染の予防対象とはならないと考えている。

興味あることには、手術時において炎症のある部位が外科的に摘出されているのを単純性腹腔内感染症として、その際の抗菌薬の投与期間は、通常2~5日間としていることである。

(石引久彌)

## 2. 消化器外科以外の外科系領域

### A. 前立腺の経尿道的切除術後感染症の予防

創感染と菌血症の2つを対象として、術後の菌血症が発現した場合は失敗とすることとしている。試験への組み入れの7日前に、試験計画書に規定されている以外の適応に抗菌薬を用いた患者を除外し、治験デザインは、術前または試験終了時に術前の細菌尿の有無により層別化するが、二重盲検比較試験としている。

抗菌薬の用量および投与経路は一次手術部位で最初の切開時に最高の濃度が得られるようデザインする。長時間の手術では、術中に十分な血中・組織内濃度が維持できる方法を試験計画書で定めることにしてある。

欧米のガイドラインで特に問題はなく、わが国の泌尿器科医と合意できる内容である。

ただし、菌に関しては、*Enterococcus*などのグラム陽性球菌も含めた方がよいと思われる。

(熊澤浄一)

## B. 人工股・膝関節全置換術後感染症の予防

1) ここでは手術部位の感染のほか、「手術部位以外の感染」として、肺炎、尿路感染症、血管内に挿入した器具による感染もこの中に入れている点がわれわれの考え方と同じであり、大いに興味を引く。しかし、感染の発生は致命的になるので、期待される治癒率を95%と高く設定しているのは当然であるので、必要な対象患者は200例以上としている。

2) ヨーロッパでは gentamicin (GM) などの抗菌薬を骨セメントに局所的にしみこませるという方法が採用されているとして局所投与も考慮にいれている。

3) ブドウ球菌が術後感染症の75%を占めていることから、対照薬としての比較薬は不要であり、プラセボを用いてはならないのは、当然としても、標準治療法として、CEZが広範に使用されていることを根拠に、1回目の投与は最初の切開の30分前に行い、必要(長時間を要する手術)があれば2回目の投与は術中に行い、48時間以上の投与は行ってはならないのが一般的ではあるが、確立していないと逃げている。しかも、追跡期間は最低でも関節全置換術後1年と長期にとっている。

4) この手術は進行した変形性関節症や慢性関節リウマチの成人を対象に行われるので、治験薬の薬物動態や予防投与に対する反応を変化させるとされる他の薬剤が使用された患者を除外することにしているように、患者の背景因子を揃える必要がある。

5) 治験デザインは controlled study とし、術後の4週間以内に全身投与用抗菌薬が投与された場合も予防の失敗としてあげている。

(石引久彌)

## C. 婦人科領域

1. 産婦人科領域における術後感染防止の適応としては、腹式単純子宮全摘出術がよい。すなわち、腔内常在菌が術後の腔断端部から骨盤死腔に侵入して感染を起こす危険を有するために準無菌手術に属する。

本手術の適応は、子宮筋腫のことが多く、患者の年齢は45歳前後であり、手術術式、時間あるいは出血量などの術後感染に影響すると思われる諸因子が比較的均一であるために、比較検討しやすい。手術適応は、子宮筋腫84.9%が最も多く、他疾患を合併した子宮筋腫9.7%、子宮内膜症5.4%であり、手術時間、麻酔時間、出血量などの外科的侵襲の影響がないこともよい。

### 2. 術後感染症の定義

#### 1) 骨盤内感染

主として骨盤死腔炎であり、臨床的に下腹部痛および骨盤内の疼痛性硬結を触知するか、あるいは原因不明の発熱(38℃以上)を認めた症例とする。

#### 2) 創感染

局所病巣からの細菌検出の有無にかかわらず、化膿性分泌物あるいは局所の熱感、発赤を伴う漿液性分泌物における細菌培養陽性の例とする。

#### 3) 尿路感染

臨床症状の有無にかかわらず、カテーテル尿の細菌培養陽性(尿1ml当り単一菌種 $10^5$  cells以上検出)を示した症例とする。

#### 4) 呼吸器感染

特有な臨床所見あるいは肺X線に陰影を認めるか、病巣から病原菌を検出した症例とする。

#### 5) その他

### 3. 解析方法の提案

1983年、松田らは、13施設の腹式単純子宮全摘出術を受けた275例を対象に、CTM 1gを手術直前および術後3~5日間、1gを1日2回、1時間点滴静注し、白血球数、CRP、血沈などの検査所見、および、発熱、腹壁創部、腔断端部などの臨床症状の推移から総合的に術後感染症の発症を判定した結果、94.9%は感染を認めなかったが、術後感染は5.1%(骨盤内感染5、創感染5、尿路感染3、その他1)に発症した<sup>1)</sup>。

その際、①術後24時間を除外し、1日4回(6時、10時、14時、18時)検温による最高体温から、38℃以上の発熱を少なくとも2回以上認めた症例の頻度(%)を febrile morbidity (FM) とし、感染例は57.1%(8/14)と非感染の12.3%(32/261)に比べ、4倍以上の高率であったこと、また、②術後の発熱曲線が37℃線と囲まれる面積から fever index (FI) を算定し、術後各病日ごと求め、1時間持続した38℃の発熱を1 degree hour とし、表示すると、感染群のFIの総和(52.3±41.1 degree hours)は非感染(15.6±13.7 degree hours)に比べ3倍

以上の高値を示したこと、③術後各病日ごとの FI をみると、感染例では術後 2 日目から明らかな高値を示したのに対し、非感染の FI は術後 7 日目に術前値にまで下降することから、この手法がこの手術における術後感染の有無を示す有力な指標となり得ると報告している<sup>2)</sup>。

しかし、FM は 38℃ 以上の発熱を示す症例の頻度から簡単に算定できるが、分母となる多数の症例を必要とする。また、FI の求め方は FM に比べて複雑な計算を要するとはいえ、各病日ごとあるいは術後各病日までの累積値を症例ごとに比較できるなどの利点を有する。

#### 4. 術式とドレーンの問題点

膣断端部の処置法として膣断端開放と閉鎖と異なること、膣断端部のドレーン使用は、これらの指標を低下させることを指摘している。

田部井<sup>3)~5)</sup> は、腹式子宮全摘出術後感染に対する抗菌薬の防止効果に関する欧米の知見を総論的にまとめ発表した。この術式における抗菌薬の予防効果に関しては諸家の意見が一致していないが、欧米でも FI や FM を低下させるとの報告があるという。

(松田静治)

#### D. 術後感染症の定義として参考になる記載

General Guidelines for the Evaluation of New Anti-Infective Drugs に記載されている術後感染症の定義として参考になる事項をあげる。

##### 1. 器具留置に伴う菌血症

器具留置に伴う菌血症の定義は、末梢および中心静脈挿入器具、動・静脈血圧モニター器具、ペースメーカー、気球（バルーン）を利用した器具を装着した場合に発生した全身性の血液感染で、局所感染の場合や、肺炎等の原発巣により二次的に発生したものは除外する。

取り除いた器具表面からの菌培養陽性かつ血液培養陽性（器具装着部位より離れた静脈からの採血、2 ヶ所）で、全て同一の菌株が検出されるものを「確実」、器具より吸引採取した血液培養陽性（2 回）あるいはアクセス部位の膿性物からの菌培養陽性のもは「疑わしい」と定義する。

患者採用の臨床的基準としては、

- 1) 発熱、悪寒、器具設置部位での静脈炎等を含む急性感染症の症状を呈する。
- 2) 前治療投与開始後 24 時間を経過していないもの
- 3) 血液培養（器具からの吸引あるいは末梢静脈切開による）
- 4) 抜去した器具表面からの培養
- 5) 器具設置部位からの培養

器具設置部位の管理についての記録や、静脈炎がある場合には定量化することを勧めている。

##### 2. 創感染の定義

創感染の定義は、手術による皮膚および皮下組織の創傷が誘発した感染症であり、創傷の辺縁から少なくとも 1.5 cm の所に感染の所見がある患者としている。

紫液性血液または排膿を行わなければならない紅斑や疼痛を伴う者で、炎症の程度や発熱などについて重症度を点数化すべきであり、局所のカラー写真を撮った方がよいと勧めている。ただし、中心静脈内カテーテルや心臓ペースメーカーを設置した患者の皮下組織の感染症は除外する。

治癒は創傷皮膚の治癒を伴う膿汁分泌の停止が条件であり、潰瘍または上皮でふさがれない傷が残存していても、無効としない。投与開始後 48~72 時間以上経過して外科的処置を行った場合には、無効とする。治療効果が十分な患者で、培養する検体がない場合は消失 [Presumptive eradication] と判定する。

##### 3. 腹腔内感染症

1) 腹腔内感染症の定義は、胆・肝・脾・臓における外科的感染症をも含めるが、女性の性器感染症は含めないとしている。単純性、複雑性、術後に区別しており、手術に伴う腹腔内感染症が 25 % を占める。

興味あることに、胆嚢に感染が限局する急性胆嚢炎の診断は、わが国と同様に、手術前に超音波または CT で簡単につけられると強調していることである。また、腹腔内感染症の臨床的基準としても、全身的な炎症所見（発熱、白血球数増多、血圧低下、心拍数と呼吸回数の上昇、低酸素症状または意識低下）のほか、腹腔内感染症に合致する身体的な知見（局所的または広汎な腹壁硬化、膨張またはレイウス）があり、CT または MRI または超音波などの画像診断で確認されるか、再手術時または経皮的ドレーナージの培養で腹腔内感染症が確認されることとして、解析可能な患者として画像を重視していることがわかる。

2) 注射薬による治療は、患者が解熱し、白血球が  $<12,000/\text{mm}^3$  になり、腸の機能が回復するまで継続することとし、通常は7日であり、現在は、患者が24時間にわたり発熱せず、白血球が  $12,500/\text{mm}^3$  以下となり、腸機能が回復するまで継続するのが通常である。対照薬の最低投与期間でも5日としており、この感覚がわが国の外科医の術後感染症発症阻止薬の投与期間と混同される所以でもあろう。

3) 効果判定の条件として挙げている以下のものは、わが国でも、大いに参考とすべきであろう。

1. Intent-to-treat 解析では、全ての患者は評価可能であるとみなす。
2. 抗菌薬投与開始後48時間以内に死亡した患者は評価不能とする。
3. 第3者の評価が、腹腔内感染に対する処置が不適切であると判断した場合には、その患者は評価不能とする。
4. 腹腔以外の部位の感染症の治療のために、他の抗菌薬を5日以上投与される患者は、その投与が開始される日に治験の評価を行う。
5. 最終的に治癒・失敗・不明の3段階で判定するが、他の抗菌薬が追加された場合、再手術が必要な場合や治療に7日以上かかった場合は、治験は失敗と判断する。
6. 治験担当医師は、評価可能例と評価不能例を明確に区別して記述すること。
7. 急性感染症においては、その重症度が重要である。

(谷村 弘)

## 2. 欧米における術後感染症の予防

### 1. 創感染の分類と術後創感染に影響する手術以外の因子

最近まで、手術の種類が術後創感染の最も重要な因子と考えられている。ほとんどの手術(約75%)が無菌手術であり、感染の原因菌は主に *Staphylococcus* のような外因性のグラム陽性好気性菌である。腸管切除を含む残りの25%の手術は、術後感染症の原因菌が外因性および内因性の両方であるカテゴリーである。外科手術は大きく分けると、clean, clean-contaminated, contaminated, dirty の4つがある。一般に、術後創感染はclean手術に少なく、dirty手術にかけて徐々に増える。病変部位や進行度、年齢、全身状態を含む個々の危険因子が、以前比べ重要となってきている。手術時間や術中出血量、皮膚切開部位や外科医の操作のような術中因子も重要である。clean手術後の術後感染は一般的に1~3%である。この予想される感染率は、dirty手術では30%以上である。いかなるカテゴリーでも、ハイリスク患者は存在している。

1) 一般的に血管グラフトや心臓人工弁や人工関節といった異物を使用したclean手術や胃腸や膣などのclean-contaminated手術では予防的抗菌薬の投与が薦められる。

2) 術前の皮膚洗浄や剃毛の技術は、clean手術では術後感染症に大きく影響する。2分~10分間の幅で、hexachlorophene や povidone-iodine のような殺菌薬を用いた多様な術前皮膚洗浄法は、ほぼ同等に有効である。剃毛は皮膚切開予定部のすぐ周囲のみとし、使い捨ての剃刀やクリップを用いて手術までの1時間以内に行う。手術時間が長くなればなるほど、術後創感染の可能性が高くなる。これは皮膚切開部の軟部組織を外因性細菌に長くさらすためである。時間の限界は2,3時間であろう。長期手術の悪影響は、頻回に洗浄して創部をwetに保つことやリングドレープの使用、3時間毎に経静脈的に抗菌薬を投与することにより、最小限にすることが可能である。予防的なドレナージは避けるべきであり、局所膿瘍が判明した時に、閉鎖ドレーンを使用したドレナージを施行すべきである。ドレーンが必要なときには絶対に初回の創部からの留置は行ってはいけない。

3) 外科手術の施行において、術前の活動性の遠隔感染の所見があり、治癒していない時、術後創感染に大きな影響を与える。一般的な遠隔感染として、軟部組織感染、尿路感染や呼吸器感染がある。入院前の外来の段階で、抗菌薬やドレナージ、またはその両方を用いて治療すべきである。そのような患者に術前夜に経静脈的に抗菌薬を投与しても、術後創感染は予防できないであろう。

4) 治療的抗菌薬はcontaminated手術やdirty手術に使用される。Contaminated手術では、たいてい早期および限局的の虫垂炎穿孔や小腸穿孔を伴う貫通腹部外傷の患者のように内因性の腸内細菌叢に手術までの間さらされることになる。このような場合、抗菌薬は1日~3日間投与される。腹腔内膿瘍や壊死性および壊疽性の軟部組織感染や胆嚢蓄膿症などのdirty手術では、手術前に確立した感染が進行し、一般的に、5日~10日の治療的抗菌薬投与が行われる。

E. 皮膚切開の位置やデブリドメントの範囲、腸管をそのままにするのか修復するのか、創部を一期的に閉鎖するのか開放にするのかなどを決定することも、あらゆる緊急手術の一部である。適切な手術決定を行うことは、術後



感染症の発生や再発に非常に重要である。

(Ronald Lee Nichols, M.D.)

## 2. 予防的抗菌薬の一般原則

予防的抗菌薬は人工物を使用する clean 手術や clean-contaminated 手術において、術後感染症の減少に有効であることが証明されている。最近の研究で、乳房生検やヘルニア修復術のような clean 手術でも、予防的抗菌薬の単回投与により、十分に術後創感染を減少させる。予防的抗菌薬の有効性を最大限にするためには一定の原則が必要である。

1) あらゆるカテゴリーの手術において、予想される細菌にスペクトルを有する抗菌薬を選択する。一つのグループとして、セフェム系抗菌薬が多くの症例で選択される。一般に *Staphylococcus* のようなグラム陽性球菌を目標菌種とする時、CEZ のような第 1 世代を選択する。第 1 世代は、ある程度グラム陰性嫌気性菌にも感受性がある。虫垂炎のような手術では、多数の好気性および嫌気菌が予想され、後世代のセフェム系抗菌薬が選択される。

2) 予防的抗菌薬の投与ルートは多くは経静脈的である。大腸切除術のみ、術前に経口的に投与される。

3) セフェム系抗菌薬は、皮膚切開の 15 分から 30 分前に手術室で麻酔医によって投与されるべきである。この時期の投与により、皮膚切開時に血清および組織濃度が最高となり、2 時間以内は高濃度を保つ。この投与方法では、薬の半減期はあまり問題にはならない。多くの病院で施行された皮膚切開の 2 時間～4 時間経過後に抗菌薬を投与する古典的方法は、半減期が短い抗菌薬 (1.5 時間以内) では効果がない。大腸手術における経口抗菌薬は腸管内濃度を高くするために、手術前日に投与されるべきである。

4) 予防的抗菌薬の最近のほとんどの研究で、適切に術前単回投与が行われた場合、頻回投与した場合とほぼ同等の効果があることを論証している。3 時間以上の長期手術や人工物を用いる手術では追加投与が薦められ、また、術中に感染巣が判明した場合、治療的な抗菌薬および投与期間 (5 日から 10 日) に変更する必要がある。

(Ronald Lee Nichols, M.D.)

## 3. Clean 手術における予防的抗菌薬

あらゆる手術の 75 % が clean 手術に分類される。この手術では内因性の細菌に接触することはなく、術後創感染の原因は患者の皮膚常在菌や術中創部への落下細菌などの外因性の細菌である。これらの細菌は、一般的にグラム陽性球菌である *Staphylococcus* や *Streptococcus* である。

1) Clean 手術における感染の危険性は全体で約 3 % と報告されている。しかしながら、この感染率は個々の患者の危険因子により大きく異なる。そのような観点では、創感染率は 0.6 % から 15 % と様々である。

2) 人工物を用いた clean 手術のほとんどの場合創感染率は低いが、一度感染をおこすと、人工物の除去を含む創部のデブリドメントが必要となる。こういう理由で、すべての患者が術前に経静脈的予防的抗菌薬の投与を行う。他の clean 手術では、予防的抗菌薬は投与されず、特にきまりもないが、ハイリスクの患者では予防投与は有用である。

3) Clean 手術に選択される予防的抗菌薬は、感染菌である *Staphylococcus* や *Streptococcus* に抗菌スペクトルを有する CEZ のような第 1 世代セフェム系抗菌薬である。大きな移植手術では、cefamandole, (CMD) や cefuroxime, (CXM) のような第 2 世代セフェム系抗菌薬を薦める専門家もある。予防的に使用される CEZ は、皮膚切開前に手術室で麻酔医により、経静脈的に 1 g～2 g を投与される。

4) 予防的抗菌薬は手術時間が 3 時間以上になる場合を除いて、術前単回投与にすべきである。3 時間を超えた場合は、術中に追加投与されるべきである。

5) まれに、病院内や臨床的に創部感染から MRSA が検出された病院で、CEZ との併用にはかわからず、VCM を予防的に使用している。VCM が使用される時、CEZ と同様に経静脈的に 500 mg を投与する。

6) 人工物を置換した clean 手術では、24 時間以内は 6 時間毎に抗菌薬を投与することの有用性は証明されていないが、受け入れられ、実行されている。単回投与と頻回投与を比較する試験で、効果に違いは認められなかった。2 日～5 日間、24 時間連続して予防的抗菌薬を投与する方法は、費用がかかることと薬物の毒性の危険性のため、行われるべきではない。

(Ronald Lee Nichols, M. D.)

## 4. 胆道外科における予防的抗菌薬

胆嚢摘出術は、依然として最もよく行われている手術の一つである。結石を合併した慢性胆嚢炎に対し手術が行

われる場合、手術自体は準汚染手術とされているが、術後創感染が起こることは一般には稀である。このことは、大抵の場合、患者が若く、健康であること、手術時間、術後入院期間が短いこと、今までルーチンに行われたペロズドレインによる胆嚢窩への予防的ドレナージが行われなくなったことが関係している。

1) 胆嚢摘出術を必要とする胆道の病態は、胆嚢や総胆管から分離された細菌が有する危険性により大きく異なる。これらの患者では胆汁感染の頻度が高いほど、術後感染の可能性も高くなる。胆嚢摘出術のみ行うのは、結石合併慢性胆嚢炎がほとんどであるが、細菌が分離される確率は、5~10%である。胆嚢管が結石により閉塞しているため感染胆嚢胆汁とは無関係の胆嚢水腫の場合も、危険性は同じである。これらの臨床像は、術後感染症の低さ(5%以下)と関係している。急性胆嚢炎、胆嚢蓄膿症、逆流性胆管炎の病態は、胆汁感染率の高さ、術後感染率の高さと関連している。これらは、臨床的に感染症とみなされるべきである。

2) 胆汁から分離される細菌は、*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* といった、グラム陰性好気性桿菌である。稀に手術時胆汁より、*Enterococcus*, 嫌気性の *Clostridium* などが分離される。

3) (感染に対する) リスクのない胆嚢摘出術(結石合併慢性胆嚢炎、胆嚢水腫)の場合は、麻酔科医により、皮膚の切開から30分以内に、(CEZのような)セフェム系抗菌薬の点滴静注がなされるべきである。単回投与の経済性と、感染のリスクのない患者において抗菌薬の点滴が手術操作中に開始された場合でも、術中胆汁のグラム染色で細菌が検出されたときに術後感染率が高い(15%以上)という最近の知見に基づき、この方法を奨める。

4) 感染のリスクのない患者のほとんどにおいて、術前の予防的抗菌薬の単回投与は必要である。時にこれらの患者では胆汁のグラム染色が陽性であることがあり、そんなとき、予防的抗菌薬を6時間ごとに24時間続ける。

5) 急性胆嚢炎が疑われる場合は、術前のセフェム系抗菌薬投与量は治療と考えて決めるべきである。抗菌薬投与の期間はまず胆汁のグラム染色の所見に基づき、2日~5日間とする。

6) 胆嚢蓄膿症や逆流性胆管炎などの明らかな感染症の場合は、複数菌による好気性あるいは嫌気性感染症微生物叢が胆汁より分離されることが多い。

7) 逆流性胆管炎や胆嚢蓄膿症においては、通常手術までに治療的抗菌薬投与が開始される。これが好気性、嫌気性菌両方をカバーする抗菌薬を用いて完了していれば、手術直前に同じ量をもう一度経静脈投与すべきである。もし限られた抗菌スペクトルの抗菌薬を用いた場合は、複数の微生物に対して活性を有する薬剤を手術直前に投与すべきである。これらの場合は、治療期間は患者の臨床像の変化により、5日~7日と変化する。

(Reonald Lee Nichols, M. D.)

## 5. 胃十二指腸手術における予防的抗菌薬

胃十二指腸手術における術後創感染のリスクは、臨床症状とその基礎疾患に大きく左右される。外因性と内因性の常在菌叢という二重のリスクのために、すべての術中操作は、準汚染状態であると考えなければいけない。内因性の胃内常在菌としては、好気性である *Streptococcus* と penicillin に感受性をもつ口腔内にも存在する嫌気性菌がある。

1) 術後創感染の発生率は、その手術内容により大きく変化する。慢性の胃潰瘍に施行された待機手術では、創感染の発生率は低く、悪性腫瘍例や腸閉塞例、出血例、穿孔例に施行された手術では、その発生率は高い。早期の十二指腸潰瘍穿孔例は胃穿孔と違い、一般に化学的な腹膜炎を伴っており、感染率は比較的低い。

2) 今日、リスクのない患者は一般的に長期にわたる治療を受けている。長期間の制酸剤治療を受けていない慢性の胃十二指腸潰瘍患者では、胃内の細菌コロニー数は少なく、待機手術が施行された場合、術後創感染率は5%未満である。このような場合、予防的抗菌薬は必要ない。

3) しかし、長期間の制酸剤治療を受けている患者では、胃内の細菌コロニー数は多く、術後創感染率は高い。腸閉塞例や出血例、悪性腫瘍例でも、胃の酸性度や運動能は低下している。この二つの要素は主に胃内の細菌コロニー数を調節し、コロニー数が多いと、術後創感染のリスクが高まる。

4) ハイリスクの患者はすべて、待機・緊急手術にかかわらず、術前の予防的抗菌薬投与を必要とする。抗菌薬は、CEZのような第1世代のセフェム系抗菌薬を用いるべきである。進んだ世代のセフェム系抗菌薬を用いる専門家もいるが、そうした場合、グラム陰性好気性菌を増加させることになる。各世代の抗菌薬が、どのような治療上の違いをもたらすのかを比較検討した研究はない。手術室内において、皮膚切開の30分以内に麻酔科医にて、経静脈的にセフェム系抗菌薬の単回投与を行うべきである。長時間の手術(3時間以上)では、抗菌薬の追加投与が必要となる。

5) 胃十二指腸潰瘍穿孔例では、腹腔内浸出液のグラム染色で細菌の存在が証明されれば、治療的抗菌薬の投与が必要となる。このような場合、経験的に選択した抗菌薬は、術後2~3日後に判明する細菌培養や薬剤感受性の結果

により、変更するべきである。

(Ronald Lee Nichols, M. D.)

## 6. 大腸手術における予防的抗菌薬

大腸の術後、高率に感染症が発生することは、周知のごとくである。感染症は手術創に頻発するが、腹腔内や骨盤腔内、血中にはあまり認められない。最も重篤なものは、縫合不全とそこからの漏出による感染症である。最近 20 年間の研究では、術前に大腸内を洗浄することが術中操作を容易にし、術前に抗菌薬を経口投与することが、感染症発生を効果的に予防する結果となっているが、それが結腸内細菌叢を破壊し、術後の感染を誘発することになってはならない。抗菌薬を予防的、治療的に用いる場合、腸内細菌に対しては好気性のグラム陰性桿菌、*B. fragilis* に対しては嫌気性の抗菌スペクトルを持つ薬剤を選択するべきである。

- 1) 大腸部分切除術は、狭窄症状のない癌、ポリープ、炎症性疾患に適応される。
- 2) 大腸切除術の前に用いられる腸管洗浄は、2 日前より注腸食、下剤や浣腸で行われる。自宅にて 50 % 硫酸マグネシウム 30 ml を、10 時、14 時と 18 時に経口投与し、夕刻に便汁が透明になるように、浣腸を行う。次の朝(つまり術前日)、患者を入院させ、同量の硫酸マグネシウムを 10 時と 4 時に経口投与するか、polyethylene glycol 液を 1 時間に 1 L の割合で、9 時から 12 時あるいは 13 時まで経口投与する。抗菌薬を経口投与する前にこれを終了することが重要である。そうでなければ、抗菌薬は便汁とともに排出されてしまう。術前日は浣腸はしない。一部閉塞を伴う疾患にも、術前に同じ regimen で慎重に施行する。
- 3) 大腸切除術術前の抗菌薬投与は、手術が 8 時開始の場合、術前日の 13 時、14 時と 23 時にそれぞれ neomycin と erythromycin (EM) を、1 g ずつ投与する。この 12 時間の経過の後、血清 EM 濃度と糞便中 neomycin, EM 濃度が手術時に最高値に達する。手術が午後開始予定の場合、投与計画を変更すべきである。この regimen に追加投与しても、効果はなく、細菌の異常増殖や感染をひきおこすだけである。緊急手術の場合には抗菌薬の経口投与は行わない。
- 4) 好気性および嫌気性のスペクトルを有する抗菌薬の点滴投与は、大腸切除術の皮膚切開の直前に行う。セフェム系抗菌薬系を選択するなら、1 あるいは 2 g を 1 回投与する。
- 5) 緊急手術は、様々の程度の閉塞や出血、憩室や腹部外傷による穿孔に対して施行される。
- 6) 出血を伴う穿孔、高度または完全な腸閉塞に対する緊急手術の場合、腸管洗浄はしない。
- 7) 緊急手術の場合、皮膚切開の前に抗菌薬を点滴投与し、出血や閉塞があった場合には 1~3 日間(予防的)、穿孔や膿瘍があった場合には 5~7 日間、術後投与を続ける。
- 8) 緊急手術の場合、術前に腸洗浄ができていなくても、術中腸洗浄はできる。これを行うことによって、腸管内は清潔になり、一次的な腸管切除術が可能になる。少なくとも 2 人の術者が 30 分をかければ、8~10 L の生食水で腸洗浄ができる。術中の腸洗浄は、広域スペクトルの抗菌薬に相当する。

(Ronald Lee Nichols, M. D.)

## 7. 膣式子宮摘出術における予防的抗菌薬

膣式子宮摘出術後の骨盤内感染を起こした女性には様々な処置が必要である。これらの感染のほとんどは抗菌薬の全身投与のみで治癒するが、まれにドレナージもしくは排膿術が必要となることがある。

- 1) 下部陰部、すなわち膣と子宮頸部には術前の抗菌薬の局所投与では完全に除去しきれない細菌叢が豊富に存在する。膣内細菌叢の構成は、下部腸管内細菌叢の構成に似ているが、細菌数は腸管に比べ著しく少ない。膣式子宮摘出術では子宮が完全に膣より脱出するまでは、常に術野がそれらの細菌叢にさらされた状態である。手術終了時の膣表面細菌培養を行うと、ほとんど全ての菌種が検出されてしまう。抗菌薬の予防投与は、これらの豊富な細菌叢に対して行われる。抗菌薬投与は手術室にて皮膚切開の直前に行うべきである。予防投与すべき抗菌薬は多くの選択がある。

CFX, cefotetan (CTT), piperacillin (PIPC) は *B. bivius*, *B. disiens*, *B. fragilis* などのグラム陰性嫌気性菌に対し、CEZ もしくは doxycycline (DOXY) に比べてはるかに広い抗菌スペクトルをもつからである。これにはさらに理論的な関係がある。術後の付属器膿瘍は予防的に CEZ もしくは DOXY を投与された患者に報告されてきた。稀なことだが、これらの膿瘍は二次的手術を必要とすることがあり、術後の回復を遅らせ、臨床的には困難な問題である。しかし、これはグラム陰性嫌気性菌に対する抗菌薬の予防投与にて避けることができる。

- 2) したがって、予防投与として短期作用型の抗菌薬を使用するときには、手術が 180 分以上になると追加投与が必要となる。追加投与のタイミングは骨盤内感染に対する一般的な抗菌薬投与、すなわち 6, 8, もしくは 12 時間

毎の投与ではない。2通りの予防投与の方法が考えられる。

① CTT, CEZ, DOXY などを含む半減期の長い抗菌薬を使用する。②数多くの短期作用型抗菌薬の中から1つを選択し、手術開始より180分後に手術室にて投与する。この方法は、術中における血中もしくは組織中の抗菌薬濃度を完全なものにする。

3) これらの患者の術後管理の際、重要な治療ガイドラインがある。患者の大部分は感染をおこさず退院する。術後発熱した患者に対しては、感染巣の断定のためにいくつかの検査を行わねばならない。呼吸器感染では、処置としては喀痰の排出で十分であり、尿路感染では、できるだけ早急にFoleyカテーテルを抜去し、nitrofurantoin (Macrofantin) のような薬剤を使用する。この処置は尿路感染にのみ限定されるが、ほとんどの場合、問題は解決してしまう。術後骨盤内感染に対しても処置のガイドラインがある。その場合、グラム陰性嫌気性菌に効果的な抗菌薬を使うべきであり、それらの薬剤は予防的に投与した薬剤とは別の薬剤でなければならない。このような処置を受けたほとんどの患者は治癒し退院する。

4) 抗菌薬治療に反応しないごく少数の患者には、腔口部の細菌培養と血液培養で薬剤耐性の細菌の存在が認められる。もし、これらが確認できないなら骨盤腔内を再検査し、膿瘍形成があるかどうか、また、それが腔ドレナージで対処できるか、もしくはそれを除去するのに開腹手術が必要かどうかをCTで調べる必要がある。幸いにも再手術が必要なことは稀である。

(William J. Ledger, M. D.)

## 8. 開腹式子宮摘出術における予防的抗菌薬

開腹式子宮摘出術の術後に骨盤内感染症や創感染を起こした場合、抗菌薬のみで治癒する場合が多い。しかし、なかには二次的な手術を必要とする場合もある。それらは、創のドレナージから、経腔的穿刺、開腹下の骨盤膿瘍除去まで様々である。

1) 開腹式子宮摘出術後におこる感染のリスクは、日常的な抗菌薬治療でなくなるわけではない。経腔的子宮摘出術の場合、腔や子宮頸部の細菌による汚染が問題となるが、開腹の場合は子宮摘出という手術の最後に問題となるだけである。

2) 開腹式子宮摘出術後感染のハイリスク群には、肥満者、骨盤内感染症の既往例、骨盤内悪性疾患のため広範切除を受けたものなどがある。これらのハイリスク群では、術中、皮膚切開が始まった段階で抗菌薬投与が行われるべきである。開腹的子宮摘出術では術後骨盤内膿瘍は稀であるため、グラム陰性嫌気性菌に有効な抗菌薬投与には議論が分かれるところである。

3) 手術開始時、CTT, CEX, DOXY などの半減期の長い抗菌薬投与が使われていなければ、他の薬剤を90分後に投与すべきである。長時間に及ぶ子宮摘出術では、2回目の薬剤が必要である。なぜなら、単回のみ抗菌薬投与で失敗した例が少なくとも1例報告されているからである(3時間以上に及ぶ場合)。

4) 開腹的子宮摘出術の術後管理の上で、感染の診断は重要である。開腹創は新たな感染の場である。また、経腔的よりも呼吸器感染症も増える。感染の場が増えるにも拘わらず、患者の大多数はさしたる感染兆候も見せずに、術後経過が順調である。発熱患者では、注意深い経過観察と培養が必要である。呼吸器感染症は気管支洗浄で改善するし、尿路感染症は、尿道カテーテル抜去と尿路に特異的なnitrofurantoinの使用で減少する。骨盤内、あるいは創感染にはグラム陰性嫌気性菌に有効な抗菌薬投与が必要である。

5) 発熱が軽快しない場合、培養結果や全身所見で薬剤を変更したり、膿瘍形成の同定のための諸検査が重要である。これらの患者では、経腔的ほど膿瘍形成の頻度が少ないため、開腹の必要はほとんどない。

(William J. Ledger, M. D.)

## 9. 帝王切開時における予防的抗菌薬

帝王切開術後の感染症は、合衆国における産婦人科患者の院内感染で最も頻度が高い。感染を発症した場合、膿瘍のドレナージや子宮を摘出するなど外科的処置を必要とするほど重篤になる可能性がある。帝王切開に対する予防的抗菌薬投与は合理的な治療である。陣痛は破水の有無に拘わらず、羊水に細菌感染を引き起こす。破水時間が長いほど細菌感染の頻度が増加する。帝王切開時には、切開された子宮が感染した羊水に浸されることになる。さらに、帝王切開は筋肉に対する観血的処置であり、止血のために異物である縫合材料を用いる。このため、手術操作により感染の危険性が高いものとなる。

1) 陣痛がなく未破水で複数回の帝王切開術を受けている女性は、術後感染症を起こす可能性が低い。このような場合著者は抗菌薬の予防投与は行っていない。しかしEhrenkrantzは、リスクのない群における抗菌薬の予防投与

の利点を示している。

2) 著者は、その他の帝王切開術後の女性には予防的抗菌薬投与を行っている。その際、新生児に抗菌薬が移行しないように臍帯結紮後に投与を行う。薬剤は、グラム陰性嫌気性菌に有効な抗菌薬を使用することが重要である。Faroらは、ABPCとCTTは常用量以上を使用すると述べている。ABPCはグラム陰性嫌気性菌に対する抗菌力が弱いので、帝王切開術において予防的投与の選択薬ではない。また、臍帯が結紮されるまでは抗菌薬は投与できないため、帝王切開術が3時間を超えない限り短時間作用型の抗菌薬の追加投与は必要ではない。もし長時間作用型のセフェム系抗菌薬、例えばCTTを使用した場合はそれ以上の抗菌薬の追加投与の必要はない。帝王切開時の羊水細菌培養は施行すべきである。これは患者が感染症を起こした場合に有用である。

3) 帝王切開後の治療は腹式子宮摘出術後の患者の治療に似ている。大多数は術後合併症を起こさず、また、それ以上の治療を必要としない。発熱患者は、その感染巣を明らかにする検査を徹底的に行うべきである。呼吸器感染では、喀痰排出によく反応し改善する。尿路感染では、尿道カテーテルを抜去し、尿道移行良好な抗菌薬を使用することでほとんどが改善する。もし、感染巣が子宮であると考えられる場合は、予防的抗菌薬投与とは異なり、グラム陰性嫌気性菌に有効な抗菌薬を投与すべきである。ほとんどの患者がこの治療に反応し治療退院する。

4) これらの治療に反応せず、治癒しない患者は再検査が必要である。もし細菌培養の結果で投与中の抗菌薬に対し耐性があると判明した場合、抗菌薬を変更する必要がある。もしそうでなければ腹部の創を検索しなければならない。これは、切開排膿すべきである。もし、患者の発熱が持続するならば、画像診断で腹腔内を検査する必要がある。もし膿瘍が存在するならば針穿刺あるいは開腹ドレナージを施行する。発熱が持続する場合は、感染組織を取り除く子宮摘出術が必要となる。

(William J. Ledger, M. D.)

#### 10. 卵管再建外科における予防的抗菌薬

卵管再建外科は健康な若い女性の妊娠する機会を改善するためになされる。術後骨盤内感染症は結果として卵管閉塞を生じるために、この目的を達成させない。幸いにもそのような事は稀である。

1) 予防的抗菌薬投与はこの種の感染の危険を減らせることができる。しかし、異なる種類の抗菌薬投与が必要とされる。卵管閉塞や骨盤内の癒着した不妊症の女性は高度の炎症が証明されなくても、活動性の *Chlamydia trachomatis* 感染症に罹患している可能性が高い。この状況での抗菌薬の選択はDOXYである。それは *Chlamydia* に対して有効で、この手術の間に必要な長い半減期を持っている。Amoxicillin (AMPC), EM, そして ciprofloxacin (CPFX) は、*C. trachomatis* に対して効果的な薬剤である。

2) これらの患者の術中の処置は他の婦人科手術の手順と異なる。なぜならば、明らかでない活動性の感染が存在するためであり、外科医は10~14日間の抗菌薬投与が必要とされるか、あるいは抗菌薬が継続されなくてもよいかを知る必要がある。*Chlamydia* 抗原の存在を調べるために、癒着・内膜生検、あるいは卵管組織の標本が、培養あるいはモノクロナール抗体のどちらかのために検査室に送られる。後者は感受性が高く、迅速である。

3) これらの患者の術後処置は産婦人科手術の他の範疇と異なる。ほとんどすべての患者は術後合併症のない臨床経過を送る。これらの患者の大多数は培養あるいはモノクロナール抗体検査の結果が陰性であるだろう。その検査結果が判明したときは予防的抗菌薬投与は中止されるだろう。

4) *Chlamydia* のテストが陽性である患者に対しては、予防的治療が開始され、6週間の経口抗菌薬投与が続けられる。

5) 少数例で臨床的に感染が証明される。ほとんどの症例ではグラム陽性嫌気性菌や *Chlamydia* に対して有効な抗菌薬に反応する。

6) グラム陰性嫌気性菌に有効な抗菌薬の治療に反応しない稀な症例では、骨盤内膿瘍が存在するかどうかを判定するために画像診断を利用する。幸いにも、ほとんどすべてのこれらの女性では内科的な治療だけで治癒する。

(William J. Ledger, M. D.)

#### 11. 妊娠中絶時における予防的抗菌薬

妊娠中絶患者への抗菌薬予防投与についてはさまざまな議論がある。報告されている感染率の低さは、これらの処置を行っている内科医より低い。その理由は、ほとんどの患者は外来患者として扱われ、手術後はその処置をしていない内科医によって治療されるからである。レポートは、積極的な予防投与は手術直後の感染率を引き下げたと結論し、加えて、妊娠中絶時に始まった不顕性の *Chlamydia* 感染症を持つ女性の、将来の出産能力についての懸念は、この治療に対する意気込みを増加させている。

1) 妊娠中絶に対する抗菌薬の予防投与は、手術より先行すべきである。薬剤の選択は、*Chlamydia* に対する優れた感受性のために、DOXY の経口投与である。*Chlamydia* は無症状の女性の子宮頸管内に生息し、流産後の感染率の高さと関係する。DOXY のかわりに、経口の AMPC, CFPX, または EM の投与が可能である。

2) 手術時には、*C. trachomatis* 抗原の存在をテストするモノクローナル抗体と同様に、*Neisseria gonorrhoea* に対する頸管培養が行われている。この患者治療の結果は重要である。術前培養は必要だが、術前期間を延長させ、手術を遅らせることになる。妊娠中絶が早くおこなわれるほど、術後感染症の発生率はより低くなるからである。術後は、患者は培養結果が判明するまで経口投与を続けるべきであり、これは重要なことである。バルチモアの研究では、妊娠中絶が行われた時、*N. gonorrhoea* に対する培養結果が陽性であった女性において、術後感染の頻度が高いという報告がある。加えて、*C. trachomatis* は軽微な症状で重大な骨盤障害をひきおこす可能性がある。

3) これらの患者の術後管理は普通外来患者として扱われる。これらの女性の大多数は無症状で、彼女たちの培養と抗原テストの結果は陰性である。陰性の結果報告であったとき、経口抗菌薬の予防投与は中止することができる。少数の無症状患者は、*N. gonorrhoea* に対する培養陽性である。これらの患者は予防として使用していたものと同じ抗菌薬を 7~10 日間続ける。もし、*N. gonorrhoea* 分離株が penicillin 耐性であれば、CFX, CTT, あるいは ceftriaxone (CTRX) による治療を開始する。なぜなら、それらは半減期が長く、CTT と CTRX は 1 日 2 回の筋肉注射で、外来患者への選択薬として使用できる。もし、*C. trachomatis* が再発したなら、予防的に使用していた抗菌薬を 6 週間続ける。

4) 妊娠中絶を行った患者で有熱者は (5% 以下であるが)、感染の拡大を検査するために骨盤検査が必要である。予防的に使用した薬剤に加えて、CFX, CTT, metronidazole, あるいは広域 penicillin のようなグラム陰性嫌気性菌に対して感受性のある抗菌薬を投与する。

5) もし、抗菌薬に反応しない場合は超音波のような画像を用いて、子宮内に遺残組織があるかどうかを検査する。遺残組織がある場合は、頸管拡張と再搔破を施行する。遺残組織が無ければ抗菌薬を続ける。骨盤膿瘍が認められれば、手術的にドレナージするか、膿瘍を摘出する必要がある。

(William J. Ledger, M. D.)

## 12. 形成外科における予防的抗菌薬

厳選された形成外科において、感染の発症は稀である (1~2%)。しかし、感染が起これると、精神的な打撃となりうる。この少ないが潜在的な危険を最小限にするため、形成外科医は、伝統的に術前に抗菌薬を使用してきた。鼻形成術および豊胸術を省くと、抗菌薬の効果を決めるためのランダムイズした臨床的研究はされていない。広く使用されてきた抗菌薬は、一般的な感染性の微生物である、*Staphylococcus* に対し効果のある第 1 世代のセフェム系抗菌薬である。たとえ手術が 2 時間を越え、術中さらに追加投与をすべきときでも、手術切開直前の単回投与のみとしてきた。

1) 顔面の形成処置後における感染の頻度はとても低く、普通 1~2% である。眼瞼形成術、鼻形成術、耳形成術のようなものは、たいいていの処置は、短時間であり、大量の切除は必要なく、比較的清潔である。それゆえ、われわれは、これらの処置においては抗菌薬の予防的使用は推奨しない。しかしながら、術野の注意深い処置が重要である。鼻形成術においては、粘膜を切除する前に、鼻毛ははさみでトリミングし、鼻前庭部は hexachlorophene でスワブする。完全な止血で傷をつけない手技が成功のかぎである。耳形成術について、povidone-iodine (Betadine) を用いる処理に加えて、われわれは、円形のバイオドレープを用いることで、髪の毛が創部を汚染することを防いでいる。眼瞼形成術では、比較的無傷の手技を行う場合、眼科用の鉤とはさみを用い、完全な止血が必要となる。

2) 鼻中隔の手術では、多くの外科医は血腫と senechae を防ぐため、さらに中隔軟骨に添木をあてるために、バックを用いる。随伴して鼻汁の閉塞と鼻粘膜の血流を減少させる。感染の可能性が増大するため、われわれはこれらの症例では予防的に抗菌薬を投与している。鼻腔にタンポンを挿入した場合はこれを 48 時間以内に除去し鼻腔閉塞の期間を減少させている。

3) 皺皮切除術の際の感染率はいくつかの詳細な研究によると 1% から 2% と報告されている。原因菌としては *S. aureus* が最も多く同定される。皺皮術は血流豊富な領域における無菌的な手術ではあるが、毛髪は避けられず、また剥離範囲が広範であるためにわれわれは抗菌薬の予防的投与を推奨する主因である。皺皮切除術の術前処置はまず前夜の hexachlorophene シャンプーに始まり引き続き術当日に hexachlorophene により毛髪を後頭部で束ねる。この目的は抗菌と共にほつれた毛髪を創部より離すことである。口腔経由の異物材料による補填たとえば頬骨移植、頤骨移植は感染の機会を増加させることにつながる。それゆえ、予防的抗菌薬投与が示唆される。われ

われが口腔内より補綴を挿入する際、povidone-iodine にて口腔内を注意深く洗浄し、できるだけ器具といっしょにインプラントを扱い、挿入前に bacitracin 溶液でインプラントを洗うようにしている。

4) 胸部手術を施行する際、外科医は通常胸部実質に切り込む。これは、しばしば創内に細菌の侵入を促し、高い感染率につながる。育った細菌の 90% 以上は、もっともポピュラーな *S. aureus* と *Propionibacterium* であるという研究があった。インプラントを用いた豊胸術を施行した場合、インプラントの周囲に被膜の拘縮を起こす頻度が高くなる。乳房実質への細菌が contamination することがインプラントの周囲への感染の原因となり、これが一部被膜形成の要因であるかもしれない。創部に対する局所的な抗菌薬は被膜の拘縮の頻度を減少させることが示されている。予防的抗菌薬投与は、皮膚切開の直前に投与すべきである、というのは contamination した場所に異物をすえる手術であるからだ。われわれは、また、ポケットを閉め始める前にカテーテルを挿入し、完全に閉鎖した後、bacitracin 混合物 (50 ml の生食に 5 万単位) を注入する。われわれは、徹底的に povidone-iodine 溶液で皮膚を処理し、挿入前に bacitracin 溶液でインプラントをきれいにし、皮膚縁を保護し、確実に止血し、閉鎖する前にポケット内を徹底的に吸引する。

5) 減胸術の創部感染の頻度は、4% 以下である。広範囲の電気メスによる切除術により、乳房組織の障害の原因となり細菌に接触した乳房実質を経由してドレーンが必要となる。これらの理由により、予防的抗菌薬投与は形成外科医の間では一般的に受け入れられている。われわれは徹底した止血、閉鎖前の創部の吸引、皮膚縁に近い部位の過度の電気メス使用は避ける。すべての創部は、葉状に作られ、電気メスで完成する。われわれは、Jackson-Pratt ドレーンのような閉鎖ドレナージを使用している。そして、もしいたことがなければ、それらを 48 時間で抜去する。

6) 吸引を用いた脂肪切除後の感染は、一般的でなく普通 1~2% である。最も一般的な病原体は、*S. aureus* である。注意深い povidone-iodine を用いた皮膚の処置や、創部を乱暴に扱わないことや、皮膚表面を搔爬するような処置をさけることは重要である。広範囲の死腔を形成してしまったり、組織の障害や血腫を作ってしまうと術後感染症の原因となる。これらの理由で、予防的抗菌薬投与は吸引を用いた脂肪切除術では推奨される。

(Stephen A. Sohn, M. D.)

(Joseph A. Russo, M. D.)

### 3. 欧米における抗菌薬臨床評価ガイドライン

#### A. 疾患名: Prophylaxis of Postoperative Infection Following Colorectal Operations

##### 結腸直腸手術術後感染症の予防

#### 1. 疾患名の定義

a. 疾患の定義: 結腸直腸手術の一次切開部位における膿の排出、腹腔の術後感染としての腹膜炎および (または) 腹腔内膿瘍の予防を指す。腹膜炎は、膿性渗出液を伴う腹膜表面の炎症性過程とし、腹腔内膿瘍は、腹腔内またはその隣接した組織における孤立した膿貯留とする。

b. 感染菌の特定: *Enterobacteriaceae* などの好気性菌/通性菌, *Bacteroides*, *Clostridium* および *Peptostreptococcus* などの嫌気性菌

c. 標準治療法: 好気性菌および嫌気性菌の両者に対し抗菌スペクトルを有する抗菌薬を術前に投与する。

#### 2. 対象患者に関する基準

##### a. 患者採用基準:

1) 結腸、直腸の待機手術を受ける患者であって、術前に機械的な腸の処置ができる時間的余裕がある場合。  
2) 妊娠の可能性がある女性、高齢者または精神障害者などの特殊な母集団も、十分に説明を受けた上での同意の入手と倫理委員会の承認があれば対象としてもよい。

##### b. 患者除外基準:

1) 試験中に抗菌薬の投与を必要とする病態のある患者  
2) 緊急手術の患者または機械的な腸の処置のため十分な時間がない患者  
3) 代償不全性の腸閉塞がある患者  
4) 活動性の炎症性腸疾患 (結腸を含む) がある患者

- 5) 結腸瘻造設および回直腸吻合の再形成などの大腸切除を含む以前の手術の再手術の患者
- 6) 手術時に細菌感染症が存在しているか、あるいは手術前 1 週間以内に抗菌薬を使用している患者

### 3. 治験に関する基準

#### a. 治験デザイン:

1) 二重盲検比較試験または評価者のみ盲検とした試験を実施する。本適応のみ取得する場合はこれらの 2 つの試験を実施する。本適応以外の効能が既に取得されているか、または取得が予定されている場合は、いずれか一つの試験を実施する。

2) 患者の層別試験終了後、層別化してよい。直腸切除群と腹腔内切除群への層別化、手術時間の長さによる層別化ができる。

#### b. 対照薬の選択基準:

結腸直腸手術後感染症に対し予防効果が高い既承認薬の中から選択する。プラセボの対照を用いてはならない。

#### c. 治験機関の条件:

設備 病原菌となる可能性の高い菌を同定し、好気性菌および通性嫌気性菌の感受性テストが可能な施設

#### d. 担当医師: 一般ガイドラインによる。

#### e. 投与方法:

期間 一般的には手術の 30~60 分前に投与する。長時間を要する手術の場合には手術中を通じて十分な血中・組織内濃度が維持できる方法を試験計画書において定める。

### 4. 効果判定

#### a. 効果判定基準

術後感染症の予防の失敗とみなす場合は次の通り。

- 1) 腹膜炎および膿瘍形成を含め、一次切開手術部位および（または）腹腔の術後感染
- 2) 一次感染後 4 週間以内に抗菌薬の説明のつかない使用があった場合
- 3) 手術部位または腹腔内の感染およびこれらの周囲の感染のためドレナージを行った場合

### 5. 継続観察

#### a. 継続観察期間: 術後 4~6 週間

#### b. 評価に必要な対象患者数 (率)

各投与群共に最低 150 例。複数の施設で試験を行う場合は各施設毎に最低 50 例

## B. 疾患名: Prophylaxis of Postoperative Infection Following Trans-urethral Resection of the Prostate 前立腺の経尿道的切除術後感染症の予防

### 1. 疾患名の定義など

#### a. 疾患の定義: 次の 2 つがある。

- 1) 菌血症および手術創感染などの術直後における合併症
- 2) 術後の細菌尿

#### b. 感染菌の特定:

好気性または通性のグラム陰性菌であり、特に *Enterobacteriaceae* である。

#### c. 標準治療法:

抗菌薬を手術開始の約 30~60 分前に投与する。

#### d. 対象患者層・性別・年齢:

通常は 50 歳以上

### 2. 対象患者に関する基準

#### a. 細菌学的診断基準:

細菌尿: クリーンに採取した中間尿の遠沈していない尿試料中の細菌数が  $10^4$  cfu/ml 以上と定義する。尿の培養は、術後またはフォーリーカテーテル抜去後 7 日 (5~9 日の範囲) で行い、手術 4~6 週間後にもフォローアップとして



行う。

菌血症: 尿中の病原菌が血液培養で1回以上陽性であった場合とする。

b. 患者採用基準:

- 1) 前立腺の経尿道的切除の選択的手術を受ける患者
- 2) 手術の72時間前に得た術前の尿培養で、病原菌となり得る菌の菌数が $10^4$  cfu/ml以下であるか、無菌であること。

3) 高齢者、精神障害者などの特殊な母集団も、十分に説明を受けた上での同意と倫理委員会の承認に応じて対象としてよい。

c. 患者除外基準:

- 1) 前立腺の経尿道的切除の選択的手術を必要としているが、術前に尿培養を行うのに十分な時間がない患者
- 2) 徴候、症状および臨床検査所見に基づき、活動性の尿路感染症がある患者
- 3) 手術の1時間前に、クリーンに採取した中間尿の未遠沈試料の尿培養が陽性であり( $\geq 10^4$  cfu/ml)、このための十分な抗菌薬の投与を受けていない患者。この培養検査は、前回の投与終了から少なくとも5~9日後に行う。
- 4) 試験への組み入れの7日前に、試験計画書に規定されている以外の適応に抗菌薬を用いた患者

### 3. 治験に関する基準

a. 治験デザイン: 二重盲検比較試験

b. 患者の層別:

術前または試験終了時に術前の細菌尿の有無により層別化する。その他、層別化の因子を加えることが可能であるが、最高3つまでとする。

c. 対照薬の選択基準:

前立腺の経尿道的切除術後感染症の予防効果が高い既承認薬の中から選択する。プラセボの対照を用いてはならない。

d. 投与方法・期間:

薬物動態等をもとに、抗菌薬の用量および投与経路は一次手術部位で最初の切開時に最高の濃度がえられるようにデザインする。長時間の手術では、術中に十分な血中・組織内濃度が維持できる方法を試験計画書で定める。

e. 観察項目・時期:

服薬遵守、臨床効果、微生物学的効果および合併症について統計学的解析行う。

### 4. 効果判定

a. 効果判定基準:

術後感染症の予防の失敗とみなす場合は次の通り。

- 1) 術後4週間以内に抗菌薬を説明もなく使用した場合、
- 2) 尿路感染のため、更に泌尿器科的処置(膀胱洗浄など)を行った場合、
- 3) 手術による術後の菌血症が発現した場合、
- 4) 離れた部位の感染からは説明のつかない抗菌薬の投与を必要とする高熱悪寒または低血圧などの感染の症状がある場合(血液培養検査で陰性でも)

b. 細菌学的基準: 術後感染症の予防の失敗とみなす場合は次の通り。

- 1) 手術5~9日後の尿培養検査で陽性であった場合、
- 2) 手術5~9日後には尿培養検査が陰性であったのが、4~6週後に陽転した場合は、晩発性の失敗(再発または再感染)とみなす。

### 5. 継続観察

継続観察期間 最低4~6週間

### C. 疾患名: Prophylaxis of Postoperative Infection Following Total Hip and Knee Replacement

人工股・膝関節全置換術後感染症の予防

## 1. 疾患名の定義

### a. 疾患の定義

「一次手術部位の感染」

クラス I: 表在性創感染あるいは縫合部膿瘍

クラス II a: 抗菌薬投与を必要とする皮下感染症

クラス II b: 抗菌薬投与を必要とする皮下感染症および外科的創縁切除またはドレナージ

クラス III: 人工関節または付近の骨の迷入が生検または穿刺あるいは手術時または剖検時に証明された場合

「一次手術部位以外の感染」肺炎・尿路感染症および血管内に挿入した器具による感染もこの中に入る。

b. 感染菌の特定: *Staphylococcus* が術後感染症の 75 % を占めている。

c. 標準治療法:

CEZが広範に使用されている。1回目の投与は最初の切開の約 30 分前に行い、必要があれば2回目の投与は術中に行い、この予防のための投与は 48 時間以上行つてはならないのが一般的であるが確立していない。また、ヨーロッパでは GM などの抗菌薬を骨セメントに局所的にしみこませるといった方法が採用されている。

## 2. 対象患者に関する基準

### a. 細菌学的基準:

1) 基準的微生物学的方法を用い、同定された菌については感受性テストを行う。発熱状態の患者では血液培養を行う。

2) 血液採取は 2ヶ所以上の部位に静脈穿刺して行うことが望ましく血液培養は好気性および嫌気性培地の双方を用いて行う。

b. 患者採用基準:

1) 股または膝または双方の人工関節全置換術の選択的手術を受ける患者

2) 妊娠の可能性のある女性および高齢者などの特殊な母集団も、十分に説明を受けた上での同意と倫理委員会の承認があれば対象としてよい。

c. 患者除外基準:

1) 被験薬の薬物動態または予防投与に対する反応を変化させられる他の薬剤が使用された患者。

2) 同一関節の関節置換術を以前に受けていて、今回の手術が再手術である患者。

3) 手術の 1 週間以内に細菌感染症があったか、または抗菌薬を用いていた患者。

4) 試験計画書に規定されている以外の疾患に対し、試験直前に抗菌薬が投与された患者。

## 3. 治験に関する基準

### a. 治験デザイン:

この手術は通常進行した変形性関節症あるいは慢性関節リウマチの成人を対象に行われる。Systematically-controlled study

b. 対照薬の選択基準: 比較薬は不要。プラセボの対照を用いてはならない。

c. 投与方法・期間:

一般的には手術の 30~60 分前に投与する。長時間を要する手術の場合には手術中を通じて十分な血中・組織内濃度が維持できる方法を試験計画書において定める。

d. 観察項目・時期: 追跡期間は最低でも関節全置換術後 1 年とする。

## 4. 効果判定

a. 臨床的基準: 一次手術切開内または移植した人工関節あるいは付近の骨に感染が生じた場合、手術後 1 年までの理由のない抗菌薬使用があった場合並びに手術部位または人工関節内およびその付近の感染のためにドレナージを行ったり、または創縁切除を行った場合は予防の失敗とする。また、術後の 4 週間以内に全身投与用抗菌薬が投与された場合も予防の失敗とする。

## 5. 継続観察

a. 継続観察期間: 術後 1 年

b. 評価に必要な対象患者数 (率): 200 例以上

期待される治癒率: 95 %

## 附. 術後感染発症阻止のための抗菌薬臨床治験実施計画書 (案)

### 1. 目的:

術後感染症<sup>\*1</sup>における抗菌薬の予防投与に関する臨床評価法の設定を目的とする。

### 2. 対象疾患<sup>\*2</sup>:

たとえば胃癌・胃全摘症例,あるいは,直腸癌手術症例  
患者の年齢は問わない。

### 3. 除外規定<sup>\*3</sup>:

- 1) 高度の心,肝,腎障害のある症例
- 2) 術前7日以内に抗菌薬を使用した症例
- 3) 規定通りの投薬と検査が実施されなかった症例
- 4) 主治医が適当でないと判断した症例

### 4. 使用抗菌薬:

単剤で使用し,他の抗菌薬を併用しない。

### 5. 投与方法:

- 1) 術中に必ず1回以上投与する。投与時期(皮切時,消化管切開時など)および投与回数は調査表に記載する。  
所要手術時間に応じて適宜複数回投与してもよい。
- 2) 術後はいずれの薬剤も1回の指定量で使用する。

### 6. 投与期間:

原則として術後4日以内とする。

### 7. 併用薬:

- 1) 他の抗菌薬は,原則として術後72時間以降に使用し,その変更理由を調査表の「指定抗菌薬中止・変更理由」の欄に記載し,第2の抗菌薬の投与を中止した時期まで調査を継続する。
- 2) 他の抗菌薬を術後72時間以内に併用または変更して使用した場合も,その理由を記載し,第2の抗菌薬を中止した時期まで調査を継続する。
- 3) ステロイド,G-CSF製剤, $\gamma$ -グロブリン製剤は原則として併用しない。
- 4) 術前,術中あるいは指定抗菌薬投与中に,抗癌剤を使用した場合は調査表に記載する。

### 8. 術中洗浄と細菌検査:

すべての症例に対し術中腹腔内洗浄液(1,500 ml以上を必ず使用)の量を記載し,必ず洗浄後消化管吻合部あるいは最終洗浄液の細菌学的検査を実施する。

また,抗菌薬を含有した洗浄液は使用しない。抗菌薬の腹腔内あるいは創部投与も行わない。

### 9. 直腸癌における術前 colon preparation:

機械的腸管前処置を原則とする。経口抗菌薬を使用した場合は,別途解析する。

<sup>\*1</sup>: 術後感染症とは,手術もしくは術後の必要な処置により直接的または間接的に発生した細菌・真菌による感染症で,術後2週間以内に発生したものとする。

<sup>\*2</sup>: 新しい抗菌薬で行う場合は,最も適切な対象疾患と手術術式を選ぶ。

<sup>\*3</sup>: 新しい抗菌薬で行う場合には,治験薬と対照薬を記入する。

## 10. 調査項目および時期:

検査項目	術前	術中	術後1日目	術後3 ないし4日目	抗菌薬変更後*4
臨床症状	◎		◎	◎	◎
細菌検査	○	◎	○	○	◎
臨床検査	◎		◎	◎	◎

◎: 必須, ○: 可能な限り

\*4: 抗菌薬追加・変更後は原則として第2の抗菌薬投与終了まで調査を継続し, 術後感染症の経過が細菌学的あるいは諸検査値から明らかになるよう調査表に記載する。

## 11. 細菌学的検査:

術前……喀痰または咽頭, 尿, 糞便\*5 (可能な限り)

術中……腹腔内洗浄液あるいは消化管吻合部の擦過細菌検査

術後……術後感染症の発症, あるいは疑いのあるときそれぞれの該当する部位の細菌学的検査を必ず施行する。

監視培養を行っている施設では, 指定抗菌薬投与期間中は行ったすべての細菌培養の結果を調査表に記載する。

\*5: 糞便の細菌検査: MRSA, VCM 耐性 *Enterococcus*, *Pseudomonas* 属以外は不要とする。

検査は各施設の中央検査室で施行する。

## 12. 術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬の中止理由:

術後感染発症阻止を目的とした抗菌薬を変更, または中止した場合, その理由を調査表に記載する。すなわち,

- 1) 経過良好
- 2) 感染症発症または疑い
- 3) 術後合併症発症
- 4) 抗菌薬の副作用
- 5) その他

に分けて, 詳細にその判断の根拠まで記載する。

## 13. 術後感染症の発症の有無:

術後感染症の最終的な発症の有無を調査し, 発症した場合は, 調査表に下記の事項をできるだけ詳細に記載する。

なお, 術後感染症は術後14日以内に発症したもの\*6について調査する。

	術後感染症*7	診断の根拠
0: なし		
1: 発症	①創感染 ②腹腔内感染症 ③骨盤腔内感染症 ④呼吸器感染症 ⑤尿路感染症 ⑥胆道感染症 ⑦敗血症 ⑧腸炎 ⑨その他	①臨床症状 ②臨床検査値 ③細菌学的検査 ④画像診断 ⑤その他

## 14. 臨床評価:

- ①有効 (感染発症阻止)
- ②無効 (感染発症, 感染疑い)
- ③不確定

不確定の場合は、最初の（治療中の）抗菌薬は中止し、後日再評価する。

抗菌薬を変更した場合は、感染疑いとして無効と取り扱う。

なお、抗菌薬投与終了後も、体内に長期に留置した異物による逆行性感染は、この評価には含めない。

再手術例、明確な縫合不全、術後腸閉塞など、術後合併症により抗菌薬の評価が困難な症例は除外症例とする。

15. 実施期間: 年 月より 年 月まで

16. 実施施設: 施設を予定

\*6: 術後感染症の規定については別に定めるものとする。

\*7: 術後感染症の定義参照

## 参 考 文 献

### 1-2. わが国における術後感染予防の現状

- 1) 谷村 弘: 術後感染予防の化学療法—総論—. 化学療法の領域 6: 2529~2534, 1990
- 2) McKintrick L S, Wheelock F C: The routine use of antibiotics in elective surgery. *Surg Gynecol Obstet* 99: 376~377, 1954
- 3) Pulaski E J: Discriminate antibiotic prophylaxis in elective surgery. *Surg Gynecol Obstet* 108: 385~388, 1959
- 4) Sanchez-Ubeda R, Fernand E, Rousselot L M: Complication rate in general surgical cases: the value of penicillin and streptomycin as postoperative prophylaxis—a study of 511 cases. *N Engl J Med* 259: 1045~1050, 1958
- 5) Slama T G: Current thoughts and controversies of antibiotic prophylaxis. *Current Opinion in Infect Dis* 5: 787~798, 1992
- 6) Guglielmo B J, Hohn P C, Koo P J, et al.: Antibiotic prophylaxis in surgical procedures: a critical analysis of the literature. *Arch Surg* 118: 943~955, 1983
- 7) Hirschmann J V: Rational antibiotic prophylaxis. *Hospital Practice* 16: 105~123, 1981
- 8) Dellinger E P, Gross P A, Barrett T L, et al.: Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis* 18: 422~427, 1994
- 9) Platt R, Zaleznik D F, Hopkins C C, et al.: Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J Med* 322: 253~260, 1990
- 10) Lewis R T, Weigand F M, Mamazza J, et al.: Should antibiotic prophylaxis be used routinely in clean surgical procedures: A tentative yes. *Surgery* 118: 742~747, 1995
- 11) 神崎正夫, 中谷雄三, 磯垣 淳, 他: 乳癌術後創感染予防と予防的抗生剤投与の必要性の検討。日本外科感染症研究第三巻 109~113, 1991
- 12) 坂部 孝: 抗生剤の術後感染予防について。外科治療 40: 37~42, 1979
- 13) 坂部 孝, 岩井重富, 佐藤 毅, 他: 抗生剤による術後感染予防について。日大医誌 42: 747~750, 1983
- 14) 品川長夫: 予防的化学療法の理論。術後感染予防指針—一般外科領域—(品川長夫, 横山 隆編), p.52~59, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1990
- 15) 石引久彌: 外科常用抗生剤の選択と使用法。術後感染症(石山俊次編) p.89~99, 医典社, 東京, 1984
- 16) 炭山嘉伸: 感染症と抗菌薬の変遷。周術期感染の対策(炭山嘉伸編) p.2~11, 中山書店, 東京, 1993
- 17) 岩井重富: 予防的抗菌剤投与の実際。臨床外科 51: 419~423, 1996
- 18) 横山 隆, 松山英三: 創傷に対する予防的 治療的抗菌薬の投与はいかにあるべきか。創傷 炎症・疼痛管理の手引き(小川道雄編) p.22~27, 医歯薬出版, 東京, 1996
- 19) Meakins J L: 抗菌薬の予防投与。周術期抗菌薬投与の指針(谷村 弘監訳) p.37~61, メジテース, 東京, 1996
- 20) Pitt H A, Postier R G, Gadacz T R, et al.: The role of antibiotics in high risk biliary surgery. *Surgery* 91: 518~524, 1982
- 21) Pitt H A, Postier G R G, MacGowan A W, et al.: Prophylactic antibiotics in vascular surgery, topical, systemic, or both?. *Ann Surg* 192: 356~364, 1980
- 22) Bergamini T M, Lamont P M, Cheadle W G, et al.: Combined topical and systemic antibiotic prophylaxis in experimental wound infection. *Am J Surg* 147: 753~756, 1984
- 23) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 術後創感染と予防。術後感染症(石山俊次編) p.49~57, 医典社, 東京, 1984
- 24) 坂部 孝: 術後感染予防抗生剤の投与方法。医学のあゆみ 148: 497~500, 1989
- 25) 児玉 節, 横山 隆, 竹末芳生, 他: 腹腔内抗菌剤投与に関する検討。日消外誌 27: 62~70, 1994
- 26) 青木洋三, 谷村 弘, 大河内則仁: 胆嚢摘出術における術後感染予防の化学療法。化学療法の領域 6: 2551~2558, 1990
- 27) 坂部 孝, 岩井重富: 外科感染症に対する最近の知見, 予防的抗生物質の使用。外科 51: 1084~1098, 1989
- 28) 佐藤 毅: 術後感染予防に関する研究—特に術中腹腔内抗生物質使用の意義について—。日大医学雑誌 47: 569~579,

- 1988
- 29) Burke J F: The effective period of preventive antibiotics action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 50: 161~168, 1961
- 30) Alexander J W, Altemeier W A: Penicillin prophylaxis of experimental staphylococcal wound infections. *Surg Gynecol Obstet* 120: 243~254, 1965
- 31) Shapiro M, Shimon D, Freund U, et al.: A decisive period in the antibiotic prophylaxis of cutaneous lesions caused by *Bacteroides fragilis* in guinea pigs. *J Infect Dis* 141: 532, 1980
- 32) Bartlett J G: Experimental aspects of intraabdominal abscess. *Am J Med* 76 (5 A): 91~98, 1984
- 33) Classen D C, Avans R S, Pestotnik, S L, et al.: The timing of prophylactic administration of antibiotics and risk of surgical wound infection. *N Engl J Med* 326: 281~286, 1992
- 34) 炭山嘉伸, 横山 隆: 消化器外科手術における抗生剤の使用法をめぐって。日消外会誌 27: 2358~2367, 1994
- 35) 石引久彌, 相川直樹, 坂部 孝, 他: 多施設共同研究による腹部手術後創感染の発生率と予防的薬療法に関する現況調査。日本外科感染症研究 第1巻: 245~251, 1989
- 36) 小長英二, 折田薫三, 淵本定儀, 他: 術創汚染菌からみた予防的薬療法の評価。化学療法の領域 2: 1973~1981, 1986
- 37) 溝手博義, 小島敏生, 掛川暉夫, 他: 消化管手術後の感染防止に関する研究—特に CMZ の有用性について—。診断と治療 77: 1822~1826, 1989
- 38) 炭山嘉伸, 草地信也: 消化器外科における MRSA 院内感染とその対策。日消外会誌 93: 898~901, 1992
- 39) 花谷勇治, 蓮見直彦, 浅越辰男, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による消化器術後感染症の現状と対策。感染症誌 67: 24~29, 1993
- 40) 斉藤英昭, 福島亮治, 稲葉 毅, 他: 術後感染症の現況。消化管外科 17: 11~17, 1994
- 41) 落合 実, 谷村 弘, 井上正也, 他: 消化器外科における MRSA 感染症。日本外科感染症研究 第二巻: 241~246, 1990
- 42) 小畑 満, 富永秀次, 井上敏直, 他: 術後感染と MRSA。日本外科感染症研究 第2巻 220~225, 1990
- 43) 竹島寿男, 沖永功太, 宮沢幸久, 他: 術後 MRSA 感染症に関する検討。日本外科感染症研究 第2巻 210~214, 1990
- 44) 品川長夫, 福井拓治, 鈴木達也, 他: 消化器外科における術後感染症治療上の問題点: 特に第三代セフェム系抗生剤を感染予防として用いた場合について。Chemotherapy 35: 768~773, 1987
- 45) 菊地金男, 清水弘之: 消化器術後感染症の臨床的研究。Jap J Antibiot 41: 1480~1492, 1988
- 46) 伊藤浩一, 石原 博, 毛利紀章, 他: 肝胆道系手術後感染予防について—cefotiam と cefuzonam の効果の比較。Chemotherapy 42: 351~356, 1994
- 47) 草地信也, 炭山嘉伸: 術後感染症と抗生剤の予防投与。日本外科感染症研究 第3巻 114~119, 1991
- 48) 藤 勇二, 掛川暉夫, 山名秀明, 他: われわれの術後予防的抗菌薬投与方法—食道癌手術—。消化器外科 17: 27~31, 1994
- 49) 古川清憲, 丸山 弘, 恩田昌彦: われわれの術後予防的抗菌薬投与方法—胃手術—。消化器外科 17: 33~36, 1994
- 50) 小柳泰久, 木村幸三郎, 永楽 仁: われわれの術後予防的抗菌薬投与方法—大腸手術—。消化器外科 17: 37~41, 1994
- 51) 谷村 弘, 村上浩一: われわれの術後予防的抗菌薬投与方法—胆道手術—。消化器外科 17: 49~53, 1994
- 52) 久保正二, 木下博明, 広橋一裕, 他: われわれの術後予防的抗菌薬投与方法—肝臓手術—。消化器外科 17: 43~47, 1994
- 53) 鈴木英之, 恩田昌彦, 古川清憲, 他: 消化器手術時の腹腔内汚染と術後感染症に関する検討。日本外科感染症研究 第三巻 128~131, 1991
- 54) 品川長夫, 福井拓治, 萩野憲二, 他: 術後感染予防としての抗生物質の臨床的評価—消化器外科を中心として—日消外会誌 21: 101~106, 1988
- 55) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生, 他: 術後感染症。化学療法の領域 11 (S-1): 131~137, 1995
- 56) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生, 他: 感染症における抗菌薬療法剤の完了時期と中止時期の決定とその根拠—外科領域—。化学療法の領域 9: 2120~2130, 1993
- 57) 根本 学, 木村壮介, 襦屋和雄, 他: 白血球・CRP・発熱は術後感染の指標となりうるか—冠動脈バイパス術症例の検討—。日本外科感染症研究 第8巻 141~144, 1991
- 58) 坂口 聡, 谷村 弘, 馬庭芳朗, 他: 術後感染症の白血球核左方移動による早期診断。日本外科感染症研究 第八巻 55~59, 1996

### 3. 術後感染症分離菌の変遷

#### a. 外科感染症分離菌調査研究会

- 1) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科感染症分離菌および感受性調査 (第I報)。Jap. J. Antibiotics 39: 2557~2578, 1986
- 2) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科感染症分離菌の様相と薬剤感受性の動向 (第2報)。Jap. J. Antibiotics 41: 361~389, 1988
- 3) 品川長夫, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科感染症分離とその薬剤感受性—特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) について。日本外科感染症研究 2: 232~240, 1990
- 4) 品川長夫, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科感染症分離菌の嫌気性菌について。日本外科感染症研究 3: 103~108, 1991
- 5) 真下啓二, 品川長夫, 由良二郎, 他: 外科感染症分離の *P. aeruginosa* とその薬剤感受性。日本外科感染症研究 4: 4349, 1992
- 6) 真下啓二, 品川長夫, 由良二郎, 他: 術後感染より分離した MRSA について。日本外科感染症研究 5: 105~111, 1993
- 7) 品川長夫, 水野 章, 真下啓二, 他: 急性化膿性腹膜炎よりの分離菌とその薬剤感受性について。47: Jap. J.

## Antibiotics 1329~1343, 1994

- 8) 品川長夫, 由良二郎, 石川 周, 他: 消化器外科術後感染分離菌とその薬剤感受性の変遷。Jap. J. Antibiotics 47: 493~501, 1994
- 9) 品川長夫, 水野 章, 真下啓二, 他: 急性化膿性腹膜炎よりの分離菌とその薬剤感受性について。Jap. J. Antibiotics 47: 1329~1343, 1994
- 10) 品川長夫, 水野 章, 真下啓二, 他: 外科感染症分離の嫌気性菌について。嫌気性菌感染症研究, 24: 40~45, 1995
- 11) 品川長夫, 由良二郎, 真辺忠夫, 他: 外科感染症における *Escherichia coli* の分離頻度と薬剤感受性の変遷。Jap. J. Antibiotics 49: 456~464, 1996
- 12) 品川長夫, 平田公一, 傳野隆一, 他: 外科感染症における *Pseudomonas aeruginosa* の分離頻度と薬剤感受性の変遷。Jap. J. Antibiotics 49: 544~554, 1996
- 13) 品川長夫, 由良二郎, 真辺忠夫, 他: 外科感染症分離菌とその薬剤感受性—1994 年度分離菌を中心に。Jap. J. Antibiotics 49: 849~891, 1996

## b. 下部消化管術後

- 1) 光岡知足: 腸内菌の分離。最新医学 33: 1938~1947, 1978
- 2) 上野一恵: 最近の臨床分離嫌気性菌と薬剤感受性。Prog Med 9: 2797~2802, 1989
- 3) Wilkins T D, Walker C B, Nitzan D, et al.: Experimental infections with anerobic bactria in mice. J Infect Dis 135 Suppl: 13~17, 1977
- 4) Leigh D A: Clinical importance of infections due to *Bacteroides frgilis* and role of antibiotic therapy. Brit Med J 3: 225~228, 1974
- 5) 村山信篤, 相川直樹, 馬場正三, 他: 大腸手術後感染症と術前抗生物質投与について—*Bacteroides* の役割—。日化療会誌 23: 3798~3804, 1975
- 6) 小野成夫, 石引久彌: 複数菌感染—大腸手術後創感染症を中心として—。外科 44: 1119~1124, 1982
- 7) Poth E J: Succinylsulfathiazole and Pthalylsulfathiazole in surgery of the colon. Surg 17: 773~780, 1945
- 8) Nichols R L, Condon R E, Gorbach S L.: Efficacy of preoperative antimicrobial preparation of the bowel. Ann Surg 176: 227~232, 1972
- 9) Washington J A, Dearing W H, Judd E S, et al.: Efficacy of preoperative antibiotic regimen on development of infection after intestinal surgery: Prospective, randomized, double-blind study. Ann Surg 180: 567~569, 1974
- 10) Goldring, J, Scott, ., MacNaught W, et al.: Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery. Lancet 22: 997~999, 1975
- 11) Willis A T, Ferguson I R, Jones P H, et al.: Metronidazole in preventive and treatment of *Bacteroides* infections in elective colonic surgery. Brit Med J 6061: 607~610, 1977
- 12) Matheson D M, Arabi A, Baxter-Smith D, et al.: Randomized multicentre trial of oral bowel preparation and antimicrobials for elective colonic surgery. Brit J Surg 65: 597~600, 1978
- 13) Pollock A V, Arnot R S, Leaper D J, et al.: The role of antibacterial preparation of primary wound sepsis after operation on the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 147: 909~912, 1978
- 14) Nielsen M L, Scheibek J H, Wamberg T: Septic complications in colo-rectal surgery after 24 hours versus 60 hours of preoperative antibiotic bowel preparation. Acta Chir Scand 144: 523~532, 1978
- 15) Taylor S A, Cawdery H M, Smith J: The use of metronidazole in the preparation of the bowel for surgery. Br J Surg 66: 191~192, 1979
- 16) Hunt P S, Francis J K, Peck G, et al.: Thinidazole in the prevention of wound infection after elective colorectal surgery. The Med J Aust 24: 107~109, 1979
- 17) 小野成夫, 小平 進, 滝沢 建, 他: 大腸手術の術前 colon preparation 法の検討—Metronidazole, Kanamycin 併用投与の有用性について—。日消外会誌 14: 86~90, 1981
- 18) 市橋秀仁, 近藤達平, 山本秀子: 大腸手術の術後感染予防—Tobramycinの予防投与—。Chemotherapy 29: 471~474, 1981
- 19) Ono S, Kato S: A study of Prophylactic Oral Antimicrobial Agents in Elective Colorectal Surgery. RECENT ADVANCES IN CHEMOTHERAPY, anti-microbial section (Ishigami J): 2415~2416 University of Tokyo Press, Tokyo, 1985
- 20) 小野成夫, 加藤繁次, 田中豊治, 他: 大腸手術の術前 colon preparation に関する研究—術中の大腸内菌, 創面菌および術後感染創よりの分離菌の細菌学的検討—。日外会誌 91: 972~979, 1990
- 21) 小野成夫, 田中豊治, 加藤繁次, 他: 大腸手術における術前 colon preparation としての経口抗菌薬の術後感染予防に対する意義。化学療法の領域 6: 2561~2568, 1990

## c. 乳房切除術後

- 1) Veronesi U, Zucali R, Luini A: Local control and survival in early breast cancer: the Milan trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 717~720, 1986
- 2) Fisher B, Redmond C, Potsson R, et al.: Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 320: 822~828, 1989
- 3) 森本 健, 他: 乳癌術後感染の検討。化学療法の領域 6: 2536 ~ 2542, 1990

- 4) 森本 健, 中谷守一, 佐々木康之, 他: 乳癌術後創感染予防に対する抗生剤投与期間の比較研究。Jpn J Antibiotics 46: 404~410, 1993
- 5) 紺野昌俊, 生方公子: MRSA 感染症のすべて。医薬ジャーナル社, 東京, 1992
- 6) 森本 健, 中谷守一, 木下博明: 最近9年間の乳癌術後創感染。日本外科感染症研究 6: 265~269, 1994

#### I-5. 術後感染症ファジィ診断システムの開発

- 1) Zadeh L A: Fuzzy Sets. Information and Control, 8: 338~353, 1965
- 2) Sanchez E, Zadeh L A: Approximate reasoning in intelligent system. Decision and Control, Pergamon Press, Oxford, 1987
- 3) Arita S: Development of an ultrasonographic cancer diagnosis system using fuzzy theory. Japanese Journal of Fuzzy Theory and System 3: 215~230, 1991
- 4) 有田清三郎: 医療におけるファジィ情報とファジィ推論—ファジィ推論による画像診断ロジックの構築。Biomed. Fuzzy Sys. Bull. 1: 83~89, 1990
- 5) Arita S, Yoneda M, Hori Y: Supporting system for the diagnosis of diabetes mellitus based on glucose tolerance test responses using a fuzzy inference. FUZZY LOGIC-State of the Art, 301~310, 1993
- 6) 坂口 聡, 有田清三郎, 馬庭芳朗, 他: 外科術後感染症のファジィ診断システム, 第11回「ファジィシステムシンポジウム」講演論文集, p.683~686, 1995
- 7) 廣田 博, 有田清三郎, 堀 義巳, 他: ファジィ推論による術後感染症診断支援システム, p.13~22, 関西医科大学教養部紀要, 1996

#### II-1. 術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価法の治験ガイドライン

- 1) 谷村 弘: 術後感染予防の化学療法—外科領域。薬事日報, No7696: 14, 1990
- 2) 谷村 弘: 外科領域における術後感染症。臨床医薬情報, 3(2): 17~23, 1984
- 3) 谷村 弘, 杉本恵洋, 坂本幸具, 他: 原因菌不明の術後感染症に対する抗菌薬の選択基準。消化器外科, 13: 575~579, 1990
- 4) 石本喜和男, 他: 消化器外科の手術部位と術後感染症の分離菌。日本消化器外科学会雑誌 23: 128, 1990
- 5) 石本喜和男, 谷村 弘, 青木洋三, 他: Flomoxef, Cefsulodin 2 剤同時投与時の腸組織内移行。Chemotherapy 38 (9): 995, 1990
- 6) 青木洋三, 谷村 弘: 胆嚢摘出術における術後感染予防の化学療法。化学療法の領域 6: 2551~2558, 1990
- 7) 西本憲生, 谷村 弘, 谷口勝俊, 他: 透析患者における消化器外科手術の術後管理。第10回開腹術後管理研究会, 1990
- 8) 谷村 弘, 落合 実, 井上正也, 他: 消化器外科手術後の MRSA 腸炎。腫瘍と感染, 2: 699~702, 1989
- 9) 谷村 弘: 外科感染症。難治性感染症治療の現況 (上田 泰編) p.66~73, ライフ・サイエンス, 東京, 1990

#### III-C. 婦人科領域

- 1) 田部井徹, 石浦 哲, 松田静治, 他: 術後感染防止効果の評価方法に関する検討 Febrile morbidity と Fever index を中心として。Jap. J. Antibiotics 38: 1703~1711, 1985
- 2) Matsuda S: Prophylactic administration of antibiotics for postoperative infection in obstetrics and gynecology. Recent Advances in Chemotherapy. Ishigami J. p206~208 University of Tokyo Press. 1985
- 3) 田部井徹: 術後感染予防の効果判定 Febrile morbidity および Fever index による検討。産婦人科の世界 33: 1219~1222, 1981
- 4) 田部井徹, 村主千明, 石浦 哲, 他: 腹式単純子宮全別術後の感染予防の検討 (5) 第2世代セファロsporin系抗生物質の臨床効果。産婦人科治療 49: 391~395, 1984
- 5) 田部井徹: 総説 膣式あるいは腹式子宮全別術後の感染に対する抗生物質の予防効果 Febrile morbidity および Feverindex による検討。Jap-J. Antibiotics 36: 1569~1580, 1983