

# 「周術期抗菌薬投与の基本的な考え方」

## —ガイドライン作成への提言—

品川 長夫 (名古屋市厚生院)

### はじめに

術後感染症の防止を目的とした周術期抗菌薬投与については、基礎的にも臨床的にもその有用性が証明されており、外科系各科において広く施行されている。また、保険適用でないことを理由に査定されることもない。しかし、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を初めとする各種の耐性菌が問題となり、術後感染症の防止に関するガイドラインの必要性が指摘されてきた。日本には周術期抗菌薬投与に関するガイドラインを作成するための客観的資料は充分ではないが、海外の資料や基礎的資料も参考にすれば、ガイドラインの作成は困難ではないと判断される。ガイドラインは、ガイドライン作成委員会が evidence に基づいて初案を作成し、それをガイドライン諮問委員会にはかり、さらにコンセンサスメETINGを経て作成委員会が改案し、再度、諮問委員会とコンセンサスメETINGを経たうえで、完成することが望ましい。ガイドライン作成の手順において、外科系医師以外にも広く意見を聞くことも重要である。一方、周術期抗菌薬投与に関するガイドライン作りは、早急な課題と認識されており、また今までに研究会や学会などで、何度も討論されてきたことを考慮すれば、最短の方法も考慮すべき時期にあると考える。すなわち、一度だけ諮問委員会とコンセンサスメETINGを経れば、完成させることも可能と考える。ここでは、「周術期抗菌薬投与の基本的な考え方」に関するガイドライン作成委員会を想定した際の一個人(委員)の考え方を示した。何名かの委員の提出した案を集約し、ガイドライン作成委員会は初案を作成すべきであろう。

### I. 「周術期抗菌薬投与の基本的な考え方」

術後感染症の防止を目的とした周術期抗菌薬投与の基本的な考え方を示す。周術期における抗菌薬投与は、術後感染症の防止に重要な手段であるが、術後感染防止の基本は病院感染対策規約の遵守と術前・術中・術後を通じての滅菌法と無菌操作の徹底にある。この基本を守らずに、抗菌薬の力に頼ってはならない。一方、周術期抗菌薬投与の目的は、術後感染症の防止ばかりでなく、穿孔性腹膜炎の手術時のように、治療的抗菌薬投与となる場合がある。予防か治療かを厳密に区別することも重要である。

#### 1. 術後感染予防の一般原則

##### 1) 周術期抗菌薬投与の考え方

周術期における抗菌薬投与の目的は、術野に細菌汚染が生じる前から抗菌薬を投与し、術後感染の発症を防止することにある(予防的抗菌薬投与)。清潔手術や準清潔手術での予防法であり、従来から抗菌薬による術後感染予防と、言われてきた。

術後感染起炎菌のほとんどは手術中に汚染してくる。予防的抗菌薬投与の目的は、これらの術中汚染菌から手術野組織を守りそこを無菌化させることではなく、手術中の汚染菌量のレベルを宿主の防御機能により感染を発症させないレベルまで下げることにある。

一方、術中汚染が予想外に大きくなった手術や、汚染がすでに生じている患者、あるいは腹腔内膿瘍などのようにすでに感染が成立している患者の手術(汚染手術や不潔感染手術)は、基本的には感染症の治療(治療的抗菌薬投与)であり、手術前にすでに抗菌薬が投与されている場合も多い。このため手術にあわせ術中有効な血中および術野組織内濃度を維持するように、投与計画を立てなければならない。

##### 2) 術後感染症と起炎微生物

術後感染症とは、術後に発症した感染を総称し、手術およびそれに付帯する医療行為に基づく総ての局所性あるいは全身性の感染をいう。さらに術後感染症は、手術操作が直接及ぶ部位の感染である術野感染(手術部位感染)と手術操作が及ばない部位の感染である術野外感染(遠隔部位感染)とに分類される(表1)。予防的抗菌薬投与は、主として前者の術野感染を防止することが目的である。

術後感染症の起炎微生物は、ブドウ球菌や大腸菌などの一般細菌、結核菌などの抗酸菌、ウイルス、真菌および原虫など各種のものがある(表2)。しかし、予防目的とするのは術野汚染が高度で、しかも術後感染起炎菌となる可能性の高いブドウ球菌属や大腸菌などの一般細菌であり、総ての微生物による感染を防止することが目的ではない。

術後感染予防の目的とするものは、原則として一般細菌による術野感染であり、かつ手術操作が及ぶ範囲の術中汚染菌である。

第49回日本化学療法学会西日本支部総会会長

名古屋市厚生院院長

品川 長夫 (Nagao SHINAGAWA)

〒465-8610 名古屋市名東区勢子坊2-1501

日本化学療法学会雑誌, 19(8-B):71-89, 2001.

表1 術後感染症の分類

術後感染症	感染症例
術野感染 (手術部位感染)	手術操作が直接及ぶ部位に発症する感染 手術創感染、開腹術での腹腔内膿瘍 開胸術で膿瘍や肺炎 術野感染が原因の敗血症
術野外感染 (遠隔部位感染)	手術操作が直接及ばない部位に発症する感染 開腹術後の呼吸器感染症、尿路感染症 血管留置カテーテル感染症などの各種のカテーテル関連感染 髄膜炎*、MRSA肺炎*

(注) 術野感染が予防的である。\* 抗菌薬の副現象として捉えられる感染症である

表2 術後感染症の起炎微生物

一般細菌	ブドウ球菌、大腸菌、グレンジア属、プロテウス属 緑膿菌、バクテロイデス属など
抗酸菌	結核菌、その他のマイコバクテリウム属
その他の細菌	クロストリジウム属、破傷風菌、レジオネラ属など
細菌以外の微生物	マイコプラズマ属、クラジミア属など
真菌	カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属など
ウイルス	サイトメガロウイルス、帯状疱疹ウイルス、肝炎ウイルス、 HIVウイルスなど
原虫	ニューモシステイス・カリニ、トキソプラズマ、 クリプトスポリジウムなど

(注) これらのうち一般細菌が予防的である

### 3) 予防的抗菌薬投与が適応となる手術

臨床比較試験により予防的抗菌薬投与の効果があると証明された清潔手術および準清潔手術が適応となる。一般に予想される術後感染症の重症度とは関係なく、発症頻度が高い手術には適応される。また、頻度が低くても術後感染症が起きた場合、長期入院を余儀なくされるか、あるいは生命予後に大きくかわることが予測される手術に適応される。

## 2. 手術の分類と術野汚染菌

### 1) 術野の汚染度からみた手術の分類

疾患の種類や対象臓器（手術操作部位）の相違により、術野の細菌汚染は菌種・菌量ともに異なる。術野汚染の程度により、手術を表3のごとく分類することができる。清潔手術と準清潔手術では感染の予防として、汚染手術と不潔/感染手術では感染の治療として抗菌薬が使用される。

表3 術野の汚染度からみた手術の分類

旧分類	新分類	手術例
無菌手術	清潔手術 (clean)	定期手術で劇は一時的に閉鎖され、ドレナージを行わない（閉鎖式ドレナージが行われることはある）。感染や炎症がなく無菌操作の破綻がない。乳房、甲状腺、鼠径ヘルニア、関節、脳外科の手術などが該当する。
準無菌手術	準清潔手術 (clean-contaminated)	消化器、呼吸器、泌尿生殖器の切開は行うが、管理された条件下で行い異常な汚染がない。食道、胃、胆道系、肝、小腸、大腸、子宮、膈、膀胱などの手術が該当する。
	汚染手術 (contaminated)	汚染はあるが感染は成立していない。術中に消化管内容物などが多量に漏出した手術。無菌操作に大きな破綻があった手術。
汚染手術	開放性の新鮮外傷、偶発的な新鮮開放創	
	不潔/感染手術 (dirty/infected)	感染が成立しているか、汚染が手術時すでにおこっているもの。消化管穿孔の手術、壊死組織の存在、糞便汚染、処置の遅れた汚染外傷等の手術。術後感染を起す微生物がすでに術前より手術部位に存在している症例や感染巣のある症例が該当する。

□ 術後感染予防としての抗菌薬投与を行う対象である

(注) 術後感染予防は清潔手術と準清潔手術が対象となる。汚染手術と不潔/感染手術は感染症の治療である

### 2) 推定される術野汚染菌

推定される術野汚染菌を表4に示した。これらのうち汚染菌量が多い細菌、および病原性・起炎性が強い主たる細菌を目標

菌とする。

表4 手術と推定される術野汚染菌

手術	推定汚染菌
皮膚・軟部組織、甲状腺、乳腺	黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌
胃・十二指腸、小腸	ブドウ球菌属、グラム陰性桿菌、嫌気性球菌
虫垂	グラム陰性桿菌、嫌気性菌、ブドウ球菌属
結腸・直腸・肛門	グラム陰性桿菌、嫌気性菌、ブドウ球菌属
肝・胆道・膵	グラム陰性桿菌、嫌気性菌、ブドウ球菌属

### 3. 術後感染予防薬の選択原則

感染予防薬は以下の原則に従って選択される（表5）。

- ①術中に汚染が予想される細菌に対して、十分な抗菌力をもつ薬剤を選択する。
- ②術野となる組織/臓器において、汚染菌の発育を阻止するに十分な濃度が得られるものを選択する。
- ③副作用が発現しにくい薬剤、または発現しても対応が容易な薬剤を選択する。麻酔薬や筋弛緩剤など周術期に使用される薬剤と相互作用を持たない薬剤を選択する。
- ④菌交代現象や菌交代症を起しにくい薬剤、耐性菌の出現しにくい薬剤を選択する。
- ⑤術後感染が発症し、予防投与した薬剤に耐性の起炎菌が検出されても対応できる薬剤を残しておく。

### 4. 術後感染予防薬の使い方

抗菌薬の投与方法、中止・変更の原則を示す。

#### 1) 投与方法

- ①手術開始前、一般に麻酔導入時（手術開始のおよそ30分前）に静注により投与開始する。
- ②手術中は有効血中（術野組織内）濃度を保つようにし、手術創閉鎖後2～3時間までは持続させるようにする。
- ③手術時間が長い症例では薬剤の半減期を考慮し追加投与する。

#### 2) 投与量・投与期間

- ①投与期間は表5に示すように、長くても清潔手術では1日、準清潔手術では4日間までである。
- ②1日投与量は一般に中程度感染症の治療量が目安となる。
- ③薬剤の半減期に応じて1日2～3回投与する。
- ④汚染手術では、感染は成立していない場合が多いが、治療として対処する。しかし、投与期間は長くても4日間までとする。
- ⑤不潔/感染手術では、術前から術野となると想定される部位に細菌汚染が認められる。抗菌薬を治療として使用する。

#### 3) 投与の中止・変更

- ①清潔手術と準清潔手術では、予定した投与回数（期間）で中止する。術後感染症の疑いだけで漠然と治療を開始すべきでない。予防と治療は明確に区別して考えなければならない。
- ②汚染手術で術後感染症の発症があれば随時治療薬を変更

する。原則として、初回投与治療薬の継続投与は行わない。

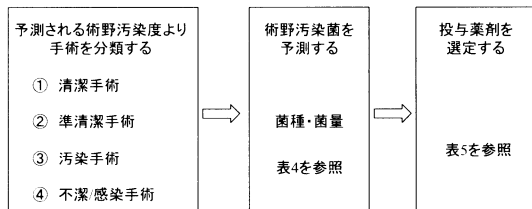
- ③ 不潔/感染手術では感染症の治療であり、選択薬が無効と判断したら変更する。通常3日間使用し、効果がみられなければ変更する。
- ④ 術後感染症が発症したが、起炎菌不明の場合(empiric therapy)は、予防薬(初回投与薬)を中止し、それとは交差耐性を持たない薬剤へ変更する。この場合、手術の種類別の術後感染分離菌データを参考にする。
- ⑤ 術後感染症の早期発見・早期治療は重要である。起炎菌の検索に努力しなければならない。膿汁などの検体については必ずグラム染色を行い、これを参考に抗菌薬を選択する。適宜、起炎菌の分離・同定および感受性検査が必要であり、感受性成績を確認しながら治療を行う。

## 5. 予防薬選択と投与の実際

### 1) 一般的な原則

予定された手術がどの分類(表3)に入るかを術前に判断し、そこにおいてもっとも汚染する可能性の高い細菌(表4)に対して有効な薬剤を決定する(図1)。

図1 予定手術の術前分類と薬剤の選定

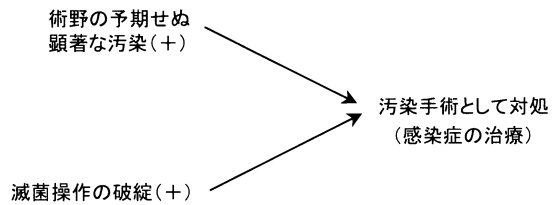


手術の種類により、薬剤選択原則からみて推奨される薬剤を表5に群として示した。代表的な薬剤としては、清潔手術では、グラム陽性球菌が主体であることから、ペニシリン薬のクロキサシリン/アンピシリン合剤、および第一世代セフェム薬のセファゾリンが含まれる群が薦められる。また準清潔手術では、第一、二世世代セフェム薬が中心となるが、下部消化管手術では嫌気性菌の関与が大きく、これらにも有効なセフメタゾールやフロモキシセフなどが薦められる。

患者が薬剤アレルギーでβ-ラクタム薬が使用できない場合、清潔手術ではクリンダマイシンあるいはホスホマイシン、準清潔手術ではホスホマイシンあるいはクリンダマイシンとモノバクタム薬との併用などがある。

めったに起こることではないが、手術中に手術器械の汚染など滅菌操作に破綻があった場合には、清潔手術あるいは準清潔手術と判断していた手術を汚染手術に変更し、投与していた予防薬を治療薬へと変更する。また準清潔手術などで、消化管内容が多量に術野に漏れ出すなど、重大な汚染(無菌手術操作の破綻)が起こった場合にも、同様に汚染手術に変更して抗菌薬の変更(治療薬へ)を行う(図2)。このように汚染の程度により抗菌薬を変更しなければならないことがある。

図2 術中判断による方針の変更



### 2) 清潔手術・準清潔手術

予防投与を必要としない清潔手術もある。投与期間は長くても清潔手術で2-4時間以内、準清潔手術で4日以内を原則とする。

予測される術後感染が軽症のものである場合には、より短期間の投与を心掛ける。しかし、異物留置例では、長期投与も必要となる。

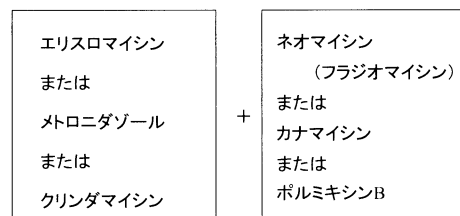
### 3) 汚染手術・不潔/感染手術

抗菌薬投与は治療であり、手術に関係なく使用されている場合が多い。このため手術に際しては、特に術前に投与された薬剤の時間経過を考慮に入れ、術中有効な血中および術野組織内濃度を保つように、術直前から術中にかけての投与計画をたてる。

## 6. 下部消化管術前腸管処置

下部消化管手術の前日に術前腸管処置(colon preparation)として、物理的処置(全腸管洗浄法)とともに経口抗菌薬の投与(化学的処置)が行われることがある。術前日の物理的処置終了後に経口抗菌薬は2~3回の投与ですまされる。腸内常在菌である好気性菌と嫌気性菌の両方を広くカバーする薬剤が選ばれる(図3)。主に下部消化管手術において施行されるものがあるが、必須の手段ではない。

図3 下部消化管手術時の化学的腸管処置



術前日に下剤投与終了にあわせ2~3回投与する

## 7. 抗菌薬の局所投与・洗浄など

清潔・準清潔手術では、手術創を閉鎖する時に、創周囲への抗菌薬の局所注射は原則として行わない。消化管手術では閉腹時に腹腔内洗浄が行われることがあるが、原則としてここへ抗菌薬を添加しない。

汚染手術あるいは不潔/感染手術では、抗菌薬を添加した生理食塩水などで腹腔内洗浄を施行したり、創周囲へ抗菌薬局所

表5 手術の種類と術後感染予防薬の選択

薬剤の群別分類		抗 菌 特 性					清潔手術 (clean)		準清潔手術 (clean contaminated)			汚染手術 (contaminated)	不潔 / 感染手術 (dirty / infected)
		グラム陽性球菌	代 表 的 グ ラ ム 陰 性 桿 菌	そ の 他 の グ ラ ム 陰 性 桿 菌	嫌 気 性 菌	緑 膿 菌	小 手 術	大 手 術	上 部 消 化 管 手 術	下 部 消 化 管 手 術	肝 胆 道 系 手 術		
												投与期間	
							1回~1日	1回~4日	治療	治療			
ペニシリン系	1	Ampicillin	+			+							
		Ampicillin / Cloxacillin	∪	++	-			◎ ◎	○		○		
		Aspoxicillin	+++			++							
	2	Sulbenicillin	+	++	+		+						
		Piperacillin	++	+++	++	++	++		○ ○	○ ○	○ ○	○	○
	3	Sulbactam / Ampicillin	++	++	-	++	-		◎ ◎	○ ○	○ ○	○	○
セフェム系 (セファマイシン系・オキサセフェム系)	1	Cephalothin	+++	+	-	-	-		○ ○	○		○	○
		Cefapirin	+++	+	-	-	-		○ ○	○		○	○
	2	Cephaloridine	+++	++	-	-	-		◎ ◎	◎ ○ ○		○	○
		Cefazolin	+++	++	-	-	-		◎ ◎	◎ ○ ○		○	○
		Ceftezole	+++	++	-	-	-		◎ ◎	◎ ○ ○		○	○
	3	Cefotiam				-							
		Cefamandole	+++	+++	+		-		○ ◎	◎ ◎ ◎		◎	◎
		Cefmetazole	+++	+++	+	+++			○ ◎	◎ ◎ ◎		◎	◎
		Flomoxef											
	4	Cefotaxime											
		Ceftizoxime											
		Cefmenoxime	-										
		Cefotetan	∪	+++	+++	+++	-			○ ○		○	◎
		Cefbuperazone	+										
		Cefodizime											
		Cefminox											
		Latamoxef											
		Cefoperazone					+++						
5	Ceftriaxone					-							
	Cefpiramide	+											
	Ceftazidime	∪	+++	+++	+++	+++					◎	◎	
	Sulbactam / Cefoperazone	++											
6	Cefepime												
	Cefoselis	+++	+++	+++	+++	+++					○	◎	
	Cefpirome	+++	+++	+++	+++	+++					○	◎	
	Cefozopran	+++	+++	+++	+++	+++					○	◎	
カルバペネム系		Imipenem / Cilastain											
		Panipenem / Betamipron	+++	+++	+++	+++	+++						◎
		Meropenem	+++	+++	+++	+++	+++						◎

\*1: 大腸菌, 肺炎桿菌, *P.mirabilis* ◎: 強く推奨される ○: 推奨される

注射を施行することがあるが、必須のものではない。

## 8. MRSA 保菌者の周術期における対応

MRSA 保菌者に対する周術期の対応原則を示す。

- ①それぞれの施設における病院感染対策規約を遵守する。
- ②コンプロマイズドホストあるいは大手術予定者の鼻腔 MRSA 保菌に対しては、術前にムピロシン軟膏を使用し、除菌を図る。
- ③腋窩、鼠径部、会陰、臀部などの保菌者に対しては、術前に消毒薬（ホピドンヨードなど）を加えて入浴あるいはシャワーする方法もある。
- ④保菌している MRSA の除菌を目的に抗 MRSA 薬（バンコマイシン、アルベカシン、テイコプラニンなど）を投与してはならない。
- ⑤術前にどうしても除菌できない場合で、かつコンプロマイズドホストの大手術予定者では、感染対策専門医

(infection control doctor など) に相談したうえで、抗 MRSA 薬を感染予防薬として周術期に短期間使用する。

- ⑥日常的な抗 MRSA 薬の予防投与は行うべきではない。
- ⑦手術に携わる医療従事者の鼻腔内 MRSA 保菌に対しては、ムピロシン軟膏を使用し除菌することが望ましい。
- ⑧当然、MRSA 感染に限らず病院感染サーベイランスが効果的に機能し、病院感染の状況が常時把握されていなければならない。

### 小 括

術後感染症の防止を目的とした「周術期抗菌薬投与の基本的な考え方」を示した。本来、各項目毎に文献を付すとともに、ウエイト付けをし、ガイドライン（私案）を完成させなければならない。しかし、ここでは以下の解説を加えるので重複を避けた。

## II. 「周術期抗菌薬投与の基本的な考え方」の解説

正式なガイドラインに必要なものではないが、ここでは「周術期抗菌薬投与の基本的な考え方」について、作成の経過、問題点および今後の方針に言及する。

### 1. 作成にあたって

術後感染発症率の高い手術を対象として施行された比較試験により、周術期抗菌薬投与による術後感染防止効果は確認されている<sup>19)</sup>。近年、周術期抗菌薬投与による術後感染予防は、術後感染発症防止<sup>20)</sup>とも、<sup>21)</sup>されているが、本質的には同一であり、術後感染症を防止するため広く行われてきた。一方、耐性菌の拡大など予防投与によって引き起こされる重大な問題もあり、その使用は慎重でなければならないことも強調されている<sup>8-10)</sup>。今までに多くの見解<sup>11-15)</sup>が示されてきたが、いずれも個人あるいは施設単位のものであり、公に論議され作成されたものはない。周術期抗菌薬投与に関するガイドラインの必要性を、本文の「はじめに」でも述べた。この「周術期抗菌薬投与の基本的な考え方」の作成にあたっては、日本における客観的な臨床試験とともに、海外の臨床資料や基礎的資料も参考にした。

ガイドラインは、最終的に患者の利益に繋がるものでなくてはならない。誠実に evidence based medicine (EBM) を実践しようとした場合、個々の患者の問題点を把握することから始まり、evidence の収集・検討、患者との話し合いを経て、治療プランが作成される。最終的なガイドライン「周術期抗菌薬投与の基本的な考え方」は、この過程のなかで利用されるものであり、治療方針を自動的・機械的に決めるためのものでもないし、ガイドラインに治療プランが適合しているかどうかを決めるためのものでもない。また、医療レベルの向上のためであり、医療レベルの平均化のためのものでもない。

### 2. 術後感染予防薬の有効性

術後感染症発症率が低下すれば、入院日数や抗菌薬使用量の低減につながり、患者自身の肉体的・精神的な苦痛や経済負担の低減にもつながる。

欧米では、偽薬を対照として予防薬の臨床効果が検討されて

きたが、1970年代に下部消化管手術を対象としたいくつかの比較試験において、感染率ばかりでなく一部では死亡率も偽薬群において有意に高いことが確認されるに至った<sup>36-40)</sup>。なかには偽薬群における感染率の高さから判断して、倫理的に問題があるとして比較試験を途中で中止した報告もみられる<sup>41)</sup>。1980年代に入ってから、対照として偽薬が用いられる臨床試験は、次第に施行されなくなった。すなわち準清潔手術における術後感染予防薬の有効性は、確立されたものと考えてよい。

清潔手術においては、厳重な消毒と無菌操作により、感染率を2~4%以下に抑えることが可能になった<sup>10,42)</sup>。ここに予防薬を使用し感染率を半減できるとしても、1~2%程度の問題である。清潔手術において、抗菌薬を使用するかどうかは、予想される術後感染症の重大性、耐性菌の選択、抗菌薬自身の副作用、経済的理由および患者の QOL などとのバランスの下で決定されるべきであろう。予想される術後感染症の発症率が低く、しかも発症しても創感染程度に留まるような鼠径ヘルニア手術<sup>43)</sup>や、それがメッシュ使用例<sup>44)</sup>であっても予防薬の投与は不要であるとの報告もある。しかし、膨大な臨床比較試験の結果、鼠径ヘルニアや乳房の手術などでも、予防投与が必要であるという相反する報告もある<sup>45-47)</sup>。異物を留置する関節置換術、あるいは心臓手術や脳神経外科手術などのように、感染発症率は低いが発症すれば重大な感染に繋がるような手術では、予防投与が奨められている<sup>48,49)</sup>。しかし、清潔手術のすべてに予防投与が必要かどうかは、議論が必要である。

### 3. 術後感染症と起炎微生物

術後感染症とは術後に発症する総ての感染症をさす。しかし、周術期抗菌薬投与の主たる目的は、一般細菌による術野感染(手術部位感染)の予防であり、手術操作が及ぶ範囲の術中汚染菌が目標となる。通常の感染予防薬は、汚染菌の総てをカバーす

るものではないので、感染が発症した場合には、予防薬に耐性の細菌や目標以外の微生物の可能性を念頭に早期診断・治療を考えなくてはならない。

ほとんどの術後感染起炎菌は、手術中から術野に証明される<sup>50-56)</sup>。術野の汚染菌量からみれば、清潔手術では、黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌などの皮膚常在菌が問題となる。下部消化管手術では、大腸菌や肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌も重要であるが、嫌気性菌が好気性菌より優位であり、嫌気性菌感染症も問題となる。胃十二指腸などの上部消化管手術では、グラム陰性桿菌よりグラム陽性球菌の汚染量が大きくなる。一方、胃癌などでは胃内酸度の低下により、胃内細菌数は増加することが知られている。すなわち病態により、術中汚染菌種や菌量も異なる場合がある。

#### 4. 術後感染症の感染経路

一般細菌の感染経路は、大きく2つに分類される<sup>57)</sup>。1つは、外因性感染経路であり、術者や看護婦などの医療従事者の手指や鼻腔などの細菌、手術室内の落下細菌(手術室の環境)、あるいは手術器械など、手術室に持ちこまれたすべての器材の滅菌不良や汚染(事故)により侵入する経路である<sup>58)</sup>。他方は、内因性感染経路であり、患者自身の持つ皮膚、鼻腔あるいは消化管などの常在菌が術中に侵入するものであり<sup>59-62)</sup>、多くの術後感染症はこの経路をとる。また、入院時にすでにMRSAを保菌している患者は少ないが、入院から手術までの間に保菌状態となり、これが術後感染起炎菌となることがある。これは二次性内因性感染経路といわれる<sup>63)</sup>。

また周術期に併存する離れた部位の感染症の起炎菌が、術野感染の起炎菌となりうることも知られているし<sup>64)</sup>、心臓ペースメーカーや人工関節などが留置された患者では、離れた感染巣から手術部位に細菌が伝播されるインプラント感染を起こすこともある<sup>65-67)</sup>。

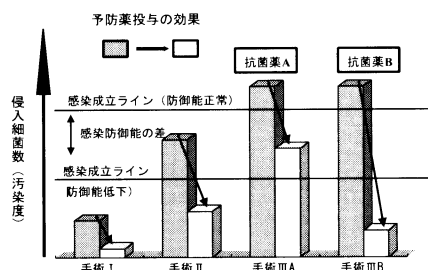
#### 5. 予防的抗菌薬に期待する作用

消化管の切除が行われる手術では、腸管切開時に汚染する腸内細菌が特に問題となる。手術の種類(部位)により汚染菌は異なるので、予想される汚染菌を目標に抗菌薬を選択するのが原則である。予防薬に期待する作用は、手術野組織を無菌化することではなく、これら手術中の汚染菌量のレベルを、宿主の防御機能により感染症を発症させないレベルまで下げることにある。

理論的には、術中汚染菌が宿主の防御能で処理できる菌量以下の場合には、予防薬は不用となる。一方、同じ手術であっても、易感染患者では汚染菌を処理できず、感染が発症する場合も想定される。感染防御能が正常であっても、局所での抵抗力が減弱する異物留置例では、菌量が少なくても感染発症率の高いことが知られている<sup>68,69)</sup>。同じ程度の汚染菌量であれば、全身的であっても局所的であっても感染に対する防御能低下例では、正常例より強力な薬剤を選択するか、あるいは投与量を増やし局所での濃度を高めて対処しなければならない場合も想定される(図4)。抗癌剤などの免疫抑制剤が投与されている患者、糖尿病患者、血液疾患、HIV感染者などの易感染患者において

は、術後感染発症率が高いことはよく知られている。また、術中低体温例では術後感染率が高くなることも報告されている<sup>70)</sup>。これらでは、一般細菌以外の病原微生物による術後感染症の危険度も、高くなると考えてよい。同じ手術であれば術中汚染菌種は同じであるので、易感染患者であることを理由に予防薬を変える必要はないとの主張もあるが<sup>71)</sup>、易感染患者では、起炎菌のスペクトルが広がり、さらに感染発症率が高くなる事実<sup>72-74)</sup>を無視することはできない。原則として予防薬の抗菌スペクトルを広げるべきではないが、より抗菌力の鋭い薬剤を選ぶか、あるいは同一薬剤であるなら、1日投与量の増量(1日最大量投与)などにより、1日投与回数を増やし有効血中濃度維持時間の延長を図るとか<sup>75-77)</sup>、投与期間<sup>78)</sup>の延長なども考慮すべきであろう。他方、感染防御能正常例で、術中汚染が軽度な症例での予防薬については、逆の考えが成立する。

図4 侵入細菌数と術後感染発症との関係



臓器移植後などでは各種の病原微生物による感染が起こるように、患者の免疫能により術後感染症の様相は大きく異なるので、特殊な病態下での予防法は異なった手段が選ばれる<sup>79)</sup>。

一方、微生物汚染は、手術室から帰った後に、病室においても起こる可能性がある。しかし、この感染防止には通常の手洗いなどの病院感染対策で、防止すべきものであり、予防的抗菌薬投与に頼るべきものではない。

#### 6. 手術の分類

日本では、術野の汚染度から無菌手術、準無菌手術および汚染手術の3手術に分類してきた。しかし、周術期の抗菌薬投与を論ずるにあたっては、米国におけるoperative woundの分類のように、さらに詳しい分類が必要であると認識され、術野の汚染程度により手術を清潔手術(clean operation)、準清潔手術(clean contaminated operation)、汚染手術(contaminated operation)および不潔/感染手術(dirty/infected operation)の4つに分類する方向にある<sup>80,81)</sup>。American College of Surgeons(ACS)は、operative woundをその汚染度によりclean(Class I)、clean contaminated(Class II)、contaminated(Class III)およびdirty/infected(Class IV)の4つに分けている<sup>82)</sup>。Operative woundの汚染が術野の汚染かの相違はあるが、基本的には同じである。

外科系各科における周術期抗菌薬投与についてのアンケート調査を行ってきたが、いずれの科においても、手術の分類には一定の見解がみられておらず、手術術式別の薬剤選択や投与

期間の決定を困難にしているのが現状である。合理的な周術期抗菌薬投与法を確立するためには、各科において、より詳細に手術を分類する必要性が指摘できる。

術後感染（創感染）発症率は、術野（創）の汚染程度に明確に比例することが知られている<sup>83, 84)</sup>。すなわち汚染度による分類を明確にする事は、サーベイランス施行にあたって重要な事項であると認識されている<sup>85, 86)</sup>。一方、clean operation を清潔手術とするか無菌手術とするか、また clean contaminated operation を準清潔手術とするか準汚染手術とするか、contaminated operation を汚染手術とするか不潔手術とするかなど、用語の統一や概念の整理などの問題が残されている。

## 7. 予防目的の感染症

欧米では、長い間予防目的の感染症を surgical wound infection としてきたが、1992年、米国のCenters for Disease Control and Prevention(CDC)はこの surgical wound infection を surgical site infection(SSD)と改称(rename)することを提唱し<sup>87)</sup>、1999年のガイドラインでは、SSIを予防対象としてきた<sup>88)</sup>。一方、日本の多くの一般外科医は、以前から予防目的の感染症を手術操作が及んだ部位に発症する感染症である術野感染に加えて、術後早期の肺炎などの術野外感染も対象としてきた<sup>7)</sup>。

ここで日本と米国における用語の歴史的な背景を整理する必要がある。日本では、術後感染症を創感染と創外感染に分類していた時期があった。しかし、創感染を手術操作部位に発生する感染症とするものと<sup>18)</sup>、創感染を手術創の感染に限るもの<sup>89)</sup>とがあり混乱がみられた。すなわち前者は当時の surgical wound infection の概念を、創感染（広義）と訳して使用しているが、後者は単に創感染とは手術創感染（前者の言う創内感染）としてきたものである。術後感染症の原因論などを論ずる場合に不都合であり、この分類は次第に使用されなくなった。現在では、創感染といえば手術創感染(incisional wound infection)を指すと考えてよい。その後、これらに代わって術後感染症は、術野感染と術野外感染に分類されるようになった。また術野感染は、surgery related infection と英訳されてきたが<sup>90, 91)</sup>、後にCDCが提唱したSSIとは同義語である。またSSIは手術部位感染と訳されているが、術野感染と同義語である。日本における用語の不統一問題の原点は、欧米、特に米国での用語を日本語に訳し、概念の統一もなく使用してきたことにある。

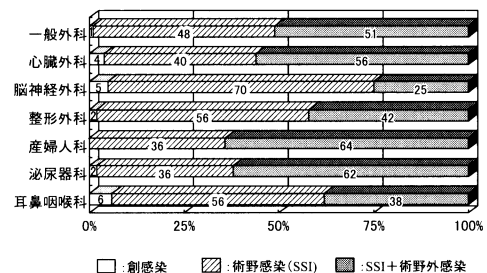
一方、ACSは外科感染症を wound infection、regional extension、organ or visceral infection、systemic infection、remote coexisting or complicating infection の5つに分類してきた<sup>82)</sup>。CDCの提唱するSSIは、前3者を含むものである。ただSSIから波及したsystemic infectionはこれに加えている。ACSのwound infectionはsuperficialとdeep incisional SSIに分類され、regional extensionあるいはorgan or visceral infectionに分類される開腹術後の腹膜炎や開胸術後の膿胸・肺炎は、organ/space SSIに分類される。さらにCDCはこれらの腹膜炎、膿胸・肺炎は、deep surgical wound infections at specific sites other than soft tissue と今まで呼ばれてきている

ので、これまで報告されてきた surgical wound infection についての発症率は、SSIの発症率と置き換えても不都合はないと説明している。すなわち wound infection は、広義(surgical wound infection および術野感染と同義語)と狭義(incisional wound infection および手術創感染と同義語)に分けられるが、SSIは広義の wound infection と同義であると説明している。しかし、これまでの多くの日本や欧米の文献<sup>92-94)</sup>では、wound infection といえば狭義のものを指す場合も多く、矛盾が指摘される。すなわち初めから wound infection は、厳密に surgical wound infection と incisional wound infection に区別し使用されてきたのではないし、surgical wound infection も、手術創感染（狭義）として使用されている報告も多くみられてきた。まさにSSIの概念の導入は、この混乱を明確にしようとしたものである。

確かにSSIは国際的にも広く支持されてきているが、surgical wound infection に含まれる術後感染症より、SSIの方がより広範囲であると解釈するのが妥当かも知れない。どこまでの術後感染症をSSIに含めるのかなど、議論の余地はあると判断されている。

以前から予防目的の感染症を術後感染症の全般であるとして対応してきた一般外科を含め、胸部外科、泌尿器科および産婦人科では、目的とする感染症を術野感染（CDCの提唱するSSI）と術野外感染の両者であるとするものが半数以上を占めている。しかし、逆に脳神経外科、整形外科および耳鼻咽喉科では、半数以上が目的とする感染症を術野感染としている(図5)。現在のところ、日本では一定の見解は得られていないと考えられる。

図5 科別にみた術後感染予防の目的感染症



海外においても、肺炎などの一部の術野外感染をも予防の対象とすべきであるという報告<sup>95-97)</sup>もみられるように、予防目的の感染症をどの範囲までにするかについては、議論が残されている。予防薬の投与期間と関連する予防目的感染症の相違は、未解決となっている大きな問題であり、早急に明確にしなければならない。振り返って、1970年代以前の偽薬が使用された時代には、抗菌薬の使用は死亡率をも有意に低下させたことが報告されている。抗菌薬は単に surgical wound infection の予防でなく、その効果の範囲はもっと広いものであると想像できる。

## 8. 抗菌薬選択の実際

### 1) 推薦薬剤の分類

抗菌薬選択に際して、海外を含め多くのガイドラインでは個々の薬剤名を挙げている<sup>10,98-100</sup>。しかし、薬剤耐性菌の増加や副作用の多発を危惧し、日本呼吸器学会の市中肺炎ガイドラインは、例えば同じセフェム薬なら第一、第二、第三世代に分けて、さらにそれを幾つかに識別し、その中から1つないし複数の群を推奨している<sup>101</sup>。すなわち、抗菌薬の使用を必要以上に制限することは、薬剤耐性菌の増加を防止することには必ずしもつながらず、むしろ多種類の抗菌薬を使い分けることこそが、薬剤耐性菌の増加を防止するとの考えである<sup>102-104</sup>。

ここでは外科の立場から、抗菌スペクトルを参考にして群別に薬剤を分類することにした。手術を主たる治療手段とする外科系の特徴があり、理解しやすいと考えたためである。

表5は、薬剤の抗菌力を一から3+に区別し、分類したものである。群別する限り避けられないことであるが、個々の薬剤に対する耐性菌の分布は、施設あるいは地域的にも異なる。また薬剤の耐性率は、時代とともに変化するものでもあり、群別については、意見の一致が得られにくいところである。

## 2) 予防薬の選択

### (1) 選択原則からみて

感染予防薬の選択原則で重要なことは、「術中に汚染が予想される細菌に対して十分な抗菌力を有する薬剤を選択する」ことである。しかし、単純に汚染菌の総てをカバーする広域スペクトルの薬剤を選べばよいと言うわけではない。すなわち過剰な予防であってはならない。術野の汚染度が高く、かつ病原性・起炎性の強い主たる細菌を目標に、抗菌スペクトルの限られた薬剤を選択することは、耐性菌を選択する可能性を低くすると考えられる。術中汚染菌は手術対象臓器により特徴があり、清潔手術ではブドウ球菌が問題となる。しかし、ペニシリナーゼ産生菌が多いので、ペニシリン薬では耐性ブドウ球菌用ペニシリン、あるいはβ-ラクタマーゼ阻害剤との合剤が選ばれ、セフェム薬では第一世代の薬剤が選ばれる<sup>10,105-107</sup>。準清潔手術である下部消化管手術では、嫌気性菌も問題となってくるので、これらに有効なセファマイシン系のセフメタゾールあるいはオキサセフェム系のフロモキシセフなどが選ばれる。

常在菌としてのブドウ球菌が予防目標菌となるのであるから、常在菌として鼻腔や腸内にMRSAを保有する患者では、MRSAを目標菌と考えるのが正論である。この場合、現時点で、抗MRSA薬を予防薬として使用するかについては、後に「MRSA保有者の周術期における対応」で述べる。

嫌気性菌についての関心度は、欧米で高く、多くの論文がある<sup>108-110</sup>。好気性菌の感染が起こり、局所の酸化還元電位が低下して、初めて嫌気性菌の増殖が始まるという二相性感染の理論があるが、下部消化管手術など嫌気性菌の汚染が起こりやすい手術でも、嫌気性菌に無効であるセファゾリンであっても、好気性菌に有効であるので術後感染発症率には有意差がなかったとする報告がある<sup>111</sup>。動物実験で嫌気性菌に抗菌力を示さないセフォチアムの有用性を示唆する報告<sup>112</sup>もある。しかし、一般に嫌気性菌の優勢な臓器の手術では、嫌気性菌に無効な薬剤は、不適切であるとする報告が多い<sup>113-116</sup>。欧米のように日

本でも嫌気性菌の重要性が述べられてきたが<sup>117-125</sup>、まだまだ嫌気性菌に対する関心は薄く、この方面の検討課題は多い。

日本における臨床試験<sup>126-140</sup>とともに、海外の成績<sup>111-118</sup>を参考にして、推奨される薬剤を表5に分類した。◎印は、抗菌スペクトルに加え、最近の薬剤感受性からみても強く推奨される薬剤である。

術後感染症を完全に防止することは不可能である。このため予防投与した薬剤に耐性の起炎菌が検出されても対応できる薬剤、すなわち治療薬を考慮に入れたうえでの予防投与でなければならない。一般に新しい薬剤は、臨床的に予防効果が証明されたとしても予防薬としてではなく、感染症の治療として用いるべきであろう<sup>149</sup>。

### (2) 抗菌力からみて

術野感染の危険率は、「汚染菌量×毒性(ビルレンス)／患者の感染抵抗力」で概念化することができる。さらに感染発症は、予防薬の術野での濃度、汚染菌に対する抗菌力で規定される。「手術対象の組織／臓器(術野)において、汚染菌の発育を阻止しうる十分な薬剤濃度を維持する」ことは重要である<sup>150,151</sup>。

β-ラクタム薬の殺菌作用の強さは、ある程度まで薬剤濃度と平行するが、それ以上では効果は増加しない。むしろ minimal inhibitory concentration(MIC)以上の濃度に触れる時間の長さ(time above MIC)が効果と平行する(時間依存性)。アミノグリコシド薬、キノロン薬は、細菌と接触する濃度が高いほど効果が増強する(濃度依存性)。また、薬剤が消失した後にも、細菌の増殖を持続して抑制する作用は、postantibiotic effect(PAE)といわれ、この効果は、アミノグリコシド薬、キノロン薬、マクロライド薬などに認められる。しかし、β-ラクタム薬などの細胞壁合成阻害剤では、グラム陽性菌に対しては認めるが、カルバペネム薬を除いてグラム陰性菌には認めない。予防薬としては、β-ラクタム薬が中心であるので、手術時間を通じて予想される汚染菌のMIC以上の濃度を保つことは非常に重要なことである。

実験的に sub MIC 効果と、言われるように、MIC 以下の濃度であっても、細菌の増殖を抑えることができる<sup>152</sup>。臨床的にも、MIC 以下の濃度であっても、感染症の発症を抑制することはできるが、その効果はMIC以上の濃度よりは劣る。セファロジンの組織内濃度が、4 μg/ml 未満とそれ以上の2群では、組織内濃度が高い群において、有意に感染発症が少なかったことが報告されている<sup>153</sup>。

またβ-ラクタム薬は、アミノグリコシド薬と比較し、MICは接種菌量の影響を受けることが知られている。しかし、感染予防において、術中に汚染する菌量は一般に少ないので、その影響は小さいと考えられる。

患者の感染防御能を考慮すれば、術中に汚染する総ての細菌の発育を阻止する必要はない。古くから創組織中に10<sup>3</sup>CFU/gの細菌が存在すると、感染発症率が高くなることが知られている<sup>154</sup>。しかし、逆にその何%を抗菌薬が抑えればよいかについては、術中の汚染菌推移を正確に知るができず、臨床検討



は困難である。確かに、耐性率の低い薬剤の有効性は高いと考えられるが、動物実験でも菌量と抗菌薬による感染予防効果については、再現性のある相関が証明できず、新たな動物実験モデルを確立する事の重要性が報告されている<sup>155)</sup>。

MICが小さいほど有効率は高いと考えられるが、どこまでの抗菌力であれば予防薬として有効性があるといえるか、すなわちブレイクポイントが何処にあるかは検討すべき事項である。

### (3) 副作用からみて

手術時の投与であるので、副作用が発現しにくい薬剤、または副作用が発現しても対応が容易な薬剤を選択することも重要である。聴器毒性あるいは腎毒性の恐れがあり、また筋弛緩剤の効果を増強する作用がみられるアミノグリコシド薬が、第一選択薬とはならない理由の1つはここにある。

手術期の抗菌薬投与が腸内細菌叢に及ぼす影響については、動物実験<sup>156,157)</sup>でも臨床例<sup>158,159)</sup>についても行われているが、その変動が臨床的に有意なものであるかどうかの検討は十分でない。ラタモキシフ投与により腸内細菌叢に変動が生じビタミンKの低下、あるいはプロトロンビン値の延長が報告されたが、実際の手術時に出血が大きな問題になった報告はない。

生体に投与された薬剤は、体内の何処かでは常在細菌叢と接触するため、細菌叢の変動は避けられない。腸内細菌叢の変動では、必ずしも投与された抗菌薬に感受性の細菌が減少し、耐性菌が増加するというわけではない。感受性菌が不変であったり、逆に増加したりする場合もみられ、耐性菌についても感受性不一致の変動もみられる。しかも、それ以前の問題として腸内細菌叢の変動は、個体差が大きい事が知られている。常在細菌叢を乱すことは、生体にとって不利なのか、あるいは逆に有利なのかの判断は難しい。常在細菌叢を乱すことが不利なものであるとしても、これが臨床上で問題となる悪影響となるのか、すなわち副作用などに直結するものかどうかの臨床的検討が必要である。常在細菌叢を乱しても、臨床上の事象で有意差がなければ問題とすべきではない。

確かに胆汁移行の良好な薬剤は腸内細菌叢を変動し易い。しかも腸管から再吸収され難い薬剤や抗菌力の鋭い薬剤ではその影響はさらに大きい。しかし、そのために臨床において、薬剤の有用性を否定するほど重大な副作用などの発現が高いというevidenceはみられていない。

### (4) 耐性菌を考慮して

投与された薬剤と常在菌との接触は、予防でも治療でも同程度である。しかし、感染症の治療においては、感染病巣で薬剤と起炎菌との接触があるので、予防より治療において、耐性菌の問題は大きいと考えるべきである。さらに、投与期間も治療において長いことにも、注意しなければならない。しかし、予防薬の投与に関連して耐性菌の出現が論じられるのは、予防投与例が絶対的に多いことと、欧米と比較して使用期間が長いこと、すなわち使用量が絶対的に多いことのためである。手術毎に予防投与が行われるのであるから、現時点での長い投与期間を考慮すると、予防薬を個々の薬剤として推奨することは、特定の薬剤の大量使用に繋がる。同じセフェム薬であっても、薬

剤によりその作用点であるPBPには相違があるので、予防薬としては薬剤群として推奨する方が耐性菌に対する選択圧を低くすると考えられる。

常在細菌叢を乱さない薬剤を選ぶことは難しいが、目的菌だけをカバーする狭い抗菌スペクトルの薬剤を短期間に限って使用するというように、耐性菌を増やさないような抗菌薬療法を行うべきである。

### 3) 予防薬の評価

予防薬に適するかどうかは、*in vitro*の成績や動物実験の成績からも、ある程度の判断はできる。しかし、最終判断は臨床比較試験によらなければならない。偽薬を用いた比較試験は倫理上不可能であるので、必然的に薬剤間の比較となる。日本において比較試験は少なく、現時点では海外の成績も参考にしなければならない。

感染予防としても治療としても、第三世代セフェム薬が大量に使用されていた1980年代にMRSAが大問題となり、臨床的な根拠が不十分なまま感染予防として第三世代セフェム薬は不適切であると判断されてしまった<sup>160-163)</sup>。その後MRSAには無効であるセファゾリンを使用し、MRSA感染予防効果があったとする報告<sup>164,165)</sup>、もあるが比較試験ではない。感染予防薬としての第三世代セフェム薬の効果は、国内外で比較試験が施行されている<sup>90,91,126,129-131,133,134,137,141,144,148)</sup>。消化器外科領域における第三世代セフェム薬の感染予防効果は、おしなべて第一～二世世代セフェム薬と同等か、あるいはそれより優れ<sup>90,91,116,126,129-131,133,134)</sup>、さらに第三世代セフェム薬とMRSA感染との直接的な関連は臨床的にも否定される結果がえられた<sup>166-168)</sup>。しかし、当時の日本では、第三世代セフェム薬は新しい薬剤であり、予防より感染症の治療に用いる方がよいと主張してきた<sup>149)</sup>。一方、MRSA感染多発の背景が異なる欧米では、ガイドラインでも下部消化管手術の予防薬として、第三世代セフェム薬に分類されるセフォタタンなどが推奨されている<sup>98,99)</sup>。残念ながら、日本では1980年代後半より、MRSA訴訟が相次いだ。なかには胃癌術後のMRSA腸炎発症と感染予防薬の第三世代セフェム薬(セフトラジウム)との関連が問われる事例もみられた。原告、被告(医師側勝訴)の双方の精神的、肉体的苦痛や経済的負担は計り知れない。手術期抗菌薬投与法の確立の遅れが悔やまれてならない。

新しい薬剤は臨床試験にて予防効果を証明したうえで使用すべきであり、今後とも、臨床比較試験は必要である。対照となる標準薬としては、セファゾリン、セフォチアム、セフメタゾールおよびフロモキシセフがあげられる。発表された比較試験の論文の方法論などを批判し、より優れた臨床比較試験を求める論文もみられている<sup>169,170)</sup>。EBMが注目される時代であり、批判に耐えうる計画を立てて比較試験を施行しなければならない<sup>7)</sup>。

動物実験結果や*in vitro*の基礎的結果が直ちに臨床での問題であると論じるものもあるが<sup>112,171)</sup>、たとえ臨床例における菌数の有意なる変化などであっても、直ちに臨床上の有用性と判断してはならない。動物実験結果や*in vitro*での有用性が臨床

上で検証され、初めて結論は得られるものである。また臨床試験であっても、historical control との比較だけでは不十分であり、前向きな無作為比較試験が必要である。

術後感染予防薬の効果を比較する場合の最大の問題は、感染率が低いので多くの検討症例数を要することである。一定期間に多くの症例を集めるには、共同研究があげられるが、逆に術者の相違など背景因子の均一性に問題が生じる。一方、既存の薬剤の効果は十分に認識されており、新しい薬剤がこれを有意に上回る必要はないので、同等性（非劣性）の証明も考慮されるべきである。

予防薬の効果を比較することは、術後感染発症率の比較となるので、術後感染症をより詳細に規定しなければならない。術後感染発症には病院感染などのその他の要因も関連してくるので、特に術後発症日での規定が必要となってくる。一般に、術野感染(SSI)は術後 30 日以内に発症したものを取り上げ、異物留置例では 1 年以内に発症したものも含める。しかし、術野外感染ではより多くの要因が関連してくるので、これを除外するために術後 2 週間以内に発症したものを取り上げるべきであろう。

いくつかの不十分ではあるが、同様な臨床比較試験を総合的に判断しなければならないことも起こり得る。また、その試験が施行された時代の背景も考慮し、論文を読まなければならない。MRSA 腸炎が多発した時期に、バンコマイシン経口投与の予防効果が証明<sup>172,173)</sup>されたが、それが流行時以外でも有用性があるものと判断してはならない。勿論、MRSA 腸炎のみられない海外では認められることはない。逆に英国で術後偽膜性腸炎の流行時に施行された下部消化管手術時の術前経口投与に関する比較試験では、偽膜性腸炎の発症頻度が有意に高いと報告されている<sup>174)</sup>。しかし偽膜性腸炎の頻度や重症度が異なる日本では、参考にする程度に止めるべきものとなる。欧米では術後血栓防止にヘパリンが使用されるが、日本では逆に止血剤が投与されることが多い。また食生活の相違から腸内細菌叢も相違があるように、人種差と考えられるような要因もある。さらに MRSA、*Clostridium difficile*、腸球菌なども欧米と同一に論じることが危険である。批判的に文献を読むことは重要である。

## 9. 予防薬の投与原則

### 1) 投与方法について

薬剤の投与は、手術開始前、一般に麻酔導入時に静脈内投与により開始し、術中を通じ有効濃度を維持することは重要である<sup>175,176)</sup>。手術時間との関連からみれば、長時間汚染菌の MIC 以上に有効濃度を保たせるには、点滴静注で投与する方がより理論的である。術中不慮の大量出血があり、血中濃度が低下すると考えられる場合には、追加すべきである。また、病的な高度肥満者では、有効な血中濃度を得るためには、投与量を考慮しなければならない。手術終了後 3 時間を過ぎて投与した場合、予防効果が得られないことは、実験的に証明されている<sup>177,178)</sup>。臨床的には、術直前投与は術後投与より有意に術中汚染菌検出率は低いことが<sup>179)</sup>、また手術開始の 2 時間以上前の投与や終了後に遅れて投与した症例では、もっとも術野が汚染すると考え

られる手術中に有効な組織内濃度が維持されないため、創感染率が高くなることが証明されている<sup>180-183)</sup>。

一方、術中のカバーを行えば、1 日最大投与量を 1 回ってしまふような 12 時間以上にも渡る長時間の手術がある。術当日は 4~8 時間ごとに 3~4 回に分けて術中有効濃度を保つように努力すべきであるが、1 日の最大投与量を超える量は使用すべきでない。半減期の長い薬剤が有利であると考えられるが、それでも充分な術中カバーができないことも予測される。このような手術では、予防ではなく治療に準ずると考え、2~4 日間投与すべきかも知れない。今後の検討課題としてあげられる事項である。

### 2) 投与期間について

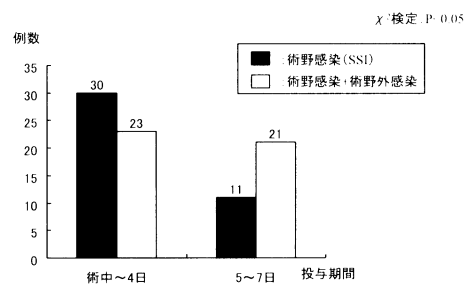
耐性菌を選択しないためには、効果が同等であればできるだけ短期間の投与とすべきである。周術期抗菌薬投与における一番の問題は投与期間である。欧米のガイドラインでは、清潔手術において、抗菌薬が使用されない場合もあり、準清潔手術であっても、術中カバーのみと投与期間も短くてよいとする報告が多い<sup>184,185)</sup>。

勿論、そこには幾つかの理由が存在する。まず欧米と比較し、予防目的術後感染症の捉え方の相違があげられる。多くの欧米の比較試験にみられるように、予防目的の感染症は wound infection (狭義) である場合も多く、抗菌薬も術中カバーのみを中心とする短期間投与が推奨されてきた<sup>186)</sup>。予防目的感染症を、SSI の概念へと統一してきたのは、1990 年代に入ってからである。CDC のガイドラインでさえ、抗菌薬は術中カバーのみとしてきたが、1999 年の正式なガイドラインからは、初めて抗菌薬カバーを少なくとも創閉鎖(手術終了)後 2~3 時間(a few hours)までと延長してきた<sup>88)</sup>。前年の公表されたガイドライン(ドラフト)にはこの記載はない。

欧米においても、一部では腸管吻合部における縫合糸周囲の微細膿瘍(縫合不全や吻合部狭窄の予防)にも注意が向けられてきたが<sup>187,188)</sup>、抗菌薬との関連での関心度は低い。同様に日本での報告<sup>189)</sup>も少ないが、検討されるべき事項と考える。

一般外科医を対象とし、予防目的の術後感染症を術野感染(SSI)に限る群と、これに術野外感染を含める群に分けてみると、後者において、予防薬の投与期間が有意に長いことが、アンケート成績から判断できる(図 6)。

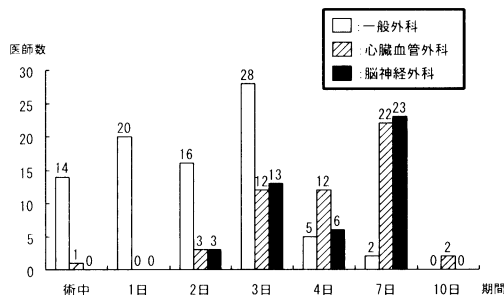
図6 予防目的別にみた抗菌薬の投与期間-準清潔手術-



また一般外科医(1999年4月施行)と脳神経外科医および心臓

血管外科医（2000年4月施行）を対象とした清潔手術における薬剤投与期間についてのアンケート調査では、半数以上が賛同する投与日数は、一般外科医で2日以内、心臓血管外科医で4日以内、脳神経外科医で7日以内といずれも欧米の投与期間より極端に長くなっている（図7）。

図7 科別の無菌手術における薬剤投与期間



多くの優れたガイドラインにもかかわらず、薬剤の投与期間は長く、ガイドラインの遵守率が低いのは、国際的な問題とみることができる<sup>190-199</sup>。しかし、術野汚染程度が高い high risk 患者については、術中カバーだけでなく、24時間投与などと期間の延長も考慮すべきであるとの報告<sup>183,200</sup>もあるように、逆に CDC のガイドラインなどは、投与期間が短すぎると判断されているとも考えることができる。

また、欧米とは医療保険制度の相違から、経済的理由も大きな要因となっている<sup>201</sup>。日本でも、Diagnosis related groups/Prospective payment system (DRG/PPS) の導入が考慮されており、短い適切な投与期間の臨床的検討が施行されている。しかし、医療の経済性のために、患者側に不利益がもたらされることがあってはならないことを強調したい。

欧米の多くのガイドライン作成者と異なり、日本での討論は多くが直接手術に携わる外科医である。この点も投与期間の設定に大きな差となって現われていると考えられる。外科医であるが故に、臨床的によりの確かな判断ができると言えるが、逆に理論的に割り切った判断ができなとも言える。日本における外科系7科の術後感染予防についてのアンケートをみると、いずれの科においても投与期間は長く<sup>199,202-205</sup>、問題は大きい。

清潔手術では、1回あるいは24時間カバーまで、準清潔手術では長くても4日間であることは、1980年代初めに行われた検討結果である<sup>206</sup>。その後の比較試験で同様な結果もあるが<sup>188</sup>、投与期間の短縮は可能とみられる報告も多い<sup>207,208</sup>。一方、外科医へのアンケート結果より投与期間のコンセンサスを得ようとする考えもあるが<sup>198</sup>、アンケートはあくまで現状あるいは個人の理想とする考え方を示しているものであり、科学的な判断ではない。投与期間が長すぎる現状を認識したうえで、今後、外科系各科の比較試験の結果を確認しながら投与期間を短くしていくことが、混乱を招かない現実的な方法といえる。

### 3) 中止・変更について

原則として予防薬の投与期間は、予定した手術が終了し、そ

の手術がどの分類に入るか最終決定した時点で決まる。決定した投与期間以上には使用すべきではない。術後感染が発症したら治療へと考え方を変更すべきであり、予防薬の継続投与を行ってはならない。しかし、術後感染の発症疑いだけで治療薬への変更、あるいは予防薬の継続投与を決定してはならない。術後感染発症の早期診断は重要であり、いくつかの試みがある<sup>209-214</sup>。汚染手術でも同様であるが、術後感染症の起炎菌は、周術期投与抗菌薬に耐性である場合が多く<sup>176</sup>、さらに術後日数が経るにしたがって耐性菌の割合が高くなることが証明されている<sup>215</sup>。起炎菌が不明の場合には、予防薬とは交差耐性を持たない治療薬に変更することが原則である<sup>208,216,217</sup>。

汚染手術や不潔/感染手術では治療としての投与であり、無効であれば手術に関係なく早ければ3日間に変更も考慮すべきである。

### 10. 下部消化管手術時の術前腸管処置

下部消化管手術時の術前腸管処置や抗菌薬投与については、欧米では古くより多くの比較試験が行われてきた。それらのうち物理的処置を前提とした抗菌薬の予防効果については、経口あるいは経静脈投与にかかわらず薬剤が好気性菌と嫌気性菌をとともにカバーする場合には、抗菌薬投与群が偽薬投与群に比較し優位に優れていたとする報告が多く<sup>36,38,174,218,219</sup>、逆に好気性菌か嫌気性菌のいずれか一方のみ抗菌活性を示す場合には、薬剤の有用性を示せない報告が多かった<sup>93,218,220,221</sup>。かつて経口抗菌薬は術前3日間投与が主体であったが<sup>222-225</sup>、術前日における全腸管洗浄法の進歩<sup>226-228</sup>および3日間投与では耐性菌が増加すること<sup>174,229</sup>の2つの主な理由により、次第に薬剤経口投与は術前日のみに限られるか、あるいは行わない方向に向かった。さらに日本では、経口投与例でMRSA腸炎が多発する施設もみられ、術前経口投与は行わない方向へと拍車がかかった<sup>197</sup>。しかし、MRSA腸炎は、日本だけの問題であり、また経口投与を行っていてもMRSA腸炎のみられない施設もあるように、術前経口投与とMRSA腸炎の関連は、未だ解明されてはいない。

一方、術前経口投与についてのアンケート成績をみると、英国（1990年）のアンケートでは、17%の外科医が行っているに過ぎないが<sup>230</sup>、米国とカナダ（1995年）の外科医（大腸外科専門医）の87%は、術前経口投与を行っていることが報告されている<sup>231</sup>。日本の一般外科医（1999年）での施行率は、50%以下と報告されており<sup>199</sup>、適切な抗菌薬が経静脈的に投与されれば、経口抗菌薬は不要との考え方が米国とカナダ以外では主流と判断される。

術前経口投与するとしても、ほとんどは術前日の下剤投与（物理的処置）終了後に腸管非吸収性の抗菌薬の投与、すなわち2~3回の抗菌薬経口投与である。薬剤としては、好気性菌と嫌気性菌の両方をカバーする薬剤が選ばれる。嫌気性菌を目標にエリスロマイシンやメトロニダゾールが選ばれてきた。一方、好気性菌を目標にカナマイシンやネオマイシンなど腸管非吸収性のアミノグリコシド薬が選ばれてきたが、抗菌力からみればゲンタマイシンやトブラマイシンなどが有利であるといえる。

好気性菌と嫌気性菌の両方をカバーするために2剤の併用が一般的であるが、ニューキノロン薬一剤での試みや、腸管から吸収され難い注射用のセフェム薬の単独あるいはβ-ラクタマーゼ阻害剤との併用による経口投与も試みられている。

経口抗菌薬投与により、腸内細菌数が有意に減少したとする報告は多い<sup>228,232</sup>。しかしこれが臨床的に術後感染発症率の低下として証明されたわけではない<sup>233,234</sup>。かなり多くの外科医は術前物理的処置のみで腸管は空虚となるので、術直前からの抗菌薬全身投与のみで充分と考え、経口薬は不用と考えている<sup>197,230,235-237</sup>。周術期の経静脈投与のみの予防効果は十分に認識されているが、これに術前日の経口薬投与を上乗せすることで、有意な予防効果が得られるかは疑問視される。現在比較試験を施行中の施設もあり、結論が得られる時期にきている。

### 1.1. MRSA 保菌者の周術期における対応

鼻腔内黄色ブドウ球菌保菌者は、非保菌者と比較して術後黄色ブドウ球菌感染の発症頻度は、高いと報告されてきた<sup>238-240</sup>。また、ムピロシン軟膏で鼻腔 MRSA を除菌することにより、MRSA による術後感染率が低下することも報告されてきたが<sup>241-246</sup>、これらは historical control との比較から得られた結果であり、二重盲験による比較試験が必要とされている<sup>243</sup>。

侵襲の大きい手術が予定されている易感染患者での鼻腔 MRSA 保菌には、十分な注意が必要である。現時点では、易感染患者あるいは侵襲の大きい手術予定者の MRSA 保菌に対しては、術前に MRSA を除菌しておくことが望ましい<sup>247</sup>。しかし、総ての手術症例に適用されるものではない。

ムピロシン軟膏は、鼻腔内のブドウ球菌をきわめて効果的に除菌する有用な薬剤<sup>248</sup>であり、英国の MRSA 感染管理ガイドライン<sup>249</sup>においても、もっとも有効な除菌用薬剤として推奨されている。しかし、MRSA 鼻腔内保菌者に対するムピロシン軟膏の使用は、感染症患者に対する抗生物質の使用ではない。また局所投与であり、耐性菌の増加には細心の注意が必要である。特にプラスミッド伝播性のムピロシン高度耐性菌が問題となるが、諸外国においては、皮膚科領域の治療中で長期間使用された場合の報告<sup>250</sup>が多い。日本でも *mupA* 陽性 *S.epidermidis* および MRSA の報告<sup>251,252</sup>があるが、ムピロシン軟膏の適応が鼻腔の除菌のみであるためか臨床報告はわずかである。しかし、ムピロシン軟膏による鼻腔除菌を長期間続けることにより、耐性菌の比率が著明に増加したとの報告<sup>253</sup>もある。また、近年の二重盲験比較試験では、MRSA の流行時においてのみ除菌効果は認められ、さらに低度耐性菌には効果が低いことが報告されている<sup>254</sup>。適正な使用を心がける必要があり、目的とする患者に限って、しかも短期間の投与に留めるべきであろう。

鼻腔以外の保菌者に対して、欧米では消毒薬を加えたシャワーや入浴が行われている。皮膚細菌数を低下させるが<sup>255-257</sup>、それが術後感染発症率の低下につながることはまだ証明されていない<sup>258-261</sup>。日本ではこのような消毒薬は市販されておらず、一般的ではないが検討の価値はあると考えられる。

保菌者に対して、バンコマイシンなどの抗 MRSA 薬を投与

し除菌を図ることは、感染症でない患者への投与であり行ってはならない。しかし、手術までにどうしても除菌できない易感染患者の大手術では、感染対策専門医 (infection control doctor など) に相談したうえで、感染予防として抗 MRSA 薬を周術期に短期間使用してもよい<sup>88</sup>。総合的には、予防的に使用しなかったために、術後感染症を発症し、結果的に予防量以上の治療量が必要になってしまっはいけない。当然これは、個々の症例に当てはめるものではなく、一定期間の一定の症例についての合計の使用量で考えなければならない問題である。

一方、MRSA 腸炎予防に周術期のバンコマイシン経口投与が有効であることが報告されているが<sup>172,173</sup>、これらは早期発見・早期治療で対処すべき事項である。

MRSA が問題となる以前に欧米では、心血管手術などの清潔手術でバンコマイシンが推奨されていた<sup>262</sup>。すなわち黄色ブドウ球菌を中心とするグラム陽性球菌は、術後感染予防上もっとも注意しなければならない菌種であると認識されている<sup>263,264</sup>。現在、ペニシリン G が感染予防薬にあげられないのは、多くがペニシリナーゼ産生菌であり、耐性化していることがその理由である。一方、MRSA も黄色ブドウ球菌であることから、原則として術後感染予防の目的菌とすべきである。しかし、現在臨床で使用できる抗 MRSA 薬は限られていることから、この原則から外れている。また日本では MRSA の感染予防に、どの抗 MRSA 薬が適切か、またその投与量、投与方法についても、比較試験は施行されていない。今後、臨床使用できる抗 MRSA 薬の種類が増えるか、あるいは MRSA の常在菌化傾向がさらに高くなったりすれば、通常の日標準菌に MRSA があげられ、抗 MRSA 薬が感染予防薬として使用されるであろう。適応となる薬剤は時代とともに変遷していくものである。

### 1.2. 今後の方向

現在、日本で使用されている術後感染予防薬は膨大な量であるが、予防薬の保険適用は認められていない。まず、手術に携わる医師においては、感染予防薬の使用は治験と捉えるべきであり、可能ならば臨床比較試験として薬剤を評価する方向で使用していくべきであろう。製薬会社においては、感染予防として自社の抗菌薬が大量に使用されている事は承知しているのであるから、予防薬としての保険適用取得申請に努力しなければならない。また、行政側においては、保険適用外の使用を黙認してきたが、適切な指導が急務である。長年放置されてきたのは、責任が3者に均等に分配されているという微妙なバランスの結果であるように思われる。

一方、この現状を認識している本学会には、保険適用への働きかけや正式な手段によるガイドライン作りの責務があると考えられる。また、ある意味では法人化された本学会の存在価値が問われているものとも考えられる。

保険適用については、現在までの成績と海外での臨床試験の結果をまとめれば、大方の方向付けは可能と考える。勿論、早急に比較試験で追求していかなければならない未解決の面も多い。たとえば薬剤投与期間の確立であり、易感染患者の手術における投与方法や MRSA 保菌者の手術における抗 MRSA 薬の

投与方法の確立である。また、新しい薬剤についても適切な時期に比較試験が必要となる。

海外では多くのガイドラインが作成されてきたが、その遵守率は高いとは言えないのが現実である<sup>190-199</sup>。ガイドライン作成にあたってはこれをどう受け止めるかも熟考すべきである。

## おわりに

ガイドライン作成委員会の一委員の立場を想定して、術後感染症の防止を目的とした「周術期抗菌薬投与の基本的な考え方」を示した。Evidence となる文献の収集、およびその評価など、いくつかの面において不十分であるが、ガイドライン作成にあたり参考にしていただければ幸いです。

繰り返すが、本「周術期抗菌薬投与の基本的な考え方」は、

## 文献

1. Condon RE: Rational use of prophylactic antibiotics in gastrointestinal surgery. *Surg Clin North Amer*, 1975;55:1309-1318.
2. Guglielmo BJ, Hohn PC, Koo PJ, Hunt TK, Sweet RL, Conte JE Jr: Antibiotic prophylaxis in surgical procedures: a critical analysis of the literature. *Arch Surg* 1983;118:943-955.
3. Andersen B, Korner B, Østergaard AH: Topical ampicillin against wound infection after colorectal surgery. *Ann Surg*, 1972;176:129-132
4. Feathers RS, Lewis AM, Sagor GR, Amtrak ID, Noone P: Prophylactic systemic antibiotics in colorectal surgery. *Lancet*, 1977;2:4-8.
5. Gallard RB, Saunders JH, Mosely JG, Darrell JH: Prevention of wound infection in abdominal operations by preoperative antibiotics or povidone-iodine: a controlled trial. *Lancet*, 1977;2:1043-1045.
6. 坂部 孝, 岩井重富, 佐藤 毅, 上塚由彦, 吉畑 久, 日形基夫: 抗生物質による術後感染予防について. *日外科学誌* 1983;42:747-750.
7. 日本化学療法学会臨床薬理部制度委員会: 術後感染症予防. *会報* 1997;45:553-641.
8. 石引久弥: 抗生物質の予防投与と術後感染. *消化器外科* 1980;3:1419-1427.
9. Williams JD: The good and bad chemoprophylaxis. *J Infect Chemother*, 2000;6:140-143.
10. Gyssens IC: Preventing postoperative infections, current treatment recommendations. *Drugs*, 1999;57:175-185.
11. 山口 聡, 高田 大, 石川 周, 高野 昭, 花井 直美, 松本 啓司: 術後感染予防と抗生物質. *臨床外科* 1979;34:1349-1354.
12. 加藤 隆夫: 手術と抗生物質の処方. *臨床外科* 1979;34:1355-1361.
13. 井口 敏彦: 術後感染の予防. *消化器外科* 1980;3:1429-1439.
14. 中山 誠, 秋本 洋三: 感染を防止するにどうするか—下消化管手術—. *臨床外科* 1982;37:1495-1499.
15. 高田 大, 真田 啓三, 中井 朋夫, 宅 孝, 石川 周, 高野 昭: 感染を防止するにどうするか—胆・膵手術—. *臨床外科* 1982;37:1501-1507.
16. 石引久彌: 外科用抗生物質の適量と用法. *術後感染予防* (訂正増補版), 1984, p.89-99.
17. 石引久彌: 外科感染症の抗生物質療法と術後感染予防. *抗生物質療法—臨床医のためのガイドライン—*, 日本外科学会編, *外科教育シリーズ*—8, 第94巻8号増録 1985, p.166-176.
18. 西井 亮治, 藤本 幹夫: 術後感染症に対する抗菌薬の予防投与. *消化器外科* 1985;8:575-581.
19. 谷村 弘: 術後感染予防の化学療法—総論—. *化学療法* 1990;6:2529-2534.
20. 岩井重富: 予防的抗菌薬投与の実態. *臨床外科* 1996;51:419-423.
21. 横山 隆, 松山 英三: 創傷に対する予防的・治療的抗菌薬投与. *わが国における創傷・炎症・疼痛管理の手引き* (小川 隆編), *医薬薬1* (東京, 1996, p.22-27.
22. 藤 勇二, 掛川 隆夫, 山口 秀明, 藤田 孝正, 香川 直樹, 松本 啓作, 他: オオロオの術後予防的抗菌薬投与. *消化器外科* 1994;17:27-31.
23. 吉田 昌徳, 丸山 弘, 恩田 孝彦: オオロオの術後予防的抗菌薬投与. *消化器外科* 21994;17:33-36.
24. 小柳 隆久, 木村 孝, 永楽 仁: オオロオの術後予防的抗菌薬投与. *大腸手術* 消化器外科 1994;17:37-41.
25. 谷村 弘, 村山 浩一: オオロオの術後予防的抗菌薬投与. *消化器外科* 1994;17:49-53.
26. 高田 大: 術後の予防投与. *カレントセラピー*, 1997;15:100-104.
27. 沖永 功夫, 福原 隆治: 予防的抗菌薬投与の再検討. *消化器外科* 1997;20:1747-1755.
28. 岡田 隆雄, 草野 池: 抗菌薬投与のガイドライン. *日外科学誌* 2000;124:1612-1613.
29. 瀧藤 忠也, 谷村 弘, 坂 一 聡, 永井 祐彦, 岩崎 誠, 浦 希未子: 周術期における抗菌薬の感染予防目的としての投与と治療としての投与. *外科治療* 2000;82:531-536.
30. 鍋谷 弘夫, 落合 武徳: 周術期における抗菌薬投与の実態—オオロオはこう行っている—, 食道胃腸手術—とくに食道胃腸の外科療法—. *外科治療* 2000;82:537-542.
31. 野村 隆治, 谷村 孝彦: 周術期における抗菌薬投与の実態—オオロオはこう行っている—, 胃手術—. *外科治療* 2000;82:543-547.
32. 吉田 昌徳, 恩田 孝彦, 鈴木 英之, 丸山 弘, 秋本 洋三, 会田 明晴: 周術期における抗菌薬投与の実態—オオロオはこう行っている—, 大腸手術—. *外科治療* 2000;82:548-551.
33. 松本 昌徳, 藤本 秀樹, 松本 昌明: 周術期における抗菌薬投与の実態—オオロオはこう行っている—, 胆臓手術—. *外科治療* 2000;82:552-556.
34. 角 啓一, 久野 誠司, 石川 周, 日外 朋彦: 周術期における抗菌薬投与の実態—オオロオはこう行っている—, 膵臓手術—. *外科治療* 2000;82:557-561.
35. 瀧藤 忠也: 周術期における抗菌薬投与の実態—オオロオはこう行っている—, 胆道手術—. *外科治療* 2000;82:562-66.
36. Clarke JS, Condon RE, Bartlett JG, Gorbach SL, Nichols RI, Ochi S: Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of

- prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg*, 1977;186:251-259.
- 3 7. Eykyn SJ, Jackson BT, Lockhart-Mumery HE, Phillips I: Prophylactic preoperative intravenous metronidazole in elective colorectal surgery. *Lancet*, 1979;2:761-764.
  - 3 8. Matheson DM, Arabi Y, Baxter-Smith D, Alexander-Williams J, Keighley MB: Randomized multicentre trial of oral bowel preparation and antimicrobials for elective colorectal operations. *Br J Surg*, 1978;65:597-600.
  - 3 9. Baum ML, Anish DS, Chalmers TC, Sacks HS, Smith II, Fagerstrom RM: A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. *N Eng J Med*, 1981;305:795-799.
  - 4 0. Song F, Glenn AM: Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg*, 1998;85:1232-1241.
  - 4 1. Proud G, Chamberlain J: Antimicrobial prophylaxis in elective colonic surgery. *Lancet*, 1979;2:1017-1018.
  - 4 2. 石川 周: 術後感染予防の種類と頻度。術後感染の発生率。術後感染予防法—一般外科領域—(品川 隆編), 医療ジャーナル社(大阪), 1990, p.17-24.
  - 4 3. 中川剛之, 窪田得丸, 米倉竹夫, 保村 敏, 山内勝治, 加藤道良, 他: 小腸手術へルーニア手術ご対応する予防法は必要か: その効果と副作用の検討。小腸外科, 1999;31:579-581.
  - 4 4. Gilbert AI, Felton LL: Infection in inguinal hernia repair considering biomaterials and antibiotics. *Surg Gynecol Obstet*, 1983;177:126-130.
  - 4 5. Platt R, Zaleznik DF, Hopkins CC, Dellinger EP, Karchmer AW, Bryan CS, et al: Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Eng J Med*, 1990;322:153-160.
  - 4 6. Lewis RT, Weigand FM, Mamazza J, Lloyd-Smith W, Tataryn D: Should antibiotic prophylaxis be used routinely in clean surgical procedures? A tentative yes. *Surgery*, 1995;118:742-747.
  - 4 7. Hall JC, Hall JL: Antibiotic prophylaxis for patients undergoing breast surgery. *J Hosp Infect*, 2000;46:165-170.
  - 4 8. Da Costa A, Kirkorian G, Cucherat M, Delahaye F, Chevalier P, Cerisier A: Antibiotic prophylaxis for permanent pacemaker implantation: a meta analysis. *Circulation*, 1998;97:1796-1801.
  - 4 9. Carlsson ÅS, Lidgren L, Lindberg L: Prophylactic antibiotics against early and late deep infections after total hip replacements. *Acta Orthop Scand*, 1977;48:405-410.
  - 5 0. Alteneier WA, Culbertson WR, Hummel RP: Surgical considerations of endogenous infections - sources, type, and method of control. *Surg Clin North Am*, 1968;48:227-240.
  - 5 1. Wiley AM, Hæri GB: Route of infection: A study of using "tracer particles" in the orthopedic operating room. *Clin Orthop*, 1979;139:150-155.
  - 5 2. Fukami T: Clinical and experimental studies on infection of operation wounds. *Nagoya Med J*, 1966;12:265-300.
  - 5 3. 今井由郎: 術後腸管感染予防に対する研究。名古屋医誌, 1966;17:452-492.
  - 5 4. 加藤敏久: 化学療法剤による術後創部感染予防法について。術後感染症, 石井修久編(医療社(東京)), 1984, p.143-150.
  - 5 5. 石原 博, 久田純, 鈴木朋也, 真田啓二, 石川 周, 品川隆夫, 他: 消化管手術に於ける wound swab よりの菌培養とその感受性について。日本外科感染病研究, 1992;4:202-206.
  - 5 6. 小島英二, 折田寛三, 淵本道義, 木村秀幸: 消化器外科領域に於ける菌培養の研究—手術前菌培養と術後感染の経路から見た予防的薬理療法の意義—。日本外科学会誌, 1985;18:968-975.
  - 5 7. 品川隆夫: 術後感染症とその感染経路。抗菌剤の選択と使用法(品川隆夫著), 医療ジャーナル社(大阪), 1993, p.165-166.
  - 5 8. Gosden PE, MacGowan AP, Bannister GC: Importance of air quality and related factors in the prevention of infection in orthopaedic implant surgery. *J Hosp Infect*, 1998;39:173-180.
  - 5 9. 小野茂夫, 加藤敏久, 田村昭彦, 石村久弥, 小平 進, 向部令彦: 大腸手術の術前腸管洗浄に対する研究。術中の大腸内細菌, 創傷感染および術後感染症予防の菌培養の細菌学的検討。日本外科学会誌, 1990;91:972-979.
  - 6 0. 真田啓二: 腸管洗浄に於ける腸管内細菌と術後感染の発生率に於ける菌培養陽性因子の背景因子について。名古屋医誌, 1992;43:1191-1203.
  - 6 1. 木村剛弘, 久保正二: 腸管内細菌と術後感染の発生。消化器外科病態と感染症(長岡利雄編), 南山堂(東京), 1998, p.109-112.
  - 6 2. Furukawa K, Onda M, Suzuki H, Maruyama H, Akiya Y, Ashikari M, Maezawa K, et al: The usefulness of conducting investigations on intra-abdominal bacterial contamination in digestive tract operations. *Surg Today*, 1999;29:701-706.
  - 6 3. 品川隆夫: 術前・術後の腸管内感染対策。臨床外科, 1991;46:1467-1471.
  - 6 4. Edwards LD: The epidemiology of 2066 remote site infections and 1966 surgical wound infections occurring in 1835 patients: a four year study of 40,923 operations at Rush-Presbyterian - St. Luke's Hospital, Chicago. *Ann Surg*, 1976;184:758-766.
  - 6 5. Stuesse DC, Robinson JH, Durzinsky DS: A late sternal wound infection caused by hematogenous spread of bacteria. *Chest*, 1995;108:1742-1743.
  - 6 6. Howe CW: Experimental wound sepsis from transient *Escherichia coli* bacteremia. *Surgery*, 1969;66:570-574.
  - 6 7. Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Dias DM, Conalves VM: Risk factors for infectious complications after abdominal surgery for malignant disease. *Am J Infect Control*, 1996;24:1-6.
  - 6 8. James RC, MacLeod CJ: Induction of staphylococcal infections in mice with small inocula introduced on sutures. *Br J Exp Path*, 1961;42:266-277.
  - 6 9. Noble WC: The production of subcutaneous staphylococcal skin lesions in mice. *Br J Exp Path*, 1955;46:254-262.
  - 7 0. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Eng J Med*, 1996;334:1209-1215.
  - 7 1. 梶山隆伸: 感染症と抗菌剤の適量。腸管感染症の現状。腸管感染症の対策(川月康夫, 梶山隆伸編), 外科臨床とシンポジウム, 中村昭彦(東京), 1993, p.2-8.
  - 7 2. 藤本幹夫, 大野耕三, 井上 直, 伊東 子, 塚本泰彦: 胃腸管感染症の検討。特に cefmetazole 予防法について。Chemotherapy, 1993;41:50-56.
  - 7 3. 浦 希未子, 坂口 聡, 谷津 弘: 術後感染症リスクの菌培養評価とその対策。消化器外科, 1997;20:1737-1744.
  - 7 4. Fujita T, Sakurai K: Multiple analysis of risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Surg*, 1995;169:304-307.
  - 7 5. 秋元 夫, 佐々木 崇, 菅西森夫, 斎藤伸夫, 平 幸雄, 前嶋直久, 他: 腸管手術後の Latamoxef Sodium の感染予防効果。腸管と臨床, 1985;19:1175-1178.
  - 7 6. 細田雅昭, 大歳美和男, 太田 保, 中野昌隆, 岸 明弘, 梶山隆伸, 他: 腸管手術に於ける感染予防の検討。第1報—腸管とヒト・チアムとの関係の検討—。臨床と

- 研究. 1985;12:1025-1032.
- 7 7. 中谷由史, 山本由康, 木村敏, 斎藤羊一: Cefotiam投与法の相違による腸管縫合の感染予防効果の検討. *Jap J Antibiotics*, 1985;38:160-165.
  - 7 8. Claesson B, Brandberg A, Brevinge H: Selected postoperative antibiotic prophylaxis in colo-rectal surgery on the basis of bacterial concentration in the operative field. *Acta Chir Scand*, 1981;147:289-293.
  - 7 9. 清水敏延, 橋本 俊, 伊藤啓一, 鈴木直也, 松野洋一, 高野敏彦, 他: 胆道手術症(生体部)開腹術後の細菌・真菌感染症の発生と感染性合併症. *小児外科*, 1997;20:1183-1188.
  - 8 0. 中山 誠, 松野洋一: 予防療法. *外科領域感染症* (西川亮子編), 医療ジャーナル社, 大阪, 1986, p.108-120.
  - 8 1. 品川ミチ夫: 予防的抗菌療法の理論. 術後感染予防指針 (品川ミチ夫, 樋口 隆編), 医療ジャーナル社 大阪, 1990, p.52-59.
  - 8 2. Alteneier A, Burke JF, Pruitt BA, Sandusky WR: Definitions and classifications of surgical infections. In: Alteneier WA, ed. *Manual on Control of Infection in Surgical Patients*, Vol. 1. Philadelphia, PA JB Lippincott, 1984:19-30.
  - 8 3. Cruse PJE, Foord R: A five years Prospective study of 23,649 wounds. *Arch Surg*, 1973;107:206-210.
  - 8 4. 加藤隆次: 術後感染予防法をこめて. *外科症録*, 1973;73:469-478.
  - 8 5. 小林敏彦: 日本4年連続感染度調査システムをこめての考察. *医療感染*, 1999;14:162-167.
  - 8 6. 森田啓太, 小西敏弘, 向原雅夫, 阿部千 郎, 西河みどり, 谷本久美, 他: 外科手術後予術領域感染率—ペイラシス. *医療感染*, 2000;15:139-144.
  - 8 7. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG: CDC definition of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1992;13:606-609.
  - 8 8. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR: Guideline for prevention of surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1999;20:247-278.
  - 8 9. 山本 昭, 品川ミチ夫, 石川 周: 術後感染予防の変遷. *消化器外科*, 1985;8:543-548.
  - 9 0. Fukui T, Shinagawa N, Takaoka T, Mashita K, Mizuno A, Mizuno I, et al: Postoperative infection prophylaxis for upper gastrointestinal tract surgery—A prospective and comparative randomized study of cefoxitin and cefizoxime. *Jap J Surg*, 1989;19:255-261.
  - 9 1. Shinagawa N, Tachi Y, Ishikawa S, Yura J: Prophylactic antibiotics for patients undergoing elective biliary tract surgery: A prospective randomized study of cefotiam and cefoperazone. *Jap J Surg*, 1987;17:1-8.
  - 9 2. Mosimann F, Cornu P, N' Ziya Z: Amoxicillin/clavulanic acid prophylaxis in elective colorectal surgery: a prospective randomized trial. *J Hosp Infect*, 1997;37:55-61.
  - 9 3. Burton RC, Hughes ES, Cuthbertson AM: Prophylactic use of gentamicin in colonic and rectal surgery. *Med J Aust*, 1975;2:597-599.
  - 9 4. Cruse PJE: Incidence of wound infection on the surgical services. *Surg Clin North Amer*, 1975;55:1239-1275.
  - 9 5. Morris WT: Effectiveness of ceftriaxone versus cefoxitin in reducing chest and wound infections after upper abdominal operations. *Amer J Surg*, 1994;167:391-395.
  - 9 6. Morran C, McNaught W, McArdle CS: Prophylactic co-trimoxazole in biliary surgery. *Br Med J*, 1978;2:462-464.
  - 9 7. Morran GG, McNaught W, McArdle CS: The relationship between intraoperative contamination of the lower respiratory tract and postoperative chest infection. *J Hosp Infect*, 1995;30:31-37.
  - 9 8. Martin C: Antimicrobial prophylaxis in surgery: General concepts and clinical guidelines. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1994;15:463-471.
  - 9 9. Anonymous. Antimicrobial prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Ther*, 1997;39(1012): 97-102.
  - 1 0 0. ASHP Reports: ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*, 1999;56:1839-1888.
  - 1 0 1. 日本呼吸器学会: 呼吸器感染症ガイドライン作成委員会編: 成人呼吸器感染症の基本的な考え方. 杏林舎 (東京), 2000, p.1-49.
  - 1 0 2. 渡辺 彰: ESBLs産生菌 Class B、β-lactamase産生菌感染症. *Prog Med*, 1998;18:2672-2676.
  - 1 0 3. 竹本芳生, 佐々木 秀, 村上高規, 大毛宏志, 今井信和, 坂下昌弘, 他: 外科領域感染症に対する薬剤耐性菌と血行系菌血症の発現頻度. *日本外科学会誌*, 2000;48:396-400.
  - 1 0 4. 渡辺 彰: 日本呼吸器学会ガイドラインにみる抗菌薬選択の理念. *化学療法*の領域, 2000;18:954-966.
  - 1 0 5. 何中敏生, 中本常太郎, 松本唯雄, 瀬崎亮志彦, 小林和夫, 遠藤 毅, 他: 心臓血管外科にみる予防的抗生物質療法—CEZとCETの対比—. *胸部外科*, 1982;35:292-296.
  - 1 0 6. 藤本全夫: 呼吸器科の清潔手術. 術後感染予防指針—呼吸器領域— (品川ミチ夫, 樋口 隆編), 医療ジャーナル社 (大阪), 1990, p.133-142.
  - 1 0 7. Dempsey R, Rapp RP, Young B, Johnston S, Tibbs P: Prophylactic parenteral antibiotics in clean neurosurgical procedures: a review. *J Neurosurg*, 1988;69:52-57.
  - 1 0 8. Finegold SM: Anaerobic infections. *Surg Clin North Amer*, 1980;60:49-64.
  - 1 0 9. Weinstein WN, Onderdonk AB, Bartlett JG, Gorbach SL: Experimental intraabdominal abscess in rats. Development of an experimental model. *Infect Immun*, 1974;10:1250-1255.
  - 1 1 0. Finegold SM: Anaerobic infections in humans: An overview. *Anaerobe*, 1995;1:3-9.
  - 1 1 1. Sarap MD, Scher KS, Jones CW: Anaerobic coverage for wound prophylaxis—Comparison of cefazolin and cefoxitin—. *Amer J Surg*, 1986;151:213-215.
  - 1 1 2. 古淵 健: ラットを用いた大腸菌感染症予防のための抗菌薬選択に関する実験的検討. *日本大腸肛門病学会誌*, 1995;48:979-991.
  - 1 1 3. 知白 洋: 大腸手術にみる術後感染予防と治療法の検討—抗菌薬予防療法の効果をこめて—. *1 階外会誌*, 1984;17:1566-1573.
  - 1 1 4. Morris WT, Innes DB, Richardson RA, Lee AJ, Ellis-Pegler RB: The prevention of postappendectomy sepsis by metronidazole and cefazolin: a controlled double blind trial. *Austral New Zealand J Surg*, 1980;50:429-433.
  - 1 1 5. Lewis RT, Allan CM, Goodall RG, Marien B, Park M, Lloyd-Smith W, Wiegand FM: Are first-generation cephalosporins effective for antibiotic prophylaxis in elective surgery of the colon? *Can J Surg*, 1983;26:504-507.
  - 1 1 6. Hensell DL, Johnson ER, Hensell PG, Nobles BJ, Little BB, Heard MC: Cefazolin is inferior to cefotetan as single-dose prophylaxis for women undergoing elective total abdominal hysterectomy. *Clin Infect Dis*, 1995;20:677-687.
  - 1 1 7. 中山 誠: 婦科手術の外科的感染と病態性. 婦科手術感染症研究. 1982;12:232-239.
  - 1 1 8. 岩井重富: 術後感染をこめるための抗菌薬の意義. 術後感染症 (石川亮子編), 医療社 (東京), 1984, p.71-87.

1 1 9. 坂部 孝：消化器外科における嫌気性菌感染症。消化器外科。1985;8:549-555。

1 2 0. 岩井重富：嫌気性菌感染症。外科領域感染症（西井亮吉編）、医薬ジャーナル社（大阪）、1986、p.96-107。

1 2 1. 中山一誠：腸管内感染の発症機構と薬剤感受性。臨床と微生物。1989;25:565-601。

1 2 2. 岩井重富：外科領域における嫌気性菌感染症。日人物誌。1989;48:211-215。

1 2 3. 古畑 久 国松尚彦 福也久和 加藤高明 大家一秀 村中 博 他：消化器外科領域における嫌気性菌感染症の問題点。嫌気性菌感染症研究。1996;26:57-61。

1 2 4. 真下啓二 品川長夫 山内敏郎 石川 周 水野 章 真田忠夫 他：外科領域感染症から分離された嫌気性菌の薬剤感受性の動向。日本外科感染症研究。2000;30:36-43。

1 2 5. 品川長夫：嫌気性菌感染症—外科領域 臨床と微生物。1994;21:71-74。

1 2 6. 品川長夫 福井拓治 水野啓次 石川雅一 細野 進 真下啓二 他：下部消化管手術後感染予防薬として—Cefmetazole と Latamoxef の効果の比較—。Chemotherapy。1987;35:833-838。

1 2 7. 桑地金男 清外弘之：消化器腫瘍感染症の臨床的研究。胃癌、大腸癌腫瘍感染症に対する Cefmetazole と Cephalothin の予防効果の無作為比較試験。Jap J Antibiot。1988;41:1480-1492。

1 2 8. 西井亮吉 木村博明 日田隆美 東野幸広 辻一裕 藤本幹夫：上部消化器腫瘍感染症予防効果に対する研究。—Cefazolin(CEZ)の感染予防効果—。Chemotherapy。1988;36:186-191。

1 2 9. 村尾雅之 品川長夫 水野 章 石原 博 毛和隆彦 櫻井 敏 他：胆道系手術後感染予防薬として—cefotiam と cefpiramide の効果の比較—。Chemotherapy。1989;37:440-445。

1 3 0. 品川長夫 久田純 福井拓治 水野啓次 石川政一 細野 進 他：下部消化管手術後感染予防—Cefotetan と Latamoxef の比較—。Chemotherapy。1989;37:1290-1290。

1 3 1. 品川長夫 石原 博 福井拓治 真下啓二 水野 章 山内 郎：上部消化管手術後感染予防薬として—特異ceftriaxone と piperacillin の効果の比較—について—。臨床外科学誌。1989;50:2507-2512。

1 3 2. 吉本洋三 谷村 弘 大河内雄三：胆道腫瘍切除における術後感染予防の化学療法。化学療法の新領域。1990;6:2551-2558。

1 3 3. 品川長夫 石原 博 鈴木照也 真下啓二 石川 周 山内 郎：上部消化管手術後の感染予防薬として—特異cefmetazole と ceftizoxime の効果の比較—。Chemotherapy。1992;40:225-229。

1 3 4. 品川長夫 山内 郎 石川 周 真下啓二 大岡昭夫 岩井重富 他：胆道系手術後の感染予防薬選択と予防。日外会誌。1992;93:162-168。

1 3 5. Shinagawa N, Fukui T, Mashita K, Ishikawa S, Yura J: Prevention of infective complications after pancreaticoduodenal resection. Nagoya Med J。1992;36:215-221。

1 3 6. 山口 久 船曳孝彦 落合田宏 天野 洋 知田啓久 藤田真司 他：胆道腫瘍術後感染予防のための抗生剤選択法に対する研究。日外会誌。1993;26:824-828。

1 3 7. 毛和隆彦 石原 博 伊藤告之 久田純 真下啓二 水野 章 他：下部消化管手術後の感染予防薬として—特異ceftriaxone と sulbactam/cefoperazone の効果の比較—。日本化学療法学会雑誌。1994;42:214-217。

1 3 8. 伊藤告之 石原 博 毛和隆彦 久田純 真下啓二 水野 章 他：胆道系手術後感染予防薬として—Cefotiam と Cefzonam の効果の比較—。日外会誌。1994;42:351-356。

1 3 9. 坂口 聡 谷村 弘 落合 実 馬庭芳雄 瀧藤起也 浦希未子 他：外科腫瘍後感染予防薬予防効果に対する sulbactam/ampicillin と cefotiam の効果の比較試験。日外会誌。1998;46:90-96。

1 4 0. 橋爪 正一 岡田 成 橋本哲弘 相良俊二 小島広康 朝倉康夫 他：大腸癌手術と予防的抗菌薬予防薬に対する検討。日外会誌。1999;10:11-16。

1 4 1. Ausobsky JR, Pickford IR, Evans M, Pollock AV: Latamoxef for the prophylaxis of abdominal surgical wound infection: a controlled clinical trial. J Hosp Infect。1983;4:279-284。

1 4 2. AhChong K, Yip AWC, Lee FC, Chiu KM: Comparison of prophylactic ampicillin/sulbactam with gentamicin and metronidazole in elective colorectal surgery: a randomized clinical study. J Hosp Infect。1994;27:149-154。

1 4 3. Stewart M, Taylor EW, Lindsay G, and the West Scotland Surgical Infection Study Group: Infection after colorectal surgery: a randomized trial of prophylaxis with piperacillin versus sulbactam/piperacillin. J Hosp Infect。1985;29:135-142。

1 4 4. Leaper DJ, Cooper MJ, Turner A: A comparative trial between cefotetan and cephalosporin for wound sepsis prophylaxis during elective upper gastrointestinal surgery with an investigation of cefotetan penetration into the obstructed biliary tree. J Hosp Infect。1986;7:209-276。

1 4 5. De La Hunt MN, Karran SJ, Chir M: Sulbactam/ampicillin compared with cefoxitin for chemoprophylaxis in elective colorectal surgery. Colon Rect。1986;29:157-159。

1 4 6. Morris DL, Jones JA, Harrison JD, Andrews GI, Phillips RJM, Slack RCB: Randomized study of prophylactic parenteral sulbactam/ampicillin and cephalosporin in biliary surgery: significant benefit in jaundiced patients. J Hosp Infect。1989;13:261-266。

1 4 7. Paradisi F, Corti G: Which prophylactic regimen for which surgical procedure? Am J Surg。1992;164(No.4A Suppl):2S-5S Antimicrob Agents Chemother。1996;40:70-74。

1 4 8. Jewesson PJ, Stiver G, Wai A, Frighetto L, Nickoloff D, Smith J, et al: Double-blind comparison of cefazolin and ceftizoxime for prophylaxis against infections following elective biliary tract surgery. Antimicrob Agents Chemother。1996;40:70-74。

1 4 9. 品川長夫 福井拓治 鈴木照也 保田恵一 真田忠夫 他：消化器外科における術後感染予防薬の問題点。特異第 3 世代セフェム系抗菌剤の感染予防として検討した場合について。Chemotherapy。1987;35:768-773。

1 5 0. Bergamini TM, Polk IC Jr: The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. J Antimicrob Chemother。1989;23:301-313。

1 5 1. 石川昭也：術後感染予防薬に対する基礎的臨床的研究。日外会誌。1988;99:156-172。

1 5 2. Gerber AU: Impact of the antibiotic dosage schedule on efficacy in experimental soft tissue infections. Scand J Infect Dis。1991;74(Suppl):147-154。

1 5 3. Polk IC, Lopez-Mayor JF: Postoperative wound infection: a prospective study of determinant factors and prevention. Surgery。1989;66:97-103。

1 5 4. Krizek TJ, Robson MC: Evolution of quantitative bacteriology in wound management. Am J Surg。1975;130:579-584。

1 5 5. Warren MD, Kernodle DS, Kaiser AB: Correlation of in-vitro parameters of antimicrobial activity with prophylactic efficacy in an intradermal model



- of *Staphylococcus aureus* infection. J Antimicrob Chemother, 1991;28:731-740.
156. 川井邦彦:大腸菌(術後Methicillin耐性黄色ブドウ球菌)菌血症の検出。J消化外誌 1994;27:876-883.
157. 岡上隆中:消化器外科感染症における腸内細菌の重要性。J消化外誌 1997;30:121-125.
158. 竹末芳生, 横山 隆, 赤木寛治, 大毛宏志, 村上高規, 坂下吉弘, 他:消化器外科手術におけるflomoxefの腸内細菌叢への影響。J消化外誌 1999;47:74-79.
159. 赤木寛治, 横山 隆, 竹末芳生, 村上高規, 今井裕司, 金野理也, 他:消化器外科手術におけるcefazopranの腸内細菌叢への影響。J消化外誌 2000;48:793-797.
160. 坂部 孝:消化器外科手術における腹腔内感染症。消化器外科 1985;18:54-55.
161. 石井久弥, 相川直樹, 鈴木敏 郎:第三代セフェム系薬剤の用法。消化器外科 1985;8:583-587.
162. 岡上隆中, 草野直也:消化器外科手術におけるmethicillin resistant *Staphylococcus aureus* 感染症の対策。J消化外誌 1991;24:1262-1271.
163. 花谷勇一:MRSAを念頭におきながら手術のやり方。臨床外科 1993;48:717-722.
164. 草野直也, 岡上隆中, 長尾 真, 栗田 実, 川井邦彦, 石野場一:Cefazolinの胃腸菌後MRSA感染の予防効果。Chemotherapy, 1992;40:1231-1236.
165. 草野直也, 岡上隆中, 藤田昌彦, 金野理也, 長尾 真, 栗田 実, 他:食道癌術後呼吸器感染症およびmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 感染症の予防効果。J消化外誌 1993;26:2733-2739.
166. 品川良夫, 伊原 博, 村上雅之, 鈴木隆也, 真下啓二, 石川 周, 他:術後感染予防剤(ニューキノロン)とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染との関係について。Chemotherapy, 1991;39:1123-1129.
167. 鈴木隆也:術後メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)腸炎発症に対する大腸菌の臨床検査。Chemotherapy, 1992;40:1049-1056.
168. 品川良夫:術後感染予防剤-MRSAにどう対処するか。日本外科学会誌 1992;36:33-37.
169. Evans M, Pollock AV: Trials on trial, A review of trials of antibiotic prophylaxis. Arch Surg, 1984;119:109-113.
170. Gore SM, Jones IG, Rytter EC: Misuse of statistical methods: clinical assessment of articles in BMJ from January to March 1976. Br Med J, 1977;1:85-87.
171. 岡上隆中, 草野直也:消化器外科感染症における腸内細菌の重要性。消化器外科 腸内細菌感染症(岡上隆中編), 南江堂(東京), 1998, p17-29.
172. 岡上隆中, 石野 徹, 斎藤 純, 関 宗雄, 大田隆久:消化器外科手術後のmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)腸炎予防効果に関する比較的検討。J消化外誌 1995;28:247-250.
173. 岩瀬順裕, 竹中重昭, 久谷明彦, 伊藤 透, 高瀬心彦, 別府俊哉, 他:術後メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)腸炎発症に対する品管シミュレーション療法の効果。外科 1992;54:507-509.
174. Keighley MRB, Arabi Y, Alexander-Williams J: Comparison between systemic and oral antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. Lancet, 1979;1:894-897.
175. 上野山山彦:術後感染予防剤に対する研究一腸管定植菌の検出とコントロール。日大医誌 1982;41:909-918.
176. 溝中真義, 小宮敏生, 掛田和夫, 菊野隆彦, 溝口 実, 福島 駿, 他:消化器手術後の感染予防剤に関する研究 とくにCZの有用性をめぐって。診断と治療 1989;77:1822-1826.
177. Burke JF: The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery, 1961;50:161-168.
178. Shapiro M, Shimon D, Freund U, Sacks T: A decisive period in the antibiotic prophylaxis of cutaneous lesions caused by *Bacteroides fragilis* in guinea pigs. J Infect Dis, 1980;141:532.
179. 小島英二, 折田寛三, 淵本道義, 真野隆志, 木村秀幸, 徳田尚彦, 他:術後感染予防剤の予防的効果の検討。化学療法と臨床 1986;2:99-107.
180. Stone HH, Hooper CA, Kolb LD, Geheber CE, Dawkins EJ: Antibiotics prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. Ann Surg, 1976;184:443-452.
181. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP: The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical wound infection. N Eng J Med, 1992;326:281-286.
182. Claesson BEB, Filipsson S, Holmlund DEW, Mtzsch TW, Whly L: Selective cefuroxime prophylaxis following colorectal surgery based on intra-operative dipslide culture. Br J Surg, 1986;73:953-957.
183. Claesson BEB, Filipsson S, Holmlund DEW: Dipslide culture in colonic surgery: A tool for assessment of surgical performance and a guide to antibiotic use. Scand J Infect Dis, 1995;27:603-611.
184. Jagelman DG, Fabian TC, Nichols RL, Stone HH, Wilson SE, Zellner SR: Single-dose cefotetan versus multiple-dose cefoxitin as prophylaxis in colorectal surgery. Amer J Surg, 1988;155(5A):71-76.
185. Stone HH, Haney BB, Kolb LD, Geheber CE, Hooper CA: Prophylactic and preventive antibiotic therapy: Timing, duration and economics. Ann Surg, 1979;189:691-699.
186. Page CP, Bohnen MA, Fletcher JR, McManus AT, Solonkin JS, Wittmann DH: Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds, Guidelines for clinical use. Arch Surg, 1993;128:79-88.
187. Hesp FLEM, Hendriks T, Lubbers EJ, DeBoer HH: Wound healing in the intestinal wall. Effect of infection on experimental ileal and colonic anastomoses. Dis Col and Rect, 1984;27:462-467.
188. LeVeen HH, Wapnick S, Falk G, Olivas O, Bhat D, Gaudre M, et al: Effect of prophylactic antibiotics on colonic healing. Am J Surg, 1976;131:47-53.
189. 柴田純孝:大腸手術後感染予防剤に関する臨床的試験の検討。名大医誌 1988;39:417-431.
190. Esposito S: Is single-dose antibiotic prophylaxis sufficient for any surgical procedure? J Chemother, 1999;11:556-564.
191. Widdison AL, Pope NR, Brown EM: Survey of guideline for antimicrobial prophylaxis in surgery. J Hosp Infect, 1993;25:199-205.
192. Gyssens IC, Geerlings IEJ, Dony JMJ, van der Vliet JA, van Kampen A, van den Broek PJ, et al: Optimising antimicrobial drugs use in surgery: an intervention study in a Dutch university hospital. J Antimicrob Chemother, 1996;38:1001-1012.
193. Silver A, Eichorn A, Kral J, Pickett G, Barie P, Pryor V, et al: Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected inpatient surgical procedures. Am J Surg, 1996;171:548-552.
194. Gyssens IC, Geerlings IEJ, Nannini-Bergman MG, Knappe JT, Hekster YA, van der Meer JW: Optimizing the timing of antimicrobial drug prophylaxis in surgery: an intervention study. J Antimicrob Chemother, 1996;38:301-308.

195. Finkelstein R, Reinhertz G, Embon A: Surveillance of the use of antibiotic prophylaxis in surgery. *Isr J Med Sci*, 1996;32:1093-1097.
196. Martin C, Pourriat L: Quality of perioperative antibiotic administration by French anaesthetists. *J Hosp Infect*, 1998;40:47-53.
197. 石引久弥 相川昌穂 坂部 隆 岩井重富 山良 郎 品川良夫 他: 多施設共同研究による胆膵手術後感染の発生率と予防的薬学療法に対する現況調査。日本外科感染学雑誌 1989;1:245-251.
198. 炭田清典 横山 隆: 消化器外科手術における抗生剤の用法をめぐって。日本外科学会誌 1994;27:2358-2367.
199. 品川良夫 真下啓: 岩井重富 横山 隆 竹田稔光: 術後感染予防法についてのアンケート報告。日本外科学会誌 2000;33:1559-1563.
200. Törnqvist A, Forsgren A, Leandoer L, Ursing J: Identification and antibiotic prophylaxis of high-risk patients in elective colorectal surgery. *World J Surg*, 1987;11:115-119.
201. Davey P, Malek M, Thomas P: Measuring the cost-effectiveness of antibiotic prophylaxis in surgery. *Amer J Surg*, 1992;164No.4A(Suppl):395-435.
202. 品川良夫 真下啓: 岩井重富 横山 隆 竹田稔光 藤井俊照: 腸外科手術後感染予防法についてのアンケート報告。感染病学雑誌 2001;75:398-405.
203. 品川良夫 真下啓: 野上良三 玉瀧輝彦 保田 介 岩井重富 横山 隆 竹田稔光 藤井俊照: 産婦人科手術後感染予防法についてのアンケート報告。感染病学雑誌 2001;75:390-397.
204. 真下啓: 品川良夫 岩井重富 横山 隆 竹田稔光: 胆膵外科手術後感染予防法についてのアンケート報告。化学療法の領域 2001;17:1653-1662.
205. 真下啓: 品川良夫 三島 晃 入山 正 木田泰 郎 岩井重富 他: 心臓血管外科手術後感染予防法についてのアンケート報告。化学療法の領域 2001;17:1733-1742.
206. 品川良夫 福井壯鈴 森野慧: 真下啓: 水野 章 高野重昭 他: 術後感染予防法としての抗生物質の適量投与—消化器外科を中心として。日本外科学会誌 1988;21:101-106.
207. 舩木恭雄 石田祐一 中林幸夫 山寺 子: 大腸吻合 可塑陰子 他: 腹腔鏡下胆膵手術における術後感染予防法—抗生剤投与法と21日開腹手術との比較。日本外科学会誌 2000;33:1880-1884.
208. 山田昌男 小松恵理子 青木隆明 加藤光郎 吉原永武 吉田光一郎 他: 整形外科手術における予防的抗生剤投与法に関する必要か—前向き無作為調査からの検討。臨床整形外科 1999;34:565-570.
209. 品川良夫: 術後感染の診断と抗生剤の適正投与。消化器外科 1994;17:71-76.
210. 城 1 聡: ファジ理論を用いた胃腸手術の術後感染予防診断システムに対する臨床的研究。和歌山医学 1998;49:119-129.
211. 舩木恭雄 藤岡秀一 田中道明 鈴木可麻 三澤建之 藤田哲: 他: 膈下十二指腸吻合術における予防的抗生剤の終了時期決定。SIRSに準じた適度な指標。日本外科学会誌 1998;31:1084-1089.
212. 谷村 弘 城 1 聡 浦希未子: 消化器外科手術後感染の早期診断法。消化器外科 2000;23:301-307.
213. 横山 隆: 術後感染予防の知と対策。日本外科学会誌 1997;30:126-131.
214. 瀧藤進也 谷村 弘 城 1 聡 永井祐三 岩崎 誠 浦 李未子: 開腹手術における抗生剤の感染予防指標としての投与と治療としての投与。外科治療 2000;82:531-536.
215. 横山 隆 竹木芳生 梅川英三 村上謙弘 今井信幸: 術後感染予防のempiric therapy。消化器外科 2000;23:317-321.
216. 湯島 彰 元木良一: 起病菌不明の術後感染に対する抗菌薬の選択。消化器外科 1985;8:589-593.
217. 谷村 弘 杉本忠洋 坂本昌弘 石本宗頼明: 起病菌不明の術後感染に対する抗菌薬の選択基準。消化器外科 1990;13:575-579.
218. Washington JA 2<sup>nd</sup>, Dearing MH, Judd ES, Judd ES, Elveback LR: Effect of preoperative antibiotic regimen on development of infection after intestinal surgery: prospective, randomized double-blind study. *Ann Surg*, 1974;180:567-572.
219. Goldring J, Scott A, McNaught W, Gillespie G: Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery. A controlled trial. *Lancet*, 1975;2:997-1000.
220. Broete L, Gillquist J, Hoejer H: Prophylactic cephalothin sodium in gastrointestinal surgery. *Acta Chir Scand*, 1976;142:238-245.
221. Burdon JGW, Morris PJ, Hunt P, Watts JM: A trial of cephalothin sodium in colon surgery to prevent wound infection. *Arch Surg*, 1977;112:1169-1173.
222. 小田幸夫: 大腸癌手術後の感染予防に対する術前術中術後抗生剤投与の効果。新薬学雑誌 1989;103:196-206.
223. 佐々木 明 小島英三 竹本 三郎 後藤輝彦 片岡和彦 山田博子 他: 大腸手術における術前術中術後の検診—Netilmicin, Metronidazole 併用投与の有効性について。日本外科学会誌 1989;22:94-99.
224. 竹田 隆 正宗 知 斎藤健雄 山田昌男 菅野久彦 菊池金男: 大腸癌手術における術後感染とその予防薬—Polymyxin B, Tinidazole 併用投与の効果について。日本外科学会誌 1982;15:826-830.
225. 小野成夫 田口豊治 加藤隆久 石引久弥: 大腸手術における術前術中術後としての兼用 非菌性抗生剤の術後感染予防に対する意義。化学療法の領域 1990;6:2561-2568.
226. Hewitt J, Reeve J, Rigby J, Cox AG: Whole-gut irrigation in preparation for large-bowel surgery. *Lancet*, 1973;2:337-340.
227. Levy AG, Benson JW, Hewlett EL, Herdt JR, Dopman JL, Gordon RS Jr: Saline lavage: a rapid, effective, and acceptable method for cleansing the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 1976;70:157-161.
228. 細野 進: 大腸癌術後感染予防—早期腸管洗浄法としてのwhole gut irrigationの効果について。名古屋医誌 1992;43:251-258.
229. 志美宗實: 大腸手術の術後感染予防に対する臨床的効果の比較的研究—術前腸管洗浄による腸内細菌叢の変動と術後感染予防について。名古屋医誌 1977;28:352-377.
230. Duthie GS, Foster ME, Price-Thomas JM, Leaper DJ: Bowel preparation or not for elective colorectal surgery. *J R Coll Surg Edinb*, 1990;35:169-171.
231. Nichols RL, Smith JW, Garcia RV, Wateman RS, Holmes JW: Current practices of preoperative bowel preparation among North American colorectal surgeons. *Clin Infect Dis*, 1997;24:609-619.
232. 佐々木 明 小島英三 竹本 三郎 後藤輝彦 片岡和彦 山田博子 他: 大腸手術における術前術中術後の検診—Netilmicin, Metronidazole 併用投与の有効性について。日本外科学会誌 1989;22:94-99.
233. Yabata E, Okabe S, Endo M: A prospective randomized clinical trial of preoperative bowel preparation for elective colorectal surgery—Comparison among oral, systemic, and intraoperative luminal antibacterial preparations—. *J Med Dent Sci*, 1997;44:75-80.
234. Takesue Y, Yokoyama T, Akagi S, Oge H, Murakami Y, Sakashita Y, et al: A

- brief course of colon preparation with oral antibiotics. *Surg Today*, 2000;30:112-116.
- 2 3 5. Menaker GJ, Litvak S, Bendix R, Michel A, Kerstein MD: Operations on the colon without preoperative oral antibiotic therapy. *Surg Gynecol Obstet*, 1981;152:36-38.
- 2 3 6. Kaiser AB, Herrington JL Jr, Jacobs JK, Mulherin JL Jr, Roach AC, Sawyers JL: Cefoxitin versus erythromycin, neomycin, and cefazolin in colorectal operations. *Ann Surg*, 1983;198:525-530.
- 2 3 7. 品川 夫: 術後感染予防の実際 - 下部消化管手術. 抗生薬の選択と使用. ソー外科領域 - (品川 夫 著), 医学ジャーナル社 (丸の内), 1998, p.237-239.
- 2 3 8. Weinstein HJ: The relation between the nasal-Staphylococcal-carrier state and the incidence of postoperative complications. *N Eng J Med*, 1969;300:1303-1310.
- 2 3 9. Calia FM, Wolinsky E, Mortimer EA Jr, Abrans JS, Rammelkamp CH Jr: Importance of the carrier state as a source of *Staphylococcus aureus* in wound sepsis. *J Hyg Camb*, 1969;67:49-57.
- 2 4 0. Casewell MW: The nose: an underestimated source of *Staphylococcus aureus* causing wound infection. *J Hosp Infect*, 1998;40:S3-S11
- 2 4 1. Wenzel RP, Perl TM: The significance of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and the incidence of postoperative wound infection. *J Hosp Infect*, 1995;31:13-24.
- 2 4 2. Kluytmans JA, Mouton JW, VandenBergh MFQ, Manders MJ, Maat AP, Wagenvoort JII, et al: Reduction of surgical-site infections in cardiothoracic surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996;17:780-785.
- 2 4 3. Kluytmans J: Reduction of surgical site infections in major surgery by elimination of nasal carriage of *Staphylococcus aureus*. *J Hosp Infect*, 1998;40:S25-S29.
- 2 4 4. Yano M, Doki Y, Inoue M, Tsujinaka T, Shiozaki H, Monden M: Preoperative intranasal mupirocin ointment significantly reduces postoperative infection with *Staphylococcus aureus* in patients undergoing upper gastrointestinal surgery. *Surg Today*, 2000;30:16-21.
- 2 4 5. Gernaat-van der Sluis AJ, Hoogenboom-Verdegaal AMM, Edishoven PJ, Rooijen MS: Prophylactic mupirocin could reduce orthopedic wound infections, 1,044 patients treated with mupirocin compared with 1,260 historical controls. *Acta Orthop Scand*, 1998;69:412-414.
- 2 4 6. 田中 昭 島田 雄 野 修 西 隆之 大芝 玄 木野 由 他: 食前手術前に用いるムピロシン軟膏の有効性. 日本外科学会誌 2000;35:567-571.
- 2 4 7. Hospital Infection Control Practice Advisory Committee. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. *Inf Control Hosp Epidemiol*, 1995;16:105-113.
- 2 4 8. 清水 幸次郎 柴田 雅久 塚 基一 深田 敦子 稲松 啓思 生力 公子 他: Mupirocin 鼻前庭軟膏の遺伝子プロファイル (MISA を含む) に対する検討. 感染性疾患 1993;8:1-10.
- 2 4 9. Ayliffe GA, Buckles A, Casewell MW, Cookson BD, Cox RA, Duckworth JD, et al: Revised guidelines for the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in hospitals. *J Hosp Infect*, 1998;39:253-290.
- 2 5 0. Cookson BD, Lacey RW, Noble WC, Reeves DS, Wise R, Redhead RJ: Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*, 1990;335:1095-1096.
- 2 5 1. 菊池 賢 志 塚 基一 内山 伸彦 松川 昌香 上野 弘司 他: 本邦初と見られる mupirocin 耐性 MRSA の出現. 日本感染症学雑誌 1999;47(8):524.
- 2 5 2. 菊池 賢: 本邦初 mupirocin 耐性 MRSA. 日本臨床 2001;59:724-727.
- 2 5 3. Miller MA, Dascal A, Portnoy J, Mendelson J: Development of mupirocin resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after widespread use of nasal mupirocin ointment. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996;17:811-813.
- 2 5 4. Harbarth S, Dharan S, Liassine N, Herrault P, Auckenthaler R, Pittet D: Randomized, placebo-controlled, double-blind trial to evaluate the efficacy of mupirocin for eradicating carriage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999;43:1412-1416.
- 2 5 5. Garibaldi RA: Prevention of intraoperative wound contamination with chlorhexidine shower and scrub. *J Hosp Infect*, 1988;11(Suppl B): 5-9.
- 2 5 6. Tuffnell DJ, Croton RS, Hemingway DM, Hartley MN, Wake PN, Garvery RJ: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; the role of antiseptics in the control of an outbreak. *J Hosp Infect*, 1987;10:255-259.
- 2 5 7. Leigh DA, Stronge JL, Mariner J, Sedgwick J: Total body bathing with 'Hibiscrub' (chlorhexidine) in surgical patients: a controlled trial. *J Hosp Infect*, 1983;4:229-235.
- 2 5 8. Hayek JL, Emerson JM, Gardner AM: A placebo-controlled trial of the effect of two preoperative baths or showers with chlorhexidine detergent on postoperative wound infection rates. *J Hosp Infect*, 1987;10:165-172.
- 2 5 9. Rotter ML, Larsen SO, Cooke EM, Dankert J, Daschner F, Greco D, et al: A comparison of the effects of preoperative whole-body bathing with detergent alone and with detergent containing chlorhexidine gluconate on the frequency of wound infections after clean surgery. *J Hosp Infect*, 1988;11:310-320.
- 2 6 0. Lynch W, Davey PG, Malek M, Byrne DJ, Napier A: Cost-effectiveness analysis of the use of chlorhexidine detergent in preoperative whole-body disinfection in wound infection prophylaxis. *J Hosp Infect*, 1992;21:179-191.
- 2 6 1. Ayliffe GA, Noy MF, Babb JR, Davies JG, Jackson J: A comparison of pre-operative bathing with chlorhexidine-detergent and non-medicated soap in the prevention of wound infection. *J Hosp Infect*, 1983;4:237-244.
- 2 6 2. Jensen LJ, Aagaard MF, Schifter S: Prophylactic vancomycin versus placebo in arterial prosthetic reconstructions. *Thrac Cardiovasc Surg*, 1985;33:300-303.
- 2 6 3. Blomstedt GC, Kytä J: Results of a randomized trial of vancomycin prophylaxis in craniotomy. *J Neurosurg*, 1988;69:216-229.
- 2 6 4. Maki DG, Bohm MJ, Stoltz SM, Kroncke GM, Acher CW, Myerowitz PD, et al: Comparative study of cefazolin, cefamandole, and vancomycin for surgical prophylaxis in cardiac and vascular operations, A double-blind randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;104:1423-1434.