

シンポジウム

予防抗菌薬の使用における日米の違い

大毛 宏喜¹⁾ 竹末 芳生²⁾ 末田 泰二郎¹⁾

1) 広島大学病態制御医科学講座外科

2) 兵庫医科大学感染制御学

Current Practices and Issues of Antibiotic Prophylaxis in Japan

Hiroki OHGE¹⁾, Yoshio TAKESUE²⁾, Taijiro SUEDA¹⁾

1) Department of Surgery, Hiroshima University

2) Department of Infection Control and Prevention, Hyogo Medical School

The current issues of antibiotic prophylaxis to prevent surgical site infections in Japan are reviewed. Indication, Choice, Timing and Duration of antimicrobial agent are important for appropriate use. As guidelines from the US have influenced to surgical practices in Japan, there is a trend toward the shorter use of prophylactic antibiotics. While several studies have demonstrated no benefit of prolonged use of antibiotics, it has still been controversial if these recommendations in the guidelines were suitable for some of invasive surgery in Japan.

はじめに

米国疾病予防センターの手術部位感染予防のためのガイドライン (1999年)¹⁾ がわが国に与えた影響は大きいですが、周知が進むにつれ、「ガイドラインは必ず守らなければいけない」という風潮がある点が危惧される。背景を知ること、より深い理解が可能となり、結果としてガイドラインを上手く参考にしていくのが理想であろう。

予防抗菌薬の適応

どの術式で予防抗菌薬を使用するかについてエビデンスを求めるとすれば、抗菌薬使用群と非使用群で術後感染率の有意な改善効果がなければならぬが、このような検討は全ての術式を網羅しているわけではない。

例えば大腸手術では予防抗菌薬を使用しなかつ

た場合の術後感染率は35%以上と高率で、使用した場合15%程度まで改善するため、予防抗菌薬の使用に異論はない。これに対して乳腺手術など清潔手術の術後感染率は数%未満であり、予防抗菌薬による有意な改善効果を証明しようとすれば、大規模な症例数での比較試験が必要になる。このため報告は限られており、結果としていわゆる「エビデンス」が限られてくる。

この点においても一つ注意が必要なのは、有意差がなかった場合の評価である。例えば胆嚢摘出術において予防抗菌薬の使用により術後感染率が改善しなかったとの報告があった時、本当に予防抗菌薬が必要なのか、それとも症例数が足りないことによるtype 2 errorなのかの判断が求められる。

現時点での結論として、術野汚染菌の多い準清

Table 1 Duration of Antibiotics

	Authors	Antibiotics	Duration	Rate of Infection
Gastrointestinal	Tornqvist (1981)	doxycycline	1 day	10%
			3 days	19%
	Juul (1987)	amp/metronid	Once	6%
			3 days	6%
	Hall (1989)	moxalactam	Once	5%
		2 days	6%	
Head, Neck	Mombelli (1981)	carbenicillin	24hours	10%
			4 days	6%
	Johnson (1984)	gent/clinda	24hours	7%
			5 days	4%
Joint Replacement	Pollard (1979)	cephaloridine + flucloxacillin	12hours	1.4%
			14days	1.3%
	Heydemann (1986)	cefazolin	Once	0
			24hours	1%
			48hours	0
			7 days	1.5%
Open Heart	Austin (1980)	cephalothin	Twice	11%
			3 days	9%
	Geroulanos (1986)	cefuroxime + cefazolin	2 days	1.1%
			4 days	2.5%

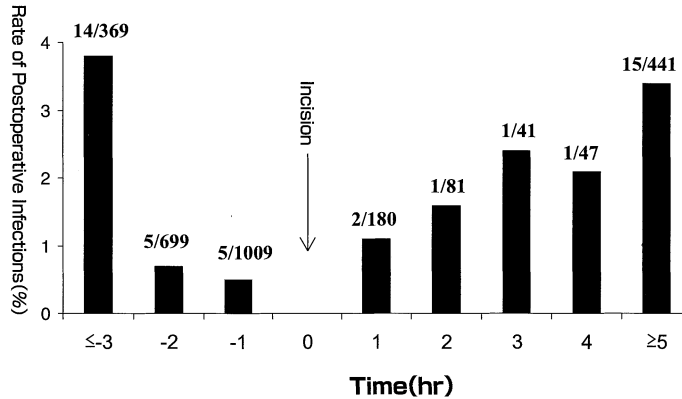


Fig.1 Timing of Antibiotics and Rate of Postoperative Infections (Classen DC. et al. N Engl J Med 326 : 281-6, 1992)

潔手術での予防抗菌薬は有効であるとしてよい。皮膚の常在菌のみが汚染菌である清潔手術では、人工物を使用する手術や、開心術のように一度術後感染が起きれば致命的となりうるような手術においては予防抗菌薬の適応とされている。それ以外の清潔手術では使用を否定されているわけでは

なく、エビデンスに基づいたガイドラインであるがゆえに推奨はしていないと理解すべきである。

薬 剤 の 選 択

条件は術野汚染菌をカバーしていること、安全性が高い薬剤であること、安価であることなどで

ある。術野汚染菌については、嫌気性菌の関与の有無で抗菌薬を選択すればよい。

清潔手術では皮膚常在菌を念頭に置き、黄色ブドウ球菌（MRSAを除く）、連鎖球菌を想定して第1世代セファロスポリン系薬やペニシリン系薬を使用する。上部消化管のような準清潔手術では消化管の常在細菌が術中汚染菌であり、清潔手術の汚染菌に加えて大腸菌や肺炎桿菌にも抗菌活性を有する第1、2世代セファロスポリン系薬が第一選択である。下部消化管手術では、*Bacteroides fragilis*などの嫌気性菌をカバーする必要があり、セファマイシン系薬であるセフメタゾールなどが第一選択薬となる。フロモキシセフは嫌気性菌に有効で予防抗菌薬に使用されることが多いが、薬価が高い点が問題となる（例：セフメタゾール[®] 1 gが637円に対して、フルマリン[®] 1 gは1,697円）。

投与のタイミング

手術の間、十分な抗菌力を有する血中および組織内濃度を維持する必要がある。皮膚切開を行う時点で有効濃度に達するためには、麻酔導入時など術前30分以内の投与が推奨されている。Classenら²⁾の検討で、皮膚切開の0-2時間前に抗菌薬を投与した群が、それ以前もしくは手術開始後に投与した群のいずれと比べても術後感染率が低率であった（Fig. 1）。

術中を通じて有効な組織内濃度を維持する目的から、長時間手術では術中再投与が行われ、抗菌薬血中半減期の2倍が目安となる。例えばセファゾリンは半減期が1.6時間であるため3時間で術中再投与を行う³⁾。その他の予防抗菌薬は半減期が1時間以内のものがほとんどで（フロモキシセフ：50分、セフメタゾール：60分、セフォチアム：47-59分）で、これらの薬剤では2時間での再投与が本当は必要である。また術中1,500ml以上の大量出血例では再投与を考慮する必要がある。

投 与 期 間

我が国の「抗菌薬使用の手引き」では術当日を含め3-4日間の投与が推奨されている。一方CDCのガイドライン¹⁾では組織内有効濃度を術後数時間まで維持すればよいとしており、非常に短期間である。今後わが国も術当日のみの投与に移行しなければならないのだろうか。

エビデンスという点から見ると、短期間投与で感染予防効果に差がないことは複数のRCTやメタ分析で証明されている⁴⁻⁶⁾（Table 1）。さらに予防抗菌薬を長期間投与することで、耐性菌への懸念やコストが問題となってくる。投与期間と耐性菌の関係についての報告は限られているが、Harbarthら⁷⁾の冠動脈バイパス術2,641例を対象にした検討では、48時間を越える投与で耐性菌感染のOdds比が1.6倍であったほか、Terpstraら⁸⁾の血管手術における3日間投与で表皮ブドウ球菌の耐性化の報告がある。また我われは、胃切除手術でのセファゾリンの4日間投与で腸内細菌の善玉菌であるビフィズス菌の減少や緑膿菌と腸球菌の増加が報告した⁹⁾。これらの背景を鑑みるに、少なくとも48時間を越える投与は、耐性菌出現の面から望ましくないという結論にいたる。

しかしわが国では、リンパ節郭清や食道・膈手術のような侵襲の大きい手術が多く、欧米並みの短期間投与では十分な感染予防効果が得られるか明らかでないという反論もある。また現実的な問題として、まだ発熱が持続している術翌日に抗菌薬を中止することへの抵抗を持つ外科医は多い。これは洋の東西を問わないようで、Bratzlerら¹⁰⁾による米国での調査では、抗菌薬を術当日に中止している外科医は40.7%に過ぎず、48時間以内での中止でようやく73.3%と大部分を占めるに至っていた。ガイドラインの遵守に厳しいと想像される米国においてさえこれが現状であり、本音と建前の差異が伺えるデータとして興味深い。

つまり現場を無視したガイドラインの運用には無理が生じる可能性がある。例えば投与期間延長による弊害が最小限に抑えることができるなら、

24時間以降の投与も許容されてよいのではないだろうか。具体的には、48時間以内の投与が、多くの術式での投与可能な期間と考える。清潔手術や胆嚢摘出術などではもちろん当日のみの投与としてよいし、逆に侵襲の大きい手術でそれ以上投与することを否定するものではない。あくまでガイドラインで引用されているエビデンスを参考にしつつ、現場で弾力的に運用する姿勢が重要だと考える。

おわりに

「ガイドラインは必ず守らなければならない」のか。答えはyes and noである。従来の習慣に固執することなく正しいことは取り入れる必要があるし、現実的でない推奨に対しては、デメリットを考慮しつつわが国の実情に合わせて活用すべきである。

参考文献

1. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 20 : 250-78, 1999.
2. 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 Engl J Med 326 : 281-6, 1992.
3. Ohge H, Takesue Y, Yokoyama T, Murakami Y, Hiyama E, Yokoyama Y, Kanehiro T, Itaha H, Matsuura Y. An additional dose of cefazolin for intraoperative prophylaxis. Surg Today 29 : 1233-6, 1999.
4. Juul P, Klaaborg KE, Kronborg O. Single or multiple doses of metronidazole and ampicillin in elective colorectal surgery. A randomized trial. Dis Colon Rectum 30 : 526-8, 1987.
5. Hall JC, Watts JM, Press L, O'Brien P, Turnidge J, McDonald P. Single-dose antibiotic prophylaxis in contaminated abdominal surgery. Arch Surg 124 : 244-7, 1989.
6. Heydemann JS, Nelson CL. Short-term preventive antibiotics. Clin Orthop 184-7, 1986.
7. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. Circulation 101 : 2916-21, 2000.
8. Terpstra S, Noordhoek GT, Voesten HG, Hendriks B, Degener JE. Rapid emergence of resistant coagulase-negative staphylococci on the skin after antibiotic prophylaxis. J Hosp Infect 43 : 195-202, 1999.
9. Takesue Y, Yokoyama T, Akagi S, Ohge H, Imamura Y, Murakami Y, Sueda T. Changes in the intestinal flora after the administration of prophylactic antibiotics to patients undergoing a gastrectomy. Surg Today 32 : 581-6, 2002.
10. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE, Wright C, Ma A, Carr K, Red L. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery : baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. Arch Surg 140 : 174-82, 2005.

連絡先：大毛 宏喜

〒734-8551

広島市南区霞 1-2-3

広島大学第一外科

TEL 082-257-5215 FAX 082-257-5219

E-mail ohge@hiroshima-u.ac.jp