



2012年5月9日放送

## 「手術後感染予防抗菌薬」

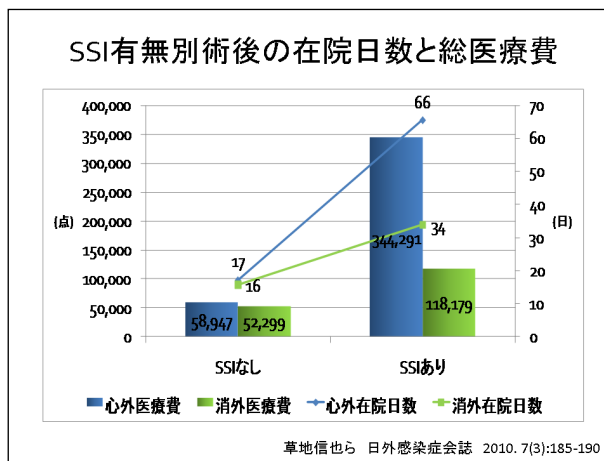
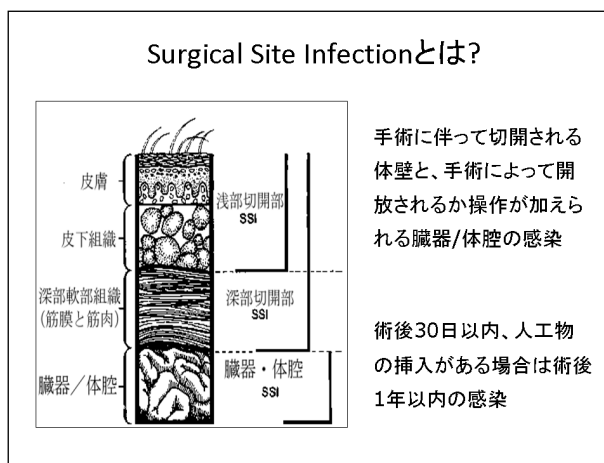
三重大学大学院 先端的外科技術開発学講師  
小林 美奈子

### 手術部位感染と予防の重要性

術後感染予防薬は、手術部位感染(surgical site infection : SSI)の予防であり、遠隔部位感染(remote infection : RI)は対象とされておりません。

surgical site infection とは、手術に伴って切開される体壁と手術によって解放されるか直接操作が加えられる臓器・体腔の感染であると定義され、創感染(incisional SSI)と、体腔の感染(organ / space SSI)のいずれかに分類されます。更に、創感染は、皮膚と皮下組織の感染を浅部切開部 SSI、筋膜、筋層にまで及ぶ感染を深部切開部 SSI の 2 つに分類し、サーベイランスが行われています。

本邦では、日本外科感染症学会が surgical site infection による医療経済的負担を明らかにするため、消化器外科・産婦人科手術と心臓血管外科手術を対象に、全国 10 施設から 600 症例 (300 ペア) を検討した結果、surgical site infection 発生症例は平均で、在院日数が 20.8 日延長し、術後医療費は 856320 円多くかかること



が報告されておりますので、surgical site infectionを予防することは、患者側だけの不利益ではなく、医療経済的価値を含め大変重要性が高まっています。

surgical site infectionの予防には禁煙や糖尿病のコントロールなど患者側の要因や、使用器材の滅菌、手術室の空調などの環境要因、手術手技そのものの改善など多岐にわたる対策が求められますが、その中でも術後感染予防薬の投与は重要な対策の1つです。

### 術後感染予防薬の目的と適応

術後感染予防薬の目的は、最初にお話しいたしました通り surgical site infectionの予防であり、遠隔部位感染は対象とされていません。よって、手術を行う部位に常在する細菌をターゲットとし、ブロードスペクトラムを有する抗菌薬を使用する必要はありません。

また、術後感染予防薬は組織の無菌化を目標にしているのではなく、付加的に使用することによって術中汚染による細菌量を宿主防御機構でコントロールできるレベルにまで下げるために補助的に使用されます。

術後感染予防薬の適応ですが、術後感染予防薬を投与することにより、surgical site infectionの発生率が有意に低率になることが無作為比較試験：RCTで証明されている手術で用いるべきで、清潔創、準清潔創を含め多くの手術で術後感染予防薬の有用性は証明されております。

手術時にすでに感染を合併している穿孔性腹膜炎のような不潔 / 感染創症例では、術後感染予防薬ではなく治療抗菌薬を選択しなければなりません。また、術中消化管内容物が相当量漏れた汚染創においては、CDCのガイドラインでは治療抗菌薬の適応としていますが、アメリカ外科感染症学会のガイドラインでは、腹腔内汚染のみで感染が成立していないとみなし、発症より12時間未満の医原性腸管穿孔や、24時間未満の胃十二指腸穿孔は治療抗菌薬ではなく予防抗菌薬の適応としています。また、腹膜炎を合併していない非穿孔性虫垂炎や胆嚢炎、絞扼性イレウスなどは手術により完全に感染創が除去されるため、これらに関しても予防抗菌薬の適応としており、汚染創については術後感染予防薬の適応か治療薬の適応かはっきりしていないのが現状です。

#### 術後感染予防抗菌薬の目的と適応

1. 術中汚染菌、手術部位の常在細菌叢に活性を有する抗菌薬を選択
2. 感染原因菌をターゲットにはならない

| 創分類                        | CDC    | SIS (Surgical Infection Society)         |
|----------------------------|--------|--|
| Clean<br>清潔創               | 予防的抗菌薬 | 予防的抗菌薬                                   |
| Clean-contaminated<br>準清潔創 | 予防的抗菌薬 | 予防的抗菌薬                                   |
| Contaminated<br>汚染創        | 治療抗菌薬  | 胆嚢炎、大腸穿孔<12時間<br>胃十二指腸穿孔<24時間<br>は予防的抗菌薬 |
| Dirty-infected<br>不潔、感染創   | 治療抗菌薬  | 治療抗菌薬                                    |

## 抗菌薬の選択

術後感染予防薬は治療抗菌薬と異なり、ほぼ全手術患者に対し使用されるため、副作用などが少なく安全で安価であることはもちろん、耐性菌出現などの影響が大きいと考えられるため、原則として手術部位に常在する術中汚染菌に活性を有する抗菌薬を選択し、決して術後の感染起因菌までの範囲をターゲットにはしてはいけません。よって清潔創である手術に対しては皮膚常在菌を対象とし、一般的に第1世代セファロスポリン系薬のセファゾリンや耐性黄色ブドウ球菌用のペニシリン系薬が推奨されます。

セファゾリンは主に連鎖球菌 (*Streptococcus*)、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*: MSSA)、大腸菌 (*Escherichia coli*)、肺炎桿菌 (*Klebsiella pneumonia*)、プロテウス・ミラビリス (*Proteus mirabilis*) に対し活性があり、狭域です。耐性黄色ブドウ球菌用のペニシリン系薬は、本邦においては市販されていないので、その代替薬としてスルバクタム/アンピシリンが選択されます。しかし、スルバクタム/アンピシリンは嫌気性菌に対し活性を有するため、清潔手術に投与することに関しては意見が分かれるところです。

消化器手術などの準清潔手術では、胃や腸管内の常在細菌を対象に薬剤選択を行いますので、セフォチアムなど第2世代セファロスポリンや第2世代のセファマイシンであるセフメタゾール、オキサ型のフロモキシセフが選択されます。

セフォチアムは第1世代セファロスポリンに比べ抗菌スペクトラムはそれほど広がってはいませんが、抗菌力が強化された薬剤です。セフメタゾールやフロモキシセフは嫌気性菌にも活性を有するため、大腸などの下部消化管手術でバクテロイデス・フラジリスのカバーが必要なときに推奨されます。嫌気性菌に活性を有するスルバクタム/アンピシリンは大腸手術で、標準薬を対象とした臨床試験で同等性が証明されていますが、近年、スルバクタム/アンピシリンの大腸菌に対する感受性の低下が報告されており、下部消化管手術での使用は注意が必要です。

$\beta$ ラクタム系薬にアレルギーがある症例では、清潔創ではクリンダマイシンやバンコマイシン、準清潔創以上ではアミノグリコシド系薬またはフルオロキノロン系薬とクリンダマイシンの併用が好ましいとされています。

また、ルーチンでのバンコマイシンの予防投与は避けるべきですが、手

### 推奨される術後感染予防抗菌薬 日本

| 手術部位      | 選択薬               |                         |             |
|-----------|-------------------|-------------------------|-------------|
| 心臓・血管外科   | CEZ;1g            |                         |             |
| 食道・胃・十二指腸 | CEZ;1g            |                         |             |
| 胆管        | CEZ;1g or PIPC;2g | CTM;1g                  |             |
| 結腸・直腸     | CMZ;1g or FMOX;1g | SBT/ABPC;3g             |             |
| 虫垂(穿孔なし)  | CMZ;1g or FMOX;1g | SBT/ABPC;3g             |             |
| 頭頸部       | 副鼻腔・咽頭開放(+)       | CEZ;1g + CLDM;600mg     | SBT/ABPC;1g |
|           | 副鼻腔・咽頭開放(-)       | CEZ;1g                  |             |
| 産婦人科      | 子宮摘出              | CMZ;1g or FMOX;1g       | SBT/ABPC;3g |
|           | 帝王切開              | CEZ;1g                  |             |
| 整形外科      | CEZ;1g            | SBT/ABPC;3g             |             |
| 泌尿器       | 腸管利用(+)           | CMZ;1g or FMOX;1g       | SBT/ABPC;3g |
|           | 腸管利用(-)           | CEZ;1g                  |             |
|           | 体外衝撃波破碎           | LVFX;500mg or CPF;300mg | ST合剤;2錠     |
| 乳腺・ヘルニア   | CEZ;1g            |                         |             |

JAID/JSC感染症治療ガイド2011

術部位以外の遠隔部位に MRSA 感染を有する症例や、術前検査で保菌が証明された症例では、術後感染予防薬としてバンコマイシンの使用を考慮することがあります。

### 投与のタイミングと期間

執刀時には十分な殺菌濃度を示す血中、組織内濃度が必要です。そのため、麻酔導入時など執刀 30 分～1 時間前以内の投与が推奨されています。本邦では消化器外科を対象とした術後感染予防薬に関するアンケート調査が 1994 年、2003 年、2008 年に行われており、1994 年は、術前からの投与は 19% でしか行われていませんでしたが 2003 年には 72%、2008 年には 97% の施設で術前からの投与が行われるようになってきています。特殊な例としてバンコマイシンやフルオロキノロン系薬を投与する場合には、血中濃度を考慮し 120 分前に投与を開始します。また、整形外科領域などで駆血のためにターニケットを使用する場合には、装着前に抗菌薬の投与を終了する、帝王切開では、臍帯をクランプした後に投与するのが一般的です。

追加投与に関しては、術中は抗菌薬の組織内濃度を維持する必要があるため、長時間手術では術中再投与が必要です。再投与のタイミングは、一般的に薬剤の半減期の倍の時間が目安とされていますが、セファゾリンは約 1.6 時間、フロモキシセフやセフメタゾールは 1 時間以内と薬剤によりばらつきがあり、投与薬剤ごとに再投与時間を調整するのは煩雑であるため、2～3 時間毎に再投与されることが多くなっています。その他、短時間で大量出血が認められた場合には、3 時間を待たずに追加投与を行うべきです。

**投与期間ですが**、術後数時間は十分な血中濃度を維持することは必要ですが、臨床試験で長期間の投与で surgical site infection の発生率が減少したとの報告がないことから、欧米では、術後 24 時間を超えての投与は推奨されていません。例外的に心臓手術では胸部外科学会のガイドラインや Surgical Improvement Project (SCIP) で 48 時間投与が推奨されています。

一方本邦では多くの手術で 3～4 日間投与が推奨されてきましたが、耐性菌による術後感染リスクが 3 日以上投与で高率となることや、単施設における RCT で 24 時間以内の投与と比較し surgical site infection 発生率に有意差が認められていないことなどから、現時点では 48 時間までの投与が妥当と考えられています。

現在日本外科感染症学会では、胃全摘症例、直腸癌手術症例、肝細胞癌手術症例を対象に、術後 24 時間と 72 時間投与の多施設共同 RCT を行っておりますので、その結果が日本の現状に合った抗菌薬の適正な投与日数になると思われま

#### 術後感染予防薬

- 投与薬剤
  - Clean: CEZ or (SBT/ABPC)
  - Clean-contaminated: CMZ or FMOX or (SBT/ABPC)
- 投与開始
  - 切開の1時間前以内
  - VCM, フルオロキノロン系薬は120分前以内
- 術中再投与
  - 2-3時間毎
  - 大量出血
- 投与期間
  - 48時間以内が推奨

JAID/JSC感染症治療ガイド2011