

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

産婦人科の実際 (2003.03) 52:3.

【婦人科診療の再評価—その有効性と限界—】
抗菌療法
—エビデンスに基づいた予防的抗菌薬投与の検討—

石川睦男

抗菌療法

—エビデンスに基づいた予防的抗菌薬投与の検討—

石川 睦 男*

感染症に対する抗菌化学療法は各診療科の必須の診断ならびに治療の技術である。院内感染の管理は医療の質ならびにリスクマネージメントの観点から重要な課題である。産婦人科領域においても、入院患者の一定の割合で感染症が発症していると推定される。産婦人科手術の術後感染予防のエビデンスに基づいた予防的抗菌薬の投与についてわれわれの成績を中心に述べた。準無菌手術の腔式子宮全摘出術レベルの手術は、執刀時に薬剤が血中、組織中で殺菌濃度に達するタイミングが望ましい。すなわち、手術前2時間前後に単回投与で感染予防効果が十分であることをわれわれの成績で示した。

はじめに

感染症に対する抗菌化学療法は、各診療科においても、必須の診断ならびに治療技術である。また、院内における感染管理は医療の質ならびにリスクマネージメントの観点から、重要な課題である。産婦人科領域においても、入院患者の一定の割合で病院内で感染症が発生していると推定されているが、その実数は正確に把握されていない。1999年4月に米国疾病管理予防センター（CDC）から「手術部位感染防止ガイドライン1999年」が発表されており、このガイドラインに基づいた産婦人科手術に關した感染対策が望まれる。また、抗菌療法においては、他の一般の薬物療法と異なるところは、標的は病原微生物であるため耐生化と感染

症の場合の宿主側の条件もあり、抗菌薬の使用は定型的に行うことは危険である。このような視点から抗菌薬の使用が現在適切に行われているとは限らない。このような状況下で、厚生労働省の委託により日本感染症学会と日本化学療法学会が合同で編集した『抗菌薬使用の手引き』が、2001年10月に刊行された。産婦人科領域の抗菌療法はひろく、一編の論文に収まるものではないため、欧米に比して抗菌薬の使用量が多い周術期の抗菌薬投与のエビデンスに基づいた使用方法について述べることにする。

産婦人科手術の術後感染予防

外科手術後に予防的に抗菌薬が投与されているが、抗菌薬のガイドラインに「術後感染予防」の項目はあったが、保健適応として認知されたものはなかった。また、その予防投与の乱用、誤用などにより耐性菌の出現、とくにMRSAが社会問題として取りあげられている

*Mutsuo ISHIKAWA

旭川医科大学産婦人科

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1

のは周知のことである。

このような状況に、日本化学療法学会は「術後感染発症阻止薬」の臨床評価に関するガイドライン（1997）を報告した。

産婦人科領域の手術後に予防的に抗菌薬が投与されているが、一見当然のような術後の予防的抗菌薬の投与は、現在その有効性が臨床実験ですべて証明されたうえで行われているわけではない。今回、産婦人科手術後の感染阻止薬の投与につき教室の成績を基に解説する。

1. 術後感染症

術後感染は、術野感染と術野外感染があり、前者は手術創や手術部位（臓器）における感染を指し、米国疾病管理予防センター（CDC：Centers for Disease Control and Prevention）のガイドラインでは Surgical Site Infection（SSI）としている（表1）。後者は、尿路感染やカテーテル感染などであるが、本稿ではふれない。

2. 予防的抗菌薬投与の必要性について

従来、漫然と産婦人科手術後に予防的抗菌薬投与が行われてきたが、抗菌薬投与によるアレルギー反応や、腸内殺菌叢の変化、耐性菌の増加など、有害事象を上回る抗菌薬の予防投与の有用性が証明されているのであろうか。Mittendorfらは、1971年から英文論文25編の比較対照試験より術後感染症に関してメタ解析を行った。抗菌薬の非投与群の術後感染症発症率373/1,768（21%）に対して、抗菌薬の予防投与群は166/1,836（9%）と有意に予防的抗菌薬投与により術後感染症は減少した（ $p < 0.00001$ ）。

われわれは腔式子宮全摘手術171例を対象に第2世代セフェム点滴静注1日2回3日間投与群、第2世代セフェム経口剤1日2回4日間投与群と抗菌薬非投与群の3群を設け、術後感染症の発生頻度を比較検討した。術後感染症の診断は術後3日目に、①腋窩体温（ >6 時間） $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ 、②WBC $\geq 9,000/\mu\text{l}$ 、③CRP $\geq (3\times$ 基準値)のうち2項目以上陽性とした。点滴静注群と、経口投与群では術後感染症の発生頻度

に差はないが、抗菌薬非投与群は点滴静注群に比して有意に術後感染症の発生頻度が高かった（ $p < 0.01$ ）（表2）。わが国において、予防的抗菌薬の投与を非投与群と比較した報告はきわめてまれであるが、この成績は準無菌手術である腔式子宮全摘手術に予防的抗菌薬投与の必要性を明らかにしたものである。（第17回日本産婦人科感染症研究会，1998.7，第45回日本化学療法学会東日本総会，1998.11）。

3. 術後感染発症阻止薬選択の原則

手術中の外因性汚染経路として空中落下細菌、術者の鼻腔細菌や手指細菌からのもので、多くはブドウ球菌を中心としたグラム陽性菌である。内因性汚染経路としては、手術対象臓器中の常在菌で婦人科手術では腔内細菌が関与するもので、グラム陰性桿菌や嫌気性菌などである。したがって、抗菌薬の選択は上記の細菌などを対象に、手術対象の組織、臓器において十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。

Tanosらは、1977-1991年の間に発表された子宮全摘出術に対する17のprospective研究の結果について検討した。①術後感染症とfebrile morbidityに関して第1世代（Cefazolin）、第2世代（Cefoxitin, Cefamandole）、第3世代セファロsporin（Cefotaxime, Cefotetan）の抗菌薬間の術後感染症について第1世代と第3世代間、第2世代と第3世代の差はない、②筋注より静注のほうが有効、③単回投与のほうが効率がよい、④2g以上投与群が術後感染症の危険性を下げる。（OR=0.43, $p < 0.009$ ）と報告している。われわれの行ったprospective randomized研究からも手術開始直前1回投与で、セフェム（第2世代）vsセフェム（第3世代）を非開腹手術良性疾患を対象に行った結果、術後感染症発症に両群間に差は認められなかった。したがって、基本的には第1、第2世代のセファロsporin、アンピシリン、スルバクタム/アンピシリンなどが選択される。

表 1 手術部位感染 (SSI) の定義

表層切開創の SSI

- (a) 感染が手術 30 日以内に発症する
かつ、
- (b) 感染が切開創の皮膚または皮下組織のみにとどまる
かつ、
- (c) 次の項目の少なくとも 1 つが該当する
 1. 検査による確認の有無にかかわらず、切開創からの膿性分泌
 2. 表層切開から無菌的に得られた液または組織の培養からの菌体の検出
 3. 疼痛、圧痛、局所の腫脹、発赤、熱感のうち少なくとも 1 つの感染の徴候に症状があり、かつ、表層切開創が外科医によって意識的に解放され、切開創が培養陰性でないこと
 4. 外科医または担当医が表層切開創 SSI と診断すること

次のような状況を SSI と報告してはならない

1. 針穴膿瘍（縫合糸の刺通部に限局したわずかな炎症と浸出）
2. 会陰切開と新生児割礼部位の感染
3. 感染した熱傷
4. 筋膜および筋層まで進展した切開創の SSI（深部切開創の SSI を参照）

注：会陰切開、割礼部位、熱傷の感染には特別な基準を用いる

深部切開創の SSI

- (a) 埋入物* が留置されていない場合には術後 30 日以内に、埋入物が留置されている場合には術後 1 年以内に感染が起り、その感染が手術と関連があると考えられる
かつ、
- (b) 感染が切開創の深部軟部組織に及ぶ
かつ、
- (c) 次の項目の少なくとも 1 つが該当する
 1. 手術部位の臓器/体腔部分からではなく深部切開創からの膿性排液
 2. 患者が発熱 (>38°C)・局所の疼痛・圧痛のうちの少なくとも 1 つの徴候や症状をもつ際に深部切開創が自然に離開するかまたは外科医により意識的に解放され、培養陰性でない
 3. 深部切開創に及ぶ膿瘍やその他の感染の証拠が、直接的検査、再手術中、組織病理学的または放射線学的検査で発見された
 4. 外科医または担当医が深部切開創 SSI と診断すること

注：

1. 表層および深部切開創に及ぶ感染は深部切開創 SSI として報告する
2. 切開部から排膿する臓器/体腔 SSI は深部切開創 SSI として報告する

臓器/体腔 SSI

- (a) 埋入物* が留置されていない場合には術後 30 日以内に、埋入物が留置されている場合には術後 1 年以内に感染が起り、その感染が手術と関連があると考えられる
かつ、
- (b) 感染が、切開創以外で、手術中に開けられたかまたは操作された体の部分のいずれか（臓器、体腔など）に及ぶ
かつ、
- (c) 次の項目の少なくとも 1 つが該当する
 1. 刺創** は通じて臓器/体腔に留置されたドレーンからの膿性排液
 2. 臓器/体腔から無菌的に得られた液または組織の培養からの菌体の検出
 3. 臓器/体腔に及ぶ膿瘍やその他の感染の証拠が、直接的検査、再手術中、組織病理学的または放射線学的検査で発見された
 4. 外科医または担当医が臓器/体腔 SSI と診断すること

* NNIS の定義：手術中に患者に永久的に設置するヒト由来でない埋め込み異物（例：人工心臓弁、ヒト由来でない移植血管、機械心臓または人工股関節）

** 刺創の周囲が感染した場合は、SSI ではなく、その深さに応じた皮膚または軟部組織の感染と考えられる。

表 2 術後感染

	症例数	感染症例数	頻度
静脈内投与群	104	4	3.8%
経口投与群	52	7	13.4%
非投与群	15	6	40.0%

p<0.01

表 3 予防的抗菌投与のタイミングと手術部位感染の発生率

抗菌薬投与のタイミング	患者数	手術部位感染 発生数(率)	Relative Risk (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)
早期(術前 24~2 時間)	369	14 (3.8)	6.7 (7.9~14.7)	4.3 (1.8~10.4)
術直前(術前 2 時間以内)	1,708	10 (0.59)	1.0	—
周術期(術後 3 時間以内)	282	4 (1.4)	2.4 (0.9~7.9)	2.1 (0.6~7.4)
術後(術後 3~24 時間)	488	16 (3.3)	5.8 (2.6~12.3)	5.8 (2.4~13.8)
合計	2,847	44 (1.5)	—	—

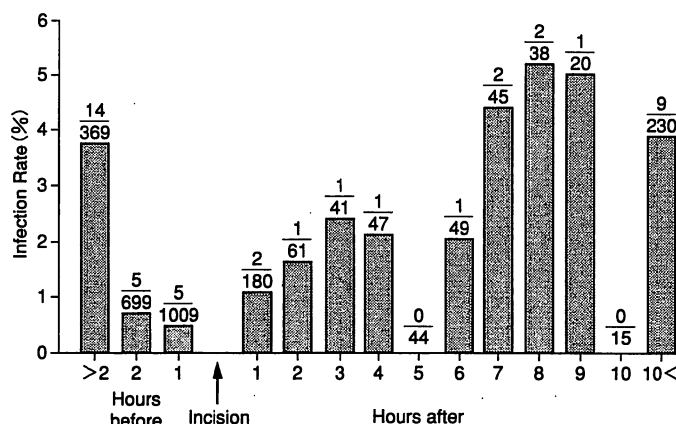


図 1 手術開始と抗菌剤投与時期と創感染率との時間的関連
(Classen DG, et al: N Engl J Med, 326: 281-286, 1992.)

4. 術後感染発症阻止系の投与開始時期

1961年, Burkeらは, 動物実験による術前の抗菌薬の有効性を証明していた。一方, Classenらは, 2,847症例(10%が腹式子宮全摘手術)の無菌手術群(1,359例)と準無菌群(1,488例)につき抗菌薬の投与時期に関する検討を行った。投与時期を(a)早期;手術開始までの2~24時間の,(b)術前;手術開始までの2時間,(c)周術期;手術開始後3時間,(d)術後;手術開始後3~24時間の4群に分類した。術後創部感染症に関しては術前群(1,708例);10(0.6%),周術期群(282例);4

(1.4%)($p=0.12$, 対早期群の $PR=2.4$ (95%CI, 0.9~7.9)),術後群(488例);16(3.3%)($p<0.0001$, $PR=5.8$ (95%CI, 2.6~12.3)),早期群(369例);14(3.8%)[$p<0.0001$, $PR=6.7$ (95%CI, 2.9~14.7)]。Stepwise logistic regression分析で術前群と創部感染率低下が相関し,手術開始2時間前までの抗菌薬の予防投与がもっとも有効であったと報告している(表3, 図1)。われわれも執刀時に薬剤が血清中,組織中で殺菌濃度に達するタイミングで,予防的抗菌剤の静脈内初回投与を米国疾病管理センター(CDC)の手術部位感染防止ガ

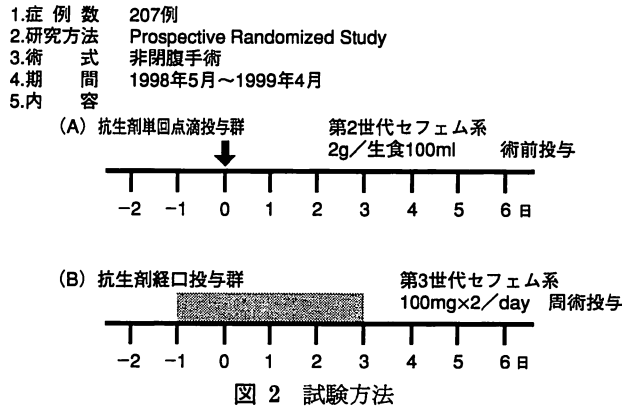


図 2 試験方法

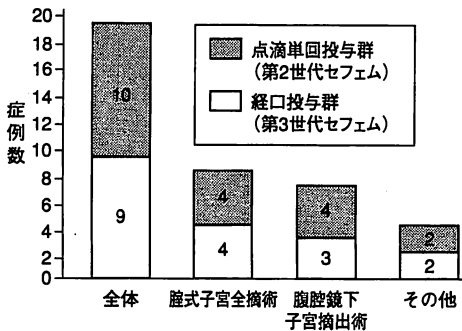


図 3 術後感染症

イドライン (1999) に基づいて行っている。

5. 投与期間ならびに投与経路

われわれは、1998年5月から1999年4月の間に、腹腔鏡下手術、腔式手術 207例に対して第2世代セフェム 2g 術前単回投与と手術前日から術後3日間の経口セフェム剤投与の prospective study を行った。両群間に術後感染症の頻度は、単回投与 10例/105例、経口投与 9例/102例と差がなく、かつ術前の抗菌薬単回投与で十分術後感染症予防効果が示された (図 2, 3)。

本邦では術式ごとの術後感染症の定義が曖昧であり、大学附属病院・関連施設に対するアンケート調査でも術後3日間以上の抗菌薬投与が多く施設でなされているのが現状である。しかし、耐性菌の問題をふくめ、医療を取り巻く社会状況から、抗菌薬の使用量を減らすべき各医療機関での取り組みが今以上に必要になる。

今後、標準投与期間を明確に設定するため、大規模試験による統計学的解析が必要である。

おわりに

医療の質やリスクマネジメントとして感染管理が取りあげられていることは、周知の事実である。産婦人科領域においても、入院患者の一定の割合で病院内で感染症が発症していると推定されているが、その実数は正確に把握されていない。院内感染対策として、細菌学的検査結果をどのように評価するか、われわれの領域では1999年4月にCDC (米国疾病管理予防センター) から「手術部位感染防止ガイドライン1999年」が発表されており、このガイドラインに基づいた産婦人科手術に関する感染対策が重要である。

文 献

- 1) 林 博章, 石川睦男, 他: 化学療法の領域. 4: 91-96, 2002.
- 2) Classen DG, et al: Related Articles The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. N Engl J Med, 326: 281-286, 1992.
- 3) 林 博章, 石川睦男, 他: 腹腔鏡下ならびに子宮全摘出術後の感染症とその対策. 産婦の実際, 5: 591-601, 2001.

—産婦人科の実際—

- 4) Hayashi H, Ishikawa M, et al: Cefpirome sulphate for gynaecological infections and prophylaxis of non-laparotomy surgery in patients with benign disease. In *J Antimicrobial Agents*, **19**: 405-411, 2002.
- 5) 小島貴志, 石川睦男, 他: 産婦人科領域における
周術期の予防的抗菌薬投与に関する実態調査.
臨婦産, **56**: 296-301, 2002.
- 6) Mangram AJ, et al: Guideline for prevention of surgical site infections, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol*, **20**: 247-278, 1999.

* * * *