



Title	胆道再建手術における術前胆汁培養結果に基づいた周術期抗菌薬投与の有用性に関する無作為化比較試験 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	岡村, 国茂
Description	配架番号 : 2432
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13376号
Issue Date	2018-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72399
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kunishige_Okamura_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 岡村 国茂

学 位 論 文 題 名

胆道再建手術における術前胆汁培養結果に基づいた周術期抗菌薬投与の有用性に関する無作為化比較試験

(Randomized controlled trial of perioperative antimicrobial therapy based on the results of preoperative bile cultures in patients undergoing biliary reconstruction)

【背景と目的】

術後合併症の代表的なものである手術部位感染（surgical site infection：SSI）は消化管手術と比較して肝胆膵手術では頻度が高く、入院期間の延長、医療コスト増加、患者満足度低下といった様々な問題を引き起こしている。既存のガイドラインでは、肝胆膵手術は準清潔手術（Class II）に分類され、周術期は予防的抗生剤の使用が推奨されている。教室の retrospective なデータでは、術前胆汁培養の検出菌と SSI の原因菌が高い確率で一致する。術前胆道ドレナージ施行症例では手術直近の胆汁培養から検出した菌を考慮して抗菌薬を選択することが有効であり、それを支持する報告が散見されるが、いずれの報告も後ろ向き研究である。これを踏まえて、胆道再建を伴う肝胆膵手術において術前胆汁培養に基づく治療的抗菌薬の使用が SSI 発生を抑えることが可能か randomized controlled trial (RCT) を行い、検証することとした。

【対象と方法】

2008 年 8 月から 2013 年 3 月までに術前胆汁外瘻にて胆汁培養が採取可能で、胆道再建を伴う肝胆膵手術（胆道再建を伴う肝切除術、膵頭十二指腸切除術、肝外胆管切除術、肝膵同時切除術）を施行する予定の患者を対象とした。対象は予防的抗菌薬を使用する群（standard group）と術前胆汁培養の検出菌をターゲットにした治療的抗菌薬を使用する群（targeted group）に無作為に 1：1 に割り付けを行い、術後 30 日以内の SSI 発生率を比較検討した。この臨床試験のプロトコールは北海道大学病院自主臨床試験審査委員会によって承認され（008-0023）、UMIN 臨床試験登録システム（#00001278）にも登録された。Targeted group では術前 3 週間以内の胆汁培養で検出された菌すべてに感受性がある抗菌薬を選択した。Standard group では Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ガイドラインの準清潔手術に準じて第 2 世代セフェムである cefmetazole を予防的に使用した。両群ともに術中と術後 2 日目まで投与を行い、術後 3 日目で systemic inflammatory response syndrome (SIRS) を認めた場合は、周術期に使用した抗生剤を継続、あるいは別

の抗生剤に変更した。副次評価項目として①多剤耐性菌の検出率、②各手術手技の術後 30 日以内の SSI の発生率、③術後 30 日以内の他の感染性合併症の発生率も検討した。

【結果】

本研究には、胆管癌 87 例、肝内胆管癌 10 例、胆嚢癌 19 例、乳頭癌 3 例、膵癌 7 例を含む計 126 例の患者が登録された。手術を行わなかった各群 1 例ずつを除外した 124 例の患者 (targeted group : 62 例、standard group : 62 例) に対して intention-to-treat 分析を用いて評価を行った。SSI 発生率は standard group と比較して targeted group で有意に低く (43.5% vs 71.0%、 $p=0.002$)、特に臓器/体腔 SSI の発生率が targeted group で有意に低かった (33.9% vs 51.6%、 $P=0.046$)。術式別の SSI 発生率では胆道再建を伴う肝切除術 (41.7% vs 73.1%、 $P=0.025$) と膵頭十二指腸切除術 (36.8% vs 89.5%、 $P=0.001$) で standard group と比較して targeted group の SSI の発生率が有意に低かった。SSI 以外の感染性合併症はいずれも両群間で有意差はなかった。

術前胆汁培養からの細菌の検出率は両群で有意差はなく、検出菌で最も多かったのは *Enterococcus* 属であった。術中胆汁からの細菌の検出率は、targeted group で有意に低かった (32.3% vs 50.0%、 $P=0.045$)。中でも術中胆汁培養における *Enterococcus* 属の検出率は targeted group で著明に減少していた (12.9% vs 33.9%、 $P=0.005$)。さらに、SSI の原因菌として *Enterococcus faecalis* が standard group で有意に多く検出された (7 例 vs 22 例、 $P=0.039$)。Targeted group では術前胆汁培養で検出した菌種と SSI での検出菌種の一致率は低く、術前胆汁培養での検出菌が SSI の原因になることは少なかった (22.2% vs 50.0%、 $P=0.018$)。術前胆汁培養で *Enterococcus* 属を検出した場合では、targeted group で SSI との一致率が低く、standard group では有意に高かった (*Enterococcus faecalis* : 12.5% vs 77.8%、 $P<0.001$ 、*Enterococcus faecium* : 11.1% vs 66.7%、 $P=0.047$)。

術前術後ともに多剤耐性菌の検出率は両群間で有意差はなかった。

【考察】

本研究の結果から Targeted group では術中の胆汁培養での細菌の検出率が低く、術前の胆汁培養での検出菌が SSI の原因菌となることが少なかったことから、治療的抗菌薬が胆汁中の細菌を制御し、手術野の感染を防いだが示唆された。また、*Enterococcus* 属が術前胆汁培養で検出された場合、targeted group では SSI の原因菌となることが少なかった。この事実は、既存のガイドラインの勧奨する予防的抗菌薬は *Enterococcus* 属に感受性がないうこと、治療的抗菌薬が *Enterococcus* 属の発育を抑えたことの結果と考えられた。

【結論】

胆道再建を伴う肝胆膵手術において SSI を減少させるためには CDC ガイドラインの汚染手術 (Class III) に準じて術前胆汁培養の検出菌に感受性のある治療的抗菌薬の使用が重要である。