



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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13376
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/72400
Type	doctoral thesis
File Information	Kunishige_Okamura.pdf



学 位 論 文

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)

2018 年 12 月

北 海 道 大 学

岡 村 国 茂

Kunishige Okamura

学 位 論 文

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)

2018 年 12 月

北 海 道 大 学

岡 村 国 茂

Kunishige Okamura

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	4 頁
緒言	5 頁
研究方法	18 頁
結果	28 頁
考察	41 頁
総括および結論	45 頁
謝辞	46 頁
利益相反	46 頁
引用文献	47 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Kunishige Okamura, Kimitaka Tanaka, Takumi Miura, Yoshitsugu Nakanishi, Takehiro Noji, Toru Nakamura, Takahiro Tsuchikawa, Keisuke Okamura, Toshiaki Shichinohe, Satoshi Hirano
Randomized controlled trial of perioperative antimicrobial therapy based on the results of preoperative bile cultures in patients undergoing biliary reconstruction
Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. 2017; 24:382-393

本研究の一部は以下の学会に発表しました。

1. 岡村 国茂、七戸 俊明、中村 透、倉島 庸、海老原 裕磨、松本 譲、土川 貴裕、岡村 圭祐、平野 聡
胆道再建手術症例における術前胆汁培養結果に基づいた周術期抗生剤投与の有用性の検討 - randomized controlled trial -
第 115 回日本外科学会定期学術集会、2015 年・東京

要旨

【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、医療コスト増大、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 発生率を抑えることが可能か randomized controlled trial 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にも登録された (#00001278)。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、十二指腸乳頭部癌 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 分析を用いて評価した。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 で 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%、 $P=0.045$)。その中でも術中胆汁培養における *Enterococcus* 属の検出率は、targeted group で著しく減少していた (12.9% vs 33.9%、 $P=0.005$)。さらに SSI の原因菌として *Enterococcus faecalis* が standard group で著明に多かった (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、手術野の感染を防ぐことが示唆された。また、*Enterococcus* 属が術前胆汁培養で検出した場合、targeted group で 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予防的抗菌薬は *Enterococcus* 属に感受性がなく、逆に targeted group では、治療的抗菌薬の効果により SSI での *Enterococcus* 属の検出が抑えられたと考えられた。したがって、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。

【結論】

胆道再建を伴う肝胆膵手術では、CDC ガイドラインの汚染手術 (Class III) として周術期に治療的抗菌薬を用いることで SSI の発生率を減らすことが可能であることが証明された。

略語表

本文中および図や表中で使用した略語は以下のとおりである。

CAZ	ceftazidime
CCR	creatinine clearance
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFPM	cefepime
CMZ	cefmetazole
CTM	cefotiam
CZOP	cefazopran
EBD	endoscopic biliary drainage
EBS	endoscopic biliary stenting
ENBD	endoscopic nasobiliary drainage
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography
HPD	hepatopancreaticoduodenectomy
IPM/CS	imipenem/cilastatin
MDRP	multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MEPM	meropenem
MINO	minocycline
MRSA	methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	methicillin-resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>
PD	pancreaticoduodenectomy
PIPC	piperacillin
PIPC/TAZ	piperacillin/tazobactam
PTBD	percutaneous transhepatic biliary drainage
PTGBD	percutaneous transhepatic gallbladder drainage
PZFX	pazufloxacin
RCT	randomized controlled trial
SBT/AMPC	sulbactam/ampicillin
SBT/CPZ	sulbactam/cefoperazone
SIRS	systemic inflammatory response syndrome
SSI	surgical site infection
VCM	vancomycin

緒言

手術部位感染 (Surgical Site Infection : SSI) は術後合併症の代表的なものであり入院期間の延長、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。Jenks ら(Jenks et al., 2014)は心臓血管外科、整形外科、消化器外科、泌尿器科などの主要な手術を受けた患者 14870 人のサーベイランスで、在院日数の中央値は SSI なしが 5 日、SSI ありが 19 日($P<0.05$)で、SSI が起こると有意に在院日数が増え、SSI に起因する在院日数が 10 日も延び、さらに SSI に関連した医療コストは中央値で £5,239 (日本円で約 76 万円) 増加すると報告している。また SSI は死亡リスクが 2 倍から 11 倍増加すると報告されている (Anderson et al., 2014; Engemann et al., 2003; Kirkland et al., 1999)。

胆道再建を伴う手術の代表例

胆道再建を伴う肝切除術

胆道再建を伴う肝切除術は肝門部胆管癌、肝内胆管癌、胆嚢癌のような進行胆道癌に対して行われる術式で、肝門部に進展した腫瘍に関しては尾状葉を含む肝葉切除と肝外胆管切除が基本である。肝葉切除の術式としては肝右葉切除、肝左葉切除、肝右三区域切除、肝左三区域切除が挙げられ、腫瘍の肝内への進展範囲を診断し、適切な術式が選択される(平野, 2011)(図 1)。肝切除後に肝切離面に露出した肝内胆管は拳上した空腸とそれぞれ胆管空腸吻合を行う(平野他, 2007)(図 2)。

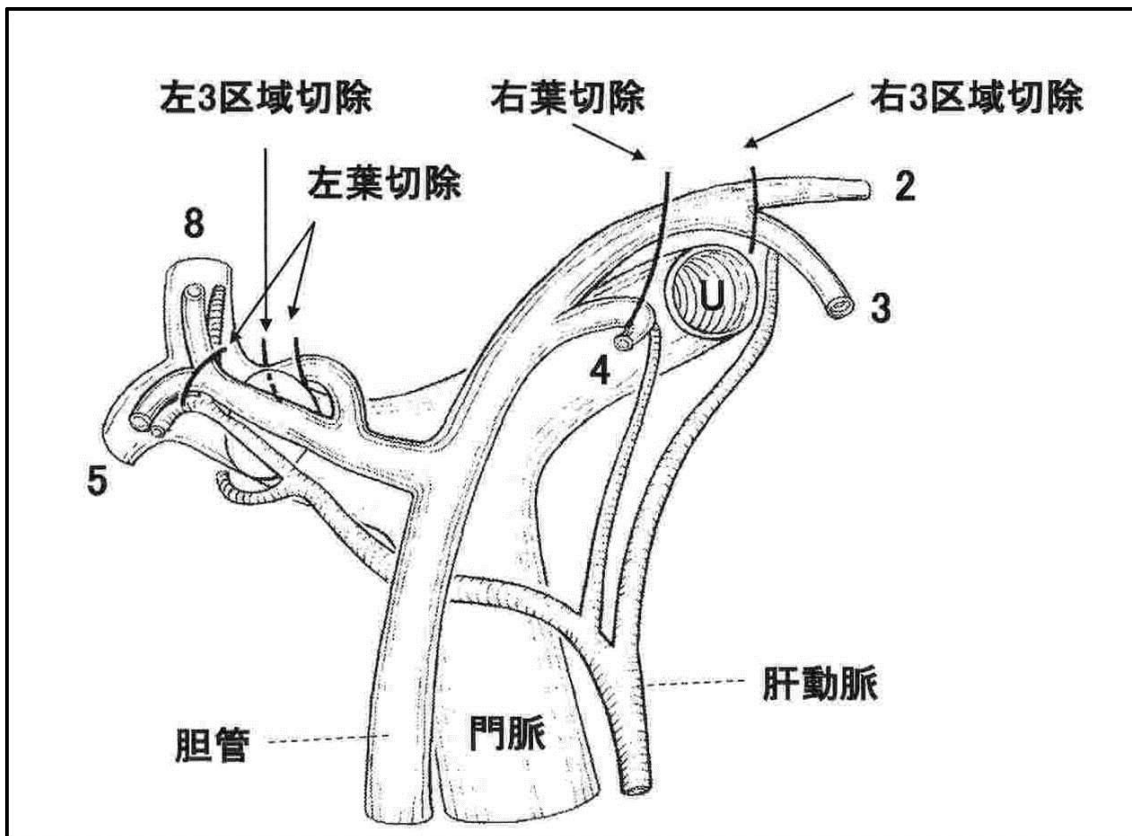


図1 肝切除術式による胆管切離線 (平野, 2011 から引用)

肝内胆管の腫瘍の進展範囲を診断し、切除断端を陰性化する胆管切離線を決定し、それぞれの術式を選択する。

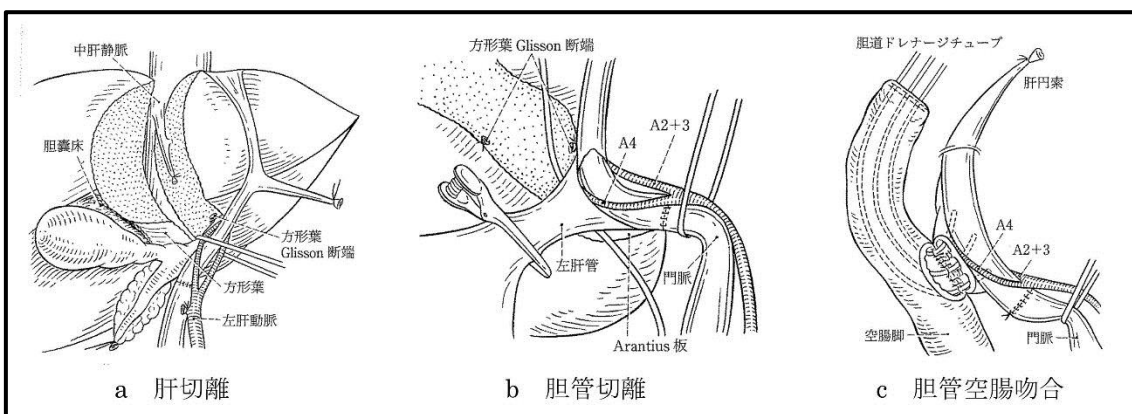


図2 肝右葉・尾状葉切除、胆管切除 (平野他, 2007 から引用)

肝切離後に肝切離面に露出した肝内胆管を胆管切離線で切離し、拳上した空腸を用いて胆管空腸吻合を行う。その際、それぞれの胆管にドレナージチューブを留置する。

膵頭十二指腸切除術 (pancreaticoduodenectomy : PD)

膵頭十二指腸切除術は主に膵臓癌、下部胆管癌、十二指腸乳頭部癌に適用される術式であり、十二指腸、膵頭部、総胆管、胆嚢、胃を切除し、領域リンパ節を郭清する。胃・十二指腸の切除部位により膵頭十二指腸切除、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術に分けられている(川井他, 2018)(図 3)。北海道大学病院消化器外科 II では幽門輪を切除し、胃を温存する亜全胃温存膵頭十二指腸切除術を標準術式としている。再建方法は拳上した空腸とそれぞれの切除断端に順に膵空腸吻合、胆管空腸吻合、胃空腸吻合を行う(木村, 2008)(図 4)。

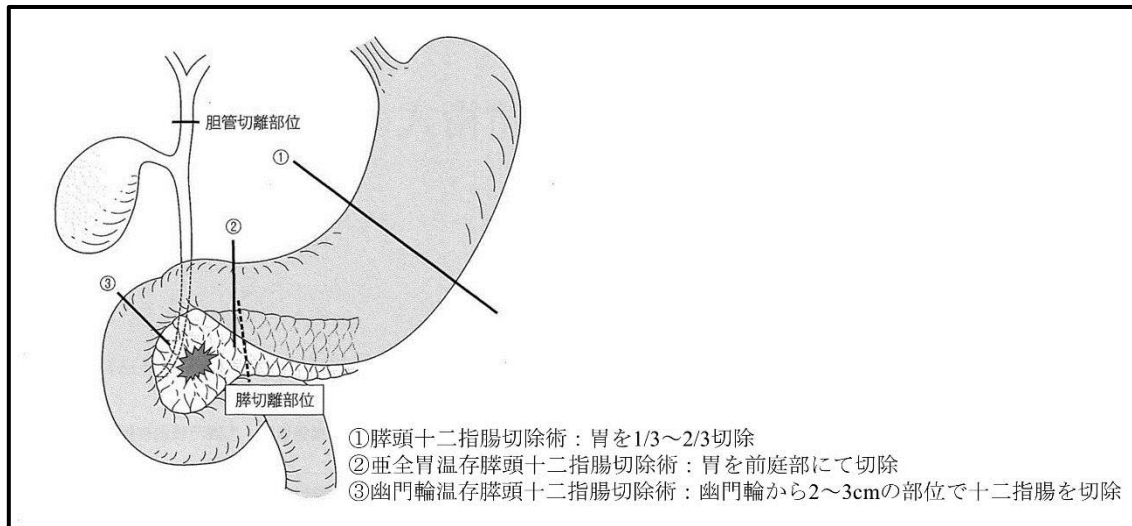


図 3 膵頭十二指腸切除術 (川井他, 2018 から引用)

十二指腸、膵頭部、総胆管、胆嚢、胃を切除する術式である。胃・十二指腸の切除部位により膵頭十二指腸切除術、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術、幽門輪温存膵頭十二指腸切除術に分類されている。

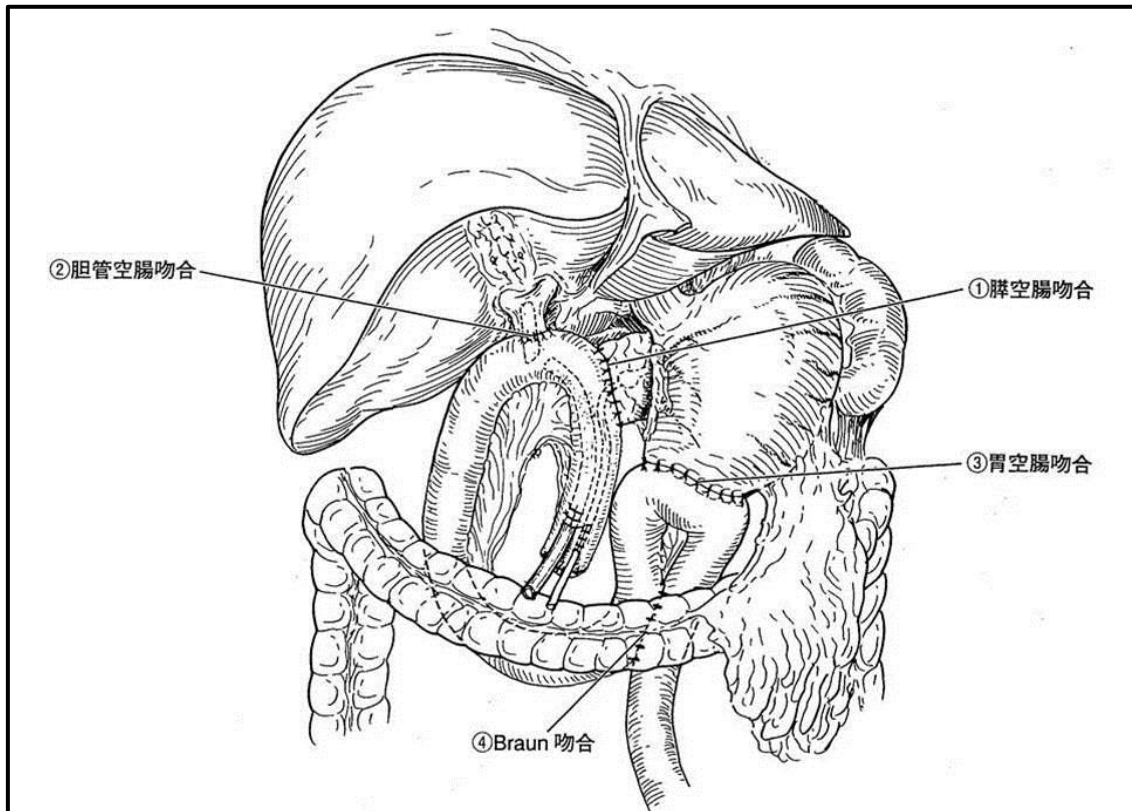


図4 膵頭十二指腸切除術後の再建図（木村, 2008 から引用）

膵頭十二指腸切除術の再建は拳上した空腸を用いて、盲端側から順に膵空腸吻合、胆管空腸吻合、胃空腸吻合を行う。輸入脚症候群予防に Braun 吻合を行うこともある。

胆道再建方法

上記のいずれの術式においても、胆道再建は拳上した空腸と吻合を行う。胆管の切離断端が複数ある場合は 5Fr サイズのステントチューブが挿入可能な胆管はすべて吻合を行う (Hirano et al., 2012)。吻合はモノフィラメントの吸収糸を用いて前後壁ともに結節縫合を行い、それぞれの胆管には外瘻用ステントチューブを留置する。吻合中は胆管をクランプすることができないため、吸引嘴管による流出した胆汁を吸引することで腹腔内への漏出を最小限に抑えるように努める。しかし、胆汁の腹腔内曝露を完全に防ぐことは難しい。

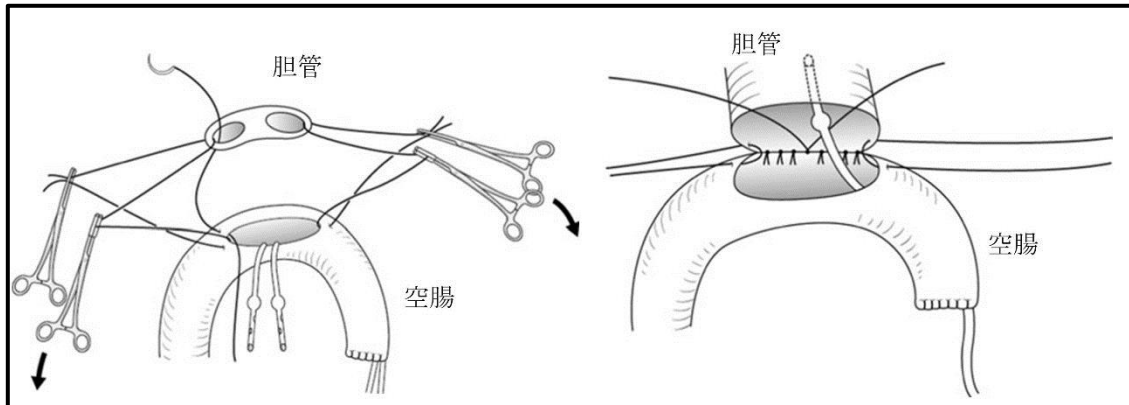


図5 胆管空腸吻合 (Hirano et al., 2012 から引用)

胆管空腸吻合には拳上した空腸を用いる。モノフィラメントの吸収糸を用いて前後壁ともに結節縫合を行い、それぞれの胆管には外瘻チューブを留置する。再建中は胆管が露出し、胆汁が腹腔内に曝露されやすい状況になる。

胆道ドレナージについて

胆道ドレナージの必要性

腫瘍による閉塞性黄疸は、胆汁のうっ滞をきたし、胆管炎 (胆管内圧上昇による細菌やエンドトキシンの逆流)、肝再生の低下、肝線維化、インスリン抵抗性を引き起こす。さらに胆汁排泄障害をきたし、腸管吸収障害による栄養障害、腸管粘膜バリアの破綻による bacterial translocation、脱水・電解質異常などさまざまな影響を及ぼす(柏原他, 2017)(図 6)。いくつかの Prospective study により経皮経肝あるいは内視鏡での術前胆道ドレナージが術後合併症や死亡率を減少させるとの報告がなされてきた(Kimmings et al., 2000; Trede and Schwall, 1988; van der Gaag et al., 2009)。特に肝切除術において術後在院死の原因の 1 つである肝不全を防ぐためには適切な胆道減圧による術前の減黄、区域性胆管炎の早期治療が重要である(Kanai et al., 1996)。本邦の胆道癌診療ガイドラインでは、広範肝切除術を予定する胆道癌において残存予定側の片側肝葉ドレナージを優先的に行い、①胆管炎のコントロールができない、②片葉のみでは減黄不良な場合は対側肝葉のドレナージを考慮すべきであるとされている(肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドライン作成委員会, 2014)。胆道癌に対して肝右葉切除以上を行う場合、北海道大学病院消化器外科 II では、術前準備として血清総ビリルビン値 2mg/dl 未満を目標として、胆道の減圧を行い、1 本のドレナージチューブで不足の場合、複数本のドレナージチューブを留置している(Kondo et al., 2004; Hirano et al., 2007)。

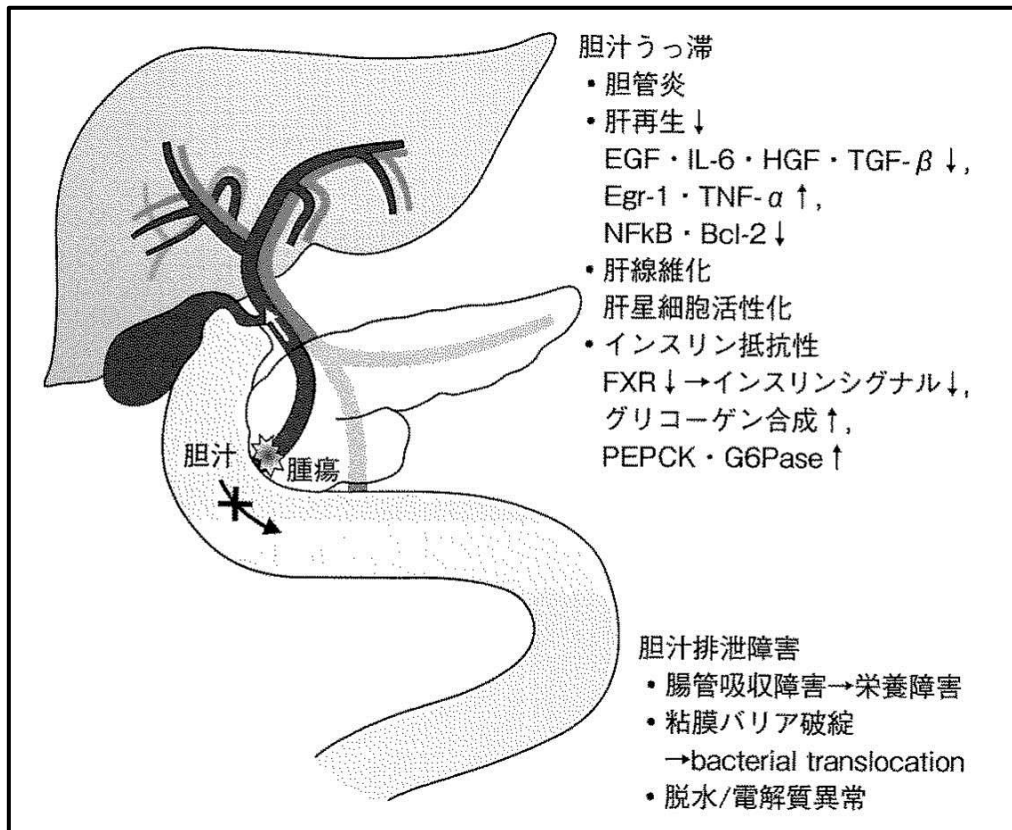


図6 胆汁うっ滞・胆汁排泄障害の影響（柏原他, 2017 から引用）

腫瘍による閉塞性黄疸は、胆汁のうっ滞により胆管炎、肝再生の低下、肝線維化、インスリン抵抗性を引き起こす。さらに胆汁排泄障害により腸管吸収障害、腸管粘膜バリアの破綻、脱水・電解質異常が起こる。

胆道ドレナージの種類

胆道減圧方法には経皮経肝的アプローチと内視鏡的（経乳頭的）アプローチの主に2通りがある（図7）。

①経皮経肝的胆道ドレナージ (percutaneous transhepatic biliary drainage: PTBD)

超音波ガイド下で経皮経肝的に肝内胆管を穿刺し、ドレナージチューブを胆管内に留置して減黄をはかる方法である。胆道出血や門脈枝閉塞、カテーテル逸脱のような合併症を起こすことがある(乾・中澤, 2002)。

②内視鏡的（経乳頭的）ドレナージ (endoscopic biliary drainage: EBD)

内視鏡的逆行性膵管胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP) を行い、経乳頭的に胆管へアプローチする方法である。胆管を造影し閉塞部位を確認したらガイドワイヤーを通過させ、ワイヤーガイド下にドレナージチューブを胆管内に留置する。経鼻的に外瘻とする内視鏡的経鼻胆管ドレナージ (endoscopic nasobiliary drainage : ENBD) と内瘻とする胆管ステント留置

(endoscopic biliary stenting : EBS) がある。ENBD の長所は排泄の色調や性状および量を確認でき、必要なときに吸引や洗浄をすることができる。また、チューブから造影剤を注入することで胆管造影を行うことも可能である。しかし、常に鼻腔にチューブが通っているため、患者の苦痛が強く、長期間の留置には向かない。また、EBS は体外にチューブがでないため患者の苦痛は少なく、胆汁喪失もないため生理的であるが、逆行性感染やチューブ閉塞時の胆管炎や黄疸の再燃が問題となる(国立がん研究センターがん情報サービス; 伊藤・後藤, 2002)。

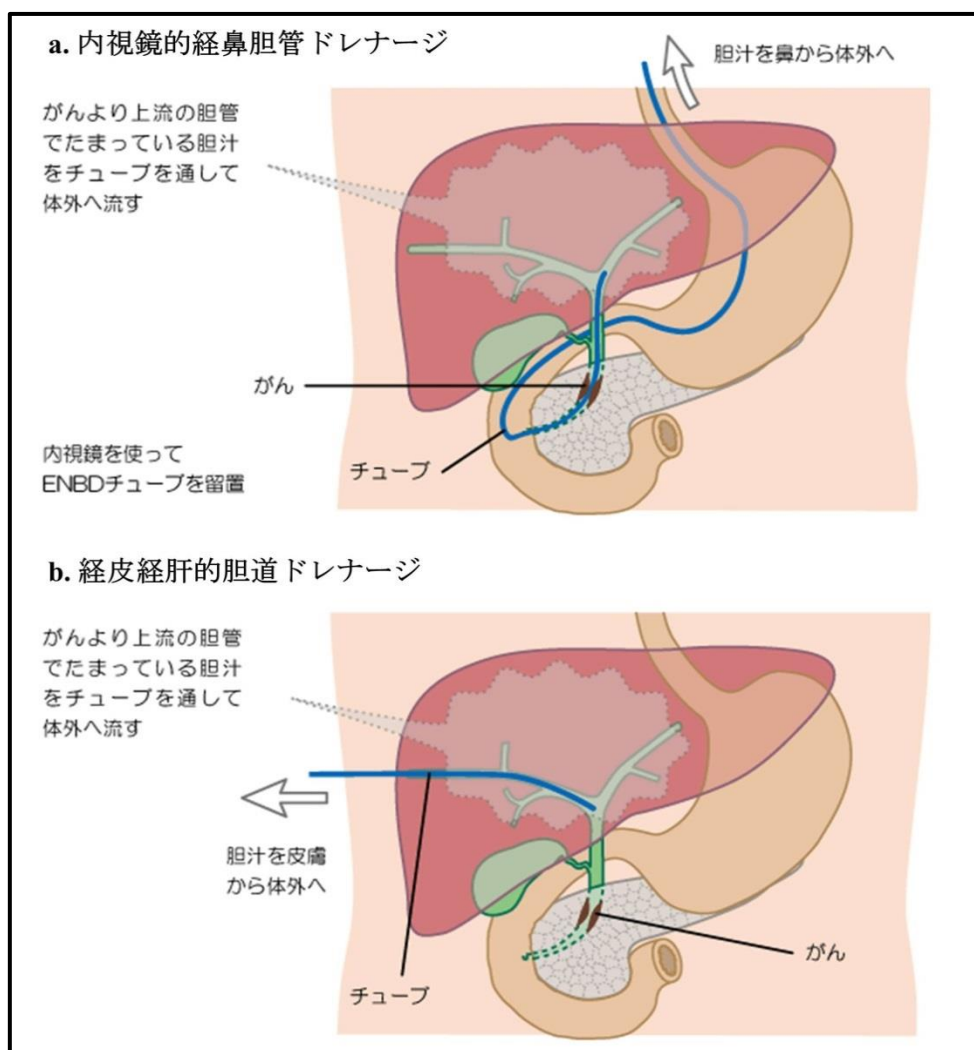


図7 胆道ドレナージ法 (国立がん研究センターがん情報サービスから引用)

a: 内視鏡的 (経乳頭的) ドレナージは内視鏡的逆行性膵管胆管造影を行い、経乳頭的に胆管へアプローチしてドレナージチューブを胆管内に留置し、経鼻的に外瘻とする方法である。b: 経皮経肝的胆道ドレナージは超音波ガイド下で経皮経肝的に肝内胆管を穿刺し、ドレナージチューブを胆管内に留置して減黄をはかる方法である。

SSI について

SSI の定義

1992年米国においてCenters for Disease Control and Prevention (CDC) はSociety for Hospital Epidemiology of America、Association for Practitioners in Infection Control、Surgical Infection Societyと協力して、病院毎に判断されていたSSIの定義を明確にし、その際、surgical wound infectionからSSIに名称を変更した(The Society for Hospital Epidemiology of America et al., 1992; Horan et al., 1992)。CDCのNational Nosocomial Infections Surveillance systemによってSSIを定義するための標準化したサーベイランス基準が発表され、この基準に従ってSSIは切開部SSIと臓器/体腔SSIに分けられた (表1)。さらに切開部SSIは皮膚および皮下組織のみに感染が及ぶ表層切開部SSIと筋膜や筋層のような深部軟部組織に感染が及ぶ深部切開部SSIに分類される。臓器/体腔SSIは、手術手技中に開放・操作した切開創以外の解剖学的構造 (臓器または体腔) に感染が及ぶものである (図8)。人工心臓弁や人工血管、人工関節などの埋入物 (インプラント) がある場合を除いて、いずれのSSIも術後30日以内を対象としている(Horan et al., 1992; Mangram et al., 1999)。

手術創分類と抗菌薬の選択

CDC ガイドライン(Mangram et al., 1999)では術前の状態により手術創を表2のように4段階で分けている。Class Iは清潔、Class IIは準清潔、Class IIIは汚染、Class IVは不潔・感染となっている。それぞれの分類で手術時の抗菌薬の取り扱いが分けられている。一般的に消化管や肝胆膵の手術はClass II (準清潔) に分類され、生理的にも生息する常在細菌により術中、一時的に汚染される可能性のある手術創と定義され、手術時には予防的な抗菌薬使用が推奨されている。また、Class III (汚染) の高SSIリスク症例やClass IV (不潔・感染) では、術野が菌で高度に汚染されるため治療的抗菌薬を使用することが推奨され、薬剤の選択や投与期間は症例ごとの状況を考えて対応することが必要である。選択される抗菌薬はSSIを引き起こす可能性があるもっとも共通した術中の病原菌に対して殺菌作用のあるものを用いるべきであるとされている(Anderson et al., 2014)。

予防的抗菌薬の目的

周術期の予防的抗菌薬の使用はSSIを減少させると報告されており、特に消化器手術においては多くの術式で抗菌薬投与によるSSI減少効果が証明されている(American Society of Health-System Pharmacists, 1999; Mangram et al., 1999)。これは、手術部位組織の無菌化を目的としているのではなく、術中汚染となる細菌量を宿主防御機構でコントロールできるレベルまでに下げるための補助的な

使用を目的としている。使用される予防的抗菌薬は原則として手術部位に存在する常在菌叢に抗菌活性があると考えられる薬剤を選択し、SSI の原因菌をターゲットとはしていない(Mangram et al., 1999)。また、遠隔部位に関しても対象とはしていない。

表 1 SSI を定義するための基準 (Mangram et al., 1999 から引用一部改変)

表層切開部 SSI
・術後 30 日以内に発生した感染。 ・切開部の皮膚あるいは皮下組織のみの感染。 ・以下のうち 1 つ以上あてはまるもの： 1. 検査での確認の有無にかかわらず、切開創からの膿性排液。 2. 表層切開部より無菌的に採取した液体あるいは組織からの細菌の分離。 3. 痛みまたは圧痛、局所的腫脹、発赤または熱感のような感染の兆候または症状が少なくとも 1 つあり、表層切開部が外科医によって故意に開放された場合。ただし切開部の培養陰性は除く。 4. 外科医または主治医が表層切開部 SSI と診断したもの。 SSI として以下の条件は除く： 1. 縫合部膿瘍（最小の炎症で縫合糸貫通部に限局した排液）。 2. 会陰切開術または新生児の割礼部位の感染。 3. 感染した熱傷。 4. 筋膜や筋層に広がる切開部 SSI。
深部切開部 SSI
・術後 30 日以内、あるいは埋入物（インプラント）*がある場合は術後 1 年以内に起こった感染で、その感染が手術に関連している場合。 ・切開部の深部軟部組織（例：筋膜や筋層）に感染が及ぶ。 ・以下のうち 1 つ以上あてはまるもの： 1. 手術部位の臓器/体腔部からではない、深部切開部からの膿性排液。 2. 発熱 (>38℃)、限局性疼痛または圧痛の少なくとも 1 つの兆候または症状を認めるときに深部切開部が自潰したり、あるいは外科によって故意に開放された場合。ただし、その部位の培養陰性は除く。 3. 深部切開部の膿瘍あるいはその他の感染の証拠が直接検査、再手術中、あるいは病理組織または放射線検査によって発見される場合。 4. 外科医または主治医が深部切開部 SSI と診断したもの。 注： 1. 表層と深部切開部の両方に感染がある場合は深部切開部 SSI として報告する。 2. 切開部を介してドレナージする臓器/体腔 SSI は深部切開部 SSI として報告する。
臓器/体腔 SSI
・術後 30 日以内、あるいは埋入物（インプラント）*がある場合は術後 1 年以内に起こった感染で、その感染が手術に関連している場合。 ・手術中に開放されたり、操作されたりした、切開部以外の解剖学的構造（例：臓器あるいは体腔）に及ぶ感染で、以下のうち 1 つ以上あてはまるもの： 1. 刺入創*を介して臓器/体腔へ留置されたドレーンから膿性排液。 2. 臓器/体腔内の無菌的に採取した液体あるいは組織からの細菌の分離。 3. 臓器/体腔の膿瘍あるいはその他の感染の証拠が直接検査、再手術中、あるいは病理組織または放射線検査によって発見される場合。 4. 外科医または主治医が臓器/体腔 SSI と診断したもの。 ※National Nosocomial Infection Surveillance の定義：術中に患者に永久的に埋め込まれるヒト由来ではない移植可能な異物（例：人工心臓弁、ヒト由来ではない血管移植片、機械的心臓または人工股関節）。 *刺入創周囲の感染は SSI ではない。その深さに応じて皮膚または軟部組織の感染症とみなす。

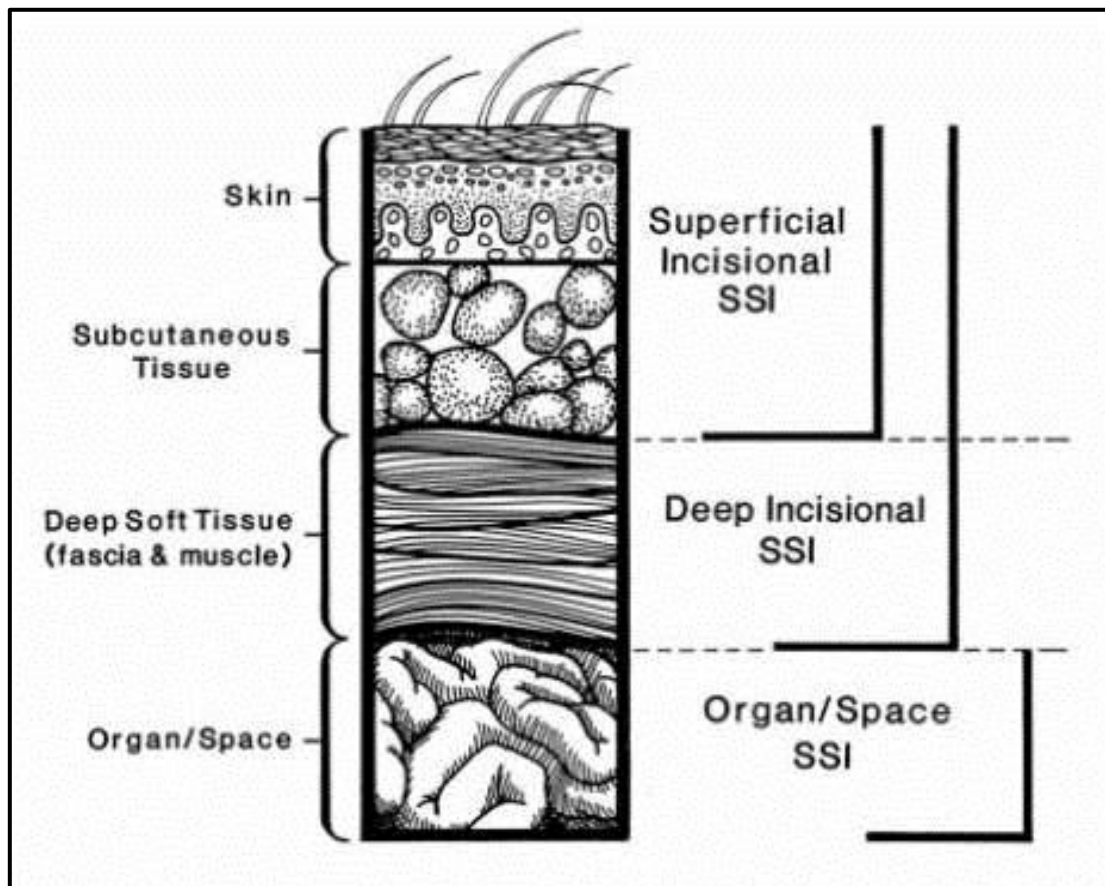


図 8 SSI の分類を示す腹壁の断面図 (Horan et al., 1992 より引用)

切開部 SSI は皮膚および皮下組織のみに感染が及ぶ表層切開部 SSI と筋膜や筋層のような深部軟部組織に感染が及ぶ深部切開部 SSI に分類される。臓器/体腔 SSI は、手術操作を加えた臓器やその周囲の体腔内に起こる感染である。

表 2 手術創分類 (Mangram et al., 1999 から引用一部改変)

Class I/ 清潔	1) 炎症のない非汚染手術創 2) 呼吸器、消化器、生殖器、尿路系に対する手術は含まれない 3) 一時的縫合創 4) 必要があれば閉鎖式ドレーンの挿入例 5) 非穿通性の鈍的外傷
Class II/ 準清潔	1) 呼吸器、消化器、生殖器、尿路系に対する手術 2) 異常な汚染を認めない場合 3) 感染がなく、清潔操作が守られている胆道系、虫垂、膣、口咽頭手術
Class III/ 汚染	1) 事故による新鮮な開放創 2) 清潔操作が守られていない場合 (開胸心マッサージなど) 3) 消化器系からの大量の内容物の漏出が生じた場合 4) 急性非化膿性炎症を伴う創
Class IV/ 不潔・感染	1) 壊死組織が残存した古い外傷 2) 臨床的に感染を伴う創 3) 内臓穿孔を伴う場合 4) 術後感染を起こす病原菌が術前より存在する場合

肝胆膵手術における SSI の現状

肝胆膵手術の術後合併症発生率は 30-60% であり (Cameron et al., 2006; Duffas et al., 2005; Limongelli et al., 2007; Regimbeau et al., 2015; 清水他, 2006)、近年、減少傾向ではあるが、消化管手術と比較すると依然としてその発生率は高いままで、改善の余地がある。Japan Healthcare Associated Infections Surveillance システムに基づいて行われた 1998 年 11 月から 2009 年 12 月までの本邦における SSI サーベイランス全国集計によると、消化管手術の SSI 発生率は食道手術 18.3%、胃手術 8.9%、小腸手術 16.4%、結腸手術 15.4%、直腸手術 19% であった (針原他, 2011)。一方、胆道再建を伴う肝切除術は、胆道再建なしの肝切除術と比較して SSI の発生頻度が高い (40-70% vs 約 10%) (Nagino et al., 2007; Nakahira et al., 2013; Nanashima et al., 2014; Sadamori et al., 2013; Sakata et al., 2009; Uchiyama et al., 2011)。いくつかの研究では術前の胆汁感染が術後の感染性合併症と関係しているとの報告もある (Sudo et al., 2007; Sugawara et al., 2013)。

北海道大学病院消化器外科 II では CDC ガイドラインの準清潔手術 (Class II) に基づき肝胆膵手術に関しては予防的抗菌薬として第 2 世代セファロスポリン

系薬物を選択し、投与してきた。2003 年 1 月から 2007 年 12 月までの過去 5 年間で術前胆汁外瘻を要した胆道再建手術症例 82 例の retrospective な解析では全 SSI 発生率は 57.3% (47/82 例)、創感染は 46.3% (38/82 例)、腹腔内感染は 39.0% (32/82 例) と予防的抗菌薬を適正に使用しているにもかかわらず、SSI 発生率は高かった。また術前胆汁培養の検出菌種が SSI で検出した菌と少なくとも 1 菌種以上での一致率は創感染 73.7% (28/38 例)、腹腔内感染 71.9% (23/32 例) と、いずれも術前胆汁培養で検出された菌と SSI でも検出される菌の多くは同一の菌種であった。さらに、周術期に使用した抗菌薬に感受性を持つ術前胆汁内の菌種に関しては、SSI で検出される割合は低かった。

胆道再建を伴う手術は管理された消化管に達する手術であり、胆道は基本的には常在菌が存在しないため、準清潔手術 (Class II) に分類される。しかし、術前に胆道ドレナージをすることにより術前や術中の胆汁培養陽性率が高くなることが報告されており、その原因として腸管内の菌が胆管内へ流入することが考えられている(Herzog et al., 2012; Herzog et al., 2009; Nomura et al., 1999)。それにより本来無菌である胆汁が菌で汚染され、胆道再建時に術野が汚染される可能性が高く、胆管空腸吻合術を汚染手術 (Class III) として扱う考え方も成立する。これまで本術式に関していずれの手術創分類が適正かの定まった見解はない。

既存のガイドラインにおいて肝胆膵手術は手術創分類の Class II とみなされ、予防的抗菌薬投与の対象である。しかし、教室での preliminary な検討からは術前胆道ドレナージ施行症例では手術直近の胆汁培養によって検出された菌を考慮して抗菌薬を選択することが有効である可能性が高い。また、同様な見解の報告が散見される(Cortes et al., 2006; Povoski et al., 1999; Sugawara et al., 2013; Ueno et al., 2005)が、いずれの報告も後ろ向き研究であり、randomized controlled trial (RCT) により証明されたものではない。

この仮説を証明するために、周術期に使用する抗菌薬に焦点を当て、胆道再建を伴う肝胆膵手術に対して術前胆汁培養の検出菌をターゲットとした治療的抗菌薬の投与が SSI の発症を抑制できるかを RCT により検討することとした。

本検討は術前胆道ドレナージを施行された胆道癌患者の術後の感染性合併症の発症を軽減する新たな周術期管理法の確立につながる可能性が高く、その意義は大きいと考えられた。

研究方法

試験デザイン

標準的なガイドラインに基づいて予防的な抗菌薬の使用と術前胆汁培養の検出菌をターゲットにした治療的な抗菌薬の使用を比較する open-label、単施設、無作為、並行群間試験である。

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た (008-0023)。またこの研究はヘルシンキ宣言の勧告に従い、2008年8月1日に UMIN 臨床試験登録システムに登録された (#00001278)。試験期間は2008年8月から2013年3月までであり、北海道大学病院消化器外科 II において実施した。

対象

以下の選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない場合を登録適格例とした。

・選択基準

1. 胆道再建を伴う肝胆膵手術を施行する予定の患者。原則として胆道再建を伴う肝切除術 (肝右葉切除術・肝左葉切除術・肝右三区域切除術、肝左三区域切除術)、PD、肝外胆管切除術、肝膵同時切除術 (hepatopancreaticoduodenectomy : HPD) の4つの術式を適応とした。
2. 術前に ENBD や PTBD、経皮経肝胆嚢ドレナージ (percutaneous transhepatic gallbladder drainage : PTGBD)、C-tube の外瘻が施行されており、術前に胆汁の採取が可能である患者。
3. 同意取得時において年齢が18歳以上の患者。

・除外基準

1. creatinine clearance (CCR) <10 ml/min、シスタチン C >5.0 mg/l、糸球体濾過量換算値 <10 ml/min の重度の腎機能障害を有する患者。
2. 抗菌薬の投与量を制限しなければならない重度の肝機能障害を有する患者。
3. 使用予定の抗菌薬にアレルギーの既往のある患者。
4. その他、試験責任者または試験分担者が被験者として不適当と判断した患者。

割り当て

試験の対象の基準を満たした患者にインフォームドコンセントを行い、術前に登録を行う。コンピュータで作成した無作為化リストに基づいて治療的抗菌薬を選択する群 (targeted group) と予防的な抗菌薬を使用する群 (standard group) の 2 群に 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化は独立した北海道臨床開発機構の中央登録センターによって調整され、術式別の層化ブロックランダム割り付け法を用いて行った。

介入

試験の対象者を各群に割り当てた後、術前に使用する抗菌薬を決定し、その抗菌薬を術中と術後 2 日目まで投与を行った。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菌薬を継続かあるいは別の抗菌薬に変更した。両群ともに試験の登録後に別の群へ移ることはなかった。試験中止基準は被験者が試験参加への辞退、試験参加後に参加基準不適格が判明した場合、または原疾患の進行により手術が中止となった場合とした。

胆汁の細菌培養

術前の胆汁培養結果は ENBD、PTBD、PTGBD、C-tube の外瘻チューブから術前 3 週間以内に採取した胆汁培養のうち手術直近の結果を採用した。手術中に胆汁による汚染の状態を確認するために胆管の吻合が行われる前に胆管の肝臓側断端からスワブを用いて胆汁培養を採取し、培養検査を行った。

抗菌薬の選択方法

Standard group では CDC ガイドラインの準清潔手術 (Class II) に準じて第 2 世代セフェムである cefmetazole (CMZ) を予防的に使用した。

Targeted group では CDC ガイドラインの汚染手術 (Class III) に準じて術前胆汁培養から検出された細菌をターゲットとして治療的抗菌薬を使用した。それぞれの患者の胆汁培養からの単独菌種、あるいは複数菌種に対して感受性のある抗菌薬を図 9 に示したフローチャートに従って選択した。

1) 単独菌種の場合

- a) 第 2 世代セフェム系やペニシリンに耐性をもつ多剤耐性のグラム陽性球菌、もしくは piperacillin (PIPC) に耐性をもつ *Enterococcus faecalis* を検出した場合は、vancomycin (VCM) と CMZ を併用した。また、PIPC に感受性のある *Enterococcus faecalis* を検出した場合は PIPC を使用した。
- b) *Pseudomonas aeruginosa* を検出した場合は、PIPC または

piperacillin/tazobactam (PIPC/TAZ) を感受性に基づいて第一に選択した。

- c) その他の細菌を検出した場合は、図 9 の Options の枠中にある抗菌薬の中から検出菌に感受性のある抗菌薬を番号①から順に優先的に抗菌薬を選択した。

2) 複数菌種の場合

- a) 第 2 世代セフェム系やペニシリンに耐性をもつ多剤耐性のグラム陽性球菌、または *Pseudomonas aeruginosa* を検出した場合、それぞれに対して VCM、または PIPC (PIPC/TAZ) を投与した。上記以外の細菌を検出し、VCM や PIPC (PIPC/TAZ) で感受性をカバーできていない場合はすべての細菌に感受性があるように図 9 の Options の枠中から抗菌薬を選択し追加した。
- b) 多剤耐性のグラム陽性球菌や *Pseudomonas aeruginosa* 以外の複数菌種を検出した場合、検出したすべての細菌に感受性があるように図 9 の Options の枠中から抗菌薬を選択した。抗菌薬は最大 3 種までの異なる薬剤を同時に選択可能とした。

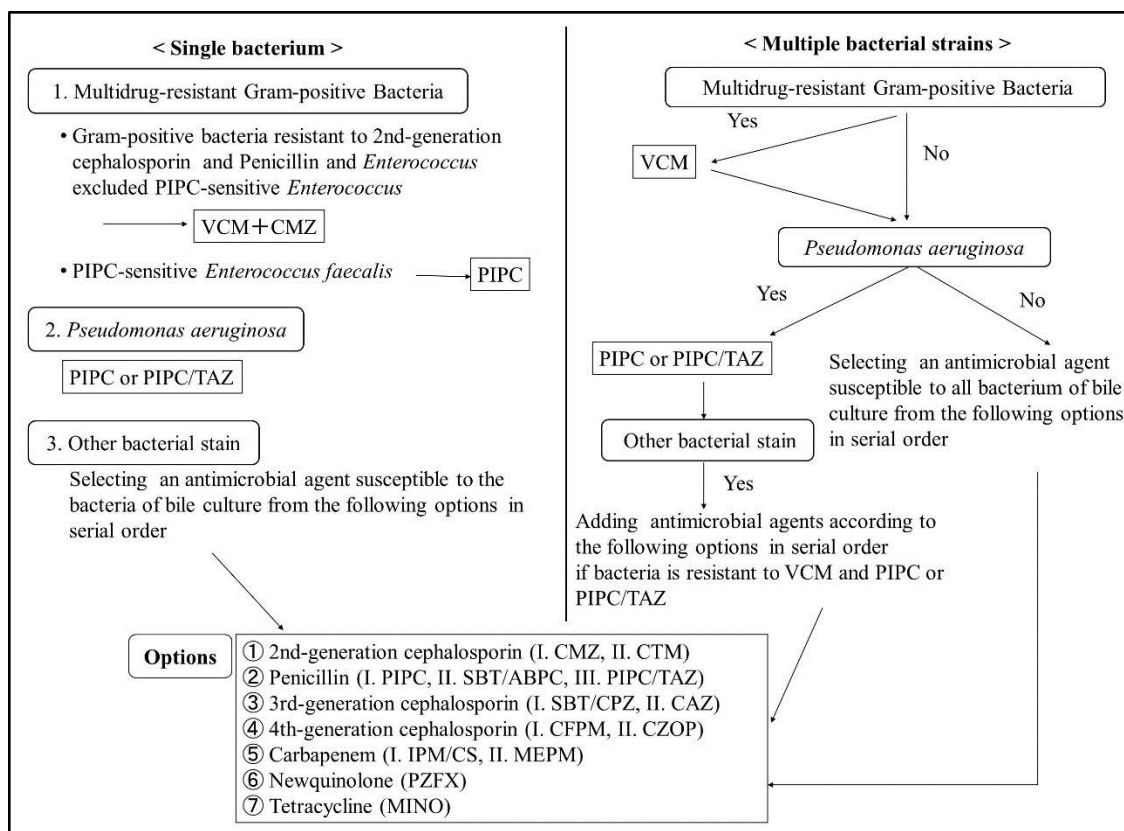


図9 Targeted group における抗菌薬の選択手順

個々の患者における術前胆汁培養からの単独菌種または複数菌種に対してすべての菌種に感受性があるように抗菌薬をフローチャートに従って選択した。多剤耐性グラム陽性菌が検出された場合、VCMを使用した。*Enterococcus faecalis* が検出され、PIPC に対して感受性である場合は PIPC を使用した。*Pseudomonas aeruginosa* が検出されたとき、PIPC または PIPC/TAZ を選択した。その他の細菌に関しては一覧から感受性のあるものを選択し、複数菌種が検出された場合、3 種までの異なる抗菌薬を同時に選択可能とした。

CAZ : ceftazidime、CFPM : cefepime、CMZ : cefmetazole、CTM : cefotiam、CZOP : cefozopran、IPM/CS : imipenem/cilastatin、MEPM : meropenem、MINO : minocycline、PIPC : piperacillin、PIPC/TAZ : piperacillin/tazobactam、PZFX : pazufloxacin、SBT/AMPC : sulbactam/ampicillin、SBT/CPZ : sulbactam/cefoperazone、VCM : vancomycin

抗菌薬の用量および投与間隔

1) 術中の抗菌薬の投与量・間隔 (CCR $\geq$ 50 ml/min での投与量と間隔)

両群において抗菌薬の用量および投与間隔を表3のように抗菌薬毎に定めた。抗菌薬の初期用量を皮膚切開までに投与し、血清および組織中の抗菌薬濃度が保たれるようにした。皮膚切開部が閉鎖されるまで血清および組織の両方における抗菌薬の治療レベルを維持するため、手術中も決められた投与間隔で抗菌薬を追加投与した。

表3 術中における抗菌薬の投与量と間隔(CCR $\geq$ 50ml/min)
(Gilbert et al., 2007; 青木, 2000)

①第2世代セファロスポリン系薬剤			
CMZ	1回 1g	3時間毎	4回まで
CTM	1回 1g	3時間毎	4回まで
②ペニシリン系薬剤			
PIPC	1回 2g	3時間毎	4回まで
SBT/ABPC	1回 3g	3時間毎	4回まで
PIPC/TAZ	1回 4.5g	3時間毎	4回まで
③第3世代セファロスポリン系薬剤			
SBT/CPZ	1回 1g	4時間毎	4回まで
CAZ	1回 1g	4時間毎	4回まで
④第4世代セファロスポリン系薬剤			
CZOP	1回 1g	4時間毎	4回まで
CFPM	1回 1g	4時間毎	4回まで
⑤カルバペネム系薬剤			
IPM/CS	1回 0.5g	3時間毎	4回まで
MEPM	1回 0.5g	3時間毎	4回まで
⑥ニューキノロン系薬剤			
PZFX	1回 500mg	12時間毎	2回まで(30分以上かけて投与)
⑦テトラサイクリン系薬剤			
MINO	初回 200mg	12時間毎に 100mg 投与	2回まで
⑧グリコペプチド系薬剤(Salminen et al., 1999; Thomas et al., 2007)			
VCM	1回 1g	12時間毎	2回まで(60分以上かけて投与)
(VCM の術中初回投与は手術室入室直前より投与開始する)			

2) 術後の抗菌薬の投与量・間隔 (CCR $\geq$ 50 ml/min での投与量と間隔)

1 回投与量は術中投与量と同等とする。投与間隔は表 1 の①～⑤は 1 日 3 回、⑥～⑧は 1 日 2 回とする。投与日数は全ての抗菌薬は術後 2 日目まで投与する。

3) 腎機能障害患者における抗菌薬の投与方法

腎機能障害を有する場合は、表 4 の投与方法に従って施行する。

表 4 腎機能障害患者における投与方法(10 $\leq$ CCR<50 ml/min)
(Gilbert et al., 2007; 青木, 2000)

	術中投与方法		術後投与方法	
CMZ	1 回 1g	6 時間毎	1 回 1g	1 日 2 回
CTM	1 回 1g	6 時間毎	1 回 1g	1 日 2 回
PIPC	1 回 2g	6 時間毎	1 回 2g	1 日 2 回
SBT/ABPC	1 回 3g	6 時間毎	1 回 3g	1 日 2 回
PIPC/TAZ	1 回 1.6g	4 時間毎	1 回 1.6g	1 日 3 回
SBT/CPZ	1 回 1g	6 時間毎	1 回 1g	1 日 2 回
CAZ	1 回 1g	6 時間毎	1 回 1g	1 日 2 回
CZOP	1 回 1g	6 時間毎	1 回 1g	1 日 2 回
CFPM	1 回 1g	6 時間毎	1 回 1g	1 日 2 回
IPM/CS	1 回 0.25g	4 時間毎	1 回 0.25g	1 日 3 回
MEPM	1 回 0.5g	6 時間毎	1 回 0.5g	1 日 2 回
PZFX	1 回 300mg	12 時間毎	1 回 300mg	1 日 2 回
MINO	初回 200mg	18 時間毎に 100mg 追加	1 回 100mg	18 時間毎
VCM	1 回 1g	24 時間毎	1 回 1g	1 日 1 回

手術手技

肝胆膵領域の悪性腫瘍に対する外科的手技は当教室で一貫して行われてきた胆道再建を伴う肝切除術、PD、肝外胆管切除術、HPD を行った(Hirano et al., 2007; Hirano et al., 2012; Kondo et al., 2004)。胆道再建はいずれの術式も空腸を用いて吻合を行った。すべての患者は血清総ビリルビン値が 2mg/dl 未満で、胆管炎などの感染症がない状態において手術が施行された。2011 年 6 月以前では、HPD を施行した術後合併症の発生リスクが高い患者に対してのみ、術後の経腸栄養用のチューブ空腸瘻を手術時に留置した。2011 年 6 月以降は他の手術術式に対しても全症例でチューブ空腸瘻を外科的に留置して術後に経腸栄養を使用した。

両群に共通した SSI の予防

両群で手術中に SSI を予防するための以下の 4 つの予防措置を実施した。

1. 創縁の保護：サージカルドレープを使用。
2. 術中手袋の交換：消化管吻合終了後に術者・助手・看護師全員が手袋を交換する。
3. 閉腹前腹腔内洗浄：温生理食塩水 3000ml で洗浄。
4. 皮下洗浄：筋膜縫合終了後に 50ml のシリンジと 18G 針を用いて、皮下を温生理食塩水 500ml で高圧洗浄した(syringe pressure irrigation)。

主要評価項目

主要評価項目は、術後 30 日以内の SSI の発生率とした。

さらに副次評価項目として以下の項目も検討した。a) 多剤耐性菌の検出率、b) 各手術手技の術後 30 日以内の SSI の発生率、c) 術後 30 日以内の他の感染性合併症の発生率。

サンプルサイズ

治療的抗菌薬の介入によって術前外瘻患者の肝胆膵手術における SSI の発生率が 60%から 35%に減少すると予測し、両側有意水準を 5%、検出率を 80%として各群 60 人の患者が必要とされると計算した。サンプルサイズの仮定は 2003 年から 2007 年の間に当科での肝胆膵手術の結果からの retrospective な解析に基づいている。

統計

データは主として中央値および範囲として記載した。Statflex® version 6.0 (Artech、Osaka、Japan) をすべての分析に使用した。カテゴリーデータにはカイ二乗検定またはフィッシャーの直接確率検定、連続データには Mann-Whitney U 検定を用いた。P<0.05 を有意とみなした。

各項目の定義

・ SIRS

(a) 体温 <36°C or >38°C、(b) 脈拍 >90 回/分、(c) 呼吸数 >20 回/分 or PaCO₂ <32mmHg、(d) WBC >12000/mm³ or <4000/mm³ or immature cell の検出の以上 4 項目のうち 2 つ以上を認める場合 SIRS と定義する。

・胆管炎

周術期胆管炎は、表 5 のごとく Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines に従って診断する(Wada et al., 2007)。

表 5 急性胆管炎の診断基準 (Wada et al., 2007 から引用)

A. 臨床状況や症状	1. 胆道疾患の既往 2. 発熱 and/or 悪寒 3. 黄疸 4. 腹痛 (右季肋部または上腹部)
B. 検査データ	5. 白血球数や CRP などの上昇 6. ALP、 γ -GTP、AST、ALT の上昇
C. 画像所見	7. 胆道拡張または狭窄、結石、ステント閉塞など
疑診 : A のうち 2 項目以上	
確診 : (1) Charcot の 3 徴 (2 + 3 + 4) (2) A のうち 2 項目以上 + B と C の両方をみたすもの	

・SSI

SSI は手術に関連した部位に発生する感染症で、創部 SSI と臓器/体腔 SSI に分けられ、術後 30 日以内に発症したものを対象とした。

1. 創部 SSI

創部より排膿を認めた場合、または創浸出液からの細菌が検出された場合とした。CDC ガイドラインでは、創部の SSI として表層切開部の SSI と深部切開部の SSI があるが、本研究においてはいずれの SSI も創部 SSI として定義した。

2. 臓器/体腔 SSI

臓器/体腔に創以外からの挿入したドレーンからの排膿を認めた場合、または臓器/体腔からの体液または組織から細菌が検出された場合とした。また、同部位の感染状態が血液検査や放射線検査などで間接的に証明された場合も対象とした。

さらに、主な臓器/体腔 SSI である膵液瘻、胆汁瘻、腹腔内膿瘍、肝膿瘍は以下の定義に従って診断した。以下の定義に当てはまらない臓器/体腔 SSI は「その他」に分類することとした。

A. 膵液瘻

International study group of postoperative pancreatic fistula (ISGPF) の診断基準では術後3日目以降に血清アミラーゼ正常値上限の3倍以上のアミラーゼ活性を示す膵周囲浸出液を認めるものを術後膵液瘻と定義している。さらに表6のように3段階の重症度分類が示されており、本研究ではGrade B以上をSSIとしての膵液瘻と定義した(Bassi et al., 2005)。

表 6 術後膵液瘻の重症度分類 (Bassi et al., 2005 から引用)

Grade	A	B	C
Clinical conditions	Well	Often well	Ill appearing/bad
Specific treatment	No	Yes/no	Yes
US/CT (if obtained)	Negative	Negative/positive	Positive
Persistent drainage (after 3 weeks)	No	Usually yes	Yes
Reoperation	No	No	Yes
Death related to POPF	No	No	Possibly yes
Signs of infections	No	Yes/no	Yes/no
Sepsis	No	No	Yes
Readmission	No	Yes/no	Yes/no

B. 胆汁瘻

以下の術後所見を 1 つ以上みたした場合と定義した。a) 創部またはドレーンから胆汁の漏出、b) 再手術または経皮的ドレナージの際に胆汁が腹腔内に貯留、c) 術後胆管造影検査による造影剤の腹腔内漏出。ドレーン排液や腹腔内の貯留した液体のビリルビン濃度の上昇により胆汁の漏出を確認した。

C. 腹腔内膿瘍

手術部位に留置した腹腔内ドレーンからの膿性排液がある場合、あるいは手術部位にドレナージが必要な感染を伴う液体貯留を CT や超音波検査などの画像検査で認める場合と定義した。

D. 肝膿瘍

CT や超音波検査などの画像検査で肝臓に感染を伴う液体貯留を認める場合、あるいは肝内の液体貯留をドレナージした際、膿性排液がみられる場合、または排液から細菌が検出される場合と定義した。

結果

①対象患者の内訳

対象患者の割り当て状況

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、膵頭癌 7 例を含む計 126 例の患者が登録された。各群 1 例ずつ手術を行わなかった患者を除外し、124 例の患者 (targeted group : 62 例、standard group : 62 例) を intention-to-treat 分析を用いて評価した。除外症例の詳細としては targeted group の 1 例は試験登録後に予定されている術式での残肝容量不足のため、手術を中止した。standard group の 1 例は試験登録後に術前画像検査にて遠隔転移が発見されたため手術を中止した。本研究の Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) のフローチャートを図 10 に示す。12 名 (9.7%) の患者は、術後 2 日目まで計画された抗菌薬の投与を完了しなかった。その内訳としては targeted group では、試験開腹手術 (3 例)、門脈血栓により再手術 (1 例)、術後出血 (2 例)、サンプル採取不十分 (1 例)、予定した抗菌薬と異なるものを投与 (1 例) の合計 8 症例を認めた。standard group では、試験開腹手術 (3 例)、術後出血 (1 例) の合計 4 症例であった。また、targeted group では、予定していた抗菌薬に対してアレルギーの既往があった症例 (1 例)、予定していた抗菌薬が試験途中から院内不採用となっていた症例 (1 例) で、計画された抗菌薬の投与を完了できなかった。

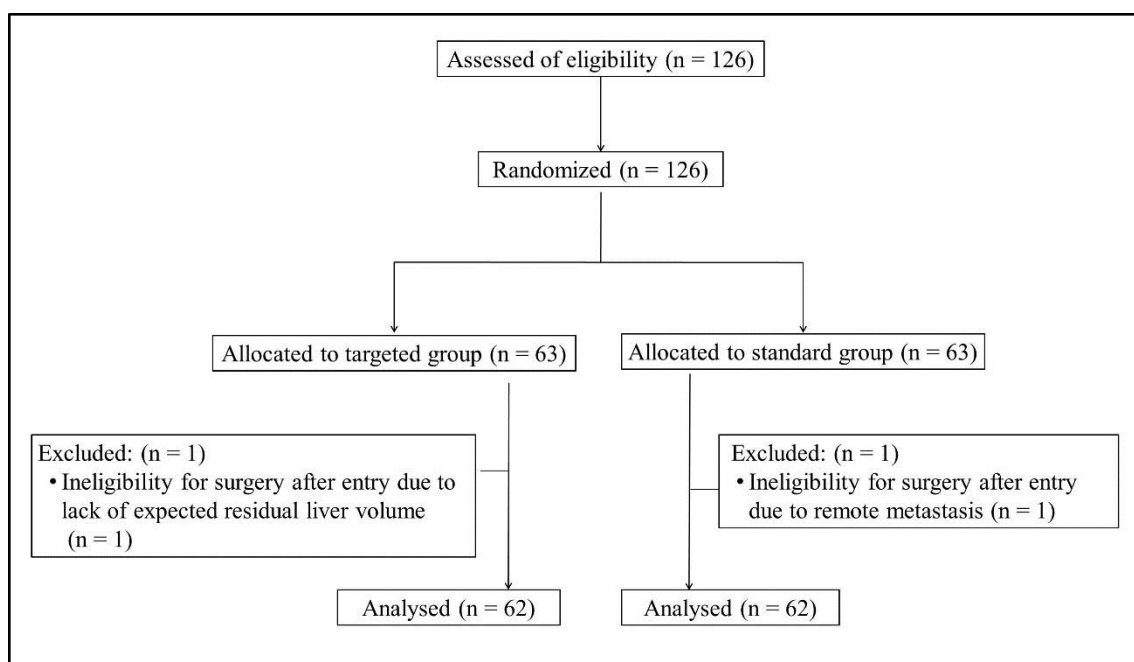


図 10 CONSORT のフローチャート

手術可能な肝膵胆道癌患者 (126 例) がこの臨床試験に登録され、周術期の抗菌薬投与に関して **targeted group** および **standard group** の 2 群に無作為に割り付けられた。手術を行わなかった患者を除外した後、124 例の患者 (**targeted group** : 62 例、**standard group** : 62 例) を **intention-to-treat** 分析で評価した。

対象患者の術前因子の特徴

無作為化後の患者の特徴を表 7 に示す。年齢や性別、対象疾患、術前外瘻方法など、ほとんどの項目で両群間に有意差はなかったが、**targeted group** で術前胆管炎の既往が多く、両群間で有意差がみられた ($P=0.012$)。術前胆管炎に対してはすべての患者で抗菌薬を使用し、閉塞性胆管炎であれば、胆道外瘻チューブを適宜追加・交換した。術前胆管炎に対しては最も頻繁に使用していた抗菌薬は SBT/CPZ (79.1%) で、胆管炎の治療期間の中央値は 6 日であった。**Targeted group** の 1 例を除く術前胆管炎を呈したすべての患者では胆管炎が治癒した後に手術を施行し、術前胆管炎に使用された抗菌薬とは異なるものを術中に使用した。

表 7 対象患者の特徴

	Targeted (n=62)	Standard (n=62)	P-value
Age (years)	70 (49-81)*	69 (53-83)*	0.626
Sex (male/female)	40/22	47/15	0.170
Body mass index (kg/m ²)	22.4 (16.8-28.7)*	21.6 (15.1-29.6)*	0.197
Diagnosis			
Extrahepatic bile duct cancer	39 (62.9%)	47 (75.8%)	0.119
Pancreatic cancer	5 (8.1%)	2 (3.2%)	0.220
Intrahepatic cholangiocarcinoma	7 (11.3%)	3 (4.8%)	0.162
Gallbladder cancer	9 (14.5%)	9 (14.5%)	1.000
Carcinoma of the ampulla of Vater	2 (3.2%)	1 (1.6%)	0.500
Smoking	25 (40.3%)	32 (51.6%)	0.207
MRSA on admission (nasal cavity or pharynx)	3 (4.8%)	4 (6.5%)	0.500
Steroid	0 (0)	1 (1.6%)	0.500
Comorbidity			
Diabetes mellitus	7 (11.3%)	11 (17.7%)	0.308
Cholangitis	40 (64.5%)	26 (41.9%)	<u>0.012</u>
Serum albumin level (g/dL)	3.7 (2.5-4.5)*	3.7 (2.9-4.6)*	0.761
Biliary drainage			
ENBD	49 (79.0%)	53 (85.5%)	0.347
PTBD	7 (11.3%)	8 (12.9%)	0.783
ENBD+PTBD	4 (6.5%)	1 (1.6%)	0.182
PTGBD	1 (1.6%)	0 (0)	0.500
C-tube	1 (1.6%)	0 (0)	0.500

* Median (range)

手術術式と術後結果

術式の種類や合併切除を含めた手術因子、手術時間、術中出血量は両群で有意な差はなかった。術中輸血を受けた患者が **targeted group** で有意に多かった ($P=0.042$)。また、死亡率は両群間で有意差はなかった ($P=0.340$) (表 8)。

表 8 手術術式および術後結果

	Targeted (n=62)	Standard (n=62)	P-value
Surgical procedure			
Hepatectomy with extrahepatic bile duct resection	24 (38.7%)	26 (41.9%)	0.714
Right hemi hepatectomy with caudal lobe resection	13 (21.0%)	13 (21.0%)	
Left hemi hepatectomy with caudal lobe resection	5 (8.1%)	9 (14.5%)	
Right trisectionectomy	3 (4.8%)	0 (0)	
Left trisectionectomy	3 (4.8%)	4 (6.5%)	
Pancreaticoduodenectomy	19 (30.6%)	19 (30.6%)	1.000
Extrahepatic bile duct resection	2 (3.2%)	4 (6.5%)	0.340
Hepatopancreaticoduodenectomy	9 (14.5%)	8 (12.9%)	0.794
Exploratory laparotomy	8 (12.9%)	5 (8.1%)	0.280
Concomitant vascular resection			
Portal vein resection	19 (30.6%)	21 (33.9%)	0.701
Hepatic artery resection	0	1 (1.6%)	0.500
Both portal vein and hepatic artery resection	3 (4.8%)	5 (8.1%)	0.359
Operation time (min)	635 (81-1127)*	603 (153-989)*	0.404
Operative blood loss (g)	1850 (20-21300)*	1490 (120-15970)*	0.166
Transfusion	29 (46.8%)	18 (29.0%)	<u>0.042</u>
Postoperative enteral nutrition	22 (35.5%)	22 (35.5%)	1.000
Mortality	4 (6.5%)	2 (3.2%)	0.340

*Median (range)

<小括①>

126 例の患者が臨床試験に登録され、手術を行わなかった 2 例を除外した 124 例の患者 (targeted group: 62 例、standard group: 62 例) が無作為に割り当てられ、intention-to-treat 分析を用いて評価した。術前因子として targeted group で術前胆管炎の既往が多かったが、両群ともに胆管炎が治癒した後に手術を施行した。また、targeted group で術中輸血を受けた患者が有意に多かった。

②術後感染性合併症の発生頻度

術後 30 日以内の感染性合併症の発生頻度

SSI の発生率は standard group と比較して targeted group で有意に低かった (43.5% vs 71.0%、 $P=0.002$)。臓器/体腔 SSI の発生率は targeted 群で有意に低く (33.9% vs 51.6%、 $P=0.046$)、また創部 SSI では有意差はなかったが、targeted group で発生率が低い傾向であった (25.8% vs 40.3%、 $P=0.086$)。臓器/体腔 SSI の原因となる合併症の中で有意差のある項目はなかったが、腹腔内膿瘍の発生率は、standard group より targeted group で低い傾向であった (8.1% vs 17.7%、 $P=0.090$)。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 (表 9)。

表 9 術後 30 日以内の感染性合併症

Values involve overlap of the items, and values in parentheses are percentages.

	Targeted (n=62)	Standard (n=62)	P-value
SSI	27 (43.5)	44 (71.0)	<u>0.002</u>
Superficial and deep incisional SSI	16 (25.8)	25 (40.3)	0.086
Organ / Space SSI	21 (33.9)	32 (51.6)	<u>0.046</u>
Pancreatic fistula	12 (19.4)	16 (25.8)	0.390
Biliary fistula	6 (9.7)	5 (8.1)	0.500
Intra-abdominal abscess	5 (8.1)	11 (17.7)	0.090
Hepatic abscess	1 (1.6)	1 (1.6)	0.752
Others	2 (3.2)	4 (6.5)	0.340
Other infectious complication	27 (43.5)	35 (56.5)	0.151
Cholangitis	16 (25.8)	23 (37.1)	0.176
Sepsis	2 (3.2)	2 (3.2)	0.691
Catheter-related bloodstream infection	9 (14.5)	4 (6.5)	0.120
Gastrointestinal infection	3 (4.8)	6 (9.7)	0.246
Respiratory tract infection	2 (3.2)	4 (6.5)	0.340
Urinary tract infection	0 (0)	3 (4.8)	0.122
Others	3 (4.8)	1 (1.6)	0.310

術式別の感染性合併症の発生頻度

両群での術式別の感染性合併症の発生率を表 10 に示す。肝切除術を受けた患者では standard group と比較して targeted group で SSI の発生率が有意に低く ($P=0.025$)、特に創部 SSI の発生率が有意に低かった ($P=0.047$)。PD を受けた患者でも standard group と比較して targeted group で SSI の発生率が有意に低く ($P=0.001$)、特に臓器/体腔 SSI の発生率が有意に低かった ($P=0.011$)。肝外胆管切除術及び HPD を受けた患者では両群間で SSI の発生率に有意な差は認めなかった。また、SSI 以外の感染性合併症はいずれの術式でも両群間で有意差はなかった。

表 10 術式別感染性合併症

Values involve overlap of the items, and values in parentheses are percentages.

	Targeted (n=62)	Standard (n=62)	P-value
SSI			
Hepatectomy with extrahepatic bile duct resection			
SSI	10 / 24 (41.7)	19 / 26 (73.1)	<u>0.025</u>
incisional SSI	4 / 24 (16.7)	11 / 26 (42.3)	<u>0.047</u>
organ/space SSI	7 / 24 (29.2)	12 / 26 (46.2)	0.216
Pancreaticoduodenectomy			
SSI	7 / 19 (36.8)	17 / 19 (89.5)	<u>0.001</u>
incisional SSI	5 / 19 (26.3)	6 / 19 (31.6)	0.500
organ/space SSI	6 / 19 (31.6)	14 / 19 (73.7)	<u>0.011</u>
Extrahepatic bile duct resection			
SSI	0 / 2 (0)	1 / 4 (25.0)	0.714
incisional SSI	0 / 2 (0)	1 / 4 (25.0)	0.714
organ/space SSI	0 / 2 (0)	1 / 4 (25.0)	0.714
Hepatopancreaticoduodenectomy			
SSI	7 / 9 (77.8)	7 / 8 (87.5)	0.547
incisional SSI	5 / 9 (55.6)	6 / 8 (75.0)	0.373
organ/space SSI	6 / 9 (66.7)	4 / 8 (50.0)	0.419
Exploratory laparotomy			
SSI	2 / 8 (25.0)	0 / 5 (0)	0.359
incisional SSI	2 / 8 (25.0)	0 / 5 (0)	0.359
organ/space SSI	0 / 8 (0)	0 / 5 (0)	1.000
Other infectious complication			
Hepatectomy with extrahepatic bile duct resection	8 / 24 (33.3)	15 / 26 (57.7)	0.455
Pancreaticoduodenectomy	14 / 19 (73.7)	11 / 19 (57.9)	0.480
Extrahepatic bile duct resection	0 / 2 (0)	4 / 4 (100)	0.100
Hepatopancreaticoduodenectomy	4 / 9 (44.4)	4 / 8 (50.0)	0.378
Exploratory laparotomy	2 / 8 (25.0)	2 / 5 (40.0)	0.511

<小括②>

Targeted group で術後 30 日以内の SSI 発生率が standard group と比べ有意に低かった。特に臓器/体腔 SSI で顕著であった。術式別では胆道再建を伴う肝切除および PD において SSI 発生率が targeted group で有意に低かった。また、SSI 以外の感染性合併症はいずれの術式でも両群間で有意差はなかった。したがって、術前胆汁培養の結果による周術期の治療的抗菌薬の介入が SSI の発生を抑制すると考えられた。

③周術期胆汁培養および SSI からの検出菌

周術期の胆汁培養の評価

周術期の胆汁および SSI 部位から分離された細菌の分布を表 11 に示す。術前胆汁中から細菌を検出したのは、targeted group では 55 例 (88.7%)、standard group では 54 例 (87.1%)であった (表 11-1)。また、術前胆汁培養における単独菌種と複数菌種を検出した割合は、targeted group でそれぞれ 24 例 (43.6%)、31 例 (56.4%)、standard group でそれぞれ 18 例 (33.3%)、36 例 (66.7%) であった (表 11-1)。両群ともに *Enterococcus* 属 (*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*) が術前胆汁培養から最も多く検出され(targeted group : 25 例、standard group : 24 例)、ついで *Enterobacter cloacae* (targeted group : 7 例、standard group : 11 例)、*Acinetobacter species* (targeted group : 10 例、standard group : 6 例)、*Klebsiella oxytoca* (targeted group : 7 例、standard group : 5 例)、*Pseudomonas aeruginosa* (targeted group : 4 例、standard group : 6 例) であった (表 11-2)。術前胆汁培養からの多剤耐性菌の検出に関しては methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) (targeted group : 1 例、standard group : 1 例)、methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) (targeted group : 2 例、standard group : 3 例)ともに両群で有意差はなかった (表 11-2)。

術中の胆汁から細菌を検出したのは、targeted group では 20 例 (32.3%)、standard group では 31 例 (50.0%) と targeted group で有意に細菌の検出率が低かった ($P=0.045$)(表 11-1)。その中でも術中胆汁培養における *Enterococcus* 属の検出率は、standard group と比較して targeted group では著しく減少していた (targeted group 8/62 例、standard group 21/62 例、 $P=0.005$) (表 11-2)。

表 11-1 周術期の胆汁や SSI からの細菌の検出率

	Preoperative bile juice		Intraoperative bile juice		Postoperative infection site	
	Targeted (n=62)	Standard (n=62)	Targeted (n=62)	Standard (n=62)	Targeted (n=27)	Standard (n=44)
Overall pathogens	55 (88.7%)	54 (87.1%)	20 (32.3%)	31 (50.0%)	25 (92.6%)	41 (93.2%)
Single bacterial stain/ Multiple bacterial strains	24 (43.6%)/ 31 (56.4%)	18 (33.3%)/ 36 (66.7%)	13 (65.0%)/ 7 (35.0%)	21 (67.7%)/ 10 (32.3%)	8 (32.0%)/ 17 (68.0%)	13 (31.7%)/ 28 (68.3%)

表 11-2 術前・術中胆汁から同定された病原菌

Values involve overlap of the items, and values in parentheses are percentages.

	Preoperative bile juice		Intraoperative bile juice	
	Targeted (n=62)	Standard (n=62)	Targeted (n=62)	Standard (n=62)
Gram-negative bacilli				
<i>Acinetobacter species</i>	10 (16.1)	6 (9.7)	1 (1.6)	0
<i>Aeromonas species</i>	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	0	0
<i>Citrobacter freundii</i>	4 (6.5)	5 (8.1)	1 (1.6)	2 (3.2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (1.6)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
<i>Enterobacter cloacae</i>	7 (11.3)	11 (17.7)	3 (4.8)	5 (8.1)
<i>Escherichia coli</i>	4 (6.5)	1 (1.6)	2 (3.2)	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	7 (11.3)	5 (8.1)	2 (3.2)	4 (6.5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (4.8)	7 (11.3)	0	1 (1.6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (6.5)	6 (9.7)	1 (1.6)	1 (1.6)
<i>Serratia marcescens</i>	5 (8.1)	0	1 (1.6)	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	6 (9.7)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
Gram-positive cocci				
<i>Enterococcus faecalis</i>	16 (25.8)	18 (29.0)	4 (6.5)	16 (25.8)
<i>Enterococcus faecium</i>	9 (14.5)	6 (9.7)	4 (6.5)	5 (8.1)
MRSA	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
MRSE	2 (3.2)	5 (8.1)	0	1 (1.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (3.2)	5 (8.1)	1 (1.6)	1 (1.6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (1.6)	3 (4.8)	0	1 (1.6)
Fungi				
<i>Candida albicans</i>	5 (8.1)	3 (4.8)	1 (1.6)	2 (3.2)
<i>Candida parapsilosis</i>	2 (3.2)	0	0	0
<i>Candida tropicalis</i>	1 (1.6)	1 (1.6)	0	1 (1.6)
Others	20 (32.3)	18 (29.0)	6 (9.7)	4 (6.5)

SSI からの検出菌の評価

SSI 部位からは両群ともに *Enterococcus* 属が最も多く検出された (targeted group : 14 例、standard group : 32 例)。両群ともに類似した菌種が原因菌となっていたが、*Enterococcus faecalis* は standard group で著明に多かった (targeted group : 7 例、standard group : 22 例、 $P=0.039$) (図 11)。

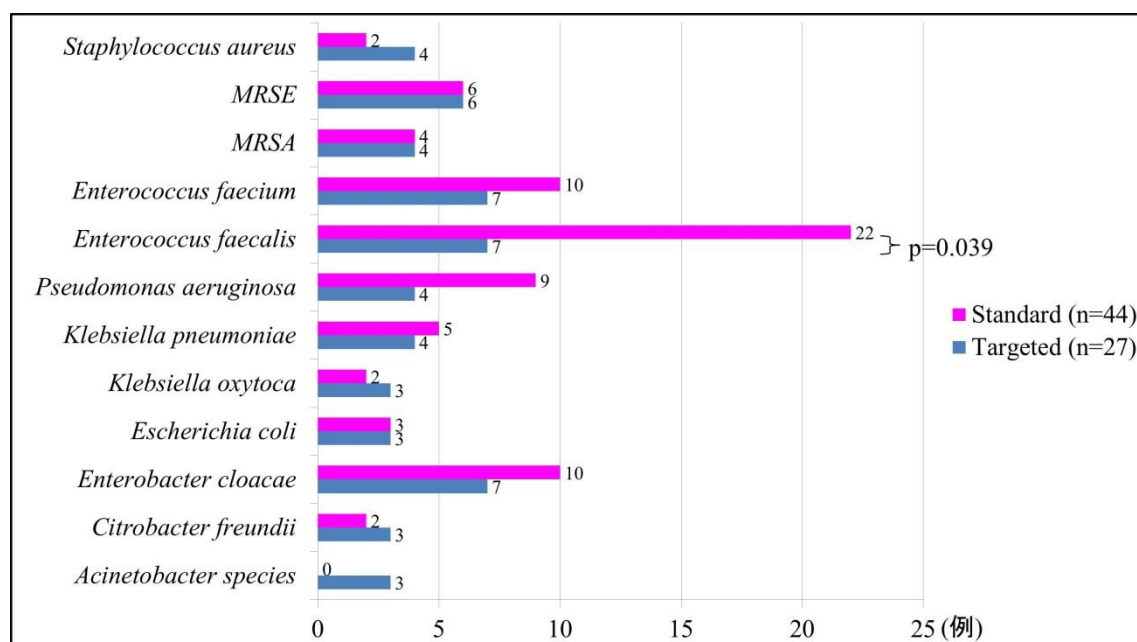


図 11 SSI からの検出菌 (抜粋)

SSI からの *Enterococcus faecalis* の検出率は targeted group (7 例)と比較して standard group (22 例) で有意に多かった ($P=0.039$)。

<小括③>

術前胆汁培養からの細菌の検出率は両群間で有意な差はなかった。術前胆汁培養からの検出菌で最も多かったのは *Enterococcus* 属であった。また、術中胆汁中からの細菌の検出率は、targeted group で有意に低かった。その中でも術中胆汁培養における *Enterococcus* 属の検出率は、targeted group では著しく減少していた。さらに SSI の原因菌として *Enterococcus faecalis* が standard group で著明に多かった。

④術前胆汁培養と SSI からの検出菌との関係

術前胆汁培養と SSI の原因菌種との一致率

術前胆汁培養の検出菌と SSI の原因菌との部分的な一致率は targeted group で 22.2% (6/27 例)、standard group で 50.0% (22/44 例) と targeted group で有意に低かった ($P=0.018$)。さらに、創部 SSI での部分一致率は targeted group で 6.3% (1/16 例)、standard group で 36.0% (9/25 例) と、同様に targeted group で有意に一致率は低かった ($P=0.032$)。体腔/臓器 SSI では有意差はなかったが、targeted group で一致率が低い傾向であった (表 12)。Targeted group では術前胆汁培養で検出した菌による SSI は少なく、治療的抗菌薬を投与することで、その菌種による SSI が制御できた可能性が示唆された。

表 12 術前胆汁培養検出菌種と SSI の検出菌種の一一致率

		Targeted	Standard	P-value
SSI	完全一致	1 / 27 (3.7%)	1 / 44 (2.3%)	0.619
	部分一致	6 / 27 (22.2%)	22 / 44 (50.0%)	<u>0.018</u>
創部 SSI	完全一致	0 / 16	3 / 25 (12.0%)	0.216
	部分一致	1 / 16 (6.3%)	9 / 25 (36.0%)	<u>0.032</u>
臓器/体腔 SSI	完全一致	1 / 21 (4.8%)	0 / 32	0.396
	部分一致	5 / 21 (23.8%)	12 / 32 (37.5%)	0.230

Enterococcus 属と SSI との関係

術前胆汁培養や SSI の原因菌として最も多く検出した *Enterococcus* 属に関して検討した。Standard group で使用された予防的抗菌薬の CMZ は *Enterococcus* 属に感受性がないのに対して、targeted group における治療的抗菌薬は薬剤選択基準に則り、*Enterococcus* 属にも感受性のあるものを使用した。術前胆汁培養に *Enterococcus* 属が検出した例では、standard group において *Enterococcus* 属を原因菌とする SSI が多く、*Enterococcus faecalis* (targeted group : 12.5%、standard group : 77.8%、 $P<0.001$) と *Enterococcus faecium* (targeted group : 11.1%、standard group : 66.7%、 $P=0.047$) とともに standard group で一致率が有意に高かった (表 13)。したがって、治療的抗菌薬は *Enterococcus* 属による SSI の発症を抑制するのに有効であったことが示唆された。

表 13 術前胆汁培養で *Enterococcus* 属を検出した場合の SSI との一致率

	Targeted	Standard	P-value
<i>Enterococcus faecalis</i>	2/16 (12.5%)	14/18 (77.8%)	<u><0.001</u>
<i>Enterococcus faecium</i>	1/9 (11.1%)	4/6 (66.7%)	<u>0.047</u>

<小括④>

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。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 で有意に高率であった。以上から、予防的抗菌薬の CMZ は *Enterococcus* 属に感受性がないため、治療的抗菌薬の効果により *Enterococcus* 属を原因とする SSI の発症が抑えられたと考えられた。

⑤多剤耐性菌

周術期の多剤耐性菌の発生頻度

術前術後ともに MRSA や MRSE のような多剤耐性菌の検出率は両群間で有意差はなかった (表 14)。また、multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDRP) は両群ともに術前胆汁培養からの検出はなかったが、targeted group で術後肺炎をきたした症例 1 例の喀痰から検出した。

表 14 多剤耐性菌の検出頻度

		Targeted	Standard	P-value
MRSA	術前胆汁	1/62 (1.6%)	1/62 (1.6%)	0.752
	SSI	4/27 (14.8%)	6/44 (13.6%)	0.576
MRSE	術前胆汁	2/62 (3.2%)	5/62 (8.1%)	0.220
	SSI	6/27 (22.2%)	6/44 (13.6%)	0.268

<小括⑤>

両群間で多剤耐性菌の検出率に差はなく、周術期に治療的抗菌薬を使用しても耐性菌の発生が増加することはなかった。

考察

①治療的抗菌薬の介入と SSI の発生率

本研究における RCT の結果、術前胆汁培養による周術期の治療的抗菌薬の介入により SSI の発生率を減らすことが示唆された ($P=0.002$)。特に臓器/体腔 SSI において targeted group で有意に発生率が低かった ($P=0.046$)。胆道再建を伴う肝胆膵領域の手術は他の消化器外科手術と比較して術後合併症の発生率が高いことで知られている。胆道癌や胆管を閉塞させる膵頭部癌では術前に閉塞性黄疸を発症することが多く、減黄処置として胆道ドレナージを要し、それによって胆汁中に菌が混入しやすい状態となる。この無菌ではない胆汁が手術中に腹腔内へ曝露されることが SSI と関係すると考えられていた(Sudo et al., 2007; Sugawara et al., 2013)。また、術前胆汁培養から検出した菌と SSI の原因菌の一致率が高く (30-88%)、術前の胆汁に含まれる菌種に感受性のある抗菌薬を使用することで SSI の発生率を低下することができるという報告が散見されるが、いずれも retrospective study であった(Cortes et al., 2006; Povoski et al., 1999; Sugawara et al., 2013; Ueno et al., 2005)。

副次評価項目の 1 つである術式別の SSI 発生率では、胆道再建を伴う肝切除術 (10/24 例 vs. 19/26 例、 $P=0.025$) と PD (7/19 例 vs. 17/19 例、 $P=0.001$) において targeted group の方が有意に低かった。PD においても周術期の治療的抗菌薬の使用が SSI を低下させ、SSI の制御につながることを支持する報告がある(Cortes et al., 2006; Kitahata et al., 2014; K. Kondo et al., 2013; Povoski et al., 1999; Sakata et al., 2009; Sudo et al., 2007; Sugawara et al., 2013)。また、肝外胆管切除を伴う肝切除術においても術前胆道感染は術後感染と関連していると報告されている(Sugawara et al., 2013)。その一因として、肝胆膵領域の手術では胆管空腸吻合を行う際に胆管が開放露出するため、胆管空腸吻合が完了するまで術野が胆汁で汚染されることが多い。したがって、細菌が混入している胆汁の腹腔内曝露が術後感染性合併症に直接的に関係している可能性がある。術前胆汁培養による治療的抗菌薬の使用という今回提唱した治療戦略は有用であり、胆道再建を伴う肝胆膵領域の手術において手術野の感染を防ぐことができることを示唆している。

しかし、HPD 後の SSI の発生率は、両群ともに有意差はなく (targeted group : 7/9 例および standard group : 7/8 例、 $P=0.547$)、治療的抗菌薬の使用にもかかわらず期待したような結果は得られなかった。HPD は消化器外科手術の中でも高度侵襲の手術のため、胆汁漏や膵液瘻などの回避困難な合併症の発生率がきわめて高く、それらに伴う感染症の発生により SSI は高率となると考えられる。このような結果は、HPD のような高度侵襲な外科手術において、治療的抗菌薬自

体の効果が限定されていることをも示唆している。

②胆汁培養の検出菌と SSI の原因菌

本研究では、手術前の胆汁から分離された細菌の大部分は、*Enterococcus* 属、*Klebsiella* 属、*Enterobacter* 属、および *Acinetobacter* 属であり (表 7)、これはこれまでの報告とよく一致したものであった(Dervisoglou et al., 2006; Povoski et al., 1999)。術前胆汁培養と SSI の原因菌種の部分一致率は targeted group 22.2% (6/27 例) に対し、standard group 50.0% (22/44 例)であり、targeted group において有意に低い結果であった ($P=0.018$)。したがって、targeted group では術前胆汁培養から検出された菌が SSI の原因となることは比較的少なく、治療的抗菌薬の使用で術前の検出菌が制御された可能性が示唆された。

術前胆汁培養及び SSI から細菌の検出率は、*Enterococcus* 属が両群ともに高かったため、胆道再建を伴う肝胆膵手術における SSI の原因菌種として *Enterococcus* 属に焦点を当てて検討した。術前胆汁培養から比較的多く検出された *Klebsiella* 属 (*Klebsiella oxytoca*、*Klebsiella pneumoniae*)、*Enterobacter* 属 (*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*)、および *Acinetobacter* 属はガイドラインで推奨される予防的抗菌薬であるセフェム系抗菌薬に感受性があるため、予防的抗菌薬で十分カバーできることが多い。しかしながら、術前の胆汁培養において最も頻繁に検出された *Enterococcus* 属は、SSI の原因菌とは考えられておらず、消化器手術においてガイドラインで推奨されている周術期の予防的抗菌薬も *Enterococcus* 属は想定されていない。したがって *Enterococcus* 属が術前胆汁から検出された場合、*Enterococcus* 属を標的とする抗菌薬の投与が必要かどうかに関し、一定の見解は得られていない。実際のところ、SSI から検出された細菌が単にコロニー形成しただけなのか、または感染を引き起こす原因菌になるのかを証明することは困難である。しかし、Barie ら(Barie et al., 1990)は易感染性状態となる外科手術後患者において *Enterococcus* 属が病原菌になり、感染を引き起こす可能性が高いと報告している。今回の研究では、単独菌種が原因で SSI を発生した例は約 40%あり、そのうち 30-60%は *Enterococcus* 属が単独で原因菌となっていた。単独菌種が原因の臓器/体腔 SSI の患者のほとんどは、ドレナージの継続や抗菌薬を投与する必要があったため、*Enterococcus* 属単独で SSI の原因となる可能性があると考えられる。

周術期における治療的抗菌薬の利点は、targeted group と standard group との間で *Enterococcus* 属の術中検出率の有意差によっても確認された (targeted group 8/62 例、standard group 21/62 例、 $P=0.005$)。さらに、術前胆汁培養で *Enterococcus* 属を検出した場合、standard group では SSI から *Enterococcus* 属を検出すること

が多く、術前胆汁培養からの検出菌が高率に SSI の原因となっていた。これらのデータからも術前胆汁中に検出された細菌に対する治療的抗菌薬の使用が胆汁中の細菌を制御することにより SSI を減少させた可能性を示唆している。さらに、従来、予防的抗菌薬の標的とはなっていなかった *Enterococcus* 属も SSI の原因菌に十分なり得ると考えられることから、*Enterococcus* 属をカバーするような抗菌薬の選択が、SSI の発生率減少につながる可能性があると考えられた。

③多剤耐性菌について

多剤耐性細菌の出現は、抗菌薬治療において大きな問題となる。本研究では多剤耐性菌の検出率において、両群間に有意差は認められなかった。広域スペクトラムをカバーするように複数の強力な抗菌薬を使用すれば、想定される菌種を制御することは容易かもしれないが、多剤耐性菌を発生させないためにも盲目的に強力な抗菌薬を安易に使用することは避けなければならない。ガイドラインでは VCM の周術期の予防的使用は推奨されていないが、心臓血管外科、整形外科または臓器移植手術では、glycopeptide 系抗菌薬である VCM の予防的使用は、glycopeptide-resistance pathogens の出現を増加させないことがいくつか報告されている(Kachroo et al., 2006; Merrer et al., 2006; Pfundstein et al., 1999)。本研究において、targeted group で 2 つ以上の異なる抗菌薬を投与した 9 例中 8 例 (88.9%) で VCM が使用された。中でも 4 例 (50%) は *Enterococcus faecium* をカバーする目的で使用した。本研究のように感受性を考慮して抗菌薬を適切に選択すれば、周術期の複数の治療的抗菌薬の併用は多剤耐性菌の発生増加に寄与しないと考えられた。

また、抗菌薬の投与期間も多剤耐性菌の発生を防ぐのに考慮する必要があり、いかに短い期間の投与で SSI の発生率を減少させることができるかが重要である。Targeted group の SSI 発生率が依然として高いため、抗菌薬の投与期間が 2 日間では適切であるどうかは不明である。しかし、手術後 1 週間以内の追加の抗菌薬の使用は、targeted group と standard group (25/62 例 vs. 29/62 例、 $p=0.469$) で有意な差はなかった。Sugawara ら(Sugawara et al., 2018)は、無作為化比較試験で肝外胆管切除を伴う肝切除術に 2 日間の予防的抗菌薬投与が適切であったと報告している。本研究でも両群ともに手術後に追加の抗菌薬を再投与された患者は半数以下であったため、周術期抗菌薬を 2 日間投与することは許容されると考えられる。本研究の結果から、VCM を含む治療的抗菌薬は、検出菌に対する感受性や投与期間を考慮し使用すれば、多剤耐性菌の発生率増加につながることはなかった。

④周術期治療的抗菌薬の今後について

本研究の治療的抗菌薬を実践するには術前胆汁外瘻にて胆汁採取を行えることが必須である。Kawakami ら(Kawakami et al., 2011)の報告では肝門部胆管癌の減黄処置について比較検討している。すなわち PTBD は血管への穿刺や腹膜播種の重篤な合併症が問題となり、一方 EBS はステント閉塞による胆管炎の再燃が指摘されていることから、ENBD による減黄処置が推奨されている。一方で、PD を施行する症例において術前胆道感染のない閉塞性黄疸は術後合併症とほとんど関連がないと報告されているため(Hatfield et al., 1982; Sewnath et al., 2001; van der Gaag et al., 2009; Ueno et al., 2005)、術前に胆汁培養を行う機会は以前と比べて減少しているのが現状である。また、胆道ドレナージが行われたとしても内瘻チューブの留置が主流となっており、ERCP の検査施行時にしか胆汁を採取する機会がなくなり、検査を施行する消化器内科医の協力も必要となってくる。さらに、ERCP の検査時に採取した胆汁培養が胆道ドレナージチューブを留置した後の胆汁培養と一致するものかは検証されていない。本研究のストラテジーは、術前に胆道外瘻チューブが留置されていない患者に対して適応できない。

本邦において 2016 年に改訂された術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドラインでは、肝胆膵手術において術前胆汁ドレナージ症例では直近の胆汁培養によって検出された菌を考慮して抗菌薬を選択するように推奨されている(術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会, 2016)。しかし、その推奨グレード・エビデンスレベルは C1-III (科学的根拠はないが、行うように勧められる、専門家の意見による証拠) と低く、まだ十分なエビデンスが証明されていない。また、既存の胆道癌診療ガイドラインでも、胆汁監視培養を施行することにより、周術期における予防的抗菌薬および術後感染に対する治療的抗菌薬を適切に選択することが可能になると記載されているが、エビデンスレベルは C にとどまっている(肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドライン作成委員会, 2014)。本研究は大規模な臨床試験ではないが、逆に周術期管理や手術内容に施設間格差が大きい領域においては、本研究は単一施設で同一の管理法、手術手技を行った患者を対象にした前向き試験であり、エビデンスを構築していく上で価値ある臨床研究と考えられる。

本研究の対象には高度進行の胆管癌や膵癌が多く含まれ、術前の画像検査では認識困難な切除不能因子、または遠隔転移が術中に判明したことから、両群合わせて 13 例と予想以上に多くの患者が試験開腹術に変更になったことは本研究の限界と考えている。さらに症例によっては高度侵襲的な手術に起因する重度の合併症のため、プロトコールから逸脱することがあったことも研究の限界のもう一つの要因であった。

総括および結論

- ・胆道再建を伴う肝胆膵手術において術前胆汁培養の検出菌を標的とした周術期の治療的抗菌薬の使用は SSI の発生率を減少させることを証明できた。
- ・治療的抗菌薬の使用により、胆道再建を伴う肝切除および膵頭十二指腸切除術では SSI の発生率を減少させることができた。
- ・周術期の治療的抗菌薬の使用により、多剤耐性菌の発生率の増加は認めなかった。
- ・術前に胆道外瘻チューブがなく、胆汁を採取できないような症例に対して、周術期の適切な抗菌薬の選択に関する有用性の証明やストラテジーの構築が今後の課題である。

謝辞

稿を終えるにあたり、本研究の機会をお与え頂き、全般にわたり直接御指導・御鞭撻を賜りました、北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野Ⅱ前教授 故近藤 哲先生、現教授 平野 聡先生、同助教 田中 公貴先生に深く感謝申し上げます。

また、本研究の遂行、学位論文の作成にあたり、様々な点で御助言や御協力を頂きました北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野Ⅱ教室員一同、および事務職員、さらに北海道大学病院感染制御部の皆様に厚く御礼を申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

American Society of Health-System Pharmacists. (1999). ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Am. J. Health Syst. Pharm.*, 56, 1839-1888.

Anderson, D.J., Podgorny, K., Berríos-Torres, S.I., Bratzler, D.W., Dellinger, E.P., Greene, L., Nyquist, A.C., Saiman, L., Yokoe, D.S., Maragakis, L.L. et al. (2014). Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 35 Suppl 2, S66-88.

Barie, P. S., Christou, N. V., Dellinger, E. P., Rout, W. R., Stone, H. H., Waymack, J. P. (1990). Pathogenicity of the enterococcus in surgical infections. *Ann. Surg.*, 212, 155-159.

Bassi, C., Dervenis, C., Butturini, G., Fingerhut, A., Yeo, C., Izbicki, J., Neoptolemos, J., Sarr, M., Traverso, W., Buchler, M. (2005). Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery*, 138, 8-13.

Cameron, J. L., Riall, T. S., Coleman, J., Belcher, K. A. (2006). One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies. *Ann. Surg.*, 244, 10-15.

Cortes, A., Sauvanet, A., Bert, F., Janny, S., Sockeel, P., Kianmanesh, R., Ponsot, P., Ruszniewski, P., Belghiti, J. (2006). Effect of bile contamination on immediate outcomes after pancreaticoduodenectomy for tumor. *J. Am. Coll. Surg.*, 202, 93-99.

Dervisoglou, A., Tsiodras, S., Kanellakopoulou, K., Pinis, S., Galanakis, N., Pierakakis, S., Giannakakis, P., Liveranou, S., Ntasiou, P., Karampali, E. et al. (2006). The value of chemoprophylaxis against Enterococcus species in elective cholecystectomy: a randomized study of cefuroxime vs ampicillin-sulbactam. *Arch. Surg.*, 141, 1162-1167.

Duffas, J.P., Suc, B., Msika, S., Fourtanier, G., Muscari, F., Hay, J.M., Fingerhut, A., Millat, B., Radovanowic, A., Fagniez, P.L. (2005). A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am. J. Surg.*, 189, 720-729.

Engemann, J.J., Carmeli, Y., Cosgrove, S.E., Fowler, V.G., Bronstein, M.Z., Trivette,

S.L., Briggs, J.P., Sexton, D.J., Kaye, K.S. (2003). Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection. *Clin. Infect. Dis.*, 36, 592-598.

Hatfield, A.R., Tobias, R., Terblanche, J., Girdwood, A.H., Fataar, S., Harries-Jones, R., Kernoff, L., Marks, I.N. (1982). Preoperative external biliary drainage in obstructive jaundice. A prospective controlled clinical trial. *Lancet*, 2, 896-899.

Herzog, T., Belyaev, O., Hessam, S., Suelberg, D., Janot, M., Schrader, H., Schmidt, W.E., Anders, A., Uhl, W., Mueller, C.A. (2012). Bacteribilia with resistant microorganisms after preoperative biliary drainage--the influence of bacteria on postoperative outcome. *Scand. J. Gastroenterol.*, 47, 827-835.

Herzog, T., Belyaev, O., Muller, C.A., Mittelkotter, U., Seelig, M.H., Weyhe, D., Felderbauer, P., Schlottmann, R., Schrader, H., Schmidt, W.E., Uhl, W. (2009). Bacteribilia after preoperative bile duct stenting: a prospective study. *J. Clin. Gastroenterol.*, 43, 457-462.

Hirano, S., Tanaka, E., Shichinohe, T., Suzuki, O., Hazama, K., Kitagami, H., Okamura, K., Yano, T., Kondo, S. (2007). Treatment strategy for hilar cholangiocarcinoma, with special reference to the limits of ductal resection in right-sided hepatectomies. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 14, 429-433.

Hirano, S., Tanaka, E., Tsuchikawa, T., Matsumoto, J., Shichinohe, T., Kato, K. (2012). Techniques of biliary reconstruction following bile duct resection (with video). *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 19, 203-209.

Horan, T. C., Gaynes, R. P., Martone, W. J., Jarvis, W. R., Emori, T. G. (1992). CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am. J. Infect. Control*, 20, 271-274.

Gilbert, D.N., Moellering, R.C., Eliopoulos, G.M., Sande, M.A. (2007). サンプルード感染症治療ガイドー日本語版. (東京:ライフサイエンス出版).

Jenks, P. J., Laurent, M., McQuarry, S., Watkins, R. (2014). Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of

elimination of SSI from an English hospital. *J. Hosp. Infect.*, 86, 24-33.

Kachroo, S., Dao, T., Zabaneh, F., Reiter, M., Larocco, M. T., Gentry, L. O., Garey, K. W. (2006). Tolerance of vancomycin for surgical prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery and incidence of vancomycin-resistant enterococcus colonization. *Ann. Pharmacother.*, 40, 381-385.

Kanai, M., Nimura, Y., Kamiya, J., Kondo, S., Nagino, M., Miyachi, M., Goto, Y. (1996). Preoperative intrahepatic segmental cholangitis in patients with advanced carcinoma involving the hepatic hilus. *Surgery*, 119, 498-504.

Kawakami, H., Kuwatani, M., Onodera, M., Haba, S., Eto, K., Ehira, N., Yamato, H., Kudo, T., Tanaka, E., Hirano, S. et al. (2011). Endoscopic nasobiliary drainage is the most suitable preoperative biliary drainage method in the management of patients with hilar cholangiocarcinoma. *J. Gastroenterol.*, 46, 242-248.

Kimmings, A. N., van Deventer, S. J., Obertop, H., Rauws, E. A., Huibregtse, K., Gouma, D. J. (2000). Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. *Gut*, 46, 725-731.

Kirkland, K. B., Briggs, J. P., Trivette, S. L., Wilkinson, W. E., Sexton, D. J. (1999). The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 20, 725-730.

Kitahata, Y., Kawai, M., Tani, M., Hirono, S., Okada, K., Miyazawa, M., Shimizu, A., Yamaue, H. (2014). Preoperative cholangitis during biliary drainage increases the incidence of postoperative severe complications after pancreaticoduodenectomy. *Am. J. Surg.*, 208, 1-10.

Kondo, K., Chijiwa, K., Ohuchida, J., Kai, M., Fujii, Y., Otani, K., Hiyoshi, M., Nagano, M., Imamura, N. (2013). Selection of prophylactic antibiotics according to the microorganisms isolated from surgical site infections (SSIs) in a previous series of surgeries reduces SSI incidence after pancreaticoduodenectomy. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 20, 286-293.

Kondo, S., Hirano, S., Ambo, Y., Tanaka, E., Okushiba, S., Morikawa, T., Katoh, H.

(2004). Forty consecutive resections of hilar cholangiocarcinoma with no postoperative mortality and no positive ductal margins: results of a prospective study. *Ann. Surg.*, 240, 95-101.

Limongelli, P., Pai, M., Bansi, D., Thiallinagam, A., Tait, P., Jackson, J., Habib, N.A., Williamson, R.C., Jiao, L.R. (2007). Correlation between preoperative biliary drainage, bile duct contamination, and postoperative outcomes for pancreatic surgery. *Surgery*, 142, 313-318.

Mangram, A. J., Horan, T. C., Pearson, M. L., Silver, L. C., Jarvis, W. R. (1999). Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 20, 250-278; quiz 279-280.

Merrer, J., Desbouchages, L., Serazin, V., Razafimamonjy, J., Pauthier, F., Leneveu, M. (2006). Comparison of routine prophylaxis with vancomycin or cefazolin for femoral neck fracture surgery: microbiological and clinical outcomes. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 27, 1366-1371.

Nagino, M., Nishio, H., Ebata, T., Yokoyama, Y., Igami, T., Nimura, Y. (2007). Intrahepatic cholangiojejunostomy following hepatobiliary resection. *Br. J. Surg.*, 94, 70-77.

Nakahira, S., Shimizu, J., Miyamoto, A., Kobayashi, S., Umeshita, K., Ito, T., Monden, M., Doki, Y., Mori, M. (2013). Proposal for a sub-classification of hepato-biliary-pancreatic operations for surgical site infection surveillance following assessment of results of prospective multicenter data. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 20, 504-511.

Nanashima, A., Arai, J., Oyama, S., Ishii, M., Abo, T., Wada, H., Takagi, K., Tsuchiya, T., Nagayasu, T. (2014). Associated factors with surgical site infections after hepatectomy: predictions and countermeasures by a retrospective cohort study. *Int. J. Surg.*, 12, 310-314.

Nomura, T., Shirai, Y., Hatakeyama, K. (1999). Bacteribilia and cholangitis after percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant biliary obstruction. *Dig. Dis.*

Sci., 44, 542-546.

Pfundstein, J., Roghmann, M.C., Schwalbe, R.S., Qaiyumi, S.Q., McCarter, R.J. Jr., Keay, S., Schweitzer, E., Bartlett, S.T., Morris, J.G. Jr., Oldach, D.W. (1999). A randomized trial of surgical antimicrobial prophylaxis with and without vancomycin in organ transplant patients. *Clin. Transplant.*, 13, 245-252.

Povoski, S. P., Karpeh, M. S., Jr., Conlon, K. C., Blumgart, L. H., Brennan, M. F. (1999). Preoperative biliary drainage: impact on intraoperative bile cultures and infectious morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.*, 3, 496-505.

Regimbeau, J.M., Fuks, D., Pessaux, P., Bachellier, P., Chatelain, D., Diouf, M., Raventos, A., Manton, G., Gigot, J.F., Chiche, L. et al. (2015). Tumour size over 3 cm predicts poor short-term outcomes after major liver resection for hilar cholangiocarcinoma. By the HC-AFC-2009 group. *HPB. (Oxford)*, 17, 79-86.

Sadamori, H., Yagi, T., Shinoura, S., Umeda, Y., Yoshida, R., Satoh, D., Nobuoka, D., Utsumi, M., Fujiwara, T. (2013). Risk factors for major morbidity after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br. J. Surg.*, 100, 122-129.

Sakata, J., Shirai, Y., Tsuchiya, Y., Wakai, T., Nomura, T., Hatakeyama, K. (2009). Preoperative cholangitis independently increases in-hospital mortality after combined major hepatic and bile duct resection for hilar cholangiocarcinoma. *Langenbecks Arch. Surg.*, 394, 1065-1072.

Salminen, U. S., Viljanen, T. U., Valtonen, V. V., Ikonen, T. E., Sahlman, A. E., Harjula, A. L. (1999). Ceftriaxone versus vancomycin prophylaxis in cardiovascular surgery. *J. Antimicrob. Chemother.*, 44, 287-290.

Sewnath, M. E., Birjmohun, R. S., Rauws, E. A., Huibregtse, K., Obertop, H., Gouma, D. J. (2001). The effect of preoperative biliary drainage on postoperative complications after pancreaticoduodenectomy. *J. Am. Coll. Surg.*, 192, 726-734.

Sudo, T., Murakami, Y., Uemura, K., Hayashidani, Y., Hashimoto, Y., Ohge, H., Sueda, T. (2007). Specific antibiotic prophylaxis based on bile cultures is required to prevent

postoperative infectious complications in pancreatoduodenectomy patients who have undergone preoperative biliary drainage. *World J. Surg.*, 31, 2230-2235.

Sugawara, G., Ebata, T., Yokoyama, Y., Igami, T., Takahashi, Y., Takara, D., Nagino, M. (2013). The effect of preoperative biliary drainage on infectious complications after hepatobiliary resection with cholangiojejunostomy. *Surgery*, 153, 200-210.

Sugawara, G., Yokoyama, Y., Ebata, T., Mizuno, T., Yagi, T., Ando, M., Nagino, M. (2018). Duration of Antimicrobial Prophylaxis in Patients Undergoing Major Hepatectomy With Extrahepatic Bile Duct Resection: A Randomized Controlled Trial. *Ann. Surg.*, 267, 142-148.

The Society for Hospital Epidemiology of America, The Association for Practitioners in Infection Control, The Centers for Disease Control, The Surgical Infection Society. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. (1992). *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 13, 599-605.

Thomas, S., Cantrill, S., Waghorn, D. J., McIntyre, A. (2007). The role of screening and antibiotic prophylaxis in the prevention of percutaneous gastrostomy site infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 25, 593-597.

Trede, M., Schwall, G. (1988). The complications of pancreatectomy. *Ann. Surg.*, 207, 39-47.

Uchiyama, K., Ueno, M., Ozawa, S., Kiriyama, S., Kawai, M., Hirono, S., Tani, M., Yamaue, H. (2011). Risk factors for postoperative infectious complications after hepatectomy. *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 18, 67-73.

Ueno, T., Yamamoto, K., Kawaoka, T., Takashima, M., Oka, M. (2005). Current antibiotic prophylaxis in pancreatoduodenectomy in Japan. *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*, 12, 304-309.

van der Gaag, N. A., Kloek, J. J., de Castro, S. M., Busch, O. R., van Gulik, T. M., Gouma, D. J. (2009). Preoperative biliary drainage in patients with obstructive jaundice: history and current status. *J. Gastrointest. Surg.*, 13, 814-820.

Wada, K., Takada, T., Kwarada, Y., Nimura, Y., Miura, F., Yoshida, M., Mayumi, T., Strasberg, S., Pitt, H.A., Gadacz, T.R. et al. (2007). Diagnostic criteria and severity assessment of acute cholangitis: Tokyo Guidelines. J. Hepatobiliary Pancreat. Surg., 14, 52-58.

青木眞. (2000). レジデントのための感染症診療マニュアル. (東京:医学書院).

伊藤彰, 後藤秀実. (2002). ENBD・ERBD の実際. 胆道外科の要点と盲点 第2版, 幕内雅敏, 二村雄次 編. (東京:文光堂), pp. 50-53.

乾和郎, 中澤三郎. (2002). 超音波ガイド下穿刺法の実際. 胆道外科の要点と盲点 第2版, 幕内雅敏, 二村雄次 編. (東京:文光堂), pp. 20-22.

柏原秀也, 森根裕二, 東島潤, 居村暁, 池本哲也, 岩橋衆一, 齋藤裕, 島田光生. (2017). 【胆膵進行癌に対する外科治療戦略】閉塞性黄疸に対する最新の術前減黄戦略. 外科, 79, 708-713.

川井学, 山上裕機. (2018). 【徹底解説 - 膵頭十二指腸切除の手術手技】切除・再建術式の種類と特徴. 臨床外科, 73, 274-278.

肝胆膵外科学会胆道癌診療ガイドライン作成委員会. (2014). エビデンスに基づいた胆道癌診療ガイドライン 改訂第2版. (東京:医学図書出版).

木村理. (2008). 【手術の王道 肝・胆・膵・脾の手術】膵頭十二指腸切除術. 消化器外科, 31, 2015-2018.

国立がん研究センター がん情報サービス. 胆管がん.
https://ganjoho.jp/public/cancer/bile_duct/print.html, (参照 2018-06-09).

清水潤三, 宮本敦史, 梅下浩司, 小林哲郎, 門田守人. (2006). 関西地区における多施設共同手術部位感染サーベイランス. 日本消化器外科学会雑誌, 39, 435-439.

術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会. (2016). 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン. (東京:日本化学療法学会/日本外科感染症学会).

針原康, 小西敏郎, 森兼啓太, 佐和章弘. (2011). SSI サーベイランスの全国集計結果および第 16, 17 回 SSI サーベイランス研究会報告. 日本環境感染学会誌, 26, 177-181.

平野聡, 近藤哲, 鈴木温, 七戸俊明, 田中栄一. (2007). 【最新 肝胆膵手術アトラス】肝門部胆管癌に対する肝右葉・尾状葉、胆管切除術. 手術, 61, 809-814.

平野聡. (2011). 胆管分離限界点の診断. 胆道, 25, 751-758.