

《総 説》

術後感染防止のための抗菌薬選択

品川長夫

名古屋市立緑市民病院外科

(2003年12月17日受付)

要旨

術後感染症の防止を目的とした周術期抗菌薬投与は外科系各科において広く実施されているが、我が国では欧米と異なって、偽薬をおいた二重盲検試験もなく、術後感染症のサーベイランスも不十分なため、説得力のある学問的根拠が少ない。また、予防投与は保険適用が必要であると指摘されながらも未だに実現していない。日本独自のガイドラインを作成するにはエビデンスの蓄積が必要である。周術期抗菌薬投与についての考え方としては、術後感染症の分類と術野の汚染度による手術の分類を踏まえ、手術の対象臓器ごとに可能性の高い術野汚染菌に対して有効な抗菌薬を選択し、手術に応じた投与方法をすべきである。術後感染予防薬の選択には、感受性・耐性率、血中濃度・尿中排泄・体液・組織移行、副作用などを勘案する。第一・第二世代セフェム系薬や、セファマイシン系薬が候補となるが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)や penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP)を初めとする耐性菌対策としては多種抗菌薬を考えねばならない。耐性菌対策の一つとして、ペニシリン系薬(合剤を含む)、セフェム系薬(セファマイシン系薬も含める)、ホスホマイシン系薬を3つの柱としてサイクリックに使用することも考慮すべきであろう。現時点で、術後感染防止に関する抗菌薬の役割についてのエビデンスは、十分とはいえない。医療経済性も考慮し、批判に耐えるプロトコールでの臨床比較試験が望まれる。

I. はじめに

術後感染防止を目的とした周術期抗菌薬投与は、外科系各科において広く実施されている。術後感染症の発症は手術の成果を左右する重要な要因であり、その防止のための周術期抗菌薬使用は重要な手段の一つと認識されている。しかし、日本では欧米と異なって、偽薬をおいた二重盲検試験もなく、術後感染症のサーベイランスも不十分なため、説得力のある学問的根拠がなく、ただ漫然と予防投与が続けられてきている。また、予防投与は保険適用が必要であると指摘されながらも未だに実現していないのが現状である。

一方、各種の要因を適切に設定した予防投与が術後感染防止に必須な処置であるという認知をもとめ

て、日本化学療法学会が中心となり、術後感染予防委員会が設置され、3年に渡る検討の結果が1997年に「術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価に関するガイドライン」としてまとめられた¹⁾。このなかにも「術後感染発症阻止のための抗菌薬臨床治験実施計画(案)」が示されたが、残念ながらこれを利用した臨床評価の報告はごく少数である。術後感染予防に関する指針は、古くは石引(1985)²⁾、谷村(1990)³⁾、品川ら(2001, 2002)⁴⁻⁶⁾の提言も続いており、米国CDCよりは1999年に明解で詳細なガイドラインも発表された⁷⁾。日米では使用抗菌薬も使用量も少なからず違いがあるが、日本独自のガイドラインを作成するにはエビデンスの蓄積が必要である。ここでは術後感染防止のための抗菌薬選択についての筆者の考え方を述べ、エビデンス作りへの提言としたい。

II. 周術期抗菌薬投与についての考え方

1. 術後感染症の分類

術後感染症とは、手術後に発症した感染を総称し、手術およびそれに付帯する医療行為に基づくすべての局所性、あるいは全身性の感染をいう。さらに術後感染症は、手術操作が直接及ぶか、またそれに近接する部位の感染である術野感染 (surgical site infection) と、手術操作が及ばない部位の感染である術野外感染(remote infection) とに分類される (表1)⁵⁾。

2. 術野の汚染度からみた手術の分類

疾患の種類や対象臓器(手術操作部位)の相違により、術野の汚染細菌は菌種・菌量とも異なる。術野汚染の程度により、手術を表2のごとく分類することができる。清潔手術と準清潔手術では感染の予防として、汚染手術と不潔/感染手術では感染症の治療として抗菌薬が使用される⁵⁾。

3. 推定される術野汚染菌

推定される術野汚染菌(表3)は、皮膚常在菌、口腔内常在菌、腸内常在菌など患者に元来、存在する微生物が主なものであり、手術の対象臓器により異なる^{5,8)}。このうち汚染菌量の多い細菌、および菌力の強い細菌を予防抗菌薬の主たる対象とする。従ってこれらの細菌により引き起こされる感染が予防対

表1. 術後感染症の分類

術後感染症	感 染 症 例
術野感染 (手術部位感染)	手術操作が直接及ぶ部位に発症する感染
	創感染、開腹術後の腹腔内膿瘍
	開胸術後の膿胸や肺炎
	術野感染が原因の敗血症
術野外感染 (遠隔部位感染)	手術操作が直接及ばない部位に発症する感染
	開腹術後の呼吸器感染症、尿路感染症
	各種カテーテル感染
	偽膜性腸炎、MRSA腸炎

表2. 術野の汚染度からみた手術の分類

旧分類	新分類	手術例
無菌手術	清潔手術 (clean)	定期手術で創は一時的に閉鎖され、ドレナージを行わない (閉鎖式ドレナージが行われることはある) 感染や炎症がなく、無菌操作の破綻がない。乳房、甲状腺、鼠径ヘルニア、関節、脳外科の手術が該当する。
準無菌手術	準清潔手術 (clean-contaminated)	消化器、呼吸器、泌尿生殖器の切開は行うが、管理された条件の下で行い、異常な汚染がない。食道、胃、胆道系、脾、肝、小腸、大腸、子宮、膣、膀胱等の手術が該当する。
	汚染手術 (contaminated)	汚染はあるが感染は成立していない 術中に消化管内容物などが大量に漏出した手術 無菌操作に大きな破綻があった手術
汚染手術		解放性の新鮮外傷、偶発的な新鮮開放創
	不潔/感染手術 (dirty/infected)	感染が成立しているか、手術前に既に汚染があるもの 消化管穿孔の手術、壊死組織の存在、糞便汚染、処置の遅れた汚染外傷等の手術 術後感染をおこす微生物がすでに術前より手術部位に存在している症例や、感染巣のある症例が該当する

表3. 手術の種類と推定される術野汚染菌 (内因性汚染)

手術	推定汚染菌
皮膚・軟部組織、血管、神経 呼吸器系外胸部、心臓、 人工補綴、甲状腺、乳腺	黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌 (CNS)
眼科	黄色ブドウ球菌、CNS、連鎖球菌、グラム陰性桿菌
頭頸部 (経咽頭)	黄色ブドウ球菌、連鎖球菌、咽頭嫌気性菌
整形外科	黄色ブドウ球菌、CNS、グラム陰性桿菌
胃・十二指腸、小腸	ブドウ球菌属、連鎖球菌、グラム陰性桿菌、咽頭系嫌気性菌
虫垂	グラム陰性桿菌、嫌気性菌、ブドウ球菌属
結腸・直腸・肛門	グラム陰性桿菌、嫌気性菌、ブドウ球菌属
肝・胆道・脾	グラム陰性桿菌、嫌気性菌、ブドウ球菌属
産婦人科	グラム陰性桿菌、腸球菌、B群連鎖球菌、嫌気性菌
泌尿器科	グラム陰性桿菌

象とする術後感染と考えてよい。

4. 周術期抗菌薬投与の基本的な考え方

周術期抗菌薬投与の目的は、切開部局所だけの感染防止ではなく、手術および手術に伴う操作による細菌汚染に引き続いて、感染症が発症しないようにすることである。一方、腹腔内膿瘍などのようにすでに感染がある場合には治療の立場にたたねばならないが、手術および手術に伴う操作により、既に存在する感染症原因菌の拡散による新たな感染症の発症防止も考慮しなければならない。

周術期における抗菌薬投与には予防と治療との二つの違う立場がある。術野に細菌感染が生ずる前から抗菌薬を投与し、術後感染の発症を防止するのが予防である。術後感染原因菌の殆どは手術中に汚染してくる。予防的抗菌薬投与の目的は、これらの術中汚染菌から手術野の組織をまもることではあるが、感染はこれら汚染菌の量と、生体防御能の強弱に関係するから、手術野を完全に無菌化するというよりは、患者の易感染性の程度に応じて、発症させないレベルまで感染菌量を下げることにある。従って術後感染防止の基本は、むしろ院内感染対策規約の遵守であり、術前、術中、術後を通じての無菌法、無菌操作の徹底である。感染を誘いやすい外科手術手技やドレナージ管理であってはならない。そのうえに予防抗菌薬の使用があると銘記すべきである。

一方、例えば消化管穿孔などの手術時のように、明らかに感染症の認識がある場合には、抗菌薬治療を手術と平行して重視すべきである。この場合、手術前にすでに抗菌薬が投与されている場合が多いが、さらに原因菌の確定と薬剤感受性検査がまず正しくおこなわれ、体温、白血球数、CRPなど感染症の動態を常に監視することが重要である。

5. 起因微生物

術後感染症の起因微生物は、黄色ブドウ球菌や大腸菌などの一般細菌、結核菌などの抗酸菌、ウイルス、真菌および原虫など各種のものがある(表4)⁵⁾。しかし予防目的とするのは、術野汚染率が高度でしかも術後感染原因菌となる可能性の高いブドウ球菌属や大腸菌などの一般細菌であり、すべての微生物による感染を防止することが目的ではない。手術部位に応じてもっとも汚染頻度の高い一般細菌が予防の対象となる。汚染菌としては、皮膚、粘膜にはグラム陽性菌が多く、会陰や腹部にはグラム陰性菌や嫌気性のバクテロイデス属が多い。

耐性菌の分離頻度が高いのは、高齢者、易感染者、広域抗菌薬使用者等であり、この場合、綿密な監視が必要である。

一般的でない菌、例えばレジオネラ属、クロストリジウム属、ノカルジア属などの術後感染症がみられた場合は、特定の汚染源があると考えるべきである。院内環境などの外因性の汚染源も調査すべきである。

表4. 術後感染症の起因微生物

一般細菌	ブドウ球菌、大腸菌、クレブジエラ、プロテウス属、緑膿菌、バクテロイデスなど
抗酸菌	結核菌、その他のマイコバクテリウム属
その他の細菌	クロストリジウム属、破傷風菌、レジオネラ属など
細菌以外の微生物	マイコプラズマ属、クラミジア属など
真菌	カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属など
ウイルス	サイトメガロウイルス、ヘルペスウイルス、肝炎ウイルス、HIVウイルスなど
原虫	ニューモシスティス・カリニ、トキソプラズマ、クリプトスポリジウムなど

表5. 術後感染のリスクファクター

患者側	手術者側
年齢(65歳以上)	術前剃毛清拭
栄養障害	皮膚消毒
高血圧	手術時間
高脂血症	出血量
糖尿病	死腔閉鎖
肥満	組織障害
喫煙習慣	異物挿入
アルコール常用者	ドレナージ
体内遠方の感染	換気
免疫不全	機器滅菌
ステロイド使用	抗菌薬

6. 患者及び術者側のリスクファクター

感染症の成立は宿主と原因微生物の関係で定まる。宿主の感染防御力が低いときは、術後感染発症率が高くなるので嚴重な注意が必要である。術後感染発症のリスクは、菌量×病原性/生体防御力で表すことができる。汚染菌量が組織1g中 10^5 CFU以上で術後感染症の頻度が増し、異物があるとさらに少量で危険となる^{5,6)}。細菌の病原性は、LPS、毒素、莢膜、スライムなどによる。生体防御力は患者の背景因子により大きく左右され、また手術の侵襲度が関係する(表5)。

7. 術後感染予防薬選択基準

感染予防薬は以下の原則に従って選択される⁵⁾。

- 1) 汚染菌の多くに十分な抗菌力を有すること。
- 2) 目的とする手術部位への移行が良好なこと。
- 3) 術後と言う病態下でも副作用が発現しにくいこと。また麻酔薬や筋弛緩剤など、周術期に使用される薬剤と相互作用を持たないこと。
- 4) 菌交代現象、菌交代症を起こしにくいこと。耐性菌を出現させにくいこと。病院内で感染の治療投与で使用する薬剤は予防投与として使用すべきでない。
- 5) 予防投与した薬剤に耐性の細菌が原因となって術後感染症が発症しても、対応できる治療薬を残しておく。これらの治療薬を予防薬として第一選択しない。

8. 術後感染予防薬の投与方法

1) 投与方法

(1) 予防薬(清潔手術・準清潔手術)の投与は、手術開始前、一般に麻酔導入時(手術開始のおよそ30分前)に点滴静注により投与開始する。手術中は有効血中(術野組織内)濃度を保ち、手術創閉鎖後2~3時間までは有効濃度を持続させる。また、手術時間が長い症例では薬剤の半減期を考慮し追加投与

する。

(2) 汚染手術や不潔/感染手術での抗菌薬投与は、治療投与の考え方であり、術前から使用されている場合が多い。このため手術に際しては、特に術前に投与された薬剤の時間経過を考慮に入れ、術中に有効な血中および術野組織内濃度を保つように、術直前から術中にかけての投与計画をたてる。

2) 投与量・投与期間

(1) 投与期間は、清潔手術では2日以内、準清潔手術では4日以内を原則とする。術後感染症の発症頻度が低く、軽症である場合には、より短期間の投与に心掛ける。手術開始前に投与を開始し、手術終了後2~3時間まで有効濃度を維持することで十分な場合もある。

(2) 予防薬の1日投与量は一般に通常の治療投与量が目安となるが、易感染患者では適宜増量する。

(3) 薬剤の半減期に応じて1日2~3回投与する。特に β -ラクタム薬ではTime above MIC(汚染菌がMIC以上の薬剤濃度に触れる時間)を考慮し、1日の投与回数を設定する。

(4) 汚染手術では、感染が成立していなくても、治療対象として対処する。しかし、投与期間は原則として4日以内とする。

(5) 不潔/感染手術では、術前から術野に細菌汚染を認める。抗菌薬は治療として使用し、感染症の重症度に応じた用量・用法とする。

3) 投与の終了・中止・変更

(1) 予防投与(清潔手術と準清潔手術)は、投与回数(期間)を厳守し、予定の投与で終了する。漠然とした治療薬への変更は不適切である。

(2) 術後感染症の発症があれば随時初回投与薬を変更する。理由なくして、初回投与薬の継続投与は行わない。

(3) 準清潔手術などで、消化管内容が多量に術野に漏れだしたり、また術中に手術器械、器具の汚染などがあつたりする重大な汚染の場合、汚染手術と認めて予防的抗菌薬投与を治療的抗菌薬投与に変更すべきである。

(4) 不潔/感染手術での投与は感染症の治療であり、選択薬が無効と判断したら変更する。通常3日間使用し、効果がみられなければ変更する。初回投与治療薬の継続投与は行わない。

(5) 術後感染症が発症したが、起因菌不明の場合は、予防薬を中止し、それと交差耐性を持たない薬剤へ変更する。この場合、手術の種類別の術後感染分離菌のデータを参考にする。

(6) 術後感染症の早期発見、早期治療は重要である。新鮮な検体については必ずグラム染色を行い、これを参考に抗菌薬を選択する。適宜、起因菌の分離・同定および感受性検査が必要であり、その結果に従って治療を行う。

9. 予防薬の選択と投与の実際

予定された手術がどの分類(表1)に入るかを術前に判断し、そこにおいて最も汚染する可能性の高い細菌(表3)に対して有効な薬剤(表6)を決定する。

清潔手術では、グラム陽性球菌が主体であることから、ペニシリン系薬ではampicillin(ABPC)合剤、セフェム系薬では第一世代、fosfomycin(FOM)などが薦められる。大手術では第二世代セフェム系薬まで用いてよい。投与期間は一日以内で十分である。準清潔手術では第一、第二世代セフェム系薬、FOM

表 6. 手術の種類と術後感染予防薬の選択

薬剤の分類		PC系			セフェム系					カルバペネム系	ホスホマイシン系	
		1	2	3	1	2	3	4	5			
抗菌特性と感染予防薬としての選択性		ABPC ABPC/ MCIPC	PIPC	SBT/ ABPC	CEZ	CTM	CTR CAZ	SBT/ CPZ CPR CFPM	CMZ CMNX CTT FMOX	IPM/CS BIPM	FOM	
抗 菌 特 性	グラム陽性球菌	+++	+++	+++	+++	+++	- +	- +	+++	+++	++	
	代表的グラム陰性桿菌*	++	+++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
	その他のグラム陰性桿菌	-	++	++	-	+	+++	+++	+	+++	++	
	嫌気性菌	+	++	++	-	-	+++	+++	+++	+++	+	
	緑膿菌	-	++	-	-	-	-	+++	-	+++	++	
感 染 予 防 薬 の 選 択	清 潔 小手術	◎	○	◎	◎	○			○		◎	
	清 潔 大手術	◎	○	◎	◎	◎			◎		◎	
	準清 潔 手 術	上部消化管手術	○	○	○	◎	◎			◎		◎
		下部消化管手術				○	◎	○		◎		○
		肝・胆道系手術		○	○	○	◎	○		◎		◎
	汚染手術	○	○	○	○	◎	○	○	◎		◎	
不潔/感染手術		○	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎		

* : 大腸菌、肺炎桿菌、変形菌 ◎ : 強く推奨される ○ : 推奨される
 薬剤投与期間 : 清潔手術、1回~1日 ; 準清潔手術、1回~4日 ; 汚染手術と不潔/感染手術は治療終了まで。

が中心となるが、下部消化管手術では嫌気性菌の関与が大きいので、これらにも有効なセファマイシン系薬が薦められ、欧米のガイドラインでは cefotetan (CTT) も薦められている。投与期間は4日以内を原則とする。汚染手術、不潔/感染手術では治療という立場での処置となるので、第二世代以降のセフェム系薬、またはカルバペネム系薬、あるいは注射用ニューキノロン系薬が薦められる。FOMは患者がβ-ラクタム系薬にアレルギーの場合にも用いられる。

III. 術後感染予防薬の検討

術後感染予防薬として厚生労働省で認可を受けている抗菌薬製剤はないが、実際は多くの手術時においてさまざまな抗菌薬が使われている。これら予防薬について考察する。

1. 予防薬の選択

前述した「術後感染予防薬選択基準」に従えば、第一選択される薬剤として現在市販中の薬剤からは、ペニシリン系薬で ABPC, piperacillin (PIPC), ampicillin/cloxacillin (ABPC/MCIPC) および sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC), セフェム系薬で第一世代の cefazolin (CEZ), 第二世代の cefotiam (CTM), セファマイシン系薬では cefmetazole (CMZ), cefminox (CMNX) および CTT, オキサセフェム系薬では flomoxef (FMOX), ホスホマイシン系薬として FOM の合計 11 薬剤が選ばれる。β-ラクタム系薬が中心となるが、これらに加えて、副作用が少なく独特な作用機序を示す FOM が入る。

2. 感受性・耐性率

表 7, 8, 9 に検討薬剤の標準菌に対する MIC, 臨床分離株に対する感受性・耐性率, そしてそのまとめ

表 7. 標準菌に対する MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

	ABPC	PIPC	SBT/ABPC	CEZ	CTM	CMZ	CMNX	FMOX	FOM
<i>S.aureus</i>	0.05	0.78~12.5	$\leq 0.05 \sim 1.56$	0.1~0.78	0.2~0.39	0.78	6.25~25	0.2~0.39	12.5
<i>S.epidermidis</i>	0.39	3.13	0.39	0.78	0.78	0.78~1.56	12.5	0.39~0.78	6.25
<i>S.pyogenes</i>	0.01~0.02	0.05	≤ 0.05	0.1~0.2	0.05~0.1	0.39~0.78	6.25	0.2~0.39	
<i>S.pneumoniae</i>	0.02~0.05	0.025~0.05	≤ 0.05	0.1~0.2	0.1~0.78	0.39~0.78	0.78~1.56	0.1~0.2	
<i>E.faecalis</i>	1.25~5	3.13		100	> 100	> 50	100	6.25~100	
<i>C.diphtheriae</i>		6.25		0.39	0.78	0.39~0.78	3.13	0.1~0.39	
<i>E.coli</i>	2.5~5	0.1~3.13	3.13~200	1.56	0.05	0.78~1.56	0.1~1.56	0.05~0.1	6.25~12.5
<i>K.pneumoniae</i>	1.25	1.56~3.13	6.25~100	3.13	0.1	0.78	0.39~0.78	0.05~0.1	12.5
<i>E.colibacae</i>	200	12.5	200	100	0.39	> 100	100	0.78~50	
<i>P.aeruginosa</i>	200	0.39~6.25	> 400	> 100	> 100	> 100	100	> 100	3.13~6.25
<i>Peptococcus</i> spp.					1.56~50		0.39~1.56		1.56
<i>B.fragilis</i>	4.0~256	1.56	6.25	100	3.13~100	6.25	0.78~1.56	0.39	100

大野竜三監修: 抗菌薬インターネットブック
<http://www.aceart.co.jp/antibiotics/top.php>

表 8. 感受性・耐性率表(1)

	ABPC	PIPC	MCIPC	SBT/ABPC	CEZ	CTM	CMZ	FMOX	FOM
<i>S.aureus</i>	S(+++)%	8.7	57.4	41.9	37.3	38	48.2	35.4	45
	R(-)%	86.8	30.9	44.8	57.5	55.8	39	58.7	39.1
	total件	10,090	94	978	10,781	7,809	6,547	1,419	7,406
<i>S.epidermidis</i>	S(+++)%	15.9	41.7	63	60.5	68.6	55	61.6	46.7
	R(-)%	81.1	20.8	33.6	34.4	27.6	34.8	25.1	37.4
	total件	2,068	24	238	2,302	1,749	1,352	271	1,482
CNS	S(+++)%	25.9	no data	78	66.4	74.3	60.8	64.7	38.9
	R(-)%	70.3	no data	20.3	27.9	20.5	28.3	23	39.7
	total件	1,245	no data	59	1,299	894	658	139	877
<i>S.pyogenes</i> (A)	S(+++)%	76.9	100	no data	94.5	95.8	88.4	97.9	61.2
	R(-)%	1.7	0	no data	3.2	4.2	8	0	13.2
	total件	458	53	no data	401	354	199	47	219
<i>S.pneumoniae</i>	S(+++)%	55.3	84.6	24.5	92.3	89.1	93.9	96	74.8
	R(-)%	11.9	2.6	60.4	5.6	7.2	2	1.8	14.6
	total件	1,256	117	53	1,003	870	440	223	500
<i>E.faecalis</i>	S(+++)%	96.5	48.6	0	3.5	1.1	4.1	0.4	29.8
	R(-)%	2.8	3.2	66.7	69.9	84.9	93.8	94.3	30.8
	total件	2,678	222	18	2,193	1,425	1,261	247	1,509
<i>Corynebacterium</i>	S(+++)%	74.5	53.2	14.3	82.2	81.1	76.1	91.8	17.5
	R(-)%	7.8	12.8	28.6	15.5	16.4	20.6	6.6	68.4
	total件	51	47	21	304	201	209	61	177

抗生物質感受性状況調査報告2000

監修:院内感染対策研究会, 編集:(財)医療情報システム開発センター

表 8. 続き

	ABPC	PIPC	SBT/ABPC	CEZ	CTM	CMZ	FMOX	FOM
<i>E.coli</i>	S(+++)%	78.3	86.9	88.3	95.9	96.3	97.5	85.5
	R(-)%	15.2	5.3	7.8	1.9	1.5	0.7	4.5
	total件	3,396	206	3,671	3,025	2,714	554	2,524
<i>K.pneumoniae</i>	S(+++)%	66	86.5	92.8	94.7	95.1	96.9	41.5
	R(-)%	74.9	14.5	5.4	3.6	3.1	1.4	32.1
	total件	2,156	171	2,430	1,901	1,801	293	1,577
<i>E.cloacae</i>	S(+++)%	9	63.7	5.3	31	9.6	41.6	31.8
	R(-)%	83	22.9	93.1	64	81.4	47.4	32.9
	total件	1,036	1,195	1,135	881	862	137	727
<i>P.aeruginosa</i>	S(+++)%	0.2	82.3	1.9	5.3	7.2	1.5	18.7
	R(-)%	97.1	14.7	97.8	93.8	89.7	97.4	45.3
	total件	414	6,607	2,772	1,982	2,111	584	4,064
<i>Peptococcus</i> spp.	S(+++)%	88.9	no data	100	83.3	100	100	no data
	R(-)%	0	no data	0	0	0	0	no data
	total件	9	no data	14	6	16	13	no data
<i>B.fragilis</i>	S(+++)%	16.7	57.5	13.7	12.8	68.2	78	13.3
	R(-)%	66.7	39.2	76.7	80.9	20.6	14.6	86.7
	total件	6	120	73	47	107	41	30
<i>Propionibacterium</i> spp.	S(+++)%	no data	no data	100	no data	100	100	no data
	R(-)%	no data	no data	0	no data	0	0	no data
	total件	no data	no data	6	no data	11	7	no data

注)MIPICはデータの記載なし

抗生物質感受性状況調査報告2000
 監修：院内感染対策研究会，編集：(財)医療情報システム開発センター

表9. 薬剤感受性表

	ABPC	MCIPC	PIPC	SBT/ABPC	CEZ	CTM	CMZ	FMOX	FOM
<i>S.aureus</i>		○					○		○
<i>S.epidermidis</i>		○		◎	◎	◎	○	◎	○
CNS		no data		◎	◎	◎	◎	◎	○
<i>S.pyogenes</i> (A)	◎	◎	◎	no data	◎	◎	◎	◎	◎
<i>S.pneumoniae</i>	○		◎	no data	◎	◎	◎	◎	◎
<i>E.faecalis</i>	◎		○	no data					○
<i>Corynebacterium</i>	◎	○	○	no data	◎	◎	◎	◎	
<i>E.coli</i>	◎	no data	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
<i>K.pneumoniae</i>		no data	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○
<i>E.cloacae</i>		no data	◎	◎					○
<i>P.aeruginosa</i>		no data	◎						
<i>Peptococcus</i> spp.	◎	no data	no data	no data	◎	◎	◎	◎	no data
<i>B.fragilis</i>		no data	○	no data			◎	◎	
<i>Propionibacterium</i> spp.	no data	no data	no data	no data	◎	no data	◎	◎	no data

◎: S(+++)60%以上

○: S(+++), [(+++)の合計が60%以上

抗生物質感受性状況調査報告2000 *より編集

* 監修: 院内感染対策研究会, 編集: (財)医療情報システム開発センター

を示した。感受性パターンから薬剤をいくつかのグループに分類することができる。

ABPCとその合剤であるABPC/MCIPCとSBT/ABPCは、主にグラム陽性球菌と大腸菌に強い抗菌力を有する。ABPCは11薬剤の中で、*Enterococcus faecalis*に最も優れた抗菌力を示している。

同じペニシリン系のPIPCは、*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*に対する抗菌力はあまり強くはないが、グラム陰性菌にも抗菌力を示し、特に*Enterobacter cloacae*や*Pseudomonas aeruginosa*にも強い抗菌力を有している。

第一世代セフェム系薬のCEZと第二世代セフェム系薬のCTMは同じように、術後感染症予防投与の対象となるグラム陽性菌および陰性菌の両方をほぼカバーしている。

セファマイシン系薬のCMZとオキサセフェム系薬のFMOXはCEZ, CTMの抗菌スペクトルに加えて、嫌気性菌の*Bacteroides fragilis*にも強い抗菌力を有している。

FOMはABPC/MCIPCのスペクトルと同様に*S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*に抗菌力を示すとともに、加えて*E. cloacae*にも有効である。

3. 血中濃度, 尿中排泄, 体液・組織移行⁹⁻⁸⁵⁾

術後感染予防薬として使用される薬剤は、半減期の長いものが望まれる。CEZの半減期が2.46時間、セファマイシン系薬のCTTが2.58時間、CMNXが2.48時間と長く、次いでFOMが1.8時間である。他の薬剤の半減期はほぼ1時間前後である(表10)。

主な排泄経路は腎であるが、PIPCでは約40%が肝・胆道系より排泄される。ABPC/MCIPCは尿中回収率が36.4%と低い、排泄経路に関する資料はない。

組織内移行(表11)では、FOMが分子量138と小さいためか、全般的に組織移行は良好である。特に肺組織や髄液では顕著である。

腹腔内浸出液(腹水)では、CMZ, FMOX, FOMで移行が良好である。

胆汁にはどの薬剤も移行が良好であるが、特にPIPCの移行がよい。

胆嚢または胆嚢壁では、特にFOMの移行がよいが、PIPC, CEZ, CTM, CMZなども良好である。

子宮・付属器、骨盤死腔液ではABPCを除いてどの薬剤も移行は良好である。

4. 副作用

手術時においても当然安全性の高い抗菌薬の選択が望まれる(表12)。

主に承認時、及び市販後調査成績での副作用発現症例率は、薬剤ごとに調査症例数が異なるため比較は難しいが、CEZ, ABPC/MCIPC, FOM, CMNXの4薬剤は2%未満である。

重大な副作用は特にFOMで少ない。同薬剤は全国規模で10万例の市販後調査を実施し、副作用発現率は0.56%、ショックは0.004%、アナフィラキシー様症状は1例(0.001%)である⁸⁶⁾。

5. 薬剤の価格

平成15年4月から特定機能病院では包括評価が導入され、医療経済にも変化がみられてきた。今後、多少の変更はあるにせよ包括評価は一般病院へも波及すると考えられる。特に術後感染予防薬は投与期間と経済性の問題の絡みとして避けて通ることができない重要な課題と認識されている。各薬剤の価格

表 10. 血中濃度と尿中排泄

	ABPC	PIPC	ABPC/MCIPC	SBT/ABPC	CEZ	CTM	CMZ	CMNX	CTT	FMOX	FOM
血中濃度	3	2	2	1.5	1	1	1	1	1	1	2
	div(1)	iv	div(2)	iv	div(0.5)	div(1)	div(1)	div(1)	div(1)	div(1)	div(1)
	150	130.0 (15分値)	ABPC 約19 MCIPC 約19	SBT 40.0 ABPC 78.8 (5分値)	131	65.3	76.2	98.4	133	44	157.3
	0.98	0.7	no data no data	SBT 1.10 ABPC 1.06	2.46	1.1	1.09	2.48	2.58	0.82	1.8
尿中排泄	3	2	0.5	1.5	1	1	1	1	1	1	2
	div(1)	iv	im	iv	div(0.5)	div(1)	div(1)	ivまたはdiv	div(1)	div(1)	div(1)
	6	6	12	24	8	6	6	12	8	12	10~11
	70.3	64.0	36.4	SBT 約80 ABPC 約80	88.7	72.8	92	約90	63.6	89.5	95.3
AUC ¹⁾	1			1.5	1	1	2	1	1	1	2
	div(1)			iv	div(0.5)	iv	iv	div(1)	iv	div(1)	div(0.25)
	61.3 ($\geq 1.56 \mu\text{g/mL}$)	no data	no data no data	SBT 31.60 ABPC 53.06	255	105.2	469.39 ²⁾	292.8	552.2	66.4	448.3 ³⁾

1) Area under the curve
2)胆石症患者, 術中
3)脳出血患者

表 11. 体液・組織移行

		ABPC	PIPC	SBT/ABPC	CEZ	CTM	CMZ	CMNX	FMOX	FOM
喀 痰	投与量(g)		2	3	2	1	1	1	1	1
	投与経路(点滴時間:hr)		div(1)	div(1)	div(1)	div(2)	div(2)	div(1)	div(1)	iv
	採取時間(hr)		3~5	4	2~24	(t_c - t_{max})	5	2~3	0.5~2	3
	濃度($\mu\text{g/mL}$)		<0.5~2.0	ABPC 1.50 SBT 2.40	0.3~2.4	0.46~0.86	3.8	0.38~0.48	0.98	7.0
肺組織	投与量(g)			3	1	1		1	1	2
	投与経路(点滴時間:hr)			iv	im	div(1)		div(1)	iv	div(0.5)
	採取時間(hr)			ABPC 1.5 SBT 1	2.5	50min ~2.5hr		2.5	1	1~2
	濃度($\mu\text{g/g}$)			ABPC 35.6 SBT 8.6	14.0	36.9		28.80	12.8	54.5~80.5
腹腔内 滲出液 または 腹水*	投与量(g)	1		1.5		1	1	1	1	1
	投与経路(点滴時間:hr)	iv		div(0.5)		div(1)	iv	iv	div(1)	iv
	採取時間(hr)	3		術後1日目		1~5	5~15min	10~22min	1.19~1.51	2
	濃度($\mu\text{g/mL}$)	10.5*		ABPC 2.71 SBT 1.82		31.7*	9.1~49.5*	13.4~139.5*	13.48~31.40	33*
髄 液	投与量(g)	2	69.0~ 74.3mg/kg	100mg/kg	2	1	28mg/kg	2	40~ 100mg/kg	46~ 111mg/kg
	投与経路(点滴時間:hr)	div(0.5)	div(1)	iv	iv	div(0.5)	div(1)	iv	iv	iv
	採取時間(hr)	140min	4.5~4.75	1	5.5~8	1	1~1.5	1~3	1~2	0.5~4
	濃度($\mu\text{g/mL}$)	0.98	6.65~18.25	ABPC 16.0 SBT 17.2	2.3~3.4	2.5	2~3.1	1.1~7.7	0.68~23.6	11.8~38.25
胆 汁	投与量(g)	0.25	2	1.5	3	1	2	1	1	2
	投与経路(点滴時間:hr)	im	iv	iv	iv	iv	div(2)	iv	iv	div(1)
	採取時間(hr)	6	1.5	1	1~2	2	2~4	2	110min	2
	濃度($\mu\text{g/mL}$)	1.05	795.6 (胆のう胆汁)	ABPC 19.8 SBT 3.61	35.5~270	157.6	11.3~160.0	1.3~4.82 (胆のう胆汁)	54 (胆のう胆汁)	31.49 (胆のう胆汁)
胆のう または 胆のう壁*	投与量(g)	0.5	2		2	1	1	1	1	2
	投与経路(点滴時間:hr)	im	iv		iv	div(1)	div(1)	iv	iv	iv
	採取時間(hr)	不明	1.5		20~60min	0.5~3	1.5	1~3	140min	108min
	濃度($\mu\text{g/g}$)	1.74*	31.2		44.5~123*	25.7*	35.6*	16.8	18.6	119.0~174.3
子宮・ 付属器	投与量(g)	0.5	2	1.5	2	1	1	1	1	2
	投与経路(点滴時間:hr)	im	iv	iv	iv	div(1)	iv	div(1)	iv	div(1)
	採取時間(hr)	140~142min	15~40min	概ね1hr以内	25~80min	0.5~4	0.5~1	1.22	約2hr	60~70min
	濃度($\mu\text{g/g}$)	1.5~1.6	25.0~40.8	ABPC 6.60~27.0 SBT 7.06~15.4	72.8~174	13.2~27.0	11.24~12.2	37.5~46.4	22.3~44.6	69.5~113.7
骨盤 死腔液	投与量(g)		2	1.5		1	2	1	1	2
	投与経路(点滴時間:hr)		iv	div(1)		div(1)	iv	div(1)	iv	div(1)
	採取時間(hr)		105min	2		0.5~8	1~2	1	不明	2.75
	濃度($\mu\text{g/mL}$)		41.9	ABPC 19.1~21.6 SBT 11.6~16.4		6.5	45	29.4	19.0	50.5
前立腺	投与量(g)				2	0.5	1	1	1	
	投与経路(点滴時間:hr)				div(1)	iv	iv	iv	iv	
	採取時間(hr)				2~3	1.5	25~40min	1	0.5	
	濃度($\mu\text{g/g}$)				14.2~63.8	5.3	2.9~15.7	2.06~10.63	18.6	

表 12. 副作用 (承認時および市販後調査)

	ABPC	PIPC	ABPC/MCIPC	SBT/ABPC	CEZ	CTM	CMZ	CMNX	GTT	FMOX	FOM*
調査症例数(例)	5,268	22,316	8,994	1,593 ¹⁾	84,799	2,132 ¹⁾	27,356	13,431	19,179	3,314 ²⁾	33,711
副作用発現症例(例)	149	544	147	66 ¹⁾	838	123 ¹⁾	841	237	632	78 ²⁾	591
副作用発現症例(%)	2.83	2.44	1.63	4.14 ¹⁾	0.99	5.77 ¹⁾	3.07	1.76	3.30	2.35 ²⁾	1.75

重大な副作用											
ショック	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	0.01%未満	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満
アナフィラキシー様症状		0.1%未満		頻度不明	0.1%未満					0.1%未満	0.1%未満
Stevens-Johnson症候群	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満				0.1%未満	
Lyell症候群	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満				0.1%未満	
汎血球減少		頻度不明		頻度不明	0.1%未満	0.1%未満				0.1%未満	0.1%未満
無顆粒球症	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	頻度不明			0.1%未満	0.1%未満
顆粒球減少						0.1~5%未満					
溶血性貧血	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	頻度不明		0.1%未満	頻度不明	
血小板減少		0.1%未満		頻度不明	0.1%未満					頻度不明	0.1%未満
腎障害 ³⁾	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	頻度不明		0.1%未満	0.1%未満	
大腸炎 ⁴⁾	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	0.01%未満	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満	0.1%未満
間質性肺炎		頻度不明		頻度不明	0.1%未満	0.1%未満	頻度不明			0.1%未満	
PIE症候群		頻度不明			0.1%未満	0.1%未満	頻度不明			0.1%未満	
横紋筋融解症		頻度不明									
肝機能障害		0.1%未満		頻度不明	0.1~5%未満					頻度不明	0.1%未満
黄疸		0.1%未満			0.1%未満					頻度不明	0.1%未満
痙攣					頻度不明 ⁵⁾	頻度不明 ⁵⁾					

1)承認時
 2)承認時及び効能・効果の追加承認時
 3)急性腎不全等の重篤な腎障害
 4)偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎
 5)腎不全患者に大量投与
 *)ホスホマイシンナトリウムは全国規模で10万例のプロスベクティブな市販後調査を実施。
 完全軽対象例100,230例、副作用発現症例562例(0.56%)、ショック4例(0.004%)、アナフィラキシー様症状1例(0.001%)

表 13. 抗生物質 薬価一覧

平成14年4月1日現在

一般名 略号	用法・用量(力価)	薬 価	1日薬価(参考)	商品名
セファゾリン CEZ	1日2回 静注・点滴・筋注 1日1g[1.5~3g分3,重症等5g]	250mg 1V 301 500mg 1V 493 1g 1V 559 2g 1V 1,035 1g 1キット 1,079 2g 1キット 1,680 1g 1キット 913	1,204 986 559	セファメジン α オーツカCEZ注
セフォチアム CTM	1日2~4回 静注・筋注 1日0.5~2g[敗血症静4g]	250mg 1V 508 500mg 1V 762 1g 1V 1,111 1g 1キット 1,729 1g 1キット 1,775	1,016 ~ 4,064 762 ~ 3,048 1,111 ~ 2,222 1,729 ~ 3,458 1,775 ~ 3,550	パンスポリン パンスポリンバックS パンスポリンバックG
セフトアゾール CMZ	1日2回 静注・点滴・筋注 1日1~2g[重症等静点4g]	250mg 1V 305 500mg 1V 550 1g 1V 723 2g 1V 1,176	1,220 ~ 2,440 1,100 ~ 2,200 723 ~ 1,446 1,176	セフメタゾン
セフトリアキソン CTRX	1日1~2回 静注・点滴 1日1~2g[重症等4g2回]	500mg 1V 710 1g 1V 1,155	1,420 ~ 2,840 1,155 ~ 2,310	ロセフィン
セフォペラゾン CPZ	1日1回 静注・筋注 1日1~2g[重症等6g2~4回]	500mg 1V 500 1g 1V 719 1g 1V 785	1,000 ~ 2,000 719 ~ 1,438 785 ~ 1,570	セフォペラジン セフォビッド
スルバクタム/セフォペラゾン SBT/CPZ	1日2回 静注・点滴 1日1~2g[重症等4g2回]	500mg 1V 979 1g 1V 1,456 1g 1キット 2,030	1,958 ~ 3,916 1,456 ~ 2,912 2,030 ~ 4,060	スルペラゾン
セフトタン CTT	1日2回 静注・点滴 1日1~2g[重症等4g2~3回]	1g 1V 1,408	1,408 ~ 2,816	ヤマテタン
セフミクス CMNX	1日2回 静注・点滴 1日2g[重症等6g3~4回]	1g 1V 974	1,948	メイセリン
フロモキシセフ FMOX	1日2回 静注・点滴 1日1~2g[重症等4g2~4回]	500mg 1V 1,319 1g 1V 1,904 1g 1キット 2,413	2,638 ~ 5,276 1,904 ~ 3,808 2,413 ~ 4,826	フルマリン
セフトジゾム CAZ	1日2回 静注・点滴 1日1~2g[重症等静4g2~4回]	500mg 1V 1,120 1g 1V 1,800	2,240 ~ 4,480 1,800 ~ 3,600	モダシン
セフピロム CPR	1日2回 静注・点滴 1日1~2g[重症等4g2~4回]	0.5g 1V 1,238 1g 1V 1,846 0.5g 1V 1,210 1g 1V 1,817	2,476 ~ 4,952 1,846 ~ 3,692 2,420 ~ 4,840 1,817 ~ 3,634	ケイテン プロアクト
セフピム CFPM	1日2回 静注・点滴 1日1~2g[重症等4g]	500mg 1V 1,021 1g 1V 1,531	2,042 ~ 4,084 1,531 ~ 3,062	マキシピーム
セフトゾフラン CZOP	1日2回 静注・点滴 1日1~2g[重症等4g2~4回]	500mg 1V 1,271 1g 1V 1,925 1g 1キット 2,521 1g 1キット 2,488 1g 1キット 2,521 1g 1キット 2,567	2,542 ~ 5,084 1,925 ~ 3,850 2,521 ~ 5,042 2,488 ~ 4,976 2,521 ~ 5,048 2,567 ~ 5,134	ファーストシン ファーストシンキットS ファーストシンバックS ファーストシンキットG ファーストシンバックG
ホスホマイシン FOM	1日2回 静注・点滴 1日2~4g	500mg 1V 435 1g 1V 692 2g 1V 1,042 2g キット 1,512 1g バック 1,225 2g バック 1,570	1,740 ~ 3,480 1,384 ~ 2,768 1,042 ~ 2,084 1,512 ~ 3,024 2,450 ~ 4,900 1,570 ~ 3,140	ホスミンS

表 13. 続き

一般名 略号	用法・用量(力価)	薬 価		1日薬価(参考)		商品名		
アンピシリン ABPC	1日2~4回 筋注	250mg	1V	189	~	756	ビクシリン	
	1回250~1,000mg	500mg	1V	275	~	550		
	1日1~2回 静注	1g	1V	438	~	1,752		
	1日1~2g	2g	1V	758	~	1,516		
	1日1~2回 点滴 1日1~4g							
アンピシリン/クロキサシリン ABPC/MCIPC	1日3~4回 筋注	100mg	1V	73	~	2,190	ビクシリンS	
	1日1.5~3g	500mg	1V	256	~	1,536		
	1日2回	1g	1V	463	~	1,389		
	1回1~2g 点滴							
ピペラシリン PIPC	1日2~4回 静注・筋注	1g	1V	557	1,114 ~	2,228	ペントシリン	
	1日2~4g[重症等8g]	2g	1V	942	~	1,884		
		(筋)1g	1V	557	1,114	~		3,034
		2g	キット	1,517	~			
スルバクタム/アンピシリン SBT/ABPC	1日2回 静注・点滴	0.75g	1V	905			ユナシンS	
	1日3g, 6g	1.5g	1V	1,385	2,770	5,540		
イミペネム/シラスチン IPM/CS	1日2~3回 点滴静注	250mg	1V	1,307	2,614 ~	5,228	チエナム	
	1日0.5~1g[重症等2g]	500mg	1V	2,117	~	4,234		
	1日3~4回 点滴静注(小児)	500mg	キット	2,575	~	5,150		
	1日30~80mg/kg[100mg/kg]							
パニペネム/ペタミプロン PAPM/BP	1日2回 点滴静注	250mg	1V	1,337	5,348		カルベニン	
	1日1g[重症等1日2g, 1回1g]	500mg	1V	2,021	4,042			
	1日3回 点滴静注(小児)							
	1日30~60mg/kg [重症等1日100mg/kgまで 分3~4回, 上限1日2g]							
メロペナム MEPM	1日2~3回 点滴静注	250mg	1V	1,307	2,614 ~	5,228	メロペン	
	1日0.5~1g[重症等2g]	500mg	1V	1,970	~	3,940		
		500mg	キット	2,531	~	5,062		
ピアペナム BIPM	1日2回 点滴静注 1日0.6g[上限1.2g]	0.3g	1V	2,056	4,112		オメガシン	
		0.3g	キット	2,586	5,172			

※筋注用除く

※小児適応用量除く

は表13に示すように大きな差がみられる。一般病院と特定機能病院では薬剤選択の視点が異なるが、重要な課題である。

IV. 考察

以上の結果を総合して抗菌薬の各群の予防薬としての特徴をまとめてみると、ABPC類は主にグラム陽性菌と大腸菌に強い抗菌力を有するが、これらにはペニシリナーゼ産生による耐性菌があるので合剤の方が推奨される。クレブシエラ属はペニシリン自然耐性なので合剤でないとも効果は不十分である。大腸菌以外の一般グラム陰性桿菌には抗菌力が劣るので清潔手術のみに推奨される薬剤群と考える。

第一、第二世代セフェム系薬のCEZとCTMはセフェムの中でもっともグラム陽性球菌への抗菌力にすぐれ、緑膿菌をのぞくグラム陰性桿菌にも効力がある。この世代はセファロスポリナーゼで分解され易いので治療に限界があるが、汚染菌量が少ない手術での予防薬としては優れている。

セファマイシン系薬は嫌気性菌に抗菌力が強いので、下部消化管手術のときは感染予防薬として推奨される。FMOXはオキサセフェム系薬としてグラム陰性桿菌への抗菌力を高め、さらにフッ素を加えてグラム陽性球菌にも効くように改良されたものである。

以上の抗菌薬はすべてβ-ラクタム系薬に属し、ヒトにはない細胞壁合成阻害剤なので副作用が少な

く、予防薬としてもすぐれている。ただし現在グラム陽性球菌の多くは1種の作用点の変異による耐性が出現しやすい。MRSAは分離菌の55~75%ほどにも及んでいる⁸⁷⁻⁸⁹⁾し、PRSPも約50%である⁹⁰⁾。この場合、耐性化は β -ラクタム系薬全体に及ぶので、耐性菌対策としては多種の薬剤の使用を考えなければならない。一方、グラム陰性桿菌は作用点が3種類のPBPなので、変異による耐性化は稀である。ただし、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、緑膿菌などは β -ラクタマーゼ遺伝子を染色体上にもち、プラスミドの伝達がなくとも、染色体遺伝子の変異で多くの β -ラクタム系薬に高度耐性となるので、やはり耐性菌対策としては多種抗菌薬を考えなければならない。

FOMは副作用がきわめて少なく皮内反応検査の必要もない。また、*in vitro*の抗菌力に比較し、*in vivo*の治療成績がよいが、これは検査室での通常のMIC測定法では高くでるからである。日本化学療法学会ではFOMにだけに適応するMIC測定法を小委員会法として制定している。しかし、それを採用する検査室は殆どなく臨床医にも注目されていない。

PIPCとFOMは緑膿菌にも抗菌力の及ぶ広域スペクトルを有する⁹¹⁾。本来術後感染予防薬に求められる抗菌スペクトルは、ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌および*B. fragilis* groupが基本である。しかし、PIPCやFOMを除けば狭い範囲の薬剤選択が迫られることになり、術後感染予防薬の使用量からみて限られた薬剤の選択圧が高くなる心配がある。また、薬剤アレルギーを考慮するとより広範な薬剤適応を考慮すべきと考える。

欧米では、下部消化管術後感染予防薬として第三世代セフェム系薬であるCTTやceftriaxone (CTRX)などが推奨されている。これらの薬剤は、抗菌スペクトルや体内動態からみれば予防薬として適切であり、広く使用されるべきであると考ええる。日本の過去の誤った第三世代セフェム系薬とMRSAとの関連を認識し直し、臨床的検討を基に新しい予防薬として意義を持たせる必要性が将来生まれてくると考える。

また術中汚染菌がMRSAとなる可能性があるMRSAを常在菌とする症例では、抗MRSA薬の周術期予防投与が正当化される。このような症例での臨床効果の評価も急を要する事項である。

V. 結語

術後感染予防薬としては、通常、第一、第二世代セフェム系薬や、セファマイシン系薬が多く用いられているが、耐性菌対策の一つとして、ペニシリン系薬(合剤を含む)、セフェム系薬(セファマイシン系薬も含める)、ホスホマイシン系薬を3つの柱としてサイクリックに使用することが望ましいと考ええる。また、 β -ラクタム系薬アレルギー例にFOMあるいはその他の薬剤が必要となる。

一方、わが国における術後感染予防薬の臨床上的有効性については、多くの薬剤でも同様であるがエビデンスが少ない。医療経済性も考慮し、批判に耐えるプロトコルでの臨床比較試験が待たれる。

文献

- 1) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会術後感染予防委員会報告書：術後感染発症阻止抗菌薬の臨床評価に関するガイドライン(1997年版)。日化療会45: 553~641, 1997
- 2) 石引久弥：各科における抗生物質療法の実際外科感染症の抗生物質療法と術後感染予防抗生物質療法—臨床医のためのガイドライン—。日本医師会雑誌94: 166~176, 1985

- 3) 谷村 弘: 術後感染予防の化学療法—外科領域—総論。化学療法の領域 6: 2529~2534, 1990
- 4) 品川長夫, 真下啓二, 岩井重富, 他: 術後感染予防薬の選択基準—外科系各科アンケート成績の比較—。日化療会 49: 551~556, 2001
- 5) 品川長夫: 周術期抗菌薬投与の基本的考え方—ガイドライン作成への提言—。日化療会誌 49(S-B): 71~89, 2001
- 6) 品川長夫: 一般外科感染症におけるガイドライン(1)総論。化学療法の領域 18(S-1): 130~134, 2002
- 7) MANGRAM, A. J.; T. C. HORAN, M. L. PEARSON, *et al.*: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 20: 250~278, 1999
- 8) 林 泉: 術後感染予防薬としての抗菌薬—コンサルタント医の立場から—。Prog. Med. 21: 659~664, 2001
- 9) 野口行雄, 坂本 翊, 松本慶蔵, 他: Ampicillinによる細菌性心内膜炎治療の解析。臨床と研究 56: 2309~2316, 1979
- 10) 井本 隆: Ampicillin点滴静注時の薬動力学的解析。Jpn. J. Antibiotics 37: 663~670, 1984
- 11) 中川圭一, 庄司文久, 渡辺健太郎: 注射用Aminobenzyl Penicillinの使用経験。J. Antibiotics, Ser. B 18: 180~182, 1965
- 12) 藤本安男, 後藤真清, 東田次郎: Aminobenzyl-Penicillinの基礎的臨床的研究。Chemotherapy 16: 702~706, 1968
- 13) 倉田和夫, 小宮 泉, 新開祥彦: 抗生物質の正常髄液移行の検討。Chemotherapy 36: 403~411, 1988
- 14) 中島良文, 保田 隆, 渡辺泰雄, 他: T-1220の薬動力学的研究。Jpn. J. Antibiotics 30: 582~586, 1977
- 15) 副島林造, 直江弘昭, 松島敏春, 他: T-1220に関する基礎的臨床的検討。Chemotherapy 25: 1087~1093, 1977
- 16) 金沢 裕: T-1220の基礎的検討ならびに臨床経験。Chemotherapy 25: 977~982, 1977
- 17) 谷村 弘, 斎藤 徹, 関谷 司, 他: 胆道感染症の化学療法 XIV. Piperacillinの胆汁中移行と胆嚢組織内濃度。Jpn. J. Antibiotics 34: 1401~1409, 1981
- 18) 高瀬善次郎, 清水哲也, 橋本正義, 他: 産婦人科領域におけるピペラシリンの基礎的・臨床的研究。産婦人科の世界 34: 1353~1367, 1982
- 19) 穴戸春美, 関口博史, 池田まり, 他: 小児科領域におけるT-1220に関する臨床的研究。Chemotherapy 25: 1141~1155, 1977
- 20) 角田和之, 坂本日朗: Aminobenzyl PenicillinとMethchlorophenylisoxazolyl Penicillinの合剤(VicillinS)に関する基礎的ならびに臨床的検討。西日本泌尿器科 31: 432~438, 1969
- 21) 柴 孝也, 斎藤 篤, 嶋田基五郎, 他: Sulbactam・Ampicillinに関する臨床的検討。Chemotherapy 36(S-8): 149~159, 1988
- 22) 林 泉, 大沼菊夫: 呼吸器感染症におけるSulbactam・Ampicillinの気道内動態と臨床。Chemotherapy 36(S-8): 120~125, 1988
- 23) FRANK, U.; E. SCHMIDT-EISENLOHR, A. JOOS-WURTEMBERGER, *et al.*: Concentrations of sulbactam/ampicillin in serum and lung tissue. Infection 18: 307~309, 1990
- 24) 菊山成博, 相川直樹, 鈴木文雄, 他: Sulbactam・Ampicillinの腹腔内浸出液移行と外科患者の感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 36(S-8): 317~323, 1988
- 25) 由良二郎, 品川長夫, 水野 章, 他: 外科領域におけるSulbactam・Ampicillinの基礎的臨床的検討。Chemotherapy 36(S-8): 324~333, 1988
- 26) 張 南薫, 福永完吾, 国井勝昭, 他: 産婦人科領域におけるSulbactam・Ampicillinの基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 36(S-8): 466~488, 1988
- 27) 関口隆憲, 岡本 喬, 大原克明, 他: 小児科領域におけるSulbactam/Ampicillinの使用経験。Jpn. J. Antibiotics 42: 733~742, 1989
- 28) 佐藤吉壮, 石川和夫, 岩田 敏, 他: 小児科領域におけるSulbactam/Ampicillinの基礎的検討。Jpn. J. Antibiotics 42: 579~593, 1989
- 29) 入江 伸, 寺川雅人, 石橋光治, 他: 健常成人男子におけるセファメジン注射用1gキットによるcefazolinの体内動態。化学療法の領域 15: 766~774, 1999
- 30) 藤井隆一: CeftezoleおよびCefazolinの痰ならびに胸腔液中濃度に関する研究。Chemotherapy 24: 737~744, 1976
- 31) CIMMINO, P. & T. GARACI: Tissue levels of "cefazolin" in man after parenteral administration. Antibiotica. 11: 31~44, 1973
- 32) COLE, D. R. & J. PUNG: Penetration of cefazolin into pleural fluid. Antimicrob. Agents Chemother. 11: 1033~1035, 1977
- 33) 安富 徹, 岡本美穂二, 村川武雄, 他: Cefazolinおよび2,3のCephalosporin類の胆汁排泄の特性について。Chemotherapy 22: 1080~1087, 1974
- 34) 田村 隆, 加藤 彰, 中島幹夫: Cefazolinの胆汁中移行について。日臨外医学会誌 43: 1325~1328, 1982
- 35) 山田順常, 矢野樹理, 内田博久, 他: 産婦人科領域へのセファロスポリン類の応用CEZとCETの子宮組織内移行について。産婦人科の世界 29: 601~605, 1977
- 36) 門脇照雄, 秋山隆弘, 八竹 直, 他: CEFAZOLIN (CEZ)の前立腺組織への移行について。西日本泌尿器科 39: 744~747, 1977
- 37) 生野弘道, 任 清, 西村周郎, 他: Cefazolinの髄液および脳組織内移行。診療と新薬 14: 457~464, 1977
- 38) LIMON, L. L. y; C. A. T. TIRAD, F. FLORES-MERCADO, *et al.*: Treatment of suppurative otitis media in paediatric patients. J. Int. Med. Res. 3: 371~379, 1975

- 39) 澤田 晃, 酒井克治, 藤本幹夫, 他: 外科領域における Cefotiam (SCE-963) の臨床試用成績。Chemotherapy 27(S-3): 459~466, 1979
- 40) 江口恒良, 真柳佳昭, 花村 哲, 他: Cefotiam の髄液内移行に関する研究。Jpn. J. Antibiotics 36: 213~220, 1983
- 41) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 他: 呼吸器感染症を対象とした Cefotiam (SCE-963) の基礎的, 臨床的研究。Chemotherapy 27(S-3): 373~392, 1979
- 42) 谷村 弘, 丸山啓介, 竹中正文, 他: 胆道感染症(V)一とくに新抗生物質 Cefotiam (SCE-963) の胆汁排泄, 胆嚢組織内濃度とその臨床的効果について。Chemotherapy 27(S-3): 434~451, 1979
- 43) 加藤廣海, 米田勝紀, 山崎義久, 他: Cefotiam (SCE-963) の使用経験。Chemotherapy 27(S-3): 558~563, 1979
- 44) 伊藤治英, 宇野英一, 辻 哲朗, 他: Cefotiam の髄液移行について。Jpn. J. Antibiotics 35: 1183~1186, 1982
- 45) 河田幸道: Cefmetazole の吸収, 排泄, 分布, 代謝について。感染症学雑誌 53: 66~74, 1979
- 46) 三浦哲夫, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 他: 術中, 術後における Cefmetazole 血中濃度の検討。Jpn. J. Antibiotics 40: 1923~1936, 1987
- 47) 中富昌夫, 那須 勝, 斉藤 厚, 他: セファマイシン系抗生物質CS-1170に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 26(S-5): 350~367, 1978
- 48) 葛西洋一, 中西昌美, 沢田康夫, 他: Cefmetazole の組織内濃度についてとくに炎症組織内濃度の経時的変化について。Chemotherapy 27: 275~282, 1979
- 49) 志村秀彦, 山本泰寛, 古原 清, 他: 術後感染症に対する Cefmetazole の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 30: 1115~1134, 1982
- 50) 二之宮晃光: CS-1170 に関する基礎的・臨床的研究一特に胆汁中排泄を中心に一。外科診療 20: 1639~1647, 1978
- 51) 古畑 久: 術後感染予防に関する研究特にセファマイシン系抗生物質の腹腔内諸組織への移行について。日大医誌 44: 797~808, 1985
- 52) 平林光司, 岡田悦子, 他: 産婦人科領域におけるCS-1170とCefazolinの臓器内移行の比較について。産婦人科の世界 31: 129~135, 1979
- 53) 谷村豊海, 藤原恵一, 金重恵美子, 他: 婦人科術後感染予防における Cefmetazole の臨床評価。産科と婦人科 52: 122~130, 1964
- 54) 高本 均, 鎌田日出男, 平野 学, 他: 泌尿器科領域におけるCS-1170の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26(S-5): 501~514, 1978
- 55) 藤巻 豊, 河村正三, 杉田麟也, 他: 上気道炎分離株に対するセフェム系抗生剤の抗菌力ならびに組織内濃度。耳鼻臨牀 75: 2235~2247, 1982
- 56) 岩井直一, 佐々木 明, 二村淳子, 他: CS-1170 の小児科領域における検討。Jpn. J. Antibiotics 32: 205~220, 1979
- 57) 中川圭一, 小出 優, 宮崎三弘, 他: MT-141 の臨床第一相試験。Chemotherapy 32(S-5): 104~113, 1984
- 58) 重野芳輝, 中里博子, 重野秀明, 他: MT-141 に関する基礎的・臨床的研究。Chemotherapy 32(S-5): 290~302, 1984
- 59) 今泉宗久, 小鹿猛郎, 渡辺英世, 他: Cefminox 及びPiperacillinの肺組織内移行に関する臨床的検討。Jpn. J. Antibiotics 45: 1039~1049, 1992
- 60) 藤井秀樹, 松本由朗: Cefminox の脾液移行に関する臨床的検討。Chemotherapy 42: 723~728, 1994
- 61) 板垣和夫, 石原通臣, 岡部郁夫, 他: 小児急性虫垂炎に合併した汎発性腹膜炎に対するCefminoxの臨床効果と腹水中移行の検討。Jpn. J. Antibiotics 43: 1667~1673, 1990
- 62) 谷村 弘, 小林展章, 加藤仁司, 他: 胆道感染症の化学療法(XXII) MT-141の胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について。Chemotherapy 32(S-5): 349~369, 1984
- 63) 高瀬善次郎, 清水哲也, 千村哲朗, 他: Cefminox の産婦人科領域における基礎的・臨床的検討。産婦人科の世界 37: 637~650, 1985
- 64) 笹川五十次: 血清および前立腺組織におけるCefminox濃度に関する検討。泌尿器科紀要 36: 737~739, 1990
- 65) 伊藤治英, 横山達智, 日下正彦, 他: 抗生物質の髄液移行: Cefminox について。腫瘍と感染 3: 659~663, 1990
- 66) 佐藤 肇, 平間裕一, 成田 章, 他: 新Cephemycin系製剤Cefminoxの小児科領域における検討。Jpn. J. Antibiotics 38: 679~692, 1985
- 67) 岡田隆滋, 古川正強: Cefminox の基礎的, 臨床的研究。Jpn. J. Antibiotics 38: 743~750, 1985
- 68) 山作房之輔, 鈴木康稔, 小宮正行, 他: Cefotetan (YM09330) の薬動学的研究。Chemotherapy 30(S-1): 187~194, 1982
- 69) 清水喜八郎: Flomoxef. Jpn. J. Antibiotics 41: 1809~1821, 1988
- 70) 安永幸二郎, 岡本綾子, 前原敬悟, 他: 6315-S (Flomoxef) の臨床第一相試験。Chemotherapy 35(S-1): 494~517, 1987
- 71) 林 泉: 6315-S (Flomoxef) の血中・喀痰内移行およびRTIに対する臨床効果。Chemotherapy 35(S-1): 593~598, 1987
- 72) 伊藤亜司: 新オキサセフェム系抗生物質6315-S (Flomoxef) の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 35(S-1): 599~603, 1987
- 73) 原田和則, 前野正伸, 北野伸浩, 他: 新オキサセフェム系抗生物質6315-S (Flomoxef) に関する基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 35(S-1): 903~911, 1987
- 74) 谷村 弘, 小林展章, 斎藤 徹, 他: 胆道感染症の化学療法(XXIX) 6315-S (Flomoxef) の胆嚢組織内濃度, 胆汁中

- 移行および臨床効果について。Chemotherapy 35(S-1): 852~873, 1987
- 75) 新薬シンポジウム 6315-S (Flomoxef)。第34回日本化学療法学会総会, 1986
- 76) 星 宣次, 中野修道, 千葉隆一, 他: 6315-S (Flomoxef)のヒト前立腺組織移行と尿路感染症に関する治療成績と安全性の検討。Chemotherapy 35(S-1): 968~978, 1987
- 77) 新薬シンポジウム 6315-S (Flomoxef)。第34回日本化学療法学会総会, 1986
- 78) 副島林造, 田野吉彦, 松島敏春, 他: 静注用Fosfomycinについての検討(とくに体内濃度について)。Chemotherapy 23: 3389~3395, 1975
- 79) 川畑徳幸, 白羽弥右衛門, 土居 進, 他: 静注用 Fosfomycin-Naの吸収・排泄に関する基礎的研究。Jpn. J. Antibiotics 31: 549~560, 1978
- 80) 伊藤治英, 池田清延, 河野寛一, 他: 抗生物質の髄液内移行 Fosfomycin について。Jpn. J. Antibiotics 35: 2530~2534, 1982
- 81) 大嶋義博, 坪田紀明, 山下長司郎, 他: ホスミシン Sの血中濃度と肺組織内移行濃度について—静注法およびネブライザー吸入法による検討—。基礎と臨床 18: 2673~2677, 1984
- 82) 板東隆文, 豊島 宏: 胆道感染症に対する Fosfomycinの薬動力的研究と臨床効果。Jpn. J. Antibiotics 37: 1279~1288, 1984
- 83) 中村 孝, 橋本伊久雄, 沢田康夫, 他: 静注用 Fosfomycin sodiumの臨床的研究。Jpn. J. Antibiotics 38: 47~57, 1985
- 84) 高瀬善次郎, 白藤博子, 清水哲也, 他: Fosfomycin sodiumの骨盤内臓器移行性。Jpn. J. Antibiotics 36: 1581~1592, 1983
- 85) 寺嶋 周, 林 竜哉, 真山和徳, 他: 小児科領域における Fosfomycin-Na (静注用)の臨床的検討。小児科臨床 29: 1655~1659, 1976
- 86) 川端利明, 横田正幸, 真山武志, 他: 注射用Fosfomycin sodiumの市販後調査—全国規模10万例についてのprospectiveな安全性調査—。日化療会誌 48: 851~874, 2000
- 87) 堀 彰宏, 吉田俊昭, 持永俊一: 長崎労災病院におけるMRSA感染症の検討。日本災害医学学会誌 46: 600~605, 1998
- 88) 三笠桂一, 澤木政好, 古西 満, 他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌及びペニシリン耐性肺炎球菌に関する近畿地区疫学調査報告。感染症学雑誌 72: 701~706, 1998
- 89) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力—。日化療会誌 51: 179~208, 2003
- 90) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他: 本邦において1998年から2000年の間に分離培養された *Streptococcus pneumoniae*の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—。日化療会誌 51: 179~208, 2003
- 91) 三橋 進, 田中徳満, 倉茂達徳: Fosfomycinの抗菌作用と感染防衛能。Chemotherapy 23: 1649~1652, 1975

ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS IN SURGERY

NAGAO SHINAGAWA

Department of Surgery, Nagoya Midori Municipal Hospital

Antimicrobial prophylaxis is widely performed in any surgical procedures to prevent postoperative infections. However, we have neither double-blind placebo-controlled studies nor sufficient surveillance of postoperative infections that are common in Europe and the United States, and therefore there is little convincing scientific basis accounting for the validity of this therapy. In addition, prophylactic agent is still uncovered by medical insurance despite the persistent arguments as to its necessity. To establish the guidelines in our own country, a greater deal of evidence needs to be accumulated. Strategies for antimicrobial prophylaxis should be determined based on the types of possible postoperative infections and the classifications of operations according to contamination levels in individual operative fields. This process may involve the precise selection of prophylactic agents for suspected contaminating bacterial species in each operative organ and their administration

regimens suitable for the individual surgery. Upon selection of prophylactic agents for postoperative infections, various conditions should be considered: *e.g.*, susceptibility, resistance, blood concentrations, urinary excretion, transition into body fluid and tissues, and adverse reactions. The first and second generations of cephem and cephamycin derivatives can be the first choice, but the use of various other antibacterial agents may be necessary for resistant bacterial strains such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP). Cyclic therapy based on penicillins (including mixtures), cepheims (including cephamycins) and fosfomycins also seems useful for such resistant strains. At present, there is only limited evidence supporting the importance of prophylactic agents. Controlled trials employing well-designed protocols that endure scientific criticism must be done with due consideration for medical economics.