



2014年5月21日放送

「日本外科感染症学会による術後感染予防薬の投与期間に関するRCT」

三重大学大学院 消化管・小児外科准教授
毛利 靖彦



RCT 実施の背景と概要


本日は、日本外科感染症学会主導で行われました術後感染予防薬投与期間に関するRCTの結果についてお話させていただきます。

外科医の皆様は、ご存じのとおり、手術部位感染症をはじめとする術後感染症の発症は、患者の手術からの回復を阻み、順調な術後経過に多大な影響を及ぼすのみならず、術後感染症に対する治療の付加と入院期間の延長により医療資源の増加につながります。昨今、限りある医療資源を節約しつつ有効に使用する必要性が認識されている中において、術後に発症し得る感染症の中でその頻度が最も高率であることが指摘されている手術部位感染の発症予防法を確立することは極めて重要です。

手術部位感染の発症予防のため、術後感染予防薬は重要な役割を担っております。わが国では、術後感染予防薬の投与開始時期、投与薬剤、1回投与量については、米国CDCガイドラインの内容と同様に行われておりますが、投与期間においては、欧米では術後24時間以内の投与中止が推奨されているのに対し、わが国では術後3ないし4日間投与するのが慣習的であります。

背景—術後感染予防薬—

	手術終了後速やかな予防的抗菌薬投与中止を推奨
	投与期間は一定ではなく術後3日～4日間使用されている場合が多い。



米国における手術部位感染発症予防対策の中で術後感染予防薬の経静脈的投与期間が大幅に短縮されている点は、医療資源節約の観点、術後感染予防薬に対する耐性菌発生回避の観点等から極めて有意義であると考えられます。しかし、米国とわが国では人

種的な差、体格の差等があり、米国で有効性に関する evidence が得られた方策をそのままわが国においても適応することはできません。


そこで日本外科感染症学会では、日本の現状に合った、日本発のエビデンスを作成する目的で、2003年に手術部位感染発症予防に有効な本邦独自の方策を確立することが急務であるとの認識から RCT 委員会が立ち上げられました。

日本外科感染症学会 RCT 委員会にて、術後感染予防薬の至適投与期間を明らかにするために、手術部位感染発生率が多いとされる、胃癌胃全摘術、肝細胞癌肝切除術、および、直腸癌手術の3つのRCTが企画されました。各RCTのプロトコルは、欧米で一般的な術後感染予防薬の投与期間である手術終了後24時間で終了するA群とわが国で多く受け入れられている手術終了後72時間で終了するB群の2群で比較する非劣性試験です。術後感染予防薬として、胃癌胃全摘術では、スルバクタム・アンピシリン、肝細胞癌肝切除術では、フロモキシセフ、直腸癌手術では、セフメタゾールが選択されました。これら3つのRCTの主評価項目は、手術部位感染発生率、副次評価項目は、遠隔感染発生率としております。

日本外科感染症学会主導RCT

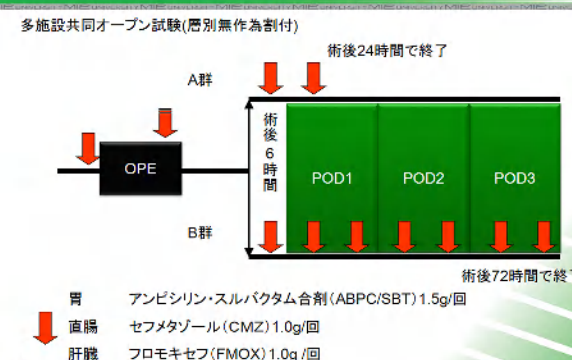
Surgical site infection (SSI) 発症予防に有効な本邦独自の方策を確立するため、日本外科感染症学会主導で予防的抗菌薬投与期間に関する多施設共同ランダム化比較試験を行った

- ① 胃癌胃全摘術
- ② 肝細胞癌肝切除術
- ③ 直腸癌手術



Protocol (非劣性試験)

多施設共同オープン試験(歴別無作為割付)




術後24時間で終了

術後6時間

POD1 POD2 POD3


術後72時間で終了

胃 アンピシリン・スルバクタム合剤 (ABPC/SBT) 1.5g/回
 直腸 セフメタゾール (CMZ) 1.0g/回
 肝臓 フロモキシセフ (FMOX) 1.0g/回



Endpoint

- ✓ Primary endpoint
各群におけるSurgical Site Infection発生率
- ✓ Secondary endpoint
各群におけるRemote Infection発生率



胃癌胃全摘術における RCT の結果

それでは、各 RCT の結果にお話を移らせていただきます。


まず、胃癌胃全摘術における RCT の結果について述べます。胃癌胃全摘術の RCT は、67 施設の参加のもと、2008年2月より開始され、2012年3月までに476例が登録され、各群に236例ずつ割りつけられました。この RCT では、術後感染予防薬としてスルバク

タム・アンピシリンが使用され、対象は、開腹胃癌胃全摘手術症例で瘻体尾部合併切除を施行しない症例となっております。また、A群とB群の手術部位感染発生率の差において、90%信頼区間の上限が9%未満であればA群はB群に対して非劣性とみなすことができるとしております。最終解析対象は、462例で、A群227例、B群235例となっております。解析対象の患者背景因子である年齢はA群66歳、B群65歳、男性はA群164例、72%、B群175例、74%、Body mass indexはA群およびB群22であり、2群間に有意な差は認めませんでした。また、手術因子である平均手術時間はA群257分、B群253分、脾臓合併切除例はA群で151例（67%）、B群で137例（58%）、術中輸血施行例はA群で28例（12%）、B群で26例（11%）であり、両群間に有意な差を認めておりません。主評価項目である手術部位感染発生率は全体で45例、9.7%に認められました。その内訳は、浅部切開創手術部位感染が5例、1.1%、深部切開創手術部位感染が2例、0.4%、臓器・体腔手術部位感染が39例、8.4%と臓器・体腔感染が多くを占め、また、1例で重複した部位に感染を認めました。A群における手術部位感染は19例、8.4%、B群では26例、11.1%に認められました。したがって、A群の手術部位感染発生率は、B群と比較して2.7%低く、90%信頼区間が-7.2から1.8と差は9%未満であり、A群のB群に対する非劣性が証明されました。

胃癌胃全摘術RCT結果—SSI発生率—

	A群	B群	Absolute difference	90% CI
SSI	19 (8.4%)	26 (11.1%)	-2.7	-7.16 – 1.77*
Superficial incisional SSI	3 (1.3%)	2 (0.9%)		
Deep incisional SSI	0	2 (0.9%)		
Organ space SSI	16 (7.1%)	23 (9.8%)		

* Dunnett-Gent検定: P<0.0001

 GIPS and DIS

肝細胞癌肝切除術における RCT の結果


次に、肝細胞癌肝切除術における RCT の結果です。この RCT では、39 施設の参加のもと、2008 年 5 月より開始され、2010 年 9 月までに 480 例が登録され、各群に 240 例ずつ割りつけられました。この RCT では、術後感染予防薬としてフロモキセフを使用し、対象は、開腹肝細胞癌 Liver damage A の症例で消化管あるいは血行再建を施行しない症例となっております。また、A群とB群の手術部位感染発生率の差において90%信頼区間の上限が8%未満であればA群はB群に対して非劣性とみなすことができるとしております。最終解析対象は、461例で、A群230例、B群231例となっております。解析対象の患者背景因子である平均年齢は各群ともに66歳、男性はA群190例、83%、B群183例、79%であり、2群間に有意な差は認めませんでした。また、手術因子である平均手術時間はA群320分、B群330分であり、両群間に有意な差を認めておりません。さらに、肝切除術式は、葉切除はA群で37例、16%、B群で38例、16%、区域切除はA群で56例、24%、B群で59例、26%、亜区域切除はA群で56例、24%、B群で63例、27%、部分切除はA群で81例、35%、B群で71例、31%、と各群の手術術式の割合に差は認め

ておりません。主評価項目である手術部位感染発生率は全体で 44 例、9.5%に認められました。その内訳は、浅部切開創手術部位感染が 19 例、4.1%、深部切開創手術部位感染が 7 例、1.5%、臓器・体腔手術部位感染が 25 例、5.4%と臓器・体腔感染が多くを占め、また、7 例で重複した部位に感染を認めました。A 群における手術部位感染は 21 例、9.1%、B 群では 23 例、10%に認められました。したがって、A 群の手術部位感染発生率は、B 群と比較して 0.9%低く、90%信頼区間が-5.4 から 3.6 と差は 8%未満であり、A 群の B 群対する非劣性が証明されました。

肝細胞癌肝切除術RCT結果—SSI発生率—

	A群	B群	Absolute difference	90% CI
SSI	21 (9.1%)	23 (10.0%)	-0.9	-5.36 - 3.61 *
Superficial incisional SSI	8 (3.5%)	11 (4.5%)	-1.0	-1.21 - 0.34
Deep incisional SSI	2 (0.9%)	5 (2.2%)	-0.3	-2.51 - 0.37
Organ space SSI	12 (5.2%)	13 (5.6%)	-0.4	-0.77 - 0.60

* Dunnett-Gent検定: P<0.0001




直腸癌手術における RCT の結果

最後に、直腸癌手術における RCT の結果です。直腸癌手術の RCT は、63 施設の参加のもと、2008 年 1 月より開始され、2012 年 9 月までに 452 例が登録され、各群に 226 例ずつ割りつけられました。この RCT では、術後感染予防薬としてセフメタゾールを使用し、対象は、開腹直腸癌手術症例で術前に化学療法あるいは放射線療法を施行しない症例となっております。また、A 群と B 群の手術部位感染発生率の差において 90%信頼区間の上限が 9%未満であれば A 群は B 群に対して非劣性とみなすことができるとしております。最終解析対象は、447 例で、A 群 222 例、B 群 225 例となっております。この RCT では、予防的抗菌薬としてセフメタゾールが使用されております。解析対象の患者背景因子である平均年齢は両群ともに 63 歳、男性は A 群 147 例、66%、B 群 145 例、64%、平均の Body mass index は A 群 23、B 群 22 であり、2 群間に有意な差は認めませんでした。また、手術因子である平均手術時間は A 群 235 分、B 群 247 分であり、両群間に有意な差を認めておりません。また、手術術式に関しては、前方手術例が A 群で 196 例、88%、B 群で 203 例、90%、ハルトマン手術が A 群で 6 例、3%、B 群で 8 例、4%、腹会陰式直腸切断術が A 群で 19 例、9%、B 群で 14 例、6%と両群間に術式の差は認められません。主評価項目である手術部位感染発生率は全体で 83 例、18.5%に認められました。その内訳は、浅部切開創手術

直腸癌手術RCT結果—SSI発生率—

	A群	B群	Absolute difference	90% CI
SSI	51 (23%)	32 (14.2%)	8.8	2.74- 14.76 *
Superficial incisional SSI	14 (6.3%)	10 (4.4%)	1.9	-1.60 - 5.40
Deep incisional SSI	3 (1.4%)	0	1.4	0.10- 2.70
Organ space SSI	38 (17.1%)	23 (10.2%)	6.9	1.58 - 12.22

* Dunnett-Gent検定: P=0.581



部位感染、24 例、5.4%、深部切開創手術部位感染、3 例、0.7%、臓器・体腔手術部位感染、61 例、13.6%と臓器・体腔手術部位感染が占める割合が多く、5 例で重複した部位に発生を認めております。A 群における手術部位感染は 51 例、23%、B 群では 32 例、14.2%に認められました。したがって、A 群の手術部位感染発生率は、B 群と比較して 8.8%高く、90%信頼区間が 2.7 から 14.8 と差は 9%以上であり、A 群の B 群対する非劣性が証明されませんでした。

まとめ

以上の結果をまとめますと、胃癌胃全摘術、および肝細胞癌肝切除術では術後 24 時間予防的抗菌薬投与終了は、従来の術後 72 時間予防的抗菌薬投与終了と比較して手術部位感染発生率に関して非劣性が証明されましたが、直腸癌手術に関しては、術後 24 時間予防的抗菌薬投与終了は、従来の術後 72 時間術後感染予防薬投与終了と比較して手術部位感染発生率は高く、非劣性は証明されませんでした。

以上、日本外科感染症学会主導の術後感染予防薬投与期間に関する RCT の結果についてお話しいたしました。

まとめ

- 胃癌胃全摘術
 - 術後24時間投与と術後72時間投与で非劣性が証明された
 - A群 8.4%、B群 11.1% 90%CI -7.16 - 1.77
- 肝細胞癌肝切除術
 - 術後24時間投与と術後72時間投与で非劣性が証明された
 - A群 9.1%、B群 10.0% 90%CI -5.36 - 3.61
- 直腸癌手術
 - 術後24時間投与と術後72時間投与で非劣性が証明されなかった
 - A群 23%、B群 14.2% 90%CI 2.74 - 14.76

 GIPS and DIS