日消外会誌　33（12）：1880～1884，2000年

原　　著

腹腔鏡下胆嚢摘出術における術後感染予防
―抗菌薬単回投与と2日間投与の比較―

東京慈恵会医科大学外科，川口市立医療センター外科*

臼村　泰樹　　石田　祐一　　中林　幸夫　　山寺　　仁
大塚　正彦*　　中野　聡子*　　三澤　健之　　橋本　雄幸
小林　　進　　山崎　洋次

術後感染症の危険の少ない腹腔鏡下胆嚢摘出術（LC）242例に対し，予防投与抗菌薬1回投与（単回群）と2日間投与（2日群）の前向き無作為比較試験を施行した．両群の背景因子では手術時間が2回群において軽度延長していた他は有意差なく，術後感染発症率も単回群1.7%，2日群3.3%と同等であった．感染発症部位はすべて1か所の創感染であり，術野外感染は認められなかった．術翌日の白血球数，顆粒球数，CRP値および術後入院期間にも有意差はみられなかった．摘出胆嚢内胆汁の9.9%に細菌を認め，胆嚢内有結石例での陽性率が有意に高かった．しかし，細菌陽性例と陰性例の間に感染発症率の差は認められず，また検出された菌の約3割は投与された予防薬に耐性を示していた．以上より，術後感染の危険の少ないLCにおける予防薬は，皮切前1回の投与が妥当と考えられた．

目　　的

本邦では欧米と比較し術後感染予防を目的とした抗菌薬（予防薬）の投与量が一般に多量であると言われている[1]．これには予防薬に対するわが国の外科医の考え方や医療保険制度の違いが関与していると推察されるが，長期にわたる抗菌薬の投与は医療経済的な問題のみならず感染発症率の増加や耐性菌の発生を招く恐れ[2)3)]がある．

一方，腹腔鏡下胆嚢摘出術（LC）が胆嚢摘出術の標準手術となりすでに約10年が経過した．LCは従来の開腹胆嚢摘出術よりも低侵襲であり，術後に感染防御能を低下させることの少ない手術と考えられる[4]．すなわち，予防薬の投与法に関しても再検討する余地が残されている．そこでわれわれは，LC施行患者に対する予防薬投与が単回で妥当か否かを検討するために，比較試験を施行した．

対象と方法

1997年9月から99年12月までに東京慈恵会医科大学外科学講座第1および川口市立医療センター外科において施行されたLCは322例である．このうち，1）高度の胆嚢炎（とくに急性胆嚢炎）を呈していない，2）総胆管結石が存在しない，3）術中に腹腔内への胆汁漏出がない，4）ドレーンが留置されていない，5）免疫能に関与する重篤な基礎疾患（コントロール不良の糖尿病，腎不全など）を有さない，の5項目すべてを満たす症例は242例であり，これらを対象とした．

手術はすべて臍下に腹腔鏡用のトロッカーを挿入し，鉗子口としてさらに3か所のトロッカーを留置した．胆嚢を体外に摘出する際にこれを収容するパウチは原則として使用しなかったが，術者の判断によりこれを許可した．手術終了前には腹腔内を500～2,000mlの温生食で洗浄した．

予防薬はCefazolin（CEZ），Cefotiam（CTM），Cefmetazole（CMZ），Flomoxef（FMOX）の4つの薬剤から選択したが，セフェム系薬剤のアレルギーが懸念される例ではFosfomycin（FOM）の投与も許可した．CEZ，CTM，CMZ，FOMの1回投与量は2g，FMOXでは1gとした．全例において，予防薬の1回目の投与は麻酔導入開始時から手術開始時までに行った．これのみで投与を終了した単回投与群と，1日2回，計4回投与した2日投与群の2群を設定した．手術は8人の術者により施行され，それぞれの術者が単回群と2日群を交互に選択することにより2群に無作為化した．摘出胆嚢内の胆汁培養と検出菌の抗菌薬感受性試験を施行した．薬剤感受性試験においてはMIC 16

＜2000年9月20日受理＞別刷請求先：臼村　泰樹
〒105-8461　東京都港区西新橋3―25―8　東京慈恵会医科大学外科学講座第1

μg/ml 以上のものを耐性ありと判定した．術後感染性合併症の発生部位および発生率を比較したが，細菌学的に起因菌が証明されなくても創から肉眼的に膿汁の排出をみたものは創感染として扱った．

平均値で求められる数値には標準誤差を付記した．統計学的手法は χ^2 検定または Mann-Whitney の U 検定を用い，有意水準5%未満をもって有意差ありとした．

結　果

1．背景因子

両群の背景因子(年齢，性別，有胆石率，手術時間，摘出用パウチ使用率，胆汁内細菌陽性率，予防薬の種類)を **Table 1**に示す．両群間に有意差のみられたものは手術時間（単回群72±3 分，2 日群80± 2 分）のみであった．予防薬各薬剤の使用頻度に差はみられなかった．

2．術後感染発症状況

創感染が 6 例（全体の2.5%）に発生した．単回群 2 例（1.7%），2 日群 4 例（3.3%）と単回群に少なかったが，両群の発症率に有意差を認めなかった．感染部位は 6 例ともに 1 か所の創感染であり，単回群では上正中部と右側腹部, 2 日群ではすべて臍部であった. 全例ともに創部のドレナージのみで対処され，抗菌薬の追加投与を必要としたものはなかった．腹腔内感染，術野外感染は 1 例も認められなかった（**Table 2**）.

3．手術翌日の臨床検査結果と術後入院期間

手術翌日の白血球数，顆粒球数，CRP を比較した．すべて両群間に有意差を認めなかった．また，術後入院期間は単回群4.2±0.2日，2日群3.9±0.2日であり有意差を認めなかった（**Table 3**）.

Table 1 Background of both groups

	Single dose (n = 120)	Two days (n = 122)	P
Age	51.2 ± 1.2	51.9 ± 1.2	NS
Gender（male/female）	61/59	60/62	NS
Presence of stone	91	96	NS
Operating time（min）	72 ± 3	80 ± 2	0.0128
Use of pouch（%）	9.2	11.5	NS
Positive bile culture（%）	9.2	10.7	NS
Antibiotic prophylaxis			NS
Flomoxef	44	42	
Cefotiam	33	38	
Cefazolin	22	16	
Cefmetazole	17	23	
Fosfomycin	4	3	

Table 2 Infectious events

	Single dose	Two days
Wound abscess	2	4
under umbilicus	0	4
upper midline	1	0
right lateral	1	0
Other site	none	none

Table 3 Laboratory findings on POD 1 and postoperative stay

	Single dose	Two days	P
White blood cell（/μl）	8,317 ± 191	8,251 ± 194	NS
Granulocyte（/μl）	5,953 ± 166	5,852 ± 158	NS
CRP（mg/dl）	2.2 ± 0.2	2.5 ± 0.3	NS
Postoperative stay（days）	4.2 ± 0.2	3.9 ± 0.2	NS

4．胆汁培養結果

胆汁中細菌陽性例は合計24例（9.9%）であり，計13菌種，31株が検出された(**Table 4**)．陽性例の感染発症率は4.2%，陰性例のそれは2.3%であり，両者に有意差はみられなかった．これら24例のうち胆嚢内結石陽性例は23例（12.3%）であった．一方，無結石例では腺筋腫症症例に 1 例のみ（1.8%）陽性であり，有結石例で有意に胆汁内細菌陽性率が高かった(p=0.0424)．無結石例55例に術後感染を来たしたものはなかったが，有結石例187例でも感染発症率は3.2%と低く，両者に有意差はみられなかった．また，創感染を発症した 6 例のうち，胆汁から細菌が検出されたものは 1 例のみであった．

検出された胆汁中細菌31株のうち，投与された薬剤に耐性を示したものは 6 菌種 9 株（ 7 例）であり，分離菌の29.0%を占めた．これら 7 例のうち感染を発症したものはなかった．

創感染の起炎菌は 1 例が *S. aureus* であり，他の 5 例は不明であった．

考　察

本研究においては予防薬の単回投与が 2 日間投与に比べ術後感染発症率を上昇させるという結果は得られず，むしろ 2 日投与群の創感染発症率は3.3%と若干高かった．また，両群間における術翌日の炎症の程度を示す血液検査所見および術後入院期間に差はみられなかった．

胆嚢摘出術は clean-contaminated（class II）の手術で

Table 4　Detected bacteria from bile

	Cultured	Resistant
E. coli	6（19.4%）	
K. pneumoniae	5（16.1）	
E. cloacae	4（12.9）	2
S. epidermidis	3（ 9.7）	
S. aureus	2（ 6.5）	
S. maltophilia	2（ 6.5）	2
K. oxytoca	2（ 6.5）	
E. faecalis	2（ 6.5）	2
P. fluorescens	1（ 3.2）	1
Moraxella spp.	1（ 3.2）	1
Micrococcus spp.	1（ 3.2）	
Streptococcus spp.	1（ 3.2）	
Enterococcus spp.	1（ 3.2）	1

あり，一般的には予防薬投与の対象となる[5)6)]．適切な予防薬の投与は術後感染発症率を5%以内に低下させるといわれている[3)7)8)]．しかし5日間の投与では感染発症率が逆に上昇するという報告もみられており[3)]，現在欧米では単回投与を原則とする意見が多い[6)9)10)]．

一方，本邦では多施設に対する調査結果からも胆摘に対する予防薬投与が長期化する傾向がうかがえる．石引ら[11)]が1986～87年に施行したアンケートでは3～6日間投与する施設が67.7%，1994年炭山と横山[12)]が施行したアンケートでは4日以上が72%となっている．

日本と欧米におけるこの差異の理由のひとつは予防薬の目的の違いであると思われる．欧米における予防薬は術野感染の予防のみを目的として投与されるが，本邦では呼吸器感染や尿路感染など術後に生じるすべての感染も含め予防したいとする臨床医が多い[13)]．また，いわゆる“出来高払い”の本邦の診療報酬制度も大きな理由であることも想像に難くない．

しかし近年，LCを日帰り手術として施行する施設が本邦でも散見されるようになってきている．このような状況では，当然抗菌薬の経静脈投与日数を削減せざるを得ない．さらには，本邦においてもdiagnosis related groups/prospective payment system（DRG/PPS）の導入が検討されており，今後医療提供側は支出の削減のために抗菌薬投与回数の適正化を考慮していかざるをえない．

症例をLCに限定した場合，欧米のガイドラインにおいても推奨される予防薬使用法は“in evolution"とされていた[6)]．しかし近年，待期的に行われるLCに対する予防薬は不要であるとする意見もみられている[14)～17)]．これは，開腹胆摘（open cholecystectomy；OC）に比べLCが低侵襲で感染防御能を低下させることの少ない手術であることがその論拠となっていると考えられる．術後の免疫反応[4)]，ホルモンやサイトカイン動態[18)19)]などの面からこの低侵襲性は立証されている．また，術後の離床や経口摂取の早さも感染発症低下につながると考えられる[20)21)]．しかし，OCにおける予防薬投与の有効性は明らかである[3)9)22)]．LCからOCへ移行する症例も少なからず存在すること，抗菌薬の至適投与時期としては皮切時に有効血中濃度を超えていることが原則であり[5)23)]，OCへの移行が決定したときに投与するのではややタイミングが遅れること，たとえOCに至らなくても，感染胆汁を腹腔内に漏出するか否かは手術開始時には不明であること，などの観点より，cost-benefitの面からのみでLCにおける抗菌薬を一律に非投与とすることは，現状では問題があるといえよう．本邦においては谷村ら[24)]がLCは皮切前1回投与，OCは1日投与でよいと記載しているが，その根拠となる具体的なデータは示されていない．

胆摘後の感染発症に関与する因子として重要なもののひとつに胆汁中の細菌が挙げられる[10)]．胆道系手術後の感染発症率は，胆汁中細菌陽性者では陰性者の40倍高率であるとも報告されている[8)]．一般に胆汁中からは5～10%の頻度で細菌が検出されるとされているが[13)]，われわれの培養結果でも9.9%の患者が胆汁中細菌陽性であった．しかし，胆汁中細菌陽性例の感染発症率は4.2%，陰性例のそれは2.3%とともに低く，有意差はみられなかった．また，感染発症例のうち，胆汁から細菌が検出されたものも1例のみであった．胆汁中細菌保有率は胆嚢内結石を有するもので12.3%と有意に高率であり，これは諸家の報告とほぼ合致する[25)26)]．しかし，有結石例の感染発症率は3.2%，無結石例では0%と両者に有意差はなかった．すなわち，免疫能が正常と考えられる患者の術野を胆汁で汚染することなく施行しえたLCにおいては，胆汁中細菌陽性が術後感染の危険因子となるとは考えられなかった．また，創感染を来たした場合でもとくに抗菌薬の投与が必要となることはなく，創の開放によるドレナージのみで対応可能であった．

安易な抗菌薬の投与は経済的な問題以外にも，さまざまな副作用，耐性菌の出現，さらには多数回投与による術後感染発症率の上昇など憂慮すべき問題を実際には内包している[27)]．これらを勘案すると，今回対象として設定したような感染の危険の少ないLCにおけ

る予防薬は，現状では単回投与を原則とすることが妥当と考えられた．ただし，本検討に用いた標本数は非劣性試験の標本数としては十分とはいえない．今後さらに症例数を重ね再検討する必要があろう．また，今回の検討からは除外した胆汁による術野汚染例でも，洗浄とドレーン留置により感染防御可能との意見[26]もみられている．この点はLCにおけるドレーンの功罪も含め今後検討されるべきと考える．さらに，われわれの胆汁培養結果からは，培養陰性例の感染がみられなかったこと，投与されていた薬剤に耐性をもつ菌が約3割にものぼっていたこと，および耐性菌検出例の感染発症はなかったことより，胆汁中細菌の陽性率に関連する胆嚢内結石がなく，かつ高度の慢性炎症に起因する開腹移行への確率の低い胆嚢ポリープ，胆嚢腺筋腫症などの症例に限定しての予防薬非投与の是非なども検討すべき問題点として存在するものと考える．

文　献

1) 品川長夫, 福井拓治, 荻野憲二ほか：術後感染予防としての抗生物質の臨床的評価―消化器外科を中心にして―．日消外会誌　**21**：101―106, 1988
2) 炭山嘉伸，草地信也：消化器外科における Infection control．外科　**60**：1772―1775, 1998
3) Strachan CJL, Black J, Powis SJA et al：Prophylactic use of cephazolin against wound sepsis after cholecystectomy. Br Med J **1**：1254―1256, 1977
4) Sietses C, Beelen RH, Meijer S et al：Immunological consequences of laparoscopic surgery, speculations on the cause and clinical implications. Langenbecks Arch Surg **384**：250―258, 1999
5) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al：Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Infect Control Hosp Epidemiol **20**：250―278, 1999
6) Page CP, Bohnen JMA, Fletcher JR et al：Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. Arch Surg **128**：79―88, 1993
7) Stone HH, Hooper CA, Kolb LD et al：Antibiotic prophylaxis in gastric, biliary and colonic surgery. Ann Surg **184**：443―452, 1976
8) Chetlin SH, Elliot DW：Biliary bacteremia. Arch Surg **102**：303―307, 1971
9) Guglielmo BJ, Hohn DC, Koo PJ et al：Antibiotic prophylaxis in surgical procedures. Arch Surg **118**：943―955, 1983
10) Nichols RL：Surgical antibiotic prophylaxis. Med Clin North Am **79**：509―522, 1995
11) 石引久弥, 相川直樹, 坂部　孝ほか：多施設共同研究による腹部手術後創感染の発生率と予防的化学療法に関する現況調査．日外感染症研　**1**：245―251, 1989
12) 炭山嘉伸，横山　隆：消化器外科手術における抗生剤の使用法をめぐって．日消外会誌　**27**：2358―2367, 1994
13) 谷村　弘, 岩井重富, 横山　隆ほか：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．日化療会誌　**45**：553―641, 1997
14) Illig KA, Schmidt E, Cavanaugh J et al：Are prophylactic antibiotics required for elective laparoscopic cholecystectomy? J Am Coll Surg **184**：353―356, 1997
15) Higgins A, London J, Charland S et al：Prophylactic antibiotics for elective laparoscopic Cholecystectomy. Arch Surg **134**：611―613, 1999
16) Tocchi A, Lepre L, Costa G et al：The need for antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy. Arch Surg **135**：67―70, 2000
17) Frantzides CT, Sykes A：A reevaluation of antibiotic prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A **4**：375―378, 1994
18) Engin A, Bozkurt BS, Ersoy E et al：Stress hyperglycemia in minimally invasive surgery. Surg Laparosc Endosc **8**：435―437, 1998
19) Karayiannakis AJ, Makri GG, Mantzioka A et al：Systemic stress response after laparoscopic or open cholecystectomy：a randomized trial. Br J Surg **84**：467―471, 1997
20) Berggren U, Gordh T, Grama D et al：Laparoscopic versus open cholecystectomy：hospitalization sick leave, analgesia and trauma responses. Br J Surg **81**：1362―1365, 1994
21) Shea JA, Berlin JA, Bachwich DR et al：Indications for and outcomes of cholecystectomy：a comparison of the pre and postlaparoscopic eras. Ann Surg **227**：343―350, 1998
22) Meijer WS, Schmitz PIM and Jeekel J：Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. Br J Surg **77**：283―290, 1990
23) Wong-Beringer A, Corelli RL, Schrock TR et al：Influence of timing of antibiotic administration on tissue concentrations during surgery. Am J Surg **169**：379―381, 1995
24) 谷村　弘，村上浩一：われわれの術後予防的抗菌薬投与法．胆道手術．消外　**17**：49―53, 1994
25) Lewis RT, Goodall RG, Marien B et al：Biliary bacteria, antibiotic use, and wound infection in surgery of the gallbladder and common bile duct. Arch Surg **122**：44―47, 1987

26）中川国利, 臼井律郎, 豊島　隆ほか：腹腔鏡下胆嚢摘出術における感染について．胆道　**7**：594―598, 1993

27）Wittmann DH, Schein M：Let us shorten antibiotic prophylaxis and therapy in surgery. Am J Surg **172**：26S―32S, 1996

Prevention of Postoperative Infection Following Laparoscopic Cholecystectomy ―Comparison between Single Dose and 2-day Dose Administration of Antibiotic Prophylaxis―

Yasuki Unemura, Yuichi Ishida, Yukio Nakabayashi, Hitoshi Yamadera, Masahiko Ohtsuka, Satoko Nakono, Takeyuki Misawa, Katsuyuki Hashimoto, Susumu Kobayashi and Yoji Yamazaki
The Jikei University School of Medicine Department of Surgery

We conducted a prospective randomized trial to compare single-dose antibiotic administration to 2-day dose administration in 242 patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy with a low risk for postoperative infection. We found no statistically significant difference between single- and 2-day dose groups, except that operating time was slightly longer in the 2-day dose group. Postoperative infection was 1.7% in the single-dose group and 3.3% in the 2-day group. Infection site was one of portsite wounds among all cases with postoperative infection, and no nonsurgical-site infection was seen. No statistically significant difference was seen between groups in white blood cell or granulocyte count, CRP on first postoperative day, or postoperative hospital stay length. Findings from cultures of bile samples were positive in 9.9%, statistically higher in patients having gallbladder stones. No significant difference was seen between microbial-positive group and negative groups in postoperative infection. Almost 30% of detected microbial resisted the administered drug. We concluded that single-dose preoperative antibiotic prophylaxis was justifiable in cases of laparoscopic cholecystectomy with a low risk of postoperative infection.

Key words：laparoscopic cholecystectomy, postoperative infection, surgical site infection, antibiotic prophylaxis

〔Jpn J Gastroenterol Surg 33：1880―1884, 2000〕

Reprint requests：Yasuki Unemura　Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461 JAPAN