

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08630

研究課題名(和文) 予防抗菌薬の感染部位濃度測定による科学的有効性の検証

研究課題名(英文) Scientific validation of prophylactic antimicrobials by measuring their concentration at the site of infection

研究代表者

高山 陽子 (Takayama, Yoko)

北里大学・医学部・教授

研究者番号：80286278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、北里大学病院において腹腔鏡下結腸および直腸手術を施行した105症例のデータを用いて、手術部位感染(SSIs)、周術期因子、cefmetazole (CMZ) 血清・組織濃度の関連を調査する目的で実施した。単変量解析を実施した結果、皮膚閉創時の皮下脂肪組織におけるCMZ濃度、年齢、CMZ術中追加投与、クレアチニンクリアランスが、SSIs発生の有意な危険因子であった(P 0.10)。下部消化器外科領域における手術時の低い皮膚閉創時皮下脂肪組織CMZ濃度は、SSIsの発生に関与する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに、周術期予防抗菌薬の有効性を血清濃度から検討する研究は報告されてきた。しかし、感染が起きる局所組織の抗菌薬濃度が直に測定された大規模研究データは存在せず、血清濃度から局所感染の有効性が類推されてきた。本研究を通じて、下部消化管手術症例において、血清ならびに皮下・患部周辺組織の抗菌薬濃度を経時的に測定し皮膚閉創時の低い皮下脂肪組織CMZ濃度がSSIsの発生に関与する可能性を見出した。組織濃度とSSIsを科学的に検証できたことは、極めて意義深い。今後、抗菌薬適正使用の推進、不必要な医療費の削減、および薬剤耐性菌の抑制に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：This prospective cohort study was performed at a single tertiary care center. The data of 105 patients who underwent colorectal surgery between October 2017 and September 2019 were evaluated. The primary outcome was the incidence of surgical site infections (SSIs). Univariate analysis was performed to investigate the association between SSIs, perioperative factors, and the serum and tissue concentrations of cefmetazole (CMZ). In univariate analysis with P 0.10, cefmetazole concentration in subcutaneous fat tissue at skin closure was found to be a significant risk factor for surgical site infections. Age, additional intraoperative administration of cefmetazole, and creatinine clearance were also significant risk factors for the occurrence of SSIs. Low subcutaneous fat CMZ concentrations at skin closure during gastrointestinal operations may also be involved in the occurrence of SSIs.

研究分野：感染対策、感染症

キーワード：cefmetazole 組織濃度 血清濃度 下部消化管外科 手術部位感染

## 1. 研究開始当初の背景

手術部位感染 (surgical site infection : SSI) は手術部位の局所感染と遠隔臓器の感染に大別されるが、周術期予防抗菌薬を投与する目的は局所感染の SSI 発症率の減少である。抗菌薬投与により、術中汚染による細菌量を宿主防御機構でコントロールできるレベルに下げることができる。下部消化管外科では、常在細菌に由来する汚染が避けられない。そのため、黄色ブドウ球菌、連鎖球菌などの皮膚常在菌のみならず、*Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌、大腸菌を含む腸内細菌目細菌を標的とした第 2 世代セフェム系薬 (cefmetazole : CMZ など) が、予防投与の第一選択薬として推奨されている。Centers for Disease Control and Prevention の勧告 (Infect Control Hosp Epidemiol 20:250-78, 1999) および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 (日本化学療法学会・日本外科感染症学会) においては、手術開始時に十分な殺菌作用を示す血清濃度・組織濃度が必要であるため、投与のタイミングは執刀前 60 分以内の抗菌薬投与が強く推奨されている。長時間手術の場合には術中の追加再投与が必要であり、その間隔は一般に半減期の 2 倍である。

これまでに、周術期予防抗菌薬の有効性を血清濃度から検討する研究は報告されてきたが、感染が起きる局所組織の抗菌薬濃度が直に測定された大規模研究データは存在せず、血清濃度から局所感染の有効性が類推されていた現状がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、下部消化管外科領域の手術症例を対象に、ターゲットとなる血清ならびに皮下・患部周辺組織の抗菌薬濃度を経時的に測定することによって、術後感染予防に適切な抗菌薬の投与方法を科学的に検証し、手術部位感染の減少に役立てることを目的とした。

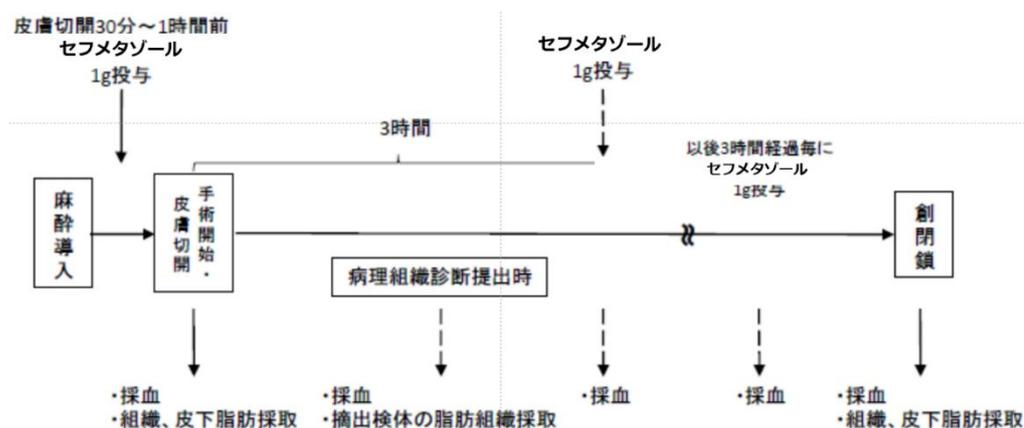
## 3. 研究の方法

### (1) 臨床検体の収集

#### 対象術式

- ・ 周術期予防抗菌薬として CMZ を投与された腹腔鏡下結腸切除術、腹腔鏡下直腸切除術  
検体採取 (図 1)
- ・ 採血 : 皮膚切開時、病理組織診断が発生する場合は検体摘出時、CMZ の追加投与直前及び閉創時
- ・ 組織 : 皮膚切開時及び閉創時に皮下脂肪 (約 2g) を採取、病理組織診断が発生する場合は更に追加で皮下脂肪を採取

図 1



( 2 ) 血清および組織濃度の測定

採取した検体は、分離分析法 ( HPLC 法 ) を用いて測定を行う。

( 3 ) 患者情報の収集

患者背景、CMZ 投与時間、輸血量などを確認する。

( 4 ) 血清および組織血清濃度の変動要因の検証

非線形混合効果 ( Nonlinear Mixed Effect Model : NONMEM ) を用いて母集団薬物動態解析を行い、CMZ の変動要因を明らかにする。

( 5 ) SSI の原因菌の MIC ( minimum inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度 ) 90 との比較

SSI の原因菌となる菌の中から、methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* ( MSSA ) 大腸菌、*B. fragilis* について検討した。MIC90 ( 集団を構成する 90% の菌株の発育を阻止する抗菌薬の濃度 ) が、得られた血清・組織濃度を上回っているかを評価する。

4 . 研究成果

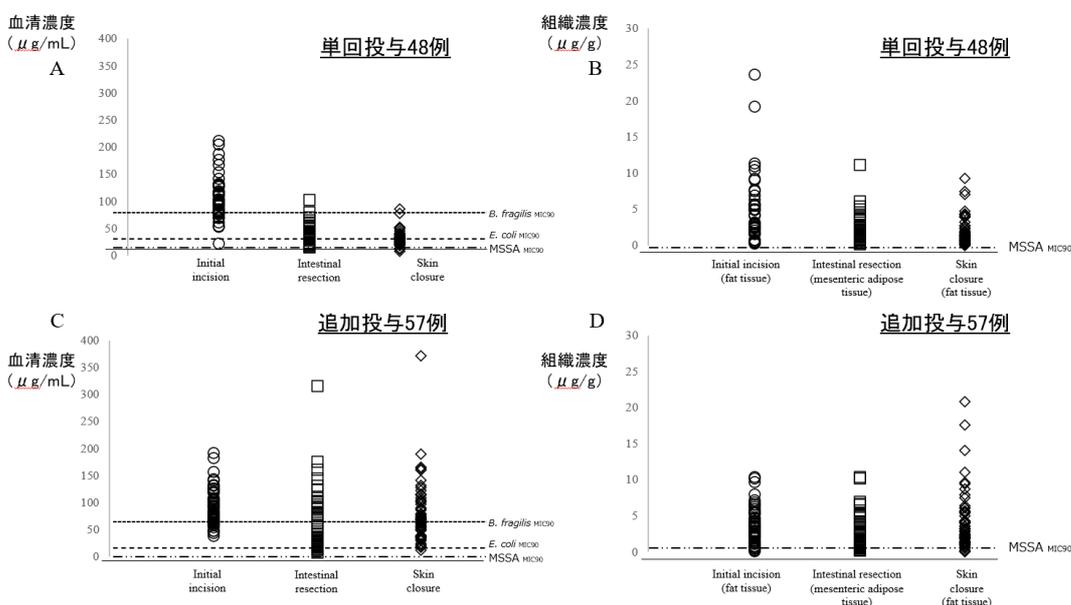
( 1 ) 症例の内訳と SSI s 発生率

対象症例は計 105 例 ( 男性 64 例、女性 41 例 )、年齢中央値は 71 歳 ( IQR 61-77 歳 ) であった。基礎疾患は、直腸癌 30 例、S 状結腸癌 24 例、横行結腸癌 15 例、上行結腸癌 14 例、盲腸癌 8 例、直腸 S 状結腸癌 5 例、下行結腸癌 4 例、その他 5 例であった。SSI s 発生率は 13/105 例 ( 12.4% ) であった。

( 2 ) 皮膚切開時、腸管切除時、皮膚閉創時における CMZ 濃度の経時変化 ( 図 2 )

MSSA、大腸菌、*B. fragilis* の MIC90 は、各々 1、16、64 mg/L と設定した ( J Infect Chemother 18:816-26, 2012, J Infect Chemother 24:330-40, 2018 )。血清濃度 ( 中央値 ) は、MSSA および大腸菌はいずれも MIC90 を超えたが、*B. fragilis* は単回投与では皮膚切開時、追加投与では皮膚切開時および皮膚閉創時のみ超えていた。一方、組織濃度 ( 中央値 ) は、MSSA のみが MIC90 を超えていた。CMZ の蛋白結合率は 85% と報告されており、特に MSSA に対しては蛋白結合率を考慮しても十分な濃度を維持しており、SSI s の発生を抑制できたものと考えられた。

図 2



- A 単回投与の血清濃度 (中央値): 101.3 mg/L、38.4mg/L、31.0mg/L
- B 単回投与の組織濃度 (中央値): 4.2 mg/g、1.6 mg/g、1.4 mg/g
- C 追加投与 (3 時間毎の投与) 血清濃度 (中央値): 82.0 mg/L、31.5 mg/L、68.8 mg/L
- D 追加投与の組織濃度 (中央値): 3.5 mg/g、1.7 mg/g、2.9 mg/g

( 3 ) SSI と各項目の関連性 ( 図 3 )

SSIs と非 SSIs について、各項目との関連性を、単変量解析を用いて調査した。

その結果、皮膚閉創時の皮下脂肪 CMZ 濃度 ( 1.0 vs 2.2 mg/L , p=0.09 )、術中の CMZ 追加投与 ( 4 vs 65 例 , p=0.09 )、クレアチニンクリアランス ( 58 vs 70 mL/min , p=0.09 )、年齢 ( 77 vs 70 歳 , P=0.02 ) は、SSIs の有意な危険因子であった ( p<0.1 )。

下部消化器外科領域における手術時の低い皮膚閉創時皮下脂肪組織 CMZ 濃度は、SSIs の発生に關与する可能性がある。

図 3

	SSI ( N = 13, 12.4% )		No SSI ( N = 92, 87.6% )		P value
Categorical variables					
Male, n (%)	9 (69.2)		55 (59.8)		.56
Female, n (%)	4 (30.8)		37 (40.2)		
BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> , n (%)	0 (0)		9 (9.8)		.60
Hospitalization period until surgery (≥2 days)	7 (53.8)		33 (35.9)		.24
ASA classification, n (%)					
≤2	10 (76.9)		72 (78.3)		1.00
≥3	3 (23.1)		20 (21.7)		
Smoking status, n (%)					
Nonsmoker	5 (38.5)		50 (54.3)		.53
Former smoker	5 (38.5)		28 (30.4)		
Current smoker	3 (23.0)		13 (14.1)		
Unknown	0 (0)		1 (1.1)		
Diabetes, n (%)	4 (30.8)		19 (20.7)		.48
Preoperative transfusion, n (%)	0 (0)		3 (3.3)		1.00
Additional intraoperative administration of CMZ	4 (30.8)		65 (66.3)		.09
Continuous variables					
	Median	IQR	Median	IQR	P value
Age (years)	77	73.0–79.0	70	59.5–76.0	.02
Body weight (kg)	65.5	61.4–69.9	61.5	51.5–70.4	.36
Ccr (mL/min)	58	43.8–73.7	70	56.3–84.5	.09
Albumin (g/dL)	4.1	3.9–4.1	4.1	3.7–4.3	.97
Operative time (min)	197	145.0–245.0	228.5	181.3–267.8	.21
CMZ at initial incision (serum, mg/L)	101	83.3–108.5	93.1	74.3–120.1	.75
CMZ at intestinal resection (serum, mg/L)	35.1	23.9–49.7	36.7	23.6–62.9	.63
CMZ at skin closure (serum, mg/L)	34.5	26.9–39.0	44.8	30.4–74.8	.18
CMZ at initial incision (subcutaneous fat tissue, mg/g)	2.8	1.8–3.7	3.7	2.0–5.7	.15
CMZ at intestinal resection (mesenteric adipose tissue, mg/g)	1.3	1.1–2.7	1.7	1.0–3.3	.55
CMZ at skin closure (subcutaneous fat tissue, mg/g)	1.0	0.7–2.3	2.2	1.2–4.3	.09

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Takayama Y, Komatsu T, Nakamura T, Tomoda Y, Toda M, Miura H, Sato T, Atsuda K, Okamoto H, Hanaki H.	4. 巻 171
2. 論文標題 Association of serum and fat tissue antibiotic concentrations with surgical site infections in lower gastrointestinal surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Surgery	6. 最初と最後の頁 1000-1005
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.surg.2021.10.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Komatsu T, Morita H, Takayama Y, Natsume Y, Tomoda Y, Miura H, Sato T, Nakamura T, Toda M, Okamoto H, Hanaki H, Atsuda K.	4. 巻 28
2. 論文標題 Timing of re-dosing based on population pharmacokinetic-pharmacodynamics target attainment analysis of cefmetazole in subjects undergoing lower gastrointestinal surgery.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 1105-1111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2022.03.024.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高山陽子
2. 発表標題 下部消化管手術におけるSSI発生リスクと血清および組織CMZ濃度の関連性
3. 学会等名 第96回 日本感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高山陽子
2. 発表標題 下部消化管手術における周術期予防抗菌薬の血中および組織内濃度の関係性
3. 学会等名 第68回 日本化学療法学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高山陽子
2. 発表標題 周術期予防抗菌薬の適正化への取り組み
3. 学会等名 第67回 日本化学療法学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中村 隆俊 (Nakamura Takatoshi)  (10286304)	獨協医科大学・医学部・教授  (32203)	
研究分担者	厚田 幸一郎 (Atsuda Koichiro)  (20306658)	北里大学・薬学部・特任教授  (32607)	
研究分担者	花木 秀明 (Hanaki Hideaki)  (60286747)	北里大学・大村智記念研究所・教授  (32607)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------