

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

飯田泰明より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2704 号

学位申請者 : 飯 田 泰 明

学位審査論文 : Evaluation of antimicrobial prophylaxis against postoperative infection after spine surgery: Limit of the first generation cephem

(脊椎手術後感染における予防抗菌薬の評価 -第 1-2 世代セフェム系抗菌薬の限界-)

著 者 : Yasuaki Iida, Yasuhiro Inoue, Keiji Hasegawa, Shintaro Tsuge, Yuichirou Yokoyama, Kazumasa Nakamura, Ryoichi Fukano, Ryo Takamatsu, Akihito Wada, Hiroshi Takahashi

公 表 誌 : Journal of Infection and Chemotherapy :  
(<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2015.12.005>)

論文内容の要旨 :

背景 : 脊椎手術における Antimicrobial Prophylaxis (AMP) は 1999 年に Centers for Disease Control and Prevention (CDC) が Surgical Site Infection (SSI) ガイドラインを発表し、本邦でも 2006 年に骨・関節術後感染予防ガイドラインが作成された。これを参考に東邦大学整形外科脊椎グループでは 2007 年以降、手術日を含め Cefazolin (CEZ) 2 日間投与の AMP プロトコールを作成した。しかし対策以降の SSI 発生率は 2.55% (29/1137 例) と決して低値ではなく、それら起炎菌の内訳は *Staphylococcus epidermidis* が最多で、Coagulase negative Staphylococci (CNS) が 58.6% (17/29 例) と過半数を占めていた。今回の我々の目的は当院における脊椎手術後の SSI 症例を後ろ向きに調査し、現行の AMP とその問題点を検討することである。

対象および方法 : 東邦大学整形外科脊椎グループにおいて 2007 年 8 月から 2013 年 6 月までに脊椎手術を施行した 1180 例のうち、脊椎感染症や経皮的手術を除外した 1137 例を対象とした。男性 638、女性 499 例、平均年齢 61.3 (7-91) 歳であった。対象を SSI の有無で非感染群 (N 群) と SSI 発生群 (S 群) にグループ化し、更に S 群のうち CNS 感染群 (C 群) を独立したグループとした。方法は、SSI におけるリスク因子の解析として S 群と N 群、C 群と N 群間で検討を行った。検討項目は、高齢、

性別、DM、膠原病の有無、多数回脊椎手術、喫煙歴、アルコール多飲、BMI、低栄養、3つ以上の基礎疾患、外傷、膀胱直腸障害、重篤な麻痺（Frankel X）、術前在院日数（>7or≤7days）、緊急手術、手術時間（min.）、出血量（ml）、多椎間手術、前方法、instrumentationの有無、ドレーン排液量（ml）、ステロイド使用、輸血の有無、ICU入室歴とした。クロス集計により各因子の有意性を調べ、多変量ロジスティック回帰分析を行った。

結果：S群とN群の検討では、クロス集計で3つ以上の基礎疾患、手術時間、出血量、手術椎間数、前方法、instrumentation、ドレーン排液量、ステロイド使用、輸血、ICU入室に有意差がみられた。多変量ロジスティック回帰分析で3つ以上の基礎疾患、出血量に有意差がみられた。C群とN群の検討では、クロス集計で3つ以上の基礎疾患、緊急手術、手術時間、出血量、手術椎間数、instrumentation、ドレーン排液量、ステロイド使用に有意差がみられた。多変量ロジスティック回帰分析で3つ以上の基礎疾患、緊急手術、出血量、ステロイド使用に有意差がみられた。以上から SSI 発生のリスク因子として3つ以上の基礎疾患と出血量が挙げられ、CNSを起炎菌とした場合には新たに緊急手術とステロイド使用がリスク因子に加わった。

考察：脊椎手術における SSI 発生率は、CDC では脊椎手術全般で 0.72-4.1%とされている。当科における SSI 発生率も 2.55%と一般的な数値であった。しかし近年、患者の高齢化、spinal instrumentation surgery の進歩、それに伴う脊椎固定術患者の適応拡大などのためか SSI 発生率は当院においても増加傾向にあり、現行の AMP の問題点の抽出と対策が必要であると考えた。当科における SSI の特徴として起炎菌の種類が挙げられ、一般に多いとされている MSSA は認めず、Staphylococcus epidermidis が最多で、Staphylococcus capitis などを含めた CNS が起炎菌の過半数を占めていた。これら CNS の大部分が細菌培養検査結果で薬剤感受性が CEZ 耐性であった。これは当科における AMP プロトコルが MSSA に対しては有効であるが、CNS に対して有効でないことを示唆するものであった。手術創部における CNS の検出を常在菌の contamination と捉えるか、感染の起因菌として捉えるかは議論の別れるところである。しかし自験例では、全例バンコマイシン（VCM）の投与や創洗浄・デブリードマンが奏功し、炎症反応が改善していた結果から、感染の起因菌として捉えるべきと考える。本検討での SSI におけるリスク因子は、患者側因子として3つ以上の基礎疾患などから compromised host が、医療側因子として出血量や緊急手術、術後のステロイド使用などから手術侵襲が関与していることが明らかとなった。以上の対策として、今回抽出された SSI のハイリスク症例に対して、新たに CNS をターゲットとした AMP を作成すべきと考える。具体的には予防抗菌薬の変更や追加投与などが必要であり、抗菌薬の種類では VCM が推奨される。しかし CDC の AMP に関する勧告では VCM を予防的抗菌薬として日常的に用いないよう示されており、また VCM を AMP とした報告もその有効性に一致した見解は示されていない。そこで東邦大学整形外科脊椎グループでは、VCM による AMP プロトコルの適切な使用基準について検討中である。今回の検討結果から、SSI 発生のリスク因子のスコアリング化を行い、一定のスコア以上の症例に限り VCM を使用するプロトコルを作成し、前向きに SSI 発生率を減少出来るかどうか検証する予定である。

結語：当科で脊椎手術を施行した 1137 例の SSI につき検討し、現行の AMP による SSI 発生率は 2.55%であった。SSI 発生のリスク因子は3つ以上の基礎疾患と出血量で、CNS を起炎菌とした場合は緊急手術とステロイド使用がリスク因子として追加された。起炎菌の多くが現行の AMP では制御に限界がある CNS で、SSI ハイリスク症例に対し VCM を中心とした新たな AMP プロトコルの作成が必要と考える。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2704 号	氏 名	飯 田 泰 明
学位審査担当者	主 査	館 田 一 博
	副 査	石 井 良 和
	副 査	西 脇 祐 司
	副 査	池 上 博 泰
	副 査	中 川 晃 一
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>飯田泰明氏は、脊椎手術後の術後感染症（Surgical Site Infection: SSI）の合併に関して、約6年間に経験された1137例を対象に予防抗菌薬（セファゾリン）の影響と各種危険因子に関して後方視的に解析を行った。対象を SSI の有無で非感染群（N群）と SSI 発生群（S群）にグループ化し、更にS群のうちコアグララーゼ陰性ブドウ球菌感染群をC群として解析を行っている。その結果、S群とN群では多変量ロジスティック回帰分析で、3つ以上の基礎疾患、出血量において有意差が認められた。一方、C群とN群の比較では、同様に多変量ロジスティック回帰分析において、3つ以上の基礎疾患、出血量、緊急手術、ステロイド使用において有意差が観察されたことを報告している。本検討において感染合併例における原因菌の内訳が図1に示されているが、表皮ブドウ球菌が原因と考えられる症例がもっとも多く、それ以外にコアグララーゼ陰性ブドウ球菌、Staphylococcus capitis, MRSA などブドウ球菌が原因となった症例がもっとも多く、そのうちの80%以上がメチシリン耐性であることを報告した。また、メチシリン感性黄色ブドウ球菌（MSSA）が原因となった感染例は認められておらず、予防抗菌薬としてのセファゾリンの有効性を示す成績となっていた。飯田氏は、研究概要の説明の最後に、本研究結果をもとにした今後の研究の展開についても解説を加えた。すなわち、本研究で明らかになった危険因子をスコア化し、それをもとに予防抗菌薬をセファゾリン+バンコマイシンに変更するプロトコルを検討中である旨が報告された。</p> <p>研究内容の発表に引き続き、審査委員からの質問に対して質疑応答が行われた。原因菌—汚染菌の鑑別方法、原因菌不明症例の扱い、菌種別の感染症発症時期（顕在化時期）、セファゾリン+バンコマイシン併用療法の有効性に関するこれまでの報告、大学としての症例の特殊性（難治症例・医療器具使用例など）などの質問に対して、飯田氏は自らの論文における解析方法を説明しながら明確に回答した。また、ステロイド使用例の解析（術中投与症例、術前長期使用例の鑑別）における本研究のlimitationについても言及し、説明を加えた。</p> <p>以上の論文概要の説明および質疑応答ののち、審査委員による評価が行われた。術後感染症の予防に関する抗菌薬の使い方、および感染症合併のリスク評価は極めて重要であり、飯田氏の研究成績は本分野における新しい知見と今後の研究の方向性を示す内容であると判断された。さらに申請者らは、これまでの研究成果をさらに継続・展開・検証する臨床研究を実施中であることが評価された。以上、本論文は学位に値する研究内容であるということが全員一致のもと確認された。</p>		