

〈原 著〉

## 腹腔鏡下結腸切除手術における手術部位感染と予防抗菌薬セフメタゾールナトリウムの投与量及び腎機能との関連性

入口 慎史<sup>1)</sup>・田中 昌代<sup>1)</sup>・田沼 道也<sup>1)</sup>  
加藤 敏明<sup>1)</sup>・針原 康<sup>2)</sup>

### *Association between Surgical Site Infection and Prophylactic Antimicrobial Cefmetazole Sodium Dose and Renal Function in Laparoscopic Colon Resection Surgery*

Jinshi IRIKUCHI<sup>1)</sup>, Masayo TANAKA<sup>1)</sup>, Michiya TANUMA<sup>1)</sup>,  
Toshiaki KATO<sup>1)</sup> and Yasushi HARIHARA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacy, NTT Medical Center Tokyo, <sup>2)</sup>Department of Surgery, Medical Corporation Ootsubokai Towa Hospital

(2021年5月15日受付・2021年7月28日受理)

#### 要 旨

手術部位感染 (SSI) の発生を抑えるために予防抗菌薬は十分な血中濃度が必要である。近年下部消化管手術において腎機能良好症例ではセフメタゾールナトリウム (CMZ) の血中濃度が低値となるとの報告があるが、SSI 発生と CMZ の投与量、腎機能の関連性を検討した報告はほとんどない。そこで SSI と CMZ の投与量及び腎機能との関連性について後方視的に調査した。腹腔鏡下結腸切除術を施行し予防抗菌薬として、CMZ を手術室入室時に 1 g (点滴時間 1 時間)、3 時間後に 1 g 追加投与を実施し手術時間が 180 分以上の症例を対象とした。解析対象症例は 98 例であり、非 SSI 群 93 例、SSI 群 5 例であった。eGFRind (individualized body surface area estimated glomerular filtration rate) が非 SSI 群 66.31 mL/min、SSI 群 80.95 mL/min と差を認めた ( $P = 0.01$ )。ROC 曲線により eGFRind のカットオフ値 70.68 mL/min が算出された ( $AUC = 0.841$ )。eGFRind 70.68 mL/min 以上の症例では CMZ 1 回 1 g、術中 3 時間後の追加投与では投与量不足の可能性があり、投与量の増量や術中追加投与の間隔短縮の検討が必要である。

Key words : 手術部位感染, セフメタゾールナトリウム, 結腸切除術, 腹腔鏡, 腎機能

#### 序 文

手術部位感染 (surgical site infection : SSI) は手術後に問題となる有害事象の一つである。SSI が発生した場合にはそれに伴う入院期間の延長や薬剤使用により医療費が増大<sup>1)</sup>、さらに術後の死亡リスクも上昇することが報告されており<sup>2)</sup>、発生を予防することが重要である。SSI の発生率へは様々な因子が影響することが報告されている。リスク因子として米国麻酔学会術前状態分類 (American Society of Anesthesiologists classification physical status : ASA-PS) 3 以上や創クラス III 以上、長時間手術 (各術式における手術時間 > 75percentile),

緊急手術が報告されており<sup>3)</sup>、体格指数 (body mass index : BMI) 25 kg/m<sup>2</sup>以上<sup>4)</sup>、術後血糖コントロール不良<sup>5)</sup>、術中低体温<sup>6)</sup>、ステロイドや免疫抑制剤の使用<sup>7,8)</sup>、術野に対する術前放射線照射<sup>9)</sup>、高齢者<sup>10)</sup>なども報告されている。SSI の発生率を減少させるために予防抗菌薬の投与が一般的に実施されており、特に準清潔創の手術においてその有用性が報告されている<sup>11)</sup>。2016 年に日本化学療法学会、日本外科感染症学会より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<sup>12)</sup>、世界保健機構 (World Health Organization : WHO) より手術部位感染予防のためのグローバルガイドライン<sup>2)</sup>、2017 年には米国疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) より SSI 予防のためのガイドライン 2017<sup>13)</sup> が発表された。これらのガイドライン

<sup>1)</sup>NTT 東日本関東病院薬剤部, <sup>2)</sup>医療法人社団大坪会東和病院外科

においても予防抗菌薬の投与が推奨されており、SSIの発生率を減少させるためには予防抗菌薬の十分な血中濃度や組織濃度が必要とされており、予防抗菌薬は十分量投与する必要がある。しかし体重や腎機能による投与量や投与間隔の調節が推奨されているガイドライン<sup>12)</sup>がある一方で、質の高い研究がないため投与量の調節方法や術中再投与について推奨を示していないガイドラインもあり<sup>2,13,14)</sup>、予防抗菌薬の投与量や投与間隔の最適な調節方法は未だ明らかとなっていない。本邦のガイドラインでは体表面積未補正の推算糸球体濾過量 (individualized body surface area estimated glomerular filtration rate : eGFR<sub>ind</sub>) ≥ 50 の場合の用量は同一となっているが、近年腎機能良好症例では下部消化管手術において本邦で汎用されているセフメタゾールナトリウム (cefmetazole sodium : CMZ) の血中濃度が低値となるとの報告があり<sup>15)</sup>、腎機能良好症例では更なる増量が必要である可能性がある。しかしCMZの投与量とSSIの発生について検討した報告は限られており、腎機能良好症例での増量の必要性については明らかとなっていない。そこで予防抗菌薬の至適投与量の設定はSSIの減少に寄与する可能性があることから、今回CMZを投与した症例を対象として、SSIとCMZ投与量及び腎機能の関連性について調査した。

## 方 法

### 1. 対象患者

2014年1月から2017年8月までNTT東日本関東病院において、創クラスが準清潔創に分類される待機的腹腔鏡下結腸切除手術を施行され、術期予防抗菌薬としてCMZを手術室入室時に1g (点滴時間1時間)、3時間後に1g追加投与を実施し、投与期間が手術当日1日間の症例を対象とした。術前にステロイド・免疫抑制剤・抗悪性腫瘍剤を使用していた症例、透析症例、合併手術症例、術中出血1500mL以上の症例、手術中輸血施行症例は除外した。なお対象患者は手術前日に物理的腸管処置 (mechanical bowel preparation : MBP) としてピコスルファートナトリウム水和物の内服を行った。

### 2. 調査項目と解析方法

電子カルテより後方視的に年齢、性別、血清アルブミン値 (serum albumin : Alb)、体重 (body weight : BW)、BMI、血清クレアチニン値 (serum creatinine : Scr)、eGFR<sub>ind</sub>、ヘモグロビンA1c (HbA1c)、糖尿病の有無、ASA-PS、結腸癌 Stage 分類、SSIの発生、手術時間、CMZ術前投与時間、術中出血量、術中尿量、術中輸液量、CMZ 1回投与量 (mg/kg/回) を調査した。eGFRは日本人向けGFR推算式<sup>6)</sup>により、体表面積 (body surface area : BSA) はDu Boisの式<sup>17)</sup>により算出した。

手術時間180分以上かつBMI 25 kg/m<sup>2</sup>未満の症例に

ついてSSIの発生の有無の2群間において患者背景を比較した。2群間の比率の比較にはFischer's exact test、平均値の比較はMann-Whitney U testを用いた。SSIの発生と腎機能の関係についてはROC (receiver operating characteristic) 曲線を用いてカットオフ値を算出した。また感度分析として手術時間180分未満の症例、BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上の症例について患者背景を比較した。危険率5%未満の場合を統計学的有意と判定した。また統計解析はEZR version 1.37<sup>18)</sup>を用いた。

日本人向けGFR推算式

$$eGFR \text{ (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{Scr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739 \text{ (女性の場合)}$$

$$eGFR_{ind} = eGFR \times \text{BSA}/1.73$$

Du Boisの式

$$\text{BSA} = \text{BW}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184$$

### 3. SSIの判定

SSIは日本環境感染学会の手術部位感染サーベイランス (Japanese Healthcare Associated Infections Surveillance : JHAIS) の定義を用いて判定した。

### 4. 倫理的配慮

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「個人情報保護に関する法律」及び適用される法令、条例を遵守し、NTT東日本関東病院倫理委員会の承認を得て実施した (東総人医関病企第20-12号)。

## 結 果

対象候補患者は267例であり、除外基準に該当する出血1500mL以上1例、輸血1例、手術時間180分未満の118例、BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上49例を除外した98例が解析対象であった (図1)。非SSI群は93例、SSI群は5例であり、表層切開創SSI 3例、深部切開創SSI 1例 (縫合不全)、臓器/体腔SSI 1例 (縫合不全) であった。非SSI群とSSI群の患者背景は表1に示す。eGFR<sub>ind</sub>の中央値 [最小値-最大値] は非SSI群 66.31 mL/min [32.75-103.34]、SSI群 80.95 mL/min [70.68-95.8] とSSI群が有意に高値であった (P=0.01) (表1)。年齢、性別、Alb、BW、BMI、Scr、HbA1c、糖尿病の有無、ASA-PS、結腸癌 Stage について非SSI群とSSI群で有意な差は認められなかった。また手術結果については非SSI群とSSI群の比較で手術時間、CMZ術前投与時間、術中出血量、術中尿量、術中輸液量、CMZ投与量 (mg/kg/回) いずれも有意な差は認められなかった (表2)。

eGFR<sub>ind</sub>とSSI発生についてROC曲線からeGFR<sub>ind</sub> 70.68 (AUC 0.841 95%信頼区間 0.721-0.961) がカットオフ値として算出された (図2)。

感度分析の結果、BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上を除外した手術時間180分未満の症例では非SSI群のeGFR<sub>ind</sub>の中央値

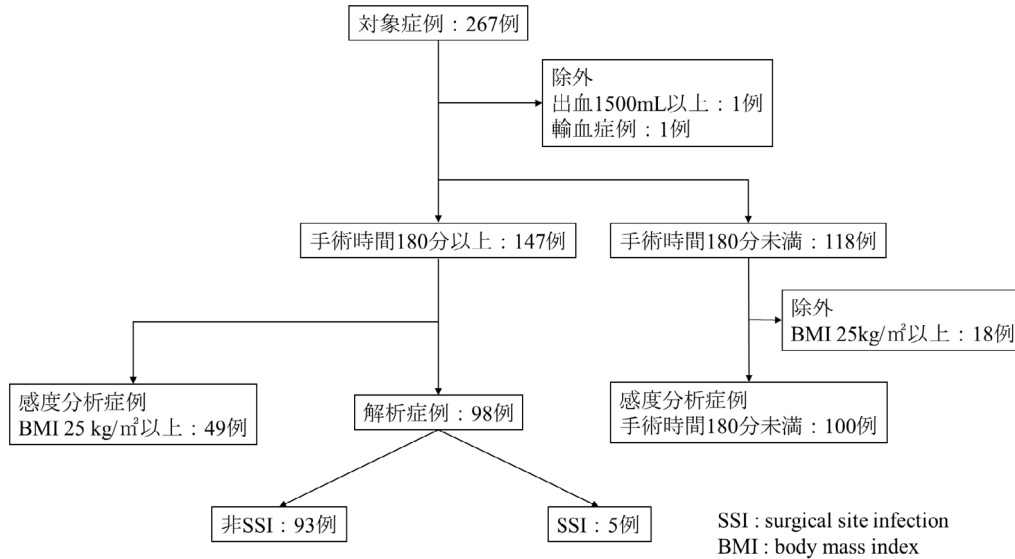


図1 解析対象症例

表1 患者背景

	非 SSI 群 N=93	SSI 群 N=5	P 値
年齢	68 [39, 86]	71 [55, 80]	0.624 <sup>a)</sup>
性別 (男/女)	53 /40	5/0	0.077 <sup>b)</sup>
Alb (g/dL)	4.2 [2.4, 5.1]	4.1 [3.8, 4.5]	0.329 <sup>a)</sup>
BW (kg)	56.8 [38.4, 75.5]	63.2 [56.0, 71.4]	0.137 <sup>a)</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.0 [16.1, 24.8]	24.7 [20.2, 24.7]	0.172 <sup>a)</sup>
eGFR <sub>ind</sub> (mL/min)	66.31 [32.75, 103.34]	80.95 [70.68, 95.85]	0.01 <sup>a)</sup>
Scr (mg/dL)	0.76 [0.40, 1.40]	0.69 [0.64, 0.86]	0.617 <sup>a)</sup>
HbA1c (%)	5.7 [4.1, 7.8]	6.1 [5.2, 6.6]	0.377 <sup>a)</sup>
糖尿病 (%)	17 (18.3)	2 (40.0)	0.248 <sup>a)</sup>
ASA-PS (%)			
1	21 (22.6)	2 (40.0)	0.631 <sup>b)</sup>
2	70 (75.3)	3 (60.0)	
3	2 (2.2)	0 (0.0)	
結腸癌 Stage (%)			
1	46 (49.5)	3 (60.0)	1 <sup>b)</sup>
2	12 (12.9)	1 (20.0)	
3a	24 (25.8)	1 (20.0)	
3b	10 (10.8)	0 (0.0)	
4	1 (1.1)	0 (0.0)	

中央値 [最小値, 最大値]. <sup>a)</sup> Mann-Whitney U test, <sup>b)</sup> Fischer's exact test

SSI : surgical site infection, Alb : serum albumin, BW : body weight, BMI : body mass index

eGFR<sub>ind</sub> : individualized body surface area estimated glomerular filtration rate

Scr : serum creatinine, HbA1c : ヘモグロビン A1c

ASA-PS : American Society of Anesthesiologists classification physical status

[最小値-最大値] は 63.18 [23.82, 93.89], SSI 群は 67.32 [45.45, 87.33] と差は認められなかった (P=0.642) (表 3). BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上の症例では SSI 群は 1 例のみであったため比較出来なかった.

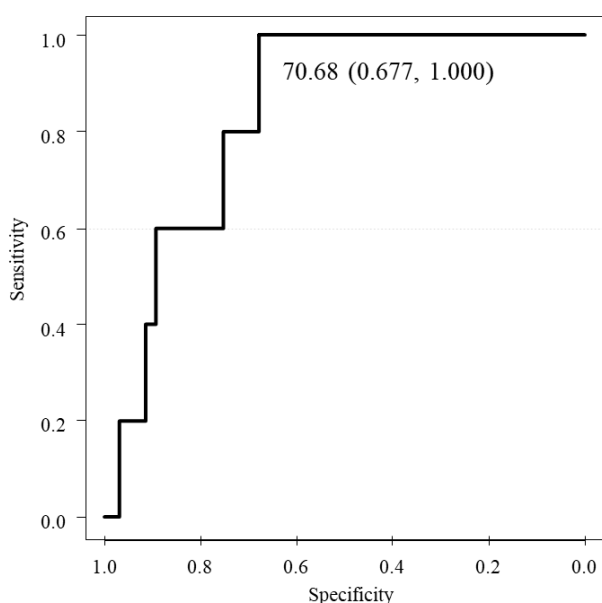
### 考 察

SSI が発生した場合, 医療費や術後の死亡リスクも上昇することが報告されており<sup>1,2)</sup>, 発生を予防することが重要である. そこで予防抗菌薬の至適投与量の設定は SSI の減少に寄与する可能性があることから, 本研究では CMZ を投与した症例を対象として, SSI と CMZ 投

表2 手術結果

	非 SSI 群 N=93	SSI 群 N=5	P 値
手術時間 (min)	210 [180, 316]	195 [181, 245]	0.286 <sup>a)</sup>
CMZ 術前投与時間 (min)	25 [12, 56]	20 [19, 38]	0.583 <sup>a)</sup>
術中出血量 (mL)	30 [5, 660]	40 [10, 120]	0.543 <sup>a)</sup>
術中尿量 (mL)	250 [50, 1180]	300 [190, 740]	0.238 <sup>a)</sup>
術中輸液量 (mL)	1860 [220, 3200]	1600 [900, 2120]	0.114 <sup>a)</sup>
CMZ 投与量 (mg/kg/回)	17.6 [13.3, 26]	15.8 [14, 17.9]	0.137 <sup>a)</sup>

中央値 [最小値, 最大値]. <sup>a)</sup> Mann-Whitney U test  
 SSI : surgical site infection  
 CMZ : cefmetazole sodium



カットオフ値70.68 (mL/min)  
 AUC 0.841 (95%信頼区間 0.721 - 0.961)  
 特異度67.7%, 感度100%

図2 SSIとeGFR<sub>ind</sub>のROC曲線

与量及び腎機能の関連性について調査した。結腸手術でのSSIのリスク因子と報告されている術中輸血や開腹手術、合併手術症例<sup>14)</sup>、ステロイド・免疫抑制剤<sup>7,8)</sup>、抗悪性腫瘍剤を使用していた症例<sup>19)</sup>、BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上の症例<sup>4)</sup>、抗菌薬の追加投与が必要と報告されている術中出血1500 mL以上の症例<sup>12)</sup>は除外し解析を行った。また手術時間180分以上が結腸切除術でのSSIのリスク因子として報告されていること<sup>20)</sup>、追加投与を含めた投与量について検討することを目的としているため、手術時間180分以上の症例を対象とした。

本研究では患者背景を比較したところ、eGFR<sub>ind</sub>が非SSI群で66.31 mL/min、SSI群80.95 mL/minとSSI群が有意に高値であった (P=0.01)。SSIとeGFR<sub>ind</sub>についてROC曲線からカットオフ値としてeGFR<sub>ind</sub> 70.68 mL/

minが算出された (図2)。CMZを術前に1 g、3時間後に1 gの追加投与を行った症例を対象としており、非SSI群とSSI群との比較でeGFR<sub>ind</sub>に差が認められたことはCMZの血中濃度が低値となったことが理由として考えられる。Tomizawaらは下部消化管手術において腎機能良好な患者では術中CMZ血中濃度が低値となるため、CCr ≥ 90の場合には2時間後に追加投与が必要であると報告しており<sup>15)</sup>、本研究においても同様に腎機能良好症例ではCMZの増量や術中再投与のタイミングの短縮が必要な可能性が示唆された。

SSI予防のための抗菌薬は手術部位の常在細菌叢に抗菌スペクトルを有する薬剤を使用する必要がある。結腸切除術では下部消化管の常在菌である*Bacteroides fragilis*や腸内細菌科細菌にスペクトルをもつ抗菌薬が予防として使用され、本邦ではCMZが汎用されている<sup>12)</sup>。手術開始時に十分な組織濃度を保つため切開の1時間以内に予防抗菌薬の投与を開始することが推奨されており<sup>12)</sup>、本研究の対象患者はすべて1時間以内に投与開始されていた (表2)。長時間手術の場合には血中濃度、組織濃度を保つため術中の追加投与が推奨されており、抗菌薬の半減期の2倍の間隔での再投与が必要であり、CMZは術前抗菌薬投与終了後2~3時間後の追加投与が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では推奨されている<sup>12)</sup>。また近年術前の経口抗菌薬であるカナマイシンとメトロニダゾール併用服用によりSSIが減少するとの報告<sup>21)</sup>があるが、本研究の対象患者において術前処置はMBPのみ実施しており、経口抗菌薬を用いた化学的腸管処置を実施した症例はなかった。

CMZは未変化体の尿中排泄率が約84%の腎排泄型、水溶性抗菌薬であり<sup>22)</sup>、CMZなどの水溶性抗菌薬は炎症により血管透過性が亢進し分布容積が増大することが知られている<sup>23)</sup>。敗血症などの炎症反応により心拍出量が亢進し、さらに輸液などの使用により腎血流量が増加し腎クリアランスが増加する腎過大クリアランス (ARC: Augmented renal clearance) が知られており、これらの現象により抗菌薬の血中濃度は低下することが

表3 手術時間 180 分未満の患者背景の比較

	非 SSI 群 N=94	SSI 群 N=6	P 値
年齢	67 [30, 85]	60 [44, 76]	0.209 <sup>a)</sup>
性別 (男/女)	39/55	3/3	0.694 <sup>b)</sup>
Alb (g/dL)	4.2 [2.5, 5.1]	4.4 [3.6, 4.5]	0.821 <sup>a)</sup>
BW (kg)	53.6 [31.6, 74.9]	59.8 [45.4, 69.9]	0.175 <sup>a)</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.3 [13.4, 24.9]	21.4 [20.7, 23.0]	0.653 <sup>a)</sup>
eGFR <sub>ind</sub> (mL/min)	63.18 [23.82, 93.89]	67.32 [45.45, 87.33]	0.642 <sup>a)</sup>
Scr (mg/dL)	0.70 [0.42, 1.34]	0.77 [0.61, 1.04]	0.561 <sup>a)</sup>
HbA1c (%)	5.7 [4.6, 9.4]	5.5 [5.3, 6.3]	0.386 <sup>a)</sup>
糖尿病 (%)	9 (9.6)	0 (0.0)	1 <sup>b)</sup>
ASA (%)			
1	16 (17.0)	1 (16.7)	0.365 <sup>b)</sup>
2	73 (77.7)	4 (66.7)	
3	5 (5.3)	1 (16.7)	
手術時間 (min)	153 [53, 179]	167 [134, 177]	0.276 <sup>a)</sup>
出血量 (mL)	15 [1, 285]	10 [5, 60]	0.369 <sup>a)</sup>
術中輸液量 (mL)	1450 [490, 2900]	1625 [1430, 2050]	0.248 <sup>a)</sup>
尿量 (mL)	158 [0, 900]	288 [40, 465]	0.306 <sup>a)</sup>

中央値 [最小値, 最大値]. <sup>a)</sup> Mann-Whitney U test, <sup>b)</sup> Fischer's exact test

SSI : surgical site infection, Alb : serum albumin, BW : body weight, BMI : body mass index

eGFR<sub>ind</sub> : individualized body surface area estimated glomerular filtration rate

Scr : serum creatinine, HbA1c : ヘモグロビン A1c

ASA-PS : American Society of Anesthesiologists classification physical status

報告されている<sup>24)</sup>. Peter らは大腸を含む腹部手術症例のうち 30% に ARC が発症したことを報告している<sup>25)</sup>. 今回血中濃度の測定は実施していないが、腎機能良好症例では手術の侵襲により抗菌薬の血中濃度が低下しやすいことも影響していると考えられる。

本研究ではガイドラインに記載されている eGFR<sub>ind</sub> により腎機能の評価を行った。腎機能評価では Scr 値を用いた推算式が実臨床で汎用されており、Cockcroft-Gault 式<sup>26)</sup> や日本人向け GFR 推算式<sup>16)</sup> が使用されている。推算式で求められる eGFR は標準体型の 1.73 m<sup>2</sup> に換算したものであり、薬剤投与設計の場合通常 BSA での補正を外した eGFR<sub>ind</sub> が用いられ、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でも eGFR<sub>ind</sub> 別に投与間隔が推奨されている<sup>12)</sup>。しかしサルコペニアなど骨格筋量の減少した高齢者の場合、Scr が低値となり推算式を用いた場合に eGFR が過大評価されてしまう可能性がある<sup>27, 28)</sup>。尿中未変化体排泄率が約 90% であり CMZ と同じ水溶性抗菌薬であるバンコマイシンの投与設計において、腎機能推算式の予測精度を検討した報告ではやせ型、高齢者、女性の患者において予測性能が不良であり、Scr < 0.6 mg/dL の症例では Scr 0.6 mg/dL に補正することにより予測精度が向上したと報告している<sup>29)</sup>。今回 SSI 群はすべての症例が BMI 18.5 kg/m<sup>2</sup> 以上、Scr 0.6 mg/dL 以上であるため、推算式を用いた eGFR でも実際の腎機能との乖離は小さく、過大

評価の可能性は低いと考えられる。

また過体重や肥満患者では抗菌薬の増量が推奨されており、BW 80 kg 以上の症例では CMZ を 1 回 2 g への増量が推奨されているが<sup>12)</sup>、本研究では 80 kg 以上の症例はなかった。CMZ 投与量 (mg/kg/回) は有意な差は認められなかったが SSI 群で低い傾向であり、これは報告されているように過体重の症例では 1 回投与量の増量が必要である可能性を示唆していると考えられる。

糖尿病は SSI のリスク因子として知られており<sup>12)</sup>、統計学的に有意な差は認めていないが、SSI 群で糖尿病症例の割合が多い傾向であった。しかし糖尿病症例においても HbA1c < 7% では SSI の発生が低いとの報告があり<sup>30)</sup>、本研究において SSI 群は HbA1c 7% 以上の症例はないことから、有意な差がなかったと考えられる。また各術式における長時間手術も SSI のリスク因子として知られているが、事前に手術時間 180 分未満の症例を除外したため、差がなかったと考えられる。非 SSI 群と SSI 群で統計学的に有意な差は認められなかったが、SSI 群の症例がすべて男性であった。これまでに男性は大腸手術合併症のリスク因子であることが報告されており、既報と同様の傾向であった<sup>20)</sup>。

また感度分析として手術時間 180 分未満の症例、BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の症例についても患者背景を比較した。手術時間 180 分未満の症例において非 SSI 群と比較し SSI 群で eGFR<sub>ind</sub> がより高値である傾向は認められたが、有

意な差は認められなかった。これは非 SSI 群の方が手術時間が短い傾向であり、手術中 CMZ の有効血中濃度が保たれていたために差が認められなかった可能性が考えられる。本研究の対象手術とは異なるが、心臓外科手術の術中再投与についての後方視的検討において 240 分以上の手術中に再投与を行った群と、行わなかった群においてオッズ比 1.01 (95% 信頼区間 0.70-1.47) と SSI 発生率について差は認められなかったが、400 分以上の手術のみでのサブ解析では術中再投与群でオッズ比 0.44 (95% 信頼区間 0.23-0.86) と有意に SSI 発生率が低かったとの報告がある<sup>31)</sup>。このように長時間手術の方が術中再投与の SSI 減少率への寄与が大きい可能性があり、今回手術時間 180 分未満の症例では差が認められなかった可能性も考えられる。BMI 25 kg/m<sup>2</sup>以上の症例は SSI 群が 1 例のみであったため比較できなかった。

SSI を減少させるためには単一の対策ではなく複数の対策が必要であるとされており<sup>32)</sup>、SSI を減少させるためのバンドルの有用性も報告されている<sup>33)</sup>。これまで報告されている SSI のリスク因子には制御可能なものと制御不可能なものがあるが、予防抗菌薬の増量や投与間隔の短縮は制御可能な因子の中でも簡便に行うことが出来る。またこれまでの報告では腎機能と CMZ の血中濃度との関連性のみの調査であり、血中濃度低値が実際 SSI 発生に影響するかどうかを調査した報告はほとんどなかった。しかし、本研究により SSI 発症と CMZ 投与量及び腎機能の関係性が明らかとなった。対象とした腹腔鏡を用いた外科手術は近年増加しており、開腹手術と比較し手術時間が延長することが知られているため<sup>34)</sup>、予防抗菌薬の追加投与が必要になる症例が多いことから本研究の知見は有用であると考えられる。

本研究の限界としては SSI のリスク因子として報告のある喫煙、術中・術後血糖値など調査出来ていないこと、これまで報告のあるリスク因子すべてについて検討が出来ていないこと、単施設での検討のため症例数が少ないことが挙げられる。また交絡因子を制御するための多変量解析はイベントの発生した症例数に合った因子の数を使用することが適切であるとされており<sup>35)</sup>、今回は統計学的に不適切と考え多変量解析は行わなかった。さらに SSI 群のうち 2 例は縫合不全のため抗菌薬以外の要因により SSI が発生した可能性も考えられる。

以上のことからいくつかの限界はあるものの本研究により、eGFR<sub>ind</sub> 70.68 mL/min 以上の腎機能良好症例において CMZ 術前 1 g、3 時間後に 1 g 追加投与では投与量不足の可能性が示唆された。ガイドラインでは 2~3 時間後での再投与が推奨されているため腎機能良好症例では 3 時間より早いタイミングでの再投与や 1 回量の増量が必要であると考えられる。SSI 予防のための CMZ の最適な投与方法ははまだ明らかとなっておらず、増量

による副作用についての調査も必要であることから、今後前向き試験による最適な投与方法の確立が必要であると考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文 献

- 1) Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, *et al*: Health care-associated infections. JAMA Intern Med 2013; 173: 2039.
- 2) Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection: <https://www.who.int/gpsc/ssi-prevention-guidelines/en/>. accessed May 19, 2010.
- 3) Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, Edwards JR, Richards C, Tolson JS: Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992-1998: The National Nosocomial Infections Surveillance System Basic SSI Risk Index. Clin Infect Dis 2001; 33: S69-77.
- 4) Tsukada K, Miyazaki T, Kato H, Masuda N, Fukuchi M, Fukai Y, *et al*: Body fat accumulation and postoperative complications after abdominal surgery. Am Surg 2004; 70: 347-51.
- 5) Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, Kozuki A, Tokumaru T, Iiyama T, *et al*: Intensive versus intermediate glucose control in surgical intensive care unit patients. Diabetes Care 2014; 37: 1516-24.
- 6) Seamon MJ, Wobb J, Gaughan JP, Kulp H, Kamel I, Dempsey DT: The effects of intraoperative hypothermia on surgical site infection: an analysis of 524 trauma laparotomies. Ann Surg 2012; 255: 789-95.
- 7) Yang ZP, Hong L, Wu Q, Wu KC, Fan DM: Preoperative infliximab use and postoperative complications in crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg 2014; 12: 224-30.
- 8) Markel TA, Lou DC, Pfefferkorn M, Scherer LR, West K, Rouse T, *et al*: Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis. Surgery 2008; 144: 540-7.
- 9) Buie WD, MacLean AR, Attard J-AP, Brasher PMA, Chan AK: Neoadjuvant chemoradiation increases the risk of pelvic sepsis after radical excision of rectal cancer. Dis Colon Rectum 2005; 48: 1868-74.
- 10) Tsujinaka T, Yamamoto K, Fujita J, Endo S, Kawada J, Nakahira S, *et al*: Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2013; 382: 1105-12.
- 11) Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, *et al*: Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm 2013; 70: 195-283.
- 12) 日本化学療法学会, 日本外科感染症学会, 術後感染予防抗菌薬適正使用に関するガイドライン作成委員会: 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.
- 13) Berrios-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, *et al*: Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surg 2017; 152: 784.
- 14) 日本外科感染症学会, 消化器外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドライン作成委員会: 消化器外科 SSI 予防のための周術期管理ガイドライン 2018.
- 15) Tomizawa A, Nakamura T, Komatsu T, Inano H, Kondo R:

- Optimal dosage of cefmetazole for intraoperative antimicrobial prophylaxis in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *J Pharm Heal Care Sci* 2017; 3: 1-6.
- 16) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, *et al.*: Revised Equations for Estimated GFR From Serum Creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-92.
  - 17) Du Bois D, Du Bois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Nutrition* 1989; 5: 303-12.
  - 18) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software "EZ" for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8.
  - 19) Lei PR, Liao JW, Ruan Y, Yang XF, Hu KP, Liu JP, *et al.*: Risk factors analysis for surgical site infection following elective colorectal resection: a retrospective regression analysis. *Chin Med J* 2020; 133: 571-6.
  - 20) Xu Z, Qu H, Kanani G, Guo Z, Ren Y, Chen X: Update on risk factors of surgical site infection in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease* 2020; 35: 2147-56.
  - 21) Toh JWT, Phan K, Hitos K, Pathma-Nathan N, El-Khoury T, Richardson AJ, *et al.*: Association of mechanical bowel preparation and oral antibiotics before elective colorectal surgery with surgical site infection: A network meta-analysis. *JAMA Netw open* 2018; 1: e183226.
  - 22) Halstenson CE, Guay DRP, Opsahl JA, Hirata CAI, Olanoff LS, Novak E, *et al.*: Disposition of cefmetazole in healthy volunteers and patients with impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 519-23.
  - 23) Blot SI, Pea F, Lipman J: The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2014; 77: 3-11.
  - 24) Udy AA, Roberts JA, Lipman J: Implications of augmented renal clearance in critically ill patients. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 539-43.
  - 25) Declercq P, Nijs S, D'Hoore A, Van Wijngaerden E, Wolthuis A, de Buck van Overstraeten A, *et al.*: Augmented renal clearance in non-critically ill abdominal and trauma surgery patients is an underestimated phenomenon. *J Trauma Acute Care Surg* 2016; 81: 468-77.
  - 26) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
  - 27) 平田純生, 柴田啓智, 宮村重幸, 門脇大介: Theory and practice of accurately assessing the renal function of individual patients. *Japanese J Nephrol Pharmacother* 2016; 5(1): 3-18.
  - 28) 田尻千晴, 湯浅 周, 壁谷めぐみ, 青木由香里, 河合 優, 草深裕光: 塩酸バンコマイシン初期投与計画における腎機能の推定式 Cockcroft & Gault 式, Horio 式および日本人の GFR 推算式の比較. *TDM 研究* 2009; 26(4): 103-10.
  - 29) 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香, 陣上祥子, 福永栄子, 宮村重幸, 他: バンコマイシン投与設計における各種腎機能推算式の体格補正の必要性についての検討. *TDM 研究* 2011; 26(4): 92-101.
  - 30) Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA, *et al.*: Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* 2006; 141: 375-80.
  - 31) Zanetti G, Giardina R, Platt R: Intraoperative redosing of cefazolin and risk for surgical site infection in cardiac surgery. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 828-31.
  - 32) 針原 康, 小西敏郎: SSI 対策の現状と今後. *日本手術医学会誌* 2012; 33(2): 110-6.
  - 33) 清水昇一, 塩谷 猛: Examination about the usefulness of a preventive SSI bundle for the purpose of the decrease in the incidence of SSI after Lower gastrointestinal surgery. *J Japan Soc Surg Infect* 2018; 15(2): 122-9.
  - 34) Sekimoto M, Ikeda M, Miyake M, Haraguchi N, Ikenaga M, Miyazaki M: Laparoscopic surgery for colon cancer. *Nippon Daicho Komonbyo Gakkai Zasshi* 2013; 66: 959-70.
  - 35) Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR: A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 1373-9.
- (連絡先: 〒141-8625 東京都品川区東五反田 5-9-22  
NTT 東日本関東病院薬剤部 入口慎史  
E-mail: jinshi.irikuchi@east.ntt.co.jp)

***Association between Surgical Site Infection and Prophylactic Antimicrobial Cefmetazole Sodium Dose and Renal Function in Laparoscopic Colon Resection Surgery***

Jinshi IRIKUCHI<sup>1)</sup>, Masayo TANAKA<sup>1)</sup>, Michiya TANUMA<sup>1)</sup>,  
Toshiaki KATO<sup>1)</sup> and Yasushi HARIHARA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pharmacy, NTT Medical Center Tokyo, <sup>2)</sup>Department of Surgery, Medical Corporation Ootsubokai Towa Hospital

**Abstract**

Prophylactic antimicrobial agents are administered to prevent surgical site infections (SSIs); guidelines recommend dosage and interval adjustment of prophylactic antimicrobial agents according to renal function to achieve adequate blood levels. Recently, it has been reported that the blood concentration of cefmetazole sodium (CMZ) is lower in patients with good renal function during lower gastrointestinal tract surgery, but there have been few reports on the relationship between renal function, CMZ dose, and the occurrence of SSI. We retrospectively investigated the relationship between SSI, CMZ dose used for prophylactic antimicrobial agents, and renal function in laparoscopic colon resections from January 2014 to August 2017. CMZ (1 g) was administered upon entry to the operating room and 3 h later. Patients who preoperatively used steroids, immunosuppressive agents, or antineoplastic agents, underwent hemodialysis, have BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, have intraoperative blood loss  $\geq 1500$  mL, and have surgery time  $<180$  min were excluded. A total of 98 patients were included in the analysis, 93 in the non-SSI group and 5 in the SSI group. A significant difference was observed in the individualized body surface area estimated glomerular filtration rate (eGFRind) between the non-SSI group (66.31 mL/min) and the SSI group (80.95 mL/min) ( $P = 0.01$ ). A eGFRind cutoff value of 70.68 mL/min was calculated via ROC curve analysis (AUC = 0.841, specificity 67.7%, sensitivity 100%). Our findings suggest that 1 g of CMZ administered 3 h after surgery may be insufficient; the dose should be increased, or the interval between intraoperative additional doses should be shortened in patients with an eGFRind  $\geq 70.68$  mL/min.

---

**Key words:** surgical site infection, cefmetazole sodium, colectomy, laparoscope, renal function