

# 周術期抗菌薬の適正使用に向けた取り組みとアウトカム評価

渡部 亨平<sup>1,2)</sup>・稲垣 孝行<sup>1,3)</sup>・今 俊介<sup>1)</sup>・高野 雅己<sup>1)</sup>  
松原 匡希<sup>1)</sup>・森岡 悠<sup>4)</sup>・八木 哲也<sup>4)</sup>・山田 清文<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 名古屋大学医学部附属病院薬剤部

<sup>2)</sup> 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院薬剤部

<sup>3)</sup> 名城大学薬学部実践薬学 1\*

<sup>4)</sup> 名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

受付日：2022年6月24日 受理日：2022年11月15日

周術期予防抗菌薬の適正化に向け、名古屋大学医学部附属病院（以下、当院）では「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」（以下、実践 GL）を用い、Antimicrobial Stewardship Team（以下、AST）が介入を行っている。なお、脳神経外科領域と眼科領域に関しては、ドラフト版実践 GL を用いた。本研究では 2014 年 8 月 1 日～2014 年 8 月 31 日（AST 介入前）、2016 年 8 月 1 日～2016 年 8 月 31 日（AST 介入 1 年後）、2018 年 8 月 1 日～2018 年 8 月 31 日（AST 介入 3 年後）の間に、当院にて手術を施行した症例において、周術期に使用した抗菌薬を調査した。さらに実践 GL 推奨の予防抗菌薬が使用されている症例について、予防抗菌薬の投与量、術前投与のタイミング、術中再投与間隔、術後の投与期間を調査し、実践 GL との適合率を調査した。推奨抗菌薬を使用している症例の割合は、2014 年は 60.8%、2016 年は 73.8%、2018 年は 89.8% であった。推奨抗菌薬使用例のうち予防抗菌薬の投与量の適合率は、それぞれ 2014 年が 61.3%、2016 年が 63.0%、2018 年が 91.1%、術前投与のタイミングの適合率は、2014 年が 92.1%、2016 年が 92.1%、2018 年が 93.1%、術中再投与間隔の適合率は、2014 年が 82.5%、2016 年が 83.0%、2018 年が 85.1% であった。術後の予防抗菌薬の投与期間については、2014 年が 37.4%、2016 年が 40.0%、2018 年が 82.9% で、いずれの項目においても実践 GL への適合率は向上していた。2018 年と 2014 年を比較して年間薬剤費節減額は、推定約 742 万円であった。AST の継続的なモニタリングの実施による新規の問題点の抽出と介入により、周術期予防抗菌薬の、薬剤選択、投与量、術後投与期間を改善し、医療経済的にも良好な効果が得られた。

**Key words:** SSI, perioperative administration, antimicrobial prophylaxis, appropriate use, guideline

## はじめに

手術部位感染（surgical site infection：SSI）発生は、患者の在院日数を延長し、医療費を増大させ、患者の医療に対する満足度を著しく損なう<sup>1-3)</sup>。そのため SSI 予防においては、適切な周術期管理を実施することが重要である。周術期予防抗菌薬（以下、

予防抗菌薬）投与においては、手術部位に常在する術野汚染菌から想定される起因菌を対象として、十分量を適切な投与期間で投与する必要がある<sup>4,5)</sup>。また広域スペクトル抗菌薬の偏った使用や予防抗菌薬の過剰・過少な投与量、長期間の連用投与などを減少させていくことは、耐性菌の出現を防ぐ観点のみならず、抗菌薬による副作用防止や医療経済面での

\*愛知県名古屋市天白区八事山 150

メリットを得ることが期待できる<sup>6)</sup>。

世界保健機関や米国疾病対策センターから SSI 予防のためのガイドラインが公表されている<sup>4,7)</sup>。しかし、術式や手術の侵襲度が異なるため、海外のガイドラインをそのまま本邦の症例に適用させることは難しい一面がある。本邦では、日本化学療法学会と日本外科感染症学会により、2015年8月に「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」(以下、実践 GL)のドラフト版が公表され、2016年に正式版が発表された<sup>8,9)</sup>。また、2020年に追補版として脳外科領域と眼科領域が含まれるようになった<sup>10)</sup>。実践 GL の特徴は、日本での実際の予防抗菌薬使用状況を考慮し、投与期間が術式ごとに異なることや、予防抗菌薬の適応と投与期間に推奨グレードとエビデンスレベルが記載されている点であり、専門家ではない医療スタッフも周術期予防抗菌薬の適正使用に向け、取り組むことが容易となったことが挙げられる。

名古屋大学医学部附属病院(以下、当院)は、精神科病棟50床を含む病床数1,080床の特定機能病院である。2015年より antimicrobial stewardship program の一環として周術期抗菌薬適正化に向け、抗菌薬適正使用支援チーム(Antimicrobial Stewardship Team: AST)による周術期抗菌薬への介入を開始した。各診療科のカンファレンスへの参加やコンサルテーション、手術の新規クリニカルパス作成時に介入を行っており、主な介入内容は周術期の予防抗菌薬の選択、予防抗菌薬の術前・術中再投与のタイミング、予防抗菌薬の術後投与期間の設定、術後における経口抗菌薬使用の削減、術前の血液検査や身長と体重測定の標準化などを実施している。なお、脳神経外科領域と眼科領域に関しては、ドラフト版実践 GL を用いた。本研究では、周術期予防抗菌薬の使用状況の経年的推移を調査し、AST 介入による実践 GL との適合率の変化、および得られる医療経済効果を評価した。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

2014年8月1日～2014年8月31日、2016年8月1日～2016年8月31日、2018年8月1日～2018年8月31日の計3カ月の間に、当院手術室にて手術を施行した症例を対象とした。また、16歳未満の患者、術前1カ月以内に抗菌薬投与歴のある患者、

実践 GL に記載された術式以外の患者は対象から除外した。なお、脳神経外科領域と眼科領域に関しては、ドラフト版実践 GL を用いて評価した。

### 2. 方法・調査項目

調査方法は、生体情報管理システム CAP-2100 (2014年・2016年)、Fortec ORSYS (2018年) および電子カルテを用いて、診療科・診断名・手術日・手術開始時刻・手術終了時刻・年齢・性別・術式・周術期に使用した予防抗菌薬を調査した。そのうち、実践 GL 推奨の予防抗菌薬が使用された症例において、予防抗菌薬の投与量・身長・体重・術前の血清クレアチニン値・手術での出血量・予防抗菌薬の術前投与時の開始時刻・術中の予防抗菌薬の再投与間隔・経口抗菌薬を含む術後の予防抗菌薬の投与期間について後方視的に調査した。

医療経済効果については、対象となった症例の各抗菌薬の使用量に薬価を乗じて抗菌薬使用額を算出し、対象症例数で除して患者1名当たりの抗菌薬使用額を算出し、調査期間ごとに比較した。2014年から2018年の対象患者1名当たりの予防抗菌薬使用金額の差額に、2018年の対象症例数の12倍を乗じて、推定年間薬剤費節減額を算出した。なお、AST 介入後の期間に薬価改定があったが、AST 介入前の薬価に統一して算出した。

### 3. 統計学的手法

解析は、EZR (Easy R) を用いて行った。名義変数については  $\chi^2$  検定により、連続変数については一元配置分散分析もしくは Kruskal-Wallis 検定により統計解析を行った。多重比較 (post-hoc 検定) は Bonferroni 法を用いた。P 値が 0.05 未満を統計学的有意水準とした。

### 4. 倫理的配慮

本研究は当院の生命倫理審査委員会の承認(承認番号: 2020-0498-21183)を得て実施した。

## II. 結果

### 1. 患者背景

当院手術室で行われた1カ月あたりの症例数は、2014年8月は800件、2016年8月は887件、2018年8月は713件であった。このうち16歳未満の症例、実践 GL に記載された術式以外の症例、術前1カ月以内に抗菌薬の投与歴のある症例を除外した。対象となる症例は、2014年が497件(62.1%)、2016年が549件(61.9%)、2018年が449件(63.0%)で

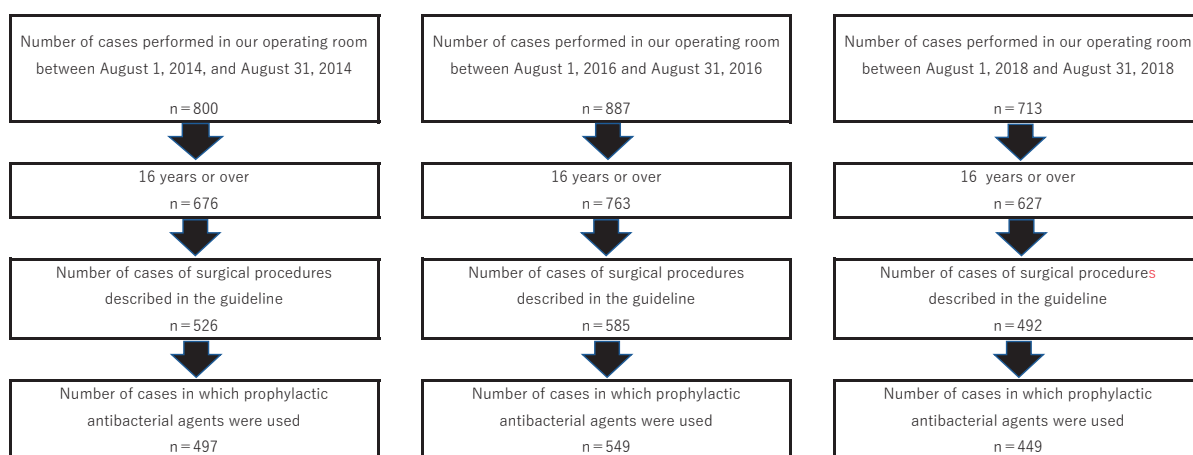


Fig. 1. Target patients and exclusion criteria.

This figure shows the number of target patients and exclusion criteria. The number of patients at the bottom is the number of target patients in this study.

Table 1. Basic characteristics and clinical departments

Year	2014	2016	2018	P-value
ALL	497	549	449	
Age, Mean $\pm$ SD, year	58.3 $\pm$ 18.0	60.3 $\pm$ 16.9	59.6 $\pm$ 16.7	0.196 <sup>1)</sup>
Gender, male/female	261/236	266/283	229/220	0.415 <sup>2)</sup>
Operation time, median[IQR], min	108 ( 47-199 )	114 ( 53-217 )	125 ( 60-231 )	0.0307 <sup>3)</sup>
Department, No (%)				
Ophthalmology	109 ( 21.9 )	129 ( 23.5 )	79 ( 17.6 )	
Gastroenterology Surgery	85 ( 17.1 )	76 ( 13.8 )	80 ( 17.8 )	
Obstetrics and gynecology	51 ( 10.3 )	63 ( 11.5 )	54 ( 12.0 )	
Urology	49 ( 9.9 )	54 ( 9.8 )	38 ( 8.5 )	
Breast and Endocrine Surgery	32 ( 6.4 )	33 ( 6.0 )	20 ( 4.5 )	
Orthopedics	32 ( 6.4 )	35 ( 6.4 )	28 ( 6.2 )	
Respiratory surgery	29 ( 5.8 )	36 ( 6.6 )	35 ( 7.8 )	
Cardiac surgery	25 ( 5.0 )	20 ( 3.6 )	27 ( 6.0 )	
Otorhinolaryngology	23 ( 4.6 )	27 ( 4.9 )	21 ( 4.7 )	
Vascular surgery	19 ( 3.8 )	20 ( 3.6 )	25 ( 5.6 )	
Neurosurgery	15 ( 3.0 )	28 ( 5.1 )	21 ( 4.7 )	
Hand surgery	15 ( 3.0 )	14 ( 2.6 )	15 ( 3.3 )	
Dentistry/Oral surgery	8 ( 1.6 )	9 ( 1.6 )	1 ( 0.2 )	
Formative surgery	2 ( 0.4 )	5 ( 0.9 )	4 ( 0.9 )	
Pediatric surgery	2 ( 0.4 )	0 ( 0.0 )	1 ( 0.2 )	
Pediatrics	1 ( 0.2 )	0 ( 0.0 )	0 ( 0.0 )	

<sup>1)</sup> The chi-squared test was used for nominal variables. One-way analysis of variance (ANOVA) was used for continuous variables.

<sup>2)</sup> One-way analysis of variance (ANOVA) was used.

<sup>3)</sup> Kruskal-Wallis rank sum test was used and Bonferroni's post hoc test used from 2014 to 2018 yielded  $p = 0.025$ .

あった (Fig. 1)。

対象症例の背景は、各年ごとの年齢、性差に有意な差がなかった。一方で、手術時間に関しては、経年的に有意に増加していた (Table 1)。対象となる術式における診療科ごとの手術件数は、各年とも同様の傾向であり、眼科手術が最も多く、2番目に消化器外科手術、3番目に産婦人科手術の順であった

(Table 1)。

## 2. 予防抗菌薬の選択

実践 GL の推奨予防抗菌薬使用症例の割合は、2014年は60.8% (302/497)、2016年は73.8% (405/549)、2018年は89.8% (403/449)であった。ガイドライン適合率は、統計学的に有意な上昇を示した (Fig. 2)。

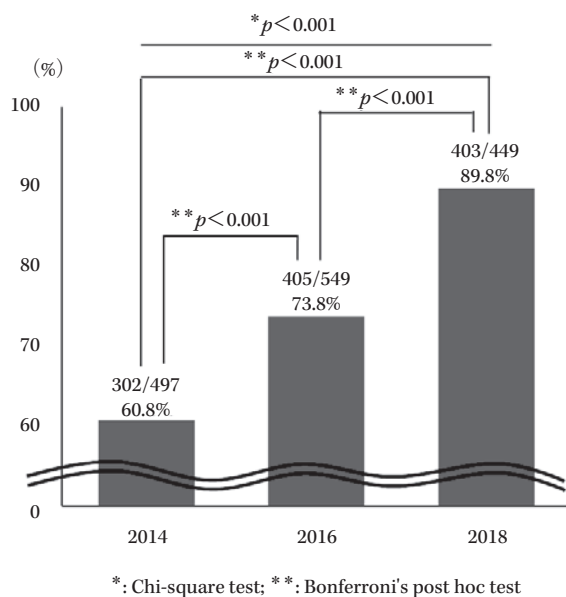


Fig. 2. The proportion of cases in which prophylactic antibiotics were administered as per the recommendations of the practice guidelines.

This figure shows the proportion of cases in which prophylactic antibiotics were administered during the study period as per the recommendations of the practice guidelines.

### 3. 予防抗菌薬の投与量

1 回当たりの実践 GL 推奨投与量使用症例の割合は、2014 年は 61.3% (185/302), 2016 年は 63.0% (255/405), 2018 年は 91.1% (367/403) であった。2018 年の適合率は、2014 年と 2016 年の適合率と比較して統計学的に有意な適合率の上昇を示した。不適合となった内訳は、2014 年と 2016 年で体重不明のため判定が困難であった症例が最も多く、2018 年で予防抗菌薬の投与量が過小投与の症例が最も多かった (Table 2)。

### 4. 予防抗菌薬の術前投与のタイミング

実践 GL 推奨の手術開始 1 時間前以内に予防抗菌薬が開始されていた症例の割合は、2014 年は 92.1% (278/302), 2016 年は 92.1% (373/405), 2018 年は 93.1% (375/403) であった (Table 2)。なお、対象症例のうち、フルオロキノロン系抗菌薬およびバンコマイシンを投与された患者は、本調査において 1 例もなかった。

### 5. 予防抗菌薬の術中の再投与間隔

実践 GL 推奨の投与間隔で再投与された症例の割

合は、2014 年は 82.5% (249/302), 2016 年は 83.0% (336/405), 2018 年は 85.1% (343/403) であり、統計学的に有意な差は認められなかった。不適合であった症例の内訳は、2014 年と 2016 年で、腎機能不明の症例が最も多く、2018 年で、再投与間隔が短縮していた症例が最も多く、次に短時間に 1,500 mL 以上の大量出血があった際に追加投与がない症例が多かった (Table 2)。

### 6. 予防抗菌薬の術後の投与期間

実践 GL の推奨投与期間で投与されていた症例の割合は、2014 年は 37.4% (113/302), 2016 年は 40.0% (162/405), 2018 年は 82.9% (334/403) であり、2018 年は 2014 年や 2016 年と比較して統計学的に有意な適合率の上昇を示した。2014 年の不適合症例の内訳は、推奨と異なる経口抗菌薬を使用した症例が最も多く、このうち第 3 世代セファロsporin 抗菌薬の使用が 37.8% (188/497) であった。2016 年の不適合症例の内訳も推奨と異なる経口抗菌薬を使用した症例が最も多く、このうち第 3 世代セファロsporin 系抗菌薬の使用が 30.1% (165/549), レボフロ

Table 2. Results of compliance rates with the practice guidelines in respect of the doses of the prophylactic antibiotics, the timing of preoperative administration, the intraoperative readministration interval, and the postoperative duration of administration

Year	2014		2016		2018		P-value <sup>1)</sup>
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
ALL	302		405		403		
Dosage							
Adjustment	185	( 61.3 )	255	( 63.0 )	367	( 91.1 )	$p < 0.001^{2)}$
Underdose	12	( 4.0 )	17	( 4.2 )	33	( 8.2 )	
Overdose	1	( 0.3 )	0	( 0.0 )	0	( 0.0 )	
Unknown body weight	104	( 34.4 )	133	( 32.8 )	3	( 0.7 )	
Timing of preoperative administration							
Adjustment (within one hour)	278	( 92.1 )	373	( 92.1 )	375	( 93.1 )	$p = 0.9707$
Over one hour prior	14	( 4.6 )	17	( 4.2 )	15	( 3.7 )	
No antibiotics administered before surgery	10	( 3.3 )	15	( 3.7 )	13	( 3.2 )	
Intraoperative readministration interval							
Adjustment	249	( 82.5 )	336	( 83.0 )	343	( 85.1 )	$p = 0.5819$
Shorter than per recommendation	14	( 4.6 )	19	( 4.7 )	28	( 6.9 )	
Longer than per recommendation	11	( 3.6 )	12	( 3.0 )	11	( 2.7 )	
No readministration	8	( 2.6 )	5	( 1.2 )	6	( 1.5 )	
Unknown kidney function	14	( 4.6 )	25	( 6.2 )	1	( 0.2 )	
No readministration during massive bleeding	6	( 2.0 )	8	( 2.0 )	14	( 3.5 )	
Postoperative duration of administration							
Adjustment	113	( 37.4 )	162	( 40.0 )	334	( 82.9 )	$p < 0.001^{3)}$
Longer than per recommendation	61	( 20.2 )	70	( 17.3 )	61	( 15.1 )	
Shorter than per recommendation	7	( 2.3 )	11	( 2.7 )	2	( 0.5 )	
Use of oral antibiotics	121	( 40.1 )	162	( 40.0 )	6	( 1.5 )	

<sup>1)</sup>The chi-squared test was used for nominal variables.

<sup>2)</sup>Bonferroni's post hoc test used from 2014 to 2018 yielded  $p < 0.001$ . Bonferroni's post hoc test used between 2016 and 2018 yielded  $p < 0.001$ .

<sup>3)</sup>Bonferroni's post hoc test used from 2014 to 2018 yielded  $p = 0.0022$ . Bonferroni's post hoc test used between 2016 and 2018 yielded  $p = 0.003$ .

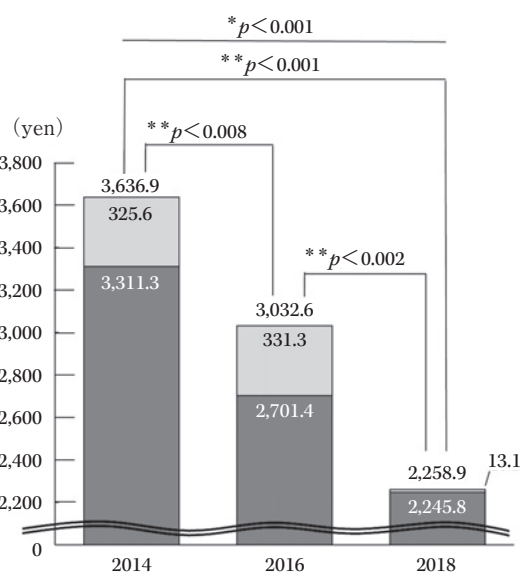
Table 3. Number of oral prophylactic antibiotics used during the perioperative period in the target patients

Year	2014	2016	2018
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Total	497	549	449
Cefdinir	108 (21.7)	107 (19.5)	0 (0.0)
Cefpodoxime proxetil	19 (3.8)	30 (5.5)	0 (0.0)
Cefcapene pivoxil	43 (8.7)	8 (1.5)	0 (0.0)
Cefditoren pivoxil	18 (3.6)	20 (3.6)	4 (0.9)
Levofloxacin	4 (0.8)	29 (5.3)	1 (0.2)
Clarithromycin	1 (0.2)	4 (0.7)	2 (0.4)
Others	2 (0.4)	22 (4.0)	3 (0.7)
None	302 (60.8)	329 (59.9)	439 (97.8)

キサシン錠の使用が5.3% (29/449)であった。2018年の不適合症例の内訳は、投与期間が推奨より長期投与の症例が最も多かった (Table 2, 3)。

## 7. AST 介入による医療経済的効果

調査期間中の対象患者1名当たりの予防抗菌薬の平均使用金額は、2014年は3,636.9円、2016年は3,032.6円、2018年は2,258.9円であり、各年におい



\*: One-way analysis of variance (ANOVA); \*\*: Bonferroni's post hoc test

Fig. 3. The average amount of prophylactic antibiotics used per patient. Gray box = oral prophylactic antibiotics; Black box = injectable prophylactic antibiotics.

This figure shows the average amount of perioperative prophylactic antibiotics used per patient during the study period.

て有意な経済効果を示した (Fig. 3)。2014 年から 2018 年の患者 1 名当たりの予防抗菌薬使用金額の差額に、2018 年の対象症例数の 12 倍を乗じることにより推定した年間薬剤費節減額は、約 742 万円であった。

### III. 考察

本研究では、周術期予防抗菌薬の使用状況の経年的推移を調査することにより、AST が継続的に介入することで予防抗菌薬選択、投与量、術後の投与期間におけるガイドライン適合率が経年的に上昇したことが明らかとなった。また、年間当たり推定約 742 万円の抗菌薬の薬剤費削減効果が認められた。

まず、実践 GL に関しては、基本的に小児例に対する勧告は行われておらず、術前 1 カ月以内に抗菌薬使用例のある症例では適応とならないため、本研究では除外している<sup>9)</sup>。また、移植手術の症例や皮膚メラノーマに対する手術の症例など、実践 GL 上の総論・各論に含まれない当院手術室での術式が約 2 割程度あるため、結果として当院の総件数の約 6 割程度が対象症例となった。2020 年に追補版が発刊され、脳外科手術および眼科手術領域も対象症例

となり、エビデンスが構築されれば、さらに術式が追加されることが期待される。また、当院以外の各医療機関において、診療科別の周術期予防抗菌薬の適正化に向けた取り組みが報告されている<sup>11)</sup>。一方で、本研究のような横断的に調査した報告は少ない<sup>12)</sup>。本研究では AST が診療科横断的に、また包括的に周術期の予防抗菌薬の適正使用に介入することにより、施設全体としての医療経済効果を評価することが可能となった。高難易度の術式の増加に伴い、対象症例における手術時間は毎年有意に増加しており、抗菌薬予防投与を含めて周術期管理の重要性がより求められている。

次に、周術期における予防抗菌薬の選択は、実践 GL との適合率が経年的に有意な上昇を示した。周術期の予防抗菌薬は、広域スペクトルを有する抗菌薬を用いる必要はないとされている<sup>9)</sup>。実践 GL が推奨する予防抗菌薬と AST 介入以前の予防抗菌薬選択に関する主な相違点としては、推奨予防抗菌薬がセファゾリン (CEZ) である術式に対して、実際はセフメタゾール (CMZ) やフロモキシセフなどの嫌気性菌をカバーする抗菌薬や、CEZ に比較して

Table 4. Number of injectable prophylactic antibiotics used during the perioperative period in the target patients

Year	2014	2016	2018
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Total	497	549	449
Cefazolin	289 (58.1)	392 (71.4)	359 (80.0)
Cefmetazole	51 (10.3)	50 (9.1)	84 (18.7)
Cefotiam	45 (9.1)	41 (7.4)	2 (0.4)
Flomoxef	35 (7.0)	24 (4.4)	0 (0.0)
Piperacillin	17 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Others	11 (2.2)	9 (1.6)	4 (0.9)
None	49 (9.9)	33 (6.0)	0 (0.0)

広域スペクトルであるセフォチアムが投与されていた症例が挙げられる。また、推奨予防抗菌薬がCMZである術式に対して、実際にはCEZが投与されていた症例や、推奨予防抗菌薬がCEZである術式に対して、実際は予防抗菌薬が投与されていない症例も含まれる (Table 4)。侵襲的な手術においてクリニカルパスが存在しないこともあるため、本研究で対象としたすべての術式でクリニカルパスが作成されているわけではない。一方で、これらのクリニカルパスがない術式、すなわちASTが介入していない術式を含めて実践GLの適合率が経年的に上昇している。AST介入により院内全体としての予防抗菌薬に対する適正使用への認識が高まったことによる波及効果と推察される。諸外国においても予防抗菌薬の選択は当該診療科での経験に依存し、抗菌活性がターゲットとする常在菌よりも広域な予防抗菌薬が選択されたとしても、個人レベルのSSI発症には影響がなかったため、問題視されることはなかった<sup>13)</sup>。また、広域スペクトル抗菌薬の偏った使用などの不適切な予防抗菌薬の使用は、MRSAや多剤耐性緑膿菌などの難治性感染症を引き起こす細菌の出現リスクが懸念される<sup>14)</sup>。一方で、ターゲットとする常在菌より狭域の抗菌薬を使用することや、予防抗菌薬を使用しないことは、SSI発症のリスクが伴うため、継続的なASTの介入により、適切な予防抗菌薬の選択を促し、耐性菌発生の抑制や適切な周術期管理に貢献できることが示唆される。

予防抗菌薬の投与量については、各抗菌薬の治療量を用いることを実践GLで推奨している<sup>9,15)</sup>。またEdmistonらは、病的肥満のために胃バイパス術を受けている患者に対して投与されたCEZの血清

濃度を調査し、BMIの増加はCEZの血中濃度の低下を示し、ブレイクポイントを下回ると報告している<sup>16)</sup>。そのため、実践GLにおいても、体重80kgを超えるような過体重患者に対しては増量を推奨している<sup>9)</sup>。各年において、手術前に体重が測定されている場合には、概ね予防抗菌薬において適正量が使用されている。AST介入前は、入院を伴わない日帰り手術などにおいて、体重測定されていない症例が3割以上も認められている。そこで、AST介入後は、すべての手術において手術前の体重測定を手順化することで顕著な改善が認められた。一方で、体重測定により過体重患者であると判明したにもかかわらず増量されている症例が少なく、過小投与となっている症例が多く散見されるようになった。これまでのAST介入は、主にクリニカルパス作成時であり、過体重患者に対する投与量の設定がなされていない。そのため、今後の改善点としてAST医師と本調査結果を情報共有し、さらなるガイドライン適合率の向上に取り組んでいる。

Classenらは、予防抗菌薬の術前投与のタイミングとSSI発生率の関連を報告しており、術前2時間以上前または術後1時間以上後に、予防抗菌薬を投与開始するとSSI発生率が有意に増加することを報告している<sup>17)</sup>。したがって、実践GLでは、執刀1時間以内に予防抗菌薬の投与を開始することを原則として推奨している<sup>9)</sup>。本研究においては、AST介入前より高いガイドライン適合率で推移していることが示された。規定時間以上前に予防抗菌薬が投与されていた症例や術前に予防抗菌薬が投与されなかった症例が増加した場合に、早期にASTが介入できるように、当院では継続的にモニタリングを実施している。

術中の予防抗菌薬の再投与間隔については、手術部位での細菌増殖を抑えるため、抗菌薬の血中濃度が低下してくるような長時間の手術では、予防抗菌薬の追加投与が必要となる<sup>18)</sup>。実践GLにおいて推奨されている方法は、一般に使用する予防抗菌薬の半減期における2倍の間隔で再投与を行い、腎機能に応じて間隔を延長することである<sup>9)</sup>。また短時間に1,500 mL以上の出血が認められた場合は、決められた時間を待たず再投与することを推奨している。本研究において、AST介入前より継続して約8割以上の症例で適切な投与間隔で投与されていたこと

が明らかとなった。一方で、AST 介入前は、手術前の体重測定と同様に、術前に血液検査がなされておらず、血清クレアチニン値が不明である症例が一定数程度認められた。そこで、日帰り手術を含むすべての手術において、手術前の血液検査を手順化することで顕著な改善が認められた。しかし、AST 介入後は、腎機能低下が考慮されずに再投与間隔を延長していない症例が散見されるようになった。これまでの AST 介入は、主にクリニカルパス作成時であり、一律して術中の再投与間隔に対する設定がなされているため、腎機能低下患者に対する術中再投与の間隔の延長に対する認識が乏しい。そのため、1 回投与量と同様に術中における腎機能に応じた個別の再投与スケジュールを作成するなど、周術期にかかわる医療スタッフに共有できるツールの必要性が示唆された。さらに当院では、平均手術時間が年々延長しており、また、大量出血に伴った症例も増加している。これらの症例に対しても、適切な間隔で予防抗菌薬の追加投与を行うことが今後の課題である。

術後の予防抗菌薬の投与期間については、実践 GL にて各術式にそれぞれ設定されており、原則として注射用抗菌薬であり経口予防抗菌薬の追加は不要である<sup>9)</sup>。介入前の 2014 年に主に使用されていた経口抗菌薬は、主に第 3 世代セファロスポリン系抗菌薬であった (Table 3)。第 3 世代セファロスポリン系経口抗菌薬は、腸管からの吸収が悪く、バイオアベイラビリティが低い<sup>20)</sup>ため、術後予防抗菌薬としては望ましくない。そこで、2016 年 1 月に一部の第 3 世代セファロスポリン系経口抗菌薬の採用を中止した。その結果、2016 年では、他の第 3 世代セファロスポリン系経口抗菌薬への移行やこれまで術後予防抗菌薬としてほとんど使用されていなかったフルオロキノロン系抗菌薬のレボフロキサシンなどが一時的に増加した (Table 3)。その後、AST 医師によるクリニカルパス作成時の地道な経口抗菌薬の削減を訴えたことにより、2018 年において経口抗菌薬を術後に予防抗菌薬として選択されることは概ねなくなった。つまり、術後予防抗菌薬の投与期間の適合率を大幅に上げた要因は、クリニカルパス導入時の AST 介入による投与期間の短縮だけでなく経口予防抗菌薬の採用を削減したことも一因として挙げられる。抗菌薬の投与期間と有害事象発生の

関連を調査した観察研究は多数報告されていることから、予防抗菌薬を適切な投与期間で使用し、不適切な経口抗菌薬の追加がないように継続したモニタリングを実施している<sup>19-21)</sup>。

この介入による効果を医療経済として評価を試みたところ、患者一人当たりの予防抗菌薬の使用金額は年々減少しており、年間薬剤費節減額は 742 万円と推測された。2014 年から 2016 年にかけては、主に注射用抗菌薬の適正化が主眼となっており、特に注射用抗菌薬の薬剤費が減少した (Fig. 3, Table 4)。2016 年から 2018 年にかけては、経口抗菌薬による予防投与をゼロにする試みにより経口抗菌薬の薬剤費が減少したことが示唆される (Table 3)。過剰な注射用抗菌薬の投与期間や不要な経口抗菌薬をなくすことにより、十分な医療経済効果が得られることが認められた。

本研究の限界に関しては、AST によるクリニカルパス作成時の介入により、実践 GL の適合率が向上していることは明らかになったが、SSI 発生率の詳細なデータ解析は実施していないことが挙げられる。これは、SSI サーベイランスを実施するには、手術を行う診療科医師、病棟・手術部の看護師と感染制御チームとの連携が必要である。しかし、研究施行当時、当院ではまだ一部の診療科としか、連携体制が整えられていなかった。今後、SSI サーベイランスを充実させていくことが課題である。なお、当院の 2014 年から 2018 年の point prevalence survey の結果は、SSI 発生率が増加していない<sup>22)</sup>。また、当院の AST 医師は、実践 GL 記載の有無にかかわらず小児科を含むすべての外科系診療科に周術期の予防抗菌薬を含めた感染対策に介入していたが、小児領域や移植外科領域、皮膚科領域などにおける実践 GL 適応外の患者などの調査は本研究で評価することができず、AST の介入がもたらす複合的な要因を正確な数値として調査することが困難であった。

本研究は 1 カ月あたりに当院手術室で行われた症例の調査を経年的に行い、各年のデータを基に antimicrobial stewardship program の一環として、周術期抗菌薬投与の適正化に向け、診療科の垣根を越え、AST 医師による継続的な介入を実施した。介入による成果は、実践 GL との適合率が上昇し、医療経済効果が得られた。継続的なモニタリングの実



施による新規の問題点の抽出と AST の継続的な介入が周術期抗菌薬の適正使用推進に有用であることが明らかとなった。モニタリングの面では、SSI 発生率の変化や入院期間への影響などについて、さらなる波及効果を検証していく必要性が挙げられる。今後の検討課題として、腎機能に応じた投与間隔の調節など網羅的に介入するのみでなく、個別化された介入が必要である。

#### 謝 辞

データ収集・解析にご協力いただきました、井口光孝先生、兵道美由紀先生、佐渡本琢也先生をはじめとする名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部の皆様に御礼申し上げます。また、多くのご助言・ご協力いただきました、永井拓先生、山本雅人先生、千崎康司先生、加藤善章先生、野村英宏先生、南島拓矢先生をはじめとする名古屋大学医学部附属病院薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文献

- Badia J M, Casey A L, Petrosillo N, Hudson P M, Mitchell S A, Crosby C: Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J Hosp Infect* 2017; 96: 1-15
- Whitehouse J D, Friedman N D, Kirkland K B, Richardson W J, Sexton D J: The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 183-9
- Andersson A E, Bergh I, Karlsson J, Nilsson K: Patients' experiences of acquiring a deep surgical site infection: an interview study. *Am J Infect Control* 2010; 38: 711-7
- World Health Organization: Global guidelines for the prevention of surgical site infection, 2nd ed, World Health Organization. 2018
- Purba A K R, Setiawan D, Bathoorn E, Postma M J, Dik J H, Friedrich A W: Prevention of Surgical Site Infections: A Systematic Review of Cost Analyses in the Use of Prophylactic Antibiotics. *Front Pharmacol* 2018; 9: 776
- Dadgostar P: Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist* 2019; 12: 3903-10
- Berríos-Torres S I, Umscheid C A, Bratzler D W, Leas B, Stone E C, Kelz R R, et al: Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* 2017; 152: 784-91
- 術後感染予防抗菌薬ガイドライン作成委員会 編：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，ドラフト版。日本外科感染症学会。[Internet] 2015 Aug [cited 2022 Sep 28] [http://www.gekakansen.jp/201508\\_guideline.pdf](http://www.gekakansen.jp/201508_guideline.pdf)
- 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 編：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。日化療会誌 2016; 64: 153-232
- 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 編：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（追補版）。日化療会誌 2020; 68: 310-20
- 倉本恵里子，室井延之，平島正樹，平山晴奈，柴谷直樹，土井朝子，他：眼科日帰り手術クリニカルパスの変更に伴う経口第3世代セファロスポリン系抗菌薬使用量変化に関する検討。日化療会誌 2020; 69: 249-54
- Morioka H, Ohge H, Nagao M, Kato H, Kokado R, Yamada K, et al: Appropriateness of surgical antimicrobial prophylaxis in Japanese university hospitals. *J Hosp Infect* 2022; S0195-6701: 218
- Labricciosa F M, Sartelli M, Correia S, Abbo L M, Severo M, Ansaloni L, et al: Emergency surgeons' perceptions and attitudes towards antibiotic prescribing and resistance: a worldwide cross-sectional survey. *World Journal of Emergency Surgery* 2018; 13: 27
- Lee A S, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, Harbarth S: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18033
- Mangram A J, Horan T C, Pearson M L, Silver L C, Jarvis W R: Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999; 27: 97-132
- Edmiston C E, Krepel C, Kelly H, Larson J, Andris D, Hennen C, et al: Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? *Surgery* 2004; 136: 738-47
- Classen D C, Evans R S, Pestotnik S L, Horn S D, Menlove R L, Burke J P: The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med* 1992; 326: 281-6
- Haney V, Maman S, Prozesky J, Bezinover D, Karamchandani K: Improving intraoperative administration of surgical antimicrobial prophylaxis: a quality improvement report. *BMJ Open* 2020; 9: e001042
- Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, Touchais S, Ansart S, Bru J P, et al: Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med* 2021; 384: 1991-2001
- Tamma P D, Avdic E, Li D X, Dzintars K, Cosgrove S E: Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1308-15
- Cao Y, Wu K, Mehta R, Drew D A, Song M, Lochhead P, et al: Long-term use of antibiotics

and risk of colorectal adenoma. *Gut* 2018; 67: 672-8  
22) Morioka H, Iguchi M, Tetsuka N, Kinoshita F, Tomita Y, Kato D, et al: Five-year point preva-

lence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in a Japanese university hospital: *Infect Prev Pract* 2012; 3: 100151

## Efforts to optimize perioperative antibiotic prophylaxis and outcome evaluation

Kohei Watanabe<sup>1,2)</sup>, Takayuki Inagaki<sup>1,3)</sup>, Shunsuke Kon<sup>1)</sup>, Masaki Takano<sup>1)</sup>, Tomoki Matsubara<sup>1)</sup>, Hiroshi Morioka<sup>4)</sup>, Tetsuya Yagi<sup>4)</sup> and Kiyofumi Yamada<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Hospital Pharmacy, Nagoya University Hospital

<sup>2)</sup> Department of Hospital Pharmacy, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital

<sup>3)</sup> Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 yagotoyama, tenpaku-ku, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>4)</sup> Department of Infectious Diseases, Nagoya University Hospital

Toward the optimization of perioperative prophylactic antibacterial agents, the Antimicrobial Stewardship Team (AST) of Nagoya University Hospital began an intervention using the “practical guidelines for proper use of antibacterial agents to prevent postoperative infections” (practical GL). For neurosurgery and ophthalmology, we used a draft of the practical GL. In this study, we investigated the antibacterial agents used in the perioperative period in patients who underwent surgery at our hospital from August 1, 2014, to August 31, 2014 (before AST intervention), August 1, 2016, to August 31, 2016 (one year after the start of the AST intervention), and August 1, 2018, to August 31, 2018 (3 years after the start of the AST intervention). Furthermore, for cases in which the prophylactic antibiotics recommended by the practice GL were used, the compliance rates with the practice GL in respect of the doses of the prophylactic antibiotics, the timing of preoperative administration, the intraoperative readministration interval, and the postoperative duration of administration were investigated. The rates of use of the recommended antibiotics were 60.8% in 2014, 73.8% in 2016, and 89.8% in 2018. The compliance rates in respect of the recommended doses of the prophylactic antibiotics were 61.3% in 2014, 63.0% in 2016, and 91.1% in 2018. The compliance rates in respect of the timing of preoperative administration were 92.1% in 2014, 92.1% in 2016, and 93.1% in 2018. The compliance rates in respect of the intraoperative readministration interval were 82.5% in 2014, 83.0% in 2016, and 85.1% in 2018. The compliance rates in respect of the recommended postoperative durations of administration were 37.4% in 2014, 40.0% in 2016, and 82.9% in 2018. Comparison between 2018 and 2014, revealed an eventual annual drug cost savings of approximately 742 million yen. With the AST intervention, the guideline compliance rates in respect of antibacterial drug selection, dosage, and postoperative duration of administration increased over the years, and the medical economic effect was also obtained.