

Factor XIII Therapy of Anastomotic Leak, and Circulating Growth Factors

Itsuo Fujita, Teruo Kiyama, Takashi Mizutani, Takeshi Okuda,
Toshiro Yoshiyuki, Akira Tokunaga and Takashi Tajiri

Surgery for Organ Function and Biological Regulation (Surgery I),
Nippon Medical School Graduate School of Medicine

Abstract

Wound healing is far more rapid in the gastrointestinal tract than in the skin. Once dehiscence of a surgical anastomosis in the gastrointestinal tract occurs, the high collagenase activity in the gastrointestinal tract may delay wound healing and promote the formation of a nonhealing fistula. Because factor XIII promotes cross-linking of fibrin during the early phase of wound healing, we investigated the effect of factor XIII concentrate on 16 anastomotic leaks and a nonhealing fistula. A 240-U dose of factor XIII concentrate (Fibrogammin P) was administered intravenously for 5 days. Factor XIII activity and plasma levels of epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF)- β , and interleukin-6 were measured before treatment and 1 day and 7 days after the end of treatment. Clinical outcomes were evaluated on the basis of the findings of contrast radiography, computed tomography, and drainage volume.

Improvement relevant to the therapy was observed in 15 cases (88.2%). Factor XIII activity increased to more than 70% of the normal value in 11 cases (64.7%) but remained at 40% to 70% of the normal value in 6 cases (35.3%). Plasma EGF and TGF- β levels increased in patients with improvement but were unchanged in patients without improvement. Our findings suggest that factor XIII significantly accelerates wound healing of anastomotic leaks and nonhealing fistulas by increasing circulating growth factors after systemic administration. (J Nippon Med Sch 2006; 73: 18-23)

Key words: factor XIII, transforming growth factor- β , epidermal growth factor, wound healing, anastomotic leak

Introduction

Factor XIII is a plasma transglutaminase that circulates as an inactive tetramer composed of two catalytic A-subunits and two accessory B-subunits (A₂B₂)^{1,2}. Factor XIIIa, activated by thrombin and

Ca²⁺, plays various physiologic roles, including those in hemostasis and wound healing. Its main role is in fibrin cross-linking during the final steps of blood coagulation. The adhesive proteins that are involved in assembling extracellular matrix are the physiologic factor XIIIa.

Correspondence to Teruo Kiyama, MD, Department of Surgery I, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: kiyama@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

Factor XIII Therapy and Growth Factors

Table 1 Clinical findings of the patients

Case	Age	Sex	Diagnosis	Operation	Complication	Prognosis
1	60	M	esophageal cancer	esophagectomy	leakage	alive
2	68	M	gastric cancer	total gastrectomy	leakage	alive
3	62	M	gastric cancer	distal gastrectomy	leakage	alive
4	61	M	gastric cancer	distal gastrectomy	leakage	alive
5	68	M	gastric cancer	total gastrectomy	leakage	alive
6	62	M	gastric cancer	total gastrectomy	leakage	alive
7	66	M	remnant gastric cancer	ileocolic anastomosis	leakage	alive
8	52	M	jejunal perforation	jejunectomy	leakage	alive
9	51	M	colon cancer	colectomy	leakage	alive
10	71	M	rectal cancer	low anterior resection	leakage	alive
11	55	M	rectal cancer	low anterior resection	leakage	alive
12	66	M	rectal cancer	low anterior resection	leakage	alive
13	72	M	rectal cancer	low anterior resection	leakage	alive
14	56	M	pancreatic cancer	pancreatoduodenectomy	leakage	alive
15	48	M	pancreatitis	drainage	fistula	alive
16	61	M	esophageal cancer	esophagectomy	leakage	died
17	81	F	gastric cancer	distal gastrectomy	leakage	died

Table 2 Factor XIII activity

Patient	Days after operation		Factor XIII activity (%)			Effect
	appearance of complication	Factor XIII administration	before treatment	Day1	Day7	
1	8	20	<40	>70	>70	improvement
2	9	16	<40	40 ~ 70	40 ~ 70	improvement
3	11	18	<40	40 ~ 70	40 ~ 70	improvement
4	7	13	40 ~ 70	>70	>70	improvement
5	7	13	40 ~ 70	>70	>70	improvement
6	6	10	<40	>70	>70	improvement
7	6	47	<40	>70	>70	improvement
8	7	20	<40	40 ~ 70	40 ~ 70	improvement
9	29	36	<40	>70	>70	improvement
10	8	23	<40	>70	>70	improvement
11	6	57	40 ~ 70	>70	>70	improvement
12	7	21	<40	>70	>70	improvement
13	9	28	<40	40 ~ 70	40 ~ 70	improvement
14	5	22	<40	>70	>70	improvement
15	10	35	40 ~ 70	>70	>70	improvement
16	5	41	<40	40 ~ 70	40 ~ 70	no change
17	12	74	<40	40 ~ 70	40 ~ 70	no change

The gastrointestinal tract consists of an inner mucosal lining surrounded by a smooth muscle layer and a serosa. Systemic and local determinants affect the anastomotic healing after surgical resection of the gastrointestinal tract. Among many local factors, collagenase plays an important role in determining the integrity of surgical anastomoses in the gastrointestinal tract and in suture-holding capacity

in the first few days of healing after surgery³. Unfortunately, complications of healing are not rare and can be characterized as insufficient healing, such as anastomotic leaks and fistulas. Decreased plasma factor XIII levels after surgery have been related to abnormalities in wound healing. Treatment of anastomotic leaks and fistulas with factor XIII concentrate is effective, and factor XIII activity

Schedule	Before Treatment	Treatment	After Treatment	
			Day 1	Day 7
Treatment <i>FP240U × 5 days</i>		● ● ● ● ●		
Assessment <i>Contrast radiography CT Drainage volume</i>	●			●
Examination <i>Growth Factors (EGF, TGF-β) IL-6 Factor XIII</i>	●		●	●

Fig. 1 Schedule of treatment, examinations, and assessments

should be increased to more than 70% of the normal value⁴.

In this study we assessed the effect of administering factor XIII concentrate to patients with low plasma factor XIII activity and anastomotic leaks or fistulas and measured circulating growth factors before and after treatment.

Patients and Methods

Patients

The subjects of the study were 17 patients (16 men and 1 woman) with anastomotic leaks or fistulas after gastrointestinal surgery, who had normal serum protein and albumin levels but low factor XIII activity after the postoperative acute inflammation resolved. In 16 patients anastomotic leaks developed after esophagectomy (n=2), total gastrectomy (n=3), distal gastrectomy (n=3), jejunostomy (n=1), ileocolic anastomosis (n=1), colectomy (n=1), low anterior resections (n=4), and pancreaticoduodenectomy (n=1), and 1 patient a nonhealing fistula developed after necrosectomy for severe pancreatitis (Table 1).

Methods

A 24-ml (240 U) dose of factor XIII concentrate (Fibrogammin P, Hoechst Japan, Inc., Tokyo, Japan) was intravenously injected for 5 days after the postoperative acute inflammation resolved (Table 2). Factor XIII activity and the plasma levels of epidermal growth factor (EGF), transforming growth factor β1 (TGF-β), and interleukin-6 (IL-6), as a marker of inflammation, were measured before

treatment and 1 day (24 hours) and 7 days after the end of treatment. Clinical outcomes were evaluated with contrast radiography, computed tomography scans, and measurements of drainage volume 7 days after the completion of treatment according to previously published criteria¹ (Fig. 1).

Nutritional status was assessed with a prognostic nutritional index ($=10 \times \text{albumin [g/dl]} + 0.005 \times \text{total lymphocyte count [}/\text{mm}^3\text{]})^5$ (Onodera index), and the duration of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which is well correlated with surgical stress, was also evaluated^{6,7}. The patients were divided into an improved group and a no-change group, and the two groups were compared.

Assays

Factor XIII activity was measured with the latex method. Plasma levels of EGF and TGF-β were measured with radioimmunoassay (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA), and levels of IL-6 were measured with enzyme-linked immunosorbent assay (TFB, Inc., Tokyo, Japan).

Statistical Analysis

Data are expressed as means ± SD. The data were statistically analyzed with the Wilcoxon single-rank test and Student's *t*-test by using StatView software (version 5.0, Cary, NC, USA). A 5% significance threshold was adopted.

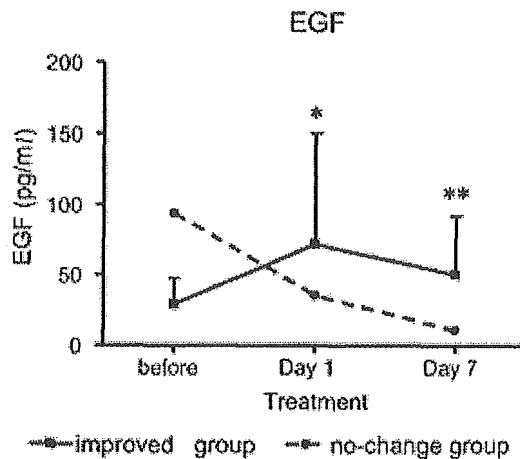


Fig. 2 Plasma EGF levels of patients with clinical improvement or no-change after factor XIII concentrate therapy.
*, vs. before treatment, $p=0.03$, **, vs. before treatment, $p=0.04$

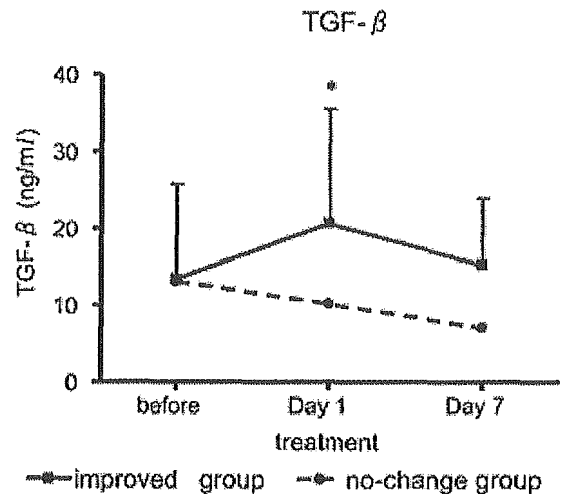


Fig. 3 Plasma TGF-β levels of patients with clinical improvement or no-change after factor XIII concentrate therapy.
*, vs. before treatment, $p=0.03$

Results

Clinical improvement of anastomotic leaks or a fistula was shown in 15 patients (88.2%) (improved group), and no change was shown in 2 patients (11.8%) (no-change group) (Table 1).

Nutritional Status and SIRS

There was no significant difference between the groups in serum total protein or albumin levels at any of the times measured. The prognostic nutritional index before surgery was 47.2 ± 9.6 in the improved group and 40.4 ± 8.2 in the no-change group ($p=0.48$). The duration of SIRS after surgery was 5.1 ± 3.2 days in the improved group and 8.5 ± 2.1 days in the no-change group ($p=0.19$).

Factor XIII Activity

After treatment factor XIII activity increased to more than 70% of the normal value in 11 cases (64.7%) but remained at 40% to 70% of the normal value in 6 cases (35.3%) (Table 2).

Plasma Growth Factors and Cytokines

In the improved group the plasma EGF level (pg/ml) was 28.9 ± 18.8 before treatment and significantly increased to 71.6 ± 78.4 ($p=0.03$) 1 day

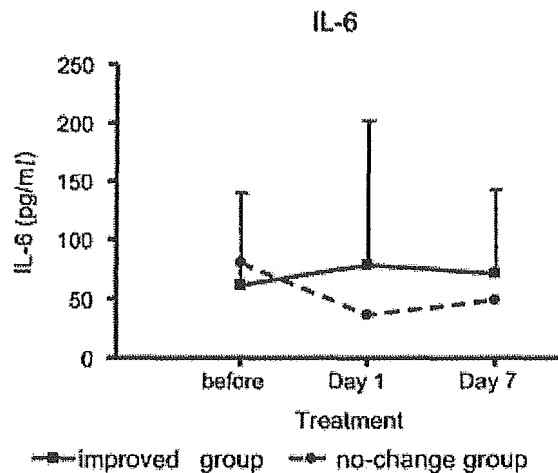


Fig. 4 Plasma IL-6 levels of patients with clinical improvement or no-change after factor XIII concentrate therapy.

after the end of treatment and to 50.1 ± 42.0 ($p=0.04$) 7 days after the end of treatment (Fig. 2). The plasma TGF-β level (ng/ml) was 13.4 ± 12.4 before treatment and increased to 20.6 ± 14.9 ($p=0.03$) 1 day after the end of treatment and to 15.1 ± 8.7 ($p=0.04$) 7 days after the end of treatment (Fig. 3). There was no change in EGF or TGF-β after the end of treatment in the no-change group. The IL-6 levels were unchanged after the end of treatment in both groups (Fig. 4).

Discussion

In this study patients with anastomotic leaks or fistulas had low plasma factor XIII activity after the inflammatory response. Administration of factor XIII increased plasma EGF and TGF- β levels and accelerated wound healing in the improved group, but there was no difference in the levels of these plasma growth factors or in wound healing after treatment with factor XIII concentrate in the no-change group.

The process of intestinal healing after surgical intervention is similar to that of skin healing and consists of: ① hemostasis and inflammation, ② proliferation, and ③ maturation or remodeling⁸. Numerous factors influence the healing of the gastrointestinal tract. The absence of serosa can contribute to a high incidence of anastomotic complications in the esophagus and rectum. Suture technique, such as serosa-to-serosa inverting or mucosa-to-mucosa everting, is also an important factor.

Factor XIII is a plasma transglutaminase that participates in the final step of the coagulation cascade. Thrombin-activated factor XIII is involved in numerous cross-linking reactions that result in fibrin network stabilization by cross-linking of the fibrin network¹². In addition to its role in hemostasis, factor XIII is believed to participate in wound healing because of the defects in wound healing that occur in patients with inherited factor XIII deficiency^{9,10}. Factor XIII is also important as a component of fibrin sealants, which improve fibrin cross-linking and clot strength¹¹. Anastomotic leaks and nonhealing fistulas are believed to be stopped in the first hemostasis phase of wound healing.

A significant difference between the gastrointestinal tract and the skin is the role of intestinal smooth muscle cells, rather than fibroblasts, as collagen producers¹². Another difference is that wound strength increases more rapidly in the gastrointestinal tract than in the skin¹³. Growth factors often have more than one effect on cells, such as chemotaxis of inflammatory cells and proliferation of fibroblasts in a concentration-

dependent fashion. TGF- β is chemoattractive to monocytes in the femtomolar range, whereas the concentration necessary to increase collagen synthesis in fibroblasts lies in the nanomolar range¹⁴. TGF- β selectively upregulates collagen expression by intestinal smooth muscle cells but has no effect on their proliferation¹⁵. In addition, TGF- β inhibits epidermal cell proliferation but stimulates motility. EGF regulates the migration and growth of intestinal epithelial cells¹⁶. In this study treatment with factor XIII for 5 days increased levels of both TGF- β and EGF only 1 day after the end of treatment. The increase in growth factors is responsible for the proliferation phase of wound healing, because the factors are derived mainly from platelets and activated macrophages and are stored in the fibrin clot in normal wound healing. Once factor XIII activity increased to greater than 70% of the normal value, factor XIII consists in the stabilization of formed thrombi and in cell adhesion and migration and assembly of the extracellular matrix. Seven days after the end of treatment the leaks and a fistula showed improvement in the improved group, but there was no difference in plasma growth factors levels or clinical findings in the no-change group. Mishima et al have found that both factor XIII activity and its rate of increase before and after treatment are important¹. These findings could contribute to the improvements in cases 2, 3, 8, and 13 despite low factor XIII activity, despite remaining unanswered in this study. Reasons for impaired wound healing might be far-advanced cancer and major leakage demonstrated with contrast radiography and drainage volume in cases 16 and 17. Systemic factors, such as age, malnutrition, atherosclerosis, circulatory impairment, and malignancy, rather than a local factor (factor XIII), likely played important roles in the delayed healing of the no-change group.

A reduction in intestinal wound marginal strength has been reported during the first 3 to 4 days after surgery¹⁷. This reduction is thought to be related primarily to increased collagenase activity in the wound site¹⁸. Venous leg ulcers are characterized by increased healing time and resistance to treatment. Topical treatment of venous leg ulcers with factor

XIII accelerates the healing rate and decreases fibrinolytic activity in wound biopsy specimen¹⁹. Thrombin-activated factor XIII promotes intestinal epithelial cell restitution through a TGF- β independent pathway *in vitro*²⁰. Factor XIII concentrate has been found to increase the tensile strength of intestinal anastomoses and the number of *de novo* collagen fibers *in situ* on postoperative days 5 and 7 in an animal model²¹. Factor XIII concentrate may directly decrease fibrinolytic activity and enhance epithelial cell restitution and collagen synthesis.

A Grant-in-Aid for Scientific Research (C) from the Japan Society for the Promotion of Science supported this study.

References

1. Ichinose A: Physiopathology and regulation of factor XIII. *Thromb Haemost* 2001; 86: 57-65.
2. Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z: Blood coagulation factor XIII: structure and function. *Thromb Res* 1999; 94: 271-305.
3. Chowcat NL, Savage FJ, Hembry RM, Boulos PB: Role of collagenase in colonic anastomoses: a reappraisal. *Br J Surg* 1988; 75: 330-334.
4. Mishima Y, Nagao F, Ishibiki K, Matsuda M, Nakamura N: Factor XIII in the treatment of postoperative refractory woundhealing disorders. Results of a controlled study. *Chirurg* 1984; 55: 803-808. German.
5. Onodera T, Goseki N, Kosaki G: Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *J Jpn Surg Soc* 1984; 85: 1001-1005.
6. ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
7. Ogawa M: Mechanisms of the development of organ failure following surgical insult: The "second attack" theory. *Clin Intensive Care* 1996; 7: 34-38.
8. Witte MB, Barbul A: General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 509-528.
9. Noll T, Wozniak G, McCarson K, Hajimohammad A, Metzner HJ, Inverte J, Kummer W, Hehrlein FW, Piper HM: Effect of factor XIII on endothelial barrier function. *J Exp Med* 1999; 189: 1373-1382.
10. Gemmati D, Tognazzo S, Serino ML, Fogato L, Carandina S, De Palma M, Izzo M, De Mattei M, Ongaro A, Scapoli GL, Caruso A, Liboni A, Zamboni P: Factor XIII V34L polymorphism modulates the risk of chronic venous leg ulcer progression and extension. *Wound Repair Regen* 2004; 12: 512-517.
11. Dickneite G, Metzner HJ, Kroez M, Hein B, Nicolay U: The importance of factor XIII as a component of fibrin sealants. *J Surg Res* 2002; 107: 186-195.
12. Graham MF, Drucker DE, Diegelmann RF, Elson CO: Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. *Gastroenterology* 1987; 92: 400-405.
13. Thornton FJ, Barbul A: Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 549-573.
14. Wiseman DM, Polverini PJ, Kamp DW, Leibovich SJ: Transforming growth factor-beta (TGF beta) is chemotactic for human monocytes and induces their expression of angiogenic activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 793-800.
15. Graham MF, Bryson GR, Diegelmann RF: Transforming growth factor beta 1 selectively augments collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology* 1990; 99: 447-453.
16. Frey MR, Golovin A, Polk DB: Epidermal growth factor-stimulated intestinal epithelial cell migration requires Src family kinase-dependent p38 MAPK signaling. *J Biol Chem* 2004; 279: 44513-44521.
17. Mast BA: Healing in other tissues. *Surg Clin North Am* 1997; 77: 529-547.
18. Hawley PR, Faulk WP, Hunt TK, Dunphy JE: Collagenase activity in the gastro-intestinal tract. *Br J Surg* 1970; 57: 896-900.
19. Herouy Y, Hellstern MO, Vanscheidt W, Schopf E, Norgauer J: Factor XIII-mediated inhibition of fibrinolysis and venous leg ulcers. *Lancet* 2000; 355: 1970-1971.
20. Cario E, Goebell H, Dignass AU: Factor XIII modulates intestinal epithelial wound healing *in vitro*. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 485-490.
21. Hasegawa H, Eguchi Y, Endoh K, Yoshida T, Okabe H, Tani T: Effectiveness of coagulation factor XIII concentrate for reversing loss of tensile strength of rat intestinal anastomoses. *Eur Surg Res* 2004; 36: 53-58.

(Received, September 30, 2005)

(Accepted, January 6, 2006)

〈教育講座〉クリティカルパス総合講座(1)

クリティカルパスに evidence を取り込むには

芳賀 克夫 宮崎 久義

EBM and Critical Paths

Yoshio Haga, Hisayoshi Miyazaki

要 旨

EBMは1990年代に提唱された概念で、最良の臨床アウトカムを得るために、臨床研究データを最大限集めて診療に活用しようというものである。この目的は、アウトカムを重視するクリティカルパスと相通ずるものがある。従って、クリティカルパスはEBMを実践する最良の場であると言える。臨床研究から得られるevidenceを考えた場合、系統誤差(バイアス)を常に考えなければいけない。現在、バイアスを排除するために最も有効な研究デザインは、無作為比較試験(RCT)と考えられている。本稿では、外科学術後の管理法に関して、PubMedを用いたRCTの検索法と実際のRCTの結果を示す。このようにして集められたevidenceを十分に吟味して、クリティカルパスに取り込んでいけば、医療の質の向上が期待できる。

Key words : EBM, クリティカルパス, 無作為比較試験

はじめに

Evidence-Based Medicine (EBM) は、1992年にカナダのGuyattらによって提唱された概念であり¹⁾、「個々の患者の医療判断の決定に、最新で最善の根拠を良心的かつ明確に、思慮深く利用する手法」と定義される²⁾。Evidenceとは科学的に証明された事実を意味しており、EBMは目の前の患者にevidenceに基づいた最良の診療を行おう、という考えである。その後、EBMの考えは、多くの支持を得て世界的に普及した。一方、クリティカルパスは1980年代に米国で開発され、作業工程の効率化を目指して産業界で使用していたCritical pathway methodsを医療に応用したものである。Spathは、クリティカルパスを「医療チームが共同で作上げた、患者の最良の管理だと信ずるところを示した仮説である」と称している³⁾。すなわち、多くの試行錯誤を繰り返しながら、最良の患者管理ツールを探し求めていった結果がクリティカルパスであるというのである。こうやって考えていくと、

EBMとクリティカルパスでは、医療の質の向上を求めるといふ基本精神は同じであることが分かる。従って、クリティカルパスはEBMを実践するには最良の場であり、クリティカルパスに最良のevidenceを取り入れるのは、当然であると言える。

本稿では、臨床研究の結果を判断するときに問題となる系統誤差(バイアス)について述べ、次に、evidenceの効果的な収集法と得られたevidenceをクリティカルパスにどのように取り入れるべきかについて解説する。

1. 臨床研究における系統誤差(バイアス)

多くの臨床研究の結果を評価する時には、常に系統誤差(バイアス)を考慮しなければならない。例えば、5年前から手術法を変え、その前後で術後死亡率を比較する研究結果を評価する場合、系統誤差がないか注意する必要がある。実は、この5年間で外科の医長が変わっており、その医長の技術の差が術後死亡率に差をもたらしている場合がある。従って、このような研究では、術後死亡率の差が手術法によるものか、外科医の技術の差によるものなのかは判断できない。この

国立病院機構熊本医療センター

著者連絡先: 〒860-0008 熊本県熊本市二の丸1-5

論文受付日: 2005年8月15日 受理日: 2005年8月15日

ように補正ができない誤差のことを系統誤差またはバイアスと呼ぶ。バイアスには、測定者バイアス、対象者バイアス、測定手段バイアスなどがある⁴⁾。

このようなバイアスを最小限にする方法として、無作為ランダム化臨床試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) がある。これは、上記で言えば手術法 I と手術法 II を患者ごとに無作為に振り分けて手術を行っていくものである。途中で外科医が変わっても、両群間でそれぞれの外科医の術者としての数はほぼ同じになるので、関わった外科医の技量という系統的な誤差を最小限に留めることができる (図 1)。従って、純粋に手術法の差異で術後死亡率が違ってくるかを判定できるのである。このように、臨床疫学の世界では、治療法の効果を調べるには RCT が最も理想的な研究デザインであると考えられている。観察研究から得られた結果と RCT から得られた研究結果では、当然重みが違うはずである。

オックスフォード大学の EBM センターは、臨床研究で得られる evidence がどれくらい真実に近いかを推し量るために、evidence の水準を 5 段階に分類している (表 1)。最も高いレベルの 1a は、多くの RCT

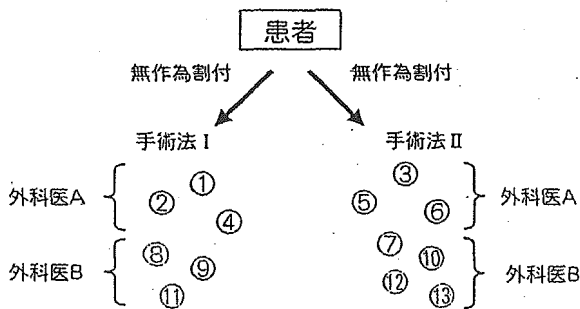


図 1 無作為比較試験に於ける患者の割付

患者は手術法 I か II に、無作為に振り分けられるので、途中で外科医が A から B に変わっても、その影響は均等に及ぶ。

の結果を統合して得られた結果である。単一の RCT から得られた結果でも、信頼区間が狭いものは、1b に分類される。質の高い前向きのコホート研究から得られたものは、レベル 2 の evidence に入るが、後ろ向きに調べたケース・コントロール研究の結果は、レベル 3 に入る。いろんな臨床研究の結果を吟味していくと、相反する見解がみられることがあるが、RCT の結果は、後ろ向きに調べたケース・コントロール研究やケース・シリーズ研究より優先させるべきである、というのが臨床疫学の考えである。

2. PubMed を用いた英語論文の検索法

ここで、外科手術後の管理について、evidence を調べてみよう。Evidence の収集は、インターネット上に公開されている米国国立医学図書館 (National Library of Medicine) の PubMed というサイト (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed>) で行った。PubMed では英語で発表されている殆どの論文を無料で検索でき、その抄録を見ることができる。また、“Limit” を用いれば、RCT

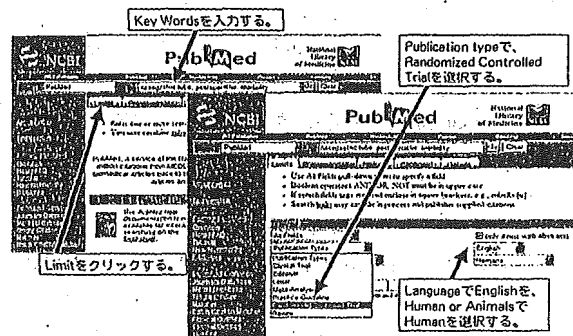


図 2 米国国立医学図書館の PubMed で RCT 論文の検索法

表 1 Evidence の水準 (治療/予防)

Level	
1	a 同質の無作為比較試験のシステマティック・レビュー
	b 信頼区間が狭い個別の無作為比較試験
	c All or none*
2	a 質の高い同質のコホート研究のシステマティック・レビュー
	b 個別コホート研究 (経過観察例 < 80% の無作為比較試験など質の低い無作為比較試験を含む)
	c アウトカム・リサーチ
3	a 同質のケースコントロール研究のシステマティック・レビュー
	b 個別ケースコントロール研究
4	ケースシリーズ研究 (および質の低いコホート研究とケースコントロール研究)
5	明確な批判的吟味のないエキスパートの意見や、実験室での研究、“最初の原理”

*: ある治療法が得られるまで全ての患者が死亡していたものが、その治療法により助かる患者が出たようになった場合か、あるいは、一部の患者が死亡していたものが、ある治療法により全員助かるようになった場合を指す。(オックスフォード大学 EBM センター)

だけや Meta-Analysis だけを選んで検索することができる (図2)。この方法で、手術後のさまざまな管理法に関する RCT を選び、その結果を項目ごとにまとめてみた。

3. 手術時の予防的抗菌薬の投与期間

まず、手術後の感染症予防のための抗菌薬の投与について考えてみよう。抗菌薬の投与期間については、施設によりさまざまであると思うが、一体どのくらいの期間投与する必要があるのだろうか。Surgery, infection, antibiotics, prophylactic, single dose, multiple をキーワードとして、PubMed を用いて RCT の論文を検索した。多くの種類の手術で RCT が行われていたが、すべて術前の単回投与は、術前後の複数回投与と術後手術部位感染症の発症率は同じであるという結果であった (表2)^{5)~15)}。準清潔手術である大腸手術や胆道手術に於いても結果は同じであった。これらの結果を踏まえて、多くのガイドラインで、抗菌薬の術前単回投与が推奨されているのである^{10)~16)}。感染の発症率が同じであるならば、投与期間が短いほど、MRSA などの耐性菌の出現が少ないと考えられているからである。

勿論、3日間投与していたものをいきなり単回投与にするのは、抵抗があると思う。しかし、著者らの経験では、抗菌薬の投与期間を短縮しても、感染の発症率は増えていない。表3にわれわれの病院での腹腔鏡

下胆嚢摘出術のクリティカルパスの変遷を示す。抗菌薬の投与期間は当初3日間であったが、その後短縮され、平成13年10月から術前の単回投与のみとなった。その結果、手術部位感染はむしろ減少していた (図3)。

4. 予防的ドレーンの挿入

次に、手術時に入れる予防的ドレーンについて考えてみよう (表4)。腹部手術の予防的ドレーン挿入は、術後出血の早期発見や縫合不全症を発生したときに再手術を避ける目的で、我が国では広く行われているが、その一方で術後疼痛の原因になったり、離床の阻害要因になる可能性もある。果たして、予防的ドレーンは有効なのだろうか。PubMed で surgery, drain, morbidity をキーワードに RCT を検索した。腹腔内にドレーンを入れた群と入れなかった群で術後合併症の発生率を比較する RCT が数多く報告されていたが、術後合併症の発生率を有意に減少させたというものはなかった^{10)~27)}。多くの RCT では、術後合併症の発生率や術後死亡率、再手術率はドレーンを入れた群と変わらなかった。肝切除症例の RCT では、ドレーンを入れた方が有意に術後合併症の発生率が高く、ドレーンは入れるべきでないと報告されていた。つまり、予防的ドレーンが有効であったという RCT は、一つもなかったのである。実際に、予防的にドレーンを入れておいても、縫合不全が起こったときに膿瘍が出てこず

表2 予防的抗菌薬投与期間に関する無作為比較試験の結果

対象手術	筆頭著者	発表年	内 容	文献番号
予定大腸手術	Giercksky KE	1982	術前単回投与と4日間投与で術後感染症発症率に有意差なし	5)
予定大腸手術	Portnoy J	1983	術前単回投与と術前後3回投与で術後感染症発症率に有意差なし	6)
予定大腸手術	Juul P	1987	術前単回投与と3日間投与で術後感染症発症率に有意差なし	7)
予定大腸手術	Periti P	1989	術前単回投与と術前後4回投与で術後創感染症発症率に有意差なし。遠隔感染症は、術前単回投与が有意に少なかった。	8)
大腸手術	Zelenitsky SA	2000	術前高用量単回投与は術前後3回投与で術後手術部位感染症発症率に有意差なし	9)
予定胆道手術	Meijer WS	1993	術前単回投与と術前後3回投与で術後創感染症発症率に有意差なし	10)
予定胆道手術	Katz S	1993	術前単回投与と術前後3回投与で術後創感染症発症率に有意差なし	11)
予定胃・膵・胆道・大腸手術	Aberg C	1991	術前単回投与と術前後3回投与で術後感染症発症率に有意差なし	12)
緊急帝王切開	Jaffe R	1986	術前単回投与と術前後3回投与で術後感染症発症率に有意差なし	13)
腹部手術	Kow L	1995	術前単回投与と術前後3回投与で術後創感染症発症率に有意差なし	14)
冠動脈バイパス手術	Nooyen SM	1994	術前単回投与と3日間投与で術後手術部位感染症発症率に有意差なし	15)

表3 腹腔鏡下胆嚢摘出術のクリティカルパスの改訂

国立病院機構熊本医療センター

	第1版 平成10年4月	第2版 平成12年7月	第3版 平成13年10月
ドレーン留置	あり	なし	なし
予防的抗菌薬の投与	セファゾリン 3日間	セファゾリン 1日間	セファゾリン 術前単回投与
退院日	術後7日目	術後3-5日目	術後1-4日

□ 術後在院日数 (日) ■ 術後手術部位感染発生率* (%)

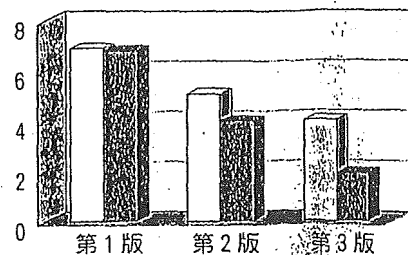


図3 クリティカルパス改訂による効果

腹腔鏡下胆嚢摘出術に於ける術後30日以内に発生した手術部位感染症の発生率を示す。

表4 予防的ドレーンの効果に関する無作為比較試験の結果

対象手術	筆頭著者	発表年	内 容	文献番号
腹腔鏡下胆摘	Hawasli A	1994	ドレーンを入れた群と入れない群で、術後合併症の発生率、術後創痛、嘔気、回復期間に有意差なし	19)
開腹胆摘	Lewis RT	1990	ドレーンを入れた群と入れない群で、術後合併症の発生率、術後死亡率、再手術率、横隔膜高ドレナージ率に有意差なし	20)
降切除	Conlon KC	2001	閉鎖式持続吸引ドレーンを入れた群と入れない群で、術後合併症の発生率に有意差なし。腹腔内膿瘍は、ドレーン留置群で多い傾向あり。	21)
結腸直腸切除	Sagar PM	1993	ドレーンを入れた群と入れない群で、術後合併症の発生率、術後死亡率に有意差なし	22)
前方切除	Merad F	1999	ドレーンを入れた群と入れない群で、術後合併症の発生率、再手術率、術後死亡率に有意差なし	23)
前方切除	Sagar PM	1995	閉鎖式持続吸引ドレーンを入れた群と入れない群で、術後合併症の発生率、術後死亡率に有意差なし	24)
低位前方切除	Brown SR	2001	ドレーンを入れた群と入れない群で、術後合併症の発生率、縫合不全発症率に有意差なし	25)
肝切除	Liu CL	2004	慢性肝疾患を有する患者での3区域切除で、ドレーンを入れた群はドレーンを入れなかった群より有意に術後合併症の発生率が高く、在院日数も有意に長かった。術後死亡率は有意差なし。	26)
腹腔鏡補助下子宮切除	Shen CC	2002	閉鎖式持続吸引ドレーンを入れた群と入れない群で、術後合併症の発生率、感染症発症率、再入院率、在院日数に有意差なし	27)

表5 術後胃管留置に関する無作為比較試験の結果

対象手術	筆頭著者	発表年	内 容	文献番号
胃癌手術 (D ₂ , D ₃)	Lee JH	2002	胃管留置群と非留置群で、術後合併症発症率、排ガス時間、在院日数は同等。	28)
胃癌手術 (D ₂ , D ₃)	Wu CC	1994	胃管留置群と非留置群で、術後合併症発症率は同等。非留置群で有意に離床時間、在院日数短かった。	29)
大腸癌手術	Feo CV	2004	胃管留置群と非留置群で、術後合併症発症率は同等。嘔吐は留置群で有意に多かった。腸蠕動時間、在院日数は同等。	30)
予定大腸手術	Petrelli NJ	1993	胃管留置群と非留置群で、術後の嘔気、腹満、発熱は同等であったが、無気肺は留置群で有意に多かった。	31)
予定大腸手術	Olesen KL	1984	胃管留置群と非留置群で、術後の嘔気、腹満、発熱、術後合併症発生率は同等であった。排ガス時間は非留置群で有意に短かった。	32)
腸管吻合手術	Cunningham J	1992	胃管非留置群は留置群より、排ガス時間、排便時間、在院日数は有意に短かった。術後合併症（無気肺、発熱、縫合不全症、創感染）は同等。	33)
消化管手術	Savassi-Rocha PR	1992	胃管留置群と非留置群で、術後の嘔気、嘔吐、縫合不全症、創呼吸は同等であった。腹満、歯性耳痛、嚥下障害、嚥下痛、無気肺は留置群で有意に多かった。	34)
腹部手術	Nathan BN	1991	胃管留置群と非留置群で、術後合併症発症率、術後死亡率は同等。	35)
腹部大動脈瘤手術	Friedman SG	1996	胃管留置群と非留置群で、術後在院日数、胃管再挿入率は同等であった。	36)
婦人科悪性腫瘍手術	Cutillo G	1999	胃管留置群と非留置群で、術後合併症発生率は同等であった。非留置群は排ガス、排便は有意に早く、在院日数も有意に短かった。	37)
婦人科悪性腫瘍手術	Pearl ML	1996	胃管留置群と非留置群で、術後合併症発生率は同等であった。排ガス、流動物の摂取は非留置群で早かった。嘔気、嘔吐、腹満感、在院日数は両群間で同等であった。	38)

に、正中創から膿瘍が出てきたということもよくある話であり、また、ドレーンを抜去する際にいろんなトラブルがあることも考えると、すべての症例で予防的ドレーンを入れる必要はないと思われる。多くの外科医は手術操作が終了し、閉腹する時点で、「この症例は大丈夫である」とか、「この症例は少し危ないかもしれない」という予測は立つものである。少なくとも前者であれば、ドレーンを入れる必要はないのではなからうか。国立病院機構熊本医療センターの外科では、平成14年度から開腹手術でルーチンにドレーンを入れるのを止め、ドレーン挿入の有無は術者の判断に任せ

るようになった。結果として半数以上の症例でドレーンは挿入されなくなった。そのことが重大な問題を引き起こしたことは現在までない。むしろ、患者の離床が促進され、全般に術後経過が良くなったような印象を受ける。勿論、すべての症例でドレーンを入れない方が良いといっている訳ではない。糖尿病で高齢者の患者に侵襲の大きい手術をするような場合には、ドレーンを入れるべきであると考え。

5. 術後胃管の留置

次に、術後嘔吐予防のために入れられている胃管に

ついてであるが、これについても是非かでRCTが数多く行われている。Nasogastric tube, surgery, morbidityをキーワードにRCTを検索した。表5に示すように、すべてのRCTで術後胃管を留置した群としなかった群とで、縫合不全などの術後合併症の発生率は同等であった^{28)~30)}。特に、胃癌手術でリンパ節郭清を日本と同等に行った台湾や韓国の研究でも、術後胃管の留置は術後合併症の減少には繋がっていなかった^{28) 29)}。実際、筆者は、胃管の留置期間は施設によって差が大きいことを痛感していた。筆者が所属したある病院では、胃全摘後1週間経鼻減圧管を留置していたが、別の病院では手術の翌朝抜去していた。1週間留置していた病院の方が合併症が少なかったかという、必ずしもそうではなかった。よって、減圧管の留置はあまり根拠がないのではなからうか、と秘かに思っていたところである。上記の結果から考えると、特別な理由がない限り、減圧管の留置は行わないか、行っても短期間に留めるべきであろう。

おわりに

以上、簡単に周術期の管理に関して、いくつかのevidenceを紹介した。クリティカルパスを作成するときに、どのような管理法を採用するか、議論になることも多いと思うが、その際に、RCTの結果を参考にすると良い。しかし、抗菌薬を3日間投与していたのを突然単回投与に変えるのは、スタッフにもかなり抵抗があると思う。3日間から2日間、2日間から1日間と徐々に変更して行き、問題がないか検討していった方が良いと思う。その結果、最終的に出来上がったものが最良の仮説であるクリティカルパスではなからうか。

文献

- 1) Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 268 (17) : 2420~2425, 1992
- 2) Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB : 根拠に基づく医療-EBMの実践と教育の方法- (監訳 久慈哲徳). オーシーシー・ジャパン株式会社, 大阪, 1999
- 3) Spath PL : CLINICAL PATHS ; Tools for Outcomes management. Ed. PL Spath Vol., American Hospital Publishing, Inc., 1994
- 4) Hulley SB, Cummings SR : 測定方法を計画する。定度 precision と真度 accuracy. (Hulley SB, Cummings SR, 編著, 木原正博監訳), pp34~45, 医学書院, 東京, 1998
- 5) Giercksky KE, Danielsen S, Garberg O, Gruner OP, Holter O, Johnson JA, Nygaard K, Ofstad E, Stadaas J, Viddal KO : A single dose tinidazole and doxycycline prophylaxis in elective surgery of colon and rectum. A prospective controlled clinical multicenter study. Ann Surg 195(2) : 227~231, 1982
- 6) Portnoy J, Kagan E, Gordon PH, Mendelson J : Prophylactic antibiotics in elective colorectal surgery. Dis Colon Rectum 26(5) : 310~313, 1983
- 7) Juul P, Klaaborg KE, Kronborg O : Single or multiple doses of metronidazole and ampicillin in elective colorectal surgery. A randomized trial. Dis Colon Rectum 30(7) : 526~528, 1987
- 8) Periti P, Mazzei T, Tonelli F : Single-dose cefotetan vs. multiple-dose cefoxitin-antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. Results of a prospective, multicenter, randomized study. Dis Colon Rectum 32(2) : 121~127, 1989
- 9) Zelenitsky SA, Silverman RE, Duckworth H, Harding GK : A prospective, randomized, double-blind study of single high dose versus multiple standard dose gentamicin both in combination with metronidazole for colorectal surgical prophylaxis. J Hosp Infect 46(2) : 135~140, 2000
- 10) Meijer WS, Schmitz PI : Prophylactic use of cefuroxime in biliary tract surgery : randomized, controlled trial of single versus multiple dose in high-risk patients. Galant Trial Study Group. Br J Surg 80(7) : 917~921, 1993
- 11) Katz S, Glicksman A, Levy Y, Ovnat A, Neumann L, Alkan M, Schlaeffer F : Cefuroxime prophylaxis in biliary surgery : single versus triple dose. Isr J Med Sci 29(11) : 673~676, 1993
- 12) Aberg C, Thore M : Single versus triple dose antimicrobial prophylaxis in elective abdominal surgery and the impact on bacterial ecology. J Hosp Infect 18(2) : 149~154, 1991
- 13) Jaffe R, Altaras M, Loebel R, Ben-Aderet N : Single- versus multiple-dose mezlocillin prophylaxis in emergency cesarean section. Chemotherapy 32(2) : 173~177, 1986
- 14) Kow L, Toouli J, Brookman J, McDonald PJ : Comparison of cefotaxime plus metronidazole versus cefoxitin for prevention of wound infection after abdominal surgery. World J Surg 19(5) :

- 680~686, 1995
- 15) Nooyen SM, Overbeek BP, Brutel de la Riviere A, Storm AJ, Langemeyer JJ : Prospective randomised comparison of single-dose versus multiple-dose cefuroxime for prophylaxis in coronary artery bypass grafting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13(12) : 1033~1037, 1994
 - 16) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR : 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* 27 : 97~132, 1999
 - 17) ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. American Society of Health-System Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 56(18) : 1839~1888, 1999
 - 18) Waddell TK, Rotstein OD : Antimicrobial prophylaxis in surgery. Committee on Antimicrobial Agents, Canadian Infectious Disease Society. *CMAJ* 151(7) : 925~931, 1994
 - 19) Hawasli A, Brown E : The effect of drains in laparoscopic cholecystectomy. *J Laparoendosc Surg* 4(6) : 393~398, 1994
 - 20) Lewis RT, Goodall RG, Marien B, Park M, Lloyd-Smith W, Wiegand FM : Simple elective cholecystectomy : to drain or not. *Am J Surg* 159(2) : 241~245, 1990
 - 21) Conlon KC, Labow D, Leung D, Smith A, Jarnagin W, Coit DG, Merchant N, Brennan MF : Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg* 234(4) : 487~493, 2001
 - 22) Sagar PM, Couse N, Kerin M, May J, MacFie J : Randomized trial of drainage of colorectal anastomosis. *Br J Surg* 80(6) : 769~771, 1993
 - 23) Merad F, Hay JM, Fingerhut A, Yahchouchi E, Laborde Y, Pelissier E, Msika S, Flamant Y : Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial. French Association for Surgical Research. *Surgery* 125(5) : 529~535, 1999
 - 24) Sagar PM, Hartley MN, Macfie J, Mancey-Jones B, Sedman P, May J : Randomized trial of pelvic drainage after rectal resection. *Dis Colon Rectum* 38(3) : 254~258, 1995
 - 25) Brown SR, Seow-Choen F, Eu KW, Heah SM, Tang CL : A prospective randomised study of drains in infra-peritoneal rectal anastomoses. *Tech Coloproctol* 5(2) : 89~92, 2001
 - 26) Liu CL, Fan ST, Lo CM, Wong Y, Ng IO, Lam CM, Poon RT, Wong J : Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases. *Ann Surg* 239(2) : 194~201, 2004
 - 27) Shen CC, Huang FJ, Hsu TY, Weng HH, Chang HW, Chang SY : A prospective, randomized study of closed-suction drainage after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 9(3) : 346~352, 2002
 - 28) Lee JH, Hyung WJ, Noh SH : Comparison of gastric cancer surgery with versus without nasogastric decompression. *Yonsei Med J* 43(4) : 451~456, 2002
 - 29) Wu CC, Hwang CR, Liu TJ : There is no need for nasogastric decompression after partial gastrectomy with extensive lymphadenectomy. *Eur J Surg* 160(6-7) : 369~373, 1994
 - 30) Feo CV, Romanini B, Sortini D, Ragazzi R, Zamboni P, Pansini GC, Liboni A : Early oral feeding after colorectal resection : a randomized controlled study. *ANZ J Surg* 74(5) : 298~301, 2004
 - 31) Petrelli NJ, Stulc JP, Rodriguez-Bigas M, Blumenson L : Nasogastric decompression following elective colorectal surgery : a prospective randomized study. *Am Surg* 59(10) : 632~635, 1993
 - 32) Olesen KL, Birch M, Bardram L, Burcharth F : Value of nasogastric tube after colorectal surgery. *Acta Chir Scand* 150(3) : 251~253, 1984
 - 33) Cunningham J, Temple WJ, Langevin JM, Kortbeek J : A prospective randomized trial of routine postoperative nasogastric decompression in patients with bowel anastomosis. *Can J Surg* 35(6) : 629~632, 1992
 - 34) Savassi-Rocha PR, Conceicao SA, Ferreira JT, Diniz MT, Campos IC, Fernandes VA, Garavini D, Castro LP : Evaluation of the routine use of the nasogastric tube in digestive operation by a prospective controlled study. *Surg Gynecol Obstet* 174(4) : 317~320, 1992
 - 35) Nathan BN, Pain JA : Nasogastric suction after elective abdominal surgery : a randomised study. *Ann R Coll Surg Engl* 73(5) : 291~294, 1991

- 36) Friedman SG, Sowerby SA, Del Pin CA, Scher LA, Tortolani AJ : A prospective randomized study of abdominal aortic surgery without postoperative nasogastric decompression. *Cardiovasc Surg* 4(4) : 492~494, 1996
- 37) Cutillo G, Maneschi F, Franchi M, Giannice R, Scambia G, Benedetti-Panici P : Early feeding compared with nasogastric decompression after major oncologic gynecologic surgery : a randomized study. *Obstet Gynecol* 93(1) : 41~45, 1999.
- 38) Pearl ML, Valea FA, Fischer M, Chalas E : A randomized controlled trial of postoperative nasogastric tube decompression in gynecologic oncology patients undergoing intra-abdominal surgery. *Obstet Gynecol* 88(3) : 399~402, 1996

(本稿は2004年6月18・19日に開催された第6回医療マネジメント学会学術総会におけるクリティカルパス総合講座をもとに寄稿されたものである。)

ABSTRACT

EBM and Critical Paths

Yoshio Haga, Hisayoshi Miyazaki

National Hospital Organization Kumamoto Medical Center

Evidence-based medicine (EBM) has been advocated since 1990' to obtain best outcome in clinical practice based on the results of previous works. Since the purpose of EBM is similar to that of critical paths, the best places to practice EBM are believed to be the critical paths. When evaluating the results of clinical trials, we must consider the systematic errors, so called 'bias'. The most ideal research design to avoid bias is a randomized controlled trial (RCT). In this review, I demonstrate how to search RCT papers using an internet search engine 'PubMed' and some results on postoperative care. Incorporating the evidence into critical paths will improve the quality of care.

Keywords : EBM, critical paths, randomized controlled trial

SSI サーベイランス研究の現状*

NTT 東日本関東病院手術部 同 副院長・外科**
針原 康 小西 敏郎**

* Present situation of SSI surveillance

キーワード：SSI, 手術部位感染, サーベイランス, NNIS, JNIS

要旨：SSI サーベイランスとは SSI の実態を調査してその原因を明らかにし、SSI 防止のために必要な情報を担当者に報告する、SSI 発生率を低下させるための活動である。

SSI サーベイランスの重要性が近年広く認識され、2002 年 7 月からは厚生労働省の事業として SSI サーベイランスが行われている。SSI サーベイランス研究会は厚生労働省の事業をサポートし、SSI サーベイランスの普及と質の向上を目指して活動している。

外科診療の場で安全で、質が高く、かつ適正なコストの医療を提供するためには SSI サーベイランスを行い、SSI 発生率を低下させる努力を続けて行くことが必要不可欠な時代となっている。

■ ■ ■

はじめに

SSI サーベイランスとは SSI の実態を調査してその原因を明らかにし、SSI 防止のために必要な情報を SSI 防止対策の担当者に報告する感染制御のための活動である。

SSI サーベイランスを行って初めて具体的な SSI 防止対策が立案可能となり、また実施した SSI 防止対策は SSI サーベイランスを行うことによって評価される。まさに SSI サーベイランスとは SSI 発生率を低下させるための継続的な活動であると言える (図 1)。

本稿では本邦における SSI サーベイランス研究の現状について概説する。

■ ■ ■

本邦における SSI サーベイランスの歴史

SSI サーベイランスは米国では 1970 年から CDC が構築した米国病院感染サーベイランス (NNIS) システムに則って施行されている。現在 300 以上の施設が参加しており、その集計結果は

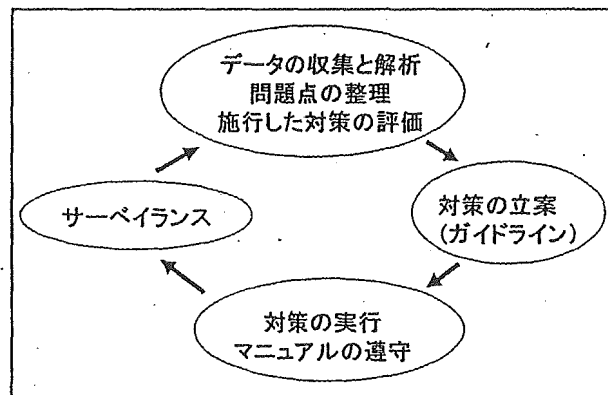


図 1 感染制御のための活動とは

インターネット上で公開されている。

一方、わが国の SSI サーベイランスは日本環境感染学会の事業として、わが国におけるベースラインデータ (標準値) の構築を目的に、全国 8 施設の協力を得て 1998 年 11 月からのデータを収集する形で開始された (表 1)。本邦の SSI サーベイランスは日本環境感染学会 JNIS 委員会が NNIS システムを日本の実情に合わせて一部改変した日本病院感染サーベイランス (JNIS) システ

表1 本邦における SSI サーベイランスの歴史

- 1999年2月 日本環境感染学会の事業として SSI サーベイランスを開始
1998年11月からのデータを収集、日本環境感染学会 JNIS 委員会が JNIS システムを構築した、4回の全国集計を行い、サーベイランスサマリーを発行した。
- 2002年7月 厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) に SSI サーベイランス部門が加わる。
- 2002年10月 SSI サーベイランス研究会が厚生労働省の SSI サーベイランス事業を支援して、SSI サーベイランスの普及と質の向上を目的として発足。
- 2004年7月 SSI サーベイランス研究会が5回目の全国集計を行い、サーベイランスサマリーを発行した。

表2 本邦における SSI サーベイランスの組織

- *厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業の SSI サーベイランス部門
2002年7月から開始、しばらくは50施設でサーベイランスを継続
データ提出はインターネットで厚生労働省へ
- *SSI サーベイランス研究会 (事務局 NTT 東日本関東病院)
現在92施設
質の高い SSI サーベイランスが定着するように問題点を提起し討論する。
厚生労働省の SSI サーベイランス事業をサポートする。
SSI を減少させることを目的とする。
- *日本環境感染学会 JNIS 委員会 (事務局 NTT 東日本関東病院)
SSI サーベイランスと、SSI 以外の UTI, BSI, PNEU などのサーベイランスも行う。

ムに則って施行されている。またその集計結果はサーベイランスサマリーとして参加施設にフィードバックされるとともに、公開されている^{1)~5)}。

2002年7月からは厚生労働省の院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) に他の4部門とともに SSI サーベイランス部門も加わることとなった。

2002年10月、厚生労働省の SSI サーベイランス事業をサポートし、SSI サーベイランスの普及と質の向上を目的として SSI サーベイランス研究会が発足した。

最近ではサーベイランスの実施が日本医療機能評価機構の調査項目にも含まれるようになっており、DPC の導入とも関係して、SSI 対策と SSI サーベイランスがさらに注目を集める時代となっている。

本邦における SSI サーベイランスの組織は表2のごとくであるが、厚生労働省の SSI サーベイランス事業が順調に軌道に乗るよう、SSI サーベイランス研究会と日本環境感染学会 JNIS 委員会 (ともに事務局は NTT 東日本関東病院) は支援する立場で活動していると言える。

■ ■ ■

厚生労働省サーベイランス事業の現状

厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業 (JANIS) は2000年から全入院患者サーベイランス、検査部門サーベイランス、ICU 部門サーベイランスの3部門にて開始されていたが、SSI サーベイランスの重要性が広く認識されるのに伴い、2002年7月からは新生児 ICU 部門とともに SSI サーベイランス部門も加わることとなった。

厚生労働省事業 SSI 部門の参加施設は現在50施設である。事業が軌道に乗ったところで参加施設数を増加するとの方針であるが、現在のところ新規の参加は認められていない。

2004年4月に新たな入力支援ソフトが開発され、入力が簡便となるように工夫されている (図2)。またインターネットを介してデータの提出とフィードバックが行われるシステムが導入されている。

参加各施設が新たに導入されたシステムに慣れ、データを定期的に提出することが現在の課題であり、積極的な働きかけが必要と考えられている。

分子入力シート 管理番号 床設定

患者ID: [] 生年月日: [] 参照 年齢: [] 性別: 男 女

手術日: [] 参照 手術時間(hr): [] 手術時間(min): []

手術手技コード: [] 参照 創分類: [] 参照 ASA: [] 参照

麻酔 全身麻酔 全身麻酔以外 緊急 待機/定時手術 緊急手術 外傷 なし あり

埋入物 なし あり 内視鏡 使用なし 使用あり 合併手術 なし 同じ切開創で2つ以上の手術

人工肛門 造設なし 造設術実施 日帰 入院から退院まで24時間以上 入院から退院まで24時間未満 SSI発生 あり なし

分子入力シート

感染診断日: [] 参照 診断時期: [] 検体: [] 参照

感染部位: (全身) [] 感染部位: (特定部位) [] 参照 SSI推定原因 皮下膿瘍: []

病原体1: [] 参照 病原体2: [] 参照 縫合不全: []

病原体3: [] 参照 病原体4: [] 参照 追残膿瘍: []

二次的血流感染 なし あり 転帰(入院中死亡) 生存 死亡 転帰(死亡と感染との関連): [] 参照

図2 入力支援ソフト入力画面(厚生労働省 2004)

表3 SSIサーベイランス研究会

	会期	当番世話人	開催場所
第1回	2002年10月19日	NTT 関東病院 小西敏郎	渋谷セルリアンタワー東急ホテル
第2回	2003年2月15日	NTT 関東病院 小西敏郎	パシフィコ横浜
第3回	2004年2月20日	NTT 東海病院 大久保憲	パシフィコ横浜
第4回	2004年11月11日	広島大学 竹末芳生	名古屋国際会議場
第5回	2005年2月25日	神戸大学 荒川創一	神戸ポートピア

SSIサーベイランス研究会の活動状況

2004年12月現在SSIサーベイランス研究会参加施設は全国92施設である。すでに4回の学術集会を行い、2005年2月には神戸にて第5回SSIサーベイランス研究会の開催が予定されている(表3)^{4,5)}。

SSIサーベイランス研究会は新たにSSIサーベイランスを始めようとする施設を支援するとともに、SSIサーベイランス施行上の問題点の解決、具体的なSSI防止対策などの検討を行い、SSI

サーベイランスの普及により、SSI発生率を低下させ、良質の医療を提供することを目指して活動している。

厚生労働省の事業では2004年4月以降に収集したデータの集計のみを行うので、SSIサーベイランス研究会では過去の1998年からのデータも含めての集計作業を続けて行く方針である。

上述のように厚生労働省のSSIサーベイランス事業への参加施設は現在のところ50施設に限られているので、新たにSSIサーベイランスを始めようとしている施設にはSSIサーベイランス

表4 データ協力施設一覧 (2003年12月, 36施設)

NTT 関東病院	三重大学第2外科
東邦大学大橋病院第3外科	大阪厚生年金病院
NTT 西日本東海病院	国立循環器病センター
福岡大学病院	市立堺病院
聖隷浜松病院	富山医科薬科大学第2外科
紀南総合病院	箕面市立病院
広島大学第1外科	岩手医科大学病院
日立総合病院	日立製作所水戸総合病院
武蔵野赤十字病院	大阪市立大学第2外科
東北大学第1外科	NTT 西日本大阪病院
札幌医科大学外科・泌尿器科	岩手県立胆沢病院
函館五稜郭病院	弘前大学第1外科
新潟市民病院	吹田市民病院
筑波メディカルセンター	下関市立中央病院
東京通信病院第1外科	相沢病院
神奈川県衛生看護学付属病院	和歌山労災病院
社会保険中京病院	市立池田病院
静岡県立総合病院	埼玉医科大学病院

表5 SSI サーベイランス (JNIS)

	参加施設	総数	SSI 症例	発生率
2000年度	9施設	5,175例	331例	6.4%
2001年度	27施設	9,452例	638例	6.7%
(累計)				
2002年度	33施設	16,126例	1,028例	6.4%
(累計)				
2003年12月 まで(累計)	36施設	20,948例	1,394例	6.7%

果では、SSI の発生率は 6.4~6.7% で推移している (表 5)。米国 NNIS の集計では SSI 発生率は 2.6% と報告されており、わが国の SSI 発生率が高い印象を与えるが、米国の医療システムでは入院期間が極端に短く、退院後のサーベイランスが十分に行えていないことが明らかとなっており、わが国のデータのほうが信頼性は高いと考えられている。

研究会への入会をお勧めしている (SSI サーベイランス研究会事務局 NTT 東日本関東病院外科 針原康 e-mail harihara@kmc.mhc.east.ntt.co.jp).

SSI サーベイランス (JNIS システム) の集計結果

全国 36 施設の協力を得て (表 4), 1998 年 11 月から 2003 年 12 月までのデータを集計した結

手術手技別に SSI 発生率をみると消化器系手術後の SSI 発生率が高いことが明らかである (図 3)。消化器系手術での SSI 発生率を低下させることが重要な課題であると言える。

患者の病態により SSI の発生する危険性が異なることが明らかとなっており、患者背景を考慮に入れないで単純に手術手技別の SSI 発生率を

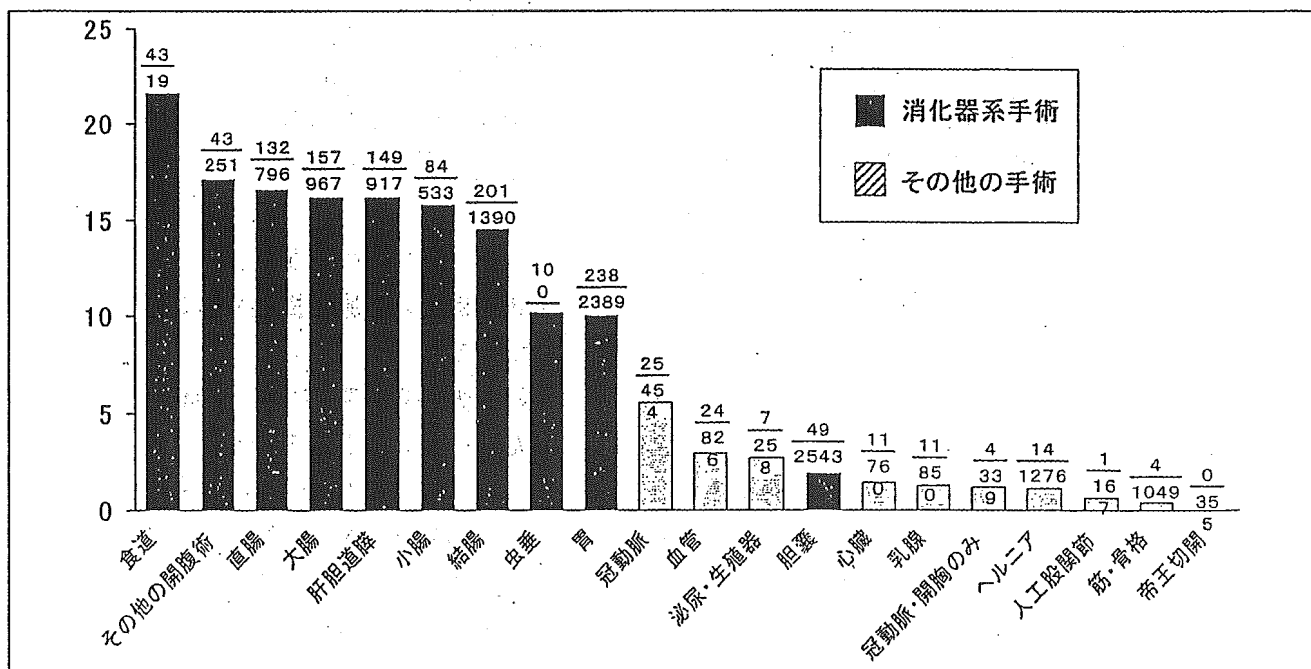


図3 手術手技別 SSI 発生率
1998年11月~2003年12月, 分数: SSI 発生数/症例数.

表6 NNISにおけるSSIリスクインデックス

- ・手術創分類 (手術創の汚染度, I-II→0, III-IV→1)
- ・全身状態の評価 (ASA 分類, P1-2→0, P3-6→1)
- ・手術時間 (平均手術時間の75パーセンタイル以下→0, 平均手術時間の75パーセンタイルを越える→1)

創分類 (0, 1) + PS (0, 1) + 時間 (0, 1) = 0, 1, 2, 3

→ その患者の SSI のリスクインデックス

比較したのでは各施設の SSI 発生率を正しく評価できない可能性がある。NNIS ではリスクインデックスとして手術創分類, 全身状態, 手術時間の3つの要素を用いて SSI の起こりやすさを評価している (表6)。この NNIS リスクインデックスに基づいて本邦の SSI 発生率をみると, リスクが高くなるに従って SSI 発生率が高くなることが認められている (図4)。しかしながら手術時間の評価なども含めて, わが国独自のリスク調整法を開発することは今後の課題の1つと考えられている。

■ ■ ■

SSI サーベイランスに関する
今後の検討課題

1. 肝胆膵手術の術式の細分化

肝胆膵の手術は NNIS の分類では胆嚢摘出術を除く, 肝臓・胆道・膵臓の手術が BILI として1つに分類されている。実際に肝切除術, 胆嚢胆管手術 (結石に対する胆摘を除く), 膵頭十二指腸切除術の SSI 発生率を比較するとその SSI 発生率は異なっており, 肝胆膵手術の症例数の多いわが国では BILI を細分化する必要があることが指摘されている。

具体的な細分化については肝臓・胆道・膵臓と臓器別に分類する, あるいは消化管開放の有無により分類するなどの考え方があり, さらに検討が必要である。

なお, 肝胆膵の手術では胆汁漏や膵液漏が生じることがあり, 現在のところこれらは SSI に分類されているが, その感染の機序は逆行性感染との考え方もあり, その取り扱いについてさらに検討が必要である。

2. 胃手術の術式の細分化

胃手術は NNIS の分類では GAST として1つに分類されている。胃全摘術と幽門側胃切除術で

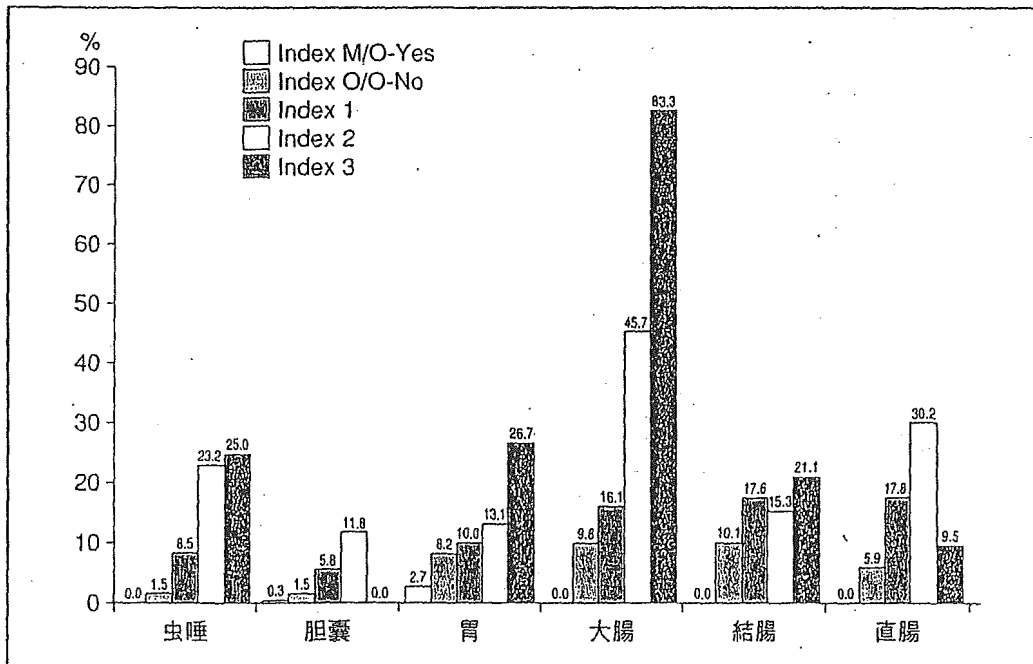


図4 NNIS リスクインデックス別 SSI 発生率

は SSI 発生率に違いのあることが指摘されており、また膺合併切除を行うと SSI 発生率が高くなることが知られている。胃手術の症例数の多いわが国では GAST を細分化する必要のあることが指摘されている。

3. 逆行性感染と遺残膿瘍との鑑別

NNIS マニュアルでは逆行性感染は SSI には含まれないとされているが、SSI である遺残膿瘍と逆行性感染との鑑別は必ずしも容易ではなく、NNIS マニュアルにもその鑑別に関する記載はない。米国ではドレーンの留置期間が短く逆行性感染が実際には少ないためと考えられる。本邦においても閉鎖式ドレーンの使用や留置期間の短縮化により、将来的には逆行性感染は減少すると考えられるが、現在のところ逆行性感染と遺残膿瘍との鑑別の目安が求められている。

4. 脂肪壊死と SSI との鑑別

脂肪壊死は血流障害に伴う皮下脂肪の虚血性変化に伴う病態である。創感染とは異なる病態であるが、その鑑別は必ずしも容易ではない。脂肪壊死が起こった部位には後から感染が起こる場合がある。

鑑別のためには培養を行い、培養が陰性ならば脂肪壊死、培養が陽性ならば SSI とするとの提案もあるが、少量の CNS などは培養陽性となっても contamination の可能性が高く、培養陽性の判断についてはその菌種まで考慮する必要があると考えられる。

現在のところは培養結果を参考に、滲出液の性状から臨床的に判断するのがよいとされている。

その他、予防的抗菌薬の種類や投与日数の SSI への影響や術後創処置法の SSI への影響なども重要な検討課題である。



おわりに

近年、医療機関は安全で、質が高く、かつ適正なコストの医療を提供することが求められるようになっており、外科診療の場でこれらの社会的要求に応じていくためには SSI サーベイランスを行い、SSI 発生率を低下させる努力を続けて行くことが必要不可欠な時代となっている。

文 献

- 1) 小西敏郎, 森兼啓太, 西岡みどり, 他: JNIS 委員会報告; 日本病院感染サーベイランスの試行. 環境感染 15: 269-273, 2000
- 2) 針原 康, 小西敏郎: 米国の NNIS と日本病院感染疫学調査システム (JNIS) の設立意義 (サーベイランスを含めて). 日本臨牀 60: 2079-2083, 2002
- 3) 針原 康, 小西敏郎: 術後感染対策のリスクマネジメント. 外科 67: 132-136, 2005
- 4) 小西敏郎, 針原 康: 手術部位感染 (SSI) サーベイランスの事業化と SSI サーベイランス研究会の発足—第 1 回および第 2 回 SSI サーベイランス研究会報告. 環境感染 18: 275-278 2003
- 5) 小西敏郎, 針原 康: 第 3 回 SSI サーベイランス研究会集会報告. 環境感染 19: 320-322 2003

(HARIHARA Yasushi, et al NTT 東日本関東病院手術部: ☎ 141-0022 東京都品川区東五反田 5-9-22)

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

感染症レジデントマニュアル

藤本卓司

●B6変型 頁412 2004年
定価3,990円(本体3,800円+税5%)
JISBN4-260-10660-0

レジデントが今、直面している感染症に対し、まさに臨床現場で役立つ知識をまとめたマニュアル。いつどうやって起因菌を判断し、抗菌薬は何をどのくらい使うのか？ 使うにあたっての注意事項は？ 変更・終了の基準は？ 曖昧な判断で漫然と使われている抗菌薬を正しく使うための知恵と、国際標準に即したノウハウが満載。

特集

術後感染症を防ぐ—DPC 時代に向けて—

術後感染症の現状

A present status of postoperative infection

針原 康 小西 敏郎*

HARIHARA Yasushi

KONISHI Toshiro

DPC が導入され、術後感染症が発生すると治療コストが高くなり、病院の収益低下に直結する時代となった。わが国でサーベイランスが行われ、その現状が明らかとなっているのは手術部位感染 (SSI) のみであり、他の術後感染症の実態は必ずしも明らかではない。安全で、質が高く、かつ適正なコストの医療を行うためには手術部位感染サーベイランスの実施を含めた十分な感染対策を行うことが必要不可欠である。

はじめに

わが国でも特定機能病院を中心に包括医療制度である DPC が導入されるようになり、従来の出来高払い制度とは異なり、術後感染症などの合併症が起こると入院治療コストが高くなり、病院の収益低下に直結する時代となった。また感染症以外の術後合併症においてもその病態を複雑化し、治療を難渋化させるのは多くは感染症の合併であり、術後感染対策の重要性は高い。

本稿では手術部位感染 (Surgical Site Infection, SSI) を中心に、術後感染症の現状について概説する。

I. 術後感染症とは？

術後感染症は一般に術野感染と術野外感染とに分けられる (表 1)。術野感染とは手術操作を直接加えた部位の感染であり、手術部位感染 (surgi-

cal site infection, SSI) とも呼ばれる。これには手術創部の感染である、いわゆる創感染に加えて、縫合不全を原因とする腹腔内感染や遺残膿瘍などが含まれる。一方、術野外感染とは手術操作部位と離れた部位の感染をさし、遠隔部位感染とも呼ばれ、呼吸器感染、尿路感染、中心静脈カテーテル感染などが含まれる。

本邦での術後感染症の発生頻度については最近サーベイランスが行われるようになった SSI 以外は、その正確なデータは不明である。米国の

表 1 術後感染症とは？

- | |
|------------------------------|
| ●術野感染 = 手術部位感染 (SSI) |
| 手術創の感染 |
| 腹腔内膿瘍など手術対象部位・臓器の感染 |
| ●術野外感染 |
| 術後呼吸器感染, 尿路感染, カテーテル関連血流感染など |

NTT 東日本関東病院 手術部長・外科主任医長 *副院長

Key words : 術後感染症 / 手術部位感染 / SSI / サーベイランス / JNIS