

gional therapy, such as radiofrequency ablation therapy or transarterial chemoembolization, instead of surgery.

Major hepatectomy, defined as the resection of 3 or more liver segments by Couinaud's anatomical classification, has been adapted for patients with sufficient functional reserve of the liver. However, high incidences of severe postoperative complications, such as liver failure, are still a problem. Several reports have looked at the risk factors for postoperative complications in major hepatectomy [10, 11], but the selection criteria have not been standardized.

Recently, fibrosis markers such as the type IV collagen 7s domain or hyaluronic acid (HA) have been recognized as predictors of postoperative complications after a resection of HCC [12–15]. HA is expressed by various types of cells, such as fibroblasts [16], and degrades rapidly, mostly in hepatic sinusoidal endothelial cells, with a half-life of 2–5 minutes [17]. Therefore, the concentration of serum HA could be a useful marker for nonparenchymal liver cell function.

In this study, a new discriminant equation was constructed for predicting postoperative complications in patients undergoing a major hepatectomy using various liver functional factors including the preoperative serum HA level and the accuracy of this prediction model was verified.

Methods

Patients

Beginning in 2001, the concentration of serum HA was measured in 192 patients with HCC prior to a liver resection at the Wakayama Medical University Hospital. During this period, major hepatectomies were performed in 52 patients. At the Wakayama Medical University Hospital, hepatectomies were administered to patients based on the previously developed prediction model: liver failure score = $164.8 - 0.58 \times (\text{Alb}) - 1.07 \times (\text{HPT}) + 0.062 \times (\text{AST}) - 685 \times (\text{ICGk}) - 3.57 \times (\text{OGTT.LI}) + 0.074 \times (\text{RW})$, where Alb is albumin (g/dl), HPT is hepaplastin test (%), AST is aspartate aminotransferase (IU/l), ICGk is ICG clearance rate, OGTT.LI is blood sugar at 60 and 120 min after 75 g glucose oral intake, and RW is estimated resection liver volume. A score <25 indicates a safe hepatectomy and a score in the range of 25–50 indicates a marginally safe hepatectomy [9]. Some patients without sufficient remnant liver function or volume underwent a percutaneous transhepatic portal embolization, with the surgical criteria estimated 3–4 weeks later.

Surgical procedures in this study were as follows: a right hepatic lobectomy (S5 + S6 + S7 + S8 according to Couinaud; n = 31), an extended right hepatic lobectomy (S4 + S5 + S6 + S7 + S8; n = 8), a left hepatic lobectomy (S1 + S2 + S3 + S4; n = 8), an extended left hepatic lobectomy (S1 + S2 + S3 + S4 + S5 + S8; n = 3) and a central hepatectomy (S4 + S5 + S8; n = 2).

This study was conducted in accordance with the Helsinki declaration and the guidance of the ethical committee of the Wakayama Medical University Hospital.

Measurement of HA

Peripheral blood samples were collected from every patient early in the morning before surgery when they were in a stable condition during hospitalization. Using the serum of these samples, the HA level was measured using a latex agglutination assay kit (BML, Tokyo, Japan). The reference range of the serum HA concentration was 0–50 ng/ml.

Measurement of the Estimated Ratio of the Remnant Liver Volume

Three-dimensional reconstruction images of the liver volume were obtained from intravenously enhanced multidetector row CT images and several planned surgical procedures were simulated using the AZE Virtual Place system (AZE, Tokyo, Japan) [18]. On the basis of this simulation, the estimated remnant liver volume ratio (remnantVol%) was calculated from the estimated remnant and the resection liver parenchyma volume.

Postoperative Complications

Postoperative complications were analyzed using the classification of Dindo et al. [19]; complications above grade III, including persistent ascites, pleural effusion (unresponsive to diuretics) and/or hyperbilirubinemia (total serum bilirubin concentration >5ml/dl for more than 5 days), were defined as postoperative complications related to hepatectomy and evaluated in the outcome variable of this study. In this study, a complication was defined as the first observed event after hepatectomy, and no complication overlapped with another complication.

Statistical Analysis

For measuring outcome, the predictive variables were initially screened by univariate analysis. The Mann-Whitney U test was used in comparing the difference of continuous variables because the normal distribution was not confirmed in this study. Categorical variables were compared by means of a χ^2 test. Predictive variables with $p < 0.1$ in the univariate analysis were screened and stepwise logistic regression analyses were used to select independent variables and construct a discriminant equation. The goodness-of-fit of the constructed prediction model was evaluated by using the Hosmer-Lemeshow test. The predictive ability was estimated by the receiver operating characteristic (ROC) curve and quantified by the area under the ROC curve (AUC). The optimal cut-off of the logit value was estimated based on the ROC curve. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of the constructed prediction model were calculated based on the cut-off value. The leave-one-out cross validation method was used to verify the performance of the constructed prediction model and then the cross-validation sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value were calculated by comparing the predicted response and the observed response.

All the statistical tests were 2-tailed and a significance level of <0.05 was accepted. All the statistical analyses were performed using SPSS program version 13.0J (SPSS, Tokyo, Japan).

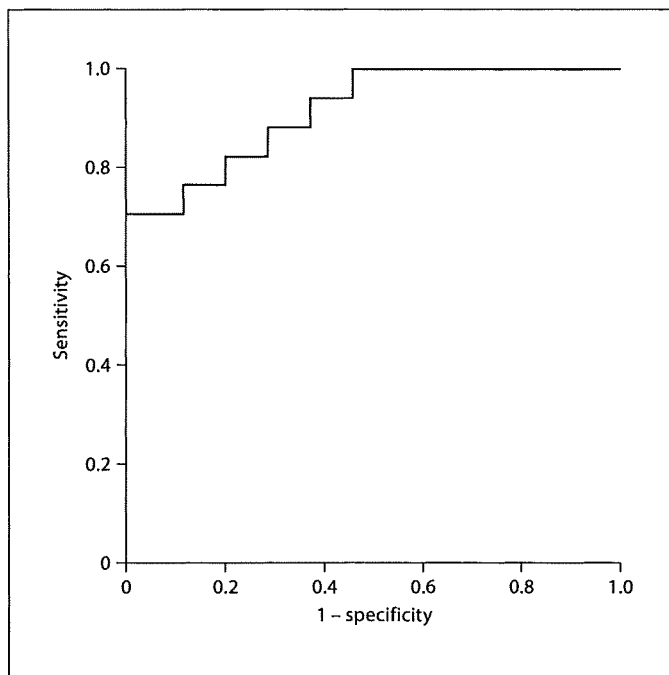


Fig. 1. ROC curve for the constructed prediction model.

Results

The clinical outcomes of all the patients that underwent a major hepatectomy are summarized in table 1. Postoperative complications related to the hepatectomy occurred in 17 patients.

Clinicopathological Backgrounds

The clinicopathological backgrounds of patients with or without postoperative complications are summarized in table 2. Age, gender, proportion of positive hepatitis C virus antibody and cirrhosis defined by METAVIR score [20] were similar in both groups. Although the value of total bilirubin, albumin, alanine aminotransferase, prothrombin test, platelet count and ICG retention rate at 15 min (ICGR₁₅) were not different, the values of AST and HA were significantly different between the 2 groups. The median (interquartile range, 95% CI of mean and range) HA values in groups without and with complications were 42.0 (29.0–86.0, 47.6–90.2 and 19.0–236.5) and 149.0 (77.8–332.0, 123.8–318.8 and 37.0–743.0), respectively. The MELD score and the proportion of the Child-Pugh score were not different between the 2 groups. Although the main tumor diameter was similar, the remnantVol% was significantly different between the 2 groups. The median

Table 1. Clinical outcome after a major hepatectomy

Surgical complications	n
Ileus	2 (3.8)
Gastrointestinal bleeding ¹	2 (3.8)
Pleural effusion	3 (5.8)
Ascites	9 (17.3)
Hyperbilirubinemia	5 (9.6)
Complications related to hepatectomy ²	17 (32.7)

Values in parentheses represent percentages.

¹ Acute gastric mucosal lesion, ulcer.

² Pleural effusion, ascites and hyperbilirubinemia were defined as postoperative complications related to hepatectomy.

(interquartile range, 95% CI of mean, and range) remnant-Vol% values in groups without and with complications were 55.7 (44.4–68.3, 51.0–61.1, and 34.2–92.0) and 41.0 (33.4–46.9, 36.6–46.2, and 27.6–61.8), respectively.

Derivation of the Model Predicting Postoperative Hepatic Complications

The potential predictors of postoperative complications were calculated by univariate logistic regression analysis and summarized in table 3. The age and the value of albumin, AST, HA and remnantVol% were selected as useful predictable factors ($p < 0.1$). A logistic stepwise regression analysis was performed from the selected 5 variables and the findings are summarized in table 4. Both the value of HA and the remnantVol% were independent predictors for postoperative complications. The coefficients of HA and remnantVol% are 0.03 and -0.16 , respectively. These led to the following prediction model for postoperative complications: $\text{logit} = 4.15 + 0.03 \times (\text{HA}) - 0.16 \times (\text{remnantVol}\%)$.

The results of the Hosmer-Lemeshow test, which showed a χ^2 value of 4.76 ($p = 0.78$), indicated that the observed proportion of patients with postoperative complications was similar to the predicted proportion in the derivation group.

ROC analysis to predict postoperative complications (figure 1) reveals that the AUC value (95% CI) is 0.92 (0.84–1.00).

The cut-off value of the logit was determined based on the ROC curve in consideration of an appropriate tradeoff between the sensitivity and specificity. The optimal logit value was 0. At that point in the ROC curve, a cross-tabulation of the predicted and observed postop-

Table 2. Clinicopathological backgrounds of patients with or without complications

Predictor	Postoperative complications		p
	no (n = 35)	yes (n = 17)	
Age, years	69 (61, 74)	70 (65, 78)	0.21
Gender, M/F	31/4	14/3	0.67
HCV antibody, +/-	13/22	6/11	0.90
Cirrhosis, +/-	11/24	6/11	0.78
Total bilirubin, mg/dl	0.7 (0.1, 1.0)	0.8 (0.6, 1.1)	0.84
Albumin, g/dl	4.2 (3.7, 4.4)	3.9 (3.4, 4.3)	0.08
AST, IU/l	38.5 (26.0, 80.0)	60 (22.8, 125.4)	0.04
ALT, IU/l	35.0 (20.4, 83.2)	43 (15.0, 136.4)	0.26
Prothrombin test, %	85.5 (66.6, 107.5)	93.1 (59.9, 111.9)	0.58
Platelet count, $\times 10^4 \mu\text{l}$	19.9 (10.7, 26.1)	21.4 (10.2, 32.4)	0.30
ICGR ₁₅ , %	10.0 (8.3, 13.3)	13.5 (9.0, 18.1)	0.11
MELD score, points	4.4 (1.0, 6.7)	3.6 (-2.2, 5.9)	0.15
Child-Pugh score, A/B	30/5	13/4	0.45
Hyaluronic acid, ng/dl	42.0 (29.0, 86.0)	149.0 (77.8, 332.0)	0.00008
Main tumor diameter, cm	6.3 (4.0, 11.0)	10.0 (4.8, 12.3)	0.22
Remnant liver volume ratio, %	55.7 (44.4, 68.3)	41.0 (34.4, 46.9)	0.0003

Continuous variables are given as median (25th, 75th percentile). Cirrhosis is defined as F4 by METAVIR score. HCV = Hepatitis C virus; ALT = alanine aminotransferase; ICGR₁₅ = indocyanine green retention rate at 15 min.

Table 3. Univariate analysis of predictive factors for postoperative complications

Predictor	Coefficient	OR	95% CI	p
Age	0.06	1.06	0.99-1.13	0.10
Gender	-0.51	0.60	0.12-3.06	0.54
HCV antibody	-0.08	0.92	0.28-3.09	0.90
Cirrhosis	0.17	1.19	0.35-4.05	0.78
Total bilirubin	-0.35	0.70	0.08-6.08	0.75
Albumin	-1.00	0.37	0.13-1.03	0.06
AST	0.02	1.02	0.99-1.04	0.08
ALT	0.01	1.01	0.99-1.03	0.15
Prothrombin time	0.01	1.01	0.97-1.05	0.62
Platelet count	0.06	1.06	0.96-1.17	0.26
ICGR ₁₅	0.06	1.07	0.97-1.18	0.21
MELD score	-0.22	0.80	0.60-1.07	0.13
Child-Pugh score	0.61	1.85	0.43-8.01	0.41
Hyaluronic acid	0.01	1.01	1.01-1.02	0.002
Main tumor diameter	0.09	1.09	0.96-1.25	0.19
Remnant liver volume ratio	-0.11	0.89	0.83-0.96	0.003

Cirrhosis is defined as F4 by METAVIR score. ALT = Alanine aminotransferase.

Table 4. Multivariate analysis of predictive factors for postoperative complications

Predictor	Coefficient	OR	95% CI	p
Intercept		4.15		
Hyaluronic acid, ng/ml	0.03	1.03	1.01-1.06	0.006
Remnant liver volume ratio, %	-0.16	0.85	0.76-0.95	0.006

Table 5. Cross-tabulation of predicted and observed postoperative complications

	Predicted postoperative complications	
	no	yes
Observed postoperative complications	no	yes
	34	1
	5	12

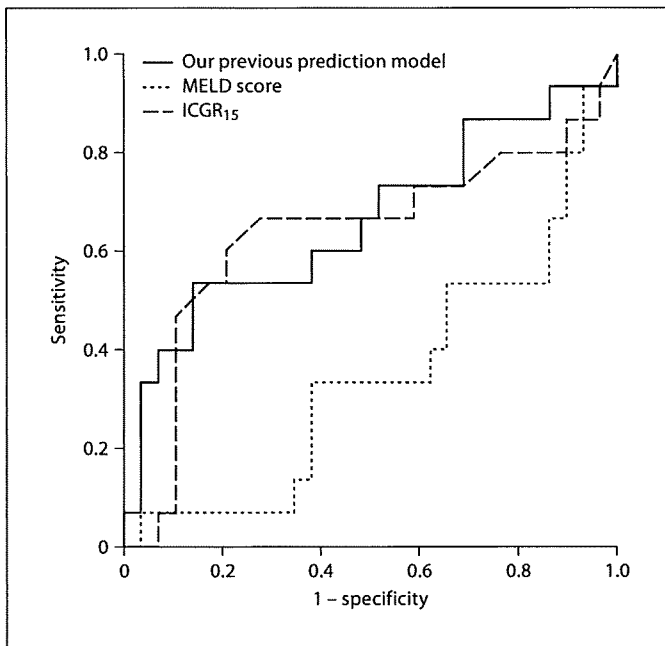


Fig. 2. ROC curves for 3 other prediction models.

Table 6. Cross-tabulation of predicted and observed postoperative complications achieved from cross-validation analysis

		Predicted postoperative complications	
		no	yes
Observed postoperative complications	no	31	4
	yes	5	12

erative complications was made (table 5). The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of this prediction model were 0.71, 0.97, 0.88, 0.92 and 0.87, respectively.

Validation Analysis of the Prediction Model

When this prediction model obtained from the 52 patients was applied to the leave-one-out cross-validation analysis, a cross-tabulation of the predicted and observed postoperative complications was made (table 6). Validation sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value based on the leave-one-out method were 0.71, 0.89, 0.83, 0.71 and 0.86, re-

spectively. These values were similar to those of the achieved model. This result suggests that the performance of this prediction model for postoperative complications was stable.

Postoperative Mortality

Mortality defined as death within 90 days after the hepatectomy, except for cancer death, occurred in 6 patients in this study, all of whom experienced postoperative complications related to the hepatectomy (table 7). The logit values of all these patients exceeded 1.6. The serum concentrations of albumin, ICGR₁₅ and platelet count were distributed over wide ranges.

Comparison of Other Prediction Models

In order to compare the discrimination performance, other prediction models (our previous prediction model [9], MELD score and ICGR₁₅) were also analyzed by using the ROC curves shown in figure 2. AUC values (95%CI) of our previous model, MELD score and ICGR₁₅ were 0.66 (0.47–0.83), 0.38 (0.21–0.54) and 0.64 (0.46–0.81), respectively.

Discussion

In this study, the preoperative HA concentration and remnantVol% were determined to be independent predictable factors for postoperative complications after a major hepatectomy and produced the prediction model: $\text{logit} = 4.15 + 0.03 \times (\text{HA}) - 0.16 \times (\text{remnantVol}\%)$. AUC values vary from 0 to 1 and an AUC >0.7 is considered to be acceptable to discriminate between the 2 groups [21]. The AUC value of 0.92 in this study reveals that this prediction model has excellent performance for discriminating postoperative complications. Moreover, other prediction models (our previous prediction model [9], MELD score and ICGR₁₅) were not statistically significant in this study.

This prediction model was developed from major hepatectomies, but not all hepatectomies, because the risk factors linked to postoperative morbidity differ based on the surgical procedure used [11]. If all hepatectomy patients were analyzed together, then the discriminatory effect may have diminished. Moreover, there were 6 patients who died of postoperative complications in this study. Applying our previous prediction model [9] to major hepatectomy patients resulted in a high rate of mortality and was not suitable in predicting postoperative complications after a major hepatectomy, although there was

Table 7. Results of laboratory tests and index score in the 6 patients who died of postoperative complications

Patient No.	Observed complication	Albumin, g/dl	ICGR ₁₅ , %	Platelet count ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Hyaluronic acid, ng/ml	Remnant liver volume ratio, %	Logit value	Cause of mortality
1	ascites	4.0	6.2	16.5	149	44.0	1.6	liver failure
2	ascites	3.1	13.0	31.3	143	41.0	1.9	liver failure
3	ascites	4.3	13.5	18.9	228	37.3	5.0	liver failure
4	hyperbilirubinemia	2.4	26	27.5	290	35.2	7.2	liver failure
5	ascites	3.4	16	22.6	477	41.0	11.9	liver failure
6	ascites	3.3	17.2	10.2	743	35.0	20.8	liver failure

no mortality in minor hepatectomy patients during this period. Therefore, the analysis in this study was limited to major hepatectomy patients.

The ICG clearance test has been recognized, generally, as one of the most discriminatory measures for selecting patients for a hepatectomy and has been included in various algorithms of surgical procedure selection [5, 6, 22]. However, the optimal ICGR₁₅ value for a safe major hepatectomy is different in different series [22–24]. Moreover, the ICG clearance test did not reach a significant level as a predictor in some previous reports [12, 13] or in the current study.

There may be several reasons for this result. First, all of the patients in this study had an ICGR₁₅ value <30%, with median values around 10%. In patients with well-preserved liver function, the discrimination power of the ICG clearance test is limited. Secondly, the ICG clearance test reflects the degree of sinusoidal capillarization, intrahepatic portovenous shunt and alterations in liver blood flow [25]. If the tumor size is too large, the need for a major hepatectomy, arterioportal or arteriovenous shunt in liver tumors cannot be ignored. In such cases, ICG recirculates into the systemic or portal circulation and ICG elimination may be delayed and result in underestimation of the liver functional reserve.

The MELD score was originally developed to predict the mortality of cirrhotic patients receiving transjugular intrahepatic portosystemic shunts [26] and subsequently applied as a predictor of the prognosis in patients with liver cirrhosis [27]. It has recently been reported that the MELD score can accurately predict the postoperative morbidity of cirrhotic patients undergoing a hepatectomy for HCC [7, 8]. Although the value of the MELD score in this study was low and not scattered, the MELD score never became a good discriminative factor.

It has also been reported that the remnantVol% is an important predictive factor [5, 6, 9, 24]. Advances in radiological techniques, including 3D hepatic modeling from CT images, provide a detailed hepatic vascular anatomy and a reliable hepatectomy simulation system, as well as easily yield an accurate prediction of liver resection volume or remnant liver volume [18, 28]. In this study the estimated resection or remnant liver volume was also accurate (data not shown) and the ratio of the estimated remnant liver volume per whole liver volume was recognized as a significant predictor for postoperative complications.

The concentration of serum HA reflects hepatic sinusoidal capillarization or the reduction of the HA receptor in hepatic sinusoidal endothelial cells, which is often observed as morphological changes of the sinusoidal endothelial cells in cirrhotic liver tissue [29, 30]. The serum HA level has been recognized not only as fibrosis or a functional marker of an injured liver [31], but also as a predictor of postoperative complications associated with liver surgery [13–15]. Previously, a serum HA level <160 ng/ml was reported to be the discrimination value in a major hepatectomy [15] and >200 ng/ml was reported to indicate an inhibition of liver regeneration after a hepatectomy [32]. In this study, the serum HA level was also a strong predictor for postoperative complications after major hepatectomy.

In this study, preoperative estimation was targeted, which resulted in perioperative factors not being included in the analysis. Perioperative factors, such as operative blood loss, were also recognized as contributors to postoperative complications. The median operative blood loss was 1,990 ml and 1,030 ml in groups with and without complications, and was not significantly different in this study. However, known perioperative factors should be avoided, especially in patients estimated to have marginal safety.

In conclusion, when the $ICGR_{15} < 30\%$, the serum HA level and remnantVol% were recognized to be independent significant risk factors for postoperative complications after a major hepatectomy. Moreover, the established prediction model: $\text{logit} = 4.15 + 0.03 \times (\text{HA}) - 0.16 \times (\text{remnantVol}\%)$ had an excellent discrimination performance for prediction of postoperative complications, with $\text{logit} < 0$ being the optimal cut-off value for administration of a safe major hepatectomy. In clinical use, the planned surgical procedure could be modified by applying this model if the serum HA level is high.

However, since the validity of the established model was assessed by the cross-validation method in this study, because of the small number of patients, the performance of the validation analysis may be limited. As a result, it has been proposed to do a further external validation study.

References

- Caesar J, Shaldon S, Chiandussi L, Guevara L, Sherlock S: The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function. *Clin Sci* 1961;21: 43–57.
- Oellerich M, Raude E, Burdelski M, Schulz M, Schmidt FW, Ringe B, Lamesch P, Pichlmayr R, Raith H, Scheruhn M, et al: Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:845–853.
- Villeneuve JP, Infante-Rivard C, Ampelas M, Pomier-Layrargues G, Huet PM, Marleau D: Prognostic value of the aminopyrine breath test in cirrhotic patients. *Hepatology* 1986;6: 928–931.
- Ha-Kawa SK, Tanaka Y, Hasebe S, Kuniyasu Y, Koizumi K, Ishii Y, Yamamoto K, Kashiwagi T, Ito A, Kudo M, Ikekubo K, Tsuda T, Murase K: Compartmental analysis of asialoglycoprotein receptor scintigraphy for quantitative measurement of liver function: a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1997;24: 130–137.
- Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K, Tanaka N: A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. *Ann Surg* 1984;200:658–663.
- Takasaki T, Kobayashi S, Suzuki S, Muto H, Marada M, Yamana Y, Nagaoka T: Predetermining postoperative hepatic function for hepatectomies. *Int Surg* 1980;65:309–313.
- Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, Zanello M, Grazi GL, Pinna AD: Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transpl* 2006;12: 966–971.
- Teh SH, Christein J, Donohue J, Que F, Kendrick M, Farnell M, Cha S, Kamath P, Kim R, Nagorney DM: Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: model of end-stage liver disease (MELD) score predicts perioperative mortality. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1207–1215.
- Uchiyama K, Mori K, Tabuse K, Ueno M, Ozawa S, Nakase T, Kawai M, Tani M, Tanimura H, Yamaue H: Assessment of liver function for successful hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma with impaired hepatic function. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:596–602.
- Farges O, Malassagne B, Flejou JF, Balzan S, Sauvanet A, Belghiti J: Risk of major liver resection in patients with underlying chronic liver disease: a reappraisal. *Ann Surg* 1999; 229:210–215.
- Shimada M, Takenaka K, Fujiwara Y, Gion T, Shirabe K, Yanaga K, Sugimachi K: Risk factors linked to postoperative morbidity in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85:195–198.
- Kubo S, Tsukamoto T, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, Takemura S, Yamamoto T, Uenishi T, Ogawa M, Kinoshita H: Correlation between preoperative serum concentration of type IV collagen 7s domain and hepatic failure following resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239: 186–193.
- Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, Sawai T, Yamaguchi E, Yasutake T, Tsuji T, Jibiki M, Nakagoe T, Ayabe H: Measurement of serum hyaluronic acid level during the perioperative period of liver resection for evaluation of functional liver reserve. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16: 1158–1163.
- Mizuguchi T, Katsuramaki T, Nobuoka T, et al: Serum hyaluronate level for predicting subclinical liver dysfunction after hepatectomy. *World J Surg* 2004;28:971–976.
- Yachida S, Wakabayashi H, Kokudo Y, Goda F, Okada S, Maeba T, Maeta H: Measurement of serum hyaluronate as a predictor of human liver failure after major hepatectomy. *World J Surg* 2000;24:359–364.
- Gressner AM, Schäfer S: Comparison of sulphated glycosaminoglycan and hyaluronate synthesis and secretion in cultured hepatocytes, fat storing cells, and Kupffer cells. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989;27:141–149.
- Laurent TC: Biochemistry of hyaluronan. *Acta Otolaryngol* 1987;442:7–24.
- Masumoto J, Sato Y, Hori M, Murakami T, Johkoh T, Nakamura H, Tamura S: A similarity measure for nonrigid volume registration using known joint distribution of targeted tissue: application to dynamic CT data of the liver. *Med Image Anal* 2003;7:553–564.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
- Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C: the French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994; 20:15–20.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*, ed 2. New York, John Wiley & Sons Ltd., 2000.
- Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J: Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 1997; 84:1255–1259.
- Lam CM, Fan ST, Lo CM, Wong J: Major hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with an unsatisfactory indocyanine green clearance test. *Br J Surg* 1999;86: 1012–1017.
- Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, Harihara Y, Takayama T: Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997;26:1176–1181.

- 25 Villeneuve JP, Dagenais M, Huet PM, Roy A, Lapointe R, Marleau D: The hepatic microcirculation in the isolated perfused human liver. *Hepatology* 1996;23:24–31.
- 26 Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC: A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864–871.
- 27 Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, Testa E, Risso D, Colla G, Testa R: MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut* 2003;52:134–139.
- 28 Saito S, Yamanaka J, Miura K, Nakao N, Nagao T, Sugimoto T, Hirano T, Kuroda N, Iimuro Y, Fujimoto J: A novel 3D hepatectomy simulation based on liver circulation: application to liver resection and transplantation. *Hepatology* 2005;41:1297–1304.
- 29 Ueno T, Inuzuka S, Torimura T, Tamaki S, Koh H, Kin M, Minetoma T, Kimura Y, Ohira H, Sata M, Yoshida H, Tanikawa K: Serum hyaluronate reflects hepatic sinusoidal capillarization. *Gastroenterology* 1993;105:475–481.
- 30 Tamaki S, Ueno T, Torimura T, Sata M, Tanikawa K: Evaluation of hyaluronic acid binding ability of hepatic sinusoidal endothelial cells in rats with liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;111:1049–1057.
- 31 Pares A, Deulofeu R, Gimenez A, Caballeria L, Bruguera M, Caballeria J, Ballesta AM, Rodes J: Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996;24:1399–1403.
- 32 Ogata T, Okuda K, Ueno T, Saito N, Aoyagi S: Serum hyaluronan as a predictor of hepatic regeneration after hepatectomy in humans. *Eur J Clin Invest* 1999;29:780–785.

原 著

当院における *Stenotrophomonas maltophilia* の検出状況の特徴について和歌山県立医科大学第2外科¹⁾, 同 感染制御部²⁾内山和久^{1) 2)}, 柳瀬安芸²⁾, 藤内加奈子²⁾, 小島光恵²⁾, 山上裕機¹⁾

要旨：2004年から2008年に提出された細菌培養検体（130,021検体）から分離された *S.maltophilia* 2,788検体（839症例）を解析対象とした。検出症例の入院期間は51日（中央値）、入院後 *S.maltophilia* が検出されるまでの期間は15日（中央値）であった。ほぼ全例に抗菌薬投与が施行されており、中心静脈カテーテル留置71.2%、人工呼吸器が48.8%に装着されていた。診療科別の検出率は救急集中治療部で3.6%と高く、検体別には喀痰や気管分泌物から7.0%と高率に検出された。IPM/CSやMEPMには感受性を示さなかったが、MINOには良い感受性を示した。839例中死亡は205例（24.4%）でそのうち96例（46.8%）は担瘤患者であった。さらにMRSAと緑膿菌が同時検出された112症例中75例（67.0%）が死亡していた。

【索引用語】 *Stenotrophomonas maltophilia*, 複数菌感染症, メタロβ-ラクタマーゼ, 多剤耐性菌

はじめに

Stenotrophomonas maltophilia（以下、*S.maltophilia*）は土壌や汚水に生息する多剤耐性のグラム陰性の好気性細菌で、とくに緑膿菌感染治療目的などでカルバペネム系薬剤やアミノグリコシド系薬剤を長期にわたって使用すると、菌交代現象で検出されることがある。通常、本菌のみの感染で病原性が発揮されることは少ないが、まれに日和見感染症の病原菌として菌血症や肺炎などの重大な院内感染症を引き起こす¹⁾。とくに湿潤環境を好むことから、人工呼吸器関連肺炎の起病菌として注目されている²⁾。また菌自体がメタロβ-ラクタマーゼ産生するため、わが国で使用頻度の高いカルバペネム系薬に耐性となることから感染発生頻度も高くなっている³⁾。

今回は当院での過去5年間の *S.maltophilia* の検出状況を調査し、その臨床的特徴について検討した。

I. 対象および方法

対象期間は2004年1月から2008年12月で、この期間に和歌山県立医科大学で実施された細菌培養検体（130,021検体）から分離された *S.maltophilia* 2,788検体（患者数839例）を対象として retrospective に検討した。検討項目は、検出患者の年齢、

性別、入院期間、死亡患者数、分離までの期間、検出された診療科、同時に検出された菌種および抗菌薬の感受性である。抗菌薬感受性はCLSI準拠により、Sensitive (S), Intermediate (I), Resistant (R) とし、それぞれを割合で示した。また、結果的に死亡退院となった205例において同時に検出された菌種の詳細な検討を行った。

なお、統計学的検討は χ^2 検定により、 p -value < 0.05を統計学的有意とした。

II. 結 果

対象期間内の *S.maltophilia* の総検体数における検出率は2.1%、検出症例数は839例で男性565例、女性274例と男性に多かった。平均年齢は63±22歳（平均±標準偏差）で、入院期間の中央値は51日（1～739日）と長期入院が特徴的であった（表1）。また入院後 *S.maltophilia* が検出されるまでの中央値は15日（入院当日～1,009日）であったが、転院例では前病院での入院期間は含まれておらず、継続入院期間はさらに長くなる可能性がある。

S.maltophilia 分離前1週間以内に抗菌薬が投与されていた症例は765例（91.2%）であったが、転院例では前医での投与歴が含まれていないので、ほぼ全例で抗菌薬投与を受けていたと考えられる。また

表1 *S.maltophilia* 検出患者一覧

(2004 ~ 2008)

<i>S.maltophilia</i> 検出検体数 / 総検体数 (検出率)	2,788/130,021 (2.1%)
<i>S.maltophilia</i> 検出症例数 (男 / 女)	839 (565/274)
年齢 (平均±標準偏差)	63±22 歳
入院期間 (日)	51 (1 ~ 739)*
<i>S.maltophilia</i> 分離までの期間 (日)	15 (0 ~ 1,009)*
死亡症例数 (%)	205 (24.4%)

*中央値 (最低~最高)

表2 *S.maltophilia* 検出患者背景

(n = 839)

抗菌薬使用 (1 週間以内)	765 (91.2%)
尿道カテーテル留置	615 (73.3%)
中心静脈カテーテル留置	597 (71.2%)
人工呼吸器装着	406 (48.4%)
呼吸器疾患	428 (51.0%)
重症外傷・熱傷	276 (32.9%)
担癌患者	301 (35.9%)
血液疾患患者	42 (5.0%)
定期的透析施行患者	32 (3.8%)

*重複症例を含む

同様に分離 1 週間以内に尿道カテーテルが挿入されていた症例は 615 例 (73.3%)、中心静脈カテーテル留置が 597 例 (71.2%)、人工呼吸器装着 406 例 (48.8%) と重症例の多いことが示唆された (表 2)。また患者背景として、肺癌などの悪性疾患を含め、急性、慢性肺炎 (2 次的なものを含める)、気管支炎、慢性気管支拡張症、肺気腫などの呼吸器疾患を基礎疾患に認めるものが最も多くて 428 例 (51.0%)、担癌者で病状末期を含めて抗癌剤投与や手術などを受けた症例が 301 例 (35.9%)、主として ICU 管理された重症外傷や熱傷症例が 276 例 (32.9%) であった。さらに、抗癌剤やステロイドが投与されていた血液疾患患者 42 例 (5.0%)、定期的に透析が施行されていた症例が 32 例 (3.8%) に認められた。

診療科別の *S.maltophilia* 検出率を検討すると、救急集中治療部で 3.6% と他の診療科と比較して有意に高かった ($p < 0.001$)。内科系では糖尿病・内分泌代謝内科、呼吸器内科、循環器内科でおのおの 2.0%、外科系では脳神経外科 3.5%、消化器外科 2.1%、心臓血管・呼吸器外科で 1.8% と重症疾患を扱う科で高い検出率を認めた (表 3)。

検体別に検出率を検討すると、喀痰や気管分泌物から *S.maltophilia* が 7.0% に検出されており、他部位からの検体検出率に対して有意に多く検出された ($p < 0.001$)。胃液からも 4.6% と高率に検出されたが、同時に喀痰からも検出されている症例に多く、恐ら

く喀痰を嚥下したものと考えられた。逆に血液や尿からはそれぞれ 0.3%、0.2% と検出率は高くなかった (表 4)。

S.maltophilia の抗菌薬感受性を示す (表 5)。元来非常に強いメタロ β ラクタマーゼ産生菌であるため、カルバペネム系薬の Imipenem/Cilastatin (IPM/CS) や Meropenem (MEPM) にはほとんど感受性を示さず、緑膿菌治療薬である Aztreonam (AZT) にも耐性を示した。一方、テトラサイクリン系薬の Minocyclin (MINO) には良好な感受性を示し、耐性症例はなかった。キノロン系薬では Levofloxacin (以下、LVFX) および Pazufloxacin (以下、PZFX) の感受性は保たれていたが、Ciprofloxacin (以下、CPFX) の感受性は 50% 以下であった。

S.maltophilia の検出された 839 例中の死亡例数は 205 例、死亡率 24.4% であった。その中で死亡患者の基礎疾患としては担癌患者が 96 例 (46.8%) と最も多かった。診療科別には重症疾患に携わる救急集中治療部で、356 例中 31.2% の死亡患者を認め、他の診療科と比較して有意に ($p < 0.001$) 死亡率が高かった (表 6)。*S.maltophilia* が単独で分離されたのはわずかに 7.6% に過ぎず、他の 92.4% は複数菌感染であった。*S.maltophilia* と同時に検出された菌種のうち Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下、MRSA) が 350 例に検出され、そのうち 105 例は死亡 (死亡例の 51.7%) していた。つまり MRSA が同時に検出されると死亡する可能性が高くなることが判明した ($p < 0.001$)。*Pseudomonas aeruginosa* (以下、*P.aeruginosa*) についても同様に、死亡例の 43.4% にあたる 89 例に検出され、同様の可能性が示唆された ($p < 0.001$)。MRSA または *P.aeruginosa* が検出された症例にまで広げると 68.3% にあたる 140 例が死亡しており、これら 2 菌種との同時検出例は非常に予後が悪いことが示唆された。

表3 診療科別 検出率

	診療科	検出株数 / 総検体数	検出率 (%)	
内科系	糖尿病・内分泌代謝内科	54/2,707	2.0	1.3
	消化器内科	11/2,614	0.4	
	呼吸器内科	104/5,092	2.0	
	循環器内科	78/3,918	2.0	
	腎臓内科・血液浄化センター	44/2,675	1.6	
	血液内科	73/5,001	1.5	
	神経内科	36/777	4.6	
	神経精神科	6/437	1.4	
	小児科 (NICU 含む)	165/19,097	0.9	
外科系	心臓血管・呼吸器外科	110/6,196	1.8	1.3
	消化器外科	175/8,258	2.1	
	脳神経外科	89/2,510	3.5	
	整形外科	7/1,817	0.4	
	泌尿器科	39/4,110	0.9	
	耳鼻咽喉科	17/3,339	0.5	
	産婦人科	21/6,560	0.3	
	皮膚科	18/1,552	1.2	
	救急集中治療部	1,710/47,710*	3.6	
その他	眼科	2/1,423	0.1	1.2
	放射線科	13/245	5.3	
	歯科口腔外科	3/543	0.6	
	麻酔科	0/26	0.0	
	リハビリテーション科	13/332	3.9	
	集学・緩和	0/82	0.0	
	合計	2,788/130,021	2.1	

* $p < 0.001$

Ⅲ. 考 察

S.maltophilia は湿潤環境に広く存在し通常は無害であるが、時に日和見感染症の起原菌として肺炎、敗血症、心内膜炎など成立させ、死に至ることもある。われわれの検討でも患者背景として急性、慢性肺炎（2次的なものを含める）、気管支炎、慢性気管支拡張症、肺気腫などの呼吸器疾患を認めるものが51.0%と半数以上を占め、人工呼吸器装着患者を48.4%に認めた。近年、呼吸器関連肺炎（Ventilator-Associated Pneumonia：以下、VAP）が目目され、VAPの6.8%が*S.maltophilia*に起因するとの報告もある²⁾。検体別の*S.maltophilia*検出率をみても喀痰・気管分泌物から7.0%と他検体に比較して有意に高率に分離され、裏付ける結果となった。血流感染の報告も多く、われわれの検討でも71.2%に中心静脈カテーテルが挿入されていたが、血液からの分離率は0.3%と低かった。単なるカテ感染のみならず、血管造影後やペースメーカー留置後の心内膜炎などの報告もある⁴⁾。また、IVHカテーテルのヘパリンロックから敗血症を引き起こす可能性もあ

る⁵⁾。また血液透析患者からの分離率も高く、今回の検討でも3.8%に認められた。血液透析患者は免疫能力が低下しており、血流感染に加えて肺炎も併発しやすい⁶⁾。眼科領域ではコンタクトレンズなどの汚染を介した感染や白内障術後の集団発生例などが報告されている⁷⁾。

今回の検討では*S.maltophilia*が検出された839症例のうち205例が死亡に至った。基礎疾患としては担癌患者が96例(46.8%)と多く、最も*S.maltophilia*が発生しやすい環境とされている¹⁾。いわゆる末期症例も含まれるが、血液疾患などで抗癌剤による白血球減少、免疫低下から2次的な肺炎や敗血症などの重症感染症に陥った結果によることが多い⁸⁾。続いて、外傷・熱傷などの重症急性外傷性症例の死亡が42例(20.5%)と多かったが、これは*S.maltophilia*検出症例で診療科別死亡率が救急集中治療部で31.2%と有意に高い理由のうら付けとなる。*S.maltophilia*が起原菌となった場合の死亡率は非常に高く、敗血症で12.5～41%、肺炎で40～50%、心内膜炎で39%と報告されている³⁾。しかし、*S.maltophilia*は複数菌感染例が多く、今回の検討で

表4 検体別の *S.maltophilia* 検出率

材料		総検体数	検出株数	検出率 (%)
呼吸器	鼻腔・咽頭	34,112	1,001	2.9
	喀痰・気管分泌物	17,228	1,209*	7.0
	呼吸器その他	1,344	8	0.6
消化器	胃液	5,743	262	4.6
	腹水, 腹腔ドレーン	1,789	20	1.1
	胆汁	743	15	2.0
	糞便	13,747	64	0.5
	消化器その他	1,399	6	0.4
血液	血液	12,811	42	0.3
	IVH	3,788	31	0.8
尿路	尿	16,729	36	0.2
	尿路その他	601	2	0.3
創部	膿汁	1,374	17	1.2
	創部, 褥創	3,505	42	1.2
その他	浸出液, 分泌物	7,578	12	0.2
	関節液・穿刺液	871	1	0.1
	髄液	1,000	2	0.2
	チューブ・ドレーン	989	3	0.3
	組織・皮膚	3,748	8	0.2
	その他	922	7	0.8
合計		130,021	2,788	2.1

P<0.001

表5 抗菌薬の感受性

		S (%)	I (%)	R (%)
ペニシリン系	PIPC	36.6	41.5	21.9
セフェム系	CPZ	61.5	23.1	15.4
	CAZ	30.5	13.1	56.4
オキサセフェム系	FMOX	11.8	22.4	65.8
カルバペネム系	IPM/CS	1.8	2.2	95.0
	MEPM	1.5	1.5	97.0
モノバクタム系	AZT	1.7	3.4	95.9
アミノグリコシド系	AMK	9.6	2.1	88.3
テトラサイクリン系	MINO	94.6	5.4	0.0
キノロン系	LVFX	88.1	0.0	11.9
	CPFX	42.3	22.4	35.3
	PZFX	78.8	5.6	5.6

CLSI 準拠法にて測定

も *S.maltophilia* が単独で検出されたのは 7.6% に過ぎず、実際に単独で感染起因菌になることはまれと考えられる。むしろ、MRSA または緑膿菌との同時検出症例での死亡患者が 140 例と全死亡例の 68.3% を占めていることから、同時に検出される MRSA や緑膿菌による感染が問題と考えられる。

S.maltophilia は強いメタロβラクタマーゼ産生菌であるため、ペニシリン、セファロスポリン、カルバペネム系薬に耐性を示すことが多く、プラスミド性の耐性遺伝子の獲得や薬剤排出機構の亢進など

により多剤耐性を獲得することもある⁹⁾。今回、緑膿菌治療薬である AZT や Ceftazidime (CAZ) にも耐性を示したが、テトラサイクリン系薬の MINO には良い感受性を呈し、耐性を示す症例はなかった。一方、キノロン系薬では LVFX および PZFX の感受性は保たれていたが、CPFX の感受性は不良であった。しかし *S.maltophilia* は緑膿菌と同様にバイオフィームを形成するため⁹⁾、MINO 単独ではすべてに有効とは言えず、ST 合剤との併用が有用とされる¹⁰⁾。

表6 診療科別 死亡率

	診療科	死亡数 / 検出症例数	死亡率 (%)	
内科系	糖尿病・内分泌代謝内科	5/23	21.7	21.2
	消化器内科	3/9	33.3	
	呼吸器内科	13/71	18.3	
	循環器内科	15/36	41.7	
	腎臓内科・血液浄化センター	6/21	28.6	
	血液内科	7/28	25.0	
	神経内科	0/14	0.0	
	神経精神科	0/3	0	
	小児科 (NICU 含む)	6/54	11.1	
外科系	心臓血管・呼吸器・乳腺外科	9/38	23.7	16.3
	消化器外科	6/68	8.8	
	脳神経外科	7/41	17.1	
	整形外科	2/6	33.3	
	泌尿器科	4/21	19.0	
	耳鼻咽喉科	4/13	30.8	
	産婦人科	1/10	10.0	
	皮膚科	1/11	9.1	
		救急集中治療部	111/356*	
その他	眼科	0/2	0.0	31.3
	放射線科	3/9	33.3	
	歯科口腔外科	2/3	66.7	
	麻酔科	0/0	0.0	
	リハビリテーション科	0/2	0.0	
	集学・緩和	0/0	0.0	
	合計	205/839		24.4

* $P < 0.001$ 表7 *S.maltophilia* と同時に検出された菌種の検体数と症例数

(2,788 検体, 839 例)

菌種	検体数 (n=2,788)	症例数	
		生存例 (n=634)	死亡例 (n=205)
MRSA	986 (35.4%)	246 (38.8%)	106 (51.7%)*
<i>Paeruginosa</i>	741 (26.6%)	172 (27.1%)	89 (43.4%)*
<i>C.albicans</i>	544 (19.5%)	96 (15.1%)	40 (19.5%)
<i>Enterococcus sp.</i>	371 (13.3%)	48 (7.6%)	16 (7.8%)
<i>T.glabrata</i>	326 (11.7%)	44 (5.2%)	15 (7.3%)
<i>K.pneumoniae</i>	231 (8.3%)	36 (4.3%)	13 (6.4%)
<i>E.coli</i>	198 (7.1%)	30 (3.6%)	11 (5.4%)
<i>E.cloacae</i>	175 (6.3%)	30 (4.7%)	9 (4.4%)
MSSA	158 (5.7%)	25 (3.9%)	9 (4.4%)
<i>A.baumannii</i>	127 (4.6%)	22 (3.5%)	8 (3.9%)
<i>S.marcescens</i>	125 (4.5%)	20 (3.2%)	9 (4.4%)
<i>C.tropicalis</i>	114 (4.1%)	19 (3.0%)	8 (3.9%)
<i>S.epidermidis</i>	89 (3.2%)	15 (2.3%)	5 (2.4%)
MRSA or <i>Paeruginosa</i>	1,348 (48.4%)	312 (49.2%)	140 (68.3%)*
MRSA and <i>Paeruginosa</i>	524 (18.7%)	37 (5.8%)	75 (36.6%)*
<i>S.maltophilia</i> 単独	212 (7.6%)	32 (5.0%)	12 (5.9%)

* $p < 0.001$ (生存例 vs 死亡例)

今回の 839 例中 MRSA が同時に分離された症例は 350 例 (41.7%) であった。このうち死亡患者は

106 例で MRSA が同時に検出されると 30.3% が死亡に至り、全死亡 205 例の 51.7% を占めている。同

様に緑膿菌も 261 例 (31.1%) が同時に分離され、死亡患者は 89 例で緑膿菌が同時に検出されると 34.1%が死亡し、全死亡の 43.4%を占めた。さらに、*S.maltophilia* に MRSA と緑膿菌の 3 種が同時に分離された症例は 112 例あり、死亡例は 75 例 (67.0%) と極端に予後の悪いことが判明した。一方、*S.maltophilia* と MRSA との同時検出症例で死亡率 30.3%、緑膿菌との同時検出症例で死亡率 34.1%とむしろ毒性の低い緑膿菌に死亡例が多いのは、*S. maltophilia* が産生するメタロβ-ラクタマーゼが影響している可能性も推測される。つまり抗 MRSA 薬である Vancomycin (VCM) や Teicoplanin (TEIC) は分解されることなく有効であるが、前述のようにカルバペネム系薬はもちろん抗緑膿菌薬である Piperacillin (PIPC) や AZT, CAZ も間接病原体化した *S.maltophilia* が産生するメタロβ-ラクタマーゼに加水分解される可能性も考えられる。

おわりに

S.maltophilia は喀痰・気管分泌物から多く分離され、MRSA や緑膿菌などとの複数菌感染を示すことを確認した。とくにこの 3 種が同時に分離された症例は重症感染症の併存が多く、死亡率は 67.0%と極端に予後の悪いことが判明した。

文 献

- 1) Safdar A, Rolston KV : *Stenotrophomonas maltophilia* : changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 1602-1609
- 2) Weber DJ, Rutala WA, Sickbert-Bennett EE, et al : Microbiology of ventilator-associated pneumo-

- nia compared with that of hospital-acquired pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007 ; 28 : 825-831
- 3) 松本 聡, 入江洋正, 岡 一斉, ほか : 集中治療室における *Stenotrophomonas maltophilia* の分離状況と抗菌薬の使用状況. *日外感染症会誌* 2008 ; 5 : 171-176
- 4) Takigawa M, Noda T, Kurita T, et al : Extremely late pacemaker-infective endocarditis due to *Stenotrophomonas maltophilia*. *Cardiology* 2008 ; 110 : 226-229
- 5) Souza Dias MB, Habert AB, Borrascas V, et al : Salvage of long-term central venous catheters during an outbreak of *Pseudomonas putida* and *Stenotrophomonas maltophilia* infections associated with contaminated heparin catheter-lock solution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 ; 29 : 125-130
- 6) Wakino S, Imai E, Yoshioka K, et al : Clinical importance of *Stenotrophomonas maltophilia* nosocomial pneumonia due to its high mortality in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2009 ; 13 : 193-198
- 7) Horster S, Bader L, Seybold U, et al : *Stenotrophomonas maltophilia* induced post-cataract-surgery endophthalmitis: Outbreak investigation and clinical courses of 26 patients. *Infection* 2009 ; 37 : 117-122
- 8) Paez JI, Costa SF : Risk factors associated with mortality of infections caused by *Stenotrophomonas maltophilia*: a systematic review. *J Hosp Infect* 2008 ; 70 : 101-108
- 9) Loonev WJ : Role of *Stenotrophomonas maltophilia* in hospital-acquired infection. *Br J Biomed Sci* 2005 ; 62 : 145-154
- 10) Yemisen M, Mete B, Tunali Y, et al : A meningitis case due to *Stenotrophomonas maltophilia* and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2008 ; 12 : 125-127

Clinical significance of screening and detection with *Stenotrophomonas maltophilia* infection in our hospital

Kazuhisa Uchiyama^{1) 2)}, Aki Yanase²⁾, Kanako Fujiuchi²⁾, Mitsue Kojima²⁾, Hiroki Yamaue¹⁾
 Second Department of Surgery, Wakayama Medical University¹⁾
 Department of Infection Control and Prevention, Wakayama Medical University²⁾

A total of 2,788 pathogens (839 patients) of *S.maltophilia* isolated from patients with bacteriologic culture specimen (130,021 specimens) in Wakayama Medical University Hospital during 2004 ~ 2008 were analyzed. The median hospitalization was 51 days and it took 15 days from hospitalization to detect of *S.maltophilia*. The antimicrobial drugs were administrated for all cases, central venous catheter was placed in 71.2%, and respiratory apparatus were attached in 48.8% of all patients. The detection rate of *S.maltophilia* in our hospital was 2.1%, and especially the rate was significantly high (7.0%) in the intensive care unit. About the sensitivity of the antimicrobial drugs to *S.maltophilia*, there was no sensitivity in IPM/CS and MEPM, however was good sensitivity in MINO. As for the 205 death patients, 96 patients (46.8%) of those were medicated for cancer, and from the bacteriologic culture specimen with 140 patients MRSA or *Paeruginosa* was detected with *S.maltophilia* at the same time.

特集：縫合糸と感染

トピックス

腹腔内操作における縫合糸の選択 —多施設共同 SSI サーベイランス結果より—

消化器外科共同研究会リスクマネジメント分科会¹⁾，市立豊中病院外科²⁾，国立病院機構大阪医療センター外科³⁾
大阪大学大学院消化器外科⁴⁾，市立池田病院外科⁵⁾，大阪厚生年金病院⁶⁾

清水潤三¹⁾²⁾，宮本敦史¹⁾³⁾，梅下浩司¹⁾⁴⁾，山崎 誠¹⁾⁴⁾，小林省吾¹⁾⁴⁾，赤丸裕介¹⁾⁶⁾
水島恒和¹⁾⁴⁾，小林哲郎¹⁾⁵⁾，伊藤壽記¹⁾⁴⁾，森 正樹¹⁾⁴⁾，土岐裕一郎¹⁾⁴⁾，門田守人¹⁾⁴⁾

要旨：【目的】多施設共同手術部位感染（以下，SSI）サーベイランスのデータから腹腔内での絹糸使用の有無と SSI について検討したので報告する。【方法】19 施設で実施された消化器外科手術を対象とした。サーベイランス方法は JHAIS に準拠した。腹腔内で絹糸を使用した症例（絹糸群）と腹腔内で絹糸を使用せず合成吸収糸を使用した症例（吸収糸群）において SSI を比較した。【成績】解析対象として 13,378 症例を集計した。絹糸群の SSI は 17.3%であったのに対し，吸収糸群は 15.3%と統計学有意に低値であった ($p < 0.01$)。手術手技コード別では胃手術，胆摘，小腸手術，結腸手術，直腸手術では差を認めなかったが，虫垂手術と肝胆膵手術では 16.7% vs 10.8%，30.0% vs 18.3%と吸収糸群で有意に低値であった ($p = 0.01$, $p < 0.01$)。【考察】消化器外科手術，特に虫垂切除術と肝胆膵手術においては SSI 予防の面から合成吸収糸を使用すべきと考えられた。

【索引用語】 手術部位感染，縫合糸，合成吸収糸

はじめに

日本では伝統的に絹糸を多く用いられてきたが，絹糸の科学的有用性を実証した研究は乏しい。われわれは関西地区で比較的詳細に多施設共同手術部位感染サーベイランスを施行してきた¹⁾。消化器外科における絹糸使用の有無と手術部位感染に関して検討したので報告する。

I. 方 法

サーベイランスは関西地区の 19 施設(大学病院 1, 国公立病院 10, その他の公的病院 5, 私立病院 3)で，2003 年 7 月から 2008 年 8 月の間に施行された，消化器外科手術（胃手術 GAST，胆嚢摘出術 CHOL，肝胆膵手術 BILLI，小腸手術 SB，結腸手術 COLN，直腸手術 REC）（英字は手術手技コード）を対象とした。サーベイランスの方法は Japanese health-care-associated infections surveillance（以下，JHAIS）に準拠し，調査した項目は JHAIS 項目の 28 種類に絹糸の使用の有無などの 12 項目を追加した。絹糸を使用したかどうかについては腹腔内だけでなく腹壁縫合も含めた。絹糸を使用していない手術におい

ては腹腔内だけでなく，腹壁，皮膚縫合も絹糸以外の糸を使用している。なおドレーンの逆行性感染も SSI と定義した。SSI の判定はできるだけ看護師が行い，外科医のみの判定は避けるよう各施設に依頼した¹⁾。このサーベイランスで得られた症例のうち，鏡視下手術を除いた開腹手術症例を本研究の解析対象とした。各手術で腹腔内にて絹糸を使用した症例（絹糸群）と腹腔内で絹糸を使用せず合成吸収糸を使用した症例（吸収糸群）において手術部位感染率を比較した。また施設毎に吸収糸使用頻度を算出し，高頻度使用施設とそれ以外の施設について SSI について検討した。統計解析は t 検定および χ^2 検定を用いて， P 値 0.05 未満を有意と判定した。

II. 結 果

解析対象として 13,378 症例を集計した。吸収糸群と絹糸群の症例数はそれぞれ 6,991 例と 6,387 例であった。背景因子を比較すると，吸収糸群が絹糸群に比べて，汚染感染手術が多くまた ASA が 3 以上の症例が多く含まれていたが，手術時間は短時間であった（表 1）。SSI の発生は吸収糸群で 1,068 例（15.3%），絹糸群で 1,102 例（17.3%）と吸収糸群

表 2 虫垂切除術

	吸収糸群	絹糸群	P 値
症例数	882	508	
年齢 (歳, 平均±SD)	39.8±21	37.4±21	0.04
性 (男/女)	522/360	297/211	0.79
創分類 (2/3, 4)	440/442	266/242	0.37
ASA スコア (1, 2/3, 4, 5)	837/45	489/19	0.24
手術時間 (分±SD)	65.2±35	62.8±33	0.20
SSI (%)	10.8 (95/882)	16.7 (85/508)	< 0.01

表 3 肝胆膵手術

	吸収糸群	絹糸群	P 値
症例数	1,049	830	
年齢 (歳, 平均±SD)	66.1±11	65.0±10	0.02
性 (男/女)	709/340	536/294	0.17
創分類 (2/3, 4)	977/72	775/55	0.84
ASA スコア (1, 2/3, 4, 5)	927/122	748/82	0.23
手術時間 (分±SD)	280.9±157	563.6±656	0.16
SSI (%)	18.3 (192/1,049)	30.0 (248/830)	< 0.01

0.69), 結腸手術 18.3% (307/1,657), 16.6% (258/1,552), ($P = 0.24$), 直腸手術 22.2% (182/819), 23.9% (218/912), ($P = 0.51$), 肝胆膵手術 18.4% (192/1,049), 30.0% (248/830), ($P < 0.01$), 小腸手術 23.0% (70/305), 32.0% (66/206), ($P = 0.09$) と虫垂切除術と肝胆膵手術にて有意に SSI が低値であったが, 他の手術では有意な差を認めなかった (図 2)。また SSI の深さについては, 虫垂切除術では臓器体腔感染が吸収糸群 23.6%, 絹糸群 19.5% と差を認めなかった ($P = 0.52$) が, 肝胆膵手術ではそれぞれ 56.8%, 74.0% と吸収糸群で臓器体腔感染の頻度が有意 ($P < 0.01$) に低率であった。

施設毎の吸収糸使用頻度は図 3 に示すように多くの施設で絹糸の使用頻度が高いものの 6 施設 (施設 F, H, L, M, N, Q) で 75% 以上吸収糸を使用していた。この高頻度吸収糸使用施設とその他の低頻度吸収糸使用頻度施設で SSI の頻度を比較したところ, 15.7% (993/6,312), 15.8% (1,177/7,065) と差を認めなかった。虫垂切除術と肝胆膵手術について, 背景因子について検討したところ, 年齢がどち

らも絹糸群で低年齢であったが, 他の因子については差を認めなかった (表 2, 3)。また高頻度吸収糸使用施設とその他の低頻度吸収糸使用頻度施設で SSI の頻度を比較したところ, 11.3%, 14.2% と 21.2%, 25.1% と有意な差を認めなかった ($P = 0.16$, $P = 0.12$)。

Ⅲ. 考 察

SSI を起こすのに必要な細菌数は組織 1g あたり 10^5 個であるが²⁾, 絹糸の存在下では 10^2 で SSI が起こるとされている³⁾。米国では 1970 年後半すでに創閉鎖における糸の選択について, 絹糸のほうが合成吸収糸より創感染や縫合糸膿瘍が有意に高率であると報告されている⁴⁾⁵⁾。しかし腹腔内の結紮糸に関しては絹糸と合成吸収糸について比較した科学的な報告はない。われわれのデータでは吸収糸群が絹糸群に比べて有意に SSI が低値であったが背景因子に差を認めているため評価は慎重であるべきと思われる。ただし背景因子で手術時間が吸収糸群で短時間であるが, 創分類, ASA の 2 項目は吸収糸群

表1 背景因子

	吸収糸群	絹糸群	P 値
症例数	6,991	6,387	
年齢 (歳, 平均±SD)	63.2±16	63.2±15	0.83
性 (男/女)	4,362/2,664	3,992/2,397	0.46
創分類 (2/3, 4)	5,915/1,075	5,638/748	< 0.01
ASA スコア (1, 2/3, 4, 5)	6,197/793	5,775/611	< 0.01
手術時間 (分±SD)	174.9±106	205.8±120	< 0.01

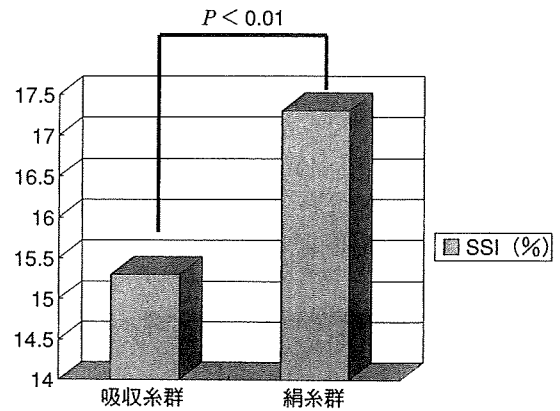


図1 腹腔内使用糸の種類と SSI

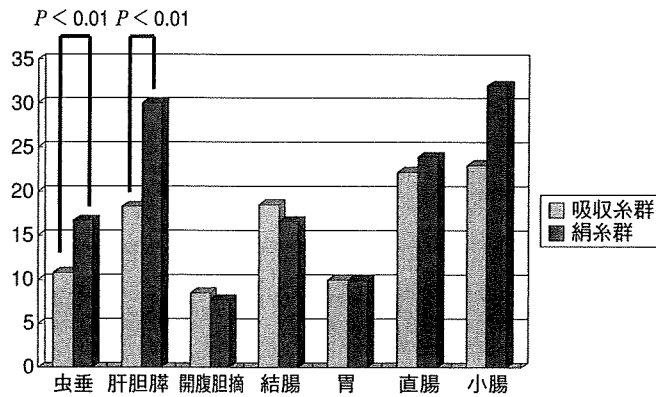
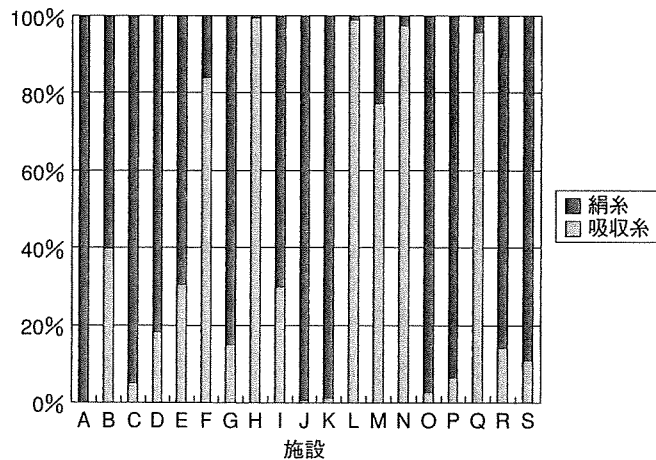


図2 手術術式別の腹腔内使用糸と SSI



で2ポイント SSI が統計学的有意 ($P < 0.01$) に低値であった (図1)。手術手技コード別では虫垂切除術 1,390 例, 肝胆膵手術 1,879 例, 開腹胆嚢摘出術 728 例, 結腸手術 3,209 例, 胃手術 3,928 例, 直腸手術 1,731 例, 小腸手術 611 例であった。吸収糸群と絹糸群の症例数はそれぞれ, 虫垂切除術 882 例, 508 例, 肝胆膵手術 1,049 例, 830 例, 開腹胆嚢摘

出術 363 例, 365 例, 結腸手術 1,657 例, 1,552 例, 胃手術 1,915 例, 2,013 例, 直腸手術 819 例, 912 例, 小腸手術 305 例, 206 例であった。手術手技コード別にみた SSI の発生は虫垂切除術 10.8% (95/883), 16.7% (85/509), ($P < 0.01$), 胃手術 10.0% (191/1,915), 9.9% (199/2,013), ($P = 0.93$), 開腹胆嚢摘出術 8.5% (31/363), 7.7% (28/365), ($P =$

で不利な条件でありながら吸収糸群で SSI が低値であったことは十分に吸収糸の SSI に対する有用性を示していると考えられた。

手術手技コード別でみると虫垂切除術と肝胆膵手術の 2 手術でのみ SSI に有意な差が認められたが、他の術式では有意差を認めなかった。虫垂切除術は腹腔内で使用する糸は 2～3 本であり、腹壁の縫合においても多数の糸を使用するとは考えられないが SSI 発生で差を認めた。施設により吸収糸の使用頻度が異なることから、施設別で検討したが差を認めなかった。すでに感染が成立してからの手術であることから吸収糸の関与が大きいものと推測された。

肝胆膵手術では他の手術に比べて比較的多くの縫合糸を使用する。臓器体腔感染が吸収糸群で有意に低率であった事からも吸収糸使用が感染予防に関与したと推察できる。また動物実験では肝切除術において吸収糸を使った方が絹糸を使うよりも SSI が少ないことが証明されている⁶⁾ 事からも合理的な結果と考えられた。

われわれのデータは比較試験でない事から背景因子にも差があり、解釈に当たる際には注意が必要で

あるが、SSI 予防の点からみて吸収糸に有用性があると考えられた。

文 献

- 1) 清水潤三, 宮本敦史, 梅下浩司, ほか: 関西地区における多施設共同手術部位感染サーベイランス. 日消外会誌 2006; 39: 435-439
- 2) Krizek TJ, Robson MC: Evolution of quantitative bacteriology in wound management. Am J Surg 1975; 130: 579-584
- 3) Noble WC: The production of subcutaneous staphylococcal skin lesions in mice. Br J Exp Pathol 1965; 46: 254-262
- 4) Adams IW, Bell MS, Driver RM, et al: A comparative trial of polyglycolic acid and silk as suture materials for accidental wounds. Lancet 1977; 10: 1216-1217
- 5) Kronborg O: Polyglycolic acid (Dexon) versus silk for fascial closure of abdominal incisions. Acta Chir Scand 1976; 142: 9-12
- 6) Togo S, Kubota T, Takahashi T, et al: Usefulness of absorbable sutures in preventing surgical site infection in hepatectomy. J Gastrointest Surg 2008; 12: 1041-1046

Suture material and surgical site infection in abdominal surgery

— Result of multicenter SSI surveillance —

Junzo Shimizu^{1) 2)}, Atsushi Miyamoto^{1) 3)}, Koji Umeshita^{1) 4)}, Makoto Yamazaki^{1) 4)},
Shogo Kobayashi^{1) 4)}, Yusuke Akamaru^{1) 6)}, Tsunekazu Mizushima^{1) 4)}, Tetsuro Kobayashi^{1) 5)},
Toshinori Itou^{1) 4)}, Masaki Mori^{1) 4)}, Yuichiro Doki^{1) 4)}, Morito Monden^{1) 4)}

Multicenter Clinical Study Group of Osaka Risk Management Group¹⁾

Department of Surgery, Toyonaka Municipal Hospital²⁾

Department of Surgery, National Hospital Organization Osaka National Hospital³⁾

Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Osaka University⁴⁾

Department of Surgery, Ikeda Municipal Hospital⁵⁾

Department of Surgery, Osaka Koseinenkin Hospital⁶⁾

【Purpose】 We examined the efficacy of silk and synthetic absorbable suture in surgical site infection (SSI) of digestive tract surgery from the data of multi center SSI surveillance. **【Method】** The objective was digestive tract surgery performed in 19 hospitals in the Kansai area of western Japan. The method of surveillance conformed to JHAIS. SSI rate of silk suture (Silk group) was compared with that of synthetic absorbable suture (Absorbable group). **【Result】** SSI rate of Silk group was significantly higher than that of Absorbable group (17.3% vs 15.3%, $P < 0.01$). In gastric surgery, cholecystectomy, small bowel surgery, and colorectal surgery, there were no differences between both group. In appendectomy and biliary surgery SSI rate of Silk group was significantly higher than that of Absorbable group (16.7% vs 10.8%, $p = 0.01$, and 30.0% vs 18.3%, $P < 0.01$). **【Conclusion】** The synthetic absorbable suture must be used in digestive tract surgery especially appendectomy and biliary surgery for prevention of SSI.

