

前除菌有無での術後感染症発生割合の比較に対する Fisher の正確検定は、 $p=0.4410$ であり、両群間で有意差を認めなかった (Fig. 2)。

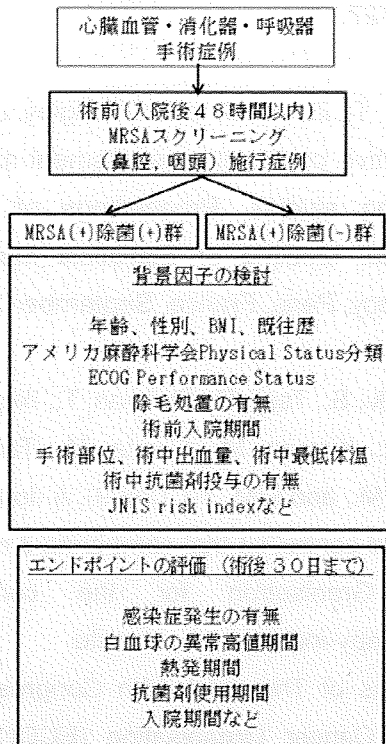


Fig. 1 後ろ向き研究の概要

後ろ向き研究による症例情報解析

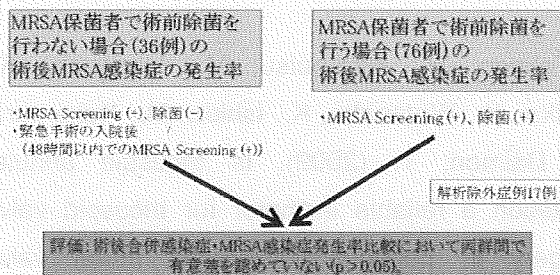


Fig. 2 後ろ向き研究における術後感染症発生率の検討

前向き研究：

MRSA 術前除菌操作の有効性を検討するために、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院において、良性・悪性を問わず、予定されていた手術においては術前に、緊急手術においては入院後 48 時間以

内に鼻腔もしくは咽頭の MRSA スクリーニングが実施される症例 (心臓血管外科、消化器、呼吸器疾患) を対象に、MRSA を術前に除菌した群 (術前 MRSA 除菌群) と除菌しなかった群 (術前 MRSA 非除菌群) の術後感染症の発生割合を比較し、術前 MRSA 除菌の有用性を検討した (Fig. 3)。

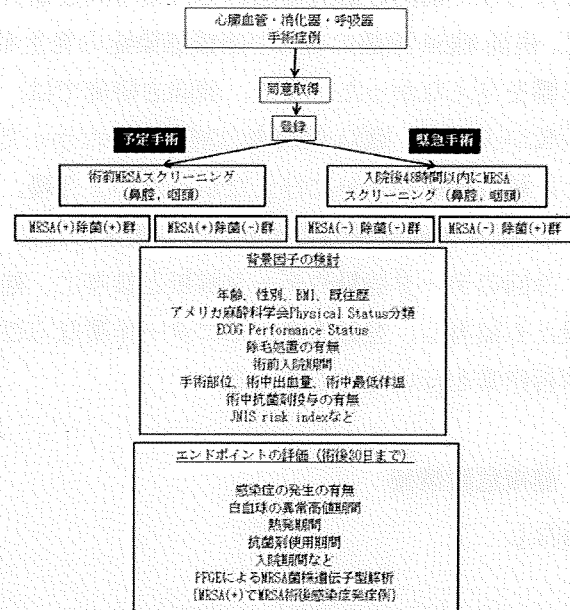


Fig. 3 前向き研究の概要

前向き研究では、登録症例数 87 例中逸脱症例 20 例を除いた (心臓・血管 15 例、呼吸器 17 例、消化器 34 例、呼吸器+消化器 1 例) で解析を行った。術後感染症症例は 9 例で発生割合は 0.1343 (95%信頼区間: 0.0633~0.2397) であった。しかしながら、術前 MRSA 保菌者は 1 例のみと極端に少なかったため、背景因子ならびにエンドポイントの評価は解析ができなかった。

D. 考察

本研究において、前向き臨床研究は、今後の多施設共同無作為化比較試験のための Feasibility Study であったが、MRSA 保菌者の割合を考慮すると、小規模の試験では、統計学的パワーが小さく、十分な解析ができなかった。今後、日本の MRSA 術前除菌のガイドライン策定のためには、MRSA 保菌者術前症例の十分な確保が重要であり、そのため

には、大規模な多施設研究が必要である。また、今後の臨床研究では、今回のデータ登録やデータ解析と参考に、他施設とも協力し、登録作業、モニター作業ならびに解析作業を行いたいと考える。

E. 結論

大阪大学、九州大学において行われた後ろ向き研究ならびに前向き研究において、後ろ向き研究では、術前 MRSA 除菌の有無が術後感染症の発生率に影響を与えなかった。また、前向き研究では、症例数が少なく、MRSA 保菌者の割合が少なかったために統計解析が十分に行えなかったが、今後、日本の MRSA 術前除菌のガイドライン策定のために、今回のデータ登録やデータ解析と参考に、他施設とも協力し、登録作業、モニター作業ならびに解析作業を行いたいと考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nanno, K., Sugiyasu, K., Daimon, T., Yoshikawa, H. and Myoui, A. (2009). Synthetic alginate is a carrier of OP-1 for bone induction. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 467(12), 3149-3155.

2) Hayashi, H., Fujimaki, C., Daimon, T., Tsuboi, S., Matsuyama, T. and Itoh, K. (2009). Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes as a possible marker for predicting the outcome of methotrexate therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 34, 355-361.

2. 学会発表

1) Daimon, T., Zohar, S., and O'Quigley, J. (2009). Prior-adaptive continual reassessment method in

dose-finding studies. *Proceedings of the 30th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics*, 70, Prague, Czech Republic, August 23-27.

2) Daimon, T., Zohar, S., and O'Quigley, J. (2009). Prior-adaptive continual reassessment method in dose-finding studies. *Proceedings of the 6th International Meeting of Statistical Methods in Biopharmacy*, Paris, France, September 21-22.

3) Nakagaki, S., Tsuji, D., Daimon, T., Ikematsu Y., Maeda, M., Kimura, M., Furuta, M., Takagi, M., Hiroyoshi, M., and KIM, Y-I. (2009). A double-blind randomized controlled trial comparing 3 mg and 1 mg of Granisetron for the control of chemotherapy-induced acute emesis. *Proceedings of The Joint 15th Congress of the European Cancer Organisation (ECCO15) and 34th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO34)*, P-3080 (*European Journal of Cancer Supplements*, 7(2), September 2009, p.198), Berlin, German, September 20-24.

4) Takano, H., Hiramatsu, M., Horiguchi, K., Torikai, K., Watanabe, K., Ishida, M., Nakamura, T., Daimon, T. (2009). Is tricuspid annular dilatation a reliable indicator for tricuspid valve surgery in patients undergoing mitral valve surgery? *Proceedings of the 23rd Annual Meeting of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, Vienna, Austria, October 17-21.

5) 辻大樹・中垣繁・大門貴志・池松禎人・前田賢人・木村正幸・古田隆久・高木正和・廣吉基己・金 容 啓 (2009). がん化学療法による急性悪心嘔吐に対するグラニセトロン 3mg と 1mg のランダム化比較試験. *日本癌治療学会第 47 回学術集会*, 横浜, 2009 年

10月22-24日.

6) 辻大樹・中垣繁・大門貴志・池松禎人・前田賢人・木村正幸・古田隆久・高木正和・廣吉基己・金 容孝 (2009). がん化学療法による急性悪心・嘔吐に対するグラニセトロン 3mg と 1mg のランダム化二重盲検比較試験. 日本肺癌学会第 50 回総会, 東京, 2009 年 11 月 12-13 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の外科手術術前除菌操作の是非に関する
Feasibility Study

研究分担者 李 千萬 大阪大学医学部附属病院未来医療センター・学部内講師

研究要旨

日本外科学会臨床研究推進委員会の協力のもと、日本外科学会指定施設の MRSA スクリーニングならびに MRSA 保菌者に対する術前除菌の現況を、また大阪大学外科学講座関連施設にも同様のアンケート調査を行った。MRSA 術前除菌に関する統一した見解は存在せず、今後の外科学会の協力のもと、大規模多施設共同無作為化比較試験を行い、MRSA 術前除菌に関するガイドラインを策定し MRSA 術前除菌の適正化の必要性を認識した。MRSA 術前除菌の有無と術後感染症に関する後ろ向きならびに前向き臨床研究を行い、具体的には IRB への申請、承認、登録作業、データ解析と一連の流れに関するノウハウを蓄積した。今後、大規模多施設共同無作為化比較試験を行うにあたり、その倫理面や登録作業などの問題点を整理し、施行が可能であると考えられた。

A. 研究目的

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA; Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus）による医療関連感染は、1972 年の時点では米国疾病予防管理センター（CDC）に報告された黄色ブドウ球菌の医療関連感染件数の 2%を占めるにすぎなかったが、今日では 60%を超えている。英国においても同様の傾向を認めており、1990 年代の初頭は黄色ブドウ球菌による菌血症のうち MRSA の占める割合は 2%にすぎなかったが、現在では約 40%を占めている（European Antimicrobial Resistance Surveillance System: EARSS, 2006）。日本は世界的にみると MRSA 感染の発生率が高く、2001 年に血液感染患者から分離した黄色ブドウ球菌のうち、70%近くがメチシリン耐性であ

り、これまでの Surveillance により入院患者の 5~10%が MRSA 保菌者であることが判明している（Fujita N. : MRSA 保菌のリスクと除菌の意義は？;EBM ジャーナル 2008; 9 (3) 46-50）。

現在多くの施設で、MRSA 保菌者であれば、術前に予めムピロシンによる除菌を行ってから手術を行っているが、手術後感染症防止のための MRSA 術前除菌については、CDC の MRSA 対策でも勧告はない。ムピロシンによる除菌の効果は、MRSA を含む黄色ブドウ球菌において一過性であり、その有効性に関しては十分なエビデンスが得られていない（Loeb M. et al. : Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization. Cochrane Database Syst Rev 2003;4:CD003340）。

これまでに術前鼻腔の黄色ブドウ球菌保菌が SSI の発症に関与することや、カテーテル感染との関係が示されているが、Wilcox らは、術前 5 日間のムピロシンの塗布と 2% トリクロサン浴が、術後 MRSA 感染を有意に減少させ、耐性菌も問題とならなかったことを報告している (Wilcox MH, et al.: Use of preoperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect* 2004; 58:90-91)。しかし、2002 年には 891 例の鼻腔に黄色ブドウ球菌を保菌する患者に術前ムピロシン軟膏塗布による除菌を行った Randomized controlled trial を行い、黄色ブドウ球菌による院内感染が、7.7% から 4.0% へと有意に減少したと報告しているが、SSI の発症率は、5.9% から 3.7% と有意差を認めず、3,864 例を対象とした全手術症例にムピロシンを塗布する RCT では、SSI 発症率は、2.3% と 2.4% で、SSI の発症頻度を減少させることはできなかったと報告している。このように MRSA の除菌ならびに術前除菌による術後感染症に対する有効性は、十分なエビデンスが得られていない。

これまで、MRSA 保菌者であれば、予め除菌操作を行ったのち、外科的手術を行っていた。しかし、その医学的根拠は実は上記の如く薄弱である。CDC の MRSA 対策でも手術後感染症防止のために鼻腔にムピロシンを塗布し除菌することについての勧告はなく、またムピロシンを多用するとムピロシン耐性 MRSA が増加することが懸念される。

術後 MRSA 感染症は、MRSA 術前検査を行うことで術後感染症発症リスクは低減した

のではないかとされているが、MRSA 対策とほぼ同時期にわが国に米国 CDC 院内感染予防ガイドラインが導入されたこともあり、これが大きく寄与しているとの議論もある。MRSA の除菌がどれほど寄与しているか不明であり、術前除菌操作が本当に必要なのか、むしろ菌交代現象を惹起しているのはいか、と想定される。

それゆえ、現状行なわれている MRSA 保菌者に対する除菌操作の有用性に関する検証は不十分である。本研究は、漫然と行なわれてきた MRSA 保菌者に対する術前除菌が有用であるかを検討するため、そのエビデンスとなる情報収集をはかり、また当該情報・症例情報を基に次年度以降の臨床研究プロトコールを作成、それを基に大規模前向き臨床研究を行なうための Feasibility Study である。本臨床研究の primary endpoint を術後感染発生割合とし、secondary endpoint を感染発症時の感染徴候持続期間、術後在院日数等とした。本臨床研究の結果は、科学的な根拠に基づいた質の高い医療の提供と医療経済の効率化に貢献できると考える。

本研究における目的は、MRSA の術前除菌操作が必要であるか否かの検討を行なうことである。MRSA 保菌者への術前除菌の術後感染症に対する有効性について十分なエビデンスは得られていない。それ故、本邦においては、MRSA 保菌者に対する術後感染症制御のための術前除菌について、術前 MRSA スクリーニングの有無を含め、各施設が独自の方針を立てている。本研究は、漫然と行なわれてきた MRSA 保菌者に対する術前除菌が、術後感染症の発生抑制に有用であるかを検討するため、そのエビデンスとな

る情報収集をはかり、「MRSA 保菌者に対する術前除菌の有用性の検討」のための大規模前向臨床研究に向けた科学的かつ倫理的なエビデンスを担保し、次年度以降の臨床研究プロトコールを作成することを目的とした。

B. 研究方法

MRSA 術前除菌に関する日本の現況を把握するために、日本外科学会指定施設ならびに大阪大学外科学講座関連施設における術前 MRSA スクリーニングならびに術前 MRSA 除菌操作についてのアンケート調査を行った。

また、術前 MRSA 除菌操作と術後感染症発生率との関連性について、後ろ向き研究では MRSA 保菌者を対象とし、前向き研究では MRSA スクリーニングを実施された症例を対象とし、年齢、PS、Physical Status、術式などの背景因子を検討、術前 MRSA 除菌群と術前 MRSA 非除菌群の術後 (MRSA) 感染症の発生割合、感染症治癒までの日数、術後在院期間などを比較、術前 MRSA 除菌の有用性について検討した。

C. 研究結果

アンケート調査結果：

大阪大学外科学講座関連施設 72 施設 (一般消化器外科 39 施設、心臓血管外科 16 施設、呼吸器外科 17 施設) 中術前 MRSA スクリーニングを行っている施設は 48 施設 66.7% (一般消化器外科 22 施設 56.4%、心臓血管外科 13 施設 81.3%、呼吸器外科 13 施設 76.5%) であり、術前症例全例にスクリーニングを行っているのは 20 施設 27.8% (一般消化器外科 12.8%、心臓血管外科 62.5%、呼吸器外科 29.4%) であった (Fig. 1)。

MRSAスクリーニング施行施設 (阪大関連施設)

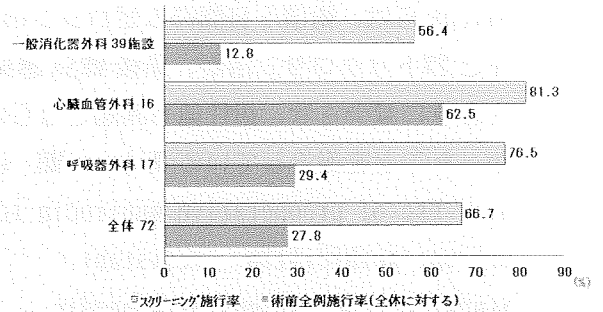


Fig. 1 大阪大学外科学講座関連施設における術前 MRSA スクリーニングに関する現況

次に MRSA 陽性症例に対し、術前 MRSA 除菌操作を行っている施設は、48 施設中 31 施設 64.6% (一般消化器外科 59%、心臓血管外科 84.6%、呼吸器外科 53.8%) であった (Fig. 2)。

また、除菌が成功したか否かの確認は、除菌施行施設 31 施設中 24 施設 77.4% (一般消化器外科 76.9%、心臓血管外科 81.8%、呼吸器外科 71.4%) で行われていた (Fig. 2)。

MRSA除菌施行ならびに除菌確認について (阪大外科関連・スクリーニング施行施設において)

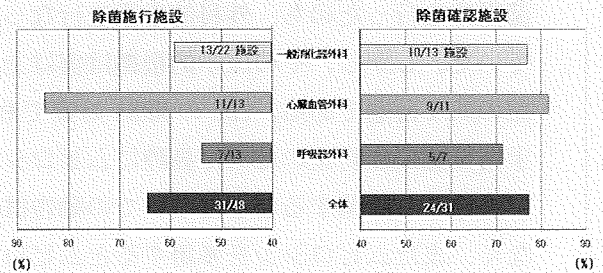


Fig. 2 大阪大学外科学講座関連施設における術前 MRSA 除菌とその確認についての現況

日本外科学会指定施設における MRSA 術前除菌に関するアンケート調査では、188 施設（一般消化器外科 125 施設、心臓血管外科 30 施設、呼吸器外科 16 施設、小児外科 11 施設、乳腺内分泌外科 6 施設）中術前 MRSA スクリーニングを行っている施設は 112 施設 59.6%（一般消化器外科 67 施設 53.6%、心臓血管外科 27 施設 90%、呼吸器外科 10 施設 62.5%、小児外科 6 施設 54.5%、乳腺内分泌外科 2 施設 33.3%）であり、術前症例全例にスクリーニングを行っているのは 46 施設 24.5%（一般消化器外科 15.2%、心臓血管外科 70%、呼吸器外科 31.3%、小児外科 9.1%、乳腺内分泌外科 0%）であった（Fig. 3）。

日本外科学会指定施設における MRSA 除菌の現状については、術前 MRSA 除菌操作を行っている施設は、112 施設中 86 施設 76.8%（一般消化器外科 68.7%、心臓血管外科 100%、呼吸器外科 80%、小児外科 66.7%、乳腺内分泌外科 50%）であった（Fig. 4）。また、除菌が成功したか否かの確認は、除菌施行施設 86 施設中 67 施設 77.9%（一般消化器外科 71.7%、心臓血管外科 81.5%、呼吸器外科 87.5%、小児外科 100%、乳腺内分泌外科 100%）で行われていた（Fig. 4）。

MRSAスクリーニング施行施設 (外科学会指定施設)

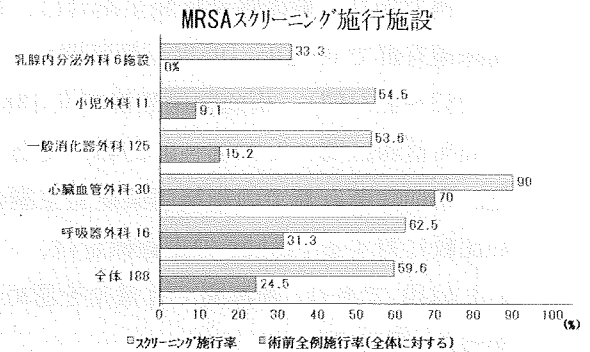


Fig. 3 日本外科学会指定施設における術前 MRSA スクリーニングに関する現況

MRSA除菌施行ならびに除菌確認について (外科学会指定施設スクリーニング施行施設において)

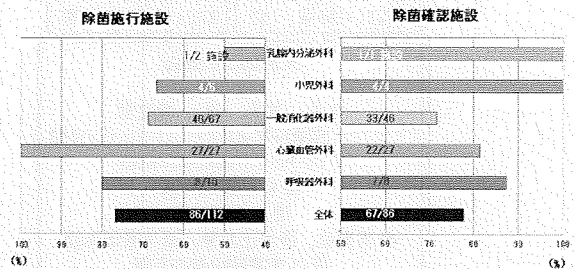


Fig. 4 日本外科学会指定施設における術前 MRSA 除菌とその確認についての現況

後ろ向き研究：

MRSA 術前除菌操作の有効性を検討するために、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院および関連病院において過去に行われた MRSA 保菌者手術症例（心臓血管外科、消化器、呼吸器疾患）を対象として、MRSA を術前に除菌した群（術前 MRSA 除菌群）と除菌しなかった群（術前 MRSA 非除菌群）の術後感染症の発生割合を比較し、術前 MRSA 除菌の有用性を検討した（Fig. 5）。

MRSA 保菌者 129 例の症例を登録し、術前除菌有群（76 例）、術前除菌無群（36 例）、

除外症例 (17 例) で検討すると、術後感染症は、術前除菌有群で 16 例、術前除菌無群で 5 例であり、術後感染症発生割合は、術前除菌有群で 0.2105 (95%信頼区間: 0.1253~0.3192)、術前除菌無群で 0.1388 (95%信頼区間: 0.0466~0.2949) であった。術前除菌有無での術後感染症発生割合の比較に対する Fisher の正確検定は、 $p=0.4410$ であり、両群間で有意差を認めなかった (Fig. 6)。

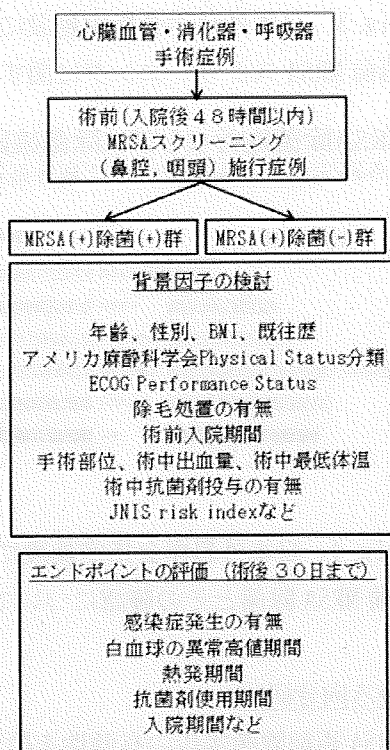


Fig. 5 後ろ向き研究の概要

後ろ向き研究による症例情報解析

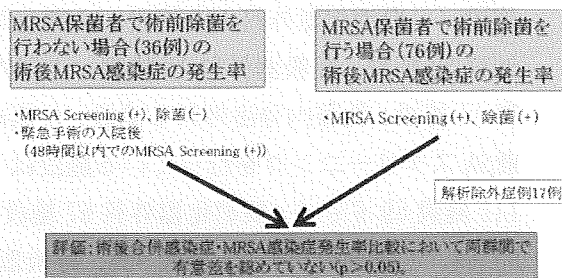


Fig. 6 後ろ向き研究における術後感染症発生率の検討

前向き研究：

MRSA 術前除菌操作の有効性を検討するために、大阪大学医学部附属病院、九州大学病院において、良性・悪性を問わず、予定されていた手術においては術前に、緊急手術においては入院後 48 時間以内に鼻腔もしくは咽頭の MRSA スクリーニングが実施される症例 (心臓血管外科、消化器、呼吸器疾患) を対象に、MRSA を術前に除菌した群 (術前 MRSA 除菌群) と除菌しなかった群 (術前 MRSA 非除菌群) の術後感染症の発生割合を比較し、術前 MRSA 除菌の有用性を検討した (Fig. 7)。

MRSA 除菌の方法は、ムピロシン軟膏ならびにイソジンを用い、除菌の確認を除菌開始後 1 週間目で行い、除菌が不十分な場合は再度除菌を行うこととした (Fig. 8)。

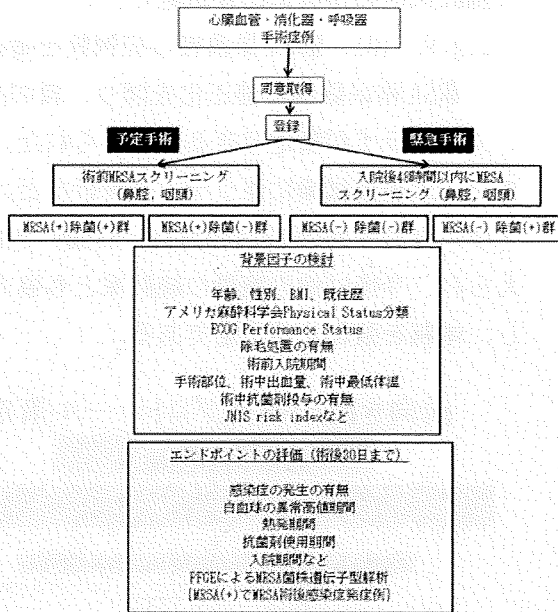


Fig. 7 前向き研究の概要

前向き研究では、登録症例数 87 例中逸脱症例 20 例を除いた（心臓・血管 15 例、呼吸器 17 例、消化器 34 例、呼吸器+消化器 1 例）で解析を行った。術後感染症症例は 9 例で発生割合は 0.1343（95%信頼区間：0.0633~0.2397）であった。しかしながら、術前 MRSA 保菌者は 1 例のみと極端に少なかったため、背景因子ならびにエンドポイントの評価は解析ができなかった。

除菌の実際

緊急症例 (コントロールとなる)

入院後、48時間以内に院内および外部用のサンプルを採取。

予定症例

外来初診時、鼻腔、咽頭培養の検体を、院内のみ提出。

鼻腔 (+) の場合、バクテロシン軟膏を3日間処方、1本/日咽頭 (+) の場合、インフュージョンを処方、適宜うがいを行う。
MRSA (+) の場合、外注検体を提出。



Fig. 8 MRSA 除菌方法ならびに除菌の確認方法

D. 考察

大阪大学外科学講座関連施設ならびに日本外科学会指定施設に対する MRSA スクリーニングならびに MRSA 術前除菌に関するアンケート調査の結果より、外科手術全体では、約 60% の施設で MRSA の術前スクリーニング検査を行っており、無条件に術前の全症例に対し、MRSA スクリーニング検査を行っている施設は、約 25% であった。また、MRSA スクリーニング検査を行っている施設の実に 60% 以上の施設で MRSA 保菌者に対し術前の除菌操作を行っている。特に Surgical Site Infection; SSI が術後の重篤な合併症になる可能性が高い心臓血管外科術前症例では、90% 以上の施設で術前全症例での除菌を行っており、次いで、消化器外科手術症例で 6 割以上の施設で、呼吸器外科では 5 割以上の施設で術前症例全例の MRSA 除菌を行っている。各領域について細かく検討すると、特に消化器外科手術前症例では、特に食道癌術前の MRSA 保菌者に対する除菌が多くなされており、これも SSI が術後経過に多大な影響を及ぼす可能性が高いためであると考えられる。

また、除菌方法は主にムピロシン軟膏の塗布がなされているが、除菌がうまくいかなかった症例や、手術までの日数が少ない場合には、抗生剤の点滴投与や経口投与がなされることもある。

これまでの結果より、各施設によって、MRSA スクリーニングに対する方針や、MRSA 保菌者に対する術前除菌に対して統一したプロトコールはなく、これまでも経験、術

後のリスク、訴訟対策などの要因から各施設で独自の判断で行われていることが明らかとなった。

PCR法により迅速にMRSA保菌者の診断が可能となった現在、MRSAに対するユニバーサル・スクリーニングによるRCTも報告されているが（JAMA 2008, Journal of Hospital Infection 69, 315-320）、依然としてMRSA保菌者に対するムピロシン軟膏を用いたMRSA除菌の効果に関する報告はなされておらず、日本外科学会が中心となりMRSA保菌者に対する術前MRSA除菌のガイドラインを策定することが必要であると考えられた。

後ろ向き研究に関しては、大阪大学ならびに九州大学とその関連施設の症例を検討することで、術前MRSA除菌が術後感染症に有効であるとは言えなかった。また、前向き研究に関しては、大阪大学ならびに九州大学の症例からは、残念ながらMRSA保菌者の割合が低く（文献的にも3%前後）、十分な統計学的検討ができなかった。今回の前向き研究では、MRSA保菌者の術前登録が容易でないことが示されたが、これまでの術前除菌と術後感染症との関連を考察した文献でも、やはりMRSA保菌者の割合が少ないために、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌保菌者を対象とした術前除菌と術後感染症についての検討がなされている。今後は、少なくとも後ろ向き研究においては術前MRSA除菌操作が術後の感染症の発生率に影響を及ぼしていないため、また、各手術領域に関してリアルタイムのモニタリングを行う事で、MRSA非除菌による術後感染症のリスクを軽減し、倫理的に大規模前向き研究を行う事は問題ないと考え、今後大規模

多施設共同無作為化比較試験を行い、

(Fig. 9, 10)、MRSA保菌者の症例数を蓄積し、MRSA術前除菌の適正化を図り、質の高いガイドラインが策定できると考えられた。また、大規模試験に伴うデータ解析などのノウハウも今回のFeasibility Studyで蓄えられ、今後は他の施設の統計家とも協力し、体制を強化する予定である。

前向き臨床研究プロトコル策定

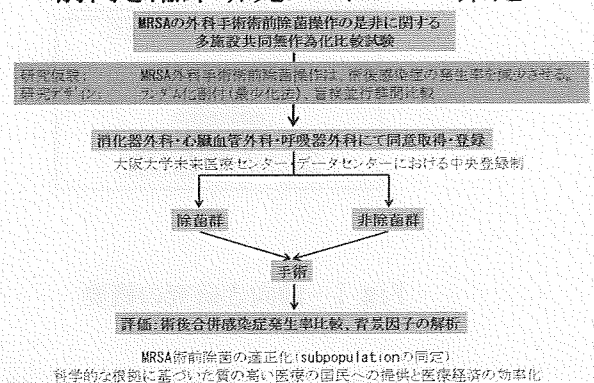


Fig. 9 前向き臨床研究（多施設共同無作為化比較試験）のプロトコル

前向き臨床研究プロトコル策定

研究計画	
●試験材料:	ムピロシン軟膏 (ムピロシン/カンフル水和物20 mg/1g含有) 白色ワセリン/ベタメタゾン軟膏
●対象患者:	本研究課題研究組織に所属する分科者の所属研究機関で施行される消化器外科、心臓外科、呼吸器外科の術前症例を本研究の対象疾患とする。
●術前管理:	術前管理、術前患者準備、各疾患における予防的抗菌剤投与方法は標準投与方法を作成、統一する。
●術後管理:	手術部位感染の有無を観察し、術後感染症が疑われた場合は細菌培養検査を行う。
●評価項目:	主要評価項目…術後合併感染症の総発生率 副次評価項目…部位別感染発生率、感染兆候の出現日数、術後30日目までの評価、術後在院日数
●背景因子:	性別、年齢、身長、体重、糖尿病の有無、入院歴、皮膚病変の有無、手術術式、術前検査(検血、肝腎機能、CRPなど)、PS、JNISスコアなど
研究方法	
●上記評価項目について、各群間での比較を行い、また背景因子について要約統計量を算出、データの歪に配慮適切な統計的諸法を用いて解析を行う。	

Fig. 10 前向き臨床研究（多施設共同無作為化比較試験）のプロトコル

E. 結論

今回の Feasibility Study では、日本における外科手術術前の MRSA スクリーニングが、6 割以上の施設で行われており、そのうちの 6 割以上の施設で MRSA 保菌者に対する術前除菌操作が行われていた。しかしながら、これらの施設での除菌操作は独自のプロトコルで行われており、今後外科学会としてのガイドラインを策定する必要があると考えられた。

大阪大学、九州大学において後ろ向き研究ならびに前向き研究を行った。後ろ向き研究においては、術前 MRSA 除菌の有無が術後感染症の発生率に影響を与えなかった。また、前向き研究に関しては、症例数が少なく、MRSA 保菌者の割合が少なかったために統計解析が十分に行えなかったが、今後外科学会臨床研究推進委員会の協力のもとに、大規模多施設研究を行い、その研究結果によって得られたエビデンスを基盤として「MRSA 保菌者に対する術前除菌についてのガイドライン」を策定する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Komoda H, Okura H, Lee CM, Sougawa N, Iwayama T, Hashikawa T, Saga A, Yamamoto A, Ichinose A, Sawa Y, Matsuyama A. Reduction of Neu5GC Xenoantigen on human ADSC/MSCs lead to them as safer and more useful cell sources for realizing various stem cell therapies. *Tissue*

Engineering Part A Epub ahead of print, 2009

- 2) Okura H, Matsuyama A, Lee CM, Saga A, Kakuta-Yamamoto A, Nagao A, Sougawa N, Sekiya N, Takekita K, Shudo Y, Miyagawa S, Komoda H, Okano T, Sawa Y. Cardiomyoblast-like cells differentiated from human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve left ventricular dysfunction and survival in a rat myocardial infarction model. *Tissue Engineering Part C Methods* Epub ahead of print, 2009
- 3) Basappa, Murugan S, Sugahara KN, Lee CM, ten Dam GB, van Kuppevelt TH, Miyasaka M, Yamada K, Sugahara K. Involvement of chondroitin sulfate E in the liver tumor focal formation of murine osteosarcoma cells. *Glycobiology* 19(7): 735-742, 2009
- 4) Kim A, Enomoto T, Serada S, Ueda Y, Takahashi T, Ripley B, Miyatake T, Fujita M, Lee CM, Morimoto K, Fujimoto M, Kimura T, Naka T. Enhanced expression of Annexin A4 in clear cell carcinoma of the ovary and its association with chemoresistance to carboplatin. *International Journal of Cancer* 125(10): 2316-2322, 2009

- 5) Okura H, Komoda H, Fumimoto Y, Lee CM, Nishida N, Sawa Y, Matsuyama A. Transdifferentiation of human adipose tissue-derived stromal cells into insulin-producing clusters. *Journal of Artificial Organs* 12(2): 123-130, 2009
- 6) Fumimoto Y, Matsuyama A, Komoda H, Okura H, Lee CM, Nagao A, Nishida T, Ito T, Sawa Y. Creation of a rich subcutaneous vascular network with implanted adipose tissue-derived stromal cells and adipose tissue enhances subcutaneous grafting of islets in diabetic mice. *Tissue Engineering Part C Methods* 15(3): 437-444, 2009
2. 学会発表
- 1) Work in progress at Medical center for Translational Research, Osaka University Hospital. Lee CM, Myoi A, Sawa Y. Translational Research Symposium in Pavia University Pavia, Italy 2009年2月2-4日
- 2) Hyaluronan for CD44 targeting therapy of Mesothelioma. Lee CM, Sougawa N, Tanaka H, Myoi A, Kaneda Y, Sawa Y. 12th Annual San Diego Glycobiology Symposium San Diego, CA, US 2009年3月12-14日
- 3) 代謝拮抗剤を含む生体内吸収性ファイバー
- 4) Vaccination with increased immunogenicity of tumor antigen MUC1 engineered to express α -gal epitopes elicited significant inhibition of tumor growth. Degichi T, Sawa Y, Ito T, Mori M, Doki Y, Tanemura M, Miyoshi E, Machida T, Kobayashi S, Marubashi S, Lee CM, Takeda Y, Nagano H. 100th American Association for Cancer Research, Annual Meeting 2009 Denver, CO, US 2009年4月18-22日
- 5) Experimental study of Boron Neutron Capture Therapy for Malignant Mesothelioma. Lee CM, Sougawa N, Tabata Y, Kaneda Y, Sawa Y. International symposium on malignant mesothelima 2009 Washington DC, US 2009年6月25-27日
- 7) マウス癌細胞株の肺および肝臓への転移にはコンドロイチン硫酸 E 様構造が関与する。菅原一幸、山田修平、Fuchuan Li, Basappa, Murugan S、橋口太志、水元秀二、小栗佳代子、岡山 實、菅原一樹、Lee CM、宮坂昌之、ten Dam G、van Kuppevelt T.
- 8) Biodegradable nonwoven anticancer drug delivery system for the therapy

and prevention of tumor relapse. Lee
CM, Sasai M, Fuji T, Tabata Y, Uyama
H, Kaneda Y, Sawa Y. 10th US-Japan
symposium on drug delivery system
Maui, HA, US 2009 年 12 月 16-20 日

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

別添4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Adachi I, Matsumiya G, Sakaguchi T, Kuratani T, Miyagawa S, Yamauchi T, Saito S, Sawa Y.	Ventricular assist device infection necessitating device exchange following extensive myocardial resection.	J Artif Organs.	12(4)	271-273	2009
Sawa Y, Tatsumi E, Funakubo A, Horiuchi T, Iwasaki K, Kishida A, Masuzawa T, Matsuda K, Nishimura M, Nishimura T, Tomizawa Y, Yamaoka T, Watanabe H.	Journal of Artificial Organs 2008 the year in review.	J Artif Organs.	12(1)	1-7	2009
Inoue M, Minami M, Fukushima N, Ichikawa H, Sawa Y, Okumura M, Date H.	Bilateral lung transplantation with closure of ventricular septal defect in a patient with Eisenmenger syndrome.	Gen Thorac Cardiocasc Surg.	58(1)	25-28	2010
Shudo Y, Matsumiya G, Takeda K, Matue H, Taniguchi K, Sawa Y.	Novel software package for quantifying local circumferential myocardial stress.	Int J Cardiol.	9		2010

Kitabayashi K, Siltanen A, Pätälä T, Mahar MA, Tikkanen I, Koponen J, Ono M, Sawada Y, Kankuri E, Harjula A.	Bcl-2 Expression Enhances Myoblast Sheet Transplantation Therapy for Acute Myocardial Infarction.	Cell Transplant.	Jan 20		2010
Oki E, Kakeji Y, Zhao Y, Yoshida R, Ando K, Masuda T, Ohgaki K, Morita M, Maehara Y.	Chemosensitivity and survival in gastric cancer patients with microsatellite instability.	Ann Surg Oncol.	16(9)	2510-2515	2009
Iguchi T, Aishima S, Sanefuji K, Fujita N, Sugimachi K, Gion T, Taketomi A, Shirabe K, Maehara Y, Tsuneyoshi M.	Both fibrous capsule formation and extracapsular penetration are powerful predictors of poor survival in human hepatocellular carcinoma: a histological assessment of 365 patients in Japan.	Ann Surg Oncol.	16(9):	2539-2546	2009
Itoh S, Morita K, Ueda S, Sugimachi K, Yamashita Y, Gion T, Fukuzawa K, Wakasugi K, Taketomi A, Maehara Y.	Long-Term Results of Hepatic Resection Combined with Intraoperative Local Ablation Therapy for Patients with Multinodular Hepatocellular Carcinomas.	Ann Surg Oncol.	16(12)	3299-3307	2009
Shirabe K, Kajiyama K, Harimoto N, Gion T, Tsujita E, Abe T, Wakaiyama S, Nagaie T, Maehara Y.	Early outcome following hepatic resection in patients older than 80 years of age.	World J Surg.	33(9)	1927-1932	2009
Sanefuji K, Kaya shima H, Iguchi T, Sugimachi K, Yamashita Y, Yoshizumi T, Soejima Y, Nishizaki T, Taketomi A, Maehara Y.	Characterization of hepatocellular carcinoma developed after achieving sustained virological response to interferon therapy for hepatitis C.	J Surg Oncol.	99(1)	32-37	2009

Iguchi T, Aishima S, Umeda K, Sane Fuji K, Fujita N, Sugimachi K, Gion T, Taketomi A, Maehara Y, Tsuneyoshi M.	Fascin expression in progression and prognosis of hepatocellular carcinoma.	J Surg Oncol.	100(7)	575-579	2009
Shirabe K, Kajiyama K, Harimoto N, Masumoto H, Fukuya T, Ooya M, Maehara Y.	Prognosis of hepatocellular carcinoma accompanied by microscopic portal vein invasion.	World J Gastroenterol.	15(21)	2632-2637	,2009
Kawanaka H, Akahoshi T, Kinjo N, Konishi K, Yoshida D, Anegawa G, Yamaguchi S, Uehara H, Hashimoto N, Tsutsumi N, Tomikawa M, Koushi K, Harada N, Ikeda Y, Korenaga D, Takenaka K, Maehara Y.	Technical standardization of laparoscopic splenectomy harmonized with hand-assisted laparoscopic surgery for patients with liver cirrhosis and hypersplenism.	J Hepatobiliary Pancreat Surg.	16(6)	749-757	2009
Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Iguchi T, Hashimoto N, Maehara Y.	Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation.	Transplantation	88(3)	303-307	2009
Nanno K, Sugiyasu K, Daimon T, Yoshikawa H. and Myoui A.	Synthetic alginate is a carrier of OP-1 for bone induction.	Clinical Orthopaedics and Related Research	467(12)	3149-3155	2009
Hayashi H, Fujimaki C, Daimon T, Tsuboi S, Matsuyama T. and Itoh, K.	Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes as a possible marker for predicting the outcome of methotrexate therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	34	355-361	2009

Basappa, Murugan S, Sugahara K N, Lee CM, ten Dam GB, van Kuypvelt TH, Miyasaka M, Yamada K, Sugahara K.	Involvement of chondroitin sulfate E in the liver tumor focal formation of murine osteosarcoma cells.	Glycobiology	19(7)	735-742	2009
Kim A, Enomoto T, Serada S, Ueda Y, Takahashi T, Ripley B, Miyatake T, Fujita M, Lee CM, Morimoto K, Fujimoto M, Kimura T, Naka T.	Enhanced expression of Annexin A4 in clear cell carcinoma of the ovary and its association with chemoresistance to carboplatin.	International Journal of Cancer	125(10)	2316-2322	2009
Okura H, Komoda H, Fumimoto Y, Lee CM, Nishida N, Sawa Y, Matsuyama A.	Transdifferentiation of human adipose tissue-derived stromal cells into insulin-producing clusters.	Journal of Artificial Organs	12(2)	123-130	2009
Fumimoto Y, Matsuyama A, Komoda H, Okura H, Lee CM, Nagao A, Nishida T, Ito T, Sawa Y.	Creation of a rich subcutaneous vascular network with implanted adipose tissue-derived stromal cells and adipose tissue enhances subcutaneous grafting of islets in diabetic mice.	Tissue Engineering Part C Methods	15(3)	437-444	2009

CASE REPORT

Iki Adachi, MD · Goro Matsumiya, MD
Taichi Sakaguchi, MD · Toru Kuratani, MD
Shigeru Miyagawa, MD · Takashi Yamauchi, MD
Shunsuke Saito, MD · Yoshiki Sawa, MD

Ventricular assist device infection necessitating device exchange following extensive myocardial resection

Abstract A 14-year-old boy undergoing long-term mechanical circulatory support with a left ventricular assist device (LVAD) developed myocardial abscess resulting from cannula exit-site infection. This critically ill patient was successfully treated with LVAD replacement and omentopexy following extensive myocardial debridement. Although the use of artificial materials in the face of active infection is not ideal, other options including LVAD explantation or urgent heart transplantation are not always feasible depending on the patient's cardiac function and the availability of a donor heart. Under such circumstances, LVAD replacement might be the only measure available that could save patients who otherwise would not survive.

Key words Left ventricular assist device · Myocardial abscess · Omentopexy

Introduction

Cannula exit-site infection, a common morbidity during long-term use of a left ventricular assist device (LVAD), occasionally ascends deeply inside the mediastinum.^{1,2} The best management option for this grave situation is either device explantation or urgent heart transplantation,³ both of which are not always feasible depending on the patient's cardiac function and availability of a donor heart. We present herein a case of a critically ill patient who developed myocardial abscess resulting from cannula exit-site infection. This serious condition was able to be managed with LVAD replacement and omentopexy following extensive debridement of infected myocardial tissue.

Case

A 14-year-old boy with end-stage heart failure due to dilated cardiomyopathy, who had been supported by a Toyobo paracorporeal LVAD for 18 months as an inpatient, developed septic shock with *Klebsiella oxytoca*. He had multiple histories of bacteremia by the same pathogen resulting from inflow cannula exit-site infection despite daily irrigation and antiseptic cleaning with chlorhexidine gluconate solution and dressing with sterile gauze according to our standardized protocol. The LVAD consisted of two cannulae connected to a diaphragm pump outside the body: one cannula for blood drainage from the LV apex and the other for perfusion to the ascending aorta through a prosthetic conduit. Computed tomography (Fig. 1a) demonstrated a low-density area around the inflow cannula near the cardiac apex, which had not been recognized on a previous scan taken 1 month earlier, highly suggestive of mediastinal extension of the percutaneous infection. Because the patient deteriorated rapidly despite medical therapy and showed signs of end-organ failure, conservative management options such as open drainage of subcutaneous abscess supplemented by vacuum-assisted closure was unlikely to help. A decision was made to take a more aggressive surgical approach.

Upon opening the mediastinum through a median sternotomy, we encountered purulence around the inflow cannula all the way from the exit site to the cardiac apex where the cannula was inserted into the LV cavity through a sewing cuff. After commencement of a cardiopulmonary bypass, detachment of the cuff disclosed large, visible myocardial abscess beneath the cuff, which extended even into the LV cavity. Because of difficulty in determining the precise extent of infection within the myocardium, potentially contaminated area including felt strips previously placed was extensively debrided in an effort to obtain an intact margin, resulting in a large, circular defect of approximately 7 cm in diameter (Fig. 2). Owing to inherent severe dilatation of the LV chamber (Fig. 1b), this was accomplished without jeopardy to any structures inside the LV. Thirteen pairs of 2-0 Prolene sutures (Ethicon, Somerville, NJ, USA) reinforced with felt strips were placed around the

Received: July 8, 2009 / Accepted: September 17, 2009

I. Adachi · G. Matsumiya · T. Sakaguchi · T. Kuratani · S. Miyagawa
T. Yamauchi · S. Saito · Y. Sawa (✉)
Division of Cardiovascular Surgery, Department of Surgery, Osaka
University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita,
Osaka 565-0871, Japan
Tel. +81-66-879-3151; Fax +81-66-879-3163
e-mail: sawa@surg1.med.osaka-u.ac.jp

Fig. 1. **a** Computed tomography demonstrating low-density area (arrows) around the cannula, which is directly adjacent to a sewing cuff (arrowheads) placed in the left ventricle (LV) apex. **b** Preoperative echocardiogram showing severe LV dilatation. Ao, aorta; LA, left atrium; LV, left ventricle

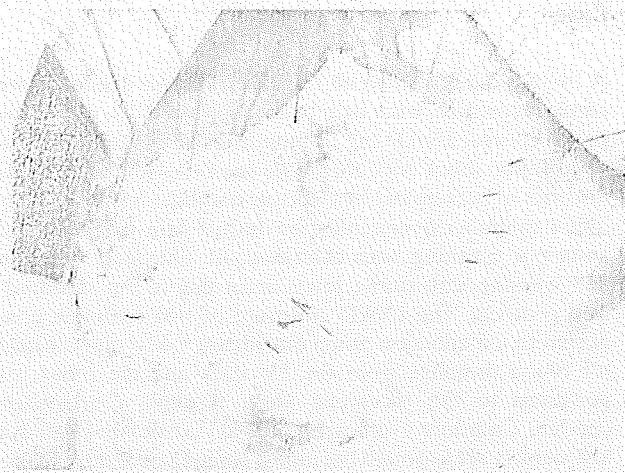
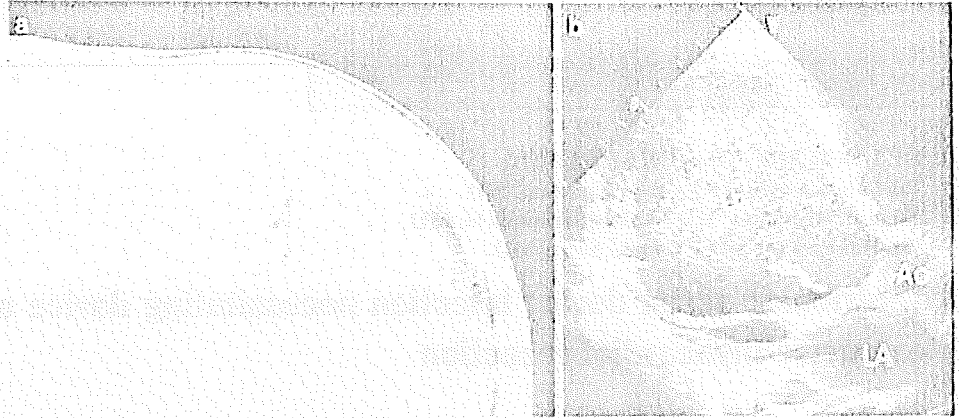


Fig. 2. After extensive debridement of apical myocardium, 13 pairs of mattress sutures were placed around the resulting defect, measuring approximately 7 cm in diameter

defect in a mattress fashion. These sutures were then passed through a brand new sewing cuff and tied down to anchor it (Fig. 3). The LVAD was totally replaced except for a very distal portion of the prosthetic conduit for aortic perfusion. Two small stab incisions were made in the right hypochondriac region for the cannula exit site. The incisions were then gently stretched with a clamp to obtain a sufficient but tight enough opening for passage of the cannulae. The previous tunnels were closed after debridement and irrigation to eliminate a potential nidus for recurrence of infection. Because of the preexisting septic state, administration of high doses of vasoconstrictors in conjunction with inhalation of nitric oxide was required to discontinue the bypass (pump time: 199 min). A pedicled omental flap was harvested and transposed into the mediastinum so as to cover the newly placed inflow cannula.

During the early postoperative period, right heart failure dominated the clinical picture, as represented by a signifi-

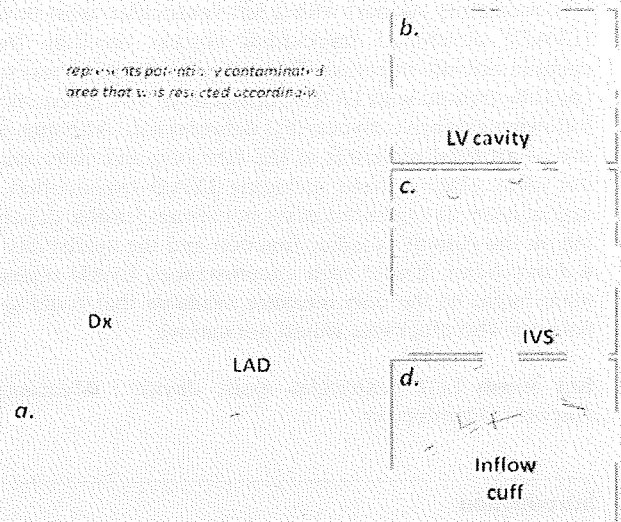


Fig. 3a-d. Schematic illustrations of the operative procedure. **a, b** The apical portion of the heart following the removal of the infected cuff. To obtain an intact margin, a wide area of apical myocardium (gray circular region), including felt strips previously placed, was removed. **c, d** Insert of brand new inflow cuff. Another set of mattress sutures with felt reinforcement were arranged around the large defect to anchor an alternative cuff. Tying the sutures eventually provided some "plication" effect on the large defect, making it suitable to accommodate the cuff. Although compression of the left anterior descending coronary artery seemed inevitable in this setting, this would be of little clinical significance considering preexisting LV dysfunction. Dx, diagonal coronary artery; IVS, interventricular septum; LAD, left anterior descending coronary artery; LV, left ventricle

cantly elevated level of total bilirubin (11.4mg/dl) that peaked on day 2. Nevertheless, the patient tolerated the operation with an aggressive antibiotic management directed at the known pathogen, which was continued for 1 month after the procedure. Repeated blood culture propagated no causative organism, and the new exit sites were free from infectious complication during the follow-up period of 4 months.

Discussion

The shortage of heart donors remains a serious issue all over the world. Consequently, the number of patients with end-stage heart failure who could potentially benefit from cardiac transplantation far exceeds that of annual transplantations.⁴ Whereas these patients can be alternatively managed with the use of LVAD as a long-term or even permanent therapy, such usage inevitably increases the risk of device-related complications. In particular, the cumulative hazard of developing cannula-related or driveline-related infections rises dramatically over time and reaches virtually 100% at 1 year of circulatory support.¹ Separate analysis of the REMATCH trial, focusing on infection, has suggested such infectious complications have significant adverse effects on survival rates.⁵

Undoubtedly, these conditions are best managed by either device explantation or transplantation.³ Our group has recently reported a similar case⁶ in which persistent inflow cuff infection was overcome by heart transplantation and concomitant omentopexy without sequela. Inasmuch as these options were unrealistic in the current case because of severely depressed LV function and unavailability of a donor heart, LVAD exchange with aggressive myocardial debridement must have been the last resort for this patient. Although the use of artificial materials in the face of active infection is obviously suboptimal, no infection has recurred probably owing to a strict antibiotic treatment and omental augmentation. Our experience suggests that replacement of

infected LVAD might be an alternative option, albeit not ideal, that could save patients who otherwise would not survive. This is the aspect that we felt makes this case worth reporting.

References

1. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Guthrie TJ, Ewald GA, Shelton K, Pasque MK, Moon MR, Damiano RJ Jr, Moazami N. Late-onset driveline infections: the Achilles' heel of prolonged left ventricular assist device support. *Ann Thorac Surg* 2007;84:515-520
2. Pasque MK, Hanselman T, Shelton K, Kehoe-Huck BA, Hedges R, Cassivi SD, Ewald GA, Rogers JG. Surgical management of Novacor drive-line exit site infections. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1267-1268
3. Prendergast TW, Todd BA, Beyer AJ, Furukawa S, Eisen HJ, Addonizio VP, Browne BJ, Jeevanandam V. Management of left ventricular assist device infection with heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997;64:142-147
4. Schulman AR, Martens TP, Christos PJ, Russo MJ, Comas GM, Cheema FH, Naseem TM, Wang R, Idrissi KA, Bailey SH, Naka Y. Comparisons of infection complications between continuous flow and pulsatile flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:841-842
5. Holman WL, Park SJ, Long JW, Weinberg A, Gupta L, Tierney AR, Adamson RM, Watson JD, Raines EP, Couper GS, Pagani FD, Burton NA, Miller LW, Naka Y: REMATCH Investigators. Infection in permanent circulatory support: experience from the REMATCH trial. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:1359-1365
6. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, Fujita T, Kuratani T, Ichikawa H, Sawa Y. Long-term medical control of inflow cuff infection in a patient with a left ventricular assist system. *J Artif Organs* 2009;12:58-60