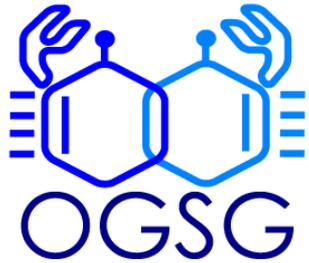


幽門側胃切除術における 予防抗菌薬投与に関する



第II相比較試験(OGSG0501)

大阪消化管がん化学療法研究会(OGSG)

木村豊¹⁾、今村博司²⁾、黒川幸典³⁾、井上健太郎⁴⁾、
藤谷和正⁵⁾、飯島正平⁶⁾、松山仁⁷⁾、辰巳満俊⁸⁾、
下川敏雄⁹⁾、辻仲利政¹⁰⁾、古河洋¹¹⁾

1)市立堺病院外科、2)市立豊中病院外科、3)大阪大学消化器外科、4)関西医科大学外科、5)大阪府立急性期・総合医療センター外科、6)公立学校共済組合近畿中央病院外科、7)八尾市立病院外科、8)星ヶ丘厚生年金病院外科、9)山梨大学工学部、10)市立貝塚病院外科、11)近畿大学消化器外科

日本外科感染症学会

COI 開示

木村 豊

演題発表に関連し開示すべきCOI 関係にある
企業などはありません。

予防抗菌薬の投与と投与開始時期に関する報告

著者 (年)	研究スタイル	対象・症例数 (n)	使用薬剤	投与開始時期	Outcome : SSI発生率またはオッズ比 (95%CI)
Stone (1976)	RCT	腹部手術 (n=400)	CEZ: 1g	投与なし vs 皮膚切開前8~12時間 vs 1時間前 vs 術後1~4時間	SSI発生率: 15% vs 4% vs 3% vs 14%
Mitchell (1980)	RCT	腹部手術 (n=156)	cefuroxime: 1.5g、 cefuroxime+metronidazole: cefuroxime: 1.5g、 cefuroxime+metronidazole: nidazole:	投与なし vs 術前 (麻酔導入後) vs metronidazole追加	SSI発生率: 32% vs 10% vs 7%
Hares (1981)	RCT	胃切除手術 (n=81)	cefuroxime: 1.5g (iv)、cefuroxime (局部局所投与)	投与なし vs 術前 vs 局所	SSI発生率: 61% vs 7% vs 23%
Nicholas (1982)	RCT	胃十二指腸手術 (n=39)	cefamandole: 2g、 g, 1g	投与なし vs 術前 vs 術後	SSI発生率: 35% vs 5%
Classen (1992)	前向きコホート観察研究	清潔手術、準清潔手術 (n=2647)	cefazolin, cefoxitin, cefamandole	皮膚切開前2時間前 vs 術前 vs 術後3時間まで vs 術後3時間以後	オッズ比: 4.3 (1.8-10.4) vs 1.0 vs 2.1 (0.6-7.4) vs 5.8 (2.4-13.8)
Weber (2000)	前向きコホート観察研究	内臓、外傷、血管手術 (n=3836)	cefuroxime: 1.5g	皮膚切開前30分未満 vs 30分~60分未満 vs 60分~120分	オッズ比: 1.95 (1.4-2.8) vs 1.00 vs 1.74 (1.0-2.9)
Saxer (2002)	retrospective study	清潔手術、準清潔手術 (n=803)	amoxicillin/clavulanate: 2.2g	皮膚切開後 vs 皮膚切開前2時間以内	SSI発生率: 22% vs 4% (30分以内では3%)

胃手術を含む
清潔Or準清潔手術
術前の予防抗菌薬投与で
SSI発生率が低下

予防抗菌薬の投与期間に関する報告

著者 (年)	研究スタイル	対象・症例数 (n)	使用薬剤	投与期間	Outcome : SSI発生率または感染率
Stone (1979)	RCT	腹部手術 (n=220)	cefamandole	術前単回投与 vs 術前・術後5日	創部感染率 : 6% vs 5%、 腹腔内感染率 : 2% vs 2%
Hall (1989)	RCT	腹部手術 (n=1027)	moxalactam 1g	術前単回投与 vs 8回投与 (48時間)	SSI発生率 : 5% vs 6%
Aberg (1991)	RCT	腹部手術 (n=415)	cefuroxime 2.25g (+metronidazole: 腸手術)	術前単回投与 vs 術前・術後3回投与	SSI発生率 : 4% vs 8%
Lewis (1991)	RCT	胃十二指腸手術 (n=53)	cefotaxime 2g	術前単回投与 vs 術前・術後1回投与	腹腔内感染率 : 8% vs 4%
Mohri (2007)	RCT 非劣性	胃切除 (n=486) (幽門側切除=288、胃全摘・噴門切側除=172、他=26)	CEZ: 1g または ABPC/SBT: 1.5g	術前・術中 vs 術前・術中+術後3日	SSI発生率 : 9.5% vs 8.6%

術後追加投与の意義に関して
胃手術対象の大規模RCTは
Mohriらの報告のみ。

1

胃手術における予防抗菌薬に関する各種ガイドライン

ガイドライン	国 (年)	薬剤	投与時期	追加投与	投与期間	コメント
JAID/JSC	日本 (2012)	CEZ: 1g	皮膚切開前1時間以内	3-4時間毎	48時間以内	大量出血で追加投与
CDC	米国 (1999)	CEZ: 1-2g	皮膚切開前30分間以内	3-4時間毎	短期間 (術当日のみ)	病的肥満では増量
サンフォード	米国 (2012)	CEZ、 Cefoxitin、 Cefotetan、 Cefuroxime	皮膚切開前2時間以内	半減期の2倍以上で追加投与	24時間以内	
NICE	英国 (2008)	適切な抗菌薬	麻酔開始時	半減期を超える時	手術中のみ	
CIDS	カナダ (1994)	CEZ: 1g	皮膚切開直前	半減期を超える時	手術中のみ	
SIGN	スコットランド (2008)	適切な抗菌薬	皮膚切開前30分間以内	半減期を超える時	手術中のみ	1500ml以上の出血で追加
Therapeutic Guidelines : Antibiotic	オーストラリア (2006)	CEZ: 1g	麻酔開始時	4時間	手術中のみ	(体重) 20kgでは2g、high riskは metronidazole 0.5g追加
Centre for Health Protection	香港 (2009)	CEZ	皮膚切開前30分間以内	半減期を超える時、大量出血時	24時間以内	高齢者、病的肥満、肝機能低下では投与量を変更

各国のガイドライン：
CEZなど、
手術前、術中3-4時間毎、
術中のみ/24~48時間以内

日本からevidenceを
(木村、日本外科感染症学会誌Vol.10, No.1, 2013)

胃癌手術における予防抗菌薬投与に関する第II相試験(OGSG0202)

- 胃癌幽門側胃切除術(D2郭清)において予防抗菌薬の術前・術中投与のみでのSSI発生率を多施設共同第II相試験(OGSG0202)として検討。
- 術前・術中投与症例のSSI発生率は 5.4%。

発生率	OGSG0202 (n=56)
SSI	5.4% (1.1 - 14.9%)
表層/深部/臓器体腔	0/1/2
遠隔部位感染発生率	1.8% (0.1 - 9.6%)
発熱(\geq Gr.1)	32.1% (20.3 - 46.0%)



目的

胃癌に対する幽門側胃切除後の予防抗菌薬投与が不要かどうかを検証することを目的に

✓術前・術中投与のみ

✓術前・術中・術後2日目までの投与

とを比較する非劣性デザインによる

多施設共同第Ⅲ相試験を実施した。



対象・患者選択規準

■ 対象

術前診断で準清潔手術である胃癌に対する幽門側胃切除術(根治手術)が予定された症例

■ 適格基準

- 組織学的に胃癌と診断されている
- 術中所見にて準清潔手術の幽門側胃切除で根治可能と判断される
- ASAスコアが1または2
- 文書での同意取得

■ 除外基準

- 活動性の感染症を有する
- 術前化学療法を受けている
- ステロイド投与中である

術中所見で
幽門側胃切除術
可能な胃癌患者
(n=355)

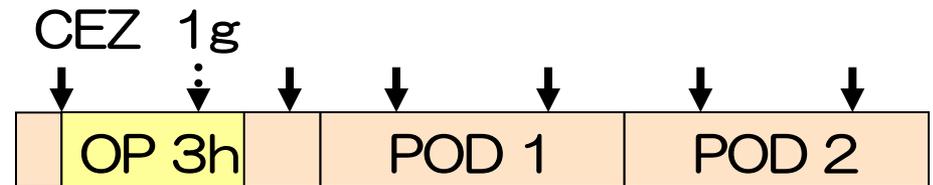
7 hospitals,
Jun 2005 - Dec 2007

術中ランダム割付

術前・中群
(n=176)



術前・中・後群
(n=179)



割付調整因子 (最小化法) : 施設, ASAスコア

抗菌薬 : セファゾリン(CEZ) 1g

麻酔導入直後+3時間を越えるごとに1g追加投与



評価項目と症例設定

■ 主要評価項目

- SSI発生率

■ 副次的評価項目

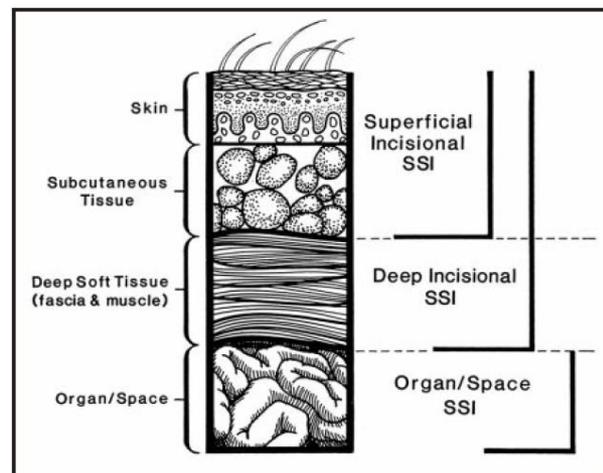
- 遠隔部位感染の発生率
- 発熱（Gr.1以上）の発生率
- 術後第3病日の体温（最高値）
- 術後入院期間

● 症例数設定（非劣性デザイン）

- 術中・術後投与群のSSI発生率を6.7%と予想
- 術中投与群の非劣性マージンを5.0%と設定
- $\alpha = 0.05$, power = 0.8
- 10%の不適合を見込み、342例と設定
- ITT解析

- SSIは、CDCの NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) に従って分類。

- 表層切開部 SSI
- 深層切開部 SSI
- 臓器/体腔 SSI



- 各施設のICT (infection control team) の指導の下、術後30日間、SSIと遠隔部位感染をモニターした。

		術前・中群 (n=176)	術前・中・後群 (n=179)
年齢 (years)	median (range)	66 (36 - 84)	65 (35 - 84)
性別	男 / 女	115 / 61	125 / 54
ASA score	1 / 2	122 / 54	123 / 56
BMI	median (range)	22.3 (16.3 - 33.0)	22.5 (12.4 - 32.9)
PNI*	median (range)	51.1 (25.1 - 68.9)	51.7 (26.6 - 66.0)
pT1 / T2 / T3 / T4		104 / 46 / 26 / 0	111 / 42 / 22 / 4
pNO / N1 / N2 / N3		114 / 38 / 22 / 2	122 / 36 / 20 / 1
pStage I / II / III / IV		122 / 22 / 22 / 10	125 / 25 / 19 / 10

*PNI : prognostic nutritional index (小野寺)

		術前・中群 (n=176)	術前・中・後群 (n=179)
手術時間 (min)	median (range)	209 (58 - 428)	200 (64 - 415)
出血量 (mL)	median (range)	200 (1 - 880)	210 (1 - 1700)
リンパ節郭清			
	D0-1 / D2-3	53 / 123	59 / 120
再建法			
	Billroth-I / Roux-en-Y / その他	79 / 90 / 7	95 / 75 / 9
吻合法			
	手縫い / 器械 / 両方	21 / 119 / 36	34 / 119 / 26
体内結紮系			
	吸収系 / 非吸収系 / 両方 or その他	86 / 70 / 20	89 / 71 / 19
ドレーン留置			
	あり / なし	157 / 19	153 / 26

SSI (主要評価項目)

	術前・中群 (n=176)	術前・中・後群 (n=179)
SSI	8	16
表層切開部SSI	1	5
深部切開部SSI	0	0
臓器/体腔 SSI	7	11
発生率 (95% CI)	4.5% (2.0 - 8.8%)	8.9% (5.2 - 14.1%)

relative risk= 0.51 (95%CI, 0.22- 1.16)

P = 0.138 (superiority)

P < 0.001 (non-inferiority)

術前・中群の非劣性が証明。

(Imamura H, Kurokawa Y, Kimura Y, et al. Lancet Infect Dis 2012)

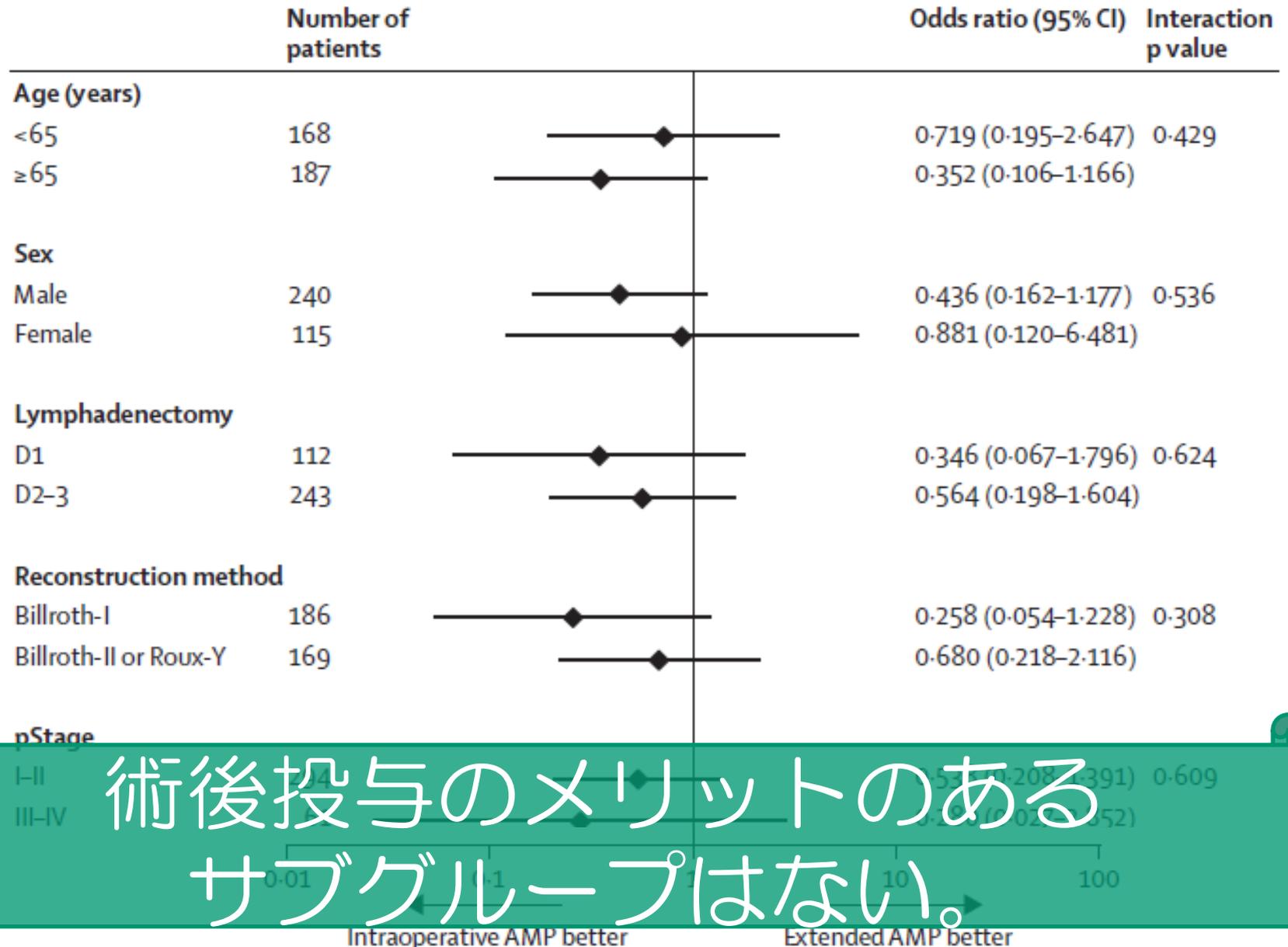
副次的評価項目

	術前・中群 (n=176)	術前・中・ 後群 (n=179)	relative risk (95% CI)	p value
遠隔部位 感染	9	6	1.53 (0.56-4.20)	0.441
38℃以上 の発熱	60	52	1.17 (0.86-1.60)	0.361
術後3日目 の体温(℃)	37.0 (35.7-40.0)	36.9 (35.3-39.1)		0.145
術後入院 日数(日)	12 (7-114)	12 (7-87)		0.742

術後投与のメリットを認めない。

(Imamura H, Kurokawa Y, Kimura Y, et al. Lancet Infect Dis 2012)

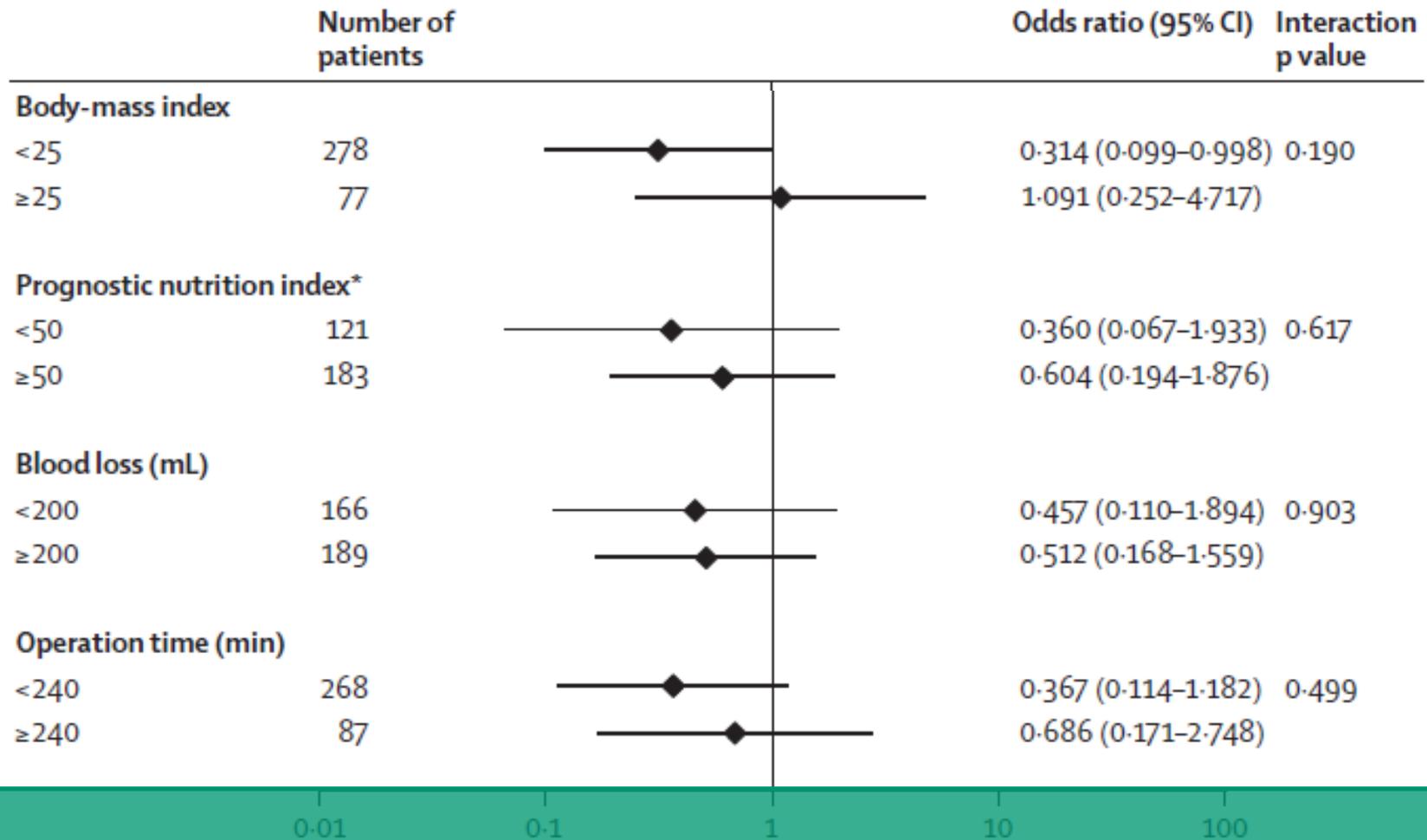
サブグループ解析



術後投与のメリットのある
サブグループはない。

(Imamura H, Kurokawa Y, Kimura Y, et al. Lancet Infect Dis 2012)

サブグループ解析



BMK<25では、術前・中投与が良好。

(Imamura H, Kurokawa Y, Kimura Y, et al. Lancet Infect Dis 2012)

SSI発生に関する多変量解析

		オッズ比 (95% CI)	<i>P value</i>
予防的抗菌薬	術中・術後投与	1.89 (0.72 - 4.93)	0.195
年齢	≥ 65歳	1.15 (0.46 - 2.89)	0.769
性別	男性	2.22 (0.69 - 7.09)	0.179
BMI	≥ 25	2.82 (1.05 - 7.52)	0.039
PNI	< 40	3.70 (0.61 - 22.7)	0.156
リンパ節郭清	D2-3	1.08 (0.41 - 2.85)	0.874
再建法	R-Y or B-II	1.33 (0.52 - 3.41)	0.554
pStage	I - II	1.06 (0.29 - 3.88)	0.933

BMI_≥25が、SSI発生のリスク因子。



ま と め

- 幽門側胃切除術におけるSSI発生率は、術前・中群で4.5%、術前・中・後群で8.9%であった。
 - 術前・中群の非劣性が証明 ($P<0.001$)。
- 副次的評価項目の中で、術前・中・後群の有用性を示した因子はなかった。
- SSIの発生と有意な関連性を認めた因子はBMI (≥ 25)のみであった。



結 語

幽門側胃切除を施行する胃癌患者に対して、

SSI予防目的での抗菌薬の投与において、

術後投与によるSSI低減効果はなかった。

よって、予防抗菌薬の術後投与は推奨されない。

