

生物学的製剤使用患者の周術期感染症対策

国立病院機構九州医療センター リウマチ・膠原病センター

宮原 寿明

(2017年 第18回博多リウマチセミナー)

関節リウマチ(RA)治療に生物学的製剤が広く使用されるようになった現在、整形外科手術後の手術部位感染と創傷治癒遅延に対する対策が必要である。生物学的製剤投与 RA 患者の整形外科手術における手術部位感染発生率は0~20%であり、非投与 RA 患者の発生率と比較して、同等か軽度上昇すると推測される。特に人工関節置換術での感染率上昇の可能性が高く、注意を要する。また RA 患者では術後数年以上経ってから人工関節の遅発性感染(late infection)が起こることも多く、周術期感染対策だけでなく、長期的な経過観察も重要である。生物学的製剤使用患者の周術期感染症対策に関しては、日本リウマチ学会から「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」¹⁾が、日本整形外科学会/日本骨・関節感染症学会から「骨・関節術後感染予防ガイドライン 2015」²⁾が発行されている。また、人工関節周囲感染対策に関しては、”Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection”日本版³⁾が最近発行されており、非常に参考になる。これらのガイドラインやコンセンサスの解説を基に周術期感染対策に関する最新知見をまとめてみた。

1. 生物学的製剤のリウマチ関連手術に及ぼす影響

1) 関節病変に対する影響

滑膜炎、関節破壊を抑制する

- a) 滑膜炎の抑制、関節破壊の進行抑制、急速破壊の減少
- b) 変形性関節症化、骨質改善、軟部組織脆弱性改善
- c) 関節破壊・変形の軽症化、障害関節数の減少

2) 手術に及ぼす影響

a) 従来手術の減少・手術までの期間延長

滑膜切除術、RA 股・膝に対する THA, TKA の減少、高度関節破壊・骨脆弱性に対する手術の減少
多関節手術の減少

b) 手術目標・適応の変化

高度障害に陥る前に手術で高いレベルの機能的改善を目指すことが可能

OA 化した単・少数関節手術で関節に対する手術が増加する

OA と同じ手術適応で同様の良好な成績が得られ、高いレベルの ADL・QOL の追求が可能となる

c) 積極的に行われなかった分野の手術が増加する

手指・足趾病変に対する手術

脊椎外科手術（従来の RA 頸椎病変や高度骨粗鬆症を伴う腰椎病変に対する手術の減少と腰部脊柱管狭窄症などの一般病変に対する手術の増加）

d) 組織修復障害による創傷治癒遅延

e) 感染リスク増大による手術部位感染(SSI)

2. 手術部位感染 (surgical site infection : SSI)

- 1) CDC/NHSN による SSI の定義 (2014年1月改定)^{2,4)}

手術部位感染（surgical site infection : SSI）は、骨関節が手術対象となる整形外科手術においては手術成績の低下と患者に対する身体的負担の増加をきたし、非常に深刻な問題である。CDC の推奨する SSI の定義は 2014 年 1 月に改定された⁴⁾。感染の深達度により大別する方針は変わりなく、表層、深層、臓器/体腔の 3 つに大別している（表 1）。ただし、圧痛、腫脹、発赤、熱感などの感染徴候が信頼性に欠けることや、整形外科領域で「臓器/体腔」に該当する骨・関節感染は深部切開創 SSI との鑑別が困難であることなどが指摘されており、適宜修正が行われている。深部切開創 SSI と臓器/体腔 SSI の追跡期間については手術手技ごとの修正が行われ（表 2）、人工股関節、膝関節では追跡期間が 90 日と大幅に短縮されている。人工関節周囲感染(periprosthetic joint infection; PJI)は臓器/体腔 SSI の特定部位に含まれる（表 3）。PJI の定義に関しても修正が行われた（表 4）。SSI の定義は経時的に修正・改定が行われており、新たにサーベイランスを開始する場合は改定後の定義を基本とすべきである。

表 1. CDC/NHSN による SSI の定義

表層切開創 SSI

- 1) どの NHSN 手術手技でも、感染が 30 日以内に発生する
- 2) 感染の深さが切開創の皮膚と皮下組織まで
- 3) 以下の項目の少なくとも 1 つが存在する
 - ① 表層切開創からの膿性排液
 - ② 表層切開創から無菌的に採取した液体、または組織の最近培養陽性
 - ③ 医師により意図的に開放された表層切開創（細菌培養陽性あるいは未検査）
かつ感染徴候（疼痛か圧痛、限局性腫脹、発赤、熱感）が少なくとも 1 つある。
培養陰性の場合はこの基準を満たさない。
 - ④ 医師による表層切開創 SSI の診断

深部切開創 SSI

- 以下の 1)～3)のすべてを満たさなければならない
- 1) 感染が表 2 の手術手技に応じて 30 日または 90 日以内に発生する
 - 2) 感染が切開創の深部軟部組織（筋膜と筋層）に及んでいる
 - 3) 以下の項目の少なくとも 1 つがあてはまる
 - ① 深部切開創からの膿性排液
 - ② 深部切開創が自然に離開、あるいは医師により意図的に展開された場合（細菌培養陽性あるいは未検査）、さらに感染徴候や症状（38℃を超える発熱、限局した疼痛、限局した圧痛）が少なくとも 1 つある。培養陰性の場合、この判定基準を満たさない。
 - ③ 深部切開創に及ぶ膿瘍、またはほかの感染の証拠が直接的検索、侵襲的手技中、組織病理学的、または画像検査によって発見される。
 - ④ 医師による深部切開創 SSI の診断

臓器/体腔 SSI の定義 (CDC/NHSN)

- 以下の 1)～4)のすべてを満たさなければならない
- 1) 感染が表 2 の手術手技に応じて 30 日または 90 日以内に発生する
 - 2) 感染が手術手技中に展開または操作された身体のいずれかの部分（皮膚切開創・筋膜・筋層を除く）の深部軟部組織（筋膜と筋層）に及んでいる。
 - 3) 以下の項目の少なくとも 1 つがあてはまる
 - ① 臓器/体腔に留置されているドレーンからの膿性排液
 - ② 臓器/体腔から無菌的に採取した液体、または組織の細菌培養陽性

- ③直接的検索、侵襲的検索、組織病理学的、画像検査により発見された臓器/体腔に及ぶ膿瘍、あるいはほかの感染の証拠

4)表 3 の特異的臓器/体腔感染部位に対する少なくとも 1 つの基準を満たす

表 2. 深部切開創、臓器/体腔 SSI の観察期間と手術手技分類(NHSN)

観察期間	コード	整形外科関連手術手技
30 日間	AMP	四肢切断術
	LAN	椎弓切除術
	OTH	NHSN の手術分類に含まれないその他の手術
90 日間	FUSN	脊椎固定術
	FX	骨折の観血的整復術
	HPRO	人工股関節
	KPRO	人工膝関節
	RFUSN	脊椎再固定術

表 3. 臓器/体腔 SSI の特定部位

コード	整形外科手術関連部位	コード	整形外科手術関連部位
BONE	骨髓炎	MED	縦隔炎
DIC	椎間板腔	MEN	髄膜炎、脳室炎
IC	頭蓋内、脳膿瘍または硬膜	PJI	人工関節周囲感染（股関節と膝関節のみ）
JNT	関節、滑液包	SA	髄膜炎を伴わない脊髄膿瘍

表 4. 人工関節周囲感染の定義

- 1) 人工関節周囲から採取した 2 つの培養（組織もしくは検体）で同一の病原体が分離される
- 2) 関節と交通する瘻孔形成
- 3) 以下の小項目のうち 3 つにあてはまる：
 - ① 血清 CRP の上昇(>10mg/dL)、かつ ESR の亢進(>30mm/hr)
 - ② 関節液中の白血球数上昇(WBC>10,000cells/μl)、もしくは関節液の白血球エステラーゼ試験で(++)以上
 - ③ 関節液中の好中球%(PMN%)上昇(PMN%>90%)
 - ④ 人工関節周囲組織の病理学的所見陽性（400 倍視野あたり好中球が>5 個確認できる）
 - ⑤ 人工関節周囲の培養（組織、もしくは液体）が 1 つ陽性

3. 整形外科清潔野手術における SSI 発生率

CQ2：SSI 発生率は²⁾

【Grade B】清潔手術野における SSI 発生率は、表層 SI と深部 SSI を含め 0.1～17.3%程度である。

創外固定のピン刺入部などの表層 SSI では 51.0%という報告もある。

深部 SSI 発生率は、脊椎手術で 0.6～11.9%程度、初回人工関節置換術で 0.2～3.8%程度、

人工関節再置換術で 0.5～17.3%程度である。

1)日本整形外科学会学術研究プロジェクト調査

脊椎 instrumentation 手術における SSI 発生率：2,469 例中 92 例(3.73%)⁵⁾

初回人工関節置換術における SSI 発生率：9,882 例中 134 例(1.36%)⁶⁾

2)海外の報告における初回人工股関節置換術における深部 SSI 発生率²⁾：0.2～1.1%

表層 SSI を含む SSI 発生率²⁾:3.4%, 3.8%

3)海外の報告における初回人工膝関節置換術における深部 SSI 発生率²⁾：1.1～2.5%

表層 SSI を含む SSI 発生率²⁾:3.4%, 2.5%

4. SSI の原因菌

CQ3：SSI の原因菌で頻度の高いものは何か²⁾

【Grade B】黄色ブドウ球菌または表皮ブドウ球菌が多いとするものが多い。

日本整形外科学会学術研究プロジェクト調査：

脊椎 instrumentation 手術後感染例

92 例中 MRSA34 例(37%)、表皮ブドウ球菌 16 例(17%)、黄色ブドウ球菌 11 例(12%)

人工関節置換術後感染例

134 例中 MRSA56 例(42%)、表皮ブドウ球菌 23 例(17%)、黄色ブドウ球菌 15 例(11%)

5. 易感染性宿主の SSI 発生率

CQ4：易感染性宿主は SSI 発生率が高いか²⁾

【Grade B】糖尿病合併例は SSI 発生率が高い。

【Grade C】RA、HIV 陽性（主として血友病）、血液透析などでは SSI 発生率が高い可能性があり、加齢や低栄養状態なども考慮すべき危険因子である。

6. 生物学的製剤の使用は SSI の発生を増加させるか

CQ5：生物学的製剤の使用は整形外科手術において SSI のリスクとなるか²⁾

【Grade B】生物学的製剤（主に TNF 阻害薬）は多くの整形外科手術において、適切な待機期間を設定すれば、重篤な SSI を引き起こすリスクにはならない。

【Grade C】ただし、生物学的製剤使用下での人工関節置換術に対してはリスクとなる可能性があり注意を要する。

一般的に RA 患者では非 RA 患者よりも感染症が多いことが知られている。集団ベースの住民を対象として、RA 群と非 RA 群の感染症の発生頻度を 10 年以上追跡調査した症例対照研究によると、RA 患者における細菌培養や画像所見で確定できる感染が発症するハザード比は 1.70 であり、RA 患者では感染症リスクが高いとされている⁷⁾。感染発症部位は RA 群において有意に骨・関節、皮膚・軟部組織、呼吸器が多かった。RA 治療のアンカードラッグであるメトトレキサート(MTX)では、整形外科予定手術の周術期における術後感染症に影響しないと言われている⁸⁾。生物学的製剤の投与は、肺炎などの感染症発症率を上昇させるとの報告があり、SSI においても発生率を上昇させるであろうと想定される。一方、JCR ガイドライン 2014 のコクランレビューを基にした検討では、生物学的製剤 7 剤中 6 剤で感染症を増加させる根拠はないとされている¹⁾。セトリマブだけがコクランレビューで感染症を増加させる結果が出ているが、プラセボ群の重篤感染症発症 0 例のデータが含まれ、解析結果に影響している可能性が指摘されている。

生物学的製剤と SSI 発生との関係については、TNF 阻害薬に関連する報告がほとんどである。TNF 阻害薬は SSI 発生の危険因子ではないとする報告と、危険因子であるとする報告があり、現在でもはっきりと

したコンセンサスが得られていないのが実情である。その背景には、RA 患者の整形外科手術件数が少ない、薬物療法の内容自体が患者のさまざまな要因によって規定されており、実臨床下で生物学的製剤投与例と非投与例を比較することが困難である、さらには SSI の定義が論文によって異なるなど、比較が困難であることを理解する必要がある。

欧米における TNF 阻害薬が SSI の発生率を増加させないという初期の報告⁹⁾¹⁰⁾は、あまりに少数例を対象としており、エビデンスに乏しい欠点がある。Kubota らの日本人における後ろ向き調査では、RA 関連手術および人工関節置換術後において、いずれも SSI 発生率の増加を認めていない¹¹⁾¹²⁾。また、重篤な深部感染症の発生は従来と変わらなかったが、軟部組織や皮膚表層感染が有意に増加したとの報告もある。den Broeder らは、768 例 1,219 整形外科手術について、TNF 阻害剤非使用群と TNF 阻害剤を半減期の 4 倍以上の期間休止した群、TNF 阻害薬を継続した群の 3 群を比較している。各群の SSI 発生率はそれぞれ 4.0%、5.8%、8.7%であり、各群間に有意差は無く、周術期の TNF 阻害剤使用と SSI 発生に相関は認められないとした。ただし、人工足関節、足/足関節手術、皮膚・創部の感染の既往では SSI の risk が有意に上昇しており、注意が必要であるとした¹³⁾。また、最近の Tada らの報告では、術後 SSI 発生率のリスクファクターとして、高齢、手術時間、術前白血球数増加があがったが、生物学的製剤はリスクファクターにあがらなかった¹⁴⁾。

一方、生物学的製剤投与により SSI 発生率が上昇するという報告も多い。Giles らは、整形外科手術例 (n=91)のうち、TNF 阻害薬使用例：7/35(20%)、非使用例：3/56(5%)に術後感染を認め、TNF 阻害薬は周術期感染症を増加させるとした(OR： 5.3)¹⁵⁾。Kawakami らは、TNF 阻害薬投与群と DMARDs 投与群各 64 手術の症例対照研究を行い、TNF 阻害薬投与群でより高い SSI 発生率を認めている(OR 21.8)¹⁶⁾。Momohara らは、THA 81 例、TKA 339 例の検討で、生物学的製剤使用患者の SSI 発生率が高い(OR 5.69)ことを報告した¹⁷⁾。この報告における薬剤別の OR は、インフリキシマブ：9.80、エタネルセプト：9.16 であった。さらに日本整形外科学会リウマチ委員会の調査報告では、生物学的製剤投与患者と非投与患者間で術後感染率に差は認めなかったが、生物学的製剤投与患者の人工関節手術の感染率(2.2%)は生物学的製剤非投与患者における感染率(1.0%)に比較して有意に高いとした¹⁸⁾。この調査で感染率の高い手術部位は膝関節、足趾関節であった。Scherrer らは、整形外科手術をリウマチ性疾患群と変性/外傷疾患群に分けて比較検討しているが、SSI の発生は変性/外傷疾患群：0.8%、リウマチ性疾患群：2.0%であり、リウマチ性疾患群で高い発生率(OR 2.58)を示した¹⁹⁾。リウマチ性疾患群の手術部位では肘と足部の手術で SSI の発生が多かった。また、多剤 DMARDs 投与(OR 2.49)、TNF 阻害薬投与(OR 2.54)で SSI の発生が増加した。特に TNF 阻害薬では投与後 1 回の投与間隔を待たずに早く手術した患者で SSI の発生率が非常に高かった [12%(6/49)]。このため、手術に際して TNF 阻害薬は 1 回投与間隔以上前に中止するよう勧められている。薬剤についてはほとんどすべての報告が TNF 阻害薬についてであり、IL-6 阻害薬についてのエビデンスは少なく、T 細胞機能阻害薬についての報告はなされていない。IL-6 阻害薬については、著者も含む Momohara らのトシリズマブ投与患者の周術期臨床像および合併症に関する多施設研究において、161 例中 3 例(1.9%)に SSI [表層感染 2 例(1.2%)、深層感染 1 例(0.6%)] の発生を認めている²⁰⁾。TNF 阻害薬の報告と比べて異常に多いとは思えないが、少数例のため更なる検討が必要である。

最終的なまとめとして、JCR 関節リウマチ診療ガイドライン 2014 では、生物学的製剤投与患者の整形外科手術における SSI 発生率は 0~20%であり、非投与患者の発生率 0~20.8%と比較して、同等か軽度上昇すると推測した¹⁾。また、人工関節置換術実施例での SSI 発生率が、生物学的製剤非投与群では 1.0~4.6%であるのに対して、生物学的製剤投与群では 2.1~20.8%であり、生物学的製剤投与群で SSI の発生率を上昇させる可能性が高いとした¹⁾。

7. 生物学的製剤の休薬期間

JCR RA 診療ガイドラインでは、生物学的製剤投与は、SSI の発生率を軽度上昇させる可能性があり、特に人工関節全置換術時はその可能性が高いと結論し、生物学的製剤投与下における整形外科手術、特に人工関節置換術では SSI に注意することを推奨している¹⁾。そのためには生物学的製剤の休薬期間の設定が必要であるが、これに関してはエビデンスが存在せず、一定の見解が得られていない。個々の薬剤の休薬期間については前向きに比較した報告はなく、エビデンスが存在しないため、現段階では薬剤の投与間隔、投与量、半減期などを考慮して決定することが望ましい。多くの研究では休薬を考える上では半減期が重要であると考えられており、TNF 阻害剤の休薬期間を半減期の 1.5 倍前後に設定していることが多い²¹⁾²²⁾。日本リウマチ学会では、各生物学的製剤について、使用ガイドラインを作成している (表 5)。最終的に、各生物学的製剤の薬理作用、半減期と、患者および手術の感染リスクを考えて休薬期間を決定することが望ましい (表 6)¹⁾²¹⁾²²⁾。ACR 2008 recommendation²³⁾のように手術の前後 1 週以上休薬するだけでよいとするものもあるが、予定手術であれば、生物学的製剤の最終投与より 2～4 週間後に行なうことが望ましく、半減期の 2 倍以上空けた方が良い。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能である²⁴⁾。

表 5. 日本リウマチ学会による各薬剤のガイドライン

<p>TNF 阻害薬使用ガイドライン (2015 年 3 月 12 日改訂版) (抜粋)</p> <p>薬剤の投与間隔、投与量、半減期などを考慮して決定することが望ましい。海外のガイドラインにおける術前休薬期間は、米国(ACR)では少なくとも 1 週間、英国(BSR)では半減期の 3-5 倍、フランス(CRI)では無菌下のマイナー手術において少なくともインフリキシマブで 4 週、エタネルセプトで 1-2 週、アダリムマブで 3-4 週の休薬を、また汚染された環境ではそれぞれ 8 週、2-3 週、4-6 週の休薬を提案している。ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルについては記載がみられない。一方で休薬期間が長すぎると疾患の再燃の危険がある。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能である。</p>
<p>トシリズマブ使用ガイドライン (2014 年 11 月 9 日改訂版) (抜粋)</p> <p>本剤が血中に残っている間に手術が施行されると、術後 CRP 上昇が認められない、更に WBC 上昇も正常範囲に留まることが指摘されている。従って、本剤投与中に手術を施行する場合には CRP や白血球数に依存せず、局所症状に注意して手術部位感染(SSI)の早期発見に努める。また、手術後に創傷治癒が遅延する可能性がある。</p>
<p>アバタセプト使用ガイドライン (2014 年 8 月 23 日改訂版) (抜粋)</p> <p>半減期 (約 10 日) を考慮して、最終投与より一定間隔を空けて行うことが望ましい。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認できれば再投与が可能である。</p>
<p>全例市販後調査のためのトファシチニブ使用ガイドライン (2014 年 6 月 29 日改訂版) (抜粋)</p> <p>本剤投与中の周術期リスク、また、手術後の創傷治癒に関するエビデンスは十分でない。現段階では、周術期には本剤の休薬を含む慎重な対応を行い、局所症状に注意して SSI の早期発見に努める。SSI の診断においては、CRP、白血球数も参考とするが、休薬による関節リウマチの再燃との鑑別が必要である。手術後は創がほぼ完全に治癒し、感染の合併がないことを確認した後の再投与が望ましい。</p>

表 6. 生物学的製剤の半減期と JCR ガイドラインによる術前休薬期間

生物学的製剤	標的	半減期	JCRガイドラインによる術前休薬期間	文献 21,22 の推奨する術前休薬期間	
インフリキシマブ [®] (IFX)	TNF	8～10 日	28 日	薬剤の投与間隔、投与量、半減期などを考慮して決定することが望ましい	6 週
エタネルセプト [®] (ETN)		3～5.5 日	14-28 日		2 週
アダリムマブ [®] (ADA)		10～14 日	14 日以上		3 週
ゴリムマブ [®] (GLM)		14 日	未確定		6 週
セルトリス [®] マブ [®] (CZP)		11～13 日	未確定		6 週
トシリズ [®] マブ [®] (TCZ)	IL-6 受容体	5.5～10 日	未確定 血中濃度残存時 CRP が上昇しない可能性あり 局所所見・白血球数 に注意	皮下注：3 週	
アバタセプト [®] (ABT)	T cell-APC 間 共刺激シグナル	10 日	未確定	皮下注：2 週 静注：4 週	
トファシニブ [®] (TOF)	JAK 阻害薬	3 時間	未確定	3 日	

8. 術後感染予防のための管理・対策²⁵⁾

1) 患者、術野、創閉鎖に対する管理・対策

術前の鼻腔およびその他の部位の除菌

ハイリスク症例に対しては、術前の鼻腔内スクリーニングと保菌例に対する鼻腔内および全身の皮膚の除菌を行うことは、SSI の発生を減少させる可能性がある

周術期血糖コントロール

周術期の高血糖が SI 発生に強く影響すると考えられる

術後の血糖値 < 200mg/dL を目標に適切にコントロールすることで SSI のリスクを減少させる

術野の剃毛

皮膚を損傷する可能性の高いカミソリによる剃毛は行わないことが勧められている

術野の術直前ブラッシング

足趾の爪郭(nail-fold)領域に限っては、検出細菌数を有意に下げる

他の部位では有用性を示した報告はない

手術野に使用する消毒薬

ポピドンヨード[®]やゲルコン酸クロルヘキシジン[®]を基本にアルコールを含むものを推奨する報告多いが

質の高いエビデンスはない

消毒直後から細菌が再増殖することが前提

術中のドレープ使用

ポピドンヨード含有ドレープは SSI 発生減少の可能性あり

粘着ドレープなしだと細菌の再増殖スピードが速い

創閉鎖に用いる縫合糸

吸収糸・抗菌縫合糸は SSI 発生減少の可能性あり

術野の洗浄

生理食塩水洗浄は十分なエビデンスがない

希釈イソジン液洗浄が 2 つの RCT で有用とされている

パルス洗浄は細菌を深層に押し込み、組織を損傷するリスクあり

2)術者に対する管理・対策

手洗い方法

信頼できる基準の報告はない

ガウンの種類

不織布性ガウンは SSI 発生減少の可能性あり

閉鎖性ガウン、全身排気スーツは落下細菌数は減少するが SSI に関して明らかではない

手術用ヘルメットによる SSI 減少効果の明確なエビデンスはない

手術用手袋の 2 枚重ね

二重にすることによる SSI 減少は明らかでない

二重にすると内側の手袋の穿孔率が減少する

整形外科医は滅菌手袋の穿孔率が高く、手袋の穿孔は THA、TKA の SSI の危険性を増加させる

3)手術室の管理・対策

バイオクリーンルーム

様々な器具の汚染があり、器械台では時間依存性に細菌量が増える

手術室のドアの開閉を最小限にする

バイオクリーンルーム自体の有用性が疑問視されている

手術室入室時の履物の変更

スリッパの履き替えや靴カバーの使用などと SSI との関係についてエビデンスは存在しない

清潔手術創がほとんどの整形外科手術では外履きシューズの使用と感染率増加の関連を示唆する

報告があり、外履きシューズの導入には注意が必要

術者や環境の血液・体液汚染を予防する目的で靴カバーの使用は推奨される

9. 術後感染予防のための抗菌薬の適正使用²⁶⁾

SSI 発生予防のための予防投与

人工関節置換術を除く整形外科領域の清潔手術では、抗菌薬の術前・術中・術後投与により

SSI を低下させることが可能である

抗菌薬投与は人工関節置換術の SSI 発生率を低下させる

SSI 発生予防のための適切な投与経路

内固定材を用いる手術では静脈内投与を推奨する

SSI 発生予防のための適切な静脈内投与時期

皮切が入るときまでに有効血中濃度に達することが重要

執刀 60 分前から執刀直前にかけての適切な時期[VCM(バンコマイシン)では 120 分以内]に静脈内投与

SSI 発生予防のための抗菌薬投与後の駆血帯使用時期

抗菌薬を投与してから 10~20 分程度間隔をあけて駆血帯を使用する

人工関節置換術における抗菌薬 1 回投与量・投与間隔・投与期間

人工関節置換術では、1 回投与量として標準投与量の投与を推奨する

人工関節置換術で CEZ を使用する場合は、2～5 時間ごとに追加投与することを推奨する

手術時間が抗菌薬の血中半減期の 1～2 倍を超えたら、術中の追加投与を考慮する

人工関節置換術では、SSI 発生予防のための抗菌薬の投与期間は術後 48 時間以内が適切である

SSI 発生予防のための抗菌薬の第一選択薬剤

整形外科領域の清潔手術において SSI 発生予防のために適した抗菌薬として、

第一および第二世代セフェム系薬が推奨できる

抗 MRSA 薬の予防投与の適応

ルーチンの抗 MRSA 薬の予防投与は推奨できない

抗 MRSA 薬の予防投与の適応に関して複数のエビデンスがあり、結論は一樣ではない

術野に使用する洗浄液に抗菌薬を入れることは有用か

抗菌薬を含有した生理食塩水で術野を洗浄することにより SSI 発生率が低下した報告はない

10. 術後での感染予防のための対処・管理

SSI 有無判定の有用な検査法

術野・全身状態の観察

経時的な CRP 検査は有用であるが、CRP の絶対値で SSI の有無の判定は困難である

各種核医学検査が有用である可能性

好中球上 CD64 による術後感染早期診断の可能性²⁷⁾

PJI 診断におけるリアルタイム PCR 法の有用性の可能性²⁸⁾

術後のドレナージの有用性・留置期間

術後ドレナージが SSI 発生予防に有用であるエビデンスが複数あるが一樣でない

吸引ドレナージを行うならば 48 時間以内の早期に抜去すべきである

高頻度に感染をきたす創外固定用ピンの対応・管理

ピン刺入部を清潔に保つために消毒薬を使用するべきである

発赤、疼痛、軽度の漿液性の浸出液があり感染の疑いがあれば抗菌薬の投与を行う

術後の創処置における消毒・被覆

創部からの出血、浸出液んまどがみられず、創部のバリアが完成していれば

必ずしも創処置を必要としない可能性がある

術後創部に対する湿潤閉鎖療法(ハイドロコロイドドレッシング材)

SSI を減容させる明らかなエビデンスはない

文献

- 1) 一般社団法人日本リウマチ学会編集. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. 東京: メディカルレビュー社; 2014.
- 2) 日本整形外科学会/日本骨・関節感染症学会監修. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会/骨関節術後感染予防ガイドライン 策定委員会編. 骨関節術後感染予防ガイドライン. 改定第 2 版. 東京: 南江堂; 2015.
- 3) 田中 栄, 齋藤知行監訳: 人工関節周囲感染対策における国際コンセンサス-204 の設問とコンセンサス. (International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. Chairman: Javad Parvizi, Thorsten Gehrke). 第 1 版. 東京: 株式会社シービーアー ル; 2016.

- 4) Centers for Disease Control and Prevention: National Healthcare Safety Network (NHSN) Available at:
<http://www.cdc.gov/nhsn/>
- 5) 正岡利紀ほか：整形外科術後感染の実態と予防対策 整形外科領域における術後感染の疫学 日本整形外科学会学術研究プロジェクト調査より. 臨整外 2009; 44(10): 975-980.
- 6) 正岡利紀ほか：TKA 術後感染の治療戦略-感染の予防と診断 人工関節置換術後感染の疫学 日本整形外科学会学術研究プロジェクト調査より. 関節外科 2010; 29(1): 10-14.
- 7) Doran MF, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. Arthritis Rheum 2002;46: 2287-2293.
- 8) Loza E, et al. A systematic review on the optimum management of the use of methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the perioperative period to minimize perioperative morbidity and maintain disease control. Clin Exp Rheumatol 2009; 27: 856-862.
- 9) Bibbo C, et al. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. Foot & Ankle International 2004; 25: 331-335.
- 10) Talwalkar SC, et al. Tumour necrosis factor α antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. Ann Rheum Dis 2005; 64: 650-651.
- 11) Kubota A, et al. Perioperative complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics. Modern Rheumatology 2012; 22: 844-848.
- 12) Kubota A, et al. Does use of biologic agent increase the incidence of postoperative infection in surgery for rheumatoid arthritis after total joint arthroplasty? Modern Rheumatology 2014; 24: 430-433.
- 13) den Broeder AA, et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. J Rheumatol 2007; 34: 689-695.
- 14) Tada M, Inui K, Sugioka Y, et al. Delayed wound healing and postoperative surgical site infection in patients with rheumatoid arthritis treated with or without biological disease-modifying antirheumatic drugs. Clin Rheumatol 2016; 35: 1475-1481.
- 15) Giles JT, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006; 55: 333-337.
- 16) Kawakami K, et al. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-alpha blockers: perioperative interruption of tumor .necrosis factor-alpha blockers decreases complications? Rheumatology 2010; 49: 341-347.
- 17) Momohara S, Kawasaki K, Iwamoto T, et al: Prosthetic joint infection after hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. Mod Rheumatol 2011; 21: 469-475.
- 18) Suzuki M, et al. Risk of postoperative complications in rheumatoid arthritis relevant to treatment with biologic agents: a report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. J Orthop Sci. 2011; 16: 778-784.
- 19) Scherrer CB, et al. Infection risk after orthopedic surgery in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with immunosuppressive drugs. Arthritis Care Research 2013; 65: 2032-2040.
- 20) Momohara S, et al. Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOcilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. Mod Rheumatol 2013; 23: 440-449.
- 21) Goodman SM, et al. Perioperative management of biologics and DMARDs. Seminar Arthritis Rheum 2015; 44: 627.
- 22) 桃原茂樹. 抗リウマチ薬の周術期管理. リウマチ科 2016; 56(6): 588-596.
- 23) Saag KG, et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs.in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research) 2008; 59: 762-784.
- 24) 宮原寿明. 関節リウマチ-生物学的製剤使用で変化したこと. 局所感染・創傷治癒の変化. 臨床整形外科 2015; 50(2): 113-118.

- 25) 山田浩司, 岡崎裕司, 田中 栄ら. 周術期における SSI 予防のための管理・対策. 日整会誌 2016; 90: 1017-1022.
- 26) 松下和彦, 阿部哲士, 石井朝夫ら. ガイドラインからみた抗菌薬の使い方. 日整会誌 2016; 90: 1031-1035.
- 27) 加藤成隆, 西村慶太, 西野仁樹ら. 好中球上 CD64 による術後感染の早期診断. 日整会誌 2016; 90: 1028-1030.
- 28) 小林直実, 稲葉 裕, 川村正樹ら. 人工関節周囲診断におけるリアルタイムPCR法の有用性と今後の展望. 日整会誌 2016; 90: 1023-1027.