

小児心臓外科における低侵襲化因子と予防的抗菌薬縮小投与

東邦大学医療センター大森病院心臓血管外科
小澤 司

小児循環器領域において低侵襲化の波が押し寄せている。先天性心疾患に対するカテーテル治療の進歩はめざましく¹⁾、肺動脈狭窄(pulmonary stenosis: PS)、大動脈縮窄(coarctation of the aorta: CoA)に対するバルーン拡張およびステント留置術、動脈管開存症(patent ductus arteriosus: PDA)や体肺側副血行路、冠動静脈瘻に対するコイル塞栓術、さらに心房中隔欠損症(atrial septal defect: ASD)に対してAmplatzer septal occluderを用いた閉鎖術²⁾など多岐に及んでいる。また、PSに対する術中ステント³⁾や左心低形成症候群(hypoplastic left heart syndrome: HLHS)において両側肺動脈絞扼術と併せて行う動脈管へのステント留置術^{4, 5)}もハイブリッド治療として注目されている。このハイブリッド戦略は、循環器小児科医と小児心臓外科医の密接な連携を生み、総合的な「低侵襲治療」という形で患児たちに提供されている。

今回、打田らの論文では、ASD、心室中隔欠損症(ventricular septal defect: VSD)、不完全型房室中隔欠損症(partial AVSD)の症例を対象として予防的抗菌薬の適正使用に主旨が置かれている。周術期における予防的抗菌薬については、依然、施設間でばらつきがあることは否めず、基本的かつ重要な問題を含み近年の静かなトピックでもある。同時に、同論文における抗菌薬短期投与群は、コントロール群と比べてドレーン留置期間の短縮も手伝って術後4日目のCRPが有意に低く、入院期間も短縮されたという結果が示されている。もちろん抗菌薬投与期間の短縮だけが、CRPの有意な低下に結び付いたわけではないことも著者らは言及しており、いくつかの低侵襲化因子が関与した可能性が考えられる。

そこで小児心臓外科を低侵襲化に導く因子について、Fig. 1に概略を示した。低侵襲化因子は大きく3つの側面に大別できると考える。

Group I(時間的側面): 生体侵襲時間の短縮。

Group II(生体防御の側面): 宿主防御機構の維持あるいは異物暴露・炎症応答の軽減。

Group III(方法論的側面): 縮小アプローチ法あるいは術式の工夫、簡素化。

以上、3群の側面と構成因子は相互に関連し合い重複する場合も多いため、3群の集合には当然交わり部分が存在する。打田論文の結果同様、「患児を憂いのない状態で早く元気に退院させること」が、低侵襲治療の最大の目的である。しかし何をもって低侵襲とするかは議論の多いところである。そこで前述3群の各因子は、さらに以下のタイプに意義付けされる。すなわち、低侵襲化因子のなかには、侵襲によって惹起される活性化補体、炎症性サイトカイン等をはじめとするさまざまな有害物質を抑制することで、「低侵襲=低炎症」に導き全身性炎症反応(systemic inflammatory response: SIR)を軽減させ得るタイプがある。一方で、炎症抑制のデータの証明は不完全ながら、ADL(activities of daily living)、栄養状態からみて患児の回復度を早めるタイプ、すなわち臨床的側面の強いタイプがある。さらに炎症制御と臨床的優位性の両者を兼ね備えたタイプもある。ただし各因子がどのタイプに一致するかは、明らかになっているものもあれば、いまだ不明確なものがあることも事実である。生体侵襲のメカニズムの解明とともに徐々に明らかになっていくと思われる。

代表的な因子のみ例を挙げてみる。

Group Iにおける麻酔・手術時間の短縮は、fast track recoveryの観点⁶⁻⁸⁾から低侵襲の基本をなすものである。また開心術の特異性である大動脈遮断や人工心肺自体が、SIRや肺血管抵抗上昇⁹⁾の誘因となる。したがって遮断時間、人工心肺時間の短縮は、活性化補体や炎症性サイトカイン等の有害物質を抑制し、SIR制御に有効であり¹⁰⁾、さらに全身および心肺浮腫を軽減し得るため臨床的価値も高い¹¹⁾。

Group IIである人工心肺(cardiopulmonary bypass: CPB)の低容量化^{12, 13)}は、患児の血液希釈を回避すると同時に、異物(人工心肺回路)との接触面積軽減、血球損傷・活性化の防止により、抗炎症と止血能維持など多くの利点を有することから、低侵襲の重要な屋台骨と言える。同時に高橋が提唱する同種血輸血回避、小児無輸血開心術^{7, 14)}には、CPBの低容量化が必須項目になる。またコーティング技術の進歩に裏打ちされた人工心肺の生体適合性向上^{15, 16)}やdilutional ultrafiltration(DUF)/modified ultrafiltration(MUF)(Group II)¹⁷⁾の恩恵もはかりしれない。

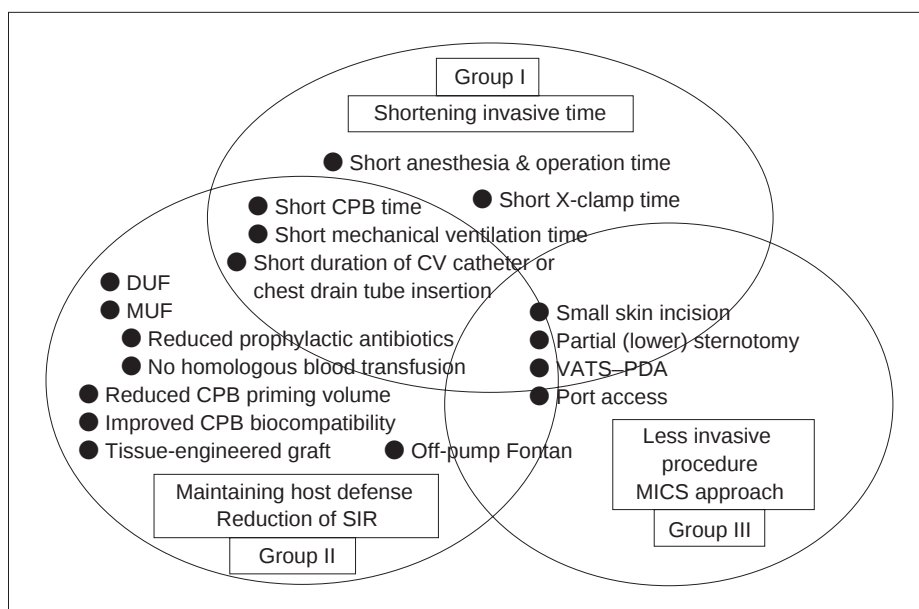


Fig. 1 Schema to express the general factors for less invasiveness in pediatric cardiovascular surgery.

CPB: cardiopulmonary bypass, X-clamp: cross clamp, CV: central venous, DUF: dilutional ultra-filtration, MUF: modified ultrafiltration, VATS: video-assisted thoracoscopic surgery, PDA: patent ductus arteriosus, MICS: minimally invasive cardiac surgery

先天性心疾患の外科治療において頻繁に使用される生体材料の生体適合性は、異物侵襲軽減、生体防御の観点から、Group IIの因子と考えられる。生体吸収性材料を用いたtissue engineeringによるグラフト¹⁸⁻²¹⁾は、自己細胞由来の究極の生体材料の一つであり、今後の可能性に期待が寄せられている。

ASDやVSDなどの比較的単純な疾患を対象に低侵襲心臓手術(minimally invasive cardiac surgery : MICS)(Group III)が広く普及し標準的アプローチ法となっている²²⁾。さらに胸腔鏡下PDA閉鎖術^{23, 24)}も画期的なアプローチ法に違いない。これまで胸部正中皮膚小切開、胸骨部分切開によってSIRが抑制されたという報告は少ない²⁵⁾。しかし美容上や精神的コンプレックス軽減という利点だけではなく、ドレーン排液量減少、在院日数短縮²⁶⁾、医療コスト軽減、手術部位感染(surgical site infection : SSI)の発症率低下など多くの利点を有している。さらにOnoら²⁷⁾は、MICSによって退院後の通常の学校生活への早期復帰、ひいては体育活動の早期再開を可能としたと報告し、MICSの重要な付加価値であると述べている。われわれの施設においても1998年よりMICSを導入し、良好な手応えを感じている。

では、今回の打田論文のテーマである予防的抗菌薬縮小投与は、低侵襲化因子となり得るだろうか。不適切な抗菌薬の予防投与が、無用な菌交代現象を起こし、宿主の生体防御機構を破綻させるという観点から、縮小投与は低侵襲因子(Group II and I)になり得ると思われる。従来、広域スペクトラムの抗菌薬が大量に長期間投与される傾向にあったが、その弊害としてmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)を代表とする耐性菌を生み出した²⁸⁾。しかし1999年に米国疾病管理予防センター(Centers for Disease Control and Prevention : CDC)のガイドライン²⁹⁾が出され、消化器外科³⁰⁾、呼吸器外科^{31, 32)}、整形外科³³⁾など他の領域からも抗菌薬の適正使用に関する報告がなされている。それら論文の多くは、予防的な抗菌薬の投与期間を手術当日あるいは翌日までの短期群と3, 4日間以上の長期群に分けて比較検討し、短期群と長期群のSSIの発症率について有意差はなく、MRSAの発症率に関しては短期群のほうが低いと報告している。一方、心臓外科領域では、「通常の手術侵襲だけではなく、人工心肺や大動脈遮断等の特殊な侵襲が加わることで、宿主をさらに重篤なimmuno-compromised hostに陥れるのだから、他領域と同じように縮小投与を行ってもよいか?」という疑問が生じる。実際、1995年に米国から発表された小児心臓外科のmulticenter studyでは、予防的抗菌薬投与を2日以内にとどめている施設は7割以下(37施設中25施設)しかなかった³⁴⁾。しかしながら近年、川崎ら³⁵⁾は、小児心臓血管外科手術401例(術中のみ投与群201例vs術後3~7日投

与群200例)の検討において、予防的抗菌薬は術中投与(基本的に皮膚切開直前と人工心肺終了直後)のみで全く問題なかったという興味深い報告を行った。その川崎方式の実際について、筆者自身も100例以上の手術に参加させていただき、安全性を確認した。また宮原ら³⁶⁾も、先天性心疾患を含む心臓血管手術284例の検討において、SSI予防的抗菌薬は手術当日のみで十分であり、カテーテルやドレーンが抜去されるまで投与することは不適切と述べている。いずれの論文も今回の打田論文を支持するものである。術後予防的抗菌薬の冗長な長期投与による弊害は多く指摘され、3~4日の投与でも皮膚常在菌の耐性化³⁷⁾や腸内細菌叢の乱れ³⁸⁾を生じる。

予防的抗菌薬の種類に関しては、CDCのガイドライン²⁹⁾によれば心臓血管手術のようなclass Iの清潔手術では、第一世代セフェム系であるセファゾリン(CEZ)が第一選択である。またスルバクタム/アンピシリン(SBT/ABPC)が有効であるとする報告もみられる^{39, 40)}。

一方で、MRSAの鼻腔内保菌者に対する抗菌薬の選択については、一考を要する。胸部心臓手術において術前、鼻腔における黄色ブドウ球菌の保菌はSSIの重大なリスクファクターとされている^{29, 41)}。われわれの施設では、infection control team(ICT)、ICUスタッフ、各科外科医が連携してMRSA保菌者とそうでない患者の術後ICUベッドを区画整理(zoning)していることもあり、術前全例に鼻腔MRSAのスクリーニングを行っている。したがってMRSA保菌者のなかでもハイリスク症例に対しては、執刀前に塩酸バンコマイシン(VCM)の投与を行っている。実際、前述の宮原らも、待機的手術におけるMRSA保菌例に対してムピロシン軟膏による除菌を行い、VCMを執刀前と6時間後の2回のみ投与した結果、術後のMRSA感染は1例もなかったと報告している³⁶⁾。

抗菌薬投与に関して、コンセンサスが得られているポイント^{28, 29)}は、以下のとおりである。

1)「予防薬」と「治療薬」とを明確に区別すること。

2)予防薬としては、予想される感染の原因菌に標的を絞り、十分な抗菌力を持ち、かつ常在細菌叢の恒常性を保ち菌交代現象や耐性菌の出現しにくい薬剤を選択する。

3)予防的抗菌薬は、執刀時に組織内濃度が高まるように術直前から経静脈的に投与開始する。長時間手術、あるいは大量出血の場合は追加投与も行い、創閉鎖後数時間は有効な血中濃度を維持できるようにし、投与期間を短期間(CDCガイドラインでは手術当日のみ)にとどめる。

4)予防効果が得られない場合は、治療薬としての抗菌薬に切り替える。

以上より、心臓血管手術では、ICTからの情報と施設単位の抗菌薬感受性を考慮しつつ、黄色ブドウ球菌、コアグラエゼ陰性ブドウ球菌属を標的として第一世代セフェム系を中心に選択を行い、前述の1)~4)ポイントを踏まえた投与を行うことが妥当と考えられる。

打田論文の2番目の主旨であるハイドロコロイドドレッシング(カラヤヘッシブ®:アルケア)を用いた創部閉鎖管理に関して、Hutchinsonら⁴²⁾は、従来のガーゼ交換による管理に比べて創感染率が減少したと報告している。本被覆材によるpH4.5~4.7という創環境に起因する静菌作用と湿潤環境による上皮化促進は、術後早期退院という目的には重要なツールとなる。われわれも本被覆材を用いており、術後早期の心エコー評価を行う際も、ガーゼを剥がすことなく、そのまま施行できることは便利であり、SSI防止上も有利と考えている。同時に創部観察がいつでも誰でも容易に行えることは、チーム全体にとっても好都合である。従来のような日々のガーゼ交換を思えば、医療従事者の負担やコスト軽減、患児に対する低侵襲性からも有用な被覆材である^{36, 43)}。

以上のように予防的抗菌薬投与、創部管理に関する考え方や方法は、いずれも従来と比べて大きな変遷を遂げている。人工心肺という偉大な発明⁴⁴⁾によって開心術が発展を遂げたわけだが、近年ではいかに人工心肺による侵襲を軽減していくかという段階に入っている。同様に、かつての抗菌薬発明⁴⁵⁾という莫大な恩恵に報いるためにも、不適切な使用を行った過去の反省を踏まえて、抗菌薬の適正使用へと頭を切り換えていく必要がある。

【参考文献】

- 1) 赤木 禎治：先天性心疾患におけるカテーテル治療. 胸部外科 2006；**59**：681-687
- 2) Masura J, Gavora P, Formanek A, et al: Transcatheter closure of secundum atrial septal defects using the new self-centering Amplatzer septal occluder: Initial human experience. Cathet Cardiovasc Diagn 1997; **42**: 388-393
- 3) Bökenkamp R, Blom NA, De Wolf D, et al: Intraoperative stenting of pulmonary arteries. Eur J Cardiothorac Surg 2005; **27**: 544-547
- 4) Gibbs JL, Wren C, Watterson KG, et al: Stenting of the arterial duct combined with banding of the pulmonary arteries and atrial septectomy or septostomy: A new approach to palliation for the hypoplastic left heart syndrome. Br Heart J 1993; **69**: 551-555
- 5) Akintuerk H, Michel-Behnke I, Valeske K, et al: Stenting of the arterial duct and banding of the pulmonary arteries: Basis for combined Norwood stage I and II repair in hypoplastic left heart. Circulation 2002; **105**: 1099-1103
- 6) Vricella LA, Dearani JA, Gundry SR, et al: Ultra fast track in elective congenital cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2000; **69**: 865-871
- 7) 高橋幸宏：無輸血心臓手術(小児). 小柳 仁, 北村惣一郎, 安井久喬, ほか(編), 心臓血管外科手術書. 東京, 先端医療技術研究所, 2002, pp21-30
- 8) Ando M, Takahashi Y, Kikuchi T: Short operation time: An important element to reduce operative invasiveness in pediatric cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2005; **80**: 631-635
- 9) Hiramatsu T, Imai Y, Takanashi Y, et al: Time course of endothelin-1 and nitrate anion levels after cardiopulmonary bypass in congenital heart defects. Ann Thorac Surg 1997; **63**: 648-652
- 10) 小澤 司：小児開心術体外循環における血中補体活性と炎症性サイトカインに関する検討. 東邦医学会誌 2000；**47**：65-73
- 11) Ozawa T, Yoshihara K, Koyama N, et al: Clinical efficacy of heparin-bonded bypass circuits related to cytokine responses in children. Ann Thorac Surg 2000; **69**: 584-590
- 12) Ando M, Takahashi Y, Suzuki N: Open heart surgery for small children without homologous blood transfusion by using remote pump head system. Ann Thorac Surg 2004; **78**: 1717-1722
- 13) Skrabal CA, Steinhoff G, Liebold A: Minimizing cardiopulmonary bypass attenuates myocardial damage after cardiac surgery. ASAIO J 2007; **53**: 32-35
- 14) 高橋幸宏：先天性心疾患に対する同種血非使用開心術—術前自己血貯血の意義. 自己血輸血 2003；**16**：28-32
- 15) Ikuta T, Fujii H, Shibata T, et al: A new poly-2-methoxyethylacrylate-coated cardiopulmonary bypass circuit possesses superior platelet preservation and inflammatory suppression efficacy. Ann Thorac Surg 2004; **77**: 1678-1683
- 16) Ozawa T, Yoshihara K, Koyama N, et al: Superior biocompatibility of heparin-bonded circuits in pediatric cardiopulmonary bypass. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 1999; **47**: 592-599
- 17) Hiramatsu T, Imai Y, Kurosawa H, et al: Effects of dilutional and modified ultrafiltration in plasma endothelin-1 and pulmonary vascular resistance after the Fontan procedure. Ann Thorac Surg 2002; **73**: 861-865
- 18) Shin'oka T, Matsumura G, Hibino N, et al: Midterm clinical result of tissue-engineered vascular autografts seeded with autologous bone marrow cells. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; **129**: 1330-1338
- 19) Iwai S, Sawa Y, Taketani S, et al: Novel tissue-engineered biodegradable material for reconstruction of vascular wall. Ann Thorac Surg 2005; **80**: 1821-1827
- 20) Matsumura G, Miyagawa-Tomita S, Shin'oka T, et al: First evidence that bone marrow cells contribute to the construction of tissue-engineered vascular autografts *in vivo*. Circulation 2003; **108**: 1729-1734
- 21) Ozawa T, Mickle DA, Weisel RD, et al: Optimal biomaterial for creation of autologous cardiac grafts. Circulation 2002; **106** (Suppl 1): I176-182
- 22) 藤原慶一, 内藤泰顯, 駒井宏好：小児における胸骨小切開下心内修復術. 縮小胸骨小切開による小児期開心術(開心術における低侵襲的アプローチ(MICS)の現況と展望). 日外会誌 1998；**99**：837-841
- 23) Laborde F, Noirhomme P, Karam J, et al: A new video-assisted thoracoscopic surgical technique for interruption of patent ductus arteriosus in infants and children. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; **105**: 278-280
- 24) Miyaji K, Ka K, Okamoto H, et al: One-lung ventilation for video-assisted thoracoscopic interruption of patent ductus arteriosus. Surg Today 2004; **34**: 1006-1009
- 25) Hamano K, Kawamura T, Gohra H, et al: Stress caused by minimally invasive cardiac surgery versus conventional cardiac surgery: Incidence of systemic inflammatory response syndrome. World J Surg 2001; **25**: 117-121
- 26) 西垣恭一：小児開心術における低侵襲アプローチ(MICS)—現況と将来. 循環器科 2004；**55**：541-546
- 27) Ono M, Fukushima N, Ohtake S, et al: The clinical pathway for fast track recovery of school activities in children after minimally invasive cardiac surgery. Cardiol Young 2003; **13**: 44-48
- 28) 炭山嘉伸：周術期における抗菌薬. 日外感染症会誌 2004；**1**：7-15
- 29) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al: Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and

- Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Am J Infect Control 1999; 27: 97–132; quiz 133–134; discussion 196
- 30) 齊藤直人, 大畑昌彦, 石井 博, ほか: 消化管術後予防的抗菌薬投与に関する検討. 埼玉県医学会雑誌 2006; 41: 228–232
 - 31) 酒井光昭, 伊藤博道, 小貫琢哉, ほか: 肺葉切除術・区域切除術に対する周術期予防的抗菌薬投与法の検討—術前術中投与法と術後投与法の比較. 日呼外会誌 2007; 21: 104–110
 - 32) 大谷真一, 遠藤俊輔, 佐藤幸夫, ほか: 肺切除における予防的抗菌薬投与. 胸部外科 2004; 57: 1171–1176
 - 33) 柿丸裕之, 内尾祐司: 脊椎手術における予防的抗菌薬投与の検討—術翌日からの予防的抗菌薬投与は必要か? 骨・関節・靱帯 2006; 19: 703–708
 - 34) Lee KR, Ring JC, Leggiadro RJ: Prophylactic antibiotic use in pediatric cardiovascular surgery: A survey of current practice. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 267–269
 - 35) 川崎志保理, 南風原直哉, 秋元かつみ, ほか: 小児心臓血管手術時の抗生物質投与法の検討—投与量の簡素縮小化の安全性. 日小循誌 2004; 20: 305
 - 36) 宮原 健, 松浦昭雄, 吉田勝彦, ほか: 心臓血管外科における手術部位感染予防—科学的根拠に基づいた対策の実践と予防的抗菌薬の適正使用. 日本集中治療医会誌 2007; 14: 187–195
 - 37) Terpstra S, Noordhoek GT, Voesten HG, et al: Rapid emergence of resistant coagulase-negative staphylococci on the skin after antibiotic prophylaxis. J Hosp Infect 1999; 43: 195–202
 - 38) Takesue Y, Yokoyama T, Akagi S, et al: Changes in the intestinal flora after the administration of prophylactic antibiotics to patients undergoing a gastrectomy. Surg Today 2002; 32: 581–586
 - 39) 澤崎 優, 小川 裕, 岡阪敏樹, ほか: CDCガイドラインに基づいた心臓血管手術後創感染予防のための抗菌薬使用法. 日本集中治療医会誌 2003; 10: 171–177
 - 40) 大徳和之, 山内早苗, 川村知紀, ほか: セファゾリンは開心術における予防的抗菌薬として有効か? 心臓血管外科手術でターゲットとなる菌株は? Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 54(Suppl): 365
 - 41) Kluytmans JA, Mouton JW, Ijzerman EP, et al: Nasal carriage of Staphylococcus aureus as a major risk factor for wound infections after cardiac surgery. J Infect Dis 1995; 171: 216–219
 - 42) Hutchinson JJ, McGuckin M: Occlusive dressings: A microbiologic and clinical review. Am J Infect Control 1990; 18: 257–268
 - 43) 小川 貢, 津久井宏行, 石井 光, ほか: 開心術後創部管理におけるハイドロコロイド被覆材の有用性. 胸部外科 2005; 58: 555–558
 - 44) Gibbon JH Jr: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 1954; 37: 171–180
 - 45) Fleming A: On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. Br J Exp Pathol 1929; 10: 226–236