心臓手術における術後感染への予防的抗生剤 Cefazolin の 適正使用についての検討 —心臓手術の危険因子との関連を通じて—^{†1}

町田聖治*, 増田和久
社会保険小倉記念病院薬剤部^{‡2}

Optimum Use of Cefazolin, a Prophylactic Antibiotic, for the Prevention of Infection Following Cardiac Surgery —on Risk Factors Related to Cardiac Surgery—^{†1}

Seiji Machida* and Kazuhisa Masuda
Department of Hospital Pharmacy, Kokura Memorial Hospital^{‡2}

[Received August 6, 2002]
[Accepted January 26, 2003]

The effect and necessity of antimicrobial agents in preventing postoperative infections have been variously reported in the literature. Based on the results of these studies, prophylactic antimicrobial agents were administered prior to operations. However, postoperative infections, major postoperative complications, can pose a serious clinical problem.

Using a retrospective analysis, the risk factors for postoperative infections were investigated in the following patients: those undergoing primary coronary artery bypass grafting on-pump (CABG: N=168) and others undergoing the same procedure off-pump (OPCAB: N=398).

To clarify the risk factors, each patient was assigned to one of the following 2 groups: those treated with cefazolin (CEZ) both before and after surgery; and those who received other antibiotics instead of CEZ after surgery. The parameters recorded for each patient were as follows:

(1) Factors related to the patient: age, gender, WBC on postoperative day 3, a complication of diabetes mellitus (DM), and preoperative findings, including the total cholesterol level, uric acid level, serum albumin content, blood hemoglobin concentration, blood product use, New York Heart Association classification of cardiac patient, Ejection Fraction, and creatinine clearance (C-Cr).

(2) Factors related to the surgical procedures: the time required for surgery, aortic cross-clamping time, duration of extracorporeal circulation, variation in the use of the internal thoracic artery, duration of use of a drainage tube, and the nature of the operation (emergency or elective).

Significant variations were noted for some of these parameters. More significant differences were noted regarding the time required for surgery (on-pump CABG, OPCAB: $p < 0.01$), complications by DM (on-pump CABG: $p < 0.05$, OPCAB: $p < 0.01$) and WBC on postoperative day 3 (on-pump CABG, OPCAB: $p < 0.01$). The Goal is to present the results of this study to physicians and recommend their incorporation into a design when developing future clinical paths.

^{†1} 本報の内容は日本薬学会第122年会(千葉, 2002年3月)にて発表.

^{‡2} 福岡県北九州市小倉北区貴船町1-1; 1-1, Kifunemachi, Kokurakita-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka, 802-8555 Japan

Keywords — prophylactic antimicrobial agents, postoperative infection, WBC on postoperative day 3, time required for surgery, on-pump CABG, OPCAB

緒 言

外科手術における抗生剤予防投与の必要性¹⁾や術後感染に対する術前からの予防的抗生剤投与の有効性が報告され²⁾、現在ほとんどの手術において術前からの抗生剤投与が行われている。心臓血管外科手術は無菌手術と考えられていることから、術後感染予防抗生剤としては表皮常在細菌または環境細菌を対象として選択され、ペニシリン系抗生剤や第一世代のセフェム系抗生剤が使用されている。

虚血性心疾患において、冠動脈の中枢側に存在する狭窄ないし閉塞部より末梢側に上行大動脈からのバイパスを作成し、冠血行の改善を目的とする冠動脈バイパス手術は感染症に罹患しやすい手術症例であり、その中で多い感染症の一つとして創部感染症があげられる。これは開心術の多くは胸骨正中切開が行われ、縦隔の血行が小さいことや人工心肺装置を使用することによる体内への病原微生物の進入の確率が増加し、感染に罹患する原因となっているためである。また、術後感染の危険因子の検討についての報告もされており^{3,4)}、術後感染症には注意が払われている。

しかしながら、術後の経過で発熱や創の発赤などの臨床症状および白血球数の増加やCRPの上昇などの感染症を疑わせる所見が現れ、またその原因菌が不明である場合、自己の経験による初期治療 empiric chemotherapyを行わざるを得なくなる。現在、種々の抗生剤が存在しているにも関わらず、術後感染症が大きな問題となることがあり前縦隔炎が発症した場合、臨床的にも経済的にも困難を伴う。

そこで術後感染症に注目した場合、術後感染症を引き起こす要因には患者側の要因と手術による要因の両者が存在するのではないかと考え、術後感染症について検討することは意味のあることと思われた。また従来、冠動脈バイパス手術は人工心肺を使用し心停止下で行われていたが(Coronary Artery Bypass Grafting 以下、On-pump CABG と略す)、近年器具の発達に伴い人工心肺を使用せず心拍動下で行われており、これを従来のバイパス術と区別し Off-pump CABG (以下、OPCAB と略す)として手術が行われている。そこで両手術での術後感染予防抗生剤 Cefazolin (以下、CEZ と略す)の使用状況を調査し、患者側または手術における危険因子についての検討を行い、さらには術後感染予防抗生剤としての CEZ の適正使用についての模索を試みた。

対象および方法

1. 対象

社会保険小倉記念病院心臓血管外科では術後感染予防抗生剤として CEZ の単独投与を原則としており、手術室にて麻酔導入前に 1 g 静注し、次に On-pump CABG の場合、人工心肺充填液に 2 g 入れ手術が行われている。術後の CEZ の投与量は 1 日 2 回、1 回 1 g とされているものの投与期間については担当医の判断にて行われている。対象は、初回冠動脈バイパス術を受けた患者としたが、透析を受けている患者については静注時での血中 CEZ 濃度の推移の相違や血液透析による半減期の短縮⁵⁾により通常と CEZ の投与量が異なっていることから除外とした。なお、2000年1月頃より On-pump CABG から OPCAB へと術式が変更となったため、対象期間は On-pump CABG では1998年10月より1999年12月までに、OPCAB では2000年4月より2001年12月までに手術を受けた患者を対象とした。

2. 方法

CEZ の投与日数および CEZ を他の抗生剤に変更する経過日数は担当医により異なっている。現実には他の抗生剤に変更される術後の経過日数は 5～7 日ほどであり、またそれ以上の症例も存在する。WBC・CRP の高値の持続または再上昇、発熱・創部の発赤の程度により変更する基準はさまざまであるが、術後 5 日以内に CEZ を中止にした症例や他の抗生剤に変更する症例はみられない。

そこで、CEZ のみで術後感染を予防できた症例(CEZ 単独群)と、炎症所見を示す検査値異常や発熱等により CEZ を他の抗生剤に変更した症例(CEZ 変更群)とに分けて、両群の間で下記の項目について比較検討した。

なお、診療録の調査は Retrospective に行った。

検討項目

患者側の要因

1. 年齢
2. 性別
3. 術後 3 日目の白血球数($\times 10^2/\mu\text{L}$) (以下、WBC(POD 3) と略す)
4. DM の有無*
5. 術前総コレステロール値(mg/dL) (以下、T-CHOL と略す)
6. 術前尿酸値(mg/dL) (以下、UA と略す)
7. 術前アルブミン値(g/dL) (以下、ALB と略す)
8. 術前ヘモグロビン値(g/dL) (以下、HB と略す)
9. 輸血施行の有無
10. 術前ニューヨーク心臓協会心疾患機能分類** (New York Heart Association classifi-

cation of cardiac patient 以下, NYHA と略す) 11. 術前駆出率(Ejection Fraction(%))以下, EF と略す) 12. 術前クレアチニンクリアランス値(mL/min) (以下, C-Cr と略す)

術式による要因

13. 手術時間(hr) 14. 大動脈遮断時間(min)***
15. 心肺バイパス時間(min)*** (Cardio-Pulmonary Bypass 以下, CPB と略す) 16. 内胸動脈の使用の相違**** 17. ドレーン挿入時間(hr) 18. 待機手術・緊急手術の相違

- * 内服またはインスリン投与の有無による比較検討
- ** I または II と III または IV との比較検討
- *** On-pump CABG での比較検討
- **** 両側内胸動脈の使用と片側内胸動脈の使用または未使用との比較検討

3. 統計

性別・DMの有無・輸血施行の有無・術前 NYHA・内胸動脈の使用の相違・待機/緊急手術の相違の検定については χ^2 検定をその他の項目については Mann-Whitney の U 検定を用い, 危険率 5% および 1% 以下の場合をもって有意な差と評価した. Mann-Whitney の U 検定での結果はすべて平均値±標準偏差で示した.

結 果

対象患者数・解析患者数・除外患者数は On-pump CABG ではそれぞれ 179 名・168 名・11 名, OPCAB ではそれぞれ 427 名・398 名・29 名であった.

各手術における各検討項目に対する解析結果は下記のとおりとなった (Table 1).

1. 患者側の要因

両術式で年齢および性別については, CEZ 単独群と CEZ 変更群の間で有意な差が認められなかったものの WBC(POD 3)で有意な差が認められた. On-pump CABG では, CEZ 単独群の WBC(POD 3)の平均値が $105.8 \times 10^2/\mu\text{L}$ であるのに対し, CEZ 変更群のそれは $135.7 \times 10^2/\mu\text{L}$ という結果が得られた. また, OPCAB では, CEZ 単独群の WBC(POD 3)の平均値が $89.1 \times 10^2/\mu\text{L}$ であるのに対し, CEZ 変更群のそれは $103.2 \times 10^2/\mu\text{L}$ という結果となった.

次に虚血性心疾患に関係の深い危険因子については, DM の存在により CEZ を変更する傾向が高いことが認められたものの術前 T-CHOL, 術前 UA については CEZ 単独群と CEZ 変更群の間では有意な差は見られなかつ

た. 術前 ALB, 術前 HB は On-pump CABG での術前 ALB についてのみ有意な差が見られた. 輸血施行の有無について両術式で輸血が行われた症例で CEZ を変更する傾向が認められた. 術前 NYHA については On-pump CABG において術前 NYHA が III ないし IV であった症例で CEZ を変更する傾向が認められたものの術前 EF, 術前 C-Cr について両術式で CEZ 単独群と CEZ 変更群の間で有意な差は見られなかった.

また, WBC(POD 3)の基準値を $120 \times 10^2/\mu\text{L}$ (On-pump CABG) また $100 \times 10^2/\mu\text{L}$ (OPCAB) とし, CEZ 変更群と CEZ 単独群の両群について基準値を超えた症例の割合を求めた結果, 次の結果が得られた (Table 2). CEZ 変更群については On-pump CABG で 60.0%, OPCAB で 45.3% という結果が得られた. 逆に CEZ 単独群については On-pump CABG で 26.3%, OPCAB で 27.6% となった. したがって, 基準値を超えた症例の割合を CEZ 変更群と CEZ 単独群の間で比較すると, On-pump CABG で 2.3 倍 ($=60.0\%/26.3\%$), OPCAB で 1.6 倍 ($=45.3\%/27.6\%$) という結果となった.

さらに腎機能障害の有無による CEZ 単独群と CEZ 変更群の間での相違について検討するため術前 C-Cr を 30 mL/min 未満・ $30 \sim 69 \text{ mL/min}$ ・ 70 mL/min 以上と群分けし, χ^2 検定を行った結果, On-pump CABG では有意差が認められなかったものの OPCAB では $p < 0.05$ にて有意差が認められた (Table 3).

2. 術式による要因

両術式とも手術時間において有意な差が認められた. On-pump CABG では CEZ 単独群での平均手術時間が 4.5 時間であるのに対し, CEZ 変更群のそれは 5.2 時間という結果が示された. また, 同様に OPCAB で CEZ 単独群での平均手術時間が 4.9 時間であるのに対し, CEZ 変更群のそれは 5.6 時間という結果が得られた.

On-pump CABG と OPCAB の相違である人工心肺使用の有無については大動脈遮断時間では有意な差は見られず, CPB については有意な差が見られた. また, 両術式で内胸動脈の使用の相違, ドレーン挿入時間, 待機手術・緊急手術の相違では OPCAB でのドレーン挿入時間で有意な差が見られた.

また, WBC(POD 3)と同様に手術時間の基準値を 5 時間とし, CEZ 変更群と CEZ 単独群の両群について基準値を超えた症例の割合を求めた結果, 次の結果が得られた (Table 2). CEZ 変更群については On-pump CABG で 42.9%, OPCAB で 72.0% という結果が, また CEZ 単独群については On-pump CABG で 29.3%, OPCAB で 43.3% という結果となった. したがって, 基準値を超え

Table 1. 各手術における各検討項目に対する解析結果

		On-pump CABG		OPCAB	
		CEZ 単独群	CEZ 変更群	CEZ 単独群	CEZ 変更群
患者側の要因	症例数 (例)	133	35	323	75
	年齢 (歳)	65.6±8.3	67.7±7.5	67.5±9.1	69.0±8.5
	性別***	男性 94 女性 39	男性 20 女性 15	男性 215 女性 108	男性 49 女性 26
	WBC(POD 3) (×10 ² /μL)	105.8±23.7	135.7±47.9**	89.1±24.7	103.2±36.5**
	DMの有無***	(+) 24 (-) 109	(+) 12 * (-) 23	(+) 87 (-) 236	(+) 33 ** (-) 42
	術前 T-CHOL (mg/dL)	197.2±32.8	195.6±26.2	191.6±32.7	192.8±33.3
	術前 UA (mg/dL)	5.7±1.4	5.8±2.0	5.8±1.6	5.6±1.9
	術前 ALB (g/dL)	4.4±0.4	4.3±0.3**	4.3±0.4	4.2±0.4
	術前 HB (g/dL)	13.1±1.6	12.6±1.5	13.0±1.7	12.9±1.8
	輸血施行の有無***	(+) 42 (-) 91	(+) 24 ** (-) 11	(+) 90 (-) 233	(+) 36 ** (-) 39
	術前 NYHA***	(I or II) 99 (III or IV) 34	(I or II) 17 ** (III or IV) 18	(I or II) 270 (III or IV) 53	(I or II) 58 (III or IV) 17
	術前 EF (%)	56.8±17.1	58.2±12.9	57.8±14.2	58.6±13.1
	術前 C-Cr (mL/min)	87.6±27.2	84.7±33.7	79.4±27.5	72.9±33.2
手術による要因	手術時間 (hr)	4.5±1.0	5.2±1.3**	4.9±1.3	5.6±1.3**
	大動脈遮断時間 (min)	69.2±19.0	74.3±17.4	—	—
	CPB (min)	85.1±22.0	95.5±21.8*	—	—
	内胸動脈使用の相違***	(両側) 41 (片側 or 未使用) 92	(両側) 11 (片側 or 未使用) 24	(両側) 257 (片側 or 未使用) 66	(両側) 60 (片側 or 未使用) 15
	ドレーン挿入時間 (hr)	46.6±21.4	55.6±29.2	46.7±19.4	59.8±30.8**
	待機手術・緊急手術の相違***	(待機) 109 (緊急) 24	(待機) 24 (緊急) 11	(待機) 284 (緊急) 39	(待機) 60 (緊急) 15

* : p < 0.05 (CEZ 単独群 vs. CEZ 変更群)

** : p < 0.01 (CEZ 単独群 vs. CEZ 変更群)

*** : 各群で該当する症例数を示す

た症例の割合を CEZ 変更群と CEZ 単独群の間で比較すると、On-pump CABG で1.5倍(=42.9%/29.3%)、OPCAB で1.7倍(=72.0%/43.3%)という結果となった。

なお、WBC(POD 3)と手術時間についてオッズ比とその95%信頼区間を求めたところ、Table 4 のような結果が得られた。On-pump CABG での手術時間以外の項目については統計学的な有意差が認められた。

3. CEZ 変更群での感染治療抗生剤について

CEZ 変更群での術後感染治療抗生剤について調査した結果、Table 5 のとおりであった。On-pump CABG,

OPCAB 症例ともにカルバペネム系抗生剤を使用した症例が多く、カルバペネム系抗生剤単独または他の抗生剤との併用を合わせると On-pump CABG では全症例で OPCAB では85.3%(=64症例/75症例)となっていた。さらに、それらの抗生剤を変更する症例も On-pump CABG, OPCAB とともに7例ずつ存在した。

考 察

1. 患者側の要因

CEZ を変更する症例が WBC(POD 3)の値と何らかの関係性があることが示唆された。消化器外科領域での術

Table 2. CEZ 単独群・CEZ 変更群での下記基準値を超えた症例数の割合
 WBC(POD 3) : $120 \times 10^2 / \mu\text{L}$ (On-pump CABG), $100 \times 10^2 / \mu\text{L}$ (OPCAB)
 手術時間 : 5 時間

		On-pump CABG	OPCAB
WBC (POD 3)	CEZ 単独群(%)	26.3 (35/133) *	27.6 (89/323) *
	CEZ 変更群(%)	60.0 (21/35) *	45.3 (34/75) *
	CEZ 変更群 / CEZ 単独群	2.3 倍 60.0%/26.3%	1.6 倍 45.3%/27.6%
手術時間	CEZ 単独群(%)	29.3 (39/133) *	43.3 (140/323) *
	CEZ 変更群(%)	42.9 (15/35) *	72.0 (54/75) *
	CEZ 変更群 / CEZ 単独群	1.5 倍 42.9%/29.3%	1.7 倍 72.0%/43.3%

* : 括弧内は該当症例数/対象症例数

Table 3. CEZ 単独群・CEZ 変更群間の腎機能障害別による
 検討結果

術前 C-Cr (mL/min)		30 未満	30~69	70 以上	χ^2 検定
On-pump CABG	CEZ 単独群(症例)	1	34	98	NS
	CEZ 変更群(症例)	0	14	21	
OPCAB	CEZ 単独群(症例)	15	101	207	p<0.05
	CEZ 変更群(症例)	10	20	45	

NS=Not significant

Table 4. WBC(POD 3)および手術時間の基準値と CEZ 変更の有
 無についての検討結果
 比較 : A vs B
 アウトカム : CEZ の変更

		A (n/N)	B (n/N)	Odds ratio	95% CI
On-pump CABG	WBC (POD 3)	$121 \times 10^2 / \mu\text{L}$ 以上 21/56	$120 \times 10^2 / \mu\text{L}$ 以下 14/112	4.20	1.93 to 9.15
	手術時間	5.1 時間以上 15/54	5.0 時間以下 20/114	1.81	0.84 to 3.89
OPCAB	WBC (POD 3)	$101 \times 10^2 / \mu\text{L}$ 以上 34/123	$100 \times 10^2 / \mu\text{L}$ 以下 41/275	2.18	1.30 to 3.65
	手術時間	5.1 時間以上 54/194	5.0 時間以下 21/204	3.36	1.93 to 5.83

CI : Confidence interval

後感染予防抗生剤の中止または変更の目安の一つとしては WBC(POD 3)の値が $120 \times 10^2 / \mu\text{L}$ であるとの報告⁶⁾はあるが、心臓血管外科領域では同様な報告は見られず、この領域についても WBC(POD 3)の値の重要性が示唆された。そして、WBC(POD 3)の数値として On-pump CABG では $120 \times 10^2 / \mu\text{L}$ 、OPCAB では $100 \times 10^2 / \mu\text{L}$ が 1 つのラインと考えられる。

一般的には抗生剤を投与することにより $1/10^{6-7}$ の確

率で耐性菌が出現し、術後感染症が発症した際の原因菌の 70% 程度が術前より投与した感染予防抗生剤に耐性のある菌であり⁷⁾、また使用されるべき次の感染治療薬は感染予防薬に対する耐性菌を目標に選択する必要がある⁸⁾とされている。したがって現在行われている術後 5~7 日での CEZ の変更についてはより早い段階、つまり術後 3 日目の WBC の値にて他の抗生剤への変更の必要性の有無について検討してもよいのではないかと考

Table 5. CEZ 変更群での感染治療抗生剤の内訳

	CEZ から変更 された抗生剤	症例数	CEZ から他の 抗生剤への変 更日*	変更抗生剤が投与 終了となった日*
On-pump CABG	IPM/CS	24	7.0	12.0
	PAPM/BP	10	7.5	14.5
	CTM+ IPM/CS	1	6	(14.0/14.0) **
OPCAB	IPM/CS	30	7.8	14.1
	PAPM/BP	22	7.6	13.7
	CTM	5	9.0	16.0
	SBT/CPZ	3	6.0	9.3
	PIPC	2	7.0	13.0
	CEZ+ IPM/CS	6	7.3	(15.0/17.5) **
	CEZ+ PAPM/BP	1	7.0	(12.0/12.0) **
	CTM+ TOB	1	11	(16.0/16.0) **
	CTM+ IPM/CS	2	6.0	(13.5/18.5) **
	IPM/CS+ VCM	3	6.0	(12.6/12.6) **

*: 平均術後経過日数を示す

**: 括弧内は左記変更抗生剤のそれぞれの平均日を示す

える。

次に、虚血性心疾患と関連が高いと考えられている因子については DM の有無で両術式とも有意差が認められた。今回、DM の有無については内服またはインスリン投与の有無による比較検討であったが、より詳細な検討のためには術前の HbA1c について検討を行っていく必要があるように思われる。術前腎機能については Table 1 で有意差がみられなかったものの、Table 3 で OPCAB について有意差が認められたため、術前腎機能の値についても注意が必要と考える。

さらに、輸血の施行の有無については両術式で有意な差が認められた。出血量が多い症例は術中の抗生剤の血中濃度が低下する可能性があり⁹⁾、術後感染症のリスクも高くなるように思われる。今回のカルテ調査では輸血施行の有無に注目し、術中の出血量は調査していないため輸血施行＝出血量大とは必ずしもいえないが、術中の出血量が多い場合、またそれに伴う輸血がなされた場合は CEZ の追加投与の必要性もでてくる。

2. 術式による要因

手術時間については 5 時間を境に CEZ を変更する確率が高くなっている。Table 4 で On-pump CABG での手術時間については 95% 信頼区間の値により有意な差が得

られなかったが、OPCAB で有意な差が認められたことや Table 1 の結果を考え合わせると、5 時間を超える手術の場合、CEZ の追加投与の必要性があるように思われる。皮膚切開が加えられた時点では、有効血中濃度または組織内濃度が保たれていたとしても手術時間が延長した場合、手術終了時点まで有効血中濃度を保つためには CEZ の追加投与が必要となる。その延長時間としては初回投与からその抗生剤の通常投与間隔の 1/2 を超えた場合と報告されており¹⁰⁾、CEZ の投与間隔である 8～12 時間の 1/2 つまり 4～6 時間を超えた手術では CEZ の追加投与が必要となり、今回の検討結果と合併する。

3. CEZ の適正使用に向けて

以上、抗生剤の使用状況に関する現状分析を 2 つの要因つまり、患者側の要因および手術による要因に注目して検討を行った。患者側の危険因子としては DM の有無および術後 3 日目の白血球数が、手術による危険因子としては手術時間が術後感染症に大きく影響しているように思われる。術後検査値の早期のチェックと同時に、術前からの危険因子のチェックをすることで術後感染症の早期発見ができ、術後合併症のリスクを減少させることができると考える。

今回検討した症例で CEZ のみで感染予防が行えた症例についても、その投与期間は術後 8 日前後となっている。また、現在 CEZ から変更されている感染治療抗生剤がカルバペネム系抗生剤であり、耐性緑膿菌の問題もあるため、今後は長期にわたる CEZ の投与についての問題および感染治療抗生剤についてカルバペネム系抗生剤以外の抗生剤の有効性についての検討を進めていくべきであると思われる。

また、現在この検討結果を踏まえ、心臓血管外科でのクリニカルパスにおける抗生剤の投与方法などを医師と協議している。と同時に実際、CEZ の投与期間を短縮している症例もあり、これらの症例に対する安全性や有効性についても検討を行っている。今後、術後感染症が発症した症例や前縦隔肺炎に進行した症例における抗生剤の使用法や危険因子についても検討の予定である。今後もこうした検討やクリニカルパスへの応用を進めていき、術後感染予防抗生剤 CEZ の適正使用に貢献していきたい。

謝辞 稿を終えるに当たり、心臓血管外科部長 岡林均先生をはじめ、諸先生方の御指導を賜り、深謝いたします。

引用文献

- 1) B.J. Guglielmo, D.C. Hohn, P.J. Koo, T.K. Hunt, R. L. Sweet and J.E. Conte, Jr., Antibiotic prophylaxis in surgical procedures-A critical analysis of the literature, *Arch. Surg.*, **118**, 943-955(1983).
- 2) D.C. Classen, R.S. Evans, S.L. Pestotnik, S.D. Horn,

- R.L. Menlove and J.P. Burke, The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection, *The New Eng. J. Med.*, **326**, 281-286(1992).
- 3) M.H. Rebollo, J.M. Bernal, J. Llorca, J.M. Rabasa and J.M. Revuelta, Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: a multivariate analysis of risk factors, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **112**, 908-913(1996).
- 4) P.J. Murphy, C. Connery, G.L. Hicks, Jr. and N. Blumberg, Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary artery bypass graft operations, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **104**, 1092-1099(1992).
- 5) 木下康民, 山作房之輔, 土田亮, 武田元, 薄田芳丸, Cefazolin の基礎的ならびに臨床的研究, *Chemotherapy*, **18**, 604-611(1970).
- 6) 品川長夫, 術後感染症—予防と治療のためのマニュアル, 消化器外科, **17**, 71-75(1994).
- 7) 横山隆, 檜山英三, “創傷・炎症・疼痛管理のてびき”, 小川道雄編集, 医歯薬出版, 東京, 1996, pp. 22-27.
- 8) 炭山嘉伸, 外科感染症—周術期の抗菌薬の使い方—, 薬局, **52**, 36-41(2001).
- 9) S.M. Swoboda, C. Merz, J. Kostuik, B. Trentler and P.A. Lipsett, Does intraoperative blood loss affect antibiotic serum and tissue concentrations?, *Arch. Surg.*, **131**, 1165-1171(1996).
- 10) オーストラリア治療ガイドライン委員会, “抗生物質治療ガイドライン”, 医薬品・治療研究会編訳, プリメド社, 1999, pp. 140-143.