

A Comparison of Antimicrobial Prophylaxis Agents and Surgical Site Infection among Cases of Impacted Mandibular Third Molar Tooth Extraction in Fukuoka University Hospital Department of Oral and Maxillofacial Surgery: Transition Following the Issuance of Guidelines

Shinsuke NAKAMURA¹⁾, Ryosuke KITA¹⁾, Aya YOSHINO¹⁾,
Shintaro ISHIDA¹⁾, Ryosuke MANO¹⁾, Shiho HASHIGUCHI¹⁾,
Naoko AOYAGI²⁾, Tomoki SHIMAMURA²⁾, Mika SETO¹⁾,
Seiji KONDO¹⁾

¹⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Medicine, Fukuoka University

²⁾ Department of Dentistry and Oral Surgery, Hakujyujii Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract

In 2016, the “Guidelines for optimization Use of Antibacterial Agents to Prevent Postoperative Infection” were published. As oral surgery is a source of endogenous infection, the use of antimicrobial prophylaxis (AMP) needs to be optimized. In this retrospective cohort study, we evaluated the rates of surgical site infection (SSI) among patients given AMP after impacted mandibular third molar teeth extraction in the outpatient setting and during hospitalization at Fukuoka University Hospital from April 2016 to March 2020. Since 2017, we have prescribed AMP following the abovementioned guidelines, then following completely in 2019. Until changing, among outpatients, third-generation cephem was used in about 90% of cases, in 2019 reduced till 1.2%, but change promoted the use of penicillin in about 98% of cases. Among hospitalized patients, cephalosporin was used in about 98% of cases until changing, but change promoted the use of cefmetazole and ampicillin more than 95%. In the present study, the incidence of SSI was 1.2% among outpatients and 3.7% among hospitalized patients, which were similar to the rates in previous reports. In addition, there was no significant difference in the incidence of SSI before or after the change in AMP between outpatients and inpatients. It was significant correctness of optimization use of AMP and to prevent infection, at impacted mandibular third molar teeth extraction.

Key words: extraction, surgical site infection, antimicrobial, antimicrobial prophylaxis, retrospective study

福岡大学病院歯科口腔外科における下顎埋伏智歯抜歯術後 感染予防抗菌薬の使用実態と手術部位感染発生状況 ～ガイドライン発行前後の推移～

中村 真輔¹⁾ 喜多 涼介¹⁾ 吉野 綾¹⁾
石田晋太郎¹⁾ 眞野 亮介¹⁾ 橋口 志保¹⁾
青柳 直子²⁾ 嶋村 知記²⁾ 瀬戸 美夏¹⁾
近藤 誠二¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部医学科歯科口腔外科学講座

²⁾ 白十字病院歯科口腔外科

要旨：2016年に「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」が発行された。内因性感染源である口腔外科手術において術後感染予防抗菌薬（antimicrobial prophylaxis: AMP）の適正使用が求められている。

福岡大学病院歯科口腔外科において2016年4月から2020年3月までの期間に、外来および、入院下で行った下顎埋伏智歯抜歯時AMP投与された患者を対象とし、この期間における手術部位感染（surgical site infection: SSI）の発生動向を後ろ向きに観察・評価した。

当科は2017年からガイドライン準拠を開始し2019年に完全移行した。外来において第3世代経口セフェム系抗菌薬使用が約90%を占めていたが、2019年度には1.2%となり、替わってペニシリン系抗菌薬使用が約98%となった。入院症例においては、約98%がCEZを使用していたが、2019年度には、ABPCとCMZで95%以上を占めた。観察期間中全体でのSSI発生率は外来1.2%、入院3.7%であり既報を逸脱するものではなかった。またAMP変更前後におけるSSI発生率についても外来、入院ともに有意差はなかった。

下顎埋伏智歯抜歯時のAMP適正使用の正当性や感染対策の取り組みとして有意義であった。

キーワード：抜歯、手術部位感染、抗菌薬、術後感染予防抗菌薬、後ろ向きコホート研究

緒 言

菌性感染症は口腔領域に多数存在する複数の常在菌による内因性感染であり、口腔レンサ球菌および嫌気性菌が主体である。このため当該菌種に抗菌活性のある適正な抗菌薬の使用が望まれる。口腔領域の手術時に使用される術後感染予防抗菌薬（antimicrobial prophylaxis: AMP）についても同様の配慮が必要であるが、現在、様々な耐性菌の出現が問題となっている。このような状況の中、2016年に日本化学療法学会と日本感染症学会より「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」¹⁾（以下ガイドライン）が発行された。その中で歯科口腔外科領域で最も頻度の高い小手術である下顎埋伏智歯抜歯術を始め、様々な口腔領域手術の術後感染予防抗菌薬の指標が示された。

当院歯科口腔外科では、外来における下顎埋伏智歯抜歯術のAMPの選択については、多くの他施設同様、第3世代経口セフェム系抗菌薬が中心であったが、ガイドラインではペニシリン系抗菌薬が第一選択として推奨されていた。このため、診療科として全体で抗菌薬適正使用についての教育を行い、ガイドラインを準拠するよう随時変更していった。入院抜歯における経静脈投与するAMPの選択においても現行との差異があったのでガイドラインに沿った変更を行った。このAMP変更されることとなった前後の時期における下顎埋伏智歯抜歯後の手術部位感染（surgical site infection: SSI）の発生動向については非常に興味を持たれるところである。

今回われわれは、外来および入院における下顎埋伏智歯術に際して、ガイドラインに沿ったAMP変更の端境期におけるSSI発生率を後ろ向き観察研究で評価した。

対象と方法

1. 対象

「術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン」は2016年に発行された。当科は次年度の2017年からガイドラインに沿った処方内容変更を開始し、2018年度の移行期を経て、2019年度に完全変更した。処方内容が劇的に変わっていった時期の前後2年、即ち2016年4月から2020年3月までの4年間を対象期間とした。当該対象期間に、福岡大学病院歯科口腔外科（以下、当科）にて外来局所麻酔で行った下顎埋伏智歯抜歯術にAMPが経口投与された患者および、同期間に入院全身麻酔下で行った上記同抜歯術においてAMPが点滴投与された患者を対象とした。

除外基準は、ガイドラインを参考に、①糖尿病の既往があるもの、②悪性腫瘍の既往があるもの、③ステロイド薬、免疫抑制剤、骨吸収抑制剤の服薬歴のあるもの、④術野に対する術前放射線照射のあるもの、⑤術前1か月前より抗菌薬の投与を受けているもの、⑥術後の抗菌薬投与がされていないもの、⑦18歳未満のものとした。また、調査期間中の同一患者については、外来抜歯については原則両側同時に行うことはないため1抜歯、1症例とした。

2. 調査方法

対象となる患者情報は、当院医療情報部協力のもと後ろ向きに電子カルテの調査を行った。調査項目は、年齢、性別、SSIの発生の有無、使用した抗菌薬とした。対象症例数は延べ人数で検索し、使用した抗菌薬は各抗菌薬ごとの件数とその使用比率を%で示した。SSIの定義は、電子カルテに抜歯後感染の診断名が記載された患者、も

しくは術後 30 日以内に、消炎処置、治療的抗菌薬投与を行った患者とした。

3. 統計学的評価

比較する 2 群間において、Microsoft® Excel を使用し χ^2 検定を施行した。2 群間とは 2016 年度と 2017 年度、2016 年度と 2018 年度、2016 年度と 2019 年度の SSI 発生率である。p<0.05 を有意差ありとした。

4. 倫理規定

本研究は福岡大学医に関する倫理委員会にて承認 (H20-10-002) を得た。

結 果

1. 外来対象症例の概要

2016 年 4 月から 2020 年 3 月までの外来対象症例は延べ 1546 例であった (表 1)。男性 600 例 (38.8%)、女性 946 例 (61.2%)、平均年齢は 28.1 (±10.7) 歳であった。2016 年度 (2016 年 4 月 1 日から 2017 年 3 月 31 日まで) の対象症例は 361 例で、男性 145 例 (40.2%)、女性 216 例 (59.8%)、平均年齢は 28.2 歳 (±10.1) であった。2017 年度 (2017 年 4 月 1 日から 2018 年 3 月 31 日まで) の対象症例は 368 例で、男性 129 例 (35.1%)、女性 239 例 (64.9%)、平均年齢は 27.6 歳 (±10.4) であった。2018 年度 (2018 年 4 月 1 日から 2019 年 3 月 31 日まで) の対象症例は 392 例で、男性 153 例 (39.0%)、女性 239 例 (61.0%)、平均年齢は 28.5 歳 (±12.2) であった。2019 年度 (2019 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日まで) の対象症例は 425 例で、男性 173 例 (40.7%)、女性 252 例 (59.3%)、平均年齢は 28.3 歳 (±10.2) であった。

2. 入院対象症例の概要

対象期間における入院症例は延べ 267 例であった (表

2)。男性 106 例 (39.7%)、女性 161 例 (60.3%)、平均年齢は 34.6 (±17.8) 歳であった。2016 年度の対象症例は 60 例で、男性 25 例 (41.7%)、女性 35 例 (58.3%)、平均年齢は 34.2 歳 (±17.2) であった。2017 年度の対象症例は 86 例で、男性 26 例 (30.2%)、女性 60 例 (69.8%)、平均年齢は 34.3 歳 (±18.3) であった。2018 年度の対象症例は 58 例で、男性 22 例 (37.9%)、女性 36 例 (62.1%)、平均年齢は 33.2 歳 (±16.7) であった。2019 年度の対象症例は 63 例で、男性 33 例 (52.4%)、女性 30 例 (47.6%)、平均年齢は 36.7 歳 (±18.9) であった。

3. 外来対象症例の抗菌薬使用状況

使用された抗菌薬の種類は、ペニシリン系抗菌薬のアモキシシリン (AMPC)、セフェム系抗菌薬で第 1 世代のセファクロル (CCL)、第 3 世代のセフカペンピボキシシル (CFPN-PI)、セフジレンピボキシシル (CDTR-PI)、セフジニル (CFDN)、マクロライド系抗菌薬でクラリスロマイシン (CAM)、ニューキノロン系抗菌薬のシタフロキサシン (STFX)、リンコマイシン系抗菌薬のクリンダマイシン (CLDM) の 8 種類であった (図 1A)。2016 年度に使用された抗菌薬は、AMPC が 12 例 (3.3%)、CFPN-PI が 298 例 (82.5%)、CDTR-PI が 34 例 (9.4%)、CFDN が 3 例 (0.8%)、CAM が 13 例 (3.6%)、STFX が 1 例 (0.3%) で CCL と CLDM の使用はなかった。2017 年度に使用された抗菌薬は、AMPC が 226 例 (61.4%)、CFPN-PI が 98 例 (26.6%)、CDTR-PI が 37 例 (10.1%)、CFDN が 2 例 (0.5%)、CAM が 4 例 (1.1%)、CLDM1 例 (0.3%) で、CCL と STFX の使用はなかった。2018 年度に使用された抗菌薬は、AMPC が 352 例 (89.8%)、CCL が 1 例 (0.3%)、CFPN-PI が 13 例 (3.3%)、CDTR-PI が 13 例 (3.3%)、CAM が 11 例 (2.8%)、CLDM2 例 (0.5%) で、CFDN と STFX の使用はなかった。2019 年度に使用された抗菌薬は、AMPC が 416 例 (97.9%)、CFPN-PI が 5 例 (1.2%)、CAM が 3 例 (0.7%)、CLDM1 例 (0.2%)

表 1 対象症例の患者背景 (外来)

	全体	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度
総数 (例)	1546	361	368	392	425
男性 (%)	600 (38.8)	145 (40.2)	129 (35.1)	153 (39.0)	173 (40.7)
女性 (%)	946 (61.2)	216 (59.8)	239 (64.9)	239 (61.0)	252 (59.3)
平均年齢 (歳)	28.1 (±10.7)	28.2 (±10.1)	27.6 (±10.4)	28.5 (±12.2)	28.3 (±10.2)

表 2 対象症例の患者背景 (入院)

	全体	2016 年度	2017 年度	2018 年度	2019 年度
総数 (例)	267	60	86	58	63
男性 (%)	106 (39.7)	25 (41.7)	26 (30.2)	22 (37.9)	33 (52.4)
女性 (%)	161 (60.3)	35 (58.3)	60 (69.8)	36 (62.1)	30 (47.6)
平均年齢 (歳)	34.6 (±17.8)	34.2 (±17.2)	34.3 (±18.3)	33.2 (±16.7)	36.7 (±18.9)

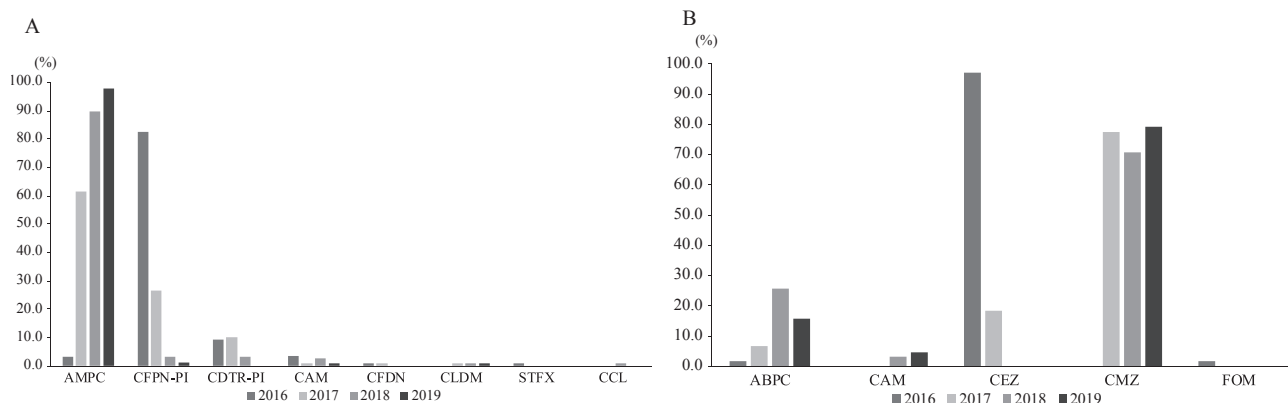


図1 A：年別経口抗菌薬使用件数・種類（外来）
 APMC: amoxicillin, CCL: cefaclor, CFPN-PI: cefcapene-pivoxil, CDTR-PI: cefditoren-pivoxil CFDN: cefdinir, CAM: clarithromycin, STFX: sitafloxacin, CLDM: Clindamycin.
 B：年別点滴抗菌薬使用件数・種類（入院）
 ABPC: ampicillin, CEZ: cefazolin CMZ: cefmetazole, CAM: clarithromycin, FOM: fosfomicin.

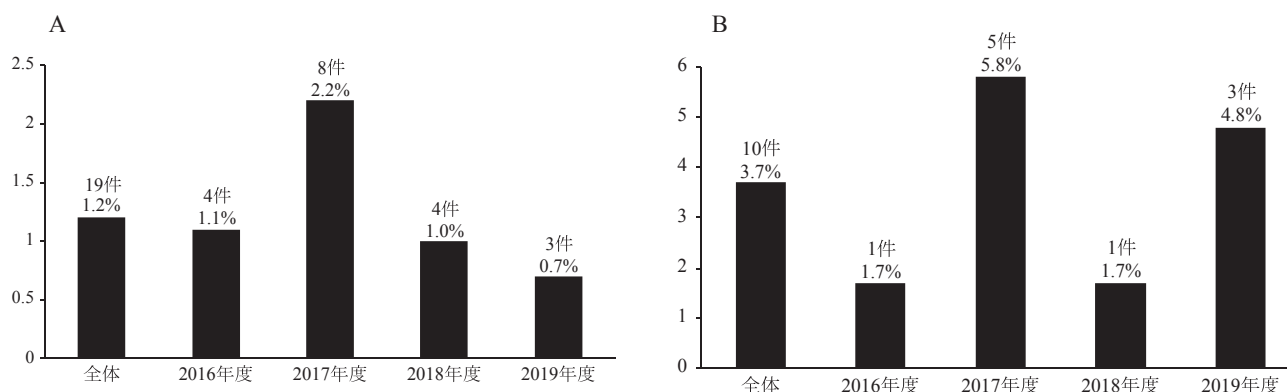


図2 A：各年のSSI発生状況（外来） B：各年のSSI発生状況（入院）

で、CCL, CDTR-PI, CFDN と STFX の使用はなかった。

4. 入院対象症例の抗菌薬使用状況

使用された抗菌薬は、ペニシリン系抗菌薬のアンピシリン（ABPC）、セフェム系抗菌薬で第1世代のセファゾリン（CEZ）と第2世代のセフメタゾール（CMZ）、マクロライド系抗菌薬のクラリスロマイシン（CAM）、ホスホマイシン系抗菌薬のホスホマイシン（FOM）の5種類が使用されていた（図1B）。2016年度に使用された抗菌薬は、ABPCが1例（1.7%）、CEZが58例（96.7%）、FOMが1例（1.7%）でCMZとCAMの使用はなかった。2017年度に使用された抗菌薬は、ABPCが6例（1.7%）、CEZが16例（18.6%）、CMZが64例（74.4%）、CAMとFOMの使用はなかった。2018年度に使用された抗菌薬は、ABPCが15例（25.9%）、CMZが41例（70.7%）、CAMが2例（3.4%）、CEZとFOMの使用はなかった。2019年度に使用された抗菌薬は、ABPCが10例（15.9%）、CMZが50例（79.4%）、CAMが3例（4.8%）、前年と

同様にCEZとFOMの使用はなかった。

5. 外来におけるSSIの発生率

外来における対象期間に発生したSSIは全体で19例（1.2%）、2016年度は4例（1.1%）、2017年度は8例（2.2%）、2018年度は4例（1.0%）、2019年度は3例（0.7%）であった。ガイドライン変更前の旧来の処方状況であった2016年度と、変更を開始・移行した2017、2018年度、そして処方内容が完全にガイドラインに沿った内容に変更された2019年度のSSI発生率をそれぞれ比較したが有意差はみられなかった（図2A）。

また、対象期間のペニシリン系抗菌薬使用症例のSSI発生率は1.4%、セフェム系抗菌薬使用症例は1.0%で、有意差は認められなかった。

6. 入院におけるSSIの発生率

入院における対象期間に発生したSSIは全体として10例（3.7%）で、2016年度は1例（1.7%）、2017年度

は5例(5.8%)、2018年度は1例(1.7%)、2019年度は3例(0.7%)であった。上記5.と同様の比較を行い、2016年度に対してSSI発生率に有意差はみられなかった(図2B)。

また、対象期間のペニシリン系抗菌薬使用症例のSSI発生率は3.1%、セフェム系抗菌薬使用症例は6.0%で、有意差は認められなかった。

考 察

世界的に抗菌薬の使用量増加と薬剤耐性(antimicrobial resistance: AMR)の問題が深刻となってきた中、2015年にWHOより薬剤耐性対策グローバル・アクションプランが策定された³⁾。本邦においても2016年厚生労働省より薬剤耐性(AMR)対策アクションプランが策定され、2016年から2020年までの抗菌薬適正使用の成果指標が発表された⁴⁾。さらに適正使用の普及のために、厚生労働省は「抗微生物薬適正使用の手引き」を策定し、院内研修にこの手引き内容を含めることを抗菌薬適正支援加算の要件としている。全体としての抗菌薬使用量33%減量もさることながら、第3世代経口セフェム系抗菌薬の人口千人あたりの1日使用量を2013年水準から50%減量が目標として掲げられた。第3世代経口セフェム系抗菌薬は、14-65%程度と低いバイオアベイラビリティ⁵⁾にも関わらず、各領域で使用量が多く、またグラム陰性菌を含めた広域スペクトラムであるため、耐性菌の出現が危惧されている。

歯科領域においては、2013年10月に私立歯科大学附属病院18病院で投与されていた抗菌薬の約70%がCFPN-PIであった⁶⁾。当科外来においてもガイドライン遵守前の2016年に使用した下顎埋伏抜歯後のAMPの約90%がセフェム系抗菌薬であり、そのほとんどがCFPN-PIであった(図1A)。今回の取り組みによって、2017年度以降はその使用は年々減少し2019年度には1.2%まで減少した。本研究で示した指標は抗菌薬使用比率の減少であり、アクションプランで目標とされた指標、すなわち人口千人あたりの1日使用量の減量ではないが、第3世代経口セフェム系抗菌薬の使用量は明らかに激減した結果となった。反比例するようにガイドラインに則りAMPCが選択され、その使用比率は、年々増加し2019年度には約98%を占めた。このように観察対象期間はAMPの劇的な変更があった変曲点とも言える時期であるが、外来における下顎埋伏智歯抜歯に関する各年度のSSI発生率の推移には有意な変化はなかった。また、入院症例におけるAMPについては、2016年度はCEZが約98%の使用比率を占めたが、2019年度には、ABPCとCMZが中心となり、その比率は95%以上となった。入院症例におけるAMP変更前後の各年度のSSI発

生率の推移にも有意な変化はなかった。当科の従前のAMP選択は、ガイドラインと乖離があり、今回、劇的なAMP変更が行われたが、歯科口腔外科手術で最も頻度の高い下顎埋伏智歯抜歯術においてSSI発生率の変化を招いていないことを確認できたことは臨床上、抗菌薬適正使用の正当性や感染対策の一環としても非常に有意義であった。

一方で、過去の本邦におけるAMP投与下における下顎埋伏智歯抜歯術後のSSI発生率は、渉猟する限りでは0.87-9.5%であった⁷⁻¹¹⁾。当科のSSI発生率は外来、入院どちらも、さらに単年度および対象期間全体としても既報の発生率の範囲内であった。このことは下顎埋伏智歯抜歯において、適正なAMP変更はおろか、抗菌薬使用自体がSSI発生率に関しては意味がない可能性がある。事実、抜歯に関しては、SSIリスクがなければ特に予防抗菌薬投与の使用は推奨しないとされ¹⁾、普通抜歯に至っては、抗菌薬の使用有無によるSSIの発生率に有意差はないとの報告もある²⁾。埋伏智歯抜歯における抗菌薬の有無によるSSI発生率に関しては、ランダム化臨床試験(RCT)による検討が必要と思われる。

現状でも一部の施設が漫然と外来における歯科口腔外科小手術で第3世代経口セフェム系抗菌薬の処方を行っている理由は、処方医の教育による意識変革がなされないことが大きな要因であると思われる。実際、今回の取り組みで、適正なAMP変更に時間を要した原因は、適正な院内研修・教育の不備による各処方医の現状維持バイアスなどであったと思われる。ガイドラインは抗菌薬の種類、投与量、投与期間について多くエビデンスに基づいた集大成である。臨床医として、抗菌薬適正使用にあたってはガイドラインを熟知し、遵守することが、術後合併症を最小限にし、患者利益に通ずるとされる。

結 語

今回、福岡大学病院歯科口腔外科における外来および入院における下顎埋伏智歯術に際して、ガイドラインに沿ったAMP変更の端境期におけるSSI発生率を後ろ向き観察研究で評価した。ガイドラインを遵守することでSSIの経年の発生率に有意差は認められなかった。

引 用 文 献

- 1) 術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン作成委員会：術後感染予防抗菌薬適正使用のための実践ガイドライン。日本化学療法学会。27-28, 2016. http://www.chemotherapy.or.jp/guideline/jyutsugo_shiyou_jissen.pdf. Accessed July 17, 2021.
- 2) Lodi G, Figini L, Sardella A, Carrassi A, Del Fabbro

- M, Furness S. Antibiotics to prevent complications following tooth extractions. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD003811, 2012.
- 3) WHO: Global action plan on antimicrobial resistance, 2015. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/864486/retrieve>. Accessed July 17, 2021.
- 4) 厚生労働省：薬剤耐性 (AMR) 対策アクションプラン (2016-2020). <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120777.pdf>. Accessed July 17, 2021.
- 5) M. Lindsay Grayson, Sara E. Cosgrove, Suzanne Crowe, William Hope, James S. McCarthy, John Mills, Johan W. Mouton, David L. Paterson; Kucers' the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition - Three Volume Set. Taylor and Francis Group, UK, pp347-662, 2017.
- 6) 長嶋友美, 東海林徹, 中村郁子, 遠藤 泰, 米沢裕司, 竹野敏彦, 小松崎康文, 山崎 浩, 鬼頭健二, 田中秀弥, 山根理恵子, 村井久美, 池田 幸, 斎藤義夫, 遠山邦子, 花岡平司, 鶴飼孝子, 外尾典子, 上中清隆: 歯科における抗菌薬の使用傾向—私立歯科大学付属 18 病院における使用実態調査—. 歯薬療法 35: 16-26, 2016.
- 7) 村上 馨, 山村浩史, 峯村 周, 砂川雄貴, 高山智宏, 木村 康, 吉川秀明, 横江秀隆: 下顎埋伏智歯抜歯術における術後感染予防抗菌薬に関する後方視的検討. 日化療会誌 67: 385-391, 2019.
- 8) 吉位 尚, 濱本嘉彦, 村岡重忠, 糺谷 淳, 古土井春吾, 古森孝英: 口腔頸部における重症蜂窩織炎と抜歯後感染の関連性. 歯薬療法 18: 144-149, 1999.
- 9) 森山雅文, 竹之下康治, 大山順子, 松木良介, 林田淳之將, 中村誠司: 下顎智歯抜歯後に発症した二次感染についての検討. 口科誌 57: 239-244, 2008.
- 10) 山神 彰, 山田武宏, 北川善政, 大廣洋一, 佐藤 淳, 石黒信久, 今井俊吾, 小林正紀, 井関 健: 下顎埋伏智歯抜歯におけるセフカペンピボキシルとアモキシシリンの手術部位感染予防効果の比較. 医療薬学 45: 254-261, 2019.
- 11) 湯浅秀道, 河合俊彦, 尾澤陽子, 澤 知里, 河合幹: 下顎埋伏智歯抜歯の臨床的検討第 1 報: 当科における抜歯後合併症について. 日口外誌 38: 129-132, 1992.

(令和 4. 1. 26 受付, 令和 4. 3. 17 受理)

「本論文内容に関する開示すべき著者の利益相反状態: なし」