

口腔外科における予防的抗生物質投与

大部, 一成
九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野

大石, 正道
九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野

<https://doi.org/10.15017/7218229>

出版情報：福岡醫學雑誌. 92 (4), pp.73-79, 2001-04-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



総 説

口腔外科における予防的抗生物質投与

九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野
大 部 一 成・大 石 正 道

Antimicrobial Prophylaxis in Oral and Maxillofacial Surgery

Kazunari OOBU and Masamichi OHISHI

Section of Oral and Maxillofacial Oncology, Division of Maxillofacial
Diagnostic and Surgical Sciences, Faculty of Dental Science, Kyushu University

〔要旨〕 術後感染症を防止する目的で行われる抗生物質の予防投与について当教室で調査したのを機に最近の知見などを文献的に考察し、投与方法について再検討を行った。

これにより抗生物質の初回投与は執刀1時間前～執刀直前が有効であること、また使用する抗生物質は多くの場合、いわゆる第1世代セフェム系抗生物質で十分であると考えられた。

はじめに

ある程度大きな侵襲が加わる手術には抗生物質を術後感染予防に使うことが多い。当科においては長い間、予防的抗生物質の使用については特にガイドラインを設けることなく主治医の知識と判断に任せてきていた。

一昨年あたりから当教室では術後感染症が注目されるようになりあわせて予防的抗生物質の投与について見直す意識が高まってきた。そこで当教室における術後感染症の概要と予防的抗生物質使用の現況を概説し、文献的な考察をふまえて今後の口腔外科病棟における予防的抗生物質投与の指針について考えてみた。

1. 当教室における術後感染症の現況

口腔外科領域における術後感染症についての報告は少ない¹⁾。当教室においては、1998年に術後感染症について検討した際に術創の離開と関連が深いことが指摘され、縫合の方法や持続吸引の留置の仕方やその管理法にも注意が向けられるようになったが、予防的抗生物質の使用についての具体的な指針を示すには至らなかった。外科領域における術後感染症は、手術野感染症、手術野外感染症、全身感染症に分類される³⁾(表1)が、1999年10月、教室の松永は過去5年間のカルテを調べ歯学部附属病院第1口腔外科における手術野感染症の発生状況について学会発表を行った⁵⁾。この発表によると1995年から1999年10月までの手術総数1116例中41例に術後感染症が認められ、術後感染症の発症率は3.7%であった(表2)。年度別では1998年が特に術後感染症が多く、術後感染全体の約半数がこの年に発症しており、発症率で見ても7.5%と最も高かった。疾患別に分けると、悪性腫瘍手術におけ

表1 術後感染症の分類 (文献3)より引用)

- | |
|---|
| 1) 手術野感染症：手術創を含む手術対象臓器・部位に発生する直接的局在性感染症 |
| 2) 手術野外感染症：手術対象臓器・部位以外に発生する間接的局在性感染症 |
| 3) 全身感染症：上記に属さない全身を対象とした敗血症、菌血症などの感染症 |

る術後感染症の発症率は12.3% (34/277例) で、顎変形症手術 (1.9%) や良性腫瘍・嚢胞手術 (1.4%)、外傷手術 (1.2%) 及び口唇口蓋裂手術 (0.3%) と比較して高かった (表3)。手術時間でみると非術後感染症例の平均手術時間が3時間36分であったのに対し術後感染症を認めた41例の手術時間は平均9時間17分であった。

また、術後感染症の発症時期は、手術後2日目から21日目にわたっていた (図1)。最も術後感染症が観察された日は手術後6日目であり、平均は7.6日目であった。いったん術後感染症が起これば、これをコントロールするのに約21日を要しており抗生物質はのべ21日間投与されていた。このことから術後感染症の発症は原疾患の治療の支障となるだけでなく、患者の肉体的、精神的及び経済的な負担になっていることは明らかである。

術後感染症を発症した41例中34例 (82.9%) を占めていた悪性腫瘍手術についてその手術術式を検討してみると、口腔内原発巣切除術に頸部郭清術を併用し、遊離筋皮弁や有茎皮弁などで一次再建を行った症例に術後感染症の発症率が高く (39.1%)、ついで原発巣切除術+頸部郭清術 (15.0%)、頸部郭清術のみ (4.0%)、原発巣切除の

表2 年別術後感染率

1995～1999 九州大学第1口腔外科

年	1995	1996	1997	1998	1999 (1～10月)	計
手術総数 (例)	207	215	230	268	196	1116
術後感染数 (例)	7	4	5	20	5	41
術後感染率 (%)	3.4	1.9	2.2	7.5	2.6	3.7 (平均)

術後感染41例のうちわけ

男性：女性=35：6

平均年齢：52.0歳 (3ヶ月～84歳)

表3 原疾患別手術数と術後感染症の発症率

() 内は術後感染数

年	1995	1996	1997	1998	1999 (1～10月)	平均
口唇口蓋裂	54	55	56	59 (1)	46	0.3
悪性腫瘍	58 (5)	48 (4)	49 (5)	73 (17)	49 (3)	12.3
良性腫瘍・嚢胞	30 (2)	30	34	26	10	1.4
顎変形症	21	26	31	47 (2)	30 (1)	1.9
外傷	13	22	24	17	10 (1)	1.2
その他の	31	34	36	35	43	0.0
術後感染率 (%)	3.4	1.9	2.2	7.5	2.6	3.7

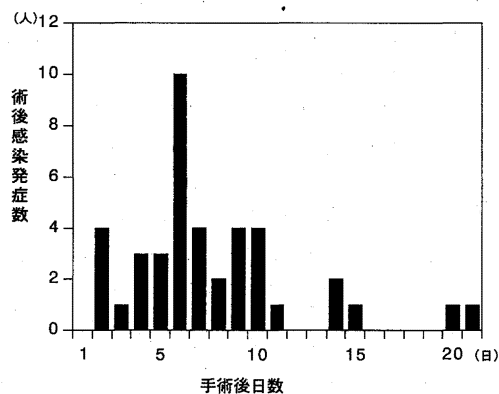


図1 術後感染症の発症時期

み (3.0%) の順であった。外科手術の清潔度による分類 (表 4) でいえば、頸部郭清術のみを行う手術が無菌手術であり消化器外科領域などでの報告と同様に術後感染症の発症率は低かった。一方、原発巣切除を伴う準無菌手術の中でも口腔内と頸部に手術野がまたがるいわゆる en bloc 手術症例において術後感染症の発症率が高く原発巣切除のみではそれほど高くなかった。これは en bloc 手術では解剖学的に複雑な口腔組織から頸部組織まで切除されるために皮弁などで再建されたとしても死腔が生じやすく、したがって術創の離開などで容易に血腫に感染を起こすためではないかと考えられる。

2. 予防的抗生物質投与とは

まず用語の定義をはっきりさせておく。これから述べる予防的抗生物質投与とは、感染の発症していない患者に対して手術部位における術後感染症の発症を予防する目的で抗生物質を投与することである。従って既に発症している感染を治療するために抗生物質を使用することとは内容が異なる。この目的で行う抗生物質投与を治療的抗生物質投与という。

我々の領域の手術では、口腔内を手術野に含む手術において創部が口腔内常在菌にさらされるのはもちろんのこと、口腔内を含まない手術でも術創は表在性の菌や周囲の環境に存在する菌にさらされる。これらの菌が固着し、感染を引き起こすレベルまで増殖する前に宿主の制御機能によって処理できる程度にまで抗生物質によって減少させることが予防的抗生物質投与の目的である。

3. 菌種を考慮した抗生物質選択

予防的抗生物質投与にあたっては、抗菌スペクトルが広くて強力な抗生物質や抗菌スペクトルが偏りすぎている抗生物質を使うのではなく起炎菌を想定して抗生物質を選択しなければならない。起炎菌となる細菌群のうちの一部または一方だけを強く抑える抗生物質の使用は他方の細菌の増殖を許してしまう恐れがあるといわれている²⁾。わが国においてはこのような不十分な考えに基づく抗生物質の使い方が、薬剤耐性や MRSA の出現を生み出したと考えられている。この観点から具体的にいうならば、第 3 世代や第 4 世代のセフェム系抗生物質は予防的抗生物質として使用すべきではない。

手術部位別の予想される起炎菌については、1993 年の Surgical Infection Society のガイドライン⁶⁾ (以下、SIS ガイドライン) (表 5) や 1999 年にでた The Medical Letter⁴⁾ のなかの Antimicrobial Prophylaxis in Surgery (以下、メディカルレター) (表 6) などがある。頭頸部領域については、SIS ガイドラインでは口腔内嫌気性菌、好気性菌、黄色ブドウ球菌及び連鎖球菌などを想定しており、メディカルレターでは嫌気性菌、グラム陰性腸桿菌及び黄色ブドウ球菌などを想定している。当科における起炎菌は松永ら⁵⁾ の術後感染例についての報告ではブドウ球菌、連鎖球菌などのグラム陽性球菌が全体の約 6 割を占めていた。

4. 予防的抗生物質投与の実際

先述した SIS ガイドラインでは、予防投与抗生物質として Cephazolin (CEZ) を 2 g 投与する、となっていたが、メディカルレターでは Clindamycin (600-900 mg) と Gentamycin (1.5 mg/kg) の併用投与を推奨している。

表 4 外科手術の清潔度による分類 <文献 1) より引用>

無菌手術：手術野が無菌状態のもの(口腔内を含まない手術)
準無菌手術：手術野に常在菌が存在するもの(口腔内を含む手術)
汚染手術：手術野が術前から病原菌におかされて感染を起こしているもの

表5 Surgical Infection Society の予防的抗生物質投与のガイドライン 〈文献6)より引用〉

—Recommendations for Prophylactic Antibiotic Agents by Site			
Operations	Bacteria	Intravenous Administration of Antimicrobial	Dose*
Cardiac: all with sternotomy, cardiopulmonary bypass	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , diphtheroids, gram-negative enterics	Cefazolin (vancomycin)	1-2 g (1 g slowly) preinduction, 1-2 g every 8 h for 48 h
Noncardiac vascular: aortic resection and prosthetic bypass	<i>S aureus</i> , <i>S epidermidis</i> , diphtheroids, gram-negative enterics	Cefazolin (vancomycin)	1 g (1 g slowly) preinduction, 2 postoperative doses
Orthopedic: insertion of prosthetic joints, open operations	<i>S aureus</i> , <i>S epidermidis</i>	Cefazolin (vancomycin)	1 g (1 g slowly) preinduction
Neurosurgery	<i>S aureus</i> , <i>S epidermidis</i>	Cefazolin (vancomycin)	1 g (1 g slowly) preinduction
Head and neck: operations involving the mucous membranes and deep tissue (see text)	Oral aerobes and anaerobes, <i>S aureus</i> , streptococci	Cefazolin	2 g preinduction
General thoracic: pulmonary and esophageal	Oral anaerobes, <i>S aureus</i> , streptococci, gram-negative enterics	Cefazolin	1-2 g preinduction
Gastroduodenal: bariatric, ulcer patients treated with H ₂ blockers, bleeding duodenal ulcer, genitourinary or gastric cancer	Oropharyngeal flora and gram-negative enterics, <i>S aureus</i>	Cefazolin	1-2 g preinduction
Biliary: all open and laparoscopic procedures (chronically intubated biliary tract)	Gram-negative enterics, <i>S aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , clostridia (above plus <i>Pseudomonas</i> species)	Cefazolin (culture-based selection)	1-2 g preinduction (preinduction dose and repeat interval based on drug kinetics)
Colorectal: operations that open the colon and/or rectum	Enteric aerobes and anaerobes	Oral neomycin/erythromycin (cefoxitin or cefotetan or cefmetazole)	Operating room day 1: 1 g at 1, 2 and 11 PM (1 g preinduction)
Appendectomy: simple appendicitis (antibiotics are empiric or definitive for complicated appendicitis)	Enteric aerobes and anaerobes	Cefoxitin or cefotetan or cefmetazole	1 g preinduction
Cesarean section	Enteric aerobes and anaerobes, <i>E faecalis</i> , group B streptococci	Cefazolin	1 g after umbilical cord is clamped
Hysterectomy	Enteric aerobes and anaerobes, <i>E faecalis</i> , group B streptococci	Cefazolin	1 g preinduction
Abdominal trauma	Enteric aerobes and anaerobes	Cefoxin	2 g preinduction

*Parenthetical text refers to alternate antibiotic or situation. Current data suggest repeat dosing for operations lasting longer than the serum half-life. Preinduction indicates in operating room before initiating anesthesia.

口腔外科領域における今後の予防的抗生物質投与であるが、まずは第1世代セフェム系抗生物質 (Cephazolin) を薦めたい。投与のタイミングとしては、初回は執刀1時間前～執刀直前に経静脈的に投与する⁷⁾。すなわち具体的には全身麻酔の挿管が終わってから手術野の消毒が始まる頃に麻酔医に依頼して投与するのがよいと考える。これは、予防的抗生物質投与が創部における細菌数のコントロールを目的とすること、また術中の細菌汚染をコントロールするためには創における至適濃度を手術中維持する必要があるためである。したがって手術時間が長くなったり (4時間以上)、出血が多い場合には、血中濃度を維持できなくなることが考えられるので術中に追加して投与することが必要である²⁾³⁾⁴⁾⁷⁾。ちなみに CEZ の血中濃度半減期は 1g の div を行った時で 2.3 時間である。

次に抗生物質の投与日数についてであるが、メディカルレターでは術後の投与は不要と述べている。わが国では欧米のようなガイドラインはまだ確立しておらず日本化学療法学会術後感染予防委員会が予防抗菌薬の指針作りに向けて努力をしている途中⁸⁾であることからこれまでは術後3日間くらいを薦めている報告が多い²⁾⁸⁾が、投与期間は短縮される方向にあるという。

そこで口腔外科領域における投与期間としては、口腔と頸部にまたがるような手術で死腔が生ずるような場合は手術後3日間程度投与してもよいが、それ以外の手術では可及的に短く1日以下として欧米のガイドラインに近づ

表6 メディカルレターにおける予防的抗生物質投与のガイドライン (文献4)より引用

PREVENTION OF WOUND INFECTION AND SEPSIS IN SURGICAL PATIENTS

Nature of operation	Likely pathogens	Recommended drugs	Adult dosage before surgery ¹
Cardiac			
Prosthetic valve, coronary artery bypass, other open-heart surgery, pacemaker or defibrillator implant	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Corynebacterium</i> , enteric gram-negative bacilli	cefazolin or cefuroxime OR vancomycin ³	1-2 grams IV ² 1-2 grams IV ² 1 gram IV
Gastrointestinal			
Esophageal, gastroduodenal	Enteric gram-negative bacilli, gram-positive cocci	High risk ⁴ only: cefazolin ⁵	1-2 grams IV
Biliary tract	Enteric gram-negative bacilli, enterococci, clostridia	High risk ⁵ only: cefazolin ⁵	1-2 grams IV
Colorectal	Enteric gram-negative bacilli, anaerobes, enterococci	Oral: neomycin + erythromycin base ⁷ Parenteral: cefoxitin or cefotetan OR cefazolin + metronidazole	1-2 grams IV 1-2 grams IV 1-2 grams IV 0.5 grams IV
Appendectomy, non-perforated	Enteric gram-negative bacilli, anaerobes, enterococci	cefoxitin or cefotetan	1-2 grams IV 1-2 grams IV
Genitourinary	Enteric gram-negative bacilli, enterococci	High risk ⁸ only: ciprofloxacin	500 mg PO or 400 mg IV
Gynecologic and Obstetric			
Vaginal or abdominal hysterectomy	Enteric gram-negatives, anaerobes, Gp B strep, enterococci	cefazolin or cefotetan or cefoxitin	1-2 grams IV 1-2 grams IV 1 gram IV
Cesarean section	same as for hysterectomy	High risk ² only: cefazolin	1 gram IV after cord clamping
Abortion	same as for hysterectomy	First trimester, high risk ¹⁰ : aqueous penicillin G OR doxycycline Second trimester: cefazolin	2 mill units IV 300 mg PO ¹¹ 1 gram IV
Head and Neck Surgery			
Incisions through oral or pharyngeal mucosa	Anaerobes, enteric gram-negative bacilli, <i>S. aureus</i>	clindamycin + gentamicin	600-900 mg IV 1.5 mg/kg IV
Neurosurgery			
Craniotomy	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	cefazolin OR vancomycin ³	1-2 grams IV 1 gram IV
Ophthalmic	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , streptococci, enteric gram-negative bacilli, <i>Pseudomonas</i>	gentamicin, tobramycin, ciprofloxacin, ofloxacin or neomycin-gramicidin-polymyxin B cefazolin	multiple drops topically over 2 to 24 hours 100 mg subconjunctivally
Orthopedic			
Total joint replacement, internal fixation of fractures	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	cefazolin OR vancomycin ³	1-2 grams IV 1 gram IV
Thoracic (Non-Cardiac)	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , streptococci, enteric gram-negative bacilli	cefazolin or cefuroxime OR vancomycin ³	1-2 grams IV 1-2 grams IV 1 gram IV
Vascular			
Arterial surgery involving a prosthesis, the abdominal aorta, or a groin incision	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , enteric gram-negative bacilli	cefazolin OR vancomycin ³	1-2 grams IV 1 gram IV
Lower extremity amputation for ischemia	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , enteric gram-negative bacilli, clostridia	cefazolin ⁵ OR vancomycin ³	1-2 grams IV 1 gram IV

Nature of operation	Likely pathogens	Recommended drugs	Adult dosage before surgery ¹
CONTAMINATED SURGERY¹²			
Ruptured viscus	Enteric gram-negative bacilli, anaerobes, enterococci	cefoxitin or cefotetan ± gentamicin OR clindamycin + gentamicin	1-2 g IV q6h 1-2 g IV q12h 1.5 mg/kg IV q8h 600 mg IV q6h 1.5 mg/kg IV q8h
Traumatic wound	<i>S. aureus</i> , Gp A strep, clostridia	cefazolin ¹³	1-2 grams IV q8h

1. Parenteral prophylactic antimicrobials can be given as a single intravenous dose just before the operation. For prolonged operations, additional intraoperative doses should be given q4-8h for the duration of the procedure.
2. Some consultants recommend an additional dose when patients are removed from bypass during open-heart surgery.
3. For hospitals in which methicillin-resistant *S. aureus* and *S. epidermidis* are a frequent cause of postoperative wound infection, or for patients allergic to penicillins or cephalosporins. Rapid IV administration may cause hypotension, which could be especially dangerous during induction of anesthesia. Even if the drug is given over 60 minutes, hypotension may occur; treatment with diphenhydramine (*Benadryl*, and others) and further slowing of the infusion rate may be helpful (DG Maki et al, J Thorac Cardiovasc Surg, 104:1423, 1992). For procedures in which enteric gram-negative bacilli are likely pathogens, such as vascular surgery involving a groin incision, cefazolin should be included in the prophylaxis regimen for patients not allergic to cephalosporins.
4. Morbid obesity, esophageal obstruction, decreased gastric acidity or gastrointestinal motility.
5. Some Medical Letter consultants favor cefoxitin for better anaerobic coverage in this setting.
6. Age >70 years, acute cholecystitis, non-functioning gall bladder, obstructive jaundice or common duct stones.
7. After appropriate diet and catharsis, one gram of each at 1 PM, 2 PM and 11 PM the day before an 8 AM operation.
8. Urine culture positive or unavailable, preoperative catheter, transrectal prostatic biopsy.
9. Active labor or premature rupture of membranes.
10. Patients with previous pelvic inflammatory disease, previous gonorrhea or multiple sex partners.
11. Divided into 100 mg one hour before the abortion and 200 mg one half hour after.
12. For contaminated or "dirty" surgery, therapy should usually be continued for about five days. Ruptured viscus in postoperative setting (dehiscence) requires antibacterials to include coverage of nosocomial pathogens.
13. For bite wounds, in which likely pathogens may also include oral anaerobes, *Eikenella corrodens* (human), or *Pasteurella multocida* (dog and cat), some Medical Letter consultants recommend use of amoxicillin/clavulanic acid (*Augmentin*) or ampicillin/sulbactam (*Unasyn*).

けていっても術後感染症が増加することはないと考える。

5. ハイリスク患者に対する予防的抗生物質投与

過大侵襲手術、肝硬変患者、腎機能障害患者、糖尿病患者及び高齢者の場合の調整について追加して説明を行う⁹⁾。原則は一般的な薬剤投与時の注意点と同じである。

過大侵襲手術の場合には、手術時間が長びく場合には前述のごとく術中に追加投与することを考えておくべきである。投与期間は3～4日以内、量的には通常量でよいと考えられる。

肝硬変患者には、マクロライド系、テトラサイクリン系、バンコマイシンなどは肝障害が発生しやすく予防投与薬としてはさけた方がよい。術中の投与は肝硬変における代謝速度により決定されるが、血中濃度半減期は延長することが多いため正常者の1.5～2倍の投与間隔をおく。投与期間は3～4日以内にする。

腎機能低下の場合には、腎機能(Ccr)に応じて半減期が著明に延長するので量と投与間隔を調節する必要がある(表7)。

糖尿病に関しては予防的抗生物質投与は一般患者と同様でよいが、むしろ手術前後の血糖値のコントロールに留意すべきである。

高齢者は代謝・排泄機能が低下していることがあるので、あらかじめ肝機能やCcrの測定を行うなどして抗生物質の量と投与間隔を決めることとなる。

6. まとめ

口腔外科領域の手術における予防的抗生物質投与は、次のような投与を基本としたい。

- 1) 予防的抗生物質投与に用いる薬剤の選択は、第1世代セフェム系抗生物質を基本とし第3世代や第4世代セ

表 7 腎機能低下時の予防的抗生物質投与 〈文献 9)より引用〉

薬剤	非透析患者	透析患者	代表的薬剤の透析患者に対する投与量, 間隔例
マクロライド系 エリスロマイシン クリンダマイシン	常用量可能	投与量の調整不用 (肝排泄型)	クリンダマイシン 600 mg, 12 時間ごと
テトラサイクリン系 ドキシサイクリン ミノサイクリン	常用量可能	投与量の調整不用 (腎外排泄型)	ミノサイクリン 100 mg, 12 時間ごと
βラクタム薬 広域ペニシリン セフェム系 カルバペネム系 腎外排泄型 セフェム系	高度 (Ccr<20 ml/min) 中等度 (Ccr<50 ml/min) の腎障害では使用量を減量 中等度腎障害まで通常投与量	腎から排泄されるものが多く血液透析で除去される 投与量の減量と透析後の補充が必要 (実際には透析後投与を行うことが多い)	アミノベンジルペニシリン 1 g, 24 時間ごと セファゾリン 1g, 12 時間ごと パニペネム/ベタミプロン 0.25 g, 24 時間ごと セフォペラゾン 1 g, 24 時間ごと
バンコマイシン	腎排泄型であり, Ccr に応じた投与量の設定が必要 血中濃度モニターが望ましい (点滴終了時 25~40 μg/ml, トラフ値 10 μg/ml を超えないことが望ましい)	High performance membrane で除去されるが種類によりクリアランスが異なるので血中濃度のモニターを行う	バンコマイシン初回 0.5 g, 以降は血中濃度をモニターしながら補充する

フェム系抗生物質は使用しない。

- 2) 手術執刀前 1 時間～執刀直前に 1～2 g を初回投与し長時間手術では 4～6 時間毎に追加投与する。
- 3) 投与期間は術野に死腔が生ずるような場合は 3 日間程度, それ以外の手術では 1 日以下を目標とする。
- 4) 高齢者あるいは全身的合併症として肝機能障害や腎機能障害を有する患者に対しては, Ccr を測定するなどした上で薬剤の排泄経路や血中濃度半減期などを考慮して薬剤を選択し投与間隔を決定する。

引用文献

- 1) 江端正祐, 鄭 漢忠他: 口腔領域術後感染症の臨床的検討. 日口外誌 41: 884-886, 1995.
- 2) 深柄和彦, 斎藤英昭他: 周術期の予防的抗生物質投与の理論と実際. 外科 60: 863-869, 1998.
- 3) 石引久弥, 小野成夫: 外科術後の感染症対策. 最新医学 47: 229-236, 1992.
- 4) Mark A: Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. The Medical Letter. 41: 75-80, 1999.
- 5) 松永和秀, 大部一成他: 当科病棟における術後感染についての検討 (抄). 口科誌 49: 266-267, 2000.
- 6) Page C, Bohnen J and Fletcher J, et al.: Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds—Guidelines for clinical care—. Arch Surg 128: 79-88, 1993.
- 7) Wong-Beringer A and Corelli RL, et al.: Influence of timing of antibiotic administration on tissue concentrations during surgery. Am J Surg. 169: 379-381, 1995.
- 8) 横山 隆: 外科系における感染症と抗菌剤—MRSA を含めて—. 日本口腔外科学会第 19 回教育研修会. 1999. 1. 23. 東京.
- 9) 横山 隆, 竹末芳生, 檜山英三他: High risk 患者への予防的抗菌薬与法. 外科 60: 870-875, 1998.