

## 原著

# 肺葉切除術・区域切除術に対する周術期予防的 抗菌薬投与方法の検討

## —術前術中投与方法と術後投与方法の比較—

酒井 光昭\*<sup>1</sup>, 伊藤 博道\*<sup>2</sup>, 小貫 琢哉\*<sup>2</sup>, 小澤雄一郎\*<sup>2</sup>, 中村 亮太\*<sup>2</sup>  
白井 亮\*<sup>2</sup>, 山本 達生\*<sup>1</sup>, 石川 成美\*<sup>1</sup>  
鬼塚 正孝\*<sup>1</sup>, 榊原 謙\*<sup>1</sup>

## 要 旨

肺切除術における周術期予防的抗菌薬の代表的投与方法には術前術中投与と術後投与がある。術後感染症に対する有用性の違いをレトロスペクティブに比較した。当科で肺葉あるいは区域切除術を施行した72例をJSS群とし、第2世代セフェム系あるいはペニシリン系抗菌薬を術後3-4日投与した。同術式施行82例をCDC群とし、執刀30分前にセファゾリン1g、手術が3時間を超える毎に1gずつ追加し、術後は投与しなかった。平均投与総量はJSS群9.3g、CDC群2.9gであった。術後感染症発症率はJSS群12.5%、CDC群13.4%で有意差はなかった。SSIは発生せず、多くが肺炎であった。CDC群のみに手術部位以外を原因とするsepsisを2例認めた。感染症例の臨床像と起因菌、非感染症例の末梢血白血球数とCRPの経時変化に差を認めなかった。両群の術後感染症予防効果は同等であるが、慢性疾患を有する高齢者には術後投与の有用性が期待できる。

**索引用語:** 肺切除術, 予防的抗菌薬, 手術部位感染, 術後肺炎  
pulmonary surgery, antibiotic prophylaxis, surgical site infection, postoperative pneumonia

## はじめに

肺切除術における術後感染症の発症率は12-40%と頻度が高く時に重篤化するため<sup>1-3</sup>、呼吸器外科医にとって致命的な合併症である。米国疾病管理予防センター(Centers for disease control and prevention: CDC)の手術部位感染(surgical site infection: SSI)予防ガイドライン(以下CDCガイドライン)<sup>4</sup>によると、気管支切離を伴う肺切除術は準無菌手術に分類され、周術期予防的抗菌薬投与が必要な手術とされている<sup>5</sup>。本邦の呼吸器外科領域における周術期予防的抗菌薬投与ガイドラインは次の2法が代表的である。①セファゾ

リンの術前術中投与を推奨するCDCガイドライン<sup>4</sup>と、②第2世代セフェム系もしくはペニシリン系抗菌薬の術後投与を推奨する日本外科学会誌の呼吸器外科領域の抗菌薬ガイドライン(以下JSSガイドライン)<sup>6</sup>である。現在まで各ガイドラインに準じた方法または類似する方法の有用性が検討されてきたが<sup>7,8</sup>、両者の比較試験は見られなかった。今回我々は上記2法の術後感染症予防に対する有用性をレトロスペクティブに比較した。

## 対象と方法

2001年4月から2003年9月までに当科で肺葉切除術あるいは肺区域切除術を施行した72例をJSS群とし、第2世代セフェム系もしくはペニシリン系抗菌薬を術後3-4日投与した。2003年10月から2005年12月までに同手術を施行した82例をCDC群とし、執刀30分前

\*<sup>1</sup>筑波大学 大学院人間総合科学研究科 臨床医学系外科

\*<sup>2</sup>筑波大学附属病院 呼吸器外科

原稿受付 2006年7月18日

原稿採択 2006年10月3日

**Table 1** Characteristics of all patients.

	CDC (n=82)	JSS (n=72)	p-value
Gender (Male/Female)	54/28	49/23	0.81
Age (yr) (Range)	66±11 (30-85)	64±12 (25-81)	0.55
Body Mass Index	23.4±3.7	22.0±2.7	<0.05
Cigarette smokers (Brinkmann Index, only in smokers)	54 1082±679	54 1076±590	0.33 0.96
Pulmonary functions			
FVC (l)	3.11±0.87	2.95±0.80	0.23
FEV <sub>1.0</sub> (l)	2.24±0.66	2.12±0.67	0.27
FEV <sub>1.0</sub> %	72.8±11.0	72.2±13.4	0.78
Thoracic disease			
Lung cancer	73	68	0.54
Metastatic lung tumor	5	4	
Others	4	0	
Operative procedure			
Lobectomy	66	66	0.09
Segmentectomy	16	6	
Mediastinal lymph nodes dissection	45	49	0.27
Chest wall resection	5	8	
Pulmonary artery plasty	0	2	
Operation time (min)	269±68	312±71	<0.05
Blood loss (ml)	178±186	364±430	<0.05
Preoperative hospital stay (days)	6±5	11±10	<0.05
Comorbidity			
Diabetes mellitus	10	8	0.52
Steroid use	2	4	
Ischemic heart disease	9	7	
Other malignancies	11	7	
Interstitial pneumonia	2	3	

FVC: Forced vital capacity

FEV<sub>1.0</sub>: Forced expiratory volume in 1 second

mean±SD

にセファゾリン 1g 投与し、以後手術が3時間を超える毎に1g ずつ追加し、術後は投与しなかった。今回の検討では、気道の解剖生理学的特徴、手術手技の特徴<sup>9)</sup>、SSI の定義の違い<sup>4)</sup>等を踏まえ、スリーブ葉切除、人工物使用、再手術、術前感染、脳血管障害既往例の合計17例を対象から除外した。

術後感染予防の有用性を比較する項目として、術後感染症の発症率と種類、発症時期、起因菌種、臨床像、予後、周術期の末梢血白血球数 (WBC) および血清 C-reactive protein (CRP) 値をとした。

抗菌薬以外の周術期感染予防対策は、国立大学医学部附属病院感染対策協議会病院感染対策ガイドライン (第2版)<sup>10)</sup> をクリティカルパスとして規定し遵守し

た<sup>11)</sup>。術後感染症が発症した場合は直ちに治療的抗菌薬を含めた治療を開始した。

統計学的処理は、離散データに対して Mann-Whitney 検定を、測定値に対して One-factor ANOVA を用いた。p<0.05を有意差ありとした。

## 結 果

患者背景因子を Table 1 に示す。CDC 群は JSS 群に比べて Body Mass Index が高い、手術時間が短い、出血量が少ない、術前在院期間が短い傾向が認められた。抗菌薬投与の状況を Table 2 に示す。1回の投与量は 1g であるので、投与総量は投与回数と一致する。抗菌薬による有害事象は認めなかった。術後感染症の発

症率はJSS群12.5%, CDC群13.4%で有意差はなかった (Table 3). SSIは発生せず, 多くが術後肺炎であった. CDC群のみに手術部位以外を原因とする sepsis が2例発症した. 感染症例の臨床像の比較では両群間に有意差を認めた因子はなかった (Table 4). 臨床検査レベルで検出された菌種にも偏った傾向を認めなかった (Table 5). 非感染症例のWBCとCRPの経時の変化にも有意差を認めなかった (Fig. 1).

両群の感染症例を合わせた群 (感染症群, n=20) と非感染症群 (n=134) の臨床像を比較してみたところ, 感染症群では高齢, 喫煙指数が高い, 1秒率が低い, 虚血性心疾患症例の合併率が高い, 術前在院期間

が長いといった特徴が認められた (Table 6).

## 考 察

呼吸器外科領域における予防的抗菌薬投与の有用性は, 1970年代のセファゾリンとプラセボの比較試験によって, 創部感染と術後膿胸の発症率低下に寄与することが示された<sup>12)</sup>. しかしその後のランダム化比較試験<sup>13-15)</sup>では, 創部感染の発症率低下は再確認されたものの, 肺炎や膿胸の発症率低下に寄与しないと結論づけられた. 従って現時点での周術期抗菌薬投与の効果は表層/深部切開部位 SSI に対する限定的なものと言える.

今回比較したJSSとCDCの両ガイドラインは目的とする感染症が異なるため, 投与時期や薬剤の種類が異なる. 投与時期の設定は抗菌薬の効果を考察する上で重要な要素であるが, 術前術中投与と術後投与の意義の違いを検討した報告は少ない. 術前術中投与の根拠は創部感染の実験から示されている<sup>16,17)</sup>. これによると抗菌薬は創部が細菌に暴露されてから3~4時間以内にのみに効果を発揮する. また創部は術後約48時間で閉鎖するため, 以降に投与する意義はないとされる. ゆえにCDCガイドラインでは執刀時と術中に有効な血中・組織濃度が保てる方法を推奨している. 一方, 本邦では術後投与の短期化を試みた報告<sup>18,19)</sup>が散見されることから, 術後投与が一般的であると推察さ

**Table 2** Antibiotic prophylaxis.

	CDC (n=82)	JSS (n=72)
Total injection		
Pre-and intraoperative (g)	2.6±1.1	0
postoperative (g)	0	9.6±3.9
Antibiotics		
Cefazolin	82	0
Cefotiam	0	52
Flomoxef	0	10
Cefmetazole	0	2
Ampicillin	0	7
Piperacillin	0	1

mean±SD

**Table 3** Postoperative infection.

	CDC (n=82)	JSS (n=72)	p-value
Number of patients	11 (13.4%)	9 (12.5%)	0.92
Infection site			
Surgical site infection (SSI)			
Superficial incisional SSI*	0	0	
Deep incisional SSI**	0	0	—
Organ/Space SSI	0	0	
Pneumonia	9	9	0.87
Sepsis	2 <sup>††</sup>	0	0.79
Onset day (postoperative day)	3.6±2.0	3.1±1.5	0.52
Prognosis			
Hospital death	0	0	—
Death within 30 days after operation	0	0	

\*Skin/Subcutaneous tissue layer infection

\*\*Fascia/Muscle layer infection

<sup>††</sup>Primary Infections were urinary tract infection and enterocolitis

mean±SD

**Table 4** Characteristics of patients with postoperative infection.

	CDC	JSS	p-value
Gender (Male/Female)	10/1	7/2	0.43
Age (yr)	74±8	71±7	0.41
Body Mass Index	22.3±2.8	22.3±2.6	1.00
Cigarette smokers (Brinkmann Index, only in smokers)	10 1332±880	8 1610±839	0.88 0.51
Pulmonary functions			
FVC (l)	3.05±0.78	2.75±0.52	0.35
FEV <sub>1.0</sub> (l)	2.08±0.71	1.81±0.47	0.34
FEV <sub>1.0</sub> %	67.6±8.9	65.4±11.0	0.63
Thoracic disease			
Lung cancer	11	9	
Metastatic lung tumor	0	0	—
Others	0	0	
Operative procedure			
Lobectomy	9	9	
Segmentectomy	2	0	—
Mediastinal lymph node dissection	5	6	
Chest wall resection	2	1	
Operation time (min)	305±108	324±92	0.69
Blood loss (ml)	243±227	362±275	0.31
Comorbidity			
Diabetes mellitus	2	1	
Steroid use	0	2	
Ischemic Heart disease	3	2	0.54
Other malignancies	2	0	
Interstitial pneumonia	1	1	

mean±SD

**Table 5** Cultured germs.

	CDC	JSS
Surgical site		
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1	0
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1
Nonhemolytic- <i>streptococcus</i>	0	2
Other site (blood, urine, stool)		
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	0
<i>Enterobacter</i> spp.	1	0

れるが、本法が術後肺炎の発症率低下に寄与するのかについては議論の余地がある<sup>1,7)</sup>。JSSガイドラインは単施設調査に基づいており、局所進行肺癌、術前治療施行、術前感染罹患例等の感染ハイリスク症例も対象として網羅していることが特徴である。今回の検討では術後感染症、特に術後肺炎の予防効果は両群で同等

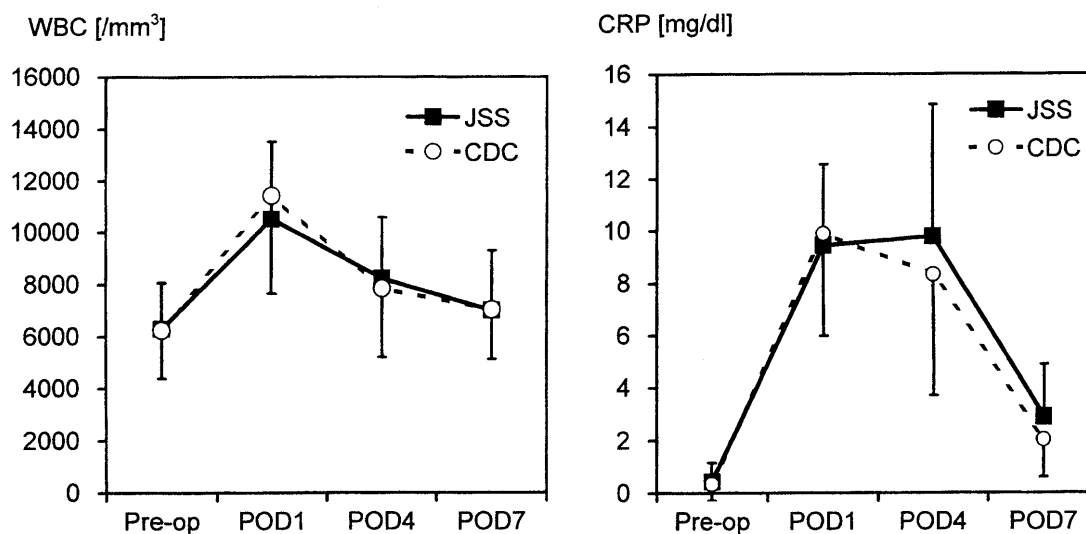
だった。本研究と同様に術後投与の有用性が見出せないという報告もある<sup>7,8)</sup>。予防的抗菌薬の効果を拡大解釈して術後に漫然と使用することは耐性菌の出現や有害事象の発生を惹起する恐れがあることに注意すべきである<sup>20,21)</sup>。

抗菌薬の種類について、CDCガイドラインでは、

**Table 6** Comparison between infected and noninfected patients.

	Infected patients (n=20)	Noninfected patients (n=134)	p-value
Gender (Male/Female)	17/3	85/48	0.06
Age (yr)	72±7	64±12	<0.01
Body Mass Index	22.3±2.6	22.8±3.4	0.57
Cigarette smokers	18 (90%)	90 (67%)	<0.05
Brinkmann Index (only in smokers)	1456±848	1005±575	<0.01
Pulmonary functions			
FVC (l)	2.92±0.68	3.06±0.86	0.48
FEV <sub>1.0</sub> (l)	1.96±0.61	2.22±0.66	0.10
FEV <sub>1.0</sub> %	66.6±9.7	73.4±12.2	<0.01
Operation time (min)	313±99	285±67	0.11
Blood loss (ml)	297±250	259±339	0.64
Preoperative hospitalization (days)	13.7±22.6	7.8±9.6	<0.05
Morbidity rate			
Diabetes mellitus	3 (15%)	15 (11%)	0.62
Steroid use	2 (10%)	4 (3%)	0.13
Ischemic heart disease	5 (20%)	11 (8%)	<0.05
Other malignancies	2 (10%)	16 (12%)	0.80
Interstitial pneumonia	2 (10%)	3 (2%)	0.64

mean±SD

**Fig. 1**

SSIはグラム陽性菌が主起因菌で菌種の長期的経年変化が少なかったことから、セファゾリンを推奨している。JSSガイドラインでは、術後の呼吸機能低下や痰喀出障害という機能損失と、担癌状態、併存呼吸器疾患や重度喫煙者が多いといった患者背景の特殊性を考慮し、起因菌としてグラム陰性桿菌が多かったことから第2世代セフェム系・ペニシリン系を推奨している。

本研究では各群の細菌学的特徴は認められなかったが、検出菌には多剤耐性菌や緑膿菌などが含まれており、予防的抗菌薬投与で制御することは困難であると思われる。

以上から、肺切除術周術期の予防的抗菌薬投与はセファゾリンの術前術中投与で充分であると考えられるが、本研究ではCDC群にのみに非手術部位の感染が

ら sepsis に陥った症例を 2 例認めた。いずれも 80 歳以上の高齢者で重要臓器に慢性疾患を有する症例であった。少数といえども看過すべきではない問題である。CDC ガイドラインは術後に感染予防としての投薬が全く行われなため、併存疾患を有する高齢者への術後感染対策としては不十分である可能性が示唆された。換言すれば術後投与は術後 sepsis を予防する可能性があるといえる。CDC ガイドラインを適用した場合に、術後投与と比較してどのような特徴を有する感染症が出現するのかが不明である、という問題は今後も検討が必要である。他にも、呼吸器外科領域に特化したガイドラインではない、海外データから作成されている、SSI のみに着目している、検証した臨床試験がほとんどない、といった点に注意して使用するべきである。

本研究では限定的な対象を設定したが、肺切除症例には慢性呼吸器疾患合併例のような特徴的な感染ハイリスク群が存在することは事実であり、本研究の対象とは別に考えるべきである。抗菌薬の術後投与が呼吸器疾患合併例の術後肺炎予防効果を有するのか、吸入治療や理学療法といった気道クリアランスを保つ治療を凌駕する効果を有するのか等検討する必要がある。また、セフェム系、マクロライド系<sup>22)</sup>、スルバクタム配合剤<sup>23)</sup> など、どの薬剤が適切なのかについても検討が必要である。

### おわりに

本論文の要旨は第22回日本呼吸器外科学会総会 Young Investigator's Award (2005. 6. 3 京都) および第23回日本呼吸器外科学会総会ワークショップ「肺手術の合併症を如何に防いできたか—最近5年間の合併症率と共に—」(2006. 5. 26 東京) で発表した。

### 文 献

- Bernard A, Pillet M, Goudet P, et al. Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery. A prospective randomized double-blind trial of flash cefuroxime versus forty-eight-hour cefuroxime. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; **107**: 896-900.
- Tarkka M, Pokela R, Lepojarvi M, et al. Infection prophylaxis in pulmonary surgery: a randomized prospective study. *Ann Thorac Surg* 1987; **44**: 508-13.
- Olak J, Jeyasingham K, Forrester-Wood C, et al. Randomized trial of one-dose versus six-dose cefazolin prophylaxis in elective general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1991; **51**: 956-8.
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; **20**: 250-78.
- Conte JE Jr: Antibiotic prophylaxis and abdominal surgery. *Current clinical topics in infectious disease*. Blackwell Scientific, Boston, 1991; 254-305.
- 平野 隆, 河野貴文, 加藤治文. 各科領域の抗菌薬ガイドライン. 呼吸器外科領域の抗菌薬ガイドライン. 日外会誌 2001; **102**: 846-850.
- 船井和仁, 吉田純司, 塩野知志, 他. 呼吸器外科手術における予防的抗菌薬投与の意義. 日呼外会誌 2004; **18**: 700-703.
- 三輪啓介, 高森信三, 林 明宏, 他. 呼吸器外科領域における術後感染予防に対する抗菌薬についての検討—第1世代セフェム系 vs. 第2世代セフェム系—. 日外会誌 2005; **106**: 178.
- 川村雅文, 小林絃一. 周術期における抗菌薬投与の実際—われわれはこう行っている—肺切除術. 外科治療 2000; **82**: 577-581.
- 国立大学医学部附属病院感染対策協議会編: 病院感染対策ガイドライン (第2版). 2003; 69-77.
- 酒井光昭, 石川成美, 佐野悦子, 他. 診断群分類 (DPC) 別包括評価への移行を機会に導入した開胸肺切除術クリティカルパスの効果. 医療マネジメント学会雑誌 2004; **5**: 339-344.
- Kvale PA, Ranga V, Kopacz M, et al. Pulmonary resection. *South Med J* 1977; **70** Suppl 1: 64-8.
- Ilves R, Cooper JD, Todd TR, et al. Prospective, randomized, double-blind study using prophylactic cephalothin for major, elective, general thoracic operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; **81**: 813-7.
- Cameron JL, Imbembo A, Kieffer RF, et al. Prospective clinical trial of antibiotics for pulmonary resections. *Surg Gynecol Obstet* 1981; **152**: 156-8.
- Aznar R, Mateu M, Miro JM, et al. Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery: cefazolin versus placebo. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; **5**: 515-8.
- Alexander JW, McGloin JJ, Altmeier WA. Penicillin prophylaxis in experimental wound infections. *Surg Forum* 1960; **11**: 299-300.
- Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery* 1961; **50**: 161-8.
- 大谷真一, 遠藤俊輔, 佐藤幸夫, 他. 胸部外科の指針 肺切除における予防的抗菌薬投与. 胸部外科 2004; **57**: 1171-1176.
- 小田 誠, 石川紀彦, 菊地 勤, 他. 肺悪性腫瘍周術期の予防的抗菌薬投与方法の検討. 日呼外会誌 1999; **13**: 22-26.
- Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, et al. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation* 2000; **101**: 2916-21.

- 21) Hecker MT, Aron DC, Patel NP, et al. Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the antianaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 972-8.
- 22) Hirata T, Ogawa E, Takenaka K, et al. Suppression of postoperative systemic inflammatory response syndrome with clarithromycin following lung cancer surgery. *Eur Surg Res* 2004; **36**: 13-9.
- 23) Boldt J, Piper S, Uphus D, et al. Preoperative microbiologic screening and antibiotic prophylaxis in pulmonary resection operations. *Ann Thorac Surg* 1999; **68**: 208-11.

### Perioperative antibiotic prophylaxis for pulmonary lobectomy and segmentectomy

*Mitsuaki Sakai*\*<sup>1</sup>, *Hiromichi Ito*\*<sup>2</sup>, *Takuya Onuki*\*<sup>2</sup>, *Yuichiro Ozawa*\*<sup>2</sup>, *Ryota Nakamura*\*<sup>2</sup>  
*Ryo Usui*\*<sup>2</sup>, *Tatsuo Yamamoto*\*<sup>1</sup>, *Shigemi Ishikawa*\*<sup>1</sup>  
*Masataka Onizuka*\*<sup>1</sup>, *Yuzuru Sakakibara*\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba.

\*<sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, Tsukuba University Hospital.

A retrospective study comparing pre-/intra-operative and postoperative antibiotic prophylaxis was performed for patients who had undergone pulmonary lobectomy and segmentectomy. The JSS group (n=72) received 2nd-generation cephem or penicillin at 1g every 12 hours after the operation for 3-4 days. The CDC group (n=82) received cefazolin at 1g at 30 minutes before the operation and 1g every 3 hours during the operation. The total administration dose was 9.3g in the JSS group and 2.9g in the CDC group. The overall rate of infection did not differ between the JSS group (12.5%) and CDC group (13.4%). The most frequent infection was pneumonia. Surgical site infection did not occur. Two sepses were noted only in the CDC group. No significant intergroup difference was found concerning the clinical characteristics, pathogens from the infection site, and the perioperative circulating white blood cell counts and C-reactive protein levels. The prophylactic effect on postoperative infection was equal in both groups. Postoperative antibiotic administration can be recommended for elderly patients with comorbidity to prevent postoperative sepsis.