

# 第1章

## 序論

## 1.本研究の背景

### a.呼吸器外科手術周術期の抗菌薬投与の問題点

優れた抗菌薬の開発は手術適応を compromised host にまで拡大するにあたり、術後感染症の治療に大きな役割をはたしてきたと思われる。しかしながら術後感染症は、今日でもなお頻度の高い合併症であり、重症化した場合は重要臓器の機能障害、臓器不全にまでいたる場合があり、患者の予後を大きく左右する。

一方では、抗菌薬の予防投与が術後感染症防止のための最も効果的な方法と考えられ、多くの細菌を対象にした抗菌薬の選択により術後感染症を減少させることが可能と考えられたために、抗菌薬の投与期間、選択について多用、誤用の傾向があったと考えられる。抗菌薬を投与すれば生体内の常在細菌叢の変動をきたし耐性菌を選択することや、抗菌薬の投与により $1/10^{6-7}$ の確率で耐性菌を生じること<sup>1)</sup>への認識の薄さが methicillin-resistant *S. aureus* (以下MRSA) をはじめとする多剤耐性菌の出現をまねく要因ともなったのである<sup>1)2)</sup>。本邦において周術期における抗菌薬の予防投与期間が一般的に5-7日間と長期であった理由として、投与期間を長くすることで術後感染症予防の効果が高まるとの期待があったことが考えられる<sup>3)</sup>。また手術侵襲に対する正常な生体反応である発熱、白血球增多、CRP上昇を感染症の症状や徴候と見間違えてしまうことも一因であると思われる<sup>3)</sup>。

さらに呼吸器外科周術期においてはその特殊性として、呼吸器感染症の診断の困難さがあげられる。手術にともなう肺容量の変化、胸水の貯留、喀痰増加による無気肺等が胸部X線所見や動脈血液ガス所見に強く影響するため、この所見を術後肺炎発症によるものと診断してしまう可能性がある。このような理由も重なっているためか呼吸器外科開胸術における周術期の予防的抗菌薬投与期間の検討が本邦ではまだ十分に検討されていない。

抗菌薬の選択にあたっては条件として、主たる汚染菌に対して抗菌力を有すること、目

的部位に十分な濃度で移行すること、副作用が少ないと、感染発症時の治療用薬剤が確保できることなどがあげられる<sup>1)2)</sup>。これらを満たす薬剤として現在ではペニシリン系あるいはセフェム系薬剤があげられる。呼吸器外科領域においては開胸術の術後感染症、特にMRSA等の高度多剤耐性菌が起炎菌となる肺炎や膿胸は致命的な合併症となることが少なくない。筑波大学附属病院呼吸器外科グループの症例においても1989年4月から2年間の142例の手術症例の検討で、術後膿胸例は全例とも起炎菌にMRSAを認め、予後は著しく不良であった。そして術直後に投与した抗菌薬はMRSA感染例に第3世代セフェム剤が多い傾向がみられたため、術後感染予防には抗ブドウ球菌作用の強い抗菌薬を投与することが重要であると結論した<sup>10)</sup>。ただし、これはretrospective studyによる結論であり、呼吸器外科開胸術における予防的抗菌薬投与において抗ブドウ球菌作用の強い薬剤を選択して実際にprospectiveにその効果を検討することも必要と思われる。

## b. 呼吸器外科手術侵襲評価の指標の必要性

### i ) 肺癌の外科的治療の動向

呼吸器外科において手術対象の中心となる肺癌の罹患率は、本邦においては今だ増加を続けており、全悪性腫瘍死亡の第1位となっている<sup>19)</sup>。早期診断が困難なこと、診断時に手術不能例が多いこと、肺癌の80–85%をしめる非小細胞癌<sup>20)</sup>に対して標準とされる強力な化学療法剤が無いこと<sup>21)</sup>などが予後不良の原因と思われる。現状では肺癌の根治的な治療法は、外科切術を除いては期待し難いため、手術の適応を拡大することが肺癌の治癒症例を増加させる唯一の手段とも思われる<sup>22)</sup>。肺癌に対する標準的な術式は、肺癌の存在する肺葉切除術あるいは一側肺全摘術に肺門縦郭リンパ節郭清を行うものであり<sup>11)</sup>、標準的な術式によってstage I A&B, stage II A&Bおよびstage III Aの一部の症例に対しては治癒切除が可能である。一方、標準的な術式では切除不能なstage III Aやstage III Bの症例に対して、治癒切除できるように工夫した術式が拡大手術である<sup>22)</sup>。よって拡大手術には肺癌

が浸潤した隣接臓器合併切除と、対側縦隔や鎖骨上窩までリンパ節郭清の範囲を広げた拡大郭清とがある。最近ではstageⅢBには手術適応はないとしてきた米国<sup>23)</sup>においてもstageⅢBに対する手術を見直す気運が出てきており<sup>24)</sup>、今後日本においてもさらに拡大手術の適応となる症例が増加することが予想される。

## ii) 外科手術侵襲の評価法

拡大手術あるいは社会の高齢化にともなう低肺機能患者、免疫低下例などhigh risk患者への手術適応の拡大から手術侵襲がさらに大きくならざるを得ないとき、より重篤な合併症発症の増加も今後懸念される。術後感染症においても、手術的要因や宿主の要因も関与して発症するため、このような拡大手術やhigh risk患者の症例では適切と思われる周術期の抗菌薬投与を行っても、術後肺炎などの感染症を完全に防ぐことは困難と思われる。手術適応の拡大により手術関連死亡を増加させることは避けなければならず、その侵襲の大きさを正しく予測し評価することが今後より重要になると思われる。手術侵襲そのものを客観的に評価し定量化することで、過大侵襲を受けた患者を早期に発見し臓器不全などの合併症の予測や予防、病態に応じた術後管理が可能になると思われる。だが呼吸器外科領域において、手術侵襲の早期評価のための客観的指標として何が適当であるか、またその指標がどの程度有用であるかについてまだ十分な検討はなされていない。

一般に侵襲とは「生体の内部環境を乱す可能性のある外部からの刺激」と定義されている<sup>25)</sup>。外部からの刺激としては、手術、外傷、熱傷、出血、中毒、感染、脱水、疼痛などがあげられる。手術侵襲に対して従来行われてきた評価法をまとめてみると（表1）のようになる<sup>26)</sup>。まず第1には手術そのものから手術侵襲を推測する方法である。手術部位、術式、手術時間、出血量、輸血量などが手術侵襲のパラメーターとして従来用いられてきたが、この場合手術そのものの技術差、麻酔方法の差、患者の個体差などの背景因子の評価の仕方が問題となる。第2は生体反応の程度から手術侵襲を推測しようとするものであ

表1. 手術侵襲の定量化

---

1.手術そのものの定量：手術部位、手術操作、手術時間、輸血量など

(技術的な相違、麻酔の相違などをどうとらえるか)

2.手術侵襲に対する生体反応の定量化

- 1) 代謝：糖代謝、蛋白アミノ酸代謝、脂質代謝、微量元素など
- 2) ホルモン
- 3) 免疫（サイトカインを含む）
- 4) 急性相反応物質

(生体側の条件により反応の異なる可能性がある)

---

(文献27より引用)

る。これには様々な代謝反応やホルモンの変化、サイトカイン反応などがあるが、手術侵襲が大きくなるとそれだけ生体の恒常性を保とうとする反応も大きくなるため、この生体反応そのもので侵襲を評価、定量化することが可能であろうというものである<sup>27)</sup>。

### iii) 手術侵襲にともなうサイトカイン反応

手術侵襲には出血、挫滅、阻血、臓器機能障害などの病態が含まれており、生体側は恒常性を保つために呼吸、循環、神経、代謝、内分泌、免疫などの機能に大きな変化がおこる。これらの手術にともなう生体反応は外傷や熱傷を受けたときと同様の病態と考えられ、現在では全身性炎症反応症候群 systemic inflammatory response syndrome (SIRS)として総称されている<sup>28)</sup>。手術により局所の細胞に破壊や炎症がおこるとその場で Interleukin-1  $\beta$  (以下IL-1  $\beta$ ), Tumor necrosis factor  $\alpha$  (以下TNF  $\alpha$ )が誘導され、それらのサイトカインの自己分泌 (autocrine)・傍分泌 (paracrine)作用により情報が増幅されて周辺の線維芽細胞や血管内皮細胞などに伝達し、生体防御のための炎症性サイトカイン Interleukin-6 (以下IL-6), Interleukin-8 (以下IL-8), Granulocyte colony-stimulating factor (以下G-CSF) などに変換され、これらのサイトカインが血中に放出され全身を循環し内分泌 (endocrine)的に局所の状況を全身の細胞に伝達し炎症反応として生体防御反応を発現させる<sup>30-32)</sup>と考えられるようになっている。一方ではまたこの反応を抑制しようとする抗炎症性サイトカインの産生も確認されており、サイトカインの産生は正および負の調節によって通常は異常な産生が抑制されていると考えられている。しかし、過大な手術侵襲によりこの調節が崩れると内部環境の恒常性が維持できず、術後合併症として acute respiratory distress syndrome (以下ARDS)、disseminated intravascular coagulation (以下DIC)、敗血症、多臓器不全などをきたすと考えられるようになってきている<sup>32)</sup>。このように手術侵襲を敏感に反映する生体防御反応であるサイトカイン産生は、手術侵襲の程度を客観的に評価する指標として有用である可能性も高く、実際消化器

外科領域などで周術期の末梢血中IL-6値の測定等により検討され始めている<sup>29-30) 32-39)</sup>。しかし、呼吸器外科領域では手術侵襲の指標として、サイトカイン産生を測定した報告は少なく<sup>31) 40-42)</sup>その方法や検討はまだ不十分と思われ、有用性については結論は出でていない。

### c.肺癌手術侵襲にともなう生体反応制御について

#### i) 現在までの手術侵襲に対する生体反応制御の試み

手術侵襲後の生体反応として、サイトカイン産生は自己防御応答の最も重要な反応と思われるが、高度な手術侵襲においては過剰な炎症性サイトカイン産生が引き起こされ、これに伴う著しい高サイトカイン血症や抗炎症性サイトカインを含めた調節であるサイトカインネットワークの破綻が、その後の術後臓器障害等の合併症をきたす要因あるいはその準備状態(priming)と密接に関連していることが明らかとなりつつある<sup>65)</sup>。従って、高度手術侵襲例においては、過剰なサイトカインの産生を抑制することによって、術後管理が容易になり術後合併症の発症率をある程度抑制しうることが期待される。最近では消化器外科領域などで過剰なサイトカインに対し、ステロイドやprotease inhibitorなどを投与し、生体反応を制御すること(modulation)によって術後管理を容易にする試みも行なわれはじめている<sup>18) 31) 34-38) 41-42)</sup>。肺癌の手術周術期においても著しい高サイトカイン血症が要因となり重症感染症や術後呼吸不全、多臓器不全等の重篤な合併症をきたしたと思われる場合があり、過剰なサイトカイン産生の抑制の必要性を認めることがある。だが、呼吸器外科領域においてはまだ生体反応制御の試みやその有用性についての評価はほとんど行なわれていないのが現状である。

ステロイドは、抗ショック作用、抗アレルギー作用および抗炎症作用を有し、生体膜を安定化し、補体の活性化を抑制することに加えて、*in vitro*においてTNF $\alpha$ やIL-1 $\beta$ 、lipopolysaccharide(以下LPS)によるIL-6産生抑制などの利点を有する。だが周術期のステロイド投与がこれまであまり試みられなかった理由として、顆粒球の遊走能や殺菌能

および単球からのTNF $\alpha$ やIL-1 $\beta$ の産生を低下させ、蛋白分解酵素の活性を変化させ、補体や膜リセプターの発現を低下させることから、周術期の使用は免疫能を低下させ、創傷治癒を障害し術後の感染を増加させるのではないかという危惧があったことや、呼吸不全や肺血症、重症熱症の急性期においてステロイドの大量投与の有用性が臨床研究で否定されたことが挙げられる<sup>66)</sup>。

ステロイドによる手術侵襲修飾効果に関しては、食道癌や肝臓癌手術の術前ステロイド投与が、末梢血中のIL-6やIL-8を低値で推移させるという報告がみられるが<sup>18) 34-35) 37)</sup>、術後合併症発症率の低下などの臨床的な有用性については評価が定まっていない。篠沢ら、佐山らは食道癌手術例を対象とした検討を行い、methylprednisolone 投与（術前あるいは術中投与125mg/bodyから30mg/kg）例は術後の末梢血中IL-6、IL-8、G-CSF、胸水中のTNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ などの濃度が優位に低値で推移していたことを示し、術後呼吸状態や循環動態などからみた有用性を示唆している<sup>67) 34) 38)</sup>。一方、Tonnesen Eらは肺切除術を対象に methylprednisolone 30mg/kg を麻酔導入直後に投与し、術後末梢血中IL-6に影響は認めず、臨床的にも効果はないと有用性を否定している<sup>38) 68)</sup>。以上のように手術侵襲に対するステロイド投与にはいまだ議論の余地のあるところであるが、現在のところ対象症例、投与時期、投与量の設定に明確な指標はない。特に投与時期に関しては、手術侵襲による炎症性サイトカインの誘導に引き続き、抗炎症性サイトカインの強い誘導がおこる段階では術後免疫抑制状態に移行しており、この段階での炎症性サイトカインの強い抑制はかえって感染症などの病態を悪化させる危険性もあると思われる。

protease inhibitor は多くの施設で頻用されているが、主にその抗凝固作用からDICの治療薬として、あるいは各種蛋白分解酵素阻害剤として急性肺炎などに使用されてきたものである。しかし、最近サイトカイン産生とproteaseに関して多くの報告がなされ、protease inhibitorの新たな可能性が期待されている。GearingらはTNF $\alpha$ の前駆物質をTNF $\alpha$ へと変換するproteaseであるmetalloproteinaseを阻害することによって、TNF $\alpha$

の産生を抑制することが可能であると報告している<sup>69)</sup>。さらにMcGeehanらは metalloproteinase inhibitor によるTNFα産生抑制作用は、TNF遺伝子転写後の段階を阻止すると報告し<sup>70)</sup>、サイトカインの産生過程におけるproteaseの意義を指摘している。また、末梢血中の単球細胞をLPSで刺激した際のTNF産生をulinastatinやgabexate mesilateが抑制するとの報告もみられる<sup>71-72)</sup>。臨症例では青笹らが食道癌手術の手術侵襲を軽減するために、gabexate mesilateを周術期（麻酔導入前から第5病日）に持続投与することで、術後気管内挿管の期間やSIRS合併期間が有意に短くなったとし、また血中IL-6は有意に低値で推移し、CRPも第3病日において有意に低値を示したとしている<sup>36)</sup>。

しかし、protease inhibitor がどのような機序でサイトカイン産生抑制効果を発現しているか、また炎症性サイトカインだけでなく抗炎症性サイトカインに対するprotease inhibitor の影響なども今後検討すべき問題も多いと思われる<sup>73)</sup>。

## ii) 高サイトカイン血症における肺の特殊性

高度手術侵襲により過剰なサイトカインが産生され、この高サイトカイン血症が術後臓器不全などの合併症あるいはprimingと密接に関連しているが、このprimingは次の刺激に対して好中球が容易に反応して臓器を攻撃する状態であり、好中球の血管内皮細胞への付着、重要臓器である肺や肝、腎への集積が起こる。これはサイトカインがこれらの臓器のマクロファージや血管内皮細胞を活性化し、それがさらに好中球を遊走させるサイトカインを産生することによるものである。肺癌手術において手術対象となる肺は、重要臓器のなかでも最もprimingを受けた好中球の集積関与、高サイトカイン血症の関与する場である。その理由として、1.肺が全身の血液を酸素化する臓器であるために血液の機械的なフィルターとして作用し、primingを受けた好中球は細胞の変形能が低下し集簇して、多数が肺の毛細管網に捕捉される<sup>52)</sup>、2.肺胞内マクロファージからサイトカインが発生し、好中球の反応が起きやすい、3.肺の内皮細胞は他臓器の内皮細胞に比べ、好中球を接着し

やすい<sup>74)</sup> ことなどがある。

### iii) マクロライド投与による生体反応制御について

#### ・ 抗菌薬としてのマクロライド

マクロライドは、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌、淋菌、コレラ菌などの一部のグラム陰性菌およびマイコプラズマに対して抗菌活性を示すものである。その作用機序は、マクロライドが細菌のリボソームの50Sサブユニットに選択的に結合し、ペプチド転移反応を阻害することによって蛋白質合成阻害を引き起こすものである。また、マクロライドは一般に真核生物のリボソームには作用しないため、極めて毒性の低い抗生物質として臨床で広く用いられているものである<sup>75)</sup>。

ところで、マクロライドでは代表的なerythromycin (以下EM)は特に酸に不安定であるが、同じ14員環マクロライドであるclarithromycin (以下CAM)は6位水酸基を選択的にメチル化することにより酸に対する安定性を高め、*in vitro*でEMとほぼ同等から16倍の抗菌活性を示し、しかも酸に対して非常に安定で、pH2、30分の処理でEMがほぼ消失するのに対し95%が残存する<sup>75)</sup>。さらに血中濃度は4-5倍の濃度で推移しつつ持続的であり、肺組織への移行が極めて良好でarea under the plasma concentration versus time curve (以下AUC)ではEMと比べ69倍であったと報告されている<sup>76)</sup>。

#### ・ マクロライドの特殊な薬理活性

一方、マクロライドは最近になって本来の薬理作用である抗菌活性以外の新しい薬理活性が見い出されている。第2の作用として消化管運動機能更進作用が注目され、そのものが消化管ホルモンのアゴニストであることが明らかになった。さらに今回の研究において注目した第3の作用として、びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis :以下 DPB) に14員環マクロライドであるEMやCAMが著明な治療効果を示すことが明らかとなり、こ

れが慢性炎症性呼吸器疾患での免疫炎症細胞を介した改善作用であることが解明されつつある<sup>75)</sup>。実際14員環マクロライドが、DPBに対して有効であることが報告されてから、その適応は拡大され慢性下気道感染症のみならず、*in vivo, in vitro*において報告されているサイトカイン産生の抑制作用などから他疾患への応用も近年注目されている<sup>77-79)</sup>。

慢性下気道感染症に対する作用は、気道分泌抑制作用と炎症免疫担当細胞に対する作用が主なものと考えられており、気道分泌抑制については *in vitro* での粘液糖蛋白産生抑制およびCl<sup>-</sup>チャンネルブロックによる水分泌抑制が主要な作用機序と考えられている<sup>80-82)</sup> が、炎症免疫担当細胞である好中球、マクロファージ等については、好中球由来の活性酸素の放出抑制、好中球走化性の抑制<sup>82-83)</sup>、好中球エラスター産生抑制、炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ , IL-8の産生抑制<sup>82, 84)</sup>、リンパ球の増殖活性化の抑制などが報告されている<sup>85)</sup>。

これらの作用機序の全てが解明されているわけではないが、堀らはEM およびCAMの投与によって1時間後にピークを有する血清glucocorticoid(以下GC)の上昇を認めたとし、またDexamethasoneの前処置により完全にこの血清GC上昇は抑制されたことから、EM,CAMによる血清GCの上昇は、副腎皮質に対する直接作用よりも、間脳-下垂体系を介しているものとし、この内因性GCの上昇が14員環マクロライドの有用性の機序の一つとなる可能性があるとしている<sup>86)</sup>。玉置らは気道局所で産生され、気道の諸機能の調節に必須の細胞内伝達物質であり、気道炎症や組織障害も惹起させることが知られている一酸化窒素(nitric oxide, 以下NO)に注目し、サイトカインにより誘導される肺胞マクロファージ由来のNO遊離をEMやCAM が抑制することを確認し、これによりEMやCAMなどの14員環マクロライドがNOに起因する気道炎症を減弱させる薬理作用を有する可能性があるとしている<sup>87)</sup>。

#### ・14員環マクロライドのIIPへの応用の可能性

14員環マクロライドの他疾患への応用として特に期待されているのは特発性間質性肺

炎 (idiopathic interstitial pneumonia : 以下IIP)の急性増悪に対する予防効果である。まだその評価は定まってはいないが<sup>77) 79) 88)</sup>、呼吸器外科領域においてIIP合併肺癌術後の急性増悪に対して、EMの術前からの投与が有効の可能性があったとの報告が散見される<sup>77)</sup>。<sup>79)</sup>。これは先に述べたように14員環系マクロライドに炎症免疫担当細胞である好中球機能の抑制作用や单球系細胞からのサイトカイン産生の抑制作用があるため<sup>79)</sup>、IIPの急性増悪に対して予防的効果を示した可能性があるされている。

#### ・肺癌とIIPについて

IIPにおける肺癌の合併率は、近年の報告では8.7-65.2%であり<sup>89)</sup>、その合併率は非常に高い。外科治療においては術後にIIPの急性増悪をきたす頻度が25-36%と高いことが報告されており<sup>77) 90-91)</sup>、しかもその致死率は最終的にいずれも100%であったとされている。このため、IIP合併肺癌における肺切除術の周術期管理はIIPの急性増悪を予防することが極めて重要であるとされている。しかしながら、山岡らはIIP合併肺癌の急性増悪例と非増悪例において術前の呼吸機能、動脈血液ガス、生化学検査 (LDH,WBC,CRP, %リンパ球数) に差は認められなかったとしており<sup>77)</sup>、急性増悪をきたすかどうかの術前の予測は現実的には不可能に近いものと考えられる。また福島らはIIPの病理像であるusual interstitial pneumonia (以下UIP) の軽微で限局性の病変であるlocalized UIPを有する肺癌切除例の術後経時的追跡を行い、軽度な間質性病変が経年に進行悪化し、びまん性の間質性病変となることもあるとし、進行悪化の要因の一部として手術侵襲という負荷が軽微な間質性病変の進展に促進的に働いた可能性があるとしている<sup>92)</sup>。肺癌の術前にIIPのごく軽度のものまでその合併が診断可能かどうかについては、谷田らも肺癌術後のIIP発症による手術死亡症例を検討し、全ての症例において術後の病巣に一致する部分には術前に間質性陰影を認めなかっただとし、術前からの一般的な血清酵素、血液ガス分析値、肺機能検査値はほぼ正常で術前からの予測は困難であったと報告している<sup>93)</sup>。

肺の間質性変化、線維化に関する主なmediatorの中には手術侵襲にともない高値を

示す炎症性サイトカインも多く含まれている。TNF $\alpha$  やIL-1 $\beta$ は炎症の惹起に関与するが、線維芽細胞の遊走・増殖作用やcollagenのmRNA発現増強作用を持っているとされ、GM-CSFは単球の増殖作用以外に間質細胞も増殖させ、遺伝子導入肺ではTNF $\alpha$ より強い線維化が認められている<sup>94)</sup>。

#### ・肺癌手術におけるCAM投与による生体反応制御の可能性

第4章では、肺癌手術において先に述べた肺の特殊性を考慮してCAM投与により特に肺内を中心とした生体反応制御の可能性を認め、その有用性の検討を行うことにしたわけであるが、その選択の根拠を以下にまとめてみた。

I.14員環マクロライドは、DPBなどの疾患で長期投与の経験が十分にあり、好中球機能の抑制作用や単球・マクロファージからのサイトカイン産生抑制作用が認められる。

II.14員環マクロライドのサイトカイン産生抑制作用機序は全てが解明されているわけではないが、*in vivo*, および*in vitro*においての報告<sup>86)87)</sup>より、投与後早期からその作用は認められる可能性が高い。

III.14員環マクロライドの中ではCAMが肺への移行が良好で持続時間が長い。

IV.肺癌にIIPの合併率が高く、肺癌手術侵襲にともなう呼吸不全の原因としてIIPの急性増悪の頻度が高い。

V.肺癌に気腫性変化を伴うことが多く、この隔壁変化が軽微な間質性変化と鑑別が困難な場合がある。

VI.軽微な間質性変化あるいは間質性変化が全く認められない場合でも、手術侵襲により急性増悪の可能性がある。

VII.肺癌手術侵襲が高サイトカイン血症、primingを誘導し、これがacute lung injury(以下ALI) やARDSの発症要因にもなりうる。

VII.IIPの急性増悪やARDS発症は予測不可能だが、14員環マクロライドの投与がサイトカイン産生を軽減し発症を抑制する可能性がある。

以上により炎症性サイトカインを効果の指標として、肺癌における手術侵襲に対する生体反応制御を目的としたCAM投与を行ない、その効果と有用性の検討を行うこととした。

## 2.本研究の概要

前節で述べた背景により、第2章では呼吸器外科開胸術の周術期における予防的抗菌薬投与方法に関して、第1世代セフェム剤の術前術中のみ投与を行なう群とさらに術後3日間投与を継続する群に分けprospectiveに比較し、有効性と妥当性を検討している。この結果、第1世代セフェム剤の予防的抗菌薬投与の術前術中投与群と術後3日間投与継続群の間に術後感染症の発症率に有意差はなく、呼吸器外科開胸術の予防的抗菌薬投与は術前術中のみで必要十分である可能性が高いと結論した。ただし、長時間におよぶ高度侵襲の手術や低肺機能、免疫能低下など多くのriskを同時に合併する例では適当と思われる抗菌薬の予防投与を行なっても、術後肺炎等の感染症を完全に予防することは困難と思われ、その対策が検討課題となった。

肺癌の手術適応の拡大により高度侵襲の手術が増加しても、術後肺炎や続発する臓器不全による手術関連死亡を増加させることは避けなければならず、その侵襲の大きさを正しく予測し評価することが今後より重要になると思われる。手術侵襲を客観的に評価し定量化することで、過大侵襲を受けた患者を早期に発見し臓器障害などの合併症の予測や予防、病態に応じた術後管理が可能になると思われる。第3章では呼吸器外科領域の手術侵襲の客観的な評価の指標として、周術期の炎症性サイトカイン測定を経時的に行い、その推移と周術期管理における有用性を検討している。その結果、炎症性サイトカインのIL-6,G-CSFは手術侵襲定量化の客観的な指標であり、過大侵襲を受けた患者の早期発見や周術期管理に有用であると結論した。また、この検討において肺癌手術症例では、その手術侵襲による生体反応である過剰なサイトカイン産生の抑制を必要とする場合もあると思

われた。

第4章では前章の結果から炎症性サイトカインを指標として、肺癌手術侵襲軽減を目的とした生体反応制御が14員環マクロライドであるCAM投与により可能か否か、その効果と有用性の検討を行なっている。