

第2章

呼吸器外科開胸術における周術期予防的抗菌薬投与の検討

1.研究目的

本研究は、呼吸器外科領域の開胸術における抗菌薬の予防投与法に関して、第1世代セフェム剤であるcefazolin(以下CEZ)を、無作為抽出により術前および術中投与のみを行う群(以下A群)とさらに術後3日間投与を継続する群(以下B群)に分けて投与することで比較検討を行ない、周術期の予防的抗菌薬投与の有効性および妥当性を検討した。

2.研究対象

対象は1991年4月から1992年3月までの筑波大学附属病院呼吸器外科グループにおける開胸術症例で、術前に明らかな感染巣が認められず、入院時の3日間の喀痰培養から起炎菌となる細菌が検出されていない症例とした。

全登録症例は62例で、A群が27例、B群が35例であった。全例手術には全身麻酔および硬膜外麻酔を併用した。背景因子はA群が男性63%、B群が男性74%とB群にやや男性が多くかった。平均年齢はA群が56.6歳、B群が58.6歳とほぼ同様であった。対象疾患はA群の51.9%が肺癌で最も多く、B群も同じく肺癌が51.4%を占めていた。この肺癌のうちA群で病期ⅠおよびⅡ期が51.9%と、B群の33.3%より多い傾向にあった。他臓器癌肺転移はA群で14.8%、B群で25.7%とB群に多かった。縦隔腫瘍はA群で25.9%、B群で14.3%と逆にA群に多く、A群の2例、B群の1例は悪性縦隔腫瘍であった。糖尿病を合併し、インシュリンあるいは経口糖尿病薬による治療を受けていた症例が両群に5例ずつあった。開胸方法は後側方開胸と側方開胸がA群で92.6%、B群で91.4%とともに9割以上を占めていた。胸骨正中切開による開胸はA群で7.4%、B群で8.6%すべて縦隔腫瘍例であった。術式は両群とも肺葉切除術が最も多く、A群で48.1%、B群で48.6%であった。肺区域切除術と肺部分切除術はA群で22.2%、B群で28.6%であり、このうちA群の半数、B群の約3分1が両側開胸による肺部分切除術で、いずれも他臓器癌多発肺転移例であった。腫瘍摘除術は全例縦隔腫瘍例で、両群ともに1例ずつ肺部分合併切除を要した。肺全摘術

表2. Patient profile

	Group A (n=27)	Group B (n=35)
Gender		
Male	17	26
Female	10	9
Age (yr)		
Mean±standard error	56.6±2.8	58.6±2.6
Range	19~82	19~88
Thoracic disease		
Lung cancer		
stage I + II	8	6
stage III+IV	6	12
Metastatic lung tumor	4	9
Mediastinal tumor	7	5
Benign lung tumor	2	1
Pneumothorax (Open thoracotomy)	0	2
DM	5	5
Skin incision		
Posterolateral	20	25
Lateral	5	7
Median	2	3
Operative procedures		
Pneumonectomy	1	2
Lobectomy	13	17
Segmentectomy/partial resection	6	10
Tumor removal (med.tumor)	7	6

はA群1例、B群2例でB群の1例は胸膜肺全摘術であった。（表2）

3.研究方法

予防的抗菌薬の投与方法は、手術開始1時間前に点滴静注を行い、術中は4時間毎に追加投与し、その後投与中止群（以後予防投与は中止：A群）と投与継続群（以後予防投与継続：B群）とに分けることとした。B群の予防投与の継続は術後3日間とし、8時間毎に投与した。群の選択は、術前に封筒法による無作為抽出法で決定し、患者本人の同意を得ることを原則とした。投与薬剤は第1世代セフェム剤のCEZとし、1回あたり1gを投与した。両群の症例に対し、感染症合併の評価のため術後1,4,7日目に血算、CRPを含む生化学、動脈血液ガス検査、喀痰培養、胸部単純X線検査を施行し、以後最低週一回はこれらの検査を施行した。最終的な感染症合併の臨床的な診断と、治療的抗菌薬の投与については主治医グループに一任した。

測定値は平均値(mean)±標準誤差(S.E.)で示し、統計処理は、Welch's t-testおよびFisher's exact probability test を用い、危険率5%以下を有意差ありとした。

4.研究結果

a. 両群における術後感染症の発症率

両群とも全例予定期間の抗菌薬投与が行われた。その後、術後感染を疑われ、治療としての抗菌薬投与が開始されたのは、A群のうち8例(29.6%)、B群のうち6例(17.1%)でA群にやや多い傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。いずれも呼吸器感染症との診断であった。手術時間はA群が324±30分、B群が328±21分で差は認めなかつた。（表3）

表3. Results.1.

	Group A (n=27)	Group B(n=35)
Schedule drug administration	27	35
Change of schedule	0	0
Operative time (min.)	324±30 *	328±21 *
Pneumonia	8 (29.6%)**	6 (17.1%) **
Pyothorax	0	1
Death within 30 postoperative days	0	0
Hospital death	0	0

* & **: NS

(NS: not significant)

b. 両群における白血球数、CRPおよび体温の推移

両群の白血球数(/mm³)は術後1日目/術後4日目/術後7日目の順にA群では11491±446/ 9025±690/9721±496、B群では10034±545/7450±460/8153±451と両群間で統計学的有意差は認めなかった。CRP値(mg/dl)も術後1日目/術後4日目/術後7日目の順にA群では8.50±0.53/10.62±0.69/6.46±0.86、B群では8.58±0.45/9.52±1.01/5.34±0.49と両群間で有意差を認めなかった。また体温(℃) (当日のpeak値) も術後1日目/術後4日目/術後7日目の順にA群では37.9±0.1/36.9±0.1/36.7±0.1、B群では37.8±0.1/36.9±0.1/36.6±0.1と両群間で有意差を認めなかった。 (図1)

c. 両群における術後感染症発症例の疾患、術式および手術時間

術後感染症発症と診断されたA群の8例は、肺癌が5例（うち左肺全摘術1例、肺葉切除術4例）、他臓器癌多発肺転移両側開胸例が2例、悪性縦隔腫瘍（胸腺腫）が1例であった。B群の6例は、肺癌が5例（うち右胸膜肺全摘術1例、左肺全摘術1例、肺葉切除術3例）、月経随伴性気胸が1例（横隔膜および肺部分切除術）であった。B群の1例を除き、他は全て悪性腫瘍であった。これら術後感染症例の手術時間はA群が416±47分、B群が405±51分で差は認めなかった。A群の非感染例の手術時間は284±34分で、統計学的有意差 (p<0.05)を持って感染例が長時間であった。B群の非感染例は312±22分で、有意差はなかったが感染例が長時間の傾向があった。両群合わせると感染例の手術時間は411±34分、非感染例は301±19分で、統計学的有意差を持って感染例が長時間であった。

(図2)

d. 両群における感染症発症後の経過

A群で治療のためにまず選択投与された薬剤は、全8例ともCEZでその後さらに1例が第

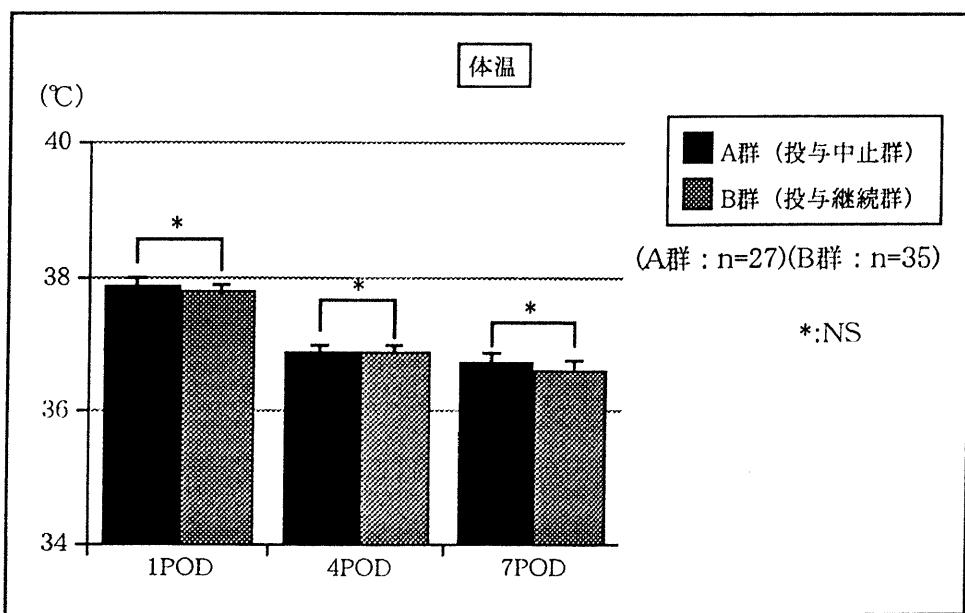
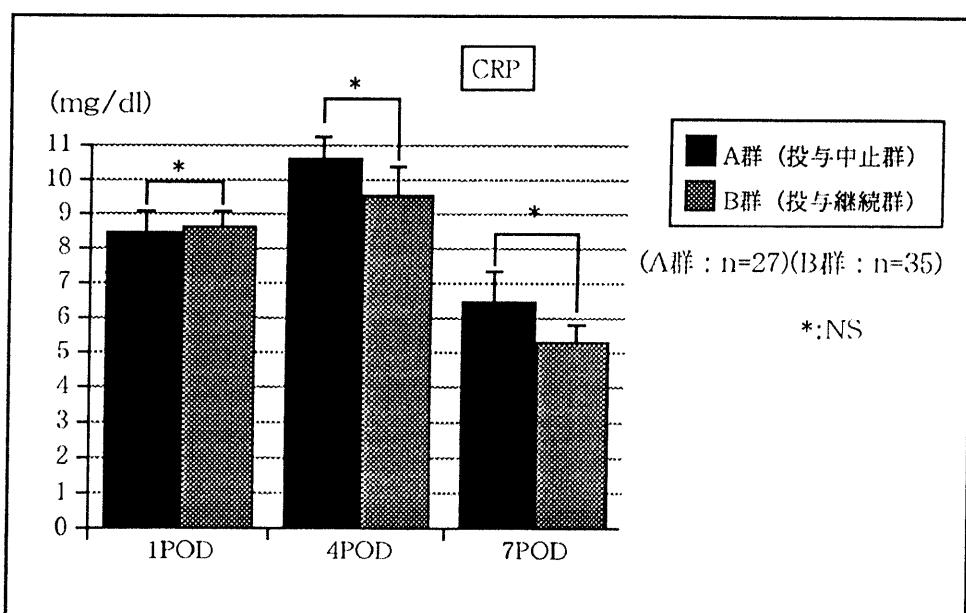
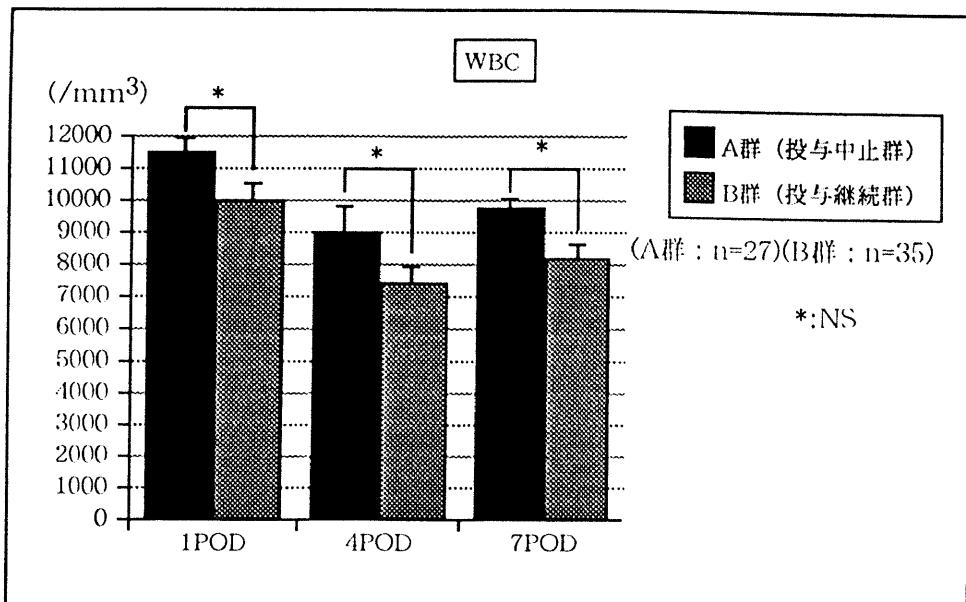


図 1. 両群における白血球数、CRPおよび体温の推移
(POD : post operative day)

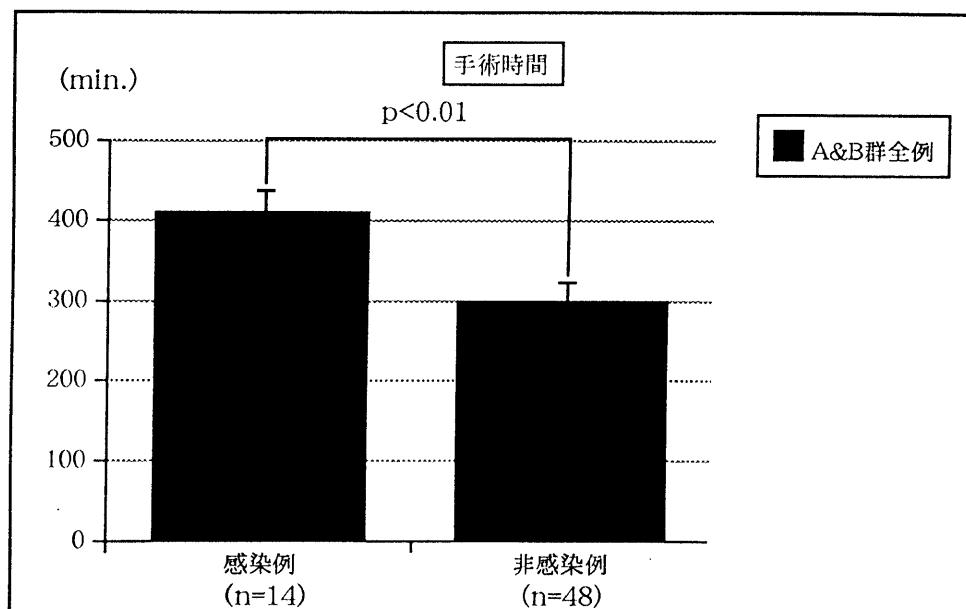
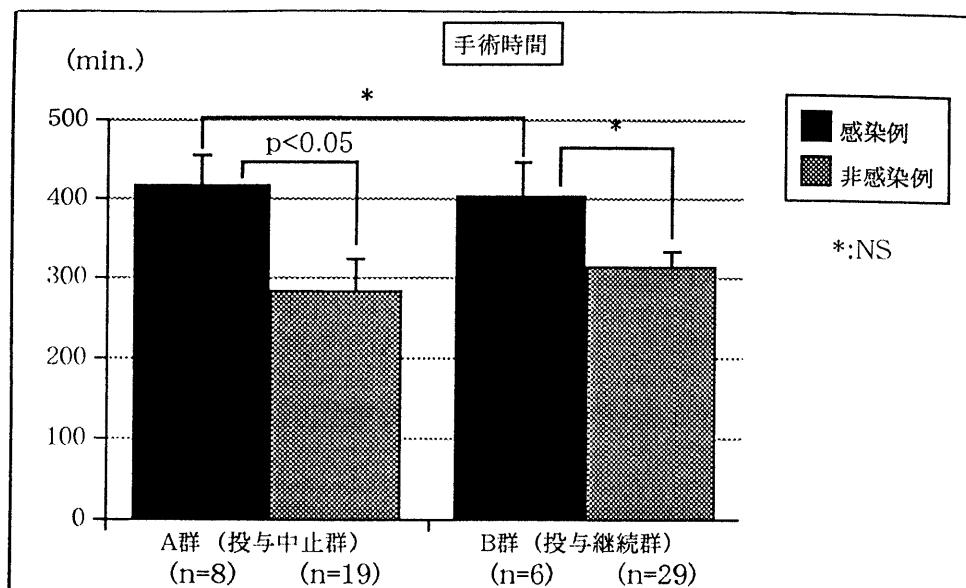


図2. 両群における術後感染症発症と手術時間

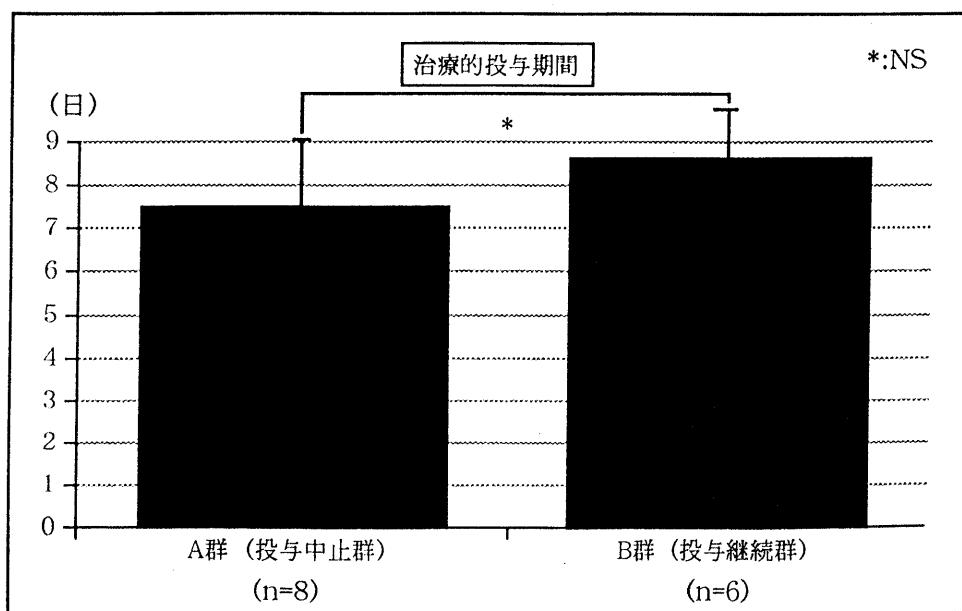


図3. 両群における感染症発症後の治療的抗菌薬投与期間

2世代セフェム剤、1例が第3世代セフェム剤を投与された。B群では3例がまずCEZを投与され、他の3例のうち1例がペニシリン系剤、1例が第2世代セフェム剤、1例が第3世代セフェム剤を投与された。これらの症例のうち起炎菌が明らかとなったのは、A群の1例、B群の2例（うち1例は重症化）のみであった。A群の1例は術後4日目の喀痰培養からCEZに耐性をもつブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が検出されたが、この培養結果が判明する前のCEZの5日間の治療的投与により軽快したため、この菌はcolonizationだけであった可能性もあると思われた。B群の1例は術後15日目に*Enterobacter cloacae*が、16日目に*Klebsiella pneumoniae*が喀痰培養から検出されたがpiperacillinの8日間の治療的投与により軽快した。起炎菌不明の症例も含め、これらの治療的抗菌薬投与によりA群は全8例、B群も6例中5例は短期間で軽快した。軽快した症例の治療的抗菌薬投与期間はA群で7.5±1.5日、B群で8.6±1.7日で統計学的有意差は認めなかった。（図3）感染症例の38℃以上の熱発の平均日数は両群とも1日未満であった。

B群の重症化した1例は術後11日目にブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、25日目にMRSA、39日目に緑膿菌が喀痰培養から検出されるにいたった。この症例は閉塞性換気障害および糖尿病を合併した肺癌肺葉切除術（右中下葉切除術）例で、手術時間は7時間32分におよぶものであった。術後4日目に呼吸不全のため気管切開を受け人工呼吸器管理となり、術後16日目に気管支瘻から膿胸を発症した。膿胸の起炎菌はMRSAであった。この症例は術後29日目に開窓ドレナージを行い、胸腔内を清浄化し起炎菌消失後に閉窓術を施行し術後6か月で退院した。両群とも手術死亡および在院死亡¹¹⁾は認めなかった。

5. 考察

a. 抗菌薬の予防投与期間

今回の研究で予防的抗菌薬投与を術前術中のみ行った群（A群）とさらに術後3日間投与を継続した群（B群）との比較では、両群で術後感染症と診断され治療的抗菌薬投与が

行われた症例の発症率に統計学的有意差はなかった。また、これらの症例のうち起炎菌が明らかとなったのは、A群の1例、B群の2例（うち1例は重症化）のみであった。A群の1例は術後4日目の喀痰培養からブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が検出され、B群の1例は術後15日目に*E.cloacae*、16日目に*K.pneumoniae*が喀痰培養から検出されたがいずれも治療的抗菌薬投与により軽快した。B群の重症化した1例は術後11日目にブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌、25日目にMRSA、39日目に緑膿菌が喀痰培養から検出されるにいたった。

周術期における抗菌薬の予防投与期間が、本邦では1週間前後の長期であった理由としては、基本的には手術侵襲から脱却し易感染性の時期を通過した時点で抗菌薬を中止するという外科医の考え方、すなわち投与期間を長くすることで術後感染症の予防効果が高まるとの期待があったことが考えられる³⁾。欧米では周術期の抗菌薬投与期間の基準が設けられており、術中投与のみか術後1日投与が主流で、術後3日間以上の投与を必要無いとする報告がほとんどである⁴⁻⁷⁾。

予防投与期間と術後感染率を検討した報告で、石引らはヘルニア手術、胆囊摘除術、胃切除術、大腸手術について予防的抗菌薬の投与期間の最頻値はそれぞれ1日、3日、4日、8日であったが投与日数と術後創感染率に差異がなかったとして、投与期間を長くしても術後感染は防止できないと報告している¹²⁾。長期の予防的抗菌薬投与に予防効果が期待できない理由を、横山らは消化器外科手術で術後感染を発症した症例から分離した細菌の予防投与抗菌薬に対する最小発育阻止濃度(MIC)の変化を示し、少なくとも術後5日以内に細菌の選択現象が認められ、術後感染症は予防投与抗菌薬に耐性の細菌で発症しており、したがって予防的抗菌薬投与を続けても感染発症を防止する効果は期待できないとしている。そのために少なくとも5日以内に術後感染の有無を判定して、術後感染の発症を診断した場合には治療的抗菌薬への転換を図り、感染が無いと診断すれば抗菌薬を中止すべきとしている¹³⁾。

今回の研究においても、同定された起炎菌はいずれも予防投与を行ったCEZに耐性をもつ細菌であったが、B群の1例を除き、その後の治療的抗菌薬投与で比較的短期間に軽快している。両群の術後感染症発症率に統計学的有意差が無かったこと、両群の周術期における白血球数、CRP、体温も差が無く、A群に感染症の重症化例が無かったことも考慮すると、呼吸器外科領域における開胸術の予防的抗菌薬投与は術前および術中のみでも術後感染症発症に対して必要十分である可能性が高いと思われる。

b. 抗菌薬の予防投与開始時期

抗菌薬の投与開始時期については多くの基礎的・臨床的検討がなされており、Burkeらはモルモットの皮下に*S.aureus*を注射した実験で抗菌薬の感染予防効果は組織の細菌汚染から薬剤投与までの時間が延長するにつれて急速に弱まり、4時間以上では完全に消失するとしている⁸⁾。臨床的にもClassenらは大規模なprospective studyの集計から、術前2時間以内の抗菌薬投与が、術前2時間以上前や手術開始後の抗菌薬投与に比べて有意に創感染率が低かったと報告している⁹⁾。術中投与と術後投与の効果をみても、術中投与群に有意に汚染菌の減少があり¹³⁾、術後感染率も術中投与群に低率であるという報告がみられ¹⁴⁾、術中投与の必要性も認められる。皮膚切開がおかれた時点で薬剤は十分な血中あるいは組織内濃度に達していることが感染予防に必要な条件であり、抗菌薬は手術直前より投与を開始するのが妥当と思われる。また、手術時間が3-4時間以上におよぶ場合や、抗菌薬の半減期の2倍以上の場合あるいは出血量が多い場合には、追加投与により血中や組織内濃度を維持する必要がある^{10) 15)}。今回の研究においても両群ともに、手術開始1時間前に点滴静注、術中は4時間毎に追加投与することにより、有効濃度を維持しながら感染予防を行い、良好な結果を得られたと考えられる。

c. 予防投与における抗菌薬の選択

予防投与における抗菌薬の選択の条件として、主な汚染菌に対して抗菌力を有すること、目的臓器に十分な組織濃度移行があること、副作用が少ないとこと、感染症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。呼吸器外科開胸術は準無菌手術と考えられ、術中に対象となる汚染菌は *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.pyogenes* 等のグラム陽性菌が主体である。よって術前に明らかな感染巣が認められず、喀痰培養からも起炎菌となると思われる細菌が検出されていない症例においては予防的抗菌薬として、抗菌作用から第1世代セフェム剤あるいはペニシリン系剤が適当と考えられる。今回の検討では、特に抗ブドウ球菌作用の強い第1世代セフェム剤である CEZ を選択した¹⁶⁾。CEZ は皮膚組織、肺への移行も良好であり、β-ラクタム系薬剤のため有効濃度と臓器障害を起こす濃度の差異が大きく、人体細胞には有さない細胞壁の合成阻害剤であり選択性が強いために、副作用も生じにくい抗菌薬である^{10) 16)}。

本研究では結果として重症感染症に陥ったのは術後3日間の追加投与を行ったB群の1例で、MRSA感染症を合併した。この症例は肺癌肺葉切除術（右中下葉切除術）症例で、術後気管支瘻から膿胸を併発したもので、手術時間は7時間32分におよびまた閉塞性換気障害、糖尿病を合併していた。このような侵襲の大きい長時間におよぶ手術や低肺機能、免疫能低下など多くのriskを同時に合併する例では適切と思われる抗菌薬の予防投与を行っても、それだけでは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。術後感染症は手術的要因、宿主の要因も関与して発症するため、予防的抗菌薬として抗菌スペクトルが広く、抗菌作用の強い薬剤を投与しても発症を完全に阻止することは困難である。術後感染の頻度、菌交代、耐性菌感染の問題を考えると、このような薬剤を予防的に投与することはむしろ避けるべきで、主として抗菌スペクトルが比較的狭い薬剤を選択すべきであると思われる。

6. 小括

準無菌手術と考えられる呼吸器外科開胸術例に対する、第1世代セフェム剤を用いた抗菌薬の予防投与法の比較検討を行い、次の結論を得た。

- ・予防的抗菌薬投与を術前術中投与のみ行った群と、さらに術後3日間投与を継続した群との間に術後感染症の発症率に統計学的有意差は認めなかった。
- ・術後感染発症例も治療的抗菌薬投与により1例を除き速やかに軽快した。感染が重症化した1例は、術後3日間投与継続した群の1例であったが、侵襲の大きな長時間におよぶ手術や低肺機能、免疫能低下など多くのriskを同時に合併する例では適切な抗菌薬の予防投与だけでは、術後肺炎等の深部感染症を完全に予防することは困難と思われた。

従って、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も術後感染症発症に対して必要十分である可能性が高いと思われる。