

|         |  |        |               |
|---------|--|--------|---------------|
| 氏名(本籍)  | よし<br>吉  | だ<br>田 | すすむ<br>進(茨城県) |
| 学位の種類   | 博士(医学)   |        |               |
| 学位記番号   | 博甲第2409号   |        |               |
| 学位授与年月日 | 平成12年3月24日   |        |               |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当   |        |               |
| 審査研究科   | 医学研究科  |        |               |
| 学位論文題目  | 呼吸器外科手術における感染予防および臓器障害対策の研究<br>—特に予防的術前術中抗菌投与と14員環マイクロライド投与による手術侵襲軽減についての考察— |        |               |
| 主査      | 筑波大学教授   | 医学博士   | 中山 凱夫         |
| 副査      | 筑波大学教授   | 医学博士   | 関 沢 清 久       |
| 副査      | 筑波大学教授   | 医学博士   | 落 合 直 之       |
| 副査      | 筑波大学助教授  | 医学博士   | 原 晃           |
| 副査      | 筑波大学助教授  | 医学博士   | 清 水 徹         |

## 論文の内容の要旨

### (目的)

肺癌を中心とした呼吸器外科領域で周術期管理の現状を考えると、まず予防的抗菌薬投与の検討が本邦ではまだ十分でない。また、手術侵襲を客観的に評価することは過大侵襲による臓器不全の予防や病態に応じた術後管理に重要だが、本領域ではその指標に何が適切で、かつ臨床的に有用か否かが十分に検討されていない。特に侵襲の大きい肺癌の周術期には著しい高サイトカイン血症が重症感染症や呼吸不全、多臓器不全等をきたす場合もあり得るが、サイトカイン産生等の生体反応制御の試みやその有用性の評価はほとんど行われていない。以上より本研究では、まず呼吸器外科周術期の予防的抗菌薬投与方法の比較を行い妥当性を検討した。次に周術期に炎症性サイトカインの測定を行い、手術侵襲の客観的評価の指標としての可能性を検討した。最後に肺癌手術における肺の特有な背景因子を考慮して選択した14員環マクロライドの投与で、生体反応制御が可能か否か検討した。

### (対象と方法)

予防的抗菌薬投与方法に関しては対象を肺癌を中心とした開胸術例とし、方法は第1世代セフェム剤のcefazolinを手術開始1時間前に点滴静注し、術中は4時間毎に追加、その後予防投与を中止する群とさらに術後3日間投与を継続する群とに分けた。感染症合併の評価には血算、生化学、動脈血液ガス、喀痰培養、胸部X線検査を施行した。

手術侵襲の指標として炎症性サイトカインを検討したが対象は肺癌肺葉切除術例、非肺癌開胸術例、胸腔鏡下肺部分切除例(以下VATS症例)の3群とした。方法は手術直前、終了時、術後6、12、24時間、術後3、5日の末梢血中IL-6、IL-8、G-CSFをELISA法で測定した。肺癌肺葉切除術例は手術開始時と終了時の肺動脈・肺静脈血中値も測定した。

肺癌手術の生体反応制御を目的としたマクロライド投与の対象は肺癌肺葉切除術例のみとした。方法は術前5日間以上clarithromycinを投与し、手術翌日に投与再開した。これらを投与群とし、前章の肺癌肺葉切除術例を非投与群とし同様の指標で比較検討した。

## (結果)

第1世代セフェム剤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統計学的有意差は認めず、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。

肺癌肺葉切除術例、非肺癌開胸術例、VATS症例の3群間ではIL-6、G-CSFの術後24時間値に有意差を認め、またIL-6、G-CSFの最高値と手術時間が正の相関を示した。さらに術後24時間のIL-6、G-CSFが術後3日のCRPと正の相関を認めた。手術終了時の肺静脈血中IL-6は、末梢血・肺動脈血中IL-6の2者より有意に高値であった。

clarithromycin投与群は非投与群に比べて統計的な有意差は認められなかったもののIL-6、G-CSFの最高値は約30%低下していた。また、手術終了時の肺静脈血中IL-6、G-CSFと、末梢血・肺動脈血中IL-6、G-CSFの差は投与群で少ない傾向を認めた。

## (考察)

開胸術の予防的抗菌薬は術前術中投与のみで十分である可能性が高い。ただし、高度侵襲例や低肺機能、免疫能低下などのリスクを合併する例では適切な抗菌薬の投与を行っても、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。

末梢血中IL-6、G-CSFは手術侵襲の客観的評価の指標として周術期管理に有用であると思われた。手術終了時の肺静脈血中IL-6、G-CSFが末梢・肺動脈血中より高値であったのは、手術侵襲を受けた術側肺からのサイトカイン産生を示すものと考えられた。

術前からの14員環マクロライド投与は、手術侵襲にともなう肺内の炎症性サイトカイン産生を抑制し、臓器障害などの合併症の軽減の可能性があるとと思われた。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は呼吸器外科領域の周術期管理において(1)予防的抗菌薬投与は基本的に術前術中のみで十分であること。(2)IL-6、G-CSFの測定が手術侵襲の定量化の指標となり、かつ早期発見に有用であること。(3)14員環マクロライドの投与は炎症性サイトカインの産生を抑制し、合併症を軽減する可能性があることを臨床的に示したものである。特に14員環マクロライドの術前からの投与はその作用機序や特性から呼吸器外科領域の周術期管理に有効である可能性も高く臨床的な価値が期待できる。今後症例の増加、投与方法の工夫によってさらに検討する必要がある。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。