

原 著

肺悪性腫瘍周術期の予防的抗菌薬投与法の検討

小田 誠, 石川 紀彦, 菊地 勤, 渡辺 俊一
 関戸 伸明, 太田 安彦, 村上 眞也, 渡辺 洋宇

要 旨

肺悪性腫瘍患者手術における2日間の予防的抗菌薬投与法の有効性を検討した。対象は肺悪性腫瘍手術例連続61例で、これを年代順に前半の31例(1群)と後半の30例(2群)に分けて比較検討した。抗菌薬は第2世代セフェムのflomoxefを1回1g、1群では3日間、2群では2日間点滴静注した。投与時期は1回目は麻酔導入時、2回目は手術終了時としそれ以後は8時間毎に投与した。各群ともに1例で抗菌薬の変更、投与期間の延長を要したが、他の全例で予定期間の抗菌薬投与が行われた。創部感染は各群ともに1例ずつ認められた。38℃以上の熱発日数は両群ともに1日未満であり、術後膿胸、手術死亡、在院死は両群ともに認めなかった。平均白血球数、平均CRP値ともに術前、術後7日目および14日目において両群間で有意差を認めなかった。以上より肺悪性腫瘍手術において第2世代セフェムの2日間の予防投与は創部および深部感染予防に有効であると考えられた。

索引用語：予防的抗菌薬、術後感染、胸部外科手術、肺悪性腫瘍
 prophylaxis, surgical site infection, pulmonary surgery, pulmonary malignancy

はじめに

欧米では周術期の予防的抗菌薬投与法に関して選択薬剤および投与期間の基準が設けられている^{1,2)}。投与期間に関しても術後2日以上での投与は必要ないとするものがほとんどである¹⁻⁴⁾。一方、日本ではこれらのガイドラインを設けている施設は少なく、投与期間も5日から7日の長期間投与が中心であった⁵⁾。周術期の抗菌薬の長期投与は薬剤耐性菌の出現、医療費増大の観点からも望ましくないと考える。われわれは一般的に宿主の免疫力が低下していると考えられる肺悪性腫瘍患者における2日間の予防的抗菌薬投与法の有効性を検討した。

対象および方法

肺悪性腫瘍手術患者連続61例を対象とし、前半の抗菌薬3日間投与の31例(1群)と後半の2日間投与の30例(2群)を比較検討した。背景因子では2群の方が男性が多く、平均年齢も高い傾向にあった(Table 1)。対象疾患は各群ともに3例が転移性肺腫瘍であり、他は全例原発性肺癌であった。術式は各群ともに葉切例が多く、気管支形成術例も両群あわせて7例あった。抗菌薬は第2世代セフェムのflomoxefを1回あたり1gを10~30分で点滴静注した。抗菌薬の投与時期は両群ともに1回目は麻酔導入時、2回目は集中治療室入室時とし、それ以降は8時間毎に1群は7回、2群は4回投与した。

手術に際して術野はイソジン液にて消毒後ドレープを使用した。皮下、筋肉は電気メスを用いて切離した。閉胸前に胸腔内を5l以上の滅菌水で洗浄した。閉胸は肋間はバイクリル糸に

Table 1 Patient profile.

	Group 1 (n=31)	Group 2 (n=30)
Gender		
Male	18	25
Female	13	5
Age (yr)		
Mean±standard deviation	62.9±9.03	68.6±9.27
Range	33~83	47~89
Thoracic disease		
Lung cancer	28	27
stage I+II	18	17
stage III+IV	10	10
Metastatic lung tumor	3	3
Insulin dependent DM	1	3
Skin incision		
Posterolateral	29	29
Clamshell	1	1
Median	1	0
Operative procedures		
Pneumonectomy	1	3
Lobectomy*	25(3)	19(4)
Segmentectomy/partial resection	5	8

*Parentheses indicate the number of patients undergoing sleeve lobectomy.

Table 2 Results.

	Group 1 (n=31)	Group 2 (n=30)
Scheduled drug administration	30	29
Change of schedule	1	1
Duration of fever >38°C (days)	0.79±1.06*	0.85±0.95*
Wound infection	1	1
Pneumonia	1	0
Pyothorax	0	0
Death within 30 postoperative days	0	0
Hospital death	0	0

*Mean±standard deviation.

て結節縫合し、筋肉、皮下はバイクリル糸連続縫合またはサージロン糸結節縫合を行った。低肺機能患者およびwet caseではミニトラックおよび気管支ファイバースコープによる吸痰を積極的に施行した。術後の創部、ドレーン挿入部の包交はガーゼ汚染のみられる時のみとした。

結 果

各群ともに1例を除き予定期間の抗菌薬投与が行われた。1群の1例は誤嚥性肺炎(Enter-

ococcus faecalis)により、2群の1例は無気肺による熱発を認め抗菌薬の変更、投与期間の延長を要した。38°C以上の熱発の平均日数は両群ともに1日未満であった。創部感染は各群で各々1例に認めたが(ともにMSSA)、ともに約10日間の創処置で軽快した。両群ともに術後膿胸、手術死亡、在院死は認めなかった(Table 2)。

白血球数(/mm³)は術前/術後7日目/術後14日目の順に1群では6530±2533/7186±2227/6810±2238、2群では6321±2063/7319±3275/

6821±2204と両群間で有意差は認めなかった (Fig. 1). CRP値 (mg/dl) も術前/術後7日目/術後14日目の順に1群では1.23±2.66/3.74±3.02/2.33±4.30, 2群では0.93±2.21/3.70±5.25/1.73±2.78と両群間で有意差は認めなかった (Fig. 2).

考 察

周術期の予防的抗菌薬投与方法に関して消化器外科領域では投与期間および薬剤の選択が近年見直されている⁵⁻⁸⁾. われわれも以前には術直後から5~7日間の抗菌薬投与を行ってきたが, MRSA などによる肺炎, 創部感染を認めてきた. 1995年からは第2世代セフェムによる手術直前からの3日間の予防的抗菌薬投与を行い良好な結果が得られ, 1997年2月からは投与期間を2日間と短縮してきた. 2日間投与方法と3日

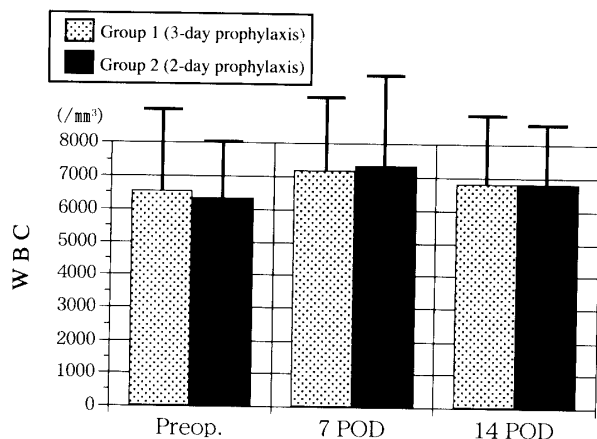


Fig. 1 Changes in WBC of patients in group 1 (3-days prophylaxis) and group 2 (2-days prophylaxis).

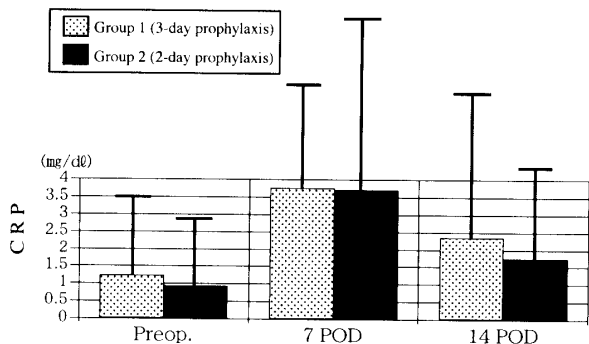


Fig. 2 Changes in plasma CRP levels of patients in group 1 (3-days prophylaxis) and group 2 (2-days prophylaxis).

間投与方法を比較検討するとともに, 抗菌薬の選択, 投与開始時期, 投与期間を考察した.

抗菌薬の投与期間がこれまで日本で5~7日間と長かった理由としては, 投与期間を長くすることで術後の感染症予防効果が高まるとの期待が考えられる⁷⁾. また, 術後の侵襲に対する正常な生体反応である発熱や白血球増多を, 感染症の徴候と見違えることも一因であると思われる⁷⁾. われわれの検討結果からも年齢, 糖尿病の有無, 手術術式, 肺癌病期に関係なく, 2日間投与で術後に問題となる感染症は認めなかった. 2日間投与群で抗菌薬の変更, 投与期間の延長がなされたものも僅かに1例であった. 同症例は術後の喀痰貯溜による無気肺を認めたものであり, 抗菌薬の使用法との因果関係はないものとする. また, 術後2日以後の抗菌薬投与の必要性についても, 術後2日間の患者の状態から判断可能である. 欧米では48時間以上の予防的抗菌薬投与の必要性を論じた報告はみられず^{1-4,9)}, 肺悪性腫瘍患者の手術においても2日間以上の予防投与の必要性はないものとする.

抗菌薬の投与開始時期に関しては手術野の感染予防の観点から, 理論的には皮膚切開時に最大血中濃度が得られ, 手術中に有効な組織内濃度が保たれるように手術直前の投与が適切である. われわれも2日間, 3日間の投与群ともに手術開始直前の麻酔導入時に第1回目の抗菌薬投与を開始した. 予防投与の有効性が証明されないとする報告もあったが, これらは投与時期が適切でなかったことによるものと思われる. 実験的にも Burkeらはモルモットの皮下に *S. aureus* を注射した実験で, 注射直前あるいは注射直後の抗菌薬投与が有効であることを示した¹⁰⁾. 臨床例でも Classenらは大規模な prospective study を施行し, 術前2時間以内の抗菌薬投与が術前2時間以上前, および執刀開始後の抗菌薬投与に比べて有意に創感染の頻度が低かったことを報告している¹¹⁾.

抗菌薬の選択に関してはわれわれは第2世代セフェムの flomoxef を使用して良好な結果を得た. MRSA の流行以来, 第3世代セフェムを予防的投与に使用している施設はほとんどない

ものと思われる。呼吸器外科手術は準無菌手術であり術中に target となる菌は, resident flora および transient flora の *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* 等のグラム陽性菌が主体である。よって, 術前に感染症状を認めたり, 喀痰の細菌培養で問題のある患者を除き, 予防的投与としては第 1, 第 2 世代セフェムで有効であると考え。教室では入院時にルーチンに喀痰の細菌培養を行っているが, これまでのところ気道常在菌および flomoxef 感受性菌以外の菌は検出されなかった。

術後の創部, 深部感染予防に対する抗菌薬の投与方法を論じてきたが, これらと並んで重要なことは環境対策, 手術手技, 術後処置に注意を払うことである。術前にはバリカンを用いた剃毛や不必要な剃毛で切開予定部の皮膚を傷つけない様にすべきである。胸腔内の感染予防に関してもれわれは閉胸前に 5 l 以上の滅菌蒸留水にて洗浄している。閉胸時にも死腔を最小限に抑えるとともに縫合法, 縫合糸の選択にも注意を払うことが肝要である¹²⁾。われわれの今回の検討でも 2 例に創部感染を経験したが, 死腔の存在が創部感染の一因と考えられた。特にリスクを有する患者の手術では術者の経験や手術時間の短縮も考慮すべきであろう^{1,13,14)}。術後処置に関しては包交車を使用しない創交が理想である¹⁵⁾。教室では諸事情から包交車を使用しているが, これを介して患者から患者へ感染が伝播していく可能性を念頭に置くとともに, 毎日の定期的な創処置は行っていない。小山らによると手術創自体は 2 ~ 3 日以内に完全に閉鎖され, それ以降は閉鎖された手術創を上から消毒でなされる行為はむだなものである¹⁵⁾。深部感染, 特に肺炎の予防に関してもミニトラックや気管支ファイバースコープによる積極的吸痰や, 体位ドレナージ等の呼吸理学療法が肝要である。抗菌薬の投与方法のみならずこれらの点にも十分に留意することが術後の創部および深部感染の予防に重要であると考え。

文 献

- 1) Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, et al : Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds : guidelines for clinical care. Arch Surg **128** : 79-88, 1993.
- 2) Sanford JP, Gilbert DN, Sande MA : Guide to antimicrobial therapy. Twenty-sixth edition, Antimicrobial Therapy Inc., 106-108, Vienna, 1996.
- 3) Wenzel RP : Preoperative antibiotic prophylaxis. N Engl J Med **326** : 337-339, 1992.
- 4) Bernard A, Pillet M, Goudet P, et al : Antibiotic prophylaxis in pulmonary surgery. J Thorac Cardiovasc Surg **107** : 896-900, 1994.
- 5) Saito H, Fukatsu K : Our experience with perioperative use of antibiotics in the 1990s. XXX World congress of the international college of surgeons, Monduzzi Editore, 139-141, Bologna, 1996.
- 6) 横山 隆, 竹末芳生, 村上義昭, 他 : 感染予防と抗菌薬投与. 消化器外科 **20** : 439-445, 1997.
- 7) 深柄和彦, 斎藤英昭, 武藤徹一郎 : 術後感染症の変遷. 消化器外科 **20** : 1727-1736, 1997.
- 8) 沖永功太, 福島亮治 : 予防的抗菌薬投与方法の再検討. 消化器外科 **20** : 1747-1755, 1997.
- 9) Olak J, Jeyasingham K, Forrester-Wood C, et al : Randomized trial of one-dose versus six-dose sefazolin prophylaxis in elective general thoracic surgery, Ann Thorac Surg **51** : 956-958, 1991.
- 10) Burke JF : The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery **50** : 161-168, 1961.
- 11) Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al : The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. N Engl J Med **326** : 281-286, 1992.
- 12) Condie JD, Ferguson DJ : Experimental wound infections : contamination versus surgical technique. Surgery **50** : 367-371, 1961.
- 13) Miller PJ, Searcy MA, Kaiser DL, et al : The relationship between surgeon experience and endometritis after cesarean section. Surg Gynecol Obstet **165** : 535-539, 1987.
- 14) Garibaldi RA, Cushing D, Lerer T : Risk factors for postoperative infection. Am J Med **91** Suppl 3B : 158S-163S, 1991.
- 15) 小山 勇, 尾本良三 : 外科病棟における感染症管理システムとその効果. 消化器外科 **20** : 1777-1783, 1997.

Two-day antibiotic prophylaxis in major pulmonary surgery for malignancy

*Makoto Oda, Norihiko Ishikawa, Tsutomu Kikuchi, Shun-ichi Watanabe, Nobuaki Sekido
Yasuhiko Ohta, Shinya Murakami, Yoh Watanabe*

Department of Surgery I, Kanazawa University School of Medicine, Kanazawa, Japan

The aim of this study was to determine whether a 2-day antibiotic prophylaxis regimen with a second-generation cephalosporin was effective in pulmonary operations for malignancies. We enrolled 61 consecutive patients who underwent elective thoracic surgery for lung cancer (n=55) or metastatic lung tumors (n=6). All the patients were given flomoxef (1.0 gm intravenously) at the time of anesthetic induction. Patients in group 1 (n=31) were given flomoxef intravenously every 8 hours for a total of 8 times for 3 days immediately after ICU arrival. Patients in group 2 (n=30) were given flomoxef intravenously every 8 hours for a total of 5 times for 2 days immediately after ICU arrival. Thirteen of 31 patients received 3-day antibiotic prophylaxis in group 1 and 29 of 30 patients received 2-day antibiotic prophylaxis in group 2. Antibiotics were altered in 1 patient in each group and the duration of antibiotic administration became longer than the planned duration in the same patients. No significant difference was seen in duration of fever more than 38°C after surgery between the two groups. Wound infection was seen in 1 patient in each group. Empyema, death within 30 days after operation, and hospital death were not seen in either group. On day 7 and day 14 after operation, white blood cell counts and plasma CRP levels showed no significant differences between the two groups. These results suggest that 2-day antibiotic prophylaxis with a second-generation cephalosporin is of benefit for wound and other infections in pulmonary operations for malignancies.