

頭頸部手術における周術期の 予防的抗菌薬投与に関する検討

御厨 剛史 菅原 一真 堀 健志
橋本 誠 竹野 研二 下郡 博明 山下 裕司
山口大学大学院 医学系研究科 耳鼻咽喉科学分野

A Prospective Randomized Study to Determine the Efficacy of Perioperative Cephem-derivative Antibiotics of the First or the Second Generations in Head and Neck Surgery Over 3 Hours.

Takefumi MIKURIYA, Kazuma SUGAHARA, Takeshi HORI,
Makoto HASHIMOTO, Kenji TAKENO, Hiroaki SHIMOGORI and Hiroshi YAMASHITA
Yamaguchi University Graduate School of Medicine

We designed prospective randomized study to estimate the efficacy of perioperative cephem derivative antibiotics of the first or the second generations using Cefazolin (CEZ) as first generation cephalosporin and Flomoxef (FMOX) as second one. We divided 37 patients who had been undergone head and neck surgery over 3 hours in Yamaguchi University Hospital through 2007 and 2008 into two groups (CEZ group and FMOX group). In addition, these groups were divided into two sub-groups that been undergone reconstruction (categorized by central for disease control and prevention: CDC into “clean contaminated”) operation or not (categorized into “clean”). Antibiotics were administered at 30 minutes before operation, every 3 hrs in operation and twice for 3 days after operation. In sub-group without reconstruction, there were no significant differences in the value of white blood cell (WBC), body temperature (BT) and C reacted protein (CRP) between two groups. However, in sub-group with reconstruction, group treated by FMOX tended to be lowered in the values of WBC and CRP. We concluded that the second-generation cephalosporin is favorable in head and neck surgery with reconstruction (clean contaminated) operation.

はじめに

近年、耐性菌の増加や医療経済面などの問題により周術期の抗菌薬使用は必要最小限に抑えるべきであるとされ、その薬剤選択も第一世代セフェム系薬などの使用が推奨されている¹⁾。一方で、口腔内や消化管と創部が同一術野に存在する頭頸部領域においては、侵襲も強く術後に感染を起こす頻度が高い。しかしながら、頭頸部手術における予防的抗菌薬投与に関する報告は少なく、抗菌薬の選択については経験に頼らざるを得ないのが現状である。今回、我々は3時間以上の頭頸部手術において第二世代セフェム系抗菌薬、フロモキシセフナトリウム (FMOX) の有用性について検討した。FMOXは一般的に汎用されているセファゾリンナトリウム (CEZ) に比較してグラム陽性菌の一次感染菌のみならず、グラム陰性菌にも強い抗菌活性を示し、かつ嫌気性菌に対しても抗菌力があるというバランスのとれた抗菌薬である。この2剤を用いて無作為割り付け比較試験を行ったので報告する。

対象と方法

対象は、平成19年4月1日より平成20年3月31日の期間に当院で予定手術時間が3時間以上の頭頸部手術を施行された症例で、同意の得られた37例とした。プログラムを用いて、第1世代(CEZ)群と第2世代(FMOX)群に割り付けた。

さらに術創と口腔内が連続する手術(準清潔手術)と、連続しない手術(清潔手術)にわけ、検討を行った。症例の内訳をTable1,2に示す。前治療には抗癌剤の内服と放射線治療が含まれ、合併症には高血圧、糖尿病、肝腎機能障害、心疾患、脳血管障害、貧血が含まれている。非再建手術例(清潔手術)においてFMOX群にのみ前治療を施行した2例が含まれたがそれ以外の項目では有意な差は認めなかった。抗菌薬はCEZ 1g/回、FMOX 1g/回を用いた。手術開始30分前より静脈点滴投与した。術中は3時間ごとに追加投与を行い、術後は1日2回3日間投与した。術後5日間、血液検査、発熱等を評価し比較した。統計学的処理はMann-Whitney U testを用いて比較検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

1. 非再建群(清潔手術)(Fig.1)

体温、CRP、白血球の各項目、各時点において、術前、術後ともに2群間に有意な差はみられなかった。

2. 再建群(準清潔手術)(Fig.2)

白血球に関して術後1日目よりFMOX群が低値を示し、術後1日($p=0.093$)、術後3日($p<0.05$)であった。CRPは、術後3日で $p=0.065$ とFMOX群で低値となる傾向を認めた。

Table 1 Summary of CEZ and FMOX groups in clean operation

| 非再建手術例 (清潔手術のみ) | | mean ±S.D. |
|-----------------|--|---------------------------------|
| | FMOX | CEZ |
| 例数 | 12例 (男8,女4) | 12例 (男8,女4) |
| 年齢 | 61.6±14.7 | 52±19.6 |
| 診断名/原発巣 | 耳下腺腫瘍1例, 甲状腺(癌3例, 良性4例)、胸部リンパ節転移2例, 頸部リンパ管腫1例, 副甲状腺腫1例 | 耳下腺(癌1例, 良性8例) 甲状腺癌2例, 頸部神経鞘腫1例 |
| 前治療あり | 2例 | 0例 |
| 合併症あり | 5例 | 6例 |
| 喫煙歴あり/B.M.I. | 3例/23.9±4.8 | 2例/22.0±2.6 |
| 手術時間(分) | 261.3±145.5 | 279.3±128.6 |
| 術前WBC (個/μl) | 5429.2±1355.0 | 5655.0±1615.4 |
| 術前CRP (mg/dl) | 0.2±0.2 | 0.2±0.4 |
| 術前体温 (°C) | 36.4±0.5 | 36.6±0.3 |

Table 2 Summary of CEZ and FMOX groups in clean-contaminated operation

| 再建手術例 (術創が口腔内と連続) | | mean ±S.D. |
|-------------------|----------------------|-----------------------------|
| | FMOX | CEZ |
| 例数 | 6例 (男5,女1) | 6例 (男5,女1) |
| 年齢 | 64.3±7.2 | 69.3±5.6 |
| 原発巣 | 舌癌4例, 中咽頭癌1例, 下咽頭癌1例 | 舌癌2例, 下咽頭癌2例, 甲状腺癌1例, 大動脈1例 |
| 前治療あり | 3例 | 3例 |
| 合併症あり | 4例 | 4例 |
| 再建材料 | 前腕4例, 腹筋2例 | 前腕1例, 腹筋3例, 遊離空腸1例, 大動脈1例 |
| 喫煙歴あり/B.M.I. | 4例/21.4±7.2 | 4例/23.6±2.8 |
| 手術時間(分) | 780.8±110.4 | 808.5±135.1 |
| 術前WBC (個/μl) | 6523.3±1337.9 | 5636.7±2766.0 |
| 術前CRP (mg/dl) | 0.12±0.08 | 0.45±0.68 |
| 術前体温 (°C) | 36.4±0.36 | 36.1±0.5 |

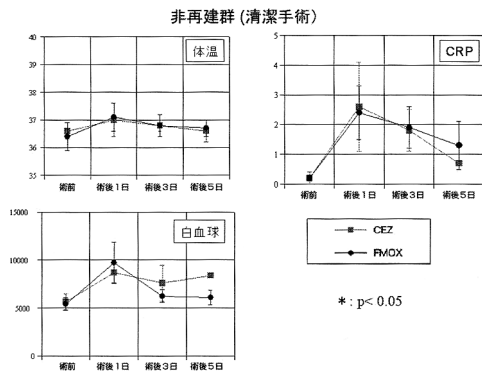


Fig. 1 Changes of parameters between CEZ and FMOX group in clean operation

考 察

手術部感染の頻度には、術野の汚染度と手術時間が大きく関わってくる。再建手術の対象となる疾患は、術野が口腔と連続し準清潔手術に分類されることが多い。また、手術時間も長時間にならざるを得ず、これら2点から手術部感染の発生には特に注意を払う必要がある。術野汚染菌については、頭頸部では黄色ブドウ球菌、連鎖球菌、口腔咽頭嫌気性菌が対象となるが、遊離空腸を用いる場合、グラム陰性桿菌も考慮しなければならない。特に、嫌気性菌は口腔内の常在細菌叢を形成し手術部感染を頻繁に起こしうるので、考慮した対応が求められる。CEZは、半減期が2.46時間と長く、術後創部感染の起炎菌として高頻度であるブドウ球菌に強い抗菌活性があり、しかも臓器への移行が速やかで、高い血中濃度を比較的長時間維持する特徴が有るため術後感染予防薬として好んで使われている²⁾。しかし、この薬剤では嫌気性菌やグラム陰性菌へのスペクトルをカバーできておらず、第2世代セフェム系のほうが頭頸部再建手術ではより有効ではないかと考えられる。症例が6例ずつと少ないこともあるが、本結果もこの考えに矛盾しない結果であった。

投与期間に関しては、手術侵襲の違いにより差はあるが、術後3～4日以内の投与が望ましいとされ³⁾、本研究でも術後3日間(計4日間)とした。現在のところ、我が国では消化器外科医 3823名

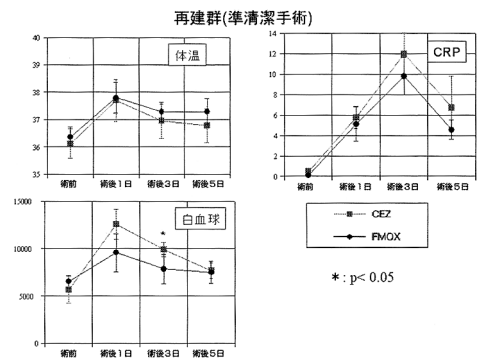


Fig. 2 Changes of parameters between CEZ and FMOX group in clean-contaminated operation

を対象にしたアンケート調査に基づくコンセンサスでは、手術日を入れて清潔手術では2日以内、準清潔手術では4日以内が支持されており⁴⁾、計4日間は準清潔再建手術例では妥当ではないかと考えられた。

今後は、再建手術例では対象症例が12例であるので、より明確な結果が出るように症例を増やし検討をおこなっていきたい。

ま と め

3時間以上の頭頸部手術における予防的抗菌薬の有用性について無作為割り付け比較試験にて検討した。3時間以上の非再建手術では第1世代セフェム系薬でも術後感染を十分制御できると考えられた。再建手術において、第2世代セフェム系薬投与群の使用が有用である可能性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) 品川長夫:術後感染防止のための抗菌薬選択, Jpn J. Antibiotics 57: 11-32, 2004
- 2) Cunha BA et al.: The penetration characteristics of cefazolin, cephalothin, and cepharidine into bone in patients undergoing total hip replacement, J bone Joint Surg Am 59: 856-859, 1977
- 3) 岸山嘉伸:術後感染予防のための抗菌薬の使

い方, 周術期感染対策マニュアル—抗菌役使
用法から周術期管理まで, 2-10, 2006

- 4) 岸山嘉伸, 他: 消化器外科領域における術
後感染予防抗菌薬使用の現状—外科医 3823
名に対するアンケート調査, 日化療会誌 52:
474-485, 2004

連絡先: 御厨剛史

〒 755-8505

山口県宇部市南小串 1-1-1

山口大学医学部耳鼻咽喉科教室

TEL 0836-22-2281

E-mail mikuriya@yamaguchi-u.ac.jp