日消外会誌　31（5）：1084～1089，1998年

膵頭十二指腸切除術における予防的投与抗菌薬の終了時期判定
―SIRSに準じた簡便な指標―

東京慈恵会医科大学外科
畝村　泰樹　藤岡　秀一　田辺　義明　鈴木　旦麿
三澤　健之　藤田　哲二　小林　進　山崎　洋次

膵頭十二指腸切除周術期に投与される予防的投与抗菌薬（予防薬）の終了・変更の判定のために，SIRSの診断基準に準じた術後病状判別法を用い検討した．過去5年間に施行された膵頭十二指腸切除38例の術後感染性合併症は42％に発症し，うち予防薬無効の早期感染例は16％であった．起炎菌は投与薬剤に耐性を有し無効であった．第3，4，5病日での判別法陽性例は32，18，23％であり，うち25，60，63％に感染を発症した．第3，4病日の判別法陽性例では手術侵襲や無気肺を陽性原因とするものが多かった．第5病日の判別陰性例では96％に早期の感染を来さず，第5病日での正診率は0.89であった．以上より第5病日に判別法陰性であれば早期感染性合併症は予防できたと考えられる．予防薬投与はこの時点で終了すべきであり，陽性であれば感染の発症を想定し治療薬に変更することが妥当である．

Key words: pancreatoduodenectomy, systemic inflammatory response syndrome, surgical infection, antibiotics, prediction of postoperative infection

はじめに

膵頭十二指腸切除術の手術侵襲は腹部外科手術の中でも特に大きく，種々の合併症を来すことが多い．これは再建に多数の吻合を要すこと，術前より胆道感染を併発している場合があること，手術が長時間に及ぶことなどに起因するが，感染性合併症の有無は術後経過を左右する重要な要素となる．現在，消化器手術後感染発症阻止のためには広域ペニシリン剤や第1，第2世代セフェム剤の投与が一般的であるが，本邦では投与終了や変更の時期についての一定の見解はなく，過剰投与や無効投与が行われていることも少なくない．

われわれはsystemic inflammatory response syndrome（SIRS）の診断基準を改変した簡便な指標により，患者の術後病状の判別を試みた．膵頭十二指腸切除術後の感染性合併症発症状況を検討するとともに，この患者病状の判別法が感染発症予知に有用であるか否かを検討した．またこの判別法が術後感染に対する予防的投与抗菌薬（以下，予防薬と略す）の終了，変更の時期を決定する指標となりえるか否かにつき，retrospectiveに考案した．

＜1998年1月14日受理＞別刷請求先：畝村　泰樹
〒105-8461　港区西新橋3－25－8　東京慈恵会医科大学外科学講座第1

対象および方法

1992年から1996年までに当科（外科学講座第1）で膵頭十二指腸切除術を施行した38例が対象である．年齢は平均59.7±9.26歳，男女比は2.8：1，原疾患は膵頭部癌26，中部胆管癌2，下部胆管癌3，乳頭部癌1，十二指腸悪性リンパ腫2，慢性膵炎2，膵嚢胞腺腫1，その他1例である．併存疾患は26例に認めず，残る12例に糖尿病6，高血圧2，腎不全1，心臓弁膜症1，慢性膵炎4，狭心症の既往1，アルコール性肝障害1，胆石症・胆嚢炎3，心房細動1の合併症を認めた．来院時黄疸例は24例で，うち18例が術前に胆道ドレナージを施行していた．これら18例の術前総ビリルビン値は全例3.0mg/dl以下であった．残る6例は胆道ドレナージを施行せずに手術を施行した．黄疸を来していない症例は14例であった．発熱，白血球増多を伴う顕性胆管炎併発症例が3例みられたが，これらは全例術前に炎症反応の消褪をみた．

これら38症例の術後感染症発生部位，発症時期および起炎菌を調査した．術後感染症の診断には起炎菌の同定を原則としたが，創感染，カテーテル菌血症の一

部で起炎菌が同定されていないものも含めた．また当科では標準術式として術中に胆道ドレナージを置かず，このため術後に胆汁を採取し培養することが不可能である．よって発熱，白血球増多とともに胆道系酵素(ALP，LAP，γ-GTP)や肝逸脱酵素(AST，ALT)が有意に上昇し，抗菌薬，絶食などの治療により病態が改善したものを術後胆管炎と定義し，これらを原因や起炎菌を特定できない胆道感染例として扱った．

感染発症の時期が術後2週間以内のものを早期発症感染症，2週間以降のものを晩期発症感染症と定義した．予防薬の投与目的は早期発症感染症の阻止と考えられるが，発症が術後2週間以内でも予防薬の目的からは明らかに逸脱したものは晩期発症感染症に含めた．

術後の病状はSIRSの診断基準に準拠し判別した(**Table 1**)．SIRSとして提唱された体温，脈拍数，呼吸数，白血球数の4項目のうち呼吸数を除く3項目を設定した．体温は腋窩で測定し，1日のうちの最高値または最低値により判定した．脈拍数も日内の最高値により判定した．3項目中の2項目以上を満たすものを判別法陽性(感染の危険あり)，満たさないものを判別法陰性（感染の危険なし）とした．

以上の結果より術後感染の発症状況と術後第3～5病日の病状判別の結果との関連を検討した．

結　果

1．使用抗菌薬

術後感染に対する予防的抗菌薬は全例に投与された．内訳はCefotiam (CTM) 14例 (37%)，Flomoxef (FMOX) 12例 (32%)，Cefmetazole (CMZ) 5例 (13%)，Cefazolin (CEZ) 4例 (11%)，Sulbactam/Cefoperazone (SBT/CPZ) 2例 (5%)，Cefuzonam (CZON) 1例 (3%) であり，第3世代セフェム薬の使用率は8%であった．

2．感染性合併症発症状況と起炎菌

16症例42%に延べ29の感染性合併症を来した（**Fig. 1**)．内訳はカテーテル菌血症8 (21.1%)，創感染7 (18.4%)，胆道感染6 (15.8%)，腹腔内膿瘍3 (7.9%)，肺炎2 (5.3%)，逆行性ドレーン感染2 (5.3%)，尿路感染1 (2.6%) であった．このうちカテーテル菌血症は術後19～24病日，ドレーン感染は14～16病日，胆道感染は食事摂取開始2～4日後の9～20病日に発生していたが，すべて予防的抗菌薬投与の目的からは逸脱した感染症と判断した(晩期発症感染合併例)．したがって予防的投与抗菌薬の責任範囲と考えられる感染性合併症は，創感染，腹腔内膿瘍，肺炎各2例ずつ計6例，16%であり，この6例を早期発症感染合併例とした．

同定された起炎菌は，創感染：*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*，肺炎：*Staphyrococcus epidermidis*, *Staphyrococcus aureus* (MRSA), *Staphyrococcus haemolytics*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*，腹腔内感染：*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Bacteroides fragilis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata* の12菌種16株であり，これらは1株を除き投与されていた薬剤に耐性を有していた．

3．術後病状の判別結果と早期感染性合併症との関係

第3，4，5病日の病状判定項目の陽性患者数と判別法陽性例の発生率を示す（**Table 2**)．陽性例の頻度

Fig. 1 The state of outbreak of postoperative infections

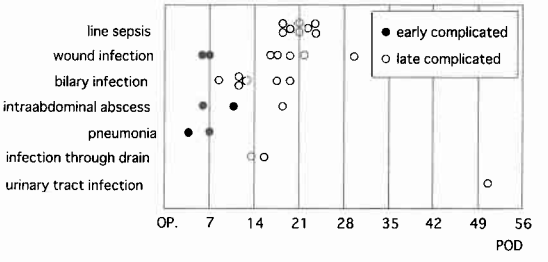

Table 1 Distinguish criteria of postoperative status

The positive patient is manifested by two or more the following conditions:	
1) Temperature	38°C< or 36°C<
2) Heart rate	>90 beats/min
3) WBC	>12,000 cells/mm³, <4,000 cells/mm³ or>10% immature(band) foams

Table 2 Positive numbers about each factors and distinguish criteria on POD 3, 4 and 5.

	POD 3	POD 4	POD 5
WBC>12,000/mm³	14/32	1/13	8/28
Temperature>38°C	6/38	6/38	7/37
Heart rate>90/min	19/38	16/37	13/37
Status positive	12/37(32%)	5/28(18%)	8/35(23%)

は術後3日で32%，4日で18%，5日で23%であった．これらのうち白血球数や体温の異常低下例は見られなかった．

病状判別結果と感染性合併症発症との関係を示す(**Table 3**)．陽性例のうちの感染発症例の比率は，第3病日：25%，第4病日：60%，第5病日：63%と，経日的に上昇した．また感染発症例のうちの陽性例の比率は，第3病日：50%，第4病日：50%，第5病日：83%と第5病日で高い傾向にあった．

4．感染非合併例における判別法陽性原因

感染非合併例のうち陽性と判別された原因を検討した（**Table 4**)．第3病日（9例）では原因と考えられる特定の病態が存在せず，手術侵襲自体の影響により陽性と判別されたと考えられた例が5例(56%)であった．しかし手術侵襲により陽性と判別された症例は4日目以降消失した．他の原因は無気肺が第3病日4例(44%)，第4病日2例(100%)，第5病日2例(67%)で，第5病日には胆管空腸吻合のminor leakageが原因で陽性となった症例が1例（33%）みられた．

5．判別法陰性例の体温と白血球数

第4，5病日の判別法陰性例の体温，白血球数を示す（**Table 5**)．体温が37.1°C以上であった症例は，第4病日には61%，第5病日には63%であった．不明例を除き白血球数が10,000/mm³以上を示したものは，第4病日で33%，第5病日で70%であった．体温37.1°C以上または白血球数10,000/mm³以上の少なくとも1項目に該当する症例は，第4病日で65%，第5病日で74%であった．

6．判別法による術後早期感染発症の予測

術後病状の判別結果により感染性合併症発症予測の精度を求めた(**Table 6**)．positive predictive valueは第3病日：0.25，第4病日：0.6，第5病日：0.63，negative predictive valueは第3病日：0.88，第4病日：0.87，第5病日：0.96であった．accuracyは第3病日：0.68，第4病日：0.82，第5病日：0.89であった．

7．判別不能例による予測精度の変動

本検討では判別項目3項目のうちの2項目の値が不明の症例はなかったが，1項目が不明の例が存在する．このため38症例のうち第3病日：1例，第4病日：10例，第5病日：3例が判定不能となっている．これらは予測精度に影響を与える可能性がある．よってこれらの症例による精度の変動を検討した．

判定不能例のうち早期発症感染例は，第4病日での1例のみであった．よってこれら判別不能例における感染発症予測がすべて失敗したものと仮定して精度を再計算すると，positive predictive valueは第3病日：0.23，第4病日：0.21，第5病日：0.45，negative predictive valueは第3病日：0.88（不変），第4病日：0.83，第5病日：0.96(不変)，accuracyは第3病日：0.66，第4病日：0.61，第5病日：0.82と変動した．positive predictive value，accuracyは悪化したが，negative predictive valueは第4病日でやや悪化したのみであった．

Table 3 Distinguished status and the presence of early infectious complications

	early infectious complication					
	POD 3		POD 4		POD 5	
	yes	no	yes	no	yes	no
Status positive	3	9	3	2	5	3
negative	3	22	3	20	1	26

Table 4 Cause of positive status in the criteria positive-no early infection group

	POD 3 (n=9)	POD 4 (n=2)	POD 5 (n=3)
Surgical stress	5		
Atelectasis	4	2	2
Minor leakage			1

Table 5 Temperature and WBC in the negative status group on POD 4 and 5

	n	temperature °C			WBC/mm³	
		≦37.0	37.1-38.0	38.0<	≦10,000	10,000<
POD 4	23	9	14	0	6	3
POD 5	27	10	16	1	3	7

Table 6 Prediction of early infectious complication by the crteria

	PPV*	NPV**	Sensitivity	Specificity	Accuracy
POD 3	0.25	0.88	0.50	0.71	0.68
POD 4	0.60	0.87	0.50	0.91	0.82
POD 5	0.63	0.96	0.83	0.90	0.89

*: Positive predictive value
**: Negative predictive value

考　察

近年の手術や周術期管理，周辺医療機器の進歩により，膵頭十二指腸切除術は現在では安全に施行可能な手術になった．しかし胆道再建，膵一消化管吻合など多数の吻合術を要し，また術前に閉塞性黄疸，胆管炎，糖尿病などのriskをもった患者が多く，術後合併症の発生に十分な注意が必要であることには変わりがない．特に術後感染症の発生は時として致命的となり，抗菌薬の術中，術後の投与は必須と考えられる[1)2)]．膵頭十二指腸切除術後の感染性合併症発生頻度に関し，Cameronら[3)]は腹腔内膿瘍9％，創感染8％，胆管炎5％，肺炎1％，Castilloら[4)]は腹腔内膿瘍4.9％，肺炎2.8％，胆管炎2.1％，カテーテル菌血症2.8％，その他8.4％，斎藤ら[5)]は総数として61％と報告している．

われわれの検討では，膵頭十二指腸切除術後の感染性合併症発生率は42％と高率であった．しかし，これらは長期の中心静脈栄養による管理，食事摂取に伴う胆管炎，逆行性ドレーン感染など術後の病態に起因するものが多く，いわゆる術野感染に加え肺炎を含めた術後早期の感染性合併症の発生率は合計16％であった．これらの症例は，分離された起炎菌のほぼすべてが投与されていた薬剤に耐性をもつ予防的投与抗菌薬無効例であり，治療的抗菌薬への変更が必要であった．

現在，消化器外科領域の予防薬としては広域ペニシリン剤や第1，第2世代セフェム剤の単剤使用が一般的になっているが[6)~11)]，長期間の不適切な使用はかつて第3世代セフェム剤の濫用がMRSAの出現を招いた[12)13)]ように，新たなる耐性菌の出現を招来させる結果となる．消化管手術における予防薬の投与期間について，品川ら[14)]は4日間投与と7日間投与を比較し両群の感染発症率に有意差を認めなかったことから，予防薬の投与は4日で十分であるとしている．しかし膵頭十二指腸切除術は大きな手術侵襲を伴い，また術後合併症の発生率も高いため，予防薬の使用期間は1週間以上に及ぶことも現実には少なくないと思われる．さらにはわが国の診療報酬制度が，いわゆる“出来高払い”であることも予防薬の不適切な長期投与を助長しているものと考えられる．したがって，ベッドサイドで臨床医が予防薬の中止・治療薬への変更を判断できる簡便かつ確実な指標が望まれる．

横山[15)]は38°C以上の発熱の有無，CRP値，白血球数により術後3日目での術後感染予測を行ったが，手術侵襲の大きさにより予測基準を変える必要があったと述べている．坂口ら[16)]は胃癌術後症例の検討より，ファジン理論を応用した術後感染症発症予知システムを開発，検討中であり，高い正診率が報告されている．われわれはSIRSの診断基準を改変した判別法を多い，retrospectiveに術後感染発症予測を行った．

SIRSはAmerican College of Chest PhysiciansおよびSociety of Critical Care Medicineが1991年に開催した合同consensus conferenceにより提唱された概念であり[17)]，病因，病態などさまざまな方面からの検討がなされている．診断基準は体温，呼吸数，脈拍数，白血球数の簡便な4項目よりなるため，日常診療での判定が非常に容易である．しかし一般病棟において，患者の呼吸数の正確な把握は意外となされていないのが現状と思われ，また診断基準に対するさまざまな問題点も指摘されている．河邊ら[18)]は白血球数，体温の項目が陽性であるSIRSは重症化する可能性が高く，長期間SIRSの状態を持続しても多臓器不全を発症しなかった症例では，多くが心拍数，呼吸数の2項目だけで基準を満たしていたと報告している．これらの理由によりわれわれは呼吸数を除いた3項目で術後病状の判別を行った．したがって，危険群と判定された症例は，すべてSIRSの診断基準を満たしており，かつ重症化する可能性の少ないSIRS例はある程度除外されている．

SIRSは侵襲に対する生体反応であり，感染症の有無にかかわらず術後にSIRSを呈することは日常診療において観察される．芳賀ら[19)]は各種消化器手術後のSIRSと合併症との関係を報告しており，食道切除，肝切除という侵襲の大きな手術後にはSIRSは100％発生し，その期間も平均2週間程度に渡るが，感染性合併症の発生は食道切除で35％，肝切除で22％であったとしている．われわれが検討した膵頭十二指腸切除術後第3～5病日には，18～32％の症例が判別法陽性と判定された．この原因となる病態は，第3，4病日では手術侵襲そのものや無気肺が多くみられ，第5病日になるとこれらの原因が減少し，体内で進行しつつある合併症による生体反応が前面に現れてくるという結果であった．治療という見地からは，これら判別法陽性例の中から本当に感染を来しているもの，あるいは感染症への進展の危険性が極めて高いものをいかに抽出するかが重要である．

われわれの用いた判別法の術後感染発症予知法としての精度は，偽陽性が多く良好とは言えないが，positive predictive value，sensitivity，accuracyは最も良い術後5日目でそれぞれ0.63，0.83，0.89であった．

判別法陽性を術後管理上の警告としてとらえるならば，臨床的に十分に使用しうる精度であると考える．ただし白血球数や体温のいずれかの1項目のみに着目し判定した場合でも，判別法としての総合的判定結果と際だった差異はない．

一方，判別法陰性群のうち白血球数または体温のいずれか1項目以上が高値である患者は，第4病日で65%，第5病日で74%にも達する．臨床医の判断を逡巡させ，予防薬の過長投与を来す一因となっていることは想像に難くない．しかし，われわれの判別法のnegative predictive valueは第3，4，5各病日で0.88，0.87，0.96と良好な値を保っている．この判別法においてはnegative predictive valueの高さを評価するべきと考える．

SIRSの診断基準は元来，重症化する可能性のある患者を早期に発見するためのentry criteriaとして提唱された緩やかなものである[20]．したがって，逆にこのような緩やかな基準内にさえも入らないような患者においては，重篤な生体反応が起こっているとは考えられない．われわれの判別法も同様であり，判別結果が陰性であれば予防薬の目的である術後早期の感染性合併症の回避には成功したと判断できる．

この判断を行う時期としては，本検討では術後5日目でpositive predictive value：0.63，negative predictive value：0.96，accuracy：0.89と最高値を示すため，5日目での判断が総合的には妥当と考えられた．しかし3～4日目でもnegative predictive valueは高値であり，少なくとも陰性例に対し予防薬を中止する指標となりえる．したがって判別結果が陰性であれば，遅くとも5日目には予防薬投与は終了すべきである．また逆に陽性例では感染の危険性があり，その発症に備え感染巣と起炎菌の同定を急ぐ必要がある．予防薬は無効であるので継続投与は無意味であり，必要であれば治療薬に変更すべきである．

以上のように，SIRSに準じた判別法により，突出した1検査項目にとらわれることなく術後感染の発症予測，抗菌薬の終了・変更の判定が可能である．極めて簡便な本法は，術後管理上有用な情報をもたらすものと考える．

文　献

1) Guglielmo BJ, Hohn PC, Koo PJ et al: Antibiotic prophylaxis in surgical procedures: a critical analysis of the literature. Arch Surg **118**: 943—955, 1983
2) 坂部　孝，岩井重富，佐藤　毅ほか：抗生剤による術後感染予防について．日大医誌　**42**：747—750，1983
3) Cameron JL, Pitt HA, Yeo CJ et al: One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenectomies without mortality. Ann Surg **217**: 430—438, 1993
4) Castillo CF, Rattner DW, Warshaw AL: Standards for pancreatic resection in the 1990s. Arch Surg **130**: 295—300, 1995
5) 斎藤英昭，福島亮治，稲葉　毅ほか：術後感染症の現況．消外　**17**：11—17，1994
6) 谷村　弘：術後感染予防の化学療法—外科領域—総論．化療の領域　**6**：2529—2534，1990
7) 相川直樹：抗菌薬の使い方の実際．日消外会誌 **30**：137—142，1997
8) 伊佐地秀司，早川弘輝，林　実夫ほか：われわれの術後予防的抗菌薬投与法，膵臓手術．消外　**17**：55—62，1994
9) 古川清憲，丸山　弘，恩田昌彦：われわれの術後予防的抗菌薬投与法，胃手術．消外　**17**：33—36，1994
10) 小柳泰久，木村幸三郎，永楽　仁：われわれの術後予防的抗菌薬投与法，大腸手術．消外　**17**：37—41，1994
11) 内野純一，佐藤裕二，佐々木文章ほか：術後の予防的抗生剤投与について．外科治療　**72**：1049—1053，1995
12) 紺野昌俊：MRSA感染症のすべて．医薬ジャーナル社，大阪，1993，p56—60
13) 鵜沼直雄，古川恵一：MRSA・肝炎ウイルス必携．日本プランニングセンター，千葉，1996，p33—39
14) 品川長夫，福井拓治，荻野憲二ほか：術後感染予防としての抗生物質の臨床的評価—消化器外科を中心にして—．日消外会誌　**21**：101—106，1988
15) 横山　隆：術後感染症の予知と対策．日消外会誌 **30**：126—131，1997
16) 坂口　聡，谷村　弘，馬庭芳朗ほか：術後感染症の白血球核左方移動による早期診断．日外感染症研 **8**：55—59，1996
17) Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committie. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therpies in sepsis. Crit Care Med **20**: 864—874, 1992
18) 河邊統一，平澤博之，志賀英敏ほか：SIRSの診断基準の問題点．救急医　**20**：1010—1014，1996
19) 芳賀克夫，小川道雄：手術侵襲によるSIRSとその対策．集中治療　**7**：1313—1318，1995
20) 平澤博之：SIRSの概念の提唱とその背景．医のあゆみ　**181**：3—7，1997

Decision for Termination of Prophylactic Antimicrobials Administration in Pancreatoduodenectomy —SIRS-based Simplified Criteria—

Yasuki Unemura, Shuichi Fujioka, Yoshiaki Tanabe, Katsumaro Suzuki, Takeyuki Misawa, Tetsuji Fujita, Susumu Kobayashi and Yoji Yamazaki
Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine

In order to determine the time to terminate or change administration of prophylactic antimicrobials in the perioperative period of pancreatoduodenectomy, the simplifed method to assess the postoperative status according to the criteria for SIRS was used. In 38 patients who received pancreatoduodenectomy during the past five years, a postoperative infectious complication occurred in 42%. Prophylactic antimicrobial administration failed in 16%, so that early infectious complication occurred. the pathogenic microorganisms were resistant to the drug administered, with an ineffective outcome. The positive rate according to the SIRS-based criteria on POD 3, 4 and 5 was 32, 18 and 23%, and 25, 60 and 63% of the patients had early infectious complications. The criteria-posivive status was the result of surgical stress or atelectasis in most patients on POD 3 or 4. In patients who were criteria-nagative status on POD 5, early infectious complications didn't occurred in 96%, the accuracy of the criteria was as high as 0.89. Therefore, if the result was negative on POD 5, an early infectious complication was considered to have been prevented, indicating that prophylactic antimicrobial administration should be terminated at this time. However, if the result remains positive, switching to another drug would be appropriate, assuming the occurrence of infection.

Reprint requests: Yasuki Unemura Department of Surgery, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo, 105-8461 JAPAN