

20030222

別添2

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

漢方薬（十全大補湯）による術後感染症予防に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 北島 政樹

平成16（2004）年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
漢方薬（十全大補湯）による術後感染症予防に関する研究 北島政樹	1
II. 分担研究報告	
1. 漢方薬（十全大補湯）による術後感染症予防に関する研究 北川雄光	3
2. 漢方薬（十全大補湯）による術後感染症予防に関する研究 今津嘉宏	5
3. 漢方薬（十全大補湯）による術後感染症予防に関する研究 今井栄子	7
4. 漢方薬（十全大補湯）による術後感染症予防に関する研究 大前和幸	9

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）研究報告書

総括研究報告書

漢方薬（十全大補湯）による術後感染症の予防

主任研究者 北島政樹 慶應義塾大学医学部外科学教室教授

研究要旨

一般に高齢者は臓器予備能力が低い上に、各種併存疾患を抱えている場合が多い。このため、高齢者における手術は技術的には問題がなくても、術後の回復が遅れ、また術創や他の部位の感染症を合併することにより入院期間が長引くことがある。抗生剤も多用せざるを得ず、時に菌交代症による重篤な日和見感染を起し、生命予後にも影響する。

医療費という面から見ても高齢者の感染症に対する医療費は感染症全体の医療費の36.7%を占め、高齢者の感染症を予防することが如何に重要かが分かる。

本研究では漢方薬（十全大補湯）を用いることにより高齢者の術後全身性炎症反応症候群・代償的抗炎症反応症候群の連鎖反応を抑制することで感染症が予防できるかどうかを検討するものである。

平成14年度は研究担当者である慶應義塾大学医学部外科ならびに済生会中央病院外科との間で研究プロトコールについての検討会を開催し、最終プロトコールを決定した。現在までに食道がん6例、胃がん5例、大腸がん5例の計16例の登録（うち3例脱落）があり、研究を行っている。食道がんにおいて2例術後感染を認めた。感染群と非感染群では、術後4日目以降の栄養状態の改善に違いがあると考えられるが、今後の検討を要する。食道がん4例におけるサイトカインの変化は、炎症性サイトカイン（IL-6, IL-8, TNF- α ）が、手術を契機に術後2日目まで変化を認める。抗炎症性サイトカイン（IL-1ra, IL-4, IL-10）のうち、IL-1raとIL-4については、術後2-3日まで変化を認めるが、IL-10については感度以下であった。その他、INF γ , GM-CSFについても検討しており、今後の症例の蓄積により十全大補湯投与群と偽薬投与群、感染群と非感染群での違いについても検討していく予定である。

A 研究目的

漢方薬（十全大補湯）が、消化器領域の癌手術における術後感染症の予防に有用であるかどうかを検討する

B 研究方法

対象となる患者には十分に研究の趣旨を説明し、文書による同意を得た上で、コントローラーにより十全大補湯服用群、偽薬服用群に無作為割付される。割付は原発部位およびステージにより層別化する。十全大補湯群には1日量7.5gを、また

偽薬群にはでんぶん末、乳糖を1:1に配合したものを同量、術前の服薬可能な時期までの1週間および術後4週間目までの経口可能な時期に投与する。

（倫理面への配慮）

本研究の登録候補者には試験の内容を十分に説明した上で、文書にて同意を得る。また、一度研究に参加しても本人の意志によりいつでも参加を取り消すことができることを説明する。現在上記プロトコールに従い、済生会中央病院の倫理委員会および慶應義塾大学医学部倫理委員会、病

院治験審査委員会（院内研究）で承認を受けた。

本研究に使用される十全大補湯は病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、手足の冷え、貧血に認可されている漢方薬であり、その安全性は日常診療の中で確認されているが、万が一漢方薬の服用によると考えられる副作用が出現した場合には医療の提供を無償にて行うなど患者への負担を十分に配慮する。

C 研究結果

平成 14 年度は研究担当者である慶應義塾大学医学部外科ならびに済生会中央病院外科との間で研究プロトコルについての検討会を開催し、最終プロトコルを決定した。プロトコル決定の過程において対象年齢、対象手術、投与期間を変更した。すなわち消化器領域の癌（食道癌、胃癌、大腸癌）のために全身麻酔下にて手術を受ける患者のうち、40 歳以上の患者で研究の趣旨を理解した上で文書による同意を得た者を対象とした。現在までに食道がん 6 例、胃がん 5 例、大腸がん 5 例の計 16 例の登録（うち 3 例脱落）があり、研究を行っている。食道がんにおいて 2 例術後感染を認めた。感染群と非感染群では、術後 4 日目以降の栄養状態の改善に違いがあると考えられるが、今後の検討を要する。食道がん 4 例におけるサイトカインの変化は、炎症性サイトカイン（IL-6, IL-8, TNF- α ）が、手術を契機に術後 2 日目まで変化を認める。抗炎症性サイトカイン（IL-1ra, IL-4, IL-10）のうち、IL-1ra と IL-4 に

ついては、術後 2-3 日まで変化を認めるが、IL-10 については感度以下であった。その他、INF γ , GM-CSF についても検討しており、今後の症例の蓄積により十全大補湯投与群と偽薬投与群、感染群と非感染群での違いについても検討していく予定である。

D 考察

術後感染症には年齢、手術時間、出血量、栄養状態など種々の因子が関係し、サイトカインの変動も大きな予後予測因子となる可能性がある。

E 結論

十全大補湯を用いた術後感染症予防の RCT 研究において、現在のまでに 13 例中（投与群 1 例、非投与群 1 例）に術後感染が見られた。炎症性サイトカインは術後 2 日まで大きく変動が見られた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）研究報告書

分担研究報告書

漢方薬（十全大補湯）による術後感染症の予防

分担研究者 北川雄光 慶應義塾大学医学部外科学教室助手

研究要旨

近年医療技術の向上により高齢者に対しても手術を行う機会が増えている。高齢者は基礎免疫が低下しており、担癌状態において栄養状態の悪化は若年齢の患者に比し、著しくハイリスクとなっている。手術自体が成功しても術後の管理において合併症を併発することで入院期間が長引くことが多い。術後の種々の合併症に、侵襲によって炎症性サイトカインの産生を介する全身性炎症反応症候群を惹起し、これが遷延するとその持続を抑制するための生理的反応として代償的抗炎症反応症候群という病態を誘発し術後の易感染状態を誘発することが報告されている。

平成15年度は慶應大学病院で9例の登録があった。うち1例は本人の意思により同意を撤回し、食道癌患者6例、胃癌患者2名につき本研究を行った。食道癌患者2例に術後感染症が見られたが、1例は偽薬群で術後抱合不全および皮下膿瘍を起こしたため、術後入院日数が87日に及んだ。もう1例は十全大補湯薬服用の79歳男性で術創部に発赤を認め、黄色ブドウ球菌を検出したが、抗生剤投与にてすぐに消失し、術後54日で退院した。

食道癌6例におけるサイトカインの変化は炎症性サイトカイン（IL-6, IL-8, TNF- α ）が、手術を契機に術後2日目まで変化を認めた。抗炎症性サイトカイン（IL-1ra, IL-4, IL-10）のうち、IL-1raとIL-4については、術後2-3日まで変化を認めたが、IL-10については感度以下であった。その他、INF γ , GM-CSFについても検討しており、今後の症例の蓄積により十全大補湯投与群と偽薬投与群、感染群と非感染群での違いについても検討していく予定である。

A 研究目的

漢方薬（十全大補湯）が、消化器領域の癌手術における術後感染症の予防に有用であるかどうかの検討を慶應大学病院にて行う。

B 研究方法

対象となる患者には十分に研究の趣旨を説明し、文書による同意を得た上で、コントローラーにより十全大補湯服用群、偽薬服用群に無作為割付される。割付は原発部位およびステージにより層別化する。十全大補湯群には1日量 7.5gを、また偽薬群にはでんぷん末、乳糖を1:1に配合したものを同量、術前の服薬可能な時期までの1

週間および術後4週間目までの経口可能な時期に投与した。

評価項目としてはエンドポイントとして、1) カテーテル感染、2) 創感染および縫合不全、3) 感染合併症（肺炎、尿路感染症など）を評価した。また、栄養状態、全身性炎症反応症候群・代償的抗炎症反応症候群に関連するサイトカインを評価した。

C 研究結果

慶應大学病院で9例の登録があった。うち1例は本人の意思により同意を撤回し、食道癌患者6例、胃癌患者2名につき本研究を行った。食道癌患者

2例に術後感染症が見られたが、1例は偽薬群で術後縫合不全および皮下膿瘍を起こしたため、術後入院日数が87日に及んだ。もう1例は十全大補湯薬服用の79歳男性で術創部に発赤を認め、黄色ブドウ球菌を検出したが、抗生剤投与にてすぐに消失し、術後54日で退院した。

食道癌6例におけるサイトカインの変化は炎症性サイトカイン（IL-6, IL-8, TNF- α ）が、手術を契機に術後2日目まで変化を認める。抗炎症性サイトカイン（IL-1ra, IL-4, IL-10）のうち、IL-1raとIL-4については、術後2-3日まで変化を認めるが、IL-10については感度以下であった。その他、INF γ , GM-CSFについても検討しており、今後の症例の蓄積により十全大補湯投与群と偽薬投与群、感染群と非感染群での違いについても検討していく予定である。

栄養状態に関しては感染例で術後のTPの低下が著しく見られたが、統計的な解析には至っておらず、今後の検討課題と考えられる。

D 考察

食道癌は他の部位に比し侵襲が大きく、術後感染の危険性が高い。栄養状態の低下も著しく、サイトカインの変動も大きいことが感染症の発症に関与していることが考えられた。

E 結論

慶應大学病院における症例で、食道癌患者2例に術後創感染が認められたが、十全大補湯服用群1例、偽薬群1例であった。感染の発症には年齢、手術時間、出血時間、栄養状態など多くの因子が関与しているものと考えられ、今後症例を重ねることで詳細な検討を行っていく予定である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨

高齢者における手術は技術的には問題がなくても、術後の回復が遅れ、また術創や他の部位の感染症を合併することにより入院期間が長引くことがある。抗生剤も多用せざるを得ず、時に菌交代症による重篤な日和見感染を起こし、生命予後にも影響する。

本研究では漢方薬（十全大補湯）が消化器癌における外科合併症の一つである感染症の予防に有用であるかどうかを検討する。平成 14 年度は慶應大学病院の研究者とともにプロトコルを確定し、パイロットスタディーを行い、最終プロトコルを決定した。平成 15 年度は済生会中央病院で 7 例の登録があった。うち 1 例は本人の意思により同意を撤回し、1 例は、病理組織検査にて悪性新生物を認めなかったため、登録を中止した。胃癌患者 2 例、大腸癌患者 3 名につき本研究を行った。このうち大腸癌患者 1 例に対し十全大補湯が投与されたのみである。今後症例数を重ねることで、術後感染症の発症における因子の解析ならびに十全大補湯の効果について検討をしていく。

A 研究目的

漢方薬（十全大補湯）が、消化器領域の癌手術における術後感染症の予防に有用であるかどうかの検討を済生会中央病院にて行う。

B 研究方法

対象となる患者には十分に研究の趣旨を説明し、文書による同意を得た上で、コントローラーにより十全大補湯服用群、偽薬服用群に無作為割付される。割付は原発部位およびステージにより層別化する。十全大補湯群には 1 日量 7.5g を、また偽薬群にはでんぷん末、乳糖を 1 : 1 に配合したものを同量、術前の服薬可能な時期までの 1 週間および術後 4 週間目までの経口可能な時期に投与した。

評価項目としてはエンドポイントとして、1) カテーテル感染、2) 創感染および縫合不全、3) 感染合併症（肺炎、尿路感染症など）を評価した。また、栄養状態、全身性炎症反応症候群・代償的炎症反応症候群に関連するサイトカインを評価した。

C 研究結果

済生会中央病院で 7 例の登録があった。うち 1 例は本人の意思により同意を撤回し、1 例は、病理組織検査にて悪性新生物を認めなかったため、登録を中止した。胃癌患者 2 例、大腸癌患者 3 名につき本研究を行った。感染例は 1 例もなかった。

胃癌患者および大腸癌患者においては、サイトカインの測定は行わず、栄養状態を中心に感染の有無を調査した。

登録された 5 例において、感染例は認めなかった。このため感染の有無による比較検討を行うことが出来なかった。

胃癌症例はすべて偽薬投与であった。大腸癌症例のうち、1 例のみ十全大補湯投与であった。

胃癌患者において、体重の減少変化が術後 2 週間まで認め、大腸癌患者においてはほとんど体重の変化を認めないことがわかった。その後変化については、症例を蓄積することにより検討する必要がある。血液検査による栄養状態の評価においても同様に、胃癌患者においては、術後 1 週間は、

血清アルブミン値、コリンエステラーゼの低下を認めた。しかし、大腸癌患者において体重の変化を認めないにもかかわらず、血清アルブミン値、コリンエステラーゼの低下を認めた。

D 考察

胃癌患者と大腸癌患者において栄養状態の回復の経過に違いがあり、消化吸収について検討する必要がある。

胃癌症例はすべて偽薬投与であった。大腸癌症例のうち、1例のみ十全大補湯投与であった。十全大補湯投与および偽薬投与による術後感染の違いについては、今後の検討を要する。

E 結論

済生会中央病院における症例では、胃癌患者および大腸癌患者で術後感染症を認めなかった。今

後、症例を積み重ねていくことにより感染と栄養の状態を中心に詳細な検討を行っていく予定である。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的所有権の出願・登録状況

なし

研究要旨

消化器領域の癌手術における術後感染症の評価方法として最適なものを検討し、本研究のエンドポイントとして相応しいものを検討した。

過去5年間に亘る慶應義塾大学病院における全外科手術例6000例の術後感染症を調査した経験を元とし、文献的に術後感染症の評価としてどのようなものが相応しいかを検討した。その結果、CDCのNational Nosocomial Infections Surveillance Systemは現在多くの施設で用いられており、そのマニュアルに準拠して判定すること最も妥当と判断した。観察期間は原則として術後30日間とし、移植片が置かれ、感染が手術手技に関連して発生する場合は、術後一年間とすることとした。判定は1. 表層切開部位感染 2. 深部切開部位感染 3. 器官、体腔手術部位感染それぞれについて検討する。上記基準によって、感染が疑われた場合には、微生物学的検査（化膿巣の培養）、放射線的検査（手術部位の画像診断）にて検索する。

この基準に基づいて評価を行ったところ、本年度の感染例は2例であり、1例は創感染（深部切開部位感染）でもう1例は創感染（表層切開部位感染）に相当した。CDCのNational Nosocomial Infections Surveillance Systemで使用しているマニュアルの判定基準は本研究の評価に適していると考えた。

A 研究目的

消化器領域の癌手術における術後感染症の評価方法として最適なものを検討し、本研究のエンドポイントとして相応しいものを検討し、検証する。

B 研究方法

CDCのNational Nosocomial Infections Surveillance Systemで使用しているマニュアルを用いて、判定することとした。それによると

(1) 創感染および縫合不全

1. 表層切開部位感染
2. 深部切開部位感染
3. 器官、体腔手術部位感染

上記基準によって、感染が疑われた場合には、微生物学的検査（化膿巣の培養）、放射線的検査（手術部位の画像診断）にて検索する。

(2) 感染合併症（肺炎、尿路感染症など）

術後38.5度以上の発熱を認めた場合には感染合併症を疑い、微生物学的検査（喀痰培養、尿培養など）、放射線学的検査（胸部単純レントゲン検査など）を行い、原因の検索を行う。検査結果は、医師による診断を行う。

(3) カテーテル感染

術後、カテーテル感染が疑われた場合には、外科医あるいは医師の判断により、微生物学的検査（血液培養、カテーテル培養検査）を行う。観察期間は30日間とする。

C 研究結果

今年度の症例中感染例は2例であった。1例は63歳男性で術後6日目より創部の発赤と異臭のある膿汁を排出し、抗生剤にてコントロールが不能なためデブリドメンを必要とした。感染コントロールに20日あまりかかり、結果入院期間が長引

いた。CDC のマニュアルによるところの創感染で深部切開部位感染に相当する。

2 例目は感染が軽度であり、術後 5 日目に創部表面に発赤を認め、黄色ブドウ球菌を検出したが、抗生剤にて短期間にコントロールができた。

D 考察

CDC の National Nosocomial Infections Surveillance System で使用しているマニュアルの判定基準は本研究の評価に適していると考えられる。

E 結論

本研究のエンドポイントは CDC の National

Nosocomial Infections Surveillance System を用いることに問題がない。今後さらに症例を重ね、本システムの問題点がないかを引き続き検討する。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的所有権の出願・登録状況

なし

研究要旨

十全大補湯の術後感染症予防効果を科学的に検証・評価すべく、実薬（十全大補湯）と偽薬（プラセボ）を1：1の比で手術部位・術式による割付の偏りがないう、食道・胃・大腸（開腹）・大腸（内視鏡）の4つに層別化した上でランダム割付を行ってきたが、本年はその割付票に従い介入研究を開始した。現在13例中2例に術後感染症（Surgical Site Infection）の発症を認めている。現時点では症例数が少なく統計解析は行えないが、感染例2例のうち一例は実薬群、もう一例はプラセボ群であった。今後症例数の増えるのを待って、感染症予防効果の大きさを数値化して明らかにする予定である。なお割付表は中央管理され、割付内容のコンシールメントは保たれている。

A 研究目的

十全大補湯の術後感染症予防効果を科学的に検証・評価するため、最もエビデンスレベルの高い結果が得られるランダム化比較対照試験 Randomized Controlled Trial を計画し、昨年作成した割付け表をもとにランダム化比較対照試験を遂行する。現時点では統計解析を行うには症例数が不足しているため、最終年度に予定していた症例数を確保できるよう多施設間の割付を管理していく。

B 研究方法

割付け表をもとにランダム化比較対照試験が滞りなく遂行されるよう、中央で割り付け表と薬剤の管理を行った。昨年 Power analysis による検討の結果、各群に必要な症例数は介入効果が4割の時に67例、介入効果が5割の時に39例という結果となっており、現時点の13例では統計解析を行うには症例数が不足しているため、現在結果のわかっている測定項目について記述する。

C 研究結果

現在13例中2例に術後感染症（Surgical Site Infection）の発症を認めている。13例の内訳は食道癌6例、胃癌4例、大腸癌3例であり、SSI

の発症はいずれも食道癌手術群であった。感染例2例のうち一例は実薬群、もう一例はプラセボ群であった。もう一つ重要なエンドポイントである炎症性サイトカインIL-6の測定であるが、術前8日、術前1日、術前0日、術後1日、術後2日、術後3日、術後7日に行われ、現在食道癌の手術を受けた6名のデータが判明している。IL-6などの連続変量の評価では、各群に必要な症例数は介入効果が4割の時に75例、介入効果が5割の時に48例という想定なので解析は困難である。白血球数やCRPなどの血液データは術前8日、術前1日、術前0日、術後1日、術後2日、術後3日、術後5日、術後7日、術後14日、術後21日、術後28日に行われ、現在3つの術式で計13例のデータが判明している。

D 考察

現時点で終了した症例数は少なく統計学的な解析にはいたっていないが、炎症性マーカーの手術前後の推移は、仮説として想定していた、「手術を契機に大きく上昇し下降していく」という結果が得られているので、手術侵襲による生体での炎症程度を把握できているものと考えられる。また、仮説に反し症例増加に応じて十全大補湯服用群で感染症発症が多くなる兆候がみられれば、そ

れを早期に検出するための感染症発生に関する統計学的なモニタリングを定期的を実施してゆく必要がある。

E 結論

現時点では症例数が十分ではなく、統計学的な解析の実施に至らなかった。今後症例数の増えるのを待って、感染症予防効果の大きさを数値化し明らかにする。

F 研究発表

なし

G 知的所有権の取得状況

なし