

Figure 2. (a) Computed tomography, performed in January 2002, revealing a pleural tumor adjacent to the right superior and inferior segment. (b) Computed tomography, performed in May 2002, revealing evident growth of this tumor.

to that observed for patients with a single thoracotomy. Fourquier et al. (7) reported the same result. These reports suggest that repeat metastasectomies are warranted. In this case, the repeated metastasectomies were safe and uneventful, and the patient is doing well, with no signs of further recurrence.

Poor prognosis following incomplete resection of RCC pulmonary metastasis has been reported. Pfanschmidt et al. (3) showed a 5-year survival rate of 22.1% in patients with incomplete resection as compared to 41.5% in patients with complete resection. Fourquier et al. (7) reported that one among five patients with incomplete resection survived for more than 3 years. However, Jett et al. reported that no difference in survival was detected in patients undergoing complete resection versus incomplete resection or biopsy only (8). Due to these contradictory reports, the role of resection of pulmonary RCC metastases remains unclear.

Pulmonary metastases of RCC with a long interval after nephrectomy have occasionally been reported. To our knowl-



Figure 3. (a) The features of the tumor cells are similar to the previously resected pulmonary metastasis of renal cell carcinoma (Hematoxylin-eosin). (b) Resected lung tumor diagnosed as compatible with metastatic renal cell carcinoma to the lung (Hematoxylin-eosin) (1).

edge, there have been five cases with an interval of 20 years or more (Table 1). Froehner et al. (9) reported a case 20 years after nephrectomy. Jett et al. (8) reviewed their patients, and the maximum interval between nephrectomy and pulmonary resection was 20.5 years. The patient prognosis was not described. Donaldson et al. (10) reported a patient with two pulmonary metastases 24 years after nephrectomy. They performed a left lower lobectomy and right pulmonary wedge resection. A skin metastasis developed the next year, and the

Table 1. Time interval of 20 years or more between nephrectomy and resection of pulmonary metastases

Authors	Interval (years)	Prognosis
Froehner M et al. (9)	20	Patient without RCC for 18 months
Jett JR et al. (8)	20.5	Not described
Donaldson JC et al. (10)	24	Patient died with RCC 2 years later
Bradham RR et al. (11)	25	Patient died with RCC 1 year later
Yoshikawa K et al. (12)	28	Patient without RCC for 4 years

patient died of RCC 2 years after the lung resection. Bradham et al. (11) described a patient with pulmonary metastases 25 years after nephrectomy. Since the tumor had spread, only a part of it was removed for pathological confirmation. The patient died of RCC one year later. In a Japanese report having an English abstract, a 28-year interval was described. The patient was doing well without signs of further recurrence 4 years after resection of the metastatic lesion (12). Friedel et al. (2) reported that patients with a disease-free interval (DFI) of 48 months or more achieved a 5-year survival of 46% as compared to 26% for those with a DFI of less than 48 months. Pfannschmidt et al. (3) concluded that a long DFI was a favorable prognostic factor in cases of pulmonary RCC metastasis. The 5-year survival rate in patients with a DFI of more than 23 months was 47% as compared to 24.7% in patients with a DFI of 23 months or less. Cerfolio et al. (4) reported that patients with DFI more than 3.4 years had better survival rates. However, the prognostic information in patients with a DFI of 20 years or more (Table 1) raises a question regarding the role of the resection of RCC metastatic lesions. Two of the four cases with prognosis and description died of RCC following a relatively short course after resection of the metastasis. The other two were free of disease but for a relatively short follow-up period. In the present case, although, the left pulmonary metastases remained dormant for 10 years, the right pleural metastasis demonstrated a rapid growth. Longer DFI does not always imply slow tumor growth or absence of other metastases.

McNichols et al. reported that late RCC metastases are often combined with rapid disease progression (13). Late relapses after nephrectomy and prolonged stabilization of disease in the absence of systemic treatment and rare spontaneous regressions may suggest that host immune mechanisms are important in regulating tumor growth (14). However, these mechanisms have not yet been fully explored.

In conclusion, the literature data and lack of efficient therapeutic alternatives has lead to aggressive surgical resection of pulmonary RCC metastases being the treatment of choice. However, the true role of resection in management of pulmonary metastatic RCC, especially in patients with a very long DFI, is still unclear.

Acknowledgments

The authors would like to express their gratitude to Prof. J. Patrick Barron of the International Medical Communications Center of Tokyo Medical University, Japan, for his review of the manuscript. This work was supported in part by a Grant-in-Aid for Cancer Research from the Ministry of Health and Welfare, Japan.

References

1. Yoshida J, Nagai K, Hasebe T, Takahashi K, Nishimura M, Otsuka S, et al. Pulmonary metastasis of renal cell carcinoma resected sixteen years after nephrectomy. *Jpn J Clin Oncol* 1995;25:20-4.
2. Friedel G, Hürtgen M, Penzenstadler M, Kyriss T, Toomes H. Resection of pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 1999;19:1593-6.
3. Pfannschmidt J, Hoffmann H, Muley T, Krysa S, Trainer C, Dienemann H. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1653-7.
4. Cerfolio RJ, Allen MS, Deschamps C, Daly RC, Wallrichs SL, Trastek VF, et al. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1994;57:339-44.
5. Piltz S, Meimarakis G, Wichmann MW, Hatz R, Schildberg FW, Fuerst H. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1082-7.
6. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FMJ. Metastectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999;35:197-203.
7. Fourquier P, Regnard JF, Rea S, Levi JF, Levasseur P. Lung metastases of renal cell carcinoma: results of surgical resection. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:17-21.
8. Jett JR, Hollinger CG, Zinsmeister AR, Pairolo PC. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Chest* 1983;84:442-5.
9. Froehner M, Manseck A, Lossnitzer A, Wirth MP. Late local and pulmonary recurrence of renal cell carcinoma. *Urol Int* 1998;60:248-50.
10. Donaldson JC, Slease RB, DuFour DR, Saltzman AR. Metastatic renal cell carcinoma 24 years after nephrectomy. *JAMA* 1976;236:950-1.
11. Bradham RR, Wannamaker CC, Pratt-Thomas HR. Renal cell carcinoma metastases 25 years after nephrectomy. *JAMA* 1973;223:921-2.
12. Yoshikawa K, Morimoto M. A case of pulmonary metastasis of renal cell carcinoma 28 years after nephrectomy. *Jpn J Chest Surg* 1998;12:792-5 (in Japanese).
13. McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol* 1981;126:17-23.
14. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:865-75.

呼吸器外科手術における予防的抗菌薬投与の意義

船井 和仁*, 吉田 純司, 塩野 知志, 高持 一矢*
西村 光世, 永井 完治

要 旨

2001年, 日本外科学会雑誌の特集「各科領域の抗菌薬ガイドライン」で示された「呼吸器外科領域の抗菌薬ガイドライン」では, 第二世代セフェム, またはペニシリン系抗菌薬の術後3~4日間投与が一般的であるとされた¹⁾. しかし, 我々はこの投与期間は過剰であると考え, 術当日のみの抗菌薬投与を検討した. 2002年7月以降, セファゾリン (CEZ) 1 gを手術直前と手術後約3時間に投与するガイドラインを適用し, その妥当性を検討した. 2003年4月までに, 237例にガイドラインを適用した. 166例はガイドラインに準拠し, 71例は抗菌薬を追加投与した. ガイドライン関連有害事象はなく, 抗菌薬そのものによると考えられる有害事象も認めなかった. 呼吸器外科手術後の抗菌薬投与については, CEZ 1 gの術直前と術後約3時間の投与のみで一般的には十分である.

索引用語: 周術期抗菌薬予防的投与, 術後感染, 呼吸器外科手術
perioperative antibiotic prophylaxis, surgical site infection, pulmonary surgery

はじめに

2001年, 日本外科学会雑誌の特集として各科領域の抗菌薬ガイドラインが示され, clean-contaminated手術である呼吸器外科領域では, 第二世代セフェム, またはペニシリン系抗菌薬の術後3~4日間投与が一般的であるとされた¹⁾. 一方欧米では, 手術前1回のみ抗菌薬投与 (single-dose strategy), もしくは長時間手術に対してのみ更に術中に追加投与する方法が推奨されており²⁾, わが国の現状と大きくかけ離れている.

われわれは日本外科学会雑誌で示された抗菌薬ガイドラインの投与期間は一般的には過剰であると考え, 手術当日のみの抗菌薬投与について検討した.

対象と方法

2002年7月以降, 当院での呼吸器外科手術の抗菌薬予防的投与に以下のガイドラインを適用し (Fig. 1),

ガイドライン関連有害事象 (感染に伴う合併症) と抗菌薬によると考えられる有害事象を評価し, ガイドラインの妥当性を検討した. ①セファゾリン (CEZ) 1 gを手術直前と手術後約3時間に投与し, 第1病日以降は原則として投与しない. ②第1病日以降の抗菌薬追加許容条件は, i) 喀痰が多量かつ喀出不十分, または, ii) 第1病日の発熱 >38.5 度とし, 全例で第1病日に喀痰培養を行い, その結果によって追加投与抗菌薬を変更することとした. また, 特発性間質性肺炎症例ではクラリスロマイシンまたはエリスロマイシンを術前から併用することとした.

結 果

2002年7月から2003年4月までの連続する237例にガイドラインを適用した. 166例 (70%) はガイドラインに準拠し, 71例 (30%) は抗菌薬を追加投与した. 追加された抗菌薬は, CEZが最も多く64例 (91%), 次いでアンピシリン/スルバクタム3例 (ABPC/SBT: 4%), 以下ピペラシム2例 (PIPC: 3%), セフトジウム1例 (CAZ: 1%), レボフロキサシン1例 (LVFX: 1%) であった (Fig. 2). 各抗菌薬の追加

国立がんセンター東病院 呼吸器外科

*現 浜松医科大学 第一外科

原稿受付 2003年11月19日

原稿採択 2004年4月19日

術前抗菌薬ガイドライン

CEZ 1g DIV 術直前+術後およそ3時間のみ
 IPF症例ではCAM(or EM)を術前から併用
 第1病日朝に喀痰を細菌培養へ提出

追加許容条件: 喀痰多量かつ喀出不十分(鏡検、培養の結果によって変更)
 第1病日の発熱>38.5℃

CRF

ガイドライン準拠 CAM/EM併用(選択薬にO)

抗生剤追加

追加の理由

喀痰多量+喀出不十分
 第1病日の発熱>38.5℃
 その他の理由 _____

追加した抗生剤 _____
 期間 _____

ガイドライン関連有害事象あり

ガイドラインに沿わなければ予防できたであろう感染症
 その判断する理由 _____
 感染症の内容 _____

抗生剤そのものによると思われる有害事象
 関連した抗生剤 _____
 有害事象の内容 _____

感染症あり 術後 _____ 病日

創感染 膿胸 肺炎 その他 _____

症例背景

原発性肺癌 転移性肺癌 縦隔腫瘍 その他 _____

後側方開胸 前側方開胸 正中切開 3ポート その他 _____

年齢 _____ □ 男 □ 女

右上層にエンボス、退院時に船井のメールボックスへ提出。

国立がんセンター東病院呼吸器外科

Fig. 1 Our prophylactic antibiotic guideline sheet is combined with the case report form and is filed in the ward chart. Residents are required to fill in and submit the form upon a patient's discharge.

投与期間では、2日間追加投与(合計3日間投与)が最も多く、1日間追加投与、3日間追加投与の順となった(Fig. 3)。

ガイドライン準拠群と抗生剤追加群の平均年齢は61歳(29~82歳)と62歳(26~85歳)と有意差を認めなかった。また、両群はランダムな割振りではなく、抗菌薬追加許容条件によって抗菌薬が追加投与されたが、両群間の疾患、術式には有意差は認めなかった(Table 1)。

両群ともガイドラインに直接関連すると考えられる感染に伴う合併症は認めず、抗菌薬によると思われる有害事象も認めなかった。

また、担当医別の抗菌薬追加頻度を見ると、担当医

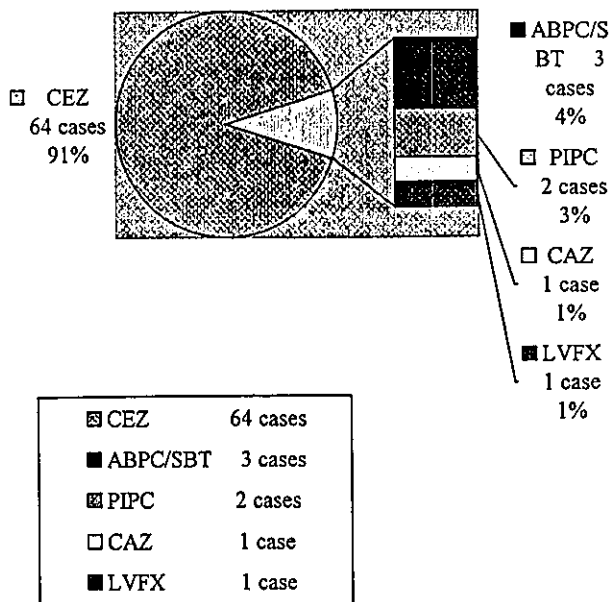


Fig. 2 Frequency of additional antibiotics.

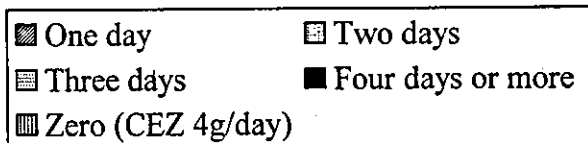
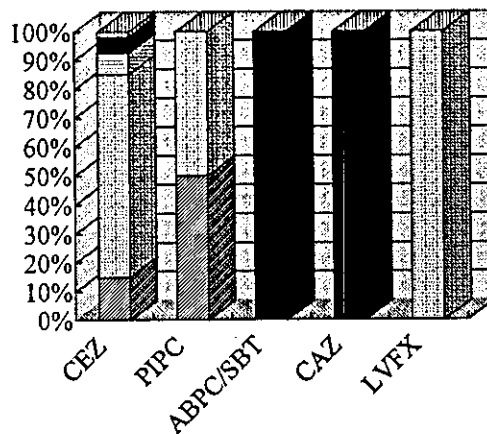


Fig. 3 Medication days of additional antibiotics.

ごとの症例の割振りはランダムに行われたにもかかわらず、抗菌薬が追加された頻度は大きく異なっていた(Fig. 4)。しかし、担当医別の感染に伴う合併症の発生頻度に差は認めなかった(一例の合併症も発生していない)。

考 察

創感染を始めとして、肺炎や尿路感染など外科手術

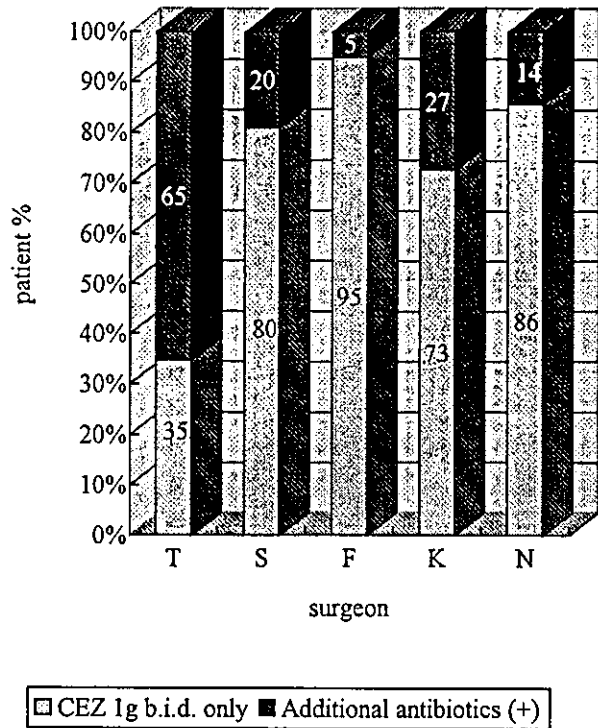


Fig. 4 Frequency of additional antibiotics according to surgeons.

後の感染は最も頻度の高い合併症の一つである。呼吸器外科手術においては、肺に直接侵襲を加えることもあいまって、術後肺炎の予防が特に重要視されている。

術後の感染予防を目的とした抗菌薬の投与が術後感染を減少させることは、さまざまな実験や臨床試験から明らかであり、周術期の予防的抗菌薬投与は世界的に広く行われている。実験的に予防投与が有効なのは、汚染細菌が組織に到達し始めてから3時間以内とされており、欧米では多くの臨床研究に基づいて麻酔導入前に1回目を投与することが推奨されている³⁾。

欧米では、周術期の抗菌薬投与の目的は、surgical site infection (SSI) の防止である。周術期の抗菌薬投与により、18%以上の頻度だった創感染が、1~5%に減少したと報告されており⁴⁻⁶⁾、術後24時間以降に継続して投与してもその有効性に差がないとされる。

一方わが国では、1999年に小田らによって、肺悪性手術に対する予防的抗菌薬投与には第二世代セフェムの2日間投与が推奨されるなど⁷⁾、予防的抗菌薬投与の期間が短縮する傾向にあるものの、術後3日以上投与している施設がほとんどである。その多くは、SSIだけでなく、術後肺炎やドレーンによる逆行性感染の恐れなどまで投与対象としており⁸⁾、本来の予防的抗菌薬投与の目的とはかけ離れた投与が行われていると言える。

そのような中で日本外科学会雑誌に特集された抗菌薬ガイドライン呼吸器外科領域では、第二世代セフェム系抗菌薬、またはペニシリン系抗菌薬の術後3~4

Table 1 Patients profile.

	CEZ 1g b.i.d. only n=166 (%)	Additional antibiotics (+) n=71 (%)	p Value
Gender			
Male	87 (52)	53 (75)	
Female	79 (48)	18 (25)	N.S
Age (yr)			
Median	62	63	
Range	29-82	26-85	N.S
Thoracic disease			
Lung cancer	116 (70)	57 (80)	
Metastatic lung tumor	26 (16)	7 (10)	
Mediastinal tumor	7 (4)	2 (3)	
Others	17 (10)	5 (7)	N.S
Operative approach			
Posterolateral	107 (65)	57 (80)	
Anterolateral	17 (10)	8 (11)	
VATS	12 (7)	1 (1)	
Median	5 (3)	1 (1)	
Others	25 (15)	4 (7)	N.S

日間投与が一般的であるとされ¹⁾、わが国での周術期予防的抗菌薬投与の現状を示しているといえる。

今回の我々の検討から、術当日のみの抗菌薬投与で感染に伴う合併症は発生しておらず、術後3～4日間という投与期間は一般的には過剰であることが示された。

今回、喀痰が大量かつ喀出不十分な症例、第1病日に38.5度以上の発熱を認めた症例については、術後肺炎の発生を危惧して抗菌薬の追加を許容した。実際、抗菌薬が追加投与された症例の殆どは、喀痰大量かつ喀出不十分という理由で追加投与されている。最も多く抗菌薬を追加投与した担当医の追加投与の理由も、やはり喀痰大量かつ喀出不十分であった。

しかし、実際に喀痰が大量で喀出不十分な症例には、気管支鏡下の吸痰や Mini-Track II[®] (Portex Limited, Hythe, Kent, England) の挿入による痰のドレナージを積極的に行っており、小田らもこれを推奨している⁷⁾。また、抗菌薬追加投与の頻度に差を認めた担当医相互の感染に伴う合併症発生率に差を認めなかった。術後肺炎の防止の要諦は痰のドレナージであり、術後肺炎を念頭においた周術期の長期にわたる抗菌薬予防投与に大きな役割は無いと考えている。

結 語

呼吸器外科領域の予防的抗菌薬投与は CEZ 1 g の術直前と術後約3時間の投与のみで一般的には十分である。

本論分の要旨は第20回日本呼吸器外科学会総会(2003年5月)ワークショップ(医療経済—コストからみた肺癌手術)において発表した。

文 献

- 1) 平野 隆, 河野貴文, 加藤治文: 各科領域の抗菌薬ガイドライン. 呼吸器外科領域の抗菌薬ガイドライン. 日外会誌 102: 846-850, 2001.
- 2) Thomas RJ Todd, AC Ralph-Edwards: Thoracic Surgery, Second edition, Chapter 9. Perioperative Management. 139-154, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2002.
- 3) Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, et al: Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. Arch Surg 128 (1): 79-88, 1993.
- 4) Ilves R, Cooper JD, Todd TR, et al: Prospective, randomized, double-blind study using prophylactic cephalothin for major, elective, general thoracic operations. J Thorac Cardiovasc Surg 81 (6): 813-7, 1981.
- 5) Krasnik M, Thiis J, Frimodt-Moller N: Antibiotic prophylaxis in non-cardiac thoracic surgery. A double-blind study of penicillin vs. cefuroxime. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 25 (1): 73-6, 1991.
- 6) Wertzel H, Swoboda L, Joos-Wurtemberger A, et al: Perioperative antibiotic prophylaxis in general thoracic surgery. Thorac Cardiovasc Surg 40 (6): 326-9, 1992.
- 7) 小田 誠, 石川紀彦, 菊池 勤, 他: 肺悪性腫瘍周術期の予防的抗菌薬投与方法の検討. 日呼外会誌 13: 22-26, 1999.
- 8) 川村雅文, 小林絃一: 術後感染症を防ぐ 周術期に抗菌薬をどのように使うか. 周術期における抗菌薬投与の実際 我々はこう行っている 肺切除術. 外科治療 82 (5), 577-581, 2000.

Prophylactic antibiotic guidelines for respiratory surgery

*Kazuhito Funai**, *Junji Yoshida*, *Satoshi Shiono*, *Kazuya Takamochi**
Mitsuyo Nishimura, *Kanji Nagai*

Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital East, Chiba, Japan

*Department of Surgery I, Hamamatsu Medical University, Hamamatsu, Japan

The prophylactic antibiotic guidelines for respiratory surgery were showed in 2001 as a special edition of the Journal of Japan Surgical Society. The guideline recommended second-generation cephalosporin or penicillin antibiotic agent administered for 3 to 4 days following surgery.

We considered this dosage to be excessive for routine practice. We prospectively applied a guideline of administering cefazolin right before and three hours after respiratory surgery and reviewed the safety and validity. By April 2003, we had applied the guidelines in 237 consecutive patients. Of these, 166 patients were treated under our guidelines, while 71 patients received additional antibiotics based on the guidelines' exception rules: patients with excess sputum or body temperature over 38.5°C on the first postoperative day. There were no guideline-related adverse events.

In conclusion, prophylactic cefazolin twice on the day of respiratory surgery was safe and valid.