

double-blinded fashion using sealed envelopes to receive either PEG (Ajinomoto Pharma Co., Ltd, Tokyo, Japan) only, or PEG plus DKT. DKT (2.5 g powder) was taken at 12.00 h and 21.00 h on the day before colonoscopy and at 7.00 h on the day of the colonoscopy. The effect on the osmotic pressure of DKT in combination with PEG has not been proven, so we gave DKT and PEG to the patient separately. Two litres of the PEG lavage solution were ingested within 2 h, starting 6 h before the colonoscopy. Before any sedation was given, all patients answered a questionnaire regarding their symptoms (including nausea and abdominal pain) during lavage using a three-point scale (0 = absent, 1 = mild, 2 = severe). Vomiting was scored as 2 in the question relating to nausea. All patients also provided the amount of time required to take the solution, the amount of time spent in defecation, and the frequency of bowel movements. All colonoscopies were performed between 13.00 h and 16.00 h by the same experienced endoscopist who was blinded to the type of bowel preparation used. The quality of the colon preparation was assessed immediately after colonoscopy by the endoscopist according to the following scale: 0 = excellent, no fecal material present; small amount of liquid material present; less than 5% of the colonic wall obscured; 1 = good, liquid material present; less than 25% of the colonic wall obscured; 2 = moderate, liquid material present; less than 50% of the colonic wall obscured; 3 = poor, solid material present; more than 50% of the colonic wall obscured; 4 = impossible, insertion to the cecum not possible due to a great amount of solid or liquid material.

Insertion time to reach the cecum was also recorded.

**Statistical analysis**

Numerical data were expressed as mean and standard deviation (SD). Non-parametric scores were compared using the Wilcoxon test. Qualitative data were evaluated using the chi-squared test, and parametric data were compared with the Student's *t*-test.

**RESULTS**

A total of 285 patients were enrolled: 144 patients in group A and 141 in group B (Table 1). In all cases, colonoscopy successfully reached the cecum. The mean ± SD patient age for the two groups was 60 ± 11 and 61 ± 10 years, respectively. The ratio between men and women was 92 : 52 and 79 : 62, respectively (not significant [NS]). The frequency of bowel movements showed no significant difference between the two groups: 7.9 ± 3.1 times and 7.7 ± 3.6 times, respectively (Table 2). The time spent in defecation also showed no significant difference between the groups: 3.3 ± 1.6 h and 3.0 ± 1.5 h, respectively. The presence of abdominal pain was

**Table 1.** Patient characteristics

	A group	B group	<i>P</i> value
	144 cases	141 cases	
Male : female	92 : 52	79 : 62	
Age (mean ± SD)	60 ± 11	61 ± 10	NS

reported in 17% of patients in group A and 15% of patients in group B, with abdominal pain scores of 0.17 ± 0.38 and 0.15 ± 0.35 for group A and group B, respectively (NS) (Table 3). Nausea was reported in 24% of group A and 21% of group B. The nausea scores were 0.28 ± 0.55 in group A and 0.21 ± 0.43 in group B (NS). The preparation scores were 0.28 ± 0.52 in group A and 0.81 ± 0.77 in group B. Group A demonstrated significantly better preparation (*P* < 0.001) (Table 4). The times for reaching the cecum were 6.4 ± 3.6 min in group A and 7.3 ± 4.0 min in group B, with group A demonstrating significantly shorter times (*P* = 0.04).

**DISCUSSION**

A variety of regimens have been studied as adjuncts to standard PEG lavage. Rhodes *et al.* evaluated the use of metoclopramide in conjunction with PEG, randomly assigning 40 patients to receive either metoclopramide 10 mg or placebo 30 min before receiving PEG.<sup>13</sup> Patients receiving metoclopramide experienced significantly less nausea and bloating, but there was no significant difference seen with respect to colon cleansing.

Sharma *et al.* reported that magnesium citrate or bisacodyl before PEG lavage improved colonoscopy preparation and that these stimulant laxatives did not affect hemodynamics or serum electrolytes.<sup>14</sup> Brady *et al.* also evaluated the laxative bisacodyl in combination with PEG lavage, concluding that bisacodyl did not significantly influence adequacy of

**Table 2.** Defecation results

	A group	B group	<i>P</i> value
Frequency of defecation	7.9 ± 3.1	7.7 ± 3.6	NS
Time in bathroom (hours)	3.3 ± 1.6	3.0 ± 1.5	NS

All values are mean ± SD.

**Table 3.** Abdominal pain and nausea

	A group	B group	<i>P</i> value
Presence of abdominal pain	25 (17%)	21 (15%)	
Degree of abdominal pain	0.17 ± 0.38	0.15 ± 0.35	NS
Presence of nausea	34 (24%)	29 (21%)	
Degree of nausea	0.28 ± 0.52	0.21 ± 0.43	NS

All values are mean ± SD.

**Table 4.** Condition of preparation and time required for colonoscope to reach cecum

	A group	B group	<i>P</i> value
Preparation score	0.28 ± 0.52	0.81 ± 0.77	<i>P</i> < 0.001
Time to reach cecum (min)	6.4 ± 3.6	7.3 ± 4.0	<i>P</i> = 0.04

All values are mean ± SD.

colon cleansing, the amount of PEG required, or patient satisfaction.<sup>15</sup> Fifteen Japanese studies have shown good results with the use of sodium picosulfate in combination with PEG.<sup>16,17</sup> Investigators have reported that the sodium picosulfate combination not only achieved good bowel preparation but also suggested that the amount of PEG could be decreased from over 2000 mL to 1500 mL or 1000 mL. Clinically, however, the use of stimulant laxatives tends to increase patient discomfort, particularly abdominal discomfort and nausea, especially in patients without constipation.<sup>18</sup>

The gastrointestinal stimulant cisapride was introduced in 1993 and has been used in many experimental and clinical studies worldwide.<sup>7-10,19</sup> Ueda *et al.* reported that when cisapride was used in addition to magnesium citrate lavage, it decreased the time required for bowel cleansing and increased the quality of bowel preparation in patients older than 60 years.<sup>7</sup> Other studies have failed to demonstrate similar results and the efficacy of cisapride as an adjuvant to standard PEG lavage remains uncertain.

Use of a concentrated senna extract in combination with PEG has also been evaluated. Ziegenhagen *et al.* randomly assigned 120 patients to receive the senna preparation or placebo a day prior to ingestion of PEG.<sup>20</sup> Satisfactory cleansing of the colon was observed in 90% of patients receiving senna, compared with 57% of patients in the placebo group. A study conducted by these authors, however, failed to demonstrate any advantage of senna use with PEG for pre-colonoscopy preparation.<sup>18</sup> In addition, the elderly patients in the study tended to experience greater abdominal pain with senna use.

In the present study, we examined the effect of DKT and PEG as a cleansing regimen prior to colonoscopy. DKT is a traditional herbal medicine, which is a mixture of zanthoxylum fruit, ginseng root, dried ginger root, and malt sugar. It has been shown to increase gastrointestinal motility and reduce bowel obstruction.<sup>11,12</sup> Good clinical results with DKT as a treatment for paralytic ileus have been reported.<sup>21</sup>

This study showed that DKT in combination with PEG improved bowel preparation for colonoscopy without increasing abdominal pain, nausea or early defecation. Although no difference in the frequency of bowel movement and the time required for defecation was seen, the bowel preparation score or remaining stool volume was significantly lower in the group who received DKT. This suggests that DKT enhanced gastrointestinal motility, resulting in increased stool evacuation. An experimental study using resected guinea-pig ileum suggests DKT increases gastrointestinal motility through its effect on acetylcholine (ACh) and tachykinin in the enteric nervous system, and the subsequent interaction of ACh with the 5-HT<sub>4</sub> receptor.<sup>22,23</sup> This mode of action was also supported by results from an *in vivo* study using a canine model which evaluated phasic contraction of the vestibule of the stomach, the duodenum and the jejunum, induced by intragastric dosage of DKT.<sup>24</sup> It has been reported that motilin, the gastrointestinal hormone in blood plasma, increases in humans after a single dosage of DKT.<sup>25</sup> With regard to gastrointestinal contraction, zanthoxylum is considered the active DKT ingredient, in particular hydroxy  $\beta$ -sanschool, the chief component of zanthoxylum.<sup>23</sup> Studies suggest that giving DKT has other effects including increased rectal temperatures following an anesthesia-induced decline (in a leporid model),<sup>26</sup> intensifying gastrointestinal blood flow (murid

model);<sup>27</sup> and significantly increasing vasoactive intestinal polypeptide in human blood plasma.<sup>28</sup>

## CONCLUSION

This study indicates that DKT in combination with PEG improved bowel preparation for colonoscopy without increasing patient discomfort in terms of abdominal pain, nausea or earlier defecation. DKT and PEG appears a safe and gentle combination regimen for colonoscopy preparation. Routine administration of DKT in combination with PEG thus appears appropriate in this clinical setting.

## REFERENCES

1. Surrell JA. Colonoscopy. In: Pfenninger JL, Fowler GC, (eds). *Procedures for Primary Care Physicians*. Mosby, St Louis. 1994; 992-3.
2. Varma JR, Brandy CE. Colon polyps. *J. Fam Pract.* 1992; **35**: 194-200.
3. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980; **78**: 991-5.
4. Froehlich F, Fried M, Schnegg JF, Gonvers JJ. Low sodium solution for colonic cleansing: double-blinded, controlled randomized study. *Gastrointest. Endosc.* 1992; **38**: 579-81.
5. Shimizu S, Mizuma Y, Ogawa M *et al.* Evaluation of polyethylene glycol electrolyte lavage solution in preparation for colonoscopy. *Gastroenterol. Endosc.* 1987; **29**: 3080-6.
6. Okawa K, Kitano A, Okabe H *et al.* The efficacy of polyethylene glycol electrolyte lavage solution (PEG) with sennoside and metoclopramide (combination method) versus PEG only (PEG method) for colonoscopy. *Gastroenterol. Endosc.* 1989; **31**: 2113-20.
7. Ueda S, Iishi H, Tatsuta M, Oda K, Osaka S. Addition of cisapride shortens colonoscopy preparation with lavage in elderly patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1994; **8**: 209-14.
8. Reiser JR, Rosman AS, Rajendran SK, Berner JS, Korsten MA. The effects of cisapride on the quality and tolerance of colonic lavage: a double-blind randomized study. *Gastrointest. Endosc.* 1995; **41**: 481-4.
9. Lazarczyk DA, Stein AD, Courval JM, Desai D. Controlled study of cisapride-assisted lavage preparatory to colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 1998; **48**: 44-8.
10. Martinek J, Hess J, Delarive J *et al.* Cisapride does not improve precolonoscopy bowel preparation with either sodium phosphate or polyethylene glycol electrolyte lavage. *Gastrointest. Endosc.* 2001; **54**: 180-5.
11. Furukawa Y, Shige Y, Hanyu N *et al.* Effect of Chinese herbal medicine on gastrointestinal motility and bowel obstruction. *Jpn J. Gastroenterol. Surg.* 1995; **28**: 956-60.
12. Jin XL, Shibata C, Naito H *et al.* Intraduodenal and intrajejunal administration of the herbal medicine, dai-kenchu-tou, stimulates small intestinal motility via cholinergic receptors in conscious dogs. *Dig. Dis. Sci.* 2001; **46**: 1171-6.
13. Rhodes JB, Engstrom J, Stone KF. Metoclopramide reduces the distress associated with colon cleaning by an oral electrolyte overload. *Gastrointest. Endosc.* 1978; **24**: 162-3.
14. Sharma VK, Schaberg JW, Chockalingam SK, Vasudeva R, Howden CW. The effect of stimulant laxatives and polyethylene glycol-electrolyte lavage solution for colonoscopy preparation on serum electrolytes and hemodynamics. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001; **32**: 238-9.
15. Brady CE, DiPalma JA, Pierson WP. Does bisacodyl improve cleansing? *Am. Clin. Res.* 1987; **19**: 34-8.

16. Kanamori T, Yokoyama Y, Itoh M, Takeuchi T. A study of colon preparation method for colonoscopy by using 500 ml of polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Ther. Res.* 1994; **15**: 186-91.
17. Mine T, Tsuchida T, Ueki N, Fujita T. Combination of laxoberon and polyethylene glycol electrolyte lavage preparation versus polyethylene glycol electrolyte lavage only. *Ther. Res.* 1998; **19**: 311-4.
18. Saida Y, Takase M, Nagao J *et al.* The use of senna in combination with a bowel preparation for colonoscopy-The comparative study between patients the elderly and the younger. *J. Med. Soc. Toho Univ.* 2001; **48**: 29-33.
19. Howke CJ. The place of cisapride in therapeutics: an interim verdict. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1991; **5**: 351-6.
20. Ziegenhagen DJ, Zehnter E, Tacke W, Kruis W. Addition of senna improves colonoscopy preparation with lavage: a prospective randomized trial. *Gastrointest. Endosc.* 1991; **37**: 547-9.
21. Horie Y, Kato K, Hamano K. An overview of our surgery-oriented kampo. *J. Tokyo Women's Coll.* 1995; **65**: 43-51.
22. Satoh K, Hayakawa T, Kase Y *et al.* Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in isolated guinea pig ileum. *Dig. Dis. Sci.* 2001; **46**: 250-6.
23. Satoh K, Hashimoto K, Hayakawa T *et al.* Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. *Jpn. J. Pharmacol.* 2001; **86**: 32-7.
24. Shibata C, Sasaki I, Naito H, Ueno T, Matsuno S. The herbal medicine Dai-kenchu-to stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* 1999; **126**: 918-24.
25. Nagano T, Itoh H, Takeyama M. Effect of Dai-kenchu-to on levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol. Pharm. Bull.* 1999; **22**: 1131-3.
26. Murata P, Hayakawa T, Satoh K, Kase Y, Ishige A, Sasaki H. Effects of Dai-kenchu-to, a herbal medicine, on uterine and intestinal motility. *Phytother. Res.* 2001; **15**: 302-6.
27. Murata P, Kase Y, Ishige A, Sasaki H, Kurosawa S, Nakamura T. The herbal medicine Dai-kenchu-to and one of its active components [6]-shogaol increase intestinal blood flow in rats. *Life Sci.* 2002; **70**: 2061-70.
28. Nagano T, Itoh H, Takeyama M. Effect of Dai-kenchu-to on levels of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and vasoactive intestinal peptides in human. *Biol. Pharm. Bull.* 2000; **23**: 352-3.

## 一般外科学

東邦大学外科学第三講座

教授

炭<sup>すみ</sup>山<sup>やま</sup>嘉<sup>よし</sup>伸<sup>のぶ</sup>

一般外科を侵襲と生体反応、外科と免疫、分子標的治療、創傷治療、ショック、外科感染症、代謝と栄養、鏡視下手術に分け、一年間の論文を中心に臨牀的な展望を述べる。

## 一、侵襲と生体反応

手術侵襲に伴う生体反応は、自然免疫、早期誘導免疫、適応免疫からなる。一九九〇年代までにサイトカインの研究が進み、二〇〇〇年以降、膜表面受容体と細胞内シグナル伝達型の研究が続々と進み、二〇〇四年には以下のようなトピックスが報告された。

まず自然免疫は、免疫細胞の遊走と貪食ならびに非細胞性因子が担っているものであるが、この最前線に遊走して活動する主な細胞は好中球である。局所への好中球の遊走はCD97分子の発現により増強し、遊走した

好中球は役割を終えるとアポトーシスを起こし、アポトーシス体はマクロファージに貪食される。マクロファージの貪食は、FcγRや補体を介して生じる。担癌患者では生体反応の抑制が認められ、血小板殺菌能の検討では、健康者二二%に対し、胃癌患者では術前二〜八%、術後五%に留まっていたという。細菌が侵入すれば、細菌から放出された刺激に伴い、局在マクロファージが活性化し、循環血中の単球が局所に集積するが、マクロファージはToll-like receptor (TLR)をはじめ多数の表面レセプターによって微生物を認識し、迅速に貪食、排除を行うとともに炎症性サイトカインを産生している。消化器外科手術患者八三例の血液サンプルによる解析によれば、手術後にTLR2およびTLR4の発現が減少し、第七病日に至るまで続くこのことで

ある。ステロイド、好中球エラスターゼ阻害薬、プロテアーゼ抑制薬などによる治療は、周知のごとくすでに臨床応用されている。

続いて生じるのは早期誘導免疫であり、これは自然免疫と適応免疫との橋渡しの役割を果たすと考えられている。早期誘導反応を担うのはNK細胞、γδ型T細胞、NKT細胞、上皮間Tリンパ球、CD5陽性B1細胞等である。このうちNK細胞については、手術侵襲に対し大量のフェンタニル投与により麻酔管理した場合にはNK細胞による細胞障害活性が阻害され、癌の転移を起しやすくなると報告された。早期誘導免疫で産生されるサイトカインについては、初期の感染防御を行うのみならず、適応免疫のタイプを決定する重要な役割を担っているが、とりわけ活性化マクロファージ、樹状細胞や上皮系細胞から産生されるIL-15は早期誘導反応を担う細胞群の増殖因子となり、メモリー型CD8<sup>+</sup>T細胞の維持に重要な役割を担い、腫瘍反応性のCD8<sup>+</sup>T細胞活性化をもたらすことである。

適応免疫は、T細胞とB細胞が関与する。T細胞は、細胞性免疫を誘導するTh1細胞や液性免疫を誘導するTh2細胞などに分化し、互いにバランスを取り合っているが、肝切除時にはTh2が優勢となるらしい。適応免疫の作動には遺伝子リモデリングを要し、胚中心ではT細胞依存性にB細胞機能が成熟する

だけの時間が必要となるため、実際に獲得免疫が機能し始めるまでには数日を要してしまふこともわかっている。そして感染がなければ、外科侵襲により生じた生体反応は、胸腺由来の内在性制御性T細胞がFoxp3を発現することで、活動型のT細胞を抑制し収束する。

内視鏡手術の発達で低侵襲手術が増加し、過大侵襲ストレスのかかる手術は減少傾向にある。侵襲に伴う生体反応においては、細胞内シグナル伝達機能の解明が進んでいる。今後のさらなる展開に期待したい。

(吉田祐一、炭山嘉伸)

〔文 献〕

- (年号の記載なきものはすべて2004年—以下同じ)
- 1) Leemans JC, et al: J Immunol 172: 1125.
  - 2) Kamocki Z, et al: Neoplasma 51: 265.
  - 3) Ikushima H, et al: Surgery 135: 376.
  - 4) Shavit Y, et al: Neuroimmunomodulation 11: 255.
  - 5) Chong MM, et al: J Immunol 172: 5714.
  - 6) Klebanoff CA, et al: Proc Natl Acad Sci USA 101: 1969.
  - 7) Ishikawa M, et al: Hepatogastroenterology 51: 1422.

## 二、外科と免疫

一九九一年にベルギーのBoonらによりメラノーマの腫瘍拒絶抗原であるMAGE(melanoma antigen gene)が同定されて以来、現在までいくつものさまざまな癌拒絶抗原およびペプチドが同定され、それらを用いた基礎研究と臨床試験が世界中で行われている。この一年間

の癌免疫療法の進歩について概説する。

樹状細胞(DC)を抗原提示細胞として用いるDCワクチン療法は、現在最も注目されている特異的免疫療法である。Riccobonらは末梢血単球からIL-4とGM-CSFで誘導したimmature DC(iDC)と、さらにTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、PGE $_2$ にて成熟させた mature DC (mDC)を皮内に投与し、その移動状況を検討した結果、mDCはiDCに比較して所属リンパ節への集積が高度に認められることが判明し、リンパ節における cytotoxic T-cell (CTL)誘導が効率的であることが示唆されたと報告している。また biological response modifiers (BRMs) とある OK-432 は強力に mDC を誘導し、CTL 誘導能を増強するとされている<sup>3)</sup>。このように DC の成熟化が治療効果向上の鍵を握っており、今後さらなる検討が多数行われることが予想される。

消化器癌領域においては、特に肝細胞癌(HCC)における癌免疫療法の報告が近年増加している。Shangら<sup>4)</sup>は SEREX で同定された代表的なCT(cancer-testis)抗原である NY-ESO-1 が HCC における免疫療法ターゲットとしての有用性を基礎的・臨床的研究で報告し、Chanら<sup>5)</sup>は、遺伝子組み換えアデノウイルス HCA661 が DC の成熟化を促進し、この mDC により肝細胞癌を標的にする CTL が増加することを基礎的研究で

報告している。また Shiraiら<sup>6)</sup>は、HCC患者三人に対し自己 cytokine-induced killer (CIK)細胞を投与する第I相試験を行い、CD3(+)CD8(+), CD3(+)CD56(+), CD25(+)細胞の増加およびDCの増加が認められたことを報告している。

大腸癌においては、S-1およびレンチナンを同時投与した大腸癌マウスモデルの生存率、CD86(+)DCの腫瘍内発現率および脾臓DCによるCTL活性化がS-1単独投与群に比し有意に増加しており、BRMsと化学療法併用の有用性が本邦より報告された<sup>7)</sup>。

また脾癌では、TLR2およびTLR6に結合し、単球GNFkBの活性化を誘導する macrophage activating lipopeptide (MALP-2)の免疫療法における有用性が報告された<sup>8)</sup>。脾癌マウスモデルにMALP-2を投与する(1)とにより生存期間の延長が認められ、また gemcitabine 単独投与と比較し、gemcitabineとMALP-2を併用投与した場合、生存期間に有意差が認められた。この理由として、MALP-2によりCTLの増加が寄与していると考えられ、今後化学・免疫併用療法に関する基礎・臨床研究のさらなる進展が期待される。(田中英則、炭山嘉伸)

〔文 献〕

- 1) Riccobon A, et al: Proc Am Soc Clin Oncol 22: 167 (ASCO Annual Meeting, abstr 670), '03.

- 2) Itoh T, et al : Cancer Immunol Immunother 52 : 207, '03. 3) Shang XY, et al : Clin Cancer Res 10 : 6946. 4) Chan RC, et al : Br J Cancer 90 : 1636. 5) Shi M, et al : World J Gastroenterol 10 : 1146. 6) Mushiaki H, et al : Cancer Immunol Immunother (Epub ahead of print). 7) Schneider C, et al : Gut 53 : 355.

### 三、癌の分子標的治療

#### (一) 遺伝子治療

遺伝子治療は今世紀の新たな医療として大きく期待されている分野である。すでに本邦でも多数の臨床研究が開始されている。外科領域での対象疾患としては、非小細胞肺癌、食道癌、乳癌、大腸癌肝転移が挙げられる。遺伝子治療の方法は、アデノウイルスベクターまたはレトロウイルスベクターを使用し、治療遺伝子を腫瘍内に投与するか、もしくは遺伝子導入細胞を移入し全身治療を行う方法がある。非小細胞肺癌や食道癌に対しては、癌抑制遺伝子であるp53遺伝子を使用し、腫瘍内への局所療法が試みられている。

#### (二) 分子標的治療薬とは

分子生物学の進歩により、発癌、増殖、浸潤・転移についてさまざまな機序が解明され、今後の癌治療(新規抗癌剤)は分子機構を標的としたゲノム創薬に進むと思われる。

#### (三) trastuzumab (Herceptin®)

trastuzumab 57 HER2 (human epider-

mal growth factor receptor 2) 遺伝子の細胞外ドメインに対して作製されたヒト型モノクローナル抗体である。本邦では二〇〇一年六月より一般臨床での使用が開始された、初めて分子標的治療薬である。HER2は乳癌の予後不良因子として知られているが、臨床試験の報告では化学療法剤との併用で生存率の改善を認め、転移性乳癌の治療に使用されている<sup>2)</sup>。術後補助療法は現在、大規模な臨床試験が展開されており、期待されている。

#### (四) imatinib (Gleevec®)

imatinib は慢性骨髄性白血病の治療薬として良好な成績を収めている<sup>3)</sup>。これは染色体相互転座によるキメラ蛋白が生じ、その蛋白のBCR-ABLチロシンキナーゼが関与すると考えられている。imatinibは開発過程で受容体型チロシンキナーゼのPDGFR, KITも阻害することが明らかになった。消化管間葉系腫瘍であるGIST (gastrointestinal stromal tumor)では、このKITが過剰に発現しており、治療薬として注目されるようになった。GISTに対する治療はこれまで手術療法しかなく、奏効率八一・六%という結果は画期的なものであった<sup>4)</sup>。c-kitは遺伝子の発現部位によって効果が異なるという報告<sup>5)</sup>もある。

#### (五) gefitinib (Iressa®)

非小細胞肺癌に対する分子標的治療薬で、ATPと競合してEGFRの活性を阻害してい

る。第I相・II相臨床試験では良好な成績が示されたが、欧米の生存期間をエンドポイントとした第III相試験では、gefitinibに延命効果は認めないという結論であった<sup>6)</sup>。今後本邦からの結果が期待されている。

#### (六) bevacizumab (Avastin®)

bevacizumab は vascular endothelial growth factor (VEGF)-Aに結合する血管新生阻害薬である。bevacizumab は前臨床試験、第II相臨床試験で良好な抗腫瘍活性を示した<sup>7)</sup>。未治療転移性結腸癌に対する第III相試験の結果も生存期間の延長を認めた<sup>8)</sup>。本邦では未承認であるが、期待される薬剤である。(中村陽一、炭山嘉伸)

[文 献]

- 1)厚生労働省厚生科学審議会(厚生労働省ホームページ)閲覧可能。 2)Konency G, et al : Breast Cancer Res Treat 57 : 114, '99. 3)Kantarjian, et al : N Engl J Med 346 : 645, '02. 4)Demetri GD, et al : N Engl J Med 347 : 472, '02. 5)Heinrich MC, et al : J Clin Oncol 21 : 4342, '03. 6)Giacccone G, et al : J Clin Oncol 22 : 777. 7)Herbst RS, et al : J Clin Oncol 22 : 785. 8)Yang JC, et al : N Engl J Med 349 : 427, '03. 9)Hurtwitz H, et al : ASCO Annual Meeting, abstr 3646, '03 [http://www.asco.org/hurtwitz\\_n03646](http://www.asco.org/hurtwitz_n03646)

### 四、創傷治療

創傷治療とは、外傷や手術などで損傷を受けた組織で破壊され欠損した組織・細胞に対し、再生あるいは修復反応が起る現象をい

う。従来の創傷治療の基本的な考え方は抗菌薬や消毒薬を使用し、創を乾燥状態に置き感染を抑えるというものであったが、近年では創の状態を湿潤・非感染状態に保持することが創傷の治療過程を速やかとし、後の瘢痕組織の形成も軽減されることが広く認識されるようになってきている。創を湿潤・非感染状態に保つための創傷被覆材が開発・販売されており、創部の状態に合わせて各々の特徴をよく知った上で使用することが重要であること。

創傷は、炎症、再上皮形成、血管新生、肉芽組織形成、膠原形成、瘢痕成熟等さまざまな過程を経て治癒する。炎症部位に誘導された炎症性細胞はサイトカインや増殖因子等の生理活性物質の発現を起こさせ、単球は炎症部位へ走化性因子により集積され、マクロファージへ分化・誘導される。単球やマクロファージからは増殖因子が大量に分泌され、線維芽細胞や角化細胞の増殖分化を制御している。

従来のように感染の制御を行い、生体の自己修復機能に期待する治療から、生体の反応をより積極的にサイトカイン・増殖因子の投与で制御・修飾していく治療へと治療の考え方も変わってきている。増殖因子としては epidermal growth factor (EGF), fibroblast growth factor (FGF), insulin-like growth factor (IGF), keratinocyte growth factor (KGF), platelet-derived growth factor

(PDGF)<sup>3) 4)</sup>, transforming growth factor (TGF), VEGFなどが含まれ、これらを投与することにより創傷治癒が促進されることが知られており、臨床の現場での使用に向け研究中である<sup>5) 6)</sup>。

わが国で世界で初めて bFGF 製剤 (トライフエルミン、商品名: フィブラストスプレー) が遺伝子操作により作製され、二〇〇一年より臨床応用が認可され市販されている。本剤の創傷治療効果はすでに臨床の場でも確認されており、褥瘡をはじめとする難治性潰瘍に対して優れた成果が得られている。

しかしながら、生体内での安定性が悪く分解も早いことから、生体内の必要な部位で安定した濃度の PDGF を保つために必要なドラッグデリバリーシステムが不可欠である。ハイドロゲルへの封入によって増殖因子の徐放化が可能となり、その生物作用をより効率よく発現させることにより、さまざまな生体組織、臓器の再生誘導が実現できるようになっている。これらの生体組織の再生誘導治療のいくつかは、近々臨床研究が始まる予定である<sup>7) 8)</sup>。また、より効果的に増殖因子を運ぶための手段として遺伝子治療が注目されており、Phase I の動物実験が行われている<sup>9) 10)</sup>。

今後は増殖因子製剤が種々の分野において応用され、新たな創傷治療が展開されるものと推定される。(中村 寧、炭山嘉伸)

【文 献】

- 1) 小野一郎: 医学のあゆみ 210: 711.
- 2) Bryan J: Am J Surg 188: 36.
- 3) Cross KJ, et al: Surg Clin North Am 83: 531, '03.
- 4) Goldman R: Adv Skin Wound Care 17: 24.
- 5) Graziul-Biliska, et al: Drugs Today 39: 787, '03.
- 6) 田嶋泰彦: Bioベンチャー 4(3): 14.
- 7) Eriksson E, et al: Am J Surg 188 (1A Suppl): 36.

## 五、ショック

ショックでは、その原因に基づいた早期治療を開始し、重症化を予防することが重要であるが、特に外科の分野では、出血に伴う循環血液量減少性ショック、周術期肺塞栓症、感染症に伴う敗血症性ショックが問題となる。

出血性ショック時には、まずは生命維持に関わる問題点の解決を最優先として全身状態を安定させ、しかる後に最終的・計画的治療を二期的に施行するという damage control surgery が要求される。この術後にしばしば abdominal compartment syndrome (ACS) が認められることがわかってきているが、膀胱内圧や臨床症状を各々どのように評価するかが報告者により異なり、ACS の診断基準は定まっていない<sup>11) 12)</sup>。Baloghらの重度外傷患者での検討<sup>13)</sup>では、酸素運搬能を正常以上に保つという輸液管理の指針である supra-normal resuscitation における ACS の発生頻度が高かったという。出血性ショックにおける再灌流時には、局所で大量に生成される

フリーラジカルやNOによる急激な組織障害である、虚血再灌流障害が生じる。腸管部がMODS発症に関与している可能性が高く、現段階で腸管再灌流後の臓器障害軽減の方法は、血管作動薬を使用して腸管への酸素供給量を増加させ、早期に経腸栄養を開始することとされる<sup>3)</sup>。最近の動向としては、抗炎症性サイトカインによる虚血再灌流障害の抑制法が、動物実験で検討されている<sup>5) 6)</sup>。

周術期肺血栓塞栓症は、二〇〇二年度全国的な調査が行われ、予防ガイドラインではリスクレベルに応じた予防法と抗凝固療法が推奨されている<sup>8)</sup>。

敗血症性ショックの病態はきわめて複雑であり、かつてSIRSを提唱した米国集中治療学会・胸部疾患学会等合同カンファレンスにて、PIRO Staging Systemがまとめられた<sup>9)</sup>。これは、Predisposition (特に遺伝的要因)・In-sult infection (特に感染症のタイプや起因物質など)・Response of the host system・Organ dysfunctionの四つの要因別の重症度判定である。各種メデイエータ発現のメカニズムについては、TLR<sup>10)</sup>の発見により、免疫細胞や抗原提示細胞の役割の解明が進んだ。動物実験レベルでは、TLRの修飾によるsepsisにおける初期反応制御が報告され、臨床的有効性に期待が持たれる<sup>11)</sup>。

(有馬陽一、炭山嘉伸)

[文 献]

- 1) Balogh Z, et al: Am J Surg 184: 538, '02.
- 2) Gracias VH, et al: Arch Surg 137: 1298, '02.
- 3) Balogh Z, et al: Arch Surg 138: 637, '03.
- 4) 藤沢洋太郎, 他: 日外会誌 104: 835, '03.
- 5) Ke B, et al: Transplantation 75: 1118, '03.
- 6) 石井真七, 他: 日外会誌 29: 835, '7)
- 7) 黒崎政之, 他: 疫学 53: 454, '8)
- 8) 小澤隆夫: 日本臨床雑誌 No. 4189: 10.
- 9) Levy MM, et al: Crit Care Med 31: 1250, '03.
- 10) Akira S: Curr Opin Immunol 15: 5, '03.
- 11) Williams DL, et al: Crit Care Med 31: 1808, '03.

六、外科感染症

外科感染症は、感染のために手術を実施する一次感染症と、手術を行った後に出現する二次感染症(術後感染症)からなるが、外科感染症分離菌とその薬剤感受性に関する最新のデータによれば、一次感染症(二七一株)は二次感染症(一六三株)と比較し、嫌気性グラム陽性菌の分離率が高く、術後感染症は好気性グラム陽性菌が多かった<sup>12)</sup>。嫌気性グラム陽性球菌としては *Peptostreptococcus* 属が一次感染症・二次感染症を問わず多く、二次感染症の起炎菌としては、大腸菌、緑膿菌、エンテロバクター、シトロバクター、肺炎桿菌の順に分離頻度が高く、腸内細菌科細菌による感染症が多かった。

二次感染症の対策として、G-CSF投与により自然免疫を増強し、感染予防効果を検討した報告があった。下部消化管手術を主な対

象とした研究では、術後感染症発症率はG-CSF非投与群二〇例中六例、G-CSF投与群四〇例中五例( $P=0.194$ )と有意差はなく<sup>13)</sup>。また、食道癌手術を対象とした研究でも、G-CSF投与群と非投与群における術後感染症発症率に有意差はなかった<sup>14)</sup>。

また、肝切除二〇七例における術後感染症に関する報告によると、術後感染巣から検出される細菌としてはグラム陰性桿菌が多かったものの、術後感染により死亡した患者はグラム陽性球菌検出が多く、かつ死亡患者は人工呼吸器装着患者であったという<sup>15)</sup>。

術後感染症としての腹腔内膿瘍については、腹腔内膿瘍手術後に一期的に閉腹した症例と、閉腹せず創開放で管理した症例の検討が報告されたが、一期的閉腹症例の死亡率は二五%、創開放で管理した症例の死亡率は三五%と有意な差はなかった<sup>16)</sup>。腹腔内膿瘍であっても、虫垂周囲膿瘍であれば一期的に虫垂切除を行い、かつドレナージ手術が行われるが、虫垂周囲膿瘍合併例に対して、一期的虫垂切除術(三六例)、ないし経皮ドレナージ後の待機的虫垂切除術(六八例)を実施し比較した報告によれば、術後合併症発症率は、一期的虫垂切除術五八%に対し、待機的虫垂切除術一五%( $P<0.001$ )、全在院期間は一期的虫垂切除術約一五日に対し、待機的虫垂切除術約一一日( $P=0.04$ )と、いずれも待機的虫垂



切除術が優れると報告された<sup>6)</sup>。

二次感染症に対する周術期感染対策としては、このほかに、術中手術操作・抗菌薬の工夫、交差感染対策などの対策が広く実施されている。近年、新しい治療戦略として登場したのは、術後感染治療薬を期間ごとに指定しながら入れ替えていくサイクリング療法や、外科感染症に対する栄養管理法である。とりわけ、重症感染症の栄養管理については、急性期の栄養投与経路の選択、免疫増強経腸栄養剤の真の有効性、栄養管理を通じた Bacterial translocation や人工呼吸器肺炎の発症予防など、未だに確立されていないいくつかの問題点があり、今後の検討課題といえる。

エビデンスの豊富さという点ではわが国は米国に劣り、米国 CDC が一九九九年に発表した手術部位感染予防のためのガイドラインの遵守率は、米国内では実際のところ二二％にすぎないと報告されていた<sup>7)</sup>。今後、わが国は独自のエビデンスを集積し、世界に発信していく責務があり、日本外科感染症学会は、術後感染予防薬投与についての全国 Randomized controlled trial (RCT) などを企画中である。(吉田祐一、炭山嘉伸)

〔文 献〕

- 1) 品川武夫, 他: The Japanese Journal of Antibiotics 57: 33.
- 2) Schneider C, et al: Ann Surg 239: 75.
- 3) Schaefer H, et al: Ann Surg 240: 68.
- 4) Garwood RA, et al: Am Surg 70: 787.
- 5) Ad-

- 6) Brown CV, et al: Am Surg 69: 829, '03.
- 7) 江副孝理, 他: 日外会誌 105: 223.
- 8) Gupta N, et al: Am Surg 69: 669, '03.

七、代謝と栄養

本邦でも nutrition support team が多くの病院で導入されるようになり、消化器手術患者の周術期栄養管理に大きな関心が寄せられるようになりつつある。中でも経腸的な栄養投与は周術期、外傷後、敗血症などの重症患者への有効性が多くの臨床研究で報告され、それを裏づけるメカニズムについても動物実験モデルで明らかにされつつある。

(1) 代謝と栄養に関する研究結果

免疫栄養として最も重要なアミノ酸の一つであるグルタミンは、消化管吻合部の治癒促進<sup>8)</sup>、肝エネルギーレベルの維持<sup>9)</sup>、腸管虚血再灌流後の腸管構造の維持<sup>10)</sup>、侵襲後の免疫能低下の回復<sup>11)</sup>、発癌の抑制<sup>12)</sup>など、消化器外科学においてきわめて重要な働きを担っていることが明らかとなった。アルギニンもグルタミンと並び免疫栄養として近年注目を集めているアミノ酸で、侵襲後の免疫能低下の回復や侵襲時の組織血流改善に寄与するとの報告<sup>13)</sup>もある。エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)などの $\omega$ -3脂肪酸は、炎症調整作用<sup>14)</sup>、血流改善作用<sup>15)</sup>、抗腫

瘍効果<sup>16)</sup>などの報告がなされている。

(2) 免疫増強経腸栄養剤

アルギニン、 $\omega$ -3脂肪酸、核酸を添加した免疫増強経腸栄養剤(インパクトE)は二〇〇二年から国内で使用されている。標準的な経腸栄養剤投与時に比べ、回腸の血流増加、抗腫瘍作用が期待される。さらには Braga の報告<sup>17)</sup>では、大腸手術患者を対象とした検討において、術中の結腸血流、酸素化がインパクトの術前投与によって改善しており、そのほか、末梢血好中球の貪食能、遅延型皮膚反応の改善、抗菌薬使用期間の短縮、術後在院期間の短縮も認められた。

(3) プロバイオティクス

プロバイオティクスは、宿主の消化管内菌叢のバランスを改善することにより、宿主に有益な作用をもたらす生菌を食品に添加したもので、いわゆる善玉菌を増やして悪玉菌を減らすことで生体に有利に作用させるものである。外科栄養学において重要な作用として感染症の制御が挙げられる。松本<sup>18)</sup>はマウスの緑膿菌敗血症モデルを作製し、ビフィズス菌株 (*Bifidobacterium longum* BB536株) を投与することにより生存率が有意に上昇し、肝臓および血液中の緑膿菌数は有意に低下したと報告している。耐性菌の予防の面からも、今後、抗菌薬のみによる治療ではなく、プロバイオティクスの感染症分野における重要性が高

「なるもの」と考えられる。

(浅井浩司、炭山嘉伸)

〔文 献〕

- 1) Da Costa MA, et al: J Parenter Enteral Nutr 27:182, '03.
- 2) Dhar A, et al: J Parenter Enteral Nutr 27:246, '03.
- 3) Tazuke Y, et al: J Parenter Enteral Nutr 27:110, '03.
- 4) Exner R, et al: Ann Surg 237:110, '03.
- 5) Kaufmann Y, et al: J Surg Res 111:158, '03.
- 6) Andradi TB, et al: Surgery 134:72, '03.
- 7) Koller M, et al: J Am Nutr 32:59, '03.
- 8) Matheson PJ, et al: Surgery 132:673, '02.
- 9) Jho DH, et al: J Parenter Enteral Nutr 26:291, '02.
- 10) Braga M, et al: Surgery 132:805, '02.
- 11) 松本哲也: Medical Technology 32:6.

### 八、腹腔鏡下手術

鏡視下手術は、導入から一〇年以上が経過し、広い範囲での応用が可能となっている。良性疾患に関しては機器と技術の進歩で安全性の向上が認められ標準手術になっている。現在は、悪性腫瘍に対する導入で予後に関する妥当性が広く検討されている段階である。

鏡視下手術の悪性疾患への導入は大腸癌が現状で最も普及していることから長期成績の検討も進んでおり、他分野の悪性疾患への導入に大きな影響を持っている。この分野におけるこの一年で最も重要な論文の一つは、米国Nelsonらの大腸癌切除における腹腔鏡と開腹の多施設RCTの結果<sup>1)</sup>であろう。四八施設八七二名の参加による解析で、再発率に

両群で差がなかったことから、結腸癌のために腹腔鏡のアプローチが開腹術に代わりうることを示唆していると結論づけている。

スペインのLacy<sup>2)</sup>、香港のLeung<sup>3)</sup>の報告でも腹腔鏡下手術は開腹手術と遜色ない成績を示しており、今後よりいっそう大腸癌に対する腹腔鏡下手術が普及していくと思われる。

Nelsonらの論文に対して米国大腸肛門病学会では腹腔鏡下手術を公式に認めながらも、そのためには十分なトレーニングを受ける必要があることを指摘<sup>4)</sup>しており、現状で広く普及しているとはいえない。実際、米国ワシントン州のアンケート<sup>5)</sup>では、五〇例以上の腹腔鏡下大腸手術の経験を持つ外科医は四〇のみであった。本邦でも日本臨床腫瘍研究グループJCOGにて同様の多施設RCTの登録が開始されており、結果が待たれる。胃癌においてはKitano<sup>6)</sup>が一施設でのRCTを行ない、周術期の侵襲が少なく報告しているが、長期成績に関してはまだ報告はない。食道癌ではRCTの検討はなく、Luketich<sup>7)</sup>が食道腫瘍に対する二二二症例の検討で、他の開胸開腹の成績と比較して低い死亡率と短期の入院期間を報告しているに留まる。

最近の良性疾患に関するエビデンスの高い報告では、肺気腫に対する胸腔鏡下volume reduction手術と内科的治療の比較のRCT<sup>8)</sup>では内科的治療のほうが成績良好であった<sup>9)</sup>

という。胆道ではBoerma<sup>10)</sup>が、多施設RCTで胆嚢総胆管結石に対してEST後に結石のある胆嚢は、経過観察ではなく腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行すべきとの結果を出している。また逆流性食道炎では二件の腹腔鏡下手術と開腹術の比較のRCTが報告され<sup>11)12)</sup>、腹腔鏡下手術において早期の回復と、開腹手術と同様の長期成績が報告されており、この分野では腹腔鏡下手術が標準術式であろう。鼠径ヘルニアは本邦では広くmesh repairが普及しているが、Neumayer<sup>12)</sup>の腹腔鏡下手術とmesh repair比較のRCTで、腹腔鏡下手術で術後の疼痛は少ないが再発率が高く(一〇・一%対四・〇%)、mesh repairが優れていると報告されており、技術的にも困難な腹腔鏡下手術は標準手術とはなりにくいであろう。(斉田芳久、炭山嘉伸)

〔文 献〕

- 1) Nelson H, et al: N Engl J Med 350:2050, '02.
- 2) Lacy AM, et al: Lancet 359:2224, '02.
- 3) Leung KL, et al: Lancet 363:1187, '02.
- 4) approved statement from ASCRS <http://www.fascrs.org/displayscommon.cfm?an=19>
- 5) Machado M, et al: Ann Surg 238:214, '03.
- 6) Kitano S, et al: Surgery 131:S306, '02.
- 7) Luketich JD, et al: Ann Surg 238:486, '03.
- 8) Fishman A, et al: N Engl J Med 348:2059, '03.
- 9) Boerma D, et al: Lancet 360:761, '02.
- 10) Ackroyd R, et al: Br J Surg 91:975, '02.
- 11) Nilsson G, et al: Br J Surg 91:552, '02.
- 12) Neumayer L, et al: N Engl J Med 350:1819, '02.

## Drug Susceptibility of Isolates from Severe Postoperative Intraoperative Infections Causing Multiple Organ Failure

SHINYA KUSACHI, YOSHINOBU SUMIYAMA, JIRO NAGAO, YOICHI ARIMA, YUICHI YOSHIDA, HIDENORI TANAKA, YOICHI NAKAMURA, YOSHIHISA SAIDA, MANABU WATANABE, and JUNKO SATO

Third Department of Surgery, Toho University, School of Medicine, 2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan

### Abstract

**Purpose.** To select the most appropriate antibiotic regimens for life-threatening postoperative infections, we obtained isolates from patients with severe postoperative infections over a 12-year-period, and examined their drug susceptibility.

**Methods.** The subjects of this study were 55 patients with multiple organ failure (MOF) caused by postoperative infection.

**Results.** All strains of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) were susceptible to Vancomycin (VCM) and Teicoplanin (TEIC). Only 0.3% of all the *Pseudomonas aeruginosa* strains were resistant to Imipenem (IPM), but 53.6% of the strains from the severe infections were resistant to IPM. On the other hand, there were few *P. aeruginosa* strains resistant to Meropenem (MEPM), Ceftazidime (CAZ), Ciprofloxacin (CPFX), and Pazufloxacin (PZFX), even among strains isolated from severe infections. The resistant rate of *Bacteroides fragilis* to Clindamycin (CLDM) was 35.9%, but there were strains resistant to IPM and Panipenem.

**Conclusion.** These findings suggest that VCM or TEIC are most appropriate for severe abdominal abscess caused by MRSA, whereas MEPM, CAZ, CPFX, and PZFX are more effective against *P. aeruginosa* infections. The only antibiotic effective against *B. fragilis* infections in this study was IPM.

**Key words** Postoperative infection · Severe intraoperative infection · Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* · Imipenem

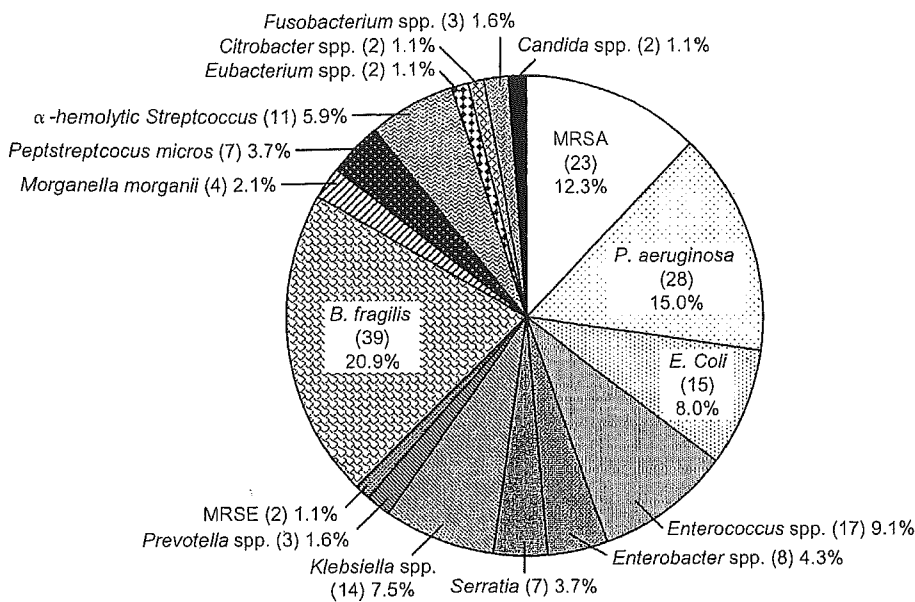
### Introduction

With the emergence of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in hospitals in Japan, the protocols for administering antibiotics have been reviewed. As a general rule, antibiotics with a narrow spectrum are given to prevent postoperative infections, and previously administered antibiotics are given whenever possible. Furthermore, antibiotics should not be given for a localized colonization if there are no signs of systemic infection. In this way, MRSA and other multidrug-resistant infections caused by microbial substitution are being prevented, and the frequency of their isolation is decreasing.<sup>1,2</sup> However, for surgical patients with prolonged and aggravated intraoperative infections caused by digestive tract suture failure, treatment with several different antibiotics is necessary. Thus, the problem of multidrug-resistant bacterial infections persists. The antibiotics used to treat severe postoperative infections are selected based on drug susceptibility to the isolates. However, because drug susceptibility testing requires at least 3–4 days, if patients with severe infection are treated, empiric therapy must be performed by predicting the isolated strains and their susceptibility. Therefore, in this study we examined the drug susceptibility of MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* based on the same perioperative antibiotic protocols used in a teaching ward during the last 12.5 years, to help select the most effective antibiotics when performing empiric therapy for severe postoperative infections.

### Subjects and Methods

During the 12.5 years between March 1990 and August 2002, 4800 patients underwent digestive tract surgery at our hospital. Severe postoperative infections resulting in multiple organ failure (MOF) developed in 55 of

Reprint requests to: S. Kusachi  
Received: August 19, 2003 / Accepted: July 13, 2004



**Fig. 1.** Causative organisms (55 patients, 187 strains). Causative organisms of severe and persistent postoperative infections in the 55 patients. *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were most prevalent

**Table 1.** Underlying diseases

Gastric cancer	21
Pancreatic cancer	6
Liver cancer	3
Perforation of upper GI	3
Perforation of small intestine	18
Perforation of colon	4

Most of the patients underwent surgery for gastric cancer or small bowel perforation  
GI, gastrointestinal tract

these patients, who were the subjects of this study. The underlying reasons for surgery were, primarily, stomach cancers and perforated small bowel (Table 1). We changed our protocols for perioperative antibiotic use in March 1990. For upper digestive tract surgery, we gave first-generation cephalosporins (Cefazolin; CEZ) as postoperative prophylaxis and second-generation cephalosporins as first line therapeutic drugs for a postoperative infection. If the postoperative infection could not be controlled, we gave fourth-generation cephalosporins and if the infection persisted, we gave carbapenem.<sup>2</sup> For lower digestive tract surgery, we gave second-generation cephalosporins (Cefotiam; CTM) as postoperative prophylaxis, and second-generation cephalosporins (Cefmetazole; CMZ, Flomoxef; FMOX) as first-line therapeutic drugs for a postoperative infection. If the postoperative infection could not be controlled, we gave carbapenem. The present study examines the sites of infection, the isolated bacteria, and the susceptibility of principal isolates to different drugs. When different bacteria were isolated simultaneously, all strains were collected. Drug susceptibility, defined as the minimum

**Table 2.** Infectious sites (including overlapping cases)

Abdominal abscess (including 49 with anastomotic leakage)	53
MRSA enterocolitis	1
Bacterial translocation	1

Of the 55 patients with infections, 53 had a peritoneal abscess, 49 of which were attributed to suture failure  
MRSA, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

inhibitory concentration (MIC) was measured in accordance with the standard method of the Japanese Society of Chemotherapy, and the break point was in compliance with The National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Statistical analysis was done by the chi-square test and significance was considered at  $P < 0.001$ .

## Results

The infection manifested as abdominal abscess in 53 of the 55 patients, 49 of whom had accompanying anastomotic leakage of the digestive tract (Table 2). The predominant isolates were MRSA (12.3%), *P. aeruginosa* (15.0%), and *B. fragilis* (20.9%) (Fig. 1). With respect to MRSA drug susceptibility, there were no strains resistant to Vancomycin (VCM) or Teicoplanin (TEIC), but 13.0% were resistant to Arbekacin (ABK) (Table 3). With respect to *P. aeruginosa* drug susceptibility, 53.6% of the strains (15/28) showed resistance to both Imipenem (IPM) and Panipenem (PAPM) carbapenems. All of the IPM-resistant strains were resistant to PAPM. There was one strain (3.6%) resistant to



## 腸管狭窄へのアプローチ

### (1) スtent留置術と経肛門イレウス管留置術

炭山 嘉伸\* 齊田 芳久\*

**Key words** : スtent, 狭窄型大腸癌, 術前処置, 大腸狭窄

#### 要旨

大腸狭窄に対するアプローチとして、stent留置術と経肛門イレウス管留置術が最近は導入されている。とくにstent留置は、他の部位よりも臨床応用が遅れていたが、最近はおもに悪性疾患による狭窄への姑息的留置または狭窄型大腸癌に対する術前処置として、欧米を中心に良好な臨床成績の報告が増加している。また良性狭窄に対する導入も報告されているが、これに関しては長期成績の欠如から慎重な適応の検討が必要である。今後、大腸狭窄患者に対する治療として、姑息的または一時的な人工肛門造設などの過大侵襲を回避し、QOLを向上させるためにstent留置術の果たす役割は大きい。専用stentとキットの導入および保険適用の獲得が待たれる。

#### はじめに

腸管狭窄のなかでも大腸の狭窄に伴うイレウスに対しては、従来、小腸狭窄に伴うイレウス同様に絶食と経鼻または経口的な減圧にて対処されてきたが、大腸に関してはなかなか効果が上がらず緊急手術を行わざるをえない状況が多かった。しかし最近では内視鏡技術の進歩とともに経肛門的な減圧術が開発され、保存的な治

療のオプションが増えて、患者のQOLの向上に寄与している。

本稿では、根治手術可能な大腸癌イレウスと、根治手術のできない悪性狭窄、それに良性狭窄に分けて、それぞれにおける経肛門的な減圧術について述べる。

#### I. 大腸腫瘍(癌)イレウスの治療法

上皮性大腸腫瘍・大腸癌の狭窄によるイレウス発生の頻度は、全大腸癌の3.1~15.8%と報告されており、現在の大腸癌の頻度の増加に伴い、決してまれな病態ではない<sup>1)</sup>。左側大腸癌イレウスに対しては、経鼻・経口的減圧術の効果はなかなか期待できず、保存的減圧術が成功しない場合は、人工肛門造設術を含めた二次的手術が選択されることが多かった。

しかし最近では、内視鏡技術の進歩とともに経肛門的な減圧手技が登場し、普及してきている<sup>2)</sup>。大腸癌イレウスの治療方針(図1)を考えると二つの病態が考えられる。①狭窄を呈する大腸癌であるが根治的な手術が可能である場合と、②多発遠隔転移などで根治的な治療は困難であるが、全身状態の改善のためにイレウスの解除が必要な場合である。

\*東邦大学医療センター大橋病院外科学第三講座  
(〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6)

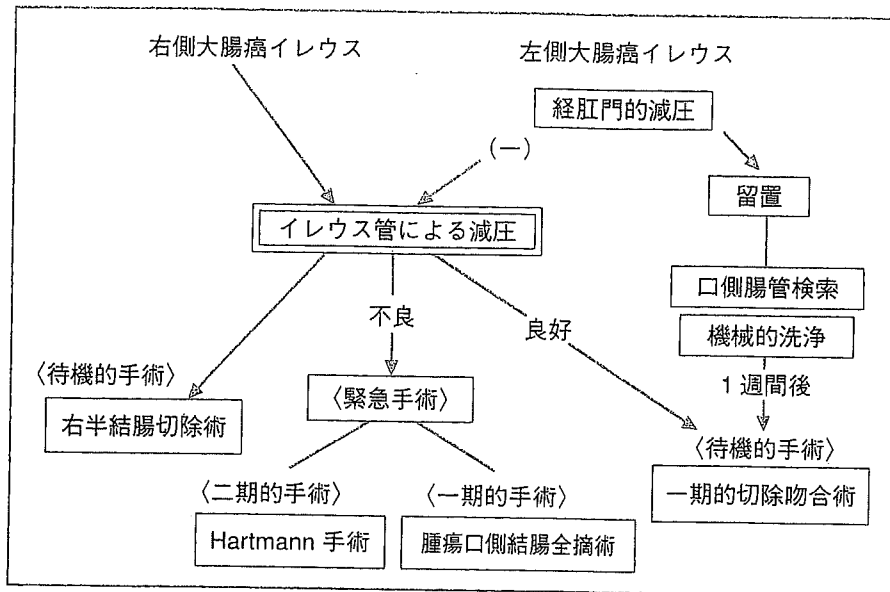


図1 大腸癌イレウスの治療方針

## 1. 根治手術の可能な大腸癌イレウス

この項のポイント

- できるだけ保存的にイレウスを解除し緊急手術を回避して、全身状態の改善を待ってから待機的手術をするのが理想。
- EMS 留置法の適応は、狭窄部位が左側大腸の症例である。
- 大腸癌イレウスを、EMS 留置法の後に手術を待機に行くと、緊急手術を施行した群と比較して明らかに短期的な手術成績が向上。
- EMS 留置は、口側病変の情報獲得の点と、食事開始や管理の容易さから、患者のQOLの点で優位。

イレウスの解除とともに大腸癌手術の根治性と手術の安全性の向上を考えなければいけない。大腸癌イレウスの状態で手術をすると汚染手術となり、一期的に吻合した場合は縫合不全などの術後の合併症が多いため、できるだけ保存的にイレウスを解除し緊急手術を回避して、全身状態の改善を待ってから待機的手術をするのが理想である。

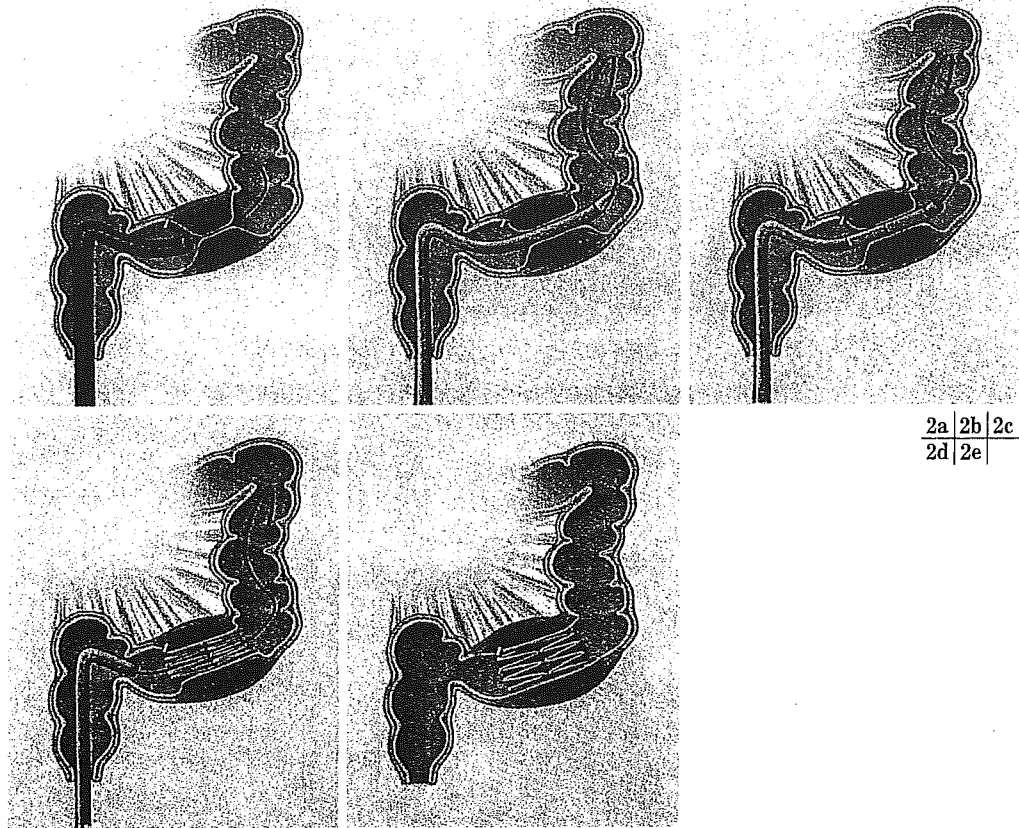
経肛門的なアプローチによる術前イレウス解除術には、金属ステント留置術<sup>3)</sup>と経肛門的イレウス管留置術<sup>4)</sup>がある。

### 1) 術前金属ステント留置術(EMS 留置)

大腸癌の狭窄に対してその術前処置として施行し、安全な待機的手術を可能にする目的で、透視下および大腸内視鏡下にガイドワイヤーを挿入後、金属ステント(expandable metallic stent; EMS)を留置し内癒化する手技である(図2)。詳細な留置法は既出論文を参考にさせていただきたい<sup>5)</sup>。

現在、本邦で大腸専用のEMSは入手できない。入手可能な消化管用のEMSは、Ultraflex™ esophageal stent (Boston Scientific社)とZ-stent™ (Wilson-Cook Medical社)である(図3)。いずれもself-expandable metallic stent(自己拡張型金属ステント)である。サイズは狭窄の長さによって異なるが、一般的にUltraflexは口径18mm、長さ100mmまたは150mmのものを、Z-stentは口径30mm、長さ50mmの2連または長さ75mmの3連のものを使用している。

本法施行後は運動制限はなく、施行直後より頻回の泥状便が排出されることが多い。腹部単純X線検査にて内腔が十分に確保されたことを確認したうえで、数日後にバリウムにて注腸



2a	2b	2c
2d	2e	

図2 EMS留置法

前処置は、狭窄の部位により適切な浣腸を施行する。

- a : 大腸内視鏡を挿入し狭窄部を確認する。透視下でも狭窄部位が明確になるように、狭窄部肛門側を金属クリップにてマーキングする。その後、内視鏡よりガイドワイヤーを挿入し狭窄部より十分口側に進める。ガイドワイヤーは先端の柔軟なものを使用し、シースを用いて狭窄部に誘導する。
- b : 次に、ガイドワイヤーを残したまま、内視鏡を抜去し、イントロデューサーをガイドワイヤーに沿って挿入する。
- c : Z-stentの場合、イントロデューサーの内筒を抜去し、EMSを折りたたんだ状態でイントロデューサー外筒内に入れ、プッシャーにて押し込み先端まで運ぶ。
- d : そこで外筒を抜去することにより、EMSが病変部でself expandingする。Ultraflexの場合はあらかじめEMSがイントロデューサーに組み込まれており、マーカでEMSの位置を確認後、固定糸を牽引することでself expandingする。
- e : EMSが狭窄部を拡張するとともに固定する。引き続き、ガストログラフィンによる造影と大腸内視鏡観察にて内腔を確認し、EMSの位置、出血・穿孔などの合併症のないことを確認し、手技は終了する。

[齊田芳久, 他: 臨牀消化器内科 15; 643-648, 2000 より]

検査を施行し、口側腸管の情報を得る。可能であれば経口摂取も開始する。約1週間後に通常と同様にポリエチレングリコール液(ニフレック®)にて十分な機械的前処置を行い手術を行う(図4)。

本法の適応は、狭窄部位が左側大腸である症例で、イレウスを含めた全周性狭窄による通過障害の症状が強いものである。右側の大腸癌イレウス症例では、経鼻イレウス管で小腸減圧を行えば、腫瘍の口側を切除可能であり経肛門的



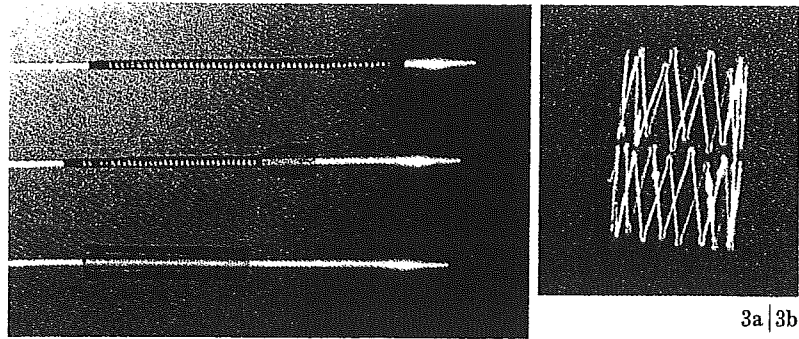


図3 本邦で市販されている消化管用金属ステント  
 a : Ultraflex (Boston Scientific 社製) : 口径 18 mm,  
 長さ 100 or 150 mm,  
 b : Z-stent (Wilson-Cook Medical 社製) : 口径 30  
 mm, 長さ 50 or 75 mm.

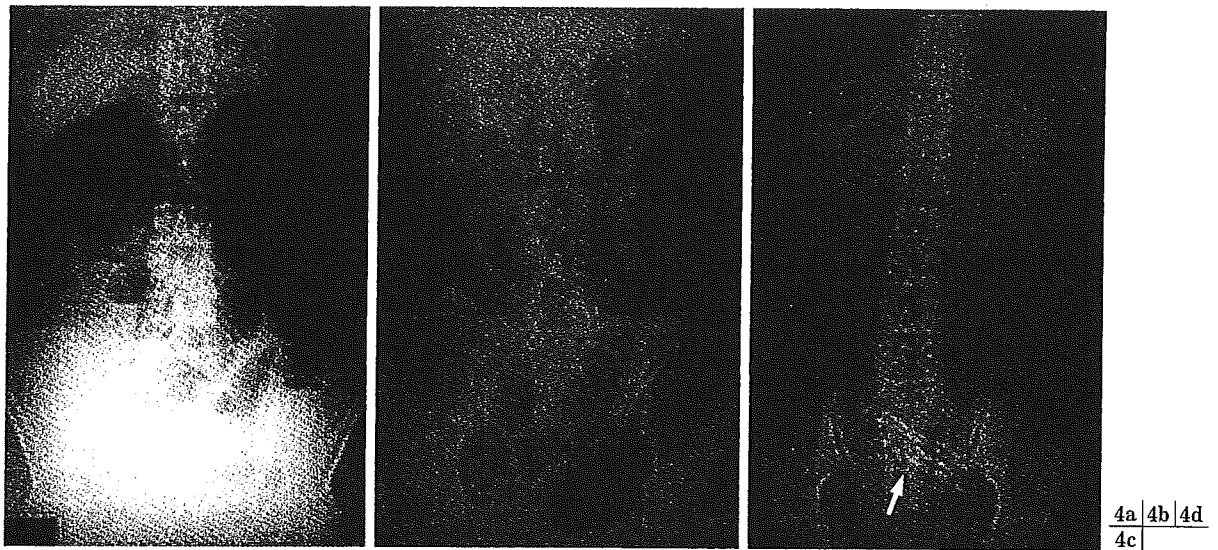


図4 術前 EMS 留置が有効であった症例 : 50 歳,  
 女性, S 状結腸癌  
 a : 完全狭窄によるイレウスにて来院. 腹部単純 X 線  
 像 (立位).  
 b : 腹部単純 X 線像 (臥位).  
 c : Z-stent を狭窄部に挿入直後の内視鏡像. 挿入直後  
 に便汁は大量に流出.  
 d : 留置後 1 週間, 手術当日. イレウスは完全に解除さ  
 れポリエチレングリコールで良好な前処置がなされ  
 ている (矢印; 挿入された EMS).

減圧の必要性はない.

下部直腸癌では EMS が切除線にかかると縫合不全の原因となるために適応外であり, 経肛門イレウス管留置術か二期的手術の適応である.

本邦では厚生労働省の認可や保険適用がないために, 使用する場合は十分なインフォームド・コンセントのもとに, 購入費は各施設の負担となる. 可能なかぎり院内の倫理委員会にかけたほうがよい.



現在までの当科の成績では、70例にEMS留置を試み62例、89%に留置可能であった。留置不可だった症例の腫瘍占居部位はおもに下行S状結腸(SD junction)周囲で、横行結腸、直腸は全例留置可能であった。留置例のEMS留置から手術までの期間は最長16日間、平均6.3日であった。いずれも合併症なくポリエチレングリコール液による機械的洗浄を行うことができた。術前処置はほぼ全例で良好であった。EMS留置の偶発症として、留置時穿孔3例(4%)、留置時逸脱2例(3%)が認められた。そのうち緊急手術となったのは4例であったが、元来が緊急手術の必要なイレウス症例であり、手技導入による予後の悪化はないと判断している。

世界の大腸EMS留置法の報告の集計での術前EMS留置の成績は、留置成功率が92%、臨床的有效率が85%で、そのうち95%に一期的手術が行われている<sup>6)</sup>。偶発症として、留置時穿孔5%、留置時逸脱3%が認められる<sup>7)</sup>。出血は全例留置直後に少量認めるが一過性であ

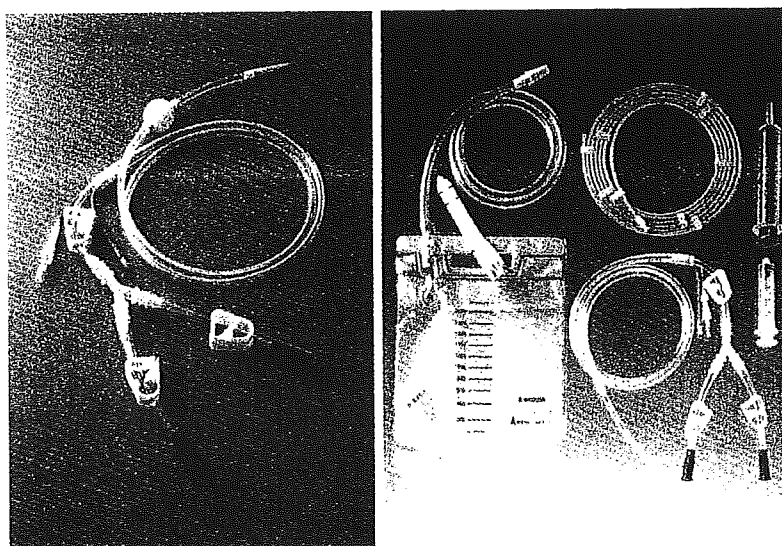
り、全身状態に対する影響はない。約半数の患者が留置部の軽度の疼痛・不快感を訴えるが、鎮痛剤を必要とする例はなく、日数の経過とともに漸減してくる。

大腸癌イレウスに対して、本法の後に手術を待機的に行うと、緊急手術を施行した群と比較して明らかに短期的な手術成績を向上させることができる。とくに感染症の減少は著明である<sup>7)</sup>。

## 2) 経肛門イレウス管留置術(経肛門的減圧チューブ挿入術)

経鼻・経口的減圧に無効な大腸癌症例に対し、経肛門的アプローチにて減圧する目的で各種チューブによる試みが行われており、現在、日本では3社(日本シャーウッド社、クリエイトメディック社、住友ベークライト社)から専用チューブである経肛門イレウス管が発売されている(図5)。

EMS留置と同様に、ガイドワイヤーを狭窄部を越えて挿入してから狭窄拡張を施行後、または直接、イレウス管(減圧チューブ)を留置す



5a|5b

図5 経肛門イレウス管(減圧チューブ)

デニスコロレクタルチューブ®(日本シャーウッド社製)

a: 経肛門イレウス管(洗浄用チューブ: 外径22Fr, 長さ120cm)

b: 挿入キット(ガイドワイヤー, 排液バッグ, シリンジ)

る。

留置成功率が60~100%、留置可能例のイレウスの解除率は80~100%と良好な成績が報告されている<sup>9)</sup>。しかしガイドワイヤーによる穿孔(0~6%)やイレウス管先端部による潰瘍形成、穿孔や穿通も報告されており、とくに穿孔率が約10%と高いのが問題である<sup>9)</sup>。

### 3) EMS留置術と経肛門イレウス管留置術の比較(表)

経肛チューブは、EMS留置と比較すると、チューブの内腔が狭いため閉塞が比較的起きやすく、イレウス解除に時間がかかり、経口摂取開始も困難である。また連日の持続した微温湯などによる洗浄が必要であり、医療サイドの管理の困難さも指摘されている。

本邦では、市販されている経肛門イレウス管が一般的であるが、欧米ではEMS留置が経肛門的減圧術の主流である。EMS留置は、口側病変の情報獲得の点と、食事開始や管理の容易さから患者のQOLの点で優位である。経肛チューブは、現在セットとして市販されている点、また腫瘍に対する愛護性の点で優位といえる。

表 経肛門的減圧術の比較

	EMS留置術	経肛門イレウス管留置術
挿入成功率, 減圧率	良好	良好
挿入の容易さ	同等	同等
減圧の速さ	速い	遅い
挿入後の管理	容易	やや煩雑
挿入後の食事摂取	可能	困難
挿入時のQOL	良好	やや不良
腫瘍に対する影響	やや侵襲的	やや愛護的?
長期留置	可能	困難
市販化	開発中	3社より市販

## 2. 根治手術不可な大腸癌イレウス(姑息的EMS留置)

- 手術に代わる方法としてEMS留置を導入。
- EMS留置後の長期予後に関してもEMS留置群と手術群で差がない。
- 留置後は定期的な検査が必要。

基本的に腫瘍の切除による生命予後の改善は認められないが、イレウス解除による全身状態の改善が必要である。従来、根治手術が困難な場合や他の癌、悪性腫瘍による大腸狭窄に対しては、一般的に姑息的な人工肛門造設術や腫瘍切除術が行われていた。しかし人工肛門の造設を含めた姑息的な手術は、予後の不良な患者にとっても家族にとってもできれば避けたい治療法である。そこで、手術に代わる方法としてEMS留置が導入されている<sup>10)</sup>。留置法は術前の方法とまったく同じである。経肛門イレウス管は、長期の留置はできないために適応とはならない。または一度、経肛門イレウス管を留置してからEMSの留置をしている報告も多い。

姑息的治療目的の有効率は90%、穿孔率は4%、migration(逸脱)率は10%、再閉塞率は10%、死亡率は0.5%で、比較的安全で有効な手技であると報告されている<sup>6)</sup>。

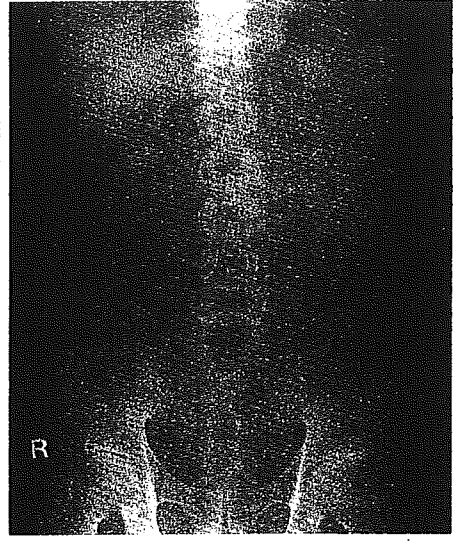
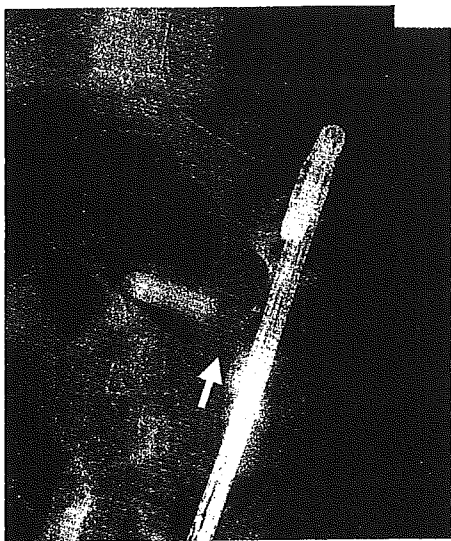
また、EMS留置後の長期予後に関してもEMS留置群と手術群で差がないとの報告<sup>10)</sup>があり、EMSによる予後への影響もないと考えられる。ただし、出血は予防できないので、出血による貧血を呈する患者には適応とはならない。寝たきりの高齢者など、全身状態から根治的手術を避けたい患者にも良い適応である。留置後の逸脱や穿孔、再閉塞、腫瘍の増大に伴う他臓器(膀胱や十二指腸など)への浸潤の早期発見のためにも、留置後は定期的な腹部単純X線検査や注腸、CT検査が必要である。



図6 吻合部狭窄に対する EMS 留置症例：61 歳，男性，  
横行結腸人工肛門閉鎖後の吻合部狭窄

- a：内視鏡像，吻合部の完全狭窄。
- b：内視鏡・透視下バルーン拡張術(矢印)を施行するも拡張せず，イレウス解除せず。
- c：鉗子孔通過型の Ultraflex を狭窄部に挿入，挿入直後に大量の排ガス，排便あり。
- d：留置後1週間，イレウスは完全に解除されている。

6a	
6b	6c 6d



## II. 良性狭窄に対する経肛門減圧術

- 一般的にバルーン拡張術を施行。
- 異物である EMS を良性狭窄に留置することには慎重になるべき。

炎症性狭窄や吻合部狭窄に対しては，一般的にバルーン拡張術が施行される。詳細は別項に詳しいが，なかにはバルーン拡張術に奏効しない症例も存在する。その場合，従来であれば手術を施行しなければいけないが，それらに EMS 留置が施行され良好な結果を得ている報告もある<sup>11),12)</sup>(図6)。消化器内視鏡学会のガイドライン<sup>13)</sup>にもあるように，基本的には異物である EMS を良性狭窄に留置することには慎重になるべきであるが，患者の QOL 向上のため

に有効である症例も少なからず存在する。ただし腸管の良性狭窄に対する長期留置の成績は不明であり，嚴重な経過観察が必要である。

狭窄解除とともに自然に排出される例も多いが，逆に腸管壁に強固に固定され摘出困難な症例も存在し，EMS 摘出の必要性とその時期に関しては今後，検討が必要である。

### 文 献

- 1) 長尾二郎，炭山嘉伸：大腸癌イレウス症例の検討。日臨外医会誌 51；1896-1902，1990
- 2) 斉田芳久，炭山嘉伸，長尾二郎，他：大腸狭窄に対する Stenting。日本大腸肛門病会誌 52；1077-1082，1999
- 3) Saida, Y., Sumiyama, Y., Nagao, J., et al. : Stent endoprosthesis for obstructing colorectal cancers. Dis. Colon Rectum 39；552-555，1996
- 4) 炭山嘉伸，斉田芳久：狭窄解除—大腸。北島政樹

監：最新消化器治療内視鏡治療. 149-151, 先端医療技術研究所, 東京, 2002

視鏡学会 監：消化器内視鏡ガイドライン(第2版). 225-243, 医学書院, 東京, 2002

- 5) 齋藤康晴, 中川雅夫, 馬場 修, 他：閉塞性左側大腸癌に対する内視鏡的減圧術の経験. *Gastroenterol. Endosc.* 35 ;1900-1908, 1993
- 6) Khot, U. P., Wenk Lang, A., Murali, K., et al. : Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br. J. Surg.* 89 ; 1096-1102, 2002
- 7) Saida, Y., Sumiyama, Y., Nagao, J., et al. : Long-term prognosis of preoperative "bridge to surgery" expandable metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer : comparison with emergency operation. *Dis. Colon Rectum* 46 ; s 44-s 49, 2003
- 8) 落合 匠, 杉谷通治, 野口 肇, 他：癌性イレウス時における経肛門的腸管減圧術の検討. *日本大腸肛門病会誌* 49 ; 171-176, 1996
- 9) 田中豊彦, 古川顕微, 新田哲久, 他：閉塞性大腸癌における経肛門イレウスチューブの有用性と問題点の検討. *日腹部救急医会誌* 25 ; 499-504, 2005
- 10) Carne, P. W., Frye, J. N., Robertson, G. M., et al. : Stents or open operation for palliation of colorectal cancer : a retrospective, cohort study of perioperative outcome and long-term survival. *Dis. Colon Rectum* 47 ; 1455-1461, 2004
- 11) 松井敏幸, 真武弘明：良性消化管狭窄に対する内視鏡治療—炎症性腸疾患による狭窄. *消化器内視鏡* 13 ; 1463-1470, 2001
- 12) 斉田芳久, 炭山嘉伸, 長尾二郎, 他：吻合部狭窄イレウスに対して Expandable Metallic Stent が有効であった1例. *Gastroenterol. Endosc.* 45 ; 168-171, 2003
- 13) 嶋尾 仁, 増田勝紀, 森瀬昌樹：消化器のブジー拡張・ステント挿入ガイドライン. *日本消化器内*

## Summary

### Stent Endoprosthesis and Transanal Decompression Tube for Colorectal Obstructions

Yoshinobu Sumiyama\* and Yoshihisa Saida\*

Self-expandable metallic stent(EMS) treatment and decompression tube insertion have recently seen employed for various disease related to colorectal obstructions. Use of EMS was delayed compared with that for other organs. Recently, however, there have been many reports on the use of EMS in colorectal disease, mainly from the West. EMS is generally used as a palliative treatment for malignant strictures of the colon and rectum and bridging to a surgery for obstructing colorectal cancers. Some investigators have reported on the usefulness of EMS for strictures associated with benign diseases. The indications for EMS treatment must be considered carefully because of the lack of long-term results of a foreign body placed permanently within the human body. EMS treatment can eliminate the need for unnecessary palliative and temporary colostomies for patients with colorectal obstructions. EMS will become the standard treatment for colorectal strictures when exclusive colorectal EMS and delivery kits are developed.

**Key words** : expandable metallic stent, obstructive colorectal cancer, preoperative preparation for colorectal cancer, colorectal obstruction

\*Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine, 2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153-8515, Japan