総説 第43・44回教育研修会（2015年口腔四学会合同研修会）
「口腔外科の周術期管理を考える」

口腔がん術後感染症とその予防

梅田 正博¹⁾・船原まどか¹⁾
林田 咲¹⁾・五月女さき子²⁾

Postoperative infection after oral cancer surgery and its prophylaxis

UMEDA Masahiro¹⁾・FUNAHARA Madoka¹⁾
HAYASHIDA Saki¹⁾・SOUTOME Sakiko²⁾

Abstract: We described postoperative infection after oral cancer surgery and its general prophylaxis, and showed our study about preventive effects of perioperative oral management on postoperative infection. The frequency of surgical site infection (SSI) after oral cancer surgery is high, especially in clean-contaminated surgery or major surgery. To prevent SSI, general prophylaxis recommended by CDC Guideline should be performed.

The number of oral bacteria increases remarkably in patients during intubation by tracheotomy. We reported that topical administration of tetracycline ointment in the oral cavity reduced bacteria in the oropharyngeal fluid to the fewer level than that before intubation during 6 hours. A multicenter randomized clinical trial on the preventive effect of topical tetracycline administration on SSI is being performed now.

Postoperative pneumonia sometimes occurred in oral cancer surgery. The risk factors for development of postoperative pneumonia are old age, diabetes, lower pulmonary function, smoking, large surgical stress, postoperative dysphagia, etc. However, few investigators reported the relationship between oral hygiene and pneumonia. We reported that perioperative oral management reduced the risk of postoperative pneumonia in patients undergoing esophageal cancer surgery in a multicenter retrospective study. These results suggest that proper oral managements may prevent the development of postoperative pneumonia also in oral cancer surgery.

Key words: postoperative infection (術後感染), oral cancer surgery (口腔がん手術), surgical site infection (手術部位感染), postoperative pneumonia (術後肺炎), perioperative oral management (周術期口腔管理)

I. 緒 言

口腔がん手術では手術後に手術部位感染 (Surgical Site Infection: 以下 SSI) や肺炎などの遠隔感染 (Remote Infec-

tion: 以下 RI) を生じることがしばしばある。とくに原発巣と頸部との一塊切除や、皮弁による再建手術を伴う場合、術後一定期間気管切開下で管理される場合などに術後感染は生じやすい。口腔がん手術で術後感染の頻度が高い理由としては、術前より低栄養状態となりやすいこと、手術侵襲が大きいこと、顎口腔領域は解剖学的に複雑な構造をしており死腔を生じやすいことなどさまざまな要因があるが、とくに大きな理由として病原性微生物を含んだ唾液や口腔内貯留液に創部がさらされることと、術後嚥下障害をきたすと口腔の自浄作用が損なわれ病原性微生物が著明に増加すること、汚染された口腔咽頭貯留液を誤嚥しやすいことなどが考えられる。

¹⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科口腔腫瘍治療学分野
(主任: 梅田正博教授)

²⁾ 長崎大学病院周術期口腔管理センター
(主任: 梅田正博教授)

¹⁾ Department of Clinical Oral Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences (Chief: Prof. UMEDA Masahiro)

²⁾ Perioperative Oral Management Center, Nagasaki University Hospital (Chief: Prof. UMEDA Masahiro)

術後感染の予防は抗菌薬の全身投与が中心であることは言うまでもないが、点滴静注された抗菌薬は口腔がん術後患者の口腔咽頭貯留液中にはほとんど移行していないことをわれわれは確認している。したがって抗菌薬全身投与のみでは術後感染を完全に予防することは困難であると推察される。2012年に周術期口腔機能管理が診療報酬に導入された。口腔管理によりSSIや術後肺炎を予防しようとする報告も散見されるが、エビデンスのある論文はないのが現状である。本稿では術後感染に関するCDCガイドラインを中心とした感染予防対策について概説するとともに、口腔管理によりはたして術後感染の発症頻度を抑制することができるかどうか、できるとしたらどのような口腔管理方法が適切かについて、当科で行っている基礎的臨床的研究の結果も踏まえて紹介する。

II. 術後感染の一般的予防法

術後感染症はSSIとRIに大別される(表1)。SSIはさらに表層SSI、深部SSI、臓器体腔SSIの3者に分けられるが、口腔がんの場合は臓器体腔SSIは存在せず、表層SSIと深部SSIの両者に分類される。また、RIとしては呼吸器感染のほかに、尿路感染、カテーテル感染、薬剤関連性腸炎などもあるが、本稿ではSSIおよび呼吸器感染としての術後肺炎について、その現状や予防法について考えることとする。

CDC Guideline for Prevention of Surgical Site Infection 1999¹⁾では、外科手術の創部はClass I: Clean (清潔), Class II: Clean-Contaminated (準汚染), Class III: Contaminated (汚染), Class IV: Dirty (感染)の4種類に分類されるが、多くの口腔がん手術はClass IIの準汚染に該当する。このように口腔がん手術では汚染された口腔内貯留液に創部が常時さらされることを知っておく必要がある。

一般に外科手術全般のSSIのリスク因子についてはさまざまな患者因子、手術因子が明らかとなっている(表2)。これらはほとんどが口腔がん手術にもあてはまるので注意を要する。たとえば、口腔がん患者は術前には低栄養状態となっていることが多く術前の栄養状態を改善しておくこと、手術直前の剃毛は避けること、術前入院期間は可及的に短くすること、術中には止血を十分に行い死腔を作らないようにすること、適切な抗菌薬予防投与を行うことなどがSSI予防のために必要である。

創が口腔と頸部に及ぶような侵襲の大きな口腔がん手術におけるSSIの起炎菌としては、黄色ブドウ球菌、口腔レンサ球菌、あるいはペプトストレプトコッカスなどの口腔嫌気性菌が挙げられる¹⁾。口腔がん手術時に使用される予防的抗菌薬として、口腔を開放しないClass Iの手術(頸部郭清

表1 SSIの診断基準

1. 表層SSI

手術後30日以内に起こった感染で、切開部の皮膚または皮下組織のみであり、少なくとも以下の1つが認められる。

- 1) 切開部の表面から検査上の診断の有無を問わず排膿がある。
- 2) 切開部の表層から無菌的に採取された液体または組織の培養から病原菌が分離される。
- 3) 以下の感染の症状や徴候のうち少なくとも1つがある。
疼痛または圧痛
限局性の腫脹
発赤、熱感
外科医が意図的に皮膚浅層の縫合を開けた場合(切開部の培養が陰性の場合を除く)
- 4) 外科医または主治医が浅部切開部位SSIと診断した。

* 以下の状態はSSIとはしない。

- 1) 縫合糸膿瘍(縫合糸の穿通した穴に限局した最小単位の炎症または浸出)
- 2) 会陰切開部や新生児の包皮切開層の感染
- 3) 熱傷の感染
- 4) 筋膜や筋層に波及した切開部SSI(深部SSIを参照)

注: 感染した会陰切開、環状切開部および熱傷には別の特別な基準がある

2. 深部SSI

人工物の埋めこみが行われなかった場合には術後30日以内、移植人工物が残された場合には術後1年以内に手術に関連して感染が起こり、さらに手術切開部位の深部組織(たとえば筋膜や筋層)を含む。さらに以下のうちの少なくとも1つが認められる。

- 1) 手術部位の器官・体腔からではなく、切開深部からの排膿。
- 2) 次の感染の症状や徴候の少なくとも1つがあり深部切開創が自然に離開したか、外科医が創を意図的に開放した場合(切開創の培養が陰性の場合を除く)。
38℃以上の発熱
限局した疼痛
圧痛。
- 3) 深部切開創の膿瘍やほかの感染の証拠が直接的に、あるいは再手術時に、あるいは組織病理学または画像検査で発見される。
- 4) 外科医または主治医が深部SSIと診断した。

注: ①浅部深部両方に感染が及ぶ場合は深部SSIとして報告。

②切開創からドレーンされる臓器・体腔SSIは深部SSIとして報告。

3. 臓器体腔SSI 略

表2 SSI発症のリスクとなりうる患者因子および手術因子

患者因子	年 齢
	栄養状態
	糖尿病
	喫 煙
	肥 満
	離れた体の部位に感染が存在
	微生物の保菌
	免疫反応の変化
	術前入院期間
手術因子	手術時手洗いの長さ
	皮膚消毒
	術前剃毛
	術前皮膚処置
	手術時間
	抗菌薬予防投与
	手術室の換気
	器具の不十分な滅菌
	手術部位の異物
	ドレーン
	手術手技
	止血不十分
	死腔の残存
	組織の損傷

写真1 口腔がん手術後 SSI

表3 頭頸部がん術後 SSI の頻度

報告者	報告年	SSI の頻度	対象
Ogihara	2009	21/209 (10.0%)	頭頸部手術
Cunha	2012	15/137 (10.9%)	頭頸部がん
Lee	2011	128/697 (18.4%)	頭頸部がん
Cloke	2004	21/100 (21.0%)	遊離皮弁再建
Coscun	2004	60/207 (29.0%)	口腔と頸部が連続
Lofti	2000	100/258 (38.8%)	口腔と頸部が連続
Karakida	2010	112/276 (40.6%)	皮弁再建
Penel	2005	117/260 (45.0%)	口腔と頸部が連続

単独など)では Cefazolin (CEZ) 1 g/回, 口腔を開放する Class II の手術では Cefmetazole (CMZ) 1 g/回, Sulbactam / Ampicillin (SBT/ABPC) 1.5~3 g/回, Flomoxef (FMOX) 1 g/回などが推奨される。投与方法は静脈内投与とし, 手術開始時に十分な血中濃度が保たれるように手術 30 分前に投与を開始し, 手術が長時間にわたる場合には術中に追加投与し閉創から少なくとも 2~3 時間後まで血中濃度が維持されるように留意する必要がある。術中の投与間隔については薬剤によって異なるが, おおよそ CEZ で 3~4 時間, CMZ で 2~3 時間, SBT/ABPC で 2~3 時間, FMOX で 2 時間程度が推奨される。

Ⅲ. 手術部位感染 (SSI) の現状と 術後期口腔機能管理による新しい予防法

上記のような予防策を講じていても口腔がん手術後に SSI を生じることがある (写真 1)。口腔がんを含む頭頸部がん手

術後 SSI の頻度については, 10~45% 程度とかなり高頻度に生じることが報告されている (表 3)^{2~9)}。とくに Class II の手術で皮弁再建を伴うような侵襲の大きな手術で SSI の頻度は高い。このことから, CDC のガイドラインを遵守するのみでは口腔がん手術後 SSI を十分に予防することはできず, 何らかの新たな対策が望まれていた。口腔がん手術後 SSI の原因の 1 つに, 病原性微生物を含む口腔貯留液に創部がさらされることが考えられるため, 術後の口腔ケアにより口腔内の微生物を減少させることにより SSI を予防しようとする試みがなされてきた。しかしこれまで口腔ケアが SSI 予防に有効であるとするエビデンスレベルの高い報告はない。

再建外科を伴う侵襲の大きな口腔がん手術では, 術後一定期間気管切開下で管理されることが一般的である。口腔内に皮弁が移植され気管切開による挿管状態では, 嚥下機能の低下から口腔内の自浄作用は著しく損なわれる。われわれは ICU における挿管患者を用いた研究で, 挿管後口腔

図1 全身麻酔挿管患者における薬剤局所投与後の口腔咽頭貯留液中の細菌数推移 (文献 11 より引用, 一部改変)

咽頭貯留液中の細菌数は 10^6 cfu/mL から 10^8 cfu/mL と 100 倍以上に増加すること, ブラッシングや粘膜清拭では細菌数は減少しないこと, 200mL の水による口腔咽頭の洗浄を行うと細菌数を挿管前のレベルにまで減少させることができるが 3 時間経過すると再び 100 倍程度に増加することを明らかにした¹⁰⁾。このことから口腔がん術後で挿管状態の患者の口腔内細菌数を生理的な量に保つためには, 術前のプラークフリー法は意味がなく, 術後に少なくとも 3 時間ごとの口腔内洗浄が必要であると思われた。しかし短時間で洗浄を繰り返すことは患者あるいは医療スタッフの負担を考えると現実的ではない。そこで消毒薬や抗菌薬の局所投与により一定時間口腔内細菌の増殖を抑制できないかと考え, 全身麻酔挿管中患者の舌背に消毒薬や抗菌薬軟膏を局所投与し口腔内細菌数の変化を調べたところ, イソジン液やイソジンゲルを舌背に塗布しても細菌数増殖は抑制できなかったがテトラサイクリン軟膏 (アクロマイシン軟膏[®]) を塗布すると細菌数増加を著明に抑制できたことを報告した (図 1)¹¹⁾。さらに頸部郭清, 原発巣切除, 皮弁再建を行い気管切開下で管理された口腔がん術後患者で検討を行ったところ, 通常の口腔ケアのみでは 3 時間後に口腔咽頭貯留液中の細菌数は 10^8 cfu/mL と健常者の 100 倍以上に増加するが, テトラサイクリン軟膏を舌背に塗布すると, 約 6 時間の間は細菌数を 10^6 cfu/mL 程度以下に抑制できることを確認した (図 2)。テトラサイクリンを用いたのは古くから口腔外科領域で開放創に應用されており安全性は確立していること, 口腔がん術後 SSI の起炎菌である

ブドウ球菌や口腔レンサ球菌などに強い抗菌力を有すること, MRSA を誘導しにくいことなどが理由である。しかし緑膿菌に対する抗菌力は強くなく, テトラサイクリンの局所投与は漫然と長期間続けるべきではないと思われた。これらのことから, 皮弁再建, 気管切開を伴う口腔がん手術では, SSI のリスクがとくに高いとされる術後 48 時間の間, テトラサイクリン軟膏を 6 時間ごとに舌背に塗布することを口腔がん SSI に対する新たな予防法として提案した。本法の SSI 予防に関する有効性を検証する目的で, 2015 年 4 月より 2 年間の予定で多施設共同ランダム化比較試験 (UMIN000018318) が開始されており, 間もなく結果が明らかになる予定である。

IV. 術後肺炎と周術期口腔機能管理

口腔がん手術後には嚥下機能障害から口腔内の自浄作用が低下し口腔咽頭貯留液中の細菌数が著しく増加するとともに, その汚染された貯留を誤嚥することにより, 術後肺炎を発症することがある。口腔がん術後肺炎に関するエビデンスレベルの高い論文がないため, 比較的報告の多い食道がん術後肺炎を参考に術後肺炎のリスクや予防法について検討してみることにする。

食道がん術後肺炎はおおよそ 20~30% 程度に発症する。そのリスク因子として, 喫煙や呼吸機能低下, 外科侵襲の大きさ, 糖尿病などの合併症, 高齢などが知られているが, 口腔衛生状態との関連について多数例に基づいた報告はこ

図2 術後気管切開患者におけるテトラサイクリン局所投与後の口腔咽頭貯留液中の細菌数推移 (文献 11 より引用, 一部改変)

表4 食道がん術後肺炎の頻度とリスク因子

報告者	報告年	患者数	術後肺炎発症率	リスク因子
Yoshida	2014	299	17.7	喫煙, サルベージ手術, 出血量
Shiozaki	2012	96	20.8	1 秒率, CRP, 喫煙
Bakhos	2012	220	23.6	年齢, 幽門側ドレナージ非施行
Sunpaweravong	2012	232	22.8	嚥下障害, 1 秒率, 手術方法, 手術時間
Paul	2011	112	13.4	呼吸器合併症, 喫煙, 1 秒率, 吸入酸素濃度, 周術期強心剤使用
Ferguson	2011	516	38.2	年齢, 1 秒率, DLCO%, PS, クレアチニン, 喫煙, 開胸
Zingg	2011	858	27.4	喫煙, 合併症の数
Dhungel	2010	1,032	27	糖尿病, 喫煙, 飲酒, 手術時間
Nakamura	2008	184	19.6	ステロイド非使用, 出血量, 呼吸リハ非施行
Jiao	2006	358	12	1 秒率
Kinugasa	2005	118	50	年齢, 喫煙, 呼吸機能低下
Law	2003	421	15.6	年齢, 手術時間, 腫瘍の部位
Fang	2003	441	7.3	大手術の既往, 肺機能障害, 腎障害, 年齢
Avedano	2002	61	36.1	1 秒率, 年齢, 化学放射線療法
Ferguson	2002	292	26.7	喫煙, 1 秒率, 糖尿病, 年齢, PS, 手術方法

れまでなかった (表4)^{12~26)}。周術期の口腔ケアにより術後肺炎の発症を抑制したとする報告が本邦ではいくつかあるが^{27~30)}、いずれも単施設の少数例に基づいた報告で、群間のバイアスや交絡の存在などの面からみてもエビデン

スレベルの高い論文はない。われわれは多施設共同後ろ向き観察研究において、周術期の口腔ケアは食道がん術後肺炎の発症頻度を低下させることを初めて明らかにした³¹⁾。しかしそのデータを詳細に検討すると、術後嚥下障害を生

じなかった患者においては周術期の口腔ケアは食道がん術後肺炎の発症率を有意に低下させたが、術後嚥下障害をきたした患者においては周術期の口腔ケア施行の有無にかかわらず高率に術後肺炎が発症しており、機械的な口腔ケアのみでは術後嚥下障害をきたした患者では術後肺炎予防には不十分であることが示唆された。口腔がん手術においても外科侵襲の大きな手術や術後嚥下障害をきたす場合、術後気管切開による挿管下で管理される場合などでは、食道がん手術と同様、術後肺炎予防が大きな問題となる。今後、十分な全身的抗菌薬療法とともに、術後肺炎予防に有効な口腔管理方法の確立が課題である。

V. 結 語

口腔がん手術後に SSI や肺炎を発症すると、患者の Quality of life 低下だけではなく、再発高リスク例においては後続治療の遅れから、生命予後にまで影響を及ぼす。CDC ガイドラインなどに代表される術後感染全般に対する理解と正しい感染予防対策を講じることは必須であるが、それにもかかわらず術後感染を十分には予防できていないのが現状である。2012 年に診療報酬に導入された周術期口腔機能管理は、がん治療時の合併症の予防を目的とするものであるが、口腔ケア方法の確立や有効性に関するエビデンス検証は今後の課題である。今回紹介した術後 48 時間の間テトラサイクリン軟膏を舌背部に 6 時間ごとに塗布する方法は、口腔内の細菌数を生理的な量に抑制できることが示されており、SSI 予防に有効であることが期待され、現在進行中の多施設共同前向き研究の結果が待たれる。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引 用 文 献

- 1) Mangram AJ, Horan TC, et al : Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 27: 97-132, 1999.
- 2) Ogihara H, Takeuchi K, et al : Risk factors of postoperative infection in head and neck surgery. *Auris Nasus Larynx* 36: 457-460, 2009.
- 3) Cunha TFS, Melancia TAS, et al : Risk factors for surgical site infection in cervico-facial oncological surgery. *J Cranio-Maxillo-Fac Surg* 40: 443-448, 2012.
- 4) Lee DH, Kim SY, et al : Risk factors of surgical site infection in patients undergoing major oncological surgery for head and neck cancer. *Oral Oncol* 47: 528-531, 2011.
- 5) Cloke DJ, Green JE, et al : Factors influencing the

development of wound infection following free-flap reconstruction for intra-oral cancer. *Br J Plast Surg* 57: 556-560, 2004.

- 6) Coskun H, Erisen L, et al : Factors affecting wound infection rates in head and neck surgery. *Otolaryngol-Head Neck Surg* 123: 328-333, 2000.
- 7) Lotfi CJ, Cavalcanti Rde C, et al : Risk factors for surgical-site infections in head and neck cancer surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 138: 74-80, 2008.
- 8) Karakida K, Aoki T, et al : Analysis of risk factors for surgical-site infections in 276 oral cancer surgeries with microvascular free-flap reconstructions at a single university hospital. *J Infect Chemother* 16: 334-339, 2010.
- 9) Penel N, Fournier C, et al : Multivariate analysis of risk factors for wound infection in head and neck squamous cell carcinoma surgery with opening of mucosa. Study of 260 surgical procedures. *Oral Oncol* 41: 294-303, 2005.
- 10) Hayashida S, Funahara M, et al : The effect of tooth brushing, irrigation, and topical tetracycline administration on the reduction of oral bacteria in mechanically ventilated patients: a preliminary study. *BMC Oral Health* 16: 67, 2016.
- 11) Funahara M, Hayashida S, et al : Efficacy of topical antibiotic administration on the inhibition of perioperative oral bacterial growth in oral cancer patients: a preliminary study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 44: 1225-1230, 2015.
- 12) Yoshida N, Watanabe M, et al : Risk factors for pulmonary complications after esophagectomy for esophageal cancer. *Surg Today* 44: 526-532, 2014.
- 13) Shiozaki A, Fujiwara H, et al : Risk factors for postoperative respiratory complications following esophageal cancer resection. *Oncol Lett* 3: 907-912, 2012.
- 14) Bakhos CT, Fabian T, et al : Impact of the surgical technique on pulmonary morbidity after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 93: 221-226, 2012.
- 15) Sunpaweravong S, Ruangsri S, et al : Prediction of major postoperative complications and survival for locally advanced esophageal carcinoma patients. *Asian J Surg* 35: 104-109, 2012.
- 16) Paul DJ, Jamieson GG, et al : Perioperative risk analysis for acute respiratory distress syndrome after elective oesophagectomy. *ANZ J Surg* 81: 700-706, 2011.
- 17) Ferguson MK, Celauro AD, et al : Prediction of major pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 91: 1494-1500, 2011.
- 18) Zingg U, Smithers BM, et al : Factors associated with postoperative pulmonary morbidity after esophagectomy for cancer. *Ann Surg Oncol* 18: 1460-1468, 2011.
- 19) Dhungel B, Diggs BS, et al : Patient and peri-operative predictors of morbidity and mortality after esophagectomy: American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP),

- 2005-2008. *J Gastrointest Surg* 14: 1492-1501, 2010.
- 20) Nakamura M, Iwahashi M, et al : An analysis of the factors contributing to a reduction in the incidence of pulmonary complications following an esophagectomy for esophageal cancer. *Langenbecks Arch Surg* 393: 127-133, 2008.
- 21) Jiao WJ, Wang TY, et al : Pulmonary complications in patients with chronic obstructive pulmonary disease following transthoracic esophagectomy. *World J Gastroenterol* 12: 2505-2509, 2006.
- 22) Kinugasa S, Tachibana M, et al : Postoperative pulmonary complications are associated with worse short- and long-term outcomes after extended esophagectomy. *J Surg Oncol* 88: 71-77, 2004.
- 23) Law S, Wong K, et al : Predictive factors for postoperative pulmonary complications and mortality after esophagectomy for cancer. *Ann Surg* 240: 791-800, 2004.
- 24) Fang W, Kato H, et al : Analysis of pulmonary complications after three-field lymph node dissection for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 76: 903-908, 2003.
- 25) Avendano CE, Flume PA, et al : Pulmonary complications after esophagectomy. *Ann Thorac Surg* 73: 922-926, 2002.
- 26) Ferguson MK and Durkin AE : Preoperative prediction of the risk of pulmonary complications after esophagectomy for cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123: 661-669, 2002.
- 27) Akutsu Y, Matsubara H, et al : Pre-operative dental brushing can reduce the risk of postoperative pneumonia in esophageal cancer patients. *Surgery* 147: 497-502, 2010.
- 28) 岸本裕充, 野口一馬, 他 : 食道癌手術患者の周術期口腔管理による術後肺炎予防. *口腔感染症学会雑誌* 13: 25-28, 2006.
- 29) 森川知昭, 木崎久美子, 他 : 手術直前に実施したブラークフリー法による食道癌術後肺炎予防の有効性. *日衛学誌* 2: 43-47, 2008.
- 30) 足立忠文, 三木仁美, 他 : 食道癌周術期における術後肺炎に対する口腔ケアの効用について. *日摂食嚥下リハ会誌* 12: 40-48, 2008.
- 31) Soutome S, Yanamoto S, et al : Preventive effect on post-operative pneumonia of oral health care among patients who undergo esophageal resection: A multi-center retrospective study. *Surg Infect*, 2016, in press.