

術後創感染及び腹腔内感染に対する Cefoperazone による治療の検討

横山 隆・三好信和・市川 徹・児玉 節

広島大学医学部第一外科

増田 哲彦・中井 志郎

広島記念病院外科

中井 隼雄・上村 昂・竹末 芳生

呉共済病院外科

東 信 隆

東洋工業病院外科

岸 明 宏・中 垣 満

加計町立病院外科

甲斐良樹・沖田 光昭・丸山 高司

双三中央病院外科

(昭和 59 年 2 月 1 日受付)

広島大学第一外科における 1975~78 年の 3 年間に於ける腹部手術後感染症について検討した結果、創感染が 35.5% と最も多く、次いで腹腔内感染 20% と両者で半数以上を占めた。

これら 2 つの感染症の病巣分離菌をみると、創感染では *Klebsiella* が最も多く、次いで *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis*, *Enterobacter*, *P. mirabilis* の順であった。腹腔内感染では *E. coli* が最も多く、次いで *Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *Proteus* の順であった。

そこで、これらの術後感染症に対して Cefoperazone (以下 CPZ) が適応となるか否かを検討するため病巣分離の *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus*, *P. aeruginosa*, *Serratia*, *S. faecalis*, *S. aureus* に対する CPZ の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い測定した結果、*S. faecalis* を除き、優れた抗菌力を認めた。そこで臨床的検討として術後創感染、腹腔内感染症 17 例に対して、CPZ を投与し、その効果および副作用について検討を加えた。その結果、17 例中有効 15 例、無効 1 例、判定不能 1 例の成績で、また副作用としては注射時の熱感および疼痛を訴えた 1 例のみがあり、CPZ は術後感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

術後感染は手術を主な治療手段とする外科医にとっては、極めて重要な感染であり、その予防および治療は手術成績の向上に大きく関与する。たしかに近年その発生率は徐々に減少傾向をみせてはいるが、一方では麻酔、手術術式、術前・術後管理の進歩とともに手術対象が拡大し、宿主抵抗性の低下した患者が増加したことで、化学療法剤の発達は術後感染の治療には役立ったが、一方では広範にこれらが投与されることにより術後感染起炎菌そのものに変化をきたしたことで、などにより抗生剤に耐性を示すものが増加したり、また Opportunistic pathogen と称せられる弱毒菌の増加など新しい問題も起っている。

そこで、我々は術後感染症の中でも、特に創感染および腹腔内感染をとり上げ、これらの術後感染症に占める頻度、分離菌頻度、薬剤感受性を検討し、Cefoperazone (CPZ) の術後感染症に対する投与の可否を検討するとともに臨床的に CPZ を投与し、その治療成績を検討したので報告する。

I. 基礎的検討

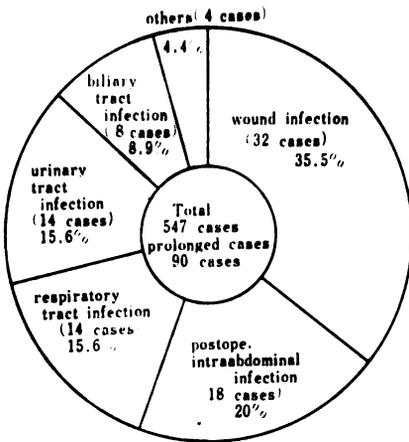
1. 術後感染における創感染および腹腔内感染の頻度

Fig. 1 は広島大学第一外科において、1975 年 4 月から 1978 年 3 月の 3 年間に於行われた腹部外科手術症例 547 例の術後感染の頻度を感染症別に検討したものである。

術後感染発生頻度は 90 例 16.5% であり、この内創感染が 32 例 35.5% と最も多く、次いで術後腹腔内感染 18 例 20% であった。その他、呼吸器感染 15.6%、尿路感染 15.6%、胆道感染 8.9% であり、腹部外科領域においては術後創感染、腹腔内感染が最も頻度も高く、大きな問題であると考えられた。

2. 術後創感染および腹腔内感染分離菌種別頻度

Fig.1 The frequency of postoperative infections in abdominal surgery

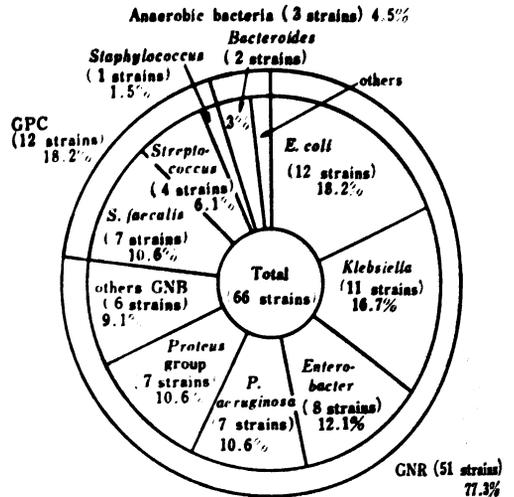


1st Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine. (1975.4-1978.3)

Fig.2 は広島大学第一外科において、1976年から1980年の5年間ににおける術後創感染分離菌種別頻度を検討したものである。

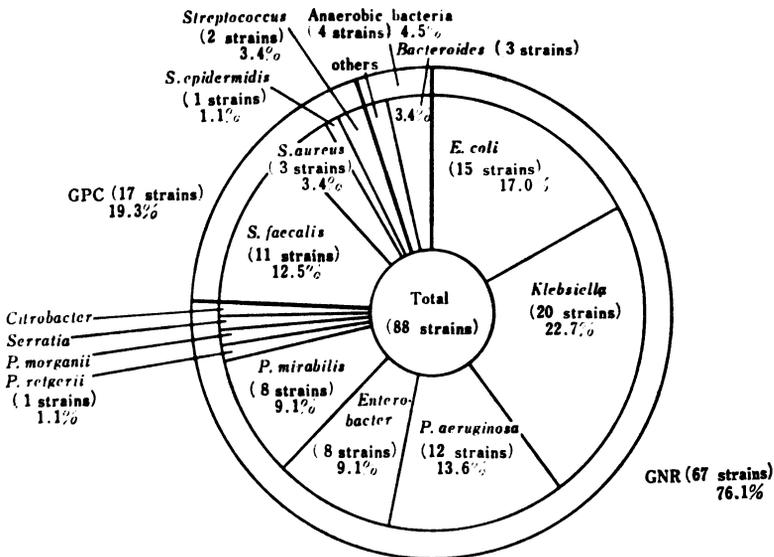
菌株数は 88 株であったが、グラム陰性桿菌が 67 株

Fig.3 The frequency of isolated organisms from intra-abdominal infections within 20 days post abdominal surgery



1st Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine (1976-1980)

Fig.2 The frequency of isolated organisms from wound infections in abdominal surgery



1st Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine. (1976-1980)

76.1% と大半を占め、次いでグラム陽性球菌 17 株 19.3%、嫌気性菌 4 株 4.5% の順であった。グラム陰性桿菌についてみると、*Klebsiella* が最も多く、次いで *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Proteus* の順であった。グラム陽性球菌では *S. faecalis* が 11 株 12.5% と最も多く検出されたが、本菌の単独感染は極めて少なく、ほとんどの症例がグラム陰性桿菌との混合感染例であった。

同様に 1976 年から 1980 年の 5 年間における術後腹腔内感染巣分離菌種別頻度をみると Fig. 3 のように、これも創感染と極めて似た菌種別頻度を呈し、グラム陰性桿菌が主体で 77.3% を占め、次いでグラム陽性球菌 18.2%、嫌気性菌 4.5% であった。グラム陰性桿菌の菌種別でも創感染と同様に *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, *Proteus* が多く、グラム

陽性球菌では *S. faecalis* が最も多くを占めていた。

3. 感染巣分離菌に対する CPZ の抗菌力

広島大学第一外科において入院患者病巣から分離した細菌で、術後感染病巣から高頻度に検出された *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa* のグラム陰性桿菌, *S. aureus*, *S. faecalis* のグラム陽性球菌について CPZ を中心に各種抗生剤の MIC を検討した。なお、その他の抗生剤としては予防的に投与されることの多いいわゆる第 1 世代、第 2 世代の cephem 系薬剤²⁾を中心に検討した。

測定方法は日本化学療法学会標準法³⁾により、接種菌量は 10^8 cells/ml である。

1) グラム陽性球菌

S. aureus 8 株に対する MIC の分布は Fig. 4 のとお

Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

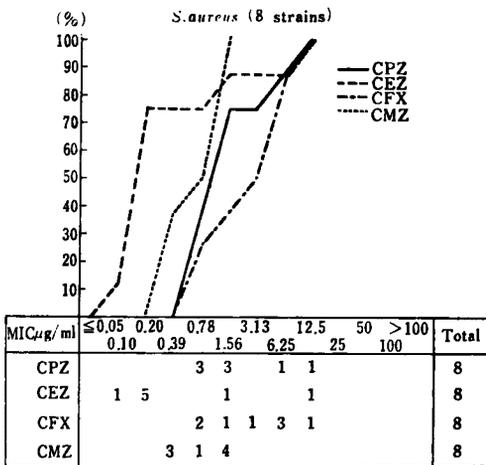


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

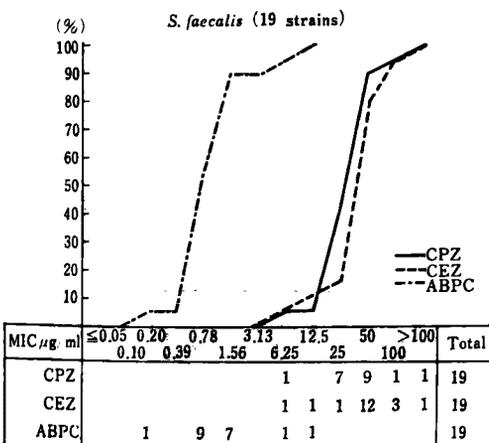


Fig. 6 Sensitivity distribution of clinical isolates

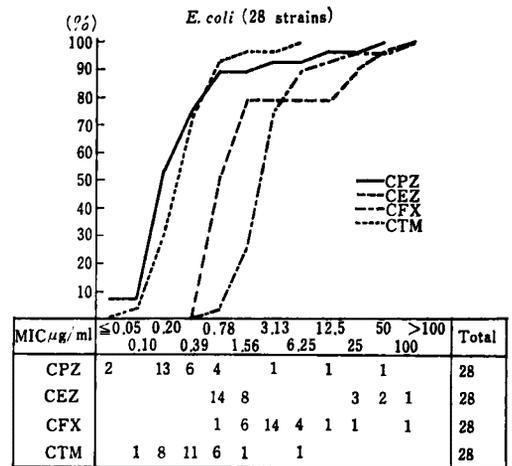
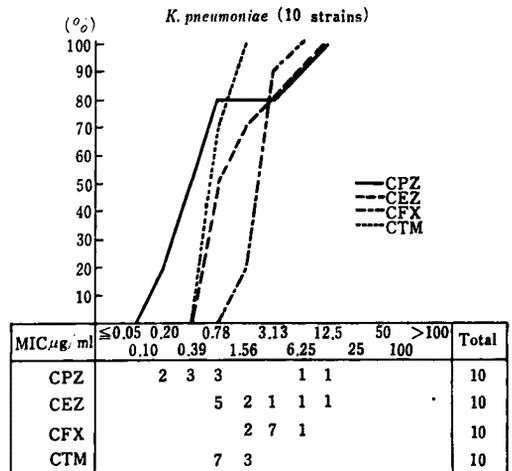


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates



りて CEZ が最も良好な抗菌力を示し、次いで CMZ, CPZ, CFX の順であった。

CPZ の MIC の peak は 0.78, 1.56 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、他剤に比べて劣るが、比較的低い MIC であった。

S. faecalis 19 株に対する MIC の分布は Fig. 5 のとおりで ABPC が最も良好な抗菌力を示し、CPZ の MIC の peak は 50 $\mu\text{g/ml}$ と高く臨床効果は期待されない場合が多いと考えられる。しかし本菌は外科術後感染巣からは混合感染の型で検出されることが多く、また菌力も比較的弱いと考えられるが、CPZ 投与時には菌交代などに充分注意を払う必要があると考える。

2) グラム陰性桿菌

E. coli 28 株に対する MIC の分布は Fig. 6 に示すとおりであったが、CPZ は CEZ, CFX, CTM のいずれ

よりも優れた抗菌力を示し、その MIC の peak は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ と極めて優れていた。*K. pneumoniae* 10 株に対する MIC の分布は Fig. 7 のとおりであり、*E. coli* 同様、CPZ は極めて優れた抗菌力を示し、その MIC の peak は 0.39, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。

Enterobacter 10 株に対する MIC の分布は Fig. 8 に示すとおり、CPZ の peak は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ と良好であり、他の cephem 系薬剤に比べて優れている。

P. mirabilis 9 株に対する MIC の分布は Fig. 9 のとおりであり CPZ と CTM の抗菌力はほぼ同等であり、CFX, CEZ より優れていた。

Indole 陽性 *Proteus* 6 株に対する MIC の分布は Fig. 10 のように、CPZ の MIC の peak は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ と比較的良好であった。

Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates

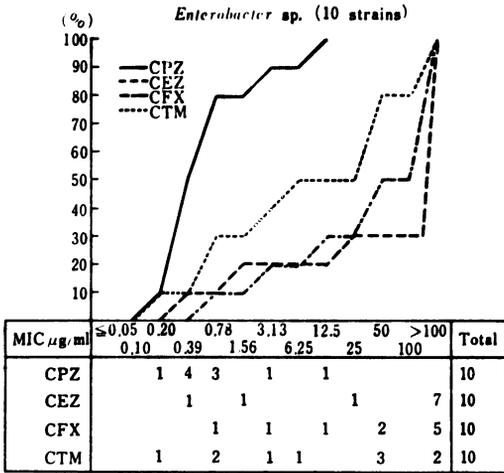


Fig. 10 Sensitivity distribution of clinical isolates

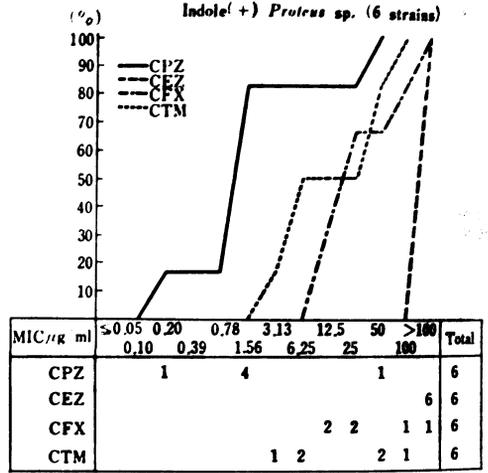


Fig. 9 Sensitivity distribution of clinical isolates

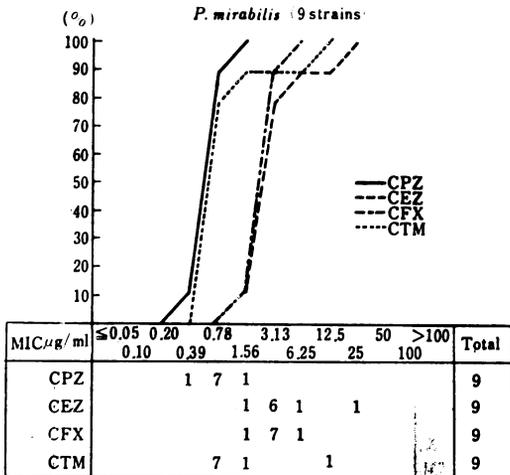


Fig. 11 Sensitivity distribution of clinical isolates

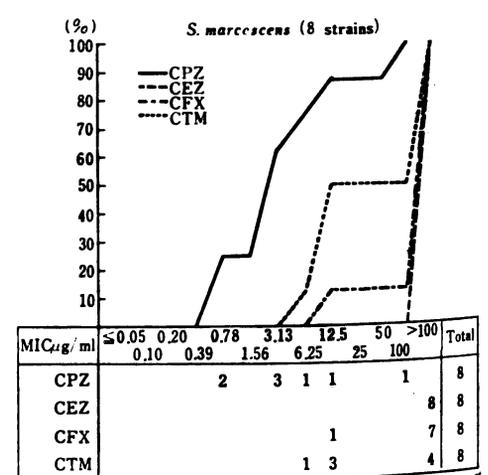
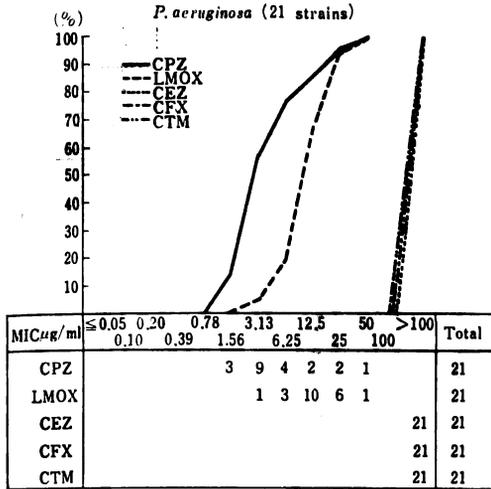


Fig. 12 Sensitivity distribution of clinical isolates



S. marcescens 8株に対する MIC の分布は Fig. 11 のとおりであり、全般的に MIC が高い傾向にあるが、中では CPZ が最も良好で MIC の peak は 3.13 µg/ml に認められた。

P. aeruginosa 21 株に対する MIC の分布は Fig. 12 のとおりであり、CPZ の MIC の peak は 3.13 µg/ml

と比較的良好で、同様にいわゆる第3世代の cephem 系薬剤である LMOX よりやや優れていた。第1世代、第2世代の cephem 系薬剤はすべて 100 µg/ml 以上であった。

以上の検討からグラム陽性球菌に対しては CPZ はその抗菌力にやや問題はあるが、術後感染巣分離菌の大半を占めたグラム陰性桿菌に対してはいわゆる第1世代、第2世代の cephem 系薬剤に比べ、CPZ は優れた抗菌力を有していた。そこで、これらの薬剤を投与されていた症例でも、CPZ を投与して効果は充分期待できるものと考え、以下の臨床検討を行なった。

II. 臨床的検討

1. 術後創感染、腹腔内感染に対する CPZ の効果

広島大学第一外科およびその関連病院において昭和57年11月から58年5月までの間に入院し、その間に発症した術後創感染および術後腹腔内感染に対して、CPZ を投与し、その臨床効果を検討した。症例は Table 1 のとおりで、No. 1 は熱傷に対する Debridement 後の創感染であるが、他はすべて腹部手術後に発症したものである。内容は創感染 12 例、腹腔内感染 5 例で、投与量は1回 1~2g (点滴投与)、1日 1~3 回であり、最高 15 日から最低 2 日の投与期間、総投与

Fig. 13 Laboratory findings before and after CPZ administration

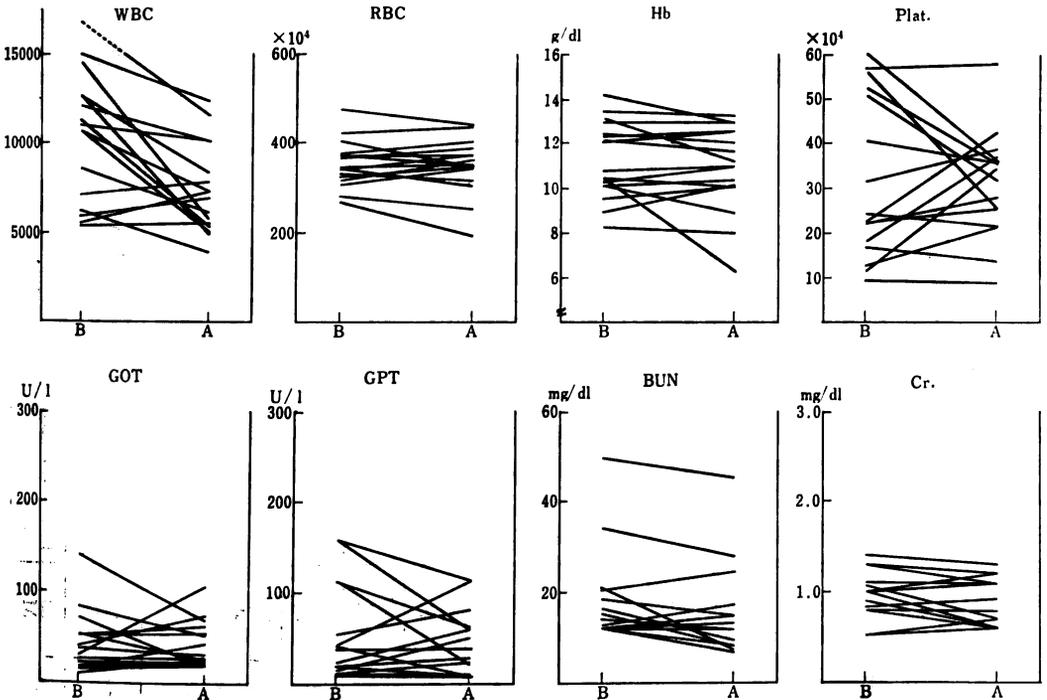


Table 1 Clinical effect of CPZ

No.	Age (years) & Sex	Infectious disease	Underlying disease	Isolated organisms		CPZ treatment			Clinical course	Effect	Side effect
				Before	After	Daily dosage (g×times)	Duration (days)	Total dosage (g)			
1	47 M	Wound infection	Burn D.M.	<i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> <i>S. marcescens</i>	<i>E. cloacae</i>	1.0×3	11	33	Fever dropped gradually Parvulent discharge decreased	Good	(-)
2	31 M	Post-ope. wound infection	Sigmoid colon cancer	<i>A. anitrates</i> <i>S. faecalis</i>	(-)	1.0×2	9	18	On the second day fever subsided. Parvulent discharge and pain disappeared	Good	(-)
3	84 M	Post-ope. wound infection	Panperitonitis due to perforation of sigmoid colon	<i>E. coli</i> <i>B. distasonis</i>	(-)	1.0×2 1.0×1	7 1	15	Parvulent discharge disappeared	Good	(-)
4	97 M	Post-ope. wound infection	Rectal cancer	<i>P. Morganii</i> <i>B. fragilis</i>	Unknown	1.0×2	11	22	Pain and swelling disappeared Discharge decreased	Good	(-)
5	81 F	Post-ope. wound infection	Incarceration of the obtrator hernia	<i>S. liquefacience</i>	(-)	1.0×2	15	30	Parvulent discharge disappeared	Good	(-)
6	76 M	Post-ope. wound infection	Cholelithiasis Mehel's diverticulum	<i>C. freundii</i> <i>S. faecalis</i>	(-)	1.0×2	14	28	Inflammation subsided	Good	(-)
7	66 F	Post-ope. wound infection	Ileus	<i>S. faecalis</i>	(-)	2.0×1 2.0×2	1 6	26	Fever and parvulent discharge disappeared	Good	(-)
8	55 M	Post-ope. wound infection	Ileus	<i>B. fragilis</i> <i>S. faecalis</i>	Unknown	1.0×2 1.0×3	1 14	44	Fever dropped Parvulent discharge decreased	Good	(-)
9	68 M	Post-ope. wound infection	Rectal cancer	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i>	Unknown	1.0×1 1.0×2	1 14	29	Fever and parvulent discharge continued	Poor	(-)
10	54 F	Post-ope. wound infection	Rectal cancer	<i>P. mirabilis</i> <i>E. cloacae</i>	(-)	1.0×2	6	12	All symptoms disappeared	Good	(-)
11	53 M	Post-ope. abdominal wall abscess	Gastric cancer	<i>S. epidermidis</i>	()	1.0×2	5	10	All symptoms and signs disappeared	Good	(-)
12	55 F	Post-ope. abdominal wall abscess	Pancreas head cancer	<i>A. anitrates</i> <i>S. faecalis</i>	<i>S. faecalis</i>	1.0×1 1.0×2	1 5	11	All symptoms and signs disappeared	Good	(-)
13	69 M	Intraabdominal abscess	Cholangiocarcinoma	<i>K. pneumoniae</i> GPR	<i>K. pneumoniae</i> , GPR	1.0×2	6	12	Fever dropped gradually Tenderness decreased	Good	(-)

	39 F	68 M	72 M	68 M
14	15	16	17	
Post-ope. peritonitis	Post-ope. peritonitis	Pelvic abscess	Post-ope. peritonitis	
Rectal cancer Thyroid cancer Left ovarian tumor	Gastric cancer D.M.	Rectal cancer	Gastric cancer	
<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>B. oralis</i>	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	(-)	<i>S. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>S. durans</i>	
Unknown	(-)	Unknown	Unknown	
1.0×1 1.0×2	1.0×2	2.0×2	2.0×2	
1 1	7	11	8	
3	14	44	32	
Side effect appeared so that administration stopped	On the 6th day all symptoms disappeared	Fever dropped	On the 4th day fever and pain disappeared	
Un- decided	Good	Good	Good	
Fever sensation General pain	(-)	(-)	(-)	

量は 3g から 44g, 症例の年齢は 31 歳~97 歳に分布していた。

その基礎疾患, 感染病名は Table 1 のとおりであるが, 基礎疾患として, 11 例が悪性腫瘍であり, また糖尿病を合併しているものが 2 例あった。

分離菌として *S. faecalis* が 8 例と最も多く, 次いで *Bacteroides* 4 例, *P. aeruginosa* 3 例でグラム陰性桿菌が 15 株, グラム陽性球菌 12 株, 嫌気性菌 4 株, グラム陽性桿菌 1 株と分離菌の約 50% がグラム陰性桿菌であった。

これらの症例に対する CPZ の臨床効果は次のような基準に従い判定した。

著効: 投与後 48 時間以内に著しい症状の改善をみたもの

有効: 投与後次第に主症状の改善をみたもの

やや有効: 症状の改善をみたが, 他の因子が大きく影響したと考えられるもの

無効: 症状の不変もしくは悪化したもの

以上のような判定基準に従って判定を行なった結果, 創感染 12 例では有効 11 例, 無効 1 例であり, 腹腔内感染 5 例では有効 4 例, 投与時の熱感および併用薬剤のため判定不能であった症例 1 例であった。全体として有効 15 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例で有効率 93.7% と極めて優れた成績であった。

細菌学的効果を見ると, 投与前後に採取し検討した 11 例中, 菌消失 8 例, 菌交代 1 例, 不変 2 例であった。CPZ の MIC が高値であった *S. faecalis* についてみると, 消失したものの 5 例中 4 例, 不変のもの 1 例であったが, 恐らくこれは本菌が混合感染例から検出されていること, およびその病原性に問題があることが考えられた。

副作用として, 自他覚所見, 血液所見, 血液生化学的検査について検討を行なった。

自他覚所見では, 注射時に全身の熱感, 疼痛を訴えた症例が 1 例認められ, 本例は 3 回にて投与を中止した。他の症例では異常は認めなかった。

検査成績についてみると Fig. 13 のように白血球数は多くの症例で低下しているが正常値への低下であり, 炎症の消退を意味しているものと考ええる。赤血球, Hb で著明に低下を来たした症例は No. 4 で, 本例は直腸腫瘍術後に術前から存在した十二指腸潰瘍から出血したものであり, 本剤との因果関係はないものと考ええる。GOT, GPT の上昇を認めたものは No. 13 で, 本例は原疾患として cholangiocarcinoma があり, この疾患の増悪がこれに関与したものと考えられた。その他の例では特記すべき異常は認めなかった。

III. 考 察

術後感染症は外科医にとっては極めて重要な感染症であり、その発症は手術の成否にも大きくかわる場合も多く、その予防および治療は極めて大切である。

一方、最近では管理、消毒剤、抗生剤などの面で大きく進歩したにもかかわらず、術後感染症は必ずしも減少していない^{3,4)}。

この原因としては、高齢者や幼小児などの感染抵抗の低下した患者に対しても手術が行なわれるようになったこと⁵⁾、および新しく開発された抗生剤により感染菌が変化したことがその原因と考えられる⁶⁾。術後感染症の頻度として由良⁷⁾は 8.0% と報告しており、また坂部⁸⁾は 12.8% と報告、その手術内容によっても異なると思われるが、およそ 10% 前後と考えられる。

術後感染の中では創感染が最も多く、術後感染症の 50% 前後を占めている⁹⁾。

創感染の頻度は手術汚染度により異なるが、腹部外科では最も多い準無菌手術で 3~15% と報告され¹⁰⁾、他の分野の創感染に比べて高率であり、また場合によっては創哆開の原因となり、重篤化することがあり得る点で特徴を有する。

術後腹腔内感染は、術後感染症の中では 10~20% 前後⁷⁾を占めるものであるが、腹膜炎手術後の遺残膿瘍を除けば、しばしば低蛋白血症や貧血、脱水がひきかねとなる縫合不全が原因となる場合が多く、その重篤さゆえに、特に問題となる。創感染や腹腔内感染症の分離菌は我々の症例ではいずれもグラム陰性桿菌が主流を占めていたが、最近では中でも *Enterobacter*, *Serratia*, *Indole* (+) *Proteus* や *P. cepacia* をはじめとするブドウ糖非発酵菌などの弱毒菌の増加傾向や、また下部消化管手術後には *Bacteroides* をはじめとする嫌気性菌の検出率が高いことを指摘するものも多く¹¹⁾、その治療に留意すべきと考える。

これらの術後感染に対する抗生剤の選択はもちろん菌検索を行ない、その感受性を検討してなされるのが原則ではあるが、多くの場合はその結果が出る前に化学療法を開始しなければならないことが多い。この場合には予防的投与抗生剤とは異なった抗菌スペクトラムを有する薬剤の選択が必要である。我々は予防的抗生剤として、いわゆる第 1 世代、第 2 世代の cephem 剤、PC 系薬

剤、アミノ配糖体系薬剤を用いているため、今回 CPZ を投与してその効果を検討した。CPZ は *P. aeruginosa* を含めたグラム陰性桿菌、嫌気性菌、*S. faecalis* を除くグラム陽性球菌に対して優れた抗菌力、 β -lactamase に対する安定性、高い血中濃度、長い半減期、良好な胆汁中移行などを特徴とする薬剤¹²⁾であり、第二次選択薬としての特性を有しているものと考えられる。

その結果、極めて良好な効果を認め、第 1 世代、第 2 世代の cephem 剤、PC 系薬剤、アミノ配糖体系薬剤を用いている症例に術後創感染、腹腔内感染が発症した場合に本剤を選択することは有効と考えた。

IV. おわりに

術後創感染および腹腔内感染症の頻度および分離菌の菌種別頻度を検討し、さらに分離される頻度の高い菌種に対する CPZ の MIC を測定した。そして、これらの術後感染症に CPZ の投与は意義あるものと考えられたので、臨床例において、CPZ を投与し、その結果を検討したところ、優れた効果を認め、術後創感染、腹腔内感染症の治療に CPZ は有効であると考えた。

文 献

- 1) 藤井良知: 新しい抗生物質の知識。小児科臨床 34(12): 2818~2825, 1981
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1): 76~79, 1981
- 3) 品川長夫, 石川 周, 由良二郎, 柴田清人: 術後感染症の変遷。外科治療 40(1): 23~28, 1979
- 4) 石井哲也, 横山 隆: 無菌手術後感染発生の要因。日本臨床外科医学会雑誌 37(6): 811~816, 1976
- 5) 石井哲也, 横山 隆: 手術と抗生物質の処方。臨床外科 34(9): 1369~1375, 1979
- 6) 石引久弥, 相川直樹, 山田好則, 熊井浩一郎: 免疫不全患者における術後感染症の予防とその対策。外科治療 40(1): 50~56, 1979
- 7) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 高田哲郎, 花井拓美, 松垣啓司: 術後感染予防と抗生物質。臨床外科 34(9): 1349~1354, 1979
- 8) 坂部 孝: 抗生剤の術後感染予防的投与について。外科治療 40(1): 37~42, 1979
- 9) 品川長夫, 石川 周, 由良二郎: 創感染。外科 44(11): 1287~1293, 1982
- 10) 第 27 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。T-1551 抄録集, 福岡, 1979

CLINICAL USE OF CEFOPERAZONE IN TREATMENT OF
POSTOPERATIVE WOUND INFECTIONS AND
INFECTIONS OF ABDOMINAL CAVITY

TAKASHI YOKOYAMA, NOBUKAZU MIYOSHI,

TORU ICHIKAWA and TAKASHI KODAMA

First Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Hiroshima

TETSUHIKO MASUDA and SHIRO NAKAI

Department of Surgery, Hiroshima Kinen Hospital

HAYAO NAKAI, AKIRA UEMURA and YOSHIO TAKESUE

Department of Surgery, Kure Kyousai Hospital

NOBUTAKA AZUMA

Department of Surgery, Toyo Kogyo Hospital

AKIHIRO KISHI and MITSURU NAKAGAKI

Department of Surgery, the Kake Town Hospital

YOSHIKI KAI, MITSUAKI OKITA and TAKASHI MARUYAMA

Department of Surgery, Futami Chuou Hospital

The First Surgical Department of the Medical School of Hiroshima University made a study of the cases of postoperative infections encountered after abdominal operations during three years from 1975 to 1978. More than a half of the cases were found to be occupied by wound infections (35.5%) and intraabdominal infections (20%).

The organisms isolated clinically from these two types of infections were examined. The most typical organism found in the wound infections was *Klebsiella*, followed by *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. faecalis* and *Enterobacter*. *E. coli* was the most typical organism found in the intraabdominal infections, followed by *Klebsiella*, *Enterobacter*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa* and *Proteus*.

The antibacterial activity of cefoperazone (CPZ) on the clinically isolated *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, Indole-positive *Proteus*, *P. aeruginosa*, *Serratia*, *S. faecalis* and *S. aureus* was examined in accordance with the Standard Method prescribed by the Japan Society of Chemotherapy in order to ascertain if CPZ would be effective for the postoperative infections. CPZ showed an excellent antibacterial activity on those organisms, except *S. faecalis*. Therefore, clinical effectiveness and side effect of CPZ was examined on 17 patients of postoperative wound or intraabdominal infections. It was effective for 15 patients and poor for one, while its effect for the remaining one patient could not be evaluated. As regards its side effect, only one of the patients complained of feeling hot and a pain when he received an iv injection of CPZ. It was concluded that CPZ would be a useful medicine for the treatment of postoperative infections.