

## 抗生剤術後感染防止効果の評価方法に関する研究

酒井 克治・木下 博明・藤本 幹夫・上田 隆美

大阪市立大学医学部第二外科

佐々木 武也・前田 貞邦

道明寺病院外科

土 居 進

北市民病院外科

光 吉 聖

桃山市民病院外科

澤 田 晃

恵王病院外科

森 本 廣

森本病院外科

出 口 浩 一

東京総合臨床検査センター研究部

(昭和 60 年 5 月 15 日受付)

胆嚢摘除術施行患者 133 例（1 例は副作用が発現し除外したため解析対象は 132 例）について術後、感染予防の目的で、Cefotiam を投与し、その術後経過から術後感染症発症の指標を検討した。その結果、最高体温の推移、Fever index、白血球数、赤沈値および CRP 値は腹部局所所見とともに、術後感染症の診断に、また抗生剤術後感染防止効果の判定に利用しうると考えられた。

外科領域において、抗生剤は主として術後感染症の治療ならびに予防のために使用されている。著者らはこれまでに術後感染症に対する各種抗生剤の臨床効果を検討し、その有効性の評価方法についてすでに報告してきた。一方、術後感染の発生を防止する抗生剤の効果に関しては 2~3 の報告が散見されるものの、効果判定が困難なためか確立された評価方法はみあたらないのが現状である。その理由として、被手術者の全身的、局所的条件が複雑なことや対象臓器、手術の種類によって手術侵襲が異なることなどがあげられる。

今回は、背景因子をできるだけ均一にするため対象を胆嚢摘除術を施行された患者（胆嚢ポリープ、胆嚢内結石症および総胆管結石症）に限定し術後の体温の推移や白血球数、CRP 値、赤沈値などの動きを観察し、これらが術後感染の発生を防止する抗生剤の効果の指標となりうるかどうか検討した。

### I. 試験方法

#### 1. 対象

昭和 57 年 10 月から昭和 58 年 11 月の間に標記研究施設に胆嚢および総胆管疾患（胆嚢ポリープ、胆嚢内結石症および総胆管結石症）のため入院し、胆嚢摘除術を受けた患者を対象とした。なお、術前に胆嚢炎などの感染を伴った症例はあらかじめ抗生剤を投与し、感染が終焉したと思われた時点で手術を施行した。

#### 2. 用いた薬剤とその投与方法

感染予防に用いた薬剤は Cefotiam で、手術直後より 1 回 1g、1 日 2 回、1~2 時間で点滴静注した。投与期間は術後 5~7 日間とし、術後経過に影響を及ぼすような薬剤（抗炎症剤、ステロイド剤、鎮痛解熱剤）はできるだけ投与しないよう配慮した。

#### 3. 細菌学的検討

術中に胆嚢内胆汁を嫌気ポーターに採取して、東京総合臨床検査センターへ送付し、細菌を分離・同定した。

Table 1 Patients background

Patients background		No. of cases
Sex	Male	57
	Female	75
Age (yr.)	20-29	5
	30-39	15
	40-49	40
	50-59	32
	60-69	24
	70-80	16
Diagnosis	Cholelithiasis	114
	Choledocholithiasis	2
	Cholelithiasis and choledocholithiasis	11
	Cholecystopolyp	5
Duration of operation (min.)	30-60	15
	61-120	59
	121-180	43
	180-	15

また、術後感染症が発症した場合は、病巣分離菌について同様に検索した。

#### 4. 観察項目

術後の有熱期間は毎日4回検温を行ない、最高体温を記録するとともに Fever index (1日4回検温し、各病日における発熱曲線と 37°C 線が囲んだ面積の指数) を算出した<sup>1)</sup>。また白血球数、CRP 値、赤沈値については術前、術後1日目、3日目、5日目、7日目、14日目にできるだけ測定した。また副作用発現の有無および臨床検査値異常の有無についても検討した。

#### 5. 術後感染発症の判定

術後感染が発症したかどうかは、主治医が熱型、白血球数、CRP 値、赤沈値、局所所見などから判定した。なお術後感染症の種類は浅在性創感染、腹腔内感染、胆道感染、呼吸器感染、尿路感染、敗血症などに分類することとした。

#### 6. 検定方法について

有意差の検定にはU検定、 $\chi^2$  検定および Welch 検定を用い、有意水準は危険率5%以下を用いることとした。なお、危険率10%以下についても参考までに表示した。

## II. 試験成績

### 1. 対象の背景

総症例は133例であったが、そのうち1例に副作用(下痢)が発現したため他剤へ変更しており、この1例を除いた132例を解析対象とした。なお、症例の背景分布を Table 1 に示したが、132例のうち男性は57例、女性は75例であり、年齢は40歳~60歳台が多かった。手術時間は多くの症例が1時間~3時間であり、3

時間を超える症例は11%弱であった。

術中の胆嚢胆汁から細菌が検出された症例は132例中29例で細菌の内訳を Table 2 に示した。*E. coli* が16株で最も多く、次いで *K. pneumoniae* 8株、*E. cloacae* 6株であった。

### 2. 術後感染発症例

132例のうち、術後感染発症例は4例で、その内容は浅在性創感染1例、腹腔内感染2例、尿路感染1例で、術後感染症の発症率は3.0%となる (Table 3)。浅在性創感染例は本剤投与終了後3日目に発症した創部の縫合糸腫瘍で抜糸後無処置のまま治癒した。腹腔内感染例2例のうち1例は術後5日目に発症したもので、本剤をさらに6日間投与した後 PIPC に変更後治癒した。他の1

Table 2 Organisms isolated from bile during operation

Isolated organisms	Strains
<i>S. aureus</i>	1
<i>E. faecalis</i>	2
<i>Streptococcus</i> sp.	4
<i>E. coli</i>	16
<i>K. pneumoniae</i>	8
<i>M. morgani</i>	2
<i>E. cloacae</i>	6
<i>E. aerogenes</i>	2
<i>C. freundii</i>	2
<i>C. diversus</i>	1
<i>P. aeruginosa</i>	1
<i>Propionibacterium</i>	1
<i>B. fragilis</i>	5
Total	51*

\* Strains from 29 cases

Table 3 Postoperative infections

Diagnosis of infection	No. of cases
Superficial wound infection	1
Intraabdominal infection	2
Urinary tract infection	1
Total	4
Patients underwent the operation	132
Rate of infection	(3.0%)

例は術後4日目に発症し、本剤をその後3日間投与したが軽快せず、CMZさらにCPZに変更して治癒した。尿路感染の1例は、術後カテーテルを留置され、術4日目膿尿および細菌尿 (*S. epidermidis*) を認め、一旦37°C以下に解熱した体温が術4日目37.8°Cに上昇したため尿路感染を判定した。カテーテル抜去により、抗生剤を変更することなく治癒した (Table 4)。

### 3. 感染発症群と非発症群の比較

#### 1) 最高体温

感染発症群と非発症群の最高体温 (平均値) の推移を Fig. 1 に示した。感染非発症群の体温は術後3日目までは37.0°Cを超えたが、4日目以降には平熱化した。一方、感染発症群は術後2日目まで非発症群と同じ経過を辿ったのち、術後5~7日目に再び体温が上昇した ( $P < 0.05$ )。

#### 2) Fever index

感染発症群と非発症群の Fever index の推移を Fig. 2 に示した。感染非発症群の Fever index は術後4日目以降低い値を示したが、感染発症群の Fever index は術後5日目より上昇し6日目に最高値を示した。

#### 3) 白血球数

術後4日以降、最高値白血球数を示した症例分布を両

Fig. 1 Maximum body temperature

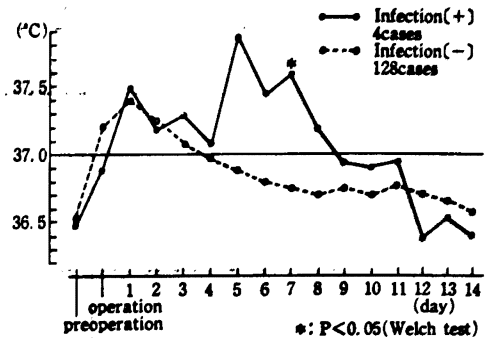
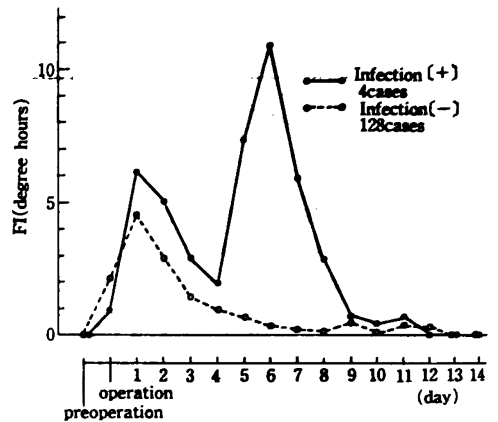


Fig. 2 Daily fever index



群比較して Table 5 に示した。10,000 以上を示した症例数は感染発症例中3例 (75%) であったのに対し、非発症群では128例中15例 (12%) にすぎなかった ( $P < 0.01$ )。

Table 4 Postoperative infections

Case	Age	Sex	Operation (Underlying disease)	CTM		Infection site	Onset of infection	Treatment
				Daily dose	Duration			
1	71	M	Cholecystectomy (Cholelithiasis)	1g×2	7day	Superficial wound infection	Day 10	No treatment
2	59	M	Cholecystectomy (Cholelithiasis)	1g×2	11day	Intraabdominal cavity	Day 5	Change to PIPC
3	49	M	Cholecystectomy Choledochotomy (Cholelithiasis)	1g×2	7day	Intraabdominal cavity	Day 4	Change to CMZ and to CPZ
4	48	F	Cholecystectomy (Cholelithiasis)	1g×2	6day	Urinary tract	Day 4	Continuation of CTM

Table 5 WBC (maximum)

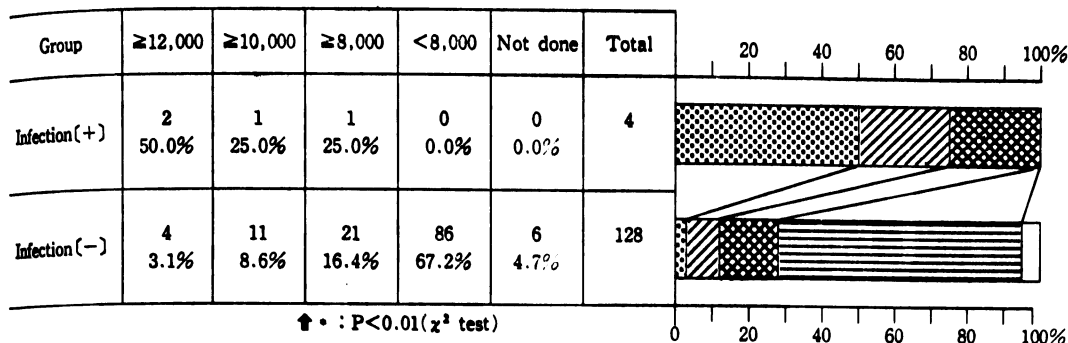


Table 6 CRP (maximum)

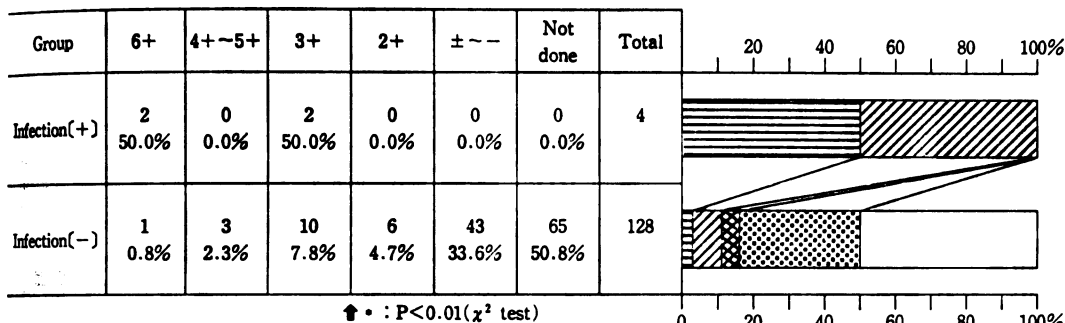
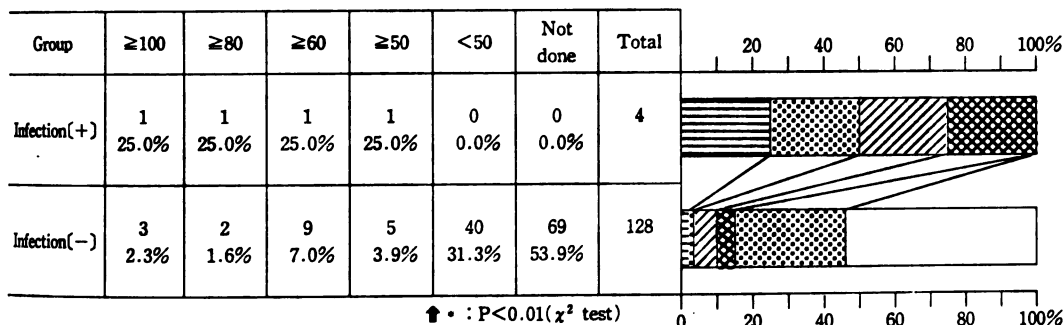


Table 7 ESR (maximum)



4) CRP 値

術後4日以降、最高CRP値を示した症例分布を両群比較してTable 6に示した。感染発症群のCRP値は4例(100%)とも3+以上を示したが、非発症群128例中3+以上を示した例は14例(11%)であった( $P < 0.01$ )。

5) 赤沈値

術後4日以降、最高赤沈値を示した症例分布をTable 7に示した。感染発症4例は全例が赤沈値50mm/1hr以上であったが、非発症群で50以上を示したのは128例中19例(15%)にすぎなかった( $P < 0.01$ )。

4. 術後感染症よりの検出菌

術後感染発症例のうち、浅在性創感染の1例からは原因菌を検出することができなかったが、腹腔内感染例2例中1例から*C. freundii*が、また他の1例から*E. cloacae*が検出された。さらに尿路感染症1例の尿中から*S. epidermidis*が検出された。

一方、感染非発症例128例のうち、総胆管内または腹腔内に挿入されたドレーン抜去時、ドレーンの一部培養で細菌が検出された症例が3例(*E. coli*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*)認められた。しかし、これら3症例の術後経過は順調で感染発症の徴は全くみられなかった。

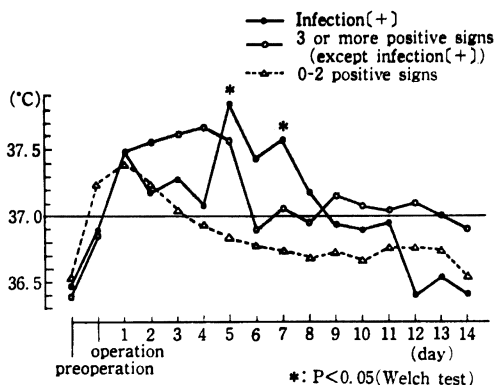
5. 感染発症の指標となる所見と陽性基準

以上の成績をもとに、感染発症の指標となる所見に発

Table 8 Signs and criteria as the indicators of infection

No.	Signs	Criteria	
1	Fever	Fever index	≥8.0 degree hours
		Maximum B.T.	≥38.0°C
2	WBC	≥10,000	
3	CRP	≥3+	
4	ESR	≥50mm/1hr	
5	Organisms culture	Positive	

Fig. 3 Maximum body temperature classified by the number of positive signs



熱、白血球数、CRP 値、赤沈値および細菌検査成績をとりあげた。なおこれらの所見は手術の影響を受け術後感染がなくても変動するので、術後感染発症の判定に利用する場合は、胆嚢摘除術の場合術後 4 日目以降の成績を用いるのが適当と判断された。また陽性基準としては、発熱について、Fever index が 8.0 degree hours 以上を示すか、または最高体温が 38.0°C を超えた場合を陽性とすることにした。白血球数は 10,000 以上、CRP 値は 3+ 以上、血沈値は 50 mm/1 hr 以上をそれぞれ陽性とし、さらに細菌検査で菌が検出されれば陽性所見の一つに加えた (Table 8)。

6. 感染の指標と陽性所見数別推移

感染非発症 128 例を前記検査 5 項目中 3 所見以上陽性を示した 6 例と 0~2 所見陽性 122 例に分け、最高体温の各日推移の平均値を感染発症 4 例のそれと対比して追ってみると (Fig. 3), 3 所見以上陽性例の熱型は術後 4 日目まで感染発症群よりむしろ高く推移していた。しかし 6 日目以降解熱傾向を示し、14 日後に平熱化した。0~2 所見陽性例の最高体温は術後 3 日目まで有熱のうち 4 日目以降 37°C 以下となった。またこれら 3 群の Fever index の推移を Fig. 4 に示したが最高体温と同じ傾向を示した。なお Fig. 5 には 3 群の Fever index 累

Fig. 4 Fever index classified by the number of positive signs

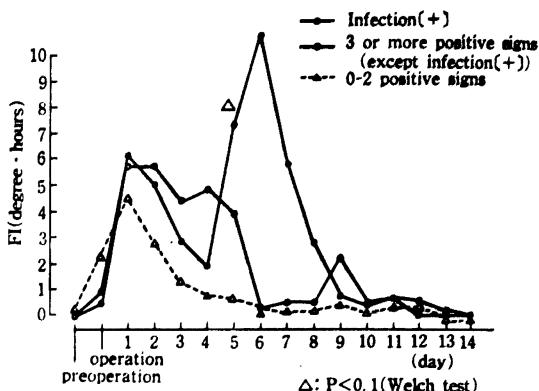
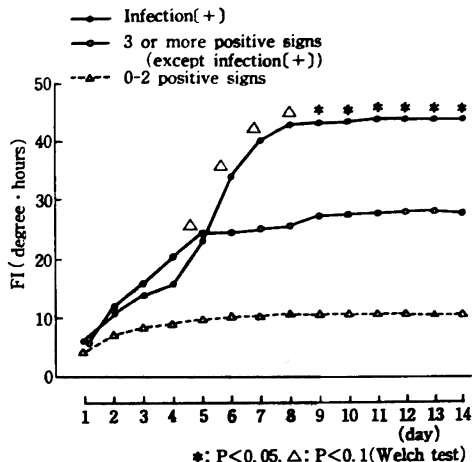


Fig. 5 Cumulative fever index classified by the number of positive signs



積値をプロットした。感染発症群の Fever index 累積値は明らかに高く、0~2 所見陽性群との間で術後 9 日以降推計学的に有意に差がみられた (P<0.05)。

III. 考 察

今日、手術後の感染予防の目的で、抗生剤が日常的に投与され、用いる抗生剤の種類、投与量、投与日数などに一定の基準もなくむしろ感染の発症を恐れて、強力な抗生剤を長期にわたって投与される場合が少なくない。時には 2 種以上の抗生剤を併用して投与されることさえある。しかし、このような予防投与に対する臨床家の評価はまちまちであり、必ずしも肯定的ではない。多くの場合、予防投与の効果判定は単に術後感染の発生率から判断されてきたが、推計学的解析に耐えうる比較成績は皆無であり、この種の検討の難しさを物語っている。ま

Table 9 The indicators of infections and the number of positive signs

Case	Post-operative infection	(1) Fever		(2) WBC	(3) CRP	(4) ESR	(5) Positive culture of bile	No. of positive signs	
		Cumulative for 14 PODs FI	Maximum B.T.						
Cases with infection	1 71 M	Superficial wound infection	0	36.9	8800	(3+)	(73)	-	2
	2 59 M	Intra-abdominal infection	<49.4	(39.0)	(13200)	(6+)	(106)	(+)	5
	3 49 M	Intra-abdominal infection	<60.7	(38.2)	(19300)	(6+)	(89)	(+)	5
	4 48 F	Urinary tract infection	(8.0)	37.8	(10800)	(3+)	(50)	(+)	5
Cases with 3 or more positive signs	5 53 F	-	(19.3)	(39.0)	(14900)	(6+)	(84)	-	4
	6 75 M	-	(8.0)	(38.2)	(19700)			(+)	3
	7 75 F	-	(22.8)	37.8	8200	(3+)	(115)	-	3
	8 41 F	-	(8.2)	(38.2)	(11600)	(3+)		-	3
	9 71 F	-	(13.7)	37.5	(11500)	1+		(+)	3
	10 50 F	-	(8.7)	37.9	(10600)	(3+)	(73)	-	4

( ): Positive signs, < > : Remarkable positive signs

た宿主の条件、手術侵襲の多寡によって術後感染の発生率に大きな差があり、画一した予防投与でその効果を比較することはできない。したがって、術前の宿主条件が一定範囲内にあり、ほぼ同一の手術術式が選択でき、しかも手術侵襲の程度や汚染菌についてもほぼ同一範囲内にある対象疾患を選べば、抗生剤の予防効果の検討に好都合と考えられる<sup>3,4,5)</sup>。このような観点より著者らは対象疾患に胆嚢摘出術症例を選択した。

胆道系手術後の予防投与に用いる抗生剤の選択に当っては、1. 殺菌的作用機序をもつ薬剤、2. 副作用が少なく胆汁中移行の良い薬剤が選ばれる<sup>6,7)</sup>。また胆道系の術後感染は既存の胆道感染症すなわち手術時採取した胆汁中の細菌の有無と密接に関係しており<sup>8)</sup>、分離菌としては *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* などグラム陰性桿菌が大半を占めている<sup>9,10)</sup>。したがって感染予防のための薬剤にはペニシリン系あるいはセフェム系抗生剤が最も適している。今回著者らが選択した Cefotiam は胆嚢摘除術後の感染予防剤としての条件を充分そなえていると考える。また、すでに Cefotiam は厚生省の適応として術後感染症が挙げられており、さらにその後の術後感染症に対する治療効果比較試験の対照薬として常に選択されている薬剤である。

さらに感染予防を目的とした場合の抗生剤の投与時期

と投与方法に関して、米国では BURKE らの実験結果<sup>11)</sup>をふまえ、主として術直前から術中に薬剤を投与し、術後は1日のみ追加投与する方式がすすめられている<sup>12)</sup>。しかし、本邦では術後約1週間にわたり経静脈路で投与される方法が最も一般的である<sup>13)</sup>。すなわち著者らもこの慣習に従って今回の検討は術直後より術後5~7日間投与する方法を採用した。

以上の方法で、胆嚢摘除術施行患者133例(うち1例は副作用が発現し除外したため解析対象例数は132例)について、術後感染発症の有無を観察し、これを術後感染発症群と非発症群に分けてそれぞれの観察項目を比較し、感染発症の指標となりうる所見について検討した。発熱所見からみると術後4日目までは感染発症の有無にかかわらず、37°Cを超える体温を示すものが多く、ここでは術後4日目以降の所見をとりあげて比較検討した。その結果、発熱について、daily Fever index が 8.0 degree hours 以上を示すか、または最高体温が 38.0°C を超えた場合を陽性とする事とした。さらに白血球数は 10,000 以上、CRP 値は 3+以上、赤沈値は 50 mm/1 hr 以上をそれぞれ陽性とし、細菌検査で菌が検出されれば陽性とした。

ところで、全症例の術後経過を観察してこれらの5つの感染指標中3所見以上陽性を示した症例が10例あっ

Fig. 6 Case 2, 59 yrs. m. postoperative intraabdominal infection (cholecystectomy)

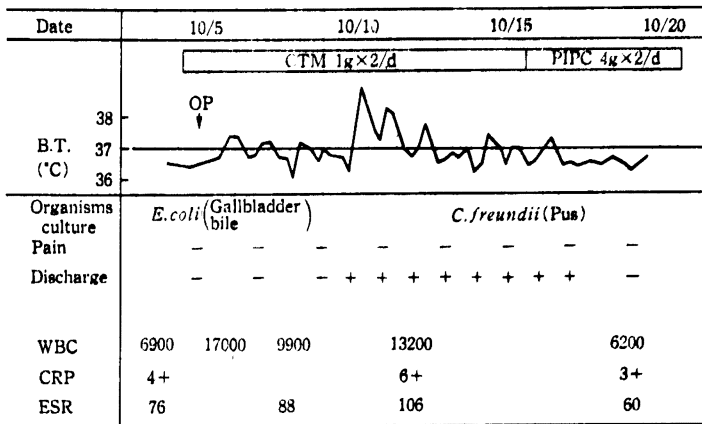
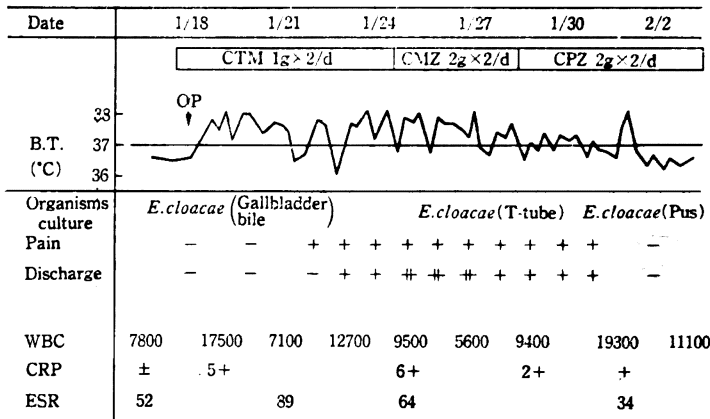


Fig. 7 Case 3, 49 yrs. m. postoperative intraabdominal infection (cholecystectomy)

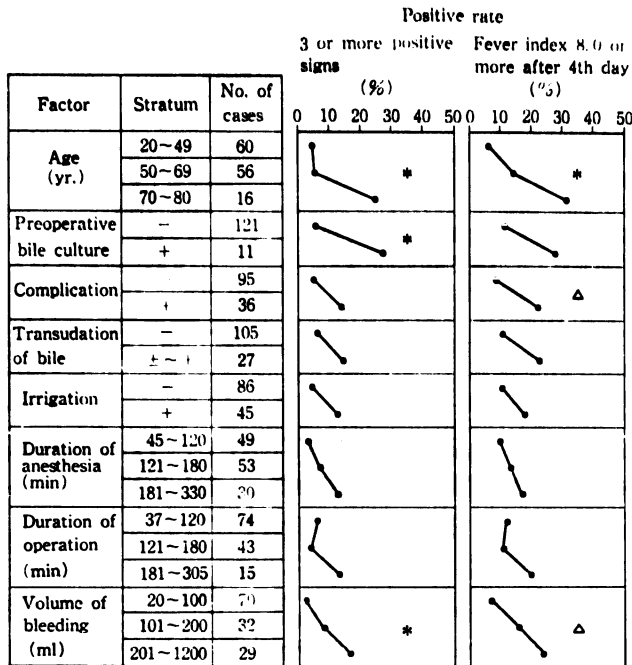


た。これらのうち感染症のなかった6例と、感染発症例4例についてそれぞれの感染指標をTable 9に示した。

まず、全所見陽性を示した腹腔内感染2例を呈示する。症例2, 59歳, 男, 胆嚢内結石症の診断で胆嚢摘除術が施行された。術後解熱傾向にあった体温が術後4日目より上昇し腹腔内に挿入されたドレーンより排膿を認めた。腹部はやや膨隆し, 軽度の圧痛を認めたが, 筋性防御はなく発赤, 熱感, 腫脹など軟部組織感染を思わせる所見はみられなかった。腹腔ドレーンより採取された膿より *C. freundii* が検出され, また白血球数増多13,200, CRP 6+, 赤沈値106を記録したため腹腔内感染症と診断した。抗生剤を PIPC に変更, これを1回4g 1日2回投与したところ, 投与後2日目に解熱し, 3日目には排膿が消失した (Fig. 6)。症例3, 49歳,

男, 胆嚢内結石症のため総胆管切開, 胆嚢摘除術が施行された。術中採取された胆嚢内胆汁中より *E. cloacae* が検出された。術後 CTM 投与にもかかわらず5日目においても高熱が持続し, 腹部は平坦で, 圧痛, 筋性防御もなかったが, 術後6日目白血球数は12,700, CRP 値は6+, 赤沈値は64を示した。術後腹腔内感染を疑い, CTM 無効と考え, 治療薬として CMZ を用い, これを1回2g, 1日2回投与した。しかし, 高熱が持続し, 術後10日目には T-チューブよりの胆汁が混濁し, これを培養し, *E. cloacae* を分離した。また, 腹腔内に挿入されたドレーンから胆汁を混じた排膿があり, 膿汁中からも *E. cloacae* を検出した。そこで, さらに投与薬剤を CPZ に変更, これを1回2g 1日2回投与した。その結果 CPZ 投与6日目には平熱に復し, 排膿は消失し, 下

Fig. 8 Stratified analysis with patients background



\*: P < 0.05, Δ: P < 0.1 (χ² test)

レートを抜去した (Fig. 7)。

なお、症例 5~10 の 6 症例は感染を発症しなかったが、これらの症例こそ CTM を投与され感染の発症が予防されたのではないかと考えられる。そこで 3 所見以上陽性で非感染例 (6 例) と感染発症例のうち前述した腹腔内感染 2 例について、それぞれの感染指標を比較すると、最高体温、白血球数、CRP 値、赤沈値、細菌検査成績には著明な差が認められなかった。しかし Fever index においては、腹腔内感染発症例は他に比べ有意に高かった。このことから、腹腔内感染のみの指標としてこれら 5 所見の中でも特に Fever index が大きく関与していると考えられた。

一方、3 所見以上陽性の症例比率を陽性率とし、背景要因との関係を調べた。その結果 Fig. 8 に示すように、年齢 70 歳以上、術前有菌胆汁症例および出血量の多い症例で陽性率が有意に高かった。

また、Fever index が 4 日以降累計で 8.0 以上を示した症例の率を陽性率として比較すると、前記の陽性率と類似の傾向を示した。

以上より、これらの項目が明らかに感染発症のリスクファクターになっていると考えられる。その他の項目では有意差は認められなかったが、術前のリンパ球数、合併症の有無および手術時間の長さなどによっても陽性率がかなり大きくなっており、これらの項目も術後感染発

症と重大な関係をもつものと考えられる<sup>14)</sup>。

いずれにしても今回の検討では、感染発症例が少なく、そのために発症群と非発症群の比較が充分でない点もあったが、発熱、白血球数、CRP 値、赤沈値、細菌検査の 5 項目を用いた評価方法を利用すれば各種薬剤の感染防止効果の比較が可能であること、また感染防止のための抗生剤の投与方法、投与期間などの検討にも利用可能であると判断された。

なお、本論文の要旨は第 32 回日本化学療法学会総会で発表した。

文 献

- 1) LEDGER, W. J. et al.: The fever index. A technique for evaluation of the clinical response to bacteremia. *Obstet. Gynecol.* 45: 603~611, 1975
- 2) 田部井 徹: 腔式あるいは腹式子宮全摘術後の感染に対する抗生物質の予防効果. *Jap. J. Antibiotics* 36(7): 1569~1580, 1983
- 3) 石引久弥: 抗生物質の予防的投与と術後感染. *消化器外科* 3(8): 1419~1427, 1980
- 4) 中山一誠, 他: 各科領域の抗生物質療法の将来, 2. 外科, b. 予防投与. *日本臨床* 42(3): 582~586, 1984
- 5) 坂部 孝, 他: 感染予防の適応, 2. 外科領域. *臨床医* 10(3): 434~438, 1984
- 6) 酒久克治: 変遷した外科的感染症とその起因菌. *臨床外科* 33(7): 1014~1020, 1978



- 7) 門田俊夫: 抗生物質的的確な使用, 7. 外科的抗生物質の予防的投与法。Medicina 20(12): 2078~2079, 1983
- 8) KAUFMAN, Z. et al.: Systemic prophylactic antibiotics in elective biliary surgery. Arch. Surg. 119: 1002~1004, 1984
- 9) 中山一誠, 他: 消化器外科と抗生物質, 感染を防止するにはどうするか, 下部消化管手術。臨床外科 37(10): 1495~1499, 1982
- 10) 吉田弓一, 他: Cefuroxime (CXM) の胆のう組織内濃度, 胆汁中移行および術後感染予防効果の検討。診療と新薬 21(2): 327~332, 1984
- 11) BURKE, J.F.: Preventive antibiotic management in surgery. Ann. Rev. Med. 24: 289~294, 1973
- 12) GILBERT, D.N.: Current status of antibiotic prophylaxis in surgical patients. Bull. N.Y. Acad. Med. 60 (4): 340~357, 1984
- 13) 石引久弥: 抗菌薬の臨床適用について, 特に術後感染予防を中心に。医薬品研究 15(6): 973~984, 1984
- 14) 木下博明: 外科病巣の薬物的除去—感染巣のb) 消化器術後創感染と抗生剤。日外会誌 85(9): 1138~1141, 1984

## STUDIES ON THE EVALUATION OF THE EFFICACY OF PROPHYLACTIC ANTIBIOTICS IN POSTOPERATIVE SURGICAL INFECTIONS

KATSUJI SAKAI, HIROAKI KINOSHITA, MIKIO FUJIMOTO and TAKAMI UEDA  
Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka City University

TAKEYA SASAKI and SADAKUNI MAEDA  
Department of Surgery, Domyoji Hospital

SUSUMU DOI  
Department of Surgery, Osaka City Kita Hospital

KIYOSHI MITSUYOSHI  
Department of Surgery, Osaka City Momoyama Hospital

AKIRA SAWADA  
Department of Surgery, Keio Hospital

YUZURU MORIMOTO  
Department of Surgery, Morimoto Hospital

KOICHI DEGUCHI  
Laboratory Section, Tokyo Clinical Research Center

The indicators and the criteria of postoperative surgical infections were studied in 132 patients undergoing cholecystectomies for cholecystolithiasis, choledocholithiasis and cholecystopolyp, who received cefotiam as a prophylactic antibiotics; 1g intravenous drip, twice daily for 5~7 days after operations.

Four of the 132 patients had postoperative infections: intraabdominal infection in 2, superficial wound infection in 1 and urinary tract infection in 1 patient.

There were significant differences between four patients with infections and 128 patients without infections in maximum body temperature, the fever index, leucocytosis, erythrocyte segmentation rate and CRP.

The results suggest that more than 38.0°C maximum body temperature, more than 8.0 fever index, more than 10,000 leucocytosis, more than 50 mm/hr ESR and more than 3+ CRP are thought to be the signs and criteria as the indicators of infections.