

外科術後感染症の変遷

一特に、セフェム系第3世代抗生剤の出現以降—

大和田 進*・谷口棟一郎・横森忠紘

新潟県小千谷総合病院

(* 現、群馬大学第二外科学教室、主任：泉雄 勝教授)

(昭和59年8月11日受付)

新しい抗菌薬の出現と共に、臨床分離菌は変遷をとげ、それに伴って感染症も変貌をきたしている。特に、cephem系第3世代抗生剤の出現が、外科術後感染症にいかなる変化を与えたかを検討した。対象期間は、1981年1月より1982年12月までの2年間で、外科術後感染症分離菌を、胆汁中および胆汁中分離菌に分けて検討し、以下の結論が得られた。

1. gram negative rods (GNR) から gram positive coccus (GRC) への菌交代(症)が起こっている。
2. *Candida* への菌交代(症)が起こっている。
3. GNR 内で、複雑な菌交代を起こしている (特に、胆汁中分離菌において)。

外科術後感染症は、抗菌薬の出現によって著明に減少したが、現在でも重大な合併症の一つである。新しい抗菌薬の出現と共に、その感染起因菌も変遷をとげてきている¹⁻⁷⁾。1940年代、penicillinが開発され、化学療法の発展により、化膿性疾患は制圧されかけたが、耐性細菌が出現した。1950年代は、耐性細菌による院内感染が問題となった。penicillinaseに安定なpenicillin剤の開発、第1世代cephem系の出現は、1960年代、耐性細菌の低下と共に、gram positive coccus (GPC) から gram negative rods (GNR) への菌交代をもたらした。1970年代後半、第2世代cephem系の開発は、GNRの中で、*E. coli*, *Klebsiella* から *Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* などの弱毒GNRへの菌交代を起こしつつある。このような感染起因菌の変遷は、感染症自体をも変貌させてきた。即ち、*Pseudomonas*, *Serratia*, *Enterobacter* などの弱毒GNR, coagulase陰性 *Staphylococcus* などの弱毒GPCの増加は、terminal infection, nosocomial infection, 複数菌感染症の増加となり、感染症は、より複雑な様相を呈してきている。近年のcompromised hostへの手術適応の拡大により、一層この傾向は強まるものと思われる。

1970年代末GNRへの強力な抗菌薬である第3世代cephem系が開発された⁸⁻¹³⁾。これらが感染起因菌にいかなる変化をもたらしたかを検討した。

I. 研究対象

1981年1月より1982年12月まで、2年間の小千谷総合病院外科における手術件数は、1,894件、そのうち

全麻521件、局麻1,373件であった。これらを対象とし、術後感染症分離菌について検討した。抗菌薬は、術後感染予防に、また、感染症の治療に使用した。この期間を前期、中期、後期と分けた。前期は、1981年1月より1981年11月まで、cephem系第3世代出現以前、即ち、penicillin系、cephem系第1, 2世代のみ使用された期間、中期は1981年12月より1982年2月までcephem系第3世代の試験期間、後期は1982年3月より1982年12月までcephem系第3世代の臨床使用期間とした。

臨床分離菌は、創感染、手術時腹腔内より採取、またはdrainage tubeより採取した術後胆汁中分離菌と、手術時、または外瘻tube, PTC tubeから採取した胆汁中分離菌とに分類した。

II. 研究成績

胆汁中分離菌 (Table 1, Fig. 1) では、前期94株、中期18株、後期57株が分離された。前期はGPC 21.3%, GNR 66.0%であった。GPCでは、*Streptococcus* sp. 15.9%, *Staphylococcus* sp. 5.4%で、中でも*S. faecalis*, α -*Streptococcus*が大半であった。GNRでは、*E. coli* 26.6%, *Klebsiella* sp. 17.0%, *Pseudomonas* sp. 14.9%であった。*Proteus* sp., *Serratia* sp., *Citrobacter* sp. は数%にとどまっていた。中期は、GPC 27.8%と増加傾向を示し、GNR 44.4%と減少傾向を示した。特に *Streptococcus* sp. が増加し *Klebsiella* sp. が減少した。後期は、中期の傾向がより顕著に現われた。GPCは、40.3%と前期に比べ倍増、*S. epidermi-*

dis, *S. faecalis* が増加した。GNR は、47.4% と前期に比べ 10% 程低下した。*E. coli* は、26.6% から 17.5% へ、*Klebsiella* sp. が 17.0% から数% へ低下したこと

が原因と思われる。*Pseudomonas* sp., *Serratia* sp. は不変であった。*Proteus* sp., *Citrobacter* sp. は分離されず、新たに *Enterobacter* sp., *Candida* が分離された。即ち

Table 1 Organisms detected in pus

	'81 1-11	'81 '82 12-2	'82 3-12
GPC			
<i>Staphylococcus</i> sp.	5(5.4)	1(5.6)	12(21.0)
<i>S. aureus</i>	3	1	5
<i>S. epidermidis</i>	2	0	7
<i>Streptococcus</i> sp.	15(15.9)	4(22.2)	11(19.3)
<i>S. faecalis</i>	7	3	9
<i>S. haemolyticus</i>	2	0	1
α - <i>Streptococcus</i>	5	1	0
β - <i>Streptococcus</i>	1	0	0
other	0	0	1
Total	20(21.3)	5(27.8)	23(40.3)
GNR			
<i>E. coli</i>	25(26.6)	5(27.8)	10(17.5)
<i>Klebsiella</i> sp.	16(17.0)	1(5.6)	1
<i>K. pneumoniae</i>	14	1	1
<i>K. oxytoca</i>	1	0	0
<i>K. ozonae</i>	1	0	0
<i>Enterobacter</i> sp.	0	0	4(7.0)
<i>E. aerogenes</i>	0	0	2
<i>E. cloacae</i>	0	0	1
<i>E. agglomerans</i>	0	0	1
<i>Proteus</i> sp.	2(2.1)	0	0
<i>P. vulgaris</i>	1	0	0
<i>P. morgani</i>	1	0	0
<i>P. rettgeri</i>	0	0	0
<i>Serratia</i> sp.	1	1(5.6)	1
<i>S. marcescens</i>	0	1	1
<i>S. liquefaciens</i>	1	0	0
<i>Pseudomonas</i> sp.	14(14.9)	1(5.6)	9(15.8)
<i>P. aeruginosa</i>	12	0	8
<i>Citrobacter freundii</i>	3(3.2)	0	0
<i>Acinetobacter</i> sp.	0	0	0
Other GNR	1	0	2(3.5)
Total	62(66.0)	8(44.4)	27(47.4)
Anaerobic GNR	4	1	2
GPC	1	2	0
Total	5	3(16.7)	2(3.5)
<i>Bacillus subtilis</i>	1	0	0
<i>Candida</i> sp.	0	0	3
Yeast like	6	2	2
All total	94	18	57

GNR から GPC への菌の shift, GNR 内での菌交代, *Candida* への菌交代がみられた。

次に, 胆汁中分離菌 (Table 2, Fig. 2) について検討すると, 前期 62 株, 中期 22 株, 後期 59 株が分離された。前期は, GPC 1.6%, GNR 98.4% であった。*Serratia* sp. 25.8%, *Pseudomonas* sp. 20.1% と弱毒 GNR が大半を占めた。その他 *Klebsiella* sp. 17.7%,

Enterobacter sp. 12.9%, *Proteus* sp. 6.5%, *E. coli* 6.5% であった。*E. coli* の分離低下が目立った。*Serratia* sp. の分離増加は compromised host への院内感染が疑われた。中期では, GPC 4.5%, GNR 95.5% とわずかな増減がみられた。後期では GPC 10.2% と増加し, それは主に, *S. faecalis* の増加による。GNR は, 89.8% と減少した。*Enterobacter* sp. 20.3%, *Pseudo-*

Table 2 Organisms detected in bile

	'81 1~11	'81 '82 12~2	'82 3~12
GPC			
<i>Staphylococcus</i> sp.	1(1.6)	1(4.5)	1(1.7)
<i>S. aureus</i> .	0	0	0
<i>S. epidermidis</i> .	1	1	1
<i>Streptococcus</i> sp.	0	0	5 (8.5)
<i>S. faecalis</i>	0	0	5
<i>S. haemolyticus</i>	0	0	0
α - <i>Streptococcus</i>	0	0	0
β - <i>Streptococcus</i>	0	0	0
other	0	0	0
Total	1(1.6)	1(4.5)	6(10.2)
GNR			
<i>E. coli</i>	4(6.5)	4(18.2)	10(16.4)
<i>Klebsiella</i> sp.	11(17.7)	1(4.5)	8(13.5)
<i>K. pneumoniae</i>	10	1	7
<i>K. oxyloca</i>	1	0	0
<i>K. ozaenae</i>	0	0	1
<i>Enterobacter</i> sp.	8(12.9)	0(4.1)	12(20.3)
<i>E. aerogenes</i>	0	0	6
<i>E. cloacae</i>	4	0	6
<i>E. agglomerans</i>	4	0	0
<i>Proteus</i> sp.	4(6.5)	0	1
<i>P. vulgaris</i>	1	0	0
<i>P. morganii</i>	1	0	1
<i>P. rettgeri</i>	2	0	0
<i>Serratia</i> sp.	16(25.8)	7(31)	4(6.8)
<i>S. marcescens</i>	15	7	4
<i>S. liquefaciens</i>	1	0	0
<i>Pseudomonas</i> sp.	13(20.1)	5(22.6)	11(18.6)
<i>P. aeruginosa</i>	12	4	11
<i>Citrobacter freundii</i>	2	0	1
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	0	0
Other GNR	2	3(13.6)	6(10.2)
Total	61(98.4)	21(95.5)	53(89.8)
Anaerobic GNR	0	0	0
GPC	0	0	0
All total	62	22	59

Table 3 Antibacterial activity (MIC₉₀) 10⁸ cells/ml of clinical/isolates of bacteria
references 8)~16)

	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	25	100
<i>S.aureus</i>		●		○	△		▲
<i>S.epidermidis</i>		●		○	△		▲
<i>E.coli</i>		● ▲	○	△			
<i>K.pneumoniae</i>		● ▲	○	△			
<i>E.cloacae</i>			▲ △		●		○
<i>E.aerogenes</i>			● △ ▲				○
<i>P.vulgaris</i>		▲			△		○ ●
<i>P.morganii</i>		▲			● ○ △		
<i>P.rettgeri</i>		● ▲	○	△			
<i>S.marcescens</i>					▲		○ △ ●
<i>P.aeruginosa</i>					▲		● ▲
<i>C.freundii</i>			▲		△		● ○
<i>Acinetobacter</i>						●	○
<i>B.fragilis</i>				▲		○	● △

○ CMZ, ● CTM, ▲ LMOX, △ CPZ.

monas sp. 18.6%, *E.coli* 16.4%, *Klebsiella* sp. 13.5%, other GNR 10.2%, *Serratia* sp. 6.8% であった。GNR の減少は, *Serratia* sp. の前期 25.8% が, 後期 6.8% へと減少したことによった。*Klebsiella* sp. は減少したが, *E.coli*, *Enterobacter* sp. は増加した。後期になって, GNR 中での複雑な菌交代を示した。

分離菌の変遷と抗生剤抗菌力の関係を明瞭にするため, 臨床分離菌 10⁸ cells/ml に対する MIC を示し (Table 3)⁸⁻¹⁶⁾, また, その抗菌 spectrum を分離菌円グラフ, Fig. 1, 2 に overlap させた (Fig. 3, 4)⁹⁾。前期の胆汁中, 胆汁中分離菌に Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM) を, 後期の胆汁中分離菌に Latamoxef

(LMOX), 胆汁中分離菌に Cefoperazone (CPZ) を overlap させた。

胆汁中分離菌では, 後期 LMOX に感受性の低い *Staphylococcus* sp. が著しく増加していた。LMOX に感受性の高い *E.coli*, *Klebsiella* sp. は減少していた。抗菌 spectrum 内の *Proteus* sp., *Citrobacter* sp. は分離されなかったが, *Enterobacter* sp. は増加していた。*Pseudomonas* sp. は不変であった。

一方, 胆汁中分離菌では, LMOX に感受性のある *Serratia* sp. が減少した。CPZ, LMOX に感受性の高い *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Citrobacter* sp. は減少したが, *E.coli*, *Enterobacter* sp. は増加していた。other GNR の増加もみられ, 複雑な菌交代をうかがわれた。

Fig. 1 Organisms detected in pus

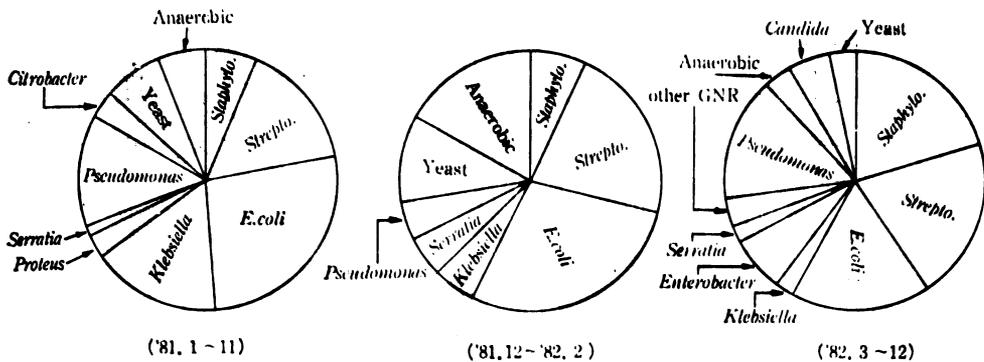


Fig. 2 Organisms detected in pus

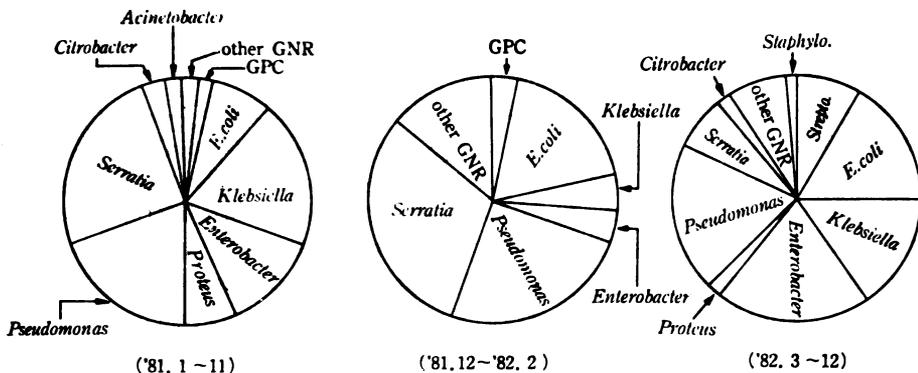
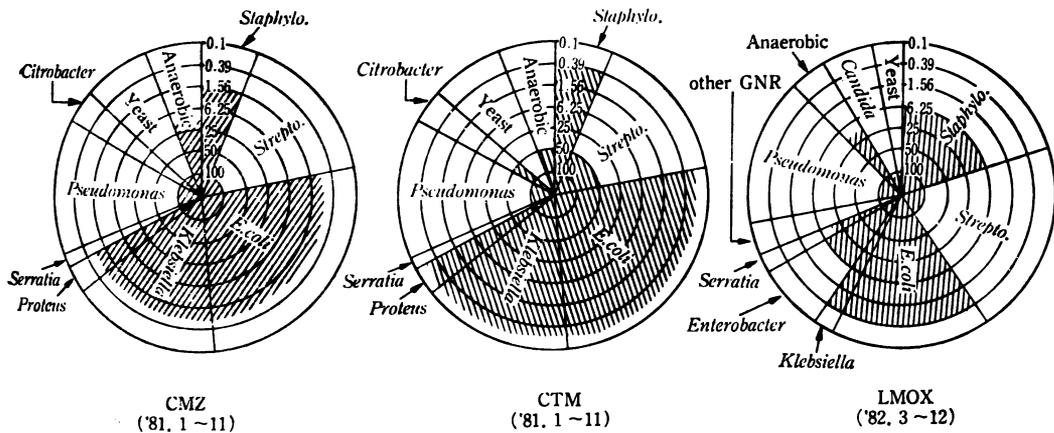
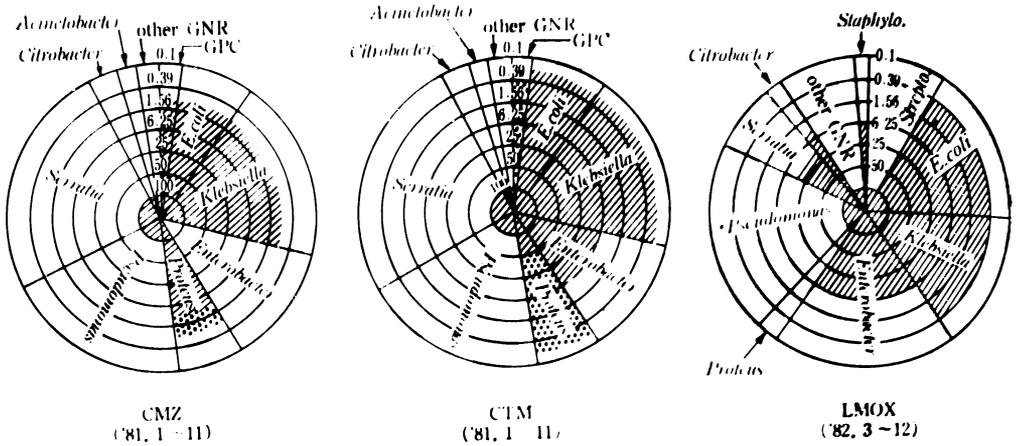


Fig. 3 Overlapped the antibiotics spectrum on the organisms in pus



Modified the figure of Ueda & Matsumoto. (ref. : 5)

Fig. 4 Overlapped the antibiotics spectrum on the organisms in pus



Modified the figure of Ueda & Matsumoto (ref.: 5)

Enterobacter sp.については、胆汁中、胆汁中とも増加しており、院内感染症を強く疑わせた。

III. 考 察

術後感染分離菌は、1980年代の報告¹⁷⁻²⁰⁾では、GPC 13.4~32.7%，GNR 59.0~78.2%である。当院における外科手術後の感染分離菌の検討では、前期(1981, 1~11)に GPC 21.3%，GNR 66.0%と、他施設と同様な分離頻度を示した。一方、cephem系第3世代の臨床使用された後期(1982, 3~12)は、GPC 40.3%，GNR 47.4%と GPCの検出率が著しく高く、GNRの検出が低下した。また、*Candida*の分離もみられている。cephem系第3世代の出現によって危険²⁴⁻²⁹⁾された GNR から GPC への菌交代、*Candida*菌交代が当院外科手術後の感染症分離菌の様相の中に現実のものとなっている。

一方、胆汁中分離菌は、1980年代 GPC 13.3~16.3%，GNR 71.7~78.4%の報告²⁸⁻³⁰⁾がみられる。当院の胆汁中分離菌の検討では、前期(1981, 1~11) GPC 1.6%，GNR 98.4%，後期(1982, 3~12)は、GPC 10%，GNR 89.8%であった。他施設の報告に比べ、GNRの分離が高頻度であった。他施設では、*Klebsiella* sp., *E. coli*, *Pseudomonas* sp.が主な GNR 中の分離菌である。しかし、当院では前期に *Serratia* sp.が高い頻度で *E. coli*が低い頻度で分離され、後期になると、*Enterobacter* sp.が高い頻度で分離された。この胆汁中分離菌の様相の中に、各施設の抗菌薬使用状況、耐性菌の分離状況などの施設の特異性が濃縮されているように思われる。これが GNR 内での複雑な菌交代を起

こす、一つの原因と思われる。

cephem系第3世代抗生剤の使用により、感染症の悪化例や菌交代症が井上³¹⁾、青沼³²⁾により報告されている。筆者らも *S. faecalis*菌交代症による悪化例や、糞便中より菌が分離されないという normal floraの攪乱、消失などを経験した。cephem系第3世代抗生剤の使用上の問題として、低 prothrombin 血症、disulfiram 作用などの副作用、高価格という問題もあり cephem系第3世代の適応は、厳格にすべきであると思われる。安易に術後感染予防の第一選択にすべきではないと思われる。小酒井²⁷⁾、石引ら^{31,33,34)}は、cephem系第3世代の適応を、1. opportunistic infection, 2. compromised hostの重症難治性感染症、3. 腹部汚染手術、4. *B. fragilis*感染、5. *Pseudomonas*を含む複数菌感染としている。cephem系第3世代抗生剤の適応基準とすべき見解と思われる。一方、感染症に対する抗菌薬の使用選択に対しては、真下ら³⁾の homeostasis をくずさないような peaceful coexistence の観念に基づいた選択も必要であろう。

IV. 結 論

cephem系第3世代抗生剤の出現以降の外科手術後の感染症分離菌について検討し、以下の結論を得た。

1. GNR から GPC への菌交代(症)が起こっている。
2. *Candida*などの分離検出率が高く、真菌交代(症)が起こりつつある。
3. GNR 中で、複雑な菌交代(症)を起しつつある(特に、胆汁中分離菌で)。

(謝辞) 稿を終るにあたり、御校閲を賜わった群馬大学第二外科教室、泉雄 勝教授、宮本幸男講師に深甚な感謝の意を表します。また御協力を頂いた、鈴木 幸氏、田中 保氏を始めとし、小千谷総合病院検査科の諸兄各位に感謝致します。

文 献

- 1) 清水喜八郎：感染症の変貌と抗菌剤の開発。診断と治療 66：361～364, 1978
- 2) 五島瑛智子：細菌感染症起因菌の推移。臨床と研究 57：1726～1730, 1980
- 3) 真下啓明：感染症の変貌。最新医学 38：1685～1687, 1983
- 4) 五島瑛智子：起因菌の変遷。最新医学 38：1714～1719, 1983
- 5) 上田 泰：図 臨床からみた抗菌薬の変遷。日本臨床 42：502～506, 1984
- 6) 小酒井 望：新しい世代の抗生物質療法。序文。日本臨床 42：507～508, 1984
- 7) 上田 泰：感染症の近況。日本臨床 42：509～516, 1984
- 8) 真下啓明：セフェム系抗生物質を中心として。Chemotherapy 31：16～19, 1983
- 9) 国井乙彦：新しい抗生物質，セフェム系。総合臨床 32：1739～1744, 1983
- 10) 南新三郎，他：CPZ の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 28 (S-6)：1～13, 1980
- 11) 西野武志，他：セファロスポリン系抗生物質 Cefoperazone (T-1551) に関する細菌学的評価。Chemotherapy 28 (S-6)：45～67, 1980
- 12) 五島瑛智子，他：Cepharosporin の母核の S 原子を O 原子で置換した新誘導体 6059-S *in vitro*, *in vivo* 細菌学的評価。Chemotherapy 28 (S-7)：1～28, 1980
- 13) 三橋 進：6059-S の抗菌力について。Chemotherapy 28 (S-7)：35～41, 1980
- 14) 五島瑛智子，他：新しい cephalosporin Cefotiam (SCE 963) *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用と細菌学的評価。Chemotherapy 27 (S-3)：1～14, 1979
- 15) 小酒井 望，他：臨床材料から分離された各種病原細菌に対する Cefotiam (SCE 963) の抗菌力について。Chemotherapy 27 (S-3)：15～22, 1979
- 16) 土屋桃可，他：Cefmenoxime 新広域 cepharosporin の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用について。Chemotherapy 29 (S-1)：96～158, 1981
- 17) 石引久弥：抗生物質の予防投与と術後感染。消化器外科 3：1419～1429, 1980
- 18) 石引久弥：消化器外科と抗生物質。臨床外科 37：1489～1494, 1982
- 19) 酒井克治：術後感染症とベストコール。The experiment & Therapy 587：16～19, 1983
- 20) 小酒井 望：最近の感染症の原因菌と耐性の現況。東京都医師会雑誌 33：535～548, 1980
- 21) 石引久弥：各科領域の抗生物質療法の将来，外科術後感染の治療。日本臨床 42：576～581, 1984
- 22) 上田 泰：複数菌感染。Medical Tribune：30～39, 1983, 1
- 23) 大越正秋，他：外科領域の現況と対策。Medical Tribune：17～20, 1983, 3
- 24) 石山俊次：外科における Cefotiam (CTM) と Cefsulodin (CFS) の評価。医学と薬学 8：1443～1447, 1982
- 25) 大久保 晃：抗生物質乱用の問題点。総合臨床 32：1803～1806, 1983
- 26) 深谷一太：感染症—最近の傾向とその対策。薬局と調剤 58：137～140
- 27) 小酒井 望，他：第三世代抗生物質の使い方を語る。薬事日報 (臨事増)：6368, 1982
- 28) 国井乙彦：胆道感染症。治療学 8 (supple 1)：57～65, 1982
- 29) 国井乙彦：肝・胆道感染症。最新医学 38：1751～1757, 1983
- 30) 谷村 弘：胆道感染。感染症 56：233～240, 1980
- 31) 井上公俊，他：Cephem 系抗生物質の世代別による術後感染投与時の検討。第31回日本化療学会誌 22, 1983
- 32) 青沼清一，他：いわゆる第三世代セフェム剤投与中における呼吸器感染症の悪化例の検討。第31回日本化療学会誌, 23, 1983
- 33) 中山一誠：外科領域の抗生物質療法の将来—外科—予防的投与。日本臨床 42：582～586, 1984
- 34) 石引久弥，他：第三世代セフェム系抗生物質。第84日本外科学会誌 P 3-1, 1984

**AN INFECTION CHANGE IN THE SURGICAL FIELD
AFTER THE PRODUCTION OF THE THIRD GENERATION CEPHAROSPORINS**

SUSUMU OWADA, TOICHIRO TANIGUCHI and TADAHIRO YOKOMORI
The Department of Surgery, Ojiya General Hospital, Ojiya, Japan.

With the appearance of new antibiotics, the types of infection have been altered, and so do the organisms. What types of alteration was made by the production of the third generation cephalosporins? The postoperative infection was studied, especially after the production of the third generation cephalosporins.

The results were as follows ;

1. The alteration from GNR to GPC was induced and the superinfection of GPC represented.
2. The superinfection of candidiasis was induced.
3. The complicated alteration of microbacterial population in GNR was induced, especially in the bile.