

消化器外科における術後感染症治療上の問題点：特に第3世代セフェム系抗生剤を感染予防として用いた場合について

品川長夫・福井拓治・鈴木達也・保里恵一・荻野憲二
真下啓二・水野 章・高岡哲郎・水野 勇・由良二郎
名古屋市立大学医学部第一外科

(昭和62年6月8日受付)

消化器外科定期手術に対して、感染予防として第2世代セフェム系抗生物質(CEPs)が投与された症例の261例中51例、第3世代CEPsが投与された263例中25例に術後感染症がみられた。創感染や腹腔内感染などの、手術操作部位に関連して発症した感染症は、第3世代CEPsで有意に低い($P < 0.05$)発症率であった。第2および第3世代CEPs投与例について、菌集分離菌は、予防的に投与されたCEPsに耐性を示すものが多かった。しかし、アミノ配糖体系抗生物質(AGs)やペニシリン系抗生物質(PCs)には感受性菌が多く、既に市販されている薬剤に広く耐性を示した株はごく少数であった。術後感染症のため予後不良となった症例はなかった。第2世代CEPs投与例では、感染発症率が高かったこと以外にはほぼ第3世代CEPs投与例と同様の結果であった。最も新しい第3世代CEPsを感染予防として使用しても、その後にもみられた感染症の治療にあたり、特に大きな問題はなかった。しかし、最も新しい薬剤は術後感染症の治療用として残しておくことが原則と考えられた。

我々は、術後感染予防について消化管手術を対象とし、感染予防抗生物質として各種の第2～第3世代CEPsについて、その効果を比較検討してきた。その結果、広域スペクトラムをもつ薬剤や、抗菌力の優れた薬剤では、予防効果はより優れていることが判明した。しかし、多くの場合、術後感染症の起炎菌は、予防的に投与された薬剤に耐性を示すことより、感染予防としての抗生物質の条件として、最も新しい薬剤は、術後感染症の治療薬として残しておく必要が指摘されている。ここでは、術後感染症が発症した症例について、予防的抗生物質の種類よりみた治療法上の問題点を検討してみた。

I. 対 象

1983年1月より1986年3月までに定期手術が施行され、感染予防として第2および第3世代CEPsが投与された消化器系手術を対象とした。

1. 手術対象疾患

感染予防として第2世代CEPsが投与された症例(以下A群とする)は、Table 1のごとく261例であり、上部消化管疾患ではCefoxitin(CFX)が、下部消化管疾患ではCefmetazole(CMZ)が、肝胆道系疾患ではCefotiam(CTM)が投与された。第3世代CEPsが投与された症例(以下B群とする)は、263例であり、上部消化管疾患ではCeftizoxime(CZX)が、下部消化管疾患で

はLatamoxef(LMOX)が、肝胆道系疾患ではCefoperazone(CPZ)が投与された。A、B両群ともに胃腸が最も多く、下部消化管疾患では直腸癌と結腸癌が主体であり、いずれもほとんどが悪性疾患であった。一方、肝胆道系疾患ではA、B両群ともに良性疾患が主体であり、胆石症がA群で66例、B群で58例であった。

2. 手術術式

上部消化管手術では、Table 2のごとく、A、B両群ともに胃切除術が最も多く、次いで胃全摘、食道切除などであった。下部消化管手術では、左右の結腸半切除、前方切除、Miles手術などが多かった。同様に、肝胆道系手術では胆嚢摘出術、総胆管切開術、総胆管空腸Roux-Y吻合などであった。A、B両群の間で疾患名、手術術式に差はみられなかった。

II. 方 法

A群261例およびB群263例の、合計524例について術後感染症発症率を検討した。術後感染症とは、術後1か月以内に発症した感染症のすべてをとりあげた。ただし、術後1か月以内に退院した症例では退院までに発症した感染症とした。術後感染症は、その発症が手術操作部位に関連したものと、そうでないものに分けて検討した。術後感染発症例については、特に術後感染起炎菌の種類と薬剤感受性、治療薬剤および予後などについて

Table 1 Number of diseases in relation to prophylactic antibiotics

Disease	Antibiotic	
	2nd generation	3rd generation
Upper GI tract disease		
Gastric cancer	83	89
Esophageal cancer	7	6
Other malignant disease	3	3
Benign disease	7	4
Lower GI tract disease		
Rectal cancer	28	35
Colon cancer	38	31
Other malignant disease	6	5
Benign disease	3	4
Hepatobiliary tract disease		
Malignant disease	24	17
Gallstone disease	58	66
Other benign disease	4	3
Total	261	263

Table 2 Number of type of operations in relation to prophylactic antibiotics

Type of operation	Antibiotic	
	2nd generation	3rd generation
Upper GI tract operation		
Gastrectomy	60	66
Total gastrectomy	26	22
Esophagectomy	6	5
Others	8	9
Lower GI tract operation		
Colectomy	43	33
Anterior resection	17	28
Miles' operation	7	5
Others	8	9
Hepatobiliary tract operation		
Cholecystectomy	39	44
Choledochotomy	19	18
Choledochojejunostomy	12	11
Hepatectomy	8	5
Pancreatoduodenectomy	4	5
Others	4	3
Total	261	263

調査した。薬剤感受性検査は三濃度ディスク法により、
 1/4かまたはそれ以下を耐性と判断した。

III. 結 果

1. 術後感染症の発症率

A群の261例のうち51例、19.5%に術後感染症が
 みられた (Table 3)。手術操作部位に関連して発症した
 感染には、創感染が11例、腹腔内感染が19例の合計

30例、11.5%であった。一方、B群の263例では25例、
 9.5%に術後感染がみられた。手術操作部位に関連して
 発症した感染は創感染が2例、腹腔内感染が5例、肝臓
 瘍が1例の合計8例であり、B群で有意に低い発症率で
 あった。縫合不全および呼吸器系感染症や尿路感染症な
 どの手術操作部位とは別個に発症したものは、両群で差
 はなかった。縫合不全は予防的化学療法の効果以前の問

Table 3 Incidence of postoperative infection in relation to prophylactic antibiotics

Postoperative infection	Antibiotic		
	2nd generation	3rd generation	
Surgery-related infection			
Wound infection	11	2	P<0.05
Intraabdominal abscess	19	5	
Liver abscess	—	1	
	30 (11.5%)	8 (3.0%)	
Leakage	3 (1.1%)	3 (1.1%)	N.S.
Surgery-nonrelated infection			
Respiratory tract infection	7	2	N.S.
Urinary tract infection	5	5	
Catheter sepsis	2	6	
Chronic otitis relapse	—	1	
Parotitis	1	—	
Fever of unknown origin	3	—	
	18 (6.9%)	14 (5.3%)	
Total	51/261 (19.5%)	25/263 (9.5%)	P<0.05

Table 4 Clinical isolates in relation to prophylactic antibiotics

Bacteria	Antibiotic			
	2nd generation	3rd generation		
<i>S. aureus</i>	4	1	28 (47.5%)	
Coag.(-) <i>Staphylococcus</i>	5	2		
<i>Streptococcus</i> spp.	8	3		
<i>Enterococcus</i> spp.	7	5		
Others	4	2		
<i>E. coli</i>	2	3	28 (47.5%)	
<i>Klebsiella</i> spp.	2	1		
<i>P. aeruginosa</i>	9	2		
<i>P. cepacia</i>	—	1		
<i>P. fluorescens</i>	—	1		
<i>Enterobacter</i> spp.	4	2		
<i>C. freundii</i>	2	—		
<i>P. mirabilis</i>	1	—		
<i>M. organii</i>	1	—		
<i>A. anitratus</i>	1	2		
<i>S. marcescens</i>	1	1		
Others	5	2		
Anaerobes	3 (5.0%)	1 (3.5%)		15 (51.7%)
Total no. of strains	59 (100.0%)	29 (100.0%)		

題もあり、ここでは区別して扱うことにした。

2. 術後感染症分離菌

A群では、好気性のグラム陽性球菌(GPC)とグラム陰性桿菌(GNR)がともに28株、嫌気性菌は3株が分離された(Table 4)。B群では、好気性のGPCが11株、GNRが15株、嫌気性菌が1株分離された。A群では、GPCの*Streptococcus*、*Enterococcus*が、GNRでは、*P. aeruginosa*の分離頻度がB群に比べ多かった。

3. 薬剤感受性成績

A群における術後感染症分離菌の耐性率は、GPCでは、CEPs耐性菌は2株と少なく、AGs耐性菌は8株と多かった(Table 5)。GNRでは、CEPs耐性菌が29株中14株と、テトラサイクリン系抗生物質(TCs)耐性菌について多くみられた。3系統薬剤耐性菌は、5株あった。*Enterococcus* sp., *P. aeruginosa*, *P. cepacia*, *Pseudomonas* sp., *E. cloacae*のそれぞれ1株であった。しか

Table 5 Number of resistant strains isolated from postoperative infections (A group)

Antibiotic	Bacteria (total no. of strains)	GPC (16st.)	GNR (29st.)
	PCs		4
CEPs		2	14
AGs		8	5
TCs		5	19

Table 6 Number of resistant strains isolated from postoperative infections (B group)

Antibiotic	Bacteria (total no. of strains)	GPC (8st.)	GNR (13st.)
	PCs		2
CEPs		4	9
AGs		6	0
TCs		5	9

し、これらはいずれも他の系統の市販の抗生物質に良好な感受性を示した。4系統以上の薬剤耐性菌は、*C. freundii* の1株であった。

B群における術後感染症分離菌の耐性率は、GPCではPCs耐性菌は2株と少なかったが、CEPsやAGs耐性菌は多かった(Table 6)。GNRでは、CEPs耐性菌が9株と多くみられたが、AGsに耐性菌はみられなかった。3系統薬剤耐性菌は3株あった。*Enterococcus* sp., *E. coli*, *P. aeruginosa* のそれぞれ1株であった。いずれも他の系統の市販の抗生物質に良好な感受性を示した。4系統以上の薬剤耐性菌は *Enterococcus* sp. の1株であった。

4. 術後感染症の治療薬剤

第一選択された術後感染症の治療薬剤としては、一部

に治験剤が使用されていた。A群での治療剤としては、第3世代およびそれ以降のCEPsが最も多く18例であり、次いでAGsの11例であった(Table 7)。第2世代CEPsが9例使用されているが、そのうち4例は無効であった。併用例は第一次選択剤では51例中1例と少なかった。第二次選択剤では13例中3例、第三選択剤では6例中1例が併用療法であった。

同様にB群での治療剤をみると、第3世代およびそれ以降のCEPsとAGsの使用が、それぞれ8例と多かった(Table 8)。第2世代CEPsが4例使用されているが、そのうち2例は無効であった。併用例は第一次選択剤では25例中3例と少なかった。第二次選択剤では5例中1例が併用療法であり、第三選択剤では併用療法はなかった。

Table 7 Antibiotic treatment of postoperative infections (A group)

Antibiotic	Order of choice		
	First choice	Second choice	Third choice
None	3		
PCs	2 3 (1)	1 (1)	
1st-2nd g. CEPs	9 (4)	1	
3rd g.-CEPs	13 18 (2)	2 4 (1)	2 (1)
AGs	2 11 (3)	2 5 (2)	
TCs	1	1	1
Monobactam	2	1 1 (1)	2
Others	5 (3)	3 (1)	2
No. of infections	51	13	6

—: Clinical trial case, (): Case with poor response

Table 8 Antibiotic treatment of postoperative infections (B group)

Antibiotic \ Order of choice	First choice	Second choice	Third choice
None	1		
PCs	1 2 (1)		
1st-2nd g. CEPs	4 (2)		1 (1)
3rd g. CEPs	2 8 (1)	1 4 (2)	
AGs	1 8 (2)	2 (1)	
TCs	1		
Monobactam	1 1		
Others	3		1 1
No. of infections	25	5	2

_: Clinical trial case, (): Case with poor response

術後感染症の治療上困難であった症例について、二次抗生物質の対象となった術後感染症とその起炎菌を検討した。A群では、手術操作部位に関連した術後感染症は、腹腔内膿瘍の2例と創感染の5例の合計7例と多かった。最も重症であったのは創感染より創破裂に続き、肺炎よりMOFとなった症例であった。起炎菌としてはGNRが多く、なかでも*P. aeruginosa*が問題であった。B群では、手術操作部位に関連した術後感染症は、腹腔内膿瘍の2例のみであった。起炎菌でも大きな特徴はなかった。手術操作部位に関係なくみられた術後感染症は、A群で6例、B群で3例であった。いずれの群でも術後感染症による死亡例はなかった。

IV. 考 察

術後感染症の種類を、手術操作部位に関連して発症したものと、そうでないものとに区別して検討した。創感染や腹腔内感染は、手術操作に関連して発症してきたものであるが、これらが予防可能な病態であろう。縫合不全も、手術操作に関連してみられるものであるが、手術手技の問題もからんでくるため、一概に予防可能な病態とはいえない。呼吸器感染症や尿路感染症などの手術操作部位とは無関係な術後感染症は、原則としてははじめから術後感染予防の対象とはならないと考えられる。

教室では、消化器外科定期手術に対して、術後感染予防として第2世代と第3世代CEPsを使用してきた。その結果、第3世代CEPsを投与した症例では、第2世代CEPs投与例よりも有意に術後感染症の発症率は低かった。一方、新しい薬剤は術後感染症の治療^{12,13)}にも必要であり、感染予防としての適応はないとする考えもある。そこで我々は、新しい薬剤である第3世代CEPs投与後にみられた術後感染症の治療において、いかなる問題があるかを検討した。B群の術後感染症の治療で、第1-2世代CEPsが投与された症例では、その治療効果は

不良であった。同様な結果はA群でも認められた。すなわち、同じ系統の薬剤では、使用した感染予防抗生物質より古い抗生物質は、原則として術後感染症の治療には適当でない¹⁴⁾と判断された。

術後感染症起炎菌の薬剤耐性をみると、4系統以上の薬剤に耐性であった病巣分離菌は、A群では*C. freundii*、B群では*Enterococcus* sp. のそれぞれ1株であった。いずれの症例も外科的処置により直ちに治癒している。全体として感染予防として使用したCEPsの系統には、やはりやや高い耐性を示している。しかし、AGsやPCsに対しては良好な感受性を示しており、これらが治療薬剤として第一選択剤になると考えられた。それぞれの系統の最も新しい薬剤は、原則として術後感染症の治療剤と考えるべきであろう。

第3世代CEPsの術後感染予防効果には顕著なものがあり、術後感染予防として有用であるとする報告¹⁵⁾もある。我々の成績も同様であったが、感染に対して極めてhigh riskにある患者の手術に対して、第3世代CEPsも限られてはいるが適応¹⁶⁾となる場合もあると考えられる。また、ある一定の限られた期間であれば、術後感染予防としての抗生物質を一定にすることは、術後感染症の起炎菌を想定したり、治療薬の選択を容易にさせることなどより有用と考えられる。しかし、長期にわたる一定の方法は耐性菌の問題があり正当性がない。

V. 結 語

第3世代CEPsを使用しても、術後感染を完全に防止することはできないが、これらの薬剤を感染予防として使用しても、その後にもみられた感染症の治療にあたっては、感受性の面からみても、特に大きな問題はないと考えられた。しかし、最も新しい薬剤は、術後感染症の治療用として残しておくことが原則であろう。

文 献

- 1) 中山一誠, 秋枝洋三: 予防投与, 外科領域感染症 (酒井克治編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1986, pp. 108~122
- 2) 石引久弥: 外科の感染症に対する化学療法, 外科領域感染症 (酒井克治編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1986, pp. 45~58
- 3) 品川長夫, 真下啓二, 柴田純孝, 他: 術後感染症。日本臨床 43: 1062~1070, 1985
- 4) AUSOBSKY, J. R.; I. R. PICKFORD, M. EVANS, et al.: Latamoxef for the prophylaxis of abdominal surgical wound infection: a controlled clinical trial. *J. Hosp. Infect.* 4: 279~284, 1983
- 5) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 術後創感染と予防, 術後感染症 (石山俊次編), 医典社, 東京, 1984, pp. 49~58
- 6) NICHOLS, R. L.; W. R. WEBB, J. W. JONES, et al.: Efficacy of antibiotic prophylaxis in high risk gastroduodenal operations. *Amer. J. Surg.* 143: 94~98, 1982

PROBLEMS IN THE TREATMENT OF POSTOPERATIVE
INFECTIONS FOLLOWING ABDOMINAL SURGERY :
WITH SPECIAL REFERENCE TO CASES AFTER
PROPHYLAXIS WITH THIRD-GENERATION
CEPHALOSPORINS

NAGAO SHINAGAWA, TAKUJI FUKUI, TATSUYA SUZUKI, KEIICHI HORI,
KENJI OGINO, KEIJI MASHITA, AKIRA MIZUNO, TETSURO TAKAOKA,
ISAMU MIZUNO and JIRO YURA

First Department of Surgery, Nagoya City University
Medical School, Nagoya, Japan.

The cephalosporin group of antimicrobials has gained general acceptance for surgical prophylaxis. However, the number and variety of cephalosporins now available have complicated the process of choosing the most effective agent. In our previous studies we produced evidence that third-generation cephalosporins resulted in postoperative infection rates lower than with second-generation cephalosporins. In this study, clinical isolates from patients with postoperative infections after prophylaxis with second- or third-generation cephalosporins were sensitive mainly to penicillins and/or aminoglycosides. There were no problems in the treatment of postoperative infections following abdominal surgery after prophylaxis with third-generation cephalosporins. It is advisable, however, that the newer antibiotics should not be given for prophylaxis, but reserved for the treatment of postoperative infections.