

下部消化管手術後感染予防について

—Cefmetazole と Latamoxef の効果の比較—

品川 長夫・福井 拓治・水野 裕支・石川 雅一
細野 進・真下 啓二・水野 章・高岡 哲郎
石川 周・水野 勇・由良 二郎

名古屋市立大学医学部第1外科

(昭和62年7月16日受付)

1983年1月より1986年3月までに定期手術を施行した下部消化管手術例を対象とし、術後感染予防としての抗生物質の効果について比較検討した。選ばれた薬剤は Cefmetazole (CMZ) と Latamoxef (LMOX) である。第1回投与は、無作為に割り付けられた薬剤の2gを手術開始と同時に静注投与した。第2回以後は1gを8時間ごとに点滴静注し、合計4日間の投与を原則とした。解析対象は CMZ および LMOX の両投与群でそれぞれ2例の脱落例を除いて、両群いずれも75例であった。平均年齢、男女比、対象疾患、対象手術および術前の臨床生化学検査では両群に有意差はなかった。術前完全経静脈栄養を施行した症例は LMOX 群に多かったが ($P < 0.05$)、その他の処置では差はなかった。術後感染症の発症率は全体として両群に差はなかったが、創感染および腹腔内感染などの手術操作部に関連した術後感染症は CMZ 群 11例に対し、LMOX 群では1例であり有意差がみられた ($P < 0.05$)。薬剤の副作用および臨床検査値の変動については両群に差はみられなかった。以上より下部消化管手術では LMOX は CMZ より優れた感染予防効果があると考えられた。

正常な皮膚にメスを加えることは、生体への細菌の侵入経路を作製することと同一である。外科的治療手段である手術は、逆に宿主側の感染に対する防御機構の低下¹⁾を招く。しかも大手術であればあるほどその低下は大きい傾向にある。術後感染予防として、手術室における bioclean system の導入などは外因性感染経路をとる術後感染症の予防に大きく貢献してきた。しかし、消化器外科手術の大部分を占める準無菌手術においては、ほとんどの術後感染症は主として腸管内常在菌が内因性感染経路²⁻⁴⁾をとり発症してくる。術後感染症の予防もその発症要因より考えれば、宿主への細菌の侵入を防げばよいわけである。しかし、人間は germ free ではなく、現状では内因性経路をとる術後感染症に対しては予防的薬療法にたよらざるをえない。

消化器外科領域において、術後感染予防としての抗生物質の有効性⁵⁻⁷⁾は広く認められている。しかし、多くの優れた抗生物質が臨床で使用可能である現在でも、術後感染予防のための抗生物質の使用については一定の基準が定められていない。感染予防に使用される抗生物質の乱用をさけるため、多くの施設においてより効果的な投与方法⁸⁻¹⁰⁾についての検討がなされているが、未だ充

分な結果は得られていないのが現状である。

I. 目 的

術後感染予防としての抗菌薬療法については一定の基準を確立する必要がある。ここでは下部消化管手術後の感染予防薬として第2世代セフェム系抗生物質である Cefmetazole (CMZ) と第3世代セフェム系抗生物質である Latamoxef (LMOX) の有用性を比較検討した。CMZ は大腸菌、*Klebsiella*、インドール陰性 *Proteus* などの代表的なグラム陰性桿菌、*Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性球菌および *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に広く抗菌力示す。CMZ は感染予防薬として広く用いられており、その効果は認められている。一方、LMOX は CMZ より新しい薬剤であり、その抗菌力は、とりわけグラム陰性桿菌に対して CMZ より優れており、しかもインドール陽性 *Proteus*、*Enterobacter*、*Citrobacter*、*Acinetobacter*、*Serratia* など今まで抗菌スペクトラムが拡大されている。しかしグラム陽性球菌に対する抗菌力は CMZ より劣る。術後感染症などの外科的感染症治療剤として両薬剤の有用性はすでに評価されている。さらに、ここでは新しい薬剤である LMOX が術後感染予防薬として有用であるかどうかを

検討した。

II. 対象と方法

1985年1月より1986年3月までに下部消化管定期手術を受けた成人症例を対象とした。しかし、 β -ラクタム系抗生物質にアレルギーの既往を有する患者、48時間以内に抗菌剤の投与を受けていた患者、高度の血液、肝あるいは腎障害を有する患者、重篤な心肺機能異常を有する患者などは対象外とした。感染予防としての抗生物質はCMZかLMOXを無作為割り付けし、第1回投与はその2gを手術開始と同時にゆっくりと静注した。第2回以後は1gを8時間ごとに点滴静注し、合計4日間の投与を原則とした。これらについて、術後感染症、副作用および臨床検査値異常などの発生率について比較検討した。術後感染症としては手術操作部位に関連して発症した感染症と手術野以外にみられた感染症に区別した。手術野に関連した感染症としては創感染、腹腔内膿瘍、縫合不全などがあげられるが、これらについては入院中を通じ、さらに外来では4~6週間の追跡観察を行った。このうち縫合不全は手術操作に関連してみられるものであるが、これが感染予防の対象となるとは考えられないため別個に取り扱った。手術野以外にみられる呼吸器系感染症、尿路系感染症などについては術後2週間以内に発症したものを取り上げた。これらも予防の対象とは考えられない術後感染症であり薬剤の効果の判定として取り上げないことにした。創感染とは明らかに創より排膿がみられたもの、あるいは治療のため切開などの外科的処置や抗生物質の投与を必要としたものとした。その他の感染症もすべてその治療に抗菌化学療法を必要としたものとした。血液検査、肝機能検査、腎機能検査などの臨床検査値異常については術前および術後1, 4, 7, 10日に施行した。

有意差の検定は、両側を危険率5%としT-test, Chi

二乗検定, U検定あるいはFisherの直接確率計算による。

III. 成績

本試験の対象となった症例はCMZを投与した症例が77例(CMZ群)であり、LMOXを投与した症例も77例(LMOX群)で合計154例であった。しかし術後3日以内に再手術となった4例は解析対象より除外した。それはCMZ投与群とLMOX投与群のそれぞれ2例ずつであり、解析対象は両群ともに75例であった。

平均年齢はCMZ群で61.4±12.0, LMOX群で59.1±12.8であり、また70歳以上の症例はCMZ群で20例、LMOX群で18例でありいずれも両群間に有意差はなかった。男女比はCMZ群で46:29, LMOX群で44:31で両群に差はなかった。術前の検査において貧血、低蛋白血症および肝、腎機能異常例数には両群間に差はなかった。また術前の輸血例とwhole gut irrigationによる腸管処置例数にも差はなかったが、術前に完全経静脈栄養を施した症例はCMZ群で4例、LMOX群で11例とLMOX群において有意差(P<0.05)に多かった(Table 1)。糖尿病などの併存病変、肥満などその他の術後感染発症に関する要因でも両群に差は認められなかった。

手術の対象となった疾患別でみると、直腸癌が最も多くCMZ群で28例、LMOX群で35例であった。その他の疾患についても両投与群で差は認められなかった(Table 2)。

手術術式別症例数をみると、CMZ群で右半結腸切除が15例、左半結腸切除が28例、前方切除が17例およびその他の手術が15例であり、LMOX群のそれぞれ13例、20例、28例、14例と比較しその構成に差はなかった(Table 3)。さらに手術時間、出血量などにおいても両群に差はみられなかった。

Table 1 Comparison of patient data in the two study groups

	LMOX group	CMZ group	P-value
Age			
Mean±S.D.	59.1±12.8	61.4±12.0	N.S.
Over 70	13	20	N.S.
Male:Female	44:31	46:29	N.S.
Anemia	40	47	N.S.
Hypoproteinemia	14	12	N.S.
Liver dysfunction	33	29	N.S.
Renal dysfunction	2	5	N.S.
Blood transfusion before operation	9	9	N.S.
IVH before operation	11	4	P<0.05
WGI before operation	28	25	N.S.

IVH: Intravenous hyperalimentation, WGI: Whole gut irrigation.

Table 2 Comparison of diagnosis in the two study groups

	LMOX group (n=75)	CMZ group (n=75)
Cancer of the rectum	35	28
Cancer of the colon		
cecum or ascending	11	11
transverse	5	4
descending	2	2
sigmoid	13	21
Other malignant diseases	5	6
Benign diseases	4	3

Chi-square test : N.S.

Table 3 Comparison of operations performed in the two study groups

	LMOX group	CMZ group
Right hemicolectomy	13	15
Left hemicolectomy	20	28
Anterior resection	28	17
Miles' operation	5	7
Closure of colostomy	2	5
Colostomy	2	1
Others	5	2

Chi-square test : N.S.

Table 4 Infectious complications in the two study groups

	LMOX group	CMZ group	P-value
Surgery-related infection			
Wound infection	0	9	
Intraabdominal abscess	1	1	
Subtotal	1	10	P<0.01
Leakage	3	1	N.S.
Respiratory tract infection	0	5	
Urinary tract infection	4	3	
Catheter sepsis	3	0	
Subtotal	7	8	N.S.
Total	11 (14.6%)	19 (25.3%)	N.S.

術後感染症の発症率をみると (Table 4), 全体では CMZ 群で 19 例 (25.3%), LMOX 群で 11 例 (14.6%) の発症率であり CMZ 群で高率となっているが有意の差はなかった。しかし、創感染および腹腔内膿瘍などの手術操作部位に関連した術後感染症では、CMZ 群に 10 例、LMOX 群に 1 例であり、CMZ 群に有意に高率 (P<0.01) であった。これらの術後感染症のなかには重篤なものもみられたが、これにより予後の左右された症例はなかった。

これら術後感染症より分離された細菌をみると、CMZ 群では 15 株、LMOX 群では 14 株であった。グ

ラム陽性球菌は CMZ 群で 7 株分離され、LMOX 群では 5 株分離された (Table 5)。CMZ 投与群における分離菌の CMZ に対する感受性成績 (ディスク法で 卍 を感受性ありとした) では、15 株中 10 株が耐性であった。LMOX 群での LMOX に対する感受性でも同様に 14 株中 9 株が耐性であり、投与抗生物質に対して耐性株が多くみられた。

副作用では、CMZ 群で下痢の 1 例、LMOX 群で発疹の 1 例が認められた。しかし、いずれも軽症のものであり、薬剤の投与を中止するほどのものではなかった。

臨床検査値の変動は手術の影響も大きいため術後 10

Table 5 Organisms isolated from postoperative infections

	LMOX group (n=75)	CMZ group (n=75)
	Number of isolates (resistant strains)	
<i>S. aureus</i>	1 (1)	1
<i>S. epidermidis</i>	0	1 (1)
CNS	1 (1)	0
<i>a-Streptococcus</i> spp.	1 (1)	1
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (1)	3 (3)
GPC	0	1
GPB	1	0
<i>E. coli</i>	2 (1)	1
<i>P. aeruginosa</i>	1 (1)	3 (3)
<i>P. fluorescens</i>	1 (1)	0
<i>E. cloacae</i>	1 (1)	0
<i>C. freundii</i>	0	1 (1)
<i>M. morgani</i>	0	1 (1)
<i>A. anitratus</i>	2 (1)	0
<i>S. marcescens</i>	1	0
GNB	0	2 (1)
<i>B. fragilis</i>	1	0
Total strains	14 (9)	15 (10)

Table 6 Adverse reactions

	LMOX group (n=75)	CMZ group (n=75)
Eruption	1	0
Diarrhea	0	1
Elevated transaminase	19	10

Chi-square test : N.S.

日目までに正常値の倍以上を示したものをとりあげたが、肝機能障害が CMZ 群で 10 例、LMOX 群で 19 例に認められた。しかし、いずれも薬剤との関連性は明確ではなかった。また両群に有意の差はなかった (Table 6)。

IV. 考 察

MOF や DIC など今日でもなお致命率の高い重篤な病態は、感染に対し抵抗力の減弱した host いわゆる immunocompromised host に多くみられている。なかでも術後の感染症はその早期制御に失敗すれば容易に重篤化するため、感染予防には最大の注意が必要である。

消化器外科領域において第 1～2 世代セフェム系抗生物質の感染予防効果^{6,8)}はよく知られている。近年、新しい β -ラクタム剤が数多く開発されているが、本邦においてはこれらについての感染予防効果の検討¹⁰⁾は少ない。新しい薬剤については比較試験を行ない従来の薬剤よりより有効性が高いことが判明した後に使用するべきで

あることが指摘¹⁰⁾されている。抗菌スペクトルが広く、抗菌力が強く、さらに体内動態でも長所があるということなどで臨床的検討なしで使用すべきではない。このため、ここでは新しい LMOX¹⁰⁾と第 2 世代セフェム剤の CMZ¹⁰⁾との比較を行なった。

術後感染予防としての薬剤の効果を検討する場合、対象薬として negative placebo を用いればその薬剤の効果は明確となるが、対照群における術後感染の発症率の高さが問題となることはすでに指摘されている。感染予防としての抗生物質の条件としては、まず術後感染の原因菌となる汚染菌に感受性を示すものでなければならない。また、手術中に血中あるいは汚染部である手術操作部に有効な濃度が移行し、しかも維持されるという臓器特異性をもったものでなければならない。当然、予防効果を上回る副作用があってはならない。術後感染症は完全にそれを防止することはできないため、不幸にして発症した術後感染症に対処するためには、最も新しい抗

生物質は術後感染症の治療薬と考へて使用しなくてはならない。

ここでは対照薬として、すでに術後感染症に対する効果もまた感染予防としての効果も評価されている CMZ を使用した。本試験により、定期手術で施行される下部消化管手術後の感染予防薬として LMOX は CMZ よりより有用であることが判明した。しかし、CMZ の術後感染率は全体として 25.3% であり、手術操作部位に発症した感染症は 10 例 (13.3%) であることより、CMZ にも感染予防効果はあると考へられた。しかし、一方では長期間広く使用されてきた薬剤であるため耐性菌もわずかながら増加の傾向にあることは指摘されている。

これら術後感染症より分離された細菌をみると、CMZ 株で 15 株、LMOX 群で 14 株であった。CMZ 群でもグラム陽性球菌は 7 株 (46.7%) 分離されていた。LMOX はその抗菌スペクトルよりみてグラム陰性菌に対しても、グラム陽性菌に対しても有効であったと考へるが、とりわけグラム陰性桿菌に広く優れた抗菌力を示す点が CMZ との差となって示されたと思へられた。

術後感染予防としての抗生物質は、起こりうる感染症とその起炎菌を想定した上で選ばなくてはならない。感染予防は完全ではないため、不幸にしてみられる術後感染症の治療も考へた上で選ばなくてはならない。このため最も新しい薬剤は一般に術後感染症の治療薬として残しておく必要がある。感染に対して high risk にある immunocompromised host などごく限られた症例では新しい薬剤も感染予防剤として適応となろうが一般的ではない。

感染予防としての薬剤の 1 日投与量など投与方法に関しては一定の基準はない。ここでは常用量の 1 日 3 回投与としたが、これらに関してはさらに検討する必要があると思へられた。

V. 結 語

下部消化管手術後の感染予防として、我々が施行した prospective randomized study において LMOX は CMZ よりその効果が優れていることが証明された。しかし CMZ であってもその感染予防効果は充分であり、広く一般に使用されてよいと思へられた。また LMOX は新しい薬剤であり感染予防の第一選択剤にはならないが、術後感染の risk の高い手術や宿主の条件によっては本剤も感染予防として使用してよいと思へられた。

文 献

- 1) 品川長夫, 由良二郎, 宮地英夫, 他: 手術侵襲による複性および細胞性免疫能の変動と術後感染症. 日本外科学会雑誌 88: 1096~1099, 1985
- 2) 加藤繁次: 手術と抗生物質の処方—消化管手術—. 臨床外科 34: 1355~1361, 1979
- 3) 品川長夫: 術後感染と予防的薬療法. 日本臨床外科医学会雑誌 37: 819~822, 1977
- 4) 小長英二, 折田薫三, 瀬本定義, 他: 術創汚染菌からみた予防的薬療法の評価. 化学療法領域 2: 99~107, 1986
- 5) POLK, H. C.; C. J. SIMPSON, B. P. SIMMONS et al.: Guidelines for prevention of surgical wound infection. Arch Surg. 118: 1213~1217, 1983
- 6) HUNT, T. K.; J. W. ALEXANDER, J. F. BURKE: Antibiotics in Surgery. Amer. J. Surg. 110: 148~155, 1975
- 7) STONE, H. H.; B. B. HANEY, L. D. KOLB, et al.: Prophylactic and preventive antibiotic therapy. -Timing, duration and economics-. Ann. Surg. 186: 691~699, 1979
- 8) 酒井克治, 木下博明, 藤本幹夫, 他: 抗生剤術後感染防止効果の評価法に関する研究. Chemotherapy 33: 1086~1094, 1985
- 9) 田部井 徹: 膣式あるいは膣式子宮全摘術後の感染に対する抗生物質の予防効果—Febrile index 及び Fever index による検討. Jap. J. Antibiotics 36: 1569~1580, 1983
- 10) 中谷正史, 山本正博, 木全博己, 他: Cefotiam 投与方法の相違による胃癌術後の感染予防効果の検討. Jap. J. Antibiotics 38: 160~165, 1985
- 11) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 術創感染と予防, 術後感染症 (石山俊次編). 医典社, 東京, 1984, pp. 49~58
- 12) 加藤繁次: 消化器外科術後感染予防, 術後感染症 (石山俊次編). 医典社, 東京, 1984, pp. 139~150
- 13) SHINAGAWA, N.; Y. TACHI, S. ISHIKAWA, et al.: Prophylactic antibiotics for patients undergoing elective biliary tract surgery: A prospective randomized study of cefotiam and cefoperazone. Jap. J. Surg. 17: 1~8, 1987
- 14) DiPIRO, J. T.; T. A. BOWDEN & V. H. HOOKS: Prophylactic parenteral cephalosporins in surgery—Are the new agents better?-. JAMA 252: 3277~3279, 1984
- 15) 由良二郎, 品川長夫, 恵美奈 実, 他: 外科領域における 6059-S の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 28 (S-7): 631~640, 1980
- 16) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 他: 外科領域における CS-1170 の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 26 (S-5): 403~409, 1978

A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL TO COMPARE
MOXALACTAM AND CEFMETAZOLE AS
PROPHYLACTICS IN ELECTIVE
COLORECTAL OPERATIONS

NAGAO SHINAGAWA, TAKUJI FUKUI, HIROSHI MIZUNO, MASAKAZU ISHIKAWA,
SUSUMU HOSONO, KEIJI MASHITA, AKIRA MIZUNO, TETSURO TAKAOKA,
SYU ISHIKAWA, ISAMU MIZUNO and JIRO YURA

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

We compared the safety and efficacy of moxalactam (LMOX), a third-generation cephalosporin, to cefmetazole (CMZ), a second-generation cephalosporin, as prophylactics in patients undergoing elective colorectal surgery.

One hundred and fifty-four patients were randomized for therapy with either LMOX or CMZ at a dose of 2 g i.v. immediately before surgery and thereafter 1 g 8-hourly for 4 days. Seventy-seven patients were given LMOX and the same number CMZ. Both groups were comparable in age, sex, type of intervention and diagnosis. Two patients were excluded from each group because of postoperative noninflammatory complication. The incidence of surgery-related postoperative infection differed significantly between the LMOX group (n=75) and the CMZ group (n=75). There was only one intraabdominal abscess in the LMOX group, but nine wound infections and one intraabdominal abscess in the CMZ group. No *C. difficile* toxin was found in the patient with diarrhea. In the early postoperative period, abnormal liver function was noted in 19 patients in the LMOX group and in 10 patients in the CMZ group. The ratio of side-effects and abnormal laboratory findings did not differ significantly between the groups.

Our conclusion, based on the results of this study, is that LMOX is a more effective prophylactic antibiotic than CMZ in patients undergoing elective colorectal surgery.