

上部消化器術後感染防止効果に関する研究

—Cefazolin (CEZ) の感染予防効果—

酒井克治・木下博明・上田隆美・東野正幸・広橋一裕

大阪市立大学医学部第二外科

藤 本 幹 夫

市立藤井寺市民病院

(昭和 62 年 11 月 30 日受付)

胃癌をはじめとする上部消化器手術症例 33 例を対象に術後感染予防の目的で cefazolin (CEZ) を投与し、体温の推移 (最高体温および fever index), 白血球数, CRP 値, 赤沈値, 細菌分離の有無の 5 項目を用いた評価方法によりその臨床成績を検討した。

その結果、主治医判定による CEZ の術後感染防止効果は 93.9% (31/33 例) で、2 例に術後感染が発症した。2 例はいずれも腹腔内感染で、5 項目による評価では、1 例は 5 項目全部に、他の 1 例は 4 項目に陽性を示し、両例の fever index は他の群に比較して高値を示した。

以上より、5 項目による評価方法は抗生素の術後感染防止効果の比較検討に利用可能であり、特に fever index は腹腔内感染の重要な所見であると考えられた。また CEZ は上部消化器術後の感染予防薬として有用な薬剤の一つと思われた。

外科領域において、抗生素は感染症の治療ならびに、術後感染予防の目的で使用される。感染症の治療における薬剤の臨床効果および有効性は比較試験などが実施され、その評価方法はほぼ確立されている¹⁻⁴⁾。しかし薬剤の術後感染予防効果については、その判定が難しいなどの理由により、なお評価方法に多くの意見が残されている。著者らは、術後の体温推移 (最高体温および fever index), 白血球数, CRP 値, 赤沈値, 細菌分離の有無の 5 項目からなる評価方法を提案し、これが術後感染防止効果の指標になりうるかどうかについて、胆のう摘除術施行症例を対象に検討し、すでに報告した⁵⁾。

今回、胃癌をはじめとする上部消化器手術症例を対象に、この 5 項目による評価方法を用いて臨床検討を行なった。また使用薬剤としては cefazolin (CEZ) をとりあげ、上部消化器手術などのいわゆる準無菌手術に対する CEZ の有用性についても検討を加えた。

I. 対象と方法

上部消化器手術症例 33 例を対象としたが、胃癌、胆のう癌、脾臓癌などの悪性腫瘍患者が大半 (25 例, 75%) を占めた (Table 1)。対象患者の年齢は 40 歳から 80 歳に分布し、最高齢者は 81 歳であった。性別では男性 15 例、女性 18 例であった。

CEZ の投与法は、術中に 2 g を静注し、術後は 1 回 2 g を 1 日 2 回点滴静注した。また投与期間は術中投与

を含めて 5 日間とした。

術後は毎日 4 回検温を行ない、最高体温の推移を記録するとともに fever index を算出した。白血球数、CRP 値、赤沈値の測定は、少なくとも術前、術後 4 日目、9 日目に行なうとともに、ドレーンからの排液および創部浸出液を採取して、細菌の同定を試みた。さらに他の自他覚症状および副作用発現の有無、臨床検査値異常変動の有無についても検討した。

術後感染発症の有無は、主治医が臨床所見を参考に判定した。集積された成績に基づいて Table 2 に示した感染の指標となる 5 項目をとりあげ、各症例ごとの陽性項目数を計算するとともに、主治医判定による感染発症例と感染非発症例について比較検討を行なった。なお各項目の陽性基準は、次のとおりである。

- i) 発熱: fever index が 8.0 degree hours 以上を示すか、または最高体温が 38°C を超えた場合
 - ii) 白血球数: 10,000/mm³ 以上
 - iii) CRP 値: 2.6 mg/dl (3+) 以上
 - iv) 赤沈値: 50 mm/1 h 以上
 - v) 細菌検査: 菌が検出された場合
- なお、これらの所見は手術の影響を受け、術後感染がなくとも変動するので、術後 4 日目以降、10 日目までの値を用いた。

Table 1. Subjects

Age and sex

Sex \ Age	40~49	50~59	60~69	70~79	80~	Total
M	4	3	3	3	2	15
F	4	4	5	3	2	18
Total	8	7	8	6	4	33 cases

Disease

Gastric cancer	19 cases	Gastric polyp	2 cases
Biliary cancer	4	Cholelithiasis	2
Pancreatic cancer	2	Others	4
33 cases			

Table 2. Signs and criteria as indications of infection

No.	Signs	Criteria
1	Fever (Fever index Maximum B.T.)	≥8.0 degree·hours ≥38.0°C
2	WBC	≥10,000/mm ³
3	CRP	≥2.6 mg/dl (3+)
4	ESR	≥50 mm/1h
5	Organisms in culture	positive

II. 成績

1. 術後感染発症例

33 例のうち、術後感染発症例は 2 例で、いずれも腹腔内感染症であった。

症例 1：49 歳、男。胃癌例で胃全摘および脾摘出、脾部分切除を実施。術翌日より発熱が持続し、白血球数は 13,900/mm³ (6 日目)、32,600/mm³ (9 日目) と増加し、CRP 値は 14.9 mg/dl (6 日目)、24.6 mg/dl (9 日目)、赤沈値も 70 mm/1h (4 日目)、82 mm/1h (7 日目) と改善されなかった症例である。本症例は 7 日目より piperacillin (PIPC) が投与されたが軽快せず、9 日

目にはドレーン排液が膿性となり、これより *K. pneumoniae* が検出された。

症例 2：74 歳、女。基礎疾患として糖尿病を有する胆のう癌例で、拡大胆のう摘出術を実施。術後 3 日目にデューブドレーンからの排出液より *Alcaligenes* sp. が検出され、発熱が持続、白血球数 (4 日目：11,400/mm³)、CRP 値 (4 日目：9.6 mg/dl)、赤沈値 (5 日目：76 mm/1h) も高値を示した (Table 3)。

2. 陽性基準による各症例の陽性所見数

主治医の判定とは別に、感染の指標となる 5 項目を用いた評価方法で各症例の術後経過を検討すると、5 項目すべてに陽性を示した症例は 1 例で、4 項目陽性は 2 例、3 項目陽性は 3 例、0～2 項目陽性が 27 例であった (Table 4)。

このなかで、5 項目陽性を示した 1 例および 4 項目陽性例 2 例のうち fever index が高値 (45.1 degree hours) を示した 1 例、計 2 例が、主治医判定による術後感染発症例であった。Table 5 に 3 項目以上陽性を示した 6 例の各所見を示したが、術後感染発症例 2 例は、他の 4 例にくらべて、特に fever index が高値を示した。

Table 3. Postoperative infections (as judged by doctors in charge)

No.	Age	Sex	Disease	Postoperative infection	Comment by doctors in charge
1	49	M	Gastric cancer	Intraperitoneal infection	Temperatures over 38°C persisted with no improvement in WBC and CRP from the first postoperative day. <i>K. pneumoniae</i> , etc., were detected in pus nine days after operation. Accordingly, postoperative infection was diagnosed.
2	74	F	Biliary cancer	Intraperitoneal infection	Postoperative infection was diagnosed in the presence of <i>Alcaligenes</i> sp. isolated from the drain end, fever persistence, etc., three days after operation.

Table 5. Findings in cases with 3 or more positive signs

No. of positive signs	Age	Sex	Disease	Fever		WBC	CRP	ESR	Bacterial detection
				F.I.	Maximum B.T.				
5	49	M	Gastric cancer	91.9	38.6	32,600	25.7	82	+
	74	F	Biliary cancer	45.1	38.4	7,700	9.6	76	+
4	73	F	Gastric cancer	7.4	38.0	13,500	10.7	42	+
	53	M	Gastric polyp	0	36.8	10,300	6.0	114	-
3	63	F	Cholelithiasis	0	36.9	3,900	8.4	90	+
	54	F	Biliary cancer	9.1	37.6	7,300		81	+



Infected cases



Positive signs

Table 4. No. of cases per no. of positive signs

No. of positive signs	5	4	3	2	1	0
No. of cases (n=33)	1	2	3	8	9	10

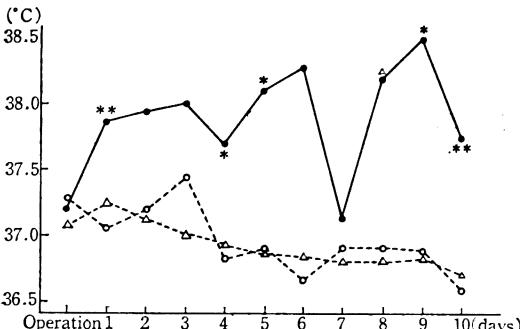
3. 感染発症群と非発症群の比較

感染発症 2 例と非発症群のうち 3 項目以上陽性を示した 4 例および 0 ~ 2 項目陽性の 27 例の 3 群に分け、各項目別にその推移を比較した。

1) 最高体温

3 群の最高体温（平均値）の推移を Fig. 1 に示した。感染非発症の 2 群は術後 3 ~ 4 日目以降には平熱化したが、感染発症群は術後 10 日目まで 37°C を超えていた。また 4 日目以降最高体温が 38°C を超えた症例数を比較すると、感染発症群で 2/2 例 (100%), 3 項目以上陽性群で 1/4 例 (25%), 0 ~ 2 項目陽性群で 4/27 例 (14.8%) であった。

—Change according to no. of positive signs—



**p<0.01
*p<0.05
△p<0.1
(Welch test)

Fig. 1. Maximum body temperature

2) Fever index

3 群の fever index (平均値) の推移を、Fig. 2 (毎日), Fig. 3 (累積) に示した。最高体温と同様、感染発

—Change according to no. of positive signs—

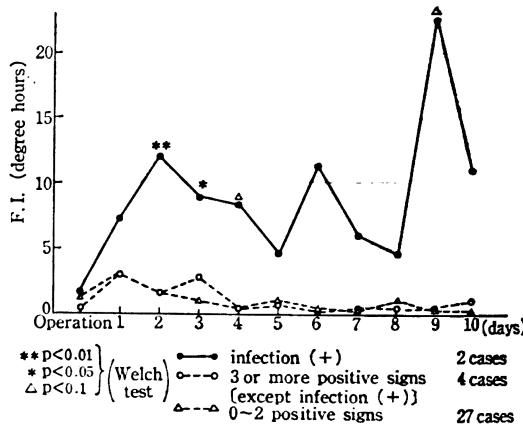


Fig. 2. Daily fever index

—Change according to no. of positive signs—

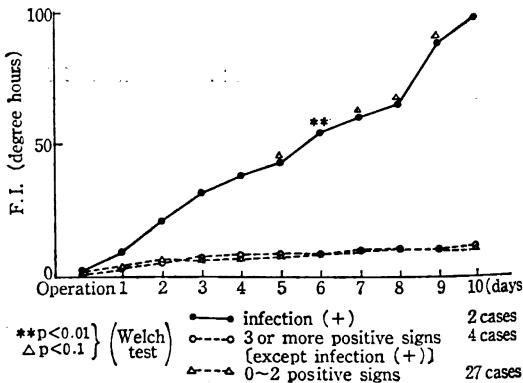


Fig. 3. Cumulative fever index

Table 6. Positive ratio by signs

Group	White blood cell count ($\geq 10,000/\text{mm}^3$)	CRP value ($\geq 2.6 \text{ mg/dl}$)	Erythrocyte sedimentation rate ($\geq 50 \text{ mm/1h}$)
Infected (n=2)	1/2 cases (50%)	2/2 (100%)	2/2 (100%)
3 or more positive signs (n=4)	2/4 (50%)	3/4 (75%)	3/4 (75%)
0-2 positive signs (n=27)	2/27 (7.4%)	11/27 (40.7%)	6/27 (22.2%)

All figures are peak values 4-10 days after operation.

[] Positive sign criteria.

症群が他の2群より高値を示した。また4日目以降10日目までの累積fever indexが8.0 degree hoursを超えた症例数を比較すると、感染発症群で2/2例(100%)、3項目以上陽性群で1/4例(25%)、0~2項目陽性群で3/27例(11.1%)であった。

3) 白血球数、CRP値、赤沈値

術後4日目以降、白血球数が $10,000/\text{mm}^3$ 、CRP値が 2.6 mg/dl 、赤沈値は 50 mm/1h を超えた症例数頻度をTable 6に示した。各所見とも感染発症群および3項目以上陽性群が0~2項目陽性群より高い比率を示したが、感染発症群と3項目以上陽性群の間には、体温の推移(最高体温およびfever index)でみられた差はなかった。

4) 細菌分離

感染発症群は2例とも細菌が検出された(100%)が、3項目以上陽性群では3/4例(75%)、0~2項目陽性群では2/27例(7.4%)であった。

4. 患者背景と各所見の陽性項目

3項目以上陽性を示した症例(感染発症の2例を含む)6例とfever indexが4日目以降累計で8.0 degree hours以上を示した症例(感染発症の2例を含む)5例を患者背景、特に年齢、手術時間、出血量別に示した(Fig. 4)。手術時間の長い症例、出血量の多い症例で、評価項目が陽性に、またfever indexが8.0 degree hours以上になることが多いと思われた。

III. 考 察

外科領域において、術後感染予防の目的で抗生素が使用される頻度は高く、特に最近では重篤な基礎疾患をもつ症例や高齢者などにも積極的な手術が行なわれるようになり、このような症例に一旦術後感染が発症すると治療に難渋することより、術後感染予防の重要性が強調されている。しかし実地臨床上術後感染予防のために抗生素を投与するに当たって投与される抗生素の種類および投与方法、さらに予防投与の効果判定が議論されている。抗生素の種類および投与方法などに関しては今日まで多数報告されているが⁸⁾⁻¹⁰⁾、その予防効果の判定にあ

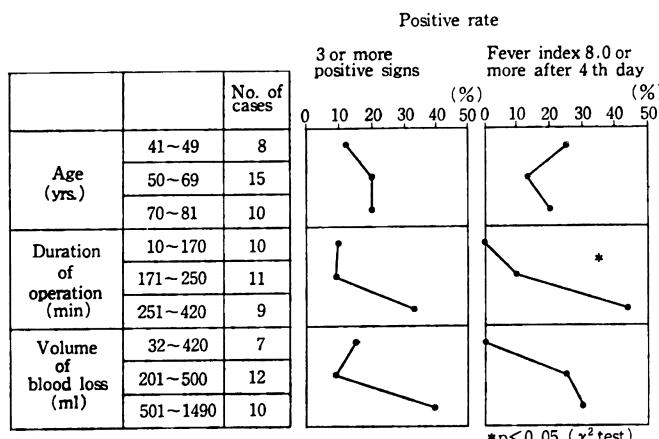


Fig. 4. Stratified analysis of patients' background

たっては単に感染発症率の比較にとどまっているのが現状である。しかし、対象となる患者側の背景、ことに手術術式による侵襲の相異などがあって比較がきわめて難しい。

最近、石引らは予防的化学療法の臨床評価法について論じているが¹¹、著者らは術後の体温推移（最高体温およびfever index）、白血球数、CRP値、赤沈値などを指標として、胆のう摘除術症例を対象に予防効果の評価方法を検討し、報告した⁸。

今回は同じ評価方法により、胃癌をはじめとする上部消化器手術症例を対象に検討を加えた。使用抗生素としては、CEZをとりあげた。本剤は今なお準無菌手術に発生する感染症の主要原因菌である黄色ブドウ球菌、大腸菌および肺炎桿菌に強い抗菌活性をもっており¹²、著者らの教室で昭和50年来今なお準無菌手術後の感染予防に使用している。なお、CEZは術中から投与はじめ、手術日を含めて5日間投与した。著者らはさきに全身麻酔下、加刀直前投与されたCEZの血清中濃度は覚醒時のそれよりも高く（Fig. 5）、また組織内に速やかに、かつ高濃度に移行すると報告した¹³。また術後の抗生素投与期間については術中1回投与のみでよいとする意見⁸、あるいは術後3日間²、4日間¹³、さらに宿主免疫能の低下を考慮すれば術後7日間の投与が必要とするもの¹¹などまちまちであるが、今回の対象疾患に悪性腫瘍が多く含まれることより5日間とした。

以上のことから、上部消化器手術症例33例について、術後感染発症の有無を観察するとともに、各症例ごとに評価基準5項目の陽性率を検討した。さらに感染発症群と非感染発症群のうち3項目以上陽性群、0～2項目陽性群の3群に分けそれぞれの観察項目の推移を比較検討した。今回検討したうち33例中2例に術後感染が発症したが、2例ともfever indexが高値を示し、評価基準でも5項目および4項目に陽性を示した。この結果は、前回の報告⁵と同じ傾向を示し、特に腹腔内感染例においてfever indexが高値を示した点はまったく一致するところであった。また各観察項目を3群に分けて検討すると、白血球数、CRP値、赤沈値などよりも体温の推移すなわち最高体温およびfever indexにおいて感染症群が他の2群よりも陽性率が高い結果が得られた。これらは、術後感染発症の指標として、特に腹腔内感染に対して5項目の中でも特に熱型が重要な所見であることを支持するものと考えられる。一方、感染非発症群では、評価基準5項目のうち3項目以上に陽性を示した4例は、fever indexは感染発症群より低値であったものの他の所見（白血球数、CRP値、赤沈値、細菌検出）では感染発症例と同じか、症例によっては高値を示す場合も

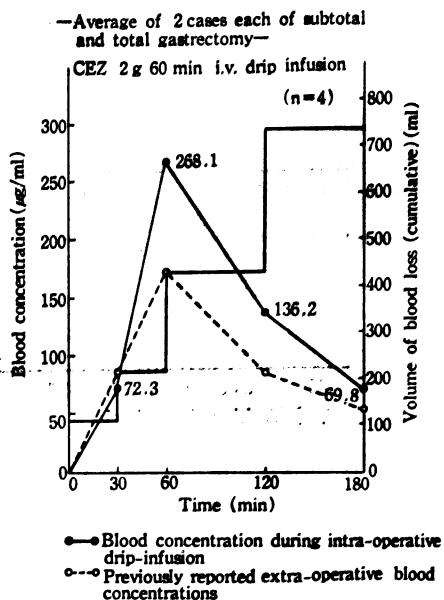


Fig. 5. Change in CEZ blood concentration during intra-operative drip-infusion

認められた。これら4例の症例こそ、CEZが投与されたため感染の発症が予防されたのではないかと考えられる。

一方、感染発症例を含めて、3項目以上陽性を示した症例、あるいは4日目以降10日目までの累積fever indexが8.0 degree hours以上を示した症例の比率を患者背景因子別に分析すると、手術時間の長い症例や出血量の多い症例群で陽性比率が高い傾向を示した。この結果は手術時間、出血量などの手術侵襲の大きさが、術後感染発症の重要な要因であることを裏づける成績であり、手術部位、患者側の感染防御能などとともに考慮すべき因子と考えられる。

次に使用抗生素の問題であるが、著者らは從来から無菌手術、準無菌手術、汚染手術など手術汚染度別に抗生素を選択すべきであると報告してきた^{12,14}。すなわち術後感染病巣から分離される細菌の種類からみて無菌手術後にはイソキサソリール系ペニシリン剤を、準無菌手術後にはセフェム系抗生素でも第1世代を用いて充分な予防効果が得られると考えている。今回検討したCEZは、いまなお幅広い抗菌スペクトルをもち、術後感染の主要病原菌である黄色ブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス・ミラビリスに対して強い抗菌活性をもつていて、最近問題視されているメチシリソ耐性ブドウ球菌が懸念されるが、術後感染症から分離される頻度はなお稀である。また、最近我国でもとりあげられている抗生素選択条件の一つである“経済性”からみてもより安価な

抗生素の一つである。

近年、セフェム系抗生素の開発がとみに進み、いわゆる第3世代セフェム剤が数多く登場してきたが、これらは、抗菌スペクトルが拡大されたのみならず、グラム陰性桿菌に対する抗菌力が著しく増強された。このような強力な薬剤を予防投与に用いた場合、正常細菌叢に対する影響も大きく、また使用したのち発症する感染症の起炎菌は複雑化する。一方、抗菌力増強のために導入された化学構造による出血傾向などの新しい副作用も臨床上の問題点として指摘されている。また、薬剤使用量の増加に付随する耐性菌の増加にも配慮する必要があり、容易な使用は避けたいものである。

いずれにしても今回の検討では、前回の報告と同様、感染発症例が少なく、そのために感染の指標となる評価項目を用いた比較検討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、各種抗生素の感染防止効果の比較が可能であり、さらに抗生素の投与方法、投与期間などの検討にも利用できるものと判断された。また今回使用したCEZは、上部消化器手術をはじめとする準無菌手術の感染予防として有用な抗生素と考えられた。

なお、本論文の要旨は第35回日本化学療法学会総会で発表した。

文 献

- 1) 石引久弥：術前、術後における化学療法。治療学 8: 109~114, 1982
- 2) 酒井克治、藤本幹夫：外科の感染症に対する化学療法の実際。外科 44: 1191~1197, 1982

- 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: 23~28, 1979
- 4) 酒井克治編：外科領域感染症、I. 外科領域感染症の変遷（酒井克治）。13~21頁、医薬ジャーナル社、1986
- 5) 酒井克治、他：抗生素術後感染防止効果の評価方法に関する研究。Chemotherapy 33: 1086~1094, 1985
- 6) BURKE, J. F.: Preoperative antibiotics. Surg. Clin. North Am. 43: 665~676, 1963
- 7) CONDON, R. E.: Rational use of prophylactic antibiotics in gastrointestinal surgery. Surg. Clin. North Am. 55: 1309~1318, 1975
- 8) 坂部幸：抗生素の術後感染予防的投与について。外科治療 40: 37~42, 1979
- 9) 斎藤朗子、田中一彦、公文啓二、林研二、笹木秀幹、内藤泰頭、藤田毅：開心術後における予防的抗生物質投与の検討。日本胸部外科学会雑誌 31: 476~479, 1983
- 10) 品川長夫、中村明茂、高岡哲郎、由良二郎：Compromised hostにおける感染対策。臨床外科 39: 313, 1984
- 11) 石引久弥、相川直樹、山田好則：術後感染症に対する予防的化学療法の臨床評価。感染症 17: 41~48, 1987
- 12) 酒井克治編：外科領域感染症、8-(1)創感染（藤本幹夫）。204~215頁、医薬ジャーナル社、1986
- 13) 品川長夫、真下啓二、中村明茂、三宅孝、石川周、高岡哲郎、由良二郎：感染を防止するにはどうするか—肝・胆・脾手術—。臨床外科 37: 1501~1507, 1982
- 14) 酒井克治、上田隆美：術後感染予防。臨床と研究 62: 1461~1468, 1985

PREVENTION OF INFECTION AFTER UPPER GASTROINTESTINAL SURGERY

—INFECTION-PREVENTIVE EFFECT OF CEFAZOLIN (CEZ)—

KATSUJI SAKAI, HIROAKI KINOSHITA, TAKAMI UEDA, MASAYUKI HIGASHINO
and KAZUHIRO HIROHASHI

Second Department of Surgery, School of Medicine, Osaka City
University

MIKIO FUJIMOTO
Fujiidera Municipal Citizen' Hospital

Cefazolin (CEZ) was administered to 33 patients undergoing surgery for upper digestive organ disease, including gastric cancer, to prevent postoperative infection. Clinical results were evaluated according to five items: body temperature change (maximum body temperature and fever index), white blood cell count, CRP value, erythrocyte sedimentation rate, and presence or absence of bacterial isolates.

We found that CEZ prevented postoperative infection in 93.9% (31/33 cases) as determined by the doctors in charge. In the two infected cases (both intraperitoneal infection), evaluation was positive for all five items in one case, and for four in the other. The fever index for both cases was higher than for patients without infection.

These results suggest that our five-item evaluation is useful in comparative studies of postoperative infection prophylaxis with antibiotics; that the fever index in particular could be an important sign of intraperitoneal infection; and that CEZ is a useful drug for preventing infection after upper gastrointestinal surgery.