

## 上部消化管手術後感染予防

—cefoxitin と ceftizoxime の効果の比較—

品川長夫・福井拓治・真下啓二・水野 章・由良二郎

名古屋市立大学医学部第1外科学教室\*

(昭和 63 年 2 月 1 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上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と比較検討した。試験薬剤は cefoxitin (CFX) と ceftizoxime (CZX) である。薬剤の第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。解析症例数は術後3日以内に再手術の施行された1例 (CFX 投与例) を除いて、CFX 群100例、CZX 群102例の合計 202 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。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 (縫合不全を除く) は CFX 群 17 例に対し、CZX 群では 3 例でありその発症率には有意差がみられた ( $p < 0.01\%$ )。しかも全体として、術後感染症の発症率は CFX 群に有意に高い発症率であった。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。以上より上部消化管手術では CZX は CFX より優れた感染予防効果があると考えられた。

**Key words:** 術後感染予防, cefoxitin, ceftizoxime, 消化器外科

消化器外科領域においては、術後感染予防としての抗生物質の使用は一般的であるが、薬剤選択基準やその投与方法についての基準は明確でない。いくつかの比較試験が施行され、それらの結果の総合により術後感染予防についての基準が生まれてくるものと考えている。我々はすでにいくつかの検討結果について報告<sup>1,2)</sup>してきたが、ここでは上部消化管手術後の感染予防薬剤として第2世代セフェム系抗生物質である cefoxitin (CFX) と第3世代セフェム系抗生物質である ceftizoxime (CZX) の有効性と安全性を比較検討した。

CFX は大腸菌、*Klebsiella* spp., インドール陰性 *Proteus* などの代表的なグラム陰性桿菌、*Staphylococcus aureus* を始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を示す。CFX は感染予防薬として有効であるとする海外での成績<sup>3-7)</sup>がある。一方、CZX は CFX 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 CFX より優れており、しかもインドール陽性 *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Serratia* spp. など今まで抗菌スペクトラムが拡大されている。しかし *S. aureus* などのグラム陽性球

菌に対する抗菌力は CFX より劣る。第3世代セフェム剤のいくつかは術後感染予防としての効果は大きいことが報告<sup>8-11)</sup>されているが CZX についての検討は少ない。両薬剤<sup>12-14)</sup>は本邦においても術後感染症の治療剤としてすでに有用であると評価されているが、ここではより新しい薬剤である CZX が術後感染予防薬として有用であるかどうかの検討を目的とした。

## I. 対象と方法

1983年1月より1986年3月までに上部消化管定期手術を受けた症例を対象とした。しかし、 $\beta$ -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時間以内になんらかの抗菌剤の投与を受けていた患者、高度の血液疾患患者、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 CFX か CZX を無作為に割り付けし、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 (12回投与) の投与を原則とした。これらについて術後感染症発症率、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

\* 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地

てきたと考えられる感染症と手術操作部位には無関係に発症してきた感染症に区別した。すなわち、手術操作部位に関連して発症してきたと考えられる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、さらにできるかぎり外来では4～6週間の追跡観察をした。一方、縫合不全については手術手技上の問題など複雑な点があるため、そのすべてが抗生物質で予防できる合併症とは認めがたい。このため、腸内容が流出するとか、レントゲン上明らかな縫合不全はここでは予防可能な術後感染症とはせず、本試験の対象とはきりはなして検討することにした。手術操作とは無関係な部位にみられた呼吸器感染症、尿路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とりあげた。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日目に施行した。これらの変動は手術の影響も大きいため術後10日目までに正常値の2倍以上を示したものをとりあげた。

有意の検定は、両側を危険率5%としt-test, chi二乗検定, U検定あるいはFISHERの正確確率計算によった。

## II. 成績

本試験の対象となった症例は全部で203例であったが、術後3日以内に感染性合併症以外の原因で再手術となったCFX投与例の1例は除外した。解析対象はCFXを投与した症例が100例(CFX群)であり、CZXを投与した症例が102例(CZX群)で合計202例であった。男女比はCFX群で60:40, CZX群で62:40で両群に差はなかった。平均年齢はCFX群で58.4±12.7, CZX群で55.6±12.9歳であった。40歳以下の症例はCFX群で9例, CZX群で13例であり両群に有意差はなかった。しかし、70歳以上の症例はCFX群で24例, CZX群で14例であり、CFX群に多い傾向が認められた( $p<0.1\%$ )。肥満および糖尿病を有する症例も両群で差はなかった。また患者の術前背景因子としての貧血、低蛋白血症、肝および腎機能障害についても検討したが、CFX群において低蛋白血症例がCZX群より多い傾向( $p<0.1\%$ )にある以外には両群間に有意の差は認められなかった(Table 1)。

手術の対象となった疾患をみると、胃癌が最も多くCFX群で83例, CZX群で89例であった。その他の疾患についても両投与群間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、CFX群で胃切除は60例、胃全摘26例、その他14例であり、CZX群の胃切除66例、胃全摘22例、その他14例と比較しその構成に差はなかった。また脾臓摘出術の症例数にも両群間

Table 1. Comparison of patient data in the two study groups

	CFX group	CZX group	P value
Number of allocated cases	101	102	
Withdrawal	1	0	
Number of analyzed cases	100	102	
Male : female	60 : 40	62 : 40	NS
Age			
Range	25-83	22-83	
Mean ± S.D.	58.4 ± 12.7	55.6 ± 12.9	NS
Under 40	9	13	NS
Over 70	24	14	$p<0.1$
Obesity	15	12	NS
Diabetes mellitus	3	2	NS
Anemia	62 (62.0%)	54 (52.9%)	NS
Hypoproteinemia	29 (29.0%)	19 (18.6%)	$p<0.1$
Liver dysfunction	7 (7.0%)	7 (6.9%)	NS
Renal dysfunction	1 (1.0%)	1 (1.0%)	NS

CFX : ceftioxin, CZX : ceftizoxime, S.D. : standard deviation

Table 2. Comparison of diagnosis in the two study groups

	CFX group	CZX group
Cancer of the stomach	83	89
Cancer of the esophagus	7	6
Other malignant disease	3	3
Benign disease	7	4
Total	100	102

NS

Table 3. Comparison of operations performed in the two study group

	CFX group	CZX group
Gastrectomy	60	66
Total gastrectomy	26	22
Gastrojejunostomy	3	4
Gastrotomy	0	1
Gastrostomy	1	1
Resection of the small bowel	2	2
Duodenal resection	1	0
Esophageal transection	1	1
Esophagectomy	6	5
Splenectomy	23	23

NS

Table 4. Infectious complications in the two study groups

	CFX group (n=100)	CZX group (n=102)	P value
(Related infection)			
Wound infection	2	1	NS
Intra-abdominal abscess	15	2	p<0.01
Leakage	2	0	NS
Sub-total	19 (19%)	3 (2.9%)	p<0.01
(Unrelated infection)			
Catheter sepsis	2	3	NS
Respiratory tract infection	2	1	NS
Urinary tract infection	0	1	NS
Parotitis	1	0	NS
Relapse of chronic otitis	0	1	NS
Fever of unknown origin	3	0	NS
Sub-total	8 (8%)	6 (5.9%)	NS
Total	27 (27%)	9 (8.8%)	p<0.01

に差はなかった (Table 3)。

術後感染症の発症率をみると、全体では CFX 群で 27 例, 27.0%, CZX 群で 9 例, 8.8% の発症率であり CFX 群で有意に高率 (p<0.01%) であった。手術操作部位に関連した感染症のうち創感染は CFX 群に 2 例,

CZX 群に 1 例であり差はみられなかったが、腹腔内膿瘍は CFX 群に 15 例, CZX 群に 2 例であり CFX 群に有意に多く (p<0.01%) みられた。縫合不全例は CFX 群に 2 例みられただけであった。手術操作部位に關係なく発症してきたものには、カテーテル感染症、呼

Table 5. Organisms isolated from postoperative infections

	CFX group	CZX group
Number of infections	27	9
Number of infections with positive culture	23	5
Polymicrobial infection	15/23 (65.2%)	3/5 (60.0%)
GPC alone	8/23 (26.1%)	2/5 (40.0%)
GNB alone	8/23 (26.1%)	1/5 (20.0%)
GPC+GNB+GNC	10/23 (43.5%)	2/5 (40.0%)
Anaerobes	2/23 (8.7%)	0/5 (0.0%)
<i>S. aureus</i>	3	0
<i>S. epidermidis</i>	2	1
<i>Streptococcus</i> spp.	6	2
<i>Enterococcus</i> spp.	3	2
GPC	3	0
GNC	0	1
<i>E. coli</i>	1	0
<i>Klebsiella</i> spp.	2	0
<i>P. aeruginosa</i>	5	1
<i>P. cepacia</i>	0	1
<i>E. cloacae</i>	4	0
<i>C. freundii</i>	1	0
<i>P. mirabilis</i>	1	0
<i>A. calcoaceticus</i>	1	0
<i>H. influenzae</i>	2	0
<i>S. marcescens</i>	1	0
GNB	1	1
Anaerobes	3	0
Total isolates	39	9

吸器感染症, 尿路感染症, 急性耳下腺炎, 慢性中耳炎の急性増悪があったが, これらの発症率には両群に有意差はなかった。これら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みられなかった (Table 4)。

CFX 群では 27 例中 23 例より細菌が分離された。CZX 群では 9 例中 5 例から細菌が分離された。複数菌感染症は CFX 群で 15 例, 65.2% であったが, CZX 群では 5 例中 3 例, 60.0% であった。症例は少ないがグラム陽性球菌単独感染は CFX 群で 8 例, 26.1% であり, CZX 群では 2 例, 40.0% であった。これら術後感染症より分離された細菌は CFX 群で 39 株, CZX 群で 9 株であった。CFX 群でもグラム陽性球菌は 17 株分離された。好気性グラム陰性桿菌は CFX 群で 19 株分離されたが, CZX 群ではわずかに 3 株のみであった (Table 5)。

副作用では, CFX 群で発疹 1 例, 下痢 5 例, CZX 群で下痢が 3 例に認められた。しかしいずれも軽症あるい

は中等症のものであり, 薬剤の投与を中止するほどのものではなかった。両群間の副作用発症率には有意の差はなかった。また臨床検査値の変動として, CZX 群で好酸球増多が 1 例みられたほかに, 肝機能障害が CFX 群で 17 例, CZX 群で 16 例に認められた。しかし, いずれも薬剤との関連性は明確なものではなく, 手術や輸血およびその他の薬剤の関連性も否定できないものであった。臨床検査値異常の発生頻度は両群間で有意の差はなかった (Table 6)。

### III. 考 察

術前の背景因子として, CFX 群に 70 歳以上の高齢者および低蛋白血症の症例が多い傾向 ( $p < 0.1\%$ ) がみられた。術前に低蛋白血症のある症例では術後感染発症率が有意に高いことはすでに報告されており, CFX 群では術後感染症の発症についてやや不利な背景因子が存在すると考えられた。このため術前の背景因子についてさらに詳しく検討してみた。Table 7 に示すように, 貧血のある症例, 低蛋白血症のある症例, 貧血も低蛋白血症

Table 6. Adverse reactions

	CFX group (n=100)	CZX group (n=102)
Eosinophilia	0	1
Eruption	1	0
Diarrhea	5	3
Elevated transaminase	17	16

NS

Table 7. Infectious complication rates in the two study groups for several preoperative conditions

Group	n	Related infection	Unrelated infection	Total
All patients	CFX	19] **	8] NS	27] **
	CZX	3] **	6] NS	9] **
Patients with anemia	CFX	13] **	6] NS	19] **
	CZX	2] **	3] NS	5] **
Patients with hypoproteinemia	CFX	6] *	2] NS	8] NS
	CZX	0] *	2] NS	2] NS
Patients without anemia nor hypoproteinemia	CFX	7] **	3] NS	10] **
	CZX	1] **	2] NS	3] **
Patients older than 70	CFX	1] NS	2] NS	3] NS
	CZX	0] NS	0] NS	0] NS

\*: p&lt;0.05, \*\*: p&lt;0.01

もない症例および70歳以上の高齢者の症例に区別してCFX群とCZX群の手術操作部位に関連して発症した感染症の頻度をみたが、いずれの群でも感染発症例がCFX群に高かった。また手術操作部位に無関係な術後感染症の発症率も低蛋白血症例を除きすべてCFX群が高かった。すなわち高齢者、低蛋白血症の存在にもかかわらずCZX群はCFX群に比較し低い感染発症率であった。

術後感染症より分離された細菌をみると、CFX群ではグラム陰性桿菌の分離頻度が高いが、グラム陽性球菌も17株分離されている。CZX群では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えるが、とりわけグラム陰性桿菌に広く抗菌スペクトラムを示す点がCFXとの差となって示されたように思われた。一般に感染予防として使用された抗生剤に対して、術後感染起炎菌は耐性を示すものであるが、新しい第3世代セフェム系抗生剤を使用しても不幸にして発症した術後感染症の治療において特に問題となる点はなかったことはすでに報告<sup>15)</sup>した。すなわち、これらの細菌はア

ミノ配糖体系抗生剤やペニシリン系抗生剤には感受性であることが多く、すでに市販されている薬剤に広く耐性を示す株はごく少数であった。

本試験により、定期手術で施行された上部消化管手術後の感染予防薬としてCZXはCFXより有用であることが証明された。しかし、CZXとCFXは異なる抗菌スペクトルをもっており、また血中半減期はCZXが長いなど薬動学的な相違点もあるが、両薬剤の投与方法はまったく同じでの比較である。将来それぞれの薬剤特有の長所を生かした投与方法を確立しなければならない。すなわちその薬剤に適した術中の投与量および1日投与量の設定などであろう。

## 文 献

- 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: 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—。Chemotherapy 35: 833~838, 1987
- SHINAGAWA, N TACHI Y ISHIKAWA S and YURA J: Prophylactic antibiotics for patients

- undergoing elective biliary tract surgery; a prospective randomized study of cefotiam and cefoperazone. *Jap J Surg* 17: 1~8, 1987
- 3) KAGER, L LJUNGDAHL I MALMBORG A S  
NORD C E PIEPER R and DAHLGREN P: Antibiotic prophylaxis with cefoxitin in colorectal surgery. *Ann Surg* 193: 277~282, 1981
  - 4) HOFFMANN, C J McDONALD P J and WATTS J M: Use of perioperative cefoxitin to prevent infection after colonic and rectal surgery. *Ann Surg* 193: 353~356, 1981
  - 5) TAYLOR, T Y WALKER W S MASON R C RICHMOND J and LEE D: Preoperative intraperitoneal (intra-incisional) cefoxitin in abdominal surgery. *Br J Surg* 69: 461~462, 1982
  - 6) YOUNG, R PLATT L and LEDGER W: Prophylactic cefoxitin in cesarean section. *Surg Gynecol Obstet* 157: 11~14, 1983
  - 7) JAGELMAN, D G FAZIO V W LAVERY I C WEAKLEY F L and TUSEK D: Single-dose piperacillin versus cefoxitin combined with 10 percent mannitol bowel preparation as prophylaxis in elective colorectal operations. *Amer J Surg* 154: 478~481, 1987
  - 8) AUSOBSKY, J R PICKFORD I R EVANS M and POLLOCK A V: Latamoxef for the prophylaxis of abdominal surgical wound infection: a controlled clinical trial. *J Hosp Infect* 4: 279~284, 1983
  - 9) DRUMM, J DONOVAN I A and WISE R: A comparison of cefotetan and cefazolin for prophylaxis against wound infection after elective cholecystectomy. *J Hos Infect* 6: 277~280, 1985
  - 10) LAAPER, D J COOPER M J and TURNER A: A comparative trial between cefotetan and cefazolin for wound sepsis prophylaxis during elective upper gastrointestinal surgery with an investigation of cefotetan penetration into obstructive biliary tree. *J Hosp Infect* 7: 269~276, 1986
  - 11) LEACH, R D: Single dose intra-operative antimicrobial prophylaxis during prostatectomy: gentamicin compared with cefotetan. *J Hosp Infect* 8: 257~262, 1986
  - 12) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木一也, 土井孝司, 高岡哲郎, 石川 周: 外科領域における cefoxitin の基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 26 (S-1): 407~411, 1978
  - 13) 由良二郎, 品川長夫, 鈴木芳太郎, 石川 周, 松垣啓司, 花井拓美, 柴田清人, 伊藤忠夫: 外科領域における ceftizoxime の基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 28 (S-5): 511~517, 1980
  - 14) 酒井克治, 藤本幹夫, 上田隆美 (他 30 名): 術後感染症に対する cefotaxime と ceftizoxime の比較。 *Chemotherapy* 34: 331~358, 1986
  - 15) 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: 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。 *Chemotherapy* 35: 768~773, 1987

PROPHYLACTIC ANTIBIOTICS IN PATIENTS UNDERGOING  
ELECTIVE GASTRIC SURGERY : A PROSPECTIVE  
RANDOMISED COMPARATIVE STUDY OF  
CEFTIZOXIME AND CEFOXITIN

NAGAO SHINAGAWA, TAKUJI FUKUI, KEIJI MASHITA,  
AKIRA MIZUNO and JIRO YURA

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School,  
Mizuho-cho Kawasumi 1, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

The safety and efficacy of ceftizoxime (CZX), a third-generation cephalosporin, were compared to those of cefoxitin (CFX), a second-generation cephalosporin, for prophylaxis in patients undergoing elective gastric surgery.

Two hundred and two patients were randomised for therapy with CZX 2g i.v. in the operating room before the surgical procedure and 1g 8-hourly for 4 days or CFX 2g i.v. before the surgical procedure and 1g 8-hourly for 4 days. One hundred and two cases were given CZX and 100 cases were given CFX. The groups were comparable in age, sex, type of intervention and diagnosis.

Nine patients (6.9%) developed postoperative infections (including wound sepsis 1, intraabdominal abscess 2, and 6 others) in the CZX group. Twenty-seven patients (27.0%) developed postoperative infections (including wound sepsis 2, intraabdominal abscess 15, anastomotic leakage 2, and 8 others) in the CFX group. The rate of postoperative infection was significantly different between the groups ( $p < 0.01$ ). There were 3 patients with diarrhea and 1 with eosinophilia in the CZX group. In the CFX group, there were 5 patients with diarrhea and 1 with mild skin eruption. In both groups, no patient was found to have *C. difficile* cytotoxin in the stool. Diarrhea was mild in all patients and they recovered rapidly without further problems. In the early postoperative period, abnormal liver function was noted in 33 patients (16 cases in the CZX and 17 in the CFX group). The rates of side-effects and abnormal laboratory features were not significantly different between the groups.

This study suggests that, compared to CFX, CZX is a better prophylactic agent in patients undergoing elective gastric surgery.