

下部消化管手術後感染予防  
—cefotetan と latamoxef の比較—

品川 長夫・久田 正純・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  
名古屋市立大学第1外科\*

(平成元年4月6日受付)

1986年4月より1987年12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 cefotetan (CTT) と latamoxef (LMOX) の安全性と有効性について検討した。薬剤の第1回の投与は、無作為に割り付けられた薬剤の2gを手術開始と同時に点滴静注した。第2回以後は1gを8時間毎に点滴静注し、合計4日間の投与とした。解析対象はCTT投与群の40例(3例の脱落例を除く)、LMOX投与群の45例であり、両群で85例であった。平均年齢、男女比、手術対象疾患、対象手術、術前処置および術前の臨床生化学検査などの背景因子では両群に有意差はなかった。術後感染症の発症率は、両群いずれも8例ずつの発症であり有意の差はなかった。薬剤の副作用および臨床検査値の変動についても両群に差はみられなかった。下部消化管手術に対してCTTはLMOXと同様に安全であり効果があると考えられた。

**Key words** : 術後感染予防, cefotetan, latamoxef

消化器外科手術の大部分を占める準無菌手術において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をとり発症してくる。術中操作をできる限り無菌的に行なうことは手術の大原則ではあるが、この内因性経路をとり発症してく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のが現状である。消化器外科領域において、術後感染予防としての抗生剤の有効性は広く認められている。しかし、多くの優れた抗生剤が臨床で使用可能である現在でも、本邦において術後感染予防のための抗生剤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剤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についての検討<sup>1-6)</sup>がなされているが、いまだ十分な結果は得られていない。ここでは下部消化管手術後の感染予防薬剤として第三世代セフェム系抗生剤である cefotetan<sup>7)</sup> (CTT) と latamoxef<sup>8)</sup> (LMOX) の安全性と有効性を比較検討した。両薬剤ともに *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., インドール陰性 *Proteus* spp. などの代表的なグラム陰性桿菌および *Bacteroides fragilis* group などの嫌気性菌に広く抗菌力示す。しかもインドール陽性 *Proteus* spp., *Enterobacter* spp.,

*Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Serratia* spp. などにまで抗菌スペクトラムが拡大されている。しかし *Staphylococcus aureus* などのグラム陽性球菌に対する抗菌力は第二世代セフェム系薬剤より劣る。

両薬剤は、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。また我々はグラム陽性球菌により強い抗菌力を持つ cefmetazole (CMZ) より LMOX は、下部消化管手術における感染予防効果でより効果があることを証明<sup>9)</sup>した。ここでは新しい薬剤であり、血中半減期のより長い CTT が術後感防薬として LMOX より有用であるかどうかを検討した。

### I. 対象と方法

1983年1月より1986年3月までに下部消化管定期手術をうけた成人症例を対象とした。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時間以内に抗菌剤の投与をうけていた患者、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CTTかLMOX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点滴静注した。第2回以後は1gを8時間毎に点滴静注し、合計4日間の投与を

\* 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

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野に関連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なった。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。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剤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。

データの解析は $\chi^2$ 検定法、FISHERの直接確率法、T-検定あるいはMANN-WHITENEYのU検定法によりそれぞれのデータに即して適応した。有意水準は両側危険率5%以下を採用した。

## II. 成 績

本試験の対象となった症例はCTTを投与した症例が43例(CTT群)であり、LMOXを投与した症例が45例(LMOX群)で合計88例であった。しかし皮内テスト陽性の2例と投与日数の規定違反の1例は除外した。それらはいずれもCTT群であった。このため解析対象はCTT投与群で40例、LMOX群で45例の合計85例であった。男女比はCTT群で27:13、LMOX群で24:21で両群に差はなかった。平均年齢はCTT群で61.0±13.6、LMOX群で59.0±14.8であり、また70歳以上の症例はCTT群で10例、LMOX群で14例でありいずれも両群間に有意差はなかった。術前の検査において貧血、低蛋白血症、肥満、糖尿病、高血圧症、肝および腎機能異常例数にも両群間で差はなかった。術前の輸血例、経静脈栄養施行例とwhole gut irrigationによる腸管処置例数にも差はなかった。術中出血量が300ml以上の症例あるいは手術時間が4時間以上の症例数も両群間で差がなかった(Table 1)。手術の対象となった疾患をみると、直腸癌が最も多くCTT群で14例、LMOX群で17例であった。その他の疾

Table 1. Comparison of patients' data in the two study groups

	CTT GROUP (N=40)	LMOX GROUP (N=45)	p-value
<b>Age</b>			
Mean±SD	61.0±13.6	59.0±14.8	NS
Over 70	10	14	NS
Male : Female	27 : 13	24 : 21	NS
Anemia	10	10	NS
Obesity	7	4	NS
Diabetes mellitus	1	5	NS
Hypertension	4	2	NS
Hypoproteinemia	8	6	NS
Liver dysfunction	5	5	NS
Renal dysfunction	0	1	NS
<b>Blood transfusion before operation</b>			
IVH before operation	27	27	NS
WGI before operation	7	8	NS
<b>Operating time (longer than 4 h)</b>			
Blood loss (more than 300 ml)	6	2	NS

IVH : intravenous hyperalimentation. WGI : whole gut irrigation.

NS : not significant

Table 2. Comparison of diagnosis in the two study groups

	CTT GROUP (n=40)	LMOX GROUP (n=45)
Cancer of the rectum	14	17
Cancer of the colon :		
Cecum or ascending	3	2
Transverse	1	6
Descending	2	4
Sigmoid	12	6
Other malignant diseases	0	5
Benign diseases	3	10

Chi-square test : not significant

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

	CTT GROUP (N=40)	LMOX GROUP (N=45)
Right hemicolectomy	2	2
Left hemicolectomy	5	5
Transverse colectomy	0	5
Sigmoidectomy	5	7
Anterior resection	16	13
Miles' operation	3	3
Closure of colostomy	1	0
Colostomy	0	5
Others	8	5

Chi-square test : not significant

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、CTT 群で右半結腸切除が2例、左半結腸切除が5例、S状結腸切除が5例、前方切除が16例およびその他の手術が12例であり、LMOX 群のそれぞれ2例、5例、13例、18例と比較しその構成に差はなかった (Table 3)。

術後感染症の発症率をみると (Table 4)、全体ではCTT 群で8例 (20.0%)、LMOX 群で8例 (17.8%) の発症率でありCTT 群でやや高率となっているが有意の差ではなかった。また創感染はCTT 群で3例、LMOX 群で4例であり同様に両群間に差は認められなかった。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。これら術後感染症より分離された細菌は Table 5

に示したが、CTT 群で8株、LMOX 群で7株であった。

副作用では、CTT 群で悪心・嘔吐、下痢、発疹の各1例、LMOX 群で悪心・嘔吐の5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日目までに異常値を示したものをとりあげた。肝機能異常として transaminase が正常値の倍以上に上昇した症例は両群ともに15例ずつ認められた。また腎機能異常例はCTT 群に1例 (BUN 28 mg/dl, s-creatinine 2.2 mg/dl の1例)、LMOX 群に2例 (BUN 22 mg/dl と s-creatinine 1.8 mg/dl の1例、BUN 32 mg/dl と s-creatinine 2.0 mg/dl の1例) 認められた (Table 6)。しかし、いずれも薬剤との関連性は

Table 4. Infectious complications in the two study groups

	CTT GROUP (N=40)	LMOX GROUP (N=45)	p-value
Surgery-related infections :			
Wound infection	3	4	
Intraabdominal abscess	1	0	
Perineal wound infection	2	3	
Subtotal	6	7	NS
Surgery-unrelated infections :			
Respiratory tract infection	1	0	
Urinary tract infection	1	1	
Subtotal	2	1	NS
Total	8 (20.0%)	8 (17.8%)	NS

NS : not significant

Table 5. Organisms isolated from postoperative infections

	CTT GROUP (N=40)	LMOX GROUP (N=45)
Number of isolates (resistant strains)		
CNS	0	1
<i>Streptococcus</i> sp.	1	0
<i>Enterococcus</i> sp.	3	1
<i>Escherichia coli</i>	0	2
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1
<i>Serratia liquefaciens</i>	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2
<i>Bacteroides ovatus</i>	1	0
Total strains	8	7

CNS : coagulase-negative *Staphylococcus*

明確ではなかった。また両群に有意の差はなかった。

### III. 考 察

消化器外科領域においては第1～2世代セフェム系抗生物質の感染予防効果<sup>10-12)</sup>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、これらについての感染予防効果の検討はみられていない。新しい薬剤については比較試験を行ない従来薬剤より、より有効性が高いことが判明した後に使用すべきである。

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だけで臨床的検討なしで使用すべきではない<sup>13,14)</sup>。我々は、下部消化管手術後の感染予防としてLMOXはCMZより、より効果的であることをすでに報告した。ここでは同様に下部消化管手術後の感染予防薬としてCTTの効果のすでに評価されたLMOXと比較検討した。

CTT群の術後感染は8例、20.0%の頻度であり、

Table 6. Adverse reactions

	CTT GROUP (n=40)	LMOX GROUP (n=45)
Eruption	1	0
Nausea, vomiting	1	5
Diarrhea	1	0
Abnormal liver function	15	15
Abnormal renal function	1	2

Chi-square test : not significant

LMOX 群で8例, 17.8%の頻度であった。これらをさらに詳しく手術野に関連した感染とで比較すると, CTT 群で6例, 15.0%の頻度であり, LMOX 群で7例, 15.6%の頻度であった。さらに創感染だけについてみると, CTT 群で3例, 7.5%の頻度であり, LMOX 群で4例, 8.9%の頻度であった。EVANS<sup>15)</sup>らのいう第2種の誤りの確率よりみると, 両群で有意差を出すまで症例数を増加させることは臨床上不可能である。すなわち逆にこの比較試験の成績は, 推計学的にも臨床上では有意差が無いと考えられた。すなわち, 本試験では両薬剤間には有意の差は認められず, いずれも十分な感染予防の効果があることが証明された。

LMOX の血中半減期をみると, 成人に対し1gを静注した場合では, 約2時間である。CTT のそれは1gの静注で約3時間であり, さらに長くなっている。このため両薬剤の1日3回投与での比較では両薬剤とも予防効果は良好であり, 両剤に差が認められなかったと考えられた。血中半減期の長い薬剤では1日2回投与での比較も必要と考えられた。

#### IV. 結 語

上部消化管手術後の感染予防としてのCTTとLMOXの臨床効果の比較試験では, 両薬剤間に有意差は認められず, 両薬剤とも有効であった。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 品川長夫: 術後感染と予防的薬療法. *日臨外会誌*, 37: 819~822, 1977
- 3) 小長英二, 折田薫三, 淵本定義, 他: 術創汚染菌からみた予防的薬療法の評価. *化学療法*の領域, 2: 99~107, 1986
- 4) 田部井徹, 石浦 哲, 松田静治, 他: 術後感染防止効果の評価方法に関する検討. *Jap J Antibiotics*, 38: 1703~1711, 1985
- 5) 酒井活次, 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

- 6) 品川長夫, 福井拓治, 荻野憲二, 他: 術後感染予防としての抗生物質の臨床的評価—消化器外科を中心にして—. *日消外会誌*, 21: 101~106, 1988
- 7) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科領域における Cefotiam (YM 09330) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 30 (S-1): 786~795, 1982
- 8) 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): 650~660, 1980
- 9) SHINAGAWA N, FUKUI T, SHIBATA Y et al.: A Prospective Randomized Trial to Compare Moxalactam and Cefmetazole as Prophylactics in Elective Colorectal Surgery. *Nagoya Med J*, 33: 145~152, 1988
- 10) SARAP M D, SCHER K S, JONES C W: Anaerobic Coverage for Wound Prophylaxis—Comparison of Cefazolin and Cefoxitin—. *Amer J Surg*, 151: 213~215, 1986
- 11) BROWN J J, MUTTON T P, WASILAUSKAS B L et al.: Prospective, Randomized, Controlled Trial of Ticarcillin and Cephalothin as Prophylactic Antibiotics For Gastrointestinal Operations. *Amer J Surg*, 143: 343~348, 1982
- 12) TAYLOR T V, WALKER W S, MASON R C, RICHMOND J, LEE D: Preoperative intraperitoneal (intra-incisional) cefoxitin in abdominal surgery. *Br J Surg*, 69: 461~462, 1982
- 13) POLK H C, SIMPSON C J, SIMMONS B P, et al.: Guidelines for Prevention of Surgical Wound Infection. *Arch Surg*, 118: 1213~1217, 1983
- 14) DiPIRO J T, BOWDEN T A, HOOKS V H: Prophylactic Parenteral Cephalosporins in Surgery—Are the New Agents Better?—. *JAMA*, 252: 3277~3279, 1984
- 15) EVANS M, POLLOCK A V: Trials on trial, A review of trials of antibiotic prophylaxis. *Arch Surg*, 119: 109~113, 1984

PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL OF  
LATAMOXEF AND CEFOTETAN AS PROPHYLACTIC  
ANTIBIOTICS IN ELECTIVE COLORECTAL  
OPERATIONS

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

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

The safety and efficacy of cefotetan (CTT) were compared to those of latamoxef (LMOX) for prophylaxis in patients undergoing elective colorectal surgery. Eighty-eight patients were randomised to receive either CTT or LMOX. An initial dose of 2 g i. v. was given in the operating room at the beginning of surgery, followed by 1 g i. v. 8-hourly for 4 days. Forty-three cases (including 3 subsequently withdrawn) were given CTT and 45 cases LMOX. The groups were comparable in age, sex, type of intervention and diagnosis. Eight patients (20.2%) in the CTT group and 8 (17.8%) in the LMOX group developed postoperative infections. The rate of postoperative infection was not significantly different. There was one patient with diarrhea and one with eruption in the CTT group, but none with side effects in the LMOX group. In the early postoperative period, abnormal liver function was noted in 30 patients (15 in each group). Postoperative renal dysfunction was observed in 1 patient in the CTT group and 2 in the LMOX group. The rates of side effects and abnormal laboratory findings were also not significantly different between the groups. This study suggests that CTT and LMOX are equally safe and effective prophylactic antibiotics for patients undergoing elective colorectal surgery.