

術後緑膿菌感染症の臨床的検討

村元 雅行・品川 長夫・石川 周・石原 博
櫻井 敏・鈴木 勝也・保里 恵一・谷口 正哲

真下 啓二・水野 章・由良 二郎

名古屋市立大学第一外科*

(平成元年6月5日受付)

1985年1月より1988年8月までに一般消化器外科手術を施行した成人症例の術後緑膿菌感染症を対象として臨床的検討を加えた。29症例34件の術後感染症より34株の緑膿菌が分離された。術後感染発症の危険因子としての宿主側要因には、異時性重複癌症の4例(5件)、糖尿病の4例(4件)などが認められ、手術対象疾患の約76%の22例(27件)が悪性疾患であった。なお術中出血量は11例(37.9%)において1,000ml以上であった。術後感染予防の目的で使用された抗生剤のうち緑膿菌に抗菌力をもたない薬剤が15例(17件)に投与されていた。手術野に関連して発症した術後感染症は20例、23件(67.6%)であり、そのうち頻度の高いものは腹腔内感染、創感染であった。手術より発症までの期間は、術後8日以上経過してからのものが24例、26件(76.5%)であった。混合感染例は10例、10件(29.4%)であり、腹腔内感染および創感染では混合感染率が高かった。1985年1月より1988年11月までの臨床分離緑膿菌のMIC値を測定し、1982年より1984年の臨床分離株の成績と比較検討した。MIC₉₀値が良くなっていた薬剤はpiperacillin, cefsulodin, cefoperazone, ceftazidime, aztreonamであり、耐性菌の増加がみられた薬剤は、imipenem, amikacin, gentamicin, ofloxacin, ciprofloxacinであった。

Key words: 術後感染症, 緑膿菌

近年第3世代セフェム系抗生剤の普及により、グラム陰性桿菌感染症に対する治療効果は一段と向上した。一方最近の外科領域においては、医療技術の進歩により、高齢者担癌患者などのいわゆる compromised host に対しても手術を施行するようになったが、これらの患者に発症する術後感染症は、多剤耐性菌によるものが多く難治性である^{1,2)}。今回我々は、多剤耐性菌の中でも比較的分離頻度の高い緑膿菌を分離した術後感染症について検討を行なったので報告する。

I. 対象および方法

対象は、1985年1月から1988年8月までの3年8か月の間に、当教室において一般消化器外科手術を受けた成人症例に発症した術後緑膿菌感染症とした。術後感染症は、術後30日以内に発症した感染症とし、緑膿菌感染症は、38°C以上の発熱、8,000/mm³以上の白血球増多またはCRPの上昇などの臨床症状が認められ、病巣より緑膿菌が分離されたものとした³⁾。これら緑膿菌の最小発育阻止濃度(以下MIC)を測定したが株数が少

ないため、1985年1月より1988年11月までの臨床分離緑膿菌のMICを、piperacillin(以下PIP)、cefsulodin(以下CFS)、cefoperazone(以下CPZ)、ceftazidime(以下CAZ)、aztreonam(以下AZT)、amikacin(以下AMK)、gentamicin(以下GM)、ofloxacin(以下OFLX)、ciprofloxacin(以下CPFX)を対象薬剤とし、マイクロイオン希釈法によるMIC-2000 systemを用いて、10⁶接種にて測定し(以下後期)、1982年より1984年までの臨床分離緑膿菌(以下前期)と比較検討した。なおimipenem(IPM)についても同様の検討を行ない、これら薬剤に対する感受性の変化を、MIC値が12.5μg/ml以上のものを耐性として比較検討した。また、血清型群が判定可能であった臨床分離緑膿菌55株について、緑膿菌用免疫血清「生研」を用いて血清型群を検体別に測定した。

II. 成績

29症例より34件の緑膿菌感染症が見られた。29症例の平均年齢は60.4±9.6歳であり、70歳以上の高齢

* 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地

Table 1. Clinical background of patients

Age	average	60.4±9.6
(years)	~49	5
	50~59	8
	60~69	12
	70~	4
Total		29
Sex	Male	21
	Female	8
Risk Factors	patients	cases
Metachronous double cancer	4	5
Diabetes mellitus	4	4

Table 2. Underlying disease

Malignant diseases	patients	cases
Gastric cancer	10	12
Colorectal cancer	5	6
Hepatobiliary cancer	4	5
Others	3	4
Total	22	27
Benign diseases	patients	cases
Ileus	3	3
Others	4	4
Total	7	7
Total	29	34

者は4名認められた。併存病変としては異時性重複癌症が4例(5件)、糖尿病が4例(4件)、高血圧症が3例(4件)認められた(Table 1)。

手術対象疾患としての基礎疾患については、良性疾患7例(7件)、悪性疾患22例(27件)であった。良性疾患は腸閉塞の3例、潰瘍性大腸炎の1例、胆石症術後空腸出血の1例、胃出血の1例、急性虫垂炎の1例であったが、そのうち2例には糖尿病、長期ステロイド投与、呼吸不全などの感染が重症化し易い因子が認められた。一方悪性疾患では、胃癌の10例(12件)、大腸・直腸癌の5例(6件)、肝・胆道癌の4例(5件)、その他では食道癌の2例(3件)、膵癌の1例(1件)があった(Table 2)。

施行手術術式について見ると、胃切除術、腹会陰式直腸切断術が多く、それぞれ8例(11件)、3例(4件)に施行されていた。その他、侵襲が大きいと思われる膵頭十二指腸切除術は1例(2件)に行なわれていた。手術侵襲の指標となる術中出血量についてみると、13件、

Table 3. Operation

Method	patients	cases
Subtotal gastrectomy	8	11
Total gastrectomy	1	1
Mile's operation	3	4
Pancreatoduodenectomy	1	2
Others	16	16
Blood Loss (ml)	patients	cases
~1,000	19	21
1,000~2,000	4	5
2,000~	6	8

Table 4. Prophylactic antibiotics

PCs	patients	cases
PIPC	1	1
Total	1	1
CEPs	patients	cases
CMZ	3	3
CTM	4	5
CFX	7	8
CZX	6	8
LMOX	4	5
CPZ	2	2
CTT	1	1
CZON	1	1
Total	28	33

PCs: penicillins, PIPC: piperacillin,
CEPs: cephalosporins, CMZ: cefmetazole,
CTM: cefotiam, CFX: cefoxitin, CZX: ceftizoxime,
LMOX: latamoxef, CPZ: cefoperazone,
CTT: cefotetan, CZON: ceftuzonam

11例(37.9%)において、1,000ml以上の出血が認められた(Table 3)。

術後感染予防の目的で投与されていた抗生剤は、PIPC、cefmetazole(以下CMZ)、cefotiam(以下CTM)、cefoxitin(以下CFX)、ceftizoxime(以下CZX)、CPZ、cefotetan(以下CTT)、cefuzonam(以下CZON)、latamoxef(以下LMOX)であり、多く使用されていたのはCFXの7例(8件)、CZXの6例(8件)、CTMの4例(5件)、LMOXの5例(5件)であった。そのうち緑膿菌に無効と思われるCMZ、CTM、CFX、CTTが使用されていたものは15例(17件)と半数を占めていた(Table 4)。

術後感染症名では腹腔内感染が16件(47.1%)を占

Table 5. Postoperative *Pseudomonas aeruginosa* infections

	cases
Respiratory tract infection	9
Urinary tract infection	2
Wound infection	5
Intraabdominal sepsis	16
Cholangitis	1
Others	1
Total	34

Table 6. Interval between surgery and onset

Days	Cases
~7	8
8~14	15
15~	11
Total	34

めており、次に呼吸器感染が9件(26.5%)と多く認められた。その他には創感染が5件(14.7%)、尿路感染が2件、胆管炎の1件などが認められた。これらのうち23件(67.6%)が手術野に関連して発症してきた感染症であった(Table 5)。

術後感染症発症までの期間を見ると、1週間以内の早期感染症は8件(23.5%)であり、8~14日が15件、2週間以降が11件であり、緑膿菌感染症は術後比較的期間を経てから発症する傾向が示された(Table 6)。

緑膿菌の感染形態に関しては、34件中10件(29.4

Table 7. Organisms isolated with *Pseudomonas aeruginosa* in mixed infections

GPC	strains
<i>Enterococcus</i> spp.	2
GPC	2
Total	4
GNB	strains
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Citrobacter freundii</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1
Total	7

Mixed infection : 29.4% (10/34)

%)が混合感染を呈しており、緑膿菌と同時に分離された細菌としては、*Klebsiella oxytoca* や *enterococci* が多く、それぞれ3株、2株が検出された。このうち3種混合感染の形態をとったものは1件で、*Escherichia coli* と *enterococci* の併存であった(Table 7)。

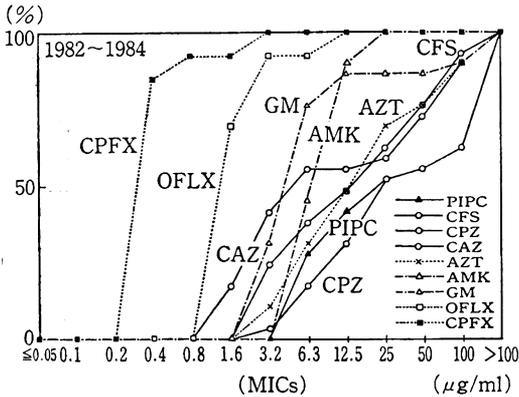
感染症別で見ると、腹腔内感染は16件中5件(31.3%)、創感染は5件中3件(60%)が混合感染を起こしており、呼吸器感染症は9件中1件(11.1%)と混合感染率が低かった。手術野に関連して発症した感染症23件のうち9件(39.1%)が混合感染であった。しかし手術野に関連しない感染症のそれとではChi 2乗検定で有意差を認めなかった(Table 8)。

MIC値についてみると、前期では新キノロン剤が良

Table 8. Mixed infections of the site of operation

	Cases of mixed infection
Related infection	9/23 (39.1%)
Intraabdominal sepsis	5/16 (31.3%)
Wound infection	3/5 (60.0%)
Cholangitis	1/1 (100.0%)
Abscess in dead space	0/1 (0.0%)
Unrelated infection	1/11 (9.1%)
Respiratory tract infection	1/9 (11.1%)
Urinary tract infection	0/2 (0.0%)
Total	10/34 (29.4%)

NS : not significant

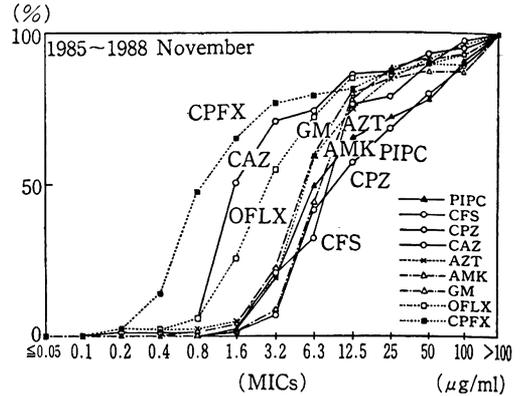


PIPC : piperacillin, CFS : cefsulodin, CPZ : cefoperazone, CAZ : ceftazidime, AZT : aztreonam, AMK : amikacin, GM : gentamicin, OFLX : ofloxacin, CPFXX : ciprofloxacin

Fig. 1. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (29 strains) MIC 2000

好な感受性を示し、MIC₈₀ 値は OFLX で 3.2 μg/ml, CPFX で 0.4 μg/ml であった。アミノ配糖体系では AMK, GM の MIC₈₀ 値はともに 12.5 μg/ml であった。セフェム系では CFS, CPZ, CAZ の MIC₈₀ 値はそれぞれ 100 μg/ml, 100 μg/ml 以上, 100 μg/ml であった。なお PIPC, AZT の MIC₈₀ 値はそれぞれ 100 μg/ml 以上, 100 μg/ml であった (Fig.1)。

後期では OFLX, CPFXX, CAZ, GM が比較的良好な感受性を示したが、それらの MIC₈₀ 値はともに 12.5 μg/ml であった。以下 MIC₈₀ 値が 25 μg/ml であったものは AZT と AMK, 50 μg/ml であったものは CFS と CPZ であり、最も高い値を示したものは PIPC の 100 μg/ml であった。MIC₈₀ 値の変化を見ると、PIPC, CFS, CPZ, CAZ, AZT において感受性が良くなってい



PIPC : piperacillin, CFS : cefsulodin, CPZ : cefoperazone, CAZ : ceftazidime, AZT : aztreonam, AMK : amikacin, GM : gentamicin, OFLX : ofloxacin, CPFXX : ciprofloxacin

Fig. 2. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* (87 strains) MIC 2000

た (Fig.2)。

耐性率の変化についてみると、PIPC, CPZ, CAZ, AZT に対しては緑膿菌の耐性率が減少し、それぞれ 72.4% から 50.6%, 82.8% から 58.6%, 44.8% から 25.3%, 69.0% から 40.2% と変動していた。IPM, AMK, CFS は著変を認めなかった。GM, OFLX, CPFXX においては耐性率が著しく増加し、それぞれ 24.1% から 40.2%, 6.9% から 27.6%, 0.0% から 20.7% と変動しており、これらより使用抗生剤の影響が示唆された (Table 9)。

経口抗生剤は血中濃度が注射用薬剤と比べて低いため、各薬剤の投与量・投与方法に応じた耐性株と判断する MIC 値を薬剤ごとに設定してみた。すなわち PIPC, CFS, CPZ, CAZ, AZT は 50 μg/ml 以上を、IPM, AMK,

Table 9. Changes in tolerance

1982~1984 → 1985~1988 November

PIPC	72.4%	→	50.6%	} Tolerance MIC ≥ 12.5 μg/ml
CPZ	82.8%	→	58.6%	
CAZ	44.8%	→	25.3%	
AZT	69.0%	→	40.2%	
IPM	13.8%	→	16.1%	
AMK	55.2%	→	56.3%	
CFS	62.1%	→	67.8%	
GM	24.1%	→	40.2%	
OFLX	6.9%	→	27.6%	
CPFXX	0.0%	→	20.7%	

PIPC : piperacillin, CPZ : cefoperazone, CAZ : ceftazidime, AZT : aztreonam, IPM : imipenem, AMK : amikacin, CFS : cefsulodin, GM : gentamicin, OFLX : ofloxacin, CPFXX : ciprofloxacin

Table 10. Changes in tolerance

		1982~1984	→	1985~1988	November
PIPC	48.3%	→	27.6%	(MIC≥50 μg/ml)
CFS	37.9%	→	20.7%	(MIC≥50 μg/ml)
CPZ	48.3%	→	31.0%	(MIC≥50 μg/ml)
CAZ	41.4%	→	12.6%	(MIC≥50 μg/ml)
AZT	31.0%	→	14.9%	(MIC≥50 μg/ml)
IPM	6.9%	→	10.3%	(MIC≥25 μg/ml)
AMK	10.3%	→	21.8%	(MIC≥25 μg/ml)
GM	13.8%	→	19.5%	(MIC≥25 μg/ml)
OFLX	7.7%	→	44.8%	(MIC≥ 6.3 μg/ml)
CPFX	0.0%	→	23.0%	(MIC≥ 6.3 μg/ml)

PIPC : piperacillin, CFS : cefsulodin, CPZ : cefoperazone, CAZ : ceftazidime,
 AZT : aztreonam, IPM : imipenem, AMK : amikacin, GM : gentamicin,
 OFLX : ofloxacin, CPFX : ciprofloxacin

Table 11. Sero-types

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	NT	Total
Pus	3				2	1	3		2		1	1		3	16
Sputum	1				1	2	1		1				1	2	9
Bile			1	2	7	3	1		2					4	20
Urine		1			1	2	3							3	10
Total	4	1	1	2	11	8	8		5		1	1	1	12	55

NT : non-typable

GM は 25 μg/ml 以上を, OFLX, CPFX は 6.3 μg/ml 以上を耐性と判断した。すると PIPC, CFS, CPZ, CAZ, AZT においては耐性率が減少していたが, IPM, AMK, GM, OFLX, CPFX では耐性率が増加しており, 耐性株の動向は Table 8 と比較して著変を認めなかった (Table 10)。

血清型群別では, 胆汁からは E 群が 7 株と多く検出され, 全体では E 群・F 群・G 群が多く認められたが, そのほかには特に特徴は見出せなかった (Table 11)。

III. 考 察

医療技術の進歩により, 高齢者, 糖尿病や高血圧などの基礎疾患を有する患者に対しても積極的に手術を施行するようになってきた。これらの患者はいわゆる compromised host であり, 緑膿菌をはじめとする弱毒菌感染症を発症することが多い^{1,2)}。またこれらの菌は多剤耐性のことが多く, いったん発症した場合にはその治療に難渋することが多いため, 術後感染予防抗生剤の選択, 投与方法には今後さらに検討する必要があると思われる。

今回の検討では, 背景因子・基礎疾患・併存病変・感染増悪因子・手術侵襲などの面で不利な症例がみられたが, これは最近の術後感染症一般に通じて認められる所

見であり^{1,2)}, 緑膿菌感染症に特徴的なものとは考えにくい。

術後感染予防抗生剤およびそれに引き続いて使用された薬剤のうち約半数は緑膿菌に対して抗菌力を持たない薬剤であったが, 緑膿菌感染が多いことを理由にすべての手術症例に緑膿菌に抗菌力を持つ抗生剤を投与するのが適切であるとは思われない。しかし, 術前・術中の感染要因を慎重に検討して, 感染予防抗生剤を症例ごとに選択する必要があると思われた³⁻⁶⁾。

また, 術後 1 週間以上の期間を経てから術野に関連して混合感染を呈する症例が多かったことより術後緑膿菌感染の回避には, 術中清潔度を高め手術侵襲を減少させる努力, 術後の創の管理, 術後感染予防抗生剤ならびに術後感染症治療薬としての抗生剤の慎重な選択が重要であると考えられる。

文 献

- 1) 玉熊正悦: 術後感染, 消化器外科症例を中心に。手術 36(10): 1139~1148, 1982
- 2) 水野 章, 由良二郎: 老年者における術後感染と対策。Geriatr. Med. 24(5): 506~512, 1986
- 3) 酒井克治, 他: 抗生剤術後感染防止効果の評価方

- 法に関する研究。Chemotherapy 33(12) : 1086
~1094, 1985
- 4) 加藤繁次：手術と抗生物質の処方—消化管手術
一。臨床外科 34(9) : 1355~1361, 1979
- 5) 品川長夫, 真下啓二, 柴田純孝, 川辺章夫, 石川
周, 由良二郎：各種病態における感染症対策, 術
後感染症。日本臨床 43 : 1062~1070, 1985
- 6) 村元雅行, 他：肝胆道系術後感染予防について。
Chemotherapy 37(4) : 440~445, 1989

POSTOPERATIVE INFECTION DUE TO *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

MASAYUKI MURAMOTO, NAGAO SHINAGAWA, SHU ISHIKAWA,
HIROSHI ISHIHARA, SATOSHI SAKURAI, KATSUYA SUZUKI,
KEIICHI HORI, MASAHIRO TANIGUCHI, KEIJI MASHITA,
AKIRA MIZUNO and JIRO YURA

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

We made a clinical study of postoperative infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in adult cases of digestive tract surgery from January 1985 to August 1988. Thirty-four strains of *P. aeruginosa* were isolated from 29 patients with postoperative infection. In these 29 cases, risk factors such as metachronous double cancers, diabetes mellitus, and hypertension were recognized in 4, 4, and 3 cases, respectively, and 22 (75.9%) were operated for malignant diseases. The blood-loss during the operation exceeded 1,000 ml in 11 cases (37.9%) and antibiotics administered for prophylaxis were not effective against *P. aeruginosa* in 15 cases. The infections in 23 cases (67.6%) were related to the site of the operation, and intraabdominal sepsis and wound infection were frequent. The interval between surgery and onset was more than 8 days in 26 cases (76.5%). Ten strains (29.4%) were isolated along with other bacteria, and the incidence of mixed infections was high in cases of intraabdominal sepsis and wound infection. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of *P. aeruginosa*, isolated from clinical cases from January 1985 to November 1988, were measured and compared with those isolated from 1982 to 1984. The MIC₈₀ value decreased for piperacillin, cefsulodin, cefoperazone, ceftazidime and aztreonam, and increased for imipenem, amikacin, gentamicin, ofloxacin and ciprofloxacin.