

## 肝胆道系術後感染予防について —Cefotiam と cefpiramide の効果の比較—

村元 雅行・品川 長夫・水野 章  
石原 博・毛利 紀章・桜井 敏  
福井 拓治・保里 恵一・真下 啓二  
花井 拓美・高岡 哲郎・由良 二郎  
名古屋市立大学医学部第一外科学教室

(昭和 63 年 11 月 1 日受付)

1986 年 4 月より 1987 年 11 月までに肝胆道系定期手術を施行した 100 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。比較した薬剤は、cefotiam (以下 CTM) と cefpiramide (以下 CPM) 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点滴静注した。第 2 回以後は、CTM は 8 時間毎に 1g を、CPM は 12 時間毎に 1g を点滴静注し、合計 4 日間投与した。解析対象は対象外手術の 5 例を除き、CTM 群 46 例、CPM 群 49 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値などの背景因子については両群に有意差は認められなかった。術後感染症の発症率は、CTM 群 9 例 (19.6%)、CPM 群 3 例 (6.1%) であり、CPM 群で低い傾向が認められた ( $p < 0.1$ )。薬剤の副作用および臨床検査値の変動についても両群間に有意差は認められなかった。以上より肝胆道系手術では 1 日 2 回投与の CPM は 1 日 3 回投与の CTM と比較して投与が簡単であり、感染予防薬として有用であると考えられた。

**Key words:** 感染予防, 肝胆道系手術, CTM, CPM

現在の外科手術は腹膜炎などを除き、そのほとんどは無菌あるいは準無菌的に行なわれている。肝胆道系手術では、胆管を切開した場合や腸管切除を伴う場合は準無菌手術に入り、腸内細菌を主体とした内因性汚染は術後感染症、すなわち腹腔内膿瘍や創感染の原因となる<sup>1,2)</sup>。一般に消化器外科領域において術後感染症が発生する経路としては主に腸内細菌叢による内因性感染経路が重要であり<sup>3)</sup>、しかもこの内因性感染は術野の入念な消毒、bioclean system などの導入<sup>4)</sup>によっても回避することができず、これにより発症する術後感染症に対しては、予防的抗生物質投与に頼らねばならない<sup>5,6)</sup>。

今回我々は肝胆道系定期手術を受けた 100 例を対象とし、共に胆汁中移行が良好といわれる CTM と CPM について、術後感染予防効果の比較試験を施行した。

代表的な第 2 世代のセフェム系抗生物質である CTM は、胆道系より分離される細菌の大部分に有効であり、また  $\beta$ -lactamase にも安定である。胆汁中移行も良好で、胆道感染症に有効なばかりでなく肝胆道系手術にお

いても感染予防抗生物質として広く使用され、その効果も証明されている<sup>7)</sup>。一方、CTM よりさらに胆汁中移行が良好である第 3 世代セフェム系抗生物質 CPM は血中半減期も長く、抗菌スペクトルもより広い。ここでは体内動態の異なる両剤の感染予防効果を比較検討した。

### I. 対象と方法

1986 年 4 月より 1987 年 11 月までに肝胆道系定期手術を施行した 100 例を対象とした。CTM と CPM の 2 剤を無作為に割り付けし、第 1 回投与は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、CTM は 8 時間毎に 1g を、CPM は 12 時間毎に 1g を点滴静注し、合計 4 日間投与した<sup>8)</sup>。これらについて、副作用、臨床検査値異常、術後感染症などの発生率について比較検討した。

術後感染症について、手術操作部位に関連したものは術後 4 週間以内に発症したものに限定し、また非手術野に発生したものは術後 2 週間以内に発症したものとし、

\* 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地

區別した<sup>9)</sup>。手術操作部位に関連した術後感染症は、胆管炎、腹腔内膿瘍、創感染などである。一方、非手術野に発生した術後感染症は、呼吸器系感染症、尿路系感染症、カテーテル敗血症などである。創感染以外の術後感染症の診断基準は、臨床症状、血液学的検査、細菌学的検査を指標とし、さらに、治療として切開などの外科的処置を必要としたもの、あるいは抗生物質投与を必要としたものなどを考慮に入れ、総合的に判断した<sup>7)</sup>。創感染とは、明らかに排膿が見られ、創治癒が遅延し、治療として抗生物質投与を必要としたものとした。術後感染症から分離した真菌を除く 10 株のうち 6 株につき、MIC-2000 system を用いて最小発育阻止濃度（以下 MIC）を測定した。なお、MIC 値が 10  $\mu\text{g/ml}$  以上のものを耐性として扱った。

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、術後 2 週間以内に発生したものに限定し、正常範囲上限の 2 倍以上を異常値として扱い、術前の臨床検査

値が正常範囲を超えている場合はその 2 倍以上を術後臨床検査値異常として扱った。

有意差の検定は、両側を危険率 5% 以内とし、Chi 2 乗検定あるいは FISHER の直接確率計算および T 検定によった。

## II. 成 績

本試験の対象となった症例は、CTM を投与した群（CTM 群）が 49 例、CPM を投与した群（CPM 群）が 51 例で合計 100 例であったが、このうち CTM 群の 3 例と CPM 群の 2 例の合計 5 例は対象外手術であったので、解析対象より除外した。解析対象は CTM 群 46 例、CPM 群 49 例の合計 95 例である。男女比は CTM 群で 17 : 29、CPM 群で 24 : 25、平均年齢は CTM 群で 53.9  $\pm$  12.2 歳、CPM 群で 52.3  $\pm$  12.6 歳、70 歳以上の高齢者数は CTM 群で 5 例、CPM 群で 4 例であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。また病脳期間でも両群間に有意差は認められなかった。

Table 1. Comparison of data for the two study groups (1)

Prophylactic antibiotics		Cefotiam	Cefpiramide	P-value
Sex	male	17	24	NS
	female	29	25	
	total	46	49	
Age (years)	mean	53.9 $\pm$ 12.2	52.3 $\pm$ 12.6	NS
	range	26-80	19-83	
	under 40	7	9	
	over 70	5	4	
Duration of symptoms (years)	<1	31	29	NS
	1-4	9	13	
	>4	6	7	

NS: not significant

Table 2. Comparison of data for the two study groups (2)

	Cefotiam (n=46)	Cefpiramide (n=49)	P-value
Obesity	5 (10.9%)	6 (12.2%)	NS
Diabetes mellitus	3 (6.5%)	4 (8.2%)	NS
Jaundice	0 (0.0%)	3 (6.1%)	—
Anemia	6 (13.0%)	4 (8.2%)	NS
Hypoproteinemia	3 (6.5%)	4 (8.2%)	NS
Liver dysfunction	11 (23.9%)	11 (22.4%)	NS
Renal dysfunction	0 (0.0%)	1 (2.0%)	—
Positive bile culture	8 (17.4%)	8 (16.3%)	NS

NS: not significant

Table 3. Comparison of diagnoses in the two study groups

Disease	Cefotiam	Cefpiramide	P-value
Benign diseases			
Cholelithiasis	38	38	
Polyp of gall bladder	1	5	
Others	1	2	
Total	40	45	NS
Malignant diseases			
Hepatoma	1	1	
Cancer of biliary tract	5	3	
Total	6	4	NS

NS: not significant

Table 4. Comparison of surgical procedures in the two study groups

	Cefotiam	Cefpiramide	P-value
Cholecystectomy	32	38	
Cholecystectomy choledochotomy T-tube drainage	9	7	
Pancreatoduodenectomy	3	3	
Partial hepatectomy	2	1	
Total	46	49	NS

NS: not significant

(Table 1)。

術前の検査値において黄疸、貧血、低蛋白血症および肝・腎機能障害者数は、両群間において差を認めなかった。全例において術中に胆嚢および総胆管の胆汁を採取し細菌学的検査を行ったが、胆汁培養陽性者数はCTM群で8例(17.4%)、CPM群で8例(16.3%)であり、両群間に差は認められなかった。糖尿病などの併存病変や肥満など、術後感染症発症に関係する要因でも両群間に有意差は認められなかった。なお、糖尿病の判定は75g OGTTにより、肥満の判定は岩鶴の基準<sup>9)</sup>により決定した(Table 2)。

手術の対象となった疾患別でみると、胆石症が最も多く、両群とも38例ずつであった。その他の疾患についても両群間において差を認めなかった。なお、担癌患者数においてもCTM群に6例、CPM群に4例と、有意差は認められなかった(Table 3)。

手術術式別症例数を見ると、胆嚢摘出術が最も多く、CTM群で32例、CPM群で38例であった。臍頭十二指腸切除術、肝切除術など、比較的侵襲の大きな手術もCTM群; 5例、CPM群; 4例に施行されていたが、有意差は認めなかった(Table 4)。

手術清潔度について見ると、全症例に準無菌的手術が施行されていた。

術後感染症の発症率を見ると、CTM群で9例(19.6%)、CPM群で3例(6.1%)であり、CPM群で低い傾向にあった( $p < 0.1$ )。術野感染症としては胆管炎、腹腔内膿瘍、創感染が認められ、CTM群で7例、CPM群で2例であり、CPM群で低い傾向にあった( $p < 0.1$ )。なお、胆管炎を起こした症例は全例その胆管内にTチューブ、ファイコンチューブ、PTBDチューブなどのドレナージチューブが挿入されていた。非術野感染症としてはカテーテル敗血症、呼吸器系感染症、尿路系感染症が認められ、CTM群で2例、CPM群で1例であった。これら術後感染症の中には重篤なものも見られたが、これにより予後を左右された症例はなかった(Table 5)。

術後経過について見ると、下痢・発疹等の副作用は両群とも1例も認められなかった。術後肝機能障害はCTM群で5例(10.9%)、CPM群で6例(12.2%)に認められ、両群間に有意差は認められなかった(Table 6)。

術後感染症よりの分離菌を見ると、CTM群では *S. aureus*; 1株、coagulase-negative *Staphylococcus*; 1

Table 5. Infectious complications in the two study groups

	Cefotiam	Cefpiramide	P-value
Related infection			
cholangitis	2	1	NS
intraabdominal abscess	4	1	NS
wound infection	1	0	—
Subtotal	7	2	P<0.1
Unrelated infection			
catheter sepsis	1	0	—
respiratory tract infection	0	1	—
urinary tract infection	1	0	—
Subtotal	2	1	NS
Total	9 (19.6%)	3 (6.1%)	P<0.1

NS : not significant

Table 6. Postoperative complications in the two study groups

	Cefotiam	Cefpiramide	P-value
Postoperative infection	9 (19.6%)	3 (6.1%)	P<0.1
Postoperative liver dysfunction	5 (10.9%)	6 (12.2%)	NS
Side effect of the prophylactic antibiotics			—
Diarrhea	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Eruption	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

NS : not significant

Table 7. Bacteria isolated from postoperative infections in the two study groups

		Cefotiam	Cefpiramide
GPC	<i>S. aureus</i>	1	0
	Coagulase (—) <i>Staphylococcus</i> sp.	1	0
	<i>Enterococcus</i> spp.	2	0
GNB	<i>E. coli</i>	0	1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1
	<i>E. cloacae</i>	1	0
	<i>C. freundii</i>	1	1
Fungus	<i>Candida albicans</i> A	0	1
Total		7	4

株, *Enterococcus* spp.; 2株, 合計4株のグラム陽性球菌が分離された。グラム陰性桿菌としては *P. aeruginosa*; 1株, *E. cloacae*; 1株, *C. freundii*; 1株の合計3株が分離された。一方 CPM 群からはグラム陽性球菌は1株も分離されず, *E. coli*; 1株, *P. aeruginosa*; 1

株, *C. freundii*; 1株, 合計3株のグラム陰性桿菌が分離された。真菌は CPM 群より1株分離され, 両群の合計はそれぞれ7株と4株であった (Table 7)。

術後感染症から分離された真菌を除く10株のうち, 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し得た6株は, グラム

Table 8. MIC data in the two study groups

Isolated bacteria		Cefotiam	Cefpiramide	Prophylactic antibiotics
GPC	<i>Enterococcus</i> sp.	50	12.5	cefotiam
	<i>E. cloacae</i>	25	6.3	
	<i>P. aeruginosa</i>	100>	3.2	
GNB	<i>P. aeruginosa</i>	100>	12.5	cefpiramide
	<i>E. coli</i>	0.2	100	
	<i>C. freundii</i>	1.6	3.2	

陽性球菌1株, グラム陰性桿菌5株であった。CTM 群において分離された3株はすべて CTM に耐性を示しており, 同様に CPM 群において分離された3株のうち2株は CPM に耐性であった。これら耐性菌のうち *Enterococcus* sp. と *P. aeruginosa* は CTM に, *Enterococcus* sp. は CPM にもともと感受性のない菌である。術後感染症分離菌の多くは, 使用された感染予防抗生物質に感受性を示さない菌株であった (Table 8)。

### III. 考 察

手術侵襲により細菌侵入経路が作られた生体には, 術後感染症という病態が起こる可能性がある。手術侵襲が大きなものである場合には生体の免疫状態を低下し, 特に悪性腫瘍患者などではいわゆる immunocompromised host の状態を呈し, 重篤な術後感染症が発症することも稀ではなく<sup>10,11)</sup>, 術後感染予防の目的で抗生物質が広く使用されている。近年,  $\beta$ -lactam 剤が数多く発売されているが, その感染予防としての使用方法については統一された見解がない。そこで我々は肝胆道系定期手術症例100例を対象とし, 術後感染予防効果の比較検討試験を行なった。術後感染予防抗生物質は起こり得る感染症とその起炎菌を想定した上で選択されなければいけない<sup>5,7)</sup>。今回の研究では, 肝胆道系術後感染症起炎菌の多くに良好な抗菌性を持ち, 胆汁中移行も良好とされる第2世代セフェム系抗生物質 CTM と, さらに胆汁中移行の良好な第3世代セフェム系抗生物質 CPM を取り上げた<sup>12)</sup>。その結果術後感染症の発症率は, CTM 群で9例 (19.6%), CPM 群で3例 (6.1%) であり, CTM 群で高率であったが有意差は認められなかった。

第1世代セフェム系抗生物質に耐性のグラム陰性桿菌に対して開発された第2世代セフェム系抗生物質は多用され, さらに耐性菌を生むこととなった。これら耐性菌に的を絞って第3世代セフェム系抗生物質が開発されたが, 術後感染予防の目的でこの薬剤を使用するのは methicillin Resistant *S. aureus* (MRSA) の発生など色

々と問題点もあり, 理論上好ましくないとされてきた。またこれらは術後感染症の治療薬として使用するべきであるともいわれてきた<sup>13)</sup>。しかし今回の我々の研究では, 有意差こそ出なかったものの ( $p < 0.1$ ), 1日2回投与の CPM は1日3回投与の CTM に比べ, 術後感染予防薬として有用と考えられ, 術後感染症の high risk 症例には初めから感染予防として CPM を使用しても良いと考えられた。

### IV. 結 語

肝胆道系術後感染予防の prospective randomized study において, CPM は CTM よりも有用であると考えられた。しかし CTM 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良いと考えられた。

CPM は第3世代セフェム系抗生物質であるが, 感染防御機能の低下したいわゆる immunocompromised host に対しては感染予防の第一選択剤として使用しても良いと考えられた。

### 文 献

- 1) 加藤繁次: 術後局所感染。外科 MOOK No. 47: 169~178, 1986
- 2) 坂部 孝: 抗生剤の術後感染予防的投与について。外科治療 40(1): 37~42, 1979
- 3) 品川長夫: 術後感染と予防的化学療法。臨床外科 37(6): 819~822, 1976
- 4) 石引久弥: 術後感染とその防止対策。臨床外科 37(6): 816~819, 1976
- 5) 加藤繁次: 手術と抗生物質の処方—消化管手術—。臨床外科 34(9): 1355~1361, 1979
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 品川長夫, 他: 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
- 9) 佐藤 博, 小越章平: 経腸栄養。朝倉書店: 212

- ~213, 1984
- 10) 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
- 11) 水野 章，由良二郎：老年者における術後感染と  
対策。Geriat. Med. 24(5)：506~512, 1986
- 12) 由良二郎：術後感染症。Medicine 15(7)：1011  
~1015, 1978
- 13) 中山一誠，秋枝洋三，川口 広：各科領域の抗生  
物質療法の将来。2. 外科。b. 予防投与。日本  
臨床 42：582~586, 1984

## PROPHYLACTIC ANTIBIOTICS FOR PATIENTS UNDERGOING BILIARY TRACT SURGERY : A PROSPECTIVE RANDOMIZED STUDY OF CEFOTIAM AND CEFPIRAMIDE

MASAYUKI MURAMOTO, NAGAO SHINAGAWA, AKIRA MIZUNO,  
HIROSHI ISHIHARA, NORIAKI MOURI, SATOSHI SAKURAI,  
TAKUJI FUKUI, KEIICHI HORI, KEIJI MASHITA,  
TAKUMI HANAI, TETSUROU TAKAOKA and JIRO YURA  
First Department of Surgery, Nagoya City University  
1 Aza kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

A prospective randomized study was performed to compare the safety and efficacy of cefotiam with those of cefpiramide for prophylaxis in 100 patients undergoing elective biliary tract surgery from April 1986 till November 1987. Patients were allocated at random to receive an intravenous dose of 2 g of either cefotiam or cefpiramide at the beginning of surgery. The intravenous dose of cefotiam was continued at 1 g every 8 hours and of cefpiramide every 12 hours for 4 days postoperatively. Of the 100 patients, 5 were withdrawn because the operations performed were not concerned with this study. The incidence of postoperative infection was higher in the cefotiam group (n=46) than in the cefpiramide group (n=49), but no significant difference ( $P < 0.1$ ) was recognized.

There was also no significant difference in the rate of side effects between the two groups. Cefpiramide twice a day is thus more useful than cefotiam three times a day in preventing postoperative infections following biliary tract surgery.