

Cefazolin の胃癌術後 MRSA 感染の予防効果

草地 信也・炭山 嘉伸・長尾 二郎

栗田 実・川井 邦彦・有馬 陽一

東邦大学医学部外科学第三講座*

(平成4年4月20日受付・平成4年5月29日受理)

最近4年間に教室で手術された胃癌症例289例を対象として術後感染予防に第一選択された抗菌剤による術後感染発症率、特に、MRSAによる術後感染発症率を比較検討した。対象症例をA群(第一世代セフェム剤単独投与: cefazolin (CEZ)), B群(第二世代セフェム剤単独投与: cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ)), C群(第三世代セフェム剤単独投与: ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX), latamoxef (LMOX)), D群(第二・第三世代セフェム剤と他剤との併用投与: CTM, CMZ, CZX, LMOX, CMX と dibekacin, amikacin, fosfomycin) の4群に分けて比較した。術後感染発症率はA群9.4%, B群6.9%, C群16.7%, D群10.9%で、MRSAによる術後感染はB群5.6%, C群16.7%, D群4.7%にみられたが、A群には発症していなかった。MRSAによる院内感染が問題となっている最近の状況ではCEZは胃癌手術の術後感染予防の第一選択薬として有用であると思われた。

Key words: CEZ, MRSA, 術後感染, 胃癌手術, 術後感染予防

消化器外科領域における術後感染症ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下MRSA)感染症が急増しており、重要な問題となっている¹⁾。消化器外科の術後のMRSA感染症は、食道、胃手術後に多く²⁾、特に感染性腸炎が早くから問題となった³⁾。教室では、消化器外科術後のMRSA感染症を検討し、その対策として、院内感染対策と抗菌剤の適切な選択という2大原則を発表してきた^{4,5)}。院内感染対策として、患者の隔離と危険区域であるリカバリー室の定期的な消毒を徹底させたが⁶⁾、本邦の医療現状では完全な実施はきわめて困難であることを痛感した。そこでこのような状況、つまり、MRSAによって院内環境が汚染されていてもMRSAが定着しないような方法を考え、不適切な抗菌剤の使用によるMRSAの選択を防ぎ、MRSA術後感染症を予防しようと試みた。今回、胃癌術後にcefazolin (CEZ)を使用し、MRSAによる術後感染症の発症を抑えることができたので報告する。

I. 対象と方法

1987年9月から1991年8月までの4年間に教室で手術施行した胃癌症例は293例で、このうち試験開腹症例と結腸合併切除症例を除く、胃亜全摘および胃全摘症例289例を対象とした。これらを術後に感染予防のために第一選択された抗菌剤によって4群に分けた。すなわち、A群: 第一世代セフェム剤単独投与群

(CEZ), B群: 第二世代セフェム剤単独投与群 (ceftiam (CTM), cefmetazole (CMZ)), C群: 第三世代セフェム剤単独投与群 (ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX), latamoxef (LMOX)), D群: 第二世代または第三世代セフェム剤とアミノ配糖体剤の併用投与群の4群で、各セフェム剤は2gを100mlの生食に溶解し、術中から点滴静脈内投与し、以後1日2回投与した。アミノ配糖体剤はamikacinは1回60mg, dibekacinは1回100mgを術後から筋注し、以後1日2回投与した。抗菌剤は担当医の判断で選択されたが、1990年3月以降は教室の抗菌剤選択基準を改め、胃癌術後には全例にCEZが投与された。この4群について年齢、性、取扱い規約に準じた肉眼的進行度、施行術式、郭清範囲、手術時間、術中出血量、術後感染予防に第一選択された抗菌剤の投与期間、術後感染発症率、MRSA感染発症率、感染部位、分離菌の頻度について比較検討した。

なお、分離菌とは術後感染の発症が臨床的に明らかになってから、患者が当科を退院するまでに分離された菌をすべて集計したが、死亡例を除き、術後感染治療中に退院した症例はなかった。また、MRSA感染を発症した症例には感染治療薬として、minocycline, cefuzonam, vancomycinが投与された。一方、

* 東京都目黒区大橋2-17-6

MRSA 以外の菌が分離された感染症例のうち、A 群では感染治療薬として cefpiramide, CTM, cefuzonam が、B 群では cefpiramide, cefuzonam が投与されたが両群とも全例、全経過中 MRSA は分離されなかった。

なお、推計学検定は χ^2 検定または t 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

II. 結 果

対象症例の年齢性別には対象症例群の間で有意な差はみられなかった (Tables 1, 2)。胃切除の範囲をみると、B 群で胃全摘の症例が 40.3% と最も多く、D 群が 28.1% と少なかったが有意ではなかった (Table 3)。また、術後に腹腔内膿瘍を発症しやすい脾尾部合併切除の頻度を比べると、A 群が最も高かった。リンパ節の郭清範囲では、胃癌取扱い規約に準じた R₂ 以上の郭清を施行した症例が各群とも 70% 前後で有意な差はみられなかった (Table 4)。また、4 時間以上におよぶ手術は各症例群に 17~25% 程度行われたがこれらも有意な差は認めなかった (Table 5)。最近 4 年間の教室胃癌手術の術中出血量は平均 876 ml であったが、各群の術中 1,000 ml 以上出血した症例数をみると各群間に有意な差はみられなかった (Table 6)。

各群の抗菌剤の投与期間は、A 群では平均 6.4 日、B 群では平均 5.8 日、C 群では平均 5.2 日、D 群では平均 5.7 日であり、有意な差はなかった。

次に、各群の術後感染症発症率をみると、B 群では 6.9% と最も少なく、C 群で 16.7% と最も多かったが、有意ではなかった (Table 7)。MRSA による術後感染は、B 群で 5.6%、C 群で 16.7%、D 群で 4.7% と C 群で最も多くみられたが、有意ではなかった。しかし、A 群では MRSA 感染は発症していなかった。MRSA 腸炎の症例を除く術後感染症発症率を比べても、各群の発症率はそれぞれ、9.4%、4.2%、11.1%、7.8% となり有意差はみられなかった

Table 1. Averaged age in each groups

Averaged age	
Group A (117 cases)	62.3 ± 11.4 year old
Group B (72)	58.8 ± 14.5 year old
Group C (36)	60.2 ± 14.3 year old
Group D (64)	57.3 ± 12.4 year old

* no significant differences between four groups.

Table 2. Sexual distribution

	Male	Female
Group A	66	51
Group B	41	31
Group C	19	17
Group D	34	30

* no significant differences between four groups.

Table 3. Surgical procedure

	Total gastrectomy	Subtotal gastrectomy	With splenectomy and partial pancreateomy
Group A	35.0% (41/117)	65.0% (76/117)	19.7% (23/117)
Group B	40.3% (29/ 72)	59.7% (43/ 72)	13.9% (10/ 72)
Group C	30.6% (11/ 36)	69.4% (25/ 36)	16.7% (6/ 36)
Group D	28.1% (18/ 64)	71.9% (46/ 64)	17.2% (11/ 64)

Table 4. Lymphnode dessection

	R ₀ -R ₁	R ₂	R ₃ -R ₄
Group A	20.5% (24/117)	70.1% (82/117)	9.4% (11/117)
Group B	25.0% (18/ 72)	63.9% (46/ 72)	11.1% (8/ 72)
Group C	22.2% (8/ 36)	69.5% (25/ 36)	8.3% (3/ 36)
Group D	21.9% (14/ 64)	75.0% (48/ 64)	3.1% (2/ 64)

* no significant differences between four groups.

Table 5. Operation time

	(over 4 hours)
Group A	17.9% (21/117)
Group B	19.4% (14/ 72)
Group C	25.0% (9/ 36)
Group D	17.2% (11/ 64)

* no significant differences between four groups.

Table 6. Bleeding amount on surgery
(over 1,000 ml)

Group A	1.7% (2/117)
Group B	4.2% (3/ 72)
Group C	5.5% (2/ 36)
Group D	3.1% (2/ 64)

* no significant differences between four groups.

Table 7. Incidence of postoperative infections

Incidence	Postoperative infections	Postoperative MRSA infections	
			* ** *
Group A	9.4% (11/117)	0	} } } }
Group B	6.9% (5/ 72)	5.6% (4/72)	
Group C	16.7% (6/ 36)	16.7% (6/36)	
Group D	10.1% (7/ 64)	4.7% (3/64)	

*p<0.01, **p<0.05

(A/B) A: cases with post operative infection

B: cases of studied group

Table 8. Infectious site in each groups

Group	A	B	C	D
wound inf.	1.7% (2/117)	1.4% (1/72)	0	10.9% (3/64)
I. P. A	5.1% (6/117)	4.2% (3/72)	2.8% (1/36)	3.1% (2/64)
R. T. inf.	0.9% (1/117)	2.8% (2/72)	8.3% (3/36)	1.6% (1/64)
drain inf.	3.4% (4/117)	0	2.8% (1/36)	0
cath. inf.	0.9% (1/117)	0	0	3.1% (2/64)
colitis	0	2.8% (2/72)	5.6% (2/36)	3.1% (2/64)
U. T. I.	0.9% (1/117)	0	0	0
Total incidence	9.4% (11/117)	6.9% (5/72)	16.7% (6/36)	10.9% (7/64)*
Incidence except colitis	9.4% (11/117)	4.2% (3/72)	11.1% (4/36)	7.8% (5/64)*

wound inf.: wound infection

I. P. A.: intra abdominal abscess

R. T. inf.: respiratory tract infection

drain inf.: drainage tube infection

cath. inf.: catheter infection

U. T. I.: urinary tract infection

* no significant differences between four groups.

(Table 8)。

術後感染症例の分離菌をみると、A群ではMRSAはみられず、*Pseudomonas aeruginosa*が33.2%と最も多く、*Enterococcus*が16.7%、*Klebsiella*が11.4

%であった (Fig. 1)。B群では、MRSAと*P. aeruginosa*が25.0%で、*Enterococcus*とメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (以下 MSSA) が16.7%であった。C群では全株MRSAであった。D群では

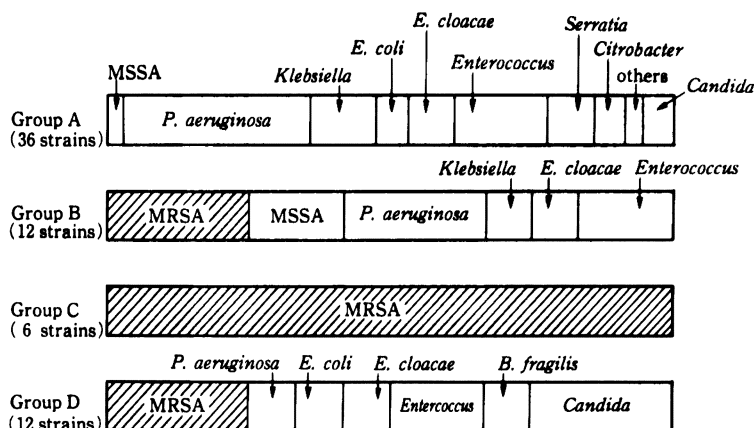


Fig. 1. Isolated organism in each groups.

MRSA と *Candida* がともに 25.1% と多く、*Enterococcus* が 16.6% とこれに次いだ。

III. 考 察

MRSA は強毒菌であり、さまざまなトキシンを産生し、院内感染を起こしやすいという性格を持っている。また、ほとんどのペニシリン、セフェム系抗菌剤に耐性を示し、有効な薬剤に乏しく、compromised host に発症しやすいことがあげられる。消化器外科領域における MRSA 感染の問題点として、このなかで、特に院内感染が社会的にも問題となっている⁴⁾。教室では、MRSA 感染が発症し始めた 1987 年より同菌の術後感染症対策を行っており、MRSA 感染対策には院内感染対策が不可欠であることはすでに報告した⁵⁾。しかし、本邦の医療の現状では完全な患者の隔離を原則とした院内感染対策はむずかしく、実際に有意な MRSA 感染の減少を得たとする報告は少ない。

さて、消化器外科領域の術後 MRSA 感染症は胃癌術後に多いとされている^{4,6-9)}。院内環境から同じように MRSA に汚染されても、他臓器に比べ胃癌症例の術後に MRSA 感染が多い理由は胃内の細菌叢がまず考えられよう。井上ら⁷⁾は、正常の胃内では胃液によりほぼ無菌の状態にあるが、無酸～低酸や通過障害を有する胃内では細菌が増殖し起炎菌の供給源となる可能性があるとしている。さらに、入院患者の鼻腔から MRSA が分離されており^{4,5)}、これらが嚥下や経鼻胃管などによって胃内に入り、腸炎や腹腔内膿瘍、創感染の原因となったことは容易に推察される。

そこで、MRSA 感染の発症と抗菌薬の関連が報告されている¹⁰⁻¹²⁾ことに着目し、術後感染予防の目的で投与された抗菌剤の種類を検討し、適切に抗菌剤を

使用することによって胃癌術後の MRSA 感染の発症を予防しようと考え、胃癌症例には CEZ を使用することとした。このように教室では 1990 年以降の抗菌剤を定めたため、対象とした症例群は手術時期が異なっている。そのため、その年齢、性、癌の進行程度、施行術式、手術時間、出血量では有意な差はみられなかった。教室では当初より MRSA 感染対策を行い、術後 MRSA 感染発症率の有意な低下がみられていることから、4 群間に院内環境の MRSA 汚染の程度の差が考えられる。しかし、外科病棟には非手術患者、たとえば、化学療法のため再入院した患者、悪性腫瘍の末期的状態の患者、さらに、他科の患者も入室しており、全期間を通じて外科病棟内の MRSA 感染患者数に有意な差はなかった¹³⁾。また、教室では薬剤投与期間を術後 5 日までとしているが、実際にはやや長期間投与されていた。

術後感染発症率をみると各群間に有意な差はなく、B, C, D 群に MRSA 感染発症率も有意な差がみられなかった。MRSA による感染性腸炎は黄色ブドウ球菌に特徴的であり、他のグラム陰性菌では発症しないため、MRSA による感染性腸炎を除いた術後感染発症率をみたが、B, C, D 群間に有意な差はなかった。また、腹腔内膿瘍の発症率は A 群で高かったが、これは、A 群は比較的最近の症例が多く、膵尾部合併切除を行われた症例が多かったことが影響していると思われた。しかし、A 群で腹腔内膿瘍の発症率が高いにもかかわらず MRSA 感染がみられなかったことから、MRSA による術後感染症は縫合不全や呼吸器の基礎疾患が誘因となって術後感染が発症し、抗菌剤によって院内環境に存在する MRSA が選択され

て、感染起因菌として分離されたものと思われた。つまり、胃癌術後の MRSA 感染症は、MRSA を保菌したために発症したのではなく、縫合不全や基礎疾患などが原因となって術後感染症が発症し、院内環境に存在した MRSA が投与されていた抗菌剤によって選択され、たまたま分離されていたにすぎないと考えられる。

一般に第三世代セフェム剤と MRSA 感染の増加が論じられている¹⁰⁻¹²⁾が、品川ら¹⁴⁾は、上部消化管術後の感染予防に第二世代セフェム剤である CMZ と第三世代セフェム剤である CZX を使用し両者に MRSA 感染発症率に差がなかったことを報告している。今回の我々の検討でも、B, C, D 群に MRSA 感染の有意な発症率の差はみられず、品川¹⁴⁾らの結果と一致しており、必ずしも第三世代セフェム剤が MRSA 感染の原因とは断定できなかった。このことは院内感染として MRSA がきわめて少ないか、コントロールされている施設では第三世代セフェム剤は胃癌術後の感染予防に有効であると思われる。しかし、CEZ 投与群でも術後感染発症率に差がなかったこと、同じように院内環境から MRSA に汚染されても術後に第一世代セフェム剤を使用された症例に MRSA 感染症がみられなかったことから、現状では胃癌術後の感染予防薬に第三世代セフェム剤を使用する必要性は少ないと思われた。

術後感染予防に使用される抗菌剤の選択について、石引ら¹⁵⁾は、1) 術後感染の原因菌となり得る汚染菌が感受性を示すもの、2) 汚染菌の発育を阻止できる濃度で目的部位に移行し得るもの、3) 副作用が起こるとしても投与効果を上まわらず、副作用対策をたてられるもの、4) 術後感染症が発生し、投与薬剤に耐性を示しても、治療し得る他薬剤が存在するものをあげている。消化器外科の術後感染の原因菌は、術野の汚染菌である消化管内細菌の他に皮膚常在菌である *Staphylococcus epidermidis* や *Staphylococcus aureus* が考えられる¹⁶⁾。胃癌のような上部消化管手術では、術野の汚染菌は *S. aureus* が多くグラム陰性菌は少ない¹⁷⁾。CEZ は第一世代セフェム剤と呼ばれており、黄色ブドウ球菌をはじめとするグラム陽性球菌には強力な抗菌力を有するが、グラム陰性菌には抗菌力は乏しく、MRSA にはまったく抗菌力を持たない。しかし、胃癌の術野の汚染菌を考慮すると、結腸を切除しない限り、CEZ は十分な術後感染予防効果が期待できる。さらに、CEZ は必要以上にグラム陰性菌の発育を阻止しないため MRSA の選択を起こしにくいこと、CEZ を予防投与した術後感染症例の分離菌に耐

性菌が少ない¹⁸⁾ことから胃癌術後の感染予防薬として、特に MRSA 感染の予防にきわめて有用であると思われた。

IV. 結 論

- ・胃癌術後感染の発症率を投与された抗菌剤の種類で比較したが有意な差はみられなかった。
- ・CEZ を投与された胃癌症例には MRSA 感染は発症していなかった。
- ・手術野の汚染菌を考慮すると、CEZ は胃癌術後の感染予防薬としてきわめて有効と考えられた。

文 献

- 1) 炭山嘉伸: 術後感染症の最近の動向。東邦医会誌 13: 215~219, 1988
- 2) 草地信也, 炭山嘉伸: 胃癌術後 MRSA 感染症の臨床的検討。日臨外医会誌 53: 1~6, 1992
- 3) 炭山嘉伸, 恩田昌邦, 長尾二郎: 胃癌術後合併症としてのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌による細菌性腸炎について。腹部救急診療の進歩 8: 1045~1049, 1988
- 4) 草地信也, 炭山嘉伸, 宮崎修一: 消化器外科病棟における MRSA 感染の広がり。環境感染 4: 39~44, 1989
- 5) 炭山嘉伸, 草地信也: 消化器外科手術後における methicillin resistant staphylococcus aureus 感染症の対策。日消外会誌 24: 1262~1271, 1991
- 6) 炭山嘉伸, 草地信也: MRSA の院内感染予防対策。集中治療 2: 1353~1360, 1990
- 7) 井上 仁, 元木良一: 術後感染予防のための術中の配慮と術後の予防的抗菌剤投与法。1) 上部消化管手術。消外 13: 547~553, 1990
- 8) 鈴木勝也, 保里恵一, 石原 博, 村元雅之, 櫻井敏, 真下啓二, 石川 周, 品川長夫, 由良二郎: 胃切除後腸炎についての一考察。日本外科感染症研究 2: 262~266, 1990
- 9) Moulin G C, Paterson D G, Hedley-Whyte J: Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: A frequent cause of postoperative colonisation of the airway. Lancet 1: 242~245, 1982
- 10) 高橋政弘, 伊藤泰彦, 浅沼義博, 成沢富雄, 小山研二, 飛田正子, 中込 治: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による術後ブドウ球菌性腸炎と MRSA の分離状況の検討。日外会誌 90: 517~523, 1989
- 11) 小西敏郎, 吉田純司, 平田 泰, 森 潔, 平石守, 出月康夫, 奥住捷子: 外科手術後の MRSA 感染症—とくに胃切除後の腸炎型 MRSA 感染症の診断と対策—。最新医学 44: 2531~2537, 1989
- 12) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌。感染・炎症・免疫 14: 1~11, 1984
- 13) 炭山嘉伸, 草地信也: 消化器外科における MRSA 感染対策。日外会誌 93: 898~901, 1992
- 14) 品川長夫, 石原 博, 鈴木勝也, 真下啓二, 石川

- 周, 由良二郎: 上部消化管手術後の感染予防について一特に cefmetazole と ceftizoxime の効果の比較一。Chemotherapy 40: 225~229, 1992
- 15) 石引久弥, 相川直樹, 鈴木啓一郎: 化学療法剤の予防的使用一術後感染症を中心に一。VII 感染症の予防法, 感染症学の進歩。日本臨床 43: 1215~1224, 1985
- 16) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳夫: 術後感染症予防的投与抗生剤の効果判定に対する一考察。日本外科感染症研究 1: 239~244, 1989
- 17) 石川 周: 皮膚消毒と術後感染症。感染症 19: 23~32, 1989
- 18) 草地信也, 炭山嘉伸: 術後感染症と抗菌剤の予防的投与。日本外科感染症研究 3: 114~119, 1991

Clinical efficacy of CEZ (cefazolin) in preventing postoperative MRSA infection in gastric cancer patients

Shinya Kusachi, Yoshinobu Sumiyama, Jiro Nagao, Minoru Kurita,
Kunihiko Kawai and Youichi Arima

Third Department of Surgery, Toho university, School of Medicine, 2-17-6,
Ohashi, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

289 patients who underwent surgery for gastric cancer were studied as to the clinical efficacy of antibiotics in preventing postoperative MRSA infections. The patients were divided into four groups and compared: group A (: single administration of a first-generation cefem: cefazolin (CEZ)), group B (: single administration of a second-generation cefem: cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ)), group C (: single administration of a third-generation cefem: ceftizoxime (CZX), cefmenoxime (CMX), latamoxef (LMOX)), group D (: combined administration of the second or third generation of cefem antibiotic and others: CTM, CMZ, CZX, LMOX or CMX with dibekacin, amikacin or fosfomycin). The incidence of postoperative infection was 9.4% in group A, 6.9% in group B, 15.7% in group C and 10.1% in group D, and the incidence of postoperative MRSA infection was 5.6% in group B, 16.7% in group C, and 4.7% in group D, and there were no MRSA infections in group A. It was considered that CEZ may be useful as a first-choice antibiotic for preventing postoperative MRSA infections in patients with gastric cancer.