

上部消化管手術後の感染予防について —特に cefmetazole と ceftizoxime の効果の比較—

品川 長夫・石原 博・鈴井 勝也

真下 啓二・石川 周・由良 二郎

名古屋市立大学医学部第一外科学教室*

(主任教授: 由良二郎)

(平成3年8月22日受付・平成3年11月20日受理)

1988年1月より1990年4月までに手術を施行した上部消化管手術症例を対象とし, cefmetazole (CMZ) と ceftizoxime (CZX) の感染予防効果を比較した。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。解析症例数は、CMZ投与群46例、CZX投与群41例の合計87例であった。平均年齢、男女比、対象疾患および対象手術などの背景因子では両群に有意差はなかった。術後感染症はCMZ投与群に16例(34.8%)、CZX投与群に19例(46.3%)であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による感染症も両群に各3例みられその発症頻度に有意差はなかった。上部消化管手術後の感染症予防においてCMZとCZXは同等の効果を示した。

Key words: 術後感染予防, cefmetazole, ceftizoxime, 上部消化管手術

消化器外科領域において、術後感染予防としての抗生物質の占める位置は大きい。しかし、薬剤選択基準やその投与方法についての基準はいまだ明確ではない。特に近年では術後のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による感染症があげられており、術後感染予防の在り方が問題視されている。我々はすでにいくつかの検討結果について報告してきたが、そのなかで上部消化管手術後の感染予防薬剤として第3世代セフェム系薬剤である ceftizoxime (CZX) は第2世代セフェム系薬剤である cefoxitin (CFX) よりより有効であることを証明¹⁾した。また、広域スペクトルを有するペニシリン系薬剤である piperacillin (PIPC) と ZX の有効性について検討した結果でも、ZX がより有用であることも報告²⁾した。ここでは一部のMRSAにも抗菌力を持つ cefmetazole (CMZ) と ZX をとりあげ、ZXとの予防効果を比較検討した。

CMZは *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., インドール陰性 *Proteus* などの代表的な好気性グラム陰性桿菌や嫌気性菌である *Bacteroides fragilis* group に抗菌力示す。さらに上部消化管より分離される頻度の高い *Staphylococcus aureus* を始めとするグラム陽性球菌にも鋭い抗菌力を示す³⁾。一方、ZX の抗菌力⁴⁾はグラム陰性桿菌に対して CMZ 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. などにまで抗菌スペクトラムが拡大されている。しかし *S. aureus* や MRSA の一部のグラム陽性球菌に対する抗菌力は CMZ より劣る。ZX も含め第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の大きいことはすでに報告^{5~8)}されている。また両薬剤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。ここではグラム陽性球菌の関与がより高い上部消化管手術を対象とし、はたしてグラム陽性球菌により抗菌力が優れる薬剤がより有用であるかも含め両薬剤の術後感染予防薬としての安全性と有効性について比較検討した。

I. 対象と方法

1988年1月より1990年4月までに上部消化管手術を施行した症例を対象とした。 β -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 CMZ か ZX を無作為割り付けし、第一回投与はその 2g を手術開始と同時に点滴静注し

* 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

た。第2回以後は1gを8時間毎に点滴静注し、合計4日間(12回投与)の投与とした。これら2群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頻度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、腹腔内感染、縫合不全などである。これらについては入院中を通じ、さらに退院後外来での追跡観察をした。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取り上げた。創感染とは症状の程度にかかわらず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、軽症の感染症もとりあげた。その他の感染症もすべてその治療に抗菌剤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投与後に施行した。

データーの解析は χ^2 検定法、Fisherの直接確率法、T-検定、あるいはMann-WhitneyのU検定法によりそれぞれのデーターに即して適応した。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(Table 1)は93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症例および薬剤の皮内反応陽性例の6例は除外した。これらはCMZに割り付けられた1例と

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

Patient data	CMZ group	CZX group
Number of allocated cases	47	46
Withdrawal	1	5
Number of analyzed cases	46	41
Male : Female	33 : 13	28 : 13
Age		
Range	21-84	38-85
Mean±SD	61.2±13.1	61.0±11.0
Over 70	14	8
Diabetes mellitus	5	2
Height	161±9	159±10
Body weight	55.1±9.6	57.7±14.1

CMZ group vs CZX group: not significant.

CMZ, cefmetazole; CZX, ceftizoxime.

CZXに割り付けられた5症例であった。解析対象はCMZを投与した症例が46例(CMZ群)であり、CZXを投与した症例が41例(CZX群)で合計87例であった。

両薬剤投与群間の背景因子については、男女比はCMZ群で33:13、CZX群で28:13で両群に差はなかった。平均年齢はCMZ群で61.2±13.1歳、CZX群で61.0±11.0歳であり、70歳以上の高齢者はCMZ群で14例、CMZ群で8例であり、いずれも両群間に有意差はなかった。身長、体重および糖尿病を有する症例も両群で差はなかった。手術の対象となつた疾患(Table 2)は、胃癌がCMZ群で41例、CZX群で35例であり、良性疾患としては食道靜脈瘤が両群に2例、十二指腸潰瘍がCZX群に2例あった。手術式別症例数(Table 3)をみると、CMZ群で胃切除は31例、胃全摘11例、その他4例であり、CZX群の胃切除21例、胃全摘14例、その他6例と比較しその構成に差はなかった。すなわち両群間の背景因子には有意差はなかった。

術後感染症の発症率をみると、全体ではCMZ群で16例(34.8%)、CZX群で19例(46.3%)の発症率であり両群に有意差はみられなかった。手術操作部位に関連した感染症のうち創感染はCMZ群に1例、CZX群に2例であり、腹腔内感染はCMZ群に7例、

Table 2. Comparison of diagnosis in the two study groups

Diagnosis	CMZ group (n=46)	CZX group (n=41)
Cancer of the stomach	41	35
Cancer of the esophagus	1	1
Other malignant diseases	2	1
Benign diseases	2	4
Total		

CMZ group vs CZX group: not significant.

CMZ, cefmetazole; CZX, ceftizoxime.

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

Operation	CMZ group	CZX group
Gastrectomy	31	21
Total gastrectomy	11	14
Others	4	6

CMZ group vs CZX group: not significant.

CMZ, cefmetazole; CZX, ceftizoxime.

CZX 群に 6 例であった。縫合不全は CMZ 群に 2 例、CZX 群に 1 例みられた。手術操作部位に関係なく発症してきたものには、カテーテル感染症、呼吸器感染症などがあったが、いずれも両群に差はみられなかった。これら術後感染症の発症により死亡した症例はなかった (Table 4)。

Table 4. Infectious complications in the two study groups

Infectious complication	CMZ group (n=46)	CZX group (n=41)
Related infection		
Wound infection	1	2
Intraabdominal infection	7	6
Leakage	2	1
Sub-total	10 (21.7%)	9 (22.0%)
Unrelated infection		
Catheter sepsis	2	3
Respiratory infection	2	3
Biliary tract infection	1	2
Fever of unknown origin	1	2
Sub-total	6 (13.0%)	10 (24.4%)
Total	16 (34.8%)	19 (46.3%)

CMZ group vs CZX group: not significant.

CMZ, cefmetazole; CZX, ceftizoxime.

Table 5. Organisms isolated from postoperative infections

Organisms	CMZ group	CZX group
Gram positive cocci		
<i>S. aureus</i>	5 (3)	4 (3)
<i>S. epidermidis</i>	1	6
<i>Streptococcus</i> spp.	5	3
<i>Enterococcus</i> spp.	1	1
Other GPC	1	
Gram negative rods		
<i>E. coli</i>	1	1
<i>Klebsiella</i> spp.	3	
<i>P. aeruginosa</i>	2	7
<i>E. cloacae</i>	2	2
<i>Citrobacter</i> spp.		1
<i>Acinetobacter</i> spp.		1
Other GNR	7	1
Anaerobes		1
Total isolates	28	28

(): Methicillin-resistant *S. aureus*.

CMZ, cefmetazole; CZX, ceftizoxime.

両群の術後感染病巣よりそれぞれ 28 株の細菌が分離された。MRSA が分離された症例は両群ともそれぞれ 3 例ずつあった (Table 5)。MRSA 分離例は、CMZ 群で創感染、腹腔内感染、肺炎のそれぞれ 1 例であり、CZX 群で創感染、腹腔内感染、カテーテル感染のそれぞれ 1 例であった。

薬剤投与前後における臨床検査値の変動は、CMZ 群でトランスマニナーゼの上昇が 4 例、好酸球增多が 1 例であり、CZX 群ではトランスマニナーゼの上昇が 5 例、好酸球增多が 2 例であった。しかし、いずれも薬剤による変動とは考えられないものであった。副作用は両群とも認められなかった。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。

以上より両薬剤の予防効果に差はなく、また、MRSA に対する予防効果はないと考えられる結果であった。

III. 考 察

上部消化管手術後の感染症にはグラム陽性球菌が関与する割合が高いとされているが、今回の成績では両薬剤投与群では術後感染としてのグラム陽性球菌の分離頻度には差が認められなかった。これまでの教室の成績^{1,2,5~7)}では、上部消化管手術および下部消化管手術のいずれにおいても第 3 世代セフェム系薬剤の予防効果は第 2 世代セフェム系薬剤と比較し同等あるいはより有用であるという結果であった。これは今回と同様に対象疾患に悪性腫瘍患者が多く含まれていたためと考えられる。

一方、MRSA 感染症は、第 3 世代セフェム系薬剤をとりわけ感染予防として使用することにより発現すると警告してきた。すなわち感染予防としての抗生素の無計画な長期間の投与が問題とされた。これはある種の第 3 世代セフェム系薬剤が、MRSA を誘導するという基礎的検討に基づくものであり、さらに、これらの薬剤投与により突然変異株が選択されるとする考え方^{9~11)}である。しかし、本試験では両薬剤投与群における MRSA の感染症がそれぞれ 3 例ずつであり差がみられなかった。すなわち CMZ あるいは CZX のいずれの投与であっても MRSA 感染は起こり得ると考えられた。

MRSA による術後腸炎が上部消化管術後に集中することが知られている。これは第 3 世代セフェム剤の使用以上に胃酸度低下^{12,13)}との関連が深いとされている。術後の MRSA 感染症は、患者が手術前に院内

環境の MRSA に汚染され保菌者となり術後に発症していく場合と、術後に MRSA が院内感染の形で直接感染する場合がある。特に術後 2~5 日での MRSA 腸炎¹⁴⁾などは前者の感染経路をとってくると考えられる。いずれにしても現時点では入院患者が初めから MRSA の保菌者とは考えられないことより、多くは院内感染の様式をとっていると考えられる。MRSA 感染予防として minocyclin (MINO) や vancomycin (VCM) の投与はすべきでなく、MRSA による術後感染予防は術前より患者への汚染防止を中心とした院内感染対策の一環として考えるべきであろう。

IV. 結 語

上部消化管手術後の感染予防薬として、CMZ と CZX の効果を比較検討した結果、両薬剤は等しい予防効果を示した。MRSA による感染を防止するには院内感染対策が重要と考えられた。

文 献

- 1) Fukui T, Shinagawa N, Takaoka T, Mashita K, Mizuno A, Yura J: Postoperative infection prophylaxis for upper gastrointestinal tract surgery—A prospective and comparative randomized study of cefoxitin and ceftizoxime. *Jpn J Surg* 19: 255~261, 1989
- 2) 品川長夫, 石原博, 福井拓治, 真下啓二, 水野章, 由良二郎: 上部消化管手術後の感染予防について—特に ceftizoxime と piperacillin の効果の比較—。日臨外医会誌 50: 2507~2512, 1989
- 3) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木芳太郎, 土井孝司, 石川周, 高岡哲郎: 外科領域における CS-1170 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-5): 403~409, 1978
- 4) 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
- 5) Shinagawa N, Fukui T, Shibata Y, Hosono S, Mizuno A, Yura J: A prospective randomized trial to compare moxalactam and cefmetazole as prophylactics in colorectal surgery. Nagoya Med J 33: 145~152, 1988
- 6) Shinagawa N, Tachi Y, Ishikawa S, Yura J: Prophylactic antibiotics for patients undergoing elective biliary tract surgery: A prospective randomized study of cefotiam and cefoperazone. *Jpn J Surg* 17: 1~8, 1987
- 7) 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: 下部消化管手術後感染予防—cefotetan と Latamoxef の比較—。Chemotherapy 37: 1290~1295, 1987
- 8) 村元雅之, 品川長夫, 水野章, 石原博, 毛利紀彰, 櫻井敏, 福井拓治, 保里恵一, 真下啓二, 花井拓美, 高岡哲郎, 由良二郎: 肝胆道系手術後感染予防について—Cefotiam と cefpiramide の効果の比較—。Chemotherapy 37: 440~445, 1989
- 9) Utsui Y, Yokota T: Role of an altered penicillin-binding protein in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 28: 397~403, 1985
- 10) Ubukata K, Yamashita N, Konnno M: Occurrence of a β -lactam-inducible penicillin binding protein in methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 27: 851~857, 1985
- 11) Okonogi K, Noji Y, Kondo M, Imada A, Yokota T: Emergence of methicillin-resistant clones from cephalexin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 24: 637~645, 1989
- 12) 鈴井勝也, 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: 胃切除術後腸炎についての一考察。日本外科感染症研究 2: 262~266, 1990
- 13) 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
- 14) 保里恵一, 由良二郎, 品川長夫, 櫻井敏, 真下啓二, 水野章: 術後感染性腸炎, 特に MRSA 腸炎の実態—全国アンケート調査結果を中心に—。感染症学雑誌 63: 701~707, 1989

PROPHYLACTIC ANTIBIOTICS IN PATIENTS UNDERGOING ELECTIVE
UPPER GASTRO-INTESTINAL SURGERY:

—A RANDOMIZED STUDY OF CEFMETAZOLE AND CEFTIZOXIME—

Nagao Shinagawa, Hiroshi Ishihara, Katsuya Suzui,

Keiji Mashita, Shu Ishikawa and Jiro Yura

First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School, Nagoya, Japan

We compared the safety and efficacy of cefmetazole (CMZ), a second-generation cephalosporin, to those of ceftizoxime (CZX), a third-generation cephalosporin, for prophylaxis in patients undergoing elective upper gastro-intestinal surgery. Eighty-seven patients were randomized for therapy with CMZ 2 gm IV started in the operating room before the surgical procedure and 1 gm 8-hourly for 4 days or CZX 2 gm IV before the surgical procedure and 1 gm 8-hourly for 4 days. Forty-six patients were given CMZ and 41 patients were given CZX. The groups were comparable in age, sex, type of intervention and diagnosis. Eight patients (17.4%) developed surgery-related infection (including 1 case of wound sepsis and 7 of intra-abdominal abscess) in the CMZ group. Eight patients (19.5%) developed postoperative infections (2 cases of wound sepsis and 6 of intra-abdominal abscess) in the CZX group. The rate of postoperative infection was not significantly different between the groups. There were no side effects in either group. In the early postoperative period, abnormal liver function was noted in 9 patients (4 in the CMZ group and 5 in the CZX group). The rate of abnormal laboratory findings was not significantly different between the groups.