

穿孔性腹膜炎術後における cefuzonam の効果

—特に術後 MRSA 感染の予防効果について—

草地 信也・栗田 実・川井 邦彦・有馬 陽一

斉田 芳久・炭山 嘉伸¹⁾・宮崎 修²⁾¹⁾ 東邦大学外科学第三講座*²⁾ 同 微生物学教室

(平成3年11月5日受付・平成3年12月16日受理)

1990年12月までの4年間の教室穿孔性汎発性腹膜炎45例を対象として、cefuzonam単独投与と、第2または3世代セフェム剤とアミノ配糖体剤その他の併用投与の臨床的效果を、特に術後MRSA感染の予防効果について比較検討した。Cefuzonam単独投与群の術後感染発症率は30.0% (9/30)で、併用投与群の62.5% (15/24)と比べ有意に低かった。Cefuzonam単独投与群ではMRSA感染がみられなかったが、併用投与群では創感染2例、腹腔内膿瘍3例のMRSA感染がみられ、術後MRSA感染症発症率に差を認めた。臨床的效果を比較すると、cefuzonam単独投与群では著効15例、有効6例で有効率は70.0% (21/30)で、併用投与群の著効8例、有効1例、有効率37.5% (9/25)に比べ有意に高かった。Cefuzonam単独投与群では無効が1例であったのに対し、併用投与群では無効が6例と多く、そのうち5例はMRSA感染であったことが差を導いたと考えられた。副作用・臨床検査値の異常は2群間に差は認められなかった。Cefuzonamの教室保存の臨床分離MRSA57株に対するMICをみると、26株、60.5%が感受性を示していた。MRSA感染の予防には院内感染対策が不可欠であるが、同菌はすでに常在化しており、院内感染対策だけで予防することはむずかしい。Cefuzonam単独投与群でMRSA術後感染がみられず、併用投与群にMRSA感染が発症したことは、後者ではグラム陰性菌に対する抗菌力だけが增強され、MRSAが選択され、同菌による感染症が増加したと考えられた。

Key words: CZON, MRSA, 術後感染, 穿孔性腹膜炎, 予防的抗菌剤投与

消化管穿孔による汎発性腹膜炎は消化器外科でしばしばみられる重篤な疾患で、最適な手術が行われても術後には感染症が発症しやすい¹⁾。この際、術後感染の起因菌は術野の汚染菌に関連し、さらに、術野の汚染菌は穿孔臓器、発症から手術までの時間、およびその間に投与された抗菌剤によって大きく影響を受けることから、術後にはこれらのことを十分考慮した抗菌剤の投与が必要となる²⁾。また、術後感染症例から分離される菌種は術後に投与される抗菌剤によって変遷してきた^{3,4)}。1970年代、感染症の原因菌はグラム陰性桿菌が主流となったことから、これらに対応すべくグラム陰性菌に対して強力な抗菌力を有する抗菌剤の開発が相次いだ。その結果、いわゆる第3世代セフェム剤といわれる薬剤が登場したがグラム陽性菌特に黄色ブドウ球菌には抗菌力が乏しかった。1980年代の後半にはこ

れらの薬剤の使用頻度の増加に伴いメチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA) による術後感染が急増し、消化器外科の術後管理の上で大きな問題となっている⁵⁾。特に、消化管穿孔による汎発性腹膜炎の術後には強力な化学療法が必要とされ、第3世代セフェム剤が大量に使用されていたため、MRSA感染の発症率が高かった。Cefuzonam (CZON) はグラム陽性菌に対しても他の第3世代セフェム剤より強い抗菌力を示すことから穿孔性汎発性腹膜炎症例に術後のMRSA感染を予防する目的からcefuzonamの単独投与を行い、その臨床的效果をセフェム剤と他剤の併用投与と比較し、良好な結果を得たので報告する。

I. 対象と方法

1987年1月から1990年12月までの4年間の教室消化管穿孔手術例105例中、汎発性腹膜炎をきたし開

* 東京都目黒区大橋 2-17-6

腹時腹水から有意な菌が検出された症例のうち、術前からショック状態にあった症例と穿孔部位の処置が適切でなかった症例を除外した 54 症例を対象とした。これらを術後に投与された抗菌剤によって、cefuzonam 単独投与群および第 2 または第 3 世代セフェム剤とアミノ糖体剤その他の併用投与群（以下、併用投与群）の 2 群に分け、原疾患、術前背景因子、腹水の分離菌、術後感染発症率、術後感染の分離菌、有効率、副作用を比較・検討した。また、1987 年 9 月から 1990 年 12 月までの間に教室消化器外科の術後感染症例から分離された MRSA について cefuzonam の MIC を検討した。なお、MIC の測定は日本化学療法学会標準法にしたがった⁹⁾。

セフェム剤の投与方法は、開腹後、腹水を採取した後から生食または 5% ブドウ糖液 100 ml に溶解し、約 1 時間かけて点滴静注した。以後、1 日 2 回、臨床症状に応じて投与した。アミノ糖体剤は術当日の夕方から 1 日 2 回、筋肉注射した。臨床的効果の判定は以下の基準にしたがった。すなわち、著効とは、本剤投

与後（術後）3 日以内に臨床症状が消失し、術後感染症がみられなかったもの、有効とは本剤投与後 5 日以内に主要な臨床症状が消失したもの、やや有効とは本剤投与により臨床症状の改善が得られたが術後感染症を併発し他の抗菌剤の投与を必要としたもの、無効とは本剤の投与によってもなんら症状の改善が得られなかったもの、または増悪したものとした。

なお、推計学検定は χ^2 検定、t 検定を適宜用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

II. 結 果

原疾患では、cefuzonam 単独投与群は、大腸穿孔 9 例、虫垂穿孔 8 例、小腸穿孔 7 例、胃・十二指腸穿孔 5 例、胆嚢穿孔 1 例の 30 例だった（Table 1）。一方、併用投与群は、虫垂穿孔 13 例、大腸穿孔 5 例、胃・十二指腸穿孔 4 例、小腸穿孔 1 例、輸入脚破裂 1 例の 24 例であった。投与された抗菌剤の組合せは ceftizoxime (CZX) + amikacin (AMK) 8 例、CZX + dibekacin (DKB) 7 例、latamoxef (LMOX) + AMK 3 例、LMOX + DKB 2 例、cefmenoxime (CMX) +

Table 1. Cases with panperitonitis in the two groups

	Cefuzonam group (30 cases)	Combined-treatment group (24 cases)*
Gastro-duodenal perforation	5	4
Perforation of gallbladder	1	0
Intestinal perforation	7	2
Perforated appendicitis	8	13
Perforaion of colon	9	5

*ceftizoxime + amikacin, 8; cefmetazole + dibekacin, 7; latamoxef + amikacin, 3; latamoxef + dibekacin, 2; cefmenoxime + amikacin, 2; cefmetazole + dibekacin, 1; cefotiam + fosfomicin, 1.

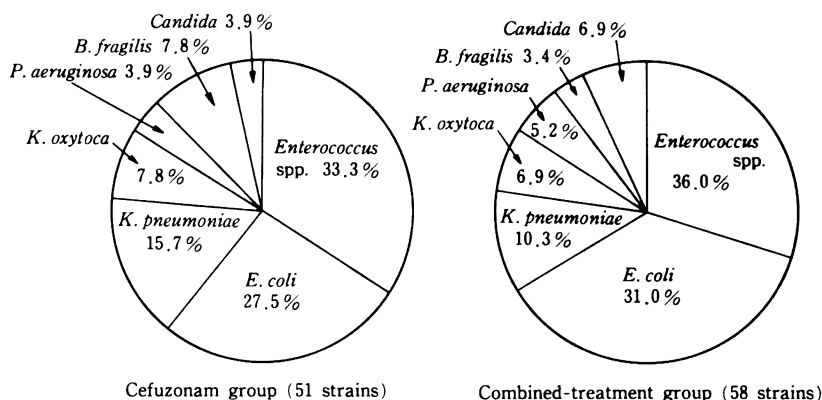


Fig. 1. Organisms isolated from ascites at laparotomy.

AMK 2 例, cefmetazole (CMZ) + DKB 1 例, cefotiam (CTM) + fosfomycin (FOM) 1 例が使用された。術中に採取された腹水からの検出菌は、両群とも *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Bacteroides fragilis* が多く有意な差はみられなかった (Fig. 1)。術前背景因子では両群間に有意な差はみられなかった (Table 2)。術後感染発症率は cefuzonam 単独投与群 30.0% (9/30), 併用投与群 62.5% (15/24) で、併用投与群で有意に高かった (Table 3)。その内訳では、併用投与群では創感染と腹腔内膿瘍が有意に多かった。このうち MRSA 感染は創感染 3 例、腹腔内膿瘍 2 例で、これらを除くと両群間に有意な差はみられなかった。分離菌では、cefuzonam 単独投与群では *Pseudomonas aeruginosa* 47.1%, *Enterococcus* spp. 17.4%, *B. fragilis* 13.0%, *Enterobacter cloacae* 8.7% などで MRSA は分離されなかったが、併用投与群では、*P. aeruginosa* 45.6%, MRSA 22.3%, *Enterococcus* spp. 18.2%, *B. fragilis* 4.5% と cefuzonam 単独投与群でみられなかった MRSA が分離されていた (Fig. 2)。臨床的效果を比較すると、cefuzonam

単独投与群では著効 15 例、有効 6 例で有効率は 70.0% (21/30)。併用投与群では、著効 8 例、有効 1 例で有効率 37.5% (9/24) と cefuzonam 単独投与群が有意に優れていた (Table 4)。なお、併用投与群の無効 6 例のうち 5 例は MRSA による術後感染症例だった。副作用および臨床検査値の異常では、cefuzonam 単独投与群で 1 例に肝機能値の異常が、併用群で 3 例に腎機能値の異常が、2 例に肝機能値の異常が、1 例に好酸球の増加がみられたが、いずれも有意な差はみられなかった (Table 5)。Cefuzonam の教室保存の消化器術後感染症例由来の MRSA 57 株に対する MIC を検討すると、12.5 μ g/ml 以下 26 株、25.0~50.0 μ g/ml は 2 株、100 μ g/ml 以上 15 株で、12.5 μ g/ml 以下を感受性とする、60.5% (26/43) が cefuzonam に感受性を示していた。

III. 考 察

穿孔性腹膜炎は消化器外科領域で日常しばしば遭遇する重篤な疾患であり、その診断、治療の遅れは敗血症、細菌性ショック、MOF、DIC などのさらに重篤な状態へ移行する危険性を持っている^{1,7)}。穿孔性腹

Table 2. Preoperative backgrounds of two groups

	Cefuzonam group	Combined-treatment group	Statistical test (χ^2)
Age (average)	63.4 \pm 13.2	58.6 \pm 19.7	ND
Sex (Male : Female)	17 : 13	16 : 8	ND
High fever (over 38°C)	26/30	22/24	ND
White blood cell count (over 15,000)	29/30	22/24	ND
Low proteinemia (under 5.0 g/dl)	4/30	4/24	ND
Diabetes mellitus	4/30	5/24	ND
Operation time (over 3 h)	1/30	0/24	ND
Bleeding (over 3,000 ml)	1/30	0/24	ND

Table 3. Incidence of postoperative infection

	Cefuzonam group (30 cases)	Combined-treatment group (24 cases)
Incidence of postoperative infection	30.0% (9/30)	62.5% (15/24)*
Wound infection	6.7% (2/30)	20.8% (5/24)*
Intraperitoneal abscess	6.7% (2/30)	16.7% (4/24)*
Respiratory tract infection	3.3% (1/30)	8.3% (2/24)
Drainage tube infection	13.3% (4/30)	16.7% (4/24)
Catheter infection	3.3% (1/30)	4.2% (1/24)
Urinary tract infection	3.3% (1/30)	4.2% (1/24)

*P<0.05

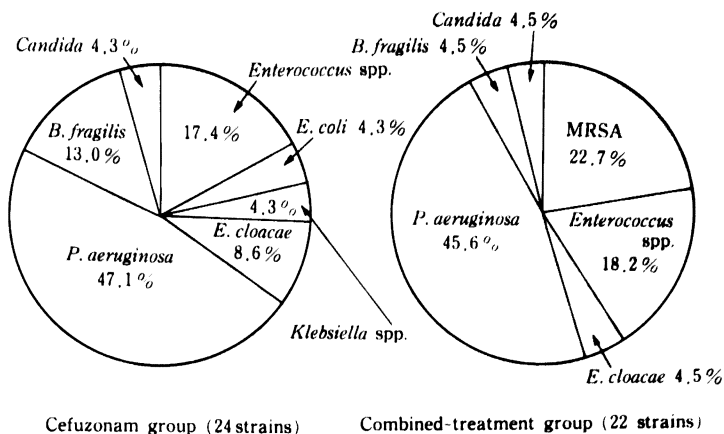


Fig. 2. Causative organisms of postoperative infection.

Table 4. Clinical efficacy

	Cefuzonam group (30 cases)	Combined-treatment group (24 cases)
Excellent	15	8
Good	6	1
Fair	7	9
Poor	2	6 { 5 cases were caused by MRSA }
Efficacy rate (Ex.+Go.)	21/30=70.0%	9/24=37.5%*
*P<0.05		

Table 5. Side effects and abnormal laboratory findings

	Cefuzonam group	Combined-treatment group
Symptoms	0	0
Signs	0	0
Hematological findings	0	1 (eosinophilia)
Biochemical findings		
Liver functional tests	1	2
Renal functional tests	0	3

膜炎の治療は、穿孔臓器の修復または切除と的確なドレナージを原則とするが、これらの手術操作が十分に施行されても、腹腔の汚染菌による術後感染症の発症率はきわめて高い⁸⁾。このため、穿孔性腹膜炎の術後には抗菌剤の投与による強力な化学療法が必要となる。穿孔性腹膜炎の腹水からの分離菌は穿孔臓器、発症から手術までの時間、および、その間に投与された抗菌剤によって異なることが報告されている^{2,3)}。品川ら⁹⁾は、全国主要6大学病院およびその関連施設における1982年から1986年までの5年間の穿孔性腹膜炎

178症例を中央集計し、分離菌と薬剤感受性を報告している。その分離菌では、好気性グラム陰性桿菌が46.4%、嫌気性菌36.7%、好気性グラム陽性球菌16.9%としている。また、小長⁸⁾は下部消化管、虫垂穿孔では腹水の菌検出率が高く、特に、グラム陰性桿菌、嫌気性菌が多く、複数の菌が検出されることが多いと報告している。今回、我々が対象とした症例の腹水からの分離菌もこれらの報告と一致しており、最近問題となっているMRSAは術中の腹水からは分離されていなかった。穿孔性腹膜炎の術後には腹水中から

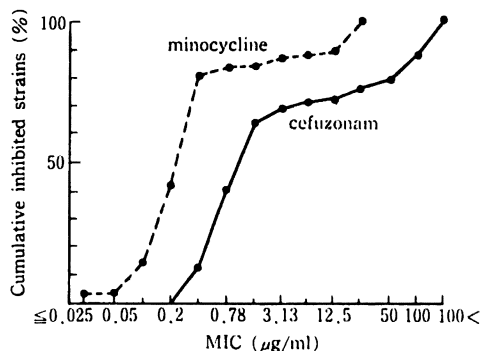


Fig. 3. Antibacterial activity of cefuzonam against 57 MRSA strains (Clinical isolates from our department).

分離される菌による術後感染発症の危険性が高いことから、これらの菌種に対して強い抗菌力を有する抗菌剤が選択される。教室では汎発性腹膜炎症例の術後には全例に第2または第3世代セフェム剤とアミノ配糖体剤の併用投与を行っていたが、MRSAによる院内感染が問題となるとともに本菌が消化器外科の大きな問題ともなった⁹⁾。当科では特に第3世代セフェム剤とアミノ配糖体剤の併用投与症例にMRSA感染がみられるようになったため、穿孔性汎発性腹膜炎の術後には全例グラム陽性球菌に抗菌力のあるcefuzonamを使用することとした。今回比較検討した2つの症例群間にはこのように使用時期が異なっているものの、2群間で重症度など背景因子に有意な差はみられなかった。また、教室では、MRSAによる術後感染症の防止対策として院内感染対策と抗菌剤の使用の適性化をはかり、術後MRSA感染の著明な減少がみられた^{10,11)}。したがってこの2群の背景となる全手術症例に対するMRSA術後感染症の発症率には有意な差が存在することから、院内環境のMRSAによる汚染度の差が考えられる。一方、術後感染症例中のMRSA感染症の割合は明らかに減少したが、外科病棟には化学療法のための再入院の患者、悪性腫瘍の再発で末期の状態にある患者、他科の患者も入室しており、これらの症例はいずれもcompromised hostであり、MRSAによる感染症の危険性はきわめて高い¹²⁾。このような状況下で、前述のように院内感染対策を行ってきたが、術後の患者は、定期的に消毒を行っているリカバリー室で術後管理しているが、非手術患者はリカバリー室のような集中管理、個室管理は困難で、これらの患者がキャリアーとなったMRSAの院内環境汚染は現状では改善は困難と思われる。今回の抗菌剤

の変更は、このような状況のもとでもMRSAによる術後感染症を発症させないことを目的としてcefuzonamを選択した。

MRSAに対するcefuzonamの最小発育阻止濃度(MIC)をみると、1989年当時は64.5%のMRSA株に対してcefuzonamのMICが12.5 µg/ml以下で、抗菌力を示していた¹³⁾が、最近では、ほとんどの株が高度耐性を示す¹⁴⁾と報告されている。教室の消化器術後感染症例から分離されたMRSA株のうち39.5%の株もcefuzonamに耐性を示した。このため、今回、汎発性腹膜炎の術後にcefuzonamを使用してMRSA感染の減少をみたことは、単なるCZONのMRSAに対する直接的な抗菌作用だけとは考えられない。MRSA感染の発症の一因として正常生菌叢の破壊が考えられており、第2世代、第3世代セフェム剤とアミノ配糖体剤などを併用すると、グラム陰性桿菌に対する抗菌力だけが增強され、消化管内の細菌叢が大きく変化し、MRSAが選択され、同菌による術後感染症が発症しやすくなると考えられる¹⁵⁾。Cefuzonamはグラム陰性桿菌に対して、いわゆる第3世代セフェム剤なみの抗菌力を示し、かつ、黄色ブドウ球菌にも強力な抗菌力を示す¹⁶⁾ことから第3.5世代または第4世代セフェム剤と呼ばれている。このため消化管穿孔による腹膜炎症例の腹水の分離菌や黄色ブドウ球菌にも抗菌力を示し、MRSA感染症の予防効果があらわれたと考えられた。

IV. ま と め

消化管穿孔による汎発性腹膜炎の術後におけるcefuzonam単独投与と第3世代セフェム剤を中心とした併用投与での効果を比較検討した。

Cefuzonam単独投与群の有効率は70.0%第3世代セフェム剤を中心とした併用投与群に比べ有意に高かった。Cefuzonam単独投与群ではMRSA感染症はみられず、同菌による術後感染対策にも有効であると考えられた。

なお、本論文の内容の一部は、第39回日本化学療法学会総会(1991年6月、浦安)において著者が、第17回日本腹部救急医学会(1991年9月、沖縄)において共著者の斉田が発表した。

文 献

- 1) 由良二郎, 中村明茂, 林 周作, 他: 外科的重症感染症。金原出版, 東京, 外科MOOK, No.37, p. 205~215, 1984
- 2) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科感染症分離菌及び感受性調査(第1報)。Jap J Antibiotics 39: 2557~2578, 1986
- 3) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科感染症分

- 離菌の様相と薬剤感受性の動向 (第2報)。Jap J Antibiotics 41: 361~389, 1988
- 4) 坂部 孝, 佐藤 毅, 加藤高明: 術後感染の実態と起因菌の変遷。消化器外科 13: 529~536, 1990
- 5) 炭山嘉伸: 術後感染症の最近の動向。東邦医会誌 35: 215~219, 1988
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) 小縣正明, 橋本 隆, 服部泰明, 他: 大腸穿孔 21 例の臨床的検討—DIC, MOF の発生と予後を中心に—。日臨外会誌 46: 1163~1168, 1985
- 8) 小長英二: 穿孔性腹膜炎。第三部: 術後感染予防の実際, 術後感染予防指針, —一般外科領域—, 品川長夫, 横山 隆編, 医薬ジャーナル社, 大阪, p.177~185, 1990
- 9) 品川長夫, 由良二郎, 石川 周, 他: 穿孔性腹膜炎よりの分離菌とその薬剤感受性。Chemotherapy 37: 731~742, 1989
- 10) 草地信也, 炭山嘉伸, 宮崎修一: 消化器外科病棟における MRSA 感染の拡がり。日環境感染会誌 4: 39~44, 1989
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 林 和: MRSA に対する CZON と各抗生剤の併用効果について。第 39 回日本化学療法学会総会プログラム・講演抄録集: 156, 1991
- 14) 渡辺 彰, 大泉耕太郎, 青沼清一, 小野玲子, 本田芳宏, 徳江 豊, 北村直人, 庄司 聡, 今野 淳: 多剤耐性黄色ブドウ球菌に関する研究 (v), MRSA および MSSA に対する cefuzonam と minocycline の *in vitro* 併用効果。Chemotherapy 37: 131~136, 1989
- 15) Kawai K, Kusachi S, Kurita M, Arima Y, Sumiyama S, Miyazaki S, Goto S: Experimental Studies on Postoperative Enteritis with Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Abstracts of 17th International Congress of Chemotherapy: 1000, 1991

CLINICAL EVALUATION OF CEFUZONAM IN THE TREATMENT
OF PANPERITONITIS

Shinya Kusachi, Minoru Kurita, Kunihiro Kawai, Yoshihisa Saida,
Youichi Arima, Yoshinobu Sumiyama¹⁾ and Syuuichi Miyazaki²⁾

¹⁾ The third Department of Surgery, ²⁾ Department of Microbiology,
Toho university School of Medicine, Tokyo, Japan

Clinical efficacy, especially the ability to prevent postoperative methicilline-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection, of cefuzonam (CZON) for the patients with panperitonitis caused by perforation of the digestive tract was compared with that of the combined therapy with the second generation or the third generation of the cephem family of antibiotics and others, for example, aminoglycosides. Forty-five patients with laparotomy for panperitonitis were studied (in our department) during between January 1987 and December 1990. There were no significant differences in the backgrounds between two groups, a CZON-treated group and a combined-treatment group. The incidence of postoperative infections in the CZON group was 30.0% (9/30), which was significantly lower than that of the combined-treatment group 62.5% (15/24). MRSA was not isolated from the CZON group but it was isolated from 2 patients with wound infection and 3 with intraperitoneal abscess in the combined-treatment group. We think this caused the difference in incidence of postoperative infection between the two groups. Clinical effectiveness assessed by our committee showed efficacy rates of 70.0% (21/30) for the CZON group and 37.5% (9/25) for the combined-treatment group with a significant difference between the groups. There was no significant difference in incidence of side effects between the two groups. The MICs of CZON against 43 strains of MRSA isolated from our patients showed sensitivity in 60.5% (26/43). To prevent postoperative MRSA infection, management of nosocomial infection is indispensable. However, because of the extent of this bacterium in hospitals, it is difficult to diminish the incidence of MRSA infection only by means of infection control. This study suggests that CZON is useful for preventing postoperative infections, especially those caused by MRSA, for a patient with panperitonitis.