

胃癌術後感染症の検討, 特に cefmetazole 予防投与例について

藤本 幹夫・大野 耕一・井上 直

伊東 了・塚本 泰彦

市立藤井寺市民病院外科*

(平成4年6月18日受付・平成4年8月31日受理)

- 1) 胃癌 102 例中 18 例 (17.6%) に術後感染が認められた。
- 2) 術後感染発生例では年齢, 術前アルブミン量に有意差が認められた。
- 3) 術式 (胃全摘, 胃亜全摘), 投与法 (500 ml 60 分点滴, 100 ml 30 分点滴) による感染発生率に差を認めなかった。
- 4) 手術侵襲の大きいもの, 特に 80 歳以上の全摘群に感染発生率が高かった。
- 5) アルブミン量 4 g/dl 以下, 総蛋白量 7 g/dl 以下のものに感染が増加する。
- 6) 術後感染症は腹膜炎 8 例, 肺炎 6 例, 創感染 5 例, 胆嚢炎, 敗血症各 1 例であった。術式, 投与法と相関は認められなかった。
- 7) 感染巣からの分離菌では *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* が多い。*Staphylococcus aureus* は 2 株分離されたが, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は認めなかった。
- 8) Cefmetazole (CMZ) は胃癌の術後感染予防薬として適していると考えられる。

Key words: 胃癌, 術後感染症, 予防投与, cefmetazole

我々は従来から, 術後感染予防に用いる薬剤は手術汚染度によって変えるべきであると主張してきた¹⁻⁴⁾。たとえば, 無菌手術には黄色ブドウ球菌 (以下黄色ブ菌と略す) に抗菌力のある薬剤を, 準無菌手術には黄色ブ菌および major gram negative rods (大腸菌, 肺炎桿菌, 變形菌) に抗菌力を有する薬剤を選択している。したがって, 胃癌術後の予防投与薬剤として, 第一世代ないし第二世代のセフェム剤を選択している。今回は, 第二世代セフェム剤の 1 つである cefmetazole (CMZ) を胃癌術後の感染予防に用いた結果ならびにその意義について述べる。

I. 対象および方法

対象は昭和 61 年 1 月から平成 3 年 6 月末までに, 市立藤井寺市民病院で手術を受け, CMZ が投与された胃癌患者 102 例とした。CMZ 投与スケジュールは, まず閉腹前に本剤 2 g を生食水 20~40 ml に溶解して腹腔内に散布する。帰宅時に本剤 2 g を点滴静注する。翌日 (術後第 1 日目) より原則として術後 7 日目まで同量の CMZ を朝夕 2 回点滴静注する。なお, 投与方法として 500 ml の輸液に溶解して 60 分間で点滴静注する方法 (1 法) と生食水 100 ml に溶解して 30 分間で点滴静注する方法 (2 法) が行われていた。

感染の有無は臨床症状 (発熱, 疼痛, 排膿など) や白血球数, CRP 値, 血沈値, 胸部レ線検査, CT, エコー検査などを参考に診断した。

II. 成績

CMZ が予防投与された 102 例の胃癌患者のうち 18 例 (17.6%) に何らかの術後感染症が認められた。そこで, 感染発生例について以下の検討を加えた。

1. 背景因子

Table 1 は胃癌術後患者の年齢, 手術時間, 出血量, 術前白血球数, 術前リンパ球数, 術前血清総蛋白量, 術前血清アルブミン量について, 術後感染の有無別に検討した結果を示している。年齢と術前血清アルブミン量のみ両群間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた。

2. 術式および投与法

術式を胃全摘と胃亜全摘, 抗生剤投与法を 1 法と 2 法にわけて, 術後感染発生率を調べてみたが, 術式, 投与法による差は認められなかった (Table 2)。

3. 年齢階級別術後感染発生率

各術式をさらに投与方法別にわけて年齢との関係を Table 3 に示した。その結果, 80 歳以上になると術後

* 大阪府藤井寺市道明寺 2-7-3

Table 1. Background factors of gastric cancer surgery patients

	Infection (18)	No infection (84)	U test
Age (years)	67.44± 12.12	60.31± 9.94	P<0.05
Duration of operation (min)	262.00± 102.62	242.54± 77.77	NS
Blood loss (ml)	711.22± 555.81	595.90± 484.27	NS
Pre. op. WBC count (/mm ³)	5,875.00±3,035.28	6,473.17±1,948.86	NS
Pre. op. lymphocyte count (/mm ³)	2,065.50± 594.04	2,210.53± 945.44	NS
Pre. op. total protein level (g/dl)	6.45± 0.50	6.70± 0.58	NS
Pre. op. albumin level (g/dl)	3.63± 0.49	3.92± 0.47	P<0.05

Table 2. Postoperative infection rate based on type of operation and cefmetazole administration protocol

	Total gastrectomy	Subtotal gastrectomy	Total	
①	3/19	5/43	8/ 62] NS
②	5/13	5/27	10/ 40	
Total	8/32	10/70	18/102	

NS

① 60 min. drip infusion (500 ml+cefmetazole 2 g)

② 30 min. drip infusion (100 ml+cefmetazole 2 g)

Table 3. Postoperative infection rate based on age

Age (years)		~49	~59	~69	~79	80~
Total gastrectomy	①	0/ 2	0/ 8	2/ 7	1/ 2	
	②	1/ 3	0/ 2	1/ 4	0/ 1	3/3
	subtotal	1/ 5	1/10	3/11	1/ 3	3/3
Subtotal gastrectomy	①	1/ 7	0/11	3/17	0/ 5	1/3
	②	0/ 3	1/ 8	2/ 8	1/ 6	1/2
	subtotal	1/10	1/19	5/25	1/11	2/5

① 60 min. drip infusion (500 ml+cefmetazole 2 g)

② 30 min. drip infusion (100 ml+cefmetazole 2 g)

感染が多くなるが、特に、全摘群の成績が不良であった。しかし、投与方法との関係は症例も少なくははっきりしなかった。

4. 手術侵襲別術後感染発生率

術式、投与方法と手術時間および出血量との関係を調べてみた。その結果、全摘群で手術時間 301 分以上、出血量 501 ml 以上になると感染が多くなった。亜全

摘群では手術侵襲との相関は認められなかった。投与方法からみると手術侵襲の大きい場合には有意ではないが 1 法が優れていた (Table 4)。

投与方法のかわりに年齢を加味して、手術侵襲との関係を見ると、80 歳以上の全摘例では手術侵襲の増加に伴って術後感染率が高くなった (Table 5)。

5. 術前リンパ球数、アルブミン量、総蛋白量と術

Table 4. Postoperative infection rate based on surgical stress

		Duration of operation (min)		Blood loss (ml)	
		~300	301~	~500	501~
Total gastrectomy	①	2/10	1/9	1/5	2/14
	②	0/3	5/10	0/1	5/12
	subtotal	2/13	6/19	1/6	7/26
Subtotal gastrectomy	①	5/38	0/5	3/29	2/14
	②	3/24	2/3	3/22	2/5
	subtotal	8/62	2/8	6/51	4/19

① 60 min. drip infusion (500 ml + cefmetazole 2 g)

② 30 min. drip infusion (100 ml + cefmetazole 2 g)

Table 5. Surgical stress and postoperative infection rate

Operation	Age (years)	Duration of operation (min)		Blood loss (ml)	
		~300	301~	~500	501~
Total gastrectomy	~69	2/11	2/15	1/4	3/22
	70~79	0/2	1/1	0/2	1/1
	80~		3/3		3/3
Subtotal gastrectomy	~69	6/48	1/6	4/38	3/16
	70~79	0/9	1/2	0/8	1/3
	80~	2/5		2/5	

① 60 min. drip infusion (500 ml + cefmetazole 2 g)

② 30 min. drip infusion (100 ml + cefmetazole 2 g)

Table 6. Preoperative condition and postoperative infection rate

		Pre. op. lymphocyte count (/mm ³)		Pre. op. albumin (g/dl)		Pre. op. total protein (g/dl)	
		~2,000	2,001~	~4.0	4.1~	~7.0	7.1~
Total gastrectomy	①	1/8	2/11	2/14	1/5	2/15	1/4
	②	2/6	3/7	5/8	0/5	5/9	0/4
	subtotal	3/14	5/18	7/22	* 1/10	7/24	* 1/8
Subtotal gastrectomy	①	1/21	4/22	4/29	1/14	5/31	0/12
	②	0/8	5/17	4/15	1/12	5/21	0/6
	subtotal	1/29	9/39	8/44	2/26	10/52	* 0/18

① 60 min. drip infusion (500 ml + cefmetazole 2 g)

* P < 0.05

② 30 min. drip infusion (100 ml + cefmetazole 2 g)

後感染発生率

リンパ球数を 2,000 以下と 2,001 以上にかけて検討したが感染率との相関はみられなかった。しかし、アルブミン量 4 g/dl 以下の全摘群、総蛋白量 7 g/dl 以下の全摘、亜全摘の両群において術後感染発生率が有

意に高くなっていた (Table 6)。投与方法との相関は認められなかった。そこで、投与方法の代わりに年齢を加味してリンパ球数、アルブミン量、総蛋白量との関係を見ると、80 歳以上の全摘群ではリンパ球数、アルブミン量、総蛋白量いずれも低値を示していた

Table 7. Preoperative condition and postoperative infection rate

Operation	Age (years)	Pre. op. lymphocyte count (/mm ³)		Pre. op. albumin (g/dl)		Pre. op. total protein (g/dl)	
		~2,000	2,001~	~4.0	4.1~	~7.0	7.1~
Total gastrectomy	~69	1/10	4/14	3/15	1/9	3/17	1/7
	70~79	1/2	0/3		0/1	1/4	0/1
	80~	2/2	1/1	3/3		3/3	
Subtotal gastrectomy	~69	0/24	6/29	4/34	2/19	6/40	0/13
	70~79	1/3	1/7	2/6	0/4	2/8	0/2
	80~	0/2	2/5	2/4	0/3	2/4	0/3

① 60 min. drip infusion (500 ml + cefmetazole 2 g)

② 30 min. drip infusion (100 ml + cefmetazole 2 g)

Table 8. Infection rate based on type of operation and cefmetazole administration protocol

	Administration protocol (No. of cases)	Wound infection	Peritonitis	Pneumonia	Cholecystitis	Septicemia
Total gastrectomy	① (19)	<63> 1	<68> 1	<64> 1		
	② (13)		<80> <81> 3 <43>	<67> <80> 2		
Subtotal gastrectomy	① (43)	<86> <63> 2	<86> <73> 2		<65> 1	<44> 1
	② (27)	<84> <70> 2	<70> <63> 2	<84> <58> 3 <62>		
Total	(102)	5	8	6	1	1

① 60 min. drip infusion (500 ml + cefmetazole 2 g)

② 30 min. drip infusion (100 ml + cefmetazole 2 g)

< > : patient age

(< >): same patient

Table 9. Rates of clinical isolates of infections following gastric cancer surgery

Post op. infection Clinical isolate	Wound infection (9)	Peritonitis (8)	Pneumonia (6)	Cholecystitis (1)	Septicemia (1)	Total
<i>S. aureus</i>	1	1				2
<i>S. epidermidis</i>	1	5				6
<i>Streptococcus</i>			1			1
<i>E. faecalis</i>	1	3	1			5
<i>E. coli</i>	1	1			1	3
<i>K. pneumoniae</i>			1			1
<i>K. oxytoca</i>						
<i>P. mirabilis</i>						
<i>P. vulgaris</i>						
<i>P. aeruginosa</i>	1	1				2
<i>E. cloacae</i>	1	4	2			7
<i>S. marcescens</i>			1			1
<i>Acinetobacter</i>			1			1
<i>Candida</i>		3	1			4
unknown			2	1		3

No. of cases indicated in ().

(Table 7).

6. 術後感染の種類と術式、投与方法との関係

術後感染症は腹膜炎8例（このうち minor leakage が5例に認められた）、と肺炎6例、創感染5例、胆嚢炎、敗血症の各1例であった。重複例があるので実際の感染症例数より多くなっている。感染の種類と術式や年齢、投与方法との相関は認められなかった (Table 8)。

7. 感染症分離菌の種類と頻度

グラム陽性菌では *Staphylococcus epidermidis* と *Enterococcus faecalis* が、グラム陰性菌では *Enterobacter cloacae* が多く分離された。これらは CMZ に感受性が低いために菌交代を起こしたものと考えられる (Table 9)。しかし、2株分離された黄色ブドウ菌はメチシリン耐性黄色ブドウ菌 (MRSA) ではなかった。

III. 考 察

術後感染発生率 (17.6%) は諸家の報告^{1-4,10)}に比べて必ずしも低いとは言えないが、本報のように胃癌手術後の感染予防に同一薬剤を用いて検討した成績は

少ない。胃癌では手術侵襲や宿主条件の関与が大きいため、薬剤のみの効果を評価することはきわめて難しいといえる。しかし、同一施設で、しかもほぼ同一術者のもとで行われているので、ある程度の均一性が保たれていると考える。ところが、術後の抗生剤投与方法をみると 500 ml に溶解して 60 分間で点滴静注する方法 (1法) と 100 ml で 30 分間点滴静注する方法 (2法) が認められた。そこで、これら投与方法による感染発生率の相違を検討したところ、手術侵襲が大きい場合に 1法がやや優れているという結果がえられた。しかし、両群間に有意差は認められなかった。また、著者らが行っている抗生剤を閉腹前に腹腔内に散布する方法には異論もあることと思われるが、その意義についてはなお意見の分かれるところである⁵⁾。今後は術中の全身投与方法⁹⁾を検討していきたいと考えている。

今回対象となった胃癌 102 例の背景因子を検討した結果、従来から言われているように高齢者、低アルブミン血症患者に術後感染が多いことが判明した。そこで、これら risk factor の critical point を求めて、術

式別、投与方法別、年齢階級別に手術侵襲（手術時間、出血量）、術前の宿主状態（リンパ球数、アルブミン量、総蛋白量）などとの関係を調べてみた。その結果、80歳以上、総蛋白量7.0g/dl以下、アルブミン量4.0g/dl以下において有意に術後感染の増加が認められた。おそらく、このあたりが感染発生の critical point ではないかと考えている。術前リンパ球数、手術侵襲（手術時間、出血量）、術式、投与方法など単一 factor による感染発生率に対する影響は認められなかったものの、これらが相互に関連すると影響が強く現れた。特に、手術侵襲の関与が大きい。すなわち、手術侵襲の大きい、80歳以上の胃全摘群では術後感染は必発といえる。しかし、術式や投与方法による術後感染症の種類には差を認めなかった。注目すべきことは MRSA 感染が1例も認められなかったことで、予防投与薬剤を CMZ に限定使用した効果と考えている。ちなみに、同時期に胃癌術後の感染予防として cefotiam (CTM) を16例、cefazolin を13例、cefotixin 2例、cefamandole 10例、第三世代セフェム剤2例に投与し、CTM の1例と第三世代セフェム剤の1例に MRSA の感染を認めている。すなわち、CMZ は MRSA だけがもつペニシリン結合蛋白 PBP-2' に親和性があり、これと結合して MRSA そのものを殺菌した効果もあると思われるが、黄色ブ菌に抗菌力を有することから、MRSA の誘導を阻止した可能性も考えられる。このことは、我々が従来から主張しているように、準無菌手術後における起炎菌として黄色ブ菌、大腸菌、肺炎桿菌、変形菌を考えて、それらに抗菌力を持つ抗生剤を選択することは、合目的的

であり、また MRSA の発生を予防する効果もあると考える。

本文の要旨は第39回日本化学療法学会西日本支部総会で発表した。

文 献

- 1) 両宮 厚: 膺手術期における予防的抗生物質。外科 49: 1122~1127, 1987
- 2) Cruse P: Infection surveillance: Identifying the problems and the high risk patients. South Med. J. 70 (suppl): 4~8, 1977
- 3) 石川 周: 上部消化管手術—単開腹術を含む—。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, 東京 (1990) p.151~157
- 4) 岩井重富: 外科術後に合併する感染症。化学療法の領域 5: 95~110, 1989
- 5) Lord J W, et. al.: Prophylactic antibiotic wound irrigation in gastric, biliary, and colonic surgery. Am. J. Surg. 145: 209~212, 1983
- 6) 酒井克治, 藤本幹夫: 術後感染症の予防と対策。手術 41: 51~57, 1987
- 7) 酒井克治, 藤本幹夫: 術後感染症に対する抗菌薬の予防的投与。消化器外科 3: 578~581, 1985
- 8) 酒井克治, 藤本幹夫: 予防的化学療法の実際 (循環器, 消化器指針を含めて)。外科診療 30: 58~64, 1988
- 9) 品川長夫: 予防的化学療法の理論—薬剤の選択, 投与方法—。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, 東京 (1990), p.52~59
- 10) 横山 隆, 三好信和, 児玉 節: 術後腹腔内感染。外科領域感染症, 酒井克治編, 医薬ジャーナル社, 大阪, 東京 (1986) p.216~228

Postoperative infections in gastric cancer patients after
prophylaxis with cefmetazole

Mikio Fujimoto, Kouichi Ohno, Tadashi Inoue,
Satoru Itoh and Yasuhiko Tsukamoto
Department of Surgery, Fujiidera City Hospital, Osaka, Japan

- 1) There were 18 (17.6%) postoperative infections in 102 gastric cancer patients given cefmetazole (CMZ) prophylaxis.
- 2) There were significant differences in age and albumin values between the infection and non-infection groups.
- 3) There were no differences in infection rates among the various surgical methods (total vs subtotal gastrectomy) or CMZ administration protocols (500 ml, 60 min., d.i. vs 100 ml, 30 min., d. i.).
- 4) There was a high infection rate in patients with severe surgical stress, especially those over 80 years old, after total gastrectomy.
- 5) There was an increase in infections among patients with albumin levels ≤ 4 g/dl and/or total protein levels ≤ 7 g/dl.
- 6) The postoperative infections were peritonitis in 8 cases, pneumonia in 6 cases, wound infection in 5 cases, and cholecystitis and sepsis in one case each. There were no relationships between the type of infection and either the method of surgery or the drug administration protocol.
- 7) The organisms isolated from the infectious sites were chiefly *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* and *Enterobacter cloacae*. Two strains of *Staphylococcus aureus* were isolated but they were not MRSA.
- 8) CMZ is useful for prophylaxis in gastric cancer surgery.