

## 術後感染症に対する cefuzonam の臨床的効果

## —MRSA 感染予防効果について—

草地 信也・炭山 嘉伸・栗田 実・川井 邦彦  
岡本 康・有馬 陽一・青柳 健・吉田 祐一  
樋口 徹<sup>1)</sup>・井上 松久<sup>1)</sup>

東邦大学医学部外科学第3講座\*

<sup>1)</sup> 北里大学医学部微生物学教室

(平成5年8月16日受付・平成5年10月14日受理)

交叉感染対策と術後感染予防の抗菌剤の手術臓器別指定による MRSA 感染対策の結果、術後早期から MRSA が分離される機会は減少した。しかし、術後感染が発症し、その治療の目的でさまざまな抗菌剤が投与され、その後に MRSA が分離されることが問題となった。今回、術後感染症例をグラム陰性桿菌と黄色ブドウ球菌に抗菌力を有する cefuzonam (CZON) で治療し、良好な臨床的効果と、MRSA 感染の予防効果が得られた。対象症例 34 例の原疾患は胃癌 18 例、大腸癌 16 例で、胃癌症例の感染部位は、縫合不全による腹腔内膿瘍 8 例、呼吸器感染 5 例、ドレーン感染 3 例、創感染 2 例であった。大腸癌症例の感染部位は、骨盤膿瘍 9 例、創感染 4 例、尿路感染 2 例、ドレーン感染 1 例であった。術後感染症例で抗菌剤の投与時期と分離菌の変化をみると、術後感染に対して CZON を投与している間は MRSA は分離されていなかった。しかし、CZON の無効例で *Bacteroides fragilis* が分離され、その治療目的で piperacillin と clindamycin を投与した症例で MRSA が分離された。CZON 投与前の分離菌は *Escherichia coli* 27.5%, *Klebsiella* spp. 21.6%, *Enterococcus* spp. 13.7%, *Enterobacter cloacae* 11.8%, *Pseudomonas aeruginosa* 7.8% などであった。CZON の治療効果は著効 15 例、有効 12 例、やや有効 1 例、無効 6 例で有効率 79.4% (15+12/34) であった。無効例から *P. aeruginosa* 5 株、*B. fragilis* 4 株、*Enterococcus* spp., *Serratia*, *Citrobacter*, *E. cloacae*, *Morganella morganii* 各々 1 株が分離されたが、MRSA は分離されなかった。CZON の無効例でも MRSA 感染はみられず、次の治療薬剤の選択が容易であった。これらのことから、CZON は消化器術後感染治療の薬剤として有用であると考えられる。

**Key words:** MRSA, 術後感染, 抗菌剤の選択, cefuzonam

我が国では、1980 年代の後半から MRSA 感染が急激に増加し、各科領域で大きな問題となっている<sup>1)</sup>。その対策として交叉感染の防止対策を中心にさまざまな試みが報告されているが、いまだ十分な効果は得られていない。この原因を考えるには、わが国の医療事情の問題点を明らかにする必要がある。古川<sup>2)</sup>は、我が国における MRSA 感染の急激な増加の原因として、1) 抗菌剤の使用量が欧米に比べてけた違いに多い、2) なかでも第3世代セフェム剤の投与が多い、3) 院内感染対策が不十分であることを指摘している。実際、教室では、MRSA 分離患者の隔離を徹底してもなお MRSA 感染の有意な減少には至らなかった。

ため、術後感染予防の抗菌剤を臓器別に指定し、infection control doctor (以下 I.C.D.) がそれを監視する体制を整え、初めて術後早期の MRSA 感染は有意に減少した<sup>3)</sup>。しかし、グラム陰性菌による術後感染に対してさまざまな抗菌剤で治療した症例では、やがて MRSA が分離されることが多く、新たな問題となった。そこで、今回、術後感染症の治療の第一選択薬として cefuzonam (CZON) を投与し、その良好な治療効果と MRSA 感染の予防効果を得たので報告する。

## I. 対象と方法

1990 年 3 月から 1992 年 2 月までの教室消化器準汚

\* 東京都目黒区大橋 2-17-6

Table 1. Rule of selection of antibiotics for prophylactic use

	First choice (for prophylaxis)	Second choice (for first treatment)	Third choice (for second treatment)
Upper digestive tract surgery	CEZ	CTM or CPM	CZON
Lower digestive tract surgery	CTM or CPM	CZON	

CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CPM: cefpiramide, CZON: cefuzonam

Table 2. Infectious site of cases in this study

Infectious site	Gastric cancer	Colo-rectal cancer
Intra-abdominal abscess	8	9
Respiratory tract infection	5	0
Drainage tube infection	3	1
Wound infection	2	4
Urinary tract infection	0	2
total	18	16

染手術のうち、術後感染は112例にみられた。このうち、CZONで治療された34例を対象とした。これらの症例の原疾患、術後感染部位、術後感染発症までに投与された抗菌剤、CZON投与直前の分離菌、臨床的効果、細菌学的効果、副作用および臨床検査値異常を検討した。なお、術後感染症の定義として、手術創に限局した感染を創感染とし、腹腔内に明らかな膿瘍腔を認めた場合を腹腔内膿瘍とした。また、ドレーン感染とは明らかな膿瘍腔を認めないが、留置されたドレーン周囲に膿性分泌物を認めたものとした。CZONの投与方法は、本剤1gを静注用生理食塩液100mlに溶解し、1日2回、約60分かけて末梢静脈または中心静脈カテーテルから点滴静注した。投与期間は5日間としたが主治医の判断で7日間までの投与を許可した。なお、臨床的効果の判定は、CZON投与開始後5日以内に感染徴候が改善したものを著効、CZON投与後5日以上感染徴候が持続したが治癒し、他の抗菌剤の投与を必要としなかったものを有効、CZON投与後感染徴候が改善したがさらに他の抗菌剤の投与を必要としたものをやや有効、CZON投与で感染徴候が改善されなかったもの、または増悪したものを無効とした。また、その判定には主治医2名、I.C.D.1名の判定を総合的に判定した。また、臨床検査値の異常は日本化学療法学会による「抗菌薬による治験症例の副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>4)</sup>に準じて判定した。

なお、術後感染予防の抗菌剤は1990年3月より教室で基準を定め、胃癌症例では術中からcefazolin (CEZ) を、大腸癌症例ではcefotiam (CTM) また

Table 3. Antibiotics administrated before cefuzonam

	Gastric cancer	Colo-rectal cancer
CEZ	13	0
CTM	2	9
CPM	3	8

CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, CPM: cefpiramide

はcefpiramide (CPM) を投与した (Table 1)。術後感染が発症した症例では、胃癌症例では起因菌判定まではCTMまたはCPMを用い、さらに無効な症例についてCZONを用いた。大腸癌術後感染症例には、CZONを投与し、細菌感受性検査を待つこととした。

なお、有意差検定は、 $\chi^2$  検定、t 検定を用い  $p < 0.05$  以下を有意とした。

## II. 結 果

対象症例34例の原疾患は胃癌18例、大腸癌16例であった (Table 2)。胃癌症例の感染部位は、縫合不全による腹腔内膿瘍8例、呼吸器感染5例、ドレーン感染3例、創感染2例であった。大腸癌症例の感染部位は、骨盤膿瘍9例、創感染4例、尿路感染2例、ドレーン感染1例であった。CZON投与までの抗菌剤は、胃癌症例は術後感染予防に全例CEZが投与されており、術後感染発症後にはCTMが2例に、CPMが3例に投与され、これらの薬剤が無効であったためCZONが投与された。すなわち、胃癌術後症例ではCZON投与直前には、CEZが13例に、CTMが2例に、CPMが3例に投与されていた (Table 3)。大腸癌症例はCTMが9例に、CPMが8例に投与されて

いた。

術後感染症例で抗菌剤の投与時期と分離菌の変化をみると、胃癌術後感染症例では、症例1から症例3のように術後感染に対して CZON を投与している間は MRSA は分離されていなかった (Table 4)。しかし、症例4のように、CZON の無効例で *Bacteroides fragilis* が分離され、その治療目的で sulbenicillin (SBPC) と clindamycin (CLDM) を投与した症例で MRSA が分離された。次に、大腸癌術後感染症例で分離菌と抗菌剤の関連をみると、症例1のように CZON 投与中には MRSA は分離されなかった。しかし、症例2では CZON が無効で *Pseudomonas aeruginosa* が分離され、その治療に cefsulodin (CFS) が投与され、さらに *B. fragilis* に対し piperacillin (PIPC) と CLDM で治療された症例で、MRSA が分離された (Table 5)。

Table 4. Changes in bacteria isolated in patients with postoperative abscess

Case 1	<i>E. coli</i> (⧻)	negative	
	<i>Klebsiella</i> (⧻)		
	<i>Enterococcus</i> sp. (⧻)		
<hr/>			
↑			
ope.			
CEZ	→ CZON	→	
Case 2	<i>P. aeruginosa</i> (⧻⧻)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	
	<i>S. epidermidis</i> (+)		
	<i>Serratia</i> (+)		
<hr/>			
↑			
ope.			
CEZ	→ CZON	→	
Case 3	MSSA (⧻)	<i>P. aeruginosa</i> (⧻)	negative
	<i>P. aeruginosa</i> (+)		
<hr/>			
↑			
ope.			
CEZ	→ CTM	→ CZON	→
Case 4	<i>E. coli</i> (⧻⧻)	<i>B. fragilis</i> (⧻⧻)	<i>B. fragilis</i> (⧻)
	<i>Klebsiella</i> (⧻⧻)	<i>Enterococcus</i> sp. (⧻⧻)	MRSA
	<i>Enterococcus</i> sp. (+)	<i>M. morganii</i> (+)	
<hr/>			
↑			
ope.			
CEZ	→ CPM	→ CZON	→ SBPC/CLDM
			→ VCM
<hr/>			
ope.: operation			
CEZ: cefazolin, CZON: cefuzonam, CTM: cefotiam, CPM: cefpiramide, SBPC: sulbenicillin, CLDM: clindamycin, VCM: vancomycin			

Table 5. Changes in bacteria isolated in patients with postoperative abscess

Case 1	<i>E. coli</i> (⧻⧻)	negative	
	<i>Enterococcus</i> sp. (⧻)		
<hr/>			
↑			
ope.			
CTM	→ CZON	→	
Case 2	<i>P. aeruginosa</i> (⧻)	<i>P. aeruginosa</i> (+)	<i>B. fragilis</i> (⧻)
	<i>Klebsiella</i> (⧻)		MRSA
<hr/>			
↑			
ope.			
CTM	→ CZON	→ CFS	→ PIPC/CLDM
			→ VCM
<hr/>			
ope.: operation			
CTM: cefotiam, CZON: cefuzonam, CFS: cefsulodin, PIPC: piperacillin, CLDM: clindamycin, VCM: vancomycin			

CZON 投与前の分離菌は 51 株で, *Escherichia coli* 27.5% (14 株), *Klebsiella* spp. 21.6% (11 株), *Enterococcus* spp. 13.7% (7 株), *Enterobacter cloacae* 11.8% (6 株), *Pseudomonas aeruginosa* 7.8% (4 株) などであった (Fig. 1)。

CZON の治療効果は著効 15 例, 有効 12 例, やや有効 1 例, 無効 6 例で有効率 79.4% (15+12/34) であった (Table 6)。

無効例から *P. aeruginosa* 5 株, *B. fragilis* 4 株, *Enterococcus* spp., *Serratia*, *Citrobacter*, *E. cloacae*, *Morganella morganii* 各々 1 株が分離されたが, MRSA は分離されなかった (Fig. 2)。しかし, これらの治療のため CFS, CLDM, PIPC が投与され, うち 4 例から MRSA が分離された。

CZON 投与前後で血液生化学的検査値の変動をみると, 投与前から GOT, GPT の高値を示した 1 例を除く 33 例で異常はみられなかった。また, 自他覚的異常所見もみられなかった。

### III. 考 察

我が国では 1980 年代の後半から MRSA 感染が急激に増加し, とくに, 外科領域では術後の感染症において早くから問題となった<sup>1)</sup>。当初, MRSA 感染は院内感染対策が徹底されれば容易に減少すると予測さ

れていたにもかかわらず, 現在でも重要な問題となっている。

院内感染対策については各施設で院内感染対策委員会が発足し, 院内感染対策マニュアルが作成されているが, もっとも重要な MRSA 分離患者の隔離は完全に行われていないのが現状である。これには, 我が国の病院では個室が少なく, 隔離室を確保することが困難である背景があり, また, 最近の看護婦不足, 医療費削減政策のため, 米国の一流病院のような院内感染対策の実施は難しいことが原因となっている。教室では, MRSA 感染対策を 1987 年 9 月から開始し, 顕性 MRSA 感染患者だけでなく不顕性 MRSA 感染患者も隔離しても術後 MRSA 感染率の有意な減少には至らなかった<sup>3)</sup>。そこで, I.C.D. を専任させ, 抗菌剤の選択基準を設け, 術後感染発症率, 抗菌剤の使用状況を監視する体制が確立してから術後 MRSA 感染発症率は有意に減少し, 以後最近 3 年間の MRSA 感染発症率は, 消化器手術 835 例に対し, MRSA 分離は 5 例, 0.59% であった<sup>3)</sup>。このことから, MRSA 感染対策には, 単に交叉感染対策だけでは不完全であり, 従来から指摘されてきた我が国の抗菌剤の投与量, 抗菌剤の選択を再検討する必要がある。

さて, 前述のように教室では MRSA 感染と抗菌剤を検討し, MRSA が定着しにくい抗菌剤の選択を行ってきた。この結果, 術後感染発症早期から MRSA が分離される症例はみられなくなったが, 術後感染が遷延し, 数種類の抗菌剤が投与された後に MRSA が分離されることが問題となった<sup>5)</sup>。そこで今回術後感染発症例に対し, その治療薬として CZON を投与し, その効果と投与後の分離菌を検討した。

術後感染は開放する消化管の常在菌によって術野が汚染されることがもっとも大きな原因である<sup>6-8)</sup>。教室では, 消化管常在菌の違いから上部消化管術後には CEZ を下部消化管術後には CTM または CPM を術後感染予防の第一選択薬としている。この効果はすでに報告したとおり術後感染発症時の分離菌から MRSA が検出されることはなくなった<sup>9)</sup>。しかし, 術後感染を発症しグラム陰性菌が分離され, それらの治療の目的で第 3 世代セフェム剤が投与された症例に MRSA が分離されることが問題となった。そこで従来まであまり問題とされていなかった個々の術後感染症例について, 教室の抗菌剤選択基準に従い分離菌の推移と投与した抗菌剤の相関を検討した。胃癌手術では術後感染予防の目的で CEZ を投与した症例に術後感染が発症すると, 分離される菌はほとんどがグラム陰性桿菌の *E. coli* や *Klebsiella* であり, *Enterococ-*

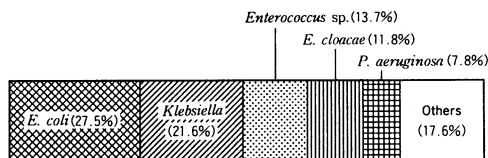


Fig. 1. Bacteria isolated before cefuzonam treatment (51 strains).

Table 6. Clinical effects of cefuzonam

Excellent	15
Good	12
Fair	1
Poor	6

Efficacy rate (excellent+good): 27/34=79.4%

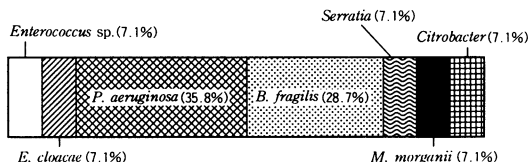


Fig. 2. Bacteria isolated after cefuzonam treatment (14 strains).

*cus* や *B. fragilis* などが分離されることは少なかった。また、大腸癌手術でも術後感染予防の目的で CTM や CPM を投与した症例に術後感染が発症しても、分離される菌は *E. coli* や *Klebsiella* が多かった。また、これらの菌はすべて CZON に感受性であった。本来 CZON は *P. aeruginosa* に対して薬剤感受性が低いとされていたが、前述の抗菌剤の選択基準を設けてから、教室で分離される *P. aeruginosa* はほとんどのセフェム剤に対して感受性であり、抗菌剤に影響されて分離される菌の感受性が変化することが明らかとなった。今回の検討で CZON の臨床的效果は有効率 79.4% であり、縫合不全などを原因とする消化器の術後感染の治療薬剤として満足すべき値であると同時に、CZON 投与後に MRSA が分離されることがなかったことが注目に値する。

さて、MRSA に対する CZON 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 CZON の MIC が  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下で抗菌力を示していたが、最近ではほとんどの株が高度耐性を示すことが報告されている<sup>10)</sup>。教室で分離された MRSA 株も 60.5% が耐性を示した<sup>11)</sup> ように、今回の検討で得られた MRSA 感染の予防効果は単に CZON の直接的な抗菌力だけではない。MRSA の定着の一因として菌交代現象が考えられており、必要以上に広いスペクトルと強い抗菌力を有する薬剤は MRSA などの新たな耐性菌を分離させ易くなると考えられる<sup>12)</sup>。CZON は嫌気性菌、緑膿菌には抗菌力は乏しいが、術後感染発症例から早期に分離される *E. coli* や *Klebsiella* などに強い抗菌力を持ち、また黄色ブドウ球菌にも強い抗菌力を持つ<sup>10)</sup>。また、CZON が無効であっても MRSA などの耐性菌を定着させにくく、次の治療薬剤の選択に苦慮することは少ないことから術後感染治療の薬剤として第一選択されるべき薬剤と思われる。

なお、本論文の要旨は第 39 回日本化学療法学会東日本支部総会 (1992 年 10 月、東京) において発表した。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 古川恵一: MRSA の疫学。MRSA・肝炎ウィルス必携: p.30~48, 日本プランニングセンター, 東京, 1992
- 3) 炭山嘉伸, 草地信也: 消化器外科における MRSA 院内感染とその対策。日外会誌 93: 898~901, 1992
- 4) 国井乙彦: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 5) 炭山嘉伸, 草地信也: 術後患者における感染症。感染症と抗菌剤の使い方。Medical Practice 9: 1723~1726, 1992
- 6) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周: 外科感染症分離菌および感受性調査 (第一報)。Jap J Antibiotics 39: 2557~2578, 1986
- 7) 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。VII 感染症の予防法。感染症学の進歩。日本臨床 43: 1215~1224, 1985
- 8) 炭山嘉伸, 草地信也: 消化器術後 MRSA 感染に対する予防的抗菌剤。日本医事新報 3534: 131, 1992
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 草地信也, 栗田 実, 川井邦彦: 穿孔性腹膜炎術後における cefuzonam の効果。一特に術後 MRSA 感染の予防効果について。Chemotherapy 40: 491~497, 1992
- 12) Kawai K, Kusachi S, Kurita M, Arima Y, Sumiyama Y, Miyazaki S, Goto S: Experimental Studies on Post-operative Enteritis with Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, Abstracts of 17th International Congress of Chemotherapy: 1000, 1991

## Clinical effect of cefuzonam in patients with postoperative infection

—With special reference of the prevention of MRSA infection—

Shinya Kusachi, Yoshinobu Sumiyama, Minoru Kurita,  
Kunihiko Kawai, Yasushi Okamoto, Youichi Arima, Ken Aoyagi,

Yuuichi Yoshida, Tooru Higuchi\* and Matsuhisa Inoue\*

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

\*Department of Microbiology, Kitasato University School of Medicine

As a result of management for MRSA infection consisting of changing the selection of antibiotics for postoperative prophylactic use and taking countermeasures against nosocomial infection, MRSA isolation in the early phase of post-operative period was decreased. However, MRSA isolated in the late postoperative period after several antibiotic treatments has become a matter of concern. Therefore, we used cefuzonam (CZON) for patients with postoperative infection and obtained clinical and preventative efficacy in MRSA infection. The basic diseases of the 34 patients were gastric cancer (18) and colorectal cancer (16). The site of infection in patients with gastric cancer was intraperitoneal abscess due to insufficiency in eight, respiratory tract infection in five, drainage tube infection in three, and wound infection in two. The site of infection in patients with colorectal cancer was pelvic abscess in nine, wound infection in four, urinary tract infection in two and drainage tube infection in one. The changes in isolated bacteria due to antibiotic treatment indicated that MRSA was not found during CZON treatment. However, MRSA was isolated from in which CZON was not effective that were treated with piperacilin or clindamycin for *Bacteroides* sp. The bacteria isolated before CZON treatment were *Escherichia coli* in 27.5%, *Klebsiella* spp. in 21.6%, *Enterococcus* spp. in 13.7%, *Enterobacter cloacae* in 11.8% and *Pseudomonas aeruginosa* in 7.8%. The clinical effect of CZON was excellent in 15 cases, good in 12 cases, poor in one case and ineffective in six cases. Thus, the efficacy rate was 79.4% [(15+12)/34]. Among the ineffective cases, five strains of *Pseudomonas aeruginosa*, four strains of *Bacteroides fragilis* and one strain each of *Enterococcus* spp., *Serratia*, *Citrobacter*, *E. cloacae* and *Morganella morganii* were found. No strains of MRSA were isolated in the patients who had just finished CZON treatment. We conclude that CZON was effective for patients with postoperative infection, both for treatment and for the prevention of MRSA infection.