

下部消化管手術後の感染予防について

—特に ceftazidime と sulbactam/cefoperazone の効果の比較—

毛利 紀章・石原 博・伊藤 浩一
久田 正純・真下 啓二・水野 章
石川 周・品川 長夫・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5年9月20日受付・平成5年11月15日受理)

1990年7月より1992年8月までに当教室において施行された下部消化管待機手術症例を対象とし、ceftazidime (CAZ) と sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) の感染予防効果を比較検討した。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。解析症例は、CAZ群47例、SBT/CPZ群44例の合計91例であった。平均年齢、男女比、対象手術などの背景因子については両群に有意差はなかった。術後感染はCAZ群では5例(10.7%)、SBT/CPZ群に4例(9.1%)であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌による感染症はCAZ群に1例みられた。下部消化管手術後の感染症予防においてCAZとSBT/CPZはともに有効で同等の効果を示した。

Key words: 術後感染予防, 下部消化管手術, ceftazidime, sulbactam/cefoperazone

消化器外科領域では準無菌手術が多くを占め、術後感染症は主として腸管内常在菌が内因性感染経路をとり発症してくる。特に下部消化管は腸管内常在菌が多く、術中操作を可及的に無菌にしても内因性感染を回避することはできず、予防的薬療法に頼らなければならない。しかし、多くの優れた抗菌薬が臨床で使用可能な現在でも、本邦において術後感染予防のための抗菌薬の使用については一定の基準が定められていない。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の問題もあり、感染予防に使用される抗菌薬の乱用を避けるため、多くの施設で効果的な投与方法が検討されている¹⁻⁵⁾。今回は、下部消化管手術後の感染予防抗菌薬として第三世代セフェム系抗菌薬である ceftazidime (CAZ) と sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) をとりあげ、その有効性と安全性を比較検討した。

両薬剤とも broad spectrum で *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, 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* に抗菌力を示す。しかもインドール陽性 *Proteus* spp, *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp,

Acinetobacter spp, *Serratia* spp, などにまで抗菌力が拡大されている。さらには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抗菌力を示す。この2剤での術後感染の成績と有用性について検討した。

I. 対象と方法

1990年7月より1992年8月までに当教室で施行された下部消化管手術の成人症例を対象とした。しかし、 β -ラクタム系抗菌薬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薬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菌薬はCAZかSBT/CPZを無作為に割り付け、第1回投与は、その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。これら2群について術後感染症発症率、分離菌、臨床検査値異常などについて比較検討した。なお、術前処置は下剤と浣腸のみで抗菌薬の投与は行っていない。

* 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川邊1

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。手術野に関連した感染症としては腹腔内膿瘍、死腔内膿瘍、創感染などであるが、縫合不全など手術手技の影響が大きいものは除外した。一方、非手術野の感染症は、呼吸器感染、尿路感染、カテーテル敗血症などがあり、術後2週間以内に発症したものをとりあげた。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外科的処置や抗菌薬の投与を必要としたものにした。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後2週間以内に発生したもので正常範囲上限の2倍以上を異常値として扱い、術前の臨床検査値が正常範囲を超えていたものは、その2倍以上を術後臨床検査値異常として扱った。

データの解析は χ^2 検定法、Fisherの直接確率法、t検定法によりそれぞれのデータに即して適応した。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は、CAZを投与した症例が47例(CAZ群)であり、SBT/CPZを投与した症例が44例(SBT/CPZ群)で合計91例であった。男女比はCAZ群で22:25、SBT/CPZ群で27:17、平均年齢はCAZ群で64.0 \pm 9.1歳、SBT/CPZ群で61.2 \pm 11.4歳、70歳以上の高齢者数はCAZ群で13例、SBT/CPZ群で11例でありいずれも両群間に有意差は認められなかった(Table 1)。

術前の検査値において貧血、高血圧症、低アルブミン血症および肝・腎機能障害者数は両群間で差はなかった。また、術後感染症の発症に関係する要因としての糖尿病、肥満においても両群間に有意差は認められなかった。なお、糖尿病の判定は75g OGTTにより、肥満の判定は岩鶴の基準⁹⁾により決定した(Table 2)。

手術の対象となった疾患をみると、直腸癌がもっと

も多くCAZ群で13例、SBT/CPZ群で14例であった。その他の疾患についても両群間に有意差は認められなかった(Table 3)。手術術式別症例数をみると、CAZ群で回盲部切除が3例、右半結腸切除が7例、左半結腸切除が3例、S状結腸切除が12例、低位前方切除が7例、腹会陰式直腸切断が6例、およびその他の手術が9例であり、SBT/CPZ群のそれぞれ、2例、10例、1例、11例、10例、6例、4例と比較してその構成に差はなかった(Table 4)。

Table 2. Underlying conditions in the two study groups

	CAZ group (n=47)	STB/CPZ group (n=44)
Anemia	2	1
Hypertension	14	12
Hypoalbuminemia	0	2
Liver dysfunction	0	0
Renal dysfunction	0	0
Diabetes mellitus	2	4
Obesity	8	6

CAZ group vs SBT/CPZ group: not significant

CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

Table 3. Diagnoses in the two study groups

Diagnosis	CAZ group (n=47)	SBT/CPZ group (n=44)
Cancer of the colon:		
Cecum or ascending	8	5
Transverse	3	6
Descending	3	0
Sigmoid	10	12
Cancer of the rectum	13	14
Other malignant disease	1	5
Benign disease	9	2

CAZ group vs SBT/CPZ group: not significant

CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

Table 4. Comparison of surgical procedures in the two study groups

Operation	CAZ group (n=47)	SBT/CPZ group (n=44)
Ileocecal resection	3	2
Right hemicolectomy	7	10
Left hemicolectomy	3	1
Sigmoidectomy	12	10
Anterior resection	7	10
Miles' operation	6	6
Others	9	4

CAZ group vs SBT/CPZ group: not significant

CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

Table 1. Comparison of patients in the two study groups

Patient data	CAZ group	SBT/CPZ group
Number of cases analyzed	47	44
Male: Female	22:25	27:17
Age		
Range	42-80	41-83
Mean \pm SD	64.0 \pm 9.1	61.2 \pm 11.4
Over 70	13	11

CAZ group vs SBT/CPZ group: not significant

CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

術後感染の発症率をみると、全体ではCAZ群で4例(10.5%)、SBT/CPZ群で4例(9.1%)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CAZ群に4例、SBT/CPZ群に1例であり、腹腔内感染はCAZ群に1例、死腔感染はSBT/CPZ群に1例みられた。また、手術操作部位に関係なく発症してきたものには、SBT/CPZ群で呼吸器感染が2例みられたが、いずれも両群間に有意差はみられなかった。これらの術後感染症の発症により死亡した症例はなかった(Table 5)。

その他の術後合併症をみても、CAZ群でイレウスが5例、術後肝機能障害が2例、術後高アミラーゼ血症が1例あり、SBT/CPZ群で縫合不全が1例みられた。しかし、いずれも薬剤の影響によるものとは考えられないものであり、両群間に有意差もみられなかった(Table 6)。

両群の術後感染病巣より合計7株の細菌が分離され

Table 5. Infectious complications in the two study groups

Infectious complication	CAZ group (n=47)	SBT/CPZ group (n=44)
Surgery-related infection:		
Wound infection	4	1
Intraabdominal infection	1	0
Dead space infection	0	1
Sub-total	5 (10.6%)	2 (4.5%)
Surgery-unrelated infection:		
Catheter sepsis	0	2
Respiratory tract infection	0	0
Urinary tract infection	0	0
Sub-total	0 (0%)	2 (4.5%)
Total	5 (10.6%)	4 (9.1%)

CAZ group vs SBT/CPZ group: not significant

CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

Table 6. Other postoperative complications in the two study groups

Complications	CAZ group (n=47)	SBT/CPZ group (n=44)
Leakage	1	0
Ileus	5	1
Liver dysfunction	2	7
Hyperamylasemia	1	1
Others	3	3
Total	12 (25.5%)	12 (27.3%)

CAZ group vs SBT/CPZ group: not significant

CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

Table 7. Organisms isolated from postoperative infections

Organisms	CAZ group	SBT/CPZ group
Gram positive cocci		
<i>S. aureus</i>	1 (1)	
CNS	1	
<i>Enterococcus</i> spp.		2
Gram negative diplococcus		
		1
Anaerobes		
<i>B. ovatus</i>	1	
<i>Bacteroides</i> spp.	1	
Total isolates	4	3

(): Methicillin-resistant *S. aureus*

CAZ: ceftazidime, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone

た。SBT/CPZ群には嫌気性菌は認められなかった(Table 7)。MRSA分離症例はCAZ群の創感染で1例みられた。

以上より、両薬剤の予防効果に差はなく、下部消化管手術後感染予防に有効であった。

III. 考 察

悪性腫瘍や強度の炎症に手術侵襲が加わることにより免疫機能が低下し重篤な術後感染症を発症することもあり^{6,7)}、術後感染予防に対し抗菌薬は広く使用されているが、その選択は重要である。今回は、内因性感染に重点をおき常在菌の多い下部消化管手術において第三世代セフェム系抗菌薬の中でも嫌気性菌や *Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌力のあるCAZとSBT/CPZを用い、その有効性を臨床的に検討した。術後感染症はCAZ群が5例、10.6%で、SBT/CPZ群が4例、9.1%の頻度であった。以前に報告した他の予防抗菌薬における当教室の下部消化管手術後感染症の発症率は、第二世代セフェム系抗菌薬であるcefoxitin (CFX) では、21.2%⁵⁾、また、他の第三世代セフェム系抗菌薬のcefotetan (CTT) とlatamoxef (LMOX) の比較試験⁹⁾の時は、それぞれ20.0%、17.8%の成績であった。背景因子が異なるとはいえ、今回の2剤は感染症発症率からも十分に有効であるといえよう。また、分離菌においてもCTTとLMOXの比較試験の際にみられた *P. aeruginosa* は今回1株も認めなかった。

SBT/CPZ群のうち18例に対し術前と術後最初の糞便1gの中の *S. aureus* と *P. aeruginosa* の個数を検討した結果、*S. aureus* は術後増加したのが2例、減少したのが5例であり、*P. aeruginosa* は2例が増加し、2例が減少した。また、両菌とも増加した症例が1例みられた。ただ、この菌の増加・減少と感染症

発症の有無は特に関係はなかった。

また、Kager は下部消化管手術後感染予防に対し、LMOX の1回投与と3回投与を比較し⁹⁾、その感染予防効果に有意差はなく、3回投与群において1回投与群でみられなかった *Pseudomonas* と *Yeast* の過剰の増殖を指摘している。このことから抗菌薬の種類だけでなく使用法により細菌叢の変化が生じることもあり、その変化と感染症発症の関係など、さらなる検討課題といえよう。

IV. 結 語

下部消化管手術の感染予防としての CAZ と SBT/CPZ の臨床効果の比較試験では、両薬剤間に有意差はなく、ともに安全かつ有効であった。したがって、下部消化管手術感染予防に対し常在菌にあった第三世代セフェム系抗菌薬を使用することは有効であり、短期間の使用なら MRSA 感染症の誘因にはならない。しかし、予防抗菌薬の投与量および期間、常在菌叢の変化と術後感染症との関係は今後さらに検討が必要と思われる。

文 献

1) 品川長夫: 術後感染と予防的薬療法。日臨外会誌

37: 819~822, 1977

- 2) 小長英二, 他: 術後汚染菌からみた予防的薬療法の評価。化学療法の領域 2: 99~107, 1986
- 3) 田部井徹, 他: 術後感染防止効果の評価方法に関する検討。Jap J Antibiotics 38: 1703~1711, 1985
- 4) 酒井克治, 他: 抗生剤術後感染防止効果の評価に関する検討。Chemotherapy 33: 1086~1094, 1985
- 5) 品川長夫, 福井拓治, 荻野憲二, 真下啓二, 水野章, 高岡哲郎, 石川 周, 水野 勇, 由良二郎: 術後感染予防としての抗生物質の臨床的評価—消化器外科を中心に—。日消外会誌 21: 101~106, 1988
- 6) 玉熊正悦: 術後感染, 消化器外科症例を中心に。手術 36: 1139~1148, 1982
- 7) 水野 章, 由良二郎: 老年者における術後感染と対策。Geriat Med 24: 506~512, 1986
- 8) 品川長夫, 他: 下部消化管手術後感染予防—cefotetan と latamoxef の比較—。Chemotherapy 37: 1290~1295, 1989
- 9) Kager L, Malmberg A S, Nord C E, Sjaested S: Impact of single dose as compared to three dose prophylaxis with latamoxef (moxalactam) on the colonic microflora in patients undergoing colorectal surgery. J Antimicrob Chemother 14: 171~177, 1984

Prophylactic antibiotics in patients undergoing elective colorectal surgery: A prospective randomized study of ceftazidime and sulbactam/cefoperazone

Noriaki Mohri, Hiroshi Ishihara, Kouichi Ito,
Masazumi Hisada, Keiji Mashita, Akira Mizuno,
Shu Ishikawa, Nagao Shinagawa
and Jiro Yura

First Department of Surgery, Nagoya City University, Medical School, Kawasumi-1,
Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya, Japan

We compared the safety and efficacy of ceftazidime (CAZ), a third-generation cephalosporin, to those of sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ), a third-generation cephalosporin, for prophylaxis in patients undergoing elective colorectal surgery from July 1990 to August 1992. Ninety-one patients were randomized for therapy with CAZ or SBT/CPZ. Patients were given an initial dose of 2 g antibiotic parenterally at the surgical procedure and received subsequent doses of 1 g at 8 h intervals for 4 days. Forty-seven patients were given CAZ and 44 patients were given SBT/CPZ. The groups were comparable in age, sex, type of intervention and diagnosis. Five patients (10.6%) developed surgery-related infections (including 4 cases of wound sepsis and 1 of intraabdominal abscess) in the CAZ group. Two patients (4.6%) developed postoperative infections (1 case of intraabdominal abscess and 1 of dead space abscess) in the SBT/CPZ group. The rate of postoperative infection was not significantly different between the groups. There were no side effects in either group. The rates of abnormal laboratory findings in the groups were not significantly different.