

## 肝胆道系手術後感染予防について —Cefotiam と cefuzonam の効果の比較—

伊藤 浩一・石原 博・毛利 紀章  
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1外科学教室\*

(平成5年11月1日受付・平成5年12月15日受理)

1990年7月より1992年8月までに定期手術を施行した肝胆道系手術症例を対象として、術後感染予防としての cefotiam (CTM) と cefuzonam (CZON) の効果について比較検討した。上記2剤を無作為に割り付けし、第1回投与は手術開始と同時に2gを点滴静注した。第2回以後は1gを8時間毎に点滴静注し、合計4日間以内の投与を原則とした。解析対象はCTM群64例、CZON群63例の合計127例であった。平均年齢、男女比、対象疾患、対象手術および術前の臨床生化学検査値などの背景因子については両群に有意差は認められなかった。術後感染症の発症率は、CTM群10例(15.6%)、CZON群8例(12.7%)であり、有意差はなかった。薬剤の副作用および臨床検査値の変動についても両群に差は認めなかった。以上より肝胆道系手術の感染予防においてCTMとCZONは同等の効果があると考えられた。

**Key words:** 術後感染予防, cefotiam, cefuzonam, 肝胆道系手術

消化器外科手術においては準無菌手術が大部分を占める。肝胆道系手術においては、胆管を切開した場合や腸管切除を伴う場合は準無菌手術に入り、腸内細菌を主体とした内因性汚染が術後感染の原因となると考えられる<sup>1)</sup>。術中操作をできるだけ無菌的に行うことは手術の大原則であるが、この内因性経路を経て発症してくる術後感染症に対しては予防的抗生物質投与に頼らねばならない。

予防的化学療法の有効性は広く認識されているところであるが、薬剤選択基準やその投与方法については一定の基準は定められていない<sup>2-4)</sup>。

今回我々は肝胆道系定期手術を受けた140例を対象として、第2世代セフェム系抗生物質である cefotiam (CTM) と新しい第3世代セフェム系抗生物質である cefuzonam (CZON) の有効性と安全性を比較検討した。CTMは、胆道系より分離される細菌の大部分に有効であり、 $\beta$ -lactamaseにも安定である。胆汁中移行も良好であり、肝胆道系手術において感染予防抗生物質として広く使用され、その効果についても証明されている<sup>4-7)</sup>。一方、CZONは好気性、嫌気性グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有し、*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. などのグラム陰性桿菌に対しての抗菌力

はCTMより優れている。加えて、*Staphylococcus aureus*をはじめとするグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示すことが特徴である。また、 $\beta$ -lactamaseにも安定であり、胆汁中移行もきわめて良好である<sup>8,9)</sup>。ここでは、より広い抗菌スペクトラムを持つCZONが、すでに術後感染予防抗生物質としてその有効性が証明されているCTMより有用であるかどうかを検討した。

### I. 対象と方法

1990年7月より1992年8月までに肝胆道系定期手術を施行した成人症例を対象とした。感染予防としての抗生物質はCTMかCZONを無作為に割り付けし、第1回投与は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た。Clean contaminated operation に対しては、術後1日目(48時間カバー)まで投与し、contaminated operation に対しては術後3日目(4日間カバー)まで投与した。これらについて、術後感染症、副作用、臨床検査値異常などの発症率について比較検討した。

術後感染症としては手術野に関連した感染症と手術野とは無関係に発症してきた感染症に区別した。手術

\* 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1番地

野に関連した感染症としては、胆管炎、創感染、腹腔内膿瘍、縫合不全などがあげられる。しかし、縫合不全に関しては手術手技上の問題など複雑な点があり、抗生物質で予防できる合併症とは認め難い。そのため、明らかに胆汁が流出するとか、レントゲン上で明らかに認められた縫合不全は本試験の対象から切り離して検討することとした。一方、手術野とは無関係な感染症としては、呼吸器系感染症、尿路系感染症、カテーテル敗血症などがある。これらは術後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た。創感染以外の感染症は、臨床症状、血液学的検査、細菌学的検査を指標とし、さらに、治療として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などを考慮に入れ総合的に判断した。

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10日目までに発生したものに限定し、正常範囲上限の2倍以上を異常値として取り上げ、術前の値が正常範囲を越えている場合はその2倍以上を術後臨床検査値異常として扱った。

有意差の検定は、両側を危険率5%とし、 $\chi^2$ 検定あるいはFisherの直接確率法およびt検定によった。

## II. 成績

本試験の対象となった症例は、CTMを投与した群（CTM群）が70例、CZON群を投与した群（CZON群）が70例で合計140例であったが、このうち皮内テスト陽性例、対象外の手術になったもの、術後早期に再手術となったものなどCTM群6例とCZON群7例の合計13例を除いたCTM群64例、CZON群63例の合計127例が解析対象となった。男女比はCTM群で34:30、CZON群で21:42で両群に差はなかった。平均年齢はCTM群で57±10歳、CZON群で59±11歳であり、40歳未満の症例はCTM群で3例、CZON群で3例、70歳以上の高齢者はCTM群で12例、CZON群で14例で、いずれも両群間に有意差はなかった。糖尿病、高血圧症および肥満を有する症例も両群で差はなかった。術前の検査において黄疸、低アルブミン血症、貧血、肝および腎機能異常者数は両群に有意差はなかった。術中に胆嚢および総胆管の胆汁を採取し得た症例については細菌学的検査を行ったが、胆嚢内胆汁培養陽性率はCTM群が21.3%、CZON群が26.2%、総胆管胆汁培養陽性者はCTM群が31.6%、CZON群が21.7%であり、両群間に差は認められなかった（Table 1）。

手術の対象となった疾患をみると、胆石症がもっとも多く、CTM群45例、CZON群50例であった。そ

Table 1. Comparison of patients in the two study groups

|   | CTM group        | CZON group       |
|---|------------------|------------------|
| Number of allocated cases                   | 70               | 70               |
| Withdrawal                                  | 6                | 7                |
| Number analyzed                             | 64               | 63               |
| Male: female                                | 34: 30           | 21: 42           |
| Age   |                  |                  |
| Range                                       | 31-79            | 33-85            |
| Mean  | 57±10            | 59±11            |
| Under 40                                    | 3                | 3                |
| Over 70                                     | 12               | 14               |
| Obesity                                     | 17               | 18               |
| Diabetes mellitus                           | 8                | 10               |
| Jaundice                                    | 2                | 4                |
| Anemia                                      | 1                | 1                |
| Hypoproteinemia                             | 1                | 1                |
| Liver dysfunction                           | 2                | 4                |
| Positive bile culture<br>(gallbladder)      | 10/47<br>(21.3%) | 11/42<br>(26.2%) |
| Positive bile culture<br>(common bile duct) | 6/19<br>(31.6%)  | 5/23<br>(21.7%)  |

CTM group vs CZON group: not significant.

CTM: cefotiam, CZON: cefuzonam

他の疾患についても両群に差はなかった。悪性疾患も各々9例ずつで差は認めなかった (Table 2)。

手術術式別症例数をみると、胆嚢摘出術がもっとも多く、腹腔鏡下、開腹下合わせて、CTM群38例、CZON群41例であった。1991年3月以降は腹腔鏡下

胆嚢摘出術の割合が増えている。脾頭十二指腸切除術、脾全摘術、肝切除術などの比較的侵襲の大きな手術はCTM群8例、CZON群9例に施行されていたが、手術術式に関してその構成に差は認めなかった (Table 3)。

術後感染症の発症率をみると、CTM群10例 (15.6%)、CZON群8例 (12.7%) であり、有意差はなかった。その内訳は、術野感染症として胆管炎、腹腔内感染 (縫合不全は除く)、創感染が認められCTM群8例、CZON群7例であり、非手術野感染症としてカテーテル敗血症がCTM群に2例、MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) 腸炎がCZON群に1例認められ、各々両群間に有意差はなかった (Table 4)。感染巣からの分離菌をみると、CTM群では、グラム陽性球菌が3株、グラム陰性桿菌が6株、真菌が2株で合計11株であった。CZON群では、グラム陽性球菌が3株、グラム陰性桿菌が3株で合計6株であった。両群とも嫌気性菌は認めなかつ

Table 2. Comparison of diagnoses in the two study groups

| Diagnosis             | CTM group | CZON group |
|-----------------------|-----------|------------|
| Benign disease        |           |            |
| Cholecystolithiasis   | 30        | 40         |
| Cholelithiasis        | 15        | 10         |
| Polyp of gall bladder | 6         | 2          |
| Others                | 4         | 2          |
| Total                 | 55        | 54         |
| Malignant disease     | 9         | 9          |

CTM group vs CZON group: not significant.

CTM: cefotiam, CZON: cefuzonam

Table 3. Comparison of surgical procedures in the two groups

| Surgical Procedures              | CTM group | CZON group |
|----------------------------------|-----------|------------|
| Laparoscopic cholecystectomy     | 17        | 14         |
| Cholecystectomy                  | 21        | 27         |
| Cholecystectomy + Choledochotomy | 16        | 12         |
| Choledochojunostomy              | 1         | 1          |
| Pancreatoduodenectomy            | 8         | 5          |
| Pancreatectomy                   | 0         | 2          |
| Hepatectomy                      | 0         | 2          |
| Others                           | 1         | 0          |
| Total                            | 64        | 63         |

CTM group vs CZON group: not significant.

CTM: cefotiam, CZON: cefuzonam

Table 4. Infectious complications in the two study groups

|                              | CTM group  | CZON group |
|------------------------------|------------|------------|
| Related infection            |            |            |
| Wound infection              | 1          | 2          |
| Intraabdominal abscess       | 4          | 3          |
| Cholangitis                  | 3          | 2          |
| Subtotal                     | 8 (12.5%)  | 7 (11.1%)  |
| Unrelated infection          |            |            |
| Catheter sepsis              | 2          | 0          |
| Enterocolitis caused by MRSA | 0          | 1          |
| Subtotal                     | 2 (3.1%)   | 1 (1.6%)   |
| Total                        | 10 (15.6%) | 8 (12.7%)  |

CTM group vs CZON group: not significant.

CTM: cefotiam, CZON: cefuzonam

た。MRSA が分離されたものが CZON 群で 2 例認められた (Table 5)。1 例は胆管癌で臍頭十二指腸切除術を施行された患者で、術後腹腔ドレーンより膿性排液がみられ、MRSA が分離された。持続吸引によるドレナージと抗生物質の投与で軽快した。もう 1 例は膵臓癌で膵全摘術を施行された患者で、術後 3 日目より水様性下痢を頻回に認め、糞便より MRSA が検出された。VCM の投与により排便回数も減少し、MRSA も分離されなくなった。

副作用については下痢が CZON 群に 1 例認められたが、CTM 群には認められなかった。薬剤投与前後における臨床検査値の変動として肝機能障害が CTM 群で 8 例、CZON 群で 5 例認められたが、いずれも薬剤による変動とは考えられなかった。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 (Table 6)。

### III. 考 察

近年、周術期管理の進歩により、感染に対して防御能力の低下したいわゆる compromised host に対してもより大きな手術侵襲が加えられるようになってき

た<sup>1)</sup>。術後感染症に対する抗生物質の予防投与はより合目的、効果的なものでなくてはならない。しかし、非手術者の全身的、局所的条件が複雑であるとか、各々の手術侵襲が異なるなど、薬剤の感染予防効果を評価することは困難である<sup>2,3)</sup>。そのため、術後感染予防としての抗生物質の使用方法については多くの検討<sup>2-4,6,7)</sup>がみられるが、統一した見解はみられていない。そこで我々は肝胆道系定期手術症例を対象として、術後感染予防効果の比較検討試験を行った。肝胆道系手術後の予防投与に用いる抗生物質の選択に当たっての条件は、胆汁中より分離率の高い *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Bacteroides fragilis*, *Enterobacter* spp. に抗菌力を示すこと、副作用が少ないこと、胆汁中移行が良好なこと、などが挙げられる<sup>1,10,11)</sup>。今回の研究では、上記の条件を満たし、すでにその感染予防効果を評価されている第 2 世代セフェム系抗生物質 CTM と第 3 世代セフェム系抗生物質である CZON を取り上げた。

その結果は術後感染症の発生率は CTM 群で 10 例 (15.6%)、CZON 群で 8 例 (12.7%) であり、CTM

Table 5. Organisms isolated from postoperative infection in the two groups

|        |   | CTM group | CZON group |
|--------|---|-----------|------------|
| GPC    | MRSA                                    | 0         | 2          |
|        | Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i> sp. | 2         | 0          |
|        | <i>Enterococcus</i> spp.                | 1         | 1          |
| GNB    | <i>Escherichia coli</i>                 | 1         | 0          |
|        | <i>Enterobacter</i> spp.                | 2         | 1          |
|        | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>           | 3         | 1          |
|        | <i>Klebsiella oxytoca</i>               | 0         | 1          |
| Fungus | <i>Candida</i>                          | 2         | 0          |
| Total  |   | 11        | 6          |

MRSA: Methicillin-resistant *S. aureus*.

CTM: cefotiam, CZON: cefuzonam

Table 6. Postoperative complications in the two study groups

|   | CTM group | CZON group |
|---|-----------|------------|
| Postoperative infection                     | 9         | 8          |
| Postoperative liver dysfunction             | 8         | 5          |
| Postoperative pancreatitis                  | 1         | 1          |
| Side effect of the prophylactic antibiotics |           |            |
| Diarrhea                                    | 0         | 1          |
| Others                                      | 6         | 4          |
| Total                                       | 24        | 19         |

CTM group vs CZON group: not significant.

CTM: cefotiam, CZON: cefuzonam

群でやや高率であったが有意差は認められなかった。また術野感染症に限っても CTM 群 8 例 (12.5%)、CZON 群 7 例 (11.1%) であり、有意差はなかった。この結果は、これまでの教室の成績である第 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という結果<sup>12)</sup>と同様であった。

胆汁培養を施行されていた症例について術後感染症を検討すると CTM 群では胆汁培養陰性例で 8.1%、胆汁培養陽性例で 20.0%、CTM 群では胆汁培養陰性例で 3.2%、胆汁培養陰性例で 18.2%と胆汁培養陽性例で高率であった。これは今までに報告された結果<sup>11)</sup>と同様であった。肝胆道系手術において術中、術後に採取した胆汁の細菌培養と感受性測定の結果が感染予防薬剤の選択する上で重要であることが再認識された。

一方、第 3 世代セフェム系抗生物質の使用例に MRSA 感染症が多発したという報告<sup>13)</sup>は多いが、薬剤との関連はみられないとする報告も多い。教室のこれまでの検討<sup>14)</sup>では、MRSA 感染症は薬剤の種類に関係なく、上部消化管手術後に多くみられることより、術後感染予防においては抗生物質の適切な使用法、院内感染対策を中心とした予防策の重要性を強調してきた。今回は、CZON 群の 2 症例に MRSA 感染症がみられた。術式は臍頭十二指腸切除術と臍全摘術でいずれも上部消化管に手術操作が加えられ、胃酸度の低下との関連が示唆された。

#### IV. 結 語

肝胆道系手術後感染予防の prospective randomized study において、CTM と CZON は同等の効果があり、どちらも有用と考えられた。

#### 文 献

- 1) 品川長夫, 真下啓二, 中村明茂, 三宅 孝, 石川周, 高岡哲郎, 由良二郎: 感染を防止するにはどうするか—肝・胆・膵手術—. 臨床外科 37: 1501~1507, 1982
- 2) 酒井克治, 他: 抗生剤術後感染防止効果の評価方法に関する研究. Chemotherapy 33: 1086~1094, 1985

- 3) 横山 隆, 児玉 節, 竹末芳生, 藤本三喜夫, 檜山英三, 村上義昭, 瀬分 均, 津村裕昭, 今村祐司: 術後感染症予防的投与抗生剤の効果判定に対する一考察. 日本外科感染症 1: 239~244, 1989
- 4) 藤本幹夫, 他: 胆石症術後感染予防における cefotiam (CTM) の効果—投与期間および投与量の検討—. 日本外科感染症 4: 229~233, 1992
- 5) 柴田清人, 由良二郎, 品川長夫, 鈴木一也, 土井孝司, 石川 周, 高岡哲郎: 外科領域における Cefotiam (SCE-963) の基礎的, 臨床的検討. Chemotherapy 27 (S-3): 427~433, 1979
- 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) 村元雅行, 他: 肝胆道系術後感染予防について—Cefotiam と cefpiramide の効果の比較—. Chemotherapy 37: 440~445, 1989
- 8) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 城 義政, 柴田純孝, 河辺章夫, 真下啓二: 外科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 34 (S-3): 593~599, 1986
- 9) 谷村 弘, 他: 胆道感染症の化学療法 (X X VIII)—L-105 の胆汁中移行, 胆嚢内組織内濃度および臨床効果について. Chemotherapy 34 (S-3): 601~615, 1986
- 10) 李 吉来, 他: 胆道系手術後感染に関する研究. 日本外科感染症 1: 208~211, 1989
- 11) 品川長夫, 他: 胆道系疾患における胆汁中細菌とその臨床的意義. 日消外会誌 16: 543~546, 1983
- 12) 品川長夫, 福井拓治, 鈴木達也, 保里恵一, 荻野憲二, 真下啓二, 水野 章, 高岡哲郎, 水野 勇, 由良二郎: 消化器外科における術後感染症治療上の問題点: 特に第 3 世代セフェム系抗生剤を感染予防として用いた場合について. Chemotherapy 35: 768~773, 1987
- 13) 草知信也, 炭山嘉伸, 宮崎修一: 消化器外科病棟における MRSA 感染の広がり. 日環感 4: 39~44, 1989
- 14) 品川長夫, 石原 博, 村元雅之, 鈴木勝也, 真下啓二, 石川 周, 由良二郎: 術後感染予防抗生物質とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染との関連について. Chemotherapy 39: 1123~1129, 1991

Prophylactic antibiotics for patients undergoing biliary tract surgery:  
A prospective randomized study of cefotiam and cefuzonam

Kouichi Ito, Hiroshi Ishihara, Noriaki Mohri,  
Masazumi Hisada, Keiji Mashita, Akira Mizuno,  
Syu Ishikawa, Nagao Shinagawa and Jiro Yura  
First Department of Surgery, Nagoya City University Medical school,  
1, Aza Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

The safety and efficacy of cefuzonam (CZON) were compared with those of cefotiam (CTM) for prophylaxis in patients undergoing elective biliary tract surgery from July 1990 to August 1992. One hundred twenty-seven patients were randomized to receive either CTM or CZON. An initial dose of 2 g i.v. was given in the operating room at the beginning of surgery, followed by 1 g i.v. every 8 hours for 4 days. Sixty-four patients were given CTM and 63 were given CZON. The groups were comparable in age, sex, type of intervention and diagnosis. Ten patients (15.6%) in the CTM group and 8 (12.7%) in the CZON group developed postoperative infections. The rate of postoperative infection was not significantly different in the groups. The rates of side effects and abnormal laboratory findings were also not significantly different between the groups. We suggest that CTM and CZON are equally safe and effective prophylactic antibiotics for patients undergoing elective biliary tract surgery.