

## Cefuzonam の腹水中移行と術後腹腔内感染予防

保里 恵一・伊藤 昭敏

掛川市立総合病院外科\*

品川 長夫・由良 二郎

名古屋市立大学医学部第1外科

(平成6年1月21日受付・平成6年4月1日受理)

胃癌5例(I群),大腸癌5例(II群)に,術中より cefuzonam (CZON) 1g を術後7日目まで8時間毎に投与し,血中および腹水中濃度と腹水中細菌について検討した。術後腹水中の CZON 濃度は,術直後 I 群  $4.6 \pm 4.5 \mu\text{g/ml}$ , II 群  $6.5 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$  であり,術後1日目以降の CZON 投与8時間後の平均濃度は, I 群  $2.0 \sim 4.9 \mu\text{g/ml}$ , II 群  $3.6 \sim 6.2 \mu\text{g/ml}$  であった。腹水の細菌培養は,術直後 I 群では全例陰性, II 群では全例陽性であった。術後1日目に施行した CZON 1g 静注による腹水中濃度は,1時間後に I 群  $43.3 \pm 7.9 \mu\text{g/ml}$ , II 群  $45.0 \pm 16.5 \mu\text{g/ml}$  と最高値を示し,8時間後には I 群  $5.7 \pm 3.6 \mu\text{g/ml}$ , II 群  $7.5 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$  と漸減した。抗菌薬の腹水中濃度は,1日腹水量と正の相関 ( $P < 0.05$ ) が認められ,腹水量の減少とともに抗菌薬濃度も急激に低下した。術後腹腔内感染予防として CZON は,有用と考えられた。

**Key words:** 腹腔内感染, 抗菌薬, 腹水中移行, ドレーン管理, 術後感染予防

消化器外科における術後合併症,特に感染性合併症のなかで,腹腔内感染は憂慮される問題の1つである。術後の腹腔内感染の特徴は,グラム陰性桿菌を中心とした複数菌感染であり,手術対象臓器により起炎菌には一定の傾向がある<sup>1)</sup>。消化器外科において,比較的汚染度の高い大腸癌症例における術後腹腔内感染を予防する目的で,優れた抗菌力と広域スペクトルを有する cefuzonam (CZON) を術中より投与し,その腹水中濃度の推移と術中汚染菌との関係を経日的に検討,さらに胃癌症例と比較した。

## I. 対象および方法

胃癌5例(I群),大腸癌5例(II群)を対象とした。感染予防抗菌薬として CZON 1g を,手術開始時に1時間かけて点滴静注し,以後本剤の血中半減期が短いため手術当日は2回,術後7日目までは1日3回8時間毎に投与した。また,術後1日目に CZON 1g を one shot 静注して腹水中移行を検討した。血中および腹水中の CZON 濃度を術直後と術後1,3,5,7日目に血中濃度が最低値となる投与8時間後(次回投与直前)に採取し測定した。測定は, bioassay 法(検定菌 *Escherichia coli* NIHJ)によった。同時に,腹水の細菌培養,腹水中ヘモグロビン(Hb)値およ

びアルブミン(Alb)値の濃度測定を行った。腹水の採取方法は,手術時に留置したデュブルドレーン内に多用途チューブを挿入し,各ドレーン排液を全て採取した。統計学的処理は, Student's t-test あるいは Welch の検定を行った。相関係数の算出には,一次回帰分析を使用した。両側危険率5%未満をもって有意差と判定した。

## II. 結 果

## 1. 症例の背景 (Table 1)

平均年齢は I 群が  $67.2 \pm 6.9$  歳, II 群が  $52.2 \pm 8.5$  歳と I 群が高齢 ( $P < 0.05$ ) であった。腎機能,肝機能など血液生化学的検査において両群間に差はみられなかった。I 群は全例に幽門側胃切除術が, II 群は結腸部分切除術(4例)および大腸全摘術(1例)が行われた。両群ともすべて準無菌手術であったが,症例9,10では術中汚染がやや高度であった。

## 2. 術後腹水中細菌の推移 (Table 2)

I 群では術直後から術後7日目まで,腹水中細菌は認められなかった。II 群では術直後の腹水培養は全例陽性であったが,これらは術後3日目までにすべて陰性化した。術中汚染の高度であった症例9では,術後

\* 静岡県掛川市杉谷 721 番地

Table 1. Background of patients

Case	Age	Sex	B.W. (kg)	RBC ( $\times 10^9$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $\times 10^9$ )	T.B. (mg/dl)	GOT (KU)	GPT (KU)	Al-p (KAU)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	OPE (location)	stage	
Group I	1.	76	F	43.0	415	12.5	3.6	0.6	40	49	7.8	15.8	1.0	B-1, R2	II
	2.	69	M	64.0	434	13.4	4.4	0.4	22	25	5.0	13.7	1.1	B-1, R2	II
	3.	65	M	63.0	449	13.5	3.5	0.7	17	14	4.4	18.5	1.6	B-1, R2	I
	4.	57	M	66.0	446	12.1	5.2	0.5	27	20	9.0	18.4	0.9	B-1, R2	II
	5.	69	M	46.0	384	11.5	3.5	0.7	25	23	4.8	18.8	1.0	B-1, R2	I
Group II	6.	51	F	44.0	420	11.9	6.0	0.6	21	16	5.8	7.4	0.7	R <sub>1</sub> (Rb)	III
	7.	48	M	60.0	418	12.8	4.3	0.4	22	25	4.7	19.3	1.1	R <sub>1</sub> (S)	I
	8.	49	M	55.0	510	16.5	6.4	1.3	26	34	5.7	14.9	1.1	R <sub>2</sub> (Ra)	II
	9.	67	F	38.0	440	12.3	9.6	0.5	17	23	12.6	33.2	0.9	R <sub>2</sub> (S)	III
	10.	46	F	44.5	516	13.3	9.1	0.5	20	22	6.2	10.1	0.8	R <sub>2</sub> (C~Ra)	V

Table 2. Isolated organisms from ascites after operation

Case no.	Post op.	1 POD	3 POD	5 POD	7 POD	
Group I	1	(-)	(-)	(-)	(-)	
	2	(-)	(-)	(-)	(-)	
	3	(-)	(-)	(-)	(-)	
	4	(-)	(-)	(-)	(-)	
	5	(-)	(-)	(-)	(-)	
Group II	6	<i>P. acnes</i>	<i>P. acnes</i>	(-)	(-)	
	7	<i>P. acnes</i>	(-)	(-)	(-)	
	8	<i>Bacteroides sp.</i> <i>E. lentum</i>	(-)	(-)	(-)	
	9	<i>E. coli</i>	(-)	<i>Bacteroides sp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	10	<i>B. thetaiotaomicron</i> <i>B. vulgatus</i> <i>P. micros</i>	(-)	(-)	(-)	(-)

3日目より CZON 耐性の *Bacteroides sp.*, *Pseudomonas aeruginosa* による腹腔内感染が認められ、術後5日目よりドレーンからの腹水排液量が増加した。

3. 術後腹水中ヘモグロビン値とアルブミン値の推移 (Fig. 1)

腹水中のヘモグロビン濃度は、術直後 I 群  $0.9 \pm 0.4$  g/dl, II 群  $1.9 \pm 1.2$  g/dl であり、術後1日目には I 群  $1.2 \pm 0.7$  g/dl, II 群  $2.3 \pm 1.6$  g/dl と最高値を示し、5日目以降は両群とも  $0.3$  g/dl 以下となった。一方、腹水中のアルブミン濃度は、術直後 I 群  $1.2 \pm 0.6$  g/dl, II 群  $2.6 \pm 1.0$  g/dl, 術後1日目 I 群  $3.0 \pm 0.5$  g/dl, II 群  $3.8 \pm 1.3$  g/dl であり、5日目以降は両群とも  $2.6$  g/dl 前後で推移した。経過中両群間に有意な差は認められなかった。術後腹水中の

CZON 濃度は、ヘモグロビン値およびアルブミン値のいずれとも相関が認められなかった。

4. CZON 1g 静注時の血中および腹水中濃度

術後1日目に施行した CZON 1g one shot 静注後の血中濃度は、30分後に I 群  $85.9 \pm 7.9$   $\mu$ g/ml, II 群  $72.3 \pm 10.3$   $\mu$ g/ml であった (Fig. 2)。その後、漸減し8時間後には両群ともほぼ  $1$   $\mu$ g/ml となった。腹水中濃度は、1時間後に I 群  $43.3 \pm 7.9$   $\mu$ g/ml, II 群  $45.0 \pm 16.5$   $\mu$ g/ml と最高値を示した (Fig. 3)。その後、漸減し8時間後には I 群  $5.7 \pm 3.6$   $\mu$ g/ml, II 群  $7.5 \pm 2.9$   $\mu$ g/ml となった。

5. 術後の血中および腹水中 CZON 濃度の推移

血中濃度は、術直後 I 群  $13.1 \pm 9.4$   $\mu$ g/ml, II 群  $5.6 \pm 3.7$   $\mu$ g/ml であり、術後1日目以降 (投与8時

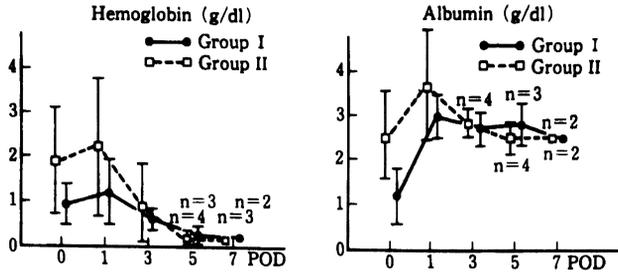


Fig. 1. Hemoglobin and albumin levels of ascites after operation.

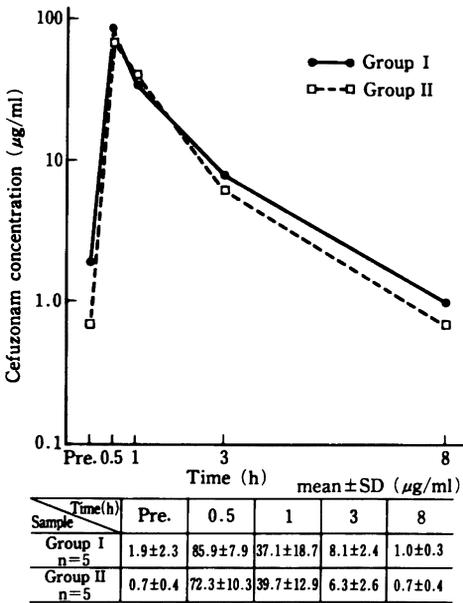


Fig. 2. Serum concentration of cefuzonam after 1g intravenous bolus injection on 1 postoperative day.

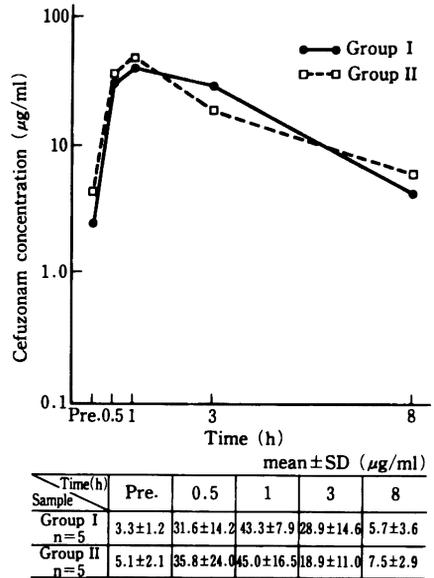


Fig. 3. Ascites concentration of cefuzonam after 1g intravenous bolus injection on 1 postoperative day.

間後)は、I群1.9~3.2 µg/ml、II群0.6~0.7 µg/mlであった (Table 3)。腹水中濃度は、術直後I群4.6±4.5 µg/ml、II群6.5±2.0 µg/mlであり、術後1日目以降はI群2.0~4.9 µg/ml、II群3.6~6.2 µg/mlで推移した。

6. 術後腹水量と腹水中 CZON 濃度との関係

術後にドレーンから排出される1日腹水量は、経日的に減少したが、この1日腹水量と CZON 投与8時間後に採取した術後腹水中 CZON 濃度は、相関係数0.469 (測定ポイント n=32) で正の相関 (P<0.01)

が認められた (Fig. 4)。

III. 考 察

消化器外科における術後感染発症率は約10~20%<sup>2,3)</sup>であり、このうち腹腔内感染の占める比率は30%前後<sup>1-6)</sup>である。術後の腹腔内感染の特徴は、グラム陰性桿菌を中心とした複数菌感染であり、手術対象臓器により起炎菌には一定の傾向がある<sup>1)</sup>。これらの感染症は、適切な抗菌薬の投与により予防が可能である。

術後の感染を予防するには、術野の細菌汚染を最小

Table 3. Serum and ascites concentration of cefuzonam at 8 hours after 1 g d.i.v. administration 3 times a day

Sample		Days (POD)					mean±SD (μg/ml)
		Post op.	1	3	5	7	
Group I	ascites	4.6±4.5 n=5	3.3±1.2 n=5	4.9±4.1 n=5	2.0±1.3 n=4	3.5 n=2	
	serum	13.1±9.4 n=5	1.9±2.4 n=5	2.4±3.0 n=5	1.9±2.0 n=5	3.2±3.0 n=5	
Group II	ascites	6.5±2.0 n=5	5.1±2.1 n=5	3.8±3.0 n=5	3.6±3.4 n=4	6.2 n=2	
	serum	5.6±3.7 n=5	0.7±0.4 n=5	0.7±0.4 n=5	0.6±0.3 n=5	0.6±0.5 n=5	

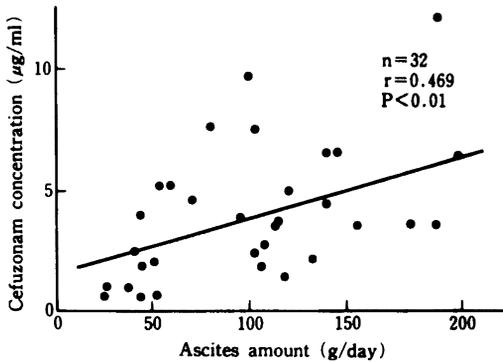


Fig. 4. Correlation between ascites concentration of cefuzonam and ascites amount per day.

限にする一方、適切な種類の抗菌薬投与が不可欠である。また、術中の汚染菌を有効に殺菌するには、投与された薬剤が血中および局所において有効な濃度が、細菌汚染の生じる期間を通じ保たなければならない<sup>7-9)</sup>。特に、腹腔内感染の予防には薬剤の腹水中移行が重要である。手術時のCZON 1g 静注後の腹水中濃度は、最高20~30 μg/ml 前後<sup>10,11)</sup>と報告されているが、著者らの検討では、投与1時間後に最高値約45 μg/ml を示した。抗菌薬の腹水中移行はリンパ液の漏出にも影響される<sup>12)</sup>ことから、胃、大腸癌手術時のリンパ節郭清の程度之差によると考えられた。

術直後および術後1日目におけるCZON 投与8時間後の腹水中濃度は、ほぼ5 μg/ml 以上であり、この時期における術後腹水中の抗菌薬濃度としては、通常の術中汚染細菌を殺菌するのに十分であると考えられた。抗菌薬の術後腹水中への移行は、経日的に低

下<sup>11,13)</sup>すると報告されている。著者らの検討でも、術後経過とともに腹水中の抗菌薬濃度は低下していた。また、この腹水中の抗菌薬濃度は、1日腹水量と比例することが判明した。それゆえ、腹水量の減少する時期以降、不要な長期のドレーン留置は、逆行感染の危険が高くなると考えられる。

胃癌、大腸癌の手術は、手術の清潔度では通常準無菌手術に分類される。しかし、閉腹時の腹腔内洗浄液からの細菌検出率は50~100%<sup>14,15)</sup>と言われ、今回の検討でも大腸癌症例の術直後の腹水からは、全例細菌が検出された。大腸切除術後の抗菌薬の投与は、これらの術中汚染細菌を目標にしなければならない。下部消化管手術では、術中汚染菌は、通常 *Escherichia coli* と *Bacteroides fragilis* group, その他の好気性、嫌気性腸内細菌の関与が大きく<sup>16)</sup>、術中汚染の高度な症例では、投与された感染予防抗菌薬に耐性である細菌により術後感染が発生する可能性がある。今回の大腸癌症例のうち、症例9は術中汚染がやや高度であったために術後腹腔内感染がみられた。起炎菌である *Bacteroides* sp. および *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤のMIC はそれぞれ100 μg/ml, 25 μg/ml でありいずれも耐性株であった。

今日、術後のMRSA 感染症の増加からグラム陽性球菌に抗菌力の弱い第3世代セフェム薬の使用が反省され、従来からの第1あるいは第2世代セフェム薬の使用が見直されている<sup>16,17)</sup>。しかし、CZON は第3世代セフェム薬の中でも、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広い抗菌スペクトルを有する<sup>18)</sup>薬剤であり、術中高度の汚染が心配される症例や免疫力の低下している症例では、術後感染予防薬剤として有用と考えられた。

## IV. 結 語

胃癌 5 例, 大腸癌 5 例に術中より感染予防抗菌薬として CZON 1 回, 1 g を投与し以下の結果を得た。

1. 術中汚染の高度な大腸癌症例では, 術直後の腹水中に細菌が認められた。

2. 術後早期の腹水中抗菌薬濃度は高く, 術中汚染細菌を殺菌するに十分と考えられた。

3. 術後腹水の 1 日量と腹水中の CZON 濃度には正の相関が認められた。

4. 腹水量の減少とともに腹水中抗菌薬濃度も急激に低下するため, 長期間のドレーン留置時には逆行感染の危険がある。

5. 大腸癌症例の術後腹腔内感染予防抗菌薬として, CZON は有用と考えられた。

## 文 献

- 1) 由良二郎: 術後感染・創感染。臨外 42: 1959~1966, 1987
- 2) 水野 章, 久田正純, 毛利紀章, 伊藤浩一, 真下啓二, 石川 周, 品川長夫, 由良二郎: 術後感染症。外科治療 68: 1036~1041, 1993
- 3) 坂部 孝, 佐藤 毅, 加藤高明: 術後感染の実態と起炎菌の変遷。消外 13: 529~536, 1990
- 4) 石引久弥: 外科感染症の抗生物質療法と術後感染予防。抗生物質療法 p 166, 日本医師会, 東京, 1985
- 5) 横山 隆, 他: 術後腹腔内感染。外科領域感染症 p 216~228, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1986
- 6) 藤本幹夫, 大野耕一, 井上 直, 伊東 了, 塚本泰彦: 消化器外科術後感染に対する疾患別, 年齢別検討。日臨外医会誌 53: 2306~2312, 1992
- 7) 加藤繁次: 手術と抗生物質の処方。臨外 34: 1355~1361, 1979
- 8) 品川長夫, 真下啓二, 柴田純孝, 河辺章夫, 石川 周, 由良二郎: 術後感染症。日臨 43: 1062~1070, 1985
- 9) Burke J F: The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. Surgery 50: 161~168, 1961
- 10) 品川長夫, 水野 章, 石原 博, 村元雅之, 真下啓二, 石川 周, 由良二郎: 開腹術後の感染予防に対する Cefuzonam の検討。日臨外医会誌 52: 2332~2336, 1991
- 11) 花井拓美, 由良二郎, 田中守嗣, 橋本 俊, 保里恵一, 荻野憲二, 水野 章: 肝切除後の cefuzonam の腹腔内移行。日消外会誌 23: 1056~1061, 1990
- 12) Aikawa N, Suzuki H, Ishibiki K: Penetration of antibiotics into intraperitoneal exudate after gastrectomy. Edited by Ishigami J. Recent Advance in Chemotherapy. University Tokyo Press, Tokyo, 1986, p 193~196
- 13) 谷村 弘, 日笠頼則: 腹膜炎の化学療法。外科治療 48: 29~36, 1983
- 14) 石引久弥: 抗生物質の予防的投与と術後感染。消外 3: 1419~1427, 1980
- 15) 深尾 立, 他: 消化管, 胆道系準無菌手術術中腹腔内細菌汚染。日臨外医会誌 50: 641~649, 1989
- 16) 石川 周, 由良二郎: 予防的抗生剤の使い方。臨床と研究 69: 2096~2102, 1991
- 17) 草地信也, 炭山嘉信: 胃癌術後の MRSA 感染症の臨床的検討。日臨外医会誌 53: 1~6, 1992
- 18) 小棚木 均, 高橋政弘, 小山研二: 手術と MRSA。臨外 46: 1481~1486, 1991
- 19) 五島嵯智子, 宮崎修一, 小川正俊, 辻 明良, 金子康子, 桑原章吾: L-105 の *in vitro*, *in vivo* における細菌学的評価, Chemotherapy 34 (S-3): 35~50, 1986

Study on postoperative infection prophylaxis with antibiotic and characteristics of penetration into peritoneal fluid

Keiichi Hori<sup>1)</sup>, Akitoshi Ito<sup>1)</sup>, Nagao Shinagawa<sup>2)</sup>  
and Jiro Yura<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Kakegawa Municipal General Hospital,  
721 Sugiya, Kakegawa 436, Japan

<sup>2)</sup>First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School

We examined the relationship between antibiotic prophylaxis and contaminating organisms in peritoneal fluid at surgery. Cefuzonam (CZON) was administered at a dose of 1 g every 8 hours until the seventh postoperative day (POD). The concentration of CZON in peritoneal fluid and the organisms isolated from peritoneal fluid after surgery were studied in 5 patients with gastric cancer and 5 patients with colo-rectal cancer. The concentration of CZON in peritoneal fluid was  $4.6 \pm 4.5 \mu\text{g/ml}$  in the gastric cancer group and  $6.5 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$  in the colo-rectal cancer group just after surgery. The mean concentrations of CZON in peritoneal fluid at 8 hours after administration on each postoperative day ranged from 2.0–4.9  $\mu\text{g/ml}$  in the gastric cancer group and 3.6–6.2  $\mu\text{g/ml}$  in the colo-rectal cancer group. Just after surgery contaminating organisms were detected in peritoneal fluid in all patients with colo-rectal cancer, but not in those with gastric cancer. Subsequently, these organisms disappeared on POD 3. In the study of penetration into peritoneal fluid after intravenous injection of 1 g of CZON on POD 1 in the gastric cancer group and the colo-rectal cancer group, the peak CZON concentrations in peritoneal at 1 hour were mean 43.3  $\mu\text{g/ml}$  and 45.0  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. Eight-hour values in the two groups were  $5.7 \pm 3.6 \mu\text{g/ml}$  and  $7.5 \pm 2.9 \mu\text{g/ml}$ , respectively. The concentration of CZON in postoperative peritoneal fluid at 8 hours after administration correlated with the volume of peritoneal fluid drained per day ( $P < 0.05$ ). The concentration of CZON in postoperative peritoneal fluid decreased rapidly in accord with the decrease in peritoneal fluid. As CZON penetrated into the peritoneal fluid at a high concentration, it seems to be valuable as a prophylactic agent against abdominal infection.