

## 【原著・臨床】

## 大腸癌術後感染の予防投与に関する研究

—特に、緑膿菌感染に対する予防投与の意義—

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9年3月6日受付・平成9年4月24日受理)

大腸癌術後感染巣からの分離菌に緑膿菌が増加しており、治療に難渋することも多いので、緑膿菌感染予防を目的に新しい regimen, すなわち、術前に rokitamycin (RKM) と astromicin (ASTM), 術後に sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) を投与する第1法と術前 ofloxacin (OFLX), 術後に cefmetazole (CMZ) か flomoxef (FMOX) を投与する第2法を設け、封筒法で割りつける、を考案し、1993年4月から実施してきた。各群20例ずつになった時点でその成績を検討した。その結果、術後感染は第1法で1例、第2法で2例に過ぎず、感染巣からの分離菌も *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* + *Enterococcus faecalis*, *S. epidermidis* + *E. faecalis* のみで、緑膿菌感染症は1例も認められなかった。しかも、感染率の低下 3/40 (7.5%) も認められた。このことは術前か術後の投与薬剤に抗緑膿菌薬を加えることによって、緑膿菌による感染症を予防できるのみならず、術後感染症をも予防できる可能性を示唆していると考えられる。

**Key words:** 大腸癌術後感染, 予防投与, 抗緑膿菌薬

消化器癌の術後感染頻度はなお10数%に認められている。なかでも、大腸癌の術後感染発症率は20%前後にある<sup>1-4)</sup>。そこで、我々は術前後に抗菌薬を予防投与することが必要と考え、投与薬を限定して術後感染予防効果を検討してきた<sup>5,6)</sup>。その結果、術式によって、感染発症率に差があるものの、術後感染巣からの分離菌のうち、緑膿菌の検出率が増加していること、さらにその原因が予防投与薬の抗緑膿菌作用の強弱にあることが判明した。そこで、予防投与薬に抗緑膿菌薬を含む新しい regimen を考案し、その投与法の相違による緑膿菌感染の予防効果について検討したので報告す

る。

## I. 対象および方法

1986年1月以降市立藤井寺市民病院外科で行われた大腸癌手術例を対象とした。なお、姑息手術(単開腹術, 人工肛門増設術のみ, bypass手術のみなど)例は除外した。

予防投与の regimen は Table 1 のようにいろいろ変更して試みている。また、1993年4月以降は Table 2 のような2法を設けて、封筒法で割りつけている。すなわち、第1法は rokitamycin (RKM) 1,200 mg/day

Table 1. Prophylaxis of infection after colon cancer surgery

Years	Preoperative administration (p.o)	Postoperative administration (i.v.)
~ 1986	EM 1,200 mg + KM 1 g or TOB 480 mg AMK 800 mg 3 days	CMZ 4 g/day CTM 4 g/day 7 days
1987 ~ 1989	EM 1,200 mg + ASTM 800 mg 3 days	CMZ 4 g/day CTM 4 g/day CZX 2 g/day 7 days
1990 ~ March 1993	RKM 1,200 mg + ASTM 800 mg 3 days	CMNX 4 g/day from 1992 CMZ 4 g/day or FMOX 2 g/day 7 days

EM: erythromycin, KM: kanamycin, CMZ: cefmetazole, CTM: cefotiam, ASTM: astromicin, CZX: ceftizoxime, RKM: rokitamycin, CMNX: cefminox, FMOX: flomoxef

と astromicin (ASTM) 800 mg/day を術前 3 日間内服させ、術後は sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) 2 g/day を 7 日間静注する。第 2 法は ofloxacin (OFLX) 600 mg/day を 3 日間経口投与し、術後は cefmetazole (CMZ) 4 g/day または flomoxef (FMOX) 2 g/day を 7 日間静注する。

## II. 結 果

### 1. 術式別術後感染の頻度

1986 年 1 月から 1993 年 3 月までに当院外科で根治術が行われた大腸癌 137 例のうち 40 例 (29.2%) に何らかの術後感染症が認められた。感染症の種類別に見ると創感染、腹膜炎、肺炎、尿路感染の順に多くな

Table 2. New regimen for prophylaxis of infection after colon cancer surgery

Regimen	preoperative (p.o.), 3 days	postoperative (i.v.), 7 days
1*	RKM 1,200 mg/day + ASTM 800 mg/day	SBT/CPZ 2 g/day
2	OFLX 600 mg/day	CMZ 4 g/day or FMOX 2 g/day

\*by the envelope method

RKM: rokitamycin, SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone, OFLX: ofloxacin,

CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef

Table 3. Incidence of postoperative infections following colon cancer surgery classified by the operative method

(1986~Mar 1993)

Operation	No. of cases	No. of infected patients	Wound infection	Intraperitoneal infection	Pneumonia	Urinary infection	Cholecystitis	Sepsis	Others
Miles' operation	34	17	14	2		1			
Low anterior resection	28	9	6	4	1		1		
Sigmoidectomy	27	6	3	3					
R. hemicolectomy	34	7	3	3	1			1	
L. hemicolectomy	14	1							1
Total	137	40 (29.2%)	26	12	2	1	1	1	1

Table 4. Incidence of isolates classified by regimen for prophylaxis

preoperative (p.o.)	EM TOB etc.* (15)		EM ASTM (67)			RKM ASTM (51)		
	CMZ (6)	CTM (9)	CMZ (52)	CTM (5)	CZX (10)	CMNX (34)	CMZ (13)	FMOX (4)
postoperative (i.v.)								
<i>S. aureus</i>			1		1	2		
<i>S. epidermidis</i>	1	1			3	2		1
<i>E. faecalis</i>	2	3	2	2	3	2	1	1
<i>E. coli</i>			1	1		1		
<i>E. aerogenes</i>			1					
<i>E. cloacae</i>	1							1
<i>P. aeruginosa</i>		1	3	1	2	5	3	1
<i>S. marcescens</i>			1					
<i>B. fragilis</i>		1						
<i>Candida</i>		1	2			1		
not clear			2		2	1		

( ) No. of patients \*EM + TOB 8, EM + AMK 1, EM + KM 6

EM: erythromycin, TOB: tobramycin, ASTM: astromicin, RKM: rokitamycin, CMZ: cefmetazole,

CTM: cefotiam, CZX: ceftizoxime, CMNX: cefminox, FMOX: flomoxef, AMK: amikacin,

KM: kanamycin

っていた。また、術式別に見ると、Miles 法 34 例中 17 例 (50%)、低位前方切除術 28 例中 9 例 (32.1%) と、直腸癌に対する手術の感染発症率が高くなっていた (Table 3)。

## 2. 投与薬剤別の分離菌頻度

手術前後に投与された薬剤別に分類菌の頻度を調べ

ると、*Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* はどの薬剤投与群からでも認められたが、*P. aeruginosa* は特に、術前 ASTM + erythromycin (EM) または RKM が、術後 CMZ または cefminox (CMNX) 投与例に多くなっていた (Table 4)。

## 3. 感染の有無別背景因子

Table 5. Colon cancer patient characteristics according to whether postoperative infection was present or not (matched-pair method)

	No-infection group (M ± SD) 13 cases	Infection group (M ± SD) 13 cases	χ <sup>2</sup> test	
			P	
Age (y.o.)	63.92 ± 8.63	64.92 ± 8.63	0.7669	NS
Operation time (min)	217.23 ± 93.69	226.85 ± 69.30	0.7686	NS
Blood loss (ml)	659.23 ± 704.26	632.38 ± 489.55	0.8815	NS
Lymphocyte count	1,987.31 ± 462.59	1,471.92 ± 372.65	0.1494	NS
Serum total protein (g/dl)	7.06 ± 0.44	6.61 ± 0.44	0.0146	*
Serum albumin (g/dl)	4.23 ± 0.49	3.62 ± 0.50	0.0214	*
RBS (mm/1 h)	18.92 ± 20.83	21.69 ± 19.23	0.7277	NS

\*: P < 0.05

Table 6. Colon cancer patient characteristics—classified by whether they had *Pseudomonas* infections or not

		Non- <i>Pseudomonas</i> infection (16 cases)	<i>Pseudomonas</i> infection (13 cases)	Wilcoxon test
Sex	male	11	8	NS
	female	5	5	
Age (y.o.)	50~59	3	4	NS
	60~69	6	3	
	70~79	3	6	
	80~	4	0	
Operation time (min)		202.4 ± 69.23	226.85 ± 69.30	NS
Blood loss (ml)		535.38 ± 431.17	632.38 ± 489.55	NS
Leucocyte count		6,037.5 ± 2,328.05	5,784.62 ± 1,430.53	NS
Lymphocyte count		1,857.94 ± 838.42	1,741.92 ± 372.65	NS
Serum total protein (g/dl)		6.43 ± 0.54	6.61 ± 0.44	NS
Serum albumin (g/dl)		3.64 ± 0.60	3.83 ± 0.50	NS
RBS (mm/1h)		24.31 ± 16.10	21.69 ± 19.23	NS

Table 7. Changes in sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa*

		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5
CPZ	1986-87					1	1	1	
	1988-89					3	1		
	1990-91					4	2	2	
OFLX	1986-87		1	2					
	1988-89		1	1	1	1			
	1990-91	1	1	2	3	1			

CPZ: cefoperazone, OFLX: ofloxacin

1990年から1992年12月までに術後感染が認められた13例とほぼ同じ時期に、ほぼ同じ年齢で、同じ手術を受けた非感染例13例を選択し、両者の比較を行った (mached pair 法)。その結果、Table 5 のように術前の血清総蛋白量、アルブミン量にのみ有意差を認めた。

#### 4. 緑膿菌感染の有無別背景因子

感染例29例のうち緑膿菌感染の認められた13例と認められなかった16例についてその背景因子を検討してみると、両群間にはまったく差を認めなかった (Table 6)。

#### 5. 緑膿菌に対する抗菌力

術後感染巣から分離された緑膿菌に対する薬剤の抗菌力を調べてみたところ、Table 7 のように CPZ, OFLX の抗菌力が優れていた。

そこで、われら両薬を選択して Table 2 のような regimen を考案して、1993年4月より開始した。

#### 6. 新しい regimen による検討

1993年4月から1995年6月までに両群20例ずつの症例が集積されたので、以下の検討を加えた。

##### (1) 症例の背景因子

第1法と第2法が行われた症例の背景因子を Table 8 に示した。なお、有意差の検定は  $\chi^2$  test および t-test にて行った。

年齢は第1法では49~85歳 (平均66.5歳)、第2法では41~84歳 (平均64.2歳) で有意差は見られなかった。また、男女比もそれぞれ13:7と12:8となり

Table 8. Background factors

Regimen	1	2	( $\chi^2$ test) (t test)
Age (y.o.)	66.5 ± 9.7 (49~85)	64.2 ± 12.5 (41~84)	p = 0.509 NS
Male/Female	13/7	12/8	p = 0.7440 NS
Miles' opration	2	2	p = 0.8067 NS
Low anterior resection	2	2	
R. hemicolectomy	5	5	
L. hemicolectomy	1	2	
Sigmoidectomy	10	9	
Operation time	145 ± 46	142 ± 39	p = 0.365 NS
Blood loss	167 ± 190	200 ± 380	p = 0.729 NS
Serum total protein (g/dl)	6.6 ± 0.5	6.6 ± 0.4	p = 0.885 NS
Serum albumin (g/dl)	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.3	p = 0.555 NS
Lymphocyte count	1,906 ± 534	1,978 ± 713	p = 0.953 NS

有意差は認めなかった。術式別にも両群に偏りは認められなかった。手術時間、出血量、術前総蛋白量、アルブミン量、リンパ球数にも差を認めなかった。

##### (2) 術式別感染率

大腸癌手術を Miles 法、低位前方切除術、右半結腸切除術、左半結腸切除術、S 状結腸切除術の5つに分けて、術式別の感染発症率について調べてみると、Table 9 のように第1法では Miles 法の1例に、第2法では Miles 法と S 状結腸切除術のそれぞれ1例ずつに感染が認められた。これらはいずれも創感染であった。しかも、感染発症率は第1法 1/20 (5%)、第2法 2/20 (10%)、合計 3/40 (7.5%) であった。これは従来の成績 40/137 (29.2%) に比較して有意に低くなっていた ( $\chi^2 = 4.12$ ,  $p < 0.05$ )。

##### (3) regimen 別分離菌の種類と頻度

第1法の感染例からは *S. aureus* のみが、第2法の Miles 手術の1例からは *S. aureus* と *E. faecalis* が、S 状結腸切除術の1例からは *Staphylococcus epidermidis* と *E. faecalis* が分離された。いずれもグラム陽

Table 9. Infection rate by operative method and regimen

Operative method	Regimen	
	1	2
Miles' operation	1/3	1/2
Low anterior resection	0/1	0/3
Sigmoidectomy	0/10	1/8
R. hemicolectomy	0/5	0/6
L. hemicolectomy	0/1	0/1
Total	1/20	2/20

Table 10. Incidence of isolates by regimen

Isolates	Regimen	
	1 (20 cases)	2 (20 cases)
<i>S. aureus</i>	1	1
<i>S. epidermidis</i>		1
<i>E. faecalis</i>		2
<i>E. coli</i>		
<i>E. aerogenes</i>		
<i>E. cloacae</i>		
<i>P. aeruginosa</i>		
<i>S. marcessens</i>		
<i>B. fragilis</i>		
<i>Candida</i>		
Not clear		
No. of cases of infection/No. of operations	1/20	2/20

(Apr. 1993—Jun. 1995)

性球菌のみであった (Table 10)。

### III. 考 案

大腸癌の術後感染は 20 数%と高いことから、感染予防に対する多数の報告が行われている。著者らも術前後に抗菌薬を予防的に投与することが必要と考え、いろいろ regimen を変えて検討してきた。1986 年 1 月から 1993 年 3 月までの成績では、大腸癌 137 例中 40 例 (29.2%) に何らかの術後感染症が認められた。なかでも、創感染は 26 例 (19.0%) を占めていた。また、術式別には Miles 法 34 例中 17 例 (50%)、低位前方切除術 28 例中 9 例 (32.1%) など直腸癌を対象とした手術に感染が多くなっていった。これは、手術侵襲の大きさもさることながら、糞便中の細菌数の多寡によるものと考えられた。そこで、Table 1 のような予防投与 regimen を考案し、できるだけ細菌数を減少させようと試みてきた。その結果はすでに報告しているが、*E. faecalis*、*P. aeruginosa* がいずれの regimen からも分離しており、しかも、*P. aeruginosa* は増加傾向にあり、治療に難渋することから、その対策が必要と考えた。

そこで、まず術後感染例と非感染例について、それぞれの背景因子を matched pair 法で検討したところ、総蛋白量やアルブミン量に有意差が認められた。すなわち、術後感染には患者の栄養状態が大きく関与していることが判明した。次に、感染例について *P. aeruginosa* の有無で分けてその背景因子を検討した結果、両群間にまったく差は認められなかった。おそらく、これは予防投与薬剤の抗菌力、特に緑膿菌に対する抗菌力の強弱によるのではないかと推測された。ちなみに、我々が kanamycin (KM) のかわりに選択した、ASTM の *P. aeruginosa* に対する抗菌力は、MIC<sub>90</sub> が 25 mcg/ml と弱かった。そこで、病巣から分離された *P. aeruginosa* に対する薬剤の抗菌力を検討してみたところ、OFLX、CPZ はなお良好な抗菌力を有していたので、これら 2 剤を組み入れて Table 2 のような新しい regimen を考案して、1993 年 4 月より実施してきた。その目的とするところは、いずれの時期に抗緑膿菌作用をもつ薬剤を投与すれば、より効果的に緑膿菌感染を予防できるかということであった。1995 年 6 月に両群 20 例ずつ集積されたので、その成績を検討した。その結果、第 1 法に 1 例、第 2 法で 2 例の術後感染が認められたが、*P. aeruginosa* 感染は 1 例も認めら

れなかった。このことはどの regimen でも本研究の目的とした緑膿菌感染予防の効果が認められたものと推測される。さらに、感染発症率も第 1 法 1/20 (5%)、第 2 法 2/20 (10%) で平均 7.5%と有意に低下していた。すなわち、術前後のいずれかの時期に抗緑膿菌作用を有する薬剤を投与することによって、緑膿菌感染を抑えることが、さらに術後感染予防にも有効であると考えられた。

以上の結果より、抗緑膿菌作用を有する薬剤を大腸癌術後感染の予防投与に加えることは、試みてよい方法と考える。

### 文 献

- 1) 岩井重富, 国松正彦, 新井尚之: 5. 下部消化管手術—術前経口投与を含む—。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, p.158~168, 1990
- 2) 品川長夫: 消化管内細菌と術後感染予防治療, 2. 腸管。術後感染症, 石山俊次編, 医典社, p.159~168, 1984
- 3) 星野 豊, 遠藤幸男, 鈴木弘行, 他: 大腸癌術後感染の検討。日本外科感染症研究 4: 221~224, 1992
- 4) 矢吹清隆, 前川武男, 中 尊 宣, 他: 大腸癌術後投与剤の感染予防効果についての検討。日本外科感染症研究 6: 77~82, 1994
- 5) 藤本幹夫, 酒井克治, 上田隆美: 大腸癌術後感染予防における Amikacin の術前経口投与の意義。Jap. J. Antib. 37 (11): 2889~2896, 1986
- 6) 藤本幹夫, 大野耕一, 井上 直, 他: 大腸癌術後感染の検討—予防投与剤との関係。日本外科感染症研究 5: 255~260, 1993
- 7) Nichols R L, Broido P, Condon R E, et al.: Effect of pre-operative neomycin-erythromycin intestinal preparation of the incidence of infectious complications following colon surgery. Ann. Surg. 178: 453~462, 1973
- 8) Nielsen M L, Scheibel J H, Wamberg T: Septic complications in colorectal surgery after 24 hours versus 60 hours of preoperative antibiotic bowel preparation: 1. Prospective, randomized double-blind clinical study. Acta Chir. Scand. 144: 523~526, 1978
- 9) Clarke J S, Condon R E, Bartlett J G, et al.: Preoperative oral antibiotics reduced septic complications of colon operation. Ann. Surg. 186: 251~256, 1977
- 10) 小野成夫, 小平 進, 滝沢 建, 他: 大腸手術の術前腸管処置法の検討—Metronidazole, Kanamycin 併用投与の有用性について—。日消外会誌 14: 80~90, 1981

## Prophylaxis of postoperative infections after colon cancer surgery, especially pseudomonas infections

Mikio Fujimoto, Koichi Ohno, Tadashi Inoue,  
Satoru Itoh and Yasuhiko Tsukamoto

Department of Surgery, Fujiidera City Hospital, 2-7-3 Domyouji Fujiidera-shi Osaka 583 Japan

Isolation of *Pseudomonas aeruginosa* from sites of infection after surgery for colon cancer has been tending to increase. Two regimens have been established to prevent such infections. The first regimen is rokitamycin (RKM) plus astromicin (ASTM) preoperatively and sulbactam/cefoperazone (SBT/CPZ) postoperatively, and second is ofloxacin (OFLX) preoperatively and cefmetazole (CMZ) or alternatively, flomoxef (FMOX) postoperatively. A total of 40 patients were enrolled in this trial to test the effect of prevention for postoperative infections by *P. aeruginosa* in April 1993. The subjects were divided into two groups of 20 patients each by the controlled envelope method. The results were: only one and two patients has postoperative infections on the first and second regimen, respectively. The organisms isolated from them were *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* + *Enterococcus faecalis*, and *Staphylococcus epidermidis* + *E. faecalis*, respectively, not *P. aeruginosa*. We think that the low incidence 7.5 % (3/40) of postoperative infection was due to the anti-*Pseudomonas* agents used in either pre- or post-operatively.