

## 【原著・臨床】

## 術後感染症発生率および MRSA 検出率の性差に関する臨床的検討

川枝 弘之<sup>1</sup>・花谷 勇治<sup>1</sup>・宜保 淳一<sup>1</sup>・藤田 正信<sup>1</sup>  
小平 進<sup>1</sup>・沖永 功太<sup>1</sup>・川上小夜子<sup>2</sup>

<sup>1</sup>帝京大学医学部外科\*, <sup>2</sup>同 附属病院検査部

(平成 13 年 8 月 23 日受付・平成 13 年 9 月 19 日受理)

最近 10 年間に当科で施行した消化器外科手術 1,843 例 (男性 1,115, 女性 728) を対象に, 術後感染症発生率および MRSA 検出率における性差を検討した。全体では 1,843 例中 608 例 (33.0%) に術後感染症が発生し, 127 例 (6.9%) から MRSA が検出された。汚染手術症例, 高齢者, 悪性疾患および男性の術後感染症発生率 (50.4%, 42.3%, 37.7%, 35.7%) は準無菌手術例, 若年者, 良性疾患および女性のそれ (31.7%, 29.6%, 27.3%, 28.8%) に比べ有意に高率であった。また, 汚染手術例, 高齢者, 悪性疾患および男性の MRSA 検出率 (14.0%, 10.5%, 8.6%, 9.5%) は, 準無菌手術例, 若年者, 良性疾患および女性のそれ (6.4%, 5.6%, 4.8%, 2.9%) に比べ有意に高率であった。併存症の有無により術後感染症発生率および MRSA 検出率には有意差を認めなかった。臨床的背景因子別に検討した結果, 準無菌手術例, 高齢者, 良性疾患のサブグループでは, 男性は女性に比べ術後感染症発生率が有意に高率であった。併存症に関しては, その有無にかかわらず, 男性は女性に比べ術後感染症発生率が有意に高率であった。準無菌手術例, 併存症非保有例のサブグループでは, 男性は女性に比べ MRSA 検出率が有意に高率であった。年齢, 基礎疾患に関しては, その高低, 良悪性にかかわらず, 男性は女性に比べ MRSA 検出率が有意に高率であった。以上より, 性別は手術汚染度, 年齢, 基礎疾患の良・悪性別とともに, 術後感染症の発生ならびに MRSA 検出に対するリスクファクターになり得ると考えられた。

**Key words:** 消化器外科, 術後感染症, MRSA, リスクファクター, 性差

消化器外科では手術操作による術野汚染, 周術期における種々のカテーテルの留置, 術後感染予防抗菌薬の投与などの医原性要因が重なるため, 術後感染症の発生頻度が高いとされている。また, 交差感染予防対策の不備や不適切な抗菌薬の使用により, MRSA が検出されることが少なくないため, 臨床的に問題となっている。

術後感染症の発生および MRSA の検出に関わるリスクファクターとして, 手術汚染度, 患者の年齢, 基礎疾患の良・悪性, 併存症の有無などが挙げられている。われわれは消化器外科術後腸炎を検討し男性は女性に比べ MRSA 腸炎の発生率が有意に高いことを報告した<sup>1)</sup>。全国集計でも, MRSA 腸炎は圧倒的に男性に多いと報告されている<sup>2,3)</sup>。そこで, われわれは上記の因子の他に, 性別も独立したリスクファクターになり得るのではないかと考え, 術後感染症発生率および MRSA 検出率における性差について検討した。

### I. 対象と方法

1987 年から 1996 年の 10 年間に当院で施行された消化器外科手術 1,843 例 (男性 1,115 例, 女性 728 例) を対象とした。術後 30 日以内に発生した感染症を術後感染症と定義し, 術野外感染 (呼吸器感染, 尿路感染, 腸炎, カテーテル菌血症) も検討対象とした。臨床的背

景因子として年齢, 基礎疾患の良・悪性, 併存症の有無, 手術汚染度を取り上げ, 各臨床的背景因子の術後感染症発生率と MRSA 検出率におよぼす影響, 男女における各臨床的背景因子の構成比を検討した。また臨床的背景因子別に術後感染症発生率と MRSA 検出率における性差について検討した。

統計学的検定には  $\chi^2$  検定を用い,  $P < 0.05$  を有意差ありとした。

### II. 結果

全体では 1,843 例中 608 例 (33.0%) に 701 件 (創感染 183, 腹腔内感染 110, 呼吸器感染 72, 尿路感染 80, カテーテル感染 162, 腸炎 65, その他 29) の術後感染症が発生し, 127 例 (6.9%) から MRSA が検出された (Table 1)。臨床的背景因子別にみると, 手術汚染度別の術後感染症発生率と MRSA 検出率は, 汚染手術において有意に高率であった ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ )。年齢別の術後感染症発生率と MRSA 検出率は, 高齢者で有意に高率であった ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ )。基礎疾患の良悪性別の術後感染症発生率と MRSA 検出率は, 悪性群に有意に高率であった ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ )。併存症の有無でみると, 術後感染症発生率と MRSA 検出

率は、併存症のない群と併存症のある群の両群に有意差は認められなかった。そして、男女別の術後感染症発生率は、男性に有意に高率であり ( $P<0.01$ )、MRSA 検出率も、男性に有意に高率であった ( $P<0.001$ )。

男女別の各臨床的背景因子の構成比を示す (Table 2)。高齢者の比率は男女間に有意差は認められなかったが、その他の背景因子である悪性疾患の比率や併存症の保有率、汚染手術の比率は、男性に有意に高率であった。

各臨床的背景因子別に見た術後感染症発生率と MRSA 検出率における性差について検討した (Table 3)。基礎疾患悪性群の術後感染症発生率は、男女間に有意差は認められず、むしろ基礎疾患良性群において、男性に有意に高率であった ( $P<0.05$ )。基礎疾患悪性群と基礎疾患良性群の MRSA 検出率は、男性に有意に高率であった ( $P<0.001$ ,  $P<0.001$ )。高齢者の術後感染症発生率は、男性に有意に高率であった ( $P<0.01$ ) が、若年者では男女間に有意差は認められなかった。高齢者と若年者の MRSA 検出率は、男性に有意に高率であった ( $P<0.001$ ,  $P<0.001$ )。併存症のある群とない

群の術後感染症発生率は、男性に有意に高率であり ( $P<0.05$ ,  $P<0.05$ )、併存症のある群の MRSA 検出率は、男女間に有意差は認められず、併存症のない群において、男性に有意に高率であった ( $P<0.001$ )。汚染手術群での術後感染症発生率は、男女間に有意差は認められず、むしろ準無菌手術群において、男性に有意に高率であった ( $P<0.01$ )。汚染手術群の MRSA 検出率も、男女間に有意差は認められず、むしろ準無菌手術群において、男性に有意に高率であった ( $P<0.001$ )。

### III. 考 察

さまざまな感染実験や日常の臨床においても、感染に対して性差が存在することが知られている。近年、外科感染症と性差の関係が注目され、サイトカイン産生や細胞性免疫能の性差、男性ホルモンによる免疫抑制などが報告されているが、その理由についてはいまだ不明である。敗血症患者の予後は女性のほうが良好であったとする報告や、男性は外傷後感染のリスクファクターであるという報告もある<sup>4)</sup>。また、外科侵襲時のサイトカイン産生には性差が認められている。感染や過大侵襲により、急性期に炎症性サイトカインである TNF $\alpha$  や IL-

Table 1. Incidence of postoperative infection

Background factor	Incidence of infection		Statistics	
	total	MRSA	total	MRSA
	608/1,843 (33.0%)	127/1,843 (6.9%)		
1. Level of contamination				
Clean	534/1,714 (31.7%)	109/1,714 (6.4%)	P<0.001	P<0.01
Contaminated	65/129 (50.4%)	18/129 (14.0%)		
2. Age				
-69 y	399/1,349 (29.6%)	75/1,349 (5.6%)	P<0.001	P<0.001
70 y-	209/494 (42.3%)	52/494 (10.5%)		
3. Disease				
Malignant	380/1,008 (37.7%)	87/1,008 (8.6%)	P<0.001	P<0.01
Benign	228/835 (27.3%)	40/835 (4.8%)		
4. Complication				
(+)	82/219 (37.4%)	21/219 (9.6%)	P<0.20	P<0.10
(-)	526/1,624 (32.4%)	106/1,624 (6.5%)		
5. Gender				
Men	398/1,115 (35.7%)	106/1,115 (9.5%)	P<0.01	P<0.001
Women	210/728 (28.8%)	21/728 (2.9%)		

Table 2. Gender difference as a clinical background factor

	Men	Women	Statistics
Aged	570/1,115 (51.1%)	402/728 (55.2%)	N. S.
Malignant	682/1,115 (61.2%)	326/728 (44.8%)	P<0.001
Complication	149/1,115 (13.4%)	70/728 (9.6%)	P<0.05
Contaminated	96/1,115 (8.6%)	28/728 (3.8%)	P<0.001

Table 3. Incidence of postoperative infection

Background factor	Infection				Statistics	
	total		MRSA		total	MRSA
	men	women	men	women		
1. Level of contamination						
Clean	353/1,019 (34.6%)		91/1,019 ( 8.9%)	18/700 ( 2.6%)	P<0.01	P<0.001
Contaminated	45/ 96 (46.9%)	18/ 28 (64.3%)	15/ 96 (15.6%)	3/ 28 (10.7%)	N. S.	N. S.
2. Age						
-59 y	159/545 (29.2%)	82/326 (25.2%)	43/ 545 ( 7.9%)	8/326 ( 2.5%)	N. S.	P<0.001
60 y-	239/570 (41.9%)	128/402 (31.8%)	63/ 570 (11.1%)	13/402 ( 3.2%)	P<0.01	P<0.001
3. Disease						
Malignant	264/682 (38.7%)	115/326 (35.3%)	73/ 682 (10.7%)	14/326 ( 4.3%)	N. S.	P<0.001
Benign	133/433 (30.7%)	95/402 (23.6%)	33/ 433 ( 7.6%)	7/402 ( 1.7%)	P<0.05	P<0.001
4. Complication						
(+)	64/149 (43.0%)	18/ 70 (25.7%)	15/ 149 (10.1%)	5/ 70 ( 7.1%)	P<0.05	N. S.
(-)	334/966 (34.6%)	192/658 (29.2%)	91/ 966 ( 9.4%)	16/658 ( 2.4%)	P<0.05	P<0.001

1. IL-6などが産生されるが、抗炎症性サイトカインであるIL-10は、炎症性サイトカインの産生を抑制し、炎症反応をコントロールしている<sup>5,6)</sup>。IL-6の高値は多臓器障害と高い致死率との関係が報告されている<sup>7)</sup>。敗血症患者では、敗血症の中心的メディエーターとしてのTNF $\alpha$ の生物活性は、女性は低値であるが男性は高値を示し、IL-10は男性に比べ女性が高値を示した<sup>8)</sup>。また、消化器外科手術後1, 3日目の血清では、男性患者に比べ女性患者の血清IL-10は高値を示しており<sup>9)</sup>、女性におけるIL-10の高値は、過大侵襲や外科感染症に対する過剰な炎症性サイトカイン反応を調整する重要な因子のひとつとして考えられている。性差による免疫能の相違には性ホルモンの関与が考えられており、女性の高い免疫能は、免疫を抑制する男性ホルモンの欠如または女性ホルモンの免疫刺激などが関係していると考えられている<sup>10,11)</sup>。DHT (dihydro testosterone) 処置後の雌マウスは出血性ショック後、免疫能が抑制されており、侵襲後の雄マウスの免疫抑制にはテストステロンの高値とエストラジオールの低値が関係していると報告されている<sup>12)</sup>。このように過大侵襲や外科感染症後の易感染性には男性ホルモンの免疫抑制などの関与が示唆されており、また、複雑なサイトカインネットワークにおける相互作用に加え、遺伝的な決定や年齢、性差などの生物学的なバリエーションが影響をおよぼしているかもしれない<sup>13-16)</sup>。

われわれの集計では、臨床的背景因子別の術後感染症発生率とMRSA検出率は、汚染手術や高齢者、悪性疾患などで有意に高率であり、男女別にみると男性に有意に高率であった。そして、男女別の各臨床的背景因子の構成比は、高齢者の比率は男女間に有意差がなかったも

の、悪性疾患の比率や併存症の保有率、汚染手術の比率は、やはり男性に有意に高率であった。そこで、さらに各臨床的背景因子別にみた術後感染症発生率とMRSA検出率における性差について検討した。若年者の術後感染症発生率は、男女間に有意差は認められなかったが、術後感染症発生率やMRSA検出率は、準無菌手術や併存症のない群、良性疾患、若年者において、男性に有意に高率であった。特に、術後感染症発生率は、リスクの高いとされる汚染手術や悪性疾患では男女間に有意差は認められなかったが、むしろリスクの低いとされる準無菌手術群や良性疾患において男性は有意に高率であり、またMRSA検出率は汚染手術や併存症のある群では男女間に有意差は認められなかったが、むしろ準無菌手術や併存症のない群において男性に有意に高率であった。今回われわれの行った検討では、消化器手術後の術後感染症発生率やMRSA検出率は男性に有意に高率であり、臨床的にも、性別は術後感染症に対する独立したリスクファクターとなり得るものと考えられた。これまでにも、術後感染症発生率やMRSA検出率に性差が存在するのではないかという指摘はあったが、それは臨床的背景因子の構成比の差に起因するものと考えられていた。今回の検討でも、男女間に背景因子の差が認められたが、背景因子別に性差を比較したところ、むしろリスクが低いとされる群において有意差が認められることが多く、術後感染症発生率やMRSA検出率に性差が認められることが示唆された。これらの臨床的に得られた術後感染症発生率やMRSA検出率の性差の原因は明らかでなく、今後の検討を要するが、もし男女間の免疫能やサイトカイン産生に差があるのなら、新しい感染症治療への応用が期待される。

## 文 献

- 1) 花谷勇治, 小平 進, 浅越辰男, 他: 消化器外科術後腸炎 57 例の検討。日化療会誌 48: 347~352, 2000
- 2) 保里恵一, 山良二郎, 品川長夫, 他: 術後感染性腸炎, 特に MRSA 腸炎の実態—全国アンケート調査結果を中心に—。感染症誌 63: 701~707, 1989
- 3) 岩井重富, 阿久津昌久: 消化器系における重症感染症—MRSA 腸炎—。日本臨床 52: 456~461, 1994
- 4) Offner P J, Moore E E, Biffi W L: Male gender is a risk factor for major infections after surgery. Arch Surg 134: 935~940, 1999
- 5) Bone R C: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit Care Med. 24: 1125~1128, 1996
- 6) Fiorentino D, Zlotnik A, Mosmann T, et al.: IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. J Immunol 147: 3815~3822, 1991
- 7) Biff W L, Moore E E, Moore F A, et al.: Interleukin-6 in the injured patient. Ann Surg. 224: 547~564, 1996
- 8) Schroder J, Kahlke V, Staubach K H, et al.: Gender differences in human sepsis. Arch Surg 133: 1200~1205, 1998
- 9) 松田剛明, 斎藤英昭, 深柄和彦, 他: 性差と外科感染症。Surg Front 7 (4): 42~44, 2000
- 10) Wichmann M W, Zellweger R, DeMaso C M, et al.: Mechanism of immunosuppression in males following trauma-hemorrhage. Arch Surg 131: 1186~1192, 1996
- 11) Olsen N J, Kovacs W J: Gonadal steroids and immunity. Endocr Rev 17: 369~384, 1996
- 12) Angele M K, Ayala A, Monfile B A, et al.: Testosterone and/or low estradiol: normally required but harmful immunologically for male after trauma-hemorrhage. Trauma 44: 78~84, 1998
- 13) Guillou P J: Biological variation in the development of sepsis after surgery or trauma. Lancet 342: 217~220, 1993
- 14) Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, et al.: A genomic polymorphism within tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  concentrations and outcome of patients with severe sepsis. Crit Care Med. 24: 381~384, 1996
- 15) Stevens J, Cai J, Pamuk E R, et al.: The effect of age on the association between body-mass index and mortality. N Engl J Med 338: 1~7, 1998
- 16) Bone R C: Toward an epidemiology and natural history of SIRS. JAMA 268: 3452~3455, 1992

### A clinical study on gender difference in the incidence of postoperative infection and the isolation of MRSA after gastrointestinal surgery

Hiroyuki Toeda<sup>1)</sup>, Yuji Hanatani<sup>1)</sup>, Jun-ichi Gibo<sup>1)</sup>, Masanobu Fujita<sup>1)</sup>,  
Susumu Kodaira<sup>1)</sup>, Kohta Okinaga<sup>1)</sup> and Sayoko Kawakami<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

<sup>2)</sup> Department of Laboratory, Teikyo University Hospital

We examined 1,843 patients, 1,115 men and 728 women, undergoing gastrointestinal surgery during the last 10 years at our department to ascertain the gender difference in the incidence of postoperative infection and the isolation of MRSA. We found 608 (33.0%) postoperative infections, with MRSA isolated from 127 (6.9%). The incidence of postoperative infection in those contaminated during operations was 50.4%, that in the aged 42.3%, in malignant disease 37.7%, and in men 35.7%, all significantly higher than that in clean operations at 31.7%, in younger people at 29.6%, in benign disease at 27.3%, and in women at 28.8%. MRSA isolation in those contaminated during operations was 14.0%, that in the aged 10.5%, in malignant disease 8.6%, and in men 9.5%, all significantly higher than that in clean operations at 6.4%, in younger people at 5.6%, in benign disease at 4.8% and women at 2.9%. No significant difference was seen in the incidence of postoperative infection or MRSA isolation between groups with and without complication. The incidence of postoperative infection in men was significantly higher than in women in clean operations, the aged, and benign disease. Complication of postoperative infection was significantly higher in men than in women in both subgroups. MRSA isolation was significantly higher in men than in women in clean operations and without complications. In age and disease, MRSA isolation was significantly higher in men than in women in all subgroups, so we concluded that gender may be a risk factor in the outbreak of postoperative infection and MRSA isolation.