

術後感染症の予知と対策

広島大学医学部総合診療部
横 山 隆

消化器手術は消化管内に多くの常在細菌を有し、手術中にしばしばこの細菌による汚染を生じること、手術対象疾患が消化器疾患であるためにしばしば栄養障害を伴うことなどにより術後感染の最も多い手術である。このために術後感染を予知すること、その対策を立てることはきわめて重要である。しかし術後感染を予知することは非常に困難である。そこで術後感染に関与する細菌、局所の環境、宿主の感染防御機能について概説し、術前の易感染性要因と対策、手術侵襲の術後感染への関与について考察した。さらに術後感染を早期に診断する方法、さらに術後感染に対する抗菌薬選択のために術後感染の種類による起炎菌の頻度、宿主の状態による起炎菌の種類について検討した。実際に術後感染は予知することは困難であり、起こりやすい要因を認知し、早期に診断することが大切である。

Key words: prediction of postoperative infection, detection of postoperative infection, surgical stress

消化器手術は胸部外科などの分野に比較して術後感染が最も発生しやすい手術である。その理由は消化管は多数の常在細菌を有しており、手術野の汚染菌数が多いこと、縫合不全を起こせば感染が必発すること、消化器疾患は術前、術後経口摂取が不十分であることが多く、栄養障害のため補体など感染防御因子の欠乏や腸管粘膜の萎縮により、ときには腸管そのものが細菌の侵入門戸となる可能性があることなどによる。

そこで消化器外科において術後感染が発症しても重篤化させないために予知と対策はきわめて重要である。しかし実際に術後感染を予知することは困難であり、術後感染に関与する因子を検討し、それらの因子に対してどのように対処するかを中心に述べる。

1. 術後感染に関与する因子

術後感染に関与する主要な因子としては感染性微生物(術後感染の主体は細菌である)、局所環境(手術局所)、宿主の感染防御機構である (Fig. 1)。

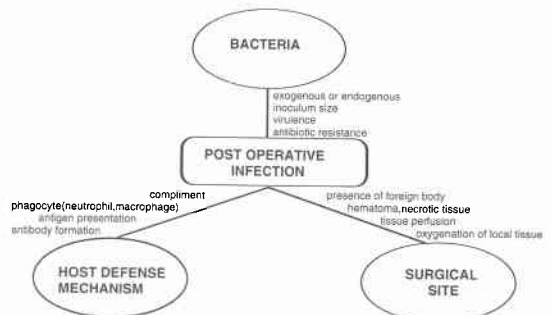
a. 細菌側因子：術後感染に関与する細菌側因子として重要視されているのは菌数である。

創感染の発症に最も大きく影響するのは手術終了時の細菌数という報告¹⁾もある。実際に手術時の細菌による創汚染による分類でみるわが国の主要な報告で創

感染率は無菌手術で1.4~4.4%, 準無菌手術7.0~12.9%, 汚染手術10~46.5%と手術時の細菌汚染と感染発症が大きな相関を有することがわかる。しかし単純に細菌数で決まるわけではない。菌の毒力も関与する。毒力を規定するものは細菌の感染防御機能に抵抗し、組織に定着、増殖する能力である。この能力を有する細菌としては好中球の貪食、殺菌に抵抗するロイコシジンを産生する *S. aureus*, ストレプトリジンを産生する *Strept. pyogenes*, 補体のオプソニン効果に抵抗する K 抗原, O 抗原を有する *E. coli*, 好中球の貪食に抵抗する爽膜を有する *K. pneumoniae* など²⁾が感染力が強い。

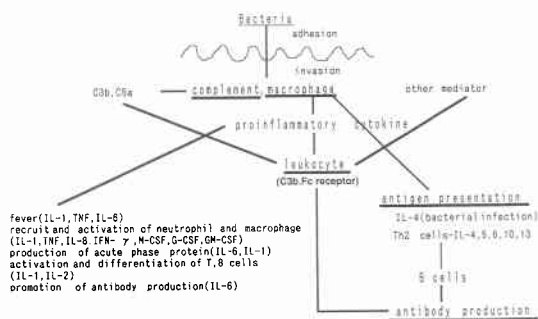
したがって感染予防としてはこれらの菌に対して十

Fig. 1 The main determinants of postoperative infection



* 第29回・消化器外科領域における感染症
<1996年10月9日受理>別刷請求先: 横山 隆
〒734 広島市南区霞1-2-3 広島大学医学部総合診療部

Table. 1 Host defence against bacterial infection



分な抗菌力を有する抗菌薬を十分な濃度、細菌汚染発生時に投与することが必要である。

b. 局所環境：Polkらはdry woundでは創の汚染菌数が 10^2 個でも創感染率は10数%であるが、創の浸出液のヘマトクリットが8%以上であるようなwet woundでは30%を超えると報告²⁾し、局所環境が感染に大きく影響するとしている。ではどのような局所の環境が感染に影響するかについては局所組織の酸素飽和度、異物の存在などが指摘されている。

c. 宿主の感染防御機能：細菌感染における宿主の感染防御機能を模式化する (Table. 1)。

すなわち手術では物理的バリアーが破壊されるが、細菌が定着、侵入すると最初に遭遇するのは体液性防御因子である補体である。補体は細菌の菌体成分、エンドトキシン (LPS) などにより活性化される。活性化された補体はC3b, C5aなどオプソニン化や好中球遊走因子として作用する。抗体が存在する場合には溶菌、殺菌に関与する。細胞性防御因子として重要なのは貪食、殺菌を行う好中球、貪食することにより活性化され種々の情報伝達物質であるサイトカインなどを産生するとともに抗原提示を行うマクロファージである。抗原が提示されるとその抗原に対応するレセプターを有するTリンパ球が活性化される。術後感染は細胞外寄生性細菌による感染であるため、IL-4が関与し、Th2系の細胞が活性化され、抗体産生系が促進する⁴⁾。

最終的には貪食細胞と抗体により細菌感染は終息する。これらの中で重要な役割を演じるのは補体、好中球、食細胞としてのマクロファージ、抗原提示細胞としてのマクロファージ、抗体産生能などが術後感染では生体防御の中心をなす。

これらの障害される病態として補体低下は栄養障害、外傷、肝硬変など、好中球機能障害は糖尿病、外

傷、尿毒症、肝硬変など、抗原提示能低下は外傷、抗体産生能低下は栄養障害、外傷などで認められる。

これらに行いうる対策として栄養管理、好中球の減少、機能低下に対するG-CSF投与⁵⁾、腎不全に対する術前の十分な透析、糖尿病における血糖値のコントロール、抗原提示能の低下に対するIFN- γ の投与⁶⁾などがある。

一方、肝硬変などimmunocompromised hostに対するbiological response modifier剤の投与に関しては実験的検討の域を出ていない。

2. 術前における易感染性の予知

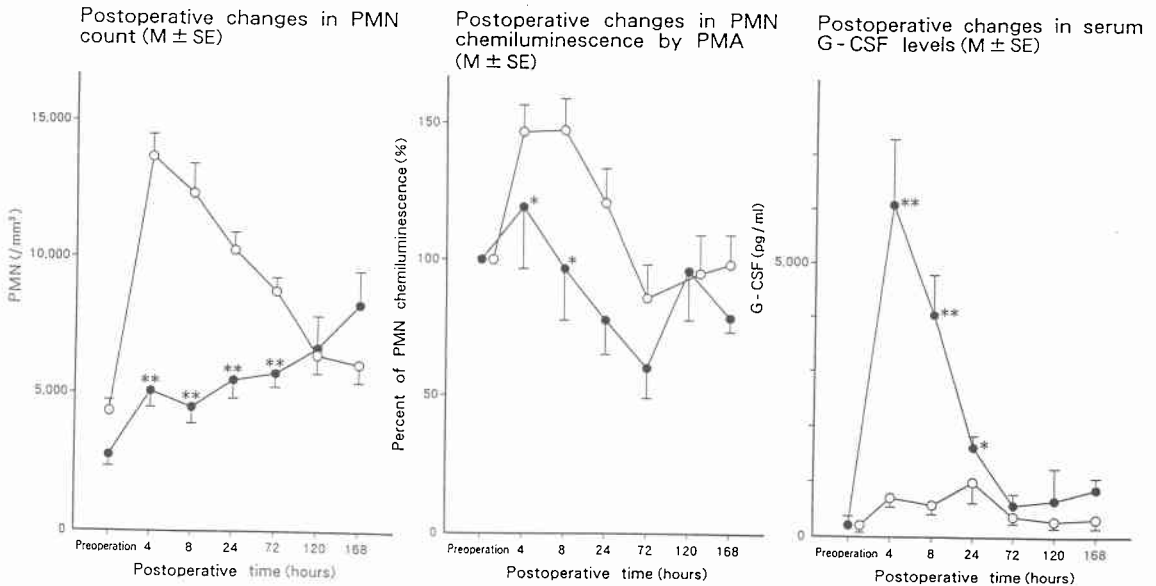
では実際に術前に感染が起こるかどうかは予知しうるものであろうかが大きな問題となる。創感染について5万例以上の症例の多変量解析から腹部手術、手術時間2時間以上、dirty or infected operation、そして3つ以上の疾患を有するようなcomplicated case (実際に術後感染リスクの計算においては退院時に手術野の感染に関連するような診断名を除いて、手術と関連しない患者の全身状態を示す指標として3つ以上の診断名がついているものを用いている)の4つの条件を満たす症例の術後創感染率はきわめて高く、high risk群とすると報告⁷⁾されている。しかし実際にはこの条件を満たさなかったら感染しないのかというところではない。我々は胆道結石411例の術後感染が術前のルーチン検査で予知可能かどうかを検討した。その結果黄疸、prognostic nutrition index低下、高齢、血清アルブミン値低下、赤沈亢進で術後感染が高頻度に発生するという結果を得たが、分析してみると総胆管結石で、胆汁中に細菌を有する症例が高齢で、黄疸を有し、炎症のために栄養状態が悪く、赤沈が亢進していたために全体としてこのような結果を得たことが判明、本来の疾患に起因する病態が術後感染の原因であった。このように術前のルーチン検査の結果から術後感染のhigh risk群を予知することは困難と言わざるを得ない。

しかしながら術後感染菌と術中にえた胆汁中細菌の関連を見ると45例中58%の症例で一致しており、手術野に感染巣を有する場合、感染率が高く、かつ同一菌で感染が発症することが多い。術後感染の起炎菌の予防投与抗菌薬に対する感受性をみると69.2%が耐性であった。すなわち、術前に感染を有し、予防投与抗菌薬として感受性のない薬剤を使用すると術後感染が高頻度に発生する。

3. 手術侵襲と術後感染の予知

Fig. 2 Postoperative change in PMN count, PMN chemiluminescence and serum G-CSF after gastric cancer and esophageal cancer operation

○: Gastric cancer (n=10), ●: Esophageal cancer (n=6). **p<0.01, *p<0.05



手術侵襲の差異による術後感染の発症率に差異のあることは明瞭である。ではどんな因子が影響しているのかを検討した。

教室における食道腫瘍に対する開胸開腹手術と胃腫瘍に対する開腹によるD2手術の術後感染発症率は20/38, 52.6%, 38/295, 12.9%と有意に食道腫瘍の術後感染率が高率であった。

術後感染起炎菌をみると食道腫瘍では *MRSA*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae*, *Enterococcus* などの高度耐性菌の検出率が高く、胃腫瘍では *E. coli*, *K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌、ついで *MRSA* と薬剤感受性が比較的良好な細菌が検出された。

術前の両者の背景因子に差異を認めなかったため、このような差異は手術侵襲によるものと考えられる。そこで食道手術と胃手術の侵襲の差異を好中球を中心に検討した (Fig. 2)。結果は術後早期における食道手術における好中球の非増加, 好中球化学発光能の低下, 血中 G-CSF の有意な上昇が認められた。また抗原提示能を示すとされる単球の HLA-DR の発現率を検討すると食道手術で胃手術に比較して術後1, 3日目に有意に低下していた。これらは過大な手術侵襲においては術後感染は増加するが, その原因として高サイトカイン血症, 重要臓器への好中球の集積による好中球

の非増多, 殺菌能の低下, 抗原提示能の低下が術後感染に関与しているものと推定される。したがって, 術後早期に侵襲に対して好中球が十分増加していない症例では術後感染の高頻度群と考えて対応する必要がある。最近, 過大侵襲を軽減させるために術前にステロイドを投与する試みがなされている⁸⁾。血中サイトカインを測定すると低下しているものの, ステロイド投与が術後感染の低下につながるかどうか今後の検討が必要である。

4. 術後感染の早期発見

術後感染は重篤化しやすい。理由は手術という侵襲に引き続いて起こる感染であり, 手術によって誘導されたサイトカインによって, 手術局所のみならず遠隔の肺, 肝臓などの重要臓器にも priming された好中球が集積し, 感染が起ると second attack として臓器不全の原因となるためである⁹⁾。したがって術後感染を早期に発見し対応することが重要である。

対応の第1は抗菌剤の適切な使用である。

教室の検討では術前の腹膜炎に対する投与抗菌薬の感受性で見ると起炎菌の75.7%が感受性を有していたが, 術後腹膜炎では投与抗菌薬に対してわずか28%のみが感受性を持っているのみであった。すなわち術後感染は予防投与抗菌薬に対して耐性の細菌で起こる。

したがって感染が発症した場合にはできるだけ早期に治療投与抗菌薬に変更する必要がある。

ではいつごろ菌の選択が起こっているかが問題である。そこで術後創感染における起炎菌の分離時間と予防投与抗菌薬に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を検討した (Fig. 3)。術後5日以内の検出菌の MIC が25 $\mu\text{g/ml}$ を超える株が70.8%であり、6日以降の検出菌の耐性度と同様であり、術後5日目には既に予防投与抗菌薬による選択が起こって、術後感染が多くは耐性菌で発症している。したがって3~4日目には術後感染の発見に努めなければならない。このことが術後3~4日目に抗菌薬を中止するのか、変更するのかを判断しなければならない時期といわれる理由である。

我々は術後3日目の38°C以上の発熱、術後1~2日目のCRP値、白血球数より術後3日目に上昇が見ら

れることを術後感染有りと判定し、抗菌薬を変更するという基準をつくり、消化器外科手術について検討した結果、結果的に術後感染を認めたものは発熱では53.1%、CRP、白血球で83.9%であり、20%近くが術後感染を認めなかった。この基準で問題となるのは胃全摘、食道手術のような大きな侵襲の加わる手術では術後3日目では術後感染がなくても発熱している症例が多いこと、CRPは術後3日目が最高値を呈する場合が多いことなどによる。

胃腫瘍、大腸腫瘍、胆石症の術後白血球数、CRP値の推移を示したが、それぞれ異なった推移を示しており¹⁰⁾、実際には侵襲の大きさにより、術後感染の基準を変える必要がある (Fig. 4)。術後感染の早期発見に対して日本化学療法学会術後感染予防委員会 (委員長; 谷村 弘, 和歌山県立医科大学教授) において、胃全摘、直腸腫瘍手術に対してファジー理論を用い検討を行っている。現在術後3~4日目における早期診断率98%と大変優れた診断率である。

術前術中情報としては小野寺の栄養指数、手術術式、出血量、合併症を、術後情報として熱型、白血球分画、CRP/白血球数を用いるものである。なお現在、検討中であり公表されていないが、胃全摘、直腸手術の術後感染の早期診断には有用と考えられ、今後公表されたら、御検討いただきたい。

5. 術後感染による起炎菌の予知

術後感染の早期診断を行ったら、起炎菌を推定し、適切な抗菌剤を選択することが重要である。消化器待機手術357例の検討から術後感染の種類と起炎菌につ

Fig. 3 Susceptibility of bacteria isolated from postoperative wound infection to prophylactic antibiotics

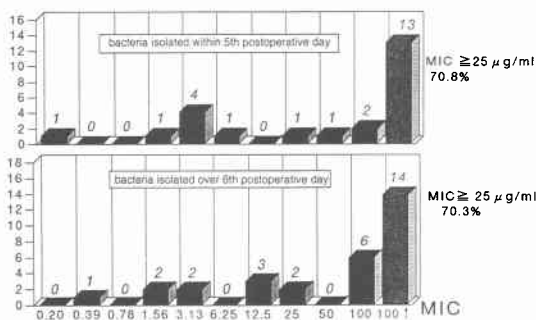


Fig. 4 Change of WBC count and CRP value after surgical insult

Each point is the mean of values measured blood samples at variable times. Blood samples were obtained from the patients with cancer of the stomach (●), cancer of the colon and rectum (■), or gall stone (▲) after operation. (All results expressed as rate of value at preoperation.)

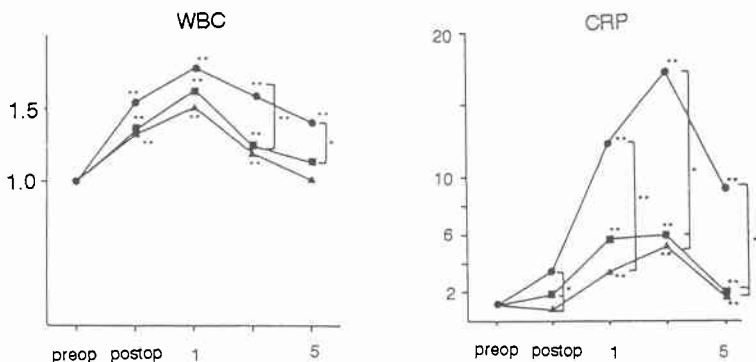
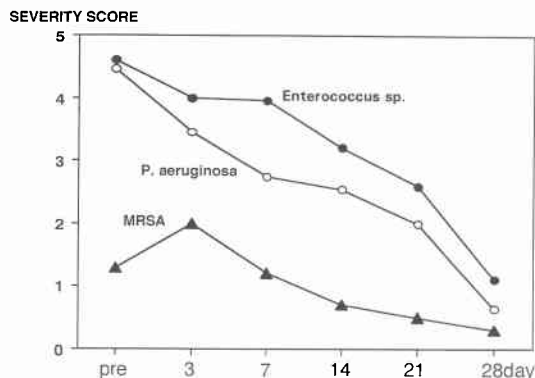


Fig. 5 Changes of severity score according to bacteria



いて検討した。

縫合不全による腹腔内膿瘍では *E. coli*, *K. pneumoniae* を中心とする腸内グラム陰性桿菌が45.6%と最も多く、予防投与抗菌剤に対して感受性を有する菌も39%に認められた。

消化管と交通を有さない腹腔内膿瘍では *Enterococcus sp.* や *P. aeruginosa*, *MRSA* などの予防投与抗菌剤に耐性の菌が71%に認められた。

胆道感染は *E. cloacae*, *K. pneumoniae* などの腸内グラム陰性桿菌が73%を占め、第1世代、第2世代セフェム剤でも胆汁中移行の少ない薬剤では感受性菌もしばしば検出された。

呼吸器感染では *P. aeruginosa*, *MRSA* が76.1%に検出され、この2菌種が中心であった。術後薬剤関連性腸炎は *MRSA* が最も多く、中に *Clostridium difficile* が混合感染する症例が見られた。尿路感染は *P. aeruginosa* と *Serratia marcescens* の2菌種によるものが80%以上を占め、予防投与抗菌剤に96%が耐性の菌であった。以上のように術後感染の起炎菌は術後感染の種類により一定のパターンを有しており、これを考慮した薬剤の選択が必要である。

6. 宿主の病態と起炎菌

手術侵襲により生体は各種の障害を受ける。その障害の程度によりどのような細菌が感染を起こしやすいのかを予知することは術後感染対策上重要である。教室では臓器障害を示す重症度スコアとして APACHE II¹¹⁾ を改変した重症度スコアを用いている。このスコアを用いて術後感染の起炎菌として最も多い *P. aeruginosa*, *Enterococcus sp.*, *MRSA* がどのような病態で検出されるのか、検出された場合の経過につい

て検討した (Fig. 5)。その結果、臓器障害を伴う状態では *P. aeruginosa*, *Enterococcus sp.* を検出しやすく、*MRSA* は臓器障害が少ない状態での検出率が高い。このことは *MRSA* 感染症は状態もよく、感染が予知できない状態で発症する可能性を示している。中でも *MRSA* 腸炎の早期発症型は¹²⁾突然、高熱、腹部膨満、尿量減少で発症し、予知することがきわめて困難である。*MRSA* 腸炎はコアグラウゼII型、エンテロトキシンACまたはC型、TSST-1産生株で起こること、TSST-1、エンテロトキシンAはスーパー抗原としてマクロファージに作用し、IL-2, TNFなどのサイトカインを多量に放出させることにより発症するものでこれらの毒素に対する治療として、ステロイド、免疫グロブリン療法が *in vitro*, *in vivo* において効果が期待された。

文 献

- Davidson AI, Clark C, Smith G: Postoperative wound infection: a computer analysis. *Br J Surg* 57: 847-848, 1970
- ミムス CA: 微生物と食細胞のめぐりあい. 甲野禮作, 水谷裕迪 訳. 感染症. 講談社, 東京, 1984, p50-73
- Polk HC Jr, Lopez-Mayor JF: Postoperative wound infection. *Surgery* 66: 97-103, 1969
- 吉開泰信: 細菌感染と抗原提示. 渡邊治雄 編. 細菌感染の分子医学. 羊土社, 東京, 1995, p74-84
- Weiss M, Gross-Weege W, Schneider M et al: Enhancement of neutrophil function by *in vivo* filgastim treatment for prophylaxis of sepsis in surgical intensive care patients. *J Crit Care* 10: 21-26, 1995
- Polk HC, Cheadle WG, Livingston DH et al: A randomised prospective clinical trial to determine the efficacy of interferon- γ in severely injured patients. *Am J Surg* 163: 191-196, 1992
- Haley RW, Culver DH, Morgan WM et al: Identifying patients at high risk of surgical wound infection: a simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 121: 206-215, 1985
- 佐山淳造, 標葉隆三郎, 横田憲一ほか: 術前ステロイド剤投与による食道癌手術生体反応の制御. *日消外会誌* 27: 841-848, 1994
- 小川道雄: SIRSの概念と新しい臓器不全の病気分類の提唱. *Surg Fronti* 1: 7-11, 1994
- 児玉 節, 沖田光昭, 竹末芳生ほか: 消化器外科手術侵襲の非特異的生体防御機構に及ぼす影響. *日消外会誌* 23: 1121-1129, 1990
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al:

APACHE II: severity of disease classification system. Crit Care Med 13: 818-829, 1985

12) 竹末芳生, 横山 隆, 児玉 節ほか: メチシリン耐

性黄色ブドウ球菌(MRSA)腸炎の検討. 日臨外医学会誌 55: 1921-1925, 1994

Prediction and Countermeasure Against Post Operative Infection in Gastroenterological Surgery

Takashi Yokoyama

Department of General Medicine, Hiroshima University, School of Medicine

The risk of postoperative infection is high in gastroenterological surgery, because bacterial contamination by the resident intestinal flora occurs easily and patients often suffer malnutrition. So it is important but very difficult to predict postoperative infection and take measures to deal with it. In this paper, I summarize the bacterial organisms, local environments, and host defense mechanisms in postoperative infections and discuss the preoperative evaluation and treatment of compromised hosts and the influence of surgical stress on postoperative infections. Moreover, I summarize the methods for early detection of postoperative infections and the frequency of causative organisms according to various types of postoperative infections or to various conditions of the patients to select the proper antibiotics for postoperative infections. Since prediction of postoperative infections is difficult, it is important to recognize the risk factors underlying these infections and to make an early diagnosis of the infection.

Reprint requests: Takashi Yokoyama Department of General Medicine, Hiroshima University, School of Medicine
1-2-3 Kasumi Minami-ku, Hiroshima, 734 JAPAN
