

抗菌薬の使い方の実際

慶應義塾大学医学部救急部
相川直樹

消化器外科領域における感染症のコントロールには、無菌的手術操作、感染巣のドレナージに加え、適切な抗菌薬療法が重要である。急性胆嚢炎、急性虫垂炎、汎発性腹膜炎などの1次感染症では、その起炎菌を推定して、診断直後より empiric chemotherapy を施行する。薬剤の選択は、起炎菌推定、抗菌特性からの選択、薬物動態からの選択、最適薬剤の決定の4ステップによる。わが国では、過剰な予防的薬療法が施行される傾向にあるが、手術の汚染度と宿主の感染防御能とのバランスを考慮し、薬剤選択と投与日数とを決定すべきである。術後感染症では、ドレナージとともに早期に抗菌薬療法を開始する。起炎菌が感受性の薬剤を3日以上使用しても改善しない場合は、複数菌感染症や多発性腹腔内膿瘍などドレナージを要する感染巣の残存を検討する。Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症には vancomycin を第1選択薬とする。

Key words: empiric chemotherapy, antimicrobial prophylaxis, surgical site infection

はじめに

消化器外科領域の患者では、多種多数の常在菌の生息する消化管が損傷を受けたり手術対象となるため、感染合併症が起こりやすい。感染防止には無菌的手術操作が、感染の治療には外科的ドレナージが重要であり、同時に適切な抗菌薬の使用による細菌感染症のコントロールが、消化器外科患者の治療成績を大きく左右する¹⁾²⁾。

近年、優れた抗菌特性を有する抗菌薬が次々に臨床応用されるようになり、細菌感染症は安易に考えられがちである。しかし、methicillin resistant *staphylococcus aureus* (MRSA) をはじめとした耐性菌による感染症や、セフェム系薬の抗菌力の及ばない *Enterococcus*, *Pseudomonas* の感染症が問題となっている。また、わが国では、外科医の判断で抗菌薬が自由に使われる医療環境にあり、化学療法学の原則を無視した乱用ともいえる抗菌薬の使用も散見される³⁾。

本稿では、消化器外科医の知っておくべき知識として、消化器外科における細菌感染症の予防と治療における抗菌薬療法(以下、化学療法)の原則について述べる。多くの患者では経口投与が不可能であるので、注射用抗菌薬の適切な使用方法を中心に解説する。

1. 1次感染症の化学療法

1) 薬剤選択のステップ

急性胆嚢炎、急性虫垂炎、汎発性腹膜炎などの消化器外科で扱う1次感染症は、本来、手術と化学療法との併用により治癒を期待する疾病である。実際の臨床現場では、感染症の診断がつき次第、その起炎菌が同定される前に empiric chemotherapy として化学療法を開始する。薬剤選択ステップを **Table 1** に示した。

ステップ1は複数の起炎菌の可能性を含めた起炎菌の推定である。まず、(1) 感染臓器の常在菌と、(2) 各感染症の主たる起炎菌とから、起炎菌を推定する。1次性の腹膜炎と胆道感染症の起炎菌の参考データとして、筆者らの施設を含む全国9大学の集計結果を **Fig. 1, 2** に示した⁴⁾。さらに、(3) 膿などの臨床検体が得られれば、その塗抹グラム染色標本の鏡検結果から起炎菌を推定する。また、(4) 抗菌薬を3日以上使用中の患者でその効果がない場合は、その抗菌スペクトラムをはずれた菌を考慮する。

ステップ2では、抗菌特性から1次候補抗菌薬を複数選択する。ここでは、(1) ステップ1で推定された起炎菌の薬剤感受性、(2) 各施設の耐性菌の情報を考慮し、さらに、(3) 抗菌薬使用中の患者でその効果がない場合は、その薬剤と異なる抗菌スペクトラムを有する薬剤を選択する。

ステップ3では、上記で選ばれた1次候補抗菌薬の

* 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: 相川 直樹
〒160 新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部救急部

Table 1 Steps in the selection of an appropriate antibiotic for empiric antimicrobial therapy of surgical infections

Step 1. Prediction of the most likely pathogen(s) by considering :

- 1-1. Common bacterial flora of the infected organ.
- 1-2. Major causative organisms of each type of infections(past data)
- 1-3. Microscopic observation of a Gram-stained smear-preparation of infected material.
- 1-4. Antimicrobial spectrum and effectiveness of the antimicrobial agent if the patient has been with antimicrobial therapy.

Step 2. Making a long list based on antimicrobial activity by considering :

- 2-1. Antimicrobial susceptibility of the predicted pathogens.
- 2-2. Local susceptibility patterns and the prevalence of resistant organisms in the community and the hospital.
- 2-3. Effectiveness of the antimicrobial agent if the patient has been with antimicrobial therapy.

Step 3. Reducing to a short list based on pharmacokinetics by considering :

- 3-1. Penetration characteristics into the infected organ.
- 3-2. Availability of an appropriate route of administration and an adequate dosage for the patients.

Step 4. Selection of the agent from the short list by considering :

- 4-1. Severity of infection and the risk of its aggregation.
- 4-2. Status of the host defense.
- 4-3. Host's sensitivity to antimicrobials.
- 4-4. Risk of adverse reactions and increase in antimicrobial resistance.
- 4-5. Expected cost of the antimicrobial therapy.

Fig. 1 Bacteria isolated from primary peritonitis (824strains)

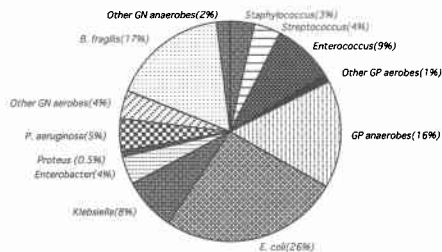
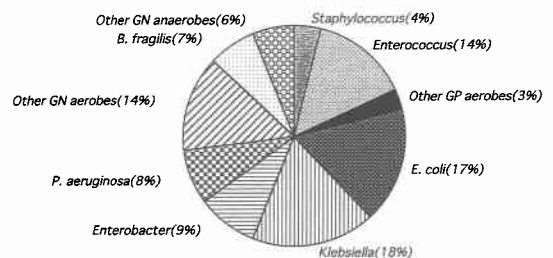


Fig. 2 Bacteria isolated from primary biliary tract infections (282strains)



うちから、薬物動態や可能な投与経路から、複数の2次候補抗菌薬に絞り込む。ここでは、(1) 感染臓器への抗菌薬の移行性や、(2) 投与経路や投与回数などの可能な投与方法を考慮する。

Table 2 には注射用βラクタム系薬の腹腔内滲出液への移行性を示した⁵⁾。胃癌手術の術後3日間に腹腔より持続採取した滲出液中の相対濃度(薬剤1gを投与した場合の滲出液中濃度)が $4\mu\text{g}/\text{ml}$ を超える移行性の良好な薬剤としては、cefpimizole, ceftriaxone などがある。一方、胆汁中への移行性のよい薬剤としては、cefazolin, cefoperazone, cefpiramide, cefotetan, piperacillin などがある。

ステップ4は、上記2次候補抗菌薬から、実際に使

用する抗菌薬を決定する。ここでは、(1) 感染症の重症度と感染症が増悪した場合の影響、(2) 宿主防御能の状態、(3) 患者の薬剤に対する過敏性、(4) 副作用のリスクと菌交代現象の可能性、(5) 薬剤のコストなどを考慮する。

以上のステップで選択された薬剤をまず使用し、後日、膿や感染組織などの臨床検体から起炎菌が分離・同定され、その薬剤感受性の情報を得た時点で、感受性のある薬剤のうちから、ステップ2-3とステップ3, 4を経て薬剤の変更を検討する。

2) 抗菌薬投与法

投与する抗菌薬が決まったら、直ちに薬剤投与を開始する。投与経路は、安定した血中濃度が得られる経

Table 3 Guidelines for the selection of prophylactic antimicrobials in abdominal surgery

Organs	Balance of the Degree Contamination and Host Defense	
	CATEGORY-1*	CATEGORY-2**
Upper GI tract	ASPC, PIPC, CEZ	CPR, PIPC, +GM, CZOP, Carbapenems #
Lower GI tract	CMZ, PIPC	CTT, Carbapenems #, CAZ, FMOX, AZT+CLDM
Anorectal	Not applicable	CEZ, CMZ, PIPC, LMOX
Hepatobiliary & Pancreas	CEZ, CPZ, PIPC	CPM, CTT, CTRX, SBT/CPZ, Carbapenems

*CATEGORY-1 includes patients with a normal host-defense status who is undergoing a cleancontaminated surgery.

**CATEGORY-2 includes patients undergoing a contaminated surgery and/or having a compromised host defense status.

Carbapenems=IPM/CS, PAPM/BP, MEPM(Carbapenems do not penetrate well into bile and pancreatic juice but they have a strong antimicrobial activity covering the implicated pathogens in infections associated with hepatobiliary or pancreatic surgery.)

Abbreviations for antimicrobial agents are partly listed in the Table 4. The other abbreviations are: PIPi=piperacillin, CMZ=cefmetazole, AZT=aztreonam, CLDM=clindamycin, LMOX=latamoxef, CTRX=ceftriaxone

欧米に比べわが国では、手術時の感染防止目的で抗菌薬が乱用される傾向にある。不必要な予防投与は、効果がないばかりか、種々の副作用の発生、菌交代現象と耐性菌増加、医療費増加などの点で好ましくない。

予防的化学療法の必要性和薬剤選択には、術野の汚染状態と感染防御能とのバランスが決定因子となる。感染防止の目標は、腹壁の手術創や手術操作の及んだ腹腔内の感染である surgical site infection である。一方、術後肺炎などの手術非対象臓器の感染 (surgical patient infection) 予防を目的とした抗菌薬投与は行わない^{6)~9)}。

2) 予防的化学療法の実際

ヘルニアなどの無菌手術では、(1) テフロンメッシュなどの異物を埋没したとき、(2) 歯槽膿漏や褥瘡など他部位に感染巣のある患者、(3) ステロイド使用中や顆粒球減少症などの compromised host などを除いては、原則として抗菌薬は不要である。埋没縫合糸の感染によりヘルニア再発が重大な結果となる場合は、*S. epidermidis*, *S. aureus* を目標に、手術直前と術後に aspoxicillin, cefazolin, cephalothin などを合計 2~3 回投与する。

準無菌手術、汚染手術では、Table 3 を基準に抗菌薬を選択する。

薬剤の投与方法は、手術の加刀直前に第 1 回目を経静脈投与し、術中はその薬剤の血中半減期の 4 倍ごとに追加投与する。術野の細菌汚染、吻合部、虚血組織

がいずれも少なく、宿主感染防御能が正常であれば、手術終了後 2 回の追加投与で終了することを原則とする。それ以外の手術でも、術後 3 日間の投与で十分である。しかし、移植臓器など局所循環不全がある場合は、臓器生着後循環が改善するまで、抗菌薬投与を続ける。術後では通常血中半減期が短くなるので注意する¹⁰⁾。

腹腔内投与などの抗菌薬局所投与の効果は証明されていない。

3. 術後感染症の化学療法

1) 抗菌薬の選択

術後感染症を診断したら、必要な外科的ドレナージ、細菌検査の検体採取とともに、化学療法を開始する。通常その時点では起炎菌が不明なため、empiric chemotherapy を施行することとなる⁹⁾。使用抗菌薬の選択には、Table 1 のステップ 1 と 2 に示した項目に加え、手術時に採取した検体 (開腹時の腹腔内滲出液など) の細菌検査結果、予防的投与されていた抗菌薬の抗菌スペクトラムを参考にする。

Surgical site infection の治療に使用する抗菌薬は、手術臓器ごとに Table 3 のカテゴリー 2 に準拠し、予後投与されていた抗菌薬と抗菌スペクトラムが異なるか別系統の薬剤も考慮する。わが国で創感染に適応を有する薬剤を Table 4 に示した。

Surgical patient infection は、院内菌源由来の院内感染であることが多く、それぞれの施設の院内菌源の

Table 4 Injectable antimicrobials approved for wound infection

Classification	Chemical Names	Abbreviation
Penicillins	Cloxacillin	MCIPC
	Ampicillin	ABPC
	Aspoxicillin	ASPC
	Carbenicillin	CBPC
	Sulbenicillin	SBPC
1st Generation Cephalosporins	Cefazolin	CEZ
	Cephalothin	CET
	Cephacetrile	CEC
2nd Generation Cephalosporins	Cefotiam	CTM
3rd Generation Cephalosporins	Cefotaxime	CTX
	Cefoperazone	CPZ
	Sulbactam/Cefoperazone	SBT/CPZ
	Ceftazidime	CAZ
	Ceftizoxime	CZX
	Cefpiramide	CPM
	Cefpirome	CPR
	Cefmenoxime	CMX
	Cefsulodin	CFS
	Cefozopran	CZOP
Cefepime	CFPM	
Cephamylicins	Cefotetan	CTT
Oxacephems	Flomoxef	FMOX
Carbapenems	Imipenem/Cilastatin	IPM/CS
	Panipenem/Betamipron	PAPM/BP
	Meropenem	MEPM
Aminoglycosides	Amikacin	AMK
	Kanamycin	KM
	Dibekacin	DKB
	Tobramycin	TOB
	Isepamicin	ISP
	Gentamicin	GM
	Sisomicin	SISO
Netilmicin	NTL	
Polypeptides	Vancomycin	VCM
Macrolides	Erythromycin	EM
	Oleandomycin	OL
Chloramphenicol	Chloramphenicol	CP

情報をも考慮する必要がある。

抗菌薬投与で明らかな臨床効果がみられるには通常2～3日を要するので、起炎菌の薬剤感受性が合致していれば、最低3日は薬剤を変更しないことを原則とする。

一方、起炎菌が感受性である薬剤を3日以上投与していても、局所の炎症所見、熱型、白血球数などから明らかな臨床的効果が認められない場合は、(1) 複数菌

感染症（とくにβラクタマーゼ産生の *Bacteroides* spp. を含む複数菌感染症）、(2) 多発性腹腔内膿瘍などでドレナージが必要な感染巣の残存や、(3) 他部位の感染巣の存在も検討する。効果がないまま、同一抗菌薬を7日以上使用することは賢明でない。

多くの施設で問題となっている MRSA による感染症では、vancomycin を第1選択とする。現在 vancomycin 耐性の *S. aureus* は報告されていない。その

点では vancomycin は貴重な薬剤であり、耐性薬発現を防止するために予防投与には使用してはならない。arbekacin も MRSA に有用である¹¹⁾。

文 献

- 1) 相川直樹：術後感染症。日本外科学会教育委員会編。外科卒後教育セミナー：術後合併症と周術期患者管理。中外医学社，東京，1988，p1-12
- 2) Goodwin CW, Pruitt BA Jr: Management of surgical infection; pathogenesis, diagnosis, and treatment. Edited by Davis JH, Sheldon GF, Drucker RS et al. Surgery. Second edition. Mosby, St Louis, 1995, p355-412
- 3) 相川直樹：外科領域における抗菌化学療法。外科診療 32: 599-601, 1990
- 4) 品川長夫, 由良二郎, 真辺忠夫ほか：外科感染症における *Pseudomonas aeruginosa* の分離頻度と薬剤感受性の変遷。Jpn J Antibiot 49: 544-554, 1996
- 5) Aikawa N, Suzuki H, Ishibiki K: Penetration of antibiotics into intraperitoneal exudate after gastrectomy. Edited by Ishigami J. Recent advance in chemotherapy, Antimicrobilia Section. Univ of Tokyo Press, Tokyo, 1985, p193-

196

- 6) Solomkin JS, Miyagawa CI: Principles of antibiotic therapy. Surg Clin North Am 74: 497-517, 1994
- 7) 相川直樹：消化管手術時の予防的化学療法。島田馨編。感染症と抗生物質の使い方。文光堂，東京，1990，p215-218
- 8) Page CP, Bohnen JMA, Fletcher JR et al: Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds; guidelines for clinical care. Arch Surg 128: 79-88, 1993
- 9) 相川直樹：外傷，熱傷，術後感染症。日医会誌 110(11臨増)：129-132, 1993
- 10) Aikawa N, Okusawa S, Ishibiki K: Postoperative alterations in pharmacokinetics of ceftazidime in patients with gastric cancer. Edited by Ishibiki K. Recent advance in cephalosporines for the control of opportunistic pathogens. Univ of Tokyo Press, Tokyo, 1985, p27-32
- 11) Aikawa N: The incidence of MRSA in Japan. Edited by Davey P. Resistance in gram-positive bacteria. Medicine Publishing Foundation, Oxford, 1995, p1-10

Principles and Guidelines of Antimicrobial Therapy in Gastroenterological Surgery

Naoki Aikawa

Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University

Appropriate antimicrobial therapy together with aseptic surgical procedures and necessary surgical drainage is an important element in controlling infections seen in gastroenterological surgery. For the treatment of primary surgical infections such as cholecystitis and peritonitis, empiric chemotherapy is performed by selecting the most appropriate antimicrobial agent through four steps. In those steps, factors including pathogens implicated in the infection, the pathogen's antimicrobial susceptibility, prevalence of resistant organisms, the agent's pharmacokinetics, the patient's host-defense status, and cost of the treatment are considered. With respect to prophylactic antimicrobial therapy for patients undergoing gastroenterological surgery, an antimicrobial agent is chosen and the length of the antimicrobial coverage is decided by considering the organ's normal flora, and the balance between the degree of contamination and the patient's host-defense status. The prophylactic therapy must be commenced immediately prior to the surgery and continued for not more than three postoperative days. For the treatment of postoperative infections, prompt empiric chemotherapy is crucial together with surgical drainage if necessary. To eradicate methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin is a first-choice agent. However, abuse of vancomycin must be avoided to prevent development of a resistant strain.

Reprint requests: Naoki Aikawa Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160 JAPAN