

正常分娩後における予防的抗菌薬投与に関する検討

山岸由佳^{1,2)}・和泉孝治²⁾・田中香お里³⁾・

渡邊邦友³⁾・三嶋廣繁^{1,2,3)}

¹⁾愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

²⁾いずみレディースクリニック

³⁾岐阜大学生命科学総合研究支援センター嫌気性菌研究分野

(2008年12月16日受付)

日本では、産褥感染予防のため、多くの施設で出産後に経口抗菌薬の予防的投与が行われている。しかし、正常分娩後の抗菌薬の予防的投与については、エビデンスとなり得る報告が少なく、不必要な抗菌薬投与がなされている可能性も危惧される。

そこで、今回、正常分娩後の褥婦に対して、経口抗菌薬非投与群 (A) と抗菌薬セフトラム ピボキシル (CFTM-PI) 300 mg 分3, 3日間投与群 (B), CFTM-PI 300 mg 分3, 5日間投与群 (C) を設定し、その有用性について検討した。

その結果、退院後1週間目までの感染症発生率は、A群: 5.83%, B群: 1.77%, C群: 0%であり、C群>B群>A群の順で有意に感染症発生率が低かった ($p=0.004$)。

また産褥5日目の悪露中総菌数、総好気性菌数および総嫌気性菌数は、C群>B群>A群の順で、産褥1日目に比し有意に減少していた ($p<0.001$)。

今回の検討より、正常分娩後の予防的抗菌薬投与は有用であることが示された。その要因のひとつとして、悪露中菌数の有意な減少が関係している可能性が示唆された。

はじめに

産褥熱や子宮内感染、乳腺炎、膀胱炎等を含む産褥期の感染症の頻度は、全体で6.0%、帝王切開後で7.4%、普通分娩後で5.5%に出現するといわれている¹⁾。

産婦人科領域感染症の原因微生物としては、好気性菌では、大腸菌などを中心とした好気性のグラム陰性菌が最も多いが、最近では、好気性のグラム陽性球菌の占める割合も多くなっている。また嫌気性菌では、*Peptostreptococcus* 属、*Finegoldia* 属、*Parvimonas* 属 (かつての *Micromonas*

属)、*Peptoniphilus* 属、*Anaerococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、*Fusobacterium* 属などが多くみられる。

我々は、以前、正常褥婦30人の産褥1日目と5日目の悪露中細菌叢について検討した²⁾。その結果、産褥1日目では、褥婦30人のうち、細菌が検出されなかったのは0 (0%)、1菌種のみ検出1 (3.3%)、2菌種検出9 (30%)、3菌種検出12 (40%)、4菌種以上検出8 (27%)であった。検出された76株のうち、好気性菌は70%、嫌気性菌は28%、真菌2%であった。

また、産褥5日目では、細菌が検出されなかつ

た例数は0 (0%), 1菌種のみ検出1 (3.3%), 2菌種検出6 (20%), 3菌種検出13 (43%), 4菌種以上10 (33%) だった。検出された102株のうち、好気性菌は66.7%, 嫌気性菌は29.4%, 真菌3.9%であった。

日本では、産褥感染予防のため、多くの施設で出産後の経口抗菌薬の予防的投与が施行されている。しかし、正常分娩後の抗菌薬の予防的投与については、エビデンスとなり得る報告がほとんどないため、不必要な抗菌薬投与がなされている可能性も危惧される。

今回、正常分娩後の褥婦に対して、経口抗菌薬投与群と非投与群を設定し、感染症発症状況や感染症に至った褥婦の背景を検討することで、抗菌薬の適正使用について検証したので報告する。

対象および方法

1. 対象

2005年1月～2006年12月に、いずみレディースクリニックにおいて正常分娩にて出産し、会陰裂傷度；なし～IIIまでの褥婦のうち同意を得た褥婦を対象とした。なお、対象除外基準は、①セフトラム ピボキシルまたはセフェム系抗菌薬にショック等の過敏症の既往歴がある褥婦、②会陰裂傷IV度（直腸粘膜までの裂傷）の褥婦、③前期破水後に分娩に至った褥婦、④出産前より感染症が認められる褥婦および出産前より抗菌薬治療が行われた褥婦、⑤出産後の経過に影響を及ぼす基礎疾患（妊娠高血圧症候群、糖尿病等）を有し、感染症の判定が困難になると思われる褥婦、⑥その他、担当医師が対象として不相当と認めた褥婦とした。

2. 投与方法

対象褥婦を抗菌薬非投与群 (A) と経口セフェム系抗菌薬セフトラム ピボキシル (CFTM-PI)

300 mg 分3, 3日間投与群 (B), およびCFTM-PI 300 mg 分3, 5日間投与群 (C) の3群に封筒法により無作為に割り付けた。併用薬剤は原則投与しないこととしたが、子宮収縮剤については分娩直後に1回静脈内投与し、以後の内服を含む子宮収縮剤の投与はしないこととした。また、1日1回生理食塩水で外陰部洗浄を実施し、内診時には、滅菌手袋等を使用して、細菌の侵入を極力防ぐようにした。

3. 血液検査

各群において、出産時（産褥1日目）および退院時（産褥5日目）に、血液を採取し、白血球数およびCRP値を測定した。

4. 細菌検査

各群において、産褥1日目および産褥5日目に、悪露0.05 mlをネラトンカテーテルを用いて無菌的に子宮内より採取し、GAMブイヨン5 mlに懸濁させ、懸濁液0.1 mlをヒツジ血液寒天培地およびABHK血液寒天培地にそれぞれ塗抹し、簡易培養装置を用いて速やかに培養を開始した後、岐阜大学生命科学総合研究支援センター嫌気性菌研究分野宛に送付し、総菌数、総好気性菌数、総嫌気性菌数を測定した。

5. 評価方法

1) 感染症の発生率

各群において、出産後より退院後1週間目までの感染症発症の有無より発生率を算出した。担当医師は、同一の医師とし、感染症の徴候について注意深く観察した。感染症（疑い含む）として、以下の感染症名を含むこととした。

- ① 産褥熱：分娩後24時間以降、産褥10日以内に2日以上にわたって38°C以上の発熱を呈する褥婦
- ② 子宮内感染（疑い含む）：分娩後24時間

以降、産褥期に2日以上に渡って37°C以上の発熱を呈した場合、感染が疑われる悪露を認めた場合、下腹部痛や下腹部圧痛などを認める場合など主治医が感染症と判定した褥婦

③ 裂傷部感染：出産時の裂傷部に起きた創傷感染で皮膚の発赤・腫脹・疼痛を有する褥婦

④ その他：肺炎、膀胱炎、乳腺炎などをきたした褥婦

2) 白血球数およびCRP値の変動

各群において、産褥1日目と産褥5日目の白血球数およびCRP値より変動率を算出した。

3) 悪露中細菌数の変動

各群において、産褥1日目と5日目の悪露中の総菌数、総好気性菌数および総嫌気性菌数の変化より変動率を算出した。

結果

374例の褥婦のうち、有効性評価可能症例は362例であった。そのうち、抗菌薬非投与群（A）は103例、CFTM-PI 3日間投与群（B）は113例、CFTM-PI 5日間投与群（C）は146例であった。各群の患者背景をTable 1に示す。年齢、白血球数、CRP値、出産歴、会陰切開の有無、会陰裂傷程度において3群間で差は認められなかった。

退院後1週間目までの感染症発生率は、A群：5.83% (6/103)、B群：1.77% (2/113)、C群：0% (0/146)であり、C群>B群>A群の順で低かった ($p=0.004$; Fisher正確検定) (Fig. 1)。A群の感染症発生例は、臨床的産褥子宮内感染症と創感染（裂傷部感染）の合併4例、創感染（裂傷部感染）1例、膀胱炎1例であった (Fig. 2-1~2-6)。B群の感染症発生例は、創感染（裂傷部感

Table 1. 患者背景

n		非投与群 103	CFTM 3日投与群 113	CFTM 5日投与群 146	p
年齢		29.8±3.5	29.1±3.9	29.3±4.4	$p=0.409^{1)}$
WBC		12,537±2,850	12,355±3,310	12,828±3,484	$p=0.500^{1)}$
CRP		2.80±1.99	2.41±1.93	2.78±2.06	$p=0.251^{1)}$
出産歴	初	38	52	74	$p=0.227^{2)}$
	1	60	52	54	
	2	5	6	12	
	3	0	1	1	
	4	0	0	1	
会陰切開	有	40	50	66	$p=0.549^{3)}$
	無	60	59	75	
裂傷程度	なし	55	60	76	$p=0.706^{2)}$
	I	39	43	46	
	II	9	8	22	
	III	0	2	2	

1) One-Way ANOVA test

2) Kruskal-Wallis test

3) Fisher's test

Fig. 1. 感染症発生率

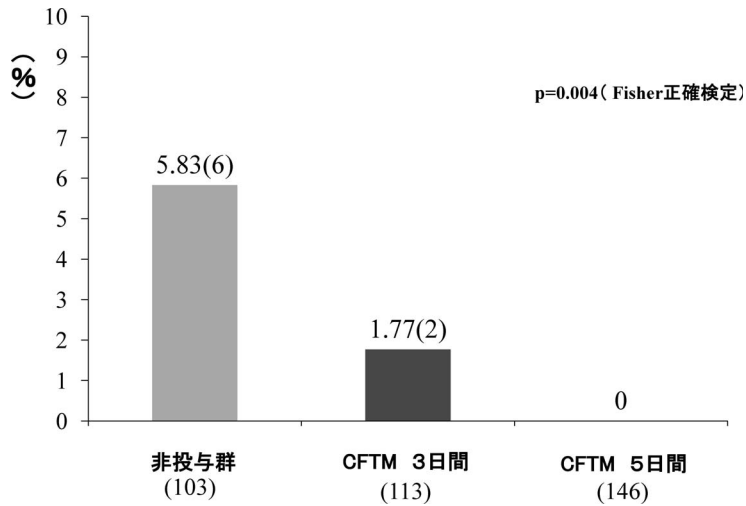


Fig. 2-1. 感染症発生例-非投与群-

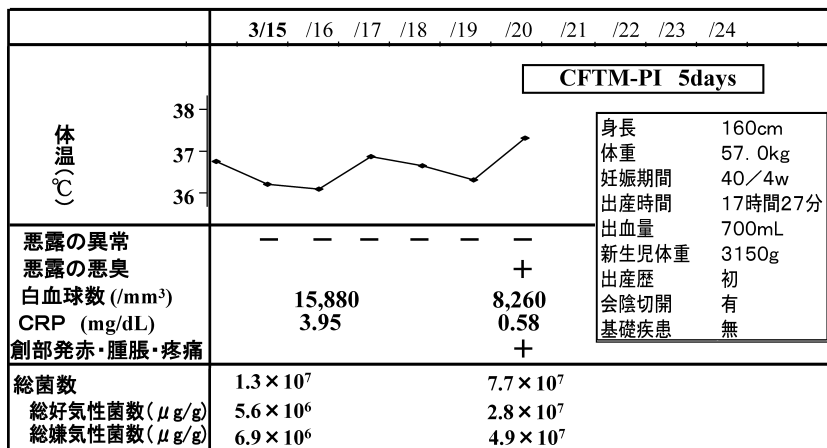
Case 1: S. M 35F 臨床的産褥子宮内感染症、創感染(裂傷部感染)

	3/13	/14	/15	/16	/17	/18	/19	/20	/21	/22																	
体温 (°C)																											
	<table border="1"> <tr> <td>身長</td> <td>155cm</td> </tr> <tr> <td>体重</td> <td>62.0kg</td> </tr> <tr> <td>妊娠期間</td> <td>40/5w</td> </tr> <tr> <td>出産時間</td> <td>12時間40分</td> </tr> <tr> <td>出血量</td> <td>250mL</td> </tr> <tr> <td>新生児体重</td> <td>3490g</td> </tr> <tr> <td>出産歴</td> <td>初</td> </tr> <tr> <td>会陰切開</td> <td>有</td> </tr> <tr> <td>基礎疾患</td> <td>胃潰瘍</td> </tr> </table>										身長	155cm	体重	62.0kg	妊娠期間	40/5w	出産時間	12時間40分	出血量	250mL	新生児体重	3490g	出産歴	初	会陰切開	有	基礎疾患
身長	155cm																										
体重	62.0kg																										
妊娠期間	40/5w																										
出産時間	12時間40分																										
出血量	250mL																										
新生児体重	3490g																										
出産歴	初																										
会陰切開	有																										
基礎疾患	胃潰瘍																										
悪露の異常					+	+																					
悪露の悪臭					+	+																					
白血球数 (/mm ³)	13,400				12,650																						
CRP (mg/dL)	4.15				4.06																						
創部発赤・腫脹・疼痛						+			-																		
総菌数	1.4 × 10 ⁷					3.6 × 10 ⁷																					
総好気性菌数 (μg/g)	7.6 × 10 ⁶					1.2 × 10 ⁷																					
総嫌気性菌数 (μg/g)	6.4 × 10 ⁶					2.3 × 10 ⁷																					

創部離開なし

Fig. 2-2. 感染症発生例-非投与群-

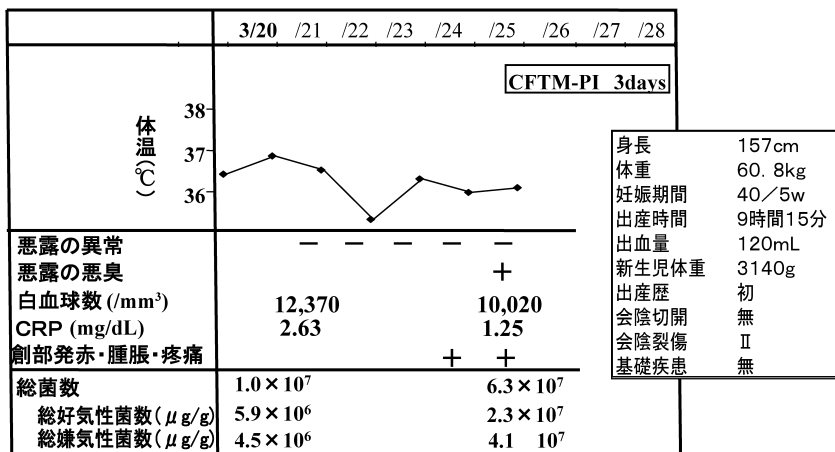
Case 2: N. T 29F 臨床的産褥子宮内感染症、創感染(裂傷部感染)



atonic bleedingのため輸液、プロスタグランディンF製剤使用。
産褥5日目創部腫脹(2+)、1W後:腫脹(-)

Fig. 2-3. 感染症発生例-非投与群-

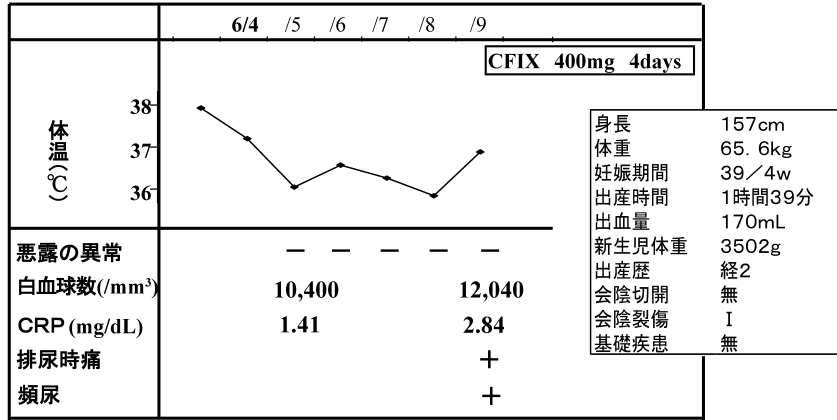
Case 3: Y. K 35F 臨床的産褥子宮内感染症、創感染(裂傷部感染)



創部離開なし、10日後腫脹(-)

Fig. 2-4. 感染症発生例-非投与群-

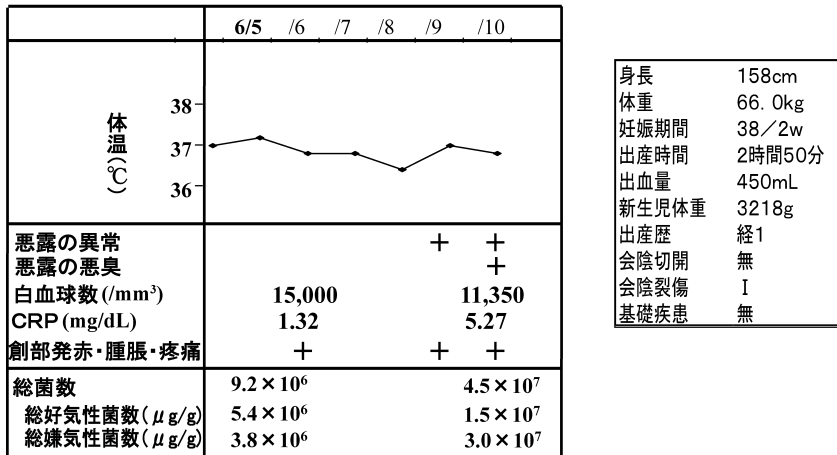
Case 4: K. K 35F 膀胱炎



6/7尿失禁のため臭化ジスチグミン 15mg分3 1日投与。退院時CFIX400mg分2処方

Fig. 2-5. 感染症発生例-非投与群-

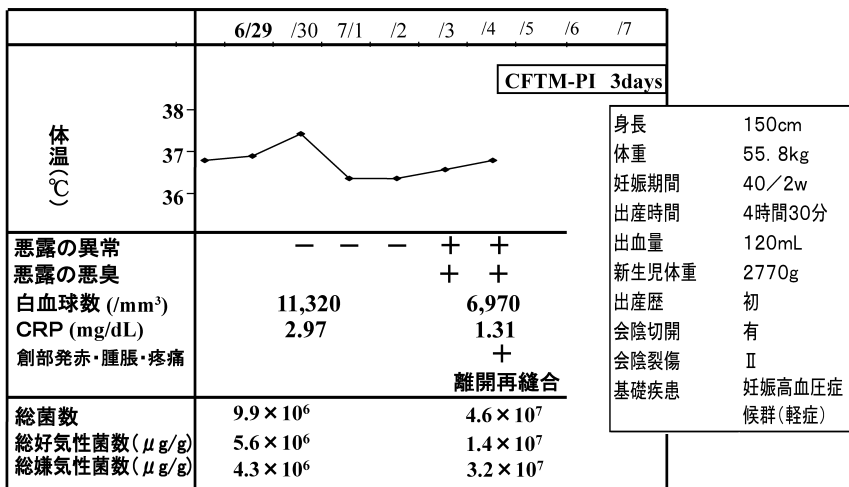
Case 5: K. M 34F 創感染(裂傷部感染)



腫脹(産褥5日のみ)

Fig. 2-6. 感染症発生例-非投与群-

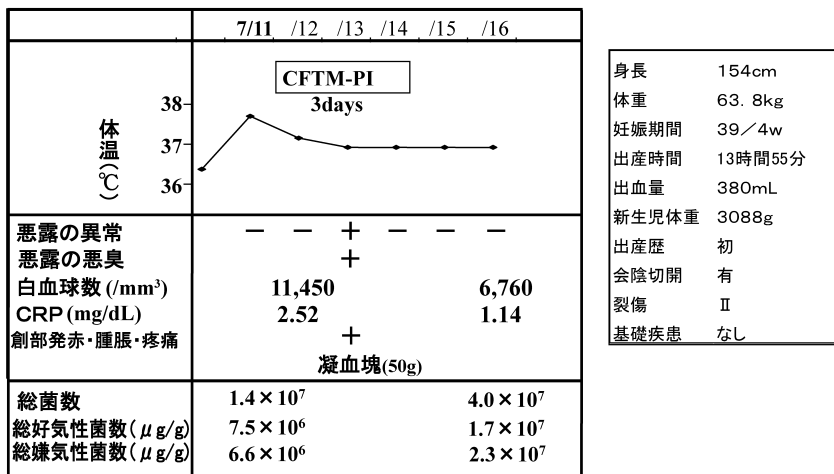
Case 6 K. A 27F 臨床的産褥子宮内感染、創感染(裂傷部感染)



創部離開、CFTM-PI300mg処方

Fig. 3-1. 感染症発生例-CFTM-PI 3日間投与群-

Case 1: O. S 30F 創感染(裂傷部感染-1cm離開-)



一部離開したため、デブリードマン後、再縫合した。

Fig. 3-2. 感染症発生例—CFTM-PI 3日間投与群—

Case 2: H. F 32F 創感染(裂傷部感染)

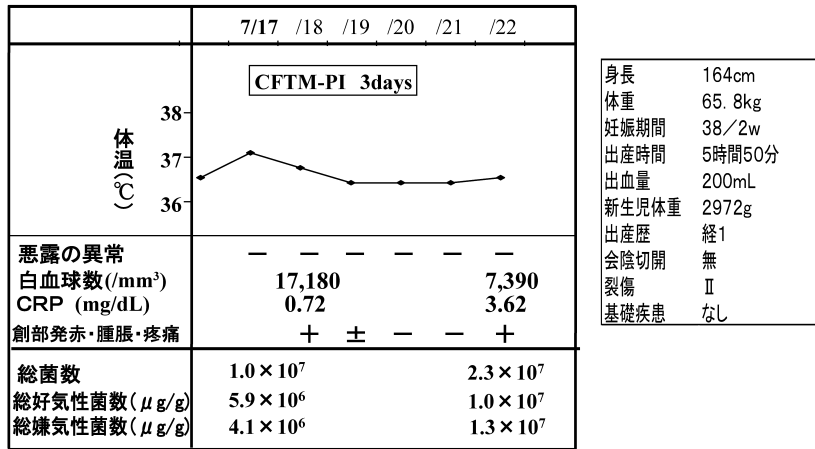
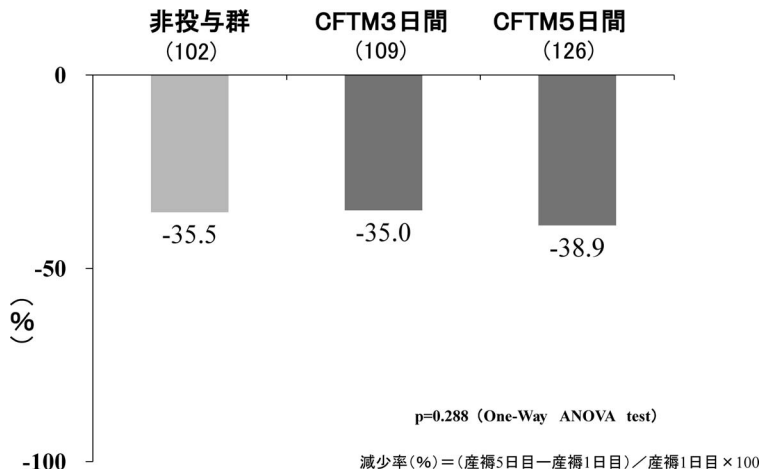


Fig. 4. 白血球数の減少率



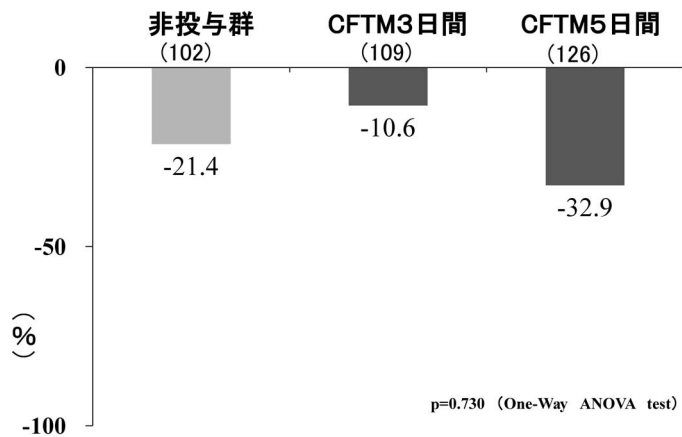
染) 2例であった (Fig. 3-1, 3-2)。また CFTM-PI 投与群において、副作用は 1例も認められなかった。

産褥 1日目に對する産褥 5日目の白血球数の減少率は、A 群：35.5%，B 群：35.0%，C 群：38.9% で、3 群間に有意差は認められなかった (Fig. 4)。また CRP 値の減少率は、A 群：21.4%，B 群：10.6%，C 群：32.9% であり、3 群間に有意差は認められなかった (Fig. 5)。

産褥 1日目と産褥 5日目の悪露中総菌数は、それぞれ A 群： 1.3×10^7 ， 4.2×10^6 ，B 群： 1.3×10^7 ， 8.7×10^5 ，C 群： 1.2×10^7 ， 1.5×10^4 であり、産褥 5日目の総菌数は、C 群>B 群>A 群の順で、産褥 1日目に比へ有意に減少していた ($p<0.001$) (Fig. 6)。

同様に総好気性菌数においても、C 群>B 群>A 群の順で産褥 1日目に比へ、5 日目では有意に減少した ($p<0.001$) (Fig. 7)。また総嫌気性菌数

Fig. 5. CRP値の減少率



減少率 (%) = (産褥5日目 - 産褥1日目) / 産褥1日目 × 100

Fig. 6. 総菌数の変動

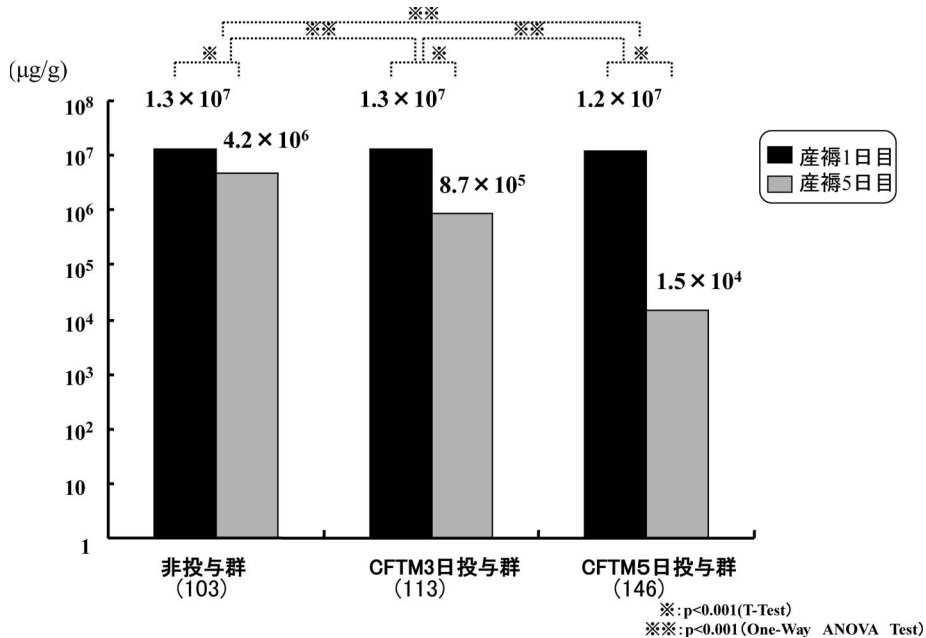


Fig. 7. 総好気性菌数の変動

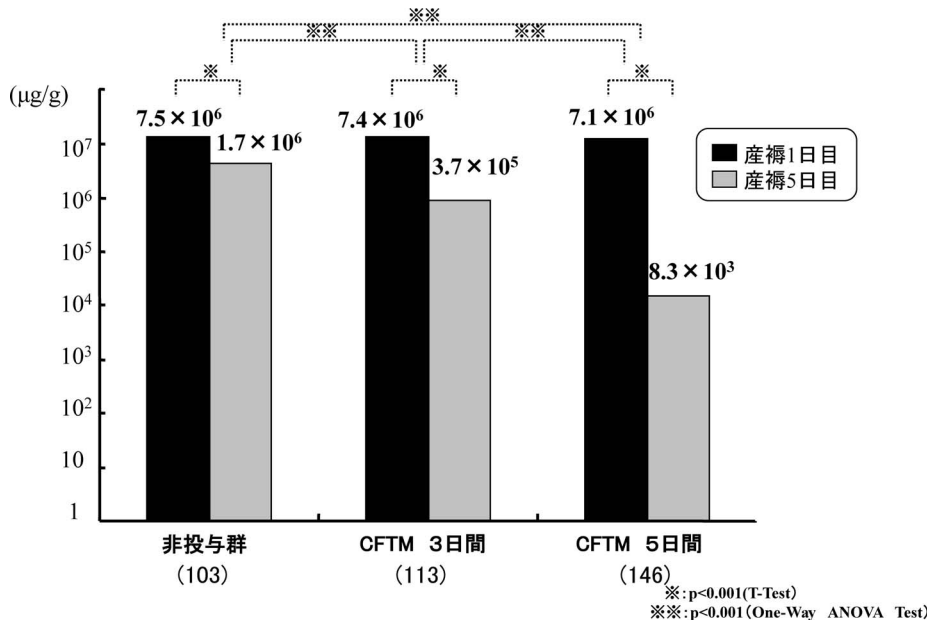
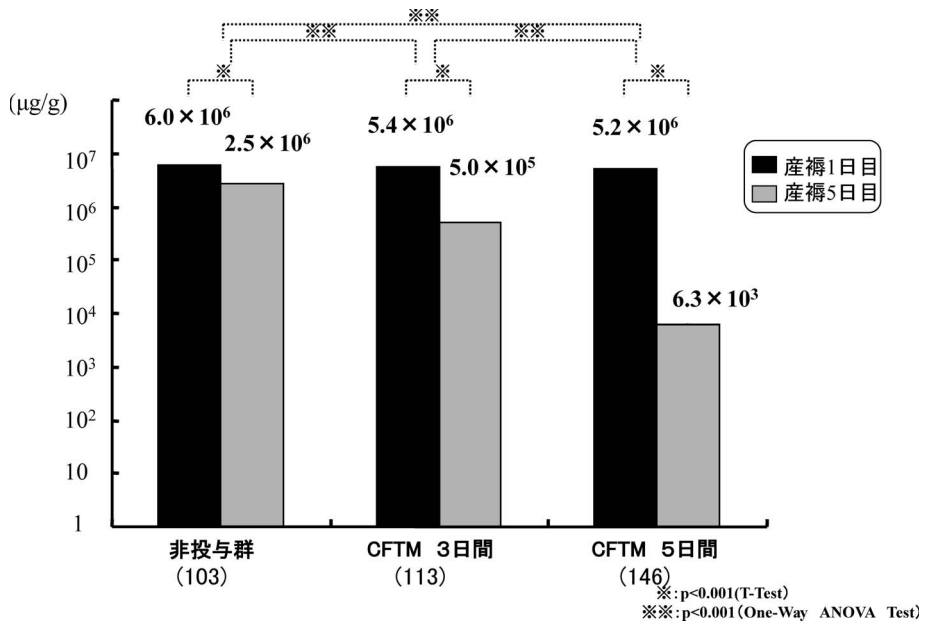


Fig. 8. 総嫌気性菌数の変動



においても同様にC群>B群>A群の順で有意に減少した ($p<0.001$) (Fig. 8)。C群では、総菌数、総好気性菌数、総嫌気性菌数のいずれにおいても、産褥5日目の菌数は産褥1日目に比し、 10^{-3} に減少した。

考察

正常分娩後の褥婦に対する予防的抗菌薬投与の有効性に関する検討は少ない。高杉らは、正常分娩した褥婦を対象に、分娩後ただちに抗菌薬セフポドキシム プロキセチル (CPDX-PR) を1回200mg1日2回・3日間・朝夕経口投与した群と非投与群の2群に分け、以下のような検討をしている³⁾。産褥時1日4回(6時, 10時, 14時, 18時)の検温を行い、発熱等の臨床症状より産褥感染の有無を検討し、また発熱の状態を数量化し、産褥24時間以内の吸収熱を除外し96時間(4日間)以内に38°C以上の発熱を2回以上認めた症例の出現頻度をFebrile Morbidity (%) (FM)とした。また、産褥3日あるいは4日目に子宮内悪露の細菌培養を行い、両群間の分離菌について比較した。その結果、抗菌薬投与群32例と非投与群19例において、産褥感染としては両群とも認められず、同様にFMも両群とも0%の頻度で有意差は無かった³⁾。さらに、子宮内悪露中分離菌の検討では、抗菌薬投与群32例では、培養陽性例が16例(50%)に認められ、細菌が分離された16例中15例は単独菌症例であり、残り1例のみ複数菌症例で*Pseudomonas aeruginosa*と*Enterococcus faecalis*が分離された。分離菌は*Enterococcus faecalis*が38%の症例に認められたが、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*は検出されなかった。CPDXに対するMICは、分離された*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes denitrifi-*

cans subsp. *xylosoxidans*の全16菌株は、すべて100 µg/ml以上であり、非感受性菌であった。

一方、抗菌薬非投与群19例では、培養陰性例は3例(16%)のみであり、細菌が分離された16例中6例(37.5%)が単独菌症例で、残り過半数を占める10例(62.5%)は複数菌症例であった。分離菌は、*Enterococcus faecalis* 32%, *Escherichia coli* 26%, *Staphylococcus aureus* および *Streptococcus agalactiae* 21%, *Staphylococcus epidermidis* 16%, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Candida glabrata*がそれぞれ5%の症例に認められた。以上のことより、高杉らは産褥子宮内感染の予防および治療に対する抗菌薬投与の有用性が示唆されたと報告している。

伊藤らは、正常産褥婦に感染予防抗菌薬としてCFTM-PI 1日300mg 5日間投与し、感染徴候の全く見られなかった褥婦において、産褥1日目と産褥5日目の子宮内の細菌培養を行った⁴⁾。その結果、88.1%の褥婦で産褥1日目に何らかの菌種が出現し、その56.5%はグラム陽性球菌であり、グラム陰性桿菌は18.8%、嫌気性菌は16.5%であった。また、CFTM-PI服用後の産褥5日目において、68.7%の症例で菌の発育がみられ、そのうちグラム陽性球菌は76.8%を占め、グラム陰性桿菌と嫌気性菌は、それぞれ5.4%、10.7%であった。この検討から、無症状の褥婦においてもかなりの頻度で子宮内腔に細菌が存在すること、またCFTM-PI投与により、産婦人科領域感染症の主要な原因菌であるグラム陰性桿菌や嫌気性菌の検出頻度が減少することが確認されている⁴⁾。

今回、我々は、正常分娩後の予防的抗菌薬投与の有用性について、抗菌薬非投与群と経口抗菌薬の3日間投与群、5日間投与群を設け検討した。その結果、CFTM-PI 5日間投与群>CFTM-PI 3日間投与群>抗菌薬非投与群の順で、感染症発生率が低く、抗菌薬の予防的投与は有用であることが

示された。また、産褥1日目の子宮内には $10^7 \mu\text{g/g}$ の菌数が存在することが明らかとなったが、産褥1日目と比較して産褥5日目の悪露中総菌数、総好気性菌数および総嫌気性菌数はCFTM-PI 5日間投与群>CFTM-PI 3日間投与群>抗菌薬非投与群の順で減少した。正常分娩後の抗菌薬予防的投与により、感染症発生率は抗菌薬非投与群に比べ有意に減少していたが、その要因のひとつとして、悪露中菌数の有意な減少が関係している可能性があると考えられた。

今後、日本において多施設 randomized controlled trial (RCT) などを実施することによりエビデンスを構築し、個人的・集団的・社会的側面を考慮した正常分娩後の予防的抗菌薬投与に関する指針の作成が必要であると考ええる。

引用文献

- 1) YOKOE, D. S.; C. L. CHRISTIANSEN & R. JOHNSON: Epidemiology of and surveillance for postpartum infections. *Emerg. Infect. Dis.* 7: 837~841, 2001
- 2) MIKAMO, H.; K. KAWAZOE, Y. SATO *et al.*: Bacterial flora in the uterine endometrial cavity of healthy subjects on the first and fifth days of the puerperium. *J. Infect. Chemother.* 4: 12~15, 1998
- 3) 高杉信義, 田村博史, 平林 啓, 他: 産褥時の抗生剤投与の有用性に関する検討。産科と婦人科62: 277~283, 1995
- 4) 伊藤邦彦, 中川美紀, 馬淵道夫, 他: 正常産婦の子宮内から検出される細菌 (第1報)—セフトラム ピボキシル服用中の褥婦—。基礎と臨床23: 3337~3341, 1989

Evaluation of antimicrobial prophylaxis after normal delivery

YUKA YAMAGISHI^{1,2}), KOJI IZUMI²), KAORI TANAKA³),
KUNITOMO WATANABE³) and HIROSHIGE MIKAMO^{1,2,3})

¹) Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University

²) Izumi Ladies' Clinic

³) Division of Anaerobe Research, Life Science Research Center, Gifu University

In Japan, as a measure to prevent puerperal infection, oral antimicrobial prophylaxis has been conducted after delivery in many maternity clinics. However, there are only a few reports on the evidence supporting the validity of antimicrobial prophylaxis following normal delivery. There is concern that unnecessary antimicrobial administration may be conducted in such clinics.

In the present study, the puerperal females after normal delivery were placed on different treatments. A group of females received no oral antimicrobial administration. The remaining females were given ceftam pivoxil (CFTM-PI) in the two different doses. In this manner, we evaluated usefulness of antimicrobial prophylaxis.

We compared three treatment groups with respect to the incidence of infection for the period until the first week after discharge, and obtained the following results: non-antimicrobial prophylaxis group (group A), 5.83%; antimicrobial prophylaxis group (group B), 1.77%; antimicrobial prophylaxis group (group C), 0%. In group B, the puerperal females were orally given CFTM-PI in a total daily dose of 300 mg, three times daily for three days. In group C, the puerperal females were orally given CFTM-PI in a total daily dose of 300 mg, three times daily for five days. The incidence of infection was the lowest in

group C which was followed by group B and group A in this order and the significant intergroup difference was recognized ($p=0.004$).

We also compared the total counts of bacteria, aerobes and anaerobes in lochia on the fifth day during the puerperal period with those on the first day in each treatment group. The decrease in bacterial count was the largest in group C, which was followed by group B and group A in this order. Compared with the total bacterial counts obtained on the first day, those obtained on the fifth day decreased significantly ($p<0.001$).

The results of the present study showed usefulness of antimicrobial prophylaxis after normal delivery. As one of the factors, a significant decrease in the count of bacteria in lochia seems to contribute toward producing the satisfactory outcome.