

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—

慶応義塾大学外科学教室

小野 成夫 小平 進 滝沢 建
固武健二郎 伊井 祥 生駒 光博
勝又 貴夫 高田 育明 宮田 潤一
石引 久弥 阿部 令彦

AN EVALUATION OF PREOPERATIVE BOWEL PREPARATION IN ELECTIVE COLORECTAL SURGERY —EFFICACY OF PREOPERATIVE METRONIDAZOLE-KANAMYCIN PREPARATION OF THE BOWEL—

Shigeo ONO, Susumu KODAIRA, Ken TAKIZAWA, Kenjiro KOTAKE,
Satoshi II, Mitsuhiro IKOMA, Takao KATSUMATA, Yasuaki TAKADA,
Junichi MIYATA, Kuya ISHIBIKI and Osahiko ABE

Department of Surgery, School of Medicine Keio University, Tokyo

大腸手術100例の術前腸管処置法を、機械的処置のみの群10例、同様の機械的処置および Kanamycin を1回量250mg 1日4回、2.5日間経口投与した群40例、同様の機械的処置および Kanamycin と Metronidazole をそれぞれ1回量 250mg 1日4回、2.5日間経口投与した群50例の3群に分け、術中の大腸内菌種、手術終了時の創面内菌種、術後の創感染率について検討した。術中の大腸内菌種検索より、Kanamycin の経口投与は、大腸内グラム陰性桿菌、とくに E.coli, Metronidazole の経口投与は、大腸内の嫌気性菌、特に Bacteroides の抑制に有効であるという結論を得た。これら2剤の併用投与による術前腸管処置は、術後の創感染率を最も低下せしめた。

索引用語：大腸手術、術前腸管処置、Metronidazole、術後創感染、嫌気性菌

I はじめに

大腸内には高濃度に多種の細菌が常在しており、大腸手術時に術野がこれらの腸内細菌に汚染されることが、腹腔内感染症、創感染などの術後感染症を惹起する重要な因子となっている。従来、大腸菌をはじめとする好気性グラム陰性桿菌が、大腸手術後の感染症の主要な起原菌とされてきたが、近年、嫌気性菌の培養同定法の進歩とともに、Bacteroides 属を主体とする偏性嫌気性菌が多くの術後感染症に関与していることが判明してきた。

そこで本稿では、大腸手術の術前に嫌気性菌に対して特異的に抗菌作用を有するとされる Metronidazole と

好気性菌に広く有効性をもつ Kanamycin とを併用投与する方法について、Kanamycin 単独投与方法、ならびに機械的処置のみで抗菌剤を投与しない方法と比較検討することにより、本法の術前腸管処置法としての意義ならびに術後感染症の予防効果について追求し、若干の知見を得たので報告する。

II 対象および方法

1) 被験大腸手術症例および術前腸管処置法

対象とした症例は、昭和52年6月から昭和54年7月までの間に当教室において施行された elective colorectal operation 症例100例で、内訳は結腸癌54例、直腸癌29

表1 対象疾患

| 疾患 | 処置法 | 機械的処置のみ | | 計 |
|-------|-----|---------|------------|----|
| | | 機械的処置のみ | KM + 機械的処置 | |
| 盲腸癌 | | 0例 | 2例 | 6例 |
| 上行結腸癌 | | 0 | 4 | 7 |
| 横行結腸癌 | | 0 | 3 | 3 |
| 下行結腸癌 | | 1 | 2 | 2 |
| S状結腸癌 | | 2 | 12 | 12 |
| 直腸癌 | | 7 | 7 | 15 |
| 良性疾患 | | 0 | 10 | 7 |
| 計 | | 10 | 40 | 50 |

表2 大腸手術前の腸管処置法

| 処置 | 術前3日 | 術前2日 | 術前1日 | 手術日 |
|-------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| 食 餌 | 低残渣食 | 低残渣食 | 流動食 | 禁食 |
| 下 剤 | | プルセニド 2錠 就寝前 | マグコロール 250ml 3:00pm | |
| 浣 腸 | | 生食水 500ml 夕方 | 生食水 500ml 夕方 | 生食水 500ml 早朝 |
| 経口抗菌剤 | KM 250mg 2回 Metronidazole 250mg 2回 | KM 250mg 4回 Metronidazole 250mg 4回 | KM 250mg 4回 Metronidazole 250mg 4回 | |

例, 良性疾患17例である(表1)。

細菌汚染度からみると全例準無菌あるいは汚染手術である。これらの症例を術前腸管処置法の相異により, つぎの3群に分けて検討した。すなわち, 1) 手術3日前より低残渣食, 下剤投与, 浣腸などによる機械的処置のみの群10例, 2) 同様の機械的処置および Kanamycin を1回量250mg, 1日4回, 2.5日間経口投与した群40例, 3) 同様の機械的処置および Kanamycin と Metronidazole をそれぞれ1回量250mg, 1日4回, 2.5日間経口投与した群50例の3群に分けた(表1, 2)。100例全例に術後の予防的抗生物質の全身投与を5日間以上行った。

2) 細菌学的検索の被験材料と細菌の分離法

上記の大腸手術症例の手術中大腸切離時に病変部より口側の大腸内容を滅菌ガーゼ球で採取し, また腹膜閉鎖終了時に創面内の浸出液を同様な方法で採取し細菌学的検索の被験材料とした。術後創の感染を認めた場合は, その創およびドレーンからの膿, 滲出液を被験材料とした。被験材料に対して直ちに好気性ならびに嫌気性培養を行った。嫌気性菌の分離培養には, GAM 寒天平板

(日水)に Kanamycin もしくは Amikacin を100μg/ml 加えた分離培地を使用し, N₂ ガス置換後 GAS-PAK (BBL) で37°C48時間嫌氣的に培養した。発育した集落は GAM 半流動培地(日水)に純培養し増菌同定した。

3) 術後感染の判定

創感染および腹腔内感染はそれぞれ創および腹腔内より肉眼的に膿の排出を認めたものとした。なお直腸癌の腹会陰式直腸切離術後の会陰創も今回の検討に加えた。

III 成 績

1) 術中の大腸内菌種

各群における術中の大腸切離部より分離同定された菌種およびその検出率は表3に示した。最も高頻度に見られた Enterococcus の検出率は各群間で差を認めなかった。しかし Staphylococcus epidermidis は機械的処置の

表3 術中の大腸内より検出された菌種

| 菌種 | 処置法 | 機械的処置のみ | | 計 |
|--------|----------------|----------|------------|-----------|
| | | 機械的処置のみ | KM + 機械的処置 | |
| 例数 | | 10 | 40 | 50 |
| グラム陽性菌 | Enterococcus | 6 (60.0) | 27 (67.5) | 31 (62.0) |
| | Staph. epider. | 4 (40.0) | 4 (10.0) | 5 (10.0) |
| | Staph. aureus | 1 (10.0) | 3 (7.5) | 4 (8.0) |
| グラム陰性菌 | E. coli | 9 (90.0) | 22 (55.0) | 27 (54.0) |
| | Klebsiella | 4 (40.0) | 17 (42.5) | 20 (40.0) |
| | Pseudomonas | 4 (40.0) | 6 (15.0) | 8 (16.0) |
| 嫌気性菌 | Bacteroides | 8 (80.0) | 31 (77.5) | 3 (6.0) |
| 気菌 | Clostridium | 3 (30.0) | 7 (17.5) | 4 (8.0) |

()内は%

みの群では40%の症例に検出されたのに対し, Kanamycin 処置群, Kanamycin および Metronidazole 処置群での検出率はともに10%と減少した。グラム陰性桿菌の Klebsiella は各群の検出率に差を認めなかったが, E. coli は, 機械的処置のみの群で90%と高率に検出されたのに対し, Kanamycin 処置群, Kanamycin および Metronidazole 処置群でそれぞれ55%, 54%と検出率は低く, 有意差を認めた。嫌気性菌の Bacteroides は機械的処置のみの群および Kanamycin 処置群でそれぞれ80%, 77.5%と高率に検出されたのに対し, Kanamycin および Metronidazole 処置群では6%と前2群に比し有意に低い検出率を示した。

2) 腹膜閉鎖終了時の創面内菌種

腹膜閉鎖終了時の創面内菌検索は77例に行われ, その菌陽性率は各群に差を認めずとも約90%と高率であった。その菌種は3群ともに Staphylococcus epidermidis

表4 腹膜閉鎖終了時の創面内菌種

| 処置法 菌種 | 処置法 | | | 計 | |
|------------------|-----------------|------------------|--|-----------|-----------|
| | 機械的 処置のみ | KM + 機械的処置 | KM + Metronidazole + 機械的処置 | | |
| 菌検査例数 | 8 | 33 | 36 | 77 | |
| 菌陽性例数 | 7 (87.5) | 31 (93.9) | 33 (91.6) | 71 (92.2) | |
| 創 面 菌 種 | Staph. epider. | 5 (71.4) | 16 (51.6) | 18 (54.3) | 39 (54.9) |
| | Enterococcus | 3 (42.9) | 12 (38.7) | 15 (45.5) | 30 (42.3) |
| | E. coli | 5 (71.4) | 10 (32.3) | 9 (27.3) | 24 (33.8) |
| | Klebsiella | 2 (28.6) | 6 (19.4) | 7 (21.2) | 15 (21.1) |
| | Staph. aureus | 1 (14.3) | 3 (9.7) | 4 (12.1) | 8 (11.3) |
| | Pseudomonas | 2 (28.6) | 2 (6.5) | 2 (6.1) | 6 (8.5) |
| | Proteus | 1 (14.3) | 1 (3.2) | 2 (6.1) | 4 (5.6) |
| | Enterobacter | 1 (14.3) | 1 (3.2) | 1 (3.0) | 3 (4.2) |
| | Citrobacter | 0 | 1 (3.2) | 1 (3.0) | 2 (2.8) |
| | Corynebacterium | 0 | 0 | 1 (3.0) | 1 (1.4) |
| | Bacteroides | 2 (28.6) | 8 (25.8) | 1 (3.0) | 11 (15.5) |
| | その他の嫌気性菌 | 2 (28.6) | 8 (25.8) | 1 (3.0) | 11 (15.5) |

()内は%

表5 術中の大腸内菌種と手術終了時の創面内菌種

| 処置法 菌種 | 処置法 | | | 計 | |
|------------------|----------------|------------------|--|-----------|-----------|
| | 機械的 処置のみ | KM + 機械的処置 | KM + Metronidazole + 機械的処置 | | |
| 菌検査例数 | 8 | 33 | 36 | 77 | |
| 同一菌種例数 | 5 (62.5) | 22 (66.6) | 24 (66.6) | 51 (66.2) | |
| 同 一 菌 種 | Enterococcus | 3 (60.0) | 11 (50.0) | 13 (54.2) | 27 (52.9) |
| | E. coli | 5 (100.0) | 10 (45.5) | 9 (37.5) | 24 (47.1) |
| | Klebsiella | 1 (20.0) | 6 (27.3) | 6 (25.0) | 13 (25.5) |
| | Staph. epider. | 1 (20.0) | 3 (13.6) | 5 (20.8) | 9 (17.6) |
| | Staph. aureus | 0 | 3 (13.6) | 2 (8.3) | 5 (9.8) |
| | Pseudomonas | 1 (20.0) | 2 (9.1) | 2 (8.3) | 5 (9.8) |
| | Enterobacter | 0 | 1 (4.5) | 1 (4.2) | 2 (3.9) |
| | Citrobacter | 0 | 0 | 1 (4.2) | 1 (2.0) |
| | Proteus | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (2.0) |
| | Bacteroides | 2 (40.0) | 8 (36.4) | 1 (4.2) | 11 (21.6) |
| | その他の嫌気性菌 | 2 (40.0) | 7 (31.8) | 1 (4.2) | 10 (19.6) |

()内は%

が最も高頻度に検出された。しかし機械的処置のみの群では、E. coliの検出率が菌陽性例の71.4%と高いのに対し、Kanamycinを投与した2群ではそれぞれ32.3%、27.3%と低い検出率であった。Bacteroidesおよびその他の嫌気性菌の検出率は、Metronidazole非使用の2群でそれぞれ28.6%、25.8%であったのに対し、Metronidazole使用群では3.0%と低い検出率であった(表4)。

3) 術中の大腸内菌種と手術終了時の創面内菌種の関係

術中の大腸内菌種と手術終了時の創面内菌種が同一の症例は各群とも約65%で、創面汚染の主たる原因は、手術操作による大腸内残存菌の創面への撒布によるものと思われる(表5)。とくにE. coliおよびBacteroidesが創面に検出された症例は全例に同時に術中の大腸内に

も同一菌種が検出された。しかし、前述の創面内菌種はStaphylococcus epidermidisが29例と最多であり、同菌が術中大腸内に認められた13例を大幅に上まわることより、皮膚その他よりの外来菌株による創面汚染も考慮されなければならない。

4) 術前腸管処置法と術後創感染の関係

術後3週間以内に創感染を認めた症例は、100例中21例(21%)であった。術前腸管処置別にみると、機械的処置のみの群では10例中4例(40%)と高率であるのに対し、Kanamycin処置群では40例中11例(27.5%)であり、またKanamycinおよびMetronidazole処置群では50例中6例(12%)と最も低い感染率であった(表6)。

表6 術前腸管処置法と術後創感染

| 処置法 | 処置法 | | | 計 |
|----------|-------------|------------------|--|----------|
| | 機械的 処置のみ | KM + 機械的処置 | KM + Metronidazole + 機械的処置 | |
| 創感染(+)例数 | 4 (40%) | 11 (27.5%) | 6 (12%) | 21 (21%) |
| 創感染(-)例数 | 6 (60%) | 29 (72.5%) | 44 (88%) | 79 (79%) |
| 計 | 10 | 40 | 50 | 100 |

表7 感染創より得られた菌種

| 処置法 菌種 | 処置法 | | | 計 | |
|------------------|-----------------|------------------|--|----|----|
| | 機械的 処置のみ | KM + 機械的処置 | KM + Metronidazole + 機械的処置 | | |
| 創感染例数 | 4 | 11 | 6 | 21 | |
| 感 染 創 菌 | E. coli | 3 | 4 | 3 | 10 |
| | Enterococcus | 3 | 3 | 3 | 9 |
| | Klebsiella | 2 | 3 | 2 | 7 |
| | Pseudomonas | 1 | 3 | 3 | 7 |
| | Staph. epid. | 1 | 4 | 2 | 7 |
| | Enterobacter | 0 | 2 | 1 | 3 |
| | Citrobacter | 0 | 2 | 1 | 3 |
| | Proteus | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | α-hemo. strept. | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | Bacteroides | 3 | 7 | 1 | 11 |
| | その他の嫌気性菌 | 1 | 2 | 0 | 3 |

5) 感染創より得られた菌種

感染創より得られた菌種は全体としては、好気性菌のE. coli, Enterococcus, Klebsiella, Pseudomonasおよび嫌気性菌のBacteroidesが多く検出された。これを各群別に検討すると、機械的処置のみの群とKanamycin処置群では、Bacteroidesの検出率が高く、これに対してKanamycinおよびMetronidazole処置群では、わずか1例に検出されたのみであった(表7)。

IV 考 察

大腸内には常在菌叢として多種多様の菌種が存在している。その菌種としては好気性菌では *E. coli* が最も多く、*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes fecalis* 等が存在し、嫌気性菌では、*Bacteroides*, *Spherophorus*, *Clostridium*, *Corynebacterium* などが分布している¹⁾。特に *Bacteroides* は *E. coli* の約100倍の濃度で存在し²⁾³⁾、村山は *E. coli* と *Bacteroides* が1:100の菌数比の場合に *E. coli* が最も増殖しやすいと報告している⁴⁾。*Bacteroides* の病原性については、動物実験的にも臨床的にも証明されているが⁵⁾⁶⁾、われわれの成績においても、*Bacteroides* が大腸術後感染症の起因菌として重要な意義をもっており、その対策には十分な考慮をはらう必要があるといえる。

一方術後創感染の発症機構の詳細ははまだ十分に解明されていないが、汚染細菌数とその細菌の病原性を総合した病原性と患者側の全身および局所の感染予防力とのバランスにあるものと思われる。そこで大腸手術に際しては、大腸内細菌数の減少、とくに病原性の高い細菌を減少させることが、術後感染予防に重要な因子である。これには低残渣食、機械的腸洗滌、下剤の投与などの機械的処置により残留糞便量の減少をはかるとともに、経口的に抗菌剤を投与し大腸内細菌数を可及的に減少させる処置は効果的と考えられる⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。しかしこの抗菌剤の選択にあたっては、投与後耐性菌が残存する可能性があり、それによる感染症が発症した場合、その薬剤の全身投与による治療効果が得られなくなることより、一般的に術後予防的に全身投与しようとする抗菌剤は使用しないことが原則である。われわれはこのような観点より好気性グラム陰性桿菌に対して *Kanamycin* を、嫌気性菌に対して *Metronidazole* を選択し、2剤経口投与を行っている。

Metronidazole はトリコモナスや嫌気性菌のみに強い抗菌作用を示し、好気性菌に対しては無効な薬剤である¹¹⁾¹²⁾。嫌気性菌のみに選択的に抗菌作用をもつ *Metronidazole* を使用することにより、術後感染症に対する嫌気性菌の意義をより明確にすることができると思われる。われわれの成績でも、諸家の報告¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾と同様に、*Metronidazole* 非使用群と使用群では明らかに術後創感染発生頻度に差を認めている。一方 *Metronidazole* によるものと思われる副作用は1例も認めていない。

Enterococcus は *Kanamycin* に対し耐性率が高いこ

とから、機械的処置のみの群、*Kanamycin* 処置群、*Kanamycin* および *Metronidazole* 処置群ともに術中大腸内より約60%の症例より検出され、手術終了時の創面にも3群とも約40%の検出率を示し、術後の感染創からも3群とも高率に検出されている。この点は今後の検討を要すると考えられるが、術前抗菌剤投与による腸管術前処置の術後感染予防効果の限界を示唆するものと考えられる。

手術終了時の創面内より *Staphylococcus epidermidis* が高率に検出され、同時に術中の大腸内より検出されない症例もあることより、この菌種による創面の汚染は、大腸内残存菌以外に、主に患者の皮膚からの菌株が含まれていると考えられる。当教室では *Isodine* (明治) による2回皮膚消毒を原則としているが、*Steri Drape* (3M) との皮膚貼布による外来菌種の創面汚染予防も重要と思われる。また開腹と同時に *Wound protector* (3M) による創面被覆、術中の操作による汚染細菌数を可及的に低下させる努力と手技、腹腔内操作終了後、多量の滅菌生食水による腹腔内および創面の洗滌など、細菌汚染を少なくするという努力が重要で、その努力を払わず単に術後の抗生物質投与のみに頼ることはナンセンスと思われる。

V 結 語

大腸手術100例について、術前腸管処置として機械的処置のみ、機械的処置および *Kanamycin* 単独投与、機械的処置および *Kanamycin* と *Metronidazole* の2剤投与の3群に分け、術中の大腸内菌種、手術終了時の創面内菌種および術後の創感染について検討し次の如き結果を得た。

- 1) *Kanamycin* 経口投与は、大腸内の好気性グラム陰性桿菌、特に *E. coli* の抑制に有効であった。
- 2) *Metronidazole* の経口投与は、大腸内の嫌気性菌、とくに *Bacteroides* の抑制に有効であった。
- 3) 手術終了時の創面内菌は術中の大腸内残存菌の撒布によるものが主であった。
- 4) 大腸手術前の腸管処置として、*Kanamycin* および *Metronidazole* の2剤経口投与は、腸管内のグラム陰性桿菌、特に *E. coli* および嫌気性菌、特に *Bacteroides* の抑制に有効で、術後の創感染の防止に大きく寄与する。

本研究の一部は第14回日本消化器外科学会総会にて発表した。()

文 献

- 1) Rosebury, T.: *Bacteria indigenous to man in Bacterial and Micotic infections of man* (4th Edt.) 326—355, Dubos, R.J., Hirsch, J.G., Lippincott, Philadelphia, 1965.
- 2) Buchan, K.A. and Gould, J.C.: The bacterial ecology of the large bowel. *Postgrad. M. J.*, **14**: 43—54, 1967.
- 3) Donaldson, R.M. Jr., et al.: Normal bacterial populations of the intestine and their relation to intestinal function. *New Engl. J. Med.*, **270**: 938—948, 1964.
- 4) 村山信篤: Granuloma pouch における大腸菌, *Bacteroides* の共同性に関する研究. *Chemother.* **26**: 449—452, 1978.
- 5) Hite, K.E., et al.: Synergism in experimental infections with nonsporulating anaerobic bacteria. *J. Infect. Dis.*, **84**: 1—9, 1949.
- 6) Leigh, D.A., et al.: Clinical importance of infections due to *Bacteroides fragilis* and role of antibiotic therapy. *Brit. Med. J.*, **3**: 225—228, 1974.
- 7) Nichols, R.L., et al.: Efficacy of preoperative antimicrobial preparation of the bowel. *Ann. Surg.*, **176**: 227—232, 1972.
- 8) 村山信篤ほか: 大腸手術後感染症と術前抗生物質投与について, *Bacteroids* の役割, *Chemother.* **23**: 3798—3804, 1975.
- 9) 石引久弥ほか: 腸管術後の感染症. *最新医学*, **31**: 1279—1285, 1976.
- 10) Nichols, R.L., et al.: Effect of preoperative neomycin-Erythromycin intestinal preparation of the incidence of infectious complications following colon surgery. *Ann. Surg.*, **178**: 453—462, 1973.
- 11) 上野一恵ほか: Metronidazole (Flagyl) の嫌気性菌に対する抗菌作用について. *Chemother.* **19**: 111—114, 1971.
- 12) Willis, A.T., et al.: Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections after appendectomy. *Brit. Med. J.*, **1**: 318—321, 1976.
- 13) Goldring, J., et al.: Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery. *Lancet*, **2**: 997—999, 1975.
- 14) Willis, A.T., et al.: Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides in elective colonic surgery. *Brit. Med. J.*, **1**: 607—610, 1977.
- 15) Brass, C., et al.: The effect of Metronidazole on the incidence of postoperative wound infection in elective colon surgery. *Amer. J. Surg.*, **135**: 91—96, 1978.