

大腸癌手術における術後創感染とその予防対策 —Polymyxin B, Tinidazole 併用投与の効果について—

国立仙台病院外科

平山 隆 正宗 良知 斎藤 俊博
国井 康男 菅野 久義 菊地 金男

POSTOPERATIVE WOUNDINFECTION IN ELECTIVE COLORECTAL SURGERY AND ITS MANAGEMENT —EFFECT OF PREOPERATIVE POLYMYXIN-B AND TINIDAZOLE PREPARATION OF THE BOWEL—

Takashi HIRAYAMA, Ryochi MASAMUNE, Toshihiro SAITO, Yasuo KUNII,
Hisayoshi KANNO and Kaneo KIKUCHI
Department of Surgery, National Sendai Hospital

大腸癌手術の術前処置として Polymyxin B (PLB) および Tinidazole (TDZ) を投与し、腸内細菌叢について、投与前後の菌数変動、術後の創感染率について検討した。大腸癌71例を対象とし、31例は機械的処置および PLB を1回量100万単位、1日3回、3日間投与、40例は同様の処置に加え、TDZ を1回1,000mg、1日1回、3日間併用投与を行った。糞便内菌数算定より PLB 群では好気性菌が 10^9 から 10^8 個に減少し、TDZ 併用群は、好気性菌に加え、嫌気性菌も 10^{10} から 10^7 個に減少した。術後創感染予防に対しては PLB 群は19%であったが、TDZ 併用群は5%の創感染率で、PLB, TDZ 併用投与は有効であるという結論を得た。

索引用語：大腸癌術後創感染、術前腸管処置、Tinidazole、腸内細菌叢、嫌気性菌

はじめに

大腸癌手術後の合併症には種々のものが見られるが、なかでも創感染は肺炎、腹膜炎、尿路感染などの重篤なものに比べて比較的軽度な合併症であるものの、現在においても発生頻度は高く、治療に長期を要する場合が少なくない。大腸内には多種多様の腸内細菌が常在し、手術野が、これら腸内細菌に汚染されることが創感染を惹起する重要な因子となっている。従来、E. coli, Klebsiella などの好気性グラム陰性桿菌が、大腸癌手術後の創感染の主要な起炎菌とされてきたが、近年、嫌気性菌の検出、同定法を中心とした細菌学のめざましい進歩により、腸内細菌叢の実態や術後感染症における嫌気性菌の役割¹⁾²⁾が明らかになってきた。術後創感染の予防と治療のためには、腸内細菌叢の把握と術後創感染における起炎菌およびその薬

剂感受性を十分に検索することが必要である。

われわれは、大腸癌手術後の創感染予防の目的で、術前に、嫌気性菌に対して特異的に抗菌作用を有する³⁾Tinidazole (以下 TDZ) と好気性グラム陰性桿菌に広く使用され、その有効性が評価されている Polymyxin B (以下 PLB) との併用投与を行っている。本稿では、大腸癌中、もっとも感染の頻度の高い直腸癌手術後創感染の現状、および術後創感染に対する予防効果について PLB 単独投与法と PLB, TDZ 併用投与法とを比較検討した成績について報告する。

I. 直腸癌手術創感染の現状

1. 術式別創感染頻度

当科で1971年より1979年までの9年間に、直腸癌で切除術を受けた104例中57例、55%に創感染がみられた。これを術式別にみると低位前方切除術ないし Har-

tmann 法を施行した29例中10例, 34.5%に創感染がみられ, Miles 法を行った75例では47例, 63%の高率に創感染が発症した(表1)。

2. 術後創感染起炎菌の検出率

(i) 好気性菌

創感染例57例より検出した菌の検出率は, E. coli が32%と最も多く, 次いで Str. faecalis 18%, Klebsiella 15%, P. aeruginosa 11%であり, グラム陰性桿菌が80%, グラム陽性球菌が20%であった(表2)。

(ii) 嫌気性菌

嫌気性菌は1976年より分離を始めたが, 現在までに分離された株は32株で, そのうち Bacteroides fragilis が81%と圧倒的に多く, その他 Peptococcus, Fusobacterium などが分離され, 大多数は好気性菌との混在を示した(表3)。

3. 術前腸管処置法と術後創感染の関係

術後7日以内に創感染を認めた症例は, 104例中57例, 54.8%であった。術前腸管処置法別にみると, 手術3日前より下剤投与, 浣腸などの機械的処置のみの群は30例中21例, 70%, 緊急手術など種々の原因で術前処置を施行しえなかった無処置群では11例中9例, 82%と極めて高率で, 機械的処置に加え Kanamycin を1回1g, 1日3回, 3日間経口投与した群は24例中

表3 感染創よりの検出菌 嫌気性菌 ('76~'79)

Bacteroides fragilis	26 (81%)
Bacteroides sp.	1
Peptococcus	3
Fusobacterium	2
計	32 株

表4 術前処置と創感染の関係

○無処置	9/11 (82%)
○機械的処置のみ	21/30 (70%)
○機械的処置 + KM	9/24 (37.5%)
○機械的処置 + CL	18/39 (46.2%)
計	57/104 (54.8%)

9例, 37.5%, 機械的処置および Colistin を1回300万単位, 1日2回, 3日間経口投与した群では39例中18例, 46.2%の感染率であった(表4)。

II. 大腸癌術後創感染の予防法の検討

前述の成績からみて機械的処置および Kanamycin または Colistin 投与のみでは Bacteroides fragilis を始めとする嫌気性菌との混合感染に対処できないと思われた。そこで好気性グラム陰性菌に対して有効性を示す PLB と嫌気性菌に対して効果的な TDZ とを併用し, 術前に経口投与を行い, 薬剤の血中への移行などを測定し, 腸内細菌叢について投与前後の菌数の変動を検索し, あわせて臨床効果について検討した。

1. TDZ の血中濃度

(i) 検索対象および方法

健康成人6名を対象とし, 3名には TDZ 1,000mg を, 他の3名には500mg を早朝空腹時に服用させ, 服用後1, 2, 3, 4, 8, 24時間後に採血し, TDZ の血中濃度を測定した。

測定はポーラログラフィーにより nitroimidazole 体として定量した。

(ii) 検索成績

TDZ の血中濃度は1,000mg および500mg の服用後いずれも2時間にピークがあり, それぞれ43.4±6.16 μg/ml, 22.6±1.05 μg/ml の値を示し, 以後漸減して24時間で最高値の1/3程度に減少した(図1)。

2. PLB 単独投与法と PLB, TDZ 併用投与法の比較

(i) 検索対象と術前薬剤投与法

対象とした症例は, 1979年より1981年までの2年間

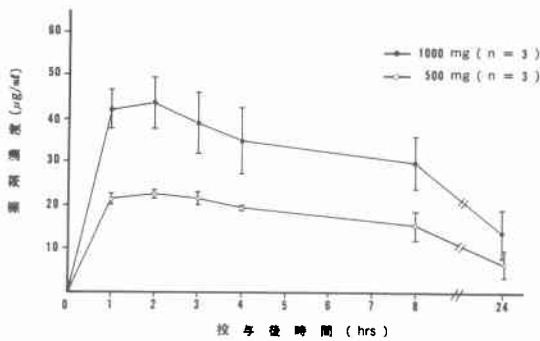
表1 術式別創感染頻度 ('71. 1~'79. 10)

術式	例数	創感染例
低位前方切除術		
ないし	29	10(34.5%)
Hartmann 法		
Miles 法	75	47(63%)
計	104	57(55%)

表2 感染創よりの検出菌 好気性菌 ('71~'79)

E. coli	31 (32%)
Str. faecalis	17 (18%)
Klebsiella	14 (15%)
P. aeruginosa	11 (11%)
Pr.morganii	8
Pr. vulgalis	7
Pr. rettgeri	2
Pr. mirabilis	1
Citrobacter	2
Enterobacter	1
Sta. epidermidis	2
計	96 株

図1 Tinidazoleの血中濃度



に当科において大腸切除をうけた71例で、内訳は結腸癌30例、直腸癌41例である。

これらの症例を、つぎの2群に分けた。すなわち(1)手術3日前より低残渣食、下剤投与、浣腸などの機械的処置およびPLB 1回量100万単位、1日3回、3日間経口投与した群31例、(2)同様の機械的処置およびPLB投与に加え、TDZ 1回量1,000mgを1日1回、3日間経口投与した群40例の2群にわけた。なお71例全例に術後の予防的抗生物質(主にペニシリン系ないしセファロスポリン系)の全身投与を5日間以上行った(表5)。

(ii) 薬剤投与による糞便内細菌叢の変動

上記の大腸癌症例の薬剤投与前の糞便を自然排便後ただちにケンキポータ®に入れ細菌培養に供した。投与後は、手術中大腸切離時に病変部より口側の大腸内容を取採、ただちにケンキポータ®に入れ細菌培養を行った。

好気性菌は血液寒天培地(東芝)、マッコンキー培地(栄研)、嫌気性菌はGAM寒天培地(日水)、PEAアザイド(日水)を用いた。好気性菌は37℃、24時間培養、嫌気性菌はGas Pak anaerobic system (BBL)にて37℃、48時間嫌気培養を行った。

表5 大腸手術前の腸管処置

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		ソルベン2錠 錠 錠 錠 前	マグコロール 250mg 3.00 ml	
浣腸		生食水 500ml 夕方	生食水 500ml 夕方	生食水 500ml 早朝
経口抗生物	PLB100×10 ⁶ 単位3回 TDZ 1000mg 1回	PLB100×10 ⁶ 単位3回 TDZ 1000mg 1回	PLB100×10 ⁶ 単位3回 TDZ 1000mg 1回	

菌の同定はグラム染色性、形態学的性状、培養性状、生物学的性状により行った。

また、菌数算定は便を秤量後、GAMブイヨンで1g/5mlの割合でシューカーでときほぐし、滅菌ガーゼでろ過したものを同ブイヨンで連続10倍希釈して、その0.05mlを各平板にコンラージ棒で塗布することによって定量培養を行った。

大腸癌患者20名の糞便から検出された菌種は、好気性菌ではE. coliが42%と最も多く、その他 Str. faecalis, Bacillus, Enterobacterが多かった。嫌気性菌ではBacteroidesが最も多く40%で、その他 Fusobacterium, Peptococcus, Lactbacillusの順に分離された(表6)。

大腸癌患者10例の糞便1g中には、好気性菌は10⁹個、嫌気性菌は10¹⁰個が検出された。これらの症例に対してPLBを1日300万単位、3日間投与した後では、好気性菌は10⁶個に減少したが、嫌気性菌数に変動はみられなかった(図2)。また他の大腸癌患者10例にPLB、1日300万単位と、TDZを1日1,000mg、3日間併用投与後の検索では、好気性菌が10⁶個に減少したばかりでなく、嫌気性菌も10⁷個に減少した(図3)。

表6 処置前糞便内菌種 (20例)

好気性菌		嫌気性菌	
E. coli	16株(42%)	Bact. fragilis	16株(40%)
Str. faecalis	5	Bact. sp.	9
Bacillus	5	Fusobacterium	5
Enterobacter	5	Peptostreptococcus	5
Citrobacter	4	Lactbacillus	5
Klebsiella	3	計	40株
計	38株		

図2 薬剤投与前後の糞便内菌数変動 (PLB, n=10)

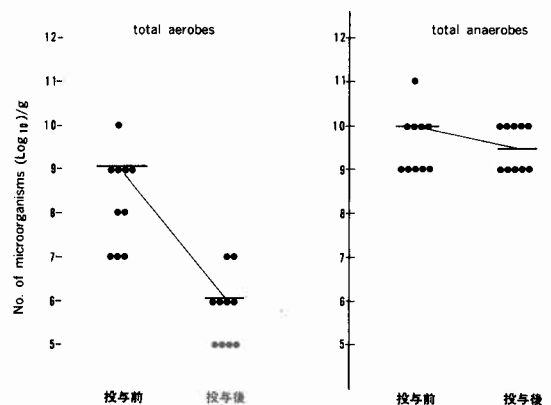


図3 薬剤投与前後の糞便内菌数変動 (PLB+TDZ, n=10)

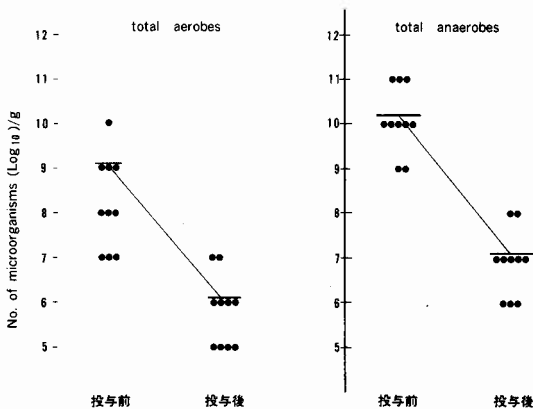


表7 処置群別創感染率

○機械的処置 + PLB	6/31 (19%)
○機械的処置 + PLB + TDZ	2/40 (5%)
計	8/71 (11.3%)

表8 感染創より得られた菌種

菌種	PLB + 機械的処置	PLB + TDZ + 機械的処置	計
創感染例数	6	2	8
<i>E. coli</i>	2	1	3
<i>Proteus</i>	2	1	3
<i>Pseudomonas</i>	1	0	1
<i>Str. faecalis</i>	1	1	2
<i>Sta. epidermidis</i>	1	1	2
<i>Klebsiella</i>	1	0	1
<i>Bacteroides</i>	5	0	5

(iii) 術前処置と術後創感染

術後7日以内に創感染を認めた症例は、71例中8例、11.3%であった。投与方法別にみると、PLB単独投与群では31例中6例、19%に創感染がみられたのに対し、PLBおよびTDZ併用投与群では40例中2例、5%と極めて低い感染率であった(表7)。

(iv) 感染創よりの検出菌

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*, *Proteus*, *Str. faecalis*, *Pseudomonas*および嫌気性菌の*Bacteroides*が多く検出された。これを処置群別にみると、PLB単独投与群では*Bacteroides*の検出率が高かった。一方、PLB, TDZ併用投与

群では、*Bacteroides*は検出されなかった(表8)。

III. 考 察

術後創感染の成立に影響を与える因子の中で、患者側の全身および局所の感染予防力と細菌側因子とがあげられるが、とくに汚染細菌数とその細菌の病原性がかつても重要な役割を演じているものと思われる。従来より大腸癌手術後創感染は、極めて頻度が高く、その要因として癌患者の貧血、低蛋白および免疫力の低下が指摘されているが、最近では特に大腸内に存在する常在菌が重大な役割をもつものとして注目されている。

成人の糞便1g中には 10^{10} ~ 10^{11} 個の種々雑多な細菌が存在し、嫌気性菌が大部分を占め、好気性菌の100倍も検出されるといわれている⁴⁾。なかでも好気性菌では*E. coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Klebsiella*等が検出され、嫌気性菌では*Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Clostridium*が分布している⁵⁾。大腸は血流が遮断されると数十分後には腸内細菌が腸壁を通して腸管外へ遊出するといわれており⁶⁾、手術に要する時間が長くなれば腸壁の細菌透過性は亢進し、これらendogenousな菌による感染の怖れは一層高まると考えられる。

一方、臨床細菌学の進歩に伴い、嫌気性菌の同定技術は容易となり、嫌気性菌の問題が改めてクローズアップされてきている。かつて外科領域の嫌気性菌感染症としては破傷風やガス壊疽が一般に知られていたが、現在は腸管術後創感染を中心に*Bacteroides*が重要課題となってきている。これらの嫌気性菌による感染は多くの場合、好気性菌との混合感染であり、*B. fragilis*が産生するβ-lactamaseによってペニシリンやセファロスポリン等のβ-lactam系薬剤が不活化され、好気性菌に対して効力を失うことが⁷⁾、臨床上の問題として提起されている。したがって大腸手術に際しては、嫌気性菌を含めた大腸内細菌数の減少措置が術後創感染の予防に極めて重要である。すなわち、低残渣食、機械的腸洗浄、下剤投与による残留糞便量の減少をはかるとともに、術前に抗菌剤を経口投与し、大腸内細菌数を減少させておくことが効果的であるとの報告が多い⁸⁾⁹⁾、しかし、Herterら¹⁰⁾は、低位前方切除術において、術前経口的に抗生剤を投与しなかった群が1.6%の局所再発率であったのに対し、抗生剤を投与した群は9.5%の高い局所再発率を示したと述べ、投与された抗生剤が、正常細菌叢を変化、減少させ、癌細胞が吻合部に着床しやすくなったことが主因であろう

と推論している。一方、Cohnら¹¹⁾は抗生剤投与は癌細胞の着床の可能性があるが、大腸の手術に際しては細菌感染による合併症を予防する方がより一層必要であるとの見解を示している。この点に関しては、さらに検討の余地があると思われる。

また、術前に抗菌剤を投与する際には、投与後、耐性菌が残存し、その耐性菌によって感染症が発症した場合を考え、胃腸管よりの吸収が比較的わるく、毒性が少ないもので、一般に術後全身投与に使用されない抗菌剤を選択すべきである¹²⁾¹³⁾。したがって当科では好気性グラム陰性桿菌に対してはPLBを、嫌気性菌に対してはTDZを選び、2剤併用経口投与を行っている。

TDZは同じ、Imidazole系のMetronidazole(以下MTZ)と類似した抗菌スペクトラムと同等の抗菌力を示し³⁾、血中への移行はMTZに比し高値を示している¹⁴⁾。MTZの嫌気性菌に対する抗菌力および嫌気性菌感染症の予防ならびに治療効果については、多くの研究者により報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。一方、TDZの基礎についての報告¹⁴⁾¹⁷⁾はみられるが臨床的に検討した報告は少ない。われわれの臨床成績では、TDZ非使用群と使用群では明らかに術後創感染頻度に差を認めている。また、TDZによると思われる副作用は1例も認められていない。

今回は術後予防的に全身投与した抗生剤については、とくに検討を加えなかったが、手術に際しては手術上の原則を遵守することが最も重要であり¹⁸⁾¹⁹⁾、術中の腸内容漏出等の汚染防止、消毒、無菌的処置などを行い、これら感染防止に対する努力があって、はじめて術前、術後の抗菌剤投与が奏効するものであると考える。

IV. むすび

直腸癌手術後の創感染の現状と、術前抗生剤投与による直腸内細菌叢の変動、感染創からの検出菌ならびに臨床効果について検討したが、大腸癌手術後の創感染の予防対策としてPLB、TDZの術前併用投与が効果的であった。

(なお本論文の一部は第29回日本消化器外科学会、第29回日本化学療法学会総会において発表した。)

文 献

- Nichols, R.L., Condon, R.E., Gorbach, S.L., et al.: Efficacy of preoperative antimicrobial preparation of the bowel. *Ann Surg* 176: 227-232, 1972
- 井上敏直, 宇都宮讓二, 浅野献一ほか: 消化器外科における術後感染症とその予防対策. *日消外会誌* 13: 975-980, 1980
- 二宮敬宇, 渡辺邦友, 上野一恵ほか: Tinidazoleの嫌気性菌に対する抗菌力. *Jap J Antibiotics* 29: 325-331, 1976
- 井上敏直: 大腸手術後の各種人工肛門および吻合術における腸内細菌叢の変化. *日消外会誌* 13: 23-34, 1980
- Donaldson, R.M. Jr.: Normal bacterial populations of the intestine and their relation to intestinal function. *New Engl J Med* 270: 983-984, 1964
- 加藤文彦, 木村章二, 柴田清人ほか: 直腸切断術の術後感染. *最新医学* 32: 1203-1211, 1977
- 上野一恵: 嫌気性菌, 今日の化学療法. 東京, ライフサイエンス, 1980, p.22-36
- 石引久弥, 村上信篤, 相川直樹ほか: 腸管術後の感染症. *最新医学* 31: 1279-1285, 1976
- 村上信篤, 石引久弥, 阿部令彦ほか: 大腸手術後感染症と術前抗生物質投与について. *chemotherapy* 23: 3798-3804, 1975
- Herter, F.P. and Slanetz, C.A. Jr.: Preoperative intestinal preparation in relation to the subsequent development of cancer at the suture line. *Surg Gynec Obstet* 00: 49-56, 1968
- Cohn, I. Jr. and Nance, F.C.: Intestinal antisepsis and peritonitis from perforation. *Davis-Christopher Texbook of Surgery-tenth edition*. Philadelphia, Saunders, 1972, p. 948-952
- 小野成夫, 小平 進, 石引久弥ほか: 大腸手術の術前腸管処置法の検討. *日消外会誌* 14: 86-90, 1981
- 加藤繁次: 手術と抗生物質の処方. *臨外* 34: 86-90, 1981
- Taylor, A.J. Jr., Migliardi, J. Jr. and Wittenau, M.S.: Tinidazole and Metronidazole pharmacokinetics in man and mouse. *Antimicrob. Agents and Chemother*: 267-270, 1969
- 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Bacteroides fragilis感染症に対するMetronidazoleの基礎的臨床的研究. *Jap J Antibiotics* 32: 191-194, 1979
- 上野一恵, 二宮敬宇, 鈴木祥一郎: Metronidazole (Fragyl)の嫌気性菌に対する抗菌作用について. *chemotherapy* 19: 111-114, 1971
- Appelbaum, P.C., Moodley, J. and Chatterton, S.A.: Tinidazole in the prophylaxis and treatment of anaerobic infection. *Chemotherapy* 26: 145-151, 1980
- Corn, I. Jr.: Intestinal antisepsis. *Surg Gynec Obstet* 13: 1006-1014, 1970
- 菊池金男, 小島誠一, 平山 隆ほか: 術後感染予防としての化学療法の再検討. *医療* 30: 929-936, 1976