

大腸手術における術後感染予防と治療法の検討 —抗菌剤併用投与の効果について—

東京医科歯科大学第2外科 (指導: 三島好雄教授)

丸 山 洋

PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF THE POSTOPERATIVE INFECTION AFTER COLO-RECTAL SURGERY —ON THE EFFECT OF COMBINED APPLICATION OF ANTIBIOTICS—

Hiroshi MARUYAMA

2nd Department of Surgery, Tokyo Medical and Dental University

(Director: Prof. Yoshio Mishima)

大腸手術308例に施行された各種術前腸管処置法を比較検討した。好気性菌に対し Kanamycin, Tobramycin, Polymyxin-B のいずれかを、嫌気性菌に対し Metronidazole, Clindamycin, Tinidazole のいずれかを投与する2剤併用群で有意 ($P < 0.05$) に術後感染は減少した。また Polymyxin-B 投与後の糞便中 Enterobacteriaceae の70%, Clindamycin 投与後の Bacteroidaceae の50%は耐性菌となった。一方 E. coli と B. fragilis を腹腔内に感染させたラットでは Tobramycin, Clindamycin 併用治療により死亡率が100%から40%へと低下した。これらのことより術前腸管処置には術後使用頻度の少ない抗菌剤の2剤併用投与が、術後には嫌気性菌も考慮した予防的抗菌剤投与が望ましいことが示唆された。

索引用語: 大腸術前腸管処置法, 大腸術後感染症, 腸内細菌叢, 大腸術後化学療法

I. 緒 言

近年、手術手技の進歩や抗菌剤の発達などにより大腸手術後感染症、特に縫合不全、腹腔内・創感染の発症は減少してきている。しかし、日常の臨床では感染抵抗性の減弱した高齢者・悪性疾患などを対象とする手術症例が増加しており、予防的抗菌剤投与を行っても術後感染症が発症し、治療に難渋する症例も少なくない。また、このような感染巣から従来は非病原菌として臨床上是問題とされることが少なかった腸内常在の嫌気性菌と好気性菌が種々の組み合わせで分離され、混合感染の形態をとることが知られている¹⁾²⁾。これらの術後感染の予防には手術手技の向上に加え術前の経口的抗菌剤投与による腸管処置法と、術中・術後の理想的な抗菌剤投与方法が重要と思われる。しか

し、大腸術後感染症を、術前腸管処置による腸内細菌叢の変化と耐性菌の出現、さらにこれらを考慮した上での予防的抗菌剤投与の両面から検討した報告は数少ない。本研究では、近年急速に進歩した嫌気性菌の検出・固定法を中心とした細菌学的検索方法を用い、教室で行った各種大腸手術前腸管処置法における処置前・後の腸内細菌叢の変化と耐性菌の出現状況、および処置別術後感染症発生率から、術前腸管処置法を比較検討した。さらに、ラットを用いて実験的に腹腔内感染症を作成し、その治療成績から術後抗菌剤投与方法にも若干の知見を得たので報告する。

II. 対象および方法

A. 術前腸管処置法の臨床的研究

1. 術前腸管処置法の評価

昭和45年1月から昭和58年5月までの約14年間に教室で行った大腸・直腸の手術例308例を対象とした。術式別の内訳は結腸切除術201例、直腸切断術66例、人工

肛門造設・閉鎖術44例, その他7例であり, 全例準無菌あるいは汚染手術である。

術前腸管処置法としては抗生物質無投与群, すなわち機械的処置のみの群では術前日にヒマン油30mlまたはmagnesium citrate (マグコロール) 250mlとdioctyl sodium sulfosuccinate (ソルペン) 2錠×2回などを服用させ, 手術当日早期にグリセリン浣腸100mlを施行した。抗生物質投与群では上記の機械的処置に加え, 抗生物質を経口的に手術の2日前に3回, 術前日に3回服用させた。抗生物質は好気性菌に対しては1回あたりKanamycin (KM) 1g, Tobramycin (TOB) 250mg, Polymyxin B (PL-B) 100万単位のいずれかを, 嫌気性菌に対しては1回あたりMetronidazole (以下MET) 500mg, Clindamycin (CLDM) 300mg, Tinidazole (以下TDZ) 500mgのいずれかを投与した。なお食事は入院当日より低残渣食とし, 適宜EDAC, IVHを用いた。施行された術前処置法の内訳は表1のようで, 2剤併用投与群は計212例であった。これらの症例を対象とし, 術後創・腹腔内感染発症率を求め, chi-square testにより検定した。

2. 腸内細菌叢の検索法

腸内細菌叢の検索は抗生物質無投与群3例, KM単独投与群3例, KM+CLDM投与群8例, KM+MET投与群5例, PL-B+TDZ投与群9例, TOB+MET投与群11例の計39例に行った。

処置前の新鮮排泄便および切除腸管内の腸内容約1gをサンプル輸送培地9mlに入れ, ただちに培養検査に供した。細菌学的検索法には3種の非選択培地と10種の選択培地を併用する光岡の方法³⁾を用いた。好気性菌の培養には37°Cで好気性培養を24時間行い, 偏性嫌気性菌 (以下嫌気性菌と略) の培養にはGas Pak anaerobic system (BBL)を用い, 37°Cで嫌気性培養を48~72時間行い, 集落の形態とグラム染色標本の鏡検所見によって菌群を同定し, 各菌の糞便1g中の菌数を計算した。菌数はすべて対数(Log/g)で示した。なお, 検出限界菌数は 10^2 /gである。各処置別の菌数は(平均値)±(標準偏差)で示し, paired t-testにより

検定した。

3. 薬剤感受性 (MIC) の測定

1) 好気性菌の耐性菌出現状況を見るために, PL-B投与群6例において腸管処置前の糞便中から分離されたEnterobacteriaceae 18株, 処置後に分離された20株について, PL-B, KM, Gentamicin (GM), Minocyclin (MINO), Cephaloridine (CER), Cefoperazone (CPZ)に対するMICを日本化学療法会標準法⁴⁾にて測定した。

2) 嫌気性菌の耐性菌出現状況を見るために, CLDM投与群9例において腸管処置前の糞便中から分離されたBacteroidaceae 37株, 処置後に分離された25株について, CLDM, TDZ, Sulbenicillin (SBPC), Latamoxef (LMOX), CPZに対するMICを寒天平板希釈法で測定した。被験菌をGAM半流動培地 (ニッスイ) に1夜培養したものを菌液とし, 各薬剤含有GAM寒天平板にマイクロプランターで接種し, Gas Pak法で37°C48時間嫌気性培養後に判定し, 完全に発育阻止を示す最低濃度をMICとした。

B. 実験的腹腔内感染症

1. 細菌カプセルの作製

No. 1 gelatin capsul (小林カプセル製造所) 内に, 硫酸バリウム (関東化学) 0.1g, 乾熱滅菌したラット糞便0.1g, および菌液(後述)を入れ, 全量で0.5mlとなるように生理食塩水を加えた。菌には臨床分離株のEscherichia coliとBacteroides fragilis (ATCC25285)を用いた。E. coliはHeart infusion Broth(栄研)に37°C24時間培養後, B. fragilisはGAMブイヨン (ニッスイ) に37°C48時間培養後, 滅菌生理食塩水で希釈系列を作り, あらかじめSpectrophotometer (Coleman Junior 2) で作成した検量曲線から使用菌液の菌数を想定した。また, 使用菌液中の菌の実数はトリプトソイ寒天培地 (栄研) とGAM寒天培地 (ニッスイ) に接種して算出した。

2. 実験動物と接種法

5週令, 体重150gの雄性Wistar系ラットを1週間飼育した後に実験に用いた。

Nembutal (Abbott Laboratories, 50mg/ml) 0.12mlの腹腔内注入による麻酔下に背臥位に固定し, 腹壁の刺毛・消毒を行ったのち, 約1.5cmの下腹部正中切開で開腹し細菌カプセルを骨盤内に挿入した。創は3号絹糸にて2層に閉鎖した。

3. 接種菌量

E. coli単独感染群では, E. coliを 4×10^8 /0.2mlか

表1 大腸手術の術前腸管処置に使用した抗生剤

1) 抗生剤無投与群	76例
2) KM1剤投与群	20例
3) 抗生剤2剤併用投与群	
(抗好気性菌剤)	(抗嫌気性菌剤)
○KM + CLDM	52例
○KM + Metronidazole (MET)	62例
○PLB + MET	57例
○PLB + Tinidazole (TDZ)	23例
○TOB + MET	18例

ら10倍の菌量ごとに $4 \times 10^8/0.2\text{ml}$ までの6群において各群10匹に接種した。E. coli と B. fragilis 混合感染群では、B. fragilis を 4×10^8 と一定量にし、E. coli を 4×10^3 から10倍の菌量ごとに 4×10^7 まで各群10匹に接種した。

ラットは手術後12時間毎に1週間観察し、この間の死亡率、生存したものは7日目に屠殺して膿瘍形成の有無・大きさを調べた。結果は chi-square test により検定した。膿瘍形成は E. coli 3.7×10^4 , 3×10^5 , 3×10^6 の単独群、および B. fragilis 混合感染群について検討した。なお、手術後4時間以内の死亡率は麻酔によるものと考えて実験結果から除外した。

4. TOB, CLDM による治療

E. coli 3×10^5 + B. fragilis 4×10^8 および E. coli 4.2×10^7 + B. fragilis 4×10^8 の2群の混合感染を各群30匹作成し、E. coli に対し抗菌力のある TOB と、B. fragilis に対し抗菌力のある CLDM を用い、TOB 単独、CLDM 単独、TOB+CLDM 併用投与を行い、その7日以内の死亡率から治療効果を検討した。なお、手術後4時間から TOB 8mg/kg, CLDM 80mg/kg の筋注を開始し、12時間毎に7日間連続投与した。

III. 結 果

A. 術前腸管処置法

1. 処置別創・腹腔内感染率

処置別創・腹腔内感染率は表2のように抗生物質無投与群で33%, 24%, KM 単独投与群では25%, 10%であった。KM+CLDM, KM+MET, PL-B+MET, PL-B+TDZ, TOB+MET の2剤併用群では創・腹腔内感染率ともに、無投与群に対し有意 ($p < 0.005$) に減少していた。

2. 術前処置による腸内細菌叢の変動

1) 処置前細菌叢

11例について処置前の糞便中の各種菌数と検出率を検討した(表3)。糞便1gあたりの総菌数は 9.7 ± 0.6 で

あった。嫌気性菌では Bacteroidaceae, Eubacterium は全例に、Bifidobacterium, Peptococcaceae はそれぞれ9/11, 5/11に検出され、菌数的には Bacteridaceae が最優勢で 9.4 ± 0.5 であった。好気性菌では Streptococcus が全例より検出されたが、総菌数は 7.6 ± 1.1 であり、好気性菌は糞便細菌叢の $1/100 \sim 1/1,000$ 程度を占めるにすぎなかった。

2) 処置による総菌数の変化

無投与群, KM 単独投与群では総菌数の減少はわずかであったが、2剤併用では有意 ($p < 0.001$) に減少した(図1)。とくに TOB+MET 群では 9.7 ± 0.3 から 5.5 ± 3.5 と著しい減少を示した。

3) 処置による好気性菌数の変化

無投与群, PL-B+TDZ 投与群では好気性菌数の減少を認めなかったが、KM 投与群, TOB+MET 投与群では著しい減少を示した ($p < 0.001$) (図2)。とくに後者では Enterobacteriaceae の検出されない症例も多数みられたが、反対に Yeast は増加傾向を示した

表3 糞便細菌叢

		11例	
菌 群	* 菌 数 (検出率)		
好気性菌群	Enterobacteriaceae	6.9 ± 1.6	(9/11)
	Streptococcus	7.6 ± 1.1	(11/11)
	Staphylococcus	4.1 ± 0.3	(3/11)
	Lactobacillus	6.6 ± 1.5	(8/11)
	Yeasts	3.9 ± 2.1	(7/11)
嫌気性菌群	Bacteroidaceae	9.4 ± 0.5	(11/11)
	Eubacterium	9.0 ± 0.9	(11/11)
	Bifidobacterium	9.0 ± 1.0	(9/11)
	Peptococcaceae	8.3 ± 2.0	(5/11)
	Clostridium	6.9 ± 2.3	(6/11)
	Veillonella	6.8 ± 0.8	(4/11)
	Total aerobes	8.1 ± 1.1	
Total anaerobes	9.7 ± 0.6		
Total counts	9.7 ± 0.6		

* No. of Microorganism(Log₁₀)/g(mean±S.D.)

表2 処置別にみた大腸手術後創・腹腔内感染率

	(1970-1982)	
	創感染率 (数/症例)	腹腔内感染率 (数/症例)
無投与(-)	33% (25/76)	24% (18/76)
KM	25% (5/20)	10% (2/20)
KM+CLDM	*9.6% (5/52)	*3.8% (2/52)
KM+MET	*1.6% (1/62)	*4.8% (3/62)
PL-B+MET	*7% (4/57)	*1.8% (1/57)
PL-B+TDZ	*4.3% (1/23)	0% (0/23)
TOB+MET	0% (0/18)	0% (0/18)
平均	15% (46/308)	8.4% (26/308)

*P < 0.005 (無投与群に対し)

図1 処置別総菌数の変化

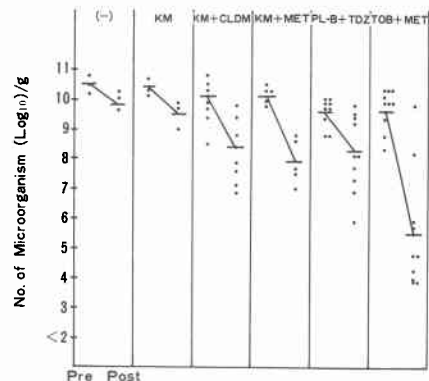


図2 処置別好気性菌数の変化

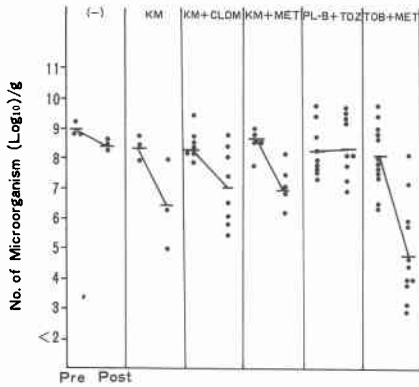


図4 処置別嫌気性菌数の変化

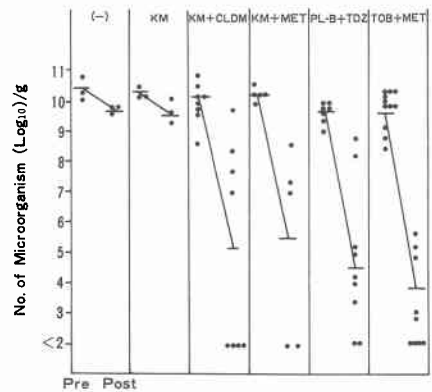


図3 TOB+MET 投与による好気性菌数の変化

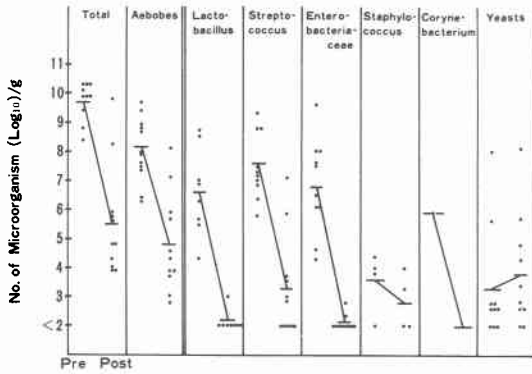
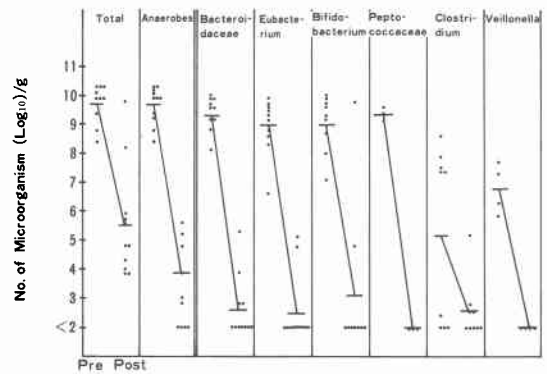


図5 TOB+MET 投与による嫌気性菌数の変化



(図3).

4) 処置による嫌気性菌数の変化

無投与群, KM 単独投与群では嫌気性菌数の減少はほとんどなかったが, CLDM, MET, TDZ のいずれかを投与した群では減少は著しく(図4), とくに MET 投与群では, 嫌気性菌感染症において検出頻度の高い Bacteroidaceae が検出されない症例がほとんどであった(図5).

3. 術前処置による耐性菌の出現

1) PL-B 投与前後における Enterobacteriaceae の各種抗生剤に対する薬剤感受性

投与前は PL-B 感受性菌が多く, 耐性菌は少数であったが, 投与後には耐性菌が70%を占めるようになった(表4). しかし, この PL-B 耐性菌は他系統の抗生剤には大部分が感受性を示した. この Enterobacteriaceae の菌種と検出頻度をみると, 投与前には *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* などの PL-B 感受性菌が多かったが, 投与後には *Providencia rettgeri*

表4 PL-B 投与前後の糞便中 Enterobacteriaceae の各種薬剤に対する感受性分布 (MIC)

		≤ 0.0625	0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	8.0	16.0	>100 μg/ml
PL-B	Pre	15	2								1
	Post	4	2							1	13
KM	Pre	5	11	2							
	Post	1	10	6	2	1					
GM	Pre	1	15	2							
	Post	1	10	7	2						
MINO	Pre	1	1	3	11	1	1				
	Post	2	6	1	4	7					
CER	Pre	1	12	1				2	2		
	Post		5	1	1	4	2	7			
CPZ	Pre	2	6	5	3	1	1				
	Post	2	5	6	3	3	1				

(6 症例の集計)

などの PL-B 耐性が出現した(図5).

2) CLDM 投与前後における Bacteroidaceae の各種抗生剤に対する薬剤感受性

Bacteroidaceae の投与前 MIC では, TDZ, CLDM の抗菌力が優れていたが, CLDM 投与後には感受性分布に変化がみられ, 約半数の菌は CLDM 耐性菌と

なった。

B. 実験的腹腔内感染症

1. E. coli と B. fragilis 接種後の死亡率

E. coli 単独感染群では中間の3×10⁵ 菌数で42%の死亡率であり、E. coli 3×10⁶+B. fragilis 4×10⁸の混合感染群では27%の死亡率であった(表6)。また、E. coli の菌数が4.2×10⁷以上の群ではE. coli 単独、E. coli+B. fragilis 混合感染のどちらでも100%の死亡率であった。なおE. coli と B. fragilis の混合感染によりE. coli の菌力の増強はみとめられなかった。

2. 膿瘍形成率と大きさ

E. coli 単独感染群の膿瘍形成率は85%であるのに対し、B. coli+B. fragilis 混合感染群では96%と膿瘍

形成率が高い傾向が認められたが、有意差はなかった(表7)。しかし、B. fragilis の混合感染により膿瘍径の大きなもの(5mm以上)が増加する(p<0.005)ことが示された。

3. TOB, CLDM の治療効果

E. coli 3×10⁵+B. fragilis 4×10⁸の混合感染群では無治療で27%の死亡率を示したが、TOB単独、TOB+CLDM 併用治療群のいずれでも死亡率は0%であった(表8)。E. coli 4.2×10⁷+B. fragilis 4×10⁸群では無治療群、CLDM 単独治療群ともに100%死亡したが、TOB 単独治療群で80%、TOB+CLDM 併用治療群では40%と減少した。すなわち、両菌に充分抗菌力のある薬剤を投与することにより死亡率を著しく低くすることができた。

表5 PL-B投与前後の糞便中Enterobacteriaceaeの菌種およびその検出頻度

(6症例の集計)

投与前	投与後
Klebsiella pneumoniae 11	*Providencia rettgeri 0
Escherichia coli 4	Klebsiella pneumoniae 4
Citrobacter freundii 1	Enterobacter agglomerans 2
Citrobacter amalonaticus 1	Citrobacter freundii 1
Enterobacter cloacae 1	*Morganella morganii 1
*Morganella morganii 1	*Serratia marcescens 1
*Serratia liquefaciens 1	*Serratia liquefaciens 1
	*Providencia alcalifaciens 1

* PL-B耐性菌

表6 E. coli と B. fragilis をラット腹腔内に接種した後の死亡率

接種菌	E.coliの菌数						
	0	3.8×10 ⁵	3.7×10 ⁶	3×10 ⁷	3×10 ⁸	4.2×10 ⁹	1.9×10 ¹⁰
E.coli単独	0% (0/5)	0% (0/10)	8% (1/12)	42% (10/24)	88% (14/16)	100% (9/9)	100% (8/8)
E.coli + B.fragilis*	0% (0/5)	0% (0/10)	20% (1/5)	27% (9/33)	100% (16/16)	100% (10/10)	ND

*4×10⁸ ()は供試動物数

表7 E. coli と B. fragilis をラット腹腔内に接種した後の膿瘍形成率と大きさ

大きさ	(-)				膿瘍形成率
	<5mm	5-10mm	10mm<		
E. coli	15% (4)	71% (19)	7% (2)	7% (2)	85% (21)
E. coli + B.fragilis	4% (1)	21% (6)	14% (4)	61% (17)	96% (28)

()は供試動物数

表8 E. coli と B. fragilis をラット腹腔内に接種した後の各治療に対する死亡率

治療	接種菌(菌数)	
	E.coli(3×10 ⁵)+B.fragilis*	E.coli(4.2×10 ⁷)+B.fragilis*
無治療群	27% (9/33)	100% (9/9)
CLDM治療群	ND	100% (10/10)
TOB治療群	0% (0/12)	80% (8/10)
CLDM+TOB治療群	0% (0/12)	40% (4/10)

*4×10⁸ ()は供試動物数

IV. 考 察

大腸手術後の創・腹腔内感染の発症には患者側の全身および局所の感染防御力、手術手技や局所における異物の存在など、多くの因子が関与するが、とくに術中散布される細菌数とその細菌の病原性ももっとも重要な役割を演ずるものと思われる。術中の大腸内菌種と手術終了時の創面内菌種を検討した小野⁵⁾の研究では、いかなる術前処置法であれ約65%の症例で同一菌種が検出されており、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散布によると述べている。

一方、従来はE. coli, Klebsiellaなどの好気性グラム陰性桿菌が大腸手術後の創・腹腔内感染の主要な起炎菌とされていたが、近年嫌気性菌の検出・固定法を中心とした細菌学の進歩により、腸内細菌叢の実態⁶⁾や、術後感染における嫌気性菌の役割¹⁾²⁾⁷⁾が明らかになってきた。井上⁸⁾は消化器外科術後腹腔内感染50例より得られた膿を検討し、培養陽性41検体のうち嫌気性菌のみ検出されたもの4例(9.8%)、好気性菌と嫌気性菌の両者が検出されたもの22例(53.6%)と、培養陽性例の63.4%に嫌気性菌が関与していたことを示し、腹腔内感染症における嫌気性菌の役割に充分な考慮をばらう必要性を指摘している。

したがって、常在細菌数が多く、また嫌気性菌が優位である大腸の手術においては、術前腸管処置により腸内細菌数の減少を計ることが術後創・腹腔内感染の重要な予防法の一つとなる。術前腸管処置として、低残渣食、浣腸、下剤の投与などの機械的処置の有用性に関しては異論のないところであるが、それに加え経口的に抗菌剤を投与し、大腸内細菌数を可及的に減少

させることには反対の意見もない訳ではない。Herter⁹⁾は大腸癌手術例において、術前に抗菌剤を経口投与して腸管処置を行なった群の方が、非投与群より高い吻合部再発を起したことを示し、抗菌剤により正常細菌叢が変化を受け、癌細胞が吻合部に着床しやすくなったことが原因であろうと推論し、術前抗菌剤の経口投与に疑問を投げている。また、抗菌剤投与群と非投与群で術後感染発生率に有意差がないと述べる報告¹⁰⁾もある。しかし、抗菌剤投与群で有意に術後感染率が低いことを Controlled study で示す報告が大多数をしめており^{11)~16)}、最近ではいかなる抗菌剤を使用するかに主眼がおかれるようになってきた。一般に、術前に抗菌剤を経口投与するにあたっては、投与後に大腸内に残存する耐性菌によって感染が発症する場合を考えて、術後予防的に全身投与される頻度の少ないもので、胃腸管から比較的吸収されにくく、副作用のないものを使用すべきであるとされている。このような観点から、好気性菌および嫌気性菌に対して Neomycin + Erythromycin (EM)¹¹⁾¹²⁾、KM + EM¹⁴⁾、KM + Lincomycin (LCM)⁷⁾、KM + MET⁹⁾¹⁷⁾、PL-B + TDZ¹⁸⁾、TOB + CLDM¹⁹⁾などの組み合わせで投与されている。しかし、これらの報告では術後感染発症率に関する検討はなされているが、好気性菌とともに嫌気性菌を含めた処置後の腸内細菌数と菌種の変化、耐性菌の出現については十分な検索がなされていない。今回、著者は各処置別の好気性菌数、嫌気性菌数、総菌数の変化、術後創・腹腔内感染発症率および PL-B・CLDM 投与後の耐性菌の出現について検討を加えた。

好気性菌数は、KM、TOB 投与群で著しく減少したが、PL-B + TDZ 投与群ではその効果がみとめられなかった。PL-B が好気性グラム陽性球菌と一部のグラム陰性桿菌に抗菌力がなかったためと考えられたが、平山¹⁸⁾によると PL-B 投与後に好気性菌は総数で 10^9 から 10^6 個のレベルへと減少しており、著者の成績とは異なっている。この相違は平山らの PL-B 総投与量が、著者の600万単位に対して1.5倍の900万単位であることによると思われ、投与量による抗菌力の変化も今後検討する必要があるものと考えられる。

嫌気性菌数は CLDM、TDZ、MET のいずれかを投与することにより明らかに減少した。また、両者を合わせた総菌数は下剤・浣腸のみの抗菌剤無投与群と KM 単独群では減少は僅かであったが、2剤投与ではいずれも著しく減少した。術後創・腹腔内感染の発生

率は無投与群でそれぞれ33%・24%であり、好気性菌は減少するが、嫌気性菌は減少しない KM 単独投与ではそれぞれ25%・10%で、KM 単独投与では感染予防効果を期待することはできないことが示された。しかし、2剤投与群ではいずれの群でも無投与群に対して感染発生率は有意に減少し、予防効果が明らかに認められた。以上の成績より、腸内細菌叢の好気性菌のみを減少させ、嫌気性菌が多数存在する処置法では術後感染は減少せず、好気性グラム陰性桿菌と嫌気性菌の両者を減少する処置法により初めて術後感染予防効果が得られると結論づけることができる。

大腸術後感染創より検出される菌種は E. coli や Klebsiella などの好気性グラム陰性桿菌が多く、嫌気性菌は Bacteroides が大部分をしめている²⁰⁾。また、大腸術後腹腔内膿瘍からも同様の菌が検出され、しかも複数菌感染の比率が高い¹⁸⁾といわれている。これらの感染起炎菌は術前処置を行った腸内より散布された菌が増殖したものと考えられるため、術前処置により腸内細菌がどの程度の耐性を獲得しているかを把握することは、術後予防的に使用する抗菌剤を決定するうえで重要な意味をもつものと思われる。このことを検討するため、好気性グラム陰性桿菌として Enterobacteriaceae の感受性の変化を調べた。処置前は大部分が PL-B 感受性菌であったが、PL-B 投与後に70%は PL-B 耐性菌となり、しかも投与前に検出されなかった耐性菌種も出現した。しかし、これらの PL-B 耐性菌も GM、MINO、その他の抗菌剤には感受性を示した。嫌気性菌の Bacteroidaceae では CLDM 投与後に約半数は耐性菌となり、今村²¹⁾の報告と同様、CLDM 投与後に Bacteroidaceae は容易に耐性を獲得すること示された。以上の結果より、術後感染予防効果に差がなければ、術前処置用抗菌剤には、好気性菌に対しては術後使用頻度の高い TOB より、術後使用されることの少ない PL-B や KM を投与するのが望ましいと考えられる。

CLDM、LCM は副作用として稀に偽膜性大腸炎が発症することが報告されており²²⁾²³⁾、また治療薬としても使用頻度が高いので、MET、TDZ を腸内嫌気性菌に対して用いることがすすめられる。

大腸術後の創・腹腔内感染では E. coli や Klebsiella などのグラム陰性桿菌と B. fragilis などの嫌気性菌による複数感染症の形態をとることが多い。創・腫腔内感染症において B. fragilis が頻繁に検出されることはすでに述べたが、腹腔内感染の発症における嫌気

性菌の果たす役割について、Weinstein²⁴⁾、中山²⁵⁾らは好気性菌の感染による急性炎症により局所の酸化還元電位が下がり、そのため嫌気性菌の増殖が加速され、腹腔内膿瘍が形成されて感染が遷延すると述べている。また、Onderdonk²⁶⁾²⁷⁾は *E. coli* と *B. fragilis* を用いて実験的腹腔内感染を作成し、腹腔内膿瘍の形成には *B. fragilis* の混合感染が不可欠であるとしている。著者の実験では *E. coli* のみでも腹腔内膿瘍は形成されたが、*B. fragilis* の混合感染により膿瘍が大きくなること示され、腹腔内膿瘍形成にせめる *B. fragilis* の重要性が確認された。

一般に複数菌感染には広域スペクトルの抗菌剤が使用されることが多いが、菌種により抗菌力に差があるため、すべての菌種に同等の効果は期待できない²⁸⁾ ことを考慮しなくてはならない。著者の実験でもこの抗菌力の差をなくすために TOB、CLDM の併用投与を行ない、初めて死亡率が著しく低下した。また、*Bacteroides* と他の菌種との混合感染では、他の菌に感受性のある B-lactam 剤を投与しても *Bacteroides* の産生する B-lactamase によって不活化されるために、両菌ともに無効となることも実験的に認められている²⁹⁾。したがって、大腸術後の複数感染症の治療に際しては、感染創より分離された複数菌に対して抗菌力を有する薬剤で、できるだけ各菌種に対する抗菌力の差が少なく、また不活化酵素の影響も考えた抗菌剤を投与すべきであり、必要があれば2剤併用投与も行うべきである。これらのことは大腸手術後の予防的抗菌剤投与を考えるうえでも同様である。Baum³⁰⁾ は1980年迄に発表された大腸術後予防的抗菌剤投与に関する26の報告からその有効性を明らかにし、今後なされる術後使用抗菌剤の検討にさいして無投与例を Control とすることの危険性を指摘している。今回の臨床研究では術後予防的に全身投与された抗菌剤については検討を加えなかったが、今後は好気性菌のみならず嫌気性菌も含めて、術後予防的抗菌剤投与についても検討されるべきであろう。

V. 結 語

教室で行われた大腸術前処置施行例の腸内細菌叢の検討、およびラットを用いた腹腔内複数菌感染症の作成・治療より次の結果を得た。

1) 術前腸管処置法において、腸内細菌叢の好気性菌のみを減少させる KM 単独投与群では術後創・腹腔内感染症は減少しなかった。

2) 好気性菌に対し、KM、TOB、PL-B のいずれか

を、嫌気性菌に対し MET、CLDM、TDZ のいずれかを投与する抗菌剤併用の腸管処置によって初めて術後感染予防効果が得られた。

3) PL-B 投与後の *Enterobacteriaceae* は70%が PL-B 耐性菌となり、CLDM 投与後の *Bacteroidaceae* は50%が CLDM 耐性菌となった。

4) 術前処置に使用する抗菌剤は耐性菌を考慮し、好気性菌に対しては KM、PL-B、嫌気性菌に対しては MET、TDZ など術後に使用頻度の少ない抗菌剤を使用することが望ましい。

5) 実験的腹腔内感染症においては、死亡率に直接影響を与えるのは *E. coli* の接種量であったが、*E. coli* 感染に *B. fragilis* 感染が加わると膿瘍径の大きなものが増加し、*B. fragilis* の膿瘍形成に対する役割が明らかとなった。

6) *E. coli* と *B. fragilis* の複数菌感染では、各々に対して抗菌力のある薬剤の併用投与によって死亡率の著しい減少が得られた。

以上のことから、大腸術後感染症の予防には、術前および術後に、好気性菌に対する抗菌剤のみでなく、嫌気性菌に感受性のある抗菌剤の併用投与が重要であると考えられる。

稿を終えるに当たって、御指導、御校閲を賜りました三島好雄教授に深甚なる感謝の意を表すとともに、終始、直接御指導、御教示の労を頂いた井上敏直博士に心よりの謝意を捧げます。また、本研究に御協力を頂いた教室員一同に深謝します。

なお、本論文の要旨は第70回日本消化器病学会において発表した。

文 献

- Holland JW, Hill EO, Altemeier WA: Numbers and types of anaerobic bacteria isolated from clinical specimens since 1960. *J Clin Microbiol* 5: 20-25, 1977
- 石山俊次, 鷹取睦美: 嫌気性菌感染症. *外科治療* 34: 505-512, 1976
- 光岡知足: 腸内細菌叢の検索手技. *感染症誌* 45: 406-419, 1971
- 最小発育阻止濃度(MIC)測定法: 日本化学療法学会標準法(改良法). *Chemotherapy* 23: 1-2, 1975
- 小野成夫, 小平 進, 滝沢 建ほか: 大腸手術の術前腸管処置法の検討—Mitronidazole, Kanamycin 併用投与の有用性について—. *日消外会誌* 14: 86-90, 1981
- Moor WEC, Holdman LV: Human fecal flora of 20 Japanese-Hawaiians. *Appl Microbiol* 27:

- 961—979, 1974
- 7) 村山信篤, 相川直樹, 馬場正三ほか: 大腸手術後感染症と術前抗生物質投与について: *Bacteroides* の役割, *Chemotherapy* 23: 3798—3805, 1975
 - 8) 井上敏直, 宇都宮譲二, 浅野献一: 術後感染症の予防対策, *消外* 3: 1429—1439, 1980
 - 9) Herter FP, Slanetz CA: Preoperative intestinal preparation in relation to the subsequent development of cancer at the suture line. *Surg Gynecol Obstet* 127: 49—56, 1968
 - 10) Herter FP, Slanetz CA: Influence of antibiotic preparation of the bowel on complications after colon resection. *Am J Surg* 113: 165—172, 1967
 - 11) Nicholes RL, Broid P, Condon RE et al: Effect of preoperative Neomycin-Erythromycin intestinal preparation on the incidence of infectious complications following colon surgery. *Ann Surg* 178: 453—462, 1973
 - 12) Clarke JS, Condon RT, Bartlett JG et al: Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations. *Ann Surg* 186: 251—259, 1977
 - 13) Pollock AV, Arnot RS, Evans M: The role of antibacterial preparation of the intestine in the reduction of primary wound sepsis after operations on the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 147: 909—912, 1978
 - 14) Wapnick S, Guinto R, Reizis I et al: Reduction of postoperative infection in elective colon surgery with preoperative administration of Kanamycin and Erythromycin. *Surgery* 85: 317—321, 1978
 - 15) Taylor SA, Cawdery HM, Smith J: The use of Metronidazole in the preparation of the bowel for surgery. *Br J Surg* 66: 191—192, 1979
 - 16) Keighley MRB: A clinical and physiological evaluation of bowel preparation for elective colorectal surgery. *World J Surg* 6: 464—470, 1982
 - 17) Goldring J, Scott A, McNaught W et al: Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery. *Lancet* 2: 997—999, 1975
 - 18) 平山 隆, 正宗良知, 斉藤俊博ほか: 大腸手術における術後感染とその予防対策—Polymyxin B, Tinidazole 併用投与の効果について—, *日消外会誌* 15: 826—830, 1982
 - 19) 市橋秀仁, 近藤達平, 山本秀子: 大腸手術の術後感染予防—Tobramycin の術前投与—, *Chemotherapy* 29: 471—474, 1980
 - 20) 井上敏直, 宇都宮譲二, 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
 - 21) 今村博務: Clindamycin に対する *Bacteroides fragilis* の耐性獲得に関する研究, 第1報, *Chemotherapy* 25: 380—384, 1977
 - 22) Scott AJ, Nicholson GI, Kerr AR: Lincomycin as a cause of pseudomembranous colitis. *Lancet* 2: 1232—1234, 1973
 - 23) Marr JJ, Sans MD, Tedesco FJ: Bacterial studies of Clindamycin-associated colitis. *Gastroenterology* 69: 352—358, 1975
 - 24) Weinstein WM, Onderdonk AB, Bartlett JG: Experimental intra-abdominal abscess in Rats: Development of an experimental model. *Infect Immun* 10: 1250—1255, 1974
 - 25) 中山一誠: 臨床の立場からみた複雑菌感染, *臨と細菌* 8: 30—35, 1981
 - 26) Onderdonk AB, Kasper DL, Louie TJ et al: Experimental animal models for anaerobic infections. *Rev Infect Dis* 1: 291—301, 1979
 - 27) Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie T: Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess. *Infect Immun* 13: 22—26, 1976
 - 28) 五島瑳智子, 辻 明良, 小川正俊ほか: Polymicrobial infection—基礎—, *臨と細菌* 8: 113—121, 1981
 - 29) 五島瑳智子: 複数菌感染の基礎的諸問題, *Prog Med* 2: 322—332, 1982
 - 30) Baum ML, Anish DS, Thomas AB et al: A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: Evidence against further use of no-treatment controls. *N Engl J Med* 305: 795—799, 1981