

## 抗生剤投与による胆道感染細菌叢の変化と胆管炎治療効果

筑波大学臨床医学系外科(消化器外科)

深尾 立 轟 健 笠原 国武 内田 彰子  
小林 幸雄 高田 彰 高瀬 靖広 竹島 徹  
岡村 隆夫 岩崎 洋治

### THERAPEUTIC AND BACTERIOLOGICAL EFFECT OF ANTIBIOTICS ON BILIARY TRACT INFECTIONS

Katashi FUKAO, Takeshi TODOROKI, Kunitake KASAHARA,  
Akiko UCHIDA, Yukio KOBAYASHI, Akira TAKADA,  
Yasuhiro TAKASE, Toru TAKESHIMA, Takao OKAMURA  
and Yoji IWASAKI

Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Cefmetazole (CMZ) を主とした抗生剤を投与した外科的閉塞性黄疸患者21名の胆汁中細菌叢の変遷と、胆管炎に対するその臨床効果を検討した。

感染菌は Gram 陰性桿菌の複合感染が多く、CMZ 投与期間中は CMZ に感受性の高い菌種のみその90%が減少し81%の症例の胆管炎症状がとれた。しかし感受性の低い菌種が新たに出現したり増殖する。抗生剤投与を中止すると短期間で減少していた菌種が再び増え結局多数の菌種が共存することが多かった。胆管炎症状を起している細菌は胆汁中の一部の菌種によることが多いものと考えられ、胆道感染症の補助療法としての抗生剤治療は通常単剤投与でよいと考えられた。

索引用語: 胆道感染, Cefmetazole

胆道感染症は直接死因につながることも多いことから、その治療法に関して多数の報告がある。胆道疾患の病態と胆道感染症の成立機序およびその治療指針に詳細な検討を加え、胆道感染症の治療は病態に則した原因治療が抗生剤治療よりも重要であるとする鈴木<sup>1)</sup>の報告は説得力に富むものである。その原因治療の多くは外科的方法ではあるが、外科的治療法が主となる症例に対しても抗生剤は不可欠な補助療法である。

われわれが経験した外科的閉塞性黄疸に際しての胆汁中細菌叢と胆道感染症発症の有無、Cefmetazole (CMZ) を主とした抗生剤投与による細菌叢の変化と症状の消長を解析した。その結果得られたわれわれの胆道感染症に対する単剤投与を原則とする抗生剤治療方針について述べたい。

### 方 法

#### 1) 検索対象症例

昭和55年から昭和57年6月の間に筑波大学附属病院消化器外科において経皮経肝胆管ドレナージ (Percutaneous transhepatic choledoch drainage; PTC), 総胆管 T チューブドレナージあるいは肝管外瘻術を施行し、頻回に胆汁中細菌検索を行いえた24歳から76歳までの男女22名を対象とした。疾患は胆嚢癌5名、胆管癌4名、膵癌3名、胃癌再発による胆管狭窄1名、肝内結石症5名、総胆管結石症3名、瘢痕性総胆管狭窄1名である。疾患の確定診断は経皮経肝胆管造影 (Percutaneous transhepatic cholangiography: PTC), 内視鏡的逆行性胆管造影あるいは手術で行った。

#### 2) 胆汁採取と細菌検査

PTC, PTCd, 施行時または術中肝管ドレナージチューブや T チューブを挿入する時に初回の胆汁検

<1985年4月17日受理> 別刷請求先: 深尾 立  
〒305 茨城県新治郡桜村天王台1-1-1 筑波大学臨床医学系外科

体を無菌的に採取し、その後はPTCDチューブ、Tチューブあるいは胆管ドレーナージチューブから原則的に週1回以上胆汁検体を無菌試験管に採った。細菌学的検索は筑波大学附属病院中央検査部で行った。検体を血液寒天培地およびBTB寒天培地にまき24時間および48時間培養し、出現した菌を同定し3段階 Disc法にて抗生剤感受性試験を行った。菌数の正確な測定は行っていないが、当施設の大まかな菌数表示法(卅, 卅, +, ±, -)により菌数を表した。

嫌気性菌検索も行ったが、菌検出率が極めて低かったので今回の解析の対象としなかった。

### 3) 胆汁中CMZ濃度測定

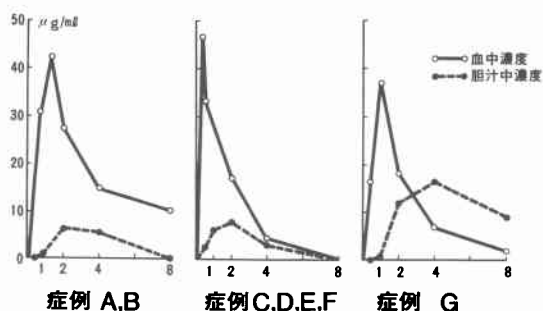
CMZ 1gを5%ブドウ糖100mlに溶解し1時間で点滴静脈注射した。静脈注射開始時を0時間とし、以後30分、1時間、2時間、4時間、8時間目に採血と胆管外瘻チューブより胆汁を採取した。胆汁1mlにリン酸緩衝液1mlを加えた。検体中のCMZ濃度は三共製薬研究所にてbioassayを使って測定した<sup>1)</sup>。

## 結 果

### 1) 血中および胆汁移行CMZ濃度

信頼性のある測定値の得られた7症例(Aは表1のNo. 3, B, C, D, E, F, Gは表2-1, 2-2のNo. 11, 1, 2, 3, 12, 14に対応)の結果は大きく分けて3群に分けられた(図1)。胆汁移行比=胆汁内濃度(面積)×100/血中濃度(面積)で表すと症例Aは移行比10%以下、症例B, C, D, E, Fは20~30%, 症例Gは106%であった。症例Gの肝機能は良好であったが他の6例は不良

図1 CMZの血中および胆汁中移行濃度



(血清総ビリルビン値1.2~1.6mg/dl, アルカリフォスファターゼ値5.1~50.2U)である。しかし症例A, Bと他4例の間に肝機能上大きな差はなく移行比の差の原因は不明である。

### 2) PTCD施行後胆汁中に細菌が出現した日と菌種および胆管炎発症日

PTCD施行当初から胆汁中細菌検索を頻回に行いえた3例の胆石、1例の癰瘍、他は悪性腫瘍による胆道閉塞の14症例について検討する(表1)。ドレーナージ当日から細菌が検出されたのは4例である。胆管空腸吻合術後初めて細菌陽性となった症例10を除くと、胆道ドレーナージ施行日は無菌であった症例が有菌となるのは3日目から33日目であり、その平均日数は16日である。

最初に出現した菌種はドレーナージ当日に有菌であった例を除くと、*Pseudomonas aeruginosa* (Ps.) が最

表1 PTCD施行日より胆汁中に細菌が最初に検出された日と細菌種および胆管炎による発熱を初めて起した日とその時の細菌種

No	名前	診断	細菌初検出日	発熱初発日	発熱の誘因	胆管閉塞の程度	初検出細菌	初発熱時細菌
1	K.H.	肺癌	17	50	-	C	Kl. Str.	Kl. Str.
2	Y.I.	胆嚢癌	0	0	-	C	E. X	E. X
3	Y.G.	肺癌	8	22	-	C	ps. X	ps. X
4	T.S.	胆嚢癌	15	21	PTCD入れ替え	C	Ps.	Ps.
5	T.F.	胆管癌	0	0	-	IC	e. aero.	e. aero.
6	Y.I.	胆管癌	0	0	-	IC	E. Citro.	E. Citro.
7	K.K.	胆嚢癌	11	17	-	C	Kl. citro.	E. Str. Serr. Pro. Ent.
8	Y.H.	胆嚢癌	11	30	-	C	X	Kl. Ps.
9	Y.N.	胆嚢癌	33	0	-	C	Ps. Aero. Ent. X	Ps. Aero. Ent. X
10	S.M.	胆管癌	43	43	-	IC	Str. Ps.	Str. Ps.
11	J.K.	胃癌	20	27	照射?	IC	Aero.	Aero.
12	H.C.	肝内結石	7	9	-	IC	Aero.	E. Kl. Str. Aero. pro.
13	K.E.	肝内結石	5	32	PTCD入れ替え	IC	e. Str.	E. Str.
14	M.S.	瘢痕性狭窄	0	6	PTCD入れ替え	IC	Kl. Ps. Ent.	Kl. Ps. Ent.

胆管閉塞の程度, C: 完全閉塞, IC: 不完全閉塞

表2 CMZ 投与前中後の胆汁中細菌と CMZ の臨床効果および細菌学的効果

No	氏名	性・ 年齢	診 断	処 置	抗生剤投与理由 (臨床効果)	CMZ 投与量	併用抗生剤 投与量	CMZ 投与前 投与後	胆汁中細菌 投与前 投与後	胆汁中細菌 投与直後 (細菌学的効果)	投与後 1～2週	
1	K.H.	♀ 73	脾 癌	根治術不能、胆管空腸吻合術、術中照射	術後感染予防 (有 効)	19×4 4日 19×3 9日	PIPC 19×3 9日	(-)	Kl., Ps. str., Ps., Ent. (有 効)	str., Ps., Ent. (有 効)	E., str., Ps., Aero. Ent.	
2	J.K.	♂ 60	胃癌転移による 総胆管閉塞	P T C D 体 外 照 射	胆 管 炎 (有 効)	19×3 4日	(-)	AMK Y	Ps., Y Ps. (有 効)	Ps. (有 効)	E., Ps.	
3	Y.I.	♂ 60	胆のう癌	胆のう摘出術、胆管空腸吻合術、術中照射	術後感染予防 (無 効)	19×4 8日	(-)	(-)	E., X Ent., X (有効)	E., str. Ps. Ent. X		
4	Y.I.	♂	〃	〃	胆 管 炎 (無 効)	19×4 5日	PIPC 19×4 5日	PIPC X	E., Ent. X	Ent., X str., Ent. (有効)	E., Kl. str., Aero.	
5	T.S.	♀ 67	胆のう癌	胆のう摘出術、胆管空腸吻合術、術中照射	胆 管 炎 (有 効)	19×3 9日	PIPC 19×3 7日	(-)	Kl., Ps. aero.	Ps. (有 効)	Ps.	
6	T.F.	♀ 65	胆 管 癌	胆管切除術、胆管空腸吻合術、術中照射	術後感染予防 (有 効)	19×4 8日	(-)	GM	E., Aero.	e., aero. E., Aero. (有 効)	E., kl., Aero.	
7	K.K.	♂ 76	胆のう癌	胆のう摘出術、胆管空腸吻合術、術中照射	胆 管 炎 (有 効)	29×3 12日	PIPC 29×3 12日	(-)	E., str. Ps.	e., str., Ps. (有 効)	E.	
8	〃	〃	〃	〃	(無 効)	29×3 10日	PIPC 29×3 10日	(-)	E.	E., Kl. str., Ps. (無 効)	E.	
9	〃	〃	〃	〃	術後感染予防 (有 効)	19×3 4日	PIPC 19×3 4日	(-)	E., str., Serr., Pro. Ent.	e., str. X. (有 効)	E., Pro. str., X	str., Pro. X
10	H.K.	♂ 67	胆 管 癌	肝右葉切除術、胆管空腸吻合術	胆 管 炎 (無 効)	29×3 4日	(-)	PIPC CEZ	Ps.	Ps. (無 効)		
11	S.K.	♀ 68	胆 管 癌	胆管切除術、胆管空腸吻合術	術後感染予防 (有 効)	19×3 5日	(-)	CEZ	Kl., Serr.	(-) Serr. (有 効)	Serr.	
12	M.A.	♂ 43	脾 癌	胆のう外瘻造設術	胆 管 炎 (有 効)	19×3 4日	(-)	(-)	Kl., X	Citra., X (有 効)	Kl., X. Citra., X	
13	Y.H.	♀ 71	胆のう癌	根治術不能、胆管空腸吻合術、術中照射	胆 管 炎 (有 効)	19×2 6日	(-)	(-)	Kl., str., Ps.	Kl., str., Ps. (有 効)	Kl., str., Ps.	
14	S.M.	♂ 72	胆 管 癌	胆管切除術、胆管空腸吻合術、術中照射	術後感染予防 (有 効)	29×3 8日	(-)	(-)	(-)	str., Ps. (有 効)	str., Ps.	
15	M.S.	♀ 76	総胆管結石	胆のう摘出術、総胆管Tチューブドレナージ	術後感染予防 (有 効)	29×3 4日 19×3 4日	(-)	(-)	E., Kl. Ps., serr. Y	Ps., serr. (有 効)	Ps., serr. E., Ps. serr	
16	Y.K.	♂ 24	総胆管結石 化膿性胆管炎	P T C D	胆 管 炎 (有 効)	19×4 5日	(-)	(-)	serr., ent.	serr. (有 効)	serr.	
17	〃	〃	総胆管結石	胆のう摘出術、総胆管Tチューブドレナージ	術後感染予防 (有 効)	19×3 5日	(-)	CEZ	serr.	serr. (有 効)	serr.	
18	Y.A.	♂ 50	肝内、総胆管結石、化膿性胆管炎	P T C D	胆 管 炎 (有 効)	19×4 3日 19×3 4日	GM 40×3 7日	(-)	e., Kl., str., Ent.	str., Ent. (有 効)	E., str., Ent.	
19	K.K.	♂ 40	肝内結石症	総胆管Tチューブドレナージ	術後感染予防 (有 効)	29×2 2日 19×3 5日	(-)	(-)	E., Kl. str., Pro.	str., Ps. Citra. (有効)	E., Kl., str., Ps. Citra.	E., Kl., str., Ps.
20	K.E.	♂ 46	肝内結石症	P T C D	胆 管 炎 (有 効)	19×3 7日	(-)	CET	str.	e., str. (無 効)	E., str.	
21	M.N.	♀ 68	微痕性総胆管狭窄	P T C D	胆 管 炎 (有 効)	19×2 15日	(-)	(-)	str., Ps.	str., Ps. Pro. (無 効)	str., Ps.	
22	S.U.	♂ 36	肝内結石症	総胆管Tチューブドレナージ	術後感染予防 (有 効)	19×2 5日	(-)	(-)	(-)	(-) str. (有 効)	str., Citro. X	

細菌種 E.: E. coli, Kl.: Kl. pneumoniae, Str.: Str. faecalis, Ps.: Ps. aeruginosa, Aero.: Aeromonas, Citro.: Citrobacter, Serr.: Serratia, Pro: Proteus, Ent.: Enterobacter, X: 上記以外の Gram 陰性, 桿菌, Y: それ以外の菌, 大文字: 細菌数 $\times 10^4$ , 小文字: 細菌数 $\times 10^3$ , 土の菌種を示す。

症例 3, 10は CMZ 投与後 1～2 週の期間中は他の抗生剤を使用していたのでその期間の data は blank とした。

多で5/14例, 次いで *Klebsiella pneumoniae* (Kl. pneumo.)である。細菌出現時期と菌種間に特に相関はない。

PTCD 挿入時に発熱したが33日目まで無菌であった症例9を除くと13例中10例に胆道感染が原因と思われる発熱がみられた。胆汁中細菌陽性化してから数日で発熱することが多い・初回発熱時の胆汁中細菌は *Escherichia coli* (*E. coli*), *Streptococcus faecalis* (*Str. faecalis*), *Ps.*, *Aeromonas*が多い。発熱の誘因が明らかなものはPTCD 操作による3例のみである。

### 3) 抗生剤投与による胆汁中細菌叢の変化

a) 抗生剤(CMZ)投与前後の細菌叢変化と抗生剤の臨床効果

胆道ドレナージを行っている間にCMZを連続4日以上使用した22症例(表2-1, 2)について検討する。PIPC(*Piperacillin*)を併用した症例もある。

細菌学的判定はCMZ投与前に検出された菌種がCMZ投与中消失するか、菌数が少なくなった場合を有効とした。

細菌学的に抗生剤投与(CMZ 単独, PIPC 併用もふくめ)が有効であった菌株は *E. coli* 9/10 (90%) 株, *Kl. pneumo.* 7/8 (86%) 株であり、その他は数が少ないが *Aeromonas* 2/2株, *Serratia* 4/5(80%)株であった。無効であった菌株は *Ps.*, *Str. faecalis*, *Enterobacter* 類が主なものである。CMZ 投与中は *E. coli* や *Kl. pneumo.* のようにCMZに感受性の高い菌は胆汁中から消失あるいは減少することが多い。非感受性菌はほとんど減少しないばかりが、新たな非感受性菌がCMZ投与中に出現することも多い。

CMZ 中止後はCMZ 感受性菌が再び増加あるいは出現し、非感受性菌が減少し複数菌種が共存する傾向がみられる。*Ps.* が特に優勢になる傾向はない。いったん抗生剤投与により細菌が減少しても、抗生剤投与中止後1週間以上2週以内に菌が消失した症例はない。また菌数または菌種が増加している症例は14/19例有

り、減少したものはNo. 19のみである。

CMZ 投与前, 投与中, 投与直後の胆汁細菌検査をした症例についてCMZの臨床効果と細菌学的有効性の相関を検討する(表3)。臨床効果は次のように判定した。CMZを胆道手術後に予防的投与した場合には術後の熱型が正常パターン(術後2, 3日38℃以下の発熱があり次第に平熱に復する)である場合に有効とし、他臓器に発熱の原因と思われるものがなく、異常発熱があった時には胆管炎と考へ無効とした。胆管炎時に投与した場合には解熱した時に有効、解熱せぬ時は無効と判定した。

GMを併用した症例を除くと、CMZ投与が臨床的に有効判定されたのは21例中17例(81.0%)あった。無効と判定された4例中2例は細菌学的には有効、2例は細菌学的にも無効であった。反対に細菌検査上無効であった3例中1例は臨床的には有効だった。CMZ 単独投与15例中2例、PIPC 併用6例中2例が臨床的に無効と判定された。CMZ 単独投与とPIPC 併用投与例を比較すると、投与終了直後の細菌減少率は併用投与群が高い印象がある。

胆管空腸吻合術後のように手術により胆汁中細菌叢に影響を受ける症例を除いた症例2, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 21, 22の14例では11例(78.6%)が臨床的に、10例(71.4%)が細菌学的に抗生剤投与が有効であった。

b) 抗生剤投与による胆汁中細菌叢の変化の長期間観察結果

検索対象は胆嚢および総胆管結石による急性化膿性胆管炎の2例と胆管癌3例、胆嚢癌1例、膵頭部癌1例である(表4)。全例ともにPTCD 後症状の改善を待ち化膿性胆管炎に対しては胆嚢摘出術+総胆管切開術+Tチューブ挿入術を行い、悪性腫瘍に対しては表2-1, 2-2に示すような手術を行った(表4の症例番号は表2-1, 2-2のそれに一致させてある)。

化膿性胆管炎の症例18の検出菌は *Serratia* のみで

表3 抗生剤の臨床効果と細菌学的効果のまとめ、

使用抗生剤	臨床的有効性				小計		計
	CMZ	CMZ+PIPC	CMZ	CMZ+PIPC	CMZ	CMZ+PIPC	
有効性							
有効	12/15 例	4/6 例	1/15 例	1/6 例	13/15 例	5/6 例	18/21 例
無効	1/15	0/6	1/15	1/6	2/15	1/6	3/21
小計	13/15	4/6	2/15	2/6	15/15	6/6	21/21
計	17/21		4/21		21/21		

表 4 胆汁中細菌叢の変動

No.	氏名	診 断	細 菌	術前	術後 0 週	1	2	3	4	～
1	H.K.	膵 癌	E.coli	—	CMZ	CMZ	+ PIPC	AMK		GM
			Kl.pneumoniae	+++	+	-	-	-	++	↑
			Str.faecalis	—	+	+	+	+	++	外瘻チューブ抜去
			Ps.aeruginosa	+++	+	+	+	+	++	
			Aeromonas	—	-	-	-	-	+	
			Proteus	—	-	-	-	-	+	
			Enterobacter	—	-	+	+	+	++	
3	Y.I.	胆のう 癌	E.coli	+++	CMZ	CMZ	+ PIPC	AMK		
			Kl.pneumoniae	—	+	-	-	-	+	+
			Str.faecalis	—	-	-	-	+	+	+
			Ps.aeruginosa	—	-	-	-	-	-	+
			Aeromonas	—	-	-	-	-	-	+
			Enterobacter	—	+	+	+	+	+	-
			X	+++	+	-	-	+	+	-
6	T.F.	胆 管 癌	E.coli	++	CMZ	+	+	+	+	
			Kl.pneumoniae	—	+	+	+	+	+	外瘻チューブ抜去
			Aeromonas	++	+	+	+	+	+	
10	H.K.	胆 管 癌	Str.faecalis	—	CEZ+PIPC	CMZ	TIPC	GM		
			Ps.aeruginosa	+++	+	+	+	+	+	
14	S.M.	胆 管 癌	Str.faecalis	—	CMZ	+	+	+	+	
			Ps.aeruginosa	—	-	-	-	-	-	外瘻チューブ抜去
			Enterobacter	—	-	-	-	-	-	
16	Y.K.	総胆管結石 化膿性胆管炎	Serratia	PTCD	CMZ	+	+	+	+	+
			Enterobacter	+	+	+	+	+	+	+
			X	+	+	+	+	+	+	+
18	Y.A.	肝内 総胆管結石 化 膿 性 胆 管 炎	E.coli	PTCD	CMZ+GM	+	+	+	+	+
			Kl.pneumoniae	++	+	+	+	+	+	+
			Str.faecalis	++	+	+	+	+	+	+
			As.aeruginosa	—	-	-	-	-	-	+
			Aeromonas	—	-	-	-	-	-	+
			Citrobacter	—	-	-	-	-	-	+
			Enterobacter	++	+	+	+	+	+	+
			X	—	-	-	-	-	-	-

細菌種 E: E. coli, Kl.: Kl. pneumoniae, Str.: Str. faecalis, Ps.: Ps. aeruginosa, Aero.: Aeromonas, Citro.: Citrobacter, Serr.: Serratia, Pro.: Proteus, Ent. Enterobacter, X: 上記以外の Gram 陰性桿菌, 斜線は発熱期間, 症例 No. は表 2 に準ずるので手術術式は表 2 を参照, AMK: Amikacin, CEZ: Cefazolin, CMZ: Cefmetazole, GM: Gentamicin, PIPC: Piperacillin.

CMZ を投与していたが細菌数, 種類に変化無く経過し T チューブを抜去した。他の 1 例は T チューブ挿入時に 4 種の細菌が検出された。CMZ 投与後, E. coli, Kl. pneumo., Serratia は消え Str. faecalis が残るとともに Enterobacter が現われた。T チューブ抜去時は E. coli, Str. faecalis, Ps., Aeromonas, Citrobacter が出ていたがチューブ抜去後も胆管炎症状は出現しなかった。なお, 抜去時に胆管通過障害の無い

ことを確認している。

悪性腫瘍に対して胆管空腸吻合をした症例においても抗生剤投与中はその抗生剤に感受性のある細菌の多くは減少あるいは消失した。その抗生剤を中止すると抑えられていた菌種の菌数は増加し, 結局複数の細菌が混在して検出されるようになる。たとえば症例 1 は術前 Kl. と Ps. がでていた。術後 CMZ を 4 日使ったが Str. faecalis が増えた。しかし CMZ+PIPC 投与に

表5 CMZ投与前後に得られた胆汁中細菌株の抗生剤感受性陽性率

抗生剤			CMZ		CET		PIPC		ABPC		CBPC		GM	
○CMZ投与前後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
細菌名	株数													
E.coli	9株	7株	89%	86%	56%	57%	43%	40%	44%	57%	56%	57%	100%	71%
Kl.pneumoniae	9	3	100	100	100	100	22	0	33	0	0	0	100	100
Str.faecalis	9	9	0	0	25	33	50	14	90	90	0	0	0	0
Ps.aeruginosa	8	9	0	0	0	0	83	67	0	0	86	38	71	75
Aeromonas	2	1	100	0	50	0	0	/	0	0	50	0	100	100
Enterobacter	2	3	0	0	50	0	100	33	50	0	50	33	100	100
Enterobacter以外の Gram(-) かん菌	7	4	0	0	0	0	66	100	17	0	17	25	50	25

感受性陽性率=感受性株、+の株数\*100/検査株数

よりすぐ *Kl.* は消えて *Enterobacter* が現われた。一度 *E. coli* も現われた。 *Enterobacter* や *Str. faecalis* は無くなった。 AMK 投与に切り換えると *Ps.* が消えた代りに *Str. faecalis*, *Proteus*, *Enterobacter* が増えた。その後抗生剤中止して約1週経つとさらに *E. coli*, *Aeromonas* が現われた。

細菌が存在しても外瘻チューブは胆管空腸吻合部の縫合不全や狭窄、下部腸管の狭窄がない限り抜去したが、胆管炎症状が反復することはなかった。

4) CMZ投与による細菌の抗生剤に対する感受性の変化

CMZ (PIPC 併用も含む) 投与前と投与後1週以内に胆汁中細菌検索が行われた症例についてCMZ投与前後に得られた菌株の抗生剤に対する感受性を調べた(表5)。CMZ投与後得られた菌株でも *E. coli*, *Kl. pneumo.* は投与前と同様にCMZに対する感受性は低下していない。PIPCに対する感受性は *Str. faecalis* が50%から14%に、*Ps.* が83%から67%に低下し、CBPCに対しては *Ps.* が96%から38%に下がった。

### 考 察

多くの報告にあるようにわれわれの症例でも胆道感染菌は *E. coli*, *Kl.*, *Str. faecalis*, *Ps.* が最も多く、in vitro ではCMZは前2者にとくに有効であった。単一細菌感染例は極めて少ない。比較的胆汁移行が良いと言われるCMZでも閉塞性黄疸に伴う肝障害の有無によりその移行率には大きな差があることは他の報告<sup>2)</sup>と同様であったが、CMZは臨床的にも細菌学的にも有効であった。特に *E. coli*, *Kl.* に対してはin vivoでも効果が高く、かつCMZ投与中止後も *E. coli* と *Kl.* の感受性は低下することがなかった。西村ら<sup>3)</sup>は閉塞性黄疸にたいする減菌術後 *E. coli* に代り *Kl.* が最も高率にみられるようになり、*Ps.*, *Proteus* が比較的増

多を示したと述べている。われわれの症例では *Kl.* に有効なCMZをよく使うためか術後 *Kl.* が特に増えることはなかった。同様に *Proteus* もあまり多くないが *Ps.* と *Str. faecalis* は増える傾向がある。これは強力なセフェム系薬剤の使用が増加した最近の傾向<sup>4)</sup>と一致しているようである。

抗生剤が臨床的に有効な場合は細菌学的にも有効なことが多かった。胆汁細菌に対する効果が無くても臨床的に有効な例もある。これらはCMZが胆嚢壁組織内移行が良いために<sup>5)</sup>臨床効果を挙げているのであろう。胆道感染症の炎症発現の場はあくまで胆嚢壁、胆道壁であることはその治療を考えてゆく際、重要であることはすでに指摘されているところである。真下は<sup>6)</sup>胆道感染症の特異性として臨床効果があっても胆汁細菌完全消失する例は半数に過ぎないと述べている。

CMZ単独投与とCMZ+PIPC併用投与といずれが効果があるかに関しては症例が少なく統計的な判定は出来ないが、併用投与群は、*Str. faecalis* と *Ps.* に対しても細菌学的にやや効果があった。臨床的には併用投与群に無効例が多いようにみえるが、これは臨床経過からみてCMZ単独投与では無効と予想した症例に併用投与をする傾向があったためと思われる。

閉塞性黄疸に対し胆汁外瘻術を施したのち時間の経過とともに胆汁感染を起すことはほとんど必発といってよい。胆管炎症状を現してきた時は抗生剤を使わざるを得ない。諸家の述べるように胆汁移行が良く、感染菌に効果的に高く副作用の少ない抗生剤を選ぶことが抗生剤治療の原則であるが、検出された細菌すべてに効果のある単一の抗生剤は得られないことが多い。このような時に多剤抗生剤を使い全ての細菌を抑えるようにすべきか否か問題となる。

CMZ 単独投与群では細菌学的に胆汁中の一部の細菌種にしか効果がなくても多くの場合症状がとれている。そこでわれわれは紺野<sup>7)</sup>と同様に起炎菌は検出される細菌の一部であると考え、抗生剤投与は単剤投与を原則とするようにした。無論検出された細菌の多くに抗菌力のあるものを先ず選ぶべきではあるし、起炎菌の未確定な重症化膿性胆管炎の際などは多剤投与もやむを得ない。

われわれはある抗生剤が無効な時には3.4日で他剤に切替える、この際先に使ったものと異なる系の抗生剤にするようにし、一度使った抗生剤と同じ系のものは2.3種類他の系の抗生剤を使った後に使うようにしている。これは現在使っている抗生剤に耐性のある菌は同系総の抗生剤に耐性のあることが多いこと、急性炎症の際には使用抗生剤の効果があれば2, 3日で解熱するなどの臨床効果を現すこと、他の系の抗生剤を使っていると菌の性質または種類が変わって、以前に使った抗生剤に感受性を示すようになることがしばしばあるなどの理由による。抗生剤投与を中止すると下熱することもある。

次に胆汁感染があっても炎症症状の無い場合には原則的に抗生剤を使う必要が無いと考えている。生体は多くの微生物と共存している。一種の調和のとれた共存状態を炎症症状を起すことなく維持できればあえて抗生剤を使う必要はないのではなからうか。

胆管炎症状がなく、X線造影にて胆道流出障害が無いことが確認できれば多少胆道系酵素値が高くてもTチューブを抜いている。遺残結石でもない限りチューブ抜去後胆管炎を起した経験はない。胆管空腸吻合術施行後も残してある吻合部減圧用チューブとしてのPTCDチューブは、チューブから胆汁を引いていることにより腸管内容を吸上げ胆汁感染を助長する可能性があり、またチューブそのものの機械的刺激により炎症を起す可能性もあるので上のような条件を満たせば早く抜くようにしている。自由に腸管内容が入り出る胆管空腸吻合術をうけた患者でも胆汁流出障害のない時には一生胆管炎を起さずにいることが多い。Anderson<sup>8)</sup>も特に胆汁流出障害の無い時には胆汁感染の有無はほとんど臨床問題にならないとしているし、Cox<sup>9)</sup>も総胆管疾患を有し胆汁細菌陽性であった89名中44名は胆管炎の既往を全く持っていなかったと述べている。これらのことから考えると胆管は細菌に対してかなり抵抗力があるようである。臨床上前問題にはならないこのような症例の胆管炎の有無を

病理組織学的に裏付ける必要があろう。

しかし、たとえ胆管が細菌に強い抵抗力を持つにしても胆汁流出障害など生体側の悪条件があれば胆管炎の発生を防ぐことは不可能である<sup>11)</sup>。バルンカテーテルを使い胆管内に抗生剤をある時間満たす方法<sup>11)</sup>をとれば細菌を一時的に0にすることも可能であろう。だが、本研究でも明らかなように少なくとも外胆汁瘻をおかねばならぬような症例では、抗生剤投与により一過性にその抗生剤に感受性のある細菌が消失あるいは減少しても、その抗生剤を止めると再び同一菌が増殖したり、新たな菌種が出現し共存する菌種が増えたりすることが多い。外科的に胆汁流出障害を除くことが出来ない症例に対してもわれわれは上に述べたような抗生剤投与方法で対処してはいるが、このような症例はやがては多発性肝膿瘍で死亡している。そのような症例の治療はいかに強力な抗生剤が開発されようとも未解決な問題として残されるであろう。

## 文 献

- 1) 鈴木泰俊：胆道感染症の病態に関する細菌学的ならびにX線学的研究。千葉医誌 58：15—26, 1982
- 2) 二之宮景光：CS-1170に関する基礎的、臨床的研究—特に胆汁中排泄を中心に—。外科診療 20：1639—1647, 1978
- 3) 西村興亜, 小川東明, 水本 清ほか：閉塞性黄疸と胆道感染。日消外会誌 13：961—967, 1980
- 4) 谷村 弘, 斉藤 徹, 日笠頼則：胆道感染症。外科 44：1249—1257, 1982
- 5) 葛西洋一, 中尾昌美, 沢田康夫ほか：Cefmetazoleの臨床的研究。特に胆道系疾患について。Jpn J Antibiot 32：606—611, 1979
- 6) 真下啓明：胆道感染症。総合臨 19：2408—2412, 1970
- 7) 清水喜八郎, 紺野昌俊編：新・抗生物質の使い方。東京, 医学書院, 1983, p277—285
- 8) Anderson RE, Priestley JT：Observations on the bacteriology of choledochal bile. Ann Surg 133：486—489, 1951
- 9) Cox JL, Helfrich LR, Pass HI et al：The relationship between biliary tract infections and postoperative complications. Surg Gynecol Obstet 146：233—236, 1978
- 10) 志村秀彦：胆道感染症と化学療法。臨と研 54：2126—2132, 1977
- 11) 谷村 弘, 斉藤 徹, 日笠頼則：胆道感染症の化学療法。医と薬学 5：35—40, 1981
- 12) Nagar H, Berger SA：The excretion of antibiotics by the biliary tract. Surg Gynecol Obstet 158：601—607, 1984
- 13) 品川長夫, 安藤正英, 土井孝孝司ほか：胆道感染症。臨床医 109：1029—1033, 1977