日消外会誌　19（5）：948～956，1986年

成分栄養法による大腸術前処置に関する研究
—とくに抗菌剤の併用による antibacterial preparation に関する実験—

東邦大学第3外科学教室（主任：鶴見清彦教授）
横　山　隆　捷

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF ANTIBACTERIAL COLON PREPARATION BY ANTIBIOTICS AND ELEMENTAL DIET

Takatoshi YOKOYAMA
The 3rd dept. of Surgery, Toho University school of Medicine
(Director : Prof kiyohiko Turumi)

Elemental diet（ED）を colon preparation として臨床に用いた場合，従来の colon preparation に比較し，宿便（＋）群での創感染発生率で，58.8%が15%に減少し，また縫合不全発生率で27.3%が6.7%に減少した．また大腸癌にともなう腸管の通過障害を想定し，ラットに狭窄モデルを作成した後，ED の colon preparation としての有効性を検討した結果，便重量は固型飼料投与群に比べ1/6以下に激減し，細菌学的検索においては，ED と KM および Metronidazole を併用投与することで，好気性菌，嫌気性菌に対し，極めて有効な抗菌作用を示し，ED が mechanical および antibacterial colon preparation として有用なことを実証した．

索引用語：大腸癌手術，術前腸管処置，好気性菌・嫌気性菌，Elemental Diet

緒　言

大腸外科において，創感染，縫合不全などの術後合併症しいては，手術成績を左右する要素として腸内容の存在があげられる．これはさらに術中の腸内容による腹腔内，腹壁創の汚染や術後に吻合部にかかる内圧といった機械的要素と，大腸内に常在する多種多数の細菌の存在といった細菌学的要因に大別することができる．すなわち大腸外科手術をより安全に行うために，術前腸管処置（以下 colon preparation）を機械的，細菌学的両面にわたり行うことが重要であり，種々の手段が行われている．われわれは以前より成分栄養法（elemental diet：以下 ED）がほとんど残渣を残すことなく十分なカロリー投与が可能であるという特性に注目し，大腸癌の colon preparation に使用し，その有効性を認めているが抗菌剤の併用投与の是非など，いまだに問題を残している[1)2)]．

＜1985年11月12日受理＞別刷請求先：横山　隆捷
〒153　目黒区大橋2—17—6　東邦大学医学部第3外科

本稿では，大腸外科における術後創感染およびその起因菌について検討し，ED の colonpreparation としての有効性を臨床成績より検討した上で，大腸癌にともなう腸管の通過障害を想定し，ラット結腸に狭窄モデルを作成するという新しい見地から，ED と各種抗菌薬の mechanical antibacterial colon preparation の効果について実験研究を行った．

臨床的検討

大腸内には高濃度に多種の細菌が常在し，，術中に術野がこれら腸内細菌に汚染されることが，創感染，腹腔内感染の重要な因子となっている．われわれの教室における大腸癌手術症例182例中の術後創感染の発生率は，発熱，白血球増多などの感染症状の有無にかかわらず，皮膚縫合部，腹腔内ドレーンからの膿性浸出物を培養し，細菌の検出された症例をすべて創感染例とすると，54例29.7%の高率となっている．それらの感染創からの分離菌は，E-coli，Klebsiella，Pseudomonas が多く，嫌気性菌としては Bacteroides が多い．また加藤ら[3)]は，結腸癌で19.1%，直腸癌で

45.9%であったとし，平山ら[4]は直腸癌で55%といずれも高い術後創感染の発生率を報告している（表1）．

表2は教室大腸癌手術症例182例を，全巻狭窄型で術前に腫瘍口側大腸に便の貯留が見られ，術前の注腸Xpにおける，定型的前処置では，貯留した便の排除が困難であった宿便（＋）群（n＝37）と，部分的狭窄あるいは全周狭窄型であっても口側大腸の便の排除が容易であった宿便（－）群（n＝120），イレウス緊急手術を施行し，全く腸前処置が行えなかった無処置群(n＝25)の3群に分け，低残渣食，下剤の投与，浣腸といった従来のcolon preparationとEDによるcolon preparationを創感染発生率から比較した．宿便（＋）群において従来のcolon preparation例では58.8%と高率であったが，ED例では15.0%と約1/4に減少している．縫合不全について，宿便（＋）群を同様に比較してみると，従来の術前処置群では27.3%の発生率がEDによる術前処置群では，6.7%と減少していた．ちなみに，イレウス緊急手術の術前無処置群では，縫合不全発生率は29.4%であり（表3），EDによるcolon preparationが，特に宿便傾向が強い症例に対して有効であると思われた．これらのことを実験的に明らかにするために，大腸癌による全周狭窄を想定した狭窄モデルラットを作成し，以下の実験を行った．

表1　大腸外科術後創感染率と起因菌

術後創感染率	加藤 19.9%	平山 55%(直腸)	横山 29.7%
検出菌株数			
E. coli	9	31	21
Klebsiella sp.	5	14	10
Pseudomonas sp.	4	11	20
Proteus sp.		18	6
Streptococcus sp.	7	17	12
Staphylococcus sp.	3	2	8
その他の好気性菌	11	3	6
Bacteroides sp.	3	27	18
その他の嫌気性菌	3	5	2
平均検出株数	1.5	2.2	1.9

表2　大腸菌手術症例の術後創感染とcolon preparation

	従来の術前処置	EDによる術前処置	術前無処置
宿便(－)群 n=120	18/63(28.6%)	10/57(17.5%)	·····
宿便(＋)群 n=37	10/17(58.8%)	3/20(15.0%)	·····
イレウス群 n=25	·····	·····	13/25(52.0%)

表3　大腸癌手術症例の術後縫合不全とcolon preparation

	従来の術前処置	EDによる術前処置	術前無処置
宿便(－)群 n=87	1/33(3.0%)	1/54(1.9%)	·····
宿便(＋)群 n=26	3/11(27.3%)	1/15(6.7%)	·····
イレウス群 n=17	·····	·····	5/17(29.4%)

実験的検討

A．実験方法

1．mechanical colon preparationについての実験

体重250g前後のWistar系ラットを使用し，ネンブタール腹腔内投与による全身麻酔下に開腹し，横行結腸に中等度狭窄群として内径4.5mmのシリコンチューブを腸間膜を通して，大腸にかぶせ，アロンアルファで固定した後，さらにそのシリコンの上から糸で固定し，シリコンがずれないようにした．また同様に，高度狭窄群として内径3.5mmのシリコンチューブを用い，狭窄モデルを作成した．それぞれのラットに固型飼料（クレアCE-II）またはED（エレンタール）を自由摂取させ，一週間後に，屠殺開腹し，各群について狭窄作成部より口側の大腸内便湿重量，体重減少率を測定し比較検討した．

2．antibacterial colon preparationについての実験

体重250g前後のWistar系ラットを使用し，固型飼料，またはEDを一週間投与し，各群について抗菌薬非投与例（以下抗菌薬（－）例），Kanamycin 50mg/日，4日間経口投与例（以下KM例），Metronidazole 10 mg/日，4日間経口投与例（以下MTN例），Kanamycin 50mg/日，Metronidazole 10mg/日，4日間経口投与例（以下KM＋MTN例）の4グループに分け，各抗菌薬投与終了後に屠段開腹し，上行結腸内の便を0.3g採取し，細菌の同定，菌数の測定を行った（狭窄（－）群）．またmechanical colon preparationにおける実験と同様の方法で横行結腸に内径4mmのシリコンチューブによる狭窄モデルを作成し（狭窄(＋)群），同様に固型飼料群，ED群を各4グループに分け，狭窄作成部口側の上行結腸内の便について菌の同定，菌数の測定を行い，各抗菌薬の効果としての生菌数の減少について，固型群とED群を比較検討し，また狭窄作成による変化を検討した．細菌の同定および菌数計算の方法は，採取した腸内容0.3gをGAM broth 5.7mlに入れ，10倍希釈系列を5系列作成し，便

1g中の生菌数として求めた．また検索菌種としては，臨床例における感染起因菌として頻度の高いものを選択し，好気性菌としては，E-coli, Klebsiella, Proteus, D-streptococcusの4種および好気性菌総数を，嫌気性菌としてはBacteroides属，Eubacterwm属，Peptococcus属，Clostridium属と嫌気性菌総数を検索した．好気性菌は37℃，48時間好気培養，嫌気性菌はForma社のanarobic incubatorにて37℃48時間嫌気培養を行った．コロニー数より菌数を求め，好気性菌の同定については，グラム染色，パイルチューブNo. 2を用い，嫌気性菌についてはグラム染色，ガスクロマトグラフィー，ミニテック法による糖分解の検討を行った．

B．実験結果

1．mechanical colon preparationとしてのEDの効果

大腸癌による全周性の狭窄状態を想定した狭窄モデルラットにおける腸内便湿重量について，固型飼料群とED群の比較を狭窄の程度に分けて行った．両群の比較にあたっては，F分布より等分散の検定を行ったのち，t検定を行い，有意水準5％における両群の有意差を検定した．表4に示すように，固型群の平均35.0gに対し，ED群では9.3gと約1/4量に減少していた．さらに狭窄の程度で見てみると，固型飼料群では，中等度狭窄群では25.6gであったのに対し，高度狭窄群では44.5gと有意の差をもって便重量の増加（宿便傾向の増大）が見られた．一方ED群では中等度狭窄群9.5g，高度狭窄群8.9gと両狭窄間に差がない．

2．antibacterial colon preparationとしてのEDと各抗菌薬の効果

表4　狭窄モデルラットの腸内便重量平均値の比較

	固型飼料群	ED投与群
中等度狭窄群	25.6g	9.5g
高度狭窄群	44.5g	8.9g
	35.0g	9.3g

*P<0.01

表5　狭窄（−），抗菌薬非投与例の実験成績

		固型飼料群 n=5					ED群 n=5				
好気性菌	E.coli	1×10^{10}	1×10^{10}	4.3×10^{7}	3.8×10^{5}	1.4×10^{5}	1.2×10^{6}	2.5×10^{6}	6.7×10^{6}	9.2×10^{5}	1×10^{6}
	Klebsiela	1×10^{9}	1×10^{9}	6.6×10^{7}	10>	10>	2.5×10^{6}	6×10^{5}	1.2×10^{5}	2.7×10^{4}	10>
	Proteus	1×10^{9}	5×10^{9}	3.3×10^{5}	10>	10>	9×10^{5}	2.3×10^{5}	5×10^{5}	6.7×10^{4}	10>
	D-strepto.	1×10^{7}	1×10^{9}	3.5×10^{6}	4.3×10^{6}	9.2×10^{6}	9×10^{6}	3.5×10^{6}	5×10^{6}	5×10^{5}	8×10^{5}
	総菌数	3×10^{10}	2×10^{10}	7.7×10^{8}	1.6×10^{8}	6.4×10^{6}	9.3×10^{8}	4.6×10^{8}	1.8×10^{8}	3×10^{8}	1.5×10^{6}
嫌気性菌	Bacteroides	1×10^{10}	1.6×10^{9}	2.6×10^{8}	3.3×10^{8}	4×10^{7}	1×10^{7}	1.7×10^{7}	5.5×10^{5}	4×10^{5}	7.5×10^{5}
	Eubacterium	2.5×10^{6}	9.2×10^{6}	10>	10>	10>	9.4×10^{2}	10>	10>	10>	10>
	Peptococcus	3.3×10^{6}	10>	10>	10>	10>	5.6×10^{2}	10>	10>	10>	10>
	Clostridium	2.2×10^{8}	8×10^{7}	4×10^{6}	10>	10>	6.7×10^{4}	5×10^{4}	1.9×10^{2}	10>	10>
	総菌数	1.7×10^{10}	1.5×10^{10}	1.6×10^{9}	8.3×10^{8}	8.3×10^{6}	2×10^{9}	2.9×10^{8}	3.5×10^{6}	7.5×10^{8}	2.3×10^{7}

表6　狭窄（＋），抗菌薬非投与例の実験成績

		固型飼料群 n=5					ED群 n=5				
好気性菌	E.coli	1.8×10^{9}	2×10^{9}	2×10^{9}	2×10^{9}	2×10^{9}	6×10^{7}	1×10^{8}	4×10^{8}	10>	2×10^{8}
	Klebsiela	2×10^{9}	9.6×10^{7}	8×10^{6}	10>	10>	1.2×10^{7}	10>	10>	10>	10>
	Proteus	1.4×10^{10}	6×10^{8}	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	D-strepto.	4×10^{8}	2×10^{8}	4.2×10^{7}	1.2×10^{8}	6×10^{6}	4×10^{8}	4×10^{8}	2×10^{8}	2×10^{8}	4.2×10^{7}
	総菌数	2×10^{10}	4×10^{9}	4×10^{8}	4.2×10^{8}	2×10^{8}	2×10^{10}	3.8×10^{9}	1.2×10^{9}	1.4×10^{9}	2×10^{10}
嫌気性菌	Bacteroides	1.2×10^{9}	4×10^{9}	4×10^{9}	6.4×10^{9}	7×10^{9}	1.8×10^{9}	2×10^{9}	2×10^{10}	4×10^{8}	10>
	Eubacterium	2×10^{8}	4×10^{8}	2×10^{6}	10>	10>	10>	2×10^{8}	10>	10>	10>
	Peptococcus	10>	10>	10>	10>	10>	10>	2×10^{8}	10>	10>	10>
	Clostridium	8×10^{7}	10>	8.6×10^{7}	6×10^{7}	6×10^{8}	1.2×10^{7}	10>	10>	10>	10>
	総菌数	1×10^{10}	2×10^{9}	4×10^{10}	1.2×10^{11}	1.2×10^{9}	7.5×10^{8}	8×10^{8}	6×10^{9}	1.5×10^{9}	2×10^{10}

表7　狭窄（−），カナマイシン投与例の実験成績

		固型飼料群 n=5					ED群 n=5				
好気性菌	E.coli	1.0×10^{5}	9×10^{4}	5×10^{6}	4×10^{4}	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Klebsiela	2.5×10^{4}	5×10^{3}	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Proteus	5×10^{4}	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	D-strepto.	2×10^{6}	1×10^{5}	1×10^{5}	2×10^{6}	10>	1×10^{6}	1.7×10^{5}	1×10^{5}	1.2×10^{6}	1×10^{6}
	総菌数	5.5×10^{6}	5.2×10^{7}	2×10^{7}	1.5×10^{7}	2.7×10^{6}	1.8×10^{7}	8×10^{5}	5×10^{5}	2.0×10^{5}	5×10^{4}
嫌気性菌	Bacteroides	2×10^{9}	4.3×10^{8}	1.2×10^{8}	3.2×10^{7}	1×10^{7}	1.8×10^{10}	4×10^{8}	1×10^{9}	2.6×10^{8}	1.1×10^{7}
	Eubacterium	2×10^{5}	10>	10>	10>	10>	2.3×10^{5}	10>	10>	10>	10>
	Peptococcus	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Clostridium	10>	10>	10>	10>	10>	2.6×10^{4}	10>	10>	10>	20>
	総菌数	5.5×10^{9}	5×10^{9}	2×10^{9}	4×10^{8}	6.6×10^{7}	3.1×10^{11}	4.9×10^{9}	1.2×10^{9}	1.3×10^{8}	1.2×10^{7}

表8　狭窄（＋），カナマイシン投与例の実験成績

		固型飼料群 n=5					ED群 n=5				
好気性菌	E.coli	10>	3.6×10^{5}	10>	10>	10>	6×10^{5}	10>	10>	10>	10>
	Klebsiela	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Proteus	10>	10>	8×10^{6}	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	D-strepto.	5.4×10^{7}	1×10^{7}	2×10^{8}	6×10^{6}	8×10^{7}	4×10^{7}	1.2×10^{9}	2×10^{6}	1.6×10^{5}	5.4×10^{7}
	総菌数	1.2×10^{9}	8.6×10^{8}	6×10^{8}	2×10^{7}	8.7×10^{6}	6×10^{6}	4×10^{8}	2×10^{9}	6.6×10^{7}	6×10^{8}
嫌気性菌	Bacteroides	6×10^{8}	1.4×10^{9}	6×10^{8}	1×10^{8}	2×10^{9}	1.2×10^{8}	2×10^{8}	2×10^{9}	1.2×10^{7}	4×10^{6}
	Eubacterium	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Peptococcus	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Clostridium	2×10^{6}	10>	6×10^{7}	2×10^{6}	10>	8×10^{6}	2×10^{6}	2×10^{6}	10>	10>
	総菌数	1.6×10^{9}	1×10^{9}	3.2×10^{8}	6×10^{8}	2×10^{7}	4×10^{7}	2×10^{8}	2×10^{9}	4×10^{6}	4×10^{6}

表9　狭窄(−)，メトロニダゾール投与例の実験成績

		固型飼料群 n=5					ED群 n=5				
好気性菌	E.coli	4×10^{8}	1.8×10^{7}	1.6×10^{7}	1.4×10^{7}	6×10^{6}	3.6×10^{8}	1.2×10^{7}	1.1×10^{8}	8×10^{7}	4×10^{6}
	Klebsiela	10>	10>	1.4×10^{7}	10>	4×10^{4}	2×10^{6}	4×10^{4}	10>	10>	10>
	Proteus	10>	10>	10>	10>	10>	10>	4×10^{4}	6×10^{4}	10>	10>
	D-strepto.	1.8×10^{7}	1.4×10^{7}	7.6×10^{7}	6×10^{6}	8×10^{6}	8×10^{6}	4×10^{5}	4×10^{7}	1×10^{7}	2×10^{4}
	総菌数	1.4×10^{8}	3×10^{8}	1.2×10^{9}	2×10^{8}	6×10^{7}	1.1×10^{11}	2.4×10^{7}	1.6×10^{8}	2×10^{8}	6.2×10^{7}
嫌気性菌	Bacteroides	10>	10>	10>	3.5×10^{4}	1×10^{7}	10>	10>	1×10^{5}	10>	1×10^{6}
	Eubacterium	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Peptococcus	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Clostridium	10>	10>	10>	10>	10>	10>	9×10^{4}	10>	10>	1×10^{6}
	総菌数	1.6×10^{9}	2×10^{8}	4.2×10^{7}	1×10^{7}	1.9×10^{8}	10>	10>	2.5×10^{7}	10>	2×10^{6}

各グループにおける各指標菌の検出菌数と平均値を表5～14に示した．検出菌数が10>～10^{10}と数値の変動が大きいため，各グループ間の有意差検定にはMan-Whitney の U-test[5]を使用した．

1）抗菌薬（－）例の実験結果

a）狭窄作成による腸内細菌の変動

抗菌薬（－）固型飼料群において，狭窄（－）群と狭窄（＋）群の間の各指標菌数を比較した．Dstreptococcus, Eubacterium において狭窄（＋）群に増加が認められたが，有意差はなく，そのほかのE-coli, Bacteroides 好気性菌総数，嫌気性菌総数においては両群間に差は認められなかった（表11）．

b）好気性菌の変動

腸内常在好気性菌の主要菌であるE-coliでは，固型狭窄（－）群で10^5～10^{10}平均4.0×10^9であったが，ED狭窄（－）群では10^4～10^6平均2.3×10^6で有意の差が認められた．しかし固型狭窄(＋)群10^6－10^9，平均5.5×10^8，ED狭窄（＋）群10>～10^8平均1.5×10^8と両群間の有意差は認められなかった．Klebsiella, Proteus においてもE-coliと同様に狭窄（－）群ではED群に菌数の低下がみられたが，狭窄(＋)では固型群とED群の間の有意差は認められなかった．一方D-streptococcusでは，固型狭窄（－）群2.9×10^6，ED狭窄（－）群3.8×10^6に対し，固型狭窄（＋）群1.3×10^8，ED狭窄(＋)群2.5×10^8と4者間に有意差は認められなかった．好気性菌総数でも同様に固型狭窄（－）群1.2×10^{10}，ED狭窄(－)群3.2×10^9，固型狭窄(＋)群5.0×10^9，ED狭窄（＋）群1.1×10^9と有意差はなかった（表5，6，11）．

c）嫌気性菌の変動

腸内嫌気性菌の主要菌であるBacteroidesでは固型狭窄（－）群で10^7～10^{10}平均2.9×10^9であったが，ED狭窄（－）群では10^3～10^7平均5.6×10^6で有意差が認められた．しかし固型狭窄（＋）群では4.5×10^9，ED狭窄（＋）群6.3×10^9で有意差は認められなかった．Eubacterium, Clostridiumでは Bacteroidesと同様に狭窄（－）群ではED群で有意の減少がみられたが，

表10　狭窄(＋)，メトロニダゾール投与例の実験成績

		固型飼料群 n=5					ED群 n=5				
好気性菌	E.coli	4.8×10^5	6×10^6	2×10^8	6.4×10^7	6×10^6	1×10^7	6×10^6	4×10^5	2×10^6	2×10^8
	Klebsiella	1.2×10^7	1.0×10^7	5.2×10^7	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Proteus	1.4×10^7	3.8×10^7	6×10^4	6×10^4	10>	10>	2.4×10^3	10>	10>	10>
	D-strepto.	4×10^6	4×10^6	2×10^6	2.2×10^7	2×10^6	6×10^7	2×10^5	1.6×10^5	4×10^5	4×10^7
	総菌数	1×10^{10}	8×10^6	1×10^9	8.4×10^7	4×10^6	2.6×10^7	4×10^6	1.8×10^6	2.4×10^6	1×10^9
嫌気性菌	Bacteroides	10>	10>	3×10^7	7×10^7	4×10^6	6×10^7	10>	10>	10>	1.6×10^8
	Eubacterium	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Peptococc s	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>	10>
	Clostridium	10>	10>	2×10^6	4.8×10^5	10>	10>	10>	4×10^6	6×10^4	10>
	嫌菌数	10>	10>	6×10^6	7×10^7	1.2×10^8	8×10^6	10>	4×10^6	10>	1.6×10^8

表11　抗菌薬非投与例の実験成績の平均値

	狭窄(－)群		狭窄(＋)群	
	固型飼料群	ED群	固型飼料群	ED群
E. coli	4.0×10^9	2.3×10^6	5.5×10^8	1.5×10^8
Klebsiella	2.0×10^8	6.4×10^5	5.7×10^7	2.4×10^6
Proteus	3.0×10^8	4.2×10^5	2.9×10^9	10>
D-streptococcus	2.9×10^6	3.8×10^6	1.3×10^8	2.5×10^8
好気性菌総菌数	1.2×10^{10}	3.2×10^9	5.0×10^9	1.1×10^{10}
Bacteroides	2.9×10^9	5.6×10^6	4.5×10^9	6.3×10^8
Eubacterium	2.3×10^4	2.0×10^2	1.2×10^6	4.0×10^7
Peptococcus	6.7×10^2	1.2×10^2	10>	4.0×10^7
Clostridium	6.0×10^7	2.3×10^4	4.6×10^7	2.4×10^6
嫌気性菌総菌数	6.9×10^9	6.8×10^8	1.3×10^{10}	7.2×10^9

表12　カナマイシン投与例の実験成績の平均値

	狭窄(－)群		狭窄(＋)群	
	固型飼料群	ED群	固型飼料群	ED群
E. coli	5.6×10^4	10>	7.2×10^4	1.2×10^5
Klebsiella	6.0×10^3	10>	10>	10>
Proteus	1.0×10^4	10>	1.6×10^6	10>
D-streptococcus	4.4×10^5	2.6×10^5	7.0×10^7	2.6×10^8
好気性菌総菌数	1.2×10^6	3.3×10^6	2.3×10^9	1.3×10^9
Bacteroides	5.2×10^8	4.6×10^9	1.0×10^9	8.3×10^8
Eubacterium	2×10^4	4.7×10^2	10>	10>
Peptococcus	10>	10>	10>	10>
Clostridium	10>	5.2×10^3	1.2×10^7	4.0×10^7
嫌気性菌総菌数	2.6×10^9	7.4×10^9	1.3×10^9	8.9×10^8

表13　メトロニダゾール投与例の実験成績の平均値

	狭窄(－)群		狭窄(＋)群	
	固型飼料群	ED群	固型飼料群	ED群
E. coli	1.9×10^7	7.7×10^8	1.1×10^9	8.4×10^7
Klebsiella	2.8×10^6	4.0×10^7	1.5×10^7	10>
Proteus	10>	2.0×10^4	1.0×10^7	4.8×10^2
D-streptococcus	3.9×10^7	2.6×10^7	2.4×10^8	8.8×10^7
好気性菌総菌数	5.8×10^8	2.8×10^9	2.4×10^9	3.7×10^9
Bacteroides	2.7×10^6	2.2×10^5	2.1×10^7	1.2×10^7
Eubacterium	10>	10>	10>	10>
Peptococcus	10>	10>	10>	10>
Clostridium	10>	1.8×10^4	5.0×10^5	8.1×10^5
嫌気性菌総菌数	4.1×10^8	4.5×10^7	3.9×10^7	1.1×10^8

表14　カナマイシン・メトロニダゾール併用投与例の実験成績の平均値

	狭窄(－)群		狭窄(＋)群	
	固型飼料群	ED群	固型飼料群	ED群
E. coli	7.2×10^3	4×10^3	4×10^7	4×10^5
Klebsiella	4.1×10^2	10>	1.5×10^7	10>
Proteus	1.2×10^3	10>	10>	10>
D-streptococcus	8.4×10^8	2.9×10^7	1.3×10^9	4.0×10^8
好気性菌総菌数	9.7×10^8	5.8×10^8	1.1×10^9	8.3×10^9
Bacteroides	4.4×10^6	3.0×10^6	2.1×10^8	3.2×10^8
Eubacterium	10>	10>	10>	10>
Peptococcus	10>	10>	10>	10>
Clostridium	1.2×10^4	10>	8×10^7	4×10^7
嫌気性菌総菌数	8.4×10^7	1.4×10^8	1.4×10^9	4×10^8

狭窄（＋）では固型群とED群の差は認められなかった．また嫌気性菌総数では固型狭窄（－）群6.9×10^9，ED狭窄（－）群1.3×10^{10}，固型狭窄（＋）群6.8×10^8，ED狭窄（＋）群7.2×10^9と4者間に有意差はなかった（表5，6，11）．

以上から，狭窄のない場合のE-coli，Klebsiella，Bacteroides，Eubacterium，Clostridiumにおいて，ED単独でのantibacterial colon preparationとしての効果が認められたが，狭窄（＋）群では，これら各菌種において固型群とED群との差は認められず，EDのantibacterial colon preparationとしての効果が認められないことが判明した．

2）Kanamycin投与例の実験結果

好気性菌に広く有効性を有するKanamycin 50mg/日，4日間の経口投与にともなう腸内細菌の変化について検討した．

a）Kanamycin投与による好気性菌の変動

主要菌であるE-coliでは，固型狭窄（－）群において抗菌薬（－）例の平均4.0×10^9に対し，KM例では5.6×10^4と有意に低下が認められ，さらにED狭窄（－）群のKM例ではE-coliは検出されず，E-coliに対するKMの抗菌作用においてEDの相乗効果が確認された（表7）．また狭窄（＋）群においても，固型抗菌薬（－）例の平均5.5×10^8に対し，固型KM例では5検体中1検体において3.6×10^5のE-coliが検出されたのみで，他の4検体からは検出されず平均7.2×10^4と狭窄（－）群と同様の抗菌作用が認められた．また，ED狭窄（＋）例においても1検体に6×10^5のE-coliが検出されたのみで，他の4検体ではE-coliは検出されず，平均1.2×10^5と同型狭窄（＋）例と同様の抗菌作用が認められたが，狭窄（－）群に見られたEDの相乗効果は認められなかった（表8）．

Klebsiella，ProteusにおいてもE-coliと同様のKanamycinの抗菌作用が認められたが，D-streptococcusでは固型狭窄（－）抗菌薬（－）例の$10^4\sim10^7$平均2.9×10^6に対し，Kanamycinを投与した固型狭窄（－）群4.4×10^5，ED狭窄（－）群2.6×10^5，また固型狭窄（＋）抗菌薬（－）例の1.3×10^8に対し，Kanamycinを投与した固型狭窄（＋）例7.0×10^7，ED狭窄（＋）例2.6×10^8といずれの間にも有意差は認められず，D-streptococcusに対するKanamycinの抗菌作用は認められなかった．好気性菌総数では，固型狭窄（－）抗菌薬（－）例の1.2×10^{10}に対し，Kanamycinを投与した固型狭窄（－）群1.2×10^8，ED狭窄（－）群3.3×10^6と3者間にそれぞれ有意差が認められ，E-coli，Klebsiella，Proteus同様に狭窄（－）群においては，Kanamycinは好気性菌総数に対してもすぐれた抗菌作用を有し，EDにはその相乗効果が認められた．しかし狭窄（＋）群においては，固型抗菌薬（－）例5.0×10^9，固型KM例2.3×10^9，ED・KM例1.3×10^9と有意差はなく，狭窄（＋）群ではKanamycinの好気性菌総数に対する抗菌作用は認められなかった（表12）．

b）Kanamycin投与による嫌気性菌の変動

主要菌であるBacteroidesでは狭窄（－）群において，固型抗菌薬（－）例2.9×10^9に対し，Kanamycinを投与した固型狭窄（－）例5.2×10^8，ED狭窄（－）例4.6×10^9といずれも有意差はなく，狭窄（＋）群においても同様で，KanamycinのBacteroidesに対する抗菌作用は認められなかった．Eubacterium，Peptococcusについては，いずれのグループにおいても1～2検体しか検出されず，Kanamycinのこれらの菌に対する抗菌性についての判定はできなかった（表7，8）．Clostridiumでは狭窄（－）群ではKanamycinの抗菌作用が認められたが，狭窄（＋）群では抗菌作用は認められなかった．嫌気性菌総数ではBacteroidesと同様に狭窄の有無にかかわらずKanamycinの抗菌作用は認められなかった（表12）．

3．Metronidazole投与例の実験結果

嫌気性菌に対して特異的に有効なMetronidazole 10mg/日，4日間投与による腸内細菌の変動を検討した．

a）Metronidazole投与による好気性菌の変動

E-coliでは狭窄の有無にかかわらず，固型抗菌薬（－）例，固型MTN例，ED・MTN例の3者間いずれにおいても有意差は認められず，D-streptcoccus好気性菌総数においても同様に，Metronidazoleは抗菌性を示さなかった．Klebsiellaについては，狭窄（－）固型群と狭窄（＋）ED群に，また，Proteusでは狭窄（＋）固型群をのぞく3グループに菌数の減少がみられたが，これがMetronidazoleによるものかは明らかではない（表9，10，13）．

b）Metronidazole投与による嫌気性菌の変動

腸内嫌気性菌の主要菌であるBacteroidesでは狭窄（－）群の固型抗菌薬（－）例が$10^7\sim10^{10}$平均2.9×10^9であったのに対し，Metronidazoleを投与した固型狭窄（－）群で2.7×10^6，ED狭窄（－）群で2.2×10^5とすぐれた抗菌作用が認められた（表9）．

一方狭窄（＋）群では，固型抗菌薬（－）例の$4.5\times$

10^9に対し，Metronidazoleを投与した固型狭窄(+)群2.1×10^7，ED狭窄(+)群1.2×10^7ともに低下がみられ，狭窄があってもMetronidazoleはBacteroidesに対しすぐれた抗菌性を示すことがわかった．さらに狭窄(+)群の固型群とED群を比較して見ると，平均値は2.1×10^7，1.2×10^7と差はないが各検出菌数を見ると，固型狭窄(+)群では，Bacteroides(−)は1検体のみで，他の4検体からは10^6～10^7が検出されたのに対し，ED狭窄(+)群では3検体においてBacteroidesは検出されず，Man-WhitneyのU-testでは両者間にも有意差が認められた（表10），ED狭窄(+)群の検出菌数は狭窄(−)の固型群，ED群とほぼ同じであった．すなわち，狭窄(+)でもEDとの併用により狭窄(−)と同様のすぐれた抗菌作用が認められたことになる．Eubacterium, Peptococcusでは狭窄の有無にかかわらず各グループいずれの検体からも両菌は検出されず，Metronidazoleのすぐれた抗菌作用が認められた．Clostridium嫌気性菌総数についてもほぼ同様のすぐれた抗菌作用が認められた（表13）．

4. Kanamycin Metronidazole併用投与例の実験結果

好気性菌に対して有効なKanamycinと嫌気性菌に対して有効なMetronidazoleの併用投与による腸内細菌の変動を検討した．

a) 好気性菌の変動

E-coli, Klebsiella, Proteusについては，狭窄の有無にかかわらず固型群ED群いずれにおいてもすぐれた抗菌作用が認められた．しかし，D-streptococcusについては，すべてのグループで菌数の低下は認められず，Kanamycin MetronidazoleはD-streptococcusには無効であった（表14）．

b) 嫌気性菌の変動

Bacteroidesでは狭窄(−)群では，固型群ED群いずれにおいてもすぐれた抗菌作用が認められたが，狭窄(+)群ではMetronidazole単独群と同様に固型群で抗菌作用の低下が認められたが，ED群では狭窄(−)群と同様のすぐれた抗菌作用が認められた（表14）．

以上からKanamycin, Metronidazoleの併用ではD-streptococcusをのぞけば，好気性菌に対してはKanamycinの抗菌作用が，嫌気性菌に対してはMetronidazoleが有効性を示していることがわかった．

考　察

Herter[6]は大腸外科における術前のcolon preparationの重要性を強調し，術前に腸内をできるだけ空虚にすることが手術成績の向上につながるとし，狭窄の程度によるmechanical preparationの使い分けの必要性を強調している．また，Rosenbergら[7]は128例の大腸外科手術症例における術前抗生剤投与の有無，術中の術野の汚染の有無の検討を行い，術後創感染を減少させるためには，十分なcolon preparation (mechanical+antibacterial) と慎重な手術操作が重要であると報告している．しかし，彼らのmechanical colon preparationの方法は，低残渣食の摂取，各種下剤の投与，浣腸の施行であり，通過障害のない症例であればこれらの方法で十分な腸内容の排泄が可能であろう．しかし全周狭窄型大腸癌のように狭窄部口側にすでに多量の便塊がある場合には，宿便傾向が強く，腸内容の排泄が不十分なことが多いだけでなく，浣腸にともなう苦痛，下剤の投与による腹痛の出現，内圧の上昇による腸穿孔の危険性なども考慮しなければならない．また最近ではWhole gut irrigation[8][9]をmechanical colon preparationとして行っている施設もあるが，本法についても，胃ゾンデにともなう不快感，腹痛，腹満，呕気，使用する洗浄液による電解質損失，循環系への負担などの問題がある．

EDは元来Greenstein[10]，Winitzら[11]により経腸的な高カロリー補給の目的で開発されたものであり，われわれも術前術後栄養管理の柱として高カロリー輸液とともにEDを広く臨床に使用し効果をあげている[12][13]．

Bounousら[14]は，正常成人において普通食摂取時1.5回/日であった排便回数がEDにより0.5回/日に減少し，便重量についても減少がみられたと報告している．著者のラットにおけるエレンタールや超低残渣食のハイネックスR・S—185投与時の便乾燥重量の測定では，いずれにおいても固型飼料摂取時の約1/6までに激減していた[1]．われわれはこの特性に注目し，大腸外科におけるcolon preparationにEDを使用している．教室の炭山ら[15]によれば，EDによるcolon preparationの成功率は95.8%で，従来の下剤，浣腸による苦痛もほとんどなく，また単にcolon preparationとしての意味だけでなく，EDによるcolon preparation施行前後における各栄養指標の変動の検討からカロリー補給の面からも有効であったと報告している．

EDによるcolon preparationの臨床効果はprepa-

rationのまったく行えなかったイレウス緊急手術例はもとより，従来のpreparationと比較しても明らかで，この傾向は宿便（＋）群で，より顕著となっている．表2の宿便（＋）群を見ても，創感染は従来のpreparation群では58.8%と高率であるが，ED群では15.0%と著明に減少し，宿便（－）とほぼ同じ発生率となっている．

今回われわれの行った実験で大腸癌による通過障害を想定した狭窄モデルラットにおける腸内便重量の比較では，固型群では狭窄が強度になれば，それにともなって宿便傾向が進むが，ED群では中等度狭窄群と強度狭窄群に差がみられなかった．すなわち狭窄が進んでもEDの特性が効果を示し，十分なmechanical preparationが期待できることをものがたっている．また炭山ら[16]は狭窄モデルラットにおける体重変動率において，固型群で－8.17gであったのに対し，ED群では＋2.0gと体重の増加がみられ，臨床例と同様にカロリー源としても十分その効果を認めることができたと報告している．

またWinitzら[17]は，EDのantibacterial preparationの効果についてED開始後24時間以内にEnterococcusをのぞいたすべてのグラム陽性菌の減少が認められ，その後漸時Bacteroides, Coliforms, Enterococcusの減少がみられたと報告している．しかし，Bounousら[14]はEDによる細菌数はEnterococcusのみ減少し，ほかの細菌については好気性菌，嫌気性菌いずれにも変化は認められないと報告している．Gurry[18], Glotzer[19], Attebery[20]川村ら[21]も同様にED単独では細菌数については変化はないと報告している．われわれの実験結果においては，狭窄（－）群においてはE-coli, Klebsiella, Bacteroidesの減少が見られ，antibacterial preparationとしての有効性があったが，狭窄（＋）群ではまったく効果は認められず抗菌剤との併用の必要性が認められた．

大腸外科においてcolon preparationに抗菌薬を加えたのはGarlock[22]が最初で，彼はサルファ剤を使用し，創感染の予防に有効であったと報告している．またCohnら[23]はKanamycinの使用に有効性を認めている．しかし嫌気性菌に対する概念が一般化し，Bacteroidesをはじめとした腸内細菌としての嫌気性菌の存在を考えると，antibacterial colon preparationは好気性菌と嫌気性菌両方に対する抗菌作用を考慮しなければならない．Washingtonら[24]はNeomycin単独とNeomycin＋Tetracyclinを比較し，Neomycin単独では68例中28例（41.2%）であった創感染がNeomycin＋Tetracycline併用により65例中3例（4.6%）に激減し，Bacteroidesの検出件数も16例から3例に減少していると述べ，好気性菌，嫌気性菌両方に対する抗菌薬の使用の重要性を報告している．Nicholsら[25]もNeomycin＋Erythromycinにより腸内細菌の著しい減少がみられ，大腸手術後の創感染の予防に有効であったと報告している．Goldringら[26]は嫌気性菌の特異的に有効とされるMetronidazoleを初めて使用し，Kanamycinとの併用が有効であったとしている．またBrassら[27]はNeomycin＋Erythromycinで25%であった創感染がMetronidazole＋Neomycinで3%までに減少したと報告している．小野[28]もKanamycin＋Metronidazoleの併用を有効としている．一方，Willisら[29]はMetronidazole単独でも嫌気性菌だけでなく好気性菌に対しても有効であったと報告している．われわれの実験結果でもKanamycin単独ではD-streptococcusをのぞく他の好気性菌に対しては有効であったものの，嫌気性菌に対しては無効であり（表12），またMetronidazole単独では嫌気性菌に対してはすぐれた抗菌性を示していたが，好気性菌に対してはKlebsiella, Proteusでわずかの菌数低下がみられたが，Willisら[29]が言うほどすぐれたものではなかった．すなわち，好気性菌，嫌気性菌両方に対しKanamycin＋MetronidazoleはD-streptococcusをのぞけば，おおむね満足すべき抗菌性を示し，両抗菌薬の併用の必要性を認めた（表14）．しかし臨床において抗菌剤の術前投与の必要性の是非については，いまだ議論のあるとする意見もある．加藤ら[3]は耐性菌の増殖，菌交代症の発現，耐性菌による術後感染などの観点[30]からcolon preparationとしての抗菌剤の投与は行っていない．しかし，これらのことを考慮した抗菌薬を選択することにより，術後創感染の発生を減少させることができることは多くの報告からも明らかである[4)26)~28)]．mechanical colon preparationと抗菌薬としてのKanamycin＋Metronidazoleを有効としているGoldring[26], Brass[27], 小野ら[28]の報告を見ると，彼らのmechanical colon preparationは，低残渣食，下痢，浣腸といった従来の方法で，しかも狭窄の程度については触れていない．Cooneyら[31]は，ラットを用いた実験において創感染，縫合不全の検討を行い，EDには特にすぐれた効果は見られなかったと報告している．たしかに狭窄のない症例については，従来のpreparationとKanamycin＋

Metronidazoleの併用投与よりmechanicalにもantibacterialにも満足すべきpreparationが期待できる．しかし著者が強調したいのは，狭窄モデルラットにおける実験結果である．狭窄(+)群ではmechanicalにおいてもantibacterialにおいても固型飼料群の限界が実験で明らかとなった．これに対し，ED群では狭窄(+)群についても，栄養面におけるデメリットなしに良好なmechanical preparationが期待できることが明らかとなった．またantibacterial preparationにおいてKanamycin + Metronidazoleの抗菌作用を狭窄(−)群と同様に発揮するEDの効果は注目すべきものである．

まとめ

以上，大腸外科におけるcolon preparationとしてのEDの有効性について狭窄作成ラットを使用した実験により検討した．それらの結果を要約すると以下のごとくである．

1. EDは大腸癌とくに宿便傾向の見られる全周狭窄型大腸癌のcolon preparationとして有効で，創感染，縫合不全は減少した．

2. EDは狭窄作成ラットの便重量の測定からmechanical preparationとして有効であった．

3. ED単独でのantibacterial colon preparation効果は狭窄（−）群では認められたが，狭窄（+）群では認められなかった．

4. 術後創感染の予防のためにantibacterial preparationとしての抗菌薬は，好気性菌，嫌気性菌両方に対する抗菌作用からKanamycin + Metronidazoleが有効であった．

5. 狭窄作成により固型飼料群では抗菌薬の効果が減弱したが，ED群では狭窄(−)群と同様の抗菌作用が認められた．

稿を終わるにあたり，御指導，御校閲を頂きました鶴見清彦教授，炭山嘉伸助教授ならびに東邦大学微生物学教室五嶋瑳智子教授に深謝致します．

本論文の要旨は第44回日本臨床外科医学会総会，第39回日本大腸肛門病学会総会および24th Biennal congress international college of surgeons (Manilla, Philippines)にて発表した．

文献

1) 長尾二郎：大腸手術管理．佐藤 博監修．小越章平編．経腸栄養．東京，朝倉書店，1984，p270—279
2) 炭山嘉伸，長尾二郎，鈴木秀明ほか：全周狭窄型大腸癌に対するcolon preparationと術前術後栄養管理．日臨外医会誌 44：616—619，1984
3) 加藤文彦，岩井昭彦，細野 進ほか：下部消化管術後感染の予防と対策．外科治療 49：20—24，1983
4) 平山 隆，正宗良和，斉藤俊博ほか：大腸癌手術における術後創感染とその予防対策．日消外会誌 15：826—830，1982
5) Mann HB, Whitney DR: On a test of whether one of two random variable is stochastically larger than the other. Ann Math Statist 18: 50—60, 1947
6) Herter FP: Preparation of the bowel for surgery. Surg Clin North Am 52: 859—870, 1972
7) Rosenberg IL, Graham NG, Dombal FT et al: Preparation of the intestine in patients undergoing major large-bowel, surgery, mainly for neoplasms of the colon and rectum. Br J Surg 58: 266—269, 1971
8) Crapp AR, Powis SJ, Cooke WT et al: Preparation of the bowel by whole-gut irrigation. Lancet 20: 1239—1240, 1975
9) Raphael SC, Nelson JG, Berglund EM: A controlled clinical trial of whole gut lavage as a m ethod of bowel preparation for colonic oprations. Am J Surg 137: 75—80, 1979
10) Greenstein JP, Otey MC, Bimbaun SM: Quantitative nutritional studies with water-soluble chemical defined diet. Arch Biochem Biophys 72: 396—401, 1957
11) Winitz M, Seedman GA, Graff J: Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diet. I. Extended feeding of normal human adult males. Am J Clin Nutr 23: 525—545, 1970
12) 鶴見清彦，長尾二郎，炭山嘉伸ほか：消化器外科における成分栄養（ED-AC）の臨床経験．薬理と治療 7：3969—3979，1978
13) 炭山嘉伸，長尾二郎，鶴見清彦：イレウス症例におけるelemental dietについて．日臨外医会誌 44：46—51，1983
14) Bounnous G, Devroede CJ: Effects of an elemental diet on human fecal flora. Gastroenterology 66: 210—214, 1974
15) 炭山嘉伸，長尾二郎，鶴見清彦：今日の臨床外科栄養，病態別栄養管理，大腸．外科診療 25：1237—1244，1983
16) 炭山嘉伸，思尾二郎，横山隆捷ほか：全周狭窄型大腸モデルに対するelemntal dietのcolon preparation．日本大腸肛門病会誌 18：22—27，1983
17) Winitz M, Adams RF, Seedman DA et al: Studies in metabolic nutrition employing chemically defined diets. II. Effects on gut microflora population. Am J Clin Nut 23: 546—559, 1970

18) Gurry JF, Ellis-Pegler RB: An elemental diet as preoperative preparation of the colon. Br J Surg 63: 969—972, 1976
19) Glotzer DJ, Boyle PL, Silen W: Preoperative preparation of the colon with an elemental diet. Surgery 74: 703—707, 1976
20) Attebery HR, Sutter VL, Finegeld SM: Effect of a partially chemically defined diet on normal human fecel flora. Am J Clin Nutr 25: 1391—1398, 1972
21) 川村　功, 小越章平, 碓井貞仁ほか: Elemental Dietによる経腸的Hyperalimentation (XI) 大腸外科における有用性について. 外科 42: 634—637, 1980
22) Garlock JH, Seley GP: The use of sulfanilamide in surgery of the colon and rectum: Preliminary report. Surgery 5: 787—794, 14939
23) Chon I: Intestinal antisepsis. Surg Gynecol Obstet 130: 1006—1014, 1970
24) Washington JA, Dearing WH, Judd ES et al: Effect of preoperative antibiotic regimen on development of infection after intestinal surgery. Ann Surg 180: 567—572, 14974
25) Nichols RL, Broido P, Condon RE et al: Effect of preoperative neomycin-erythromycin intestinal preparation on the incidence of infectious complication following colon surgery. Ann Surg 178: 453—462, 1973
26) Goldring J, Scott A, McNaught W et al: Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery. Lancet 22: 997—999, 1975
27) Brass C, Richards GK, Ruedy J et al: The effect of metronidazole on the incidence of postoperative wound infection in elective colon surgery. Am J Surg 135: 91—96, 1978
28) 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. Metronidazole, kanamycin併用投与の有用性について. 日消外会誌 14: 86—90, 1981
29) Willis AT, Ferguson IR, Jones PH et al: Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections in elective colonic surgery. Br Med J 5: 607—610, 1977
30) 砂川慶介, 岩田　敏: 投生剤投与と腸内細菌叢. 日医師会誌 90: 2361—2368, 1983
31) Cooney DR, Wassner JD, Grosfeld JL et al: Are elemental diets useful in bowel preparation? Arch Surg 109: 207—210, 1974