

大腸手術における術前腸管処置の検討 —Netilmicin, Metronidazole 併用投与の有用性について—

国立岩国病院外科

佐々木 明 小長 英二 竹内 仁司
後藤 精俊 片岡 和彦 山下 博士
片岡 正文 岩藤 浩典 大石 正博

AN EVALUATION OF BOWEL PREPARATION FOR ELECTIVE COLORECTAL SURGERY —EFFECT OF PREOPERATIVE NETILMICIN- METRONIDAZOLE INTESTINAL PREPARATION—

Akira SASAKI, Eiji KONAGA, Hitoshi TAKEUCHI,
Kiyotoshi GOTOH, Kazuhiko KATAOKA, Hiroshi YAMASHITA,
Masahumi KATAOKA, Hironori IWADOU and Masahiro OOISHI
Department of Surgery, Iwakuni National Hospital

大腸手術37例の術前腸管処置法を、通常の機械的処置に加え Netilmicin (NTL) を1回100mg, Metronidazole (MET) を1回250mg, 共に1日4回, 3日間経口投与とした。また術後予防的化学療法剤には Cefmetazole を全身投与した。これらの症例の腸内細菌叢について薬剤投与前後の菌数変動, 術創の汚染菌, 術後創感染について検討した。NTL と MET の併用投与により, 糞便1g 中の好気性菌数, 嫌気性菌数がともに著明な減少を示した。検出された術創汚染菌は腸内常在菌がほとんどで, 術後創感染率は2例 (5.4%) と低率であった。

索引用語：大腸手術, 術前腸管処置, 腸内細菌叢, 術後創感染, 嫌気性菌

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引き起こす重要な因子となっている。術後予防的に抗生物質を投与することにより, この術後感染症を明らかに減少させることができる¹⁾²⁾。さらに術前腸管処置を機械的, 細菌学的両面にわたり行うことも大腸手術後の感染予防に大切である。

以前われわれは成分栄養法 (elemental diet : ED) と Tobramycin (TOB) 内服による術前腸管処置の有用性について検討し, 便量の著明な減少に伴う腸内細菌の絶対量の減少, *Esherichia coli*, *Klebsiella sp.*,

Proteus sp., *Enterococcus sp.* など好気性菌の減少を認めたが, 嫌気性菌の *Bacteroides* については一定の傾向を認めなかった³⁾。今回大腸手術の術前に, 好気性菌に対して有効性をもつ TOB と同じアミノ酸糖体である Netilmicin (NTL) と, 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 (MET) とを併用投与して, 腸内細菌叢について投与前後の菌数変動, 術創の汚染菌, 術後の創感染率について検討した。

対象と方法

対象とした症例は昭和62年1月から昭和63年3月までの間に, 国立岩国病院外科で待期手術された大腸癌を中心とする大腸手術症例37例である。症例別の内訳は結腸癌15例, 直腸癌19例, 大腸良性疾患2例, 食道癌 (結腸による食道再建) 1例である (表1)。術式別の内訳は結腸切除術16例, 直腸切断術14例 (うち2例

表1 対象疾患

疾患名	症例数	
盲腸癌	2	
結腸癌	上行結腸癌	1
	横行結腸癌	4
	下行結腸癌	1
	S状結腸癌	7
直腸癌	19	
良性疾患	2	
食道癌	1	
計	37	

表2 大腸手術前の腸管処置法

食餌	低残渣食, 注腸食, Elemental Dietなど 絶食 (高カロリー輸液)
下剤	マグコロール, プルゼニドなど
洗腸	生食水 500ml グリセリン 洗腸 など
経口抗菌剤	Netilmicin 100mg × 4回 Metronidazole 250mg × 4回) 3日間

は骨盤内臓全摘術), 低位前方切除術 4例, 人工肛門閉鎖術 2例, 左側結腸による食道再建術 1例であった。細菌汚染度からみると全例準無菌手術であった。

術前腸管処置法としての機械的処置は, 低残渣食あるいは注腸食とし magnesium citrate (マグコロール), センノシド A および B (プルゼニド) などの下剤を服用させた。大腸の狭窄が強い場合には適宜 ED あるいは高カロリー輸液を行った。浣腸も術前状態に合わせて適宜行った。細菌学的処置として, 服用しやすいように単シロップを混合した NTL を 1回あたり 100mg, MET を 1回あたり 250mg, とともに 1日 4回, 3日間で服用させた (表 2)。

予防的薬療法剤としては, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌と広いスペクトラムと抗菌性を示す Cefmetazole (CMZ) を手術開始時から 1回あたり 2g 投与した。CMZ は 1日あたり 4g を基本としたが投与量と投与期間は症例に合わせて適宜変更し, 術後経過によっては抗生物質を変更し, また他剤を併用したりした。術前腎機能障害が認められていた 2例には胆汁排泄型の抗生物質である Cefpiramide (CPM) を CMZ の代わりとして投与した。

検体としての糞便は, 術前腸管処置前のものと術後切除腸管内のものを約 3g (少ない場合は採取できるだけ) をケンキポーターに入れフリーザー内で冷凍保管

した。創汚染菌の検索のための検体は, 閉腹時皮下組織層を綿棒で拭いたものをケンキポーターに封じた。検体は (株) 科学技術研究所臨床検査部に送付し検査を行った。好気性菌の全菌数を調べるために Trypticase Soy 寒天培地を, 中でも *Enterobacteriaceae* には DHL 寒天培地を使用した。嫌気性菌の全菌数を調べるため GM 加寒天 GAM 寒天培地を, 中でも *Bacteroides fragilis* group には BBE 寒天培地を使用した。

検索内容としては糞便 1g 中の好気性菌総菌数と, その代表として好気性グラム陰性桿菌である *Enterobacteriaceae* の菌数を, そして嫌気性菌総菌数とその代表である *B. fragilis* group の菌数を調べた。糞便 1g 中の菌数はすべて対数 (Log_{10}/g) で示した。検出限界菌数は $10^2/\text{g}$ である。菌数は (平均値) \pm (標準偏差) で示し, paired t-test により検定した。綿棒は直接分離培養ならびに増菌培養を行い, 分離同定された汚染菌があれば, 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

結果

1. 便中細菌叢の変動

1) 好気性菌の変動

大腸手術症例 37例の薬剤投与前糞便 1g 中に好気性菌は 6.6 ± 1.4 (Log_{10}/g) であった。好気性菌の中で優勢菌の 1つである *Enterobacteriaceae* は糞便 1g 中 4.3 ± 1.7 (Log_{10}/g) であった。NTL+MET を 3日間投与後の菌数はそれぞれ 4.2 ± 1.9 , 2.1 ± 0.3 と有意の減少が認められた ($p < 0.01$) (図 1)。

2) 嫌気性菌の変動

薬剤投与前の糞便 1g 中の嫌気性菌総数は, 7.3 ± 1.9 (Log_{10}/g) であった。嫌気性菌の中で優勢菌の 1つである *B. fragilis* group は, 5.5 ± 1.8 (Log_{10}/g) であった。NTL+MET を 3日間投与後の菌数はそれぞれ 3.0 ± 2.1 , 2.1 ± 0.2 と好気性菌と同様著明な減少が認められた ($p < 0.01$) (図 2)。

2. 手術創汚染菌

対象症例 37例中 15例 (40.5%) に培養陽性であり, 合計 25株の菌が検出された。検出菌種をみると *Enterococcus* sp. 5株を中心とするグラム陽性球菌が計 8株, また *Propionibacterium* sp. 4株, *Clostridium* sp. 3株を中心とする嫌気性菌が 10株検出され, *Pseudomonas aeruginosa* 2株, グラム陽性桿菌 1株も検出された (表 3)。

3. 手術創汚染菌と薬剤感受性

検出された手術創汚染菌のうち主な 5つの菌に対し

図1 好気性菌数の変動

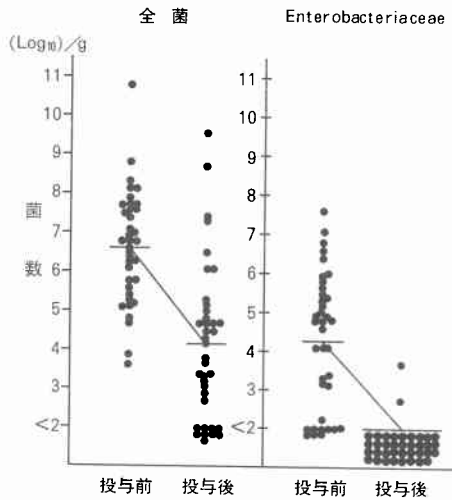


表3 手術創汚染菌

分類	検出菌	株数
GPC	<i>Enterococcus sp.</i>	5
	<i>Staphylococcus sp.</i>	2
	other GPC	1
GPR	GPR	1
GNR	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
Anaerobes	<i>Bacteroides sp.</i>	1
	<i>Propionibacterium sp.</i>	4
	<i>Clostridium sp.</i>	3
	<i>Bifidobacterium sp.</i>	1
	other	1
Fungi	<i>Candida sp.</i>	3
	other	1
計		25

GPC : グラム陽性球菌 GPR : グラム陽性桿菌
GNR : グラム陰性桿菌

図2 嫌気性菌数の変動

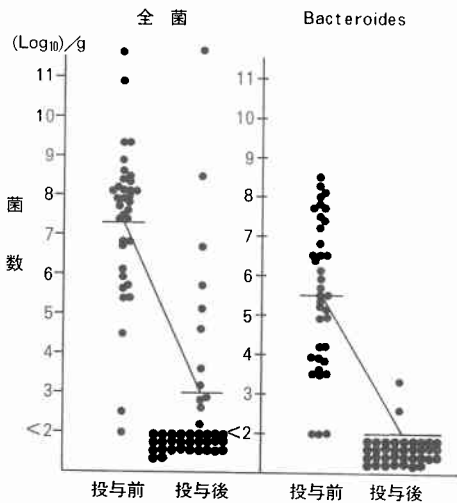


表4 手術創汚染菌と薬剤感受性

菌種	株数	MIC (μg/ml)							10 ⁶ cells/ml		
		CEZ	CMZ	CTM	CPZ	CZX	LMOX	CAZ	PIPC	GM	NTL
<i>E. faecium</i>	3	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>S. epidermidis</i>	1	0.10	0.78	0.20	0.78	0.20	6.25	3.13	0.10	0.10	0.10
<i>P. aeruginosa</i>	2	>100	>100	>100	3.13	6.25	12.5	1.56	3.13	0.78	3.13
					6.25	25	25	6.25	1.56	1.56	
<i>Bacteroides sp.</i>	1	6.25	12.5	12.5	12.5	6.20	0.78	12.5	1.56	>100	>100
<i>Propionibacterium</i>	3	0.20	≤0.05	0.10	0.10	0.10	0.39	0.78	0.20	6.25	12.5
<i>species</i>			0.10	0.20	0.39	0.10	0.78	3.13	0.78	12.5	>100

あった(表4)。

4. 術後創感染症発生症例の検討

術後創感染は対象症例37例中2例に認められ、発生率は5.4%である。症例1は術後12日目に会陰創が哆開した表在性創感染発生例で、手術終了時の術創からの検出菌は *Clostridium butyricum* であったが感染創からの分離菌は *Staphylococcus epidermidis* であり一致していなかった。この症例は術前より腎機能障害があったためCPMを予防的薬療法剤として使用した。*S. epidermidis* の薬剤感受性(three disc法)をみるとABPC、PIPC、CMZには(+)の感受性しか示さなかったが、CEZには(++)の感受性を示した。症例2は術創から表のごとく好気性菌、嫌気性菌など4株の菌が検出された。深在性創感染例で、術後6日目に腹腔ドレーン流出物から *P. aeruginosa* と *Enterococcus sp.* が検出され術創汚染菌との一致がみられた。この症例は術中に腸管から糞便が一部流出したこと、高齢者悪性疾患に大きな手術侵襲が加わったこと、

てCefazolin(CEZ), Cefmetazole(CMZ), Cefoperazone(CPZ), Ceftizoxime(CZX), Latamoxef(LMOX), Ceftazidime(CAZ), Piperacillin(PIPC), Gentamicin(GM), Netilmicin(NTL)など計10剤に対するMICの測定(10⁶cell/ml接種)を行った。予防的薬療法剤として全身投与されたCMZに対して、*Enterococcus faecium* と *P. aeruginosa* は>100μg/mlで無感受性であったが、他の3つの菌は感受性を示した。*E. faecium* は他の9剤いずれに対しても無感受性であった。*P. aeruginosa* はCEZ, CMZ, CTMに無感受性で、*Bacteroides sp.* はGM, NTLに無感受性で

表5 術後創感染症例

症例	年齢性	疾患名	手術々式	汚染度	術後創感染	感染症発症日数	細菌検査	
							術創汚染菌	感染創分離菌
1	66歳	直腸癌	直腸切断術	標準菌	表在性	12日	<i>C. butyricum</i>	<i>S. epidermidis</i>
2	76歳	直腸癌	骨盤内臓全摘術 尿路変更術	標準菌	深在性	6日	<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus sp</i>
							<i>C. perfringens</i>	<i>P. aeruginosa</i>
							<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	
							<i>Candida albicans</i>	

表6 経口抗菌剤の組合せ

	経口抗菌剤名と1日投与量		投与期間	報告者(発表年)
	好気性菌に対して	嫌気性菌に対して		
NM	1g×3回	EM 1g×3回	1日	Nichols (1973)
KM	1g×4回	EM 750mg×3回	2日	Wapnick (1979)
KM	1g×4回	MET 200mg×4回	3日	Goldring (1975)
	250mg×4回	250mg×4回	2.5日	小野 (1981)
NM	1g×3回	MET 200mg×3回	2日	Matheson (1978)
KM	7g	LCM 1200mg×2回	2-3日	村山 (1975)
TOB	240mg×4回	VCM 500mg×4回	3日	内藤 (1985)
TOB	240mg×4回	CLDM 300mg×4回	2日	市橋 (1980)
PL-B	100万単位×3回	TDZ 1000mg×1回	3日	平山 (1982)
NTL	100mg×4回	MET 250mg×4回	3日	自験例 (1988)

長時間の手術などの要因が重なって術後創感染が発生したと思われた。P. aeruginosa に対する薬剤感受性 (three disc 法)をみるとSBPC, PIPC, CPZが(++)、GM(++)であった。Enterococcus sp. に対してはABPC, PIPCが(++), CMZ(-), GM(-)であった。この2症例の糞便1g中の細菌数は好気性菌、嫌気性菌ともに著明に減少していたにもかかわらず術後創感染の発生がみられた。これは細菌の要因だけでなく、患者及び医療における種々の背景因子が関係していると思われた(表5)。

考 察

術後感染症の発生機構は現在もなお十分に解明されていないが、大腸手術時には術野が大腸腸管内の細菌により汚染されることが重要な因子となっている。小野ら⁴⁾の研究によると、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している。したがって常在細菌数が多い大腸の手術においては、術前腸管処置による腸内細菌数の減少を計ることが術後感染の重要な予防法の1つとなる。

術前腸管処置法としては機械的処置 (mechanical cleansing) と細菌学的処置 (antibacterial preparation) があるが、まず残留糞便量の減少を計る機械的処置としては種々の方法が挙げられる。下剤の magnesium sulfate と浣腸は標準的な処置となっている⁵⁾。大量の電解質液で腸管内を洗い流す whole gut irrigation は優れた方法⁶⁾であるが、循環系に負担となりうること、大腸に閉塞があると不可能であること、胃ゾンデの不快感などの問題がある。マンニトールを経口投与する方法⁷⁾も良い方法であるが、腸管内に発生するメタンガスが電気メスを使用する際に爆発する危険性をはらんでいる。EDによる処置は便重量の減少がみられること、カロリー補給の面から有効であること、大腸に狭窄がある症例でも有効であること、

antibacterial preparation としての効果もあることなどがあげられており⁸⁾、われわれも以前同様の報告をした⁹⁾。また最近大腸検査の前処置法として注目されている Polyethylene glycol electrolyte lavage solution⁹⁾が大腸手術の腸管処置として普及すると予想される。これは腸管ではほとんど吸収も分泌も受けない特殊組成電解質液で、腸管洗浄効果は従来の方法を凌駕しており、被検者の受容性もよいといわれている。

機械的処置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方法が広く行われている。一般に術前に抗菌剤を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¹⁰⁾で、胃腸管から比較的吸収されにくく副作用のないものとされている⁴⁾。また近年術後感染における嫌気性菌の役割¹¹⁾が明らかにされてきており、これらの観点から抗菌剤は好気性菌と嫌気性菌に効果のある組合せが選ばれている¹⁰⁾(表6)。Nicholsら¹²⁾は手術前日に Neomycin+Erythromycin(NM+EM)を3回投与するだけで、待期的結腸手術をした69症例全例に術後創感染を認めなかったと報告した。Wapnickら¹³⁾は Kanamycin(KM)単独の場合の術後感染率41%に比べ、EM併用の方が術後感染率8%と有意に少なかったといっている。嫌気性菌に対するMETの効果¹⁴⁾が明らかにされてくるとEMのかわりにMETも試みられ、NM¹⁵⁾あるいはKMとの2剤併用が行われた。KM+METを投与したグループと投与しなかったグループの創感染率の違いを小野ら⁴⁾、Goldringら¹⁶⁾はそれぞれ12%と40%、8%と44%と報告している。KM術前投与によって耐性菌が出現する可

能性から内藤ら¹⁷⁾、市橋ら¹⁸⁾はKMにかわりTOBを投与し、好気性菌が減少、そしてVancomycin(VCM)あるいはClindamycin(CLDM)を併用することにより嫌気性菌も減少し、術後感染症が減少したと報告している。平山ら¹⁹⁾は好気性グラム陰性桿菌に有効なPolymyxin-B(PL-B)と嫌気性菌に対し特異的な抗菌作用を有するTinidazole(TDZ)の併用投与を行い、創感染率は5%で2剤併用が有効であったと報告している。われわれは今回TOBと同じアミノ配糖体であるNTLと嫌気性菌に特異的作用をもつMETを併用投与し、好気性菌と嫌気性菌がともに著明に減少する結果を得るとともに、術後創感染率5.4%という良好な結果を得た。これらantibacterial preparationの薬剤の組合せ、投与量、投与期間についてはいまのところ一定の見解が得られていない。今後の検討が待たれるところである。

術後汚染菌として検出された菌は好気性菌、嫌気性菌、真菌で合計25株と多彩であった。これらはほとんど全部糞便内から検出される菌種であることより、創面汚染は手術操作により大腸を開くことで常在菌によって汚染される内因性汚染の可能性を示唆するものである。術創からの検出菌と術後創感染の分離菌は一致するものが多く、また大腸手術時の創感染分離菌にグラム陰性桿菌、嫌気性菌、*Enterococcus sp.*が多いという諸家の報告¹⁾²⁰⁾²¹⁾は自験例からうかがえる傾向と同じである。

予防的化学療法剤の選択についてはこれら汚染菌を念頭におき、汚染菌に感受性を持つ薬剤を選択すべきである。われわれはグラム陰性桿菌、嫌気性菌と広いスペクトラムと抗菌性を示す第2世代セフェム系薬剤CMZを使用した。術後創感染率は自験例が5.4%(37例中2例)であった。石引²⁾が予防的化学療法剤投与の現況として、準無菌手術は5~10%の手術創感染率であると述べている。また小長ら¹⁾は予防的化学療法剤の研究で、結腸・直腸手術では6.4%(93例中6例)の創感染率であったと報告しており、自験例も同じように予防的化学療法の効果があったと思われる。術創汚染菌と薬剤感受性(MIC)をみると、CMZに対しては一般に言われているように*Enterococcus sp.*と*P. aeruginosa*は無感受性で、術後創感染を起こした2例中1例はこれら2つの菌の感染によるものであった。準無菌手術の予防的化学療法剤として使用される第1世代、第2世代セフェム剤に無感受性である*Enterococcus sp.*、*Pseudomonas sp.*が関与した感染症が増

えてきており、今後の課題である¹⁾²⁰⁾。

まとめ

大腸手術37例に対し術前腸管処置として、機械的処置に加えNTL+MET 2剤を経口投与し、腸内細菌叢について薬剤投与前後の菌数変動、術創の汚染菌、術後の感染率について検討した。

- 1) NTL+MET 2剤の経口投与により好気性菌、嫌気性菌ともに著明な菌数減少を示した($p < 0.01$)。
- 2) 手術終了時の術創汚染菌は37例中15例、計25株が検出された。特に嫌気性菌と*Enterococcus sp.*が多く、大腸残存菌の撒布によるものと思われた。
- 3) 術後創感染は37例中2例(5.4%)にみられ低率であった。
- 4) 予防的化学療法剤の選択にあたっては、無効菌による術後創感染が起こりうることを念頭におく必要がある。

文 献

- 1) 小長英二, 折田薫三, 淵本定儀ほか: 消化器外科領域における創感染の研究—手術創汚染菌と創感染の関係ならびに予防的化学療法法の意義—. 日消外会誌 18: 968—975, 1985
- 2) 石引久弥: 抗生物質の予防的投与と術後感染. 消外 3: 1419—1427, 1980
- 3) 羽井佐実, 佐々木明, 小長英二ほか: Colon preparationとしてのED投与の試み—特に糞便細菌叢の変化について—. 第4回山口県栄養代謝研究会誌, 22—25, 1983
- 4) 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
- 5) Clarke JS, Condon RE, Bartlett JG et al: Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations; Results of prospective, randomized double-blind clinical study. Ann Surg 186: 251—259, 1977
- 6) Hewitt J, Rigby J, Reeve J et al: Whole-gut irrigation in preparation for large-bowel surgery. Lancet 2: 337—340, 1973
- 7) Taylor EW, Bentley S, Youngs D et al: Bowel preparation and the safety of colonoscopic polypectomy. Gastroenterology 81: 1—4, 1981
- 8) 横山隆捷: 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—. 日消外会誌 19: 948—956, 1986
- 9) Ernstoff JJ, Howard DA, Marshall JB et al: A randomized blinded clinical trial of a rapid colonic lavage solution (Golytely) compared

- with standard preparation for colonoscopy and barium enema. *Gastroenterology* 84 : 1512—1516, 1983
- 10) 丸山 洋：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—。日消外会誌 17 : 1566—1573, 1984
 - 11) 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
 - 12) Nichols RE, Broido P, Condon RE et al: Effect of preoperative Neomycin-Erythromycin intestinal preparation of the incidence of infectious complications following colon surgery. *Ann Surg* 178 : 453—462, 1973
 - 13) 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, 1979
 - 14) 上野一恵, 二宮敬宇, 鈴木祥一郎：Metronidazole (Flagyl) の嫌気性菌に対する抗菌作用について。 *Chemotherapy* 19 : 111—114, 1971
 - 15) Matheson DM, Arabi Y, Baxter SD et al: Randomized multicentre trial of oral bowel preparation and antimicrobials in elective colorectal operations. *Br J Surg* 65 : 597, 1978
 - 16) Goldring J, Scott A, McNaught W: Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery. *Lancet* 2 : 997—1000, 1975
 - 17) 内藤広郎, 今村幹夫, 亀山仁一ほか：大腸手術前処置としての Tobramycin および Vancomycin 併用経口投与の検討。 *Chemotherapy* 29 : 471—474, 1981
 - 18) 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, 1981
 - 19) 平山 隆, 正宗良知, 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—Polymyxin-B, Tinidazole 併用投与の効果について—。日消外会誌 15 : 826—830, 1982
 - 20) 酒井克治, 藤木幹夫：術後感染症に対する抗菌剤の予防的投与。 *消外* 8 : 575—581, 1985
 - 21) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周ほか：外科的感染症の起炎菌。 *外科* 44 : 1106—1113, 1982