

消化器外科感染症における腸内細菌の重要性

東邦大学医学部外科学第3講座

炭山 嘉伸

臨床材料や腸管内から分離される細菌は、偏性嫌気性菌、通性嫌気性菌、偏性好気性菌の3つに大別される。腸管内は嫌気状態が保たれ、腸内細菌叢のほとんどは嫌気性菌である。そして、腸内細菌は相互間のバランスで病原菌の異常増殖を抑え、IgA抗体産生、マクロファージの遊走能の賦活、などの作用を持ち、感染防御機構の一端を担っている。しかし、腸内細菌は術後感染、日和見感染や bacterial translocation の原因となりうる。このように、腸内細菌は生体にとって、メリットとデメリットの両面を持っているといえる。一方、腸内細菌叢に変動を来す因子はさまざまであり、外科領域では H₂ receptor antagonists, 胃切除, 抗菌薬の投与, total parenteral nutrition (以下, TPN) などが重要である。消化器外科領域では術後感染予防の抗菌薬の投与は不可欠である。したがって、抗菌薬の使用に当たっては、そのメリットとデメリットを十分考慮する必要がある。

Key words: intestinal flora, MRSA, postoperative infection

はじめに

消化器外科領域の術後感染症の多くは、いわゆる創内感染であり、その原因は手術時に消化管が開放され、その常在菌によって手術野が汚染されることである。したがって、術後感染を予防、または治療する際には、消化管の常在細菌がなんたるかを知っておく必要がある。また、従来、腸内の常在細菌叢は感染防御機構としての機能を有している。このような意味合いから、腸内細菌の働き、またこれに変動を与える因子、そして消化器外科感染症における腸内細菌の重要性について、教室の実験結果をもとに述べていきたい。

1. 腸内細菌学の歴史

腸内細菌学は、1719年 Leewenboek が腸管内には多数の細菌が存在することを発見したことから始まった¹⁾。1886年には Eschrich が *Escherichia coli* (以下, *E. coli*) を発見した。

1899年には、*Bifidobacterium* が発見され、ここで、すでに2大腸内細菌が出そろったことになる。1950年代に入り、腸内細菌は嫌気性菌が優勢であるということ、さらに腸内細菌は各種の疾病、免疫に大きく関与し、さらに様々な薬剤に影響されることがあきらかと

なり、現在、幅広い研究がなされている。

2. 腸内細菌の発育環境

一般的に細菌は、その発育環境から、3つに分けられる。嫌気状態でのみ発育する偏性嫌気性菌、嫌気・好気ともに発育する通性嫌気性菌、好気だけで発育する偏性好気性菌に分けられる。細菌の発育環境から腸内および臨床から分離される菌の大別を示すと、偏性嫌気性菌には、*Clostridium*, *Peptococcus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* が代表的細菌である (Table 1)。通性嫌気性菌は、*Escherichia* 属, *Klebsiella* 属, *Pseudomonas* 属などのグラム陰性桿菌や *Staphylococcus*, *Streptococcus* などのグラム陽性菌が含まれる。偏性好気性菌には、*Micrococcus* 属, *Flavobacterium* 属, *Acinetobacter* などが含まれる。

3. 腸内細菌の住みつきかた

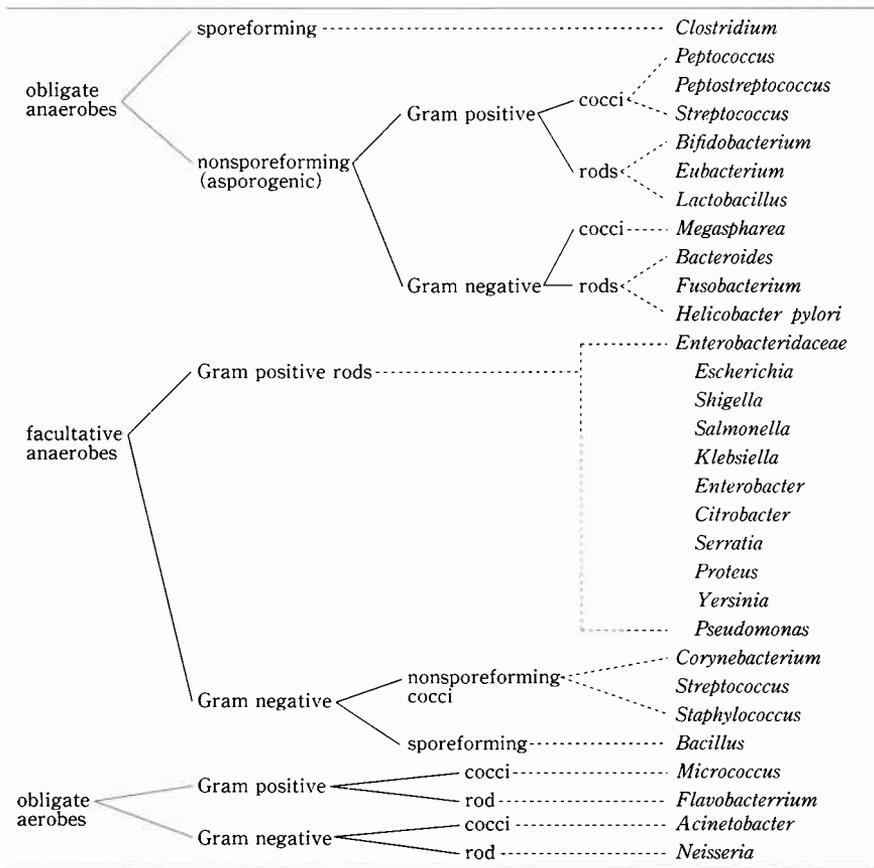
次に、腸内細菌を住みつきかたから分類すると、定住菌と通過菌に分けられる。定住菌は腸管内を本来の住所とする細菌で、また、通過菌とは腸内には少数しか存在せず、食物や身体他の部位からの汚染菌である。これは、汚染源がなくなれば腸内からは消える細菌である。

4. 消化管各部位の細菌叢

さて、健康人の消化管内の菌叢は、部位により異なることが知られている。消化管内の菌叢とその菌量を部位別にみると、口腔では、70種以上の細菌が住み着

*第29回・消化器外科領域における感染症
<1996年10月9日受理>印刷請求先：炭山 嘉伸
〒153 目黒区大橋2-17-6 東邦大学医学部第3
外科

Table 1 Description of the principal groups of bacteria



いており、その構成は比較的安定している。優勢菌は、Lactobacillus や Bacteroides, Streptococcus である。胃・十二指腸では、胃酸の影響で菌数は急激に減少し、Streptococcus, Lactobacillus, Clostridium perfringens などである。小腸では回腸に近づくにつれて菌数は対数的に増加する。回盲弁を通過すると菌叢は大きく変化し、とくに、Bacteroides, Eubacterium, 嫌気性 Streptococcus, Bifidobacterium などの嫌気性菌が 10¹⁰個以上となる²⁾。

5. 腸内細菌の機能

ここで、腸内細菌の機能を見てみると、その機能はさまざまであり、薬物の代謝、栄養素の合成、また、変異原性物質の生成と分解に関与し、発癌との関係が研究されている³⁾。さらに、腸内細菌の重要な機能は生体防御にかかわる点である。とくに、後に述べる、腸管感染防御をはじめ、薬物の活性化、栄養素の補給、消化管機能への影響、そして、免疫細胞への刺激など

があげられる⁴⁾。また、当然ながら、腸内細菌そのものが病原性を持つこともあり、経口感染、化学療法誘発性腸炎、日和見感染症、発癌などに腸内細菌が関与する⁵⁾。

6. 常在細菌叢の意義

常在細菌叢の意義は、生体に有利な面と、生体に不利な面があり、生体に有利な面では、病原菌の定着阻止あるいは拮抗的排除、免疫系の刺激、栄養の補給がある。病原細菌の定着阻止、拮抗的排除には細菌間の相互作用があり、腸内細菌叢を自己抑制している。すなわち、これら腸内細菌叢がバランスよく生息していることが、生体内では重要であり、腸内細菌叢がお互いを牽制して、病原細菌の定着阻止、拮抗的排除を行っている。そして、これら細菌間のバランスが保たれている理由としては、栄養素の競合、発育の場の競合、さらに、主要菌種によるコントロールがあげられる。

7. 腸内細菌の変動を起こす要因

Fig. 1 The bacterial multiplication by single inoculation on an each GAM broth with pH variant
GAM broth

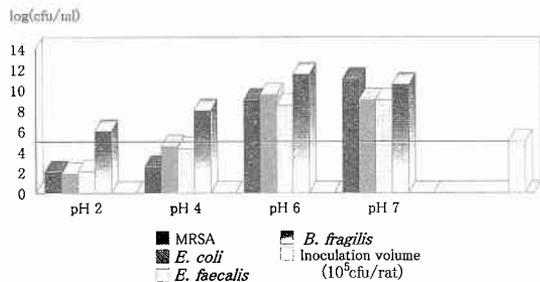
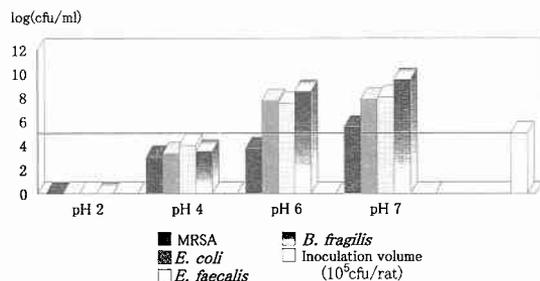


Fig. 2 The bacterial multiplication by mixed inoculation on an each GAM broth with pH variant
GAM broth



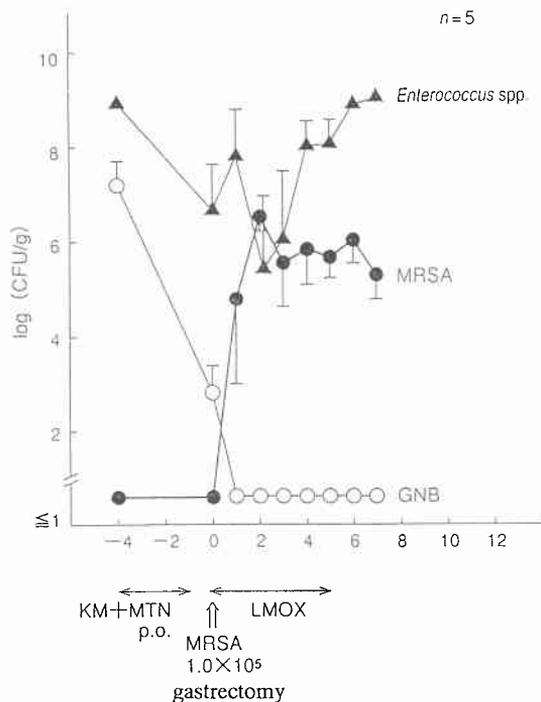
これら腸内細菌叢の変動を起こす要因としては、さまざまなことがあげられる。たとえば胃酸やストレス、年齢、食事、抗菌薬、などが変動因子として重要であるが、今回は、教室の感染症研究から、とくに、pHの変化と抗菌薬が腸内細菌叢に与える影響について述べていく。

8. 腸内細菌叢におよぼす pH の影響

胃内の pH は、胃酸の影響で、1 ないし 2 の強酸である。しかし、十二指腸では pH は急に上昇し、小腸、大腸に至っては、pH は 6 ないし 7 で、細菌の増殖に好適な状態であるといわれている。そこで、まず、pH が菌増殖へおよぼす影響を実験検討した。

pH を調整した培地に、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (以下、MRSA), *E. coli*, *E. faecalis*, *Bacteroides*, それぞれを単独で培養した。pH 6 ではすべての菌が増加した (Fig. 1)。しかし、生体内では多種の細菌が共存していることから、より生体に近い状態を想定して混合培養を行った。前述の 4 菌種を混合培養すると、MRSA 以外の菌は増加してい

Fig. 3 The fecal bacterial population undergoes changes in numbers with antibacterial colon preparation and chemotherapy after MRSA 10^5 cfu/rat inoculation in gastrectomized rats.



るが、MRSA は増加していない (Fig. 2)。このことは、混合培養下では、あとで述べる菌の相互作用が働いたものと考えられる。

しかし、pH 6 以上では菌の増殖は活発化することがわかったので、つぎにラットに胃切除を加え、MRSA を接種し、MRSA の増殖に胃切除が影響するかどうかを検討した。

9. 胃切除が腸内細菌叢におよぼす影響

胃切除が腸内細菌叢に及ぼす影響を検討するため、MRSA を十二指腸内に接種し、latamoxef (以下、LMOX) を術後 3 日間投与したラットを胃切除を加えた群、非胃切除群で比較した。

胃切除群では、MRSA 接種後 2 日目に便中に 10^{6-7} cfu/g の菌を認めた (Fig. 3)。非胃切除群では、その菌量は少なく、また、MRSA の増殖も遅れ、4 日目から増殖した (Fig. 4)。

このように MRSA の増殖には、pH、胃切除がかかわることが示唆された。

10. 腸内細菌の相互作用におよぼす抗菌薬の影響

MRSA 感染が多発してから、術後感染予防に使用す

Fig. 4 The fecal bacterial population undergoes changes in numbers with antibacterial colon preparation and chemotherapy after MRSA 10⁹ cfu/rat inoculation in normal rats.

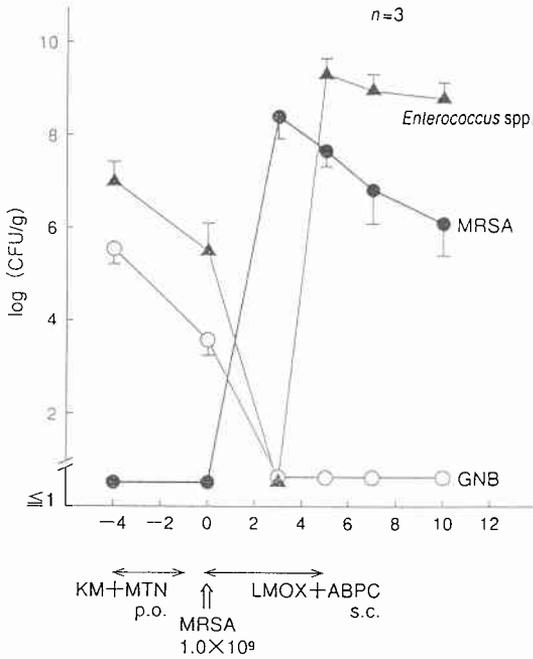
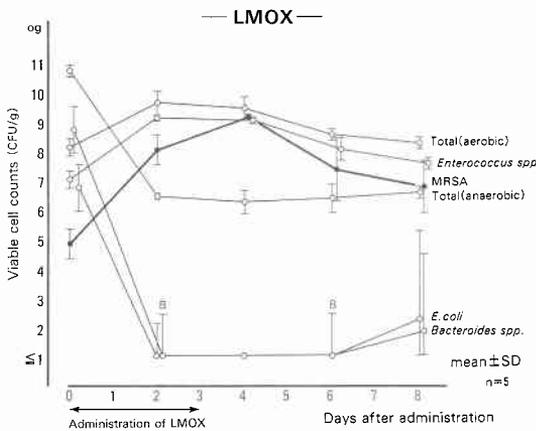


Fig. 5 Changes of intestinal bacterial flora in rats having MRSA in feces at 10³⁻⁴ CFU/g, before and after administration of drugs.



る抗菌剤の選択が問題となっているが、ここで腸内細菌の相互作用に及ぼす抗菌薬の影響について基礎的に検討した。実験には、教室で作成した持続的に糞便中に10⁴cfu/gのMRSAを保菌するラット(以下、保菌ラット)を使用した⁵⁾。このラットに、LMOXを投与

Fig. 6 Changes of intestinal bacterial flora in rats having MRSA in feces at 10³⁻⁴ CFU/g, before and after administration of drugs.

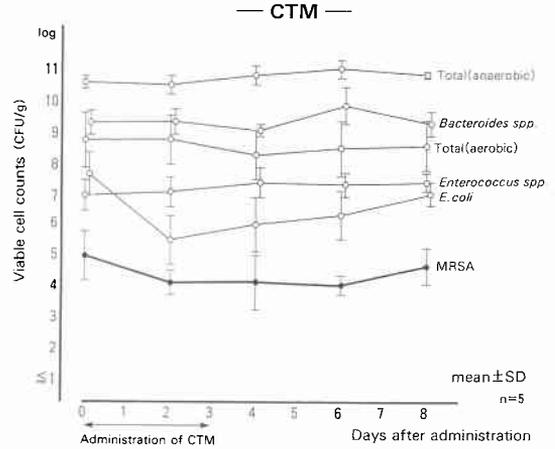
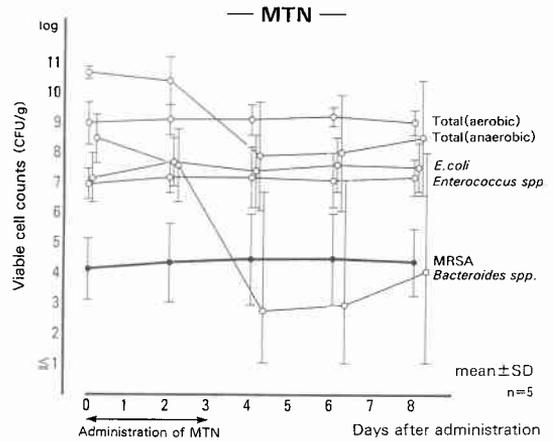


Fig. 7 Changes of intestinal bacterial flora in rats having MRSA in feces at 10³⁻⁴ CFU/g, before and after administration of drugs.



すると、総嫌気性菌数、E.coli、Bacteroidesが著明に減少し、MRSAは10⁹cfu/gまで増加した(Fig. 5)。しかし、第2世代セフェム薬であるcefotiam(以下、CTM)を投与し、E.coliのみを抑制しても、MRSAの菌数に変化はなかった(Fig. 6)。つぎに、メトロニダゾールを投与し、Bacteroidesだけの減少を試みた。しかし、Bacteroidesは減少したが、MRSAは増加しなかった(Fig. 7)。この結果から、抗菌薬による1菌種だけの抑制ではMRSAは増加せず、2菌種以上の抑制により腸内細菌叢が大きく乱れたときにのみMRSAが増殖することが動物実験から示唆され

た⁶⁾。すなわち、主要常在細菌叢のうち2菌種以上が抑制されると、MRSAが増殖することが示唆された。このことは、腸管内における腸内細菌叢のバランス、相互作用が腸管内の感染防御に重要であることを私どもに教えてくれたとともに、あらためて抗菌薬の使用法の重要性と、腸内細菌叢をできるだけ温存しなくてはならないという、われわれの抗菌薬使用の基本的な考えを確かなものとした。

11. 化学療法剤誘発性腸炎

このように腸内細菌がさまざまな疾患や外科手術で変動を来すことが理解できたが、腸内細菌そのものが全身感染症の原因となることがある。腸管内での感染症として、消化器外科術前後後に使用する抗菌薬に誘発される腸炎を忘れてはならない。

化学療法剤誘発性腸炎は、抗菌薬により腸内細菌叢が乱れ、常在菌もしくは外来の菌が異常増殖して発症する。MRSA腸炎と偽膜性腸炎は、術後に起こる下痢を主訴とする疾患として重要な位置を占めている。

12. 腸内細菌叢の免疫におよぼす影響

一方、腸内細菌叢の免疫におよぼす影響については、菌体、その破壊物が血行性・リンパ行性に免疫を刺激し、全身に対する抵抗性を高めるとともに、bacterial translocationを阻止し、IgAを産生し、マクロファージを活性化させ、免疫担当細胞を賦活するといわれている。

13. 腸内細菌叢と bacterial translocation

Bacterial translocationとは、腸内に存在する細菌などが全身へ侵入することを示し、近年、重要視され

ている。これも、常在細菌叢の変化と密接な関係があり、腸管粘膜の物理的、免疫学的バリアーの破壊によって起こるとされ、septic MOFの原因や増悪因子となりうる。この対策には、経腸ルートによる栄養投与、グルタミン、アルギニン、食物繊維などの栄養管理が有効とされて、腸管内で常在菌とのかかわり合いが深いことが推測される。

このように、腸管は単に栄養の消化吸収にかかわるだけでなく、Bacteriaやエンドトキシンの translocation に対するバリアーとして、また、全身や局所の免疫機能を調節する免疫臓器として重要な働きを担っているといえる。そして、腸内細菌叢は、本来感染防御機構を持ち、相互間のバランスで病原菌の異常増殖を抑えている。したがって、抗菌薬を使用するにあたっては、腸内細菌のバランスを常に考慮して、そのメリット、デメリットを考慮しなければならない。

文 献

- 1) 光岡知足：腸内細菌学の歩み。光岡知足編。腸内細菌学。朝倉書店、東京、1990、p1-6
- 2) 辨野義己、寺田 厚：腸内細菌の分類・同定法。光岡知足編。腸内細菌学。朝倉書店、東京、1990、p44-45
- 3) 高橋満里子：腸内細菌の機能。光岡知足編。腸内細菌学。朝倉書店、東京、1990、p251-263
- 4) 森下芳行：腸管感染防御。光岡知足編。腸内細菌学。朝倉書店、東京、1990、p293-294
- 5) 炭山嘉伸：MRSAとの格闘、8年。日腹部救急医学会誌 16：315-330、1996
- 6) 青柳 健：ラットを用いた大腸術後感染予防のための抗菌薬選択に関する実験的研究。日本大腸肛門病学会誌 48：979-991、1995

Importance of Intestinal Flora on Digestive Tract Surgical Infection

Yoshinobu Sumiyama

The Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine

There are three different types of clinically important bacteria, obligate anaerobes, facultative anaerobes, and obligate aerobes. Intestinal contents maintain anaerobic condition, and the intestinal bacterial flora is dominated by anaerobes. Intestinal bacteria suppress abnormal propagation with a synergic effect among species, produce immunoglobulin A, induce macrophage activity, and so on. Thus they play a part in defense against infection. However, postoperative infections, opportunistic infections, or bacterial translocations can be caused by intestinal bacteria. The intestinal flora, thus has merits and demerits for the human body. On the other hand there are many variant factors influencing intestinal flora. Treatment with histaminergic H2 receptor antagonists, gastric resection, antibiotic, total parenteral nutrition, etc. is important for a surgical patient. It is important to fully consider the weakness if antibiotic therapy, because postoperative prophylactic antibiotic therapy is inevitable in digestive tract surgery.

Reprint requests: Yoshinobu Sumiyama The Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine
2-17-6 Ohashi, Meguro-ku, Tokyo, 153 JAPAN