

消化器外科領域における嫌気性菌感染症の問題点

日本大学医学部第3外科

岩井重富

嫌気性菌感染症は、各施設における嫌気性菌の検索が盛んになるにつれて、その臨床面での比重が再認識されてきている。臨床材料からの検出率も非常に高く、嫌気性菌自体の病原性も無視できない。嫌気性菌検出例では、他菌との混合感染例が圧倒的に多く、他菌に比べて菌量が優位であることが多い。弱毒菌とされている嫌気性菌も強い病原性を発揮する可能性があり、また、嫌気性グラム陰性桿菌、特に *Bacteroides* spp. は β -lactamase 産生により、 β -lactam 剤、特に第3世代のセフェム剤の多くを不活化するものもあることに留意する必要がある。消化管内での細菌叢で嫌気性菌は菌数において常に優位を保っており、消化器外科領域においては嫌気性菌を十分考慮にいれて感染予防および治療にあたるべきである。

Key words: anaerobic infection, *B. fragilis*, β -lactamase

はじめに

消化器外科領域では術後の合併症に感染症が非常に重要な位置をしめている。なかでも嫌気性菌は消化器疾患による腹腔内感染あるいは消化器疾患術後の感染に非常に大きなかわりを有している。1977年以来臨床検体につき嫌気培養を行い、嫌気性菌の消化器外科領域感染症へのかかわりについて検討してきた。本文では腸内細菌叢の検索を初めとして嫌気性菌の消化器外科領域での検出状況、複数菌感染、各種抗菌剤に対する感受性、 β -lactamase 産生菌の重要性などについて述べる。

I. 腸管内細菌叢

各種外科的消化器疾患患者の術中、術後腸管内容および健康成人の便などで腸内細菌叢について検索してきた。胃液、十二指腸液、回腸末端、回腸瘻よりの排出液、大腸内容、人工肛門からの便、健康成人便などからの検出菌種、菌量について測定している。好気性菌は胃・十二指腸液では 10^7 まで、回腸では、 $10^3 \sim 10^{10}$ と非常に多く、便では $10^6 \sim 10^9$ /mlである。嫌気性菌では胃・十二指腸液では $10^4 \sim 10^7$ まで、回腸瘻では $10^6 \sim 10^9$ 、大腸内容、便では $10^6 \sim 10^{11}$ となり、腸管内細菌の総数を反映するのは嫌気性菌である。次に個々の菌

数についても検索しているが、好気性菌では、*E. coli* は胃・十二指腸液で 10^2 以下であり、大腸内容・便では $10^6 \sim 10^9$ /mlであった。嫌気性グラム陰性桿菌では、*Bacteroides* spp. が腸管内総細菌数のパターンに類似した菌数の推移を示している。すなわち、上部腸管から下部腸管へと菌数の増加があつて、便中では $10^9 \sim 10^{11}$ に達している。*Clostridium* spp. は上部腸管ではあまり検出されず、下部腸管において $10^5 \sim 10^9$ /mlの菌数である。下部腸管および便での好気性菌数と嫌気性菌数の変動をみると、抗菌剤による前処置のないものでは嫌気性菌が好気性菌数の100倍から1,000倍で、菌数では秩序ある共存関係にある。一方、術前処置例 (Neomycin 1g, Slufa 剤1g, 3日間経口投与) では、好気・嫌気性菌数の秩序が混乱し、両薬剤ともに嫌気性菌に対し抗菌力を有してはいないが、好気性菌とともに嫌気性菌数もやや低下している。この混乱の内容も検討しているが、*E. coli*, *Bacteroides* spp. は減少し、これにかわつて *Clostridium* spp., *Candida* spp. が増加傾向を示している¹⁾²⁾。

II. 臨床での嫌気性菌の検出状況

1977年以来、日本大学医学部付属板橋病院第3外科病棟での臨床検体につき嫌気培養を行い、嫌気性菌の検出状況に注目してきた。膿からの嫌気性グラム陰性桿菌の検出率は非常に急速に増加して、1981年には60%近くまで達した (Fig. 1)。これは嫌気性菌感染症が増加したわけではなく、これまでにもこの程度の

* 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> 別刷請求先: 岩井 重富

〒173 板橋区大谷口上町30-1 日本大学医学部第3外科

Fig. 1 Percent detection of bacterial agents extracted from pus

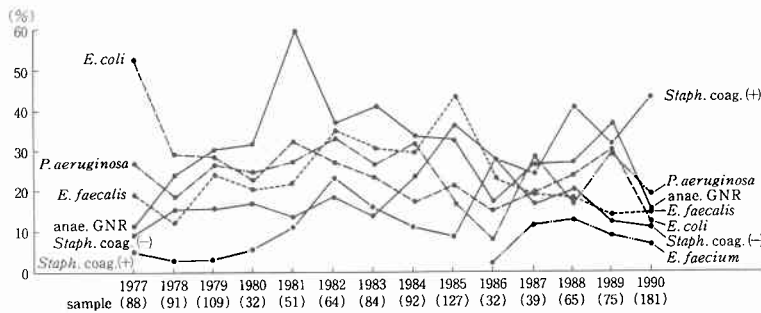
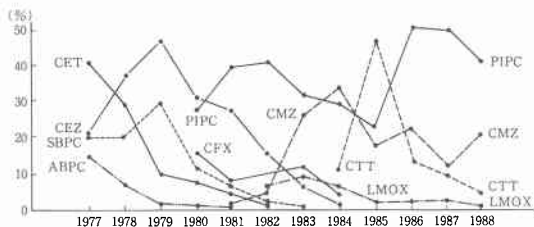


Fig. 2 Percentage of antibiotics selected in gastroenterological surgery



CET:ceohalothin, CEZ:cefazolin, SBPC:sulbenicillin,
 ABPC:ampicillin, PIPC:piperacillin CFX:cefoxitin,
 CMZ:cefmetazole, CTT:cefotetan, LMOX:latanoxef

感染率であったものが判明したにすぎない。すなわち、医師の嫌気性菌に対する認識の向上とともに、嫌気性菌の検出技術の進歩によるものである。以後、嫌気性菌の検出率は急速に低下しているが、これはまた、術後感染予防に用いられた抗菌剤の使用状況を検討してみても、明らかとなった。1977年から1980年にかけて主として術後感染予防に用いられた抗菌剤 (Fig. 2) には嫌気性菌に抗菌力を有するものがほとんどないが、後半に用いられている抗菌剤は、セファマイシン (CFX: cefoxitin, CMZ: cefmetazole, CTT: cefotetan など) を中心としてほとんどすべてが嫌気性菌に抗菌力を有する薬剤である。膿からの嫌気性グラム陰性桿菌の検出状況を分析すると、ほとんどが複数菌感染であり、相手菌としては好気性グラム陰性桿菌が非常に多い。また、複数菌感染時、他菌と比較して菌量で非常に優位に検出されていた³⁾⁴⁾。胆汁検体からも10%前後検出されている。同一患者で、好気性菌のみの感染時と、これに嫌気性菌が加わった時点とでは、後者で非常に重篤な病態となっていた⁵⁾。

III. 嫌気性菌の感染症へのかかわり

Table 1 Agents extracted from ascites (lower intestinal perforation)

Case No	Age · Sex	organism
1.	54 · M	<i>B. fragilis</i> ***** <i>E. coli</i> ***** <i>K. oxytoca</i> **** <i>E. faecalis</i> ****
2.	83 · F	<i>B. fragilis</i> *** <i>B. thetaiotaomicron</i> *** α -Streptococcus**
3.	49 · M	<i>E. coli</i> **** <i>K. pneumoniae</i> **** anae GPR**** γ -Streptococcus**** α -Streptococcus**** <i>C. tropicalis</i> ***
4.	75 · M	<i>E. coli</i> ***** <i>Bacteroides sp.</i> *** anae GPR*** <i>Fusobacterium sp.</i> **
5.	56 · M	<i>E. coli</i> ***** anae GNR***** <i>E. cloacae</i> **** <i>Propionibacterium sp.</i> ****
6.	57 · F	<i>Corynebacterium sp.</i> **** <i>Bacteroides sp.</i> *** <i>C. albicans</i> ***

Bacterial count: *****(++), *****(+), ****(+), ***(a few), ** (very few), * (colonies countable)

食道癌、胃癌、大腸癌などの術後感染について検討してみると、食道癌では頸部食道・胃管吻合部での創感染が多く、これに嫌気性菌が非常に多く関与している。胃癌でも胃全摘症例での腹腔内感染に、また大腸癌での腹腔内あるいは創感染に非常に頻繁にかかわりを有し、他菌と比較して菌量で優位に検出されている⁶⁾。一方、穿孔性腹膜炎についてみると、胃・十二指腸潰瘍穿孔症例にはほとんど関与していない。下部腸

管穿孔症例には全例に関与しており、菌量も非常に多い (Table 1)。また、穿孔性虫垂炎でも非常に多く検出されているが、偏性好気性菌である *P. aeruginosa* との混合感染頻度も高い。また、虫垂炎の重篤化に *P. aeruginosa* が関与しているのではないかと考えている。抗菌剤の選択にあたっては、*E. coli*, *Bacteroides* spp. および *P. aeruginosa* に抗菌力を有する薬剤の考慮が必要である⁷⁻¹¹⁾。その他に肛門周囲膿瘍などからも嫌気性菌は多量に検出され、他菌種と4~5菌種の混合感染である。宿主条件によっては壊死性筋膜炎などの重篤な感染症に陥る可能性がある¹²⁻¹⁴⁾。ここに肛門周囲膿瘍切開後に発生した壊死性筋膜炎症例 (Fig. 3) を提示する。

Fig. 3 A case of necrotizing fasciitis



IV. 嫌気性菌を考慮した術前腸管処置

大腸癌手術での術前抗菌剤処置についての研究も多く行っているが、嫌気性菌を考慮した抗菌剤を投与することにより、かなりの予防効果をあげることができた。しかし、多剤耐性 MRSA の院内感染が発生して以来、一応術前抗菌剤経口投与は一時中止している¹⁵⁾。

V. 各種抗菌剤に対する感受性

嫌気性グラム陽性球菌はペニシリン系およびセフェム系抗菌剤に対して非常に強い感受性を有するが、嫌気性グラム陰性桿菌のうち *Bacteroides* spp. は多くの抗菌剤に対して耐性である。特にアミノグリコシッド系抗菌剤には全く感受性を示さない。臨床分離保存の *B. fragilis* について各種抗菌剤の MIC (minimum inhibitory concentration) を測定しているが (Table 2)、最も強い抗菌力を示すのはカルバネム系の imipenem (IPM) および panipenem (PAPM) である。また、次に述べる β -lactamase に強い抗菌剤は上記カルバペネムとセファマイシンおよびオキサセフェム系の latamoxef (LMOX), flomoxef (FMOX) である。

VI. 嫌気性菌の β -lactamase 産生性

臨床分離保存の嫌気性グラム陰性桿菌, *Bacteroides* spp. について、 β -lactamase 産生能を UV 法を用いて測定しているが、約半数が β -lactamase 産生株である。これらは penicillinase, cephalosporinase および cefuroximase を産生している。これらのうち β -

Table 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

	inoculum size : 10 ⁶ cfu/ml MIC : μ g/ml												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
PIPC						1	10	1	1	1	4	4	5
ASPC						1		5	6	3		1	11
MZPC								12	1	1	3	4	6
CEZ								1	8	6	1	4	7
CFX								9	6	9	3		
CMZ								3	14	1	7		2
CTM										1	10	3	13
CTT													
LMOX					10	2		6	8	1	3	7	2
FMOX					9	2		3	5	4	1	2	
CPZ								9	3		1	2	1
CPZ								5	7	3	6		6
CTRX						6	4	4	1			7	5
IPM			10	9	6	1				1			
PAPM			6	8	5	5	2		1				
MINO	3	1				2	12	7	2				

ASPC : aspoxicillin, MZPC : mezlocillin, CTM : cefotiam, FMOX : flomoxef, CPZ : cefoperazone, CTRX : ceftriaxone, IPM : imipenem, PAPM : panipenem, MINO : minocycline

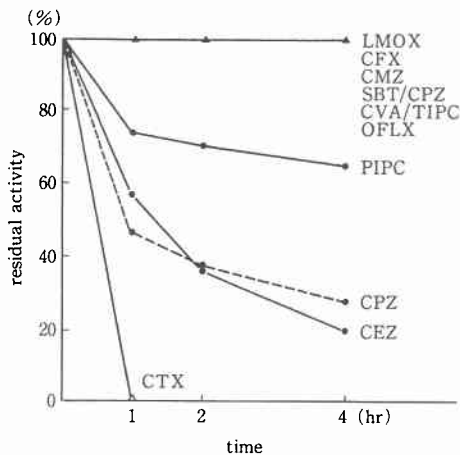
Table 3 Resistance levels of *B. fragilis* to selected antibiotics (Enzyme activity > 0.1 units/mg protein)

no.	sample no (activity)	MIC (μg/ml) Inoculum size × 1 dilution							
		ABPC	CER	CEZ	CFX	CMZ	CXM	CTM	CZX
1.	307 (0.28)	400	>400	>400	6.25	12	5	>400	>400
2.	308 (0.73)	>400	>400	>400	6.25	12.5	>400	>400	>400
3.	313 (0.75)	400	>400	>400	100	50	>400	>400	>400
4.	362 (0.18)	400	>400	>400	50	6.25	>400	>400	>400
5.	362 (0.26)	400	>400	>400	12.5	12.5	>400	>400	>400
6.	366 (0.42)	400	>400	>400	12.5	12.5	>400	>400	>400
7.	380 (0.31)	400	>400	>400	12.5	25	>400	>400	>400

no.	sample no (activity)	MIC (μg/ml) Inoculum size × 1 dilution							
		CMX	CTX	CPZ	IPM	LMOX	TC	CP	MTN
1.	307 (0.28)	400	400	>400	1.56	12.5	50	3.13	0.78
2.	308 (0.73)	>400	400	>400	3.13	12.5	50	12.5	6.25
3.	313 (0.72)	400	400	>400	3.13	12.5	25	6.25	0.78
4.	362 (0.18)	>400	400	>400	1.56	6.25	50	3.13	1.56
5.	365 (0.26)	400	>400	>400	1.56	12.5	25	3.13	6.25
6.	366 (0.42)	>400	>400	>400	3.13	12.5	125	3.13	3.13
7.	380 (0.31)	>400	>400	>400	1.56	12.5	25	6.25	3.13

ABPC : ampicillin, CER : cephaloridine, CZM : cefuroxime, CZX : ceftizoxime, CMX : cefmenoxime, CTX : cefotaxime, TC : tetracycline, CP : chloramphenicol, MTN : metronidazole

Fig. 4 Stability of antibiotics in *B. fragilis* culture (β-lactamase activity > 0.1 unit/mg protein)



SBT/CPZ: sulbactam/cefoperazone
 CVA/TIPC: clavulanic acid/ticarcillin
 OFLX: ofloxacin

lactamase 高度産生株ではペニシリン系はもとより、セファマイシン (CFX, CMZ, CTT) を除くセフェム

系第 2 世代あるいはセフェム系第 3 世代の抗菌剤 (CZX, CMX, CTX) に対して 400 μg/ml 以上の耐性を示す (Table 3)。本菌の培養液中では上記抗菌剤は急速に失活する (Fig. 4)。これは混合感染時に重要な問題となる。たとえば上記薬剤に感受性のある *E. coli* と上記嫌気性グラム陰性桿菌との混合感染時に、*E. coli* のみを意識して抗菌剤を投与しても、病巣では β-lactamase により失活して *E. coli* にも抗菌力を発揮しえない可能性がある。実際上記 *E. coli* と β-lactamase 産生 *Bacteroides* spp. との混合培養液中に β-lactamase に弱い抗菌剤を入れても、*E. coli* の菌量は低下せず、かえって増加している^{16)~18)}。したがって、嫌気性菌感染が疑われる感染症には β-lactamase に十分に強い抗菌剤を選択する必要がある。

文 献

- 1) 岩井重富, 中山一誠, 岩本英男ほか: 外科手術時における腸内細菌叢の変動について。嫌気性菌感染症研究会記録, p122-131, 1977
- 2) 岩井重富, 鷹取睦美, 山本悦永ほか: 消化器外科領域における常在細菌叢と嫌気性菌。日消外会誌 16: 525-533, 1983
- 3) 岩井重富, 鷹取睦美, 山本悦永ほか: 腹部外科領域の感染症と化学療法, 特に嫌気性菌感染症について

- て。日大医誌 42:819-829, 1983
- 4) 岩井重富, 松下兼昭, 佐藤 毅ほか: 消化器外科領域における嫌気性菌の検出状況, 特に使用抗生物質の影響について。嫌気性菌感染症研 17:46-53, 1987
 - 5) 岩井重富: 胆道系における嫌気性菌感染症の意義。臨と細菌 11:147-157, 1984
 - 6) 岩井重富: 各種感染症における起炎菌, 外科術後に合併する感染症。化療の領域 5:95-110, 1989
 - 7) 岩井重富, 松下兼昭, 佐藤 毅ほか: 腹膜炎における検出菌の検討, 特に消化管穿孔部位による検出菌の相違について。嫌気性菌感染症研 16:1-8, 1986
 - 8) 堀川 明, 岩井重富, 松下兼昭ほか: 急性虫垂炎の病型による起炎菌の検討。嫌気性菌感染症研 17:71-78, 1987
 - 9) 岩井重富, 佐藤 毅, 松下兼昭ほか: 成人急性虫垂炎の病型による検出菌および術後感染に関する検討。嫌気性菌感染症研 19:26-33, 1989
 - 10) 岩井重富, 佐藤 毅, 松下兼昭ほか: 消化管穿孔性腹膜炎の検出菌および抗菌剤の選択。腹部救急診療の進歩 10:1018-1024, 1990
 - 11) 岩井重富, 西川 亨, 石崎かをり: 術後感染予防の化学療法, 外科領域, 虫垂切除術。化療の領域 6:2571-2580, 1990
 - 12) 岩井重富, 佐藤 毅, 松下兼昭ほか: 肛門周囲膿瘍における分離菌の検討。嫌気性菌感染症研 18:35-44, 1988
 - 13) 岩井重富: 肛門周囲膿瘍とその外来治療。綜合臨 42:2377-2378, 1993
 - 14) 岩井重富, 藤井雅志, 佐藤 毅ほか: 壊死性筋膜炎の3症例。嫌気性菌感染症研 20:25-31, 1990
 - 15) 国松正彦, 岩井重富, 松下兼昭ほか: 大腸手術における術後感染予防の検討。日外感染症研 1:228-233, 1989
 - 16) 岩井重富, 古畑 久, 松下兼昭ほか: 腹部外科感染症と化学療法の問題点, 特に臨床分離菌の抗生剤不活化酵素について。腹部救急診療の進歩 4:183-187, 1985
 - 17) 松下兼昭, 岩井重富, 高井一光ほか: 腹部外科領域から分離された *B. fragilis* の β -lactamase 活性と薬剤感受性との関係について。嫌気性菌感染症研 15:81-88, 1985
 - 18) 西川 亨: *Bacteroides fragilis* 感染に関する実験的研究, 特に β -lactamase 高度産生株による抗菌剤の抗菌活性に及ぼす影響について。日大医誌 48:609-618, 1989

Problematic Features of Anaerobic Infection in Gastroenterological Surgery

Shigetomi Iwai

Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

The clinical significance of anaerobic infections continues to gain more ground as more of these bacteria are isolated in more and more medical facilities. Not only do they have a high detection rate, but also their toxicity levels should not be ignored. In patients in whom anaerobes had been detected, a great majority were mixed infections where a host of other bacterial agents came into play, although the anaerobes were often the majority in such cases. Anaerobes that are believed to be only mildly virulent may at times become highly pathogenic. For instance, even among anaerobic gram-negative rods, *Bacteroides* spp. and their production of β -lactamase, the enzyme enabling these bacteria to resist many third generation cephem drugs, are worth noting. Within the digestive tract, anaerobic bacteria are the majority among a spectrum of other bacteria; therefore, the prevention and treatment of infections including anaerobic infections becomes a necessity in the gastroenterological field.

Reprint requests: Shigetomi Iwai Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine
30-1 Oyaguchi-Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo, 173 JAPAN