

## 消化器手術における cefazolin の腸内細菌叢への影響

広島大学第1外科, 同 総合診療部\*

赤木 真治 竹末 芳生 横山 隆\* 村上 義昭  
今村 祐司 横山雄二郎 金廣 哲也 大毛 宏喜  
坂下 吉弘 松浦雄一郎

消化器手術後での抗菌剤の腸内細菌叢への影響を検討するため, 胃切除患者 7 例を対象に術後 cefazolin 投与 (3g/日, 4日間) し, 前後の糞便中の各種細菌数を算出した. 嫌気性菌総菌数は軽微だが有意 ( $p < 0.05$ ) な減少を示した (前:  $10.3 \pm 0.34$  後:  $9.89 \pm 0.22 \log \text{CFU/g}$ ). 菌種別では *Bacteroides spp.*, *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* (おのおの  $p < 0.01$ ), *Veillonella* ( $p < 0.05$ ) は有意の低下を, *Bifidobacterium spp.* では低下傾向 ( $p = 0.09$ ) を認めた. 嫌気性菌の減少は cefazolin に対する感受性に関係なく同程度減少しており, cefazolin より絶食, 腸蠕動低下, ストレスなど手術の影響が関与したと考えた. 好気性菌では菌数に変化なく, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* などの耐性菌の増加は認めなかった. 以上より cefazolin 術後 4 日間の予防投与では, 腸内フローラの生態系はほぼ維持されたと推察した. したがって, cefazolin は消化器術後の予防抗菌剤として適切と考えた.

### I. 序 文

術後感染症の発生予防を目的として投与される抗菌剤 (以下, 予防抗菌剤と略記) の条件として, 術操作の及ぶ臓器に常在する強毒菌に抗菌力を有すること, 手術対象臓器に十分な組織内濃度が得られること, 副作用発現の頻度が少なく, 術後感染症にも対応が容易であること, 抗菌範囲が広域でなく使用後も高度耐性菌を出現させにくいことなどが挙げられている<sup>1)</sup>. さらに近年, 術後 MRSA 腸炎などの出現により腸内細菌叢への関心が高まり, 腸管系への影響が少ないことも予防抗菌剤の条件の 1 つに数えられるようになってきた<sup>2)</sup>. これらの条件を満たす抗菌剤として現在消化管手術後に第 1 世代セフェム剤の cefazolin (以下, CEZ と略記) などが注目されている. おおむね CEZ は抗菌範囲が狭いということから腸内フローラの影響が少ないと考えられているが, 実際の消化器手術時の腸管フローラへの影響に関する報告はほとんどない. 今回我々は, 胃切除患者を対象とし CEZ 使用時の腸内フローラへの影響を特に偏性嫌気性菌 (以下, 嫌気性菌と略記) を中心に検討したので報告する.

### II. 材料と方法

1998年3月から1998年9月の間でβラクタム剤に

< 1999年9月22日受理 > 別刷請求先: 赤木 真治  
〒734 8551 広島市南区霞1 2 3 広島大学医学部  
第1外科

アレルギーの既往のあるものや, 肝, 腎機能障害例, 術前 2 週間以内に抗菌薬が投与された症例は除外し, 当科で施行した胃切除術患者 9 例に対し, 術中から術後 4 日間, CEZ を 1 日 1g 3 回点滴投与を行った. 術後糞便採取不能 1 例, 術後 CEZ 投与中の発熱により他の抗菌剤を投与した 1 例を除く 7 例が検討対象となった. 患者年齢は 51 ~ 81 歳 (中央値 65 歳) で, 全例男性であった. 疾患は胃粘膜炎 1 例, 胃癌 6 例 (stage Ia 5 例, IVa 1 例) であった. 術前処置として, 術当日朝にグリセリン浣腸を行った. 全例とも術後感染症は認めなかった.

検体は手術当日, CEZ 投与終了時に糞便を採取, よく混和後嫌気ポーターに入れて 4 °C で保存し 24 時間以内に菌株の同定, 菌数の測定を実施した. 嫌気グローブボックス内で糞便 1g を 9ml の専用希釈液と混和懸濁し, 同様な操作で 10<sup>-8</sup> まで 10 倍希釈系列を作製した. 各希釈液を 15 種類の非選択, 選択培地にコンラージ塗抹し, これらをそれぞれ至適条件で培養後, 発育した集落にて 1g 当たりの偏性嫌気性菌 (以下, 嫌気性菌), 好気性菌の生菌数を算出した<sup>3)</sup>. 検出限界は  $2 \times 10^2$  個/g とした. 糞便中の *Clostridium difficile* (以下, *C. difficile* と略記) 毒素の同定は C. D. チェック・D 1 (三菱化成) を用い, *C. difficile* より産生される D 1 抗原をスライド凝集反応により検出した.

結果は 2 群間における対数値の平均値を比較し (平

Fig. 1 Comparison in total counts of aerobes and anaerobes in 1 gram of feces before and after administration of Cefazolin

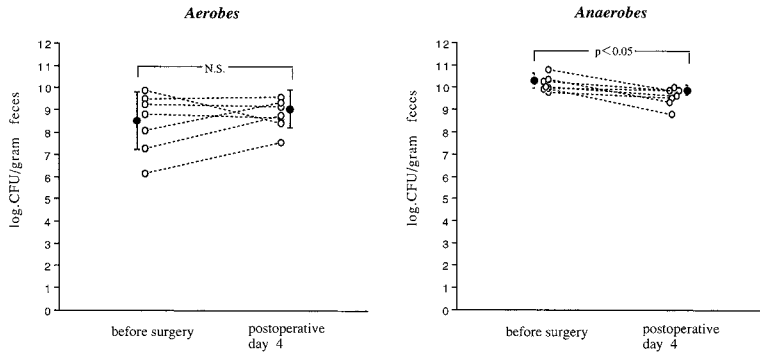


Fig. 2 Comparison in the counts of each anaerobic organism in 1 gram of feces before and after administration of Cefazolin

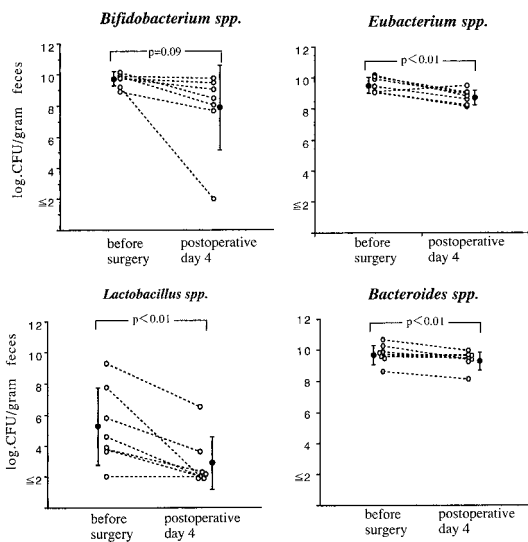
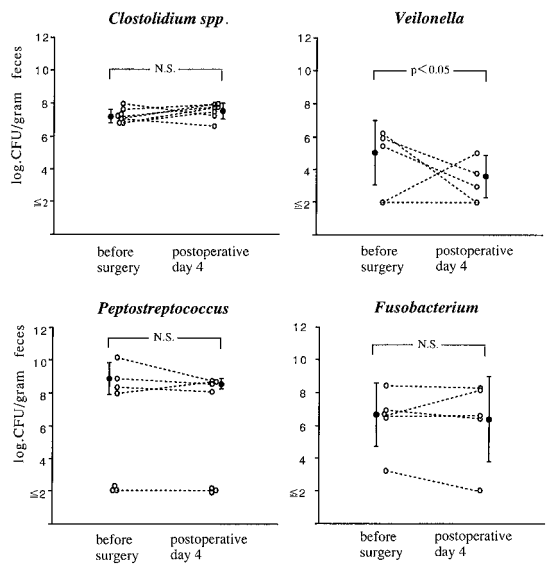


Fig. 3 Comparison in the counts of each anaerobic organism 1 gram of feces before and after administration of Cefazolin



均 ± 標準偏差で表示), 統計学的有意差検定は Paired t test を用い,  $p < 0.05$  を有意差ありとした. CEZ 投与前後ともに検出されなかった菌は平均値算出から除外した.

また, 研究の実施に先立ち患者に十分説明し, 文書にて同意を取得した.

### III. 結 果

1) 偏性嫌気性菌 (以下, 嫌気性菌と略記) の推移  
 総嫌気性菌数は術前, 投与終了後で有意の低下を認めた(前  $10.3 \pm 0.34$  log colony-forming units (以下, CFU

と略記) /g 後  $9.89 \pm 0.22$  log CFU/g (Fig. 1)). 菌種別の検討では, 平均値は全菌種 1~2 log 程度の変化に留まっていたが, *Bacteroides spp.*, *Eubacterium spp.*, *Lactobacillus spp.* (おのおの  $p < 0.01$ ), *Veillonella* ( $p < 0.05$ ) では有意の低下を認めた (Fig. 2, 3). *Bifidobacterium spp.* では有意ではないものの低下傾向を認め ( $p = 0.09$ ), 7 例中 1 例は投与後検出限界以下となった.

2) 通性好気性菌 (以下, 好気性菌と略記) の推移  
 総好気性菌数は投与前後で有意の変化を認めなかつ

Fig. 4 Comparison in the counts of *Enterobacteriaceae* and *Enterococcus spp.* in 1 gram of feces before and after administration of Cefazolin

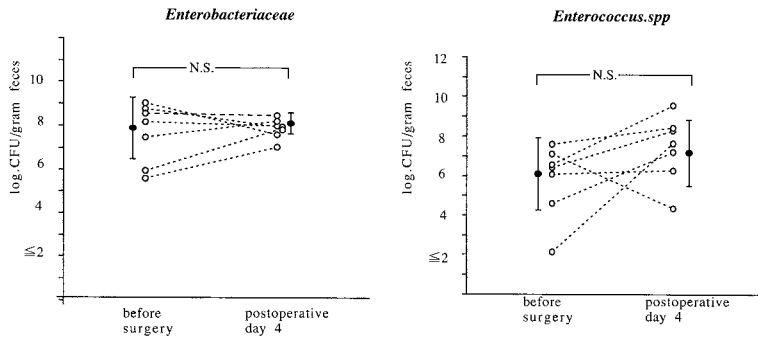
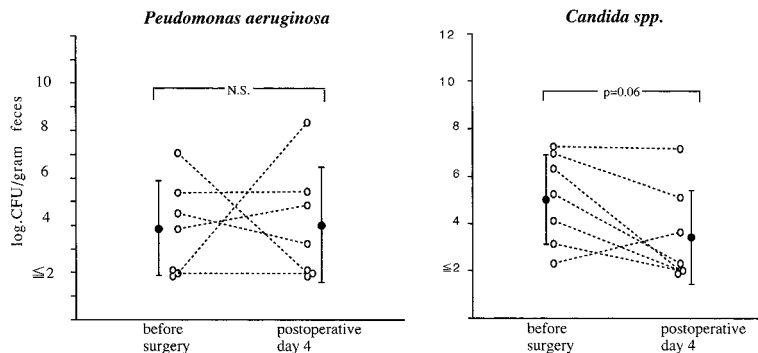


Fig. 5 Comparison in the counts of *P. aeruginosa* and *Candida spp.* in 1 gram of feces before and after administration of Cefazolin



た (Fig. 1) 菌種別では *Enterobacteriaceae* は有意の変化はみられず, また *Escheichia coli* (以下, *E. coli* と略記) 単独でも  $7.37 \pm 2.94$   $7.48 \pm 2.79$  log CFU/g と差はなかった *Enterococcus spp.* も, 前後で有意差はなかった ( $p=0.153$ ) (Fig. 4) .

### 3) 耐性菌の検討

Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (以下, MRSA と略記) の検出例は認めなかった. *Pseudomonas aeruginosa* (以下, *P. aeruginosa* と略記) は, 7例中4例が術前より検出されており, 投与後はじめて検出されたものは1例のみであった. 菌数については前  $3.87 \pm 2.01$  log CFU/g, 後  $4.02 \pm 2.43$  log CFU/g と抗菌剤による影響はみられなかった. *Candida spp.* も同様に投与前後で有意な変化を認めなかった (Fig. 5) .

*C. difficile* は CEZ 投与により新たに検出された症例

はなかった. また, 手術前から検出された1例では,  $4.78$   $5.42$  log CFU/g と菌数において変化はなく, C. D. チェックによる毒素の同定では抗菌剤投与前後ともに  $500\text{ng/g}$  (1+) であり, 術後下痢・発熱などの臨床症状はなかった.

### IV. 考 察

従来, CEZ のような抗菌範囲の狭い抗菌薬は, 腸内細菌への影響は少ないと考えられてきたが, 今回の検討では軽微であるものの嫌気性菌で減少を認めた. ここで各菌種の CEZ に対する感受性は, *Bacteroides fragilis* は CEZ 耐性, *Eubacterium* は中程度感受性, *Bifidobacterium* は高感受性と考えられているがその感受性の違いにかかわらず<sup>4)</sup>, *Bifidobacterium* の1例を除き, CEZ 投与による変化はほぼ同程度であった. このことから, 嫌気性菌の術後の減少は, ほとんどが CEZ

の抗菌活性によるというよりむしろ手術による影響が関与したものと考えられる。

手術に関連する影響因子としてまず絶食が考えられる。*Bacteroides* や *Bifidobacterium* などの腸内細菌が発育していくためには、その栄養源として腸内容に含まれるセルロースなどの炭水化物や蛋白が必要であり<sup>5)</sup>、また辨野ら<sup>6)</sup>は低蛋白食によるこれら腸内細菌の減少を報告している。このように術後の絶食が腸内細菌の栄養源を減少させ、腸内細菌の発育が抑制されたと推測した。また、その他の手術による影響因子として、腸蠕動低下<sup>7)</sup>、ストレス<sup>8)</sup>などの報告もみられる。

しかし、*Bifidobacterium* や *Veilonella* などは CEZ に極めて高い感受性が報告されており<sup>4)</sup>、*Bifidobacterium* においては 1 症例に、*Veilonella* では 3 症例で、著明な細菌数の減少を呈しており、これらは CEZ の抗菌活性による影響と考えた。

その他の腸内フローラへの影響を及ぼす因子として抗菌薬の排泄経路も重要である<sup>9)-11)</sup>。Nord ら<sup>12)</sup>は胆汁排泄型の cefoperazone 投与で  $1/10^6$  に腸内の総嫌気性菌数が減少したと述べており、Yoshio T ら<sup>13)</sup>は Sulbactam/Cefoperazone の術後投与により嫌気性菌や *Enterobacteriaceae* の減少を報告している。花谷ら<sup>14)</sup>はセフェム系抗菌薬 7 剤の胆汁中移行の検討を行い、CEZ が最も低い胆汁中濃度を示したと報告している。*E. coli* に対して CEZ は強い抗菌活性を示している<sup>4)</sup>にもかかわらず今回の検討では変動を示さなかったのはこの排泄パターンによるものと推察した。

次に腸内細菌数が減少することによる影響について検討を行った。嫌気性菌、なかでも *Bifidobacterium*、*Lactobacillus* などの乳酸菌は、腸運動亢進や腸内腐敗の抑制などを行うと同時に、短鎖脂肪酸を産生し腸内 pH の調節などを行い病原菌や耐性菌発育の阻止に関与していると考えられている。抗菌剤による腸内フローラへの影響を検討した文献を見てみると、flomoxef の術後投与では *Bifidobacterium* が減少し *Enterococcus* の増加傾向がみられ、*C. difficile* は 7 例中 2 例(28.6%)が投与後検出され<sup>15)</sup>、Sulbactam/Cefoperazone では総嫌気性菌数が有意に減少し、*Enterococcus* や *Candida* の有意な増加が報告されている<sup>13)</sup>。今回、CEZ での検討では嫌気性菌数の低下を認めたが、変化は軽微であり、*Enterococcus spp.*、*Candida spp.*、*P. aeruginosa* などの耐性菌は増加しておらず、MRSA の出現も認めなかった。*C. difficile* に関しては、Privitera ら<sup>16)</sup>はセファロスポリン系抗菌薬全体で *C. difficil* の

検出率が 23%、toxin 陽性率 18.9% 認めたと報告しているが、今回の CEZ の検討では投与後検出例は認めなかった。また、術前より検出されていた 1 例は、4.78 5.48 log CFU/g と CEZ 投与後に増加は認めなかった。

このことから CEZ 投与による嫌気性菌の軽微な減少を認めたものの菌交代現象はみられず、腸内フローラの機能はほぼ保たれていたと考えた。

以上、CEZ 術後 4 日間投与による腸内フローラの変化は軽微であり、この点において cefazolin は消化器術後の予防抗菌剤の条件を満たしていると考えた。なお、本来腸管フローラの変化を検討するためには腸管粘液層の細菌で評価するのが理想であるが、今回の検討では糞便中の細菌の変化で代用しており、この点に関しては今後の検討が必要と考えた。

#### 文 献

- 1) 横山 隆, 檜山英三, 竹末芳生ほか: 薬剤耐性の出現とその対策 (MRSA を中心に). *Surg Front* 14 : 331 336, 1997
- 2) Knothe H, Dette GA, Shah PM : Impact of injectable cephalosporins on the gastrointestinal microflora : Observations in healthy volunteers and hospitalized patients. *Infection* 13 : 129 133, 1985
- 3) Ambrose NS, Johnson M, Burdon DW et al : The influence of single dose intravenous antibiotics on faecal flora and emergence of *Clostridium difficile*. *J Antimicrob Chemother* 15 : 319 326, 1985
- 4) 渡辺邦友, 上野一恵, 甲畑俊郎ほか: Ceftizoxime (CZX) の嫌気性菌に対する抗菌力. *Chemother* 28 : 50 57, 1980
- 5) Cummings JH, Macfarlane GT : The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol* 70 : 443 459, 1991
- 6) 辨野義己, 光岡知足, 亀高正夫ほか: パプア・ニューギニア高地人の腸内フローラと蛋白合成. 光岡知足編 腸内フローラと食物因子. 学会出版センター, 東京, 1985, p91 100
- 7) Drasar BS, Shiner M : Bacterial flora of small intestine in patients with gastrointestinal disorders. *Gut* 10 : 812 819, 1969
- 8) 鈴木邦夫: ストレス. 光岡知足編 腸内細菌学. 朝倉書店, 東京, 1990, p195 203
- 9) 渡辺裕二, 高杉益充: 注射用セフェム剤セファゾリンの薬効薬理および体内動態. 化療の領域 12 : 2066 2073, 1996
- 10) 石引久彌, 嶋田甚五郎: セファゾリンナトリウム. *Jpn J Antibiot* 47 : 333 340, 1994
- 11) 辨野義己, 光岡知足: 腸内フローラの生態. 微生物

- 1 : 2 11, 1985
- 12) Nord Ce, Kager L, Heimdahl A : Impact of antimicrobial agents on the gastrointestinal microflora and the risk of infections. *Am J Med* 76 : 99 106, 1984
- 13) Takesue Y, Yokoyama T, Akagi S et al : Changes in intestinal flora after administration of panipenem/betamipron or sulbactam/cefoperazone for treatment of postoperative infections in gastrectomy patients. *J Infect Chemother* 5 : 52 57, 1999
- 14) 花谷勇治, 浅越辰男, 高見 博ほか : セフェム系抗生物質 7 剤の胆汁中移行に関する臨床検討 胆汁中移行と薬剤の特性とその相関 . *日治療会誌* 37 : 1040 1049, 1989
- 15) 竹末芳生, 横山 隆, 赤木真治ほか : 消化器外科手術における flomoxef の腸内細菌叢への影響 . *日治療会誌* 47 : 74 79, 1999
- 16) Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G et al : Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 35 : 208 210, 1991

### Impact of Cefazolin on the Gastrointestinal Microflora at the Gastrointestinal Surgery

Shinji Akagi, Yoshio Takesue, Takashi Yokoyama\*, Yoshiaki Murakami,  
Yuji Imamura, Yujiro Yokoyama, Tetsuya Kanehiro, Hiroki Oge,  
Yoshihiro Sakashita and Yuichiro Matsuura  
The First Department of Surgery and \*Department of General Medicine,  
The University of Hiroshima, Faculty of Medicine, School of Medicine

To assess the influence of preoperative administration of cefazolin on the intestinal flora, we analyzed changes of bacterial counts in feces obtained from seven patients who were administered 3-grams cefazolin per day for 3 days after gastrectomy. Stool samples were collected before surgery, and 3 days after cefazolin administration. There were no changes in total counts of aerobs, and in the count of Enterobacteriaceae including *Escherichia coli*. There was a significant but slight decrease in the total count of anaerobes ( $p=0.0267$ ) and each count of *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Veilonella* and *Bacteriodes* decreased after administration. The degree of changes in bacterial counts of these organisms were almost similar, regardless of differences in antibiotic sensitivity among these organisms. These results suggest that the decrease of anaerobic counts was not caused by cefazolin administration, but by alteration of the intestinal environment after surgery. In the changes of resistant organisms, there were no overgrowth of *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida*, *Enterococcus*, *Clostridium difficile* and Methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. No patient in this series experienced diarrhea. In summary, these results suggest that cefazolin did not disturb the ecological balance of the intestinal flora, and that it is appropriate for the prophylaxis of gastrointestinal surgery.

Key words : cefazolin, gastrointestinal microflora, *anaerobes*

[ *Jpn J Gastroenterol Surg* 33 : 255 259, 2000 ]

Reprint requests : Shinji Akagi The First Department of Surgery Hiroshima University School of Medicine  
1 2 3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima, 734 8551 JAPAN