

Enterobiotic 錠の胃腸管内細菌叢に及ぼす影響

石 山 俊 次・隅 田 正 一

大 橋 隆・武 田 盛 雄

関東通信病院外科

(昭和31年7月31日受付)

1. は し が き

Sulfasuxidine, Sulfathalidine, Streptomycin(SM)等の経口投与が胃腸管内細菌叢を著明に減少し、その応用が有益なことは POTH¹⁾ら²⁾³⁾, ZINTEL⁴⁾らにより報告された。従つて腸内細菌叢に対し有効なサルファ剤や, SM, 或は広スペクトラム抗生物質を腸手術前に投与してあらかじめ腸管内腔を無菌的に準備しようと試みられ、腸管無菌法 Intestinal antiseptic とよばれている。

WAKSMAN⁵⁾は Intestinal antiseptic としての機能を有する薬剤は次のような性質を備えているべきであると云う。すなわち

- (1) 抗菌スペクトラムの広いこと
- (2) 宿主に対し毒性が低いこと
- (3) 消化酵素の存在下でも化学的に安定なこと
- (4) 抵抗菌の過剰発育を防止する能力があること
- (5) 作用が迅速なこと
- (6) 胃腸管からの吸収がすくないこと
- (7) 食物その他のものが存在しても作用を発揮しうること
- (8) 脱水症状を起すことなしに腸管内腔を機械的に清掃する能力があること
- (9) 胃腸管粘膜を刺激しないこと
- (10) 組織の発育及び回復をさまたげぬこと
- (11) 少量で充分であること
- (12) 水に可溶性であること
- (13) 風味のよいこと
- (14) 真菌の過剰発育を抑制する作用があること、である。

Enterobiotic (EB) の1錠は Oxytetracycline (Terramycin) hydrochloride 50 mg と Fradiomycin (Neomycin) sulfate 250 mg とよりなる。

Terramycin (TM) はグラム陽性、陰性、好気性及び嫌気性細菌に有効で、かつ Neomycin (NM) が無効であるリッケア、スピロヘータ、紡錘状菌に対しても有効である。NM は好気性グラム陽性、陰性細菌、TM 抵抗性葡萄球菌、変形菌、緑膿菌等に対し有効で、消化

管からは約3%吸収されるのみで、経口投与の大部分はそのままの形で直接腸に到達し、腸内細菌に作用する。

吾々は開腹術前に EB を投与しておき、手術時胃腸管各部位における細菌数の変化について、EB を投与しないものを対照として比較した。又直腸癌で人工肛門造設患者に本剤を投与して人工肛門内細菌数の変化を逐日検索した。なお急性腸炎に対する本剤の効果を観察したので報告する。

2. 実験方法と成績

i) EB 投与と胃腸管各部位における好気性菌検査成績

胃疾患々者7例に対し術前約18時間からEBを投与した。投与方法は5例に対しては最初の4回迄は1時間毎に4錠、5回目からは4時間毎に4錠宛、総量28錠、即ち TM 1.4 g, NM 4.5 g を投与した。2例に対しては4時間毎に2錠宛4回、総量8錠、即ち TM 0.4 g, NM 2.0 g を投与した。かりに28錠投与を大量投与、8錠投与を少量投与と称すると大量投与を試みた5例中1例には軽度の嘔吐があり、他の1例は嘔吐甚しく8錠で投与を中止した。

対照4例にはEBを投与していない。

全例に対し術前12時間以上食餌を与えず、下剤投与胃洗滌及び浣腸を行つた。

細菌培養には血液寒天培地、マッコンキー培地、リットマン培地、サブロー培地及び普通ブイヨンを使用し、37°C, 24時間後に判定した。ただし *Candida* については37°C, 5日間培養後判定した。

標本採取方法は切除胃を無菌的に開いてその内容1白金耳を各培地に接種した。十二指腸、空腸上部及び横行結腸では内腔を開いて直接、或は穿刺により生理食塩水10 cc を注入したのち吸引し、これを3,000回転5分間遠心沈澱して沈澱を各培地に接種した。

実験成績は表1に示した。表中+は聚落が塗り始めのごく少しにあつて数えうるもの、++は平板培地の塗り始めの1~2ストロークに多数の聚落を生じたもの、+++はほぼ中央まで多数の聚落を生じたもの、++++は全面的に極めて多数の聚落を生じたものである。

表 1 Enterobiotic 投与と胃腸管各部位におけるカンジダ及び他の好気性細菌検出成績

投 与 量	症 例	病 名	胃				十二指腸				空腸上部				横行結腸						
			カン ジ ダ	グラム (-)	グラム (+)	カン ジ ダ	グラム (-)	グラム (+)	カン ジ ダ	グラム (-)	グラム (+)	カン ジ ダ	グラム (-)	グラム (+)	カン ジ ダ	グラム (-)	グラム (+)				
				桿 球	桿 球		桿 球	桿 球		桿 球	桿 球		桿 球	桿 球		桿 球	桿 球	桿 球			
対 照 (0)	♂23	慢 性 胃 炎	—	+	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	冊	—	+	—		
	♂51	〃	—	+	+	+	+	—	—	+	+	+	n. t.				—	冊	—	+	+
	♂58	胃 潰 瘍	+	—	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	冊	+	+	—	—	
	♂53	胃 癌	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	冊	—	冊	—	
28錠 (TM 1.4 g) (NM 4.5 g)	♂44	胃 潰 瘍	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	♂25	〃	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	♂52	十二指腸潰瘍	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	♂45	慢 性 胃 炎	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
8錠 (TM 0.4 g) (NM 2.0 g)	♂15	十二指腸潰瘍	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	—	—	
	♀51	胃 癌	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—		
	♀68	〃	+	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	+	—		

対照群では、胃から横行結腸に至る各部位に細菌をみとめ、特に横行結腸では極めて多数の聚落を生じた。この聚落の大多数はグラム陰性桿菌である。これに反し EB 28 錠投与群では 4 例中 1 例の胃に *Candida* をみとめたのみで、胃から横行結腸迄無菌的であつた。

8錠投与群では 28 錠投与群のように無菌的になし得なかつたが対照と比較すれば菌減数効果は横行結腸において特に著明であつた。

ii) EB 投与と虫垂内好気性菌検査成績

急性虫垂炎患者に EB 28 錠を術前投与したものと、投与しないものについて切除虫垂内容を培養した成績は表 2 にしめた。

表 2 Enterobiotic 投与と虫垂内好気性細菌検査成績

投与量	症 例	病 名	検 索 菌					
			カン ジ ダ	グラム (一)		グラム (十)		
				桿	球	桿	球	
対照 (0)	15 ♀	急性虫垂炎	—	冊	—	+	+	
	20 ♀	〃	—	冊	—	+	+	
	20 ♀	〃	—	冊	—	+	+	
28錠	20 ♂	=	+	—	—	—	—	

対照群では極めて多数のグラム陰性桿菌と小数のグラム陽性桿菌、球菌をみとめたが、真菌類をみとめない。これに反し EB 投与例では *Candida albicans* をみとめたのみで他の細菌は全くみられなかつた。

この EB 投与例については投与前の糞便を 1 白金耳

(内径 2 mm) とり 5 cc の生理食塩水に混和したものを各培地に培養した成績と、切除虫垂内容を培養した成績とをみると、条件が異なるので比較することは困難であるが、投与前の糞便の培養では極めて多数のグラム陰性桿菌と少数のグラム陽性球菌とを証明したが、EB28 錠投与後の虫垂内容からは、*Candida* を検出したのみで他の細菌をみとめない (表 3)。従つて菌減数効果は顕著であつたと考えられる。

表 3 Enterobiotic 投与前後の糞便及び虫垂内容の検査成績

症 例	被 検 物	カン ジ ダ	グラム (-)		グラム (+)	
			桿	球	桿	球
20♂	EB 投与前の糞便	—	冊	—	—	+
	EB 投与後の虫垂内容	+	—	—	—	—

iii) EB 投与と人工肛門における好気性菌検査成績

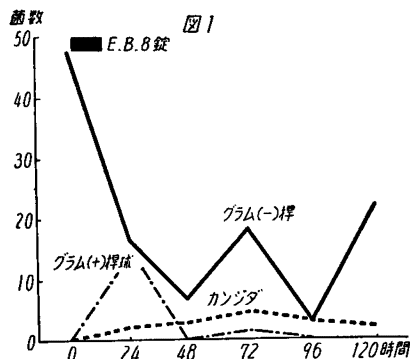
直腸癌患者で人工肛門を造設した 2 例に対し EB を投与して毎日 1 回人工肛門内に内径 2 mm の白金耳を挿入して粘膜面をかき、膜様にはつた粘液を各培地に接種培養して菌数を算定した。

症例 1 55歳 女子

EB を 4 時間毎に 2 錠宛、計 4 回、合計 8 錠を投与し投与前から投与後 5 日目まで、連日検査を行つた成績は表 4、図 1 のようである。投与後 24 時間ではその効果はなお明かではなかつたが、2~4 日では菌数はもつともすくなくなり、以後増加した。投与前 *Candida* をみなかつたが投与後は連日陽性であつた。

表4 E B投与と人工肛門内カンジダ及び
他の好気性細菌検出成績

菌種	観察時間	投与 前	投与 後24 時間	49 "	72 "	96 "	120 "
カンジダ		0	2	2	4	3	2
グラム(一)桿		47	17	6	17	3	23
グラム(一)球		0	0	0	0	0	0
グラム(+)桿		0	0	0	0	0	0
グラム(+)球		0	2	0	1	0	0
ブイヨンの混濁度		卅	卅	一	±	+	+



悪心、嘔吐等の副作用はない。

症例2 59歳 女子

28錠投与を試みたが、高度の悪心、嘔吐があり2回目以後投与を中止した。しかも投与した8錠も一部は嘔吐し本例では菌減数効果はみられなかった。

iv) 急性腸炎に対するEBの効果

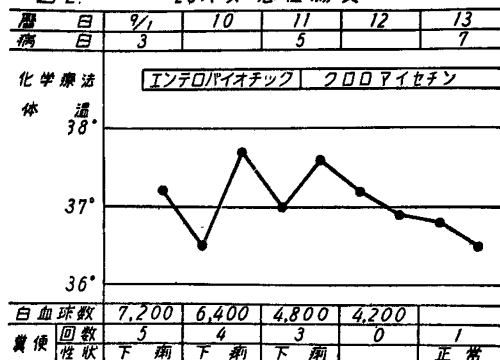
症例 29歳 女子

2日前から急性腸炎の兆候があり、発熱、腹痛、食思不振を訴え、水様下痢便が1日に5～6回あった。来院時体温は37.2℃、顔面蒼白元気がなく、食慾は全くない。治療前糞便、尿検査では特別のことはない。白血球数は7,200であった。

EBを4時間毎に2錠宛、48時間にわたり合計24錠、即ちTM1.2g、NM3.5gを投与すると気分良好となり、腹部の圧痛は軽快したが、依然として下痢がつづき腹鳴が去らず、食慾もなく、下熱しない。白血球数は投与開始の翌日には6,800、48時間後には4,800に減少した。そこでEB投与を中止し、Chloramphenicol (Chloromycetin)を4時間毎に250mg宛投与を開始すると体温は下熱して平熱となり、速かに下痢がとまり食慾は恢復し、症状は全く緩解、治癒した。

急性腸炎に対するEBの効果は臨床的には顕著でなかったが、糞便の培養ではEB投与後好気性菌を全くみとめず、細菌に対しては有効に作用したが、EBのもつ腸

図2. 20才女 急性腸炎



管刺激作用のため下痢が止まらなかったと考える。

3. 考 察

腸管無菌法についてはPOTHら、ZINTEL, MELENEY⁶⁾, HOWES⁷⁾らの報告があり、POTHらはSMとSulfasuxidineとの併用が望ましいと述べている。MELENEYはBacitracin 2,500単位とNM 25mgとの併用錠剤を4錠宛、4～6時間毎に内服させる方法を推奨した。最近COHN⁸⁾らはAchromycin 50mgとNM 250mgの錠剤を4錠宛毎時間、4回投与し、5回目以後は4錠宛6時間毎に72時間投与する方法を推奨している。

EB大量投与の抗菌作用は極めて顕著で、胃、十二指腸、空腸上部、横行結腸及び虫垂内腔を真菌類を除き無菌となし得た。少量投与においては無菌的にはなし得ないが菌減数効果は著しい。しかし大量投与を試みた7例中2例に高度の悪心、嘔吐があつて所定量投与し得なかった。したがつて投与方法について改良するならば副作用なしにWAKSMANの挙げる条件をみたしつつ、腸管無菌法の目的を達しうるのである。

本剤の術前投与により腸内細菌の非常にすくない状態で胃腸管手術を行うことができるが、投与中止後腸内細菌は速かに増加するものであり、この際もし菌交代現象が起れば好ましくない。したがつてわれわれは前にのべたように単に腸内細菌叢を抑制するという理由だけで無方針に予防的化学療剤投与を行うべきではない⁹⁾。

EBを長期投与すると真菌の過剰増殖をきたし、またNMの緩下作用による下痢や腎障害、TMによる舌炎、アレルギー反応等があらわれるので長期投与は避けるべきで、このような理由から吾々の臨床経験のように急性腸炎の治療には適当でないと思う。

4. む す び

EBを投与して開腹時胃腸管各部位の細菌叢を検索した。その効果は横行結腸及び虫垂において特に顕著で、大量投与では検査各部位ともCandidaを除き無菌的であった。少量投与では無菌となし得なかったが菌減数効

果は著しかった。このことは人工肛門粘膜面の検査でも証明された。

大量投与を試みた7例中2例に高度の悪心、嘔吐があり投与を中止せねばならなかったが、少量投与ではこの種の副作用はなかった。

抗生物質の術前投与の問題について論じた。

EBは Intestinal irritation があるため急性腸炎の治療剤としては適当でない。

本論文の要旨は昭和31年1月、第85回臨床部会で報告した。

参 考 文 献

- 1) POTH, E. J., *et al.* : S. G. O. 86 (6) : 641, 1948.
- 2) POTH, E. J., *et al.* : Surgery 18(5) : 529, 1945.
- 3) POTH, E. J., *et al.* : Surgery 17 (6) : 773, 1945.
- 4) ZINTEL, H. A., *et al.* : Surgery 21 (2) : 175, 1947.
- 5) WAKSMAN Neomycin, 1953.
- 6) MELENEY, L. E. : J. A. M. A. 153 (14) : 1253, 1953.
Ann. Surgery. 110 : 171, 1943.
- 7) HOWES, E. L. : Am. J. Med. 2 : 449, 1947.
- 8) COHN, I., *et al.* Archives of Surgery 72 (3) : 371, 1956.
- 9) 石山, 隅田 治療 38 (3) : 372, 1956.