

シンポジウム 感染症の予防

手術創感染防止に関する実験的研究

石井良治・牛久忠彦

武石輝夫・半谷 真

慶応義塾大学医学部外科教室

手術創感染防止のためにペニシリンとヒアロニダーゼ、トリブシン等の酵素を併した実験を行なつたので、今回はその静注投与成績とこの実験に直接関連はないが、最近の臨床例について検討した成績とを報告する。

動物実験

手術創の作成には従来報告したと同様に家兎に長さ4 cmの開腹創を作り、4針縫合により閉鎖する。創の汚染菌としてはペニシリン(Pc)感受性0.025~0.05 u/ccの黄色ブドウ球菌鷲尾株を創内に注入する。術後感染防止にはPcを1日1回、10万単位筋注し、5日間投与する。同時にヒアロニダーゼ(Hy)、或いはトリブシン(Tr)を1日1回100 u/cc、3日間連続静注した。

実験成績

手術創の肉眼的所見

PcとHy或いはTrを静注併用群では術後2~3日間は殆んど相違なく手術創に炎症症状を認めるが、4日目より消炎傾向を認め、5日目には消炎率は50%以上となり、6日目には消炎率100%となる。昨年の本会で報告した局所使用成績よりはるかに良好な成績であり、又Pc単独使用の成績よりも消炎率が良いことは我々の期待した成績であるが、一方Pcを併用しない対照群についてみると、菌のみを注入した場合よりも炎症はるかに強く、且つ死亡率が高い。即ち、Hy群では11例中6例死亡、死亡率54.5%、トリブシン群では11例中5例死亡、死亡率45.4%と極めて高く、死亡例3例について心臓内血液を培養すると全例に菌を証明出来た。このことは投与する化学療法剤が完全に菌の発育を阻止し得るものでない場合にはかなり危険が予測され、感染防止に使用するには手術創に混入する細菌の種類や感受性が不明の場合が多いので、尙検討の予地が残されている。

創の病理所見

術後3日及び7日目の病理組織像をみると、3日目ではHy静注、Pc併用群では創縁表面上壊死性で好中球の浸潤を認めるが、皮下筋層内への細胞浸潤は殆んどない。Tr静注、Pc併用群でも同様に創縁は表面壊死性で白血球の浸潤もかなりあるが、周辺の細胞浸潤は認めない。然し筋層内細胞浸潤は前者に比して強いものもある。

無菌創の場合は創縁は略々正常であり、又Pcのみを投与した場合には一般に細胞浸潤が両群より一層強くなっている。

7日目所見

Hy静注、Pc併用群では創縁に軽度の好酸球、リンパ球などの浸潤があるが、筋層内への細胞浸潤は殆んどみられず、膿瘍も認めない。Tr静注、Pc併用群では前者より白血球の浸潤が少々目立ち、筋層内へ好中球の浸潤がみられ、筋線維の萎縮、変性のみられた例もあつた。

Pc単独の場合には肉芽組織の血管新生は多くみられ、線維芽細胞の増生著明で線維化傾向もみられるが、小膿瘍を認めたものもある。Pcを投与せずに酵素のみを投与した場合は両群共に創縁は表面壊死となり、尙白血球の浸潤がかなり著明で筋層内に及び、所々に膿瘍形成がみられる。

以上の所見を一括すると、Hy静注、Pc併用群の3日目では無菌創に比して血管新生その他肉芽形成が少々悪く、細胞浸潤その他の炎症症状が認められるが、7日目では線維化その他殆んど無菌創と同様で、炎症症状も殆んど認めないが、肉芽の組織化が少々遅れるようである。Tr静注、Pc併用群でも3日目ではHy群と余り相違はないが、7日目の肉芽の組織化、線維化が少々悪く、細胞浸潤も軽度に認められ、小膿瘍を認めた例もある。

創の接着力

PcとHy静注併用群の接着力はPc単独使用群に較べて3~5日目には明らかに強く、7日目には無菌創と同様な接着力を示す。PcとTr併用群はPc単独群に較べて余り差異がなく、7日目には少々弱くなる。

以上を総合すると、PcとHy併用群は、Pc単独投与群より術後感染防止の成績はるかに良好で無菌創に近い所見を示すが、Tr群はそれに較べて少々おとり、殊に接着力は弱い、膿瘍を形成することはPc単独群より少い。

臨床例の検討

昭和32、33年間の術後感染防止の目的で種々の化学療法を行なつた942症例中、化膿50例、化膿率5.3%である。これを手術種類別、投与薬剤別、投与期間別に観察した。

無菌手術では術後化学療法剤投与3日以内のもの78例中化膿2例で化膿率2.6%、5日以上のもの157例中化膿7例で化膿率4.4%、準無菌手術では3日以内投与のもの257例中化膿5例、化膿率1.9%と極めて良好な成績であるが、5日以上のもの435例中化膿32例、

化膿率7.4%とそれに較べて極めて高くなっている。汚染手術では少数例ではあるが、全例5日以上投与群で化膿率3.8%となり、未だかなり高くなっている。

投与薬剤別にみるとPc, ストレプトマイシン(SM), クロラムフェニコール(CM)等が多く使用されているが、薬剤別の症例数が小数で比較は出来ない。

いずれにしても投与期間5日以上のものが全て化膿率が高い結果となり、前回の調査では手術種類別にみて5日以上投与群が化膿率の低い場合と高い場合があり、実験成績と一致した点もかなりあつたが、今回は調査対象を最近のものにかぎり、症例数も少いためか実験成績とは全く逆な成績となつた。

そこでこれらの化膿例、投与5日以上43例、3日以内7例、計50例について化学療法の適否を検討した。

化膿発現日と熱型

3日以内投与群では化膿発現3日及び4日目が各々2例あり、この様な化膿は無処置の場合と全く同様な経過で化学療法の効果はいささかも認められず、これに同一薬剤を更に長期間投与したとしても、創の1期癒合は不可能と思われる。6,7日の間に2例の化膿があり、斯様な症例は化学療法が或程度効果があり、化膿の時期を延長させたもので、5日以上投薬を行なつた場合には或いは発症防止が出来る範囲内のものと考えられる。

5日以上投与群では化膿発現5日目が最も多く、以後次第に減少して行くが、10日以上経過した著明な遷延性化膿が9例ある。

術後5日目化膿の15例は少々その発現が遅い感もあるが、この様な例は3日以内の投与では化膿することは当然で、術後3日間の細菌発育抑制効果に不十分な点があり、発症に至つたと考えられる。斯様な例が5日以上投与群の約1/3を占めている点が今回の成績を悪くしている結果になる。

6日以上遷延性化膿は5日迄投与した化学療法の不備に原因があるとすると、化学療法の改善により発症阻止可能なものと、化学療法の効果の限界を越えたものが含まれている様にみえる。そのうち化膿発現10日以上の9例は膀胱癌の1例を除いて全例腹部の準無菌手術であり、5日間投与の3例の平均化膿発現日は11.3日、6日間投与の2例では10.5日、8日間投与の2例でも10.5日で、他の2例は術後連続投与にもかかわらず、13日目に化膿し、使用薬剤は大部分がPc 30万単位1日2回投与、或いはそれとSM 1日1gの併用であり、薬剤或いは投与方法に検討の余地がある。

熱型をみると術後数日で平熱に戻り而も化膿したI型のうち、5日以上投薬した9例の化膿発現日は5日目2例、7~8日目3例、9~11日目4例で遷延性化膿が大部

分である。

術後一旦解熱し、後再発熱して化膿したII型もI型と同数で、これらには化学療法の効果が認められるが、術後完全に解熱することなく化膿した20例は化学療法が全く無効である様な経過を示している。

術後投与薬剤と起炎菌の感受性

ここに示した症例は以上の関係がかなり明瞭にみえるもので、起炎菌は大腸菌と黄色ブドウ球菌で全てPc耐性菌である。

マイシリン投与例は急性虫垂炎で、術後3日迄は38°Cに及ぶ発熱あり、4日より9日迄は37.5°C前後の熱が続き、10日目又38°Cを越える発熱と同時に排膿をみた。起炎菌はSM感受性であるが、1日投与量が0.5g 2回では少量であり、又完全に下熱しない中に投薬中止したために発症に至つたものと思われる。

Pc, SM併用例の起炎菌はSM感受性菌で投与量も2gであるが、手術経過をみると、最初イレウス症状で開腹した際は排気のみ行なつて手術を終り、更に2日後に第2回手術でS字状結腸切除術を行なつている。投薬は第1回の術後より続けているが、術後平熱となることなく第2回の術後4日目に化膿したもので、手術創の状態が薬剤移行に好都合でないために抗菌作用も減弱され、或いは化学療法の限界を越えた症例とも考えられる。

Pcのみ使用したヘルニア例は術後Pc耐性菌により化膿を生じたもので、熱型はⅢの経過であり、使用薬剤の不適合のための化膿で投与期間の長短は問題外の例である。

次の急性虫垂炎ではSM感受性菌による感染であるが、SM 1日1g投与では量不足のために、一旦解熱しても再発熱して比較的早期化膿となつている。

胃潰瘍では起炎菌はCM感受性、Pc耐性菌であるが、術後3日間はPcのみ投与され、従つてこの間の抑制効果が全くなく、術後4日目よりCMを投与しても既におそく、5日目に化膿発症をみており、汚染菌に対し術後3日間の完全発育阻止が極めて必要であることを示している。又5日間投与しても5日目に化膿した様な症例はその間の投薬が全く無効か或いは不適当な投与量であることが推測されるので、投与期間の適否を決めるには適当な症例ではない。

汚染手術例について

今回調査の腹部汚染手術例は13例の少数であるが、全て5日以上投薬を行なつている。

このうち非化膿9例の大部分はCMを投与しているが、化膿の4例はPc, SM併用が多く、CMを投与した1例は術後2日間は1g、その後2gを投与し、最初の量が不足している。腹部汚染手術では大腸菌が起炎菌の

多くを占めるので、薬剤の相違による効果の相違が現れていると思う。

以上、臨床では化膿の要因が複雑で、個々の症例によつても異り、仲々一概には申し難いが、化膿例をよくみると、未だ化学療法上の失敗で改善し得るものがかかなりある。然しこれは化膿の結果からみた事で、実際に予防投与の場合は相手の正体が解らないので非常に難しくなつて来る。従つて現在の段階では種々の薬剤を併用して、しかも長期、少くとも5日以上投与する方法が安全性があることになる。

Nystatin の *Candida* の増殖感染に及ぼす影響に就いて

中沢 進・岩田正昭・村山義治

昭和医科大学小児科教室

新井 蔵 吉

同中央研究検査所細菌部

Streptomyces norusei の作る抗微生物性抗生剤 Nystatin (Mycostatin) は、1949年 HAZEN, BROWN によつて得られた抗生剤であり、本剤の抗微生物性の特徴が各種の真菌性疾患の治療に各種剤型(錠剤, 乳剤, 広域性抗生剤との混合剤, 陰錠)として使用され、治療効果のあることが各方面から報告されている。私等は主として *Candida albicans* を対照としての生体内に於ける増殖並びに体内侵入に及ぼす Nystatin の効果に就いて臨床的, 基礎的の検討を行なつてみたので、其等の結果に就いて一括報告したい。

Nystatin の *Candida* 属に対する *in vitro* の発育阻止濃度は 1~30.0 u/ml 間の株が多いとされているが、私等が最近分離した *Candida* 属 42 株の SABOURAUD 寒天平板法による Nystatin の発育阻止濃度は 4~20.0 mcg/ml 間にあつた。

次に私等が使用した Nystatin 製剤は第1表に示した

第1表 実験に使用した Mycostatin (Nystatin) 製剤

- | | | |
|--------------------------|-------|--|
| 1) Mysteclin | | { 1カプセル中 Tetracycline hydrochloride 250 mg, Nystatin 250,000 u |
| 2) Chlorostatin | | { 1カプセル中 Chloramphenicol 125 mg, Nystatin 125,000 u |
| 3) Achrostatin V | | { 溶解液 5.0 cc 中に Achromycin V 125mg, Nystatin 125,000 u |
| 4) Mycostatin suspension | | 1.0 cc 中 Nystatin 100,000 u (小児用製剤) |
| 5) Mycostatin 錠 | | 1 錠中 Nystatin 500,000 u |

5種類であり、実験に供した製剤は Chloramphenicol 並びに Tetracycline と Nystatin との合剤である。

広域抗生剤の連続投与時には咽頭粘液並びに糞便中 *Candida* は増殖傾向を辿るのが一般的な現象とされているが、Nystatin 含有広域性抗生剤の投与時には糞便並びに咽頭粘液中の *Candida* は如何なる態度をとるかを SABOURAUD 平板を使用して追日培養法によつて検討してみた。

投与開始時 *Candida* 属の陰性の症例では Chlorostatin 250 mg 1日3回, 5日間の連続投与によつて (Nystatin 1日75万単位計 375万単位) 又 Mysteclin も同様に使用して投与中並びに投与中止後も糞便, 咽頭粘液中の *Candida* の増殖を認めていない(第2, 3表)。

第2表 Chlorostatin 連続投与時に於ける小児咽頭粘液並びに糞便中の *Candida* 属の消長

年 令 性 別	培 養 材 料	<i>Candida</i> 属 培 養 成 績					
		投 与 後					
		投 与 前	2 日 目	3 日 目	5 日 目	7 日 目	10 日 目
1) 4年3カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
2) 5年4カ月♀	R K	—	—	—	—	—	—
3) 6年6カ月♂	R K	—	—	—	—	7	2
4) 6年8カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
5) 7年2カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
6) 8年2カ月♀	R K	—	—	—	—	—	—
7) 8年8カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
8) 9年2カ月♀	R K	—	—	—	—	—	—
9) 10年4カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—
10) 11年2カ月♂	R K	—	—	—	—	—	—

Chlorostatin 1日750 mg 5日間
R...咽頭粘液 K...糞便

Achrostatin V 5.0 cc 迄1日4回 (Nystatin 1日50万単位) 5日間の連続投与によつては3例に投与中の糞便, 咽頭粘液中に *Candida* の増殖をみた例があつたが、この場合は前2者に比較して Nystatin の使用量が少なかつた為かと思ふ(第4表)。

投与開始時の糞便, 咽頭粘液に多数の *Candida* の証明された症例に Chlorostatin を投与した際には、1回 250 mg, 1日4回, 5~10日間の使用で投与中は明らかに *Candida* は減少, 中止後3日目に於いても減少の傾