

大腸手術の術後感染予防——Tobramycin の術前投与

市橋 秀仁・近藤 達平

名古屋大学医学部第二外科教室

山本 秀子

名古屋大学医学部付属病院検査部細菌室

(昭和 55 年 7 月 7 日受付)

大腸手術の感染予防対策として術前に Tobramycin の経口投与を行ない、血中および便中濃度の測定、腸内細菌叢の変動、術後感染について観察した。Tobramycin は殆んど腸管から吸収されず、便中に高濃度に検出された。960 mg 2 日間の投与により、腸内細菌数は著減し、とくに *E. coli*, *Klebsiella* は消失または減少し、新たに yeast-like body が検出されるようになった。術後感染は 19 例中 1 例、うち Clindamycin と併用した例は 11 例中 0 であった。Fradiomycin, Kanamycin にくらべ有意に術後感染が減少した。

緒 言

大腸には無数の細菌が常在するために手術操作に当たって感染の機会が多い。化学療法剤の発達した今日においても大腸手術の術後感染は減少しておらず、当教室の 1964 年から 1979 年までの大腸癌手術 330 例の術後感染率を観察すると、1960 年代 38%(33/86)、1970 年代 37%(90/244) となり両年代に差が見られていない (Table 1)。また、感染巣からの細菌培養と感受性試験の結果、Kanamycin に対する感受性が陰性で Gentamicin に対する感受性が陽性の菌が目についた (Table 2)。したがって、今回大腸手術の術前投与として従来から行なっていた Kanamycin にかえて Gentamicin と同じ抗菌スペクトラムを有する Tobramycin を投与して腸内細菌数の変動および術後感染について観察した。

材料と方法

1. 症 例

1979 年 1 月から 1980 年 5 月までの期間に大腸癌手術を受けた 19 例、すなわち回盲部癌 3 例、上行結腸癌 3 例、横行結腸癌 2 例、S 状結腸癌 5 例、直腸 S 状部癌 1 例、直腸癌 5 例を対象とした。

2. Tobramycin 経口投与後の血中濃度の測定

Tobramycin 注射用アンプル 4 筒、すなわち、240 mg を単シロップ 50 ml に希釈して 2 例の大腸癌患者の術前に 1 回経口投与。投与後 30 分、60 分、120 分、180 分、360 分に採血し血清中の Tobramycin の濃度を *B. subtilis* (ATCC-6633) 株を検定菌 (Tobramycin の MIC 0.19 µg/ml) として Agar well 法で測定した。

3. Tobramycin 経口投与後の糞便中濃度の測定

直腸癌手術 2 週間後の人工肛門を有する患者に Tobramycin 960 mg を単シロップで希釈して 1 日 4 回、2 日間経口投与、第 1 回投与後、24 時間、32 時間、48 時間、56 時間の糞便を人工肛門部のラバックを交換することにより採取。生理的食塩水で 5 倍に希釈して検体と

Table 1 Yearly distribution of postoperative infection

Year	No. Pts.	Male	Female	No. infected	%
1964	9	6	3	5	56
'65	15	10	5	5	33
'66	21	6	15	5	24
'67	14	8	6	8	57
'68	16	10	6	5	31
'69	11	6	5	5	45
	86			33	38
'70	8	6	2	3	38
'71	17	12	5	3	18
'72	19	10	9	12	63
'73	10	5	5	6	60
'74	28	19	9	9	32
'75	37	22	15	15	41
'76	29	16	13	9	43
'77	36	21	15	14	39
'78	35	19	16	11	31
'79	25	19	6	8	32
	244			90	37
overall	330	195	135	123	37

Table 2 Sensitivity for Kanamycin and Gentamicin

Isolated bact.	no. of bact.	Kanamycin			Gentamicin		
		-	++	###	-	++	###
<i>E. coli</i>	9	6	1	2	1	1	7
<i>Klebsiella</i>	4	4	0	0	0	1	3
<i>Strept. faecalis</i>	2	1	1	0	0	1	1
<i>Staph. epidermidis</i>	2	1	0	1	1	0	1
<i>Ent. cloaca</i>	1	0	0	1	0	0	1
<i>Prot. morganella</i>	1	1	0	0	0	0	1
<i>Pseud. aeruginosa</i>	2	2	0	0	0	0	2
<i>Bacteroides</i>	10	10	0	0	10	0	0

Table 3 Serum concentrations of oral administration of Tobramycin

	Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	
	case 1	case 2
before	0	0
after 30 min.	0	<0.1
60 min.	0.1	<0.1
120 min.	0.2	<0.1
180 min.	0.2	<0.1
360 min.	0	<0.1

した。これを測定時にさらに5倍に希釈して *B. subtilis* 株を検定菌として測定した。

4. Tobramycin 経口投与前後の腸内細菌叢の変動

Tobramycin は 960 mg, 分4, 2日間, Clindamycin は 1,200 mg, 分4, 2日間経口投与を行なった。Tobramycin と Clindamycin 併用投与7例の計9例の対象症例の糞便を投与前後に採取し, 好気および嫌気培養を行なった。好気性腸内細菌の同定は Enterotube (Roche) および ApL 20 E で行ない, 嫌気性菌の培養同定, 定量は Gas Pak 法および岐大法によった。

5. Tobramycin 経口投与による術後感染

大腸癌手術の術前処置として薬剤投与を行なった 243 例の症例について術後感染を観察した。Fradiomycin 70 例, Paromomycin 10 例, Kanamycin 104 例と Tobramycin 19 例について比較した。

結 果

1. 血中濃度

Tobramycin 内服後の血中濃度は殆んど上昇せず, 1 例で最高値がわずかに 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を示しただけで他の 1 例は全検体検出不能であった (Table 3)。

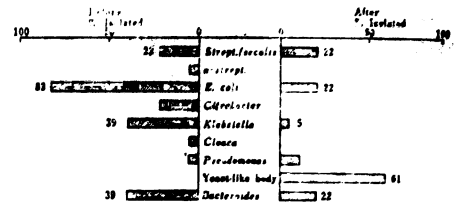
2. 便中濃度

経口投与後 24, 32 時間値では 5 倍量の希釈液でホモ

Table 4 Fecal concentration of oral administration of Tobramycin

	Conc. ($\mu\text{g/g}$)
before	0
after 24 hrs.	<0.32
32 hrs.	<0.32
48 hrs.	410
56 hrs.	455

Fig. 1 Bacteria isolated before and after oral administration of Tobramycin and Clindamycin



ジネートしても検出不能であったが 48 時間, 56 時間では高い濃度の Tobramycin が検出された (Table 4)。

3. 腸内細菌叢の変動

Tobramycin, Clindamycin 内服により腸内細菌叢の変動が観察された。9 検体の好気および嫌気培養で検出された菌種は投与前, 好気培養 25 株, 嫌気培養 19 株であったが, 投与後, 好気培養 6 株, 嫌気培養 9 株と著明に減少した。また投与後の好気培養で 56% (5/9), 嫌気培養で 22% (2/9) に細菌が検出されなかった。菌種別に観察すると投与により *E. coli* が 83% から 22%, *Klebsiella* が 39% から 5%, *Bacteroides* が 39% から 22% と減少した。反対に yeast-like-body は 61% に検出されるようになった (Fig. 1)。

4. 術後感染

大腸癌手術の術後感染としては腹会陰式直腸切断術後の会陰部感染, 腹壁創感染, 尿路感染が主なものである。予防的経口薬剤投与と別の感染率は Fradiomycin 33%, Paromomycin 30%, Kanamycin 40% に対して, Tobramycin 投与例はわずかに 5% であり, 19 例中 1 例に発生しただけであった。この 1 例は 83 歳の老人の S 状結腸癌で術後麻痺性イレウス, 腹膜炎を併発した症例であった。 χ^2 検定において Tobramycin 投与例の感染率は Fradiomycin 投与例に対して $P < 0.05$, Kanamycin 投与例に対して $P < 0.01$ と有意に少なかった (Table 5)。

考 案

大腸手術の術後感染を予防する目的で術前に行なう腸

Table 5 Comparison of postoperative infection rate by antibiotic group

Drugs	no. of pts.	no. of pts infected	%	P
Frdiomycin sulf.	70	23	33	<0.05
Paromomycin sulf.	10	3	30	
Kanamycin sulf.	144	57	40	<0.01
alone	125	50	40	
polymyxin B sulf.	2	2	100	
Sulfathialidine	6	2	33	
clindamycin	11	3	27	
Tobramycin	19	1	5	
alone	3	1	33	
clindamycin	11	0	0	
Minocycline	5	0	0	

管処置法としては出来るだけ腸管内を空虚にする機械的処置のほかに、出来るだけ細菌数を減らす目的で抗生物質の投与が行なわれる。前者については異論のないところであるが、後者については予防的投与が術後感染に有効か否か、成績が相反している¹⁻⁷⁾。

この原因の1つには抗菌力の弱い薬剤や、抗菌スペクトラムが狭い薬剤や、また嫌気性菌などに無効な薬剤が使用されていることもあげられる。最近において好気性菌と嫌気性菌の両方に有効な薬剤の組み合わせによる、controlled study で術前経口投与群が有意に術後創感染の少ないことを観察した報告がでている^{1,6,7)}。われわれが従来から投与して来た Kanamycin-base⁸⁾ を Tobramycin-base に変えた理由は、1つには Kanamycin 投与により明らかに *E. coli* が減少したが術後感染率に変化がなかったこと、また、感染巣からの膿汁の感受性試験の結果、Kanamycin に感受性がなく (Kanamycin の術前投与による耐性のせいもあろうが)、Gentamicin に強い感受性を示したことなどである。Gentamicin と Tobramycin は殆んど同じ抗菌力、抗菌スペクトラムを有し、最近ではこれらの薬剤を使用して術後感染を減少させたという報告も出て来ている。SCHIMPFF ら⁹⁾ は Gentamicin (1,200 mg/day), Vancomycin (3 g/day), Nystatin (600 万単位/day) を nonlymphocytic leukemia の患者に内服させ糞便をほとんど無菌にすることに成功し感染症の発生を有意に減少させている。また、GRIFFITHS ら⁵⁾ は Tobramycin と Lincomycin を術中に静脈内投与して術後感染を 34% から 5% に減少させているし、BARBER ら¹⁰⁾ は術前に Neomycin と Erythromycin で経口投与した群に術後 Gentamicin と Clindamycin を静脈投与すると感染率が 11% から 7% に減少したと報告している。

本研究においても Kanamycin-base で 40% であった

感染率が Tobramycin-base で 5% ($P < 0.01$) と著明に減少させることが出来た。この Tobramycin に Clindamycin や Minocycline を併用したのは好気性菌だけでなく起炎菌として検出度の高い *Bacteroides fragilis* に対しても抗菌力を発揮させる目的であった。Clindamycin, Lincomycin の有効性に関しては KEIGHLEY ら⁶⁾ は Lincomycin 600 mg を手術当日の朝、麻酔直前、術後 8 時間毎に 5 日間にわたって静脈内投与したところ、術後感染症が 45% から 18% ($P < 0.025$)、手術創感染が 38% から 12% ($P < 0.05$)、*Bacteroides* の検出も 34% から 3% ($P < 0.005$) と有意の低下を観察している。しかし、Clindamycin, Lincomycin の副作用として稀に偽膜性大腸炎が報告され¹¹⁾、また、最近 Clindamycin の短期内服による耐性 *Bacteroides fragilis* の出現も報告されている^{12,13,14)} ので、もし、これらの薬剤で予防的処置を術後に *Bacteroides fragilis* の感染を起したときには Clindamycin, Lincomycin の使用が出来なくなる恐れがあるので、これらの薬剤として最近その有効性が報告されている。Metronidazole¹⁵⁾ について検討中である。

謝 辞

血中濃度と便中濃度の測定に関して御協力頂いた塩野製薬臨床検査室に感謝いたします。

文 献

- 1) NICHOLS, R. L.; P. BROIDO, R. E. CONDON, *et al.*: Effect of preoperative neomycin-erythromycin intestinal preparation on the incidence of infections complications following colon surgery. *Ann. Surg.* 178: 453~462, 1973
- 2) STOKES, E. J.; P. M. WATERWORTH, V. FRANKS, B. WATSON & C. G. CLARK: Short term routine antibiotic prophylaxis in surgery. *Brit. J. Surg.* 61: 739~742, 1974
- 3) WASHINGTON, J. A. II; W. H. DEARING, E. S. JUDD & L. R. ELVEBACK: Effect of preoperative antibiotic regimen on development of infection after intestinal surgery. *Ann. Surg.* 180: 567~572, 1974
- 4) GOLDRING, J.; A. SCOTT, W. MCNAUGHT & G. GILLESPIE: Prophylactic oral antimicrobial agents in elective colonic surgery. *Lancet* 2: 997~999, 1975
- 5) GRIFFITHS, D. A.; B. A. SHOREY, R. A. SIMPSON & D. C. E. SHOREY: Single-dose preoperative antibiotic prophylaxis in gastrointestinal surgery. *Lancet* 2: 325~328, 1976
- 6) KEIGHLEY, M. R. B.; A. R. CRAPP, D. W. BURDON, W. T. COOKE & J. ALEXANDER-WILLIAMS: Prophylaxis against anaerobic sepsis in bowel surgery. *Brit. J. Surg.* 63: 538~541, 1976
- 7) CLARKE, J. S.; J. G. BARTLETT, S. L. GORBACH, R. L. NICHOLS, O. SHIGERU, *et al.*: Preopera-

- tive oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: Results of prospective, randomized double-blind clinical study. *Ann. Surg.* 186 : 251~259, 1977
- 8) 市橋秀仁, 篠辺次郎, 村井 寛, 伊藤勝基, 岩月義昭, 近藤達平: 腸管手術におけるカナマイシン経口投与による腸内細菌の変動。 *Chemotherapy* 18 : 871~877, 1970
- 9) SCHIMPF, S. C.; W. H. GREENE, V. M. YOUNG, C. L. FORTNER, *et al.*: Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia: laminar air flow room reverse isolation with oral, non-absorbable antibiotic prophylaxis. *Ann. Inter. Med.* 82 : 351~358, 1975
- 10) BARBER, M. S.; B. C. HIRSCHBERG, C. L. RICE & C. C. ATKINS: Parenteral antibiotics in elective colon surgery? A prospective, controlled clinical study. *Surgery* 86 : 23~29, 1979
- 11) SCOTT, A. J.; G. I. NICHOLSON & A. R. KERR: Lincomycin as a cause of pseudomembraneous colitis. *Lancet* 2 : 1232~1239, 1973
- 12) 今村博務: Clindamycin に対する *Bacteroides fragilis* の耐性獲得に関する研究, 第1報。 Clindamycin 服用による糞便内の Clindamycin 耐性 *Bacteroides fragilis* の出現。 *Chemotherapy* 25 : 380~384, 1977
- 13) 今村博務: Clindamycin に対する *Bacteroides fragilis* group の耐性に関する研究, 第2報。 健康成人糞便内の Clindamycin 耐性嫌気性菌の分布。 *Chemotherapy* 27 : 807~811, 1979
- 14) 今村博務: Clindamycin に対する *Bacteroides fragilis* group の耐性に関する研究, 第3報。 Clindamycin 服用後の糞便内 Clindamycin 耐性 *Bacteroides fragilis* group。 *Chemotherapy* 27 : 812~817, 1979
- 15) WILLIS, A. T.; I. R. FERGLISON, P. H. JONES, K. D. PHILLIPS, *et al.*: Metronidazole in prevention and treatment of bacteroides infections in colonic surgery. *Brit. Med. J.* 1 : 607~610, 1977

PROPHYLAXIS AGAINST POSTOPERATIVE INFECTIONS IN ELECTIVE COLON SURGERY—ORAL ADMINISTRATION OF TOBRAMYCIN BEFORE SURGERY

HIDEHITO ICHIHASHI and TATSUHEI KONDO

The Second Department of Surgery, Nagoya University School of Medicine

HIDEKO YAMAMOTO

Department of Clinical Bacteriology, Nagoya University Hospital

The results of a preoperative antibiotic preparation in colon surgery are presented. Tobramycin, mainly combined with clindamycin given by mouth for 2 days prior to operation reduced significantly postoperative infection as compared to kanamycin (<0.01) or fradiomycin (<0.05).

Cultures taken of the bowel before preparation and at the time of surgery showed a significant reduction of the flora with the elimination of *E. coli* and *Klebsiella*.

After oral administration of tobramycin, no detectable concentration in serum and high concentration in stool were noted.

It was concluded that the bowel preparation of tobramycin can be used effectively and safely.