

経口抗菌剤の消化管術前処理としての意義 Kanamycin と Ofloxacin の比較

谷村 弘・斎藤 徹・稲本 俊・小林展章
京都大学医学部第2外科

(昭和 59 年 6 月 19 日受付)

消化器疾患の手術に際して術前に経口合成抗菌剤 Ofloxacin を投与し、糞便中および消化管粘液中細菌数、糞便中薬剤濃度の測定とその臨床効果を、従来から頻用されてきた Kanamycin 投与時と比較、検討し、以下の成績を得た。

1) Ofloxacin 600 mg/日 を 3 日間および 5 日間投与後の糞便中平均薬剤濃度は、それぞれ 151 $\mu\text{g/g}$ 、124 $\mu\text{g/g}$ と低値であった。一方、Kanamycin 2 g/日 を 3 日間および 5 日間投与後の糞便中平均薬剤濃度は、それぞれ 5,916 $\mu\text{g/g}$ 、7,364 $\mu\text{g/g}$ と著しく高値を呈した。

2) Ofloxacin の 3 日間投与により、糞便中の総細菌数は 8.49 \log_{10}/g (以下菌数はすべて \log_{10}/g で示す) から 6.50 と有意に減少した ($P < 0.01$)。特に大腸菌群の菌数は 5.79 から 0.55 と殆ど殺菌され、嫌気性菌の *Bacteroides* 群も 7.12 から 5.15 まで減少したが、グラム陽性菌の *Streptococcus* 群の減少はわずかであった。5 日間投与でも 3 日間投与と同様の成績を示した。

3) Kanamycin 3 日間投与後の糞便中総細菌数は 8.73 から 5.78 と有意に減少し、その主な変化は大腸菌群であったが、Ofloxacin に比べてその減少は軽度であった。*Streptococcus* 群と *Bacteroides* 群の菌数は 3 日間投与では一旦減少したが、いずれも 5 日間投与では投与開始前の菌数と変わらず、これらの菌の再増殖が示唆された。

4) 吻合部の消化管粘液中の細菌数は、好気性菌数では、Ofloxacin 投与群で小腸粘液が 10 例中 8 例で 0 となり、平均でも 0.85 と、Kanamycin 投与例の 3.49 に比べ、400 分の 1 と低値を示し、結腸粘液もそれぞれ Ofloxacin 投与例 3.18、Kanamycin 投与例 5.21 と、Ofloxacin 投与例が 1/100 と優れた成績であった。嫌気性菌数では、小腸粘液、結腸粘液ともに両薬剤間で大きな差は認めなかった。

5) 高カロリー輸液 (IVH) や経腸栄養剤 (ED) 投与が糞便中細菌叢に与える影響を薬剤別に検討した結果、Ofloxacin 投与では、IVH 群、ED 群が無処置群に比べ、糞便中総細菌数、好気性菌数、嫌気性菌数が著明に減少したが、Kanamycin 投与では各群間に殆ど差を認めなかった。

6) 術後創感染の発生率は、Ofloxacin 投与例では 5.3% と低かったが、Kanamycin 投与例では 16.7% と 3 倍も発生し、さらに 1 例 (8.3%) に縫合不全を生じた。

人工吻合器や新しい吸収性縫合糸など手術器具の改良、高カロリー輸液 (IVH) や成分栄養法 (ED) の進歩、優れた抗菌剤の出現により、重篤な術後合併症の頻度は激減し、消化管手術を比較的安全に施行することが可能となった。とはいえ、同じ消化器手術といえども、上部消化管や肝・胆道系の手術に比べ、元来多数の腸内細菌が棲息する下部消化管の手術後には、創感染や縫合不全など局所の細菌感染に基づく合併症の頻度はいまだ少なくなく、簡便かつ効果の優れた Colon preparation が渴望されてきた。

われわれは、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対し優れた抗菌力を有するオキサジン系の経口合成抗

菌剤 Ofloxacin に注目し、消化器疾患の手術に際して術前に経口投与し、糞便中および消化管粘液中細菌数、糞便中薬剤濃度の測定とその臨床効果を、従来から頻用されてきた Kanamycin 投与時と比較、検討した。

I. 対象と方法

昭和 57 年 3 月より 12 月までの 10 か月間に京都大学医学部附属病院第 2 外科に入院し、消化器疾患のため開腹手術を施行した症例のうち、結腸・直腸癌 12 例、胃癌 13 例、その他の悪性腫瘍 3 例、良性疾患 3 例の計 31 例を対象とした。封筒法による無作為割付を行なつて、Ofloxacin 投与例と Kanamycin 投与例の 2 群に分け、薬剤投与は 3 日間または 5 日間とした。Ofloxacin

Table 1 List of patients

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Operation	Medication Drug mg × time × day	Concentration in feces (μg/g)
1	I.M.	69	M	59	Colon cancer	Right hemicolectomy	Ofloxacin 200 × 3 × 3	N.T.**
2	M.O.	69	F	42	Rectal cancer	Anterior resection of the rectum		N.T.
3	S.W.	63	F	41	Gastric cancer	Total gastrectomy		187
4	T.S.	75	F	49	Gastric cancer	Total gastrectomy		154
5	Y.N.	68	F	47	Rectal cancer	Abdominoperineal resection		72
6	M.S.	39	F	50	Ovarian cystoma	Left oophorectomy		166
7	S.K.	68	M	52	Ileocolic fistula	Resection of ileum and ascending colon		76
8	H.M.	78	F	40	Gastric cancer	Subtotal gastrectomy		198
9	C.I.	59	F	45	Cecum cancer	Right hemicolectomy		333
10	E.S.	47	F	65	Gastric cancer	Total gastrectomy		143
11	K.H.	61	M	49	Gastric cancer*	Subtotal gastrectomy		33
12	Y.O.	33	F	50	Retroperitoneal liposarcoma	Removal of the retroperitoneal tumor	Ofloxacin 200 × 3 × 5	158
13	M.M.	61	F	38	Rectal cancer	Exirpation of the retroperitoneal tumor		N.T.
14	S.I.	76	M	57	Gastric cancer	Right nephrectomy		204
15	T.T.	60	M	60	Colon cancer	Hartmann's operation		180
16	N.H.	78	F	38	Gastric cancer	Exploratory laparotomy		46
17	K.M.	54	M	54	Esophageal varix	Right hemicolectomy		63
18	M.S.	52	M	54	Gastric cancer	Total gastrectomy		91
19	Y.K.	57	F	47	Rectal cancer	Devascularization		N.T.
20	J.T.	38	F	45	Colon cancer	Abdominoperineal resection		4728
21	R.H.	50	F	57	Rectal cancer	Sigmoidectomy	Kanamycin 500 × 4 × 3	4382
22	Y.T.	33	M	64	Retroperitoneal fibromatosis	Resection of the rectum		5499
23	H.S.	42	M	46	Gastric cancer	Resection of retroperitoneal tumor		1354
24	K.K.	74	F	57	Ileus	Total gastrectomy		7273
25	E.U.	52	F	47	Colon cancer	Dissection of the adhesion		3564
26	Y.S.	66	F	39	Left ovarian tumor	Left colectomy		14612
27	R.M.	68	M	54	Rectal cancer	Left salpingo-oophorectomy		N.T.
28	S.O.	78	M	53	Gastric cancer	Abdominoperineal resection	Kanamycin 500 × 4 × 5	7078
29	S.I.	56	M	74	Gastric cancer	Subtotal gastrectomy		7651
30	S.Y.	65	M	59	Gastric cancer	Total gastrectomy		N.T.
31	R.I.	65	M	44	Gastric cancer	Subtotal gastrectomy		N.T.

* Recurrent case

** Not tested

Table 2 Background of patients

Medication		Ofloxacin 3 days	Ofloxacin 5 days	Kanamycin 3 days	Kanamycin 5 days	
Sex	Male	3	4	2	5	
	Female	8	4	5	0	
Age (yr.)		63.3±11.6	62.4±9.6	50.7±14.9	66.4±7.9	
B.W. (kg)		49.0±7.6	48.3±9.2	50.7±8.8	56.8±11.0	
Diagnosis	Gastric cancer	5	3	1	4	
	Colon or rectal cancer	5	3	3	1	
	Other disease	1	2	3	0	
Complication and/or underlying disease	Yes	6	4	0	4	
	No	5	4	7	1	
Pretreatment	Yes	3	0	0	1	
	No	8	8	7	4	
Colon preparation	Concomitant antibiotics	Yes	1	2	0	1
		No	10	6	7	4
	Purgatives	Yes	9	6	7	5
		No	2	2	0	0
	Enema	Yes	9	8	6	5
		No	2	0	1	0
	Elemental diet	Yes	2	0	3	0
		No	9	8	4	5
	Others	Yes	3	4	2	3
		No	8	4	5	2
Postoperative infection	Yes	1	0	1	2	
	No	10	8	6	3	
Total		11	8	7	5	

3日間投与例は男3例、女8例の計11例で、年齢は63.3±11.6歳、体重は49.0±7.6kg、5日間投与例は男4例、女4例の計8例で、年齢は62.4±9.6歳、体重は48.3±9.2kgであった。Kanamycin 3日間投与例は男2例、女5例の計7例で、年齢は50.7±14.9歳、体重は50.7±8.8kg、5日間投与例は男5例、年齢は66.4±7.9歳、体重は56.8±11.0kgであった (Table 1, 2)。

手術施行予定日の4~6日前に糞便を湿潤重量で5g採取し、糞便中細菌数を測定した後、Ofloxacin 200mg 1日3回、またはKanamycin 500mg 1日4回を、連続3日間もしくは5日間、手術前日まで経口投与した後、マグコロールまたはラクソベロンなどの下剤を手術前夜に内服させ、高圧またはグリセリン洗腸を手術当日朝に施行するなど機械的腸管洗滌も可能な限り施行して、手術当日朝の糞便を湿潤重量で5g採取した。なお、手術日より6日以前からIVHやED投与を行なっている症例では、手術前日までそれを継続することとした。

検体は通気孔を作製した滅菌カップ (栄研製) に移

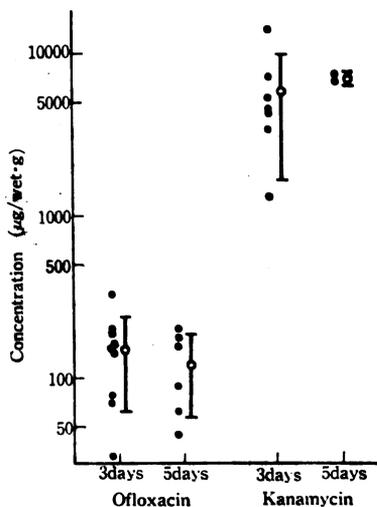
し、嫌気パック (アネロメイト: 日水製) に封入し、直ちにフリーザーで-20°Cに凍結した後、保存し、翌日中に検体中の菌数測定を実施した。

培地としては、総菌数用にGAM (日水)、Enterobacteriaceae 用にBTB (日水)、Streptococcus 用に血液寒天培地 (TSA (BBL)+7%羊血液)、S. faecalis 用にEF (日水)、Yeasts 用にCandida GE (日水) の5種類の平板培地を使用した。糞便10倍段階希釈系列 (10⁻¹, 10⁻², ……10⁻¹²) のそれぞれ0.1mlを各平板培地に塗布し、35°C、24時間 (ただし、Candida GEは48時間) 好気培養した。また、GAMとBacteroidaceae用のBacteroides (日水) の2種類の平板培地にも前者と同様に塗布し、35°C、48時間嫌気パックシステム (ガスパック: BBL) によって培養した。

平板培地上のcolony形態、グラム染色標本の鏡および定法により菌種を同定し、平板上のcolony数を数え、糞便および消化管粘液1g中の菌数を算定した。

さらに糞便中から検出された大腸菌群、Streptococcus に対するOfloxacin、KanamycinのMICを日本化学療

Fig.1 Concentration of ofloxacin and kanamycin in feces



法学会標準法に準じて後日一括測定し、また、糞便中の薬剤濃度についても測定した。なお消化管粘液は市販ペーパーディスクを滅菌したものを用いて手術時に吻合部腸管（肛門側）から採取し、消化管粘液中の菌数測定に供した。

糞便中薬剤濃度の測定は、Ofloxacin は *E. coli* kp を、Kanamycin は Antibiotic medium 5 (Difco) を培地とし、*B. subtilis* ATCC 6051 を検定菌とした薄層平板ディスク法にて測定した。試料の希釈は 0.1 M リン酸緩衝液 pH 8.0 にて行なった。

II. 成 績

1) 糞便中薬剤濃度 (Table 1, Fig.1)

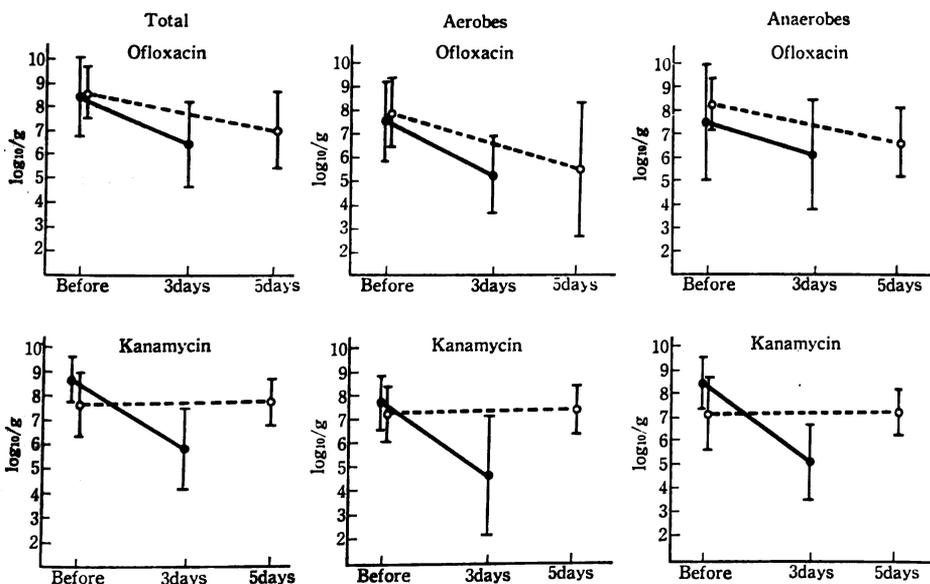
Ofloxacin 600 mg/日 を 3 日間経口投与後の糞便中薬剤濃度は 32.58~333.31 µg/g (平均 151±89 µg/g, n=9), 5 日間投与後の濃度は 46~204 µg/g (平均 124±66 µg/g, n=6) と、消化管からかなり吸収されるため、

Table 3 Sensitivity distribution of bacteria isolated from feces

MIC (µg/ml)

Strains	Drug	Total	< 0.039	0.039	0.078	0.156	0.313	0.625	1.25	2.5	5	10	25	50	> 50
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ofloxacin	19	2		5	5	4	3							
	Kanamycin														
<i>Streptococcus</i>	Ofloxacin	26						1	7	14	2	2			
	Kanamycin														

Fig.2 Effect of treatment with antibacterial agents on fecal flora



糞便中では低値であった。体重 kg 当りの投与量 (mg/kg/日) と糞便中薬剤濃度との相関関係は、3日間投与例では殆ど認められなかったが、5日間投与例で $r = -0.631$ と負の相関関係が認められ、体重 kg 当りの摂取量の少ない例ほど腸管からの吸収が悪く、かえって糞便中薬剤濃度が高い傾向が認められた。

一方、Kanamycin 2g/日 を3日間経口投与後の糞便中薬剤濃度は 1,354~14,612 $\mu\text{g/g}$ (平均 5,916 \pm 4,738 $\mu\text{g/g}$, $n=7$)、5日間投与後の糞便中薬剤濃度は 7,078~7,651 (平均 7,364 \pm 405 $\mu\text{g/g}$, $n=2$) と、当然のことながら腸管から 3~5% しか吸収されないために高値であった。

2) Ofloxacin, Kanamycin に対する糞便中検出菌の感受性分布 (Table 3)

糞便中から検出された大腸菌群 19 株, *Streptococcus* 26 株に対する Ofloxacin, Kanamycin の菌感受性分布は、大腸菌群に対する Ofloxacin の MIC のピークは 0.078~0.156 $\mu\text{g/ml}$ にあり、0.625 $\mu\text{g/ml}$ ですべての菌の発育を阻止し得、また、*Streptococcus* に対する Ofloxacin の MIC もそのピークが 2.5 $\mu\text{g/ml}$ とやや大きいとはいえ、10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度ですべての菌の発育を阻止し得ることから、今回測定して得られた糞便中の Ofloxacin 濃度ですべての大腸菌群, *Streptococcus* の発育を阻止できると考えられた。一方、大腸菌群に対する Ka-

Table 4-a Effect of treatment with Ofloxacin on fecal flora

(/g)

No.	Case	Duration		Total	Aerobes	Anaerobes	Enterobacteriaceae	Streptococcus	Bacteroidaceae	Yeasts
1	I.M.	3	B	3.2 \times 10 ¹⁰	4.0 \times 10 ⁸	3.2 \times 10 ¹⁰	3.0 \times 10 ⁷	1.0 \times 10 ⁸	2.0 \times 10 ¹⁰	0
			A	1.5 \times 10 ¹⁰	1.8 \times 10 ⁸	1.5 \times 10 ⁹	0	2.0 \times 10 ⁷	5.5 \times 10 ⁷	0
2	M.O.	3	B	6.0 \times 10 ¹⁰	5.0 \times 10 ¹⁰	4.0 \times 10 ²	5.0 \times 10 ⁹	2.0 \times 10 ⁸	3.0 \times 10 ²	0
			A	2.0 \times 10 ⁶	1.0 \times 10 ⁶	1.0 \times 10 ²	1.0 \times 10 ⁶	7.0 \times 10 ⁴	1.0 \times 10 ²	0
3	S.W.	3	B	5.2 \times 10 ⁸	2.0 \times 10 ⁷	5.0 \times 10 ⁸	6.0 \times 10 ⁶	4.0 \times 10 ⁶	4.3 \times 10 ⁸	2.0 \times 10 ⁴
			A	8.3 \times 10 ⁷	3.0 \times 10 ⁶	8.0 \times 10 ⁷	0	2.0 \times 10 ⁵	1.0 \times 10 ⁶	3.0 \times 10 ⁵
4	T.S.	3	B	3.6 \times 10 ⁹	3.8 \times 10 ⁸	3.2 \times 10 ⁹	1.5 \times 10 ⁴	1.2 \times 10 ⁷	1.0 \times 10 ⁹	6.0 \times 10 ²
			A	2.0 \times 10 ⁸	1.0 \times 10 ⁶	2.0 \times 10 ⁸	0	1.0 \times 10 ⁶	7.6 \times 10 ⁷	2.0 \times 10 ⁵
5	Y.N.	3	B	9.2 \times 10 ⁹	4.0 \times 10 ⁹	5.2 \times 10 ⁹	4.0 \times 10 ⁹	7.0 \times 10 ⁶	3.0 \times 10 ⁹	1.0 \times 10 ³
			A	2.0 \times 10 ⁶	6.0 \times 10 ⁵	1.4 \times 10 ⁶	0	1.0 \times 10 ⁶	6.0 \times 10 ⁵	3.0 \times 10 ²
6	M.S.	3	B	1.5 \times 10 ⁶	1.5 \times 10 ⁶	2.0 \times 10 ⁴	0	3.0 \times 10 ⁵	7.0 \times 10 ³	0
			A	5.4 \times 10 ³	2.4 \times 10 ³	3.0 \times 10 ³	0	2.4 \times 10 ³	3.0 \times 10 ³	0
7	S.K.	3	B	6.4 \times 10 ⁶	4.0 \times 10 ⁵	6.0 \times 10 ⁶	1.0 \times 10 ⁴	3.0 \times 10 ⁵	4.0 \times 10 ⁶	1.0 \times 10 ⁴
			A	6.4 \times 10 ⁵	6.0 \times 10 ³	6.4 \times 10 ⁵	0	6.0 \times 10 ³	3.0 \times 10 ⁵	0
8	H.M.	3	B	6.5 \times 10 ⁸	9.0 \times 10 ⁵	6.5 \times 10 ⁸	4.0 \times 10 ⁵	2.1 \times 10 ⁵	1.1 \times 10 ⁸	5.6 \times 10 ³
			A	1.0 \times 10 ⁴	2.0 \times 10 ²	1.0 \times 10 ⁴	0	0	3.0 \times 10 ³	0
9	C.I.	3	B	1.7 \times 10 ⁷	9.0 \times 10 ⁶	8.0 \times 10 ⁶	2.9 \times 10 ⁶	5.8 \times 10 ⁶	5.0 \times 10 ⁶	9.0 \times 10 ³
			A	1.6 \times 10 ⁵	1.1 \times 10 ⁵	5.0 \times 10 ⁴	0	7.0 \times 10 ⁴	3.0 \times 10 ⁴	4.0 \times 10 ⁴
10	E.S.	3	B	5.3 \times 10 ⁸	2.5 \times 10 ⁷	5.0 \times 10 ⁸	2.5 \times 10 ⁷	1.3 \times 10 ⁵	1.9 \times 10 ⁸	0
			A	1.4 \times 10 ⁶	2.0 \times 10 ⁵	1.2 \times 10 ⁶	0	1.5 \times 10 ⁵	4.0 \times 10 ⁵	0
11	K.H.	3	B	1.4 \times 10 ⁶	1.0 \times 10 ⁶	4.0 \times 10 ⁵	3.0 \times 10 ²	1.3 \times 10 ⁵	1.0 \times 10 ⁵	6.0 \times 10 ²
			A	3.8 \times 10 ⁸	8.0 \times 10 ⁷	3.0 \times 10 ⁸	0	2.6 \times 10 ⁶	5.0 \times 10 ⁶	1.5 \times 10 ⁶
12	Y.O.	5	B	1.8 \times 10 ⁶	8.0 \times 10 ⁵	1.0 \times 10 ⁸	8.0 \times 10 ²	2.0 \times 10 ⁵	3.8 \times 10 ⁴	0
			A	2.6 \times 10 ⁵	7.0 \times 10 ³	2.6 \times 10 ⁵	0	5.0 \times 10 ³	5.0 \times 10 ⁴	0
13	M.M.	5	B	5.0 \times 10 ⁸	8.0 \times 10 ⁶	5.0 \times 10 ⁸	5.0 \times 10 ⁶	1.4 \times 10 ⁶	2.0 \times 10 ⁸	0
			A	1.3 \times 10 ⁶	1.7 \times 10 ⁵	1.2 \times 10 ⁶	0	3.3 \times 10 ³	5.0 \times 10 ³	6.7 \times 10 ⁴
14	S.I.	5	B	2.8 \times 10 ⁹	1.5 \times 10 ⁹	1.3 \times 10 ⁹	1.3 \times 10 ⁹	4.5 \times 10 ⁵	7.0 \times 10 ⁸	1.0 \times 10 ³
			A	2.7 \times 10 ⁷	3.0 \times 10 ⁶	2.4 \times 10 ⁷	1.6 \times 10 ⁵	1.1 \times 10 ⁴	4.2 \times 10 ⁵	3.0 \times 10 ⁷
15	T.T.	5	B	2.4 \times 10 ⁹	1.6 \times 10 ⁹	8.0 \times 10 ⁸	2.0 \times 10 ⁶	1.4 \times 10 ⁹	3.0 \times 10 ⁸	3.5 \times 10 ⁴
			A	2.4 \times 10 ⁴	0	2.4 \times 10 ⁴	0	0	3.0 \times 10 ³	0
16	N.H.	5	B	1.2 \times 10 ⁹	2.8 \times 10 ⁸	7.4 \times 10 ⁸	2.4 \times 10 ⁴	7.8 \times 10 ⁷	2.0 \times 10 ⁸	0
			A	9.4 \times 10 ⁸	8.4 \times 10 ⁸	1.0 \times 10 ⁸	1.0 \times 10 ²	2.2 \times 10 ⁸	5.0 \times 10 ⁷	3.0 \times 10 ⁴
17	K.M.	5	B	2.7 \times 10 ⁹	2.1 \times 10 ⁷	6.0 \times 10 ⁸	1.0 \times 10 ⁹	3.0 \times 10 ⁷	1.5 \times 10 ⁸	2.5 \times 10 ³
			A	6.5 \times 10 ⁸	5.1 \times 10 ⁷	6.0 \times 10 ⁸	0	1.1 \times 10 ⁷	2.0 \times 10 ⁸	1.4 \times 10 ⁴
18	M.T.	5	B	2.7 \times 10 ⁸	2.1 \times 10 ⁸	6.2 \times 10 ⁷	1.0 \times 10 ⁵	4.3 \times 10 ⁵	1.3 \times 10 ⁵	0
			A	1.5 \times 10 ⁸	1.5 \times 10 ⁸	1.3 \times 10 ⁶	0	4.0 \times 10 ⁴	5.2 \times 10 ⁴	0
19	Y.K.	5	B	7.0 \times 10 ⁷	7.0 \times 10 ⁵	7.0 \times 10 ⁷	1.0 \times 10 ⁵	6.0 \times 10 ⁵	3.0 \times 10 ⁶	2.0 \times 10 ²
			A	1.4 \times 10 ⁷	2.8 \times 10 ⁴	1.4 \times 10 ⁷	0	2.8 \times 10 ⁴	1.0 \times 10 ⁷	0

B: before treatment, A: after treatment.

Table 4 b Effect of treatment with Kanamycin on fecal flora

(/g)

No.	Case	Duration		Total	Aerobes	Anaerobes	<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Bacteroidaceae</i>	Yeasts
20	J.T.	3	B	4.1×10^8	4.0×10^8	1.0×10^7	8.0×10^4	3.0×10^8	7.0×10^6	1.4×10^3
			A	1.2×10^5	1.0×10^3	2.0×10^4	1.0×10^5	0	7.0×10^3	0
21	R.H.	3	B	3.4×10^8	4.0×10^7	3.0×10^8	$5.0 \cdot 10^6$	1.0×10^5	2.0×10^8	3.0×10^3
			A	2.8×10^8	2.8×10^8	1.0×10^6	0	2.8×10^8	1.0×10^6	6.0×10^3
22	Y.T.	3	B	2.0×10^7	$9.0 \cdot 10^7$	2.0×10^9	1.0×10^6	2.0×10^6	1.0×10^9	0
			A	2.0×10^7	1.0×10^4	2.0×10^7	0	1.0×10^4	1.0×10^7	3.0×10^2
23	H.S.	3	B	5.0×10^9	6.0×10^7	5.0×10^9	6.0×10^7	2.0×10^4	3.0×10^9	0
			A	9.0×10^3	$2.0 \cdot 10^5$	7.0×10^5	9.0×10^2	1.0×10^4	3.0×10^4	0
24	K.K.	3	B	$6.2 \cdot 10^6$	2.0×10^5	6.0×10^6	2.0×10^3	4.7×10^4	3.0×10^4	2.0×10^2
			A	2.1×10^4	$2.0 \cdot 10^4$	1.0×10^3	1.0×10^2	1.0×10^2	2.0×10^2	1.3×10^3
25	E.U.	3	B	1.2×10^9	9.2×10^8	2.2×10^8	8.3×10^8	3.0×10^7	1.5×10^8	0
			A	7.0×10^5	2.0×10^5	5.0×10^5	0	1.2×10^5	2.0×10^5	0
26	Y.S.	3	B	1.2×10^9	$4.3 \cdot 10^7$	1.2×10^7	6.0×10^6	3.0×10^6	4.0×10^8	1.0×10^2
			A	3.0×10^3	0	3.0×10^3	0	0	0	0
27	R.M.	5	B	6.4×10^7	6.2×10^7	2.0×10^6	3.0×10^3	4.5×10^7	3.4×10^4	0
			A	5.8×10^6	3.3×10^6	2.5×10^6	0	1.4×10^6	3.8×10^4	0
28	S.O.	5	B	4.2×10^5	2.2×10^5	2.0×10^5	0	1.6×10^5	9.0×10^4	0
			A	1.9×10^9	1.4×10^9	5.0×10^8	1.3×10^5	5.2×10^8	3.0×10^8	1.9×10^4
29	S.I.	5	B	4.5×10^8	2.1×10^8	2.4×10^8	1.8×10^8	4.0×10^7	1.0×10^8	1.1×10^3
			A	1.6×10^7	1.2×10^7	4.0×10^6	0	1.2×10^7	1.6×10^6	2.2×10^5
30	S.Y.	5	B	1.5×10^7	1.0×10^7	5.2×10^6	9.0×10^6	1.3×10^5	3.4×10^3	1.0×10^2
			A	7.0×10^7	1.0×10^7	6.0×10^7	0	1.0×10^7	1.0×10^7	0
31	R.I.	5	B	9.6×10^5	$6.0 \cdot 10^7$	9.0×10^8	1.5×10^6	2.5×10^3	7.4×10^5	3.0×10^6
			A	2.3×10^7	1.8×10^7	5.0×10^6	0	1.8×10^7	3.5×10^6	8.8×10^7

B: before treatment, A: after treatment.

Fig. 3 Effect of treatment with antibacterial agents on fecal flora

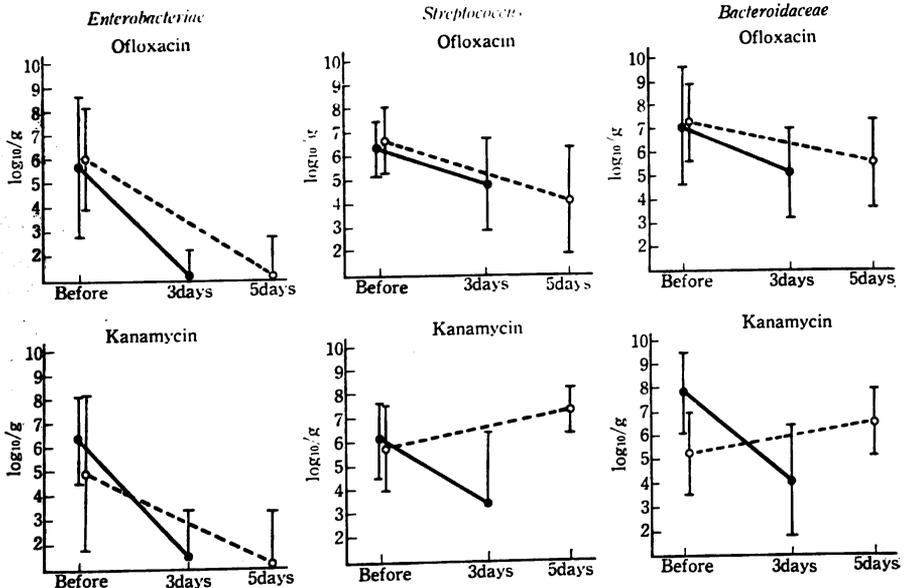


Table 5 Effect of treatment with antibacterial agents on changes of fecal flora

Drug	Duration(days)	Mean±S.D. (log ₁₀ g.)									
		Total	Aerobes	Anaerobes	Enterobacteriaceae	Streptococcus	Bacteroidaceae	Yeasts			
Ofloxacin	3	before	8.49±1.68	7.53±1.65	7.47±2.48	5.79±2.95	6.37±1.15	7.12±2.47	2.23±1.84		
		after	6.50±1.82**	5.29±1.59**	6.06±2.37*	0.55±1.81***	4.82±1.95*	5.15±1.88**	2.18±2.67		
	5	before	8.57±1.09	7.89±1.47	8.26±1.04	6.05±2.19	6.63±1.38	7.29±1.67	1.66±1.87		
		after	7.06±1.64*	5.60±2.90 [†]	6.66±1.44*	0.90±1.87***	4.09±2.26*	5.65±1.83 [†]	2.62±2.97		
Kanamycin	3	before	8.73±0.94	7.69±1.17	8.38±1.12	6.34±1.85	6.10±1.54	7.84±1.69	1.56±1.54		
		after	5.78±1.70**	4.62±2.50*	5.09±1.54***	1.42±1.98**	3.37±3.01	4.13±2.37	1.34±1.71		
	5	before	7.65±1.34	7.25±1.16 [†]	7.13±1.51	4.97±3.28	5.79±1.82	5.38±1.69	2.30±2.68		
		after	7.69±0.97	7.40±1.01	7.24±0.98	1.02±2.29	7.24±0.93	6.56±1.41	3.51±3.47		

*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05, [†] P<0.1

namycin の MIC はそのピークが 10 µg/ml と大きく、50 µg/ml 以上の耐性菌が 4 株も認められ、*Streptococcus* に対する Kanamycin の MIC もそのピークが 50 µg/ml と極めて大きく、かつ、50 µg/ml 以上の耐性株が 9 株 (34.6%) も認められた。

3) 薬剤の投与による糞便中細菌叢の変動 (Table 4-a, b, 5, Fig. 2, 3)

糞便中の細菌数は実数にて Table 4-a, b に、log₁₀/g にて Table 5 に示した。

糞便中総細菌数は Ofloxacin の 3 日間投与 (n=11) により投与前の 8.49±1.68 log₁₀/g から 6.50±1.82 へと有意 (P<0.01) に減少し、5 日間投与例 (n=8) でも 8.57±1.09 から 7.06±1.64 へと有意 (P<0.05) に減少した。Kanamycin の 3 日間投与例 (n=7) でも、8.73±0.94 から 5.78±1.70 へと有意 (P<0.01) に減少したが、5 日間投与例 (n=5) では 7.65±1.34 から 7.69±0.97 と少し増加した。

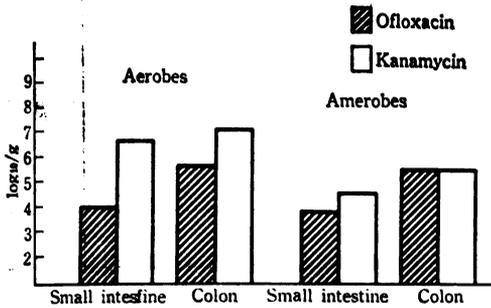
好気性菌数は、Ofloxacin の 3 日間投与例では 7.53±1.65 から 5.29±1.59 と有意 (P<0.01) に減少し、5 日間投与例でも 7.89±1.47 から 5.60±2.90 へと減少する傾向 (P<0.1) がみられた。一方、Kanamycin の 3 日間投与では、7.69±1.17 から 4.62±2.50 へと有意 (P<0.05) に減少したが、5 日間投与例では 7.25±1.16 から 7.40±1.01 へと少し増加した。

嫌気性菌数においても、Ofloxacin の 3 日間、5 日間投与例で、それぞれ 7.47±2.48 から 6.06±2.37、8.26±1.04 から 6.66±1.44 といずれも有意 (P<0.05) に減少したのに対し、Kanamycin 投与例では、3 日後には 8.38±1.12 から 5.09±1.54 へと有意 (P<0.001) に減少したが、5 日後には 7.13±1.51 から 7.24±0.98 へと増加し、Kanamycin 5 日間投与後の総細菌数の増加は好気性菌数および嫌気性菌数の両者の増加に基づくことが判明した。

次に、大腸菌群、*Streptococcus* 群、*Bacteroides* 群の細菌数では、グラム陰性桿菌である大腸菌群は、Ofloxacin の 3 日および 5 日間投与で、それぞれ 5.79±2.95 から 0.55±1.81 (P<0.001)、6.05±2.19 から 0.90±1.87 (P<0.001) と有意に減少し、Kanamycin 投与例においても、3 日後には 6.34±1.85 から 1.42±1.98 と有意 (P<0.01) に減少し、5 日後にも有意ではないが、4.97±3.28 から 1.02±2.29 に減少し、再増殖は認められなかった。薬剤投与後の糞便中大腸菌群細菌の消失率は、Ofloxacin 投与例で 84.2% (16/19)、Kanamycin 投与例で 66.7% (8/12) と推計学上は差を認めなかった。

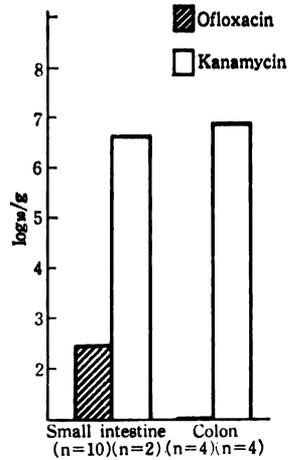
一方、*Streptococcus* 群、*Bacteroides* 群では、Ofloxa-

Fig. 4 Bacterial flora of the intestinal mucus isolated from patients after treatment with antibacterial agents



cin の3日間投与により、それぞれ 6.37 ± 1.15 から 4.82 ± 1.95 ($P < 0.05$) へ、 7.12 ± 2.47 から 5.15 ± 1.88 ($P < 0.01$) へと有意に減少し、5日間投与例でもそれぞれ、 6.63 ± 1.38 から 4.09 ± 2.26 ($P < 0.05$)、 7.29 ± 1.68 から 5.65 ± 1.83 ($P < 0.1$) と有意に減少ないし減少する傾向を示した。Kanamycin の3日間投与により、*Bacteroides* 群は 7.84 ± 1.69 から 4.13 ± 2.37 へと有意 ($P < 0.01$) に減少し、*Streptococcus* 群も有意ではない

Fig. 5 The number of Enterobacteriaceae of the intestinal mucus isolated from patients after treatment with antibacterial agents



が 6.10 ± 1.54 から 3.37 ± 3.01 へと減少したのに対し、5日間投与例では *Bacteroides* 群、*Streptococcus* 群ともにそれぞれ 5.38 ± 1.69 から 6.56 ± 1.41 、 $5.79 \pm$

Table 6 Bacterial flora of the intestinal mucus isolated from patients after treatment with antibacterial agents

a) Ofloxacin		(/g)								
No.	Case	Duration	Location	Total	Aerobes	Anaerobes	Enterobacteriaceae	Streptococcus	Bacteroidaceae	Yeasts
3	S.W.	3	Jejunum	1.0×10^4 4.00	0	9.2×10^3 3.96	0	0	2.5×10^3 3.40	8.3×10^2 2.92
4	T.S.	3	Duodenum	0	0	0	0	0	0	0
			Jejunum	3.0×10^4 4.48	0	3.0×10^4 4.48	0	0	1.0×10^3 3.00	0
5	Y.N.	3	Rectum	3.7×10^6 6.57	2.1×10^6 6.32	1.7×10^6 6.23	0	2.1×10^6 6.32	2.8×10^3 3.48	0
6	M.S.	3	Ileum	0	0	0	0	0	0	0
7	S.K.	3	Duodenum	0	0	0	0	0	0	0
8	H.M.	3	Ascending colon	3.4×10^5 5.53	1.5×10^3 3.18	3.4×10^5 5.53	0	0	2.4×10^5 5.38	0
9	C.I.	3	Jejunum	0	0	0	0	0	0	0
10	E.S.	3	Duodenum	0	0	0	0	0	0	0
11	K.H.	3	Colon	6.5×10^4 4.81	0	6.5×10^4 4.81	0	0	1.9×10^4 4.28	0
13	M.M.	5	Ileum	3.4×10^3 3.53	2.8×10^3 3.45	6.3×10^2 2.80	3.1×10^2 2.49	0	0	3.1×10^2 2.49
15	T.T.	5	Colon	1.7×10^3 3.23	1.7×10^3 3.23	0	0	1.7×10^3 3.23	0	0
16	N.H.	5	Jejunum	1.4×10^4 4.15	0	1.4×10^4 4.15	0	0	3.8×10^3 3.58	0
18	M.T.	5	Jejunum	1.3×10^5 5.11	1.0×10^5 5.00	3.0×10^4 4.48	0	0	1.0×10^3 3.00	0

b) Kanamycin

(/g)

No.	Case	Duration	Location	Total	Aerobes	Anaerobes	Enterobacteriaceae	Streptococcus	Bacteroidaceae	Yeasts
21	R.H.	3	Colon	3.0×10^5 5.48	1.4×10^4 4.15	2.9×10^5 5.46	0	1.2×10^4 4.08	1.9×10^5 5.28	0
23	H.S.	3	Duodenum	0	0	0	0	0	0	0
25	E.U.	3	Colon	1.1×10^5 6.04	1.2×10^5 5.08	1.0×10^5 6.00	0	1.0×10^5 5.00	4.8×10^5 5.68	0
27	R.M.	5	Rectum	6.7×10^3 3.83	6.7×10^3 3.83	0	0	6.7×10^3 3.83	0	0
28	S.O.	5	Jejunum	9.3×10^6 6.97	9.3×10^6 6.97	1.1×10^5 5.04	9.0×10^6 6.95	0	0	0
	T.T.	5	Rectum	6.0×10^7 7.78	6.0×10^7 7.78	7.5×10^5 5.88	3.3×10^7 7.52	0	8.3×10^3 3.92	0

Table 7 Effect of combination treatment with IVH or ED on change of fecal flora

a) Ofloxacin (3 or 5 days)

Mean \pm S.D. (\log_{10}/g)

Group	Combination treatment		Total	Aerobes	Anaerobes	Enterobacteriaceae	Streptococcus	Bacteroidaceae
I	IVH (n=7)	Before	8.70 ± 1.38	7.41 ± 1.54	8.31 ± 1.94	5.74 ± 2.86	6.50 ± 1.48	7.76 ± 2.06
		After	$6.00 \pm 2.05^{**}$	$4.01 \pm 2.32^*$	$5.95 \pm 2.09^*$	$0.74 \pm 1.97^{**}$	$3.25 \pm 2.57^*$	$4.93 \pm 1.85^*$
II	ED (n=2)	Before	10.37 ± 0.58	10.15 ± 0.78	6.16 ± 5.04	9.65 ± 0.07	7.58 ± 1.03	5.98 ± 4.95
		After	$6.30 \pm 0.00^*$	$5.89 \pm 0.16^*$	4.08 ± 2.93	3.00 ± 4.24	5.43 ± 0.81	2.89 ± 1.26
III	None (n=10)	Before	8.04 ± 1.30	7.38 ± 1.28	7.77 ± 1.37	5.26 ± 2.09	6.24 ± 1.04	7.04 ± 1.58
		After	7.33 ± 1.43	$6.32 \pm 1.83^*$	7.02 ± 1.55	$0.20 \pm 0.63^{***}$	$5.22 \pm 1.42^*$	$6.16 \pm 1.42^*$

b) Kanamycin (3 days)

Group	Combination treatment		Total	Aerobes	Anaerobes	Enterobacteriaceae	Streptococcus	Bacteroidaceae
IV	IVH (n=2)	Before	7.94 ± 1.62	7.13 ± 2.59	7.56 ± 1.10	6.11 ± 3.97	6.08 ± 1.99	6.33 ± 2.62
		After	$5.09 \pm 1.08^*$	4.80 ± 0.71	4.35 ± 1.91	1.00 ± 1.41	$3.54 \pm 2.18^*$	$3.80 \pm 2.12^*$
V	ED (n=3)	Before	8.74 ± 0.30	7.94 ± 0.57	8.19 ± 1.07	6.13 ± 1.06	6.65 ± 1.75	7.92 ± 0.94
		After	5.67 ± 2.54	4.48 ± 4.25	$4.59 \pm 1.29^*$	1.67 ± 2.89	2.83 ± 4.90	3.28 ± 3.04
VI	None (n=2)	Before	9.50 ± 0.28	7.87 ± 0.12	9.50 ± 0.28	6.89 ± 1.26	5.30 ± 1.41	9.24 ± 0.34
		After	6.63 ± 0.96	4.65 ± 0.92	6.58 ± 1.03	$1.48 \pm 2.09^+$	4.00 ± 0.00	5.74 ± 1.78

*** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, + $P < 0.1$

IVH: Intravenous hyperalimentation, ED: Elemental diet.

1.82 から 7.24 ± 0.93 へと投与開始前の細菌数以上に増加した。

4) 消化管粘液中細菌叢 (Fig. 4, 5, Table 6)

開腹術中に腸管(十二指腸, 空腸, 回腸, 結腸, 直腸)の吻合部肛門側の粘膜面から得られた粘液中の細菌叢を小腸, 結腸・直腸とに分けて検討した結果, 小腸における総細菌数は Ofloxacin 投与例 (n=10) では \log_{10}/g にて 2.13 と Kanamycin 投与例 (n=2) の 3.49 に比べ 23 倍低値を示した。好気性菌数では Ofloxacin 投与例の 3.49 に比べ 440 倍, 嫌気性菌数では 1.99 と Kanamycin 投与例の 2.52 に比べ 3 倍低値を示し, 好気性菌数において著明な差が認められた。菌種別に検討すると, 大腸菌群では, Ofloxacin 投与例は 0.25 と Kanamycin 投与例の 3.48 に比べ, 約 1,700 倍も著明に減少し, Streptococcus 群は両薬剤の投与後には共に 0 であったが, Bacteroides 群は抗菌力とは一致せず

に Kanamycin 投与例では 0 に消失したのに対し, Ofloxacin 投与例では 1.30 とわずかであるが検出された。

結腸・直腸においても Ofloxacin 投与例 (n=4) では Kanamycin 投与例 (n=4) に比べ, 総菌数で 5.04 と, 5.78 に比べ 5 倍, 好気性菌数で 3.18 と, 5.21 に比べ 100 倍, 嫌気性菌数で 4.14 と, 4.34 に比べ 1.6 倍であった。菌種別にみると, 大腸菌群は Ofloxacin の投与により全例 0 と消失したのに対し, Kanamycin 投与例では 3 例が消失したが, 1 例は 7.52 と著明な菌量を認めた。Streptococcus 群は Ofloxacin 投与例では 2.39 と Kanamycin 投与例の 3.23 に比べ 7 倍, Bacteroides 群においても 3.29 と 3.72 に比べ 3 倍, Ofloxacin 投与例の方が各細菌数は低値を示した。

5) IVH, ED の糞便中細菌叢に与える影響 (Table 7)

Ofloxacin の 3 日または 5 日間投与例のなかで, IVH を施行した 7 例 (I 群), ED を施行した 2 例 (II 群),

これらの処置をしなかった 10 例 (Ⅲ群), および Kanamycin の 3 日間投与の 7 例のうち, IVH を施行した 2 例 (Ⅳ群), ED を施行した 3 例 (Ⅴ群), これらの処置をしなかった 2 例 (Ⅵ群) について, 腸内容が糞便中の各種細菌の菌数減少に与える影響をⅠ～Ⅲ群間とⅣ～Ⅵ群間にて比較検討した結果, もちろん両薬剤の殺菌効果を見逃すことができないが, 総細菌数はⅠ群 2.70, Ⅱ群 4.07, Ⅲ群 0.71, Ⅳ群 2.85, Ⅴ群 3.07, Ⅵ群 2.87 と Kanamycin 投与下では差を認めなかったが, Ofloxacin の投与下では, ED 群, IVH 群は無処置群に比べ, 100 倍以上減少していた。

好気性菌数はⅠ群 3.40, Ⅱ群 4.26, Ⅲ群 1.06, Ⅳ群 2.33, Ⅴ群 3.46, Ⅵ群 3.22 と Ofloxacin の投与下では, ED 群 > IVH 群 > 無処置群の結果であったが, Kanamycin 投与下では IVH 群のみ減少が軽度であった。

嫌気性菌数はⅠ群 2.36, Ⅱ群 2.08, Ⅲ群 0.75, Ⅳ群 3.21, Ⅴ群 3.60, Ⅵ群 2.92 と嫌気性菌に抗菌力を示さない Kanamycin の投与下ではⅣ～Ⅵ群間に差を認めなかったが, 嫌気性菌に強い抗菌力を有する Ofloxacin の投与下では IVH 群 > ED 群 > 無処置群と無処置群の減少が最も軽度であった。しかし, *Bacteroides* 群をみると, Ⅰ群 2.83, Ⅱ群 3.09, Ⅲ群 0.88, Ⅳ群 2.53, Ⅴ群 4.64, Ⅵ群 3.50 と IVH の施行は *Bacteroides* 群に影響を及ぼさないが, ED 群では *Bacteroides* 群の減少が著明に認められた。

6) 術後創感染, 縫合不全症例の検討

Ofloxacin 投与後に創感染を生じたのは 1 例 (5.3) のみで, Kanamycin 投与後に創感染を生じたのは 2 例 (16.7%) あり, 縫合不全の 1 例を合わせると術後感染率は 25% (3/12) と約 5 倍の高値であった。創感染 3 例から得られた菌は, *E. coli* 1 株, *Proteus* 1 株, *P. aeruginosa* 1 株であり, 縫合不全 1 例からは *P. rettgeri* と *S. faecalis* が検出された。Ofloxacin 投与後に創感染を生じた 1 例は, ED, 高圧洗腸, 下剤 (マグネシウム製剤) の投与を受けたが, Ofloxacin 3 日間投与症例中, 投与後の糞便中から唯一大腸菌群 (10^6 個/g) が検出された症例で, 感染創から *E. coli* が検出された。なお投与後糞便中の他の細菌数は少量であった。

Kanamycin 投与後に創感染を生じた 2 例のうち 1 例は, マグネシウム製剤の投与を受けており, 手術日朝の糞便および消化管粘液中の大腸菌群は 0 であったが, 感染創からは *Proteus* が検出された。他の 1 例は Kanamycin の 5 日間投与例で, IVH, 洗腸, マグネシウム製剤の投与を受けており, 消化管粘膜からは *Streptococcus* 群のみが検出され, 感染創からは *P. aeruginosa* が検出

された。

縫合不全は Kanamycin の 5 日間投与例で, 高圧洗腸とマグネシウム製剤の投与を受けており, 投与後の糞便中の大腸菌群数は 0 となり, 投与後の好気性菌としては *Streptococcus* 群が 1.2×10^7 個と多く検出され, 腹水から検出された細菌は *S. faecalis* と *P. rettgeri* であった。

なお, Ofloxacin または Kanamycin の投与により腹部不快感などの副作用および臨床検査値異常を来した症例は 1 例も認められなかった。

III. 考 察

腸吻合を必要とする消化器疾患の手術, 特に下部消化管の手術後には, 消化管内糞便量や糞便中細菌数が多い時に起こる創感染や縫合不全などの合併症が高頻度にみられ, そのため, 機械的腸管洗滌法や抗生剤の投与など, 種々の Colon preparation の工夫が試みられてきた。

機械的洗滌法には, ①流動食と下剤および洗腸を併用する方法, ② ED により糞便生成量を減らす方法, ③ 経鼻胃管より電解質溶液を大量注入する Whole bowel irrigation, ④ マンニトールもしくはポリエチレングリコールを経口投与する Oral irrigation, ⑤ IVH により糞便生成量を減らす方法がある。

IVH を除く, 他の 4 つの機械的洗滌法を比較検討した報告によると, 抗生剤を併用しない時の施行後の糞便中細菌数は Oral irrigation > Whole bowel irrigation > 流動食 + 下剤 > ED と, ED が最も優れており, なかでも Oral irrigation としてマンニトールを使用した際には *E. coli* が異常に増加するので好ましくなく, 自覚症状として腹痛, 肛門痛, 悪心・嘔吐の発生頻度の比較では, Whole bowel irrigation の過半数に悪心・嘔吐が認められたり, 流動食に併用したマグネシウム製剤 (下剤) によりその過半数に腹痛が認められるなど, これらの自覚的副作用の面からも, さらに Whole bowel irrigation を施行する際には特別の便器と専属の看護婦を要する不利さがあるなどの点より, 術前処理としては ED が最も優れているという¹⁾。しかし, 肝心の腸管内糞便量は Whole bowel irrigation が最も少なく, ED が最も多く, また ED は高値で, 6 日間以上継続投与しないと不十分なこともありこれらのみでは問題点を残したままになっている。

ED 同様の宇宙食や無残渣食にて創感染発生率が低下したとする報告^{2,3)}もあるが, 他方では, これら特別食を投与しても術後の縫合不全の発生頻度は減少せず⁴⁾, また ED を投与しても糞便中細菌数そのものは不変であり, これに下剤や洗腸を併用しても糞便中細菌数, さらに創感染や縫合不全の発生頻度は普通食の際と差が認め

られず^{8,9}、完全絶食である IVH でも同様に、創感染の発生率が5日以内施行群は5日以上施行群の7倍も高率であることから⁷、最低5日間以上投与継続施行するのでは、臨床的にはあまり効率がよくない。

このように各種の機械的洗滌法が腸内細菌数や創感染率に及ぼす影響はそれほど多くなく、むしろ抗菌剤の与える効果が最も大きいと考えられる。現在、下部消化管の手術に際して術前に抗菌剤を投与しない消化器外科医は外国でも2~13%と少なく^{8,9,10}、使用されている抗菌剤としては、Sulphonamidesを含むものが過半数を占め、次いで Neomycin, Metronidazole の順である。最近では Cephem 系薬剤である CEZ¹¹ や CMD¹² を投与している例もでてきた。

しかし、これらの薬剤では、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有するものではないため、どうしても2種類以上の薬剤を併用投与するのが常となっていた。しかもそれらの組合せによってもまだ十分にすべての菌に抗菌力を発揮できず、また抗菌力が弱いため、Table 6 に示す菌が感染創から検出されている。各施設^{13~19}における感染創からの検出菌はその種類、その頻度が施設ごとに全く異なり、投与された抗菌剤がすべての菌種に抗菌力を発揮できていないためにこのような結果となったと考えられる。

感染創から検出される菌種は腸管内で菌量が多い菌と一致することが多いが、抗菌剤投与例の感染創から検出された302株の細菌のうち、*S. faecalis* 11株(3.6%)を除くグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌を合わせた276株(91.4%)は Ofloxacin の MIC と糞便中薬剤濃度からは糞便中にてその菌数を0もしくは著明に低下させ得る菌である。

抗菌剤の投与経路として、経口(内服剤)投与と非経口の(注射剤)投与のいずれが優れているかについては議論の分かれるところである。一般的に内服剤は術前に、注射剤は術中もしくは術後に投与されるが、内服剤の利点は腸内細菌に直接接触して抗菌力を発揮できることや腸管から殆ど吸収されないために肝障害や腎障害などの重篤な副作用を惹起する率が低いことが挙げられ、他方、注射剤の利点としては、血行性に吻合部腸管壁や手術創に移行して感染の発生を抑制し得ることと同時に、他の部位の感染、すなわち、胆道感染症、尿路感染症や呼吸器感染症を予防できる点がある。このように内服剤と注射剤には体内動態からそれぞれの利点を有するが、本試験で取り上げた Ofloxacin は、経口摂取不能時を除けば、内服剤と注射剤の両者の利点を兼ね備えているものといえよう。すなわち、①経口投与により腸内細

菌に直接接触して、その強い抗菌力を発揮できること、②また腸管からかなり吸収されるために、吻合部腸管の粘膜内にも移行し、手術時にはその部位の好気性菌数を殆ど0にすることができること、③さらに手術時に細菌の増殖を防ぐのに十分な肝、腎、肺組織内濃度に達し、胆汁中移行も優れているので¹⁹、④胆汁を介して腸管内に出現して再び抗菌力を発揮できるという多くの利点を兼ね備えているわけである。

さて実際に Ofloxacin の投与は、確かに優れた抗菌力により糞便中および消化管粘液中のグラム陰性菌、グラム陽性菌、嫌気性菌すべての発育を抑制し、菌数の減少を認めたが、その糞便中細菌数や創感染の発生率を他剤投与例の報告と比較すると、糞便中細菌数の変動は、Metronidazole¹¹、Metronidazole と Kanamycin の併用²⁰、Metronidazole と Neomycin の併用²¹では、それら抗菌剤の投与によっても、好気性菌数、嫌気性菌数ともに菌数はまったく減少していないのに対し、Ofloxacin が大腸菌群を殆ど消失せしめ、かつ、嫌気性菌数や *Streptococcus* 群をも減少せしめたわれわれの成績とが対照的である。

次に、手術後の創感染の発生率を比較すると、Ofloxacin 投与例では5.3%と Kanamycin 投与例の16.7%の約1/3の頻度であった。経口抗菌剤投与後の創感染発生率は、諸家の報告によると、Neomycin 単独では25~41.2%^{22,23}、Metronidazole 単独では30%²²、Kanamycin 単独では28%²³、Phthalylsulfathiazole 単独では37%²³と極めて高く、経口抗菌剤併用例では、Erythromycin と Neomycin 併用で5~9%²³、Metronidazole と Neomycin 併用で4.5~17.6%^{16,22,24,25}、Neomycin と Tetracycline 併用で4.6~12%^{23,26}と単独投与例より優れているが、それでも Ofloxacin 投与時の成績にはまだ劣る結果である。非経口投与の注射剤の使用では、Phthalylsulfathiazole 45%²⁷、Metronidazole 27.1%¹⁸、Lincomycin 12%¹²であり、これらの古い注射剤の成績は不良であったが、Cefamandole は3.6%¹³と Cephem 系薬剤では優れた成績が得られるようになった。

以上の成績は、Ofloxacin など消化管から吸収される合成抗菌剤が、その抗菌力、抗菌スペクトル、吸収・排泄・体内分布など薬動学的特徴から理論的にも、また臨床の実際における内服剤、注射剤投与例の成績との比較でも、Ofloxacin 投与による成績が優れており、消化管手術の術前予防投与として、少なくとも現状では有用な薬剤の一つであるといえよう。

文 献

- 1) KEIGHLEY, M. R. B.: A clinical and physiological evaluation of bowel preparation for

- elective colorectal surgery. *World J. Surg.* 6: 464~470, 1982
- 2) BOJANOWICZ, VON K.; J. BERNER: Kosmonautenkost als Voraussetzung für einen Fortschritt in der Dickdarmchirurgie. *Dtsch. Z. Verdau. Stoffwechselkr.* 36: 233~235, 1976
 - 3) PFEIFFER, M.; R. WINKLER: Sondenernährung während der Operationsvorbereitung bei Dickdarmerkrankungen Indikation, Durchführung und Ergebnisse. *Infusionstherapie* 9: 146~148, 1982
 - 4) PRESHAW, R. M.; R. P. ATTISHA, W. J. HOLLINGSWORTH, J. D. TODD: Randomised sequential trial of parenteral nutrition in healing of colonic anastomoses in man. *Can. J. Surg.* 22: 437~439, 1979
 - 5) GLOTZER, D. J.; P. L. BOYLE, W. SILEN: Preoperative preparation of the colon with an elemental diet. *Surgery* 74: 703~707, 1973
 - 6) GURRY, J. F.; R. B. ELLIS-PEGLER: An elemental diet as preoperative preparation of the colon. *Br. J. Surg.* 63: 969~972, 1976
 - 7) ROMBEAU, J. L.; L. R. BAROT, C. E. WILLIAMSON, J. L. MULLEN: Preparative total parenteral nutrition and surgical outcome in patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Surg.* 143: 139~143, 1982
 - 8) CONDON, R. E.: Bowel preparation for colorectal operations. *Arch. Surg.* 117: 265, 1982
 - 9) STEPHENS, R. B.: Bowel preparation for elective colon surgery-current Irish habits 1979. *Ir. Med. J.* 73: 73~75, 1980
 - 10) McDONALD, P. J.; S. J. KARRAN: Preoperative antimicrobial prescribing practice for elective colorectal surgery in Wessex, 1981. *Lancet* 2: 753~755, 1982
 - 11) LEWIS, R. T.; C. M. ALLAN, R. G. GOODALL, B. MARIEN, M. PARK, W. LLOYD-SMITH, F. M. WIEGAND: Are first-generation cephalosporins effective for antibiotic prophylaxis in elective surgery of the colon?. *Can. J. Surg.* 26: 504~507, 1983
 - 12) EISENBERG, W.: Cefamandole preparation for colonic surgery. *Dis. Colon Rectum* 24: 610~612, 1981
 - 13) YURA, J.; F. KATO, K. SHIBATA: Postoperative infections in colorectal surgery. *Int. Surg.* 63: 61~62, 1978
 - 14) MOEN, O. O.; K. J. TVETER: The value of the prophylactic use of doxycycline and tinidazole in elective colorectal surgery. *Scand. J. Gastroenterol.* 15: 15~20, 1980
 - 15) MORRIS, D. L.; M. M. HARES, R. J. VOOGT, D. W. BURDON, M. R. B. KEIGHLEY: Metronidazole need not be combined with an aminoglycoside when used for prophylaxis in elective colorectal surgery. *J. Hosp. Infect.* 4: 65~69, 1983
 - 16) MATHESON, D. M.; Y. ARABI, D. BAXTER-SMITH, J. ALEXANDER-WILLIAMS, M. R. B. KEIGHLEY: Randomized multicentre trial of oral bowel preparation and antimicrobials for elective colorectal operations. *Br. J. Surg.* 65: 597~600, 1978
 - 17) BURDON, D. W.; M. R. B. KEIGHLEY, J. ALEXANDER-WILLIAMS: Prophylactic trials in colon surgery with special regard to bowel preparation. *Aktuel. Probl. Chir. Orthop.* 15: 97~100, 1980
 - 18) FARHA, G. J.; T. M. BEAHM, F. C. CHANG: Bowel preparations. A comparative study. *J. Kans. Med. Soc.* 80: 490~493, 1979
 - 19) 谷村 弘, 小林展章, 稻本 俊, 加藤仁司, 斎藤 徹, 佐藤友信, 関谷 司, 黄 文芳, 吉田佳介, 高橋裕, 日笠頼則, 邊見公雄, 坂井義治, 端野博康, 頼 文夫, 片岡三朗, 丸山 泉, 磯辺善成, 佐藤剛平, 松本浩生, 大谷 博, 長嶺慎一, 猪飼伊和夫, 瀬戸山元一, 向原純雄, 北角泰人, 尹光俊, 岡本美穂二, 安富 徹, 村山保雄, 橋本欣也, 大隅喜代志, 丸山啓介, 安芸敏彦, 田村尚史, 安本 裕, 竹中正文, 羽白 洗, 井上 章, 阿曾沼克弘: 胆道感染症の化学療法(XXI) DL-8280の胆汁中移行, 胆嚢組織内濃度および臨床効果. *Chemotherapy* 32(S-1): 865~884, 1984
 - 20) VERGNES, D.; N. MOATTI, X. MONROZIES, F. LAZORTHES, L. ENJALBERT: Pre-operative colonic preparation using kanamycin and metronidazole: qualitative and quantitative effects on the bacterial flora of the intestine. *J. Antimicrob. Chemother.* 6: 709~716, 1980
 - 21) GERRITSEN, G. P.; W. D. H. HENDRIKS: The effects of bowel preparation for colon surgery on the colon microflora. *Neth. J. Surg.* 34: 67~71, 1982
 - 22) SZABÓ, L. E.; F. CSIKOS, L. HELEMBAI, J. KARÁDI, A. CSIBA: Metronidazole in the chemoprophylaxis of colon and rectum operations. *Acta Chir. Acad. Sci. Hung.* 23: 135~143, 1982
 - 23) BAUMANN, V. J.; W. KOTHE, H. ALBERT, H. D. CZARNETZKI, K. ADLER: Die präoperative Phase in der Kolonchirurgie. *Zentralbl. Chir.* 105: 1033~1041, 1980
 - 24) NOWAK, V. W.; H. J. ERBE: Wundinfektionssprophylaxe in der Kolon- und Rektumchirurgie mit Metronidazol und Neomycin-eine prospektive Studie. *Zentralbl. Chir.* 107: 763~767, 1982
 - 25) HARTZENBERG, H. B.; J. R. MCQUAIDE: Whole-

- gut irrigation as a preparation for colorectal surgery. SA. Med. J. 62 : 91~93, 1982
- 26) MOLIN, K.; A. RIEGER : Effect of preoperative oral administration of oxytetracycline and neomycin on postoperative infectious complications in cases of cancer colo-recti. Acta Chir. Scand. 145 : 177~183, 1979
- 27) NOWAK, V. W.: Infektionsprophylaxe in der Dickdarmchirurgie. Zentralbl. Chir. 104 : 961~968, 1979

EFFICACY OF ORAL ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS WITH KANAMYCIN AND OFLOXACIN IN GASTROINTESTINAL OPERATION

HIROSHI TANIMURA, TOHRU SAITO, TAKASHI INAMOTO
and NOBUAKI KOBAYASHI

Second Department of Surgery, Kyoto University School of Medicine

Ofloxacin, a new oral antibacterial agent, was administered for antibiotic prophylaxis in gastrointestinal operation, and compared for efficacy with Kanamycin, an antibiotic agent frequently used for this purpose. The bacterial counts in feces and intestinal mucus, drug concentration in feces and the clinical efficacy were examined in 31 patients.

The results were as follows :

1. The concentration of Ofloxacin in feces after 3 and 5 daily administrations of 600 mg were 151 and 124 $\mu\text{g/g}$, respectively. On the other hand, 3 and 5 daily administrations of 2 g Kanamycin produced fecal drug levels as high as 5916 and 7364 $\mu\text{g/g}$, respectively.

2. The total bacterial count in feces significantly decreased from 8.49 \log_{10}/g at the Ofloxacin treatment to 6.50 on day 3 of treatment ($P < 0.01$). Particularly, *Enterobacteriaceae* were nearly sterilized (5.79 to 0.55). *Bacteroidaceae* also decreased from 7.12 to 5.15, yet the *Streptococcus* count changed insignificantly. The results were similar on days 3 and 5 of Ofloxacin treatment.

3. Three days of Kanamycin treatment decreased the bacterial count in feces significantly from 8.73 to 5.78 mainly due to the decrease of *Enterobacteriaceae*, although the bacteria in feces regrew to the initial level on day 5 of treatment.

4. The bacterial count in mucus of the anastomized intestine was determined. Ofloxacin removed aerobes from small intestinal mucus in 8 of 10 cases. In colonic mucus, the bacterial count in the Ofloxacin-treated group (3.18) was 1/100 of the Kanamycin treated (5.21).

No significant differences were observed between both drugs with regard to aerobes in small intestinal and colonic mucus.

5. Effects of intravenous hyperalimentation (IVH) or elemental diet (ED) combined either antibiotic agent on fecal flora were examined. Patients receiving IVH or ED with Ofloxacin showed a marked decrease in counts of total bacteria, of aerobes and of anaerobes than the controls. However, Kanamycin had no significant influence on IVH or ED.

6. The incidence of postoperative infection was as low as 5.3% in Ofloxacin-treated group whereas as high as 16.7% in the Kanamycin-treated. Furthermore, the suture failed in a Kanamycin-treated case (8.3%).