

大腸外科手術の感染予防における抗菌薬使用法に関する基礎的研究

中 村 集

東邦大学医学部外科学第三講座*

(平成2年4月19日受付・平成2年6月8日受理)

我々は大腸外科における術後感染予防のための大腸術前処置 (colon preparation) の有効性について臨床的に検討するとともに、ラットにおける腸内細菌叢の変動についても報告してきた。本稿では elemental diet で飼育している正常ラット、およびイレウス状態を想定した狭窄作成ラットに対する各種抗菌薬投与後の腸内容物中の抗菌薬濃度の経時的測定、および主要腸内細菌叢の変動に関する基礎的研究から、大腸外科における colon preparation に有効な薬剤の選択、その投与量、投与期間に関する検討を行った。正常ラットでは、metronidazole (MTN) は kanamycin (KM) との4日間連続併用経口投与4日目に始めて腸管内容物中から検出されたが、その濃度は盲腸で $9.0 \mu\text{g/g}$ 、直腸で $3.5 \mu\text{g/g}$ であった。MTN、KM 併用により主要腸内細菌叢の著しい減少が認められた。一方、piperacillin (PIPC)、cefmetazole (CMZ)、cefoperazone (CPZ)、cefoperazone (CPZ) + sulbactam (SBT) 皮下投与群では、腸管内容物中濃度は、PIPC 皮下投与群の盲腸で8時間後、直腸で24時間後にピークを示し、他はいずれの抗菌薬でも投与24時間後にピークを示した。ピーク時の盲腸および直腸での濃度は PIPC $430 \mu\text{g/g}$ 、 $141 \mu\text{g/g}$ 、CMZ $753 \mu\text{g/g}$ 、 $1,025 \mu\text{g/g}$ 、CPZ $66 \mu\text{g/g}$ 、 $978 \mu\text{g/g}$ 、SBT $89 \mu\text{g/g}$ 、 $790 \mu\text{g/g}$ であった。これらの抗菌薬濃度がピークを示した時の腸内細菌叢は CMZ および CPZ+SBT 皮下投与群で MTN+KM 経口投与群と同様の効果が確認された。イレウス状態のために経口抗菌薬の投与を含め十分な術前処置の施行できない症例を想定した狭窄ラット群において、正常群で有効とされた CMZ、CPZ+SBT の移行濃度を検討した。CMZ、CPZ+SBT の腸内移行は正常群に比べやや遅れ36時間後にピークが見られたが、腸内細菌数の減少は正常群と同様であった。以上より、大腸外科手術の感染予防を目的とした術前の colon preparation は metronidazole + kanamycin の4日間連続経口投与または手術24時間前の CMZ、および CPZ+SBT の全身投与が有効で、イレウス状態で機械的処置ができない場合でも、細菌学的前処置として CMZ、および CPZ+SBT の手術36時間前の全身投与が有効であることが示唆された。

Key words : Colon preparation, Elemental diet, 腸管内抗菌薬濃度, 腸内細菌叢

大腸外科手術において、創感染、縫合不全等の術後合併症の発生要因として腸内容物、特に腸内常在細菌叢による汚染があげられる。このような腸内容物による術中汚染を防止するためには、術前の腸内容物に対する前処置 (以下 colon preparation) を機械的 (mechanical)、細菌学的 (antibacterial) 両面から行うことが必要である。大腸外科手術における術前処置に関する報告が散見されるが、我々は、以前より elemental diet (以下 ED) が、低残渣かつ高カロリー摂取が可能であることに着目し、mechanical colon preparation として、その有効性を報告してきた^{1,2)}。炭山³⁾は、ラットの実験モデルにより ED が大腸外科の mechanical colon preparation として有用であるばかりで

なく、antibacterial colon preparation として糞便の絶対量の減少、さらに kanamycin と metronidazole の4日間併用経口投与により、主要な腸内細菌叢の明らかな減少を確認し、これらの処置を臨床に応用している。しかしイレウス緊急手術症例では機械的・細菌学的前処置は不可能であり、このような症例の術後合併症を防止するための術前の細菌学的処置に関する報告はない。

本稿では大腸外科術前処置の確立をめざし、各種抗菌薬の便中移行濃度の経時的測定という新しい観点から、より確実な薬剤の選択・その投与量・投与期間の検討に関する細菌学的基礎的研究を行った。さらにイレウス緊急手術症例における、術前処置としての抗菌薬の全身投与の有効性に

*東京都目黒区大橋 2-17-6

についても検討した。

1. 材料と方法

1) 正常ラットにおける検討

1. 実験動物および飼育法

実験には平均体重 250 g の雄の Wistar 系ラットを 1 群 5 匹 (腸内細菌叢の検索), 3 匹 (投与薬剤濃度の測定) を用い, 飼育は粉末 elemental diet (エレンタール[®]・森下製薬) を実験前 1 週間, 自由に摂取させた。

2. 経時的糞便採取法

盲腸からの採便に際しては, ネプタール麻酔下で開腹したラットの盲腸に, 内径 2.5 mm のアトムチューブを挿入し, 背部より出した腸瘻を作成し, これより経時的に採便した (Fig. 1)。直腸からは経時的に経肛門的に滅菌スパーテルを用いて採取した。

3. 使用抗菌薬および投与方法

Kanamycin (以下 KM, 690 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 明治製薬), metronidazole (以下 MTN, 1,000 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 塩野義製薬), piperacillin (以下 PIPC, 915 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 富山化学), cefmetazole (以下 CMZ, 949 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 三共), cefoperazone (以下 CPZ, 905 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 台糖ファイザー), sulbactam (以下 SBT, 914 $\mu\text{g}/\text{mg}$, 台糖ファイザー) を用い, KM+MTN 経口投与群, PIPC 皮下投与群, CMZ 皮下投与群, CPZ 皮下投与群, CPZ+SBT 皮下投与群の 5 群とした。KM+MTN 経口投与群では KM は 100 mg/ml となるように生理食塩液に溶解し, MTN は 2 ml の 1N-HCl 溶液に溶解後生理食塩液で希釈し 20 mg/ml となるようにした。これら抗菌薬液を 0.5 ml (KM 50 mg, MTN 10 mg-KM+MTN 投与群), または 1 ml (KM 100 mg, MTN 20 mg-KM+MTN 2 倍投与群) を 1 回および 4 日間連続経口投与した。PIPC, CMZ, CPZ は 100 mg/ml, CPZ+

SBT は各剤が 50 mg/ml となるように生理食塩液に溶解し, その 0.5 ml (各薬剤投与群) および 1 ml (各薬剤 2 倍投与群) をそれぞれ皮下投与した。

4. 腸管内容物中の抗菌薬濃度測定法

各種抗菌薬をラットに投与後 4, 8, 24, 48 時間目の腸管内容物中濃度を, さらに, KM+MTN 群は 4 日間連続併用経口投与後の濃度についても, 盲腸, 直腸において測定した。測定は bioassay (ペーパーディスク法) により行った。培地および検定菌としては, CMZ と KM はハートインヒュージョン寒天 (DIFCO) で *Bacillus subtilis* ATCC 6633 (芽胞懸濁液, 北研) を, MTN には GAM 寒天 (白水) で *Clostridium sporogenes* TMS 118 を, PIPC には poly-pepton (日本製薬) 7 g, 寒天 (DIFCO) 12 g, 精製水 1,000 ml よりなる培地で, *B. subtilis* ATCC 6633 を, CPZ, SBT には polypepton (日本製薬) 6 g, yeast extract (Difco) 3 g, 肉エキス (Difco) 1.5 g, glucose (和光), 寒天 (DIFCO) 15 g, 精製水 1,000 ml よりなる培地で *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を用いた。検量線用の抗菌薬液 (対照薬液) は, 1/15M リン酸 buffer (pH 7.0) により作成した。採取した腸管内容物 0.1 g を 1/15 M リン酸 buffer (pH 7.0) 1 ml に混和し, 6,000 rpm, 15 分間遠心し, その上清液をメンブランフィルター (pore size 0.45 μm , Milipore 社製) で濾過したものを被検液とした。対照薬液および被検液をペーパーディスク (直径 8 mm) に充分しみ込ませ, 過剰な液を濾紙にて取除いたディスクを検定培地上におき, 37°C で好気性菌は 24 時間, 嫌気性菌は 48 時間培養後, 阻止円直径を測定した。1 検体につき 3 枚のディスクを用い, それぞれ 3 枚のシャーレを用いた。3 個の阻止円直径の平均値より濃度を算出した。

5. 腸管内細菌叢の検出法

投与薬剤の腸管内容物中濃度の測定結果から, 投与後薬剤濃度が最高となる時間における盲腸および直腸の腸内細菌叢の検索を行った。

(1) 腸管内容物の採取方法

上記の方法で飼育および抗菌薬を投与したラットを薬剤濃度が最高値を示した時間に合わせ屠殺開腹し, 盲腸および直腸より内容物を無菌的に 0.3 g 採取し, 嫌気性希釈液 (KH_2PO_4 4 g, Na_2HPO_4 6 g, L-Cystein \cdot HCL \cdot H $_2$ O 1 g, Tween 80 1 g, 寒天 1 g, 精製水 1,000 ml) で 10 倍階段希釈した。

(2) 対象菌種と使用培地

好気性菌の総菌数測定用培地として, 血液寒天培地 (馬脱繊維血液を 10% 添加), 腸内細菌分離用培地として CLED 培地 (OXOID), *Staphylococcus* 属分離用培

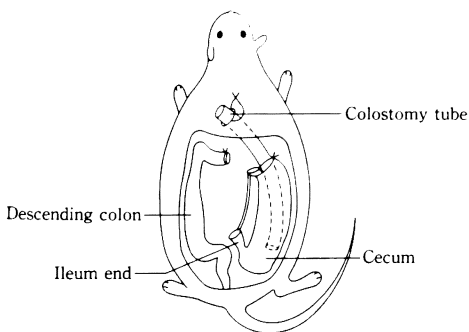


Fig. 1. Surgical method for colostomy (dorsal view)

地としてマンニット食塩培地 (栄研), *Pseudomonas aeruginosa* 分離用培地として NAC 寒入培地 (栄研), *Enterococcus* 属分離用培地として EF 培地 (日水) を, 嫌気性菌の総菌数測定用培地として GAM 寒入培地 (日水), *Bacteroides* 属分離用培地として BA 培地 (日水), BBE 培地 (極東), *Eubacterium* 属, *Peptostreptococcus* 属分離用培地として BL 培地, *Lactobacillus* 属分離用培地として LBS 培地, *Clostridium* 属分離用培地として KCW 培地 (日水の KM 含有 CW 培地に 50% 卵黄液を 10% 添加) を用いた。

(3) 培養と同定方法

好気性菌は 37°C, 24 時間好気培養, 嫌気性菌は Forma 社製嫌気培養装置にて 37°C, 48 時間嫌気培養を行った。好気性菌の同定はグラム染色後, ブドウ糖発酵菌の場合パイルチューブ No. 1 (栄研), 非発酵菌の場合パイルチューブ No. 2 (栄研), マンニット食塩培地で出現したグラム陽性球菌はコアグラゼ試験を実施した。嫌気性菌はグラム染色, ガスクロマトグラフィー, ミニテック法により同定した。

6. *Enterococcus faecalis* による metronidazole の不活化活性の検討

(1) 使用菌株および使用培地

KM, MTN 併用投与にて分離された *Enterococcus faecalis* 2 株, 臨床分離株 1 株の計 3 株を用いた。培地は, GAM broth (日水) を用いた。

(2) 培養液, 無細胞抽出液の調製法

Enterococcus faecalis を 500 ml の GAM broth に接

種し, Forma 社製嫌気培養装置にて 37°C, 48 時間嫌気培養後, 6,000 rpm, 20 分間遠心した。上清を, メンブランフィルター (pore size 0.45 μm , Milipore 社製) で ϕ 過滅菌して培養 ϕ 液を得た。沈澱物を 1/15 M リン酸 buffer (pH 7.0) 20 ml で 2 回遠心洗浄後得られた沈澱物を, 超音波細胞破砕器 (Sonifer model W-200 P, Branson 社製) にて 20 KC, 30 分間超音波処理し, 菌体を破砕した。この抽出液の遠心上清液をメンブランフィルターで ϕ 過滅菌後, GAM broth にて最終的に 500 ml とし無細胞抽出液として使用した。

(3) 残存薬剤濃度測定法

上記に記述した培養 ϕ 液, または無細胞抽出液 4.5 ml と MTN (500 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 溶液 0.5 ml を混合して, 37°C の温水中で反応を開始した。試料は反応開始後 30 分, 1, 2, 3, 4 時間目に 0.5 ml 採取した。薬剤濃度測定は前述したディスク法で行った。

2) イレウスラットにおける検討

1. 実験動物および飼育法

正常群と同様に平均体重 250 g の雄の Wistar 系ラットを用い, 飼育は粉末 elemental diet (エレメンタル[®]: 森下製薬) を実験前 1 週間, 自由に摂取させた。狭窄ラットモデルの作成は, ラットの肛門を縫縮することにより行い, イレウス状態の確認は, 糞便量と開腹時の腸管内容物および, ガスの貯留より確認した。また, イレウス状態になっていないラットは除外した。

2. 使用抗菌薬および投与法

正常群の検討で有効とされたもののうち, KM+

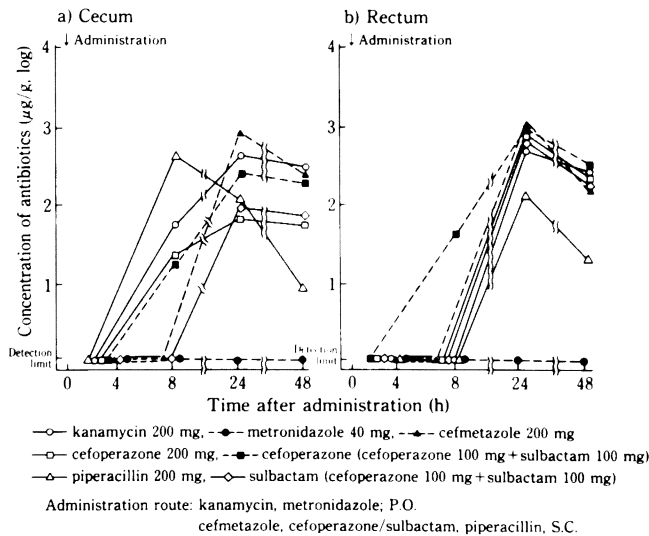


Fig. 2. Stool levels of several antibiotics in normal rats

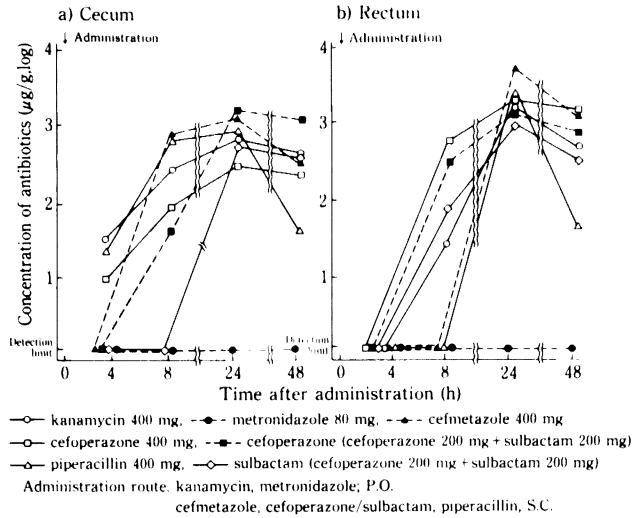


Fig. 3. Stool levels of several antibiotics in normal rats

MTN 群は経口摂取であることから使用薬剤検討の対象から除外した。CMZ 群, CPZ 群, CPZ+SBT の 3 群について, その 0.5 ml (各薬剤 50 mg) をそれぞれ皮下投与した。

3. 腸管内容物中の抗菌薬濃度測定法

各種抗菌薬を投与後 4, 8, 12, 24, 36, 48 時間で屠殺開腹し, 狭窄部口側腸管として上行結腸から腸内容物約 0.3 g を採取し, 腸管内容物中濃度を測定した。測定は正常群における方法で行い, 培地および検定菌も正常群に準じて行った。

4. 腸管内細菌叢の検出法

投与薬剤の腸管内容物中濃度の測定結果から, 投与後薬剤濃度が最高となった投与後 36 時間における, 盲腸腸内細菌叢の検索を正常群と同様の手技で行った。

II. 成績

1. 正常ラットの腸管内容物中の薬剤濃度

KM+MTN 経口投与群, PIPC 皮下投与群, CMZ 皮下投与群, CPZ 皮下投与群, CPZ+SBT 皮下投与群における盲腸, 直腸内容物中の各抗菌薬濃度推移を Figs. 2, 3 (2 倍投与群) に示した。

KM 200 mg/kg および 400 mg/kg 経口投与後のラットにおける腸管内容物中の濃度は, 両群とも投与後 8 時間まで直腸より盲腸の方が高かったが, 投与後 24~48 時間では逆に直腸内容物中濃度の方が高かった。またピーク値は盲腸, 直腸いずれも経口投与後 24 時間目であり, その際 400 mg/kg 投与群での直腸内容物中濃度は盲腸での 2.8 倍であった。

MTN 40 mg/kg および 80 mg/kg 経口投与では,

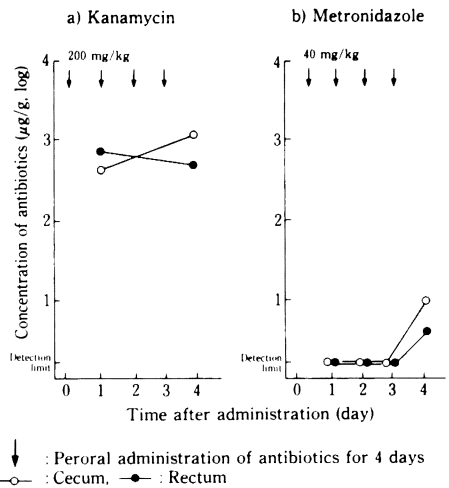


Fig. 4. Stool levels of kanamycin and metronidazole in normal rats

盲腸, 直腸内容物ともに 48 時間後まで検出限界以下であった。KM 200 mg/kg+MTN 40 mg/kg の 4 日間連続経口投与群では, 最終投与 24 時間後の腸管内容物中の KM 濃度は, 盲腸で 1,687 µg/g, 直腸で, 756 µg/g であり, MTN は盲腸で 9.0 µg/g, 直腸で 3.45 µg/g であった。(Fig. 4)。なお, MTN 濃度はこの時点以前では, いずれの検体中からも検出限界以下であった。

PIPC 200 mg/kg および 400 mg/kg 皮下投与群においては, 盲腸, 直腸内容物中の本剤の濃度推移は

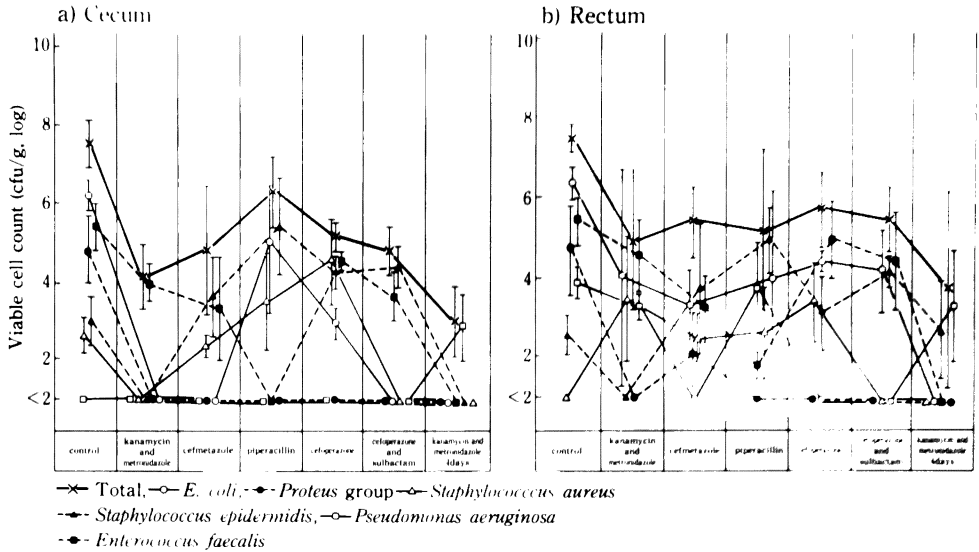


Fig. 5. Changes of intestinal bacterial flora in normal rats after administration of several antibiotics (aerobes)

KMの経口投与群と類似していたが、盲腸で8時間後で最高値 $430 \mu\text{g/g}$ および $799 \mu\text{g/g}$ を示し、直腸では24時間後で最高値を示した。

CMZ, CPZ単剤およびCPZ+SBT併用皮下投与群の場合、いずれの薬剤投与群においても皮下投与24時間後に、盲腸および直腸内容物中から最も高濃度の薬剤が検出された。また各種薬剤投与による便中濃度にはdose responseが認められた。

2. 腸内細菌叢の変動

抗菌薬非投与群を対象群として各種抗菌薬投与後の腸内細菌叢の変動パターンをFig. 5に示した。

盲腸内容物中の好気性菌の総菌数は、KM+MTN 1回併用経口投与群では対象群の約10,000分の1に減少し、この減少程度はCMZ, CPZ単剤およびCPZ+SBT併用皮下投与群での結果とほぼ同じであった(Fig. 5-a)。KM+MTN 4日間連続経口併用投与群では、1回併用経口投与群等と比べ菌数の減少は著明であった。PIPC皮下投与群での総好気性菌数の減少程度は他の抗菌薬投与群と比べ少なく、対照群の約100分の1であった。菌種別で最も多く存在した*E. coli*は、PIPC皮下投与群以外では著しく減少した。*Enterococcus faecalis*はPIPC皮下投与群、およびKM+MTN 4日間連続経口併用投与群では検出限界以下となり、他の投与群でも対照群と比べ減少したが、各群の*Enterococcus faecalis*の菌数がPIPC皮下投与群以外の総好気性菌数に大きく反映していた。*Proteus*

属は各抗菌薬投与群において検出限界以下となった。*Staphylococcus*属、特に*Staphylococcus epidermidis*はKM+MTN併用経口投与群を除き、対照群と比べ菌数が増加する傾向がみられた。*Pseudomonas aeruginosa*の菌数はKM+MTN 4日間連続併用経口投与群で増加する傾向がみられた。直腸内容物中の総好気性菌数は、KMとMTN 4日間連続併用経口投与群で、対照群の約10,000分の1と著明に減少した以外は各投与群とも1,000~100分の1の減少を示した(Fig. 5-b)。直腸内容物中の菌数は盲腸内容物中の菌数に比べPIPC皮下投与群では少なく、CPZ皮下投与群では多かった。*E. coli*は各投与群共に対照群の1,000~100分の1に減少したが、KM+MTN 4日間連続併用経口投与群が著明に減少し検出限界以下となった。*Enterococcus faecalis*の菌数は、盲腸と同様PIPC皮下投与群での減少傾向が著しかったが、KM+MTN 4日間連続併用経口投与群が最も著明に減少した。*Proteus*属はCMZ皮下投与群で 10^2cfu/g 残存した以外は各抗菌薬投与群において検出限界以下となった。*Staphylococcus aureus*と*Staphylococcus epidermidis*は対照群と比べ菌数が増加する傾向がみられたが、CPZ+SBT併用皮下投与群、およびKM+MTNの4日間連続併用経口投与群で*Staphylococcus aureus*さらにKM+MTNの併用1回経口投与群では*Staphylococcus epidermidis*が検出限界以下に減少していた。*Pseudomonas aeruginosa*の菌数はCMZ, CPZ単剤お

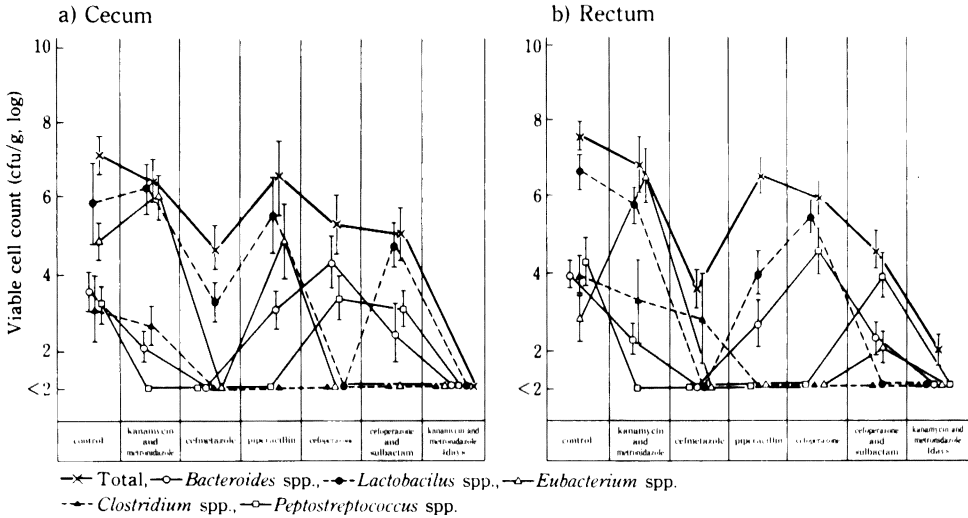


Fig. 6. Changes of intestinal bacterial flora in normal rats after administration of several antibiotics (anaerobes)

および CPZ+SBT 併用皮下投与群で検出限界以下すなわち 100 分の 1 以下に減少していた。

盲腸内容物中の総嫌気性菌数は、CMZ, CPZ 単剤および CPZ+SBT 併用皮下投与群で対照群の約 100 分の 1 に減少し、KM+MTN 4 日間連続併用経口投与群では検出限界以下となった (Fig. 6-a)。対照群で 10^{5-6} cfu/g の *Eubacterium* 属, *Lactobacillus* 属は KM+MTN 1 回経口投与群で逆に約 10 倍増加し、CMZ, CPZ 単剤および CPZ+SBT 併用皮下投与群、および KM+MTN 4 日間連続併用経口投与群で激減した。ただし、CPZ+SBT 併用皮下投与群における *Lactobacillus* 属の減少は対照群の 10 分の 1 にとどまった。*Bacteroides* 属, *Clostridium* 属, *Peptostreptococcus* 属は対照群で 10^3 cfu/g であった。3 菌種とも激減したのは CMZ 皮下投与群、および KM+MTN 4 日間連続併用経口投与群であった。直腸内容物中の総嫌気性菌数は、CMZ 皮下投与群および CPZ+SBT 併用皮下投与群で対照群の約 1,000~10,000 分の 1、および KM+MTN 4 日間連続併用経口投与群で 100 万分の 1 に激減した (Fig. 6-b)。*Lactobacillus* 属の菌数変動は総菌数に反映し、CMZ 皮下投与群、CPZ+SPT 併用皮下投与群および KM+MTN 4 日間連続併用経口投与群での減少が著しかった。*Bacteroides* 属, *Peptostreptococcus* 属, *Eubacterium* 属および *Clostridium* 属の対照群での菌数は 10^3 cfu/g 前後であり、CMZ 皮下投与群、KM+MTN 4 日間連続併用経口投与群でこれら 3 菌属の菌数の減少がすべて著しかった。

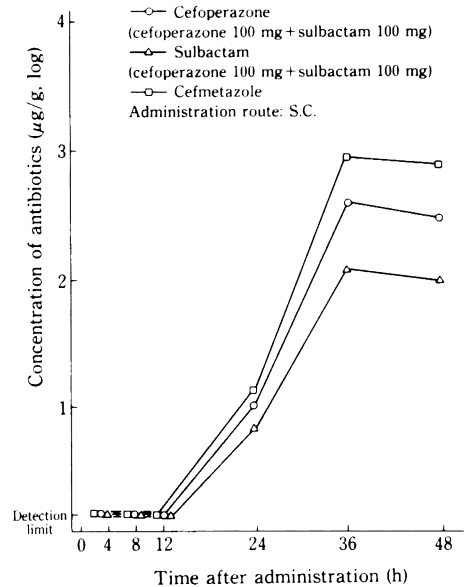


Fig. 7. Stool levels of cefmetazole, cefoperazone and sulbactam in stenosed rats

3. 狭窄ラットモデルにおける実験結果

1) 狭窄モデルラットにおける抗菌薬の移行濃度 (Fig. 7)

CMZ, CPZ, SBT の腸内移行濃度は、正常ラットに比べやや遅れ、投与後 36 時間でいずれの薬剤もピーク

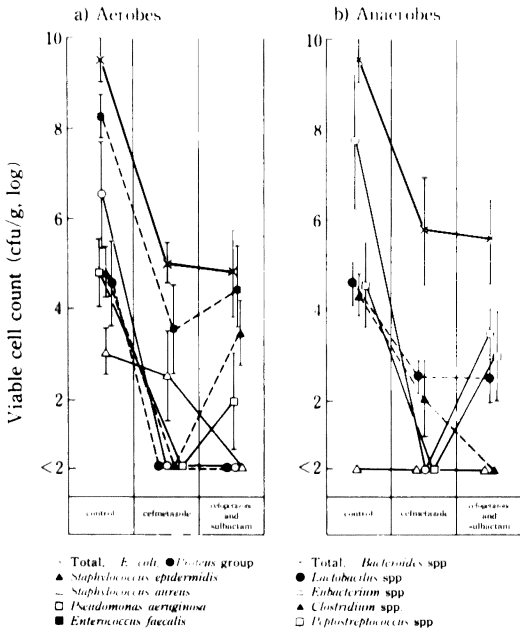


Fig. 8. Intestinal bacterial flora in stenosed rats after administration of several antibiotics

を示し、その測定値は CMZ 978 $\mu\text{g/g}$, CPZ 400 $\mu\text{g/g}$, SBT 112 $\mu\text{g/g}$ で、正常ラットの投与後 24 時間の測定値と差はなかった。

2) 狭窄モデルラットにおける細菌叢の変動 (Fig. 8)

総好気性菌数は、CMZ 皮下投与群、CPZ+SBT 皮下投与群いずれにおいても抗菌薬非投与群に比較して約 10,000 分の 1 に減少しており、この結果は優勢菌である *Enterococcus faecalis* の菌数変動を反映していた。他の菌種の菌数もすべて減少したが、CMZ 皮下投与群と CPZ+SBT 皮下投与群の比較では *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* の減少は CMZ 皮下投与群により顕著であった。総嫌気性菌では両投与群ともに非投与群に比べ約 1,000 分の 1 に減少していた。CMZ 皮下投与群で主要菌種である *Bacteroides* 属や *Peptostreptococcus* 属の減少が著明であった。

4. MTN の不活化の検討 (Fig. 9)

1) 無細胞抽出液による不活化

いずれの株の無細胞抽出液を用いた場合でも MTN の活性は反応開始後経時的に減少し、4 時間後の残存力価は 41~42% となっていた。

2) 培養濾液における不活化

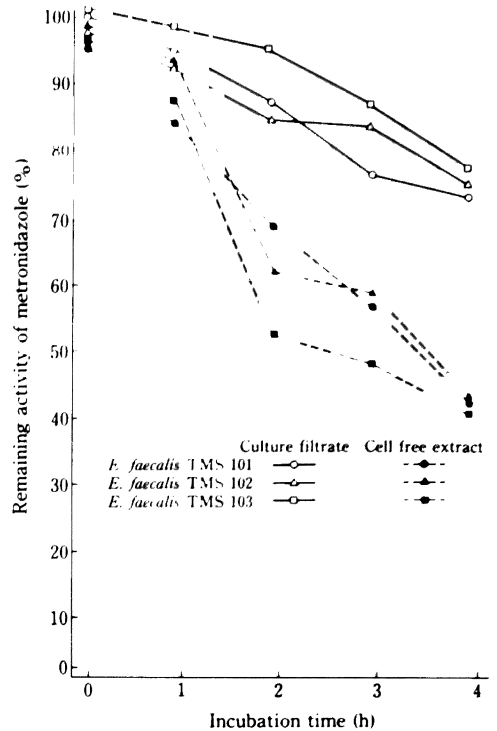


Fig. 9. Metronidazole-inactivating activity of culture filtrate or cell-free extract from *Enterococcus faecalis*

培養濾液を用いた場合においても MTN 活性は経時的に減少し、反応開始 4 時間後の残存力価は 73~78% となったが無細胞抽出液に比べ MTN の不活性化は明らかに軽度であった。

III. 考 察

大腸外科手術後の合併症として、腹腔内および創部の術後感染症は重要な問題である。この感染予防対策として、腸内を空虚にし (mechanical)、腸内細菌数を減少させる (antibacterial) 処置である colon preparation が必要となる。Mechanical colon preparation としては、ED や TPN が有用であることは多くの報告からも明らかである⁴⁻⁶⁾。一方、antibacterial colon preparation に関する最初の報告として Garlock⁷⁾は、サルファ剤の術前投与が大腸外科の術後創感染の予防に有効であることを報告している。KM の有効性を Cohn ら⁸⁾は主張したが、さらに村山ら⁹⁾は *Bacteroides* 属を初めとした嫌気性菌に対する antibacterial colon preparation として KM と lincomycin (LCM) の併用経口投与を推奨している。Antibacterial colon prepa-

rationは好気性菌と嫌気性菌両方に対する抗菌作用を考慮しなければならない。宮崎ら^{10,11)}は嫌気性菌に対するMTNの強い抗菌力を*in vitro*, *in vivo*両面から明らかにしている。炭山⁹⁾は、KM, MTNを4日間併用経口投与し、しかもこれにEDによるmechanical preparationを併用することがcolon preparationとしてより有用なことを報告した。著者は投与抗菌薬の便中移行濃度の経時的測定という新しい観点から細菌学的検討を加え、大腸外科におけるantibacterial colon preparationとしての最も有効な抗菌薬の選択、投与量、投与期間に関し実験的検討を行った。

1. 正常ラットに対するcolon preparation

正常ラットに対するcolon preparationとしては、機械的前処置には時間的余裕がありED, TPNにより確実な腸内容の減少が期待できる。細菌学的前処置については今回の検討から抗菌薬移行濃度はPIPC皮下投与群の盲腸で投与後8時間で最高濃度を示したが、PIPC皮下投与群の直腸, KM経口投与群, CMZ, CPZ, CPZ+SBT皮下投与群いずれにおいても投与後24時間で有効濃度を上回る最高濃度を示した。またdose dependentが見られた。MTNは1回経口投与48時間では検出されず、KM+MTN連続4日間経口投与で初めて有効濃度が検出された。この点については、MTNは消化管からの吸収性が良好であることはもちろんであるが¹¹⁾, *Enterococcus faecalis*から作成した培養液、無細胞抽出液によるMTNの活性の経時的力価低下現象を確認した。この力価低下現象は、Ralphら^{12,13)}の報告と一致する。以上からKM+MTNでは4日間連続の経口投与、PIPC, CMZ, CPZ, CPZ+SBTでは24時間前の皮下投与が腸内に有効な濃度を移行させるためには必要であるとの結論を得た。次に対象薬剤の腸内細菌叢への効果について、各薬剤が最高移行濃度を示す時間における腸内細菌叢の変動を抗菌薬非投与群を対象に検討したが、KM+MTN経口投与群の抗菌効果が最も顕著で、CMZ, CPZ, CPZ+SBT皮下投与群がこれに近い効果を示した。正常ラットに対する細菌学的前処置としての薬剤選択に関しては、KM+MTN4日間連続経口投与群で最も優れた抗菌作用が確認された。これに対し嫌気性菌の主要菌種である*Bacteroides*属に抗菌力を有し、胆汁排泄率の高いCMZおよび、同じ胆汁排泄型で第3世代のCPZに抗菌力増強の目的で、 β -lactamase阻害薬であるSBTを組合わせた合剤はKM+MTN群の4日連続投与に対し、1回投与で24時間後に有効な移行濃度が確認されれば同様の抗菌作用が見られたが、第2, 3世代セフェム系抗菌薬は術後感染症の治療抗菌薬とし

て残しておくべきであるとの報告もあり、特に第3世代セフェム剤の使用にあたってはMRSA感染症の問題を考慮する必要がある¹⁴⁾。また、正常ラットでは時間的余裕があり機械的前処置と平行してのKM+MTN4日間連続経口投与が最適の細菌学的前処置と思われた。

2. イレウスラットに対するcolon preparation

臨床においてイレウスを呈した全周狭窄型大腸癌症例では機械的前処置が不完全で、かつ抗菌薬の経口投与は不可能で、術前に十分な時間的余裕がなく、細菌学的前処置としてはKM+MTNは使用できない。抗菌薬の全身投与における除菌効果に関する報告はない。ラットの肛門を縫縮した狭窄モデルを用いた実験として、正常ラットにおける実験結果から有効とされた薬剤のうち、経口投与のKM+MTN群を除いたCMZ, CPZ+SBT皮下投与群について細菌学的検討を行った。CMZ, CPZ+SBTの腸内容への移行濃度は、正常ラットと比較してややおくれいずれも皮下投与後36時間で最大となり、この時点での腸内細菌叢は好気性菌、嫌気性菌ともに正常ラットと同様な菌数の減少が認められた。以上より、イレウス症例の術前処置としてのantibacterial colon preparationとして、手術前36時間のCMZ単独皮下投与またはCPZとSBT併用皮下投与が有効であると思われる。しかし、品川らの報告¹⁵⁾のように、CPZ/SBTのような第3世代セフェム剤は治療用として残しておくべきで、前述のごとくMRSAに対する配慮からイレウスラットに対する抗菌剤の選択としては第2世代セフェム剤であるCMZの有用性が評価される。

稿を終わるにあたり、御指導および論文の御校閲を賜りました東邦大学医学部外科学第三講座炭山嘉伸教授、微生物学教室五島瑳智子教授、直接御指導いただいた外科学第三講座長尾二郎講師、微生物学教室宮崎修一講師に深謝致します。また、御協力をいただいた外科学第三講座および微生物学教室の諸氏に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 長尾二郎：大腸手術管理。佐藤 博監修。小越章平編。経腸栄養。東京、朝倉書店、270～279, 1984
- 2) 炭山嘉伸, 長尾二郎, 鈴木秀明, 他：全周狭窄型大腸癌に対するcolon preparationと術前術後栄養管理, 日臨外医会誌44: 616～619, 1984
- 3) 炭山嘉伸, 長尾二郎, 中村 集：成分栄養法による大腸手術前処置に伴う腸内細菌叢の変動についての実験的, 臨床的検討—とくに抗菌剤併用の有効性について—。日本大腸肛門病学会誌42: 99～104, 1989
- 4) 川村 功, 小越章平, 碓井貞仁, 他：Elemental Diet

- による経腸的 Hyperalimentation (XI) —大腸外科における有用性について—。外科 42: 634~637, 1980
- 5) 炭山嘉伸, 長尾二郎, 横山隆捷, 鈴木秀明, 草地信也, 鶴見清彦: 全周狭窄型大腸モデルに対する elemental diet の colon preparation。日本大腸肛門病会誌 18: 22~27, 1983
 - 6) 水間公一, 早坂 澁: 成分栄養法による colon preparation の栄養学的検討。日本大腸肛門病会誌 37: 109~113, 1984
 - 7) Garlock J H, Seley G P: The use of sulfanilamide in surgery of the colon and rectum: Preliminary report. Surgery 5: 787~794, 1939
 - 8) Cohn I: Intestinal antisepsis, Surg Gynecol Obstet 130: 1006~1014, 1970
 - 9) 村山信篤, 相川直樹, 馬場正三, 石引久弥, 阿部令彦, 富岡 一, 内田 博, 吉崎 聡: 大腸手術後感染症と術前抗生物質投与について; *Bacteroides* の役割, Chemotherapy 23: 3798~3805, 1975
 - 10) 宮崎修一, 向山和代, 金子康子, 五島瑳智子: 嫌気性菌に対する metronidazole の in vitro 抗菌作用 —各種細菌に対する metronidazole の抗菌力と他剤との併用効果—。Chemotherapy 33: 289~292, 1985
 - 11) 宮崎修一, 向山和代, 金子康子, 五島瑳智子: 嫌気性菌に対する metronidazole の in vivo 抗菌作用 — *E. coli* と *B. fragilis* の実験的混合感染における metronidazole と他剤との併用 —。Chemotherapy 33: 133~138, 1985
 - 12) Ralph E D, Clarke D A: Inactivation of metronidazole by anaerobic and aerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemotherapy 14: 377~383, 1978
 - 13) Ralph E D: The bactericidal activity of nitrofurantoin and metronidazole against anaerobic bacteria. J. Antimicrobial Chemotherapy 4: 177~184, 1978
 - 14) 草地信也, 炭山嘉伸, 宮崎修一: 消化器外科病棟における MRSA 感染の拡がり。日環感 4: 39~44, 1989
 - 15) 品川長夫, 福井和治, 鈴木達也, 保里恵一, 荻野憲二, 真下啓二, 水野 章, 高岡哲郎, 水野 勇, 由良二郎: 消化器外科における術後感染症治療上の問題点: 特に第3世代セフェム系抗生剤を感染予防として用いた場合について。Chemotherapy 35: 768~773, 1987

BASIC STUDY ON THE USE OF ANTIMICROBIAL AGENTS FOR PREVENTING INFECTION FOLLOWING COLON SURGERY

Shu Nakamura

Third Department of Surgery, Toho University School of Medicine,
2-17-6, Ohashi, Meguro, Tokyo 153, Japan

Based on clinical findings and animal studies showing changes in intestinal bacterial flora in rats, we have previously reported the usefulness of colon preparation for preventing postoperative infection in colon surgery. In this study, we selected effective microbial agents for colon preparation before surgery, and determined adequate dosages and treatment duration from a new point of view, namely, in addition to performing a basic study on changes in major intestinal bacterial flora, we serially measured levels of various antimicrobial agents in intestinal contents in normal rats fed with elemental diet and in rats with a stenosis prepared as an ileus model. In the normal rats, metronidazole (MTN) when given orally together with kanamycin (KM) for 4 consecutive days was first detected in intestinal contents on day treatment, and its levels in the cecum and rectum were 9.0 and 3.5 $\mu\text{g/g}$. This concomitant treatment markedly reduced major intestinal flora. When the animals were percutaneously treated with piperacillin (PIPC), cefmetazole (CMZ), cefoperazone (CPZ), or cefoperazone (CPZ) + sulbactam (SBT), peak levels appeared 8 h in the cecum and 24 h in the rectum after administration of PIPC, and the other agents peaked 24 h after administration. Peak levels in the cecum and rectum were 430 and 141 $\mu\text{g/g}$ of PIPC, 753 and 1,025 $\mu\text{g/g}$ of CMZ, 66 and 978 $\mu\text{g/g}$ of CPZ, and 89 and 790 $\mu\text{g/g}$ of SBT. When levels peaked intestinal bacterial flora in the groups percutaneously treated with CMZ and CPZ + SBT showed the same effect as that in the group given KM + MTN orally. In the rats with stenosis prepared as a model of patients without sufficient preoperative preparation, including oral treatment with antimicrobial agents, due to an occlusive condition, the levels of penetration of CMZ and CPZ + SBT were determined because these agents were thought to sufficiently penetrate into intestinal contents in the normal rats. Although CMZ and CPZ + SBT peaked only 36 h after administration, the decrease in intestinal bacterial flora was the same as that seen in the normal rats. These results suggest that oral treatment with KM + MTN for 4 consecutive days, and percutaneous treatment with CMZ or CPZ + SBT at 24 h before operation serve as an effective preoperative colon preparation to prevent infection following colon surgery, and that systemic treatment with CMZ or CPZ + SBT 36 h before operation is an effective bacteriological preparation, even if an occlusive condition prevents mechanical preparation.