

【原著・臨床】

消化器外科手術における flomoxef の腸内細菌叢への影響

竹末 芳生¹⁾, 横山 隆²⁾, 赤木 真治¹⁾, 大毛 宏喜¹⁾, 村上 義昭¹⁾, 坂下 吉弘¹⁾
佐々木 秀¹⁾, 横山雄二郎¹⁾, 金廣 哲也¹⁾, 板羽 秀之³⁾, 松浦雄一郎¹⁾

¹⁾広島大学第一外科*, ²⁾同 総合診療部, ³⁾同 中央検査部

(平成 10 年 10 月 15 日受付・平成 10 年 12 月 7 日受理)

胃癌胃切除患者 7 例を対象に, flomoxef を術中ならびに術後 4 日間, 1 回 1 g, 1 日 3 回点滴投与を行い, 腸内フローラへの影響について検討した。年齢 45~69 歳, 男性 5 例, 女性 2 例で, 検体は手術前日, 投与終了時, 終了 1 週間後に糞便を採取, 1 g 中の嫌気性菌, 好気性菌の生菌数を算出した。総嫌気性菌数は変化を認めず, これは主要菌種である *Bacteroides* spp. が温存されたためであった。しかし *Bifidobacterium* spp., *Veillonella*, *Clostridium* spp. は投与後有意に減少し, *Bifidobacterium* では回復が遅延した。好気性菌においては菌数は変化なく, *Escherichia coli* も温存された。総嫌気性菌数の保持と *E. coli* の温存により耐性菌の増殖はほとんど問題とならず, *Enterococcus* spp. で有意でないものの増加傾向が認められたが, *Candida* spp., *Staphylococcus* spp. の変化はみられなかった。以上より flomoxef 術後短期間 (4 日間) 投与で, 軽度の腸内環境の変化は認められたが, 腸内フローラの機能はほぼ維持されるものと推察した。

Key words: flomoxef, 腸内細菌叢, ビフィズス菌, 嫌気性菌

抗菌薬投与による腸内フローラの搅乱が偽膜性腸炎や MRSA 腸炎の発症要因の一つと考えられている¹⁾。また腸管は耐性菌発生の場としてもとらえられており, 抗菌薬投与により腸内生態系のバランスが崩れることの重要性が, 近年認識されるようになってきた²⁾。しかし抗菌薬は本来のその作用から, 常在細菌への影響は少なからず生じてくる宿命があり, 特に感染発症など抗菌力の強い薬剤を選択せざるを得ない場合, 腸内フローラへの影響もより強いものとなってくることが予想される。

特に消化器外科領域では, 抗菌剤関連性腸炎のほか, 腸内での耐性菌の増殖が術後創感染にも影響してくるため, 周術期における腸内フローラの変化は重要な問題である。しかし術後という特殊な状態下での抗菌薬の腸管系への影響についての検討はほとんどされていない。そこで今回, 胃癌手術患者を対象とし, 嫌気性菌, 好気性菌に強い抗菌活性を示す flomoxef (以下 FMOX) を術後に使用した際の腸内フローラへの影響を検討したので報告する。

I. 材料と方法

1996 年 8 月から 1997 年 3 月までに当科で施行した胃癌, 幽門側胃切除術症例 10 例に術中から術後 4 日間, FMOX を 1 日 1 g 3 回点滴投与を行った。術後糞便採取不能 2 例, 術後発熱により他の抗菌薬を投与した 1 例を除く 7 例が検討対象となった。患者年齢は 45~69 歳 (中央値 60 歳) で, 男性 5 例, 女性 2 例であった。

β ラクタム薬にアレルギーの既往のあるものや, 肝, 腎機能障害例, 術前 2 週間以内に抗菌薬の投与された症

例は除外した。併存合併症は脳梗塞既往 1 例, くも膜下出血の既往 1 例で, 癌の進行度³⁾は Ia 3 例, Ib 2 例, II 1 例, IIIa 1 例であった。術前処置として術前日, 術当日朝にグリセリン浣腸を行った。術後感染症は創感染を 1 例経験し, 検出菌は *Enterococcus faecalis* であった。

検体は手術前日, FMOX 投与終了時, 投与終了後 1 週間目に糞便を採取, よく混和後嫌気ポーターに入れて冷蔵し 24 時間以内に測定を実施した。嫌気グローブボックス内で 9 ml の専用希釀液と混和懸濁し, 同様な操作で 10⁻⁸ まで 10 倍希釀系列を作製した。希釀液組成は 塩類溶液 I (K₂HPO₄), 塩類溶液 II (KH₂PO₄, NaCl, (NH₄)₂SO₄, CaCl₂, MgSO₄ · H₂O), 0.1% Resazurin 水溶液, L-cystein · HCl · H₂O, 25% L-ascorbic acid 水溶液, 8% NaCO₃ 水溶液, Agar, Distilled water とした。各希釀液を 15 種類の非選択, 選択培地にコンラージ塗抹し, これらをそれぞれ至適条件で培養後, 発育した集落にて 1 g 当たりの偏性嫌気性菌 (以下嫌気性菌), 好気性菌の生菌数を算出した⁴⁾。検出限界は 2 × 10² 個/g とした。糞便中の *Clostridium difficile* 毒素は C.D. チェック · D-1 (三菱化成) を用い, *C. difficile* より産生される D-1 抗原をスライド凝集反応により検出した。便中 FMOX 濃度ならびに便中 *Escherichia coli* に対する FMOX の最小発育阻止濃度 (日本化学療法学会標準法⁵⁾, 10⁶CFU/ml) は 7 例中 5 例に測定した。

結果は平均 ± 標準偏差で表示し, 統計学的有意差検定は student-t test を用い, p < 0.05 を有意差ありとし

* 広島県広島市南区霞 1-2-3

た。また研究の実施に先立ち患者に十分説明し、文書にて同意を取得した。

II. 結 果

1. 嫌気性菌（偏性嫌気性菌）の術後変化

総嫌気性菌数は術前 $10.21 \pm 0.68 \log$ colony-forming units (CFU)/g, 投与終了時 $9.47 \pm 0.62 \log$ CFU/g, 終了後 1 週間 $9.70 \pm 0.75 \log$ CFU/g で有意の変化は認めなかった (Fig. 1)。菌種の検討では、*Bacteroides* spp., *Lactobacillus* spp., *Eubacterium* spp. は投与前後で有意

の変化を認めなかつた (Figs. 2, 3)。一方 *Bifidobacterium* spp. は前の $9.72 \pm 0.69 \log$ CFU/g と比較して投与終了時には $5.75 \pm 3.57 \log$ CFU/g と有意に糞便中細菌数は減少したが ($p < 0.05$)、投与後 1 週間では $7.99 \pm 2.68 \log$ CFU/g となつた。また *Clostridium* spp. ($p < 0.05$), *Veillonella* ($p < 0.05$) も投与前後で有意に減少したが、1 週間後にはほぼ前値に復した (*Clostridium* spp.: $8.00 \pm 0.77 \rightarrow 5.76 \pm 2.35 \rightarrow 7.67 \pm 0.92 \log$ CFU/g, *Veillonella*: $6.66 \pm 2.04 \rightarrow 3.09 \pm 1.78 \rightarrow 6.10 \pm 2.11 \log$

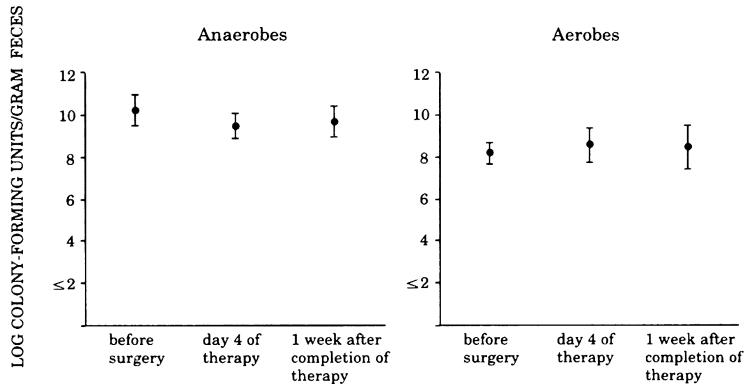


Fig. 1. Impact of flomoxef on anaerobes and aerobes.

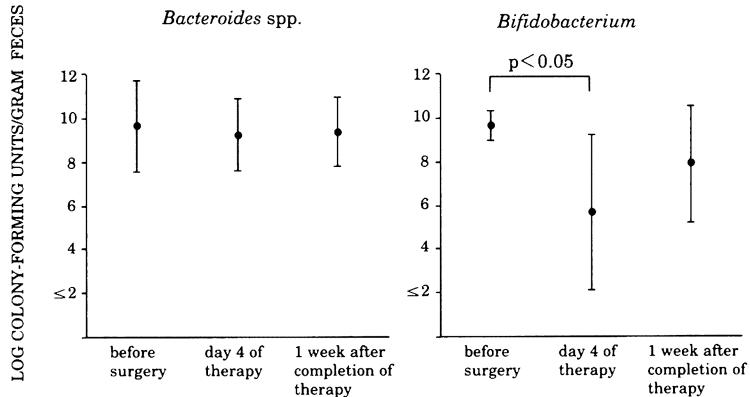


Fig. 2. Impact of flomoxef on *Bacteroides* spp. and *Bifidobacterium*.

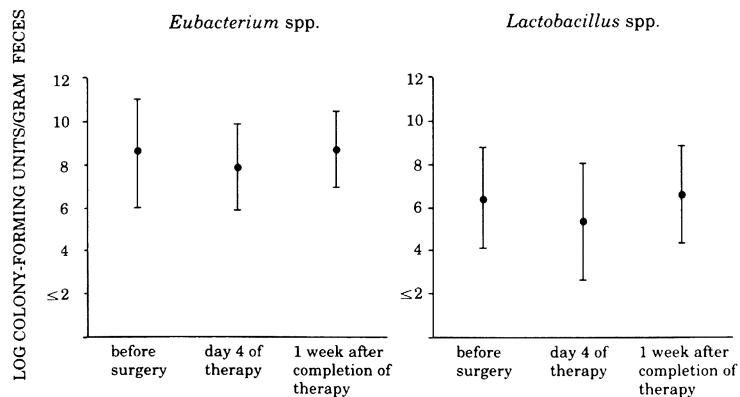


Fig. 3. Impact of flomoxef on *Eubacterium* spp. and *Lactobacillus* spp..

CFU/g)。*Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium* spp. は有意の変化はなかったが、術前より非検出例があり、偏差が大きく評価不能とした。

C. difficile は手術前に検出された症例はなく、7例中2例(28.6%)投与後に検出された(それぞれ4.90 log CFU/g, 4.78 log CFU/g)。C-D check は2例投与終了時陽性化を示したが、いずれもその後1週間で陰性となつた。全経過を通じ下痢症状を呈した症例はなかつた。

2. 好気性菌(通性嫌気性菌)の術後変化

総好気性菌数は、全経過変化を認めなかつた(Fig. 1)。*Enterobacteriaceae* は前 8.00 ± 0.57 log CFU/g、終了時 7.91 ± 0.85 log CFU/g、1週間後 8.11 ± 1.08 log CFU/gであり、また *E. coli* 単独でも変化は認められなかつた(Fig. 5)。

Enterococcus spp. は、前 5.67 ± 1.72 log CFU/g、1週間後 7.44 ± 1.08 log CFU/gと有意でないものの増加傾向を示した($p=0.064$)(Fig. 5)。*Candida* spp., *Staphylococcus* spp. は全経過変化を認めなかつた(Fig. 6)。MRSA 検出例はなかつたが、*Pseudomonas aeruginosa* は、1例投与終了時検出された(7.38 log CFU/g)。なお便中 FMOX 濃度は7例中5例に実施し、全例

全経過を通じて検出されなかつた。*E. coli* に対する FMOX の MIC は投与前では $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 3株、 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 1株、 $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ 1株、投与終了時では $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 3株、 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 1株、 $0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ 1株、投与終了後1週間では $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ 3株、 $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 2株、と *E. coli* の抗菌薬感受性の変化は認められなかつた。

III. 考 察

抗菌薬の腸内フローラに影響を与える因子として、抗菌スペクトル、唾液腺や粘膜からの抗菌薬の分泌能、経口薬における吸収効率、抗菌薬の排泄経路などがあげられる²。特に胆汁排泄型抗菌薬は胆汁とともに高濃度の薬剤が腸管内に流れ込むため、腸内フローラへの影響が大きいとされており⁶、Nord ら²は胆汁排泄型の cefoperazone (CPZ) 投与で $1/10^8$ に腸内の総嫌気性菌数が減少したと述べている。抗菌薬 1 g 投与により胆汁中濃度が CPZ は $373 \sim 3,100 \mu\text{g}/\text{ml}$ と増加する⁷が、FMOX の累積尿中排泄率は約 90% であり⁸、胆汁中濃度は $93 \mu\text{g}/\text{ml}$ に留まることが報告されている⁹。今回の検討で FMOX は嫌気性菌に強い抗菌活性を有するにもかかわらず 4 日間投与で総嫌気性菌数は変化しておらず、これはこの薬剤が尿中排泄型のためと推察した。

嫌気性菌各菌種における検討では、主要菌種である

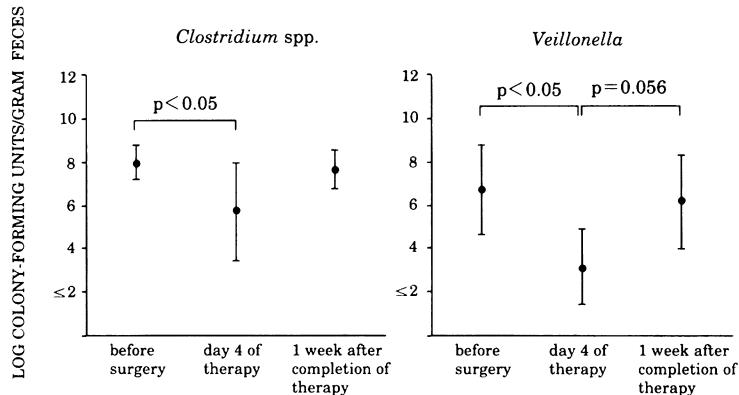


Fig. 4. Impact of flomoxef on *Clostridium* spp. and *Veillonella*.

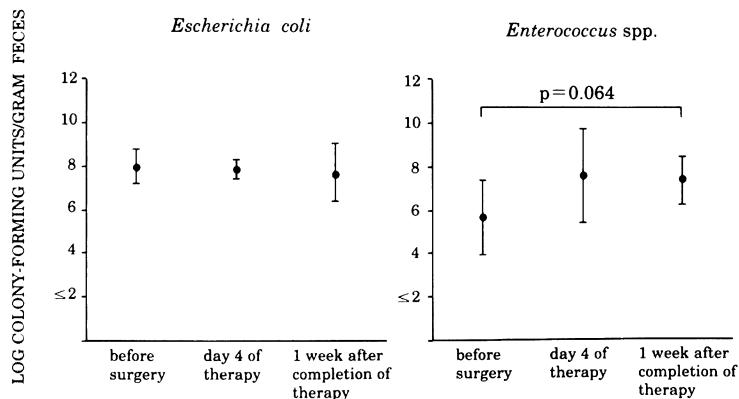


Fig. 5. Impact of flomoxef on *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp..

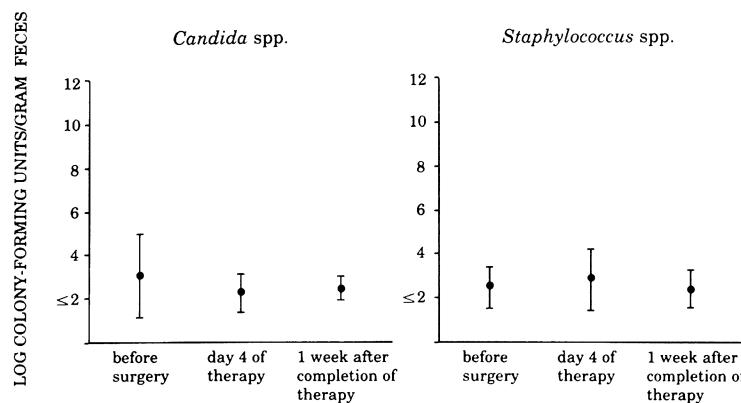


Fig. 6. Impact of flomoxef on *Candida* spp. and *Staphylococcus* spp..

Bacteroides spp. で菌数の変化を認めず、このため総嫌気性菌数も変化がみられなかった。*Bacteroides* spp. は他の嫌気性菌と比較しセファロスボリン系薬に低感受性であり¹⁰⁾、抗菌薬投与による抑制が少なかったと推察した。一方 *Bifidobacterium*, *Clostridium* spp., *Veillonella* では FMOX 投与終了時に有意の減少を示した。

Bifidobacterium の抗菌薬に対する感受性は本来この細菌は病原性を有さないためほとんど検討されておらず、FMOX に対する成績ではないが、tazobactam/piperacillin の最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration, MIC) は、*Bifidobacterium bifidum* 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *Bifidobacterium adolescentis* 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり¹¹⁾、*Bifidobacterium* は抗菌薬感受性が高く、そのため便中細菌数が激減したものと推察した。中谷ら¹²⁾は *Bifidobacterium* は優勢嫌気性菌の中でも多くの抗菌薬に特に感受性が強く、薬剤投与によって影響を受けやすいとし、また抗菌薬中止後の回復でも *Bifidobacterium* でもっとも遅延したと述べている¹³⁾。われわれの検討でも *Veillonella*, *Clostridium* は投与終了後 1 週間でほぼ前値に復していたが、*Bifidobacterium* は 10^2 のオーダー低値に留まっていた。*Bifidobacterium* に関しては加齢や糖尿病などでも減少することが知られており¹⁴⁾、その変動には抗菌薬感受性だけでなく、手術に付随する諸因子も加味する必要があるのかもしれない。

前述した細菌以外の各嫌気性菌に対する FMOX の MIC は、渡辺ら¹⁵⁾の報告によれば、*Veillonella parvula* $\leq 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$, *Clostridium perfringens* $\leq 0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$, *Eubacterium lentum* 6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *Fusobacterium mortiferum* 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, *Peptostreptococcus anaerobius* 0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、また品川ら¹⁰⁾の報告では、臨床分離 *Lactobacillus* の MIC₅₀ は 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。後述するように FMOX 投与で *E. coli* が温存されたことを考慮すると、*Veillonella*, *Clostridium* は FMOX に極めて感受性が高く、*E. coli* に影響しない程度の抗菌薬濃度でも、便中細菌数が減少したと推察した。術後の腸内フローラの変動をみた報告はないが、健康成人における

cefprome 5 日間投与の検討では、*Bacteroides* は温存されたが、*Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Eubacterium* が激減したと報告されている¹³⁾。

腸内の嫌気性菌は短鎖脂肪酸を産生し腸内 pH を下げ病原細菌の増殖を抑制するなど宿主に有利に働くものと、毒素産生や腸内腐敗など有害な作用を有するものとに分けられるが、*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium* は前者に、*Clostridium*, *Veillonella* は後者に分類され、*Bacteroides* はその中間に位置するものと考えられている¹⁶⁾。今回の検討では、有益、有害双方に属する細菌の減少が認められ、*Bacteroides* の温存により総嫌気性菌数が保たれていたが、これで腸内フローラの役割を十分にはたしうるのかについては、さらなる検討が必要と考える。

C. difficile は嫌気性菌に抗菌力の強い薬剤を投与したときに増殖することが知られているが、外科手術後 *C. difficile* やその毒素は、下痢などの症状を呈することなく意外に高率に検出されている¹⁷⁾。術中単回投与後の検出率は第一世代セフェム剤の cefazolin で菌 14.3%, 毒素 14.3%, 胆汁排泄型の cefoperazone で菌 43.7%, 毒素 25%, 全セファロスボリンで菌 23.0%, 毒素 18.9% と報告されており¹⁷⁾、FMOX の 28.6% は嫌気性菌に対する抗菌活性、投与日数を考慮すると高率とはいえない。

好気性菌においては、*Enterobacteriaceae* の細菌数の変化はなく、特に臨床分離 *E. coli* に対する FMOX の MIC は 80% 以上が 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に留まっているにもかかわらず¹⁰⁾、腸内 *E. coli* は温存された。投与日数の違いがあるものの、健康成人や内科的感染患者における cefotaxime, ceftriaxone, cefmenoxime, cefpirome など多くの検討で¹⁸⁾、腸内の *Enterobacteriaceae* は減少しており、この相違は手術の影響による可能性も否定できない。

総嫌気性菌数の保持と *E. coli* の温存により耐性菌による菌交代現象もほとんど問題にならなかった。*Enterococcus* spp. は投与後 1 週間で有意でないものの

増加傾向が認められたが、*Candida* spp., *Staphylococcus* spp. は、投与前後で細菌数の変化はみられなかつた。*P. aeruginosa* は 1/7 例投与後に出現したが、MRSA の検出例はなかった。

以上 FMOX 術後 4 日間投与による腸内フローラの変化について検討を行ったが、従来考えられていた程の影響は認められず、比較的安全に投与可能であることが示された。しかし投与日数を延長した場合、思わぬ影響がでてくる可能性もあり、外科医は腸内フローラの影響も考慮して術後抗菌薬を使用することが肝要である。最後に、術後状態における腸内フローラの変化の及ぼす臨床的意義についてはまだ不明なことも多く、今後の検討が必要と考えた。

文 献

- 1) Takesue Y, Yokoyama T, Kodama Y et al.: A study on postoperative enteritis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Surg Today* 23: 4~8, 1993
- 2) Nord C E, Kager L, Heimdahl A: Impact of antimicrobial agents on the gastrointestinal microflora and the risk of infections. *Am J Med* 76: 99~106, 1984
- 3) UICC International Union Against Cancer: TNM Classification of malignant tumours, Fourth edition. Springer-Verlag, Berlin, 1987
- 4) Balows A, Hausler W J, Herrmann K L, et al.: Manual of clinical microbiology, Coordinating ed., American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1991
- 5) 日本化学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。*Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 6) Alestig K, Carlberg H, Nord C E, et al.: Effects of cefoperazone on fecal flora. *J Antimicrob Chemother* 12: 163~167, 1983
- 7) Nakamura T, Hashimoto I, Sawada Y, et al.: Cefoperazone concentrations in bile and gall bladder wall after intravenous administration. *Antimicrob Agents Chemother* 18: 980~982, 1980
- 8) 安永幸二郎, 岡本綏子, 前原敬悟, 他: 6315-S(Flomoxef)の臨床第一相試験。*Chemotherapy* 35(S-1): 494~517, 1987
- 9) 由良二朗, 品川長夫, 石川周, 他: 外科領域における 6315-S (Flomoxef) の基礎的・臨床的検討。*Chemotherapy* 35 (S-1): 342~851, 1987
- 10) 品川長夫, 小出肇, 平田公一, 他: 外科感染症分離菌とその薬剤感受性 1995 年度分離菌を中心に。*Jpn J Chemother* 50: 143~177, 1997
- 11) 渡辺邦友, 田中保知, 加藤直樹, 他: Tazobactam/Piperacillin の嫌気性菌に対する *in vitro* および *in vivo* 抗菌力およびマウス盲腸内細菌叢への影響。*Chemotherapy* 42 (S-2): 62~72, 1994
- 12) 中谷林太郎, 千田俊雄: 抗生剤と腸内細菌叢。*治療学* 14: 598~604, 1985
- 13) 稲垣好雄, 千田俊雄, 中谷林太郎: 新セファロスボリン系抗生物質 Cefpirome 投与による健康成人腸内細菌叢の変動。*Chemotherapy* 39(S-1): 81~91, 1991
- 14) 弁野義己, 光岡知足: 腸内フローラの生態。微生物 1: 2~11, 1985
- 15) 渡辺邦友, 武藤吉徳, 加藤直樹, 他: 新カルバペネム系抗生物質 panipenem の嫌気性菌に対する抗菌作用。*Chemotherapy* 39 (S-3): 46~55, 1991
- 16) Gibson G R, Roberfroid M B: Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 125: 1401~1412, 1995
- 17) Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, et al.: Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 208~210, 1991
- 18) Nord C E, Edlund C: Ecological effects of antimicrobial agents on the human intestinal microflora. *Microbial Ecology in Health and Disease* 4: 193~207, 1991

Impact on intestinal flora after administration of flomoxef in gastroenterological surgery

Yoshio Takesue, Takashi Yokoyama*, Shinji Akagi, Hiroki Ohge,
Yoshiaki Murakami, Yoshihiro Sakashita, Masaru Sasaki, Yujiro Yokoyama,
Tetsuya Kanehiro, Hideyuki Itaha** and Yuichiro Matsuura

First Department of Surgery, *General Outpatient Department, and **Clinical Laboratory, Hiroshima University School of Medicine, 1-2-3 Kasumi Minami-ku, Hiroshima 734-8551, Japan

To determine the impact of postoperatively administered flomoxef on normal intestinal flora, we studied in patients who underwent distal gastrectomy. Flomoxef was administered to 7 patients for 4 days. Feces was examined for bacteria before surgery, day 4 of therapy and 1 week after completion of therapy. No change in the anaerobic bacterial count was found after antibiotic administration. Investigation of the major genera of colonic anaerobes revealed that the numbers of *Bacteroides* spp. were maintained during flomoxef administration. However the number of *Bifidobacterium*, *Veillonella* and *Clostridium* spp. decreased significantly. With regard to the aerobic bacterial count, little change was observed. The numbers of *Escherichia coli* were maintained. No significant microbial substitution was detected. Although the number of *Enterococcus* spp. tended to increase, there were no significant changes in the numbers of *Staphylococcus* spp. and *Candida* spp. The present study showed that although ecological balance showed a slight change, the function of intestinal flora is mostly maintained by short-term (4 days) postoperative administration of flomoxef.