

# 大腸癌手術後の感染症発生に対する 術前抗生剤投与の効果

新潟大学医学部第一外科学教室（主任：武藤輝一教授）

小 田 幸 夫

Effect of the Preoperative Administration of Antibiotics on  
the Infection after Colorectal Surgery

Yukio ODA

First Department of Surgery, Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Terukazu MUTO)

We studied the effects of preoperative administration of antibiotics on postoperative infections. Patients were 347 cases of colon carcinoma undergoing colorectal surgery. They were divided into 4 groups; 48 cases without antibiotic therapy group (Group I), 35 cases with kanamycin 2 g therapy group (Group II), 189 cases with kanamycin 2 g + clindamycin 0.6 g therapy group (Group III) and 75 cases with tobramycin 0.9 g + metronidazole 1.5 g therapy group (Group IV). We examined the surgical wound and intraperitoneal infection rates in all the cases and changes in intestinal microflora per 1 g of feces before and after oral antibiotic therapy in 5 cases of Group II, 6 cases of Group III and 6 cases of Group IV.

The surgical wound and intraperitoneal infection rates were significantly lower in Group III and Group IV than in Group I and Group II. The infection rate was especially lower in Group IV than in Group III. On the examination of changes in intestinal microflora, a significant decrease was observed in anaerobic bacteria, gram-negative bacilli and *Enterococcus faecalis* of gram-positive cocci except for *Eumycetes*.

Key word: colon carcinoma, intestinal microflora, aerobic bacteria, anaerobic bacteria.  
大腸癌, 腸内細菌, 好気性菌, 嫌気性菌

## 緒 言

近年の消化器外科領域における手術療法に抗生剤が大きく貢献していることは周知の事実である。そのなかでも感染の機会の多い下部消化管、とくに大腸癌術後にお

ける手術創・腹腔内感染はいまだ高率であり、致命的な状態に至らないまでも治療に長期間を要することが多い。最近菌培養技術の進歩発展と相俟って、腸内細菌叢のなかでも嫌気性菌に対する関心が高まり、術後感染症で嫌気性菌感染の占める割合が多いことが知られてきており、

Reprint requests to: Yukio ODA,  
3-7-16 Honcho Sanjo-shi  
Niigata-ken Saiseikai Sanjo-Hospital

別刷請求先: 〒955 三条市本町3丁目7-16  
新潟県済生会三条病院 小田 幸夫  
0256-33-1551

また好気性菌との複数菌感染の多いことも判明してきている。このような背景のもとに、我々の教室では大腸癌手術後の感染率を減少させるため、術前の mechanical cleaning に加え bacterial cleaning として術前3日間の経口抗生剤投与を行なってきた。術前経口抗生剤としては、耐性菌の問題や時代の変遷によって1975年までは Kanamycin (以下 KM と略す) を、1976年より KM + Clindamycin (以下 CLDM と略す) を、1980年より Tobramycin (以下 TOB と略す) + Metronidazole (以下 MET と略す) を主に使用してきた。今回、この各種術前経口抗生剤投与が術後感染に与える影響を手術創・腹腔内感染率、感染創から検出された菌の薬剤耐性、経口抗生剤投与前後の腸内細菌数の変化とこの時検出された菌種に対する薬剤耐性などから検討したのでその効果や成績について報告する。

## 対象及び方法

### 1. 対象症例

新潟大学医学部附属病院第一外科で1974年1月より1985年7月までの約12年間に切除された大腸癌症例は347症例で、その内訳は盲腸癌31例、上行結腸癌26例、横行結腸癌26例、下行結腸癌16例、S状結腸癌62例、直腸癌177例、肛門癌9例であった(表1)。性別では、男性197

人、女性150人で、平均年齢は各々60.8才、58.5才であった。

### 2. 研究方法

#### 1) 手術創・腹腔内感染率

手術創・腹腔内感染率を年次別、術式別に比較検討した。さらに術前抗生剤投与内容別に、I群(術前抗生剤無投与群):48例、II群(術前KM単独投与群):35例、III群(術前KM・CLDM投与群):189例、IV群(術前TOB・MET投与群):75例の4群に分類して(表2)、それぞれの手術創・腹腔内感染率を比較検討した。なお抗生剤の投与はいずれも術前3日間とした。

#### 2) 手術感染創よりの検出菌の分離頻度と薬剤耐性

手術感染創より検出された菌種の分離頻度を前述の4群に分けて比較検討した。また主な検出菌に対する抗生剤の耐性については1濃度デスク法で行ない、-と1+は耐性、2+と3+を感受性ありと判断した。なお本文に用いた抗生剤の略号は、日本化学療法学会制定に準じた。

#### 3) 抗生剤投与前後の腸内細菌数の変化

##### a. 投与抗生剤の種類

投与抗生剤は、KM 2g分4、3日間投与群:5例、KM 2gとCLDM 0.6g分4、3日間投

表1 対象症例

疾患\処置法	無投与群	KM単独投与群	KM+CLDM投与群	TOB+MET投与群	合計
盲腸癌	6例	1例	20例	4例	31例
上行結腸癌	5	4	14	3	26
横行結腸癌	3	1	15	7	26
下行結腸癌	4	2	4	6	16
S状結腸癌	7	6	29	20	62
直腸癌	R s	5	28	13	53
	R a	7	34	7	54
	R b	8	41	14	70
肛門癌	3	1	4	1	9
合計	48	35	189	75	347

表2 前処置としての各種抗生剤投与量と投与方法

I 群	抗生剤無投与群			
II 群	KM 投与群	KM 2g	分4	3日間
III 群	KM+CLDM 投与群	KM 2g・CLDM 0.6g	分4	3日間
IV 群	TOB+MET 投与群	TOB 0.9g・MET 1.5g	分3	3日間

表 3 大腸癌症例に対する術前処置

• 入院後早期より適応を選び Elemental Diet もしくは IVH を行う
• 手術前 3 日間の経口抗生剤投与
• 手術前日
午後 3 時 ヒマシ油 20ml
午後 7 時 2 % 食塩浣腸 300ml
就 寝 前 ソルペン 2 錠・水 200ml
• 手術当日
午前 7 時 2 % 食塩浣腸 300ml
午前 9 時 手術開始

与群：6 例，TOB 0.9 g と MET 1.5 g 分 3，3 日間投与群：6 例に分け，経口抗生剤投与前と投与 3 日目における糞便 1 g 中の細菌数の変化を検討した．なお，mechanical cleaning として，入院後可及的早期より elemental diet 投与，もしくは狭窄の高度な症例においては intravenous hyperalimentation を行なって大腸内残便量の減少をはかり，手術前日午後 3 時にヒマシ油 20ml 投与，午後 7 時に 2 % 食塩浣腸 300ml を施行し，就寝前に下剤投与，また手術当日午前 7 時に 2 % 食塩浣腸 300ml を行なった（表 3）．

b. 検体の採取及び希釈法

経口抗生剤投与前もしくは投与後の新鮮排泄便を 1 g，水様便の場合はツベルクリン用注射器で 1 ml をそれぞれ正確に採取した．希釈液として，好気培養用には phosphate buffered saline (PBS) を，嫌気培養用には，チオグリコレート培地を用

い，滅菌乳鉢にて uniform emulsion とし，10 倍希釈系列を作成し，各希釈液の 0.1ml を寒天平板上に接種した．

c. 培地の種類と培養法（表 4）

嫌気性培養には，anaerobic bacterial culture medium (ABCM 寒天培地) を用い BBL 製 gas pak anaerobic system を使用して，37℃で48時間嫌気培養をおこなった．好気性培養には，グラム陰性桿菌を対象に deoxycholate-hydrogen sulfide-lactose 寒天培地 (DHL 寒天培地)，*S. aureus*，*S. epidermidis* には，mannitol-salt 寒天培地，*P. aeruginosa* に nalidixic acid ceftrimide 寒天培地 (NAC 寒天培地)，*E. faecalis* に streptococcus faecalis 寒天培地を用い，37℃24時間もしくは48時間の好気培養を行なった．真菌に対しては，真菌分離用として sabouraud glucose 寒天培地を用い30℃5日間好気培養を行なった．糞便 1 g あたりの細菌数は対数 (log10/g) で表した．

4) 抗生剤投与前後の糞便より検出された菌種と薬剤感受性

経口抗生剤投与前と投与後における KM, TOB, CLDM の耐性菌出現頻度を，検出率の高い菌種について検討した．

以上，寒天培地は栄研化学株式会社製を用い，各群間の有意差は  $\chi^2$  検定にて算出した．

結 果

1. 手術創・腹腔内感染の年次別推移

1974 年及び 1975 年における経口抗生剤無投与もしくは

表 4 選択培地による腸内細菌培養法

	培 地	菌 種	培養時間
嫌気性培養	ABC M agar (KM 100 $\mu$ g/ml 含有)	Anaerobes	48
	DHL agar	Coliform bacteria	24
好気性培養	S F agar	<i>E. faecalis</i>	48
	Mannitol-Salt agar	<i>S. aureus</i>	24
		<i>S. epidermidis</i>	
	NAC agar	<i>Pseudomonas</i>	24
	Sabouraud Glucose agar		120
	(P C 25u/ml, C P 10 $\mu$ g/ml 含有)	Fungi	

表 5 術後創腹腔内感染の年次別推移

年	無投与群	KM 単独投与群	KM+CLDM 投与群	TOB+MET 投与群	合計 (%)
1974	3/9	3/13	0	0	6/22 (27.3)
'75	2/8	4/8	0	0	6/16 (37.5)
'76	1/4	3/8	0/18	0	4/30 (13.3)
'77	0/2	0	7/29	0	7/31 (22.6)
'78	2/6	0/1	1/25	0	3/32 (9.4)
'79	2/4	0	1/32	0	3/36 (8.3)
'80	0/1	0/1	5/25	0/8	5/35 (14.3)
'81	1/3	0	2/10	1/17	4/30 (13.3)
'82	0/4	0	0/1	2/26	2/31 (6.5)
'83	1/4	0	2/15	1/11	4/30 (13.3)
'84	0/1	0/4	4/18	1/13	5/36 (13.9)
'85	2/2	0	6/16	0	8/18 (44.4)
合計 (%)	14/48 (29.2)	10/35 (28.6)	28/189 (14.8)	5/75 (6.7)	57/347 (16.4)

は、KM 単独投与における手術創・腹腔内感染率はそれぞれ 27.3%，37.5%であったが、1976 年から KM と CLDM の併用投与が開始された事により手術創・腹腔内感染率は 8～22%に減少した。しかし、1980 年より再び増加しているが、同年より新しく TOB 及び MET の経口投与が行なわれ、1982 年には手術創・腹腔内感染が 6.5%と低率となった。また 1985 年に入り骨盤内臓全摘術などの高度侵襲を伴う手術が行なわれる様になり、手術創・腹腔内感染率は 44.4%と高くなった(表 5)。

## 2. 術式別手術創・腹腔内感染率

術式別手術創・腹腔内感染率を比較してみると、直腸癌に対する術式の感染率が高くとくに Miles 手術では 103 例中 26 例 25.2%に感染が認められた。この 26 例中、会陰部創感染は 21 例、81%と大部分を占めていた(表 6)。

## 3. 術前抗生剤投与別手術創・腹腔内感染

手術創・腹腔内感染率は I 群(無投与群)では 48 例中

表 6 術式別手術創腹腔内感染率

術 式	創感染例 (%)
回盲部切除術	1/6 (16.7)
右半結腸切除術	7/61 (11.5)
横行結腸切除術	0/8 (0)
左半結腸切除術	2/22 (9.1)
S 状結腸切除術	3/40 (7.5)
前方切除術	5/32 (15.6)
低位前方切除術	8/42 (19.0)
Miles 手術	26/103 (25.2)
Hartmann 手術	1/12 (8.3)
貫通手術	0/5 (0)
その他	4/16 (25.0)
合 計	57/347 (16.4)

表 7 前処置としての抗生剤投与における創・腹腔内感染率

	投 与 抗 生 剤	感染症例数	感 染 率
I 群	( 無 投 与 群 )	14 / 48	29.2%
II 群	( KM 単 独 投 与 群 )	10 / 35	28.6%
III 群	( KM+CLDM 投与群 )	28 / 189	14.8%
IV 群	( TOB+MET 投与群 )	5 / 75	6.7%
計		57 / 347	16.4%

\* P < 0.05      \*\* P < 0.005

14例, 29.2%に, II群 (KM 単独投与群) では35例中10例, 28.6%に, III群 (KM+CLDM 投与群) では189例中28例, 14.8%に, IV群 (TOB+MET 投与群) では75例中5例, 6.7%であり, 全体では347例中57例 16.4%であった. III群とIV群の手術創・腹腔内感染率はI群と比較しそれぞれ有意の低下がみられ ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.005$ ), II群と比較しても同様に有意の低下が認められた ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.005$ ). しかし, III群とIV群の間には有意差は認められなかったが, III群の14.8%に比べIV群では6.7%と低い感染率を示した (表7).

#### 4. 術後感染創よりの検出菌の分離頻度

高頻度に分離された菌種としては, I群からIV群の各群の間で若干異なるが, グラム陽性球菌では, *E. faecalis*, *S. aureus* などが, グラム陰性桿菌では, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* と

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌が, 嫌気性菌では, *Bacteroides fragilis* を含む嫌気性グラム陰性桿菌が検出された. 真菌はIV群でとくに高頻度 (72.7%) に検出された (表8).

#### 5. 手術創より検出された主な菌の薬剤耐性

図1の如く手術創よりの検出菌のうちで, グラム陽性球菌の *S. aureus* では, テトラサイクリン系 (TCs) の DOXT, MINO, その他の抗生剤であるスルファメトキサゾールとトリメトプリム (ST) 合剤, *E. faecalis* では, Penicillen 系 (PCs). TCs, クロラムフェニコール系 (CPs) が, グラム陰性桿菌の *E. coli* では, cephem 系, TCs. アミノグリコシド系 (AGs). その他の抗生剤である nalidixic acid (NA) が, また嫌気性グラム陰性桿菌では, TCs, CPs, 以外は殆ど耐性を示していた (図1).

表8 術後創感染からの検出菌とその分離頻度

	菌 種	無投与群	KM 単独投与群	KM+CLDM 投与群	TOB+MET 投与群	計
グラム陽性球菌	<i>Enterococcus faecalis</i>	27.8(5/18)*	33.3(6/18)	50.0(21/42)	54.6(6/11)	42.7(38/89)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	22.2(4/18)	5.6(1/18)	47.6(20/42)	27.3(3/11)	31.5(28/89)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5.6(1/18)	11.1(2/18)	7.1( 3/42)	9.1(1/11)	7.9( 7/89)
	$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	5.6(1/18)	0 (0)	2.4( 1/42)	9.1(1/11)	3.4( 3/89)
	その他のグラム陽性球菌	5.6(1/18)	5.6(1/18)	0 (0)	0 (0)	2.3( 2/89)
グラム陰性桿菌	<i>Escherichia coli</i>	38.9(7/18)	5.6(1/18)	26.2(11/42)	54.6(6/11)	28.1(25/89)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16.7(3/18)	50.0(9/18)	11.9( 5/42)	9.1(1/11)	20.2(18/89)
	<i>Citrobacter freundii</i>	11.1(2/18)	5.6(1/18)	2.4( 1/42)	0 (0)	4.5( 4/89)
	<i>Enterobacter cloacae</i>	22.2(4/18)	11.1(2/18)	7.1( 3/42)	9.1(1/11)	11.2(10/89)
	<i>Proteus vulgaris</i>	11.1(2/18)	11.1(2/18)	2.4( 1/42)	0 (0)	5.6( 5/89)
	<i>Morganella morganii</i>	11.1(2/18)	11.1(2/18)	0 (0)	0 (0)	4.5( 4/89)
	<i>Providencia rettgeri</i>	0 (0)	5.6(1/18)	0 (0)	0 (0)	1.1( 1/89)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11.1(2/18)	38.9(7/18)	23.8(10/42)	27.3(3/11)	24.7(22/89)
	その他ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌	38.9(7/18)	0 (0)	7.1( 3/42)	9.1(1/11)	12.4(11/89)
	腸内細菌科以外のグラム陰性桿菌	16.7(3/18)	16.7(3/18)	7.1( 3/42)	0 (0)	10.1( 9/89)
グラム陽性桿菌	<i>Corynebacterium</i> 属	5.6(1/18)	0 (0)	2.4( 1/42)	0 (0)	2.3( 2/89)
	<i>Bacillus subtilis</i>	0 (0)	5.6(1/18)	2.4( 1/42)	0 (0)	2.3( 2/89)
	その他のグラム陽性桿菌	5.6(1/18)	11.1(2/18)	2.4( 1/42)	0 (0)	4.5( 4/89)
嫌 気 性 菌	<i>Clostridium</i> 属	5.6(1/18)	0 (0)	4.8( 2/42)	0 (0)	3.4( 3/89)
	その他のグラム陽性桿菌	27.8(5/18)	5.6(1/18)	9.5( 4/42)	9.1(1/11)	12.4(11/89)
	グラム陽性球菌	0 (0)	16.7(3/18)	9.5( 4/42)	9.1(1/11)	9.0( 8/89)
	グラム陰性桿菌	38.9(7/18)	38.9(7/18)	45.2(19/42)	45.5(5/11)	42.7(38/89)
真 菌	<i>Yeast like Fungi</i>	16.7(3/18)	22.2(4/18)	9.5( 4/42)	72.7(8/11)	21.4(19/89)

\*検出菌数/検体数

		<i>S. aureus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella SP</i>	<i>E. cloacae</i>	<i>P. vulgaris</i>	<i>P. aeruginosa</i>	その他の7つの腸 群発菌のグラム 陰性桿菌	嫌気性グラム 陰性桿菌	嫌気性グラム 陰性桿菌	嫌気性グラム 陰性桿菌
		100%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
ペニシリン系	PCG			**	**	**	**	**	**			
	ABPC											
	SBPC	**	**									**
	PIPC						**					
	MCIPC				**	**	**	**	**			**
セフェム系	CEZ											
	CMZ						**					
	CMD		**		**	**	**		**		**	**
	LMOX					**	**		**			
テトラサイクリン系	TC											
	DOXT											
	MINO					**	**		**		**	**
クロラムフェニコール	CP											
アミノグリコシド系	KM											
	GM		**									
	TOB									**	**	**
マクロライド	EM			**	**	**	**	**	**			
その他	CLDM			**	**	**	**	**	**			
	NA											
	ST			**	**	**	**		**	**	**	**

\* 耐性菌数/検出菌数 \*\* 未施行

図 1 術後創感染より検出された主な菌の薬剤耐性菌の出現率

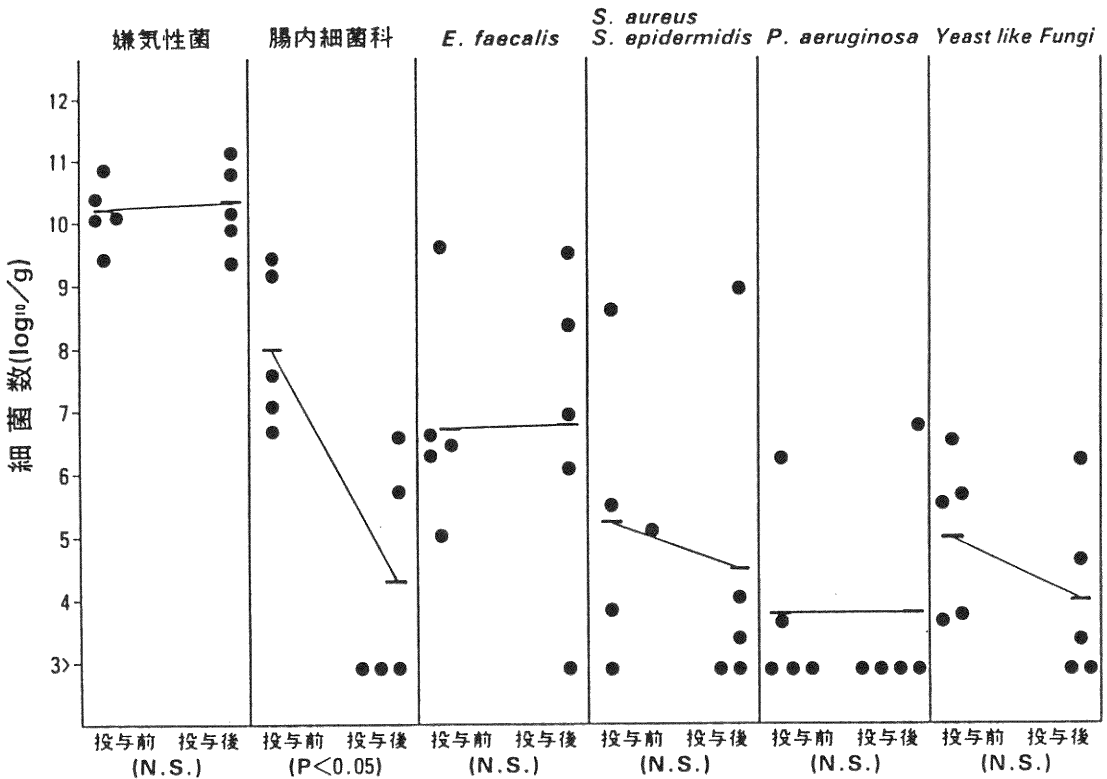


図 2 経口抗生剤投与前後における糞便中細菌数の変化 (Kanamycin, n=5)

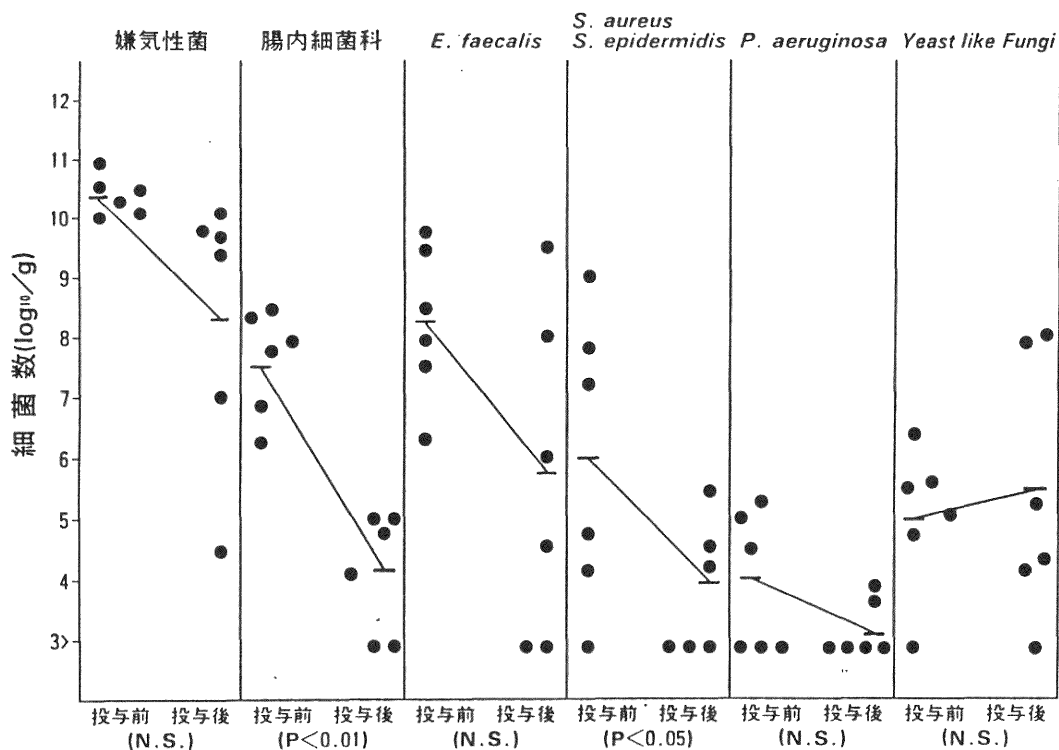


図3 経口抗生剤投与前後における糞便中細菌数の変化  
(Kanamycin+Clindamycin, n=6)

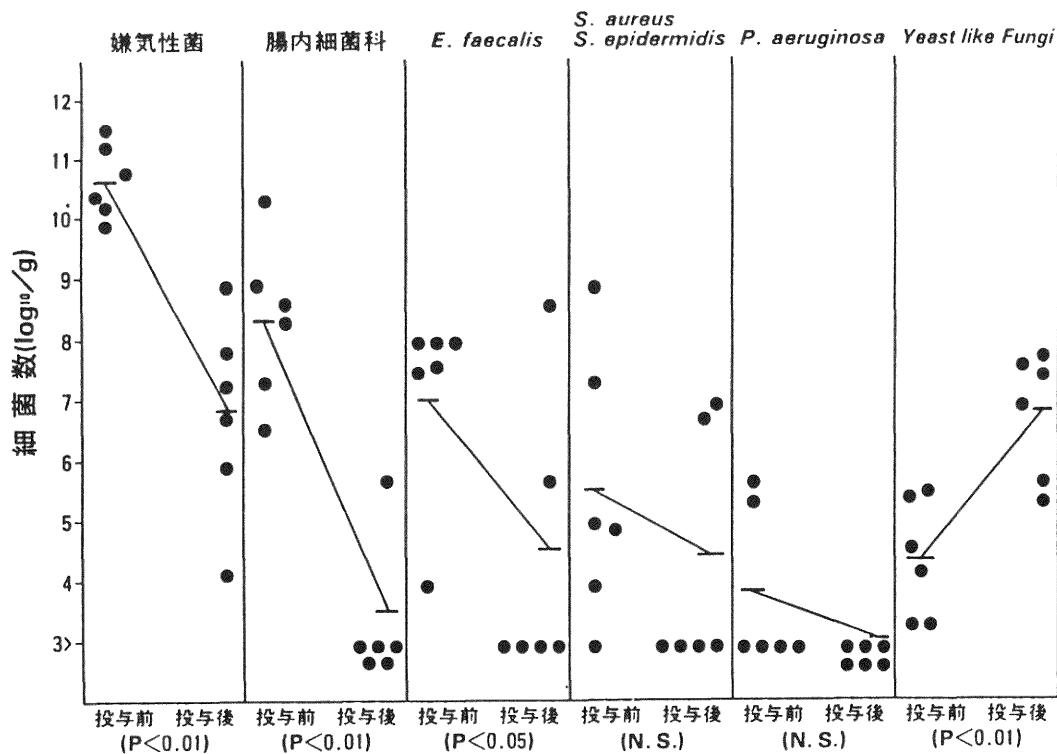


図4 経口抗生剤投与前後における糞便中細菌数の変化  
(Tobramycin+Metronidazole, n=6)

## 6. 経口抗生剤投与前後における糞便中細菌数の変化

糞便中の細菌数は KM 単独投与群では腸内細菌科においてのみ有意 ( $P < 0.05$ ) に減少したが、嫌気性菌は、全く減少が認められなかった (図 2)。

KM+CLDM 投与群では、嫌気性菌、*E. faecalis*, *P. aeruginosa* そして真菌に対して有意の減少は認められなかったが、腸内細菌科と *S. aureus*, *S. epidermidis* においては有意 ( $P < 0.01$ ・ $P < 0.05$ ) の減少が認められた (図 3)。

一方 TOB+MET 投与群では、嫌気性菌、腸内細菌科そして *E. faecalis* で有意 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ) の減少が認められた。しかし、真菌においては逆に有意 ( $P < 0.01$ ) の増加が認められた (図 4)。

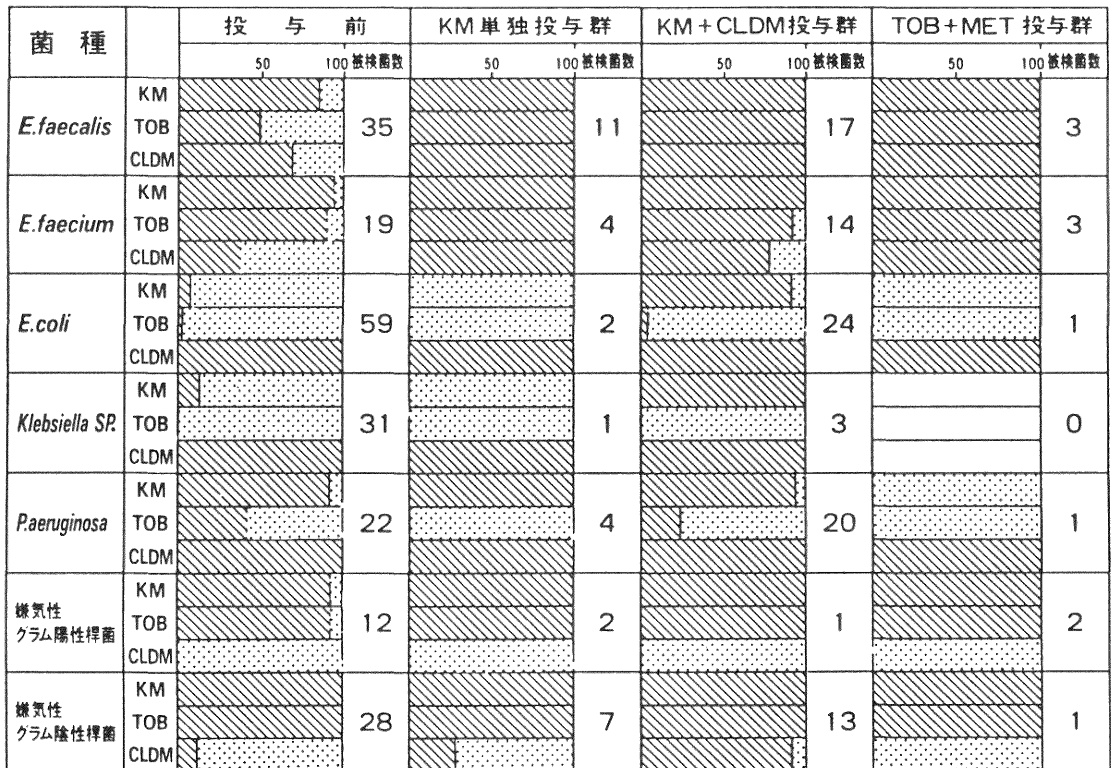
## 7. 抗生剤投与後の糞便より検出された菌種と薬剤感受性

感受性試験を行なった KM, TOB, CLDM の各々について糞便より検出された菌種と薬剤感受性を検討すると、*E. faecalis* では投与前それぞれ14%, 51%, 31%

であったものが各投与群とも投与後は0%であり、*E. coli* では KM+CLDM 投与群の KM について93%が8%, 嫌気性グラム陰性桿菌では KM+CLDM 投与群の CLDM の感受性89%が8%と低率となった (図 5)。

## 考 案

大腸癌手術後の感染予防方法には腸内容の減少を図る為の mechanical cleaning と、それに加え経口抗生剤投与による bacterial cleaning がある。教室ではこの両者による腸管処置 bowel preparation を行なってきた<sup>1)</sup>。しかし、大腸癌手術後の手術創・腹腔内感染率はなお16.4%であり、諸家の報告<sup>2)3)4)</sup>と同様高率である。大腸疾患術後感染の減少を目的として、1939年 Garlock<sup>5)</sup>が、Sulfanilamide を、その後 Poth<sup>6)</sup>が、Neomycin と Sulfathalidine の併用療法を行ない好結果を得たことより、以後現在に至るまで種々の組み合わせによる術前の経口抗生剤が用いられてきた<sup>7)8)9)10)11)</sup>。今回 mechanical cleaning のみの術前抗生剤無投与群、mec-



耐 性    感 受 性

図 5 抗生剤投与前・投与後の糞便より検出された菌種と薬剤感受性



hanical cleaning に加え、KM 単独投与群、KM+CLDM 投与群、TOB+MET 投与群の4群に分け検討してみた。TOB+MET 投与は1980年代より採用したものだが、その理由としては KM 投与群においては *E. coli* 以外のグラム陰性桿菌に対する耐性菌の出現、また CLDM 投与群における偽膜性大腸炎の報告が散見されること<sup>12)</sup><sup>13)</sup><sup>14)</sup>、そして CLDM の短期経口投与群における *Bacteroides fragilis* group の高率な耐性菌の出現が報告されていること<sup>15)</sup><sup>16)</sup><sup>17)</sup>などが挙げられる。MET (Flagyl®) は、従来トリコモナス原虫に用いられていたもので、無芽胞嫌気性菌をはじめ、ガス壊疽菌群、破傷風菌に対しても強い抗菌力をもつことが上野ら<sup>18)</sup>によって明らかにされている。また TOB、MET の投与量決定には、Bodey<sup>19)</sup>、Schimpff ら<sup>20)</sup>の行なった腸内細菌叢の抑制法である GVN 療法 (G: Gentamycin, V: Vancomycin, N: Nystatin) を参考に Gentamycin のかわりに同様の抗菌スペクトルをもつ TOB を 0.9g、Vancomycin のかわりに MET 1.5g を用いた。上野ら<sup>21)</sup>によれば腹腔内感染における嫌気性菌の検出率は85%に及び、複数菌の感染における嫌気性菌の重要性がクローズアップされている。今回の創感染よりの検出菌について検討すると、複数菌感染は89検体中33検体、37.1%に認められた。このうち好気性グラム陰性桿菌の *E. coli*、*Klebsiella* などと嫌気性グラム陰性桿菌による複数菌感染は、57.6%と高率に認められた McGowan ら<sup>22)</sup>、小酒井ら<sup>23)</sup>は、好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染症では二相性感染がみられるとし、五島ら<sup>24)</sup>の実験複数菌感染では、*Bacteroides fragilis* 及び *E. coli* がそれぞれ単独では発症死とはならない程度の少量菌で感染を起こしやすいことを示した。このことより、好気性菌と嫌気性菌における複数菌感染に対する治療としては、この両方に有効な抗生剤を使用しなければならない。

感染創より分離された主な菌の耐性を検討すると、好気性グラム陽性球菌の、*S. aureus* は、PCs, cephem 系、AGs, MLs, にはほとんど耐性で、わずかに TCs の DOXT, MINO そして ST 合剤に感受性があるだけであった。横田<sup>25)</sup>は現在使用されている抗菌剤のなかで、いわゆる methicillin・cephem 耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus: MRSA) による感染症を確実に治しうるものは、MINO しかないとしている。一方 *E. faecalis* は PCs の ABPC に感受性が認められたが、LMOX において 100%耐性を示した。紺野ら<sup>26)</sup>も同様に PCs に対しての耐性菌は少ないが、第Ⅲ世代 cephem 系薬剤がかならずしも優れ

た感受性を示していないとしている。好気性グラム陰性桿菌のなかでも、*E. coli* は PCs に対する耐性菌の出現率が最も高く、以下 TCs, CPs の順であり、*Klebsiella* でも同様であった。一方 *E. cloacae*, *P. vulgaris* は cephem 系、PCs に耐性を持つものが多かった。*P. aeruginosa* は cephem 系、CPs, TCs の順に耐性が高率に見られ、AGs の KM に対しても耐性が高率であった。この様な耐性菌の出現率は、橋本ら<sup>27)</sup>の好気性グラム陰性桿菌の分離頻度と非常に類似した結果となった。KM や CLDM の如く長期間同一の抗生剤を使用していると、その抗生剤に対する耐性菌が出現してくるので感受性のある抗生剤に変えなければならない。KM においては術後感染創よりの検出菌の感受性をみても、*E. coli* 以外はほとんど耐性であり、CLDM では、嫌気性菌に対して高率に耐性菌が出現している。また抗生剤投与前・後における感受性では *E. coli*, *Klebsiella* が KM と CLDM 投与群に対してほとんど耐性となっているのが目立ち、特に *P. aeruginosa* に対して KM は初めから感受性がないことが分かっている。嫌気性グラム陰性桿菌における CLDM 投与後の耐性菌の高い出現率には目を見張るものがあり、このことは今村ら<sup>15)</sup><sup>16)</sup><sup>17)</sup>の短期間の CLDM 投与により高率に耐性菌が出現すると報告と一致した。

経口抗生剤投与前後において腸内細菌数の変化を見ると、KM 単独投与群では腸内細菌科についてのみ有意に減少が認められた。また術後感染創よりの検出菌における薬剤耐性においても明らかな様に、KM に対して *E. coli*, *P. vulgaris* が臨床的に期待されうる感受性を示した。これは小野ら<sup>28)</sup>、市橋ら<sup>29)</sup>の KM 単独投与では、腸内細菌科のなかで特に *E. coli* に対してのみ有効であるとする報告と一致していた。しかし、それ以外の腸内細菌科の *Klebsiella*, *E. cloacae* や日和見感染として問題となっている *P. aeruginosa* などはほとんど感受性を示さなかった。また McGowan ら<sup>22)</sup>の提唱した、複数菌感染症における二相性感染に関係の深い嫌気性菌においては、全く変化を示さなかった。KM+CLDM 投与群では、腸内細菌科、*S. aureus*, *S. epidermidis* については有意の減少を見たが、嫌気性菌については有意の減少が認められなかった。TOB+MET 投与群では、真菌を除く腸内細菌科、好気性グラム陽性球菌の *E. faecalis* と嫌気性菌において有意の減少を認め KM 単独投与群や KM+CLDM 投与群に比べ明らかに良好な成績が得られた。井上ら<sup>2)</sup>は、好気性菌と嫌気性菌の両者が減少しなければ感染予防は期待できず、KM+CLDM、

TOB+MET 投与など少なくとも2剤併用しなければ無投与群に比べ感染率を有意に低下させることはできないと報告している。我々の結果においても、無投与群の手術創・腹腔内感染率は29.2%, KM 単独投与群では28.6%であり、KM 単独投与による感染予防は期待出来ないと判断された。しかし、KM+CLDM 投与群の手術創・腹腔内感染率は14.8%, TOB+MET 投与群のそれは6.7%であり、無投与群や KM 単独投与群に比較して、KM+CLDM 投与群 ( $P < 0.05$ ), TOB+MET 投与群 ( $P < 0.005$ ) は有意の感染率の低下を認めた。また KM+CLDM 投与群と TOB+MET 投与群の間には、有意差は認められなかったが、TOB+MET 投与群において感染率が低く TOB+MET の組合せが KM+CLDM のそれより効果的であると考えられた。以上より、大腸癌手術創腹腔内感染率、創感染よりの検出菌と分離頻度、薬剤耐性の出現率、また経口抗生剤投与前後における細菌数の変化と検出菌の感受性などについて検討した結果、嫌気性菌と好気性菌の両者に有効な TOB+MET 投与が、手術創腹腔内感染の減少に最も有効であると思われた。

## 結 語

大腸癌に対する術前の経口抗生剤投与による手術創・腹腔内感染率、感染創よりの検出菌とその薬剤耐性、経口抗生剤投与前後の腸内細菌数の変化と菌の薬剤感受性などを検討し、以下の結果を得た。

- 1) 術式別手術創・腹腔内感染では、直腸癌に対する手術が高率で、特に Miles 手術後の会陰部創感染が81%と高かった。
- 2) 術後感染創よりの検出菌では、最近話題の methicillin-cephem 耐性黄色ブドウ球菌いわゆる MRSA が高率に認められた。また二相性感染に関係する好気性グラム陰性桿菌の *E. coli*, *Klebsiella* と嫌気性グラム陰性桿菌が、複数菌感染の33検体中19検体 57.6%と高率に認められた。
- 3) I 群 (無投与群), II 群 (KM 単独投与群), III 群 (KM+CLDM 投与群), IV 群 (TOB+MET 投与群) における手術創・腹腔内感染率では、III 群とIV 群がI 群とII 群に対して有意の減少を認めた。一方、III 群とIV 群の間には有意差はなかったが、IV 群の感染率がより低かった。
- 4) 腸内細菌数の検討では、TOB+MET 投与群が、真菌を除いた嫌気性菌、好気性グラム陰性桿菌、好気性グラム陽性球菌に対して、有意の細菌数の減少を認めた。

本論文の要旨は第26回日本消化器外科学会総会に於いて発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を戴いた新潟大学第一外科学教室武藤輝一教授、県立吉田病院院長小山真先生に感謝申し上げます。また、細菌学的立場より御指導を戴いた新潟大学細菌学教室松山東平助教授以下教室員の皆様に心から感謝致します。

## 参 考 文 献

- 1) 相場哲朗, 小山 真, 福田 稔, 畠山勝義, 山岸良男, 吉川恵次, 薛 光明, 広田正樹, 吉川和子, 武藤輝一, 仁田原義之: Elemental Diet による大腸手術の前処置, 臨床外科, 35: 1734~1740, 1980.
- 2) 井上敏直, 丸山 洋, 三島好雄: 腹腔内感染症. 臨床と細菌, 11: 159~170, 1984.
- 3) 石引久弥, 村山信篤, 相川直樹, 三浦誠司: 腸管術後の感染症. 最新医学, 31: 1279~1285, 1976.
- 4) Cohn, I.Jr.: Intestinal antisepsis. Surg, Gynec. Obstet. 130: 1006~1014, 1970.
- 5) Garlock, J.H. and Seley, G.P.: The use of sulfanilamide in surgery of the colon and rectum. Surgery. 5: 787~790, 1939.
- 6) Poth, E.J.: Intestinal antisepsis in surgery. J.A.M.A., 153: 1516~1521, 1953.
- 7) Nichols, R.L. and Condon, R.E.: Preoperative preparation of the colon. Surg. Gynec. Obstet. 132: 323~337, 1971.
- 8) Nichols, R.L., Broido, P., Condon, R.E., Gorbach, S.L. and Nyhus, L.M.: Effect of preoperative Neomycin-Erythromycin intestinal preparation on the incidence of infectious complications following colon surgery. Ann. Surg. 178: 453~459, 1973.
- 9) Washington II. J.A., Dearing, W.H., Judd, E.S. and Elveback, L.R.: Effect of preoperative antibiotic regimen on development of infection after intestinal surgery, Ann. Surg. 180: 567~572, 1974.
- 10) Giercksky, K.E., Danielsen, S., Garberg, O., Grüner, O.P.N., Holter, O., Johnson, J.A., Nygaard, K., Ofstad, E., Stadaas, J. and Viddal, K.O.: A single dose Tinidazole and Doxycycline prophylaxis in elective surgery

- of colon and rectum. Ann. Surg. 195: 227~231, 1982.
- 11) Roland, M., Bergan, T., Bjerkeset, T., Erichsen, H., Hoel, R., Johansen, S., Liavåg, I., Reinertsen, S., Rosseland, A., Teigan, T., Thorsen, G. and Wiig, J.: Prophylactic regimens in colorectal surgery.; Comparisons between Metronidazole used alone or with Ampicillin for one or three days. World J. Surg. 9: 626~632, 1985.
- 12) Clark, C.E., Powis, S.J.A., Crapp, A.R., Keighley, M.R.B. and Alexander-Williams, J.: Antibiotic-induced pseudomembranous colitis. Gut 16: 824, 1975.
- 13) Scott, A.J., Nicholson, G.I. and Kerr, A.R.: Lincomycin as a cause of pseudomembranous colitis. Lancet 2: 1232~1234, 1973.
- 14) 大久保 滉, 岡本 緩子: 偽膜性大腸炎. 最新医学, 35: 1847~1850, 1980.
- 15) 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. Chemotherapy. 25: 380~384, 1977.
- 16) 今村 博務: Clindamycin に対する *Bacteroides fragilis* group の耐性に関する研究, 第2報. Chemotherapy. 27: 807~811, 1979.
- 17) 今村 博務: Clindamycin に対する *Bacteroides fragilis* group の耐性に関する研究, 第3報. Chemotherapy. 27: 812~817, 1979.
- 18) 上野一恵, 二宮敬宇, 鈴木祥一郎: Metronidazole (Flagyl) の嫌気性菌に対する抗菌作用について. Chemotherapy. 19: 111~114, 1971.
- 19) Bodey, G.P., McCredie, K.B., Keating, M.J. and Freireich, E.J.: Treatment of acute leukemia in protected environment units. Cancer 44: 431~436, 1979.
- 20) Schimpff, S.C., Greene, W.H., Young, V.M., Fortner, C.L., Jepsen, L., Cusack, N., Block, J.B. and Wiernik, P.H.: Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia: Laminar air flow room reverse isolation with oral, nonabsorbable antibiotic prophylaxis. Ann. Int. Med. 82: 351~358, 1975.
- 21) 上野一恵, 渡辺邦友: 嫌気性菌の病原的意義. 最新医学. 34: 1429~1434, 1979.
- 22) McGowan, K. and Gorbach, S.L.: Anaerobes in mixed infections. J. Inf. Dis. 144: 181~186, 1981.
- 23) 小酒井 望: 二相性感染. 日本医事新報. 3032: 34, 1982.
- 24) 五島 達智子: 複数菌感染症. 診断と治療, 70: 670~675, 1982.
- 25) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌. 感染・炎症・免疫, 14: 87~97, 1984.
- 26) 紺野昌俊: グラム陽性球菌の薬剤耐性. 臨床と細菌. 9: 387~398, 1982.
- 27) 橋本 一: 腸内細菌の薬剤耐性. 臨床と細菌. 9: 399~413, 1982.
- 28) 小野成夫, 小平 進, 滝沢 建, 固武健二郎, 伊井 祥, 生駒光博, 勝又貴夫, 高田育明, 宮田潤一, 石引久弥, 阿部令彦: 大腸手術の術前腸管処置法の検討—Metronidazole, Kanamycin 併用投与の有用性について—. 日消外会誌. 14: 86~90, 1981.
- 29) 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.

(昭和63年11月7日受付)