

# 骨髄移植患者の無菌治療中における腸内の 細菌の変動について

\* 東海大学医学部第4内科

\*\* 同 微生物学

米倉 修司\* 長尾 忠美\* 小松田光真\* 有森 茂\*  
沢村 貞昭\*\* 小沢 敦\*\* 橋本 一男\*\* 佐々木正五\*\*

(平成1年11月20日受付)

(平成2年1月5日受理)

*Key words: Intestinal microbial flora, bone marrow transplantation (BMP),  
protected isolation*

## 要 旨

無菌治療においては外界からの細菌汚染が遮断されることにより外因性感染が防止される。しかし身体各部門、特に腸管内に常在菌が残存し内因性感染の原因となることが考えられ、これを防止するため無菌治療中の患者に非吸収性抗生物質の経口投与を試み、常在細菌を減少させようとしてきた。今回は、6例の白血病患者に骨髄移植を施行し、その前後における無菌治療中の腸管内フローラの推移を検討したので報告する。

## はじめに

無菌治療においては患者が無菌環境に保護され、外界からの細菌汚染が遮断されることにより外因性感染が防止される。しかし身体各部位、特に腸管内に常在細菌が残存し、内因性感染の感染源となることが考えられる。この内因性感染を防止するために、無菌治療中の患者の常在細菌を極度に減少させることを目的として非吸収性抗生物質の経口投与が試みられてきた。

今回われわれは、6例の白血病患者に骨髄移植を施行し、その前後における無菌治療中の腸管内フローラの推移を検討したので報告する。

## 方 法

感染予防のために経口投与した非吸収性抗生物質は Vancomycin, Polymyxin B, Amphotericin B の3剤であり、吸入用に使用した薬剤は Amphotericin B, Polymyxin B である。抗生物質の投与期間は中央値で4週間(23~138日)以上であ

Table 1 Case characteristics

Case	Dx	Sex	Age	Duration of BCR admission	Duration of survival of post BMT
1. YT	CML-CP	M	22	90	1year 10months survive
2. YY	CML-CP	M	18	120	1year 6months survive
3. TY	APL	M	5	90	1year 3months survive
4. SM	ALL	M	21	20	10days died
5. ST	APL	M	26	90	3months survive
6. UK	ALL	F	17	90	8months died

CML-CP: chronic myelogenous leukemia-chronic phase, APL: acute promyelocytic leukemia, ALL: acute lymphoblastic leukemia, BMT: bone marrow transplantation, BCR: bioclean room

る。対象症例は、骨髄移植を施行され無菌室において治療された白血病患者6例である(Table 1)。

細菌検査は無菌室入室時と、入室後は週に1~2回、咽頭、手指、肛門、尿、糞便を培養し、細菌の同定と定量を行った。糞便の細菌検査は糞

別刷請求先: (〒259-11) 伊勢原市下粕屋143

東海大学医学部第4内科 米倉 修司

平成2年8月20日

Fig. 1 Distribution of intestinal microbial flora (1)

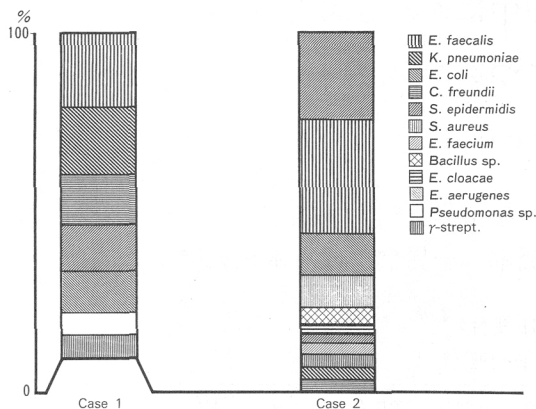


Fig. 2 Distribution of intestinal microbial flora (2)

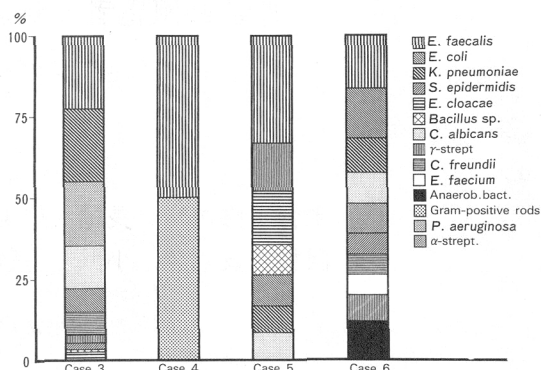


Fig. 3 Distribution of intestinal microbial flora (3)

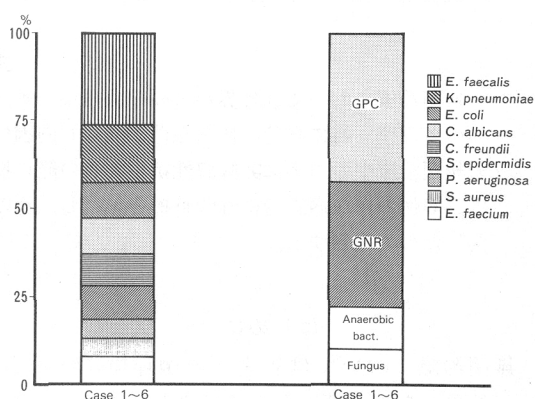
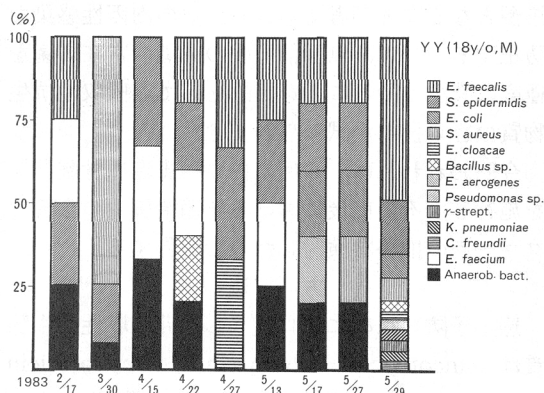


Fig. 4 Serial change of intestinal microbial flora (1)



便1gを生理的食塩水10mlに溶解し、その0.1mlを培養し、糞便1gあたりの細菌数を算出した。好気性菌は生化学的性状から、嫌気性菌は3代にわたり継代培養して嫌気性菌であることを確認した後、生化学的性状とガスクロマトグラフィーによる脂肪酸の分析結果から細菌の同定を行った。細菌の定性、定量には血液寒天, chocolate, No. 110, BHL, GS, potato dextrose, thioglycollate, tryptose broth, GAM, TCBS, NAC, SF, CW, FM, phenylethyl alcohol, Rogosa SL, Bacteroides, Bifidobacterium, Veillonella 培地を用いた。

無菌室は当大学病院の無菌無塵病棟内にあるものであり、無菌室、必要物品、食品などの滅菌操作等は従来と同様である。

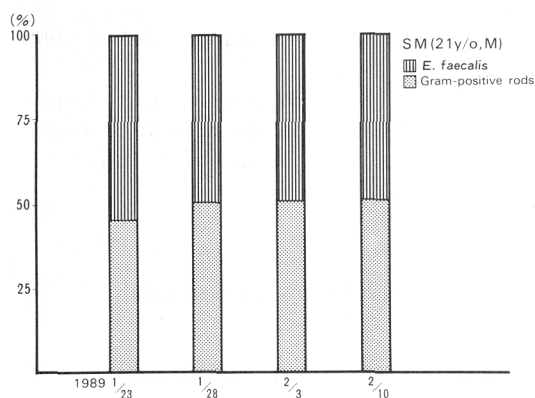
無菌室入室時には、0.02%chlorhexidineで全身の薬浴を行い、外耳道、鼻腔には1%chlorhexidine creamを塗布した。無菌室入室には、朝、夕と排便後にシャワー浴を行い、排便、シャワー浴の後に外耳道、鼻腔、肛門を1%chlorhexidine creamで消毒した。また無菌室入室時より退室時まで無菌食を投与した。

### 結 果

強力な腸内殺菌にもかかわらず、多種類の腸内フローラ、好気性菌、真菌が検出された (Fig. 1~2)。検出された腸内の細菌の頻度は、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌の比率は同じで、嫌気性菌ならびに真菌の比率は全体の約20%であった (Fig. 3)。Pseudomonas aeruginosa, Escherichia

coli, Klebsiella pneumoniae および Candida albicans の割合が、個々の症例でみると多くはないが、それらの total は全体の45%をしめていた。6例中2例が死亡しているが、移植後早期に死亡し

Fig. 5 Serial change of intestinal microbial flora (2)



た1例では、*Enterococcus faecalis* およびグラム陽性桿菌（菌同定不可）という2群の菌種のみが無菌室入室時から死亡に致る期間を通して残存するという興味ある結果がえられた (Fig. 4~5)。

#### 考 按

これら多種類の菌検出にもかかわらず、重篤な腸管感染症ならびにそれに由来した敗血症の発症した症例は全く認められず、無菌環境への保護、非吸収性抗生物質の経口投与、広域スペクトルの抗生物質の経静脈的投与の併用が、このような結果をもたらしたものと考えられる。無菌室治療が感染症の発症率を有意に低下させる要因の一つは、患者を無菌環境におき、外界から細菌の contamination を断つことである。Mathé ら<sup>1)</sup>は非吸収性抗生物質を予防的に投与しなくとも無菌室に隔離するのみで感染症の発症率が低下したと述べている。第2の要因には身体の常在菌の減少が考えられる。患者を無菌環境に隔離すると同時に非吸収性抗生物質の経口投与と吸入を行い、内因性感染の主要な感染源と考えられる咽頭と腸内の細菌叢の減少をはかることが感染症の予防に有効であると報告されている<sup>2)~5)</sup>。腸内常在細菌の感染経路には、外界へ排出された細菌が塵埃、食物、衣類、寝具、医療器具などを汚染し、それに接触して感染する経路と、咽頭、腸管などから血流、リンパ流などを介して他臓器に感染巣をつくる経路の2種類が考えられるが、前者に対しては無菌環境への保護、後者に対しては腸内フローラの減

少をはかることが重要であると考えられる。従来の報告では、無菌室でみられた敗血症の発症時に行われた調査において、血液と糞便から全く同じ細菌が分離され、他の身体表面、無菌室内の床表面、空気中からは分離されなかった事から、敗血症の起炎菌は腸内に由来したものと考えられている<sup>6)~8)</sup>。これまでわれわれの行った無菌治療成績では、抗生物質の経口投与のみでは腸内に細菌が残存すると敗血症などの重症感染症が発症した。しかし、今回の成績では、抗生物質の予防的投与にもかかわらず、腸内にはかなりの細菌が残存したが、同時に経静脈的に広域スペクトルをカバーする抗生物質が投与されているために重症な感染症が防止されたものと考えられた。Schwartz ら<sup>9)</sup>、Keating ら<sup>10)</sup>も腸内の細菌を抑える方法として非吸収性抗生物質の経口投与のみならず、経静脈的投与も有効であると述べている。

抗生物質の投与が感染の予防に有効であるか否かは、いまだ議論の余地が残されており、今後多数の臨床例の経験から慎重に検討していく必要があると思われる。

#### References

- 1) Mathé, G., Schneider, M., Schwarzenberg, L., Amiel, J.L., Catten, A., Schlumberger, J.R., Hayat, M., Vassal, F., Jasmin, C. & Rosenfeld, C.: Five Years Experience of the Clinical Use of a Pathogen-Free Isolation Unit. Recent Results in Cancer Research. Mathé, G. ed., p. 3—13, Springer Verlag, New York, 1970.
- 2) Bodey, G.P., Hart, J., Freireich, E. & Frei, E.: Studies of a patient isolator unit and prophylactic antibiotics in cancer chemotherapy. Cancer, 22: 1018—1026, 1968.
- 3) Levitan, A.A. & Perry, S.: The use of an isolator system in cancer chemotherapy. Am. J. Med., 44: 234—242, 1968.
- 4) Bodey, G.P., Freireich, E.J. & Frei, E.: Studies of patients in a laminar air flow unit. Cancer, 24: 972—980, 1969.
- 5) Trexler, P.C., Spiers, A.S.D. & Gaya, H.: Plastic isolators for treatment of acute leukemia patients under "germfree" conditions. Brit. Med. J., 4: 549—552, 1975.
- 6) Levitan, A.A. & Perry, S.: Infectious complications of chemotherapy in a protected environment. New Eng. J. Med., 276: 881—886,

- 1967.
- 7) Yates, J.W. & Holland, J.F.: A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients. *Cancer*, 32: 1490—1498, 1973.
  - 8) Michaelson, G.S., Vesley, D. & Halbert, M.M.: Laminar flow studies as aid in care of low-resistance patients. *Hospitals*, 41: 91—106, 1967.
  - 9) Schwartz, S.A. & Perry, S.: Patient protection in cancer chemotherapy. *J.A.M.A.*, 197: 623—627, 1966.
  - 10) Keating, M.J. & Peunington, D.C.: Prophylaxis against septicemia in acute leukemia: The use of oral framycin. *Med. J. Auet.*, 2: 213—217, 1973.

# Studies of Intestinal Microbial Flora in the Post-BMT (Bone Marrow Transplantation) Patients under a Protected Environment

Shuji YONEKURA, Tadami NAGAO, Mitsumoto KOMATSUDA & Shigeru Arimori

The Fourth Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine

Sadaaki SAWAMURA, Atsushi OZAWA, Kazuo HASHIMOTO & Shogo SASAKI

The Department of Microbiology, Tokai University School of Medicine

The changes of microbial burdens of six patients with leukemia (four patients with acute leukemia; two patients with chronic leukemia) were studied before and after bone marrow transplantation (BMT) under protected isolation. Oral nonabsorbable and topical antibiotics were administered prophylactically to all patients. Under a protected environment, genus and species number of intestinal microbial flora were not so decreased in all patients who were treated with antibiotics, but no episodes of severe septicemia were detected due to intestinal microbial flora. From many previous reports, the same pathogen was isolated from both blood culture and stool in the patients with septicemia, however, no septicemia developed in our cases in spite of residue of many intestinal bacteriae. These data have demonstrated a significant advantage of treatment with protected isolation and intensive antibiotic prophylaxis through oral, topical and intravenous administration for severe infection prevention.