症 例

大腸手術前処置としての Tobramycin および Vancomycin 併用経口投与の検討

東北大学医学部第1外科

内 藤 広 郎 今 村 幹 雄 亀 山 仁 一
佐 々 木 巖 今 野 喜 郎 土 屋 誉
成 井 英 夫

同 検査部臨床微生物検査室

斉 藤 芳 彦 佐 藤 延 子 山 根 誠 久

大腸手術を施行した11例を対象として、手術3日前より Tobramycin (以下, TOB) (240mg×4/日) を単独経口投与した群6例, 同量の TOB の他に Vancomycin (以下, VCM) (500mg×4/日) を併用経口投与した群5例に分け, 便中細菌叢の変動, 術中に採取した末梢静脈血, 門脈血, 腹腔内浸出液および術後ドレーン浸出液の細菌検出率, 副作用について両群の比較検討を行ない, 以下の成績を得た。

1) 便中細菌叢についてみると, TOB, VCM を併用経口投与した場合, TOB を単独で経口投与した場合に比して嫌気性菌が著明に減少した。一方, 好気性菌に関しては両群ともに著明に減少した。2) 術中に採取した門脈血および腹腔内浸出液の細菌検出率は TOB・VCM 併用群で TOB 単独群より低い傾向にあったが, 末梢静脈血の細菌検出率は両群において全例陰性であった。3) 術後1日目のドレーン浸出液の細菌検出率は TOB・VCM 併用群の方が TOB 単独群より低値を示したが, 術後2日目以降では両群間の差は認められなかった。4) TOB および VCM の経口投与による副作用は全症例で認められなかった。以上のように, TOB および VCM を併用して経口投与することは, 細菌学的検討でも良好な成績であり, 副作用もみられないことから, 大腸手術の前処置として今後大いに試みられてよい方法であると考えられた。

索引用語:

I. はじめに

近年, 大腸手術に際し腸内細菌を減少させる目的で, 前処置として非吸収性の抗生物質を経口投与することが広く行なわれている。投与薬剤については従来, Kanamycin¹⁾, Tobramycin²⁾, Polymyxin B³⁾等の報告がみられる。しかし, いずれの場合においても便中の嫌気性菌に関しては十分な減少率が得られていない。最近では Metronidazole 等の抗原虫剤を経口投与した場合に便中の嫌気性菌が減少したとする報告⁴⁾がみられるようになった。そこで今回著者らは, 便中の好気性菌および嫌気性菌の変動に注目して, 好気性菌に対して広い抗菌力を有するアミノ配糖体の Tobramycin (以下 TOB) を単独で経口投与した場合と, TOB に加え, 嫌気性菌に対し強い抗菌力を有すポリ

ペプチド系の Vancomycin (以下, VCM) を併用して経口投与した場合とにつき, 便中細菌叢におよぼす効果, さらに副作用の有無等に関して比較したので報告する。

II. 対象および方法

教室において手術を行った右半結腸切除術2例, 左半結腸切除術1例, S状結腸切除術1例, 結腸亜全摘術1例, 結腸瘻造設術2例および直腸切断術4例の計11例を対象として, これらを TOB 単独投与群6例, TOB および VCM 併用投与群5例の2群に分けた。男女比はそれぞれ4:2, 2:3であり, 平均年齢は58歳, 46歳であった。疾患別では右半結腸切除術を施行した非特異性回腸潰瘍と, 結腸亜全摘術を施行した家族性ポリポーシスの2例以外は全て大腸癌であ

た、これらの症例に対し以下に述べる方法で術前に抗生物質を経口投与した。すなわち、抗生物質は手術の3日前に投与を開始し、手術前日の夜まで1日4回投与した。投与量はTOB単独群では1回240mgとし、TOBおよびVCM併用群では同量のTOBにVCM, 1回500mgを加えた。なお、これらの抗生物質は単シロップ10mlと蒸留水66mlを用いて溶解し、合計100mlとなるようにして投与した。以上のような方法で抗生物質を投与した患者に対して、投与開始直前、投与後1日目、3日目の朝にそれぞれ糞便を採取した。手術中は開腹と同時に末梢静脈血および門脈血をそれぞれ15mlずつ採取し、また、閉腹直前に腹腔内浸出液を滅菌試験管にて採取した。術後はドレーンからの浸出液を1日目、2日目、3日目の朝にそれぞれ採取した。このようにして得られた糞便の細菌定量培養は検体を無菌的に均一化して秤量した後、9倍量のGAMブロス（日水）を添加して10倍希釈系列を準備し、各希釈液についてその0.01mlを接種培養した。嫌気性菌培養は、Gas PaKJar（BBL）を使用し、好気性培養と併行して37℃で2日間行なった。菌検索に使用した培地は表1に示したごとくである。ドレーンよりの浸出液および腹腔内浸出液の培養には家兎血液寒天培地、Pagano-Levin 寒天培地を用い、また増菌培地としてはGAM半流動培地を使用した。血液培養にはチオグリコレート培地、コロンビア培地、10%ショ糖トリブチックソイ培地の3種を使用し、37℃で10日間培養した。嫌気性菌の同定はSutterらの方法⁵⁾に従い、その他の菌種の同定は自動細菌検査装置Vite KAMSで行った。なお、全症例について抗生物質経口投与に起因すると考えられる臨床的副作用の有無についても検討した。

表1 使用培地

目的菌	培地
Total count and predominant flora	1 Blood Agar (Oxoid) 2 GAM Agar (Nissui) W/Fildes Enrichment (Oxoid), 5% Gentamicin 50g/ml
Staphylococcus	Mannitol Salt Agar (Eiken) W/Egg Yolk Emulsion (Oxoid) 10%
Group D Streptococcus	Bile Esculin Azide Agar (Difco)
Enterics and related Gram negative rod	Deoxycholate-Hydrogen Sulfide-Lactose Agar (Eiken)
Bacteroides group	1 Bacteroides Agar (Nissui) 2 Bile Esculin Bacteroides Agar
Clostridium group	1 Clostrisul Agar (BBL) 2 FW-CW Agar (Eiken) 3 W/Egg Yolk Emulsion (Oxoid), 10%
Yeast and mould	Pagano-Levin Agar (Difco) W/Gentamicin, 50g/ml

III. 成績

1) 便中細菌叢の推移

i) 好気性菌の変動

好気性菌のうちグラム陽性球菌に属し、腸内で優勢を占める Enterococcus については図1で示すごとく、単独群、併用群のいずれにおいても投与後経時的に減少し、術前、すなわち投与後3日目の細菌数は 10^3 /g以下と低値であった。同様にグラム陽性球菌に属する便中には比較的少ない Staphylococcus についても図2に示すように両群ともに投与後経時的に減少し術前の細菌数は低値を示した。好気性菌のなかでもグラム陽性桿菌に属す Bacillus についてみると図3に示すように単独群の1例のみ投与後増加傾向を示したが全体としては両群ともに減少傾向を示した。つぎに、代表的なグラム陰性桿菌である E. coli についてみると図4に示すように単独群では投与後1日目で減少し

図1 便中好気性菌の推移(1): Gram positive coccus

図2 便中好気性菌の推移(2): Gram positive coccus

図3 便中好気性菌の推移(3) : Gram positive rod

図5 便中好気性菌の推移(1) : Gram positive rod

図4 便中好気性菌の推移(4) : Gram negative rod

図6 便中好気性菌の推移(2) : Gram negative rod

ない症例もみられたが、3日目には全例低値を示した。一方、併用群では投与後1日目より速やかに減少し、術前には全例低値を示した。

ii) 嫌気性菌の変動

便中細菌叢の大部分を占める嫌気性のうちグラム陽性桿菌に属す *Clostridium* については図5に示すごとく単独群においては *Clostridium perfringens* (ウェルシ菌)は投与後経時的に減少したが、他の *Clostridium* group や同定不能の嫌気性グラム陽性桿菌はあまり減少せず、術前にも $10^7/g$ 以上の高値を示した。これに対し併用群では *Clostridium perfringens* を初めとして *Clostridium* group も他のグラム陽性桿菌も経時的に減少し、いずれも術前には全例 $10^5/g$ 以下の低値を示した。つぎに、便中嫌気性菌の中でもグラム陰性桿菌に属す *Bacteroides* についてみると図6に示すように単独群では1例で *Bacteroides melaniogenicus* の減少がみられたが他の症例では減少傾向がみられず、術

前でも $10^7/g$ 以上の高値を示した。一方、併用群では全例で著明に細菌数が減少し、*Bacteroides fragilis* がなお高値であった1例を除き術前には $10^5/g$ 以下の低値を示した。

図7 便中真菌の推移

図 8 細菌減少率

iii) 真菌の変動

図 7 に示したように *Candida* は単独群では投与前より低値を示し、投与後も大きな変化はみられず、手術直前にも低値を示した。一方、併用群では投与前には低値を示したが投与後には経時的に増加した。

以上より、抗生物質を投与することにより細菌数が $10^3/g$ 以下にまで減少した場合を、細菌数が減少したと判定すると、図 8 のごとくである。好気性菌のうちグラム陽性球菌およびグラム陰性桿菌については単独群、併用群とも 100% の減少率を得られた。しかし、グラム陽性桿菌については併用群では 100% の減少率であったが、単独群では 60% と若干低率であった。嫌気性菌に関してはグラム陽性桿菌において単独群で 27%、併用群で 57% であった。また、グラム陰性桿菌では単独群で 10%、併用群で 50% の減少率を示し、いずれにおいても併用群で単独群より高い減少率が得られた。一方、真菌についてはむしろ単独群の方が併用群より高い減少率を示した。

2) 門脈血、末梢静脈血および腹腔内浸出液の細菌培養

術中に採取した門脈血、末梢静脈血および腹腔内浸出液の細菌培養について検討した。門脈血では単独群で 5 例中 2 例に好気性菌の *Staphylococcus aureus* と *Enterobacter cloacae* が検出されたが、併用群では 5 例中 1 例で好気性のグラム陽性桿菌が検出された。また、末梢静脈血の培養では単独群、併用群ともに細菌は検出されなかった。つぎに、術中閉腹直前の腹腔内浸出液についてみると、単独群では 5 例中 2 例に嫌気性菌である *Bacteroides fragilis* と *Bacteroides melaniogenicus* が検出されたが、併用群では *E. coli* が 1 例で検出されたにとどまった。これらの成績より門脈血および腹腔内浸出液の細菌検出率は併用群の方が単独群に比して低値を示す傾向がみとめられた (χ^2 検定, $0.10 < p < 0.20$)。

表 2 術後ドレーン浸出液の細菌培養

	No	1 日 目	2 日 目	3 日 目
TOB	1	<i>Bacteroides frag</i>	(-)	*
	2	(-)	(-)	<i>Torulopsis glab.</i>
	3	*	*	*
	4	(-)	<i>Staphylococcus epid.</i>	(-)
	5	(-)	(-)	(-)
	6	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>
TOB + VCM	7	(-)	(-)	*
	8	(-)	<i>Staphylococcus epid.</i>	<i>Staphylococcus epid.</i>
	9	(-)	<i>Staphylococcus epid.</i>	<i>Staphylococcus epid.</i>
	10	(-)	(-)	(-)
	11	(-)	(-)	(-)

* : 検体なし。

3) 術後のドレーン浸出液の細菌培養

術後のドレーン浸出液の細菌培養についてみると表 2 に示すように大部分の症例で細菌は検出されなかったが、単独群では術後 1 日目および 2 日目で 2 例において *Bacteroides fragilis*, *E. coli*, *Staphylococcus epidermis* 等が検出された。また 3 日目に 1 例で、真菌 (*Torulopsis glabrata*) が検出された。これに対し併用群では術後 1 日目は全例に細菌は検出されなかった。2 日目、3 日目では *Staphylococcus epidermis* が 2 例で検出された。すなわち、術後 3 日間におけるドレーンよりの浸出液の細菌培養では単独群、併用群のいずれも低い検出率を示したが、特に併用群の術後 1 日目では全例において細菌が検出されなかった。

4) 経口投与による副作用

TOB および VCM の経口投与により、下痢、便秘、悪心、嘔吐、腹痛などが新たに出現したり、あるいは増強するなどの臨床症状を呈した例は 1 例も認められなかった。

IV. 考 察

大腸手術に際し、術前に非吸収性の抗生物質を経口投与することは 1939 年、Garlock ら⁹⁾ が Sulfanilamide を用いたのが最初である。その後、Neomycin⁷⁾, Neomycin と Salfathaladine の併用⁸⁾, Neomycin と

Oxytetracycline の併用⁹⁾, Kanamycin¹⁾, Polymyxin B を用いた報告³⁾などがあるが、いずれの場合においても便中好気性菌は減少するとしているが嫌気性菌については十分な減少率が得られていなかった。最近、市橋らはアミノ配糖体属し、好気性菌に対し広い抗菌力を有す TOB を術前に経口投与した結果、便中細菌のうち大腸菌を初めとする好気性菌が減少し、術後合併症も減少したことを報告している。

そこで、今回著者らは大腸手術例に対し TOB を術前に経口投与すると同時に、嫌気性菌に対し特に強い抗菌力を有す VCM の併用経口投与も行ない、TOB 単独群と TOB と VCM の併用群の便中細菌叢の変動におよぼす効果について比較検討を行なった。VCM に関してはその毒性が問題になるが Alexander は経静脈投与の場合、腎、聴神経などに時に副作用を認めるが、経口投与ではほとんど吸収されず、副作用も認められなかったとしている。また、Bryan ら¹¹⁾も腎不全の患者に経口投与した場合、VCM は血中にはほとんど認められず、腎機能も悪化しなかったと報告している。このような使用上の安全性に加え、VCM は Clostridium に起因する pseudomembranous colitis に対し経口投与で著効を示し¹²⁾、また、感染低抗力の低下した白血病患者の治療において GVN 療法 (G : Gentamicin, V : VCM, N : Nystatin) として経口投与することにより寛解期のコントロールを容易ならしめ¹³⁾、近年脚光を浴びるに至っている。したがって、VCM を大腸手術時の前処置として経口投与することは腸内細菌を減少させ、さらには術後経過を良好にする上で非常に有意義と思われた。著者らの成績でも腸内細菌叢を反映する便中細菌に関しては図 2 に示したとおり、好気性菌の減少率については TOB 単独群、TOB および VCM 併用群のいずれにおいても良好な成績が得られた。これに対し、嫌気性菌については併用群で単独群より高い減少率を示し、両群間で大きな差違がみられた。真菌に関しては逆に単独群で併用群より高い減少率を示した。以上のことから、真菌を除き細菌に関しては、好気性菌および嫌気性菌のいずれに対しても TOB と VCM の併用の方が TOB 単独投与より腸内の無菌化に適した方法であると考えられた。また、経口投与の期間についてみると、William⁹⁾, Bacon ら¹⁴⁾の Neomycin と Salfathaladine の併用、Neomycin と Phthalylsulfathiazole の併用の成績から、術前 24 時間投与が良好であるとしている。しかし、著者らの TOB および VCM の 3 日間投与での成績に

よれば、併用群において便中好気性菌、嫌気性菌のいずれも投与期間中減少し続け、3 日間の投与終了時に最低値を示した。このことから、今回著者らが施行した 3 日間という投与期間は妥当と考えられる。

大腸手術に際しての血中の細菌検出率を検討する目的で、術中に採取した静脈血培養および腸内細菌叢を直接反映すると考えられる門脈血の細菌培養を行った。その成績によれば、末梢静脈血では両群とも全例陰性を示した。これに対し、門脈血の場合、単独群では 5 例中 2 例に、併用群では 5 例中 1 例に好気性菌が検出され、末梢静脈血に比して細菌検出率が高く、また、単独群の方が併用群より細菌検出率が高い傾向にあった。術中閉腹直前に採取した腹腔内浸出液についても細菌培養を行なったが、単独群では 5 例中 2 例に嫌気性菌が、併用群では 5 例中 1 例に好気性菌が検出された。症例は少ないが、腹腔内浸出液についても TOB と VCM の併用群の方が嫌気性菌が検出される割合が低く、このことは便中細菌培養の結果を反映するものと考えられた。つぎに、術後ドレーンよりの浸出液の細菌培養結果についてみると、術後に投与した経静脈的抗生物質の種類および用量が症例によってまちまちではあったが、表 2 に示したように併用群では術後 1 日目には 1 例も細菌が検出されず注目に値するものと思われた。これに対し、単独群では術後 1 日から 5 例中 2 例に細菌が検出された。しかし、2 日以降では両群の細菌検出率には差がみられなかった。このことから、術後早期のドレーン浸出液の細菌検出率は、術前に経口投与した抗生物質により変化した腸内細菌叢の影響をうけることが推測された。

これら非吸収性の抗生物質を経口投与した場合の副作用についてみると William⁹⁾, Bacon ら¹⁴⁾の Neomycin と Salfathaladine の併用、Neomycin と Phthalylsulfathiazole の併用の成績によれば 24 時間投与では全く認められなかったとしている。しかし、Poth ら¹⁵⁾は、Neomycin を使用した場合、術後の呼吸抑制が稀に認められたとしている。著者らの成績では TOB および VCM を 3 日間投与した場合、下痢、便秘、腹痛、悪心、嘔吐等の副作用はいずれも認められなかった。また、諸家の報告¹⁰⁾¹¹⁾でも生化学検査上での異常もとくに認められていない。したがって、今回使用したような方法での、TOB および VCM の安全性に関しては特に問題はないと思われた。

以上のごとく、TOB および VCM の併用経口投与は細菌学的検討では良好な成績であり、かつ副作用も

少ないことから、大腸手術に際しての前処置法として今後大いに試みられてよい方法であると考えられた。

V. 結 語

以上の成績より以下の結論を得た。

1) 大腸手術の前処置として TOB および VCM を併用経口投与した場合、TOB を単独経口投与した場合に比して便中嫌気性菌が著明に減少した。一方、好気性菌に関しては両群とも著明に減少した。

2) 術中に採取した門脈血および腹腔内浸出液の細菌検出率は TOB および VCM 併用群で、TOB 単独群より低い傾向にあった。

3) 術後早期ではドレーンからの浸出液の細菌検出率は TOB および VCM 併用群の方が TOB 単独群より低値を示したが、術後 2 日目以降では両群間で差は認められなかった。

4) TOB および VCM の経口投与による副作用は全症例で認められなかった。

以上より、大腸手術に際して前処置として TOB および VCM を併用して経口投与することは、便中好気性菌のみならず、嫌気性菌をも減少させ、極めて有効な方法と考えられた。

本文の要旨は第44回日本臨床外科医学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 市橋秀仁, 篠辺次郎, 村井 寛他: 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.
- 2) 市橋秀仁, 近藤達平, 山本秀子: 大腸手術の術後感染予防—Tobramycin の術前投与, *Chemotherapy*, 27: 471—474, 1981.
- 3) 平山 隆, 正宗完和, 斉藤俊博他: 大腸癌手術時における術後創感染とその予防—Polymyxin B, Tinidazole 併用投与の効果について, *日消外会誌*, 15: 826—830, 1982.
- 4) 小野成夫, 小平 進, 滝沢 健他: 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.

- 5) Sutter, V.L., Citron, D.M. and Finegold, S.M.: *Wadsworth anaerobic bacteriology manual*, 3rd ed., St. Louis, 1980, The C.V. Mosby Co.,
- 6) Garlock, J.H. and Seley, G.P.: Use of sulfanilamide in surgery of colon and rectum. *Surgery*, 5: 787—790, 1939.
- 7) Poth, E.J., Fromm, S.M., Wise, R.I., et al.: Neomycin, a new intestinal antiseptic. *Texas Rep. Biol. and Med.*, 8: 353—360, 1950.
- 8) Poth, E.J.: Modern concepts of intestinal antiseptics. *Amer. Surg.*, 18: 572—578, 1952.
- 9) Willam, A.L., Von Riesen, V.L., Roberts, G.G. et al.: Twenty-four hour preparation of large bowel for surgery using neomycin-sulfathaladine or neomycin-oxytetracycline a comparative evaluation. *Ann. of Surg.*, 147: 359—365, 1958.
- 10) Alexander, M.R.: A review of vancomycin after 15 years of use. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 8: 520—525, 1974.
- 11) Bryan, C.S., and White, W.L.: Safety of oral vancomycin in functionally anephric patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 14: 634—635, 1978.
- 12) Francis, T., Richard, M., Marg, G., et al.: Oral vancomycin for antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Lancet*, 1978, VII, 226.
- 13) Levi, J.A., Vincent, P.C., Jennis, F., et al.: Prophylactic oral antibiotics in the management of acute leukemia. *Med. J. Aust.*, 1: 1025—1029, 1973.
- 14) Bacon, H.E., Lowell, E., Spaulding, E., et al.: Evaluation of neomycin phthalysulfathiazole in preparation of the large bowel for surgery. *Arch. Surg.*, 68: 344—349, 1954.
- 15) Poth, E.J.: The role of intestinal antiseptics in the preoperative preparation of the colon. *Surgery*, 47: 1018—1030, 1960.

EVALUATION OF ORAL ADMINISTRATION OF TOBRAMYCIN AND VANCOMYCIN
FOR PREOPERATIVE PREPARATION IN COLORECTAL SURGERY

Hiroo NAITO*, Mikio IMAMURA*, Jin-ichi KAMEYAMA*, Iwao SASAKI*,
Yoshiro KONNO*, Takashi TSUCHIYA*, Hideo NARUI*, Yoshihiko SAITHO**,
Nobuko SATO** and Nobuhisa YAMANE**

*Department of Surgery, Tohoku University School of Medicine, Sendai
(Director: Prof. Toshio SATO)

**Clinical Microbiology Branch, Central Clinical Laboratory, Tohoku University School of Medicine, Sendai

Eleven patients operated on for colorectal diseases were divided into two groups; 6 were orally administered tobramycin alone (TOB group) and 5 were orally administered a combination of tobramycin and vancomycin (VCM group) preoperatively. Prior to surgery, feces were sampled before and after administration of the antibiotics. Intraoperative blood samples were taken from the portal and peripheral veins with simultaneous sampling of the exudate in the abdominal cavity. After surgery, the exudate from the drainage tube was sampled. These samples were studied bacteriologically by the culture technique. The following results were obtained.

1) The counts of anerobic bacteria in the feces of the VCM group were markedly lower than those of the TOB group after administration of the antibiotics. However, the counts of aerobic bacteria were equally diminished in the two groups.

2) In the VCM group, the frequency of bacterial detection (FBD) in the portal blood and the exudates in the abdominal cavity tended to be lower than that in the TOB group.

3) The FBD in the drained exudates in the VCM group was lower than that in the TOB group on the day after the operation. On the 2nd and 3rd days after the operation, however, the VCM group did not show a significant difference in FBD compared with the TOB group.

4) No side effects due to administration of these antibiotics were observed.