

原 著

特別掲載

実験的細菌性腹膜炎における腹腔洗浄とラタモキシセフ
ナトリウムの腹腔内投与についての研究

東京女子医科大学 第二外科学教室 (主任: 織畑秀夫教授)

クボ タ シゲ ヒ コ
窪 田 茂 比 古

(受付 昭和60年 8月 8日)

**Effects of Lavage of the Abdominal Cavity and intraperitoneal
Administration of Sodium Latamoxef on Experimentally Induced
Bacterial Peritonitis**

Shigehiko KUBOTA

Department of Surgery (Director. Prof. Hideki ORIHATA)

The mortality from acute peritonitis, in particular diffuse peritonitis due to perforation of the lower digestive tract, is still high. Various examinations were carried out to study the effects of lavage of the abdominal cavity and intraperitoneal administration of sodium latamoxef (LMOX), an antibiotic of the third generation, on severe peritonitis in rats. The bacteria used were *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis*. In the rats in which bacterial peritonitis was experimentally induced, the abdominal cavity was washed with physiological saline or physiological saline containing heparin. LMOX was then administered intraperitoneally, and the following results were obtained:

1. Lavage with physiological saline facilitated prolongation of the survival period more effectively when it was performed in the earlier stage after induction of peritonitis. It is however considered that the prolongation is limited to between three and six hours.

2. There was no significant difference in the effect between the group in which lavage with physiological saline was carried out and the group in which the lavage was with physiological saline containing heparin.

3. The survival period was more significantly prolonged by intraperitoneal administration of LMOX following washing with physiological saline than by lavage with physiological saline alone ($p < 0.005$).

These results suggest that lavage of the abdominal cavity with physiological saline is effective in the treatment of bacterial peritonitis and that the intraperitoneal administration of the highly antibacterial LMOX combined with lavage with physiological saline is more effective against bacterial peritonitis.

目 次

緒 言

実験目的

実験方法および材料

1. 実験動物および麻酔
2. 使用菌株と細菌浮遊液作製方法
3. 急性腹膜炎作製法

4. 腹腔内洗浄法

5. 腹水中細菌数の測定法

6. 実験群の内容

7. 検査項目

8. 統計学的解析

実験結果

1. 生存時間について

2. 細菌数について
3. 洗浄効果について
4. 洗浄限界時間について

考察

結論

文献

緒言

急性腹膜炎、特に下部消化管穿孔による汎発性腹膜炎時の死亡率はいまだに高率であり、近年抗生物質の進歩、輸液療法（IVH）の進歩や、救急心肺蘇生法の発達した現在でもその救命率には、まだ問題が残されている。特に下部消化管穿孔時にはその死亡率は高率で、大量腹腔洗浄にもかかわらずドレーン挿入は不可欠というのが現況である。当教室においても、木村は大量腹腔洗浄装置を試作し短時間の腹腔大量洗浄を可能にし、また更に洗浄効果、殺菌効果を向上させるために当教室、平林、岡崎の超音波洗浄装置、また、当教室、神崎のヒビテンによる腹腔洗浄など、一連の急性腹膜炎に対する局所治療方法を改善する事によって、この重症腹膜炎に対しての治療効果、救命率を向上させている。しかし、まだ急性腹膜炎を起してから治療までの経過時間の長い重症腹膜炎時には、この大量腹腔内洗浄、超音波腹腔洗浄、ヒビテン腹腔洗浄などの効果も十分でない事が多く、エンドトキシン血症、DIC 症候群などに移行し難治な臨床病像を呈し、重篤な状態へと移行する事が多いと思われる。そこで、著者は一連の急性腹膜炎に対する治療方法に加え、第三世代抗生物質と言われるラタモキシセフナトリウム（以下 LMOX と略す）の局所使用について、ラットにおいて種々の検索を行なった。

実験目的

急性腹膜炎を起こしてからある時間を経過した腹膜炎症例には、腹腔洗浄効果にも限界があるものと考えられるので、その限界時間を明らかにしたいと考える。また、この様な重症腹膜炎に対して腹腔洗浄及び抗生物質の腹腔内局所投与が有効ではないかと考えられる。そこで、腸管内グラム陰性菌に対し強い殺菌作用があり、かつまた β -ラクタマーゼに安定性のある第三世代抗生物質と言

われる LMOX の腹腔内投与を腹腔洗浄と共に用い、治療成績を向上させる事を目的とした。

実験方法

1. 実験動物および麻酔

生後約 8 週前後、体重 250g 前後の雄の Wistar 系ラット 110 匹を用い、麻酔は全身麻酔法の中のエーテルによる吸入麻酔法¹⁾とし、ハルンカップの底にエチルエーテルを浸して綿花を固定した補助麻酔器を作製し、これにより約 1 分間程でラットは無抵抗の状態いわゆる深麻酔期（手術適期）となり、以後ラットの状態（四肢の動き、ひげの動き、呼吸の深浅等）によって補助麻酔器の着脱を行なった。また手術操作時間も、消毒、開腹、腹水摂取、閉腹等計 5 分間程の短時間であり、麻酔時間、麻酔深度が直接生存時間への影響はほとんどないものと考えた。

2. 使用菌株と細菌浮遊液作製方法

実験的細菌性腹膜炎の作製に使用した細菌浮遊液は、E. coli (NIHJ-Jc-2) 株と、Bacteroides fragilis (以下 B. fragilis) 株を用い、E. coli は 7 ml のトリプトイオン培地に 37℃、18 時間、B. fragilis はアネロレーターを使用し 7 ml の GAM プイオン培地に 37℃、48 時間嫌気培養を行ない、それぞれの 5 ml の細菌浮遊液を使用した。それぞれの菌数は、E. coli で約 $1 \sim 2 \times 10^9$ 個/ml、B. fragilis で約 $1 \sim 2 \times 10^8$ 個/ml であった。

3. 急性腹膜炎作製法 (図 1)

急性腹膜炎作製法については、エチルエーテルの吸入麻酔を行なったラットを、仰臥位にしてラット用木製手術台に乗せ、四肢を輪ゴムにて固定、ラットの腹部をヨードチンキ、ハイポアルコールにて消毒後、右下腹部に E. coli、B. fragilis の細菌浮遊液それぞれ 5 ml ずつを腹腔内に注入し、急性腹膜炎モデルを作製した。

4. 腹腔内洗浄法 (図 2)

急性腹膜炎モデルのラットをエチルエーテルの吸入麻酔下に、ラット用木製手術台に仰臥位に乗せ、四肢を輪ゴムにて固定し、胸部から腹部にかけてヨードチンキ、ハイポアルコールにて十分消毒後上腹部から下腹部にわたる腹部全長切開にて開腹し、腹壁を有鉤鉗子で保持してから、腹腔内

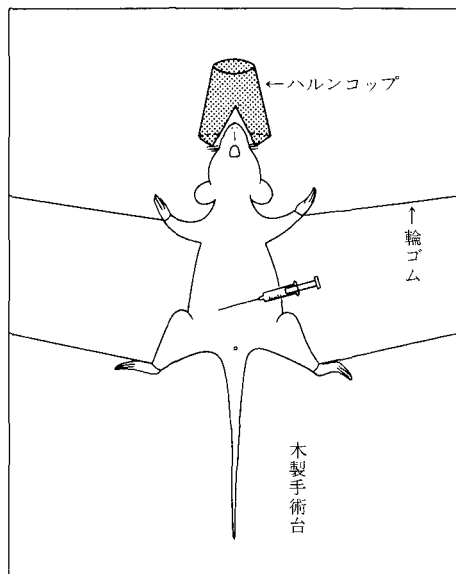


図1 腹腔内菌注入法

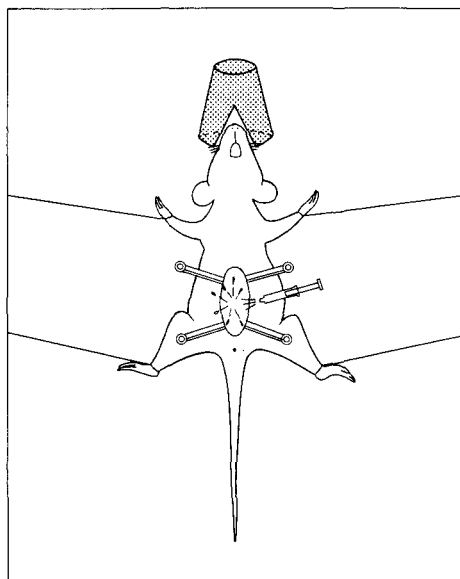


図2 開腹洗浄法

に生理食塩水20ml (80ml/kg) を注入し、腹腔内容液が漏出ししない様に約2分間、腹壁を閉じ腹腔を左右に振動させ腹腔内洗浄を行なった。

5. 腹水中細菌数の測定法

急性腹膜炎作製後、腹腔内洗浄法を行なう前の腹腔内腹水1ml、腹腔洗浄後の腹腔内腹水1mlを

表1 実験群(A~K群)

コントロール群	A群	腹腔内に <i>E. coli</i> , <i>B. fragilis</i> 各々菌浮遊液5ml ずつ注入
生食洗浄群	B群	2種の菌注入後、1時間後に開腹し、20mlの生理食塩水にて腹腔洗浄
	C群	2種の菌注入後、3時間後に開腹し、20mlの生理食塩水にて腹腔洗浄
	D群	2種の菌注入後、6時間後に開腹し、20mlの生理食塩水にて腹腔洗浄
ヘパリン加生食洗浄群	E群	2種の菌注入後、3時間後に開腹し、20mlのヘパリン生食洗浄(ヘパリン50単位/kg)
	F群	2種の菌注入後、6時間後に開腹し、20mlのヘパリン生食洗浄
生食洗浄後LMOX投与群	G群	2種の菌注入後、3時間後に開腹し、20mlの生食洗浄後LMOX(100mg/kg)を5mlの生食に溶き腹腔内投与
	H群	2種の菌注入後、4時間後に開腹し、20mlの生食洗浄後LMOX腹腔内投与
	I群	2種の菌注入後、5時間後に開腹し、20mlの生食洗浄後LMOX腹腔内投与
	J群	2種の菌注入後、6時間後に開腹し、20mlの生食洗浄後LMOX腹腔内投与
	K群	2種の菌注入後、7時間後に開腹し、20mlの生食洗浄後LMOX腹腔内投与

採取し、その0.1ml ずつを、 10^{-1} ~ 10^{-10} まで倍数希釈したもの各々、GAM寒天平板培地に1mgのヌンク製定量用エーゼにて1エーゼ接種し、48時間、アネロレーター内で嫌気培養を行ない、48時間後に生じた *E. coli*, *B. fragilis* のコロニーを数え、それに希釈倍数をかけて検体1ml中の菌数とした。

6. 実験群の内容(表1)

A群~K群(11群)とし、それぞれの群はラット10匹(n=10)とする。A群は *E. coli*, *B. fragilis* それぞれの細菌浮遊液5ml ずつを腹腔内に注入しただけの非洗浄群で、これをコントロール群とする。B, C, D群は生食洗浄群で菌注入後、Bは1時間後、Cは3時間後、Dは6時間後にそれぞれ20mlの生理食塩水にて腹腔洗浄を行なったものである。E, F群はヘパリン加生食洗浄群で菌注入後、Eは3時間後、Fは6時間後にそれぞれ50単位/kgのヘパリンを生食20mlに加えたヘパリン

加生食水で腹腔洗浄を行なったものである。G, H, I, J, K 群は生食洗浄後 LMOX 投与群とし菌注入後, Gは3時間後, Hは4時間後, Iは5時間後, Jは6時間後, Kは7時間後に夫々LMOX 100 mg/kgを5mlの生食に溶き腹腔内投与を行なったものである。

7. 検査項目

1) 生存時間

A群~K群のそれぞれの生存時間を測定し, 各群の平均生存時間を測定。

2) 細菌数

生食洗浄後, ヘパリン加生食洗浄群, 生食洗浄後 LMOX 投与群の中で, 菌注入後, 3時間後と6時間後である C, D, E, F, G, J 群を選びそれぞれの群の洗浄前後の E. coli と B. fragilis の細菌数を測定。

8. 統計学的解析

実験結果の有意差については, $p < 0.005$ をもって, 有意差ありと判定した。

実験結果

1. 生存時間について (表 2, 図 3)

各群 (n=10) の平均生存時間を測定するとコントロール群である A 群は 21.4 時間, 生食洗浄群である B, C, D 群はそれぞれ 96 時間, 29.9 時間, 20.8 時間であった。ヘパリン加生食洗浄群である E, F 群は 24.6 時間, 21.4 時間であった。生食洗浄後

表 2 各群の平均生存時間と, A 群との生存時間における有意差検定

(n=10)			
	A~K群	平均生存時間 (h.)	有意差の有無 (P)
コントロール群	A	21.4	
	B	96	$p < 0.005$
生食洗浄群	C	29.9	$p < 0.005$
	D	20.8	無
ヘパリン加生食洗浄群	E	24.6	無
	F	21.4	無
生食洗浄後 LMOX 投与群	G	89.4	$p < 0.005$
	H	96	$p < 0.005$
	I	69.5	$p < 0.005$
	J	50.0	$p < 0.005$
	K	26.4	$p < 0.025$

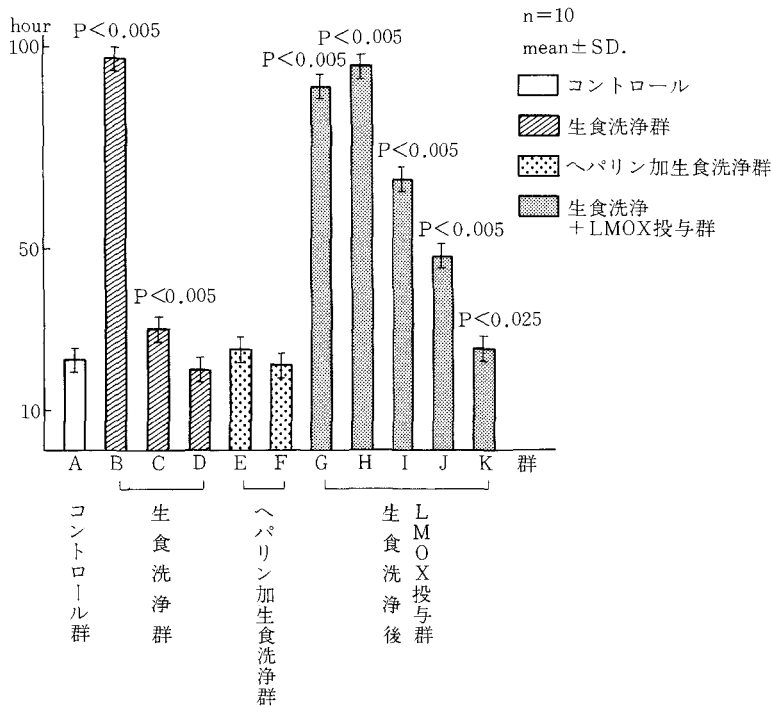


図 3 各群の平均生存時間比較

LMOX 投与群である G, H, I, J, K 群はそれぞれ 89.4 時間, 96 時間, 69.5 時間, 50.0 時間, 26.4 時間であった(表 2)。これを棒グラフで示したものが図 3 である。これをみるとコントロール群である非洗浄群 A 群の平均生存時間は 21.4 時間であったのに対し, 他の B ~ K 群の洗浄群は D 群を除き, それぞれ平均生存時間は明らかに延長しており, やはり急性腹膜炎時には非洗浄群より洗浄群の方が生存時間は延長し, また, 急性腹膜炎を起こしてから早い時期に腹腔洗浄を行なえば行なう程平均生存時間が延長している事が判明した。この事を各洗浄群とコントロール群 A 群との平均生存時間における有意差検定を示すと, B, C, G, H, I, J 群が $p < 0.005$ の有意差をもって明らかに生存時間の延長を認め, また K 群に関しては $p < 0.025$ の有意差を認めた。

2. 細菌数について (表 3)

生食洗浄群, ヘパリン加生食洗浄群, 生食洗浄後 LMOX 投与群の中で菌注入後 3 時間後, 6 時間後である C, D, E, F, G, J 群を選び E. coli, B. fragilis のそれぞれ洗浄前の腹腔内細菌数を測定してみると, まず急性腹膜炎作製時には E. coli 10^9 個/ml, B. fragilis 10^8 個/ml を同様に腹腔内に注入しており, 作製後 3 時間後の C, E, G 群の洗浄前の細菌数は E. coli について $10^{11} \sim 10^{13}$ 個/ml であり $10^2 \sim 10^5$ 個/ml の増加を示し, B. fragilis については $10^7 \sim 10^9$ 個/ml であり $10^{-1} \sim 10^1$ 個/ml の増加を示した。この事は腹膜炎作製後 3 時間では

E. coli の細菌増殖の方が, B. fragilis の細菌増殖より著明に高い事が考えられる。それでは, 次に急性腹膜炎作製後 6 時間後での D, F, J 群の E. coli, B. fragilis の洗浄前の細菌数についてみると E. coli は 10^{13} 個/ml で 10^4 個/ml の増加, B. fragilis は $10^{10} \sim 10^{11}$ 個/ml で $10^2 \sim 10^3$ 個/ml の増加で, E. coli の細菌増殖は 3 時間後のものとほとんど変わらず, しかし, B. fragilis に関しては 3 時間後の細菌増殖より 6 時間後の細菌増殖の方が著明に増えている事がわかる。この事は腹腔内の二種の菌種による混合感染, 特に一方嫌気性菌が関与している状態では, 急性腹膜炎発生後の時間経過とともにまず E. coli が増殖し, 組織内の酸素を消費して酸化還元電位を低下させると, 当初はそれ程でない嫌気性菌の細菌増殖が時間経過とともに次第に勢力を増し, 更には混合感染症の中心的細菌となる事が考えられる。これがいわゆる Gorbach の言う 2 相性理論である。

3. 洗浄効果について (図 4, 図 5)

生食洗浄群, ヘパリン加生食洗浄群, 生食洗浄後 LMOX 投与群の中で菌注入後 3 時間後, 6 時間後の C, D, E, F, G, J 群を選び, それぞれ洗浄前と洗浄後の E. coli と, B. fragilis の腹腔内細菌数を測定したものが表 3 に示してあり, まず菌注入後 3 時間後の C, E, G 群に関し E. coli, B. fragilis の洗浄前後の細菌数を表 3 より棒グラフに示したものが図 4 で, これからみると各群とも E. coli, B. fragilis に対して, 洗浄によって 10^1

表 3 菌注入 3 時間, 6 時間洗浄前後の菌数について

グループ			生食洗浄群		ヘパリン加生食洗浄群		生食洗浄後 LMOX 投与群	
			3 時間後 C	6 時間後 D	3 時間後 E	6 時間後 F	3 時間後 G	6 時間後 J
E. coli	洗浄前	平均菌数(個/ml)	6.1×10^{11}	3.3×10^{13}	7.3×10^{13}	3.8×10^{13}	4.1×10^{12}	2.7×10^{13}
		標準偏差	8.7×10^{11}	3.4×10^{13}	7.3×10^{13}	2.7×10^{13}	5.9×10^{12}	2.6×10^{13}
	洗浄後	平均菌数(個/ml)	2.4×10^{10}	1.1×10^{12}	1.6×10^{11}	1.1×10^{12}	1.6×10^{11}	1.5×10^{12}
		標準偏差	2.4×10^{10}	1.1×10^{12}	2.9×10^{11}	1.7×10^{12}	2.8×10^{11}	2.9×10^{12}
B. fragilis	洗浄前	平均菌数(個/ml)	1.1×10^9	1.3×10^{11}	9.4×10^8	8.9×10^{10}	2.9×10^7	3.6×10^{10}
		標準偏差	2.3×10^9	2.9×10^{11}	9.1×10^8	4.1×10^{10}	3.6×10^7	3.2×10^{10}
	洗浄後	平均菌数(個/ml)	6.3×10^7	4.7×10^9	1.7×10^7	1.1×10^9	2.9×10^6	3.0×10^9
		標準偏差	7.0×10^7	4.4×10^9	0.9×10^7	1.0×10^9	3.8×10^6	3.5×10^9

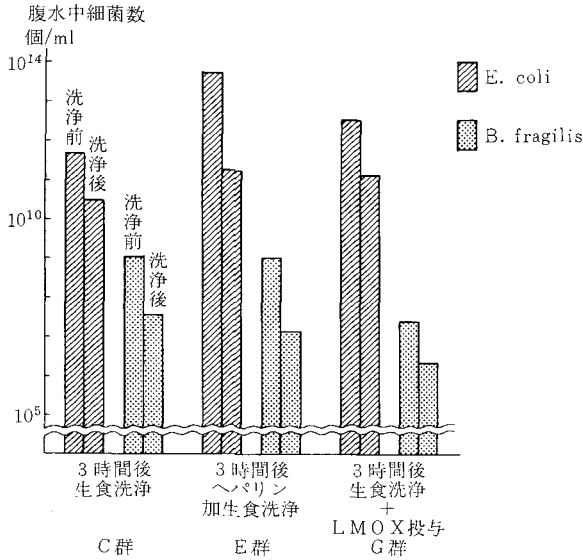


図4 菌注入3時間後、洗浄前後の菌数について

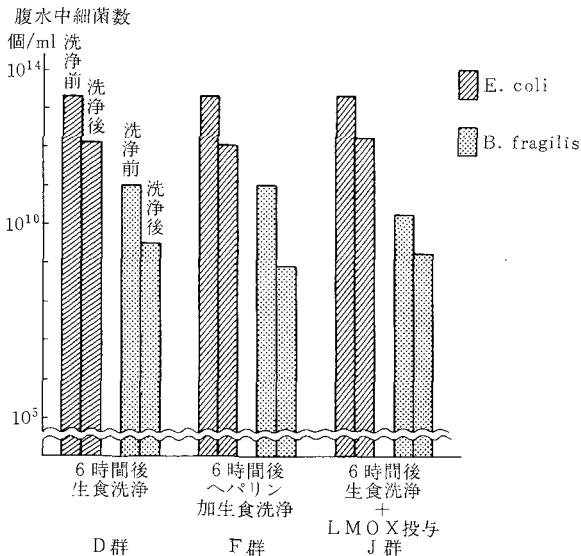


図5 菌注入6時間後、洗浄前後の菌数について

~ 10^2 個/mlの細菌数減少を示しており、減少数についての各群の有意差は特に認めなかった。同様に菌注入後6時間後のD, F, J群においても、表3より棒グラフにして示したものが図5であるが、これでも同様に各群とも洗浄によって 10^1 ~ 10^2 個/mlの細菌数減少を示し、各群の有意差は特に認められなかった。

4. 洗浄限界時間について (表2)

急性腹膜炎作製後より時間経過が長ければ長い程、洗浄効果による生存時間の延長にも限界が認められる事が判明したが、洗浄限界時間については生食洗浄群の中でみてみると1時間後洗浄群のB群、3時間後洗浄後C群では、明らかに平均生存時間においてコントロールA群に対し、 $p < 0.005$ の有意差を認めたが、6時間後洗浄群のD群では平均生存時間でコントロールA群との間に有意の差を認めず、ほぼ同じ平均生存時間であった。この事は6時間後に洗浄しても洗浄効果による平均生存時間の延長は望めないと考えられる。この事から、今回のラットにおける実験の細菌性腹膜炎モデルにおいて、生食洗浄の限界時間は3時間と6時間の間にあると考えられる。しかし、単なる生食洗浄だけでなく生食洗浄後LMOX投与群の様に、LMOX 100mg/kgを生食洗浄後腹腔内注入する事によって、急性腹膜炎作製後3時間、4時間、5時間、6時間後であるG, H, I, J群まで $p < 0.005$ の有意差をもって平均生存時間の延長を認め、LMOX投与によって明らかに生食洗浄では3時間と6時間の間であった洗浄限界時間を6時間以後までに延長させた。この事実は、急性腹膜炎時に単なる生食洗浄だけにとどまらず、LMOXの腹腔内投与を合併することによって生存時間の延長とともに洗浄限界時間をも延長させたもので、LMOXの腹腔内投与は非常に有効な手段と考えられる。また、ヘパリン加生食洗浄群のE, F群をみると本来ヘパリンの腹腔内投与でfibrinolytic activityが生じfibrin内での細菌増殖を抑制しbacterial clearanceを増加させ生存時間の延長をきたすことが期待されたが、急性腹膜炎後3時間のE群はコントロール群より生存時間の延長を認めたものの、 $p < 0.005$ の有意差は認められなかった。この事は群のモデルの生存時間の実験上の誤差の為と考えられる。また、急性腹膜炎作製後6時間のF群は、生食洗浄群の6時間後のD群と同様に、コントロール群A群との間に平均生存時間に有意差は認められず、ヘパリン加生食洗浄群においても急性腹膜炎作製後6時間では平均生存時間の延長は認められなかった。

考 察

1. 汎発性腹膜炎について

急性腹膜炎，特に下部消化管穿孔による汎発性腹膜炎時の死亡率はいまだに高率であり，近年抗生物質の開発，麻酔の進歩，術前・術後の管理，輸液療法（IVH）の進歩や救急蘇生対策の発達した現在においても，その救命率にはまだ問題が残されていると考えられる．汎発性腹膜炎が発生すると時間的経過と共に，敗血症，細菌性ショック等の重篤な状態となり，さらに進行すると心臓，肺臓，肝臓，腎臓等の重要臓器の一連の連鎖的機能不全へと陥り，いわゆる multiple organ failure (MOF)²⁾の状態となり死亡するという最悪のケースになる事が多い．なお汎発性腹膜炎時の死亡率については柴田ら³⁾は21.7%，当教室，岡崎ら⁴⁾は18%という過去10年間の報告を示している．また消化管穿孔部位を見ると，本邦報告例^{5)~10)}では，胃・十二指腸17.4~48.6%，虫垂10~46.8%，小腸・結腸12.5~40.5%，肝・胆道系2~11.2%となっており，外国文献報告例^{11)~14)}では，胃・十二指腸6~27%，虫垂13.8~57.9%，小腸・結腸12.2~57.4%，肝・胆道系3.2~4%となっており，当教室¹⁴⁾では，胃・十二指腸53%，虫垂21.7%，小腸・結腸17.7%，肝・胆道系56%であり，本例は外国例に比較し胃・十二指腸穿孔がやや多く，虫垂穿孔が少なくなっている．消化管穿孔における汎発性腹膜炎時の腹水中の細菌陽性率については，上部消化管穿孔より下部消化管穿孔によるものほど高く，また穿孔から手術までの経過時間の長いものほど高くなっており，柴田ら¹⁶⁾は，下部消化管穿孔で90%，上部消化管穿孔では27%の菌陽性率で下部消化管穿孔に菌陽性例が多い．また下部消化管穿孔ではグラム陽性菌は13%，グラム陰性菌は87%とグラム陰性菌が多く，そのうちわけは *E. coli* 47%，*Pseudomonas aeruginosa* 9%，肺炎桿菌8%，変形菌6%，*Enterobacter* 2%，および *Hafnia* が各々0.9%，その他のグラム陰性菌は27.1%と報告している．また，玉熊ら⁹⁾は93.5%にグラム陰性菌が認められ，大腸菌が約6割を占めると言っている．しかしこれらは好気性菌の培養結果であり，近年嫌気性菌の培養方法の

進歩により，最近では嫌気性菌の検出率が高くなっている．光岡¹⁷⁾の報告では，ヒト糞便中には好気性菌の約1,000倍もの嫌気性菌が存在していると言われており，これらから下部消化管穿孔における汎発性腹膜炎時には，グラム陰性菌を中心とした治療を行ない，嫌気性菌の特に *Bacteroides* 属に対して注目しなければならないと考えられる．五島らも，近年グラム陰性桿菌と嫌気性菌，特に，*B. fragilis* などの複数菌による感染症に対し複数菌感染症¹⁸⁾¹⁹⁾という新しい概念を打ち出している．今後は嫌気性菌，特に *B. fragilis* に対する治療が重要と思われる．また，汎発性腹膜炎に対する治療方針としては，(1) 腹膜炎の原因巣に対する治療，(2) 腹膜炎によって生じる全身性変化に対する治療，(3) 腹膜炎そのものに対する治療の3つが考えられる．(1)の原因巣に対する治療とは，原因巣の除去を目的とする積極的外科療法と，同時に腹腔内汚染物質の除去を目的とする腹腔内洗浄と腹腔ドレナージである．(2)の全身性変化に対する治療とは，IVHなどの栄養・輸液管理からエンドトキシンショック，DIC症候群，MOFなどの一連の全身性変化に対する予防と治療である．(3)の腹膜炎そのものに対する治療とは，腹膜炎の進展を押えるために，抗菌力の強い広域スペクトルで副作用の少ない抗生物質の全身投与と閉腹時の腹腔内への局所投与である．

2. 腹腔内洗浄法について

腹膜炎治療における腹腔内滅菌水洗浄は，1905年 Price²⁰⁾によって初めて行なわれた．以後約40年間，著明な進歩はみとめられなかったが，これは1910年 Deaver²¹⁾の言う洗浄が，炎症を健全な腹腔内に広げるという説が主流を占めていた事によると考えられる．1950年代より再び抗生物質を添加して洗浄する方法が注目され始めた．1957年 Burnett²²⁾は抗生物質を添加し，1967年には Noon²³⁾も抗生物質添加による腹腔洗浄を行ない，術後の創感染に対しはるかに良い成績を得た．1970年 Mckennaら²⁴⁾も，術後に両側に入れたカニューレからカナマイシンとペニシリンを含む生理的食塩水を持続的に注入し，治療上有効であったと報告しており，以来腹膜炎時の腹腔内洗浄の

有効性は広く認められるに至った。本邦においても、当初高柳²⁵⁾らは感染の拡散、灌流液の排除困難という事で禁忌とされていたが、渡辺²⁶⁾²⁷⁾は頻回の生理食塩水による洗浄、倍数希釈洗浄法により腹腔内細菌数の著明な減少を確認、当教室鈴木²⁸⁾も、同様に人工腹腔装置による生理食塩水持続洗浄を行ない、腹腔内細菌数の著明な減少を認め、その洗浄効果を報告している。その後も腹腔洗浄方法についての効果、有用性が一般に認められるようになったが、当教室木村²⁹⁾は、従来洗浄量、洗浄水の温度など未だ統一されていない問題に着目して腹腔内大量洗浄装置を開発し、大量生理食塩水(9~15l)、洗浄水適温(37℃~38℃)を設定し洗浄時間、手術時間の短縮を図り、同時に洗浄効果、治療効果を報告した。さらに当教室、平林³⁰⁾の超音波を利用した超音波洗浄の実験的研究を基礎に岡崎⁴⁾は腹腔内超音波装置による腹腔内洗浄の効果と安全性について報告し、さらに当教室神崎³¹⁾は生理食塩水の洗浄液に、グレコン酸クロールヘキシジン(ヒピテン)を加えて腹腔内洗浄を行なった時の有用性について報告している。このような当教室における、一連の汎発性腹膜炎時の治療の1つである腹腔洗浄についてその洗浄方法の研究、開発、改善によってそれぞれの腹腔洗浄効果、治療効果を報告して来たが、国内、国外においても、今や急性汎発性腹膜炎時の腹腔内洗浄の有効性は、広く一般に認められるものとなったと考えられる。今回、著者の実験においては、ラットの腹腔内を20ml(80ml/kg)の1回洗浄だけの結果ではあるが、*E. coli*, *B. fragilis*それぞれの菌が $10^1 \sim 10^2$ 個/mlの減少を示しており、この結果だけでは死亡率の減少を目的とする洗浄効果の判断には決してならないと考えるが、渡辺²⁶⁾²⁷⁾、木村²⁹⁾の言うように洗浄回数、洗浄量を増加させる事によって、さらに、菌の減少をもたらす最終的には死亡率の減少という効果判定も可能と考えられる。なお、今回の著者の実験において1回洗浄としたのは洗浄の時機による効果の差を見る為である。

3. 抗生物質の腹腔内投与について

急性腹膜炎時、腹腔内洗浄後腹腔内局所に初め

て抗生物質を投与したのは1940年 Dees³²⁾であり、彼は急性虫垂炎による穿孔性腹膜炎25例に *Sulfanilamide* 20mg を投与した。以来、各種の抗生物質の腹腔内投与が臨床および実験的に検討され、1957年 Burnnet²²⁾はストレプトマイシンとペニシリンの腹腔内投与を報告、1958年 Prigot³³⁾はカナマイシンの腹腔内投与の有効性を報告し、他にも国外においては数多くの有効性を認める報告をみるに至った^{34)~39)}。また本邦においても、当教室織畑⁴⁰⁾はストレプトマイシンとコリマイシンを腹腔内投与し、さらに人工腹腔抗生物質加電解質溶液の間欠的洗浄法を行ない治療効果を認めた。その他数多くの諸家の抗生物質の腹腔内投与効果の報告を認める^{6)8)9)41)~46)}。しかし、一方では1956年 Pridgeon は *Neomycin* の腹腔内投与時の *Neomycin ether combination* における呼吸停止を報告しており、1970年 Pittinger ら⁴⁷⁾は抗生物質と麻酔法との関係を検討した結果、*neuromuscular blocking activity* が多く認められた抗生物質は *Neomycin* が多く、次いで *Streptomycin*, *Kanamycin*, *Bacitracin* であったと報告した。*Streptomycin*, *Bacitracin* は後に腎障害、聴力障害なども問題となり使用は控えられた。Adamson ら⁴⁷⁾は抗生物質の *neuromuscular blocking activity* に関して、家兎を用いた実験を行ない、CET にはその作用がない事を報告している。以後腹腔内抗生物質投与による副作用報告は少なく、むしろ有効性を認める報告が多く認められ、現在においては急性汎発性腹膜炎時の腹腔内抗生物質投与は、広く一般に認められるようになった。また投与される薬剤はセファロスポリン系、ペニシリン系が第一選択薬として多く使われているようである。従来、外科領域における感染症を考えた場合グラム陰性菌が主流であったものが1950~1960年においてグラム陰性菌が優位となり、抗生物質の開発においても一大変革時期であった。さらに最近においては、下部消化管穿孔などにおける汎発性腹膜炎では、グラム陰性菌と嫌気性菌(特に、*B. fragilis*)とのいわゆる、複数菌感染症¹⁸⁾¹⁹⁾が特に注目されており、玉熊⁹⁾は穿孔部位が下部腸管ほど、また穿孔してからの時間

が経過すればする程グラム陰性菌の検出率が高く(93.5%)、同時に嫌気性菌の関与が増加する事を認めており、今や著者はグラム陰性菌と同様に特に下部消化管穿孔においては弱毒常在菌であるこの嫌気性菌、特に *B. fragilis* の関与を治療上無視出来ないどころか非常に重大な存在と考えている。抗生物質の開発でグラム陰性菌に対し広域スペクトルで、殺菌力の強い抗生物質が開発されては来たが、その一方では菌交代症などの問題も生じ、従来弱毒菌である嫌気性菌などが注目されるようになるが、それら嫌気性菌に対する十分な抗菌力を示す抗生物質の出現はいまだ十分な状態とは言えない。特にアミノグリコシド系抗生剤に関しては嫌気性菌に対し無効に近い状態である。そこで現在グラム陰性菌と嫌気性菌の両者に有効である薬剤が求められるに至り、第三世代抗生物質といわれるラタモキセフナトリウム(LMOX)^{49)~53)}が出現した。著者はこのLMOXがグラム陰性菌、及び嫌気性菌に強い抗菌力を示し殺菌的に作用する事と、 β -lactamaseに極めて安定であり β -lactamase産生によるペニシリン系、及びセフェム系抗生物質耐生菌にも強い抗菌力を示す事に注目した。また抗生物質の投与方法については玉熊⁹⁾、柴田ら⁴⁵⁾は抗生物質の腹腔内投与は、炎症局所における有効濃度の維持少量投与で、高濃度を直接細菌叢に作用させることができ、また全身性使用では移行しにくい病巣へ直接作用させることができるという利点があると言われている。柴田⁴⁵⁾の家兎にあらかじめ胆汁性腹膜炎を作製し、これに dideoxy Kanamycin B (DKB) を筋注した場合と腹腔内に投与した時の血中および腹水中濃度を比較した実験では、腹腔内に高濃度を得るためには腹腔局所に投与した方が良く、しかも血中に吸収させる濃度は筋注の場合よりも低いと報告している。この事から著者は *E. coli*, *B. fragilis* の両菌を使用し、下部消化管穿孔時の汎発性腹膜炎の臨床例に近い状態の腹腔内複数菌感染症を実験モデルに作製し、それにLMOXを腹腔内に投与した。その結果表2、図3からわかるように、コントロール群A群の平均生存時間は21.4時間であるのに対し、生食洗浄群の中の1時

間後洗浄群のB群、3時間後洗浄群のC群では平均生存時間はそれぞれ96時間、29.9時間と明らかに延長しコントロール群A群に対し $p < 0.005$ の有意差を認めたが、6時間後洗浄群のD群では平均生存時間20.8時間とA群との間に有意の差は認めなかった。この事は急性腹膜炎発生後6時間後に生食洗浄を行なっても、平均生存時間の延長は望めないと考えられる。しかし単なる生食洗浄だけでなく、生食洗浄後LMOX 100mg/kgを腹腔内投与する事によって急性腹膜炎発生後3時間後(G群)、4時間後(H群)、5時間後(I群)、6時間後(J群)まで、コントロール群に対し $p < 0.005$ の有意差をもって平均生存時間の延長を認め、LMOX投与によって明らかに生食洗浄では3時間と6時間の間であった洗浄限界時間を6時間以上まで延長させた。この事は、現在臨床面で下部消化管穿孔時の腹腔内複数菌感染症を考えたときに、手術的な早期の原因巣の除去と全身の化学療法は言うまでもなく、手術中の大量洗浄と、同時に腹腔内抗生物質投与は非常に有効な手段であることを裏付けるものと考えられる。また抗生物質の選択においては、グラム陰性菌と嫌気性菌(特に *B. fragilis*)双方に強い抗菌力を示す、第三世代セフェム系抗生物質(LMOXなど)の腹腔内投与が非常に有効であると考えている。

結 論

ラットを用いた実験的細菌性腹膜炎の腹腔に対し、生食洗浄、ヘパリン加生食洗浄およびLMOX(第三世代抗生物質ラタモキセフナトリウム)注入を行ない次の結果を得た。

1. 生食洗浄は、腹膜炎作成後早期程有効に生存時間を延長するが、3時間と6時間の間に限界があると考えられる。
2. 生食洗浄後、ヘパリン加生食洗浄群との間に有意の差はない。したがってヘパリンのfibrinolytic activityによる生存時間の有意の延長は認められなかった。
3. 生食洗浄後、LMOX腹腔内投与により生存時間は単なる生食洗浄より有意に延長することを認めた($p < 0.005$)。

以上の諸結果より、細菌性腹膜炎の治療におい

ては腹腔の生食洗浄が有効であり、更に抗菌性の高い抗生物質の腹腔内注入は、より一層の効果を発揮することが明らかとなった。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師織畑秀夫教授に深甚なる謝意を捧げると共に、種々の御教示と御援助をいただいた倉光秀磨助教授、木村恒人講師、中央検査科微生物部、長田富香元助教授に心から感謝の意を表す。また、実験に際し御協力下された小島、神崎、関の3先生始め教室員各位、ならびに中央検査科微生物部員各位に深い感謝の意を表す。

(本論文の要旨は、第11回、日本救急医学会総会において発表した。)

文 献

- 1) 鈴木 潔編：初心者のための動物実験手技I—マウス、ラット—第2版、講談社サイエンティフィック 東京 31~36頁 (1982年)
- 2) 望月英隆・他：開腹術後合併症としての Multiple organ failure. 救急医学 4(4) 465~470 (1980)
- 3) 柴田清人・他：グラム陰性桿菌症とその対策、外科治療 29(1) 32~41 (1973)
- 4) 岡崎武臣・他：急性腹膜炎の外科治療、とくに腹腔内超音波洗浄法について、臨外 33(7) 997~1001 (1978)
- 5) 代田明郎・他：穿孔性腹膜炎。臨床成人病 9(5) 787~791 (1979)
- 6) 酒井清太郎：急性汎発性腹膜炎の病体生理に関する研究。久留米医学会誌 40(10) 1078~1093 (1977)
- 7) 佐藤寿雄・他：急性汎発性腹膜炎・外科的治療とその問題点を中心に。外科治療 38(5) 575~582 (1978)
- 8) 葛西森夫・他：急性汎発性腹膜炎の臨床と実験 (I)。糞便性腹膜炎を中心に病態生理について。外科 31(3) 270~276 (1969)
- 9) 玉熟正悦：穿孔性腹膜炎の化学療法。外科 40(7) 689~694 (1978)
- 10) 山本修三・他：腹膜炎の治療。消化器外科 3(3) 1449~1457 (1980)
- 11) Hunt, J.A.: An assessment of antibiotic peritoneal lavage in the treatment of severe peritonitis. South Afri J Surg 14 31~43 (1976)
- 12) Hudspeth, A.S.: Radical surgicla debridement in the treatment of advanced generalized bacterial peritonitis. Arch Surg 110 1233~1236 (1976)
- 13) Gjessing, J. and Tomlin, P.: Continuous peritoneal lavage. Acta Chir Scand 140 124~126 (1974)
- 14) Rambo, W.M.: Irrigation of the peritoneal cavity with cephalothin. Am J Surg 123 192~195 (1972)
- 15) 岡崎武臣：汎発性腹膜炎における腹腔内超音波洗浄の応用。東女医大誌 49(6) 566~584 (1979)
- 16) 柴田清人・他：外科領域のグラム陰性桿菌感染症。外科 36(13) 1421~1428 (1974)
- 17) 光岡知足：腸内細菌叢の展望。最新医学 33(10) 1934~1937 (1978)
- 18) 五島磋智子：複数菌感染症。診断と治療 70(3) : 670~675 (1982)
- 19) 島田 馨：複数菌敗血症55例の検討。臨床と細菌 8 129~132 (1981)
- 20) Price, J.: Surgical intervention in case of general peritonitis. Proc Phila County M Soc 26 192~196 (1905)
- 21) Deaver, J.B.: The diagnosis and treatment of peritonitis of the upper abdomen. Boston Med and Surg J 162 489~493 (1910)
- 22) Burnett, W.H., et al.: The treatment of peritonitis using peritoneal lavage. Aun Surg 145 675~680 (1957)
- 23) Noon, P.G., et al.: Clinical evaluation of peritoneal irrigation. Surg 62 73~78 (1967)
- 24) Mckenna, J.P., et al.: The use of continuous pos toperative peritoneal lavage in the management of diffuse peritonitis. SGO 130(3) 254~258 (1970)
- 25) 高柳哲也・他：腹膜灌流における蛋白濾出。日本臨床 23 1456~1460 (1965)
- 26) 渡辺 晃・他：新しい腹膜炎の治療法。臨外 26(10) 1567~1585 (1971)
- 27) 渡辺 晃：急性腹膜炎の外科的治療、特に一時的閉鎖療法に就いて。日外会誌 75(2) 146~155 (1974)
- 28) 鈴木 忠：汎発性腹膜炎に対する人工腹腔の適応—特に持続的腹腔内洗浄の検討—。東女医大誌 44(1) 68~100 (1974)
- 29) 木村恒人・他：汎発性腹膜炎手術時における腹腔内大量洗浄法。救急医学 2(7) 807~813 (1978)
- 30) 平林 武：汎発性腹膜炎に対する超音波洗浄の実験的研究。東女医大誌 48(4) 369~379 (1978)
- 31) 神崎正夫：実験的大腸菌腹膜炎におけるグルコン酸クロールヘキジンの腹腔内洗浄への応用と安全性に関する研究。東女医大誌 51(4) 425~440 (1981)
- 32) Dees JG: A valuable adjunct in perforated appendices. Miss Doctor 18 215 (1940)
- 33) Prigot, A., et al.: Intraperitoneal use of kanamycin as an adjunct in the therapy of established peritonitis and peritoneal contamination. An NY Acad Sci 76 204 (1958)
- 34) Divincenti, F.C. and Cohn, I. Jr.: Prolonged

- administration of intraperitoneal kanamycin in the treatment of peritonitis. *Am Surg* 37 177~180 (1976)
- 35) **Aune, S. and Normann, E.:** Diffuse peritonitis treated with continuous peritoneal lavage. *Acta Chir Scand* 136 401~404 (1970)
- 36) **Peloso, O.A., Floyd, V.T. and Wilkinson, L. H.:** Treatment of peritonitis with continuous postoperative peritoneal lavage using cephalothin. *Am J Surg* 126 742~747 (1973)
- 37) **Caridis, D.T., Gaddie, J. and Matheson, N.A.:** Continuous peritoneal lavage in peritonitis. *Eur Res* 1 142~146 (1969)
- 38) **Fowler, R.:** A controlled trial of peritoneal cephaloridine administration in peritonitis. *J Pediatr Surg* 10 43~50 (1975)
- 39) **Hunt, J.A., Rivlin, M.E. and Clarebout, H.J.:** Anti biotic peritoneal lavage in severe peritonitis. *South Am Med J* 49 233~238 (1975)
- 40) 織畑秀夫・他：急性腹膜炎の治療—抗生物質による修飾—。外科 35(4) 378~384 (1973)
- 41) 加藤繁次：手術と抗生物質の処方。臨外 34(9) 1355~1361 (1979)
- 42) 石井 奏・他：Sodium Cephalothin (Keflin shionogi) の腹腔内投与について。The Japanese journal of antibiotics XXVIII-1 88~91 (1975)
- 43) 井出裕雄・他：胃・十二指腸穿孔の臨床的考察—自験例より2, 3の問題点について—。外科 39(2) 146~150 (1977)
- 44) 渡辺 晃・他：腹腔内洗浄と合併化学療法の意義。臨外 28 1057 (1973)
- 45) 柴田清人・他：急性腹膜炎，化学療法を中心に。手術 XXVIII-2 145~152 (1974)
- 46) 山岡郁雄・他：虫垂穿孔による急性汎発性腹膜炎の治療成績—特に腹腔内洗浄について—。外科 40(7) 689~694 (1978)
- 47) **Pittinger, C.B., et al.:** Antibiotic-induced paralysis. *Anesth Analg* 49(3) 478~501 (1970)
- 48) **Adamson, R.H., et al.:** Lack of neuromuscular blocking activity of some new antibiotics. *J Pharmacol Sci* 54(8) 1226 (1965)
- 49) 大塚英夫：Chemotherapy 28(S-7) 1236 (1980)
- 50) **Blton, W.K., et al.:** Antimicrob Agents Chemother 18(6) 933 (1980)
- 51) **Lam, M., et al.:** Antimicrob Agents Chemother 19(3) 461 (1981)
- 52) 五島瑳智子・他：Chemotherapy 28(S-7) 1 (1980)
- 53) 上野一恵・他：Chemotherapy 28(S-7) 42 (1980)