

## 経尿道的内視鏡手術における抗菌薬の効果

—経口薬と注射薬の比較—

後藤 俊弘・山内 大司・江田 晋一

内田 洋介・北川 敏博・大井 好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科\*

(主任: 大井好忠教授)

西山 賢龍

国立指宿病院泌尿器科

川原 和也・久保 博幸

鹿児島県立大島病院泌尿器科

萱島 恒善・永田 進一

佐賀県立病院好生館泌尿器科

牧之瀬 信一・古賀 啓介

串間市国民保険病院泌尿器科

水間 良裕・中目 康彦

小林市立病院泌尿器科

(平成4年5月19日受付・平成4年7月15日受理)

経尿道的内視鏡手術後の尿路感染症 (UTI) ならびに感染性合併症の制御効果を経口薬 (p.o.群), 注射薬 (i.v.群) 各1週間投与で比較検討し以下の結果を得た。

1. 術後3日間に38.0°C以上の発熱をきたした患者の割合はp.o.群, i.v.群でそれぞれ, 14.0%, 19.8%であり両群間に有意差を認めなかった。術式別に比較すると, 経尿道的前立腺切除術 (21.1%) ならびに経尿道的膀胱碎石術・内尿道切開術 (17.7%) の方が, 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (6.9%) よりも発熱患者の割合が高かった。

2. 術後1週間目のUTI防止率は, p.o.群66.7%, i.v.群75.4%, 除菌率は, p.o.群46.1%, i.v.群58.8%でありいずれも両群間に有意差を認めなかった。

以上の結果から, 経尿道的内視鏡手術における経口抗菌薬の感染制御効果は, 注射用抗菌薬に匹敵すると考えられた。

**Key words:** Endourology, Antimicrobial prophylaxis, Oral vs injection, Infectious complications

化学療法の進歩は術後の感染性合併症を減少させ, 手術成績の向上に大きく寄与している。本来, 無菌手術であれば, 術後の感染予防を目的とした抗菌薬の投与は不要と考えられるが, 本邦においては大半の症例で術後の抗菌薬投与が行われている。

今回, 経尿道的内視鏡手術における経口抗菌薬の適応と限界を明らかにする目的で, 経尿道的内視鏡手術患者を対

象に経口薬 (p.o.群) と注射薬 (i.v.群) の術後の感染制御効果を比較検討したのでその成績を報告する。

### I. 対象と方法

#### 1. 対象患者

1989年11月から1991年10月の2年間に鹿児島大学泌尿器科ならびに関連施設において経尿道的内視鏡手術 (Endourology) により下部尿路疾患の治療を受

\* 鹿児島市桜が丘 8-35-1

けた患者を対象に、経口抗菌薬（以下 p.o. 群と略す）と注射用抗菌薬（以下 i.v. 群と略す）の術後感染制御効果を prospective に比較検討した。対象患者は経尿道的前立腺切除術（TUR-P）90 例、経尿道的膀胱腫瘍切除術（TUR-Bt）29 例、その他の経尿道的手術（内尿道切開術 4 例、膀胱碎石術 9 例）17 例、合計 136 例である。

各群の患者背景（平均年齢、手術直前の膿尿・細菌尿の頻度、尿道カテーテル留置・術前化学療法の有無）を Table 1 に示した。その他の経尿道的手術症例における年齢分布以外には、p.o. 群と i.v. 群の患者背景に差はないが、各術式毎の患者数に、両群間で差が生じたのは、抗菌薬の選択を randomized セずに各主治医に任せためである。なお、各施設間の手術手技や術後処置の違いに起因する薬効の差を最小限度にするため、術後の膀胱ドレナージは閉鎖式、洗浄は抗菌薬を含まない生理食塩水で行い、尿道留置カテーテルは術後 3~4 日目の抜去を原則とした。

## 2. 抗菌薬の選択と投与方法

対象患者に術前の細菌尿陽性症例を含めたため、投与薬剤の randomized は行わず、抗菌薬の投与方法（p.o. 群、i.v. 群）の決定は各主治医の判断に任せしたが、経口薬はニューキノロン薬または新しいセフェム系経口薬から、注射薬は第 2 または第 3 世代の  $\beta$ -ラクタム系注射薬のリストから 1 薬剤を選択し指定された量を投与することとした。薬剤の投与は、p.o. 群では術前 2~4 時間前、i.v. 群では 30~60 分前から開

始し、投与期間は 1 週間とし、それ以降の抗菌薬の投与の可否、薬剤の選択は各主治医の判断で行った。

## 3. 検査

手術前ならびに術後 3~4 日目、1 週間目、2 週間目、4 週間目に検尿（沈渣）、尿中細菌培養（同定）を行うとともに、術後の体温を記録し、尿沈渣で 1 視野 5 個以上の白血球数が認められる場合を膿尿陽性、尿中細菌数  $10^4$ /ml 以上を細菌尿陽性、体温  $38^\circ\text{C}$  以上を発熱ありとした。

## 4. 統計処理

推計学的解析は  $\chi^2$  検定により行った。なお、膿尿、細菌尿は、術後 1 週間目に検査を実施できた症例のみについて解析を行った。

## II. 結 果

### 1. 投与抗菌薬の種類と投与期間

指定された抗菌薬のなかで、実際に使用されたのは経口薬が 50 症例（ニューキノロン薬 26 例、セフェム系経口薬 24 例）、注射薬が 86 例であり、詳細を Table 2 に示した。抗菌薬の投与が、術後 1 週間のみ症例は全体の 11.8%（16 例）に過ぎず、その内訳は TUR-P と TUR-Bt が各 7 例、その他の手術が 2 例であった。その以外の症例には経口抗菌薬の投与が 3 日から 2 か月以上継続投与されており、平均投与期間は TUR-P が 35 日、TUR-Bt が 21 日、その他の手術が 32 日であった。

### 2. 発熱

術後 3 日間に  $38^\circ\text{C}$  以上の発熱が認められたのは、

Table 1. Backgrounds of the patients treated with transurethral endoscopic operations

Ope mode*	TUR-P		TUR-Bt		Others		Total	
	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.
Antimicrobials**								
n.	17	73	19	10	14	3	50	86
Age (year)	70.3	74.5	71.0	70.6	58.0	72.0	67.1	71.7
Pyuria (%)	7 (41.2)	26 (35.7)	6 (31.6)	3 (30.0)	8 (57.1)	1 (33.3)	21 (42.0)	30 (34.9)
Bacteriuria (%)	5 (47.1)	20 (28.8)	4 (21.0)	1 (10.0)	5 (35.7)	1 (33.3)	13 (26.0)	22 (25.6)
Indwelling catheter (%)	7 (41.2)	23 (31.5)	0	1 (10.0)	7 (50.0)	1 (66.7)	14 (28.0)	25 (29.1)
Preoperative chemotherapy (%)	6 (35.3)	22 (30.1)	5 (26.2)	2 (20.0)	3 (21.4)	0	14 (28.0)	24 (27.9)

\* TUR-P: transurethral resection of the prostate., TUR-Bt: transurethral resection of a bladder tumor.

\*\* p.o.: per os, i.v.: intravenous.

Table 2. Antimicrobials administered perioperatively

Route* n	Antimicrobials and daily dose (mg×times/day, no. of case)
p.o. 50	new quinolones (200×3) : norfloxacin (4), enoxacin (6), ofloxacin (2), ciprofloxacin (8), lomefloxacin (1), tosufloxacin (5) oral cepheims: cefotiam hexetil (200×3, 2), cefixime (100×2, 5), cefpivoxil (100×3, 3), cefpodoxime proxetil (100×2, 14)
i.v.	86 (1,000×2) : cefmetazole (7), cefotiam (4), ceftizoxime (14), cefotaxime (3), cefmenoxime (7), ceftriaxone (9), cefodizime (3), cefoperazone (7), cefoperazone/sulbactam (4), cefpiramide (3), cefbuperazone (2), cefminox (2), cefuzonam (8), flomoxef (13)

\* Route: administration of antimicrobials.

Table 3. Fever episodes during the 3 days following transurethral endoscopic surgery

Ope. mode*	TUR-P		TUR-Bt		Others		Total	
	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.	p.o.	i.v.
Antimicrobials**								
n.	17	73	19	10	14	3	50	86
Fever (%)	3	16	1	1	3	0	7	17
≥38.0°C	(17.8)	(21.9)	(5.3)	(10.0)	(21.4)		(14.0)	(19.8)

\* TUR-P: transurethral resection of the prostate.

TUR-Bt: transurethral resection of a bladder tumor.

\*\* p.o.: per os, i.v.: intravenous.

p.o.群 14.0% (7/50), i.v.群 19.8% (17/86) であり、両群間に有意差を認めなかった ( $p=0.724$ )。術式別には、TUR-Bt 6.9% (2/29) に比べ、TUR-P 21.1% (19/90)、その他の経尿道的手術 17.7% (3/17) で発熱患者の割合が高かった (Table 3)。UTI 以外の感染性合併症として、菌血症 2 例 (p.o.群, i.v.群各 1 例)、精巣上体炎 1 例 (p.o.群) が認められたが、菌血症 2 例はいずれも術前細菌尿が陽性の TUR-P 症例であり、精巣上体炎は術前細菌尿が陰性の TUR-Bt 症例であった。

### 3. 膿尿

手術前後の膿尿の推移を Table 4 に示した。術前の膿尿陰性症例における術後 1 週間目の膿尿陽性率は、p.o.群 64.0% (16/25), i.v.群 72.0% (36/50) であり両群間に有意差を認めなかった ( $p=0.502$ )。また、術前の膿尿陽性症例における術後 1 週間目の膿尿消失率は、それぞれ 33.3% (6/18), 25.9% (7/27) であり両群間に有意差を認めなかった ( $p=0.288$ )。

### 4. 細菌尿

手術前後の細菌尿の推移を Table 5 に示した。術前に細菌尿陰性であった症例における術後 1 週間目の細菌尿陽性率は p.o.群 32.3% (10/31), i.v.群 24.6%

(14/57) であり、両群間に有意差を認めなかった ( $p=0.600$ )。一方、術前の細菌尿陽性症例における術後 1 週間目の細菌尿陰性化率は、それぞれ 41.7% (5/12), 58.8% (10/17) であり、両群間に有意差を認めなかった ( $p=0.829$ )。

術式毎に術後 2~4 週間目の細菌尿陽性患者の割合を比較すると、TUR-Bt の 17.8~11.1% ならびにその他の経尿道的手術の 16.7~12.5% に比べ、TUR-P の 29.3~25.0% が高かった。

術前細菌尿陽性患者 35 名から分離された 13 菌種 41 株の内訳は、*Staphylococcus* spp. と *Enterococcus* spp. が各 10 株で最も多く、以下 *Pseudomonas aeruginosa*, Glucose-non-fermenting gram-negative rods (GNF-GNR) 各 5 株, *Serratia* spp. 4 株などの順であったが、術後 1 週間目の分離菌種は *P. aeruginosa*, *Serratia* spp. の各 9 株, *Enterococcus* spp. 7 株, *Staphylococcus* spp. 6 株, GNF-GNR, *Candida* spp. の各 4 株などであった。

### III. 考 察

手術後の細菌感染症は創の治癒遷延、入院期間の延長を余儀なくさせるのみならず、菌血症や敗血症など重篤な合併症から患者の死亡という不幸な転記にも繋

Table 4. Changes of patients with pyuria after transurethral endoscopic surgery

Pyuria before operation	Route*	n.	No. of patients with pyuria after operation (%)			
			3-4 days	1 week	2 weeks**	4 weeks**
No	p.o.	29	18/27 (66.7)	16/25 (64.0)	44/65 (67.7)	30/64 (46.9)
	i.v.	56	32/53 (60.4)	36/50 (72.0)		
Yes	p.o.	21	14/19 (73.7)	12/18 (66.7)	34/43 (79.1)	22/31 (70.9)
	i.v.	30	22/28 (78.5)	20/27 (74.1)		

\* p.o.: antimicrobials were given per os, i.v.: antimicrobials were given intravenously.

\*\* The figures represent the numbers of patients with bacteriuria at 2 or 4 weeks after operation regardless of route of administered antimicrobials.

Table 5. Changes of patients with bacteriuria after transurethral endoscopic surgery

Bacteriuria before operation	Route*	n.	No. of patients with bacteriuria after operation (%)			
			3-4 days	1 week	2 weeks**	4 weeks**
No	p.o.	37	8/33 (24.4)	10/31 (32.3)	16/80 (20.0)	9/56 (16.1)
	i.v.	64	6/62 (9.7)	14/57 (24.6)		
Yes	p.o.	13	6/12 (50.0)	7/12 (58.3)	12/26 (46.2)	9/27 (33.3)
	i.v.	22	7/18 (38.9)	7/17 (41.2)		

\* p.o.: antimicrobials were given per os, i.v.: antimicrobials were given intravenously.

\*\* The figures represent the numbers of patients with bacteriuria at 2 or 4 weeks after operation regardless of route of administered antimicrobials.

がることになる。

本来、無菌的に行われた手術であれば、術後の感染予防を目的とした抗菌薬の投与は不要とさえ考えられる。しかし、泌尿器科領域の手術、とりわけ経尿道的内視鏡手術においては、術前既に尿路性器の感染症を合併した症例が少なくないこと、手術中の操作により尿道常在菌や前立腺組織内の細菌が尿路や血中に侵入する可能性が高いこと、術後に尿路カテーテル留置が必要となることなどの理由から、術前後に抗菌薬の投与が行われるのが一般的である。

経尿道的手術前後における抗菌薬投与の意義については、必ずしも一定の見解が得られているわけではない。1987年 Grabe<sup>1)</sup>は経尿道的前立腺切除術における抗菌薬の有用性の検討成績をreviewした。その中で、術前の細菌尿陰性症例においては、抗菌薬投与による術後細菌尿の抑制効果が認められなかったとする報告が全体の2~3割を占めるが、残りは抑制効果ありとする報告で、術前の細菌尿陽性症例においては、

いずれの報告でも抗菌薬投与の有用性を認めているとしている。また、Prescottら<sup>2)</sup>は前立腺疾患に対するTUR-P症例を対象に抗菌薬(ceftizoxime, cefotaxime)と1.5% chlorhexidine含有ジェリーの感染防御効果を比較検討し、術前細菌尿陰性例の46%において、切除前立腺切片から *Staphylococcus* spp. や *Escherichia coli* などの細菌が分離され、抗菌薬はこれらの細菌による術後のUTIや感染性合併症の防止に効果があることを明らかにした。

使用される抗菌薬は、体内動態、抗菌力、抗菌スペクトルから選択されているが、十分な薬剤濃度を得る目的ならびに術後経口摂取の制限などから、注射用のβ-ラクタム薬が多く用いられてきた。近年、注射薬に匹敵する抗菌力と抗菌スペクトルを有する経口抗菌薬が開発されているが、経口抗菌薬による術後の感染制御効果に関する検討は少ない<sup>3)</sup>。

今回の検討においては、手術前の細菌尿陽性症例を対象に含めたため、投与薬剤の randomization を行

Table 6. Organisms isolated from urine before and after transurethral endoscopic surgery

Organisms	Before operation		After operation			
	(p.o./i.v.)*		3-4 days	1 week	2 weeks	4 weeks
	n. **	13/22	14/13	17/21	28	18
<i>Escherichia coli</i>	1/1	0/0	0/0	0/0	1	0
<i>Citrobacter</i> sp.	0/1	0/0	0/0	0/0	0	0
<i>Klebsiella</i> sp.	1/0	0/0	0/0	0/0	0	0
<i>Enterobacter</i> sp.	0/0	1/0	0/1	0/1	0	0
<i>Serratia</i> sp.	2/2	3/4	4/5	6	5	5
<i>Proteus</i> sp.	0/1	0/0	0/0	0/0	1	0
Gram-negative rods	0/0	0/0	0/0	0/1	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3/2	5/3	4/5	7	5	5
GNF-GNR***	1/4	3/2	3/1	2	1	1
<i>Staphylococcus</i> sp.	3/7	1/2	2/4	5	4	4
<i>Enterococcus</i> sp.	4/6	1/3	3/4	7	5	5
Gram-positive cocci	0/0	0/1	1/0	1	0	0
<i>Candida</i> sp.	2/0	2/1	2/2	3	1	1
Total	17/24	16/16	19/23	33	21	

\* p.o.: patients were given antimicrobials per os.

i.v.: patients were given antimicrobials intravenously.

\*\* n: no. of patients with bacteriuria.

わなかった。したがって、p.o.群とi.v.群の症例数に偏りが生じたこと、同じ投与経路であっても各薬剤間の体内動態、抗菌力、抗菌スペクトル差が認められることなどの理由でp.o.群とi.v.群の有効性を推計学的に比較することには無理があるが、本検討により経尿道的内視鏡手術における経口抗菌薬の適応と限界がある程度明らかにできるものと考えた。

今回の1週間投与による比較では、術後3日間に38°C以上の発熱を認めたのは、p.o.群で14.0% (7/50)、i.v.群で19.8% (17/87)と、i.v.群で弱干高値であったが推計学的には有意差を認めなかった。さらに、術後1週間目のUTI防止率ならびに除菌率はいずれもp.o.群よりi.v.群が高かったが推計学的には有意差を認めなかった。術後に認められる発熱のすべてが細菌感染によるものではないことはよく知られているが<sup>1)</sup>、今回の検討でも術前の細菌尿の有無と術後の発熱とは必ずしも相関しなかった。

菌血症、精巣上体炎などの感染性合併症は、術前の細菌尿が陰性症例にも認められるが、その頻度は術前の細菌尿陽性症例で明らかに高いと報告されている<sup>1)</sup>。今回の検討でも菌血症2例はいずれも術前細菌尿が陽性であった。これらの成績から、経尿道的内視鏡手術では、ニューキノロン薬や新しいセフェム系経

口薬でも、注射用のβ-ラクタム薬に匹敵する感染制御効果が得られること、ならびに、術前に細菌尿の陰性化をはかることの重要性が示唆された。

抗菌薬の投与期間は手術前後の1回のみから、術後2週間目まで報告者によりまちまちであるが、大半が術後2日間か留置カテーテル抜去までである<sup>1)</sup>。今回は、抗菌薬の投与期間の検討を目的としたものではなく、対象に術前細菌尿陽性例や術後留置カテーテルの抜去困難例が含まれていたため、抗菌薬の平均投与期間はTUR-Bt群21日、その他の手術群32日、TUR-P群35日と長く、投与期間については結論を出せない。しかしながら、発熱や菌血症の大半が術後2~3日以内に発生すること、さらにTUR-P症例ではTUR-Btならびにその他の経尿道的手術症例とは異なった病態により、術前の細菌尿が存続しやすいこと、術後2~4週間目に新たな感染が生じる症例が多いことから、経尿道的内視鏡手術で術前細菌尿の陰性例においては、抗菌薬の投与期間は手術前後の2~3日間か留置カテーテル抜去までで十分であろう。その後の投与は個々の病態や尿所見から判断するのが妥当と考えられるが、さらに今後の検討が必要である。

#### 文 献

- 1) Grabe M: Antimicrobial agents in transurethral

- prostatic resection, *J. Urol.* 138: 245~252, 1987
- 2) Prescott S, Hadi M A, Elton RA, et. al.: Antibiotic compared with antiseptic prophylaxis for prostatic surgery. *Br. J. Urol.* 66: 509~514, 1990
- 3) 藤田公生, 宗像昭夫: 経口抗菌剤による経尿道的前立腺切除術の感染制御。 *Chemotherapy* 37: 169~171, 1989

### Perioperative antimicrobials in endourology: comparison between oral and parenteral administration

Toshihiro Goto, Daishi Yamauchi, Shinichi Eta, Yousuke Uchida,  
Toshihiro Kitagawa and Yoshitada Ohi

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University,  
8-35-1, Sakura-ga oka, Kagoshima 890, Japan

Kenryu Nishiyama

Division of Urology, National Ibusuki Hospital

Kazuya Kawahara and Hiroyuki Kubo

Division of Urology, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital

Tuneaki Kayashima and Shinichi Nagata

Division of Urology, Saga Prefectural Hospital

Shinichi Makinose and Keisuke Koga

Division of Urology, Kushima City Hospital

Yoshiyuki Mizuma and Yasuhiko Nakame

Division of Urology, Kobayashi City Hospital

Antibiotic effectiveness in 136 cases of transurethral surgery was compared between oral and parenteral routes. The number of febrile cases, i. e. with fever above 38.0°C after operation was 7 of 50 cases (14.0%) with oral, and 17 of 86 cases (19.8%) with parenteral administration. Bacteriuria at 7 days after operation was found in 10 of 31 cases (32.3%) with oral, and in 14 of 57 cases (24.6%) with parenteral administration among patients without preoperative bacteriuria. Preoperative bacteriuria was eliminated in 5 of 12 cases (41.7%) with oral, and in 10 of 17 cases (58.8%) with parenteral administration. A case of bacteremia was observed with each route of administration after transurethral prostatic resection. Since there was no statistical difference in effectiveness in terms of preventing postoperative bacteriuria or infectious complications between the oral and parenteral routes, oral antimicrobials such as the new quinolones and new oral cepheems, seem to be perioperatively useful in the setting of transurethral surgery.