

経尿道的前立腺切除術における抗生物質投与

—単回投与と多回投与に関する検討—

藤田 公生

浜松医科大学泌尿器科*

(平成7年3月17日受付・平成7年6月29日受理)

経尿道的前立腺切除術 540 例について、 β ラクタム系抗生物質の術当日 1 g のみの単回投与法と 4 日間計 6 g の多回投与法を比較した。単回投与では術後に発熱と感染例が多くなる傾向にあったが有意には至らず、とりあえず 1 回投与によって管理することは可能と思われた。単回投与を術前に行う方が術後投与よりも有効と思われたが、これも有意な差には至らなかった。

Key words: 前立腺肥大症, 経尿道的前立腺切除, 尿路感染, 予防投与

抗生物質の過剰な使用の反省から、臨床の種々な場面において最適な抗生物質の投与法が求められている。経尿道的前立腺切除術は同一の術式が多数症例に行われるので、感染予防のモデル系として都合のよい対象と思われるが¹⁻⁴⁾、前立腺肥大に対する種々な治療法がこの数年来開発されており、多数症例の集積が困難になる傾向がある。ここには国立国際医療センターにおいて一連の計画のもとに施行された 10 年間の症例を集計、分析して報告する。

I. 対象と方法

1983 年 5 月から 1993 年 10 月までに国立国際医療センター（旧称：国立病院医療センター）において経尿道的前立腺切除術を行った症例を対象とした。手術は持続灌流式切除鏡で行い、原則として術後は 3 路のバルーンカテーテルを留置して閉鎖式で管理した。血尿の高度な間は抗菌剤を含まない生理食塩水で持続灌流した。

術前後の抗生物質として β ラクタム系注射用製剤を用い、1 回投与量を 1 g とし、6 g 投与症例には術当日と翌日に 2 回、次の 2 日間は 1 回投与し、1 g 投与症例には当日 1 回の投与のみとした。さらに、最初の 1 g を手術開始前に投与する術前投与例と、術後に投与を開始する術後投与例に分けた。1 g で術前投与症例は、術後抗生物質投与を行わなかったことを意味する。抗生物質の投与法をこの 4 コースに分け、受持医が症例を自由に割りつけることにした。

術前検査室に提出した尿の細菌培養の結果、細菌が 10^4 cfu/ml 以上認められた場合を有意な細菌尿とし、本論文ではその症例を術前感染例と定義した。手術開始前には非感染例と考えられたが、術当日の朝に提出した尿に有意な細菌数が認められた例は術前感染例と分類した。解熱鎮痛薬の投与は自由とした。

結果を判定する指標としては、術後 4 日間の発熱と、その翌朝のカテーテル尿の培養所見をとりあげた。この尿検体から 10^4 /cfu 以上の細菌が分離された例を術後感

染例とした。発熱に関する指標としては、この間における最高体温と、手術終了時を開始点とした発熱係数をとりあげた¹⁾。

割付を random に行えないために生ずる背景因子の差を解消するために、症例数の少なかった群に対して、多数症例群からマッチングの手法によって retrospective に背景因子の同一な症例を選んで、同数症例の対照群を設定する方法をとった。この目的のために氏名と結果の項目を除外した症例番号・年齢・前立腺重量・手術時間のリストを用意して年齢順に並べ、少数群の各個の症例に対して多数群の同年齢の患者のなかから前立腺重量、ついで手術時間の一致する症例を選び出した。完全に一致しない場合はそれに近い症例を選び、1 例加えるごとに 3 因子の平均値を計算し、そのいずれもが両群で同一の値に近づくような症例を選択した。

事象の出現率の有意差検定には χ^2 検定、平均値の有意差検定には t 検定を用い、両側検定で有意レベルは 95% とした。

II. 結 果

対象となったのは 540 例であった。Table 1 に症例を術前非感染例と感染例に分け、それぞれを投与コースによって 4 群に分けて一覧とした。鎮痛解熱薬の投与は、発熱例に解熱を目的とした投与と考えれば結果とみなされる因子であるが、ほとんどが鎮痛薬として投与されており、どちらかといえば発熱に影響を与える背景因子としての性格を示していた。使用抗生物質は多種であり、煩雑になるのでここには記載しなかったが、1 g 投与例には用量を減らす代わりに新しい世代の抗生物質が選ばれる傾向があった。

Randomised study ではないので、術前感染やカテーテル留置など条件の悪い例には 6 g 投与がなされる傾向があった。これは術前感染例では 6 g 投与 183 例に対して 1 g 投与が 10 例であり、1 g 投与例にはカテーテル留

* 浜松市半田町 3600

Table 1. Patient profile, treatment, and results

Dose	Preoperative sterile				Preoperative UTI			
	1 g		6 g		1 g		6 g	
	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Preoperative use								
Number of pts.	27	11	155	154	7	3	88	95
Age (yrs)	69.8±6.8	68.7±6.4	71.7±7.8	71.3±7.8	72.3±5.8	70.0±7.3	75.1±6.8	73.9±8.3
Op. time (min)	38.2±20.7	30.1±16.2	51.1±23.8	55.0±22.7	60.0±18.2*	31.7±9.4*	53.7±24.6	54.6±23.6
Weight of the prostate (g)	12.9±11.2	15.9±11.6	13.9±13.3	14.5±13.9	9.0±6.3	13.7±10.2	17.1±19.7	17.2±15.9
Preop. catheter indwelling	1 (3.7%)	0	28 (18.1%)	16 (10.4%)	0	0	36 (40.9%)	32 (33.7%)
Analgesic use	15 (55.6%)	5 (45.5%)	69 (44.5%)	88 (57.1%)	3 (42.9%)	2 (66.7%)	43 (48.9%)	39 (41.1%)
Postope. fever								
≥37°C	20 (74.1%)	8 (72.7%)	119 (76.8%)	104 (67.5%)	3 (42.9%)	3 (100%)	64 (72.7%)	65 (68.4%)
≥38°C	15 (55.6%)	5 (45.5%)	63 (40.6%)	61 (39.6%)	3 (42.9%)	2 (66.7%)	40 (45.5%)	52 (54.7%)
≥39°C	5 (18.5%)	2 (18.2%)	7 (4.5%)	8 (5.2%)	0	1 (33.3%)	5 (5.7%)	9 (9.5%)
Fever index (total/4 days)	4.1±6.0	5.4±9.3	4.3±6.9	3.8±5.9	2.2±2.7*	14.7±11.7*	6.4±9.9	4.8±6.0
Postop. UTI (at the 4th day)	4 (14.8%)	2 (18.2%)	11 (7.1%)	9 (5.8%)	5 (71.4%)	1 (33.3%)	26 (29.5%)	36 (37.9%)

*p<0.025

置症例がないこと、あるいは1g投与例の術前感染は全体で10/48 (20.8%)なのに対して6g投与例では183/492 (37.2%)であるという数値で示されている。そこでTable 1では術前投与の有無による比較を行った。背景因子の比較では、術前感染1g術前投与例の1例の手術時間が非常に長かったために、術前非投与例との間でp<0.025であったが、他に有意差のみられた項目はなかった。結果において差の観察されたのは、術前感染例に対する1g投与において、術前投与例のほうが術後投与例よりも術後発熱が抑制されているという点であった (p<0.025)。

4群に分けたために、特に1g投与症例数が少ないことを考慮して、Table 2では術前非感染例と感染例を合体して術前投与の効果と比較した。これによって新たに有意な結果は得られず、1g投与では術前投与した方が術後発熱が少ない傾向がみられたが有意でなく、術4日後の感染には差はみられなかった。6g例についてはいずれの項目もほとんど同率であり、術前投与の利点は認められなかった。

1g投与と6g投与の比較では、明らかに条件の悪い症例に6g投与がなされるという偏りがみられたので、方法の項で述べたマッチングの手法で感染例10例を含む同一の背景因子をもつ48例を、6g投与症例から選び出して対照群とした。Table 3に示したように、背景因子は両群ほぼ同様にそろえることができた。結果については、発熱も術後感染も6g群に低い傾向がみられるが (後者はp=0.055)、いずれも有意な差には至らなかった。

III. 考 察

種々な手術において、最適な抗生物質の投与方法が求められている。細菌の分離された感染例に、その感受性に従って抗生物質を選択して使用し、予防投与は行わないというのが原則的な指針であるが、細菌培養の結果が得

Table 2. Results of preoperative antibiotic use

Total antibiotic dose	1 g		6 g	
	(+)	(-)	(+)	(-)
Preoperative use				
Number of patients	34	14	243	249
Preoperative UTI	7 (20.6%)	3 (21.4%)	88 (36.2%)	95 (38.2%)
Age (yrs)	70.3±6.7	69.0±6.6	72.9±7.6	72.3±8.1
Op. time (min)	42.7±22.1	30.4±15.0	52.0±24.1	54.9±23.0
Weight of the prostate (g)	12.1±10.5	16.4±11.3	15.1±16.0	15.5±14.7
Preop. catheter indwelling	1 (2.9%)	0	64 (26.3%)	48 (19.3%)
Analgesic use	18 (52.9%)	7 (50.0%)	112 (46.1%)	127 (51.0%)
Postop. fever ≥37°C	23 (67.6%)	11 (78.5%)	183 (75.3%)	169 (67.9%)
≥38°C	18 (52.9%)	7 (50.0%)	103 (42.4%)	113 (45.4%)
≥39°C	5 (14.7%)	3 (21.4%)	12 (4.9%)	17 (6.8%)
Fever index (total/4 days)	3.7±5.5	7.4±10.6	5.1±8.1	4.2±6.0
Postop. UTI (at the 4th day)	9 (26.5%)	3 (21.4%)	37 (15.2%)	45 (18.1%)

Table 3. Comparison of the dose

	Single	Multiple
Number of pts.	48	
Preop. UTI	10 (20.8%)	
Age (yrs)	69.5±6.7 (66~82)	
Op. time (min)	39.1±21.0	42.7±18.9
Weight (g)	13.1±10.9	10.2±12.0
Bleeding (ml)	197.4±165.5	186.4±184.1
Preop. catheter	1 (2.6%)	1 (2.6%)
Preop. antibiotic	34 (70.8%)	27 (56.3%)
Analgesic use	25 (52.1%)	26 (54.2%)
Postop. fever		
≥37°C	34 (70.8%)	33 (68.8%)
≥38°C	25 (52.1%)	17 (35.4%)
≥39°C	8 (16.7%)	3 (6.3%)
Fever index	4.8±7.6	2.8±3.9
Postop. UTI	12 (25.0%)	4 (8.3%)

られるまでに日数がかかるということのほかに、経尿道的な前立腺切除術の場合は尿道常在細菌叢が存在し、完全な無菌状態を維持することが困難であるという条件がある。このためにある程度の予防投与を行うことは必要で

あるというのが一般的な見解となっている。

尿道細菌叢の存在はまた、感染例と非感染例の境界の設定がむずかしいことも意味している。手術開始時に非感染例と判定されていた症例から術直前、当日の朝提出した尿に有意な数の細菌が分離されたと術後に判明することはめずらしくない。抗生物質無投与例の選択に際しては尿培養の結果が陰性であるという他にも、感染の危険性が低い例という意味で、術前カテーテル留置のないこと、過去2週間に尿路感染の既往のないこと、などの条件があげられることが多い。

抗生物質無投与の試みとしては、Hartzenらは経尿道的前立腺切除術後とりあえず抗生物質投与をしないで観察し、術後経過から当直が抗生物質使用開始の判断をするという試みを行ったことがある²⁾。38°C以上の発熱をみた症例が134例中61例(46%)あり、抗生物質の緊急の投与が必要と判断されたのが40例(29%)あったが、そのなかには後に培養の結果で細菌を確認できなかった例もかなりあったと述べており、経尿道的前立腺切除術後の感染および発熱の問題はかなり緊迫した状況をもたらす、重要な問題であることがうかがえる。Siriwardenaらは抗生物質無投与61例の4例に敗血症さらに15例に発熱をみており、これを予測することはむずかしいが、少なくとも術前尿路感染例と術終了時の血液培養で陽性であった例は危険例であると述べている³⁾。偽薬群を設定した抗生物質投与の効果を検討するrandomized studyの術後感染率をみると、たとえばProkocimerの結果が2/49対14/41⁴⁾、Kjaergaardらが8/63対26/68⁵⁾、Slavisらが0/51対8/49⁶⁾と、いずれも抗生物質投与の予防効果が明らかに示されている。

手術当日単回投与と多回投与の比較もいろいろ行われているが、症例数が少ないためもある有意な差が示されることが多く、今回も有意差が認められなかった。1g投与に不安を感じていたために症例を選び、そのために1g投与症例が48例と少なくなり、1g投与と6g投与の差が十分に有意な差として現れなかったといえる。たとえば松川らは35例に抗生物質無投与、70例に当日2回投与の試みを行い、多回投与群と比較しても術後経過に特に問題は生じなかったとしており⁷⁾、松本らはLMOXを1ないし2g術前に投与した群と4日間朝夕2回計8g投与した群を比較し、術後4日目の尿路感染はそれぞれ40%、18.8%で、これは有意差ではなかったと述べている⁸⁾。

このように条件のよい例を選択すれば、単回投与あるいは無投与でも可能であるという報告は多い。そのような報告のなかで、たとえばProkocimerらは13/41例、対照群で26/41例に予定外の抗生物質の投与を行ったことを記載せず、後で追求されてその事実を述べてい

る⁹⁾。このような追加投与の必要であった症例はいわば初期計画の失敗例と考えられるが、論文にはその事実を記載されないことが多い。重大な合併症の生じないうちに対応できればよいという考え方であれば、とりあえず1g投与を行って経過により投与を追加するという方針は十分可能であり、今回の単回投与48例には追加投与の必要であった症例はなかった。

本論文のもうひとつの課題であった抗生物質投与の時期としては一般的に、経尿道的前立腺切除術によって尿路の細菌が血中に大量に移行するために¹⁾、この菌血症を抑制するためには術直前投与が効果的と考えられている¹⁾。今回の結果では、単回投与の場合は術後よりも術前に投与した方が発熱を抑制する傾向がうかがわれ、術前感染例については $p < 0.025$ のレベルであった。6g投与例については術後の5回投与の影響が大きいいためか、最初の1gを術前に投与する効果は示されなかった。

文 献

- 1) 藤田公生, 成田佳乃, 村山猛男: 経尿道的前立腺切除術における術前抗生物質投与. *Chemotherapy* 35: 774~777, 1987
- 2) Hartzen S H, Skaarup P, Bremmelgaard A: Value of clinical decision on antibiotic treatment of fever episodes following transurethral resection of the prostate. *Urol Int* 41: 64~66, 1986
- 3) Siriwardena A K, Small P K, Younger A, Wallace W J: Transurethral resection of the prostate without routine antibiotic prophylaxis: screening for complications. *JR Col Surg Edinb* 35: 95~97, 1990
- 4) Prokocimer P, Quazza M, Gilbert C, Lemoine J E, Joly M L, Dureuil B, Mouloungest A, Manuel C, Desmonts J M: Short-term prophylactic antibiotics in patients undergoing prostatectomy: Report of a double-blind randomized trial with 2 intravenous doses of cefotaxime. *J Urol* 135: 60~64, 1986
- 5) Kjaergaard B, Petersen E, Lauridsen K G, Petersen A S: Prophylactic one-dose treatment with clindamycin and gentamicin in transurethral prostatic resection. *Scand J Urol Nephrol* 23: 109~113, 1989
- 6) Slavis S A, Miller J B, Golji H, Dunshee C J: Comparison of single-dose antibiotic prophylaxis in uncomplicated transurethral resection of the prostate. *J Urol* 147: 1303~1306, 1992
- 7) 松川雅則, 熊本悦明, 高木誠次, 田仲紀明, 広瀬崇興, 塚本泰司: 経尿道的前立腺切除術における抗菌薬予防投与の意義. *日泌尿会誌* 82: 1424~1429, 1991
- 8) 松本哲朗, 他: 経尿道的前立腺切除術における抗生剤1回投与法の検討. *西日泌尿* 54: 636~641, 1992
- 9) Fujita K: A four-day course of cephalosporins in transurethral prostatectomy. *Clin Ther* 10: S36~42, 1988

Antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate

Kimio Fujita

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine,
3600 Handacho, Hamamatsu, Shizuoka 431-31, Japan

Five hundred and two patients scheduled for transurethral resection of the prostate were treated with either a single dose or 6 doses of β -lactam antibiotic for 4 postoperative days. Among them, 193 patients had preoperative bacteriuria. The incidences of both postoperative fever and bacteriuria were less in the group given 6 doses, but the differences were not statistically significant. The comparison with pre-operative prophylaxis also failed to show an advantage over postoperative administration.