

Ofloxacin 三日間経口投与療法による TUR-P に対する臨床評価について

仙台社会保険病院 (院長: 鈴木 駿一)
泌尿器科 TUR 部門 (部長: 森田 昌良)
森田 昌良, 伊藤 晋, 鈴木 駿一

CLINICAL EVALUATION OF ORAL OFLOXACIN IN 3-DAY THERAPY FOR TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE

Masayoshi Morita, Shin Ito and Kiichi Suzuki

*From the Department of Urology, TUR Section
Sendai Social Insurance Hospital*

The effectiveness of oral administration of an antibacterial alone was compared with that of intravenous administration of an antibiotic in patients with benign prostatic hyperplasia undergoing transurethral resection of the prostate (TUR-P).

In group A (23 patients), surgery was carried out by administering 200 mg of ofloxacin (OFLX) alone, during the day before surgery and in the morning of the day of surgery and three times a day from the morning after surgery for two days, making the total dose 1,800 mg, and total period of administration 3 days. In group B (22 patients), 1 g of Cefotetan (CTT) was intravenously infused twice a day for 3 days from the operative day, making the total dose 6 g. The patients in both groups were given no other antibacterials or antibiotics. The maximum body temperature was recorded for post-operative 2 weeks. Negativization of bacteria by bacterial culture in the urine and disappearance of the pyuria, were followed up on an outpatient bases.

The mean maximum body temperature up to post-operative week 2 was $37.1 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ and $37.0 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ in groups A and B, respectively. The mean number of days required until negativization of bacteria in the urine was 41.5 ± 38.9 days and 43.3 ± 24.9 days in groups A and B, respectively. The mean number of days required until disappearance of the pyuria was 76.5 ± 23.0 days and 68.2 ± 17.9 days in groups A and B, respectively. No significant differences were noted by Student's t-test between groups A and B.

Therefore, since the oral administration of OFLX alone for 3 days was as effective in preventing infections during TUR-P as intravenous administration of CTT, the use of OFLX is recommended to lower the cost of medication.

(Acta Urol. Jpn. 38: 869-874, 1992)

Key words: Ofloxacin, TUR-P

緒 言

Ofloxacin (以下 OFLX と略す) は殺菌的な抗菌作用を示し, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し, 広域スペクトラムを有し, nalidixic acid 耐性の Enterobacteriaceae, ampicillin 耐性の *N. gonorrhoeae* および clindamycin 耐性の *B. fragilis* に対し優れた活性を示すという特色がある¹⁾.

しかし本剤は内服薬しか製造されていないため, 一

般的には全身麻酔下等にて行われる手術の際には, 使にくい薬といえよう. 当院では経尿道的前立腺切除術 (以下 TUR-P) は, 腰椎麻酔の saddle block anesthesia のもとにて施行している. 患者が高齢者のため手術当日は絶食にしているが, つぎの日から飲食が可能となるので, 内服薬を投与することができる.

一方われわれは, OFLX の前立腺組織内濃度に関して, すでに報告している²⁾. これによれば, 本剤は

Table 1. OFLX 3日間内服のみにて TUR-P を施行した例 (A群)

症例	年齢	切除量 (g)	2週目までの最高体温	尿中細菌培養 (/ml)		膿尿消失日数	備考
				2週後	消失日数*		
1.	60	12.7	37.1	(-)	4	75	
2.	68	28.7	36.8	(-)	14	60	
3.	76	61.5	37.0	(-)	14	64	
4.	71	19.1	37.8	(-)	14	62	
5.	74	18.1	37.0	(-)	57	57	
6.	53	19.6	36.8	10 ²	14	75	
7.	60	72.5	37.2	10 ²	14	87	
8.	85	44.6	37.0	10 ²	14	68	
9.	69	31.9	36.8	10 ²	14	71	
10.	60	14.3	37.4	10 ³	32	60	
11.	79	11.0	37.2	10 ³	40	91	
12.	65	6.4	37.7	10 ⁴	62	62	
13.	63	21.7	37.2	10 ⁵	139	139	
14.	66	24.0	37.0	10 ⁵	65	65	
15.	74	6.0	37.7	10 ⁵	57	57	
16.	68	78.0	36.9	10 ⁵	31	87	
17.	79	9.5	36.8	10 ⁷	121	121	
18.	84	10.2	37.1	10 ⁵	γ	γ	PK
19.	56	7.2	36.8	10 ⁴	γ	γ	☆1.
20.	50	10.1	37.1	10 ³	γ	γ	☆2.
21.	75	14.4	36.9	10 ⁵	γ	γ	☆3.
22.	73	8.9	37.0	10 ⁶	γ	γ	☆4.
23.	84	4.1	37.5	10 ⁶	γ	γ	☆5.
平均	69.2±9.9	23.2±21.2	37.1±0.3		41.5±38.9	76.5±23.0	

*尿中細菌培養は 10²/ml 以下を陰性とした。

PK: 前立腺の病理組織診断にて Prostate krebs のため除外した。

☆1: 術後28日以後来診せず。

☆2: 術後31日以後来診せず。

☆3: 術後31日以後来診せず。

☆4: 術後53日以後来診せず。

☆5: 術後43日以後来診せず。

投与後かなり長時間血清および前立腺組織内に残留しているため、抗生物質の注射をせずに本剤の内服だけで TUR-P が可能なのではないかと考えた。

そこで OFLX を3日間で合計 1,800 mg 経口投与したのみで TUR-P を施行したA群と、cefotetan (以下 CTT) を3日間で合計 6g 投与して TUR-P を施行したB群を対照群として、以下に記す事項に関して調査し、これらのデータを統計的に処理し、有意の差が認められなければ、OFLX 経口投与のみにて TUR-P が安全に施行できることが証明されるのではないかと考えた。

この方法によれば、後者に比べて前者の方が、薬剤費が 1/5 とかなり安く、その分医療費の節約にもなると考えた。

対象および方法

1988年6月からの約3カ月間に、当院において

TUR を受けた症例は85症例で、これら症例のうち血液生化学検査上肝および腎機能に特に障害が認められなかった前立腺肥大症45例を対象とした (Table 1, 2)。

これら症例を術前に尿中細菌が陰性の症例も陽性の症例も区別せずに、AとBの2群において、術後2週目まで最高体温を調べた。その他に術後の尿中細菌培養と膿尿を検査し、退院後は2週間に一度外来に通院させ、尿中細菌培養が陰性化し膿尿が消失するまで経過観察し、尿路その他の感染症の有無を調べた。また途中で通院しなくなった患者および術後やむをえず抗生剤等を使用した患者を drop out とした。

A群23症例; OFLX 200 mg を TUR-P 前日の昼から2回と手術当日は朝一回投与した。2日目と3日目は1日3回 200 mg あて投与し合計 1,800 mg のみにて治療した群。

B群22症例; 対照例として CTT を手術日より

Table 2. 対照として GTT 3日間静注にて TUR-P を施行した例 (B群)

症例	年齢	切除量 (g)	2週目までの最高体温	尿中細菌培養 (/ml)		膿尿消失日数	備考
				2週後	消失日数*		
1.	67	8.3	37.0	10 ²	14	82	
2.	58	14.1	37.6	10 ²	14	58	
3.	86	24.4	37.0	10 ²	49	63	
4.	52	6.4	37.0	10 ³	40	88	
5.	66	9.4	37.0	10 ³	33	61	
6.	64	25.5	37.2	10 ³	42	53	
7.	69	21.7	36.9	10 ³	38	67	
8.	79	10.3	36.9	10 ⁴	110	110	
9.	79	6.1	36.9	10 ⁴	35	49	
10.	77	14.1	36.8	10 ⁴	31	59	
11.	75	6.0	36.8	10 ⁴	57	57	
12.	75	8.3	36.7	10 ⁴	51	51	
13.	52	6.0	37.0	10 ⁴	32	50	
14.	64	10.2	37.5	10 ⁵	33	88	
15.	79	33.6	36.6	10 ⁵	33	61	
16.	64	12.8	36.8	10 ⁵	33	63	
17.	81	33.0	37.1	10 ⁶	100	100	
18.	70	50.0	36.7	10 ⁶	35	68	
19.	74	7.6	37.5	10 ⁴	γ	γ	PK
20.	85	7.0	37.0	10 ²	γ	γ	☆1.
21.	61	46.4	36.8	10 ⁶	γ	γ	☆2.
22.	55	22.4	36.8	10 ²	γ	γ	☆☆
平均	69.6±10.2	17.4±13.2	37.0±0.3		43.3±24.9	68.2±17.9	

注: 尿中細菌培養は 10²/ml 以下を陰性とした。

PK: 前立腺の病理組織診断にて PK のため除外した。

☆1.: 術後28日以後来診せず。

☆2.: 18日目退院後来診せず。

☆☆: 58日目 prostatitis acuta 発症にて除外。

1日2回1g あて3日間合計6g 投与した群。

なお, これら45症例は, 全例に対して TUR-P 当日をふくめて3日間だけ OFLX あるいは CTT を投与したのみで, その後は抗生物質等を投与せず経過を観察した。

膿尿は尿の沈渣標本を, UTI 薬効評価基準 (第三版) に準じて判定し, 0~4コ/hpf となったものを消失とした。また尿中細菌は 10²/ml 以下のものを陰性とした。

当院では留置カテーテルは術後4日目に抜去するのを原則にしている。

結 果

Table 1 と 2 に年齢および切除量と, 2週目までの最高体温と TUR-P 後2週目の尿中細菌培養の結果およびそれが陰性化するまでに要した日数と, 膿尿が消失するまでの日数を示し, これらを統計的に処理した数値を Table 3 と 4 に示した。

1. 年齢 (Table 1, 2)

A群では50歳から85歳までで, 平均値は 69.2±9.9歳, B群では52歳から86歳, 平均値は69.6±10.2歳であり統計的に処理した student's t test では T=0.14, P=0.89, DF=43 で有意の差は認められなかった (Table 3)。

2. 切除量 (Table 1, 2)

A群では 4.1g から 78g で, 平均値は 23.2±21.2g であり, B群では 6.0g から 50.0g で, 平均値は 17.4±13.2g であり, 統計的に処理した student's t test では T=1.10, P=0.28, DF=43 で有意の差は認められなかった (Table 3)。

従って1.と2.の結果より, 両群ともに無作為に選出されたことが証明された。

3. 術後2週目までの最高体温 (Table 1, 2)

A群では 36.8°C から 37.8°C で, 平均値は 37.1±0.3°C であり, B群では 36.6°C から 37.6°C で, 平均値は 37.0±0.3°C であり, 両群ともに高熱を發した患者は認められなかった。student's t test では T=1.64, P=0.11, DF=43 で, 統計的に有意の差は認め

Table 3. 年齢, 切除量, 2週目までの最高体温, 尿中細菌の陰性化および膿尿が消失するまでに要した日数に関する統計的処理 (student's t test)

	年齢	切除量	2週目までの最高体温	尿中細菌培養陰性化日数	膿尿が消失するまでの必要日数
T	0.14	1.10	1.64	0.16	1.20
p	0.89	0.28	0.11	0.87	0.24
DF	43	43	43	33	33
結果	NS	NS	NS	NS	NS

NS: non significant

られなかった (Table 3).

4. TUR-P 後2週目の尿中細菌培養の結果 (Table 1, 2)

A群においては 10^2 /ml を含めて陰性の症例が9例 (39.1%), 陽性は 10^3 /ml 以上14例 (60.9%) であった。

B群においては 10^2 /ml で陰性とした症例が5例 (22.7%), 陽性の症例は 10^3 /ml 以上17例 (77.3%) であった。

この2群間における TUR-P 後2週目の尿中細菌培養陰性例9/23と 5/22 とを, 統計的に Chi-square's test にて処理した結果は, $CSV=1.41$, $p=0.24$, $DF=1$ で有意の差は認められなかった (Table 4).

5. 尿中細菌培養が陰性化するまでに要した日数 (Table 1, 2)

A群において drop out が6例認められたので, それを除いて長期間に経過観察可能であった17症例についてみると, 術後2週目に 10^2 /ml 以下陰性であった9症例のうち, 1症例が尿中細菌陽性になり, 術後57日間続いた。

また術後2週目の尿中細菌が 10^3 /ml 以上陽性であった8症例では, 尿中細菌が消失するまでに31日から139日を要した。

B群においては drop out が4例認められたため, 18症例についてみると, 術後2週目に 10^2 /ml で陰性であった3症例のうち, 1症例がその後陽性になり49日間続いた。

術後2週目に 10^3 以上陽性であった15症例では, 尿中細菌が消失するまでに31日から110日間を要した。

従って尿中細菌が消失するまでに要した日数は, A群では4日から139日までで, B群では14日から110日となり, 平均値でA群は 41.5 ± 38.9 日であり, B群では 43.3 ± 24.9 日であった。これらの数値を統計的に処理したところ, student's t test で $T=0.16$, $P=0.87$, $DF=33$ で, 両群の間に有意の差は認められなかった (Table 3).

Table 4. 2週後の尿中細菌培養の陰性例と陽性例に関する2群間の統計的処理 (Chi-square's test)

	陰性例	陽性例	合計
A群	9 (39.1%)	14 (60.9%)	23
B群	5 (22.7%)	17 (77.3%)	22
合計	14	31	45
CSV	=1.41		
P	=0.24		
DF	=1		
結果	non significant		

6. 膿尿が消失するまでに要した日数 (Table 1, 2)

A群では長期間に観察可能であった17例では, 膿尿が57日から139日まで続いた。B群18例では49日から110日まで続いたが, 平均値でA群は 76.5 ± 23.0 日であり, B群では 68.2 ± 17.9 日であった。これらの数値を統計的に処理したところ, student's t test で $T=1.20$, $P=0.24$, $DF=33$ で, 両群の間に有意の差は認められなかった (Table 3).

考 察

TUR-P の術後に, 抗生物質や抗菌剤をどの位の期間投与するかに関してはさまざまな意見があり, いまだはっきりした定説はないと思われる。

Gonzalez ら³⁾, Grabe⁴⁾ や Chodak ら⁵⁾ および McGuire⁶⁾ 等は前立腺肥大症の術後に予防的に抗生物質等を投与することに対して, 否定的な意見を述べている。

一方北田ら⁷⁾や夏目ら⁸⁾および川下ら⁹⁾ は TUR-P の術後に長期間膿尿が続くことより, 感染予防のためには抗生物質や抗菌剤の長期にわたる投与が必要であるとしている。

TUR-P 後の尿路感染症の多寡を左右する原因はさまざまあると考えられるが, なるべくこれらの原因を取り除くため, われわれは以下の1.~4.までの事柄を注意して, 手術を行っている。

1. 灌流液は水道水を 0.40 と 0.25 μ の double filter を装着し滅菌し, 10% の泌尿器灌流洗滌剤 (Urigo[®]) 溶液を作成する灌流液自動供給装置を使用している. 以前に irrigator を使用していたときには, contamination による術後感染症がたまたま認められることがあった.
2. 手術器具は formalin gas 滅菌器で消毒している.
3. 手洗いは通常の手術と同様の手技で行っていて, 消毒した術衣を着用する.
4. 手術に当たっては, 穿孔させたり前立腺組織を残したりすると, 術後の治癒が遅延するため, capsule 近くは慎重に切除するように心掛けている.

われわれの病院では, 1975年の4月から1989年の5月末までの間に, 前立腺肥大症および癌に対して TUR-P を 1,816 回経験している. 通常の場合これら症例に対して, 術前に尿中細菌が陽性であった症例も含めて, 手術当日より 3 日間で抗生物質の静脈内投与を打ち切っている. その後予防的には抗生物質や抗菌剤等にも投与せず 2 週間に一度外来に通院させ経過を観察している. 術後の膿尿は 3 カ月前後続くものの, 上述した注意事項を実施してからは, 尿路感染症や精巣上体炎などはそれほど多くない印象をえている.

森田ら²⁾ は前立腺肥大症患者に対して TUR-P 術前に, OFLX を 3 日間計 1,800mg 経口投与し, 組織内濃度を検索した結果, 本剤は優れた前立腺組織内への移行性があり, 長時間にわたり前立腺組織内および血清中に残留していて, えられた前立腺組織内濃度はグラム陰性菌の大部分の菌種およびグラム陽性菌の MIC を大幅に上回っていたと報告している.

今回われわれは TUR-P に際して, 3 日間の OFLX の経口投与のみにて治療できないかと考え, A B の 2 群を作成し以下のデータに関して統計的に有意の差が有るか否かについて検討してみた.

対象とした症例は 45 症例であるが, 術前の尿中細菌の有無は考慮に入れず, これらを無作為に A と B の 2 群に分けて検討した. A 群は OFLX の 3 日間経口投与のみにて治療した群であり, B 群は対照群として G T T 3 日間にて治療した群である. これら 2 群について, 年齢, 切除量, 2 週目までの最高体温, 2 週後の尿中細菌培養の結果および膿尿と尿中細菌が消失するまでの期間を外来にて経過観察し, 統計的に有意の差の有無を調べた.

その結果, まず年齢と切除量に関しては, これら 2 群間に有意の差は認められず, 患者は無作為に分けられたことが証明された (Table 3).

2 週目までの最高体温に関しては, A 群では平均値で 37.1 \pm 0.3 $^{\circ}$ C, B 群では 37.0 \pm 0.3 $^{\circ}$ C で統計的に有意の差は認められなかった (Table 3).

2 週目の尿中細菌培養では, 陰性例と陽性例に関して, Chi-square's test で統計的に有意の差は認められなかった (Table 4).

尿中細菌が消失するまでの日数に関しては, A 群では平均値で 41.5 \pm 38.9 日, B 群では 43.3 \pm 24.9 日で有意の差は認められなかった (Table 3).

膿尿が消失するまでの期間に関しては, A 群では平均値で 76.5 \pm 23.0 日, B 群では 68.2 \pm 17.9 日でやはり統計的に有意の差が認められなかった (Table 3).

以上より, 術後懸念される発熱や尿路感染症に関するデータを統計的に検討した結果では, OFLX の 3 日間経口投与のみにて治療した群と, CTT の 3 日間点滴にて投与した群との間に有意の差は認められなかった. 従って, OFLX は TUR-P の際にはこれの単独投与のみで, 充分治療効果がえられることを示していると考えられた.

試みに計算した結果では, 後者と後者の薬剤費は, 前者の方が 1/5 位と安上がりで, 医療費削減という点でも一考を要することと考えられた.

結 語

術前の尿中細菌の有無にかかわらず, OFLX 3 日間の経口投与のみにて TUR-P を施行した A 群と, 対照群として CTT を 3 日間点滴にて投与した B 群を作成し, 年齢, 切除量, 2 週目までの最高体温, 2 週後の尿中細菌培養の結果および膿尿と尿中細菌が消失するまでの期間を外来にて経過観察し, 統計的に有意の差の有無を調べた結果, これら 2 群の間にはなんらの有意の差が認められなかったことより, TUR-P に関しては OFLX の単独投与にて, 充分な治療効果がえられることが証明されたと考えられた.

試みに計算した結果では, 前者と後者の薬剤費は, 前者の方が 1/5 位と安上がりで, 医療費削減という点でも一考を要することと考えられた.

文 献

- 1) 佐藤謙一, 井上松久, 三橋 進: DL-8280 の in vitro および in vivo の抗菌活性評価. Chemotherapy 32 (S-1): 1-12, 1984
- 2) 森田昌良, 蓮田精之: Ofloxacin 3 日間連続投与後の前立腺組織内濃度について, 泌尿紀要 35: 187-190, 1989
- 3) Gonzalez R, Wright R and Blackard C: Prophylactic antibiotics in transurethral prostatectomy. J Urol 116: 203-205, 1976

- 4) Grabe M: Antimicrobial agents in transurethral prostatic resection. J Urol **138**: 245-252, 1987
- 5) Chodak GW and Plaut ME: Systemic antibiotics for prophylaxis in urologic surgery: A critical review. J Urol **121**: 695-699, 1979
- 6) McGuire FJ: Antibacterial prophylaxis in prostatectomy patients. J Urol **111**: 794-798, 1974
- 7) 北田真一郎, 伊東健治, 熊沢浄一, ほか: 前立腺肥大症術後の尿路感染症に対する Pivmecillinam の治療効果に関する検討. 西日泌尿 **46**: 1471-1474, 1984
- 8) 夏目 紘, 山本雅憲, 金井 茂, ほか: 泌尿器科術後症例に対する Cinoxacin 長期投与時の有効性と安全性の検討. 西日泌尿 **47**: 1555-1560, 1985
- 9) 川下英三, 田丁貴俊, 米田健二, ほか: 前立腺肥大症術後症例に対する Cinoxacin 長期投与時の有効性と安全性の検討. 西日泌尿 **50**: 779-783, 1988

(Received on January 8, 1992)
(Accepted on February 25, 1992)

(迅速掲載)