

ホルミウムレーザー前立腺核出術 (HoLEP) の周術期 抗菌薬予防投与の現状とアンケート調査の結果について

石川 清仁, 丸山 高広, 日下 守

白木 良一, 星長 清隆

藤田保健衛生大学腎泌尿器外科

THE STATE OF ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS FOR HOLMIUM LASER ENUCLEATION OF THE PROSTATE: HoLEP AND THE RESULTS OF A QUESTIONNAIRE SURVEY

Kiyohito ISHIKAWA, Takahiro MARUYAMA, Mamoru KUSAKA,

Ryoichi SHIROKI and Kiyotaka HOSHINAGA

The Department of Urology, School of Medicine Fujita Health University

Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) has been established as a procedure for the treatment of patients with benign prostate hyperplasia, instead of transurethral resection of prostate (TUR-P). To determine the appropriate antimicrobial prophylaxis for the prevention of perioperative urinary tract infection following HoLEP we sent a questionnaire to 79 institutes belonging to the Japanese Urological Association. We surveyed 1) the performance of HoLEP, 2) number of HoLEP performed in 2009, 3) antimicrobial agents and the term of the administration for prophylaxis, 4) rate of perioperative infections, and 5) usage of other antimicrobial prophylaxis in HoLEP, as compared with in TUR-P. We received answers from 59 institutes (74.9%). We examined 43 responses, which were obtained from executive members who performed more than eleven cases of HoLEP in 2009. Thirty-one of these institutes (72.1%) indicated parenteral antibiotics; three of them adopted oral antibiotics, and nine of them added oral antibiotics following parenteral antibiotics. In 40 of them (93.0%), the rate of perioperative infections was reported to be fewer than 5%. Twenty-seven of them (62.7%) adopted the same schedule for the prophylaxis in both HoLEP and TUR-P. Eleven of them indicated shorter antimicrobial usage in HoLEP than in TUR-P. Ten of the eleven institutes reported that the rate of perioperative infections in HoLEP had been lower than in TUR-P. Our questionnaire survey demonstrated that shorter antimicrobial prophylaxis might be possible in HoLEP than in TUR-P.

(Hinyokika Kiyo 57 : 539-543, 2011)

Key words : Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP), Perioperative urinary tract infection, Antimicrobial prophylaxis, Questionnaire survey

緒 言

泌尿器科医にとって経尿道的操作は日常診療で頻回に施行されており、一般的にはその侵襲度に応じた感染予防が施されている。そのなかで比較的侵襲度の高い経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of prostate: TUR-P) や経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of bladder tumor: TUR-Bt) の周術期における抗菌薬予防投与は術後尿路感染症や敗血症の発症を有意に軽減し、有効と考えられている。この必要性については多くの臨床研究やメタアナリシスにより評価がなされており、一定の見解も得られている¹⁻⁴⁾。また、欧州や米国泌尿器科学会は泌尿器科領域における経尿道的手術に関する周術期感染予防ガイドライン^{2,5-8)}を公開しており、日本泌尿器科学会でもエビ

デンスに基づいた日本独自の術後感染防止ガイドラインを作成し、2006年の日本泌尿器科学会誌に「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン」として発表した⁹⁾。

最近、TUR-P に取って替わる新たな治療法として Holmium laser enucleation of the prostate : HoLEP などのレーザー治療が全国で広まりつつある。熟達した術者の場合、日帰り治療も可能な術式であり、もちろん周術期の抗菌薬投与法も異なってくる。しかしながら、HoLEP に関する周術期感染予防ガイドラインは筆者の調べえた限り、どの学会からも発表されていない。そこで、HoLEP の際に使用するホルミウムレーザー発生装置が導入されている全国の施設を対象にアンケート調査を行った。各施設で行われている予防抗菌薬の投与法、術後の感染症発生頻度、さらに TUR-

P との比較を調査し、HoLEP における周術期抗菌薬予防投与の現状を検討したので報告する。

対 象 と 方 法

HoLEP を行う目的でホルミウムレーザー発生装置を購入した全国79施設（2009年12月現在）にアンケート用紙を送付した。その内容は、①前立腺肥大症に対しレーザー手術を行っているか、②2009年度に行われたレーザー手術件数、③周術期感染予防目的で投与されている抗菌薬の種類と投与期間、④術後感染症の発生頻度、⑤TUR-P との比較で、⑤-1：抗菌薬投与方法が TUR-P と異なっているか、⑤-2：投与方法が異なっていた場合、投与期間はどちらが長いのか、⑤-3：術後感染症合併頻度はどちらが高いかについてである。

対象患者は術前に尿路感染症がないことを前提とした。「術後感染症」の定義は、抗菌薬予防投与中または投与終了後に有熱性尿路感染症（前立腺炎や精巣上体炎も含む）か尿路原性敗血症を発症し、抗菌薬の追加投与もしくは変更が必要となった症例とした。抗菌薬の種類は具体的な商品名や一般名ではなく、系統名とした。また、術後尿路感染症の頻度は、施設の手術件数にばらつきが存在するため、年間の発生件数ではなく、発生率を「0%」、「1～5%」、「6～10%」、「11%以上」の4つの選択肢に分けた。

また、実数把握の目的で当施設、および関連5施設

に2006年から2010年までの HoLEP と TUR-P の術件数、術後感染症発生件数と発生率、施設ごとの予防抗菌薬使用方法について追加調査を行った。

結 果

59施設より回答を得た（回答率：59/79=74.7%）。そのうち、4施設は現在レーザー手術を実施しておらず、3施設は HoLEP 以外のレーザー手術を行っていた。HoLEP の年間件数は「1～5件」が3施設、「6～10件」が8施設、「11～20件」が7施設、「21～50件」が12施設、「51件以上」が24施設あった。本検討で術後感染症発生頻度は10%以下と予想したため、年間手術件数が11件以上の43施設のみを検討対象とした。

抗菌薬の投与方法は、「注射剤のみ」が31施設（72.1%）、「経口剤のみ」が3施設（7.0%）、「注射剤と経口剤の併用」が9施設（20.9%）であった。「注射剤のみ」群の投与方法は第1、2世代セファロスポリン系抗菌薬：CEP iv・3日以内が27施設、広域ペニシリン系抗菌薬：PC iv・3日以内が4施設であった。「経口剤のみ」群の投与方法は、経口新セフェム系抗菌薬：new CEP po・4日間が2施設、経口ニューキノロン系抗菌薬：NQ po・3日間が1施設であった。「併用」群の投与方法としては、CEP iv・1～2日間後 new CEP po・3～4日間が3施設、CEP iv・1～2日間後 NQ po・3～4日間が4施設、それ以外が2施設で

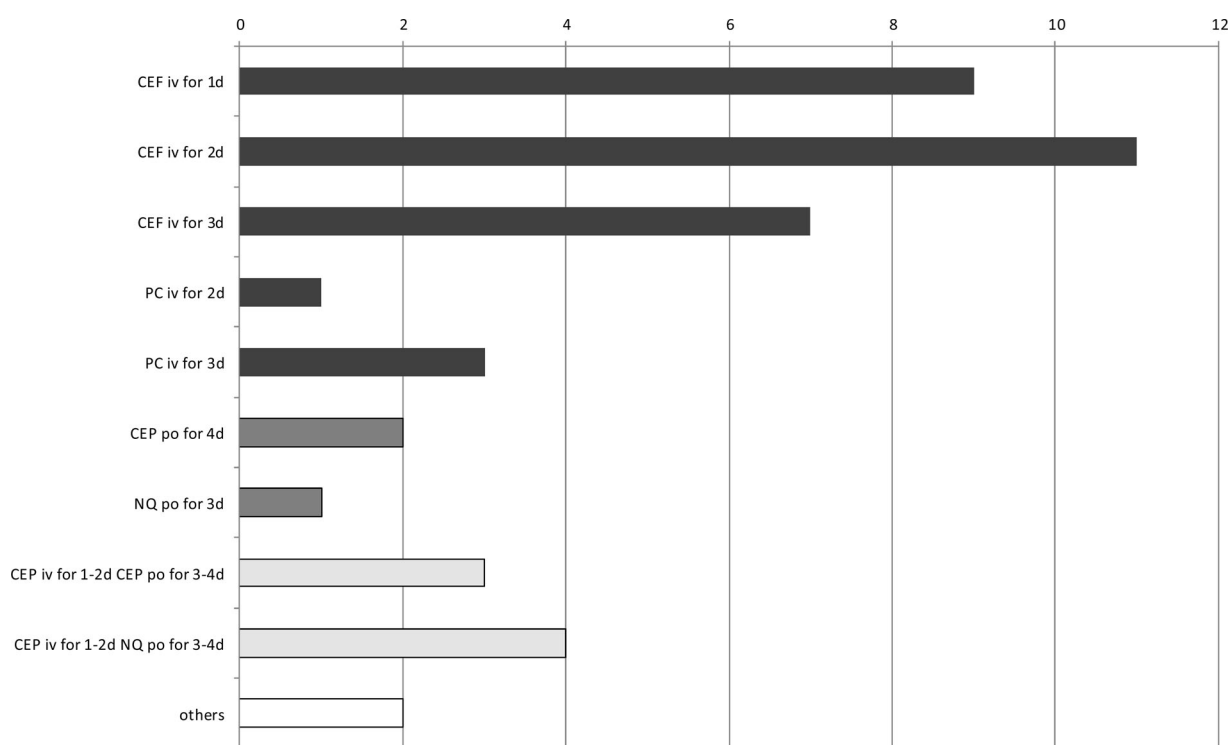


Fig. 1. Antimicrobial prophylaxis for HoLEP. HoLEP : holmium laser enucleation of the prostate. CEF iv : Injective cephalosporins, PC iv : Injective penicillins, CEP po : Oral cephalosporins, NQ po : Oral new quinolones.

あった (Fig. 1).

この結果のなかにはクリニックで日帰り手術をされている 6 施設の回答が含まれている。その内訳は, new CEP po・4 日間が 2 名, CEP iv・1~2 日間後 new CEP po・3~4 日間が 2 名, CEP iv・1 日後 NQ po・4 日間が 1 名, PC iv・1 日後 new CEP po・4 日間が 1 名であった。

術後感染症発生頻度は, 「0%」が 5 施設, 「1~5%」が 35 施設, 「6~10%」が 2 施設, 無回答が 1 施設であった。「6~10%」と回答された 2 施設の抗菌薬投与法は CEP iv・1 日であった (Fig. 2)。

また抗菌薬投与期間の比較では, HoLEP と TUR-P で「同じ」が 27 施設 (62.8%), HoLEP の方が「短い」が 11 施設 (25.6%), 無回答が 5 施設であった。また術後感染症発生率の比較では, 投与期間が「同じ」27 施設で, 発生率は「同等」が 24 施設 (88.9%), HoLEP の方が「低い」が 3 施設 (11.1%) であった。

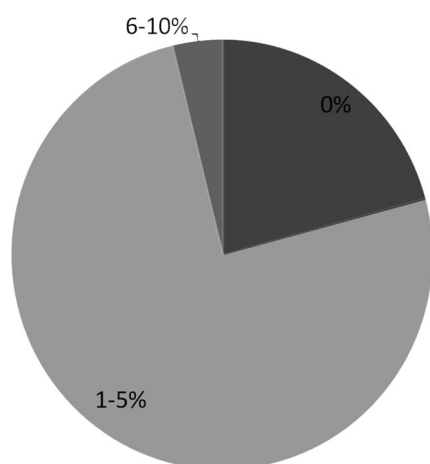


Fig. 2. The rate of perioperative infections after HoLEP. HoLEP: holmium laser enucleation of the prostate.

投与期間が「短い」11 施設では, 発生率は「同等」が 4 施設 (36.4%), HoLEP の方が「低い」が 6 施設 (54.5%), むしろ「高い」が 1 施設存在した。

当施設, および関連施設での検討結果でも術後感染症発生率は TUR-P で 0~4.65%, HoLEP で 0~1.56% であった。Table 1 で示すように HoLEP を本格導入した医療施設 (C~F) では, TUR-P 件数が著しく減少しているため, 単純に両術式の術後感染症発生率を比較することは困難であるが, HoLEP の発生率は導入して間がない A 病院を除けば 1% 以下であり, さらに HoLEP の方が抗菌薬投与期間が 1 日短い D, E 病院でも他の施設と比べ発生率が上昇することはなかった。

考 察

1998年に Gilling らによって提唱された HoLEP は TUR-P と比較して出血量が少なく, 低ナトリウム血症が回避でき, 治療効果も同等であるため, TUR-P に取って替わる術式として近年急速に普及しつつある。今回のアンケート調査でも, HoLEP を本格導入した施設では TUR-P をほぼ行っていないという傾向が見られた。設備投資が高額なこと¹⁰⁾や技術的には修練が必要であるなどの問題点はあるが, 短期入院を可能としたこの術式を望む患者も多いことなど社会のニーズが HoLEP を短期間に普及させた原因と思われる。

HoLEP の術後尿路感染症発生率に関する報告は, おおむね 3% 以下である^{11~13)}。これに対し, TUR-P では最近の文献によると, 予防投与後の尿路感染症発生率は 6% 程度であり^{1~4)}, 発生率に関しては HoLEP の方が低い。その理由として, TUR-P では術中切除面から高圧で灌流液が前立腺管腔や静脈内に流入するため, 外尿道口周囲から前部尿道にかけて少数存在す

Table 1. The incidence of perioperative infections after TUR-P and HoLEP

	A-Hospital		B-Hospital		C-Hospital		D-Hospital		E-Hospital		F-Clinic	
	TUR-P	HoLEP	TUR-P	HoLEP	TUR-P	HoLEP	TUR-P	HoLEP	TUR-P	HoLEP	TUR-P	HoLEP
Antimicrobial CEP iv or PC iv	2	2	2	2	3	3	3	2	3	2		2
Prophylaxis CEP po									4	4		4
2006	35	7	2		3	84	1	60	13	47	0	135
2007	28	0	6	14	11	106	2	30	6	66	0	122
2008	24	0	5	18	15	140	3	41	4	69	0	111
2009	25	21	2	12	5	160	1	57	0	82	0	109
2010	10	36	5	4	9	130	2	49	0	97	0	95
No of operation	122	64	20	48	43	620	9	237	23	361	0	572
No of PI	4	1	0	0	2	2	0	0	0	2	0	2
Rate of PI	3.28%	1.56%	0%	0%	4.65%	0.32%	0%	0%	0%	0.55%	0%	0.35%

HoLEP: holmium laser enucleation of the prostate, TUR-P: transurethral resection of prostate, PI: perioperative infections, CEP iv: Injective cephalosporins, PC iv: Injective penicillins, CEP po: Oral cephalosporins.

る常在菌と一緒に吸収され感染源となる場合や前立腺被膜下の残存組織が感染巣となることが考えられる。HoLEP ではその術式の違いから前述の2つのリスクが軽減されるため、発生率が低く抑えられると推察される。

経尿道的手術の周術期抗菌薬予防投与の必要性については多くの臨床研究やメタアナリシスにより評価がなされており¹⁻⁴⁾、術後感染を予防する目的で重要と考えられている。しかしながら HoLEP に関する適正な周術期抗菌薬の投与方法に関する文献は著者の調べた限りでは存在せず、現状は施設ごとに術者が経験的に抗菌薬の投与方法を決めているものと思われる。さらに、術後尿路感染症の発生率をどのレベルまで下げることができれば予防投与として推奨できるかは議論の残るところである。

1995年に津川らは当時の TUR-P 術後感染予防の現状を明らかにする目的で、アンケート調査を行った¹⁴⁾。1990年代の標準的な抗菌薬予防投与法は、ペニシリン系薬、あるいは第1・2世代セフェム系薬を3～7日間、その後、経口キノロン系薬が1～4週間追加処方されていた。この状況下で術後発熱性尿路感染症発生率は、術前尿路感染症なし群で4.7%、尿路感染症あり群で7.9%であった。さらに、現在のガイドライン⁹⁾に沿った抗菌薬投与法（投与開始は術直前で、投与期間は3日以内）で感染予防を行った場合、術前感染症なしの患者を対象とした前向き研究の結果は、術後発熱性尿路感染症発生率が1日投与群で12.0%、3日間投与群で5.2%であった¹⁴⁾。以上より、尿路原性敗血症、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎などを含む有熱性感染症の発症の有無をエンドポイントと考えるならば、1990年代のように長期間にわたり抗菌薬を投与しても5%程度の頻度で術後感染症は発症する。その結果から、TUR-Pに関しては周術期抗菌薬予防投与により術後感染症の発生率を5%以下にすることが出来れば、妥当な投与法と考えてもよいと思われる。

一方、HoLEP と TUR-P の感染発症に関するリスクファクターの違いを検討するには、前立腺被膜穿孔の頻度、切除後の残存組織量、術中の出血量、術後のHb値低下の程度、術後膀胱持続灌流の有無、原因菌の種類、尿路原生敗血症の頻度、輸血の有無、尿道カテーテル留置期間、入院期間など様々な要素を加味しなければならないが、原因菌以外の要素はすべてHoLEPの方が低リスクと考えられる。以上より、HoLEP に関しては術後感染症の発生率をTUR-Pの半分程度に抑えることができれば、感染予防として妥当な投与法と考えてよいのではないだろうか。

今回の検討は前向き試験でも、各施設に実数による回答を求めたものでもないため、統計学的な解析はで

きないが、現状の把握は可能と考えた。その結果は、予防投与法の違いはあれ、全体の術後感染症発生率は「5%以下」の施設が40/42=95.2%（無回答が1施設）であり、さらに実数を調査した結果では5/6の施設で1%以下であった。また、「6～10%」と回答した2施設は、第1・2世代セフェム系薬を1日のみと合わせて短期間の投与法を選択されていた。HoLEP の抗菌薬投与期間をTUR-Pと比較した場合、「同じ」もしくは「短い」と回答した施設は38/38=100%（無回答は5施設）であり、術後感染症発生リスクファクターの違いも加味して考えると、HoLEP における周術期抗菌薬は、注射用抗菌薬の選択はTUR-Pに準ずるが、投与期間はTUR-Pより若干短くてもかまわないという投与法が推奨されるであろう。さらに、クリニックでの日帰り手術を考慮すると、注射用抗菌薬1日（手術当日）投与後に経口抗菌薬数日間の追加などのオプションを検討する必要があるかも知れない。

最近、泌尿器科領域においても代表的な疾患に対する術式が変わりつつある。術式が異なれば、侵襲度は同等でも術後感染症の頻度や発生に関するリスクファクター、さらに術後感染性疾患の種類そのものまで異なることがある。新しい手術では先人たちの経験に基づいた周術期抗菌薬投与がなされているが、必ずしも適正とは断言できない。科学的な根拠を踏まえた投与方法が検討され、前向き研究でエビデンスが立証されなければ、誰もが安心して利用できる新たなガイドラインにはならない。新しい手術が標準術式として広く行われるようになれば、全国規模の検討を行い、エビデンスを蓄積することが急務となるであろう。

結 語

HoLEP の周術期に行われている抗菌薬予防投与法に関するアンケート調査を行った。投与法は多くの施設でTUR-Pと「同じ」か、投与期間に関しては「短期間に留める」との回答であった。また、現在の投与法で術後感染症発生率は低く抑えられており、ほぼ適切な投与法であったと言えるが、急速に普及しつつある本術式に関する術後抗菌薬使用のガイドライン作成は多くのエビデンスを蓄積した上で必要になってくると思われる。

本論文の要旨は第98回日本泌尿器科学会総会（岩手県2010年）において発表した。

本論文の執筆にあたり、ご多忙にもかかわらずアンケートにご回答いただきました先生方に深謝いたします。アンケートにご協力いただいた施設・代表者名は下記の通りです。

神楽岡泌尿器科：渋谷秋彦、坂泌尿器科病院：鈴木範宣、三樹会病院：中嶋久雄、八戸平和病院：三浦浩康、済生会三条病院：渡辺竜助、仙台市立病院：田口勝彦、仙台腎泌尿

器科: 豊田精一, いわき泌尿器科病院: 新村浩明, 水戸赤十字病院: 野澤英雄, 日立総合病院: 堤 雅一, つくばセントラル病院: 佐藤 健, 筑波メディカルセンター: 常楽 晃, 千葉市立青葉病院: 岡野達弥, まなベクリニック: 真鍋文雄, 東邦大学医療センター 大森病院: 小林秀行, 杏林大学医学部附属病院: 穴戸俊英, 慶応義塾大学病院: 宮島 哲, 聖路加国際病院: 藤崎章子, 北里研究所病院: 入江 啓, 獨協医科大学 越谷病院: 佐藤 両, みさと健和病院: 西古靖, 群馬大学医学部附属病院: 柴田康博, 澁野辺総合病院: 設楽敏世, 東海大学医学部附属病院: 花井一也, 伊勢原協同病院: 田野口 仁, 藤田保健衛生大学病院: 丸山高広, 名古屋記念病院: 内藤和彦, 飯塚クリニック: 飯塚敦彦, 愛知医科大学病院: 瀧 知弘, 西山クリニック: 西山直樹, 刈谷豊田総合病院: 田中國晃, 花井クリニック: 花井俊典, 愛知県済生会病院: 浅野晴好, 新城市民病院: 高田三喜, 豊川市民病院: 伊藤尊一郎, 岐阜大学医学部附属病院: 横井繁明, 岐阜県総合医療センター: 高橋義人, 福井大学医学部附属病院: 石田泰一, 京都大学医学部附属病院: 吉村耕治, 神戸大学医学部附属病院: 田中一志, 兵庫県立 淡路病院: 曾我英雄, 西宮市立中央病院: 安田和生, 神戸市立医療センター中央市民病院: 川喜田睦司, 倉敷中央病院: 寺井章人, 倉敷成人病院センター: 高木 均, 川崎医科大学附属病院: 横山光彦, 鳥取市立病院: 市川孝治, 高知高須病院: 松下和弘, 久留米大学医学部附属病院: 豊澤徳行, 福岡大学病院: 入江慎一郎, 熊本泌尿器科病院: 野尻明弘, 鹿児島市立病院: 後藤俊弘, 敬愛会 中頭病院: 新里 博 (敬称略)

文 献

- Berry A and Barratt A: Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection; a meta-analysis. *J Urol* **167**: 571-577, 2002
- Naber KG, Bergman B, Bishop MC, et al.: European Association of Urology (EAU) guidelines for the management of urinary and male genital tract infections; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the EAU. *Eur Urol* **40**: 576-588, 2001
- Qiang W, Jianchen W, MacDonald R, et al.: Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine contaminating less than 100,000 bacteria per ml; a systemic review. *J Urol* **173**: 1175-1181, 2005
- Jikke Bootsma AM, Pilar Laguna Pes M, Geerlings SE, et al.: Antibiotic prophylaxis in urologic procedures; a systemic review. *Eur Urol* **54**: 1270-1286, 2008
- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al.: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Center for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* **27**: 97-132, 1999
- Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al.: Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology (EAU) **56**: 85-91, 2009
- Naber KG, Schaeffer AJ, Heyns CF, et al.: Prevention of infections associated with urological surgery. ICUD/EAU Urogenital Infections Edition **2010**: 645-710, 2010
- Stuart Wolf JJ, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al.: Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. American Urological Association (AUA) **179**: 1-44, 2008
- 松本哲朗, 村谷哲郎, 山田陽司, ほか: 泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン. 日泌尿会誌 **97**: 1-13, 2006
- Masumori N, Kamoto T, Seki N, et al.: Surgical procedures for benign prostatic hyperplasia: a nationwide survey in Japan. *Int J Urol* **18**: 166-170, 2011
- Shah HN, Mahaian AP, Hegde SS, et al.: Peri-operative complications of holmium laser enucleation of the prostate; experience in the first 280 patients, and a review of literature. *Br J Urol Int* **100**: 94-101, 2007
- Elzayat EA, Habib EI and Elhilali MM: Holmium laser enucleation of the prostate: a size-independent new "gold standard". *Urology* **66**: 108-113, 2005
- Gupta N, Sivaramakrishna Kumar R, Dogra PN, et al.: Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of > 40 g. *Br J Urol Int* **97**: 85-89, 2006
- 津川昌也, 橋本英昭, 門田晃一, ほか: 経尿道的前立腺摘除術における抗菌薬予防投与方法に関する検討. 日泌尿会誌 **89**: 453-459, 1998

(Received on March 4, 2011)
(Accepted on June 15, 2011)