

## 前立腺全摘除術における周術期抗菌薬投与法の検討： 単回投与法と1日投与法との比較

田岡利宜也, 松岡 崇志, 北 悠希  
牧野 雄樹, 伊波 恵, 宗田 武  
井上 幸治, 武縄 淳, 寺井 章人  
倉敷中央病院泌尿器科

### ANTIMICROBIAL PROPHYLAXIS IN RADICAL PROSTATECTOMY: SINGLE DOSE VERSUS 1-DAY TREATMENT

Rikiya TAOKA, Takashi MATSUOKA, Yuki KITA,  
Yuki MAKINO, Kei IHA, Takeshi SODA, Koji INOUE,  
Jun TAKENAWA, Akito TERAJ  
*The Department of Urology, Kurashiki Central Hospital*

An adequate protocol for antimicrobial prophylaxis (AMP) in radical prostatectomy (RP) has not been established. We retrospectively compared the occurrence of perioperative infection following RP between two different AMP protocols. This study included 340 cases with prostate cancer who underwent RP at our institution between January 2005 and December 2008. The 1-day group consisting of 93 cases received a second generation cephem, cefotiam, intravenously during and after the operation on the operative day. The single dose group consisting of 247 cases received cefotiam during the operation only. The incidence of surgical site infection (SSI) and remote infection (RI) was retrospectively investigated. There was no significant difference in the rate of SSI and RI occurrence between the 1-day group (2.2, 0%) and single dose group (3.6, 0.4%) ( $p=0.52$ ). The single dose protocol of AMP seems sufficient for prevention of perioperative infection in RP.

(Hinyokika Kiyo 56 : 559-563, 2010)

**Key words :** Radical prostatectomy, Perioperative infection, Antimicrobial prophylaxis

### 緒 言

周術期における抗菌薬投与は、術中に惹起される感染症の阻止手段の一部である。その役割は、術中に侵入する細菌の増殖を宿主の防御能以下に抑えることで達成される。その使用に際しては、手術特性や対象細菌を考慮した薬剤選択が前提で、可能な限りスペクトラムの狭い薬剤を短期間の使用に留めることが求められている。

以前、われわれは前立腺全摘除術(RP)を対象として、術中および術後単回の抗菌薬投与法の有用性を報告した<sup>1)</sup>。今回、術中投与に限った抗菌薬投与法の感染阻止能を検討すると共に、感染発症の危険因子ならびに予測因子を検討したので報告する。

### 対 象 と 方 法

2005年1月から2008年12月に当院にてRPを施行した340名を対象とし、抗菌薬の術中投与に術後単回投与を加えた1日投与群( $n=93$ , 2005/1~2006/1)と、術中投与に限った単回投与群( $n=247$ , 2006/2~

2008/12)に分類した。手術部位感染(surgical site infection: SSI)と遠隔部感染(remote infection: RI)を後ろ向きに調査し、2群間で比較検討するとともに、単回投与群のみを対象として、周術期感染症に関わる危険因子ならびに予測因子を検討した。

すべての症例で、切毛を術直前に行い、下腹部正中切開で逆行性に前立腺を摘出した。閉創前に1,500 mlの温生食で術野を洗浄したのち、2本の閉鎖式吸引ドレーンを骨盤腔に留置し、腹直筋筋膜および皮下組織、真皮をそれぞれ0Vicrylと3-0Vicrylの結節、4-0PDS-IIの埋没で縫合し、創表面をDER-MABOND<sup>®</sup>で保護した。

抗菌薬はグラム陽性菌のほか尿路病原性細菌も想定してCefotiam (1 g)を選択し、経静脈投与した。その術中の投与法は、皮切開始までに初回投与を完了させたのち、3時間ごとに追加投与した。また、周術期感染症の判定には、CDC (Centers for Disease Control and Prevention) の定義<sup>2)</sup>を用いた。

統計学的判定には、Statistical Package for Social Sciences version 14.0 (SPSS, Chicago, IL)を用いて

Fisher's exact probability test と Mann Whitney の U 検定を行い,  $p < 0.05$  で統計学的に有意差ありと判定した.

## 結 果

手術時の年齢や BMI, 糖尿病や高血圧の罹患, 抗凝固剤の内服のほか, 術前の尿路感染症の有無を検討対象とした 2 群の臨床背景に有意な差を認めなかった. 手術関連因子の検討において, 単回投与群は 1 日投与群と比べて, 手術時間が短く ( $p < 0.0001$ ), 出血量も少ない ( $p = 0.0025$ ) ことに加え, 術後入院期間も有意に短かった ( $p < 0.0001$ ). RP 前の平均 PSA は両群共に 9 ng/ml 前後で, 有意差を認めなかった. 全割標本の検討において, T ステージの割合やリンパ節転移陽性率, Gleason score を対象とした 2 群間の比較にて, 有意差を認めなかった (Table 1).

単回投与群の SSI と RI 発生率は, おおの 3.6%

と 0.4% であった. 一方, 1 日投与群の SSI の発生率は 2.2% で, RI を認めなかった. 周術期感染発症率で両群間に統計学的有意差はなかった ( $p = 0.52$ ) (Table 2).

単回投与群のみを対象とした周術期感染症のリスク因子の検討において, 肥満や高齢, 糖尿病などの背景因子は, SSI や RI の発生に影響を及ぼさなかった. 加えて, 手術時間や出血量などの術中因子も, 感染発症のリスク因子とはならなかった. Organ/space に発症した SSI 3 例のリスク因子も検討したが, 有意な要因は同定出来なかった. 一方, 感染症が発生した群では, ドレーン抜去が遅延していた ( $p = 0.002$ ) (Table 3).

さらに同群を対象とした周術期感染症の予測因子の検討において, 筋層以下および遠隔部感染を発症した群は, 非発症群と比べて, 術後 5 日目の体温が有意に高く ( $p = 0.04$ ), 術後 3 日目の白血球数が有意に増加

**Table 1.** Clinical characteristics

|                                 | 1-day group (n = 93) | Single dose group (n = 247) | p-value    |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------------|------------|
| Age (years)                     | 66.9 ± 5.2           | 66.7 ± 5.9                  | p = 0.86   |
| BMI ≤ 24.9 (kg/m <sup>2</sup> ) | 58 (62.4)            | 162 (65.6)                  | p = 0.58   |
| 25.0-29.9                       | 33 (35.5)            | 80 (32.4)                   |            |
| ≥ 30.0                          | 2 ( 2.1)             | 5 ( 2.0)                    |            |
| Diabetes mellitus               | 11 (11.8)            | 22 ( 8.9)                   | p = 0.42   |
| Hypertension                    | 31 (33.3)            | 86 (34.8)                   | p = 0.80   |
| Anticoagulant drugs             | 7 ( 7.5)             | 28 (11.3)                   | p = 0.30   |
| Preoperative UTI                | 2 ( 2.2)             | 9 ( 3.6)                    | p = 0.49   |
| Operation time (min)            | 242 ± 42             | 218 ± 39                    | p < 0.0001 |
| Blood loss (ml)                 | 1,344 ± 885          | 1,106 ± 805                 | p = 0.0025 |
| Blood transfusion               | 6 ( 6.5)             | 11 ( 4.5)                   | p = 0.45   |
| Hospital discharge (POD)        | 10.5 ± 2.2           | 9.8 ± 4.0                   | p < 0.0001 |
| Initial-PSA (ng/ml)             | 8.5 ± 5.4            | 9.4 ± 7.6                   | p = 0.81   |
| pT stage ≤ T2c                  | 82 (88.1)            | 206 (83.4)                  | p = 0.28   |
| T3a, b                          | 11 (11.9)            | 41 (16.6)                   |            |
| LN metastasis                   | 1 ( 1.1)             | 3 ( 1.2)                    | p > 0.99   |
| Gleason score ≤ 6               | 29 (31.2)            | 56 (22.7)                   | p = 0.17   |
| = 7                             | 49 (52.7)            | 134 (54.2)                  |            |
| ≥ 8                             | 15 (16.1)            | 57 (23.1)                   |            |

Data are presented as mean ± SD or number (%). BMI, body mass index; UTI, urinary tract infection; POD, post operative day; PSA, prostate-specific antigen; LN, lymph node.

**Table 2.** Occurrence of SSI and RI

|                         | 1-day group (n = 93) | Single dose group (n = 247) | p-value  |
|-------------------------|----------------------|-----------------------------|----------|
| Surgical site infection | 2 (2.2)              | 9 (3.6)                     | p = 0.73 |
| Superficial incisional  | 2 (2.2)              | 5 (2.0)                     | p = 0.68 |
| Deep incisional         | 0 ( 0 )              | 1 (0.4)                     |          |
| Organ/space             | 0 ( 0 )              | 3 (1.2)                     |          |
| Remote infection        | 0 ( 0 )              | 1 (0.4)                     | p = 0.99 |
| Total                   | 2 (2.2)              | 10 (4.0)                    | p = 0.52 |

Data are presented as number (%).

**Table 3.** Relationship between SSI / RI positive and negative with baseline and perioperative characteristics

|                          | SSI/RI (-) (n = 237) | SSI/RI (+) (n = 10) | p-value   |
|--------------------------|----------------------|---------------------|-----------|
| Age (years)              | 66.7 ± 6.0           | 65.0 ± 4.6          | p = 0.56  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 24.0 ± 2.6           | 24.4 ± 5.2          | p = 0.95  |
| Diabetes mellitus        | 21 ( 8.9)            | 1 (10.0)            | p = 0.90  |
| Hypertension             | 80 (33.8)            | 6 (60.0)            | p = 0.10  |
| Anticoagulant drugs      | 26 (11.0)            | 2 (20.0)            | p = 0.32  |
| Preoperative UTI         | 8 ( 3.4)             | 1 (10.0)            | p = 0.31  |
| Operation time (min)     | 218 ± 39             | 224 ± 43            | p = 0.79  |
| Blood loss (ml)          | 1,101 ± 808          | 1,215 ± 755         | p = 0.73  |
| Blood transfusion        | 11 ( 4.6)            | 0 ( 0.0)            | p = 0.99  |
| Drain removal (POD)      | 3.9 ± 1.3            | 7.6 ± 5.9           | p = 0.002 |
| Catheter removal (POD)   | 7.9 ± 3.6            | 9.2 ± 3.6           | p = 0.19  |

Data are presented as mean ± SD or number (%). BMI, body mass index; UTI, urinary tract infection; POD, post operative day.

**Table 4.** Postoperative change in body temperature and laboratory data

|                                          | SSI/RI (-) (n = 237) | s-SSI* (n = 5) | p-value*** | d-SSI** + RI (n = 5) | p-value**** |
|------------------------------------------|----------------------|----------------|------------|----------------------|-------------|
| Highest Body Temperature (°C)            |                      |                |            |                      |             |
| POD 1                                    | 37.4 ± 0.5           | 37.3 ± 0.5     | p = 0.55   | 37.2 ± 0.4           | p = 0.40    |
| POD 2                                    | 37.2 ± 0.5           | 37.2 ± 0.5     | p = 0.81   | 37.1 ± 0.4           | p = 0.61    |
| POD 3                                    | 36.8 ± 0.5           | 36.6 ± 0.7     | p = 0.35   | 37.2 ± 0.4           | p = 0.17    |
| POD 4                                    | 36.6 ± 0.5           | 36.8 ± 0.6     | p = 0.50   | 37.0 ± 0.4           | p = 0.11    |
| POD 5                                    | 36.5 ± 0.5           | 36.6 ± 0.3     | p = 0.31   | 37.2 ± 0.6           | p = 0.04    |
| Leucocyte counts (× 10 <sup>3</sup> /μl) |                      |                |            |                      |             |
| POD 1                                    | 8.1 ± 1.9            | 6.5 ± 1.3      | p = 0.17   | 10.0 ± 2.4           | p = 0.06    |
| POD 3                                    | 7.2 ± 1.8            | 6.0 ± 1.4      | p = 0.51   | 9.0 ± 7.0            | p = 0.04    |
| C-reactive protein (mg/dl)               |                      |                |            |                      |             |
| POD 1                                    | 3.4 ± 1.4            | 2.2 ± 0.9      | p = 0.06   | 3.2 ± 1.7            | p = 0.80    |
| POD 3                                    | 6.1 ± 2.3            | 2.8 ± 1.2      | p = 0.01   | 6.1 ± 1.9            | p = 0.98    |

Data are presented as mean ± SD; \* s-SSI, Superficial incisional SSI; \*\* d-SSI, Deep incisional SSI + Organ/Space SSI; \*\*\* p-value, s-SSI group vs SSI/RI (-) group; \*\*\*\* p-value, d-SSI + RI group vs SSI/RI (-) group; POD, post operative day.

していた (p=0.04). 一方, 感染症が皮下に留まる群では, 非発症群と比べて, 術後の体温や白血球数, C-reactive protein の有意な上昇を認めなかった (Table 4).

## 考 察

周術期抗菌薬投与期間の延長により生じる有害事象や薬剤耐性のリスクが認知され<sup>3)</sup>, 投与期間の短縮化が進んでいる. 一方で, 短縮することによって, 本来予防できたはずの感染症が発生するのではないかという不安を抱かせる. 確かに単回投与群は1日投与群と比べ感染発症率は高く, 筋層以下の感染も発症している. 一方で, 本邦における RP に関連した SSI や RI の発生率は5%前後と報告されている<sup>1,4-9)</sup> (Table 5). われわれの検討において, 抗菌薬を術中投与に限った単回投与群の SSI と RI の発生率 (3.6, 0.4%) は諸家の報告と比べ遜色ない結果であり, 1日

投与群との統計学的有意差も認めなかった. 周術期感染阻止目的の抗菌薬は, 術中投与のみで十分であると考えられた.

感染発症群は非発症群と比べドレーン留置期間が延長していた. 表在感染症の5例は4日目までにドレーンが抜去されており, 筋層以下に感染症を生じた4例 (5~18日) が原因であった. その4例のうち1例は, 感染発症が原因で長くドレーンを留置したが, 他の3例はリンパ漏や血腫にてドレーン抜去が遅れたために感染症が生じたと考えられた. ドレーン留置期間の長さは感染リスクの1つであり<sup>2)</sup>, リンパ漏や血腫を起こさない手術手技も求められている.

周術期の感染症阻止策として抗菌薬以外に, 清潔操作, 手術部位の消毒, 機器の滅菌・消毒, 出血・臓器障害を起こさない手術手技や短期入院などが報告されている<sup>2)</sup>. 当院では, 入院前からの禁煙指導や血糖コントロール, クリニカルパス改訂による入院期間の短

**Table 5.** Recent reports on perioperative infectious complications and antibiotic prophylaxis protocol

| Author                        | year | Antimicrobials  | Duration  | No. pts | SSI [n (%)] | RI [n (%)] |
|-------------------------------|------|-----------------|-----------|---------|-------------|------------|
| Arai et al. <sup>4)</sup>     | 2000 | Not stated      |           | 638     | 48 ( 7.5)   | Not stated |
| Tadokoro et al. <sup>5)</sup> | 2003 | 2nd cephems     | 2-4 days  | 36      | 1 ( 2 .8)   | Not stated |
| Yamamoto et al. <sup>6)</sup> | 2004 | Penicillins     | 3 days    | 85      | 0 ( 0 )     | 7 (8.3)    |
|                               |      | 1st cephems     | 3 days    | 116     | 4 ( 3.4)    | 9 (7.8)    |
|                               |      | 2nd cephems     | 3 days    | 120     | 15 (12.5)   | 8 (6.7)    |
| Tanaka et al. <sup>7)</sup>   | 2006 | 1st-3rd cephems | 3, 4 days | 55      | 5 ( 9.1)    | 2 (3.6)    |
| Terai et al. <sup>1)</sup>    | 2006 | 2nd cephems     | 4 days    | 50      | 0 ( 0 )     | 0 (0 )     |
|                               |      |                 | 1 day     | 81      | 1 ( 1.2)    | 0 (0 )     |
| Takeyama et al. <sup>8)</sup> | 2007 | 2nd cephems     | Single    | 19      | 1 ( 5.2)    | 1 (5.2)    |
| Sakura et al. <sup>9)</sup>   | 2008 | Penicillins     | Single    | 49      | 3 ( 6.1)    | 1 (2.0)    |
| Present study                 |      | Cefotiam        | Single    | 247     | 9 ( 3.6)    | 1 (0.4)    |

縮化なども積極的に行っている。その結果、リスク因子と認知されている肥満や高齢、糖尿病なども、当院の周術期管理の下では、SSI や RI の発生に影響を及ぼしていないことが確認された。周術期抗菌薬の投与は、感染阻止手段の一部であることを理解する必要がある。

周術期感染症の発症に際しては、早期対応がその重症化・長期化を軽減する。早期発見のための予測因子の検討において、体温と白血球数の推移が有用と考えられた。特に、筋層以下および遠隔部感染が発症した場合、体温は正常化せず、加えて白血球数は非発症群と比べて高値を維持していた。一方で、感染巣が皮下に留まる場合は体温や血液検査所見などの変化に乏しく、炎症反応が全身に波及しない可能性が示唆された。低い頻度で発生する SSI や RI の早期発見には、体温など全身状態の推移や血液検査所見のみならず、日々変化する創部の状況を正確に評価することが肝要と考えられた。

周術期感染阻止目的の抗菌薬使用に関するガイドラインが2001年<sup>10)</sup> (改訂版2009年<sup>11)</sup>) に欧州泌尿器科学会から報告された。加えて、2006年と2008年に、本邦<sup>12)</sup> および米国泌尿器科学会<sup>13)</sup> から公表されている。尿路が開放される RP は、準清潔手術に分類され<sup>2)</sup>、各ガイドラインで異なった抗菌薬投与法が推奨されている。欧州ガイドラインは、感染リスクの低い症例に対する抗菌薬投与を必須としていない。一方で、本邦および米国のガイドラインは、全症例を対象に48~72時間以内および24時間以内の抗菌薬投与法を推奨している。医療環境の差異によるガイドライン間の相違は存在するが、想定される細菌に対応した狭域抗菌薬を短期間の使用に留める理念は共通する認識であろう。今後、宿主の免疫能の評価も含めた、より綿密な抗菌薬投与法が求められると思われる。

## 結 語

RP における周術期感染阻止目的の抗菌薬は、単回投与法と1日投与法とで感染症の発生頻度に差がなく、術中投与のみで十分であると考えられた。

## 文 献

- 1) Terai A, Ichioka K, Inoue K, et al.: Antibiotic prophylaxis in radical prostatectomy: 1-day versus 4-day treatments. *Int J Urol* **13**: 1488-1493, 2006
- 2) Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al.: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. *Infect Control Hosp Epidemiol* **20**: 247-278, 1999
- 3) Hecker MT, Aron DC, Patel NP, et al.: Unnecessary use of antimicrobials in hospitalized patients: current patterns of misuse with an emphasis on the anti-anaerobic spectrum of activity. *Arch Intern Med* **163**: 972-978, 2003
- 4) Arai Y, Egawa S, Tobisu K, et al.: Radical retropubic prostatectomy: time trends, morbidity and mortality in Japan. *BJU Int* **85**: 287-294, 2000
- 5) 田所 学, 増田 均, 奥野哲男, ほか: ミニマム創・内視鏡下泌尿器手術における手術部位感染の臨床的検討. *泌尿紀要* **49**: 721-725, 2003
- 6) 山本新吾, 国島康晴, 金丸聰淳, ほか: 泌尿器科領域における周術期感染症阻止薬適正使用に関する多施設共同研究. *泌尿紀要* **50**: 673-683, 2004
- 7) 田中雅博, 藤本清秀, 三宅牧人, ほか: 泌尿器科領域における周術期感染症. *泌尿器外科* **19**: 523-530, 2006
- 8) Takeyama K, Takahashi S, Maeda T, et al.: Comparison of 1-day, 2-day, and 3-day administration of antimicrobial prophylaxis in radical prostatectomy. *J Infect Chemother* **13**: 320-323, 2007
- 9) Sakura M, Kawakami S, Yoshida S, et al.: Prospective comparative study of single dose versus 3-day administration of antimicrobial prophylaxis in minimum incision endoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol*

- 15**: 328-331, 2008
- 10) Naber KG, Bergman BM Bishop MC, et al.: EAU guideline for the management of urinary and male genital tract infection. *Eur Urol* **40**: 476-588, 2001
  - 11) Grabe M, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al.: Guidelines on the management of urinary and male genital tract infection. [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eauguidelines/2009/Full/Urological\\_Infections.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/Urological_Infections.pdf), 2009
  - 12) 松本哲朗, 山本新吾, 荒川創一, 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**: np1-np2, 1-35, 2006
  - 13) Wolf JS, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al.: Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis. *J Urol* **179**: 1379-1390, 2008  
(Received on March 23, 2010)  
(Accepted on June 26, 2010)