

前立腺針生検後の発熱性感染症予防における抗菌薬投与の検討

小林 聡¹, 牧 知子¹, 小林 武¹, 濱口 益光^{1,2}吉川 正博^{1,2}, 坂本 直孝^{1,2}, 井口 厚司^{1,2}¹国立病院機構九州医療センター泌尿器, ²国立病院機構九州医療センター臨床研究センターSIGNIFICANCE OF THE ANTIMICROBIAL DRUG USED TO PREVENT
FEBRILE INFECTION FOLLOWING PROSTATE NEEDLE BIOPSYSatoshi KOBAYASHI¹, Tomoko MAKI¹, Takeshi KOBAYASHI¹, Masumitsu HAMAGUCHI^{1,2},
Masahiro YOSHIKAWA^{1,2}, Naotaka SAKAMOTO^{1,2} and Atushi IGUCHI^{1,2}¹The Department of Urology, National Kyushu Medical Center²The Department of Clinical Research Institute, National Kyushu Medical Center

The rate of incidence of febrile infection and the antimicrobial drug used at the time of prostate needle biopsy was examined retrospectively. SPFX (sparfloxacin) 400 mg (January 2007 to March 2010) and LVFX (levofloxacin) 500 mg (April 2010, onward) were administered prophylactically in 1,034 patients undergoing transrectal or transperineal prostate biopsy. One febrile infection occurred and resolved in each group. A single dose of LVFX 500 mg before the procedure effectively prevented febrile infection in both transrectal and transperineal prostate needle biopsy. SPFX; Sparfloxacin. LVFX; Levofloxacin.

(Hinyokika Kiyo 60 : 227-230, 2014)

Key words : Transperineal prostate needle biopsy, Transrectal prostate needle biopsy, Febrile infection, Preventive antimicrobial drug

緒 言

前立腺針生検は前立腺癌の確定診断のために必須であり、日常診療では頻回に施行されている。その有害事象としての敗血症を含んだ発熱性感染症の予防は重要であり、生検後の敗血症では致命的な転帰を辿ったとの報告もある。前立腺針生検時の抗菌薬予防投与に関する多くの報告があるが、その多くは経直腸的前立腺針生検に関するものである。

経直腸的前立腺生検時に抗菌薬非投与下では多くの例で菌血症を認め¹⁾、抗菌薬予防投与により発熱を含む感染症、尿培養陽性、菌血症が減少するという報告があり、抗菌薬の予防投与の重要性が認識され一般的となっている²⁾。経会陰的前立腺生検において抗菌薬予防投与に関しての報告は少なく、投与量や投与時期などは確立されていない。今回当院での前立腺針生検時の抗菌薬予防投与に関し、発熱性感染症の発生率をretrospectiveに検討し、若干の文献的考察も含め報告する。

対 象 と 方 法

当院では、2006年12月までは経直腸的前立腺針生検を主体に施行してきたが、それ以降は原則経会陰的前立腺針生検を施行し、仙骨麻酔の効果が不十分な場合に経直腸的前立腺針生検を施行した。

今回2007年1月から2012年2月までの期間に経直腸

的および経会陰的前立腺針生検を施行した1,034例を対象とし、前立腺針生検後48時間以内に38°C以上の発熱を伴う感染症の有無について検討した。

系統的な生検本数は、原則的に2011年12月までは10本採取し、2012年1月よりは12本採取した。症例により経直腸的前立腺エコーでfocal lesionを認める場合は、directed biopsyを追加した。また、明らかな進行前立腺癌が疑われる症例では4～6本採取とした。下剤による腸管の前処置は施行せず、予防的抗菌薬は、2010年2月まではSPFX 400 mg (検査前200 mg, 夕食後100 mg, 翌朝食後100 mg) 内服し、2010年3月よりLVFX 500 mg 1錠検査前投与とした。またSPFXからLVFXへの変更は、光線過敏症のリスクがより低いためであり、すべての患者情報は当院院内規定に基づいて取り扱いを遵守した。経直腸的前立腺生検と経会陰的前立腺生検、SPFXとLVFX、基礎疾患の有無をおのおの発熱性感染症について比較し、 χ^2 乗検定を用いて有意差を検討した。統計学的有意は $P < 0.05$ と定義した。

結 果

経直腸的アプローチ・SPFX 400 mg 内服症例は186例、経会陰的アプローチ・SPFX 400 mg 内服症例は401例、経直腸的アプローチ・LVFX 500 mg 内服症例は97例、経会陰的アプローチ・LVFX 500 mg 内服症例は350例であった。患者背景をTable 1に示す。

Table 1. Patient characteristics

Approach (antibiotics)	Transrectal (SPFX 400 mg)	Transperineal (SPFX 400 mg)	Transrectal (LVFX 500 mg)	Transperineal (LVFX 500 mg)
Number of cases	186 cases	401 cases	97 cases	350 cases
Median Age (yrs) (range)	71 (46–90)	71 (41–91)	71 (42–83)	69 (40–89)
PSA (ng/dl) (range)	7.705 (1.80–3,900)	8.300 (1.11–4,310)	8.63 (0.008–4,248)	8.505 (0.900–2,390)
Prostate volume (ml) (range)	30.0 (8.00–95.8)	32.4 (11.7–126)	35.8 (12–109)	33.2 (11–123)
	10 (4–14)	10 (4–12)	10 (4–12)	10 (2–12)

Transrectal prostatic needle biopsy (SPFX 400 mg), January 2007 to February 2010. Transperineal prostatic needle biopsy (SPFX 400 mg), July 2007 to February 2010. Transrectal and transperineal prostatic needle biopsy (LVFX 500 mg), March 2010 onward.

経直腸的アプローチ・SPFX 400 mg 内服症例における、年齢の中央値は71歳、生検前の初診時 PSA の中央値は 7.705 ng/dl、前立腺体積の中央値は 30.0 ml、生検本数の中央値は10本であった。癌陽性率 60.8% (113例/186例) であった。

経会陰的アプローチ・SPFX 400 mg 内服症例における、年齢の中央値は70歳、生検前の初診時 PSA の中央値は 8.300 ng/dl、前立腺体積の中央値は 32.4 ml、生検本数の中央値は10本であった。癌陽性率は 48.4% (194例/401例) であった。

経直腸的アプローチ・LVFX 500 mg 内服症例における、年齢の中央値は71歳、生検前の初診時 PSA の中央値は 8.63 ng/dl、前立腺体積の中央値は 35.8 ml、生検本数の中央値は10本であった。癌陽性率は 49.5% (48例/97例) であった。

経会陰的アプローチ・LVFX 500 mg 内服症例における、年齢の中央値は69歳、生検前の初診時 PSA の中央値は 8.505 ng/dl、前立腺体積の中央値は 33.2 ml、生検本数の中央値は10本であった。癌陽性率は 46.9% (164例/350例) であった。

経直腸的アプローチ・SPFX 400 mg 内服症例、経直腸的アプローチ・LVFX 500 mg 内服症例、経会陰的アプローチ・SPFX 400 mg 内服症例、経会陰的アプローチ・LVFX 500 mg 内服症例で発熱性感染症は、おのおの 186 例中 1 例 (0.54%), 97 例中 1 例 (1.03%), 401 例中 0 例 (0%), 350 例中 0 例 (0%) であった。

その他、高度血尿、生検後の尿閉などで入院期間の延長や再入院を要する症例は認めなかった (Table 2)。

生検後に発熱性感染症を合併した症例と臨床経過について Table 3 に示す。SPFX 400 mg 内服で経直腸的前立腺針生検後発熱した症例は、69歳男性、既往歴に

Table 2. Febrile infection

Antibiotics	SPFX (400 mg)	LVFX (500 mg)
Approach		
Transrectal	1/186 cases (0.54%)	1/97 cases (1.03%)
Transperineal	0/401 case (0%)	0/350 cases (0%)

Table 3. Details of the cases of febrile infection

Clinical finding						
No	Age	PSA	Volume	Biopsy	Malignant	basal disease
1	69	4.37	14	10	–	DM*
2	67	4.30	34.5	10	+	–

No 1; SPFX 400 mg. No 2; LVFX 500 mg. * DM; Diabetes mellitus.

The process of cases

No	Fever	Bacterial culture	Antibiotic
1	1st day	<i>E. coli</i> (urine)	MEPM
2	2nd day	<i>E. coli</i> (blood, urine)	TAZ/PIPC

No 1; SPFX 400 mg. No 2; LVFX 500 mg. *E. coli*; *Escherichia coli*.

高血圧症、狭心症、糖尿病があり、high risk の症例で、PSA 4.27 ng/ml、前立腺体積 14 ml であった。生検後 38°C 以上の発熱を認め、急性前立腺炎の診断で MEPM (Meropenem) 1 g/day 投与により炎症は改善した。その際の尿培養で *Escherichia coli* を検出した。

LVFX 500 mg 内服で経直腸的前立腺針生検後発熱した症例は67歳、男性。既往歴はなく、PSA 4.3 ng/ml、前立腺体積 34.5 ml に対して経直腸的前立腺針生検を10カ所施行、翌日に検査に伴う合併症を認めず退院とした。同日 39°C の発熱を認め、当院救急外来受診し血液検査で白血球 5,300/μl (好中球95.8%) 血小板 3.3万/μl、Dダイマー 3.9 μg/ml、血漿フィブリノゲン濃度 398 mg/dl、PT-INR 1.16 であった。敗血症と DIC 疑いで TAZ/PIPC (tazobactam/piperacillin) 4.5 g×3、トロンボモジュリン製剤 380 IU/kg、ガベキサートメシル酸塩 30 mg/kg/day 投与にて全身状態改善を認めた。血液培養と尿培養より *E. coli* を検出、薬剤耐性菌は認めなかった。

今回われわれは予防的抗菌薬を投与し前立腺生検を施行した1,034例で、経直腸的前立腺生検と経会陰的前立腺生検、予防的抗菌薬として SPFX と LVFX、基礎疾患の有無について比較検討した。経直腸的前立腺針生検と経会陰的前立腺針生検では発熱性感染症において有意差を認めた (P=0.0214)。しかし SPFX 内服群

と LVFX 内服群では発熱性感染症における有意差は認めず ($P=0.8433$), 発熱性感染症を合併した症例のうち, 基礎疾患の有無については有意差を認めなかった ($P=0.1573$).

考 察

前立腺生検後, 抗菌薬非投与の症例では多くの菌血症を認め, 抗菌薬予防投与により発熱を含む感染症, 尿培養陽性, 菌血症を減少することができるとの報告があり²⁾, 前立腺癌診療ガイドラインでも経会陰的アプローチにおいて, 現時点でニューキノロン単回投与などが適当と考えられ, 推奨グレード A である. Hara ら³⁾は経直腸的前立腺針生検と経会陰的前立腺針生検の癌検出率と合併症についての前向き比較試験を行っている. 経直腸的前立腺針生検120例, 経会陰的前立腺針生検126例において, とともに12カ所生検施行し, 経直腸的前立腺針生検で120例中58例(48.3%), 経会陰的前立腺針生検では126例中53例(42.1%)に癌が検出され, 両群間に有意差は認めない. 有害事象においては, 経直腸的前立腺針生検では2例(1.67%)で発熱を認められたが, 尿閉, 肉眼的血尿, 血精液症を含め両群間に有意差を認めなかった. 癌検出率と合併症において両者間で差を認めていないため, 同等に有用であるとしている.

一般的に経直腸的前立腺針生検における38°C以上の発熱を生じる頻度としては, 1.1~5.6%と言われている^{4,5)}. 当院における合併率0.54~1.03%であり遜色のない結果であった. 前立腺針生検の周術期管理として感染予防が重要であり, ニューキノロンの投与期間については, 1日投与と3日投与を比較したランダム化比較試験で感染症に関して有意差がないとの報告があるが^{6,7)}, 投与量や投与時期などは確立されていない⁴⁾.

安田ら⁸⁾による報告によると, 2009~2010年の間に, 前立腺針生検時検査30分前に TAZ/PIPC 4.5 g 単回投与した122名のうち, 3名で発熱性感染症を認め, そのうち2名は糖尿病の既往があり, その合併率は2.46%であった.

重村ら⁹⁾による報告によると, 経直腸的前立腺針生検を施行した236名の患者のうち, LVFX 600 mg の1日投与群(124人)と LVFX 300 mg 群(112人)の3日間投与に分け, 発熱性感染症の合併率を比較し, 600 mg 投与群で1.61%, 300 mg 投与群で1.79%認め, LVFX 600 mg の1日投与が有効である可能性が示唆された. また, 那須ら¹⁰⁾は2009年6月から同年12月までの経直腸的前立腺針生検時 LVFX 600 mg と AMK (amikacin) 200 mg 併用した19名では, 発熱性感染症の合併率が5.3%であり, LVFX 600 mg 単独での合併率15.8%より低く, 感染予防に有効であったと報

告している.

以上のような報告があるが, 経直腸的前立腺針生検では, 大腸菌をはじめとする腸内細菌に対する高い抗菌活性と, 前立腺組織への高い移行性より, 一般的にニューキノロン単回検査前投与が推奨され, 最高血中濃度は可能な限り高くすることで, 効果を発揮することから高用量・単回投与が推奨される. また, キノロン系抗菌薬耐性化の抑制には最高血中濃度と MIC の比が関連し, 1日投与量を増量するほうが耐性化の抑制化につながるとされる. しかし前立腺体積 75 ml 以上, 糖尿病, ステロイド投与中, 前立腺炎の既往例などの high risk 群では, 3日間投与が望ましいと報告されている¹¹⁾. 当院でも発熱性感染症を合併した症例で, 基礎疾患に糖尿病がある症例では一般的に感染を合併しやすく high risk とされ, 生検後の感染の管理が重要である.

また近年キノロン耐性菌が問題となっており, Cuevas らによる報告では, スペインでのキノロン耐性菌の割合が, 2001年から2009年にかけて17.6%から32.7%へと増加しており, ESBL 産生菌の割合が多く, その原因としてキノロン系薬剤の多用が関与していると報告がある¹²⁾. 発熱性感染症を合併した際, ニューキノロン耐性大腸菌を検出される症例もあり, 耐性菌を有する症例や high risk 症例には第2~4世代セフェム系薬, カルバペネム系薬の投与を検討する必要があると言われている⁸⁾.

経会陰的前立腺針生検に関しては, 投与群と非投与群の比較検討はほとんど行われていない. 当院での結果を踏まえ, 経直腸的前立腺針生検よりも経会陰的前立腺針生検の方が, 有意に発熱性感染症の発症リスクが低く, 有用であると考えられた. 予防的抗菌薬として SPFX と LVFX では有意差を認めないが, SPFX におけるキノロン環の構造上 LVFX よりも光線過敏症のリスクが高いため, 有害事象の観点から LVFX が有用であると考えられる. 当院では経会陰的前立腺生検を主に施行しているため, 今回の結果から予防的抗菌薬として LVFX 500 mg 単回投与していく方針である.

結 語

2007年1月より当院で施行した前立腺針生検1,034例において, SPFX 400 mg 内服した経直腸的前立腺針生検186例中1例(0.54%), LVFX 500 mg 内服した経直腸的前立腺針生検97例中1例(1.03%)で発熱性感染症を認めた. 経会陰的前立腺針生検では SPFX 400 mg 内服症例も LVFX 500 mg 内服症例も発熱性感染症を認めなかった. SPFX 400 mg では光線過敏症のリスクが高いため, LVFX 500 mg の検査前単回投与が有効であると考えられた. また, 2012年前立腺癌

診療ガイドラインでは経会陰的アプローチにおいて、現時点でニューキノロン単回投与などが適当と思われる、推奨グレードAである。当院もガイドラインに準じて生検を行っていく方針である。

文 献

- 1) Thompson PM and Talbot RW; Transrectal biopsy of the prostate and bacteraemia. *Br J Surg* **67**: 127-128, 1980
- 2) Webb NR and Woo HH; Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. *BJU Int* **89**: 824-828, 2002
- 3) Hara R, Jo Y, Fujii T, et al.: Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperitoneal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* **71**: 191-195, 2008
- 4) Kakehi Y and Naito S; Japanese Urological Association. complication rates of ultrasound-guided prostate needle biopsy. *Urology* **74**: 332-339, 2009
- 5) Berger AP, Gozzi C, Steiner H, et al.: Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* **171**: 1478-1480, 2004
- 6) Aron M and Rajeev TP.: Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* **85**: 682-685, 2000
- 7) Sabbagh R, McCormack M, Peloquin F, et al.: A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol* **11**: 2216-2219, 2004
- 8) 安田 満, 中根慶太, 松本正広, ほか: 前立腺生検時の感染予防における TAZ/PIPC 4.5 g 単回投与の有効性の検討. *日化療会誌* **59**: 154, 2011
- 9) 重村克巳, 田中一志, 三浦徹也: 前立腺生検時の Levofloxacin 600 mg の1日投与の有熱性合併症予防に対する効果の検討. *尿路感染症研究会記録* **16**: 26-27, 2008
- 10) 那須良次, 小野憲昭, 安東栄一: 経直腸的前立腺生検における感染阻止薬の検討-LVFX 600 mg + AMK 200 mg 併用群, LVFX 600 mg 単独群の比較検討. *日化療会誌* **58**: 272, 2010
- 11) Schaeffer AJ, Montorsi F, Scattoni V, et al.: Comparison of a 3-day with a 1-day regimen of an extended-release formulation of ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis for patients undergoing transrectal needle biopsy of the prostate. *BJU Int* **100**: 51-57, 2007
- 12) Cuevas O, Oteo J, Lazaro E, et al.: Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* **66**: 664-669, 2001

(Received on June 20, 2013)
(Accepted on January 13, 2014)