

経尿道的前立腺切除術後における予防的化学療法を検討

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

吉田 修，荒井 陽一，竹内 秀雄

国立京都病院泌尿器科（部長：福山拓夫）

福 山 拓 夫

京都市立病院泌尿器科（部長：飛田収一）

飛 田 収 一

京都桂病院泌尿器科（部長：池田達夫）

池 田 達 夫

滋賀県立成人病センター泌尿器科（部長：岡部達士郎）

岡 部 達士郎

京都専売病院泌尿器科（医長：郭 俊逸）

郭 俊 逸

大津市民病院泌尿器科（医長：神波照夫）

神 波 照 夫

北野病院泌尿器科（部長：中川 隆）

中 川 隆

済生会野江病院泌尿器科（医長：森 啓高）

森 啓 高

公立豊岡病院泌尿器科（部長：金丸洋史）

金 丸 洋 史

倉敷中央病院泌尿器科（部長：吉田修三）

吉 田 修 三

市立島田市民病院泌尿器科（部長：宮川美栄子）

宮 川 美栄子

PREVENTIVE CHEMOTHERAPY AFTER TRANSURETHRAL PROSTATECTOMY: A RANDOMIZED STUDY

Osamu Yoshida, Yoichi Arai and Hideo Takeuchi

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Takuo Fukuyama

From the Department of Urology, Kyoto National Hospital

Shuichi Hida

From the Department of Urology, Kyoto Municipal Hospital

Tatsuo Ikeda

From the Department of Urology, Kyoto Katsura Hospital

Tatsushiro Okabe

From the Department of Urology, the Medical Center for Adult Diseases, Shiga

Shunne-Yih Kuo

From the Department of Urology, Kyoto Senbai Hospital

Teruo Kounami

From the Department of Urology, Otsu Municipal Hospital

Takashi Nakagawa

From the Department of Urology, Kitano Hospital

Hirotaka Mori

From the Department of Urology, Saiseikai Noe Hospital

Hiroshi Kanamaru

From the Department of Urology, Public Toyooka Hospital

Shuzo Yoshida

From the Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

Mieko Miyakawa

From the Department of Urology, Shimada Municipal Hospital

The usefulness of preventive chemotherapy was studied in transurethral prostatectomized patients with no prior urinary tract infections. They were divided into two groups (A and B) randomized by the envelope method.

A was administered intravenously piperacillin (PIPC) 2g once after surgery, and twice on the following day. B was similarly administered PIPC intravenously, followed by oral administration of tosuflaxacin tosylate (TFLX) 300mg twice daily from the second to the fifth day.

Of the total of 135 cases, 104, 45 in A and 59 in B, conformed to the patient standards established for analysis.

Efficacy was assessed by the primary physician and also according to a unified standard in which the onset of a post-surgical infection and a bacteriuria of 10^4 or greater CFU/ml observed ten days after surgery were regarded as ineffective.

An intergroup statistically significant difference was not observed in the efficacy rate assessed by the primary physician. However, according to the unified standard assessment, B showed a significantly higher efficacy rate (88.1%) than A (62.2%). The administration of TFLX following PIPC was useful.

With an indwelling catheter, B exhibited a significantly greater efficacy rate when the retention period was four days or longer. The efficacy was greater in both groups if lavage was not performed, and this effect was greater in A. Consequently, the administration of TFLX was considered more useful for long-term indwelling catheter cases.

Neither serious side effects, nor clinical test abnormalities were observed in this study.

(Acta Urol. Jpn. 39: 491-490, 1993)

Key words: Transurethral resection of prostate, Antibiotic prophylaxis, Tosuflaxacin tosylate, Piperacillin

緒 言

前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術（以下TUR-Pと略す）は準無菌手術であるが、術後のカテーテル留置や灌流液の使用などにより感染症を合併する危険性は高い。そのため、わが国では術後の数日間

は感染予防を目的に抗菌剤投与が行われるのが一般的と考えられる。しかし術前に尿路感染症を伴わない場合の術中、術後の予防的化学療法については一定の見解がえられておらず¹⁻⁴⁾、中でも経口抗菌剤での検討は少ない^{5,6)}。

そこで今回われわれは、術前に尿路感染症を伴わな

い前立腺肥大症に対する TUR-P 施行患者を対象とし、術後にペニシリン系注射剤の piperacillin (以下 PIPC と略す) を 2 日間のみ投与する群 (以下 A 群) と PIPC 投与後に ユーキノロン剤の一つである tosufloxacin tosilate (以下 TFLX と略す) を 4 日間継続投与する群 (以下 B 群とする) の 2 群間で予防的化学療法の有用性を比較検討し若干の知見をえたので報告する。

対象と方法

1990年8月より1992年8月までに京都大学医学部附属病院とその関連施設において、前立腺肥大症にて TUR-P を施行する患者でつぎの基準をみたす症例を対象とした。

対象基準は、年齢50歳以上で、術前に尿路感染症を有さない症例とし、術前3日以内に尿検査を実施し尿中細菌数が 10^4 CFU/ml 以上あるいは膿尿が 10^3 /hpf 以上の症例は除外するものとした。また術前3日以内に抗菌剤を投与した患者や術前にカテーテル留置を必要とした患者およびインスリン製剤投与でコントロールを必要とする糖尿病合併患者は除外した。

使用薬剤と投与方法は手術前に封筒法にて以下の AB の 2 群から無作為に選択することとした。

A 群は、術当日に術後 PIPC 2g を 1 回、術後第 1 日目に PIPC 2g を 1 日 2 回点滴静注投与とした。B 群は、A 群の PIPC 点滴静注に継続して術後第 2 日目から 5 日目まで TFLX 1 回 300mg (150mg 錠×2 錠) を 1 日 2 回食後経口投与とした。

投与終了から最終判定までの期間は他の予防的抗菌剤の投与は行わないものとしたが、症状が悪化し感染が疑われる場合、その他主治医が中止の必要を認めた場合は本試験を中止し、適宜治療を開始することとした。

カテーテルの留置期間は原則として術後第 5 日目までとし、術後第 5 日目以内のカテーテル抜去は主治医の判断とした。

術後は発熱、排尿痛、頻尿など尿路感染や精巣上体炎などの感染症状の観察および膿尿や尿中細菌数などの尿検査を実施した。また膿尿と尿中細菌数については術前および術後第 8～16 日目にウリカルト®を用いて三菱油化ビーシーエルに送付し測定することとした。

予防的化学療法の効果判定は術後第 8～16 日目までの尿所見や臨床症状などを総合的に勘案して有効と無効の 2 段階で主治医が判定した。また術後感染症が発症した場合や UTI 薬効評価基準第 3 版²⁾に準じ術後第 8～16 日目の尿中細菌数が、 10^4 CFU/ml 以上の症

例は無効として統一判定した。

薬剤による副作用症状や臨床検査値異常については充分観察し、発現した場合はその種類や転帰および因果関係などについて調査記録した。また臨床検査値異常については「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準³⁾」を採用した。

結 果

TUR-P 施行患者 157 例中、術前検査で尿中細菌数が 10^4 CFU/ml 以上の症例あるいは膿尿が 10^3 /hpf 以上の症例 17 例、インスリン製剤が投与されていた糖尿病合併例 2 例、術前 3 日以内に抗菌性薬剤が投与されていた症例 3 例の合計 22 例は対象基準に合致せず、これらを除く 135 例で検討した。そのうち有効性の解析可能症例は A 群 45 例、B 群 59 例の計 104 例であった。解析に加えられなかった除外例は 31 例で、内訳は術前や最終判定日である術後第 8～16 日目に尿検査未実施例 26 例、術後 6 日以内に退院した症例 3 例、投薬違反

Table 1. 患者背景

		[mean ± S.D.]	
背 景		A 群 (45例)	B 群 (59例)
年 齢		53 ~ 80歳 [68 ± 7.1]	56 ~ 83歳 [68 ± 7.5]
合 併 症		有 16例 無 29例 (内:糖尿病 2例)	有 25例 無 34例 (内:糖尿病 2例)
手 術 時 間		20 ~ 140分 [62.9 ± 27.5]	20 ~ 150分 [69.7 ± 31.6]
摘 出 量		2.4 ~ 35 g [11.9 ± 7.8]	2 ~ 70 g [14.2 ± 12.5]
カテーテル留置		1 ~ 9 日 [4.3 ± 1.5]	2 ~ 8 日 [4.2 ± 1.3]
留 置 中 洗 浄		有 15例 無 30例	有 21例 無 38例

検定: *t, ** χ^2

Table 2a. 臨床効果 (主治医判定)

群別	例数	有効	無効	有効率 (%)
A 群	45	37	8	82.2 (37/45)
B 群	59	54	5	91.5 (54/59)

検定: Fisher

Table 2b. 臨床効果 (統一判定)

群別	例数	有効	無効	有効率 (%)
A 群	45	28	17	62.2 (28/45)
B 群	59	52	7	88.1 (52/59)

検定: χ^2

P < 0.01

Table 3. 無効症例一覧

群別(例数)	内 容	例数	分離菌(CFU/ml)	抗菌剤治療*
A (45例中17例)	精巣上体炎	1例	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁵)	TFLX にて治癒
	前立腺床炎	2例	<i>E. faecalis</i> (10 ⁵)	TFLX にて治癒
			MRSA (10 ⁵)	ABK にて治癒
	前立腺炎+精巣上体炎	1例	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	IPM/CS+FOM にて治癒
	尿路感染症(症状あり)	2例	<i>S. aureus</i> (10 ⁶)	PIPC にて治癒
			<i>Serratia</i> (10 ⁴) + <i>Pseudomonas</i> sp. (10 ⁴)	LFLX から IPM/CS にて治癒
	細菌尿 10 ⁴ /ml 以上	11例	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁴)	—
			<i>Enterococcus</i> sp. (10 ⁵)	—
			<i>Bacillus</i> (10 ⁴)	—
			<i>S. aureus</i> (10 ⁴)	—
			<i>S. marcescens</i> (10 ⁵)	—
			<i>S. epidermidis</i> (10 ⁶)	—
			<i>E. faecalis</i> (10 ⁶)	—
			<i>Enterococcus</i> sp. (10 ⁵)	—
			<i>E. faecalis</i> (10 ⁴)	—
			<i>S. epidermidis</i> (10 ⁵)	—
			CNS (10 ⁵)	—
B (59例中7例)	腎盂腎炎	1例	<i>S. liquefaciens</i> (10 ⁴)	IPM/CS+CTM にて治癒
	細菌尿 10 ⁴ /ml 以上	6例	<i>Serratia</i> (10 ⁴) + <i>P. aeruginosa</i> (10 ⁴) + <i>F. meningosepticum</i> (10 ⁴)	OFLX にて治癒
			<i>S. haemolyticus</i> (10 ⁵)	—
			+ <i>Corynebacterium</i> sp. (10 ⁵)	—
			<i>E. faecium</i> (10 ⁴)	—
			<i>A. calcoaceticus</i> (10 ⁴)	—
			<i>P. putida</i> (10 ⁴)	—
			CNS (10 ⁵)	—
				—
				—
				—

*: TFLX: tosufofloxacin tosilate, ABK: arbekacin, IPM/CS: imipenem/cilastatin, FOM: fosfomycin
PIPC: piperacillin, LFLX: lomefloxacin, CTM: cefotiam, OFLX: ofloxacin

1例および副作用出現のため術当日で投与中止した1例であった。

患者背景は、年齢、合併症の有無、手術時間、前立腺摘出量、カテーテル留置期間、留置中洗浄の有無において両群間に有意な差を認めなかった (Table 1)。

合併症については、両群に各2例ずつ糖尿病合併例があったが、インスリン製剤は投与されておらず、いずれも軽症であったため術後感染に影響を与えるものではないと判断し検討に加えた。

予防効果の有効率は、主治医判定でA群82.2% (37/45)、B群91.5% (54/59) で両群間に有意差は認められなかった。しかし尿中細菌数による統一判定ではA群62.2% (28/45)、B群88.1% (52/59) であり、B群が有意に高い有効率を示した (Table 2a, 2b)。

統一判定無効症例のうち明らかな感染症例は、A群では精巣上体炎1例、前立腺床炎2例、前立腺炎と精巣上体炎の合併症1例、および発熱あるいは排尿痛を伴う尿路感染症2例の計6例であったが、B群では38.0°C以上の発熱を伴う腎盂腎炎が1例のみであった。両群の7例についてはMRSAによる前立腺床

炎が1例含まれていたが、全例その後の抗菌剤治療により治癒が認められ、治療に難渋する症例はなかった。また無効症例24例から28株が分離されたが菌種はグラム陽性菌から陰性菌にまで多岐に渡っていた。全体では *S. epidermidis*, *E. faecalis* が多い傾向であり、しかもA群に集中していた (Table 3)。

カテーテル留置期間別臨床効果はA群では1～3日が有効率64.3%で4日以上が61.3%、B群ではそれぞれ94.1%、85.7%で両群ともに留置期間による有意差を認めなかった。A、B両群間で比較すると1～3日間留置例ではA群64.3%、B群94.1%でB群に有効率が高い傾向が認められた。4日以上留置例ではA群61.3%、B群85.7%でB群が有意に高い有効率であった (Table 4)。

洗浄有無別臨床効果はA群の留置期間中洗浄を行った症例では有効率40.0%、洗浄を行わなかった症例は73.3%、B群ではそれぞれ76.2%、94.7%であった。両群とも洗浄を実施しない方が有効率は高く、A群で有意差がB群では有意差傾向が認められた (Table 5)。

Table 4. カテーテル留置期間別臨床効果 (統一判定)

群別	留置日数(日)	例数	有効	無効	有効率 (%)	
A 群	1~3	14	9	5	64.3 (9/14)	P=0.06738*
B 群	1~3	17	16	1	94.1 (16/17)	
A 群	4~	31	19	12	61.3 (19/31)	P<0.05**
B 群	4~	42	36	6	85.7 (36/42)	

検定: * Fisher, ** χ^2

Table 5. 洗浄有無別臨床効果 (統一判定)

群別	洗浄	例数	有効	無効	有効率 (%)	
A 群	有	15	6	9	40.0 (6/15)	P=0.04103*
B 群	有	21	16	5	76.2 (16/21)	
A 群	無	30	22	8	73.3 (22/30)	P=0.01775*
B 群	無	38	36	2	94.7 (36/38)	

検定: * Fisher, ** χ^2

副作用と臨床検査値異常については TUR-P 施行患者157例中, 副作用が発現した症例はA群では79例中1例(1.3%)であり, B群では78例中2例(2.6%)であった。その内訳は, A群では投与中止した発疹1例, B群では下痢1例, 下痢と胃部不快感1例を認めたがいずれも投与を継続し投与終了とともに軽快した。臨床検査値異常はB群で78例中3例に S-GPTの上昇が認められたが投与中止の必要はなく, いずれも軽度の異常であった。

考 察

TUR-P は術前に尿路感染症を有する症例に施行すると敗血症などの重症感染症を高率に合併することが知られており, 術前の感染症治療は必須である⁹⁻¹¹⁾。しかし, 術前に尿路感染症を有さない症例に対して施行する場合の予防的化学療法の必要性や投与薬剤の種類, 投与期間などについては, 一定の見解がえられていない^{1-4, 6, 12, 13)}。

今回, 一般に経験的に実施されている術後数日間の注射抗生剤投与に継続して経口抗菌剤を投与する予防的化学療法の有用性を検討した。

薬剤の選択にあたっては, 注射剤は現在のところペニシリン系注射剤の中では抗菌スペクトラムが広く高い有用性が認められている PIPC¹⁴⁾ を選択した。経口抗菌剤についてはその広い抗菌スペクトラムや前立腺組織などへの優れた組織移行性から近年泌尿器科領域で繁用されているニューキノロン剤の中でも特に抗菌力が強いと考えられる TFLX¹⁵⁾ を選択した。

予防効果は主治医判定では両群とも80%以上の有効率で統計的な有意差は認められなかったが, 術後感染

症の発症と術後10日前後の尿中細菌数で評価する統一判定ではA群62.2%, B群88.1%でB群は有意に高い有効率を示した。このことより PIPC の2日間静注後の TFLX 継続投与は予防的化学療法として高い有用性が確認された。

泌尿器科領域ではカテーテル留置が原因となる術後感染が多く認められる。今回の検討でも, 3日以内で抜去されている場合の有効率は両群間に有意差は認められず, TFLX の継続投与による予防効果はあまり明確ではなかった。しかし4日以上のカテーテル留置群ではB群が有意に高い有効率であった。またこれに関連して, 術後膀胱洗浄の有無別の検討でも両群ともに洗浄が行われていない方が有効率は高く, 特にA群では有効率に有意差が認められた。これらのことより, TFLX の継続投与はカテーテル留置期間が長くなる症例に対して高い予防効果が期待できると考えられた。しかし, カテーテルが原因となる術後感染の予防にはカテーテルの抜去が最も重要であり, 留置期間の短縮は術後感染予防上好ましいと考えられる¹⁶⁾。

今回の検討で, 術後に発症した明らかな感染症はA群6例, B群1例の計7例であった。MRSA による前立腺床炎が1例含まれていたが, 全例その後の抗菌剤投与により治癒し, 予防的化学療法による新たな耐性菌の出現は認められなかった。

また無効症例24例から原因菌が28株分離されたが, 菌種はグラム陽性菌から陰性菌にまで多岐に渡り, その内容は複雑性尿路感染症の分離菌と類似していた。

なお, 安全性について両群とも, 特に問題となる副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

結 語

術前に尿路感染症を有さない前立腺肥大症の経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) 施行患者を対象に予防的化学療法についてランダム化比較試験しその有用性を比較検討した。A群は術当日に術後 PIPC 2g を1回、術後第1日目は PIPC 2g を1日2回静注とした。B群はA群と同様に PIPC 静注の後継続して術後第2日目から5日目まで TFLX 1回 300mg を1日2回経口投与とした。予防的化学療法の効果判定は術後感染症が発症した場合や術後第8～16日目の尿中細菌数が 10^4 CFU/ml 以上の症例は無効とする統一判定と主治医判定で行った。

1. 予防的化学療法の有効率は、主治医判定では両群間に統計学的有意差を認めなかったが、統一判定ではB群が有意に高い有効率を示した。

2. 4日以上のカテーテル留置群ではB群が有意に高い有効率を示し、また両群とも洗浄が行われていない方が有効率が高く、特にA群では洗浄の有無による影響が大きかった。

3. 副作用はA群に1例B群に2例、臨床検査値異常はB群で3例認められたが、特に問題となるものはなかった。

以上の結果より、PIPC 2日間投与後の TFLX 継続投与は予防的化学療法として有用性が認められた。また、カテーテル留置期間や洗浄の有無が予防効果に大きな影響を与えることが示された。

文 献

- Gibbons RP, Stark RA, Correa RJ, et al.: The prophylactic use or misuse of antibiotics in transurethral prostatectomy. *J Urol* 119: 381-383, 1978
- Holl WH and Rous SN: Is antibiotic prophylaxis worthwhile in patients with transurethral resection of prostate? *Urology* 19: 43-46, 1982
- Nielsen OS, Maigaard S, Frimodt N, et al.: Prophylactic antibiotics in transurethral prostatectomy. *J Urol* 126: 60-62, 1981
- Goldwasser B, Sidi AA, Bogokowsky B, et al.: Prophylactic antimicrobial treatment in transurethral prostatectomy. How long should it be instituted? *Urology* 22: 136-138, 1983
- 川原昌巳, 加瀬隆久, 安藤 弘, ほか: TUR-P後の化学療法の要否および NFLX (Baccidal)の有効性と安全性. 診療と新薬 25: 77-80, 1988
- 植田省吾, 松岡 啓, 江藤耕作, ほか: 経口抗菌剤による経尿道的な前立腺切除術の予防的化学療法. 西日泌尿 51: 1183-1187, 1989
- 大越正秋: UTI 薬効評価基準 (第3版). *Chemotherapy* 34: 408-441, 1986
- 国井乙彦: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準. *Chemotherapy* 39: 687-689, 1991
- Murphy DM, Falkner FR, Carr M, et al.: Septicemia after transurethral prostatectomy. *Urology* 22: 133-135, 1983
- Ramsey EW and Sheth NK: Antibiotic prophylaxis in patients undergoing prostatectomy. *Urology* 21: 376-378, 1983
- Wear JB and Haley P: Transurethral prostatectomy without antibiotics. *J Urol* 110: 436-440, 1973
- Grabe M: Antimicrobial agents in transurethral prostatic resection. *J Urol* 138: 245-252, 1987
- 藤田公生, 佐山 孝, 宗像昭夫: 経尿道的な前立腺切除症例の尿路感染菌の使用抗菌剤に対する感受性との関係における検討. 日泌尿会誌 80: 1605-1608, 1989
- 出口浩一: 臨床分離株に対する Piperacillin の抗菌力—経年的変動に関する検討—. *Chemotherapy* 36: 4-16, 1988
- 保田 隆, 渡辺泰雄, 四辻 彰, ほか: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 T-3262 の細菌学的評価. *Chemotherapy* 36: 95-109, 1988
- 松本哲朗, 野間秀哉, 熊澤淨一, ほか: 泌尿器科領域における術後感染とその対策. 日環感 4: 33-38, 1989

(Received on December 25, 1992)
(Accepted on February 3, 1993)

(迅速掲載)