

原著

経尿道的膀胱腫瘍切除術における cefazolin 術前単回静注による周術期感染予防効果

室宮智彦¹⁾ 川村研二²⁾ 林克紀¹⁾ 四十澤健人¹⁾ 望月友美¹⁾ 新田真緒¹⁾
安田緑¹⁾ 池島健広¹⁾ 梅田友子¹⁾ 浜田信太郎¹⁾ 新谷信幸¹⁾ 藤田昌雄¹⁾
¹⁾恵寿総合病院 薬剤課 ²⁾恵寿総合病院 泌尿器科

【要約】

【はじめに】

経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of the bladder tumor: TURBT) における周術期感染予防について、術前の cefazolin (CEZ) 1g による単回点滴静脈注射 (以下、単回静注) の妥当性を検討した。

【対象と方法】

2015年4月から2016年7月の間に当院でTURBTを施行した43例の患者を対象とした。術前尿培養は全例陰性であり、CEZは手術開始30分前に1gを単回静注した。術後、カテーテル閉塞、残尿量増加で導尿等が行われた場合は、amikacin (AMK) の筋肉内注射 (以下、筋注) 等の抗菌薬を追加投与した。

Febrile morbidity (術後24時間以内の発熱を除外して、96時間以内に38℃以上の発熱を2回以上認める頻度) について検討した。有熱性尿路性器感染症および尿路原性敗血症の有無を確認した。

【結果】

Febrile morbidity は0%であった。有熱性尿路性器感染症および尿路原性敗血症は認めなかった。カテーテル抜去時に尿培養陽性例を43例中5例で認めたが、いずれの患者も感染兆候はなく抗菌薬投与は不要であった。43例中9例にAMK200mgの筋注を追加投与した。投与理由は、残尿量増加による術後導尿3例、尿道カテーテル留置期間が4-7日間と長期間5例、下腹部痛1例であった (全例、尿培養陰性)。また、術後導尿3例中2例 (間欠導尿) に内服抗菌薬 (cefteram, cefotiam: 1例, cefaclor: 1例) を追加投与した。

【結語】

TURBT における周術期感染予防について CEZ1g 術前単回静注にて検討を行った。有熱性尿路性器感染症および尿路原性敗血症の症例は認めず、その妥当性が示唆された。

Key Words : 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT), cefazolin, 周術期感染予防

【はじめに】

周術期薬物療法における薬剤師介入、周術期管理チームへの薬剤師の参画、手術室への専任薬剤師の配置など、薬剤師の職能を活かせる分野は広がりつつある^{1,2)}。

当院の薬剤師業務の一つとして、クリニカルパスで使用される医薬品の確認がある。パスの新規作成

時や修正時に、各担当薬剤師が抗菌薬についてガイドラインを遵守しているか確認を行っている。当院泌尿器科では、経尿道的前立腺剥離切除術 (transurethral enucleation and resection of the prostate) において、cefazolin (CEZ) 1g による術前の単回点滴静脈注射 (以下、単回静注) が周術期感染予防として妥当であることを報告している³⁾。

経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of the bladder tumor: TURBT) における周術期感染予防について、日本泌尿器科学会 (the Japanese Urological Association: JUA) よりガイドライン 2006 が報告されていたが⁴⁾、新たな JUA ガイドラインが 2015 年に発表され⁵⁾、抗菌薬の投与期間が術後最長 72 時間から 24 時間以内へと短縮される等の改訂が行われた^{4,5)}。今回、薬剤師主導で予防抗菌薬投与後の周術期感染率を確認する必要があると考え、TURBT において CEZ1g 術前単回静注が妥当であるか検討を行ったので報告する。

【対象と方法】

2015 年 4 月から 2016 年 7 月の間に当院で TURBT を施行した 43 例の患者 (中央値 77 歳, 範囲 46-90 歳) を対象とした。腫瘍径の中央値は直径 5mm (範囲 2-50mm), 腫瘍数の中央値は 2 個 (範囲 1-25 個), American Society of Anesthesiologists physical status (ASA-PS) 1 は 6 例, ASA-PS2 は 28 例, ASA-PS3 は 9 例であった。合併症として、循環器疾患 21 例 (48.8%), 呼吸器疾患 4 例 (9.3%), 糖尿病 6 例 (14%) を認めた。既往症としては、脳血管障害 4 例 (9.3%) を認めた。抗凝固薬・抗血小板薬投与を中止して手術を行った症例は 7 例 (16.3%) であった。病理組織学的診断は、内反乳頭腫 1 例, 異形成 8 例, 上皮内癌 4 例, 尿路上皮癌 (urothelial carcinoma: UC) pTa (非浸潤性) 27 例, UC pT1 (粘膜下浸潤) 2 例, UC pT2 (筋層浸潤) 1 例であり、リンパ節転移及び遠隔転移症例は認めなかった。

術前の尿培養は全例陰性であり、CEZ は手術開始 30 分前に 1g 単回静注した。術後、カテーテル閉塞、残尿量の増加で導尿等が行われた場合は、amikacin (AMK) の筋肉内注射 (以下、筋注) 等の抗菌薬の追加投与を行った。

術後感染症の指標として、febrile morbidity⁶⁾ (術後 24 時間以内の発熱を除外して、96 時間以内に 38°C 以上の発熱を 2 回以上認める頻度) を検討した。Qiang ら⁷⁾の発熱の定義に従い、微熱 37.2-37.7°C, 中等度発熱 37.8-38.4°C, 高度発熱 38.5°C 以上に分

類して入院中の発熱の程度と頻度について検討した。術後感染症は石川ら⁸⁾の定義に従い、術後に発症した有熱性尿路性器感染症 (急性腎盂腎炎, 急性精巣上体炎, 急性前立腺炎) および尿路原性敗血症で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。

【結果】

周術期に重篤な合併症は認めず、入院期間の中央値は 2 日 (範囲 1-10 日) であった。尿道カテーテル留置期間の中央値は 2 日 (範囲 1-7 日) であり、カテーテル抜去後の排尿困難を 43 例中 3 例 (7.0%) に認め、間欠導尿, 尿道カテーテル再留置を行った。

術後 24 時間以内の発熱は、微熱 37.2-37.7°C を 9 例 (20.9%) に認めたが、37.8°C 以上の発熱は認めなかった (表 1)。Febrile morbidity は 0% であった。

術後に急性腎盂腎炎, 精巣上体炎などの有熱性尿路性器感染症は認めなかった。

カテーテル抜去時の尿培養陰性例は 43 例中 38 例 (88.4%), 尿培養陽性例は 43 例中 5 例 (11.6%) であった。5 例中 2 例に複数菌が同定され、7 菌種が同定された (*Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Candida*, *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter baumannii*, *Proteus mirabilis*)。尿培養陽性 5 例に尿路感染の兆候はなく、退院後 1 カ月の外来経過観察でも抗菌薬の追加投与は必要なく、有熱性尿路性器感染症を認めなかった。

術後の抗菌薬の追加投与として、AMK200mg を 43 例中 9 例 (20.9%) に筋注 (1 回: 4 例, 2 回: 4 例, 3 回: 1 例) した。AMK の投与理由は、残尿量増加による術後導尿 3 例, 尿道カテーテルの留置期間が 4-7 日間と長期間 5 例, 下腹部痛 1 例であった。また、術後導尿 3 例中 2 例 (間欠導尿) に内服抗菌薬

表 1 TURBT 後の発熱と有熱性尿路性器感染症の発生

	発生例	発生率 (%)
febrile morbidity	0	0
Low degree fever 37.2-37.7°C	9	20.9
Middle degree fever 37.8-38.4°C	0	0
High degree fever ≥38.5°C	0	0
有熱性尿路性器感染症	0	0

(cefteram200mg/日 10日間, cefotiam600mg/日 3日間: 1例, cefaclor 750mg/日 4日間: 1例)を追加投与した。これらの症例でも、術後に急性腎盂腎炎、精巣上体炎などの有熱性尿路性器感染症を認めなかった。

【考察】

経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate) 単独,あるいはTURBTを含む経尿道的手術に関する予防抗菌薬投与の検討は数多くなされているものの, TURBT単独で検討を行った報告は極めて少ない⁵⁾。そのため, 米国泌尿器科学会 (American Urological Association) ガイドラインでは, TURBTの予防抗菌薬投与を全症例で推奨しているが⁹⁾, 欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology) ガイドラインでは, 全症例では推奨せず, 手術時間が長くなるような大きな腫瘍やリスクファクターをもつ症例では推奨するとしており¹⁰⁾, 代表的なガイドラインでも推奨度が異なっているのが現状である。JUAガイドライン2015ではこれらを踏まえて, 全症例で予防抗菌薬投与を推奨し, 周術期感染症発症のリスクファクター, 手術時間, ASAスコアなどを考慮して, 術前に細菌尿を認めない低リスクの症例は非投与も考慮するとしている⁵⁾。今回はJUAの推奨に従って全症例でCEZ1gを術前単回静注したが, 有熱性尿路性器感染症を認めず周術期感染予防として妥当であると考えた。

予防抗菌薬の投与タイミングは, 抗菌薬の手術部位感染予防効果を期待するならば, 皮膚切開時点で汚染細菌の発育阻止に十分な組織内濃度が得られている必要があり, 手術開始30分前から開始直前までの投与が妥当とされる^{5,11)}。また, 抗菌薬の投与期間に関しては, JUAガイドライン2006では手術開始30分前に投与を開始してから術後最長72時間までとしていたが⁴⁾, JUAガイドライン2015では手術開始30分前に投与を開始して術後24時間以内とされている⁵⁾。今回の投与方法は, 新しいガイドラインにも準拠した投与方法であった。

抗菌薬の種類については, JUAガイドライン2006ではペニシリン系, 第1・2世代セファロスポリン

系, アミノグリコシド系抗菌薬を推奨していたが⁴⁾, JUAガイドライン2015では第1・2世代セファロスポリン系, β -ラクタマーゼ阻害薬 (beta-lactamase inhibitor) 配合ペニシリン系, アミノグリコシド系抗菌薬が推奨されている^{5,12)}。今回, 感染予防に選択したCEZは第1世代セファロスポリン系に分類され, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*属を中心としたグラム陽性球菌や *Escherichia coli*や *Klebsiella*属といった最小限のグラム陰性桿菌を守備範囲としている¹³⁾。グラム陰性桿菌の感受性パターンは施設毎に大きく異なるため, 経験的治療でどの抗菌薬が最も有効かは施設ごとに異なる。他施設の臨床試験の結果が必ずしも応用できるとは限らないため, 自施設の菌の抗菌薬感受性パターンを把握しておくことが重要である^{4,5)}。当院の院内サーベイランスでは, 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌などの分離頻度は急性単純性膀胱炎でも3.2%と健常人でも検出されるようになっており¹⁴⁻¹⁶⁾, 薬剤耐性菌の出現を抑制するためにも, 予防投与は最短期間, 最小量を投与すべきと考えている。外尿道口周囲から前部尿道にかけては少数ではあるが常在菌が存在することから, 経尿道的手術では抗菌薬投与が必要であり^{4,6)}, 抗菌薬選択はCEZで問題ないと考えた。

導尿時等の抗菌薬追加投与は, 上記ガイドラインと同様の抗菌薬が推奨されている⁵⁾。今回43例中9例で術後にAMKを筋注し, 間欠導尿例2例には内服抗菌薬を追加投与した。術後細菌尿のリスクファクターとして, 凝血塊によるカテーテル閉塞などで洗浄やカテーテル交換が行われた場合などがある。これらの症例は細菌尿が存在する可能性があるため, カテーテル抜去時に抗菌薬投与を考慮してもよいとされており^{4,5)}, 妥当な抗菌薬の選択であったと考えた。

抗菌薬予防投与について低リスクの症例は, 上記の如く抗菌薬非投与も考慮するとされている^{5,10)}。今回43例中14例ではこの基準を満たしており, 今後ガイドラインの基準を満たした患者では抗菌薬非投与も必要と考えた。

【結論】

TURBTにおける周術期感染予防についてCEZ1gの術前単回静注にて検討を行ったが、有熱性尿路性器感染症および尿路原性敗血症の症例はなく、その妥当性が示された。

【文献】

1) 柴田みづほ, 柴田ゆうか, 小西寿子, 他: 周術期患者の薬学的管理と手術室における薬剤師業務の現状と課題-平成26年度日本病院薬剤師会学術第8小委員会アンケート調査より-. 日病薬師会誌 52: 1043-1049, 2016

2) 小西寿子, 木村利美, 野村実, 他: 周術期管理における薬剤師の現状とこれから-真のチームを目指して-. 日臨麻会誌 36: 187-193, 2016

3) 川村研二: 経尿道的前立腺剥離切除術におけるcefazolin 単回投与による周術期感染予防効果について. 泌外 28: 1819-1822, 2015

4) 泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン 2006<http://www.urol.or.jp/info/guideline/data/14_perioperative_infection_prevention_urology.pdf>最終アクセス 2016年9月20日

5) 泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン 2015<http://www.urol.or.jp/info/guideline/data/18_ssi_2015.pdf>最終アクセス 2016年9月20日

6) 津川昌也, 橋本英昭, 門田晃一, 他: 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

7) Qiang W, Jianchen W, MacDonalD R, et al: Antibiotic prophylaxis for transurethral prostatic resection in men with preoperative urine containing less than 100,000 bacteria per ml:a systemic review. J Urol 173: 1175-1181, 2005

8) 石川清仁, 丸山高広, 佐々木ひと美, 他: 経尿道的内視鏡手術の周術期抗菌薬予防投与の現状. 日治療会誌 59: 605-609, 2011

9) Wolf JS Jr, Bennett CJ, Dmochowski RR, et al: Best practice policy statement on urologic surgery antimicrobial prophylaxis<[https://](https://urologicsurgery.files.wordpress.com/2012/03/urology-abx-guidelines.pdf)

urologicsurgery.files.wordpress.com/2012/03/urology-abx-guidelines.pdf>最終アクセス 2016年12月12日

10) M. Grabe (Chair), R. Bartoletti, T.E. Bjerklund Johansen, et al: Guidelines on Urological Infections<http://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf>最終アクセス 2016年12月12日

11) Koch CG, Li L, Hixson E, et al: Is it time to refine? An exploration and simulation of optimal antibiotic timing in general surgery. J Am Coll Surg 217: 628-35, 2013

12) 和田耕一郎, 上原慎也, 吉良慎一郎, 他: 「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン」に関する多施設共同研究. 日泌尿会誌 104: 505-12, 2013

13) 日本語版サンフォード感染症治療ガイドアップデート版<<http://lsp-sanford.jp/sguide/index.php>>最終アクセス 2016年12月12日

14) 川村研二, 窪亜紀, 古木幸二, 他: 恵寿総合病院における2013年度の大腸菌薬剤感受性について. 恵寿病医誌 3: 58-61, 2015

15) 樋上拓哉, 川村研二, 窪亜紀, 他: 恵寿総合病院におけるESBL産生菌の臨床的特徴と薬剤感受性について. 恵寿病医誌 4: 14-16, 2016

16) 川村研二, 窪亜紀, 古木孝二, 他: 尿路感染における緑膿菌の薬剤感受性について—2012年度・恵寿総合病院の集計結果—. 恵寿病医誌 2: 85-86, 2013