

【原著・臨床】

膀胱全摘除術の尿管ステント抜去に伴う発熱性尿路感染症制御に向けた取り組みについて

那須良次¹⁾・小坂紀子²⁾¹⁾岡山労災病院泌尿器科*²⁾同 検査科

(平成 29 年 6 月 29 日受付・平成 29 年 9 月 21 日受理)

腸管を利用した尿路変向術を伴った膀胱全摘除術では消化管の開放により腸内常在菌汚染に伴う手術創感染 (surgical site infection : SSI) が高率であることに加え, 尿路の開放・再建に伴う術後の発熱性尿路感染 (febrile urinary tract infection : f-UTI) の発生も多く術後感染症 (post-operative infection : POI) には注意が必要である。当科での POI の発生状況と f-UTI 制御に向けた取り組みを報告する。

対象 : 2008 年 10 月から 2017 年 4 月までに腸管を利用して尿路変向を行った膀胱全摘除術 50 例を対象とした (男性 36 例, 女性 14 例, 年齢 51~85 歳)。使用抗菌薬は, sulbactam/ampicillin 36 例, ceftazolin 4 例, cefmetazole 9 例, fosfomycin + amikacin 1 例で術直前に開始し投与期間は原則として術後 72 時間以内であった。また, 2009 年 7 月以降の 43 例では術後 7 日目の尿培養に基づいて抗菌薬を選択し尿管ステント抜去時に数日間予防的に使用した。術後 30 日以内での症候性感染症の発生と尿管ステント抜去時の抗菌薬投与の予防効果を検討した。

結果 : SSI 7 例 (浅層 4 例, 深層 1 例, 体腔/臓器 2 例), MRSA 血流感染 1 例, f-UTI 12 例を認めた。f-UTI の発生時期は尿管ステント抜去前が 4 例, 抜去後が 8 例であった。予防的抗菌薬投与の有無別に尿管ステント抜去後の f-UTI の発生頻度を比較すると, 投与なしの 7 例では 5 例, 71% であったのに対し, 投与ありの 43 例では 3 例, 7.0% と有意に低率であった ($p=0.0008$, Fisher's exact test)。

結語 : 腸管を利用した尿路変向術を伴った膀胱全摘除術での POI の発生率は 40% (20/50) であり, f-UTI を 12 例認めた。f-UTI のうち 8 例は尿管ステント抜去後に発生していたが, ステント抜去時に尿培養に基づいて感受性抗菌薬の予防投与を行うことで制御可能であった。

Key words: radical cystectomy, post-operative infection, antimicrobial prophylaxis, urinary tract infection

腸管を利用した尿路変向術を伴った膀胱全摘除術 (膀胱全摘) は本邦のガイドライン^{1,2)}では汚染手術に分類され, 抗菌薬は長めの投与期間が推奨されているが, 泌尿器科手術のなかで最も術後感染症 (post-operative infection : POI) の発生が多い術式である³⁾。消化管の開放により腸内常在菌汚染に伴う手術創感染 (surgical site infection : SSI) が高率であることに加え, 尿路の開放・再建に伴う術後の発熱性尿路感染症 (febrile urinary tract infection : f-UTI) の発生も多く注意が必要である。今回, 当科における膀胱全摘後の POI の発生状況と尿管ステント抜去時の f-UTI 制御に向けた取り組みを報告する。

I. 対象と方法

1. 患者背景

2008 年 10 月から 2017 年 4 月までに膀胱癌に対して膀胱全摘除術 (膀胱全摘) を行った症例のうち腸管を利

用して尿路変向を行った 50 例を対象とした。患者背景を Table 1 に示す。年齢は 51~85 歳 (平均 71 歳), 男性 36 例, 女性 14 例であった。臨床病期は, Tis 4 例, T2 16 例, T3 30 例であった。American Society of Anesthesiologists (ASA) スコアは class I が 19 例, class II が 31 例であり, 経口糖尿病薬服用中の糖尿病合併例が 7 例あった。

術前尿培養陽性例は 17 例あり, 分離菌は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 1 株, *Staphylococcus epidermidis* 1 株, *Enterococcus faecalis* 5 株, *Streptococcus species* 1 株, *Escherichia coli* 7 株, *Klebsiella pneumoniae* 3 株, *Serratia marcescens* 1 株であった。

2. 術式

原則として腹膜外的アプローチに骨盤内リンパ節郭清, 膀胱全摘を行った。回腸導管での導管・尿管吻合は

Table 1. Patient characteristics

Age		51 ~ 85 yo mean 71
Gender	Male/Female	36 / 14
ASA	class I	19
	class II	31
Diabetes	yes	7
T	T1s	4
	T2	16
	T3	30
Bacteriuria 10 ⁴ > = n = 17	MRSA	1
	<i>S. epidermidis</i>	1
	<i>E. faecalis</i>	5
	<i>Streptococcus</i> sp.	1
	<i>E. coli</i>	5
	<i>K. pneumoniae</i>	3
Type of diversion	<i>S. marcescens</i>	1
	Ileal conduit	47
	Ileal neobladder	3

ASA; American society of anesthesiologists, MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Nesbit 法, 回腸利用代用膀胱 (Studer の変法) での輸入脚・尿管吻合は Wallace 法で行い, 6Fr. single J 尿管ステントを留置した。

手術時間は 343~667 分 (中央値 505 分), 推定出血量は 165~2,600 g (中央値 800 g) であった。同種血輸血を行った症例は 14 例, 自己血輸血のみは 33 例, 輸血なしは 3 例であった。尿路変更は回腸導管 47 例, 回腸利用代用膀胱 (Studer の変法) が 3 例であった。

3. 膀胱全摘時の使用抗菌薬

使用抗菌薬は sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 36 例, cefazolin (CEZ) 4 例, cefmetazole (CMZ) 9 例, fosfomycin (FOM) + amikacin (AMK) 1 例であった。術前尿培養陽性例では原則として感受性薬を使用した。FOM + AMK 例は β ラクタム系薬剤にアレルギー既往のあった症例であった。初回投与は術直前に行い, 手術が 3 時間を越えた時点で追加投与した。

術前に肺炎を罹患していた 2 例では SBT/ABPC を 5 日間使用したが, その他の症例の抗菌薬の投与期間は「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン」UTI 共同研究周術期感染予防ガイドライン作成ワーキンググループ編, 2006 年¹⁾に従って術後 72 時間とした。また, 2016 年 10 月以降の 6 症例は「泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン」2015 年²⁾に従って投与期間を 48 時間とした。

4. 尿管ステントの抜去と培養に基づいた狙撃的抗菌薬予防投与 (targeted antimicrobial prophylaxis : TAP)

病状が安定した時点で尿管ステントは左右 1 本ずつ, 1 日おきに抜去した。抜去日は術後 7~22 日 (中央値 13

日)であった。2009 年 7 月以降の 43 例では尿管ステント抜去後の f-UTI の発症予防を目的として抗菌薬を投与しながら尿管ステントを抜去した。すなわち, 術後 7 日前後に尿管ステントから尿を採取し培養検査に提出し, 尿培養・感受性試験の結果に基づいて感受性抗菌薬を選択し尿管ステント抜去時に使用した。抗菌薬は単回投与とし, 内服薬はステント抜去の 1~2 時間前に服用, 注射薬は 30 分間で投与し点滴終了直後に尿管ステントを抜去した。使用した抗菌薬は, levofloxacin (LVFX) 12 例, sulfamethoxazole-trimethoprim (ST) 5 例, minocycline (MINO) 2 例, faropenem (FRPM) 8 例, cefcapene pivoxil (CFPN-PI) 2 例, clavulanic acid/amoxicillin (CVA/AMPC) 1 例, sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) 3 例, cefmetazole (CMZ) 4 例, piperacillin (PIPC) 2 例, tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) 3 例, ceftazidime (CAZ) 1 例であった。なお, 尿管ステントからの尿培養が陰性であった 5 例では LVFX の内服とした。

5. 検討項目

POI として, 術後 30 日以内に発生した SSI, 術後肺炎, 血流感染 (blood stream infection : BSI) などの遠隔感染症 (remote infection : RI), f-UTI を集計した。SSI は米国 Center for Disease Control and Prevention (CDC) のガイドライン⁴⁾に従って, 浅層, 深層, 臓器/体腔 SSI に分類した。38℃ 以上の発熱を認めた場合, 感染源の特定のために採血, 尿検査ならびに血液, 尿, 膿, 排液等の培養検体を提出し, 必要に応じて, 画像診断 (胸部 X 線, 超音波検査, CT) を追加した。感染症診断は臨床経過と検査所見・画像診断などから総合的に判断したが, 10⁴ colony-forming units (CFUs)/mL 以上の細菌尿を認めた場合 f-UTI, 血液培養で原因菌が分離された症例を BSI と規定した。f-UTI についてはステント抜去前後で集計した。2009 年 7 月以降の 43 例では尿管ステント留置に伴う細菌尿の出現頻度を明らかにするために, 術後 7 日に尿管ステントからの尿を培養に提出し, 10⁴ CFUs/mL 以上を培養陽性として, 菌種ならびに Clinical and Laboratory Standards Institute の基準⁵⁾に基づいて各種抗菌薬の感受性率を集計した。さらに, 尿管ステント抜去後に発生する f-UTI に対する TAP の予防効果を検討した。

II. 結 果

1. POI の発生状況

SSI 7 例 (14%), BSI 1 例 (2%), f-UTI 12 例 (24%) であった。重複例はなく, 全体での POI の発生率は 40% (50 例中 20 例) であった。手術時間, 出血量, 同種血輸血の有無, ASA スコア, 糖尿病の合併などの患者背景と POI 発生の間には有意の関連は認められなかった。SSI 7 例の内訳は, 浅層 4 例 (分離菌 ; *S. aureus* 1 株, MRSA 1 株, 菌分離されず 2 例), 深層 1 例 (分離菌 ; *Enterobac-*

Table 2. Number of patients suffered from POI and their causative bacteria

Type of POI	No. pts.	causative bacteria
SSI	7	
superficial	4	<i>S. aureus</i> 1, MRSA 1, No growth 2
deep	1	<i>E. cloacae</i> 1
organ/space	2	<i>E. faecalis</i> 1, <i>E. raffinosus</i> 1
RI	1	
BSI	1	MRSA 1
UTI	12	
before stent removal	4	MRSA 1, <i>E. coli</i> 1, <i>K. oxytoca</i> 1, <i>P. aeruginosa</i> 1
after stent removal	8	MRSA 1, <i>S. aureus</i> 2, <i>E. coli</i> 1, <i>K. pneumoniae</i> 1 <i>K. oxytoca</i> 1, <i>P. aeruginosa</i> 2, <i>Coryneform</i> 1

POI; postoperative infection, SSI; surgical site infection, RI; remote infection, BSI; blood stream infection, UTI; urinary tract infection, MRSA; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

ter cloacae 1 株), 臓器/体腔 2 例(分離菌: *E. faecalis*, *Enterobacter raffinosus* 各 1 株)であった。BSI 症例は中心静脈カテーテル使用例であった。f-UTI 12 例での分離菌は *S. aureus* 2 株, MRSA 2 株, *E. coli* 2 株, *K. pneumoniae* 1 株, *Klebsiella oxytoca* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 3 株, *Coryneform bacteria* 1 株であり, 発生時期は尿管ステント抜去前が 4 例, 抜去後から退院までが 8 例であった (Table 2)。

2. 尿管ステント留置に伴う細菌尿の出現頻度と分離菌の薬剤感受性

2009 年 7 月以降の 43 例中, 尿管ステントからの尿培養が陽性であった症例は 38 例, 陽性率は 88.4% であった。細菌尿陽性 38 例中, 単独菌分離は 18 例, 複数菌分離は 20 例であった。菌種別には 14 菌種 55 株が分離されており, グラム陽性菌 6 菌種 28 株, グラム陰性菌 8 菌種 27 株であった (Table 3)。術前の尿培養検出菌と同菌種が分離されていたのは 5 例であった (同一分離菌: MRSA 1 株, *E. coli* 3 株, *K. pneumoniae* 1 株)。各種薬剤に対する感受性率を Fig. 1 に示す。グラム陽性菌においては ST が 93.3% と高い感受性を示したが, LVFX は 50%, AMK は 46.2% であった。一方, グラム陰性菌では AMK は 100%, LVFX は 85.2% の感受性率であったが ST は 50% であった。全体では LVFX, ST の感受性率はそれぞれ 67.3%, 71.0% であった。

3. 尿管ステント抜去後に発生する f-UTI に対する TAP の予防効果

TAP の有無別に尿管ステント抜去時の f-UTI の発生率を比較すると, TAP なしの 7 例では 5 例, 71% に対して, TAP ありの 43 例では 3 例, 7.0% と有意に低率であった ($p=0.0008$, Fisher's exact test)。

III. 考 察

腸管利用尿路変向を伴った膀胱全摘除術は泌尿器科手術のなかで最も POI 発生率が高く注意が必要である。本邦のガイドライン^{1,2)}では消化管の開放を伴うことから汚染手術に分類されている。膀胱全摘自体手術侵襲が大き

Table 3. Isolated bacteria from the ureteral stents

	No. of strain	Remarks
Gram-positive bacteria		
<i>S. aureus</i> *	8	including 6 MR strains
<i>S. epidermidis</i>	5	including 4 MR strains
<i>S. haemolyticus</i>	3	including 1 MR strain
<i>S. capitis</i>	1	including 1 MR strain
<i>E. faecalis</i>	9	
<i>E. faecium</i>	2	
	28	
Gram-negative bacteria		
<i>E. coli</i> *	7	including 1 ESBL producing strain
<i>K. pneumoniae</i> *	3	
<i>K. oxytoca</i>	3	including 1 ESBL producing strain
<i>E. cloacae</i>	6	
<i>E. amnigenus</i>	1	
<i>C. freundii</i>	1	
<i>P. aeruginosa</i>	5	
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	
	27	

MR; methicillin-resistant, ESBL; extended spectrum beta-lactamase
*; Same bacteria was isolated from the urine before cystectomy in 5 patients. (*S. aureus* 1, *E. coli* 3, *K. pneumoniae* 1)

いこと, さらに消化管や尿路の開放を伴うため POI の危険が高まると考えられている。また f-UTI の発生も 14.0~38.6% と SSI と並んで高率であり^{6~8)}, われわれの検討でも f-UTI の発生率は 24% と SSI の 14% より高率であった。

今回, 膀胱全摘術後に発生する f-UTI を尿管ステント留置中の術後早い時期に発生する f-UTI と尿管ステント抜去後~退院までに発生する f-UTI に分けて集計し検討した。術後早期, 尿管ステント留置中の f-UTI は 4 例で経験した。1 例は術前から持続して MRSA 細菌尿を認めていた症例で発熱時の尿培養からも MRSA が検出された。残る 3 例は術前には細菌尿は認めていなかったが, f-UTI を発生した (分離菌: *E. coli*, *K. oxytoca*, *P. aerug-*

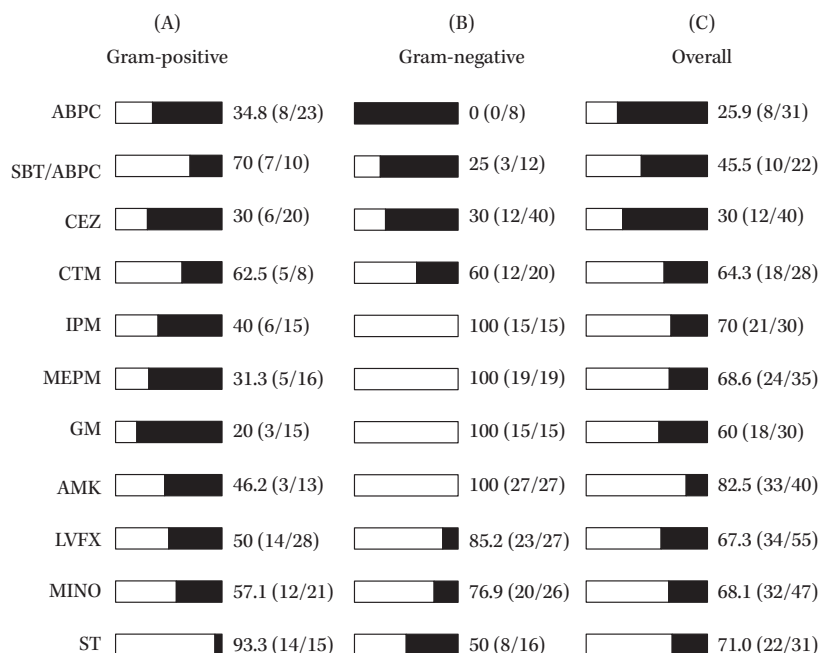


Fig. 1. Drug susceptibility rate of isolated bacteria from the ureteral stents. (A) gram-positive bacteria, (B) gram-negative bacteria and (C) overall bacteria examined. The white bar graph indicates the percentage of susceptible strains.

inosa 各1株)。術前に細菌尿を伴っている症例では、理想的には抗菌薬治療を先行して尿路を無菌化して手術を行うべきではあるが、臨床の間では細菌尿が持続している症例に対しても膀胱全摘が必要な場合もある。今回の症例はいずれも無症候性の細菌尿症例であり、SBT/ABPC, CEZ, CMZ のなかから感受性薬を選択して使用し膀胱全摘を行った。長期間にわたって尿から MRSA が分離されていた1例を除いて術前分離菌と同じ菌種による f-UTI, SSI は経験しなかった。

Hashimoto らは尿管ステント留置に伴う細菌尿の発生とステント抜去後の一時的な通過障害のため尿管ステント抜去後に f-UTI が好発すると報告している⁹⁾。われわれは尿管ステント留置に伴う細菌尿の出現頻度を明らかにする目的で、術後7日前後に尿管ステントから尿を採取し培養検査を行った。2009年7月以降の43例中培養陽性は38例、陰性は5例で陽性率は88.4%であった。術後尿管ステントの留置が1週間を超えると多くの症例で細菌尿が陽性となり、尿管ステント抜去後の一時的な尿流停滞に伴う腎盂内圧の上昇と相まって f-UTI が発生する可能性が示唆された。また、Hashimoto らはキノロン系薬あるいはアミノグリコシド系薬の短期投与で尿管ステント抜去後の f-UTI を予防できるとも述べているが、尿管ステントからの分離菌に対する LVFX, GM の感受性率はそれぞれ、67.3%, 60% であり、予防薬として LVFX や GM を選択した場合、期待どおりの予防効果が得られるかについては疑問が残る結果であった。また、

術前尿培養と尿管ステントからの尿培養の菌が一致したのは5例にとどまっております、尿管ステントから分離される菌を術前の尿培養の結果から推測することは必ずしも容易ではなかった。われわれが考案した TAP では個々の症例で尿管ステントから得られた尿を培養検査に提出し、感受性検査の結果に基づいて尿管ステント抜去時に使用する予防薬を選択する。分離菌はのべ14菌種55株と多種多様でメチシリン耐性ブドウ球菌12株、ESBL産生菌2株など耐性傾向を認めましたが、TAPを行った43例での f-UTI の発生率は7.0% (43例中3例) と予防投与を行わなかった場合の71% (7例中5例) に比べ有意に低率であった。感受性試験に基づいてそれぞれの症例で適切な薬剤を選択することでより確実な f-UTI の制御が可能になるものと考えられた。

本邦でも膀胱全摘において腹腔鏡手術が導入され、ロボット補助下膀胱全摘も増加傾向にある。低侵襲手術の普及は POI の減少につながる事が期待される。しかしながら低侵襲手術により SSI は減少するものの RI, f-UTI は術式による差は認めなかったとの報告もある¹⁰⁾。膀胱全摘は泌尿器科手術のなかでもっとも侵襲性の高い手術であることに変わりない。どの術式であれ合併症の少ない確実な手術を心がけるべきであり、POI の予防と発生には細心の注意を払う必要がある。従来の開腹による膀胱全摘においては閉創時の皮下組織の洗浄、術後の創処置の改善、ドレンの管理法の改良と早期抜去など術中術後管理の進歩につれて SSI の減少傾向が報告され

ている¹¹⁾。腸管を利用した尿路変向術では尿管ステント留置に伴い大多数の症例で細菌尿が陽性となり、尿管ステント抜去後にf-UTIが高率に発生することが明らかになった。腹腔鏡手術、ロボット補助手術においても尿管ステント留置による尿路確保は共通の処置であり、尿管ステント抜去後のf-UTI発生の危険性は開腹術と同程度と考えられる。TAPにより適切な薬剤を選択し短期間使用することでより効果的に尿管ステント抜去後に発生するf-UTIを制御することが可能であり、腸管利用尿路変向を伴った膀胱全摘におけるPOI対策として本法の有用性が示唆された。

謝 辞

手術ならびに術後管理をともに担当した井上雅医師、杉本盛人医師、高本篤医師、佐古真一医師、井上陽介医師、村田匡医師、田中大介医師、櫻本耕司医師、妹尾孝司医師に深謝する。

本論文の要旨は第65回日本化学療法学会総会（2017年、東京）で発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- UTI共同研究会周術期感染予防ガイドライン作成ワーキンググループ：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 2006; 97: 1-34
- 日本泌尿器科学会：泌尿器科領域における周術期感染予防ガイドライン2015 総論, 各論1 1-1 開腹手術。メディカルレビュー社, 大阪, 2016; 8-20
- 山本新吾, 東郷容和, 兼松明弘：泌尿器科領域における周術期感染予防。日外感染症会誌 2014; 11: 69-75
- Mangram A J, Horan T C, Pearson M L, Silver L C, Jarvis W R: Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol 1999; 20: 250-78
- Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. Ninth Edition, M07-A9. CLSI, Wayne, PA, 2012
- Hara N, Kitamura Y, Saito T, Komatsubara S, Nishiyama T, Takahashi K: Perioperative antibiotics in radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion: Efficacy and risk of antimicrobial prophylaxis on the operation day alone. Int J Urol 2008; 15: 511-5
- Shigemura K, Tanaka K, Matsumoto M, Nakao Y, Shirakawa T, Miyata M, et al: Post-operative infection and prophylactic antibiotic administration after radical cystectomy with orthotopic neobladder urinary diversion. J Infect Chemother 2012; 18: 479-84
- Kim K H, Yoon H S, Yoon H, Chung W S, Sim B S, Lee D H: Febrile urinary tract infection after radical cystectomy and ileal neobladder in patients with bladder cancer. J Korean Med Sci 2016; 31: 1100-4
- Hashimoto J, Takahashi S, Kurumura Y, Takeyama K, Kunishima Y, Tsukamoto T: Clinical relevance of single administration of prophylactic antimicrobial agents against febrile events after removal of ureteral stents for patients with urinary diversion or reconstruction. Int J Urol 2010; 17: 163-6
- Khan M S, Gan C, Ahmed K, Ismail A F, Watkins J, Summers J A, et al: A single-center early phase randomised controlled three-arm trial of open, robotic, and laparoscopic radical cystectomy (CORAL). Eur Urol 2016; 69: 613-21
- Kyoda Y, Takahashi S, Takeyama K, Masumori N, Tsukamoto T: Decrease in incidence of surgical site infections in contemporary series of patients with radical cystectomy. J Infect Chemother 2010; 16: 118-22

Clinical study on the preventative efficacy of culture-based targeted antibiotic prophylaxis for febrile urinary tract infections after removal of ureteral stents in radical cystectomy patients with urinary diversion

Yoshitsugu Nasu¹⁾ and Noriko Kosaka²⁾

¹⁾ Department of Urology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkou-Midorimachi, Minami-ku, Okayama, Japan

²⁾ Clinical Laboratory, Okayama Rosai Hospital

Introduction and Objective

Radical cystectomy with intestinal urinary diversion is associated with a high incidence of postoperative infection (POI). We investigated the incidence of POI and evaluated the efficacy of targeted antibiotic prophylaxis (TAP) for prevention of febrile urinary tract infection (f-UTI) after removal of the ureteral stents.

Methods

From October 2008 to April 2017, a total of 50 patients who underwent radical cystectomy with intestinal urinary diversion were included in this study. Sulbactam/ampicillin, cefazolin or cefmetazole were intravenously administered before the operation and continued twice a day until postoperative day 2. Surgical site infection (SSI), remote infection (RI) and f-UTI were surveyed until postoperative day 30.

From July 2009, TAP was started. On post-operative day 7, prior to removal of ureteral stents, urine obtained from ureteral stents was cultured and determined the susceptibility of isolated bacteria. Forty-three patients received antibiotics for which the isolates were susceptible before the stent removal.

Results

Overall the incidence of POI was 40% (20/50). SSI, RI and f-UTI were observed in 7, 1 and 12 patients, respectively. Among f-UTI patients, 8 patients suffered from f-UTI following the removal of the ureteral stent. Although 5 out of 7 patients without TAP suffered from f-UTI, only 3 out of 43 patients with TAP encountered f-UTI. TAP significantly reduced the incidence of f-UTI after the stent removal (71% in patients without TAP vs 7.0% in patients with TAP; $p=0.0008$, Fisher's exact test).

Conclusion

The incidence of POI, especially f-UTI was high in radical cystectomy patients with intestinal urinary diversion. TAP can reduce the incidence of febrile UTI after the removal of ureteral stents.