

経尿道的前立腺摘除術の術後出血に対する トロンビン局所灌流療法

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

光 林 茂
栗 田 孝

泉大津市立病院泌尿器科（部長・片岡喜代徳）

片 岡 喜 代 徳

市立貝塚病院泌尿器科（部長：井口正典）

井 口 正 典

済生会富田林病院泌尿器科（部長：門脇照雄）

門 脇 照 雄

THE MANAGEMENT OF BLEEDING FOLLOWING TRANSURETHRAL PROSTATIC RESECTION BY LOCAL IRRIGATION OF THROMBIN SOLUTION

Shigeru MITSUBAYASHI and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

(Director: Prof. T. Kurita)

Kiyonori KATAOKA

From the Department of Urology, Izumiohtsu Municipal Hospital

(Chief: Dr. K. Kataoka)

Masanori IGUCHI

From the Department of Urology, Kaizuka Municipal Hospital

(Chief: Dr. M. Iguchi)

Teruo KADOWAKI

From the Department of Urology, Saiseikai Tondabayashi Hospital

(Chief: Dr. T. Kadowaki)

The clinical value of local irrigation of thrombin was studied in 30 patients with urethral bleeding following transurethral prostatic resection. A thrombin solution consisting of 25,000 units of thrombin in 500 ml of saline was irrigated in 20 patients through the especially designed three-way balloon catheter at a speed of 8.3 ml/min for five hours after the operation while sterile saline was irrigated in the same manner in 10 patients as a control.

The hemostatic effect of thrombin solution was evaluated as excellent in 2 patients (10%), good in 5 (25%), moderate in 6 (30%), and poor in 2 (10%) with 5 drop outs (25%) in the thrombin irrigating group. In the control group, the effect of irrigation was evaluated as good in 1 patient (10%), moderate in 4 (40%), poor in 2 (20%), and unable to be estimated in 2 (20%) with 1 drop out (10%). Therefore the rate of overall effectiveness was 65%

in the thrombin irrigating group and 50% in the control group and volume of postoperative blood loss was 0.58 ml/g · hour and 0.62 ml/g · hour, respectively. Though almost all of the patients in both groups showed a moderate elevation of fibrinogen in serum, there was no adverse effect considered to be caused by thrombin irrigation.

The local irrigation of the thrombin solution is a useful method and safe in the management of bleeding following transurethral prostatic resection.

Key words : Transurethral prostatic resection, Three-way balloon catheter, Local irrigation, Thrombin

緒 言

近年のわが国の平均寿命の伸びは著しく、その結果泌尿器科領域においても80歳以上の高齢者の手術が増加している^{1,2)}。高齢者の手術で頻度的に最も重要と考えられる疾患は前立腺肥大症であろう。前立腺肥大症の根本的治療法は手術療法以外にないが、近年経尿道的前立腺摘除術(TUR-P)が急速に普及し、手術適応を誤らず、かつ手術操作に習熟すれば、TUR-Pは本疾患の外科的治療法として最も優れた術式であることに異論の余地はないと思われる。当科では術前に経直腸の前立腺超音波断層検査を施行し³⁾、超音波診断を行なうとともに、推定前立腺腫重量を評価し、術式選択の一助としている。すなわち推定前立腺重量が50g以下の前立腺肥大症に対しては原則としてTUR-Pを第1選択手術としている。

TUR-Pの術中止血操作は電気凝固によるが、動脈性出血はともかく、静脈洞開放による漏出性出血(oozing)はしばしば電気凝固による止血を困難にし、術後balloon catheterの牽引や頻回の膀胱洗浄といったstressを患者に与えることになる。その結果tenesmusによる出血量の増加を招来し、種々の術後合併症の遠因となる。今回われわれはTUR-P後の出血に対し、局所用トロンビン(WARNER LAMBERT Co, Ltd)加生食を切除前立腺床及び膀胱頸部に持続的に灌流する止血方法について若干の検討を加えたので報告する。

対 象

対象症例は1984年12月より1985年12月までの1年間に近畿大学医学部付属病院泌尿器科及びその関連3施設泌尿器科にTUR-Pを目的として入院した患者のうち、前立腺切除重量が10g以上であった無作為に抽出した30症例である。年齢は52歳から86歳まで、平均71.3歳であった。切除標本の病理組織学的診断は1例(case No 4)にlatent cancerが見られたが、他はすべてbenign hyperplasiaであった。

投 与 方 法

A : トロンビン局所灌流施行群 (n=20)

TUR-P施行後、切除前立腺床及び膀胱頸部にトロンビン加生食を局所灌流する目的で改良を加えた、すなわちballoonの約1.5cm遠位側に薬剤流出口の作製されたthree-way balloon catheter (20F, 22F)を使用した(Fig. 1)。balloon内に蒸留水を30ml注入し、局所用トロンビン5,000単位(1 vial) × 5、計25,000単位を生理食塩水500mlに溶解し、8.3 ml/minの速度でTUR-P終了後病室帰室時より5時間持続灌流を施行した。balloon catheterの牽引は一切行わず、血尿の時間的推移は血尿比色表(Fig. 2)による肉眼的判定とともに、灌流開始直前、灌流開始後1時間、2時間、3時間、灌流終了時、術後1病日、2病日の計7回、各スポット尿中のヘモグロビン濃度を測定した。

B : 対照群 (n=10)

TUR-P終了後、一般の膀胱灌流用three-way balloon catheter (20F, 22F)を膀胱内に留置し、balloon catheterの牽引と同時に生理食塩水を8.3 ml/minの速度で、トロンビン局所灌流施行群と同様に5時間持続灌流を施行した。血尿の判定法はトロンビン局所灌流施行群と同様である。また両群ともに麻酔は腰椎麻酔のみとし、術後の全身性止血剤、利尿剤は局所灌流施行中は一切の使用を控えた。

成 績

止血効果判定法

著効 5時間以内に血尿比色表による肉眼的判定で3段階以上改善されたもの。有効: 2段階の改善が見られたもの。やや有効: 1段階の改善が見られたもの。無効: 5時間の局所灌流施行中に中等度以上の血尿が持続し、その程度が変化しないか、逆に増悪したもの。dropped out 頻回の膀胱洗浄を要する膀胱タンポナーデのために、balloon catheterの牽引や全身性止血剤の投与、TU-coagurationなどの外科

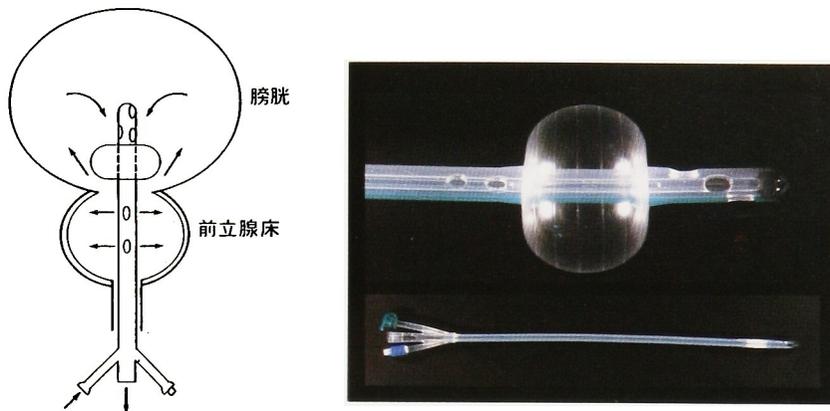


Fig. 1. Especially designed three-way balloon catheter

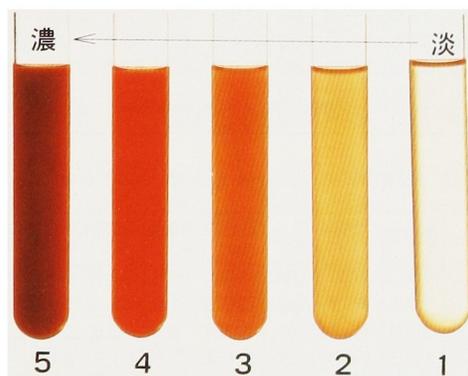


Fig. 2. Grading of macroscopic hematuria

的操作を余儀なくされたもの。判定不能：灌流当初より終了まで grade 1 の淡微血尿であったものとした。

成績はA群では著効2, 有効5, やや有効6, 無効2, dropped out 5, 一方B群では有効1, やや有効4, 無効2, 判定不能2, dropped out 1 であり, やや有効以上の有効率はそれぞれ65%と50%であった。前立腺切除重量について検討すると10.0gより38.0gまで, A群の平均は19.3gであるのに対し, B群の平均は15.8gであった。トロンピンの局所止血効果を検討するにあたり, いかに腺腫を残さずに切除できたかという問題, つまりTUR-Pの習熟度が微妙に影響すると思われる, 推定前立腺重量が真の前立腺重量を表すという大胆な仮定のもとに前立腺切除率なるものを計算したが, A群では91.7%, B群では69.7%と母集団に若干の差を生じた。また輸血を必要とした症例はA群7例, B群3例の計10例を数え, やはり切除重量との間に相関が見られた。次にTUR-

Pの術中, 術後の推定出血量をMackenzieら⁴⁾の方法により検討した。すなわちTUR-Pに使用した灌流液の量とそのヘモグロビン濃度より全ヘモグロビン量を計算し, 術前の血中ヘモグロビン量より術中推定出血量を換算した。術後の推定出血量も同様に灌流液を含めた蓄尿量とそのヘモグロビン濃度より計算した。施設によるヘモグロビン濃度測定誤差のために術中推定出血量の評価が可能であった症例はA群10例, B群7例であったが, 切除重量1g当りの平均術中推定出血量はA群では10.5 ml/g, B群では9.8 ml/gであった。また術後の推定出血量の評価可能症例はA群13例, B群8例であり, 切除重量1g, 1時間当りの平均術後推定出血量はA群では0.58 ml/g・hour, B群では0.62 ml/g・hourであった (Table 1, 2)。

副作用についてはあげて論ずべきものは認めなかった。血液凝固機能検査として, 局所灌流施行前と施行後1~2日の出血時間, プロトロンビン時間, 部分ト

Table 1. A: Results of thrombin irrigating group in 20 consecutive cases

Case No.	氏名	年齢	切除重量 (g)	推定重量 (g)	切除率 (%)	手術時間 (min)	術中推定出血量 (ml/g)	術後推定出血量 (ml/g-hour)	輸血量 (ml) 術中 術後	止血効果
1	M.M.	82	20.0	18.3	109.3	80	186.8 9.3	42.3 0.42	- 260	著効
2	C.S.	75	20.0	22.0	90.9	65	162.6 8.1	11.4 0.11	- -	著効
3	Y.B.	68	12.0	-	-	40	- -	34.0 0.57	- -	有効
4	M.K.	78	11.0	14.0	78.6	25	105.9 9.6	25.4 0.46	- -	有効
5	M.K.	63	16.0	33.3	48.0	107	213.6 13.4	42.7 0.53	260 -	有効
6	D.K.	79	10.0	10.0	100.0	40	- -	- -	- -	有効
7	M.T.	65	16.0	16.1	99.4	60	- -	- -	- -	有効
8	K.K.	63	10.0	25.0	40.0	34	- -	26.2 0.52	- -	やや有効
9	H.M.	60	22.0	22.0	100.0	120	- -	- -	- -	やや有効
10	S.Y.	78	18.0	12.0	150.0	120	- -	- -	- -	やや有効
11	K.A.	75	11.0	10.8	101.9	50	- -	- -	- -	やや有効
12	Y.H.	69	35.5	36.0	98.6	105	513.4 14.5	17.6 0.10	260 -	やや有効
13	S.O.	52	20.0	21.0	95.2	42	- -	35.9 0.36	- -	やや有効
14	K.O.	83	20.0	21.6	92.6	50	- -	- -	- -	無効
15	Y.M.	73	11.0	25.5	43.1	87	79.0 7.2	23.7 0.43	- -	無効
16	H.H.	77	18.0	10.2	176.5	100	312.5 17.4	24.0 1.33	- 260	dropped out
17	C.H.	74	17.0	22.0	77.3	95	118.8 7.0	13.8 0.81	- -	dropped out
18	T.M.	65	38.0	33.0	115.2	100	314.6 8.3	78.6 1.03	- 650	dropped out
19	T.O.	80	34.0	44.8	75.9	160	354.3 10.4	28.9 0.85	260 390	dropped out
20	K.S.	61	26.0	23.0	113.0	120	- -	- -	- 390	dropped out
平均		71.0	19.3	21.0	91.7	80.0	236.2 10.5	- 0.58	有効率 65%	

Table 2. B: Results of control group in 10 consecutive cases

Case No.	氏名	年齢	切除重量 (g)	推定重量 (g)	切除率 (%)	手術時間 (min)	術中推定出血量 (ml/g)	術後推定出血量 (ml/g-hour)	輸血量 (ml) 術中 術後	止血効果
21	H.T.	60	12.0	16.0	75.0	65	129.3 10.8	34.1 0.57	- -	有効
22	M.S.	79	20.0	24.7	81.0	85	229.5 11.5	43.4 0.43	- -	やや有効
23	I.T.	56	10.5	23.0	45.7	50	84.8 8.1	12.6 0.24	- -	やや有効
24	Y.T.	84	15.0	15.5	96.8	38	116.4 7.8	61.6 0.82	- -	やや有効
25	M.N.	84	11.0	20.0	55.0	45	- -	33.9 0.62	- -	やや有効
26	M.K.	75	15.0	25.0	60.0	85	128.1 8.5	64.8 0.86	260 -	無効
27	M.W.	67	10.0	23.0	43.5	75	- -	- -	- -	無効
28	K.N.	71	28.0	36.4	76.9	25	276.8 9.9	30.6 0.22	260 130	判定不能
29	Y.K.	57	10.0	10.0	100.0	85	- -	- -	- -	判定不能
30	Y.I.	86	26.0	32.3	80.5	55	309.4 11.9	31.8 1.22	390 390	dropped out
平均		71.9	15.8	22.6	69.7	60.8	182.0 9.8	- 0.62	有効率 50%	

Table 3. Hemostatic analysis

	A: トロンビン加生食灌流群		B: 生食灌流群	
	施行前	施行後	施行前	施行後
出血時間	2分5秒±50秒	2分8秒±51秒	1分30秒±37秒	2分0秒±42秒
プロトロンビン時間	12.0秒±1.0秒	12.1秒±1.3秒	11.3秒±4.9秒	10.8秒±0.3秒
部分トロンボプラスチン時間	31.2秒±4.5秒	31.2秒±3.5秒	28.5秒±3.3秒	32.2秒±3.8秒
フィブリノーゲン	280.2±94.8mg/dl	418.1±121.8mg/dl	279.4±63.9mg/dl	421.8±132.2mg/dl
血小板	25.3±8.2×10 ⁴	22.7±8.2×10 ⁴	24.7±6.2×10 ⁴	20.6±8.4×10 ⁴

(Mean ± SD)

ロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン、血小板について検討したが、両群ともにフィブリノーゲン値が局所灌流施行後有意に上昇していた (Table 3)。

考 察

トロンビンは1938年 Seegers ら⁵⁾により初めて精製され、フィブリノーゲン-フィブリン変換の引き金

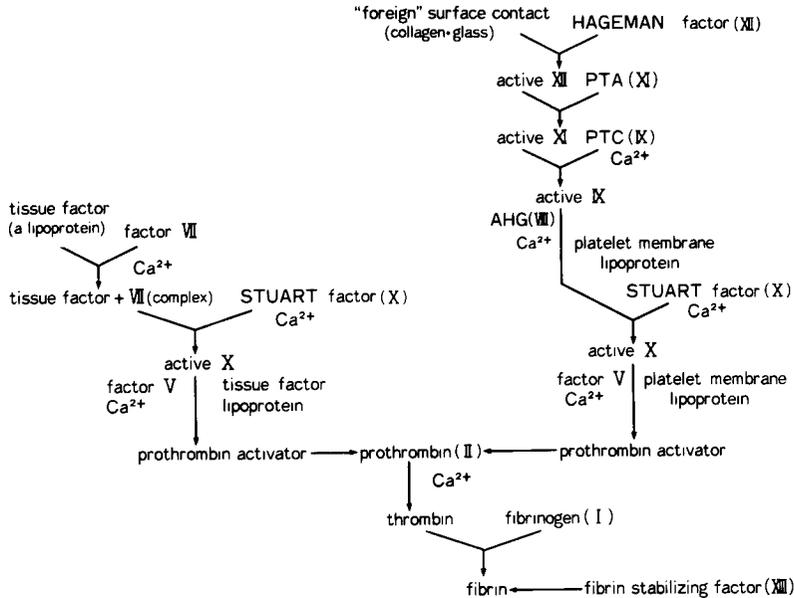


Fig. 3. Schema of blood clotting system

であるとともに VII 因子, XIII 因子など各因子に対する活性化作用も有し, 血液凝固系で重要な役割を演じる蛋白分解酵素である。今回われわれが使用した局所用トロンビンはウシ血漿から分離したプロトロンビンに Ca 塩と肺臓性トロンボプラスチンを作用させて精製し, 無菌的に凍結乾燥したものである。正常血漿中にはその前駆体であるプロトロンビンとして約 10 mg% 存在し, プロトロンビンからのトロンビンの生成については単に Ca²⁺ やトロンボプラスチン (tissue factor) が関係するだけでなく, 血液中の諸因子が複雑に関与していると考えられている (Fig. 3)。一方血液中にはアンチトロンビン III (AT III) や α₂-マクログロブリン (α₂ MG) などの血液凝固阻止因子の存在が知られ, いっそう血液凝固機序を複雑にしているが, 大過剰のトロンビンの局所投与は, トロンビン生成過程を省略することにより, 出血部位で迅速にフィブリン血栓を形成させ, 局所止血をはかる目的に最もかなった方法であると考えられる。

トロンビンの臨床応用は1939年 Seegers ら⁶⁾ が肝臓の実質性出血や骨髄出血に使用し, 局所止血剤としての有用性を報告したのに端を発し, 内科領域では主として消化管出血^{7,8)} や気道出血^{9,10)} に対して使用され, また外科^{11,12)}, 婦人科^{13,14)}, 耳鼻科^{15,16)}, 整形外科領域¹⁷⁾ における手術時の結紮不可能な小血管や毛細血管からの oozing に有効であることが知られている。泌尿器科領域では1945年 O'Conor¹⁸⁾, Palo-

mo¹⁹⁾, Bandler ら²⁰⁾ が TUR-P 及び恥骨上式前立腺摘除術後の "troublesome oozing" に 5,000 単位又は 10,000 単位のトロンビンを 10 ml 又は 30 ml の生理食塩水に溶解した溶液を作製し, Palomo は three-way balloon catheter を使用し, 他 2 者は Foley catheter を使用して前立腺床にトロンビン溶液を注入する方法により, 入院期間の短縮や患者の苦痛の軽減, intensive nursing care の開放につながる良好な結果を報告した。翌 1946 年 Hendrickson²¹⁾ はトロンビン溶液を前立腺床により効率よく注入する目的で Foley catheter を改良した Foley-Hendrickson bag catheter を考案し, TUR-P 470 症例の術後出血に極めて有効であったと述べている。一方本邦では 1957 年 鮫島²²⁾ は家兎を用いた実験的膀胱出血モデルを作製し, トロンビン溶液の膀胱内注入の有効濃度を検討し, その結果をもとに各種原因の膀胱出血症例に臨床応用している。膀胱の結核, 癌, 乳頭腫, 結石, 出血性膀胱炎のうち, 5 単位/ml の濃度のトロンビン溶液の注入が出血性膀胱炎に極めて有効であったと述べている。1959 年 桶ら²³⁾ は種々の泌尿器科手術における, 創面撒布及び術後の膀胱洗浄液としてのトロンビンの止血効果を検討しているが, 恥骨後式前立腺摘除術, 腹式前立腺全摘除術, 膀胱部分切除術の術後にトロンビン 5 単位/ml のトロンビン溶液 100 ml による膀胱洗浄により出血は対照に比し, 73.3% 減少したと報告している。1982 年 米川ら²⁴⁾ は TUR-P 後, Foley catheter よりわれわれと同じ 50 単位/ml の濃

度のトロンビン溶液で膀胱内灌流を施行し、平均止血日数は約 1/3 に短縮されたと述べているが、より効果的に前立腺床の灌流が可能な catheter の考案が望ましいと思われる。

われわれは TUR-P 後の出血に対し、50 単位/ml という比較的高濃度のトロンビン溶液による局所止血効果を局所灌流用に改良した three-way balloon catheter を使用して検討した。トロンビン局所灌流施行群は対照とした balloon catheter 牽引と生食灌流併用群に比し、肉眼的判定による有効率において15%優れた成績であった。しかしながら今回の検討症例数は30例と甚だ少数であることも考え、この15%の優越をどう評価するかは諸氏異論のあるところと思われるが、balloon catheter の牽引による外尿道口狭窄発生の懸念や術後の diaphragmatic bladder neck contracture の発生の可能性も否定できないと思われる。患者に苦痛を与えることなく簡単に行なえるわれわれの方法は有用であると考えられる。また20例中5例に dropped out 症例を経験したことより、本法にも限界があるといわざるをえないが、かかる症例の大部分は balloon catheter の牽引や全身性止血剤の併用により膀胱タンポナーデは解消され、TU-coagulation を施行したものは1例のみであった。

術後推定出血量の検討ではトロンビン加生食灌流群の平均は 0.58 ml/g・hour、対照群の平均は 0.62 ml/g・hour とさしたる有意差は認めないが、前者は母集団に dropped out 症例を多く含んだ結果と考えられ、dropped out 症例を除外した平均はそれぞれ 0.39 ml/g・hour と 0.54 ml/g・hour であった。前立腺切除率は両群の平均において若干の相違を生じたが、術後推定出血量の評価に及ぼす影響は不明である。

最後に合併症は術中、術後を通じて特に問題になるものを認めず、またトロンビンの全身血液への流入に起因すると考えられる副作用も認めなかった。陶山²⁵⁾は局所用トロンビンの生体に及ぼす影響について、犬、家兎、モルモットを用いた種々の詳細な実験を行なっている。犬の血管内注入では pro kg 1 単位以上では危険を伴うことがあり、0.1 単位以下では死亡例はなかったと述べ、犬の腹腔内注入では pro kg 100~200 単位注入によっても死亡例はなかったと述べている。われわれの局所灌流施行前後の血液凝固機能検査では、出血時間、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間、血小板の値に有意差はなかったが、フィブリノーゲン値はトロンビン局所灌流施行群、対照群ともに局所灌流施行後約50%の上昇を認め

た。これは出血凝固によるフィブリノーゲンの消費に対する生体の reaction と考えられ、両群の上昇率に差を認めないことより、局所用トロンビンの全身の血液凝固系への影響は無視しうるものと推察された。

結 語

TUR-P を施行し、その切除重量が 10 g 以上であった20症例に対して、トロンビン加生食を切除前立腺床及び膀胱頸部に局所持続灌流させる方法により、術後の止血効果を検討した。

有効率ではトロンビン加生食灌流群は65%であるのに対し、生食のみによる灌流と balloon catheter の牽引を併用した群は50%であり、術後管理が容易となる症例が増加した。

副作用は全例に認められなかった。

文 献

- 1) 鋤塚 寿・垣本 滋・計屋 紘信・高野 真彦・居原 健・中野 信吾・金武 洋：80歳以上の高齢者の前立腺肥大症に対する最近5年間（1970~1974）の手術経験。西日泌尿 37：245~249, 1975
- 2) 峰山 浩忠・姉崎 衛・阿部 礼男：80歳以上の高齢者の前立腺肥大症手術に対する臨床的検討。西日泌尿 41：937~941, 1979
- 3) 高田 昌彦・植村 匡志・永井 信夫・金子 茂男・郡 健二郎・秋山 隆弘・栗田 孝：前立腺疾患における経直腸的超音波断層法1900例の経験。日超医論文集 43：341~342, 1983
- 4) Mackenzie AR, Levine N and Scheinmen HZ: Operative blood loss in transurethral prostatectomy. J Urol 122: 47~48, 1979
- 5) Seegers WH, Smith HP, Warner ED and Brinkhous KM The purification of prothrombin. J Biol Chem 123: 751~754, 1938
- 6) Seegers WH, Warner ED, Brinkhous KM and Smith HP: The use of purified thrombin as an hemostatic agent. Science 89: 86, 1936
- 7) Daly BM, Johnston CG and Penberthy GC: The management of patients with bleeding from the upper gastrointestinal tract with buffer and thrombin solution. Ann Surg 129: 832~839, 1949
- 8) Linscheer WG and Fazio TL: Control of upper gastrointestinal hemorrhage by endoscopic spraying of clotting factors. Gastro-

- enterology 77: 642~646, 1979
- 9) Kosugi T, Morimitsu T, Matsuo O and Mihara H : Fibrinolytic enzyme in tracheo-bronchial secretion of rats. Laryngoscope 90: 1045~1051, 1980
 - 10) 木下美登里・白木るい子・和穎房代・渡辺晴雄・北村 諭：血痰および咯血患者に対する気管支鏡下トロンビン注入療法の検討。日胸疾会誌 20：251~254, 1982
 - 11) Friedrich L and Policzer M: Use of thrombin in liver puncture. Lancet 1: 523~525, 1949
 - 12) 石黒義彦：局所止血剤トロンビンの外科的応用。日外会誌 57: 735~736, 1956
 - 13) 津久井伸一：トロンビン局所用5000単位の子宮腔部への使用経験について。日赤医学 33: 169~171, 1981
 - 14) 千村哲朗・大野 勉：産婦人科領域での各種手術時におけるトロンビン局所用投与による止血効果。産科と婦人科 50: 129~132, 1983
 - 15) Fox SL: The use of thrombin in rhinologic surgery. Laryngoscope 56: 48~53, 1946
 - 16) 大川内勝治：トロンビン局所用の耳鼻咽喉科領域に対する使用経験。耳鼻臨床 51: 726~727, 1958
 - 17) 藤田敏博・浅田莞爾・西村典久・安部治郎・清水 孝修・斧出安弘・田中直史・島津 晃：全人工股関節置換術におけるトロンビン局所使用による止血効果。医学と薬学 8: 299~304, 1982
 - 18) O' Conor VJ : Thrombin (topical), as a hemostatic aid in prostatic surgery. J Urol 53: 584~589, 1945
 - 19) Palomo A : Evaluation of thrombin following transurethral resection. J Urol 53: 590~593, 1945
 - 20) Bandler CG, Roen PR and Stept R The use of thrombin (topical) in transurethral resection of the prostate. Am J Surg 70: 337~340, 1945
 - 21) Hendrickson FC: Topical use of clotting agents in surgery of the prostate gland. J Urol 55: 613~616, 1946
 - 22) 鮫島 博：泌尿器科領域に於ける凝固酵素トロンビンの応用。泌尿紀要 3: 138~142, 1957
 - 23) 楠 隆光・生駒文彦：泌尿器科領域に於けるトロンビンの使用経験。泌尿紀要 5: 275~278, 1959
 - 24) 米川幸彦・狩場岳夫・佐藤英敏・豊嶋 穆：経尿道的手術後に於けるトロンビン膀胱灌流の使用経験。薬理と治療 10: 585~587, 1982
 - 25) 陶山 弘：局所用止血剤トロンビンの生体に及ぼす影響について。日血会誌 23: 862~878, 1960
(1985年5月1日迅速掲載受付)