

前立腺肥大症術後の血尿に対するトロンビンの効果について

昭和大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 今村一男教授)

松垣 昌夫, 小川 良雄, 井口 宏, 藤井 徳昭

小川 肇, 島田 誠, 吉田 英機, 今村 一男

EFFECT OF THROMBIN ON HEMATURIA AFTER OPERATION FOR BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

Yoshio HIGAKI, Yoshio OGAWA, Hiroshi IGUCHI,
Noriteru FUJII, Hajime OGAWA, Makoto SHIMADA,
Hideki YOSHIDA and Kazuo IMAMURA

*From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University
(Director: Prof. K. Imamura)*

The control of intra- and postoperative hemorrhage is as significant a problem following prostatectomy as postoperative urinary tract infection. We made a trial use of a solution of thrombin in continuous bladder lavage to control postoperative hemorrhage. A group of 21 patients with benign prostatic hyperplasia were treated by the thrombin lavage, with a group of 20 similar patients as controls. The treated group comprised 5 patients operated on by suprapubic, 11 by retropubic and 6 by transurethral prostatectomy, and the control group consisted of 6 patients operated on by suprapubic, 8 by retropubic, and 6 by transurethral prostatectomy. The thrombin lavage was, as a general rule, performed by lavaging the bladder with a solution of thrombin in physiological saline containing 100 units in each ml through an indwelling 3-way Foley catheter continuously for 24 hours following operation.

There was no significant difference in the duration of macroscopic hematuria following operation by any operating technic between the control and the treated group. The duration of microscopic hematuria was significantly shorter in the patients operated on by suprapubic prostatectomy and treated with thrombin than in the control group similarly operated on, and also tended to be reduced in the patients operated on by retropubic prostatectomy and treated with thrombin, compared with the controls similarly operated on. There was no significant difference in the duration between the patients operated on by transurethral technic.

No particular adverse reactions to the thrombin lavage were observed.

Key words: Prostatic hypertrophy, Prostatectomy, Hematuria, Thrombin

緒 言

前立腺肥大症に対する前立腺摘除術における問題点は術中・術後の出血と尿路感染症に対する管理といわれている。ことに近年人口の高齢化に伴い、高齢者の手術を行うことも稀ではなく、当然循環器系合併症をとまなり頻度も高く出血量は術中、術後の管理上も問題となる。これらの点につき過去に種々の工夫がなされてきており、当教室においても手術方法などについて報告してきている^{1,2)}。

今回はさらに術後の出血に対しトロンビン溶解液による前立腺床を含めた持続膀胱灌流を施行し若干の知

見を得たので報告する。

対象および方法

対象は1981年9月から1982年10月までに昭和大学病院泌尿器科に入院した前立腺肥大症患者で手術的治療を受けた41名である。トロンビン投与群21名、非投与群20名で年齢分布、手術方法は Table 1,2 に示した。これらの背景因子については χ^2 検定にてトロンビン投与群と非投与群間で年齢分布、手術方法、症例数において差がないことが確かめられた。手術時の麻酔方法は全例腰椎麻酔または硬膜外麻酔で術者は施設の性格上熟練者に限定しなかった。投与の方法は生食 500

Table 1. No thrombin employed

| No | 氏名 | 年齢 | 手術名 | 手術時間 (hr-min) | 術中出血量 (ml) | 摘出物重量 (g) | カテーテル 留置期間(日) | 肉眼的血尿 持続期間(日) | 顕微鏡的血尿 持続期間(日) |
|----|-----|----|------------|------------------|---------------|--------------|------------------|------------------|-------------------|
| 1 | T.S | 74 | 恥骨上式前立腺摘除術 | 1.20 | 1507 | 120 | 8 | 7 | 42 |
| 2 | K.K | 83 | ◇ | 1.55 | 1430 | 27 | 16 | 3 | 73 |
| 3 | F.M | 75 | ◇ | 50 | 100 | 50 | 8 | 8 | 67 |
| 4 | T.K | 79 | ◇ | 55 | 229 | 15 | 10 | 9 | 33 |
| 5 | M.N | 66 | ◇ | 1.20 | 436 | 21 | 11 | 4 | 44 |
| 6 | T.I | 75 | ◇ | 2.25 | 660 | 18 | 8 | 3 | 52 |
| 7 | K.T | 81 | 恥骨後式前立腺摘除術 | 1.25 | 681 | 54 | 2 | 1 | 105 |
| 8 | Y.T | 61 | ◇ | 1.40 | 470 | 73 | 2 | 3 | 58 |
| 9 | S.M | 66 | ◇ | 1.45 | 625 | 40 | 1 | 3 | 28 |
| 10 | T.T | 67 | ◇ | 2.05 | 278 | 15 | 9 | 0 | 39 |
| 11 | S.N | 73 | ◇ | 1.55 | 305 | 64 | 3 | 4 | 25 |
| 12 | T.S | 77 | ◇ | 1.55 | 241 | 13 | 3 | 3 | 110 |
| 13 | T.M | 85 | ◇ | 1.20 | 119 | 24 | 3 | 3 | 39 |
| 14 | K.N | 57 | ◇ | 1.50 | 758 | 40 | 3 | 1 | 27 |
| 15 | T.M | 76 | TUR-P | 55 | — | 3 | 7 | 19 | 72 |
| 16 | E.Y | 89 | ◇ | 1.25 | — | 6 | 6 | 2 | 10 |
| 17 | Y.T | 82 | ◇ | 1.50 | — | 6 | 11 | 12 | 13 |
| 18 | F.K | 70 | ◇ | 1.05 | — | 3 | 23 | 0 | 19 |
| 19 | M.F | 63 | ◇ | 1.50 | — | 3 | 4 | 0 | 29 |
| 20 | M.O | 65 | ◇ | 1.15 | — | 1 | 4 | 0 | 38 |

Table 2. Thrombin employed

| No | 氏名 | 年齢 | 手術名 | 手術時間 (hr-min) | 術中出血量 (ml) | 摘出物重量 (g) | カテーテル 留置期間(日) | 肉眼的血尿 持続期間(日) | 顕微鏡的血尿 持続期間(日) |
|----|-----|----|------------|------------------|---------------|--------------|------------------|------------------|-------------------|
| 21 | K.N | 59 | 恥骨上式前立腺摘除術 | 1.30 | 199 | 12 | 8 | 4 | 27 |
| 22 | H.H | 71 | ◇ | 2.00 | 714 | 34 | 10 | 13 | 28 |
| 23 | F.T | 60 | ◇ | 1.35 | 470 | — | 8 | 11 | 21 |
| 24 | R.O | 67 | ◇ | 2.00 | 650 | 17 | 23 | 1 | 21 |
| 25 | T.O | 63 | ◇ | 2.15 | 228 | 23 | 18 | 10 | 36 |
| 26 | H.K | 72 | 恥骨後式前立腺摘除術 | 1.55 | 521 | 110 | 1 | 0 | 62 |
| 27 | O.K | 71 | ◇ | 1.25 | 285 | 50 | 3 | 3 | 23 |
| 28 | H.S | 76 | ◇ | 1.25 | 500 | — | 3 | 1 | 25 |
| 29 | E.M | 60 | ◇ | 2.00 | 420 | — | 3 | 1 | 37 |
| 30 | I.K | 63 | ◇ | 2.55 | 236 | 20 | 9 | 2 | 48 |
| 31 | M.T | 83 | ◇ | 1.15 | 238 | 51 | 1 | 1 | 30 |
| 32 | S.K | 76 | ◇ | 1.35 | 296 | 65 | 2 | 5 | 12 |
| 33 | A.K | 67 | ◇ | 1.45 | 755 | 11 | 3 | 4 | 36 |
| 34 | K.F | 66 | ◇ | 2.55 | 1053 | 35 | 2 | 3 | 57 |
| 35 | M.K | 82 | ◇ | 3.00 | 950 | 40 | 9 | 1 | 29 |
| 36 | H.H | 63 | ◇ | 1.45 | 1306 | 80 | 1 | 2 | 31 |
| 37 | R.T | 76 | TUR-P | 25 | — | 2 | 9 | 0 | 42 |
| 38 | K.M | 63 | ◇ | 2.15 | — | 18 | 5 | 2 | 18 |
| 39 | S.S | 83 | ◇ | 1.20 | — | 12 | 7 | 15 | 22 |
| 40 | M.K | 71 | ◇ | 1.35 | — | 6 | 4 | 3 | 28 |
| 41 | M.K | 58 | ◇ | 1.00 | — | 10 | 7 | 0 | 29 |

ml に対しトロンビン5万単位、すなわち100単位/mlの溶解液を留置した3 way catheterの一方から術直後より持続的に灌流し術後24時間まで行うことを原則とした。灌流速度は血尿の程度を肉眼的に観察しながら

ら淡血尿で持続灌流できる流量で行った。効果の判定は肉眼的血尿持続期間および顕微鏡的血尿持続期間を比較することで行った。なお、有意差の検定には、Wilcoxon-Mann-WhitneyのU検定を使用した。

結 果

Table 3, 4 に示すごとくであり, 肉眼的血尿持続期間では何れの治療群でもトロンビン投与による差は認められなかった. また顕微鏡的血尿持続期間では恥骨上式前立腺摘除術群においてトロンビン投与群に $p < 0.05$ で有意に血尿持続時間の短縮が認められた. また, 恥骨後式前立腺摘除術群においてトロンビン投与群に顕微鏡的血尿持続期間の短縮傾向を認めた. TUR 群では差は認められなかった. そこで顕微鏡的血尿持続期間で有意差のあった恥骨上式前立腺摘除術群についてトロンビン投与群と非投与群で血尿に関与すると思われる背景因子につき検討を行った. 手術時間, 術中出血量, 摘出標本重量, カテーテルの留置期間に両群間の差はなく症例による差はないと考えられた. また顕微鏡的血尿持続期間と手術時間, 術中出血量, 摘出標本重量, 留置カテーテル留置期間との間に Spearman の順位相関係数を求めたが, 何れの因子

についても相関は認められなかった. つぎにトロンビンの総投与量の多少が血尿の持続期間に影響するか否かにつき肉眼的血尿持続期間および顕微鏡的血尿持続時間と投与量の相関を求めると, 恥骨後式前立腺摘除術群で, トロンビン総投与量と顕微鏡的血尿持続時間が Spearman の順位相関係数 -1.01212 ($p < 0.01$) で有意の逆相関を示した. したがってこの結果からは恥骨後式前立腺摘除術群においては術後のトロンビン投与量が多かったものほど, 術後の顕微鏡的血尿持続期間が短かったといえる. その他の治療群では肉眼的および顕微鏡的血尿持続期間と投与量との間に相関はみられなかった.

副 作 用

トロンビン投与によると思われる自覚的異常は認め

Table 3. The duration of macroscopic hematuria

| | トロンビン投与群 | コントロール群 |
|-------|-----------|-----------|
| 恥骨上式 | 7.80±5.07 | 5.67±2.66 |
| 恥骨後式 | 2.09±1.51 | 2.25±1.39 |
| TUR-P | 4.00±6.28 | 5.50±8.09 |
| 全 症 例 | 3.90±4.45 | 4.25±4.76 |

(day)
(mean±S.D)

Table 4. The duration of microscopic hematuria

| | トロンビン投与群 | コントロール群 |
|-------|--------------|-------------|
| 恥骨上式 | 26.60± 6.19* | 51.83±17.25 |
| 恥骨後式 | 35.45±14.95 | 53.88±28.85 |
| TUR-P | 27.80± 9.12 | 30.17±22.97 |
| 全 症 例 | 31.52±12.41 | 46.15±27.61 |

(day)
(mean±S.D)
* $p < 0.05$

Table 5. Hepatic function tests

| | TTT | | ZTT | | GOT | | GPT | |
|-----|----------|----------|---------|----------|------------|------------|------------|----------|
| | コントロール群 | トロンビン投与群 | コントロール群 | トロンビン投与群 | コントロール群 | トロンビン投与群 | コントロール群 | トロンビン投与群 |
| 前 | 2.1±1.3 | 3.2±2.8 | 6.1±3.3 | 6.9±3.4 | 20.3±8.0 | 17.9±5.8 | 11.6±7.0 | 11.3±4.6 |
| 7日 | 1.3±0.6* | 2.0±3.6* | 4.3±1.8 | 4.7±3.5* | 27.8±10.0* | 25.2±15.8* | 18.5±11.7* | 15.8±8.8 |
| 14日 | 1.7±1.0 | 2.8±3.9 | 5.8±2.8 | 7.0±5.6 | 19.8±6.2 | 18.6±6.4 | 14.4±8.5 | 13.3±9.4 |

(mean±S.D)
(* $P < 0.05$ pared with pretreatment)

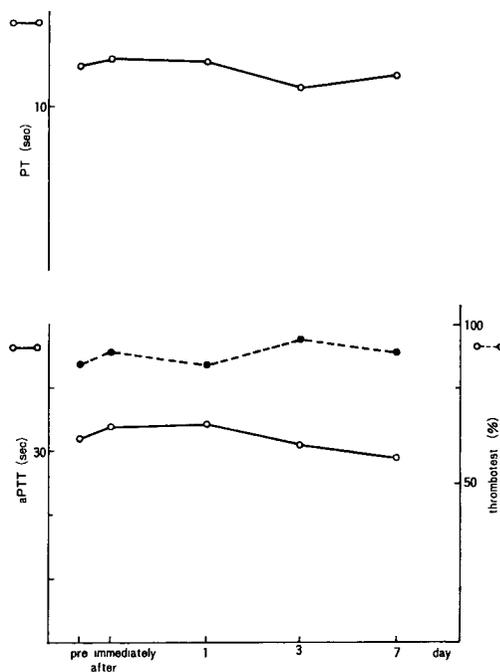


Fig. 1. Hemostatic analysis

なかった。また、Fig. 1 に示すごとく、APTT、トロンボテストでは有意な変動はなく、プロトロンビン時間で投与3日目に短縮傾向が認められた以外に変動は認めていない。また、陶山ら⁹⁾によればトロンビンが肝、肺にある程度、選択的毒性を持つことが暗示され、トロンビン静注投与により、肝機能障害の発生がみられるとしているため、投与前、投与後7日目、投与後14日目に TTT, ZTT, GOT, GPT を測定したが、トロンビン投与によると思われる変化は特に認めなかった (Table 4)。

考 察

前立腺手術にともなう出血に関する問題に対しては種々の点から幾多の報告がなされている。そのうち止血剤に関しては全身的に投与するものと局所散布または局所注入の方法がある。今回、後者の方法につきトロンビン溶解液を用いた前立腺肥大症の術後の出血に対する検討を行った。トロンビンが前立腺肥大症の手術の出血に対して使用されたのは文献上 O'Connor⁴⁾, Palomo ら⁵⁾が TUR-P 後および恥骨上式前立腺摘除術に用いたのが初めてと思われ、それぞれ術後の出血に対し有効であったと報告している。O'Connor は TUR-P 後には生食 10 ml にトロンビン 1 万単位を溶解し、前立腺床に注入し、恥骨上式前立腺摘除術に際しては、前立腺床にガーゼを詰め、それに同様溶解液を浸す方法を取り Paloma は TUR-P 後に滅菌水 30 ml にトロンビン 5,000~10,000 単位を溶解し前立腺床に注入する方法を行っている。その後、Bandler ら⁶⁾ Boyd ら⁷⁾により追試が行われ、Boyd はトロンビンが前立腺床に留りやすいバルーンカテーテルを用いて会陰式前立腺摘除術後の出血に有用であったと報告している。本邦でのトロンビンの泌尿器科領域への応用は鮫島⁸⁾が膀胱出血に対し、山田ら⁹⁾が泌尿器科手術に対し使用し有効であったと報告したのが最初と思われる。山田らは前立腺摘除術に際し、スポンゼルに 100 単位/ml のトロンビンを吸収させたものを直接撒布、膀胱洗浄には 3 単位/ml のトロンビン溶解液を使用し、術後の膀胱洗浄の回数を少なくし得、血尿は速かに消褪したと述べている。原田ら¹⁰⁾は恥骨後式前立腺摘除術において膀胱前立腺移行部を網糸で緊迫し、前立腺創床部にトロンビン溶液を注入し 500 単位以内で充分効果のあることを報告し、楠ら¹¹⁾は恥骨後式前立腺摘除術後にトロンビン 500 単位を生食 100 ml に溶解し術後、膀胱洗浄を施行し有効であったと報告している。TUR-P については米川ら¹²⁾が術後、トロンビン 25,000 単位を 500 ml の生食に溶解したものを持

続膀胱灌流に用い、コントロール群に比し肉眼的血尿持続期間が、7.7 日から 2.4 日に短縮し、有効であったと述べている。以上のごとく何れの報告者も前立腺手術後の出血に対し、トロンビン投与が臨床的に有効であることに異論はないようであるが、推計学的に検討を行ったものは見当たらない。そこで、この点について臨床的検討を行った。前立腺手術後の出血に関する因子については、術前、術後の止血剤投与、手術方法、手術時間、術中出血量、カテーテル留置期間、麻酔法などが検討されている。今回は局所の止血剤としてトロンビン溶解液による前立腺創床を含む持続膀胱灌流を施行し、前立腺肥大症の手術後の出血を血尿の持続期間をみることで評価を行った。肉眼的血尿持続期間では何れの手術群にもトロンビン投与群と非投与群の間に差をみなかった。顕微鏡的血尿持続期間では open surgery 群で短縮傾向を認め、特に恥骨上式前立腺除術群では有意の差であった。TUR-P 群では差を認めなかった。しかし、前述したごとく米川ら¹²⁾が TUR-P 時に有効とする報告もある。われわれの成績では Table 3 に示すごとくコントロール群 5.5±8.09 日で米川らの 7.7 日に比較して短く、術中止血が充分であったため、トロンビン投与群との差が出なかったと思われた。しかし、米川らがのべるように出血の程度によっては有効であると思われる。以上の結果から当然のことながら open surgery による肉眼的血尿につながる大きな出血点に対してはトロンビン溶解液による持続洗浄の効果は弱く、術中の止血操作が大切であると思われた。これに対し TUR を含む前立腺創床からの oozing に対して、トロンビン投与は有効な止血方法であると考えられた。前立腺手術後の尿所見について国沢ら¹³⁾は尿中赤血球を創部の治癒、尿中白血球数を感染度合とするならば両者が完全に正常化した場合に前立腺摘除術創が完全に治癒したことを意味すると述べ、この考えに立脚すれば、前立腺手術後のトロンビン投与による顕微鏡的血尿持続期間の短縮は臨床に重要な意味を持つと考えられる。それでは前立腺手術後のトロンビンの適切な濃度と投与量ということになると前立腺床への局所注入、局所散布ではいくつかの報告があるが、持続灌流液の濃度と投与量については山田ら⁹⁾ 3 単位/ml、楠ら¹¹⁾ 500 単位/ml、米川ら¹²⁾ 25,000 単位/5,000 ml であり、濃度、投与量には報告者により差がみられる。われわれは 5 万単位/500 ml と他の報告に比べるとかなり大量となっていると思うが (1) トロンビンの止血機序つまり止血面に対し確実なフィブリンの被膜を作ること、(2) 本研究でトロンビン総投与量と顕微鏡的血尿持続期間が

有意の逆相関を示した群があったことから, ある一定の濃度で一定量が必要であると考えているが, 投与量については現在追試検討中であり, 機会を改めて報告の予定である.

ま と め

- 1) 前立腺肥大症の術後出血に対し, トロンビン溶解液による前立腺床を含めた持続膀胱灌流を施行した.
- 2) 術後の肉眼的血尿持続期間については恥骨後式前立腺摘除術, 恥骨上式前立腺摘除術, TUR-P の何れの群でもコントロール群に比較して有意差を認めなかった.
- 3) 術後の顕微鏡的血尿持続期間については恥骨上式前立腺摘除術群でコントロール群に比較し, 有意に顕微鏡的血尿持続期間の短縮を認め, 恥骨後式前立腺摘除術群でも顕微鏡的血尿の持続期間の短縮傾向を認めた. TUR-P 群では差を認めなかった.
- 4) 自覚的副作用は特に認められなかった. APTT, トロンボテスト, プロトロンビン時間, TTT, ZTT, GOT, GPT 値にトロンビンの影響によると思われる変動は認めなかった.

文 献

- 1) 今村一男, 中西欽也, 菅 孝幸, 近藤常郎, 落合元宏, 吉田英機, 中野博行, 丸山邦夫, 池内隆夫, 矢島七生: 前立腺摘除術における止血法の検討—Vesical neck closure 法について—. 日泌尿会誌 **63**: 1039-1044, 1972
- 2) 松垣昌夫, 吉田兼司, 内藤善文, 小川 肇, 島田誠, 斎藤豊彦, 池内隆夫, 吉田英機, 今村一男:

恥骨後式前立腺摘除術における留置カテーテルの抜去時期について. 日泌尿会誌 **70**: 465, 1979

- 3) 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. 日本血液学会雑誌 **23**: 862-878, 1960
- 4) O'Coner VJ: Thrombin (Topical), as a hemostatic aid in prostatic surgery. J Urol **53**: 584-589, 1945
- 5) Palomo A: Evaluation of thrombin following transurethral resection. J Urol **53**: 590-593, 1945
- 6) 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
- 7) Boyd H: The use of thrombin (Topical) in the control of bleeding associated with prostatic surgery. J Urol **54**: 385-390, 1947
- 8) 鮫島 博: 泌尿器科領域における凝固酵素, トロンビンの応用. 泌尿紀要 **3**: 138-142, 1957
- 9) 山田瑞穂, 柳井哲雄, 西浦 力: 皮膚泌尿科領域におけるトロンビン (モチダ) の応用について. 新薬と臨床 **6**: 808-810, 1957
- 10) 原田 彰, 小林勝三: 泌尿器科領域におけるトロンビンの応用 (第3報) 前立腺摘除術 (後恥骨法) における止血法. 日泌尿会誌 **48**: 140, 1957
- 11) 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
- 12) 米川幸彦, 狩場岳夫, 佐藤英敏, 豊嶋 穆: 経尿道的手術後におけるトロンビン膀胱内灌流の使用経験. 薬理と治療 **10**: 1797~1799, 1982
- 13) 国沢義隆, 松本克之, 友石純三, 星野嘉伸: 前立腺摘出後の尿所見正常化に関する因子の分析. 西日泌尿 **46**: 333-337, 1984

(1987年2月7日受付)