

HoLEP における抗血栓薬使用に関する検討

松岡 崇志, 鈴木 一生, 鈴木 良輔, 福永 有伸
土肥 洋一郎, 杉野 善雄, 井上 幸治, 川喜田睦司
神戸市立医療センター中央市民病院泌尿器科

CLINICAL STUDY OF HoLEP FOR THE PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA WHO ARE ON ORAL ANTITHROMBOTICS

Takashi MATSUOKA, Issei SUZUKI, Ryosuke SUZUKI, Arinobu FUKUNAGA,
Yoichiro TOHI, Yoshio SUGINO, Koji INOUE and Mutsushi KAWAKITA
The Department of Urology, Kobe City Medical Center General Hospital

Recently, holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) was associated with less bleeding compared with transurethral resection of prostate. Since 2012, we have performed HoLEP for benign prostatic hyperplasia (BPH) under continuous or oral antithrombotics (OA). Between October 2004 and March 2015, 54 patients with BPH underwent HoLEP while on OA at our hospital. Eight patients underwent HoLEP without OA cessation and 46 patients with temporary OA cessation. No significant between-group difference was observed in age, prostate volume, transitional zone prostate volume, operation time, resection weight, resection weight per minute, urethral catheter duration, Hb decrease on day 1 post-HoLEP, hospital stay after HoLEP, bleeding intraoperative rate, bleeding rate after HoLEP and transfusion rate. None presented embolic complications. HoLEP was safe without OA cessation. However, high-volume BPH patients without OA cessation required intraoperative transfusion. Thus, high-volume BPH patients may benefit from OA cessation.

(Hinyokika Kiyō 63 : 307-311, 2017 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_63_8_307)

Key words : HoLEP, Antithrombotic therapy

緒 言

近年、虚血性心疾患や人工弁置換術の増加に伴いアスピリンを代表とする抗血小板薬やワーファリンを代表とする抗凝固薬といった抗血栓薬を内服している患者が増加している。一般に外科治療において抗血栓薬の継続は周術期出血のリスクを高めるが、抗血栓薬の休薬は手術侵襲に伴う凝固能の亢進も重なり術後の脳・心血管合併症発症のリスクは高まる¹⁻⁴⁾。したがって周術期の抗血栓療法は血栓塞栓症の予防と術中・術後出血合併症の両方の側面から考える必要があり、臨床でしばしば対応に苦慮することがある。

前立腺肥大症 (BPH) の標準治療である経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) は出血リスクが高いことが知られている。近年 Ho : YAG レーザーを用いた前立腺腫核切除術 (HoLEP) は従来の TURP に比べて出血が少ないことが特徴とされ^{5,6)}、近年普及している手術である。HoLEP を施行し 2 年以上フォロー可能であった 49 例において、術後早期から排尿状態の改善が得られ術後 3 年以上にわたっても良好な状態を維持できることを報告した⁷⁾。近年、抗血栓薬使用症例に対して抗血栓薬を休薬することなく HoLEP を施行した報告が散見されるようになり⁸⁻¹²⁾、当院でも 2012 年より抗

血栓薬使用例の全例で抗血栓薬継続下で HoLEP を施行している。アスピリンとワーファリンの併用など多剤内服時もすべて継続している。今回当院で施行した抗血栓薬を内服している HoLEP 患者のうち、内服を継続、中止した患者群で比較検討を行ったので報告する。

対象と方法

2004 年 10 月から 2015 年 3 月までに当院で HoLEP を施行した 260 例のうち、抗血栓薬を内服している 54 例を対象とした。2012 年以前は抗血栓薬を中止、以降は継続して HoLEP を施行した。周術期に内服を継続したのは 8 例、中止したのは 46 例であり、周術期にヘパリン置換を行った 3 症例は除外した。また中止していた抗血栓薬は原則手術翌日に再開した。抗血栓薬の薬剤の内訳を Table 1 に、抗血栓薬内服の原因疾患を Table 2 に示す。抗血栓薬休薬群、継続群でそれぞれ、年齢、推定前立腺体積、推定前立腺移行部体積、手術時間、切除重量、単位時間あたりの切除重量、術翌日の Hb 低下値、バルーン留置期間、術後在院日数、塞栓合併症、術中出血合併症、術後出血合併症、輸血を解析し比較検討を行った。

手術器具は 26 Fr 持続灌流式切除鏡 (Karl Storz 社

Table 1. Antithrombotic therapy

	No cessation of antithrombotics (n=8)	Temporary cessation of antithrombotics (n=46)
aspirin	4	33
warfarin potassium	2	5
ticlopidine or clopidogrel	2	1
aspirin + ticlopidine or clopidogrel	0	3
warfarin potassium + aspirin	0	2
cilostazol	0	2

Table 2. Comorbidity for oral antithrombotic therapy

	No cessation of antithrombotics (n=8)	Temporary cessation of antithrombotics (n=46)
Cerebral infarction	1	17
Myocardial infarction	3	13
Atrial fibrillation	1	8
Prosthetic heart valves	1	3
Others (prevention)	3	3
*More than 1 comorbidity	1	6

製), 30度光学視管, 550 μ m レーザーファイバー (SlimLimeTM, Lumenis 社製) を用い, ホルミウムヤグレーザー発生装置 (VersaPulse[®] SelectTM, Lumenis 社製) は 1.8~2.0J \times 40 Hz (72~80 W) に設定した。Morcellation には硬性腎盂鏡 (Karl Storz 社製) と morcellator (VersaCutTM System, Lumenis 社製) を使用した。灌流液は生理食塩水を使用し, 術後は持続灌

流式尿道カテーテルを留置し, 血尿が沈静化するまで生理食塩水で膀胱内持続還流を行った。統計はエクセル統計 (97-2003 版) を用い, t 検定を行った。

結 果

治療の結果を Table 3 に示す。抗血栓薬継続群, 休薬群の術前パラメーターとして年齢, 推定前立腺体

Table 3. Patient characteristics and operative outcome

	No cessation of antithrombotics median (range)	Temporary cessation of antithrombotics median (range)	p value
Age, year	73.5 (58-84)	74.5 (61-86)	0.69
Estimated prostate volume (ml)	50 (14-130)	61.5 (23-227.1)	0.17
Estimated transitional zone volume (ml)	31 (11-89)	39.8 (6-160.2)	0.53
Operation time (min)	214 (207-326)	211 (207-326)	0.66
Enucleated weight (g)	29.8 (13.6-90.4)	39.2 (6.4-209.5)	0.5
Enucleated weight per minute (g/min)	0.28 (0.11-0.47)	0.30 (0.11-2.05)	0.36
Decrease of Hb on the next day of HoLEP (g/dl)	1.6 (0.8-7.2)	2.2 (0.5-4.1)	0.48
Duration of urethral catheter (day)	2.5 (1-6)	2 (1-10)	0.36
Hospital stay after HoLEP (day)	5.5 (4-12)	6 (3-19)	0.68
Observation periods (month)	12.8 (1.9-19.2)	19.4 (0.90-90)	0.06
Bleeding intraoperative complication	1	1	0.61
Bleeding complication after HoLEP	0	6	0.7
Transfusion	1	0	0.27
Embotic complication	0	0	NA

Table 4. Bleeding complication

Case	Antithrombotics		Clavien grade	Estimated prostate volume (ml)	Operation time (min)
#51	No cessation of ticlopidine	Intraoperative bleeding requiring transfusion	II	130	326
#12	Temporary cessation of aspirin	Intraoperative bleeding requiring conversion to TUR-P	III	135.8	305
#20	Temporary cessation of aspirin	Intraoperative bleeding requiring conversion to TUR-P	III	97.3	258
#11	Temporary cessation of aspirin	Postoperative bleeding after hospital discharge	III	51.8	238
#28	Temporary cessation of aspirin	Postoperative bleeding after hospital discharge	III	227.1	295
#25	Temporary cessation of aspirin	Postoperative bleeding requiring urethral catheterization	I	104.6	199
#43	Temporary cessation of aspirin	Postoperative bleeding requiring urethral catheterization	I	58	280

積, 推定前立腺移行部体積は有意差を認めなかった. 術中パラメーターとして手術時間, 切除重量, 単位時間あたりの切除重量, 術中出血合併症 (継続群 1 例, 中止群 1 例, $p=0.61$) は有意差を認めなかった. 術後パラメーターとしては術翌日の Hb 低下値, バルーン留置期間, 術後在院日数, 術後出血合併症, 輸血のいずれも有意差を認めなかった. 塞栓合併症は両群ともに 1 例も認めなかった. Table 4 に示すように出血合併症は抗血栓薬休薬群で 6 例 (13.0%), 内訳としては術中出血が強く HoLEP 継続困難となり TURP に移行した症例が 2 例, 術後に尿管が遷延しバルーンを 6 日以上留置が必要であった症例が 2 例, 退院後に後出血を起こし止血術などの処置を要した症例の 2 例であった. 継続群では術中に出血が強くなり輸血を要した症例を 1 例 (12.5%) 認めた. この症例は静脈洞が開放し術中出血量が増加したという手術手技の問題もあったが, 抗血栓薬を内服していたため止血が困難であった可能性がある.

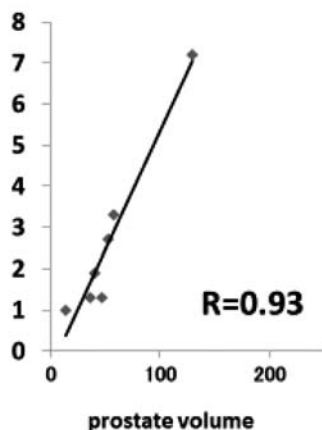
出血合併症を来した 7 症例の推定前立腺体積の中央値は 104.6 ml (51.8~227.1 ml) であった. 一方, 出血合併症を来さなかった 47 例の推定前立腺体積の中央値は 57.3 ml であり有意差を認めた ($p=0.0006$). 手術時間の中央値は出血合併症で 280 分 (199~326 分), 非出血合併症例で 209 分 (112~435 分) であり有意差は認めなかった ($p=0.09$). また抗血栓薬を継続した 8 例, 術前休薬した 46 例において推定前立腺体積と術翌日の Hb 低下値の関連を検討したところ, 推定前立腺体積と術翌日の Hb 低下値とは正の相関を認め, 抗血栓薬を継続した症例でその傾向が強く見られ (Fig. 1), 抗血栓薬継続例では術中出血が助長された可能性があると考えられた. 一方, 抗血栓薬を休薬した症例は 4 例抗血栓薬再開後に再出血を来

しており, 再開後の再出血に留意するべきであると思われる.

考 察

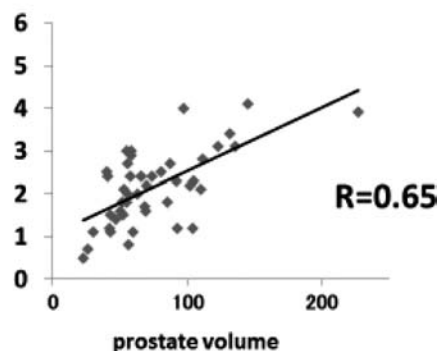
近年, 心臓血管, 脳血管疾患のために抗血栓療法を施行されている患者を日常診療において目にする機会が増えてきており, 高齢化が進むにつれ BPH の手術適応のある患者においても抗血栓薬を内服している症例は増加している^{8,13)}. 一般に外科治療において抗血栓薬の継続は周術期出血のリスクを高めることが知られている. 一方で周術期に抗血栓薬を休薬すると手術侵襲に伴う凝固能の亢進も重なり術後の脳・心血管合併症発症のリスクが高まる⁴⁾. Maulaz らは, 長期間 aspirin を内服している脳梗塞あるいは一過性脳虚血発作 (TIA) の既往のある患者 618 例を対象とし, 脳梗塞または TIA を再発した患者群 309 例と 6 カ月間は脳梗塞または TIA を起こしていないコントロール群 309 例とで比較検討を行っている. この報告では, 再発群では脳梗塞または TIA を発症する前に 13 人 (4.2%) が aspirin を休薬していたのに対し, コントロール群は 4 人 (1.3%) しか休薬しておらず, aspirin 休薬は脳梗塞のリスクファクターとなると結論付けている³⁾. Ho らは clopidogrel を休薬した 3,137 人の急性冠症候群の患者のうち, 163 人 (5.3%) が休薬後 90 日以内に死亡するか心筋梗塞を起こしたと報告した. 休薬後 91~180 日の間には 57 人 (1.8%), 休薬後 181~270 日には 26 人 (0.8%) が死亡または心筋梗塞を起こしており, 休薬後早期に発症しやすいとも報告している⁴⁾. Wahl らは抜歯時にワーファリンの内服を中止した検討を行っている. この検討では 493 例, 542 回の抜歯を対象としており, 塞栓合併症は 5 例 (0.92%) と低率であったがそのうちの 4 例が死亡したと報告し

Decrease of Hb the day after HoLEP



No cessation of antithrombotics

Decrease of Hb the day after HoLEP



ている¹⁴⁾。このように抗血栓薬を内服中止した場合は塞栓合併症が生じやすく、また致死率が非常に高いという報告もあるため、BPHのような良性疾患の外科治療の際は可能であれば継続して施行することが望ましいと思われる。

Parrらは抗凝固薬を継続した上で12例にTUR-Pを施行し、4例(33.3%)で赤血球輸血を、6例(50%)で新鮮凍結血漿の輸血を必要とし1例(8.3%)で後出血を認めたと報告した。この検討からもTUR-Pでは抗血栓薬継続下での手術は出血の危険性がきわめて高いと考えられる¹⁵⁾。

HoLEPはTUR-Pに比べ、出血が少ないという特徴があるとされ^{16,17)}、こういった背景から近年では抗血栓薬継続下でHoLEPを施行した報告が散見されるようになった。Tysonらは抗凝固薬使用例38例にHoLEPを施行し、カテーテル留置期間は平均2.1日で輸血を必要とした症例はなかったと報告している⁹⁾。Elzayatらは抗凝固薬使用例81例にHoLEPを施行し、カテーテル留置期間の平均は2.2日であり、周術期に輸血を要したのは抗凝固薬を継続した群では14例中2例(14.3%)、休薬した群では33例中1例(3%)、低分子ヘパリンに置換した群では34例中5例(14.7%)の8例であったと報告し、TUR-Pの検討と比較してカテーテル留置期間が短く、輸血例は少数であったと結論づけている⁸⁾。本邦の報告では平山らが単独術者で抗凝固薬継続下にHoLEPを9例施行し、尿道カテーテル留置期間は平均1.6日で輸血は全例必要とせず安全に施行可能であったと報告した¹⁰⁾。また西山らはHoLEPを施行した抗血栓薬内服症例34例を対象とし、抗血栓薬を継続した15例と休薬した19例の比較検討を行った。この検討では両者の出血量では有意差を認めず、また抗血栓薬継続例で後出血や輸血を要した症例も認めなかったことから抗血栓薬の術前休薬は不要であると報告した¹¹⁾。一方でBishopらはHoLEPを施行した抗血栓薬内服症例125例を対象として抗血栓薬を継続した52例と休薬した73例の比較検討を行い、手術時間や摘出重量は両者で有意差を認めなかったが入院期間が継続群2日、休薬群1日と有意差を認め(p=0.014)、かつ輸血例も継続群4例(7.7%)である一方、休薬群は1例も輸血を必要とせず有意差を認めた(p=0.028)と報告し、可能であれば術前に抗血栓薬は休薬すべきであると結論づけている¹²⁾。また、Elzayatらは抗凝固薬継続例12例のうち2例(14.2%)と高率に輸血を要し、そのうち1例は術中血小板輸血も必要であったと報告している⁸⁾。われわれの検討では抗血栓薬を継続しても術中、術後の出血合併症や術後のHb低下値に有意差はなくおおむね安全に施行可能であると考えられた。しかし、推定前立腺体積が130mlと巨大であった症例1例で術中出血

が多くなり輸血を要している。これは術中に静脈洞が開放したため出血が多量となったという手術手技の問題も大きいと考えられるが、止血が困難であった一因として抗血栓薬を継続していたことも原因として否定できない。Martinらは130例の検討を行い、周術期に抗凝固療法を行っていた44例のうち8例で輸血を要し、8例の推定前立腺体積の中央値は147mlであると報告した¹⁸⁾。当科の症例も考えると推定前立腺体積が100~130mlを超える症例は抗血栓薬を休薬することを考慮すべきと考えられた。また、ReichらやSandhuらは抗凝固療法中の患者において、KTPレーザーを使用した光選択的レーザー蒸散術(PVP)は輸血にいたった症例がなく有効であったと報告している^{19,20)}。抗血栓薬を内服している患者は周術期に休薬、継続するに関わらず抗血栓薬を内服していない患者より出血合併症を来しやすいと考えられるため、推定前立腺体積が大きい患者など出血合併症のリスクが高いと考えられる患者はPVPも効果的な選択肢の1つと考えられる。Fig.1で示したように、推定前立腺体積が大きい症例は術中の出血が多くなる傾向があると考えられるため(抗血栓薬継続群 R=0.84, 抗血栓薬休薬群 R=0.65)、推定前立腺体積が非常に大きい症例では術前に休薬することも妥当であると考えられる。

また、今回の検討では抗血栓薬休薬群において、術後抗血栓薬再開後に血尿が遷延するケースや再出血を来し、止血術を要した症例が見られた。これは術後に抗血栓薬を再開することで血管断端に形成されていた凝血がはずれて再出血するため、術後抗血栓薬を再開した際に出血が遷延すると思われる。抗血栓薬休薬時には術中の止血を十分に行うことが重要と考えられる。今回のわれわれの報告も含め、いずれの報告も少数の患者を対象とした報告である。また抗血栓薬の種類による出血のリスクや多剤内服していた場合などのリスクも検討できていない。今後さらに症例を重ね安全性を検討する必要がある。

結 語

抗血栓薬継続下でもおおむね問題なく安全にHoLEPは施行可能と考えられたが、推定前立腺体積が大きい症例では術中出血に留意が必要である。また抗血栓薬を休薬した場合は再開後の出血合併症に留意する必要があると考えられた。

文 献

- 1) 天野慎二, 村上佳秀, 横関英明, ほか: TUR-Pのため抗血小板薬投与中止後に発生した薬物溶解性ステント内血栓症. 臨泌 63: 1085-1087, 2009
- 2) Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, et al.: Coronary

- syndromes following aspirin withdrawal : a special risk for late stent thrombosis. *JACC* **45** : 456-459, 2005
- 3) Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, et al. : Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* **62** : 1217-1220, 2005
 - 4) Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. : Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA* **299** : 532-539, 2008
 - 5) Tan AH, Gilling PJ, Kennett KM, et al. : A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostate hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J Urol* **170** : 1270-1274, 2003
 - 6) Kuntz RM, Ahyai S, Lehrich K, et al. : Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate. *J Urol* **172** : 1012-1016, 2004
 - 7) 河野有香, 松本敬優, 増田憲彦, ほか : HoLEP術後の排尿に関する継時的観察. *泌尿紀要* **60** : 57-60, 2014
 - 8) Elzayat E, Habib E and Elhilali M : Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol* **175** : 1428-1432, 2006
 - 9) Tyson MD and Lerner LB : Safety of Holmium Laser Enucleation of the prostate in anticoagulated patients. *J Endourol* **23** : 1343-1346, 2009
 - 10) 平山貴博, 設楽敏也, 藤田哲夫, ほか : 抗凝固薬継続下に施行した HoLEP (Holmium laser enucleation of the prostate) の経験. *日泌尿会誌* **101** : 754-757, 2010
 - 11) 西山康弘, 市川孝治, 山根 享, ほか : Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) に抗凝固・血小板薬の休薬は必要か. *西日泌尿* **72** : 559-563, 2010
 - 12) Bishop CV, Liddell H, Ischia J, et al. : Holmium Laser Enucleation of the prostate : comparison of immediate postoperative outcomes in patients with and without antithrombotic therapy. *Curr Urol* **7** : 28-33, 2013
 - 13) Spandorfer J : The management of anticoagulation before and after procedures. *Med Clin North Am* **85** : 1109-1116, 2001
 - 14) Wahl MJ : Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* **158** : 1610-1616, 1998
 - 15) Parr NJ, Loh CS and Desmond AD : Transurethral resection of the prostate and bladder tumour without withdrawal of warfarin therapy. *Br J Urol* **64** : 623-625, 1989
 - 16) Hochreiter WW, Thalmann GN, Burkhard FC, et al. : Holmium laser enucleation of the prostate combined with electrocautery resection : the mushroom technique. *J Urol* **168** : 1470-1474, 2002
 - 17) Moody JA and Lingeman JE : Holmium laser enucleation for prostate adenoma greater than 100 gm : comparison to open prostatectomy. *J Urol* **165** : 459-462, 2001
 - 18) Martin AD, Nune RN and Humphreys MR : Bleeding after holmium laser enucleation of the prostate : lessons learned the hard way. *BJU Int* **107** : 433-437, 2010
- (Received on December 8, 2016)
(Accepted on March 17, 2017)