

抗凝固療法施行症例に対する光選択式 前立腺蒸散術 (PVP) の臨床成績

堀 靖英¹, 黒松 功¹, 杉村 芳樹²

¹名古屋セントラル病院泌尿器科

²三重大学大学院医学系研究科病態修復医学講座腎泌尿器外科学分野

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF PHOTOSELECTIVE VAPORIZATION OF THE PROSTATE (PVP) IN PATIENTS WITH ORAL ANTICOAGULANT THERAPY

Yasuhide HORI¹, Isao KUROMATSU¹ and Yoshiki SUGIMURA²

¹The Department of Urology, Nagoya Central Hospital

²The Department of Nephro-Urologic Surgery and Andology
Mie University Graduate School of Medicine, Institute of Medical Science

We investigated the safety and efficacy of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in 318 men who had lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia with or without oral anticoagulant therapy (OAT). PVP was done using an 80 W potassium titanyl phosphate (KTP) laser under general or spinal anesthesia. We evaluated perioperative parameters, functional outcome (international prostate symptom score, quality of life score, maximum flow rate, postvoid residual urine volume), and adverse events up to 3 months postoperatively. The results in 51 patients under OAT (the group includes 6 men ongoing oral anticoagulants during the procedure) were compared with those obtained in 267 men who underwent PVP for the same indication but who were not under OAT (control). KTP laser vaporization was successfully performed on all patients. There was minimal blood loss, thus none of the patients needed a blood transfusion. No major complications occurred intraoperatively or postoperatively. In patients under OAT, the international prostate symptom score, quality of life score, maximum flow rate and postvoid residual urine volume were significantly improved from preoperative data ($p < 0.05$), and were comparable with the control. Although postoperative gross hematuria increased with resumption of OAT, PVP using 80 W KTP laser proved to be safe and effective for men who were taking oral anticoagulant medication.

(Hinyokika Kyo 54 : 651-656, 2008)

Key words : Benign prostatic hyperplasia, PVP, Oral anticoagulant therapy

緒 言

前立腺肥大症 (benign prostatic hyperplasia 以下 BPH と略す) による下部尿路閉塞に対する確立された手術術式として経尿道的前立腺切除術 (transurethral prostatectomy 以下 TURP と略す) がその第一に挙がることは揺るぎないものであるが, 近年, 様々な技術革新を経て, より低侵襲に行える手術方法が模索されている。

また近年は高齢化に伴う血栓性疾患の増加により経口抗凝固療法, 抗血小板療法 (oral anticoagulant therapy 以下 OAT と略す) を施行中の症例が増加しており, OAT 施行中の BPH 症例に対する経尿道的手術での安全性の確保もわれわれの大きな課題である。

様々な術式が検討される中で, 経尿道的に直視下で

行える治療法として KTP レーザーを用いた光選択式前立腺蒸散術 (photoselective vaporization of the prostate 以下 PVP と略す) の成績が欧米を中心に報告されている。PVP は2005年4月に当科が本邦で初めて導入し, 治療を開始した術式であり, われわれはこれまでもその成績を報告^{1, 2)}してきた。今回は OAT を施行中の患者における PVP の有効性, 安全性につき報告を行う。

対 象 ・ 方 法

対象は当院において PVP を施行し, 術後3カ月の経過観察が可能であった318症例のうち, 経口で抗凝固薬, 抗血小板薬あるいはこれらの両者を投与されている51例 (以下 OAT 施行群と略す) である。OAT 非施行の267症例を比較のためのコントロール群 (以下 CG と略す) とした。適応は前立腺肥大症に伴う

Table 1. Basement characteristics

	Oral anticoagulant therapy		p value
	＋ (n=51)	－ (n=267)	
Patient age, yr	73.2±7.1 (57-91)	67.9±8.5 (42-92)	<0.001
Prostate volume, ml	52.1±32.2 (6.7-158.5)	47.2±30.0 (9.6-180.5)	ns
PSA, ng/ml	6.0±5.6 (0.2-27.9)	5.6±5.4 (0.3-43.5)	ns
Preoperative IPSS	22.4±7.3 (6-35)	19.6±7.5 (2-35)	0.019
Preoperative QOL	5.3±0.8 (3-6)	5.0±0.9 (2-6)	ns
Preoperative Qmax, ml/s	8.8±4.6 (2.6-27.3)	8.7±4.6 (1.3-30.2)	ns
Preoperative PVR, ml	102±102 (0-420)	100±112 (0-682)	ns
History of urinary retention	9/51 (17.6%)	34/267 (12.7%)	ns

排尿障害を有する症例とし、尿閉の既往、神経因性膀胱の有無や残尿量による適応除外は行わなかった。全例で術前に膀胱鏡検査を施行し、膀胱内に腫瘍性病変がないことを確認した。血清 PSA 値が 4.0 ng/ml 以上の症例には 8 箇所以上の前立腺針生検を施行し、前立腺癌がないことを確認の上で手術を行った。

OAT 施行群とコントロール群の平均年齢、術前平均前立腺体積、術前平均血清 PSA 値、国際前立腺症状スコア（以下 IPSS と略す）、quality of life スコア（以下 QOL スコアと略す）、最大尿流率（以下 Qmax と略す）、残尿量のおおの平均は Table 1 に示すとおりであり、平均年齢と術前 IPSS の平均は OAT 施行群で有意に高かった。尿閉の既往がある患者を OAT 施行群では 51 例のうち 9 例、コントロール群では 267 例のうち 34 例に認めた。OAT 施行群の内服薬と合併疾患を Table 2 に示す。

OAT 施行群のうち過去に OAT の中止に伴い血栓性疾患の再発を認めた既往のある症例など休薬がハイリスクと考えられた 6 例では休薬を行わずに手術を施行した。その他の 45 例では術前に薬剤に応じた期間の休薬を行い、術後は肉眼的血尿の程度を考慮しながら可及的速やかに内服を再開することを原則とした。

レーザー発生装置は American Medical System 社製 80 W KTP レーザー（Green Light PV™ Surgical Laser System）。内視鏡は 22.5Fr. オリンパス社製 PVP 用持続灌流式レーザー膀胱鏡を 30 度の光学視管

で用い、これに ADD（angled delivery device）Stat ファイバーを挿入して、生理食塩水灌流下で手術を行った。

手術は腰椎麻酔下での施行を原則としたが、脊椎の変形が高度などの理由から腰椎麻酔が不能であった 14 症例と OAT が中止出来ない 6 例では全身麻酔下に手術を施行した。術中は腺腫とレーザーファイバーの距離を 1 mm 程度に保ち、持続的に気泡が産生されて、蒸散面が乳白色となる状態を良好な蒸散の指標とした。前立腺部尿道が開大して、TURP と同様の cavity が形成された時点で止血を確認し、手術終了の目安とした。術前、術後、術翌朝に cefazolin sodium 1 g を経静脈的に投与し、それ以後は levofloxacin 300 mg/day を 5 日間の経口投与とした。

OAT 施行群とコントロール群で手術時間、レーザー照射量、術前後でのヘモグロビンの変化量、カテーテル抜去までの時間、尿流動態に関するパラメーターの経時的変化、術後有害事象の発生頻度、術後 3 カ月目の PSA 値と前立腺体積の変化量について比較検討した。尿流動態に関するパラメーターの評価は IPSS、QOL スコア、Qmax、残尿量の各項目をバルンカテーテル抜去直後、術後 2 週間、術後 1 カ月、術後 3 カ月で評価した。排尿状態のパラメーターの変化についての検討は Student's t-test を用いて各群で術前と術後の変化、また術後の各期間で OAT 施行群とコントロール群の比較を行った。術後有害事象の頻度の比較には χ^2 二乗検定を用いた。いずれも $P < 0.05$ のときに有意差ありとした。

結 果

すべての症例で術中合併症による手術手技の中断はなく、PVP の完遂が可能であった。術中、術後に輸血を必要とした症例や水中毒を発症した症例はなかった。両群の平均レーザー照射時間、平均レーザー照射量、術前後の血中ヘモグロビン濃度の変化量、カテーテル抜去までの平均時間は Table 3 に示すとおりであった。

OAT 施行群では 2 例（3.9%）で、コントロール

Table 2. Main reasons for anticoagulation

Coumarin derivative	5
Antiplatelets (alone)	35
Antiplatelets (plural)	7
Antiplatelets+Coumarin	4
Coronary heart disease	15
Cerebrovascular accident	9
Atrial fibrillation	8
Heart valve regurgitation	4
Peripheral arterial occlusion	4
Another reason	4
Unknown reason	7

Table 3. Perioperative parameters of patients with/without OAT

	Oral anticoagulant therapy		p value
	+	-	
	(n=51)	(n=267)	
Opetation time, min	78.9±43.1 (17-200)	70.0±35.1 (13-204)	ns
Energy/Case, KJ	213±109 (18-485)	191±93 (37-519)	ns
Intraoperative TUR-hemostasis	2/51 (3.9%)	8/267 (3.0%)	ns
Postoperative bladder irrigation	2/51 (3.9%)	8/267 (3.0%)	ns
Hb loss, g/dl	0.83	0.75	ns
Catheter removal time, hr	21.5±7.3 (15-48)	19.6±4.6 (14-66)	0.013

群では8例(3.0%)でレーザーファイバーを用いての止血が困難であり, 術中にTURループを用いた電気凝固による止血を行った. 術後に持続膀胱洗浄を要した症例はOAT施行群で2例(3.9%), コントロール群では8例(3.0%)であった.

OAT施行群とコントロール群で, カテーテル抜去までの時間以外の項目に有意差は認められなかった. バルンカテーテル抜去直後, 術後2週間, 術後1カ月, 術後3カ月でのIPSS, QOLスコア, Qmax, 残尿量は両群においてカテーテル抜去直後に有意な改善を認め, かつこれらの傾向は術後3カ月目まで維持されていた. また両群を各期間で比較したが, 有意差は認められなかった(Table 4-1).

術後3カ月目の血清PSA値はOAT施行群で4.0±5.4 ng/ml (33.3%減少), コントロール群で2.9±2.9 ng/ml (48.2%減少)であり, 術前と比較して両

群で有意な減少を認めた. 術後3カ月目の前立腺体積もOAT施行群で27.5±23.8 ml (47.2%減少), コントロール群で21.7±1.7 ml (54.0%減少)と術前と比較して両群で有意な減少を認めた. PSA値と前立腺体積の減少に関して両群の間に有意差は認められなかった(Table 4-2).

術後の有害事象として, 持続膀胱洗浄やTURによる止血術を要する高度血尿を両群で共に4例ずつ(OAT: 7.8%, CG: 1.5%), また1カ月以上遷延する肉眼的血尿を両群で共に3例ずつ(OAT: 5.8%, CG: 1.1%)認めた. これら出血に関する術後有害事象に関してはOAT施行群が有意に多く発生した. 両群において精巣上体炎, 尿道狭窄, 外尿道口狭窄, 勃起障害の発生は認めなかった.

術後の尿閉はOAT施行群で7例(13.7%), コントロール群に21例(7.9%)に発生したが, 最終的に

Table 4-1. Postoperative parameters of patient with/without OAT

	IPSS			QOL score			Qmax (ml/sec)			Postvoid residual volume (ml)		
	OAT	CG	p value	OAT	CG	p value	OAT	CG	p value	OAT	CG	p value
Baseline	22.4±7.3	19.6±7.5		5.3±0.8	5.0±0.9		8.8±4.6	8.7±4.5		102±102	100±112	
Immediately after removal of Catheter												
Mean±SD	11.9±9.2	11.2±7.3	ns	2.3±1.8	2.6±1.8	ns	16.0±8.9	14.9±7.2	ns	65±49	62±52	ns
% change	-47	-43		-57	-48		82	71		-36	-38	
2 Weeks												
Mean±SD	12.2±8.8	11.5±7.3	ns	2.8±1.8	2.7±1.7	ns	16.3±7.5	16.9±8.7	ns	49±63	47±62	ns
% change	-46	-41		-47	-46		85	94		-52	-53	
1 Month												
Mean±SD	9.4±5.7	9.4±6.2	ns	2.3±1.6	2.4±1.6	ns	16.9±9.2	16.8±8.8	ns	60±64	47±54	ns
% change	-58	-52		-57	-52		92	93		-41	-53	
3 Months												
Mean±SD	7.3±5.3	6.9±5.4	ns	1.9±1.5	1.8±1.6	ns	18.5±7.9	18.0±10.0	ns	51±57	40±47	ns
% change	-67	-65		-64	-64		110	107		-50	-60	

In patients under OAT, international prostate symptom score (IPSS), disease specific quality of life (QOL) index, mean peak flow (Qmax) and Post-voided residual urine volume after PVP were significantly improved from preoperative data ($p<0.05$). Data are presented as means.

Table 4-2. Postoperative parameters (prostate volume and PSA) of patients with/without OAT

	Oral anticoagulant therapy		p value
	+	-	
	(n=51)	(n=267)	
Prostate volume decrease (3 M), ml	24.6 (-47.2%)	25.5 (-54.0%)	ns
PSA decrease (3 M), ng/ml	2.0 (-33.3%)	2.7 (-48.2%)	ns

Table 5. Postoperative adverse events of patients with/without OAT

	Oral anticoagulant therapy		p value
	＋ (n=51)	－ (n=267)	
Miction pain (>1 M)	2/51 (3.9%)	9/267 (3.4%)	ns
Grosshematuria (>1 M)	3/51 (5.8%)	3/267 (1.1%)	0.022
Postoperative severe hematuria (Continuous bladder irrigation/TUR hemostasis)	4/51 (7.8%)	4/267 (1.5%)	0.008
Transient urinary retention	7/51 (13.7%)	21/267 (7.9%)	ns
Catheter indwelling time, days	17.5±18.9 (3-54)	7.3±4.3 (1-18)	0.028
Preoperative prostate volume of patients with urinary retention	34.5±27.7 (15.3-95.4)	56.3±42.6 (21.4-180.5)	ns
Preoperative residual urine volume of patients with urinary retention	204±179 (19-420)	101±148 (0-629)	ns

Postoperative gross hematuria and postoperative severe hematuria differed significantly between patients under OAT and those not under OAT (control) ($P < 0.05$).

全例で自排尿が可能となった。自排尿が可能となるまでにかかる期間は OAT 施行群で有意に長かった (OAT : 17.5±18.9日, CG : 7.3±4.3日)。術後に尿閉となった症例で OAT 施行群とコントロール群で比較すると、術前の前立腺体積は OAT 施行群で小さい傾向にある (OAT : 34.5±27.7 ml, CG : 56.3±42.6 ml) にもかかわらず、術前の残尿量は OAT 施行群で多い傾向を認めた (OAT : 204±179 ml, CG : 101±148 ml) (Table 5)。

OAT 継続下に PVP を施行した 6 例 (以下 OAT 継続群と略す) は平均前立腺体積が 82.8 ml (34～158.5) と大きく、2 例がバルン留置中であったが、術中 TUR による止血操作や輸血を要した症例はなく、ヘモグロビン変化量も平均で -0.85 g/dl であり、OAT 施行群全体と同等であった。平均手術時間は 148.3 分 (94～200) で、カテーテル抜去までの平均時間は術直後の肉眼的血尿の遷延から 36 時間 (20～48) を要した。術後に尿閉となった症例はなかったが、1 例に膀胱持続洗浄を要する後出血が発生した。

考 察

近年、血栓性疾患の増加に伴い、抗血栓療法として抗血小板薬や抗凝固薬を内服中の症例が増加しており³⁾、時にこれらの休薬が血栓性疾患再発のハイリスクとなる症例も散見される。OAT 施行中の症例における観血的処置は、内科医との連携により、休薬下に行うことが多いが、休薬に伴う血栓性疾患の再発リスクに関しても多くの報告がなされており⁴⁻⁶⁾、経尿道的前立腺手術においても術後の血尿に配慮しつつ、なるべく早期からの OAT 再開を行う必要がある。

PVP は HoLAP, HoLEP と同様、経尿道的、直視下でのレーザー照射による前立腺手術である。PVP に用いる KTP レーザーは生理食塩水灌流下での前立腺腫蒸散にきわめて効率的な特性を有している⁷⁾。またレーザー出力は容易に調節可能であり、出力を下げて出血点近傍に照射を行うことや、腺腫から距離を離して照射することで高い止血能を得ることが可能で

ある。加えて灌流液に生理食塩水を用いることが出来る安全性の高い手術手技であり、70 ml を超える大きな前立腺に対しても安全に施術可能であることが報告されている^{2,8)}。

PVP 術後の排尿状態に関しては自覚的、他覚的パラメーターの改善が術後早期から認められることはこれまでの多くの報告⁹⁻¹²⁾ から明らかであるが、OAT 施行群とコントロール群の比較においても有意差のない同等の改善傾向が認められることが今回われわれの検討で確認された。また周術期において、手術時間、レーザー照射量、ヘモグロビン濃度の変化量、TUR conversion の割合、術後膀胱持続洗浄施行の割合では両群で差は認められず、術中の止血困難や術直後の高度血尿のリスク増大なく、安全に手術施行が可能であることがわれわれの経験からも示された。

OAT 継続下での TURP に関しては Parr¹³⁾ らがワーファリン内服継続下に行った 12 例の TURP を報告している。Parr らは経験豊富な泌尿器科専門医であればワーファリン内服下での TURP は可能としてはいるものの、12 例中 4 例に輸血を要し、さらに新鮮凍結血漿の輸血を要する症例もあり、予想される出血量は許容範囲を超えている。また Chakravarti¹⁴⁾ らは TURP に際して、ワーファリン休薬方法に関して提案を行い、そのもとで施行した 11 例を血栓症イベントの発生なしに TURP が可能であったと報告しているが、この報告でも 1 例の輸血の施行と 3 例の術後出血による再入院が認められている。

今回のわれわれの検討では OAT を継続して手術を行った症例は 6 例であったが、Reich¹⁵⁾ らは OAT 継続下で PVP を施行した 26 例を含むハイリスク患者 66 症例に関して、また Ruszat¹⁶⁾ らは OAT 継続下に施行した PVP 116 症例に関して報告を行っている。

Reich らは OAT 継続症例を含む 66 例で、術後 12 カ月に及ぶ排尿パラメーターの改善を報告しているが、出血に関して特に言及した術後合併症の発生は報告していない。Ruszat らは OAT 継続例 116 例とコントロール群 92 例の比較で手術時間、エネルギー使用量、

術後各種排尿パラメーターの改善に差がなかったことを報告し, さらに全例輸血の施行なく手術が可能であったこと, 術後有害事象の検討でコントロール群と有意差を認めたものが, 持続膀胱洗浄の施行だけであったことなどから, PVP の良好な止血能と術後合併症の少なさを評価し, 出血リスクの高い症例に対する前立腺手術の第一選択として PVP を推奨している。

これらの複数の報告からも TURP に比較して, PVP の出血リスクに対する安全性の担保を評価することが出来る。

術翌日以降の尿道カテーテル抜去のタイミングは肉眼的血尿の程度により判断されるものであり, 主治医の主観に依るところが大きい。今回の検討では尿道カテーテル抜去までの平均時間に有意差が認められた。しかし両群において共に平均24時間以内の抜去であり, 術後早期のカテーテル抜去は OAT 施行群においても問題なく可能である。

術後有害事象に関して, OAT 施行群で出血のリスクが高いことは予想される。われわれの検討でも, OAT 施行群に持続膀胱洗浄や TUR による止血術を要する高度血尿, 1 カ月以上遷延する肉眼的血尿が有意に多く発生した。1 カ月以上遷延する排尿痛, 術後一過性に生じる尿閉に関しては有意差を認めなかったが, 一過性の尿閉は OAT 施行群では13.7%の症例に生じており, 頻度の高い合併症であった。また術後尿閉症例に尿道カテーテルの留置や自己導尿の再開を行った場合, これらの離脱までに要する時間は OAT 施行群で有意に長かった。これは両群の術前の前立腺体積, 残尿量の比較からも, OAT 施行群に neurogenic な factor を有する症例が多く存在したことに起因する可能性がある。

心血管イベント, 脳血管イベントは年齢と共にその発症頻度が増加し, それに伴い抗血栓薬の使用頻度も上昇する。今後, 高齢化のさらなる加速に伴い, OAT 継続下での安全な前立腺手術に対する需要も増大するであろう。今回のわれわれの検討からも OAT 施行・継続症例における前立腺手術として PVP が低侵襲で, 推奨できる治療法あることが証明された。今後もわれわれは症例を蓄積し, 報告を行う予定である。

結 語

経口抗凝固療法 (OAT) を施行している症例での光選択式前立腺蒸散術 (PVP) の安全性とその効果を報告した。

OAT 施行群では術後, 出血の合併症に充分留意する必要があるものの, これらの症例に対しても PVP が安全かつ効果的な手術手技であることが示された。

文 献

- 1) 黒松 功, 今村哲也, 杉村芳樹: 高出力 (80 W) KTP レーザーを用いた前立腺蒸散術 (PVP) の経験～本邦初57例の短期成績～. 日泌尿会誌 **97**: 815-822, 2006
- 2) 黒松 功, 堀 靖英, 杉村芳樹: 高出力 (80 W) KTP レーザーによる前立腺蒸散術 (PVP)—70 ml 以上の前立腺肥大症33例の経験—. Jpn J Endourol ESWL **20**: 137-142, 2007
- 3) 瀬尾憲正: 抗凝固療法中の患者の術後管理. 血液フロンティア **15**: 1633-1639, 2005
- 4) Maulz 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
- 5) Wahl MJ: Dental surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med **158**: 1610-1616, 1998
- 6) Yasaka M, Naritomi H and Minematsu K: Ischemic stroke associated with brief cessation of warfarin. Thromb Res **118**: 290-293, 2006
- 7) 杉村芳樹, 黒松 功: 前立腺肥大症に対する新しい経尿道的手術 PVP (Photoselective Vaporization of the Prostate). Jpn J Endourol ESWL **19**: 203-209, 2006
- 8) Horasanli K, Silay MS, Altay B, et al.: Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 ml: a short-term prospective randomized trial. Urology **71**: 247-251, 2008
- 9) Bachmann A, Schurch L, Ruzsat R, et al.: Photoselective vaporization (PVP) versus transurethral resection of the prostate (TURP): a prospective bi-centre study of perioperative morbidity and early functional outcome. Eur Urol **48**: 965-972, 2005
- 10) Te AE, Malloy TR, Stein BS, et al.: Photoselective vaporization of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: 12-month results from the first United States multicenter prospective trial. J Urol **172**: 1404-1408, 2004
- 11) Malek RS, Kuntzman RS and Barrett DM: Photoselective potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the benign obstructive prostate: observations on long-term outcomes. J Urol **174**: 1344-1348, 2005
- 12) Ruzsat R, Seitz M, Wyler SF, et al.: Greenlight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. Eur Urol 2008 Apr 30, Epub ahead of print
- 13) Parr NJ, Loh CS and Desmond AD: Transurethral resection of the prostate and bladder tumor without withdrawal of warfarin therapy. Br J Urol **64**: 623-625, 1989
- 14) Chakravarti A and MacDermott S: Transurethral

- resection of the prostate in the anticoagulated patient. Br J Urol **81**: 520-522, 1998
- 15) Reich O, Bachmann A, Siebels M, et al.: High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients. J Urol **173**: 158-160, 2005
- 16) Ruszat R, Wyler S, Bachmann A, et al.: Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on going oral anticoagulation. Eur Urol **51**: 1031-1041, 2007
- (Received on April 18, 2008)
(Accepted on July 25, 2008)
(迅速掲載)