

周術期の抗血栓療法をヘパリンに置換した手術症例の検討

松岡 崇志, 井上 幸治, 水野 桂
北 悠希, 仲西昌太郎, 浅井 聖史
田岡利宜也, 宗田 武, 寺井 章人
倉敷中央病院泌尿器科

HEPARIN AS BRIDGING ANTICOAGULANT AND ANTIPLATELET
THERAPY DURING THE PERIOPERATIVE PERIOD

Takashi MATSUOKA, Koji INOUE, Kei MIZUNO,
Yuki KITA, Shotaro NAKANISHI, Seiji ASAI,
Rikiya TAOA, Takeshi SODA and Akito TERAJ
The Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

Anticoagulant and antiplatelet medications are commonly used for the treatment and prevention of cardiovascular diseases. We studied 84 patients who received heparin as a bridging anticoagulant and antiplatelet therapy during the perioperative period. Hospitalization was extended for adjusting anticoagulant and antiplatelet drugs and also bleeding complications in the perioperative period. There were 25 instances of bleeding complications (29.7%) in this study. These complications mainly occurred when anticoagulant and antiplatelet medications were restarted in the postoperative period. In transurethral surgery, patients taking warfarin and antiplatelet drugs (aspirin or ticlopidine) had a statistically significant increase in bleeding complications compared to patients taking warfarin alone. We compared 51 cases of transurethral resection of bladder tumor, transurethral resection of the prostate, holmium laser enucleation of the prostate, nephroureterectomy and percutaneous nephrolithotomy with heparinization were compared to 692 cases with no heparinization. The heparinization group had a statistically significant longer hospitalization period and an increase in bleeding complications. There was one instance of thromboembolism (1.2%) in our series. This involved stent thrombosis of a patient who had drug-eluting stent in the left anterior descending coronary artery. She died three days postoperatively. The number of patients taking anticoagulant and/or antiplatelet drugs is predicted to increase in the future due to aging of the population. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in the urological period are considered necessary.

(Hinyokika Kyo 58 : 223-226, 2012)

Key words : Heparinization, Anticoagulant and antiplatelet therapy, Perioperative management

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やワーファリンなどの抗血栓薬を内服している患者が増加している。周術期に抗血栓薬を休薬すれば手術時に止血操作は容易になるが、血栓塞栓症発症のリスクが高くなる。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難渋することがある。また、術前のヘパリン投与、抗血栓薬の再開、調節や出血合併症により入院期間が延長するのも大きな問題である。

今回当科における周術期の抗血栓療法をヘパリンに置換した手術症例を後ろ向きに検討し、報告する。

対 象 と 方 法

2001年8月から2009年8月まで周術期にヘパリン置換を施行した84例（男性69例、女性15例）を対象とし出血合併症、血栓塞栓症、入院期間に関して検討を行った。84例の抗血栓療法による内訳はワーファリン単独群は32例、ワーファリンに加えアスピリン、チクロピジンまたはクロピドグレル併用群は37例、ワーファリン非内服群は15例であった。術式はTUR-BT 25例、腎尿管悪性腫瘍手術19例、前立腺生検8例、HoLEP 6例、TUL 6例、前立腺全摘除術5例、骨盤臓器脱メッシュ手術(TVM) 4例、PNL 2例、膀胱全摘除術+尿管皮膚瘻造設術1例、TUR-P 1例、その他7例であった。

ヘパリン置換の必要性や投与量の調節に関しては当院循環器内科のアルゴリズムにしたがって行った。具

体的には術前5～7日に入院の上、ワーファリン、アスピリン、チクロピジンなど抗血栓薬を中止し、活性化全血凝固時間（activated clotting time 以下 ACT）を確認しながらヘパリン持続点滴を10,000～15,000単位/day程度で調節を行う。そして手術6時間前にヘパリンを中止した上で手術を施行し、術後は止血を確認次第ヘパリンやワーファリン、アスピリンなどの抗血栓薬を再開、ACT・PT-INRを確認しながら治療濃度域に達すればヘパリンを中止し退院というスケジュールを取っている。

統計解析に関しては、ワーファリン単独群とワーファリンに加えアスピリン、チクロピジンまたはクロピドグレル併用群に関して出血合併症の頻度に差があるか検定を行った（Fisher 検定）出血合併症とは、抗血栓薬の一時中断や輸血や血腫除去術などの処置を要した症例と定義し、術後血尿遷延は術後24時間以上続き何らかの処置が必要であった症例、後出血は経尿道的手術で止血が確認された後、再出血を生じ何らかの処置が必要であった症例と定義した。

また今回ヘパリン置換で出血合併症を認めた TUR-BT, TUR-P および HoLEP, 腎尿管悪性腫瘍手術, PNL の53例と2007年8月～2009年8月までヘパリン置換を行わずに行った症例692例（術前抗血栓療法施行108例含む。周術期は全例休薬で対応。）において出血合併症および入院期間の比較検討を行った（Fisher 検定）。

結 果

平均年齢は71.1歳（47～89歳）、抗血栓療法の原因疾患としては心房細動45例、脳血管障害19例、心筋梗塞16例、弁置換術後15例、肺塞栓および深部静脈血栓症8例であった（重複あり）。入院日、ヘパリン開始日、退院日、総入院期間に関しては Table 1 に記載する。全体として当科のクリニカルパスの総入院日数3～10日と比べて長期の入院を要していた。

出血合併症は25例（29.7%）に認め、内訳は輸血8例（術中5例、術後4例、重複1例）、後出血7例、術後血尿遷延6例、皮下血腫3例、消化管出血1例であった。術式別では出血合併症は TUR-BT, TUR-P

Table 1. Hospitalization period and timing of restarting heparin

	中央値（日）	範囲
入院日	- 7	- 10 - 2
ヘパリン開始日	+ 1	0 - 5
退院日	+ 10	+ 2 - 73
総入院期間	18	9 - 80

* 手術日を±0とする。参考：当科のクリニカルパスの総入院日数 TUR-BT：3日、TUR-P：3日、RRP：10日、腎尿管悪性腫瘍手術：10日。

Table 2. Comparison between heparinization and no heparinization in bleeding complications

TUR-BT	出血合併症あり	出血合併症なし	P
ヘパリン置換あり (n=25)	8	17	<0.0001
ヘパリン置換なし (n=328)	3	325	
HoLEP および TUR-P	出血合併症あり	出血合併症なし	P
ヘパリン置換あり (n=7)	5	2	<0.0001
ヘパリン置換なし (n=206)	9	197	
腎尿管悪性腫瘍手術	出血合併症あり	出血合併症なし	P
ヘパリン置換あり (n=19)	8	11	<0.0001
ヘパリン置換なし (n=140)	7	133	
PNL	出血合併症あり	出血合併症なし	P
ヘパリン置換あり (n=2)	1	1	0.10
ヘパリン置換なし (n=18)	0	18	

および HoLEP, 腎尿管悪性腫瘍手術, PNL で認めた。特に経尿道的手術で多く見られ、HoLEP および TUR-P では7例中5例と非常に高頻度に見られた (Table 2)。

ヘパリン置換を行った84例中、ワーファリン単独群は32例中3例、ワーファリンに加えアスピリン、チクロピジンまたはクロピドグレル併用群は37例中14例に出血合併症を認めた。特に経尿道的手術に限ると、ワーファリン単独群では14例中で出血合併症を認めた症例はなく、ワーファリンに加えアスピリン、チクロピジンまたはクロピドグレル併用群では18例中10例に出血合併症が生じ有意差を認めた ($p=0.017$)。また、術後抗血栓療法再開後に出血が増悪した症例は16例であった。出血合併症は主に抗血栓療法再開後に発症することが多かった。ヘパリン置換を行っていない692例中、出血合併症は19例（2.7%）であり、内訳は後出血8例、術後血尿遷延5例、輸血6例であった。TUR-BT, TUR-P および HoLEP, 腎尿管悪性腫瘍手術, PNL でヘパリン置換を行った53例を比較すると、PNL 以外の3術式ではそれぞれ有意にヘパリン置換の症例で出血合併症が多い結果となった (Table 2)。また、同様に総入院期間に関しても比較すると、PNL 以外の3術式ではそれぞれ有意にヘパリン置換の症例で総入院期間が延長する多い結果となった ($p<0.0001$) (Table 3)。

血栓塞栓症は1例（1.2%）に認め、左冠動脈前下

Table 3. Comparison between heparinization and no heparinization in hospitalization period

TUR-BT	総入院期間中央値	範囲
ヘパリン置換あり (n=25)	17	10-32
ヘパリン置換なし (n=328)	3	3-17
HoLEP および TUR-P	総入院期間中央値	範囲
ヘパリン置換あり (n=7)	18	15-31
ヘパリン置換なし (n=206)	4	2-14
腎尿管悪性腫瘍手術	総入院期間中央値	範囲
ヘパリン置換あり (n=19)	20	9-80
ヘパリン置換なし (n=140)	9	5-61
PNL	総入院期間中央値	範囲
ヘパリン置換あり (n=2)	検討できず	16-58
ヘパリン置換なし (n=18)	8	6-24

行枝の薬剤溶出ステント留置症例のステント血栓症であった。腎臓拡張術+尿管部分切除術を施行後に発症し、直ちに当院循環器内科において percutaneous coronary intervention (PCI) を施行されたが術後3日に死亡した。

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よく目にするが、高齢化が進むにつれ今後も増加の一途を辿ると考えられる。血栓には出血に対する生理的な反応である止血血栓とさまざまな疾患の原因となる病的血栓が存在し、病的血栓は形成部位によって動脈血栓と静脈血栓に分けられる¹⁾。心筋梗塞を代表とする動脈血栓形成には血小板の活性化が大きく関与しているため主に抗血小板薬が使用される。また、急性冠症候群の治療にPCIが近年積極的に行われており、ステント留置後の血栓症予防目的で抗血小板薬を内服している患者も多い。一方、肺塞栓・深部静脈血栓症に代表される静脈血栓はフィブリン主体の血栓であるため、血小板抑制よりは凝固因子の活性化抑制を目的とした抗凝固薬投与が行われる。周術期では出血合併症のリスク軽減のために抗血小板薬や抗凝固薬の休薬を行うのが一般的であるが、手術侵襲や抗血栓薬の休薬により止血凝固能が亢進し術後の脳・心血管系の血栓塞栓症の発症リスクが高まる。そのため循環器疾患における抗凝固薬・抗血小板療法に関するガイドライン²⁾では、抗凝固薬の場合は手術3～5日前までにワーファリンを中止しヘパリンに変更して術前の抗凝固療法を行うように推奨している(推奨度クラスIIa)。また、抗血小板薬の場合は、アスピリンは手術の7日前に、チクロピジン³⁾は手術10～14日前に中止し、その間の血栓症や塞

栓症のリスクの高い症例では脱水の回避、輸液、ヘパリンの投与などを考慮する、とされている(推奨度クラスIIa)。

当科でも抗血栓薬を内服している患者を多く経験するようになり、ヘパリン置換が必要とされる症例も近年増加傾向を示し、ここ数年は年間20例前後となっている。周術期の抗血栓薬の管理に関して、問題点としては主に3つ挙げられる。出血合併症、血栓塞栓症、抗血栓薬調節のための入院期間の延長の3点である。

出血合併症に関しては当科の検討では25例に発症し、合併症の大部分を占めた。術中に出血量が多く輸血を要した症例は5例であった。しかし、そのうちの3例は通常であれば当科では輸血を必要としないPNLや腎摘出術であったため、抗血栓療法により出血量が増悪した可能性がある。出血合併症を生じた患者群において、内服している抗血栓薬の種類に関して検討を行ったところワーファリン単独投与群より、ワーファリンに加え抗血小板薬を併用している群が出血合併症の発症率が高い傾向があった。特に経尿道的手術に限ると、ワーファリン単独群とワーファリンに加えアスピリン、チクロピジンまたはクロピドグレル併用群では出血合併症が生じる可能性が有意に高いという結果となった($p=0.017$)。この結果に関しては、経尿道的手術では完全な止血が困難であるため、複数の抗血栓薬の再開により止血凝固能低下がより大きくなるのが原因ではないかと考えられた。

血栓塞栓症発症例は冠動脈薬剤溶出ステント (drug eluting stent 以下 DES) 留置症例のステント血栓症であった。ステント血栓症は死亡率45%との報告もあり、その最大のリスクは抗血小板薬の中止であることが示されている³⁾。術後ステント血栓症で死亡した症例も抗血小板薬であるアスピリンを術前休薬しており、発症の一因となったと考えられる。また抗血小板薬の中止によるステント血栓症のリスクを、ヘパリンといった抗凝固薬による bridging therapy で軽減できるというエビデンスは存在せず、逆に投与中止後に凝固優位となる『heparin rebound』のためかえって有害となる可能性も指摘されている^{4,5)}。こうした背景から、当科ではアスピリン継続下での手術も行うようになってきている。DESステント留置症例の手術適応に関しては循環器内科と十分に検討したうえで決定すべきだろう。また、ワーファリン休薬による血栓塞栓症も病態が重篤になると報告されている。Wahlは抜歯時にワーファリンの内服を中止した場合の血栓症や塞栓症の発症率を過去の文献調査から算出している。それによるとワーファリンを中断しての抜歯が493例に542回行われ、5例に5回(約1%)の頻度で血栓塞栓症が発症、全例重篤で4例は死亡したと報告している⁶⁾。

入院期間の延長も問題となる。全体として当科のクリニカルパスの総入院日数3～10日と比べて長期の入院を要していた。出血合併症の発症により入院期間が延長することもあるが、合併症が発症しなくても抗血栓薬の調節のために入院が延長する。そこで、総入院期間の短縮を目指して当科では2010年度から新しい周術期プロトコルを採用している。このプロトコルではワーファリン内服患者では手術5日前より入院の上ヘパリン置換を行い、術前6時間前に中止を行う。抗血栓薬内服患者では1週間前より内服を中止、かつシロスタゾールなどに変更し、手術3日前に入院の上ヘパリン置換を行い、術前6時間前に中止を行う。このプロトコルでは以前のプロトコルに比べ術前の入院期間が短くなっており、今後総入院期間の短縮が見込まれる。

海外でも抗凝固剤内服中の患者で泌尿器科手術の周術期にヘパリン置換を行った検討がなされている⁷⁾。この検討では対象は腹腔鏡下腎副腎手術787例中25例のワーファリン内服+ヘパリン置換症例であった。結果はヘパリン置換の有無により手術時間や出血量に有意差は認めなかったが、術後出血の割合や輸血症例の割合、入院期間の延長の3点で有意差を認める結果となり当科の検討と同様の結果となっている。一方、血栓塞栓症の発症は認めなかった。

現在泌尿器科手術の周術期の抗血栓療法は、抗血栓剤の休薬と術前までの未分画ヘパリンの置換によるものが主流であった。しかし、今後はダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩（プラザキサ®）といった新たな抗血栓薬の泌尿器科手術での導入が予想される。外科治療に携わる医師として、泌尿器科医も抗血栓薬に関するこれまで以上に深い知識が要求されるようになるのは間違いなく、今後はさらに多種多様な抗血栓薬への対応が必要となる。泌尿器科には経尿道的手術といった特有の手術もあり、泌尿器科特有の

周術期のガイドラインの作成が望まれる。

結 語

今回の検討では、ヘパリン置換を行った症例は抗血栓薬再開による術後出血やワーファリンコントロールの影響で、長期の入院を要していた。出血合併症も多く見られ、経尿道的手術は開腹手術と比較し出血合併症の頻度が高かった。

また、DES ステント留置症例におけるステント血栓症を発症し死亡した症例を経験した。近年抗血栓薬を内服している患者は増加しており、泌尿器科独自の抗血栓療法中の周術期のガイドラインの作成が望まれる。

文 献

- 1) 香取信之：周術期の静脈血栓塞栓症と抗凝固療法。臨麻酔 **32**：1815-1823, 2008
- 2) 笠貫 宏，青崎雅彦，池田康夫，ほか：循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン。Circ J **68**：1153-1219, 2004
- 3) Stones GW, Moses JW, Ellis SG, et al.: Safety and efficacy of sirolimus-and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med **356**: 998-1008, 2007
- 4) Collet JP and Montalescot G: Premature withdrawal and alternative therapies to dual oral antiplatelet therapy. Eur Heart J Suppl **8**: G46-52, 2006
- 5) Thèroux P, Waters D, Lam J, et al.: Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. N Engl J Med **327**: 141-145, 1992
- 6) Wahl MJ: Dental surgery in anticoagulated patients. Arch Intern Med **158**: 1610-1616, 1998
- 7) Varkarakis IM, Rais-Bahrami S, Allaf ME, et al.: Laparoscopic renal-adrenal surgery in patients on oral anticoagulant therapy. J Urol **174**: 1020-1023, 2005

(Received on February 3, 2011)

(Accepted on February 9, 2012)