

止血機能異常, 溶血性疾患のある患者に対する 泌尿器科手術経験

国立大阪病院泌尿器科 (医長: 高羽 津)

松宮 清美, 西村 憲二, 辻村 晃
安永 豊*, 岡 聖次, 高羽 津

国立大阪病院小児科 (医長: 吉岡慶一郎)

安井 昌博, 木下 清二

国立大阪病院内科 (医長: 川越裕也)

松 淵 登 代 子

CLINICAL EXPERIENCE OF UROLOGICAL SURGERY OF THE PATIENTS WITH HEMATOSTATIC DISORDER OR HEMOLYTIC DISEASE

Kiyomi Matsumiya, Kenji Nishimura, Akira Tsujimura,
Yutaka Yasunaga, Toshitsugu Oka and Minato Takaha

From the Department of Medicine, Osaka National Hospital

Masahiro Yasui and Seiji Kinoshita

From the Department of Pediatrics, Osaka National Hospital

Toyoko Matsubuchi

From the Department of Internal Medicine, Osaka National Hospital

This report deals with clinical experience of urologic surgery of patients with hematostatic disorder or hemolytic disease. In the past 5 years from May 1986, 14 operations were conducted in our clinic on 13 patients, consisting of 4 with von Willebrand disease (vWd), 1 with hemophilia B, 4 who had warfarin administration, 3 with essential thrombocytemia and 2 with spherocytosis.

Almost all patients were treated hematologically before the urological operations. Except in 1 case, the post-operative course was favorable and under hematologic control. Massive bleeding in 1 case was obviously attributable to over-dosage of warfarin. It is difficult to determine the optimal dose of warfarin under an unstable hematostatic condition during the operation and recovery periods.

However, it is possible to carry out urologic surgery for these patients under appropriate hematologic control, and ESWL was safely performed without medical treatment on 3 patients; 1 with vWd, 1 treated with warfarin and 1 with spherocytosis.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1237-1241, 1992)

Key words: Hematostatic disorder, Hemolytic disease, Urological surgery

緒 言

近年, 血友病やその類縁疾患, 溶血性貧血の患者数は増加しつつある¹⁾。これに伴ってわれわれ泌尿器科医も合併症としてこのような疾患を持つ患者に遭遇する機会も増加しつつある。血液製剤, 薬剤の進歩に

伴ってこれらの合併症を持つ患者にも手術を施行することが可能となってきた²⁻⁵⁾。今回, 1986年以降5年間に当施設で経験した止血機能異常, 溶血性疾患の合併のある患者に対する泌尿器科的処置, 手術をまとめ, 多少の知見をえたので報告する。

対 象

検討対象の症例は, von Willebrand 病4例, 血友

* 現: 大阪警察病院泌尿器科

Table 1. von Willebrand 病症例

	年齢	性	手術	出血時間	APTT	血液学的治療
1.	28	男	環状切除術	>10 min	55.8 sec	AHF® 600 U (52 kg), トランサミン
2.	10	男	背面切開術	8 min 0 sec	74.0 sec	AHF® 300 U (29 kg), トランサミン
3.	5	男	精巣固定術	10 min 30 sec	94.2 sec	AHF® 200 U (16 kg), トランサミン
4.	24	女	ESWL	9 min 0 sec	57.5 sec	なし

症例 1, 2, 3: 術後異常出血を認めず。

症例 4: 無治療で安全に施行しえた。

注: AHF® (クリオプレシビート)

Table 2. 血友病 B 症例

年齢	性	手術	APTT	血液学的治療
3	男	背面切開術	>150 sec	術前後に PPSB 3,000 単位 (16 kg), トランサミン
当症例に施行した第Ⅸ因子補充療法				
		術当日	1 日目	3 日目 5 日目
		術前	0° 12°	
		PPSB® -HT	1,000 U 500 U	500 U 500 U
		活性上昇期待値	62.5% 31.3%	31.3% 31.3%

注: PPSB® -HT (人血液凝固第Ⅸ因子複合体制剤)

Table 3. 本態性血小板血症症例

年齢	性	手術	血小板数 (/mm ³)	出血時間	血液学的治療
36	女	尿管切石術 (手術時)	99.3×10 ⁴ 46.1×10 ⁴	5 min 30 sec	ハイドロキシウレア, トランサミン
66	男	TURP (手術時)	210.0×10 ⁴ 50.9×10 ⁴	2 min 30 sec	サイメリン, トランサミン
58	男	根治的腎摘除術 (手術時)	74.2×10 ⁴ 45.1×10 ⁴	4 min 0 sec	なし

症例 1: 術中術後異常出血を認めず。

症例 2: TUR 反応の合併あり FFP, ドーパミン, 利尿剤の投与を行った。

術後17日目尿道留置カテーテル抜去。血尿の遷延は認めず。

症例 3: 術中術後異常出血を認めず。

病 B 1 例, ワルファリン服用中 4 例, 本態性血小板血症 3 例, 遺伝性球状赤血球症 2 例である。これらの各疾患群に対し, 包茎手術から膀胱全摘除術まで13症例14手術を施行した。

von Willebrand 病症例を Table 1 に示す。出血傾向の精査のため当院小児科を受診し, 出血時間と活性化部分トロンボプラスチン時間 (以下 APTT と略す) の延長のほか第Ⅷ因子 von Willebrand 抗原量の低下と血小板凝集能の著明な低下より (全例 ristocetin cofactor 活性: <10%), von Willebrand 病と診断された症例である。今回, 自験例では小手術でもあり, クリオプレシビート (AHF®) の術前単回投与と抗線溶薬の投与で術中術後の異常出血なく良好な結果をえた。AHF の投与量は体重 1 kg に10単位とした。また, ESWL は腎盂尿管移行部の結石に対

し無治療で施行したが他の症例に比し血尿の持続期間の延長などを認めなかった。

血友病 B の症例を Table 2 に示す。出血傾向の精査で APTT の延長を認め第Ⅸ因子活性が1%以下であり, 血友病 B と診断された症例である。自験例では術前に第Ⅸ因子複合体制剤 (PPSB®-HT) の投与を行い第Ⅸ因子活性を60%まで補充し, 術後にも Table 2 に示すように補充を継続し, 抗線溶薬の併用で十分な止血をえることができた。創治癒に遅延を認めず, 後出血を認めなかった。

本態性血小板血症症例を Table 3 に示す。Table 3 には当科初診時の血小板数を示しているが当院血液内科で骨髓穿刺を含めた精査の結果, 原疾患を認めず本態性と診断された症例である。1 例を除き血小板数をコントロールした後に手術を施行している。症例 1,

Table 4 ワルファリン服用中の症例

	年齢	性	手術	APTT	PT
1.	69	男	TURP, 環状切除術	71.5 sec	16.6 sec
2.	60	女	ESWL	52.9 sec	12.3 sec
3.	62	女	膀胱全摘1側合流尿管皮膚瘻術	70.4 sec	14.2 sec

症例1: 術後9日目まで肉眼的血尿持続し, 9日目に尿道留置カテーテル抜去。

CRC 3単位輸血施行。

症例2: 無治療で施行しえた。

症例3: 術後6日目に創出血あり(トロンボテスト8%)。創哆開に至る。

3の尿管切石術, 根治的腎摘除術症例では異常出血を認めず経過良好であった。TUR-P 症例ではAPTTの延長(74.8 sec)も認められた。術後経過ではTUR-R 反応を生じ, FFP, ドーバミンの投与を必要とし尿道留置カテーテルの抜去まで17日を要したが, 以後は後出血を認めなかった。

ワルファリン服用中の患者を Table 4 に示す。全症例心臓弁膜症に対する人工弁置換術後である。当施設ではワルファリン服用中の手術についてはトロンボテストで術当日は50%, 術後可及的早期に15~20%を目標としている。TUR-P 症例では術後9日目まで肉眼的血尿が持続し輸血を必要としたが, 9日目に尿道留置カテーテルを抜去した。後出血は認めなかった。ESWL 症例ではワルファリン維持量内服のまま施行したが血尿が遷延することなく良好に経過した。膀胱腫瘍に対する膀胱全摘除術症例では術前膀胱より大量出血を繰り返す, トロンボテストが27%の状態です手術に臨み出血量 2,800 g と特に止血困難なく終了した。術後6日目にトロンボテストで8%となった時点で創部再出血を認め, 一過性で止血したものの創哆開に至った。

遺伝性球状赤血球症による溶血性貧血の症例を Table 5 に示す。総ビリルビン値の上昇を認め, 末梢血で特徴的な赤血球形態から診断された症例である。TUR-P 症例では詳細をすでに報告したように Switch Back 方式での自己血輸血を施行している³⁾。ESWL 症例では術前後で貧血の軽度進行を認めたが, 肉眼的血尿の遷延, 溶血の亢進を疑わせる総ビリルビン値の変動なく安全に施行できた。

考 察

止血機能異常, 溶血性疾患の患者数は増加傾向にあり, 泌尿器科手術を施行したとの報告も見られる^{4,5)}。当施設でもこのような合併症をもつ患者の泌尿器科手術も増加してきており, 今回その経験を検討することとした。取り上げた止血機能異常とその止血機能検査における変動と, 球状赤血球症についての概略を

Table 5. 遺伝性球状赤血球症例

	年齢	性	手術	備 考
1.	66	男	TURP	T. Bil. 1.7-2.0 mg/dl
2.	50	男	ESWL	T. Bil. 2.6-3.6 mg/dl

症例1: Switch Back 法による自己血輸血を施行した。

症例2: 無治療で施行しえた。

Table 6. 検討症例における検査値異常

止 血 機 能 異 常					
		出血時間	血小板数	APTT	PT
von Willebrand 病	延長	正常	やや延長	正常	
血 友 病	正常	正常	延長	正常	
本態性血小板血症	延長	増加	ほぼ正常	正常	
ワルファリン投与	正常	正常	延長	延長	
溶 血 性 貧 血					
球状赤血球症	赤血球寿命の短縮(約60日)				

Table 6 に示す

von Willebrand 病は常染色体性遺伝の出血性疾患であり, von Willebrand 因子の量的質的異常により第Ⅷ因子複合体活性の低下を特徴とする⁶⁾。止血機能検査では出血時間の延長, APTT の延長がみられる。von Willebrand 因子は血中で第Ⅷ因子凝固蛋白と非共有結合して第Ⅷ因子複合体として存在しており, 一次止血において血小板粘着を促進するなどの重要な働きをしている。治療としては FFP, クリオプレシピテートや第Ⅷ因子濃縮製剤が用いられてきている。第Ⅷ因子濃縮製剤は, 異物蛋白が少なく使用しやすいものの濃縮過程において第Ⅷ因子 large multimer が減少していることに難がある。これに比べクリオプレシピテートは large multimer は温存されているが異物蛋白が多いとされている⁷⁾。最近では large multimer の保たれた製剤も報告されているがロット間差の問題もあり⁸⁾。自験例では術前の単回投与であることから効果の確実なクリオプレシピテートを使用した。どちらを使用するかは症例による使い分けを考

慮してもよいと考えている。自験例の経過は良好であった。

血友病 B では第Ⅸ因子活性の低下により APTT の延長を認めるが、出血時間、プロトロンビン時間（以下 PT）は正常である。伴性劣性遺伝とされているが遺伝関係を証明できない突然変異による症例もかなり報告されている⁹⁾。手術等に際してはすべての凝固因子を含む FFP はもちろん有効であるが、hypervolemia を生ずる可能性から第Ⅸ因子製剤が用いられている。第Ⅸ因子製剤の 1 単位/kg の投与で因子活性は 1% 増加し、半減期は約 20 時間とされている^{9,10)}。このため、自験例においても術後 5 日目まで補充を施行し後出血などを認めず経過良好であった。凝固因子欠乏症においては凝固因子製剤の進歩とともに投与後の凝固因子活性の上昇期待値も明らかになり、抗体のある症例を除いてかなり安全に手術施行可能となってきた。ただ、術前検査で止血機能に異常を認めなかった軽症型血友病症例で術後出血を繰り返した症例の報告もあり¹¹⁾、術後異常出血を認めた場合には詳細な止血機能検査が必要である。

本態性血小板血症は骨髓増殖疾患群に属し、巨核球系細胞の自律性増殖と血小板の形態および機能異常を特徴とする。出血時間の延長は機能異常によるものであり、PT は正常で、APTT は軽度延長することもある¹²⁾。治療としては血小板数のコントロールであり抗腫瘍薬の投与などにより骨髓抑制療法が行われている。また、本症では消化管潰瘍の合併が多いとされており手術に際してはこの点も注意を要する¹³⁾。当施設では術前に血小板数 $50.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以下を目標としている。自験例においても術前にコントロールして手術に踏み切ったが、症例 1, 3 は経過良好であった。TUR-P 症例では TUR 反応で説明できる経過であり、特に出血し易い印象ではなく血尿の遷延を認めなかった。Foley catheter 抜去時の血小板数は $81.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった。この症例では APTT の延長も認めたが、第Ⅷ因子活性 70% 第Ⅸ因子活性 80% であった。

ワルファリン服用中の止血機能検査では、APTT, PT の延長が認められる。ワルファリン服用中の患者は今回の検討の中ではコントロールの方法にもよると思われるが最も出血し易いものである。症例 1 では TURP 術後 9 日目まで肉眼的血尿が遷延し輸血を余儀なくされた。症例 3 では術後 6 日目に創出血を認め創哆開に至った。ただ、ESWL は維持量内服のまま安全に施行することができ、施行時のトロンボテストは 30% であった。ワルファリンの作用のピークは 36

～48 時間後である¹⁴⁾。また、術前後で止血機能変動するためワルファリンの適量投与はかなり困難と考えられる。術前後はヘパリン静注に切り替え、経口摂取可能となった時点でワルファリンに戻すことも行われている^{14,15)}。われわれは術後もワルファリンでコントロールすることとしたが、この経験からは術後において、輸血、凝固因子の消費などにより止血機能は不安定な状況でのワルファリンコントロールはかなり困難であった。

最後に注目すべきは ESWL である。ワルファリン維持量内服中、von Willebrand 病と球状赤血球症に血液学的治療なく施行可能で、副作用を認めず経過も良好であった。Streem らは von Willebrand 病 1 例に ESWL を施行し、クリオプレシピテートを投与したにもかかわらず perinephric hematoma の発症を報告している¹⁶⁾。今後は個々の症例について血液学的治療の併用を考えていく必要があると思われる。

以上われわれの経験を報告したが、今後も泌尿器科的手術適応のある症例に対し、さらに経験を積み重ねて行きたいと考えている。

結 語

1. von Willebrand 病、血友病 B、本態性血小板血症、ワルファリン服用例、球状赤血球症の患者に血液学的治療のもとに泌尿器科手術を安全に施行しえた。
2. ワルファリンの過量投与は明らかな術後出血を引き起こした。トロンボテストなどによる慎重な管理が必要であるが、周術期の不安定な止血機能の中で適量を把握するのは困難なものである。周術期にはヘパリン使用も考慮すべきである。
3. von Willebrand 病、本態性血小板血症、球状赤血球症に対し、特別な処置なく安全に ESWL を施行できたが、腎周囲血腫の発生報告もあり十分な注意が必要である。

本論文の要旨は第 40 回日本泌尿器科学会中部総会で発表した。

文 献

- 1) 福井 弘・血友病の歴史と疫学。小児内科 23: 161-165, 1991
- 2) 江口 豊、松田道生：血液凝固異常を伴った患者の手術とその管理。手術 41: 1895-1906, 1987
- 3) 安永 豊、小林義幸、松宮清美、ほか：遺伝性球状赤血球症患者の TUR-P に際して自己血輸血を行った 1 例。西日泌尿 53: 851-853, 1991
- 4) 源吉顕治、岡田 弘、中西建夫、ほか：出血性素因のある 3 例の手術経験について。日泌尿会誌

- 81・308-311, 1990
- 5) 矢島愛治, 鳥居 毅, 内藤善文, ほか: 先天性第Ⅴ因子欠乏症に合併した尿管腫瘍. 臨泌 **46**: 341-343, 1992
- 6) 三上貞昭: 血友病Aと von Willebrand 病の最近の知見と病態解析. 小児医 **20**: 243-261, 1987
- 7) Takahashi H: Replacement therapy in platelet-type von Willebrand disease. Am J Hematol **18**: 351-362, 1985
- 8) 福江英尚, 新井盛夫, 福武勝幸, ほか: 加熱処理Ⅷ因子濃縮製剤 (Haemate® P) による von Willebrand 病手術時の止血管理. 医と薬学 **19**: 1051-1058, 1988
- 9) 三浦 亮: 凝固因子欠乏症. 現代医療 **20**: 3259-3263, 1988
- 10) 高橋幸博, 福井 弘: 血液疾患に対する薬剤療法. 小児臨 **40**増刊号: 2798-2816, 1987
- 11) 小松洋治, 成島 浄, 小林榮喜, ほか: 術後出血をくり返した Hemophilia B の1症例. 脳神外科 **16**: 1281-1285, 1988
- 12) 服部 晃, 山田 茂, 飯泉俊雄, ほか: 原発性血小板血症—慢性骨髓増殖性疾患の立場から. 第2編 本邦報告50例と文献的考察. 最新医 **34**: 1519-1531, 1979
- 13) 柴田 昭: 骨髓巨核球形白血病, 血液学. 日比野進監修 pp. 1016-1025, 丸善, 東京, 1985
- 14) 青崎正彦: 経口抗凝血薬. 循環器 **10**: 218-228, 1981
- 15) 新津勝宏: 出血性素因. 外科治療 **62**: 957-959, 1990
- 16) Streem SB and Yost A: Extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with bleeding diathesis. J Urol **144**: 1347-1348, 1990
- (Received on May 11, 1992)
(Accepted on July 10, 1992)