

抗血栓薬内服患者における経尿道的 膀胱腫瘍切除術の周術期合併症

和田 直樹, 岡崎 智, 小林 進, 橋爪 和純
堀 淳一, 北 雅史, 安住 誠, 岩田 達也
松本 成史, 柿崎 秀宏
旭川医科大学腎泌尿器外科

PERIOPERATIVE COMPLICATIONS OF TRANSURETHRAL RESECTION OF BLADDER TUMOR IN PATIENTS RECEIVING ANTITHROMBOTIC THERAPY

Naoki WADA, Satoshi OKAZAKI, Shin KOBAYASHI, Kazumi HASHIZUME,
Junichi HORI, Makoto AZUMI, Masafumi KITA, Tatsuya IWATA,
Seiji MATSUMOTO and Hidehiro KAKIZAKI

The Department of Renal and Urologic Surgery, Asahikawa Medical University

We examined perioperative complications of transurethral resection of bladder tumor (TURBT) in patients receiving antithrombotic therapy. We retrospectively studied 276 patients who underwent TURBT in our institute from January 2007 to March 2013. The study group consisted of 105 patients (38%) who were receiving antithrombotic agents, and the other 171 patients (62%) without antithrombotic agents were assigned to the control group. The period of discontinuation of antithrombotic agents complied with our institutional rule. The most frequently used agent was aspirin (69 patients : 66%), followed by warfarin (25 patients : 24%). Fourteen patients receiving warfarin (56%) needed heparin bridging therapy. There was no significant difference in average operative time (51 minutes versus 54 minutes), or average days to removal of urethral catheter (3.7 days versus 3.3 days) between the study and control groups. Hemorrhagic and ischemic complications were noted in 11 (10.5%) and 2 (1.9%) patients in the study group and 11 (6.4%) and none (0%) of the patients in the control group, respectively, with no significant difference between the 2 groups. However, prevalence of hemorrhagic complications in patients receiving heparin bridging therapy (21.4%) was significantly higher than that in the control group. Ischemic complications in the study group included chest pain suggestive of angina in one patient and acute myocardial infarction leading to death in another patient. We should pay attention to hemorrhagic complications in patients receiving heparin bridging therapy and keep in mind the possibility of lethal ischemic complications after discontinuation of antithrombotic agents.

(Hinyokika Kyo 60 : 531-535, 2014)

Key words : Antithrombotic therapy, Transurethral resection of bladder tumor

緒 言

抗血栓薬内服患者に対する観血的治療を行う際の抗血栓薬の取り扱いに関して、抜歯に関するガイドライン¹⁾と消化管内視鏡診療ガイドライン²⁾が存在するが、その他の外科手技に関するガイドラインはいまだ公表されていない。そのため、当院での外科手術の際は、循環器学会が中心となり作成された「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」³⁾をもとに定められた当院のマニュアルに従い抗血栓薬を休薬している。

経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) は、泌尿器科手術の中で頻度の高い内視鏡手術であり、出血性合併

症を来たしうる。対象疾患である膀胱腫瘍は高齢者に多く、抗血栓薬を内服している患者も少なくない。そこで、抗血栓薬内服患者における TURBT 施行時の周術期合併症に関して検討した。

対 象 と 方 法

2007年1月から2013年3月までに当科で TURBT を施行した患者を入院および外来カルテをもとに後方視的に調査した。生検および止血凝固のみの症例は TURBT として含めず、実際に膀胱腫瘍の切除を行った症例を対象とした。なんらかの抗血栓薬を内服している患者を対象群とし、抗血栓薬を内服していない患者をコントロール群とした。

抗血栓薬の休薬は、処方している主治医にその可否を確認した上で休薬した。休薬期間は院内の取り決めに従った。すなわち抗血小板薬であるクロピドグレル（プラビックス®）、チクロピジン（パナルジン®）、アスピリン（バイアスピリン®）、イコサペント酸（エパデル®）は7～10日、シロスタゾール（プレタール®）は2日、イフェンプロジル（セロクラール®、アポノール®）、ベラプロスト（プロサイリン®）、サルボグレラート（アンプラーグ®）、リマプロストアルフアデクス（オパルモン®）は1～3日、抗凝固薬であるワーファリン®は3～5日、リバーロキサバン（イグザレルト®）は1日とした。休薬期間中のヘパリン置換の必要性に関しても、処方主治医の指示に従い、必要のある場合は200単位/kg/24時間のヘパリンを持続静脈注射し、手術開始4時間前に中止とした。

TURBTの際の麻酔は麻酔科医にゆだね、腰椎麻酔もしくは全身麻酔で施行した。TURBTは執刀医を含め2名で手術モニターを確認しながら施行し、術後の膀胱持続灌流の施行および尿道留置カテーテル抜去時期は執刀医の判断に委ねた。術後の抗血栓薬は術翌日ないしは翌々日から再開した。明らかな筋層浸潤癌ではない場合には術翌日にマイトマイシンC（MMC）の膀胱内注入を行っている。血尿が続く場合、術中の広範囲な切除や膀胱穿孔などにより膀胱内注入を中止するかどうかは執刀医の判断に委ねた。

対象群の患者背景および周術期の合併症について、コントロール群と比較検討した。周術期の合併症は、出血性合併症、虚血性合併症、およびその他に区分した。出血性合併症については、術後の血塊によるカテーテル閉塞や膀胱洗浄を要する後出血、経尿道的電気凝固術（TUC）を要する後出血、輸血の有無を調査した。後方視的検討であり、それぞれの腫瘍サイズによる合併症発生に関する検討はできなかった。

統計学的手法として、対応のない2群間の比較にはstudent t-testを、合併症発生の頻度の比較にはカイ二乗検定を用い、 $P<0.05$ を統計学的に有意とした。

Table 1. Details of antithrombotic

Anticoagulant 26 (25%)	
Warfarin	25 (24%)
Rivaroxaban (Xarelto®)	1 (1%)
Heparin bridging	14 (56%)
Antiplatelet 74 (70%)	
Aspirin	69 (66%)
Cilostazol (Pletaal®)	15 (14%)
Ticlopidine (Panaldine®)	13 (12%)
Beraprost (Procylin®/Dorner®)	7 (7%)
Ifenprodil (Crocral®)	6 (6%)
Limaprost alfadex (Opalmon®)	5 (5%)
Clopidogrel (Plavix®)	4 (4%)
Icosapentate (Epadel®)	4 (4%)
Sarpogrelate (Anplag®)	3 (3%)

結 果

検討期間中にTURBTを施行したのべ276名中、抗血栓薬を内服していた対象群はのべ105名（38%）、内服していなかったコントロール群はのべ171名（62%）であった。

対象群において抗血栓薬を内服する原因となった基礎疾患は、虚血性心疾患が38名（36%）、脳虚血疾患や頸動脈狭窄が37名（35%）、心房細動などの不整脈が24名（23%）、閉塞性動脈硬化症など血管疾患が19名（18%）であった。抗血栓薬の内服が1種類のみは68名（65%）、2種類は28名（27%）、3種類以上を内服していたものは9名（8%）であった。内服薬剤の詳細をTable 1に示す。抗血小板薬を内服していたものが74名（70%）であり、アスピリンが最も多く69名（66%）であった。抗凝固薬は26名（25%）で内服しており、ワーファリンが多くを占めた。抗凝固薬を内服している患者のうち、ヘパリン置換を要したものは14名（56%）であった。

対象群とコントロール群、また対象群ではヘパリン置換を施行した群と施行しなかった群での年齢、男女比、手術時間、MMC施行例および尿道留置抜去時期をTable 2に示す。年齢、手術時間、MMC施行例お

Table 2. Characteristics of study and control patients

	Study group	Heparin bridging (+)	Heparin bridging (-)	Control group
No of patients	105	14	91	171
Age (yrs)	75 ± 12	72 ± 12	76 ± 12	73 ± 11
M/F ratio	92 : 13 (M : 88%)*	11 : 3 (M : 79%)	81 : 10 (M : 89%)*	130 : 41 (M : 76%)
Surgical time (min)	51 ± 32	43 ± 21	52 ± 33	54 ± 45
Immediate intravesical instillation of MMC n (%)	43 (41%)	4 (29%)	39 (43%)	65 (38%)
Foley withdrawal (POD)	3.7 ± 2.1	4.1 ± 2.1	3.7 ± 2.1	3.3 ± 2.6

POD: postoperative day. * $P<0.05$ vs Control group.

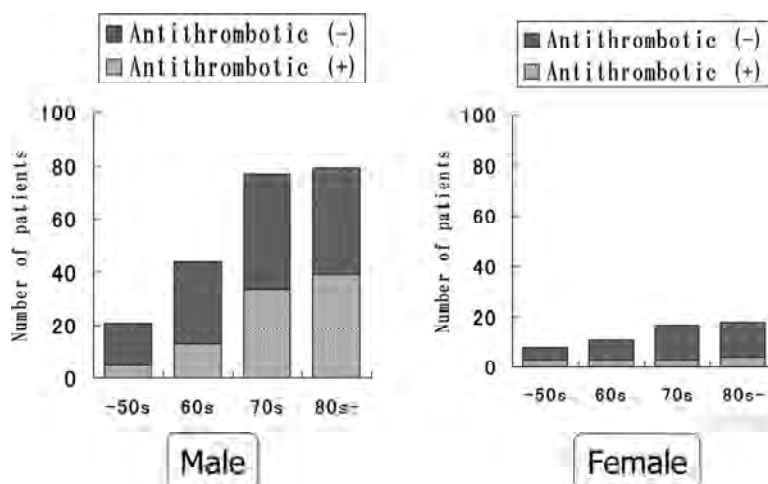


Fig. 1. Number of patients receiving antithrombotic according to age and sex.

Table 3. Comparison of perioperative complications between study and control groups

	Study group	Heparin bridging (+)	Heparin bridging (-)	Control group
No of patients	105	14	91	171
Bleeding complications	11 (10.5%)	3 (21.4%)*	8 (8.8%)	11 (6.4%)
Catheter obstruction/bladder irrigation	9 (8.6%)	3 (21.4%)*	6 (6.6%)	8 (4.7%)
Blood transfusion	1 (1.0%)	—	1 (1.1%)	—
Transurethral coagulation	1 (1.0%)	—	1 (1.1%)	3 (1.8%)
Ischemic complications	2 (1.9%)	—	2 (2.2%)	—
Bladder perforation	3 (2.9%)	—	3 (3.3%)	3 (1.8%)
Open repair surgery	1 (1.0%)	—	1 (1.1%)	—
Infection/fever	4 (3.8%)	1 (7%)	3 (3.3%)	1 (0.6%)
Parenteral antibiotic	2 (1.9%)	1 (7%)	1 (1.1%)	1 (0.6%)
Others	—	—	—	3(1.8%)
				Af Headache Hypotension
Total	20 (19.0%)*	4 (28.6%)	16 (17.6%)	18 (10.5%)

* P<0.05 vs Control patients.

よび尿道留置カテーテル抜去時期はどの群間においても有意差を認めなかった。対象群で男性が有意に多かった。男女別、年代別の患者数を Fig. 1 に示す。男女ともに70歳代以降で患者数が多く、また男性が女性に比べ多かった。抗血栓薬を内服している女性患者数は各年代でほぼ一定であるのに対し、男性では70歳代以降で多かった。

周術期合併症の発生頻度を Table 3 に示す。出血性合併症については、対象群で11例（10.5%）に対し、コントロール群では11例（6.4%）であり、全体では統計学的有意差を認めなかったが、ヘパリン置換を施行した群における出血性合併症（3例、21.4%）をコントロール群と比較すると、有意にその発生が多かった。TUC を施行したものは対象群で1名、コントロール群で3名であり、輸血を行ったものは対象群で1名、コントロール群では認めなかった。

虚血性合併症の発生は、対象群の2例（1.9%）の

みで認め、いずれもヘパリン置換を施行していない群であった。一方、コントロール群では認めなかった（両群で有意差なし）。虚血性合併症を認めた対象群2名中1例は狭心症を疑う胸痛であり、大事には至らなかった。もう1例は、心筋梗塞のため9年前にベアメタルステントを留置されている症例であり、バイアスピリンを休薬し TURBT を施行した。腫瘍は膀胱頸部から右側壁に連なる粗大な腫瘍であり、TURBT による病理組織結果は筋層浸潤を認める尿路上皮癌であった。術後3日目に胸部絞扼感を訴え、心筋梗塞の診断で内科へ転科した。心臓カテーテル検査では左冠動脈の回旋枝遠位部（#13）の閉塞を認め、ステントが留置された。しかし、その後も回復を認めず、TURBT 後9日目に死亡した。病理解剖では、広範な心筋壊死を認め、最低2回の梗塞のエピソードと一部は梗塞後3週間程度経過していることが推察された。

対象群およびコントロール群で膀胱穿孔はそれぞれ

3名(2.9%), 3名(1.8%)であり, 対象群の1名のみが開腹下に穿孔部分の修復術を行った。尿路感染症・発熱はそれぞれ4名(3.8%), 1名(0.6%)であり, 抗菌薬の静脈投与を要したものはそれぞれ2名(1.9%), 1名(0.6%)であった。すべての周術期合併症をあわせると, 対象群で20名(19.0%), コントロール群で18名(10.5%)と対象群で有意に多かった。

考 察

抗血栓薬内服患者における TURBT の周術期合併症を検討した結果, 出血性合併症, 虚血性合併症ともに全体としては有意な増加は認めなかったが, ヘパリン置換を要した患者では, 出血性合併症が多かった。また, 抗血栓薬を内服していない患者群では虚血性合併症の発生を認めなかったが, 抗血栓薬内服患者群では術後の心筋梗塞による死亡例を経験した。

近年, 高齢化が進む中で, 抗血栓薬内服患者数の増加が推測されている。一般に, 心筋梗塞を代表とする動脈血栓症には血小板の活性化が深く関与しているため, 抗血小板薬が用いられる。一方, 肺塞栓や深部静脈血栓症に代表される静脈血栓ではフィブリン主体の血栓であるため, 抗凝固薬が投与される。心筋梗塞後もしくは脳梗塞後の患者における二次予防としての抗血小板薬の投与は, 心筋梗塞や脳梗塞の発症をそれぞれ38, 25%減少させる⁴⁾。脳梗塞に限った報告では, プラセボと比較して, 抗血小板薬もしくはワーファリンによる脳梗塞再発の相対リスク減少率はそれぞれ31, 68%であり⁵⁾, 抗血小板薬やワーファリンによる血栓塞栓症に対する二次予防効果のエビデンスは十分に存在する。

一方, 観血的治療の際のアスピリンの休薬が脳梗塞の再発を3.4倍高めるといった報告もあり⁶⁾, 抗血栓薬の休薬による血栓塞栓症の再発が危惧される。一般的に外科手術後の患者では血栓形成が促進された状態にあると考えられており, 抗血小板薬やワーファリンの休薬に伴ったリバウンド現象のために血栓塞栓症の発生が高まるとの報告も散見される^{6,7)}。今回の検討の中でも, 過去の心筋梗塞のためベアメタルステント留置とアスピリンを服用していた患者が, アスピリン休薬の上, TURBT を施行した後に致死的な心筋梗塞を発症した事例が存在した。Knorring は虚血性心疾患の既往のない患者12,654名への非心臓手術後の心筋梗塞発症は12名(0.09%)であるのに対して, 虚血性心疾患の既往のある患者の術後心筋梗塞発症は214名中38名(17.7%)であると報告している⁸⁾。Badner らも虚血性心疾患の既往のある患者への非心臓手術後の心筋梗塞の発症を報告しているが, 323名中18名(5.6%)で心筋梗塞が発症し, そのうち3名(発症者

の17%, 全体の1%)が死亡に至ったと報告している⁹⁾。ベアメタルステント留置例では, 抗血小板薬を休薬すると抗血小板薬を継続した場合と比較してステント閉塞発生率が有意に高いという報告もあり(85% vs 5%)¹⁰⁾。既往に心筋梗塞のある患者における術後心筋梗塞発症のリスクは決して軽視できないと思われる。対象群における虚血性合併症の2例はいずれもヘパリン置換を施行していない患者群であった。ヘパリン置換を施行していれば予防できたという確証はないが, 処方主治医によるヘパリン置換の要否の判断だけでなく, リスクを考慮し, 標準化されたガイドラインの存在が望ましいと考える。TURBT は筋層非浸潤膀胱癌に対する標準的な外科治療として広く施行されている。TURBT の合併症には出血と膀胱穿孔が含まれるが, 一般的に輸血を要するような出血の頻度は2.3~2.8%, 膀胱穿孔は1.3~3.5%と報告されている^{11,12)}。今回の検討では, 抗血栓薬内服患者においても輸血や TUC を要した例は2.0%, 膀胱穿孔は2.9%と過去の報告と同等であり, コントロール群と比較してもその発生率に有意差は認められなかった。抗血栓薬内服患者における出血性合併症の発生は, ヘパリン置換を行った症例で高かった。松岡らもワーファリン内服患者における術前ヘパリン置換が術後出血のリスクとなることを報告しており¹³⁾, ヘパリン置換を施行する患者では術後出血に注意を要する。

外科医は抗血栓薬の休薬による血栓塞栓症の発症と抗血栓薬継続による出血性合併症の発症の両方を考慮する必要がある。泌尿器科領域では, 抗血小板薬内服下での経直腸式前立腺生検¹⁴⁾や経尿道的尿管碎石術(TUL)¹⁵⁾に関する前向き試験が行われているが, 両手技ともに抗血小板薬内服下でも重篤な出血性合併症は認められていない。前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術(TURP)では抗血小板薬内服下でも術中合併症は増加しないが, 術後出血が危惧されている¹⁶⁾。一方, ホルミウムレーザーを用いた前立腺核出術(HoLEP)¹⁷⁾や KTP レーザーを用いた前立腺蒸散術(PVP)¹⁸⁾では, 抗血小板薬内服下でも出血性合併症を増やすことなく手術の遂行が可能である。このように, 前立腺生検や TUL, また新しいエネルギーデバイスを用いた経尿道的前立腺手術では, 抗血小板薬内服下でのエビデンスが存在する。小規模研究ではあるが, 抗血小板薬内服下での TURBT 後の出血性合併症に関する報告も散見され¹⁹⁻²¹⁾, いずれも重篤な出血性合併症を増加させず, 熟練した泌尿器科医であれば安全に施行可能としている。一般的に, 手術による出血のリスクよりも血栓塞栓症の発症が重要視されている¹⁶⁾。今後, 抗血栓薬の中断もしくは継続による risk と benefit の適切なバランスをとることができるよう, 日本人を対象とした周術期の抗血栓

薬の休薬に関するガイドラインの作成が望まれる。

結 語

当院のマニュアルに従い行った抗血栓薬内服患者における TURBT の周術期合併症を検討した結果、ヘパリン置換を要した群で出血性合併症が多かった。抗血栓薬内服群では致死的な心筋梗塞発症例が存在した。抗血栓薬休薬に伴う血栓塞栓症の発症には警戒を要し、今後外科手術の際の抗血栓薬の休薬・継続に関するガイドラインの作成が望まれる。

文 献

- 1) 日本有病者歯科医療学会/日本口腔外科学会: 科学的根拠に基づく抗血栓療法患者の抜歯に関するガイドライン, 2010年版. 学術社, 東京, 2010
- 2) 藤本一眞, 藤城光弘, 加藤元嗣, ほか: 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* **54**: 2075-2102, 2012
- 3) 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 (2009年改訂版)
- 4) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* **324**: 71-86, 2002
- 5) Straus SE, Majumdar SR and McAlister FA: New evidence for stroke prevention: scientific review. *JAMA* **288**: 1388-1395, 2002
- 6) 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
- 7) Spandorfer J: The management of anticoagulation before and after procedures. *Med Clin North Am* **85**: 1109-1116, 2001
- 8) von Knorring J: Postoperative myocardial infarction: a prospective study in a risk group of surgical patients. *Surgery* **90**: 55-60, 1981
- 9) Badner NH, Knill RL, Brown JE, et al.: Myocardial infarction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* **88**: 572-578, 1998
- 10) Sharma AK, Ajani AE, Hamwi SM, et al.: Major noncardiac surgery following coronary stenting: when is it safe to operate? *Catheter Cardiovasc Interv* **63**: 141-145, 2004
- 11) Collado A, Chéchile GE, Salvador J, et al.: Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol* **164**: 1529-1532, 2000
- 12) Nieder AM, Meibach DS, Kim SS, et al.: Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *J Urol* **174**: 2307-2309, 2005
- 13) 松岡崇志, 井上幸治, 水野 桂, ほか: 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. *泌尿紀要* **58**: 223-226, 2012
- 14) Giannarini G, Mogorovich A, Valent F, et al.: Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology* **70**: 501-505, 2007
- 15) Turna B, Stein RJ, Smaldone MC, et al.: Safety and efficacy of flexible ureterorenoscopy and holmium: YAG lithotripsy for intrarenal stones in anticoagulated cases. *J Urol* **179**: 1415-1419, 2008
- 16) Eberli D, Chassot PG, Sulser T, et al.: Urological surgery and antiplatelet drugs after cardiac and cerebrovascular accidents. *J Urol* **183**: 2128-2136, 2010
- 17) Ehrlich Y, Yossepowitch O, Margel D, et al.: Early initiation of aspirin after prostate and transurethral bladder surgeries is not associated with increased incidence of postoperative bleeding: a prospective, randomized trial. *J Urol* **178**: 524-528, 2007
- 18) Ruszat R, Wyler S, Forster T, et al.: Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *Eur Urol* **51**: 1031-1038, 2007
- 19) 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
- 20) Carmignani L, Picozzi S, Stubinski R, et al.: Endoscopic resection of bladder cancer in patients receiving double platelet antiaggregant therapy. *Surg Endosc* **25**: 2281-2287, 2011
- 21) Picozzi S, Marengi C, Ricci C, et al.: Risks and complications of transurethral resection of bladder tumor among patients taking antiplatelet agents for cardiovascular disease. *Surg Endosc* **28**: 116-121, 2014

(Received on April 16, 2014)

(Accepted on July 1, 2014)