症例報告

右内頸静脈 flexible double-lumen catheter (FDL カテーテル) 留置により脳静脈血栓症を発症した肝内胆管癌合併 CKD 急性増悪の 1 例

茂庭 仁人¹ 嶋村 昌之介¹ 長谷川 浩一¹ 滝沢 英毅¹
 佐々木 晴樹² 横山 由佳³ 浅岡 克行³ 浦 信行⁴

¹手稲溪仁会病院腎臓内科 ²手稲溪仁会病院循環器内科

³手稲溪仁会病院脳神経外科 ⁴札幌西円山病院

キーワード：脳静脈血栓症，FDL カテーテル，担癌患者

〈要旨〉

症例は 72 歳男性。腎硬化症による CKD にて近医を通院していた。胆管癌に対し消化器内科で化学療法を開始したところ食欲不振と倦怠感が出現，翌月再診した。Cr 9.63 mg/dL，K 7.3 mEq/L と腎不全増悪，高カリウム血症，徐脈を認め入院となった。右内頸静脈に flexible double-lumen catheter (FDL カテーテル) を挿入し血液透析を開始した。脳転移検索目的に頭部 CT を施行したところ右後頭葉に高吸収域像を認め，MR venography にて右横静脈血栓症と診断した。FDL カテーテルを抜去し抗凝固療法を開始，この時点で腎機能はやや回復しており透析は離脱した。その後化学療法を再開したが腎機能の増悪なく透析の再導入はせず外来経過観察としている。担癌患者など易血栓性状態にある患者では内頸静脈 FDL カテーテル留置の合併症として脳静脈血栓症を念頭におく必要がある。

Cerebral vascular thrombosis in a patient in whom hemodialysis was initiated using a flexible double-lumen (FDL) catheter through the right jugular vein during chemotherapy for intrahepatic bile duct cancer

Norihito Moniwa¹, Yoshinosuke Shimamura¹, Koichi Hasegawa¹, Hideki Takizawa¹, Haruki Sasaki², Yuka Yokoyama³, Katsuyuki Asaoka³, Nobuyuki Ura⁴

¹Department of Nephrology, ²Department of Cardiology, ³Department of Neurosurgery, Teine Keijinkai Hospital,

⁴Sapporo Nishimaruyama Hospital

Key words : cerebral venous thrombosis, flexible double-lumen catheter, cancer

〈Abstract〉

Recently, a growing number of patients with cancer have received hemodialysis because of an improvement of their mortality due to advances in anticancer therapy. On the other hand, it has been reported that some patients with cancer have coagulation disorders. A 72-year-old male who received chemotherapy for intrahepatic bile duct cancer developed appetite loss and general malaise. He showed acute on chronic renal failure and bradycardia due to hyperkalemia. A flexible double-lumen (FDL) catheter was inserted into the right jugular vein and hemodialysis was initiated. At 8 days in hospital, computed tomography showed a high-density area in the right posterior brain. Magnetic resonance venography revealed right transverse sinus thrombosis. The FDL catheter was removed and intravenous heparin infusion was started immediately. Although right jugular vein puncture is recommended for cannulation of an FDL catheter, we need to keep in mind cerebral vascular thrombosis as a complication of right jugular vein catheterization, especially in cases with malignant disease.

緒 言

近年，癌治療の進歩に伴い慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）を合併した担癌患者に透析療法を行う機会が増えている．一方で，担癌患者は凝固異常を有することが多く，特に静脈血栓症のリスクが高いことが古くから報告されている．今回，肝内胆管癌に対する化学療法中に CKD の急性増悪をきたしたため，右内頸静脈に flexible double-lumen catheter (FDL カテーテル) を留置したところ，脳静脈血栓症を発症した 1 例を経験したので若干の文献的考察を含め報告する．

I. 症 例

症例：72 歳，男性．

主訴：倦怠感，食欲不振．

既往歴：発作性心房細動，脳梗塞（入院 8 か月前）．

家族歴：特記事項なし．

現病歴：20 年来の高血圧歴があり，腎硬化症のため Cr 2～3 mg/dL，eGFR 17～27 mL/min/1.73 m²程度の CKD であった．肝内胆管癌に対し当院消化器内科にて化学療法（ゲムシタピン）を開始したところ，徐々に食欲が低下し，通常の食事の代わりに果物を多く摂取するようになった．化学療法開始 1 か月後，全身倦怠感を主訴に当院外来を受診した．

内服薬：アムロジピン 5 mg 1×，アテノロール 50 mg 1×，フロセミド 20 mg 1×，シロスタゾール 200

mg 2×，ランソプラゾール 15 mg 1×．

入院時現症：身長 163.5 cm，体重 51.0 kg，意識清明，体温 36.5℃，血圧 89/46 mmHg，脈拍 25 回/分，心音正常，肺音正常，腹部に腫瘤を触知せず，両下腿浮腫なし，神経学的異常所見なし．

入院時検査所見（表 1）：BUN 113.8 mg/dL，Cr 9.63 mg/dL と高度な腎不全を認め，血清 K 7.3 mEq/L と高カリウム血症を認めた．ほかに正球性正色素性貧血，肝機能障害，炎症所見を認めた．凝固能は PT-INR 1.13，APTT 55.6 sec と延長していた．入院時心電図では，心拍数 37 回毎分の接合部調律で，P 波の消失，テント状 T 波を認め高カリウム血症に典型的な所見であった．入院時に施行した胸部腹部 CT では肝内胆管癌と両腎の萎縮を認め進行した腎不全の像であった．

入院後経過：右内頸静脈より体外式ペースメーカ用のペーシング・カテーテルと透析用 FDL カテーテル；12F を挿入し（図 1），直ちに血液透析を開始した．初回透析後に血清カリウムは正常化し，徐脈も改善したため入院翌日にペーシング・カテーテルは抜去した．第 3 病日から第 4 病日にかけて心房細動の発作がみられた．第 8 病日に脳転移検索目的に頭部 CT を施行したところ右後頭葉に高吸収域を認めた（図 2）．通常の高血圧性脳出血としては動脈の走行に一致せず，硬膜下血腫としては高吸収域像と硬膜の間に脳実質が存在するため非典型的であった．病変部位から右横静脈洞血栓症と考えられたため MRI を施行した．T2*強調画像では CT と同じ部位に低信号域を認め（図 3），MR venography（MRV）では右横静脈洞の信号低下を認めた（図 4）．以上の所見から急性期の右横静脈洞血栓

表 1 Laboratory data on admission

Blood cell count		K	7.3 mEq/L	IgM	41 mg/dL
WBC	17,500/ μ L	Cl	105 mEq/L	C3	131 mg/dL
RBC	265×10^4 / μ L	Ca	8.0 mg/dL	C4	55.3 mg/dL
Hb	8.0 g/dL	P	5.6 mg/dL	CH50	66 U/mL
Ht	24.5%	CRP	1.65 mg/dL	ANA	<40x
Plt	51.7×10^4 / μ L	BS	143 mg/dL	MPO-ANCA	<0.5 IU/mL
		HbA1c	5.4%	PR3-ANCA	<0.5 IU/mL
Blood chemistry		PT-INR	1.13	Anti-GBM-Ab	1.5 U/mL
TP	7.0 g/dL	APTT	55.6 sec		
Alb	3.4 g/dL	CEA	2.2 ng/mL	Urinalysis	
AST	41 U/L	CA19-9	98 U/mL	Sp. Gr	1.006
ALT	46 U/L			PH	5.5
γ -GTP	249 U/L	Serological study		Protein	(+)
LDH	225 U/L	RA	6 IU/mL	Glucose	(-)
CPK	30 U/L	ASO	9 IU/mL	Occult blood	(-)
BUN	113.8 mg/dL	ASK	<40x	RBC	1-4/HPF
Cr	9.63 mg/dL	IgG	1.384 mg/dL	WBC	1-4/HPF
Na	133 mEq/L	IgA	139 mg/dL	BJP	(-)

図 1 Chest X-ray after the cannulation of FDL and pacing catheters into the right jugular vein

図 3 T2* weighted magnetic resonance imaging showed low-intensity signal at right transverse sinus (arrows)

図 2 Computed tomography showed hyperdensity of right transverse sinus (arrows)

症と診断した。FDL カテーテルによる静脈血流のうっ滞が右横静脈洞血栓症の大きな要因となっていると考えられたため、FDL カテーテルを抜去しヘパリンの持続点滴を開始した。また、この時点でCr 3.33 mg/dL、尿量 1,200 mL/日と腎機能は回復していたため透析は離脱した。その後、神経学的異常所見は認めず経過は良好であったが、第 11 病日には左季肋部痛が出現し、造影 CT を施行したところ脾梗塞を認めた。鎮痛剤に

よる対症療法と抗凝固療法の継続により左季肋部痛は消失した。経胸壁心エコーでは弁膜症はなく、左房拡大 (51.4 mm) は認めるものの明らかな血栓は認めなかった。今後腎不全が再度増悪した場合に備え、第 13 病日に内シャントを作成した後、第 19 病日から化学療法を再開した。また抗凝固療法はワルファリン経口投与に切り替えた。化学療法再開後も腎機能は横ばいであり、透析は再導入せずに第 30 病日に退院となった。現在外来にて化学療法を継続、腎不全については保存的治療中である。

II. 考 察

近年の化学療法や放射線療法など癌治療の進歩は目覚ましく、CKD 増悪症例や癌治療中に腎不全を発症した症例に対し透析療法を行う機会が増えている¹⁾。一方で担癌患者は凝固異常を有することが多く、とくに静脈血栓症のリスクが高いことが古くから報告されている。

癌関連凝固異常は、癌による凝固異常と、化学療法による凝固異常に大別される。癌による凝固異常の成因としては、消化器系癌の産生するムチン、種々の悪性腫瘍組織から産生される組織因子 (tissue factor : TF) や cancer procoagulant (CP) の関与が知られて

図 4 Magnetic resonance venography

Right panel : axial view, left panel : coronal view. The right transverse sinus has less signal due to thrombosis (arrows).

表 2 Predictive Model for Chemotherapy-Associated VTE

Patient characteristic	Risk score
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1
Prechemotherapy platelet count $\geq 350,000/\mu\text{L}$	1
Hemoglobin $< 10 \text{ g/dL}$ or use of RBC growth factors	1
Prechemotherapy leukocyte count $> 11,000/\mu\text{L}$	1
Body mass index $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
NOTE : High risk defined as risk score ≥ 3	
Abbreviation : VTE, venous thromboembolism	

Adopted from Khorana et al.⁴⁾

いる²⁾。

癌患者の血栓症の頻度は静脈血栓症が 15～20%，動脈血栓症が 1.5～3.1%であり，静脈血栓症の頻度が高い³⁾。本症例は入院 8 か月前の脳梗塞を含め，横静脈洞血栓症，脾梗塞と短期間に血栓症や塞栓症を繰り返したが，動脈系の塞栓症（脳梗塞，脾梗塞）に関しては癌関連凝固異常に加え心房細動による心内血栓塞栓症が考えられた。癌患者の静脈血栓症の危険因子としては，患者に起因するもの，癌に起因するもの，治療に起因するものに大別される³⁾。患者に起因するものとしては，高齢（60 歳あるいは 65 歳以上），女性，低い活動度，感染・腎疾患・呼吸器疾患などの併存症，血栓症の既往，先天性・後天性凝固異常などが危険因子とされる。癌に起因するものとしては，原発が血液，

腎臓，肺，胃，脾臓，婦人科系癌の場合リスクが高く，また進行癌・転移癌ではリスクが高い。さらに癌と診断されてから 3 か月以内に静脈血栓症発症のリスクが高い。治療に起因するものとしては，入院，化学療法，ホルモン療法，抗体療法，外科治療，放射線療法，エリスロポエチン製剤の使用，輸血，中心静脈（central vein : CV）カテーテルなどが危険因子である。本症例では高齢，入院，化学療法，エリスロポエチン製剤の使用，CV カテーテルが該当しており，高リスク症例であったと考えられる。

Khorana ら⁴⁾は化学療法施行時の静脈血栓症発症リスク予測モデルを提唱している（表 2）。このモデルに本症例入院時の検査所見をあてはめると，血小板高値，ヘモグロビン低値，白血球数高値から合計 3 点と

なり高リスクに該当する。

また Lee ら⁵⁾は癌患者における CV カテーテル関連静脈血栓症の危険因子を報告している。それによると、ルーメンの数やカテーテルの径が大きいほどリスクが高く、留置部位では大腿静脈>鎖骨下静脈>内頸静脈の順にリスクが高い。しかしながらこのレビューでは透析用カテーテルについては議論しないと述べられている。われわれが調べ得た限りでは、癌患者に透析用カテーテルを留置した場合の静脈血栓症の頻度やリスクを報告した文献は皆無である。静脈血栓症における古典的な「Virchow の三徴」は血管内皮細胞障害、血液停滞、血液過凝固状態であり⁶⁾、一般の CV カテーテルよりも径が大きい FDL カテーテルでは血流停滞や内皮障害が強く、より静脈血栓症の頻度が高いことは容易に推察される。

脳静脈血栓症については 2011 年に米国心臓病協会・米国脳卒中協会が発表した合同声明に詳細が述べられている⁷⁾。それによると発症率は 5 人/100,000/年であり全脳卒中の 0.5~1% を占める。脳静脈血栓症の好発部位は上矢状静脈洞が 62% と最も多く、次いで横静脈洞 41~45%、直静脈洞 18% の順である。脳静脈血栓症の臨床症状は頭痛 (90%)、痙攣 (40%) など頭蓋内圧亢進による症状や血栓の部位により異なる神経症状がある。危険因子としては先天的・後天的凝固異常、妊娠・出産、経口避妊薬、悪性腫瘍、感染症などがある。本症例では頭蓋内圧亢進による症状を呈する前に偶然発見されたが、先述の Lee ら⁵⁾のレビューによると、癌患者における CV カテーテル関連静脈血栓症の 3 分の 2 は無症状で発見されるとされており、本症例もこれに矛盾しない。一方、本邦では脳静脈血栓症についての大規模な調査・報告は存在しないが、2012 年に尾原ら⁸⁾は脳静脈血栓症連続 10 症例の臨床的特徴や画像所見について検討・報告している。それによると急性期脳卒中全体に占める脳静脈血栓症の割合は 0.7% であり、平均年齢は 49 歳、男女比に差はなく、初発症状としては頭痛が 8 人と最も多かった。部位は上矢状静脈洞 6 例、横静脈洞 3 例、直静脈洞 1 例であった。脳静脈血栓症の画像診断としては MRI の T2*強調画像、MRV が有用であるとされており^{7,8)}、本症例でも有用であった。一方、本症例のごとく頭部単純 CT で閉塞静脈洞が高吸収域を示す像は脳静脈血栓症に典型的な所見であるが、これがみられるのは全体の 3 分の 1 にとどまるとされている⁷⁾。

われわれが調べ得た限りでは、現時点で内頸静脈に CV カテーテルを挿入した際の脳静脈血栓症発症の頻度や危険因子を報告した原文論著やレビューは存在し

ないが、症例報告レベルではその報告が散見され^{9~13)}、死亡例も含まれる¹¹⁾。今後、担癌患者に対する透析療法の機会がさらに増加するにつれて、内頸静脈 FDL カテーテル留置に起因する脳静脈血栓症も増加することが危惧される。

結 語

現在、透析用カテーテル挿入には右内頸静脈穿刺が汎用されているが、担癌患者など易血栓性状態にある症例では、その合併症として脳静脈血栓症を念頭に置く必要がある。今後、担癌患者に血液透析を行う機会はさらに増えていくものと予想され、内頸静脈 FDL カテーテル留置に伴う脳静脈血栓症も増加する可能性があり注意を要する。

文献

- 1) 原正樹, 森戸卓, 能木場宏彦, 岩佐悠子, 安藤稔. 担癌状態で慢性血液透析療法に導入された患者の生命予後について. 透析会誌 2014; 47: 235-40.
- 2) Edwards RL, Morgan DL, Rickles FR. Animal tumor procoagulants: registry of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee, International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 1990; 63: 133-8.
- 3) Kyriazi V, Theodoulou E. Assessing the risk and prognosis of thrombotic complications in cancer patients. *Arch Pathol Lab Med* 2013; 137: 1286-95.
- 4) Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902-7.
- 5) Lee AY, Kamphuisen PW. Epidemiology and prevention of catheter-related thrombosis in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1491-9.
- 6) Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009; 23: 225-9.
- 7) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158-92.
- 8) 尾原知行, 山本康正, 田中瑛次郎, 他. 脳静脈血栓症連続 10 症例の臨床像, 画像所見の検討. 脳卒中 2013; 35: 167-73.
- 9) Hurst RW, Kerns SR, McIlhenny J, Park TS, Cail WS. Neonatal dural venous sinus thrombosis associated with central venous catheterization: CT and MR studies. *J Comput Assist Tomogr* 1989; 13: 504-7.

- 10) Stephens PH, Lennox G, Hirsch N, Miller D. Superior sagittal sinus thrombosis after internal jugular vein cannulation. *Br J Anaesth* 1991; 67: 476-9.
- 11) Larkey D, Williams CR, Fanning J, Hilgers RD, Graham DR, Fortin CJ. Fatal superior sagittal sinus thrombosis associated with internal jugular vein catheterization. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1612-4.
- 12) Schummer W, Schummer C, Weiller C. Dural sinus thrombosis: a rare but potential deleterious complication of a central venous catheter. *Intensive Care Med* 2001; 27: 618-9.
- 13) Binnani P, Bahadur MM, Dalal K. Dural sinus thrombosis- a rare manifestation of internal jugular venous occlusion. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012; 23: 799-803.