

# 症 例

## 寛解導入療法による血小板減少期に血栓性静脈炎をきたした急性骨髄性白血病の1症例

小坂 さおり<sup>1</sup>、中 尾 吉 孝<sup>1</sup>、洪 鉉 寿<sup>1</sup>、  
柴 田 仙 子<sup>1</sup>、金 島 広<sup>1</sup>、紙 谷 富 夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>わかこうかい病院

症例は 43 歳男性。発熱、悪寒を主訴に近医受診したところ、白血球増多を指摘。精査目的にて当院に紹介入院となった。骨髄検査にて急性骨髄性白血病と診断、右鎖骨下静脈より中心静脈カテーテルを挿入後、ダウノルピシン、シタラビン併用化学療法を施行した。治療第 13 日目に刺入部感染症が疑われ、中心静脈カテーテルを抜去したが、第 15 病日に右頸部の疼痛、腫脹が出現した。頸部 CT を施行したところ、直径 1.5 cm、長さ 10 cm の紡錘形の腫瘤により右総頸静脈は完全閉塞をきたし、周囲に蜂窩織炎が認められた。以上より我々は総頸静脈に生じた血栓性静脈炎と診断した。血液悪性疾患においては血小板減少期に無症状なものも含めると 28.6%に静脈血栓が生じると報告されている。その危険因子として中心静脈カテーテルの施行部位あるいは使用するカテーテルの材質が報告されている。血液悪性疾患患者においては血小板減少期に生ずる静脈血栓症について注意する必要があるものと考えられた。

Key Words : 深部静脈血栓 (deep venous thrombosis)、急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML)、中心静脈カテーテル (central venous catheter)

### はじめに

血液悪性疾患患者において、中心静脈カテーテルの留置は大量化学療法を行うにあたり不可欠であることが多く、日常的に挿入されるものである。一般的に、悪性疾患患者では、血液の凝固因子活性が亢進する傾向にあり、中心静脈カテーテルに関連する深部静脈血栓症は高頻度に発生するといわれている<sup>1)</sup>。それにも関わらず、血液悪性疾患患者では、その多くの場合、血小板減少を伴っていることから血栓傾向よりも出血傾向が問題となることの方が多いと考えられている<sup>2)</sup>。

今回われわれは、寛解導入療法後の骨髄抑制期に血栓性静脈炎から頸静脈の完全閉塞をきたした症例を経験した。過去の報告によると、血液疾患患者においても、中心静脈カテーテル関連の深部静脈血栓症は稀なことではなく、注意を喚起すべきであると考えられたため、文献的考察を含め報告する。

### 症例

**患者** : 43 才、男性

**主訴** : 発熱、動悸

**家族歴** : 特記すべきことなし

**既往歴** : 28 才時、自然気胸

**現病歴** : 平成 15 年 12 月下旬より、発熱、悪寒を自覚し、平成 16 年 1 月 22 日近医受診。血液検査にて白血球増多、貧血、血小板減少を指摘され、同日当院紹介入院となる。

**入院時現症** : 身長 172 cm、体重 53.0 kg、体温 38.3 度、血圧 120/66 mmHg、脈拍 96/分、整。意識清明、胸部聴診上異常を認めず。腹部平坦、軟。bowel sounds normal、圧痛 (-)。その他異常所見を認めず。神経学的異常所見を認めず。

**入院時検査所見** (表 1) : 血液検査では、白血球数 8000/ $\mu$ l で芽球を 58%認めた。また、著明な貧血及び血小板

表 1 入院時所見

Peripheral Blood		Bone Marrow		Blood Chemistry			染色体
WBC	8000 / $\mu$ l	TNC	225000 /mm <sup>3</sup>	AST	23 IU/l		45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)
myelo	8.5 %	promyelo	1.0 %	ALT	45 IU/l		
meta	1.5 %	myelo	2.5 %	ALP	234 IU/l		Coagulation Test
stab	0.5 %	meta	2.0 %	LDH	658 IU/l		PT 84 %
seg	11.0 %	stab	7.5 %	BUN	16 mg/dl		APTT 32.1 sec
lym	20.0 %	seg	7.0 %	Cre	0.7 mg/dl		FBG 316 mg/dl
mono	0.5 %	erythroid	1.5 %	UA	4.5 mg/dl		FDP <5 $\mu$ g/ml
other	58.0 %	plasma	0.5 %	Na	136 mEq/l		
RBC	176 x 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	blast cell	77.0 %	K	4.2 mEq/l		
Hb	6.1 g/dl			Cl	101 mEq/l		
PLT	0.8 x 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l			CRP	1.1 mg/dl		

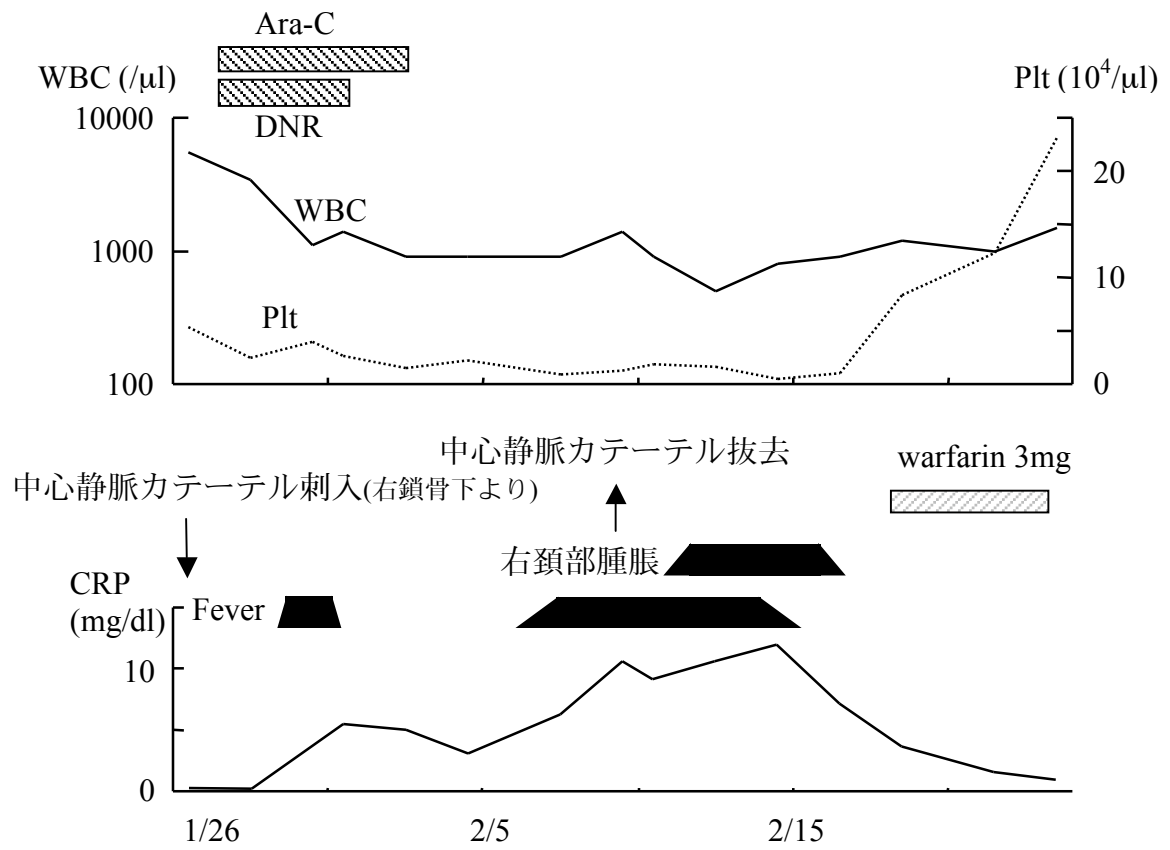


図1 入院後経過



図2 中心静脈カテーテル挿入後胸部単純撮影

減少を認めた。血清生化学検査では LDH の上昇を認めた。凝固系は異常を認めなかった。骨髄検査では、N/C 比大でアズール顆粒を有する芽球を 77% 認めた。中にはアウエル小体を有する細胞も散見された。染色体検査では、t(8:21)転座を認めた。

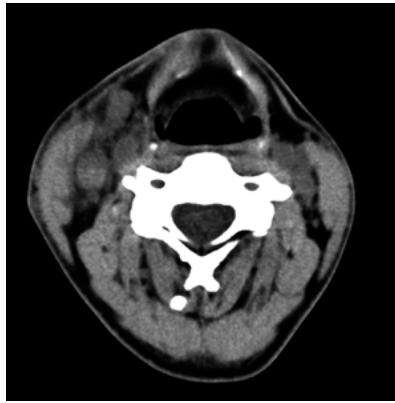
**入院後経過** (図 1)：骨髄検査の結果より、急性骨髄性白血病 (AML) M2 と診断。化学療法に際し、1 月 26 日、右鎖骨下よりのアプローチにて中心静脈カテーテルを挿入した (図 2)。

中心静脈カテーテル挿入の翌日より、ダウノルビシン (DNR)、シタラビン (Ara-C) による寛解導入療法を施行。治療開始第 3 日目より、発熱を認め抗生物質を投与。これにより、解熱し CRP も低下傾向となるも治療開始第 11 日目に再度発熱あり、第 13 日目には中心静脈カテーテル刺入部より浸出液を認めたため、刺入部感染と考え、中心静脈カテーテルを抜去した。

ところが中心静脈カテーテル抜去の 2 日後 (治療開始 15 日目) になり、右頸部の疼痛および腫脹が出現。頸部 CT (図 3) にて、右頸部に、直径最大 1.5 cm、長さ 10 cm の紡錘形の mass 陰影を認め、造影 CT では、右の総頸静脈は全く造影されず、血栓により右総頸静脈は完全閉塞をきたしていた。また、表在静脈が側副血行路なっていると考えられた。周囲に蜂窩織炎を認めたことから、血栓性静脈炎と診断した。

血小板数は  $1.0 \times 10^4/\text{ml}$  程度と、未だ骨髄抑制期であったため、血栓溶解剤の投与は危険性が大きいと判断し、抗生物質のみにて保存的に加療した。骨髄回復と共に、解熱し疼痛も軽快したが、血栓は残存した。治療開始 23 日目には血小板数が  $8.4 \times 10^4/\text{ml}$  まで上昇したため、ワーファリン 3 mg/日の投与を開始した。結果的に、静脈内血栓は残存したが、経過中肺塞栓の併発は認めなかった。

A



B

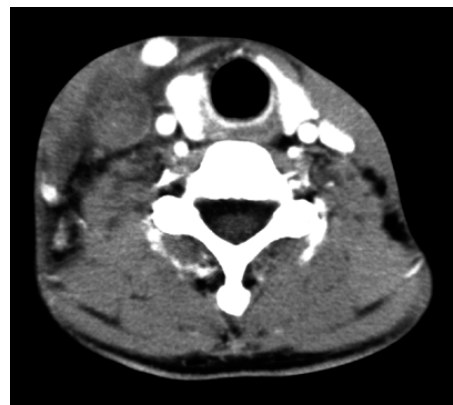
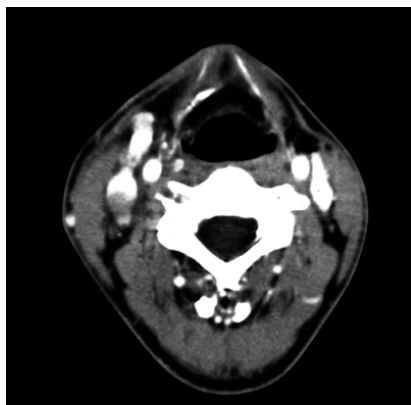


図 3 頸部 CT

A：頸部 CT (単純) B：頸部 CT (造影)

## 考察

悪性疾患患者において、中心静脈カテーテル関連の深部静脈血栓の頻度は、疼痛・腫脹などの症状を有するもので、0.3~28.3%といわれているが、静脈造影で発見されるような無症状のものも含めると27~66%と非常に高率であると報告されている<sup>1)</sup>。また、肺塞栓症を併発するのは、そのうちの15~25%といわれているが、剖検レベルでは50%とも報告されており、致命的となりうる重大な合併症と考えられる<sup>1)</sup>。血液悪性疾患においては血小板減少を伴っていることが多いことから、静脈血栓の頻度はそれほど高くはないと考えがちであるが、過去の報告によると、症状のあるもので10%前後、ドップラーエコーで検出される無症状のものを含めると28.6%とかなり高率に発症する(表2)<sup>3,6)</sup>。中心静脈カテーテル挿入後20日前後で発症することが多く、われわれの症例も中心静脈カテーテル挿入16日目の発症であった。

表2 血液悪性疾患患者における中心静脈カテーテル関連深部静脈血栓症

	Symptomatic DVT	Median number of days
Boraks et al. (1998) <sup>3)</sup>	13% (28.6% : Doppler US)	16d
Largo et al. (2000) <sup>4)</sup>	6%	22d
Fijnheer et al. (2002) <sup>5)</sup>	12%	32d
Van Rooden et al. (2003) <sup>6)</sup>	12.4%	17d

危険因子としては、カテーテルの材質がポリビニルクロライド製やポリエチレン製では、シリコン製やポリウレタン製に比べ危険性が大きいといわれている<sup>7)</sup>。また、カテーテルの太さが太いほど<sup>8)</sup>、また内腔の数が多いほど<sup>9)</sup>危険性が増すと報告されている。カテーテル挿入の手技として気を付けるべき点としては、まず、カテーテル先端の位置である。末梢にあるほど深部静脈血栓の危険性が高く、上大静脈あるいは上大静脈と右心房との接合部あたりに留置することが推奨されている<sup>10)</sup>。その他、左からのアプローチの方が危険性大きいことや、内頸静脈穿刺では鎖骨下静脈穿刺に比べ危険性が高いことが報告されている<sup>1)</sup>。凝固因子系の異常、例えば、factor V Leiden mutation (遺伝性活性化プロテイン C 抵抗症)を有する患者では高率に発症するともいわれており<sup>5)</sup>、深部静脈血栓を繰り返す症例では、検索する必要があると考えられる。

治療については、低分子ヘパリンの投与や血栓除去などが経験的に行われているが、比較試験が少なく、確立されたものはない。特に、血液疾患患者においては出血傾向を助長させる危険性があることから、積極的に投与されることは少なく、各医師の裁量に任されているのが現状である。Boraksらは血液悪性疾患患者の化学療法に際し、中心静脈カテーテルの挿入から抜去までの期間、ワーファリン1 mg/dayを内服する

ことで、プラゼボ群で13%の患者さんに深部静脈血栓が発症したのに対し、ワーファリン内服群では5%に抑制されることを報告している<sup>3)</sup>。また、その経過中に出血傾向の増悪も認めなかったと述べられており、深部静脈血栓を予防する意味で、安全かつ有用である可能性が示唆されている。

今回われわれは、寛解導入療法後の骨髄抑制期に血栓性静脈炎から頸静脈の完全閉塞をきたした症例を経験した。血液疾患患者においても、中心静脈カテーテル関連の深部静脈血栓症は稀なことではない。中心静脈カテーテル挿入中の血液悪性疾患患者において、呼吸困難などの症状が発生した場合、深部静脈血栓からの肺塞栓の可能性も十分に念頭におく必要があると考えられる。

## 文献

- 1) Verso M, Agnelli G: Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patient. *J Clin Oncol* **21**: 3665~3675, 2003
- 2) Van Rooden CJ, et al.: Low physician compliance of prescribing anticoagulant prophylaxis in patients with solid tumor or hematological malignancies and central vein catheters. *J Thromb Haemost* **1**: 1842~1843, 2003
- 3) Boraks P, et al.: Prevention of central venous catheter associated thrombosis using minidose warfarin in patients with hematological malignancies. *Br J Haematol* **101**: 483~486, 1998
- 4) Largo SWJ, et al.: No effect of nadroparin prophylaxis in the prevention of central venous catheter (CVC)-associated thrombosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **26**: 1103~1106, 2000
- 5) Fijnheer R, et al.: Factor V Leiden in central venous catheter-associated thrombosis. *Br J Haematol* **118**: 267~270, 2002
- 6) Van Rooden CJ, et al.: Central venous catheter related thrombosis in haematology patients and prediction of risk by screening with Doppler-ultrasound. *Br J Haematol* **123**: 507~512, 2003
- 7) Borow M, Crowley JG: Evaluation of central venous catheter thrombogenicity. *Acta Anaesthesiol Scand* **81** (Suppl. 3): 59~64, 1985
- 8) Grove JR, Pevec WC: Venous thrombosis related to peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol* **11**: 837~840, 2000
- 9) Eastridge BJ, Lefor AT: Complications of indwelling venous access devices in cancer patients. *J Clin Oncol* **13**: 233~238, 1995
- 10) Luciani A, et al.: Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: A prospective study based on Doppler US. *Radiology* **220**: 655~660, 2001

受付: 2004年8月20日

受理: 2004年9月1日