

動注用ヘパリンコーティングカテーテルにより腹大動脈壁 在血栓を認めた1例

宗盛 修, 梶原 康正, 今井 茂樹, 亀井 健, 森 俊博,
西下 創一

動注用ヘパリンコーティングカテーテル留置約5か月後の剖検にて腹大動脈に壁在血栓を認めた膵癌肝転移症例を経験した。原因としてカテーテルそのものによると考えられ、今後カテーテル留置の方法や材質の検討が必要と考えられる。(平成3年12月26日採用)

A Case of Thrombus on the Abdominal Aortic Wall Caused by a Heparin-Coated Catheter

Osamu Munemori, Yasumasa Kajihara, Shigeki Imai, Tsuyoshi Kamei,
Toshihiro Mori and Soichi Nishishita

We report one case of thrombus on the abdominal aortic wall that was found on autopsy. The patient had pancreatic cancer with liver metastases and the thrombus was found about five months after placement of a heparin-coated catheter for intraarterial chemotherapy. We consider that the thrombus was a direct injury caused by the catheter, and we believe care must be taken to investigate the quality of the catheter and the methods used with it. (Accepted on December 26, 1991) *Kawasaki Igakkaishi* 18(1): 41-46, 1992

Key Words ① Thrombus ② Pancreatic cancer
③ Liver metastasis ④ Percutaneous catheterization

はじめに

悪性腫瘍に対し抗癌剤の経動脈的投与は有効なことが多く、1950年 Klopp らがポリエチレン管を腫瘍栄養動脈内に留置して以来、さまざまな方法で行われている。^{1)~5)}近年、リザーバーの開発により動脈内カテーテル留置による化学療法が本邦でも広く行われている。しかしながら長期生存例が増えるにしたいがい、さまざまなトラブルが認められるようになった。カテーテル留置血管の閉塞もそのひとつで、対血栓性に優れるヘパリンコーティングカテーテルが現在広

く使用されており、今回我々は同カテーテルを使用したにもかかわらず腹大動脈に壁在血栓を認めた1剖検例を経験したので報告する。

症 例

症 例: 58歳, 女性

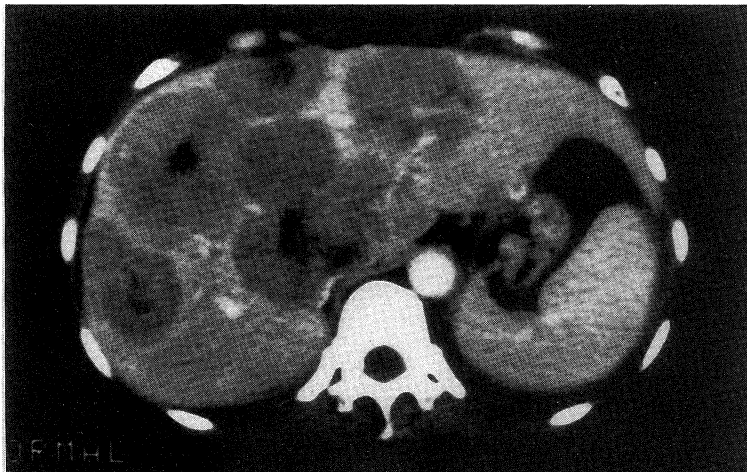
現病歴: 平成元年4月頃より全身倦怠感, 食欲不振, 微熱が出現。徐々に増強するため5月下旬近医受診。CT; 腹部エコーなどにより膵尾部癌, 肝転移と診断され治療目的にて当科入院となる。

入院時所見：心窩部に圧痛を伴う表面不整な腫瘍を触知する以外特記すべき理学所見なく、検査成績(**Table 1**)では軽度の炎症反応、肝胆道系酵素の上昇、CA-125、CA19-9の上昇を認めた。腹部X線CTでは肝全葉に中心壊死を伴う低吸収性腫瘍の多発を認め(**Fig. 1a**)、また膵尾部に低吸収性腫瘍を認めた(**Fig. 1b**)。

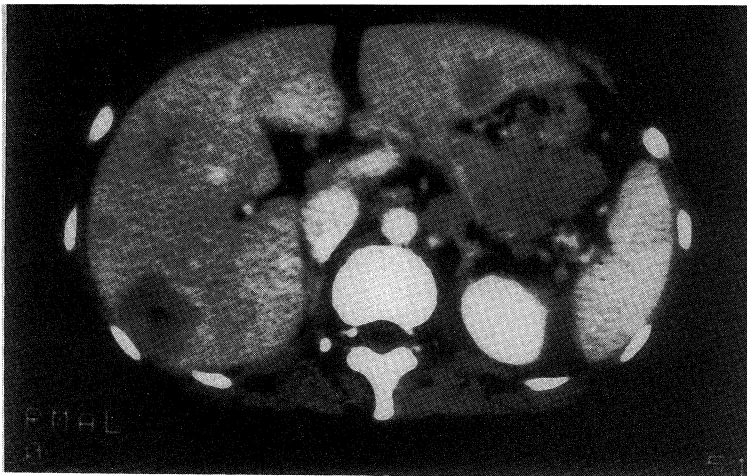
入院後経過：入院後経動脈的化学療法を施行するため腹部血管造影を施行した。動脈相にて肝全体の動脈は圧排伸展され(**Fig. 2a**)、静脈相にて右葉を中心に腫瘍濃染像を認めた(**Fig.**

Table 1. Abnormal laboratory data on admission

| | |
|-----------|-------------------------------------|
| CBC | : WBC 9600/ μ l \uparrow |
| Screening | : Alp 368 I.U./l \uparrow |
| | γ -GTP 295 I.U./l \uparrow |
| | LDH 186 I.U./l \uparrow |
| | Che 176 I.U./dl \downarrow |
| | GPT 56 I.U./l \uparrow |
| | GOT 61 I.U./l \uparrow |
| ESR | : 44 mm/hr \uparrow |
| CRP | : 4.4 mg/dl \uparrow |
| CEA | : 4.7 ng/ml \uparrow |
| CA-125 | : 220 u/ml \uparrow |
| CA19-9 | : 38000 u/ml \uparrow |



(a)



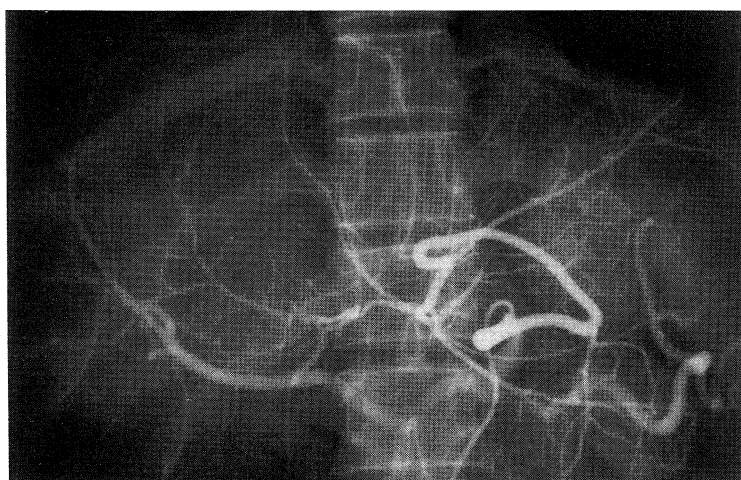
(b)

Fig. 1. Contrast-enhanced CT on admission

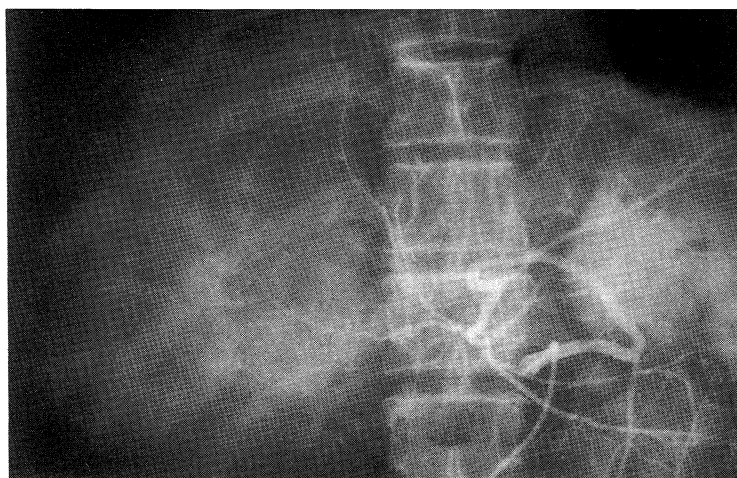
- a) CT shows multiple low density lesion with central necrosis in the liver.
- b) Low density mass in the tail of the pancreas

2b). 臍腫瘍は主として左胃動脈より栄養されると判断し, CDDP 50 mg, THP-ADM 10 mg, MMC 10 mg を同動脈から注入し, 肝転移に対し固有肝動脈から CDDP 50 mg, THP-ADM 20 mg を注入した. 約3週間後のCTにて左胃動脈領域の腫瘍縮小を認めたが, 固有肝動脈領域は不変だったため MMC が有効と判断し, また CDDP の有効性がはっきりしないため CDDP にかえ 5-FU の持続 (9時間) 動注を今後の化学療法の基本とした. 7月28日2回目の動注として左胃動脈, 固有肝動脈から THP-ADM 10

mg, MMC 10 mg, 5-FU 500 mg を各注入した. 8月24日リザーバー留置目的にて血管造影を施行した. 当初, 左胃動脈, 固有肝動脈両方へのカテーテル留置を考えたが高濃度の抗癌剤による胃の障害やカテーテル留置の困難性により左胃動脈への留置は行わず固有肝動脈にのみ Anthron P-U catheter を留置した. 翌日リザーバーから THP-ADM 20 mg, MMC 20 mg, 5-FU 1000 mg 注入し, ヘパリン5000単位にてリザーバーをみたした. 9月26日再びリザーバーからウロキナーゼ6000単位注入後 THP-ADM 20



(a)



(b)

Fig. 2. Hepatoangiogram on admission

- a) The angiogram shows compression and stretching of the hepatic artery.
- b) Inhomogeneous tumor stain in the right lobe of the liver

mg, MMC 2 mg, 5-FU 250 mg を動注しヘパリン5000単位にてリザーバーをみたした, 翌9月27日退院し外来にて約2週間おきにウロキナーゼ 6000 単位, MMC 2 mg, THP-ADM 10

mg, 5-FU 500 mg, ヘパリン5000単位をリザーバーから注入した(Fig. 3). 約3か月間経過良好だったが12月下旬より全身倦怠感, 腹満感が出現したため翌1月1日再入院となった. 腹部

エコー, CT により大量の癌性腹水, 脾腫瘍の増大を認めたため1月11日左胃動脈からMMC 10 mg, THP - ADM 40 mg, 5-FU 1000 mg 動注した. その後全身状態が悪化し1月17日死亡した. 剖検時カテーテルに沿って腹大動脈に血栓を認め(Fig. 4), 大動脈内膜に fibroblast の増殖を認めた. また死亡前日の検査所見で凝固系の亢進は認めず(Table 2), 剖検時にも凝固線溶系の亢進を思わせる所見は認めなかった.

Fig. 3. Regimen of intraarterial chemotherapy Plat.(万)

| Year | Month | Drug/Regimen | Plat. (万) |
|-------|-------|-----------------------------|-----------|
| 1989年 | 6 | CDDP 100(mg) ⇐THP 30(mg) | 14.9 |
| | 7 | MMC 10(mg) | |
| | | THP 20 | 8.6 |
| | | ⇐MMC 20 | 3.4 |
| | 8 | 5-FU 1000(mg) | 25.9 |
| | 9 | Heparin 5000(unit) | 12.9 |
| | | R⇐THP 20 | 3.9 |
| | | MMC 20 — UK 6000(unit) | 2.7 |
| | | 5-FU 1000 Heparin 5000 | 5.5 |
| | | R⇐THP 2 | 4.3 |
| | | 10 | MMC 2 |
| | 11 | 5-FU 250 | 9.7 |
| R⇐ | | 6.3 | |
| R⇐ | | 2.6 | |
| R⇐ | | 2.8 | |
| 12 | R⇐ | 4.8 | |
| | R⇐ | 5.3 | |
| 1990年 | 1 | R⇐ | |

THP=THP-ADM, UK=urokinase, R⇐=infusion by reservoir

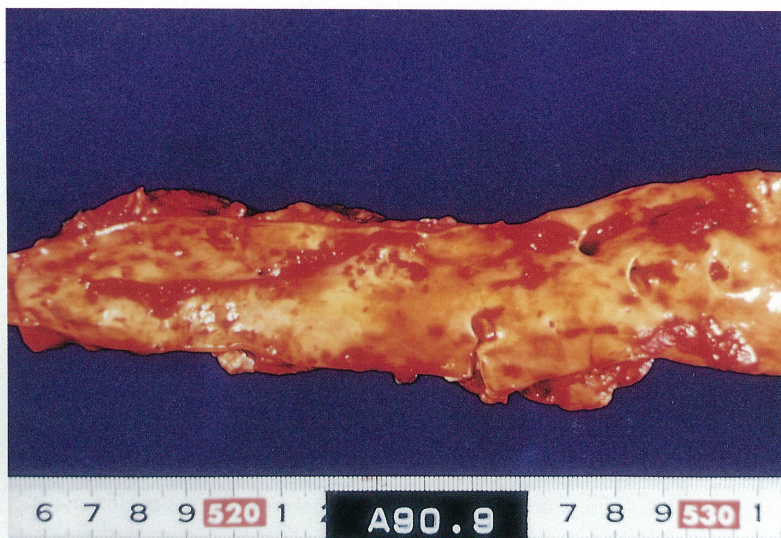


Fig. 4. Abnormal aorta on autopsy. The thrombus is observed parallel with the catheter.

Table 2. Laboratory data on a day before death

| | |
|-------------------|---|
| CBC | : RBC 279万/ μ l ↓, Hb 9.3 g/dl ↓, Ht 28.9% ↓, Plt 1.3万/ μ l ↓, WBC 2700/ μ l ↓ |
| Screening | : γ -GTP 41 I.U./l ↑, LDH 268 I.U./l SP 5.5 g/dl ↓, Alb 2.5 g/dl ↓ |
| Mineral | : K6.6 mEq/l ↑ |
| Bleeding Tendency | : PPT over 100 s. ↑, APTT over 100 s. ↑ Fibrinogen 120 mg/dl ↓ Serum FDP 10 μ g/dl (Nl.) Antithrombin-III 56.8% ↓ |

考 察

悪性腫瘍に対し抗癌剤の経動脈的投与は有効なことが多く、またカテーテル留置による持続注入は最近特に有用性が述べられている。^{4),6)~8)}しかしながらカテーテルを長期留置することにより、1)リザーバー、カテーテルの閉塞、2)カテーテル留置動脈の閉塞、血栓形成、3)留置カテーテルの移動、4)リザーバー植込み部の感染などが見られるようになった。⁹⁾留置カテーテルの移動は留置時のカテーテル先端位置に問題があり経験の多い施設ではあまり問題とはならず、感染は抗癌剤注入時の不注意な消毒が主たる原因と思われる。また、リザーバー、カテーテルの閉塞は血液の混入が主たる原因と思われ薬剤注入後や日々の管理が不十分であった可能性が高い。今回問題としたカテーテル留置動脈の閉塞、血栓形成の原因として、1)血管壁の障害、2)血流の異常、3)血液成分の異常があり、血管壁の障害はカテーテルによる直接的な刺激は避けられず、血流の低下も避けられない。しかしながらカテーテル留置血管の閉塞がおこれば以後の動注が行えず、血栓形成がおこれば末梢臓器に塞栓をおこす可能性がある。角田⁹⁾によると留置動脈の血栓形成は2~25%にみられ無視できな

い数字である。我々の症例で留置動脈そのものに血栓は認めなかった。またカテーテルに沿って腹大動脈に血栓を認めたがカテーテル内には認めなかった。原因としてカテーテルの直接物理的刺激によると思われる。しかしながらヘパリンをカテーテルにコーティングした Anthron P-U catheter はそのような合併症を防ぐために開発されたカテーテルであるがその効果は万全でないように思われる。そのため当科では頭部へ血栓がいく可能性がある鎖骨下動脈でのカテーテル留置は極力行っていない。またカテーテルによる直接刺激は避けることは不可能で、全身的な抗凝固療法やカテーテルによる局所的な抗凝固療法が必要と思われる。全身的な抗凝固療法は全身状態の問題もあり、またいままでも報告をみないが今後の検討課題と思われる。局所的なカテーテルの材質の検討はいままでも犬により行われており不十分と思われ、現在我々は凝固系が人に近いサルを用いた材質による血栓形成の違いの検討を行っており、より留置に適したカテーテルを開発したいと考えている。

ま と め

1) 抗血栓性に優れた Anthron P-U catheter 留置約5か月後の剖検にてカテーテルの走行に沿って腹大動脈に血栓を認めた1例を経験した。

2) 血栓形成の誘因はとくになくカテーテルそのものの直接物理的刺激によるものと推測された。

3) カテーテル留置による動脈閉塞、血栓形成は今後の治療方法の変更や中断を余儀なくされ、避けなければならない合併症であり、今後の検討が必要と思われる。

文 献

- 1) Klopp, C. T., Alford, T. C., Bateman, J., Berry, G. N. and Winship, G.: Fractionated intra-arterial cancer-Chemotherapy with metyl bis amine hydrochloride-. A preliminary report. *Ann. Surg.* 132: 811-832, 1950
- 2) 白羽弥右衛門: 抗癌剤の動脈内挿管投与. *癌の臨* 2: 534-543, 1956
- 3) Ariel, I. M. and Pack, G. T.: Intra-arterial chemotherapy for cancer metastasis to liver. *Arch. Surg.* 91: 851-862, 1965
- 4) 田口鐵男, 中野陽典: 進行再発消化器癌に対する動注療法. *癌と化療* 2: 1081-1088, 1979
- 5) 荒井保明, 上村伯人, 陶山匡一郎: 皮下埋め込み式リザーバー開発による動注化学療法の簡便化—進行消化器癌を対象として—. *癌と化療* 9: 1838-1843, 1982
- 6) 田口鐵男: 肝癌の外科的的化学療法—動注療法—. *癌と化療* 4: 61-66, 1977
- 7) 三浦 健, 石田正統: 切除不能の原発性肝癌に対する肝動脈内注入化学療法の治療成績. *外科診療* 18: 195-207, 1976
- 8) 三浦 健, 石田正統: 切除不能の転移性肝癌に対する肝動脈内注入化学療法の治療成績. *外科診療* 18: 300-308, 1976
- 9) 角田 徹: メンテナンスと合併症. 「リザーバーによる動注化学療法の手技と実際」(リザーバー研究会編), 初版. 東京, 蟹書房. 1990, pp. 136-154