

—症例報告—

ネフローゼ症候群再発時に深部静脈血栓症を併発した1例

田辺雄次郎 柳原 剛 吉田 圭志 板橋 寿和 伊藤 保彦

日本医科大学付属病院小児科

A Case of Venous Thrombosis at the Time of Recurrence of Nephrotic Syndrome

Yujiro Tanabe, Tsuyoshi Yanagihara, Keishi Yoshida,

Toshikazu Itabashi and Yasuhiko Itoh

Departments of Pediatrics, Nippon Medical School

Abstract

Nephrotic syndrome is known to cause hypercoagulation due to various factors. Steroid therapy is considered the main treatment for nephrotic syndrome. However, this can increase the risk of developing venous thromboembolism, prompting caution in its use. Here, we report a case of venous thromboembolism in a 13-year-old girl with acute renal failure. This developed during catheter insertion into the right internal jugular vein for hemodialysis. We initiated direct oral anticoagulant therapy. Ultrasound was used to monitor the jugular vein. Throughout the course of treatment, the venous thrombosis gradually disappeared. This study highlights the importance of considering prophylactic anticoagulant therapy in patients with nephrotic syndrome who have an increased risk of venous thromboembolism during central venous catheter placement.

(日本医科大学医学会雑誌 2021; 17: 182-185)

Key words: nephrotic syndrome, venous thromboembolism, direct oral anticoagulant, acute renal failure

緒言

ネフローゼ症候群 (Nephrotic syndrome : NS) は様々な要因から過凝固な状態に傾くことが多く、適切に予防することや早期発見早期治療を行うことが求められる。その原因として、尿中への蛋白喪失による血管内脱水やフィブリノーゲンなどの凝固系因子の増加、アンチトロンビン III の低下、コレステロール高値などが挙げられる^{1,2}。また寛解導入療法はいまだにステロイドが中心であり、ステロイドによる凝固能亢

進も影響する³。浮腫によって末梢ラインの確保が困難となり中心静脈カテーテルを使用することや透析を必要とする症例では緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテルを挿入することもあり、異物挿入によって血栓傾向が惹起されることも考えられる⁴。

今回われわれは、NS再発時に急性腎不全となり、透析を行うために緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテルを右内頸静脈より挿入したことで右内頸静脈に静脈血栓症 (Venous thromboembolism : VTE) を発症した症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

Correspondence to Yujiro Tanabe, Departments of Pediatrics, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: y-tanabe@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	15,000 / μ L	T-Cho	343 mg/dL	IgG	655 mg/dL
Neut	93.5 %	LDL-C	247 mg/dL	IgA	187 mg/dL
RBC	4,470,000 / μ L	TG	135 mg/dL	IgM	200 mg/dL
Hb	12.9 g/dL	Na	129 mEq/L	IgE	712 IU/mL
Hct	36.9 %	K	6.4 mEq/L	C3	94 mg/dL
Plt	244,000 / μ L	Cl	96 mEq/L	C4	23 mg/dL
AST	17 IU/L	Ca	8 mg/dL	CH50	34 U
ALT	10 IU/L	P	6.8 mg/dL	ferritin	68.9 ng/mL
LDH	231 IU/L	CRP	0.03 mg/dL	ANA	40×
CK	46 IU/L	Glu	114 mg/dL	MPO-ANCA	<0.5 IU/mL
T-Bil	0.27 mg/dL	NT-proBNP	2,641 pg/mL	PR3-ANCA	<0.5 IU/mL
AMY	70 mg/dL			p β 2-MG	6.1 mg/L
TP	4.9 g/dL	PT/INR	0.96	Cystatin C	3.34 mg/L
Alb	2.3 g/dL	APTT	28.8 sec		
UA	10.4 mg/dL	Fib	389 mg/dL	Protein S activity	87.2 %
BUN	76 mg/dL	D-dimer	0.8 μ g/mL	Protein C activity	242 %
Cre	3.63 mg/dL	pFDP	2.1 μ g/mL	Lupus anticoagulant	1.1
				aCL-IgG	9 U/mL
				anti- β 2GP1	<1.3 U/mL

症 例

13歳，女児。

主訴：浮腫，蛋白尿。

既往歴：3年前よりステロイド感受性ネフローゼ症候群を発症し，過去2回の再発歴がある。

家族歴：父が片腎萎縮を認めるが原因は不明である。

現病歴：当院へ転院する2週間前より浮腫が出現した。4日前に前医を受診し，NS再発の判断で前医にて入院加療を開始した。前医入院時は安静と元々寛解維持目的に使用していたシクロスポリン（Cyclosporine：CyA）の内服を継続したが尿蛋白は改善せず，徐々に尿量の低下を認めた。CyAによる薬剤性腎障害を考慮し，2日前からCyAを中止しステロイド点滴静注を開始した。また血管内脱水による腎前性腎不全も考慮しアルブミンを投与したが，十分な利尿は得られなかった。1日前には利尿薬を使用した。腎機能が増悪し透析目的に当科へ転院搬送した。

入院時現症：身長158cm，体重50.4kg（2週間前より5.4kg増）。体温36.8℃，心拍数84/min整，血圧118/78mmHg，呼吸数18/min。両側眼瞼浮腫著明。咽頭発赤なし。頸部リンパ節は腫脹せず。胸部聴診上，肺音清，心音整，雑音なし。腹部は膨隆，軟。腸蠕動音は軽度減弱あり。波動を触れた。腹痛なし。皮疹なし。両下腿に著明な浮腫あり。末梢循環は良好。

入院時検査所見（Table 1）：血液検査では，血清アルブミン低値，高コレステロール血症を認め，尿酸窒素高値，クレアチニン高値，シスタチンC高値，尿酸高値を認め，高カリウム血症，低ナトリウム血症を呈し腎機能障害を認めた。補体価の低下は認めず，抗核抗体は陰性であり，抗リン脂質抗体も陰性であった。プロテインS活性やプロテインC活性に異常は認めなかった。尿検査では，定性で蛋白（4+），潜血（3+）であり，異常円柱は認めなかった。

入院後経過：NS，急性腎不全と診断し，ステロイド投与を継続し，入院初日に右内頸静脈から緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテル挿入を行い，透析を行なった。緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテルはGentleCathブラッドアクセスカテーテル高度傾斜タイプダブルルーメン12Frを用い，13cm固定した。透析実施後より頭痛は認めたが解熱鎮痛薬で適宜対応した。尿量が確保出来るまで1週間を要し，計4回の透析を行なった。透析3回目から透析中に時折脱血不良になり，首の位置を調整しながら対応をしたが透析は実施可能であり経過観察した。入院7日目に尿量が増加傾向に転じたため腎生検を実施した。血腫は少量であり腹痛なども認めず経過した。腎生検終了し，尿量回復とともに腎機能の改善も認め緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテルを抜去した。緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテル抜去前より右腕の腫脹を認め，抜去後も増強したためVTEの発生を考慮し頸部超音波検査を実施した。右内頸静脈に血栓が充満し完全閉塞していたため入院12日目から抗凝固



Fig. 1 Before anticoagulant therapy

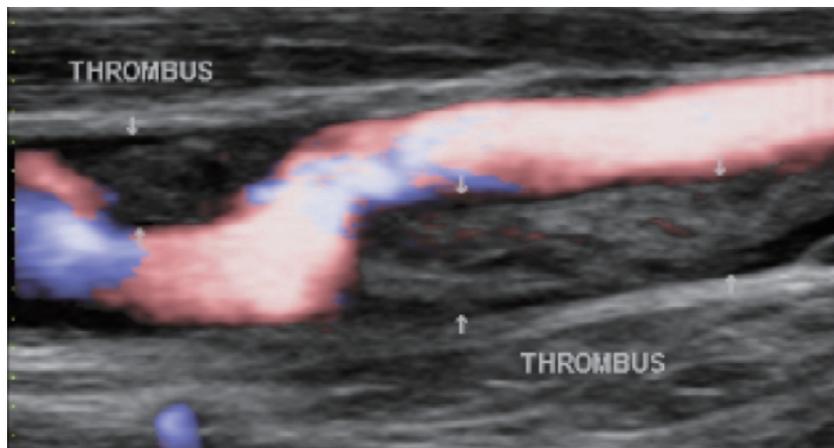


Fig. 2 2 weeks after anticoagulant therapy start

療法としてエドキサバントシル酸塩を開始した (Fig. 1). 抗凝固療法開始後2週間程から徐々に血流が確認出来るようになり、右腕の浮腫は消失した。抗凝固療法開始後2週間の時点でNSの治療としてCyAを導入するため、薬物相互作用を考慮してエドキサバントシル酸塩からアピキサバンへ変更した。抗凝固療法開始後4週間目には壁在血栓は残存していたものの血流鬱滞は消失した。その後も定期的に頸部超音波検査にて評価を行なったが壁在血栓も含めて血栓は消失し、入院63日目に退院した (Fig. 2)。入院外来治療含めて計3カ月間抗凝固療法を継続した。その後は抗凝固療法を終了したが、現在のところVTEの再燃は認めない。

NSの治療としては、ステロイドパルス療法 (1g/日、3日間) を計3クール実施した。腎生検の結果が巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS cellular variant) であり、後療法としてステロイド投与とともにCyA内服も開

始した。尿蛋白の改善は認めたが不完全寛解にも至らなかったため入院58日目にリツキシマブを投与した。リツキシマブ使用後から徐々に尿蛋白は改善したため入院63日目に退院した。3カ月後には尿蛋白は陰性化し、その後再発は認めていない。

考 察

本症例における血栓形成の誘因として、①NSによる凝固能亢進及び線溶能低下を認め、②血管内脱水の影響も想定される。③透析による循環動態の変化も影響した可能性がある。④緊急時ブラッドアクセス留置用カテーテルを留置したことも血栓形成を促したことが考えられる。そのためNS治療時に中心静脈カテーテル挿入を行う際には血栓形成の可能性を考慮し抗凝固療法の必要性を熟考していく必要がある。

様々な論文でD-ダイマー高値はVTEを発症している可能性が高いことが示されている^{5,6}。本症例でも

D-ダイマー上昇と上腕腫脹の時期は同じであり、D-ダイマー高値を認めた際に速やかに血栓精査を行うべきであった。

今回抗凝固療法に直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants : DOAC) であるエドキサバン, アピキサバンを使用した。現在4種類のDOACが成人領域で使用されており, 従来の抗凝固療法であるビタミンK拮抗薬 (vitamin K antagonist : VKA) と比べ同等以上の成績が報告されており⁷, 食事の影響が少ない点や血液検査にて緻密な内服量の調整を必要としない点等の利点がある⁸。小児領域でも2021年1月22日よりリバーロキサバンが小児適応を取得し^{9,10}, 今後の使用症例の蓄積が期待される。DOACの薬物動態は4種類の薬剤それぞれ特徴があり, 腎機能障害の際に使用しやすい薬物としてアピキサバンやエドキサバントシル酸塩が挙げられる^{11,12}。代謝過程でCYP3A4/5が関連するため薬剤との併用投与の際は注意が必要である。今回の症例ではCyAを使用する際に, より関与の少ないアピキサバンに変更したが大きな異常はなく併用が可能であった¹²。

結 語

今回, NS再発時にVTEを併発した症例に対し, DOACを使用し経時的に頸部超音波検査を用いて血栓溶解の評価を行なった一例を経験した。DOACは安全性も担保しつつ, 頻回の血液検査による調整を必要とせずに加療を行うことが出来た。今後DOAC使用例の集積にて有効性や安全性の更なる検討を行っていくことが期待される。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反なし。

文 献

1. Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, et al: Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994; 46: 287-296.
2. 伊藤孝史: 腎静脈血栓症. *血栓と循環* 2008; 16: 299-

304.

3. Johannesdottir SA, Horvath-Puho E, Dekkers OM, et al: Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 743-752.
4. 越智史博, 中野威史, 林 正俊ほか: 寛解導入療法中に深部静脈血栓症を併発したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の1例. *日腎誌* 2010; 23: 40-46.
5. Shi-jun Li, Yuan-Mao Tu, Chang-sheng Zhou, et al: Risk factors of venous thromboembolism in focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 212-217.
6. 内田智夫: 深部静脈血栓症におけるFDP, D-dimer値の推移の検討. *静脈学* 2006; 17: 23-29.
7. Almutairi AR, Zhou L, Gellad WF, et al: Effectiveness and Safety of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants for Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Ther* 2017; 39: 1456-1478.
8. 櫻井まみ, 伊勢雄也, 片山志郎: 直接経口抗凝固薬 (DOAC) の特徴と使い分け. *日医大医学会誌* 2018; 14: 113-120.
9. Lensing AWA, Male C, Young G, et al: Rivaroxaban versus standard anticoagulation for acute venous thromboembolism in childhood. Design of the EINSTEIN-Jr phase III study. *Thrombosis Journal* 2018; 16: 1-11.
10. Christoph Male, Anthonie W A Lensing, Joseph S Palumbo, et al: Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2019; 7: e18-27.
11. 今井 希, 藤井 裕, 天野 学: 経口F Xa阻害薬アピキサバン (エリキュース) の薬理学的特性と臨床効果. *日薬理誌* 2013; 142: 247-254.
12. リクシアナ インタビューフォーム. www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/430574_33390A

(受付: 2021年5月19日)

(受理: 2021年6月10日)

日本医科大学医学会雑誌は, 本論文に対して, クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も, すべての論文の著作権については, 日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については, 非営利目的の場合, 元の論文のクレジットを表示することを条件に, すべての者が, ダウンロード, 二次使用, 複製, 再印刷, 頒布を行うことが出来る。