

## ●症 例

## 腹腔-静脈シャントにより長期間の乳び腹水管理が可能であった リンパ脈管筋腫症の1例

園田 健人<sup>a</sup> 安藤 克利<sup>a</sup> 大島 司<sup>b</sup> 藤原 典子<sup>c</sup>  
佐藤 輝彦<sup>a</sup> 瀬山 邦明<sup>a</sup> 高橋 和久<sup>a</sup>

要旨：症例は38歳，女性．リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis：LAM）に伴う難治性乳び腹水に対し，腹腔-右鎖骨下静脈シャントを留置した．その後，栄養状態は改善し，腹水は4年以上にわたり良好に管理されたが，腕頭静脈内血栓を生じた．乳び漏に対してシロリムスが有効であること，留置継続によりさらなる合併症の発生が懸念されることから，留置68ヶ月後にシャントを抜去した．本シャントは，LAMの乳び腹水に対する治療として有効であるが，長期の有効性や有害事象については報告が少ない．本例を通じ，留置に際しては，抗凝固療法の併用が重要であると考えられた．

キーワード：リンパ脈管筋腫症，腹腔-静脈シャント，乳び腹水，静脈血栓症，ワルファリン

Lymphangiomyomatosis, Peritoneovenous shunt, Chylous ascites, Venous thrombosis, Warfarin

### 緒 言

リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis：LAM）は，異常な平滑筋様細胞が肺や体軸リンパ系で増殖して病変を形成し，病変内にリンパ管新生を伴う腫瘍性疾患である<sup>1)</sup>．妊娠可能な年齢の女性に発症し，全体の15%程度は乳び腹水や腎血管筋脂肪腫など胸郭外病変を契機に発症する<sup>2)</sup>．

近年，LAMの病態解明や治療が進歩し，GnRHによる偽閉経療法やシロリムス（sirolimus）による乳び腹水に対する有効性が報告されてきている<sup>3,4)</sup>．一方，薬剤が使用困難な例や効果不十分な症例に対しては，腹腔-鎖骨下静脈シャント（Denver<sup>®</sup> shunt）が施行され，有用性が複数報告されている<sup>5,6)</sup>．我々は以前，本シャントの有効性について本例をもとに報告したが<sup>5)</sup>，一方で長期の有効性や有害事象については報告が少ない．本例は，留置後4年間以上の長期にわたり有効性が持続したが，経過中に静脈内血栓をきたした1例である．本例を通じ，

腹腔-鎖骨下静脈シャントの長期にわたる有効性や有害事象，その予防策について考察した．

### 症 例

本例は，診断から腹腔-鎖骨下静脈シャントの造設，静脈内血栓が判明し抜去に至るまで，5年以上の長期にわたる経過を有している．このため，その経過を①症状出現～第1回目入院，②第1回目入院～シロリムス開始，③シロリムス開始～第2回目入院，④第2回目入院後の4期に分け，以下に述べる．我々は以前，本シャントの短期的な有効性を本例の経過とともに報告したため，症状出現～第1回目入院に関しては，簡潔な記載にとどめる<sup>5)</sup>．

#### 1. 症状出現～第1回目入院

2004年（37歳時）より腹部膨満感が出現，増悪した．他院を受診し，乳び腹水と骨盤内リンパ節腫大を指摘され，同部位からの生検でsporadic LAMと診断された．その後，腹水の穿刺・排液を繰り返したところ，低栄養が進行しAlb値は2.7 g/dlまで低下した．2006年2月に順天堂大学医学部を紹介受診し，GnRH療法を開始したが腹水は減量せず腹囲は80 cm程度で推移した．このため，同年3月に腹腔から右鎖骨下静脈にDenver<sup>®</sup> shuntを留置したところ，腹水は減少し，腹囲は68 cm台まで縮小した<sup>5)</sup>．さらに，同年8月にはAlb値が4.4 g/dlと正常範囲内まで回復した．

連絡先：安藤 克利

〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

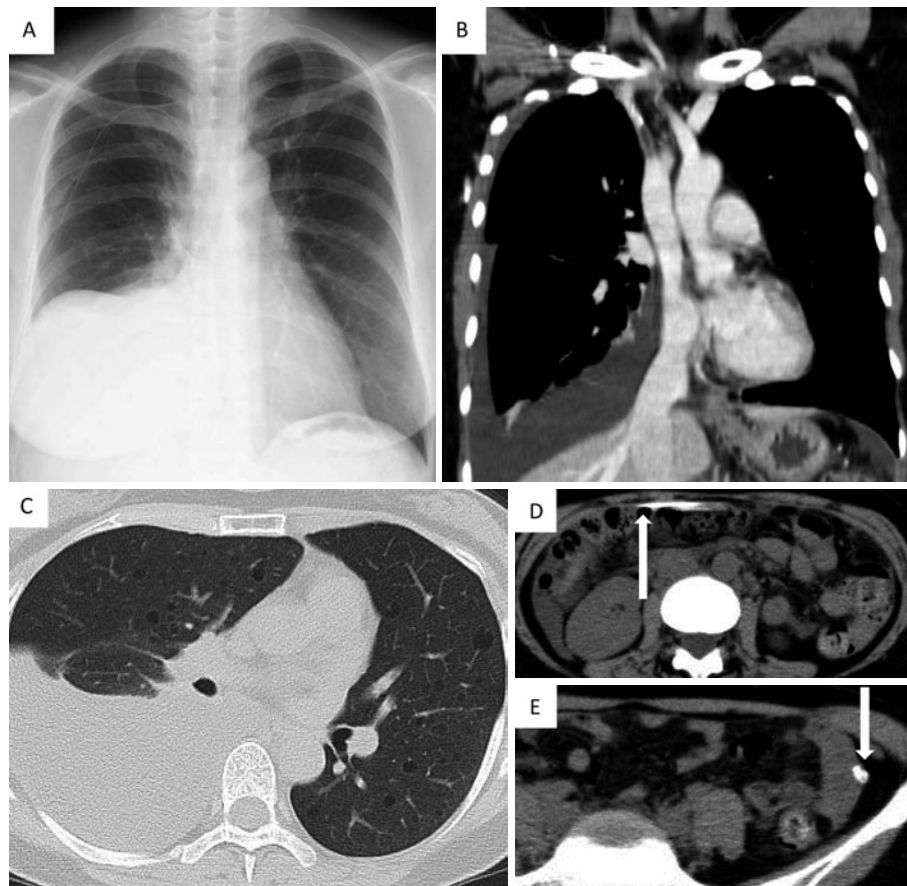
<sup>a</sup> 順天堂大学医学部呼吸器内科

<sup>b</sup> 九州厚生年金病院呼吸器内科

<sup>c</sup> 順天堂大学医学部肝・胆・脾外科

(E-mail: kando@juntendo.ac.jp)

(Received 14 Mar 2012/Accepted 27 Jun 2012)



**Fig. 1** Radiologic findings of the chest (A-C) and abdomen (D and E). Chest X-ray on admission (October 2011) demonstrated (A) a moderate amount of right pleural effusion and (C) small numbers of thin-wall cysts scattering in the normal parenchyma of both lungs. A peritoneovenous shunt (Denver<sup>®</sup>) was seen on the right lung field. (B) The contrast-enhanced computed tomography of the chest showed the existence of thrombus at the tip of a shunt catheter in the right brachiocephalic vein. Note that the left brachiocephalic vein was dilated as compared to the right brachiocephalic vein. (D and E) Abdominal CT demonstrated a peritoneovenous shunt (Denver<sup>®</sup>) in the middle and left side of the abdomen.

## 2. 第1回目入院～シロリムス開始

LAMに対するGnRH療法、シャントによる腹水管理とともに、シャント内血栓形成による閉塞を予防するため、アスピリン (aspirin) による抗血小板療法を留置後より継続した。留置後3年以上経過しても腹囲は68～70 cm台で推移し、その効果は持続した。本例の肺病変は軽度であること、栄養状態は良好に維持され腹壁筋力も回復していること、GnRH療法に伴う更年期症状を認めていたことなどの理由から、2009年6月にGnRH療法を中止した。しかし、中止後、腹囲は74 cm(中止2ヶ月後)から76 cm(中止4ヶ月後)と徐々に増大し、2010年7月(留置後4年4ヶ月)には、腹囲が79 cm台へとシャント留置前の腹囲まで増大した。この時点で、シャントのみでの管理は困難と判断したが、経過中に新規分子標的治療薬であるラパマイシン (シロリムス) の

有効性及び安全性が報告されたため、GnRH療法の再開ではなくシロリムス内服を開始する方針とした。

## 3. シロリムス開始～第2回目入院

2010年10月よりシロリムス1 mg/日の内服を開始したところ、腹囲は、79 cmから開始2ヶ月後に72 cmへとすみやかに減少した。一方、LAMの病状や血栓形成の有無について確認するためCT検査を施行したところ、シャント先端部より右腕頭静脈にかけて静脈内血栓の形成が認められた。このため、アスピリンによる抗血小板療法から静脈血栓症の進行予防を目的にワルファリン (warfarin) による抗凝固療法へと変更した。本例の乳び漏に対するシロリムスの効果が確認されたことと留置継続による血栓症やシャント機能不全の進行リスクを考え、シャント抜去が望ましいと判断した。しかし、シロリムスは創傷治癒を遷延させるため、内服下での抜去で

はシャント貫通部（鎖骨下静脈と腹壁）からの静脈血あるいは乳び腹水の漏出トラブルが懸念された。このため、2011年9月にシロリムスを中止し、GnRH療法再開と入院安静・経静脈栄養（絶食）による最大限の乳び漏抑制対策下でシャント抜去することを目的に、同年10月入院となった。

#### 4. 第2回目入院後経過

入院時腹囲は72 cmと減少していたが、呼吸音は右下肺野で減弱し、前胸壁表在静脈の怒張を認めた。胸部単純X線写真、CT検査では、中等量の右胸水と右鎖骨下静脈内のシャント先端に右腕頭静脈まで2 cm長の血栓を認めた（Fig. 1）。また、心臓超音波検査では、生理的な卵円孔開存が示唆され、抜去に伴い血栓が剥離し肺血栓塞栓症や脳梗塞を合併する可能性が危惧された。

一方、浅胸壁静脈の怒張、右腕頭静脈の狭小化、左腕頭静脈の拡張（Fig. 1）などの身体・画像所見からは、血栓形成後長期間が経過し側副血行路が発達していると推測された。実際に、右上腕から静脈造影検査を施行したところ、右鎖骨下静脈の血流は完全に途絶し側副血行路が発達していることが確認され、血栓はすでに器質化し固定していると判断した。入院後ワルファリンからヘパリン（heparin）に変更していた抗凝固療法を継続のうえで2011年11月（留置5年8ヶ月後）に局所麻酔下でシャントを抜去した。抜去されたシャントのチャンパーや腹腔側カテーテル内にはフィブリン塊・凝血塊が複数認められ（Fig. 2）、これらがシャント機能低下の原因と考えられた。術中・術後経過に特記すべき異常はなく、CTでは右腕頭静脈内血栓の残存が確認され、ワルファリンを再開して退院した。抜去2ヶ月後の2012年1月よりシロリムス内服を再開し、現在も継続中である。

## 考 察

本例は、LAMに伴う難治性乳び腹水に対し腹腔-右鎖骨下静脈シャントを留置したところ奏効し、4年4ヶ月にわたる長期間その効果が維持されたものの、腕頭静脈内血栓を合併した1例である。経過中にLAMに対するシロリムスの有効性や安全性が報告され<sup>8)</sup>、本例の腹水に対する効果も確認されたため、シャントを抜去しシロリムス治療に変更した。抜去に伴い肺血栓塞栓症や脳塞栓などの合併症が危惧されたが、安全に抜去可能であった。

LAMに伴う乳び腹水は、脂肪制限食、生活指導や利尿剤などの治療を適宜組み合わせ管理するが、時に進行し難治性である。この場合、乳び腹水を頻回に穿刺・排液すると栄養障害やリンパ球減少による免疫力低下が生じ、本例も当院初回受診時はAlb値が2.7 g/dlまで低下していた。このため、長期管理には他の治療法が必要

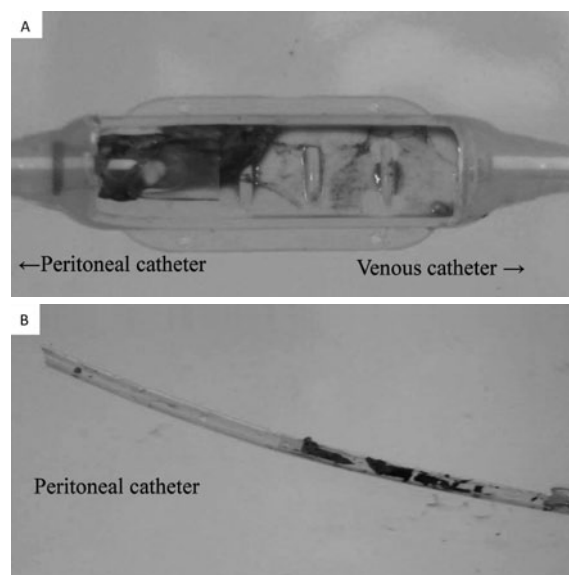


Fig. 2 Peritoneovenous shunt removed at 68 months after its placement. (A) The pump chamber has a one-way valve that directs ascites from the peritoneal cavity to venous circulation. Note that brown- to red-colored debris has accumulated within the chamber, especially at the peritoneal side. (B) Red-colored debris was also demonstrated in the peritoneal catheter.

であり、腹腔-右鎖骨下静脈シャントはその方法の一つとして使用され有用性が報告されている<sup>5)6)</sup>。本シャントは、肝硬変や悪性腫瘍に伴う難治性腹水の症状緩和目的に留置され、4~37ヶ月の有効性が報告されている<sup>7)</sup>。一方、その有害事象としてシャントの閉塞や静脈血栓症が約5~10%程度で報告されている<sup>7)</sup>。アスピリンがシャント内血栓形成の予防に有効であるとするエビデンスや報告はないものの、本例では4年4ヶ月にわたってシャント機能を維持できた。しかし、アスピリンによる抗血小板療法が本例の閉塞によるシャント機能不全回避に本当に有用であったと断言することはできない。一方、本例では抗血小板療法を施行していたものの、留置4年後のCTに静脈内血栓が確認された。このため本例は、早期より抗凝固療法を開始すべきであったと考えられるが、シャント留置に際し抗凝固療法の有効性や安全性を示す報告はこれまでにない。深部静脈血栓症のガイドラインでは、ワルファリンは静脈血栓塞栓症の既往、血栓性素因、下肢麻痺など、リスクが高い症例で積極的に使用することを推奨している。しかし、腹腔-静脈シャントに類似した中心静脈カテーテルの留置では中程度のリスクとされ、悪性腫瘍や高齢など他のリスク要因の合併がなければ抗凝固療法の必要性は低いと考えられており、明確な予防法は記載されていない<sup>8)</sup>。本症例の経験から、肝硬変や悪性腫瘍など他疾患と異なり、LAMでは難治

性乳び腹水を有していてもシャント留置により良好な経過が期待され、留置期間が長期になると考えられる。このためLAMの難治性乳び腹水に対して本シャントを留置する場合には、シャント内血栓形成による閉塞のみならず静脈内血栓の合併を考慮し、静脈内血栓のリスクレベルを高める必要があると考えられる<sup>8)</sup>。この点で、アスピリンによる抗血小板療法ではなくワルファリンによる抗凝固療法の併用が重要であると考えられた。

一方、シロリムスはラパマイシン標的蛋白質阻害薬であり、呼吸機能を指標とした大規模臨床試験によりLAMに対する有効性及び安全性が報告された<sup>9)</sup>。さらにTaveira-DaSilvaらは、シロリムスがLAMに伴う乳び漏に対しても有効で、その効果が早期に得られることを報告しており<sup>4)</sup>、本例もシロリムス内服後速やかに改善した。既報や本症例の経験から、従来のGnRH療法や腹腔-右鎖骨下静脈シャントに加え、シロリムスはLAMの乳び腹水に対し新たな治療選択肢になると考えられる。特に、シャントの侵襲性や静脈内血栓を含めた有害事象を考慮した場合、シロリムスは第一に考慮すべき治療法になると考えられる。しかし現時点で、シロリムス治療の長期成績はなく、また、アレルギーや有害事象で投与できない症例がありうるため、個々の症例の状況に応じて適切な治療法を選択する必要がある。

今回我々は、LAMに伴う乳び腹水に対して腹腔-右鎖骨下静脈シャントが4年4ヶ月にわたり有効であった1例を経験した。本シャントは乳び腹水の長期管理に有効であるものの、凝固塊によるシャント不全や静脈内血栓をきたすことがあるため、抗凝固療法の併用が重要と考えられた。

## 引用文献

- 1) 安藤克利, 瀬山邦明. リンパ脈管筋腫症 (LAM). 総合臨 2011; 60: 2500-10.
- 2) 林田美江, 藤本圭作, 久保惠嗣, 他. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査, 追跡調査および第2回目全国横断調査. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究. 平成19年度総括・分担研究報告書. 2008; 37-41.
- 3) 瀬山邦明, 佐藤輝彦, 郡司陽子, 他. 乳び胸腹水合併LAM症例における低用量GnRH療法の効果. 厚生労働省特定疾患呼吸不全に関する調査研究. 平成18年度研究報告書. 2007; 116-20.
- 4) Taveira-DaSilva AM, Hathaway O, Stylianou M, et al. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011; 154: 797-805.
- 5) Makino Y, Shimanuki Y, Fujiwara N, et al. Peritoneovenous shunting for intractable chylous ascites complicated with lymphangiomyomatosis. *Intern Med* 2008; 47: 281-5.
- 6) Laurent L, Louis d'A, Yahia H, et al. Peritoneovenous shunt after failure of octreotide treatment for chylous ascites in lymphangiomyomatosis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 3188-90.
- 7) 野口和典, 船越禎広. Denver shuntの適応と治療成績. *肝・胆・膵* 2005; 50: 775-81.
- 8) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. *ダイジェスト版*. 2009; 153-67.
- 9) McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 358: 1595-606.

**Abstract****Long-term efficacy of a peritoneovenous shunt for chylous ascites complicated with lymphangi leiomyomatosis**

Taketo Sonoda<sup>a</sup>, Katsutoshi Ando<sup>a</sup>, Tsukasa Ohshima<sup>b</sup>, Noriko Fujiwara<sup>c</sup>,  
Teruhiko Sato<sup>a</sup>, Kuniaki Seyama<sup>a</sup> and Kazuhisa Takahashi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine

<sup>b</sup>Department of Respiratory Medicine, Kyushu Kosei-Nenkin Hospital

<sup>c</sup>Department of Hepatobiliary-Pancreatosurgery, Juntendo University School of Medicine

A 38-year-old female was admitted because of lymphangi leiomyomatosis (LAM)-associated massive chylous ascites and progressive cachexia. A peritoneovenous shunt (Denver<sup>®</sup> shunt) was placed, and thereafter lymphocytopenia and malnutrition resulting from periodic peritoneocentesis were successfully ameliorated. The shunt had worked well under antiplatelet therapy (aspirin) to control chylous ascites for 52 months thereafter. However, thrombus was identified in the right brachiocephalic vein by contrast-enhanced computed tomography. Because sirolimus was demonstrated to be effective to control ascites, we decided to remove the shunt at 68 months after its placement and eliminate the further risk of developing venous thrombosis. The efficacy and safety of peritoneovenous shunt for a limited period have been well documented for intractable ascites, but the feasibility, benefit, and adverse events for a long-term placement have never been reported. To the best of our knowledge, our case for the first time demonstrated the long-term efficacy over 4 years, but venous thrombosis occurred insidiously. Anticoagulation therapy may be the better choice for the prevention of thrombosis rather than antiplatelet therapy.