

ガイドライン

血友病における中心静脈カテーテルの使用に関するコンセンサス勧告

Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia

B. M. Ewenstein, L. A. Valentino, J. M. Journeycake, M. D. Tarantino, A. D. Shapiro, V. S. Blanchette, W. K. Hoots, G. R. Buchanan, M. J. Manco-Johnson, G.-E. Rivard, K. L. Miller, S. Geraghty, J. A. Maahs, R. Stuart, T. Dunham and R. J. Navickis

Baxter BioScience, Westlake Village, California, USA (BE); RUSH Hemophilia and Thrombophilia Center, RUSH University Medical Center and RUSH Children's Hospital, Chicago, Illinois, USA (LAV); Children's Medical Center, Hematology/Oncology Clinic, Dallas, Texas, USA (JJ, GRB and KLM); Comprehensive Bleeding Disorders Center, Peoria, Illinois, USA (MT); Indiana Hemophilia and Thrombosis Center, Indianapolis, Indiana, USA (ADS and JM); Division of Hematology/Oncology, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada (VB); Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center, Houston, Texas (KWH); Mountain States Regional Hemophilia & Thrombosis Center, Aurora, Colorado, USA (MMJ and SG); Division of Hematology and Oncology, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada (G-ER); Phoenix, Arizona, USA (RS); Deerfield, Illinois, USA (TD); and Hygeia Associates, Grass Valley, California, USA (RJN)

要約: 凝固因子製剤を投与するためには静脈アクセスが必要不可欠である。どのような状況においても末梢静脈は依然として最適な投与経路であり、中心静脈カテーテル (CVAD) の使用は、CVAD が明らかに必要で、かつ CVAD の維持・管理を施せる介護者がついていて患者に限定するべきである。さらに、必要以上に使用を継続するべきではない。CVAD は、血友病の治療における凝固因子製剤の反復投与、特に定期補充療法 (予防投与療法) および免疫寛容導入療法、そして小児の治療においてその有用性が認められている。しかし、CVAD の至適使用法に関してこれまでに得られているエビデンスは断片的であり、標準的使用法は未だ確立されていない。今回我々は、入手可能な文献と、これまでの我々の広範な臨床経験に基づいてガイドラインを作成した。これらの勧告は、患者選択、使用する CVAD の選択、CVAD の留置・維持・管理および抜去、介護者・患者へのガイダンス、そして合併症 (感染症や血栓症など) について言及する。インヒビターのない症例では

ポートの使用が推奨されるが、この主な理由は体外型カテーテルに比べて感染症リスクが低いからである。インヒビターを有する患者においても、ポートの方が感染症リスクは低いようである。感染症は最も頻度の高い合併症であり、本稿で提示する感染症予防のための勧告は、広範な臨床データと臨床経験に基づいている。カテーテルの維持・管理においては、手洗いと無菌法の遵守が重要な要素である。CVAD 関連血栓症の検出と治療に関するデータは極めて限られている。また、実際に介護に当たる人への実践的指導は必要不可欠な要素であるとともに、在宅で実際にどのような操作がなされているかを定期的に評価しなければならない。これらの勧告は、CVAD を適切に使用するための基礎を提供するものであるが、今後得られる新たなエビデンスそして臨床経験を逐次網羅して、さらに洗練していく必要がある。

Key words: カテーテル法, 中心静脈, 血友病 A, 血友病 B, 感染症, 使用ガイドライン, 静脈血栓症

緒 言

中心静脈カテーテル (CVAD) は、血友病患者、特に末梢静脈が細く未発達な乳幼児に対する凝固因子製剤の反復投与を容易にする。また、長期定期補充療法 (予防投与療法) を受けており、1 週間に複数回以上の凝固因子製剤の投与が必要な患児や、自然出血の治療あるいは免疫寛容導入療法 (ITT) など緊急に信頼性の高い静脈アクセスを必要とするインヒビター症例において特に有用である。CVAD は一般的に、自然出血のより速やかな治療を可能にするとともに、より低年齢での定期補充療法あるいは在宅療法の開始を可能とし、長期間にわたり信頼性の高いアクセスを提供する。静脈アクセスが困難な症例における出血症状は、CVAD を用いることにより在宅で速やかに治療でき、輸注のみのための来院あるいは救急外来の受診を不要にすることができる。CVAD を使用した場合は末梢静脈よりも大きなアクセス領域が有効となるため、最初の試みでアクセスに成功する可能性が高い。さらに、CVAD は患児が成長して治療の必要性を十分理解でき、治療に協力的になって末梢静脈アクセスが使用可能になるまでの一時的静脈ラインとして有用である。

CVAD は前述のような利点を実証されているが、感染症や血栓症といった合併症のリスクが伴う。したがって、CVAD の使用に当たっては、リスクと利益の比率を個々の患者ごとに注意深く評価する必要があるとともに、不要になった場合は速やかに抜去すべきである。血友病患者における CVAD 関連の合併症は一般的に対処可能なものがほとんどであり、重大合併症は起こり得るものの、極めて稀に報告されているのみである。合併症を回避し、CVAD の耐用年数を長期に維持するうえで、適切な患者選択、注意深いモニタリングならびに介護者 (両親もしくは他の信頼できる成人) および患者によるカテーテル操作の定期的な見直しは必須である。

2003 年 3 月 6 日～7 日にかけて、ワシントン D.C. (米国) に血友病専門家が集まり、血友病患者における CVAD の使用に関して現在までに我々が得ている知識を位置づけるとともに、実地臨床における最良の使用法、不明点、今後の研究の方向性について

議論した。この専門家グループの目標は、血友病患者における CVAD の使用に関して鍵となる問題を特定し、治験データおよび包括的臨床経験に基づくコンセンサス勧告を策定することであった。本稿で提示する勧告は、この会合で得られたコンセンサスである。

これらの勧告は、健全な臨床的判断にとって代わるものではなく、むしろそれらを支持するため、そして CVAD の使用に関する方針と手順を確立するうえで、医療従事者そして血友病医療施設を支援する目的で策定されたものである。さらに、これらの勧告は、これまでに得られているエビデンスに可能な限り基づいていることに加え、広範な CVAD の使用経験を有する多くの血友病専門家グループの最良の判断を代表するものである。今後の研究および臨床経験を通じて新たな知見が得られると考えられ、本コンセンサス勧告はそれらを網羅するための改正が将来必要になるであろう。

各勧告に A～E のグレードを付け、勧告の強さと裏づけとなるエビデンスの質を示した (Table 1)。このグレーディングシステムは、米国疾病予防センター (CDC) のシステムをモデルとしたものであるが、これを採用した理由は、血友病患者における CVAD の使用に関するデータのほとんどが、主に経過観察に基づく小規模臨床研究や後方視的研究で得られたものであること、そして一部の CVAD 関連

Table 1. Recommendation rating system.

Rating	Strength and supporting evidence
A	Strongly recommended for implementation and strongly supported by clinical studies
B	Strongly recommended for implementation and supported by some clinical or epidemiologic studies, widespread clinical use and/or a strong theoretical rationale
C	Recommended and supported by limited clinical evidence and regarded as reasonable clinical practice among haemophilia experts
D	Reasonable and acceptable medical practice, but recommendation is not currently warranted because of limited published evidence and/or conflicting views among haemophilia experts
E	An unresolved issue for which evidence is insufficient, no consensus regarding efficacy exists and more research is needed

の問題は、未だ血友病患者において検討されていないからである。非血友病患者集団を対象とした研究で得られている CVAD の取り扱いおよび合併症の管理に関するエビデンスも考慮し、勧告の中に盛り込んだ。コンセンサス勧告の背景、理論的根拠および裏づけを記載するとともに、具体的な勧告を Table 2 に要約した。

CVAD の留置

患者選択

CVAD の使用は次のような患者で適切と考えられる — ① 長期にわたり信頼性の高い血管へのアクセスを必要とし、血管が細く未発達で末梢静脈アクセスが使用できない患児、② 静脈穿刺の反復に耐容性が低い患児、③ 頻繁にアクセスが必要とされる患者、④ 介護者が末梢静脈アクセスを習得できない患者。CVAD を使用する患者を選択する場合は、年齢と出血頻度を考慮すべきである。

CVAD の使用に当たっては無菌法の厳守が必須であり、これを行うための患者家族の能力と意志の強さを注意深く評価しなければならない。また、介護者には感染症や血栓症および CVAD の機能不良などの合併症をモニターし、これらを認識できる能力が要求される。

また、活動性の感染症（重篤な虫歯を含む）を有する患者には CVAD を留置すべきではない⁽¹⁾。また、CVAD の再留置を考慮する場合、その時点で感染症はないが、カテーテル関連感染症の既往のある患者でも、利益がリスクを上回ると担当医が判断した場合は、再留置が可能である。カテーテル関連の大きな静脈血栓症の既往のある患者や、Factor V Leiden のような血栓誘発性因子が存在する場合は、CVAD の留置は相対禁忌である⁽²⁾。

CVAD のタイプと、それらの選択に影響を与える因子

CVAD は、2つのタイプに大別できる。すなわち、トンネル型埋め込み型（一般的にポートと呼ばれる）と Hickman や Broviac（Bard Access Systems, Inc., Salt Lake City, Utah, 米国）などのトンネル型体外

型 silastic CVAD である。血友病患者においてはポートが最も一般的に使用されており、Port-A-Cath（Deltec, Inc., St Paul, MN, 米国）の使用が頻繁に報告されている。インヒビターのない症例では、体外型よりもポートの方が好ましい。

血友病患者ではシングルルーメンタイプが用いられ、主な用途は凝固因子製剤や他の製剤の輸注である。CVAD は採血にも使用できるが、残存血液に起因する凝血や感染症のリスクが増大するため、このような使用は制限するか、避けた方が賢明である。また、シングルルーメンの小径 CVAD は、速い流速が必要とされるアフエレーシスなどの治療レジメンには適していない。

ポートは、胸部に埋め込まれる自己密封式のシリコン製隔膜付き皮下リザーバーと、遠位端が上大静脈（SVC）に挿入されるラジオパキシリコンカテーテルで構成されている。ポート専用の経皮ノンコアリングニードル（Huber needle）（自己密封式隔膜に 2,000 回の穿刺が可能）によりポートのアクセスが得られる。血友病患者において腕に埋め込むタイプのポート（P.A.S. Port）の使用成功例が報告されているが⁽³⁾、この種のポートの臨床経験は極めて限られている。末梢血管用ポートは、血栓性静脈炎や血栓症の発生率の増加と関連していることに加え、このポートで利益が得られる平均期間は、他の CVAD に比べて短いと考えられる。末梢血管に挿入する CVAD は、成人血友病患者などの二次定期補充療法が制限される患者で考慮可能である。

体外型 CVAD に比べてポートには多数の利点がある⁽⁴⁻⁶⁾。埋め込み型のカテーテルでは感染症の発生率が有意に低い⁽⁷⁾。また、一般的にポートは体外型 CVAD に比べて耐用期間が長いことに加え、必要とされる日々のケアも比較的少ない^(5,6)。さらに、ポートは乳幼患児がいたずらする危険性が低い⁽⁴⁾。また、ポートを使用した場合は、入浴や水泳の際に特別な保護包帯は必要とされず、活発な非接触性運動を行っても問題が生じることはほとんどないようである。ポートは、乳幼患児（2歳未満）で特に有益と考えられる。この理由は、体外型 CVAD を使用した場合、この年齢の患児群では患児がカテーテルを引っ張るなど、誤ってずれてしまう危険性が

Table 2. Summary of consensus recommendations.

Recommendation	Rating
Patient selection	
Caregivers and patients should be strongly encouraged to use peripheral venous access, if feasible	B
If peripheral venous access is adequate and feasible, a CVAD should not be placed	C
CVAD placement should be reserved for individuals whose families express the willingness and commitment needed to master the required skills and are expected to exercise diligence in the care of the CVAD	C
The presence of an active infection, including severe dental caries, is an absolute contraindication to CVAD placement	B
Another CVAD may be placed in an individual with a history of catheter-related infections who is currently free of infection, provided in the judgement of the clinician, the benefits outweigh the risks for this individual	C
A relative contraindication for CVAD placement exists in an individual with a history of device-related large vessel thrombosis, especially in the presence of an underlying prothrombotic condition	C
CVAD selection and use	
For individuals without inhibitors, a port is preferable to an external device	B
For inhibitor patients, ports appear to be associated with a lessened infection risk and may be preferable; however, other factors such as titre of inhibitor, ease of removal, and risk of hematoma should be factored into the decision of external CVAD vs. port	D
Guidelines for ongoing management, tracking and follow-up of patients/families with CVADs should be developed and instituted at treatment centres utilizing CVADs	B
A record should be kept in the patient's chart regarding type of CVAD, name and serial number of the CVAD, date of insertion, inserter, anatomical location, type of therapeutic regimen, type and outcome of complications, and reason for and date of CVAD removal	B
CVADs should remain in place only as long as medically necessary for the individual patient. The maximum length of time that a CVAD can remain in place has not been determined	D
Education and monitoring	
By the end of training, caregivers should understand how to care for the site, maintain patency, inspect for signs of infection and other complications, and seek help to solve problems	C
Children should not be allowed to access CVADs and any adult persons who will be assisting in the care of the CVAD, or will serve as a backup for accessing the CVAD, should also participate in the training sessions	C
The caregiver should be required to demonstrate complete care of the CVAD at least twice using a CVAD model and the patient	C
Knowledge of and adherence to guidelines should be periodically assessed in all persons who use CVADs	B
At a minimum, the caregiver's technique of using the CVAD should be re-evaluated in a yearly comprehensive visit. If problems with the catheter have occurred, monitoring and reinforcement of the proper care of the CVAD should be performed more frequently	C
A thorough physical exam every 6–12 months to monitor for signs of thrombosis, infection or catheter function is also recommended	C
A comprehensive log should be kept of all CVAD-related problems – infectious, thrombotic and mechanical	C
CVAD care	
CVADs should be flushed after every use with either heparin or saline, and positive pressure should be maintained at the end of the flush. Heparin is most commonly used, but saline can also be utilized in situations such as heparin-induced thrombocytopenia, or incompatible medications	A
Residue of topical anaesthetics should be removed with soap and water prior to antiseptic preparation of the site for factor infusion	B
Either povidone-iodine or chlorhexidine can be used as a topical skin antiseptic agent. Evidence exists that use of chlorhexidine may be associated with fewer catheter-related infections, and may be preferred, especially in patients with a history of infection	B
Infection	
Strict adherence to hand washing and aseptic technique remains the cornerstone of catheter-related infection prevention	A
Continuing education of the family is key, and frequent re-education is recommended as a strategy to reduce infection	B
Patients with CVADs require the use of prophylactic antibiotics in association with invasive procedures such as surgery and dental work. Issues with oral hygiene should be assessed and addressed on an ongoing basis	B
Neither systemic antibiotic nor antibiotic lock prophylaxis is recommended as a strategy to prevent catheter-related infection	C
A CVAD should not be routinely replaced solely for the purpose of reducing the risk of infection	B

Table 2. Continued.

Recommendation	Rating
Early and aggressive treatment of infections is important, regardless of the site	B
For CVAD salvage in patients with uncomplicated infections and suspected intraluminal infection without tunnel or pocket infection, antibiotic lock therapy should be used for 10 days to 2 weeks with standard systemic therapy for treatment of bacteraemia caused by <i>S. aureus</i> , coagulase-negative staphylococci, and Gram-negative bacilli	B
CVAD removal is recommended in the following instances of infection: the persistence of positive blood cultures after an appropriate course of systemic antibiotics, infections caused by <i>Candida</i> species, recurrent infections caused by the same organism after successful systemic antibiotic therapy, tunnel and pocket infections and skin erosion over ports and if bacteraemia does not resolve after treatment for 48–72 h with appropriate antibiotics	A
Thrombosis	
Caregivers and health care professionals should maintain a high index of suspicion regarding the presence of catheter-related thromboses	A
Routine screening for thrombophilia prior to the placement of a first CVAD is currently not warranted, unless the individual has experienced a catheter-unrelated thromboembolic event	A
The use of a CVAD with the smallest possible catheter diameter necessary for effective delivery of the therapeutic agent is recommended to reduce the risk of catheter-related thrombosis	A
The tip of the catheter should be positioned in the lower third of the superior vena cava. CVADs should not be used until catheter tip position has been verified by X-ray or other imaging modality	A
Venography should be performed if there is a suspicion of deep vein thrombosis and non-invasive imaging modalities fail to provide a definitive diagnosis	A
Once a CVAD has been in place for 4 years (or conservatively as early as 2 years), venograms and/or ultrasound to evaluate the central venous architecture should be considered even in the absence of symptoms because of the increased chance of subclinical thrombotic events. Such monitoring should then continue to be performed every 1 or 2 years while the CVAD remains in place	C
X-rays of the position of the catheter tip may be warranted in rapidly growing children to monitor for catheter tip malpositioning	C
Once a thrombosis is detected, a transition to peripheral vein access should be attempted as soon as possible	C
If an individual still requires a CVAD, salvaging the dysfunctional catheter, as opposed to removal and insertion of a replacement, is the preferred approach	C
Individuals with a detected DVT should have the catheter removed if it can be done without compromising the treatment plan	B
Patients with small asymptomatic DVT detected by venography or ultrasonography should be monitored closely, but the use of thrombolytics is unnecessary, and the CVAD can remain in place if still required to deliver optimal therapy	C

あることに加え、ハブがおむつに近いために汚染される可能性があるからである⁽⁸⁾。

ポートの欠点は、各輸注中に皮膚にニードルを刺しておかなければならず、患者に不快感を与え、時に皮膚びらんを誘発することである。また、初期費用が高いことに加え、体外型カテーテルと比べると挿入と抜去が容易ではない⁽⁹⁾。

体外型カテーテルは、インヒビターを有する血友病患者の ITT でしばしば使用されている。体外型カテーテルの遠位端も SVC 内に位置させ、皮下トンネルから皮膚外に出される。体外型カテーテルには、皮下トンネルに接着する近位端にダクロンカフが付けられており、これはカテーテルをしっかりと固定するとともに、場合によっては上行性の皮下トンネル感染症を予防する機能も果たしている。しかし、体外型カテーテルはポートに比べて、より高頻度に手

入れが必要である。また、体外型カテーテルを使用した場合は、定期的には出口部を消毒液で洗浄しなければならないことに加え、包帯で覆っておかなければならず⁽¹⁰⁾、シャワーや入浴、水泳などが制限される。体外のハブおよびカテーテルは胸壁に固定し、遊びや睡眠、運動などの最中に誤って外れるのを防ぐ必要がある⁽⁹⁾。また、体外型カテーテルの他の欠点として、薄手の衣服を着た場合に、カテーテルが目立ってしまうことが挙げられる。体外型カテーテルの利点は、侵襲性が低いこと、ニードル穿刺が不要であること、挿入および抜去がより速やかに行えること、ニードルに対して恐怖心をもつ患者の耐容性を高めることができること、などである。

数編の研究で、ルーメンが細い Broviac カテーテルが静脈の細い小児で有用性が比較的高いと報告されているが、細いルーメンは凝血塊によるカテーテ

ル閉塞を起こりやすくする可能性がある^(8, 9)。Broviac と Hickman の両カテーテルは、血友病患者においていずれも良好な成績を収めており、これまでに得られているエビデンスに基づいても両者の有用性はほぼ同等である。

CVAD を選択するうえで、カテーテル関連感染症のリスクは重要な要素である。定期補充療法を行っている患者において、体外型 CVAD に比べてポートの方が感染症の発生頻度が低いと考えられることは一般的に認識されているが、インヒビターを有する患者におけるポートと体外型 CVAD の感染症リスクについては未だ不明点がある。最近のメタアナリシスでは、ポートを使用している症例における感染症の発生頻度は、体外型 CVAD を使用している症例の 31% であることが示されている⁽⁷⁾。インヒビター症例のみを対象とした解析においても、ポートの感染防御効果は体外型 CVAD に比べて有意に良好であった。

インヒビターのない症例では複数の利点をもつポートが最良の選択肢と考えられるが、インヒビター症例については未解決である。しかし、インヒビター症例においてもポートを使用している症例では感染症の発生頻度が低いというエビデンスが近年報告されており、このことは担当医が体外型カテーテルの利点とその患者にとって重要と判断しない限り、インヒビター症例においてもポートの方が望ましいことを示唆している。

使用する CVAD のタイプを決定するうえで考慮すべきもう 1 つの重要な因子は、介護者や患者の好みである。在宅という状況において CVAD の使用が成功するか否かは、日常的に必要とされる CVAD の手入れを介護者が厳格に行えるか否かにかかっており、CVAD のタイプを選択するに当たっては介護者の考えを十分に考慮すべきである。

CVAD の留置を考慮している患者に対する対処、そして既に CVAD が留置されている患者とその家族の追跡・経過観察に関する明確なガイドラインを確立し、それらを各血友病医療施設に導入してもらうべきである⁽¹¹⁾。また、患者ごとに以下の点に関する詳細な記録をつけるべきである — ① 使用した CVAD のタイプ、② CVAD の名称およびシリアル

番号、③ 挿入日、④ 挿入者、⑤ 解剖学的留置位置、⑥ 治療レジメン、⑦ 合併症のタイプとその結果、ならびに ⑧ CVAD 抜去の理由とその日付。

留置と抜去

留置：CVAD は外科的アプローチまたはインターベンショナルラジオロジーにより、無菌環境下で留置される。最も重要なことは、CVAD を留置する外科医あるいはインターベンショナル放射線医が患者の外科的ニーズについて精通していること、そして、その施設の適切な治療計画と監督下においてのみ行うことである⁽¹¹⁾。CVAD の留置が予期される場合は、CVAD 留置の失敗が生じた場合、あるいは末梢血を採取する必要がある場合に備えて、予備の血管を確保できるようにしておかなければならず、すべての利用可能な静脈を使い果たしてしまう前に可能と考えられた時に留置することが望ましい。

現在では、血友病患者において様々なプロトコールが CVAD の留置に使用され成功している。これらのプロトコールは、多くの点、すなわち以下の点で異なっている — 止血対策のタイプと止血レジメン、留置位置、使用する包帯のタイプ、包帯交換のスケジュール、術後のニードルアクセス。このように、様々なプロトコールがあるが、いずれのプロトコールも十分な止血対策によって、周術期における出血および急性合併症の発生を回避することを目標としている。また、プロトコールの選択は、審美的要素にも影響されると考えられる。CVAD の留置に関連する種々のパラメーターは未だ系統的に検討されておらず、現時点においては、どれか 1 つのプロトコールを優先して推奨することはできない。どのプロトコールが施設で採用されるにせよ、そのプロトコールを一貫して遵守し、詳細に記録を残すべきである。

カテーテル留置術を施行する際は、十分な止血対策が必須である。血友病患者に CVAD を留置する際の止血対策のレジメンについては、13 編で報告されている^(5, 12~23)。代表的なレジメンは、術前の予備的補充療法により循環血液中凝固因子レベルを 100% にした後、術後に持続輸注またはボラス投与

を行い、凝固因子レベルを2～3日間50～100%に維持し、その後1～5日間は用量を漸減しながら凝固因子レベルを30～75%に維持するレジメンである。インヒビター症例における周術期の止血対策については、活性化プロトロンビン複合体製剤か遺伝子組換え活性化型第VII因子(rFVIIa)製剤により一般的に成功している。

周術期における抗生剤の使用については、現時点では施設ごとに異なる対応がとられ、未だ議論の最中であり、コンセンサスは得られていない⁽²⁴⁾。トンネル型カテーテルを留置する際のルーチンの予防的抗生剤投与は、これを支持するエビデンスが限られている⁽²⁵⁾。歯の健康状態を注意深く評価し、治療が必要な場合は、CVADを留置する前に行うべきである。

CVADを挿入する際に無菌環境を確保するための最大限のバリアーを講じることにより(例えば、帽子、マスク、無菌ガウン、無菌手袋および大きな無菌ドレープの使用)、標準的な予防措置(無菌グローブおよび小さな無菌ドレープなど)を講じた場合に比べて、カテーテル関連感染症の発生を有意に抑制することができる⁽¹⁾。小児の場合、CVADの留置は通常、全身麻酔下で行う。

小児では適切な大きさのカテーテルを使用するとともに、最も径の小さいルーメンをもつカテーテルを使用すべきである。径の大きなルーメンをもつカテーテルは患児をいらつかせるだけでなく、狭窄や血管内血栓症のリスクを増大させる。また、CVADは過去に血栓症が発生した部位や、血管の外科処置が行われた部位に留置すべきではない。患者にCVADの留置歴がある場合は、カテーテル留置前に静脈造影法や二重ドップラー超音波検査、磁気共鳴静脈造影法などにより静脈の開存性を評価すべきである⁽²⁵⁾。

CVADを留置するためのアクセス経路は、これまでのところ鎖骨下静脈か内頸静脈(IJV)が一般的である。いずれのアプローチも支持されており、どちらか一方が他方より優れているというコンセンサスはない。IJVからのアクセスに比べて鎖骨下静脈からのアクセスでは、気胸と狭窄のリスクが増大することも報告されている。しかしながら、非血友病成人

において、鎖骨下静脈や大腿静脈を介して挿入した場合に比べて、IJVを介して挿入した場合は、感染症のリスクが増大することが報告されている⁽¹⁾。

外科医は、経皮的または静脈切開のいずれかによりCVADを留置する。一方、インターベンショナル放射線医は、超音波ガイド下またはfluoroscopyガイド下でIJVを介して留置する方法を好む^(10, 26, 27)。

鎖骨下静脈に留置するカテーテルは、鎖骨の外側1/3と中側1/3の接合部、すなわち胸郭出口部の側面の位置に挿入すべきである。カテーテルを鎖骨下静脈に挿入する場合は中央部に挿入するべきではなく、この理由は、第一肋骨と鎖骨との間でカテーテルが圧迫され、カテーテルの損傷あるいは断裂(pinch-off syndrome)が生じる危険性があるからである。左右いずれの鎖骨下静脈が好ましいかについては、未だ十分なデータが得られていない。しかし、左鎖骨下静脈は右鎖骨下静脈より長いため、左鎖骨下静脈への留置の方が患児の将来の成長に適合しやすいと考えられる。留置後は、X線撮影により留置状態、すなわち第一肋骨と鎖骨によって圧迫されていないかを確認すべきである。

IJVへのアクセスでは、通常左側よりも右側の方が望ましく、この理由は、右IJVは右心房へ直線的に下降していること、そしてCVADの挿入の際に胸管へ損傷を与えるリスクが低いからである⁽²⁸⁾。左IJVの解剖学的立体配置はカテーテルのずれを生じやすくする傾向があり、しばしばカテーテルの先端がSVCの側壁に傷をつけ、場合によっては縦隔穿孔と大出血をきたす危険性がある。また、左IJVは右IJVよりも細く、奥行きが深い傾向がある⁽²⁵⁾。急性リンパ芽球性白血病患児を対象に最近行われた多施設前方視的コホート研究では、右頸静脈へCVADを留置した場合、カテーテル関連血栓症のリスクが低下することが示唆されている⁽²⁹⁾。また、この研究では、鎖骨下静脈への留置が必要な場合は、経皮的挿入よりも静脈切開による挿入の方が好ましいことが示されている。ただし、この研究の追跡期間は数週間にすぎない。

遠位端は、SVCと右心房の接合部に位置させるのが理想的と考えられる。この先端は自由に動く状態とし、血管壁と平行に位置させるべきである。こ

れにより、血管壁穿孔、心タンポナーデ、不整脈などの合併症のリスクが軽減される。

ポートの適切な留置は極めて重要である。アクセスを容易にするためには、ポートを骨構造に横たえるように留置しなければならない（前胸壁下部が最も一般的）⁽²⁷⁾。リザーバーを留置する深さは、ポートが皮膚を通じて容易に確認でき、かつノンコアリング Huber ニードルが容易にリザーバーに到達する深さとしなければならない。リザーバーの留置深さが浅すぎると、リザーバーを覆っている皮膚が破れ、ポートが露出してしまふ危険性がある。逆に、深すぎると、ポートの確認ができないことに加え、Huber ニードルがリザーバーに到達しない可能性がある⁽³⁰⁾。ポートポケットを閉じる縫合線がポートセプト上にあってはならず、これが適切に行われなければ、初回アクセスの際に苦痛を伴うばかりか、縫合線が加圧されると考えられる。ポートポケットはできるだけ小さく、ぴったりとポートに合う形状にするとともに、ポートは深在筋膜に縫合しなければならない⁽²⁷⁾。皮下トンネル（しばしば、神経外科用シャント・パッサーを用いてつくられる）も、できるだけ小さくすべきである。皮下トンネルがカテーテルより大きいと、組織が成長してカフに到達するまでに要する時間が長くなり、皮下トンネル内感染が発生するリスクが増大する⁽³¹⁾。

ポトリザーバー周囲および皮下トンネル内における出血を最小限に抑えるために最大限の努力をせねばならず、また、術後早期には圧迫包帯の使用も必要かもしれない。留置に伴って発生した局所の血腫に対する最善の治療は、積極的な補充療法と局所圧迫である⁽¹⁰⁾。

また、周術期には胸部 X 線や透視映像を撮影し、合併症を排除するとともに、留置位置の永久的記録として以降役立つべきである。カテーテル先端の位置を確認するまで、CVAD を使用してはならない。術創は、清潔かつ乾燥した状態に保ち、治癒するまで入浴は避けるべきである。

CVAD 留置後から実際にアクセスを開始するまでの間隔については未だ系統的に検討されておらず、施設ごとに異なった対応がとられている。一部の施設では留置後直ちにポートを使用し始め、他の施設

では 1 週間以上経過した後で使用し始めている。この問題については、感染症（予防）の項でさらに考察を加える。

術後に使用する包帯のタイプや交換スケジュールは未だ標準化されていない。透明な半透過性のポリウレタン製包帯がカテーテル挿入部位の包帯として頻繁に使われるようになっている。透明な包帯は CVAD を確実に固定でき、カテーテルを継続的に観察できるとともに、患者が入浴したりシャワーを浴びる際に包帯に水が染み込むこともなく、また、標準的なガーゼとテープによる包帯に比べて交換回数も少なく済む。ポートを使用した場合は、包帯は術創が治癒するまで必要であるが、体外型カテーテルを使用した場合は、カテーテルが偶発的に外れることを防ぐために十分に固定しておかなければならず、日常的に包帯が必要とされる。介護者にはカテーテル固定法を確実に指導しておかなければならず、また、患者が乳児や 1～2 歳児の場合に特にいえることであるが、カテーテルを着衣の下に入れておくよう助言するべきである⁽³²⁾。

抜去：CVAD は、患者にとって臨床的に必要と考えられる間は留置したままにしておくことが原則である。CVAD を安全な状態で留置しておくことができる最長期間は未だ明確ではないが、少数例を対象とした研究では 5～10 年間使用可能であったと報告されている。しかし、合併症の危険性があるため、CVAD は患者家族にとって短期間のオプションとして位置づけられるべきであり、1 つの CVAD を最適な状態で使用できる期間はせいぜい 2～3 年と考えるべきであろう。

皮下トンネル型 CVAD を抜去する手法は様々である。CVAD の抜去は特別な訓練を受けたスタッフのみが行うべきである。ポートを抜去する際も外科的処置が必要となる。ポートポケットを切開し、ポートを固定している縫合糸を除去し、カテーテルを静脈から引き抜く。トンネル型カテーテルは、単に引き抜くか、皮下組織にカテーテルを固く固定しているダクロンカフを切り裂くことによって抜去可能である⁽³³⁾。CVAD を抜去する際は、挿入時と同様に、空気塞栓症を防止し無菌状態を維持するための周到

な手技が必要とされる⁽³⁰⁾。

CVAD の使用

介護者・患者への指導とモニタリング

長期にわたる CVAD の使用は介護者そして患者に多大な労力を強いる。したがって、使用を開始する時点での CVAD の使用に関する包括的指導と、その後の定期的な助言・技術的支援は必須である。血友病では乳幼児で CVAD が使用されることが最も多いため、両親あるいは介護者がアクセスおよびモニタリングを行わなければならない。したがって、指導は主に両親に対して行われるが、患児が十分な年齢に達していると考えられる場合は、患児の年齢に相応しい教材を用いながら、CVAD を使用する目的について教育するべきである。しかしながら、合併症リスクの増大を避けるという観点から、患児にアクセスの方法を教えるべきではなく、むしろ、アクセスに関与しないよう注意を促すべきである。しかし、患児自身が進んで備品の準備やセッティングに役立ちたいと意思表示し、かつそれらが患児に可能である場合は、許可することができる。

CVAD の適切な使用法を学び、それらを実施し、かつそれらを長期にわたり継続することに対する患者家族の参加意欲は重要である。教育プログラムの各要素は、可能な限り個々の患者家族のニーズに合わせて改変を加えるべきである。

また、留置前には、介護者となる可能性のあるすべての人と、CVAD の留置によって得られる利益、留置に伴うリスクならびに他の選択肢について十分に議論するべきである。この際には、以降に計画されている定期補充療法や ITT によって得られる利益についても十分に議論し、これらを行ううえで CVAD のもたらす長期的利益、必要性について強調するべきである。

これらの教育または指導は、CVAD の必要性が確認されたら直ちに開始するべきであり、理想的には CVAD の留置前に開始するべきである (Table 3)。CVAD の使用において必要とされる様々な手間を介護者に完全に理解してもらうためには、各段階ごとの指導、実演、教育的ビデオおよび実践指導

が効果的である。CVAD 留置術の周術期は、介護者へ集中的教育を提供するうえで最適の期間である。これらの教育的指導が在宅医療介護組織との連携で提供される場合は、その組織と調整しながら教育的指導を提供するべきである。

教育のプロセスは、様々な教材を用いることにより容易化できる⁽³⁴⁾。すなわち、アクセスおよびアクセス終了の方法、そして合併症に関してわかりやすく文章やイラストで説明した印刷物などである。フリップチャートやパンフレット、写真、ビデオなども有用である。ポートの模型と解剖学的模型を用いた実践的指導は特に有用であることが証明されている。ポートの内部構造を理解してもらうことにより、凝固因子製剤を輸注する介護者に穿刺中に内部で何が起きているのかを理解してもらうことができ、血流を妨げるような位置に注射針を穿刺するのを避けてもらうことにもつながる。

指導において特にふれなければならない項目として、次の項目が挙げられる — 留置に関わる解剖学、手洗いのテクニック、無菌操作、アクセスおよびアクセス終了の方法、CVAD の開存性を維持するためのヘパリンまたは生理食塩水による洗浄、アクセス部位の一般的ケア。さらに、日々行わなければならない CVAD 出口部の検査、体温のモニタリングにつ

Table 3. CVAD educational objectives.

Comprehension to be verbalized
Need for CVAD placement
Anatomy involved in placement
Appearance of healthy vs. infected site
Problem-solving techniques to resolve complications
Staff referrals and resources if complications occur
Importance of flushing with heparin every 3–4 weeks if not regularly accessed
Procedural skills to be demonstrated
Sterile technique
Reconstitution of factor concentrate
Preparation of sterile field with equipment/supplies
Withdrawal of factor concentrate, normal saline and heparin into appropriate syringes using one-hand sterile technique
Putting on second sterile glove and preparing all equipment (needle) on sterile field
Cleaning site
Insertion of Huber needle with verification of proper position
Administration of factor concentrate, normal saline and heparin
Proper withdrawal of needle

いて指導するとともに、洗浄において問題や困難があった場合にはそれらを記録してもらい、カテーテルに漏れが生じた場合は報告するよう指導しなければならない。また、介護者には肺塞栓、血栓症および敗血症の徴候について十分に説明しておかなければならず、医師に連絡しなければならない状況については特に強調されなければならない (Table 4)。介護者が常時 (24 時間) 医師に連絡できるような態勢を整えておくべきである。

これらのトレーニングが終了するまでには、介護者は留置部位のケア、開存性の維持、感染症をはじめとする合併症の徴候のモニタリング法、および問題発生時の対処法 (医師への連絡を含む) について理解すると考えられる。介護者が理解したことを確認するうえで、介護者に指導内容を復唱あるいは実演してもらうのは臨床上に優れたアプローチである (Table 3)。介護者には、ポートの模型と解剖学的模型を用いた場合と、医師の監視下で実際の患者にアクセスを施す場合のそれぞれについて、少なくとも 2 回実演してもらうべきである。介護者以外にも CVAD の維持・管理に携わる人や、CVAD へのアクセスを手助けする人がいる場合は、これらの人々にも指導・トレーニングセッションに参加してもらうべきである。また、特に強調されなければならない

ないことは、これらの指導プログラムを受けていない人を CVAD へアクセスさせるべきではないことである。

指導過程においてチェックリストは有用であり、ヘパリンによる洗浄に必要な技術や家庭用備品の取り扱いなどの種々のポイントを押さえ、記録するのに役立つ。また、トレーニングの初期段階では、通常、複数の項目が必要であり、チェックリストの果たす役割は大きいと考えられる。

ガイドラインに関する知識およびそれらが遵守されているかについては、CVAD を使用するすべての人々について定期的に評価しなければならない⁽¹⁾。介護者そして患児に少なくとも 1 年に 1 回は包括的評価のために来院してもらい、この時に介護者の CVAD 使用技術を再評価するべきである。また、他の来院時に機会がある場合は、いつでも使用技術に関して助言するべきである。また、少なくとも 6~12 か月に一度は血栓症、感染症およびカテーテル機能不全などの徴候をチェックする目的で、綿密な身体検査を実施することが推奨される。CVAD の使用に伴って何らかの問題が生じた場合は、モニタリングを行うとともに、CVAD の取り扱いについてより頻繁に指導するべきである。CVAD に関連して生じた問題については、包括的に記録を残すべきである。また、介護者と患者の満足度を定期的に確認することが重要である。

目標は可能な限り早期に末梢静脈穿刺に移行することであり、この移行の手助けとなるようデザインされた教材も活用するべきである。移行までには長期間が必要であり、症例によっては数か月を要する。乳幼児では、静脈の特定、使用が困難であるため、種々の戦略を工夫するべきである。例えば、理想的な方法の 1 つとして、週に 1 回静脈経由で輸注することから徐々に開始し、ポートは他の日に使用するため、あるいは予備としてとっておく方法が挙げられる。

CVAD の維持・管理

現時点では、CVAD の維持・管理に関する普遍的な方法や標準は全く確立されていない。特定の CVAD については、製造業者に問い合わせるべきである。

Table 4. Symptoms of complications to be promptly reported.

Infection
Swelling around CVAD site or subcutaneous catheter track
Pain or redness at CVAD site
Pus or drainage from CVAD site
Fever (100–101 °F) or chills
Thrombosis
Ipsilateral redness, pain or swelling
Oedema distal to CVAD
Difference in colour or temperature of extremities between affected and unaffected sides
Vein engorgement on affected side
Acute onset of pain and swelling in arm or base of neck
Mechanical
Change in CVAD position or appearance
Pain around CVAD, especially during infusion
Difficulty infusing medication, flushing fluid or withdrawing blood
Swelling around CVAD site or subcutaneous catheter track
Bleeding from CVAD site
Breakdown of skin over CVAD

項を確認するべきである。カテーテル挿入部位の無菌操作やカテーテルの洗浄についても、標準的のプロトコールは現時点では存在しない。しかしながら、CVADの使用・管理に関する多くの一般的問題については既に認識されていると考えられる。

無菌操作：手洗いと無菌操作の厳守は、カテーテルの使用・管理に必須の要素である。また、手袋を使用しても、手に関連する他の衛生策は重要である⁽³⁵⁾。手は抗菌石鹸と水、または非水性のアルコール性ゲルまたはスプレーで消毒するべきである。また、手洗いはカテーテル挿入部位に触れる前と処置終了後に行わなければならない⁽³⁵⁾。

穿刺の際の痛みを軽減する目的で、EMLA クリーム(2.5%リドカインおよび2.5%プリロカインを含有)やELA-Max(4%リポソームリドカインを含有)などの局所麻酔用クリームがポート上の皮膚にしばしば適用される。クリーム除去後の2時間まで鎮痛効果は持続するが⁽³⁶⁾、クリーム除去後に脂質が残留し、細菌増殖巣となる可能性がある。無菌操作を行う前に皮膚から残留脂質を除去する必要があるが、この際、通常の洗浄薬を用いるよりも石鹸と水でゴシゴシ洗うよう介護者を指導した結果、感染症の発生頻度が低下したことも報告されている⁽³⁾。この試みは、さらなる研究により確認される必要があるが、無菌レジメンの一部としてこのアプローチは有効と思われる⁽²⁴⁾。

アクセス部位周囲の皮膚の洗浄・前処理としては、通常、石鹸と水による単純な洗浄、あるいは脱脂剤とともに、または脱脂剤なしでアルコールで洗浄し、続いてポビドン・ヨードまたはグルコン酸クロルヘキシジンで消毒する方法が一般的である⁽³⁵⁾。皮膚の消毒には、これまで10%ポビドン・ヨードが標準的に使用されてきたが、CDCの最近のガイドライン⁽³⁵⁾では2%クロルヘキシジンの使用が推奨されている。この勧告は、無作為化試験⁽³⁷⁾の結果に基づくものであり、この試験ではカテーテル部位の皮膚消毒とカテーテル挿入部位の消毒に10%ポビドン・ヨードあるいは70%アルコールを用いる代わりに、2%クロルヘキシジンを使用した場合、カテーテル関連感染症の発生頻度が著明に低下することがわかった⁽³⁷⁾。短期的にCVADが留置された挿入部位の皮膚の消

毒においてクロルヘキシジンとポビドン・ヨードを比較した8件の試験を対象に後に行われたメタアナリシスでも、クロルヘキシジンを使用した場合にカテーテル関連感染症の発生頻度が有意に低いことが証明されている⁽³⁸⁾。在宅環境におけるこれら2つの消毒法の感染症予防効果については未だ報告されていないが、クロルヘキシジンをベースとした消毒薬が次第に使用されるようになってきている。

いずれの消毒薬を使用するにせよ、重要なことは、十分な時間にわたって消毒薬を皮膚上に塗布しておくことである。アルコールは激しくこすりつけながら塗布し、60秒以上にわたり皮膚上に液体が残るようにする。アルコールは皮膚の油分と皮膚扁平上皮細胞を除去し、蛋白質を変性させ、皮膚上の細菌を最も速やかに、そして広範に減少させるが、一旦乾燥すると抗菌活性は消失する。

ヨード溶液は細胞壁中に浸透して細胞内酸化を受け、遊離ヨードを放出することにより細菌を殺傷する。最も一般的なヨード剤はポビドン・ヨードであり、これはヨードとポリビニルピロリドンとの合剤であり、後者が皮膚に対する毒性と刺激性を減弱する。ヨードは徐々に放出され、乾燥するまでにごく弱い効果を示すのみであり、最適な殺菌効果を得るには2分間の接触時間が必要である。

クロルヘキシジンは、細菌の細胞壁を崩壊させることにより細菌を殺傷する陽イオン性ビグアナイドであり、完全に乾燥させる必要があり、洗い流してはならない。クロルヘキシジンの主な利点は、皮膚の蛋白質成分に結合して適用後6時間まで持続性の抗菌活性を維持しつつ残留することである⁽³⁹⁾。2%グルコン酸クロルヘキシジンと70%イソプロピルアルコールの合剤消毒薬であるChlorPrepが最近使用できるようになり、この合剤は迅速かつ持続性の抗菌活性を示す。抗菌軟膏は、薬剤耐性菌の発生と酵母のコロニー形成を促進する可能性があるため、使用すべきではない。

アクセスおよびアクセスの終了：ポートは、各使用後(使用しない場合でも少なくとも月1回)にヘパリンか生理食塩水で洗浄しなければならない⁽⁴⁰⁾。体外型カテーテルも各使用後(使用しなくても最低週1回)に洗浄する必要がある。CVADの開存性を

維持するための種々の洗浄法が報告されている。ほとんどのプロトコールは、臨床試験というよりも、むしろ臨床経験に基づいており、標準プロトコールは存在しない。最適な洗浄液用量や洗浄頻度、洗浄液については未だ確立されていない⁽⁴¹⁾。

ルーメン内血栓症を予防する目的で、CVADのルーメンの洗浄にはこれまでヘパリン（100単位/ccまたは10単位/cc）が使用されてきた。ヘパリン洗浄における適切な用量はルーメンの大きさによって決まる。一般的には、カテーテル容量の約2倍の用量が推奨されている（例えば、HickmanやBroviacでは3～5 mL、ポートでは4～6 mL）。

米国 National Hemophilia Foundation（NHF）の Medical and Scientific Advisory Council（MASAC）の勧告によれば、通常の定期補充療法下にあり、1日おき、またはより低い頻度で凝固因子製剤の輸注を受けている患児では、CVADの洗浄に使用したヘパリン溶液を除去・廃棄する必要はないが、低体重（10 kg未満）の患児や1日に1回以上の頻度でアクセスおよび輸注が必要な患児（例えば、インヒビターを有する患児）では、治療によって抗凝固作用が生じるリスクがあるため、カテーテル内のヘパリンを除去し廃棄すべきである⁽¹¹⁾。また、ヘパリンは低用量であっても、ヘパリン起因性血小板減少症を惹起する危険性がある⁽⁴²⁾。

ヘパリンの使用には、いくらかの合併症リスクと幾分高めのコストが伴うため、一部では通常の生理食塩水のみによる洗浄が支持されており、このアプローチでの成功例が報告されている⁽⁴³⁾。しかし、両洗浄法が同等に安全で効果的であることを示す十分な証拠は未だ得られていない。

生理食塩水による洗浄は、しばしばヘパリンによる洗浄と組み合わせて用いられ、カテーテル内に残留する薬剤をすべて洗い流す目的でも使用されている。また、ヘパリンと適合性のよくない薬剤の輸注前後には、生理食塩水による洗浄を行わなければならない。採血が必要な場合は、10～20 mLの生理食塩水を用いて洗浄し、この際はリザーバー全体を洗浄するために注射針のベベル（斜）面をカテーテルのルーメンとは逆方向に向けなければならない⁽⁴⁴⁾。

開存性を維持するうえで最も重要な要素の1つは

洗浄法である⁽⁴⁵⁾。CVADを洗浄する場合は、決して過剰な力を加えるべきではない。ほとんどの製造業者は、CVADを洗浄あるいはフラッシングする際は10 mL以上の注射器を使用することを推奨している。また、小児の循環系は小さく、血管内容量や圧力の急激な変化に敏感であるため、小児の場合は急速なフラッシングを行うべきではない。

一旦ポートに注射針を刺入したら、セプタムの損傷を避けるために注射針を揺らしたり傾けたりしてはならない。静脈内輸注の終了後はそのつど速やかに注射針を抜去するべきである。特別な状況下で注射針を留置しておく場合は、注射針を交換せずに7日を超えて使用してはならない⁽⁴⁵⁾。皮膚の損傷を防ぐため、ポートセプタム上の注射針刺入部位はそのつど異なる部位とすることが望ましい。ポートや体外型カテーテルの周囲に血腫がある場合は、CVADへのアクセスは避けるべきである⁽⁴⁶⁾。

アクセスを終了する際は、カテーテル内への血液の逆流を防ぐため、注射器に陽圧を加える。ポートのカテーテル先端へ血液が逆流するのを防ぐため、輸液システムを閉鎖しポートを2本の指で固定した後、ノンコアリングニードルをゆっくりとまっすぐ上方に引き抜く。

合併症

周術期合併症

CVADを留置する際、あるいは留置後に起こり得る急性合併症は、血腫や縦隔出血、穿孔、気胸、空気塞栓症、動脈穿刺、血胸、不整脈、心膜タンポナーデなどである。心膜タンポナーデは最も致死的なCVAD関連の合併症であり、死亡率は65～90%と報告されている⁽⁴⁷⁾。

一般的に、これまでに報告されているCVAD留置術周術期合併症は何らかの処置により解消されている。スウェーデンで行われた研究では、25例中22例で周術期合併症は全く発生せず、感染症や出血が発生した症例においてもカテーテルを抜去することなく治療に成功している⁽⁴⁸⁾。英国からの報告では、CVAD挿入後の2週間で23例中6例（27%）に術後合併症が発生し、うちポートの抜去が必要と

なったのは2例であった⁽⁴⁹⁾。英国で行われた他の研究では、インヒビターを有する患児に対するCVAD留置術において、rFVIIa製剤を使用することにより18件中16件で特に重大な出血もなくCVADの挿入に成功している⁽¹⁹⁾。

血友病患者は、その血液凝固異常ゆえ、カテーテルの使用において特別な問題に直面するが、特に懸念されるのはカテーテル周囲の血腫である。CVADは、これまでほとんど、あるいは全く出血や皮下出血を引き起こすことなく血友病患者で留置が成功している^(3, 5, 23, 50~52)。インヒビターを有する症例は血腫形成のリスクが高い。ITTに関する後方視的調査では、CVADの留置に伴い高頻度に出血が発生していた⁽⁵³⁾。また、他の研究では、インヒビターのない症例では34例中7例で埋め込み部周囲に小さな血腫が発生したが、インヒビターを有する症例では7例中4例に発生したことが報告されている⁽¹⁶⁾。凝固因子製剤を用いた補充療法により、血腫は速やかに消退し、さらなる合併症は生じなかった。ニュージーランドで行われた研究では、ポート留置の周術期において患児14例中4例に出血が発生し、うち3例はインヒビターをもつ症例であった⁽¹⁸⁾。また、米国での研究では、補充療法を行ったにもかかわらず体外型カテーテルの挿入に伴って25例中5例、そしてポートの挿入に伴って10例中1例で軽症ではあるが、出血が発生し、これらの出血症例のうち、4例はインヒビターを有する症例であった⁽¹⁵⁾。インヒビター症例を対象としたスペインでの研究では、術後15例中6例(40%) [34本中7本(20%)]に数日間の治療を要するカテーテル周囲出血の発生が報告されている⁽²¹⁾。

感染症

CVAD関連の合併症は長期使用時に最も高頻度に発生する。これらの合併症には感染症や血栓症、そしてCVADの機能障害などが含まれる。どのような症状が発生した場合に医師に直ちに連絡する必要があるかを介護者に説明することは、介護者教育における重要なポイントである。

CVADの使用に関連する合併症は時に致命的であるが、血友病患者においてCVADの使用に関連す

ると考えられる重大合併症の報告件数は比較的少ない。これまでに重大感染性合併症として、敗血症性関節炎が2編^(54, 55)で、細菌性心内膜炎が2編^(14, 56)で、敗血症を伴う心筋症が1編⁽⁵⁷⁾でそれぞれ症例報告されている。

感染症のタイプ：感染症は、そのタイプによって局所感染症(出口部感染)、部位感染症(皮下トンネル部感染またはポケット部感染)、そして全身性感染症(カテーテル性敗血症など)に分類できる。体外型カテーテルでの出口部感染症は、最も軽症なカテーテル関連感染症である。皮下トンネル部感染症は、近位の皮膚出口部から中心静脈入口部にかけて影響する皮下トンネル部の局所感染症である。皮下トンネル部感染症は、埋め込まれたカテーテル周囲の軟組織への影響の程度(影響範囲)という点で出口部感染症と異なる。皮下トンネル部感染症は、一般的に出口部を含むカテーテル皮下経路全体に影響する一方で、真の出口部感染症は、カテーテル出口部周囲1~2 cm以内の領域に影響するのみである⁽⁴⁷⁾。ポートポケット感染症はリザーバーの近傍で発生し、皮下トンネル部感染症に類似している。同じ部位への反復穿刺により生じると考えられるポートセプタム上の皮膚びらん、ポケット部感染症を誘発し得る⁽⁴⁷⁾。ポート自体にもリザーバーやカテーテル内部で感染が発生し得る。

カテーテルに関連した菌血症または敗血症は、時に重大な結果を招き得る。細菌はほとんどの場合、体外のカテーテル表面に沿って移動あるいは末端接続部の汚染を通じて、カテーテル挿入部位から血流内に侵入する。ポートやカテーテルのフラッシングを通じて血流内に細菌が侵入し得ることも認識しておくべきである。

原因菌：CVAD関連の感染症では、その病因として皮膚細菌が大きな役割を果たす。これらの細菌のうち、血友病患者におけるカテーテル関連の感染症で最も一般的に報告されているのは、*Staphylococcus epidermidis* (コアグラウゼ陰性ブドウ球菌)と*S. aureus*である^(3, 9, 12, 14, 15, 17~21, 23, 49, 50, 54~56, 58~63)。感染症の原因となる主なグラム陰性菌は、*Pseudomonas*類と*Enterobacter cloacae*である。*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Serratia liquifaciens*および

Acinetobacter spp. も血友病患者における CVAD 関連感染症で報告されている。重大な危険をもたらす *Candida* 感染症はほとんど報告されていない。

発生頻度とリスク：カテーテル関連感染症（局所感染と全身性感染の両者を含む）の発生頻度は、どのようなタイプの感染症であれ決定が困難である⁽⁶⁴⁾。また、敗血症性感染症をカテーテル関連感染症と分類するか否かについては、未だ結論がでていない。さらに、しばしばのことであるが、CVAD が真に感染しているか否かは、抜去して直接的に培養しない限り判定が不可能である⁽⁴⁷⁾。また、報告されている感染症の発生頻度は、カテーテル関連感染症がどのように定義されるかによって異なってくる。例えば、調査的に見いだされた感染症の発生件数に基づいて算出されたものもあれば、臨床徴候をもとに見いだされた感染症の発生件数に基づいて算出されたものもある。カテーテル関連感染症を調査的に見いだした場合は、他の感染部位が除外されても、CVAD 留置症例に発生するすべての感染症が含まれる。すべての感染症がカテーテルに由来するわけではないため、この方法では発生頻度が過大に評価される⁽⁶⁴⁾。CDC と Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations は、CVAD 関連感染症の発生頻度をカテーテルが使用された日数に応じてリスクを調整し、CVAD 使用 1,000 日当たりの感染症発生件数で表すことを推奨している⁽¹⁾。

血友病患者におけるカテーテル関連感染症の発生頻度は、報告ごとに大きなバラツキがみられる。入手可能なすべての文献を対象としたメタアナリシスでは、感染症の発生頻度は CVAD 使用 1,000 日当たり 0.66 件 [95% 信頼区間 (CI) : 0.44 ~ 0.97 件] であることが示唆されている⁽⁷⁾。また、留置された全 CVAD の 40.0% (2,973 本中 1,190 本)、全患者の 44.0% (2,704 例中 1,190 例) で感染症が発生していた。

多変量解析では、感染症のリスク因子として次の 3 因子が特定されている — ① CVAD 留置時の年齢が 6 歳未満である、② インヒビターを有する、③ 体外型カテーテルを使用している⁽⁷⁾。CVAD 留置時の年齢が 6 歳以上であった場合の感染症発生リスクは、2 ~ 6 歳未満であった場合のわずか 46%

にすぎなかった。血友病患者を対象とした他の研究においても、若い小児ほど感染症に罹患しやすいと報告されている^(3, 23, 59)。例えば、感染症が発生した患児の平均年齢は 3.2 歳であったのに対して、発症しなかった患児の平均年齢は 6.6 歳であった⁽³⁾。さらに他の研究では、CVAD 留置時の年齢が 2.7 歳を超えていた患児では、2.7 歳以下の患児に比べて感染症の発生頻度が有意に低かった (0.29 件 vs. 0.65 件, $p < 0.01$)⁽²³⁾。

インヒビターを有する症例では、有しない症例に比べて感染症の発生頻度が 67% 高かった。インヒビターを有する症例で感染症の発生頻度が高いことは多数の研究で報告されている^(19, 23, 48, 59, 65)。インヒビターを有する症例で感染症の発生頻度が高い理由の 1 つとして、これらの患者では通常の場合、定期補充療法を受けている患者に比べてアクセス頻度が高いことが考えられる。しかしながら、U.S. Hemophilia Joint Preservation Study の予備の結果では、ポートに散発的にアクセスした場合に比べ、定期的 (1 日おき) にアクセスした方が感染性合併症の発生頻度が低いことが示唆されている⁽⁶⁶⁾。また、スウェーデンで実施された研究では、感染症の発生頻度と穿刺回数との間に相関は認められなかった⁽⁶⁵⁾。他の可能性として、インヒビター症例に起こるポートあるいは出口部周囲の出血が、これらの患者の感染症に対する感受性を高めることが考えられる^(65, 67)。先に述べた多変量解析では、ポートを使用している症例における感染症の発生頻度は、体外型 CVAD を使用している症例のわずか 31% にすぎないことが示唆された⁽⁷⁾。さらに、定期補充療法下あるいは ITT 下にある症例において、ポートを使用している症例では感染症の発生頻度がより低かった。すなわち、ポートを使用したインヒビター症例における感染症の発生頻度は、体外型カテーテルを使用している症例のわずか 33% にすぎなかった。この他、他の多くの研究でポートを使用している症例では感染症の発生頻度が低い^(60, 68~72)、あるいは体外型カテーテルを使用している症例と比べて差がない⁽⁵⁹⁾ことが示唆されている。しかし、インヒビター症例を対象とした 1 編の研究では、体外型 CVAD を使用している症例に比べ、ポートを使用している症例

では感染症の発生頻度がより高かったことが報告されている⁽²¹⁾。カテーテル関連菌血症のリスクは、留置が困難である場合や機械的合併症を伴う場合に、より高くなる⁽⁴²⁾。

予 防：カテーテル関連感染症の予防では、手洗いと無菌操作の厳守が、基礎的事項ではあるが、最も重要である。また、CVADを良好に維持するうえで最も基本的なことは、その施設が従っているCVADの維持・管理プロトコルを忠実に守ることである。

留置直後の期間における感染症予防のための実践的戦略の1つは、術創からの細菌の侵入を防ぐために、術後1週間はCVADの使用を控えることである⁽⁷³⁾。CVAD埋め込み時に末梢血管にカテーテルを留置し、挿入部位が完全に治癒するまで使用するのも1つの方法である。もう1つのアプローチは、留置後直ちにCVADにアクセスする方法であるが、術創が完全に治癒するまでは経験豊富な医師のみがその使用に当たるべきである⁽⁷⁴⁾。

報告されている感染症は、多くの場合、CVADの留置後かなりの時間が経過した後に発生している。メタアナリシスでは、最初の感染症発症までの時間は平均295日であった(95% CI:181～479日)⁽⁷⁾。先にも述べたが、原因となる細菌は多くの場合、皮膚細菌である。したがって、患者家族に対する継続的な助言が重要であり、感染症を予防するための戦略として適切な無菌テクニックの再教育を頻繁に実施することが推奨される⁽¹⁹⁾。感染症リスクを低減するという目的のみで、頻繁にCVADを交換するべきではない⁽³⁵⁾。

CVADを使用している症例では、歯科治療や他の侵襲的処置(例えば手術)を行う際に予防的に抗生剤を投与する必要がある⁽¹¹⁾。抗生剤のルーチンの全身投与あるいは抗生剤ロック法がカテーテル関連感染症の発生頻度を低下させるという証拠はなく、またそれらを使用する結果、薬剤耐性菌が発生する可能性があるため、血友病患者におけるカテーテル関連感染症の予防戦略としてはいずれの方法も推奨されない⁽¹⁾。

治 療：出口部感染症を発症した患者では、通常の場合、抗生剤の静脈内投与と局所創傷治療を行う。皮下トンネル部感染症あるいはポケット部感染症を

発症した患者では、通常の場合、カテーテルの抜去と局所洗浄、創傷清拭およびCVAD周囲膿瘍のドレナージが必要になる。カテーテル関連菌血症が疑われる場合は、CVADと末梢血の培養を行った後に適切な抗生剤の全身投与を開始するべきである。細菌が同定され、抗生剤に対する感受性を確認後、使用すべき抗生剤を再評価するべきである⁽¹⁰⁾。感染部位にかかわらず、感染症に対しては積極的な早期治療が重要である。

コアグラゼ陰性ブドウ球菌によるカテーテル関連感染症は、通常は発熱するだけか、あるいはカテーテル出口部の炎症を伴う。ほとんどの患者は良性の経過を辿るが、稀に明白な敗血症が発生し予後が不良な症例もある。コアグラゼ陰性ブドウ球菌の感染症は、カテーテルを抜去した後に抗生剤の投与を必要とせずに解消することもあるが、このような感染症に対しては抗生剤の使用が推奨されている⁽⁷⁵⁾。*S. aureus*感染は重大である。血友病患者では、*S. aureus*が原因である敗血症性関節炎⁽⁵⁵⁾および細菌性心内膜炎⁽⁵⁶⁾が報告されている。

軽度感染症を発症し、皮下トンネル部感染やポケット部感染がなくカテーテル内感染が疑われる患者では、*S. aureus*やコアグラゼ陰性ブドウ球菌、あるいはグラム陰性桿菌による菌血症の治療として、標準的全身療法とともに、抗生剤ロック法を10日～2週間適用することも可能である^(75, 76)。全身感染症において抗生剤で感染が解消されるのであれば、通常の場合、CVADの抜去は必要ではない。

しかし、適切な抗生剤で48～72時間治療を行っても菌血症が解消しない場合は、CVADを抜去するべきである。さらに、抗生剤による治療に対して応答する可能性の低い次のような細菌の感染症の場合も、一般的にはCVADの抜去が必要である — *Corynebacterium*, *Bacillus*種, *Mycobacterium fortuitum*, *S. aureus* および *Pseudomonas*⁽³³⁾。 *Candida*などの真菌感染症も通常の場合はCVADの抜去が必要である。したがって、次のような場合はCVADの抜去が推奨される — ①適切な抗生剤の全身投与を行っても血液培養で陽性が続く場合、② *Candida*種感染の場合、③抗生剤の全身投与が奏効した後に同種細菌による感染症が再発した場合、④皮

下トンネル部およびポケット部感染，⑤ ポート上に皮膚びらんが発生した場合^(10, 47, 75)。

CVADの再留置は，分離菌の薬剤感受性試験の結果に基づく適切な抗生剤による全身治療が開始され，少なくとも血液培養で繰り返し陰性結果が得られるまで延期するべきである⁽⁷⁷⁾。

血栓症

CVADの使用に伴う血栓症のリスクは一般的によく認識されているが，血友病患者ではその先天的凝固因子欠乏ゆえ，血栓症のリスクについては過去において比較的楽観的に考えられていた。しかし，埋め込み型カテーテルに潜在する血栓症のリスクと，高用量凝固因子製剤の頻回投与とが相まって，活性化プロトロンビン複合体製剤や rFVIIa 製剤を併用するか否かにかかわらず，カテーテルのチップ周囲に血栓が形成されやすい状態が作り出されとも考えられる^(61, 78)。凝固因子製剤の輸注によってもカテーテル内に局所凝血塊が生じ得る⁽⁷⁸⁾。

CVADを使用している血友病患者においては，臨床的に重大なカテーテル関連血栓症と，臨床的意義が明確でない放射線学的に明らかな微小血栓の両者が報告されている^(14, 15, 18, 79~86)。また，インヒビター症例において，CVAD関連のSVC症候群が1例報告されている⁽⁸⁷⁾。これまでの多数の報告が，CVAD関連の静脈血栓症は血友病患者ではほとんど発生していないことを示唆している^(16, 17, 19~21, 50, 65, 88)。しかし，ほとんどの凝血塊は無症候性であるため，カテーテル関連の血栓症は過少報告されている可能性が高く，この合併症の真の発生頻度およびその臨床的重要性を明確にするためには，さらなる研究が必要である。

CVAD関連の血栓症は，カテーテルの閉塞や，より重大なカテーテル関連血栓症の発生につながり得る。血栓が形成されやすい部位がいくつかあり，それらを以下に列挙する — カテーテルルーメン内，静脈へのカテーテル挿入部位，カテーテルチップ，カテーテル外側表面，カテーテルチップ近傍の静脈内膜，カテーテルと静脈の接触領域。カテーテル表面またはその周囲に形成される血栓は通常無症候性である。血管壁上の壁在血栓は，静脈血栓症に進行す

る可能性があるが，臨床的に重大とは考え難い⁽⁸⁹⁾。血栓性閉塞はゆっくり時間をかけて発生するか，突然発生するかのいずれかである。どのような血栓であれ，これらは感染症の細菌増殖巣になる可能性がある。

カテーテルの外側表面を包むフィブリン鞘は，早ければ留置後24時間で認められることもあり，1週間以上留置されたCVADの90%以上で認められている⁽⁹⁰⁾。フィブリン鞘（CVADのチップを包むフィブリンの層）は，一方通行の弁として働き，カテーテル内の血液吸引を妨げる。ルーメン内凝血塊は，フラッシングが不十分な場合や，採血が頻繁に行われる場合，カテーテル内へ血液が逆流した場合，あるいは血液製剤の輸注が緩徐に行われる場合に形成され得る。

深部静脈血栓症（deep vein thrombosis; DVT）は，埋め込まれたCVADからフィブリン鞘が剥離した結果として生じるか，CVAD挿入時や輸注時に生じた内膜損傷，あるいは元々存在していた内膜損傷の二次的事象として発生した壁在血栓に起因して発生し得る。カテーテルチップの閉塞がどの程度の頻度でDVTという，より重大な合併症の発生を示唆し得るかは，未だ明確ではない⁽⁴¹⁾。カテーテル関連のDVTは，最も一般的にIJV接合部あるいはその近傍の鎖骨下静脈の短い領域に生じるが，SVCに及ぶ場合もある⁽⁹¹⁾。CVAD関連のDVTは，多くの場合徐々に形成されるため，この間に側副血管が形成され，急性血栓症の典型的な症状が最小限度に抑制される可能性がある⁽²⁹⁾。静脈造影法で検出されるすべてのDVTが臨床的に重大というわけではなく，また，これらに起因する血管損傷の長期的な結果，そして無症候性DVTによる閉塞の長期的な結果については未だ明らかではない⁽⁴¹⁾。

リスクとスクリーニング：血栓症のリスク因子は未だ明確には特定されていないが，凝血塊の形成には多数の因子が関与していると考えられる。小児の成長はカテーテルの血管内の位置に影響を及ぼし，血栓形成リスクを増大させる可能性がある⁽⁹²⁾。カテーテルチップが下部SVCや上部右心房に位置している場合に比べ，腕頭静脈や上部SVCなどの高い領域に位置している場合は，血栓症リスクが増大する

危険性がある。体外型カテーテルを使用した場合は、ポートを使用した場合に比べて、DVTの発生頻度はより高くなると考えられる⁽⁷⁰⁾。カテーテルの挿入部位についてであるが、IJVに挿入した場合と鎖骨下静脈に挿入した場合とを比較すると、後者においてより高頻度にCVAD関連の静脈狭窄および血栓症が発生している^(29, 30)。今後更なる検討を要する他のリスク因子として、高用量凝固因子製剤の頻回投与が挙げられる（ITT 施行中など）（活性化プロトロンビン複合体製剤やrFVIIa製剤を併用した場合、あるいは併用しない場合の両設定において）。

CVADを初めて留置する患者に対して留置前に原則的に血栓性素因のスクリーニングを行うことは、患者にCVADとは無関係の血栓塞栓症の既往がない限り正当化されない。カテーテル留置前の血友病患者に対する血栓症リスク因子の一般的なスクリーニングは既に推奨されているが⁽⁸³⁾、血栓症に関連する先天的・後天的リスク因子の影響については未だ明らかになっていない⁽⁹³⁾。静脈血栓症が生じた患児では、アンチトロンビンやプロテインCおよびプロテインSの欠乏、Factor V Leiden およびプロトロンビンG20210Aの存在、血中ホモシステイン値およびリポ蛋白a値の亢進、抗リン脂質抗体が報告されている⁽⁹⁴⁾。Factor V Leidenは、過剰凝血との関連で最も一般的に知られている先天性障害である。この先天性障害は成人癌患者におけるカテーテル関連血栓症とは関連していないことが示唆されているが⁽⁹⁵⁾、骨髄移植を受けている患者におけるカテーテル関連血栓症との関連が報告されている⁽²⁾。カテーテル関連血栓症の既往を有する患者に新たにCVADを留置する際に、事前に先天性血栓性素因のスクリーニングを原則的に行うべきであるか否かについては、未だ十分な証拠が得られておらず明確ではない。

予 防：カテーテル関連血栓症のリスクを低減するためには、治療薬を効果的に輸注するために必要とされる最小径のCVADを使用するとともに、カテーテルチップをSVCの下部1/3に設置することが推奨される。CVADを留置する際は、静脈壁内膜にできるだけ損傷を与えないよう静脈穿刺とカテーテルの送り出しに十分な注意が必要であり、ま

た、これによって血栓症リスクを低減できる。

CVADは、各使用後に必ずフラッシングするべきであり、フラッシング終了時は陽圧を維持して閉鎖する。CVADを使用している血友病患者に対する低用量抗凝固薬を用いたDVT予防治療の有効性と安全性については未だ検討されていないが、これらの患児には血液凝固異常が潜在するため、この方法は推奨できない⁽⁸⁴⁾。

モニタリングと診断：介護者と医師は、カテーテル関連血栓症の臨床徴候に対して常に注意を払うべきである（Table 4）。モニタリング項目には、凝固因子製剤の輸注に支障または困難が伴うか否か、そしてDVTの身体的徴候のチェックを含めるべきである（Table 4）。また、末梢血管穿刺が可能であるか否かを定期的に評価するべきである⁽⁸¹⁾。

小児において上部静脈系DVTを評価するためには、両側静脈造影と超音波検査の両者が必要である⁽⁹⁶⁾。静脈造影は静脈の解剖学的評価におけるゴールドスタンダードであるが、頸静脈におけるDVTの検出では、静脈造影よりも超音波検査（非侵襲的）の方が感度が高いと考えられる⁽⁹⁶⁾。DVTが疑われるが、非侵襲的映像検査により診断が確定しなかった場合は、静脈造影を実施しなければならない。CVADを留置してから4年以上が経過している症例では、無症候性血栓が生じる可能性が高いため、症状がみられない場合でも、静脈波曲線および/あるいは超音波検査を用いた中心静脈（構造）の評価を考慮するべきである。CVAD留置後どの程度経過した時点でモニタリングを開始するのが適切であるかについては未だ明確ではないが、遅くとも2年後には考慮するべきである。このようなモニタリング検査は、CVADが留置されている間は、1～2年ごとに継続して行うべきである^(29, 84, 86, 97)。成長の早い小児では、1年に1回X線検査を実施して、カテーテルチップのずれが生じていないかを確認するのも適切であろう⁽²⁴⁾。

治 療：採血あるいは薬剤の輸注に支障をきたし、カテーテルの機能停止あるいは閉塞が疑われる場合には、まずX線検査でカテーテルのねじれや、カテーテルチップの静脈壁への接近などの機械的な問題の有無を確認するべきである。凝血塊により閉塞が生

じていると考えられる場合は、ゆるやかに吸引することによって凝血塊が除去される可能性があり、また、生理食塩水を使用したフラッシングのみで開存性を回復できる可能性がある。大きな陳旧性血栓が形成されている場合は、ゆるやかな圧迫と吸引を繰り返す必要がある。ヘパリン溶液の注入も有益であるかもしれない⁽⁹⁸⁾。

注射器を用いて CVAD 中の異物を除去する際は、10 mL 以上の注射器を用いるべきである。この理由は、小さな注射器はカテーテルを破裂させてしまうような圧力、あるいは凝血塊を静脈系に押し出してしまうような圧力をつくりだしてしまう危険性があるからである。また、カテーテル内の閉塞を評価する目的で吸引を行う場合は、血管壁に損傷を与えてしまう危険性や、カテーテル壁が柔軟なカテーテルを破壊してしまう危険性があるため、強く吸引するべきではない。また、カテーテル内に治療薬（血栓溶解薬を含む）を注入する場合は、過剰な圧力を加えるべきではない。過剰な圧力は、カテーテルの破裂や凝血塊の循環系への塞栓の原因となる。

カテーテルに不具合が生じ、患者がその後もカテーテルを必要としている場合は、既存のカテーテルを抜去して新しいカテーテルを挿入するよりも、既存のカテーテルを再利用するアプローチが望ましい。閉塞が生じたカテーテルも問題が完全に解消されれば、機能性に問題がない限り留置を継続することができる。血栓溶解薬はカテーテル閉塞における標準的な処置法である。シリコン製あるいはポリウレタン製のカテーテルは柔軟で弾性があり、血栓溶解薬をゆっくりと注入すると血栓周囲のルーメンが拡張し、薬剤が凝血塊と直接接触するようになる⁽⁴⁰⁾。血栓溶解薬を用いる場合は、カテーテルのルーメンのみを満たすのに丁度十分な量を輸注することが重要で、全身の循環系に混入しないよう十分な注意が必要である。血栓溶解薬は、使用後に吸引し廃液しなければならない。血栓溶解薬の最初の注入で閉塞が解消しない場合は、この手順を繰り返すことも可能である。血栓溶解薬の局所注入では補充療法における凝固因子製剤の投与量を特に増やす必要はなく、外来で投与可能である。カテーテル感染がある、あるいはこれが疑われる場合は、血栓溶解薬の

輸注により感染が全身循環系に広がる危険性があるため、このような状況下では十分な注意が必要である⁽⁴²⁾。

最も一般的に使用される血栓溶解薬は、アルテプラーゼ（組織型プラスミノゲンアクチベーター）とウロキナーゼである。アルテプラーゼの場合、体重 10～30 kg の小児における推奨用量は最大 2 mg（2 回分割投与）で、各投与における用量は閉塞が生じている CVAD のルーメン内容量の 110% とする^(99, 100)。30 分間滞留させた後、血液の吸引を試みてカテーテルの機能を評価する。これによってもカテーテルが機能しない場合は、さらに 120 分間滞留させる。120 分が経過しても CVAD が吸引しない場合は、2 回目の注入を行う。カテーテルの機能が回復したら 4～5 mL の血液を吸引し、血栓溶解薬と残留凝血塊を除去する。続いて、カテーテルを生理食塩水で丁寧に洗浄する。

ウロキナーゼは、安全性が懸念されたため 1999 年に販売中止となり、それ以前はカテーテル閉塞の処理に最も一般的に使用され、最近、再び上市された。この治療薬は、3 mL（5,000 U/mL）を 2～4 時間かけて局所注入する。必要な場合は 2 回目の注入を行い、24 時間まで滞留させておくことが可能である⁽⁷⁴⁾。血栓溶解や他の処置が奏効しない場合は、カテーテルの抜去が最良の選択肢と考えられる。

DVT は、CVAD を使用している血友病患者にとって極めて厄介な問題であり、治療の指針となるエビデンスがほとんど得られていない。血栓が検出された場合は、早急に末梢静脈穿刺への移行を試みるべきである。また、DVT が検出された症例では、治療計画を妥協する結果とならない限り、カテーテルを抜去するべきである^(41, 47, 81)。

DVT の重大合併症としては、再発性血栓症、静脈アクセス不能、肺塞栓症、血栓後症候群そして死亡が挙げられる⁽⁴¹⁾。SVC や鎖骨下静脈、頸静脈の閉塞に起因する急性 DVT は、生命あるいは四肢の機能を脅かし、これが発生した場合は、欠乏している凝固因子のレベルをできる限り正常化させた後、血栓溶解薬の全身投与を行うべきである。カテーテルが機能している場合は、カテーテルを介して血栓を直接治療することができ、全身に与える影響も

より少ないかもしれない。しかし、このような症例では血栓溶解薬の全身投与後に重症出血が発生する危険性が高いため、集中治療室で注意深くモニタリングする必要がある⁽⁴¹⁾。静脈造影あるいは超音波検査で小さな無症候性DVTが検出された症例では厳格なモニタリングが必要であるが、血栓溶解薬の使用は必ずしも必要ではなく、CVADも必要な限り留置しておくことができる。

血栓は、カテーテルの抜去後、あるいは留置された状態において自然解消することもある。しかし、部分的あるいは完全な血栓症が持続し、血管が永久的に閉塞し狭窄をきたす危険性があり、これは特に長期にわたりカテーテルが留置されている場合にいえることである。この閉塞は、その程度と、側副血管が発生するか否かによって、症候性である場合もあれば無症候性である場合もある⁽¹⁰¹⁾。

血友病患児に対するクマリンや低分子ヘパリンなどの抗凝固薬の長期にわたる予防投与に関連する問題について言及した研究は我々が検索した限り全くない。さらに、無症候性血栓症を抗凝固療法により治療する必要があるか否かについても、これまでのところ全くエビデンスが得られていない。CVAD関連のDVTに関しては、今後、有害続発症、定期的スクリーニングの有用性および抗凝固療法の適切性を明確にするための更なる研究が必要である⁽⁸¹⁾。

機械的合併症およびその他の合併症

CVADにはpinch-off症候群やカテーテルの断裂、塞栓、破損、ずれなどの多くの機械的合併症が起こり得る。Pinch-off症候群では、カテーテル壁に長期使用による消耗が生じ、それが原因でカテーテルの断裂や遠位塞栓が生じる。Pinch-off症候群が認められた場合は、CVADを抜去し、新しいカテーテルを他の部位あるいは他の位置（例えば、頸静脈またはさらに外側に鎖骨下静脈）に再挿入するべきである⁽¹⁰¹⁾。

カテーテルの断裂は稀であり、通常は無症候性である⁽³⁰⁾。カテーテルの断裂が生じて間もないことが明らかな場合は、カテーテルを抜去して肺動脈穿孔やびらんを防止するよう試みるべきである。肺動脈にカテーテル断片が流入した場合は、細菌増殖巢あ

るいは血栓塞栓症の原因となる可能性がある。カテーテル断片が既に内皮細胞によって覆われてしまった場合は、回収が不可能である。カテーテル断片の回収には、通常、グースネック・スネアワイヤーを用いる⁽³⁰⁾。

カテーテル移動は、カテーテルチップのSVCから右心房、IJVまたは腋窩静脈への移動により定義される。小児に特有の1つの問題として、成長が急速であるためにカテーテルのずれや移動が生じやすいことが挙げられる。患児の成長に伴い、カテーテルチップの位置が短くなり、時にそれは急速である。特に成長の著しい乳幼児では、3か月ごとに評価する必要があるとも報告されている⁽³⁶⁾。カテーテル移動の原因となる他の因子として、次の項目が挙げられる——①過度の咳または嘔吐、②過大トンネルまたはポケット、③カテーテルまたはポートの皮下組織への不十分な固定、④強すぎる、あるいは過度のフラッシングや点検（これは、カテーテルチップに対するjet-and-whip効果を生じさせる）、⑤過激な運動や首、肩、上肢の過度の伸展⁽²⁷⁾。

ポートの腐食は、ポートセプタム上の皮膚が破れリザーバーが露出した場合に起こる。ポートの埋め込みが浅すぎ、皮下脂肪や皮下組織が不十分である場合は、ポート部位に潰瘍や離開が発生し得る⁽²⁷⁾。インヒビター症例で、出血を呈し、ポート周囲に感染症が発生している症例では特にポートが腐食するリスクが高いと考えられる⁽²⁴⁾。ポート特有の他の合併症としては、リザーバーの反転と、カテーテルとリザーバーの分離が挙げられる⁽³⁰⁾。リザーバーの反転は、皮下ポケットが大きすぎる場合に最も起こりやすいため、ポケットはポートがぴったりと設置されるように形成し、ポートを支持縫合糸で固定するべきである。体外型カテーテルに特有の合併症としては、カテーテルのずれや外部ハブの破損などが挙げられる。破損した体外型カテーテルのハブを修理するための専用キットが市販されている。

ポートからのニードルの外れや、カテーテルのずれ、カテーテルの機械的障害、フィブリン鞘に沿った薬剤の逆流などは、輸注薬剤の局所溢出や浸潤の原因となる。しかし、凝固因子製剤は発疱薬ではないため、局所部位の問題はほとんど起こらない。

ポートの腐食は、多数の血友病患者で報告されている^(5, 15, 19, 21, 23, 48)。Pinch-off 症候群のようなカテーテルの機能不全に関する報告は比較的少ないが、これらの機械的問題は多くの症例でカテーテル抜去の原因となっている^(16, 18, 23, 61, 62, 65, 102, 103)。

カテーテル断裂などの機械的問題が発生した場合は、米国食品医薬品局 (FDA) の Center for Devices and Radiologic Health に報告するべきである。<http://www.fda.gov/medwatch> へアクセスすることにより容易に報告できる。

謝 辞

コンセンサス会議の共同議長を務めていただいた Ewenstein 博士と Valentino 博士に深謝する。両博士には、本稿のデザインや作成においてもご尽力をいただいた。

References

- 1 O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP *et al.* Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Pediatrics* 2002; **110**: e51.
- 2 Fijnheer R, Paijmans B, Verdonck LF, Nieuwenhuis HK, Roest M, Dekker AW. Factor V Leiden in central venous catheter-associated thrombosis. *Br J Haematol* 2002; **118**: 267–70.
- 3 Perkins JL, Johnson VA, Osip JM *et al.* The use of implantable venous access devices (IVADs) in children with hemophilia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; **19**: 339–44.
- 4 Essex-Cater A, Gilbert J, Robinson T, Littlewood JM. Totally implantable venous access systems in paediatric practice. *Arch Dis Child* 1989; **64**: 119–23.
- 5 Girvan DP, de Veber LL, Inwood MJ, Clegg EA. Subcutaneous infusion ports in the pediatric patient with hemophilia. *J Pediatr Surg* 1994; **29**: 1220–3.
- 6 Decker MD, Edwards KM. Central venous catheter infections. *Pediatr Clin North Am* 1988; **35**: 579–612.
- 7 Valentino L, Ewenstein B, Navickis RJ, Wilkes MM. Central venous access devices in hemophilia: a meta-analysis. *Haemophilia* 2004; **10**: 134–146.
- 8 Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; **17**: 438–73.

- 9 Vora A, Lilleyman JS. Vascular access in young hemophiliacs: use of indwelling central venous catheters. *Int J Ped Hem Onc* 1994; **1**: 521–7.
- 10 Povoski SP. Long-term venous access. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, 7th edn. New York: SCP Communications Inc., 2003: 897–908.
- 11 MASAC. *MASAC Recommendations Regarding Central Venous Access Devices Included Ports and Passports* MASAC, 2001. Available at: <http://www.hemophilia.org/research/masac/masac115.htm>; accessed June 8, 2004.
- 12 Joshi R, Barrett AJ, Wastell C, Gibberd FB. Use of a Hickman catheter for permanent venous access in a patient with severe haemophilia. *Clin Lab Haematol* 1982; **4**: 319–21.
- 13 Schultz WH, Ware R, Filston HC, Kinney TR. Prolonged use of an implantable central venous access system in a child with severe hemophilia. *J Pediatr* 1989; **114**: 100–1.
- 14 Blanchette VS, al-Musa A, Stain AM, Filler RM, Ingram J. Central venous access catheters in children with haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; **7** (Suppl. 1): S39–44.
- 15 Warriar I, Baird-Cox K, Lusher J. Use of central venous catheters in children with haemophilia: one haemophilia treatment centre experience. *Haemophilia* 1997; **3**: 194–8.
- 16 Miller K, Buchanan GR, Zappa S *et al.* Implantable venous access devices in children with hemophilia: a report of low infection rates. *J Pediatr* 1998; **132**: 934–8.
- 17 Santagostino E, Gringeri A, Muca-Perja M, Mannucci PM. A prospective clinical trial of implantable central venous access in children with haemophilia. *Br J Haematol* 1998; **102**: 1224–8.
- 18 Bollard CM, Teague LR, Berry EW, Ockelford PA. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; **6**: 66–70.
- 19 McMahan C, Smith J, Khair K, Liesner R, Hann IM, Smith OP. Central venous access devices in children with congenital coagulation disorders: complications and long-term outcome. *Br J Haematol* 2000; **110**: 461–8.
- 20 Rothschild C, Merckx J, Clairicia M, Dazet D, Torchet MF, Pertuiset N. Experience with implantable venous access devices in haemophilic children treated intensively: a low rate of complications. *Haemophilia* 2000; **6**: 276.
- 21 Morado M, Jimenez-Yuste V, Villar A *et al.* Complications of central venous catheters in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2001; **7**: 551–6.
- 22 Santagostino E, Gringeri A, Muca-Perja M, Berardinelli L, Mannucci P. Prospective evaluation of permanent venous accesses in children with hemophilia: safety and feasibility of port-a-cath and

- arterio-venous fistula. *Thromb Haemost* 2001; **85**: OC1745.
- 23 Tarantino MD, Lail A, Donfield SM *et al.* Surveillance of infectious complications associated with central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia* 2003; **9**: 588–92.
 - 24 Ljung R. Central venous lines in haemophilia. *Haemophilia* 2003; **9** (Suppl. 1): 88–93.
 - 25 Scatorchia GM. Tunneled catheters. In: Ray CE Jr, ed. *Central Venous Catheters* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 73–86.
 - 26 Ruesch S, Walder B, Tramer MR. Complications of central venous catheters: internal jugular versus subclavian access – a systematic review. *Crit Care Med* 2002; **30**: 454–60.
 - 27 Tisnado J, Pieters PC. Complications of central venous access. In: Pieters PC, Tisnado J, Mauro MA, eds. *Venous Catheters: A Practical Manual* New York: Thieme, 2003: 249–80.
 - 28 Nguyen TD, Raju R, Lee S. Vascular access: surgical perspective. *Emedicine* 2003. Available at: <http://www.emedicine.com/ped/topic3050.htm>.
 - 29 Male C, Chait P, Andrew M, Hanna K, Julian J, Mitchell L. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. *Blood* 2003; **101**: 4273–8.
 - 30 Ahmad I, Ray CE Jr. Complications of central venous access devices. In: Ray CE Jr, ed. *Central Venous Access* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 151–64.
 - 31 Hadaway LC. Comparison of vascular access devices. *Semin Oncol Nurs* 1995; **11**: 154–66.
 - 32 Bravery K, Hannan J. The use of long-term central venous access devices in children. *Paediatr Nurs* 1997; **9**: 29–35.
 - 33 Hull JE. Tunneled catheters and chest ports. In: Pieters PC, Tisnado J, Mauro MA, eds. *Venous Catheters: A Practical Manual* New York: Thieme, 2003: 97–118.
 - 34 Vidler V. Teaching parents advanced clinical skills. *Haemophilia* 1999; **5**: 349–53.
 - 35 O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP *et al.* Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; **51**: 1–29.
 - 36 Harned RKI. Central venous access device placement in pediatric patients. In: Ray CE Jr, ed. *Central Venous Access* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 115–28.
 - 37 Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991; **338**: 339–43.
 - 38 Chaiyakunapruk N, Veenstra DL, Lipsky BA, Saint S. Chlorhexidine compared with povidone-iodine solution for vascular catheter-site care: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; **136**: 792–801.
 - 39 Winslow MN, Trammell L, Camp-Sorrell D. Selection of vascular access devices and nursing care. *Semin Oncol Nurs* 1995; **11**: 167–73.
 - 40 Pieters PC, Pyle M, Tisnado J. Catheter care. In: Pieters PC, Tisnado J, Mauro MA, eds. *Venous Catheters: A Practical Manual* New York: Thieme, 2003: 234–48.
 - 41 Journeycake JM, Buchanan GR. Thrombotic complications of central venous catheters in children. *Curr Opin Hematol* 2003; **10**: 369–74.
 - 42 Polderman KH, Girbes AR. Central venous catheter use. Part 2: infectious complications. *Intensive Care Med* 2002; **28**: 18–28.
 - 43 Smith S, Dawson S, Hennessey R, Andrew M. Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters: is heparin necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; **13**: 141–3.
 - 44 Dougherty L. Central venous access devices. *Nurs Stand* 2000; **14**: 45–50.
 - 45 Baranowski L. Central venous access devices: current technologies, uses, and management strategies. *J Intraven Nurs* 1993; **16**: 167–94.
 - 46 Giangrande PL. Adverse events in the prophylaxis of haemophilia. *Haemophilia* 2003; **9** (Suppl. 1): 50–6.
 - 47 Whitman ED. Complications associated with the use of central venous access devices. *Curr Probl Surg* 1996; **33**: 309–78.
 - 48 Ljung R, Lindgren AK, Tengborn L, Petrini P. The feasibility of long-term venous access in children with chemophilia. *Semin Hematol* 1994; **31** (Suppl. 2): 16–8.
 - 49 Liesner RJ, Vora AJ, Hann IM, Lillemann JS. Use of central venous catheters in children with severe congenital coagulopathy. *Br J Haematol* 1995; **91**: 203–7.
 - 50 Goldsmith JC, Miller R, Boody B, Atkinson J. Central venous catheter related complications in children with hemophilia. *Blood* 1995; **86**: 872a.
 - 51 Matsuyama K, Ushijima K, Kano T, Tsuchiya H. Intraoperative use of plasma-derived activated factor VII (FVIIa) in a hemophilia A patient with inhibitors. *Masui* 1996; **45**: 235–8.
 - 52 Smith OP, Hann IM. rVIIa therapy to secure haemostasis during central line insertion in children with high-responding FVIII inhibitors. *Br J Haematol* 1996; **92**: 1002–4.
 - 53 Damiano ML, Hutter JJ Jr. Immune tolerance for haemophilia patients with inhibitors: analysis of the western United States experience. The Tri-Regional Nursing Group. *Haemophilia* 2000; **6**: 526–32.
 - 54 Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Hematol* 1994; **47**: 113–7.
 - 55 Li CH, Ou Y, Lee AC, So KT. Septic arthritis in hemophilia with central venous catheter: a case report. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; **17**: 187–9.

- 56 Hothi DK, Kelsall W, Baglin T, Williams DM. Bacterial endocarditis in a child with haemophilia B: risks of central venous catheters. *Haemophilia* 2001; 7: 507–10.
- 57 Wiegand G, Rauch R, Effenberger W, Hofbecks M. Cardiomyopathy following port-implantation for immune tolerance therapy. *Haemophilia* 2002; 8: 490.
- 58 Collins PW, Khair KS, Liesner R, Hann IM. Complications experienced with central venous catheters in children with congenital bleeding disorders. *Br J Haematol* 1997; 99: 206–8.
- 59 Ragni MV, Hord JD, Blatt J. Central venous catheter infection in hemophiliacs undergoing prophylaxis or immune tolerance with clotting factor concentrate. *Haemophilia* 1997; 3: 90–5.
- 60 Geraghty S, Kleinert D. Use and morbidity of venous access devices in patients with hemophilia. *J Intraven Nurs* 1998; 21: 70–5.
- 61 Vidler V, Richards M, Vora A. Central venous catheter-associated thrombosis in severe haemophilia. *Br J Haematol* 1999; 104: 461–4.
- 62 Yee TT, Beeton K, Griffioen A *et al.* Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 76–82.
- 63 Domm JA, Hudson MG, Janco RL. Complications of central venous access devices in paediatric haemophilia patients. *Haemophilia* 2003; 9: 50–6.
- 64 O’Grady NP, Alexander M, Dellinger EP *et al.* Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1281–307.
- 65 Ljung R, van den Berg M, Petrini P *et al.* Port-A-Cath usage in children with haemophilia: experience of 53 cases. *Acta Paediatr* 1998; 87: 1051–4.
- 66 Manco-Johnson M, Nuss R, Abshire T, Richardson L, Shapiro A, Valentino L. Port infections in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 275.
- 67 Hilgartner MW, Kleinert D. Morbidity of central lines in patients with coagulation deficiencies. *Pediatr Res* 1995; 37: 158A.
- 68 Mirro J Jr, Rao BN, Stokes DC *et al.* A prospective study of Hickman/Broviac catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* 1989; 7: 214–22.
- 69 Mirro J Jr, Rao BN, Kumar M *et al.* A comparison of placement techniques and complications of externalized catheters and implantable port use in children with cancer. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 120–4.
- 70 Ingram J, Weitzman S, Greenberg ML, Parkin P, Filler R. Complications of indwelling venous access lines in the pediatric hematology patient: a prospective comparison of external venous catheters and subcutaneous ports. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13: 130–6.
- 71 Pegues D, Axelrod P, McClarren C *et al.* Comparison of infections in Hickman and implanted port catheters in adult solid tumor patients. *J Surg Oncol* 1992; 49: 156–62.
- 72 O’Keefe SJ, Burnes JU, Thompson RL. Recurrent sepsis in home parenteral nutrition patients: an analysis of risk factors. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994; 18: 256–63.
- 73 van den Berg HM, Fischer K, Roosendaal G, Mausers-Bunschoten EP. The use of the Port-A-Cath in children with haemophilia – a review. *Haemophilia* 1998; 4: 418–20.
- 74 Blanchette VS, Al-Musa A, Stain AM, Ingram J, Fille RM. Central venous access devices in children with hemophilia: an update. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8 (Suppl. 1): S11–4.
- 75 Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ *et al.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs* 2001; 24: 180–205.
- 76 Berrington A, Gould FK. Use of antibiotic locks to treat colonized central venous catheters. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 597–603.
- 77 Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ *et al.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 222–42.
- 78 Ragni M. Infectious and thrombotic complications of central venous catheters in hemophilia patients. *Home Healthcare Consultant* 1998.
- 79 Blanchette VS, Al-Trabolsi H, Stain AM *et al.* High risk of central venous line-associated thrombosis in boys with hemophilia. *Blood* 1999; 94: 234a.
- 80 Buchanan GR, Miller K, Zajac JL. Upper venous system thrombosis in haemophilia patients with long-term implantable central venous catheters. *Haemophilia* 2000; 6: 271.
- 81 Journeycake JM, Quinn CT, Miller KL, Zajac JL, Buchanan GR. Catheter-related deep venous thrombosis in children with hemophilia. *Blood* 2001; 98: 1727–31.
- 82 DiMichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb Haemost* 2002; 87: 52–7.
- 83 Ettingshausen CE, Kurnik K, Schobess R *et al.* Catheter-related thrombosis in children with hemophilia A: evidence of a multifactorial disease. *Blood* 2002; 99: 1499–500.
- 84 Journeycake JM, Buchanan GR. Catheter-related thrombosis in children with hemophilia A. *Blood* 2002; 99: 1500.
- 85 van Dijk K, van Den Berg HM, van der Bom JG. Complications of port-a-cath (PAC) in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 488.
- 86 Price V, Carcao MD, Connolly BL *et al.* A prospective, longitudinal study of central venous catheter-related deep vein thrombosis in boys with hemophilia. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 737–42.
- 87 Carcao MD, Connolly BL, Chait P *et al.* Central venous catheter-related thrombosis presenting as

- superior vena cava syndrome in a haemophilic patient with inhibitors. *Haemophilia* 2003; 9: 578–83.
- 88 McWhirter WR, Gray L. Indwelling intravenous catheter in a young haemophiliac. *Lancet* 1988; 2: 99–100.
- 89 Krzywda EA. Predisposing factors, prevention, and management of central venous catheter occlusions. *J Intraven Nurs* 1999; 22: S11–7.
- 90 Lowell JA, Bothe A Jr. Central venous catheter related thrombosis. *Surg Oncol Clin N Am* 1995; 4: 479–92.
- 91 Smith JP. Thrombotic complications in intravenous access. *J Intraven Nurs* 1998; 21: 96–100.
- 92 Brown SA, Aledort LM, Lee CA *et al.* Optimal treatment regimens for patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2001; 7: 313–20.
- 93 Glaser DW, Medeiros D, Rollins N, Buchanan GR. Catheter-related thrombosis in children with cancer. *J Pediatr* 2001; 138: 255–9.
- 94 Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M *et al.* Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *Thromb Haemost* 2002; 88: 155–6.
- 95 Riordan M, Weiden PL. Factor V Leiden mutation does not account for central venous catheter-related thrombosis. *Am J Hematol* 1998; 58: 150–2.
- 96 Male C, Chait P, Ginsberg JS *et al.* Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body in children: results of the PARKAA study. Prophylactic antithrombin replacement in kids with ALL treated with asparaginase. *Thromb Haemost* 2002; 87: 593–8.
- 97 Medeiros D, Miller KL, Rollins NK, Buchanan GR. Contrast venography in young haemophiliacs with implantable central venous access devices. *Haemophilia* 1998; 4: 10–5.
- 98 Mallett J, Dougherty L. Vascular access devices: insertion and management. In: Mallett J, Dougherty L, eds. *The Royal Marsden Hospital Manual of Clinical Nursing Procedures*, 5th edn, UK: Blackwell Publishing, 2000.
- 99 Ponc D, Irwin D, Haire WD, Hill PA, Li X, McCluskey ER. Recombinant tissue plasminogen activator (alteplase) for restoration of flow in occluded central venous access devices: a double-blind placebo-controlled trial – the Cardiovascular Thrombolytic to Open Occluded Lines (COOL) efficacy trial. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 951–5.
- 100 Semba CP, Deitcher SR, Li X, Resnansky L, Tu T, McCluskey ER. Treatment of occluded central venous catheters with alteplase: results in 1,064 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13: 1199–205.
- 101 Polderman KH, Girbes AJ. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1–17.
- 102 Vidler V. Use of Port-a-Caths in the management of paediatric haemophilia. *Prof Nurse* 1994; 10: 48–50.
- 103 Girisch M, Rauch R, Lischetzki G, Ries M, Klinge J. Central venous catheters (Port-A-Cath) for treatment of children with haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 488.