



近年、抗がん剤の進歩は著しく、新薬がぞくぞくと開発されています。それに伴うように、中心静脈リザーバー留置も広く普及してきました。このような流れの中、大腸癌症例では、従来のFOLFOX, FOLFIRIにベバシズマブ(アバスタチン)を加えたレジメンが行われる機会も増えてきました。しかし、ベバシズマブには血管新生を抑制するという作用機序から、創傷治癒遅延や血栓形成、出血といった重篤な副作用が指摘されています。そこで今回、ベバシズマブが投与された症例での、中心静脈リザーバー留置後の創傷哆開という合併症に注目し、ベバシズマブ投与のタイミングとの関連性について検討を行った論文を紹介します。

Zawacki WJ, et al : Wound Dehiscence or Failure to Heal following Venous Access Port Placement in Patients Receiving Bevacizumab Therapy. J Vasc Intervent Radiol 2009 ; 20 : 624-627.

ベバシズマブ治療を受けている患者の埋没型静脈アクセスポート留置に伴う創傷哆開および創傷治癒不全

はじめに

ベバシズマブ (bevacizumab : アバスタチン) は、遺伝子組換え型ヒト化モノクローナル抗体で、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) の働きを阻害することによって、腫瘍血管新生を抑えるとされている作用を持つ分子標的治療薬である。本邦では治癒切除不能な進行・再発結腸・直腸癌および扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に適応となっている。重大な有害事象として、消化管穿孔、創傷治癒遅延、出血、血栓形成が知られており、また、大きな手術後28日間経過していない患者に投与してはならないと、添付文章の重要な基本的注意事項に記載されている。

ベバシズマブ投与終了に引き続き待機的手術を行う場合、創傷治癒遅延や創傷哆開をきたさないために、どのくらいの間隔をあけたらいいのかに関しての検討はなされていない。

目的

本論文では、埋没型静脈アクセスポート (CVリザーバー、CVポート) が留置され、ベバシズマブ治療が行われた患者において、創傷哆開や創傷治癒遅延といった現象が起りえるのか、また、創傷合併症発症とベバシズマブ投与のタイミングについての関連性について、つまり、ベバシズマブ投与とポート留置との間隔(平均期間)が、創傷哆開をきたさなかった症例に比べて、創傷哆開をきたした症例では短かったのではないかという仮説をたて、それを実証するための検討を行った。

対象および方法

2006年7月1日から2007年12月31日までの間に、1,082例に対し1,110件のポート留置を行った。1,110件のうち、189例195件で、留置前後120日以内(留置前60日以内、留置後60日以内)にベバシズマブが投与された。

留置ポートは、single-lumen port 87例、double-lumen port 14例、CT造影対応 single-lumen port 94例で、挿入血管は、右内頸静脈170例、左内頸静脈19例、右上肢2例、左上肢2例、経腰静脈2例であった。

ポート留置は、専門医の指導の下、主治医、IVRフェロー、経験を積んだ nurse practitioner (NP)、放射線科レジデントにより行われた。前処置として、術前8時間は絶食とし、水分も2時間前からは控えるようにした。軽い鎮静(フェンタニル、ミダゾラム)、嚴重な無菌操作、および抗生物質(セファゾリン1g、クリンダマイシン600mg)の予防投与のもと留置が行われた。ポートは皮下ポケットに深く埋没し、3-0バイクリル(吸収糸)で縫合固定した。皮膚は3-0バイクリル結節縫合にて閉創し、Steri-Stripsで補強の後、ガーゼおよびポリウレタン製の透明フィルムで被覆した。

術後は、7日間は傷口にストレスのかかる運動は避け、重い物を持ちあげたりしないように、またドレッシングは3日間濡らさないよう指示を与えた。

ベバシズマブ投与量は、結腸・直腸癌症例では5 mg/kgあるいは10 mg/kgを14日間連続、扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌では13 mg/kgを3週間、転移性乳癌では10 mg/kgを14日間連続で投与した。

経過観察期間は、44~581日(平均307日、中央値281日)であった。

結果

1,110件中891件は、経過観察期間終了時にポートが留置されていた。ポート抜去の原因は、治療終了153件(13.78%)、感染42件(3.78%)、ポート機能不全8件(0.72%)、カテーテル屈曲3件0.27%、皮下注入3件0.27%、カテーテル逸脱2件0.36%、フィブリンシース4件(0.36%)、皮膚障害1件(0.09%)、血栓形成2件(0.18%)、ポート反転1件(0.09%)、カテーテルの露出2件(0.18%)、そして創傷哆開6件(0.54%)であった。ポート留置後に創傷哆開をきたした6件は、全件ベバ

シズマブ治療が施行されていた。ベバシズマブ治療が行われていない症例では、創傷哆開は認めなかった。

ベバシズマブ治療が施行された195件中26件(13.3%)でポートが抜去された。創傷哆開が原因であったものが6件(3.1%)、その他の原因が20件(10.3%)で、治療終了7件(3.59%)、感染8件(4.10%)、ポート機能不全2件(1.03%)、カテーテル屈曲1件(0.51%)、皮下注入1件(0.51%)、フィブリンシース1件(0.68%)、血栓形成1件(0.51%→0.68%の誤り：訳者註)、ポート反転1件(0.68%)であった。

ベバシズマブ治療が施行されたが創傷哆開をきたさなかった189例では、11例でポート留置前の60日間に、23例でポート留置前後の60日間に、155例でポート留置後60日間にベバシズマブの単独投与が行われていた。創傷哆開をきたした6例では、1例でポート留置前の60日間に、3例でポート留置前後の60日間に、2例でポート留置後60日間にベバシズマブの単独投与が行われていた。

創傷哆開をきたさなかった189例での、ベバシズマブ投与とポート留置の間隔は、平均16.9日(2～58日、中央値14日)、創傷哆開をきたした6例では、平均10.8日(1～44日、中央値5日)で、両者の間には統計学的有意差が認められた(P=0.0150)。

考察および結論

ポート留置後に創傷哆開をきたした症例は、全例ベバシズマブ治療を受けた症例であった。すべて single-lumen port が留置され、留置も経験豊富な術者により行われ、アクセスルートは右内頸静脈経由であった。無菌操作が守られなかった症例や、過度の出血をきたした症例はなかった。

Berryらは、ポート留置を行った後、短期間でベバシズマブ治療が行われた534例で、創傷治癒に関する合併症が6例(1.1%)で、ポート留置後7日以内にベバシズマブが投与された189例では1例(0.6%)で認められたと報告している。彼らの検討では、ポート留置前にベバシズマブが投与された症例はなかった。本研究では、ポート留置の前後1週間以内にベバシズマブ投与が行われると、創傷哆開の頻度が高くなることが明らかとなった。

今回の研究は、1施設における限られた症例での retrospective な検討であり、創傷哆開をきたした症例と、きたさなかった症例間でのベバシズマブ1回投与量、平均投与量、総投与量の影響、腎機能、肝機能障害の影響などについては検討しておらず、その評価には限界がある。

本論文の結論として、ポート留置後の創傷哆開には、ベバシズマブ投与のタイミングが深く関与していること、すなわち、ポート留置前後10日以内にベバシズマブ投与を受けると、その頻度が高まることが示された。

<参考文献(抜粋)>

1. Berry S, et al : Lack of effect of starting bevacizumab shortly after venous access device implantation on wound healing/bleeding complications : preliminary results from first BEAT. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium ; January 26-28, 2006 ; San Francisco, CA.
2. Almahanna K, et al : Subcutaneous implantable venous access device erosion through the skin in patients treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy : a case series. *Anti-Cancer Drugs* 2008 ; 19 : 217-219.

コメント

結論としては、ポート留置前後10日以内にベバシズマブ投与をしてはいけないという警告がなされたものと考えられます。それ以外に、本論文の冒頭で「埋没型静脈アクセスポートは、抗がん剤、輸液、血液製剤、および高カロリー輸液の投与ルートとして、そして同時に採血のルートとして日常的に使用される」と記載されています。ポートからの輸血、採血に否定的な風潮がみられる本邦での現状に一石を投じる一文として興味深いと思いました。また、筆頭著者の肩書きが「NP」になっている点にも注目してください。今後本邦でも nurse practitioner の存在がクローズアップしてくるものと考えます。

追加として、ベバシズマブの血栓形成に関し、癌研有明病院のグループから「Management of venous thromboembolism in colorectal cancer patients treated with bevacizumab ベバシズマブ(アバスチン)が投与される結腸・直腸がん患者における静脈血栓症の管理」と題して、ドップラー超音波イメージング(DUS)を用いることによって、ベバシズマブ治療開始後早期に無症候性血栓の症例を発見することができるとともに、血栓形成の可能性についてもモニタリングすることができる、という内容の論文が発表されています。現時点では印刷中であり、抄録しか手に入りませんが、*Medical Oncology* という雑誌に掲載されます。本論文と合わせて、ご一読をお勧めします。