

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床外科学会雑誌 (2017.10) 78(10):2197-2201.

肺癌患者の中心静脈ポート抜去に対するベバシズマブ投与の影響

林 諭史, 阿部 昌宏, 高橋 奈七, 岡崎 智, 石橋 佳, 北田 正  
博

原 著

## 肺癌患者の中心静脈ポート抜去に対するベバシズマブ投与の影響

旭川医科大学呼吸器センター

林 論 史 阿 部 昌 宏 高 橋 奈 七  
岡 崎 智 石 橋 佳 北 田 正 博

肺癌や大腸癌、乳癌などの治療に用いられるベバシズマブ (Bev) はその作用機序から創治癒不全を誘発する。皮下埋め込み型中心静脈ポート (CVP) は薬剤投与や補液目的に留置されるが、合併症による抜去が問題となる。Bev投与やその他因子がポート抜去に影響するか検討した。2008年10月～2016年7月の進行・再発肺癌148例を対象とした。合併症による抜去は23例で、内訳は感染11例、創哆開による露出10例、閉塞2例であった。若年、Bev投与でCVP抜去に至る例が多かった。CVP使用開始までの期間は抜去群10.0日、非抜去群13.3日であり、抜去群の方が短い傾向であった。術後200日でのCVP留置率はBev投与あり53.1%、なし93.4%であった。CVP留置の際は、Bev投与による抜去の危険性について説明し、CVP使用までの期間を長くすることで、抜去例を減少させられる可能性が示唆された。

索引用語：中心静脈ポート，ベバシズマブ，肺癌

### 緒 言

進行・再発の非扁平上皮肺癌に対し、プラチナ併用化学療法にベバシズマブ (Bevacizumab, Bev) を追加することで全奏効率の上昇、progression free survivalの延長が示されており、Bev使用例が増加している。皮下埋め込み型中心静脈ポート (central venous access port, CVP) は薬剤投与や補液のためしばしば留置されるが、合併症のため抜去に至る症例があり、原疾患の治療継続や患者のquality of life (QOL) に支障をきたす。Bevは創治癒遅延を起こすとされており、Bev投与やその他因子がポート抜去に影響する可能性について検討した。

### 対象および方法

2008年10月～2016年7月の進行・再発肺癌患者で、CVPを留置した連続148例、148CVPを対象とした。全例、1%キシロカインで局所麻酔後にパードスリムポート® (メディコン) を留置した。術前の消毒は10%ポピドンヨード液を使用した。閉創は3-0の吸収糸で皮下埋没縫合を行った後、表皮は4-0ナイロン糸

による縫合あるいは皮膚表面接着剤 (ダーマボンド®、Echicon) を使用した。ナイロン糸の抜糸は基本的に術後1週間後を目安としたが、創状態により抜糸を数日間遅らせた。皮膚表面接着剤は除去せず、自然に剥がれ創治癒が得られるまで塗布したまま経過観察した。術後はセフェム系第1世代のcefaclorを3日間内服投与した。感染は、創周囲の発赤や膿汁の流出、培養での感染源の同定、発熱などを考慮しつつ総合的に判定した。感染を伴わない創の離開のみを創哆開と判定した。なお、CVPからの採血や輸血は施行しない方針とした。検討項目は、CVP留置術後の観察期間、CVP使用開始までの期間、年齢、性別、body mass index (BMI)、術前performance status (PS)、糖尿病の有無、使用目的 (化学療法、補液、Bev使用)、手術時間、閉創法、穿刺部位とした。本検討では、CVP感染、創哆開、閉塞といった合併症によるCVP抜去のみを『CVP抜去』と定義し、これを抜去群 (remove群：R群) とした。その他の死亡時CVP留置例を含む非抜去例と治療終了によるCVP抜去例を合わせて留置・治療完遂群 (remained or completion of the treatment群：RCT群) として、2群間の比較検討を行った。RCT群における死亡、治療完遂によるCVP抜去は、イベントではなく中断として扱った。

2017年5月1日受付 2017年7月26日採用

〈所属施設住所〉

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1-1-1

統計学的解析には統計解析ソフトウェアのJMP® 10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用し、2群間の比較には $\chi^2$ 検定とt検定、Fisherの直接確率検定を用い、留置率の差の検定にはKaplan-Meier法を用いた。各因子間の関連を除外し、独立した因子を選択するためにロジスティック回帰分析を行った。なお、数値データ(年齢、術後平均経過観察期間、CVP使用開始までの期間、BMI、手術時間)は連続変数、

それ以外はカテゴリー変数として取り扱った。P<0.05で有意差ありと判定した。

結 果

患者背景をTable 1に示す。全例の平均年齢は65歳で、男104例、女44例、術後平均観察期間は208日、CVP使用開始までの期間は12.8日であった。平均BMIは21.9、平均PSは0.61、糖尿病合併は30例であった。使用目的は化学療法118例、補液37例、Bev 40例であった(重複あり)。平均手術時間は19.4分、閉創は皮膚表面接着剤109例、ナイロン39例、穿刺部位は鎖骨下が123例、鼠経22例、内頸3例であった。合併症による抜去は23例で、内訳は感染11例、創哆開による露出10例、閉塞2例であった(Table 2)。

Table 1 Patient characteristics

Number of cases	148
Age (mean ± S.D.)	65 ± 9
Sex (cases, Male / Female)	104 / 44
Follow up (mean, day)	208 ± 253
First use (mean, day)	12.8 ± 12.0
BMI	21.9 ± 3.9
PS	0.61 ± 0.91
Diabetes mellitus (cases, Yes / No)	30 / 118
Purpose (cases)	
Chemotherapy	118
Parenteral nutrition	37
Bevacizumab	40
Operation time (min)	22.4 ± 10.1
Closure (cases, Dermabond / Nyron)	109 / 39
Position (cases)	
Subclavian	123
Femoral	22
Jugular	3
Removal (cases, Yes / No)	23 / 125

Table 2 Outcomes of CVP placement

	Cases
Remained and completed the treatment	125
Completion of the treatment	2
Died	26
Remained	97
Removed by complications	23
Infection	11
Exposure	10
Obstruction	2

Table 3 Risk factors related to CVP removal

	R (n=23)	RCT (n=125)	P. value
Age (mean ± S.D.)	60 ± 11	65 ± 8	< 0.05
Sex (cases, Male / Female)	15 / 8	89 / 36	0.56
Follow up (mean, day)	160 ± 290	217 ± 246	0.32
First use (mean, day)	10.0 ± 5.6	13.3 ± 12.8	0.23
Body Mass Index	23.0 ± 2.9	21.7 ± 4.0	0.13
Performance status	0.61 ± 0.84	0.61 ± 0.92	0.95
Diabetes mellitus (cases, Yes / No)	1 / 22	29 / 96	< 0.05
Purpose (cases, Yes / No)			
Chemotherapy	21 / 2	97 / 28	0.13
Parenteral nutrition	3 / 20	34 / 91	0.15
Bevacizumab	16 / 7	24 / 101	< 0.05
Operation time (min)	19.4 ± 6.9	23.0 ± 10.5	0.12
Closure (cases, Dermabond / Nyron)	19 / 4	90 / 35	0.29
Indwelling location (cases)			0.08
Subclavian	22	101	
Others	1	24	

R : removed group, RCT : remained and treatment-completed group.

Table 3に、CVP抜去の有無と各因子間のt検定(数値変数)、 $\chi^2$ 検定あるいはFisherの直接確率法による検定(カテゴリー変数)の結果を、Fig. 1にはロジスティック回帰分析によるCVP抜去に対する各因子のオッズ比を示す。単変量解析(Table 3)で、R群(23例)とRCT群(125例)の間で有意差を認めたのは年齢(R群60歳、RCT群65歳)、糖尿病なし(R群96%、

RCT群77%)、Bev投与あり(R群69.5%、RCT群19.2%)、鎖骨下静脈穿刺であった。多変量解析(Fig. 1)では、高年齢、高BMI、糖尿病なし、Bev投与あり、鎖骨下静脈穿刺が有意であった。CVP使用開始までの期間はR群10.0日、RCT群13.3日であり、R群の方が短い傾向であった。糖尿病ありと弱い負の相関が見られたのは化学療法の実施のみであった(相関係数:

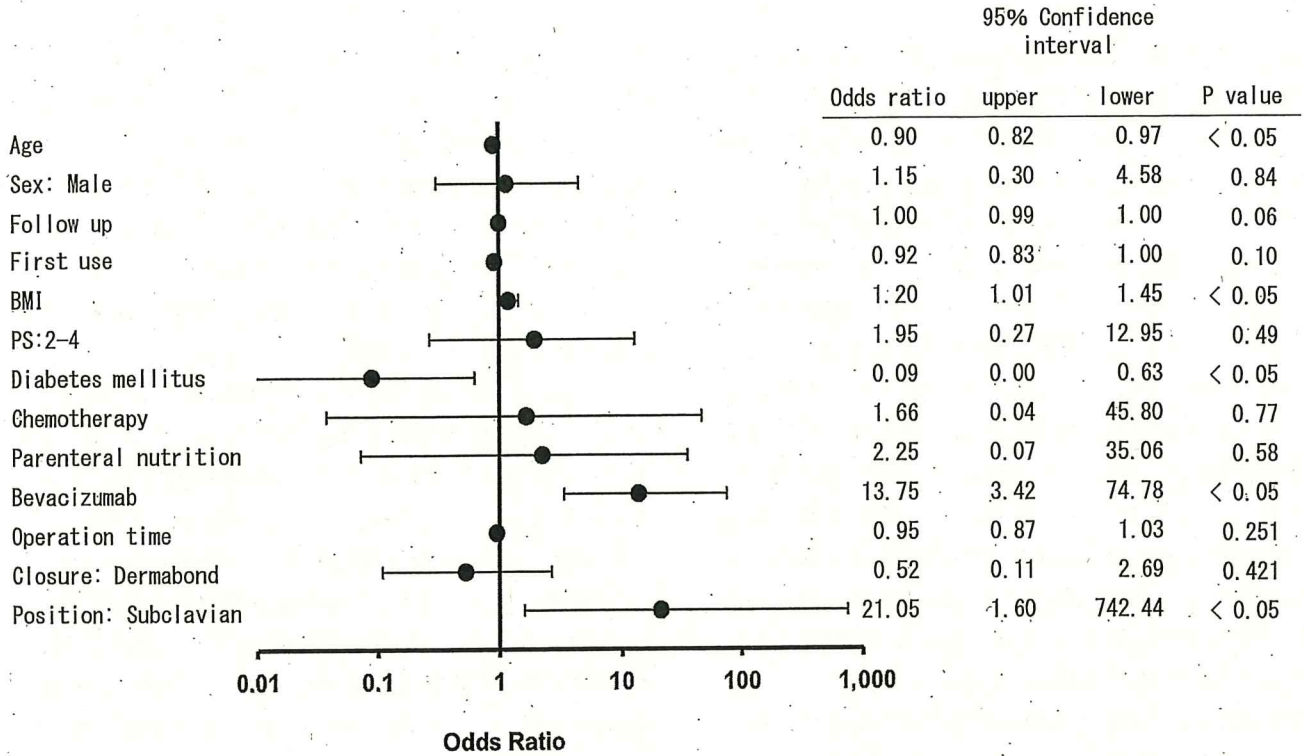


Fig. 1 Multivariate analysis with logistic regression.

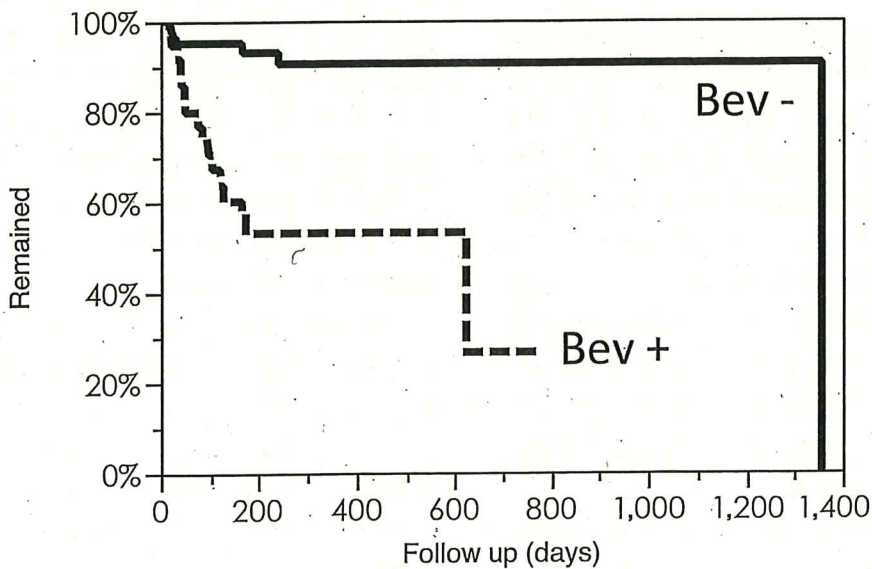


Fig. 2 Relationship between bevacizumab therapy and CVP indwelling ratio.

-0.164). 術後200日時点での、合併症に起因するCVP抜去に至らなかった症例は、Bev投与あり53.1%、なし93.4%であった ( $P < 0.05$ ) (Fig. 2). Bev使用例40例に限定したR群(16例)とRCT群(24例)について、CVP使用開始までの期間を検討したところ、R群は平均11.2日、RCT群は17.1日であった ( $P = 0.28$ ). 経過中に死亡イベントを24例認めたと、Bev投与による死亡率の差は認めなかった ( $P = 0.125$ ).

### 考 察

肺癌や大腸癌、乳癌などの治療に用いられるBevなどの抗VEGF薬は血管内皮細胞のアポトーシスを誘導し、腫瘍血管の新生を抑制することで抗腫瘍効果を発揮する。その作用機序から創治癒不全を誘発することが考えられ、アバスタチン特定使用成績調査<sup>1)</sup>において、Bev投与例のうち40例(1.48%)で創治癒遅延による合併症があり、そのうち28例がCVP関連であったと報告されている。現在、薬剤投与や補液のため広くCVPが用いられているが、人工物であるが故に感染など合併症も多く、抜去に至ると原疾患に対する治療継続が困難となり、また患者のQOLも低下する。CVP抜去に至る因子についてはこれまでも様々な報告がなされているが、Bev投与との関連性を報告した論文は少なく、さらに進行・再発肺癌患者に限定した検討は現時点で医学中央雑誌、PubMedで検索した限り存在しないため、本検討を計画した。

本検討では、術後平均経過観察期間208日で、合併症により23例(15.5%)がCVP抜去に至った。これは術後平均経過観察期間157日での本邦報告例<sup>2)</sup>の抜去率32%よりは良好であったが、それでも高率であり、改善が必要である。過去の報告での抜去要因は感染が最も多く<sup>2,3)</sup>、他に栄養・補液目的の投与や高齢、PS不良などがリスク因子として報告されている<sup>2)</sup>。本検討では若年・糖尿病非合併例でのCVP抜去例が多い傾向であったが、若年・糖尿病合併例では化学療法が施行されている頻度が高く、その影響が考えられる。穿刺部位においても有意差が認められたが、これは鎖骨下静脈穿刺を第一選択としており、他部位に比べ頻度が高いためと考えられる。ただし、本検討で若年齢・糖尿病非合併・鎖骨下静脈穿刺でCVP抜去が多いことに関する明確な要因は不明であり、今後症例を重ね検討する必要があると考える。

今回、われわれが目にしたBevについては、使用例の増加とともに創傷開の報告が増加している。Kriegelら<sup>4)</sup>は、Bev非投与例での創傷開によるCVP抜去

率は0.19%であったのに対し、Bev投与例では4.76%と、有意にBev投与が創傷開やCVP抜去に関与していると報告している。従って、Bev投与時には創傷開に注意すべきである。

CVP関連の合併症を起こさないためには、様々な対策が考えられる。CVPは全身状態不良の患者に留置されることが多く、改善が難しいことがしばしばであるため、それ以外の抜去要因に対する対策が重要となる。まず、感染については、CDCガイドライン<sup>5)</sup>に基づいた感染対策を行うことが重要である。その他の報告として良田ら<sup>6)</sup>は、自施設のCVP感染率が4.5%と既報告に比べ低い要因として、手術時に電気メスを使用しないことで虚血を避けているためと考察しているが、全体の3.5%で血腫除去や圧迫止血を要しており、手技として一般的ではない。閉創法について、われわれはナイロン糸で縫合した場合、術後1週間以降に創状態を観察しつつ抜糸を行っている。ただし、より創の張力が長期間維持される皮膚表面接着剤を使用しても、CVP抜去頻度に有意差はないことから、ナイロン糸の抜糸を遅らせることは創傷開対策としては有用ではなく、むしろ感染のリスクが高まると考える。

本検討では、Bev投与例に限定した場合においても、CVP抜去に至った症例はBev投与開始までの期間が短い傾向にあった。ただし有意差はなく、正確なBev安全投与開始期間は推定できなかった。Bevによる創治癒不全について、Erinjeriら<sup>7)</sup>は、Bev投与時期と創傷開の関連について報告している。すなわち、CVP留置後7日以内にBevを投与した例は、7日以降に投与した例と比較して、創傷開の相対リスクが11.5と有意に上昇すると報告した。同様にKriegelら<sup>4)</sup>はBev非投与例での創傷開は0.19%であったが、Bev投与例では4.76%で起こり、7日以内にBevを投与した場合8.6%で創傷開を起こしたと報告している。従って、Bev投与が必要な症例では、少なくともBevの使用をCVP留置後7日以降にすることで創傷開のリスクを軽減できる可能性がある。

CVP留置術前のBev投与については、Erinjeriら<sup>7)</sup>は無関係、Zawackiら<sup>8)</sup>は創傷開の頻度が高まると報告しており一定ではない。本検討の後、当科でのBev投与予定患者について、術前後少なくとも1週間はBev投与を行わない方針としたところ創傷開例が減少しており、可能であればCVP留置の周術期はBevの投与を避けるべきであると考えられる。

## 結 語

Bev 使用は CVP 抜去に至る最も重要な因子であった。CVP 留置の際は、Bev 投与による抜去の危険性について説明し、CVP 使用までの期間を長くすることで、抜去例を減少させられる可能性が示唆された。

本論文の主旨は、第117回日本外科学会定期学術集会 (2017年4月, 横浜) で発表した。

利益相反：なし

## 文 献

- 1) 中外製薬. アバスタチン特定使用成績調査最終解析結果. (Accessed May 1, 2017, at [https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/ava\\_via0100/report/sdvs/PDF/20170228\\_ava\\_tokuteiResult.pdf](https://chugai-pharm.jp/hc/ss/pr/drug/ava_via0100/report/sdvs/PDF/20170228_ava_tokuteiResult.pdf))
- 2) 笹田伸介, 右近 圭, 佐藤幸雄: 完全埋め込み型中心静脈ポート感染における危険因子の検討. 外科 2014; 76: 1148-1151
- 3) 竹原清人, 田中屋宏爾, 森廣俊昭他: 埋め込み型中心静脈ポート感染の起因菌とリスク因子に関する検討. 日外感染症会誌 2011; 8: 699-703
- 4) Kriegel I, Cottu PH, Fourchette V, et al: Wound

healing and catheter thrombosis after implantable venous access device placement in 266 breast cancers treated with bevacizumab therapy. *Anticancer Drugs* 2011; 22: 1020-1023

- 5) O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control* 2011; 39: S1-34
- 6) 良田大典, 松島英之, 中村有佑他: 皮下埋没型中心静脈カテーテル留置術のアプローチ方法. 日臨外会誌 2016; 77: 2138-2142
- 7) Erinjeri JP, Fong AJ, Kemeny NE, et al: Timing of administration of bevacizumab chemotherapy affects wound healing after chest wall port placement. *Cancer* 2011; 117: 1296-1301
- 8) Zawacki WJ, Walker TG, DeVasher E, et al: Wound dehiscence or failure to heal following venous access port placement in patients receiving bevacizumab therapy. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20: 624-627

## EFFECTS OF BEVACIZUMAB THERAPY FOR CENTRAL VENOUS ACCESS PORT REMOVAL IN LUNG CANCER PATIENTS

Satoshi HAYASHI, Masahiro ABE, Nana Takahashi,  
Satoshi OKAZAKI, Kei ISHIBASHI and Masahiro KITADA  
Respiratory Center, Asahikawa Medical University

Bevacizumab (Bev) is widely used in the patients with lung, colon, and breast cancer, but it is associated with wound dehiscence owing to its mechanisms of action. Central venous access port devices (CVPs) are used for several purposes such as infusion of chemotherapy and parenteral nutrition, but problems lie in the removal of CVP due to complications. We have studied whether Bev therapy and other factors affect the CVP removal. We retrospectively analyzed 148 progressive and recurring lung cancer patients who received CVP implantation in our hospital between October 2008 and July 2016. There were 23 cases of CVP removal due to complications, with 11 cases of infection, 10 cases of wound dehiscence and two cases of obstruction. Juvenile Bev treatment patients often resulted in CVP removal. The median period until the start of CVP use was 10.0 days in the removal group and 13.3 days in the non-removal group, and the removal group tended to show earlier start. The CVP indwelling rate at the postoperative day 200 was 53.1% with Bev administration, versus 93.4% without. At the time of CVP placement, this study suggests that if we prolong the start of CVP use explaining the increasing risk of complications related to CVP by Bev therapy, it could reduce the incidence of CVP removal.

Key words: central venous access port device, bevacizumab, lung cancer

