

# 進行・再発大腸癌に対してベバシズマブ投与後に 上肢深部静脈血栓症を生じた4例

Upper Extremity Deep Vein Thrombosis after Chemotherapy with Bevacizumab

神野 泰\* 西原 崇創 西 裕太郎 増田 慶太 寺内 靖順 大井 邦臣 安齋 均 高尾 信廣 林田 憲明

Yasushi JINNO, MD\*, Shuhzo NISHIHARA, MD, Yuhtarō NISHI, MD, Yasunobu TERAUCHI, MD, Kuniomi OHI, MD, Hitoshi ANZAI, MD, PhD, Nobuhiro TAKAO, MD, Noriaki HAYASHIDA, MD, PhD

聖路加国際病院ハートセンター内科

## 要約

循環器科医であっても増加する担癌患者の前にその循環器合併症に関する知識に通ずることは重要である。進行大腸癌に対し従来の化学療法に加え、ベバシズマブ（抗VEGF抗体）を併用することで予後改善が見込まれ、本邦でも2007年6月投与可能となった。それ以後、当科では近隣の癌専門病院にてベバシズマブ投与後に上肢深部静脈血栓症を生じ、抗凝固療法目的に紹介された4例を経験した。全例で鎖骨下静脈より中心静脈ポートが挿入され、カテーテル周囲に血栓が形成されており、中心静脈ポート挿入とベバシズマブ投与が血栓形成に関与していると考えられた。静脈血栓症の診断としては静脈造影・CT検査に加え、エコー検査が有用である。ベバシズマブは今後大腸癌以外にも適応が拡大していくと思われるが、副作用に関しては未だ十分に認識されておらず、注意が必要である。

<Keywords> ベバシズマブ  
血栓症  
癌

中心静脈ポート

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 168–173

## はじめに

癌患者の増加を基盤として癌患者の循環器合併症に循環器内科医が関与する機会はこれから増加していくと思われる。循環器内科医に求められるものとして高齢癌患者における動脈硬化性疾患への対応のほか、癌患者に比較的多い合併症である静脈血栓症への対応が挙げられる。

大腸癌の化学療法は最近急速に進歩している分野であるが、転移・再発大腸癌に対する化学療法としてFOLFOX4（5-フルオロウラシル + ロイコポリン + オキサリプラチン併用療法）の有用性が示され、現在標準療法の一つとなっている。さらにvascular endothelial growth factor (VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であるベバシズマブを併用することで生存期間の延長が認められ、生存期間中央値が20ヶ月を超えるようになった。

本邦でもベバシズマブが2007年4月18日承認、6月11日より発売され、臨床使用されるようになったが、まだ使用経験が浅く、その副作用に関して十分には認識されていない。

われわれは当院近隣にある癌専門病院（A病院）でベバシズマブを投与された後に上肢深部静脈血栓症を生じ、抗凝固療法に関して当科を紹介受診した4例を経験したため、注意を喚起する意味も込め、若干の文献的考察も含めてここに報告する。

## 症例報告 (表1)

### 症例1

50歳女性。

主 訴：右上肢の腫脹・疼痛。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：下部直腸癌術後の肺転移・肝転移・リンパ節転移に対してA病院にて右鎖骨下静脈より中心静脈ポートを挿入し、化学療法を施行していた。2007年6月11日よりFOLFOX4 4コース目を施行し、今回初めてベバシズマブを併用した（A

\* 聖路加国際病院ハートセンター内科

104-8560 東京都中央区明石町9-1

E-mail: yasjinno@luke.or.jp

2008年11月5日受付，2008年11月22日改訂，2008年11月28日受理

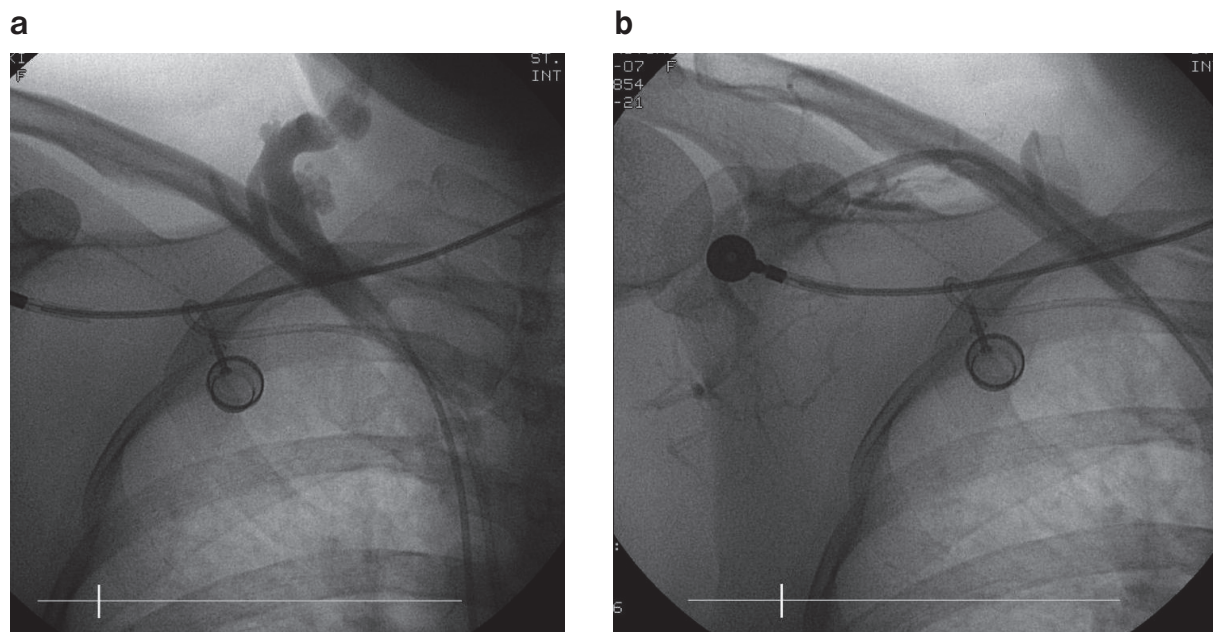


図1 症例1 右上肢静脈造影.

中心静脈ポート挿入部位には明らかな血栓像はみられなかったが(a), 右鎖骨下静脈は造影されず, その周囲に側副血管の発達を認めた(b).

病院における市販後第1例目とのこと)。退院後から右上肢の腫脹・疼痛を自覚するようになり6月18日に当科を紹介受診。A病院にて施行された造影CTでは明らかな血栓の存在は不明であった。D-dimerは軽度上昇(5.8  $\mu\text{g/ml}$ )していたが、右上肢の腫脹は軽度であったこともあり、いったん外来経過観察とするも、右上肢腫脹が増悪して6月21日に入院となった。

入院時血液検査: WBC 8,300/ $\mu\text{l}$ , RBC 378万/ $\mu\text{l}$ , Hb 11.0 g/dl, Ht 32.0%, Plt 26.1万/ $\mu\text{l}$ , PT-INR 0.89, APTT 25.4秒, Fibrinogen 401.0 mg/dl, D-dimer 4.6  $\mu\text{g/ml}$ , CRP 0.68 mg/dl.

入院後経過: 入院当日右上肢静脈造影を施行した。右上肢は浮腫状で表在静脈に静脈ラインを挿入できず、右大腿静脈からカテーテルを右鎖骨下静脈に進めて造影した。ポート挿入部には明らかな血栓像は認めなかったが、ガイドワイヤーは鎖骨下静脈と上腕静脈との移行部付近で進まなくなり、同部までカテーテルを進めて造影したところ、周辺に良く発達した側副血管を多数確認できた(図1)。このため右上腕静脈から鎖骨下静脈の周辺で血栓閉塞を生じているものと判断した。A病院の担当医に確認の上、ワルファリン2 mg内服開始し、翌日退院となった。

退院後経過: ワルファリン開始後、右上肢の腫脹は軽快した。ワルファリン投与量はPT-INRが1.5-2.0となるよう調整した。その後、A病院にてワルファリンを継続しながら、ベバシズマブの投与を再開した。

## 症例2

16歳男性.

主 訴: 発熱, 右肩部痛.

既往歴: 小児喘息, アトピー性皮膚炎.

現病歴: 2006年9月腰痛にて近医受診。胃腸粘液腺痛を認め、10月大腸切除術を施行した。2007年7月再発し、A病院にて8月2日右鎖骨下静脈より中心静脈ポート挿入、8月6日よりFOLFOX4 + ベバシズマブ投与を行った。8月11日より39°Cの発熱、右肩疼痛が出現、8月13日A病院を受診し、エコー検査を行ったところ、右鎖骨下静脈血栓を認め、血栓はカテーテルに沿って上大静脈に達していた。同日当科紹介され、精査加療目的に入院。

入院時血液検査: WBC 6,600/ $\mu\text{l}$ , RBC 478万/ $\mu\text{l}$ , Hb 15.0 g/dl, PLT 10.0万/ $\mu\text{l}$ , PT-INR 1.28, APTT 37.0秒, Fibrinogen 602.0 mg/dl, D-dimer 2.8  $\mu\text{g/ml}$ , CRP 15.69 mg/dl.

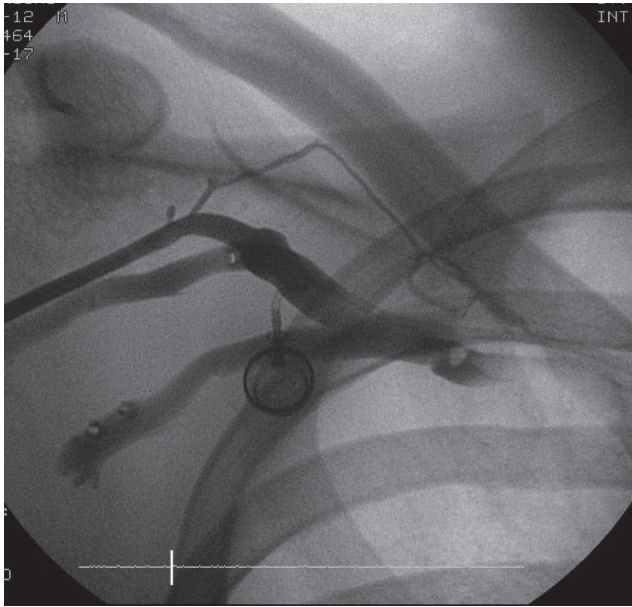


図2 症例2 右上肢静脈造影.

入院5日目に施行した静脈造影では明らかな静脈血栓の存在は指摘できなかった.

入院後経過：ヘパリン5,000単位静注の後，ヘパリン（400-700単位/時）持続静注，ワルファリン5 mg内服を開始した。8月15日当院で施行したエコー検査，造影CT，静脈造影（図2）ではいずれも血栓の存在は確認できなかった。右肩の痛みは消失。血液培養は陰性であり，熱源は不明であったが抗菌薬投与（アンピシリン・スルバクタム1.5 g×4回/日）により解熱，炎症反応も改善（CRP 1.89 mg/dl）し，A病院にてワルファリン2 mgを継続することとして8月17日退院となった。

### 症例3

31歳女性。

主訴：特になし。

既往歴：特になし。

現病歴：2007年10月4日自宅近隣の総合病院にてS状結腸癌の手術を実施（T3N2H1P1; stage IV，同時性肝転移・腹膜播種）。術後化学療法目的にて10月17日A病院に入院となった。10月26日右鎖骨下静脈に中心静脈ポートを挿入。11月6日よりFOLFOX4 + ベバシズマブ導入。特に症状はなかったが，11月13日スクリーニングのエコーにてカテーテル挿入部から内頸静脈の合流部までカテーテル周囲に血栓

の付着を認めた。全長は45 mm，径は7 mm程度であった。抗凝固療法（ヘパリン20,000単位/日およびワルファリン3 mg内服）を導入されたが，コントロール困難であり，12月11日にPT-INR 4.54となったため，ワルファリン投与量の調整目的に12月12日当科を紹介受診した。

受診後経過：当科外来にてワルファリン投与量を調整（1-2 mg）し，その後はA病院へ通院している。

### 症例4

39歳女性。

主訴：右肩の違和感，疼痛。

既往歴：糖尿病にて内服加療中。

現病歴：2007年10月の健康診断にて胸部異常影，便潜血陽性を指摘され，11月A病院を紹介受診。横行結腸癌，肝転移，肺転移と診断され，右半結腸切除術を施行した（SE N1 H3P0M1; stage IV）。11月29日中心静脈ポートを挿入。12月12日FOLFOX4 + ベバシズマブ投与。その後より右肩の違和感，痛みが出現。12月18日のエコー検査にて右鎖骨下静脈のカテーテル挿入部から腕頭静脈にかけて，カテーテル周囲に血栓形成が認められ，血栓の大きさは45×10 mm程度であった。12月28日抗凝固療法目的に当科を紹介受診した。

受診時血液検査：WBC 6,300/ $\mu$ l，RBC 369万/ $\mu$ l，Hb 10.1 g/dl，Plt 25.6万/ $\mu$ l，PT-INR 1.12，APTT 49.6秒，D-dimer 2.4  $\mu$ g/ml，CRP 0.49 mg/dl。

受診後経過：ワルファリン2 mg内服を開始，1ヶ月ほどして右肩痛は消失した。以後，A病院にて抗凝固療法を継続することとなった。

## 考 察

### 1. ベバシズマブとは

ベバシズマブはvascular endothelial growth factor (VEGF) に対するヒト化モノクローナル抗体であり，VEGFに特異的に結合しその受容体への結合を阻害する血管新生阻害薬である。ベバシズマブは切除不能な進行および再発大腸癌に対して，標準化学療法との併用により全生存期間，無増悪生存期間の有意な延長をもたらすことが示され，アメリカでのFDA認可から3年後の2007年6月より本邦においても市販が開始された。

ベバシズマブが大腸癌に対して本邦で臨床使用されるよう



表1 症例のまとめ.

症例	血栓の部位	症状の有無	D-dimer ( $\mu\text{g/ml}$ )	年齢・性別	癌の部位	転移の有無	中心静脈ポートの有無	ポート挿入から静脈血栓の発症までの日数	ベバシズマブ投与から発症までの日数
1	右鎖骨下静脈	+	5.8	50歳・女	直腸	+	+	不明	5日間
2	右鎖骨下静脈	+	2.8	16歳・男	盲腸	-	+	8日間	5日間
3	右鎖骨下静脈	-	1.0	31歳・女	結腸	+	+	18日間	7日間
4	右鎖骨下静脈	+	2.4	39歳・女	結腸	+	+	20日間	6日間

になってからまだそれほど期間が経過しておらず、その副作用に関しては未だ十分に認識されてはいない。これまで文献的に報告されている副作用として、高血圧、蛋白尿、創傷治癒遅延、出血、消化管穿孔などの他に血栓塞栓症が挙げられる<sup>1)</sup>。

## 2. ベバシズマブと静脈血栓症

比較的少数の初回治療転移性大腸癌の症例を対象とした臨床第2相試験では5-フルオロウラシル/ロイコボリン投与群(3/35例; 8.7%)に比べて、ベバシズマブ併用群(ベバシズマブ5 mg/kg: 9/35例 (25.7%), ベバシズマブ10 mg/kg: 4/32例 (12.5%))で血栓塞栓症が多いと報告された<sup>2)</sup>。しかし転移性大腸癌患者ではもともと血栓症のリスクが高く、より大規模な臨床試験ではベバシズマブの併用は血栓塞栓症のリスクを増大させなかった。一方、ベバシズマブ併用群では動脈塞栓症のリスクが2倍に増大する(1.7%→3.8%)とされた<sup>1,3)</sup>。ベバシズマブ投与例では胸部下行大動脈に有茎性の壁血栓が生じ下肢に塞栓症を生じた症例や左室内血栓を生じた特異的な症例が報告されている<sup>1,2)</sup>。

大腸癌以外でもベバシズマブ投与に伴う副作用としての血栓症に関して報告されている。進行非小細胞肺癌を対象とした臨床試験ではカルボプラチン + パクリタキセル併用療法を対照とし、ベバシズマブ併用の有無に関わらず、静脈血栓症の頻度は3-5%程度で変わらないとする結果が示されている<sup>4)</sup>。

今回われわれが経験した上肢深部静脈血栓症の4例はベバシズマブ投与の数日後に発症しており、ベバシズマブ投与に関連して発症した可能性が高いと考えられた。一方、全例で中心静脈ポートが留置されている部位に血栓症が生じてお

り、ポートの存在も血栓形成を促進したものと思われる。

FOLFOXは48時間の持続点滴を2週おきに行うレジメンであり、抗癌薬を安全で確実に投与するために一般的に中心静脈ポートが留置される。また中心静脈ポートとバルーン・インヒューザーを用いることで外来化学療法が施行可能である。

しかしながらベバシズマブが導入される以前より、数多くの癌患者に中心静脈ポートを挿入し化学療法が施行されてきたはずであるが、これまで中心静脈ポートに関連した静脈血栓症を当科で紹介される経験はほとんどなかった。したがってベバシズマブの作用と中心静脈ポートの留置が深部静脈血栓の形成に関して相加的にはたらいっている可能性がある。

VEGFは血管の増殖と透過性を調整しており、成熟血管が内皮機能を維持するのに重要な役目を担っている。VEGFを抑制すると腫瘍の血管新生が阻害されるばかりでなく、損傷に対する内皮の新生が抑制され、露出した内皮化コラーゲンが組織因子を活性化し、凝固系を促進する<sup>5-7)</sup>。したがってベバシズマブを投与するとカテーテルにより内皮が損傷されても修復されず、そこに血栓が形成される機序が考えられる。

## 3. 中心静脈ポートと上肢深部静脈血栓症

そもそも上肢深部静脈血栓症は比較的頻度が少ない印象があるが、欧米の報告では深部静脈血栓症のうち11-14%が上肢の静脈に生じている<sup>8,9)</sup>。上肢深部静脈血栓症においては23-62%で中心静脈カテーテルの留置と関連しており<sup>8-11)</sup>、われわれが経験した4例とも中心静脈ポートが留置されていた。上肢深部静脈血栓症における肺塞栓の合併は0-3%で

あり、下肢深部静脈血栓症に合併する頻度（約15%）に比べて有意に少なく<sup>8-10</sup>、今回の4例においても臨床的に明らかかな肺塞栓症は認められなかった。

悪性腫瘍も上肢深部静脈血栓症の独立した危険因子であり、中心静脈カテーテルを挿入されていない癌患者のオッズ比は7.7である<sup>11</sup>。

以上に挙げた上肢深部静脈血栓症の頻度は症候性の症例を対象としているが、実際には上肢深部静脈血栓症は無症候性であることも多く<sup>12</sup>、発生頻度を過小評価している可能性が高い。Lucianiらは埋め込み型中心静脈ポートを挿入し、化学療法を施行した145例の頭頸部癌において定期的にエコー検査を施行し、血栓の有無を確認した。平均42日後に17例でカテーテルに関連した深部静脈血栓症を発症し、そのうち13例は無症候性であった。カテーテル先端が上大静脈にない場合、深部静脈血栓症を合併するリスクとなり、上大静脈に正しく留置された85例では深部静脈血栓症の発生率は5例のみであったが、上大静脈まできちんと挿入されていない26例では12例で深部静脈血栓症を発症した<sup>12</sup>。

上肢深部静脈血栓症の診断として一般的には静脈造影がゴールドスタンダードとされているが、患側の上肢は腫脹していることが多く末梢静脈ラインの挿入が困難である場合もある。また造影剤に対するアレルギーがあって使用できない場合がある。造影CTでは中心静脈ポートのアーチファクトで局所が正確に評価できない場合があり、診断に有用で非侵襲的な検査としてエコー検査が挙げられる。カラードップラ・エコーにより上肢深部静脈血栓症を診断する際の感度は78-100%、特異度は82-100%と報告されている<sup>13,14</sup>。エコーの欠点として上大静脈、腕頭静脈近位部はエコーでは描出できず、鎖骨の音響陰影で鎖骨下静脈の一部がみえにくい場合がある。そのような場合で深部静脈血栓症が疑われる症例では静脈造影や造影CTの施行が必要である。今回の症例2-4ではA病院で施行されたエコー検査にて静脈血栓の存在が確認されており、その結果に基づいて抗凝固療法を施行している。ベバシズマブの副作用評価としてより積極的にエコー検査が施行されるようになり、中心静脈ポート挿入部位の血栓症がみつかる頻度が増加した可能性は否定できない。

上肢深部静脈血栓症の治療としてはワルファリンやヘパリンによる抗凝固療法が一般的に行われている。スプレー・カ

テーテルによる血栓溶解薬の局所散布や血栓除去術も報告されているが、静脈閉塞による局所の症状が強い症例や肺塞栓を繰り返す症例などに限られると思われる。

中心静脈カテーテルを留置した担癌患者において、上肢深部静脈血栓症に対する予防的な抗凝固療法の有効性に関しては現在までのところ一定した見解が得られておらず<sup>15,16</sup>、推奨されていないが、今後中心静脈ポートとベバシズマブに関連した血栓症の報告が増加するようであれば検討を要するようになるかも知れない。

#### 4. ベバシズマブとワルファリンの併用について

非小細胞肺癌におけるベバシズマブ併用の臨床試験で特に出血の合併症が問題となったが<sup>4</sup>、ベバシズマブ投与中に血栓塞栓症を発症した転移性大腸癌症例でワルファリンによる抗凝固療法を導入し、ベバシズマブ投与を継続した場合、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria grade 3/4の出血のリスクはベバシズマブ非投与群と変わらなかったと報告されており<sup>17</sup>、今回の症例でもワルファリンによる抗凝固療法を導入した後、A病院担当医の判断によってベバシズマブの投与が再開されている。治療上、中心静脈ポートの必要性は高いため、全例でポートは抜去せずに抗凝固療法を施行されている。

症例3ではA病院において抗凝固療法導入後にワルファリン投与量の調整目的に当科に紹介されているが、ワルファリンは種々の化学療法剤と相互作用を有するため、化学療法施行中の患者における投与の際には注意が必要である。5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、パクリタキセル、カルボプラチンなどでワルファリンの作用が増強したと報告されており<sup>18</sup>、それらの投与時にはこまめに凝固能を測定すべきである。

#### おわりに

ベバシズマブ投与後に上肢深部静脈血栓症を合併した大腸癌の4例を報告した。中心静脈ポートを留置されている患者でベバシズマブを使用する際には合併症として、ポート挿入部に血栓を生じる可能性があり注意を要する。血栓症のスクリーニングとして定期的なエコー検査が有用であると思われる。

増加する担癌患者と化学療法の発展を前にして、われわれ循環器科医も化学療法の知識をもち、その循環器副作用に適切に対応することが求められる。

## 文献

- 1) Gordon M, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology* 2005; 69(Suppl 3): 25-33.
- 2) Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomised trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-65.
- 3) Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. *Semin Oncol* 2006; 33: S26-S34.
- 4) Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin®) plus carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of advanced/metastatic recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2007; 12: 713-718.
- 5) Yoon S, Schmassmann-Suhijar D, Zuber M, Konietzny P, Schmassmann A. Chemotherapy with bevacizumab, irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin (IFL) associated with a large embolizing thrombus in the thoracic aorta. *Ann Oncol* 2006; 17: 1851-1852.
- 6) Roncalli J, Delord JP, Galinier M, Massabuau P, Lescure M, Fauvel JM, Azria D. Bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a left intracardiac thrombotic event. *Ann Oncol* 2006; 17: 1177-1178.
- 7) Kilickap S, Abali H, Celik I. Bevacizumab, bleeding, thrombosis, and warfarin. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3542.
- 8) Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, Goldhaber SZ; Deep Vein Thrombosis (DVT) FREE Steering Committee. Upper-extremity deep vein thrombosis a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004; 110: 1605-1611.
- 9) Spencer FA, Emery C, Lessard D, Goldberg RJ; Worcester venous thromboembolism study. upper extremity deep vein thrombosis: a community-based perspective. *Am J Med* 2007; 120: 678-684.
- 10) Karabay O, Yetkin U, Onol H. Upper extremity deep vein thrombosis: clinical and treatment characteristics. *J Int Med Res* 2004; 32: 429-435.
- 11) Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2471-2478.
- 12) Luciani A, Clement O, Halimi P, Goudot D, Portier F, Basot V, Luciani JA, Avan P, Frija G, Bonfils P. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology* 2001; 220: 655-660.
- 13) Gaitini D, Beck-Razi N, Haim N, Brenner B. Prevalence of upper extremity deep venous thrombosis diagnosed by color Doppler duplex sonography in cancer patients with central venous catheters. *J Ultrasound Med* 2006; 25: 1297-1303.
- 14) Knudson GJ, Wiedmeyer DA, Erickson SJ, Foley WD, Lawson TL, Mewissen MW, Lipchik EO. Color Doppler sonographic imaging in the assessment of upper-extremity deep venous thrombosis. *AJR* 1990; 154: 399-403.
- 15) Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, Greco FA, Huberman M, Moore C. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. *Ann Intern Med* 1990; 112: 423-428.
- 16) Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, Macleod D, Burton E, Andreou P, Anderson DR. Randomized, placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4063-4069.
- 17) Hambleton J, Novotny WF, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Kabbinavar F, Holmgren E. Bevacizumab does not increase bleeding in patients with metastatic colorectal cancer receiving concurrent anticoagulation. *J Clin Oncol* 2004; 22(Suppl): abstract 3617.
- 18) 青崎正彦, 岩出和徳, 越前宏俊監修. Warfarin 適正使用情報第3版. 東京: エーザイ株式会社; 2006. p. 377-398.