

資料7 採用文献

- Ajani, J. A., Dodd, L.G., Daugherty, K., Warkentin, D., Ilson, D. H.(1994). Taxol-induced soft-tissue injury secondary to extravasation: characterization by histopathology and clinical course. *Journal of the National Cancer Institute*, 86(1), 51-53.
- Arias, D., Requena, L., Hasson, A., Gutierrez, M., Domine, M., Martin, L., Barat, A. (1991). Localized epidermal necrosis (erythema multiforme-like reaction) following intravenous injection of vinblastine. *Journal of cutaneous pathology*, 18(5), 344-346.
- Bairey, O., Bishara, J., Stahl, B., Shaklai, M. (1997). Severe tissue necrosis after cisplatin extravasation at low concentration: possible "immediate recall phenomenon". *Journal of the National Cancer Institute*, 89(16), 1233-1234.
- Barden, G. A.(1980). Venous extravasation of doxorubicin HCl with secondary skin ulceration. *Southern medical journal*, 73(11), 1543-1544.
- Beason, R.(1990). Antineoplastic vesicant extravasation. *Journal of intravenous nursing : the official publication of the Intravenous Nurses Society*, 13(2), 111-114.
- Bertelli, G. (1995). Prevention and management of extravasation of cytotoxic drugs. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*, 12(4), 245-255.
- Bertelli, G., Gozza, A., Forno, G. B., Vidili, M. G., Silvestro, S., Venturini, M., Del Mastro, L., Garrone, O., Rosso, R., Dini, D.(1995). Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: a prospective clinical study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 13(11), 2851-2855.
- Betcher, D.(1987). Local toxicities of chemotherapy. *Journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses*, 4(1-2), 56-60.
- Bhawan, J., Petry, J., Rybak, M. E.(1989). Histologic changes induced in skin by extravasation of doxorubicin(adriamycin). *Journal of cutaneous pathology*, 16(3), 158-163.
- Bicher, A., Levenback, C., Burke, T. W., Morris, M., Warner, D., DeJesus, Y., Gershenson, D. M.(1995). Infusion site soft-tissue injury after paclitaxel administration. *Cancer*, 76(1), 116-120.
- Brown, C. V., Miller, J. H.(1994). Extraskelatal localization of MDP in soft tissue secondary to methotrexate infiltration. *Clinical nuclear medicine*, 19(4), 357-358.
- Camp-Sorrell, D.(1998). Developing extravasation protocols and monitoring outcomes. *Journal of intravenous nursing: the official publication of the Intravenous Nurses Society*, 21(4), 232-239.

- Chu, C. Y., Yang, C. H., Yang, C. Y., Hsiao, G. H., Chiu, H. C.(2000). Fixed erythrodysesthesia plaque due to intravenous injection of docetaxel. *The British journal of dermatology*, 142(4), 808-811.
- Clark, B. S., Gallegos, E., Bleyer, W. A.(1997). Accidental intramuscular vincristine: lack of untoward effects and recommendations for management. *Medical and pediatric oncology*, 28(4), 314-315.
- Comas, D., Mateu, J.(1996). Treatment of extravasation of both doxorubicin and vincristine administration in a Y-site infusion. *The Annals of pharmacotherapy*, 30(3), 244-246.
- Curran, C. F., Luce, J. K., Page, J. A.(1990). Doxorubicin-associated flare reactions. *Oncology nursing forum*, 17(3), 387-389.
- Dahlstrom, K. K., Chenoufi, H. L., Daugaard, S.(1990). Fluorescence microscopic demonstration and demarcation of doxorubicin extravasation. *Experimental and clinical studies. Cancer*, 65(8), 1722-1726.
- Dini, D., Forno, G., Gozza, A., Silvestro, S., Bertelli, G., Toma, S., Filippi, F., Passarelli, B.(1995). Combined management in the treatment of epidoxorubicin extravasation. A case report. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 3(2), 150-152.
- Dorr, R. T., Jones, S. E.(1979). Inapparent infiltrations associated with vindesine administration. *Medical and pediatric oncology*, 6(4), 285-288.
- Dorr, R. T.(1981). Extravasation of vesicant antineoplastics: clinical and experimental findings. *Arizona medicine*, 38(4), 271-275.
- Dorr, R. T., Dordal, M. S., Koenig, L. M., Taylor, C. W., McCloskey, T. M.(1989). High levels of doxorubicin in the tissues of a patient experiencing extravasation during a 4-day infusion. *Cancer*, 64(12), 2462-2464.
- Gaze, N. R.(1978). Tissue necrosis caused by commonly used intravenous infusions. *Lancet*, 2(8086), 417-419.
- Heitmann, C, Durmus, C., Ingianni, G.(1998). Surgical management after doxorubicin and epirubicin extravasation. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Lothian)*, 23(5), 666-668.
- Herrington, J. D., Figueroa, J. A.(1997). Severe necrosis due to paclitaxel extravasation. *Pharmacotherapy*, 17(1), 163-165.
- Hirai, K., Ishiko, O., Nakajima, S., Kanaoka, Y., Nakamura, Y., Oiso, N., Ishii, M., Ogita, S.(2002). Local erythematous dermatitis after intravenous docetaxel. *Gynecologic and obstetric investigation*, 53(2), 118-120.
- Jenkins, J., Corden, B. J.(1983). Vesicant activity of chemotherapeutic agents. *Cancer*

- treatment reports, 67(4), 409.
- Khan, M. S., Holmes, J. D.(2002). Reducing the morbidity from extravasation injuries. *Annals of plastic surgery*, 48(6), 628-632.
- Kumar, R. J., Pegg, S. P., Kimble, R. M.(2001). Management of extravasation injuries. *ANZ journal of surgery*, 71(5), 285-289.
- Larson, D. L.(1990). Alterations in wound healing secondary to infusion injury. *Clinics in plastic surgery*, 17(3), 509-517.
- Lemmers, N. W., Gels, M. E., Sleijfer, D. T., Plukker, J. T., van der Graaf, W. T., de Langen, Z. J., Droste, J. H., Koops, H. S., Hoekstra, H. J.(1996). Complications of venous access ports in 132 patients with disseminated testicular cancer treated with polychemotherapy. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 14(11), 2916-2922.
- Leonard, G. D., Zujewski, J. A.(2003). Docetaxel-related skin, nail, and vascular toxicity. *The Annals of pharmacotherapy*, 37(1), 148.
- Levin, M., Caravone, D., Geiser, C.(1996). Mitoxantrone extravasation and tissue necrosis. *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 53(10), 1192-1194.
- Lotem, M., Hubert, A., Lyass, O., Goldenhersh, M. A., Ingber, A., Peretz, T., Gabizon, A.(2000). Skin toxic effects of polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *Archives of dermatology*, 136(12), 1475-1480.
- Lubejko, B. G., Sartorius, S. E.(1993). Nursing considerations in paclitaxel (Taxol) administration. *Seminars in oncology*, 20(4 Suppl 3), 26-30.
- Lynch, D. J., Key, J. C., White, R. R 4th.(1979). Management and prevention of infiltration and extravasation injury. *The Surgical clinics of North America*, 59(5), 939-549.
- Manheimer, F., Aranda, C. P., Smith, R. L.(1992). Necrotizing pneumonitis caused by 5-fluorouracil infusion. A complication of a Hickman catheter. *Cancer*, 70(2), 554-556.
- Mateu, J., Llop, C.(1994). Delayed treatment of vindesine extravasation. *The Annals of pharmacotherapy*, 28(7-8), 967-968.
- Mayo, D. J., Pearson, D. C.(1995). Chemotherapy extravasation: a consequence of fibrin sheath formation around venous access devices. *Oncology nursing forum*, 22(4), 675-680.
- Mayo, D. J. (1998). Fibrin sheath formation and chemotherapy extravasation: a case report. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 6(1), 51-56.
- Meehan, J. L., Sporn, J. R.(1994). Case report of Taxol administration via central vein

- producing a recall reaction at a site of prior Taxol extravasation. *Journal of the National Cancer Institute*, 86(16), 1250-1251.
- Mehta, P., Najar, N.(1978). Skin ulceration due to faulty adriamycin administration. *Clinical pediatrics*, 17(8), 663-664.
- Murakami, Y., Shibata, S., Koso, S., Nagae, S., Furue, M.(2000). Delayed tissue necrosis associated with mitomycin-C administration. *The Journal of dermatology*, 27(6), 413-415.
- Poorter, R. L., Lauw, F. N., Bemelman, W. A., Bakker, P. J., Taat, C. W., Veenhof, C. H.(1996). Complications of an implantable venous access device (Port-a-Cath) during intermittent continuous infusion of chemotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 32A(13), 2262-2266.
- Reilly, J. J., Neifeld, J. P., Rosenberg, S. A.(1977). Clinical course and management of accidental adriamycin extravasation. *Cancer*, 40(5), 2053-2056.
- Rinaldi, D. A., Lormand, N. A., Brierre, J. E., Cole, J. L., Stagg, M. P., Fontenot, M. F., Buller, E. J., Rainey, J. M.(2000). A phase I trial of gemcitabine and infusional 5-fluorouracil (5-FU) inpatients with refractory solid tumors: Louisiana Oncology Associates protocol no. 1 (LOA-1). *American journal of clinical oncology: the official publication of the American Radium Society*, 23(1), 78-82.
- Satterwhite, B. E.(1980). What to do when adriamycin infiltrates. *Nursing*, 10(2), 37.
- Shapiro, J., Richardson, G. E.(1994). Paclitaxel-induced "recall" soft tissue injury occurring at the site of previous extravasation with subsequent intravenous treatment in a different limb. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 12(10), 2237-2238.
- Soh, L. T., Ang, P. T.(1993). Implantable subcutaneous infusion ports. Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 1(2), 108-110.
- Sonneveld, P., Wassenaar, H. A., Nooter, K.(1984). Long persistence of doxorubicin in human skin after extravasation. *Cancer treatment reports*, 68(6), 895-896.
- Spiegel, R. J.(1981). The acute toxicities of chemotherapy. *Cancer treatment reviews*, 8(3), 197-207.
- Stanford, B. L., Hardwicke, F.(2003). A review of clinical experience with paclitaxel extravasations. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 11(5), 270-277.
- Stein, M. E., Drumea, K., Abu-Rasmi, R., Haim, N.(1997). Taxol-induced cellulitis after extravasation: a rarely reported event. *American journal of clinical oncology: the official publication of the American Radium Society*, 20(5), 540.

- Tavecchio, L., Bedini, A. V., Lanocita, R., Patelli, G. L., Donati, I., Ravasi, G.(1996). Long-term infusion in cancer chemotherapy with the Groshong catheter via the inferior vena cava. *Tumori*, 82(4), 372-375.
- Tsavaris, N. B., Karagiaouris, P., Tzannou, I., Komitsopoulou, P., Bacoyiannis, C., Karabellis, A., Papanicolaou, V., Mylonakis, N., Karvounis, N., Zoannou, A. et al., (1990). Conservative approach to the treatment of chemotherapy-induced extravasation. *The Journal of dermatologic surgery and oncology*, 16(6), 519-522.
- Umstead, G. S., Fryer, N. L., Decker, D. A.(1991). Local tissue reaction to intravenous fluorouracil and leucovorin. *DICP: the annals of pharmacotherapy*, 25(3), 249-250.
- Vandeweyer, E., Deraemaeker, R.(2000). Early surgical suction and washout for treatment of cytotoxic drug extravasations. *Acta chirurgica Belgica*, 100(1), 37-38.
- Vukelja, S. J., Bonner, M. W., McCollough, M., Cobb, P. W., Gaule, D. A., Fanucchi, P. J., Keeling, J. H.(1991). Unusual serpentine hyperpigmentation associated with 5-fluorouracil. Case report and review of cutaneous manifestations associated with systemic 5-fluorouracil. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 25(5 Pt 2), 905-908.
- Wood, H. A.(1984). Ellerhorst-Ryan JM. Delayed adverse skin reactions associated with mitomycin-C administration. *Oncology nursing forum*, 11(4), 14-18.

表4 二次文献の検索 (主要データベース、2005.3)

	ガイドライン群	システマティック・レビュー群
医中誌 Web	735	2
JMED	185	23
National Guideline Clearinghouse	59	—
The Cochrane Library	—	51
PubMed	92	103
CINAHL	140	313

表 5 Dorr, RT(1990)が分析対象としている 23 文献

著者	タイトル	出典	MeSH
Coleman JJ 3rd; Walker AP; Didolkar MS	Treatment of adriamycin-induced skin ulcers: a prospective controlled study.	J Surg Oncol 1983 Feb;22(2):129-35.	Animals; Doxorubicin/*adverse effects; Evaluation Studies; Female; Hydrocortisone/therapeutic use; Injections/adverse effects; Models, Biological; Prospective Studies; Rats; Skin Ulcer/*chemically induced/drug therapy/surgery; Vitamin E/therapeutic use
Loth TS	Minimal surgical debridement for the treatment of chemotherapeutic agent-induced skin extravasations.	Cancer Treat Rep 1986 Mar;70(3):401-4.	Animals; Antineoplastic Agents/*adverse effects; Child, Preschool; *Debridement; Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials/*surgery; Female; Follow-Up Studies; Humans; Rats; Reoperation; Skin Ulcer/*surgery
Loth TS; Eversmann VW Jr	Treatment methods for extravasations of chemotherapeutic agents: a comparative study.	J Hand Surg [Am] 1986 May;11(3):388-96.	Animals; Antidotes/therapeutic use; Antineoplastic Agents/administration & dosage/*toxicity; Carmustine/toxicity; Comparative Study; Dactinomycin/toxicity; Debridement; Disease Models, Animal; Doxorubicin/toxicity; Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials/surgery/*therapy; Injections, Intradermal; Irritants; Mitomycins/toxicity; Necrosis; Rats; Skin Ulcer/chemically induced/surgery/therapy; Time Factors; Vincristine/toxicity
Rudolph R; Suzuki M; Luce JK	Experimental skin necrosis produced by adriamycin.	Cancer Treat Rep 1979 Apr;63(4):529-37.	Animals; Comparative Study; Disease Models, Animal; Doxorubicin/administration & dosage/*toxicity; Injections, Intradermal; Injections, Subcutaneous; Necrosis; Rats; Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.; Skin Diseases/*chemically induced/pathology; Skin Ulcer/*chemically induced; Wound Healing/drug effects
Petro JA; Graham WP 3rd; Miller SH; Overholt T; Fallon T	Experimental and clinical studies of ulcers induced with adriamycin.	Surg Forum 1979;30:535-7.	Animals; Dimethyl Sulfoxide/pharmacology; Doxorubicin/administration & dosage/*adverse effects; Fluoresceins/pharmacology; Humans; Injections/adverse effects; Necrosis; Rabbits; Ulcer/*chemically induced/pathology/prevention & control
Cohen MH	Amelioration of adriamycin skin necrosis: an experimental study.	Cancer Treat Rep 1979 Jun;63(6):1003-4.	Animals; Doxorubicin/administration & dosage/*adverse effects; Hydrocortisone/pharmacology; Male; Mice; Necrosis/chemically induced/prevention & control; Skin/*drug effects/pathology; Skin Ulcer/chemically induced/prevention & control
Dorr RT; Alberts DS; Chen HS	The limited role of corticosteroids in ameliorating experimental doxorubicin skin toxicity in the mouse.	Cancer Chemother Pharmacol 1980;5(1):17-20.	Administration, Topical; Animals; Anti-Inflammatory Agents/administration & dosage/*therapeutic use; Antidotes; Bicarbonates/administration & dosage/therapeutic use; Dexamethasone/administration & dosage/*therapeutic use; Dose-Response Relationship, Drug; Doxorubicin/administration & dosage/*adverse effects; Drug Evaluation, Preclinical; Erythema/*chemically induced; Female; Hydrocortisone; Mice; Necrosis; Skin/*drug effects/pathology; Skin Ulcer/*chemically induced
Barr RD; Sertic J	Soft-tissue necrosis induced by extravasated cancer chemotherapeutic agents: a study of active intervention.	Br J Cancer 1981 Aug;44(2):267-9.	Animals; Bicarbonates/therapeutic use; Doxorubicin/*toxicity; Guinea Pigs; Hydrocortisone/therapeutic use; Indomethacin/therapeutic use; Necrosis; Research Support, Non-U.S. Gov't; Skin/*pathology; Sodium Bicarbonate; Vincristine/*toxicity
Upton PG; Yamaguchi KT; Myers S; Kidwell TP; Anderson RJ	Effects of antioxidants and hyperbaric oxygen in ameliorating experimental doxorubicin skin toxicity in the rat.	Cancer Treat Rep 1986 Apr;70(4):503-7.	Animals; Antioxidants/*therapeutic use; Bicarbonates/therapeutic use; Butylated Hydroxytoluene/therapeutic use; Carotenoids/therapeutic use; Comparative Study; Doxorubicin/*adverse effects; Female; Hydrocortisone/therapeutic use; *Hyperbaric Oxygenation/adverse effects; Hypothermia, Induced; Rats; Rats, Inbred Strains; Skin Ulcer/*chemically induced/pathology/prevention & control; Sodium/therapeutic use; Sodium Bicarbonate; beta Carotene
Bartkowski-Dodds L; Daniels JR	Use of sodium bicarbonate as a means of ameliorating doxorubicin-induced dermal necrosis in rats.	Cancer Chemother Pharmacol 1980;4(3):179-81.	Animals; Bicarbonates/*therapeutic use; Doxorubicin/*adverse effects; Injections, Intradermal; Necrosis/chemically induced/prevention & control; Rats; Skin Diseases/chemically induced/*prevention & control; Sodium Bicarbonate; Time Factors
Svingen BA; Powis G; Appel PL; Scott M	Protection against adriamycin-induced skin necrosis in the rat by dimethyl sulfoxide and alpha-tocopherol.	Cancer Res 1981 Sep;41(9 Pt 1):3395-9.	Administration, Topical; Animals; Comparative Study; Dimethyl Sulfoxide/*administration & dosage; Doxorubicin/administration & dosage/*adverse effects; Infusions, Parenteral/adverse effects; Male; Necrosis; Neoplasms/drug therapy; Rats; Research Support, Non-U.S. Gov't; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.; Skin/*drug effects/pathology; Vitamin E/*administration & dosage

Dorr RT; Alberts DS	Failure of DMSO and vitamin E to prevent doxorubicin skin ulceration in the mouse.	Cancer Treat Rep 1983 May;67(5):499-501.	Administration, Topical; Animals; Dimethyl Sulfoxide/*pharmacology; Doxorubicin/*adverse effects; Female; Mice; Mice, Inbred BALB C; Models, Biological; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.; Skin Ulcer/*chemically induced/prevention & control; Vitamin E/*pharmacology
Daugherty JP; Khurana A	Amelioration of doxorubicin-induced skin necrosis in mice by butylated hydroxytoluene.	Cancer Chemother Pharmacol 1985;14(3):243-6.	Animals; Butylated Hydroxytoluene/*pharmacology; Doxorubicin/*toxicity; Free Radicals; Mice; Necrosis; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.; Skin/drug effects/pathology; Skin Ulcer/*chemically induced/prevention & control
Dorr RT; Alberts DS	Pharmacologic antidotes to experimental doxorubicin skin toxicity: a suggested role for beta-adrenergic compounds.	Cancer Treat Rep 1981 Nov-Dec;65(11-12):1001-6.	Animals; Doxorubicin/*adverse effects; Female; Isoproterenol/*therapeutic use; Mice; Mice, Inbred BALB C; Propranolol/*therapeutic use; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.; Skin Ulcer/*chemically induced/drug therapy
Averbuch SD; Gaudio G; Koch TH; Bachur NR	Doxorubicin-induced skin necrosis in the swine model: protection with a novel radical dimer.	J Clin Oncol 1986 Jan;4(1):88-94.	Animals; Doxorubicin/antagonists & inhibitors/*toxicity; Female; Morpholines/*pharmacology; Necrosis; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.; Skin/drug effects/*pathology; Skin Diseases/chemically induced/prevention & control; Swine; Time Factors
Averbuch SD; Boldt M; Gaudio G; Stern JB; Koch TH; Bachur NR	Experimental chemotherapy-induced skin necrosis in swine. Mechanistic studies of anthracycline antibiotic toxicity and protection with a radical dimer compound.	J Clin Invest 1988 Jan;81(1):142-8.	Animals; Antibiotics, Antineoplastic/*toxicity; Doxorubicin/toxicity; Drug Interactions; Female; Free Radicals; Mitomycin; Mitomycins/pharmacology; Morpholines/pharmacology/*therapeutic use; Necrosis; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.; Skin Diseases/*chemically induced/drug therapy/pathology; Swine; Swine, Miniature
David NA	The pharmacology of dimethyl sulfoxide.	Annu Rev Pharmacol 1972;12:353-74.	Abnormalities, Drug-Induced/etiology; Absorption; Analgesics/pharmacology; Animals; Anti-Inflammatory Agents/pharmacology; Anura; Biological Transport/drug effects; Cell Membrane/drug effects/metabolism; *Dimethyl Sulfoxide/blood/chemical synthesis/metabolism/pharmacology/toxicity/urine; Electrolytes/metabolism; Eye Diseases/chemically induced; Guinea Pigs; Lethal Dose 50; Mice; Mucous Membrane/drug effects/metabolism; Pain; Rabbits; Rats; Skin/drug effects; Skin Absorption
Desai MH; Teres D	Prevention of doxorubicin-induced skin ulcers in the rat and pig with dimethyl sulfoxide (DMSO).	Cancer Treat Rep 1982 Jun;66(6):1371-4.	Animals; Dimethyl Sulfoxide/*pharmacology; Doxorubicin/*adverse effects; Male; Rats; Rats, Inbred Strains; Research Support, Non-U.S. Gov't; Skin Ulcer/chemically induced/*prevention & control; Swine
Nobbs P; Barr RD	Soft-tissue injury caused by antineoplastic drugs is inhibited by topical dimethyl sulphoxide and alpha tocopherol.	Br J Cancer 1983 Dec;48(6):873-6.	Administration, Topical; Animals; Connective Tissue Diseases/*chemically induced/pathology; Dimethyl Sulfoxide/administration & dosage/*therapeutic use; Doxorubicin/*toxicity; Drug Therapy, Combination; Guinea Pigs; Necrosis; Research Support, Non-U.S. Gov't; Skin/drug effects; Vitamin E/administration & dosage/*analogs & derivatives/therapeutic use
Okano T; Ohnuma T; Efremidis A; Holland JF	Doxorubicin-induced skin ulcer in the piglet.	Cancer Treat Rep 1983 Dec;67(12):1075-8.	Animals; Comparative Study; Dimethyl Sulfoxide/therapeutic use; Doxorubicin/*toxicity; Drug Interactions; Male; Research Support, Non-U.S. Gov't; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.; Skin Ulcer/*chemically induced/drug therapy/pathology; Swine; Vitamin E/therapeutic use
Harwood KV; Bachur N	Evaluation of dimethyl sulfoxide and local cooling as antidotes for doxorubicin extravasation in a pig model.	Oncol Nurs Forum 1987 Jan-Feb;14(1):39-44	Animals; Dimethyl Sulfoxide/*therapeutic use; Disease Models, Animal; Doxorubicin/*adverse effects; Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials/*therapy; *Hyperthermia, Induced; Injections, Subcutaneous; Male; Swine
Dorr RT; Alberts DS; Stone A	Cold protection and heat enhancement of doxorubicin skin toxicity in the mouse.	Cancer Treat Rep 1985 Apr;69(4):431-7.	Animals; Carcinoma/drug therapy; Cell Line; Chromatography, High Pressure Liquid; Doxorubicin/metabolism/*toxicity; Evaluation Studies; Female; Humans; *Hyperthermia, Induced; *Hypothermia, Induced; Male; Mice; Mice, Inbred BALB C; Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.; Skin/analysis; Skin Temperature; Skin Ulcer/*chemically induced/prevention & control; Uterine Neoplasms/drug therapy

その結果、全ての文献に、“Injections, Intravenous” または “Infusions, Intravenous” という語が含まれておらず、代わりに、“Infusions, Parenteral”、“Injections, Intradermal”、“Injections, Subcutaneous”、“Injections” などが付与されていることが明らかになった。そこで、「静脈注射、投与」⇒「注射、投与」と方針変更し、二次文献に関して再検索することとした。

2. 血管外漏出による組織侵襲の実態

血管外漏出による組織侵襲の実態について、クリニカル・クエスチョンに基づいて文献を分類し、EVによる組織侵襲の発生頻度、薬剤の性質からみた組織侵襲の程度や種類、EVの組織像とEVでない時の静脈炎の組織像の違いなどについて把握した。

1) 抗がん剤が血管外漏出し組織障害を起こす発症頻度について

ここでは「血管外漏出」を投与中の抗がん剤が血管外へ浸潤(infiltration)あるいは血管外へもれ出で(extravasation)、静脈内投与溶液が血管から周囲の軟部組織にしみ出ることと定義し(Bicher, 1995; レベル4)、これによって周囲の軟部組織に障害を起こし、発赤、腫脹、疼痛、灼熱感、びらん、水泡形成、潰瘍化、壊死などの何らかの自覚的および他覚的な一連の症状を起こすこと(Camp-Sorrell, 1998; レベル5)の頻度について述べる。

末梢静脈からの vesicants 薬剤の血管外漏出の発症頻度は米国静脈注射看護協会(The Intravenous Nursing Society)による公式報告書(Camp-Sorrell et al., 1998; レベル5)では0.1%から6.5%と報告されている。

新薬が臨床に適應されるまでには臨床試験の中で毒性が検討され、治療効果の最大化をめざし、かつ各種の毒性が最小限となるよう

に薬剤投与方法の検討が重ねられ、各実施施設での工夫も取り込まれながら、投与方法は決定されていく。エビデンス・テーブルには薬剤の投与方法に関する項目も取り入れた。

薬剤ごとの発症頻度では、1993年からの13ヶ月間に米国テキサス州M.D. アンダーソンがんセンター婦人科においてpaclitaxelに限定し、化学療法を受けた955例中、血管外漏出による局所皮膚反応(薬剤注入部の局所損傷)の発症率は19件(17人)で2%であった。この中の8例(42%)が投与中に局所反応を起こし医療記録に記載が残されていた。この8例中6例は即時の局所反応(不快感、紅斑、浮腫)が出現し、3例は1ヶ月以内に完治した。他11例は投与後3-13日以内に局所反応が見られた。また同調査による血管外漏出後の組織侵襲の程度は、調査施設における婦人科腫瘍グループ毒性判定基準(GOGグレード)によるとグレード1(局所紅斑部の痛み)が2例(11%)、グレード2(痛み、炎症部の腫脹あるいは静脈炎)が13例(68%)、グレード3(潰瘍化)が4例(21%)であった。(Bicher et al., 1995; レベル4)

2) 血管外漏出による組織侵襲の程度や種類は薬剤のどのような性質の影響

薬剤や薬剤の溶媒(溶液)の性質(PH, 浸透圧、分子量、細胞との親和性)などにより、血管外漏出により周囲の軟部組織細胞にどの程度のダメージを与え、これにより、漏出後、壊死に陥るか、あるいは障害組織が吸収され自然治癒するかが規定される(Camp-Sorrell et al., 1998; レベル5)

①微小細管阻害剤(paclitaxel)

paclitaxelは細胞の微小細管の安定化や過剰形成を促し、この結果として細胞障害性を発揮し抗がん作用を有する薬剤である。そしてこの1パイアルにはpaclitaxel 30mg(5ml)がCremophorEL(ポリオキシエチ

レンヒマシ油含有) 527mg および 49.7%無水アルコールに溶解されて構成されている。

(Bicher et al., 1995 ; レベル4)。これが血管外漏出すると炎症性的変化は小さいにもかかわらず、組織学的には凝固性壊死に似た軟部組織障害の症状を呈し、これが拡大していく。このメカニズムはさまざまであるが、その1つとして、賦形剤 (cremophor) の影響があげられ、これによって paclitaxel の分子量は大きく高高となり、さらに組織蛋白との結合活性が高くなる。よって paclitaxel は組織からの排出がゆっくりであり、微小細管蓄積作用もあって、局所への影響が残存し、障害が大きくなるといわれている (Stein et al., 1997 ; レベル5)。

血管外漏出した症例での漏出部の真皮と皮下組織の皮膚生検結果では、広範囲凝固壊死像を認めた。この壊死像は近接する個々の細胞形状や組織構造を保存しながら、細胞構造の閉塞を示していた。炎症所見はごくわずかで、それは二次的な炎症過程というよりはむしろ血管外漏出した薬剤による化学性の直接的な細胞障害であった。隣接する毛細管は拡張しており、内皮内層がきわだっていた。内皮細胞の組織学的変化は、細胞原形質と不規則な核を構成する組成物質が非常に拡大したり、大核や核クロマチンの汚染などが認められた。(Ajani et al., 1994 ; レベル4)。

また局所への影響の残存および症状の遷延性では、paclitaxel の投与中および投与直後には無症状であったにもかかわらず、2-3 日後投与部位に発赤と疼痛が起こり、11 日後、疼痛が血管外漏出部分とその周辺に拡大し、血管外漏出の程度はグレード4 (1×4cm の楕円形壊死を2箇所形成)、形成外科に照会されこの部位は切除され、抗生剤の投与を受け、26 日目肉芽化し発赤が縮小し、32 日目に治癒と診断された。組織細胞診で反応性顆粒組織を伴った潰瘍、脂肪組織壊死、創部修復による線維芽細胞の増殖が認められている。この症

例では急性症状を呈することはなく、遅発性の重大な組織障害を起こすことが示された。

(Herrington & Figueroa, 1997 ; レベル5)

このように血管外漏出下部位が潰瘍形成にまで至ると治癒は遅れる。潰瘍を形成し漏出後2か月目に皮膚生検した症例では、皮下組織の壊死は脂肪層まで拡大しており、このまま原疾患の進行のため死亡した。また12ヶ月治癒せず形成外科的に切除した症例もあり、血管外漏出後組織障害を起こした19例中13例の損傷部位は15ヶ月後にも色素沈着や皮膚の硬化が認められていた (Bicher et al., 1995 ; レベル4)。

また paclitaxel には recall も認められているが、3. 4) EV 予防・早期発見のためのセルフケアの促進で詳しく述べる。

②脂肪親和性の高い薬剤 (doxorubicin および epirubicin)

この2剤をそれぞれ投与した場合、可能な限り早急に (24 時間以内が望ましい) 漏出部の全壊死組織をデブリードメントした場合と漏出後数週経過後に外科処置を行った場合では、早急な場合の方が治療期間が短く、機能障害が残存しなかった。これはこの2剤が脂肪との結合性が高いため、保存的治療では、深部の脂肪組織の壊死が拡大し、重症化し、治療が長期化するという結論を出している (Heitmann et al., 1998 ; レベル4)。

また doxorubicin に関する脂肪との結合性に関して、Vandeweyer & Deraemaeker (2000 ; レベル5) は、漏出部位の切開を行い漏出した薬液と皮下脂肪組織までを速やかに吸引し、生食で洗浄したことで、実施5日後に治癒した一事例を報告している。これよりこの薬剤を脂肪組織まで完全に吸引すると早期に治癒が得られることが明らかにされ、反対に吸引処置をしない場合は脂肪結合性による強い組織侵襲によって治療困難となっていくことが考えられる。

③遅発性の血管外漏出 (mitomycin C での遅発性 (6 週間後) の組織壊死)

mitomycin C を単剤で投与し、投与中症状はなかったが、4 日後投与部位に軽度の炎症所見認められたが、何も治療せずに7 日後に症状は消失した。そして投与7 週後に投与部位に硬結と灼熱感が、2 日後に紅斑が出現し、灼熱感が激しい痛みに変化し、中心部に壊死が生じ、潰瘍に進行した。約2 ヶ月後には、デブリードメントと局所皮膚弁の手術を行った。手術時の組織細胞診では損傷は好中球炎症性の浸潤を伴った壊死であり、毛細血管や小脈管の拡大が壊死周囲の真皮上側まで認められ、壊死部下方では好中球やリンパ球による炎症性の浸潤が脂肪組織壁の中まで認められた (Murakami et al., 2000 ; レベル5)。

このように mitomycin C では投与後6 週間を経て、壊死や潰瘍を生じる危険性があることが明らかとなった。これは投与中には無症状でも、長期にわたり血管外漏出後の損傷の危険性があることが明らかにされているが、そのメカニズムは現段階では不明とされている。

④vesicants に分類されていない薬剤 (低濃度投与で組織壊死を起こした cisplatin)

vesicants に分類されていない cisplatin を低濃度で投与し血管外漏出したことで皮膚移植が必要となった事例が報告されている (Bairey et al., 1997 ; レベル5)。ここでは cisplatin 投与時の濃度は 0.16mg/ml で cisplatin の一般的な投与濃度の範囲内であった。そして cisplatin 投与直後に少量の血管外漏出がみられたため中止し、反対上腕より投与を再開し終了した。3 日後に、血管外漏出部位に疼痛、紅斑が生じ、7cm×5cm で中心部は壊死を起こし紅斑性、浮腫性浸潤病変となり、皮膚生検で小葉性皮下脂肪組織炎が認められた。壊死部に対しデブリードメントを実施し、2 ヶ月後に皮膚移植を行って治癒した。本症例は既知の壊死症例報告の高濃度

(0.4mg/ml) 投与ではないケースで組織障害が重症化している。この原因として、放射線療法後に化学療法を受ける患者に見られる <radiation recall phenomenon> である毒性の再活性化が考えられた。cisplatin は vesicants ではないと考えられていたが、低濃度であっても放射線照射の既往などが影響し、血管外漏出部位の重症化の危険性を考慮すべきことが示唆された。

3) 血管外漏出後の組織像と血管外漏出でない静脈炎の組織像の違い

抗がん剤投与後には血管外に投与溶液が周囲にしみ出すことが起こらなくとも、患者は投与部位の違和感、ヒリヒリとした痛み、また色素異常や発疹を起こすことがある。

Chu ら (2000 ; レベル5) は docetaxel を投与した4 名中3 名が2 コース目の治療後7~14 日頃ヒリヒリとした痛みを伴う鶏卵大の暗赤色~紅斑が出現し、残りの1 名も初回コース治療後、末梢の皮膚に紅斑が起きたことを報告し、この中で紅斑の部位は今回穿刺した部位だけでなく、以前に docetaxel を投与した別の上腕に生じた例もあった。皮膚細胞診の結果、多数の核異常細胞や皮下に軽度の脈管周囲リンパ球浸潤が示された。皮膚病変は徐々に変色 (色素沈着) し、5~6 週後に改善している。皮膚細胞組織像より成熟異常細胞や脈管周囲リンパ球浸潤などから、血管の分布に沿って、血管内に薬剤が広がっていく中で手掌の紅斑といった皮膚反応が生じていると推測され、これら4 名の特有な皮膚病変は血管外漏出やそれに伴う周囲の細胞障害によるものではないと述べている。

2. 血管外漏出による組織侵襲の実態 エピドキシス・テーパー

著者・年・国	薬品名	研究目的	薬剤の投与方法	研究方法	対象	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル
Dahlstrom KK et al. 1990 USA	doxorubicin	doxorubicinが血管外漏出したときの皮膚組織が壊死する濃度をラットを用いて実験する。 doxorubicinが漏出した患者の蛍光顕微鏡解析をすること	実験研究: A試験: ラットを4種類に設定、投与量を3種類でモデルを作り、オレジン蛍光性を用いて実験。 コントロール群として、生食0.1mlを漏出群。 doxorubicin静注群をおき、24時間後の観察をした。 B試験: doxorubicinの溶解度を5種類に分け、投与量を2種類に分け、投与モデルを作り、皮膚潰瘍を形成する濃度を検証。臨床研究: doxorubicin注入部位の検体を筋層表面まで切除し蛍光顕微鏡解析。	doxorubicinが血管外漏出したときの皮膚組織が壊死する濃度をラットを用いて実験する。 doxorubicinが漏出した患者の蛍光顕微鏡解析をする	実験研究: ウィスター白色個体(200-300g)オスのラット。臨床研究: doxorubicinの血管外漏出をおこし、形成外科医を依頼した患者8名	実験研究: A実験では、蛍光変色は doxorubicin 2 x 0.02mg/ml のものに変色が戻らなかった。B実験では doxorubicin 2 x 0.001mg/ml で潰瘍形成を起こした。臨床実験では、8名の患者の内、蛍光顕微鏡解析の結果陽性だったのが、5例あった。そのうち4例は治療として切除したが、1例は障害が残った。しかし、蛍光顕微鏡解析の結果、陰性であったが、治療として切除し、治療に4ヶ月も要し、後遺症が残った。	結果に記載	介入(実験)研究	4
Heilmann C et al. 1998 Germany	doxorubicin, epirubicin	上記の2剤による血管外漏出に対する外科的治療の効果を治療期間および機能障害の残存の有無にて評価し、早期な外科的壊死組織除去の有効性を評価すること	記載なし	漏出後の経過と外科的治療の結果の観察	①54歳、男性1例(慢性リンパ性白血病、doxorubicin使用)、②62歳、女性1例(乳がん転移、epirubicin使用)、③73歳、女性1例(乳がん転移、epirubicin使用)	①doxorubicinを右手背から投与。血管外漏出後保存的治療実施。1ヵ月後改善なく、形成外科・手外科に紹介。デブリドメントをくり返し、欠損部分に皮膚の分層移植を実施。治療期間は3週間、機能障害残存。 ②epirubicinを前腕内側より投与。血管外漏出2日後に紹介。2回のデブリドメント後、植皮を実施。治療期間は2週間、機能障害なく治癒。 ③epirubicinを左手背より投与。血管外漏出4週後に紹介。皮膚、皮下組織、腱にまで障害が及び、デブリドメントがくり返し行われ、伸筋腱も切除された。植皮により創は閉鎖したが、機能障害残存。入院期間9週間。以上より血管外漏出後早期(24時間以内)に外科的処置を実施した事例②は治療期間が短く、機能障害を残さないが、他の2例は漏出後の経過日数が長く、これにより、治療期間が長期化し、機能障害が残存した。	doxorubicinおよびepirubicinの血管外漏出の場合、可能な限り早期にデブリドメントを行い、閉鎖創としたうえで、その後2次的に閉鎖することが推奨される。この2剤は脂肪との結合性が高く軟部組織の壊死を起こしやすいとされている。早急に根治的に全壊死組織切除の外科的切除のみが障害の拡大を阻止することが可能であり、これにより治療の長期化や機能障害の残存を回避することができる。	症例集積研究	4

2. 血管外漏出による組織侵襲の実態 エビデンス・テーブル

著者・年・国	薬品名	研究目的	薬剤の投与方法	研究方法	対象	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル
Bicher A et al. 1995 USA	paclitaxel	paclitaxelの局所反応の特徴を明らかにし、その毒性の臨床経過を紹介する。	paclitaxel 1バイアルは30mg(5ml)、527mg Cremophor EL(ポリオキシエチレンヒマシ油含有)および49.7%無水アルコールにより構成されている。これを24時間かけて、5%ブドウ糖液あるいは生食500ml 2本(1000ml相当)に等分の濃度に希釈し、ポリビニール塩化物含有でない点滴チューブを用いてポンプを使用し、末梢の静脈内に投与。末梢の静脈内に投与。paclitaxel 投与量は125-250mg/m ² 、濃度は0.2-0.5mg/ml、cisplatinと併用の場合はpaclitaxelを先に投与。	診療記録よりpaclitaxelを用いた化学療法を受けた955例で局所皮膚反応(薬剤注入部の損傷)症例を検証。局所皮膚反応の所見(疼痛、腫脹、紅斑、潰瘍)が出現し、3例は1ヶ月以内に完治した。他の11例は投与後3-13日以内に局所反応が見られた。GOGグレード1(局所紅斑部の痛み)が2例(11%)、グレード2(痛み、炎症の腫脹あるいは静脈炎)が13例(68%)、グレード3(潰瘍化)が4例(21%)であった。この4例は蜂巣炎と診断され抗生剤(重症のため)を使用した。その中には、潰瘍形成した症例が治癒することなく、死亡した例(漏出後2か月目に皮膚生検し、皮下組織の壊死は脂肪層まで拡大)、12ヶ月治療せず切除した例がある。全経過観察期間は3-15ヶ月であったが、19例中13例の損傷部位は15ヶ月後にも色素沈着や硬化が認められた。	1993年から13ヶ月間に研究施設において化学療法を受けた955例の中で局所皮膚反応(薬剤注入部の局所損傷)を起した19例(17人)平均年齢58歳、主な疾患は13例が卵巣がんであった。	955例中、17人19例(2%)の局所反応が見られ、このうち8例(42%)は投与中に局所反応を起した記録が残されていた。この中の6例は即時の局所反応(不快感、紅斑、浮腫)が出現し、3例は1ヶ月以内に完治した。他の11例は投与後3-13日以内に局所反応が見られた。GOGグレード1(局所紅斑部の痛み)が2例(11%)、グレード2(痛み、炎症の腫脹あるいは静脈炎)が13例(68%)、グレード3(潰瘍化)が4例(21%)であった。この4例は蜂巣炎と診断され抗生剤(重症のため)を使用した。その中には、潰瘍形成した症例が治癒することなく、死亡した例(漏出後2か月目に皮膚生検し、皮下組織の壊死は脂肪層まで拡大)、12ヶ月治療せず切除した例がある。全経過観察期間は3-15ヶ月であったが、19例中13例の損傷部位は15ヶ月後にも色素沈着や硬化が認められた。	paclitaxelの添付書にはこのような皮膚障害に関しては重大でない副作用として記載されている。しかし本研究で日々や過去の報告による発症率やその重症度より、paclitaxelはvesicantな薬剤であり、静脈内投与時の管理方法はそれのように計画されるべきであると考えられる。	2-A. 症例集積研究	4
Ajani JA et al. 1994	paclitaxel	paclitaxelによる血管外漏出を起した3症例の臨床経過と組織病理学的変化の記述	3週ごとに250mg/m ² のpaclitaxelを5%ブドウ糖液に溶解(薬剤濃度が1.2mg/ml未満とする)して24時間かけて末梢静脈力テーテルより投与。すべて入院して実施。前投薬としてpaclitaxel投与前、14時間、7時間前に20mgのdexamethasone内服、その他cimetidine、抗ヒスタミン薬点滴投与。	症例集積研究。症例1の組織病理学的結果と3例の経過を報告	切除不能な食道がん(腹がんもしくは扁平上皮がん)患者24人のうちpaclitaxelを複数回投与し(total169コース)、血管外漏出を起した3例(61歳と71歳の男性2例、62歳女性1例)	約2-5cmの疼痛性、紅斑性、硬い結節が血管刺入部に発症し、NCI有害事象基準grade2。症例1の皮膚生検所見は広範囲の凝固壊死が真皮と皮下組織に見られた。特に治療せず、発症後73日目にgrade1と化した。症例2では7日目に2cmの痛みがあり硬化した紅斑がみられたが潰瘍や腫瘍化はせず、59日目にgrade1となった。皮膚剥離が見られた。症例3では2日目に腫脹、痛みが起り、次第に紅斑化し、炎症性をおよび、5cmに拡大した。潰瘍化や著しい組織壊死は起らず、皮膚剥離がみられ73日目にgrade1となった。全症例ともその後paclitaxelの治療を継続した。	症例から、paclitaxelによる血管外漏出では症候性の長引く軟部組織の障害を引き起こし、組織学的所見より軟部組織壊死を呈していることが明らかとなった。現時点ではpaclitaxelによる軟部組織障害は重大な臨床的問題と認識されておらず、他のvesicant薬剤と同様に、血管外漏出に対して標準的な予防策がとられるべきであろう。	症例集積研究	4

2. 血管外漏出による組織侵襲の実態 エピドキシス・テーパー

著者・年・国	薬品名	研究目的	薬剤の投与方法	研究方法	対象	結果	結論	研究デザイン	エピソードレベル
Bhawan J et al. 1989 Denmark	doxorubicin	doxorubicinの血管外漏出による皮膚と軟部組織障害の組織学的変化を検討する。		2例の皮膚と軟部組織障害の組織学的変化について症例報告。	①68歳白人女性 大細胞リンパ腫 Grade IV②60歳白人男性 難治性多発性骨髄腫 インジメチン依存型糖尿病	case1: 投与時に左手背腫脹十、以後6週間進行性に増悪し疼痛と第4・5指の硬化を認めた。皮膚壊死の直径1.5cm。腫脹が左手背のほぼ全域に拡がっていた。第3・4指は可動制限十、デブリードメント後退院。case2は投与時に左前腕腫脹十、不快感十、1時間後に血管外漏出十、すぐ投与中止。冷却、外科的処置が検討、左前腕指から肘まで腫脹十、びまん性紅斑が前腕全体に十、軽度圧痛十、運動・知覚については問題なし。volar splintと左上肢挙上、紅斑改善は24時間以上要し、6日後前腕内側に残存した紅斑を切除した。脂肪、腱、筋に浮腫性の変化十、組織は壊死は認められず。4日後、分層植皮を実施、1週間で100%生着し、機能的な障害は残さなかった。		症例集積研究	4
Leonard GD et al. 2003 USA	docetaxel (taxotere)	docetaxel投与後、血管外漏出は認められなかったが、静脈炎を起し、色素沈着、爪下出血を起した症例の報告	docetaxel 75mg/m ² のday1投与を3週ごとに4コース。docetaxel は5%ブドウ糖250ccに希釈して1時間以上で点滴投与。併剤としてcapecitabine 1000mg/m ² がday2-15まで12時間ごと、前投与薬としてdexamethasoneが経口投与。	docetaxel投与後、24時間後に生じた右前腕、右手背の血管炎の症状の経過観察	47歳、女性1例、乳がん(stage II B)	末梢から投与翌日右前腕、右手背に血管炎を生じた。血管外漏出はない。それ以降は中心静脈ルートからの投与に変更し、異常はなし。鎮痛剤により血管炎、紅斑、疼痛は1週間で改善。それ以外に皮膚の色紫沈着、爪下出血が2コース終了後に出現。12か月後にも色素沈着と爪下出血は残存。	①docetaxel投与時には刺入部位の變化がなくとも血管炎を生じる危険性がある。②①が起きた場合は、抗がん剤投与は中心静脈ルートより行うことで安全性が保たれる。	事例研究/ 症例報告	5
Kumar RJ et al. 2001 Australia	epirubicinと cyclophosphamideの併用療法	血管外漏出による損傷患者(抗がん剤以外の薬剤投与も含む)の年齢、影響薬剤、損傷部位、損傷後の治療・対処方法、長期の予後について病歴より検討	投与量、希釈薬液、投与(点滴)時間の記載なし	病歴調査	59歳、女性1例、乳がん(stage不明) (抗がん剤以外も含めた薬剤投与で血管外漏出した9例の中の1例)	右手背より血管外漏出した。皮膚潰瘍を形成し、最初は湿方一せを当て、その後スルファジアジン銀(ゲーベン軟膏)を局所に塗布したが、数日後、組織の脱落が第4指伸筋腱まで及びび治癒が遷延した。瘢痕処置のため圧迫包帯で4ヶ月間、経過観察し、ほぼ改善した。	(抗がん剤以外の血管外漏出症例9例の結果からの結論。外科的療法(デブリードメント+グラフト)、保存療法(ドレッシング)ともに患者の満足度は変わらないので、外科療法では皮膚の損傷部がさらに拡大する危険性をもつため、可能な限り保存療法が望ましい。)	事例研究/ 症例報告	5
Murakami Y et al. 2000 Japan	mitomycin C (MMC)	mitomycin C投与に関連した遅延性の組織壊死事例の紹介	投与量、希釈薬液、投与(点滴)時間の記載なし	経過観察 壊死部位に対する皮膚移植術の組織学的検査	71歳、女性1例 (Bowen disease、皮膚癌) 慢性細胞癌切除を受け、mitomycin Cと peplomycin投与)	mitomycin Cを単剤投与。投与中に症状はなく、4日後投与部位に軽度の炎症所見あつたが無治療で7日後症状は消失。7週後に投与部位に硬結と灼熱感が生じた。その2日後、紅斑が出現し、灼熱感が激しい痛みに変化し、中心部に壊死が生じ潰瘍に進行した。約2ヶ月後には、デブリードメントと局所皮膚弁の手術を行った。損傷部の組織診では好中球炎症性の浸潤を伴った壊死で、毛細血管や小脈管の拡大が壊死周囲の真皮上層まで認められ、壊死部下方では好中球やリンパ球による炎症性の浸潤が脂肪組織壁の中まで認められた。	このケースはmitomycin Cの血管外漏出によって生じた(投与6週後という非常に)遅延性の組織壊死であると考えられる。(最後に本薬剤を投与した部位であり、その他にこの症状を起こす要因がないため)。しかしそのメカニズムは現段階では不明。	事例研究/ 症例報告	5

2. 血管外漏出による組織侵襲の実態 エピデンス・テーブル

著者・年・国	薬品名	研究目的	薬剤の投与方法	研究方法	対象	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル
Chu CY et al. 2000 Taiwan	docetaxel	docetaxel投与後に(血管外漏出や皮膚障害に関連しない)末梢の皮膚に異常感覚を伴う紅斑が出現した4事例について経過報告すること。また4事例中3事例に実施した組織病理学的検査結果も含めて報告すること。	docetaxelを初回時のみ36mg/m ² で投与し、その後Full dose(45mg/m ²)へ増量して、Weekly(3週連続投与して1週休息をおく方法、3投1休)で、30分持続投与(infusion)	docetaxel投与(infusion)例で、皮膚反応を生じた4名の経過観察と凍死部位に対する皮膚移植術時の組織学的検査	docetaxel投与後末梢の皮膚病変が生じた肺がん中国系患者4例(男性1例、女性3例、42-55歳)	3名は2コース目治療後7~14日頃腫脹大のヒリヒリとした痛みを伴う暗赤色~紅斑(1つ)が末梢(前腕)の皮膚に出現した。1名は初回コースの3回目の治療後、末梢の皮膚に紅斑が生じた。部位は穿刺側だけでなく、以前にdocetaxelを投与したもう一方の前腕にも紅斑が生じた。結果、biopsyの結果、多数の核異常細胞や皮下に軽度の脈管周囲リンパ球浸潤が示された。皮膚病変は徐々に変色(色素沈着)5~6週後に改善した。	4名の特異な皮膚病変は血管外漏出や皮膚障害によるものではない。docetaxel投与後、末梢の皮膚にびりびりとした痛みやかゆみを伴う紅斑性の異常感覚が出現し、数日間持続した後発や脈管周囲リンパ球浸潤などから、血管の分布に沿って、血管内に薬剤が広がっていく中で手掌の紅斑といった皮膚反応が生じていると推測された。	事例研究/症例報告	5
Vandeweyer E et al. 2000 Belgium	doxorubicin	血管外漏出後、早期の外科的治療(切開後、吸引し生食で洗浄)の安全性と効率性を評価すること	記載なし	経過観察	100ccのdoxorubicinが血管外漏出した29歳 女性1例。右前腕部に3600mm ² の疼痛と紅斑が起り当科受診	漏出部位の皮膚6ヶ所を小切開し、直径3mmの脂肪吸引用カニューレを挿入し、漏出物と皮下脂肪を吸引する。カニューレに生食をつなぎ、250ccで洗い流す。残った生食は吸引した結果、皮膚や軟部組織は壊死することなく完全に回復した。術後5日後には皮膚の切開創は治癒した。冷あん法や保存的治療もあるが、吸引・洗浄治療が効果的だと考えられた。	主な細胞障害性の薬剤の漏出に対する早期の当科照会と吸引治療は、さらなる組織の喪失と重篤の再建的アプローチを避けるために推奨される。	事例研究/症例報告	5
Stein ME et al. 1997 Israel	paclitaxel (taxol)	paclitaxelを埋め込み式ポートから投与し、血管外漏出後に蜂窩織炎を生じた症例の報告	180mg(130mg/m ²)を3時間右胸壁埋め込み式ポート(PORT-A-CATH)にて投与	1事例報告	68歳、女性1例(乳がん)	ポートカテーテルより投与中、カテーテルのメカニカルトラブルにより、約200mgのpaclitaxelが血管外漏出した。紅斑、局所の熱感を伴う蜂窩織炎をきたしたが、カテーテルを除去し抗生物質を投与し、蜂窩織炎は軽減した	paclitaxel には薬剤のもつ特異的な性質により血管外漏出時には重大な反応を示すので、使用する医師はそのことを熟知し、患者の状況をよくモニターすべきである。	事例研究/症例報告	5
Bairey O et al. 1997 Israel	cisplatin	vesicantに分類されないcisplatinを低濃度で投与し血管外漏出したことで皮膚移植が必要となった事例報告	cisplatin 160mgの0.9%の生理食塩水1000mlに溶解して24時間持続投与。投与時のcisplatinの濃度は0.16mg/ml (cisplatinの一般的な投与濃度は0.1~0.2mg/ml)	経過観察と血管外漏出部の皮膚生検	70歳、女性1例(胃リンパ腫のため亜全摘術、術後CHOPを6コース、再発のため2年後DHAPを実施)	cisplatinを左前腕から投与直後に少量の血管外漏出がみられ中止。右前腕から再開し全量終了した。3日後に、血管外漏出部位に疼痛、紅斑が生じ、7cm×5cmで中心部は壊死を起し紅斑性、浮腫性浸潤病変となり、皮膚生検で小葉性皮下脂肪組織炎が認められた。壊死部に対しハイドロコルチコイド剤添布とデブリードメントを実施し、2か月後に皮膚移植を行い、治癒した。	本症例は既知の報告の高濃度(0.4mg/ml)投与での血管外漏出ではないが重症化している。この原因として、放射線療法後に化学療法を受ける患者に見られる「radiation recall phenomenon」である毒性の再活性化が考えられた。cisplatinはvesicantではないと考えられていたが、低濃度であっても投与時にはその可能性も考慮すべきである。	事例研究/症例報告	5

2. 血管外漏出による組織侵襲の実態 エピドテンス・テーパー

著者・年・国	薬品名	研究目的	薬剤の投与方法	研究方法	対象	結果	結論	研究デザイン	エピドテンスレベル
Hemington JD et al. 1997 USA	paclitaxel	paclitaxelによる遅延性強度の壊死を起した症例報告	paclitaxel (250mg/m ²) 400mgを1000ml生食に溶解し24時間末梢静脈内持続投与	経過観察と壊死部皮膚生検	53歳、女性1例 (乳癌stage II 日、術後の4サイクル化学療法、3年後に再発し4サイクルのpaclitaxelによる大量化学療法を造血幹細胞移植とともに実施)	投与中、直後には無症状であったが、2-3日後点滴部位である左前腕の背部に発赤と痛みが起ったが受診せず。11日後、疼痛が血管外漏出部分とその周辺に拡大。形成外科に照会され、血管外漏出の程度はグレード4、1×4cmの楕円形壊死部2箇所は切除され、cephalexinの投与、スルファジアジン銀軟膏塗布。感染症状はなかったが、11日目ペプトストレプトコッカスとメチシリン感受性のスタブアイロコッカス菌があった。26日目肉芽化し発赤が縮小。32日目治療と診断。組織細胞診で反応性顆粒組織を伴った潰瘍、脂肪組織壊死、創部修復による線維芽細胞の増殖が認められた。	以前はpaclitaxelは局所血管に急性症状を起し、遅れて遅発性の反応を起すことが報告されており、この時血管外漏出部分に激しい疼痛、硬化、色素過剰、水疱を形成したことが報告されている。しかし本症例では急性症状を呈することはない。これより、paclitaxelはvesicantであることに十分留意し、患者にも点滴後の諸症状に注意を喚起するよう促す必要がある。	事例研究/症例報告	5
Mark Levin et al. 1996 USA	mitoxantrone	non-vesicantであるmitoxantroneによる血管外漏出後の組織壊死事例の報告	19mgのmitoxantroneを0.9%の生食100mlに溶解し、手首の小静脈よりIV力テーパーを用いて投与。0.9%の生食を静注して力テーパーを除去。他の薬剤はこの力テーパーから投与していない。	1例の症例報告	60歳、女性1例 (転移性乳がん)	投与中、直後は無症状であったが、翌日疼痛・熱感を訴え、1週間後には3×4cmの壊死が生じ、各週のテーパーメントを実施し、鎮痛剤(フェンタニールバッチ)が投与された。4か月後に瘢痕治癒した。	mitoxantroneは皮膚障害の少ない薬剤とされ、MedLINEによる1985年11月以降の検索でも、6例の壊死症例報告が見られる他は皮膚の色異常や炎症反応のみであった。数例の臨床試験においても重大な壊死症例は起きていない。本症例は非常に稀であるが、mitoxantroneの投与時にはvesicantな薬剤と認識しての慎重な投与が求められる。	事例研究/症例報告	5
Brown CV et al. 1994 USA	methotrexate	化学療法の血管外漏出による軟部組織浸潤の初めての報告	投与量、方法記載なし	骨シンチにより軟部組織の浸透状況を検証	15歳、少年1例 (非ホジキン病)	methotrexateが血管外漏出し右前腕が紅斑、強い腫脹を起した。6日後の骨シンチ造影で、軟部組織にまで浸潤していることが判明した。	methotrexateの血管外漏出により軟部組織の筋壊死と軟部組織の微小石灰化により右上腕部に骨シンチ造影で取込み像が認められた	事例研究/症例報告	5
Arias D et al. 1991 Denmark	vinblastine	vinblastineの静脈注射24時間後の局所的な上皮性の壊死の事例を報告すること、静脈注射された抗がん剤によって起こした局所の皮膚合併症の文献を見直すこと		介入と経過観察	64歳、男性 (肺扁平上皮癌、放射線治療あり)	放射線療法後cisplatinの投与を受け、1週間後vinblastineの投与を受けた。24時間後に紅斑、圧痛、赤い丘疹、プラーク、小胞と水疱より成る直線的な皮膚の発疹が強い痛みと共に現れた。紅斑のプラークから皮膚生検が行われ、組織学的検査では、表皮のすべてのレベルで孤立性の壊死性のケラチン生成細胞を伴う表皮の基底細胞の液胞性の変化が認められた。2週間で病変は回復したが、さらに1週間疼痛は持続した。vinblastineを再投与したときに皮膚の反応は見られなかった。	化学療法による二次性の局所的な皮膚の反応は、必ずしも過敏性によっても生じていると考えるべきではない	事例研究/症例報告	5

2. 血管外漏出による組織侵襲の実態 エピデンス・レビュー

著者・年・国	薬品名	研究目的	薬剤の投与方法	研究方法	対象	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル
Dorr RT et al. 1989 USA	doxorubicin	doxorubicin (DOX) と vincristine を右上腕肝窩に96時間持続投与し、その2週間後に発赤と腫脹が生じた対象者の皮膚組織のDOX濃度を測定し経過を記述すること。	doxorubicin, vincristine, dexamethasone が投与されている。doxorubicin (DOX) と vincristine を右上腕肝窩に14インチ、18ゲージのカテーテルを用いて、96時間持続投与された。	組織標本は20度に冷凍保存し、解凍後、5つの標本を病理学的分析とhigh performance liquid chromatography法でDOX濃度とDox aglycone濃度を測定。	56歳、男性1例 (多発性骨髄腫)	血管外漏出後3週目にデブリドメントした右上腕の組織標本のDOX値は1.25~7.94 μg/gと高濃度で、特に潰瘍中心部の筋肉組織のDOX値は7.94 μg/g、DOX aglyconeは4.07と最も高く、病理学的には壊死像を認めた。断端部は病理学的には正常だがDOX濃度は高く(2.69 μg/g)、この結果から2回目のdebridement、皮膚移植を実施した。	血管外漏出後3週間目に測定されたDOX値は先行研究よりも約10倍高い濃度であった。血管外漏出に伴う症状は軽度の痛みと局所の炎症所見を認めただけであった。異常所見のない皮膚断端面もDOX値は高濃度であった。	事例研究 / 症例報告	5
Wood HA et al. 1984 USA	mitomycin C	mitomycin C (MMC) 投与後半年を経過してから、遅発性に投与部位の近位/遠位の両方に潰瘍形成、組織壊死などの有害皮膚反応が8名に認められた。注入時には明らかな浸潤は起きなかったにもかかわらず、遅発性の深部組織傷害を生じた経過についての報告	MMCの投与方法は1mg/2ccに溶解し、投与する。投与方法としてはa) 直接静脈内に注入する。b) 5% dextrose 溶解液あるいは生食を点滴中に側管よりゆくり注入 c) 50-250mlの0.9%の生食あるいは5% dextrose 溶解液に溶いて、点滴投与(infusion)する。このうちb)あるいはc)が施設で推奨されているがc)の方法で遅延性反応が8%に見られたので、b)の方法に変更した。	遅延性反応を示したうち3症例について、経過を詳細に記述した。皮膚傷害に気づいた日と腫瘍部位に最後にMMCを投与した日との時間間隔について分析した	全体8症例のうち7名はMMCと他剤を併用し、1名はMMC単剤投与であり、女性5名、男性3名であった。疾患は消化管の悪性腫瘍7名と肺がん1名。この中で特に深部組織の傷害をきたした3名がケースレポートの対象。	通常通り血管外漏出予防の方法がとられ、注入時に明らかな浸潤は認められなくとも、2週間後から6ヶ月間という期間をおいて遅発性の後遺症が起り、深部組織傷害に至り皮膚移植が必要となる場合も生じた。	本研究施設では、MMC投与患者に対して予測される危険性についてカードを用いてインフォームドコンセントを実行するようにした。患者は有害皮膚反応の徴候に気づいたら直ちに自分の医師・看護師に連絡するように指導されている。	事例研究 / 症例報告	5
Sonneld P et al. 1984 Netherland	doxorubicin	血管外漏出を起し、その後漏出部が壊死した患者の経過報告および漏出後28日目の皮膚組織のDXR濃度を測定すること。	doxorubicinをrapid bolus injection (静脈内急速投与)	High-pressure liquid chromatography (高圧液体クロマトグラフィー)にて切除皮膚組織の潰瘍の中心部と周辺部のDXR濃度を測定と組織学的な分析	26歳、女性1例 (ホジキンリンパ腫)	DXR血管外漏出後28日経過した皮膚組織から高濃度のDXRが検出され、依然としてDXRは代謝されていなくなった。潰瘍の中心部: 穿刺部位周囲の組織は湿潤し、その中心部のDXR濃度は750ng/gで、また穿刺部位から5cm離れた組織のDXR濃度は180ng/gであった。組織学的分析では、DXRによる壊死の像(表皮は完全に破壊され、表皮や皮下の壊死や肥厚、繊維化を認めた。	血管外漏出したDXRは皮膚組織で代謝されず、局部にDXRのまま長期間残留していること。そのことは重症な潰瘍、壊死をもたらす可能性があり、血管外漏出後早期に皮膚を外科的に切除することが効果的な治療であろう。	事例研究 / 症例報告	5

2. 血管外漏出による組織侵襲の実態 エビデンス・テーブル

著者・年・国	薬品名	研究目的	薬剤の投与方法	研究方法	対象	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル
Camp-Sorrell D 1998 USA	mechlorethamine, dacarbazine, doxorubicin, daunorubicin, mitomycin C, dactinomycin, mitoxantrone, epirubicin, vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine, pactaxel	vesicantの薬剤による血管外漏出は疼痛を伴う合併症を引き起こす、その頻度は0.1-6.5%だといわれているが現実的にその発症頻度を確実に知ることは困難である。この文献ではビンカントの血管外漏出に関連したケアの標準を作る要素として概論、危険因子、頻度、管理がケアの標準を形作る基本として書かれている。標準的ケアからの逸脱した場合は血管外漏出を起こした症例に関して書かれている。	レビユーのため特定の方法に関する記載はない	レビユー	文献	血管外漏出の症状としては痛み、浮腫、紅斑があり、血流の逆流がみられない、点滴の自然落下がない場合は漏出が疑われる。カテーテル留置やポートの場合は皮下の浮腫や紅斑が起こり、留置周囲(時に胸壁、鎖骨下、頸部・肩などの)強い痛みや灼熱感を訴える。 血管外漏出の原因について: vesicantのもつ性質すなわら物理化学的性質、pH、浸透圧、分子量、起こつたときの組織の損傷の程度への影響力(DNAへの影響、細胞毒性)などが関与する。理め込みポートの針の部位は血管外漏出の原因にもなりうる。その他損傷、絞損、VADの離脱も血管外漏出の原因になる。VADの場合、ファイブリンの形成も血管外漏出に関与する。	血管外漏出のマネジメント:(表4)血管外漏出の記録すべき項目がある。①ビンカントの投与を止め、解毒剤を局所注射するか否かは議論が分かれているところ。②温罨法は24-72時間あてる。冷罨法はvinca alkaloids以外。③患部茶臼は48時間から72時間浮腫を予防のため挙上。④形成外科医のコンサルテーション。すべての血管外漏出は一律に治療されるわけではない。アントラサイクリン系の局所解毒剤に関してはさらなる探究を要す。標準のマネジュールというものには、ビンカントの投与や管理に関するリスクファクター、教育的な要件、臨床的に適用されるか、VAD技術を含むものでなければならぬ。	ナラティブ・レビユー	5

3. 血管外漏出の予防、早期発見、対処に関する推奨と解説

ガイドライン内容構成である〔EVによる組織侵襲の実態〕〔安全な実施環境を整える〕〔静脈確保のためのアセスメント〕〔静脈確保と抗がん剤の確実な注入〕〔EV予防のセルフケアの推進〕〔EV早期発見のアセスメント〕〔EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果〕〔EVからの組織侵襲回復にむけたセルフケアの推進〕〔静脈留置カテーテルや皮下埋め込みポートによるEV〕ごとに、クリニカル・クエスチョン、推奨、解説を記した。

なお、現在、二次文献の検索とシステマティック・レビューを継続しており、それらのエビデンスを待たなければ、クリニカル・クエスチョンに関する推奨ができないものもあり、その部分に関しては、クリニカル・クエスチョン(以下、CQとする)のみを記載している。

1) 安全な実施環境を整える

CQ1: 安全な静脈穿刺、化学療法施行のために看護師に何を教育すべきか?

A. 看護師は安全で、的確な静脈確保、化学療法実施のために、静脈内カテーテルの適用ならびに化学療法剤に関する知識、静脈内カテーテルの穿刺・挿入・維持のための適切な技術、血管外漏出・発生時の対処方法について教育を受けていなければならない。〈推奨度 A〉

無菌操作の標準化に伴い、静脈穿刺時の感染への危険は減じてきている。また、経験不足の医療従事者による静脈穿刺、管理の維持は、カテーテル内の細菌の定着や感染を引き起こす可能性も示されている (CDC, Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related infections, 2002)。化学療法の血管外漏出を減じるためには、看護師は血管外漏出を引き起こしやすい

vesicants に分類される化学療法剤に関する知識と血管外漏出の症状に関する知識、注意深い静脈穿刺の技術 (Camp-Sorrell, 1998 ; レベル5, Bertelli, 1995 ; レベル5, Beason, 1990 ; レベル5, Betcher, 1987 ; レベル5) を身につける必要がある。

以下のクリニカル・クエスチョンに関しては、二次文献検索のレビューを待って、推奨に関する検討が必要である。

CQ2: ヒューマンエラーによる誤薬を防ぐためには、どのような安全策を講じるべきか?

CQ3: 化学療法剤を注入するために、的確で安全な静脈穿刺を実施するために必要な手順にはどのようなものがあるか?

CQ4: 静脈穿刺、管理のための知識の程度、ならびに看護手順をどの程度看護師たちが遵守しているか、定期的にチェックすべきか?

CQ5: 化学療法施行前、静脈穿刺試行前に、患者ならびに家族に、使用する化学療法剤について、血管外漏出の症状について教育をすべきか?

CQ6: 看護師は化学療法施行前の患者の状態に関するアセスメントの結果、静脈穿刺の部位、穿刺の状態、試行中の患者の状態、訴え、患者教育の内容について記録に残しておくべきか?

CQ7: 外来化学療法を施行している医療施設において、静脈穿刺ならびに化学療法に関する専門看護師へのアクセスが簡単に行えるよう体制を整えておくべきか?

Q08: 外来化学療法を施行している医療施設において、患者における血管外漏出を含む有害事象に関するモニタリングを行うべきか？

2) 静脈確保のためのアセスメント

Q01: 静脈穿刺実施前に看護師がアセスメントすべき点は何か？

A. 看護師は適切な静脈確保のための方法を選択するために、以下の要因について事前にアセスメントすることが必要である。

- ・既存の末梢静脈ラインを使用するかどうか <推奨度 A>
- ・患者の血管の状態 <推奨度 A>
- ・使用薬剤が vesicants に分類されるものか <推奨度 A>
- ・患者の現病歴、既往歴（過去の化学療法の既往も含める） <推奨度 A>

末梢の静脈ラインで 24 時間以上すでに使用したものは、抗がん剤注入に使用することは適していない。静脈の統合性 (integrity) が減少し、炎症や浸潤が起こりやすくなると指摘されている (Camp-Sorrell, 1998 ; レベル 5; Powel, Cancer chemotherapy guidelines and recommendations for practice, 1996 guideline)。血管の統合性が減少していると疑われる場合には、他のラインを確保し、実施すべきである。逆流と注入のスムーズさを確認した後に、薬剤を注入する (Powel, Cancer chemotherapy guidelines and recommendations for practice, 1996 guideline)。

患者の血管の状態次第では、血管外漏出への危険性を高めることになる。細くもろい血管、数少ない末梢血管、何度も静脈穿刺を試みた血管は、血管の統合性ならびに血管へのアクセスを悪くする (Camp-Sorrell, 1998 ; レベル 5 ; Powel, Cancer chemotherapy

guidelines and recommendations for practice, 1996 guideline)。静脈穿刺を一度試みた血管では、静脈壁が治癒するまでの 24 時間以上は再穿刺を試みるべきではない (Camp-Sorrell, 1998)。

細胞毒性薬剤は nonirritants、irritants、vesicants の 3 つに分類される (Beason, 1990 ; レベル 5)。alkylating agents (アルキル化剤)、anthracyclines (アントラサイクリン系剤)、vinca alkaloids (ビンカアルカロイド)、taxanes (タキサン系) などは vesicants に分類され (Camp-Sorrell, 1998 ; レベル 5)、これらの薬剤は血管外漏出を引き起こしやすいことが指摘されている。進行すると重症な壊死を引き起こすので、早期発見が重要である (Camp-Sorrell, 1998 ; レベル 5)。

vesicants には分類されていない cisplatin や fluorouracil でも血管外漏出を起こしたという報告がある (Bailey, 1997 ; レベル 5, vukelja, 1991 ; レベル 5)。Umstead et al. (1991 ; レベル 5) は、vesicants に含まれない fluorouracil と calcium folinate (LV) の併用投与を行った患者で血管外漏出様の皮膚症状を呈したが、血管外漏出であると判定しかねる症例を報告している。calcium folinate (LV) の点滴治療後、患者は掻痒感と軽度の痛みを訴え、血管の走行に沿って灼熱感を感じ、赤紫色に硬直した。

患者由来の危険因子、①コミュニケーションが適切にとれるかどうか：小児、幼児、意識障害患者、②高齢の患者にみられる静脈の欠損あるいは統合性の低下、③心蘇生、レイノー病、放射線療法の既往、④根治的乳房摘除術後などによる静脈の循環がよくない箇所 (Beason, 1990 ; レベル 5)、⑤過去の化学療法の既往についても事前にアセスメントをしておくべきである。睾丸腫瘍の多剤併用療法のために静脈アクセスポート (以下 VAP とする) が挿入されていた 132 名の患者を対象とした研究結果で、血管外漏出を含む晩期合併