

5) EVの早期発見に必要なアセスメント エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	セッティング	対象	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	
Betcher D 1987 USA	化学療法による局所反応についてのまとめと、化学療法中の看護士のケアや役割をまとめること				化学療法薬は様々な局所毒性を呈する。これらの薬は、過敏反応を生じさせる薬、イリタント、vesicantの3つに分類される。血管外漏出は重要な臨床課題である。看護士においては、患者アセスメントを行い、薬剤投与技術の高め、推奨される技術を行い、患者の参加を促す。EVIによる損傷を最小限に抑える看護技術として、治療薬投与前および投与中の血液逆流を確認すること、vesicantを注入するときはfreeflowの側管から注入すること、投与終了時フラッシュすること、投与中は厳密に管理すること。EVの症状として、必ずしも患者の症状(局所の知覚過敏や静脈の刺激)によるとは限らず、患者が痛みや腫脹を訴えること、あるいは、単に滴下速度の減少や血液逆流の消失のみ、ということもある。看護介入としては非侵襲的な方法で悪化を予防する必要がある。解毒剤は未だ原理的説明はなされていないが、研究は進められている。看護師は、専門職として、化学療法投与に関する見識を持ち、記述的能力があり、血管外漏出が生じた場合の対処法を知っていないといけない。			専門家の知識	5
Dorr RT 1981 USA	vesicantに分類される抗がん剤のEVとその治療方法について、薬ごとに解説。	vesicantに関する処置、治療	アントラサイクリン系 抗生物質、インターフェロン抗生物質、抗悪性腫瘍抗生物質、ビンカアルカロイド	adriamycin, vinca alkaloids (vincristine, vinblastine), daunomycin, mitomycin, mechlorethamine	Table 1でvesicantに分類される主な抗腫瘍剤がEVを起こした際の解毒薬と、その効果について概略を提示。vesicantの扱いに関しては、注意深いテクニックが重要である。もしも末梢血管はともかく他の要因も皮膚の損傷のリスクになる。乳がん術後の血管やリンパ管の障害もリスクになりうる。手背の静脈穿刺もEVの原因になる。vesicant薬剤の中には、adriamycin(ADM)がゆっくりに進行し時に深い組織に及ぶ。ADM投与時の症状は、①紅斑を伴う局所の知覚過敏、②投与時の不注意な血管周囲への浸潤による長期的な皮膚潰瘍(文献11,12,13)。後者の発生率は4-6%(文献14,15)から0.45%(文献16)。ADMの浸潤から4-5日後には境界の明確な創傷となり、ついに中心部が壊死する(文献1,12)。創傷は深度を増し外脚への数ヶ月のうちに拡大、感染や壊死組織の離開を生じる。大きな潰瘍は十分な回復をせず、多くは治癒が遅延。	抗悪性腫瘍剤は不慮のEVより程度の潰瘍を生じることがあるが、潰瘍の可能性が大きいにもかかわらず、それらに対する解毒剤に関する記述が少ない。我々の推奨はハイドロコルチゾンナイスバックと早期の外科的なコンサルテーションが重要だと考える。アントラサイクリンの局所の毒性に対してはβアドレナリンの作用が新しく試みられている。ヒアルロンダーゼに関してはビンカアルカロイドに効果的。	専門家の知識	5	

5) CQ4 recall reaction に関する エピデミオロジー・レビュー

著者・年・国	研究目的	セッティング	対象	データ収集方法	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル
Stanford BL et al. 2003 USA	paclitaxelによるEVの報告を要約し、vesicantかどうかを分析する。paclitaxelによるEVの管理と方法を分析する。	N/A	既存の症例報告の論文	データベース (PubMed) を使用し、1966年から2002年までの症例報告を探索	paclitaxel	組織病理学的には凝固性、虚血性、脂肪壊死という表現の報告があることから、paclitaxelはvesicantに属するようだが、重さや濃度が特定された報告がないため、結論を出すことは難しい。paclitaxelによるEV後のrecall reactionについては4つの症例報告をレビューした。EVの部位は、4名のうち3名は上肢や手の末梢静脈、1名は腹部(15回皮下注射)でこの患者のみは特に皮膚障害の所見はなかった。その後paclitaxelを別の部位(静脈)から投与したが、以前EVを起した部位が再燃した。中でも腹壁から投与した患者はその後10コース(静脈投与)の治療を繰り返すうちに腹壁に紅斑性の小結節が1ヶ所出現し、そのうち3ヶ所が潰瘍化した。paclitaxelはDNAに結合する薬剤ではないため、冷却をすることでpaclitaxelの局所殺菌剤として報告され、150Uのhyaluronidaseに、3mlの生食が効果的だとされている。	局所殺菌剤なしの完全な治癒の報告はない。paclitaxelは汎用されているにもかかわらず、その患者管理の方法は多様である。paclitaxelは少なくとも1時間かけて静脈内点滴をするようにされているが、中には中心静脈から投与したほうが望ましいという例もある。PaclitaxelのEV後、hyaluronidaseを使用した患者がその後治癒を繰り返してもrecall reactionは生じなかったという報告もある。hyaluronidaseについてはさらに多くの患者を対象に調査する必要がある。	システムティック・レビュー	4
Bailey O et al. 1997 Israel	vesicantによるEVは、高濃度の場合に生じるといわれているが、cisplatinはvesicantに分類されていないが、vesicantに含まれる可能性を考慮しなければならぬと報告があり、この警告を強調する事例を紹介する。	N/A	70歳白人女性、1993年に胃がん、8回で亜全摘術と術後CHOPを6コースうけ、再発のため1995年にDHAPを受けた。	N/A	cisplatin	24時間持続投与のプロトコールである。0.16mg/ml濃度のcisplatinを左前腕から投与し投与後15分後EVがみられた。3日後、右前腕から再開し全量終了した。7cm x 5cmで中心が壊死をこした紅斑性で浮腫性の浸潤病変となった。皮膚保護剤と予ブリードで対処し、2か月後に皮膚移植を行い治癒した。	既知の報告の高濃度によるものではなく、放射線治療後化学療法を受ける患者に与えられるrecall reactionである。活性化によるものと考えられる。cisplatinはvesicantではないと考えられているが、低濃度であっても投与時にはrecall reactionの可能性も考慮すべきである。	事例研究/症例報告	5
Herrington JD et al. 1997 USA	paclitaxelによる強度の壊死を起した症例の報告である。従来paclitaxelはirritantに属していたが、近年はvesicantに属しているという報告もあるため、EVを起している危険があることを注意すべきである。長期にわたる投与はできるだけ避け最善の注意を払うべきであることを警告すること。	N/A	59歳女性スティーブIIb乳癌切除後居住のある患者、ドキソルビシン、シクロホスファミドの後分モキシフェンの治療を終了したが腫瘍と胸部に再発したため血液幹細胞移植をした。paclitaxel 250mg/m ² 、総投与量400mgを1000mlの生食に溶かし24時間末梢から投与した。	写真と経過の記述による事例報告	paclitaxel	paclitaxelを投与し2-3日後に前腕の背部に発赤と痛みが出たがその時は何も処置されなかった。しかし11日後には痛みがEVの部分とその周辺に広がった。EVの程度はグレード4で、壊死部分は切除され、セファレキシリン、スルファジアジンクリームの投与で15日後治癒した。感染症状はなかったが、11日目にペプトストレプトコッカスとメチシリン感受性のスタフィロコッカス菌が検出された。26日目肉芽腫は発赤が縮小し、32日目には外科的に摘出された。その後、2コース目としてpaclitaxelを中心静脈カテーテルから投与されたが何も合併症は生じなかった。	3つの先行研究においてpaclitaxelによるrecall reactionが与えられた症例が報告されている。本研究の症例もEV後、治療を続けたがrecall reactionは見られなかった。もし末梢からpaclitaxelを投与しなければならぬのであれば、患者はEVによる壊死の潜在的なリスクに注意すべきである。	事例研究/症例報告	5

5) CQ4 recall reaction に関する エビデンス・テーブル

<p>Meehan JL et al. 1994 USA</p>	<p>中心静脈を介してpaclitaxelを投与した後、以前にpaclitaxelによりEVを起こした右前腕の皮膚障害が再燃したケースを報告すること。paclitaxel の recall reaction 促進作用について注意を喚起すること。</p>	<p>Division of Hematology-Oncology University of Connecticut Health Center</p>	<p>転移性乳がんを発症後2年を経過した51歳の女性。初期治療には左乳房切除術、乳癌放射線照射、補助化学療法 (cyclophosphamid e,MTX,5-FU) を受けている。現在肺と肝臓に転移し、vinblastin,doxorubicin,thiotepaなどの化学療法を2クール受けたが効果が見られなかった。</p>	<p>経過の記述</p>	<p>paclitaxel</p>	<p>3サイクル目、右前腕に末梢静脈ラインを経皮的に挿入し、paclitaxelを投与中に(8×12cm)EVが生じた。皮膚は発赤し水泡の一部が破れて硬結し痛みを伴ったが潰瘍形成は生じなかった。EV後、次の治療(3週後)までに症状はほぼ改善した。4サイクル目は中心静脈にラインから治療を行いインジメントは生じなかったが、その2日後、以前EVを起こした右前腕の病変部に再び痛みや発赤、5×6cmの小結節が生じて、その中心部に黄色の壊死が改善した。</p>	<p>以前に右前腕に生じたEVの皮膚病変は、paclitaxelを投与した後、再び前回の治療での病変部位の皮膚に潰瘍をひき起こした。よって皮膚組織細胞の壊死が生じたことのある患者にpaclitaxelの治療を繰り返すと、recall reactionが促進されて、皮膚病変を再燃させる危険性があることを認められた。</p>	<p>5</p>
--------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------	-------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------

6) 抗がん剤終了時の処置

Q01: 抗がん剤終了時は生理食塩水 (以下、生食とする) によるラインのフラッシュが必要か?

ONS ガイドラインにはすべての投与形態において、治療終了時には非細胞毒性の溶液でラインをフラッシュすると記されているが投与量は明記されていない。また前述の臨床看護師に対するヒアリングでは、必ず生食 20cc 以上でフラッシュするとしていた。

Dorr ら (1979; レベル 5) は、先行研究を踏まえ vindesine 投与前後には生食 5-10ml でラインをフラッシュすることで、静脈の開通性を確認し、またラインや内腔に残っている薬液を洗い流すとしている。また Betcher (1987; レベル 5) は著者の推奨として抗がん剤の投与終了時にはフラッシュすることと記している。Spiegel (1981; レベル 5) は化学療法の実践に関するさまざまなガイドラインを参照することとした上で、抗がん剤終了後は中性の溶液でラインを 10-15 分フラッシュすることとし、Dini (1995; レベル 5) は頻りに静脈の完全性 (無傷性) をテストし、また末梢静脈ラインについては点滴治療開始前、中、後に生食でフラッシュするとしている。しかし現時点ではこれ以上の文献がないため、推奨文は次の段階とする。

Q02: EV 予防のためどのような手技で抜針するのが適当か?

この件に関して、現段階では文献からエビデンスとなるような情報は得られなかった。前述の臨床看護師に対するヒアリングでは、抜針の際は軽く圧迫しながら針を抜き、その後ピンポイントで 5 分程度強く圧迫することで内出血予防が可能である、としていた。圧迫のタイミングが多少なりとも遅延したり、圧が不十分な場合、広範囲の皮下出血を生じ

る事を臨床上体験していた。皮下出血を生じさせない手技については、一般の点滴に関するガイドラインに記載されていると考えるが、抜針時の出血と血管外漏出との関係性については不明である。現時点ではこれ以上の文献がないため、推奨文は次の段階とする。

7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果

Q01: 外科的デブリードメントは効果的か? 何時、どんな時適用となるのか?

A. 血管外漏出による損傷に、壊死や潰瘍が生じたら早期に外科的デブリードメントを行うと効果的である。特に、doxorubicin では早期に外科的介入を施すことが推奨される。 <推奨度 C >

外科的介入は、直接的には医師が判断し実施するが、看護師も外科的介入の適用や方法について理解を深めることが重要であることから、ガイドラインに含めた。

外科的デブリードメントを行った臨床報告には、起壊死性抗がん剤 (doxorubicin、paclitaxel、epirubicin hydrochloride など) による血管外漏出が多く (Heitmann et al., 1998; レベル 4, Reilly et al., 1977; レベル 4, Herrington et al., 1997; レベル 5, Levin et al., 1996; レベル 5, Sonneveld et al., 1984; レベル 5, Dennis et al., 1979; レベル 5)、1 件だけ抗炎症性抗がん剤である cisplatin の報告 (Bailey et al., 1997; レベル 5) が含まれた。それらの報告では、血管外漏出後 3 日~4 ヶ月経過してからデブリードメントが施され、治癒までには数ヶ月を要し、機能障害が残ることもあった (Heitmann et al., 1998; レベル 4)。デブリードメントは、治癒期間を有意に減少させること、機能障害を予防することに役立つと報告されている (Reilly et al., 1977; レベル 4)。

6) 抗がん剤終了時の処置 エピデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	セッティング	対象	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エピソードレベル
Stanford BL et al. 2003 USA	paclitaxelによる血管外漏出の報告を要約し、vesicantであるか否かを分析する。また、paclitaxelによる血管外漏出の管理方法について評価する。	N/A	既存の症例報告の論文、1966年から2002年までの症例報告をPubMedで探索	N/A	paclitaxel	組織病理学的には凝固性、虚血性、脂肪壊死という表現の報告があること(文献1,9,16,19,23,31)、paclitaxelはvesicantに属するようだが、量や濃度が特定された報告がないため、結論を出すことは難しい。paclitaxelはDNAに結合する薬剤ではないため、冷却をしない。paclitaxelはDNAに結合する薬剤ではないため、冷却をしない。paclitaxelはDNAに結合する薬剤ではないため、冷却をしない。paclitaxelはDNAに結合する薬剤ではないため、冷却をしない。	局所解毒剤なしの完全な治癒の報告はない。paclitaxelは外用されているにもかかわらず、その患者管理の方法は多様である。paclitaxelは少なくとも1時間間かけて静脈内点滴をするようにされているが、中には中心静脈から投与したほうが望ましいという例もある。hyaluronidaseについてはさらに多くの患者を対象に調査する必要がある。	8. ナラティブルレビュー	4
Dorr RT et al. 1979 USA	Vindesine投与された患者の中で、投与後薬剤の浸潤(infiltration)が生じた経過について記述する。vindesineでは薬剤投与後、特に遅延性(数時間後に起こる)の重篤な非定型性の浸潤反応が認められたため、これを報告する。	University Hospital, Arizona Health Sciences Center	14名の成人のがん患者(すべて前治療に抵抗性があり)、8名がリンパ腫、6名が乳がん(solid tumors)の患者であった。	(表1) 患者の好みに合わせた薬品に合わせた薬品の温罨法あるいは冷却剤、抗がん剤投与前後のステロイド剤の静脈内投与、浸潤部位へのソルステロイド、クリームの塗布、など(いずれも効果なく、潰瘍形成に至った。)	vindesine	Vindesineは14名の患者に総計34回投与され、8ケースに(23.5%)薬剤による局所反応が生じた。そのうち3ケースは遅延性の静脈炎、5ケースは重度な皮膚の潰瘍が生じた。その中で1例は投与時に浸潤を認め、その数時間後に疼痛と発赤が出現し、数日後には上肢に水疱を形成しその後潰瘍化しているが、その他の4例は投与後数時間後に局所に浸潤した反応を起した。これは本施設で3ヶ月間にvindesine以外の抗がん剤を投与された患者1,128名中、vincristineを投与された1名で潰瘍形成に至ったが、vindesine投与34例で5例潰瘍形成している発症率(14.7%)はその他の抗がん剤で潰瘍発症率(0.09%)より有意に(P<0.001)高率であったという結果となった。外科的デブリドメントや皮膚移植が必要になった患者はいなかった。	Vindesineは適切な静脈投与方法を要しても、局所の浸潤(浸透)反応が遅延性に生じ、痛みや発赤に続き、静脈炎や重度な潰瘍形成をもたらすリスクがあることが明らかになった。また多くの患者はこれまでに度重なる刺激性の強い薬剤の投与を受けており、血管の完全性(integrity)が損傷されているとも考えられる。	症例集研究	4
Clark BS et al. 1997 USA	vincristineの筋肉内投与というミスによる経過を報告すること、その治療を検討すること	小児科	vincristineを誤に筋肉内投与された3名の小児患者	冷湿布をまず適用し、その後8.4%bicarbonate溶液and/or hydrocortisoneをvincristine投与した筋肉部位へ浸透させた。次に温湿布を30分間から1時間適用し、最後に冷湿布法を数時間適用した。	vincristine, bicarbonate, hydrocortisone	3人の患者全てはこのやり方で治療し、その後の経過は全て良好だった。即座に冷湿布法の適用とできるだけ早く投与部位に8.4%bicarbonate溶液を注入することによる効果かどうかは不明。	3人の患者全てはこのやり方で治療し、その後の経過は全て良好だった。即座に冷湿布法の適用とできるだけ早く投与部位に8.4%bicarbonate溶液を注入することによる効果かどうかは不明。	症例集研究	5

6) 抗がん剤終了時の処置 エピドキシマス・テーブル

<p>Herrington JD et al. 1997 USA</p>	<p>pacilitaxelによる強度の壊死症例の報告</p>	<p>pacilitaxel</p>	<p>53歳女性、石乳癌(腺癌、ステータシ II b)の患者、doxorubicin, cyclophosphamideの後tamoxifenの法療を終了したが、3年後経緯と胸椎に再発したため血液幹細胞移植をした。pacilitaxel 250mg/m²、総投与量 400mgを1000mLの生食に溶かし、24時間未精から投与した。</p>	<p>なし</p>	<p>pacilitaxel</p>	<p>前投薬以外は末梢から点滴せず、点滴中は即時性の反応も確認されず終了とともに稀に痛む。2-3日後左前腕の背側に発赤と腫れを訴えたがそのときにも何れも投与されなかった。しかし11日後点滴部に痛みがEV部分とその周辺に広がった。EVの程度はグレード4、壊死部分は切除され、セアラキシン、スルファジアジンクリームの投与で15日後は治癒した。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フィロコッカス菌が検出された。26日目肉芽化し発赤が縮小し、32日目外科的に腫れは治癒。50日目適切に治癒。</p>	<p>Comas D et al. 1996 Spain</p>	<p>Y字管からの抗がん剤投与中にdoxorubicinとvincristineのEVを生じ、治療により治癒した事例の初の報告</p>	<p>記載なし</p>	<p>なし</p>	<p>VAD (doxorubicin, vincristine, dexamethasone)</p>	<p>当初VCMF/VBAPの予定で治療を開始したが、治療開始後1ヶ月でVADレジメ(Doxorubicin 5%とVincristine 5%、V字管で24時間持続で連日投与、各Y字管はポンプに連結)に変更。VADの2コース目day4に、左前腕の刺入部に突然痛みを覚悟、看護師はEVを疑い点滴を中止、看護師は他方の腕に静脈ラインを確保、紅斑が見られた。肘窩の炎症部位は中等度の痛みと熱感、紅斑が見られた。直ちにコンドロイチン硫酸をEV周囲に皮下投与し、24時間後に投与した。さらに、硫酸ジメチル90%を2週間連日で1日4回局所に塗布。全炎症性反応は改善し、壊死はおこさなかった。温・冷療法とも実施しなかった。</p>	<p>5</p> <p>事例研究/症例報告</p> <p>以前paclitaxel投与部位にリコールを呈する3つの症例報告があったがこれらはEV部分にひどい痛みと発赤、硬化、色素過剰、水疱を形成したが、この症例の場合はこれらを呈することはない。現在paclitaxel後のEVに対しDMSOは効果は少ないことがマウスの実験でhyaluronidaseは効果があったと報告されている。paclitaxelによるEVの清浄なしは症状にはクーリングのみが効果的であった。もし末梢から投与しなればならないのであれば、患者はEVによる壊死の潜在リスクに注意すべきである。</p>
<p>Dini D et al. 1995 Italy</p>	<p>Epidoxorubicinの血管外漏出により重度な皮膚障害が生じた進行性石乳がん一事例に対して実施した治療(薬剤投与、外科処置、リハビリテーション)の経過報告。</p>	<p>1992年 患者家庭医 + Plastic and Surgery Department (Geneva 国立がん研究所)</p>	<p>進行性石乳がん(腋窩リンパ節転移あり)の女性(70歳)1名</p>	<p>Extravasationの周囲にブレドニソロンを皮下注射を行った。7日後発疹と水泡、潰瘍に対しDMSOの塗布とアリスバック冷却を1時間を1日に3回実施。またヒアルロン酸ガゼと抗生剤の筋肉注射を施行。25日目には皮膚形成した病変部を外科的に切除、ヒアルロン酸ガゼとDMSOで治療を継続したがその後も改善せず。形成外科で皮膚移植を行った。さらにレーザー治療、理学療法も施行。</p>	<p>4サイクル目、パツアラライ針で左腕の末梢の静脈を確保し、epidoxorubicinを250mlの生食に溶解して投与した。注入中、患者はその注射部位に軽度の痛みを自覚していた。注入が終了し、その2時間後には激しい痛みや発赤、腫脹が生じたため地域の救急部門にリファerralされた。7日後には水泡、潰瘍が生じ、25日目には死腔形成した病変部を外科的に切除し、ヒアルロン酸ガゼとDMSOで治療を継続したがその後も改善せず。形成外科で皮膚移植、レーザー治療、理学療法を実施、約6ヶ月経過後に皮膚病変の改善と手の可動もほぼ正常範囲まで回復した。</p>	<p>5</p> <p>事例研究/症例報告</p> <p>EVは第一線的に予防することが好ましい。静脈ラインの維持のため、頻りに静脈の完全性(無痛性)をテストし、また末梢静脈ラインについては点滴治療開始前、中、後に生理食塩水でフラッシュする。回復のために内科的、外科的な治療やリハビリテーションプログラムの組み合わせることは皮膚組織のダメージの回復するだけでなく、患者のQOLへの影響を防ぐであろう。</p>							

6) 抗がん剤終了時の処置 エビデンスデータベース

Meehan JL et al. 1994 USA	中心静脈を介してPaclitaxelを投与した後、以前にPaclitaxelによりExtravasationを起こした右前腕の皮膚腫瘍が再燃したケースを報告すること。Paclitaxelのrecall reaction促進作用について注意を喚起すること。	Division of Hematology-Oncology University of Connecticut Health Center	転移性乳がん、発症後2年を経過した51歳の女性、初期治療には左乳房切除術、乳房放射線照射、補助化学療法(cyclophosphamide, MTX, 5-FU)を受けている。現在肺と肝臓に転移し、vinblastin, doxorubicin, thiotepaなどの化学療法を2クール受けたが効果が見られなかった。	該当なし	paclitaxel	3サイクル目、右前腕に赤褐色腫瘍を経皮的に挿入し、Paclitaxelを投与中に(8×12cm)Extravasationが生じた。皮膚は発赤し水泡の一部が破れて硬結し痛みを伴ったが潰瘍形成は生じなかった。Extravasation後2日目、ほぼ改善した。4サイクル目は中心静脈にライオンから治療を行いインテンションは生じなかったが、その2日後、再び右前腕の病変部に痛みや発赤、5×6cmの小結節が生じ、その中心部に黄色の壊死がみられた。その後8日程度で症状はほぼ改善した。	以前に右前腕に生じたExtravasationの皮膚病変は改善したが、その後中心静脈ライオンからPaclitaxelを投与した後、再び前回の治療での病変部位の皮膚潰瘍をひき起こした。よって皮膚組織細胞の壊死が生じたことのある患者にPaclitaxelの治療を繰り返すと、recall reactionが促進されて、皮膚病変を再燃させる危険性があることを認められた。	事例研究／ 症例報告	5
Beason R USA	抗癌剤vesicantEVIについて、リスクファクター、EVの症状、EVの損傷、vesicantの抗癌剤でEVが疑われたときの処置、ビンシカントの化学療法とEVIのマネジメント、vesicantの抗癌剤の推奨される解毒剤についてSpartanburg Regional Medical Centerでの管理方法について述べている。	Spartanburg Regional Medical Center	NA	NA	doxorubicin, vinca alkaloids	リスクファクターについて、コミュニケーションが適切にとれない小児、幼児、意識障害患者の場合、スチールの針はビンシカントの2倍のEVのリスクがある。カテーテルのサイズはINSでは小さいゲージのカテーテルが推奨されている。IVの位置も重要で手背や足、関節部は腫もEVのリスクが高いため、輸液ポンプで投与をする際もリスクになる。vesicantは最初投与されるべきである。静脈穿刺テクニックも関連する。EVの兆候は、投与の希釈や流入速度を遅くしてもおさまらない、穿刺部あるいは静脈に沿った部位の痛み(文獻4)、発赤や腫脹、流入速度の減少、血液逆流の欠如(文獻4)。ただし吸引により血液の逆流が確認されたらEVを否定できない。カニューラ先端が腫脹した状態を判別し、皮膚下組織にvesicantを漏れ出すと血液逆流が確保できないこともありうる(文獻4)。介入が早いほど予後はよい。温熱がよい場合は温熱が分かれる。温熱は、血管拡張の意味があるが同時に細胞の破壊を促進することにもなりかねない。冷却に関してはEV部位の血管収縮により薬物を限局化することになる。冷却はdoxorubicinのEV時には有効だとされている。vinca alkaloidsに対する冷却はさらなる損傷を促進する。EVの損傷と治療:深い壊死を起すことがある。デブリドメントや皮膚移植が必要となる場合もある。EVを起さずと壊死を起さずのifvesicantであり、特に注意を要す。処置に関してはSpartanburg Regional Medical Centerでは、40-120mgのメチルプレドニゾロンをiv、25ゲージの針を使用する。皮膚には麻酔として塩化エチルを使用する。1%ハイドロコロチンクリームを使用し4×4ガーゼを貼用する。発赤が消滅するまでステロイドクリームを塗布し続ける。EV部位の記録は毎日行う。	解毒剤に関しては抗癌剤の種類により異なる。hyaluronidaseは酵素でありEV薬液の拡散を早める。vinca alkaloidsによるEV部位の冷却はかえって悪化する。Spartanburg Regional Medical Centerでは、EVキットを作成し、使用する解毒剤を入れて必要に応じて対応している。寛格のあるivナースが知識を伝達し患者の安全のために努めるべきである。	ナラティブレビュー	5
Spiegel RJ USA	化学療法における急性の有害事象についてレビューし、サマリリーすること		化学療法の急性有害事象に関する文獻			血管外漏出、アレルギー反応、嘔吐(Emesis)、Mucositis、脱毛のサマリー。化学療法においても、特別にトレーニングされたスタッフが治療を行うこともEVは1-2%の確率で生じる。EVを生じると通常刺入部位に浮腫を伴う熱感、紅斑が数時間のうちに生じ数日間持続する。EVにおいて予防が第一の解決策であり、化学療法の管理についていくつかのガイドラインが示されている。壊死性の薬物を投与において確認が必要である。その中に、治療終了後、中性の深液でラインをフラッシュするよう示されている。治療の間にも刺すような痛みや灼熱感を生じたり、治療後腫脹や紅斑が刺入部位に生じた場合に報告するよう患者指導すべきである。患者が点滴中に上記の痛みを訴えたら、点滴を止めEVが生じているのか、あるいは点滴の流入速度が速いだけか、あるいは局所のアレルギー反応か、アセスメントする(文獻65)。	ナラティブレビュー	5	

6) 抗がん剤終了時の処置 エビデンス・テーブル

<p>Betcher D 1987 USA</p>	<p>化学療法による局所反応についてのまとめと、化学療法中の看護師のケアや役割をまとめること</p>				<p>化学療法薬は様々な局所毒性を呈する。これらの薬は、過敏反応を生じさせる薬、irritant、vesicantの3つに分類される。血管外漏出は重要な臨床課題である。看護においては、患者アセスメントを行い、薬剤投与と技術を高め、推奨される技術を行い、患者の参加を促す。EVによる損傷を最小限に抑える看護技術として、治療薬投与前および投与中の血液逆流を確認すること、vesicantを注入するときはfreeflowの制御から注入すること、投与終了時はフラッシュすること、投与中は厳密に管理すること、EVの症状として、必ずしも患者の症状(局所の知覚過敏や静脈の刺激)によるとは限らず、患者が痛みや腫脹を訴えることもあれば、単に滴下速度の減少や血液逆流の消失のみすることもある。看護介入としては非侵襲的な方法で悪化を予防する必要がある。看護剤はまだ原理的説明はなされていないが、研究は進められている。看護師は、専門職として、化学療法投与に関与する知識を持ち、記述的能力があり、血管外漏出が生じた場合の対処法を知っていなければならない。</p>	<p>5 専門家の知識</p>
<p>Dorr RT 1981 USA</p>	<p>vesicantに分類される抗がん剤のEVとその治療方法について、薬ごとに解説。</p>	<p>vesicantに関する処置、治療</p>	<p>アントラサイクリン系抗生物質、インターフェロン、抗腫瘍性腫瘍抗生物質、vinca alkaloids</p>	<p>adriamycin, vinca alkaloids (vincristine, vinblastine), daunomycin, mitomycin, mitomycin, mechlorethamine</p>	<p>Table 1でvesicantに分類される主な抗腫瘍剤がEVを起こした際の軽重薬と、その効果について概略を示す。vesicantの扱いに関しては、注意深いテクニックが重要である。もちろん末梢血管はともかく他の要因も皮膚の損傷のリスクになる。乳がん術後の血管やリンパ管の障害もリスクになりうる。手薬の静脈穿刺もEVの原因になる。vesicant薬剤の中では、adriamycin(ADM)がゆとり進行し特に深い組織に及ぶ。ADM投与時の症状は、①紅斑を伴う高所の知覚過敏あるいは腫脹、②注射部位の腫脹、③注射時の不注意な血管周囲への浸潤、④長期にわたる皮膚潰瘍(文献1,2,13)。後のリア反応、時に遠程感や痛み、圧痛を伴う症状(文献1,2,13)。後の血管周囲への浸潤、⑤長期にわたる皮膚潰瘍(文献1,2,13)。後の痛み、紅斑、水疱へと進行性になる(文献1,2)。創傷の明確な程度となり、ついには中心部が壊死する(文献1,2)。創傷は深度を増し外側への数ヶ月のうちに拡大、感染や壊死組織の離開を生じる。大きな潰瘍は十分な回復をせず、多くは治癒が望めない。</p>	<p>5 専門家の知識</p>

最初は保存的治療を行うことが基本として考えられているようだが (Bertelli, 1995; レベル 4)、上記の臨床報告から (Reilly et al., 1977; レベル 4, Sonneveld et al., 1984; レベル 5) または総説の文中 (Stanford et al., 2003; レベル 4, Dorr, 1981; レベル 5) で、起壊死性抗がん剤による血管外漏出では早期の外科的デブリードメントが推奨されている。特に、doxorubicin は、血管外漏出後 28 日経過しても皮膚組織に高濃度の doxorubicin が検出された。このことから、doxorubicin の血管外漏出では早期に外科的切除をすることが効果的と報告されている (Sonneveld et al., 1984; レベル 5)。広範囲の潰瘍、または痛みを伴う潰瘍が生じた場合や遅延性の血管外漏出の場合 (Stanford et al., 2003; レベル 4)、壊死や潰瘍ができて治癒が進まなかったとき (Spiegel, 1981; レベル 5)、更に皮膚潰瘍があるだけでも (Heitmann et al., 1998; レベル 4) 外科的介入の必要性と外科的デブリードメントと皮膚移植による再建が推奨されている。

Q2: 外科的デブリードメントはどこまで切除するのが適切なのか? 効果的な切除範囲とは?

A. 壊死している全ての組織を切除する。doxorubicin に血管外漏出のデブリードメントでは、壊死組織だけでなく、発赤や疼痛のある部位も切除範囲に含める。また、蛍光顕微鏡は切除範囲をアセスメントするのに有益である。〈推奨度 C〉

紫外線、蛍光顕微鏡、マイクロ波放射線が、浸潤した組織の切除を導くと報告されている (Bertelli, 1995; レベル 4)。doxorubicin の血管外漏出に対して、蛍光顕微鏡を用いて切除部位を判断した臨床研究 (Dahlstrom et al., 1990; レベル 4) では、蛍光顕微鏡でポ

ジティブであれば壊死の可能性があるので、ポジティブな部位は即座に切除すべきであると報告している。また、ダメージを受けた組織全てを切除する必要がある (Reilly et al., 1977; レベル 4, Spiegel 1981; レベル 5)、doxorubicin の場合は明らかな壊死だけでなく、発赤や疼痛のある部位全てを含む必要性が述べられている (Larson, 1990; レベル 5)。そして、水疱の後の dry eschar は切除して、その部位を洗浄し、移植によって治癒したという報告 (Dini et al., 1995; レベル 5) があることから、dry eschar も切除の対象になるだろう。

Q3: 外科的デブリードメントによる欠損には、何を行うのが効果的か?

A. 外科的デブリードメントによる欠損には、皮膚移植、皮膚弁で覆うことが適用される。皮膚移植や皮膚弁の方法は、損傷の状態や患者の状態で選択される。〈推奨度 D〉

デブリードメントによる欠損部に対しては、皮膚移植、皮膚弁で覆われることが適用される (Stanford et al., 2003; レベル 4, Dorr, 1981; レベル 5, Spiegel 1981; レベル 5)。皮膚の付きが良い分層移植 (Heitmann et al., 1998; レベル 4)、メッシュ皮膚移植 (Lynch et al., 1979; レベル 5) 鼠経部からの表皮真皮植皮 (Dini et al., 1995; レベル 5) など多様な方法で移植され、それぞれ結果は良好であった。また、分層植皮の前に豚の皮膚の移植を用いた事例では、豚の皮膚の植皮が肉芽形成を促進させたと報告している (Barden, 1980; レベル 5)。これらの創傷の欠損部を覆うための手法の選択においては、患者の場外や損傷が生じた臨床状況を考慮することが述べられている (Stanford et al., 2003; レベル 4)。更に、2 cm 以上の損傷では、移植や swing flap の必要性があると報告され

ている (Spiegel, 1981 ; レベル 5)。

Q4: 壊死組織がある損傷に対して、外科的デブリードメント以外の効果的な方法とは？

A. 漏出した物質を脂肪吸引カテーテルで吸引する方法や、レーザー治療がある。＜推奨度 D＞

皮膚切開と吸引により治癒した 1 事例が報告されている (Vandeweyer et al., 2000 ; レベル 5)。それは、doxorubicin の血管外漏出で、大量に浸潤した事例に対して、即座に漏出した部位を切開し、脂肪吸引カテーテルを用いて漏出した物質と皮下脂肪を吸引した。皮膚切開はオープンのままドレッシングを適用し、上肢は 24 時間挙上した。外科的合併症、壊死も見られず完治した。これらから、このプロトコールは安全で効果的であることが強調され、組織損失や再建を避けられると述べている。しかし、このプロトコールは、大量の抗がん剤を漏出し、漏出後即座に対応できる場合に限りられると考えられる。

それ以外には、皮膚移植後に感染を起こし癒着しなかった事例に、ソフトレーザー治療を施し、完治した報告がある (Dini et al., 1995 ; レベル 5)。レーザー治療は線維芽細胞の活性化により、治癒過程を刺激することから、皮膚移植後に残った潰瘍の治療をスピードアップさせたと報告している。

Q5: 外科・形成外科にいつ頃コンサルト (リファ) すればよいのか？

A. 潰瘍が生じた場合や遅延性に血管外漏出が生じた場合には外科・形成外科へコンサルト (リファ) する。＜推奨度 C＞

化学療法血管外漏出マネジメントのアルゴ

リズムでは、化学療法による血管外漏出で潰瘍が生じたら外科へ紹介することが報告されている (Tsavaris et al., 1990 ; レベル 2c)。また、遅延性の血管外漏出が生じたときの対処法には、外科へのリファが述べられている (Tsavaris et al., 1990 ; レベル 2c)。

Q6: 冷電法と温電法はどちらかが効果的か？効果的な適用方法は？

A. 使用目的や薬剤の種類により、冷電法または温電法を選択する。理論的には、DNA 結合薬には冷電法を適用し、非 DNA 薬には温電法を適用することが効果的とされている。doxorubicin の血管外漏出に対しては冷電法を行う方が効果的である。しかし、冷電法・温電法のみでの適用では不十分であり、解毒剤と併用して適用することが望ましい。＜推奨度 C＞

anthracyclines や mitomycin C のような DNA 結合薬は、組織に留まり周囲の細胞にダメージを与える。そのため血流を減少させ、近隣細胞との結合や広がり減少させるため冷却が勧められている (Stanford et al., 2003 ; レベル 4)。vinca alkaloids などの非 DNA 薬では温電法が適用すると考えられている (Stanford et al., 2003 ; レベル 4)。しかし、mitomycin C の血管外漏出には温電法が最もよい治療法であると述べていた (Dorr, 1981 ; レベル 5)。また、paclitaxel の血管外漏出に温電法を施してゆっくりだが完治した報告 (Jeffrey, 2000 ; レベル 5) のように理論的には paclitaxel には温電法を適用する。しかし悪化を示した報告も一つあり、paclitaxel の血管外漏出に対する冷電法は適さないが、冷電法と hyaluronidase を用いて症状が消失したことが報告された (Stanford et al., 2003 ; レベル 4)。この仮説から方法を選択するのは難しいと思われる。

一方、温罨法は、温めることによって血管が拡張し、漏出した薬剤の移動を促進することも考えられ (Bertelli, 1995 ; レベル 4)、doxorubicin の細胞取り込みは、37°C以上で増加するが、25°C以下では有意に減少することが報告されている (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。以上から、使用目的や薬剤の種類により、冷罨法または温罨法を選択することも考慮される。

温罨法と冷罨法の効果の比較は動物実験でしか行われていない。マウスの adriamycin 潰瘍においては、温罨法よりもアイスパック (クーリング) の方が潰瘍を減少させたと報告された (Dorr, 1981 ; レベル 5)。また、マウスの doxorubicin 皮膚毒性では、温めると毒性が増加し、冷却で有意に減少したと報告されている (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。

この動物実験から冷罨法の効果は示されているように思われるが、冷罨法のみ施した以下の2つの報告では、十分な効果は得られていないと思われる。119名の血管外漏出患者にアイスパックだけを適用したら、11%に形成外科手術が必要だった (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。また2日間アイスパックのみを行った事例では、翌週には潰瘍を形成したが、その後ゆっくり回復した (Dorr et al., 1979 ; レベル 5)。そして、ヒドロコルチゾンの皮下注射や Dimethylsulfoxide (DMSO) のような解毒剤と冷罨法を併用して用いた研究では、壊死などは起こらず良好な結果が報告されている (Dini et al., 1995 ; レベル 5, Mateu et al., 1994 ; レベル 5, Dorr et al., 1979 ; レベル 5)。

したがって、冷罨法により悪化した報告はないことや、温罨法よりは冷罨法の方が潰瘍を予防すると考えられること、安全で保存的な治療法であるから冷罨法は有益な対処法と考えられる。だが、冷罨法のみでは十分な効果は示されていないことから、解毒剤と併用して適用することが推奨されるだろう。

Q07:冷罨法の効果的な方法とは？(持続時間、期間)

A. 24時間以上の冷却は、避けることが望ましい。<推奨度D>

doxorubicin の血管外漏出に対して、長期的な冷却 (2~7日間、毎日6時間) と短期的な冷却 (24時間) を比較する無作為化トリアルでは、34人中2名が24時間以上冷却すると潰瘍になった (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。このことより24時間までの冷却が主張されている。Dorr と Larson は doxorubicin の血管外漏出で損傷が予測されるとき2日間15分間の冷却を推奨している (Stanford et al., 2003 ; レベル 4)。また、急性血管外漏出 (1~3日) は、3日間15分アイス適用することが述べられている (Larson, 1990 ; レベル 5)。

以上のように、最適な持続時間や期間は明確にできていない。しかし24時間以上の冷却は避けることが勧められる。冷罨法の方法としてはアイスパックを用いた研究が多い。

Q08:患肢の挙上は効果的か？効果的な方法とは？

A. 挙上の根拠は明確ではなく、挙上の効果も不明である。患肢の挙上を行う場合、他の保存的治療の補助的な介入として行うことが望ましい。<推奨度D>

挙上だけの介入を行った研究はなく、温罨法、冷罨法、hyaluronidase 注入などの補助的に行うことが報告されている (Bertelli, 1995 ; レベル 4, Jeffrey, 2000 ; レベル 5, Vandeweyer et al., 2000 ; レベル 5, Dorr, 1981 ; レベル 5)。挙上の根拠も述べられておらず、挙上の効果も不明である。

CQ9:ステロイドの局所注射は効果的か？

A. 動物実験ではヒドロコルチゾンの皮内・皮下注射の効果は示されていない。一方臨床報告では、悪化した結果と良好な結果とが混在している。一部にヒドロコルチゾンを取り入れた血管外漏出レジメンやプロトコールが開発されており、良好な経過が示されているが、これはヒドロコルチゾンの直接的な効果を示していることではない。ヒドロコルチゾンの皮内・皮下注射の効果は不明である。＜推奨度C＞

動物実験において、ハツカネズミモデルでは、ヒドロコルチゾンは *vinca alkaloids* の皮膚毒性を増加させると報告され (Bertelli, 1995 ; レベル 4)、*adriamycin* 皮下投与による毒性モデルで効果がないことが示された (Dorr, 1981 ; レベル 5)。更に、*doxorubicin* の血管外漏出に対して局所へのステロイド皮内または皮下注射は効果がなく、大量になると有害とさえなると述べられている (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。同様に、*adriamycin* の血管外漏出に対して、低量グルココルチコステロイド (2.5mg ヒドロコルチゾン) によりマイルドな毒性改善が見られたが、大量に皮内投与すると皮膚への直接的な毒性になることが報告されている (Dorr, 1981 ; レベル 5)。*vindesine sulfate* に対してもヒドロコルチゾンは動物でも臨床でも効果が示されなかったと報告されている (Dorr, 1981 ; レベル 5)。

一方、臨床研究では、ステロイドの局所注射は効果的であるという視点で報告される場合と、効果が示されなかった報告があり、二分している。*adriamycin* の血管外漏出 1 名にヒドロコルチゾン 100mg を局所投与し、潰瘍ができて壊死組織を切除した事例が報告されている (Reilly et al., 1977 ; レベル 4)。また、*epidoxarubicin* の血管外漏出部位にプ

レドニンの皮下注射をしたが、症状が改善せず、その後様々な解毒剤を用い、最終的に形成外科手術となった事例 (Dini et al., 1995 ; レベル 5) がある。反対に、*vindesine sulfate* の血管外漏出にヒドロコルチゾンの点滴をしたら、特に問題なく治癒した事例 (Dorr et al., 1979 ; レベル 5) が報告されている。血管外漏出の管理に関するレジメン、プロトコールを作成し介入を行った研究では、ヒドロコルチゾンの皮内または皮下注射 and/or 1% ヒドロコルチゾンクリームが施され、良好な結果が示されている (Spiegel, 1981 ; レベル 5, Satterwhite, 1980 ; レベル 5)。しかし、このレジメンやプロトコールにはそれ以外の解毒剤や手順が含まれ、ステロイドの皮内・皮下注射の効果を描くことには無理がある。薬剤の PH をブロックするためにバイカルボネート溶剤とコルチコステロイドを注入すると述べている文献があった (Spiegel, 1981 ; レベル 5)。

以上から、動物実験ではヒドロコルチゾンの皮内・皮下注射の効果は示されていない。一方臨床報告では、悪化した結果と良好な結果とが混在している。更に、一部ヒドロコルチゾンを取り入れた血管外漏出レジメンやプロトコールが開発されており、良好な経過が示されているが、これはヒドロコルチゾンの直接的な効果を示していることではない。ヒドロコルチゾンの皮内・皮下注射の効果は不明である。

CQ10 : ステロイドは別の投与方法でも効果的か？

A. 静脈ラインからの投与より皮内・皮下注射の方が効果的であるが、クリームによる塗布の効果も示唆される。＜推奨度D＞

doxorubicin の血管外漏出に対して、静脈ラインからヒドロコルチゾンを注入する方

法と、静脈ラインは抜き、ハイドロコルチゾン[®]を皮下と皮内に注射する方法を比較した研究では、皮下と皮内に注射したほうが静脈の開通性が保たれたことが報告されている (Audrey, 1979 ; レベル5)。

hyaluronidase の投与などの他に1日2回のハイドロコルチゾンクリームが含まれた血管外漏出管理プロトコールを行った研究では、そのプロトコールを実施した患者全てが良好な結果となった (Khan. et al., 2002 ; レベル4)。ハイドロコルチゾンの皮内・皮下投与とハイドロコルチゾンクリームの両方を組み合わせた手順で介入した研究では、壊死は起こらず良好な結果となった (Spiegel, 1981 ; レベル5)。

以上の結果から、ハイドロコルチゾンは皮内・皮下に投与される方が効果的である。ハイドロコルチゾンクリームだけの効果は他の介入が含まれていることから明確ではない。皮内・皮下投与とクリームの併用においては良好な結果があるが、これによってこの両方の手技が効果的であるとは言い切れない。

CQ11 : hyaluronidase は効果的か？

A. vinca alkaloids と epipodophyllotoxine の血管外漏出の解毒剤として hyaluronidase は適用できる。〈推奨度D〉

hyaluronidase は注入した物質を血流へ吸収することを促進するため、血管外漏出の治療において有益性が示されてきた。ハツカネズミのモデルでは、vinca alkaloids と epipodophyllotoxine の血管外漏出に対する有益な解毒剤であるが、doxorubicin では有害であることが示された (Bertelli, 1995 ; レベル4)。adriamycin の皮下投与による毒性モデルでは hyaluronidase に効果がないことが示されている (Dorr, 1981 ; レベル5)。

一方、臨床研究では、vinblastine sulfate、vincristine sulfate、vinorelbine

ditartrate の血管外漏出患者に対して hyaluronidase の皮下注射を行ったら潰瘍にならなかったという症例集積研究から vincristine sulfate や vinblastine sulfate の漏出後の解毒剤として引用されている (Bertelli, 1995 ; レベル4)。paclitaxel の血管外漏出患者に hyaluronidase 皮下投与した研究では、長期的な治療になったが完治したことを報告した (Stanford BL et al., 2003 ; レベル4)。vindesine sulfate の血管外漏出に対して hyaluronidase を投与し、hyaluronidase クリームを局所に塗布したら特に問題なく経過した (Dorr et al., 1979 ; レベル5)。docetaxel hydrate でも効果が示されている (Jeffrey, 2000 ; レベル5)。更に、vincristine sulfate の製薬会社は、血管外漏出の治療として温罨法と hyaluronidase の注入を推奨している (Dorr, 1981 ; レベル5)。

これらから、vinca alkaloids と epipodophyllotoxine の血管外漏出の解毒剤として適用できる。

hyaluronidase の投与量としては、vinca alkaloids の血管外漏出に対して、生食 3ml に150Uを推奨していたり (Dorr, 1981 ; レベル5)、血管外漏出管理プロトコールでは1%グリセリン 5ml に1,500Uの hyaluronidase と設定している (Khan et al., 2002 ; レベル4)、vinblastine sulfate の血管外漏出においては5%ブドウ糖に1.5~2.6ml/ℓを推奨し (Dorr, 1981 ; レベル5)、paclitaxel の場合は、3ml に150Uと6ml に250U (Stanford et al., 2003 ; レベル4) の2種類があった。hyaluronidase に関してナラティブ・レビューをした文献では、150U~900Uの投与を勧めている。

以上から、溶解剤や投与量は多様に施行されているが、これらの効果を比較した研究がないことから、評価することはできない。溶解剤や投与量は、言及することはできないが、

生食3mlに150Uの調合が比較的多く用いられ、良好な結果となっている。

CQ12：チオ硫酸塩は効果的な解毒剤であるか？

A. chlormethine (メクロレタミン、ムスチン) と、高濃度の dacarbazine、cisplatin の血管外漏出に対する解毒剤としての可能性があるが、動物実験や臨床研究でその効果は十分に証明されていない。〈推奨度D〉

チオ硫酸塩は、アルキル化薬や chlormethine 毒性に対する解毒剤として評価されてきた (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。実験的に、dacarbazine の皮膚毒性に対する解毒剤として評価され、濃縮した cisplatin (0.4mg/ml 以上) の血管外漏出の解毒剤として主張されてきた。しかし dacarbazine や cisplatin 血管外漏出に対する臨床レポートはない (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。一方、doxorubicin、epirubicin hydrochloride、vinblastine sulfate、mitomycin C の血管外漏出後、チオ硫酸塩溶剤 + ハイドロコルチゾン を皮下投与し、ベタメタゾン軟膏でフォローした 32 人の臨床研究がある。この患者は全て外科的介入なしに治癒し、コントロールグループ(チオ硫酸塩溶剤を受けなかった患者)と比較して回復する時間が短かったと報告している (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。ネズミの皮膚毒性モデルにおいて、チオ硫酸塩は chlormethine の唯一の効果的な解毒剤であり、chlormethine を筋肉内に投与した患者に対して、チオ硫酸塩溶剤を投与した臨床レポートがあり、組織壊死を予防したと報告された (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。

以上から、chlormethine と、高濃度の dacarbazine、cisplatin で血管外漏出が生じたとき、滅菌水 6ml と 10%チオ硫酸塩溶剤 4ml を混合し、0.17mol/l で漏出部位に注入するこ

とが推奨されている (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。しかし、chlormethine は 1 つの動物実験からであり、dacarbazine と cisplatin も 1 つの臨床研究からの推奨であり、明確な効果が示されているわけではない。

CQ13：バイカルボネートは効果的な解毒剤であるか？

A. 動物実験からも臨床研究からもバイカルボネートの効果は明確に示されていない。〈推奨度D〉

血管外漏出部位にバイカルボネートを注入することによって局所の pH の操作は、doxorubicin の細胞取り込みを減少させるか、または doxorubicin の除去を増加させると仮定されてきた (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。マウスでは adriamycin による皮膚ダメージはバイカルボネートにより高まり、ラットでは adriamycin 後 3 週間で統計的な効果が示された (Dorr, 1981 ; レベル 5)。このように相反する結果は、adriamycin 血管外漏出治療の論議の的になっている (Dorr, 1981 ; レベル 5)。臨床ケースでは、アントラサイクリン抗生剤の血管外漏出で、8.4%バイカルボネート溶剤 4ml の皮内投与で成功的な結果になっているが、皮下投与では壊死を起こしている (Dorr, 1981 ; レベル 5)。daunorubicin hydrochloride に対するバイカルボネート溶剤は、動物実験でも臨床報告でも効果は示されていない (Dorr, 1981 ; レベル 5)。また、バイカルボネート自体に組織壊死を作り出す可能性があること、アルカリ pH がアントラサイクリンの細胞取り込みを増加させるという実験的証拠によって使用が推奨されなくなってきた (Bertelli, 1995 ; レベル 4)。

唯一、バイカルボネートでポジティブな結果となったのは、血管外漏出手順にバイカルボネートを取り入れた臨床研究であるが

(Satterwhite, 1980; レベル 5)、バイカルボネートのみの効果は不明である。更に、バイカルボネートを用いたレジメンは増えているが、最近の科学的論述ではそれらの効果は推奨していないと報告されている (Dorr, 1981; レベル 5)。

以上から、バイカルボネートは効果的であるとして評価されてきたが、動物実験や臨床報告からはその効果は明確にしめされていない。むしろネガティブな結果を示すものもあることから、バイカルボネートの使用は推奨できないと考えられる。

CQ14 : Dimethylsulfoxide (以下、DMSO とする) は効果的か? 効果的な量、期間は?

A. DMSO は副作用が少なく、臨床研究ではその有効性が示されている。DMSO は 90% 以上のものを 6~8 時間毎に局所へ適用し、3 日間以上継続すると効果的である (使用方法を患者に教育し、自宅で継続する)。<推奨度 C>

局所 DMSO は、動物実験で広範囲に行われ、異なる動物モデルを用いたことなどによりポジティブとネガティブな結果が示された (Bertelli, 1995; レベル 4)。臨床報告では局所 DMSO は、効果があったということで一致している (Bertelli, 1995; レベル 4)。doxorubicin と daunorubicin hydrochloride で DMSO 単独でテストされ潰瘍は形成されなかった (Bertelli, 1995; レベル 4)。DMSO とアイスパック、バイカルボネートの併用でも同様に潰瘍は形成されず良好な経過となった (Bertelli, 1995; レベル 4)。mitomycin C に DMSO を適用した 1 事例で潰瘍を形成されたが、別の mitomycin C に対する研究では潰瘍は形成されていなかった (Bertelli, 1995; レベル 4)。doxorubicin, epirubicin hydrochloride, mitomycin C, mitoxantrone

hydrochloride, cisplatin, ifosfamide の血管外漏出患者 75 名に対して 99% DMSO を 8 時間毎に 1 週間の適用と、冷電法を 8 時間毎に 3 日間繰り返した大規模研究では、対象者の 98.3% で潰瘍を予防した (1 名の潰瘍: 罹患率 2.1%、95% 信頼区間 0%~4.9%)

(Bertelli et al., 1995; レベル 3b)。またこの研究では、DMSO の副作用として、軽度なヒリヒリ感と不快な口臭を示された (Bertelli et al., 1995; レベル 3b)。以上から、DMSO は副作用が少なく、臨床研究でその有効性が示された。

臨床研究で用いられた DMSO は 50% から 99% までであり、濃度が低い場合は 3~4 時間毎で、90% 以上になると 6~12 時間毎になる (Bertelli, 1995; レベル 4)。適用期間は 3 日間から 5 週間であった (Bertelli, 1995; レベル 4)。この投与方法によって結果に大きな違いは見られていない。DMSO は、1 回よりも繰り返し間歇的に適用するのが効果的であるとされている (Bertelli et al., 1995; レベル 3b)。また、ナラティブ・レビューをした研究で提唱した臨床実験を基にしたガイドラインでは、anthracyclin の血管外漏出に対する解毒剤として DMSO を示し、局所へ乾燥させて適用し、少なくとも 6~8 時間毎に数日間繰り返すことを記している (Bertelli, 1995; レベル 4)。更に、上記の大規模研究では、患者へ DMSO の活用方法を指導して実施したことから、自己投与が可能なことであると述べている (Bertelli et al., 1995; レベル 3b)。以上から、DMSO は 90% 以上のものを 6~8 時間毎に局所へ適用し、3 日間以上継続することと、その際使用方法を患者に教育し、自宅で継続することが効果的と考えられる。

CQ15 : 血管外漏出が生じた時、または疑われるとき、まず何をすべきか?

A. 輸液は即座に中止し、直ぐに冷電法を施

し、できるだけ早く局所的治療を開始する。
<推奨度D>

血管外漏出に関するレジメンやプロトコルでは、血管外漏出が生じたら、投与は即座に中止すべきであると述べられている (Khan et al., 2002 ; レベル4, Satterwhite, 1980 ; レベル5)。そして、静脈ラインは即座に抜く方法と、注入した部位からできるだけ多くの薬剤が取り除けるように3-5mlの血液を引き抜く手順とがあるが、両者の研究とも結果は良好であった (Khan et al., 2002; レベル4, Satterwhite, 1980 ; レベル5)。更に、即座にアイスパックや氷を用い、できるだけ早く局所的な治療を行うことが述べられている (Khan et al., 2002 ; レベル4, Satterwhite, 1980 ; レベル5)。血管外漏出直後の手順を明確にして介入した研究は上記の2つに限られ、両者ともに結果は良好であった。2つの違いとしては、静脈ラインを直ぐに抜く方法と、抜かずに血液を吸入する方法であるが、この結果から方法の有効性は明瞭ではない。推奨される手順としては、輸液は即座に中止し、直ぐに冷罨法を施し、できるだけ早く局所的治療を開始することである。

CQ16 : 血管外漏出發症時の記録や報告はどのようにすべきか？

A. 血管外漏出時は、血管外漏出發症状況 (日時、針のサイズ、損傷面積、漏出量など) と、損傷に関して (損傷の範囲、深度、ダメージ、発赤など) を記載する。 <推奨度D>

記録に関して記載されていたのは1文献のみであった。血管外漏出管理プロトコルを開発した研究では、全ての手順をauditシートに記録することが含まれていた (Khan et al., 2002 ; レベル4)。このauditシートは2部構成であり、1部には、損傷に関すること

(日、時間、針のサイズ、損傷面積、投与時間、漏出量) を記載する。2部には、形成外科チームが、損傷、発赤、損傷の範囲、深度、更なるダメージなどを記録することが報告されていた。

8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルフケアの推進

CQ1 : EVの回復促進のためのセルフケアとして何が必要か？

A. EVの重症化予防、回復促進のために、患者自身が投与後早期のみならず数週間にわたり、注射部位の領域の自覚症状 (痛み、痒み、発赤、違和感、灼熱感など) に注意を払えるよう、パンフレット等によるわかりやすい患者教育が重要である。 <推奨度A>

EVにより潰瘍形成に至った事例研究のいくつかには、注入後数日あるいは数週間のうちに注射部位の持続する痛み、痒み、発赤や違和感を自覚していたとの報告がある (Wood et al., 1984, Dini et al., 1995)。このことは、EVの重症化を予防し、回復促進する上で、EVの症状や症候を自覚している患者自身に、それがどのような危険性を意味するのか理解できるように情報提供や観察法に関する患者教育を実施することの重要性を示している。患者教育のひとつとして、その薬剤により起こりうる組織侵襲と自覚症状、緊急時の処置と来院の必要性などを記載した薬剤カードを紹介している (Wood et al., 1984 ; レベル5)。vesicantsに属するpaclitaxelに関するEVのシステマティック・レビューから、paclitaxelによるEVは投与後急速に、あるいは遅延しておこるものであり、組織壊死の集中時期は多様なため、患者の注射部位の自覚症状として、痛み、灼熱感、刺すような感じについて厳密な管理が必要な期間を超えて長期に注意を傾ける必要性を指摘している

7) EVからの組織浸透回復の治療・ケアとその効果 エピテンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル
Tsavani et al. 1990 Greece	組織浸透死や再建手術の必要性を最小限にするための保存的治療の効果を評価すること。	EVから治療開始までの期間で、A群32名(5分~90分)を新EV群、B群21名(5日以上)を古EV群の2群に分けた。	A群は、ビドコロルゾン(500mg)を周辺から中心に向かって注入し、その後ベタメゾン軟膏を塗布し包帯保護を行う。軟膏は2日間12時間おきに、以後は完全治癒まで24時間おきに塗布する。B群は、サリチル酸で生成された表皮剥離性軟膏をA群と同様に使った。	doxorubicin, epirubicin, vinorelbine, mitomycin, mitoxantrone	対象者全員において組織浸透死や手術が必要となるような脱皮は生じなかった。全員治療した時期によって様々であった。A群では、doxorubicinが治療までの時間が最長で、皮膚の色素過剰が継続した。	保存的治療により組織浸透死や再建手術を回避することができた。	非ランダム化比較対照試験	2c
Bertelli et al. 1995 Italy	細胞毒性薬剤の血管外漏出後の軟部組織毒性の予防におけるジメチルスルホキシド(DMSO)の薬物作用に対する抵抗性と効果を評価すること	1991年6月から1994年12月までの間に、著者の施設の外來がん内科において細胞毒性薬剤の投与中に血管外漏出となった全ての患者144名	血管外漏出が疑われたとき(局所の疼痛、腫脹、紅斑、血液逆流がないこと)の2つ以上のサインがあったときは、以下の予防的治療を行った。1)99%DMSOを皮膚表面10cm ² に4滴づつ適用し、ドレッシングはせずに空気乾燥することを2回行う。20mlのボトルに入れたDMSOを、自宅で1週間毎日8時間ずつ適用するのを繰り返す。2)60日間局所冷却を最初の3日間8時間毎に繰り返す。DMSOの適用と時間間隔を記録しておく。完全に症状がなくなるまで1週間〜1度診察する(症状が長くならぬDMSOを継続し、皮膚潰瘍や症状悪化の場合は形成外科にコンサルトする)強力なvesicant薬剤(doxorubicin, epirubicin, mitomycin)と、潰瘍をほとんど起こさない薬剤(mitoxantrone, displatein, carboplatin, ifosfamide, fluorouracil)とに区分して分析した。	doxorubicin, epirubicin, mitoxantrone, cisplatin, carboplatin, ifosfamide, fluorouracil	血管外漏出の発症率0.8%。144人中17名が群間で大きな差(死亡例など)。全ての患者が在宅で治療を継続できた。DMSOの副作用としては、8名がマイグレーションを訴え、35人が不快な口鼻を訴えた。強力なvesicant薬剤による血管外漏出患者58人中、40名は1週間以内で症状が完全に消失し、17名は6週間DMSOを適用し症状が消失したが、1ヶ月以内に再発し、潰瘍となり治療までに13ヶ月かかった。潰瘍をほとんと起こさない薬剤による血管外漏出患者69人中、63名は1週間で症状が軽快し、6名は4週間DMSOを適用した。潰瘍になった者は1名にマイグレーションが観察され、7名に皮膚色素沈着があった。	この研究の対象者の98.3%において潰瘍を予防したことから、DMSOは副作用の可能性が少なく、安価であり、血管外漏出後の予防治療の基本となると考ええる。vinca alkaloidの血管外漏出を除き、局所冷却は正当性があろう。外來患者のDMSOの自己投与は可能なことである。	症例集積研究	3b
Bicher et al. 1995 USA	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。	1993年から1年間の間に、MDアンダーソンがんセンターで婦人科悪性疾患で抗癌剤の治療を受けている人	結果の4名は点滴により抗癌剤が投与され、2名は経口による抗癌剤が投与され、16名は温療法が施され1名は何も治療しなかった。	paclitaxel	955例中、17人19例の局所反応が見られた。内訳として、初回治療としてpaclitaxelを投与しているもの6名、残りの11名は再発に対する治療で、そのうち6名はpaclitaxel単独投与、5名はcisplatin併用である。6名は局所反応がすぐに出現し、そのうち3名は1ヶ月以内に完治した。他の11名は投与後3〜13日以内に局所反応が見られた。GOGグレード1が2名、2が13名3が4名であった。4名は経口抗癌剤を使用した。その中には、潰瘍形成した症例が治療することなく、死亡した例や、12ヶ月なおらず、切除した例がある。また19例中、13例は15ヶ月後にも色素沈着が見られた。	症例集積研究	4	
Ajani et al. 1994	paclitaxelによる血管外漏出の臨床経過と組織病理学的変化を記述することである。	paclitaxel投与後血管外漏出になった3例	N/A	paclitaxel (taxol)	症例1:61歳男性、症例2:62歳女性、症例3:71歳男性。それぞれ発症は3回目day5、1回目day7、2回目day2で、約2〜5cmの疼痛性紅斑性、硬い結節が血管刺入部位に発症(NCI有害事象基準grade2)。症例1の皮膚生検の結果、広範囲の凝固壊死が皮膚と皮下組織に認められた。特に治療せず、発症後59〜73日目にgrade1となる。その経過で例2、3で皮膚剥離が見られた。	これらの症例から、paclitaxelによる血管外漏出では、症候性の悪引く軟部組織の腫瘍を引き起こし、1例の組織病理学的な結果では、軟部組織の壊死を呈していた。paclitaxelによる血管外漏出の報告頻度が増えれば、vesicant agentと同様の投与前の標準的な予防がとられるべきであらう。	症例集積研究	4

7) EVからの組織壊死回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

Dahlstrom, KK et al. 1990 USA	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: ウィスター白色ラット (200-300g) オスのdoxorubicinの血管外漏出をおこし、形成外科医依頼した患者8名	実験研究: ラットにdoxorubicinの血管外漏出モデルを作成した	Doxorubicin	実験研究: A実験では、蛍光変色はdoxorubicin 2 x 0.02mg/mlのもので変色が見られた。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例は腫瘍が残った。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	症例集積研究	4
Reilly JJ et al. 1977 USA	adriamycinによるEVでは、激しい炎症反応をおこし、全層性の皮膚潰瘍や腫や神経血管にまで不可逆性の影響を及ぼすため、10例の事例をまとめて経過や最善の治療法を提案する。	10名の血管外漏出を起こし、治療を受けた患者。adriamycinの化学療法を実施しているナース、医師から該当患者を抽出。いく人かの患者はすでに血管外漏出を起こした患者を含めた	NA。ただし、治療のための介入は実施されている。	adriamycin	3名はドコロチルソナナリウムコムコハク酸を投針する前に投与し、数名は炎症部位に冷罨法を行った。その後、全員が化学療法を継続し、2名はadriamycinを中止し、継続したものは悪化は生じなかった。7名に潰瘍が生じ、うち3名は皮膚潰瘍と関節拘縮による重度の機能障害を至し治療にも時間がかかった。	adriamycinは、関節周囲への投与は避け、adriamycinによるEVの治療が遅れる場合には手術も推奨される。異常の早期発見や確実な投与が根本的な機能損傷を防ぐことができる。	症例集積研究	4
Heitmann C et al. 1998 Great Britain	抗がん剤 (doxorubicinとepirubicin) の血管外漏出に対する外科的治療に関する検討	①慢性リンパ性白血病の54歳男性 (doxorubicin)、②乳がん転移の62歳女性 (epirubicin)、③乳がん転移の73歳女性 (epirubicin)	外科的に壊死組織の切除を行った後に皮膚移植を行う	doxorubicin and epirubicin	①の事例は、右手の手背から投与されたdoxorubicinがEVし、保存的に治療されたが、1か月経過し改善が見られず、形成外科、手の外科に紹介。デブリードメントをくり返し、欠損部分に皮膚の分層移植が行われた。治療期間は3週間で機能障害を残した。②の事例は、前腕の腫瘍より投与されたepirubicinがEVし、2日後に紹介。2回のデブリードメント後、腫瘍が行われ、治療期間は2週間で機能障害は残さず治癒した。③の事例は、左手背より投与されたepirubicinがEVし、4週間後に紹介。皮膚、皮下組織、腱にまで障害が及んでおり、デブリードメントがくり返し行われ、伸筋腱も切除された。腫瘍により創は閉鎖したが、機能障害が残った。入院期間は9週間。	doxorubicinとepirubicinによる血管外漏出を見た際には、外科的治療を行い、経過を見ながら、その結果、なるべく早期にデブリードメントを行い、開放創としたうえで、2期的に閉鎖することが推奨される。doxorubicinとepirubicinの漏出の場合、問題を遅らせるよう早急に広範な外科的壊死組織切除を行うことは、入院の長期化と機能障害を避けるために大変重要である。	症例集積研究	4
Stanford BL et al. 2003 USA	paclitaxelによる血管外漏出の報告を要約し、vesicantであるかどうかを分析する。paclitaxelによる血管外漏出の管理と方法を分析する。	既存の症例報告の論文	N/A	paclitaxel	組織病理学的には凝固性、壊血性、脂肪壊死という表現の報告があることから、paclitaxelはvesicantに属するようだが、量や濃度が特定された報告がないため、結論を出すことは難しい。paclitaxelはDNAに結合する薬剤ではないため、冷却をすることで腫瘍が壊死できるとはいえない。hyaluronidaseはpaclitaxelの局所解毒剤として報告されている。150Uのhyaluronidaseに、3mlの生食が効果的とされている。	局所解毒剤なしの完全な治癒の報告はないが、paclitaxelは汎用されているにもかかわらず、その患者管理の方法は多様である。paclitaxelは少なくとも1時間かけて静脈内点滴をするようにされているが、中には中心静脈から投与したほうが望ましいという例もある。hyaluronidaseについてはさらにも多くの患者を対象に調査する必要がある。	症例集積研究	4

7) EVからの組織浸襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・レビュー

Khan MS et al. 2002 Great Britain	著者の施設で行っている血管外漏出パットを用いたプロトコルの有効性を検討すること	1997年12月から1999年12月までに、細胞毒性薬剤の投与を受けた287名のうち血管外漏出となった18名の患者	血管外漏出キットを用いて、血管外漏出プロトコルを行う。キットは、1%ハイドロコルチゾン、1%ヒyaluronidase、1%リソステリン、5ml、0.9%ナトリウム塩化物注射液250ml、50mlシリンジ4本、5mlシリンジ4本、19G針2本、25G針2本、血管外漏出管理プロトコルから成る。管理プロトコルは、フレンジアアウトテックを基にし、シニアハウスマスター、医学実習生によって行われた。血管外漏出が生じたら形成外科ユニットにコンサルトする。記録はauditシートに入力された。auditシートは2つのパートからなり、一つは損傷に関する記述(日、時間、針のサイズ、損傷の面積、投与された薬剤、漏出した量)であり、もう一つは形成外科チームが皮膚の損傷、損傷の範囲、深さが記録され、更にダメージが見られたときも記録される。	plaxitel, methotresate, DTIC, phenyton, MVP, docetaxel, doxorubicin, epirubicin, flucloxacillin, cisplatin	血管外漏出発症率は6.25%。女男比は11:7。4名が手、9名が前腕、5名が首首に損傷した。原因となる薬剤では、doxorubicin, epirubicinなどのvesicant細胞毒性薬剤がダメージを起すやすかった。患者の平均年齢62歳(32から73歳)。シニアハウスマスターによって導入されたパターナルで多く起こっていた。損傷の平均サイズは5.4cm(1~11.5cm)。治療を施すまで平均時間は18.6分(5~55分)ナトリウム塩化物の平均輸液量は148ml(0~350ml)プロトコルで治療しなかった1名が分層皮膚移植が必要となったが、17名は形成外科的介入は必要ではなかった。	血管外漏出キットによるプロトコルによって、損傷からの病的状態は減少し、形成外科の依頼率を減少することができた。	5
Jeffrey A et al. 2000 USA	Docetaxelの血管外漏出の5事例を紹介し、推奨される治療を提示すること	docetaxelを末梢静脈投与によって血管外漏出した54歳から89歳の5人の患者	投与部位周辺に、温巻法、挙上、range-of-motion exerciseを行った	docetaxel, paclitaxel	5名共に血管外漏出当初にはマイルドな疼痛と腫脹があった。事例によってはそれらの症状は改善されたが、tendernessと水疱形成が増加した。全ての事例は3週間以内で高所の症状やサインはほぼ消失した。だがそのうち2名には皮膚変色が認められ、1名では、18ヶ月間という長期的でマイルドな感覚障害が生じた。	docetaxelの血管外漏出の早期の症状としては、一週以内には局所の浮腫、紅斑が発現し、時に疼痛や水疱形成を伴う。温巻法、挙上、range-of-motion運動をルチーンに行うことにより、血管外漏出の症状やサインは3週間以内で徐々に解消される。	5
Vandeweyer E et al. 2000 Belgium	抗がん剤(細胞毒性薬剤)の血管外漏出に生じた対する、早期の外科的治療(吸引し、生食で洗浄)の安全性と効率性を評価すること	29歳 女性、100ccのdoxorubicinが血管外漏出し、3600mm2の疼痛と紅斑が起った。その3時間後に救急で吸引・洗浄の治療が行われた。	麻酔下で漏出部位の皮膚6x6cm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。残った生食は吸引する。切開創はオゾンにしておき、非圧迫ドレッシング剤で覆う。上肢は術後24時間挙上する。	doxorubicin	この治療後、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る。	主な細胞毒性薬剤の漏出に対する早期の吸引と吸引治療は、さらなる組織の喪失と重傷の再発的な方法を避けるために推奨される。	5
Bailey O et al. 1997 Israel	vesicantによるEVは、高濃度の場合に生じるといわれており、cisplatinはvesicantに分類されなければならぬが、その可能性を考慮しなければならぬと報告があり、この報告を強調する事例を紹介すること	70歳白人女性、1993年に胃のリンパ腫で完全摘除術と術後CHOPを6コース受け、再発のため1995年にDHAPを受けた。	皮膚保護剤とデブリードメント	cisplatin	24時間持続投与のプロトコルである0.16mg/ml濃度のcisplatinを左前腕から投与し始めた直後に少量のEVがみられ中止し、右前腕から再開し全量終了した。3日後に、EV部位に疼痛、紅斑が生じ、7cm x 5cmで中心が壊死をおこした紅斑性で浮腫性の浸潤病変となった。皮膚保護剤とデブリードメントで対処し、2か月後に皮膚移植を行い治癒した。	既知の報告の高濃度によるものではなく、放射線治療後に化学療法を受ける患者に見られる悪性反応である。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。	5

7) EVからの組織浸襲回復の治療-ケアとその効果 エビデンス-テーブル

<p>Herrington J, D et al. 1997 USA</p>	<p>pacitaxelによる強度の壊死の症例報告した。</p>	<p>53歳女性ステータスIIb乳癌、既往症のある患者、doxorubicin, シクロフォスファミドの投与後、骨髄抑制をきたしたため血液細胞移植をした。pacitaxel 250mg/m², 総投与量 400mgを1000mlの生食に溶かし、24時間で末梢から投与した。</p>	<p>なし</p>	<p>pacitaxel</p>	<p>2-3日後前腕の背側に発赤と痛みを訴えたが、そのときには何も投与されなかった。しかし11日後点滴部分に痛みがEV部分とそとの周辺に広がった。EVの程度はグレード4、壊死部分は一切除かれ、セフアレキシン、スルファジアジンクリームの投与で15日後治癒した。感染症状はなかったが、11日目ベプトストレプトコッカスとアシシリン感受性のスタフィロコッカス菌があった。26日目肉芽性発赤が縮小し、32日目外科的には癒は治癒。50日目適切に治癒。</p>	<p>以前pacitaxel投与部位にリコールを呈する3つの症例報告があったがこれらはEV部分にひどい痛みと発赤、強硬、色素沈着、水泡を形成したが、この症例の場合これらに至ることはなかった。現在のところ局所浸襲を完全に除去し、pacitaxel後のEVに対しDMSOは効果が少ないことがマウスの実験でhyaluronidaseは効果があったと報告された。これはクーリングのみでのEVの浸襲なしの症状にはクーリングのみでのEVの浸襲なしの症状は、患者はEVによる壊死の潜在リスクに注意すべきである。</p>	<p>5</p>
<p>Levin M et al. 1996 USA</p>	<p>抗がん剤(mitoxantrone)の血管外漏出の組織壊死に関する事例報告をする</p>	<p>乳がん66歳女性</p>	<p>チブドメントと鎮痛剤(フェンタニールパッチ)</p>	<p>抗がん剤: アントラサイクリン系のmitoxantrone (novantron)</p>	<p>19mgの抗がん剤(mitoxantrone)がVラインから静脈内投与された。翌日から疼痛を訴え、1週間後には3x4cmの壊死が生じた。治療としてチブドメントを行った。4か月後に浸襲治癒した。その間、鎮痛剤(フェンタニールパッチ)が投与されている。mitoxantroneは皮膚壊死が少ない薬剤であり、このような症例は稀である。1985年以降、6例の症例報告が見られるのみである。</p>	<p>事例研究/症例報告</p>	<p>5</p>
<p>Dini D et al. 1995 Italy</p>	<p>Epidoxorubicinの血管外漏出により重度な皮膚浸襲が生じた進行性乳がん-事例へ実施したmanagement(薬剤投与、外科処置、リハビリテーション)の経過報告。</p>	<p>進行性右乳がん(腋窩リンパ節転移あり)の女性(70歳)1名</p>	<p>Extravasationの周囲にプレドニゾロンの皮下注射を行った。7日後には強く持続的な局所の痛みと水泡、潰瘍が生じ、この部位にDMSOの塗布とアイスバグ冷却を1時間と1日に3回実施した。またヒアルロン酸ゲルと抗生剤の筋肉注射を行った。25日目には痙攣形成した病変部を外科的に切除し、ヒアルロン酸ゲルとDMSOで治療を継続したがその後も改善せず、形成外科で皮膚移植を行った。さらにレーザー治療を行った。</p>	<p>epidoxorubicin</p>	<p>4サイクル目、パタフライ針で左腕の末梢の静脈を確保し、epidoxorubicinを250mlの生食に溶解して投与した。注入中、患者はその注射部位に軽度の痛みを自覚していた。注入が終了し、その2時間後には激しい痛みや発赤、腫脹が生じたため地域の救急部門にリファーマーを搬送した。7日後には水泡、潰瘍が生じ、25日目には痙攣形成した病変部を外科的に切除し、ヒアルロン酸ゲルとDMSOで治療を継続したがその後も改善せず、形成外科で皮膚移植、レーザー治療、Physiotherapyも加え、約6ヶ月経過後に皮膚病変の改善と手の可動もほぼ正常範囲まで回復した。</p>	<p>事例研究/症例報告</p>	<p>5</p>
<p>Scuderi N et al. 1994 Italy</p>	<p>抗がん剤の血管外漏出の患者に対する治療のサマリーと、保存的治療に対する示唆</p>	<p>抗がん剤の血管外漏出疑いとして経過観察されていた52名の患者のうち、腫瘍のタイプ(血液疾患)と特定の治療(vincine alkaloidとdoxorubicinの投与)を考慮して選択した40名</p>	<p>37名は漏出部位に潰瘍に陥って生理食塩水の皮下投与を2回から6回繰り返した。また局所用のステロイドを閉塞するように適用した。そのうち27名は閉塞のためにステロイドを内服し、13名は非ステロイド性抗炎症剤が3日間投与された。深い潰瘍がある3名には外科的手術が行われた。潰瘍部の切除と局所的皮膚弁による再建が行われた。</p>	<p>vincine alkaloid, doxorubicin, saline solution, corticosteroid</p>	<p>37名全ての患者で、疼痛や紅斑は4日間で消失し、10日から14日間で表面の潰瘍が消失した。手術をした3名は機能的にも美的にも良好な結果を得た。</p>	<p>事例研究/症例報告</p>	<p>5</p>