

師および服薬指導等にあたる薬剤師等の保健医療従事者である。さらに、本ガイドラインは患者用ガイドラインを含んでおり、抗がん剤投与を受ける患者が血管外漏出を予防、早期発見、早期対処するセルフケアに寄与できると考えている。

VI. 使用上の注意事項

本ガイドラインは、ひとつの看護ケアの指針であり、実際の看護ケアを強制するものではない。各医療施設の状況や人的・物的資源（経験や配置人数、使用機器等）、そして抗がん剤投与をうける個々人の個別性を考慮して看護することが肝要である。

看護ケアの結果に対する責任は、当該医療施設の看護統括者にあり、本ガイドラインの不適切な使用およびその結果に関しては、その責任を本ガイドライン作成者は負わない。

VII. 作成法

1. レビューチームならびにレビューパネルの組織化

レビューチーム(がん看護エキスパート及び臨床疫学者、文献情報専門家、計20名)を編成し、そのリーダーによるレビューパネルを組織化した。3,025文献を網羅的に検索し、それらの中からレビューパネルにおいて本ガイドラインの内容と合致する文献242件を精選した。これらを批判的吟味の対象とし、レビューチームを小グループ(4-5名)にわけ、グループ内での内的妥当性を保持しつつ批判的吟味をすすめた。またレビューパネルにおいて、文献の批判的吟味によるエビデンスの確認とそれに基づく推奨内容の決定についてコンセンサスを得るようにした。このレビューパネルの代表者は、米国のProvidenceがんセンター(ポートランド)及びM. D. アンダーソンがんセンター(テキサス)で視察調査を行い、外来化学療法看護の特徴の把握から、得られたエビデンスの臨床的意義や実用性に富むガイドラインの内容構成などを明確化した。

2. 文献検索法

1) 情報源

レビュー、ガイドライン、クリティカル・パス等、吟味を経た二次文献(以下、「二次文献」という)を探するために次の情報源を使用した。診療ガイドラインは、*National Guideline Clearinghouse*、*Centers for Disease Control & Prevention Guidelines* と、*PubMed(MEDLINE)*を検索した。*Clinical Evidence* および *UpToDate* の記述とその参考文献を確認した。*CINAHL* は、*CINAHL Information Systems* が提供する文献データベースで、看護学と保健関連領域の英米文献を収録している。*Ovid/SilverPlatter* 社が提供する *WebSpirs* を使用した。国内については、東邦大学医学メディアセンター『診療ガイドラインリスト』を確認、『厚生労働科学研究成果データベース』、『医中誌 Web』を検索した。図書として出版されている資料も広く検索するために、『NACSIS Webcat』、『NDL-OPAC』を検索した。『NACSIS Webcat』は、国立情報学研究所が提供する大学図書館を中心とした国内最大の総目録であり、『NDL-OPAC』は国立国会図書館の蔵書目録である。システムティック・レビューの検索には、*The Cochrane Library*、*PubMed(MEDLINE)*、*CINAHL*、『医中誌 Web』、『JMEDPlus ファイル (JDream)』を使用した。『医中誌 Web』は「特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会」が、『JMEDPlus ファイル』は「科学技術振興機構 (JST)」が、提供する

国内の医学雑誌文献データベースである。

さらに医学研究論文（一次文献）を網羅的に探すために、国外は *PubMed (MEDLINE)* を検索した。対象とした年代は、各データベースの収録開始年から検索時までとした。国内は『医中誌 Web』と『JMEDPlus ファイル』を使用した。両者を併用することでより網羅的な検索をめざした。JMEDPlus は収録開始年から検索時まで、医中誌 WEB は全年度で検索するとタイムオーバーとなってしまうこと、2000 年以降で十分な件数が得られたことにより 2000 年から検索時で行った。

2) 検索の過程

2004 年 3 月～8 月までに、ガイドラインの構成を確定するため、パイロット的に検索を行った。まず、2004 年 3 月に 1 回目の診療ガイドラインの検索、および『医中誌 Web』の検索を行った。ここで得られた情報をもとに、リサーチ・クエスチョンを抽出し、これをもとに 2004 年 8 月には、*PubMed* を検索した。キーワードは、大きく「A. 静脈注射、投与」群、「B. 抗がん剤」群、「C. 有害事象」群に分けられ（表 1）、各語群内は論理和（OR）でまとめ、この 3 群の論理積（AND）を行い、1343 件の文献を得た。

ここで選択したキーワードの適切さをみるために、そのとき得られた中で、最も有用なメタアナリシスであった *Dorr, RT(1990)* が分析対象としている 23 文献（表 2）を確認した。吟味対象となった文献中に全て含まれないことが明らかになった。これらの文献に付与された Medical Subject Headings をみると、全てに “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たことがあった。そこで、A 群に対し、「静脈」に絞らないという方針に変更した。さらに、米国においては、留置カテーテルによる投与が主流であるということが明らかになったので、関連する語を加えて検索することになった。さらに有害反応を起こしやすい薬品を特定し、名称をフリーキーワードとして加えることとした。

この方針変更に伴って、2005 年 3 月に、再度、診療ガイドライン、システマティック・レビューなどの二次文献の検索を行った。「(a) 注射、投与」群、「(b) 抗がん剤」群、「(c) 有害事象」群、「(e) 対象・セッティング」群と、資料の種類を示す「(d) 二次文献」群を組み合わせた（表 3）。「(d) 二次文献」群には、厳密に「診療ガイドライン」や「システマティック・レビュー」に絞り込むと該当する文献がなくなってしまうことが考えられたため、臨床で使用される「取り扱い規約」や「クリティカル・パス」等も含まれるように広くキーワードを選定した。「(a) AND ((b) OR (c) OR (d)) AND (e)」となるような検索を各データベースに対して行った。

さらに、一次文献の検索は、国外は 2005 年 6 月に *PubMed (MEDLINE)*、国内は 2005 年 12 月に『医中誌 Web』と『JMEDPlus ファイル』を使い、実施した。「A. 注射、投与」群、「B. 抗がん剤」群、「C. 有害事象」群のキーワードを「A AND B AND C」と掛け合わせた（表 4）。語群内の検索式は、各データベースの機能・索引付けを考慮し変更を加えた。*PubMed* を検索する際、有害事象の一つである “necrosis”（壊死）という語が、“tumor necrosis factor (TNF)”（腫瘍壊死因子）に含まれ、ノイズ（該当しない文献）の原因となっていた。そこで、“necrosis” を含めながら、最後に “tumor necrosis factor” を論理差に

表1 PubMed (MEDLINE) におけるパイロット検索で使したキーワード (2004.8)

語群	キーワード
A. 静脈注射、投与	Intravenous Infusions; Intravenous Injections
B. 抗がん剤	Antineoplastic Agents; (Neoplasms AND drug therapy[MeSH Subheading]); vinorelbine tartrate; docetaxel; paclitaxel; 5-FU; AraC; L-Asparaginase; Actinomycin D; Adriamycin; Bleomycin; Carboplatin; CDDP; Cyclophosphamide; Daunorubicin; Dacarbazine; Epirubicin; EPI; Irinotecan; Methotrexate; Mitomycin; Nedaplatin; Nimustine; ACNU; Peplomycin; PEP; Tespamin; Vinblastine; Vincristine; Vindesine
C. 有害事象	"Skin Diseases"[MeSH]; "Skin Diseases"[MeSH:NoExp]; "Skin Ulcer"[MeSH:NoExp]; "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials"[MeSH]; cicatrix; cutaneous fistula; dermatitis; dermatomyositis; erythema; exanthema; necrobiotic disorders; pigmentation disorders; prurigo; pruritus; pyoderma; scleroderma, localized; skin diseases, eczematous; eczema; skin diseases, infectious; skin diseases, vascular; skin manifestations; "skin ulcer"; varicose ulcer; inflammation; soft tissue injuries; necrosis; "tissue damage"; infiltrat*

表2 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 WW 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-Dods 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; Gaudiano 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; Gaudiano 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; *Hypothermia, 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

表3 二次文献の検索で使用したキーワード (2005.2)

語群	キーワード	
(a) 注射、投与	注射; 投与; 点滴; カテーテル; 挿管; 挿針; 穿刺	Intravenous Injection; Injections, Intravenous
(b) 抗がん剤	抗癌剤; 抗がん剤; 抗ガン剤; 抗腫瘍剤; 制癌剤; 制がん剤; 制ガン剤; 抗悪性腫瘍剤; 制悪性腫瘍剤; 化学療法; 抗腫瘍薬; 細胞毒性; 薬物療法; 化療; ケモ	Cancer; Oncology; Neoplasms; Antineoplastic Agents; Cytotoxic; Chemotherapy;
(c) 有害事象	血管外漏出; 管外漏出; 漏出性; 管外; 輸液;	Extravasation
(d) 対象・セッティング	外来; 看護; 乳癌	Nurse(s); Nursing; Breast
(e) 二次文献	ガイドライン; 指針; 基準; 手引; てびき; 手びき; マニュアル; 見解; 取扱い規約; プロトコル; プロトコール; クリニカル(・)パス; クリテikal(・)パス; システマティック(・)レビュー; システマティック(・)レヴュー; メタ(・)アナリシス	Guideline; Manual; Protocol; Clinical path; Critical path; Critical Pathways; Clinical Protocols; Practice Guideline; Systematic review; Meta analysis; Meta Analysis

表4 一次文献の検索で使したキーワードと検索式

語群	PubMed (MEDLINE) (2005.6) ※ 語尾に[MeSH]と付与されているのは件名標目を指し、ないものは、フリーキーワード	JMEDPlus (2005.12)	医中誌 Web (2005.12) ※ 語尾に/THと付与されているのは件名標目を指し、/ALはフリーキーワード
A. 注射、投与	infusion OR infusions OR injection OR injections OR Catheters OR Catheterization; "Infusions, Parenteral"[MeSH] OR "Injections"[MeSH] OR "Catheterization"[MeSH] OR "Catheters, Indwelling"[MeSH]	血管内投与 OR 静脈内投与 OR ポート OR 静脈注射 OR 静注 OR 点滴 OR ライン OR カテーテル	輸液/AL OR 血管内投与/AL;注射/AL OR カテーテル/AL OR 静脈内投与/AL OR 静脈注射/AL;薬物点滴投与方法/AL OR 点滴/AL OR 静注/AL OR 動注/AL OR ポート/AL OR 輸液/TH OR 注射/TH OR カテーテル法/TH OR 静脈内投与/TH OR 薬物点滴投与方法/TH OR 動脈内投与/TH
B. 抗がん剤	mitomycin c OR actinomycin d OR epirubicin OR doxorubicin OR docetaxel OR paclitaxel OR pirarubicin OR vincristine OR vindesine OR vinblastine OR mitoxantrone OR ranimustine OR aclarubicin OR ifosfamide OR irinotecan OR etoposide OR carboplatin OR gemcitabine OR 5-fluorouracil OR cyclophosphamide OR cisplatin OR dacarbazine OR thiotepa OR l-asparaginase OR cytarabine OR bleomycin OR methotrexate OR 6-mercaptopurine; "Antineoplastic Agents"[MeSH] OR "Antibiotics, Antineoplastic"[MeSH] OR "Neoplasms/drug therapy"[MeSH]	(腫瘍 OR 癌) AND (マイトマイシンC OR アクチノマイシンD OR エピルピシン OR ドキソルピシン OR ドセタキセル OR パクリタキセル OR ピラルピシン OR ビンクリスチン OR ビンデシン OR ビンブラスチン OR ミトキサントロン OR ラニムスチン OR アクラルピシン OR イホスファミド OR イリノテカン OR エトポシド OR カルボプラチン OR ゲムシタビン OR 5-FU OR 5-フルオロウラシル OR シクロホスファミド OR ジクロロジアンミン白金 OR ダカルバジン OR チオテパ OR L-アスパラギナーゼ OR L-asp OR シタラビン OR プレオマイシン OR メトトレキセート OR 6-メルカプトプリン OR 抗腫瘍 OR ネオアジュバント OR 化学療法 OR 細胞毒性 OR cytotoxic)	癌/AL OR 抗腫瘍剤/AL OR 抗腫瘍抗生物質/AL OR 混合抗腫瘍剤/AL OR 腫瘍/TH OR 抗腫瘍剤/TH OR 抗腫瘍性抗生物質/TH OR 混合抗腫瘍剤/TH

<p>C. 有害事象</p>	<p>(phlebitis OR dermatitis OR "hand-foot syndrome" OR pigmentation OR "nutrophilic eccrine hidradenitis" OR "radiation recall" OR Erythema OR Paresthesia OR infiltrate OR infiltration OR "tissue damage" OR necrosis OR "Skin Diseases"[MeSH:noexp] OR "Cicatrix"[MeSH] OR "Dermatitis"[MeSH] OR "Erythema"[MeSH] OR "Foot Dermatoses"[MeSH] OR "Foot Ulcer"[MeSH] OR "Hand Dermatoses"[MeSH] OR "Nail Diseases"[MeSH] OR "Necrobiotic Disorders"[MeSH] OR "Pigmentation Disorders"[MeSH] OR "Pruritus"[MeSH] OR "Skin Diseases, Eczematous"[MeSH] OR "Skin Diseases, Vascular"[MeSH] OR "Skin Ulcer"[MeSH:noexp] OR "Soft Tissue Injuries"[MeSH] OR "Inflammation"[MeSH] OR "Skin Manifestations"[MeSH] OR "Extravasation of Diagnostic and Therapeutic Materials"[MeSH] OR "Blister"[MeSH] OR "Debridement"[MeSH] OR "Antidotes"[MeSH] OR "Hyaluronoglucosaminidase"[MeSH] OR "Hydrocortisone"[MeSH] OR "Varicose Ulcer"[MeSH] OR "Necrosis"[MeSH]) NOT (tumor necrosis factor)</p>	<p>(漏出 OR 血管外漏出 OR 溢出 OR 遊出 OR 漏れ OR トラブル OR ミス OR 医療過誤 OR 事故 OR 被爆 OR 安全) AND (静脈炎 OR 皮膚炎 OR hand-foot OR 手足症候群 OR 色素沈着症 OR 好中球性エクリン汗腺炎 OR 照射想起 OR 紅斑 OR 錯感覚症 OR 浸潤 OR 組織損傷 OR 壊死 OR はんこん OR 紅はん OR 足部皮膚 OR 足部潰瘍 OR 類壊死性 OR 色素異常 OR そうよう OR 湿疹 OR 皮膚かじよう OR 軟部組織損傷 OR 炎症 OR 水疱 OR 創縁切除 OR 解毒薬 OR ヒアルロノグルコサミニダーゼ OR ヒドロコルチゾン OR 静脈りゅう性潰瘍 OR 皮膚症状 OR 皮膚障害 OR 皮膚傷害)</p>	<p>(漏出/AL OR 血管外漏出/AL OR 遊出/AL OR 溢出/AL OR 被爆/AL OR トラブル/AL OR 過誤/AL OR 事故/TH OR 事故/AL OR リスク/TH OR リスク/AL OR 安全性/TH OR 安全/AL) AND (皮膚疾患/AL OR 皮膚症状/AL OR 皮膚障害/AL OR 傷害/AL OR 皮膚疾患/TH OR 皮膚症状/TH OR 創傷と損傷/TH)</p>
--------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(表内、「AND」は論理積、「OR」は論理和、「NOT」は論理差を示す)

よって除く検索を行った。

3. 文献の批判的吟味

選択された文献を、レビューチームの2名の評価者が別々の批判的吟味を行った。各文献の質を評価するために、まずエビデンス検討シート（資料2）に記入した。このシート作成にあたり、評価シートをレビューパネルにて作成し、研究の内的妥当性を吟味する手順についてレビューチームでの統一を図った。評価の結果から、Oxford Center for Evidence-based Medicine(2001)のエビデンスレベルの表（資料3）（中山, 2004；聖路加看護大学 女性を中心としたケア研究班, 2004）を参考に、文献のエビデンスレベルを決定した。研究の内容・質およびエビデンスレベルから、本ガイドラインへの採否を決定した。レビューチームにおいて、評価が異なっていた場合は、レビューパネルの3名以上のメンバーで話し合いをした後、採否を決めた。

なお、批判的吟味の過程は、評価の円滑性ならびに的確性を維持し、エビデンスのデータベース化を図るために、文献検索結果の蓄積、エビデンス検討シートおよび評価シートの記載と蓄積に関して、すべて電子化して行った。このシステムの開発は文献情報専門家チームがあたるとともに、データの適切な管理体制を維持するために、データベース管理者を独立して位置づけた（資料4）。

4. エビデンス・テーブルの作成

批判的吟味を行い、ガイドラインへの採用が決定した文献は、ガイドラインの内容構成に沿って、臨床上の疑問(クリニカル・クエスチョン)ごとに分類し、さらに研究デザイン別にエビデンス・テーブルを作成した。なお、エビデンス・テーブルは、批判的吟味結果のデータベースに基づき作成した。

5. 推奨度の決定

クリニカル・クエスチョンごとに、エビデンスレベルを分類し、最もレベルの高いエビデンスを採用した。そして、Kish (2001) の推奨度の強さを参考に、エビデンスレベルと質、臨床における有用性などの観点からレビューパネルのメンバーのコンセンサスによって推奨度を作成した（表5）。この推奨度の基準に基づいて推奨度を決定した。なお、エビデンスが明確でない場合は、「カナダ予防医学に関するタスクフォース」による“エビデンスが明確でない場合の意思決定の基準”を参考に推奨度を決定した。

表5 推奨度の強さの基準

推奨度	
A.	必ず行うべきである 有効性を示す強い根拠がある。臨床上的有用性が明らかである。
B.	通常行われるべきである 有効性を示す根拠はまずまずである。臨床上的有用性はわずかである。
C.	オプションとして考える 有効性を示す根拠は不十分である。臨床上の害は効果を上回らない。
D.	通常行われるべきでない 有効性を示す根拠は不十分である。臨床上の害が効果を上回る。
E.	絶対行うべきではない 有効性を否定する根拠または害を示す根拠がある。

6. ガイドライン試案の作成

米国のProvidenceがんセンター(ポートランド)及びM. D. アンダーソンがんセンター(テキサス)で視察調査を行い、外来化学療法看護の特徴の把握を行った。概念枠組みに基づき、視察調査結果からみえてきた外来化学療法看護の特徴と採択したエビデンスの内容を照合・検討し、エビデンスの臨床的意義や実用性に富むガイドラインの内容構成などを明確化した。ガイドライン試案の構成内容は、〔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・早期発見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管理方法と合併症〕〔その他〕となった。

ガイドライン試案の構成内容毎に、採用したエビデンスに基づき、本文を作成した。本文は、臨床上の疑問と、それに対する援助内容と推奨度およびその解説からなり、臨床実践に活用できるように看護援助に焦点化して記すこととした。採用したエビデンスが記述された文献リストを(資料5)とした。

7. 外部評価

本ガイドラインは、がん看護専門看護師、化学療法看護認定看護師、看護師、薬剤師、医師、薬品会社研究員、臨床疫学者および患者に評価を依頼した。評価者には、各項目に対する妥当性や有用性などの意見やコメントを記してもらったか、あるいはAGREEを用いた評価を依頼した。

AGREE 共同計画(2001). 研究と評価のためのガイドライン吟味(AGREE:Appraisal of guidelines for research & evaluation)手法.

VIII. 改訂

抗がん剤の開発はめざましい速さで進められている。したがって、このガイドラインも定期的に内容を検討する必要がある。当面、本ワーキンググループにおいて3年毎の見直しを行い、内容を改訂する。その際には、外部評価による検討も重ねて行っていく。

また、本ガイドラインの公開を通して、抗がん剤による血管外漏出の予防、早期発見、早期対処を広くわが国の医療施設において浸透できるよう、以下の方法により公開し、広く意見を求める。

- ・ 聖路加看護大学21世紀COEプログラム「市民主導型の健康生成をめざす看護形成拠点」によるweb site<看護ネット：<http://www.kango-net.jp>>に公開
- ・ 全国の地域がん拠点病院ならびに関東近郊の一般病院に配布
- ・ 厚生労働省、文部科学省、学術会議に配布
- ・ 学術集会において公表（日本がん看護学会、International Society of Cancer Nursing)
- ・ (社)日本看護協会、日本薬事業団体連合、ライフサイエンス研究所に配布
- ・ 新聞各社、医学・看護関連の出版社に配布

上記の施設、団体に公開の後、広く全国の病院において使用してもらえよう書籍としての発行を行う。それにより広く意見を求める。

IX. 資金

本ガイドライン試案の作成に要した資金は、以下の支援によるものである。

平成15・16・17年度厚生労働科学研究費補助金 医療技術評価総合研究事業
(外来がん化学療法における看護ガイドラインの開発と評価)

X. 用語の定義

血管外漏出 (extravasation;EV)

投与中の抗がん剤が血管外へ浸潤あるいは血管外へ漏れ出て、静脈内投与溶液が血管から周囲の軟部組織にしみでること、そしてこれによって周囲の軟部組織に障害をおこし、発赤、腫脹、疼痛、灼熱感、糜爛、水泡形成、潰瘍化、壊死などのなんらかの自覚的および他覚的な一連の症状をおこすこと。

XI. 研究結果

1. 文献情報の集約

1) 二次文献検索の結果

二次文献の検索は、2005年3月に実施した(表6)。その結果、該当する診療ガイドラインを見つけることができなかった。

表 6 二次文献の検索(2005.3)

データベース	件数
医中誌 Web	737
JMED	208
National Guideline Clearinghouse	59
The Cochrane Library	51
PubMed(MEDLINE)	195
CINAHL(WebSpirs)	453

本ガイドラインが対象とする問題について記述があった、診療ガイドラインおよび診療ガイドラインに類するものは以下の通りであった。Oncology Nursing Society (米国) より、がん化学療法の看護に関連したガイドラインがまとめて発行されていた。

診療ガイドラインおよび診療ガイドラインに類するもの

【がん化学療法の看護】

1. ONS Clinical Practice Committee. Cancer Chemotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. Pittsburgh. PA: Oncology Nursing Society; 1996.
2. Parkerson, S., Thompson, M. Cancer Chemotherapy Scenarios. Pittsburgh. PA: Oncology Nursing Society; 1996.
3. Camp-Sorrell, D. Access Device Guidelines: Recommendations for Nursing Practice and Education. PA: Oncology Nursing Society; 2004.
4. Polovich, M., White, J. M., Kelleher, L. O. Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. 2nd ed. PA: Oncology Nursing Society; 2005.
5. Gullatte, M. M. Clinical Guide to Antineoplastic Therapy: A Chemotherapy Handbook. PA: Oncology Nursing Society; 2001.
6. Polovich, M. M. Safe Handling of Hazardous Drugs. PA: Oncology Nursing Society; 2003.

【静脈注射、投与方法】

7. 日本看護協会. 静脈注射の実施に関する指針. 日本看護協会, 2003. (<http://www.nurse.or.jp/senmon/jyouchuu.pdf>)
8. Infusion Nurses Society position paper. Administration of antineoplastic agents. J Infus Nurs. 2002; 25(2):83-5.
9. Infusion Nurses Society. Infusion nursing standards of practice. Infusion Nurses Society, 2000.
10. Infusion Nurses Society. Policies and Procedures for Infusion Nursing. 2nd ed.

Infusion Nurses Society , 2002.

11. Administration of antineoplastic agents. The Intravenous Nurses Society. J Intraven Nurs. 1996; 19(2):72-3.
12. Rutherford C. : INS position statement. Administration of antineoplastic agents. J Intraven Nurs. 1992 ;15(1):8-9.

【抗癌剤の取り扱い】

13. 日本癌治療学会がん診療ガイドライン委員会. 抗がん剤適正使用のガイドライン. Int J Clin Oncol 9 Suppl. II, 1-43
14. 大岩真二, ほか. 抗がん剤注射薬の取り扱い. 愛知県病院薬剤師会雑誌. 2001; 29(4): 129-132.
15. 中島新一郎, ほか. 細胞毒性(変異原性)医薬品の取扱いマニュアル Handling manual of cytotoxic(mutagenicity) drugs. 日本病院薬剤師会雑誌. 1995; 31(10): 1223-1242
16. 幸保文治, ほか. 抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針作成 (日本病院薬剤師会). 病院薬学. 1990; 16(4): S.1-S.8.
17. Bellin MF, Jakobsen JA, Tomassin I, et al; Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Contrast medium extravasation injury: guidelines for prevention and management. Eur Radiol. 2002 Nov;12(11):2807-12.
18. Bukowski RM. : Amifostine (Ethyol): dosing, administration and patient management guidelines. Eur J Cancer. 1996;32A Suppl 4:S46-9.
19. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology - Medical Specialty Society, 1999 (revised 2002).
20. The role of erythropoietin in the management of cancer patients with non-hematologic malignancies receiving chemotherapy. Practice Guidelines Initiative - State/Local Government Agency [Non-U.S.], 1997 (revised 2003).
21. ASHP guidelines on preventing medication errors with antineoplastic agents. American Society of Health-System Pharmacists - Professional Association, 2002.
22. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. American Society of Clinical Oncology - Medical Specialty Society. 2000 (revised 2003).
23. Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer. Practice Guidelines Initiative - State/Local Government Agency [Non-U.S.], 1998 (revised online 2004).
24. Breast cancer treatment. Institute for Clinical Systems Improvement - Private Nonprofit Organization, 1996 (revised 2004).

25. Guideline for the management of intravascular catheter-related infections. American College of Critical Care Medicine - Professional Association Infectious Diseases Society of America - Medical Specialty Society Society for Healthcare Epidemiology of America - Professional Association Society of Critical Care Medicine - Professional Association, 2001
26. Use of bisphosphonates in women with breast cancer. Practice Guidelines Initiative - State/Local Government Agency [Non-U.S.], 1998(revised 2004).

2) 一次文献検索結果

PubMedによるパイロット検索によって1343件の文献が得られ、ここから152件が選択され、入手した文献は139件であった(図1)。検索結果のリストから、批判的吟味の対象を選択する要件として、「がん治療のための薬物療法であること」、「静脈注射・投与について言及されていること」、「血管外漏出と、それによって引き起こされる有害事象について言及されていること」を充たすことが確認された。このとき入手した文献と、その参考文献、さらに、二次文献の検索で入手した文献と、その参考文献を合わせて297件となった。

本ガイドラインの対象を焦点化し、網羅性を高めた第2回目の検索では、PubMed(MEDLINE)が2781件、『JMEDPlusファイル』が151件、『医中誌Web』が257件であった。これらの中から吟味対象とし入手した文献は228件であり、それまでに対象となったものを合わせ、最終的に525件となった。吟味の結果、エビデンスを提供する論文として242件が採用された。

3) 既存のEVに関するガイドラインの検索結果

2005年12月の時点で、前述の情報源から得られたEVに関するガイドラインおよびガイドラインに類するものの中から内容を吟味した結果、表1に示すもののみであった。

これらについて、ガイドラインの研究・評価用チェックリスト Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) を用いて2名の評価者でガイドラインの評価を行った結果を表2に示した。

G42とG43は作成の厳密さではやや評価が下がるが、化学療法に携わる看護師にとって必要な知識や技術は何であるかがまとまっているため推奨レベルをBとした。一方、CDCのガイドラインは、血管内留置カテーテルに関連する感染予防に関して様々な専門家の共同作業により十分に吟味され作成されているおり臨床での適用は強く推奨されるレベルのものであるが、感染予防という視点に特化されており化学療法時の静脈内注射への適用は低く参考レベルであると判断する。

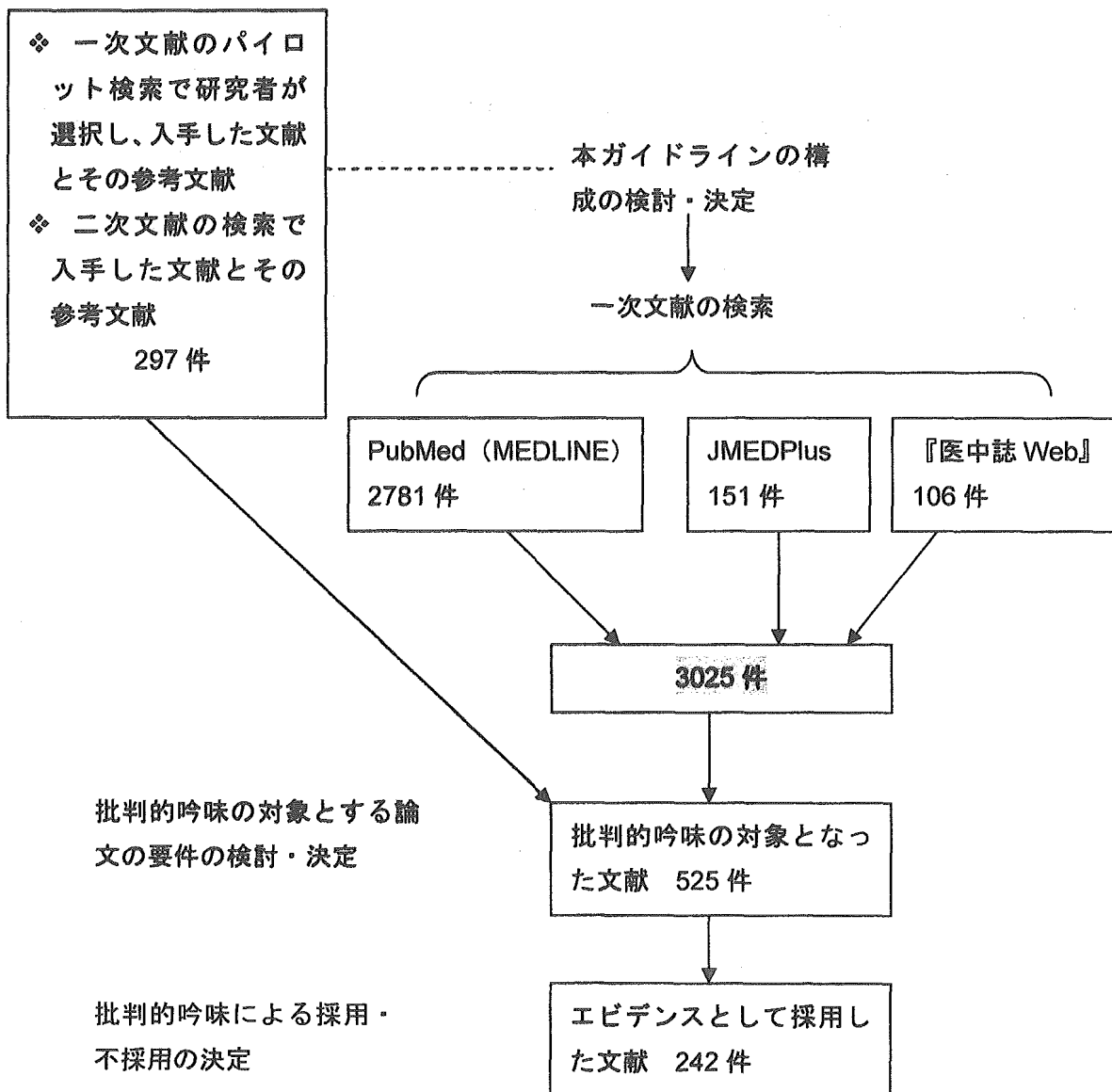


図1 本ガイドライン作成のための文献選択のプロセス

表7 既存のEVに関するガイドラインの評価 (%)

	対象と評価	利害関係者の参加	作成の厳密さ	明確さと提示の仕方	適応可能性	編集の独立性	全体評価
G42	61.1	58.3	19	37.5	0	0	B
G43	72.2	58.3	19	41.7	0	0	B
CDC	88.9	79.2	52.4	66.7	0	0	A

全体評価(ガイドラインの診療への適応)

- A: 強く推奨する
- B: 推奨する(条件付き、もしくは修正の上で)
- C: 推奨しない
- D: 判断できない

2. EVによる組織侵襲の実態

EV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て(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EV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%~6.5%と報告されている。

新薬が臨床に適応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、EV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 EV 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) 抗がん剤の血管外漏出による組織侵襲の程度や種類に影響する薬剤の性質について
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、EV 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 バイアルには 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 EV すると炎症性の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 の分子量は大きく嵩高となり、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）。

EV の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り、11 日後、疼痛が EV 部分とその周辺に拡大し、EV 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 EV 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、EV 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 EV 後の損傷の危険性があること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に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 (Bailey 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 EV 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、EV 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、EV 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 EV 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。

3. EVの予防、早期発見、対処に関する推奨と解説

1) 安全な実施環境を整える

CQ 1. 化学療法開始前、どのような点に留意して患者の環境を整えるべきか？

A. 以下の点に留意をして化学療法を施行するための患者の環境を整えるべきである。

- ①化学療法を実施する場所の特定化、②患者の既往歴、現病歴によっては救急カートの準備、③化学療法を実施するベットや椅子などには、ディスポーザブルの吸収性のあるプラスチック製のもので覆い、もれた薬剤が広がることを予防、④EV 時用の緊急対応キットの準備。〈推奨度B〉

化学療法実施のガイドライン (Fishman, M., et al, Oncology Nursing Society, Cancer Chemotherapy Guidelines 2 nd ed., 1999) では、化学療法の治療の段階での一般的留意として上記項目をあげている。しかし、これらの内容については根拠となる文献の提示はなされていないので、エビデンスレベルとしては低い。内容的には安全な化学療法を実施するための患者環境としては医療スタッフは意識しておくべき内容であると思われる。各施設の実施可能性の問題とも関連する内容であるが、患者の安全という観点から推奨度Bとした。

CQ 2. 安全な静脈穿刺、管理のためにはどのような継続教育が必要か？

A. 安全な静脈穿刺、穿刺部位の管理のために、静脈アクセスデバイス各種（中心静脈カテーテル、皮下埋め込みポート）、針の太さ・細さ、カテーテルの種類、合併症発生時の対応などに関する最新の知識と技術に関する継続教育が必要である。〈推奨度B〉

本邦においては、外来化学療法時の静脈アクセスは、各回ごとに末梢の静脈血管から穿刺し、終了時抜去する静脈内注射による方法がいまだ主流である。度重なる穿刺はEVのリスクを高めることは明らかになっている (Chrystal, C., 1997; レベル5)。血管の外傷リスクを最小限にするために、化学療法に従事する看護師は、静脈内注射以外にも、中心静脈カテーテル、皮下埋め込みポートなどの静脈アクセスデバイスに関する最新の知識を持ち、必要な患者にはそれらの活用を検討することも必要である (Baranowski, L., 1993; レベル5)。また、穿刺時に使用する針の太さ・細さ、カテーテルの種類などに関する知識ならびに穿刺技術の確認を施設内で実施することが必要である (Baranowski, L., 1993; レベル5)。穿刺部位の管理方法は施設ごとに異なっていることが多いので、施設内で手順あるいはガイドラインを定めておくことが望ましい (Baranowski, L., 1993; レベル5)。