

3-4) EV予防・早期発見のためのセルフケアの促進 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
北村彰 英 他 1994 日本	抗癌剤のEVによる皮膚潰瘍の治療と対策。	①64歳女性直腸癌。左手指の皮膚潰瘍②52歳女性乳癌。左前腕の注射漏出部の疼痛。			症例1: mitomycinC 、症例2: epirubicin	症例1: mitomycinCの漏出から1週間たつて疼痛、発赤が出現し、さらに9週間かけて皮膚潰瘍を生じた。遊離皮膚移植を施行したが壊死し9ヶ月にわたる保存的治療で上皮化し治癒した。症例2: 乳癌の手術例でありアマルモルピシンの点滴静注中に漏出に気づきすぐ抜針しステロイド局所療法を繰り返した結果、約1ヶ月で点滴部位の疼痛、発赤は消失し潰瘍には至らなかった。抗癌剤投与時のEVに対する予防策①薬剤の副作用をよく理解して注射する。②注射部位に手背や手関節は避ける。③柔らかい留置針と透明の固定テープを用いて漏出がないことを確かめる。④薬液に希釈して点滴ラインの三方活栓を開放したまま圧をあげず側注する。⑤点滴静注の場合は最後に等張液でフラッシュして抜針後は圧迫して漏出を予防する。	抗癌剤の皮膚障害の特徴は一般薬剤と異なり強い興奮をきたすものが多いとみられる。放置すると皮膚潰瘍に陥ることもあり、部位によっては硬結や肥厚性瘢痕を残して運動制限を生じるため形成外科的処置を要する。EVに対しては予防的対策が必要であるが、漏出を疑った場合はステロイド局所療法が有効である。	事例研究 研究ノ症 例報告 9. 専門家の知識	4	
黒川由美 他 1998 日本	抗がん剤について①漏出に注意すべき静注薬の種類②静注時の注意点③漏出が起こった場合の治療法について④の記述と白血球治療中、抗がん剤による漏出性皮膚障害を起したため皮膚移植を必要とした真菌感染を併発した症例報告。	症例報告の対象: 7歳男児。ALL患者。			Vincristine, pirarubicin, L-asparaginase	症例報告: 当初は疼痛部が使用中であった静脈ではなかったため、抗腫瘍薬漏出性皮膚炎とは考えず、ステロイド外用塗布のみで経過観察していたが改善がならず、デブリードマンおよび大腿からの植皮を行った。デブリードマンした組織を精査したところ培養により、皮膚ムコール症と確定診断された。ただちにアンホテリジンBを開始したところ、速やかに植皮部分の上皮化が確認された。	皮膚ムコール症の感染成立の要因としては何らかの原因による免疫力低下状態に、皮膚への圧迫、摩擦、不潔などの関与が考えられる。第2週目に静注した抗腫瘍薬が静脈内に何らかの理由で逆流し、第1週目に抗腫瘍薬で傷んだ血管から漏出し、さらに同部にムコール感染を併発したため壊死が進行し植皮部の上皮化が遅延したと考えられた。患者の訴えに素直に耳を傾け、漏出が疑われた場合には、早期の対応が必要。	専門家の知識	5	

3-4)EV予防・早期発見のためのセルフケアの促進 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
河野勤 2002 日本	抗がん剤漏出以外 の原因による血管 痛と、抗がん剤漏出 時の対応、皮膚障 害の種類、皮膚障 害の機序、漏出時 の予防と治療につ いての記述。					抗がん剤漏出時の対応：漏出が疑われる 場合は即座に点滴を中止し、点滴ライン内 の抗がん剤薬液を吸引してから針を除去 する。漏出による皮膚障害の発生は2～5% の頻度で起こると報告されている。皮膚障 害の種類：皮膚障害は薬剤によって異な り、組織のDNAなどの核酸に結合しないも のと、結合するものに分類される。前者は 即座に組織の障害を起こすが薬剤が代謝 されて不活化され障害は一時的で通常の 治療過程を経て改善する。後者は、急性 の反応だけでなく、皮膚障害が長期化す る。	予防と治療：確実な血管確保をするた めに注射部位を選択し、温罨法して血 管を拡張させる。また、抗がん剤を投 与する前に、点滴中に違和感などを生 じたら知らせるように患者に十分な教 育をする。長期投与の患者には中心 静脈カテーテルの留置などを考慮する 必要がある。そして、抗がん剤漏出が 起こったら、迅速に対応する。MDアン ダーソンの175人のEV患者への対応に 関する報告として次ぎのものがあげら れる。アンマサイオン系抗がん剤は、漏 出後48時間の拳上・安静と1日4回15 分の冷却を推奨している。ビンカルブ チン系抗がん剤は温めると良いとされて いる。	専門家 の知識	5	
Murakami Y et al. 2000 Japan	mitomycin C投与に 関連した遅延性の 組織壊死が生じた 事例を紹介するこ と。	71歳のBowen diseaseの女性 で、皮膚脱落性 細胞癌切除を受 け、MMCとペブ ロマイジンの化 学療法を受けた 1名。		ハイドロコル チゾールコハ ク酸塩 (100mg)を損 傷部位に4日 間連続して注 入した。その 後、デブリード メントと皮膚弁 の手術をし た。	mitomycin C (MMC)	MMCは単独で左前腕の肘窩に近い部位 に投与された。投与中に症状はなかった。 4日後投与部位に軽度の炎症がおこった が、治療せずに7日間で症状は消失した。 MMC投与後7週間で、投与部位の硬化と 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 に壊死が生じた。ハイドロコルチゾールコ ハク酸塩を4日間注入したが、壊死は潰瘍 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。手術の 組織検査では、損傷は好中球炎症性の浸 潤を伴った壊死であり、炎症性浸潤は脂 肪組織まで見られた。	事例研 究/症 例報告	5	特殊な事例であると思われる が、MMC投与後7週間も 経て壊死や潰瘍が生じるこ とがあるということ。そして、 投与中には症状が出現せ ず、数日後には炎症反応が生 じたが自然治癒しても、長 期にわたりEV後の損傷の 危険性が残るということ。 MMCやADMのように長期に わたり組織に結合する薬剤 を投与する場合、アルコー ルを飲んだり局所を圧迫す るような刺激を加えると、血 管圧が上昇し組織障害をも たらすことがあるというこ と。これらは、MMC投与に 関する見解として重要であ ると思われる。	

3-4)EV予防・早期発見のためのセルフケアの促進 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Patel JS et al. 1999 USA	mitomycin CのEV後、遅延性の皮膚組織障害が生じた2事例の報告。	ケース1: 直腸がんのため会陰部の放射線照射とmitomycin Cと5-FU, leucovorinの治療を受けた男性(36歳) ケース2: 肛門がん mitomycin Cと5-FUの治療を受けた女性(44歳)、化学療法完了後、骨髄部の放射線療法を実施。			mitomycin C	2事例はmitomycin CのEVによる遅延性の皮膚障害が生じた。両者はmitomycin C投与中や投与直後には、EVの急性症状が出現しなかったが、1例目の患者は投与2日目に、紅斑や灼熱感や痛みが左手背に出現し、それは投与した反対側の手でもあった。2例目の患者は薬剤投与後6週目に皮膚潰瘍が右腕に3箇所出現した。その間(3週目)に放射線療法を開始していた。病変部はmitomycin Cを投与した部位から12-15cm離れた場所、検査室で何度も静脈穿刺をされた部位であった。	2事例は、mitomycin C投与中や直後にはEVに伴う急性症状は観察されず、遅延性に症状が出現した。mitomycin Cに伴う組織障害は、投与後遅延して、遠位部に出現する可能性があり、予期できないため、医療者や患者はその危険性を認識すべきである。特に化学療法が投与される四肢のどこかに、最近、静脈穿刺をされたことのある患者や放射線療法を併用している患者はハイリスクである。	事例研究／症例報告	5	
沢田幸正 他 1984 日本	化学療法における急性の有害事象についてレビューし、サマリーすること。	化学療法の急性有害事象に関する文献。				EV、アレルギー反応、嘔吐 (Emesis)、Mucositis、脱毛のテーマごとにサマリー。化学療法において、特別にトレーニングされたスタッフが治療を行っても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灼熱痛、紅斑が数時間うちに生じ数日間持続する。EVにおいて予防が一番の解決策であり、化学療法の管理についていくつかがガイドラインが示されており、壊死性の薬剤を投与において確認が必要である。その中に、治療終了後、中性の溶液でラインをフラッシュするよう示されている。治療の間にも刺す様な痛みや灼熱痛を生じたり、治療後腫脹や紅斑が刺入部位に生じた場合すぐ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遅いだけか、あるいは局所のアレルギー反応か、アセスメントする。		ナラティブレビュー	5	内容的には、先行文献の中で述べられているような内容であるが、基の文献のエビデンスレベルが高いようであれば、ガイドラインに活用できるかと思われ採用したい。EV後の治療法について、筆者が用いている方法を推奨しているが、その根拠を明確にする必要があると思われる。

3-4)EV予防・早期発見のためのセルフケアの促進 エビデンス・レビュー

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Spiegel RJ 1981 USA	mitomycinC (MMC)投与時にEVを起すことと潰瘍形成や組織壊死をまねくことはすでに明らかであるが、投与後半年を経過してから、遅発性に投与部位の近位/遠位の両方に色素増強、静脈血栓/線維増多、潰瘍形成、組織壊死などが有害皮膚反応が8名に認められた。これは通常通りEV予防の方法がなされ、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ものあり、このうち3症例の経過についての報告する。	全体8症例のうち7名はMMCと他剤(5FU、vincristine、adriamycin、streptozocin)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。		該当なし。	mitomycin C	通常通りEV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ヶ月間という期間において遅発性の後遺症が起こり、深部組織障害にまで至り皮膚移植が必要な場合も生じた。	ここで生じた遅発性皮膚障害がどのようなメカニズムで生じているのかは不明であり、アレルギー反応、あるいはMMCと他剤との相乗効果による反応、recall反応によるものとも考えられる。MMCはdoxorubicin同様局所の組織に留まり炎症を起こすに十分な濃度になるまで定着しrecall反応の後壊死を起す(文献3)とも考えられる。皮膚症状が生じると、EVによるものと考えることができ、MMCのEVは投与後10日までに報告されており(文献6)、投与時に組織へ漏出した場合、たとえ漏出が徴候を呈さなくても結果的に刺入部の痛み、灼熱感を伴う紅斑・腫脹を生じ、これが潰瘍や壊死に至る(文献2)。ここでの8症例は最後のMMC投与時に明らかなEV症状は見られず、微少な漏出が投与時にあったとしても症状発症までの時間差が説明できない。原因が何であれ看護師には症状への対処が必要である。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施するようにした。患者は有害皮膚反応の徴候に気付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	MMCによる遅発性有害皮膚反応に関する症例報告であるがEVに関連した反応と断定できない。事例をもとに患者へのセルフケア方法を示している。

3-4) EV予防・早期発見のためのセルフケアの促進 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Wood HA et al. 1984 USA	mitomycin EVIによる皮膚潰瘍の1例。	67歳男性 胃癌			mitomycin C	1983年1月22日、mitomycin C 4mgを20%ブドウ糖20mlに溶解したものを静注したところ血瘡外に漏出した。ただちに抜針、温湿布したが、疼痛が増強、持続。1月26日にEVし、疼痛、腫脹がみられた。いずれも注射部痛の訴えによりEVIに気がついた。1月31日よりブプレドニン30mg経口投与、漸減投与された。投与中の2月4日頃から両部位とも潰瘍化をみた。その後、潰瘍拡大、縮小を繰り返し、2月中旬までは左肘窩部潰瘍は癒癒で置換されたものの、2月21日形成外科受診、3月8日右手背の2つの潰瘍に対し壊死組織切除、局所皮弁による再建術を施行した。	抗癒剤EVIは、長期間に持続する場合極めて不快であるのみならず、ひどく潰瘍化するれば保存的両方に難治性癌の処置について：①ただちに拮抗剤、ステロイド局注、30-60分温湿布。②ただちにステロイド局注、冷湿布。③ステロイドの全身投与④まず保存的治療にて経過を追い、必要ならデブリードマン再建⑤ただちにデブリードマン。このほか、乳癌では患側上肢からの投与は避ける。	事例研究 症 例 報 告	5	
柳川茂他1992日本	予想不到に重篤な症状に及んだ3例のEVIの報告をもとに治療上の問題点と種々の治療法の適応について考察についての記述。	症例1: 悪性リンパ腫のためCHOP療法を受けている65歳男性。症例2: 多発性骨髄腫にて化学療法を受けている64歳女性。DMの既往あり。症例3: 大腸がん術後の59歳男性。			症例1: adriamycinかvindesineのいずれか、症例2: vincristine	症例1では、adriamycinかvindesineのいずれかが右手背に漏出した。漏出量は不明。冷湿布処置で婦受し発赤腫脹、激痛あり8日目に皮膚科受診、潰瘍・壊死を伴い右手機能障害を呈した。皮膚移植手術時の輸血により肝炎を併発し死亡した。症例2では、左手背にvincristineを1mg程度漏出した。湿布と鎮痛剤で保存的経過観察したがDMもあり潰瘍形成し敗血症を併発し、2ヶ月後に原疾患の進行による敗血症で死亡した。症例3は、左肘窩にmitomycin Cを1~2mg程度漏出し湿布と鎮痛剤で経過観察し潰瘍形成しなかつたが、正中神経麻痺症状を呈し手術を行ったが左手の強い痺れは改善せず。	1. 適切な予防法と初期処置の知識を広める必要がある。皮膚科医の役割は大きい。注入時間をかける、薬剤の知識をもつ、組織障害の程度は薬剤の濃度と漏出量に比例するなどの知識をもつ。2. EV後の皮膚症状は数時間から数日後に遅れて症状が強くなることもあるため、患者への指導も必要である。3. 組織壊死を防止する画一的な治療法は確立していないが、患者の合併症を把握し、vesicant薬剤であれば積極的に治療する必要がある。4. ステロイド局注法および氷冷法を漏出初期から用いている。5. 特定解毒剤の試み。6. 上記の治療を数週間連続しても疼痛・腫脹・潰瘍が遷延するようであれば手術適応を考慮せざるをえない。	事例研究 症 例 報 告	5	

5) EV の早期発見に必要なアセスメント

CQ 1. EV の初期症状をアセスメントする際、指標とするものは何か？

A. EV の初期症状として、刺入部の灼熱痛、紅斑、浮腫、違和感、点滴の滴下速度の減少、血液逆流の有無をアセスメントの指標とする。〈推奨度 A〉

Bicher ら (1995; レベル 4) は 1993 年から 13 ヶ月間の間に、M. D. アンダーソンがんセンターで婦人科悪性疾患に対して paclitaxel の治療を受けた 955 例の局所皮膚反応の出現の有無を調べ、19 例の注入部の局所の損傷があった 17 人 (卵巣 13 人、腹膜 2 人、子宮内膜 2 人) のその後の経過を報告している。6 名は paclitaxel 単独投与、5 名は cisplatin 併用であり、paclitaxel の浸潤が治療中の記録に記されていたのは 19 例中 8 例 (42%)、症状出現に関する記録は 17 例、6 例は局所反応 (軽度の痛み、紅斑、浮腫) がすぐに出現、そのうち 3 例は 1 ヶ月以内に完治、他の 11 例は投与後 3~13 日以内に局所反応が見られた。患者は概して刺入部位の弱い痛みとしこりを訴え、GOG グレード 1 (痛み・紅斑) 2 例、グレード 2 (炎症あるいは静脈炎を伴う痛みと腫脹) 13 例、グレード 3 (潰瘍化) 4 例であった。

Ajani ら (1994; レベル 4) は、食道がん (腺がんもしくは扁平上皮がん) 患者 24 人に paclitaxel を複数回 (計 69 コース) 投与し、うち 3 人 (症例 1 は 3 コース目 day5、症例 2 は 1 コース目 day7、症例 3 は 2 コース目 day2) が EV を発症した症例を報告し、約 2-5 cm の有痛性、紅斑性の硬い結節が血管刺入部位に発症 (NCI 有害事象基準グレード 2)、症例 3 は硬結、弱い圧痛、紅斑、炎症、膨腫した結節領域が右手首に出現した症例を報告している。

Mateu ら (1994; レベル 5) は、多剤化学療法を受けている急性リンパ性白血病患者 (57 歳女性) が vindesine の投与中に 1-1.5mg 漏出し、微かな局所の疼痛を訴え、その後疼痛が増大、34 時間後には局所の炎症所見を伴う強度の疼痛を訴えた例を報告している。

さらにナラティブ・レビューより、Lubejko ら (1993; レベル 5) は paclitaxel による EV は短期・長期の影響があり、漏出直後は疼痛、浮腫、紅斑が局所に見られ、皮膚が肥厚し浅黒い状態となるとしている。

また Betcher ら (1987; レベル 5) は、化学療法に伴う合併症とその管理について先行研究に基づき局所毒性について要約した。その中で 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刺激) のみに限らず、患者が痛みや腫脹を訴えることもあれば点滴の滴下速度の減少や血液逆流の消失のみ呈することもあるとしている。

石原ら (1992; レベル 4) は、mitomycin C の投与、あるいは mitomycin C と doxorubicin の経静脈投与例で、投与時直後は疼痛・発赤などの皮膚症状なく軽度の違和感あるいは浮腫を生じたのみであった事例が、翌日までに疼痛を伴う発赤を発症し次いで水疱・壊死・潰瘍を形成した例を報告している。

EVに類似した皮膚症状について、Boyleら(1995;レベル5)はナラティブ・レビューのなかでEVとフレア反応、血管刺激反応の特徴をまとめ、EVでは血液の逆流は通常ない、もしくはある場合もわずかであり、他の2つについては通常逆流はあるが常にあるわけではないとしている。

またVogelzangら(1979;レベル3b)はadriamycinを投与した患者100名(183回投与)の局所皮膚反応を調査し、フレア反応の発症率は3%であり、5分以内に蕁麻疹が出現したものの痛みや静脈炎を訴えず、症状は30分以内で治まったとしている。

これらより、抗がん剤投与時のEVの初期症状として、灼熱痛、紅斑、腫脹、浮腫、あるいは違和感の出現と、滴下速度の減少、血液逆流の有無をアセスメントの指標とする。

CQ2. EVによる皮膚障害の危険性の査定をするうえで、過去のEVの有無に注意すべきか?

A. Recall reactionによる皮膚障害を注意するために、過去に抗がん剤のEVの経験があるかを確認する。〈推奨度A〉

Baireyら(1997;レベル5)は、低濃度(0.16 mg/ml)のcisplatinがEVした後その部位が潰瘍化した事例について、放射線治療後に化学療法を受けた者に見られるrecall reaction、すなわち毒性の再活性化によるものと考えられることを報告している。

Stanfordら(2003;レベル4)は、paclitaxelによるEVを報告した事例研究をレビューし、paclitaxelのrecall reactionとして4症例報告している。いずれもpaclitaxelを投与した後に以前EVを生じた部位の皮膚に傷害を生じていた。またrecall reactionによって潰瘍化した1事例の報告では、paclitaxelによる皮膚組織細胞の壊死が生じたことのある患者に、その後も治療を繰り返すとrecall reactionが助長され、異なる箇所に皮膚障害が再燃する危険性も述べられている(Meehan, J.L., et al., 1994;レベル5)。

一方、paclitaxelによるEV後、強度の壊死を起こした患者にその後も同様の治療が続けたがrecall reactionは生じなかった症例も報告されている(Herrington, J.D., et al., 1997;レベル5)。また、epirubicinを投与中に軽度のEVが生じた乳がん患者の事例では、その2週間後に同薬剤を前腕の別の部位から投与されて、recall reactionが発生した。以前、EVした部位は腫脹や痛みが生じた後、急速に悪化し、皮膚組織は壊死に至ったことが報告されている。(Wilson, J., et al., 1999;レベル5)。

3-5)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	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	コメント
Ajani JA et al. 1994	paclitaxelによるEVの臨床経過と組織病理学的変化を記述することである。	症例1: 61歳男性、食道がん(扁平上皮がん)、症例2: 62歳女性、食道がん(局所進行性の腺がん)。症例3: 71歳男性、食道がん(局所進行性の腺がん)		paclitaxel (taxol)	EVの発症は症例1: 3コース目day5、症例2: 1コース目day7、症例3: 2コース目day2で、約2~5cmの痛性、紅斑性、硬い結節が血管刺入部位に発症(NCI有害算象基準grade2)。症例3は硬結、弱い圧痛、炎症、膨腫した結節領域が右手首に出現。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見られた。特に治療せず、発症後59~73日目にgrade1となる。症例2、3では治癒過程で皮膚剥離が見られた。	これらの症例から、paclitaxelによるEVでは、症候性の長引く軟部組織の障害を引き起こし、1例の組織病理学的結果では、軟部組織の壊死を呈していた。paclitaxelによるEV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策がとられるべきであろう。	症例集 種研究	4	
Andersson AP et al. 1993 Denmark	doxorubicin(DR)、epirubicin(ER)によるEVが指摘(推測)される24名の患者に、蛍光顕微鏡検査を用いて行った診断・治療を追跡調査する。	1987年から91年半ばまでの期間、DRもしくはERによるEV発症が疑われた24名(男性6、女性18、平均年齢56歳(10-78歳))の入院患者。乳がん12名、肺がん4名、リンパ腫4名、その他4名の計24名。		doxorubicin (DR)、 epirubicin (ER)	すべての対象者においてEVを疑わせる兆候(痛み、腫脹、紅斑)が認められ、またいくつかのケースでは壊死を生じていた。蛍光顕微鏡検査で陰性は9症例で、その後の経過観察で壊死や後遺症の徴候は全くなかった。15症例で陽性で、全例当該エリアの切除を実施した。この15症例のうち5症例は手掌、6症例は前腕、3症例は肘窩、1症例は胸壁であった。手術による欠損が最大だったのは肘窩で平均25cm(24-30cm)。また15のうち4症例では技術の問題で術中にDRもしくはERの跡が除去できず後遺症の壊死により再手術が行われた。後遺症については外来での最終フォローアップに手足の機能に障害があることと定義し、15中8症例が報告された。損傷から手術までの時間は平均7時間(3h-69日)で、後遺症が生じた患者ではそうでない患者のおおよそ4倍、この経過時間において遅れがあった。肘窩にEVを起した患者が入院期間が最も長く30日(24-45日)、他の部位では12日(7-80日)であった。	臨床ではしばしばEVが発生しているか否か確定することは不可能であるが、(1)蛍光顕微鏡検査はEVの探知と詳細な描写に信頼性のある方法である。また、(2)肘窩と手掌には抗がん剤性の静脈注入を行わない、(3)疑われたら迅速に対処する。遅れは後遺症を引き起こす。	症例集 種研究	4	
Argenta LC et al. 1983 USA	University of Michigan Medical Centerで治療したmitomycin CのEVの3事例について。	case1)50歳女性。乳がん、頸部浸潤がんと頸部浸潤がん原発の肺転移(腺がん)の患者。case2)55歳男性。直腸がんで腹会陰式直腸切除術を施行、手術時肝転移があった患者。case3)46歳男性。舌の扁平上皮がんの患者。		mitomycin C(5-FU)、bleomycin、methotrexate、vincristineも使用)	case1)mitomycin C、bleomycin、methotrexate、vincristineの化学療法で、mitomycin C投与中局所の腫脹と痛みがあり、翌日左腕は炎症を起した。hydrocortisone 300mgを投与、0.1% Kenalog 3回/日塗布しポリエチレンラップで保護した。初め硬結がみられたが、EV13日後脱落組織が見られた。fluoresceinを用いて切除、その後再びfluoresceinを用いてデブリした。EV21日後分層植皮し、最初よかつたが2週間後死し再びデブリした。case2)5-FUとmitomycin Cを投与した翌日投与側の痛みと左手背から手首の腫脹に気づき、14日後潰瘍化した。投与は継続した。EV2か月後左手背に斑状出血と紅斑がある焦痂がみられ、2か月半後他の潰瘍がみられた。最初のEVから5か月後手首は壊死性の腱が露出し伸縮し開いていった。デブリで痛みはかなり治まったが植皮は希望しなかつた。case3) vincristine、mitomycin C、methotrexateの化学療法で、mitomycin C投与中右手に激痛があった。2週間後右手首背骨と前腕に脱落組織があり入院した。fluoresceinを投与し潰瘍部をデブリして同種移植をした。最初のデブリから3週間後2回目のデブリをした。上皮化するまで包帯交換を行った。	mitomycin Cはadriamycinと同じくDNA結合を行う。adriamycinによる潰瘍と同じ経過がmitomycin Cでもありと考えられ、mitomycin Cの潰瘍を永続させているとこの3事例からいえる。また、fluoresceinは効果があると考えられる。mitomycin CのEVの解毒剤は知られていないが、早期の手術と全組織の切除を推奨する。	事例研究 症例報告、 症例集 種研究、	5	

3-5)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	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	コメント
Bailey O et al. 1997 Israel	vesicantに分類される抗がん剤のEVは重症な合併症であり、0.1-6.5%に生じるといわれている。Cisplatinはvesicantに分類されていないにもかかわらずいくつかの文献でEVが報告され、1990年にFieldsらはcisplatinのvesicantとしての可能性を考慮し予防策をとるべきとの報告が出された。vesicantのEVは、高濃度の場合に生じるといわれていたが、低濃度のcisplatinがEVを生じた症例を報告。	70歳白人女性、1993年に胃のリンパ腫で亜全摘術と術後CHOPを6コース受け、再発のため1995年に救助療法としてDHAPを受けた。		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に対処し、2か月後に皮膚移植を行い治癒した。	cisplatinはvesicantではないと考えられていたが、低濃度であっても本症例のようにEVを生じたことから、投与時にはその可能性も考慮すべきである。あるいは低濃度のcisplatinが重度の損傷の直接原因でないとするならば、放射線治療後に化学療法を受けざる患者に見られる想起性反応 (recall reaction)とも考えられる。	事例研究／症例報告	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に分類されていないが、vesicantに含まれる可能性を考慮し報告があり、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年に胃のリンパ腫で亜全摘術と術後CHOPを6コース受け、再発のため1995年にDHAPを受けた。	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に対処し、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見られるrecall reactionである毒性の再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たが、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	
Baur M et al. 2000 Austria	Non vesicantに分類されているoxaliplatinのEVによって組織壊死が生じたケースに関する初めての報告。	52歳女性。大腸がん、肝臓転移、肺転移に対するpalliative chemotherapy目的でFOLFOX療法 (Oxaliplatin+leucovorin+5-FU) を実施。		Oxaliplatin	Oxaliplatinを左前腕から投与 (250ml/h) を開始後10~15分でEVが生じた (腫脹出現)。右手のcubital veinに刺し替えて投与を再開したが10~15分後、皮下にEVが生じた (腫脹出現)。再度、別の部位からoxaliplatinを投与し、翌日にはCVカテーテルを挿入した。左手は紅斑や痛みを伴ったが組織の壊死は生じなかった。8日後には右手が赤茶色に変色、痛み、腫れ、皮膚の硬結や右肘の可動制限が生じた。これらは筋肉の壊死によると示唆された。壊死部は保存的治療の方針で、非ステロイド鎮痛剤や抗生剤を投与、リンパドレナージ、理学療法等を行い2ヶ月後には徐々に回復した。皮膚の硬直も徐々に改善した。	OxaliplatinのEVによって、筋肉組織の重症な壊死を起こすためvesicantとみなされなければならぬ。それゆえにoxaliplatinは中心静脈をアクセスして投与するべきである。	事例研究／症例報告	5	

3-5)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	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	コメント
Beason R 1990 USA	抗がん剤vesicantEVについて、リスクファクター、EVの症状、EVの損傷、vesicantの抗がん剤でEVが疑われたときの処置、ピンシカントの化学療法剤EVのマネジメント、vesicantの抗がん剤の推奨される解毒剤についてSpartanburg Regional メディカルセンターでの管理方法について述べている。	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、スチールの針はテフロンの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、関節部は最もEVのリスクが高い。輸液ポンプで投与をする際もリスクになる。vesicantは最初に投与されるべきである。静脈穿刺テクニックも関与する。EVの兆候：薬液の希釈や流入速度を遅くしてもおさまらない、芽刺部あるいは静脈に沿った部位の痛み、発赤や腫脹、流入速度の減少、血液逆流の欠如。ただし吸引により血液の逆流が確認されてもEVを否定できない。カニューラ先端が静脈後壁を刺し皮下組織にvesicantを漏れ出すと、血液逆流が確保できる状態もあろう。介入が早いほど予後はよい。温熱がよいかどうかは議論が分かれる。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剤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。ピンカアルカロイド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：深い壊死を起こすことがある、デブリドメントや皮膚移植が必要となる場合もある。EVを起こすと壊死を起こしやすいのはvesicantであり、特に注意を要す。処置に関してはSpartanburg Regional メディカルセンターでは、40-120mgのメチルプレドニゾロンをivし、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%ハイトロコルチゾンクリームを使用し4×4かみせを貼用する。発赤が消失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がん剤の種類により異なる。ヒアルロニダーゼは酵素でありEVによるEV部位の冷却はかえって悪化する。Spartanburg Regional メディカルセンターでは、EVキットを作成し、使用しうる解毒剤を入れて必要に応じて対応している。資格のある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 ビユー	5	
Betcher D 1987 USA	化学療法による局所反応についてのまとめと、化学療法中の看護師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、irritant、vesicantの3つに分類される。EV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の側管から注入する、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)によるものは限らず、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のももある。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、EV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		

3-5) 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	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	コメント
Bicher A 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paclitaxelの治療を受けている人		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。Paclitaxelの浸潤が治療中の記録に記載されていたのは19例中8例(42%)、症状出現に関する情報は17例のみ記録があり、6例は局所反応(軽度の痛み、紅斑、浮腫)がすぐに出現、そのうち3例は1ヶ月以内に完治、他の11例は投与後3-13日以内に局所反応が見られた。局所反応が投与中に生じた例については治療記録にEVの記載があり、その他についてはEVの記載は治療記録に無かった。患者は概して刺入部位の弱い痛みとしこりを訴えていた。GOグレード1(痛み・紅斑)が2例、グレード2(炎症あるいは静脈炎を伴う痛みと腫脹)が13例、グレード3(潰瘍化)が4例であった。4例は蝶鼻炎と診断され、2例は静注抗生剤を2例は経口抗生剤を使用した。フォローアップは3-15ヶ月後まで行われ、潰瘍形成した症例が治癒せず死亡した例、12ヶ月後も治癒せず切除した例があった。最終フォローアップ時に色素沈着が見られたのは19例中13例であった。		症例集積研究	4	
Boyle D et al. 1995 USA	化学療法のEV管理に関する10の神話に従った、抗がん剤vesicantsEVで現在わかっていることと、看護実践で行うべき現実の概要を示すこと。	専門書に掲載されている文献、ガイドライン、著者の臨床経験。			<p>抗がん剤のEVのマネジメントに関する以下の10の神話を反証する:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. EVIによる障害のあった事故はよく記録されており、抗がん剤のEVIは十分に予防されている。 2. すべての抗がん剤のEVIは重度の組織壊死をもたらす。 3. vesicantのEVがおこるとその後直ちに明らかかな潰瘍形成が生じる。 4. どのvesicant薬にもEVで障害された組織を中和する方法がある。 5. EVIによる障害の程度はその薬剤がどのくらい起死性が強いかにのみによる。 6. 外科的処置のみがEVIによる皮膚損傷の治療選択となりうる。 7. EVIによる障害の可能性について常に患者に知らせる必要はない。 8. EV事故後の責任問題において看護師の業務上過失だけが問題になる。 9. 自分の記録が少なすぎなければ少ないほど、自らが巻き込まれることは少なくなる。 10. 十分な静脈穿刺技術を持つ看護師によってvesicantは完全に投与される。 	vesicant薬剤をがん化学療法のために投与する際EV予防のために最善の注意を払っても、不慮のEVIは生じる。そのため組織障害を最小限に抑える対策および管理としてONSのガイドラインを遵守することを推奨する。	専門家の知識。	5	

3-5)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	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	コメント
Boyle DM et al. 足利幸乃 訳, 1996 日本	がん看護において間違つて受け取られていたことの多いvesicantsのEVに関する包括的な文献のレビューを行った。				<p>1. EVの全体でvesicantsによる割合は知られていない。2. すべての薬剤が重篤なEVをおこすわけではないため薬剤の知識が必要である。3. vesicantsのEVによる組織破壊は無痛で進行性でありすぐに硬結や明らかな潰瘍形成はおきないため経過観察が必要である。4. どのvesicantsにも有効な中和剤があるわけではなく8つのvesicantsに対する治療のみから報告されている。5. EV後の障害の程度は、起死性の強さのみではなく、軟部組織への吸収特性、静脈穿刺した部位の解剖学的な特性、針の挿入手技、静脈留置の器具の選択なども関連している。6. 保存的な局所治療にもかかわらず痛みが続く場合には外科的処置も考慮する必要がある。7. 患者へのEVの可能性に関する事前の説明・教育は重要である。8. EV後の対策や責任問題を考える上でガイドラインは必要である。9. 事実を正確に完全に適時に記録することが求められる。10. 優れた静脈穿刺技術をもつNSであることは単なる早期発見、時機を得た適切なマネージメントについて正規の訓練を受けることが必要とされている。</p>	<p>根拠のない神話にまどわされず、EVに関するガイドラインを施設のスタンダードに機能するように取り入れられたり、EVの看護に関して専門職にふさわしい実践を行うことがEVの適切な対応につながるだろう。</p>	ナラティブレビュー	5	

3-5)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	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	コメント
Camp-Sorrrell D 1998 USA	vesicantの薬剤によるEVは苦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vesicantのEV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。標準的ケアから逸脱した場合のEVを起した症例に関して書かれている。	レビュー		Drugs with Vesicant Potential: mechlorethamine, dacarbazine, doxorubicin, daunorubicin, mitomycin C, dactinomycin, mitoxantrone, epirubicin, vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine, paclitaxel	EVの原因について、vesicantは血管への漏出が生じた際組織壊死を生じうる薬剤である。vesicantのもつ性質すなわち物理化学的性質、pH、浸透圧、分子量、起こったときの組織の損傷の程度の影響などが関与する。埋め込みポートの針の脱位はEVの原因にもなる。その他損傷、破損、VADの離脱もEVの原因になる。VADの場合、ファイブリンの形成もEVに関与する。 EV後の症状: EV後数日のうちに硬化した部位が潰瘍化する。この部位は徐々に治癒するかもしくは重症な壊死となる。EV部位は治療の1-2日後患者が治療センターに戻り組織損傷の進行が初めて確認されるまで気づかれぬ。 EVの確認法として、血液逆流の頻回な確認、針先が静脈内に確実に挿入されているか、すべてのチューブの連結は確実に確認すること、IVのfreeflowが無いこと、EVを生じた場合、軽度の苦痛から強い痛みまで様々である。初めは紅斑、腫脹、あるいは皮膚の変色が生じ、数日のうちに暗色に、この場合外科的処置(デブリードメント)を要することがあり、大ききとも最大になるのは通常2-3週間後である。EV部位は虚血や内皮の損傷、血塊を併発することがある。EVではないアレルギー反応として、アレルギー反応がある(局所の疼痛を伴わないアレルギー反応)。これは静脈に沿って紅斑が出現し治療によりあるいはかわかわず30分以内に治まる。麻疹は静脈に沿って強痒を引き起こす。他のEV以外の反応として静脈に沿った痛み、色素沈着、膨疹も投与した薬剤により生じる反応である。	EVのマネジメント: EVの記録すべき項目がある。①vesicantの投与を止める。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。冷罨法はピンカアルカロイド以外。③患部末梢は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EV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。標準的マネジメントというものは、vesicantの投与や管理に関するリスクファクター、教育的な用具、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。	ナラティブレビュー	5	

3-5)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	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	コメント
Chu CY et al. 2000 Taiwan	docetaxel投与後に(EV)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事例の経過報告。4事例中3事例に実施した組織病理学的検査結果も報告。	1998年12月後半以降、Docetaxel投与した後、末梢に特有の皮膚病変が生じた肺がん患者4名(1:中国男性、42歳、2:台湾人女性、55歳、3:台湾人女性、46歳、4:台湾人女性、42歳)。		docetaxel	docetaxelをWeekly(3投1休)に投与した患者の4名中3名は2コース目の1回目の治療後7~14日頃鶏卵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。一方、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例もあった。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。症例1はBetamethasoneクリアルームとpiroxicamジェルを使用し皮膚病変は徐々に変色(色素沈着)5~6週後に改善し、症例2、3、4は特に治療せず改善。	4名の特有な皮膚病変はEV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、数日間持続した後改善している。組織細胞診などの結果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末梢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 研究/症 例報告	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。	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、mithramycin、mitomycin、mechlorethamine	Table1でvesicantに分類される主な抗がん剤が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、注意深いテクニクが重要である。もうい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)がゆっくりに深い組織に及び、ADM投与時の症状は、①紅斑を伴う局所の知覚過敏あるいはアレルギー、時に掻痒感や痛み、圧痛を伴う症状、②投与時の不注意な血管周囲への浸潤重症化する皮膚潰瘍。後者の発生率は4-6%から0.45%。ADMの浸潤により痛み、紅斑、水泡へと移行性に進行、浸潤から4-5日後には境界の明確な創傷となり、ついには中心部が壊疽する。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うる。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より重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。我々の推奨はドコロチゾン+アライソバク(50-100mg/ハイコルチゾン+アライソバク)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。ヒアルロニダーゼに関してはピンカアルカロイドに効果的。	専門家の知識	5	
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。	14名の成人のがん患者(すべて前治療に抵抗性があり)で、8名がリンパ腫、6名中が乳がん(solid tumors)の患者であった。		vindesine	Vindesineは14名の患者に総数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ケースは遅発性の静脈炎、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、数日後には上皮に水泡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こした。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1,126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(4.7%)はその他の抗がん剤での潰瘍発症率(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実施しても、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となった。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)が障害されているとも考えられる。	症例集 積研究	4	

3-5) 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	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	コメント
Dorr RT et al. 1989 USA	Doxorubicin (DOX)とVincristineを右上腕肘窩に96時間持続投与し、その後2週間後に伴う急性症状が生じなかったが、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。	多発性骨髄腫の56歳の男性。 Doxorubicin, vincristine, dexamethasoneが投与されている。 Doxorubicin (DOX)とvincristineを右上腕肘窩に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。		doxorubicin, vincristine	EV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4.25~7.94 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。	このEVはカテーテルの腋窩部の閉塞により生じた。投与2日目、わずかな出血が右肘窩の刺入部に見られ、軽く吸引しても血液逆流が見られなかったが痛みや皮膚の変化は見られず生食30ccの注入も難なく行えた。2,3日目はその後問題なく治療が進行、投与4日目に鈍い右肩の筋肉痛を訴え、診察の結果腋窩に発赤はないものの右上腕に2×2cmの腫脹が触知された。患者の自覚症状は筋肉痛のみであったが、DOX投与2週間後予約診察のため受診した際、右上腕に6.5×4cmの発赤部位、14×15cmの硬結を認め、EVが疑われた。しかしその部位の痛みは訴えず、自覚症状は筋肉痛のみであった。3週目に対象の右上腕部をデブリドメントした。EV後3週間に測定されたDOX値は先行研究よりも約10倍高い濃度であった。EV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値は高濃度だった。	事例研究/症例報告	5	
Ener RA et al. 2004 USA	化学療法時のEVについて、EVの予防、臨床所見、EV後の管理の視点からレビューを行うこと。				1. EVの予防について、静脈カテーテルの管理や、vesicants薬の投与管理(内容はONSのガイドラインから引用)が必要である。2. EVの臨床的所見について、局所の痛み、灼熱感、紅斑、腫脹、血液の逆流消失がある。潰瘍や皮膚壊死を起こし、早期発見しないと広範囲の切除が必要となる。 Mechlorethamine, Mitomycin C, Anthracyclines, Vinca alkaloids, Oxaliplatinなどが特に注意が必要。3. 漏出後のマネジメントについて、漏出が疑われる場合、末梢静脈ラインおよび埋め込み式ポートの場合は、漏出した薬液をできるだけ吸引する。中心静脈ラインの場合は、カテーテル挿入部位の痛みなどの観察をする。薬剤に応じて適切な解毒薬を使用する。		ナラティブレビュー	5	
Fishman M et al. 1999 USA	化学療法実施のためのガイドライン(1999)				EV時の局所反応としてアセスメントすべき項目は、IV挿入部の痛み(刺痛、灼熱痛、圧痛)、腫脹、紅斑の有無と逆血の有無があげられる。逆血は薬液投与中定期的に確認すること。フレア反応は約3割に生じる炎症性反応であり、45分以内に消失するその他、キットの準備、静脈穿刺時および薬剤注入時(ポートも含む)の手順および留意点、患者への教育の必要性、EV時の法律上の問題について記載。		ガイドライン	別表参照	

3-5)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	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	コメント
Hankin FM et al. 1985 USA	doxorubicinによるEVが発生した症例の創、対処、経過の報告。	膀胱がん診断後、肝臓転移、骨盤、皮膚転移の47歳の男性。再発の治療としてdoxorubicinを受けた。		doxorubicin	doxorubicin療法で2コース目に左手背に痛みや腫脹が生じて、冷却した。カテーテルは除去し、右手に差し替えた。翌週には皮膚表面に痲痺化し、3週目には皮膚層がはがれて悪化したため、外科へコンサルトした。3ヶ月間に3回のテアプリドメントを行った。患者はこの間にも毎月doxorubicinの治療を継続し、積極的に創の治療も行った。EV発生後5ヶ月目にsplit-thickness skin graftを行った。移植後は問題なく治癒した。	このような過去の事例を通してミシガン大学病院ではガイドラインを開発した。この中で、壊死性抗がん剤投与の際には末梢血管を用いる場合には新しく確保した血管から投与すること。また各薬剤投与時には必ず血液の逆流を確認すること。EVが疑われる諸症状(IV部周囲や血管に沿った灼熱痛、逆血が無い、IV部の腫脹、水泡、血管に沿った赤い線索、滴下速度の低下・停止など)が生じたら、すぐに抗がん剤の投与を中止し、適切な治療を始めるなどを定めた。	事例研究/症例報告、ガイドライン	5	
Herrington JD et al. 1997 USA	paclitaxelによる強度の壊死を起こ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を起こしう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。	53歳女性、右乳癌(腺癌、ステージIIb)の患者、doxorubicin、cyclophosphamideの後tamoxifenの治療を終了したが、3年後腰椎と胸椎に再発したため血液幹細胞移植をした。paclitaxel250mg/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。		paclitaxel	paclitaxelを投与し2-3日後に前腕の背部に発赤と痛みが出現したがその時は何も処置をされなかった。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、セファレキシム、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日目肉芽化し発赤が縮小し、32日目には外科的に傷は治癒。50日目には完全に治癒した。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が見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り、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	

3-5)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	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	コメント
Herrington JD et al. 1997 USA	paclitaxelによる強度の壊死を起こ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を起こしうる危険があることを注意すべきであることを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	53歳女性入 テージIIb乳 癌腺癌既往 のある患者、 doxorubicin、 シクロフォス ファミドの後 tamoxifenの 治療を終了し たが腰椎と胸 部に再発した ため血液幹 細胞移植をし た。 paclitaxel250 mg/m ² 、総投 与量400mgを 1000mLの生 食に溶かし24 時間未梢 から投与し た。	paclitaxel	paclitaxelを投与し2-3日後に前腕の背部に発赤と痛みが出 現したがその時は何も処置をされなかった。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、セプアレキシン、スルファジ アジンクリームの投与で15日後治癒した。感染症状はなかつ 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日目肉芽化し発赤が縮 小し、32日目には外科的に傷は治癒。50日目には完全に治 癒した。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が見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な いのであれば、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	
Hirai K et al. 2002 Japan	cisplatinとirinotecanで 3ヶ月ごとに化学療法を 実施した後、骨髄腔内 に再発した卵巣がんの 患者にdocetaxelを4週 間ごとに投与した後、そ の静脈に沿った部位の 皮膚に紅斑が生じた。ケ ースの経過と、その病変の 組織学的結果明らかに すること。	67歳の卵巣がん患 者。		docetaxel	1回目のDocetaxel投与7日後に1×1cmの紅斑が右前腕の 皮膚に生じ、痒みを伴った。26日目には4×3cmに増大した。 2回目の治療6日目に別の4cm大の紅斑が前腕(注射した 静脈の真上)に生じ、徐々に紅斑は増大、痒みも伴った。11 日目に組織学的分析を行った結果、病変部は多形紅斑(混 合型)を認め、血管周囲に単球が浸透、表皮の基底層は融解 し変質がみられた。表皮や皮下組織の中の血管壁は厚くなり、 細胞がみられた。真皮はCittatte bodiesの壊死化の角化 その内腔は大きな血栓で閉塞していた。14日目には12×4cm に増大したが、変色部位は次第に薄れていった。しかしサイ ズに変化は見られなかった。3回目の投与後、より小さな発疹 がdocetaxelを注入した部位のみに出現した。	患者は薬の投与時刺入部位の苦痛や痛 みを訴えず、また発疹が投与1週間後の軽 度の皮膚変色から出現したことより、紅斑 はEVによるのではなく、docetaxelによるア レルギー反応や、毒性の変化によるものと 考えられる。docetaxelは血管の透過性を 高めると報告があり、薬剤は血管外へ 滲出したと推測される。溶解液の量を増す (より希釈する)と紅斑の程度は軽減するよ うである。	事例研 究/症 例報告	5	

3-5)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	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	コメント
Ignoffo RJ et al. 1980 USA	抗がん剤のEVによる局所の毒性反応のリスクファクターや、局所反応の病理学的なメカニズム、それに対する治療について文献レビューにより記述すること。				41文献をレビューし、1)「EVのリスクの増強因子」として、①(患者の)解剖学的因子、②生理学的因子、③薬理学的因子(Vesicant, irritant, non-vesicant)、④放射線学的因子(以前放射線照射をしていたか、あるいは現在しているか)、⑤注射部位のリスク因子、⑥医原性の因子について(穿刺のテクニック、投与方法や速度、希釈液の量など)。2)「EVのreacion)に關した抗がん剤」として、①抗がん剤の抗生物質、②代謝拮抗剤、③アルキル化剤の薬剤別に、EV後の反応のタイプや症状、発症までの期間、メカニズムについて。3)EVの治療として、①局所治療、②外科的方法(デブリドメント、移植)という項目で記述されている。	入手できた文献や臨床経験から、UCSFに於いての抗がん剤治療時にEVが起きた際の局所的な治療法の指針が表明されている。対照群をのらない科学的な根拠の乏しい知見であると述べられているが、この時点において可能な限りの抗がん剤のEVの予防や病変の進行を防ぐ可能性を示唆した。	ナラティブレビュー、専門家の知識。	5	
Ishihara K. 2003 日本	抗がん剤の皮膚における有害反応とその対策について述べた総説、著者の国立がんセンター一任在任中の症例の報告。				起壊死性の抗がん剤では微量の漏出でも紅斑・発赤・腫脹・水泡・壊死を経て、難知性潰瘍を形成する。よく使われるものに、doxorubicinやmitomycinがある。炎症性のもは、紅斑・発赤・腫脹を起すが潰瘍形成に至らない。起炎症性のもは、多少漏出しても炎症や壊死になることはない。皮下や筋注が可能。	漏出時の一般的な対処方法としては、できるだけ早期にコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム(局所注射を行う。この治療を反復しても改善が見られない場合、形成外科的手法が必要となる。また、各種抗がん剤によって解毒剤の効果を述べている文献があるが、漏出後の組織浸潤と解毒剤中和作用の時間の関係から、使用されていないものも多い。植物性アルカロイドの漏出にはヒアロニダーゼの局所注入と温シップが有効とされているが、組織浸潤が進んだ場合、効果は低いため、ステロイドの局所注入を試みるのもよい。	専門家の知識	5	
Leonard GD et al. 2003 USA	docetaxelを投与された静脈炎を起こした患者の皮膚・爪・血管毒性の症例報告。	47歳女性、乳がん(stage II b)。		docetaxel	1時間以上かけてdocetaxelを投与し、初回投与で右前腕、2回目投与で右手に投与の24時間後に血管炎を生じた。EVはなし。それ以降は中心静脈ルートより投与され、異常なかった。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素沈着、爪下出血が2コース終了後に出現。上記治療終了後に改善したが、12か月後にまだ症状は残存。	以上のようにdocetaxel投与時には刺入部位の変化なしに血管炎を生じる可能性がある。また、中心静脈ルートからの化学療法的安全性が示唆される。	事例研究/症例報告	5	
Lubejko BG et al. 1993 USA	paclitaxel投与に関する有害事象の発見と予防に關連した看護師の協働的役割を検討した。	paclitaxelの投与に關する8つの文献		paclitaxel	著者によるEVは、短期・長期の影響がある。EV直後は、疼痛、浮腫、紅斑が局所に見られ、皮膚が肥厚し、発赤状態となる。長期的な影響は少ない。何人かの患者で、漏出した皮膚の周囲が肥厚したが、ほとんどの患者で軽減した。治療の選択に關してはほとんど発表されたものはない。ジョン・ホプキンスがんセンターでは、注意深い観察と除去後に温電法を24時間行っている。	著者がpaclitaxel投与時の看護ケアプランとして、EV・静脈炎についてIV刺入部を頻りに観察し、腫脹、点滴時の痛みを観察し、フォローアップすること、EVを生じた場合、輸液を止め漏出量を最少にし、圧迫温電法を行うことを推奨。	ナラティブレビュー	5	

3-5)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	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	コメント
MacCara ME, 1983 Canada	EVの発症に関連したリスクファクター、EVIによる壊死の頻度が高い薬剤、EVIに対する治療や予防方法について文献レビューし、検討すること。			Vesicantの抗がん剤 (dectinomycin, daunorubicin, doxorubicin, mechlorethamine, mitomycin, streptozocin, vinblastine, vincristine, vindesine)	EV発症時の症状として、IVカテーテル挿入部周囲の、疼痛と紅斑を伴う腫脹がある。皮膚層の一部を損傷した場合、損傷部位に斑点形成と着色を伴う水疱が出現、全層を損傷した場合、表面は蒼白となり後に壊疽を形成する。EV発症のリスクファクターとして、患者の年齢(コミュニケーションに問題のある子供や高齢者)、意識状態(昏睡、麻酔)、静脈の循環(脈管系疾患の人)、静脈カテーテルの種類(steel針はプラスチック針より2倍EV発症リスクが高い)、針の留置部位(手背や足首、関節)であった。EVの最も頻度の高い薬剤は、高オスモル濃度の薬剤、Vesicant抗がん剤の投与が挙げられる。EV後の治療は適切な温、冷湿布、四肢の挙上、EV周囲に解毒剤を皮下、皮内投与することであった。EV時の対処として「投与を中止することであり、EVの予防は危険な薬剤を認識することや、pumpを使用するよりも点滴や静脈注射によって注意深く投与すること。		ナラティブレビュー	5	
Mateu J et al. 1994 USA	vindesineによるEVの事例を報告すること。	急性リンパ性白血病の57歳の女性。		vindesine	患者は多剤化学療法を受けており、vindesineの投与中に1-1.5mgが漏出した。微かな局所の疼痛を訴え、その後疼痛が増大。34時間後には局所の炎症所見を伴う強度の疼痛を訴えた。EVIに対しコンドロイチン硫酸(150ユニット)を漏出部位の皮下に投与、その後20分間の乾性の温湿法が行われた。最初の治療から12時間後と24時間後にも繰り返しの治療が行われた。治療後、症状は徐々に改善し、炎症・疼痛ともに軽減した。6日後に整形外科医が中心に硬結のある2×2cmの壊死の可能性のある炎症性変化を認められたが、神経・筋肉の壞化は認められず外科的治療は認められなかった。患者は退院し、炎症所見は改善し、壊死は生じず、疼痛は緩和した。局所の知覚異常は残存した。1カ月後に抗がん剤治療のため入院したときには小さい有痛性の硬結が見られた。		事例研究/症例報告	5	
Mayo DJ 1998 Germany	ファイブリン鞘形成の発達が起因した薬のEVの症例報告を提示すること。	56歳の白人女性で、乳癌に対し、外来化学療法をグローシオンカテーテルを挿入し、実施している1名。		paclitaxel	グローシオンカテーテルを使用した抗がん剤投与をしているケースで、逆血が認められなかったため、血栓溶解剤を投与した後に、逆血を確認しつつ、抗がん剤をカテーテルの交換なしに最終投与できた事例。また、挿入部の発赤・腫脹・圧痛などが見られたときの対処方法や、血栓溶解法とカテーテル交換のコストなどについても比べている。	グローシオンカテーテルにファイブリン鞘形成が見られたときは、血栓溶解療法をすることで再挿入せず、経済面でも低コストという利点がある。	事例研究/症例報告	5	

3-5) 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	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	コメント
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EVを起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。	転移性乳がんが発症後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認められなかった。		paclitaxel	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デントは生じなかったが、その2日後、以前EVを起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EVの皮膚病変は改善したが、その後中心静脈ラインから 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。	事例研究/症例報告	5	
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EVを起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。	Division of Hematology-Oncology University of Connecticut Health Center	転移性乳がんが発症後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認められなかった。	paclitaxel	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デントは生じなかったが、その2日後、以前EVを起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EVの皮膚病変は改善したが、その後中心静脈ラインから 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。	事例研究/症例報告	5	