

A: vesicants 薬剤による血管外漏出において温罨法は皮膚潰瘍を悪化させる可能性が高いので実施しない方がよい。冷罨法に関しては、他の解毒剤と比較した動物実験において、その有効性は認められないことが多い。だが、adriamycin、D actinomycin の動物実験では効果が示唆される。さらに、臨床研究における単独適用において結果は矛盾しており、その有効性は一貫して示されていない。もし、冷罨法を行う場合は、45分以上継続することが望ましい。〈推奨度 D〉

作用メカニズムとして、温罨法は、漏出部位の血管拡張を引き起こし、薬剤の配分と吸収を増加させる効果を期待して用いられている。また、冷罨法は、局所の血管収縮を引き起こし、薬剤の局在化をもたらす、抗がん剤の破壊的な効果を不活化させることを期待して用いられている (MacCara, M.E., 1983; レベル 5)。

他の解毒剤との比較における多くの動物実験では、冷罨法・温罨法による潰瘍の大きさや治癒期間には変化がない、または効果がないことが示されている (Dorr, R.T. et al., 1985; レベル 5、Dorr, R.T. et al., 1995; レベル 5、Dorr, R.T. et al., 1996; レベル 5、Upton, P.G. et al., 1986; レベル 5、Dorr, R.T. et al., 1987; レベル 5、Soble, M.J. et al., 1987; レベル 5)。しかし、D actinomycin を皮内に注入し 9 種類の解毒剤を比較した動物実験では、冷却法が最も効果的であったことを示した (Buchanan, G.R. et al., 1985; レベル 5)。一方、doxorubicin における DMSO と冷却法の比較実験では、無治療群や DMSO 群よりも冷却が効果的であると示している (Harwood, K.V. et al., 1987; レベル 5)。また、温罨法と冷罨法を比較した動物実験では、温罨法は皮膚潰瘍を著しく悪化させ、冷却は 45 分～60 分行うことが効果的なことが示されている (Dorr, R.T. et al., 1985; レベル 5、Dorr, R.T. et al., 1995; レベル 5)。但し、この 2 者の比較においても、両者ともに効果がなかった結果もある (神田他, 1988; レベル 5)。

症例報告の場合には、冷却法のみよりも、他の解毒剤との併用による経過が多く、冷却だけの効果の判定が難しい (Hankin, F.M. et al. 1985; レベル 5、長谷川他, 1992; レベル 4、Larson, D.L., 1982; レベル 5、Khan, M.S. et al., 2002; レベル 5、Satterwhite, B.E., 1980; レベル 5)。単一介入の報告としては、adriamycin などの vesicants 薬剤を血管外漏出した患者に冷却を行ったところ、外科的切除範囲が縮小していた (Larson D.L., 1985; レベル 4) とある一方で、doxorubicin の血管外漏出後に局所冷却を行ったが改善しなかった (Hankin F.M. et al., 1984; レベル 5) という結果となった。一方、温罨法に関しては、paclitaxel の血管外漏出患者に対して、温罨法と挙上、range-of-motion 運動を行った結果、3 週間で治癒したことが報告されている (Jeffrey, A. et al., 2000; レベル 5)。

CQ3 患肢の挙上は効果的な対処法か？

A: 患肢の挙上は、その根拠が明確ではなく、患肢の挙上だけの介入による効果は立証されていない。〈推奨度 D〉

患肢の挙上は、単独の介入として行われた研究はなく、温罨法、冷罨法、他の解毒剤と併用して行われた臨床報告しかない (Jefferey, A.A. et al., 2000; レベル 5、Khan, M.S. et al., 2002; レベル 5)。いずれも治癒に至り、外科的介入が必要なかった。しかし、患肢の挙上の根拠も明確ではなく、効果も他の対処法の影響もあることから、効果は立証されていないと考えられる。

CQ4： 副腎皮質ステロイドの皮下・皮内注射は効果的な治療法か？

A: vesicants 薬剤の血管外漏出に対する副腎皮質ステロイドの皮下・皮内注射の効果は示されていない。vesicants 薬剤の場合は、早期のデブリードメントの方が効果的である。また、薬剤により副腎皮質ステロイドよりも効果が示されている解毒剤があるので、そちらを活用することが示唆される。〈推奨度 C〉

【有効性について】

hydrocortisone は、血管外漏出における抗炎症効果を期待して用いられることが多い。

動物実験において、生理食塩水をコントロール群とした場合には hydrocortisone の有効性が示されている (Dorr, R.T. et al., 1980; レベル 5) が、他の解毒剤との比較研究では、潰瘍の減少という効果は見られていない (Dorr, R.T. et al., 1987; レベル 5、Petro, J.A. et al., 1979; レベル 5)、または他の解毒剤の方が効果的であるという結果も得られている (Upton, P.G. et al., 1986; レベル 5)。さらに、vesicants 薬剤の皮内注射に対して、様々な解毒剤と早期デブリードメントを比較した実験では、対照群と比較すると hydrocortisone と bicarbonate 溶剤またはコハク酸 hydrocortisone で潰瘍の有意な減少が見られるのだが、早期デブリードメントと比較した場合は、hydrocortisone よりも早期デブリードメントの方が有効であることが示唆されている (Loth, T.S. et al., 1986; レベル 5)。

Hydrocortisone の皮下注射の有無を比較した臨床研究では、両群とも壊死が出現せずに治癒している (Tsavaris, N. B. et al., 1990; レベル 2c)。さらに、ステロイドの局所注射を行っても改善が見られず、外科的治療が必要になった症例も多い (Khanna, A.K. et al., 1985; レベル 5、Larson, D.L., 1982; レベル 5、Reilly, J.J. et al., 1977; レベル 4)。中には、ステロイドの局所注射またはリンデロンと 1% キシロカインの局所投与後ステロイド軟膏とリバノール湿布と抗生剤の投与により、一時的な効果が見られたが、数ヵ月後には壊死が生じ外科的治療をした症例もある (柳川他, 1992; レベル 5)。一方、効果が見られた症例もあるが、hydrocortisone の皮下投与に bicarbonate の投与や 24 時間冷罨法が加わったプロトコールによって壊死が生じなかったという報告であった (Satterwhite, B.E., 1980; レベル 5)。

以上から、副腎皮質ステロイドの皮下・皮内注射の効果は示されていないと考えられる。

【方法について】

hydrocortisone の投与方法や投与量に関する研究も存在した。doxorubicin の濃度と hydrocortisone の量を検討した動物実験では、低濃度 (0.05mg) doxorubicin に最も効果的なのは、低量 (2.5mg) hydrocortisone であった (Dorr, R.T. et al.,1980;レベル 5)。そして、vesicants 薬剤の血管外漏出患者に対して、hydrocortisone の皮下注射と betamethasone 軟膏を塗布する方法と、それに 2% チオ硫酸塩を皮下注射してマッサージする方法を比較する臨床研究では、2% チオ硫酸塩を追加する方法の方が治癒期間が短かった (Tsavaris, N.B. et al.,1992; レベル 3b)。さらに、ソルコーテフの投与を、挿入していた針から注入の場合と皮下注射法を比較した臨床研究では、皮下注射の方が効果的であった (Audrey, L. et al.,1979;レベル 5)。

以上から、hydrocortisone を投与する場合は、2% チオ硫酸塩も加えて皮下注射すると効果的であり、低濃度の vesicants 薬剤の場合は定量投与する方が良い。

CQ5 : デブリードメントは効果的な治療法か？ またいつ、どのような時に適応となるのか？

A:vesicants 薬剤による血管外漏出が生じた場合、デブリードメントは対処法の一つとして考慮すべきである。しかし、全ての場合に適応するとは言いがたく、漏出した量や損傷の範囲などを考慮し、早期デブリードメントを検討すべきである。特に、adriamycin と mitomycinC による血管外漏出の場合は、早期のデブリードメントが推奨される。さらに、保存的治療を施したとしても、症状や徴候に変化がない場合や悪化する場合、潰瘍や壊死が生じた場合はデブリードメントを行うことが推奨される。〈推奨度 C〉

adriamycin によって皮膚潰瘍となった動物モデルで、デブリードメントの有無の比較を行ったところ、デブリードメントを実施した方が実施しない方よりも治癒が早い結果となった (Rudolph, R. et al.,1979;レベル 5)。しかし、デブリードメントと他の解毒剤や処置を比較した研究では、相反する結果となっている。doxorubicin、mitomycinC、vincristine、actinomycinD、carmustine を注射したラットに、hydrocortisone や isoproterenol を始め 5 種類の解毒剤を投与した実験では、hydrocortisone や DMSO+ビタミン E は潰瘍の大きさが減少したが、2 週間経過した時には、全ての抗がん剤において早期のデブリードメントの方が DMSO+ビタミン E よりも潰瘍の大きさが有意に小さいという結果であった。また、早期のデブリードメントはたとえ 72 時間経過していたとしても対照群や解毒剤のグループと比べて潰瘍を有意に改善させていた (Loth, T.S. et al.,1986;レベル 5)。一方、doxorubicin の皮下注射に対して、ビタミン C の皮下注射や吸引などの処置を行った比較実験では、早期外科的切除よりも吸引と生理食塩水での洗浄、吸引とビタミン C での洗浄の方が効果的という結果となった (Yilmaz, M. et al.,2002;レベル 5)。

一方、臨床研究では、vesicants 薬剤による血管外漏出に対して、保存的治療をしたが徐々に進行して、デブリードメントと植皮で経過した症例報告が多数ある (Linder, R.M. et al.,1983;レベル 4、Rudolph, R. et al.,1976;レベル 4、Cohen, F.J. et al.,1983;レベル 5、Barden, G.A.,1980;レベル 5、Linder R.M. et al.,1985;レベル 5、Bowers D.G. et al.,1978;レベル 4、Laughlin R.A. et al.,1979;レベル 5、Lynch, D.J. et al.,1979;レベル 5、Bailey, O. et al.,1997;レベル 5、柳川他, 1992;レベル 5、Heitmann, C. et al., 1998;レベル 4、北村他, 1994;レベル 4、Argenta, L.C. et al.,1983;レベル 5)。血管外漏出後 10 日～1、2 ヶ月 (長いものでは 4 ヶ月) 後にデブリードメント and/or 植皮を行っていた。また、慢性的で進行性の深い潰瘍がある患者にだけ外科的手術行ったことも報告されている (Scuderi, N. et al.,1994;レベル 5)。つまり、臨床では、血管外漏出が生じた場合、全ての患者に積極的な外科的アプローチを施すことはなく、まずは保存的治療を行い、その後症状や徴候に改善がみられない場合、悪化した場合、潰瘍が生じた場合、壊死が生じた場合に外科的処置を実施していた。

これら多くの文献では、早期のデブリードメントを推奨していた。特に、doxorubicin 血管外漏出後 28 日が経過しても、皮膚組織に高濃度の doxorubicin が検出されたことや (Sonneveld, P. et al., 1984;レベル 5)、一度植皮をして軽快したが再び悪化した症例 (Bowers D.G. et al.,1978;レベル 4) やデブリードメントを繰り返す症例 (Heitmann, C. et al.,1998;レベル 4) などから、doxorubicin による血管外漏出の場合は、難治性の潰瘍を形成する確率が高いと考えられる。文献の中には、adriamycin の血管外漏出後は、即座に皮膚切除を行い 2 日後にメッシュ皮膚移植を行うことを推奨するものもある (Laughlin, R.A. et al.,1979;レベル 5) ように、早期の外科的コンサルテーションとデブリードメント and/or 植皮を考慮することが示唆される。また、mitomycinC の場合も、保存的治療が効果がなく、繰り返しのデブリードメントや (Argenta, L.C. et al.,1983;レベル 5)、皮弁まで行った症例 (北村他,1994;レベル 4) などもあり、潰瘍が深刻化することが考慮され、早期のデブリードメントが推奨される。一方、漏出量によって治療法の効果が異なることを報告している症例もあり、漏出量が少ないと保存治療で良好な経過をたどり、大量の場合は早期のデブリードメントが有効とあるが、漏出量について詳細な量は明記されていなく、症例レビューからの考察であるという限界もある (松永他,1987;レベル 5)。

CQ6 : デブリードメントはどこまで切除するのが適切なのか?

A : デブリードメントの切除範囲は、壊死組織が基準となっていることが多い。壊死領域を判定するために蛍光顕微鏡を用いることが推奨されるが、それを用いた場合の切除範囲は、陽性領域よりも 1cm 程度広範囲に切除する方が効果的である可能性がある。

また、デブリードメントの範囲について、最小限か、広範囲か、潰瘍部だけに限局か、発赤や圧痛がある部位も含めるのかという切除範囲に関しては、

adriamycin においては広範囲に切除することが推奨されるが、それ以外の抗がん剤はどちらが適切なのかは明らかになっていない。〈推奨度 D〉

デブリードメントの方法に関しては、doxorubicin 皮下注射したラットを、コントロール群と、minimal デブリードメント、再 minimal デブリードメント群を比較した実験がある。結果は、再 minimal デブリードメント群の方が 1 回の minimal デブリードメントよりも有意に壊死が小さかった (Loth, T.S., 1986; レベル 5)。しかし、この結果からは、minimal デブリードメントを繰り返す方が良いのか、広範囲にデブリードメントする方が良いのかという点まではわからない。症例報告の中には、adriamycin の血管外漏出では、潰瘍部のみだけでなく、発赤や圧痛のある部位に応じて潰瘍部の縁を含めて切除することが推奨されている (Rudolph, R. et al., 1976; レベル 4)。

一方、組織の生命活動の有無を判定する蛍光顕微鏡を用いた臨床研究では、陰性だった症例はその後の壊死や徴候は全くなかったが、陽性の部位を切除しても再び壊死が出現したり再手術が必要だった症例があった (Andersson, A.P. et al., 1993; レベル 4、Argenta, L.C. et al., 1983; レベル 5)。陽性となった部位の境界線から 1 cm の範囲の皮膚と皮下を切除した場合は壊死は生じなかった (Dahlstrom, K.K. et al., 1990; レベル 4)。つまり、蛍光顕微鏡を用いて組織の生命活動の判断をすることは有効であるが、切除する場合は、陽性となった部位だけではなく、周囲 1 cm を含めて切除することが望ましいようである。

その他、組織侵襲の程度を知るために MR imaging を用いた臨床報告もある。その後デブリードメントした壊死組織と MR imaging が一致していたことより、組織障害の評価に MR imaging の有益性を示唆している (Yama, N. et al., 2001; レベル 5)

CQ7 : デブリードメントによる欠損に対する適切な治療とは何か？

A : デブリードメントによる欠損には、皮膚移植で覆うことが推奨される。皮膚移植の方法は、損傷の状態により選定される。多くの場合は分層植皮が適応となる。だが、臍が露出したり臍を切除したり深部にわたる潰瘍や壊死がある場合は皮弁を移植することが推奨される。〈推奨度 D〉

デブリードメントによる欠損には、分層植皮が多く用いられている (柳川他, 1992; レベル 5、Linder R.M. et al., 1983; レベル 4、Cohen F.J. et al., 1983; レベル 5、Bowers D.G. et al., 1978; レベル 4)。全層壊死となった場合でも分層植皮にて治癒している (Rudolph R. et al., 1976; レベル 4)。しかし、分層植皮で補うのに不十分な場合や、臍を切除した場合のような深部にわたる潰瘍や壊死がある場合は、皮弁または動脈血流を保った皮弁を移植するという報告もある (Linder R.M. et al., 1985; レベル 5、Bowers D.G. et al., 1978; レベル 4、Scuderi, N. et al., 1994; レベル 5)。その他、分層植皮で改善が見られず、再度壊死が生じ再デブ

リードメントを行った症例では、豚の皮膚の植皮により肉芽が形成した (Barden, G.A.,1980;レベル 5)。また、メッシュ皮膚移植を用いた症例もあった (Laughlin, R.A. et al.,1979;レベル 5)。

CQ 8 : 外科・形成外科にはいつ頃コンサルトすることが適切か？

A : 損傷が深刻な場合はコンサルトが推奨されるが、EV が生じて即座のコンサルトを推奨する場合もあり、統一見解は得られていない。〈推奨度 D〉

デブリードメントに関する記載は多いが、コンサルトの時期に関する検討は少ない。組織損傷が進行した場合 (Herrington, J. D. et al.,1997;レベル 5) や潰瘍が生じた場合 (Larson, D.L.,1990;レベル 5) ついては、外科へのコンサルトが報告されている文献があるが、doxorubicin、docetaxel、cisplatin の EV 患者に対するプロトコールでは、EV が生じたら形成外科ユニットと相談することになっていた (Khan, M.S. et al.,2002;レベル 4)。

CQ 9 : 血管外漏出發症時の記録や報告はどのように行うのが良いのか？

A 血管外漏出が生じた時は、血管外漏出發症状況 (日時、針のサイズ、損傷面積、投与薬剤、漏出量など) と、皮膚の損傷に関して (損傷の範囲、深度、症状、徴候、更なるダメージなど) を記録することが提案される。また、腫脹・紅斑・疼痛の部位をマーキングすることも提案される。〈推奨度 D〉

症例のレビューを元に導き出されたプロトコールの中には、血管外漏出に際して、腫脹・紅斑・疼痛の部位を油性のインクでマーキングし、事故の詳細や薬剤の量について記載することが紹介されている (Preuss P. et al.,1987;レベル 4)。血管外漏出管理方式を開発した研究では、全ての手順を audit (監査・検討) シートに記録することが紹介されていた。この audit シートは 2 部構成であり、1 部には、損傷に関して (日、時間、針のサイズ、損傷面積、投与薬剤、漏出量) 記載し、2 部では皮膚損傷、発赤、損傷の範囲、深度、更なるダメージを記録する (Khan, M.S. et al.,2002;レベル 5)。

b)薬品別

CQ1 : adriamycin による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : adriamycin の EV の対処法として、早期デブリードメント、DMSO の局所塗布の有効性は、漏出量によって効果変動する可能性がある。また、hyaluronidase、bicarbonate の投与、hydrocortisone、GM-CSF の局所注射が効果的である可能性があるが、有効性は明確に示されていない。さらに冷罨法の効果は、漏出量や冷却期間によって効果変動する可能性がある。一方、温罨法は皮膚損傷を悪化させることから対処法としては不適切である。〈推奨度 D〉

以下に、対象方法別にのべる。

<早期デブリードメント>

A adriamycin の EV の対処法として、早期デブリードメントの有効性が示唆される。

通常の外科的に作られた壊死と、adriamycin による壊死のデブリードメント群マウスと、デブリードメント非実施群マウスを設定した実験では、adriamycin による壊死は、通常の外科的に作られた壊死よりも治癒が遅いが、デブリードメントを実施群は非実施群よりも治癒が早かった (Rudolph, R. et al.,1979;レベル 5)。また、ラットに doxorubicin 皮下注射し、コントロール群と、minimal デブリードメント、再 minimal デブリードメント群を比較した実験では、コントロール群と比べて、minimal デブリードメント群は有意に壊死が小さかった。再 minimal デブリードメント群の方が 1 回のみのもよりも有意に壊死が小さかった (Loth, T.S.,1986;レベル 5)。再 minimal デブリードメントが最も効果的であったが、この実験からは minimal デブリードメントを繰り返す方が良いのか、広範囲にデブリードメントする方が良いのかという点までは判断できない。デブリードメントの方法の違いはあるとしても、両者ともにデブリードメント非実施よりも実施群が潰瘍や壊死の治癒が早いことが示された。

また doxorubicin (0.45mg) を含めた 5 種類の抗がん剤をラットに注射し、右側にデブリードメントを行い、左側を対照群として、抗がん剤注射直後および注射後 1 日目に 6 種類の解毒剤を投与した。doxorubicin では、hydrocortisone+bicarbonate 溶剤で潰瘍の有意な減少が見られた。しかし、2 週間後のデブリードメントとの潰瘍の大きさの比較では、どの解毒剤よりも早期デブリードメントの方が潰瘍の大きさが有意に小さかった。早期のデブリードメントは、対照群や解毒剤のグループと比べて潰瘍を有意に改善させ、非常に有効であることが示唆された (Loth, T.S. et al.,1986;レベル 5)。一方、doxorubicin (1mg/ml) を皮下投与したラットに 6 種類の治療 (生理食塩水、ビタミン C、吸引など) を施した実験では、早期外科的切除よりも吸引と生理食塩水での洗浄、吸引とビタミン C での洗浄の方が効果的であった (Yilmaz, M. et al.,2002;レベ

ル 5)。早期デブリードメントと他の解毒剤との比較では、相反する結果となった。

臨床報告では、保存的治療をしたが徐々に進行して、デブリードメントと植皮で経過した症例報告がある (Linder, R.M. et al.,1983;レベル 4、Rudolph, R. et al.,1976;レベル 4、Cohen, F.J. et al.,1983;レベル 5、Barden, G.A., 1980;レベル 5、Linder, R.M., et al.,1985;レベル 5、Bowers, D.G. et al., 1978; レベル 4、Laughlin R.A. et al.,1979;レベル 5、Lynch, D.J. et al.,1979;レベル 5)。EV 後 10 日～1、2 ヶ月 (長いものでは 3.5 ヶ月) 後にデブリードメント and/or 植皮を行っていた。そして、早期のデブリードメントを推奨している。特に、doxorubicinEV 後 28 日経過しても、皮膚組織に高濃度の doxorubicin が検出されたことや (Sonneveld, P. et al.,1984;レベル 5)、一度植皮をして軽快したが再び悪化した症例 (Bowers, D.G. et al.,1978;レベル 4) などから、doxorubicin による EV の場合は、難治性の潰瘍を形成する確率が高いと考えられる。文献の中には、adriamycin の EV 後は、即座に皮膚切除を行い、2 日後にメッシュ皮膚移植の実施を推奨するものもある (Laughlin R.A. et al.,1979;レベル 5) ように、早期の外科的コンサルテーションとデブリードメント and/or 植皮を考慮することが示唆される。一方、漏出量によって治療法の効果が異なることを報告している症例もあり、漏出量が少ないと保存治療で良好な経過をたどり、大量の場合は早期のデブリードメントが有効と述べている (松永他,1987;レベル 5)。しかし、漏出量について詳細な量は明記されていなく、症例レビューからの考察であるという限界もある。

以上から、動物実験ではデブリードメントの有効性が示され、症例報告においてもほとんどが保存的治療では改善されずデブリードメントを実施して治癒していることから、早期のデブリードメントは効果的と考えられる。唯一、早期デブリードメントよりも吸引や洗浄に効果があったことが示されている。しかし、症例報告では、この治療法を行っても検証されていない。早期デブリードメントと吸引や洗浄を組み合わせることも一つの方法として考えられる。そして、他の解毒剤と早期デブリードメントの有効性を比較した実験で矛盾した結果が得られたのは、抗がん剤の投与量や設定された実験状況によって影響を受けると考えられる。特に、漏出量との関係が大きく影響すると考えられ、今後は、漏出量と早期デブリードメントの効果の関連を明確にする必要がある。

<DMSO(dimethylsulfoxide)>

A adriamycin の EV の対処法として、DMSO の局所塗布の有効性が示唆される。だが、漏出量によって効果が変動する可能性がある。また、DMSO の皮下・皮内注射は損傷を悪化させる可能性がある。

adriamycin の皮下注射を行ったマウスなどに用いて DMSO の有効性を検討した動物実験は、1980 年代から 90 年前半で盛んに行われた。DMSO はヒドロキシル基のスカルベンジャー(補集剤：化学反応の家庭に影響をあたえる物質)であり、ヒドロキシル基を取り除くことによって潰瘍を予防すると考えられている。

doxorubicin 0.4mg を皮内注射して、10 種類の中和薬剤を用いた実験では、DMSO の局所塗布だけが潰瘍を予防した結果となり、潰瘍が生じたとしても DMSO によって治癒した。よって、DMSO は局所だけでなく遠位の組織も潰瘍形成を防いだ (Desai, M.H. et al.,1982;レベル 5)。また、2mg の doxorubicin を皮内注射して、DMSO の局所塗布、コエンザイム Q10、hyaluronidase、イソプロテレノロール、ビタミン E などを投与し効果を比較した実験では、DMSO を 7 日間塗布した群だけが皮膚潰瘍を軽減させた。ビタミン E は逆に潰瘍を悪化させた (Okano, T. et al.,1983;レベル 5)。これらの実験では DMSO による潰瘍の予防効果については効果が分かれるが、潰瘍の軽減には効果が示されている。

そして、2mg の adriamycin を投与後、DMSO、 α -tocopherol、DMSO+ α -tocopherol を 2 日間塗布と 7 日間塗布を比較した実験では、DMSO だけやビタミン E だけでは効果はないが、DMSO1ml に 10% ビタミン E1ml を加えると潰瘍サイズが減少した。2 日と 7 日で大きな変化はなかった (Svingen, B.A. et al.,1981;レベル 5)。さらに、adriamycin (0.1、0.05、0.01、0.005mg) 皮内注射し、生理食塩水と DMSO の効果を比較した実験では、DMSO が組織ダメージを緩和することが観察され、注射量と DMSO の量が関連していることが示された。DMSO だけよりも、ビタミン E を加えた方が組織ダメージは小さかった (Nobbs, P. et al.,1983;レベル 5)。1mg の doxorubicin を注射後、生理食塩水、10% DMSO、20% DMSO、ビタミン C とを組み合わせ皮内注射した実験では、20% DMSO とビタミン C を混合させた場合に潰瘍出現率が低かった (Hajarizadeh, H. et al.,1994;レベル 5)。これらの実験では DMSO にビタミン C または E を加えた場合の効果を示していた。また最後の文献では皮内注射においてもその効果が示されている。

だが一方で、相反する結果が示されている文献もある。2mg の doxorubicin 注射し、DMSO を 7 日間塗布する場合と、冷罨法との比較を行った実験では、7 日後には DMSO 塗布群は無治療群と比較して利点はなく、14 日目になって無治療群より多少の有益性が示されたが、7 日間では冷却と比較すると損傷が悪化していた (Harwood, K.V. et al.,1987;レベル 5)。その他、DMSO の皮下または皮内注射では以下のような結果となった。doxorubicin (0.05、0.5mg) を注射後、DMSO 局所適用、DMSO の皮内注射、ビタミン E の皮内投与、DMSO+ビタミン E の皮内投与などの介入による実験では、DMSO+ビタミン E の皮内投与によっても皮膚潰瘍は減少せず、その他の設定でも効果は示されなかった。DMSO の皮下または皮内への投与は、潰瘍を促進するので禁忌であることが示された (Dorr, R.T. et al.,1983;レベル 5)。また、2mg の doxorubicin を注射し、6 種類の解毒剤の局所注射では、DMSO 群は潰瘍の大きさについてコントロール群と変化がなく、他の解毒剤も潰瘍は緩和しなかった (Petro, J.A. et al.,1979;レベル 5)。

以上の結果から、DMSO の効果は一致した結果が得られていない。adriamycin の投与量と DMSO の量の関連を示した文献もあったが、効果がなかった実験の adriamycin の投与量は一様に多かったわけではない。また、DMSO の皮内・皮下注射は損傷を悪化させる可能性が示唆されるが、20% DMSO+ビタミン C の皮

内注射では有効性が示されており、結果は矛盾している。従って、DMSO の局所塗布の有効性は示されているようだが、明確な有効性は示されておらず、実験結果は矛盾している。その矛盾には、adriamycin の投与量、動物の種類など実験の設定による違いなど影響も考えられる。

特殊な方法としては、1mg の adriamycin の希釈液に DMSO を用いた実験である。結果は DMSO で希釈した方が生理食塩水で希釈した場合より潰瘍の発生率が有意に低かった (Lebrede, L. et al., 1992; レベル 5)。しかし、その後の研究がないため、有効性は不確実と考えられる。

臨床研究としては、doxorubicin を含めた 7 種類の抗がん剤の EV 患者に対して、99% DMSO を皮膚表面 10c m² に 4 滴ずつ塗布して空気乾燥させることを、1 週間 8 時間ごとに繰り返した。患者は 1~6 週間で症状が消失し、潰瘍となったのは Epirubicin の 1 名だけだった。DMSO の副作用はヒリヒリ感と口臭があった。DMSO の繰り返し塗布が効果的だった (Bertelli, G. et al., 1995; レベル 3b)。doxorubicin とダウノマイシンの EV 患者に 99% DMSO を 6 時間毎に 14 日間局所塗布した臨床報告では、潰瘍は生じなかった。しかし副作用として水泡形成と臭気が認められた (Olever, I.N. et al., 1988; レベル 4)。このように、臨床研究の結果では、DMSO の局所塗布の有効性が示されている。

<hyaluronidase>

A adriamycin の EV の対処法として、hyaluronidase の投与は有効である可能性があるが、有効性は明確に示されていない。

hyaluronidase は、ヒアルロン酸の粘着性の一時的な減少から doxorubicin の拡散と吸収が促進されると考えられている。hyaluronidase に関しては、動物実験の結果のみである。

doxorubicin (0.05、0.5mg) による皮膚潰瘍に対して、cimetidine、塩酸ジフェンヒドラミンなど 9 種類の薬剤を投与した実験では、hyaluronidase (7.5 単位) は効果が示されなかった (Dorr, R.T. et al., 1981; レベル 5)。この実験では、効果は示されなかったが、以下の 2 つの実験では hyaluronidase の効果が示されている。adriamycin 5mg を 3 つの投与方法 (adriamycin のみ、adriamycin と hyaluronidase 300U/2ml、adriamycin と生理食塩水) で皮下注射した。結果では、hyaluronidase を投与することにより、壊死範囲が減少した。さらに投与時間は EV が判明した直後に、または 1 時間後に、静脈内に投与すると効果が認められた (Laurie, S. W., et al., 1984; レベル 5)。また、doxorubicin 0.45mg を投与したマウスに、生理食塩水、ヘパリン、hyaluronidase (2.5、5、10 単位) を皮下注射して比較した実験では、hyaluronidase (2.5、5 単位) で、潰瘍の発症率が 50~60% 減少し、潰瘍の大きさも 50% 減少した。また潰瘍の発症率を 50% 減少させた (Disa, J.J. et al., 1998; レベル 5)。

以上のように、hyaluronidase の効果は矛盾しており、実験の設定による影響なども考えられる。hyaluronidase の効果の可能性があり、カテーテル抜去前に

静脈内に投与する方法が有効である可能性もあるが、臨床での介入研究がないことから、その有効性は明確ではない。

<bicarbonate>

A adriamycin の EV の対処法として、bicarbonate の投与の有効性は明確に示されていない。

bicarbonate は、pH を上昇させることから、vesicants 薬剤の組織との結合を減少させることや vesicants 薬剤の除去を増加させることを期待して活用されている。bicarbonate の効果を検討した研究は全て動物実験であった。

2mg の doxorubicin 皮内注射に対して、様々な解毒剤を投与し効果を比較した実験では、8.4% bicarbonate の効果は示されなかった (Okano, T. et al.,1983; レベル 5、Petro, J.A. et al.,1979; レベル 5)。また、doxorubicin 0.4mg を皮内注射して、10 種類の中和薬剤を用いた実験では、bicarbonate (50mEq/50ml) による効果は示されなかった (Desai, M.H. et al.,1982; レベル 5)。以上 3 つの動物実験では効果は示されなかった。

一方、以下の 3 つの研究では有効性が示されている。doxorubicin (0.05、0.5mg) を皮下に注入し、低量・中等量・大量 hydrocortisone、dexamethasone、bicarbonate などの皮内注射を行い比較した実験では、doxorubicin (0.05mg) で最も効果があったのは、低量 hydrocortisone であり、次に効果があったのが dexamethasone と bicarbonate の組み合わせであった (Dorr, R.T. et al.,1980; レベル 5)。また、doxorubicin を含めた 5 種類の抗がん剤を投与したラットに、抗がん剤直後および注射後 1 日目に 6 種類の薬剤を投与したら、doxorubicin では、hydrocortisone 10mg+8.4% bicarbonate 溶剤で潰瘍の有意な減少が見られた。しかし、2 週間後のデブリードメントとの潰瘍の大きさの比較では、早期デブリードメントの方が潰瘍の大きさが有意に小さかった (Loth, T.S. et al.,1986; レベル 5)。そして、0.6mg の doxorubicin による潰瘍に対して、8.4% bicarbonate 0.3ml と対照群との比較では、bicarbonate が保存的に働き、潰瘍を最小限に抑えたと報告している (Bartkowski-Dodda, L. et al.,1980; レベル 5)。しかし、以上の実験では bicarbonate の有効性はあるかもしれないが、dexamethasone の効果も関与していること、デブリードメントの方が効果的であったことなども考慮すると、bicarbonate 自体の有効性は単一の動物実験のみの報告である。

<hydrocortisone>

A adriamycin の EV の対処法において、hydrocortisone の局所注射の効果には矛盾する結果がある。hydrocortisone の投与を行う場合は、皮下・皮内注射が効果的であり、チオ硫酸塩を補助薬として加えると効果的である。

0.05mg の doxorubicin を皮内投与し、hydrocortisone 2.5mg の皮下注射とコントロール (生理食塩水) を比較したところ、hydrocortisone を投与したマウス

は潰瘍が少なく、症状も減少していた。潰瘍は即座の hydrocortisone 単独皮下投与が有効であるが、doxorubicin 投与濃度と関連があることが示唆されている (Dorr, R.T. et al.,1980;レベル 5)。doxorubicin (0.05、0.5mg) を皮下に注入し、低量 (2.5mg)・中等量 (6.25mg)・大量 (12.5mg) hydrocortisone、dexamethasone、bicarbonate などの皮内注射を行い比較した実験では、0.05mg の doxorubicin では、低量の hydrocortisone が効果的であり、0.5mg の doxorubicin の場合は、中等量の hydrocortisone が効果的だった (Dorr, R.T. et al.,1980;レベル 5)。この 2 つの研究からは hydrocortisone の効果が示され、その効果は adriamycin の投与濃度と関係していることが示された。

一方、1mg の doxorubicin を投与したラットに、高圧酸素療法、βカロチン、BHT (butylated hydroxytoluene)、炭酸水素ナトリウム、hydrocortisone、冷却を単剤及び混合による治療効果を比較した。BHT では致死率が減少し、BHT+βカロチンでは加算的に効果が示された。炭酸水素ナトリウムや hydrocortisone は潰瘍を薄くしたが、BHT の方が潰瘍の改善の可能性があった (Upton, P.G. et al.,1986;レベル 5)。また、doxorubicin を含む 5 種類の抗がん剤をラットに注射し、片方はデブリードメントを左側は対照群とした。また、抗がん剤注射直後および注射後 1 日目に Hydrocortisone、DMSO ビタミン Eなどを投与した。doxorubicin では、hydrocortisone+bicarbonate 溶剤で潰瘍の有意な減少が見られた。しかし、2 週間後のデブリードメントとの潰瘍の大きさの比較では、他の解毒剤より早期デブリードメントの方が潰瘍の大きさが有意に小さかった (Loth, T.S. et al.,1986;レベル 5)。さらに、doxorubicin を含む 10 種類の薬剤を 1ml (3.4 μmol/ml) ずつ豚の皮膚に皮下注射し、15 分後、H₂O、DHM3 1ml、hydrocortisone 1ml を針から投与した。結果、潰瘍の最大損傷サイズ、潰瘍の治癒期間、潰瘍の全体毒性は全て hydrocortisone よりも DHM3 の方が有意に小さかった (Averbuch, S.D. et al.,1988;レベル 5)。以上のように、ある程度の効果は示されたが他の対処法の方が効果的であったり、効果はほとんどないという結果が示された。

症例報告では、adriamycin の EV 患者 10 名に対して、hydrocortisone の局所投与を行った症例では、潰瘍に進行し、壊死部分はデブリードメントによって治癒した (Reilly, J.J. et al.,1977;レベル 4)。

その他には、hydrocortisone の皮下注射と betamethazone 軟膏を塗布する方法と、2%チオ硫酸塩を皮下注射してマッサージする方法を加えたものを比較した臨床研究では、doxorubicin では、前者の方が治癒までに時間がかかった (Tsavaris, N.B. et al.,1992;レベル 3b)。この研究は hydrocortisone の投与が前提にあり、フリーラジカルの中和作用を有しているチオ硫酸塩を補助薬として加えるのか否かを検討した研究である。また、hydrocortisone の投与方法に関する研究では、挿入していた針からソルコーテフ 100mg を注入する方法と、挿入していた針を抜きソルコーテフ 100mg を皮下と皮内に注射し痛みステロイドクリームを塗布する方法とを比較していた。結果は、ソルコーテフを皮下・皮内に注射した方が効果的であった (Barlock, A.L. et al.,1979;レベル 5)。これらの結

果から、hydrocortisone の投与を行う場合は、皮下・皮内注射の方が効果的であり、チオ硫酸塩を補助薬として加えた方が効果的であることが示された。

<GM-CSF>

A adriamycin の EV の対処法として、GM-CSF の局所注射の効果が示唆される。だが、その効果は緩やかである可能性がある。

1998～2000年代に入り、創傷治癒のサイトカイン系の要素である GM-CSF の研究が行われるようになってきた。

Doxorubicin 0.4mg をラットに注入してから 30 分後に GM-CSF を同一部位に注射した結果、コントロール群（生理食塩水）と比較して、21 日後に、コントロール群よりも有意に潰瘍数が少なくなった (Eroglu, E. et al., 2000; レベル 5)。従って、GM-CSF とコントロール群との比較ではその有効性が示された。また、ラットに doxorubicin を皮下投与し、生理食塩水、G-CSF10 μ g、GM-CSF10 μ g の局所注射を比較した結果、G-CSF と GM-CSF の潰瘍の病変は小さかった（有意差はなかった）。G-CSF よりも GM-CSF の方が効果的であった。組織学検査からは、組織増殖には効果がないことが示された (Vargel, I. et al., 2002; レベル 5)。つまり G-CSF との比較では、G-CSF よりも GM-CSF の方が効果的であることが示された。しかし、これらの結果では、GM-CSF の効果が示されるまでに期間がかかり、緩やかな効果しか認められていない、組織増殖には効果がないことに留意する必要がある。

臨床症例では、2 つの文献で共に有効性を示している。doxorubicin の EV による皮膚潰瘍に対して、GM-CSF を皮下投与した事例と、連続投与した事例の両者は、4～5 週間で潰瘍が治癒した (Murakami, Y. et al., 1998; レベル 5)。doxorubicin の EV により 2 つの潰瘍を形成した患者に、G-CSF と GM-CSF を投与した結果、G-CSF は病変部の変化がなかったが、GM-CSF は 4 週間で病変は完治した (Ulutin, H.C. et al., 2000; レベル 4)。以上のように、臨床症例においても GM-CSF の効果は示されている。しかし、これらの症例においても完治までの治癒期間は長期にわたっている。また、投与量や投与回数については統一されていないので、効果的な投与量や投与回数について今後明らかにする必要がある。

< α -tocopherol (ビタミン E)>

A adriamycin の EV の対処法として、 α -tocopherol (ビタミン E) の局所投与の効果は示されていない。

doxorubicin 0.05mg を投与したラットに乳化剤とゲル化剤で溶いた α -tocopherol を投与したところ、両者とも潰瘍の大きさは減少したことから、 α -tocopherol の局所投与は皮膚損傷を和らげる効果があることが示された (Lucero, M.J. et al., 1993; レベル 5)。しかし、doxorubicin (0.05、0.5mg) による皮膚潰瘍に対して、10 種類の薬剤を投与した結果では、 α -tocopherol は効果がなかつ

た (Dorr, R.T. et al.,1981;レベル 5)。また 0.4mg の doxorubicin による皮膚潰瘍に対して、10 種類の中和薬剤を用いて効果を比較した実験でも、ビタミン E による効果は示されなかった (Desai, M.H. et al.,1982;レベル 5)。さらに、doxorubicin (2mg) による皮膚潰瘍に対して、11 種類の薬剤を投与した実験では、ビタミン E は逆に潰瘍を悪化させた (Okano, T. et al.,1983;レベル 5)。そして adriamycin (2mg) の皮膚潰瘍に対して、DMSO、 α -tocopherol の組み合わせを設定し投与した実験では、ビタミン E だけでは効果はなかった (Svingen, B.A. et al.,1981;レベル 5)。

以上のように α -tocopherol (ビタミン E) の効果を検討した 5 つの動物実験からは、4 つの実験では効果がなかった。従って、 α -tocopherol (ビタミン E) の有効性は低いと考える。

<その他の解毒剤や治療法 : ①BHT (butylated hydroxytoluene)、②高圧酸素療法 (HBO)、③DHM3 (3,5-dimethyl-5-hydroxymethyl-2-oxomorpholin-3-yl)、④フィブラストスプレー、⑤ベータアドレナリン作用性受容体、⑥dexrazoxane >

A adriamycin の EV に対して、BHT (butylated hydroxytoluene)、高圧酸素療法 (HBO)、DHM3 (3,5-dimethyl-5-hydroxymethyl-2-oxomorpholin-3-yl)、フィブラストスプレー、ベータアドレナリン作用性受容体、dexrazoxane の効果の可能性はあるが、臨床で実践するのに必要な明確なエビデンスは得られていない。

①4mg の doxorubicin による皮膚潰瘍に対して、BHT の様々な量と投与方法で比較した実験では、doxorubicin 投与直後に局所へ BHT を皮内投与すると潰瘍の広がりや 84% 減少し、最も効果的だった (Daugherty, J.P. et al.,1985;レベル 5)。また、1mg の doxorubicin を投与したラットに、BHT とその他 5 種類の解毒剤の組み合わせで効果を比較した実験では、BHT で致死率が減少し、さらに BHT + β カロチンでは加算的に効果が示された (Upton, P.G. et al.,1986;レベル 5)。以上のように、BHT の有効性を示す動物実験があった。だが、その後の研究がなされていないことや、臨床報告がないことなどから、効果の可能性はあるが、臨床で即座に用いることには危険があるだろう。

②1.4mg の adriamycin を皮下注射し、高圧酸素療法を実施群と非実施群とを比較した動物実験では、7 日後には両群ともに差はほとんどなく、21 日目に有意差を認めた (Aktas, S. et al.,2000;レベル 5)。だが、21 日目にならないと効果は出現しないことや、高圧酸素療法のコストや通院を余儀なくされることなどのデメリットを考えるとそれだけの効果が期待できるのかに対しては疑問が残る。さらに臨床報告がないという限界もある。

③1.5mg の doxorubicin による潰瘍に対して DHM3 と生理食塩水などで比較した動物実験では、DHM3 10mg 皮内注射すると皮膚潰瘍が非常に減少した (Averbuch, S.D. et al.,1986;レベル 5)。また、doxorubicin など 10 種類の薬剤を 1ml ずつ皮下注射し、15 分後 H₂O、DHM3 1ml、hydrocortisone 1ml を針から

投与した実験では、アントラサイクリン系薬剤によって生じる潰瘍の最大損傷サイズ、潰瘍の治癒期間、潰瘍の全体毒性は、全て hydrocortisone よりも DHM3の方が有意に小さかった (Averbuch, S.D. et al.,1988;レベル 5)。以上のように DHM3 の有効性が示唆されるが、動物実験だけの結果であり、即座に臨床に用いることには限界がある。

④フィブラストスプレーは basic fibroblast growth factor の製剤化であり、繊維芽細胞の増殖を促進する因子で血管新生作用を有するとして、新しく採用され始めた。症例報告が 1 文献のみあった。adriamycin、oncovin、endoxan による漏出に対し、壊死と潰瘍が出現したことから、4 ヶ月目にフィブラストスプレーを開始すると 2 ヶ月で治癒した (小坂他, 2002;レベル 5)。取り扱いも簡便であるようであるが、実用化するためには更なる検証が必要と思われる。

⑤doxorubicin (0.05、0.5mg) による皮膚潰瘍に対して、10 種類の薬剤を投与した動物実験では、propranolol HCl 10 μ g と isoproterenol HCl 100 μ g が皮膚潰瘍を減少させた。これより、ベータアドレナリン作用性受容体の効果が示唆された (Dorr, R.T. et al.,1981;レベル 5)。しかし、この解毒剤に関する文献はこの文献だけであり、1981 年に有効性が示されているにも関わらずその後の文献はない。症例報告もないことから、臨床で実施するには更なる検証が必要である。

⑥マウスに dexrazoxane を静脈注射または腹腔内投与を行い、アントラサイクリン系抗がん剤を皮下注射した結果、損傷面積は小さくなり、皮下組織障害部位に対して保護的な効果を示した (Langer, S.W. et al.,2000;レベル 5)。この dexrazoxane は、フリーラジカル・スカベンジャーであり、小児急性リンパ性白血病の副作用対策として用いられ始めている薬剤の用である。もし、実践する場合は、事前の投与となり、予防的投与の可能性を検討する必要がある。有用性については、更なる検証が必要である。

<アクリノール湿布>

A adriamycin の EV の対処法として、アクリノール湿布の有効性は示されていない。

0.5mg の doxorubicin とジアゼパムを投与したラットに、0.1%アクリノール湿布を貼用する群と非実施群を比較した実験では、有意差はなく、アクリノール湿布の効果は示されなかった (石田他, 2004;レベル 5)。症例報告では、adriamycin を含む化学療法により EV をした患者にアクリノール湿布を行ったが、びらんが進行し壊死に至ったことが報告されている (小坂他, 2002;レベル 5)。以上のように、日本では多く実施されるアクリノール湿布だが、実験研究及び症例報告では有効性は認められていない。

<冷罨法・温罨法>

A adriamycin の EV の対処法として、冷罨法の効果が示唆される。但し、漏出

量や冷却期間によって効果変動する可能性がある。一方、温罨法は皮膚損傷を悪化させることから対処法としては不適切である。

doxorubicin (0.05、0.5mg) を皮内投与したマウスに 8~10℃の食塩水で冷却した実験では、0.05mg の doxorubicin に対して有意な効果が見られ、最も潰瘍を予防したのは冷却 60 分間であり、その次が 10 分間であった。冷却期間と潰瘍形成には一貫した関係性は見られなかった (Dorr, R. T., et al., 1985、 Dorr, R.T. et al.,1985;レベル 5)。したがって、皮膚潰瘍を予防するためと軽減するためには 45 分以上の冷却の有効性が示された。また、2mg の doxorubicin 投与した豚モデルに DMSO と冷却の効果を比較した実験では、7 日間の冷却が最も効果的であった (Harwood, K.V. et al.,1987;レベル 5)。しかし、adriamycin 1mg をウサギに皮下投与し、冷罨法 (表面温度を 20℃に保ち、20 分間/時間、24 時間) と温罨法 (表面温度を 50℃に保ち、20 分間/時間、24 時間) の効果を比較した実験では、両者ともに変化が見られなかった (神田他, 1988;レベル 5)。症例報告としては、doxorubicin の EV 後に局所クーリングを行ったが、創部の改善が見られなかった (Hankin, F.M. et al.,1984;レベル 5)。動物実験の中でも、冷罨法の効果は矛盾している。結果を検討すると、低量の adriamycin では一時的な冷罨法でも効果があるようだが、1mg になると一時的な冷罨法では効果が認められないようであり、それ以上の場合は数日間~1 週間冷罨法を継続することによって効果が示されるように。冷罨法の有効性は、抗がん剤の漏出量や冷却期間によって変動する可能性があることが示唆された。

一方、43~44℃にした温罨法では、0.5mg の doxorubicin 皮膚損傷はコントロール群と比べて 4 倍の大きさだった (Dorr, R.T. et al.,1985、 Dorr, R.T. et al.,1985;レベル 5)。adriamycin の EV の対処法として温罨法は不適切である。

<吸引>

A adriamycin の EV の対処法として、吸引が効果的である可能性があるが、統一した手法は導き出せておらず、その効果は不明瞭である。

doxorubicin 1.0mg/ml を皮下注射し、2 時間後に生理食塩水、ビタミン C、吸引の組み合わせで効果を比較した実験では、生理食塩水だけと吸引だけは壊死範囲が大きくなった。しかし、吸引+生理食塩水による洗浄、吸引+ビタミン C による洗浄は壊死が小さかった (Yilmaz, M. et al.,2992;レベル 5)。100cc の doxorubicin が EV した症例では、麻酔下で漏出部位周辺を切開し、脂肪吸引カテーテルを挿入し、漏出した物質と皮下脂肪を吸引し、その後生理食塩水で洗浄したところ、壊死にならずに完治した (Vandeweyer, R.D,2000;レベル 5)。上記の実験研究は、吸引だけでは効果が見られず、洗浄を追加することによって効果が示された。しかし、症例研究では、吸引だけで効果が見られている。しかし、この症例の場合は脂肪吸引カテーテルを用いており手法が異なるので単に比較することはできない。吸引の効果は、現段階では明確に示されていないと考えられ

る。

付録<複合型>

特定のプロトコールに従って治療した2つの症例報告があった。数種類の処置の組み合わせによって良好な結果を得ている。特定のプロトコールの有効性を検討しているので、臨床で用いる場合はこのプロトコールに従って行う必要がある。一つ一つの処置に対するエビデンスは、それぞれの処置の欄を参考にすること。

最初の報告は、doxorubicinのEV患者に対して、EV手順に基づき対処した【bicarbonateを針から投与、hydrocortisone（ソルコーテフ）100mgを皮下に投与、hydrocortisoneクリーム1%を投与、24時間アイスパックを当てる】。この結果、1例は症状が出現しなかった。2例目は静脈硬化が生じたが壊死は起こらなかった（Satterwhite, B.E.,1980;レベル5）。他方は、doxorubicin、ドセタキセル、シスプラチンなどのEV患者に対して、EVキットを用いたプロトコールを行った【針をそのままにして、3-5mlの血液を吸引、針を抜く、氷orコールドパックをあてる、形成外科ユニットと相談、1500単位hyaluronidaseと1%リグノセリン5mlを調合しできるだけ早く漏出部に注入する、漏出部位に針を刺し0.9%ナトリウム塩化物200mlをフラッシュする、患部を挙上し運動を促す、24時間氷orコールドパックをあてる、紅斑が続けばhydrocortisoneクリームを塗る、疼痛・硬化・壊死を観察する、手順を記録する、痛みが残ることを説明する】。形成外科的介入が必要な患者はいなかった（Khan, M.S. et al.,2002;レベル5）。

CQ2： mitomycinCによるEVに対して、どのような対処法が適切なのか？

A：保存的治療としては、hydrocortisone、DMSO+ビタミンE、DHM3が考慮されるが、早期のデブリードメントを行うことが推奨される。もしhydrocortisoneを用いる場合は、2%チオ硫酸塩も皮下注射してマッサージする方が望ましい。

<推奨度 D>

mitomycinCをラットに注射し、hydrocortisone、isoproterenolなど5種類の解毒剤の効果を比較した動物実験では、hydrocortisoneとDMSO+ビタミンEの潰瘍の大きさが有意に減少した。しかし、2週間後には、早期のデブリードメントの方が両者よりも潰瘍の大きさは有意に小さく、早期デブリードメントが最も効果的だったことが示された（Loth, T.S. et al.,1986;レベル5）。臨床報告においても、hydrocortisone 300mg投与し、0.1%ケナログを塗布しても潰瘍が生じ、早期の手術と全組織の切除が推奨された（Argenta, L.C. et al.,1983;レベル5）。同じようにソルコーテフ 200mg皮下注射とステロイド軟膏塗布、冷湿布を行ったが壊死が生じた症例（長谷川他, 1992;レベル4）また、局所へのステロイドや鎮痛剤の投与などの保存的治療を行ったが外科的治療を必要とした報告もある（Khanna, A.K. et al.,1985;レベル5）。その他、リンデロンVG軟膏だけの対処でも潰瘍が形成され、デブリードメントと全層植皮が行われている（北村他,1994;

レベル 4)。また湿布と鎮痛剤を行ったが運動障害と麻痺が生じ、その後ステロイドの局所注射をしても改善せずデブリードメントと皮弁を移植した症例が報告されている（柳川他,1992;レベル 5)。triamcinolone acetonide の局所注射を行い、エレーズ軟膏とゲンタシン軟膏による保存的療法を行ったが壊死が拡大したとの報告もある（大沢他,1999;レベル 4)。これらは、いずれも mitomycinC による EV は、保存的治療が効果的ではないことを示している。唯一保存的療法が効果的だった臨床報告としては、DMSO を 14 日間投与した症例では症状が改善し、mitomycinC の再投与により疼痛が生じた場合でも DMSO の投与により軽減した（Alberts, D.S. et al.,1991;レベル 5)。これは、上記の動物実験でも示されているように、DMSO がある程度は効果があるため、良好な経過をたどったと考えられる。

一方、豚の皮下に mitomycinC を注射し、15 分後に H₂O、DHM3 (1ml)、hydrocortisone 1ml を針から投与した実験では、DHM3 が最も皮膚壊死を減少させた（Averbuch, S.D. et al.,1988;レベル 5)。しかし、この研究ではデブリードメントとの比較は行っていないことや、この他に mitomycinC を用いて DHM3 の有効性を検討する研究がないことを考えると、この結果だけから効果があると判断することはできない。

もし、hydrocortisone を用いる場合は、hydrocortisone だけを皮下注射するよりも、2%チオ硫酸塩も皮下注射してマッサージする方が、治癒期間が短くなることが示されている（Tsavaris, N.B. et al.,1992;レベル 3b)。

CQ3 : vindesine による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : vindesine の EV の対処法としては、hyaluronidase やステロイドの局所投与の効果が期待できる。複合的な対処法（ステロイドの皮下注射+冷罨法+軟膏塗布など）を用いる場合は、EV が生じたら即座に対処法を開始することが望ましい。〈推奨度 D〉

vindesine を皮内注射したマウスに対して、hyaluronidase、bicarbonate 溶剤、hydrocortisone などの解毒剤を投与した結果、hydrocortisone、冷罨法、ビタミン A クリームは潰瘍を悪化させ、温罨法、calcium leucovorin、bicarbonate 溶剤では潰瘍の変化はなかった。最も潰瘍予防の効果があったのは、生理食塩水、hyaluronidase であった。500~1000U の中等量の hyaluronidase が漏出部に直接投与されることが考慮される（Dorr, R.T. et al.,1985;レベル 5)。このように動物実験において hyaluronidase の効果が示されていたが、hyaluronidase を用いた臨床研究は一つだけであった。vindesine の EV 患者に対し 50mg の hyaluronidase と 100mg ソルコーテフを投与し、hyaluronidase クリームと冷罨法を行い、回復した。しかし、この報告は hyaluronidase の単独投与ではなく、複合的な対処であることから、直接的な効果はわからない。

その他の臨床報告としては、vindesine の EV 患者に対して、冷罨法を施した

がびらんとなり、リンデロンと 1%キシロカインを局所注射して、ステロイド軟膏とリバノール湿布を外用し、抗生剤を投与したが、潰瘍と壊死が生じた（柳川他,1992;レベル 5）。だが、vindesine の EV 患者に対して、リバノール湿布、ソルコート 200mg と 1%キシロカイン 10mg を皮下注射し、ステロイド軟膏を塗布したところ良好な結果となっている。両者は、同類の処置をしているが、処置の時期により経過に違いが見られた。vindesine の EV 後は、即座にステロイドの皮下注射などの処置を施す方が良いことが示唆される。

そして、vindesine の EV 患者に対して、コントイチン硫酸 150 単位を皮下に投与し、その後 20 分温罨法を繰り返したら壊死もなく回復したという報告もあった（Mateu, J. 1994;レベル 5）。

vindesine に関する実験や症例報告は文献数が限られることから、同じ vesicants 薬剤である adriamycin の対処法を参考にできると思われる。

CQ4 : vincristin による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : vincristin の EV の対処法としては、希釈した hyaluronidase の皮下注射の効果が期待される。また、hydrocortisone と bicarbonate 溶剤の皮下投与の有効性も考慮される。

<推奨度 D>

vincristin を始め 5 種類の抗がん剤に対する解毒剤の比較をした動物実験では、vincristin に対する皮膚潰瘍は、bicarbonate 溶剤+hydrocortisone で潰瘍の大きさが有意に減少した。これは、早期にデブリードメントを施した場合と比較しても有意差はなく、bicarbonate と hydrocortisone の投与が効果的であったことを示した（Loth, T.S. et al.,1986;レベル 5）。しかし、vincristin の EV 患者に対して冷罨法とプレドニン皮下注射を行った症例では、改善が見られなかった（Larson D.L. 1982;レベル 5）。臨床での実践研究が少ないため、この手法の有効性を検討するには不十分であるが、hydrocortisone を投与する際は、bicarbonate 溶剤を加えることが示唆される。

また、vincristin、vinblastine、vindesine を皮内注射したマウスに、hyaluronidase、calcium leucovorin など 8 種類の解毒剤と温・冷罨法を施し比較した研究では、vincristin の場合 hyaluronidase と局所の温罨法が潰瘍を有意に予防していた（Dorr, R.T. et al.,1985;レベル 5）。この結果は臨床研究においても同様の結果が得られており、vincristin、vinblastine、vinorelbine による EV 患者に、吸引と hyaluronidase の皮下注射を行って、良好な結果を得ている（Bertelli, G. et al.,1994;レベル 5）。従って、hyaluronidase の効果が示唆された。しかし、前者の動物実験では、中等量（500~1000U）の hyaluronidase の直接投与を提示しているが、後者の臨床報告では、250U（6ml の生理食塩水で希釈）の hyaluronidase でも効果がみられている。効果的な量の判定は未だ統一されていない。そして、vincristin の EV 患者に対して、湿布と鎮痛剤で対処した

場合は悪化を示した（柳川他,1992;レベル 5）。

その他、vincristin は、vinblastine や vindesine より有意に毒性があることが示された（2062 レベル 5）。このことから、vincristin の投与中や、EV が疑われた場合には、症状や徴候に注意し、早期の対処が重要であると思われる。さらに、vincristin に関する実験や症例報告は文献数が限られることから、同じ vesicants 薬剤である adriamycin の対処法を参考にできるとと思われる。

CQ5： vinblastine による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A： vinblastine の EV の対処法としては、hyaluronidase の皮下注射の効果が期待される。〈推奨度 D〉

vinblastine を始め 9 種類の抗がん剤を 1ml ずつ豚の皮膚に皮下注射し、15 分後、H₂O、DHM3 1ml、hydrocortisone 1ml を針から投与した。結果、vinblastine によって生じた皮膚毒性はこれらの方法で減少することはなかった（Averbuch, S.D. et al.,1988;レベル 5）。また、vinblastine 他 2 種類の抗がん剤を皮内注射したマウスに、7 種類の解毒剤の投与と、温罨法、冷罨法の効果の比較を行った。vinblastine では、生理食塩水、calcium leucovorin、hyaluronidase が有意に潰瘍を減少させた。しかし、hydrocortisone、冷罨法、ビタミン A クリームは潰瘍を悪化させた。最も潰瘍の予防効果があったのは生理食塩水または hyaluronidase だった（Dorr, R.T. et al.,1985;レベル 5）。この研究では、500～1000U の中等量の hyaluronidase を直接投与することを推奨している。この hyaluronidase の効果は症例報告でも示された。それは、vinblastine などの EV の患者に、漏出液を吸引後、250u の hyaluronidase（6ml の生理食塩水に希釈）を皮下注射したところ、症状は消失した（Bertelli, G. et al., 1994; レベル 5）。以上のように vinblastine の EV の対処法として、hyaluronidase の皮下注射が期待できる。しかし、hyaluronidase の量については、2 つの研究の見解に差異があるため、今後効果的な量を検討する研究が必要であるだろう。

一方、vinblastine の EV 患者に、① hydrocortisone の皮下注射と betamethazone 軟膏を塗布する方法と、②その方法に 2% チオ硫酸塩を皮下注射してマッサージする方法を比較した研究がある。結果では②の方法の治癒期間は①のそれよりも約半分の期間ですんだ（Tsavaris, N.B. et al.,1992;レベル 3b）。この結果は、上記の実験結果と矛盾しているように見えるが、hydrocortisone だけの投与と、チオ硫酸塩を補助薬として加えるのかの比較研究であり、hydrocortisone が効果的であるのか否かは検討していない。従って、hydrocortisone の皮下注射は効果がない可能性がある。

CQ6： vinorelbine による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A： vinorelbine の EV の対処法としては、hyaluronidase の皮下注射の効果が期