

3-7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Cohen MH. 1979 USA	①adriamycinの希釈濃度を段階的に設定し、これらを投与した場合に、濃度によって皮膚組織への影響(皮膚の毛髪脱落および皮膚潰瘍)に差が生じるかを検証する。 ②adriamycin?による組織侵襲はhydrocortisone, dexamethason, lidocaine, bupivacaine, phentolamine, hyaluronidaseの各々の薬剤を投与することで改善するかどうか検証する。	生後6~8週後の23~28gのマウス	生後6~8週後の23~28gのマウス	adriamycinを?皮下注射後のマウスの局所の皮膚状態を直交する直径を計測することで測定。	adriamycin	adriamycinは、 $\leq 0.25\text{mg/ml}$ の濃度に希釈した場合には、皮膚潰瘍が生じなかった。adriamycin0.5、あるいは1.0mg/mlの皮膚毒性は投与数時間~5~7日以内にも皮膚潰瘍は見られず、投与後1~2週間後に皮膚潰瘍が生じた。5週間後には全てのマウスの皮膚潰瘍が改善した。hydrocortisone, dexamethason, lidocaine, bupivacaine, phentolamine, hyaluronidaseはadriamycinによる潰瘍に対して治療の効果がなかった。ただし、hydrocortisoneの高用量では1.2日潰瘍形成が遅かった。2回/日の治療投与を受けたマウスで時折潰瘍形成が大きかったのはたぶん芽刺を繰り返された結果であろう。	hydrocortisone, dexamethason, lidocaine, bupivacaine, phentolamine, hyaluronidaseはadriamycinの皮下注射による潰瘍に対して、治療効果がなかった。adriamycinは $\leq 0.25\text{mg/ml}$ の濃度に希釈した場合では、皮膚潰瘍が生じなかったことから、adriamycin?を希釈して投与することが、adriamycinによるEV後の予防的なbestな方法である。	介入(実験)研究、非ランダム化	5	
Dahlstrom et al. 1990 USA	doxorubicinがEVしたときの皮膚組織が壊死する濃度をラットを用いて実験する。doxorubicinが漏出した患者の蛍光顕微鏡解析をすること	実験研究:ウイスター白色個体(200-300g)オスのラット。臨床研究: doxorubicinのEVをおこし、形成外科依頼した患者8名		実験研究:ラットにdoxorubicinのEVモデルを作成した	doxorubicin	実験研究:A実験では、蛍光変色はdoxorubicin $2 \times 0.02\text{mg/ml}$ のものの変色が見られた。B実験ではdoxorubicin $2 \times 0.001\text{mg/ml}$ で潰瘍形成を起こした。臨床実験では、8名の患者の内、蛍光顕微鏡解析の結果陽性だったのが、5例あった。そのうち4例は治療として切除したが、1例は障害が残った。しかし、蛍光顕微鏡解析の結果、陰性であったが、治療として切除し、治療に4ヶ月も要し、後遺症が残った。	結果に記載	症例集積研究	4	

3-7) EVVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Daugherty JP et al. 1985 USA	Doxorubicinによる皮膚潰瘍に対して、マウスを用いてBHT (butylated hydroxytoluene) の効果を検討した。	5匹の雄マウス	5匹の雄マウス	皮膚潰瘍部分は定期的に観察され、一番長い直径を測定。潰瘍、紅斑、硬化を評価した。toxicityについてもパラメータを収集((①toxicity-time curveで表現した場合の潰瘍の面積、②潰瘍のピーク、③潰瘍が続いた日数)。	Doxorubicin	最も有効な濃度は4mg/animal、Doxorubicin投与直後に局所へのBHT投与が潰瘍の広がりを57%減少させ、特に直後に皮内投与が潰瘍の大きさを84%減少させた。	今後は臨床的にがん患者のEVIに対して、BHT投与が毒性がないか否かを証明する必要がある。	介入(実験)研究、自己対照	5	動物実験。
Desai MH et al. 1982 USA	0.4mgのdoxorubicinを皮内注射した皮膚潰瘍に対して、10種類の治療効果があると思われる薬剤の検討をマウスを用いて検証した。	ラットブタ	ラットブタ	動物は4~8週間の観察され、潰瘍の直径は毎週測定され、写真がとられた。	doxorubicin	doxorubicin 0.2mLで潰瘍を人為的に作り4-5週間観察した。DMSOの対照薬自体は有害反応なし。一方doxorubicin注入後直ぐに対照薬も投与しているがDMSOだけが潰瘍を起こさなかった。6匹のラットに対し0.2mLのdoxorubicinを投与したが、DMSOの投与を7日間行った群は潰瘍を形成することはなかった。1日のみDMSO投与した群の1匹に小さな潰瘍を生じたが4週間で治癒した。ブタの皮膚においては、DMSOを7日間投与した群には潰瘍を生じなかった。1日しかDMSO投与しなかったブタは潰瘍を生じたがいずれも小さいもので治癒した。	doxorubicinによる皮膚潰瘍の予防としてのDMSO (100% 0.6mL 7日間)の効果がラットの皮膚でも示された。	介入(実験)研究	5	動物実験

3-7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Dini D et al. 1995 Italy	EpidoxorubicinのEVIにより重篤な皮膚障害が生じた進行性右乳がん事例へ実施したmanagement (薬剤投与、外科処置、リハビリテーション)の経過報告。	進行性右乳がん(腋窩リンパ節転移あり)の女性(70歳)1名		Extravasationの周囲にprednisoloneの皮下注射を行った。7日後には強く持続的な局所の痛みと水泡、潰瘍が生じた。この部位にDMSOの塗布とアイスバック冷却を1時間を1日に3回実施した。またヒアルロン酸ガゼと抗生剤の筋肉注射を行った。25日目には痲皮形成した病変部を外科的に切除し、ヒアルロン酸ガゼとDMSOで治療を継続したがその後も改善せず、形成外科で皮膚移植し、レーザー治療、Physiotherapyも加え、約6ヶ月経過後に皮膚病変の改善と手の可動もほぼ正常範囲まで回復した。	epidoxorubicin	4サイクル目、パワフル針で左腕の末梢の静脈を確保し、epidoxorubicinを250mlの生食に溶解して投与した。注入中、患者はその注射部位に軽度の痛みを自覚していた。注入が終了し、その2時間後には激しい痛みや発赤、腫脹が生じたため地域の救急部門にリファアされた。7日後には水泡、潰瘍が生じ、25日目には痲皮形成した病変部を外科的に切除し、ヒアルロン酸ガゼとDMSOで治療を継続したがその後も改善せず、形成外科で皮膚移植し、レーザー治療、Physiotherapyも加え、約6ヶ月経過後に皮膚病変の改善と手の可動もほぼ正常範囲まで回復した。	Extravasationは第一義的に予防することが好ましい。回復のために内科的、外科的な治療やリハビリテーション、スキンケアなどを組み合わせることは皮膚組織のダメージの回復するだけでなく、患者のQOLへの影響を防ぐであろう。	事例研究／症例報告	5	
Disa JJ et al. 1998 USA	doxorubicinのEVモデルのラットに、局所解毒剤として生理食塩水、ヘパリンナトリウム、hyaluronidaseを用いたときの効果を潰瘍のサイズと発生率に判定する。	オスのSprague-Dawleyラット150匹。240~260g	オスのSprague-Dawleyラット150匹。240~260g	4週間後まで、潰瘍の発生率とサイズを測定する。	doxorubicin	潰瘍は7~14日目に現れ始め、14~21日目に安定化した。doxorubicinのみの群で、全てに潰瘍がみられ平均33平方mmであった。ヘパリン群では、発生率が20~40%減少、大きさは67%縮小がみられた。hyaluronidase群では、発生率が50~60%有意に減少し、大きさは50%有意に縮小した。	ラットモデルでのdoxorubicinのEVIにおいて、生理食塩水、ヘパリン、hyaluronidaseの局所使用が潰瘍のサイズを減少させた。加えて、hyaluronidaseは潰瘍の発生率を50%減少させた。この研究では、EV後15分での介入において15分後に治療をすることができない。また、これに動物のデータがあり、人に対して行った結果ではない。	パラレル	5	動物実験の結果であるが、doxorubicinのEVIにおいて、生理食塩水、ヘパリン、hyaluronidaseの局所使用が潰瘍のサイズを減少させ、特にhyaluronidaseは潰瘍の発生率も有意に減少させるという点でEVの治療の根拠として有効な文献であると思われる。しかし、あくまでも動物実験の結果であり、この結果のみでは臨床適応はできかねる。また、実験条件も臨床の状況を反映していないといえない。臨床研究との比較検討の必要性がある。

3-7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Dorr RT 1981 USA	抗悪性腫瘍剤のEVを臨床的経験の見地からみた。vesicant薬剤の中では、adriamycinがゆっくり進行し特に深い組織に及ぶ。表皮のβ受容体による皮膚毒性のβアドレナリン作用のインプロブレノールやプロブレノールが著明な効果を示している。一方vinca alkaloidによるEVはhyaluronidasにより治療される。他のvesicantによるEVの治療予兆は不十分である。	アントラサイクリン系抗生物質、インターフェロン、抗悪性腫瘍抗生物質、vinca alkaloid		N/A	adriamycin、vinca alkaloids (vincristine、vinblastine)、daunomycin、mithramycin、mitomycin、mechlorethamine	薬剤ごとに解毒剤を論述している。メクロレタミン:1/6Mチオ硫酸ナトリウムが局所の解毒剤として推奨されているがその効果は臨床的にも実験的にも立証されていない。アントラサイクリン系抗生物質:広範囲の損傷は早期のデブリードメントが推奨される。そのほかコルチコステロイドの浸透、コルチコステロイド+バイカルボネート溶剤、生食での希釈などが推奨されている。daunomycin:デキサメタゾンがあるが動物実験でも臨床報告でも効果は見られていない。抗腫瘍抗生剤:温罨法以上の治療は示されていない。mitomycin:に対してチオ硫酸塩やアスコルビン酸を示した報告もあるが臨床ではまだ利用できないものではない。vinca alkaloid:ピンブラスチンではhyaluronidaseと拳上とアイスバックで治療される。vincristinでは局所の温罨法とhyaluronidaseの注入、薬剤の急速投与が推奨されている	我々の推奨はヒドロコルチコステロイド(50-100mgピドコロチゾン+アスピスバク)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。hyaluronidaseに関してはvinca alkaloidに効果的。	専門家 の知識	5	

3-7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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	
Dorr et al. 1995 USA	vinorelbineを使用した患者のうち10%で、注射部位の局所反応がみられたと報告されている。マウスに vinorelbineの皮内注射を行うマウス。①～④をそれぞれ vinorelbine注射直後にa.塩化ナトリウム皮内注射群、b.ヒドロコルチゾン皮内注射の皮内注射群、c.ヒアロロンニダーゼ15単位に併用した。マウスはそれぞれ0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.5mgのBALB/cマウス。	ペントバルビタール20mg/kgを筋注し、vinorelbine皮内注射量 ①0.01mg、 ②0.05mg、 ③0.1mg、④0.5mgのBALB/cマウス。①～④をそれぞれ vinorelbine注射直後にa.塩化ナトリウム皮内注射群、b.ヒドロコルチゾン皮内注射の皮内注射群、c.ヒアロロンニダーゼ15単位に併用した。マウスはそれぞれ0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.5mgのBALB/cマウス。	メスの成熟マウス (BALB/c)	皮膚毒性状況の観察	視覚的に確認できる皮膚損傷部をマイクロメーターを用いて一日おきに測定し、面積(径)を測定し、面積を算出した。面積は、視覚的に確認できる潰瘍が存在した日数(20-27日)の損傷部位のサイズと時間の積を統合した、累積による毒性指標に変換した。	vinorelbine、sodium chloride、hydrocortisone、hyaluronidase 15単位、	vinorelbineの皮内注射量に伴い、マウスの皮膚潰瘍が形成された。潰瘍のAUCは0.01mg、0.1mg、0.5mgで統計的に明確であった。皮膚損傷部位は3～5日目からピークで、完全な治癒には35日(0.5mg)、25日(0.1mg)、17日(0.05mg)、9日(0.01mg)を要した。解毒薬のスタディではヒアロロンニダーゼ15単位の注射で、vinorelbine 0.1mg群と0.5mg群で一貫して皮膚潰瘍のサイズ減少となっていた。生食とヒドロコルチゾンで潰瘍が小さい傾向はあったが、統計的に有意でなかった。冷却、加温とも効果はみられなかった。	vinorelbineはvesicants薬であり、拡散因子酵素のヒアロロンニダーゼの通常用量150単位を1-2mlの生食で希釈して皮下注射することで、vinorelbineのEVによる障害をマネジメントできる可能性がある。	介入(実験)研究、パラレル	5	vinorelbineでのEV後の有効な処置法について述べており、ビンカルカロイドの漏出後、潰瘍形成予防にヒアロロンニダーゼが有効である可能性を示唆している。※介入によるマウスのグループ分け方が読み取れなかった(1グループn=8を3～5匹のマウスで2つに分けている?の意味)。薬剤を用いた介入群と、加温・冷却群の関係が明確につかめないが、vinorelbine各注射量に対し、3種の薬剤、加温、冷却、介入なしの6つのグループに分けたと判断した。
Dorr et al. 1980 USA	2段階の濃度の doxorubicin をマウスの皮下に注入後、生じた皮膚損傷に対する corticosteroid の有効性を明らかにすること。	メスの成熟マウス (BALB/c)	メスの成熟マウス (BALB/c)	皮膚毒性状況の観察	doxorubicin	0.05mgの低濃度の doxorubicin を皮内注射した場合には、低濃度HCの皮内注射がそれより高濃度のHCと比較して、皮膚毒性を有意に軽減した。むしろ高濃度のHCは皮膚にさらなる毒性をもたらしていた。低濃度HCに重炭酸Naや局所HCを追加しても効果はなかった。マウスの皮膚毒性は局所的、全身的に予防的にコルチコステロイドを投与しても、doxorubicinの濃度が高ければ引き起こされる。	局所的なコルチコステロイド療法は定量的制限(低量投与の場合のみ)の中で doxorubicinの皮膚毒性に對して効果が認められた。本研究においては高濃度の doxorubicinの組織浸潤は局所的なコルチコステロイド治療に対して抵抗性を示した。コルチコステロイドの解毒作用は局所的なメカニズムとして作用するものであり、多量の全身投与は皮膚毒性の緩和をもたらしえないことが判明した。	介入(実験)研究、比較対照試験(同時対照)	5	皮膚構造がヒトとマウスでは異なること、本研究で用いたそれぞれの薬剤の投与量がヒトの体重や体表面積に換算するとかなり多量であることなど、本研究の結果をすぐにヒトに応用できるものではないことが、研究の限界として述べられている。しかしEV後の解毒剤の選択として参考になるので採用。	

3-7) EVからの組織優復の治療・ケアとその効果 エピデンス・テーブル

著者・年	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
Dorr RT et al. 1981 USA	Doxorubicinによる皮膚潰瘍に対して、マウスを用いて9種類の薬剤の効果を検討した。	雌マウス(使用した匹数は記載なし)	雌マウス(使用した匹数は記載なし)	皮膚の観察は一名の観察者によって実施。硬化、紅斑、潰瘍部分の観察を測し、最長の直径を測定。AUCを算出。	Doxorubicin	7種類 (lidocaine, cimetidine, diphenhydramine, sodium heparin, hyaluronidase, N-acetylcysteine, α -tocopherol) は効果がなく、うち5種類 (diphenhydramine, sodium heparin, hyaluronidase, N-acetylcysteine, α -tocopherol) はDoxorubicin 0.5mg投与時に潰瘍を増加させてしまい、特にN-acetylcysteineは毒性が3倍であった。2種類の対する拮抗薬のpropranololと作用薬のisoproterenolの混合剤が、皮膚潰瘍を減少させた。	ベータアドレナリン作用性受容体は、Doxorubicinによる皮膚潰瘍を縮小させることが示唆された。	介入(実験)研究、非ランダム化	5	動物実験。
Dorr RT et al. 1983 USA	今までにラットと豚での実験で、DOX-inducedの皮膚潰瘍に対して解毒剤として有効であるとわかってきた。DMSOとビタミンEの有効性を、今回はマウスを用いて検証した。	雌マウス(使用数についての記載なし)	雌マウス(使用数についての記載なし)	毎日、潰瘍部分、紅斑、硬化の部分が観察され、最長の直径を測定。時間の経過に応じての潰瘍の大きさを示すために、潰瘍の大きさ×日数を計算。	Doxorubicin	DMSO単剤でもDMSOにビタミンEを混合したのも、Doxorubicinによる潰瘍を改善させなかった。	今まで報告されていたラットや豚による肯定的な結果と違い、マウスモデルではDMSOやビタミンEの効果は見られなかった。	非ランダム化	5	動物実験。
Dorr RT et al. 1985 USA	実験的マウスモデルにおいてDOXの皮膚毒性を減少させる方法として冷やめることと冷却のそれぞれを適用して評価することである。	雌マウス	雌マウス	total toxicityとしてAUCを算出。ピーク時の皮膚障害の大きさ。障害の持続日数を観察。	DOX (doxorubicin)	皮膚潰瘍は、0.5mgDOX皮下の暖めたグループにおいてほぼ4重の大きさだった($p < 0.05$)。冷却を適用した群は、DOX 0.05mgでDOX皮膚毒性を有意に減少させた。潰瘍に対して最大限の予防をするためには45分以上冷却しないと確実な効果が見られなかった。DOX処理した皮膚や血液の薬物動態調査は、冷却した群としない群との間に組織concentrationあるいは血漿レベルで有意差はみられなかった。しかし、腫瘍クロン原性細胞では、温度を下げて薬物にさらした時にDOX効果を有意に減少させたことが示された。	これらの結果は、臨床においてDOXEVOの治療に対して、暖めるのを使用する禁忌を示したり、局所的に冷却する生物学的な効果を確認できた。さらに、患者の重篤なDOX皮膚潰瘍を減らしたり予防するため、直接45分あるいはそれ以上に、時間冷却すべきである。	介入(実験)研究	5	動物b実験

3-7) EVVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Dorr RT et al. 1987 USA	光暴露により Dacarbazine (DTIC) の抗がん剤効果が高まるのか否かと皮膚毒性にも影響があるのかを明らかにすること。 Dacarbazine の皮膚毒性に対して効果のある解毒剤を明らかにすること。	BALB/c のアダルトメスマウス、中国のハムスターの卵巣皮膚毒性に對しては30匹(5匹ずつマウスで6グループ)	BALB/c のアダルトメスマウス、中国のハムスターの卵巣皮膚毒性に對しては30匹(5匹ずつマウスで6グループ)	生体内の抗がん剤の効果については生存率を検討。試験管内による抗がん剤の効果はマウスとハムスターの卵巣細胞の両方の腫瘍の生存率、皮膚毒性に關しては、潰瘍の面積、潰瘍のピーク解毒剤領域、潰瘍期間	Dacarbazine (DTIC)	皮膚の潰瘍は、1.75、5.0、10mgで生じた。光暴露したマウスにDTICを皮下注射すると、皮膚毒性の増加が示された ($p < 0.05$)。DTIC皮膚潰瘍に對する多くの局所解毒剤は効果がないことが明らかとなった (L-アスコルチン、DMSO、ヒアルロンターゼ、ハイドロコルチゾン)。チオ硫酸塩はDTIC皮膚潰瘍を有意に減少させた。マイルドな皮膚の温罨法も冷却もDTICの潰瘍を減少させなかった。DTICは、毒性の増加を作り出すために試験管の中で光と相乗作用を示した。DTICをうつける患者は、注射後激しい光の暴露を避けるべきである。	DTIC溶液は患者に投与する間、苦勞して光から防御する必要はない。DTICを受けた患者は薬剤注入してから3-5日間は直射日光から防御する必要がある。生体内でも試験管内でもDTICの抗がん剤効果を高めるための光の役割はこの研究では示されなかった。	パラレル	5	動物を用いた基礎的研究であるが、光暴露という看護的視点を含めた研究であり、安全な実施環境やセルフケアの促進に有益なデータを示していると思われる。(研究デザインとエビデンスレベル確認)
Dorr RT et al. 1996 USA	paclitaxelをマウスの皮下に投与し、形成される潰瘍に對しての様々な解毒剤投与や対処方法を実施し、その効果について比較検討すること	BALB/c マウス	BALB/c マウス	週3回、潰瘍形成の有無とその大きさを観察。	paclitaxel	paclitaxelは、投与量が多いほど潰瘍形成は大きく、12-17日間持続したが、その後は無介入でも治癒した。paclitaxel 0.6mg投与の潰瘍形成モデルに對しては、生理食塩水0.05mlと15単位ヒアルロンターゼ (0.05mlの生理食塩水に溶解)に効果が見られたが、paclitaxel 1.2mg投与の場合には、いずれの介入方法も効果はなかった。	paclitaxelの漏出時には、生理食塩水とヒアルロンターゼが有効である。	介入 (実験) 研究、比較対照試験 (同時対照)	5	

3-7) EVVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Dorr RT et al. 1985 USA	doxorubicin (DOX)のEVV後の処置として、冷却を推奨する報告がある。一方で、温療法は薬剤性の静脈炎への局所治療法として一般的であり、漏出部のDOX組織への浸透を少なくする可能性があるとして、加温を推奨する施設もある。 doxorubicinの皮膚への毒性を軽減するためには加温と冷却のいずれが適しているかを評価する。	●マウス: コントロール群を①DOX 0.5mg/0.05mg投与し皮膚の加温・冷却は行わなかった ②DOXの投与をせず皮膚を加温した群 ③DOXの投与をせず皮膚を冷却した群、と併せて、ヒト子宮内膜がん由来細胞。	●マウス: コントロール群を①DOX 0.5mg/0.05mg投与し皮膚の加温・冷却は行わなかった ②DOXの投与をせず皮膚を加温した群 ③DOXの投与をせず皮膚を冷却した群、と併せて、ヒト子宮内膜がん由来細胞。	1. マウスの皮膚毒性: 熱電対プローブを用いて皮内DOX投与部の近隣の皮内温測定。DOX投与後の皮膚障害の大きさを測定した。硬結、紅斑、潰瘍を指標とした。2. HPLCによるマウスの皮膚、血液におけるDOXの測定。3. in vitroでヒト子宮内膜がん由来細胞をDOXIに1時間さらした。加温、冷却による細胞の致死性を調べるために異なる温度で行った。	doxorubicin	皮膚障害は、0.5mgのDOXを投与された加温群でコントロール群と比較し約4倍多かった。0.05mg投与・冷却群では有意に皮内の毒性が低下していた。冷却期間と潰瘍形成の間には一貫した関係性はみられず60分<10分<80分<コントロール群だった。マウスの皮膚や血液で冷却、非冷却群により有意差は認められなかったが、ヒト腫瘍由来細胞では低温でDOXIにさらされたときにDOXIによる影響が有意に少なかった。	EVVによるdoxorubicinによる重篤な皮膚潰瘍予防では、漏出後直ちに45分～60分間の冷却を行うのが最も有効。また、加温はdoxorubicinの毒性を強めており、EVV時の治療として禁忌である。	介入 (実験) 研究	5	doxorubicinの漏出量や皮膚温により実験群、コントロール群 (①DOX投与 without 加温・冷却、②加温のみ) を設定し、各々の皮膚毒性について比較している。生物学的研究だがdoxorubicinEVV時の処置として、最も有効な冷却時間を含めクーリングを推奨する根拠として、動物実験であり、人間における有害事象に一般化はできない。
Dorr RT et al. 1980 USA	局所に抗炎症性薬剤を用いて皮膚損傷を再生させる動物実験について	25gのBALB/cメスマウス40匹	25gのBALB/cメスマウス40匹	毎日、硬結、紅斑、潰瘍の直径と高さを測定した。	doxorubicin (Adriamycin)	最大の皮膚損傷は、注射後3～5日目に見られ、30～40日で消失した。hydrocortison(2.5mg)を局所に皮下注射し、皮膚損傷の変化を観察したところ、0.05mg以下のdoxorubicinを皮下注射したグループでは、紅斑と硬結は減少し、潰瘍は起こらなかった。	この結果は、動物の皮膚損傷モデルによるものであり、人間のそれの参考となるかは討議する必要がある。	パラレル	5	doxorubicinのEVVに対し、hydrocortisonの有効性について述べた動物実験の文献で、hydrocortisonの効果はdoxorubicinの投与濃度と関連があるとされている。動物実験の文献なので、この結果をそのまま臨床適応することはできないが、EVVの治療を検討していくうえで有効な論文と考へ採用とする。

3-7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Dorr et al. 1985 USA	ネズミの皮膚に対する vinblastine(VBL)、vindesine(VDS)、vincristine(VC R)の毒性を比較すること、効果的な hyaluronidase 等の解毒剤を明らかにすること	BALB/cアダルトマウス	BALB/cアダルトマウス	除毛したマウスの皮膚にビンカアルカロイドの皮内注射(0.05、0.1mg)し、損傷(硬化、紅斑、潰瘍)の直径を毎日測定した。データ分析には、AUC(皮膚濃度×時間カーブ)、日数、ピークの損傷サイズ、ピークの損傷サイズまでの累積時間、死までの累積時間、完全治癒までの累積時間を用いた。	vinblastine(VBL)、vindesine(VDS)、vincristine(VC R)	VBL、VDS、VCRの量-毒性関係は潰瘍サイズと潰瘍時間で評価した結果、0.1mg VCRがより潰瘍化していた。0.05 VBLとVDSでは潰瘍は小さかった。VCRでは0.001、0.01、0.1mgでも潰瘍が観察された。ビンカによる損傷には段階があり、まず1-3日間が蒼白となり、その後潰瘍や紅斑が出現する、皮膚潰瘍は1-2日で最大となる、皮膚潰瘍の持続時間は、ビンカの種類や量によって変化する。標準的食塩水、カルシウムロイコボリン、ヒアルロニダーゼはVBLによる潰瘍を有意に減少させた。ハイドロコルチゾン、局所冷却、ピタミンAクリームはVBLによる潰瘍を悪化させた。局所温電法、単独投与のカルシウムロイコボリン、ハイカルボネート溶剤は、変化しなかった。最も潰瘍の予防効果があったのは標準的食塩水orヒアルロニダーゼだった。これらの結果はVDSでも同様だった。ハイドロコルチゾンはAUCを3倍増加させた。VCRでは、ヒアルロニダーゼと局所の温電法が潰瘍を有意に予防した。カルシウムロイコボリンは、VDRの濃度が高くなると効果がなくなることが他と異なっていた。VBLの排出は2段階からなる。VBL+ヒアルロニダーゼにより排出時間が短くなり、温電法は長くなった。他の解毒剤では排出を全て長引かせた。	VCRが、VBLやVDSよりも有意に毒性があることが示された。ヒアルロニダーゼは3つのビンカアルカロイド全ての皮膚潰瘍を統計的に有意に減少させた。ヒアルロニダーゼは量によってその効果は左右されない。500-1000Uの中程度のヒアルロニダーゼがビンカのEVに直接投与されることが考慮される。	パラレル	5	動物実験であるが、抗がん剤の毒性評価や、対処法の選択において有益な情報が含まれていると考えられるため。しかし、hyaluronidaseの結果の提示などが明確でなく、結果の提示の仕方に疑問が残る部分もある。

3-7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Dorr 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。		(表1) 患者の好みに合わせた患部の温罨法あるいは冷却。抗がん剤投与前後のステロイド剤の静脈内投与、浸潤部位へのソルコーテフの投与とステロイド・クリーム塗布、など(いずれも効果なく、潰瘍形成に至った。)	vindesine	vindesineは14名の患者に総数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疱を形成しその後潰瘍化しているが、その他の4例は投与後数時間後に局所に浸潤した反応を起こした。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(14.7%)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、局所性(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された。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。	事例研究/症例報告	5	抗がん剤のEV予防、漏出時の臨床所見、漏出後の管理についての総説。vesicants薬の投与管理では、ONSのガイドラインを引用。他にも抗がん剤漏出後の対応について解毒剤の使用法や療法(適応や時間)について記載されているが、他文献からの引用であったり、根拠となるものが記載されていない。
Ener RA et al. 2004 USA				文献		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、硬結、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, anthracycline, vinca alkaloid, 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: 漏出が疑われたら場合、末梢静脈ラインの場合、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こと、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		

3-7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Eroglu E et al. 2000 Turkey	doxorubicinのEV後の組織侵襲死と潰瘍を軽減するGM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor、創傷治癒に重要な役割を果たすサイトカイン系の要素である)の効果を明らかにする。	Adult Wistar-Albino rats 36匹	Adult Wistar-Albino rats 36匹		Doxorubicin	注射7日後には、Group Iで潰瘍の数は少なかったが有意差はなく、21日後では、Group IがGroup IIより有意に潰瘍数が少なかった ($p < 0.05$)。グループの5-HP値は、Group IとIIでは有意な差はなかった。Group Iの組織病理学的検査において、上皮化の増進、好酸球、白血球浸潤と肥満細胞の数の増加がみられたが、Group Iの血管新生の増進のみが、統計的に有意差があった。	GM-CSFは、Doxorubicinの治療において、組織壊死を減少させる効果があると思われる。	比較対照試験 (同時対照)	5	EVによって起きた組織侵襲からの回復を促す治療法についての研究であるが、有意差の出なかった項目も多くあり、人への適応にはさらなる検証が必要と考えられる。
Fishman M et al. 1999 USA	化学療法実施のためのガイドライン (1999)					・実施前にEV時の医師の指示を確認しておく キットを準備する。・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。・EV時の居所反応、病態生理学的変化、発生率、対処方法、静脈炎やアレルギー反応との鑑別。・患者への教育の必要性。・EV時の法律上の問題について。		ガイドライン	別添参照	ガイドラインなので内容は詳細に結果欄に記述しませんでした。

3-7) EVからの組織優襲回復の治療・ケアとその効果 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
Hajarizadeh H et al. 1994 USA	酸素フリーラジカルを回収するVitamin Cは、水酸基フリーラジカルをDMSO同様にdoxorubicinによる皮膚潰瘍予防に有効であると仮説を立てた。この仮説を検証するため、Vitamin Cを混ぜたdoxorubicin、DMSOを混ぜたdoxorubicin、Vitamin CとDMSOを混ぜたdoxorubicinを、白ブタの皮膚に意図的に血管外に漏出させ、DMSOとVitamin Cがdoxorubicinによる皮膚潰瘍の予防に効果的であるかどうかを評価する。	ケタミンで麻酔をかけた、15匹の白ブタ(40~50kg体重)。	ケタミンで麻酔をかけ、15匹の白ブタ(40~50kg体重)。	潰瘍の出現率とサイズを、2人の観察者が3週間にわたって観察した。サイズは2方向の長径を測定して出した。観察期間中に最も大きくなった潰瘍を統計的に分析した。全注射部位のうち60箇所について分析した。データはカイ2乗検定を行って潰瘍の出現率を比較した。Student's Newman Keuls testで潰瘍面積の平均を比較した。	doxorubicin、DMSO (10%、20%)、Vitamin C	●doxorubicinを含まない溶液のみの注射部位(コントロール)では潰瘍の発生率が低かった。生食と他の溶液を比べ、統計学的な有意差はなかった。doxorubicinが入った溶液の注射部位では、コントロールと比較して潰瘍の発生率が優位に高かった。Vitamin C、DMSOに混ぜたdoxorubicinは潰瘍の出現率が低かった(87%→27%)。Vitamin C、10%DMSO、20%DMSO、Vitamin C + 20%DMSOのいずれも、生食に混ぜたdoxorubicinと比べて潰瘍出現率は少なかった。●Vitamin CとDMSOに混ぜたdoxorubicinでは、潰瘍部の面積が小さかったが、統計学的有意差はみられなかった。(60箇所のみでなく)全ての注射部位を含めた場合に、doxorubicinとVitamin C、あるいはDMSO(10%、20%いずれも)とdoxorubicinを混ぜたものは、生食に混ぜた場合と比べ統計学的に面積が小さかった。この結果は、Vitamin CやDMSOにより過度に影響を受け、潰瘍の出現率そのものが減少したかめと考えられる。	Vitamin Cはdoxorubicinによる潰瘍形成の発現率を減らし、コストが少なく、有害反応がないため、実用的である。Vitamin C、DMSOともにフリーラジカルを回収し、doxorubicinのEVIに伴い生じる皮膚潰瘍を減らす可能性がある。	バラシ	5	DMSOとビタミンCの併用で、doxorubicinによる潰瘍発現率を少なくし、潰瘍形成時も軽症ですむと述べているが、併用することでその効果があったと本研究からだけでは結論づけるのは難しい。さらに症例を重ねること、ビタミンCがdoxorubicin漏出後の皮膚傷害にどのような条件下で、またどのような機序で有効かをさらに明確にする必要がある。

3-7)EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Hankin FM et al. 1984 USA	doxorubicinによるEVを四肢に生じた事例を報告すること。	17歳、女性、急性前顆粒球白血病、球白血病、	17歳、女性、急性前顆粒球白血病、球白血病、	チャートより	doxorubicin (adriamycin)	doxorubicin投与開始1時間後から左肝前線への浸潤が認められ、8×10cmの浸潤領域に紅斑が出現、局所クーリングを即座に行った。数日間後に肘前部の表皮脱落が生じ、4×6cmの範囲にわたる組織欠損が3週間後までの間に出現、これに対しwet-to-dryドレッシングを施行、左手の神経血管系は損傷なかったが、創部は改善せず、上腕筋まで及んだ壊死組織により肘の屈曲拘縮を生じた。3週目に外科へのコンサルテーションを行い、4週目に2クール目の化学療法(DXR)を施行、その後患者がDIC、肺炎、頭蓋内出血を生じたため、EV部に対して保存的治療のみ実施、EV発症後7ヶ月目に初めて壊死組織広範除去術、術創部はその後治癒したが、30度の屈曲拘縮は依然残存している。	治療の第1段階は、EVの認識し、記録を残すこと。血管に沿った灼熱感や痛みは通常呈する症状に遊離した薬液を吸引すること。抗凝固剤は重要である。また温・冷圧・担力・ゼモ水疱・浮腫形成を最少にする点で推奨される。壊死組織の除去は有害な薬液を除去する意味で必要な処置である。肉芽組織が形成されたら皮弁あるいは皮膚移植を行う。当院でのEV/flare反応発症率は0.2%である(一般:1-6%、文献9,15,37)。DXR投与により生じる合併症に留意し、早期に重点的治療をすることが、この薬を扱うすべての医療者に求められる。	事例研究/症例報告	5	「結論」の前半に記載した部分は、論文の「考察」に記載された内容であるが、このケースに対して実施されたものではなく一般論として記載されたものである。*recall phenomenon)に関する引用文献(文献16,39-41,43-45)
Hankin FM et al. 1985 USA	doxorubicinによるEVが発生した症例の創、対処、その経過についての事例報告。	膀胱がん診断後、肝臓転移、骨髄、皮膚転移の47歳の男性。再発の治療としてdoxorubicinを受けた。	膀胱がん診断後、肝臓転移、骨髄、皮膚転移の47歳の男性。再発の治療としてdoxorubicinを受けた。	経過観察の記述と写真撮影	doxorubicin	doxorubicin療法の2コース目に左手背に痛みや腫脹が生じて、冷却した。カテーテルは抜去し、右手に差し替えた。翌週には皮膚表面に痲皮化し、3週目には皮膚層がはかかれて悪化したため、外科へコンサルトした。3ヶ月間に3回のデブ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発症後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、壊死性抗がん剤が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ことなどを定めた。	事例研究/症例報告、ガイドライン	5	Michigan 大学病院で開発された、Viscitant剤の管理やEV時の対処方法のガイドラインが記載されている。

3-7)EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Harwood et al. 1987 USA	豚モデルを用いて doxorubicin EV後の続発症予防の2つの方法(局所冷却とDMSOの局所適用)を評価すること。	4匹の白いオスの豚を用いた。全ての豚は国立健康協会の動物施設から得た。注射時の年齢は6-8ヶ月だった。体重は15-28kg	4匹の白いオスの豚を用いた。全ての豚は国立健康協会の動物施設から得た。注射時の年齢は6-8ヶ月だった。体重は15-28kg	それぞれ注射部位に対して、潰瘍の開始時期、最大時の損傷の大きさ(PLS)、治癒時間(TTH)、サイズ×時間(曲線の領域(AUC))を収集した。潰瘍の始まりは研究の開始時として記録された。治癒の垂直線の測定は最大である。(TTH)は研究の日数として記録された。治癒は、開放した部位が速く、潰瘍部位の上皮形成が示され、かさぶたがはがれたときに完全に治癒したと決定した。傷跡がある、又は体毛の欠損は治癒が完全ではないということの意味ではない。AUCは、測定部位×日数で損傷部位を合計した。分析は分散分析を用いた。グループの有意な相違はDuncanの multiple range testを行った。	doxorubicin	潰瘍の始まりは、PLS、TTH、AUCの変数に対する治療グループ間で有意な違いがあった。Multiple range testを用いた有意差の結果の比較では、7日間局所冷却で治療した部位は、他の3つの変数全てにたいして、他のグループよりも毒性が少なかった。1日だけの冷却は、治療しなかったよりもPLSとAUCは小さかった。TTHでは効果はなかった。14日間DMSOを用いた場合は治療しなかった場合よりもPLSとAUCは小さかった。それらの違いは統計的に有意がある。7日間冷却による違いよりも数学的に有意差は少なかった。7日間DMSOをした場合は、PLSとAUCについて治療しなかったことと比較して利点はなかったことを示し、DMSO14日間では、TTHは長い結果となった。	局所冷却はdoxorubicinの血管害漏出後の壊死組織を予防することにおいて、非常に効果的な介入であることが示された。一方、先行研究のDMSO7日間の有効性は支持されなかった。治癒時間は、DMSOの適用によって長期化した。用量反応関係は、冷却でもDMSOでも見られた。DMSO14日間は、治療なしよりもいくらかの有益性が示されたが、全ての変数で7日間の冷却よりも有意に損傷が悪化した。この結果から、我々の標準的な実践(doxorubicinのEV後の局所冷却)の理論的解釈を提供し、実践の科学的な基盤を提供した。	パラレル	5	EV治療に対する基礎的研究がある。動物実験であるが、有意な結果が示されていることから採用とした。(研究デザインとエビデンスレベル確認)

3-7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
長谷川 泰男 他 1992 日本	早期の抗癌剤漏出の14症例の報告である。抗癌剤のEVは、発赤、水疱、硬結、壊死が含まれる反応がみられた。治癒には数ヶ月あるいはそれ以上必要とされ、後遺症や機能障害が残った。組織損傷を最小限にするために早期の処置が重要である。	早期の抗癌剤漏出がみられた14症例	早期の抗癌剤漏出がみられた14症例	介入		14症例の抗癌剤のEVによる局所障害とその早期治療の報告。	抗癌剤の静脈注射による局所副作用は全副作用の2~5%にみられ、なかでもEVによる局所障害は0.5~0.6%の頻度で発生すると言われている。EVの初期治療は、1)局所処置(漏出薬剤の体外排出、局所冷却)、2)薬物療法(解毒剤の使用、副腎皮質ホルモン)の使用が重要である。	事例研究 症例報告、専門家の知識	4	
Heitman C et al. 1998 Great Britain	抗癌剤(doxorubicinとepirubicin)のEVに対する外科的治療に関する検討	①慢性リンパ性白血病の54歳男性(doxorubicin) ②乳がん転移の62歳女性(epirubicin) ③乳がん転移の73歳女性(epirubicin)	外科的に壊死組織の切除を行った後に皮膚移植を行う	外科的に壊死組織の切除を行った後に皮膚移植を行う	doxorubicin and epirubicin	①の事例は、右手の手背から投与されたdoxorubicinがEVし、保存的に治療されていたが、1カ月経過後改善が見られず、形成外科・手の外科に紹介。デブリドメントをくり返し、欠損部分に皮膚の分層移植が行われた。治療期間中は3週間で機能障害を残した。②の事例は、前腕の腹側より投与されたepirubicinがEVし、2日後に紹介。2回のデブリドメント後、植皮が行われ、治療期間は2週間で機能障害は残さず治癒した。③の事例は、左手背より投与されたepirubicinがEVし、4週間後に紹介。皮膚、皮下組織、腱にまで障害が及んでおり、デブリドメントがくり返し行われ、伸筋腱も切除された。植皮により創は閉鎖したが、機能障害が残った。入院期間は9週間。	doxorubicinとepirubicinによるEVをきたした際に、外科的治療を行い、経過を見た。その結果、なるべく早期にデブリドメントを行い、開放創としたうえで、2期的に閉鎖することが推奨される。doxorubicinとepirubicinの漏出の場合、閉鎖を遅らせるよう早急に広範な外科的壊死組織切除を行うことは、入院の長期化と機能障害を避けるために大変重要である。	症例集 積研究	4	

3-7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Herrington et al. 1997 USA	pacitaxelによる強度の壊死を症例報告した。	53歳女性ステージIIb乳癌既往のある患者、doxorubicin, シクロフォスファミドの後タモキシフェン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。pacitaxel 250mg/m ² 、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。		なし	pacitaxel	2-3日後前腕の背部に発赤と痛みを訴えたがそのときには何も投与されなかった。しかし11日後点滴部分に痛みがEV部分とその周辺に広がった。EVの程度はグレード4、壊死部分は切除され、セファレキシム、スルファジアジンナトリウムの投与で15日後治癒した。感染症状はなかったが、11日目ペプトストロ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あった。26日目肉芽化し発赤が縮小。32日目外科的には傷は治癒。50日目適切に治癒。	以前pacitaxel投与部位にリコールを呈する3つの症例報告があったがこれらはEV部分にひどい痛みと発赤、硬化、色素過剰、水泡を形成したが、この症例の場合はこれらを呈することはなかった。現在のところ局所解毒剤についてはpacitaxel後のEVIに対しDMSOは効果が少なかったがマウスの実験でhyaluronidaseは効果があつたと報告されている。pacitaxelによるEVの潰瘍なしの症状にはクーリングのみのほうがよかった。もし末梢から投与しなければならぬのであれば、患者はEVIによる壊死の潜在リスクに注意すべきである。	事例研究／症例報告	5	
Ignoffo et al. 1980 USA	EVIに関連するリスクファクターについて論議すること、病態生理学的メカニズムと臨床の出現状況を記述すること、現在可能な治療方法を提案すること	文献(詳細不明)と、UCSFの臨床経験	文献(詳細不明)と、UCSFの臨床経験	記載なし		EVIには6つのリスクファクターがあつた(解剖学的要因、生理学的要因、薬学的要因、放射線要因、ロジスティック要因、医原性要因)。組織的なデクニクでEVIは減少すると考えられることから、抗がん剤投与の手順を紹介した。抗がん剤毎にEVI反応をメカニズムを含めてまとめた。更に、EVIが出現した場合の手順と、抗がん剤による治療方法をまとめた。	我々の推奨で科学的に確立されたものはほとんどない。だが、EVIは全身性の毒性にはならなく、壊死性の高所的な損傷の広がりを防ぐことが可能だろう。現在用いられている多くの治療法を裏証する研究が必要である。	専門家の知識	5	1980年の文献であり、引用文献は1970年代が中心という古い文献であるが、EVIの管理については全体的に網羅されている文献である。しかし文献検索の方法には言及されていない。要因について挙げられているが、引用文献に依拠しているが、引用文献に依拠して記述されていない。抗がん剤投与のUCSFのプロトコールから、メカニズムも踏まえたEVI治療薬についての記載されており、豊富な内容となっている。

3-7)EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
Ignoffo RJ et al. 1980 USA	抗癌剤の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放射線学的な因子(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reactionに関した抗がん剤として、①抗がん剤性生物質、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外科的な方法(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にお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。対照群をのま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	1980年に発表され、すでに四半世紀前のものである。EVへの対処の歴史的な流れを理解するには参考となる。漏出後の対処方法については、研究例が少ない中で文献レビューであり、エビデンスレベルは低い。
石田陽子 他 2004 日本	薬剤漏出に対するアクリノール湿布の作用を明らかにするために実験動物を用いて基礎的研究を行った。	ラット	ラット		doxorubicin, diazepam	各薬剤を漏出したラット皮膚で、肉眼的所見は認められなかったが、組織学的に、皮下組織に重篤な浮腫や炎症性細胞の浸潤が観察され、薬剤漏出による組織傷害を確認した。血液検査では有意差なし。	薬剤漏出部位へのアクリノール湿布による効果を示す知見は得られなかった。	比較対照試験(同時対照)	5	
石田陽子 他 2003 日本	薬剤漏出に対するリバンノール湿布の有効性を明らかにすること。	ラット	ラット		diazepam	血液検査では有意差なし。肉眼的観察において、EV部位に病変は観察されなかった。顕微鏡的観察では、各群のEV部位に皮膚の壊死像や炎症性細胞の浸潤を伴った浮腫がみられ、皮膚に隣接する皮下組織においても浮腫が認められた。各湿布群の病変は軽度であり皮膚の再生像も強く見られた。あくリノールと蒸留水では質的な違いを示す所見はない。	EV時に対するアクリノール湿布の有効性が示唆された。	介入(実験)研究	5	薬剤が抗がん剤ではないが有効なデータと思われる。

3-7) EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
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。炎症性のもものは、紅斑・発赤・腫脹を起す。潰瘍形成にまでは至らない。起壊死性のもものは、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の局所注射を行う。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があるが、漏出後の組織浮腫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。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	2003年発表の16の文献を用いた日本語のごく簡単な総説。抗がん剤投与時の皮膚障害に関する知識が記述されている。
石原和之 1992 日本	国立がんセンターにおいて抗がん剤のEVの症例について、種々の処置を試みている。その対象は、漏出直後や漏出して既に皮膚症状を呈し放置していた症例である。症例を用いて、血管外量とその対策について述べている。					漏出したかどうか判らない程度のもので点滴終了後何となく違和感があるがEV後に適切な治療を行わない症例は、ある程度経過してステロイドを内服させても硬化を示さず、疼痛と運動障害の後遺症が残った。漏出直後に処置(局所にステロイド剤を皮下注射しその後ハナールの湿布とステロイド軟膏を塗布)をした症例は、何の障害も残さず再度同じ血管による点滴が可能になるまで回復した。また、漏出しても気づかず放置して経過した後に処置した症例は、改善がみられるものもある。	EVの予防は、抗がん剤の投与は知識をもった人が行うべきである。注射針は非シリコン処理した針が推奨される。起壊死性抗がん剤は十分薬液を希釈して使用する。注射部位は前腕表在性静脈が適しているなどがあげられる。漏出後の処置は、抗がん剤投与時には漏出が発見された時にただちに中止し、点滴ラインの薬液を吸引してから針を抜去する。米国では病院薬剤師会によって「抗がん剤EVIに対する処置指針(ガイドライン)」が作られ、抗がん剤EVI処置キットが決められている。	事例研究／症例報告、専門家の知識	4	

3-7)EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エピデクス・テープル

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
Jeffrey A et al. 2000 USA	DocetaxelのEVの5算例を紹介し、推奨される治療を提示すること	docetaxelを末梢静脈投与によってEVし、損傷を負った54歳から89歳の5人の患者		投与部位周辺に、温電法、拳上、range-of-motion exerciseを行った	docetaxel, paclitaxel	5名共にEV当初にはマイルドな疼痛と腫脹があった。事例によって、冷却、拳上、温電法、運動を行った。数日後にはそれらの症状は改善されたが、tendernessと水疱形成が増加した。全ての事例は3週間後所定の症状やサインはほぼ消失した。だがそのうち2名には皮膚変色が認められ、1名では、18ヶ月間という長期的でマイルドな感覚障害が生じた。	docetaxelのEVの早期の症状としては、一週間以内に局所の浮腫、紅斑が発達し、時に疼痛や水疱形成を伴う。温電法、拳上、range-of-motion運動をルーチンに行うことにより、EVの症状やサインは3週間で徐々に解消される。	事例研究／症例報告	5	
Jensen JN 2003 Denmark	アントラサイクリンであるEpirubicinのEV後にDexrazoxaneを用いて、外科的処置なしに治癒した症例の報告	41歳 女性 乳がん患者 (非定型的乳房切除術後、cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracilを9サイクル施行)	41歳 女性 乳がん患者 (非定型的乳房切除術後、cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracilを9サイクル施行)		epirubicin	乳がんの術後、3サイクルめのepirubicinを投与中、刺入部の痛みを訴え、投与を中止した。発赤と腫脹(4×6cm)が見られ、5箇所を生検し、蛍光顕微鏡で調べた。漏出2時間後にDexrazoxaneを投与した結果、漏出から24時間後発赤と腫脹は消失していた。その後2週間外来で経過を観察したが、漏出部に組織侵襲は見られなかった。	EV後にDexrazoxaneを投与することで、epirubicinによる皮膚障害は軽症で治癒した。	事例研究／症例報告	5	エピルピチンの漏出時に解毒剤としてDexrazoxaneを用いて、症状が軽快した1事例の報告
金井久子 2004 日本	乳がん化学療法に関する化学療法前オリエンテーション、化学療法実施前の患者評価、化学療法法の副作用、副作用の判定基準、副作用へのケア(骨髄抑制、白血球・好中球減少、血小板減少、悪心・嘔吐、便秘、下痢、口内炎、腋毛、血管炎・EV)について記述されている。					P54 血管炎・EV、静脈注射による皮膚損傷に関与する要因には、薬剤の種類や漏出量、漏出部位、患者の状態などがある。予防としては、確実に血管確保をする、抗癌剤投与中に痛みなどの訴えがある場合は投与を中止して、早期に適切な処置を行う。使用薬剤は、外用薬はステロイド軟膏、皮下注射にはソル・コナーフや塩酸リドカインを用いている。		専門家の知識	5	

3-7)EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 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
金見玉青 2004 日本	抗がん剤の安全な取り扱い、EV時のケアについて解説する。					抗がん剤のEVによる組織のダメージは、薬剤の種類、EVの起こった部位、漏れでた量、生じてからの時間によって重傷度が決まる。抗がん剤の注射時の注意や生じた時の早期処置が重要である。患者自身もEVについて理解することが大切である。	NSは丁寧な観察と患者におこる現象を総合的に考察する力が要求される。患者におこる侵襲を最小限にし、誠意をもって最善を尽くすことが重要である。	ナラティブ・レビュー、専門家の知識	5	どの文献をもとに述べているかが定かでないために、ガイドラインとしての採用は×。しかし、レビュー文献としては採用する。
神田清子 1988 日本	抗腫瘍剤のEVによる組織変化に対して無処置、冷湿布、温湿布、冷温湿布群別に効果を検討した。	成熟ウサギ	成熟ウサギ		adoniamycin	皮膚温は、各群ともEV前が高く、EV後18時間まで下降、その後上昇した。発赤・腫脹などの肉眼的変化はコントロール群に変化が少なく、冷湿布群の変化が著明であった。顕微鏡的組織変化は、EV1日目にWBC浸潤が活発で、軽い浮腫・筋の変化が起り、5日目には融解と壊死が加わり、14日目には筋層周辺の繊維化を認め炎症過程をたどり、各群とも同様の変化を示した。	抗腫瘍剤のEVに対し、温湿布、冷湿布、冷温湿布、無処置による顕微鏡的組織変化のちがいは明らかにされなかった。	介入(実験)研究	5	