

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
Raley J et al. 2000 USA	docetaxelを末梢静脈から投与した際にEVを起し、これによりgrade4の組織毒性が生じた初めての経過報告。	再発卵巣がん患者でdocetaxelおよびcarboplatinによる化学療法を3サイクル受けた71歳の女性	再発卵巣がん患者でdocetaxelおよびcarboplatinによる化学療法を3サイクル受けた71歳の女性の女性		docetaxel	左手前腕から溶解したdocetaxelを100ml (docetaxel 0.48mg/生理食塩水 1ml) 投与した頃、EVが生じた。投与は中止し、右手前腕から投与を再開した。この段階では、EVした部位に異常は認められなかった。EV後6日目に紅斑が生じた。その後、浮腫、痛みや紅斑は増強し、水泡が生じた。手首や指の伸展、屈曲時に痛みを伴い、可動範囲に影響した。皮膚障害はGynecologic Oncology Group common toxicity criteriaでは、grade4に分類された。EV部は保存的に管理し、その後、4週間以上経過して皮膚障害や機能は完全に回復した。	docetaxelのEVによってgrade4の組織障害が生じた。保存的な管理により、組織障害は治癒したが、docetaxelを原因とした組織障害は非常に回復が遅れるため、投与に際してはEVを起さないように細心の注意が必要である。	事例研究／症例報告	5	2000年に発表されている。docetaxelによるEVに関する最初の報告。
Reilly JJ et al. 1977 USA	adriamycinによるEVでは、激しい炎症反応をおこし、全層性の皮膚損傷や腱や神経血管にまで不可逆性の影響を及ぼすため、10例の事例をまとめた経過や最善の治療法を模索する。	10名のEVを起し、治療を受けた患者。adriamycinの化学療法を実施している看護師、医師から該当患者を抽出。いく人かの患者はすでにEVを起した患者を含めた		NA。ただし、治療のための介入は実施されている。	adriamycin	3名はヒドロコルチゾントリウムコムハク酸を抜針する前に投与し、数名は炎症部位に冷罨法を行った。その後、全員が化学療法を継続し、2名はadriamycinを中止し、継続したものではありませんが生じなかった。7名に潰瘍が生じ、うち3名は皮膚潰瘍と関節拘縮による重度の機能障害を生じ治療にも時間がかかった。	adriamycinは、関節周囲への投与は避け、adriamycinによるEVの治療が遅れる場合には手術も推奨される。異常の早期発見や確実な投与が根本的な機能損傷を防ぐことができる。	症例集積研究	4	

3-7)EVからの組織長裏回復の治療・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
Ruddip h R et al. 1976 USA	adriamycinを 経静・動脈的 に投与し局所 の皮膚障害 (壊死)を生じ た事例につい て報告する。 (adriamycinに よるEV後の臨 床経過につい てレビューした ものがこれま でなかったた め、という位 置づけ)	Case1:64歳 白人女性、ア ルコール依存 症、播種性卵 巣腺がん、 Case2:57歳 白人女性、子 宮頸がん(扁 平上皮がん)、 鎖骨上リンパ 節転移Case 3:82歳白人女 性、子宮頸が ん(扁平上皮 腺がん)、鎖骨 上リンパ節転 移Case4:64 歳白人男性、 側頭部未分化 悪性組織球 腫、動脈投与	Case1:64歳 白人女性、ア ルコール依 存症、播種性 卵巣腺がん、 Case2:57歳 白人女性、子 宮頸がん(扁 平上皮がん) リンパ節転移 Case3:82歳 白人女性、子 宮頸がん(扁 平上皮腺が ん)、鎖骨上 リンパ節転移 Case4:64歳 白人男性、側 頭部未分化 悪性組織球 腫、動脈投与	チャートから？	adriamycin(doxorubicin)	Case 1: adriamycinIV投与と併せて治療を施行。開始前には腫部に放射線治療を実施。左手首と右手首の静脈を交互に使用、8クール実施、治療薬は頭部の#2静脈からフンジョット(push)投与(case2,3も同様)。治療開始後2ヶ月目、左手首にEVが疑われたが、痙攣は右手手背と左手首双方に出現、潰瘍は当初表層のみであったが徐々に進行し全層に達した。潰瘍発症から3ヶ月後形成外科受診時、右手背は2×2cmの潰瘍と壊死、左手首背は6×8cmの潰瘍を形成、双方にデブリードメントを行い分層植皮をを行った。組織検査では潰瘍部は真皮に急性・慢性の炎症と線維症を確認。Case2:化学療法前に骨髄と鎖骨上転移部分に放射線治療を実施、その後adriamycin週ごと投与施行、11週実施し手と前腕の静脈を交互に使用、右手背にEV発症、2cm径の潰瘍形成、蜂巣炎を併発、当初局所的に酵素軟膏を塗布したが効果なく潰瘍は進行し伸筋腱(第3・4指)に達し形成外科に入院、潰瘍を切除し分層植皮(大腿より)を施行、疼痛所徐々に軽減し理学療法士の指導の下、手を正常に使うことができるようになった(ROMの記載あり)Case3:放射線治療(内部照射、外部照射双方)実施後、adriamycin週ごと投与、12週実施。左右の手の静脈から投与、右手背にEVを発症し手背に痙攣を形成、疼痛と腫脹があった。全層壊死が3ヶ月続き、受診時2×2cmの全層性皮膚壊死を生じていた。壊死皮膚を切除し分層植皮(大腿部より)を施行、良好に治癒。(ROM記載あり)Case4:15×10cmの側頭部潰瘍(上記診断)に対し左甲狀腺動脈を介して側頭動脈にカテーテルを留置、adriamycinを33mg/日、3日連続投与、投与3日後左顔面に浮腫出現し左下顎角に表在性の水泡出現、1週間後には表皮の皮膚欠損(1×2cm)をもたらす以降3週間かけて増大、腫瘍に対して放射線治療を行っていたが潰瘍のたまりに中止された。潰瘍の臨床兆候は沈静した。患者は仕事に復帰したが左下顎角の潰瘍治療をもとめ、化学療法終了後6ヶ月目に再入院、2×3cmの潰瘍を形成しており潰瘍は下顎内側に貫入、潰瘍を切除し壊死した下顎は骨かん子で除去。耳介後部の皮弁は前方に回転し皮弁提供部位には分層植皮(大腿より)を行い皮弁は治癒。	adriamycinによるEVに対する外科処置として潰瘍の広範切除があり、適切な血床が確保できる部位において分層植皮も成功した。	症例集 構研究	4	かなり古い文献であり(1976年のCancer、当時としては先駆的に発表されたものであると考えられる)に関して多数の文献があると考えられ、近年の文献と比べ遜色がある場合(新たな知見の記載など)不採択としてもよいかもしれない。考察部分にadriamycinによるEV事例を引用し蜂巣炎、重度の硬結を伴うEVが関節可動域を減少させた事例、静脈炎、蜂巣炎が壊死や線維症をもたらした事例を引用(文献11,13)。recall phenomenon(早期の文献を参照(文献5,6)早期の外科的デブリードメントの必要性と、発赤や圧痛のある部位に、応じ潰瘍部のみでなくその縁を含めて切除すること、分層植皮移植の有効性について述べている。adriamycinEV後の外科的処置法の選択に参考になる。

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
Rudolph R et al. 1979 USA	adriamycinをラットの皮筋層に下注射または皮下注射に、よって、皮膚潰瘍を起す動物モデルを作成する。このモデルによつて、adriamycinの投与量と濃度を交えることでの潰瘍の状況を比較すること。	Sprague-Dawley rats 120匹 (250g ~ 300g)	Sprague-Dawley rats 120匹 (250g ~ 300g)	介入後、皮膚病変のサイズと体重を毎週測定し、さらに1,3,5,7日毎に病変部の生検を行い組織学的検査を行った。	adriamycin	contorol群は潰瘍が生じなかった。adriamycinを注射し、皮膚潰瘍が生じた。病変のサイズは注入量の多さによって増大し、潰瘍が治癒するまでもにも長く時間を要した(図1,2)。adriamycinの投与量を0.5mlに一定にした場合の反応は図3,4となり、発生する潰瘍の大きさが急激に大きくなる濃度は、0.010-0.020mg/mlであった。adriamycinによつて壊死した皮膚を除去することは治癒を早めるが、結果として通常のテプリドメントより治癒が遅い。組織学的には一週間後には早期の皮膚の壊死や急性の炎症がみられた。	adriamycinの皮下注射により、注射部位は潰瘍を形成し、この大きさは薬剤の投与量に関連していた。adriamycinは0.010-0.020mg/mlの濃度で潰瘍の大きさは急速に増大した。薬剤を希釈することによる皮膚潰瘍形成減少の可能性が示唆された。また壊死部は通常の外科的に作られた壊死ぶより治癒が遅いが、テプリドメントを実施した方が非実施より治癒が早かった。	介入(実験)研究	5	ラットを用いた動物実験研究であり、皮膚構造も異なり、人に適応させるにはさらに検討が必要であるが、adriamycinを希釈して投与するという点は参考にできる情報である。
佐々木純他 2001 日本	EVの予防策と対処方法についてまとめた。					EVの予防には、投与経路の確保と投与方法に留意すべきである。EVがおきてしまったら、薬液をできる限り吸引し、対応する薬剤をラインから投与し、圧迫せず保冷もしくは加温し頻繁に漏出部位をチェックする。使用する薬剤として、副腎皮質ステロイド、重炭酸ナトリウム、ヒアルロンダーゼ、チオ硫酸ナトリウム、ジメチルスルフォキシドが紹介されている。doxorubicinなどのアントラサイクリン系薬剤は保冷が推奨されビンカアルカロイドでは保冷は禁忌と言われている。潰瘍形成にまで至った症例では皮膚移植の適応となる。	EVは、医原性であるため予防が第一であり、漏出時には適切な対処が障害を最小限に止めることを認識する必要がある。	ナラティブ・レビュー	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
Satter white BE 1980 USA	doxorubicin (adriamycin) 投与によるEV時の緊急処置をまとめたキットの紹介とその効果の可能性を示すこと	キットによる処置を受けた2名の患者		<p>キットによる緊急処置。1. 静脈周辺の炎症を確認(ヒリヒリ感や灼熱感、血液逆流の有無、注入部位の腫脹)。2. 針からシリンジを抜く。3. バイカルボネート溶剤の入った5mlシリンジをつなげ、内在する針を経由して注入する。</p> <p>4. 内在する針を抜く。5. ヒドコロルチゾンコハク酸塩(ソルコーテフ)100mgを炎症部位の皮下に注入する。6. ヒドロコルチゾンクリールム1%をぬり、滅菌ドレッシング4×4で覆う。7. 24時間アイスパックを適用する</p>	doxorubicin (adriamycin)	キットによる治療を施した後の診察では、2名とも、注入部位の発赤、潰瘍、壊死は起こらなかった。		事例研究ノ症例報告	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
Scuderi 1994 Italy	抗がん剤のEVの患者に対する治療のサマリ-と、保存的治療に対する示唆	抗がん剤のEV疑いとして経過観察されていた52名の患者のうち、腫瘍のタイプ(血液疾患)と特定の治療(vinca alkaloidとdoxorubicinの投与)を基礎として選択した40名		37名は漏出部位に損傷に従って生理食塩水の皮下投与を3回から6回繰り返した。また、局所用のステロイドを閉塞するように適用した。そのうち27名は現疾患のためにステロイドを内服し、13名は非ステロイド性抗炎症剤が3日間投与された。深い潰瘍がある3名には外科的手術が行われた。潰瘍部の切除と局所的皮弁による再建が行われた。	vinca alkaloid, doxorubicin, saline solution, corticosteroid	37名全ての患者で、疼痛や紅斑は4日間で消失し、10日から14日間で表面の潰瘍が消失した。手術をした3名は機能的にも美的にも良好な結果を得た。	損傷前の状態で大量の食塩水を投与することは、露出した薬剤の濃度を減少させ、漏出した薬剤の再吸収を促進させたと考えられ、結果的には外科的処置を避けることができた。	事例研究／症例報告	5	
Shapiro 1994 Australia	paclitaxel使用し、EVとその後のリコール反応が事例について紹介する。	49才女性。乳頭状リンパ腫性嚢腺腫に対して化学療法を実施。2年後に再発し、paclitaxel 175mg/m ² とcisplatin 75mg/m ² の治療を実施。腫瘍マーカーが正常化したのちにpaclitaxel単剤(175mg/m ²)の治療を行なった。		N/A	paclitaxel	paclitaxel 6サイクル目の時に、左手背に血管確保を行なった。その際、少量の浮腫が生じた。漏出7日後、炎症のない局所の浮腫が生じた。漏出7日後、紅斑・硬結・疼痛・水疱を特徴とする蜂巣炎が生じた(潰瘍・膿瘍の形成はない)。抗生剤投与をしたが、感染の要因はなく、14日後に徐々に消退した。7サイクル目に左上腕に血管確保し、paclitaxelを投与した(前回漏出部位は正常)。投与8時間以内に急性の腫脹・硬結・疼痛と紅斑が前腕の左腕の漏出部に生じた。この反応は7日で徐々に解決した。	paclitaxelによる軟組織の障害はまれのようなであり、添付文書にも掲載されていないが、paclitaxelは皮膚障害を起こしうるものである。本事例のように皮膚障害が後になっても出現し、実際にその完治に3週間を要した。このようなりコール反応については、臨床試験の段階では報告されていない。	事例研究／症例報告	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
Soble MJ et al. 1987 USA	壊死性薬剤 (DNA結合剤)である daunomycin (DAUNO), mithramycin (MITH), actinomycinD (ACT-D), amasacrine (mAMSA), esorubicin (ESO)について皮膚潰瘍形成と投与量との関係性について、および皮膚潰瘍に対する薬剤の効果を検証すること。(*この中でMITHだけは非DNA介在抗生物質である。)	BALB雌マウス (体重20-25g) 各治療方法群に対して5匹づつ使用	BALB雌マウス(体重20-25g) 各治療方法群に対して5匹づつ使用		DAUNO (daunomycin), MITH (mithramycin), ACT-D (actinomycinD), mAMSA (amasacrine), ESO (4-deoxydoxorubicin)	MITHのみ潰瘍を形成しなかった。DAUNOとESOは臨床上使用される濃度で、最大の潰瘍を形成した。局所治療では、無効のものは、冷却・温熱・生食・ヒアルロニダーゼ・グルコルチコステロイド・イソプロテノールであった。DMSOは、DAUNOの潰瘍の修復に効果があったが他の薬剤では効果を示さなかった。	DNA結合剤である DAUNO, ESO, ACT-Dは、哺乳類皮膚モデルにおいて、壊死性があり、EVの予防のためにこれらの薬剤は慎重に投与されなくてはならない。臨床においては、これら薬剤のEVに対して推奨できる単一の局所の補助薬剤や対処方法は見出せなかったが、DAUNOの皮膚毒性に対して局所用DMSO投与は効果が示された。	介入 (実験) 研究 比較対照試験 (同時対照)	5	ヒトへの投与量に換算した量をマウスの皮内に投与して潰瘍形成モデルを作成している。これに対して局所的な治療効果を検証し、DAUNO (ダウノマイシン)にはDMSOの局所投与により有意な効果があったとされている。しかしながら文献中の表1ではこの有意差が示されておらず、むしろmAMSA (アミサクリン)ではp<0.05で示されており、難解である。
Sonneveld P et al. 1984 Netherlands	Doxorubicinを rapid bolus injection (静脈内急速投与) 中にEVを起し、その後漏出部が壊死し、皮膚移植を施行した患者の経過報告および漏出後28日目の皮膚組織のDXR濃度を測定すること。	Doxorubicin投与中のEVをした木ジキンリンパ腫の26歳白人女性患者		N/A	doxorubicin	DXREY後28日経過した皮膚組織から高濃度のDXRが検出され、依然としてDXRは代謝されていないかった。：潰瘍の中心部：穿刺部周囲の組織は硬潤し、その部位のDXR濃度は750ng/gで、また穿刺部から5cm離れた組織のDXR濃度は180ng/gであった。組織学的分析では、DXRによる壊死の後(表皮は完全に破壊され、表皮や皮下の壊死や肥厚、繊維化を認めた。	EVしたDXRは皮膚組織で代謝されず、局部にDXRのまま長期間残存していること。そのことは重症な潰瘍、壊死をもたらし可能性があり、EV後早期に皮膚を外科的に切除することが効果的な治療であろう。	事例研究/症例報告	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
Spiegel RJ 1981 USA	化学療法における急性の有害事象についてレビューすること	化学療法での急性有害事象に関する文献		N/A		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してある。		ナラティブレビュー	5	
Stanford BL et al. 2003 USA	paclitaxelによるEVの報告を要約し、vesicantであるかどうかを分析する、paclitaxelによるEVの管理と方法を分析する。	既存の症例報告の論文		N/A	paclitaxel	組織病理学的には凝固性、虚血性、脂肪壊死という表現の報告があることから、paclitaxelはvesicantに属するようだが、量や濃度が特定された報告がないため、結論を出すことは難しい。paclitaxelはDNAに結合をする薬剤ではないため、冷却をする処置が推奨できない。hyaluronidaseはpaclitaxelの局所解毒剤として報告されている。150Uのhyaluronidaseに、3mlの生食が効果的とされている。	局所解毒剤なしの完全な治癒の報告はない。paclitaxelは汎用されているにもかかわらず、その患者管理の方法は多様である。paclitaxelは少なくとも1時間かけて静脈内点滴をするようにされているが、中には中心静脈から投与したほうが望ましいという例もある。hyaluronidaseについてはさらに多くの患者を対象に調査する必要がある。	システムレビュー	4	
Svingen BA et al. 1981 USA	Adriamycinによる皮膚潰瘍に対するDMSO (dimethyl sulfoxide) とビタミンE (α-tocopherol) の効果を検討した。	ラット(合計200匹の雄ラットを使用)	ラット(合計200匹の雄ラットを使用)		adriamycin, dimethyl sulfoxide, α-tocopherol	潰瘍のサイズダウンは、DMSO 1mlを2日間では11%、DMSOに10%ビタミンE 1mlを加えたものを2日間では88%、DMSOに10%ビタミンE 1mlを加えたものを7日間では2日間より良いデータは得られなかった。	DMSOとビタミンEの組み合わせは、adriamycinによるEVへの治療効果が大きいといえる。	非ランダム化	5	ラットを用いた動物実験。1981年とやや古めの文献。

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
Swartz AJ 1979 USA	doxorubicinによるEV発症時の対処についてレビニューに基づき5つの基本的なステップを提示することを目的とする。			先行研究	Doxorubicin(adriamycin)	EVの管理方法は大きく2つに分類される。即ちA:「点滴技術に伴う機械的・技術的操作方法」と、B:「化学的対処法」の2種類である。「A」としては、刺入部位(頭皮静脈の使用、肘前静脈、可動の大きいところ=関節近くは避ける)、や使用器具(butterfly needle、y字管から投与、投与時間短縮のためのpiggy bagで投与するなど)を検討、「B」については共通見解はより少ない。doxorubicinのEV初期症状(苦痛、刺すような痛み、灼熱感、腫脹、紅斑、逆血なし、という症状を呈したら、ステップ1.直ちに点滴を停止する。最近は多くの臨床家はさらにステップ2を薦める。ステップ2.針あるいはカテーテルを正しい位置において置く。その抗炎症薬(ステロイド)あるいはアイスバックを使用。さらにステップ3. hydrocortisoneかDexamethasoneを即座に投与し、ステップ3の発展した形として、ステップ3A.8.4%の炭酸水素ナトリウム5mlを留置針から即座に投与し、続いてhydrocortisone 100mgもしくはdexamethasone 4mgを同じ針から投与する、4. EV部にアイスバックを24時間あてる、5. EV発症後1週間に1-2回、数週間にとわって患者の観察を続ける	doxorubicinによるEVは組織壊死、消耗性の合併症を生じうるものであり、投与者は投与前・後の技術を得ておく必要がある。EVを生じたら即対処が必要であり、ここでは治療計画における5つの基本的ステップを提示した。	ナラティブ・レビュー・専門家の知識	5	1979年のCancerNursingの「pharmaceutics」の項に掲載されたもの。順次化学療法薬を取り上げEVを生じた場合の対処法についてレビューを連載したもののひとつと思われる。対処法が5段階で示されており、引用文献も示されているため一応採用とするが、より最新の介入研究データがあれば、そちらを優先的に使用する。
武田利明 2003 日本	薬剤のEV時のケアについてレビニューする。					EV後の皮膚障害の組織像は臨床的には見ることはできず、動物実験で肉眼的には出血・浮腫・炎症性細胞の浸潤・膠原繊維の变性・壊死であった。EV後の処置で冷電法が温電法が受け入れられているが、一般的には冷電法が議論が分かれるが、アンケート調査の結果、EV後のケアに統一性がなく、温電法・冷電法・リハノール湿布が実施されており、ケアの根拠も曖昧で個々のNSの判断で行われている実態が明らかになった。EV後のリハノール湿布貼用はラットの背部皮膚にAdriamycin漏出後に実施したところ有効性を示唆する知見は得られなかった。また、同様に温湿布と冷湿布の比較検討においても肉眼的および病理組織学的に検索しても電法の有効性を裏付ける知見は得られなかった。	基礎的研究と臨床研究を行い、根拠に基づくケアを確立することが急務である。	ナラティブ・レビュー	5	ガイドラインとしては採用できない。しかし、EVについての現状、漏出時のケアについて書かれている総説。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
田村敦志 1999 日本	点滴漏れによる皮膚障害				doxorubicin, mitomycinC	予防として、a.穿刺部位、手背、手関節部、肘窩など関節部や軟部組織に乏しく直下に腱、神経などが存在する部位を穿孔しない。また頻回の使用により遠流の悪い静脈、硬結を触れる静脈は避ける。b.柔軟な留置針を用いて針を固定し、あらかじめ組織障害性薬剤を含まない輸液をつないで点滴ルートとする。c.発泡性薬剤では薬液を十分希釈して点滴投与する。	治療として、a.薬液排除、b.局所の冷却、c.中和・解毒剤の投与(DMSO、チオ硫酸ナトリウム、ヒアルロニダーゼ)、d.ステロイド投与(ベタメタゾン)	専門家の知識	5	
Tsavaris NB et al. 1990 Greece	組織壊死や再建手術の必要性を最小限にするための保存的治療の効果とを評価すること。	EVから治療開始までの時間で、A群32名(5分~90分)を新EV群、B群21名(5日以上)を古EV群の2群に分けた。		A群は、ヒドロコルチゾン(500mg)を周辺から中心に向かって注入し、その後ベタメサゾン軟膏を塗り、その後ベタメサゾン軟膏を塗り、包帯保護を行う。軟膏は2日間12時間おきに、以後は完全治癒まで24時間おきに塗布する。B群は、サリチル酸で生成された表皮剥離性軟膏を5時間塗り、その後ベタメサゾン軟膏をA群と同様に使った。	doxorubicin, epirubicin, vinblastine, mitomycin, mitoxantrone	対象者全員において組織壊死や手術が必要となるような脱皮は生じなかった。全員治癒したが、期間には薬剤やEVの広がりがりや治療を始めた時期によって様々であった。A群では、doxorubicinが治癒までの時間が最長で、皮膚の色素過剰が永続した。	保存的治療により組織壊死や再建手術を回避することができた。	非ランダム化比較対照試験	2c	

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
Tsavaris NB et al. 1992 Greece	doxorubicin(A DM),epirubicin(E PR),vinblastine(VLB),mitomycin(MMC)4種のEVに伴う組織壊死予防に向け、壊死を最小限度に外科的再建を回避するため、保存的方薬としての薬物療法(hydrocortison eと dexamethason e)にチオ硫酸ナトリウム sodium thiosulfate(ST)を用いるかという2通りの療法で得られる効果を比較評価すること。	doxorubicin(ADM),epirubicin(EPR),vinblastine(VLB),mitomycin(MMC)のいずれかの静脈投与を受けた年齢17-70歳の男性37名、女性25名を対象とした。抗がん剤注入0-15分後という初期発現のEVで、漏出範囲が1,800平方mm以下であることを対象の適格性基準に規定した。対象の内30名をグループA、32名をグループBと2つに分け、それぞれスケジュールA・Bの治療方法が用いられた。	doxorubicin(ADM),epirubicin(EPR),vinblastine(VLB),mitomycin(MC)のいずれかの静脈投与を受けた年齢17-70歳の男性37名、女性25名を対象とした。抗がん剤注入0-15分後という初期発現のEVで、漏出範囲が1,800平方mm以下であることを対象の適格性基準に規定した。対象の内30名をグループA、32名をグループBと2つに分け、それぞれスケジュールA・Bの治療方法が用いられた。	EVの状況を観察、記録し、病変部は写真を撮った。	doxorubicin(ADM)、epirubicin(EPR)、vinblastine(VLB)、mitomycin(MC)	A群とB群の両群間で性差、年齢、EVの大きさ(サイズ)に有意差はなかった。DOXとetoposideをEVした1名の患者は<2,200mm ² の範囲を超えたため、この1名のみ外科的治療を実施した。治療までの期間は、DOX(ADM)→A群:21日、B群:5日、EPR→A群:16日、B群:9日、VLB→A群:8日、B群:4日、MMC→A群:11日、B群:4日、DOXとEPRをEVした患者は治療までに最も時間がかかった。2名の患者は4~6ヶ月間、EVをした範囲の皮膚刺激と筋肉の痛みがあった。STを投与したB群は、STを投与しなかったA群と比較し、A群の約半分の期間で治癒した。	STを用いる保存的(非外科的)な方法は、抗がん剤のEVによる小~中位の大きさの組織壊死や皮膚潰瘍に効果があった。STの投与はEV後の皮膚潰瘍や壊死の改善に役立つと考えられる。	非ランダム化	3b	2群割付はランダムではない。割付の方法が記載されていない。

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
Ulutin HC et al. 2000 Turkey	doxorubicinのEV時にはその24%程度は潰瘍を形成し、壊死に至るが、その場合は外科的な切除が求められる。本研究では2つの潰瘍を起した同一患者に病変部位下に granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) と granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) を投与し、手術に代わる治療法としてその効果の事例報告	1998年6月に doxorubicin療法を6コース受けた64歳の再発卵巣がん患者。1コース目に doxorubicinがEVし、2つの潰瘍を形成した。	1998年6月に doxorubicin療法を6コース受けた64歳の再発卵巣がん患者。1コース目に doxorubicinがEVし、2つの潰瘍を形成した。	1999年2月に当施設へ入院し、2つの潰瘍に下記の治療を実施した際の病変部の経過観察の記述	doxorubicin	血管漏出から6ヶ月後に当施設へ入院。右前腕の遠位部に1.5cm x 2cmの潰瘍と、左腕の近位部に2.5cm x 3cmの潰瘍を認めた。(左の方が大きく深い潰瘍)左の潰瘍の皮下にGM-CSF400mcgを投与した結果、病変は4週間で完全に消失した。右の潰瘍の皮下にはG-CSF48Muを投与したが、病変部は小さくならなかった。GM-CSFやG-CSFによる副作用は注射部位の軽度の痛みとかゆみであった。GM-CSFやG-CSFを受けた患者の白血球数はほとんど増加しなかった。	G-CSFはdoxorubicinのEVによる潰瘍の治療には効果があったが、GM-CSFは効果がなかった。だが、GM-CSFは幹細胞の増殖作用の一部として創傷治療機序が報告されているが、EVによる潰瘍を治癒するメカニズムは依然として明らかになっていない。	比較対照試験 (同時対照)	4	doxorubicinのEVによって生じた同一患者の2箇所の潰瘍への治療として、病変部にGM-CSFとG-CSFを皮下投与し、治療経過を比較し報告。同一患者の潰瘍部に2種のコロニー刺激性因子製剤を用いて病変部の比較をしている点は興味深い。しかしながら1事例であるため、今後のさらなる研究が必要である。

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
Upton J et al. 1979 USA	様々な薬剤投与によりEVを生じた31人症例についてretrospectiveに振り返り、原因となった薬剤、自然経過、治療、壊死のメカニズムと予防について検討することを目的とする。	新生児から80歳まで計31人(対象の年齢:表1)、このうち抗がん剤以外の薬物によるEV (KCl, CaCl ₂ , Ca gluconate, Amino acid, Aramine, Dopamine, Epinephrine, Tetracycline, Renografin-60, Valium, Thiopental) 27人、抗がん剤投与によるEV 4人。	新生児から80歳まで計31人(対象の年齢:表1)、このうち抗がん剤以外の薬物によるEV (KCl, CaCl ₂ , Ca gluconate, Amino acid, Aramine, Dopamine, Epinephrine, Tetracycline, Renografin-60, Valium, Thiopental) 27人、抗がん剤投与によるEV 4人。	チャートからEV発症後少なくとも1年、あるいは患者の死亡までの経過を情報収集	抗がん剤によるEVを生じた4症例: methotrexate (1人)、adriamycin (3人)	<抗がん剤EVケースについて> ケース1: 22歳・女性・絨毛癌、methotrexateのivで手背部にEVを生じ、EV発症後40日目にコンサルトあり外科処置を3回施行、人差し指・中指の伸筋を失い硬直のこる。ケース2: 10歳・男児、急性白血病、adriamycinのivで手背にEVを生じ、発症後42日目にコンサルトあり、外科処置6回施行、当初伸筋温存されたがその後長母指伸筋が断裂、ケース3: 68歳・女性・肺癌(燕麦細胞癌)、adriamycinのivで全手掌・手首・前腕にEVを生じ、発症後21日目にコンサルトあり、外科処置3回施行、全中足指筋・近位指節間の可動喪失、交感神経ジストロフィインドローームを呈する。ケース4: 11歳・女児、急性白血病、adriamycinのivで全足背筋と足首にEVを生じ、発症後42日目にコンサルトあり、外科処置を9回施行、STSGでカバーをした後、交差型(cross-like)皮弁を用いて寛解期間中に再建術施行。	対象の状況、使用薬剤など様々であり結論の記載はないが、“コメント”にEV予防のためのガイドラインとして11項目を提示(中心静脈の使用、同じ静脈を繰り返して使用しない、長く滑らかなポリエチレンカテーテルの使用、注入時に圧をかける、術者のテクニク、刺入部の観察、駆血帯の使用注意など)。	症例集 積研究	5	ここに挙げられた31症例のうち、抗がん剤によるEVを生じたのは4人のみであり(主として塩化カリウム、塩化カルシウム、アミノ酸、カルシウムグルコネート、ドーパミンなど)、抗がん剤のEVに関して「方法」に記載された「経過」「治療」で新たな見解はなく、さらに今回の抗がん剤治療者4症例についても新たに得られた見解も記されていない。表3、表4の情報を事例として使える可能性を考へ一応採用としたが、前述の理由および論文も25年以上前のものであることから不採用としても良いかもしれない。

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
Upton PG et al. 1986 USA	①Doxorubicinの静脈投与時における、潰瘍に対する、高圧酸療法 (hyperbaric oxygenation)、BHT (butylated hydroxytoluene) という抗酸化剤、βカロチンの効果を雌ラットを用いて調べた。②まら、伝統的な処置方法として推奨されている、潰瘍に対する炭酸水素ナトリウム、Hydrocortisone、氷による治療効果を調べた。	以下のグループにラットを5~10匹ずつ用いた。 ①doxorubicinのみ、 ②doxorubicin+HBO、 ③doxorubicin+βカロチン、 ④doxorubicin+BHT、 ⑤doxorubicin、HBO、βカロチン、 ⑥doxorubicin、BHT、βカロチン、 ⑦doxorubicin、BHT、HBO、βカロチン。	以下のグループにラットを5~10匹ずつ用いた。 ①doxorubicinのみ、 ②doxorubicin+HBO、 ③doxorubicin+βカロチン、 ④doxorubicin+BHT、 ⑤doxorubicin、HBO、βカロチン、 ⑥doxorubicin、BHT、βカロチン、 ⑦doxorubicin、BHT、HBO、βカロチン。	4~5週間の観察期間中週1度潰瘍の写真を撮影し、直径を計測した。系統的な反応を見るために、週1度、体重測定をした。	Doxorubicin	高圧酸療法とビタミンAは明らかに潰瘍の改善は見られなかったが、Doxorubicin投与前1週間にBHTを使用することで潰瘍の大きさを有意に減少させることができた。Doxorubicinと高圧酸療法との組み合わせは致死的であり、投与後4週間で死亡率は87%であった。炭酸水素ナトリウムとHydrocortisoneはやや潰瘍を縮小させたが、氷は効果が見られなかった。	Doxorubicinと高圧酸療法との組み合わせは、高率で細胞死を招くフリーラジカルを生成してしまいうようであるが、BHTはこれを防御する効果がある。フリーラジカルの殺菌剤がDoxorubicinの皮膚への毒性を減少させるようである。	介入 (実験) 研究、非ランダム化	5	1986年の文献で少々古い。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
Vandeweyer E et al. 2000 Belgium	抗がん剤(細胞障害性薬剤)のEVIに対する、早期の外科的治療(吸引し生食で洗浄)の安全性と効率性を評価すること	29歳 女性。 100ccのdoxorubicinがEVL、3600mm2の疼痛と紅斑が起った。その3時間後に救急で吸引・洗浄の治療が行われた。		麻酔下で漏出部位の皮膚6ヶ所を小切開し、直径3mmの脂肪吸引用カニューレを挿入し、漏出物を皮下脂肪を吸引する。カニューレに生食をつなぎ、250ccで洗い流す。残った生食は吸引する。切開創はオーブンにておき、非圧迫ドレッシング剤で覆う。上肢は術後24時間挙上する。	doxorubicin	この治療後、皮膚や軟部組織は壊死することなく完全に回復した。術後5日後には皮膚の切開創は治癒した。冷あん法や保存的治療もあるが、吸引・洗浄治療が効果を奏したと考えられる。	主な細胞障害性の薬剤の漏出に対する早期の照会と吸引治療は、さらなる組織の喪失と重度の再建的アプローチを避けるために推奨される。	事例研究 研究ノ症 例報告	5	
Vergel I et al. 2002 Turkey	ラットの皮膚層にdoxorubicinを注射後、ただちにgranulocyte macrophage colony stimulateing factor (GM-CSF 顆粒球マクロファージ: 皮膚において創傷治療のサイトカインの作用)やgranulocyte colony stimulateing factor (G-CSF 顆粒球コロニー刺激因子)を注射部位に投与し、その効果を比較する。	88匹のrat(230~260g)、実験1では48匹、実験2では40匹使用	88匹のrat(230~260g)、実験1では48匹、実験2では40匹使用	潰瘍部の大きさの測定、細胞組織診により壊死部の深さ、炎症性浸潤の程度などを判定	doxorubicin	第1段階の結果、doxorubicin投与後2週間で潰瘍は最大になり、最大の潰瘍形成が生じたのは1群であった(mean 21.25mm ² , P<0.05)。最も病変が小さかったのは3G(1.08mm ²)/4G(0.83mm ²)であった(P<0.05)。だが、3、4群には有意差は認められなかった。第2段階の組織病理学的検査の結果では、3群と4群のG6PDの活性度に有意差はなかった。	生理食塩水とGM-CSF、G-CSFの投与はdoxorubicinによる潰瘍部の早期治療として無治療と比較して有効であった。そして、GM-CSFとG-CSFでは有意ではないが、GM-CSFの方がより効果的であった。	比較対照試験 (同時対照)	5	ラットを対象とした基礎実験。doxorubicinによる潰瘍形成部位に対する治療では、EV後早期にGM-CSFやG-CSFの投与した場合、潰瘍の範囲が小さかったという結果は参考になる。

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	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
和真 弘 2005 日本	Paclitaxelによる点滴漏出による皮膚障害を PTX+PMB30W(純水溶解性+純粒の1000倍以上溶解可能な両親媒性ポリマー)によって軽減可能か検証	ラット	ラット		meylon	注入後7日目で1)群では、明らかかな皮膚潰瘍を認めず。2)では境界明瞭な皮膚潰瘍を認める。	PTX+PMB30Wは皮膚障害を最小限に止める可能性が示唆された	自己対照	5	今後の研究がまだまだ必要とは思われるが、EVの皮膚障害予防の一方策の模索段階の研究。
Wetmore N 1985 不明	vesicantに分類される抗がん剤のEV発症時のIVナースの役割について述べる。				vesicants全般	EV発症時の看護マネジメントは、vesicantsと他の壊死性薬剤と基本方針は相違はない。しかしvesicantsのEVでは、局所解毒剤の使用が個々の薬剤により異なる。vesicantsのEVに対する治療法が他に比べより複雑である理由は、①. 様々な薬剤の反応メカニズムが明確でない、②. EV発症率が低く多くの要因が関連し厳密な臨床試験の実施が困難、の2点にある。・IVナースの役割として技術的におさええる点対象者のアセスメント(EVを生じやすい患者: 高齢者、衰弱者、凝固因子の低下し手いるような重症患者、血管内圧が亢進している患者、乳がん根治術を受けた患者)、適切なカテーテル、針、刺入部位の選択、治療薬内容の確認(患者の血管の脆弱さに応じた希釈濃度の提案、その他は表2参照(刺入時キシロカインの使用禁、関節・手背を避ける、刺入部の観察が可能な固定、頻回に吸引、生食でフラッシュ)・治療プロトコル vesicantsのEVに対する最良の治療法は未だ見解の一致を見ないが、主な治療法は以下の3点。①. 3日間、間欠的にクローリングを行う(局所薬剤の使用は行わない)②. 7日間局所にDMSO投与、③. 局所の解毒薬投与および温熱療法(ただしmoist heatは禁、dry heatであること)、EV処置時の必要物品一式(kit)は表3、解毒薬一覧は表4参照。フォローアップケアとして、適宜早期に形成外科へのコンサルテーションを行う。	vesicantsのEVに対する最良の治療法について確立されていないが、組織の損傷を最少に抑える方法を検討することには意義がある。IVナースには、患者を十分にアセスメントし様々な治療法から適宜患者の状況に合うよう対処方略を検討することが求められる。	専門家の知識	5	IVナースの役割という視点で書かれており、表2、表3に処置時の手順とEV発症時の必要物品セット(キット)がまとめられている。しかし、20年前の総説的文献であり、かつレビューの根拠となる引用文献も少数であり、解毒薬の使用についてもその後の研究で新たな知見が得られている場合は他の文献の採用を優先する。

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
Wolgemuth et al. 1982 USA	?doxorubicinのEVの潰瘍に対する、アニマルモデルを開発して、可能性のある解毒薬の試験を実施した。	ラット・マウス・豚	ラット・マウス・豚		doxorubicin	2mgのカルニチン、50%のDMSO、0.2mgの子ウシの胸腺DNAは、マウスモデルにおいて予防あるいは潰瘍を小さくすることはできなかった。10%のαトコフェールと一緒に希釈したDMSOあるいは、希釈したDMSOでも、不活発であった。4mgのN-アセチルシステインと0.2mgのβグリコシダーゼ、7.5mgの炭酸水素ナトリウム、2.5%次亜塩素酸ナトリウムは、潰瘍が大きくなり、治癒を遅らせた。過マンガン酸塩、2mgのアデニン、0.01mgのインプロテレンールあるいは0.6mgベタメタゾン、13日で潰瘍を有意に小さくした。	過マンガン酸塩、アデニン、インプロテレンールあるいはベタメタゾンは臨床で使われる前に、毒性、安全性、これらの組み合わせ、EVしたdoxorubicinで生じた壊死や潰瘍を予防するための有効な調合を明確にする必要がある。	介入(実験)研究	5	
Yaman et al. 2001 日本	術前のMR imagingによる抗腫瘍剤のEVのケアを報告する。MRは、T1とT2加重のsignal intensityを減少させ、皮下や深在筋膜を含む潰瘍された組織のコントラストのenhancementを強めることが示された研究がされている。MR所見は、肉眼的所見とともに良く合致していた。我々は、MR imagingは、抗腫瘍剤のEVのための組織障害を評価するのに有用であると信じている。	77歳女性。直腸がんの手術後の化学療法。	77歳女性。直腸がんの手術後の化学療法。			MMCを右肘窩からの静脈穿刺で投与した後、EV。漏出量はわからないが、紅斑、腫脹、潰瘍を起し、23日後に我々にリファアーされた。患者は痛みを訴えていた。MMCによる組織侵襲の程度を知るためにMR imagingを実施。2日後、患者は壊死組織のデブリードメントを受けた。その範囲はMR imagingの結果と一致するものであった。患者は回復して退院。	抗がん剤投与によるEV後の皮膚障害に対して、MR imagingの所見は適切な外科処置をもたらした。組織障害を評価するために、MR imagingが有用であるということが記述されている。	事例研究/症例報告	5	EV後の皮膚障害に対して、外科処置をする際に、皮膚障害の評価のためにMR imagingが有用であるという点で採用している。

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
柳川茂 1992 日本	予想不到に重篤な症状に及んだ3例のEV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を行う。					症例1では、adriamycinがvindesineのいずれかが右手背に漏出した。漏出量は不明。冷湿布処置で痛覚消失し発赤腫脹、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残した。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vincristin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、左肘かにmitomycinC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ったが、正中神経麻痺症状を呈し手術を行ったが左手の強いしびれは改善せず。	1. 適切な予防法と初期処置の知識を広める必要があり、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があるため、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、vesicants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 報告	5	
Yilmaz M et al. 2002 Turkey	doxorubicinのEV後に皮膚壊死が生じたラットに対して、6種の治療(1)生理食塩水、2)ピタミンC、3)吸引(4)吸引と生理食塩水で洗浄(5)吸引とピタミンCで洗浄(6)早期に外科的切除)を行い、その効果を比較検討した。	220~250gのSprague-Dawleyラット99匹、stage1:36匹、stage2:60匹、3匹はピタミンCのコントロール群)	220~250gのSprague-Dawleyラット99匹、stage1:36匹、stage2:60匹、3匹はピタミンCのコントロール群)		doxorubicin	stage1の結果、壊死が生じた最低濃度はdoxorubicin 1.0mg/mlであった。投与後2日間は浮腫が観察され、3~5日後に壊死状態へ変化した。5~7日で組織の壊死が生じた。stage2の結果は、1群と3群は対照群よりも壊死範囲が大きくなったが有意差(P<0.01)はなかった(1群:P=0.401、3群:P=0.189)。2、4、5群は壊死のサイズが対照群より小さく、有意差を認めた(P<0.01)。さらに4群と5群は壊死範囲は、他の治療群よりも壊死が小さく、有意差を認めた(P<0.05)。5群は4群より壊死範囲が小さいが、この2群間の比較では有意差を認めなかった(P<0.05)。	吸引と生理食塩水、あるいは吸引とピタミンCでEV後に洗浄するという治療は壊死の範囲を縮小させることになるといえる。ピタミンCの抗酸化作用の効果と関連性が考えられる。しかしながら、本研究はラットを用いた実験研究であり、臨床での適応は異なるかもしれない。	介入 (実験) 研究、 比較対 照試験 (同時 対照)	5	ラットを対象にした動物実験ではあるが、doxorubicinのEV後の治療に関する実験で、皮膚障害部位に対して吸引と生理食塩水の洗浄、あるいは吸引とピタミンCの洗浄が効果が示された。

8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルフケア推進

CQ1: EVの重症化予防、回復促進のためのセルフケアとして何が必要か?

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

EVにより潰瘍形成に至った事例研究のいくつかには、注入後数日あるいは数週間のちに注射部位の持続する痛み、痒み、発赤や違和感を自覚していたとの報告がある（Wood, HA., et al., 1984; Dini, D. et al., 1995; レベル5）。さらに、48ヶ月間にEVが疑われた175名のがん患者に関する症例累積研究では、保存的治療か、外科手術かの選択について「痛みの持続」をポイントにあげている（Larson, DL, 1985; レベル4）。このことは、EVの重症化を予防し、回復促進する上で、EVの症状や症候を自覚している患者自身に、それがどのような危険性を意味するのか理解できるように情報提供や観察法に関する患者教育を実施することの重要性を示している。患者教育のひとつとして、その薬剤による起こりうる組織侵襲と自覚症状、緊急時の処置と来院の必要性などを記載した薬剤カードを紹介している（Wood, HA., et al., 1984; レベル5）。vesicantsに属するpaclitaxelに関するEVのシステマティックレビューから、paclitaxelによるEVは投与後急速に、あるいは遅延して起こるものであり、組織壊死の集中時期は多様なため、患者の注射部位の自覚症状として、痛み、灼熱感、刺すような感じについて長期に注意を傾ける必要性を指摘している（Stanford, BL., et al., 2003; レベル4）。また、mitomycin C投与数日後に炎症反応が生じそれが自然治癒しても、投与後数週間を経て同部位に紅斑、灼熱痛の自覚とともに壊死と潰瘍が出現した症例報告がある（Murakami, Y. et al., 2000; レベル5）。

化学療法実施のためのガイドライン（Fishman, M. et al., 1999）には、患者教育の方略として、EVの部位に関する情報およびその経過観察に関する情報を含めた記録用紙により、指導を行うための実際例が示されている。わが国においても、EV対策として血管外漏出対策患者用説明用紙と抗がん剤血管外漏出による皮膚障害用紙（看護師用）の報告があり、セルフケアのための指導の重要性について指摘されている（中山恭子他, 2002; レベル5）。しかし、これらのガイドラインに関しては、内容の根拠とそれらの適用効果などについての調査は示されておらず、これらのガイドラインを用いる際には、根拠と結びつけて吟味を重ね慎重に用いる必要がある。

また、患者に対する情報提供の必要性については、患者のEVの症状に伴う感覚変調を意識化したり、患者の我慢強さや看護師への遠慮を避け、患者がパートナーとして治療に参加するという機会を失わないために必要であると報告している（Boyle, D. et al., 1995; レベル5）。

CQ2. EV に対する治療に際して、治療効果を促進する上で患者に対する情報提供は必要か？

A: EV の組織侵襲からの回復促進および悪化防止に関する情報として、vesicant に分類される抗がん剤による EV は、壊死の危険性が高く進行する可能性がある。このため侵襲からの早期回復には、患者が痛みや発赤を早期発見し受診し、外科的療法の必要性を早期に判断する必要があることを患者に情報提供する。
<推奨度 A>

EV に対する保存的療法は、抗がん剤の薬理作用やそれに伴う EV の組織侵襲の特徴を的確に理解した上で、最適な方法を選択する必要がある（第 VII 章参照）。保存的療法については、前述した適切な知識に基づいて看護師が患者に対して情報提供を行い、セルフケアを促進しなければならない。例えば、外来通院による細胞毒性薬剤の投与中に EV となった 144 名の症例集積研究において、DMSO の適用により対象者の 98.3% の潰瘍を予防でき、適用に際しては外来患者が自宅での治療スケジュールに基づき持続的に自己投与が可能であったと報告している (Bertelli, G. et al., 1995; レベル 3 b)。その際には、患者に対し DMSO の適用に伴う注意点に関する情報提供を行っている。EV の重症度は、通常薬剤の量に依拠するが、Vesicant は少量であっても重症の壊死がおこることがある (Camp-Sorrell, D., 1998, レベル 5)。例えば、anthracyclines は死滅した細胞および壊死に陥った細胞から分離された後でさえも活性されたままであり、周辺の細胞に損傷を与え、壊死が進行する (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5)。同様に、paclitaxel による EV により重症の壊死を起こした症例では、壊死の領域に痛みや発赤が生じており、デブリードメントや形成外科手術が必要となったと報告している (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5)。

さらに、docetaxel を投与直後に生じた EV では、投与中止後に注射部位に変化が生じなくても、EV 後 6 日目に紅斑が生じ、その後、浮腫、痛みや紅斑は増強し、水疱を生じて手首や指の伸展、屈曲時に痛みを伴い、可動範囲に影響した。皮膚障害は Gynecologic Oncology Group common toxicity criteria では、grade 4 に分類された。EV 部は保存的に管理し、その後、4 週間以上経過して皮膚障害や機能は完全に回復した (Raley, J. et al., 2000; レベル 5)。これらの報告からは、Vesicant に分類される抗がん剤による EV は、壊死の危険性が高く進行する可能性があるため、侵襲からの早期回復には、患者が痛みや発赤を早期発見し、受診し、外科的療法の必要性について早期に判断される必要性について情報提供することが不可欠である。

CQ3: EV に対する手当てとして、冷却は効果があり安全か？

A: EV の組織侵襲からの回復促進および悪化防止に関して、冷却による細胞の doxorubicin による致死性を減ずることが動物実験により報告されているが、一

方で vinca alkaloids では EV の悪化が報告されており、薬剤の種類によりその効果が異なることを患者に情報提供することが必要である。〈推奨度 C〉

doxorubicin 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ために、マウスの皮膚毒性および in vitro でヒト子宮内膜がん由来細胞の致死性を調べている。加温群はコントロール群と比較し EV が約 4 倍多く、一方、冷却群では有意に皮内の毒性が低下しており、ヒト腫瘍由来細胞では低温で doxorubicin による影響が有意に少なかったと報告している。また、doxorubicin による EV では、DMSO の適用では治療時間が長期化し損傷の悪化が認められる。一方で 7 日間冷却は有意に毒性が低く壊死への悪化を防ぐ効果を指摘している。これらのことから、doxorubicin による EV 時の処置として、冷却を推奨する根拠として参考にできると思われるが、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, R.T. et al., 1995; レベル 5)。

また、vinca alkaloids は、保存的療法として一般によく用いる冷罨法により、EV を悪化されることが動物実験より明らかにされており避けるべきとされている。むしろ温罨法が vinca alkaloids による EV の急性期に生じる腫脹や痛みの緩和に用いられる (Camp-Sorrell, D., 1998, レベル 5)。悪化防止のために、これらの情報提供は有用であろう。

QC4: EV の悪化防止、治癒促進のために必要な生活上の留意点は何か？

A: EV の組織侵襲からの回復促進および悪化防止に関して、mitomycin や doxorubicin 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可能性があるため、局所の血管圧上昇をもたらす刺激について情報提供することが重要といえる。〈推奨度 C〉

mitomycin C を週 2 回 (4mg) iv 投与、8 日後左手背に EV 発症、無痛性の紫斑のみが出現、その後 3 ヶ月たち、突然灼熱感・腫脹と紅斑がアルコール摂取後に EV 部に出現した。EV から 5 ヶ月後、患者がクリニックを訪れたとき左手背は腫脹し、径 7cm の紅斑と中央部には壊死が生じていた。壊死性潰瘍部分はデブリードメンや局所抗生剤投与でも奏効せず皮膚移植を行った。mitomycin C を週 2 回 (4mg) iv 投与、8 日後左手背に EV 発症、無痛性の紫斑のみが出現、その後 3 ヶ月たち突然灼熱感・腫脹と紅斑がアルコール摂取後 EV 部に出現。EV から 5 ヶ月後、壊死性潰瘍部分にデブリードメンと局所抗生剤投与したが奏効せず、皮膚移植を行った。この事例について、潰瘍部分が MMC の EV 部に一致していること、他に潰瘍をきたす原因がないこと、組織検査より非特異的変性・再生が真皮で認められたことから、MMC の EV による潰瘍であると診断した。日光にあたること、あるいはアルコール摂取は、局所の血管内圧を高めるため組織障害を引き起こす可能性があると考えられる (症例。Aizawa, H. et al., 1987; レベル 5)。