

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」と指摘しており(Murakami,Y. et al.,2000;レベル 5)、治癒促進のためには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。

CQ5 :EV 以外の特有な皮膚病変である手掌の紅斑に関する情報提供は必要か？

A: EV 以外の皮膚病変である手掌の紅斑は docetaxel などの投与で起こりやすく、その症状は数日後自然治癒することがあるが、EV との鑑別のためには、医療者へ相談することの必要性をあわせて情報提供する必要がある。〈推奨度 C〉

docetaxel を weekly(3 投 1 休)に投与した患者 4 名中 3 名に、投与後末梢の皮膚に出現した痛みやかゆみを伴う紅斑性の異常感覚が出現し、その部位の biopsy の結果から成熟異常細胞や脈管周囲リンパ球浸潤などにより血管の分布に沿って手掌の紅斑が生じたと推察している(Chu,C.Y.,et al.,2000;レベル 5)。この皮膚反応は EV の随伴症状と類似しているが、部位が末梢に広がる点が異なっていること、また、数日間持続した後に改善していることが特徴的である。

3-8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルフレアの推進 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
AIZAWA H et al. 1987 Japan	MMC投与後、EV部に突然(それまで症状を呈していない)組織障害を呈した事例について報告。EVの3か月後に飲酒をきっかけにEV部位に重度の潰瘍を発生。	59歳男性、大腸腺がんのため左半結腸切除術施行し、術直後から化学療法を実施。			mitomycin C(MMC)	壊死性潰瘍部分はデブリードメントや局所抗生剤投与でも奏効せず、結局皮膚移植を行った。潰瘍部の組織検査結果より、薄い好塩基性コラーゲン繊維と皮膚の拡張した毛細血管・小血管の増加が示された。	この事例について、潰瘍部分分が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EVI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。	事例研究／症例報告	5	

3-8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルフケアの推進 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
Bertelli G et al. 1995 Italy	細胞毒性薬剤のEV後の予防におけるシメチルスルホキシド(DMSO)の毒物作用に対する抵抗力と効果を評価すること。	1991年6月から1994年12月までの間に、著者の施設の外来がん内科において細胞毒性薬剤の投与中にEVとなった全ての患者144名。		EVが疑われたとき(局所の疼痛、腫脹、紅斑、血液逆流がないこと)の2つ以上のサインがあるとき以上、以下の予防的治療を行った。 1) 99% DMSOを皮膚表面10cm <sup>2</sup> に4滴づつ適用し、ドレッシングはせずに空気乾燥すること 2) 20mlのボトルに入れたDMSOを、自宅で1週間毎日8時間ずつ適用するのを繰り返す。 3) 60分間局所冷却を最初の3日間8時間毎に繰り返す。 DMSOの適用と時間間隔を記録しておく。完全に症状がなくなるまで1週間1度診察する(症状が続くようならDMSOを継続し、皮膚潰瘍や症状悪化の場合は形成外科にコンサルトする) 強力なvesicant薬剤 (doxorubicin, epirubicin, mitomycin C)と、潰瘍をほとんど起こさない薬剤 (mitoxantrone, cisplatin, carboplatin, ifosfamide, fluorouracil) とに区分して分析した。	doxorubicin, epirubicin, mitoxantrone, cisplatin, carboplatin, ifosfamide, fluorouracil	EVの発症率0.8%。144人中17名が評価できなくなった(死亡例など)。全ての患者が在宅で治療を継続できた。DMSOの副作用としては、8名がマイルドなヒリヒリ感を訴え、35名が不快な口臭を訴えた。強力なvesicant薬剤によるEV患者58人中、40名は1週間で症状が完全に消失し、17名は6週間DMSOを適用し症状が消失した。epirubicinの1名だけが一度症状が消失したが、1ヶ月後に再発し、潰瘍となり治療までに13ヶ月かかった。潰瘍をほとんど起こさない薬剤によるEV患者69人中、63人は1週間で症状が軽快し、6名は4週間DMSOを適用した。潰瘍にならなかった者はいなかった。長期的(18.5ヶ月後)な結果は、14名にマイルドな組織硬化と、7名に皮膚色素沈着があった。	この研究の対象者の98.3%において潰瘍を予防したことから、DMSOは副作用の可能性が少なく、安価であり、EV後の予防治療の基本となると考えられる。vinca alkaloidsのEVを除き、局所冷却は正当性がある。外来患者のDMSOの自己投与は可能なことである。	症例集積研究	3b	EV後の予防的な治療法としてのDMSOの有効性を示唆する研究であり、ガイドライン作成において有効的なデータを示していると思われる。

3-8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルフケアの推進 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
Boyle DM et al. 1995 USA	がん看護において間違っ受けて取られていることの多い vesicantsのEVに関する包括的な文献のレビューを行った。				なし	<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い。5. EVの報告されている治療の程度は、起死性の強さV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係している。6. 保存的な局所治療にもかかわらず痛みが強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一つの要因でしかなく、抗がん剤の投与方法、EVの予防と早期発見、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>	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。	ナラティブ・レビュー	5	

3-8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルブケアの推進 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
Camp-Sorrell 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EVI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を起こした症例に関して書かれている。	レビュー		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偏位はEVの原因にもなりうる。その他損傷、破損、VADの維持もEVの原因になる。VADの場合、ファイブリンの形成もEVIに関与する。	EVのマネジメント:(表4)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時間あてて。冷罨法はビンカアルカロイド以外。③患者末梢は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は一樣い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關してはさらなる探究を要す。標準のマニユアルというものには、vesicantの投与や管理に関するリスクファクター、教育的な要件、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	EVのレビュー論文であり、EVの危険因子、原因、マネジメント、DMSOなど解毒剤の可否などが書かれており、EVIに關するもので幅広い内容を満たしているため採用とした。「その他」に入れた内容に關しては、ポート(VAD)に關する記述部分。レビューとしては系統的なレビューではない点がエビデンスレベルを下げている。
Chu CY et al. 2000 Taiwan	docetaxel投与後に(EVや皮膚障害に關連しない)末梢の皮膚に異常感覚を伴う紅斑が出現した4事例について経過報告すること。また4事例中3事例に実施した組織病理学的検査結果も含めて報告すること。	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:中国人男性、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)。		該当なし	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。皮膚病変は徐々に変色(色素沈着)5~6週後に改善した。	事例研究/症例報告	5	EVや皮膚障害に關連のないことを判断するためのアセスメント指標として参考になると考え採用とした。	

3-8)EVからの組織侵襲回復にむけたセルフェケアの推進 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
CoTeman JJ et al. 1983 USA	AdriamycinのEVの治療に、ハイドロコルチゾンやビタミンEの漏出部位への注射、あるいは漏出後早期の筋膜下を含む部位の切開といった治療法について、潰瘍の状況を観察し、その効果を評価すること。	63匹の200gのSprague Dawley rats.			Adriamycin	Adriamycin 投与後切除群(投与直後、投与後48時間、投与7時間後)では潰瘍形成がないか、あるいは潰瘍が進行せず、7日間で治癒した。また10週間の観察期間に潰瘍が再発することもなかった。またハイドロコルチゾンやビタミンEの漏出した部位への注射では、全例に潰瘍形成が認められ、16日でも大きさに変化が認められなかった。	AdriamycinのEVの治療に、ハイドロコルチゾンやビタミンEの漏出部位への注射は、効果的ではない。EV後で起きるだけ早く、筋膜下を含む部位の切開をした場合は効果的であった。	介入実験 観察研究	5	
Dimi D et al. 1995 Italy	epidoxorubicinのEVにより重度な皮膚障害が生じた進行性右乳がん一事例へ実施した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)の女性の1名。 1名。		EVの周囲にブレドニゾロン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、この部位にDMSOの塗布とアイスパック冷却を1時間と1日に3回実施した。またヒアルロン酸ガー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、ヒアルロン酸ガーゼと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、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、パタフライ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、ヒアルロン酸ガーゼと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、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。	事例研究 症例報告	5	EV部位について繰り返し冷却しDMSOを塗布することは壊死の進行を停止させるためには有効であった。しかし結果的には皮膚移植が必要であった。またレーザー治療が皮膚移植後に残存する潰瘍部の治癒の促進には有効であった。1事例の報告であり、治療方法の確立としては今後の検討も必要である。	

3-8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルフケアの推進 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
Dorr RT et al. 1985 USA	doxorubicin (DOX)のEV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とも、冷却を推奨する施設もある。	●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群 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 ●ヒト：子宮内胎がん由来細胞。			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は一貫した関係性はみられず60分未満10分未満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DOXにさらされたときにDOXによる影響が有意に少なかつた。	EV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、EV時の治療として禁忌である。	介入(実験)研究	5	
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ツトを準備する。・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時の局所反応、病態生理学的変化、発生率、対処方法、静脈炎やフレア反応との鑑別。・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	別表参照	

3-8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルフケアの推進 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
Harwood KV et al. 1987 USA	豚モデルを用いて doxorubicin EV後の持続発症予防の2つの方法(局所冷却とDMSOの局所適用)を評価すること。	4匹の白いオスのミニ豚を用いた。全て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。			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日間局所の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(統計的な有意がある)、7日間冷却による違いよりも数字的な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。治療時間は、DMSOの適用によって長期化し、用量反応関係は、冷却でもDMSOでも見られなかった。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)の理論的根拠を提供し、実践の科学的な基盤を提供した。	パラレル	5	
Larson DL 1990 USA	注射による障害に特定の問題について関連文献をレビューし、検討すること。	1970年代以降の文献。			doxorubicin, adriamycin, daunorubicin	注射による障害について歴史的なレビューを行い、さらに、漏出障害への現在の管理方法、漏出障害の法的な意味、今後の展望について論述した(図5に化学療法薬の漏出の管理のためのアルゴリズム、図6に急性と慢性の漏出の管理法について提示あり)。	二次性の注射による障害の創の治癒に関する問題は予防が重要であることは明らかである。しかし、障害が発生するいは疑われたら、早急に同定し手順を実施することが重要である。	ナラティブ・レビュー	5	

3-8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルフケアの推進 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
Larson DL, 1985 USA	抗がん剤のEV後の保存的な治療方法とは何か？最初から切除に至る場合と、時間経過後切除に至る場合の意義は何か。いつ再建を決定すべきであり、またどのような再建方法(タイプ)を用いるべきなのだろうか？といった疑問に対して、4年間の症例集積結果より検討すること。	MDアンダーソン病院において、1979年1月～1982年12月の48ヶ月間に抗がん剤のEVが疑われた175名のがん患者。			adriamycin, mitomycin, vincristine, daunomycin, vindesine	EVの生じた部位は前腕(99名)、手(30名)、手首(28名)の順で多かった。adriamycinを前腕から投与した場合にEVの発生が最も多かった(89名)。外科的治療を要したのが32名でadriamycin (25), mitomycin(4), vincristine(3), daunomycin(1), vindesine(1)であった。当院の保存的治療のプロトコールを行った119名のうち106名(89%)はその治療で改善した。保存的治療で改善しなかった場合は、外科手術を行った。一方、56名は他の治療(解毒剤投与等)を行ったが、その中の26名が外科的治療を要した。痛みを伴う場合は、壊死や潰瘍が生じる可能性があるため、外科的治療を行った。手術は壊死した皮膚を全て切除し、皮膚移植を行った。(4症例の写真掲載)	抗がん剤のEV後すぐに切除するという治療の選択が他の研究で示唆されているが、当院では、量や切除を必要とする範囲が不明確なのですぐに切除することは控えた。Acute EVの場合は初めに保存的治療(すぐに投与を中止し、1日3回15分ずつ3日間クーリング)を行った。保存的治療後、外科手術を必要とした患者は、最初に疑った切除範囲より縮小していた。外科手術後、短時間(化学療法を再開したが、recall reaction)は生じなかった。	症例集積研究	4	
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、皮膚落屑性細胞癌切除を受け、MMCとペブロマインの化学療法を受けた1名。		ハイドロコルチゾン(100mg)を損傷部位に4日間連続して注入した。その後、ペブロマイ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。ハイドロコルチゾンとペブロマインを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。	このケースはMMCCのEVによって生じた遅延性の組織壊死であると考えられるが、そのメカニズムは明確ではない。	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点。そして、投与中には症状が出現せず、数日後に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ふこと。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、血管が上昇し組織障害をもちやすことがあるという点。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。

3-8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルフケアの推進 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
中山恭子 他 2002 日本	化学療法での重大なエラーを防ぐことを目標に、看護部門における事故防止対策と看護師の役割を明らかにする。	NA			NA		今後は、作成したものを活用して、使用状況の確認を行い、軌道修正していく。	事例研究／症例報告	5	
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。	再発卵巢がん でdocetaxelおよび carboplatinによる化学療法 を受けた71歳の 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、水疱が生じた。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	
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に結合をすする薬剤ではないため、冷却をする処置が推奨できるとはいえない。hyaluronidaseはpaclitaxelの局所解毒剤として報告されている。150Uのhyaluronidaseに、3mlの生食が効果的だとされている。	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。	システムティックレビュー	4	

3-8) EVからの組織侵襲回復にむけたセルフレケアの推進 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 et al. 1984 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、投与後半年を経た後、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、組織壊死などの有害皮膚反応が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であり、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。疾患は消化管の悪性腫瘍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ヶ月間という期間をおいて遅発性の後遺症が起り、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。	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行するようにした。患者は有害皮膚反応の徴候に気づ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の関する症例報告である。事例をもとに患者へのセルフレケア方法を示している。

## 9) 静脈留置カテーテルや皮下埋め込みポートの管理方法と挿入に伴う合併症

### CQ 1. 皮下埋め込みポートの挿入静脈の部位、およびポートの設置部位によってどのような合併症のリスクがあるのか？

A-1. 皮下埋め込みポートを左側から上大静脈へ留置すると血栓症発症のリスクがある。さらにカテーテル先端に血栓がある患者ではEV発生の危険性がある。  
<推奨度C>

米国では、vesicantsの投与に関しては皮下埋め込みポート (Port-a-Cath システム) の留置により行うことが推奨されている (Poorter, 1996)。しかしながら、皮下埋め込みポートに関しては、適切な管理がなされなかった場合には、ポートの故障、破壊、移動 (分離) が生じ、その結果、EVが起こる可能性があると報告されている (Poorter, R. L., et al., 1996; レベル 4)。Port-a-Cath システムが留置された 149 人 (169 例) を対象にした症例集積によると、169 例中 8 例 (4.7%) に EV が起こり、発生時期は留置後平均 2.5 ヶ月後であったとし、EV の発生要因としてカテーテル先端部の凝血や刺入部からのカテーテルの離脱をあげ、そのために血管刺入部のカテーテルに沿って薬剤の backtrack (引き戻し) が生じ EV の発生につながったと指摘している。

皮下埋め込みポートのカテーテルの偏位によって生じる上大静脈血栓症の発症率と発症の経緯に関する症例集積によれば、症候性血栓症を発症したのは、379 名中、上大静脈に留置した 9 名と左鎖骨下静脈に留置した 1 名の計 10 名であった。分析の結果、カテーテル留置部位と血栓症発生との間に強い相関がみられ、ポートを左側に埋め込み、カテーテルの先端が上大静脈に置かれたものは血栓症が生じる危険性が最も高いと報告されている (Puel, V., et al., 1993; レベル 4)。

上大静脈に挿入したケースについては、ヒックマンカテーテル (Hickman catheter) を挿入した際に、同側の頸静脈にカテーテルの先端が移動してしまった 4 事例に関する報告があり、移動の原因は明確にはなっていないが、カテーテルを力強くフラッシュしたり、咳嗽による胸腔内圧の変化によるものと考えられ、移動に伴ない閉塞などの機能の障害も生じていた。また多剤による化学療法実施時に鎖骨下静脈に沿って痛みや腫脹が生じていた (Krasnow, S. H., et al., 1985; レベル 5)。この他に、化学療法目的で埋め込み静脈カテーテル (Implanted venous access devices: IVAD) を挿入した 246 名の患者を対象に、カテーテル閉塞や血栓症の発生などについて 2000 年から 1 年間 prospective に調査し、合併症発症の関連因子や発症後の治療効果の比較などについて検証した結果では、リスク因子として、1) カテーテル先端の位置が T4 (第 4 胸椎) より上に固定されていること、2) 縦隔や頸部リンパ節に 6cm 以上の腫瘍があることが明らかにされ、これらの因子は、①カテーテル閉塞や②静脈炎のリスクを高めることが明らかにされた (Labourey, J. L., et al.,

2004;レベル1b)。

- A-2.** カテーテルを鎖骨下静脈の胸骨側から穿刺、挿入することで、Pinching off (ピンチオフ) が生じる危険性がある。ピンチオフによりカテーテルの損傷や離断を引き起こす危険があるため、鎖骨下静脈の胸骨側から穿刺、挿入をすることを避けるべきである。〈推奨度A〉

ピンチオフとは、カテーテルが鎖骨と第1肋間の間に挟み込まれて圧迫され、これによりカテーテルに閉塞や損傷などの問題が起こることである(Wickham, R., et al., 1992; レベル5)。皮下埋め込みポートを鎖骨下静脈から経路して中心静脈へ挿入した場合に、ピンチオフが生じ、これによりカテーテルが裂けて、EVを起こした事例が報告されている。これに基づきこの研究施設では、ピンチオフを防ぐために、鎖骨下静脈からではなく、内頸静脈からの挿入を選択するようにしていると述べられている。

EVの兆候として薬剤投与中の痛みや腫脹に留意すること、また、突然の動悸、胸痛、咳嗽の出現はカテーテルの離断や閉塞が疑われ、即時に対処する必要があるため、これらの兆候に十分留意しなければならない。そして、ピンチオフが疑われた場合には、レントゲン検査で評価すべきであるとされている(Nostdahl, T., et al., 1998;レベル5)。

**CQ2.** 静脈アクセスのための皮下埋め込みポートによるEVの早期発見に関しては、どのようなアセスメントが必要か？

- A.** 皮下埋め込みポート留置による vesicants の持続投与時に留置周辺の痛みがある場合はEV発生の危険性がある。〈推奨度A〉

EVの症状としては、ポート留置周辺の疼痛が報告されている(Poorter, R.L., et al., 1996;レベル4)。同様に、皮下埋め込みポートによる注入を受けた22人のうち1人の患者がmethotrexateの前投薬である炭酸ナトリウムの投与によりEVを起こし、患者からの灼熱痛の訴えが発見につながったと報告している(Soh, L.T., et al., 1993;レベル4)。

また、乳がん患者に対して、皮下埋め込みポートから vesicant に分類される paclitaxel を注入ところ、健側乳房にEVが発生し、圧痛、浮腫、紅斑などの皮膚障害が生じたことが報告されている(Barutca, S., et al., 2002;レベル5)。病的に肥満している患者では、中心静脈にカテーテルが挿入されている場合でも、固定した針が移動(ずれ)しやすく、また固定の位置が不適當であるとEVの要因なると述べられている。

### C Q 3. 皮下埋め込みポートの分離、破損を防ぐにはどのようなことに注意すべきか？

A. 皮下埋め込みポートからフラッシュする、薬液を注入するなどの場合に、強い圧をかけすぎると、セプタムからカテーテルが分離する危険性がある。圧がかかりすぎるのを避けるために、フラッシュや注入には10ml以上の注射器を用いるべきである。

<推奨度A>

ポートの分離が生じてEV発生につながったという2事例の報告では、分離の原因として、カテーテルの先端に障害があったために、フラッシュで過剰な圧が加わり、セプタムからカテーテルの分離、破損が生じたのではないかと述べられている (Saifi, J., et al., 1987; レベル5)。その報告に、セプタムは2,068mmHgを超えると破損する恐れがあるため、カテーテルのフラッシュや注入には、10ml以上の注射器を使用することを製品業者が推奨していることを挙げている。このような適切な管理は必要であり、害なく簡便に実施できることから推奨度Aと判断した。

### C Q 4. 静脈アクセスのための皮下埋め込みポートによるEV以外の重篤な合併症・二次障害として、何に注意すべきか？

A. 皮下埋め込みポートによるEV以外の重篤な合併症として、EVから二次的に生じる縦隔、気管支、および心内膜の急性炎症の発症に注意しなければならない。感染や血栓の発症時にはポート除去の必要性が指摘されており、注意する必要がある。

<推奨度B>

皮下埋め込みポートは、外観への侵害が少ないこと、維持の容易さ、敗血症の発症率が中心静脈留置カテーテルに関連するものより少ないことから、中心静脈留置カテーテルよりも利点があるとされている (Soh, L. T., et al., 1993; レベル4)。

埋め込みポートを用いた患者1,500例を対象に合併症の発症をretrospectiveに調査した結果、カテーテルの平均使用期間284病日で、84%に合併症の発生がなかったことが報告されている。一方、発生した合併症は感染(4.8%)、血栓症(3.2%)、位置異常(2.4%)で1%以下のものは皮膚壊死、カテーテルの破損などが挙げられた。この結果、長期的な化学療法に埋め込みポートを使用することの安全性と利便性が確認されている (Kock, H. J., et al., 1998; レベル4)。

他方、埋め込みポートとヒックマンカテーテルとで、どちらに合併症が少なく安全に使用できるかについて、prospectiveに無作為化割付で比較した結果では、どちらのカテーテルも合併症の発症率には有意差はみられなかったという報告もある (Mueller, B. U., et

al., 1992;レベル 1b)。

しかしその一方で、埋め込みポートによる生命に関わる重篤な有害事象に関しても報告されている。皮下埋め込みポートからの 5-fluorouracil (以下 5FU) および epirubicin の注入に伴う EV から起こった二次障害として、胸膜ならびに心膜に浸潤したことによる、縦隔および右気管支の重篤な急性炎症が起きた事例が報告されている (Camp-Sorrell, D., 1998;レベル 5)。同様に、カテーテルの偏位によりカテーテルが上大静脈壁を貫通し、縦隔、胸腔内へ漏出し、生命の危機を及ぼすような二次障害が生じた事例も報告されている (Bozkurt, A.K., et al., 2003;レベル 5)。またヒックマンカテーテルをもちいて 5FU を投与したところ、カテーテルが上大静脈の血管壁を穿孔し、心膜に達し、心膜内に 5FU が注入された事例報告では、発熱、胸膜痛、肩甲骨間の痛みがあり、動悸、不整脈を起こし、心タンポナーゼによる心不全には至らなかったものの、患者に侵襲を与えたケースの報告もある。(Cathcart-Rake, W.F., et al., 1991;レベル 5)

また、皮下埋め込みポートの合併症は、治療中のみならず埋め込み術に伴う合併症の報告もある。Port-a-Cath システムが留置された 169 症例の症例集積報告からは、手術時合併症 6 症例に気胸がおり、術後合併症 14 症例において血栓、閉塞、血管外への移動などが示されている (Poorter, R.L., et al., 1996;レベル 4)。

さらに治療中の合併症として、感染(4 症例)、血栓(8 症例)が報告され、感染をみとめた場合にはポートの除去が行なわれ、細菌培養後抗生物質が投与されている。血栓は、長期にわたる抗がん剤の投与による血管内皮の化学的および機械的損傷やカテーテルの位置が危険因子として指摘されており、血栓溶解剤による保存的療法が効を奏さない場合はポートの除去が必要とされている (Poorter, R.L., et al., 1996;レベル 4)。

#### **C Q 5. 静脈アクセスデバイス(以下、VAD)のヒックマンカテーテルによる EV 以外の重篤な合併症・二次障害として、何に注意すべきか?またどのような対処方法が有効なのか?**

**A.** ヒックマンカテーテル からの抗がん剤投与による重篤な合併症としては、敗血症、静脈血栓、カテーテル閉塞、カテーテルの移動があり、これらは生命の危険につながるため、注意する必要がある。また閉塞(persistent withdrawal occlusion: 以下、PWO とする)に伴うフィブリンシース形成は潜在的に起こってくるため、挿入部位の鈍痛や不快感の訴えに注意を払う必要がある。〈推奨度 C〉

米国では、ヒックマンカテーテルは、抗がん剤の投与を管理する上で主要なデバイスとなっており、このカテーテルによる抗がん剤投与に関連して、敗血症、静脈血栓、カテーテル閉塞、カテーテルの移動などが報告されている (Manheimer, F., et al., 1992;

レベル 5)。またカテーテルを左鎖骨下静脈に留置し、5FU の持続投与を行った症例で、右上葉に壊死性化学性肺炎が発症した事例報告がある。その原因として、カテーテルの先端が左腕頭静脈と上大静脈の間に移動しており、抗がん剤投与の際に静脈壁の穿孔が起こった可能性がある。したがって、治療経過に伴い、カテーテル部位の継続的観察、ことに胸部レントゲン像の確認が必要である (Manheimer, F., et al., 1992; レベル 5、および、Krasnow, S.H., et al., 1985; レベル 5)。

また薬剤の注入は容易にできていても持続的に血液の逆流が滞ること、あるいは逆流が認められないことなどの PW0 が、カテーテルの不適切な挿入やフィブリンシース形成などによって生じたことが報告されている (Mayo, D.J., et al., 1995; レベル 5)。VAD で doxorubicine と vincristine の持続的投与を受けた症例報告では、カテーテル造影によりフィブリンシース形成が確認される前に、PW0 の存在が看護師により指摘され、また患者は静脈デバイス挿入側の上腕の鈍痛と不快感を訴えていたなど、フィブリンシースの形成は潜伏性に生じており、上記のようなささいな徴候に注意すべきであると指摘されている (Mayo, D.J., et al., 1995; レベル 5)。

さらに PW0 に対する、少量のウロキナーゼ投与方法の効果について 42 名を対象に行った検討では、11 例に起こった PW0 の原因の多くは血栓であり、ウロキナーゼを投与した患者に合併症はなく、フィブリンシースは溶解され、投与例の 91% に血液の逆流が見られるようになったと報告されている (Tschirhart, J.M., et al., 1988; レベル 4)。

また、乳房下垂の患者にヒックマンカテーテルを挿入した後、乳房皮下組織へカテーテル先端が移動して EV が生じた事例が報告されている。その要因としては、患者へブラジャーをつけることを指導しなかったため、日々の動作で乳房が揺れてカテーテル先端が移動したと考えられ、女性の乳房の大きな患者には、ブラジャーを装着し、乳房の揺れを軽減できるよう指導する必要性が報告されている (Torelli, GF, et al., 1999; レベル 5)。

ヒックマンカテーテルから投与した vesicant 剤の vincristine, doxorubicin, methylprednisolone (VAMP 療法) 中に EV が生じ、2 次的に横隔膜神経麻痺が起こった事例が報告されている。EV によりこれらの薬剤が直接横隔膜神経を損傷したことが原因であるが、EV の要因として、カテーテル先端に生じた血栓があげられている (Leong, D.C., et al., 1996; レベル 5)。このような合併症はまれであるが、ヒックマンカテーテルに起こりうる合併症として、認識する必要がある。

**CQ 6. 静脈デバイス (皮下埋め込みポート Port-a-cath : 動注は除く)、ヒックマンカテーテル、経皮的中心静脈カテーテル (Percutaneous central venous catheters : CVC) の EV を疑うときには、どのような検査が必要か?**

**A. 抗がん剤投与開始前に EV が予期される場合には、レントゲンでカテーテルの位置を**

確認してから、投与すべきである。また、静脈デバイスから抗がん剤を投与中に EV が疑われた時には、すぐに投与を中止し、レントゲン、静脈造影での確認が必要である。〈推奨度 B〉

皮下埋め込みポートから抗がん剤を投与後、EV が疑われた患者に対し、非侵襲性の超音波を行い、EV が確認された事例報告がある。その後、静脈血管造影も行い、超音波検査の結果を確認している。静脈造影を行わなくても非侵襲性の超音波検査で EV が確認できること、そのことは患者にとって有益であると報告されている (Brucher, B. L., et al., 2005; レベル 5)。

一方、ヒックマンカテーテルから抗がん剤を投与していた際にカテーテルが患者の心膜腔へ穿孔した事例報告では、心膜炎や心タンポナーデなどの兆候が認められたら、即座に胸部レントゲンや X 線透視によって VAD が適切な位置か否かの確認が重要と述べている (Cathcart-Rake., 1991; レベル 5)。

皮下埋め込みポートの分離が生じて EV 発生につながった事例報告でも、ポートの使用中に何らかの障害を認めたら、胸部レントゲン撮影を行うべきであると述べている (Barrios, C. H., et al., 1992; レベル 4)。

3-9) 静脈留置カテーテルや皮下埋め込みポートに関する管理方法と合併症 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
Aytekin FO et al. 2002 Turkey	長期的にリザーバー付き静脈アクセス (Port-A-Cath) を使用する際に特に肥満した患者で起こりやすいEVの発生を予防するため、従来のsingle injection (SI) techniqueと、新たなdouble-injection techniqueとを比較検討し、EVを予防するより簡便な方法を明らかにすること。	1994年5月～2001年5月にPort-A-Cathを外科的に埋め込んだ患者54名。そのうちSingle injectionが行われたのは37名で、1995年4月からはdouble injection techniqueが17名に行われた。		薬剤注入時の全ての薬剤は、著者2名 (FOAかKT) が実施。double injection法とは、ポートのリザーバーから①生理食塩水5mlを10mlの注射器を用いて注入し、②同時に同リザーバーへ別の空のシリンジ (10ml) の針を刺して、①で注入した生理食塩水を吸い上げた。(もし、薬液がリザーバーの外に漏れていたら、空の注射器には何も吸引できないこととなる。)		薬剤のEVが生じたのは54例中、2例 (3.7%) で、それはsingle injection (n=37) で投与された2例 (5.4%) であった。一方、double injection (n=17) ではEVの発生は0例 (0%) であった。しかしながら統計的には有意差は認められなかった。(p=0.465)	double injectionの方法は現在、EV予防のために広く行われている超音波法に特別な用具も必要とせず、実施可能な技術であり、臨床実践で肥満患者などのように特にポートアクセスからのEVを起しやすいため、従来より予防に良い方法であるといえる。しかしEVそのものの発症率は少ないため、従来の方法と比べて有意差は認められなかった。	後ろ向き	4	埋め込みポートからのEVの予防のための簡便な方法を検討した研究である。特に本研究では、「穿刺時のEV」の早期発見に役立つと考えられるが紹介された方法は従来において有意差は認められていない。一方、本研究は穿刺時のEVを防ぐ1つの方法であった。抗がん剤投与中等、他にも様々な重大な要因があることを忘れてはならないため、臨床への適用に関しては今後検討の必要がある。

3-9) 静脈留置カテーテルや皮下埋め込みポートに関する管理方法と合併症 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
Ballarini C et al. 1999 Italy	長期的に化学療法を受けるがん患者で皮下埋め込みポート (Subcutaneous infusion ports: SIPs) を挿入された患者 99 名を対象に、SIPs の急性合併症と遅延性の合併症を明らかにし、リスクファクターとそれらに対する効果的な治療を評価するためのレビュー。	長期的に化学療法を受ける一般腫瘍内科の患者 99 名 (87% が固形がん、13% が血液悪性疾患)。全 102 ケースの SIPs 挿入は、手術室にて局所麻酔下、透視下でガイドワイヤーを用いた peel-away 手法で埋め込みポートは鎖骨下の皮下ポケットに位置した。SIPs は 96% が鎖骨下静脈に、4% が内頸静脈へ留置。			該当なし	急性期合併症は、血気胸 1 例、カテーテルのねじれ 1 例、長期間の肺がんに対して放射線治療後鎖骨下静脈血栓により左内頸静脈に血栓症 1 例、注入困難 8 例。これらうち鎖骨下静脈に留置された 2 例は治療プログラムを中止せずに行った。一方、内頸静脈に留置した 1 例は SIP を除去する必要があった。遅延性合併症 (表 3) は 9 例に出現し、そのうちポート上の皮膚壊死 1 例、皮下ポケット感染 2 例、カテーテルの分離 1 例、カテーテル先端の閉塞 1 例、カテーテル破裂 3 例、カテーテル感染 2 例であった。	SIPs を挿入したががん患者の 2 大合併症は、感染と血栓症であった。これらのケースはカテーテルの除去が必ずしも必要ではなく、抗生物質の投与やファイブリン溶解剤の投与などの適切な治療が有用であった。断裂や位置のずれによる塞栓の治療には放射線科的な介入的放射線医学の手法が用いられた。合併症の減少には外科スタッフと看護スタッフの経験が重要な因子であった。	症例集積研究	4	埋め込みポート留置に伴う急性合併症や遅延性合併症について考となる。

3-9) 静脈留置カテーテルや皮下埋め込みポートに関する管理方法と合併症 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
Barrios CH et al. 1992 USA	埋め込み式の静脈アクセスシステム(Port-a-Cath)を評価すること。	230のポートカテーテルを埋め込みをした218人の患者(全ての患者は静脈アクセスが難しく、化学療法、輸液、血液製剤を投与するための静脈穿刺が必要であった)。		手術により埋め込み式ポートを設置。それに伴う合併症に対して、それぞれ処置が施された。気胸は胸腔ドレーナージ。静脈血栓症は、スプレプトキナーゼやウロキナーゼを点滴したり、ワーファリンを内服したりした。感染に対しては、ポートから抗生物質を投与した。EVIに対しては1人は5FUを投与。他はvincristineとbleomycin。		ポート埋め込み持続期間は平均271日。ポート挿入に伴う24の合併症が生じた。そのうち気胸が生じた4名のうち2人がチエストチューブで吸引した。感染(5人)には14日間の抗生剤投与された。カテーテル閉塞(4人)はストレプトキナーゼやウロキナーゼを投与し、1人は深部静脈血栓の既往のためwarfarinを内服した。静脈血栓症は6人に生じ、ポート挿入後、平均63日で診断された。肩、腕、胸壁で潜行性に痛みが増加し、顔の腫脹が見られたケースもあった。抗凝固療法とポートの除去で対処した。1名の患者が静脈造影法で確認された。2人にEVが生じた。2人は化学療法(5FU療法:1名、vincristineとbleomycin療法:1名)を持続投与されていたが、針は自然に抜けていた。局所症状には、紅斑、腫脹があり、潰瘍と壊死は見られなかった。2人のカテーテルは皮下ポートからの分離や移動(ずれ)、あるいは心臓に塞栓が見られたが、患者は無症状であった。このケースでは、定期的な胸部レントゲンで右心房内にカテーテルを確認した。	埋め込み式静脈アクセスシステム(ポート)は静脈アクセスと比較され、他のシステムと比較して(動脈カテーテル)、化学療法法の投与には非常に効果的である。	症例集積研究	4	多様な化学療法によるポートのアクセスを受けた人について合併症の種類、経過の視点から報告。ポートの合併症に關しては丁寧に記述されているため。ポートの継続日数もデータとして活用できると思われる。文献中の表3は他の静脈アクセス方法と比較しており、有益な表と考えられるが、この出典が不明瞭であり、データの妥当性は検討する必要があると思われる。
Barutca S et al. 2002 Turkey	中心静脈ポート(ccp)から投与したpaclitaxelの乳房組織へのEVのケースレポート(乳房へのEVが珍しいので報告)。	53歳女性、進行性卵巢がん(病的肥満あり)。		中心静脈ポート(ccp)からの抗がん剤(paclitaxel)投与。	paclitaxel	3コース目の化学療法で、paclitaxel投与後(26mg含有、20分で乳房に体位変更後最後の5分で左乳房に疼痛出現、点滴を止めポートの内容を吸引、その後乳房の圧痛、浮腫、紅斑、局所の熱感が数時間で出現、数日間はNSAIDs投与と経過観察を行い軽快した。6か月後、創中心部の乳房は肥厚・色素沈着し、患者はその後CCPを化学療法で用いることを拒否した。	vesicant薬のCCPからのEVは組織壊死を生じるため、ポートを十分注意して観察し、熟練した医療スタッフが扱うことが合併症発症のリスクを下げることにつながる。	事例研究/症例報告	5	埋め込みポートから乳房へEVが生じた珍しい事例。参考文献として、CCPによるEVの報告、CCPのEV発生頻度(1/205)がある。