

Intravenous Nursing Society) による公式報告書(Camp-Sorrell et al.,1998 ; レベル5) では 0.1%~6.5%と報告されている。新薬が臨床に適応されるまでには臨床試験の中で毒性が検討され、治療効果の最大化をめざし、かつ各種の毒性が最小限となるように薬剤投与方法の検討が重ねられ、各実施施設での工夫も取り込まれながら、投与方法は決定されていく。エビデンス・テーブルには薬剤の投与方法に関する項目も取り入れた。

薬剤ごとの発症頻度では、1993年からの13ヶ月間に米国テキサス州 M.D. アンダーソンがんセンター婦人科において paclitaxel に限定し、化学療法を受けた 955 例中、EV による局所皮膚反応(薬剤注入部の局所損傷)の発症率は 19 件 (17 人) で 2%であった。この中の 8 例 (42%) が投与中に局所反応を起こし医療記録に記載が残されていた。この 8 例中 6 例は即時の局所反応(不快感、紅斑、浮腫)が出現し、3 例は 1 ヶ月以内に完治した。他 11 例は投与後 3~13 日以内に局所反応が見られた。また同調査による EV 後の組織侵襲の程度は、調査施設における婦人科腫瘍グループ毒性判定基準 (GOG グレード) によるとグレード 1 (局所紅斑部の痛み) が 2 例 (11%)、グレード 2 (痛み、炎症部の腫脹あるいは静脈炎) が 13 例 (68%)、グレード 3 (潰瘍化) が 4 例 (21%)であった (Bicher et al.,1995 ; レベル 4)。

②抗がん剤の血管外漏出による組織侵襲の程度や種類に影響する薬剤の性質について

薬剤や薬剤の溶媒 (溶液)の性質 (PH, 浸透圧、分子量、細胞との親和性) などにより、EV により周囲の軟部組織細胞にどの程度のダメージを与え、これにより、漏出後、壊死に陥るか、あるいは障害組織が吸収され自然治癒するかが規定される (Camp-Sorrell et al., 1998 ; レベル 5)。

i) 微小細管阻害剤 (paclitaxel)

paclitaxel は細胞の微小細管の安定化や過剰形成を促し、この結果として細胞障害性を発揮し抗がん作用を有する薬剤である。そしてこの 1 バイアルには paclitaxel 30mg(5ml)が CremophorEL (ポリオキシエチレンヒマシ油含有)527mg および 49.7% 無水アルコールに溶解されて構成されている。(Bicher et al.,1995 ; レベル 4)。これが EV すると炎症性的変化は小さいにもかかわらず、組織学的には凝固性壊死に似た軟部組織障害の症状を呈し、これが拡大していく。このメカニズムはさまざまであるが、その 1 つとして、賦形剤 (cremophor) の影響があげられ、これによって paclitaxel の分子量は大きく嵩高となり、さらに組織蛋白との結合活性が高くなる。よって paclitaxel は組織からの排出がゆっくりであり、微小細管蓄積作用もあって、局所への影響が残存し、障害が大きくなるといわれている (Stein et al., 1997 ; レベル 5)。

EV の症例での漏出部の真皮と皮下組織の皮膚生検結果では、広範囲凝固壊死像を認めた。この壊死像は近接する個々の細胞形状や組織構造を保存しながら、細胞構造の閉塞を示していた。炎症所見はごくわずかで、それは二次的な炎症過程というよりはむしろ漏出した薬剤による化学性の直接的な細胞障害であった。隣接する毛細血管は拡張しており、内皮内層がきわだっていた。内皮細胞の組織学的変化は、細胞原形質と不規則な核を構成する組成物質が非常に拡大したり、大核や核クロマチンの汚染などが認められた。(Ajani et al., 1994 ; レベル 4)。

また局所への影響の残存および症状の遷延性では、paclitaxel の投与中および投与直後には無症状であったにもかかわらず、2~3 日後投与部位に発赤と疼痛が起り、11 日後、疼痛が EV 部分とその周辺に拡大し、EV の程度はグレード 4 (1×4cm の楕円形壊死を 2

箇所形成)、形成外科に照会されこの部位は切除され、抗生剤の投与を受け、26日目肉芽化し発赤が縮小し、32日目治癒と診断された。組織細胞診で反応性顆粒組織を伴った潰瘍、脂肪組織壊死、創部修復による線維芽細胞の増殖が認められている。この症例では急性症状を呈することはなく、遅発性の重大な組織障害を起こすことが示された (Herrington & Figueroa, 1997 ; レベル 5)。

このように EV 下部が潰瘍形成にまで至ると治癒は遅れる。潰瘍を形成し漏出後 2 か月目に皮膚生検した症例では、皮下組織の壊死は脂肪層まで拡大し、原疾患の進行のため死亡した。また 12 ヶ月治癒せず形成外科的に切除した症例もあり、EV 後組織障害を起こした 19 例中 13 例の損傷部位は 15 ヶ月後にも色素沈着や皮膚の硬化が認められた (Bicher et al., 1995 ; レベル 4)。

ii) 脂肪親和性の高い薬剤 (doxorubicin および epirubicin)

この 2 剤をそれぞれ投与した場合、可能な限り早急に (24 時間以内が望ましい) 漏出部の全壊死組織をデブリードメントした場合と漏出後数週経過後に外科処置を行った場合では、早急な場合の方が治療期間が短く、機能障害が残存しなかった。これはこの 2 剤が脂肪との結合性が高いため、保存的治療では、深部の脂肪組織の壊死が拡大し、重症化し、治療が長期化するという結論を出している (Heitmann et al., 1998 ; レベル 4)。

また doxorubicin に関する脂肪との結合性に関して、Vandeweyer & Deraemaeker (2000 ; レベル 5) は、漏出部位の切開を行い漏出した薬液と皮下脂肪組織までを速やかに吸引し、生食で洗浄したことで、実施 5 日後に治癒した一事例を報告している。これよりこの薬剤を脂肪組織まで完全に吸引すると早期に治癒が得られることが明らかにされ、反対に吸引処置をしない場合は脂肪結合性に

よる強い組織侵襲によって治療困難となっていくことが考えられる。

iii) 遅発性の血管外漏出 (mitomycin C での遅発性 (6 週間後) の組織壊死)

mitomycin C を単剤で投与し、投与中症状はなかったが、4 日後投与部位に軽度の炎症所見認められたが、何も治療せずに 7 日後に症状は消失した。そして投与 7 週後に投与部位に硬結と灼熱感が、2 日後に紅斑が出現し、灼熱感が激しい痛みに変化し、中心部に壊死が生じ、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。手術時の組織細胞診では損傷は好中球炎症性の浸潤を伴った壊死であり、毛細血管や小脈管の拡大が壊死周囲の真皮上側まで認められ、壊死部下方では好中球やリンパ球による炎症性の浸潤が脂肪組織壁の中まで認められた (Murakami et al., 2000 ; レベル 5)。

このように mitomycin C では投与後 6 週間を経て、壊死や潰瘍を生じる危険性があることが明らかとなった。これは投与中には無症状でも、長期にわたり EV 後の損傷の危険性があること明らかにされているが、そのメカニズムは現段階では不明とされている。

iv) vesicants に分類されていない薬剤 (低濃度投与で組織壊死を起こした cisplatin)

vesicants に分類されていない cisplatin を低濃度で投与し血管外に漏出したことで皮膚移植が必要となった事例が報告されている (Bailey et al., 1997 ; レベル 5)。ここでは cisplatin 投与時の濃度は 0.16mg/ml で cisplatin の一般的な投与濃度の範囲内であった。そして cisplatin 投与直後に少量の EV がみられたため中止し、反対上腕より投与を再開し終了した。3 日後に、EV 部位に疼痛、紅斑が生じ、7cm×5cm で中心部は壊死を起こし紅斑性、浮腫性浸潤病変となり、皮膚生

検で小葉性皮下脂肪組織炎が認められた。壊死部に対しデブリードメントを実施し、2ヵ月後に皮膚移植を行って治癒した。本症例は既知の壊死症例報告の高濃度(0.4mg/ml)投与ではないケースで組織障害が重症化している。この原因として、放射線療法後に化学療法を受ける患者に見られる <radiation recall phenomenon>である毒性の再活性化が考えられた。cisplatinはvesicantsではないと考えられていたが、低濃度であっても放射線照射の既往などが影響し、EV部位の重症化の危険性を考慮すべきことが示唆された。

③血管外漏出後の組織像と血管外漏出でない静脈炎の組織像の違い

抗がん剤投与後には血管外に投与溶液が周囲にしみ出すことが起こらなくとも、患者は投与部位の違和感、ヒリヒリとした痛み、また色素異常や発疹を起こすことがある。

Chuら(2000; レベル5)はdocetaxelを投与した4名中3名が2コース目の治療後7~14日頃ヒリヒリとした痛みを伴う鶏卵大の暗赤色~紅斑が出現し、残りの1名も初回コース治療後、末梢の皮膚に紅斑が起きたことを報告し、この中で紅斑の部位は今回穿刺した部位だけでなく、以前にdocetaxelを投与した別の上腕に生じた例もあった。皮膚細胞診の結果、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)し、5~6週後に改善している。皮膚細胞組織像より成熟異常細胞や脈管周囲リンパ球浸潤などから、血管の分布に沿って、血管内に薬剤が広がっていく中で手掌の紅斑といった皮膚反応が生じていると推測され、これら4名の特有な皮膚病変はEVやそれに伴う周囲の細胞障害によるものではないと述べている。

(3) EVの予防、早期発見、対処に関する推

奨と解説

なお、平成17年度総括研究報告書で各項目ごとにエビデンス・テーブルを併記したが、本総合研究報告書では第7項のみ併記する(資料5として添付)。

その1【安全な実施環境を整える】

CQ1. 化学療法開始前、どのような点に留意して患者の環境を整えるべきか?

A. 以下の点に留意して化学療法を施行するための患者の環境を整えるべきである。

①化学療法を実施する場所の特定化、②患者の既往歴、現病歴によっては救急カートの準備、③化学療法を実施するベットや椅子などには、ディスポーザブルの吸収性のあるプラスチック製のもので覆い、もれた薬剤が広がることを予防、④EV時用の緊急対応キットの準備。<推奨度B>

化学療法実施のガイドライン(Fishman, M., et al, Oncology Nursing Society, Cancer Chemotherapy Guidelines 2nd ed., 1999)では、化学療法の治療の段階での一般的留意として上記項目をあげている。しかし、これらの内容については根拠となる文献の提示はなされていないので、エビデンスレベルとしては低いが、内容的には安全な化学療法を実施するための患者環境としては医療スタッフは意識しておくべき内容であると思われる。各施設の実施可能性の問題とも関連する内容であるが、患者の安全という観点から推奨度Bとした。

CQ2. 安全な静脈穿刺、管理のためにはどのような継続教育が必要か?

A. 安全な静脈穿刺、穿刺部位の管理のために、静脈アクセスデバイス各種(中心静脈カテーテル、皮下埋め込みポート)、針の太さ・細さ、カテーテルの種類、合併症発生時の対応などに関する最新の知識と技術に関する継

続教育が必要である。〈推奨度 B〉

本邦においては、外来化学療法時の静脈アクセスは、各回に末梢の静脈血管から穿刺し、終了時抜去する静脈内注射による方法がまだ主流である。たび重なる穿刺は EV のリスクを高めることが明らかになっている (Chrystal, C., 1997; レベル 5)。血管の外傷リスクを最小限にするために、化学療法に従事する看護師は、静脈内注射以外にも、中心静脈カテーテル、皮下埋め込みポートなどの静脈アクセスデバイスに関する最新の知識を持ち、必要な患者にはそれらの活用を検討することも必要である (Baranowski, L., 1993; レベル 5)。また、穿刺時に使用する針の太さ・細さ、カテーテルの種類などに関する知識ならびに穿刺技術の確認を施設内で実施することが必要である (Baranowski, L., 1993; レベル 5)。穿刺部位の管理方法は施設内で手順あるいはガイドラインを定めておくことが望ましい (Baranowski, L., 1993; レベル 5)。

CQ 3. 安全な化学療法を施行するためには、ガイドラインの作成は必要か？

A. 各施設で、点滴静脈内注射、EV 発生時の対応のための手順やガイドラインを作成することが必要である。〈推奨度 A〉

穿刺部位の管理方法は施設ごとに異なっていることが多いので、施設内で手順あるいはガイドラインを定めておくことが望ましい (Baranowski, L., 1993; レベル 5)。金児は、当該施設の点滴外来センターにおける EV 発生時のスタッフの対応・報告の手順を「血管外漏出発見時マニュアル」として作成している (金児, 2004; レベル 5)。エビデンスレベルとしては低いが、患者の安全性の観点からは非常に重要な対策であり、推奨度 A とした。

CQ 4. 外来化学療法を施行している医療施

設において、静脈穿刺ならびに化学療法に関する専門スタッフへのアクセスが可能なような体制を整えておくべきか？

A. 安全な化学療法の施行だけでなく、化学療法を受ける患者の QOL も向上のために、静脈穿刺・管理の専門家 (例 半年間の専門的教育を受けた IV ナース)、化学療法に関する専門スタッフ (外科医、腫瘍内科医、がん専門看護師、がん認定看護師、化学療法認定看護師など) による包括的なチームアプローチを展開する。〈推奨度 B〉

外科医、腫瘍内科医、がん専門看護師 (がん認定看護師)、放射線領域や感染症領域からのサポートによる包括的なチーム医療は、化学療法を受けているがん患者のような、静脈穿刺・挿入・管理に伴う合併症を引き起こすリスクの高い集団では、その安全性の確保のためには必須である (Steven, B., et al., 2001; レベル 5; Fishman, M., et al., Oncology Nursing Society, Cancer Chemotherapy Guidelines 2 nd ed., 1999)。米国においては、静脈穿刺、中心静脈カテーテルの挿入ならびに管理は、IV ナースと呼ばれる点滴静脈注射に関する認定を受けているナースが担当している (<http://ins1.org/certification/>)。1,600 時間の点滴静脈注射に携わった経験がある登録看護師 (Registered Nurse) が、Intravenous Nurses Society が実施している認定試験に合格すると、IV ナースとして認定される。

その 2 【静脈確保のためのアセスメント】

CQ 1. 静脈穿刺実施前に看護師がアセスメントすべき点は何か？

A. 看護師は適切な静脈確保のための方法を選択するために、EV を予防するために、以下の要因について特に留意して、アセスメントすることが必要である。

・既存の末梢静脈ラインを使用するかどうか

か。〈推奨度A〉

・血管の状態はどうか、どこの血管を選択するか。〈推奨度A〉

・静脈アクセス部に合併症が発生しているかどうか。〈推奨度A〉

・使用薬剤が vesicants に分類されるものか。〈推奨度A〉

・患者の現病歴、既往歴（過去の化学療法・放射線療法の既往も含める）。〈推奨度A〉

・患者の重症度。〈推奨度A〉

末梢の静脈ラインで 24 時間以上すでに使用したものは、抗がん剤注入に使用することは適していない。静脈の統合性 (integrity) が減少し、脆弱性が増し、炎症や浸潤が起りやすくなると指摘されている (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5; Powel, Cancer chemotherapy guidelines and recommendations for practice, 1996, Chrystal, C., 1997; レベル 5)。血管の統合性が減少していると疑われる場合には、他のラインを確保し、実施すべきである。定期的に化学療法を実施している場合には、中心静脈カテーテルや皮下埋め込みポートの使用も考えるべきである (Chrystal, C., 1997; レベル 5)。血液逆流を確認し、血管の開通性、注入のスムーズさを確認した後に、薬剤を注入する (Powel, Cancer chemotherapy guidelines and recommendations for practice, 1996)。

患者の血管の状態次第では、EV への危険性を高めることになる。細くもろい血管、数少ない末梢血管、何度も静脈穿刺を試みた血管は、血管の統合性ならびに血管へのアクセスを悪くする (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5; Powel, Cancer chemotherapy guidelines and recommendations for practice, 1996; Gullatte, M.M., 2001; レベル 5)。静脈穿刺を一度試みた血管では、静脈壁が治癒するまでの 24 時間以上は再穿刺を試みるべきではない (Andersson, A.P., 1993;

レベル 4)。

細胞毒性薬剤は nonirritants、irritants、vesicants の 3 つに分類される (Beason, R., 1990; レベル 5)。Alkylating agents (アルキル化剤)、anthracyclines (アントラサイクリン系剤)、vinca alkaloids (ビンカアルカロイド)、taxanes (タキサン系) などは vesicants に分類され (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5)、これらの薬剤は EV を引き起こしやすいことが指摘されているので、これらの薬剤を注入する前には必ず静脈アクセス部の合併症の有無を確認する (Chrystal, C., 1997; レベル 5)。化学療法を受ける患者の静脈アクセスの合併症で最も重要なものは感染である (Standiford, S.B., 2001; レベル 5)。

進行すると重症な壊死を引き起こすので、EV の早期発見が重要である (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5)。Vesicants には分類されていない cisplatin や fluorouracil でも EV を起こしたという報告がある (Bairey, O., et al, 1997; レベル 5; Vukelja, S.J., et al, 1991; レベル 5)。Umstead ら (1991; レベル 5) は、vesicants に含まれない fluorouracil と leucovorin の併用投与を行った患者で EV 様の皮膚症状を呈したが、EV であると判定しかねる症例を報告している。Leucovorin は乳がん患者には使用しない薬剤であるが、点滴治療後、患者は搔痒感と軽度の痛みを訴え、血管の走行に沿い灼熱感を感じ、赤紫色に硬直した。

患者由来の危険因子についても事前にアセスメントをしておくべきである。①コミュニケーションが適切にとれるかどうか: 小児、幼児、意識障害患者、②高齢の患者にみられる静脈の欠損あるいは統合性の低下、③心蘇生、レイノー現象、放射線療法の既往、④根治的乳房摘除術後などによる静脈の循環がよくない箇所 (Beason, R., 1990; レベル 5)、⑥過去の化学療法の既往。レイノー現象は、血管炎の一つで強皮症や全身エリテマトーデス

(SLE)などの膠原病のときに生じる。レイノー現象は抗癌がん剤治療開始後 10 ヶ月ごろ最も発生頻度が高くなる(河野,2002;レベル5)。睾丸腫瘍の多剤併用療法のために静脈アクセスポート(以下、VAPとする)が挿入されていた132名の患者を対象とした研究結果で、EVを含む晩期合併症の発生に独立して影響を与えていた要因は、VAP挿入前の化学療法の既往であった(Lemmers, N. W. M., et al., 1996;レベル2b)。乳がん患者と睾丸腫瘍患者の違いはあるが、長期にわたる化学療法を受ける際には化学療法そのものの既往例にも注意する必要がある。

Ignoffoらは、EVの発生の危険性を高める要因として、①解剖学的要因(高齢者、血管系疾患の患者)、②生理学的要因(上大静脈症候群や腋窩手術後の静脈圧の上昇、乳がんの手術後でリンパ浮腫が起きている同側の腕)、③薬学的要因(局所の組織ダメージは漏出した薬剤の量と曝露した時間に左右される)、④放射線要因(薬剤注入部への過去ならびに現行の放射線治療)、⑤ロジスティック要因(注入部位、特に肘窩はEVを発見しにくいので避ける)、⑥医原性要因(静脈穿刺の技術)をあげている(Ignoffo, R. J., 1980;レベル5)。Wetmore、中村も、同様にEVを起こしやすい患者の特徴や血管の事前の観察の重要性を述べている(Wetmore, N., 1985;レベル5;中村,2000;レベル5)。特に、重症な患者は、血小板減少などの要因により静脈穿刺部位のリークをしやすいことを指摘している(Wetmore, N., 1985;レベル5)。

Heckerは、24時間の持続点滴による抗がん剤治療を受けている122名のがん患者を対象に、静脈内投与を継続することができない要因を明らかにしている。生存分析を行い、血管維持期間を短縮させるのは抗がん剤ではなく、水分補給として行われる大量の輸液による刺激が要因となっていると報告している(Hecker, J. F., 1990;レベル2c)。

CQ2. 化学療法施行時には、どのような内容の記録を残すべきか?

A. 化学療法施行時は、以下の内容について記録を残すことが必要である。〈推奨度A〉

- ① 患者氏名、日時
- ② 薬剤注入前の穿刺部位のアセスメント
- ③ 選択した静脈、挿入した針のゲージ・長さ、ラインの種類
- ④ 化学療法施行前、中、後の血液逆流の確認
- ⑤ フラッシュのために用いた液体名、量
- ⑥ 化学療法の薬剤名、投与方法、量、投与時間
- ⑦ 化学療法施行中の患者の認知、状態
- ⑧ 終了後の穿刺部位のアセスメント
- ⑨ 投与された薬剤、毒性、フォローアップについての患者教育

化学療法実施のガイドライン(Fishman, M., Oncology Nursing Society, Cancer Chemotherapy Guidelines 2nd ed., 1999)では、化学療法施行時の記録として上記項目について残すことを勧めている(Fishman, M., Oncology Nursing Society, Cancer Chemotherapy Guidelines 2nd ed., 1999)。米国静脈注射専門看護師協会(Intravenous Nurses Society)でも、インシデント発生時だけでなく、普段から各施設のポリシーや手順をふまえ、静脈内注射(静脈内点滴療法)実施に関する記録内容を定めておくことが必要であることを指摘している(Intravenous Nurses Society, Infusion Nursing Standards of Practice, 2000)。

その3【静脈確保と抗がん剤の確実な注入】

CQ1. 穿刺部位はどこがよいか?

A. 手背や肘関節周囲の静脈への穿刺は避ける必要がある。〈推奨度A〉

Adriamycin による激しい炎症反応を起こした 10 例のうち、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症例集積研究において、手や関節周囲への穿刺は避け、神経や血管への浸潤を予防すべきであると示唆されている (Reilly, J.J., et al., 1977; レベル 4)。同様に、Adriamycin による手背、手首、関節周辺への EV を起こした 4 例に、関節拘縮や腱の機能低下、長期間の感染などが生じた症例報告でも注射部位の選択の必要性が述べられている (Laughlin, R.A., et al., 1979; レベル 5)。また、Linder らが、自身の病院において 1978 年から 1981 年に広範囲に EV が生じた 40 例について診療録を調べた結果、発生部位は手背 (15 名)、肘窩 (12 名)、手首の手掌側および前腕 (8 名) に多く見られた。創部の回復期間は発症当日に治療を受けた患者で最短 9 日であったが、治療依頼までに 42 日間も要した患者では治癒までに 85 日間もかかり、関節の機能障害と外科手術までの期間の遅れの関連から、穿刺部位の選択と早期対処の必要性を述べている (Linder, R.M., et al., 1983; レベル 4)。同様に、肘窩に EV を発症した 64 歳男性の症例において、穿刺部位の選択と発生後早期に外科にコンサルテーションすることが不可欠であることを報告している (Linder, R.M., et al., 1985; レベル 5)。その後も多くの報告で、手背静脈や正中静脈は穿刺しやすい部位であるが、重要な神経や腱の周囲にある静脈や関節近位の静脈において vesicants による血管外漏出を起こした場合、機能障害が生じるリスクが高いため、手背、手首、肘窩への静脈穿刺は避けたほうがよいと指摘されている (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5, Beason, R., 1990; レベル 5, Spiegel, R.J., 1981; レベル 5, San Angel, F., 1995; レベル 5, Boyle, D., et al., 1995; レベル 5, Ignoffo, R.J., et al., 1980; レベル 5, Laughlin, R.A., et al., 1979; レベル 5, MacCara, M.E.,

1983; レベル 5, 中村, 2000; レベル 5, 金井, 2004; レベル 5, 遠藤, 2003; レベル 5, 田村, 2003; レベル 5)。

また、上大静脈症候群やリンパ節郭清後のように循環障害のある四肢への穿刺も避けたほうがよいと報告されている (Bertelli, G., 1995; レベル 4, Betcher, D., 1987; レベル 5, Dorr, R.T., 1981; レベル 5)。

CQ 2. 抗がん剤の投与は専門の教育を受けたナースが実施すべきか?

A. 抗がん剤の投与技術、薬剤の知識を含めた管理能力、EV 発症後の対処に関して教育を受けた看護師が抗がん剤投与を実施することで EV を最小限に食い止める可能性は高い。
<推奨度 A>

EV による障害を最小限にする最良の方法は、抗がん剤の管理を行うナースが細心の注意を払うことである。点滴投与時の確実なメカニズムや手技に対する思慮が、EV の頻度や重症度に影響するのである。すなわち、早期発見や早期介入よりも重要なことは、予防をすることであると示唆されている (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5, Beason, R., 1990; レベル 5, Betcher, D., 1987; レベル 5)。したがって、看護師は、抗がん剤投与のための静脈穿刺の技術、vesicants などの EV を起こしやすい薬剤に関する知識、そしてこれらを管理する能力に関して教育的にトレーニングを受け、また維持向上のために 1 年ごとに技術チェックを受けることを推奨している報告もある (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5, San Angel, F., 1995; レベル 5)。

一方で、Dorr らの報告では、14 名の成人がん患者 (リンパ腫 8 名、乳がん 6 名) に対し、経験のあるオンコロジーナースが推奨されている方法 (細い注射針、静脈部位の選択、血管の開通性の確認、逆流の確認) で 3mg/m² の vindesine を週 1 で総数 34 回投与した結

果、8 ケース (23.5%) に薬剤による局所反応が生じ、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が、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。このことから、vindesine は適切な静脈投与方法で実施しても、局所の浸潤 (浸透) 反応が遅延性に生じ、痛みや発赤に続き、静脈炎や重度な潰瘍形成をもたらすリスクがあることが明らかになった (Dorr, R.T., et al., 1979; レベル 5)。

したがって、EV の予防のために抗がん剤投与に関する看護師が十分な教育を受ける必要はあるが、推奨された手法でさえも EV を起こす可能性はあるため、EV の予防とともに発症後の対応も含めて幅広い教育が必要である。

CQ 3. 安全な化学療法施行のために、静脈内輸液療法に携わる看護師はどのような知識、技術が求められるか?

A. 看護師は安全で、的確な静脈確保、化学療法実施のために、静脈内カテーテルの適用ならびに化学療法剤に関する知識、静脈内カテーテルの穿刺・挿入・維持のための適切な技術、血管外漏出・発生時の対処方法についての専門教育を受けていなければならない。 <推奨度 A>

無菌操作の標準化に伴い、静脈穿刺時の感染への危険は減じてきているが、経験不足の医療従事者による静脈穿刺・管理の維持は、カテーテル内の細菌の定着や感染を引き起こす可能性も示されている (CDC, Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related infections, 2002)。それゆえ、安全な静脈穿刺、化学療法施行のためには、十分に専門的な訓練を受けた医療従事者によって行われるべきである (Fishman, M., et al., Oncology Nursing Society, Cancer Chemotherapy Guidelines 2 nd ed., 1999)。

米国静脈注射専門看護師協会 (Intravenous Nurses Society) では、安全な静脈穿刺、管理のために静脈点滴に携わる看護師が以下の点をふまえて活動する必要があると報告している。①解剖生理学、②静脈血管の走行についての理解、他のシステムとの関係についての理解、③患者の現行のケア計画への参画、④静脈内輸液療法を施行するために必要な技術、⑤静脈内輸液療法に使用される器具などに関する最新の知識、⑥費用などを含めた心理社会的側面に関する知識、⑦他の医療スタッフとの協働と臨床上的意思決定プロセスへの参画 (Intravenous Nurses Society, Infusion Nursing Standards of Practice, 2000)。さらに化学療法による EV を減じるためには、看護師は EV を引き起こしやすい vesicants に分類される化学療法剤に関する知識と血管外漏出の症状に関する知識、注意深い静脈穿刺の技術 (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5, Bertelli, G., 1995、レベル 5, Beason, R., 1990; レベル 5, Betcher, D., 1987; レベル 5, Chrystal, C., 1997; レベル 5) を身につける必要がある。

CQ 4. 静脈穿刺時に逆血の確認は必要か?

A. 穿刺時や点滴投与中の逆血の有無は EV の予防として重要な観察項目である。 <推奨度 A>

Oncology Nursing Society (以下、ONS とする) のガイドラインにおいて vesicants 投与時は、静脈穿刺時に逆血が見られなければ投与は避けること、穿刺時に逆血が見られた場合にも、静脈注入をワンショットで行う場合には最初の 2-5ml が入る毎、持続点滴の場合には 1 時間ごとに血液の逆流を確認する必要性を述べている (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5)。すなわち、痛み、浮腫、紅斑といった EV の症状や兆候と同様に、逆血が見られないことも EV の可能性を示す兆候である

と報告されているからである (Camp-Sorrell, D., 1998; レベル 5, Bertelli, G., 1995; レベル 4)。また、いくつかのガイドラインにおいても、vesicants の場合は、新しい針で穿刺し逆血を確認すべきであることが推奨されている (Spiegel, R.J., 1981; レベル 5)。

しかしながら、EV の前駆症状と考えられている痛み、浮腫、紅斑ない場合や逆血が確認された場合にも、1-2 日間後の次回治療時になりようやく EV が発見される場合もある。したがって、患者の主観的症状の訴えに加えて、看護師が客観的に観察できる穿刺時の逆血や持続投与中の頻回な逆血の確認が EV の予防には重要であると報告されている (Bertelli, G., 1995; レベル 4)。

また、薬剤投与の際は薬液を十分に希釈し、側管注で薬剤投与する場合には血管内圧の上昇による逆流性漏出が生じないように緩徐に注入し、このとき三方活栓のすべてを開いた状態で注入すると過剰な圧を上方に逃がすことができ、安全性が高まるといわれている (田村, 2003; レベル 5, 松葉ら, 2004; レベル 5, 朴ら, 1996; レベル 5, 佐々木ら, 2001; レベル 5, 北村ら, 1994; レベル 5)。

CQ 5. 安全に化学療法を開始するために必要な手順にはどのようなものがあるか?

A. 化学療法を安全に開始するためには、看護師は以下の点に留意すべきである (Oncology Nursing Society, Cancer Chemotherapy Guidelines 2nd ed., 1999)。<推奨度 B>

- ① パウダーフリーのディスポーザブルの手袋の着用
- ② 前投薬、水分補給、化学療法のレジメンならびに手順に関する理解
- ③ 制吐剤投与の計画
- ④ 薬剤準備後、処方箋と準備された薬剤について、患者氏名、ID番号、投与方法、薬剤名、投与量、投与時間の確認

- ⑤ 曝露保護のためのガウンの着用
- ⑥ 制吐剤などの前投薬の投与段階から、過敏性反応の監視
- ⑦ 過敏性反応や血管外漏出の発生前に、それらの対処のための指示を医師から得、プロトコールの承認を得ておくこと
- ⑧ 逆血と血管の通りの確認
- ⑨ 化学療法剤投与前に非化学療法剤でのラインのフラッシュ

CQ 6. ヒューマンエラーによる誤薬を防ぐためには、どのような安全策を講じるべきか?

A. ミスはシステムに関連するものであるため、化学療法実施に関する方針や手順を施設内で作成し一貫した行動を取ることが必要である。<推奨度 A>

1999 年の Schulmeister によると、がん治療に携わる看護師の 63% が化学療法のミスを起こしたことがあると報告している。化学療法の誤薬のタイプは、①過剰投与や過少投与などの間違った量の投与、②スケジュールや順番のミス、③使用薬剤の間違い、④点滴速度のミス、⑤薬剤や点滴の省略、⑥誤った薬剤を準備、⑦投与ルート間違い、⑧投与患者の取り違え、が挙げられている。

化学療法の誤薬に寄与する要因の多くは、システムに関連したものであり、個人の不注意やずさんな管理によるものではない。Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) によると、①ストレス、②人員不足、③化学療法実施の経験不足、④不確かで曖昧な化学療法の指示、⑤ミスが起きた特殊な薬剤に関する実施経験不足、⑥倦怠感、⑦読みにくい手書きの指示、⑧化学療法の薬剤に関する情報が入手しにくい、⑨読みにくく理解しにくい薬剤の包装やバイアル、が要因として挙げられている。

化学療法の誤薬を予防するために、①施設

内の方針や手順を首尾一貫させること、②化学療法の投与量やスケジュールを検証すること、③指示を前もって印刷しておくことやコンピューターに入力された処方を使用すること、④参考文献など有用な資源を持つこと、⑤注意を散らさない環境で指示内容を再確認し化学療法を実施すること、⑥経験のある認定をもった看護師を活用すること、が大切であるといわれている（Oncology Nursing Society, Cancer Chemotherapy Guidelines 2nd ed., 1999）。

その4【EV 予防・早期発見のためのセルフケアの促進】

CQ 1. 抗がん剤投与中、EV 予防あるいは早期発見のため、どのような症状に注意するよう患者に指導するか？

A. EV の予防・早期発見のため、点滴部位の違和感、疼痛、腫脹、灼熱感がある場合、また点滴の滴下が悪い時はすぐに報告するよう患者に指導する。〈推奨度 A〉

Wood ら（1984; レベル 5）は、患者が有害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指導している、としている。また Spiegel（1981; レベル 5）は、治療の間に刺すような痛みや灼熱痛を生じたり、治療後腫脹や紅斑が刺入部位に生じた場合、すぐに報告するよう患者指導すべきであるとしている。これに加え、エビデンスは低いが多く化学療法に携わる専門家が、患者からの早期の訴えがリスクを最小限にする上で重要であると捉えていた（飯野ら, 2003; レベル 5, 河野, 2002; レベル 5, 遠藤, 2003; レベル 5, 金井, 2004; レベル 5）。

EV 時の症状は、沢田ら（1984; レベル 5）の報告によると、mitomycin C 4 mg を 20% ブドウ糖 20ml に溶解したものを静脈注射したところ、EV を起こし、直ちに抜針した後、疼痛、腫脹を主症状として訴えたことが記載

されている。また、北村ら（1994; レベル 5）の報告によると、epirubicin の点滴静注中に患者が投与部位の疼痛を訴えたことで漏出に気づき、直ちに抜針し、ステロイド局所療法を繰り返した結果、約 1 ヶ月で点滴部位の疼痛、発赤は消失し潰瘍には至らなかった症例について報告している。他にも、多くの化学療法に携わる専門家が、EV の症状として、疼痛、腫脹、違和感をあげている（飯野ら, 2003; レベル 5, 河野, 2002; レベル 5, 遠藤, 2003; レベル 5）。また、飯野ら（2003; レベル 5）は、点滴の滴下状況が悪い場合にも速やかに報告する必要性があると述べている。

CQ 2. 薬剤投与後、患者に自宅で注意するよう指導すべき項目は何か？

A. 抗がん剤投与中は異常がない場合でも、数日後～数週間後に遅延性の皮膚障害が起こる場合があるため、帰宅後も投与部位の違和感、疼痛、腫脹、灼熱感を継続して観察するよう指導する。〈推奨度 A〉

Spiegel（1981; レベル 5）は、治療の間に刺すような痛みや灼熱痛を生じたり、治療後腫脹や紅斑が刺入部位に生じた場合、すぐに報告するよう患者指導すべきであるとしている。また、Patel ら（1999; レベル 5）は、mitomycin C の EV による遅延性の皮膚障害を生じた 2 事例について報告している。両者は、mitomycin C 投与中や投与直後には、EV の急性症状が出現しなかったが、1 例目の患者は投与 2 日目に、紅斑や灼熱感や痛みが mitomycin C を投与した反対側の左手背に出現した。2 例目の患者は薬剤投与後 6 週目に皮膚潰瘍が右腕に 3 箇所出現し、その間（3 週目）に放射線療法を開始しており、病変部は mitomycin C を投与した部位から 12-15cm 離れた場所で、検査室で何度も静脈穿刺をされた部位であると述べられている。柳川らの症例報告（1992; レベル 5）によると、

adriamycin, vindesine のいずれかが漏出し、漏出当日は違和感があるものの疼痛が軽度で冷湿布処置で帰宅したが、翌日より発赤腫脹が出現し激痛を伴った症例、mitomycin C 漏出後、翌日に発赤腫脹が出現し激痛を伴った症例が報告されている。黒川ら (1998; レベル 5) の提示した症例では、急性リンパ性白血病の 7 歳男児に対し、vincristine、pirarubicin、L-asparaginase の末梢静脈への投与を行ったところ、第 2 週目の化学療法時 (右手首尺側の静脈からの投与)、第 1 週目に使用した右手首橈骨側に疼痛と同部皮膚の暗紫色調の変化が出現したと報告している。その後も疼痛は持続し右手首橈骨側皮膚病変はびらんから潰瘍へと進展した。北村ら (1994; レベル 5) らは、mitomycin C の漏出から 1 週間後に疼痛、発赤が出現し、さらに 9 週間かけて皮膚潰瘍を生じた症例について報告している。

C Q 3. 薬剤投与後患者に制限するよう指導すべき項目は何か?

A. mitomycin C や adriamycin 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、アルコール摂取や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。また、dacarubazine の投与をうける場合は、注射後 3~5 日間は直射日光が皮膚障害に影響を及ぼす可能性がある。〈推奨度 C〉

Murakami ら (2000; レベル 5) は、mitomycin C や adriamycin 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、アルコール摂取や局所を圧迫するような刺激を加えると、血管圧が上昇し組織障害をもたらすことがあるとしている。また、Door ら (1987; レベル 5) は、マウスに dacarubazine を 0.5、1.75、5.0、10mg で皮内注射した後、1 時間あるいは 6 時間白色光

をあて、光を当てない群と比較したところ、皮膚毒性の増加が示された ($p < 0.05$) とし、dacarubazine の投与をうける患者は、注射後 3~5 日間は直射日光にあたらないようにするべきであると結論で述べている。しかし、動物を用いた基礎的研究であるため、人間においての一般化には限界がある。

その 5 【EV の早期発見に必要なアセスメント】

C Q 1. EV の初期症状をアセスメントする際、指標とするものは何か?

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

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

Ajani ら (1994; レベル 4) による paclitaxel を複数回 (計 69 コース) 投与した 24 例のうち 3 人が EV を発症した報告では、約 2-5 cm の有痛性、紅斑性の硬い結節が血管刺入部位に発症 (NCI 有害事象基準グレード 2)、症例 3 は硬結、弱い圧痛、紅斑、炎症、膨腫した結節領域が右手首に出現したと述べている。

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

また Betcher ら(1987; レベル 5) は、化学療法に伴う合併症とその管理について先行研究に基づき局所毒性について要約した。その中で EV の症状として必ずしも患者の症状(局所の知覚過敏や静脈刺激)のみに限らず、患者が痛みや腫脹を訴えることもあれば点滴の滴下速度の減少や血液逆流の消失のみ呈することもあるとしている。石原ら(1992; レベル 4) は、mitomycin C の投与、あるいは mitomycin C と doxorubicin の経静脈投与例で、投与時直後は疼痛・発赤などの皮膚症状なく軽度の違和感あるいは浮腫を生じたのみであった事例が、翌日までに疼痛を伴う発赤を発症し次いで水疱・壊死・潰瘍を形成した例を報告している。また Vogelzang ら(1979; レベル 3b) は adriamycin を投与した患者 100 名(183 回投与)の局所皮膚反応を調査し、フレア反応の発症率は 3%であり、5 分以内に蕁麻疹が出現したものの痛みや静脈炎を訴えず、症状は 30 分以内で治まったとしている。

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

CQ 2. EV による皮膚障害の危険性の査定をするうえで、過去の EV の有無に注意すべきか?

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

Bairey ら(1997; レベル 5) は、低濃度(0.16 mg/ml)の cisplatin が EV した後その

部位が潰瘍化した事例について、放射線治療後に化学療法を受けた者に見られる recall reaction、すなわち毒性の再活性化によるものと考えられることを報告している。

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

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

その 6 【抗がん剤終了時の処置】

CQ 1. 抗がん剤終了時は生理食塩水(以下、生食とする)によるラインのフラッシュが必要か?

A. 抗がん剤終了時は、5-10ml 以上の生理食塩水でフラッシュする必要がある。〈推奨度 C〉

ONS ガイドラインにはすべての投与形態において、治療終了時には非細胞毒性の溶液でラインをフラッシュすると記されているが

投与量は明記されていない。また前述の臨床看護師に対するヒアリングでは、必ず生食20ml以上でフラッシュするとしていた。

Dorrら(1979; レベル4)は、先行研究を踏まえ vindesine 投与前後には生食 5-10ml でラインをフラッシュすることで、静脈の開通性を確認し、またラインや内腔に残っている薬液を洗い流すとしている。また Ignoffo ら(1980; レベル5)は、臨床経験に基づき抗がん剤終了時には点滴ラインや針に残っている抗がん剤を洗い流すために 5-10ml の生理食塩水でフラッシュすることを推奨している。Betcher (1987; レベル5)は著者の推奨として抗がん剤の投与終了時にはフラッシュすることと記している。Spiegel(1981; レベル5)は化学療法の管理に関するさまざまなガイドラインを参照することとした上で、抗がん剤終了後は中性の溶液でラインを 10-15 分フラッシュすることとし、Dini (1995; レベル5)は頻りに静脈の完全性(無傷性)をテストし、また末梢静脈ラインについては点滴治療開始前、中、後に生食でフラッシュするとしている。遠藤(2003; レベル5)、朴ら(1996; レベル5)、沢田ら(1984; レベル5)、は、ONS ガイドラインや Ignoffo らの文献や引用し、抗がん剤終了時の処置を上記と同じような手順で記述していた。

CQ2. EV 予防のためどのような手技で抜針するのが適当か?

A. 抗がん剤終了時は、針の抜去後圧迫止血して抗がん剤の漏出を予防すること。〈推奨度C〉

朴ら(1996; レベル5)と北村ら(1994; レベル4)は、抗がん剤終了時の抜針に関して、針の抜去後、圧迫止血して抗がん剤の漏出を予防することが重要であるとしている。また、前述の臨床看護師に対するヒアリングでも、抜針の際は軽く圧迫しながら針を抜き、その

後ピンポイントで5分程度強く圧迫することで内出血予防が可能である、としていた。圧迫のタイミングが多少なりとも遅延したり、圧が不十分な場合、広範囲の皮下出血を生じる事を臨床上体験していた。皮下出血を生じさせない手技については、一般の点滴に関するガイドラインに記載されていると考えるが、抜針時の出血とEVとの関係性については不明である。

その7【EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果】(資料5:エビデンス・テーブル)

1) ケア方法別

CQ1. 血管外漏出が疑われた時、または生じた時、まず何を行うべきなのか?

A. 血管外漏出が疑われた時または生じた時は、投与を中止した針はそのまま針から漏出液または血液を数ml吸引することが提案できるが、その有効性は示されていない。

〈推奨度D〉

血管外漏出が疑われた場合には、薬剤を吸引するためと解毒剤投与のために静脈カテーテルはそのままにすることが勧められる場合が多い。初期対処方法に関する文献では、症状やサインがあればすぐに注射を止め、針はそのままに残し点滴チューブと針を離してシリンジにつなぎ、針から薬剤や血液を引き抜くことが紹介されている(Hankin, F.M. et al., 1985; レベル5、Preuss, P. et al., 1987; レベル4)。また漏出液を針から吸引した報告では、ビンカアルカロイド類の血管外漏出の患者に、針を用いて漏出液を吸引し、250Uのhyaluronidaseを漏出部に皮下注射したところ、患者は良好な経過をたどった(Bertelli, G. et al., 1994; レベル5)。しかし、この研究では、hyaluronidaseの効果について言及されてはいたが、漏出液の吸引については検討さ

れていなかった。また、様々な抗がん剤の血管外漏出患者に、管理プロトコール（一定の管理方式）、すなわち【針はそのままにし、3-5mlの血液を抜いた後抜針し、冷罨法、hyaluronidaseの投与、0.9%塩化ナトリウムで洗浄、挙上、hydrocortisoneクリームの塗布など】を行った研究では、17名のうち分層植皮が必要になったのは1名だけだった（Khan, M. S. et al., 2002; レベル5）。この研究においても、血液の吸引以外の対処法が介在していることから、血液の吸引自体の効果は検討できない。

吸引の効果を検討した動物実験では、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。結果、生理食塩水での洗浄と吸引においては壊死範囲が大きくなったが、吸引+生理食塩水での洗浄、吸引+ビタミンCでの洗浄は壊死が小さかった（Yilmaz, M. et al., 2002; レベル5）。つまり、吸引だけでは効果はないが、生理食塩水やビタミンCの洗浄と組み合わせると、効果的となった。だが、吸引については、カニューレを用いることは記載されているが、その手法について詳細が記されていないことから、上記で記した血液の吸引と同様に扱うことは難しい。

以上より、血管外漏出が疑われた場合、まず最初にカテーテルをそのままに残し、漏出液または血液を吸引することの効果に関するエビデンスは明確に示されていない状況と判断した。

CQ2. 冷罨法・温罨法は効果的な対処法か？

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 (ACT-D)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（神田ら, 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、長谷川ら, 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 (Jefferey, A. et al., 2000; レベル 5)。

C Q 3 : 患肢の挙上は効果的な対処法か?

A : 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のみである (Jefferey, A.A. et al., 2000; レベル 5、Khan, M.S. et al., 2002; レベル 5)。

C Q 4 : 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。 <推奨度 C>

【有効性について】: 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、数ヶ月後には壊死が生じ外科的治療をした症例もある (柳川ら, 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】: 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の方が良い。

CQ 5: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だが、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て検討すべきである。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は、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 による皮膚潰瘍の動物実験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, Bairey, O. et al.,1997;レベル 5, 柳川ら, 1992;レベル 5, Heitmann, C. et al., 1998;レベル 4, 北村ら, 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または植皮を行っていた。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または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 (北村ら, 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 (松永ら, 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。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 を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、再手術が必要だった (Andersson, A.P. et al., 1993; レベル 4, Argenta, L.C. et al., 1983; レベル 5)。陽性部位の境界線から 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、陽性部位だけでなく、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り、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)

CQ 7 : 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、移植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、腱が露出したり腱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 (柳川ら,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、腱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外科あるいは形成外科へのコンサルトが推奨されるが、どの時期が適切かは統一見解がない。 <推奨度D>

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) は外科へのコンサルトが報告され、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へコンサルトする報告もあった (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) を記録し、また、腫脹・紅斑・疼痛の部位をマーキングすることも推奨される。 <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)。

2) 薬品別

CQ 1 : 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や DMSO(dimethylsulfoxide) の局所塗布の有効性は、漏出量によって効果が変動する可能

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、対処方法別にのべる。

〈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)。

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思われる。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が、漏出量によって効果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。しかしながら 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では、adriamycin の投与量との関連性は見いだされなかった。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 m^2 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。

<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。

<hydrocortisone>

A : 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。

<GM-CSF>

A : GM-CSF の局所注射の効果が示唆されるが、その効果は緩やかである可能性がある。

< α -tocopherol (ビタミン E)>

A : α -tocopherol (ビタミン E) の局所投与の効果は示されていない。

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 : ① BHT (butylated hydroxytoluene)、② 高圧酸素療法 (HBO)、③ DHM3 (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、⑥ dexrazoxane>

A : 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 の効果の可能性があるが、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。

<アクリノール湿布>

A : 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 (石田ら, 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 (小坂ら, 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 : 冷罨法の効果を示唆されるが、漏出量や冷却期間によって効果が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