

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

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

#### <吸引>

A : 吸引については統一した手法は導き出せ

ておらず、その効果は不明瞭である。

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

#### 付録<複合型>

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

最初の報告は、doxorubicin の EV 患者に対して、EV 手順に基づき対処した【bicarbonate を針から投与、hydrocortisone (ソルコーテフ) 100mg を皮下に投与、hydrocortisone クリーム 1%を投与、24 時間アイスパックを当てる】。この結果、1 例は症状が出現しなかった。2 例目は静脈硬化が生じたが壊死は起こらなかった (Satterwhite,

B.E.,1980;レベル 5)。他方は、doxorubicin、ドセタキセル、シスプラチンなどの EV 患者に対して、EV キットを用いたプロトコルを行った【針をそのままにして、3-5ml の血液を吸引、針を抜く、氷 or コールドパックをあてる、形成外科ユニットと相談、1500 単位 hyaluronidase と 1%リグノセリン 5ml を調合しできるだけ早く漏出部に注入する、漏出部位に針を刺し 0.9%ナトリウム塩化物 200ml をフラッシュする、患部を挙上し運動を促す、24 時間氷 or コールドパックをあてる、紅斑が続けば hydrocortisone クリームを塗る、疼痛・硬化・壊死を観察する、手順を記録する、痛みが残ることを説明する】。形成外科的介入が必要な患者はいなかった (Khan, M.S. et al.,2002;レベル 5)。

C Q 2 : mitomycinC による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

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

mitomycinC をラットに注射し、hydrocortisone、isoproterenol など 5 種類の解毒剤の効果を比較した動物実験では、hydrocortisone と DMSO+ビタミンE の潰瘍の大きさが有意に減少した。しかし、2 週間後には、早期のデブリードメントの方が両者よりも潰瘍の大きさは有意に小さく、早期デブリードメントが最も効果的だったことが示された (Loth, T.S. et al.,1986;レベル 5)。臨床報告においても、hydrocortisone 300mg 投与し、0.1%ケナログを塗布しても潰瘍が生じ、早期の手術と全組織の切除が推奨された (Argenta, L.C. et al.,1983;レベル 5)。同じようにソルコーテフ 200mg 皮下注射とステ

ロイド軟膏塗布、冷湿布を行ったが壊死が生じた症例 (長谷川ら, 1992;レベル 4) また、局所へのステロイドや鎮痛剤の投与などの保存的治療を行ったが外科的治療を必要とした報告もある (Khanna, A.K. et al.,1985;レベル 5)。その他、リンデロン VG 軟膏だけの対処でも潰瘍が形成され、デブリードメントと全層植皮が行われている (北村ら,1994;レベル 4)。また湿布と鎮痛剤を行ったが運動障害と麻痺が生じ、その後ステロイドの局所注射をしても改善せずデブリードメントと皮弁を移植した症例が報告されている (柳川ら,1992;レベル 5)。triamcinolone acetonide の局所注射を行い、エレース軟膏とゲンタシン軟膏による保存的療法を行ったが壊死が拡大したとの報告もある (大沢他,1999;レベル 4)。これらは、いずれも mitomycinC による EV は、保存的治療が効果的ではないことを示している。唯一保存的療法が効果的だった臨床報告としては、DMSO を 14 日間投与した症例では症状が改善し、mitomycinC の再投与により疼痛が生じた場合でも DMSO の投与により軽減した (Alberts, D.S. et al.,1991;レベル 5)。これは、上記の動物実験でも示されているように、DMSO がある程度は効果があるため、良好な経過をたどったと考えられる。

一方、豚の皮下に mitomycinC を注射し、15 分後に H<sub>2</sub>O、DHM3 (1ml)、hydrocortisone 1ml を針から投与した実験では、DHM3 が最も皮膚壊死を減少させた (Averbuch, S.D. et al.,1988;レベル 5)。しかし、この研究ではデブリードメントとの比較は行っていないことや、この他に mitomycinC を用いて DHM3 の有効性を検討する研究がないことを考えると、この結果だけから効果があると判断することはできない。

hydrocortisone を用いる場合は、hydrocortisone だけを皮下注射するよりも、

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

C Q 3 : vindesine による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

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

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

その他の臨床報告としては、vindesine の EV 患者に対して、冷罨法を施したがびらんとなり、リンデロンと 1%キシロカインを局所注射して、ステロイド軟膏とリバノール湿布を外用し、抗生剤を投与したが、潰瘍と壊死が生じた (柳川他,1992;レベル 5)。だが、vindesine の EV 患者に対して、リバノール湿布、ソルコーテフ 200mg と 1%キシロカイ

ン 10mg を皮下注射し、ステロイド軟膏を塗布したところ良好な結果となっている。両者は、同類の処置をしているが、処置の時期により経過に違いが見られた。vindesine の EV 後は、即座にステロイドの皮下注射などの処置を施す方が良いことが示唆される。

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

C Q 4 : vincristin による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : 希釈した hyaluronidase の皮下注射の効果が期待され、hydrocortisone と bicarbonate 溶剤の皮下投与の有効性も考慮される。〈推奨度D〉

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

また、vincristin、vinblastine、vindesine を皮内注射したマウスに、hyaluronidase、calcium leucovorin など 8 種類の解毒剤と温・冷罨法を施し比較した研究では、vincristin の場合 hyaluronidase と局所の温

罨法が潰瘍を有意に予防していた (Dorr, R.T. et al., 1985; レベル 5)。この結果は臨床研究においても同様の結果が得られており、vincristin、vinblastine、vinorelbine による EV 患者に、吸引と hyaluronidase の皮下注射を行って、良好な結果を得ている (Bertelli, G. et al., 1994; レベル 5)。従って、hyaluronidase の効果が示唆された。しかし、前者の動物実験では、中等量 (500~1000U) の hyaluronidase の直接投与を提示しているが、後者の臨床報告では、250U (6ml の生理食塩水で希釈) の hyaluronidase でも効果がみられている。効果的な量の判定は未だ統一されていない。そして、vincristin の EV 患者に対して、湿布と鎮痛剤で対処した場合は悪化を示した (柳川ら, 1992; レベル 5)。

その他、vincristin は、vinblastine や vindesine より有意に毒性があることが示された (2062 レベル 5)。このことから、vincristin の投与中や、EV が疑われた場合には、症状や徴候に注意し、早期の対処が重要であると思われる。

CQ 5 : vinblastine による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : hyaluronidase の皮下注射の効果が期待される。〈推奨度 D〉

vinblastine を始め 9 種類の抗がん剤を 1ml ずつ豚の皮膚に皮下注射し、15 分後、H<sub>2</sub>O、DHM3 1ml、hydrocortisone 1ml を針から投与した。結果、vinblastine によって生じた皮膚毒性はこれらの方法で減少することはなかった (Averbuch, S.D. et al., 1988; レベル 5)。また、vinblastine 他 2 種類の抗がん剤を皮内注射したマウスに、7 種類の解毒剤の投与と、温罨法、冷罨法の効果の比較を行った。vinblastine では、生理食塩水、calcium leucovorin、hyaluronidase が有意に潰瘍を減少させた。しかし、hydrocortisone、冷罨

法、ビタミン A クリームは潰瘍を悪化させた。最も潰瘍の予防効果があったのは生理食塩水または hyaluronidase だった (Dorr, R.T. et al., 1985; レベル 5)。この研究では、500~1000U の中等量の hyaluronidase を直接投与することを推奨している。この hyaluronidase の効果は症例報告でも示された。それは、vinblastine などの EV の患者に、漏出液を吸引後、250u の hyaluronidase (6ml の生理食塩水に希釈) を皮下注射したところ、症状は消失した (Bertelli, G. et al., 1994; レベル 5)。以上のように vinblastine の EV の対処法として、hyaluronidase の皮下注射が期待できる。しかし、hyaluronidase の量については、2 つの研究の見解に差異があるため、今後効果的な量を検討する研究が必要であるだろう。

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

CQ 6 : vinorelbine による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : hyaluronidase の皮下注射の効果が期待される。〈推奨度 D〉

vinorelbine を皮内注射した動物実験では、hyaluronidase が潰瘍の大きさを最も減少させ、生理食塩水、hydrocortisone は減少傾向

があり、冷却と加温は効果がなかった。このことから、hyaluronidase 150U (1~2ml の生理食塩水で希釈) を皮下注射することが望ましいと述べている (Dorr, R.T. et al., 1995; レベル 5)。hyaluronidase は、臨床症例においても良好な結果が示された。それは、vinorelbine による EV 患者に、吸引と 250U の hyaluronidase (6ml の生理食塩水で希釈) を皮下注射を行ったところ良好な結果となった (Bertelli, G. et al., 1994; レベル 5)。従って、hyaluronidase の皮下注射の有効性が示唆された。しかし、効果的な量に関しては、両者の研究では統一されておらず、150~250U が効果的と予測される。臨床での実践報告が少ないことから、効果的な量については検討の余地があると思われる。

C Q 7 : epirubicin による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : 99%DMSO の局所適用と、メイロンとステロイド剤の皮下注射とステロイド軟膏塗布の効果を示唆される。hydrocortisone を用いる場合は、チオ硫酸塩を加える方が効果的である可能性が高い。〈推奨度 C〉

epirubicin を含め 5 種類の抗がん剤を投与したマウスモデルに、15 種類の薬剤の効果を検討した動物実験では、epirubicin では hyaluronidase、isoproterenol、hydrocortisone、adenosine、温罨法、冷却では変化がなかった。また、アスコルビン酸、bicarbonate 溶液、DMSO、ヘパリン、N-アセチル cysteine、プロパノロール、クロライド溶液、チオスルフォートの中で、有意に潰瘍を減少させたものはなかった (Soble, M.J. et al., 1987; レベル 5)。しかし、その後に報告されている症例報告では異なる結果となった。まず、7 種類の抗がん剤を含む EV 患者に対して 99%DMSO (皮膚表面 10c m<sup>2</sup> に 4 滴ずつ) を適用し、8 時間ごとに 1 週間続けた実

験では、44 名の epirubicin による患者のうち、1 名だけが潰瘍を形成した (Bertelli, G. et al., 1995; レベル 3b)。つまり、上記の DMSO の結果と矛盾した結果である。また、漏出部に 1%キシロカイン 5ml とデカドロン 8mg の皮下注射を 4 回繰り返したら軽快した症例や (北村ら, 1994; レベル 4)、メイロン 5ml とソルコーテフ 100mg を皮下注射してステロイド軟膏塗布とリバノール湿布を繰り返したら改善した症例 (長谷川ら, 1992; レベル 4) もある。これは、上記の hydrocortisone の結果と矛盾している。症例数が限られているが、epirubicin の EV の対処法として、99% DMSO の局所適用や、メイロンとステロイドの皮下注射とステロイド軟膏塗布の効果が示唆される。

一方、hydrocortisone の投与が前提にある研究では、hydrocortisone の単独投与よりも、チオ硫酸塩も投与した方が効果的であることが示された。それは、epirubicin 投与してから 15 分以内で漏出範囲が 1800mm<sup>2</sup> 以下の患者に、①hydrocortisone の皮下注射と betamethazone 軟膏を塗布する方法と、②その方法に 2%チオ硫酸塩を皮下注射してマッサージする方法を比較した。①の方が治癒までに時間がかかり、②は約半分の期間で治癒した (Tsavaris, N.B. et al., 1992; レベル 3b)。もし、hydrocortisone を用いる場合は、チオ硫酸塩を加える必要がある。

C Q 8 : paclitaxell による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : 統一した対処法はない。〈推奨度 D〉

マウスに paclitaxell を皮下注射した動物実験では、hyaluronidase の投与により潰瘍をほぼ完全に予防したと報告され、生理食塩水、hydrocortisone、DMSO、冷罨法・温罨法はいずれも効果的ではなかった。このことから、hyaluronidase 150 単位 (生理食塩水

3mlに希釈)を局所に投与することが効果的とされている(Dorr, R.T. et al., 1996; レベル 5)。

一方、臨床報告では、特に治療せずに 8~73 日で治癒した症例(Jaffer, A. et al., 1994; レベル 4, Meehan, J.L. et al., 1994; レベル 5) もあれば、EV 後蜂巣炎が生じ抗生剤の投与で数週間で治癒した症例(Shapiro, J. et al., 1994; レベル 5, Bicher, A. et al., 1995; レベル 4) や、温罨法または冷罨法によって治癒した症例(Bicher, A. et al., 1995; レベル 4) や、何も治療をしなかったら壊死が生じ外科的処置が必要な症例(Herrington, J.D. et al., 1997; レベル 5) の報告もある。臨床の場面では治療法は統一されていない。

paclitaxell は、vesicants 薬剤に分類されているながら、症例報告では、治療しない、または温・冷罨法のような消極的な対処法が用いられている。動物実験により hyaluronidase の効果が示唆されていることから、薬物を用いた治療法を試みることも今後の研究として必要と思われる。しかし、治療せずに自然治癒した症例もあることから、一概に薬物治療を促進することも適切とは思われない。従って、paclitaxell に関する実験や症例報告は文献数が限られているが、同じ vesicants 薬剤である adriamycin の対処法をそのまま参考にはできない。

CQ9 : docetaxel による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : 統一した対処法はない。〈推奨度D〉

docetaxel による EV に関しては、症例報告でしか記されておらず、紹介されている治療法も少ない。まず、docetaxel の EV (grade4) に対して、抗生剤と鎮痛剤だけで完治した症例もあった(Raley, J. et al., 2000; レベル 5)。また、温罨法と挙上、range-of-motion 運動により症状の消失がみ

られた症例報告もあった(Jeffrey.A. et al., 2000; レベル 5)。さらに、プロトコールに基づいた対処法(吸引、冷罨法、1500Uhyaluronidase+1%リグノセリン 5ml の注入、0.9%ナトリウム塩化物 200ml のフラッシュ、挙上、運動)により良好な経過をたどったことが述べられている(Khan, M.S. et al., 2002; レベル 4)。docetaxel は vesicants 薬剤に分類されている薬剤であるが、局所の治療を施さなくても完治し、温罨法と挙上と運動により治癒していることから、漏出部への解毒剤の投与のような治療を施す必要性が低い可能性もある。しかし、docetaxel を扱う文献数に限りがあることから、効果的な対処法を導き出すことは難しい。また、同じ vesicants 薬剤である adriamycin の対処法をそのまま参考にするのも難しいと思われる。

CQ10 : cisplatin による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : cisplatin による EV の対処法としては、99 % DMSO の連続塗布、または hyaluronidase の投与を含めたプロトコールの有効性が示唆される。〈推奨度D〉

cisplatin を含めた 7 種類の抗がん剤の EV に対して、99%DMSO を 10cm<sup>2</sup>に 4 滴ずつ塗布し、空気乾燥させることを、8 回/週で繰り返した結果、cisplatin による EV 患者は症状が消失した。(Bertelli, G. et al., 1995; レベル 3b)。また、プロトコールに基づいた対処法(吸引、冷罨法、1500Uhyaluronidase+1%リグノセリン 5ml の注入、0.9%ナトリウム塩化物 200ml のフラッシュ、挙上、運動)により良好な経過をたどったことが述べられている(Khan, M.S. et al., 2002; レベル 4)。以上から、DMSO と、hyaluronidase の投与を含めたプロトコールの有効性が示唆されている。

一方、低濃度 (0.16mg/ml) の cisplatin を

24時間点滴中にEVした患者は3日後に壊死が出現し、外科的治療を行ったことから、vesicantに分類されていないcisplatinだが、vesicantと同様の皮膚障害が生じる可能性を考慮する必要性を述べている (Bailey, O. et al.,1997;レベル5)。cisplatinによるEVは、最後の症例にあるように、何も治療しないと、低濃度のcisplatinでも壊死を生じることになり、薬物治療が必要であることを示している。炎症性抗がん剤に分類されているcisplatinであるけれども、皮膚毒性は強い可能性が考慮される。しかし、実験研究はなく、症例報告も限られているので、今後も更なる検討が必要である。

CQ11 : dacarbazine による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : 統一した対処法はないが、チオ硫酸塩の局所投与の有効性が示唆される。〈推奨度D〉

dacarbazine の皮膚潰瘍に対して、l-cysteine、DMSO、hyaluronidase、hydrocortisone、チオ硫酸塩、温罨法、冷罨法の効果を比較した動物実験では、チオ硫酸塩(0.33M)が潰瘍を有意に減少させた。その他は減少しなかった。また、dacarbazineの皮膚毒性は光との相乗作用を示したことから、dacarbazineを投与された患者に、注射後激しい光の暴露を避けるべきである (Dorr, R.T. et al.,1987;レベル5)。この結果よりチオ硫酸塩の効果が示唆されるが、動物実験だけの結果であり、臨床実践の結果がないという限界がある。さらに、同じく炎症性抗がん剤に分類されているcisplatinはvesicant様の皮膚毒性を示す可能性もあることから、対処法を参照するには無理があると考えられる。

CQ12 : navelbine による EV に対して、ど

のような対処法が適切なのか？

A : 統一した対処法はないが、hyaluronidaseによる洗浄が効果的である可能性がある。

〈推奨度D〉

navelbineのEVした患者に、漏出した物質を除去し、局所麻酔下で1500IUのhyaluronidaseを生理食塩水500ccに溶かして洗い流したところ、1事例目は、上記の手順に加えて、ベタダインに浸したガーゼで覆ったが、潰瘍が形成され、flucloxacilinを内服し回復した。2事例目は、潰瘍は形成されず、2ヶ月で完治した。(Cicchetti, S. et al.,2000;レベル5)。抗がん剤の血管漏出の解毒剤としてhyaluronidaseは多く用いられているが、このように洗浄液として活用している文献はこの文献だけであった。2事例は相反する結果となっており、この結果から有効性を評価することはできない。

CQ13 : D-actinomycin による EV に対して、どのような対処法が適切なのか？

A : D-actinomycinによるEVでは、統一した対処法はない。しかし、冷罨法の適用が効果的である可能性がある。〈推奨度D〉

D-actinomycin (ACT-D)を含む5種類の抗がん剤を投与したマウスモデルに、adenosineや、アスコルビン酸の投与など15種類の対処法を行った結果、D-actinomycin (ACT-D)では、hyaluronidase、hydrocortisone、チオスルファート、アスコルビン酸、冷罨法、DMSOは変化がなく、温罨法では悪化した (Soble, M.J. et al.,1987;レベル5)。また、D-actinomycin (ACT-D) 0.0025mg皮内に注入したマウスモデルに、0.9%NaClやhydrocortisone sodium succinateなど7種類の解毒薬と、温罨法と冷罨法による効果を比較した。D-actinomycin (ACT-D)では、冷却法がコ

ントロール群に比べ、潰瘍の発症率、潰瘍面積共に有意に低かった、他の方法は全て症状を呈した (Buchanan, G.R. et al.,1985;レベル 5)。以上のように、dactinomycin による EV に対する冷罨法の効果が示唆された。しかし、臨床の症例報告がないという限界がある。

### その 8 【EV からの組織侵襲回復にむけたセルフケア推進】

CQ 1 : 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 (中山ら,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)。

CQ 2 : 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（その 7 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、pacilitaxel 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。

CQ 3 : 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。

C Q 4 : 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)。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思われ (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。

C Q 5 : 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。

その 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合併症】

C Q 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がおこり、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とも考えられ、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由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)。

C Q 2 : 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相当であると 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。 (Cathacart-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 PWO 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、PWO 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 PWO に対する、少量のウロキナーゼ投与法の効果について 42 名を対象に行った検討では、11 例に起こった PWO 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。

CQ6 : 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)。

## その 10 【その他】

CQ 1 : Paclitaxel 療法を行っている患者において、同時投与薬剤や既往歴の中で留意すべき点はあるか？

A-1 : Paclitaxel 療法投与 3 日後から両眼角膜の紅斑とかゆみが生じたケースに、fluorometholone(FML 副腎皮質ステロイド点眼薬)を同時に用いたことにより、両側の眼窩や頬に紅斑や痛みが生じ、両側眼窩に全層性の壊死が生じた。壊死層は外科的に除去し全層皮弁移植を行い治癒した。このような薬剤の相互作用や皮膚壊死のメカニズムは現在はまだ十分解明されていないが、留意しておく必要がある (Aboolian, A., et al., 1999; レベル 5)。<推奨度 C>

A-2 : paclitaxel と carboplatin による化学療法と放射線療法を同時に受けていた 1 事例で、EV の症状はなかったが、paclitaxel を最後に投与してから 1 週間後、両前腕と両大腿部に紅斑が生じ、病変部は 14×4cm の水疱を形成し、その後壊死と潰瘍 (stage IV) へ進行し、組織下の腱が露出した。左手の創はデブリドメントを行った。右前腕と両大腿部にも水疱が生じたが、剥離しなかった。paclitaxel 初回投与からは 6 週間 (最後に投与してからは 1 週間) 経過しており、これらの皮膚反応は、急性あるいは遅延型の過敏反応で免疫学的なもののように思われている。多様ながん paclitaxel が用いられているため、医療者はこれらの毒性による皮膚反応の原因を明らかにするために報告すべき

であり、またより安全な投与方法を開発すべきである。(Beri, R., et al., 2004; レベル 5)。

CQ 2 : 抗がん剤による EV 後の有害事象は投与する薬剤の改良により、予防、あるいは阻止できないのか？

A : vincristin の EV によって起こる皮膚毒性について、vincristin をリポソームによって被包化することで、皮膚毒性減弱化の効果について、マウスの皮下に投与された動物実験結果が報告されている。リポソーム被包化 vincristin 群では、潰瘍の形成は起こらず、組織学的分析の結果、free-vincristin (一般的な薬剤形態) では白血球の浸潤像が呈され、炎症反応を引き起こしていたが、リポソーム被包化 vincristin では炎症反応を緩やかにしていることが明らかになった。(Boman, N.L., et al., 1996; レベル 5)。<推奨度 C>

### (4) 患者用セルフケアガイドライン

本ガイドライン試案の [EV 予防・早期発見のためのセルフケアの促進]、[EV からの組織侵襲回復に向けたセルフケアの推進] に記した患者のセルフケアを促進する看護をより強化する上で、患者用セルフケアガイドライン試案 (資料 6) を作成した。これらの内容は、ガイドライン試案の [EV 予防・早期発見のためのセルフケアの促進]、[EV からの組織侵襲回復に向けたセルフケアの推進] のエビデンスに基づき、患者の視点にたった Q&A 形式により推奨文を構成した。

## D. 考察

EV の害を知るために最も内的妥当性の高い研究デザインはランダム化比較試験 (以下、RCT とする) であるが、文献検索の結果から患者を対象とした RCT は 1 件も検出されなかった。その理由のひとつは、このようなクリニカル・トライアルは、倫理上、法律上の

重大性をはらんでいるからである (Camp-Sorrell,1998)。つまり、EV に対して対応策を用いない対照群は、倫理原則（無害の原則）において受け入れがたいものである。そのため、EV 発症後の組織壊死の発症率や、それに対する対応策の評価に関しては、正確なデータを集積することが難しい状況にある (Bertelli et al.,1995)。したがって、EV の発症および治療経過に関しては、対照群のない介入研究やコホート研究がエビデンスとして重要性をもつことになるだろう。これらのデータの臨床的有用性を吟味するために、これまでに報告されている動物実験における EV に対する RCT のデータ (Dorr,1990)を、臨床研究から得られた治療成果と間接的に比較することは、有用であるとの指摘もある (Bertelli et al.,1995)。しかしながら、このような場合、人と動物の皮膚の組成や弾性、基底層などに相違があることを限界として認識しておくことも忘れてはならない (Dorr,1990)。

本ガイドライン試案の作成過程において、EV の臨床研究に関する前述したこれらの特徴を考慮にいれ、推奨度を検討することが必要であった。そのため、推奨度は、EBM の手法による肺癌診療ガイドラインにおいて用いられている推奨度の決め方 (EBM の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班,2003) ①エビデンスレベル、②エビデンスの数と結論のばらつき、③臨床的有効性の大きさ、④臨床上の適用性、⑤害やコストに関するエビデンス、の要素を勘案して総合的に判断することとした。

外来通院化学療法を安全に実施・継続する上で、患者のセルフケアは不可欠である。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 et al.,1984、Dini et al.,1995)。さらに、

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 et al.,2000 ; レベル 5)。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。したがって、セルフケアに関するエビデンスは、今後さらに、患者に幅広く活用されるために、患者用のガイドラインとして別に作成する必要性があるだろう。IT 化が進む社会において、医療情報を相互に交換し、専門知識を蓄えるようになると、これまでのような専門家・医療供給側優位の情報の非対称 (information asymmetry) が消費者優位に逆転する場面も増えてくる (斉尾,2002)。その一方で、氾濫する医療情報の中で、必ずしも患者からの要望である最適な医療技術が臨床現場で利用できるわけないと指摘されている。EV など化学療法の有害事象に関するエビデンスは、まさに、長い治療過程において、医療者との equal partnership のもとに共有され、患者が自立し、さまざまな判断を行えるような患者中心の医療情報に変換していかなければならず、患者用のガイドライン開発は不可欠と考えられた。そのため本研究では、これらの社会的要請を加味し、EV の予防、早期発見、早期対処に関するセルフケアを促進するための患者用セルフケアガイドライン試案を作成した。日常生活を送りながら化学療法を継続する患者にとって、EV に対する的確な理解を促進できるようなクエスチョンをあげ、それらに対するエビデンスと具体的なセルフケアの内容を含む解説文を記載した。また、それらについて、詳細に理解をすすめたい場合に、引用文献に辿り着けるように工夫した。今後、これらに関しては、患者が実際に利用



してその実用性や有用性が検討される必要がある。

本ガイドラインの開発にあたり、外来化学療法の現場における医療の実際についてヒアリングを行った(小松, 2004) 結果、わが国では抗がん剤の投与は末梢静脈からのアクセスによるものが主流であった。そこで、文献検索に際しては末梢静脈アクセスによるものに焦点化をしてこれを行った。しかし、前年度実施した米国のがん専門病院における視察調査では、末梢静脈からのくり返しの刺入による投与はあまり認められず、多くの患者は安全で苦痛を最小限に保つために、静脈留置カテーテルや皮下埋め込みポートからのアクセスにより抗がん剤投与を受けていた。この背景としては、米国では、infusion nurse と言われる注射に関する専門的な知識・技術をもつ看護師が存在すること、また、がん専門病院では、静脈留置カテーテルや皮下埋め込みポートに関する外科的処置や管理をおこなう専門外来部門が設置されていることをあげなければならない。わが国においても、抗がん剤投与の安全管理の観点から、静脈留置カテーテルや皮下埋め込みポートを用いることが望ましいが、そのためには、前述したような注射に関して専門的な処置や管理を行う専門家の養成や診療における組織化がすすむことも必要と考える。

このように、今後、抗がん剤投与法がより最適な方法へと移行することを見通し、本ガイドライン試案では、[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]についても言及することとした。静脈留置カテーテルによる中心静脈からの抗がん剤投与に関連しては、敗血症、静脈血栓、カテーテル閉塞、カテーテルの移動などが報告されている(Manheimer et al.,1992; レベル5、Camp-Sorrell,1998, Bertelli et al.,1995、Dorr,1990)。さらには、カテーテルの先端の移動やそれによる穿孔により、壊死性化学性

肺炎の発生が報告されている(Manheimer et al.,1992 ; レベル 5)。一方、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静脈留置カテーテルよりも利点があるとされている皮下埋め込みポートに関しても、最善にこれらを用いる上では論議が残されている。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 et al.,1996 ; レベル 4)。これらのエビデンスからは、末梢静脈アクセスに焦点化した網羅的文献検索が、集積されたものであり、慎重に論議する必要はあるが、末梢静脈とは異なる生命の危険に直結する EV の組織侵襲の特徴が示されている。今後、わが国における外来化学療法の安全な実施・管理に関して、どのような方向性でより質の高い医療を提供するかを検討する上で、重要なエビデンスとなるであろう。今後、本ガイドライン試案は3年毎の改訂を計画しており、改訂に際しては、静脈留置カテーテルや皮下埋め込みポートによる EV に関するエビデンスの集積をさらにすすめる予定である。

## E. 結論

本研究では、外来化学療法における看護の質保証と効率化を維持できるよう標準化したケアを提供することを目的に、最も安全性の確保が必要とされる抗がん剤の EV に焦点をあて、EBN の手法をもとに、EV の予防、早期発見に向けて専門的判断や対処、EV に関するセルフケアの促進に関する実際的な指針を示し、患者の QOL 向上に貢献できる看護ガイドラインの開発をすすめた。この臨床問題に関するエビデンスを集積するために、レビューチーム(がん看護エキスパート及び臨床疫学者、文献情報専門家)とそのリーダーによるレビューパネルを組織化し、網羅的に検

索した 3,025 文献から、第一段階の吟味で 242 文献を精選し、レビューグループ内での内的妥当性を保持しつつ第二段階の批判的吟味を行った。批判的吟味はエビデンス・テーブルに集積し、これまでに採択したエビデンスの推奨内容に基づき、ガイドライン試案の内容の構造化を行った。ガイドライン試案の内容は、[EV による組織侵襲の実態] [安全な実施環境を整える] [静脈確保のためのアセスメント] [静脈確保と抗がん剤の確実な注入] [EV 予防・早期発見のためのセルフケアの推進] [EV の早期発見のアセスメント] [EV からの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果] [EV からの組織侵襲回復にむけたセルフケアの推進] [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] [その他] に構成された。

外来通院化学療法を安全に実施・継続する上で、患者のセルフケアは不可欠であり、本ガイドライン試案にも EV の予防、早期発見・対処に関するセルフケアについて言及した。これらのセルフケアに関するエビデンスは、今後さらに、患者に幅広く活用されるために、患者用のガイドライン試案として別に作成した。

#### 【文献】

1. Bertelli, G., Gozza, A., Forno, G. B., Vidili, M. G., Silvestro, S., Venturini, M., Del Mastro, L., Garrone, O., Rasso, R., & Dini, D. (1995). Topical dimethylsulfoxide for the prevention of soft tissue injury after extravasation of vesicant cytotoxic drugs: A prospective clinical study. *Journal of clinical oncology*, 13(11), 2851-2855.
2. Camp-Sorrell, D. (1998). Developing extravasation protocols and monitoring outcome. *Journal of Intravenous Nursing*, 21(4), 232-239.
3. Dini, D., Forno, G., Gozza, A., Silvestro, S., Bertelli, G., Toma, S., Filippi, F., Passarelli, B. (1995). Combined management in the treatment of epidoxorubicin extravasation. A case report. *Supportive care in cancer. Official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 3(2), 150-152.
4. Dorr, R. T. (1990). Antidotes to vesicant chemotherapy. *Blood Rev*, 4, 41-60.
4. Field, M. J., & Lohr, K. N. (eds.) (1990). *Clinical Practice Guideline, Directions for a New Program*. National Academy Press, 38.
5. Holzemer, W. L. (2000). 研究の枠組みと研究方法のクリティック ヘルスケアリサーチのためのサブストラクションとアウトカムモデル. *看護研究*, 33(5), 355-363.
6. Holzemer, W. L. (1994). The impact of nursing care in Latin American and the Caribbean: A focus on outcome. *Journal of Advanced Nursing*, 20(1), 5-12.
7. Holzemer, W. L., & Reilly, CA. (1995). Variables, variability, and variations research: implications for medical informatics. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 2(3), 183-190.
8. 片桐和子他(2001). 継続治療を受けながら生活しているがん患者の困難・要請と対処—外来・短期入院に焦点をあてて. *日本がん看護学会誌*, 15(2), 68-74.
9. Kish, M. A. (2001). Guide to Development of practice Guidelines. *Clinical Infectious Diseases*, 32, 851-854.
10. Manheimer, F., Aranda, C. P., Smith, R.

- L.(1992). Necrotizing pneumonitis caused by 5-fluorouracil infusion. A complication of a Hickman catheter. *Cancer*, 70(2),554-556.
- 11.Murakami, Y., Shibata, S., Koso, S., Nagae, S.,& Furue, M.(2000). Delayed tissue necrosis associated with mitomycin-C administration. *The Journal of dermatology*, 27(6), 413-415.
- 12.岡谷恵子(1995).看護ケアの質評価の日本の発展. *インターナショナルナーシングレビュー*, 18(3), 6.
- 13.Poorter, R. L., Lauw, F. N., Bemelman, W. A., Bakker, P.J., Taat, C. W., & Veenhof, C. H. (1996). Complications of an implantable venous access device (Port-a-Cath) during intermittent continuous infusion of chemotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 32A(13), 2262-2266.
- 14.齊尾武郎(2002). 患者中心医療における EBM evidence-based patient choice(EBPC). *EBM*, 3(4), 514 - 515.
- 15.酒井禎子他(2001). 外来・短期入院を中心としたがん医療の現状と課題—外来・短期入院を中心としたがん医療に携わる看護婦の困難と対処. *日本がん看護学会誌*, 15(2), 75-81.
- 16.Tavecchio, L., Bedini, A. V., Lanocita, R., Patelli, G. L., Donati, I., & Ravasi, G.(1996). Long-term infusion in cancer chemotherapy with the Groshong catheter via the inferior vena cava. *Tumori*, 82(4), 372-375.
- 17.Wood,H.A., & Ellerhorst-Ryan, J.M.(1984). Delayed adverse skin reactions associated with mitomycin-C administration. *Oncology nursing forum*, 11(4), 14-18.
- 18.小松浩子 (2004) . 厚生労働科学研究研究費補助金医療技術評価総合研究事業 外来がん化学療法における看護ガイドラインの開発と評価. 平成 15 年度総括研究報告書.
- 19.中山健夫(2004). EBM を用いた診療ガイドライン作成・活用ガイド. 金原出版.
- 20.聖路加看護大学 女性を中心にしたケア研究班(2004). EBM の手法による周産期ドメスティック・バイオレンスの支援ガイドライン 2004 年版. 金原出版.
- 21.Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班 (2003). Evidence-based Medicine (EBM)の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究. 厚生科学研究費補助金 22. 医療技術総合研究事業 . [https://minds.jcqh.or.jp/lo/sp/s\\_medinfo.aspx](https://minds.jcqh.or.jp/lo/sp/s_medinfo.aspx).

#### F. 研究発表

外来がん化学療法における看護ガイドラインの開発と評価 —臨床問題の焦点化—

○小松浩子<sup>1</sup> 外崎明子<sup>1</sup> 射場典子<sup>1</sup> 林直子<sup>1</sup>  
飯岡由紀子<sup>1</sup> 村上好恵<sup>1</sup> 松崎直子<sup>1</sup> 富田美和<sup>1</sup> 中山祐紀子<sup>1</sup> 玉橋容子<sup>2</sup> 操華子<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup> 聖路加看護大学 <sup>2</sup> 聖路加国際病院 )

#### 【研究目的】

化学療法レジメンの開発推進と外来化学療法加算に歩調を合わせるように、外来がん化学療法看護の重要性がクローズアップされてきた。臨床では、外来の限られたスタッフインングで、個々の看護師が多様な化学療法レジメンの安全な実施に心血を注いでいるのが現状である。そこで我々は、外来化学療法における看護の質保証と効率化を維持できるよう標準化した看護ケアを提供することをめざし、

Evidence-based Nursing に基づく看護ガイドラインの開発に着手した。ガイドライン開発の初期の要である臨床問題の焦点化について報告する。

#### 【研究方法】

①ワーキンググループの編成：臨床問題の焦点化、システマティック・レビュー推進の主要メンバーとなるワーキンググループ(以下、WG とする)を学際的メンバー(がん看護研究者・実践家 14 名、臨床疫学者 1 名、文献情報検索専門家 3 名、臨床薬剤師 3 名)により編成した。②「外来がん化学療法における看護」の構造的・機能的要素の抽出：WG メンバーによる継続的なバズセッション(小グループによる討議の繰り返しと統合)を行い、討議内容および文献的知見から、アウトカムモデル(Holzemer,1994)に基づき要素を抽出・構造化した。③臨床問題の優先性の検討：構造的・機能的要素に基づき文献検索とレビューを繰り返し、ガイドラインの優先的要素を精選した。更に、がん看護専門家(CNS、CEN)と基礎看護学研究者に対し、優先すべき臨床問題のヒアリングを行った。④臨床問題の構造化：WG メンバー間でクリニカル・クエスチョンを明確化し、焦点化した臨床問題の構造化を図り、ガイドラインの構成を検討した。

#### 【倫理的配慮】

研究参加は対象者の自己決定に基づいて行われた。WG の運営に関しては、発言内容の匿名性とプライバシーの保持に努めた。

#### 【結果】

「外来がん化学療法における看護」の構造的・機能的要素として、＜患者・家族＞有害事象に対するセルフケア、治療に対する満足度・安心感、＜ケア提供者＞安全管理、有害事象に関する患者教育、＜セッティング＞他職種・他部門との連携、ケアの重複・非効率性、など 77 要素が抽出された。これらの要素に関するパイロット的文献検索とレビューをもとに WG での検討を重ねた結果、ガイドラインに

含むべき優先的要素として、「抗がん剤静脈注射における血管外漏出(以下、EV とする)の予防、早期発見、対処」が明確化された。ヒアリングからは、外来がん化学療法の現状と課題として、抗がん剤の多様性、複雑性の一方で経験則に基づく抗がん剤静脈注射実施の実状、ことに抗がん剤の EV 予防、早期発見、対処に関する困難性が指摘され、このことをガイドラインの優先的要素とすべきことが再確認できた。更に、焦点化された臨床問題「抗がん剤静脈注射における EV の予防、早期発見、対処」に関するクリニカル・クエスチョン(21 カテゴリー、107 項目)を構造化した結果、ガイドラインの内容構成として、[安全な実施環境の調整][静脈確保のためのアセスメント][静脈確保と抗がん剤の確実な注入][EV 予防のセルフケアの推進][EV 早期発見のアセスメント][抗がん剤終了時の適切な処置][EV の危険性の査定][組織侵襲回復のフォローアップと判定][組織侵襲回復にむけたセルフケア推進]などが見出された。

#### 【考察および結論】

EV は重篤な有害事象にもかかわらず、これまで経験則に基づく対応がなされてきた。EV は血管刺激やフレア反応との鑑別が難しい。また、抗がん剤の種類によっては、臨床で適用されるクーリングなどの処置が壊死のリスクを高める。今後、このような複雑な看護行為を構成する多要因を考慮し、慎重に幅広く検索の感受性を高めてシステマティック・レビューをすすめる必要がある。

日本がん看護学会誌. 第 19 巻特別号. 268. 2005.

外来がん化学療法における看護ガイドラインの開発と評価 - ガイドライン試案の作成 -

○村上好恵<sup>1</sup>、外崎明子<sup>1</sup>、操 華子<sup>2</sup>、林 直