

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Audrey L et al. 1979 USA	Adriamycin EV に対する有効的な治療を明らかにすること	Adriamycin 化学療法を受けた139人の患者のうち、EVとなった=9人		方法A: IVライオンからソルコナーテフ100mg注入と24時間の冷却 方法B: 即座のIV抜きとソルコナーテフ50から200mgを皮下と皮内に注射し1%ヒドロコルチゾールクリームを塗布し24時間冷却	doxorubicin (adriamycin)	方法Aの5名は、長期的な紅斑と、静脈の開通性の消失、末梢可動の損傷があった。方法Bの4名は、静脈の開通性は保たれ、若干の皮膚変色があるが可動は保たれた。ABとも壊死や潰瘍には至らなかった。皮膚の状態、リンパ浮腫、患者への教育が関連していた。	Bの方がEVを著しく減少させた。局所的なコルチコステロイド治療は、EVの皮膚壊死や潰瘍形成を予防することができ、末梢の可動性の損失や拘縮を予防し、外科的手法や長期入院を予防できる。	事例研究 / 症例報告	5	
Averbuch SD et al. 1986 USA	雌ブタを用いてDoxorubicinによる潰瘍に対するDHM3 (3,5-dimethyl-5-hydroxymethyl-2-oxomorpholin-3-yl)の効果を検討した。	乳離れしたブタでNIHの研究所で実験専用に着てられたもの(匹数不明)。	乳離れしたブタでNIHの研究所で実験専用に着てられたもの(匹数は不明)。	一人の観察者によって部位の測定が行われた。2週間の間、週3回測定。	doxorubicin	潰瘍は3週間後にピークとなり、7週間後には治愈した。Doxorubicin投与15分後に、DHM3を皮内に投与したところ、潰瘍の大きさが80%縮小し、治癒期間は5週間(通常は7週間)であった。毒性からの防御はDoxorubicinとDHM3の投与間隔によるが、1時間以上経過したものではありません。	DHM3は、Doxorubicinによる皮膚潰瘍への解毒剤として効果があることが示唆された。	自己対照	5	動物実験

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Averbuch et al. 1988 USA	アントラサイクリン系薬剤毒性によるラジカルダイマー化合物(TM3とDHM3)の反応とそのメカニズムを調べるためブタの皮膚壊死で反応性を調べた。TM3とDHM3は7種類のアントラサイクリン系薬剤とmitomycin-Cによる皮膚障害の予防として使用されたが、DHM3はdoxorubicinの皮膚障害の治療としてより優れていることが示された。	雌ブタの皮膚	雌ブタの皮膚		doxorubicin, aclarubicin, menogaril, mitomycin-C, vinblastine, mitoxantron, daunorubicin	DHM3はアントラサイクリン系薬剤やmitomycin-Cによる皮膚の壊死を効果的に減少させた(Table1)。vinblastineとmitoxantronによる皮膚壊死の場合にはDHM3によって減少しなかった。	アントラサイクリン系薬剤による皮膚壊死の治療としてグルココルチコイドが汎用されているが、メカニズムの根拠はないのが現状である。ここでは、新たな見識を見出した。アントラサイクリン系薬剤はDNAとRNAの合成を阻害するが細胞の高分子に損傷を与える酵素の交換をする性質がある。DNAのintercalationもフリーラジカルの形成も両方ともアントラサイクリン系薬剤によるEVの結果生じる組織の反応と直接関係はない。	介入(実験)研究。自己対照。	5	動物実験。
Bairey O et al. 1997 Israel	vesicantによるEVは、高濃度の場合に生じるといわれており、cisplatinはvesicantに分類されたが、その可能性を考慮しなければ報告があり、この警告を強調する事例を紹介する。	70歳白人女性、1993年に胃のリンパ腫で亜全摘術と術後CHOPを6コースうけ、再発のため1995年にDHAPを受けた。		皮膚保護剤とデブリードメント	cisplatin	24時間持続投与のプロトコルである0.16mg/ml濃度のcisplatinを左前腕から投与し始めた直後に少量のEVがみられ中止し、右前腕から再開し全量終了した。3日後に、EV部位に疼痛、紅斑が生じ、7cm×5cmで中心が壊死をおこした紅斑性と浮腫性の浸潤病変となった。皮膚保護剤とデブリードメントで対処し、2カ月後に皮膚移植を行い治癒した。	既知の報告の高濃度によるものではなく、放射線治療後に化学療法を受ける患者に見られる想起性反応である毒性の再活性化によるものと考えられる。cisplatinはvesicantではないと考えられていたが、低濃度であっても投与時にはその可能性も考慮すべきである。	事例研究/症例報告	5	

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Barden GA 1980 USA	doxorubicin投与により治療の遅い潰瘍を形成した70歳の女性の治療について報告し、その治療について考察すること。	doxorubicin投与により手と手首に治療の遅い潰瘍を形成した70歳の女性が女性。		6週間後にデブリードメントと分層植皮が行われ、その11日後に再度デブリードメントと豚の植皮が適用された。その3日後再度デブリードメントと豚の植皮が繰り返された。	doxorubicin	最初のデブリードメントと分層植皮では改善が見られず壊死、炎症の悪化が見られた。その後繰り返されたデブリードメントと豚の植皮により、肉芽が形成され、機能的美容的にも良好な結果となった。	doxorubicin投与後の潰瘍になるケースは、EVが出現したとき、数時間のうちに痛みを伴う紅斑と腫脹がありその後激しい疼痛が生じる。硬化はその日のうちに報告され数ヶ月続く。潰瘍が生じたときは自然治癒はまれであり、手術が必要となる。EVが常に潰瘍を作るわけではないので、お決まりの手順としては広範囲な切除をするのは過度の介入になる。	事例研究 研究ノ症 例報告	5	
Bartkowski Dodds L et al. 1980 USA	Doxorubicinによる潰瘍に対して炭酸水素ナトリウム (NaHCO3) が防ぐかどうかを実験した。	ラット(使用ラット数、5匹のラットに2種類の介入を実施)	ラット(使用ラット数、5匹のラットに2種類の介入を実施)	潰瘍、紅斑、硬化の領域を1週間に1度測定。5週間フォロー。	Doxorubicin	NaHCO3は、保護的に働き、潰瘍を最小限の範囲でおさめ、治癒も早かった。	Doxorubicinに対するNaHCO3の効果が照明された。	自己対照	5	1980年の文献であり、やや古い。動物実験研究。
Bertelli G 1995 Italy	先行文献を基に、細胞毒性薬剤のEV時の管理と予防を紹介すること	先行研究(データベースや検索方法は不明)		N/A	corticosteroids, sodium bicarbonate, hyaluronidase, sodium tiosulfate, dimethylsulfoxide,	vesicant薬剤投与のためのガイドラインの紹介。EVの薬学的管理(corticosteroids, 重碳酸塩溶剤, hyaluronidase, 手才硫酸塩溶剤, dimethylsulfoxide, その他の薬剤)。EVの非薬学的管理(温罨法、冷罨法、拳上)。手術の役割。recall reactions	EVIにおいて、解毒剤は即座に用いるべきであり、効果的に用いる必要がある。一つ一つの薬剤で有効的でも、他の有害となるものもある。適切に無作為化した臨床床トライアルデザイン研究は、EV後の治療に関する研究では、適切に無作為化した臨床床トライアルデザインの研究は、技術的、倫理的に難しい。にもかかわらず、DMSO、hyaluronidase、手才硫酸塩溶剤、局所冷却の推奨がされている。細胞毒性のEVに対する介入のアウトカムについての臨床データを更集めることが明らかに必要である。	ナラ タイプ・ レビュー	5	

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Bertelli G et al. 1994 Italy	vinca alkaloidsのEVに対する局所治療としてのヒアルロニダーゼの有効性についての臨床報告。	vinca alkaloidsを投与し、EVをした7名	vinca alkaloidsを投与し、EVをした7名		vinca alkaloids	対象者 (Vincristine - 1名, vinblastine - 1名, vinorelbine - 4名)は、10分以内に、ヒアルロニダーゼの皮下注射実施。痛みと他の症状はEV後1日以内に消失。形成外科に紹介する必要性のある患者はいなかった。一人の患者は、vincristineのEV3か月後に、中等度の痛みのある硬結が生じたが機能的損傷はなかった。ヒアルロニダーゼの注入による副作用はなかった。1名は遅れてヒアルロニダーゼを注入された。これは手背の末梢静脈にvinorelbineを注入され、10日後に痛みと発赤が注入部位に起こった(投与時に確認されないEVがあった模様)その日に症状が消失。	今まででvinca alkaloidsのEV後の解毒剤として、ヒアルロニダーゼを用いた臨床実験は公表されてこなかった。今回7人の患者を対象に有用な結果を得られた。解毒の有用性は示唆されているが、コントロールされた研究ではないので	事例研究/症例報告	5	ヒアルロニダーゼの効果に関する文献。ビンカアルカロイド類投与時、漏出症状が出現し、その後10分以内の投与であれば1日以内に症状が消失した。10分がキーポイントか。抗がん剤の投与量が不明であり、情報の質は低いと評価されるが、10分以上ということが臨床的に有用かと考え、採用。

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Bertelli G et al. 1995 Italy	細胞毒性薬剤のEV後の軟部組織毒性の予防におけるジ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、著者の施設の外來がん内科において細胞毒性薬剤の投与中にEVとなつた全ての患者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は、以下の予防的治療を行った。1) 99%DMSOを皮膚表面10cm ² に4滴づつ適用し、ドレッシングはせずに空気が乾燥することを2回行う。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。2) 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)と、潰瘍をほとんど起こさない薬剤(mitoxantrone, cisplatin, carboplatin, igosfamide, fluorouracil)とに区分して分析した。	doxorubicin, epirubicin, mitoxantrone, cisplatin, carboplatin, igosfamide, 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人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ヶ月度に再発し、潰瘍となり治癒までに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。潰瘍になつた者はいなかった。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る。vinca alkaloidのEVを除き、局所冷却は正当性がある。外來患者のDMSOの自己投与は可能なことである。	症例集積研究	3b	

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Betcher D 1987 USA	化学療法による局所的な問題についてのまとめと、化学療法中の看護師のケアや役割をまとめること	文献		N/A		化学療法による局所の毒性には、過敏反応や、刺激、vesicantsがある。EVは重要な臨床課題である。看護においては、患者アセスメントを行い、薬剤投与技術を高め、推奨される技術を行い、患者の参加を促す。看護介入としては非侵襲的な方法で悪化を予防する必要がある。解毒剤は未だ原理的説明はなされていないが、研究は進められている。看護師は、専門職として、化学療法投与に関する見識を持ち、記述的能力があり、EVが生じた場合の対処法を知っていないければならない。		専門家の知識	5	
Bicher A et al. 1995 USA	paclitaxelの局所反応の特徴を明らかにし、その毒性の臨床経過を紹介する。	1993年から1年間の間に、MDアンダーソンがんセンターで婦人科悪性疾患で抗癌剤の治療を受けている人		蜂巣炎の4名は点滴により抗癌剤が投与され、2名は経口による抗癌剤が投与された。16名は温電法が施され1名は何も治療しなかった。	paclitaxel	955例中、17人19例の局所反応が見られた。内訳として、初回治療としてpaclitaxelを投与しているもの6名、残りの11名は再発に対する治療で、そのうち6名はpaclitaxel単独投与、5名はcisplatin併用である。6名は局所反応がすぐに出現し、そのうち3名は1ヶ月以内に完治した。他の11名は投与後3-13日以内に局所反応が見られた。GOGグレード1が2名、2が13名3が4名であった。4名は蜂巣炎と診断され、2例は静注抗癌剤を2例は経口抗癌剤を使用した。その中には、潰瘍形成した症例が治癒することなく、死亡した例や、12ヶ月なおらず、切除した例がある。また19例中、13例は15ヶ月後にも色素沈着が見られた。		症例集積研究	4	

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
朴常秀 1996 日本	EVの対策と現在有効とされている治療についてまとめた。					<p>1. 発生頻度は2~5%と言われている。2. EVの原因は、血管壁の脆弱性、静脈圧の高まりによる薬剤のうっ滞、濃度と時間注射部位と抵抗減弱部の皮膚、血管炎などである。組織壊死の原因は、漏出薬剤による皮膚の伸張圧による組織破壊・薬剤の血管収縮作用による阻血性壊死・薬剤自体の細胞毒性が挙げられている。これらをおこさないために抗がん剤注射の手順と留意点を把握しておく。3. EVをおこす薬剤を把握する。4. EV直後の約半数は局所の疼痛を訴えず軽度の違和感のみで判定が難しいが、翌日以降に発症することがあるため患者への説明と早期受診が必要である。5. 治療法は、漏出局所の薬剤吸収を防ぐ方法と薬物療法、手術療法がある。</p>	EVは、医原性の合併症であり重篤な潰瘍を生じることを念頭に置き予防対策と初期治療を徹底すべきである。	ナラティブ・レビュー	5	
Boman NL et al. 1996 Canada	vincristinのEVによって起こる皮膚毒性がvincristinをリポソームによって被包化することで軽減することに明らかにすること。すなわち、リポソーム被包化vincristinの皮膚毒性減弱化の効果を明らかにすること。	BALB/c マスのマウス	BALB/c マスのマウス	潰瘍の有無・大きさの観察と組織学的分析	vincristin	<p>薬剤注入後7日目までは注入部に紅斑・浮腫は見られなかったが、free-vincristin投与群は7日目に7/10匹のマウスに直径2-3mmの潰瘍を形成し、11日目には全例に潰瘍が形成された。リポソーム被包化vincristin群は潰瘍の形成はなかった。組織学的分析の結果、free-vincristin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た。</p>	リポソーム被包化vincristinはEV後の潰瘍形成がなく、炎症反応は緩やかとなり、皮膚毒性がリポソームの被包化より減弱することが明らかになった。	介入研究	5	vincristinによるEVの皮膚毒性をおさえるリポソームの効果について調べた動物実験である。章をその他にマークしたのは、EVを起こしても組織損傷を抑える薬剤の開発に関する分野がないためである。これは1996年発表の論文であるが、このタイプの薬剤が現在普及していないのは、抗がん作用などの面で問題があったのかもしれない。

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Bowers DG et al. 1978 USA	doxorubicin(adriamycin)によるEVから壊死をおこした8症例の治療例を報告すること。	case1: 女性、転移性乳がん、case2: 女性、乳がん、case3: 女性、転移性乳がん、case4: 女性、乳がん、case5: 男性、肺がん(扁平上皮がん)、case6: 女性、乳がん、case7: 女性、甲状腺がん、case8: 女性、卵巣がん (表1参照)	case1: 女性、性、転移性乳がん、case2: 女性、乳がん、case3: 女性、転移性乳がん、case4: 女性、乳がん、case5: 男性、肺がん(扁平上皮がん)、case6: 女性、乳がん、case7: 女性、甲状腺がん、case8: 女性、卵巣がん (表1参照)	診療記録から?	doxorubicin(adriamycin)	<p>case1: EV後即座に強い痛みを訴え数日中に手背部に組織壊死を生じ3ヶ月かけ徐々に増大、EVから3.5ヶ月後に壊死部を切除、分層植皮術を行うが植皮片が溶けてしまい再度壊死部分のデブリードマンと植皮を施行、その後治癒(初回植皮片が溶けたのは組織内にdoxが残っていたためと考えた)。case2: dox投与のため静脈切開を行った際研修医が手間取ったケース。dox投与後EV常時即座に痛みを訴え、数日後組織壊死発症、比較的小さな範囲であったが徐々に拡大し2ヶ月目まで進行し腫れ、腐敗が健にまで到達、外科的処置(壊死切除、1週後に再度切除し植皮施行)により治癒。case3: EV後手背に壊死を生じ6週かけ徐々に拡大、壊死切除と植皮術の施行を即判断。case4: 肘窩にEVを生じたが数週間後の間に徐々に症状が治まり明らかにな壊死を生じず外科処置なしで治癒。case5: 手背にEVを生じ、2×3cmの壊死とその周囲3-4cmの発赤と硬結が3週後に出現、壊死切除と植皮後、2-3週間後に欠損部が出現、植皮は後日浮腫を生じた骨膜に落ち込んだ。case6: 手背と肘下の前腕伸筋上層に大きなEVによる壊死出現、肘から先の上肢は重度の圧痕浮腫と赤い硬結を生じた。浮腫・壊死部位を切除し分層植皮を実施、壊死により発熱したが(low grade fever)切除後解熱した。壊死による発熱はこのケースのみ。case7: EV後痛みと硬結が数週続き3×4mmの水疱出現、さらに数日後壊死出現し徐々に拡大し6ヶ月目には伸筋の腱が見える状態となり1つの腱を含め壊死を切除、ソケイ部から動脈血流を保った皮弁を移植し治癒。深部でのEVは深部の壊死を引き起こしていたが、表面にみえる反応が小さいために壊死が隠れていた例。case8: EV後直ちに痛みが出現、4週間後に前腕壊死が出現したが外科処置せず5か月後に治癒(早期に切除していたら治癒はより早かったかもしれない)。</p>	症例集	4	adriamycinの投与に伴うEV後の壊死発症状況の回復過程に関してと外科処置後の回復過程に関する文献であり、事例として採用。経過観察の視点も症例によりバリエーションがある。	

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Boyle D et al. 1995 USA	化学療法法のEVの管理に関する10の神話に従った、抗がん剤 vesicants/EVで現在わかっていないこと、看護実践で行うべき現実の概要を示すこと	専門書に掲載されている文献、ガイドライン、著者の臨床経験	専門書に掲載されている文献、ガイドライン、著者の臨床経験	?		抗がん剤vesicants/EVは高頻度で出現し、患者のQOLを著しく制限し、がん看護師の責任領域でもある。しかし、このEVは人では研究することが難しく、実際には散発性に起こったり過少に報告されたりしている。そのため、EVには解決されない多くの疑問がある。血管アクセス方法からのEVの出現率は知られていないし、多くの推奨されるマネジメントストラテジーは経験的なことが基盤になっている。	抗がん剤vesicants/EVのマネジメントに関する10の神話に対する反証は、標準的で適切な専門的実践を実行するためのガイドラインの書き換えに付随するようなステップである。	専門家の知識	5	広範囲にわたるレビューのためカテゴリーを一つに決めることが難しい。著者の先入観もあるかもしれないが、各テーマは文献を元にしてきちんとレビューされていることより、採用とす。EVのアセスメントなどは詳細にレビューされていることから有益であると思われる。EVに関する10の神話をとりあげその視点から、文献を用いて実践の根拠を記している。ただし、神話の視点は半端なため一般的に終わってcritical Questionをみなおす上で有用かもしれない。
Boyle DM et al. 足利 幸乃 訳. 1996 日本	がん看護において間違っていること、多い vesicantsのEVに関する包括的な文献のレビューを行った。					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こさ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く8つのvesicantsに対する治療のみが報告されている。5. EV後の腫瘍の程度は、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連している。6. 保存的な局所治療にもかかわらず痛みが緑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記録すること。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。	根拠のない神話にまどわさず、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の適切な対処につながるだろう。	ナラティブ・レビュー	5	

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Buchanan GR et al. 1985 USA	<p>dactinomycin, cisplatinのEVによる組織損傷に関する研究にマウスモデルを適用できるかを判断すること。vesicantのひとつである(またこれまで研究されてこなかった)</p> <p>dactinomycinのEVによる蜂巣炎や組織侵襲に対し、どのような化学的・生物学的・物理的要因が症状改善に効果的であるかを評価すること</p>	adult female Balb-c mice,	adult female Balb-c mice,	動物実験	dactinomycin, cisplatin, vincristine	<p>dactinomycin: 皮内投与による潰瘍、紅斑、潰瘍面積は時間依存性、投与量依存性の反応を呈した。(図1) 0.5mg/mlを注入したmice 10匹のうち5匹は食欲低下、下痢を生じた後体重減少(6日目時点で20%減少)を呈し死亡、これらの潰瘍部面積は生存したmiceと比較し差はなかった。vincristine: 当初皮内投与による反応を示さなかったが、反復投与により7日後に広汎性点状潰瘍を生じ感覚過敏反応が疑われた。</p> <p>cisplatin: 3種類の濃度(1.0, 0.1, 0.01mg/ml)で蜂巣炎を生じたが、病変サイズと投与量との間に相関はなかった。(図2) 低容量投与群の方が、病変(潰瘍)を早期かつ長期間にわたり呈した。解毒薬の効果判定については、介入後4日目に皮膚症状を呈さなかったが、その他の群のすべてのmiceは症状を呈した。冷却法はdactinomycinによる反応を予防あるいは顕著に抑える働きがあり、ascorbic acid, steroidsは冷却に比べ効果少であった。さらにhydrocortisone群、冷却群、コントロール群の比較の結果、冷却群3匹/24匹、hydrocortisone群10匹/15匹、コントロール群29匹/35匹に潰瘍を発生、冷却群はコントロール群に比べ潰瘍発生率、潰瘍面積ともに有意に低かった。</p>	本研究の臨床適用は未だ確定はできないが、dactinomycinのEVには水(局所クーリング)を迅速に適用する(1時間)ことが理にかなった方法であると言えよう。	比較対照試験(同時対照), パラレル	5	動物実験であるが、薬液の皮内注射量ー皮膚症状反応、投与後時間ー反応の関係を検討していること、また解毒薬として9種類を同時に検討したうえで局所クーリングの有効性を示していることから参考になると考え採用とする。Dorr論文と同様の文献といえる。

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Cicchetti et al. 2000 UK	vinorelbine (Navelbine)のEV/对所麻酔下でヒアルロニダーゼ注射と生理食塩水のフラッシュを行い治療が成功した2症例の報告と文献検討。	ケース1:55歳女性、再発乳がん(リンパ節、骨転移あり)に対しvinorelbineを用いた化学療法を実施し右手背にEVを起した患者と、ケース2:51歳女性、転移性乳がんに対しvinorelbineを用いた化学療法を実施し右手背にEVを起した。	ケース1:55歳女性、再発乳がん(リンパ節、骨転移あり)に対しvinorelbineを用いた化学療法を実施し右手背にEVを起した患者と、ケース2:51歳女性、転移性乳がんに対しvinorelbineを用いた化学療法を実施し右手背にEVを起した。		vinorelbine	ケース1:4サイクル目に、投与中痛みと腫脹があり投与中止、EVをきたした。患肢を挙上し、局麻下で1500IUのヒアルロニダーゼを生食500ccに溶かして洗い流した。また、ベタダインに浸したガーゼで覆った。その後潰瘍は形成され、痛み・浮腫・発赤が見られたが、1ヶ月間2回/日のドレッシングと消炎までflucloxacillinを内服し、機能回復した。ケース2:2サイクル目にEVをきたした。ケース1例と同様の方法で、ヒアルロニダーゼを使用した。2週間後、手が動くようになり、腫脹は最小限で、潰瘍は形成されなかつた。そして、2カ月後に完治した。	ヒアルロニダーゼは解毒剤ではないが細胞外マトリックスのヒアルロン酸を分解する結果、毒性因子を組織に拡散させて損傷部へ集積させる可能性がある。その上さらに生理食塩水で希釈して漏出物質の洗い流しを行うことで、可能な限り毒性因子を除去すること、皮膚壊死の拡大を回避するのにとっても重要である。この2症例に見ても結果が得られている。	事例研究 研究ノ症例報告	5	事例報告として参考にするレベルの文献

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Cohen FJ et al. 1983 USA	doxorubicinのEV後、皮膚・皮下に外科的処置を施す際に、漏出したdoxorubicinが残留している組織を識別する方法について報告する。	doxorubicinを含む化学療法を行っていた3名の患者： ①64歳女性、播種性卵巣がん患者。 ②60歳女性、転移性乳がん患者。 ③69歳女性、リンパ腫患者。	doxorubicinを含む化学療法を行っていた3名の患者： ①64歳女性、播種性卵巣がん患者。 ②60歳女性、転移性乳がん患者。 ③69歳女性、リンパ腫患者。		doxorubicin	①左手背にEVを生じ、潰瘍を形成。34日目に壊死組織切除。UVライトで赤褐色となった部位を切除。その後フルオレセインを静注し15分後に生存組織は緑色となった。蛍光を発しなかった壊死組織(皮膚、皮下脂肪、腱、尿管)を切除した。皮膚欠損部に分層皮膚移植を行い、徐々に治癒しはじめた。患者はがんに関連した問題でこの切除術後1ヶ月の間死亡。②EV後2ヶ月内で右肘窩の組織壊死が進んだ。手術室でUVライトを用いたデブリドメンが行われ、doxorubicinを含む壊死組織の大部分を切除。患者の全身状態を考え、短時間で処置を行わなければならないかった。あらかじめ用意していた分層移植片を用いた。5日後、移植部は完全に溶解しており、EV部はまだ蛍光色を発していた。③左前腕にEVによる潰瘍を形成し、2ヵ月後デブリドメンと分層皮膚移植を行ったが、移植は成功しなかった。1ヵ月後、UVライトでのデブリドメンを行い、前述のプロトコルを用いてdoxorubicinの組織を切除し、生存している組織はそのまま残した。皮膚欠損部は腹部からの移植片を用い、2週間後に完全に生着した。	doxorubicin投与を行う場合、次のことを提案する。 ①EVが生じたらすぐに外科にコンサルトすべきである。 ②痛み、持続や潰瘍の出現がある場合、局所デブリドメンをできるだけ早く行い、必要ならその後、皮膚移植を行う。 ③外科的デブリドメンの間、doxorubicinを含む組織は、UVライト下で蛍光色を発する組織を識別し、外科的に切除する。 ④③の後、フルオレセインの静注を行い15分後に蛍光発色を確認、緑色に発色していない壊死組織を切除する。	事例研究/症例報告	5	EV後の治癒過程、最終的な結果については、1事例目、2事例目では明確に書かれていない。2事例目では移植片が生着しなかったようであるが、その後の処置については何も触れられていない。この報告では事例の背景、外科処置後の経過が様々であるので、この3事例のみから蛍光剤を静注して壊死組織を識別する方法が有効であるかを判断することは難しい。EV後、保存的な処置を行う場合、doxorubicinを含む組織を全て切除すること、皮膚移植を行うのが有効であることについて、考察で述べているが、3事例の結果だけからそのことを読み取るのは難しい。

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Cohen MH. 1979 USA	①adriamycinの希釈濃度を段階的に設定し、これらを投与した場合に、濃度によって皮膚組織への影響(皮膚の毛髪脱落および皮膚潰瘍)に差が生じるかを検証する。 ②adriamycin?による組織侵襲はhydrocortisone, dexamethasone, lidocaine, bupivacaine, phenentolamine, hyaluronidaseの各々の薬剤を投与することで改善するかどうか検証する。	生後6~8週後の23~28gのマウス	生後6~8週後の23~28gのマウス	adriamycinを皮下注射後のマウスの局所の皮膚状態を直交する直径を計測することによって測定。	adriamycin	adriamycinは、 $\leq 0.25\text{mg/ml}$ の濃度に希釈した場合には、皮膚潰瘍が生じなかった。adriamycin0.5、あるいは1.0mg/mlの皮膚毒性は投与数時間~5~7日以内にも皮膚潰瘍は見られず、投与後1~2週間後に皮膚潰瘍が生じた。5週間後には全てのマウスの皮膚潰瘍が改善した。hydrocortisone, dexamethasone, lidocaine, bupivacaine, phenentolamine, hyaluronidaseはadriamycinによる潰瘍に対して治療の効果があった。ただし、hydrocortisoneの高用量では12日潰瘍形成が遅かった。2回/日の治療薬投与を受けたマウスで時折潰瘍形成が大きかったのはたぶん穿刺を繰り返された結果であろう。	hydrocortisone, dexamethasone, lidocaine, bupivacaine, phenentolamine, hyaluronidaseはadriamycinの皮下注射による潰瘍に対して、治療効果があった。 adriamycinは $\leq 0.25\text{mg/ml}$ の濃度に希釈した場合、皮膚潰瘍が生じなかったことから、adriamycin?を希釈して投与することが、adriamycinによるEV後の予防的なbestな方法である。	介入(実験)研究、非ランダム化	5	
Dahlstrom et al. 1990 USA	doxorubicinがEVしたときの皮膚組織が壊死する濃度をラットを用いて実験する。doxorubicinが漏出した患者の蛍光顕微鏡解析をすること	実験研究: ウィスター白色個体(200-300g)オスのラット。 臨床研究: doxorubicinのEVをおこし、形成外科依頼した患者8名		実験研究: ラットにdoxorubicinのEVモデルを作成した	doxorubicin	実験研究: A実験では、蛍光変色はdoxorubicin $2 \times 0.02\text{mg/ml}$ のもので変色が見られた。B実験ではdoxorubicin $2 \times 0.001\text{mg/ml}$ で潰瘍形成を起こした。臨床実験では、8名の患者の内、蛍光顕微鏡解析の結果陽性だったのが、5例あった。そのうち4例は治療として切除したが、1例は障害が残った。しかし、蛍光顕微鏡解析の結果、陰性であったが、治療として切除し、治療に4ヶ月も要し、後遺症が残った。	結果に記載	症例集積研究		

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

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

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Dini D et al. 1995 Italy	Epidoxorubicinの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(70歳)1名		Extravasationの周囲にprednisoloneの皮下注射を行った。7日後には強く持続的な局所の痛みと水泡、潰瘍が生じ、この部位にDMSOの塗布とアイスバック冷却を1時間を1日に3回実施した。またヒアルロン酸ガゼと抗生剤の筋肉注射を行った。25日目には痲皮形成した病変部を外科的に切除し、ヒアルロン酸ガゼとDMSOで治療を継続したがその後も改善せず、形成外科で皮膚移植、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ールされた。7日後には水泡、潰瘍が生じ、25日目には痲皮形成した病変部を外科的に切除し、ヒアルロン酸ガゼとDMSOで治療を継続したがその後も改善せず、形成外科で皮膚移植、レーザー治療、Physiotherapyも加え、約6ヶ月経過後に皮膚病変の改善と手の可動もほぼ正常範囲まで回復した。	Extravasationは第一義的に予防することが好ましい。回復のために内科的、外科的な治療やリハビリテーション、スキンケアなどを組み合わせたことは皮膚組織のダメージの回復するだけでなく、患者のQOLへの影響を防ぐであろう。	事例研究／症例報告	5	
Disa JJ et al. 1998 USA	doxorubicinのEVモデルのラットに、局所解毒剤として生理食塩水、ヘパリンナトリウム、hyaluronidaseを用いたときの効果と発症率を判定する。	オスのSprague-Dawleyラット150匹。240～260g	オスのSprague-Dawleyラット150匹。240～260g	4週間後まで、潰瘍の発生率とサイズを測定する。	doxorubicin	潰瘍は7～14日目に見られ始め、14～21日目に安定化した。doxorubicinの群で、全てに潰瘍がみられ平均33平方mmであった。ヘパリン群では、発生率が20～40%減少、大きさは67%縮小がみられた。hyaluronidase群では、発生率が50～60%有意に減少し、大きさは50%有意に縮小した。	ラットモデルでのdoxorubicinのEVにおいて、生理食塩水、ヘパリン、hyaluronidaseの局所使用が潰瘍のサイズを減少させた。加えて、hyaluronidaseは潰瘍の発生率を50%減少させた。この研究では、EV後15分での介入において15分後に治療をするということではない。また、これは動物のデータであり、人に対して行った結果ではない。	パラレル	5	動物実験の結果であるが、doxorubicinのEVにおいて、生理食塩水、ヘパリン、hyaluronidaseの局所使用が潰瘍のサイズを減少させ、特にhyaluronidaseは潰瘍の発生率も有意に減少させるという点でEVの治療の根拠として有効な文献であると思われる。しかし、あくまでも動物実験の結果であり、この結果のみでは臨床応用はできかねる。また、実験条件も臨床の状況を反映しているとはいえない。臨床研究との比較検討の必要性がある。

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Dorr RT 1981 USA	抗悪性腫瘍剤のEVを臨床的経験の見地からみた。vesicant薬剤の中では、adriamycinがゆつくり進行し特に深い組織に及ぶ。表皮のβ受容体による皮膚毒性のβアドレナリン作用のインプロテレンールやプロプラノールが著明な効果を示している。一方vinca alkaloidによるEVはhyaluronidasにより治療される。他のvesicantによるEVの治療データは不十分である。	アントラサイクリン系抗生物質、インターフェロン、抗生物質、抗悪性腫瘍抗生物質、vinca alkaloid		N/A	adriamycin、vinca alkaloids (vincristine、vinblastine)、daunomycin、mithramycin、mitomycin、mechlorethamine	薬剤ごとに解毒剤を論述している。メクロレタミン:1/6Mチオ硫酸ナトリウムが局所の解毒剤として推奨されているがその効果は臨床的にも実験的にも立証されていない。アントラサイクリン系抗生物質:広範囲の損傷は早期のデブリードメントが推奨される。そのほかコルチコステロイドの浸透、コルチコステロイド+バイカルボネード溶剤、生食での希釈などが推奨されている。daunomycin:チキサメタゾンがあるが動物実験でも臨床報告でも効果は見られていない。抗腫瘍抗生物質:温療法以上の治療は示されていない。mitomycin:対してチオ硫酸塩やアスコルビン酸をした報告もあるが臨床ではまだ利用できないものではない。vinca alkaloid:ビンブラスチンではhyaluronidaseと拳上とアイスパックで治療される。vincristinでは局所の温療法とhyaluronidaseの注入、薬剤の急速投与が推奨されている	我々の推奨はヒドロコルチコステロイド(50-100mgヒドロコルチゾン+アイスパック)と早期の外科的なコンサルテーションが重要だと考える。アントラサイクリンの局所の毒性に対してはβアドレナリンの作用が新しく試みられている。hyaluronidaseに関してはvinca alkaloidに効果的。	専門家 の知識	5	

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Dorr RT et al. 1995 USA	vinorelbineを使用した患者のうち10%で、注射部位の局所反応がみられたと報告されている。マウスにvinorelbineの皮内注射を行う、局所潰瘍発生への影響について報告する。さらに、クリニックでのvinorelbineEV部に対する解毒薬となりうるものを明らかに、いくつかの局所治療を評価したため報告する。	ペンタバルビタール20mg/kgを筋注し、vinorelbine皮内注射量 ①0.01mg、 ②0.05mg、 ③0.1mg、④0.5mgのBALB/cマウス。①～④をそれぞれvinorelbine注射直後にa.塩化ナトリウム皮内注射群、b.ヒドロコルチゾン皮内注射の皮内注射群、c.ヒアロロニダーゼ15単位注射群に分けた。	メスの成熟マウス (BALB/c)	皮膚毒性状況の観察	vinorelbine、sodium chloride、hydrocortisone、hyaluronidase 15単位、	vinorelbineの皮内注射量に伴い、マウスの皮膚潰瘍が形成された。潰瘍のAUCは0.01mg、0.1mg、0.5mgで統計的に明確であった。皮膚損傷部位は3～5日目目がピークで、完全な治癒には35日(0.5mg)、25日(0.1mg)、17日(0.05mg)、9日(0.01mg)を要した。解毒薬のスタディではヒアロロニダーゼ15単位の注射で、vinorelbine0.1mg群と0.5mg群で一貫して皮膚潰瘍のサイズ減少となっていた。生食とヒドロコルチゾンで潰瘍が小さい傾向はあったが、統計的に有意でなかった。冷却、加温とも効果はみられなかった。	vinorelbineはvesicants薬であり、拡散因子酵素のヒアロロニダーゼの通常用量150単位を1～2mlの生食で希釈して皮下注射することで、vinorelbineのEVによる障害をマネジメントできる可能性がある。	介入(実験)研究、パラレル	5	vinorelbineでのEV後の有効な処置法について述べており、ヒアロロニダーゼの漏出後、潰瘍形成予防にヒアロロニダーゼが有効である可能性を示唆している。※介入によるマウスグループの分け方が読み取れなかった(1グループn=8を3～5匹のマウスで2つに分けている?の意味)。薬剤を用いた介入群と、加温・冷却群の関係が明確につかめないが、vinorelbine各注射量に対し、3種の薬剤、加温、冷却、介入なしの6つのグループに分けたと判断した。
Dorr RT et al. 1980 USA	2段階の濃度のdoxorubicinをマウスの皮下に注入後、生じた皮膚損傷に対するcorticosteroidの有効性を明らかにすること。	メスの成熟マウス (BALB/c)	メスの成熟マウス (BALB/c)	皮膚毒性状況の観察	doxorubicin	0.05mgの低濃度のdoxorubicinを皮内注射した場合には、低量HCの皮内注射がそれより高濃度のHCと比較して、皮膚毒性を有意に軽減した。むしろ高濃度のHCは皮膚にさらなる毒性をもたらしていた。低量HCに重炭酸Naや局所HCを追加しても効果はなかった。マウスの皮膚毒性は局所的、全身的に予防的にコルチコステロイドを投与しても、doxorubicinの濃度が高ければ引き起こされる。	局所的なコルチコステロイド療法は定量的制限(低量doxorubicinの皮膚毒性に)対して効果が認められた。本研究においては高濃度のdoxorubicinの組織浸潤は局所的なコルチコステロイド治療に対して抵抗性を示した。コルチコステロイドの解毒作用は局所的なメカニズムとして作用するものであり、多量の全身投与は皮膚毒性の緩和をもたらしえないことが判明した。	介入(実験)研究、比較対照試験(同時対照)	5	皮膚構造がヒトとマウスでは異なること、本研究で用いたそれぞれの薬剤の投与量がヒトの体重や体表面積に換算するどかなり多量であることなど、本研究の結果をすぐヒトに応用できるものではないことが、研究の限界として述べられている。しかしEV後の解毒剤の選択として参考になるので採用。

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療への効果 エビデンス・テーブル

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

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

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

資料5 EVからの組織侵襲回復の治療・ケアとその効果 エビデンス・テーブル

著者・年・国	研究目的	対象	データ収集方法	介入	薬品名	結果	結論	研究デザイン	エビデンスレベル	コメント
Dorr et al. 1985 USA	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する可能性があると推定して、加温を推奨する施設もある。	●マウス: コントロール群を①DOX 0.5 mg, 0.05mg投与し皮膚の加温・冷却は行わなかった群 ●DOXの投与をせず皮膚を加温した群 ●DOXの投与をせず皮膚を冷却した群 ●ヒト子宮内膜がん由来細胞。	●マウス: コントロール群を①DOX 0.5 mg, 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、とヒト子宮内膜がん由来細胞。	1. マウスの皮膚毒性: 熱電対プローベを用いて皮内DOX投与部の近隣の皮内温度測定。DOX投与後の皮膚障害部の大きさを測定した。硬結、紅斑、潰瘍を指標とした。2. HPLCによるマウスの皮膚、血液におけるDOXの測定。3. in vitroでヒト子宮内膜がん由来細胞をDOXに1時間さらした。加温、冷却による細胞の致死性を調べるために異なる温度で行った。	doxorubicin	皮膚障害は、0.5mgのDOXを投与された加温群でコントロール群と比較し約4倍多かった。0.05mg投与・冷却群では有意に皮内の毒性が低下していた。冷却期間と潰瘍形成の間には一貫した関係性はみられず60分<10分<80分<コントロール群だった。マウスの皮膚や血液で冷却、非冷却群により有意差は認められなかったが、ヒト腫瘍由来細胞では低温でDOXにさらされたときにDOXによる影響が有意に少なかった。	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	doxorubicinの漏出量や皮膚温により実験群、コントロール群(①DOX投与 without 加温・冷却、②加温のみ)を設定し、各々の皮膚毒性について比較している。生物学的研究だがdoxorubicin EV時の処置として、最も有効な冷却時間を含めクーリングを推奨する根拠として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 et al. 1980 USA	局所に抗炎症性薬剤を用いて皮膚損傷を再生させる動物実験について	25gのBALB/c マウス40匹	25gのBALB/c マウス40匹	毎日、硬結、紅斑、潰瘍の直径と高さを測定した。	doxorubicin(Adriamycin)	最大の皮膚損傷は、注射後3～5日目に現れ、30～40日で消失した。hydrocortison(2.5mg)を局所に皮下注射し、皮膚損傷の変化を観察したところ、0.05mg以下のdoxorubicinを皮下注射したグループでは、紅斑と硬結は減少し、潰瘍は起こらなかった。	この結果は、動物の皮膚損傷モデルによるものであり、人間のそれの参考となるかは討議する必要がある。	パラレル	5	doxorubicinのEVに対し、hydrocortisonの有効性について述べた動物実験の文献で、hydrocortisonの効果はdoxorubicinの投与濃度と関連があるとされている。動物実験の文献なので、この結果をそのまま臨床応用することはできないが、EVの治療を検討していくうえで有効な論文と考へ採用とする。