

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	ネズミの皮膚に對する vinblastine(VBL)、vindesine(VDS)、vincristine(VCR)の毒性を比較すること、効果的な解毒剤を明らかにすること	BALB/cアダルトマウス	BALB/cアダルトマウス	除毛したマウスの皮膚にビンカアルカロイドの皮内注射(0.05、0.1mg)し、損傷(硬化、紅斑、潰瘍)の直径を毎日測定した。データ分析には、AUC(皮膚濃度×時間カーブ)、日数、ピークの損傷サイズ、ピークの損傷サイズまでの累積時間、死までの累積時間、完全治癒までの累積時間を用いた。	vinblastine(VBL)、vindesine(VDS)、vincristine(VCR)	VBL、VDS、VCRの量-毒性関係は潰瘍サイズと潰瘍時間で評価した結果、0.1mg VCRがより潰瘍化していた。0.05VBLとVDSでは潰瘍は小さかった。VCRでは0.001、0.01、0.1mgでも潰瘍が観察された。ビンカによる損傷には段階があり、まず1-3日間が蒼白となり、その後潰瘍や紅斑が出現する。皮膚潰瘍は1-2日で最大となる、皮膚潰瘍の持続時間は、ビンカの種類や量によって変化し、1-2週間の範囲となる。9種類の治療法のうち、標準的食塩水、カルシウムロイコポリン、ビンカクリームはVBLによる潰瘍を有意に減少させた。ハイドロコルチゾン、局所冷却、ピタミンAクリームはVBLによる潰瘍を悪化させた。局所温罨法、単独投与のカルシウムロイコポリン、バイカルボネート溶剤は、変化しなかった。最も潰瘍の予防効果があったのは標準的食塩水orビンカクリームであった。これらの結果はVDSでも同様だった。ハイドロコルチゾンはAUCを3倍増加させた。VCRでは、ビンカダーゼと局所の温罨法が潰瘍を有意に予防した。カルシウムロイコポリンは、VDRの濃度が高くなると効果がなくなることが他と異なっていた。VBLの排出は2段階からなる。VBL+ビンカロニダーゼにより排出時間が短くなり、温罨法は長くなった。他の解毒剤では排出を全て長引かせた。	PARALLEL	5	動物実験であるが、抗がん剤の毒性評価や、対処法の選択において有益な情報が含まれていると考えられるため。しかし、hyaluronidaseの結果の提示として、簡略化が多く、対象数などが明確でなく、結果の提示の仕方に疑問が残る部分もある。	

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 et al. 1979 USA	vindesine投与された患者の中で、投与後薬剤の浸潤(infiltration)が生じた経過について記述する。vindesineでは薬剤投与後、特に遅延性(数時間後に起こる)の重篤な非定型性の浸潤反応が認められたため、これを報告する。	14名の成人のがん患者(すべて前治療に抵抗性があり)で、8名がリンパ腫、6名が乳がん(solid tumors)の患者であった。		(表1) 患者の好みに合わせた患部の温熱法あるいは冷却。抗がん剤投与前後のステロイド剤の静脈内投与、浸潤部位へのソルコステロールの投与とステロイド・クリーム塗布。など(いずれも効果なく、潰瘍形成に至った。)	vindesine	vindesineは14名の患者に総数34回投与され、8ケースに(23.5%)薬剤による局所反応が生じた。そのうち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。その中で1例は投与時に浸潤を認め、その数時間後に疼痛と発赤が出現し、数日後には上皮に水泡を形成しその後潰瘍化した。他の4例は投与後数時間後に局所に浸潤した反応を起こした。これは本施設で3ヶ月間にvindesine以外の抗がん剤を投与された患者1,126名中、vincristineを投与された1名で潰瘍形成に至ったが、vindesine投与34例で5例潰瘍形成している発症率(14.7%)はその他の抗がん剤での潰瘍発症率(0.09%)より有意に(P<0.001)高率であったという結果となった。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。	Vindesineは適切な静脈投与方法を実施しても、局所の浸潤(浸透)反応が慢性に生じ、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。また多くの患者はこれまでに度重なる刺激性の強い薬剤の投与を受けており、血管の完全性(integrity)が障害されるとも考えられる。	事例研究／症例報告	5	
Ener RA et al. 2004 USA				文献				ナラティブレビュー	5	抗がん剤のEV予防、漏出時の臨床所見、漏出後の管理についての総説。vesicants薬の投与管理では、ONSのガイドラインを引用。他にも抗がん剤漏出後の対応について解毒剤の使用法や薬法の適応や時間について記載されているが、他文献からの引用であったり、根拠となるものが記載されていない。

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
Erglu E et al. 2000 Turkey	doxorubicinのEV後の組織壊死と潰瘍を軽減するGM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor、創傷治癒に重要な役割を果たすサイトカイン系の要素である)の効果を明らかにする。	Adult Wistar-Albino rats 36匹	Adult Wistar-Albino rats 36匹		Doxorubicin	注射7日後には、Group Iで潰瘍の数は少なかったが有意差はなく、21日後では、Group IがGroup IIより有意に潰瘍数が少なかった ($p < 0.05$)。グループの5-HP値は、Group IとIIでは有意な差はなかった。Group Iの組織病理学的検査において、上皮化の増進、好酸球、白血球浸潤と肥満細胞の数の増加がみられたが、Group Iの血管新生の増進のみが、統計的に有意差があることがわかった。	GM-CSFは、Doxorubicinの治療において、組織壊死を減少させる効果があると思われる。	比較対照試験 (同時対照)	5	EVによって起きた組織侵襲からの回復を促す治療法についての研究であるが、有意差の出なかった項目も多くあり、人への適応にはさらなる検証が必要と考えられる。
Fishman M et al. 1999 USA	化学療法実施のためのガイドライン(1999)					・実施前にEV時の医師の指示を確認しておく キットを準備する。 ・静脈穿刺時および薬剤注入時(ポートも含む)の手順および留意点。 ・EV時の局所反応、病態生理学的変化、発生率、対処方法、静脈炎やフレア反応との鑑別。 ・患者への教育の必要性。 ・EV時の法律上の問題について。		ガイドライン	別表参照	ガイドラインなので内容は詳細に結果欄に記載しませんでした。

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
Hajarizadeh H et al. 1994 USA	酸素フリーラジカルを回収するVitamin Cは、水酸基フリーラジカルを回収するDMSO同様にdoxorubicinによる皮膚潰瘍予防に有効であるという仮説を検証するため、Vitamin Cを混ぜたdoxorubicin、DMSOを混ぜたdoxorubicin、Vitamin CとDMSOを混ぜたdoxorubicinを、白ブタの皮膚に意図的に血管外に漏出させ、DMSOとVitamin Cがdoxorubicinによる皮膚潰瘍の予防に効果的であるかどうか、を評価する。	ケタミンで麻酔をかけた、15匹の白ブタ(40~50パウンド)。	ケタミンで麻酔をかけた、15匹の白ブタ(40~50パウンド)。	潰瘍の出現率とサイズを、2人の観察者が3週間に行った観察した。サイズは2方向の長径を測定して出した。観察期間中に最も大きくなった潰瘍を統計的に分析した。全注射部位のうち60箇所について分析した。データはカイ2乗検定を行って潰瘍の出現率を比較した。Student's Newman Keuls testで潰瘍面積の平均を比較した。	doxorubicin、DMSO (10%、20%)、Vitamin C	<p>● doxorubicinを含まない溶液のみの注射部位(コントロール)では潰瘍の発生率が低かった。生食と他の溶液を比べ、統計学的な有意差はなかった。doxorubicinが入った溶液の注射部位では、コントロールと比較して潰瘍の発生率が優位に高かった。Vitamin C、DMSOに混ぜたdoxorubicinは潰瘍の出現率が低かった(87%→27%)。Vitamin C、10%DMSO、20%DMSO、Vitamin C + 20%DMSOのいずれも、生食に混ぜたdoxorubicinと比べて潰瘍出現率は少なかった。</p> <p>● Vitamin CとDMSOに混ぜたdoxorubicinでは、潰瘍部の面積が小さかったが、統計学的有意差はみられなかった。(60箇所のみでなく)全ての注射部位を含めた場合に、doxorubicinとVitamin C、あるいはDMSO(10%、20%いずれも)とdoxorubicinを混ぜたものは、生食に混ぜた場合と比べ統計学的に面積が小さかった。この結果は、Vitamin CやDMSOにより過度に影響を受け、潰瘍の発生率そのものが減少したかめと考えられる。</p>	Vitamin Cはdoxorubicinによる潰瘍形成の発現率を減らし、コストが少なく、有害反応がないため、実用的である。Vitamin C、DMSOともにフリーラジカルを回収し、doxorubicinのEVに伴い生じる皮膚潰瘍を減らす可能性がある。	パラレル	5	DMSOとビタミンCの併用で、doxorubicinによる潰瘍発現率を少なくし、潰瘍形成時も軽症ですむと述べているが、併用することでその効果があったと本研究からだけで結論づけるのは難しい。さらに症例を重ねること、ビタミンCがdoxorubicin漏出後の皮膚傷害にどのような条件で、またどのような機序で有効かをさらに明確にする必要がある。

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
Hankin FM et al. 1984 USA	doxorubicinによるEVを上肢に生じた事例を報告すること。	17歳、女性、急性前顆粒球白血病、	17歳、女性、急性前顆粒球白血病、	チャートより	doxorubicin (adriamycin)	doxorubicin投与開始1時間後から左肘前線への浸潤が認められ、8×10cmの浸潤領域に紅斑が出現、局所クーリングを即座に行った。数日間の間に肘前部の表皮脱落が生じ、4×6cmの範囲で全層にわたる組織欠損が3週間後までの間に出現、これに対しwet-to-dryドレッシングを施行、左手の神経血管系は損傷なかったが、創部は改善せず、上腕筋まで及んだ壊死組織により肘の屈曲拘縮を生じた。3週目に外科へのコンサルテーションを行い、4週目に2クール目の化学療法(DXR)を施行、その後患者がDIC、肺炎、頭蓋内出血を生じたため、EV部に対して保存的治療のみ実施、EV発症後7ヶ月目に初めて壊死組織広範除去術、術創部はその後治癒したが、30度の屈曲拘縮は依然残存している。	治療の第1段階は、EVの認識し、記録を残すこと。血管に沿った灼熱感や痛みは通常呈する症状である。抜針前に血管内に遊離した薬液を吸引すること。圧迫ガーゼも水疱・浮腫形成を最少にする点で推奨される。壊死組織の除去は有質な薬液を除去する意味で必要な処置である。肉芽組織床が形成されたら皮弁あるいは皮膚移植を行う。当院でのEV/flare反応発症率は0.2%である(一般:1-6%、文献9,15,37)。DXR投与により生じうる合併症に留意し、早期に重点的治療をすることが、この薬を扱うすべての医療者に求められている。	事例研究/症例報告	5	「結論」の前半に記載した部分は、論文の「考察」に記載された内容であるが、このケースに対して実施されたものではなく一般論として記載されたものである。recall phenomenonに関する引用文献(文獻16,39-41,43-45)
Hankin FM et al. 1985 USA	doxorubicinによるEVが発生した症例の創、対処、その経過についての事例報告。	膀胱がん診断後、肝臓転移、骨盤、皮膚転移の47歳の男性。再発の治療としてdoxorubicinを受けた。	膀胱がん診断後、肝臓転移、骨盤、皮膚転移の47歳の男性。再発の治療としてdoxorubicinを受けた。	経過観察の記述と写真撮影	doxorubicin	doxorubicin療法で2コース目に左手背に痛みや腫脹が生じて、冷却した。カテーテルは抜去し、右手に差し替えた。翌週には皮膚表面に痂皮化し、3週目には皮膚層がはがれて悪化したため、外科へコンサルトした。3ヶ月間に3回のデブリドメントを行った。患者はこの間にも毎月doxorubicinの治療を継続し、積極的に創の治療も行った。EV発症後5ヶ月目にsplit-thickness skin graftを行った。移植後は問題なく治癒した。	この事例を通してMichigan 大学病院ではガイドラインを開発した。この中で、壊死性抗がん剤がの投与の際には末梢血管を用いる場合からは新しく確保した血管から投与すること。また各薬剤投与時には必ず血液の逆流を確認すること。EVが生じたら、すぐに抗がん剤の投与を中止し、適切な治療を始めることなどを定めた。	事例研究/症例報告、ガイドライン	5	Michigan 大学病院で開発された、Visicant剤の管理やEV時の対処方法のガイドラインが記載されている。

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
Harwood et al. 1987 USA	豚モデルを用いて doxorubicin EV後の続発症予防の2つの方法(局所冷却とDMSOの高所適用)を評価すること。	4匹の白いオスのミニ豚を用いた。全ての豚は国立健康協会の動物施設から得た。注射時の年齢は6-8ヶ月だった。体重は15-28kg	4匹の白いオスのミニ豚を用いた。全ての豚は国立健康協会の動物施設から得た。注射時の年齢は6-8ヶ月だった。体重は15-28kg	それぞれの注射部位に対して、潰瘍の開始時期、最大時の潰瘍の大きさ(PLS)、治癒時間(TTH)、サイズ×時間(曲線の傾度の領域)を収集した。潰瘍の始まりは研究の日時として記録された。治癒は、開放した部位が過く、潰瘍部位の上さぶたがはかれたときに完全に治癒したと決定した。傷跡がある、又は体毛の欠損は治癒が完全ではないということの意味してはいない。AUCは、測定部位×日数で潰瘍部位を合計した。分析は分散分析を用いた。グループの有意な相違はDuncanの multiple range testを行った。	doxorubicin	潰瘍の始まりは、PLS、TTH、AUCの変数に対する治療グループ間で有意な違いがあった。Multiple range testを用いた有意差の結果の比較では、7日間局所の冷却で治療した部位は、他の3つの変数全てにたいして、他のグループよりも毒性が少なかった。1日だけの冷却は、治療しなかったよりもPLSとAUCは小さかった。TTHでは効果はなかった。14日間DMSOを用いた場合は治療しなかった場合よりもPLSとAUCは小さかった。それらの違いは(統計的に有意がある)、7日間冷却による違いよりも数字的な有意差は少なかった。7日間DMSOをした場合は、PLSとAUCについて治療をしなかったことと比較して利点はなかったことを示し、DMSO14日間では、TTHは長い結果となった。	局所冷却はdoxorubicinの血管毒性後の壊死組織を予防することにおいて、非常に効果的な介入であることが示された。一方、先行研究のDMSO7日間の有効性は支持されなかった。治癒時間は、DMSOの適用によって長期化した。用量反応関係は、冷却でもDMSOでも見られた。DMSO14日間は、治療なしよりもいくらかの有益性が示されたが、全ての変数で7日間の冷却よりも有意に損傷が悪化した。この結果から、我々の標準的な実験(doxorubicinのEV後の局所冷却)の理論的解釈を提供し、実践の科学的な基盤を提供した。	パラレル	5	EV治療に対する基礎的研究である。動物実験であるが、有意な結果が示されていることから採用とした。(研究デザインとエビデンスレベル確認)

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
長谷川 泰男 他 1992 日本	早期の抗がん剤漏出の14症例の報告である。抗がん剤のEVIは、発赤、水疱、硬結、壊死が含まれる反応がみられた。治癒には数ヶ月あるいはそれ以上必要とされ、後遺症や機能障害が残った。組織損傷を最小限にするために早期の処置が重要である。	早期の抗がん剤漏出がみられた14症例	早期の抗がん剤漏出がみられた14症例			14症例の抗がん剤のEVIによる局所障害とその早期治療の報告。	抗がん剤の静脈注射による局所副作用は全副作用の2~5%にみられ、なかでもEVIによる局所障害は0.5~0.6%の頻度で発生すると言われている。EVIの初期治療は、1)局所処置(漏出薬剤の体外排出、局所冷却)、2)薬物療法(解毒剤の使用、副腎皮質ホルモン)の使用が重要である。	事例研究 症例報告、専門家の知識	4	
Hettmann C et al 1998 Great Britain	抗がん剤 (doxorubicinとepirubicin)のEVIに対する外科的治療に関する検討	①慢性リンパ性白血病の54歳男性 (doxorubicin) ②乳がん転移の62歳女性 (epirubicin)、 ③乳がん転移の73歳女性 (epirubicin)		外科的に壊死組織の切除を行った後に皮膚移植を行う	doxorubicin and epirubicin	①の事例は、右手の手の背から投与された doxorubicinがEVIし、保存的に治療されていたが、1カ月経過し改善が見られず、形成外科・手の外科に紹介。デブリドメントをくり返し、欠損部分に皮膚の分層移植が行われた。治療期間は3週間で機能障害を残した。②の事例は、前腕の腹側より投与されたepirubicinがEVIし、2日後に紹介。2回のデブリドメント後、植皮が行われ、治療期間は2週間で機能障害は残さず治癒した。③の事例は、左手背より投与されたepirubicinがEVIし、4週間後に紹介。皮膚、皮下組織、腱にまで障害が及んでおり、デブリドメントがくり返し行われ、伸筋腱も切除された。植皮により創は閉鎖したが、機能障害が残った。入院期間は9週間。	doxorubicinとepirubicinによるEVIをきたした際に、外科的治療を行い、経過をみた。その結果、なるべく早期にデブリドメントを行い、閉鎖することが推奨される。doxorubicinとepirubicinの漏出の場合、閉鎖を遅らせるよう早急に広範な外科的壊死組織切除を行うことは、入院の長期化と機能障害を避けるために大変重要である。	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
Herrington JD et al. 1997 USA	paclitaxelによる強度の壊死を症例報告した。	53歳女性スレージIIb乳癌腺癌既往のある患者、dexorubicin、シクロフォスファミドの後タモキシフェン治療を終了したが腰椎と胸部に再発したため血液幹細胞移植をした。paclitaxel 250mg/m ² 、総投与量400mgを1000mLの生食に溶かし24時間未稀から投与した。		なし	paclitaxel	2-3日後前腕の背部に発赤と痛みを訴えたがそのときには何も投与されなかった。しかし11日後点滴部分に痛みがEV部分とその周辺に広がった。EVの程度はグレード4、壊死部分は切除され、セアラキシン、スルファジアジンクリームの投与で15日後治癒した。感染症状はなかったが、11日目ペプトストレプトコッカスとメチシリン感受性のスタフィロコッカス菌があった。26日目肉芽化し発赤が縮小。32日目外科的には傷は治癒。50日目適切に治癒。	以前paclitaxel投与部位にリコールを呈する3つの症例報告があったがこれらはEV部分にひどい痛みと発赤、硬化、色素過剰、水疱を形成したが、この症例の場合はこれらを呈すところ局所解毒剤についてはpaclitaxel後のEVIに対しDMSOは効果が少なかったがマウスの実験でhyaluronidaseは効果があつたと報告されている。paclitaxelによるEVの潰瘍なしの症状にはクーリングのみのほうがよかった。もし末梢から投与しなければならぬのであれば、患者はEVIによる壊死の潜在リスクに注意すべきである。	事例研究／症例報告	5	
Ignoffo RJ et al. 1980 USA	EVIに関連するリスクファクターについて病理生理学的メカニズムと臨床の出現状況を記述すること、現在可能な治療方法を提案すること	文献(詳細不明)と、UCSFの臨床経験	文献(詳細不明)と、UCSFの臨床経験	記載なし		EVIには6つのリスクファクターがあつた(解剖学的要因、生理学的要因、薬学的要因、放射線学的要因、ロジスティック要因、医原性要因)。組織的なリスクでEVIは減少すると考えられることから、抗がん剤投与の手順を改めてまとめた。更に、EVIが出現した場合の手順と、抗がん剤による治療方法をまとめた。	我々の推奨で科学的に確立されたものはほとんどない。だが、EVIは全身性の毒性にはならず、壊死性の高所的な損傷の広がりを防ぐことが可能だろう。現在用いられている多くの治療法を実証する研究が必要である。	専門家の知識	5	1980年の文献であり、引用文献は1970年代が中心という古い文献であるが、EVの管理については全体的に網羅されている文献である。しかし文献検索の方法には言及されていない。要因について挙げられているが、引用文献に依拠して記述されていない。抗がん剤投与のUCSFのプロトコールから、メカニズムも踏まえたEV治療薬についての記載されており、豊富な内容となっている。

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
Ignoffo RJ et al 1980 USA	抗癌剤のEVによる局所の毒性反応のリスクファクターや、局所反応の病理学的なメカニズム、それに対する治療について文献レビューにより記述すること。					41文献をレビューし、①『EVのリスクの増強因子』として、①(患者の)解剖学的因子、②生理学的因子、③薬理学的因子(Vesicant, irritant, non-vesicant)、④放射線学的因子(以前放射線照射をしていたか、あるいは現在しているか)、⑤注射部位のリスク因子、⑥医原性の因子について(穿刺のテクニク、投与方法や速度、希釈液の量など)。②『EVのreactionに関した抗がん剤』として、①抗がん剤抗生物質、②代謝拮抗剤、③アルキル化剤の薬剤別に、EV後の反応のタイプや症状、発症までの期間、メカニズムについて。③EVの治療として、①局所治療、②外科的方法(デブリドメント、移植)という項目で記述されている。	入手できた文献や臨床試験から、UCSFFにおいての抗がん剤治療時にEVが起きた際の局所的な治療法の指針が表明されている。対照群をのまない科学的な根拠の乏しい知見であると述べられているが、この時点において可能な限りの抗がん剤のEVの予防や病変の進行を防ぐ可能性を示唆した。	ナラ・タイプ・レビュー・専門家知識	5	1980年に発表され、すでに四半世紀前のものである。EVへの対処の歴史的な流れを理解するには参考となる。漏出後の対処方法については、研究例が少ない中での文献レビューは低い。
石田陽子 他 2004 日本	薬剤漏出に対するアクリノール湿布の作用を明らかにする動物を用いた基礎的研究を行った。	ラット	ラット		doxorubicin、 diazepam	各薬剤を漏出したラット皮膚で、肉眼的所見は認められなかったが、組織学的に、皮下組織に重篤な浮腫や炎症性細胞の浸潤が観察され、薬剤漏出による組織傷害像を確認した。血液検査では有意差なし。	薬剤漏出部位へのアクリノール湿布による効果を示す知見は得られなかった。	比較対照試験(同時対照)	5	
石田陽子 他 2003 日本	薬剤漏出に対するリノール湿布の有効性を明らかにすること。	ラット	ラット		diazepam	血液検査では有意差なし。肉眼的観察において、EV部位に病変は観察されなかった。顕微鏡的観察では、各群のEV部位に皮筋の壊死像や炎症性細胞の浸潤を伴った浮腫がみられ、皮筋に隣接する皮下組織においても浮腫が認められた。各湿布群の病変は軽度であり皮筋の再生像も強く見られた。アクリノールと蒸留水では質的な違いを示す所見はない。	EV時に対するアクリノール湿布の有効性が示唆された。	介入(実験)研究	5	薬剤が抗がん剤ではないが有効な予一タと思われる。

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
Ishihara K 2003 日本	抗がん剤の皮膚における有害反応とその対策について述べた総説、著者の国立がんセンター在任中の症例の報告					起壊死性の抗がん剤では微量の漏出でも紅斑・発赤・腫脹・水泡・壊死を経て、難知性潰瘍を形成する。よく使われるものに、doxorubicinやmitomycinがある。炎症性のもものは、紅斑・発赤・腫脹を起こすが潰瘍形成にまでは至らない。起炎症性のもものは、多少漏出して炎症や壊死になることはない。皮下や筋注が可能。	漏出時の一般的な対処方法としては、できるだけ早期にコハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム局所注射を行う。この治療を反復しても改善が見られない場合、形成外科的的手法が必要となる。また、各種抗がん剤によって解毒剤の効果があるが、漏出後の組織浸潤と解毒剤中和作用の時間の関係から、使用されていないものも多い。植物性アルカロイドの漏出にはヒアロニダーゼの局所注入と温シップが有効とされているが、組織浸潤が進んだ場合、効果は低い。ため、ステロイドの局所注入を試みるのもよい。	専門家の知識	5	2003年発表の16の文献を用いた日本語のごく簡単な総説。抗がん剤投与時の皮膚障害に関する知識が記述されている。
石原和之 他 1992 日本	国立がんセンターにおいて抗がん剤のEVの症例について、種々の処置を試みている。その対象は、漏出直後や漏出して既に皮膚症状を呈し放置していた症例である。症例を用いて、血管外量出とその対策について述べている。					漏出したかどうか判らない程度のもので点滴終了後何となく違和感があるがEV後に適切な治療を行わない症例は、ある程度経過してステロイドを内服させても硬化を示さず、疼痛と運動障害の後遺症が残った。漏出直後に処置(局所にステロイド剤を皮下注射しその後パノールの湿布とステロイド軟膏を塗布)をした症例は、何の障害も残さず再度同じ血管による点滴が可能になるまで回復した。また、漏出した症例は、改善がみられるものあれば、みられないものもある。	EVの予防は、抗がん剤の投与は知識をもった人が行うべきである。注射針は非シリコン処理した針が推奨される。起壊死性抗がん剤は十分薬液を希釈して使用する。注射部位は前腕表在性静脈が適しているなどがあげられる。漏出後の処置は、抗がん剤投与時には漏出が発見された時にただちに中止し、点滴ラインの薬液を吸引してから針を抜去する。米国では病院薬剤師会によって「抗がん剤EVIに対する処置指針(ガイドライン)」が作られ、抗がん剤EVI処置キットが決められている。	事例研究／症例報告、専門家の知識	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
Jeffrey A et al. 2000 USA	DocetaxelのEVの5事例を紹介し、推奨される治療を提示すること	docetaxelを末梢静脈投与によってEVLし、損傷を負った54歳から89歳の5人の患者		投与部位周辺に、温電法、拳上、range-of-motion exerciseを行った	docetaxel, paclitaxel	5名共にEV当初にはマイルドな疼痛と腫脹があった。事例によって、冷却、拳上、温電法、運動を行った。数日後にはそれらの症状は改善されたが、tendernessと水疱形成が増加した。全ての事例は3週間で局所の症状やサインはほぼ消失した。だがそのうち2名には皮膚変色が認められ、1名では、18ヶ月間という長期的でマイルドな感覚障害が生じた。	docetaxelのEVの早期の症状としては、一週間以内に局所の浮腫、紅斑が發達し、時に疼痛や水疱形成を伴う。温電法、拳上、range-of-motion運動をルーチンに行うことにより、EVの症状やサインは3週間で徐々に解消される。	事例研究／症例報告	5	
Jensen JN 2003 Denmark	アントラサイクリンであるepirubicinのEV後にDexrazoxaneを用いて、外科的処置なしに治癒した症例の報告	41歳 女性 乳がん患者 (非定型的乳房切除術後、cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracilを9サイクル施行)	41歳 女性 乳がん患者 (非定型的乳房切除術後、cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracilを9サイクル施行)		epirubicin	乳がんの術後、3サイクルめのepirubicinを投与中、刺入部の痛みを訴え、投与を中止した。発赤と腫脹(4×6cm)が見られ、5箇所を生検し、蛍光顕微鏡で調べた。漏出2時間後にDexrazoxaneを投与した結果、漏出から24時間後発赤と腫脹は消失していた。その後2週間外来で経過を観察したが、漏出部に組織侵襲は見られなかった。	EV直後にDexrazoxaneを投与することで、epirubicinによる皮膚障害は軽症で治癒した。	事例研究／症例報告	5	エピルビチンの漏出時に解毒剤としてDexrazoxaneを用いて、症状が軽快した1事例の報告
金子 2004 日本	乳がん化学療法に関する化学療法前オリエンテーション、化学療法実施前の患者評価、化学療法副作用の判定基準、副作用へのケア(骨髄抑制、白血球・好中球減少、血小板減少、悪心・嘔吐、便秘、下痢、口内炎、脱毛、血管炎、EV)について記述されている。					P54 血管炎・EV: 静脈注射による皮膚損傷に関与する要因には、薬剤の種類や漏出量、漏出部位、患者の状態などがある。予防としては、確実に血管確保をする、抗癌剤投与中に痛みなどの訴えがある場合は投与を中止して、早期に適切な処置を行う。使用薬剤は、外用薬はステロイド軟膏、皮下注射にはソル・コナーフや塩酸リドカインを用いている。		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
金児玉青 2004 日本	抗がん剤の安全な取り扱い、EV時のケアについて解説する。					抗がん剤のEVによる組織のダメージは、薬剤の種類、EVの起こった部位、漏れでた量、生じてからの時間によって重傷度が決まる。抗がん剤の注射時の注意や生じた時の早期対処が重要である。患者自身もEVについて理解することが大切である。	NSは丁寧な観察と患者におこる現象を総合的に考察する力が要求される。患者におこる侵襲を最小限にし、誠意をもって最善を尽くすことが重要である。	ナラティブ・レビュー 専門家知識	5	どの文献をもとに述べているかが定かでないために、ガイドラインとしての採用は×。しかし、レビュー文献としては採用する。
神田清子 他 1988 日本	抗腫瘍剤のEVによる組織変化に対して無処置、冷湿布、温湿布、冷温湿布群別に効果を検討した。	成熟ウサギ	成熟ウサギ		adoriamycin	皮膚温は、各群ともEV前が高く、EV後18時間まで下降、その後上昇した。発赤・腫脹などの肉眼的変化はコントロール群に変化が少なく、冷湿布群の変化が著明であった。顕微鏡的組織変化は、EV1日目にWBC浸潤が始まり、軽い浮腫・筋の変化が起こり、5日目には融解と壊死が加わり、14日目には筋層周辺の繊維化を認め炎症過程をたどり、各群とも同様の変化を示した。	抗腫瘍剤のEVに対し、温湿布、冷湿布、冷温湿布、無処置による顕微鏡的組織変化のちがいは明らかにされなかった。	介入 (実験) 研究	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
Khan MS et al. 2002 Great Britain	著者の施設で行っているEVバックを用いたプロトコルの有効性を検討すること	1997年12月から1999年12月までに、細胞毒性薬剤の投与を受けた287名のうちEVとなった18名の患者		EVキットを用いて、EVプロトコルを行う。キットは、1%ハイドロコルチゾールクレタム30g、経静脈的 1500IUhyaluronidas e、1%リグノセリンサン5ml、0.9%ナトリウム塩化物輸液250ml、50mlシリンジ4本、19G針2本、25G針2本、EV管理プロトコルから成る。管理プロトコルは、フレックシアウトテクニクを基にし、シニアハウスオファサイア、医学実習生によって行われた。EVが生じたら形成外科ユニットにコンサルトする。記録はauditシートに入力された。auditシートは2つのパートからなり、一つは損傷に関する記述(日、時間、針のサイズ、損傷の面積、投与された薬剤、漏出した量)であり、もう一つは形成外科チームが皮膚の損傷、損傷の範囲、深さが記録され、更にダメージが戻られたときも記録される。	plaxitel, methotrexate, DTIC, phenytoin, MVP, docetaxel, doxorubicin, epirubicin, flucloxacillin, cisplatin	EV発症率は6.25%。女男比は11:7。4名が手、5名が前腕、5名が手首に損傷した。原因となる薬剤では、doxorubicin, epirubicinなどのvesicant細胞毒性薬剤がダメージを起こしやすかった。患者の平均年齢62歳(32から73歳)。シニアハウスオファサイアによって挿入されたカテーテルで多く起こっていた。損傷の平均サイズは5.4cm(1~11.5cm)。治療を施すまでの平均時間は18.6分(5~55分)ナトリウム塩化物物の平均輸液量は148ml(0~350ml)プロトコルで治療しなかった1名が分層皮膚移植が必要となかったが、17名は形成外科的介入は必要ではなかった。	EVキットによるプロトコルによって、損傷からの病的状態は減少し、形成外科の依頼率を減少することができた。	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
Khanna AK et al. 1985 India	4年間に8名の患者にmitomycin CのEVによる潰瘍形成があり、その治療経過に関する事例報告	胃がん2名、大腸がん2名、食道がん2名、子宮頸部がん1名、直腸がん1名、膀胱がん1名、mitomycin Cで治療を受けた	胃がん2名、大腸がん2名、食道がん2名、子宮頸部がん1名、直腸がん1名、膀胱がん1名、mitomycin Cで治療を受けた		mitomycin C	4年間で8名にmitomycin C(多剤と併用)EVによって潰瘍が生じた。投与中注射部位の痛みを訴え、皮膚壊死や潰瘍は投与後5日～20日後に生じた。全ての患者は解毒剤、ドレッシング、局所にステロイドのような保存的治療を受けたが改善がなく、15日～3ヶ月以内(外科的治療が必要とされた)。3名は局所切除で治癒し、4名が切除と皮膚移植を行い、治癒した。8名の患者の潰瘍は治癒したが、2名は関節可動制限が生じて機能障害が残った。	mitomycin CのEVによって生じた潰瘍が8名に保存的治療を行ったが、その後全体的に潰瘍が外科的手術を必要とした。潰瘍は治癒したが、2名は機能障害が残った。	事例研究／症例報告、専門家の知識	5	mitomycin CのEVによって生じた潰瘍とその治療に関しての報告。論文の記載方法に不明瞭な部分があり、対象者数も少ないこと等から、エビデンスは低い。mitomycin CのEVによる潰瘍が、保存的療法では治癒せず、外科的手術を要したという数少ない症例報告であり参考にはなる。漏出時期の対応の遅れが遷延性の障害を招いたと考えられる。
木邑道夫 1994 日本	安全で有効な処方のための医薬品情報として「抗癌剤の点滴または静注によるEVにより皮膚局所障害を与えた場合の処置」としては、温湿布、冷湿布、副腎皮質ホルモン外用、局所麻酔剤を混合して使用する。				adoriamycin、mitomycin C	処置の方法の例：①mitomycin C4mgを20%ブドウ糖に溶解して静注した際漏出あり。さらに4日後再び漏出。1ヶ月後、プレドニン30mg経口投与。②adoriamycin2mg/ml、2-3ml漏出。8.4%NaHCO3を5ml注入後、氷冷、DMSO14日間塗布。③漏出後、速やかにステロイドの皮下注射を行う。漏出後1時間以内に少し多くの薬液を用いて局注すれば、ほとんどの場合完治する。局注後0.1%リソゾール液で1日2回失費、1週間継続。	漏出後1週間経過した症例に対しても、ステロイドの投与とリソゾール湿布により処置を行い良好な結果を得たとの報告もある。	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
北村彰 英 他 1994 日本	抗癌剤のEVIによる皮膚潰瘍の治療と対策。	①64歳女性直腸癌。左手首の皮膚潰瘍 ②52歳女性乳癌。左前腕の注射漏出部の疼痛。	①64歳女性直腸癌。左手首の皮膚潰瘍 ②52歳女性乳癌。左前腕の注射漏出部の疼痛。		mitomycinC、epirubicin	?抗癌剤投与時のEVIに対する予防策①薬剤の副作用をよく理解して注射する。②注射部位に手背や手関節は避ける。③柔らかい留置針と透明の固定テープを用いて漏出がないことを確かめる。④薬液に希釈して点滴ラインの三方活栓を開放したまま圧をあげず側注する。⑤点滴静注の場合は最後に等張液でフラッシュして抜針後は圧迫して漏出を予防する。	抗癌剤の皮膚障害の特徴は一般薬剤と異なり強い傷をきたすものが多く激痛を伴い不眠やノイローゼの原因にもなる。放置すると皮膚潰瘍に陥ることがあり、部位によっては硬結や肥厚性瘢痕を残して運動制限を生じるため形成外科的処置を要する。EVIに対しては予防的対策が必要であるが、漏出を疑った場合はステロイド局所療法が有効である。	事例研究／症例報告、専門家の知識	4	
小坂正 明 他 2002 日本	EVで前腕屈側に深達性潰瘍を来だし、ファイブラストスプレーの使用により急速に上皮化が進行し短期間で完治したので報告する。					アクリノール湿布を行ったが徐々にひらん面の血流障害が進行し15日目に皮膚壊死を認めた。外科的に壊死組織除去、生食湿布によるwet to dry dressingを行うが、改善せず。70日目に退院となったが潰瘍処置は必要であったが改善せず。発生後4ヶ月目にファイブラストスプレーの使用を開始した。使用後10日目から一部創周囲から上皮化が著明に進展し、1ヵ月後で7割、2ヶ月目に全範囲に上皮化が完了した。その後潰瘍の再発はない。	ファイブラストスプレーは、難治性皮膚潰瘍の治療に効果がみられた。	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
河野勤 2002 日本	抗癌剤漏出以外の原因による血管痛と、抗癌剤漏出時の対症、皮膚障害の種類、皮膚障害の機序、漏出時の予防と治療について記述されている。					抗癌剤漏出時の対症：漏出が疑われる場合は即座に点滴を中止し、点滴ライン内の抗癌剤薬液を吸引してから針を抜去する。漏出による皮膚障害の発生は2～5%の頻度で起こると報告されている。皮膚障害の種類：皮膚障害は薬剤にないものと、結合するものに分類される。前者は即座に組織の障害を起こすが薬剤が代謝され不活性化され障害は一時的で通常の治癒過程を経て改善する。後者は、急性の反応だけでなく、皮膚障害が長期化する。	予防と治療：確実な血管確保をするために注射部位を選択し、温罨法して血管を拡張させる。また、抗癌剤を投与する前に、点滴中に違和感などを生じたら知らせるように患者に十分な教育をする。長期投与の患者には中心静脈カテーテルの留置などを考慮する必要がある。そして、抗癌剤漏出が起こったら、迅速に対応する。MDアンダーソンの175人のEV患者への対応に関する報告として次ぎのものがあげられる。アンダーソン系抗癌剤は、漏出後48時間の拳上・安静と1日4回15分の冷却を推奨している。ドンカルロイト系抗癌剤は温めると良いとされている。	専門家の知識	5	解毒剤で抗癌剤による組織壊死を防ぐ確実な方法は現在確立されていない。ステロイド高注は良く選択されている方法であるが、作用機序不明な点が多く、弱い漏出反応に対する効果しか期待できないとされている。vincristin、ビンチンなどのビンカルロイト系抗癌剤は、ステロイド高注は無効で、むしろ増悪させることがあるため禁忌とする報告もある。
黒川由美 1998 日本	抗がん剤によるEVによる皮膚障害は、重篤な機能障害を発症することがある。①漏出に注意すべき静注薬の種類②静注時の注意点③漏出が起こった場合の治療法。白血病患者中、抗がん剤による漏出性皮膚障害を起こしたため皮膚移植を必要とした真圍感染を併発した症例報告。	7歳男児。ALL患者。	7歳男児。ALL患者。		prednisolone、vincristin、pirarubicin、L-asparaginase	症例報告：当初は疼痛部が使用中であった静脈ではなかったため、抗腫瘍薬漏出性皮膚炎とは考えず、ステロイド外用塗布のみで経過観察していたが改善がならず、テブリードマンおよび大腿からの植皮を行った。テブリードマンによる組織を精査したところ培養により、皮膚ムコール症と確定診断された。ただちにアンホテリシンBを開始したところ、速やかに植皮部分の上皮化が確認された。	皮膚ムコール症の感染成立の要因としては何らかの原因による免疫低下状態に、皮膚への圧迫、摩擦、不潔などの関与が考えられる。第2週目に静注した抗癌薬が静脈内を何らかの理由で逆流し、第1週目に抗腫瘍薬で傷んだ血管から漏出し、さらに同部にムコール感染を併発したため壊死が進行し植皮の上皮化が遅延したと考えられた。患者の訴えが素直に耳を傾け、漏出が疑われた場合には、早期の対応が必要。	専門家の知識	5	症例については小児なので対象外であるが、総説の部分は抗がん剤についても述べており、参考になる。

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
Langer SW et al. 2000 Denmark	臨床的に重要な抗がん剤であるアントラサイクリン系抗がん剤は、dexarazoxaneのようなtopoisomerase II触媒性阻害剤によって中和されるため、topoisomerase II毒性を有する薬剤であるため、dexarazoxaneはアントラサイクリンによるEVに保護的な効果を示すかどうかを検討すること。	メスのマウス (B6D2F2)	メスのマウス (B6D2F2)	創の長径(2箇所)を毎日測定。表皮の破壊部分の治癒と体毛の再生過程を観察。	アントラサイクリン系薬剤 (topo II 毒素): daunorubicin, idarubicin, epirubicin, doxorubicin	dexarazoxaneによる創部感染や個体死はなかった。この薬剤の投与により創傷面積は小さくなり、全身投与によりアントラサイクリンによる皮下組織障害部位に対して保護的な効果を示すことは明らかになった。		観察研究	5	マウスに対する実験では、dexarazoxaneの全身投与によりアントラサイクリンによる皮下組織障害部位に対して保護的な効果を示すことは明らかになった。しかしながらこの薬剤の投与のヒトに対する安全性については不明であり、この結果が臨床的に適用されるには、さらなる検討は必要となる。
Langstein et al. 2002 USA	1994年1月～1999年12月の6年間でEVの生じた患者42名(44ケース)にリファアーが出たすべての患者のカルチをレビューし、発生状況やEV後の治療、予後を集積し報告すること。	1994年1月～1999年12月の6年間でEVの生じた患者42名(44ケース) (平均59歳、range5～79歳)	1994年1月～1999年12月の6年間でEVの生じた患者42名(44ケース) (平均59歳、range5～79歳)	EVの生じた患者のカルチから、発生率や治療の詳細や臨床結果をレビューした。	paclitaxel, doxorubicin など	6年間で42名の患者に44症例のEVが生じた(当施設のEV発生率は0.01%)。EVの発生部位は末梢の芽細胞が32名(72.7%)、ポットや中心静脈が12名(27.3%)であった。抗がん剤の種類はPaclitaxel(15.37%)、Doxorubicin(12.209%)の順が多かった。EVの初期治療は①投与中止、②EV後24時間冷湿布(Alkaloid剤は温湿布)が行われ、③解毒剤の局所注射はルチンではなかった。42名の患者のうち26名(61.9%)は形成外科へコンサルトされた。EVからコンサル間)であった。リファアーされた26名中、外科手術が必要だったのは10名だけであった。他の32名は保存的な治療で治癒した。2名は皮膚移植がうまくいかず、2次的に上皮形成を行った。切開やドレナージで治療をした患者は真菌のsepsisで死亡した。	ほとんどのケースは保存的に管理され、同時に潰瘍形成には外科的治療が行われた。EVの発生を減らすには、抗がん剤投与の管理に努めることや、中心静脈を利用して投与することであろう。	症例集積研究	4	MDアンダーソンのEV発生時の治療やその後の結果に関して診療記録からレビューした症例集積研究である。EV後の対処(保存的治療か形成外科へのリファアー:外科的治療が必要か)に関して参考になる文献である。

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
Larson DL 1985 USA	抗がん剤のEV後の保存的な治療方法とは何か？最初から切除に至る場合と、時間経過後切除に至る場合の意義は何か。いつ再建を決定すべきであり、またどのようない再建方法(タイブ)を用いるべきなのだろうか？といった疑問に対して、4年間の症例集積結果より検討すること。	MDアンダーソン病院において、1979年1月～1982年12月の48ヶ月間に抗がん剤のEVが疑われた175名の患者	MDアンダーソン病院において、1979年1月～1982年12月の48ヶ月間に抗がん剤のEVが疑われた175名の患者	症例集積	adriamycin, mitomycin, vincristine, daunomycin, vindesine	EVの生じた部位は前腕(99名)、手(30名)、手首(28名)の順で多かった。adriamycinを前腕から投与した場合にEVの発生が最も多かった(89名)。外科的治療を要したのが32名でadriamycin(25), mitomycin(4), vincristine(3), daunomycin(1), vindesine(1)であった。当院の保存的治療のプロトコルを行った119名のうち106名(89%)はその治療で改善した。保存的治療で改善しなかった場合は、外科手術を行った。一方、56名は他の治療(解毒剤投与等)を行ったが、その中の26名が外科的治療を要した。痛みを伴う場合は、壊死や潰瘍が生じる可能性があるため、外科的治療を行った。手術は壊死した皮膚を全て切除し、皮膚移植を行った。(4症例の写真掲載)	抗がん剤のEV後すぐに切除するという治療の選択が他の研究で示唆されているが、当院では、量や切除の範囲が不明確なので、Acute EVの場合は初めに保存的治療(すぐに投与を中止し、1日3回15分ずつ3日間クーリング)を行った。保存的治療後、外科手術を必要とした患者は、最初に疑った切除範囲より縮小していた。外科手術後、短時間で化学療法を再開したが、recall reactionは生じなかった。	症例集積研究	4	175名の症例集積の研究で、①4症例の事例報告と写真の掲載で具体的に結果を説明していること。②acute EVとchronic EVが生じた場合の具体的な治療内容が明記されていることや③保存的治療か、外科手術かの選択について「痛みの持続」をポイントとしている点は参考になる。本文中では、①研究目的や、②EV後の経過観察の方法や間隔などのデータ収集の方法について不明な点がある。他施設でEVが生じた56名はEV時の多様な初期治療がどのように行われたのかは不明であり、病変に影響している可能性がある。
Larson DL 1990 USA	注射による障害に特定の問題について関連文献をレビューし、検討すること。	1970年代以降の文献		N/A		注射による障害について歴史的なレビューを行い、さらに、漏出障害への現在の管理方法、漏出障害の法的な意味、今後の展望について論述した(図5に化学療法薬の漏出の管理のためのアルゴリズム、図6に急性と慢性の漏出の管理法について提示あり)。	二次性の注射による障害の創の治癒に関する問題は予防が重要であることは明らかである。しかし、障害が発生するいは疑われたら、早急に同定し手順を実施することが重要である。	ナラティブレビュー	5	

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
Larson DL, 1982 USA	MDアンダーソン病院で開発した、EV後の治療・ケアのブロットコロールを紹介すること。	ケース	ケース	ケースレポート	vincristin	MDアンダーソン病院のEV後のケアのブロットコロールは、静脈ラインは即座に抜き、3日間冷却し、創部は閉鎖して、薬剤は投与しない。痛みがある場合は手術適応となる。このブロットコロールの有効性を示すためケースが報告された。ケースはEV後にプレドニンの皮下注射と局所冷却を行ったが疼痛が増強し、入院して豚の皮移植をして長期的に治癒した。(プレドニンの皮下注射によってかえって悪化したという解釈)	このブロットコロールは抗がん剤のEVの急性期に簡単に適応できる。それには特定の知識や解毒剤は必要ではない。局所の侵襲的な技術は必要ではない。	事例研究 症例報告	5	ブロットコロールの根拠が明確でないことや、ケースの解釈にも無理があるように思われる。更に、文献は1982年のものであり、当時の対処法を知るという意味では価値があるかもしれないが、その後研究が進んだ状況では、このブロットコロールがそれほど意味があるとは思えない。もし採用するとしても、活用できる情報としては事例の経過だけと思われる。事例だけをとり上げることでも可能かもしれないが、古い文献であり、それほどまでして集める事例でもないかと判断して不採用と考えられる。しかし一方で、ブロットコロール投与後に痛みの増強、水疱、紅はん、腫脹が出現した1例の経過に関しては参考になる。
Laughlin RA et al. 1979 USA	adriamycin が EVした9例中5例の症例報告より、漏出部位の二次的な潰瘍形成、重大な機能障害と一連の合併症を詳細に実証し、腫瘍の期間を短縮するための効果的な方法を検証する。	adriamycinによる炎症が生じた8名の患者(60歳白人男性、64歳白人男性、55歳白人女性、64歳白人女性、46歳白人男性、他2名は記載なし)	adriamycinによる炎症が生じた8名の患者(60歳白人女性、64歳白人男性、55歳白人女性、64歳白人男性、46歳白人女性、他2名は記載なし)	症例報告	adriamycin	adriamycinの漏出した結果、痛みや関節拘縮や腱の損傷からの機能低下、長期間の感染など傷の問題が生じた。壊死により可動障害や腱の損傷による拘縮が生じたが、adriamycinの漏出した皮膚組織を広く切除し、その後mesh skin graftを行ったことで、創は改善し、機能障害も回復した。また、前腕の中部に漏出した「case 2」の場合は小さな病変であったこともあり、可動障害が伴わなかった。	本調査の結果、adriamycinの漏出後、組織を切除することは、決定的な治療方法として結論づけることはできない。しかし、実際に成功した方法として、adriamycinの漏れが生じた場合はすぐに皮膚組織を切除し、その2日後にmeshed graftingを行うことを推奨する。静脈注射の管理として、手背や手首などの関節の周りに針を留置することは避けるべきである。	症例集 症例研究	5	毒蛇による咬創では毒物が注入された組織を迅速切除し、その後時間を空けてから切除部位の閉創を行うことで重篤な後遺症が改善できるということが実証されており(参考文献3)。adriamycinの血管外への浸潤はこの咬創と類似し、2日後にmeshed graftingを行うことを推奨している点がユニークである。

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
Laurie SW et al. 1984 USA	①Hyaluronidaseが3種(塩化カルシウム剤、高カオリーゼ剤、adriamycin)のEVによる壊死の範囲の縮小に効果があるかを明らかにすること。 ②HyaluronidaseはEV後どのくらいの時間で投与すると効果的か検証すること。	Newzealand rabbits	Newzealand rabbits	adriamysin 5mg (2.5ml) を投与後1週間に痙攣形成範囲を測定し壊死範囲とした。	adriamycin	3種の薬剤 (calcium chloride, hyperalimentation solution, adriamycin) をEV後、すぐにhyaluronidaseを投与することより、壊死範囲は有意に縮小した(p=0.01)。塩化カルシウム製剤のEV後、hyaluronidaseを投与した間隔を段階的に設定して壊死範囲を比較した場合、1時間で治療したグループのみが壊死範囲の縮小が有意であった。それ以上の3、6、12時間後に治療したグループは有意差が認められなかった(p=0.3,p=0.5,p=0.2)。	adriamycinにおいてEVと同時にヒアルロニターゼを投与すること、壊死範囲は減少する(P=0.01)。	自己対照	5	臨床の現実的にEVと同時にヒアルロニターゼを投与することは不可能であるが、ヒアルロニターゼの迅速使用に効果があることは、統計的に有意であったことにより参考になる。