

令和 2 年 7 月 9 日現在

機関番号：21201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11917

研究課題名(和文) 抗がん剤の点滴漏れに伴う皮膚傷害の病態解明と看護ケア技術教育システムの確立

研究課題名(英文) Establishment for evidence-based education system of efficacy nursing skills on the skin lesion induced by extravasation of anticancer drugs

研究代表者

武田 利明 (Takeda, Toshiaki)

岩手県立大学・看護学部・教授

研究者番号：40305248

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤による皮膚傷害について、実験動物と培養細胞を用いて基礎研究を実施した。その結果、抗がん剤による皮膚傷害は溶液(溶媒含む異物)に対する急性の炎症反応と、抗がん剤活性である細胞毒性の両者の複合的な病態であること、急性の炎症反応に対しては速やかな冷罨法(20℃前後で1時間程度)が有効であること、抗がん剤活性である細胞毒性による皮膚傷害に対しては、ステロイド軟膏が有効であること、マイトマイシンCのように顕在化しないものの皮膚傷害が持続する薬剤(抗がん剤)も多いこと、1)急性炎症から重篤な皮膚傷害への移行の肉眼的な判断は困難な薬剤が多いこと等を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗がん剤の血管外漏出に関する病態の基礎研究は少なく、その発生メカニズムが不明であった。本研究により、初期の病態は異物(溶液)に対する急性の炎症反応であり、その後に抗がん剤特有の細胞毒性に起因する組織傷害が持続することを明らかにした。また、初期病変の急性炎症に対しては冷罨法(20℃で30～60分)が有効であるものの、その後の組織傷害には有効でないことを示す知見も得られた。さらに、ステロイドの皮下注射(臨床で一部普及)よりもステロイド軟膏の塗布の方が治療には有用であることを示す実験データも得られた。本研究で得られた知見は、がん患者(特に通院治療)のQOL向上に寄与すると考える。

研究成果の概要(英文)：We carried out an experimental study both in vivo and in vitro to investigate the characteristics of skin lesions induced by extravasation of anticancer drugs. The results of this study revealed that the first stage of the skin lesion produced by extravasation was acute inflammation against the foreign substance of chemical solution. The second stage of the lesion showed complex pathological skin lesions induced by cytotoxicity of anticancer drugs. Cold compresses at surface temperatures of 20℃ was useful care for the first stage skin lesions, however, the care was not effective for the second stage lesions. Also, the most effective compress application time for inhibition of inflammatory reactions was from 30 to 60 minutes. The results of this study demonstrated that efficacy on treated with steroid ointment better than local steroid injection with severe pain for the skin lesions induced by extravasation of anticancer drugs.

研究分野：基礎看護学

キーワード：抗がん剤 血管外漏出 冷罨法 看護技術

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦においては、がん化学療法の進歩とともに、2002年の診療報酬改定により外来化学療法加算が新設され、がん化学療法は外来通院により行うことが一般化し、この傾向は今後さらに拡大すると考える。2008年の診療報酬改定では、外来化学療法における『適切な人材』の配置を評価し、がん医療の質向上を図ることが求められた。2014年には中心静脈からの抗がん剤投与も外来化学療法加算に加わり、これまでと同様の社会生活を送りながら治療出来ることで患者のQOLの向上に繋がっている。しかし、抗がん剤による血管外漏出による皮膚傷害の発生頻度は0.5~6.5%との報告もあり(1)、無視できない有害事象となっている。また、外来ではこの有害事象を早期に発見できない場合も知られており(顕在化しない薬剤)、この場合は重篤な皮膚傷害により患者のQOLは著しく低下することになる。静脈注射は診療の補助行為の範疇として取り扱われるようになって10年以上経過しており、抗がん剤の投与管理の際、看護職(IVナースと呼ばれる施設内で静脈穿刺の訓練を受けた看護師)が静脈穿刺をするケースも多くなってきている。このような状況で、2016年10月より看護職の特定行為の研修教育がスタートし、その行為の中に『点滴漏れの治療・ケア』が含まれている。すなわち、『医師の指示の下、手順書により、抗がん剤やその他の薬剤が血管外に漏出した時のステロイドの局所注射及び投与量の調整を行う』ことが可能になり、ステロイドの局所注射が推奨されている。この治療方法は、1980年代に一人の臨床医の経験知に基づくもので(2)、科学的エビデンスがないことも理解されているが、他の治療方法が確立されていないことから多くの臨床医が参考にし、マニュアル化している医療機関も少なくない。研究代表者らの基礎研究(3,4)や連携研究者らの臨床研究(5)により、効果は限定的で有害になる危険性もあることから、科学的なエビデンスが必要とされている。

### 2. 研究の目的

抗がん剤の漏れについては一般の薬剤と異なり、明らかな血管損傷がない状態でも漏出する可能性があることについて、研究代表者らはすでに明らかにしている(6,7)。すなわち、抗がん剤は血管内皮細胞などを直接傷害する作用を有していることを免疫組織化学的手法により明らかにしている。しかし、これは一過性の変化であり臨床の状況を必ずしも反映していないことより、持続投与かつ反復投与での作用についても明らかにする必要がある。抗がん剤の投与において、『逆血があるので漏れていない』と判断され、数日後に重篤な皮膚傷害(潰瘍・血管周囲炎・硬結)が発生することは知られており、これを予防しケアするための方策を明らかにする。そのためには、発症のメカニズムを明らかにする必要があるためヒトの病態を反映した新規の血管周囲炎の病態モデルを確立する。この静脈炎動物モデルは、肉眼的にも病理組織学的にも定量評価が可能であることを必須条件とする。また、ヒト由来の培養細胞を用いた検討も実施し、臨床で認められる皮膚傷害の確かな実証データを得る。

研究代表者らのこれまでの研究から、抗がん剤以外の一般の薬剤や輸液剤が漏れた時には、その瞬間から異物に対する炎症反応が進行し、その後収束することを明らかにし、このタイプを一次攻撃薬剤と分類した(8)。一方、抗がん剤はこの一次攻撃に引き続き細胞毒性による傷害が持続することから波状攻撃薬剤と分類した(8)。18~20分で約30分の冷罨法では、この波状攻撃薬剤には効果は限定的で、最適温度や冷罨法の適応時間などの検討は未実施である。さらに冷罨法では患者の苦痛を軽減することが出来ない場合はステロイドなど、どのような治療薬が有効なのかを示す高いレベルのエビデンスが不足しているのが現状である。本研究ではこのような未解決な内容について実証データを得るとともに、がん看護専門看護師やがん看護認定看護師の豊富な臨床経験知も盛り込んだ予防やケア・治療に有用な知見を得る。

### 3. 研究の方法

実験動物の系は、注射剤の血管刺激性試験に使用されているウサギ耳介を第一選択肢として検討する(府川ら：日薬理誌,1975)。しかし、有効性を評価するためには症例数を増やす必要があることから、マウスやラットでの病態モデルも併せて検討する。培養細胞の系は、これまでの予備検討に基づき実験系を再構築する。

実験病理学的な研究手法により抗がん剤の組織傷害の程度については、血管に対する直接傷害を免疫組織化学的手法などにより詳細に評価検討し傷害の特性やメカニズムを解明する。なお、研究代表者は日本毒性病理学会認定の毒性病理学専門家(認定番号152)であり、専門的な知識や経験に基づき適切に評価することが可能である。培養細胞での評価については、薬剤ごとの傷害の程度を量的に比較検討する。これまでの研究から抗がん剤の溶媒にも細胞毒性を示唆する知見が得られており、動物実験でのデータも参考にし機序解明を実施する。

倫理的配慮については、日本実験動物学会の実験動物に関する指針(Exp. Animal, 36;1987)並びに『岩手県立大学研究倫理指針(H19.11.8 制定)』、『国際医療福祉大学倫理審査委員会規定(H20.1.16改訂)』を遵守し適切な実験を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) 静脈炎動物モデル

本研究においてウサギ耳介を用いた静脈炎モデルとラット尾静脈を使用した静脈炎モデルを検討した。その結果、後者の動物モデルが、急性炎症反応(腫脹)をマクロで客観的に定量評価が可能であること(ノギスで腫脹を測定可能)、同一箇所と比較対照の血管を確保できること、実験の操作がウサギよりも容易であること(扱いやすい)、病理組織学的な評価においても同一の視野で比較検討が可能であること等の理由で有用であることが明らかになった。このことから、本研究での実験的静脈炎の動物モデルは全てラットを用いて実施した。

(2) 静脈炎動物モデルでの冷電法の貼付時間

これまで実施した皮下組織での血管外漏出動物モデルの基礎研究と臨床研究において、漏出直後に20程度の冷電法を30分間実施することで、急性炎症の病巣は軽減することが明らかになっている。本研究においては、新たに考案した実験的静脈炎の動物モデルで冷電法の有効性を確認した。その結果、下記のように冷電法(20)を30分実施することで腫脹の抑制効果が認められた(9)。その後の研究において、60分の貼付においては更に強い抑制効果を示す知見も得られている。

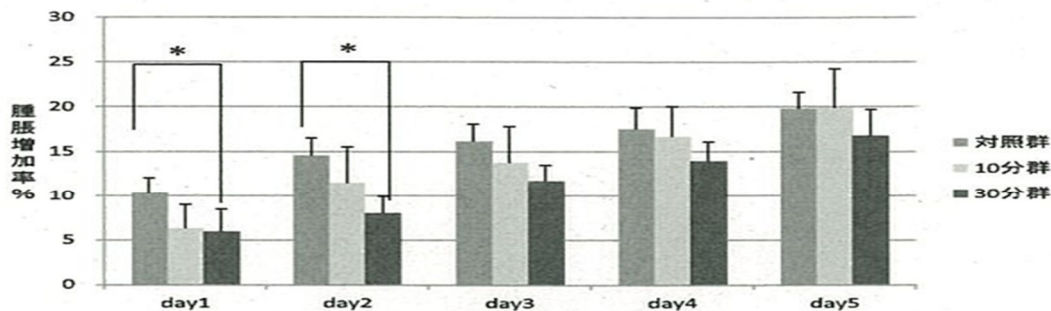


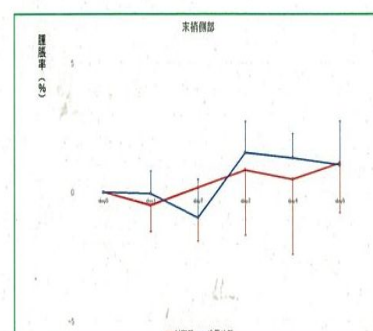
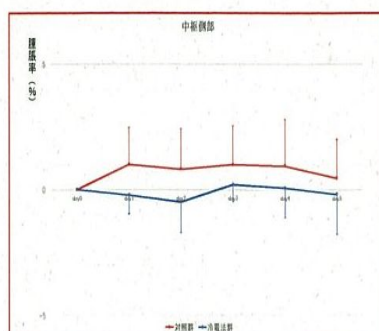
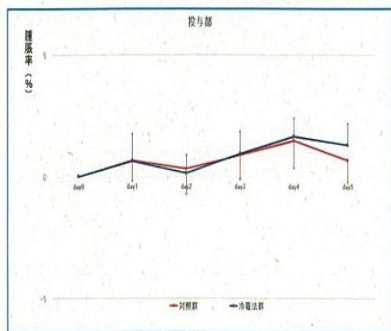
図1 腫脹増加率の経日変化

\* $P < 0.05$  (n=5) : Bonferroni test.

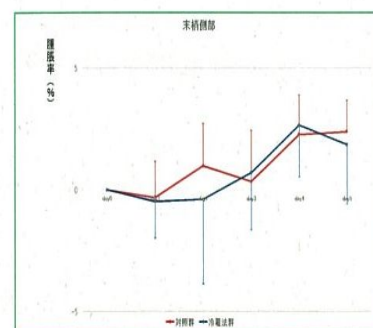
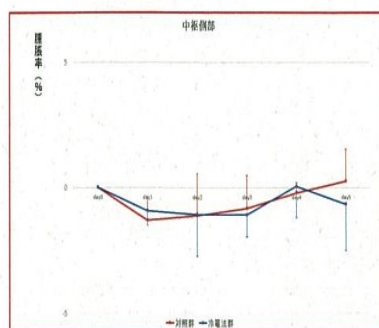
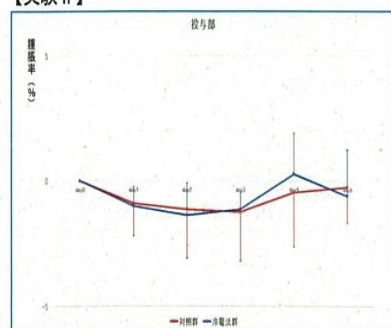
(3) 静脈炎動物モデルでの皮膚傷害発見時の冷電法の効果

薬剤性静脈炎の発症直後から冷電法(18~20)を行うことで炎症抑制効果が認められることは明らかになっているが、発見が遅れてからの冷電法の効果については明らかにされていない。そこで、静脈炎発症1時間後での冷電法と、8時間後の冷電法の有効性について検討した。その結果、静脈炎発症1時間後での冷電法においては、局所的に有効性は認められるものの(下図; 実験I) 静脈炎発症8時間後での冷電法では、有効性は認められなかった(下図; 実験II)。したがって、静脈炎発症後可能な限り早期(できれば1時間以内)に冷電法のケアが必要である。

【実験I】

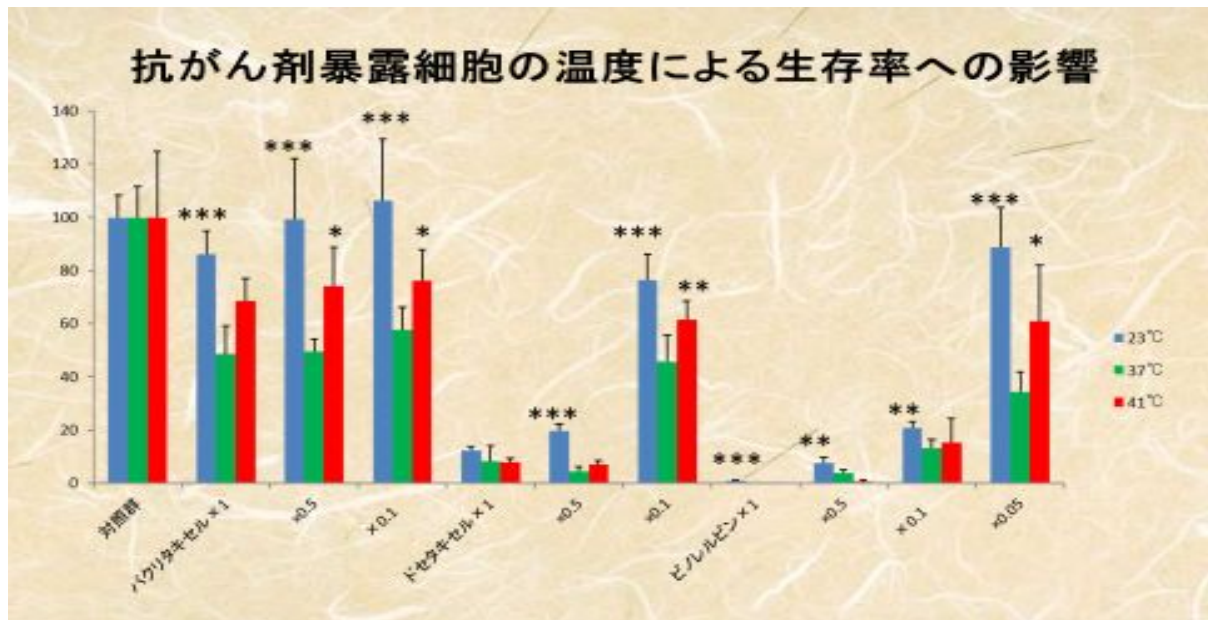


【実験II】



#### (4) 抗がん剤の点滴漏れに対する冷電法の有効性

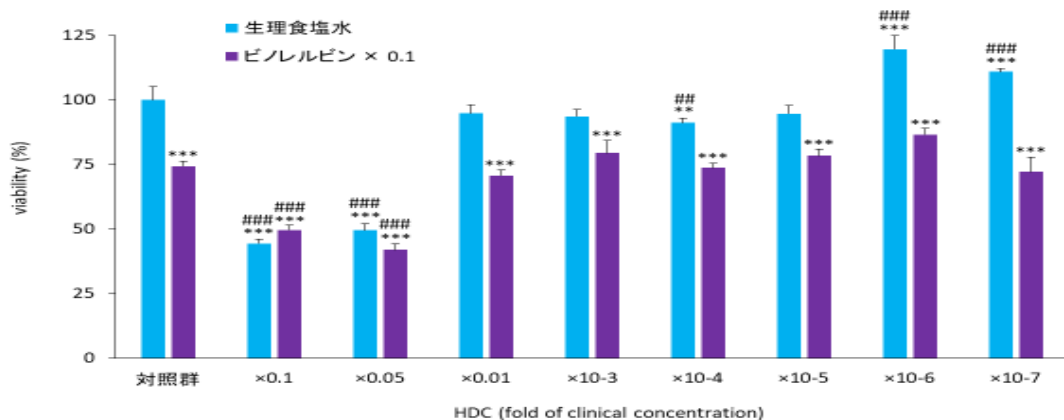
抗がん剤が漏れた場合の傷害のプロセスは、急性の炎症反応(一般の薬剤同様)、その後の断続的な細胞傷害(抗がん活性に基づく細胞毒性)であることが明らかになっている(10) については、20℃での冷電法を30~60分実施することで炎症を抑制することは実験動物を用いた基礎研究で明らかになっている。本研究では、ヒト皮膚線維芽細胞(SF-TY細胞)を用いた基礎研究において、冷電法の有効性について検討した。その結果、下図のように培養細胞を用いた研究においても冷電法の有効性が明らかになった。なお、下図の23℃は、実験動物及び臨床研究の20℃に相当する冷電法の温度である。



#### (5) 抗がん剤の点滴漏れに対するステロイド剤の有効性

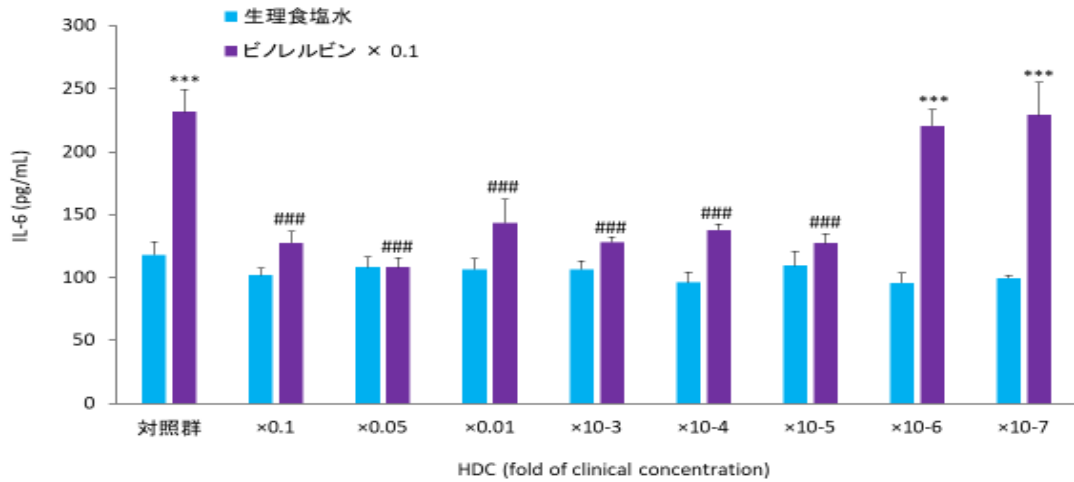
抗がん剤漏れへの処置として、病巣周囲皮下組織にステロイド剤の直接投与が推奨されている(2)。これは、明確な根拠も少なく、強い痛みを伴うことから、研究代表者らは疑問視し実験動物においてもステロイドの局所投与の有効性は認められなかった(4)。そこで、本研究において培養細胞を用いた新たな基礎研究を実施した。その結果、下図のように副腎皮質ステロイド剤であるヒドロコルチゾンコハク酸エステル(HDC)の高い濃度(臨床での皮下投与に相当)では、細胞傷害性を示し、低濃度では細胞傷害性を示すことなく、IL-6の放出も抑制した。これらのことから、ステロイド剤の皮下投与よりも軟膏剤の塗布が有用であると推察された。千葉県がんセンターの山田ら(5)は、抗がん剤漏れへの治療・ケアとしてステロイド剤の局所注射と軟膏剤の塗布について比較検討し、軟膏剤塗布の有効性を報告している。本研究で得られた知見は、山田らの臨床研究結果を裏付けるデータと考える。

#### ビノレルビン曝露後の細胞生存率に対する副腎皮質ステロイド剤の影響



Significantly different from the control group (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ )  
 Significantly different from the corresponding control group (#  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$ , ###  $p < 0.001$ )

## ビノレルビン曝露後のIL-6誘導に対する副腎皮質ステロイド薬の影響



Significantly different from the control group (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ )  
 Significantly different from the corresponding control group (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ )

### 【引用文献】

- 1) 渡辺他: がん診療レジデントマニュアル, 医学書院, 322-326, 2005.
- 2) 石原他: 抗がん剤の血管外漏出による障害と予防, 最新医学, 41(11), 2636-2641, 1986.
- 3) 及川・武田: 抗がん剤漏出による皮膚傷害に対するステロイド局所注射の作用に関する基礎的研究, 岩県大紀要, 12, 101-105, 2010.
- 4) 及川・武田: 抗がん剤漏出による皮膚傷害に対するステロイド局所注射の作用に関する基礎的研究(第2報), 岩県大紀要, 15, 55-59, 2013.
- 5) 山田他: がん化学療法における血管外漏出時の対処法に関する検討-漏出時のステロイドの局所注射は有効か? -, 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会(仙台市), 2013.
- 6) 及川・武田: 抗がん剤における血管および周囲組織に及ぼす影響に関する基礎的研究, 岩県大紀要 13, 51-56, 2011.
- 7) 小山・武田: 抗がん剤の血管に対する影響に関する基礎的研究, 岩県大紀要 11, 87-93, 2009.
- 8) 武田他: 静脈注射による静脈炎・血管外漏出への対応, Expert Nurse 28(9), 65-83, 2012.
- 9) 大崎・武田: 薬剤の血管内投与に伴う静脈炎に対する冷罨法の効果的な貼用時間に関する基礎研究, 看護技術学会誌, 15(3), 281-286, 2017.
- 10) 武田他: 特集 静脈注射による静脈炎・血管外漏出への対応. Expert Nurse 特別付録, 33(5)51-69, 2017.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 武田利明	4. 巻 33
2. 論文標題 輸液剤・抗生剤・抗がん剤；静脈注射による静脈炎・血管外漏出への対応	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 エキスパートナーズ；エキナスmini2(特別付録)	6. 最初と最後の頁 51-69
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大崎真，武田利明	4. 巻 15
2. 論文標題 薬剤の血管内投与に伴う静脈炎に対する冷電法の効果的な貼用時間に関する基礎研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本看護技術学会誌	6. 最初と最後の頁 281-286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小坂未来，武田利明	4. 巻 20
2. 論文標題 浸透圧利尿薬の血管外漏出に対する冷電法の有効性	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 北日本看護学会誌	6. 最初と最後の頁 13-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 大崎真，武田利明	4. 巻 15
2. 論文標題 薬剤の血管内投与に伴う静脈炎に対する冷電法の効果的な貼用時間に関する基礎研究	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本看護技術学会誌	6. 最初と最後の頁 281-286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 武田利明	4. 巻 33
2. 論文標題 静脈炎・血管外漏出への対応	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 エキスパートナース	6. 最初と最後の頁 51-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 高石雅樹・築瀬詩織・小島佳奈・吉本 廉・武田利明・浅野哲1)
2. 発表標題 注射用全身麻酔剤の血管外漏出による皮膚傷害に対する冷電法及び温電法の効果
3. 学会等名 第139回日本薬学会大会(千葉市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東條航大・平賀建・武田利明・高石雅樹・浅野哲
2. 発表標題 微小管阻害薬による細胞骨格破壊に対する冷電法の抑制効果
3. 学会等名 第139回日本薬学会大会(千葉市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田咲梨・山室愛子・佐々木恵・武田利明・高石雅樹・浅野哲1)
2. 発表標題 タキサン系抗がん剤の血管外漏出誘発及び皮膚傷害に対する添加剤の影響
3. 学会等名 第139回日本薬学会大会(千葉市)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤加奈・平賀建・武田利明・高石雅樹・浅野哲
2. 発表標題 マイトマイシンCの血管外漏出誘発および冷電法による皮膚傷害抑制メカニズムの解明
3. 学会等名 第139回日本薬学会大会（千葉市）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場磨陽・武田利明
2. 発表標題 薬剤性静脈炎発症後に対する冷電法の効果についての基礎研究
3. 学会等名 日本看護技術学会第17回学術集会(青森市)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田口亜依, 平賀建, 武田利明, 高石雅樹, 浅野哲
2. 発表標題 マイトマイシンCによる細胞傷害に対するチオ硫酸ナトリウム水和物およびメタロチオネインの抑制効果
3. 学会等名 第138回日本薬学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平賀建, 武田利明, 高石雅樹, 浅野哲
2. 発表標題 マイトマイシンCの細胞傷害に対する冷電法の抑制効果
3. 学会等名 第138回日本薬学会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 日浦綾菜, 田村雄志, 山室愛子, 花田彩香, 武田利明, 高石雅樹, 浅野哲
2. 発表標題 微小管機能阻害薬による皮膚傷害に関する添加剤の影響
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 原あや乃, 武田利明, 高石雅樹, 浅野哲
2. 発表標題 皮膚傷害メカニズムに対するピノレルピンの微小管重合阻害作用の関与
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤田康介, 山室愛子, 花田彩香, 武田利明, 高石雅樹, 浅野哲
2. 発表標題 ピノレルピンによる皮膚傷害に対するHSP70の細胞傷害抑制作用への関与
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 阿部翔, 藤田康介, 武田利明, 高石雅樹, 浅野哲
2. 発表標題 マイトマイシンC血管外漏出時の皮膚傷害に関するメカニズムの検討
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

岩手県立大学・看護学部・エビデンスベース看護情報センター  
<http://ebn.nurs.iwate-pu.ac.jp/ebn/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	平野 昭彦  (Hirano Akihiko)  (30305255)	岩手県立大学・看護学部・教授    (21201)	
研究分担者	市川 尚  (Ichikawa Hisashi)  (40305313)	岩手県立大学・ソフトウェア情報学部・准教授    (21201)	
研究分担者	三浦 奈都子(小山奈都子)  (Miura Natsuko)  (40347191)	岩手県立大学・看護学部・准教授    (21201)	
研究分担者	浅野 哲  (Asano Satoshi)  (70568063)	国際医療福祉大学・薬学部・教授    (32206)	