

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：23304

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11932

研究課題名(和文) 抗がん剤治療を受ける患者の静脈穿刺困難をなくす-硬結の予防のための新戦略の開発

研究課題名(英文) Eliminate the difficulty of venous puncture in patients receiving antineoplastic agents - Development of a new strategy for the prevention of induration-

研究代表者

松井 優子 (Matsui, Yuko)

公立小松大学・保健医療学部・教授

研究者番号：00613712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤の血管外漏出後の重症皮膚障害の発生要因の抽出を目的とした。血管外漏出が発生した25名を対象とした。滴下中にサーモグラフィーによる皮膚温度の測定と肉眼的観察を行った。重症皮膚障害を硬結もしくは水疱と定義し、重症群(12件)と軽症群(13名)に分け比較した。重症皮膚障害の対象の特徴は、サーモグラフィーで血管外漏出を示唆する低温領域出現後の壊死性薬剤もしくは炎症性薬剤の投与時間が長い($P=0.017$)、投与時の腫脹なし($P=0.030$)、年齢が低い($P=0.037$)であった。抗がん剤の血管外漏出後の重症皮膚障害の発生要因として、肉眼で腫脹が認識されないことによる長時間の漏出が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

壊死性および炎症性の抗がん剤が漏出したことを早期に発見することは、重症皮膚障害を予防する可能性が示唆された。重症皮膚障害に関連する要因が、少量の漏出の継続であることが推察された。サーモグラフィーは肉眼で発見できない少量の血管外漏出を早期に発見できることから、サーモグラフィーを活用した抗がん剤投与時の皮膚表面温度の測定は、血管外漏出の早期発見および重症の皮膚障害の予防に有用である。硬結、水疱、潰瘍といった重症皮膚障害の発生を予防することにより、抗がん剤の末梢点滴静脈内注射を受ける患者の苦痛の軽減とともに、医療者の負担軽減が期待できる。

研究成果の概要(英文)：This study examined factors associated with severe skin disorders after extravasation. The 25 patients who experienced extravasation were analyzed. Measurements of skin temperature by thermography and macroscopic observation were performed during drip infusion to each patient. The severe group (12 patients) was defined as patients showing induration or blistering at the next hospital visit. The remaining 13 patients constituted the mild group. Various factors were compared between groups. The severe group was characterized by longer administration of vesicant or irritant agents after appearance of a thermographic low-temperature region suggesting extravasation ($P=0.017$), lack of swelling during administration ($P=0.03$), and lower age ($P=0.037$). The results of the present study suggest that the factor associated with severe skin disorder after extravasation was a long duration of extravasation due to a lack of recognition of swelling after the first appearance of symptoms.

研究分野：看護理工学

キーワード：看護理工学 抗がん剤 血管外漏出 サーモグラフィー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

米国の輸液看護学会 (INS: Infusion Nursing Society) のガイドライン¹⁾では、血管外漏出を「炎症性薬剤の不注意による周囲の組織への漏出」と定義されており、抗がん薬の血管外漏出の発生率は0.01-0.6%と報告されている²⁻⁴⁾。現在、血管外漏出の予防策として、穿刺技術の向上や関節などの屈曲部位への留置カテーテル挿入を避けるなどの対策が実施されている。しかし、血管外漏出に影響する要因には、個々の患者の組織の耐性や身体の動きが含まれるため、すべての血管外漏出を防止することは困難である。

抗がん薬が漏出すると、薬液の有効性の根本である細胞毒性が周囲の正常組織に影響を及ぼす。この血管外漏出の結果として、紅斑、色素沈着、硬結、水疱、および潰瘍などの局所の皮膚障害が数多く報告されている。硬結、水疱、潰瘍などの血管外漏出によって引き起こされる重度の皮膚障害は、患者にとって疼痛を引き起こすだけでなく、治療の継続に影響を与える。したがって、このような重度の皮膚障害を予防することが重要である。

抗がん薬による治療は、通常、複数回のコースで継続する必要がある。治療コースの途中において、血管外漏出により、硬結、水疱、潰瘍等が生じると、その後の血管穿刺が困難になる。このことは、穿刺の失敗による患者の苦痛に加えて、侵襲的なデバイスである中心静脈ポートによる投与への変更や、抗がん薬治療の中断を余儀なくされる可能性がある。この問題を解決する最初のステップとして、重度の皮膚障害が発生する要因を明らかにすることが必要と考えた。

先行研究⁵⁾では、動物実験によって、抗がん薬の漏出量が多いほど潰瘍のサイズが大きくなり、皮膚障害の治癒期間が長くなると報告されている。したがって、血管外漏出の時間の長さは血管外漏出後の皮膚障害の重症度に影響を与えるといえる。しかし、現在のところ、臨床において抗がん薬の血管外漏出による皮膚障害の程度に影響を与える要因を前向きに調査した研究はない。

血管外漏出の時間の長さを評価するための重要な鍵となるものは、血管外漏出の発生の正確な識別である。INSガイドライン¹⁾は、血管外漏出を認識する方法として、投与部位の腫脹、紅斑、疼痛、皮膚表面の冷感のモニタリングを推奨している。ただし、その具体的な方法は言及されておらず、現在、臨床で行われている方法は、看護師による肉眼的観察や患者の主観的症狀をもとにしたものである。

研究チームは、これまでの研究で、抗がん薬を投与されている患者の皮膚表面を撮影したサーモグラフィー画像により血管外漏出を識別する方法を開発した。血管外漏出が発生した場合、サーモグラフィーには低温領域が描写される。その温度の特徴は、投与部位から周囲への温度傾斜が緩やかなことであり、その温度勾配の最適なカットオフ値は <0.7 /cmであった⁶⁾。このカットオフ値を判断基準として使用した場合の血管外漏出を判別する感度は84.6%、特異度は94.8%、陽性的中率は64.7%、陰性的中率は98.2%、ROC曲線 (Receiver Operating Characteristic curve) の曲線下面積 (AUC : area under the curve) は0.94であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、血管外漏出後の重症皮膚障害の発生に関連する要因を明らかにすることである。血管外漏出の有無とそのタイミングの判断には、投与時に皮膚表面を撮影したサーモグラフィー画像を用いた。

3. 研究の方法

(1) 対象の選定

血管外漏出後に出現した症状により患者を重症群と軽症群に分け、潜在的な影響要因を調査した。抗がん剤の投与日から次の通院日までを追跡期間とした。対象者は、6か月の調査期間中に大学病院の外来治療室で抗がん薬治療を受けた患者と設定した。対象とした外来治療室には13のベッドがあり、毎日約15~20の抗がん薬治療を行っており、患者全員に輸液ポンプが使用されていた。選択基準は、血管外漏出が確認された20歳以上の患者で、末梢静脈から抗がん薬の点滴静脈内注射を受けた患者である。血管外漏出を、『投与中の注入部位の周囲の腫脹、または、再来時に皮下出血、紅斑、色素沈着、硬結、水疱、表皮欠損のいずれかの出現』と定義した。ワンショット投与やポーラス投与などの抗がん薬の投与が5分以内に投与が終了した対象は除外した。

(2) 測定機器：サーモグラフィー

皮膚表面温度の測定には、サーモショット F30S (日本アビオニクス、東京、日本) を使用した。機器の寸法は100 mm (H) × 65 mm (W) × 45 mm (D) で、重量は300gである。検出器の解像度は160 (H) × 120 (V) ピクセル、スペクトル範囲は8-13 μm、測定範囲は-20 -100 である。感度は30 で0.1、精度は±2、焦点距離は10cm-無限大である。測定結果は2.7型液晶モニターに表示される。サーモグラフィー撮影では、上下の温度差を4とし、環境に応じた温度変化が明確に見えるように温度を適宜調整した。本研究で使用したサーモグラフィーは、臨床において患者のベッドサイドに設置可能なコンパクトな機器として選択した。

(3) 調査項目

従属変数である血管外漏出の重症度を調査するため、投与当日の皮膚症状 (腫脹の有無) と再

来時の皮膚症状（皮下出血、紅斑、色素沈着、硬結、水疱、表皮欠損）を調査した。独立変数として、年齢、性別、body mass index (BMI)、performance status (PS)、体温、脈拍、血圧、ヘモグロビン (Hb)、血小板数 (PLT)、総タンパク質 (TP)、アルブミン (Alb)、末梢神経障害の有無、投与当日の投与部位の腫れ・痛み・不快感・滴下不良の有無、薬剤の種類（壊死性薬剤・炎症性薬剤）、投与期間、サーモグラフィー画像に低温領域が出現した後の抗がん薬の投与状況を調査した。末梢神経障害は、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Ver. 4.0 に従って Grade 1（減少した深部腱反射または感覚異常）以上の重症度と定義した。

投与時の「腫脹」とは、投与担当看護師が血管外漏出による腫脹があると判断し、抜針や投与を中止した場合もしくは投与終了時に腫脹が認められたと判断したときとした。看護師が血管外漏出を疑ったが、変化なく投与を継続した場合は、「肉眼的な腫脹なし」として扱った。

(4) 調査手順

外来治療室の担当看護師は、抗がん薬の点滴投与を開始してから約 15～30 分毎に穿刺部位周囲の皮膚症状の観察と、疼痛や不快感などの自覚症状を聴取した。肉眼的観察に基づく血管外漏出の判断は、外来治療室の担当看護師と調査者の 2 名が行い、両方で観察結果は共有しなかった。抗がん薬の滴下時のサーモグラフィー画像は、15～30 分間隔で研究者が撮影した。

(5) 分析

血管外漏出を、『投与中の注入部位の周囲の腫脹、または、再来時に皮下出血、紅斑、色素沈着、硬結、水疱、表皮欠損のいずれかの出現』と定義した。重症群を、再来時の表皮欠損、硬結、水疱のいずれかが見られた対象、軽度群を、皮下出血、紅斑、または色素沈着のいずれかが見られた対象と定義した。血管外漏出と判断された対象を、重症群と軽症群に分け、2 検定、t 検定、およびウィルコクソンの順位和検定にて要因を比較した。

4. 研究成果

調査期間中に観察した対象の投与回数は 402 回だった。このうち、サーモグラフィー画像が不良、投与終了まで観察を継続できない、再来時の皮膚観察ができないなどの対象を除外した 256 症例を分析対象とした。平均投与期間は 84.6 ± 50.9 分で、再来時までの平均間隔は 27.9 ± 19.0 日だった。調査日の平均室温は 25.3 ± 0.6 、平均湿度は $57.0 \pm 11.4\%$ だった。

調査期間中に、25 例 (9.8%) の血管外漏出が確認された。血管外漏出に起因する症状は、色素沈着が 14 例 (56%)、硬結が 12 例 (48%)、皮下出血が 4 例 (16%)、疼痛が 4 例 (16%)、掻痒感が 2 例 (8%)、水疱が 1 例 (4%)、紅斑が 1 例 (4%) であった。投与中に注入部位に腫脹が見られた対象は 8 名 (32%) だった。対象の疾患は、肺癌 5 例 (20%)、乳癌 3 例 (12%)、悪性リンパ腫 3 例 (12%)、胆管癌 1 例 (4%)、膵臓癌 (4%)、骨盤腔内癌 1 例 (4%)、原発不明癌 1 例 (4%) であった。漏出の部位は、前腕 24 例 (96%)、手背 1 例 (4%) であった。投与あたりの平均投与時間は 298 ± 120 分で、再来時までの平均日数は 24 ± 17 日であった。

対象の背景の中で、年齢のみが重症群と軽度群の間に有意差を示した (重症群 59.4 ± 15.3 歳、軽度群 71.2 ± 10.2 歳、 $p=0.037$)。再来時にみられた血管外漏出に起因する症状は、腫脹が重症群に 1 例 (8%) と軽症群に 7 例 (54%) であった。疼痛や不快感などの自覚症状を訴えた対象は、重症群 2 人 (17%)、軽症群 3 人 (23%) であった。滴下不良は、重症群 2 人 (17%)、軽度群 1 人 (8%) であった。滴下中の症状のうち、重症群と軽症群で有意差が見られた項目は、投与中の腫脹の有無で、重症群よりも軽症群の方が、肉眼的腫脹が有意に多かった ($p=0.030$) (表 1)。

漏出した薬剤の種類は、重症群と軽症群で有意差のある項目はなかった。血管外漏出が発生したすべての対象に低温領域が出現した。サーモグラフィーで低温領域が出現した後の壊死性または炎症性薬剤の投与期間の中央値は、重症群では 28 分 (0-60 分)、軽症群では 6 分 (0-79 分) で、重症群の方が軽症群よりも有意に長い投与期間を示した ($p=0.017$) (表 2)。サーモグラフィーによる低温領域の出現から投与中止までの投与量中央値は 130ml (3-1260ml) であった。腫脹のある患者に投与された薬物量の中央値は、腫脹のない患者の 220 ml (3-831 ml) と比較して、59 ml (7-1260 ml) だった。すなわち、腫脹のない患者では、少量ずつ時間をかけて漏出が発生していたといえる。サーモグラフィーで低温領域が出現してから看護師によって漏出が確認され投与を中止するまでの時間の中央値は 28 分 (1-168 分) だった。

サーモグラフィーで低温領域が出現した後に壊死性薬剤または炎症性薬剤を継続投与した時間は、軽症群よりも重症群で有意に長かった。重症群は、血管外漏出が発生した際に腫脹が見られた対象が有意に少なかった。これらの結果は、血管外漏出後の重症皮膚障害に関連する要因が、血管外漏出時の腫脹を早期に発見できないことによる少量の漏出の継続であることを示唆している。サーモグラフィーは肉眼で発見できない血管外漏出を早期に発見できることから、サーモグラフィーを活用した血管外漏出の早期発見システムは、硬結や水疱などの重症度の高い皮膚障害の発生を予防する可能性が示唆された。

表 1 . 血管外漏出症例の投与時の症状

		重症群 n=12		軽症群 n=13		P 値
腫脹	あり	1	8 %	7	54 %	.030
	なし	11	92 %	6	46 %	
疼痛もしくは違和感	あり	2	17 %	3	23 %	1.000
	なし	10	83 %	10	77 %	

²検定

表 2 . 低温領域出現後の投与時間の中央値 (分)

	重症群 n=12		軽症群 n=13		P 値
全投与者の投与時間	53	(6- 91)	12	(1-168)	.434
壊死性薬剤もしくは炎症性薬剤の投与時間	28	(0- 60)	6	(0- 79)	.017
壊死性薬剤の投与時間	0	(0- 60)	0	(0- 4)	.202

ウィルコクソンの順位和検定

< 引用文献 >

- 1) Infusion Nursing Society. Infusion nursing standards of practice. J Infus Nurs 29 Suppl : S1-S92, 2006.
- 2) Sakaida E, Sekine I, Iwasawa S, et al. Incidence, risk factors and treatment outcomes of extravasation of cytotoxic agents in an outpatient chemotherapy clinic. Jpn J Clin Oncol 44 : 168-171, 2014.
- 3) Langstein HN, Duman H, Seelig D, et al. Retrospective study of the management of chemotherapeutic extravasation injury. Ann Plast Surg 49 : 369-374, 2002.
- 4) Barlock AL, Howser DM, Hubbard SM. Nursing management of adriamycin extravasation. Am J Nurs 79 : 94-96, 1979.
- 5) Rudolph R, Suzuki M, Luce JK. Experimental skin necrosis produced by Adriamycin. Cancer Treat Rep 63 : 529-537, 1979.
- 6) Matsui Y, Murayama R, Tanabe H, et al. Evaluation of the predictive validity of thermography in identifying extravasation with intravenous chemotherapy infusion. J Infus Nurs 40 : 367-374, 2017.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsui Y, Murayama R, Tanabe H, Oe M, Motoo Y, Wagatsuma T, Michibuchi M, Kinoshita S, Sakai K, Konya C, Sugama J, Sanada H	4. 巻 5
2. 論文標題 Factors associated with severe skin disorder after extravasation of intravenously infused anticancer agents	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Nursing Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 31-40
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 Maiko Oya, Ryoko Murayama, Makoto Oe, Koichi Yabunaka, Hidenori Tanabe, Toshiaki Takahashi, Yuko Matsui, Eiko Otomo, Chieko Komiyama, Hiromi Sanada	4. 巻 28
2. 論文標題 Continuous thermographic observation may predict extravasation in chemotherapy-treated patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Oncology Nursing	6. 最初と最後の頁 56-61
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 Matsui Y, Murayama R, Tanabe H, Oe M, Motoo Y, Wagatsuma T, Michibuchi M, Kinoshita S, Sakai K, Konya C, Sugama J, Sanada H	4. 巻 40
2. 論文標題 Evaluation of the predictive validity of thermography in identifying extravasation with intravenous chemotherapy infusion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Infusion Nursing	6. 最初と最後の頁 367-374
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10. 1097/NAN. 0000000000000250.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hidenori Tanabe, Toshiaki Takahashi, Ryoko Murayama, Koichi Yabunaka, Makoto Oe, Yuko Matsui, Rika Arai, Miho Uchida, Chieko Komiyama, Hiromi Sanada	4. 巻 39
2. 論文標題 Using Ultrasonography for Vessel Diameter Assessment to Prevent Infiltration	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Infusion Nursing	6. 最初と最後の頁 105-111
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 Maiko Oya, Toshiaki Takahashi, Hidenori Tanabe, Makoto Oe, Ryoko Murayama, Koichi Yabunaka, Yuko Matsui, Hiromi Sanada	4. 巻 10
2. 論文標題 Low-temperature infiltration identified using infrared thermography in patients with subcutaneous edema revealed ultrasonographically: A case report	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Drug Discoveries & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 117-122
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 -

〔学会発表〕 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 安部麻里、村山陵子、藪中幸一、松井優子、真田弘美
2. 発表標題 経末梢静脈カテーテル抗がん剤投与後に生じる「硬結」と血管および血管周囲組織の観察
3. 学会等名 第37回日本看護科学学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大屋麻衣子、村山陵子、大江真琴、田邊秀憲、藪中幸一、松井優子、小見山智恵子、真田弘美
2. 発表標題 サーモグラフィを用いた温度分布による抗がん剤血管外漏出アセスメント方法の開発
3. 学会等名 第25回日本創傷・オストミー・失禁管理学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松井優子、紺家千津子、村山陵子、田邊秀憲、大江真琴、元雄良治、木下幸子、坂井恵子、須釜淳子、真田弘美
2. 発表標題 抗がん剤の点滴静脈内注射の血管外漏出後に発生する皮膚障害の悪化要因
3. 学会等名 第4回看護理工学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松井優子、元雄良治、我妻孝則、道淵路子
2. 発表標題 抗がん剤の点滴静脈内注射時に静脈炎が発生し長期の経過後に潰瘍形成に至った一症例
3. 学会等名 第46回日本創傷治癒学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 松井優子、紺家千津子、村山稜子、田邊秀憲、大江真琴、元雄良治、我妻孝則、道淵路子、木下幸子、坂井恵子、須釜淳子、真田弘美
2. 発表標題 顕著な腫脹がみられない抗がん剤の血管外漏出の現象の基礎的検証
3. 学会等名 第31回日本がん看護学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	須釜 淳子 (Sugama Junko) (00203307)	金沢大学・新学術創成研究機構・教授 (13301)	
研究分担者	紺家 千津子 (Konya Chizuko) (20303282)	金沢医科大学・看護学部・教授 (33303)	
研究分担者	木下 幸子 (Kinosita Sachiko) (50709368)	金沢医科大学・看護学部・准教授 (33303)	

6. 研究組織（つづき）

	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	坂井 恵子 (Sakai Keiko) (60454229)	金沢医科大学・看護学部・教授 (33303)	
研究分担者	村山 陵子 (Murayama Ryouko) (10279854)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (12601)	