

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 23 日現在

機関番号：21201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24593208

研究課題名(和文) 抗がん剤投与に起因する皮膚傷害についての確かなエビデンスに基づく看護ケアの確立

研究課題名(英文) Establishment of nursing care based on scientific knowledge of skin injury due to 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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、がん化学療法を行っている患者にしばしば認められる抗がん剤による皮膚傷害の予防と看護ケアを確立することである。実験動物を用いた基礎研究により、抗がん剤が漏れたときの皮膚傷害の特徴は、一般の薬剤と同様に異物に対する急性の炎症反応に始まり、その後断続的な細胞傷害が進行することを明らかにした。急性の炎症反応に対しては心地よい冷罨法(皮膚表面温度20℃程度)が有効であるが、その後の抗がん剤特有の細胞毒性に起因する組織傷害の明らかな抑制効果は認められなかった。しかし、抗がん剤が漏れたときの初期の冷罨法は看護ケアとして有用であると考えられ一時期考えられていた温罨法の有効性は完全に否定された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to establish a protocol for prevention and clinical care of skin lesions induced by extravasation of anticancer drugs. An experimental study using rats revealed that the characteristic skin lesions caused by extravasation of anticancer drugs were due to acute inflammation that closely resembled skin injury induced by other general medical drugs. After the acute inflammatory stage, cell injury due to the toxicity of the anticancer agent was evident. The latter type of injury was considered characteristic of anticancer drug extravasation. Cold compresses applied to the skin surface (20℃) reduced the severity of acute inflammatory skin lesions induced by extravasation. However, cold compresses had no effects on the characteristic skin lesions induced by anticancer drugs. The results of this study using experimental animals demonstrated that cold compresses were effective during the initial stage of lesions induced by anticancer drug extravasation.

研究分野：基礎看護学

キーワード：抗がん剤漏れ 看護技術 実証研究 病理学的研究 基礎看護学

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てきており、この傾向は今後さらに拡大すると考える。また、2008年の診療報酬改定では、がん医療の質の向上を図ることが求められ、外来化学療法を実施する医療機関での『適切な人材』の配置が評価されることになった。外来での化学療法は、これまでと同様の社会生活を送りながら治療が出来ることから患者のQOLは向上するなど多くのメリットを有している。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。

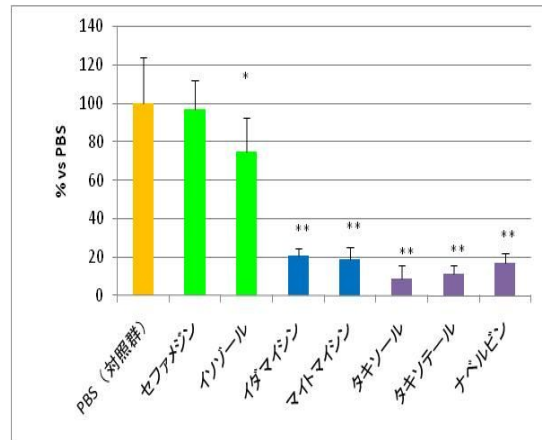
2. 研究の目的

本研究は、がん化学療法を行っている患者にしばしば認められる抗がん剤による皮膚傷害の予防と看護ケアの確立を目的とする。それを達成するためには多様な副作用を有する抗がん剤の皮膚傷害の発生メカニズムと特性を基礎研究により解明する。得られた知見に基づき、その傷害を予防するための方策と看護ケアを確立するための基礎データを得る。すなわち、確かなエビデンス(実証データ)に基づき、がん化学療法に伴う皮膚傷害を回避する方策を確立するとともに、真に有用な看護ケアを創出し、がん患者のQOLの向上を目的とした研究である。

3. 研究の方法

これまでの研究により抗がん剤の血管外漏出は、物理的な血管損傷により発生するのではないことを示唆する知見は得られているが、その詳細については明らかになっていない。そこで、がん患者を想定した病態動物モデル(担がん動物など)を活用し、臨床に近い状態での薬液漏れのメカニズムを明らかにする。この動物実験と同時並行にヒト由来の培養細胞(血管内皮細胞など)を使用し、動物と培養細胞での各データの整合性を試み、病態モデルの感度を更に高める。これらの知見に基づき、予防方法や漏れた場合の皮膚傷害の看護ケアや治療方法について、検討する。

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やラットの背部皮下組織で検討する。培養細胞の系は、下記の予備検討に基づき実験系を再構築する。次のグラフは培養細胞での実験データである。イソゾールまでは一般の薬剤でイダマイシンからナベルピンまでは抗癌剤であり、一般の薬剤と比し抗がん剤では強い細胞傷害を示している。これらの傷害の程度は動物データと同じであることが確認された。



以上のことから本研究では、動物での基礎研究を先行させ、臨床で認められる皮膚傷害に対するケアの検討を行なう。さらに、そのケアの有効性やメカニズムをヒト由来の培養細胞(血管内皮細胞など)を使用し検索することにした。検索方法については、実験病理学的な研究手法を応用した。すなわち、抗がん剤の組織傷害についてや、血管に対する直接傷害などについて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した。

4. 研究成果

1) 動物実験での研究

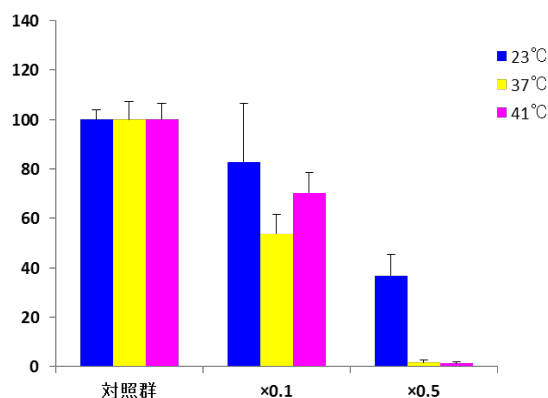
・マイトマイシンは、血管外漏出により遅延型難治性皮膚潰瘍を発生したとの報告が多いので、組織内部の傷害像を適切に把握することが重要となる。そこで組織内部の観察・評価を非侵襲的に行える方法を検討した。本剤は、薬液が血管外に少量漏出した場合でも、難治性皮膚潰瘍に移行する危険が高い起壊死性抗がん剤に分類されている。さらに傷害は、数週間から数ヶ月後に潰瘍を認めた事例が複数報告されており、潜在的に傷害が進行し、顕在化に至るまでの過程が長期におよぶことが特長の一つと考えられる。傷害が潜在化している期間は、皮膚組織内部の観察が特に重要であるが、皮膚表面からの観察では、傷害像を詳細に捉えることは非常に難しいので、非侵襲的に皮膚組織内部の観察法として、超音波画像診断装置とサーモグラフィーの活用について検討した。方法として、ラットの背部左右2ヶ所に、マイトマイシンを各0.5ml ずつ注入し、薬液漏出状態の病変を作製しこれらの方法で観察した。その結果、皮下組織内で薬液が漏れたときには、重篤な皮膚傷害は表面から観察されない場合でも、組織内部では持続した組織傷害が認められることが明らかとなった。そして、この傷害は長期間持続することも示された。

・抗がん剤血管外漏出時には、抗炎症作用を

期待しステロイド剤の局所注射が実施される。しかし、その作用に対しては、科学的な裏づけとなる実証データが少ない。そこで、起壊死性抗がん剤漏出におけるステロイド剤の局所作用の検討を目的に、実験動物(ラット)を用いた基礎的研究を行なった。抗がん剤は、ドセタキセル、パクリタキセル、イダルビシンを使用した。ステロイド剤は、ソル・コーテフ、キシロカインポリアンブ1%、生理食塩液の混合液を使用した。各抗がん剤に対しラット3匹を実験に供し、背部の左右2ヶ所に抗がん剤を0.5ml注入し漏出病変を作製した。ステロイド剤注入は、右側の漏出部に周囲から中心に向け、薬液を1ヶ所につき0.1ml、5カ所に計0.5ml注入した。検索方法は皮膚表層部の傷害の程度や変化の有無について経日的に観察を行った。さらに、漏出後8日目に深麻酔下で皮膚組織を摘出し、皮膚組織内部の観察を行なった。その結果、ドセタキセル漏出部では、左右側全てで発赤が生じ、その後、右側(ステロイド注入)2例が潰瘍化した。パクリタキセルでは、右側(ステロイド注入)2例、左側(ステロイドなし)1例で発赤を認め、いずれも潰瘍化した。イダルビシンは、全ての漏出部で潰瘍に至り、さらに右側(ステロイド注入)1例では漏出部周囲に広範囲の皮下出血を認めた。以上から、今回使用した抗がん剤漏出による皮膚傷害に対し、ステロイド剤の有効性を示す明らかな所見は得られなかった。このことから、抗がん剤漏出時には、ステロイド剤の作用を安易に過信するのではなく、例え少量であっても、重篤な皮膚傷害へと移行する危険性を念頭に入れ、継続的な観察と異常の早期発見に努めることが必要であると考え。

2) 培養細胞での研究

・抗がん剤の血管外漏出時の組織傷害に対する処置法として、ピンカアルカロイド系抗がん剤では、明確な根拠がないにも関わらず温電法が推奨されている。また、投与初期に組織傷害がないにも関わらず、数日経過してから遅延型の細胞傷害が認められることがある。そこで、皮膚組織傷害に対する適切な処置方法を確立するため、起壊死性抗がん剤の血管外漏出における皮膚傷害に対する温度の影響と傷害性のメカニズムについて、各種培養細胞(HepG2, V79)を用いて検討した。



V79 細胞を用いた結果については棒グラフに示したように臨床用薬液の2倍希釈($\times 0.5$)溶液では、37℃に対して23℃での暴露で細胞生存率の低下が有意に抑制された。また、HepG2 細胞を用いた研究でも同様の結果が得られた。したがって、抗がん剤が漏れたときの急性期炎症に対する冷電法の有効性が示唆された。

・タキサン系抗がん剤は水に難溶性のため、刺激性の強い添加剤が使われていることが多い。本研究では、ヒト皮膚線維芽細胞であるSF-TY細胞を用いて、タキサン系抗がん剤による皮膚傷害に対する添加剤の関与について2種類の抗がん剤で検討した。すなわち、

パクリタキセル(PTX)及びドセタキセル(DOC)の主薬を含む薬液及び添加剤のみの薬液の臨床用薬液とその10、100倍希釈溶液をSF-TY細胞に4~72時間曝露し、細胞生存率を測定した。各抗がん剤の主薬を含む薬液と添加剤について臨床用濃度から1000倍希釈液までの希釈濃度(10段階)でSF-TY細胞に24時間曝露し、細胞生存率を測定した。その結果、いずれの抗がん剤においても、曝露4時間後では、添加剤のみの薬液と主薬を含む薬液での傷害の強さは同等であった。DOCでは曝露後8時間には添加剤のみの群で細胞傷害性は軽減したが、PTXにおいては、添加剤のみの群で細胞傷害性は継続し、曝露12時間後までは主薬を含む薬液と同等の細胞傷害性が認められた。一方、10、100倍希釈薬液では、曝露48時間以降、添加剤のみの群で細胞傷害性の軽減が認められた。DOCの24時間曝露した場合の半数致死量(LC50)は0.015mMであった。また、臨床用薬液と同濃度の添加剤を24時間曝露することにより、細胞生存率は30%程度まで低下し、LC50は臨床倍率では0.21となり、これは主薬入り薬液の臨床倍率と比較すると、約2倍の値であった。以上より、PTXおよびDOCの血管外漏出において、これらの抗がん剤で用いられている添加剤が、急性期の細胞傷害性に及ぼす影響は大きいことが示唆された。しかし、主薬を含む薬液の場合には細胞毒性が持続することから、遅発性の細胞傷害性についての添加剤の関与は低いと考えられた。

・起壊死性抗がん剤である微小管機能阻害薬の皮膚細胞傷害について報告してきた。本研究では、ヒト皮膚線維芽細胞であるSF-TY細胞及びHepG2細胞を用いて、微小管機能阻害薬による細胞傷害メカニズムについて検討した。方法は、SF-TY細胞にビノレルピン(VNR)の薬液を臨床濃度の1~100倍の濃度で曝露し、細胞内ATP量及び培養液中の細胞質プロテアーゼ活性を測定した。HepG2細胞にパクリタキセル、ドセタキセル(DOC)、VNRの臨床用薬液の希釈溶液を24時間曝露し、細胞内マロンジアルデヒド(MDA)濃度を測定した。SF-TY細胞にDOC、VNRの臨床用薬液とその希釈溶液を曝露し、24、48、96時間におけるアポトーシスに特徴的なリン脂質

の染色像を観察した。その結果、VNRの曝露により、ATP量はコントロールと比較して、高濃度においては低下が、低濃度においては上昇が確認できた。一方でプロテアーゼ活性は濃度依存性に高値を示し、希釈に応じてコントロールレベルに近づいた。いずれの抗がん剤においても、MDA濃度は約2倍に増加した。抗がん剤を臨床濃度で曝露した際には、全ての時間で細胞の壊死像が確認された。一方で希釈溶液ではアポトーシスの像が確認され、濃度依存的に染色の程度が強くなった。以上のことから、VNRの曝露により濃度依存的に細胞膜の崩壊が見られ、それに伴いATPが低下していることから、VNRはミトコンドリア特異的な毒性を持たないことが明らかになった。また、微小管機能阻害薬の曝露では、臨床濃度付近ではネクローシスが、4倍希釈以上ではネクローシスに加えてアポトーシスに向かう反応が始まること明らかになった。一方で、MDAの上昇が認められたことから、細胞傷害メカニズムとして酸化ストレスの関与が示唆された。

<引用文献>

渡辺他：がん診療レジデントマニュアル，医学書院，322-326，2005

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

武田利明，三浦奈都子，及川正広：静脈注射による静脈炎・血管外漏出への対応，Expert Nurse，査読無，28巻9号，2012,65-83，

及川正広，武田利明，三浦奈都子：抗がん剤漏出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，岩手県立大学看護学部紀要，査読有，15巻，2013，55-59.

三浦奈都子：点滴漏れの予防と対処方法に関する検討，看護技術，査読無，60巻8号，2014,92-95.

〔学会発表〕(計5件)

三浦奈都子，及川正広，武田利明：ドキソルピシン漏出性皮膚傷害に対する電法の施行方法の検討，第38回日本看護研究学会，那覇市，2012.

及川正広，三浦奈都子，武田利明：タキソテル漏出時における皮膚傷害に対するステロイド局所作用の検討，第11回日本看護技術学会，福岡市，2012

及川正広，武田利明：ピンカアルカロイド系抗がん剤の血管外漏出に対する電法の作用，コ・メディカル形態機能学会第12回学術集会，広島市，2013.

三浦奈都子，及川正広，武田利明：ドキソルピシンの血管外漏出性皮膚傷害に対する効果的な電法方法の検討，第44回日本創傷治療学会学術集会，仙台市，2014

菊池隆真，佐川匠，武田利明，大石雅樹，浅野哲：微小管機能阻害薬による細胞内ATPレベルの変動に着目した細胞傷害メカニズムの検討，第135回日本薬学会，神戸市，2014.

〔図書〕(計1件)

道又元裕編，武田利明：起壊死性抗がん剤が血管外に漏出した場合の適切な処置方法とは？，ケアの根拠-看護の疑問に答える180のエビデンス-，日本看護協会出版会，2012,130.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
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

(1)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

(2)研究分担者

平野 昭彦 (HIRANO, Akihiko)
岩手県立大学・看護学部・准教授
研究者番号：30305255

三浦 奈都子 (MIURA, Natsuko)
岩手県立大学・看護学部・助教
研究者番号：40347191

及川 正広 (MIURA, Natsuko)
岩手県立大学・看護学部・助教
研究者番号：60537009

(3)連携研究者