

## 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 -

及川正広<sup>1)</sup>, 武田利明<sup>1)</sup>, 三浦奈都子<sup>1)</sup>

### Basic study on the effects of local steroid injections on skin lesions caused by extravasation of anticancer drugs - second report -

Masahiro Oikawa<sup>1)</sup>, Toshiaki Takeda<sup>1)</sup>, Natsuko Miura<sup>1)</sup>

#### 要 旨

抗がん剤漏出性皮膚傷害に対する一般的な処置として、ステロイド局所注射は日常的に行われる。しかしながら、その有効性を裏付ける報告は少ない。そこで本研究では、抗がん剤漏出性皮膚傷害に対する、ステロイド局所注射の作用を明らかにすることを目的に、起壊死性抗がん剤であるビノレルビン（ナベルピン®）を使用し、実験動物を使用した病態学的検討を行った。その結果、ステロイド局所注射を行った群と行わない群で比較検討した結果、ステロイドの抗炎症効果を示す知見が得られた。

キーワード：抗がん剤 血管外漏出, ステロイド, ビノレルビン

#### I はじめに

近年抗がん剤治療は、外来化学療法加算や、支持療法薬の急速な発展により、外来で治療を行うケースが増えてきている。外来で抗がん剤治療を行う場合には、末梢静脈から薬液を投与するケースが多く、ポートの使用が多い入院治療と比較して、血管外漏出による皮膚傷害を発症する危険性が高い。そのため、外来治療に携わる看護師は、静脈穿刺を細心の注意を払いながら行っているが、実際には、抗がん剤漏出事故は0.5~6.5%の頻度で発生しており<sup>1), 2)</sup> 潜在的な部分を含めると更に多くの漏出事故の発生が予測される。

抗がん剤が血管外に漏出した場合には、発赤や腫脹またそれに伴う疼痛、潰瘍など重篤化するケースも認められる。重篤化を少しでも食い止める為には、早期発見と適切な処置を必要とするが、一般的に広く処置として行われているのが、ステロイド剤の局所注射<sup>3), 4)</sup> である。この方法は看護系雑誌などでも紹介され<sup>5) - 8)</sup>、化学療法に関する看護師にも、広く浸透している処置の1つである。実際に臨床看護師からも、

「抗がん剤が漏出した場合には、ステロイドを注射するので、他の処置は行っていない。」などの声も聞かれ、また、外来化学療法室の抗がん剤漏出時における処置として、マニュアル化がされていたりする。しかし、その効果に関しては、病態学的に詳細に検証した報告が少なく、ステロイド局所注射の有効性、安全性に関して十分に検討されていない状況である。しかも前述のように、看護師も安易に効果を期待し、処置に関っている可能性があり、エビデンスに基づいた看護ケアを実践するうえでは、ステロイド局所注射の有効性、安全性を検証する必要がある。

本研究では、外来化学療法室に勤務する看護師から、漏出性皮膚傷害を引き起こす薬剤としてあげられた、ビノレルビン（ナベルピン®: 協和発酵キリン株式会社）を使用し、実験動物（ラット）を用いて、皮膚傷害に対するステロイドの局所作用について、肉眼的観察および組織学的検索を行い、病態学的に検討を行ったので報告する。



## II 研究方法

- 1) 使用薬剤：本研究に使用する抗がん剤としては、外来化学療法室に勤務する複数の看護師から、漏出性皮膚傷害を引き起こす薬剤としてあげられたビノレルビンを使用した。また、希釈濃度に関しては、添付文書に記載されている希釈濃度0.02mg/mlに調整して使用した。ステロイドに関しては、抗がん剤漏出時の処置として紹介され、広く臨床でも実施されているソル・コーテフ（ファイザー）50mg/mlを2ml、キシロカインポリアンブ1%（アストロゼネカ）10mg/mlを1ml、生理食塩液（大塚製薬）2mlの混合液を使用した。
- 2) 使用動物：生後20週齢のCrj：Wistar系雄性ラット3匹を実験に供した。尚、実験中は飼料、水ともに常時摂取可能とし、飼育室の室温は $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 5\%$ に設定し、実験動物に不必要なストレスを加えないよう、室内環境を一定に保ち飼育を行った。
- 3) 抗がん剤漏出：麻酔下でラットの背部をバリカンで剪毛を行った。その後皮膚をつまみ上げ、26Gテルモ注射針（26G×1/2SB）を45度の角度で2/3挿入し薬液を注入した。抗がん剤は、1匹につき左右2ヶ所に0.5mlずつ計1.0ml注入し、皮膚が膨隆したのを確認して皮下組織に薬液を注入し漏出した状態とした。
- 4) ステロイド剤注入：抗がん剤漏出後、左漏出部に漏出部周囲から中心部に向かって5ヶ所に0.1mlずつ、計0.5ml薬液を注入した。
- 5) 検索方法：皮膚表層部を経日的に肉眼的観察を行い、さらに漏出部の写真撮影を行った。また、漏出後6日目に深麻酔下で皮膚組織を摘出し、20%中性緩衝ホルマリン液（和光純薬）で固定した後、定法に従い病理標本作製し、光学顕微鏡を用いて組織学的検索を行った。
- 6) 倫理的配慮：本研究は岩手県立大学研究倫理審査委員会の承認を得た上で、実験動物に関する指針<sup>9)</sup>に準拠し、動物福祉の観点から適正に実施した。

## III 結果

ビノレルビンを漏出した部位は、漏出後2日目で右側（ステロイドなし）に2例、左側（ステロイド注入）に1例発赤が確認された。右側

（ステロイドなし）の発赤は、1例は発赤のまま経過し、徐々に軽減したが、もう1例では、漏出4日後に潰瘍へと移行し、その後漏出後8日目まで潰瘍の縮小など治癒過程は観察できなかった。左側（ステロイド注入）の発赤は、漏出後4日目に、発赤の中にさらに赤みの強い点状の発赤が確認された。その後、右側と同様に発赤は軽減したが、点状の発赤は漏出後8日目まで確認された。また、皮膚組織内部の観察を行なったところ、右側の潰瘍を形成した1例で組織の癒着が確認された（図1）。

組織学的所見では、右側（ステロイドなし）で、表皮から皮下組織にかけて広範囲の凝固壊死と炎症細胞の浸潤、皮筋組織の壊死が認められた。一方、左側（ステロイド注入）では、皮筋組織の一部に炎症細胞の浸潤と壊死が確認されるのみであった（図2、3）。

## IV 考察

今回実施した研究結果から、ビノレルビン（ナベルピン<sup>®</sup>）漏出時におけるステロイドの局所投与は、抗炎症効果が期待でき、皮膚傷害が軽減することを示す知見が得られた。このことから、ビノレルビンに関して、漏出時の処置として行われるステロイドの局所注射の有効性が期待できることが考えられる。

これまで、研究者らが行った抗がん剤漏出に対するステロイド局所作用の検証研究では、ステロイド投与に対して、明らかに皮膚傷害が軽減する薬剤は確認できなかった<sup>10)</sup>。そして、その効果が確認できない理由として、炎症反応のみで留まらず、潰瘍などさらに重篤化し、ステロイド作用の範疇を超えてしまう。傷害が長期化しなかなか治癒まで辿り着かない。注射針などによる物理的刺激を与えることにより、脆弱化した皮膚組織がさらに悪化してしまうなどが考えられた。しかし、ビノレルビンでは、ステロイドなし側で潰瘍化する所見や、ステロイド側で炎症の軽減が確認されており、このことから、抗がん剤によっては、炎症反応の拡大を防ぎ、潰瘍など重篤な皮膚傷害への移行を予防できる可能性が示唆された。本実験では、ラット3匹使用し実証的検討を行ったが、今後はさらに症例数を増やし、週齢数や異動物種での検討など条件を変え、より詳細に有効性について検討を行っていく。

抗がん剤の漏出は、たとえ少量であっても、



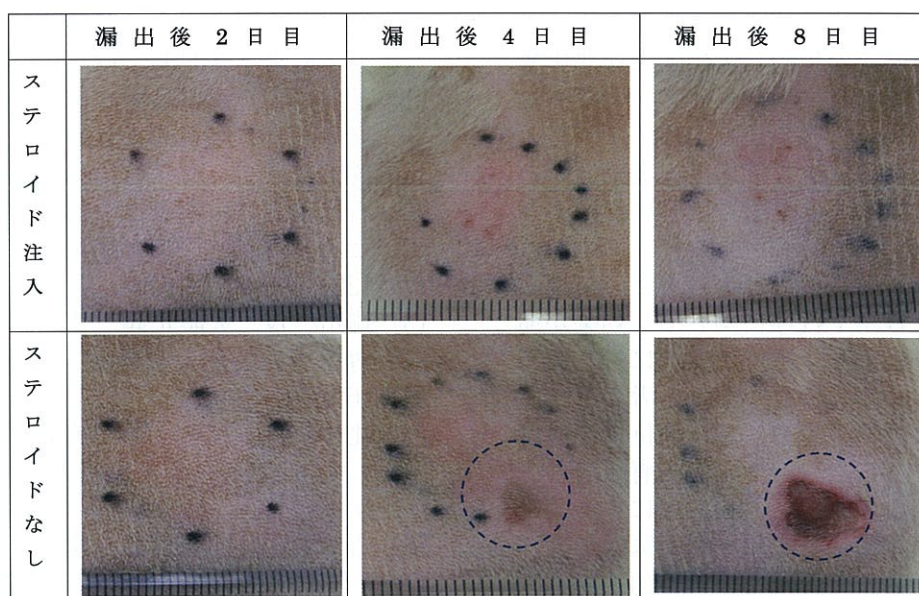


図1 ビノレルビン漏出後肉眼的所見

漏出後4日目よりステロイドなし側で、発赤が潰瘍化した(○).

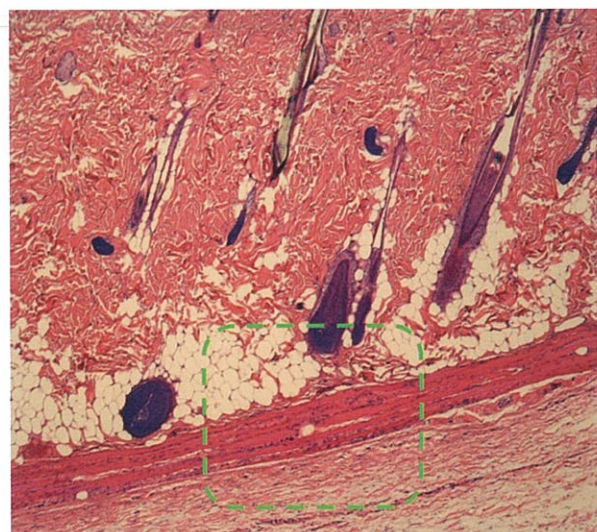


図2：ビノレルビン漏出後8日目組織学的所見 (ステロイド注入側)

皮筋組織に炎症細胞の浸潤が確認される(○).

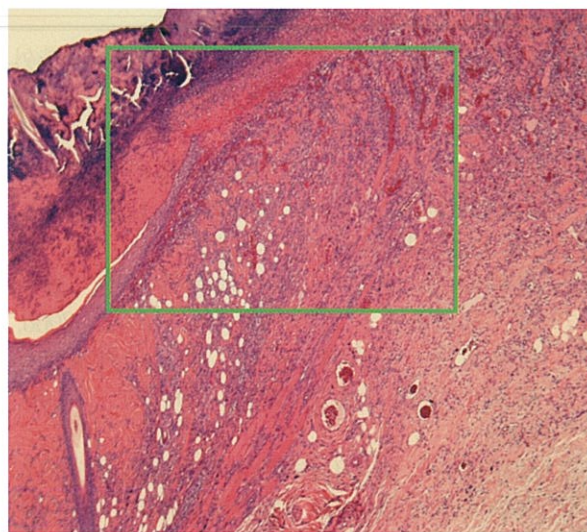


図3：ビノレルビン漏出後8日目組織学的所見 (ステロイドなし側)

1例で表皮から皮下組織にかけて広範囲に凝固壊死と炎症細胞の浸潤、皮筋組織の壊死が認められた(□).



重篤な皮膚傷害を発症させる危険性がある。さらには、治療や患者の生活行動に多大な悪影響を及ぼし<sup>11)-15)</sup>、皮膚傷害が原因で、医療不信や闘病意欲まで奪う有害事象である。ステロイドの局所注射による、抗炎症効果に実効性があれば、患者は重篤な皮膚傷害や激しい疼痛、漏出に対する不安などに煩わされず、QOLの低下も最低限ですむ。このことを踏まえ、抗がん剤漏出時のステロイド投与に関して、効果が期待できる薬剤を抽出し、治療、ケアに対し情報提供できるよう努める必要があると考える。さらには、有害事象の検証や、漏出部位に注射針を数ヶ所穿刺することに対する、皮膚組織の傷害、また、罨法などのケアとの併用による効果の検証など、治療効果を主軸とした医学、薬理学とは違った、看護の視点での実証的検討を今後も行っていきたい。

#### 引用文献

- 1) 渡辺 亨, 安藤正志, 他: がん診療レジデントマニュアル, 医学書院, 322-326, 2005.
- 2) 柳川 茂: 抗がん剤漏出性皮膚障害とその対策, がん化学療法の有害反応対策ハンドブック, 改訂版, 先端医学社, 276-284, 1998.
- 3) 長谷川泰男, 山口 博: 抗がん剤の血管外漏出に対する初期治療について, 日形会誌, 12, 299-306, 1992.
- 4) 吉田清一 監: 抗がん剤漏出時の処置-がん化学療法の副作用対策-(改訂版), 160-174, 先端医学社, 1992.
- 5) 足利幸乃: 抗がん剤の血管外漏出, 静脈炎, 月刊ナーシング, 26 (2), 67-72, 2006.
- 6) 秋元美穂, 奈良洋子, 他: がんの外来化学療法の実際, 看護技術, 49 (2), 35-40, 2003.
- 7) 金兎玉青: がん化学療法の看護10, 抗がん剤の安全な取り扱い②血管外漏出, 月刊ナーシング, 24 (1), 88-93, 2004.
- 8) 小代貴子: がん薬物療法のここが知りたい Q&A, -血管漏出時の対応は-, エキスパートナーズ, 20 (1), 65, 2004.
- 9) 日本実験動物学会 (1987): 動物実験に関する指針, Exp Anim, 36 (3), 285-288, 1987.
- 10) 及川正広, 武田利明, 他: 抗がん剤漏出による皮膚傷害に関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, 12, 101-105, 2010.
- 11) 及川正広, 武田利明: 抗がん剤漏出による皮膚傷害に関する実証的研究, 日本看護研究学会雑誌, 31 (4), 95-100, 2008.
- 12) 石原和之, 山崎直也: 抗癌剤の血管外漏出とその対策, Skin Cancer, 7 (1), 117-128, 1992.
- 13) 柳川 茂, 大隈正義, 他: 制癌剤漏出性皮膚傷害の治療と予防法, 臨床皮膚科, 46, 169-174, 1992.
- 14) 北村彰英, 福本 進: 抗癌剤の血管外漏出による皮膚潰瘍の治療と対策, 南大阪医学, 42 (1), 1994.
- 15) 吉井典子, 山元祥子, 他: マイトマイシンCの血管外漏出による皮膚潰瘍, 皮膚臨床, 40 (1), 111-114, 1998.

#### Abstract

Skin lesions caused by extravasation of drugs are usually treated clinically with injection of steroids into the affected site. However, few clinical data on the effectiveness of steroids for such skin injury have been reported so far. Therefore, We investigated the effectiveness of local steroid injection on the skin lesions induced by extravasation of anticancer drugs. Using vinorelbine which was vesicant type drugs of anticancer ones. We performed an experimental study using three male rats. Histological investigation were done on these animals. The results revealed that treatment with steroids reduced the degree of skin lesions.

Key Words : Faculty of Nursing, Iwate Prefectural University

---