

点滴中の有害事象（血管外漏出） についての予防と対応

2023年度 地域連携勉強会
大阪掖済会病院 薬剤部
中原 里彩

本日の流れ

- 血管外漏出(EV)とは
- がん薬物療法に伴う血管外漏出(EV)・薬剤の分類
- EVのリスク因子、予防
- EVが起きた時の対策

血管外漏出(EV : extravasation)

点滴中の有害事象として、点滴の漏出による血管外漏出性皮膚炎、静脈炎、アナフィラキシー、アレルギー反応がある。

【定義】

静脈投与した薬剤や輸液が、血管外へ浸潤あるいは血管外へ漏れ出ること。そしてこれらによって**周囲の軟部組織障害を**起こし、**発赤、腫脹、疼痛、灼熱感、びらん、水泡形成、潰瘍化、壊死**などの何らかの自覚的および多角的な症状を生じることがある。

抗がん剤以外の血管外漏出に注意すべき薬剤 (当院採用薬より)

商品名【一般薬】	商品名【一般薬】	商品名【一般薬】
高浸透圧薬	血管収縮薬	強アルカリ薬
ブドウ糖(20%以上)	ボスミン【アドレナリン】	メイロン【炭酸水素ナトリウム】
ビーフリード	ノルアドリナリン【ノルアドレナリン】	カンレノ酸カリウム
マンニトールS	イノバン【ドパミン塩酸塩】	フロセミド
セルシン【ジアゼパム】	エホチール【エチレフリン塩酸塩】	アシクロビル
ハイカリックRF	ネオシネジン【フェニレフリン塩酸塩】	アミノフィリン
電解質補正	その他	
カルチコール【グルコン酸カルシウム】	1%プロポフォール	プロスタンディン 【アルプロスタジルアルファデクス】
KCL【塩化カリウム】	アタラックスP【ヒドロキシジン塩酸塩】	
アスパラギン酸カリウム	バンコマイシン塩酸塩	
フェジン【含糖酸化鉄】	リプル【アルプロスタジル】	

がん薬物療法に伴う血管外漏出(EV)

がん薬物療法のうち壊死性起因性抗がん剤のEV頻度は0.1～6.5%と報告されている。また、中心静脈カテーテルを介した漏出の発生は、0.4～4.7%という報告もある。

EVは医療チームの成熟や手技等の進歩により改善されているものの、一定の頻度で生じる可能性がある事象である。

組織障害性は抗がん剤の種類によって異なるが、組織障害の起こりやすい抗がん剤であっても、漏出初期は局所の違和感や発赤、浮腫がみられる程度であることが多く、患者自身も気がつかないことがある。そのため、**投与部位を注意深く観察し、変化にいち早く気づくことが大切である。**

血管外漏出の影響度に関する分類

壊死起因性抗がん剤 (vesicant drug : ベシカント)	炎症性抗がん剤 (irritant drug : イリタント)	非壊死性抗がん剤 (non vesicant drug : ノンベシカント)
<p>血管外に漏出した場合に、水泡や潰瘍、びらんをもたらす可能性がある薬剤である。 また、組織障害や組織壊死のようなEVの重度な副作用が生じる可能性がある。</p>	<p>注射部位やその周囲、血管に沿って痛みや炎症が生じる可能性がある薬剤である。多量の薬剤が血管外に漏出した場合には潰瘍をもたらす可能性もある。</p>	<p>薬剤が血管外に漏出したときに、組織が障害を受けたり破壊されたりすることはない(可能性は非常に低い)といわれる薬剤である。</p>

漏出性皮膚障害に注意すべき薬剤の分類

壊死起因性抗がん剤 (vesicant drug : ベシカント)	炎症性抗がん剤 (irritant drug : イリタント)	非壊死性抗がん剤 (non vesicant drug : ノンベシカント)
<ul style="list-style-type: none"> ・ ビノレルビン ・ オキサリプラチン ・ パクリタキセル ・ ドセタキセル ・ エピルビシン ・ マイトマイシンC ・ ビンブラスチン <p style="text-align: right;">など</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ カルボプラチン ・ エトポシド ・ イリノテカン ・ フルオロウラシル(※1) ・ シクロホスファミド ・ ブレオマイシン ・ シスプラチン(※2) <p style="text-align: right;">など</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベバシズマブ ・ セツキシマブ ・ トラスツズマブ ・ パニツムマブ ・ メトトレキサート <p style="text-align: right;">など</p>

※1 : 漏出が長時間・大量になった場合、水泡や壊死が報告されており、壊死起因性抗がん剤になりうる点に注意する。

免疫チェックポイント阻害剤の分類について

オプジーボ・ヤーボイ・キイトルーダの適正使用ガイドに**明確な記載なし**。

〈テセントリク適正使用ガイドより抜粋〉

ヒト化免疫グロブリンG1 (IgG1) モノクローナル抗体であり、酸性度 (pH) は5.5~6.1、浸透圧比は0.45~0.80となっていることから、従来の化学療法のような皮膚障害が生じる可能性は低いと考えられます。なお、発赤や腫脹が発現した場合は一般的に軟膏剤 (抗炎症剤、ステロイド剤など) で対処を行います。

壊死性抗がん剤の血管外漏出の例



発赤、痛み



水疱



びらん



硬結、壊死

リスク因子

✓ 患者のリスク因子の有無を
評価する

⇒複数の危険因子が該当する場合は、
血管外漏出のリスクが**高い**

✓ 壊死性抗癌剤を投与する際は、
治療開始前に患者を
アセスメントすることが必要

血管の脆弱性	<ul style="list-style-type: none">• 高齢者（血管の弾力性や血流量の低下）• 栄養不良患者• 肥満• 糖尿病や皮膚・結合組織疾患などに罹患している患者• 細く脆弱な血管• 化学療法を繰り返している患者
穿刺する静脈の問題	<ul style="list-style-type: none">• 頻繁に静脈穿刺を受けている部位• 抗癌剤の反復投与が行われている血管• 同一血管に対する穿刺のやり直し例• 輸液などで既に使用中の血管ルートの再利用• 循環障害のある四肢の血管（上大静脈症候群や腋窩リンパ節郭清後など、病変や手術の影響で浮腫や静脈内圧の上昇を伴う患側肢の血管）• 腫瘍浸潤部位の血管• 放射線治療を受けた部位の血管• ごく最近施した皮内反応部位の下流の血管• 24時間以内に注射した部位より遠位側• 創傷瘢痕がある部位の血管• 関節運動の影響を受けやすい部位や血流量の少ない血管への穿刺
投与量・速度	投与量が多い、または速度が速い
抗癌剤の種類	血管刺激性の強い薬物

予防

- **血管選択**：前腕、太く（＝血流の多い）柔らかい弾力のある血管が最も望ましい。
- **患者指導**：下記のような注意事項を患者に伝えておく。
 - ・点滴中はなるべく安静にし、点滴ルートの手扱いに注意する
 - ・痛みや膨張、違和感がある場合や滴下が遅い場合などはすぐに医療スタッフに知らせる
 - ・帰宅後にも症状出現の可能性のあることを伝え、何かあればすぐに連絡する
- **体制整備**：医療スタッフ間で血管外漏出、静脈炎発現時の対応情報等をあらかじめ共有し、マニュアル整備、必要な薬剤やキットを用意する等、体制を整えておく。
- **投与方法**：抗がん剤投与時に下記のような対策を行う。
 - ・ステロイドの混和は、pHの上昇など予防的に有効である。制吐剤で使用するデキサメタゾン静脈炎を生じやすい抗がん剤と混合、あるいは側管で投与するなどの方法がある。

血管外漏出を起こした場合の手順

- ① 点滴をすぐに中止する。
- ② 留置針やルートに残っている薬液を吸引し、抜針。
⇒薬液吸引に関しては、がん薬物療法に伴う血管外漏出に関する合同ガイドライン(以下GLとする)では推奨なし。
- ③ 抗癌剤の種類によって適切な処置を行う。
 - ▶ 非壊死性抗癌剤
 - ・ 注射部位の変更
 - ・ 広範囲の漏出の場合は患部を冷却 ⇒GLでは弱く推奨

血管外漏出を起こした場合の手順(つづき)

- ③ 抗癌剤の種類によって適切な処置を行う。
 - ▶ 壊死性抗癌剤、炎症性抗癌剤
 - ・アントラサイクリン漏出時はデクスラゾキサンを投与 ⇒GLでは弱く推奨
 - ・ステロイド（+局所麻酔剤）の局所注射 ⇒GLでは行わないことを弱く推奨
 - ・ステロイド外用剤の塗布 ⇒GLでは弱く推奨
 - ・患部の冷却 ⇒GLでは弱く推奨
 - ・処置終了後はステロイド外用剤と冷却の継続
- ④ 記録を残す。
- ⑤ 経過観察。必要に応じて皮膚科・形成外科へコンサルト。

対応③

- 冷罨法と温罨法

抗がん剤が血管外漏出した場合は、一般的に冷却することが推奨されている。

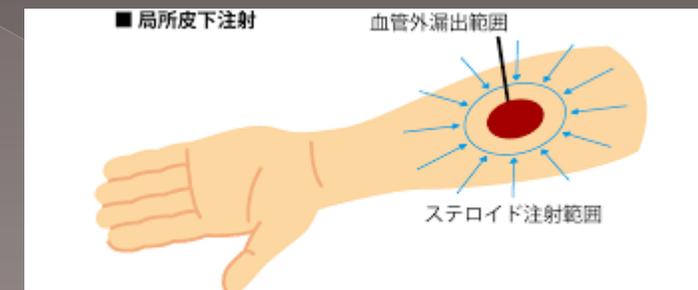
冷罨法をしない薬剤：ビンカアルカロイド系抗がん剤・エトポシド
オキサリプラチン

- ステロイドの局所注射

デキサメタゾン、ベタメタゾンなどのステロイド薬を、局所麻酔薬と混和し、漏出部位よりやや広範囲に局注する。

抗炎症効果を期待して用いられることがあるが、**臨床への適用を推奨するほどの有効性は示されていない。**

現在はステロイド局所注射は推奨されず、代替的にステロイド外用剤の塗布が望ましいとされている。



抗がん剤漏出時に使用する可能性のある薬剤

解毒剤	抗がん剤
チオ硫酸ナトリウム(デトキソール®) →皮下組織をアルカリ化することで、DNA結合型薬剤に使用(保険適応外)	シスプラチン ダカルバジン
ジメチルスルホキシド(DMSO) →フリーラジカル中和作用、薬剤の吸収促進作用 (本邦で該当薬なし 試薬のみあり)	アントラサイクリン系抗がん剤 マイトマイシンC
ヒアルロニダーゼ →ヒアルロン酸を加水分解することで皮下の拡散を促し、皮膚毒性を軽減 (本邦で該当薬なし)	ビンカルカロイド系抗がん剤 《米国ではエトポシド、パクリタキセル、イホスファミドの漏出について使用を推奨》
デクスラゾキサソ(サビーン®) →6時間以内に使用 3日間投与	リポソーム製剤を除くアントラサイクリン系抗がん剤

Take Home Message

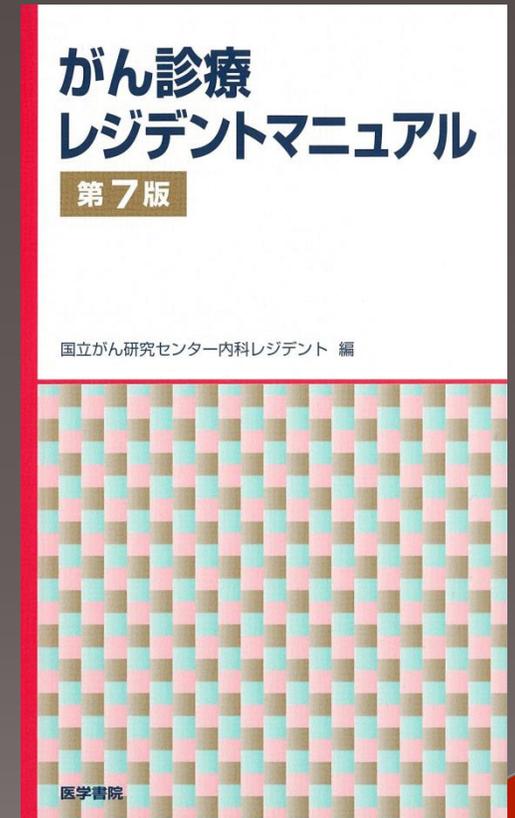
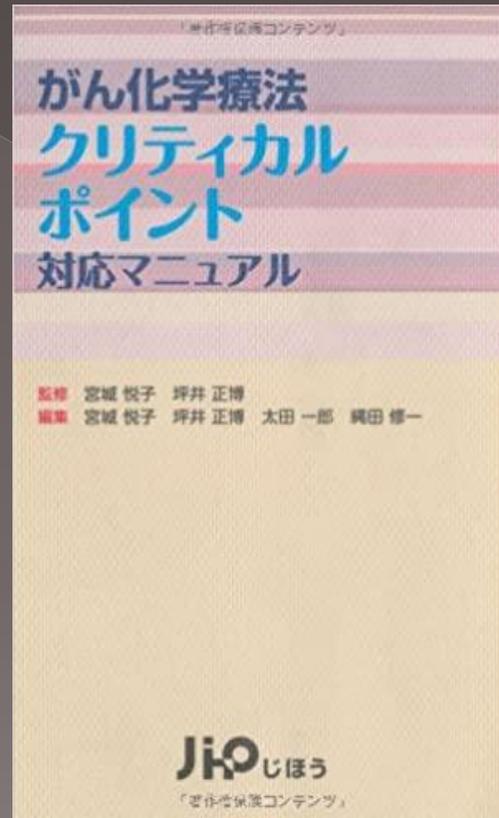
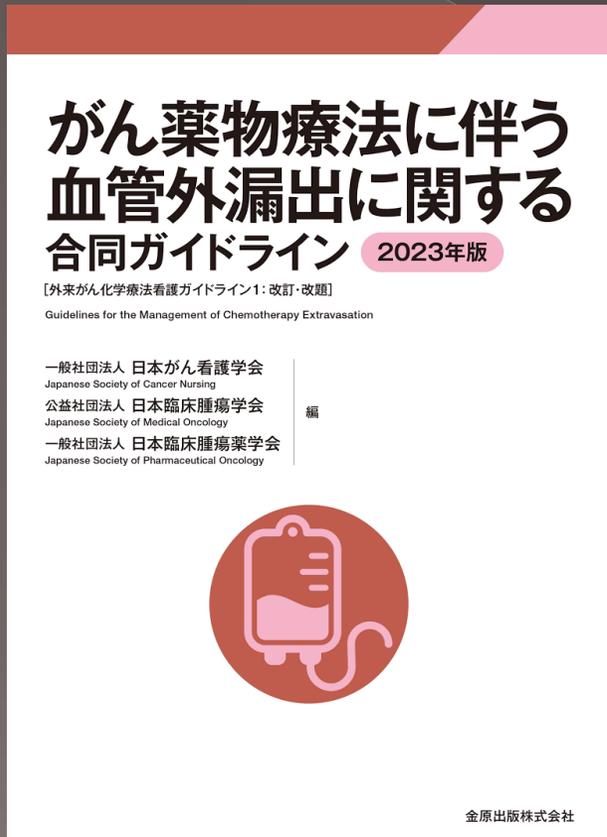
抗がん剤の血管外漏出直後は、他の薬剤と同様に無症状あるいは、軽い発赤・腫れ・痛みの皮膚症状のみ現れることがほとんどです。

しかし、数時間～数日後にその症状が増悪し、水疱から潰瘍、壊死形成へと移行していく場合があります。さらに重症化症例では、瘢痕が残ったりケロイド化したりしてしまい、漏出部位によっては運動制限をきたして外科的処置が必要になることもあります。

継続的な観察をすることで、変化にいち早く気づくことができ、早期の対処ができると考えます。

薬局薬剤師の先生方のお力添えをいただけますと幸いです。

参考文献・HP



【HP】

- ・ 医科学出版社 消化器がん治療の広場
- ・ サワイ製薬 抗がん剤NAVI
- ・ KISSEI Medical Navi