

抗がん剤NAVI_{ナビ}

副作用とその対処法(インフォメーションモデル)

2023.06.12
DC-000786

監修

湘南医療大学薬学部 がん専門薬剤師
国際医療福祉大学病院 がん看護専門看護師

佐藤 淳也 先生
塚越 真由美 先生

副作用

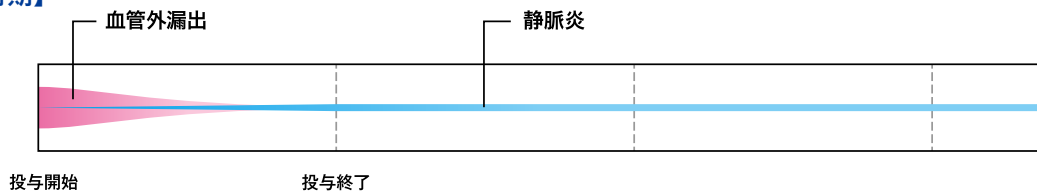
血管外漏出、静脈炎

頻発
抗がん剤

抗がん剤全般

好発時期・初期症状

【好発時期】



- いずれも投与終了後に症状が発現する可能性がある。



【特徴】

- 血管外漏出と静脈炎は原因や特徴が異なり、対処法も変わるので鑑別が重要となる。いずれも原因薬剤を再投与しにくい状況となる点で、予防が重要な点は同じである。

《血管外漏出(extravasation:EV)の特徴》


- 投与時、抗がん剤が血管外の皮下組織に漏出することによって、周辺組織を障害する。
- 初期には局所に違和感、疼痛、発赤、膨張などがみとめられる。投与数日～数週後に水疱、潰瘍、壊死形成へと進行することもある。
- 血液の逆流が正常にみとめられない。
- 血管外漏出時の障害の程度は薬剤によって異なる。

<原因薬剤の分類と例>

分類	漏出時の障害の程度	代表薬剤例
壊死起因性抗がん剤 (vesicants) 漏出直後  1週後 	血管外に漏出した場合に、水疱や潰瘍、糜爛(びらん)をもたらす可能性がある薬剤である。また、組織傷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。	<ul style="list-style-type: none"> ・アルキル化剤（ベンダムスチン※、ブスルファン、ラニムスチン） ・アントラサイクリン系薬剤（ドキシソルピシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン※、アムルビシン） ・抗がん性抗生物質（アクチノマイシンD、マイトマイシンC） ・ピンカアルカロイド系薬剤（ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、ビノレルビン） ・タキサン系薬剤（ドセタキセル※、パクリタキセル） ・プラチナ系薬剤（オキサリプラチン） ・その他（トラベクテジン）

※炎症性抗がん剤とする報告もある

写真：佐藤淳也先生提供

分類	漏出時の障害の程度	代表薬剤例
炎症性抗がん剤 (irritants) 	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。	<ul style="list-style-type: none"> ・アルキル化剤（シクロホスファミド、イホスファミド、ストレプトゾシン、ダカルバジン、メルファラン） ・アントラサイクリン系薬剤（リポソーマルドキシソルピシン） ・トポイソメラーゼⅡ阻害剤（エトポシド） ・代謝拮抗剤（フルオロウラシル） ・プラチナ系薬剤（カルボプラチン、シスプラチン） ・トポイソメラーゼⅠ阻害剤（イリノテカン、トポテカン（ノギテカン）） ・その他（ゲムツズマブ、オゾガマイシン、ブレオマイシン）

写真：佐藤淳也先生提供

分類	漏出時の障害の程度	代表薬剤例
非壊死性薬剤 (non-vesicants)	薬剤が血管外に漏出したときに、組織が傷害を受けたり破壊されたりする可能性は低い薬剤である。	三酸化ニヒ素、L-アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、クラドリビン、シタラビン、ゲムシタビン、フルダラビン、インターフェロン、インターロイキン-2、メトトレキサート、モノクローナル抗体、ベメトレキセド、テムシロリムス、チオテパ、シクロホスファミド、アフリベルセプト、イノツズマブ、オゾガマイシン、エリブリン、カルフィルゾミブ、クラドリビン、トラスツズマブ、エムタンシン、ネララビン、ブレンツキシマブ、ベドチン、ペントスタチン

参考：Pérez Fidalgo JA, et al.: Ann Oncol. 2012; 23(Suppl 7): vii167-73.

ここに分類できない薬剤も多い。筋注や皮下注ができる薬剤は、非壊死性抗がん剤と考えることができる。また、抗体製剤の分子標的薬も、非壊死性抗がん剤と考えてよい。表に分類されない起壊死性(アントラサイクリン系抗がん剤、タキサン系抗がん剤など)以外の抗がん剤は、炎症性と考えるのが妥当である。

ただし、炎症性であっても大量に漏れた場合、漏出に気づかなかった場合は、起壊死性に準じた対処が必要である。

また、ゲムシタビンもシスプラチンも互いに壊死性ではないものの、薬剤同士の併用により壊死した例がある。論文ではゲムシタビンで傷ついた組織がシスプラチンに曝露されることにより、周辺組織の壊死が起こった可能性があると報告されている。

参考：Hiroto O, et al.: Internal Med. 2018；57: 757-60

抗がん剤以外にも血管に負担をかけるといわれている薬剤があり、併用や化学療法前に投与されていた場合は血管外漏出のリスクが高まる可能性がある。

例えば、ホスアブレピタントが静脈を傷つけ抗がん剤による静脈炎を助長する可能性を示唆しており、改善薬としてホスネツピタントがある。

参考：Takeo F, et al.: Anticancer Res. 2015; 35(1): 379-83.

【血管外漏出に注意すべき薬剤】(抗がん剤は含まない)

分類	高浸透圧薬	強アルカリ製剤	血管収縮薬	電解質補正用製剤	その他
障害の機序	高浸透圧による組織破壊 (289mOsmol/L以上は注意)	タンパク質を溶解 周囲に浸透し、広範囲の皮膚壊死・潰瘍を招く (pH8.5以上は注意)	虚血による皮膚壊死・皮膚潰瘍	多量のCa・Kイオンが細胞膜の働きを阻害	酸性pHの薬剤(pH5.5未満)、皮膚障害を起こす可能性のある薬剤、添付文書に漏出注意の記載がある薬剤など
注意すべき薬剤	・ブドウ糖注(希)(速) ・塩化ナトリウム注(希)(原液ショット禁止) ・炭酸水素ナトリウム静注(希)(原液ショット禁止) ※その他、高カロリー輸液療法の薬剤は必ず中心静脈から投与すること	・フェニトインナトリウム(速) ・ホスフェニトインナトリウム水和物(速) ・注射用チオペンタールナトリウム(希)(速) ・アシクロビル(希)(速) ・アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物(希)(速) ・フルオレセイン ・アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム(希)(速) ・アセタゾラミドナトリウム(希)(速) ・カンレノ酸カリウム(希)(速)	・ノルアドリナリン(速) ・ドブタミン塩酸塩(速) ・ドパミン塩酸塩(速) ・フェニレフリン塩酸塩(希)	・グルコン酸カルシウム水和物 ・塩化カリウム ・アスパラギン酸カリウム ・塩化カルシウム水和物 ↓ 全て要希釈。 原液は禁止。 中心静脈からの投与が望ましい。 投与速度は添付文書の記載上限を遵守。	・ガベキサートメシル酸塩(希)(速) ・ジアゼパム(速) ・ジゴキシン ・アムホテリシンB(希)(速) ・セフトキシムナトリウム(希)(速) ・ゲンタマイシン(希)(速) ・L-アルギニン塩酸塩(速) ・ニトロプルシドナトリウム水和物(希)(速) ・プロポフォール(速) ・バンコマイシン塩酸塩(希)(速) ・ダイズ油(速) ・ペンタミジンイセチオン酸塩(希)(速) ・ベンジルペニシリンカリウム(希)(速) ・ナファモスタットメシル酸塩(希)(速)
(希):添付文書で規定されている濃度の上限を超えないように希釈する (速):添付文書で規定されている投与速度の上限を超えないようにする ↑速度の規定が無い場合は、出来るだけ緩徐に投与する					

- 参考：1) Buter J, et al: Extravasation injury from chemotherapy and other non-antineoplastic vesicants.Up To Date, 2020.
2) 赤木 晋介.: 薬事. 2022; 6(1): 98-100.
3) 田村 敦志.: Medicina. 2003; 40(6): 1002-5.
4) 工藤 恭子.: 小児内科. 2021; 53(4): 677-82.

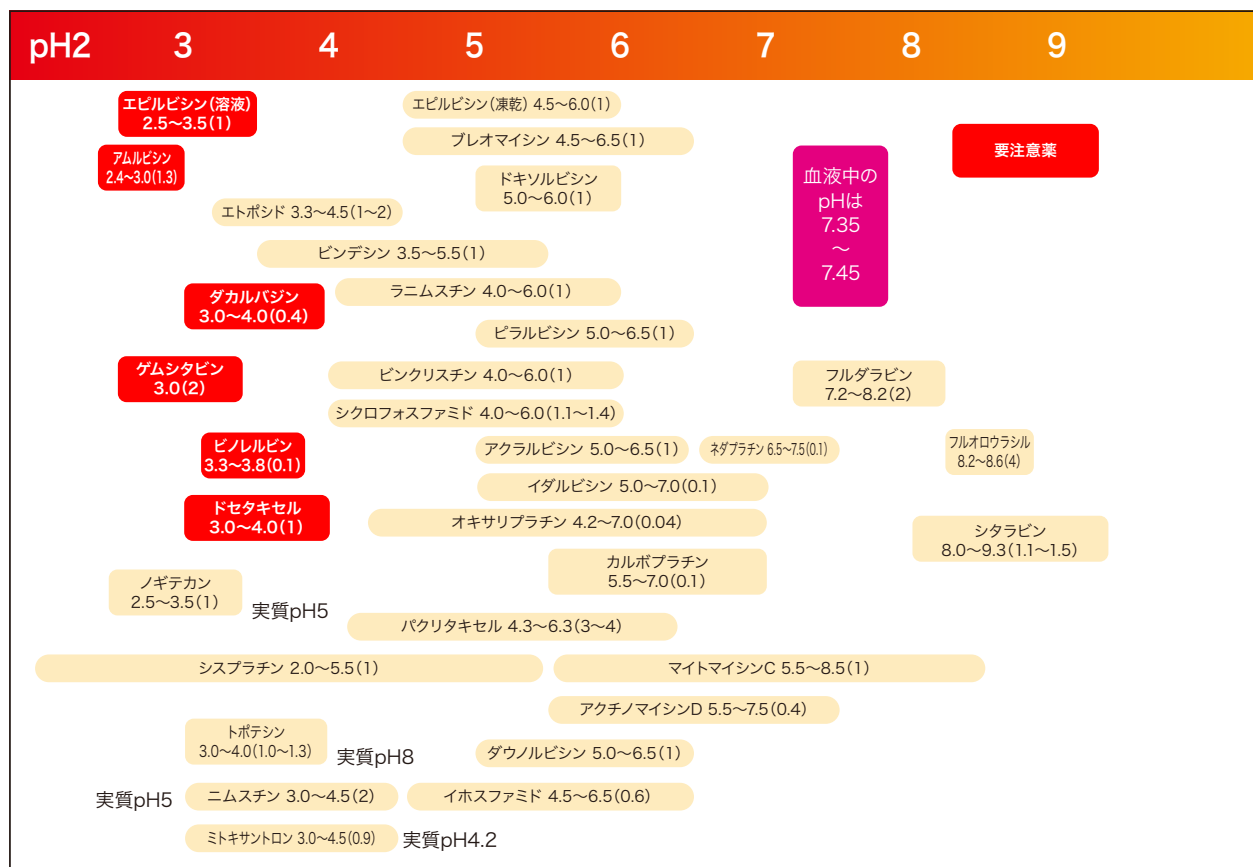
《静脈炎の特徴》

- 抗がん剤投与によって、血管自体に炎症が起こる。
- 穿刺部位から血管に沿って疼痛、発赤、色素沈着などがみとめられる。投与終了後に硬結や潰瘍の形成などがあることもある。
- 血液の逆流が正常にみとめられる。
- 薬剤の細胞障害性、血液とのpH・浸透圧の差などが炎症を起こす原因となる。また、薬剤と血管の物理的接触が長くなることもリスクとなる。(血管の収縮、投与速度など)
- 血管痛は、血管内皮の損傷であり、すでに静脈炎が生じ始めている危険サインと考えてよい。
- 一般に、抗がん剤に限らず経静脈的に投与される薬剤は、pH8以上、pH4以下、浸透圧比2以上では、静脈炎の原因となる血管内皮の損傷が生じる。そして、一度生じた静脈炎は、pH6以下の点滴でも悪化するとされ、このようなカテゴリーに入る薬剤は多い。

(原因薬剤の例)

エピルピシン、ゲムシタピン、ビノレルピン、ダカルバジン など

抗がん剤のpHと浸透圧比



※製品、剤形、溶解・希釈液の種類や溶解量などにより異なります。

対処・予防方法

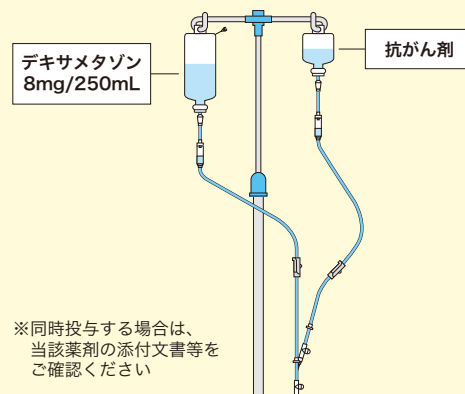
※現時点での各薬剤の保険適応については個別に確認が必要

【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。下記のような血管は、特に血管外漏出のリスク因子となるので、避けるようにする。
 - ・ 細く脆い血管
 - ・ 化学療法や薬剤使用の繰り返しにより硬化した血管
 - ・ 関節など、動きの影響を受けやすい部位の血管
 - ・ 一度で穿刺が出来なかった血管
 - ・ 血管炎や血管外漏出の既往のある血管
 - ・ 静脈疾患や局所感染、創傷瘢痕を伴う部位
 - ・ 24時間以内に注射・採血した部位よりも末梢側の血管
- 患者指導：下記のような注意事項を患者に伝えておく。
 - ・ トイレや着替えは点滴前に済ませる
 - ・ 点滴中はなるべく安静にし、点滴ルート取り扱いに注意する
 - ・ 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があることを伝え、何かあればすぐに連絡する
 - ・ 投与後、穿刺した腕にあまり負荷をかけないよう、重い荷物などは反対の腕で持つ
- 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。
 - ・ アントラサイクリン系抗がん剤などでは、濃度は高くなってもより短時間で投与したほうが静脈炎の頻度が少ない（ドリップ点滴よりワンショット静注）。
 - ・ 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を静脈炎を生じやすい抗がん剤と混合、あるいは側管やビギーバック方式で投与するなどの方法がある。

《ビギーバック方式のポイント》

- ① 確実な血管確保、太い血管の選択をする
- ② ステロイドと同時投与する
- ③ 投与後に十分なフラッシュをする
(ステロイド+200mL)
- ④ 投与中、注射部位を温める
- ⑤ 冷たい輸液は、人肌に温める
- ⑥ 投与前、水分を多めに摂る様に患者指導をする



【治療】

《血管外漏出(extravasation:EV)》

- 漏出の疑いがある場合、下記のような対処が検討される。ただし、あくまで一例でありエビデンスが不十分とされる処置も多いので、各院内でコンセンサスの得られた対処法を実行する。

(対処例)

- ①直ちに投与中止
- ②針は留置したまま、漏出液もしくは血液を数mL吸引(いずれもエビデンスとして不十分であり、推奨には至っていない)
- ③漏出部位の外縁をマーキングし、薬剤の組織障害性、漏出量に応じて下記のような対処を検討
- アントラサイクリン系抗がん剤漏出時には、デクスラゾキサン(保険適用)が有効であり、1日1回、3日間連続で静脈内投与する。なお、血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与開始が必要である。
- デクスラゾキサンの海外第II/III相試験によると、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の血管外漏出患者54人中 53人(98.2%)の患者で壊死が予防された。1人の患者(1.8%)は、外科的デブリードマンを必要とした。38人の患者(71%)が、予定されていた化学療法を延期することなく継続することが可能であった。

参考: Mouridsen HT, et al. Ann Oncol. 2007; 18(3): 546-50

- 通常、成人には、デクスラゾキサンとして、1日1回、投与1日目及び2日目は1000mg/m²(体表面積)、3日目は500mg/m²を1～2時間かけて3日間連続で静脈内投与する。

なお、血管外漏出後6時間以内に可能な限り速やかに投与を開始し、投与2日目及び3日目は投与1日目と同時刻に投与を開始する。また、用量は、投与1日目及び2日目は各2000mg、3日目は1000mgを上限とする。

中等度及び高度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランス:40mL/min未満)では投与量を通常の半量とする。

分類	対処例	
起壊死性抗がん剤 (vesicant drugs)	薬剤による対処	・デクスラゾキサン：アントラサイクリン系薬剤に対して使用
	その他	・冷電法：血管収縮による薬剤局在化、冷却による細胞毒性低下等を期待 ・患肢挙上※ ・皮膚科・形成外科コンサルト
炎症性抗がん剤 (irritant drugs)	・少量の場合：経過観察 ・大量の場合：起壊死性抗がん剤に準じた処置	
非壊死性抗がん剤 (non-vesicant drugs)	経過観察	

※いずれもエビデンスとして不十分であり、推奨には至っていない

局所注射に痛みがあるようであれば、外用剤塗布も選択となる。また、局所注射後の外用剤塗布の併用も有用と考えられる。

④血管外漏出の記録

⑤経過観察、患者指導

- 冷電法：皮膚障害・炎症の増悪や進行を防ぐために弱く推奨される。
(ただし、オキサリプラチンでは末梢神経障害誘発・増悪の可能性があるので避ける)
- 温電法：薬剤の拡散を促進する可能性があるがその施行は推奨されない。
- 投与薬剤と血管の接触を減らすため、点滴時間短縮、生理食塩水によるフラッシュ(投与後)などにより緩和をはかる。
- 現在、ステロイド局注は推奨されない。代替的にステロイド外用剤の塗布が望ましい。レトロスペクティブコーホート研究によると、壊死起因性抗がん剤漏出後にステロイド皮下注射を受けた患者は、ステロイド外用薬のみを投与された患者に比べ皮膚手術の発生率が高かった(オッズ比、1.61;95%信頼区間、1.14-2.26;P=0.007)。

参考: Ohisa K, et al.: Eur J Oncol Nurs. 2022; 58: 102119.

- 一度静脈炎を生じた腕の対側に穿刺しても、同じ薬剤の投与により過去の静脈炎部分に炎症が生じることもあるため、よく観察する（フレア現象）。
- 漏出に気がつかず、症状があらわれるまで放置してしまった場合は、下記の対処を行う。

漏出に気がつかず放置された場合の対処

紅斑・水泡など初期	現在、ステロイド局注は推奨されない。代替的にステロイド外用剤の塗布が望ましい。
硬結	上記治療を行うが、寛解はしても治癒は期待できない。
潰瘍・壊死	感染予防が大切。1～2週継続しても症状が軽快しない場合、手術適応。漏出後10日以降経過したものは対処療法しかできない。

【リスク因子】

- 血管外漏出のリスク因子としては下記のようなものが挙げられる。
 - ・患者の状態：高齢、栄養状態不良、肥満、糖尿病や皮膚結合組織疾患などの罹患歴、血管・血流障害、化学療法を繰り返している、多剤併用療法中、血管が細くて脆い、医療者と意思疎通が困難、血管外漏出の既往（リコールアクションの懸念） など
 - ・その他：薬剤の大量投与、急速投与、輸液などですでに使用しているルートの再利用、抗悪性腫瘍薬の反復投与で使われている血管を使用、同一血管に対する穿刺のやり直し、24時間以内に注射した部位より遠位側の穿刺 など
- 静脈炎のリスク因子として注射剤の異物が考えられるため、通過に支障のない薬剤以外は、インラインフィルターの使用が望ましい。

参考：日本がん看護学会緩和医療学会 編：外来がん化学療法看護ガイドライン

1 抗がん剤の血管外漏出およびデバイス合併症の予防・早期発見・対処 2014年版. 金原出版. 2014



がん専門薬剤師から患者さんへの話し方(わたしの場合)

【指導時の留意事項】

- 抗がん剤が血管に入った直後は濃度が高い状態です。したがって、がん細胞が壊れるように血管の内側も傷つきます。
- 通常、血管が傷つくと、まず痛みや違和感、熱感を感じる人が多いので、ちょっとしたことで申し出ましょう。
- 一度血管が傷つくと、次回はもっと強く炎症を起こすことがありますので、早期に対処が必要です。
- 抗がん剤に炎症止め(ステロイド)を混ぜたり、輸液を増やしたり、温めて血管の流れをよくしたりする対処方法があります。(静脈炎)
- ご自宅に帰った後など、投与後しばらくしてから血管が炎症をおこすこともあります。原因となるお薬によっては、様子をみていると手遅れになることもあるので、迷わず連絡しましょう。



がん看護専門看護師から患者さんへの話し方(わたしの場合)

【指導時の留意事項】

- 抗がん剤を投与したところの反対側や末梢側の血管で採血をしてもらうようにご自身からも伝えましょう。
- 毎回同じ血管から抗がん剤を投与しないように、ご自身でもどの血管を使ったか覚えておきましょう。
- 血管外漏出や静脈炎は必ずしも痛みを伴うとは限りません。抗がん剤投与中はご自身でも刺したところやその周りに異常が無いかときどきみるようにしましょう。
- 漏れると炎症を起こすタイプの抗がん剤を投与するときは、特に注意が必要です。注意深く投与していきますが、点滴ルートを引っ張らない、体の下敷きにならないように注意するなど、患者さんの協力がとても大切です。
- 針を刺したところや刺したところから先の部分が、痛い、腫れている、赤くなっているなどに気付いたら、すぐに医療者に伝えましょう。
- 違和感があったときに「あともうちょっとでおわるから」「また刺されるのが嫌だから」と我慢してしまうと、その血管がしばらく使えなくなることがあります。気が付いた時にすぐ対処することで、症状が軽く済み、早く治ることが期待できます。
- 治療が終わってから2～3日後に遅れて、痛みや赤くなるなどの症状があらわれることがあります。刺したところの周囲をよく観察して、異常があったらすぐに連絡してください。



+ワンポイント

【指導時に留意すべきポイント】

- 事前に血管外漏出や静脈炎の説明をする際には、患者さんの恐怖心をあおらないような配慮が必要である。
- 血管外漏出は、疼痛や後遺症などによる身体的苦痛だけでなく、外観の変化、運動・神経障害に伴う心理的苦痛を伴うため、患者さんの身体的・心理的苦痛を配慮した誠実な対応や説明が重要である。
- 患者さんのキャラクターによっては、軽微な血管痛でも我慢している方も多い。

【その他】

- 海外では、漏出時の救済薬としてヒアルロニダーゼやジメチルスルホキシドなどの使用が推奨されている。しかし、本邦において保険適用された救済薬は、アントラサイクリン系抗がん剤漏出時のデクスラゾキサンのみである。
- デクスラゾキサンの使用は、血管外漏出後6時間以内に開始する。高価な薬剤であることや漏出の頻度から、病院に常備採用できないことも多い。この場合、医薬品問屋や地域と情報共有して常備しておくこともよいであろう。