研究報告

抗がん剤の血管外漏出に伴う 皮膚傷害に関する病理学的研究

石田 陽子*, 柴田 千衣*, 武田 利明*

Pathologic Study of Skin Injury caused by Extravasation of Chemotherapeutic Drugs

Yoko Ishida, Chii Shibata, Toshiaki Takeda

Faculty of Nursing, Iwate Prefectural University

キーワード：血管外漏出，抗がん剤，皮膚傷害，ウサギ

Key words : extravasation, chemotherapeutic drugs, skin injury, rabbit

I. はじめに

医療の進歩に伴い，さまざまな薬剤の開発がすすみ，抗がん剤はその使用頻度や種類の増加，使用方法の多様化とともに，欠かすことのできない存在となっている（小川，1999；高橋，2000）．しかし，有効な薬理作用を有する反面，抗がん剤は正常組織への影響が大きく，重篤な副作用が出現することがある（国立がんセンター中央病院看護部，2000）．中でも抗がん剤の血管外漏出は，不幸にして発生すると，疼痛を伴う組織傷害を引き起こし，時に重篤な機能障害を残すことが知られている（石原，1996；柳川，1998）．このように抗がん剤の血管外漏出は，皮膚傷害という身体的なダメージに加え，疼痛からくる不眠，皮膚組織の傷害による運動制限など，患者のQOLにも大きく影響する．さらには，漏出部はいつ治癒するのかといった不安や再発への恐怖心を抱かせ，治療継続の妨げにもなり得る重要な問題である（国立がんセンター中央病

院看護部，2000；柳川，1998）．このため，化学療法に携わる看護職者は，その予防と早期発見に努める立場にあること，また発生時には迅速かつ適切な看護処置，観察が必要であることが強調されている（Berg, 1996；Goodman, 1997；Langhorne, 1997；Martin, 1996）．

抗がん剤の血管外漏出については，予防のための観察ポイントや対処の仕方に関する具体的な看護ケアについて多くの報告がなされている（Berg, 1996；Goodman, 1997；Langhorne, 1997；Martin, 1996）．しかしながら，一般的に抗がん剤漏出時の皮膚傷害の程度は，その種類，濃度，漏出量によって異なる（石原，1992；Berg, 1996）といわれているにもかかわらず，実際にはその傷害性の程度を組織学的に裏付けるデータはほとんどない．科学的根拠に基づく看護ケアを実践するためには，抗がん剤漏出部の質的変化（組織学的変化）について理解を深める必要がある．

そこで本研究では，タイプの異なる各種抗がん剤の血管外漏出による皮膚傷害について，ヒ

*岩手県立大学看護学部

ト皮膚組織での検索は困難であるので、実験動物(ウサギ)を用いて、その程度について肉眼的観察とともに組織学的検討を行った。

II. 研究方法

1) 使用動物

本研究では、医薬品の血管内刺激性試験にしばしば用いられるウサギを使用した(Kuwahara, 1999). 室温 $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 相対湿度 $55 \pm 5\%$ の動物室において、餌、水ともに自由に与え飼育した生後18週齢の日本白色種雄性ウサギ(北山ラベス株式会社, 体重 $3.3\text{kg} \sim 3.8\text{kg}$)を実験に供した。

2) 使用薬剤

本研究では、数ある抗がん剤の中から、臨床で使用されており、かつ漏出した際に重篤な皮膚傷害をきたす「起壊死性抗がん剤」とされているアドリアマイシン(アドリアシン[®], 協和発酵), ダウノマイシン(ダウノマイシン[®], 明治製菓), ビンクリスチン(オンコビン[®], 日本イーライリリー)を, また漏出しても比較的問題とならない「軽度起炎症性抗がん剤」とされているブレオマイシン(ブレオ[®], 日本化薬)の4剤を選択し, それぞれの薬剤につき, 4匹のウサギから標本作製した。「起壊死性抗がん剤」とは, 少量の漏出でも紅斑, 発赤, 腫脹, 水疱, 壊死を経て難治性潰瘍へと進行し, 同時に極めて強い疼痛を伴うものをいい, 「軽度起炎症性抗がん剤」は, 多少漏出しても炎症や壊死に至ることはなく, その多くは皮下や筋肉内投与が可能な薬剤とされている(石原, 1992; 石原, 2000; 柳川, 1992)。

対照として, 日本薬局方生理食塩液(大塚生食注, 大塚製薬)を使用した。本実験における各抗がん剤の使用濃度は, 各々の添付文書に記載されている容量に調整した。すなわち, アドリアマイシンは 1 mg/ml , ダウノマイシンは 2 mg/ml , ビンクリスチンは 0.1 mg/ml , ブレオマイシンは 1 mg/ml にそれぞれ生理食塩液を溶媒とし, 調整した。

3) 血管外漏出方法

抗がん剤の血管外漏出には, 血管の弾力性の低下等からくる静脈穿刺針周囲からの漏出と, 点滴部位や技術的要因からおこる穿刺針の移動による血管穿破によるものと原因が分けられている(衛藤, 2000; 中村, 2000)。本研究では後者を想定し, 血管外漏出病変に関する動物実験系の作製を試みた。

ウサギ耳介部は, 主に皮膚とそれに挟まれた耳介軟骨からなる。中央を耳介動脈が走行しており, 静脈は二枝に分岐し, 左右の外側を走行する(図1-a)。本研究では, 外側を走る耳介静脈を使用し, その静脈内に注射針を刺入した後, 針を血管外に出して薬液を注入することで血管外漏出とした。針をずらす方向は, 手技を統一させる目的とともに, ウサギ耳介部の組織構築上, 観察が容易な外側方向とした。また注入する薬液の容量は, ウサギ耳介の大きさを考慮し, 0.2 ml とした。

4) 検索方法

薬液注入後24時間に漏出部の肉眼的観察と写真撮影を行った。写真撮影は下面から蛍光灯で耳介部を透かして行った。その後全動物にエーテルにて吸入麻酔を施し, ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール[®], ダイナボット)を耳介動脈内に注入し深麻酔により安楽死させ, 耳介部組織を摘出した。摘出した組織を 20% 中性緩衝ホルマリン液(和光純薬)で固定し, エタノール($60 \sim 100\%$)にて脱水, キシレンにて置換後, パラフィンに包埋した。パラフィンブロックよりミクロトームを用いて $3\text{ }\mu\text{m}$ の薄片を作製後, ヘマトキシリン&エオジン(H & E)染色を施し, 光学顕微鏡(E800M, ニコン)にて観察を行った。また, 無処置のウサギより正常組織として耳介部組織を摘出し, 同様の処置を行った。組織学的検索は, 各抗がん剤毎に病変(漏出部)を4病変ずつ作製し, 各病変あたり4連続の組織標本について詳細な観察を実施した。

なお本実験操作は, 実験動物に関する指針に準拠し実施した(日本実験動物学会, 1987)。

図1 ウサギ耳介部肉眼像

- a : 正常ウサギ, 耳介の外側に耳介静脈(↑)が走行している.
 b : 生理食塩液漏出部, 静脈(↑)周囲に赤色変化(R)が認められる.
 c : プレオマイシン漏出部, 静脈(↑)周囲に赤色変化(R)が認められる.
 d : ダウノマイシン漏出部, 静脈(↑)周囲に赤色変化(R), 浮腫(E)が認められる.
 Bar = 5 mm

Ⅲ. 結 果

1) 肉眼所見

生理食塩液を漏出させた耳介部皮膚の肉眼的観察では, 血管周囲に紡錘形状の赤色変化が認められ(図1-b), プレオマイシン漏出部でも同様に境界が明瞭な赤色変化が認められた(図1-c).

ダウノマイシンを漏出させた耳介部皮膚では, 生理食塩液およびプレオマイシンに比べ, 赤色変化が広範囲にみられ, その境界も不明瞭であり, 浮腫も確認された(図1-d). このような所見は, ピンクリスチン, アドリアマイシンを漏出させた皮膚においても同様に認められた.

2) 組織所見

ウサギ耳介部の正常皮膚は表皮と真皮からなり, さらにその深部には少量の脂肪組織を含む皮下組織と軟骨組織がみられた(図2-a). 表皮で

は, 剥離しつつある角質層と2~3の細胞層とが識別された. 真皮は膠原線維束で構成され, その間に線維芽細胞が散在していた. 真皮層では動脈, 静脈のほか, 毛包や脂腺が観察された.

生理食塩液を漏出させた皮膚では, 真皮層において血管外に赤血球の存在いわゆる出血像を認めた(図2-b). これら以外の組織学的変化はほとんど認められず, 皮膚組織の構造は保たれていた. プレオマイシンを漏出させた皮膚では, 生理食塩液と同様の出血に加え, 炎症性細胞の浸潤像が認められた(図2-c). ピンクリスチンを漏出させた皮膚では, 出血が広範囲に認められ, さらに膠原線維間隙の拡大, 炎症性細胞の浸潤, 浮腫が認められた(図2-d). ダウノマイシンを漏出させた皮膚組織では, 真皮層に広範囲の出血とともに浮腫が認められ, 細胞浸潤も広範囲に認められた(図2-e). アドリアマイシンを漏出させた皮膚では, 広範囲の出血, 浮腫とともに細

図2 ウサギ耳部組織像(H & E染色)

(Bar = 50μm)

- a : 正常ウサギ, 表層より表皮(E), 真皮(D), 皮下組織(S), 軟骨組織(C)がみられる。真皮層には, 動脈(A), 静脈(V), 毛包の断面(H)やそれに付随する脂腺(SG)がみられ, 膠原線維束間には線維芽細胞(↑)が散在している。
- b : 生理食塩液漏出部, 表皮に変化はみられず, 真皮層において, 静脈(V)外に赤血球が散在する出血(*)がみられる。
- c : プレオマイシン漏出部, 真皮層において, 静脈(V)外に出血(*)がみられ, さらに炎症性細胞(↑)の浸潤がみられる。
- d : ピンクリスチン漏出部, 静脈(V)周囲に広範囲の出血(*)、浮腫(■), 炎症性細胞(↑)の浸潤がみられる。
- e : ダウノマイシン漏出部, 静脈(V)周囲に広範囲の出血(*)および浮腫(■), 炎症性細胞(↑)の浸潤がみられる。
- f : アドリアマイシン漏出部, 真皮層において, 静脈(V)周囲に広範囲の出血(*)、浮腫(■), 炎症性細胞(↑)の浸潤がみられる。また膠原線維の変性・壊死(□)もみられる。

胞浸潤, 膠原線維の変性・壊死像が確認された(図2-f)。

各抗がん剤を漏出させた群および対照群(生理食塩液)の肉眼所見と組織所見について表1に示した。肉眼所見における赤色変化については,

境界が明瞭で, かつ赤色変化部の長軸が1 cm程度のものを中程度(+)とし, それ以上広範囲に認められた場合を強い(++)とした。浮腫については, 漏出部周囲に全体的に認められる場合を強い(++)とした。組織所見における出血に

表1 肉眼所見および組織所見結果

		アドリアマイシン	ダウノマイシン	ビンクリスチン	ブレオマイシン	生理食塩液
肉眼所見	赤色変化	++	++	++	+	+
	浮腫	++	++	++	—	—
組織所見	出血	++	++	++	+	+
	浮腫	++	++	++	—	—
	細胞浸潤	++	++	++	+	—
	変性・壊死	++	±	±	—	—

—：所見なし，±：弱い，+：中等度，++：強い

については、漏出部において、組織標本最大剖面上で1 cm以上の範囲で多数の赤血球が認められる場合を強い(++)とし、血管外に赤血球の存在が認められる場合を中等度(+)とした。浮腫に関しては肉眼所見と同様、広範囲に認められる場合を強い(++)とした。細胞浸潤に関しては、好中球などの炎症性細胞が血管外に認められた場合を中等度(+)とし、それが多数認められた場合を強い(++)とした。変性・壊死については、皮膚組織の膠原線維に認められた場合を弱い(±)とし、それが広範囲かつ強度の無構造化を示すものを強い(++)とし、それぞれ評価した。

表1のとおり、各薬液の漏出部は肉眼所見では、生理食塩液とブレオマイシンでは赤色変化のみ、他の3剤では赤色変化および浮腫というようにほぼ同様の病態を呈していた。また組織所見では、出血、細胞浸潤、浮腫、組織変性・壊死の程度より、アドリアマイシン、ダウノマイシン、ビンクリスチン、ブレオマイシンの順に皮膚傷害が強く認められた。

IV. 考 察

本実験では、臨床で使用されている抗がん剤の中から4剤を選択し、中でも重篤な皮膚傷害をきたすと指摘されている3剤について、その程度を病理学的に比較検討した。その結果、肉眼的観察では、生理食塩液を含めすべての薬剤において、漏出部に赤色変化が認められた。それに対し組織所見では、ブレオマイシンでは出血と軽度の細胞浸潤だけが確認されたのに対してビンクリスチンやダウノマイシンでは強度の出

血、炎症性細胞の浸潤、広範囲の浮腫が認められ、さらにアドリアマイシンでは膠原線維の変性・壊死像もみられるなど、病態を示す組織変化に差が認められた。従って、皮膚内部での組織傷害の程度を肉眼的に確認するのは困難であると考えられた。また、同じく「起壊死性抗がん剤」に分類されている抗がん剤の中でも、出血や浮腫の範囲、炎症の程度、組織の変性・壊死の有無など、組織学的に明瞭な違いが認められた。このことから、血管外漏出をきたした場合、「起壊死性抗がん剤」と分類されている薬剤のなかでも、その種類によって皮膚傷害に質的差があることを認識する必要があると考えられた。

実際に化学療法を受けている患者が抱える問題のひとつである抗がん剤の血管外漏出について、従来の研究は、マウスの背部皮膚組織を用いた報告がされているのみで(Dorr, 1980)、ヒトと同様の病態を考慮したものはほとんどない。本研究では、一度血管内に留置された、もしくはそれを目的として針を刺入した後、何らかの原因で針が血管外に出る、あるいは薬液が血管外に漏出したという、ヒトで実際に起こり得る状況を想定し、同様に再現できるウサギ耳介部を選択して(Kuwahara, 1999)、病理学的検索を行った。ウサギ耳介部は、血管の走行が肉眼的に確認でき、注射針の刺入状況や薬液の漏出状況が容易に観察できるため、抗がん剤を漏出させた後も病変部の肉眼的観察、評価が容易であった。また、肉眼観察と併せて組織学的観察を行ったことにより、血管周囲の皮膚組織の傷害について詳細なデータが得られた。薬剤の濃度については、局所の皮膚傷害性を検索するため、

実際に臨床の場で使用されている濃度に調整し、実験を試みた。その結果、各抗がん剤間での皮膚傷害の程度について肉眼的に容易に観察することができ、その変化に対応する部位の組織学的、質的差についても検索することが可能な、血管外漏出に関する実験動物による評価系を確立することができたと考える。このように、実際にヒトの皮膚組織を用いての検索が倫理上問題となり、実験実施が困難な病態について、動物を使用することにより、傷害の発生機序や、その程度、傷害に対する生体反応の変化といった質的なデータを正確に得ることが可能である。また、実際に臨床の場で化学療法、すなわち抗がん剤の投与を受けるがん患者は、抗がん剤の反復使用により血管の脆弱性をきたす、あるいは浮腫、高齢といった要因等、血管外漏出をきたしやすい背景がある(国立がんセンター中央病院看護部, 2000 ; 中村, 2000)ことから、本研究で確立した評価系を用いて、がん患者のもつ背景とされる内的因子を組み合わせる研究も可能である。

V. 結 論

がん看護の領域において、副作用に対するケアは化学療法を受ける患者の治療を効果的に進め、継続の意識を高めていく上でも非常に大きなウェイトを占め、さらには患者のQOLを向上させることにつながる重要な看護の役割である。本研究では、その副作用の一つである血管外漏出に焦点を当て、実験動物を用い組織学的に検索した結果、抗がん剤の血管外漏出による皮膚傷害性は、使用する薬剤の種類により、その程度に質的な相違があることを明らかにした。そのため、臨床での抗がん剤漏出に対する看護ケアでは、薬剤の種類とその傷害の程度について考慮する必要があると考えられた。また同時に、肉眼的所見と組織所見を比較検討した結果、皮膚傷害の程度の判定に差が認められた。このことより、今後、抗がん剤漏出による皮膚傷害の程度について、肉眼所見以外に客観的かつ正確にアセスメントできる手段や効果的な看護ケア方法について基礎的な検討を重ねる必要性を感じている。

文 献

- Berg, D. (1996) : Principles of Chemotherapy Administration, Burke, M.B., Cancer Chemotherapy A Nursing Process Approach (2nd ed), 535-559, JONES AND BARTLETT PUBLISHERS, London.
- Dorr, RT., Alverts, DS., Chen, HSG. (1980) : Experimental model of doxorubicin extravasation in the mouse, Journal of Pharmacological Methods, 4 (3), 237-250.
- 衛藤光(2000) : 抗がん剤漏出性皮膚障害 予防と処置・対策のための基礎知識, 看護, 9, 102-105.
- Goodman, M., Riley, M.B. (1997) : Chemotherapy : Principles of Administration, Groenwald, S.L., Cancer Nursing (4th ed), 332-339, JONES AND BARTLETT PUBLISHERS, London.
- 石原和之(1996) : 抗がん剤漏出性皮膚障害とその対策, 吉田清一, がん化学療法の副作用対策・改訂版, 168-174, 先端医学社, 東京.
- 石原和之, 山本明史(2000) : 抗がん剤の血管外漏出とその対策—特に皮膚障害について—, 協和発酵工業株式会社, 東京.
- 石原和之, 山崎直也(1992) : 抗癌剤の血管外漏出とその対策, Skin Cancer, 7 (1), 117-128.
- 国立がんセンター中央病院看護部(1996) : 化学療法とその看護, がん専門看護, 58-81, 日本看護協会出版会, 東京.
- Kuwahara, T., Asanami, S., Kawauchi, Y. (1999) : Experimental infusion phlebitis: Tolerance pH of peripheral vein, The Journal of Toxicological Sciences, 24 (2), 113-121.
- Langhorne, M.(1997) : Chemotherapy, Otto, S.E., Oncology Nursing (3rd ed), 530-572, Mosby, St. Louis.
- Martin, V.R., Walker, F.E., Goodman, M. (1996) : Delivery of Cancer Chemotherapy, McCorkle, R., Cancer Nursing (2nd ed), 395-433, W.B. SAUNDERS COMPANY, Philadelphia.
- 中村洋子(2000) : 抗がん剤の血管外漏出とその

- 対策, がん看護, **5** (6), 476-479.
- 日本実験動物学会(1987): 動物実験に関する指針(資料), *Experimental Animals*, **36** (3), 285-288.
- 小川一誠(1999): 抗癌剤の種類と適応, 抗癌剤の選び方と使い方(改訂第2版), 29-43, 南江堂, 東京.
- 高橋豊(2000): 癌化学療法の現況, *Tumor Dormancy Therapy—癌治療の新たな戦略*, 59-80, 医学書院, 東京.
- 柳川茂(1998): 抗がん剤漏出性皮膚障害とその対策, 赤沢修吾, 栗原稔, *がん化学療法の有害反応対策ハンドブック改訂版*, 276-284, 先端医学社, 東京.
- 柳川茂, 大隅正義, 熊井良司(1992): 制癌剤漏出皮膚障害の治療と予防法, *臨床皮膚科*, **46**, 169-174.