

【RC-7 EtDフレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)】

疑問

CQ8b：EVによる皮膚障害・炎症の悪化・進行を防ぐために局所療法として温罨法（加温）は推奨されるか	
集団	がん薬物療法を受ける患者、抗がん薬のEVが起った患者、抗がん薬による静脈炎がある患者
介入	warm pack（加温）をする
比較対照	warm pack（加温）をしない
主要なアウトカム	漏出部位の炎症（皮膚炎・血管炎）の減少、漏出部位の疼痛・灼熱感の減少、症状回復までの日数、低温・高温による皮膚障害（熱傷）の発生、炎症反応の憎悪（悪化）
セッティング	がん薬物療法を実施している医療施設（外来、入院）、年齢や性別は問わない
視点	individual perspective(個々の視点)
背景	EVが起こった場合に、一部の薬剤（ピンカアルカロイド系薬剤）では漏出部位の血管を拡張させて、薬剤の吸収を促す目的で温罨法を行うことがある。温罨法は、漏出部位の局所を加温・保温することで、血管の拡張や血流増加、代謝亢進などを促す効果がある。そのため、輸液療法時のEVに対して漏出部位からの薬剤の吸収を促し、循環緒促進、痛みの軽減、症状の悪化や進行を抑える目的で温罨法を行っている。薬剤漏出部への温罨法は、漏出した薬剤に対する解毒作用があるわけではないが症状の悪化・進行を防ぐ効果があると考えられている。しかし、実際の効果については不確かで、加温の施行時期や期間、温度についても定まっていない。このことから、EVが起ったときに、加温による局所療法が症状緩和、進行・悪化の抑制に有効であるかを検討する。
利益相反	なし

評価

基準1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>○ いいえ</p> <p>○ おそらく、いいえ</p> <p>○ おそらく、はい</p> <p>● はい</p> <p>○ さまざま</p> <p>○ 分からない</p>	<p>Chang A, 2020, Okuda H et al., 2018, Berghammer P et al., 2001, Mitsuma A et al., 2012, Bertelli G et al., 1995.</p> <p>→</p> <p>温罨法についての推奨文献はなかった。</p> <p>ハンドサーチした追加文献では、EVが起こった場合に原因薬剤がビンカアルカロイド系薬剤の場合は、温罨法とヒアルロニダーゼを用いることで漏出部位の炎症（発赤、腫脹）の症状悪化や進行を抑えると報告されている。そして、患者の痛みの軽減や心地よさ、ケアをしてもらっているという安心感（満足感）が得られるという報告がある。温罨法自体に薬物の解毒作用はないが、症状緩和や症状の進行・悪化の抑制に有効であるかを検討することは優先事項である。</p>	<p>ビンカアルカロイド系がん薬物療法薬のEVに対してはヒアルロニダーゼ 250IU/mL の局所注射（病変周辺皮下に 1mL）及び穏やかな加温により、注射液の分散と吸収が促進され、蜂巣炎のリスクが軽減すると報告されている。ただし、日本ではEVの解毒剤としてヒアルロニダーゼは承認されていない。</p> <p>温熱刺激は血管・循環器系、筋肉・神経系に作用して、局所や身体を加温・保温し、血管拡張や血流増加、代謝亢進などを促す。そのため、単に身体を温めるだけではなく、疼痛緩和、入眠の促進などの効果をもたらすことが明らかになっている</p>

基準2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	Chang A, 2020, Okuda H et al., 2018, Berghammer P et al., 2001, Mitsuma A et al., 2012, Bertelli G et al., 1995. → 温電法による望ましい効果を示す文献・報告はなかった。	がん薬物療法薬での研究ではないが、起炎症性薬剤漏出時の冷電法、温電法による効果を見た動物実験（三浦奈緒子他2003）では、起炎症性薬剤漏出直後から30分間の温電法（ $41 \pm 1^\circ\text{C}$ ）は、炎症性細胞の組織浸潤を促進させることが明らかになっている。 動物を対象とした、ピンカアルカロイド系薬剤漏出時の電法の作用に関する実験的研究（石田陽子他2005）では、ピンカアルカロイド系薬剤の血管外漏出に伴う皮膚障害は漏出直後ではなく、数日をおいて出現することが分かった。またピンカアルカロイド系抗がん剤漏出時の温電法は障害を抑えるよりも憎悪させる可能性があることが示されている。 （温電法は単独ではなくヒアルロニターゼなどと併用することが考案されている）
基準3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input checked="" type="radio"/> 分からない	Chang A, 2020, Okuda H et al., 2018, Berghammer P et al., 2001, Mitsuma A et al., 2012, Bertelli G et al., 1995. → 温電法による望ましくない効果の報告はなかった。	

基準4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<p>● 非常に弱い</p> <p>○ 弱</p> <p>○ 中</p> <p>○ 強</p> <p>○ 採用研究なし</p>	<p>Chang A, 2020, Okuda H et al., 2018, Berghammer P et al., 2001, Mitsuma A et al., 2012, Bertelli G et al., 1995.</p> <p>→ 該当する文献は見つからなかった。 そのため、ハンドサーチで追加の4文献を抽出した。 1) Das CK al.2016, 2) Robert T et al.1985, 3) 石田陽子他 2005, 4) 三浦奈緒子他.2003, 1)の文献はヒトでのデータで、2) -4) の文献は動物実験でのデータである。</p> <p>文献1) は1例の症例報告である。前胸部に留置しているポートからビノレルピンが漏出した患者に、ヒアルロニターゼ900IUの皮下注射と温電法を実施し、経口抗菌薬（アモキシシリン-クララビン酸）625mgを1日3回7日完服用した結果、4か月後には多くの紅斑性病変が癒痕化したという報告であった。</p> <p>文献2) はビンデシン、ビンプラスチン、ピンクリスチンをマウスの皮下に投与し、潰瘍形成が起こったことを確認した後、その潰瘍に対して、ヒアルロニダーゼ皮下注射、生理食塩液、カルシウムロイコボリンの投与、軽度の局所皮膚加熱（43-45°の温電法）を行い、潰瘍が悪化しなかったという報告であった。</p> <p>文献3) は、ピンクリスチンをマウス18匹の皮下に投与し、温南方（40-43°C）を行った6匹と冷電法（17-20°C）を行った6匹、電法は行わなかった6匹（対照群）に分けて発赤や腫脹の程度等を観察したものであった。結果は冷電法群と対象群では7日経過しても肉眼的変化は見られなかったが、温電法群では3日目以降薬剤漏出部に発赤や痂皮形成が認められ、7日目には温電法群全てのマウスに潰瘍形成を認めたという報告であった。</p> <p>文献4) は、がん薬物療法薬ではないが起炎症性薬剤のジアゼパム注射液をマウスの皮下に投与し、直後から冷電法を行った群と温電法を行った群、無処置の3群に分けて漏出部の皮膚変化を観察したもので、肉眼的所見は3群に差がなかった。皮下筋肉内への炎症細胞の浸潤は4時間後まで3群に差はなかったが、冷電法のみ8時間後に顕著な軽減が見られた。温電法群では炎症性細胞の浸潤が4時間後から始まり8時間後には顕著になったという報告であった。</p>	

基準5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 重要な不確実性またはばらつきあり ● 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり ○ 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし ○ 重要な不確実性またはばらつきはなし 	<p>Chang A, 2020, Okuda H et al., 2018, Berghammer P et al., 2001, Mitsuma A et al., 2012, Bertelli G et al., 1995.</p> <p>→ 温罨法による患者の価値観や希望を示す報告はない。</p> <p>患者インタビューでは、「温める、冷やすに対する効果がそんなにないとか、不確かだとしても処置をしてもらっているというので安心感で気持ちの面でケアにもなると思」とケアとしての効果や期待が述べられており、個人差はあると考えるが効果は期待できる。</p>	<p>葛西英子他（2014）「点滴漏れ時の院内ケアマニュアルの使用経験」で、患者から痛みの軽減や心地よさなどの面から必要なケアであると評価されている。このことから直接的な効果だけでなく、ケアを受けることの必要性を感じる場合もあり、人によって価値観にはばらつきがあると考える。</p>
基準6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<ul style="list-style-type: none"> ○ 比較対照が優れている ● 比較対照がおそらく優れている ○ 介入も比較対照もいずれも支持しない ○ おそらく介入が優れている ○ 介入が優れている ○ さまざま ○ 分からない 	<p>Chang A, 2020, Okuda H et al., 2018, Berghammer P et al., 2001, Mitsuma A et al., 2012, Bertelli G et al., 1995.</p> <p>→ 温罨法による報告はない。</p> <p>ハンドサーチで抽出した文献（Das CK al.2016）では、薬液漏出時（特にピンカアルカロイド系薬剤）の対応として温罨法にヒアルロニターゼなどの処置を併用することで潰瘍形成にまでは至らず、炎症反応が軽減したという結果が報告されている。しかし、温罨法単独での評価ではないこと、さらに日本ではEV時にヒアルロニターゼの使用が承認されていないことなどがあり、望ましい効果を得るのは難しい。また、動物実験でのデータではあるが、EV時に温罨法をした群で皮下筋肉および皮下組織への炎症性細胞の浸潤が顕著であり、炎症症状を悪化させるという害があることがわかった。（Robert T et al.1985, 石田陽子他2005, 三浦奈緒子他.2003）</p>	

基準7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	特記事項なし	<p>市販のゲルパックは2,000円程度で、繰り返し使用が可能である。</p> <p>温電法を行う際の医療者の拘束時間や技術的負担は最小限であり、介入による負担は少ない。期待される評価（症状の軽減、痛みの軽減、患者の精神的安楽など）の面から介入による効果が期待できる。</p>
基準8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	特記事項なし	<p>温電法は市販のゲルパックがあり、繰り返し使用が可能である。また、施設によってはタオルやおしぼりを使用して実施している場合もある。行為実施のための医療者への負担も非常に低いことから、どの施設においても実行が容易であると考えられる。</p>
基準9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	容認性についての研究報告はなかったが、ONS（米国）、EONS（欧州）などの主要な海外のガイドラインでは、血管外漏出時に行う対応として記載されている。	<p>菱沼典子他（2002）「日常で行われている看護技術の実態調査報告」で、点滴漏れに対して冷電法、温電法を実施している看護師は62.9%と高く、日常的に実施している看護行為である。また、葛西英子他（2014）「点滴漏れ時の院内ケアマニュアルの使用経験」で、患者から痛みの軽減や心地よさなどの面から必要なケアであると評価されている。このことから妥当なものであると考えられる。</p>

基準10. 実行可能性 その介入は実行可能か?		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	Chang A, 2020, Okuda H et al., 2018, Berghammer P et al., 2001, Mitsuma A et al., 2012, Bertelli G et al., 1995. → 温罨法は非常に簡単な作業であり、日常的に行っているケアの一つである。また、実施が困難であるという報告はなく、実行は容易である。	温罨法は市販のゲルパック（約2,000円）があり、使用方法も簡便である。また医療者、患者ともに日常的に行っている行為であり、実行を妨げる要因はない。

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつき可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、いいえ	おそらく、はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨 ●	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
---------------	-----------------------	------------------------------	--------------	-----------

結論

推奨
EVによる皮膚障害・炎症の悪化・進行を防ぐために局所療法として温罨法（加温）しないことを弱く推奨する。（エビデンスレベル「非常に弱い」、行わないことを「弱く推奨」とする）
正当性
EVが起こった場合に、一部の薬剤（ビンカアルカロイド系薬剤）では漏出部位の血管を拡張させて薬剤の吸収を促す目的で温罨法を行うことがある。温罨法は、局所を加温・保温することで、血管の拡張や血流増加、代謝亢進などを促す効果がある。そのため、輸液療法時のEVに対して漏出部位からの薬剤の吸収を促し、循環緒促進、痛みの軽減、症状の悪化や進行を抑える目的で温罨法を行っている。しかし、がん薬物療法薬のEVに対して温罨法は解毒作用を有しているわけではなく、局所の皮膚障害・炎症の悪化・進行を防ぐ効果についても明らかになっていない。追加検索を行った動物実験の文献で、ビンカアルカロイド系薬剤および起炎症性薬剤（ジアゼパム注射薬）のEV時に温罨法をした群で皮下筋肉および皮下組織への炎症性細胞の浸潤が顕著であり、炎症症状を悪化させるという害があることがわかった。推奨を決定する会議では、害に関するデータが動物実験によるものであることからエビデンスを決定するのは難しいのではないかという意見と動物実験であっても害のエビデンスが示されていること、動物で有害なものが今後ヒトで研究できる可能性が低いのではないかと意見があったが、結論として益の事象や有効性で動物実験を採用するのは問題があるものの、害の事象のエビデンスはあるとの判断で、温罨法を行わないことを弱く推奨すると決断に至った。
サブグループに関する検討事項
なし
実施に関わる検討事項
温罨法を行際の必要物品や特殊な手技はないため、実施は容易である。しかし、効果は不確かであり動物実験でのデータではあるが、害（炎症症状の悪化）の報告があるため、温罨法を実施する前に患者の利益・不利益を検討する必要がある。
監視と評価
温罨法を実施した場合もしなかった場合も一定期間、漏出部の皮膚の観察を行う。
研究上の優先事項
動物実験でEV時の対応として温罨法を行うことは炎症反応を悪化させたり潰瘍形成が起こることがわかっており、今後この研究をヒトで行うことは倫理的側面からも難しいと考える。

出典：Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成