

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

疑問

CQ：抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対して、ステロイド局所注射は推奨されるか？	
集団	抗悪性腫瘍剤の血管外漏出が起こった(疑われる)患者
介入	ステロイド局所注射を使用する
比較対照	ステロイド局所注射を使用しない
主要なアウトカム	ステロイド局所注射を実施することで、外科的処置(ゲブリ・植皮)の減少、回復までの日数が短縮するか
セッティング	性別・年齢は問わず。 地理的要件：外来化学療法室、病室、処置室、診察室
視点	individual perspective(個々の視点)
背景	抗がん剤による血管外漏出が起こった時に、ステロイドによる患部への局所注射が行われる場合がある。どの程度のエビデンスがあるかはわからないが、行っている施設と行っていない施設があり、エビデンスに基づいた推奨を明らかにする必要がある。
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
<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		抗がん剤血管外漏出時に、従来よりステロイドの局所注射が行われている。一方、血管外漏出時には、ステロイド軟膏を塗布するという簡易的方法も行われている。局所注射は、針を刺すという行為を伴うため、エビデンスに基づいた推奨を明らかにする必要がある。

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 checked="" type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>・ 外科的処置(デブリ・植皮)(7文献)            高木 -J1、中川 -J2、武藤 -J3、北村 -J6、石原 -J8            Mitsuma -E2、Lawrence -E8            ⇒ 前向き研究等の報告がなく、背景も一貫性がないため有効性の評価は難しい。</p> <p>・ 回復までの日数(9文献)            高木 -J1、中川 -J2、武藤 -J3、北村 -J6、長谷田 泰男 -J7、石原 -J8            Tsavaris -E1、Mitsuma -E2、Lawrence -E8            ⇒ 1つのコホート研究以外は全て症例報告であった。コホート研究はEVから処置開始までの期間で2群に分類し、それぞれ処置の内容を規定したものであり、回復までの日数の短縮に関する評価は難しい。症例報告はコントロールがないため評価できない。</p>	<p>コホート研究で、局所注射を含む群で期間が短くなった報告があったが、この研究は、ステロイド軟膏やクーリング併用といった介入もなされていること、介入時点での漏出からの経過時間にも差があることからステロイド局所注射単独使用のみでの評価はできない。さらに漏出薬剤はVesicant drugのみでなく、Irritant drugが含まれる報告もあったことから漏出時のリスク自体に差が生じている可能性がある 血管外漏出から処置開始までの期間で2群に分類し、それぞれ介入内容を規定したコホート研究であったが、2群間で背景因子の差が大きかった。A群：EVから5～90分以内に処置を行った32例。ヒドロコルチゾン500mg、ガラマイシン+ステロイド軟膏。B群：EVから5日を超えてから処置を行った21例。サリチル酸、ガラマイシン、ステロイド軟膏。回復までの日数：A群32例では11.5日（範囲：2-69日）。B群21例ではtime to complete recoveryが22.2日（範囲：6-52日）、total time to recoveryが35.4日（範囲：8-48日）</p> <p>一方ステロイド局所注射が回復までの期間を延長させる報告が学会発表で行われている。この研究は、外来治療中に壊死性抗がん薬が血管外漏出した全患者を、ステロイド局所皮下注射群と非注射群に2分し、最大重症度(症状のピーク)、症状収束期間を後方視的に比較検討している。血管外漏出の重症度は、米国静脈内輸液看護師協会の血管外漏出評価スケールを参考に、痛み、腫脹、皮膚変色の各項目を3段階で評価し、さらに合計点(最大9点)で評価している。どの抗がん薬も回復までの期間が局所注射で延長されている。</p> <p>ESMO- EONS Clinical Practice ガイドラインでは、ステロイド局所注射を投与した患者の46%がデブリが必要になったが、局所注射をしなかった群は13%であったことが報告されている。(Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii167-vii173, 2012) 以下記載あり。a retrospective series of 175 cases of extravasation, up to 46% patients receiving intralesion corticoids needed surgical debridement versus only 13% of those without corticoids, suggesting a deleterious effect of these agents [5, 11]. In this context, subcutaneous corticoids are not recommended [V, C].</p>

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 checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	<p>・局注部の皮膚障害(局所感染,皮膚萎縮,毛細血管拡張等)害 6点→局注部の皮膚障害 (局所感染、皮膚萎縮、毛細血管拡張等) ⇒報告は1文献(症例報告 CQ7-J3 武藤 潤, 2014)のみ。</p> <p>・ステロイド局所注射に伴う痛み害 7点→ステロイド局所注射に伴う痛み→該当文献なし</p>	<p>望ましくない効果が中とした。→報告は1文献(症例報告 CQ7-J3 武藤 潤, 2014)のみ。CVポートからの漏出後、デブリードマンと縫合閉鎖術施行後の創部のMRSA感染であり、ステロイド局所注射以外の要因が高かった。局所注射による望ましくない効果の論文はないが、学会報告で、針を複数回刺すことで回復までの期間を悪化させる報告もあったため中とした。</p>
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
<input checked="" type="radio"/> 非常に弱い <input type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強  <input type="radio"/> 採用研究なし	<p>CQ7-J1 高木 美佳,2017            CQ7-J2 中川 優生,2016            CQ7-J3 武藤 潤, 2014            CQ7-J6 北村 彰英,1994            CQ7-J7 長谷田 泰男,1992            CQ7-J8 石原 和之,1992            CQ7-E1 Tsavaris NB,1990            CQ7-E2 Mitsuma A,2012            CQ7-E8 Lawrence HJ,1989</p>	<p>非常に弱いと判断した。→"二次スクリーニングの対象となった9文献のうち8文献は症例報告あるいは症例集積であり、1文献はコホート研究だった。ステロイド局所注射の有効性を検討した前向き観察研究とランダム化比較試験はなかった。症例報告は対象がないため、効果があったのか自然治癒なのか評価できない。</p> <p>さらに介入の内容がステロイド局所注射単独である文献は少なく、クーリング、ステロイド軟膏塗布などを併用した介入が行われた文献が多かった。コホート研究の1文献は、血管外漏出から処置開始までの期間で2群に分類し、それぞれ介入内容を規定したコホート研究であったが、2群間で背景因子の差が大きかった。A群：EVから5～90分以内に処置を行った32例。ヒドロコルチゾン500mg、ガラマイシン+ステロイド軟膏。B群：EVから5日を超えてから処置を行った21例。サリチル酸、ガラマイシン、ステロイド軟膏。回復までの日数：A群32例では11.5日（範囲：2-69日）。B群21例ではtime to complete recoveryが22.2日（範囲：6-52日）、total time to recoveryが35.4日（範囲：8-48日）</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
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	J2-近藤2018, J4-神谷2008, J5-永田2005, J6-長谷川1992, J8-石原1992, E1-Una2009, E3-Misuma2012, E6-EVSaghir2004, E7-Okuda2018	文献が乏しく、望ましい効果、望ましくない効果ともにクリアカットに判断できない。学会報告の内容が、現在入手している資料の中で質が高いが、むしろ害が強い。これらを踏まえ判断にばらつきが出ると考える。患者インタビューでも、治る確率で決めるのコメントや、患者A,Bで意見が違う。明確なアウトカムがないため、治療者、患者で意見がばらつく可能性が高いと考える。
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
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input checked="" type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	望ましい効果 ・外科的処置(デブリ・植皮) ・回復までの日数 望ましくない効果 ・塗布部の皮膚障害(局所感染,皮膚委縮等) 共に、背景が統一されていない患者での報告で、評価が難しい中での判断であるため、さまざまと記載。	学会発表ではあるが、回復までの期間が延長する報告が質が高い研究と考える。他のコホート研究や症例報告は、背景が統一されていないため結果の質が低い。これらを考慮して、比較対照が優れているのではないかと判断。
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"/> さまざま採用研究なし	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム100mg 293円 リドカイン注1% 89円	安価ではあるが、プラセボやステロイド軟膏と比較した報告はなしのため採用研究なしとした。学会報告では、局所注射が、回復までの期間を悪化する報告もあるため、比較対照の費用対効果が良いかもしれない。
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 checked="" type="radio"/> 中等度の増加 <input 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	なし	・針を何度も刺すという侵襲あり。・医療者の介入が必要になる。回復までの期間を延長させる報告もあり。大きな増加とまではいかないが、無視できるほどの増加でもないかと判断

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 checked="" type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	CQ7-J1 高木 美佳,2017 CQ7-J2 中川 優生,2016 CQ7-J3 武藤 潤, 2014 CQ7-J6 北村 彰英,1994 CQ7-J7 長谷田 泰男,1992 CQ7-J8 石原 和之,1992 CQ7-E1 Tsavaris NB,1990 CQ7-E2 Mitsuma A,2012 CQ7-E8 Lawrence HJ,1989	・針を何度も刺すという侵襲あり。 ・医療者の介入が必要になる ・効果の確実性が低く悪化させる報告もあり
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 checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい  <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	CQ7-J1 高木 美佳,2017 CQ7-J2 中川 優生,2016 CQ7-J3 武藤 潤, 2014 CQ7-J6 北村 彰英,1994 CQ7-J7 長谷田 泰男,1992 CQ7-J8 石原 和之,1992 CQ7-E1 Tsavaris NB,1990 CQ7-E2 Mitsuma A,2012 CQ7-E8 Lawrence HJ,1989	医療従事者が介入する、針を何度も刺すという侵襲はあるが、穿刺自体は実行可能

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

<b>推奨</b>
<p>抗悪性腫瘍剤の血管外漏出に対して、ステロイド局所注射を行わないことを弱い推奨とする。 (エビデンスレベル「低い」、行わないことは「弱い推奨」とする)</p>
<b>正当性</b>
<p>実施することの望ましい効果、望ましくない効果はエビデンスが乏しく評価できないが、ステロイド局所注射が回復までの期間を延長させる報告が学会発表で行われている。この研究は、外来治療中に壊死性抗がん薬が血管外漏出した全患者を、ステロイド局所皮下注射群と非注射群に2分し、最大重症度(症状のピーク)、症状収束期間を後方視的に比較検討している。血管外漏出の重症度は、米国静脈内輸液看護師協会の血管外漏出評価スケールを参考に、痛み、腫脹、皮膚変色の各項目を3段階で評価し、さらに合計点(最大9点)で評価している。どの抗がん薬も回復までの期間が局所注射で延長されている。実施することで望ましくない効果が得られる可能性がある。患者インタビューでも、痛くても治る確率で決める、効果ははっきりしないのであれば投与を希望しないとのコメントがある</p>
<b>サブグループに関する検討事項</b>
なし
<b>実施に関わる検討事項</b>
<p>穿刺自体は実行可能だが、医療従事者による針を何度も刺すという侵襲はある。さらに回復までの期間を延長させる報告がある。</p>
<b>監視と評価</b>
<p>(推奨が活用される場合に、どのような指標を用いて評価するかを提示する) ステロイド局所注射が実施されない場合の回復までの日数減少や、外科的処置の発生率を用いて評価する。</p>
<b>研究上の優先事項</b>
<p>抗がん薬の血管外漏出に対して、ステロイド局所注射を行うことで、「回復までの日数が減少する」、「外科的処置が減少する」などの益となるアウトカムに関して質の高い報告が必要である。一方、簡易的にステロイド外用剤塗布が行われるため、ステロイド塗布との比較も課題である。</p>

出典：Schünemann H, Brożek 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](http://guidelinedevelopment.org/handbook). より作成