

(報 告)

## EC療法におけるエピルビシン投与後の 生食フラッシュによる血管炎対策の検討

前田 祥花 廣岡 賢輔 米田 栄子 清水 浩幸 國森 公明

鳥取赤十字病院 薬剤部

Key words : EC療法, エピルビシン, 血管炎

### はじめに

エピルビシン（以下、EPI）は、EC療法で用いられる薬剤である。EPIは起壊死性抗がん剤であり、少量の漏出でも強い痛みが生じ、腫脹、水泡、壊死などの皮膚障害から潰瘍形成に至ることがある。さらに、血管外への漏出がなくとも投与血管に血管炎を生じやすいことはよく知られている。

その理由として、EPIはpHが低く（pH 2.5~6.0）、投与時の酸による血管壁の暴露や血管内膜への刺激が血管痛や硬結などの症状をきたす一因といわれている<sup>1)</sup>。よって血管炎の予防対策として、EPIの投与時間短縮、薬剤の酸性度緩和などが有効と考えられる。

そこで当院ではすべての患者に簡便に行える方法として、2013年10月より、EPI投与後に50mlの生理食塩水で投与ルートをフラッシュするという対策をとっており、その効果を検証した。

### 方 法

2011年7月~2014年4月にかけて、当院において初回化学療法としてEC療法を施行した、術前、術後、進行再発の乳癌患者45名を対象とした。

なお、EC療法開始前にポート造設された患者と、血

管痛を引き起こす薬剤（ホスアプレピタント）を併用している患者は除外した。

生食50mlによるフラッシュを施行した群（以下、A群）、施行しなかった群（以下、B群）について、紙カルテおよび電子カルテより取得した血管炎の発現状況を $\chi^2$ 検定を用いて後方視覚的に比較検討した。

さらに、血管炎発現にかかわるリスク因子を調べるため、穿刺部位や年齢による比較を行った。細い血管や加齢によって脆弱化した血管では血管炎の発現率が増えるのではないかと考えたためである。

血管炎発現状況の評価方法は、CTCAEv4.0「注射部位反応」の項目（表1）をもとに、カルテに記載された、Grade 1および2に相当する疼痛、発赤、変色、ひきつれ感、脂肪変性、硬結、腫脹、搔痒感、重怠さといった症状を血管炎発現として集計した。なお、グレード3以上の注射部位反応はA群、B群いずれにおいても認められなかった。

### 結 果

まず、A群、B群の患者背景を表2に示した。年齢、身長、体重、BMIに有意な差は認めなかった。平均初回EPI投与量、平均初回Dose intensityはA群で有意に多く、平均初回Dexamethasone投与量はB群で有意に多かった。

表1 CTCAE v4.0によるグレード評価

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
注射部位反応	症状を伴う/伴わない圧痛（例：熱感、紅斑、そう痒）	疼痛； 脂肪変性； 浮腫； 静脈炎	潰瘍または壊死； 高度の組織損傷； 外科的処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する	死亡

注射部位反応；注射部位に生じる（通常は免疫学的な）強い有害反応。

表2 患者背景

	A群 (フラッシュあり) 16人	B群 (フラッシュなし) 29人	p
術前 (人)	7	13	
術後 (人)	9	12	
進行再発 (人)	0	4	
平均年齢 (歳)	51.3	52.9	0.63
平均身長 (cm)	157	157	1
平均体重 (kg)	56.3	54.0	0.43
平均BMI (m <sup>2</sup> /kg)	23	22.1	0.43
平均初回EPI投与量 (mg)	139	124	0.0047
平均初回Dose intensity (%)	89.5	81.4	0.002
平均初回Dexamethasone投与量 (mg)	10.9	12	0.04

表3 EC療法各コースの調査対象患者数 (人)

	A群 (フラッシュあり)	B群 (フラッシュなし)
EC療法①コース	16	29
EC療法②コース	15	28
EC療法③コース	15	26
EC療法④コース	13	22

が、血管炎発現への影響は定かではない。

続いて、EC療法各コースの調査対象患者数を表3に示した。中途除外した患者はA群で3名、B群で7名であった。A群では、ポート造設を行った患者が1名（血管炎発現はなし）、EC療法を中止した患者が2名（精神的に不安定で化学療法継続困難1名、皮疹発現のためドセタキセルへ変更1名）であった。B群では、途中から生食フラッシュが追加となった患者が4名（2コース、3コース終了後各2名ずつ）、3コース終了後EC療法中止1名（下痢で入院、ドセタキセルへ変更）、また2名が血管炎発現によってポート造設を行っていた。

生食フラッシュの有無による血管炎発現率の比較は、1から4コースそれぞれにおいて行った。B群で血管炎が発現したのは3コース目のみであり、4コース目ではEPI投与後の生食フラッシュが血管炎発現を有意に抑制した。この結果から、血管炎予防対策としてEPI投与後の生食フラッシュは有効であるといえる（図1）。

穿刺部位に関しては、正中、上腕に穿刺した群と、それ以外の前腕、関節部内側、橈骨静脈上部、手背に穿刺した群に分けて調べた。フラッシュありのA群では有意差はなかったものの、前腕などに穿刺した群での発現が多かった（図2）。フラッシュなしのB群でも同様に、有意差はなかったものの、前腕などに穿刺した群での発現が多い傾向が見られた（図3）。

次に、年齢を50歳以上と50歳未満で分け同様に比較

を行った。A群では、血管炎は3コース目においてのみ発現し、有意差は認められなかったが50歳以上での発現が多かった（図4）。B群においても有意差は認めないが、1、2コース目では50歳未満での発現が多く、3、4コース目では50歳以上での発現が多い傾向がみられた（図5）。

## 考 察

各施設における血管炎予防のための対策として、EPIの投与時間短縮、温罨法、EPI sub-route法などが挙げられる<sup>2, 3)</sup>。

また、EPI投与後に、補液にデキサメタゾン（以下、DEX）を加えたフラッシュを行うことで、静脈炎の発現率が有意に低下するとの報告がある。しかし、この方法は副作用として発熱および白血球減少、好中球減少の発現率が上昇する傾向があり、DEX増量による影響が考えられている<sup>4)</sup>。

一方、当院で行っている対策であるEPI投与後の生食50mlによるフラッシュは、血管炎軽減のための簡便な方法である。また、特に副作用がないため、糖尿病を合併しDEX増量による血糖上昇の影響が懸念される患者を含め、EC療法を行う全ての患者に安全に行うことが可能な対策であるといえる。

病期の進行にもよるが、初回よりポート造設を行えば血管炎のリスクはなくなるとはいえ、体への侵襲を伴う

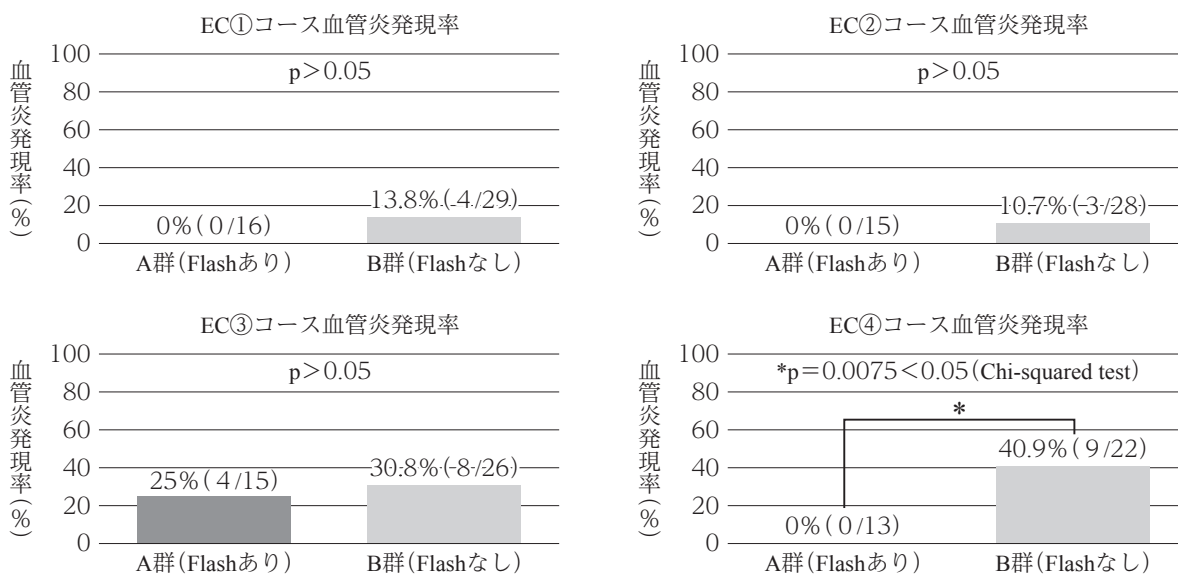


図1 生食フラッシュの有無による血管炎発現率の比較

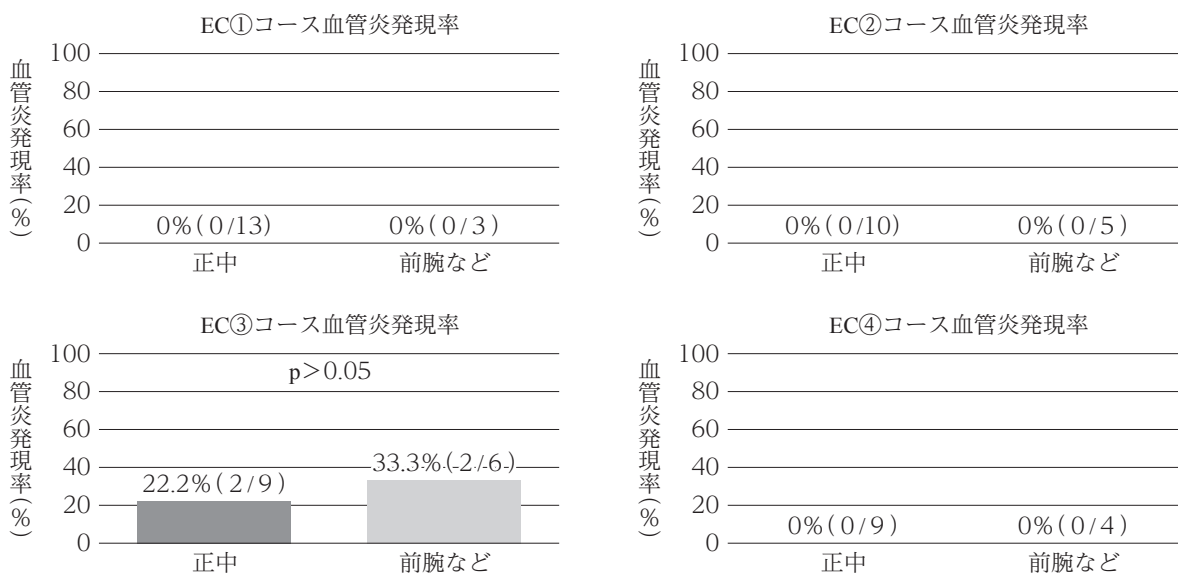


図2 A群 (Flashあり) における穿刺部位における比較

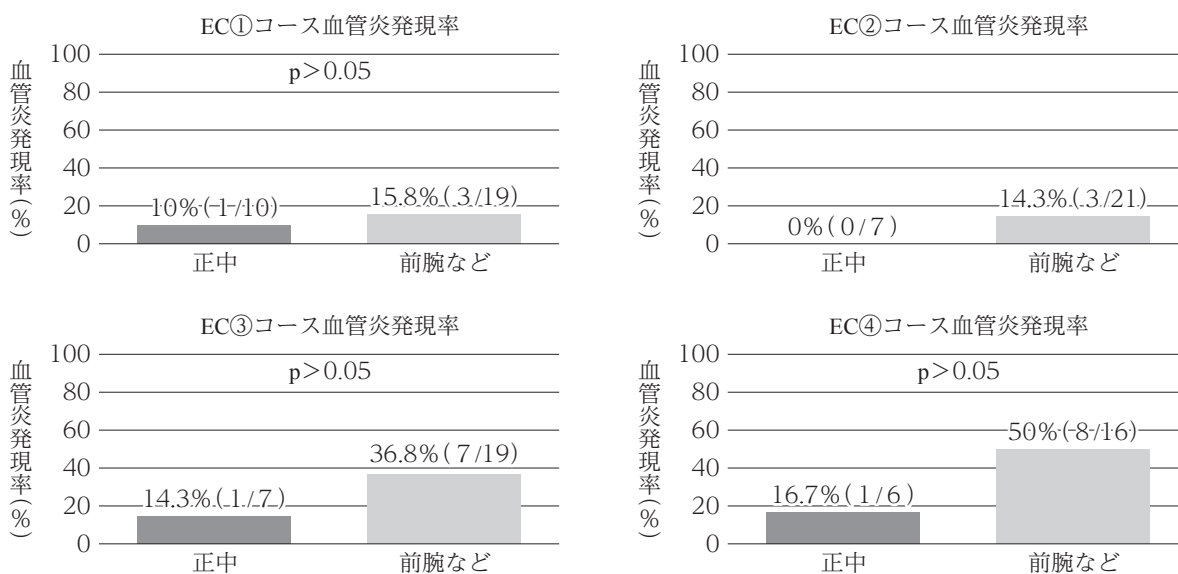


図3 B群 (Flashなし) における穿刺部位による比較

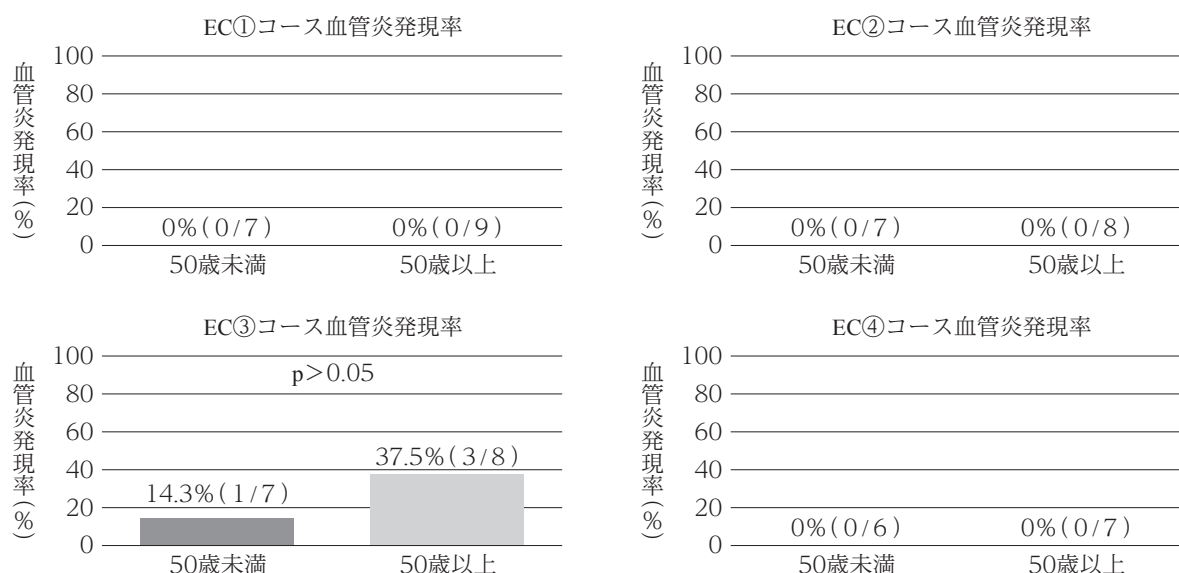


図4 A群 (Flashあり) における年齢による比較

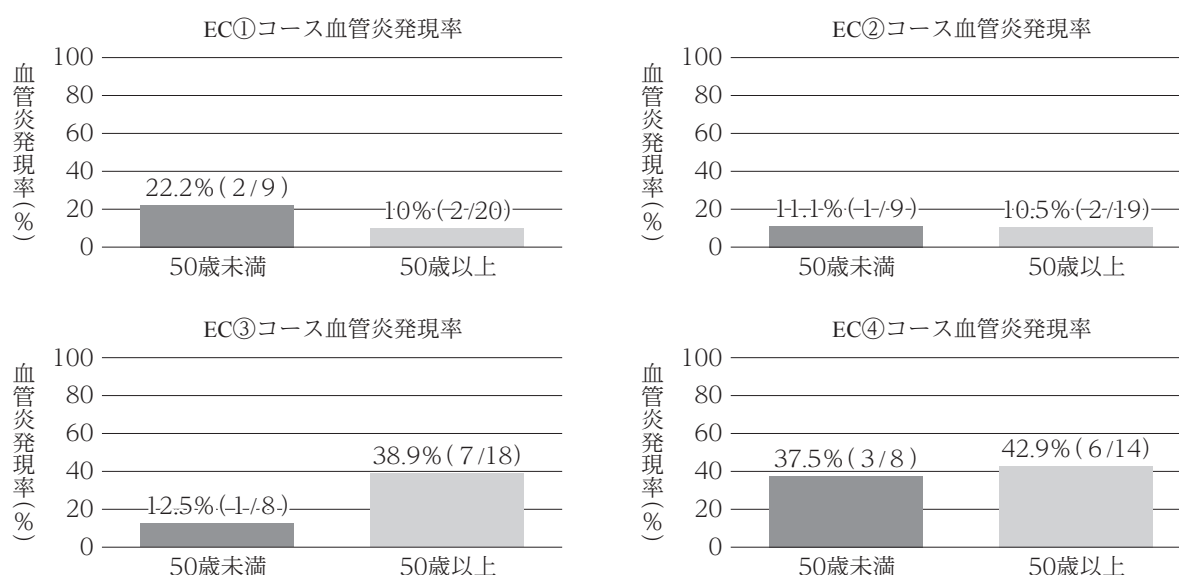


図5 B群 (Flashなし) における年齢による比較

ポート造設に対し抵抗感のある患者は少なくはない。

しかし、末梢血管からの投与を選択したにも関わらず血管炎発現のためにポート造設に至る場合、QOLの低下に加えて治療意欲や医療スタッフとの信頼関係にも影響をおよぼしかねない。

今回有意差は出なかったものの、穿刺部位や年齢が血管炎発現のリスクとなる可能性が示唆された。今後、さらなるデータの蓄積により血管炎発現のリスクを明らかにすることで、血管炎軽減対策あるいは適切なポート導入に役立てることができると考えられる。

EC療法は乳癌治療の中心を担っており、化学療法を必要とする患者が避けては通れない治療である。副作用である血管炎発現により、仕事や家事が困難となりQOLに大きく影響を及ぼすことが予想されるが、これ

を抑制することにより、日常生活に支障を来さず治療を継続できると考える。

## 文 献

- 1) Yamada T. et al : Activation of p38 MAPK by oxidative stress underlying epirubicin-induced vascular endothelial cell injury. *Free Radic Bio Med* 52 : 1285-1293, 2012.
- 2) 山岡桂子 他：抗がん剤による血管痛、静脈炎の予防対策、乳がん患者に対する化学療法室の取り組み—エピルビシンを中心として—。 *月間ナーシング* Vol.29 No.6 : 51-53, 2009.
- 3) 小野川雅英 他：血管痛の軽減を目的としたエピルビシン塩酸塩投与方法の改善。 *医療薬学* 36 (9) : 680-683, 2010.

4) 磯田和也 他：エピルビシン塩酸塩の投与時間短縮  
およびフラッシュの追加による静脈炎の予防効果の改

善. 医療薬学 39 (11) : 644-649, 2013.