

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K17466

研究課題名（和文）カテコラミン製剤の血管外漏出に対する確かなケア方法の確立に向けた基礎研究

研究課題名（英文）Establishment of nursing care based on scientific knowledge of skin lesions induced by extravasation of catecholamines: an experimental study

研究代表者

野里 同 (Nozato, Hitoshi)

岩手医科大学・看護学部・助教

研究者番号：10807225

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、カテコラミン製剤の血管外漏出時のエビデンスに基づく看護ケアを確立することである。

実験動物を用いた基礎研究により、カテコラミン製剤漏出時は一般の薬剤と同様に初期の皮膚傷害には急性炎症が影響していること、血管外漏出時の温罨法は皮膚傷害を悪化させる一方で冷罨法が皮膚傷害の予防・軽減に効果が確認されたこと、漏出時の皮膚傷害に対するステロイド軟こうの明らかな作用は確認できなかったことを明らかにした。これらの本研究で得られた知見から、これまで推奨されてきた温罨法は実施しない方が望ましいとことが示され、有効なケアは冷罨法であることが実証された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、カテコラミン製剤の漏出時にはその薬理作用（血管収縮作用）から血管を拡張させることを目的に温罨法が推奨されてきた。しかし、本研究によりカテコラミン製剤も一般の薬剤（抗がん剤以外）と同様に、急性炎症を抑制するための冷罨法が有効であることが示唆され、臨床応用も検討する必要性が示された。これらの本研究で得られた知見は、カテコラミン製剤の血管外漏出時のエビデンス（実証データ）に基づく確かな看護ケアの確立につながり、漏出時の傷害に苦しむ患者のQOL向上に寄与すると考える。

研究成果の概要（英文）：Using a rat model, the present study was conducted to establish a system of nursing care based on scientific knowledge of skin lesions induced by extravasation of catecholamines. The study produced three main findings: 1) the skin lesions induced by extravasation of catecholamines were attributable to an acute inflammatory reaction, 2) application of a hot poultice exacerbated the skin lesions, whereas a cold poultice was effective for prevention of the lesions, and 3) steroid ointments had no effect on the lesions.

These results suggest that a cold poultice is effective for prevention of skin lesions induced by extravasation of catecholamines.

研究分野：実証看護学

キーワード：カテコラミン製剤 血管外漏出 看護技術 罨法 ステロイド剤 皮膚傷害 基礎研究 実証研究

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

カテコラミン製剤は、ショック状態や心不全の患者になど、臨床で多くの場面に使用されているが、点滴の漏れ(以下血管外漏出)が生じた場合、水泡や壊死が生じるなど抗がん剤と同様に皮膚の傷害が重篤化することが問題となっている。

薬剤が血管外漏出した際のケア方法として一般的には炎症を鎮静化させるために冷罨法が推奨されているが、カテコラミン製剤は血管収縮作用があることから血管を拡張させ薬剤の吸収を促すことを目的に未だに温罨法が推奨されている。しかし、温罨法は薬剤の血管外漏出による炎症を増強させ、皮膚の傷害が悪化することが示唆されており、臨床の現場でも血管外漏出部位を温めることで疼痛や腫脹が増強することなどから患者は冷罨法を希望することが多いのが現状である。

薬剤の血管外漏出に対する有効なケア方法は、細胞毒性をもつ抗がん剤に関しては皮膚傷害が悪化するため検証されているが、カテコラミン製剤に関しては皮膚傷害が起こるメカニズムも解明されておらず、有効なケア方法に関しても十分に検証されていない。これらのことから、カテコラミン製剤が血管外漏出した際に行う温罨法を推奨するエビデンスは不足しており、その効果を検証する必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究は、薬理作用から推測されたカテコラミン製剤の血管外漏出に対するケア方法から、エビデンス(実証データ)に基づいた確かなケア方法を確立するための基礎データを収集することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 使用動物

生後4週齢のWistar系雄性ラットを、室温 $20 \pm 2$ 、相対湿度 $55 \pm 5\%$ に設定され、飼料、水とも常時摂取可能な動物室にて2週間馴化飼育したのち、健康なラットを使用した。

#### (2) 漏出性皮膚傷害の作製方法

動物実験用吸入麻酔器(TK-7、株式会社バイオマシナリー)を使用し、イソフルラン(フォーレン吸入麻酔液®、アボットジャパン(株))を吸入させ、麻酔導入後に電気バリカン(DC-6、清水電気工業)でラットの背部を剃毛した。剃毛後は、背部の皮膚を摘み上げ、カテコラミン製剤(ドブタミン塩酸塩)を投与した。カテコラミン製剤投与後の研究の方法は以下の通りである。

#### カテコラミン製剤の血管漏出による皮膚傷害のメカニズムの解明

背部皮膚へカテコラミン製剤を投与後1、3、5および7日目に肉眼的観察、超音波画像診断装置での皮膚組織内部の観察を行った。また、観察終了後に摘出した皮膚は10%中性緩衝ホルマリン液(和光純薬)で固定後、エタノールにて脱水、キシレンにて置換後パラフィンに包埋した。そして、パラフィンブロックよりマイクロトームを用いて $3 \mu\text{m}$ の薄切片を作製後、ヘマトキシリン&エオジン(以下H&E)染色を施した組織標本を作製し、光学顕微鏡で周囲組織や血管などの組織学的な変化について観察した。

#### カテコラミン製剤の血管外漏出への罨法の効果に関する検討

群構成はカテコラミン製剤投与後に冷罨法を実施する群（冷罨法群）、温罨法を実施する群（温罨法群）、罨法を実施しない群（対照群）とした。

カテコラミン製剤投与後より1、3および5日目に肉眼的観察を行った。また、観察終了後に摘出した皮膚は10%中性緩衝ホルマリン液で固定後、エタノールにて脱水、キシレンにて置換後パラフィンに包埋した。そしてパラフィンブロックよりマイクロトームを用いて3 $\mu$ mの薄切片を作製後、H&E染色を施した組織標本作製し、光学顕微鏡で観察した。

#### カテコラミン製剤の血管外漏出へのステロイド軟こうの効果に関する検討

群構成はカテコラミン製剤投与後にステロイド軟こうを塗布する群（ステロイド軟こう群）、軟こうを塗布しない群（対照群）とした。

カテコラミン製剤投与後より1、3および5日目に肉眼的観察を行った。また、観察終了後に摘出した皮膚は10%中性緩衝ホルマリン液で固定後、エタノールにて脱水、キシレンにて置換後パラフィンに包埋した。そしてパラフィンブロックよりマイクロトームを用いて3 $\mu$ mの薄切片を作製後、H&E染色を施した組織標本作製し、光学顕微鏡で観察した。

### （3）倫理的配慮

本研究は、岩手医科大学動物実験倫理審査委員会の承認を得て、動物福祉の観点からも適正な動物実験が実施できるよう十分に配慮して研究を進めた。

## 4．研究成果

#### カテコラミン製剤の血管漏出による皮膚傷害のメカニズムの解明

薬剤が漏出した際は、その刺激性から初期の傷害として急性炎症が発生することが知られているが本研究の1日目に潰瘍形成した症例と潰瘍形成に至らない症例が同様に炎症細胞や浮腫が確認されたことから、当該薬剤も血管外漏出後の初期の傷害は急性炎症が起こることが示された。そして、7日目には筋組織に変性・壊死が持続している所見が確認され、カテコラミン製剤は壊死性の抗がん剤と同様に傷害が持続することが示唆された。特に、潰瘍形成に至らない症例も皮膚の内部で組織傷害が持続することがわかったことから、当該薬剤の血管外漏出時は肉眼的に正常であっても、注意深い観察を継続的に行う必要性が示された。

本研究の所見で、潰瘍形成した症例にのみ多発性の血栓が認められたことや、ヒトのカテコラミン製剤漏出時に潰瘍を形成した病理組織学的所見でも、血栓が確認されていることから、皮膚障害の重篤化の一要因として、血栓形成による持続的な循環障害が関与していることが新たに明らかとなった。カテコラミン製剤の漏出時に血栓を形成する機序は、血管内皮細胞の傷害により血栓が生じることから、注射針などによる直接的な内皮細胞の損傷ではなく、薬剤が漏出した際の化学的刺激による急性炎症が関与していると考えられた。

カテコラミン製剤の血管外漏出直後に有効な看護ケアは、初期の皮膚傷害に血管外漏出時の刺激による急性炎症が関与していることから、抗炎症作用のある冷罨法が効果的であると考えられるが、収縮した血管を拡張することを目的に温罨法が行われることも少なくない。本研究によってカテコラミン製剤の血管外漏出時は急性の炎症反応が発生することが明らかとなり、血管外漏出による炎症反応には冷罨法が有効であることが示されている。これらのことから、カテコラミン製剤が血管外に漏出した際の適切なケアについて検討する必要性が示された。

## カテコラミン製剤の血管外漏出への電法の効果に関する検討

研究 から、これまで推奨されてきた温電法の効果について再検討する必要性が示されたため、研究 ではその効果を検討した。

対照群では、1 日目に発赤が確認された症例の中で 5 日目まで皮膚傷害が悪化し潰瘍化した症例がある一方で、発赤が改善した症例も確認された。これに対して、温電法群では発赤が確認された症例は、その後発赤が消失する症例はなく、5 日目までに潰瘍を形成した。その一方で、冷電法群では 1 日目から 5 日目まで発赤や潰瘍形成などの皮膚傷害は確認されなかった。

カテコラミン製剤の血管外漏出性皮膚傷害に対しては、その薬理作用である血管収縮作用による虚血性傷害が関与すると考えられてきたが、 で実施した基礎研究により当該製剤による漏出性皮膚傷害では、漏出直後から急性の炎症反応が発現することが明らかになっている。この変化は、カテコラミン製剤以外の一般の薬剤(抗がん剤以外)が漏出した際の皮膚傷害と同様の組織反応であり、薬剤の血管外漏出時の温電法は炎症性細胞の組織浸潤を促し、組織破壊を促進させることが指摘されていることから、温電法群は組織破壊の促進により皮膚傷害が重篤化したと考えられた。また、抗がん剤以外の一般的な薬剤が漏出した際は、急性炎症反応が起こることから抗炎症作用をもつ冷電法が有効であることが明らかとなっている。本実験においても冷電法を実施した動物のみ発赤などの急性炎症反応はなく、潰瘍の形成も確認されなかった。したがって、カテコラミン製剤の漏出時も一般的な薬剤と同様に冷電法により急性炎症を抑制することが漏出性皮膚傷害の予防に効果的であり、推奨されるケアは温電法ではなく冷電法である可能性が示唆された。

これまで、臨床においてカテコラミン製剤が漏出した際に発赤や腫脹が確認されても、局所虚血が助長し皮膚傷害を悪化させると思い込み冷電法を実施することが難しい状況にあった。しかし、本実験で得られた知見から、当該製剤の漏出性皮膚傷害に対する温電法を再考するとともに、冷電法の臨床応用を検討する必要性が示された。このことは、カテコラミン製剤の漏出性皮膚傷害の予防や軽減だけではなく苦痛の緩和にもつながり、傷害に苦しむ患者の QOL 向上に寄与すると考える。

## カテコラミン製剤の血管外漏出へのステロイド軟こうの効果に関する検討

薬剤投与後に対照群では、1 日目に発赤が確認された症例の中で発赤が改善した症例も確認されたものの、多くの症例が 5 日目まで皮膚傷害が悪化し潰瘍化した。そして、ステロイド軟こう群に関しても対照群と同様に、1 日目に発赤が確認された症例の中で発赤が改善した症例も確認されたものの、多くの症例が 5 日目まで皮膚傷害が悪化し潰瘍化した。

抗がん剤漏出時のステロイドの局所注射の効果を検討した報告でも、抗がん剤漏出時の初期傷害にはステロイドの局所注射より、冷電法の方が有効であることが示唆されている。したがって、本研究 、 で得られた知見とこれまでの研究成果から、カテコラミン製剤の漏出時に有効なケアは冷電法が推奨されることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 野里 同、高橋 亮、武田 利明	4. 巻 19
2. 論文標題 カテコラミン製剤の血管外漏出による皮膚傷害に関する基礎研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本看護技術学会誌	6. 最初と最後の頁 146 ~ 153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18892/jsnas.19.0_146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 野里同
2. 発表標題 カテコラミン製剤の血管外漏出時の皮膚傷害に関する基礎研究
3. 学会等名 日本看護技術学会第18回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野里同
2. 発表標題 カテコラミン製剤の血管外漏出性皮膚傷害に対する電法の効果に関する基礎研究
3. 学会等名 日本看護科学学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------