

## 化学療法関連血管痛を呈した症例に対する 疼痛緩和法の検討

柏 木 良 幸<sup>\*1</sup>

### 要 約

本症例はがん化学療法におけるオキサリプラチンの有害事象である血管痛を呈し、それに対してデキサメタゾンが効果的であったものである。オキサリプラチン関連血管痛は既知のとおりであるが、それに対する疼痛緩和方法は多岐にわたり、エビデンスベースの方法は確立されていない現状がある。その中で、本症例はデキサメタゾンを同時に投与することにより、疼痛の軽減が出来たので報告する。

### 1. 緒言

化学療法に関する有害事象は多岐に及ぶ。その中でも投与中と投与後に至るまで疼痛が続く化学療法関連血管痛は患者にとって耐え難い苦痛となり、化学療法の継続にまで影響するものである。

日本において、抗がん薬であるオキサリプラチンは消化器がんレジメンにおいて用いられる薬剤であり、抗腫瘍効果に対するキードラッグである。

結腸直腸がんを例にみると、オキサリプラチンは1990年代にレボホリナートカルシウム、フルオロウラシルとの多剤併用レジメン、いわゆる“FOLFOX”の中に組み込まれて誕生した。FOLFOXの難点はフルオロウラシルを46時間持続投与しなければならないことであった。FOLFOX4は前腕静脈からの投与であったため、患者は46時間が経過するまで入院していなければならなかった。患者は2週間おきに入院して治療を受けなければならず、身体的心理的社会的な負担も大きかった。そのため、前腕静脈から鎖骨下にポートを留置して、中心静脈カテーテルを用いた投与方法へと変更することで患者はフルオロウラシルのボラス投与までは病院で行い、その後の46時間持続投与は自宅に帰宅して行うことが可能になった<sup>1)</sup>。

更に、フルオロウラシルの46時間持続投与自体を

経静脈投与からカペシタビン錠による経口投与へ変わり、投与間隔もFOLFOX時代の2週間から3週間へと1週間延長することが可能になった。これが現在では主流となっている“CapeOX”である。

CapeOXはフルオロウラシルの46時間持続投与がカペシタビン錠の2週間内服に変更になったこと、それにより経静脈投与が可能になったこと、そして投与間隔が1週間延長したことで患者のあらゆる負担の軽減がなされたことは容易に想像できる。

しかしながら、酸性であるオキサリプラチンを静脈投与することで血管内皮細胞が障害され、それによって血管痛が生じやすい状況が発生しやすいことが懸念されている<sup>2,3)</sup>。

これまでのオキサリプラチン関連血管痛に対する介入研究は大きく3パターンに分けられ、1点目は温罨法を用いた看護的介入、2点目はデキサメタゾンを用いた介入<sup>4)</sup>、3点目は5%ブドウ糖液を同時投与する介入方法<sup>5)</sup>である。

我々はあらかじめオキサリプラチン関連血管痛の原因の推測と、それによってこの3パターンの介入方法のどれが最も有効的なのかを検討した。

まず原因として、いくつかの先行研究で指摘されていた<sup>6,7)</sup>オキサリプラチン(4.8)<sup>8)</sup>や溶解液である5%ブドウ糖液(3.5~6.5)<sup>9)</sup>のpHが人間の血液pH

<sup>\*1</sup> 相模台病院

(連絡先) 柏木良幸 〒252-0011 神奈川県座間市相模が丘6-24-28 相模台病院

E-mail: newstyle\_clubana@yahoo.co.jp

と比較して低く、よってこれが要因となって静脈内膜にある血管内皮細胞を障害する活性酵素であるカスパーゼが発生し、アポトーシスへと導き、その過程で疼痛が発生するシナリオが有力だと推測した。そして我々が特に注目したのが、化学療法前の pH と投与中にカスパーゼ発生時に確認できる皮膚の冷感である。この2つの因子から血管痛の発生リスク予測や疼痛発生の前駆症状が確認できると考えられたためである。

温罨法を用いた介入方法は血管痛の根本的な解決方法というのではなく、生じた疼痛を緩和させるための方法であると考えられた。5%ブドウ糖液をオキサリプラチン溶解液と同等量を同時に投与し、効果が見られた先行研究があったが、積極的に用いるにはリスクがあると判断した。その理由として、定期的なデキサメタゾン投与による耐糖能異常のリスクが元々潜在していた上に5%ブドウ糖液を投与することは更にリスクを高めることになりかねない。

よって、リスクの判断指標として静脈血を血液ガスキットで採取して pH を測定すること、そして実

際に用いる投与方法として、先行研究<sup>4)</sup>を参考に5%ブドウ糖液100mL にデキサメタゾン3.3mgを混注して、オキサリプラチンと同時に投与する方法である。

本症例は上記の方法を用いて投与し、疼痛の軽減させて投与継続が出来たので、ここに報告する。

## 2. 症例

### 2.1 症例紹介

症例は60歳代後半の男性である。既往歴は特になく、現病歴は上行結腸がんである。初期診断時にリンパ節転移が確認されたため、腹腔鏡下右半結腸切除術が行われ、リンパ節腫大が見られたため D3 郭清も行われた。術後の経過は順調で、第7病日で退院となった。病理学的検査にてリンパ節転移が確認されたため、外来にて術後補助化学療法として CapeOX が開始となる。

CapeOX レジメンについては図1、投与方法は図2、投与中の情報は表1に示す。

### 2.2 穿刺方法と部位の選定

血管痛や末梢神経障害を最小限に抑えるため、投

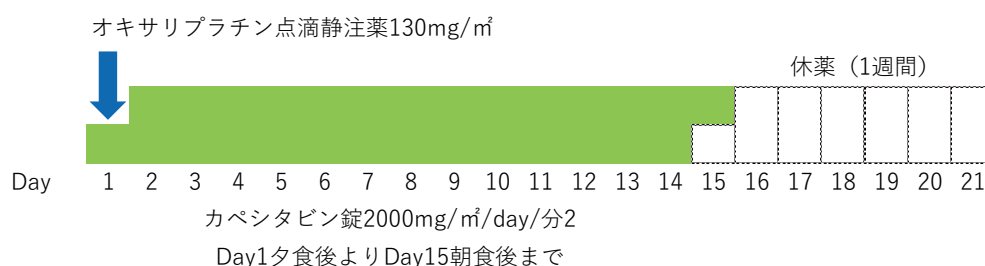


図1 CapeOX レジメン

①		Keep用生理食塩水250ml
↓		
②	30分	アロカリス点滴静注235mg/10ml パロノセロン点滴静注バッグ「タイハウ」0.75mg/50ml デカドロン注射液3.3mg/1ml
↓		
③	2-3時間	オキサリプラチン点滴静注薬「NK」200mg (130mg/m <sup>2</sup> ) 5%ブドウ糖注射液250ml
+ (③と④を側管より同時投与)		
④	2-3時間	デカドロン注射液3.3mg/1ml 5%ブドウ糖注射液100ml
帰宅後		
カペシタビン錠3600mgを14日間内服		

使用点滴ルート：輸液セット「アンティリークBasicタイプ」

使用静脈留置針：「メディキットスーパーキャス5」24G

図2 投与方法

与は左右の腕の静脈を交互に使用することとした。初回は、末梢側左前腕の橈側皮静脈を選択し、静脈留置針には24ゲージを使用した。一般的には22ゲージが選択されることが多いが、当該施設ではプラチナアレルギーを回避するため、先行研究<sup>10)</sup>を参考に投与時間を2時間以上に設定している。このため、針の太さが直接的な血管痛の原因になることは少ないと考えられた。

さらに、穿刺部位の選定においては、血管径だけでなく、血管の走行状況も考慮し、瘤や蛇行が見られず、流速や物理的因子の影響を受けにくい血管を選定した。

### 2.3 投与経過

初回のオキサリプラチン投与は120分とした。投与開始から40分が経過した時点で、穿刺部位より上方の直径約5センチメートルの範囲に皮膚の冷感が生じ、60分後には衣服が触れるだけで疼痛を感じるようになった。疼痛の強度はNRSで最大4/10であった（表1および図3参照）。この疼痛は、血液のpHがやや酸性傾向（7.355）であることに伴い、血管内皮細胞が障害された結果として発生したものと判断された。

よって、2回目以降の投与では、投与時間を180分とし、またpHを低下させないように、5%ブドウ糖

表1 投与中の情報

	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目
穿刺腕	左	右	左	右	左
穿刺血管	橈側皮静脈	橈側皮静脈	橈側皮静脈	尺側皮静脈	橈側皮静脈
静脈留置針ゲージ数	24G	24G	24G	24G	24G
NSAIDs使用有無	-	-	-	-	-
オピオイド使用有無	-	-	-	-	-
pH	7.355	7.402	7.432	7.441	7.411
NRS	4	0	2	1	1
5%ブドウ糖液100ml+デキサメタゾン3.3mg使用有無	-	+	+	+	+
穿刺部位冷感	+	+	+	-	-

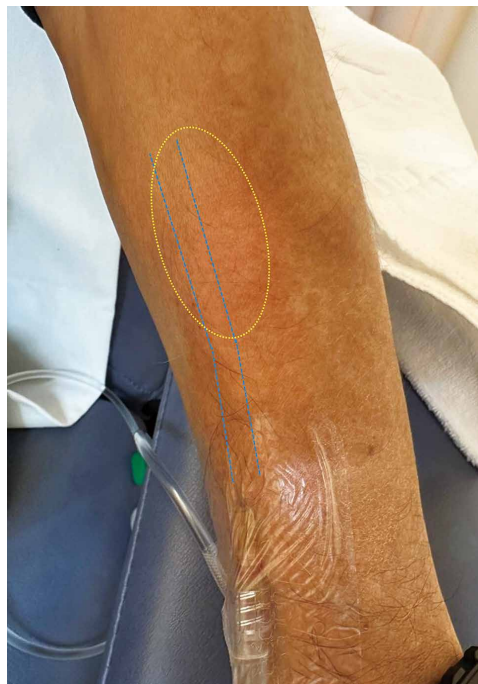


図3 初回投与時の穿刺部位と皮膚冷感部位（青点線は肉眼で確認した血管走行と黄色点線は皮膚冷感触知部位）

液100mLにデキサメタゾン3.3mgを混注し、オキサリプラチンと同じ投与時間で側管から投与する方法を選択した。これにより、疼痛の訴えや皮膚冷感が伴う時もあるものの、自制内であり、患者は化学療法を現在も継続している。

なお、全投与期間を通じて、NSAIDsやオピオイドといった鎮痛薬の内服はしていない。

### 3. 考察

本症例では、2回目以降で血管痛の程度が減少したことから、デキサメタゾンの同時投与の有効性があったと言える。しかしながら、血管痛の程度は減少したものの、初回から3回目まで穿刺部より上方のエリアでの皮膚冷感が見られた原因として、オキサリプラチンの点滴静注によるpHを酸性傾向にさせることを予防するためにデキサメタゾンを同時投与しても、血管内皮細胞を障害する活性酵素であるカスパーゼの発生は予防できておらず、それによる症状であると考えられる。また、2回目以降では、初回ほどの痛みには至らないものの、疼痛は0から2の範囲内であり、デキサメタゾンを併用しても血管内皮細胞の障害が生じている環境は変えられていないということが考えられる。しかしながら、デキサメタゾン併用していなかった初回と比較すると明らかに疼痛は軽減しており、一定の効果は見られたと考えられる。そして、皮膚冷感が血管痛の前駆症状であるとする点に我々は注目したが、表3で示す通り、5回投与中3回で皮膚冷感が見られ、うち2回は後に疼痛が出現していた。よって、投与中の皮膚冷感疼痛出現の予測因子になりうる可能性が本症例からも示唆され、観察することは重要な臨床的意義があると考えられる。

今後の課題として、血管痛に対しての有効性が示唆されたデキサメタゾンの投与量については一定の見解を示す必要はある。今回、デキサメタゾン3.3mgを使用したことが、これは先行研究レビューの中で明確に示されていたことや<sup>4)</sup>、当該施設におけるCapeOXレジメンでは前投薬としてデキサメタゾンを6.6mg使用していたことから、3.3mgずつ分割して使用した。先行研究では、208mgオキサリプラチンと5%ブドウ糖液250mLをメインルートから、デキサメタゾン3.3mgを5%ブドウ糖液100mLに溶解して側管から同時投与し、両方が混ざり合う箇所から溶液を抽出して測定したpHが7.71であったと報告している<sup>11)</sup>。本症例でのオキサリプラチン投与量は200mgであり、先行研究での投与量とはほぼ同じであり、pHも同様に維持していたと考えられる。一般的な人間のpH(7.4)と近く、血管痛の

軽減には寄与すると考えられるが、本症例では痛みの訴えが少なからず見られたのに対し、先行研究では痛みに関する患者の客観的評価がなされたわけでもないで、有効性に関するさらなる検証が必要だろう。

低いpHにより血管内皮細胞が障害されることのみならず、静脈を構成する平滑筋の収縮にも影響することも懸念される。本症例では見られなかったが、著者はオキサリプラチンを用いた他の症例において、血管外漏出は見られないにもかかわらず、滴下不良となることを度々経験してきた。その仮説として、低いpHに伴う平滑筋の収縮により血管内腔も狭まり、穿刺部より中枢の静脈血の流速は遅くなり、血管痛の増悪因子となっていたことも考えられる。よって、デキサメタゾン併用によるpHの維持は重要な意味があると言える。

また、デキサメタゾンを分割使用してよいものなのか否かはおそらく関わる医療者の経験に委ねられるところが大きく、たとえ3.3mgが血管痛予防として適当な量であるという見解が示されたとしても、通常のデキサメタゾン使用量に3.3mgを加えられてしまう可能性もある。デキサメタゾンの定期使用における耐糖能異常は従来指摘されており、適切な使用量の遵守が求められるべきである。よって、化学療法に関わる学会より出版される何らかのガイドラインに使用方法と量を明記することが望まれる。

また、血管径は広いほど、血管内に薬液が流入した際に壁に衝突しにくいのではないかの考えもあるが、確かに血管径といった物理的条件は重要である。しかし、頻回に投与することを考慮すると、血管径の広い箇所を頻回に使用するより、狭くとも、蛇行や瘤の存在がない左右の血管を選択して使用していく方が、血管内皮細胞の障害による血管壁へのダメージのリスクは分散されるはずである。今後、超音波を用いて投与前中後の血管の状態を観察して、リスク軽減になっているか評価していく必要がある。

本症例においても、血管径を測定したわけではないが、図3の青点線で示す通りに決して血管径が広くはない。しかし、穿刺部位から中枢にかけて瘤や蛇行がなく血液が停滞するリスクのないと思われる橈側皮静脈を選択していた。本症例や著者が他のオキサリプラチン点滴静注の症例でも経験したが、神経叢の分布がより多い尺側皮静脈よりも、少ない橈側皮静脈を第一選択にしていくことが、疼痛が発生するにしてもその感度は変わるだろう。穿刺部位とそこから中枢に向かう、薬剤を流そうとする血管の物理的な条件を踏まえることがデキサメタゾン併用

と同様に重要である。

また、我々が血管痛を抑えるためにデキサメタゾンの併用や物理的条件から見た穿刺部位の選択と同様に重要だと感じたのは投与速度である。オキサリプラチンの過敏症は既知の通りであるが、症例に対し2回目以降は3時間かけて投与を行ったところ疼痛の軽減が見られた。前述した通りに、滴下速度が早ければ、血管内への流入速度も速く、血管壁への衝

突力も当然大きい。よって、デキサメタゾンを併用しながら、投与速度を下げることで血管内皮細胞の障害リスクを下げる可以考虑される。

本症例報告では、一症例の報告であるが、化学療法関連血管痛の緩和手法に対する諸見解は得られた。今後はより大きなサンプル数での同様な実証的研究が必要であり、それによって、血管痛マネジメントへの見解が示される必要がある。

#### 倫理的配慮

本論文は症例報告であり、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の対象外である。よって倫理審査の対象外であるが、個人情報の取扱いに細心の注意を払った。

#### 文 献

- 1) Yoshida Y, Hoshino S, Aisu N, Naito M, Tanimura S, Mogi A, Tanaka T, Hirata K, Tamura K and Yamashita Y : dministration of chemotherapy via the median cubital vein without implantable central venous access ports: port-free chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients. *International Journal of Clinical Oncology*, 20, 332-337, 2015, <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0703-5>.
- 2) Suga Y, Ikeda N, Maeda M, Staub AY, Shimada T, Yonezawa M, Kitade H, Katsura H, Okada M and Matsushita R : Risk factors for oxaliplatin-induced vascular pain in patients with colorectal cancer and comparison of the efficacy of preventive methods. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 4(18), 1-7, 2018, <https://doi.org/10.1186/s40780-018-0117-z>.
- 3) Matsunuma S, Handa S, Yamamoto H, Okuyama K, Yoshimoto K and Kato Y : High concentration of oxaliplatin may be a risk factor for vascular pain. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 47(4), 462-468, 2022, <https://doi.org/10.1111/jcpt.13566>.
- 4) 塩塚雄基, 上淵未来, 濱田政司, 守田尚史, 森山彬, 山下まゆ子, 市川康子, 藤井裕史, 松尾彰宣, ...島田信也 : Oxaliplatin 末梢投与時の Dexamethasone 混合による血管痛軽減の試み. *癌と化学療法*, 39(10), 1583-1586, 2012.
- 5) Stefan VR, Britt VM, Stefan VA, Johannes P, Mirrian H and Jolien T : Oxaliplatin infusion-related venous pain: prevention by simultaneous intravenous fluids. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 11(2), 226-229, 2019, <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2019-002177>.
- 6) Miyake T, Nakamura S, Zhao M, So K, Inoue K, Numata T, Takahashi N, Shirakawa H, Mori Y, ...Kaneko S : Cold sensitivity of TRPA1 is unveiled by the prolyl hydroxylation blockade-induced sensitization to ROS. *Nature Communications*, 7, 12840, 1-10, 2016, <https://doi.org/10.1038/ncomms12840>.
- 7) Zhao M, Isami K, Nakamura S, Shirakawa H, Nakagawa T and Kaneko S : Acute cold hypersensitivity characteristically induced by oxaliplatin is caused by the enhanced responsiveness of TRPA1 in mice. *Molecular Pain*, 28, 8, 55, 1-11, 2012, <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-55>.
- 8) 松山和代, 三嶋秀行, 上野裕之, 梶原絹代, 森岡亜希子, 森本茂文, 山内一恭, 本田芳久, 森勝也, 辻仲利政 : Oxaliplatin 末梢投与における血管痛の原因と対策. *癌と化学療法*, 38(3), 411-414, 2011.
- 9) 扶桑薬品工業 : ブドウ糖注5% バック「フソー」扶桑. [https://www.fuso-pharm.co.jp/med/wp-content/uploads/sites/2/2024/05/TB\\_20231109105104\\_127.pdf](https://www.fuso-pharm.co.jp/med/wp-content/uploads/sites/2/2024/05/TB_20231109105104_127.pdf), [2024]. (2024.8.30確認)
- 10) Kashiwagi Y and Kakinohana S : A retrospective analysis of oxaliplatin-related hypersensitivity reaction in colorectal cancer patients and predictive factors. *Singapore Nursing Journal*, 42(3), 27-32, 2015.
- 11) 木場崇剛, 岡田優子 : オキサリプラチン投与時における側管からのデキサメタゾンブドウ糖溶液の同時投与による血管痛軽減の解明に関する一考察. *医療 : 国立医療学会誌*, 69, 195-198, 2015.

(2024年11月19日受理)

## A Study of Pain Relief Methods for Patients with Chemotherapy-related Vascular Pain

Yoshiyuki KASHIWAGI

(Accepted Nov. 19, 2024)

**Key words :** oxaliplatin, vascular pain, dexamethasone

### Abstract

This case reports a patient who presented with vascular pain, an adverse event associated with intravenous oxaliplatin in cancer chemotherapy, which was successfully treated with dexamethasone. Although oxaliplatin-related vascular pain is well known, there are various methods of pain relief for this pain, and evidence-based methods have not yet been established. In this case, we report on a patient whose pain was reduced by the concurrent administration of dexamethasone.

Correspondence to : Yoshiyuki KASHIWAGI    Sagamidai Hospital  
6-24-28 Sagamigaoka, Zama, Kanagawa, 252-0011, Japan  
E-mail : [newstyle\\_clubana@yahoo.co.jp](mailto:newstyle_clubana@yahoo.co.jp)  
(Kawasaki Medical Welfare Journal Vol.34, No.2, 2025 361 – 366)