

<研究報告>

カテコラミン製剤による静脈炎に対する 罨法の炎症抑制効果についての基礎研究

高橋 亮¹⁾ 武田利明²⁾

1) 岩手県立大学看護学部 2) 前岩手県立大学看護学部

要旨

カテコラミン製剤による静脈炎には、温罨法が推奨され、冷罨法は禁忌とされている。本研究では、ラットを用いて同製剤による静脈炎を実験的に作製した後、温罨法群あるいは冷罨法群、罨法を施行しない対照群の3群に分けて比較検討した。罨法施行後5日目まで肉眼的な観察を行い、5日目で組織学的検索も行った。その結果、肉眼的所見では、温罨法群で潰瘍化や黒色壊死をきたす個体が確認された。冷罨法群は一時的に暗紫色の色調変化を呈したが経日的に軽減した。対照群では、暗紫色の色調変化や発赤が認められ5日間持続した。組織学的検索では、温罨法群で3例に血栓の形成が確認され、冷罨法群に異常所見は観察されなかった。対照群では、2例に血栓形成が認められた。以上から本実験条件下では、温罨法は同製剤による静脈炎を一層増悪させ、冷罨法は静脈炎を軽減させる効果を示す知見が得られ、これまで推奨されたケア方法の再検討が必要と考えられた。

キーワード：カテコラミン製剤，罨法，実験的静脈炎，ラット

はじめに

カテコラミン製剤は心機能の低下に対する強心作用やショックによる血圧低下時の昇圧作用のほかに腎動脈への血流を増加させ、利尿作用が得られるなど循環器疾患で入院する患者の薬物療法として広く用いられている(佐藤, 2017)。このカテコラミンを末梢静脈から投与した際に問題となるのが、静脈炎である(尾中, 2013)。カテコラミン製剤は静脈炎や血管外漏出を引き起こしやすい薬剤として知られており(岩橋, 2017; 道又他, 2018)、静脈炎の防止のために、中心静脈からの投与が推奨されている(徳永, 2015)。しかし、挿入時に重篤な合併症を引き起こす可能性があること、また救命救急時で早急に薬物投与が必要な場面では、やむなく末梢静脈からの投与となっている(本村, 2016)。カテコラミン製剤による静脈炎では、強い疼痛を伴うことが多く、重症例では皮膚の潰瘍や壊死も認められることがあり(仲野他, 2016; 園山他, 2018)、患者のQOLの低下に直結するためその看護ケアはとても重要である。

カテコラミン製剤以外の薬剤投与によって発症した静脈炎や血管外漏出時の冷罨法は、確立した看護技術として報告されている(菱沼他, 2019)。先行研究からも局所を氷嚢や冷湿布で冷却する冷罨法は、炎症抑制効果により化学的静脈炎に対して有効であることが示されている(三浦他, 2003; 大崎他, 2017)。一方で、カテコラミン製剤ではその薬理作用である血管収縮作用を考慮し、血管を拡張させ漏れた薬剤を吸収させるために温罨法が推奨されており、反対に冷罨法は血管を収縮させる効果から薬剤の吸収を妨げるため、禁忌とされている(徳永, 2015; 園山他, 2018)。そのため、静脈炎発症時の対応マニュアルに温罨法を推奨している医療施設も少なくない(高野他, 2018)。しかし、カテコラミン製剤による静脈炎に対する温罨法の効果を検証した基礎研究はなく、統一された見解がないため臨床でのケアは看護師ごとに異なっているのが現状である。これらのことから、カテコラミン製剤によって静脈炎を発症した患者に対して、根拠が得られていないケアを実施することで、静脈炎を悪化させて

いる可能性も少なくないと思われた。そこで本研究では、カテコラミン製剤による静脈炎発症時の罨法の効果を科学的に評価するために実証実験を行ったので報告する。

目的

カテコラミン製剤投与による静脈炎発症時に行われている罨法の炎症抑制効果を明らかにする。

研究方法

1 実験動物

ラットはウサギに比べて取り扱いが容易であること、またラットの尾静脈を使用した薬液による静脈炎発症時の罨法の効果を検討した研究（三浦他，2003；大崎他，2015）を参考に、動物はラットを選択した。

生後3週齢のWistar系雄性ラット（日本チャールス・リバー）を実験に供した。実験動物は室温22±2℃、湿度55±5%に設定された飼育室にて、飼料・水ともに常時摂取可能な状態で飼育した。群構成は静脈炎作製後に、温罨法を施行した温罨法群、冷罨法を施行した冷罨法群、罨法を施行しない対照群の3群（各群5匹使用）とした。

2 使用薬剤

薬剤は心不全患者への強心作用を必要とする場合に第一選択薬となるドブタミン塩酸塩を選択し（長央，2017；太田，2013），ドブトレックス注射液®100mg/5mL（塩野義製薬）を使用した。ドブタミン塩酸塩は、血管外漏出を起こしやすく注意すべき薬剤であるといわれている（佐藤，2011；平賀，2009；長尾，2009）。

3 実験的静脈炎の作製方法

麻酔は、動物実験用吸入麻酔器（TK-7，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）をラットに吸入させた。薬剤投与は、薬剤の安全性評価として用いられている薬剤貯留法（府川他，1975）を参考にした。本研究では、実験的な静脈炎モデルとして作製した方法と同様の手法（大崎他，2015）でラットの尾を駆血した後、テルモ翼付静注針27G×1/2（テルモ）を用いて左尾静脈へ穿刺し、中枢側に向かって薬剤を1mg/0.05mL静脈投与した。穿刺時は静脈からの逆血があること、また、薬液注入時は抵抗なく注入できると血管内へ投与できていることを確認しながら行っ

た。その後30秒間駆血状態を維持し、薬液を貯留させて化学的刺激を血管に与え静脈炎を作製した。

4 罨法の方法

ヒトの静脈炎発症後を想定し、温度変化の少ない市販のゲルパック（コールド/ホットパック：3M）を用い、薬剤投与部の血管を中心に、覆いかぶせるようにして罨法を実施した。温罨法は低温熱傷が起こらない温度を参考に40±2℃とした（飯田他，2004）。冷罨法は炎症抑制効果が期待できる温度として報告されている20±2℃とした（大崎他，2015）。実施時間はラットを用いた実験研究（三浦他，2003；大崎他，2015）とヒトを対象とした冷罨法の研究（葛西他，2014）を参考に30分間とした。

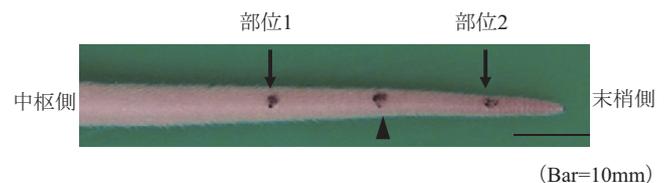
5 検索方法

1) 肉眼的観察

実験的静脈炎作製後1, 2, 3, 5日目に皮膚の状態を肉眼的に観察した。その後、デジタルカメラ（SP-500UZ：OLYMPUS®）で撮影を行い、得られた画像から病変の程度を評価した。評価はラットを用いた冷罨法の研究で報告されている色分類を用い（大崎他，2015），それに本実験にて呈された傷害を加えた。それぞれ傷害の強さから順に「所見なし」を一、「軽度の発赤」を+、「重度の発赤」を++、「暗紫色の色調変化」を+++、「潰瘍化」をU、「黒色壊死」をNとし、各群で分類した。

2) 組織学的検索

ラットを深麻酔下にて安楽死させ、図に示す2ヶ所で組織の切り出しを行った（図1）。予備実験において、5日間の観察で罨法の作用については評価できることを確認したため、本研究においても観察期間は5日間とした。部位1は臨床では薬剤投与部より中枢側に向かい、静脈炎が発生することが多いことから選択した。部位2は、臨床で投与部より末梢側に発赤が認



▲：刺入部位（中枢側に向けて薬液を投与）

図1. 組織切り出し部位

められる場合があること、また、今回の実験で末梢側に黒色壊死を起こした個体が確認されたことから、循環障害の程度を観察する必要があると考え選択した。摘出した組織は10%中性ホルマリン液（和光純薬）で固定し、エタノール（60~100%）にて脱水、キシレンにて置換後にパラフィンに包埋した。パラフィンブロックよりマイクロトームを用いて薄切片を作製後、ヘマトキシリン&エオジン（H&E）染色を施し、光学顕微鏡を用いて血管や周囲組織の傷害の程度を観察した。なお、組織標本についてはホルマリン液固定後の操作を組織化学研究所（東京都青梅市）に委託した。

6 倫理的配慮

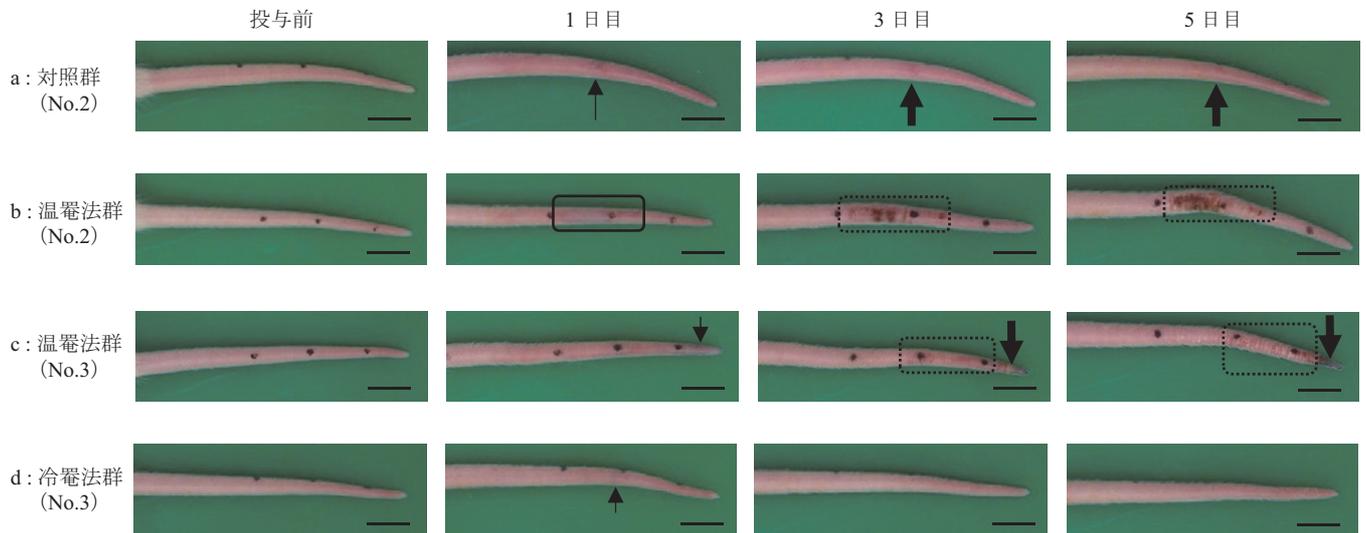
本研究は岩手県立大学大学院研究倫理審査委員会の承認を得た（承認番号：2018-M004）。飼育に関しては、適切な施設、設備の維持・管理に努め、適切な給餌・給水などの飼育管理を行った。麻酔は、腹腔内投与や静脈内投与に比べて麻酔導入時の苦痛の少ない吸入麻酔を用いた。実験操作はできるだけ動物に無用な

苦痛を与えないよう努めた。実験が終了した動物は深麻酔により動物に苦痛を与えずに安楽死させた。

表 1. 肉眼的所見の経日変化

		1日目	2日目	3日目	5日目
対照群 (n=5)	No.1	++	—	—	—
	No.2	+++	+++	++	++
	No.3	++	+	+	+
	No.4	++	+	+	+
	No.5	+	+	+	+
温罨法群 (n=5)	No.1	+++	+++	U	U
	No.2	+++	U	U	U
	No.3	+++	+++	U, N	U, N
	No.4	+	++	+	—
	No.5	+	++	+	+
冷罨法群 (n=5)	No.1	—	—	—	—
	No.2	++	—	—	—
	No.3	+++	+	—	—
	No.4	+	—	—	—
	No.5	—	—	—	—

—：所見なし
 +：軽度の発赤
 ++：重度の発赤
 +++：暗紫色の色調変化
 U：潰瘍化
 N：黒色壊死



(Bar=10mm)

- (a) 対照群 (No.2) : 1日目に暗紫色の色調変化 (↑) を認め、経日的に重度の発赤 (↑) となった。
- (b) 温罨法群 (No.2) : 1日目に暗紫色の色調変化 (□) を認め、その後潰瘍化 (⋯) した。
- (c) 温罨法群 (No.3) : 1日目に暗紫色の色調変化 (↓) を認め、その後黒色壊死 (↓) に移行した。3日目以降、一部に潰瘍 (⋯) も観察される。
- (d) 冷罨法群 (No.3) : 1日目に暗紫色の色調変化 (↑) を認め、3日目には消失した。

図 2. 肉眼的所見の経日的変化（各群の代表例）

結果

1 肉眼的所見

実験において得られた各群の経日変化を表1に示した。対照群では、1例(対照群 No.2)に「暗紫色の色調変化」がみられ「潰瘍化」には至らないものの、5日目まで限局的に「重度の発赤」が残存していた(図2:a)。また、3例(対照群 No.1, No.3, No.4)に「重度の発赤」の所見が認められ、1例(対照群 No.5)に「軽度の発赤」がみられた。温罨法群では1日目で3例(温罨法群 No.1, No.2, No.3)に「暗紫色の色調変化」がみられ、2~3日目には「潰瘍化」し、徐々に黒色化した(図2:b)。そのうち1例(温罨法群 No.3)は3日目から尾の末梢側に潰瘍がみられ、先端約1cmは黒色壊死となった(図2:c)。また2例(温罨法群 No.4, No.5)に「重度の発赤」の所見がみられ、そのうち1例(温罨法群 No.5)は5日目まで「軽度の発赤」として残存していた。冷罨法群では、1例(冷罨法群 No.3)で限局的に「暗紫色の色調変化」がみられたが経日的に消退していき、3日目には消失した(図2:d)。また、1例(冷罨法群 No.2)に「重度の発赤」、1例(冷罨法群 No.4)に「軽度の発赤」を認めたが、2日目には消失した。2例(冷罨法群 No.1, No.5)は所見がみられなかった。

2 組織学的検索

組織学的検索の結果を表2に示す。また、正常な尾の組織を図3に示す。対照群は組織の切り出し部位1に血栓形成がみられた個体はなく、部位2で5例中2例で静脈内に血栓形成が認められた(図4:a)。温罨法群では部位1に血栓がみられた個体は2例あった。2例とも潰瘍化した個体であり、表皮の無構造化と動脈内にエオジン好性無効で増加した血栓が確認された。(図4:b)。部位2では尾の先端が黒色壊死した個体1例で、動脈・静脈ともに血栓が認められた(図4:c)。冷罨法群では、部位1・2ともに血栓形成を示す個体はみられなかった(図4:d)。

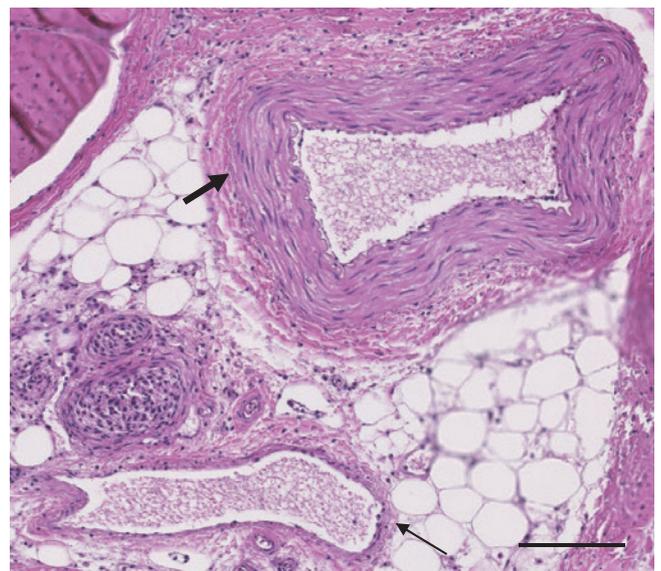
考察

カテコラミン製剤は血管収縮作用があるため、静脈炎が発生した際は血管を拡張させ、薬剤を血管の中に吸収させることを目的に温罨法が推奨されてきた(尾中, 2013; 徳永, 2015; 園山他, 2018)。しかし、本実験結果からは温罨法によって静脈炎の増悪を示唆する知見が得られた。温罨法群の肉眼的所見からは、3

表2. 組織学的検索で血栓形成が認められた個体

		部位 1	部位 2
対照群 (n=5)	No.1	—	—
	No.2	—	+
	No.3	—	+
	No.4	—	—
	No.5	—	—
温罨法群 (n=5)	No.1	+	—
	No.2	+	—
	No.3	—	+
	No.4	—	—
	No.5	—	—
冷罨法群 (n=5)	No.1	—	—
	No.2	—	—
	No.3	—	—
	No.4	—	—
	No.5	—	—

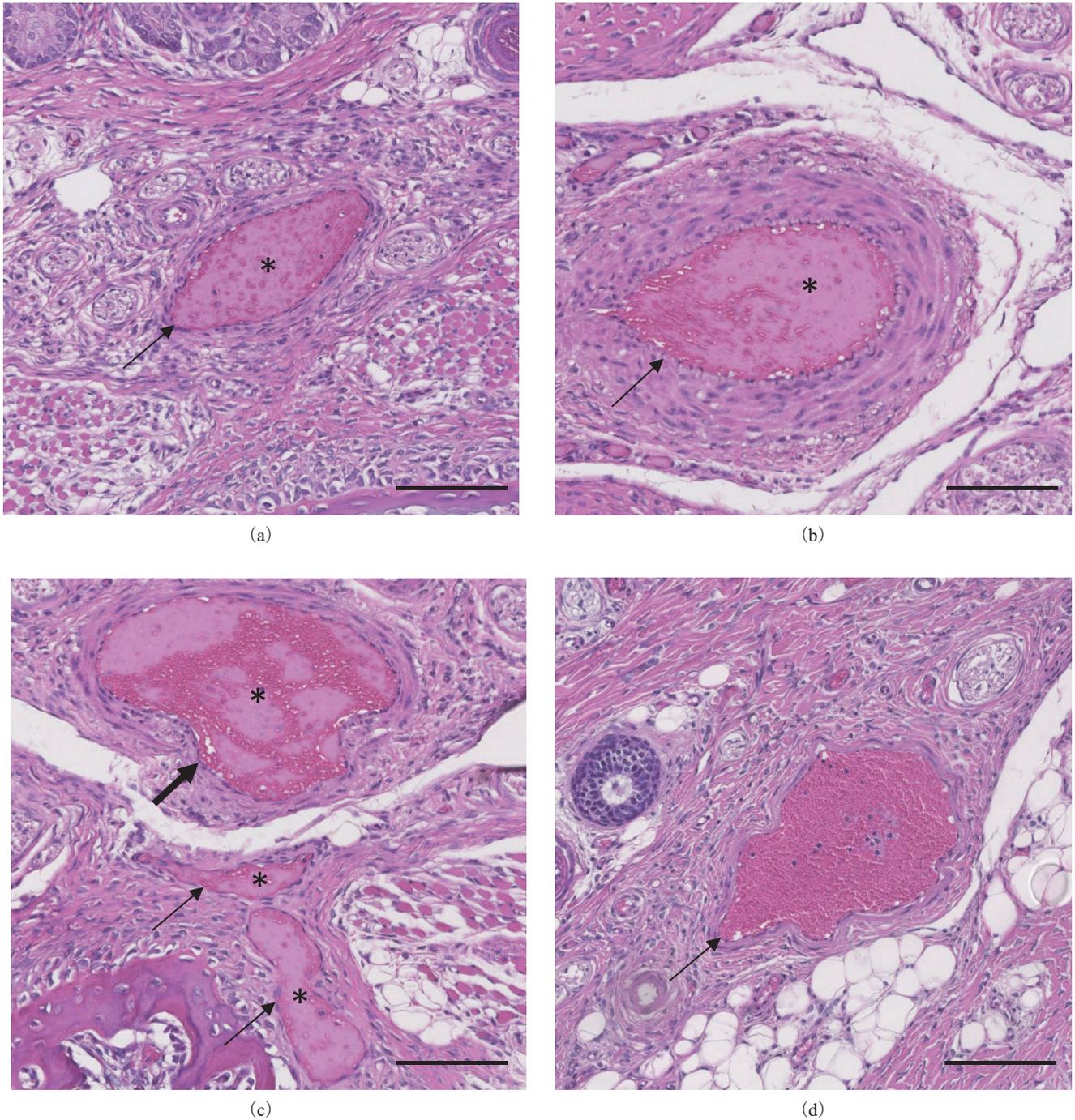
—: 血栓形成なし
+: 血栓形成



(Bar=10μm)
血管壁が厚い動脈(➡)と、薄い静脈(➡)が確認できる。

図3. 健常ラットの尾組織画像

例が暗紫色の色調変化を呈した後、経日的に増悪し潰瘍化に至った。これは、園山他(2018)のカテコラミン製剤が血管外漏出を起こし、壊死となり下腿切断に至った症例での、暗赤色の色調変化と酷似した結果である。これらの変化は、カテコラミン製剤により血管内皮細胞へ強い化学的な刺激が与えられた結果、炎症を増悪させ血管外漏出が起きたことが推測される。つまり、温罨法群で潰瘍化に至った原因は、園山他



(Bar=10 μ m)

- (a) 対照群 (No.2) : 切り出し部位2の組織像. 静脈 (\rightarrow) 内にエオジン好性無構造化した血栓 (*) を認める.
(b) 温罨法群 (No.2) : 切り出し部位1の組織像. 動脈 (\rightarrow) 内にエオジン好性無構造化した血栓 (*) を認める.
(c) 温罨法群 (No.3) : 切り出し部位1の組織像. 動脈 (\blackrightarrow) と静脈 (\rightarrow) 内にエオジン好性無構造化した血栓 (*) を認める.
(d) 冷罨法群 (No.3) : 切り出し部位1の組織像. 静脈 (\rightarrow) 内は血球成分のみで, 血栓を認めない.

図4. 各群のラットの尾組織画像

(2018)らが述べているように、カテコラミン製剤により血管内皮細胞へ強い化学的な刺激が与えられた結果、炎症を増悪させ血管外漏出が起きたことが推測される。また1例で暗紫色の色調変化を呈した後、経日的に増悪し潰瘍化と共に、尾の先端に黒色壊死を起こした個体を認めた。同個体の組織学的所見からは、組織の切り出し部位2で動脈・静脈ともに広範囲に及ぶ血栓形成が認められた。これは、カテコラミン製剤が血管内皮細胞へ強い化学的刺激を与えた結果、静脈炎を発生させ、それを温罨法が増悪させることで先行研究(大崎他, 2015)と同様に血栓形成が起きたと考えられる。また、その血栓が遊離することにより、刺入部とは一見離れた末梢の組織で急激な循環障害が起こり、黒色壊死に至ったと考えられる。この現象は、遠藤他(2001)の臨床事例でも、点滴刺入部から離れた血管内に血栓が認められたと記載されている。また、温罨法群は1日目の肉眼的所見に比べ、時間の経過とともに増悪していた。対照群の1例でも暗紫色となった個体が確認されたが、温罨法群のように潰瘍化や黒色壊死をきたした個体はなく、経日的に消退傾向であった。このことは、無処置である対照群の程度が軽度であったのではなく、何もなければ潰瘍化までは至らない程度の炎症を、温罨法はカテコラミン製剤による静脈炎をさらに増悪させ、血栓形成による重篤な循環障害をきたす可能性を示している。

カテコラミン製剤による静脈炎に対するケアとして冷罨法は禁忌とされている(徳永, 2015; 園山他, 2018)。しかし、今回の実験では、冷罨法は静脈炎の程度を軽度に抑えられる結果となった。冷罨法群において、肉眼的に病変が認められた個体は、暗紫色の色調変化を呈した1例と軽度の発赤を呈した2例であったが、増悪することはなく経日的に消退し、3日目には3例ともこれらの所見は消失した。一方、冷罨法の動物では組織学的所見において、対照群と温罨法群に確認されたような、血栓など組織傷害を認める個体はなかった。以上から、カテコラミン製剤によって発生した静脈炎に対しても冷罨法は炎症抑制効果があり、傷害の増悪を防ぐケアであることが示唆された。

研究の限界

本研究では組織学的な評価も実施しているが、組織学的検索では厚さ数ミクロンの組織標本を用いているため極めて限定的な部位についての観察結果である。したがって、組織学的な評価では肉眼的な変化を全て

反映していないことに留意する必要がある。

結論

- 1) カテコラミン製剤による実験的静脈炎に対して温罨法(40 ± 2°C)を施行した結果、炎症を増強させ、重篤な組織障害をきたす場合があることが明らかとなった。
- 2) 同製剤による実験的静脈炎に対して冷罨法(20 ± 2°C)を施行した結果、炎症抑制効果が期待できる知見が得られた。
- 3) 同製剤による静脈炎に対する温罨法は、医療系の雑誌や病院の対処マニュアルで推奨されているが、本実験条件下での温罨法は静脈炎をさらに増悪する可能性が示唆されたため、対応方法を再考する必要がある。

引用文献

- 遠藤千恵, 三宅進(2001): Phenytoin 静注後 purple glove syndrome を生じた1例, 脳と発達, 33(5), 442-444.
- 府川和永, 伊藤義彦, 三崎則幸, 他(1975): 静脈注射による血栓性静脈炎に関する実験的研究, 日薬理誌, 71, 307-315.
- 平賀元(2009): どんな状況でも落ち着いて対応! 血管外漏出してはいけない薬剤, Smart Nurse, 11(3), 28-31.
- 菱沼典子, 大久保暢子, 加藤木真史, 他(2019): 看護技術の実態調査 - 研究成果との隔たり, 日本看護技術学会誌, 18, 123-132.
- 飯田智恵, 山本昇(2004): 低温熱傷発症条件に関する実験的検討, 日本看護研究学会雑誌, 27(1), 43-50.
- 岩橋徳明(2017): 新人ナース必読! 薬剤カタログ 45, HEART nursing, 30(7), 13-19.
- 葛西英子, 荒井悦子, 及川正広, 他(2014): 点滴漏れ時の院内ケアマニュアルの使用経験, 日本看護技術学会誌, 13(3), 230-236.
- 本村誠(2016): カテコラミンの使い方, 小児科診療, 79(7), 875-881.
- 道又元裕, 露木菜緒(2018): 3年目ICUナースのノート, 日総研出版, 名古屋.
- 三浦奈都子, 石田陽子, 武田利明(2003): 薬剤漏出に対する罨法の効果についての実験的研究, 日本看護科学会誌, 23(3), 48-56.

- 長中央和也 (2017) : ドパミン, ドブタミン. 月刊薬事, 59 (4), 65-68.
- 長尾美紀 (2009) : 末梢静脈ラインに関するトラブル, 臨床研修プラクティス, 6 (12), 74-76.
- 仲野雅之, 福田智, 三宅ヨシカズ, 他 (2016) : 薬剤血管外漏出によって重篤な組織壊死を認めた3例, 形成外科, 59 (4), 434-439.
- 尾中寛恵 (2013) : カテコラミン製剤のABC, レジデントノート, 15 (12), 2212-2221.
- 大崎真, 武田利明 (2015) : 点滴による静脈炎に対する冷罨法の適正温度に関する基礎研究, 日本看護技術学会誌, 14 (3), 231-237.
- 大崎真, 武田利明 (2017) : 薬剤の血管内投与に伴う静脈炎に対する冷罨法の効果的な貼用時間に関する基礎研究, 日本看護技術学会誌, 15 (3), 281-286.
- 太田昌克 (2013) : カテコラミン製剤. 日大医誌, 72 (5) : 250-251.
- 佐藤直樹 (2017) : 心原性ショックの薬物療法, ICUとCCU, 41 (9), 559-564
- 佐藤賛治 (2011) : 点滴薬の血管外漏出の注意点, EBNURSING. 11 (3), 74-75.
- 園山浩子, 西尾紀一郎, 増野年彦 (2018) : ドパミン塩酸塩の血管外漏出により皮膚壊疽をきたし下肢切断に至った1例, 皮膚科の臨床, 60 (11), 1749-1752.
- 高野浩章, 中須賀彩香, 田中聡, 他 (2018) : 高知医療センターにおける血管外漏出性皮膚障害への予防・対策の取り組み 多職種による血管外漏出予防と対策マニュアルの作成, 高知県医師会医学雑誌, 23 (1), 42-59
- 徳永英彦 (2015) : ノルアドレナリンを使う? ドパミンを使う? 血管収縮薬の使い方・考え方, レジデントノート, 16 (18), 3364-3369.

(受付年月日:2021年4月16日, 受理年月日:2021年7月20日)

< Research Report >

Anti-inflammatory Effect of Poultice Application
for Phlebitis Induced by Catecholamine Infusion:
An Experimental Study

Ryo Takahashi¹⁾, Toshiaki Takeda²⁾

1) Faculty of Nursing, Iwate Prefectural University

2) Formerly Faculty of Nursing, Iwate Prefectural University

Keywords : catecholamine, poultice application, experimental infusion phlebitis, rat