

在宅・施設における抗がん剤曝露による環境汚染調査に関する研究（29-18）

主任研究者 宮澤 憲治 国立長寿医療研究センター 薬剤部（製剤・試験主任）
分担研究者 勝見 章 国立長寿医療研究センター 血液内科（輸血管理部長）
關 留美子 国立長寿医療研究センター 看護部（看護師）

研究要旨

「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」では、尿の排泄時には男性も洋式トイレにて座位で排尿し、便器の蓋を閉めて2回流すことを推奨している。しかし、これまでに在宅で男性が使用したトイレの抗がん剤による汚染調査は行われていない。本研究は、サンプリングシート法を用いて患者が使用する自宅トイレの抗がん剤による汚染状況を明らかにし、患者本人、および家族への曝露防止対策を提案する。

サンプリングシート法により5-FU 11名（男性7名、女性3名）、シクロホスファミド1名（女性1名）を調査した。5-FUによる汚染が確認されたのは男性5名（5.02～39.6 ng）で、女性からは確認されなかった。非揮発性薬剤の5-FUを投与された女性患者では、ガイドラインの推奨方法で曝露を防ぐことができる可能性がある。一方で、揮発性薬剤のシクロホスファミドが投与された女性患者から汚染が確認された（13.4 ng）。これらの結果、男性患者では座位で排尿し、尿勢・排尿角度・排尿位置に注意し、揮発性薬剤が投与された女性患者も便器周りを汚染させないように意識しながら排尿する必要がある。

主任研究者

宮澤 憲治 国立長寿医療研究センター 薬剤部（製剤・試験主任）

分担研究者

勝見 章 国立長寿医療研究センター 血液内科（輸血管理部長）

關 留美子 国立長寿医療研究センター 看護部（看護師）

A. 研究目的

近年、入院医療費の包括払いや外来化学療法加算の制度導入に伴い、がん治療は入院に限らず外来で施行することが増えている。また、内服抗がん剤による治療も増加傾向にあり、おのずと在宅においてがん薬物療法に関わる医療従事者、患者家族も増加している。それと同時に、抗がん剤を取り扱う医療従事者や患者家族に対する影響や環境への影響も問題視されている。

2015年、日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会が合同で「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」を策定した。このガイドラインでは、抗がん剤の調製時のみでなく、投与管理、患者の排泄物や使用した物品の廃棄処理など環境も含めた総合的な対策が重要であると提言されている。また尿の排泄時には、男性も洋式トイレにて座位で排尿し、便器の蓋を閉めて2回流すことを推奨している¹⁾。抗がん剤による病院内の汚染状況についての報告は散見され²⁻⁴⁾、職業性曝露に対する対策が講じられているが、在宅における環境曝露の報告はこれまで一報のみである⁵⁾。本研究は、がん化学療法を受けた患者が使用する自宅トイレの抗がん剤による汚染状況を明らかにし、患者本人および家族へ曝露防止対策を提案することを目的とした。

B. 研究方法

1) 研究対象

倫理・利益相反委員会承認後から、国立長寿医療研究センターにて抗がん剤による治療を受けているがん患者

2) 選択基準

- (1) 外来化学療法室で治療を受けている患者
- (2) 5-FU、またはシクロホスファミドによる治療を受けている患者
- (3) 本人、あるいは代諾者から文書により同意を得た患者
- (4) 洋式トイレで排泄している患者

上記(1)~(4)をすべて満たす患者

3) 方法

(1) 研究の種類・デザイン

前向き観察研究、環境調査研究

(2) 調査項目

年齢、性別、ECOG PS、レジメン名、治療コース数、サンプリングシート法による抗がん剤の検出の有無とした。また、サンプリング終了後に座位で排尿したかどうか、便器の蓋を閉めて流したかどうか、流すのを2回行ったかどうかの聞き取り調査を行った。

4) サンプリング方法

- (1) 患者に文書を用いて研究内容を説明し、文書により同意を取得する。
- (2) 患者にサンプリングするトイレの場所、貼付方法を説明する(図1)。
- (3) サンプリングシート(25cm×25cm、3分割)を外来で治療を受けた日の夕方から5日間貼付し、その後回収する。
- (4) 回収したサンプリングシートをシオノギ分析センター株式会社に送付し、5-FU、またはシクロホスファミドの分析を依頼する。
- (5) 分析結果により対策案を、化学療法委員会委員長、外来化学療法室担当看護師と

協議する。

(6) 患者本人、および家族に結果を伝え、対策を提案する。



図1 サンプリング場所

5) 分析

5-FU とシクロホスファミドの分析はシオノギ分析センターにて LC/MS/MS を用いて行った(5-FU の検出限界 : 5 ng、シクロホスファミドの検出限界 : 1ng)。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」を遵守して実施し、当センターの倫理・利益相反委員会にて審議され、承認を得ている (No. 1043)。

C. 研究結果

5-FU が投与された評価対象 10 名の結果を表 1 に示す。同意はすべて患者本人から取得した。年齢の中央値は 70 歳（範囲 60～76 歳）で、男性 7 名、女性 3 名であった。全員 PS=1 であり、使用レジメンは Bmab+FOLFIRI 療法 3 名、Bmab+FOLFOX6 療法 6 名、Bmab+sLV2FU5 療法 1 名であった。治療ラインはファーストラインが最も多く（5 名）、測定時の平均コース数は 10 コースであった。5-FU の平均投与量は 3950 mg であり、サンプリングシート法により 5-FU の汚染が確認されたのは男性 5 名（5.02～39.6 ng）で、女性からは確認されなかった。汚染が確認された男性 5 名のうち、立位で排尿していた患者は 1 名であった（症例番号 10）。座位で排尿しているが、ふたを閉めずに 2 回流していなかった 2 名から汚染が検出された（症例番号 6、7）。また座位で排尿し、蓋を閉めて 2 回流しているにもかかわらず、2 名から汚染が確認された（症例番号 8、9）。汚染が確認された 5 名の原因について、勝見化学療法委員会委員長と關外来化学療法室担当看護師と協議した。その後、關外来化学療法室担当看護師と共に、立位で排尿していた患者には、座位で排尿するように、蓋を閉めていなかった患者には蓋を閉めて、2 回流するように、またガイドライン通りに行っていた患者には、飛散を防ぐために、排尿角度、排尿位置に注意するように、それぞれの患者本人に対して、対策を提案した。

また、シクロホスファミドが投与された評価対象 1 名の結果を表 2 に示す。同意は患者本人から取得した。年齢は 76 歳で、PS=1 であり、使用レジメンは R-CHOP 療法であった。治療ラインはファーストラインで、3 コース目にサンプリングを行った。シクロホスファミドの投与量は 1125 mg であり、サンプリングシート法によりシクロホスファミドの汚染が確認された（13.4 ng）。汚染が確認されたため、勝見化学療法委員会委員長と關外来化学療法室担当看護師と協議した。その後、關外来化学療法室担当看護師と共に、飛散を防ぐために、排尿角度、排尿位置に注意するように、患者本人に対して、対策を提案した。なお、研究計画では 10 例を予定していたが、研究期間内において、R-CHOP 療法を受けた患者のほとんどが入院で行っていたこと、また、2016 年 12 月にベンダムスチンの効能追加があり、悪性リンパ腫患者の未治療の治療がこれまでの R-CHOP 療法からリツキサン+トレアキシン療法（RB 療法）に変わったため目標症例数に達しなかった。

表1 患者背景, および5-FUのサンプリング結果

症例	年齢	性別	PS	レジメン名	治療ライン	コース数	座位	蓋を閉める	2回流す	検出量 (ng)	検出量(ng/cm ²)	投与量(mg)
1	60	F	1	Bmab+FOLFOX6	1	11	○	○	○	N.D.*	-	2600
2	69	F	1	Bmab+FOLFOX6	1	8	○	○	○	N.D.	-	2750
3	71	F	1	Bmab+FOLFIRI	2	9	○	○	○	N.D.	-	3000
4	62	M	1	Bmab+FOLFIRI	2	17	○	○	○	N.D.	-	4650
5	71	M	1	Bmab+FOLFOX6	1	9	○	○	○	N.D.	-	3820
6	66	M	1	Bmab+FOLFOX6	1	6	○	×	×	5.02	0.008	3200
7	76	M	1	Bmab+FOLFIRI	2	2	○	×	×	7.76	0.012	3500
8	71	M	1	Bmab+FOLFOX6	2	17	○	○	○	15.7	0.025	3500
9	66	M	1	Bmab+FOLFOX6	1	13	○	○	○	21.5	0.034	4950
10	73	M	1	Bmab+sLV2FU5	4	18	×	×	×	39.6	0.063	4600

*: Not Detected.

表2 患者背景, およびシクロホスファミドのサンプリング結果

症例	年齢	性別	PS	レジメン名	治療ライン	コース数	座位	蓋を閉める	2回流す	検出量 (ng)	検出量(ng/cm ²)	投与量(mg)
1	76	F	1	R-CHOP	1	3	○	○	○	13.4	0.021	1125

D. 考察

病院内では、薬剤部、病棟、および化学療法室の環境中の抗がん剤濃度を測定し、抗がん剤曝露の指標にしている²⁻⁴⁾。医療従事者に対する抗がん剤の曝露対策は、調製から投与までマスク、ゴーグル、ガウン、グローブなどの個人防護具、また閉鎖式器具を使用することが推奨されている。抗がん剤調製時に閉鎖式器具を使用することにより、抗がん剤による環境曝露が軽減されたとの報告もある⁶⁻⁹⁾。抗がん剤を投与された患者の排泄物である尿には抗がん剤が含まれており、48時間以内の尿や便を扱う際には、個人防護具の使用が推奨されている¹⁰⁾。病院内における抗がん剤による環境曝露調査は行われている²⁻⁴⁾が、在宅における男性が使用するトイレの汚染状況はこれまで報告されていない。本研究は、在宅におけるトイレの汚染状況を非揮発性薬剤である5-FUと揮発性であるシクロホスファミドを指標とし、サンプリング法を用いて確認し、患者本人と家族に曝露対策を提案することを目的とした。対象患者11名のうち8名が65歳以上の高齢者であった。

平成28年(2016年)10月現在、65歳以上の高齢者人口は、3459万人となり、総人口に占める割合(高齢化率)も27.3%となった。高齢者人口のうち、「65歳~74歳人口」は1768万人で、総人口に占める割合は13.9%、「75歳人口」は1691万人で、総人口に占める割合は13.3%である。2025年には、高齢者人口は3677万人に達すると見込まれており、今後がん患者の増加も予想される。

高齢者は加齢によって歩行、食事、排泄、入浴などの日常生活動作(activities of daily living: ADL)が低下し、また精神・心理的な問題である認知機能の低下を伴うことが多い。

65歳以上の高齢者の認知症患者数と有病率の将来推計についてみると、平成24年（2012年）は認知症患者数が462万人と65歳以上の高齢者の7人に1人（有病率15.0%）であったが、平成37年（2025年）には約700万人、5人に1人になると見込まれている¹¹⁾。これらのことより、高齢がん患者の増加により、ADLの低下や認知機能の低下によって在宅における抗がん剤曝露の危険性が高まることが予想され、本研究によって在宅におけるトイレの汚染状況を確認し、患者家族、および介護者等に曝露対策を提案することが必要と考えた。

Yukiらは⁵⁾、女性乳癌患者の在宅におけるトイレの汚染状況を揮発性薬剤であるシクロホスファミドで確認している。その結果、すべての患者のトイレ底面から汚染が確認された。佐藤らは¹²⁾、尿中排泄された抗がん剤のトイレにおける飛散性に関する実験的検討を行っている。その結果、洋式トイレにおける立位の蛍光色素水の滴下では、便器周囲の飛散が認められたが、座位における滴下では飛散が認められず、また、滴下する便器の場所によって飛散性が異なることを報告している。本研究では5-FUによる汚染は男性5名から検出され、男性2名と女性3名からは検出されなかった。非揮発性薬剤である5-FUを投与された女性患者では、ガイドラインの推奨方法で曝露を防ぐことができる可能性がある。一方、シクロホスファミドが投与された女性患者では、汚染が確認され、Yukiらの報告と同様の結果が得られた。立位で排尿していた1名は、佐藤らの実験的結果と同様にトイレ底面が汚染されており、汚染を防ぐためには座位での排尿が必要であることが強く示唆された。Yukiらの報告と同様に、男性が座位で排尿していたのにもかかわらず汚染が認められたのは、尿勢、排尿角度、排尿位置、あるいは洗浄時の飛散等が原因と示唆された。これらの結果より、ガイドラインでは洋式トイレにて座位で排尿することが推奨されているが、それに加えて、患者自身が便器周りを汚染させないように意識しながら排尿するように指導する必要がある。トイレの床が抗がん剤に汚染された場合、除去する必要がある。抗がん剤を不活化するものとして、次亜塩素酸ナトリウム、70%エタノール液、水酸化ナトリウム溶液、およびオゾン水などがある^{13, 14)}。濱らは¹⁴⁾、オゾン水および次亜塩素酸ナトリウムを用いた抗がん剤汚染環境の除染効果について、それぞれの薬剤単独では完全に除去することができなかったが、組み合わせることにより約98%以上に除染できたと報告している。しかし、オゾン水を自宅で準備することは困難であり、これらの薬剤は腐食性や十分な換気が必要であり、在宅におけるトイレの拭き取りには実用的ではないと思われた。以上より、化学療法前に座位での排尿方法の指導を徹底し、汚染させないように指導を行う必要がある。

E. 結論

本研究により、在宅におけるトイレの抗がん剤による汚染状況が明らかとなった。ガイドラインに推奨された指導方法では、非揮発性の5-FUが投与された男性患者と、揮発性のシクロホスファミドが投与された女性患者で汚染が確認された。排泄物には抗がん剤の未

変化体や代謝産物が含まれるため、便器周囲への飛散を最小限にすることが必要である。男性患者では、座位で排尿し、尿勢、排尿角度、排尿位置に注意し、揮発性薬剤が投与された女性患者も便器周りを汚染させないように意識しながら排尿する必要がある。

F. 引用文献

- 1) 日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本臨床腫瘍薬学会編 “がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン” 金原出版 東京 2015 pp.66-67
- 2) 森本茂文、藤井千賀、吉田仁、畑裕基、照井健太郎、阿南節子、櫻井美由紀 “抗がん薬の安全取り扱いに関する指針作成のための医療機関における排泄物による汚染実態調査” 日本病院薬剤師会雑誌 48 : 1339-1343 (2012)
- 3) 佐藤淳也、森恵、佐々木拓弥、二瓶哲、熊谷真澄、山内敏司、高橋勝雄、工藤賢三 “抗がん剤調製環境における汚染調査～クーポン法による 5-FU モニタリングの有用性～” *YAKUGAKU ZASSI* 134 : 751-756 (2014)
- 4) 柳原良次、苫米地敬、折山豊仁、奈良克彦、徳田篤志、片岡ヤス子、小見山智恵子、中島克佳、鈴木洋史 “新しい飛散調査法（サンプリングシート法）を用いた抗悪性腫瘍薬の飛散状況の評価” 日本病院薬剤師会雑誌 50 : 61-65 (2014)
- 5) M Yuki, K Takase, S Sekine, T Ishida Evaluation of surface contamination with cyclophosphamide in the home setting of outpatients on cancer chemotherapy. *Journal of Nursing Education and Practice* 4 : 16-23 (2014)
- 6) 西垣玲奈、紺野英里、杉安美紀、米村雅人、大塚知信、渡邊協孝、軍司剛宏、戸塚ゆかり、若林啓二、遠藤一司、山本弘史 “抗がん薬による被爆防止を目的とした閉鎖式混合調製器具の有用性の検討” 日本病院薬剤師会雑誌 46 : 113-117 (2010)。
- 7) 佐藤淳也、森恵、熊谷真澄、中山誠也、山内敏司、工藤賢三、高橋勝雄 “抗がん剤調製に使用する閉鎖式調製器具「ケモセーフ®」の有用性評価” 日本病院薬剤師会雑誌 48 : 441-444 (2012)
- 8) 柳原良次、苫米地敬、阿部敏秀、折山豊仁、片岡ヤス子、小見山智恵子、中島克佳、鈴木洋史 “抗悪性腫瘍薬の混合調製から投与、廃棄までを考慮した曝露防止器材（ケモセーフ®）の評価” 医療薬学 39 : 117-124 (2013)
- 9) 高橋新次、前田章光、松崎雅英、梶田正樹、岩田修一 “新規閉鎖式混合調製器具「TEVADAPTOR®」のシクロホスファミド調製時の曝露防止に対する有用性” 日本病院薬剤師会雑誌 52 : 703-706 (2016)
- 10) International Society of Oncology Pharmacy Practicioners Standards Committee, ISOPP standards of practice. *Safe handking of cytotoxics. J Oncol Pharm Pract.* 13 : 66-69 (2007)
- 11) 内閣府：平成 29 年版高齢社会白書（全体版）（PDF 版）、2017 年 6 月 16 日
http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/zenbun/29pdf_index.html

2018年2月12日参照

- 12) 佐藤淳也、大久保春香、佐々木ゆうき、横井誠、荻野沙也佳、工藤賢三 “尿中排泄された抗がん剤のトイレにおける飛散性に関する実験的検討” 医療薬学 **43** : 328-335 (2017)
- 13) 望月千枝、藤川郁世、丁元鎮、吉田仁 “抗がん剤調製用安全キャビネットの清拭用洗浄液の比較” 日本病院薬剤師会雑誌 **44** : 601-604 (2008)
- 14) 濱宏仁、田中詳二、橋田亨 “オゾン水および事案塩素酸ナトリウムを用いた抗がん薬汚染環境の除染効果” 医療薬学 **41** : 740-749 (2015)

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 日本病院薬剤師会雑誌に投稿し、査読中

2. 学会発表

- 1) 第16回日本臨床腫瘍学会学術集会にて発表予定

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし