

令和元年9月18日現在

機関番号：23302

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K12069

研究課題名(和文) 外来化学療法における患者への暴露防止対策に関する研究

研究課題名(英文) PROTECTIVE MEASURES TO MINIMIZE CYCLOPHOSPHAMIDE ; INDUCED EXPOSURE RISK AFTER URINATION IN BREAST CANCER PATIENTS

研究代表者

牧野 智恵 (MAKINO, TOMOE)

石川県立看護大学・看護学部・教授

研究者番号：60161999

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、化学療法を受けている乳がん患者の尿からのシクロホスファミド(CPA)汚染環境に対する暴露対策を実施にともなう曝露量の変化を明らかにすることと、汚染環境に対する安価で完全なCPA除去方法を検討することである。結果、現在暴露対策のガイドラインで示されている「蓋を閉めて2回水洗する」ことによって、便座裏へのCPA量が増加していることが明らかになった。また、10枚重ねのトイレットペーパーに0.4ml程度の水分を噴霧し、一方向に1回拭き取りが有効であることが示唆された。また、最も注意すべき時間は、外来化学療法後、1日半までであることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗がん剤による尿によるトイレ汚染状況や、その有効な除去方法、さらに、唾液への排泄状況が明らかになったことによって、今後の外来化学療法を受ける患者が、自宅に戻った際の家族への暴露予防指導の資料になると思われる。特に、便器の清掃法や投与後唾液からのCPAの検出状況が明らかになったことによって、今後外来化学療法を受ける患者への在宅療養への清掃や調理時の注意指導内容に新たな示唆が得られたことは意義がある。

研究成果の概要(英文)：Purpose: (a) To evaluate protective measures from biological and surface contamination with cyclophosphamide (CPA) via urinary excreta in breast cancer patients after completion of the chemotherapy. (b) To evaluate safety, common wiping materials and methods to eliminate surface contamination.

Findings: CPA was detected in biological samples (urine, sweat and saliva) immediately after CPA administration. CPA on the back side of the toilet seat cover was slightly increased by flushing twice. CPA on patient's fingers was not increased using the toilet tissues wrapped round their hand 10 times. Residual CPA was not detected using the method of wiping with 10 scraps of toilet tissues soaked with water in one direction. It took one and a half days to minimize the exposure risk to family members after receiving outpatient chemotherapy.

研究分野：がん看護

キーワード：外来化学療法 暴露予防 トイレ汚染 唾液 乳がん患者 シクロホスファミド

1. 研究開始当初の背景

我が国の死因年次推移(死亡率(人口 10 万対))をみると、悪性新生物(以下、「がん」とする)が、昭和 56 年以降、死因順位第 1 位となっている¹⁾。

がんの 3 大治療として、手術療法・放射線療法・化学療法がある。特に化学療法は、分子標的薬の開発や支持療法の普及により急速に進化し、治療成績と共に生存率が伸びている。また、治癒を目指す治療以外にも、手術前後に行われる補助療法や症状緩和など様々な目的で行われるようになった。さらに、在院日数の短縮化、外来化学療法に診療報酬が認められたことなどを理由に、治療の場が入院から外来に移行しがん患者の QOL の向上に大きく貢献している。治療別割合²⁾でみると、化学療法が他の治療と比べ、80.5%と最も多くなっている。しかし一方で、1935 年に抗がん剤による発がん性が報告され³⁾、1979 年には Falck ら⁴⁾によって、化学療法に携わる医療従事者への曝露(以下、「職業性曝露」とする)による危険性が報告された。このように、化学療法は、近年治療効果が上がった一方、職業性曝露による危険性が伴うという新たな問題に直面している。

これらを受け、1990 年に米国医療薬剤師会(American Society of Health-System Pharmacists ; ASHP)は、化学療法中の患者及び医療従事者に危険がある薬剤として、「Hazardous Drugs」(以下、「HD」とする)の概念を提唱した⁵⁾。HD の定義として、①発がん性、②催奇性、③生殖毒性、④(低用量での)臓器障害、⑤遺伝性毒性の 5 項目が挙げられ、その後、米国国立安全衛生研究所(National Institute for Occupational Safety and Health ; NIOSH)が、⑥既存の HD に類似した化学構造及び毒性プロファイル、の項目を追加した⁵⁾。

外来化学療法を受ける患者が増加する中で、抗がん剤曝露は、医療従事者への職業性曝露のみならず、治療後の患者が自宅での生活をする中で、患者からの排泄物による家族への影響が懸念されている。特に、子どもは、発達中の細胞の障害に対する修復能力の限界や、発達期特有の行動や食習慣によって生じる特異的な化学物質曝露形態が影響することで、化学物質の有害性に対する脆弱性がある⁶⁾。乳がんの罹患率(全国推計値)を年齢階級別に見ると、30 代から増加しはじめ、40 歳代後半から 50 歳代前半にピークを迎えている⁷⁾。乳がんは、他のがんと比べ好発年齢が若いために、乳がん患者は、子育て中であることが多い。このため、外来化学療法を受けるがん患者の中でも、乳がん患者・家族への曝露防止支援は重要である。これを受け、2015 年 7 月に日本がん看護学会・日本臨床腫瘍学会・日本臨床腫瘍薬学会が合同で発刊した「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」⁵⁾(以下、「合同ガイドライン」とする)でも、化学療法中の患者・家族への曝露防止支援の教育の内容が追加され、その必要性が伺える。

そこで、われわれは、シクロフォスファミド(CPA)の投与を受けている患者の排泄(尿・唾液)からの CPA 排泄状況およびより効果的な HD の除去方法を明らかにすることによって、外来化学療法を受ける患者への自宅での曝露防止指導の資料にしたいと考えた。

2. 研究の目的

- (1) 汚染環境に対する安価で完全な CPA 除去方法を検討する。
- (2) 化学療法を受けている患者の 3 日以内の唾液への CPA 排泄状況を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 汚染環境に対する安価で完全な CPA 除去方法の検討

<ふき取り素材>

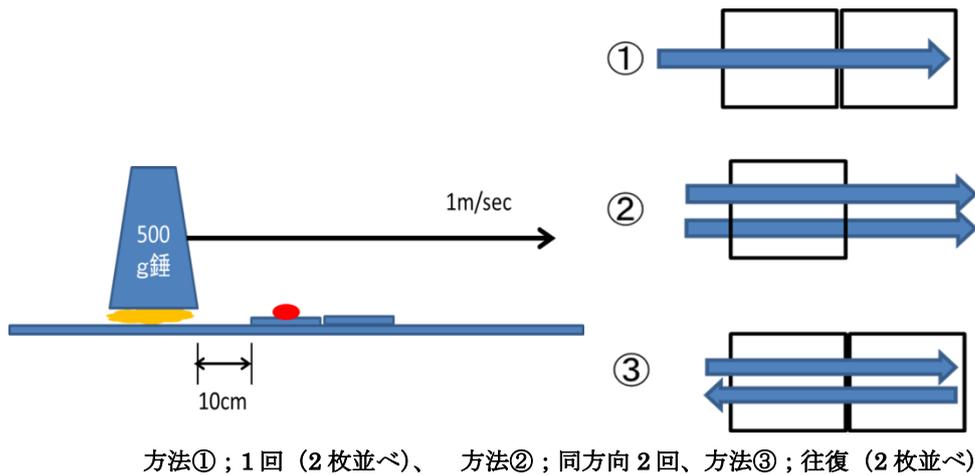
市販のトイレトペーパー10 枚重ね(素材 1:対象群)、市販のトイレトペーパー10

枚重ねを水道水（霧吹きで2回、0.4mL）で濡らしたもの（素材2）、薄手の市販のトイレ拭きシート（素材3）、圧手の市販のトイレ拭きシートB（素材4）を用いた。

<ふき取り試験方法>

- ・10cmX10cmのサンプリングシートの中心に、直径2cmの円を描き、円内に1 μ gのCPAを滴下し平均的に広げた（過去の実験結果を基に、CPA治療中の患者が利用するトイレの便座裏に付着する最大CPA量を1 μ gとした）。
- ・4種類のふき取り素材をサンプリングシートから10cm離して置き、500gの錘を載せ、サンプリングシートに向かって、1m/secのスピードで移動させた。移動方向は、図1に示した。
- ・サンプリングシート（添加側・拡散側）に残留しているCPA量を測定した。

*実験及びサンプリングシート上の残留CPA量の測定は、シオノギ分析センターにて、安全キャビネット内で行った。



方法①；1回（2枚並べ）、方法②；同方向2回、方法③；往復（2枚並べ）

図1 拭き取り方法

(2) 化学療法を受けている患者の3日以内の唾液へのCPA排泄状況調査

対象施設において、CPAを含む化学療法（FEC療法、EC療法、CAF療法、AC療法等）を受けており、乳がんと診断され告知されている患者を対象に、治療後の唾液からのCPA検出状況を調査した。

<データ収集方法>

- ・外来にて治療直後、帰宅後、朝食後・夕食後の唾液を対象者に採取してもらい、唾液採取終了後、シオノギ分析センター宛にクール宅急便で提出していただき、シオノギ分析センター株式会社にCPA量の測定を依頼した。
- ・唾液中濃度測定から検出されたCPA濃度を、治療直後を100%として、半減期を算出した。

*回収した唾液のCPA量の測定は、シオノギ分析センターにて、安全キャビネット内で行った。

4. 研究成果

(1) ディスポ紙によるCPA除去後の残留状況

10枚重ねたトイレトーパーに0.4ml程度の水分を含ませたもの（素材2）と、市販の圧手使い捨て材料（素材4）で、一方向拭き取る方法をとること、CPSの残量はゼロ

になった。そのほかの方法では、微量ではあるが便座に HD が残留することが明らかとなった（表 1）。

外来化学療法で CPA 投与を受け自宅等に帰る患者のトイレを介した同居家族への抗がん剤曝露予防をより安価で安全に実施するためには、患者自身がトイレ利用後、10 枚重ねのトイレットペーパー（又は、使い捨て厚手布等）に水霧吹きで 2 回スプレー（0.4ml）したもので、1 回拭き取るよう指導することが有効であることが示唆された。

表 1 拭き取り試験後の CPA 残存量

方法	シート	ふき取り後の残存量 (ng)			
		素材1(幹拭き)	素材2(水拭き)	素材3(市販薄手)	素材4(市販厚手)
①	添加側	4.66 ± 0.16	0	3.27 ± 1.03	0
	拡散側	7.35 ± 0.56	0	30.30 ± 5.42	0
②	添加側	7.83 ± 0.70	1.22 ± 0.62	41.47 ± 4.00	2.56 ± 0.08
③	添加側	5.07 ± 0.23	0.96 ± 0.30	20.66 ± 3.30	14.31 ± 4.19
	拡散側	7.07 ± 0.13	1.17 ± 0.22	32.13 ± 6.35	11.38 ± 2.85

(2) 化学療法を受けている患者の 3 日以内の唾液への CPA 排泄状況

研究対象者は 31 名（平均 56.7 歳）で、EC, TC, FEC 療法を受けており、1 人当たりの CPA 投与量は 600-1120/mg であった。唾液から検出された、直後の CPA 濃度は、15.4-48.5 (30.5 ± 8.0 (SD)) mg/mL であり、時間経過とともに、指数関数的減衰を示した。投与直後を 100% とし排泄状況を分析した結果、投与日の夕方には唾液からの検出量が 15-87%、翌朝（1 日目）には 2-18.9%、その夕方には 0.08-5.9%、2 日目朝には 0.02-0.6%、その夕方には 0.002-0.1% にまで減少した（図 2）。つまり、唾液からの CPA の排泄状況は、治療直後から翌日の夕方には、治療直後の約 6% 以下まで減少することが明らかになった。半減期は、6.51 ± 1.48 (SD) であった。70 歳以上の高齢者や、貧血傾向のあるものは、半減期が平均値以上で、唾液からの CPA 排泄が長引くという特徴が見られた。

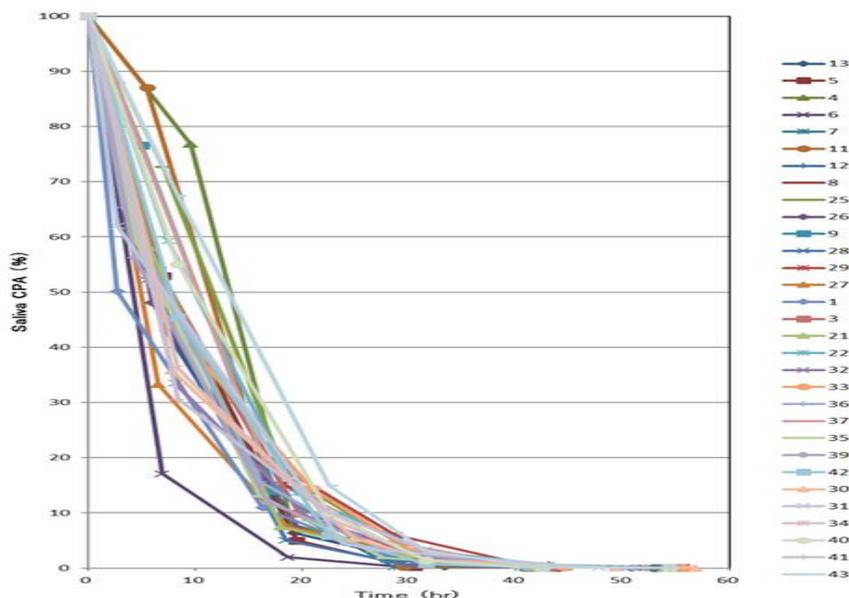


図 2 唾液中 CPA の時間推移 (%)

<引用文献>

- ① 平成 26 年 人口動態統計月報年計(概数) の概況 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai14/dl/gaikyou26.pdf>
(平成 27 年 11 月 28 日アクセス)
- ② がん対策について 厚生労働省：
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001sp25-att/2r9852000001spdf.pdf> (平成 28 年 4 月 14 日アクセス)
- ③ Haddow A(1935):Influence of Certain Polycyclic Hydrocarbons on the Growth of the Jensen Rat Sarcoma, Nature, 136, 868-869.
- ④ Falck K, Gröhn P, Sorsa M ら (1979) :Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs, Lancet, 1(8128), 1250-1251.
- ⑤ 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集 (2015) : がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2015 年版 (1), 金原出版株式会社, 東京.
- ⑥ 国立環境研究 子どもの健康と化学物質曝露
<http://www.nies.go.jp/kanko/news/25/25-5/25-5-06.html> (平成 27 年 12 月 25 日アクセス)
- ⑦ 国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (平成 27 年 12 月 25 日アクセス)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① 藪下 佳子、牧野 智恵、北陸 3 県の一般病院における抗がん剤暴露防止支援の実態、石川看護雑誌、査読有、14 巻、2017、pp. 111-120.

[学会発表] (計 4 件)

- ① 牧野 智恵、瀧澤 理穂、松本 智里、長谷川 昇、我妻 孝則、藪下 佳子、内村 恵里子、藤川 直美、外来化学療法を受ける乳がん患者の唾液からのシクロホスファミド排泄の実態調査、第 33 回日本がん看護学会、2019
- ② Tomoe Makino、Noboru Hasegawa、Keiko Yabushita、PROTECTIVE MEASURES TO MINIMIZE CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED EXPOSURE RISK AFTER URINATION IN BREAST CANCER PATIENTS、International Conference on Cancer Nursing (ICCN 2018)、New Zealand、2018
- ③ 牧野 智恵、藪下 佳子、長谷川 昇、便座に付着したシクロホスファミドの効果的な除去方法の検討、第 32 回日本がん看護学会、2018
- ④ 藪下 佳子、牧野 智恵、長谷川 昇、排泄環境におけるシクロホスファミド汚染の実態、第 24 回日本看護学会、2017

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：長谷川 昇

ローマ字氏名：HASEGAWA NOBORU

所属研究機関名：石川県立看護大学

部局名：看護学部 看護学科

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：

10156317

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：藪下 佳子

ローマ字氏名：YABUSHITA, keiko

研究協力者氏名：我妻 孝則
ローマ字氏名：WAGATUMA, takanori
研究協力者氏名：内村 里恵
ローマ字氏名：UTIMURA, rie
研究協力者氏名：藤川 直美
ローマ字氏名：FUJIKAWA, naomi
研究協力者氏名：久保 博子
ローマ字氏名：KUBO, hiroko
研究協力者氏名：青儀 健二郎
ローマ字氏名：AOGI, kenjirou

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。