

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 17 日現在

機関番号：84407

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590572

研究課題名（和文） 抗がん剤の職業被曝に対する生物学的指標の開発

研究課題名（英文） Determination of the biological marker against occupational exposure to antineoplastic drugs in health care workers.

研究代表者

吉田 仁（YOSHIDA JIN）

大阪府立公衆衛生研究所・衛生化学部・研究員

研究者番号：00332453

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、日本の医療現場で多用されているシクロホスファミドおよびフルオロウラシルおよびに対する高感度で選択的な生物学的指標の測定方法を開発し、医療従事者の抗がん剤曝露状況を明らかにすることである。

本研究により、フルオロウラシルの代謝物であるアルファ-フルオロ-ベータ-アラニン(AFBA)は、医療従事者の抗がん剤曝露状況を明らかにし、なおかつ職場環境改善を評価するツールとしても有用であることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：We aimed to develop the quantitation method of the biological markers of cyclophosphamide and fluorouracil, and evaluate the occupational exposure level of these drugs among health care workers.

As results, alfa-fluoro-beta-alanine (AFBA, a major metabolite of fluorouracil) could be the useful biological marker to evaluate the occupational exposure level to fluorouracil and the effectiveness of the control measures.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
22 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
23 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
24 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、衛生学

キーワード：抗がん剤、職業的曝露、生物学的指標、安全対策

1. 研究開始当初の背景

抗がん剤の多くは細胞の DNA を傷害する、あるいは細胞分裂を阻害することによってがん細胞を殺すが、がん細胞だけでなく正常細胞にも影響を及ぼす。欧米では医療従事者の抗がん剤への曝露による危険性が指摘され始め、各国で病院に対して、抗がん剤の安全な取り扱いについて強制力をもつ指針が

作成され実践されている。日本では、日本病院薬剤師会が抗がん剤取り扱いに関するガイドラインを制定し、医療現場の職場環境の改善に努めている。

化学物質に対する安全対策の評価の際、従事者の化学物質への曝露量を明らかにする必要がある。国外の研究では、従事者の曝露量を尿中に排泄されたシクロホスファミド

(CPA) 未変化体を指標として評価しているが、外部からのコンタミネーションの問題がある。また、医療現場では CPA 以外にも多くの抗がん剤が調製されている。とくにフルオロウラシル (5FU) は、これまで調査した施設において CPA の 10~100 倍の環境汚染が見られ、この濃度は海外の報告より高いレベルであったため、早急に 5FU の曝露評価を実施する必要がある。

2. 研究の目的

本研究では、CPA および 5FU に対する高感度で選択的な生物学的指標の測定方法を開発し、医療従事者の抗がん剤曝露状況を明らかにする。そして、病院が実施する安全対策の有用性を、医療従事者の抗がん剤曝露量を調べることで評価する。

3. 研究の方法

われわれは、CPA の生物学的指標として尿中代謝物の 1 つである 4-ケト・CPA に、5FU の生物学的指標として主要な尿中代謝物であるアルファ・フルオロ・ベータ・アラニン (AFBA) にそれぞれ着目して、分析方法を開発した。

次に国内 5 病院において採取した抗がん剤を調製する薬剤師の 1 日尿試料のべ 26 名の 4 ケト CPA および AFBA 量を測定し、職場環境中濃度との関連性を調べた。

さらに、国内 1 病院において継続的に職場環境試料および調製者の尿試料を採取し、安全対策の進行状況と、抗がん剤の汚染および調製者の曝露状況との関連性を調べた。

4. 研究成果

4 ケト CPA については、尿試料を酢酸エチル抽出後に無水トリフルオロ酢酸誘導体化したものをガスクロマトグラフ二重収束型質量分析計により高感度かつ精度よく分析できることを見出した。また、AFBA については、尿試料を S エチルトリフルオロアセテート誘導体化-酢酸エチル抽出-塩化アセチル n ブチルアルコール誘導体化-フロリジルカラム精製したものをガスクロマトグラフ二重収束型質量分析計により高感度かつ精度よく分析することが可能となった。

われわれが開発した分析方法により、国内 5 病院に勤務する薬剤師の 1 日尿試料中ケト CPA および AFBA を測定した。その結果、いずれの薬剤師の尿からケト CPA は検出されなかった。一方、AFBA については、26 名の内、13 名の 1 日尿から検出された。その平均濃度は、72 ng/day (範囲、検出下限値未満-554 ng/day) であった (図 1)。

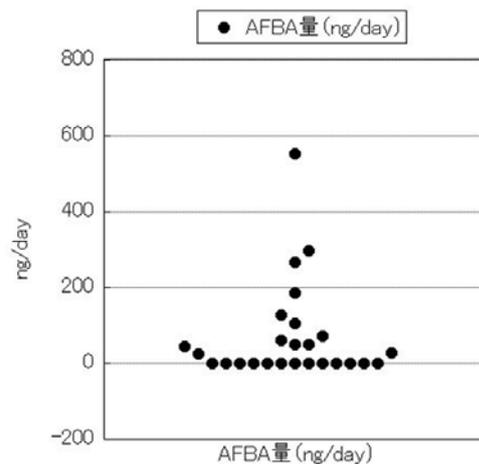


図 1 国内 5 病院に勤務する薬剤師の 1 日尿中 AFBA 測定結果。

抗がん剤を調製する薬剤師の尿から AFBA が検出されたことから、薬剤師が職業的に 5FU に曝露されていることが明らかになった。さらに、薬剤師が勤務する病院の抗がん剤調製室内 5FU 汚染量によって対象者を 2 つのグループに分類し、グループ間の 1 日尿中 AFBA 量を比較した。職場環境中 5FU 量が少なかったグループに比べて、職場環境中 5FU 量が多かったグループは、有意に尿中 AFBA 量が多かった (図 2)。

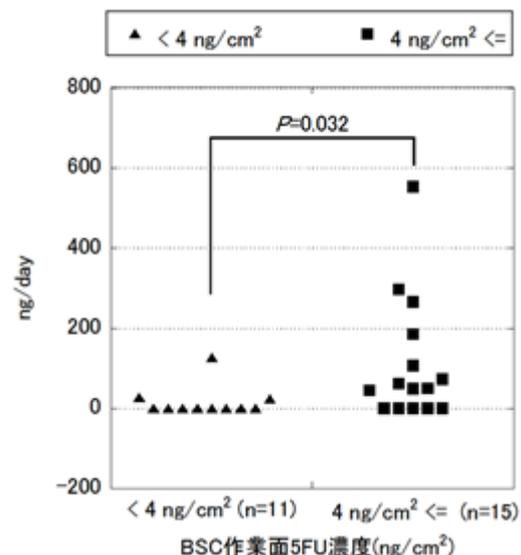


図 2 職場環境中 5FU 濃度 (BSC 作業面 5FU 濃度) が高い薬剤師のグループは、低いグループに比べて有意に AFBA 量が多かった (マンホイットニーの U 検定)。

われわれは、職場環境中 5FU 汚染量と調製する薬剤師の 5FU 曝露量における相関関係を見出した。

次に、国内 1 病院を対象に継続的に職場環境中抗がん剤濃度および薬剤師の 1 日尿中ケト CPA および AFBA 量を測定した。ところで、われわれはこれまでの調査研究結果等を基に安全な抗がん剤調製のためのチェックリストを開発した(吉田ら, 2011)。チェックリストを用いて、病院における安全対策の進行度を点数化して、チェックリストの目標点数に満たない期間を目標未達成期間に、点数が目標点数を満した期間を目標達成期間に分類した。その結果、目標未達成期間に比べて目標達成期間における職場環境中 CPA および 5FU 量は有意に減少した(図 3)。

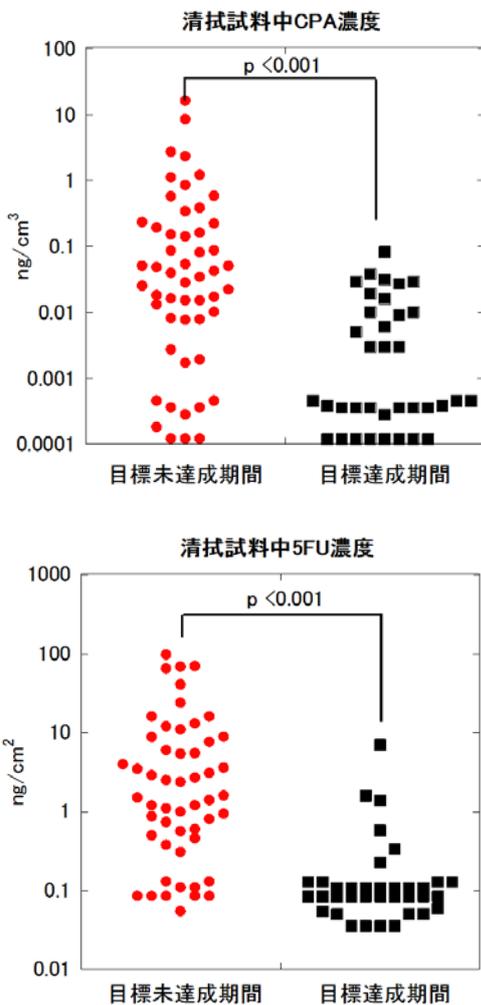


図 3 目標達成期間における職場環境中(清拭試料中) CPA および 5FU 濃度は、目標未達成期間に比べて有意に減少した(マンホイットニーの U 検定)。

いずれの薬剤師の尿から 4 ケト CPA は検出されなかったが、AFBA が 17 中 7 名か

ら検出された。そして、有意ではなかったが、目標達成期間における薬剤師の 1 日尿試料中 AFBA は、目標未達成期間における薬剤師の尿中 AFBA に比べて減少傾向を示した ($p=0.061$) (図 4)。

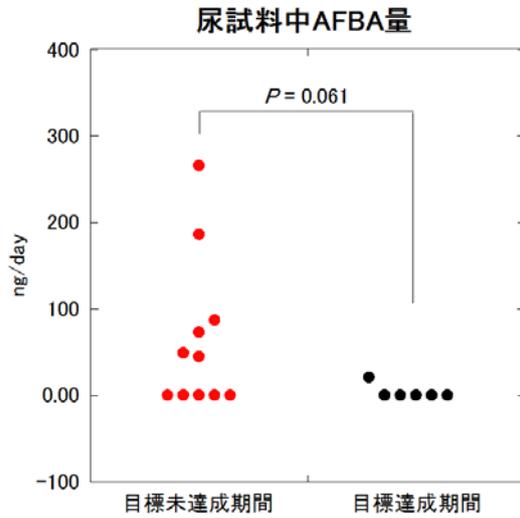


図 4 目標達成期間における薬剤師の 1 日尿中 AFBA 量は、目標未達成期間に比べて減少傾向を示した(マンホイットニーの検定)。

このことから同一の病院においても、安全対策を充実させることにより、薬剤師の 5FU 曝露量を低減することが可能であることを証明することができた。同時に、尿中 AFBA 量は、抗がん剤調製現場における職場環境改善のための有用なツールとして利用できることが明らかとなった。

(引用文献)

吉田 仁, 甲田茂樹, 吉田俊明, 西田升三, 熊谷信二. 安全な抗がん剤調製のためのチェックリスト活用の提案. 医療薬学. 2011; 37: 145-155.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Yoshida J, Koda S, Nishida S, Nakano H, Tei G, Kumagai S. Association between Occupational Exposure and Control Measures for Antineoplastic Drugs in a Pharmacy of a Hospital. Ann Occup Hyg. 2012; doi:10.1093/annhyg/mes061. 査読有

[学会発表] (計 1 件)

吉田仁, 甲田茂樹, 西田升三, 熊谷信二.

抗悪性腫瘍剤フルオロウラシルの尿中代謝物であるアルファ-フルオロ-ベータ-アラニンの分析法の検討. 第 54 回日本産業衛生学会. 名古屋, 2012.

〔その他〕

ホームページ等

吉田仁. 病院内薬局における抗がん剤汚染と安全対策. 大阪府立公衆衛生研究所メルマガジン かわら版@iph-第112号- 2012年12月28日発行メルマガ

<http://www.iph.pref.osaka.jp/merumaga/back/112-2.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 仁 (YOSHIDA JIN)

大阪府立公衆衛生研究所・衛生化学部・研究員

研究者番号 : 00332453

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :