

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26671014

研究課題名(和文)エビデンスに基づいた在宅がん患者の治療に伴う家族への抗がん剤曝露予防対策

研究課題名(英文)Prevention measures of family members to exposure antineoplastic drugs based on the evidence

研究代表者

結城 美智子(YUKI, MICHIKO)

北海道大学・保健科学研究所・教授

研究者番号：20276661

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、抗がん薬のひとつであるcyclophosphamide(CPA)の内服または静脈注射によるがん化学療法を受けた患者とその同居家族を対象として、曝露の有無を確認することである。方法：CPA内服薬の治療を受けた患者Aと患者Bは内服後約3日間に採取したすべての検体からCPAが検出された。患者Aの家族からの検体からはCPAは検出されなかった。CPAの静脈注射を受けた患者Cと患者Dそれぞれ20検体と15検体全てからCPAが検出され、患者Cの家族2名のうち1名から、患者Dの家族3名のうち2名から検出された。結論：注射によるCPAの抗がん薬治療を受けた患者の家族の曝露が認められた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to confirm if the families of patients who received chemotherapy via oral administration or intravenous injection of CPA were exposed to CPA. This was done by measuring the amount of CPA excreted in the urine for approximately 3days after CPA therapy. Results showed that the families of patients who received outpatient CPA chemotherapy were exposed to the patient drug, presumably via residue in the patients excrement and other body fluids.

This indicated the need for anti-cancer drug exposure prevention in the families of patients at home settings.

研究分野：看護学

キーワード：抗がん薬 曝露 外来化学療法 がん患者 家族 自宅

## 1. 研究開始当初の背景

がん患者の治療方法には入院せずに外来で行う化学療法が普及してきているが、その安全性の問題として抗がん薬曝露による人体への影響（発がん性、遺伝毒性、不妊、胎児流産、先天性異常、急性アレルギー反応等）が明らかになっている。化学療法の抗がん薬は DNA に障害を与える薬剤であり、腫瘍細胞のみならず正常細胞への障害の危険性がある。抗がん薬は投与量の 10% が活性化されたままの状態です尿や便等に排泄され、患者に接する人々は最低でも投与後 48 時間程度は患者の排泄物等からの抗がん薬曝露の危険がある。1970 年代から諸外国の研究により、抗がん薬を取り扱っている医療機関内の看護師、薬剤師、医師の抗がん薬曝露による健康問題が指摘され、近年ではこれらの医療従事者の抗がん薬曝露による遺伝子への影響も明らかになってきており、国際的に標準化された対策が講じられてきている。

一方、医療機関以外での抗がん薬曝露に関する実態は明らかにされていないにもかかわらず、その対策は医療機関内における対策方法に準じている。この状況はわが国のみならず国際的にも同様である。近年増加している外来で化学療法を受ける患者の治療後に生活する自宅において活性化されたままの抗がん薬を含む排泄物の処理、排泄残留物の存在、排泄物を介した同居家族への抗がん剤曝露の実態はこれまで明らかにされていない。これらの状況から、医療機関に準じて行われている抗がん薬曝露予防対策の適切性、有効性が評価できていない。がん患者の化学療法は数週間単位で繰り返し行われることから、小児を含めた家族の抗がん薬曝露による健康問題は非常に重要な社会的課題であると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、外来化学療法を受けたがん患者の自宅において活性化されたままの

抗がん薬が含まれる患者の排泄物（又は排泄残留物）を介して同居家族に曝露しているかどうかを証明し、有効な予防対策を検討するための資料とすることである。

## 3. 研究の方法

外来で CPA による治療を受ける患者に対して、診察の際に主治医から本研究の主旨を説明し、同意の得られた患者に対して、文書と口頭により研究者から再度の説明と本研究への参加協力を依頼し、承諾の得られた患者とその家族を対象とした。

患者が外来での抗がん薬治療終了から約 3 日間に、患者尿からの CPA 量を測定し経時的に排泄される CPA の量を把握するとともに、同じ時間帯で同居家族の尿から CPA 量を測定した。

### 1) 対象

A 病院腫瘍センターに通院し、化学療法を受けている患者とその同居家族（1～3名）とした。

患者の選択基準として、患者の治療薬剤が Cyclophosphamide (CPA) であること、同居家族は、重篤な疾患やがん治療を受けておらず、日常生活が自立していることとした。

検出薬剤を CPA とした理由は、WHO の下部機関である IARC により「ヒトに対して発がん性がある」と評価されている 使用頻度が高い 専門の分析機器で分析できる薬剤である 3 点である。

### 2) 尿検体の採取方法

患者と家族は自宅で排尿する都度、1 回尿量を記録する 排尿時間を記録する 全尿の一部（約 10mL）を採取後、専用の冷凍庫で保管することとした。

なお、自宅での尿採取は可能な都合にあわせて行う。専用の小型冷凍庫は採尿キットとともに研究者が患者の自宅に届け、採尿終了日も研究者が自宅を訪問し、検体と専用の小型冷凍庫を回収した。

### 3) A 病院における抗がん剤曝露予防に関する患者への教育

本研究の対象者である患者は、調査開始前に、外来治療の際に通常で行われる医療従事者（医師または看護師）からの「抗がん剤曝露予防に関する教育・指導」を受けている。抗がん剤曝露予防に関する教育・指導の主な内容は、次の通りである。

抗がん剤の曝露予防期間は原則として、注射の場合は治療後最低 2 日間、内服薬の場合は最終内服日から 2 日間であること

排泄物についての注意：使用後はトレイの蓋を閉めて 2 回流す、男性も便座に座って排泄する、便器や床が尿で汚れた場合は、多目のトイレットペーパーでふき取り、トイレに流す、排泄後は流水と石鹸で手をよく洗う、トイレの掃除はこまめに行う、排泄物や嘔吐物を家族が片付けるときは使い捨ての手袋を着用すること

排泄物・嘔吐物が付着した衣類等の取り扱い - 次亜塩素酸ナトリウムで消毒後に予洗いし、その他の物とはわけて洗濯する

抗がん剤内服時の注意：家族（特に子ども）が間違えて内服しないように保管場所を決める、内服薬は直接に手に触れないように紙コップなどに入れて飲む、家族が介助する時も薬に直接に触れないように使い捨て手袋等を使用する、もし薬に触れた場合には他の物に触らないようにし、すぐに石鹸と流水でよく手を洗う

### 4) 分析方法

尿中 CPA 量の定量法は、LS/MS/MS（液体クロマトグラフタンデム四重対極型質量分析法）によるヒト尿中シクロホスファミドの定量法である。定量法として内部標準物質に CPA-d8 を用いた内部標準法により分析を実施した。尿検体を必要に応じて希釈し、内部標準液加え資料溶液とした。この資料溶液をウォータ - ズ製 LC/MS/MS を用いて、ESI 法の

ポジティブモードで測定する。CPA の検出限界は、0.03ng/mL である。

### 5) 倫理的配慮

対象者に対して、本研究への参加は自由意思に基づき、協力しない場合でも何ら不利益を被らないこと 研究参加に同意した後も、随時参加中止しても何ら不利益がないこと データは匿名で扱い、個人情報のデータは厳重に保護すること 質問には常時応じる準備があることを遵守することを説明した。

なお、本研究実施にあたり、北海道大学保健科学研究所倫理審査委員会（15-46）および A 病院倫理委員会の承認を得た。

## 4. 研究成果

### 1) 対象者の概要

対象患者はすべて女性の乳がん患者であり、40 代 2 名、60 代 2 名、計 4 名であった。また、CPA の与薬方法では経口が 2 名、静脈注射が 2 名であった。

### 2) 患者からの CPA 検出結果

患者 4 名の CPA 与薬方法と採取した尿検体からの CPA 検出結果を表 1 に示した。

患者 A は、外来で治療後に、CPA 内服薬をはじめて服薬してから 72 時間に 14 の尿検体を採取し、そのすべてから CPA が検出されていた。

患者 B は、外来で治療後に、CPA 内服薬を服薬して約 72 時間に 15 の尿検体を採取し、そのすべてから CPA が検出されていた。

患者 C は、外来で注射による CPA 投与後約 92 時間に 20 の尿検体を採取し、その全てから CPA の検出が認められた。

患者 D は、外来で注射による CPA 投与後約 72 時間に 18 の尿検体を採取し、その全てから CPA の検出が認められた。

表 1 患者の尿からの CPA 検出結果

	患者 A (60代)	患者 B (40代)	患者 C (60代)	患者 D (40代)
CPA 与薬方法	経口	経口	静脈注射	静脈注射
(治療直後から) 採尿期間	約 72 時間	約 100 時間	約 92 時間	約 72 時間
CPA 検出 (+) / 採尿検体数	14/14	15/15	20/20	18/18

### 3) 家族の尿からの CPA 検出結果

家族の尿からの CPA 検出結果を表 2 に示した。

家族は 1 名が 2 組、2 名が 1 組、3 名が 1 組であった。

患者 A の家族 1 名 (家族 A)、患者 C の家族 2 名 (家族 C-1、家族 C-2)、患者 D の家族 3 名 (家族 D-1、家族 D-2、家族 D-3) が対象となった。患者 B の家族は体調の都合により参加できなかった。

患者 A は CPA の経口投与がはじめて行われた後約 72 時間において家族 A が採取した 17 の尿検体からは CPA は検出基準以下であった。家族 C-1 は 6 検体のすべてにおいて CPA は検出基準以下であったが、家族 C-2 では 9 つの検体のうちの 1 つに CPA 8.76ng が検出され、異なる結果が示された。

患者 D の家族は同時間帯で 3 名が参加した。3 名のうち 2 名から CPA 検出が認められ、CPA の曝露があったことが認められた。個別にみると、患者 D-1 は 7 つの検体のうち 1 つに CPA 4.64ng が確認された。患者 D-3 は 11 の検体のうち 3 検体に CPA が検出され、その合計量は 123ng であった。患者と同じ生活空間で行動していても、主に過ごす空間とその時間帯により、曝露経路は異なると推察された。

家族 C-2 や家族 D-1、D-3 で検出された CPA 量は、職業性曝露で医療従事者から検出されている量と比較して少なくない量であることから、医療従事者のみならず、患者の家族への曝露対策は重要であることが確認された。

表 2 家族の尿からの CPA 検出結果

家族	家族 A	家族 B	家族 C		家族 D		
			C-1	C-2	D-1	D-2	D-3
CPA 検出 (+) / 採尿検体数	0/17	/	0/6	1/9	1/7	0/7	3/11
検出 CPA 量 (ng)	-	-	-	8.76	4.64	-	123

- : 検出基準以下

同じ同居家族であっても、複数家族で異なる結果が示された。家族の採尿は自宅にいる時間帯のみであったため、継続した採尿で CPA 検出を確認することは困難であった。しかしながら、家族の尿から CPA があったことは曝露されたことを意味しており、外来で化学療法を受ける患者とその家族に対して、患者の治療に伴う抗がん薬曝露予防の必要性が示唆された。

#### < 引用文献 >

日本がん看護学会、日本臨床腫瘍学会、日本腫瘍薬学会編、がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2015 年版、2015 社団法人日本病院薬剤師会監修、注射剤・抗がん薬無菌調整ガイドライン、薬事日報社、2008

IARC monographs: chemicals and industrial processes associated with cancer in humans, Vol.20, Lyons, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1979, 1-70

Falck K, Gröhn P, Sorsa M, et al, Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. Lancet

Sorsa M and Anderson D, Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents, Mutat Res, 355, 1996, 253-261

Hoffman DM, Reproductive risks associated with exposure to antineoplastic agents: A review of the literature, Hosp Pharm, 21, 1986, 930-940  
NIOSH Alert, Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in the health care setting: U.S. Department of Health and Human Services, Cincinnati, 2004, 15-19.  
Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for

Occupational Safety and Health , 2004.

Occupational Safety and Health Administration (OSHA). OSHA technical manual, TED 1-0. 15A, Sec VI, Chapt II: Categorization of drugs as hazardous 1999

American Society of Health System Pharmacists (ASHP) , ASHP guidelines on handling hazardous drugs , Am J Health Syst Pharm , 63 , 2006 , 1172-1191

Polovich M , Safe handling of hazardous Drugs , *Oncol Nurs Society*. Second Edition. , 2011.

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

結城美智子、外来・在宅がん化学療法における抗がん薬曝露予防の現状、看護技術、査読無し、62 巻、2016、160-164

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者

結城 美智子 (Yuki, Michiko)

北海道大学・大学院保健科学研究所・教授  
研究者番号：20276661