

医療従事者への抗がん剤ばく露とリスクアセスメント手法の確立

第一報 抗がん剤ばく露の実態解明と安全対策の提案

吉田 仁^{*1} 熊谷 信二^{*1*2} 吉田 俊明^{*1} 宮島 啓子^{*1} 甲田 茂樹^{*3}

3病院の抗がん剤調製室を測定したところ、程度に差はあるものの、いずれの病院からも抗がん剤が検出された。安全キャビネット (BSC) 内空気およびエアコンフィルタ拭き取り試料から抗がん剤が検出されたことから、調製時に飛散した、もしくは室内に残存した抗がん剤が空气中に飛散する可能性が示唆され、また、抗がん剤ばく露低減のための BSC の重要性が再認識された。クローズドシステムは抗がん剤の職場環境汚染および調製者へのばく露を明らかに減少させたが、クローズドシステム (閉鎖系注入器具) だけでは完全に抗がん剤の汚染とばく露を予防できなかった。そのため、調製室内の清掃等を含めた安全対策が必要となった。BSC 内の清掃には消毒用エタノールのみでは不十分であり、水および水酸化ナトリウム液による拭き取りが重要であった。BSC の中と外を往復するステンレストレイはなるべく汚染を少なくする必要がある。特に 5FU のカット後のアンブル等で汚染されたステンレストレイは作業台をはじめ、調製室全体を汚染する可能性が高い。3病院とも抗がん剤汚染がみられた作業台および床の適切な清掃方法を検討する必要がある。また、BSC 内のみならず調製室内全体が抗がん剤に汚染されている可能性あるため、調製室内に出入りする人への対策が必要と考えられた。3病院いずれにおいても、最も抗がん剤濃度が高かった 5FU については、適切な容器および容量の設定が望まれる。

キーワード: 医療現場, 抗がん剤調製作業, ばく露評価, クローズドシステム, 安全対策

1 はじめに

本研究の目的は、日本の医療現場の抗がん剤による汚染実態を明らかにするとともに職場環境中抗がん剤汚染の具体的な改善方法を提示し、その有用性を評価することである。

抗がん剤は細胞の DNA を傷害する、あるいは細胞分裂を阻害することによりがん細胞を殺すが、がん細胞だけでなく正常細胞にも影響を及ぼす。抗がん剤は通常、輸液に注入して使用されるが、その輸液の調製時や投与時および廃棄の際、医療従事者は、抗がん剤を吸入したり皮膚に付着したりする危険性がある。すなわち、調製業務を行う医療従事者は抗がん剤のばく露をもっとも受けやすい職種であると考えられる。アメリカの国立労働安全衛生研究所 (NIOSH) では、医療現場において抗がん剤、抗ウイルス薬、ホルモン、一部のバイオ医薬品など有害な薬剤 (Hazardous Drugs) を取扱うことにより、あるいはその近くで働くことにより、皮膚発疹、不妊症、流産、場合によっては白血病やその他のがんを引き起こす可能性がある、と警告している [NIOSH 2004]。この警告の根拠として、1980 年代から医療現場の抗がん剤による汚染とその健康影響に関する多くの報告がある。たとえば、Falck らは、抗がん剤を取扱う看護師の尿中変異原性が事務員に比べて有意に高かったと報告している [Falck et al. 1979]。また Burgaz らは抗がん剤を取扱う医療従事者の姉妹染色体交換数が対照者に比べて有意に多かったと報告している [Burgaz et al. 2002]。これらの報告から欧米では医療従事者の抗がん剤へのばく

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きている。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 (1991, 2005 に改定) している。

我々は、ある医療施設の協力の下、抗がん剤の混合業務を担当する看護師の抗がん剤ばく露および生体影響について調査を行った [Yoshida et al. 2006]。調査の結果、抗がん剤を調製する際、職場環境に遺伝毒性のある抗がん剤が漏れ出て、それに看護師がばく露され DNA 損傷を受けている可能性が示唆された。このように日本でも医療現場が、抗がん剤に汚染され、医療従事者が生体影響を受けている事例が判明した。

そのため、我々は汚染実態を把握するのみでなく具体的な改善方法を提示する必要がある。海外ではクローズドシステムという器具 (閉鎖系注入器具) が抗がん剤調製に用いられている。このシステムは、バイアルとシリンジの間に特別な部品を装着することにより、抗がん剤が外部へ漏出することを防ぐことができるとされている。海外の文献では、クローズドシステムの有効性が報告されている [Harrison et al. 2006]。わが国においては、抗がん剤ばく露の危険性への認識不足や医療保険不適応あるいは、わが国の事例報告がない等の理由からクローズドシステムは、ほとんど普及していない。そのため、クローズドシステムがわが国の抗がん剤混合作業環境においても有用であるか検証する必要がある。本研究では抗がん剤による汚染が判明した病院 1 施設において従来の調製方法 (標準方法) とクローズドシステムを使用した調製方法 (CS 方法) における環境中抗がん剤濃度を測定し、両者を比較することにより、クローズドシステムの有用性を評価した。

*1 大阪府立公衆衛生研究所

*2 産業医科大学産業保健学部

*3 有害性評価研究グループ

また、クローズドシステムのみでなく作業方法、清掃方法を含めた総合的な対策が必要と考え、病院3施設の抗がん剤調製室の職場環境中抗がん剤濃度を測定し、病院が実施している抗がん剤取り扱い方法や備品の清掃方法等と汚染状況との関係を調べた。

2 研究対象と研究方法

抗がん剤のばく露実態の解明と安全対策の効果を評価するために、三つの医療機関に調査協力を依頼した。抗がん剤ばく露に対する安全対策として現在提案されているのは、シクロホスファミド (CPA) のミキシングの際のクローズドシステムのみであるため、このクローズドシステムについて CPA の汚染状況などを測定することで、その有効性を検討することとした。ついで、その他にも有害性が指摘されているフルオロウラシル (以下 5FU)、ゲムシタピン (以下 GEM) および白金製剤 (以下 Pt) に注目し、総合的な抗がん剤による汚染状況を検討することとした。

1) クローズドシステムの有用性の評価

協力の得られた1施設 (病院A) において現在日本で発売されている唯一のクローズドシステムであるカルメルファルマ社の PhaSeal® の有効性を以下の方法で検証した。クローズドシステムの概要を図1に示す。

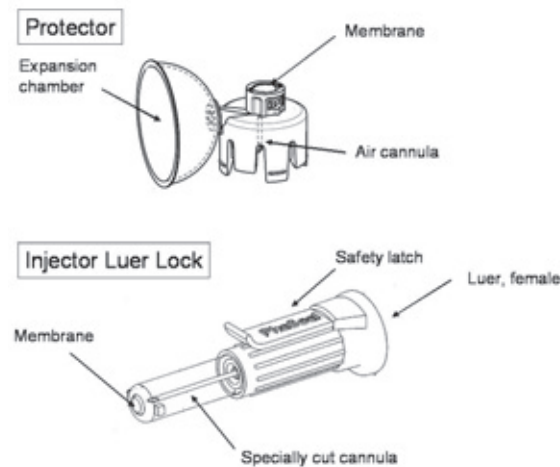


図1. クローズドシステムの構成

クローズドシステムはプロテクターおよびインジェクターの2種類の部品からなる。図2に薬剤の抜き取り方法を示す。インジェクターとプロテクターとの接続部はメンブレンで保護されており、接続時に互いのメンブレンが密着して気密状態となるため (図2-3) インジェクションルアーロック内の針は、外気にさらすことなくバイアルに刺入することができる (図2-4)。シリンジによる薬剤の注入時にバイアル内圧が上昇するが、プロテクターのチャンバーは、バイアル内の空気をチャンバー内に引き込みバイアル内圧を大気圧に保つ (図2-5)。そして薬剤の吸引時にはチャンバー内の空気がバイアル内に戻ることによりバイアル内圧が大気圧に保たれる (図

2-6)。このようにバイアル内圧が大気圧に保たれることにより、スプラッシュの発生が防がれる。

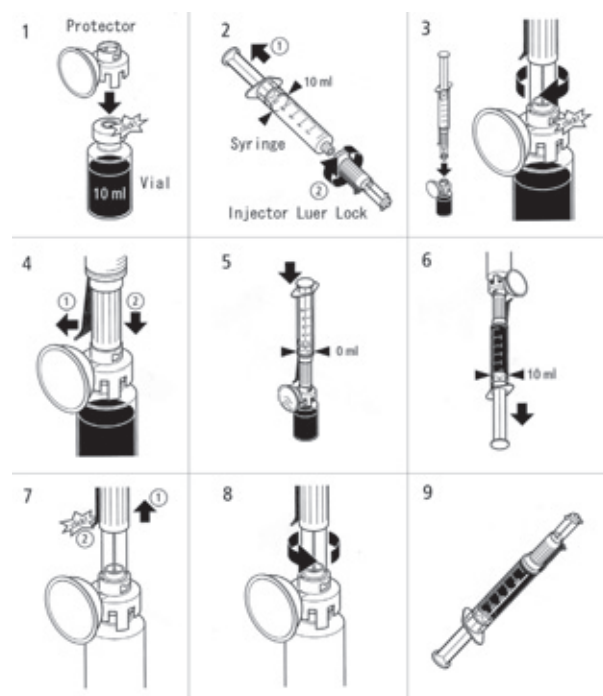


図2. クローズドシステムの使用方法

我々はまず、それまで実施されてきた標準方法により現場がどの程度抗がん剤に汚染されるか把握するため、隔週のペースで5回職場環境調査を行った。次に抗がん剤調製担当者に PhaSeal の使用に関するトレーニングを実施した後、CS方法により現場がどの程度抗がん剤に汚染されるか把握するため、隔週のペースで5回職場環境調査を行った。そして標準方法およびCS方法による抗がん剤の汚染状態を比較し、クローズドシステムにより、現場の抗がん剤汚染をどの程度改善できるか検証した。

職場環境指標として清拭試料および手袋試料中 CPA 濃度、ばく露指標として1日尿中 CPA 量を測定した。清拭試料の採取方法は、調製作業終了後に安全キャビネット (以下 BSC)、作業台、ステンレストレイ、作業台、および床に 0.03 M 水酸化ナトリウム液 10 ml を作業台およびトレイ上に滴下し、ティッシュ (JK ワイパー) を用いて拭き取った。拭き取ったティッシュに 0.03 M 水酸化ナトリウム液 20 ml を加えて超音波による抽出を1時間行い、分析用試料とした。手袋は、抗がん剤の混合調製作業時に着用していた手袋をポリプロピレン容器に採取した。手袋に 0.03 M 水酸化ナトリウム液 30 ml を加えた後、上下振とうにより抗がん剤を抽出し、分析用試料とした。抗がん剤調製担当者および調製補助者の1日尿を全て採取するため、調製開始時以降 24 時間までの尿を排尿時ごとに別々のポリプロピレン容器に保管した。メスシリンダーで尿量を計量し、そのうち 5.0 ml を分析用試料とした。

CPA の分析は Sessink らの方法に従って行った [Sessink et al. 1993]。試料溶液に内部標準 (CPAd6 体、2.5 μ g/ml) 100 μ l および 1M TrisHCl (pH8.0) 500 μ l を

加えた。ジエチルエーテル 20 ml を加えて 10 分間上下振とうし、遠沈した後、エーテル層を分取した。さらに、同様の操作を行い、エーテル層を分取した。エーテル層をエバポレーターおよび窒素吹き付け機を用いて乾固させた後、酢酸エチル 100 μ l および無水トリフルオロ酢酸 100 μ l を加えて 70°C で 30 分間反応させた。試料液を窒素吹き付け機にて乾固させた後、トルエン 100 μ l に溶解させたものを測定試料とした。CPA の分析には、ガスクロマトグラフ質量分析装置 (GC/MS) (5890 SERIESE 2 Plus, 5972 MASS SELECTIVE DETECTOR, 7673 GC INJECTOR, ヒューレットパッカー社) を用いた。分析条件は、下記の通りである。イオン化法; EI 法 70meV. イオン検出方法; SIM 方法. カラム; DB-5MS (30mX0.25mm, 0.25 μ m). 注入方法; スプリットレス法. キャリアガス; ヘリウム. カラム流速; 1ml/分. 注入口圧; 10.5psi. 注入口温度; 250°C. 検出器温度; 280°C. 昇温条件; 100°C (2分) \rightarrow 20°C /分 \rightarrow 200°C \rightarrow 4°C /分 \rightarrow 280°C (5分). 分析時間 35 分. 測定イオンおよび確認イオン; M/Z307 および M/Z309. 尿試料はマトリックス成分が多いため、高分解能 GC/MS を用いて測定した (日本電子, JMS 700 D). 分析条件は、以下の通りである。イオン化法; EI 法, 38 eV. イオン化電流; 600 μ A. 分解能; 10000, イオン検出方法; SIM 法. カラム; DB-5MS (30mX0.25mm, 0.25 μ m). 注入方法; スプリットレス法. キャリアガス; ヘリウム. カラム流速; 1ml/分. 注入口圧; 10.5psi. 注入口温度; 250°C. 検出器温度; 280°C. 昇温条件; 100°C (2分) \rightarrow 20°C /分 \rightarrow 200°C \rightarrow 4°C /分 \rightarrow 280°C (5分). 分析時間 35 分. 測定イオンおよび確認イオン; M/Z307.0226 および M/Z308.0289.

2) 3 医療施設における職場環境中抗がん剤汚染状況

協力の得られた 3 病院 (上記の病院 A, B および C) の抗がん剤調製室においてサンプリングを実施した。病院ごとのミキシング手順や清掃に違いがあるのか調べるために、調製作業の撮影を行った。職場環境指標として空気試料、清拭試料およびエアコンフィルタ拭い液中 CPA, 5FU, GEM および Pt を測定した。また、抗がん剤ばく露指標として抗がん剤を調製した薬剤師の 1 日尿中 CPA および Pt を測定した。

空気試料の採取方法は、以下の通りである。抗がん剤調製室の BSC 内および BSC 外の計 2 点を測定点とした。抗がん剤の捕集には石英繊維フィルタ (GLサイエンス) とエムポアディスク C18FF (3M) を装着したアルミ製ホルダー用い、 Σ 500 ミニポンプ (柴田科学) を用いて空気を 5.0L/分で吸引した。捕集時間は、作業開始時から作業終了時までとし、作業日 4 日分の空気を 1 セットの捕集材に捕集した。得られたフィルタにアセトンを加えて超音波による抽出を行った。窒素吹き付け機によって試料を乾固させた後、0.03M 水酸化ナトリウム液 8.0 ml に転溶し CPA 測定用に 5.0 ml, 5FU および GEM, および Pt 測定用にそれぞれ 1.0ml ずつ分取した。

清拭試料の採取対象は、BSC, 作業台 (作業者は BSC と作業台の間でミキシング作業を行う), ステンレストレイ作業台と床であった。調製作業終了後に 0.03 M 水酸化ナトリウム液を滴下し、ティッシュ (JK ワイパー) を用いて拭き取った。拭き取ったティッシュに 0.03 M 水酸化ナトリウム液を加えて超音波による抽出を 1 時間行い、分析用試料とした。CPA 測定用に 5.0 ml 分取した後、分析用試料 10 ml に酢酸を加えて pH 4.5-5.5 に調整して遠心濃縮機 (CC-101, トミー精工) を用いて 2.0 ml に濃縮した。そのうち 0.5ml を 5FU および GEM 測定用に分取し、Pt 測定用に 1 ml 分取した。

エアコンフィルタ拭い液試料の採取方法は、調製終了後に調製室内に取り付けられているエアコンのフィルタを取り出し、その表面を 0.03M 水酸化ナトリウム液に浸したティッシュで拭き取った。拭き取ったティッシュは、0.03 M 水酸化ナトリウム液を加えて超音波による抽出を 1 時間行った。CPA 測定用に 5 ml 分取した後、分析用試料 10 ml に酢酸を加えて pH 4.5-5.5 に調整して遠心濃縮機 (CC-101, トミー精工) を用いて 2 ml に濃縮した。そのうち 0.5ml を 5FU および GEM 測定用に分取し、Pt 測定用に 1 ml 分取した。

1 日尿の採取方法は、抗がん剤調製を行う薬剤師の調製開始時 24 時間までの尿を排尿時ごとに別々のポリプロピレン容器に保管した。メスシリンダーで尿量を計量し、CPA 分析用および Pt 分析用にそれぞれ 5.0 ml および 1.0 ml を分取した。

CPA の分析方法は上記と同様であり、空気試料およびエアコンフィルタ試料は高分解能 GC/MS を用いて測定した。

5FU および GEM の分析には、高速液体クロマトグラフ (L-2000 型, 日立) を用いた。分析条件は以下の通りである。検出器; 紫外吸光度検出器 (270nm), カラム; ODS-3 (GLサイエンス, 4.6 \times 250mm, 5 μ m), 移動相; 100mM 酢酸アンモニウム (pH6.5): メタノール = 97:3, 流速; 1ml/分, カラムオープン温度; 40°C, 注入量; 20 μ l. 分析時間; 空気, 清拭試料 20 分, エアコンフィルタ, 手袋, マスク 35 分。

Pt の分析には ICP-質量分析装置 (島津, ICPM8500) を用いた。各試料 1ml に 1% 硝酸 20ml 加えた後、フィルタろ過したものを分析用試料とした。Pt194 を測定し、内部標準として Ir192 を用いて補正した。

3 結果

1) 1 施設でのクローズドシステムの有用性の評価

病院 A でサンプリングした清拭試料中 CPA 濃度の結果を表 1 に示す。なお、標準方法およびクローズドシステム方法期間中の平均 CPA 取扱量はそれぞれ 2.76 \pm 1.50 および 2.36 \pm 1.46 g/日となり有意な差は認められなかった。

標準方法時では清拭試料のすべてから CPA が検出された。最も平均 CPA 濃度が高かった箇所はステンレストレイで、BSC 作業面, BSC 前面グリル, 作業台およ

び床に比べてそれぞれ、1.3, 1.1, 1.3 および 9.4 倍であった。一方、CS 方法時では清拭試料の 84% から CPA が検出された。最も平均 CPA 濃度が高かった箇所は BSC 前面グリルで BSC 作業面、ステンレストレイ、作業台および床に比べてそれぞれ、1.3, 2.6, 6.8 および 10 倍であった。CS 方法時の BSC 作業面、BSC 前面グリル、ステンレストレイ、作業台および床の平均 CPA 濃度は標準方法時に比べて 23, 24, 8.1 および 20% に減少した。クローズドシステムを用いることによりすべての清拭した箇所にて有意に CPA 濃度が減少した。

薬剤師が調製時に着用していた手袋試料中 CPA 濃度の結果を表 2 に示す。

標準方法時では、22 手袋試料中 15 試料から CPA が検出され、その平均値および中央値は 310 および 28 ng/ 一双となった。一方、CS 方法時では、27 手袋試料中 6 試料から CPA が検出され、その平均値および中央値は 51 および検出下限未満 ng/ 一双であった。CS 方法時の平均手袋中 CPA 濃度は標準方法時の 16% に減少し、また統計的に有意に減少した。

薬剤師の一日尿中 CPA 量の測定結果を表 3 に示す。

病院 A では 6 名の薬剤師がシフト制で抗がん剤調製を担当していた。標準方法時の 6 名の薬剤師の尿中 CPA 量の平均および中央値はそれぞれ 39 および 12 ng/ 日であった。標準方法時で最も高い CPA 量は 300 ng/ 日であった。クローズドシステム方法時の薬剤師の尿中の CPA 量の平均および中央値はそれぞれ 4.9 および 2.0 ng/ 日であった。クローズドシステム方法時の平均尿中 CPA 量は標準方法時に比べて 13% に減少し、また統計的に有意に減少した。

2) 3 医療施設における職場環境中抗がん剤汚染状況

① 抗がん剤の調製状況

3 施設の抗がん剤調製状況を表 4 に示す。

病院 A の抗がん剤調製室では入院患者および外来患者用の抗がん剤を調製していた。病院 B および C の抗がん剤調製室では外来患者用の抗がん剤を調製していた。病床数の最も多い施設は病院 B であり、ついで病院 C、A であった。3 病院いずれも薬剤師が抗がん剤を

表1 抗がん剤調製室における清拭試料中CPA濃度 (ng/cm²)

	標準方法					クローズドシステム方法					P値 ^{a)}
	n	平均	中央値	範囲	検出率 (%)	n	平均	中央値	範囲	検出率 (%)	
BSC作業面	21	1.2	0.093	0.0095-16	100	26	0.27	N.D	ND-4.4	46	<0.001
BSC前面グリル	20	1.4	0.20	0.036-8.4	100	20	0.34	0.031	0.0028-2.7	100	<0.001
ステンレストレイ	21	1.6	0.11	0.021-27	100	25	0.13	0.0034	ND-2.4	60	0.003
作業台	20	1.2	0.93	0.08-4.0	100	20	0.050	0.02	0.0073-0.23	100	<0.001
床	25	0.17	0.085	0.015-1.1	100	25	0.034	0.026	0.0093-0.099	100	<0.001

^{a)} Mann-WhitneyのU検定

表2 手袋試料中CPA量 (ng/一双)

標準方法					クローズドシステム方法					P値 ^{a)}
n	平均	中央値	範囲	検出率 (%)	n	平均	中央値	範囲	検出率 (%)	
22	310	28	ND-3200	68	27	51	N.D	ND-740	22	0.004

^{a)} Mann-WhitneyのU検定

表3 抗がん剤調製を行う薬剤師の一日尿中CPA量 (ng/日)

薬剤師	標準方法					クローズドシステム方法					p value ^{a)}
	サンプリング実施日数 (日)	平均	中央値	範囲	検出率 (%)	サンプリング実施日数 (日)	平均	中央値	範囲	検出率 (%)	
A	3	20	11	N.D-49	66	4	5.5	5.0	2.0-10	100	0.046
B	2	170	170	37-300	100	3	15	1.0	N.D-43	66	
C	2	26	26	N.D-52	50	1	N.D	N.D	-	0	
D	2	12	12	N.D-24	50	2	2.0	2.0	N.D-4.0	50	
E	2	8.5	8.5	N.D-17	50	3	3.0	2.0	1.0-6.0	100	
F	2	N.D	N.D	-	0	1	4.0	4.0	-	100	
6名の平均値および中央値		39	12				4.9	2.0			

^{a)} ウィルコクソンの順位和検定

調製していた。1日あたりの調製者人数は病院Aが最も多く、午前中は4名、午後は2名という体制で調製を行っていた。抗がん剤を最も取り扱う施設は病院Aであった。いずれの病院においても取扱量が最も多い薬剤は、5FU、ついでGEM、CPA、Ptの順となった。BSCの設置台数が最も多いのは病院Aであった。病院Aでは左側のBSCに2名の薬剤師が調製を行っていた。また病院Cでは1台のBSCで2名の薬剤師が調製を行っていた。BSCの形式は、病院Aのみ内部循環方式、病院BおよびCでは外部排気方式であった。

個人保護具について、いずれの病院も手袋を2重に着用していた。使い捨てキャップ、マスクおよびガウンについてもすべての病院で着用されており、特に病院Cでは2重にガウンを着用していて、そのうち1つのガウンに付属するマスクを着用することにより、マスクも2

重となっていた。抗がん剤を調製する際、通常の薬剤と異なり、バイアル内部の圧を陰圧にする技術が必要となるが、いずれの病院でも陰圧手技を実施していた。

クローズドシステムの使用について、病院Aでは上記の介入研究後にCPAへの適用が認められた。病院Bでは2008年9月からCPAへの適用が認められた。抗がん剤の漏洩の際に汚染を最小限度にとどめるために用いられるケモシートについては、病院AおよびCではBSC内で使用し、病院CではBSC外の作業台へも使用していた。調製終了後の空バイアルについては、病院AおよびBではBSC内に置いたビニール袋に入れて、袋がいっぱいになるとBSC下にあるプラスチック製密封式廃棄物入れへ廃棄していた。病院Aでは5FUのアンプルの頭部分はステンレストレイに置かれた後、ビニール袋に入れられていた。病院Cでは、調製後に看護師

表4 3病院の抗がん剤調製室における抗がん剤調製状況(2008年12月現在)

	病院A	病院B	病院C
調製対象	外来および入院患者の薬剤	外来患者の薬剤	外来患者の薬剤
病床数	500床	1000床	600床
調製担当者職種	薬剤師	薬剤師	薬剤師
1日あたりの調製者人数	2名から4名	2名	2名
抗がん剤調製量 (g/日)			
シクロホスファミド (CPA)	3.5	2.1	0.72
フルオロウラシル (5FU)	28.5	20	11
ジェムザール (GEM)	21.9	6.7	2.4
白金製剤 (Pt)	2.3	1.3	0.18
BSC設置台数	3台	2台	1台
BSC名称	VH-1300BH-2A/B3-C, NKシステム	YS-B-A93、湯山製作所	YS-B-A-170 A2N/D, 湯山製作所
BSC形式	内部循環	外部排気	外部排気
BSC換気効率 (回/時間)	-	14	22
個人保護具			
手袋	ニトリルゴム製手袋を2重に着用	ニトリルゴム製手袋2重に着用	内側ニトリル手袋、外側にラテックス手袋を着用
キャップ	着用	着用	着用
マスク	着用	着用	2重に着用
ガウン	着用	着用	2重に着用
陰圧手技	全員が実施	全員が実施	全員が実施
クローズドシステムの使用	シクロホスファミドのみに使用	シクロホスファミドのみに使用	なし
BSC内でのケモシートの使用	使用	なし	使用
作業台でのケモシートの使用	なし	なし	使用
調製済みバイアル瓶の処理	BSC内のビニール袋へ入れてまとめて密封式のプラスチック製廃棄物入れにいれる	BSC内のビニール袋へ入れてまとめて密封式のプラスチック製廃棄物入れにいれる	2重チャック付ビニール袋に入れて看護師の監査へ回す
BSC内清掃方法	消毒用アルコールを調製開始時と1日の終わりに吹き付けて拭う	消毒用アルコールを調製開始時と1日の終わりに吹き付けて拭う	作業開始時に消毒用エタノールを吹きつけた柄付のワイパーで拭う。作業終了後に水拭き2回、アルコールで1回拭う。1週間に一回0.3M水酸化ナトリウム液で拭く。
作業台清掃方法	特に決められていない	特に決められてない	1ヶ月に一回消毒用アルコールで拭く。ケモシートを1週間に一度交換す
ステンレスバット清掃方法	毎日流しで水洗いする	毎日流しで水洗いする	毎日流しで水洗いする
床清掃方法	夕方に薬剤師が掃除する	夕方に薬剤師が掃除する	夕方に清掃業者が掃除する

による監査を行うため、使用済みバイアルは2重チェック付ビニール袋に入れられた後、薬剤投与室に運び込まれていた。

BSC内の清掃方法については病院A、Bでは消毒用アルコールを調製開始時と1日の終了時に吹き付けて使い捨てワイパにて清拭していた。病院Cでは調製開始時に消毒用エタノールを吹き付けた柄付ワイパでBSC内を清拭し、作業終了後に水拭き2回、消毒用アルコールで1回清拭しており、週末にBSC内を0.3M水酸化ナトリウム液で清拭していた。作業台の清掃方法については、病院AおよびBでは清掃方法などは特に決められ

ていなかった。病院Cでは1ヶ月に一度消毒用アルコールで清拭しており、また、作業台上のケモシートも1週間に一度交換されていた。BSC内に入るステンレスバットやトレイの清掃方法については、いずれの病院も毎日水洗いを実施していた。床清掃方法については、病院AおよびBでは調製を行う薬剤師が保護具を着用した状態で清掃を行っていたが、病院Cでは清掃業者が掃除を行っていた。

②抗がん剤による汚染状況

3病院の職場環境指標および抗がん剤曝ばく指標を表.5および表.6に示す。

表5 病院内抗がん剤調製室における職場環境指標

	病院A				病院B			
	CPA	5FU	GEM	Pt	CPA	5FU	GEM	Pt
BSC作業面 (ng/cm ²)	0.22	12.1	2.5	0.014	0.18	43	1.7	0.20
BSC前面グリル (ng/cm ²)	0.002	26	9.2	0.051	0.023	33	3.3	0.32
ステンレストレイ (ng/cm ²)	N.D	27	9.4	0.049	N.D	10	0.27	0.012
作業台 (ng/cm ²)	0.007	0.34	1.9	0.028	N.D	1.5	N.D	N.D
床 (ng/cm ²)	0.032	N.D	N.D	N.D	0.0022	0.57	1.8	N.D
点滴受け渡しカウンター (ng/cm ²)	-	-	-	-	N.D	N.D	0.8	0.005
PC台 (ng/cm ²)	-	-	-	-	N.D	1.00	N.D	N.D
BSC内空气中濃度 (ng/m ³)	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	42
BSC外空气中濃度 (ng/m ³)	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
エアコンフィルタ付 着量 (ng)	5.6	4600	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D

表5 病院内抗がん剤調製室における職場環境指標 (続き)

	病院C (1回目)				病院C (2回目)			
	CPA	5FU	GEM	Pt	CPA	5FU	GEM	Pt
BSC作業面 (ng/cm ²)	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	0.12	N.D	N.D
BSC前面グリル (ng/cm ²)	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	7.0	N.D
ステンレストレイ (ng/cm ²)	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
作業台 (ng/cm ²)	N.D	0.95	N.D	N.D	N.D	0.38	0.28	N.D
床 (ng/cm ²)	N.D	0.96	N.D	N.D	N.D	0.73	N.D	N.D
点滴受け渡しカウンター (ng/cm ²)	-	-	-	-	-	-	-	-
PC台 (ng/cm ²)	-	-	-	-	-	-	-	-
BSC内空气中濃度 (ng/m ³)	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
BSC外空气中濃度 (ng/m ³)	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
エアコンフィルタ付 着量 (ng)	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D

表6 3病院に勤務する薬剤師における抗がん剤の尿中排泄量

	病院A		病院B		病院C (1回目)		病院C (2回目)	
	担当 CPA (ng/day)	Pt (ng/day)	担当 CPA (ng/day)	Pt (ng/day)	担当 CPA (ng/day)	Pt (ng/day)	担当 CPA (ng/day)	Pt (ng/day)
調製	N.D	N.D	調製	11	N.D	調製	N.D	N.D
調製	N.D	N.D	調製	N.D	N.D	調製	N.D	N.D
調製	N.D	N.D	調製補助	N.D	N.D	調製	N.D	N.D
調製	N.D	N.D						
調製	N.D	N.D						
調製以外	N.D	N.D						
調製以外	N.D	N.D						

病院 A については、BSC 作業面および前面グリルから 4 種の薬剤がすべて検出された。ステンレストレイから 5FU、GEM および Pt が、作業台から 4 種すべての薬剤が、床からは CPA が検出された。4 種の薬剤の中で最も汚染が見られた抗がん剤は 5FU であった。CPA 濃度が高かった場所は BSC 作業面であり、 0.22 ng/cm^2 検出された。5FU 濃度が高かった場所は BSC 前面グリルおよびステンレストレイであり、それぞれ 26 および 27 ng/cm^2 検出された。GEM 濃度が高かった場所も BSC 前面グリルおよびステンレストレイであり、それぞれ 9.2 および 9.4 ng/cm^2 検出された。BSC 内および BSC 外の空気捕集試料から 4 種の抗がん剤は検出されなかった。一方、エアコンフィルタ試料から CPA および 5FU がそれぞれ 5.6 および 4600 ng 検出された。調製担当者および調製担当者以外の薬剤師のいずれの尿からも CPA および Pt は検出されなかった。

病院 B については、BSC 作業面および前面グリルから 4 種の薬剤がすべて検出された。ステンレストレイから 5FU、GEM および Pt が検出された。作業台からは 5FU が検出された。床からは CPA、5FU および GEM が検出された。病院 B では調製終了した薬剤は点滴受け渡しカウンターを介して看護師へ渡されていた。そのカウンターから GEM および Pt が検出された。また、病院 B は 3 病院の中で唯一パソコンが調製室内に設置されていたが、パソコンを置くテーブルから 5FU が検出された。4 種の薬剤の中で最も汚染が見られた抗がん剤は 5FU であった。CPA 濃度が高かった場所は BSC 作業面であり、 0.18 ng/cm^2 検出された。5FU 濃度が高かった場所は BSC 作業面であり、 43 ng/cm^2 検出された。GEM 濃度が高かった場所は BSC 前面グリルであり、 3.3 ng/cm^2 検出された。Pt 濃度が高かった場所は BSC 前面グリルであり、 0.32 ng/cm^2 検出された。BSC 内の空気捕集試料から Pt が検出されたが BSC 外の空気捕集試料からは薬剤は検出されなかった。エアコンフィルタ試料から薬剤は検出されなかった。調製担当者の一日尿から CPA が検出された。

病院 C について我々は 2 回サンプリングを実施したが、いずれの結果もほぼ同様であった。BSC 作業面から 5FU が検出され、BSC 前面グリルから GEM が検出された。ステンレストレイから薬剤は検出されなかった。作業台から 5FU および GEM が検出され、床から 5FU が検出された。4 種の薬剤の中で最も汚染がみられた抗がん剤は 5FU であった。CPA および Pt はいずれの場所からも検出されなかった。5FU 濃度が高かった場所は作業台および床で、それぞれ 0.95 および 0.96 ng/cm^2 で検出された。GEM 濃度が高かった場所は BSC 前面グリルであり、 7.0 ng/cm^2 検出された。BSC 内および BSC 外空気捕集試料から薬剤は検出されなかった。また、調製担当者の尿から CPA および Pt は検出されなかった。

4 考察

調製室内の職場環境指標およびばく露指標いずれにお

いてもクローズドシステムを用いることにより有意に減少したことから、クローズドシステムは抗がん剤の職場環境汚染および職業的ばく露の予防に有効な器具であることが明らかになった。標準方法時では、BSC 内のみならず作業台も BSC 内と同程度に汚染されていた。クローズドシステムを用いることにより、発生源からの汚染を減少させ、その結果として BSC 内は勿論、調製室内全体の環境汚染を低下させたことが、調製者のばく露を減少させた一因となっていると考えられた。

病院 A では以前、調製者の尿から CPA が検出されていたが、クローズドシステムを続けて使用した結果、尿中から CPA は検出されなくなった。

3 病院の中で最も清拭試料中抗がん剤濃度が低かったのは病院 C であった。その理由として調製する抗がん剤の量が他の 2 病院に比べて少ないことがまず挙げられる。しかし、病院 C は 5FU を病院 A の 39%、また病院 B の 55% の量を使用していたが、病院 A および B では BSC 作業面で 10 ng/cm^2 以上検出されているのに対して病院 C では 0.12 ng/cm^2 しか検出されなかった。病院 C では他の病院と異なり、BSC の毎日の清掃に消毒用エタノールのみならず水による拭き取りを行っていた。さらに週末には 0.3 M 水酸化ナトリウム液で清拭していた。この結果から、BSC の清掃には消毒用エタノール液のみでは不十分であり、水拭きを取り入れる必要があると考えられた。水酸化ナトリウム液による清拭は病院薬剤師会のガイドラインに記載されている。

病院 A および B では、BSC 内壁部分を清拭する際、薬剤師が BSC 内に上半身の一部を潜り込ませていた。一方、病院 C では柄付のワイパを用いて壁部分を拭き取ることにより、薬剤師が BSC 内に潜り込むことなく清拭を行っており、抗がん剤の体内取り込みを低減させていると考えられる。病院 B の抗がん剤調製量は病院 A のほぼ半分だったが、BSC 内の抗がん剤濃度はほぼ同レベルであった。病院 B では、BSC 作業面にケモシートを敷かず調製を行っていたことが原因の一つと考えられた。ステンレストレイの清掃方法は 3 病院とも水洗いであったが、病院 A、B ではそれぞれ、 27 および 10 ng/cm^2 検出されたが病院 C では検出されなかった。この要因の一つに病院 A では 5FU のアンプルの頭部分をステンレストレイに置いた後、ビニール袋に入れていたため、残存していた 5FU がステンレストレイに移行したものと考えられた。

一方、作業台上の抗がん剤濃度は 3 病院ともほぼ同レベルであった。作業台の清掃方法が取り決められていたのは病院 C のみであったが、1 週間ごとのケモシートの交換および 1 ヶ月に一度の清拭では不十分であると考えられた。また、床についても濃度は低い、3 病院ともに薬剤の汚染が見られた。床の具体的な清掃方法を検討する必要がある。病院 C では床の清掃を一般の清掃業者が行っているが、抗がん剤が検出されたことから保護具等を適切に着用する必要がある。病院 B においては、調製室内にパソコン台と看護師への薬剤受け渡しカウン

ターからも抗がん剤が検出された。パソコンを取り扱う薬剤師は保護具を着用しておらず、受け取りを行う看護師の保護具は手袋のみであったため、抗がん剤のばく露が懸念された。

3病院において最も飛散が多かった抗がん剤は5FUであった。取扱量が最も多いことと、5FUのみバイアルでなくアンプル製剤であることが要因と考えられた。また、5FUは調製量の変動幅が大きいにもかかわらず、1規格の製剤しか存在しない。そのため、処方によっては1処方でも10-15アンプルをカットする必要があるため、職場環境への負担が大きい薬剤と考えられた。

病院BのBSC内の空気捕集試料からPtが検出されたことから、調製時に抗がん剤は空気中あるいは粒子状に空気中に飛散することが明らかになった。これまでの研究では、空気中から抗がん剤を捕集した事例はほとんどない。その理由としてサンプリング技術の不備が最も大きい要因といわれている[NIOSH 2004]。これまでの研究では、主に石英フィルタのみによる捕集が大半であったが、本研究では、石英フィルタとエムポアディスクを併用し粒子状およびガス状の薬剤の捕集を行うことにより、より効率的に薬剤が捕集されたと考えられた。一方でいずれの病院からもBSC外の空気から抗がん剤が検出されなかったことから、3病院ともBSCが有用に作動していることが確認できた。ただし、病院Aではエアコンフィルタ付着試料からCPAおよび5FUが検出された。フィルタ付着物なので量的なことはいえないが空気中のホコリに薬剤が付着し、それがエアコンフィルタに捕集された結果と考えられた。病院Aの薬剤取扱量が最も多かったこと、また3病院の中で唯一内部循環式のBSCであったことが原因かもしれない。

3病院のすべての薬剤師の尿からPtは検出されなかった。病院AおよびCの薬剤師の尿からCPAは検出されなかった。特に病院Aではクロードシステムを使用する前と比べると明らかにばく露量が減少したといえる。病院Bの調製担当者1名からCPAが検出され、クロードシステムを使用する病院AおよびBいずれも清拭試料中からもCPAが検出された。一方病院Cではクロードシステムを使用していないにも関わらず、清拭および尿試料からCPAは検出されなかった。このことからクロードシステムの使用だけでは完全に抗がん剤の汚染とばく露を予防できず、取り扱い方法や清掃方法を含めた総合的な対策が必要であることが明らかになった。

6 まとめ

本研究で得られた知見は

- ① 抗がん剤調製室はBSC内のみならず室内全体の備品が抗がん剤に汚染される

- ② 抗がん剤調製量および調製方法によっては調製者は抗がん剤に被ばくする
- ③ 調製室内の作業環境によっては空気中の粒子やホコリに抗がん剤が付着し気中を漂う可能性が高い
- ④ クロードシステムを使用することは抗がん剤の汚染およびばく露に対して有効
- ⑤ BSCの使用は有効（BSC内の空気から抗がん剤が検出された）
- ⑥ BSC内のケモシートの使用はBSC内の抗がん剤汚染を減少する
- ⑦ BSC内の清掃はエタノールのみでのふき取りでは不十分。水拭きおよび水酸化ナトリウム液拭きを加えることが有効である。

今後は、BSC外の作業台、ステンレストレイ等の備品の清掃方法、調製室内の床の清掃方法、抗がん剤を投与する場所での汚染状況および安全対策、抗がん剤のより有効なばく露指標の開発、たとえば抗がん剤代謝物の測定や空気中抗がん剤の個人ばく露濃度の測定など、を検討する必要がある。

引用文献

- Burgaz S, Karahalil B, Canhi Z, Terzioglu F, Ancel G, Anzion RB, Bos RP and Huttner E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum Exp Toxicol* **21**, 129-135 (2002)
- Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E and Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* **1**, 1250-1251 (1979)
- Harrison BR, Peters BG and Bing MR. Comparison of surface contamination with cyclophosphamide and fluorouracil using a closed-system drug transfer device versus standard preparation techniques. *Am J Health Syst Pharm* **63**, 1736-1744 (2006) .
- NIOSH. (2004) Preventing Occupational Exposure to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings. NIOSH Alert. Cincinnati,; NIOSH. 1-61.
- Sessink PJ, Scholtes MM, Anzion RB and Bos RP. Determination of cyclophosphamide in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* **616**, 333-337 (1993) .
- Yoshida J, Kosaka H, Tomioka K and Kumagai S. Genotoxic risks to nurses from contamination of the work environment with antineoplastic drugs in Japan. *J Occup Health* **48**, 517-522 (2006) .
- 日本病院薬剤師会, 抗悪性腫瘍剤の院内取り扱い指針 改訂版 抗がん剤調製マニュアル, じほう (2005)
(平成22年9月17日受理)