

原著論文

排泄環境におけるシクロホスファミド汚染の実態と有効な対策の提案

藪下佳子¹, 牧野智恵^{2§}, 長谷川昇³

要 旨

本研究の目的は、乳がん患者の排泄物からのシクロホスファミド Cyclophosphamide（以下「CPA」とする）による環境への汚染状況を明らかにし、有効な対策を作成するための提案をすることである。研究方法は、排尿後トイレトーパー 10 巻で陰部を拭く（「対策①」）群、排尿後便座の蓋を閉めて 2 回水洗する（「対策②」）群と、普段通りにトイレを利用した対照群の手指及び便器周辺に付着している CPA 量を比較した。その結果、点滴終了直後と初回排尿後に付着していた手指の CPA 量は、対照群では増加していたが（ $p < 0.05$ ）、対策①では増加を認めなかった。また、便座表面、裏面に付着していた CPA 量は、対策②群と対照群に差はみられなかった。このことから、対策①が手指の CPA 汚染防止に有効であることが示唆された。また、対策②は合同ガイドラインに記載されているが、この方法は便座表面や裏面の CPA 量を減少させるとはいえず、更なる対策の検討が必要である。

キーワード 抗がん剤曝露, 乳がん, 排泄, 外来化学療法

1. はじめに

我が国の死因別死亡率をみると、昭和 56 年以降、悪性新生物（以下「がん」とする）が死因順位第 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。その中で、化学療法は放射線療法や手術療法とともに、重要な場所を占めてきた²⁾。1980 年代に入ると、化学療法の有害事象における症状マネジメントや支持療法等が発達し、患者の Quality of Life を維持しながら化学療法を受けることができるようになった²⁾。さらに 1990 年代には科学技術の発達に伴い分子標的薬が開発され、現在、化学療法はこれらを効果的に組み合わせることで高い治療効果が得られるようになった²⁾。今後、手術療法と併用する術前化学療法・術後化学療法や放射線治療と併用する化学放射線療法等、化学療法は他の治療法と組み合わせて治療する集学的治療として増加することが予想される³⁾。しかし、化学療法は、1935 年には抗がん剤による発がん性が報告され⁴⁾、さらに 1979 年には Falck ら⁵⁾によって、化学療法に携わる医療者への曝露（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、北欧諸国では 1970 年代末頃から、欧米では 1980 年代初頭から医療者の抗がん剤曝露防止のための、各種の働きかけやガイドラインが作られてきた^{6,7)}。また、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、その取扱い上の注意について国際的に関心が高まってきた^{6,7)}。日本では、1991 年に日本病院薬剤師会が初めて「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針」を策定し^{6,7)}、日本看護協会では、2004 年に労働環境づくりの一環として「看護の職場における労働衛生ガイドライン」⁸⁾で曝露対策を示した。さらに、病院機能評価⁹⁾や診療報酬¹⁰⁾等の社会的基盤が整えられ、急速に職業性曝露対策が推進されてきた。

しかし、近年、化学療法を受けながら在宅療養をする患者が増加しているため、抗がん剤曝露の機会は医療者だけに限定されず、家族への影響も懸念されている。乳がんの罹患率（全国推計値）を年齢階級別に見ると、30 歳代から増加しはじ

¹⁾富山西総合病院 ²⁾石川県立看護大学

³⁾同志社女子大学大学院看護学研究科

[§]責任著者

め、40歳代後半から50歳代前半にピークを迎えている¹¹⁾。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者も多い。乳がん患者の抗がん剤治療に用いられるシクロホスファミド Cyclophosphamide (以下「CPA」とする)は、国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer; IARC) の発がん性リスクでは、ヒトに対する発がん性が認められている¹²⁾。特にCPAは常温でも気化することが知られており¹³⁾、また、患者にCPAを静脈内投与した場合、尿中には、2日以内に投与量の約62%が排泄されるため¹⁴⁾、CPA投与患者の排泄物による同居家族への曝露の影響を与える可能性がある。

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」⁷⁾ (以下「合同ガイドライン」とする)でも、初めて化学療法中の患者・家族への曝露防止支援の教育の内容が追加され、その内容として、排泄物の取り扱い方法が記載された。2019年に改定された合同ガイドライン¹⁵⁾ (以下「改訂版合同ガイドライン」とする)では、海外のガイドラインにHD曝露の把握のための定期的な環境モニタリングが強く推奨されていることについて言及した。また、改訂版合同ガイドラインでは、日本での課題として、環境モニタリングの手法の確立とHD曝露の低減効果を実証することの必要性について提言した。現状として、環境モニタリングの手法を用いて汚染源 (嘔吐物、排泄物、血液、体液、分泌物等) の取り扱い方法の有効性、安全性について検証した報告はない。

そこで、外来化学療法を受けている乳がん患者に焦点をあて、排尿に伴う手指や便器周辺の汚染状況を調査し、患者やその家族への有効な曝露防止対策を検討する必要があると考えた。

2. 目的

外来でCPAを含む薬物治療を受けた乳がん患者の治療直後の曝露対策実施による有効性を検討する。

3. 用語の定義

手指：対象者の利き腕 (トイレットペーパーで陰部を拭く側の手) の手掌及び手掌側の第1指～5指とする。

排泄物：手指からの不感蒸泄および、尿とする。

排泄環境：点滴終了直後のベッド環境、および排尿時の便器や床の環境とする。

便器周辺：便座表面、便座裏面、便器のふち、トイレの床とする。

点滴終了直後：CPAを含むすべての点滴内静脈注射が終了し点滴針を抜いた直後とする。

4. 方法

4.1 研究デザイン

準実験研究

4.2 調査期間

調査期間は、平成28年8月3日～平成28年10月28日であった。

4.3 研究方法

1) 対象者

研究対象は、外来通院にてCPAを投与している乳がん患者で、研究者の依頼が理解でき、調査を実施することが可能である者とした。本研究の対象者の治療間隔は3～4週間であるため、調査が別日であれば、前回投与したCPAの影響が調査当日の対象者に影響を与えないと判断し、本研究の各群に参加する対象者は重複可とした。

2) 排泄環境におけるCPA汚染状況の調査方法

各対策別及び対照群のデータ収集のスケジュールは図1に示した。

(1) 対策①群の検体採取方法：ワイプ法

本研究で実施したワイプ法とは、手指を蒸留水1mlで湿らせた脱脂綿で拭き取り、さらに別の脱脂綿で乾拭きし、その2つの脱脂綿を専用容器に入れ、手指に付着しているCPA量を測定する方法である。検体は、点滴終了直後と初回排尿後に採取した。

曝露対策①は、排尿後トイレットペーパー10巻で陰部を拭く方法である (以下「対策①」とする)。なお、トイレットペーパー10巻とは、10cmの厚紙に2重のトイレットペーパーを1往復1巻として研究者が作成したものである。対策①群とは、対策①を実施した群である。対策①群の治療終了直後に採取した検体をA1、対策①の後に採取した検体をA1とする。

(2) 対策②群の検体採取方法：サンプリングシート法

サンプリングシート法とは、調査したい場所にシートを貼り、一定期間後に回収するこ

とで、付着したCPA量を測定する方法である。本研究では、トイレ4ヶ所(図2)(①便座表面 ②便座裏面 ③便器のふち ④トイレの床)にサンプリングシートを貼付した。検体は、初回排尿後に採取した。

曝露対策②は、排尿後便座の蓋を閉めて2回水洗する方法(以下「対策②」とする)である。対策②群とは、排尿後対策②を実施した群である。対策②の後に採取した検体をb1とする。

(3) 対照群の検体採取方法：ワイプ法とサンプリングシート法

対照群とは、普段通りにトイレを利用した群である。対照群では、ワイプ法とサンプリングシート法を一連の行為として検体採取した。対照群では、ワイプ法で点滴終了直後に採取した検体をa2、普段通りに陰部を拭いた後に採取した検体をA2とする。また、サンプリングシート法で、普段通りにトイレを水洗した後に採取した検体をB1とする。

3) 検体からのCPA量の検出方法

ワイプ法及びサンプリングシートで採取したすべての検体は、冷所保存しシオノギ分析センター(大阪、日本)にて分析を依頼した。分析は、

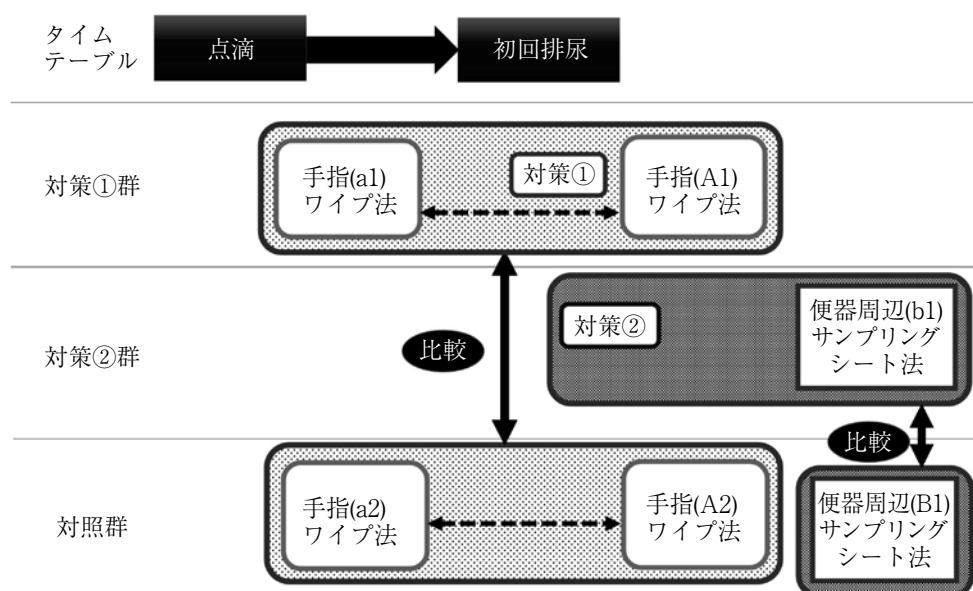


図1 データ収集スケジュール



図2 サンプリングシートの貼付場所

LC-MS/MS（液体クロマトグラフ タンデム四重極型質量分析計）を用い、移動相に水とアセトニトリルを用いたグラジエント法で送液し、オクタデシルシリル基結合型カラムを用いて分離した後、ESI 法のポジティブモードで 261.13 → 105.86 (m/z) のスペクトルを測定し、ピーク面積値から絶対検量線法により定量するものである。検出限界は 0.02ng/mL である。なお、本研究での測定値は、CPA を無水物として換算した値である。

4) 結果の解析方法

(1) 対策①による手指の CPA 汚染状況の解析：

対策①群 (a 1 と A 1) と対照群 (a 2 と A 2) との 2 群間の差を Wilcoxon の符号付順位検定で解析した。

(2) 対策②による便器周辺の CPA 汚染の解析：

初回排尿後の便器周辺に付着している CPA 量は、5 日間、5 枚分（1 枚は縦横 25cm）をまとめて 1 検体とし、対策②群と対照群の 2 群間の差を記述統計で解析（b 1 と B 1）した。

4.4 倫理的配慮

本研究は石川県立看護大学の倫理委員会（看大第 136）及び調査施設の倫理審査委員会（番号

126）の承認を得て実施した。対象者に、研究の主旨、目的、方法、匿名性の厳守、データ管理方法、意思の自由を研究者が文書及び口頭で説明し、書面で同意を得られた方を研究対象者とした。データは無作為に割り付け、アルファベット順に記号化した。さらにデータは USB メモリーにパスワードをつけて保存し、管理した。研究参加中の対象者の体調不良や不安などが生じた時には、速やかに中止し、外来化学療法室の責任者（医師・看護師）及びスタッフに連絡・調整できるように配慮した。

5. 結果

5.1 研究対象者の属性

今回調査協力が得られた対象者の属性を表 1 に示した。対象者は表 1 に示す通り、20 歳代 1 名、30 歳代 1 名、40 歳代 2 名、60 歳代 5 名の 9 名である。9 名の内の 4 名を、対策①群、対策②群、対照群に重複させたのべ 5 名として割り付けた。なお、対象者 9 名のうち、A は対策①を 2 回、D は対策①・対策②・対照群を各 1 回、E と F は対策②に 2 回協力が得られた。

対象者のうち 1 名は TC 療法（ドセタキセル Docetaxel+CPA）で治療を行っており、その他 14 名が FEC 療法（フルオロウラシル Fluorouracil

表 1 対象者の属性、治療内容及び CPA 投与量

		年 齢	治 療 法	CPA 投 与 量 (mg)
対策①群	A	40 歳代	FEC	750
	B	60 歳代	TC	700
	C	40 歳代	FEC	700
	D	30 歳代	FEC	700
	A	40 歳代	FEC	750
対策②群	E	60 歳代	FEC	560
	F	20 歳代	FEC	700
	D	30 歳代	FEC	700
	E	60 歳代	FEC	560
	F	20 歳代	FEC	700
対 照 群	G	60 歳代	FEC	640
	H	60 歳代	FEC	800
	I	60 歳代	FEC	550
	F	20 歳代	FEC	700
	D	30 歳代	FEC	700

+ エピルビン Epirubicin + CPA) であった。また、CPA の平均投与量 \pm SD は、対策①群 $720.0 \pm 27.4\text{mg}$ 、対策②群 $644.0 \pm 76.7\text{mg}$ 、対照群 $678.0 \pm 91.8\text{mg}$ であった。

5. 2 排泄環境における CPA 汚染状況

1) 対策①による手指の CPA 汚染状況

対策①群及び対照群の手指に付着していた CPA 量を点滴終了直後と初回排尿後で比較したものを図 3 に示した。対策①群の初回排尿後は、点滴終了直後に比べ手指に付着していた CPA 量の有意な増加がみられなかった。また、対照群の初回排尿後は、点滴終了直後に比べ手指に付着していた CPA 量の有意な増加がみられた ($p < 0.05$)。

2) 対策②による便器周辺の CPA 汚染状況

対策②群及び対照群が利用した便器周辺に付着していた CPA 量を表 2 に示した。それぞれの便器周辺箇所の CPA 量は、のべ 5 名分の排尿 1 回

の合計で測定した結果である。場所別に付着していた CPA 量をみると、対策②群では便座裏面が 606.0ng と最も多く、次いで便座表面 76.0ng であった。便器のふち・トイレ床に付着していた CPA 量は、not detected (以下「ND」とする) であった。また、対照群でも便座裏面が 389.0ng と最も CPA 量が多く、次いで便座表面 56.9ng 、便器のふち 3.3ng であった。トイレ床は ND であった。

6. 考察

1) 手指の CPA 汚染の実態と曝露対策

点滴終了直後において、すべての対象者の手指から CPA が検出されていた。汗は薬物の排泄経路の一つであり¹⁶⁾、本研究での点滴終了直後に手指から検出された CPA 量の一部は、手指表面の汗による汚染であると考えられる。点滴終了直後と初回排尿後の手指に付着していた CPA 量の変化をみると、トイレトーパー 10 巻を使用し、トイレを利用した対策①群は CPA 量の有意

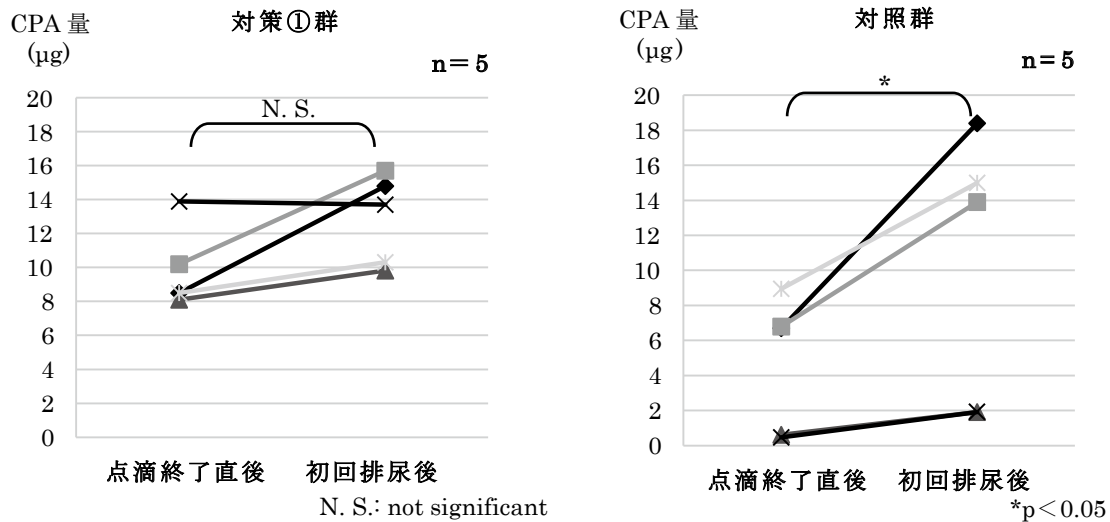


図 3 点滴終了直後と初回排尿後における手指の CPA 量の比較

表 2 初回排尿後における便器周辺の CPA 量の比較

便器周辺箇所	対策②群 : b1 (ng)	対照群 : B1 (ng)	b1-B1 (ng)
① 便座表面	76.0	56.9	19.1
② 便座裏面	606.0	389.0	217.0
③ 便器のふち	ND	3.3	- 3.3
④ トイレの床	ND	ND	—

ND: not detected

な変化を認めなかったが、対照群はCPA量が有意に増加した。つまり、対策①群の初回排尿後において、手指に付着していたCPA量が増加しなかったが、対照群では増加した。この理由として、排尿後に10巻という厚みのあるトイレットペーパーで陰部を拭くことで、尿が手指に付着しにくくなり、付随して手指のCPA汚染を防止できたのではないかと推察される。2015年に発刊された合同ガイドライン⁷⁾では曝露防止のために、CPA投与患者の排泄物の取扱いの際、介護者が「一重手袋」等の個人防護具を装着することを推奨している。本研究では、ガイドラインに記載されている「一重手袋」を参考とし、外来化学療法を受けている乳がん患者の実施可能な方法として、排尿後にトイレットペーパー10巻で陰部を拭く方法を検討し、その方法が手指へのCPA汚染予防に有効であることが示唆された。

2019年に改訂された改訂版合同ガイドライン¹⁵⁾では、排泄物に関するクリニカルクエスチョン（clinical question；CQ）を挙げ、ケア指針が示された。中でも、排尿後の陰部清拭時に起こる曝露の予防について、患者自身が実施する手指の対策は手洗い以外に示されていなかった。手洗いは重要な曝露対策ではあるが、女性の場合、排尿後に陰部を拭き取るため、手洗い前の対策は重要である。今回明らかになった、乳がん患者に排尿後トイレットペーパー10巻で陰部を拭くよう指導することは、患者自身や家族を守るための有効な対策であることが示唆された。

2) 便器周辺のCPA汚染の実態と曝露対策

今回の調査において、便器周辺に付着していたCPA量の検出場所別にみると、CPA検出量が最も多い場所は便座の裏面であった。また、CPA検出量が最も少ない場所はトイレの床であった。Yukiらは、外来でCPAを含む薬物治療を受けた患者の尿に含まれるCPA量を48時間モニターした結果、すべての尿サンプルでCPAが検出され、患者の在宅環境において、便座、トイレの床からもCPAが検出されたと報告した¹⁷⁾。このように、排泄物による環境汚染の範囲は病院だけではなく、在宅環境へと拡大しているといえる。また便器周辺に付着していたCPA量の変化において、対策②群がトイレを2回水洗することによって、便座表面34%、便座裏面では56%の増加傾向が認められた。Yukiらは、外来化学療法を受けている患者の家族への主な曝露経路は、患者が使用したトイレの水洗によって生成されたエアロ

ゾルであると示唆している¹⁷⁾。本研究での2回水洗後に付着した便座表面と裏面のCPAは、便器内のCPAがエアロゾルとして拡散されたものが含まれると予測される。本研究では、トイレを2回水洗したことによって、便器ふちのCPA汚染を予防できたが、便座表面と裏面に付着するCPAの汚染は避けられなかったことが確認された。合同ガイドライン⁷⁾では、抗がん剤投与患者に対して、排泄時に周囲への飛散を最小限にするように注意を促しており、排泄物を洗浄する水量・水圧が不十分な場合は2回洗浄することを指針としている。このガイドラインでは、便器内へのCPA残留や、床への飛散を防ぐためには有効な方法であるが、便器表面と裏面の付着やエアロゾルを防ぐことはできないことが分かった。水洗時の飛散による曝露防止策の方法として、乳がん患者はトイレを利用する際、トイレットペーパー等で便座や蓋の裏側等を手指による汚染に十分に注意を払いながら拭き取る等、効果的な清掃方法の検証が必要であると示唆された。

改訂版合同ガイドライン¹⁵⁾では、自宅の便座やトイレ内からHDが検出されていることから、治療後最低限48時間は、排泄後、患者がトイレ用消毒ワイプなどを用いて便座と縁を拭きとるようにすることが望ましく、便座と縁を拭きとった後、流水で手を洗うことが推奨されている。今回明らかになった水洗時の便座へ飛散状況は、改訂版合同ガイドライン¹⁵⁾の指針を支持するものとなった。

7. 結論

外来でCPAを含む薬物治療を受ける乳がん患者の点滴終了直後には、すでに、乳がん患者の汗、尿からCPAが体外に排泄されていることが明らかとなった。しかし、排尿後トイレットペーパー10巻で陰部を拭くという対策をとることによって、手指に付着するCPA量を少なくする可能性があることが示唆された。また、合同ガイドライン⁷⁾で紹介されている曝露予防対策の“排尿後便座の蓋を閉めて2回水洗する”という行為は、便器のふちや便器内にCPAが残留することを防ぐ可能性はあるが、便器表面と裏面の付着を防げないことが分かり、エアロゾルの生成を防止できない可能性が示唆された。

これらのことから、外来でCPAを含む薬物治療を受ける乳がん患者が行うべき曝露予防対策として、抗がん剤投与後尿からHDが排泄される

72時間は、“排尿後10巻程度のトイレットペーパーで陰部を拭く”、“排尿後便座の蓋を閉めて2回水洗した後、手指による汚染に十分に注意を払い、トイレットペーパー等で便座と蓋の裏側を清掃する”という行為の有効性が示唆された。

8. 本研究の限界と今後の課題

今回調査を実施した施設は1施設であり、研究対象者が9名と少なく、今後は対象者数を増やし検証する必要がある。検体採取のワイプ法は、研究者が手指を網羅するようにポスターでの指導とデモンストレーションした後、対象者に実施を依頼しているが、手技が統一でなく結果に影響した可能性がある。また、対策②を実施した結果、便座裏面のCPA検出量が多かった要因として、個体差、測定誤差、エアロゾルの空間浮遊時間、あるいは1回目の便器内の洗浄効果の影響があることは否定できない。今後は、エアロゾルの挙動を明らかにし、排尿後、蓋をしてまずは汚物だけを流し、次に清潔な水で流す等の2段階の排水方式の開発や、航空機のように気圧差を利用して吸引し少量の水で洗浄する等、新しい方式のトイレ設備の開発が待たれる。

謝辞

本研究を行うにあたり、ご協力いただきました皆様および施設関係者の皆様に心より感謝いたします。なお、本研究は、科学研究費助成（課題No.24593316、代表者：牧野智恵）を受けて実施した。

利益相反

なし

引用文献

- 厚生労働省：平成26年人口動態統計月報年計(概数)の概況。
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai14/dl/gaikyou26.pdf> (accessed 2015/11/28)
- 菅野かおり：がん化学療法におけるナーシング・プロBLEM がん化学療法薬の変遷と代表的な薬の特徴(part 1) 殺細胞性の抗がん薬. がん看護, 19(5), 505-511, 2014.
- 厚生労働省：がん対策の推進について。
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/10/dl/s1005-6c.pdf> (accessed 2016/12/26)
- Haddow, A.: Influence of certain polycyclic hydrocarbons on the growth of the Jensen rat sarcoma. Nature, 136, 868-869, 1935.
- Falck, K., Gröhn, P., Sorsa, M., et al.: Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. The Lancet, 1(8128), 1250-1251, 1979.
- 石井範子：看護師のための抗がん薬取り扱いマニュアル(2). ゆう書房, 2013.
- 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：がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2015年版. 金原出版株式会社, 2015.
- 日本看護協会：看護職の社会経済福祉に関する指針 看護の職場における労働安全衛生ガイドライン 平成16年度版 労働安全衛生編(7). 日本看護協会出版会, 2004.
- 公益財団法人 病院機能評価機構：病院機能評価統合版評価項目V6.0(下位項目付き).
<http://jcqhc.or.jp/pdf/works/v6.pdf> (accessed 2015/11/26)
- 厚生労働省：平成24年度調剤報酬改定及び薬剤関連の診療報酬改定の概要。
http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/iryouhoken15/dl/h24_01-06.pdf (accessed 2015/11/26)
- 国立がん研究センターがん対策情報センター：がん登録・統計。
http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (accessed 2015/12/25)
- International Agency for Research on Cancer: List of Classifications.
<https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications> (accessed 2021/11/7)
- 藪中裕美, 坂口史明, 小林由佳, 他1名：注射用エンドキサン®の揮発性に関する調査. 医療薬学, 36(5), 343-346, 2010.
- Bagley, CM. Jr., Bostick, FW., DeVita, VT. Jr.: Clinical pharmacology of cyclophosphamide. Cancer Research, 33(2), 226-33, 1973.
- 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：がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン 2019年版. 金原出版株式会社, 2019.
- 大鹿英世代表：系統看護学講座専門基礎分野 疾病のなりたちと回復の促進(13). 医学書院, 2014.
- Yuki, M., Sekine, S., Takase, K., et al.: Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 19(3), 208-217, 2013.

Cyclophosphamide Exposure after Urination and Protective Measures to Minimize Exposure Risk

Keiko YABUSHITA, Tomoe MAKINO, Noboru HASEGAWA

Abstract

The purpose of this study is to clarify the exposure to cyclophosphamide (CPA) after urination and evaluate protective measures against surface contamination with CPA via urinary excreta in breast cancer patients after completion of chemotherapy. Patients were administered CPA and afterward immediately taken to the bathroom. After urination, they used toilet tissue wrapped around their hand 10 times to wipe themselves (Protective Measure 1). The lid of the toilet seat was then closed, and excreta were flushed twice according to the Japanese guideline (Protective Measure 2). CPA on patient's fingers was not increased when using toilet tissues wrapped around their hand 10 times, but was increased with normal usage ($p<0.05$). CPA on the surface and back side of the toilet lid was not decreased by flushing twice in comparison with control (flushing once in normal usage). These findings indicate that Protective Measure 1 may be recommended to reduce CPA exposure of patients hands, and that further effectual measures are required to reduce CPA exposure from toilet seat lids as compared with the Japanese guideline (Protective Measure 2).

Keywords CPA exposure, Breast cancer, Urination, Chemotherapy