

【研究報告】

抗がん剤治療を受ける患児家族の抗がん剤曝露の検証

～患児の尿量測定廃止による抗がん剤曝露軽減効果～

Verification of Exposure to Anticancer Drugs in Childhood Cancer Patients and Their Family-Caregivers

～ Reduction of Anticancer Drug Exposure by Abolition of Urine Volume Measurement

野田優子^{1),2)} 太田百絵³⁾ 貴船美保⁴⁾ 古賀友紀⁵⁾ 宮園真美¹⁾

1) 福岡看護大学 看護学部 看護学科、2) 九州大学大学院 医学系学府 保健学専攻、3) 九州大学病院 ハートセンター、
4) 九州大学病院 小児医療センター、5) 九州大学 医学部研究院 地域医療連携小児医療学講座

抄 録

抗がん剤曝露に関する研究の多くは、医療者の曝露（職業性曝露）に関する報告であり、小児がん領域における患児家族への抗がん剤曝露へ関心を向けられることは少ない。抗がん剤は、投与された患者の尿だけでなく、汗、唾液などからも排泄され、ケアに携わる看護師や家族への、体液や排泄物を介した曝露が懸念されている。揮発性抗がん剤であるシクロホスファミド(CPM)を大量投与された小児がん患児の家族の尿を調査した研究において、著者は患児と濃厚に接触する機会の多い未就学児の家族ほど多くの CPM が検出されると報告した。しかし、患児の日常生活援助を行う家族の、抗がん剤曝露量を減ずることを検証した報告はされていない。そこで本研究は、日常生活ケアの「排泄介助」に着目し、抗がん剤治療中における患児の尿量測定を廃止することによって、患児の排泄介助を行う家族への抗がん剤曝露量を減ずることができるかどうか検証することを目的とした。結果、大量 CPM 投与を受けた患児の家族 6 名中 5 名(83%)より、尿中 CPM 濃度が検出されたが、日常生活行動が自立している 13 歳患児の家族からは検出されなかった。抗がん剤曝露は、吸入、経口、皮膚接触など、さまざまな経路で起こることから、家族へ曝露する要因になり得る機会が、排泄介助以外にあったことが考えられる。このことより、抗がん剤曝露対策は医療者だけではなく、家族に対してもトータルケアが必要である。

キーワード：小児がん、家族、抗がん剤曝露

緒 言

近年、抗がん剤を取り扱う医療者の職業性曝露に関する実態調査は多く報告され¹⁾⁴⁾、遺伝子毒性、生殖毒性、発がん性などの健康被害を最小限に留めるための対策が確立されつつある。欧米では、米国がん看護学会(ONS)、米国の国立労働安全衛生研究所(NIOSH)などが、抗がん剤取り扱いマニュアルを策

定し、職業性曝露に関する注意喚起がなされてきた⁵⁾。本邦においても、日本がん看護学会をはじめとする3学会合同ガイドラインによって職業性曝露に関する、抗がん剤の調剤、搬入、準備、投与、廃棄までの工程、個人防護具の着用、排泄物の取り扱いを中心に策定されている⁶⁾。

小児がんの分野においては、固形腫瘍、血液腫瘍共に揮発性薬剤であるシクロホスファミド(CPM)

大量投与(1000mg/cm²以上)が標準的に、繰り返して実施されている。CPMによる医療者への曝露はすでに調査・報告されているところであるが、CPMはヒトに対する発がん性が認められており⁷⁾、揮発性という性質、投与量を考えると、抗がん剤曝露の実態を把握したうえで、対策を検討する必要がある。

このように医療者への曝露に関する研究が進められる一方で、患児に付き添う家族への曝露に関しては、研究が遅れているのが事実である。我が国では、小児がんの治療においては、厳密な水分管理が必要であるとされ、小児がん拠点病院の46%が水分出納のために尿量測定を実施している⁸⁾。CPMをはじめとする抗がん剤の多くが腎排泄されることから、排泄介助や尿量測定を頻回に行う看護師や家族への曝露が懸念される。

米国がん看護学会のSAFE HANDLING OF Hazardous Drugs THIRD EDITIONによると、抗がん剤治療をうける患者の水分出納管理は、尿量測定ではなく、体重測定を用いることが明記されている⁹⁾。しかし、抗がん剤治療中の尿量測定を廃止することによって、患児の排泄介助を行う家族への抗がん剤曝露量を減ずることができるかどうか検証した研究はなされていない。

看護師の視点から尿量測定を廃止した場合の曝露結果を報告することで、患児と家族がより安心・安全に抗がん剤治療を受けることができ、家族の健康被害を最小限に留めるためのエビデンスに基づいた看護援助につながると考えた。

目 的

抗がん剤治療中における患児の尿量測定を廃止することによって、患児の排泄介助を行う家族への抗がん剤曝露量を減ずることができるかどうか検証した。

方 法

1. 対象

患児および家族の属性:患児は6名(男児4名:6.5±4.4歳、女児2名:5.5±0.5歳)で、疾患は、横紋筋肉腫(n=1)・ユーイング肉腫(n=2)・肝芽腫(n=1)・急性リンパ性白血病(n=2)であった。乳幼児

でオムツ排泄をしている患児2名(オムツ排泄)と、学童期以上で、治療中は家族が尿量測定を実施している排泄一部介助を要する患児4名であった。CPM実投与量は、860±255.2mgで、家族の年代は36.7±14.9歳であった(表1)。

表1 患児および家族の属性と CPM 投与量

性別	年齢(歳)	疾患	排泄方法	CPM実投与量 (mg)	家族年齢
A	男児 2	ユーイング肉腫	オムツ	560	30歳代
B	男児 3	急性リンパ性白血病	オムツ	700	30歳代
C	女児 5	横紋筋肉腫	トイレ	1300	30歳代
D	女児 6	急性リンパ性白血病	トイレ	780	30歳代
E	男児 8	肝芽腫	トイレ	960	70歳代
F	男児 13	ユーイング肉腫	トイレ	1500	30歳代

2. CPM 投与量

各疾患とも大量 CPM を含むレジメン(1000 mg/m²以上)で、点滴静注で1日間2クール、day1の11時より1時間かけて投与された。家族6名へは、尿量測定実施期間と尿量測定廃止期間1日目のCPM投与1~6時間以内に採尿した(表2)。

表2 大量CPM投与を含むレジメンと調査日

	day	1	2	3 (1か月以上間隔)	1	2	3
CPM点滴静注		↑				↑	
尿量測定		実施	実施	実施		廃止	廃止
尿中CPM採取日		◎				◎	

◎: 患児に CPM (1000 mg/m²/日以上) 投与

↑: 1~6時間以内に家族の尿中 CPM 濃度を採取

3. 調査環境

小児がん治療に特化した病棟であり、全室無菌室で陽圧管理となっている。

4. データ収集

データは、下記の方法で家族の尿を採取し CPM濃度を測定した。

- 1) 家族の尿中 CPM 濃度を採取するにあたり、取り扱いに精通した看護師および医師が、家族に採取方法について説明を行った。
- 2) CPM 投与後の患者尿中排泄量は、投与後1~3時間で最も多い¹⁰⁾。そのため、本調査では、患児に CPM が投与されて1~6時間以内に、家族の尿

を 10ml 採取し、1 回尿量を記録した。

3) 採取検体は、シオノギファーマ株式会社より指定された匿名化番号付きのスピッツで採尿しすみやかに-10°C以下で冷凍保存した。シオノギファーマ株式会社への検体送付は冷凍クール便で行った。

5. 期間

2016 年 9 月 21 日～11 月 22 日

6. 分析方法

尿中 CPM 濃度測定はシオノギファーマ株式会社に依頼した。測定は LC/MS/MS 法(液体クロマトグラフィー)により行われた。

尿量測定実施期間中と尿量測定廃止期間中の尿中 CPM の比較は、Mann-Whitney's U test によるノンパラメトリック検定を行い、危険率 5%未満を有意水準とした。統計解析ソフトには、IBM SPSS 23.0 を使用した。

7. 倫理的配慮、個人情報保護

倫理的配慮として、本研究の参加は自由意志であることを対象者に説明し同意を得た。本調査は九州大学倫理委員会の承認を得て実施した(許可番号 29-63)。採取検体をシオノギファーマ株式会社に送付する際は、全ての検体を匿名化し、取り扱った。

結 果

尿量測定期間中の尿中 CPM 濃度は、 52.4 ± 74.7 ng/10ml、尿量測定廃止期間中の尿中 CPM 値は、 417.6 ± 524.3 ng/10ml、中央値 253 (0～1510) ng/10ml であった。尿量測定期間と尿量測定廃止期間において、家族の尿中 CPM 濃度に有意差は認めなかった($p=0.128$) (表 3)。

表 3 尿中 CPM 検出量 尿量測定廃止前後比較

		(ng/10 ml)
尿量測定期間	尿量測定廃止期間	p値
52.4 ± 74.6	417.6 ± 524.3	$p=0.128$

考 察

今回、患児の排泄ケアを行う家族にとって、排泄物の取り扱いの頻度を最小限にすることで CPM による曝露は軽減することが可能であると考え、本調

査を実施した。しかし、本調査結果では、尿量測定廃止した後も、6 名中 5 名 (83%) の家族の尿より、CPM 濃度が検出された。

抗がん剤投与後 48 時間以内の患児の排泄物・体液を取り扱う場合は、蓄尿や尿量測定は可能な限り避け、体重測定で水分出納管理を行うことが推奨されている^{6),9),11)}が、抗がん剤曝露の経路には、吸入、経口摂取、皮膚接触などさまざまな経路で起こる^{6),9),12),13)}ことが指摘されており、本調査結果より、家族へ曝露する要因になり得る機会が、尿量測定以外にあったことが考えられる。

尿量測定以外の、曝露過程と今後の方策について以下に考察する。

1. 適切な個人用防護具 personal protective equipment (PPE) の使用

今回の調査対象者は、ニトリル製手袋(素材は合成ゴム)のみ装着し排泄物を取り扱っていた。家族が曝露し得る要因として、排泄物取り扱い時に不完全な PPE の装着¹⁴⁾によるものが考えられる。抗がん剤投与後 48 時間の患児の排泄物取り扱いに必要な PPE は、一重手袋、ガウン、眼・顔面防護具(飛散が起こる可能性がある場合)、マスク(吸入の可能性のある場合)が挙げられている^{9),15)-17)}。特に、CPM は揮発し、吸入する危険性が高いため、適切な PPE 装着と着脱方法の指導教育によって、抗がん剤のエアロゾルや残留物に対する吸引による曝露を低減させる必要があったと考えられる。マスク装着を含めた家族への PPE 装着教育が必要である。

2. 療養環境の整備

抗がん剤曝露が生じる場所は、薬剤部や病棟の輸液作業台など、抗がん剤を取り扱う環境¹⁸⁾⁻²⁰⁾だけではない。本調査と類似した研究では、外来で化学療法を受けた成人患者の家族の尿から CPM が検出され²¹⁾、自宅お風呂、トイレ、台所などからも、CPM、フルオロウラシル、プラチナ製剤の汚染が報告されている²²⁾。抗がん剤が投与された白血病患者の調査より、母乳、汗、唾液、髄液などから CPM が検出されることが明らかになっており²³⁾、著者らは 2016 年に実施した調査においても、抗がん剤治療を受ける患児の肌着、シーツなどからも CPM が検出され

たことを報告している²⁴⁾。このような環境で過ごす家族にとって、患児の体液や排泄物を介した曝露が懸念されるため、洗濯前の寝具・衣類は密閉可能な袋に入れる、汚染された寝具・衣類は他の物と区別して洗濯する、取り扱う時にはPPE(手袋、ガウン、マスク)の着用⁹⁾、細やかな環境整備²⁵⁾と清掃業者²⁶⁾への指導が必要である。また、閉鎖式薬物移送システム(CSTD)の導入^{27),28)}、ベッドサイドで抗がん剤を投与する時は、薬液が飛散することを常に認識する²⁹⁾など、抗がん剤曝露対策は医療者だけではなく、家族に対してもトータルケアが必要である。

3. 成長発達段階に応じた対策

乳幼児の家族の方が学童の家族よりCPMに曝露するリスクが高く、成長発達段階や、患児の日常生活行動の自立の程度も、家族への曝露要因となり得る²⁴⁾。特に幼児の場合は排泄、入浴、食事、遊び、抱っこ、入眠時など日常生活全般において、他者からの援助が必要となることから、身近に過ごす家族は曝露の機会が、より多い状況であると考えられる。しかし、周囲が厳重に防護することで、患児自身が危険なものを見なされ³⁰⁾、患児が恐怖心や不安を抱く可能性があるため、清潔、排泄などの日常生活援助時には、過剰な防護とならないように、抗がん剤の体外排泄時間も考慮した上で、必要な期間に、必要な対策を実施する必要がある。

4. 抗がん剤曝露対策ガイドライン⁶⁾の遵守

医療者が抗がん剤を取り扱う際のPPE着用手順については、調剤、運搬、投与、廃棄行程の各場面において詳細に設定されているが、患児の体液や排泄物を取り扱う際のPPE着用については、明らかな汚染を認めている以外には、明確な記載がされていない。実際に、看護師自身も抗がん剤が投与された患児への清潔ケア時に、PPEを着用していないことが報告されており⁸⁾、患児への日常生活援助時における適切なPPE着用や、患児の療養環境整備については、現段階では対策方法が不明確である。そのため、看護師自身も体液や排泄物を取り扱う際の認識が低く²⁵⁾、家族へ適切な指導教育が出来ていないことが考えられる。抗がん剤曝露は、複合的¹⁴⁾な要因の中から、偶発的に生じる³¹⁾ため、抗がん剤曝露

対策は医療者だけではなく、患児の身近で過ごす家族に対してもトータルケアが必要である。

結 語

本調査によって、CPM投与を受ける患児の尿量測定を廃止しても、患児の排泄ケアを行う家族は、CPMに曝露されていたことがわかった。このことより、患児の体液や排泄物の取り扱いだけでなく、入浴、食事、遊び、抱っこ、入眠時など日常生活全般において、家族は曝露のリスクがあることが示唆された。そのため、日常生活援助時のPPE着用のみならず、着脱方法や手順の指導教育が最も重要であり、患児の成長発達段階に合わせた、家族の抗がん剤曝露対策を検討する必要がある。

研究の限界

家族の尿中CPM濃度については、サンプル数が少ないことや、CPM投与日の1ポイントのみの採取であることから、本調査により得られた結果には、偏りがある可能性がある。今後の課題として、対象数や採取ポイントを増やし、さらなる検討を重ねる必要がある。

謝 辞

本研究にご協力いただきました研究参加者の皆様、九州大学病院小児医療センタースタッフならびにCPMを測定していただきましたシオノギファーマ株式会社に心より感謝申し上げます。

本研究においてすべての著者には、申告すべき利益相反事項はない。

引用文献

- 1) DeJoy DM, Smith TD, Woldu H, *et al*: Effects of organizational safety practice and perceived safety climate on PPE usage, engineering controls, and adverse events involving liquid antineoplastic drugs among nurses, *Journal of occupational and*

- environmental hygiene, 14(7), 485-493, 2017
- 2) Silver SR, Steege AL, Boiano JM: Predictors of adherence to safe handling practices for antineoplastic drugs: A survey of hospital nurses, *Journal of occupational and environmental hygiene*, 13(3), 203-12, 2016
 - 3) Koller M, Böhlant A, Haberl C, *et al.*: Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week, *Toxicology Letters*, 298, 158-163, 2018
 - 4) Lawson CC, Johnson CY, Nassan FL, *et al.*: Antineoplastic Drug Administration by Pregnant and Nonpregnant Nurses: An Exploration of the Use of Protective Gloves and Gowns, *The American journal of nursing*, 119(1), 28-35, 2019
 - 5) 富岡公子, 熊谷信二: 抗がん剤を取り扱う医療従事者の健康リスク. *産衛誌*, 47, 195-203, 2005
 - 6) 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ガイドライン. 2019年版, 金原出版, 東京. 2019
 - 7) International Agency for Research on Cancer (2019年): Agents Classified by the IARC Monographs. <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/> (2019.6.15 アクセス)
 - 8) 太田百絵, 野田優子, 宮園真美, 他: 小児がん拠点病院における家族を対象とした抗がん剤曝露対策の実態調査. *癌と化学療法*, 46(4), 673-667, 2019
 - 9) Polovich M, Olsen MM (eds): SAFE HANDLING OF Hazardous Drugs 3rd ed. 48-50, *Oncology Nursing Society (ONS)*, 2018
 - 10) Wagner T, Heydrich D, Jork T, *et al.*: Comparative Study on Human Pharmacokinetics of Activated Ifosfamide and Cyclophosphamide by a Modified Fluorometric Test. *J Cancer Res Clin Oncol*, 100(1), 95-104, 1981
 - 11) 平井和恵: 抗がん剤の曝露対策 看護の現場の曝露対策. *癌と化学療法*, 44(7), 558-562, 2017
 - 12) Wouter Fransman, Roel Vermeulen, Hans Kromhout: Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities, *Occupational and environmental Health*, 78(5), 403-412.2005
 - 13) deWerk Neal A, Wadden RA, Chiou WL: Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents, *Am J Hosp Pharm*, 40(4), 597-601, 1983
 - 14) 日本看護協会 (2016年): 看護職の労働環境の整備の推進, 抗がん剤に対するばく露対策. <https://www.nurse.or.jp/nursing/shuroanzen/safety/koganzai/index.html> (2019.8.20 アクセス)
 - 15) The United States Pharmacopeial Convention(2017年): General Chapter<800>Hazardous Drugs Handling in Healthcare Settings. p2 <https://www.usp.org/sites/default/files/usp/document/our-work/healthcare-quality-safety/general-chapter-800.pdf> (2019.8.20 アクセス)
 - 16) Occupational Safety and Health Administration (2016年): Controlling Occupational Exposure to Hazardous drugs. https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occex_hazardousdrugs.html (2019.8.20 アクセス)
 - 17) National Institute for Occupational Safety and Health (2016年): NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings. p34 <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf> (2019.8.20 アクセス)
 - 18) Sugiura S, Nakanishi H, Asano M, *et al.*: Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in japan, *J. Oncol.Pharm, Pract*, 17 (1), 20-28. 2011
 - 19) Sottani C, Porro B, Imbriani M, *et al.*: Occupational exposure to antineoplastic drugs in four Italian health care settings, *Toxicol Lett*, 213(1), 107-113, 2012

- 20) Bettina Kopp, Sylvie Crauste-Manciet, Agnes GuiBert, *et al.*: Environmental and biological monitoring of platinum contaminating drugs in two hospital pharmacies using positive air pressure isolations, *Ann Occup Hyg*, 57(3), 374-383, 2013
- 21) Yuki M, Ishida T, Sekine S: Secondary exposure of family members to cyclophosphamide after chemotherapy of outpatients with cancer: A pilot study, *Oncol Nurs Forum*, 42(6), 665-71, 2015
- 22) Böhländt A, Sverdel Y, Schierl R: Antineoplastic drug residues inside homes of chemotherapy patients, *Int J Hyg Environ Health*, 220(4), 757-765, 2017
- 23) Duncan JH, Colvin OM, Fenselau C: Mass spectrometric study of the distribution of cyclophosphamide in humans, *Toxicol Appl Pharmacol*, 24(2), 317-323, 1973
- 24) 野田優子,古賀友紀, 太田百絵, 他 : 小児がん患者の家族に対する抗がん剤曝露の実態調査.癌と化学療法, 45(6) 945-948, 2018
- 25) Raveena Ramphal, Tejinder Bains, Regis Vaillancourt, *et al.*: Occupational Exposure to Cyclophosphamide in Nurses at a Single Center, *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 56(3), 304-312, 2014
- 26) Wouter Fransman, Roel Vermelen, Hans Kromhout: Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities, *Int Arch Occup Environ Health*, 78(5), 403-412, 2005
- 27) Paul J.M. Sessink, Jason Trahan, Joseph W. Coyne: Reduction in Surface Contamination With Cyclophosphamide in 30 US Hospital Pharmacies Following Implementation of a Closed-System Drug Transfer Device, *Hosp pharm*, 48(3), 204-12.2013
- 28) Yoshida J, Tei G, Mochizuki C, *et al.*: Use of a closed system device to reduce occupational contamination and exposure to antineoplastic drugs in the hospital work environment, *Ann Occup Hyg*, 53(2), 153-160, 2009
- 29) 片岡ヤス子, 村山陵子, 柳原良次, 他: シミュレーションによる抗がん剤の曝露・飛散予防に向けての取り組み. 看護実践学会誌, 27(2), 31-37, 2015
- 30) 倉橋基尚, 眞継賢一, 中尾祐子, 他: 抗がん剤曝露対策の患者教育用説明書の有用性. 日病薬誌, 第48巻8号, 987-990, 2012
- 31) Marja Sorsa, Kari Hemminki, Harri Vainio: Occupational exposure to anticancer drugs-Potential and real hazards, *Mutation Research*, 154(2), 135-149, 1985

Verification of Exposure to Anticancer Drugs in Childhood Cancer Patients and Their Family-Caregivers

~ Reduction of Anticancer Drug Exposure by Abolition of Urine Volume Measurement ~

Yuko Noda¹⁾²⁾, Momoe Ohta³⁾, Miho Kifune⁴⁾, Yuhki Koga⁵⁾, Mami Miyazono¹⁾

1)Fukuoka Nursing College, Faculty of Nursing, Department of nursing, 2) Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3) Kyushu University Hospital Heart Center, 4) Kyushu University Hospital Medical Center for Child Health, 5) Department of Pediatrics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Key Words: Pediatric oncology, Anticancer drug exposure, Family-caregivers

Many studies on exposure to anticancer drugs are reports on exposure of medical personnel (occupational exposure), and little attention has been given to anticancer drug exposure of family caregivers of children with cancer. Anticancer drugs are excreted not only from urine, but also from sweat and saliva, and there has been concern about the exposure of nurses to these drugs through patient body fluids and excreta. In a study that examined the urine of a family caregiver of a child with cancer who received high doses of cyclophosphamide (CPM), a volatile anticancer drug, the authors reported that more CPM was detected in family caregivers of preschoolers who had more frequent contact with the child. However, there have been no reports verifying that the amount of exposure to anticancer drugs is reduced in family caregivers who provide daily support to children with cancer. Therefore, this study focused on excretion in daily life care and abolished urine volume measurement of patients during anticancer drug treatment. The purpose of this study was to determine whether the amount of anticancer drug exposure to the family caregiver who provides excretion care could be reduced. Urinary CPM levels were detected in 5 out of 6 (83%) family caregivers of children with cancer who received high doses of CPM, but not in the family members of 13-year-old children whose activity of daily living was independent. Because anticancer drug exposure occurs through various routes such as inhalation, oral ingestion, and skin contact, there may be other risk factors for exposure to families other than the provision of excretion care. Therefore, anti-cancer drug exposure measures require total care not only for medical professionals but also for family caregivers.