

## 総説

## 抗がん剤を取り扱う医療従事者の健康リスク

富岡公子, 熊谷信二

大阪府立公衆衛生研究所 生活衛生課

抄録：抗がん剤を取り扱う医療従事者の健康リスク：富岡公子ほか。大阪府立公衆衛生研究所生活衛生課—欧米では、抗がん剤を取り扱う医療従事者の職業性曝露に関する危険性について、1970年後半から警告的内容の報告がなされ、1980年代から1990年にかけて安全な抗がん剤の取扱いに関するガイドラインが制定されている。ガイドラインによって、個人保護具や作業環境が改善されてきている。また、職業性抗がん剤曝露の健康影響に関する調査・研究も盛んに行われている。日本においては、1991年に、日本病院薬剤師会がガイドラインを制定し、それ以降、抗がん剤の安全な取扱いに対する認識が看護師を中心に関心が持たれるようになったが、医療現場はあまり変化してきていない。産業衛生の分野に限ってみると、抗がん剤の安全な取扱いに対する記事や研究は、ほとんど見あたらない。抗がん剤を取り扱う医療従事者の職業性曝露に関する危険性についてはいまだに不明な点が多い。しかし、医療従事者における抗がん剤曝露の低減は、産業衛生上の重要な課題である。日本においては、抗がん剤の取扱いに適切な保護具や作業環境を普及させ、抗がん剤の安全な取扱いに関して検討する必要がある。また、欧米同様に、国家レベルの実効性や強制力が付与された抗がん剤の安全な取扱い指針が策定されることが望まれる。

(産衛誌 2005; 47: 195-203)

キーワード：Health risks, Occupational exposure, Anticancer drugs, Antineoplastic drugs, Safe handling, Health care workers

2005年4月7日受付；2005年5月25日受理  
連絡先：富岡公子 〒537-0025 大阪市東成区中道1-3-69  
大阪府立公衆衛生研究所生活衛生課  
(e-mail: tomioka@iph.pref.osaka.jp)

## I. はじめに

がんの治療のために用いられる抗がん剤は、通常は輸液の中に調製されて使用される。この準備、投与や廃棄の際に、抗がん剤を取り扱う医療従事者は、抗がん剤の曝露を受ける危険性がある。

抗がん剤は、がん細胞に対しては制がん作用がある反面、変異原性、催奇形性、そして発がん性が証明されているものも多く、抗がん剤治療を受けた患者からの2次発がんの報告もある<sup>1, 2)</sup>。抗がん剤を取り扱っている医療従事者のリスクは、取扱い薬剤の毒性の強さだけで決まるものではなく、取扱い作業中にエアロゾル化した薬剤を吸入する、しぶきやはねによって薬剤が皮膚や目に付着する、薬剤に汚染された手指から食物などを介して薬剤を経口摂取する、といった経路を介して、取り扱っている抗がん剤が医療従事者の体内にどれだけ摂取されるかによって決定される<sup>3)</sup>。

治療目的で患者に使われる量に比べると、これを取り扱う医療従事者の被曝による体内摂取量は、治療量の0.1%を越えることはないと推定されるが、抗がん剤を長期間扱う上での問題は、ごく微量の長期摂取による慢性影響が生じる可能性と、様々な危険因子の複合汚染による危険度が知られていないことである<sup>4)</sup>。

海外では、いくつかの警告的内容の報告が相次いだため、安全な抗がん剤の取扱いに関するガイドラインが制定されている。1981年にオーストラリア<sup>5)</sup>とカナダ<sup>6)</sup>、1983年にイギリス<sup>7)</sup>、1990年にアメリカ<sup>8)</sup>の病院薬剤師会がガイドラインを発表している。その他、ノルウェー<sup>9)</sup>、スウェーデン<sup>10)</sup>、イギリス<sup>11)</sup>から、また、1986年にはOSHA(米国労働省安全衛生局)もガイドラインを策定している<sup>3)</sup>。当時は、個人保護具や安全キャビネットなどは、ほとんど整備されていない状況であったが、これらのガイドラインが制定されて以降、改善されてきている。また、職業性抗がん剤曝露の健康影響に関する調査・研究も行われるようになった。

**Table 1.** Summary of monitoring approaches for occupational exposure to anticancer drugs

External exposure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Airborne drugs</li> <li>• Drugs deposited on the working table</li> </ul>
Internal exposure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Drugs or metabolites in body fluid (blood, urine etc)</li> </ul>
Effect in cell level	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Urine mutagenicity</li> <li>• Chromosome aberration</li> <li>• Sister chromatid exchanges</li> <li>• Micronuclei</li> <li>• DNA strand breakage etc.</li> </ul>
Effect in individual level	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cancer</li> <li>• Birth defects</li> <li>• Reproductive effects</li> <li>• Subjective symptoms</li> </ul>

日本においては、1991年に、日本病院薬剤師会がガイドラインを制定し<sup>12)</sup>、それ以降、1994年<sup>13)</sup>、そして2005年5月<sup>14)</sup>に改訂版が発行された。ガイドライン制定以降、抗がん剤の安全な取扱いへの認識と現状に対して警鐘をならす記事が、看護系雑誌を中心に掲載されてきている。しかし、抗がん剤の安全な取扱いに対する関心は一部の人に限られ、現状はあまり変化してきていない<sup>15)</sup>。産業衛生の分野に限ってみると、抗がん剤の安全な取扱いに対する記事や調査・研究は、ほとんど見あたらない。

抗がん剤の継続的かつ低濃度の接触による人体への影響についてはいまだに不明な点が多い。しかし、長期間、多くの種類の抗がん剤を多数取り扱う作業が健康リスクを伴うことは十分考えられることであり、医療従事者における抗がん剤曝露の低減は、産業衛生上の重要な課題である。また、近年、医療従事者の労働実態や健康問題が注目されてきており<sup>16-20)</sup>、抗がん剤取扱いによる健康リスクも、そのひとつと考えられる。

## II. 海外における、抗がん剤取扱いによる健康影響に関する調査・研究

### 1) ガイドライン制定まで

WHOの国際癌研究機関 (IARC) によって、ヒトに対する発がん性ありと認められた第1群やヒトに対する発がん性ありの可能性の高い第2群に分類された抗がん剤は数多くあり<sup>21, 22)</sup>、また、治療目的の抗がん剤使用による発がんの事例は多数報告されている<sup>23-26)</sup>。しかし、職業上、抗がん剤を取り扱った人ががんに罹患した場合、原因が職業性曝露によるものかどうかの証明は容易ではない。このような抗がん剤の職業性曝露とその影響を調査・研究する方法について示す (表1)。①外部曝露レベルを測定する。具体的には、作業環境中の空気

や作業台の拭き取り液中の抗がん剤を測定する。②内部曝露レベルを測定する。具体的には、体液 (血液、尿等) 中の抗がん剤あるいはその代謝物を測定する。③曝露による健康影響を細胞レベルで調べる。具体的には、特定のサルモネラ菌や大腸菌を用いたエームテストで変異原性を検出したり、変異原性あるいは発がん性の物質によって受けた遺伝的影響を、姉妹染色分体交換頻度法、構造異常の出現頻度、染色体異常などとして検出する。④曝露による健康影響を個体レベルで調べる。具体的には、がん、出生異常、生殖毒性、自覚症状の調査を行う<sup>27, 28)</sup>。

職業的に抗がん剤を取り扱った人の健康影響に関する報告では、1979年にFalckらによるがん病棟に勤務する看護師の尿から変異原性物質が検出された、という報告<sup>29)</sup>が有名である。この報告は、抗がん剤を取り扱う看護師、治療中の患者、および対照として精神科医と事務職員について、尿中の変異原性物質をエームテストで測定したものである。看護師の尿は対照群に対して有意に高い変異原性を示した。1980年にNorppaらは、抗がん剤を取り扱う看護師の姉妹染色分体交換頻度が事務職員と比較して増加していた、と報告している<sup>30)</sup>。これらの報告は、抗がん剤取扱い者への薬剤の被曝の可能性を示唆した。

また、1980年にLadikらは、薬剤師が抗がん剤を調製した際に、頭のふらつき、めまい、頭痛、顔面の紅潮、悪心などの不快な影響が生じた、と報告している<sup>31)</sup>。1981年にWaksvikらは、抗がん剤を長時間取り扱う看護師の染色体断裂や姉妹染色分体の交換頻度が、他の病棟や抗がん剤を短時間しか取り扱わない看護師、事務職員と比較して、有意に高かった、と報告している<sup>32)</sup>。

抗がん剤取扱い作業環境中の抗がん剤濃度を測定する研究も行われ、無菌操作目的の水平層流方式のクリーンベンチを使用した混注作業中に抗がん剤が検出されたとの報告<sup>33)</sup>や、複数の施設で実施した作業環境測定で最も多く取り扱った抗がん剤が検出されたとの報告<sup>34)</sup>がある。

その一方で、薬剤の調製作業を行っている薬剤師の尿からは変異原性物質は検出されなかったという報告<sup>35)</sup>や、抗がん剤を取り扱っている看護師と取り扱っていない看護師間で、尿中の変異原性物質に差がみられなかったという報告<sup>36)</sup>が発表された。

1983年に、Kolmodin-Hedmanらは、安全キャビネットがない、などの不適切な安全対策のもとで調製作業を行った時のみ、尿中の変異原性が高く、保護具や設備を改善したところ、尿中の変異原性物質は見られなくなった、と報告している<sup>37)</sup>。

Falckの追試は各国で行われ、その報告が要約されている<sup>1, 2, 38)</sup>。Stellmanらは、抗がん剤を取り扱う看護師や薬剤師の尿からの変異原性物質検出に関する報告を

検討し、これらの中に、サンプル数が小さい調査や、作業状況と尿中変異原性との関連を考察するのに十分な情報がない報告があること、また、尿中変異原性が陰性であったとの報告は、感度の劣る検出方法を用いていたことを指摘している<sup>1)</sup>。尿中変異原性物質の検出方法が適切でなく、擬陽性の問題を指摘した報告もある<sup>39)</sup>。最終的な結論は出していないが、抗がん剤を取り扱う医療従事者の健康を危惧するに十分ないくつかの報告が続いたため、1980年代から1990年にかけて、欧米では、行政、あるいは権威ある団体が抗がん剤の安全な取扱い指針を作成している<sup>3, 5-11)</sup>。

抗がん剤の安全な取扱いの原則の要点を以下に列挙する。

1. 抗がん剤が人体に侵入する経路は、気道、皮膚、口腔があり、曝露と拡散を避けることによって、抗がん剤の人体への侵入を防ぐ。
2. 取扱いの基本は防護であり、上の3つの経路からの侵入をバリアによって阻止する。バリアプロテクションに必要な物品は、手袋、マスク、ガウン、ゴーグル、キャップである。作業用シートや廃棄物用容器も必要である。これらのバリアプロテクションが必要な理由、バリアプロテクションに適切な素材や着用方法などについても記載されている<sup>3, 14, 15, 40-42)</sup>。
3. 安全キャビネット内での調製が不可欠である。安全キャビネットは、エアバリアが空気の作業側への流出を遮断することで、作業者の安全性確保が保障されている。作業側への被曝、感染防止と無菌操作が可能なクラスⅡの安全キャビネットで行うことが望ましい。
4. 抗がん剤の危険性および取扱い方法についての十分な教育や指導が必要である。

アメリカ病院薬剤師会 (ASHP) は、生体に有害な作用を及ぼす薬剤を取り扱う際のガイドラインとして、妊婦や授乳中の職員については、安全性が立証されるまでは、これらの薬剤の取扱いや接触を避けること、などを示している<sup>8)</sup>。

## 2) ガイドライン制定以降

ガイドラインが制定されて以降、抗がん剤の安全な取扱いへの認識が高まり、個人防護具や安全キャビネットなどが整備されてきた。2003年のアメリカにおける無作為抽出された外来や診療所のがん専門看護師 (oncology nurse) 500名に対して行われた質問紙調査 (有効回答率53%) によると、手袋を常用している者は94%以上、ガウンを着用している者は55%、顔面や呼吸器の防護具を使用している者は6%以下であり、安全キャビネットは99%の作業場で設置され、何らかの医学的

なモニタリングは46%の作業場で実施されていた、と報告している<sup>43)</sup>。

また、職業性抗がん剤曝露の健康影響に関する調査・研究も盛んに行われている。

### 2)-1. 外部曝露レベルについて

作業場の空気中と作業台の拭き取り液中の抗がん剤汚染を調べた研究では、抗がん剤を取り扱った所だけでなく、それ以外の場所でも、抗がん剤が検出された、と報告されている<sup>44)</sup>。抗がん剤の準備作業を行う場所、投与を行う場所、それぞれの表面拭き取り液中の抗がん剤を測定し、抗がん剤による汚染を調べた研究では、抗がん剤の準備作業を行う場所での汚染が高く、また、取扱い薬剤数が最も多かった所ではより薬剤に汚染されていた、と報告されている<sup>45)</sup>。開放系方式 (これまでのポンプテクニック) と、新たな閉鎖系方式で、空気中に漏れ出たり、保護手袋や作業台カバーの表面にこぼれたり漏出した抗がん剤を調べた研究では、新しい閉鎖系の方が汚染は低く、また表面のこぼれでは開放系と閉鎖系間で有意差がみられた、と報告されている<sup>46)</sup>。

### 2)-2. 内部曝露レベルについて

尿中シクロフォスファミド濃度測定による生物学的モニタリングを施行して看護師の生体に取り込まれる量を評価した研究では、検出限界以下であったという報告<sup>47)</sup>や、安全キャビネットを使用せず抗がん剤を取り扱っていた看護師25名中20名から0.02-9.14  $\mu\text{g}/24\text{h}$  検出されたという報告<sup>48)</sup>がある。また、抗がん剤取扱い者25名中8名から尿中のシクロフォスファミドまたはイホスファミドが検出されたが、この内6名は、この2剤を直接取り扱っていなかった、という報告もある<sup>44)</sup>。

### 2)-3. 曝露による細胞レベルの健康影響について

遺伝子や染色体への影響に関する研究は盛んである<sup>48-54)</sup>。姉妹染色分体交換、小核、構造異常などの出現頻度を調べることで、職業性抗がん剤曝露による遺伝子や染色体への影響をみている。遺伝子への損傷レベルを定量的に検出できるコメットアッセイを用いた報告もある。概要を表2に示す。Rothらの研究では、適切な防護具と作業環境下で作業をしている薬剤師と抗がん剤を取り扱っていない病院職員との間で、1年間、2度にわたってリンパ球の染色体異常、姉妹染色分体交換や小核の出現頻度を比較し、抗がん剤取扱いの有無による有意差はみられなかった、と報告している<sup>49)</sup>。Kasubaらの研究では、抗がん剤を取り扱っている看護師とコントロール群との間で、小核や姉妹染色分体交換の出現頻度を比較し、小核の出現頻度は有意に高く、姉妹染色分体交換の出現頻度には有意差が認められなかった。また、被曝年数が長い群では、小核の出現頻度がより高く、被曝年数が短い群では、コントロール群との間に有意差は認められなかった、と報告している<sup>50)</sup>。このKasubaら



**Table 2.** Summary of the studies for genetic and chromosomal damages

Author (reference)	Exposed subjects	Control subjects	Sample	Outcome measured	Results
Roth <i>et al.</i> (45)	6 pharmacists	6 hospital workers matched for age and sex	PBLs	CA SCE MN	- - -
Kasuba <i>et al.</i> (46)	20 nurses	16 controls	PBLs	MN SCE	+ -
Burgaz <i>et al.</i> (44)	26 nurses	14 controls matched for age and sex	PBLs BCs	MN MN	+ -
Lanza <i>et al.</i> (47)	23 nurses	17 controls matched for age	MCs	SCE	-
Kopjar <i>et al.</i> (48)	50 exposed personnel	20 healthy students and office employees	PBLs	COMET	+
Jakab <i>et al.</i> (49)	4 groups of 95 nurses	74 historical and 34 industrial controls	PBLs	SCE etc	+
Burgaz <i>et al.</i> (50)	20 nurses	18 controls matched for age and sex	PBLs	CA	+

PBLs, peripheral blood lymphocytes; MCs, mononuclear cells; BCs, buccal epithelial cells;

CA, chromosome aberration; SCE, sister chromatid exchanges; MN, micronuclei; COMET, DNA strand breakage;

+, significantly; -, not significantly

の研究は、抗がん剤取扱い年数との関連をみたものであり、抗がん剤取扱い作業の状況は不明である。Burgazらの研究では、最小限の保護具使用下で抗がん剤を取り扱っている看護師とコントロール群との間で、末梢血リンパ球や頬上皮剥離細胞の小核の出現頻度を比較し、末梢血リンパ球においては有意差を認めている<sup>48)</sup>。Lanzaらは、抗がん剤を取り扱っている看護師、健常者、患者の3群で、姉妹染色分体交換頻度とT細胞抗原受容体の突然変異を比較し、看護師と健常者間には姉妹染色分体交換頻度に差がなく、T細胞抗原受容体の突然変異においては、看護師の方が多かったが、有意差は認められなかった、と報告している<sup>51)</sup>。Kopjarらは、抗がん剤取扱い者とコントロール群との間で、コメットアッセイ法を用いて比較し、DNA損傷の程度は抗がん剤取扱い者で有意に高く、また、抗がん剤取扱い者を保護具や安全キャビネットの使用状況で4群に分け解析したところ、より多くの保護具や適切な安全キャビネットを使用していた者では、遺伝子損傷の程度が低かった、と報告している<sup>52)</sup>。Jakabらは、4病院の血液病棟の看護師とコントロール群との間で、末梢血リンパ球の遺伝毒性を比較し、安全キャビネットが設置されていなかったり、不適切な装置であった病院では、姉妹染色分体交換頻度などが有意に高く、不適切な装置を設置していた病院でその後、適切な安全キャビネットに改善しても、染色体異常のみが有意差を認めていた。適切な安全キャビネットが装置されていた2病院では、調査当初は適切な安全キャビネットが設置されていない2病院より結果が良く、問題なかったが、追跡調査により、その後、姉妹染色分体交換頻度や染色体異常が高くなっていった、と報告し、被

曝を防ぐために安全装置の設置やその適切な使用、そして訓練の重要性を示唆している<sup>53)</sup>。Burgazらは、安全キャビネットを使用せず抗がん剤を取り扱っている看護師とコントロール群との間で、末梢血リンパ球の小核の出現頻度を比較し、有意差を認めている<sup>54)</sup>。このBurgazらの研究では、各看護師の抗がん剤曝露年数や取扱い頻度、そして最小限の保護具(手袋とマスク)の使用状況と抗がん剤取扱い作業内容などが調査されており、抗がん剤取扱い頻度や保護具の使用状況との間には関連がみられなかったが、抗がん剤曝露年数においては有意差が認められている。

#### 2)-4. 曝露による個体レベルの健康影響について

質問紙調査に関しては、最近のものでは、2003年に、8つの病院に勤務する看護師263名(有効回答率90.1%)を対象に、抗がん剤の取扱いの有無で比較した研究がある。抜け毛、皮疹、立ちくらみ、週末には症状消失など、ほぼすべての症状にて抗がん剤取扱い群でオッズ比が有意に上昇していた、と報告している<sup>55)</sup>。

妊娠への影響に関する研究では、抗がん剤治療を受けた患者における妊娠への悪影響を報告したものは多い。職業性抗がん剤曝露の影響に関しては、1985年に、Hemminkiらは、フィンランドの病院における看護師が妊娠した際の自然流産や先天性奇形に関する調査を報告している<sup>56)</sup>。この調査では、抗がん剤以外にも、麻酔剤などについても調査されているが、抗がん剤に関しては、先天性奇形との関連が認められ、また、使用頻度が多いほど、オッズ比が高くなっていった。また、Hoffmanは、抗がん剤治療を受けた患者のデータ、職業性抗がん剤曝露の報告やガイドラインに基づき、職業性抗がん剤

曝露を出来る限り最小限にしてリスクを低減すること、また妊娠している女性においては、妊娠第1期の間は、抗がん剤の取扱いを避けるべきであるとしている<sup>57)</sup>。1995年に、Shortridgeらは、2つの国立機関に所属する看護師を対象に行った抗がん剤に関する質問紙調査（有効回答者1,458名）の報告を発表している<sup>58)</sup>。この報告では、30～45歳の者において、月経機能障害と現在抗がん剤を取り扱っていることに有意な相関が認められている。McElgunnは、父親や妊娠前や妊娠中の母親らが毒物に曝露されることは、受胎能、妊娠の経過、胎児の成長に影響があるが、がんを引き起こすかどうかで健康影響を評価している現在のやり方では、ずっと低い曝露レベルで起こりうる生殖や発達上の毒性といった重要な健康指標を評価しきれていない、と指摘している<sup>59)</sup>。Valanisらは、妊娠前、もしくは妊娠期間中に、母親、もしくは父親が抗がん剤を取り扱っていた曝露群と、抗がん剤を取り扱っていない非曝露群の、自然流産と死産の出現率を比較して、職業性抗がん剤曝露による妊娠への影響を調査している。妊娠期間中の抗がん剤曝露に関しては、自然流産のリスクは1.5倍、自然流産と死産の複合リスクは1.4倍で有意であったが、死産のリスクは有意差がみられなかった。また、父親が職業性抗がん剤曝露を受けたことによる妻の妊娠への影響に関しては、有意差はみられなかったが、増加傾向は認められた、と報告している<sup>60)</sup>。

### Ⅲ. 日本の取り組みと現状

日本における、抗がん剤を取り扱う際の医療従事者の作業環境や健康影響に関する取り組みや研究は、欧米と比べ著しく遅れている。

不適切な防護のもとで抗がん剤を取り扱うことが、医療従事者の健康を害する可能性があることを示唆する事実やデータを、欧米ではリスク要因があることは事実とみなした。そして、1980年代に、医療従事者の健康を守るために、抗がん剤の安全な取扱い指針が作成され、その指針を病院が守るような強制力を指針に付与している。これに対して、日本の行政は、国としての動きはなく、国レベルでの対策をとらなかった。日本の医療全体としても、がん化学療法に関する教育や専門家が極めて少なかったことや、抗がん剤の安全な取扱いに関する基本的な知識や認識を欠いてきた事も影響したと思われる<sup>15)</sup>。

1980年後半になると、日本でも、抗がん剤の危険とその安全な取扱いについて関心が高まり、1991年から1992年にかけて、アメリカの抗がん剤取扱いの取り組みや指針が紹介されている<sup>61-64)</sup>。そして、1991年に日本病院薬剤師会による「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針」<sup>12)</sup>がガイドラインとして発表され、1994年<sup>13)</sup>、そ

して2005年5月<sup>14)</sup>に改訂版が発行された。しかし、その指針を病院が守るような強制力は付与されておらず、指針で示された内容が十分医療現場に普及しているとはいえない状況である。

日本においては、1991年以降、抗がん剤の安全な取扱いへの認識と現状に対して警鐘をならす記事が、看護系雑誌を中心に掲載されている<sup>4, 15, 40-42, 61-64)</sup>。1992年には、白戸が、362の文献を引用した系統的かつ詳細な総合論文を発表している<sup>65)</sup>。

日本における、抗がん剤を取り扱う医療従事者の問題に関する調査では、2004年に、全国310病院に郵送法による質問紙調査（回答率53.5%）を行ったものがある<sup>66, 67)</sup>。ここでは、約8割の医療機関が抗がん剤を取り扱っているにも関わらず、作業環境に考慮している施設は4割未満であったこと、約8割はガイドラインもないまま実施していること、抗がん剤の準備はほとんど看護師が行っているが、抗がん剤を取り扱う看護師への防護対策に対して組織的に教育を行っている施設は約2割であり、教育の必要性は全施設で必要ありと回答していた。保護具に関しては、最も多く使用されているのは手袋で80.6%、次いでマスクが59.4%であったが、18.2%の施設では保護具は全く使用されていなかった、と報告している。

また、病院に勤務する看護師を対象に、抗がん剤の取扱いの有無によって、作業環境中や尿中の変異原性を比較検討した研究<sup>68, 69)</sup>では、気中や尿中の変異原性には有意差はみられなかった。しかし、コメントアッセイによってDNA損傷レベルを比較したところ、抗がん剤を取り扱う看護師において有意に高かったと報告している<sup>70)</sup>。

2005年に行われた日本がん看護学会学術集会の中で、がん化学療法看護認定看護師の取り組みとして、抗がん剤取扱いにおける適切なマスクやガウンの検討<sup>71, 72)</sup>、抗がん剤のこぼれ、調製方法、搬送方法に関するガイドライン案<sup>73-75)</sup>が報告されている。

広義の抗がん剤の安全な取扱いには、投与ミス防止を範疇とする安全な管理（safe administration）と安全な取扱い（safe handling）が含まれる。日本における抗がん剤の安全な取扱いは、過剰投与や誤投与によって患者が医療事故に巻き込まれない内容、すなわち安全な管理（safe administration）が主体であり、医療従事者の作業環境や健康影響に関する安全な取扱い（safe handling）への関心は高いとは言えない。

### Ⅳ. 今後の課題に関して

#### 1) 現場の医療機関で行うべきこと

長期間にわたって無防備な状態で抗がん剤を取り扱った場合、がん罹患するリスクが高まる可能性があるが、

手袋, マスク, ガウン, ゴーグル, キャップを着用し, 安全キャビネットの設置など作業設備の改善を行えば, 職業性抗がん剤曝露が低減化できることを, 日本においては広く認識させ, 抗がん剤の取扱いに適切な保護具や作業環境を普及させなければならない。

また, 医療従事者は抗がん剤だけでなく, 放射線や病原性微生物など, 様々なリスクが職場に存在している。また, 医療従事者は, 夜勤不規則勤務や長時間労働を行っている者も多い。しかし, 正しい知識に基づいた適切な対応や安全な取扱いによって, リスクを回避したり, リスクレベルを可能な限り抑え, 人体に影響がないようにする事もできる。そのために, 管理者は, 医療従事者が職業上の障害や危険から防護され, 安全に業務が行えるように配慮する責任がある。抗がん剤の取扱いに関しては, 管理者は, 適切な保護具や設備を導入すること, 安全教育を実施・徹底すること, 健康管理を行うことなどが必要である。

## 2) 研究者が行うべきこと

抗がん剤取扱い者における長期にわたる曝露が及ぼす影響については, いまだに不明な点も多いが, 今後, 適切な評価方法を確立し, これらを明らかにしていく必要がある。また, 日本の抗がん剤取り扱い者における抗がん剤曝露の健康影響に関する調査・研究を, さらに進めていく必要がある。

## 3) 国が整備すべきこと

日本においては, これまでのような病院薬剤師会の指針や個々の問題意識を持った看護師達の取り組みに終わらせることなく, 国レベルで, 抗がん剤の安全な取扱いに関して取り組み, 検討する必要がある。また, 欧米同様に, 国家レベルの実効性や強制力が付与された抗がん剤の安全な取扱い指針が策定されることが望まれる。

謝辞: 文献の収集にあたり, 多大なご協力を頂いた, 木原修氏に, 深謝致します。

## 文 献

- 1) Stellman JM, Zoloth SR. Cancer chemotherapeutic agents as occupational hazards: A literature review. *Cancer Invest* 1986; 4: 127-135.
- 2) Sorsa M, Hemminki K, Vainio H. Occupational exposure to anticancer drugs-potential and real hazards. *Mutation Res* 1985; 154: 135-149.
- 3) Yodaiken RE, Bennett D. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *Occupational Safety and Health Administration. Am J Hosp Pharm* 1986; 43: 1193-1204.
- 4) 大倉久直. 臨床医の立場からみた抗癌剤の副作用と安全性. *看護管理* 1992; 2: 287-292.
- 5) The Society of Hospital Pharmacists of Australia. Guidelines for safe handling of cytotoxic drugs in phar-

- macy departments and hospital wards. *Hospital Pharm* 1981; 16: 17.
- 6) Canadian Society of Hospital Pharmacists. Guidelines for the handling of hazardous pharmaceuticals. *Can J Hosp Pharm* 1981; 34: 126-128.
- 7) Working party report: Guidelines for handling of cytotoxic drugs. *Pharm J* 1983; 230.
- 8) ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic drugs in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: 131-137.
- 9) Directorate of Labour Inspection. Guidelines concerning the handling of cytostatic agents. Oslo, Norway: Aug 1980.
- 10) Hakansson L, Landersjo L. Instructions for handling and administering of cytostatics. Stockholm, Sweden: National Social Welfare Board; Oct 1978.
- 11) Health and Safety Executive (U.K.). Precautions for the safe handling of cytotoxic drugs. *Guidance Note MS 21*; 1984.
- 12) 日本病院薬剤師会. 抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針. 1991.
- 13) 日本病院薬剤師会学術委員会第一小委員会・編. 抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針. 1994.
- 14) 日本病院薬剤師会監修. 北田光一, 森川明信, 加藤裕久, 中山季昭編. 抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針 改訂版 抗がん剤調製マニュアル. 東京: (株)じほう, 2005.
- 15) 足利幸乃. がん化学療法の看護⑨抗ガン剤の安全な取扱い ①抗ガン剤を取り扱うにあたって. *月刊ナーシング* 2003; 14: 77-81.
- 16) 織田 進. 第6回 ICOH 医療従事者のための産業保健国際会議を終えて. *産業医学ジャーナル*. 2005; 28: 61-64.
- 17) 小田切優子, 大谷由美子, 下光輝一. 大学病院の看護職におけるインシデントとストレスに関する検討. *産衛誌* 2004; 46 臨時増刊号: 341.
- 18) 中村賢治, 埜田和史, 北原照代, 西山勝夫. 大学病院研修医の睡眠時間. *産衛誌* 2004; 46 臨時増刊号: 348.
- 19) 大井田 隆, 武村真治, 野崎直彦, 河原和夫, 杉江拓也, 上畑鐵之丞. 病院看護婦の睡眠問題と夜勤およびライフスタイルとの関連性. *日本公衛誌* 2001; 48: 595-603.
- 20) Ohida T, Kamal A, Sone T, Ishii T, et al. Night-shift work related problems in young female nurses in Japan. *J Occup Health* 2001; 43: 150-156.
- 21) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans. Vol.26. Some Antineoplastic and Immunosuppressive Agents. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1981.
- 22) IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to Humans. Vol.50. Pharmaceutical Drugs. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1990.
- 23) Reiche K, et al. Carcinogenicity of antineoplastic agents in man. *Current Treat Rev* 1984; 11: 36-67.
- 24) Kaldor JM, Day NE, Shiboski S. Epidemiological studies of anticancer drug carcinogenicity. *IARC Sci Publ* 1986; 78: 189-201.
- 25) Prejean JD, Montgomery JA. Structure-activity relationships in the carcinogenicity of anticancer agents. *Drug Metab Rev* 1984; 15: 619-646.
- 26) Whitehouse JM. Risk of leukaemia associated with can-

- cer chemotherapy. *Br Med J* 1985; 290: 261-263.
- 27) Sorsa M, Anderson D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat Res* 1996; 355: 253-261.
  - 28) Valanis B. Environmental and direct measures of exposure. *Occup Med* 1986; 1: 431-444.
  - 29) Falck K, Gröhn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 9: 1250-1251.
  - 30) Norppa H, Sorsa M, Vainio H, Grohn P, Heinonen E, Holsti L, Nordman E. Increased sister chromatid exchange frequencies in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1980; 6: 299-301.
  - 31) Ladik CF, Stoehr GP, Maurer MA. Precautionary measures in the preparation of antineoplastics. *Am J Hosp Pharm* 1980; 37: 1184-1186.
  - 32) Waksvik H, Klepp O, Brøgger O. Chromosome analyses of nurses handling cytostatic agent. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 607-610.
  - 33) Kleinberg ML, Quinn MJ. Airborne drug levels in a laminar-flow hood. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 1301-1303.
  - 34) deWerk Neal A, Wadden RA, Chiou WL. Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1983; 40: 597-601.
  - 35) Staiano N, Gallelli JF, Adamson RH, Thorgeirsson SS. Lack of mutagenic activity in urine from hospital pharmacists admixing antitumour drugs. *Lancet* 1981; 14: 615-616.
  - 36) Barale R, Sozzi G, Toniolo P, Borghi O, Reali D, Loprieno N, Della Porta G. Sister-chromatid exchanges in lymphocytes and mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Mutat Res* 1985; 157: 235-240.
  - 37) Kolmodin-Hedman B, Hartvig P, Sorsa M, Falck K. Occupational handling of cytostatic drugs. *Arch Toxicol* 1983; 54: 25-33.
  - 38) Harrison BR. Risks of handling cytotoxic drugs. Ed.: Perry MC. *The Chemotherapy source book 3rd ed.* Philadelphia: Williams & Wilkins, 2001: 566-580.
  - 39) Gibson JF, Baxter PJ, Hedworth-Whitty RB, Gompertz D. Urinary mutagenicity assays: a problem arising from the presence of histidine associated growth factors in XAD-2 prepared urine concentrates, with particular relevance to assays carried out using the bacterial fluctuation test. *Carcinogenesis* 1983; 4: 1471-1416.
  - 40) 富澤 達. がん化学療法剤の取扱い. *がん看護* 2001; 6: 38-44.
  - 41) 斉藤郁夫, 千田昌之. 抗がん剤の安全な取扱い. 佐々木康 編. *抗がん剤安全使用ハンドブック*. 大阪: 医薬ジャーナル社, 2000: 43-57.
  - 42) 佐久間ゆみ, 水口なお子, 吉村由枝. がん化学療法の看護. *看護実践の科学* 2003; 3: 4-7.
  - 43) Martin S, Larson E. Chemotherapy-handling practices of outpatient and office-based oncology nurses. *Oncol Nurs Forum* 2003; 30: 575-581.
  - 44) Sessink PJ, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 105-112.
  - 45) Connor TH, Anderson RW, Sessink PJ, Broadfield L, Power LA. Surface contamination with antineoplastic agents in six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56: 1427-1432.
  - 46) Nygren O, Gustavsson B, Strom L, Eriksson R, Jarneborn L, Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. *J Environ Monit* 2002 ; 4: 739-742.
  - 47) Perico A, Lorini C, Biliotti T, Bavazzano P, Lanciotti E, Perico A. Evaluation of professional exposure to antineoplastic chemotherapeutic agents in a Tuscan hospital environment. *Ann Ig* 2003; 15: 363-371.
  - 48) Burgaz S, Karahalil B, Bayrak P, Taskin L, Yavuzaslan F, Bokesoy I, Anzion RB, Bos RP, Platin N. Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics. *Mutat Res* 1999; 439: 97-104.
  - 49) Roth S, Norppa H, Jarventaus H, Kyyronen P, Ahonen M, Lehtomaki J, Sainio H, Sorsa M. Analysis of chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and micronuclei in peripheral lymphocytes of pharmacists before and after working with cytostatic drugs. *Mutat Res* 1994; 325: 157-162.
  - 50) Kasuba V, Rozgaj R, Garaj-Vrhovac V. Analysis of sister chromatid exchange and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs. *J Appl Toxicol* 1999; 19: 401-404.
  - 51) Lanza A, Robustelli della Cuna FS, Zibera C, Pedrazzoli P, Robustelli della Cuna G. Somatic mutations at the T-cell antigen receptor in antineoplastic drug-exposed populations: comparison with sister chromatid exchange frequency. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; 72: 315-322.
  - 52) Kopjar N, Garaj-Vrhovac V. Application of the alkaline comet assay in human biomonitoring for genotoxicity: a study on Croatian medical personnel handling antineoplastic drugs. *Mutagenesis* 2001; 16: 71-78.
  - 53) Jakab MG, Major J, Tompa A. Follow-up genotoxicological monitoring of nurses handling antineoplastic drugs. *J Toxicol Environ Health* 2001; 62: 307-318.
  - 54) Burgaz S, Karahalil B, Canhi Z, Terzioglu F, Ancel G, Anzion RB, Bos RP, Huttner E. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21: 129-135.
  - 55) Krstev S, Perunicic B, Vidakovic A. Work practice and some adverse health effects in nurses handling antineoplastic drugs. *Med Lav* 2003; 94: 432-439.
  - 56) Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous

- abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985; 39: 141-147.
- 57) Hoffman DM. Reproductive risks associated with exposure to antineoplastic agents: a review of the literature. *Hosp Pharm* 1986; 21: 930-932, 936, 940.
- 58) Shortridge LA, Lemasters GK, Valanis B, Hertzberg V. Menstrual cycles in nurses handling antineoplastic drugs. *Cancer Nurs* 1995; 18: 439-444.
- 59) McElgunn B. Reproductive and developmental hazards in the workplace. *Clin Excell Nurse Pract* 1998; 2: 140-145.
- 60) Valanis B, Vollmer WM, Steele P. Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriages and stillbirths among nurses and pharmacists. *J Occup Environ Med* 1999; 41: 632-638.
- 61) 今村勢子, アン・ハーディー. 抗悪性腫瘍剤の安全な取扱いについて—ナースの安全防護対策. *看護* 1991; 43: 149-156.
- 62) 藤田健二, 古泉秀夫, 下川正見. アメリカにおける抗癌剤混合調剤の実情. *看護管理* 1992; 2: 279-286.
- 63) 江口久恵, 大黒正夫, 田口隆久. 抗癌剤混合調剤の危険性とその対応. *看護* 1992; 7: 29-42.
- 64) 真壁玲子. 抗悪性腫瘍剤の安全な取扱い. 研究報告とアメリカ合衆国での現状. *看護* 1992; 7: 43-50.
- 65) 白戸四郎. 抗悪性腫瘍剤を主とする細胞毒性薬剤の問題点. *医療廃棄物研究* 1992; 5: 1-32.
- 66) 石井範子, 工藤由紀子, 長谷部真木子, 長岡真希子, 佐々木真紀子. 抗ガン剤を取り扱う看護師の職業的曝露の対策 (その1) 日本の医療施設における防護策の実態. *日本看護研究学会雑誌* 2004; 27: 86.
- 67) 佐々木真紀子, 石井範子, 長谷部真木子, 長岡真希子, 工藤由紀子. 抗ガン剤を取り扱う看護師の職業的曝露の対策 (その2) 日本の医療施設における組織的な取組と課題. *日本看護研究学会雑誌* 2004; 27: 86.
- 68) 辻野季代依, 堀田ゆかり, 山野梨絵, 山本彩佳, 市井ひとみ, 澤 清美. 抗悪性腫瘍剤調剤中の暴露調査. 平成16年度近畿地区看護研究学会: 230-232.
- 69) 小坂 博, 吉田 仁, 富岡公子, 熊谷信二. 呼吸器血液病棟における看護師の抗悪性腫瘍剤暴露について. *産衛誌* 2005; 47 臨時増刊号: 540.
- 70) 吉田 仁, 小坂 博, 富岡公子, 熊谷信二. 呼吸器血液病棟における看護師の抗悪性腫瘍剤暴露について (2) コメットアッセイによる白血球DNA 損傷度調査一. *産衛誌* 2005; 47 臨時増刊号: 541.
- 71) 川原裕美, 山口 静, 前原みゆき, 栗林由理恵, 宮崎敬子, 五十嵐真奈美. 抗がん剤取り扱いにおける防護用具としてのマスクの選択基準に関する検討. *日がん看会誌* 2005; 19 特別号: 258.
- 72) 下山裕美子, 今道富美子, 中野妙子. 抗がん剤の安全な取り扱いに関するガイドライン案—防護としてのガウンの検討一. *日がん看会誌* 2005; 19 特別号: 296.
- 73) 小谷美智代, 畠山明子. 抗がん剤の安全な取り扱いに関するガイドライン案—床, 作業台などに抗がん剤がこぼれたときの対処方法一. *日がん看会誌* 2005; 19 特別号: 294.
- 74) 日野千奈美, 曾我部未佳. 抗がん剤の安全な取り扱いにおける調剤方法のガイドライン案. *日がん看会誌* 2005; 19 特別号: 295.
- 75) 久保博子, 木谷智江, 中川敦子. 抗がん剤の安全な取り扱いに関するガイドライン案—抗がん剤の搬送時の破損防止について第一報一. *日がん看会誌* 2005; 19 特別号: 293.



## Health Risks for Occupational Exposure to Anticancer (Antineoplastic) Drugs in Health Care Workers

Kimiko TOMIOKA and Shinji KUMAGAI

Life and Hygiene Division, Osaka Prefectural Institute of Public Health, 3-69 Nakamichi 1-chome, Higashinari-ku, Osaka, 537-0025, Japan

**Abstract:** In Europe and America, many health care workers have concerns about the risks to their health of handling anticancer drugs. The findings of the risks were reported in the late 1970's, and guidelines for the safe handling of anticancer drugs were established in the 1980's. The conditions of wearing personal protective equipment and of the working environment have improved dramatically as a result of introduction of the guidelines. Furthermore, researches and studies into the health effects of occupational exposure to anticancer drugs have been pursued actively. In Japan, the society of hospital pharmacists established guidelines for the safe handling of anticancer drugs in 1991. Since then, mainly nurses have been concerned about the safe handling of anticancer drugs, but in the medical setting, the present situation surrounding the safe handling of anticancer

drugs has hardly changed. In the industrial hygiene field, the safe handling and the occupational exposure to anticancer drugs have been seldom reported and researched. The actual potential hazards to occupational exposure of anticancer drugs have not yet been determined. Nevertheless, the reduction of occupational exposure to anticancer drugs in health care workers has been an important challenge for the industrial hygiene field. In Japan, we need to promote action to spread the use of the appropriate personal protective equipment and the appropriate working environment. We also have to rethink the safe handling of anticancer drugs. We hope that the Japanese government will establish an effective authorized guideline as has been done in Europe and America. (*San Ei Shi* 2005; 47: 195-203)