

抗がん薬曝露対策のパイオニアに学ぶ 抗がん薬曝露の医学的エビデンスと 曝露対策ガイドライン

【座長】後藤 仁和 先生 市立札幌病院 薬剤部長

【演者】Melissa A. McDiarmid 先生 M.D., M.P.H. University of Maryland School of Medicine



米国国立労働安全衛生研究所 (NIOSH) によるNIOSHアラートの作成メンバーとして知られるMelissa A. McDiarmid 先生 (メリーランド大学教授) が2015年7月に来日し、札幌市で行われたセミナー「抗がん薬曝露対策のパイオニアに学ぶ～抗がん薬曝露の医学的エビデンスと曝露対策ガイドライン」に登壇され、ハザードガス・ドラッグへの認識についての世界的な変遷と現在の欧米の曝露対策についてご講演されました。McDiarmid先生は、ご自身の研究結果をもとに、ハザードガス・ドラッグ曝露による医療従事者に染色体異常が発生していることを強調し、NIOSHでは現在、曝露予防対策の一環としてCSTD (Closed System drug Transfer Devices: 閉鎖式薬物混合システム) のエビデンスを集積してのガイドライン作成を進めていることを紹介されました。

ハザードガス・ドラッグを知るために、 まずは定義を理解

ハザードガス・ドラッグとはいったい何でしょうか。言葉のイメージにただおびえるのではなく、それを定義し、理解することで対策の方法が見えてきます。1990年に米国医療薬剤師会 (ASHP) がハザードガス・ドラッグを定義しましたが、その後NIOSHアラート2004にて改訂が行われました。いまでは、①遺伝毒性、②発がん性、③催奇形性または発生毒性、④生殖毒性、⑤低用量での臓器毒性、⑥既存のハザードガス・ドラッグに似た分子構造や毒性プロファイルを持つ新薬、の1つ以上に該当する薬剤をハザードガス・ドラッグと定義しています。

薬剤をハザードガス・ドラッグとする根拠

のひとつに、WHOの傘下組織である国際がん研究機関 (IARC) が作成している発がん性分類のリストがあります。その中では、グループ1 (発がん性がある) としてシクロホスファミド、エトポシド、メルファランなど18種類、2A (おそらく発がん性がある) としてシスプラチン、ドキシソルビシン (アドリアマイシン) など11種類、2B (発がん性の可能性がある) として13種類の抗がん薬をリストアップしています。IARCは抗がん薬について「動物およびヒトでの生殖および発生毒性物質としてよく知られている」、「集団曝露研究において、生物学的影響に高い相関性が認められている (骨髄異形成症候群、2次性発がんとしての白血病)」と注意しています。IARCのリストは毎年更新されており、これまでグループ1～2Bまでに入っていない薬剤についても、今後も安全とは

言い切れませんので、定期的にチェックする必要があります。

「職場環境を改善する」との意識を持つことが重要

曝露対策を自身のこととして考えるために、まず、“Cancer care environment is work environment” (がん治療の環境は我々の職場環境でもある) ということを強く意識してください。

ハザードガス・ドラッグの職業性曝露は薬滴や蒸気の吸入、手を洗わないまま食事をしてしまうなどでの経口摂取、皮膚接触などさまざまな経路で起こります。医療従事者のハザードガス・ドラッグ曝露の機会は、調製、用量のチェック、ルートのプライミング、注射・点滴、漏れやこぼれ (スピル、スプラッシュ)、患者排泄物や吐しゃ物

の処理など、あらゆる場面にわたっています。医療従事者が1回の治療介入で抗がん薬に曝露する量は患者さんに投与される量に比べれば少ないのですが、接触回数が非常に多く、ほぼ毎日、しかも長期間にわたって取り扱っていることで健康被害リスクは高くなります。

薬剤師は高濃度の抗がん薬に日常的に接しており、看護師もプライミングや投与、ラインの抜き刺し、廃棄など多くのプロセスのなかで抗がん薬に接触しています。医療従事者の職場環境が広範囲に汚染されていることに警鐘を鳴らすエビデンスは多く、医療従事者の職業性曝露についての研究報告も30本を超えています¹⁾。

NIOSHでは2年ごとに 数十種類の新規ハザードス・ ドラッグを追加

最初の抗がん薬としてアルキル化薬が1940年代に初めて臨床使用されてから、抗がん薬は種類を増やしながら60年代にはがん治療に浸透していきました。その一方で、がん患者に対する2次性発がんが報告され、1970年代～80年代には抗がん薬による発がん性が注目されるようになってきました。

そもそも抗がん薬とはがん細胞の分裂や増殖を阻害する薬剤であり、DNAを傷害してアポトーシスさせる殺細胞性を持っています。ご存知のように抗がん薬は正常細胞にも作用するものであり、これらの薬剤が医療従事者へ影響をもたらす得ることは想像に難くないと思います。事実、1979年にフィンランドのFalckらが抗がん薬に曝露した看護師の変異原性リスクを指摘したことで、欧米では抗がん薬を取り扱う医療従事者の曝露リスクについての懸念が徐々に高まってきました。

80年代には英国、オーストラリア、カナダでガイドラインが作られ、米国でも86年に米国労働省労働安全衛生局(OSHA)が『職場における殺細胞(抗腫瘍)薬取り扱いのためのガイドライン』を出しました。翌87年にIARCが発がん性物質のリストを作成し、90年にはASHPが抗がん薬の取り扱いに警告を発しています。そして2004年には、NIOSHが、今日まで広く使われているNIOSHアラートを出しました。米国や世界の関係機関はその後もガイドラインやハザードス・ドラッグのリストを整備・修正しながら曝露対策の重要性を説いています。欧米では現場レベル

での取り組みも早く、米国のがん看護学会(ONS)は1982年に薬剤の安全な取り扱いについてのガイドラインを出しており、改訂を繰り返しています。

近年、抗がん薬をはじめとした新薬が数多く開発されており、これに伴ってハザードス・ドラッグの数も増えています。NIOSHでも2010年に31、2012年に33、2014年に27の新薬をハザードス・ドラッグとして追加しています(除外されたものもあり)。現在は2016年版の制作作業中であり、新薬のいくつかがハザードス・ドラッグとして掲載されるでしょう。こうした情報を常にチェックすることが自身と同僚を守ることに繋がります。

米国がん協会(ACS)では、2008年には全世界で1266万人の新規がん患者が発生し、人口動態を考慮すると、2030年までに新規がん患者は2008年の約2倍の2140万人になると試算しています。そうだとすると使用される抗がん薬の量と化学療法に従事する医療スタッフの数も倍増することで、曝露対策はますます重要になってくると考えられます。

それぞれの抗がん薬の 標的部位と毒性の違い

それぞれの抗がん薬ががん細胞のどこを標的にしているかについても理解しておく必要があります。主なものについて説明します。

代謝拮抗薬

メトトレキサート、フルオロウラシル、ゲムシタピンなどの代謝拮抗薬は核酸(DNA、RNA)の材料となる物質と科学的構造が似ており、がん細胞が分裂・増殖する際にDNAの合成を妨げ、がん細胞の代謝を阻害して増殖を抑制します。

アルキル化薬

シクロホスファミド、イホスファミドなどのアルキル化薬は「アルキル基」と呼ばれる原子団(原子のかたまり)をがん細胞のDNAに付着させ、2本のDNAを異常な形で結合させてDNAのコピーを阻害します。アルキル基が結合した状態でがん細胞が分裂・増殖を続けようとすると、DNAがちぎれてしまい、がん細胞は死滅します。

トポイソメラーゼ阻害薬

イリノテカンとエトポシドのトポイソメ

ラーゼ阻害薬は、細胞核にある酵素(トポイソメラーゼ)の働きを阻害することによってDNAの合成を妨げがん細胞の分裂を抑制します。

微小管阻害薬

がん細胞は自身のDNAをコピーした後で2つに分裂します。このときに「紡錘糸」(微小管)が元の染色体と新しい染色体を引き離しています。ドセタキセル、パクリタキセル、ビンクリスチンなどの微小管阻害薬は、がん細胞の微小管の働きを妨げ、がん細胞の分裂を阻害します。

重要なことは、これら代謝拮抗薬、アルキル化薬、トポイソメラーゼ阻害薬、微小管阻害薬、そして抗がん性の抗生物質(ドキシソルビシン、マイトマイシンCなど)は、いずれもヒトにおける発生毒性と遺伝毒性が確認されていることです。「曝露リスクに注意しなくてもよい抗がん薬などない」ことを強く肝に銘じておいてください。よく「すべての抗がん薬にCSTDを使うべきでしょうか」と聞かれるのですが、CSTDの対象薬剤を絞ろうとするのではなく、まずはすべての抗がん薬をハザードス・ドラッグとして捉えるべきです。ハザードス・ドラッグを薬剤ごとに区別して曝露対策を行うことは合理的ではなく、これまでに示されたデータからも安全性は保障されません。

ハザードス・ドラッグ曝露に よる染色体異常の実態

ハザードス・ドラッグ曝露が変異原性をもたらすことは以前より報告されていましたが、がん患者の2次性発がんにも関連があるとされている“特徴的な”染色体異常についての研究はありませんでした。そこで、我々はがん治療に携わる医療従事者109人を、アルキル化薬および非アルキル化薬を含めた抗がん薬を日常的に取り扱っている曝露群(63人)と非曝露群(46人)に分けて、染色体異常の発生頻度を調査しました²⁾。

末梢血を採血しての染色体検査から、アルキル化薬への曝露群では5番染色体異常の有意な上昇($p=0.01$)が認められました。アルキル化薬はもともと曝露リスクが高いと言われているのですが、殺細胞性が強いので多くのレジメンで使われています。しかし、さらなる解析により、非アルキル化薬への曝露群でも5番染色体

異常の有意な上昇 ($p=0.02$) が認められ、アルキル化薬のみならず、非アルキル化薬についても曝露の危険性があることが示されました。

このように、抗がん薬を取り扱うスタッフの多くが、院内の「安全な取り扱い指針」を「励行」しているにもかかわらず、抗がん薬に曝露し用量依存的に染色体異常が起きているということがわかりました。この分野で進んでいる現在の米国でも曝露対策は十分とは言えないのです。一方、米国においてもハザードス・ドラッグを扱う医療従事者に対する危険手当などが支払われているわけではありません。危険手当を出すことは危険を承知で働かせることになり、米国では違法行為です。そもそも管

理者は雇用者に対して安全な労働環境を提供する義務があります。

米国では薬局方 (USP) に新たにハザードス・ドラッグの取り扱いに関する章 (USP800) を設ける動きがあります。また、NIOSHでも引き続き曝露の問題は取り上げていきますので、ご興味のある方はNIOSHのWebサイトをご確認ください³⁾。

NIOSHではまた、CSTDについてもエビデンスを集積してガイドライン作成を進めています。2015年中に“A Vapor Containment Performance Protocol for Closed System Transfer Devices Used During Pharmacy Compounding and Administration of Hazardous Drugs” (ハザードス・ドラッグの調製と投与に用いる

CSTDの使用プロトコール) のドラフト案を作成し、ネットで公開して広く意見を募る予定です⁴⁾。NIOSHでは曝露防止対策の「優先度」の考えに基づきCSTDの使用を高く位置付けており、このドラフト案では、CSTDの認知の経緯、これまでのエビデンス、NIOSHが行った各種のテストの結果と結論などが盛り込まれる予定です。

文献

- 1) 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による「がん薬物療法における曝露対策合同ガイドライン」(金原出版 2015年)に主な報告が構造化抄録として掲載されている。
- 2) McDiarmid MA, et al. Environ Mol Mutagen 2014; 55: 369-74.
- 3) <http://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/>
- 4) <http://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket288/pdfs/a-vapor-containment-performance-protocol-for-closed-system-transfer-devices.pdf>

Melissa A. McDiarmid 先生 (M.D., M.P.H.)

メリーランド大学ボルチモア校で生物科学学士号および医学博士号を、ジョンホプキンス公衆衛生大学で公衆衛生学修士号を取得。内科、労働医学、毒物学の認定専門医。1991～96年にOSHAの職業医学部門の事務局長を勤め、抗がん薬の取り扱い指針の作成に関与。NIOSHアラートの作業グループのメンバーでもあります。現在はメリーランド大学の職業医学プログラムの教授として教育、診療、環境作用物質に曝露した湾岸戦争退役軍人の健康調査プログラムの指導運営に携わっています。職業性曝露とがん発症などについて多くの著作もあります。



製造販売元

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

〒960-2152 福島県福島市土船字五反田1番地

本社: 〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ

カスタマーサービス ☎ 0120-8555-90 FAX: 024-593-3281

bd.com/jp/

※先生方のご所属はご講演当時のものです。

© 2020 BD. BD、BDロゴおよびその他の商標はBecton, Dickinson and Companyが所有します。
SS-015-00

