

氏 名	勝 野 晋 哉
国 籍 ・ 本 籍	愛知県
学 位 の 種 別	博士（薬学）
学 位 の 番 号	甲第242号
学位授与の日付	平成26年 9 月15日
学位授与の要件	名城大学学位規程第 3 条第 3 項該当
学 位 論 文 題 目	抗がん剤の安全な取り扱い手技の定量的評価法の確立とその応用に関する研究
論文審査委員	主 査 金 田 典 雄
	副 査 岡 本 浩 一
	副 査 灘 井 雅 行

論 文 内 容 の 要 旨

近年のがん化学療法の進歩に伴い、医療従事者が抗がん剤を取り扱う機会は年々増加している。抗がん剤の多くは、がん細胞だけではなく、正常細胞にも作用を及ぼし、ときに他のがんを誘発することも知られている。そのため、日常的に抗がん剤を扱う医療従事者は、抗がん剤による被曝を避けることが重要な課題となっている。

がんに対する化学療法は 1940 年代に導入され、1979 年にフィンランドの Falck らにより職業的被曝の危険性が初めて報告された。1987 年には世界保健機構（WHO）の国際がん研究機関（IARC）により、ヒトに対する発がん性が認められた化学物質の危険度リストが発表され、2004 年には米国労働安全衛生研究所(National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH)が、「医療環境において、抗がん剤など危険性薬品を使用したり、あるいはそのそばで作業することは、皮膚発疹、不妊症、流産、先天性障害や、場合によっては白血病その他のがんを発症するおそれがある」と警告している。

わが国では、1990 年代になってはじめて海外の取り組みが紹介されはじめ、1991 年に日本病院薬剤師会により「抗悪性腫瘍剤の院内取扱い指針」が作成された。2000 年代になり、ようやくまとまった調査が実施されはじめ、2005 年と 2009 年に改訂版が発行されている。2008 年には「注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン」が策定され、多くの病院が参考にし、取り入れている。近年では、調製時に防護服、マスク、手袋が効果的に使用され、安全キャビネットも普及している。また、2010

年4月の診療報酬改定により、抗がん剤調製時に用いる無菌製剤処理料として閉鎖式薬剤混合調製器具が算定されるようになったことから、調製時の被曝対策は飛躍的に進歩した。しかし、実際の医療現場で問題となるのは、調製時の被曝だけではない。抗がん剤が患者に投与されるまでの過程には、調製、運搬、投与、廃棄等の様々な段階がある。米国がん看護学会（ONS）のガイドラインでは、抗がん剤投与開始から投与終了までの取り扱いが示されているが、国内のガイドラインには記載されておらず、施設ごとのマニュアルに従って取り扱われているのが現状である。そのため、多くの医療従事者が、抗がん剤の調製や投与時に不安を抱えながら業務に従事していると考えられる。抗がん剤による被曝を軽減するためには、医療現場で行われている調製及び投与の手技を正確に評価し、改善する必要がある。

本研究では、フルオレセインナトリウムならびに水性染料系赤色インクを模擬抗がん剤として用い、抗がん剤を扱う手技をより簡便に評価する方法の確立を目指した。これらの模擬抗がん剤を用いて取り扱いの手技を行い、手技の過程において汚染されと思われる部位を洗浄し、その洗浄液の蛍光強度または吸光度を測定することにより、抗がん剤を取り扱う手技の定量的評価が可能であることを示した。次いで、本研究において確立したこれらの手法を用いて臨床現場において日常的に行われている手技を評価し、最も汚染の起こる可能性の少ない手技を示した。

第1章では、薬剤師が抗がん剤調製時に扱う高濃度な薬液が漏出した場合を想定し、ごく微量な漏出量を測定することを目的とした。フルオレセインナトリウム溶液を模擬抗がん剤として用い、まず最初に、漏出した液量と洗浄液の蛍光強度との間に比例関係がみられることを確認した。このことから漏出部位の洗浄液中の蛍光強度を測定することで、環境中に漏出した微量の模擬抗がん剤の量を推定することが可能であった。また、フルオレセインナトリウムは、塩基性条件下で強い蛍光を発するため、高感度に測定するための至適 pH 条件を検討した。本法では測定可能な最小漏出液量は、約 $0.01 \mu\text{L}$ であり、調製時の手技を評価するには十分な感度であると考えた。そこで、本法を用い、薬剤師が安全キャビネット内で抗がん剤を調製する過程において、抗がん剤溶液をシリンジで採取し、輸液ボトルへ注入する手技について検討した。

輸液ボトルへ薬液を注入した後のフラッシュ（輸液又は空気によりチューブ内の残液を押し出す操作）の効果については、輸液を用いてフラッシュした場合において模擬抗がん剤の漏出量が最も少なかった。漏出液量は、フラッシュを行わなかった群が最も多く、エアーまたは輸液でフラッシュを行った群はほぼ同程度であった。また、薬液を輸液ボトルに注入後、輸液ボトルの内圧を等圧に調整した場合は、漏出液量は減少する傾向にあった。今回の試験では、一般に考えられているように、内圧を減圧に調整することの有効性は確認できなかった。しかし、内圧が陽圧にならないように調整することは極めて重要であると考えられる。注射針の太さについては、18G よりも 22G の方が漏出液量は少ない傾向が得られ、より細い注射針を使用することで、漏出液量を減少させられる可能性が示唆された。一方、プランジャーを引きながら注射針を抜去した場合の効果については、プランジャーを固定して注射針を抜去した場合と比較すると、漏出液量は有意に増加した。このことは、プランジャーを操作しながら注射針を抜去することは、手技が複雑であるため、手技が不安定になることが一因と考えられる。

第2章では、投与現場において看護師による輸液ルートの付け替え時等に発生する、低濃度の抗

がん剤の比較的多量の漏出の測定を目的とした。希釈した赤色インク（5%水溶液）を模擬抗がん剤として用い、漏出した模擬抗がん剤の液量と洗浄液の吸光度の間に比例関係がみられることを確認した。このことから、赤色インク希釈液を模擬抗がん剤として手技を行い、汚染部位の洗浄液の吸光度を測定することで、環境中に漏出した微量の模擬抗がん剤の量を推定することが可能であった。なお、測定可能な最小漏出量は約 $0.1\mu\text{L}$ であり、投与時の手技を評価するには十分な感度であると考えられる。

本法を応用し、看護師がベッドサイドにおいて、抗がん剤を含む輸液ボトルのびん針を抜き差しする手技を評価し、漏出の原因を検討した。その結果、漏出はびん針内の残留溶液が原因であることが明らかとなり、びん針を輸液ボトルから抜去する前に、点滴筒のポンピングを5回行うことによって、漏出を防ぐことができることが示された。一方、タッピングは漏出量を増大させたため、行うべきではないことも明らかになった。また、漏出量とびん針の形状との関連性の有無を検討したところ、中間チューブ付きびん針は直付きびん針に比べて漏出液量が少なく、ポンピングを組み合わせることにより、さらに減少させられることが示された。

今回検討したフルオレセインナトリウムと赤色インクの使い分けについては、フルオレセインナトリウムは感度が高い反面、最高の感度を得るためには pH 調整が必要であり、比較的高価な蛍光分光光度計が必要である。一方、赤色インクは取り扱いや測定は容易であるが、感度の点でフルオレセインナトリウムに劣る。評価対象の手技の予測される汚染の度合いに応じて使い分けることが必要である。

今日までの職業的被曝対策は、日々の業務の中から問題点を抽出し、対策を立案することが繰り返されてきた。しかし、対象が非常に微量であるため、正確な比較や評価が困難であった。不必要な対策を継続することは、医療資源の浪費であり、医療従事者を疲弊させるだけである。今後は、対策が本当に有効であったのかを客観的に評価し、有効な対策のみを業務に取り入れていく姿勢が重要である。今回確立した定量的評価法が、その手助けになれば幸いである。与えられた情報を受動的に取り入れるだけでなく、その情報が本当に有効であるかどうかを科学的に吟味し、能動的に取り入れて対策を立案していくことが、今後の職業的被曝対策を前進させていく上で重要である。

論文審査の結果の要旨

本学位論文は、医療従事者による抗がん剤被曝の軽減を目指して、抗がん剤の安全な取扱い手技の定量的評価法の確立とその応用について検討したものである。第 1 章では、模擬抗がん剤としてフルオレセインナトリウムを用い、蛍光法による定量的評価法について検討した。漏出した模擬抗がん剤の液量と洗浄液の蛍光強度が比例関係にあることを確認し、蛍光法による最小定量限界は約 $0.01\mu\text{L}$ であった。本法を用いて、「模擬抗がん剤をシリンジで採取し、輸液ボトルへ注入する際の手技と漏出液量の関係」について検討し、最も有効な方法を提案した。評価項目として、輸液ボトルへの注入後のフラッシュ操作、輸液ボトルの内圧調整ならびに注射針の太さを取り上げ、漏出量との関係について有益な示唆を得た。第 2 章では看護師による抗がん剤投与時における手技について、模擬抗がん剤として水性染料系赤色インクを用いて、より簡便な吸光度法による定量的評価法について検討した。吸光度法による最小定量限界は約 $0.1\mu\text{L}$ であった。本法を用いて、「抗がん剤を含む輸液ボトルからのびん針抜き差し時の手技と漏出液量の関係」について検討し、最も有効な方法を提案した。まず、抗がん剤を含む輸液ボトルのびん針を抜き差しする際に起こる漏出はびん針内部の残留溶液が原因であることを明らかにした。抗がん剤を含む輸液ボトルからびん針を抜去する前に、点滴筒のポンピングを 5 回行うことが有効であり、タッピングは行うべきではないことを明らかにした。また、中間チューブ付きびん針は直付きびん針に比べて漏出液量が少なく、ポンピングを組み合わせることにより、さらに漏出量を減少させることができることを明らかにした。以上、本学位論文の知見は、抗がん剤を取り扱う医療従事者にとって科学的かつ有益な知見を与え、抗がん剤の職業被曝の軽減に資するものである。本学位論文は査読付き学術論文に掲載された 2 編の論文をまとめたものであり、学位論文としての条件を備えている。従って、博士の学位を授与するに値するものと判断する。