ガウンの素材違いによる抗がん剤透過の危険性の検討

志田敏宏^{*1}, 高橋修二¹, 小林聖子¹, 加藤祐太¹, 西村雅次², 金野 昇¹, 豊口禎子¹, 白石 正¹
山形大学医学部附属病院薬剤部¹, 社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院²

**Assessment of the Risk of Anticancer Drug Permeability through
Gowns Made of Various Materials**

Toshihiro Shida^{*1}, Shuji Takahashi¹, Seiko Kobayashi¹, Yuta Kato¹, Masatsugu Nishimura²,
Noboru Konno¹, Teiko Toyoguchi¹ and Tadashi Shiraishi¹

*Division of Pharmacy, Yamagata University Hospital¹,
Department of Pharmacy, Yamagata Saisei Hospital²*

〔 Received May 20, 2010
Accepted November 30, 2011 〕

Many drugs used in cancer treatment are considered hazardous to healthcare workers. These drugs require special handling because of the health risk associated with direct exposure. However, occupational exposure to antineoplastic drugs is common in many hospitals. Gowns are worn as protective garments. Guidelines recommend the use of lint-free gowns made of low-permeability fabric, such as polyethylene-coated materials. In this study, we compared the permeability properties of various polypropylene-based protective gowns against a battery of anticancer drugs (fluorouracil and paclitaxel). We determined the risk associated with the use of inappropriate gowns. Permeability, humidity, and repellency of 5 unwoven fabric gown samples were determined according to the Japanese Industrial Standards (JIS). The results show that none of the samples of unwoven fabric gowns provided the same level of protection as the polyethylene-coated gowns. In addition, low-permeability gowns, especially those with a high repellency, may pollute the working area when contaminated. The risk of occupational exposure was thought to be higher in hospitals where inappropriate gowns are worn. Therefore, individuals being exposed to hazardous drugs should adhere to the guidelines regarding protective clothing in order to minimize occupational exposure.

Key words — gown, anticancer drug, occupational exposure, permeability

緒 言

抗がん剤の安全な取り扱いの基本は防護であり、皮膚、気道および口腔の3つの経路からの抗がん剤の進入を阻止しなければならない。日本病院薬剤師会では抗がん剤を取り扱う医療従事者の職業性曝露を防止するため、取り扱いに関するガイドラインを制定しており、抗がん剤調製作業時には、ガウン、マスク、キャップ、防護メガネおよび手袋の着用を推奨している¹⁾。ガウンは体幹および上腕に抗がん剤が付着するのを防止し皮膚

からの抗がん剤の進入を阻止するために必要な防護具である。また、抗がん剤の調製作業時のガウンは、滅菌済みのディスポーザブル製品で背開きであり、長袖で袖口があり手袋を着用するとき袖口の上に被せられる形状であること、さらに前面および両腕に薬剤不透過処理が施され、汚染時には早急に取り替える必要があるが、内部へ容易に浸透しないようなタイプを選ぶことが推奨されている。しかし、抗がん剤を扱う施設において、医療従事者の職業被曝が報告されており^{2~3)}、さらに、防護具を適切に使用していない施設が数多く

* 山形県山形市飯田西2-2-2

認められるとの報告がある³⁾。そのため、抗がん剤取扱者の曝露を低減化するために防護具や調製環境を整えなければならないが、防護具を着用し、閉鎖系注入器具を導入している施設においても、調製者の被曝や、抗がん剤調整室の汚染があったことが報告されており⁴⁾、抗がん剤被曝に対するリスクが高いことが示唆される。そこで、本研究は、ガウン素材に対する抗がん剤の透過耐性および反発性を検討し、不適切な素材のガウンを使用することによる危険性を検討した。

方 法

1. 材料

山形大学医学部附属病院または山形済生病院にて使用経験のある、素材および性質の違う5種類のガウンの未使用切片を実験に使用した(表1)。また、注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドラインの条件を満たすガウンを推奨ガウンとした。抗がん剤は、水性溶媒を用いたフルオロウラシル注射剤(5-FU注[®]、以下5-FUと略す)および油性溶媒を用いたパクリタキセル注射剤(タキソール注[®]、以下PTXと略す)を試験液とした。

2. ガウンの持続耐液体浸透性試験

ガウンの透過耐性は、透過量および湿潤量にて評価した。未使用ガウンの切片(5 cm × 5 cm)をろ紙(5 cm × 5 cm)上に載せ重量を測定した(a,

b), 次に0.5 mLの試験液をガウン切片上に滴下し、重量測定後(c), 1, 3および8時間放置した。その後、予め重量を測定しておいたシリンジ(d)にてガウン上の試験液を吸引した(e)。また、PTXはシリンジで吸引することが困難であったため、吸引できなかった試験液はろ紙で吸収した。試験液吸引後のシャーレ、ろ紙およびガウン切片の重量を測定し(f, g), 透過量および湿潤量を図1に示した計算式より算出し、ガイドライン推奨のガウン(以下、推奨ガウンと略す)と比較した(図1)。それぞれのガウンに対して透過量および湿潤量を6回測定した。なお、試験液滴下後の放置時間は、ガイドラインのガウン交換時期および薬剤師の勤務時間等を考慮し、1, 3および8時間とした。さらに、滴下する試験液量は、5 cm × 5 cmのガウン切片上に留まり、ろ紙またはシャーレを直接濡らさない量を検討し、0.5 mLと設定した。

3. 定性試験

持続耐液体浸透性試験において一定時間放置後、ろ紙に透過したフルオロウラシルまたはパクリタキセルの有無を分光光度法により確認した。細かく切ったろ紙および蒸留水3 mLを遠沈管に入れ振とうし、ろ紙に吸収された試験液成分を抽出した。その後、抽出液を注射筒にて採取し、メンブランフィルター(Millex[®] 33 mm Sterile Filter Unit)にて異物を除去した。生成した抽出液の吸

表1 実験に使用したガウンの素材と製法

ガウンA~Dおよび推奨ガウンの生地、構造、素材、製法、撥水性および耐アルコール性について示した。スパンボンド、メルトブロー、サーマルボンド、スパンレースはそれぞれ不織布の製造方法である。

	生地	構造	素材および製法	撥水性 ^{*1}	耐アルコール ^{*2}
A	1層性不織布	PP	スパンボンド	+	—
B	3層性不織布	PP	スパンボンド/PPメルトブロー/PPスパンボンド	+	≥8級 (耐油加工)
C	3層性不織布	PP	サーマルボンド/PEフィルム/レーヨンスパンレース	+	不明
D	4層性不織布	PP	スパンボンド/PPメルトブロー/PPメルトブロー/PPスパンボンド	+	8級
推奨	ポリエチレンコート不織布	PE	でコーティングされたPP性不織布	+	不明

推奨：ガイドライン推奨のガウン、PP：ポリプロピレン、PE：ポリエチレン

*1：製品パンフレットへの記載の有無

*2：耐アルコール性：パンフレットに記載された値(JIS L 1912 医療用不織布試験法で測定した値)

- a: シヤーレ+ろ紙
 b: シヤーレ+ろ紙+サンプル(ガウン)
 c: シヤーレ+ろ紙+サンプル(ガウン)+試験液
 d: シリンジ(ろ紙*1)→薬剤吸引用
 e: シリンジ(ろ紙)+サンプルの上に残った試験液
 f: シヤーレ+ろ紙+サンプル(ガウン) (試験液吸引済み)
 g: シヤーレ+ろ紙 (試験液吸引済み)

透過量 = $g - a$

湿潤量 = $(c - b) - (e - d) - (g - a)$

全液 - 残液 - 透過した液

*1: パクリタキセル注射液を吸引する際、
シリンジで吸引できなかった液を吸収するため使用

図1 持続耐液体浸透性試験

未使用ガウン切片，ろ紙を図のように設置し，試験液をガウン切片上に滴下し，1，3および8時間放置した．その後，ろ紙およびガウン切片の重量変化より，透過量および湿潤量を図に示した計算式より算出した．

光度を分光光度計（HITACHI U2000）にて測定し，標準品と波長を比較した．標準品の波長はフルオロウラシルが 265 nm 付近，パクリタキセルが 230 nm 付近とした．

4. 耐液体浸透性および反発性試験

図2の試験系を用い，45°に傾斜させた筒にろ紙（3 cm × 11 cm）および予め重量を測定したガウン切片（3 cm × 12 cm, a）を順番に密着させ，5 mLの試験液を10秒かけて細流にて放出し，予め重量を測定したビーカー（b）にて回収した．細流は10 mLのシリンジを用い，試験液充填時および放出後のシリンジの重量を測定した（c, e）．放出終了30秒経過後のガウン切片の重量（d）およびビーカーに回収された試験液の重量（f）から，浸透指数および反発指数を図2に示した計算式より算出し耐液体浸透性および液体反発性を評価した．実験プロトコルは日本工業規格の耐液体浸透性試験（JIS T 8115: 2005）をもとに作成した．また，それぞれのガウンについて，浸透指数および反発指数を4回測定した．

5. 統計解析

データは平均値 ± 標準偏差として表した．また，持続耐液体浸透性試験および耐液体浸透性試験において，2群間の比較は student の t 検定を用いた．有意水準は危険率 1% 未満とした．

結 果

1. 持続耐液体浸透性の比較

推奨ガウンを基準として，各ガウンに対する試験液の透過量および湿潤量を比較した．5-FU の透過量は推奨ガウンと比較し，すべてのガウンで有意に高かった．定性試験では，ガウン A では一時間後，ガウン D では3時間後より検出された．ガウン B および C は8時間後にわずかなピークが検出された．また，推奨ガウンの 5-FU の透過量は時間経過とともに徐々に増加し，8時間後には 19.9 mg/0.5 mL であり，8時間後にフルオロウラシルの透過が検出された．また，湿潤量において，ガウン A 以外は1時間後までは推奨ガウンと同等の湿潤量を示したが，時間経過とともに湿潤量の増加が認められ，3時間後にガウン B およ

総液量 (Mt) = c-e
 反発された液量 (Mr) = f-b
 湿潤量 = d-a
 ろ紙に吸収された試験液量 (Mp) = Mt-Mr-湿潤量

浸透指数 (P) = $Mp/Mt \times 100$

反発指数 (R) = $Mr/Mt \times 100$

図2 耐液体浸透性試験

45°に傾斜させた筒にろ紙ガウン切片 (3 cm × 12 cm, a) を順番に密着させ、5 mL の試験液を 10 秒かけて細流にて放出した。放出終了 30 秒経過後のガウン切片の重量およびビーカーに回収された試験液の重量から、浸透指数および反発指数を図に示した計算式より算出した。

排出前	a	ガウン片 3 × 12cm
	b	空ビーカー
	c	液10mLを充填したシリンジ
排出後	d	試験液放出後のガウン片
	e	排出後のシリンジ
	f	放出後のビーカー

びCにおいて有意差が認められた。その後、8時間後はガウンBおよびCともに推奨ガウンと比較して同等の湿潤量であった。またガウンDは3時間後までは推奨ガウンと同等の湿潤量であったが、8時間後に有意差が認められた。ガウンAは経過時間ごとにばらつきが大きかったが、8時間後には推奨ガウンと比べ有意に湿潤量が多かった。推奨ガウンは経時的な湿潤率の増加が認められ、8時間後には 39.8 mg/0.5 mL であった (図3)。

一方、PTX において、ガウンA、ガウンDはPTXを完全に透過させたのに対し、ガウンBの透過量および湿潤量ともに経時的な増加が認められたが、8時間後まで推奨ガウンと差は認められなかった。しかし、3時間後にろ紙からPTXが検出された。ガウンCは1時間後には推奨ガウンと比較し有意に透過量が多く、1時間後よりPTXが検出された。また、ガウンCはPTXの生地内への湿潤が多く、滴下したPTXのほとんどを吸収した。推奨ガウンは透過量の経時変化はほとんどなく、8時間経過後は 1.3 mg/0.5 mL であった。湿潤量は経時的な増加が認められ、透過量8時間後に 173 mg/0.5 mL に達した (図4)。ろ紙へのPTXの透過は認められなかった。

2. 耐液体浸透性および反発性の比較

推奨ガウンを基準として、それぞれのガウンの各試験液に対する耐液体浸透性および反発性を比較した。5-FU 注射液については、ガウンAの反発指数が 76.0%、浸透指数が 23.4% であり、透過が認められた。これに対し、ガウンBおよびCでは 99% 以上の反発指数で、浸透指数もほぼ 0% に近い値であり、推奨ガウンと同等の反発性を示した。ガウンDは 98.5% の反発指数であったが、推奨ガウンと比較すると有意に低かった (図5)。

また、PTX に対しては、ガウンAはPTX滴下と同時に透過し、反発指数の測定は不可能であった。ガウンBは 98.2% の反発指数であり、推奨ガウンと比較し有意に高く、浸透もほとんど認められず、推奨ガウンより有意に低かった。ガウンCの反発指数は 91.4% であり、推奨ガウンと比較すると有意に低い値であった。また、浸透指数は 2.8% であり、推奨ガウンと同等であった。ガウンDは持続耐液体浸透性試験では完全に浸透したが、反発指数および浸潤指数は 88.7% および 4.2% であった (図6)。

図3 フルオロウラシル注射液の透過量および湿潤量の経時的変化
推奨ガウンを基準として、各ガウンの5-FUに対する透過量および湿潤量の経時的変化を比較した。

図4 パクリタキセル注射液の透過量および湿潤量の経時的変化
推奨ガウンを基準として、各ガウンのPTXに対する透過量および湿潤量の経時的変化を比較した。

考 察

抗がん剤の被曝は吸入および皮膚接触が最も可能性の高いルートであることが、日本病院薬剤師会注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドラインで示されており、十分な防護対策が必要である。ガウンは皮膚接触を防護するうえで必要不可欠であり、ガイドラインにおいても薬剤不透過性の素材であ

ることが推奨されている。特にポリエチレンでコーティングされた生地を用いたガウンが推奨されており^{1, 5-6)}、今回の実験結果からも、推奨ガウンより優れた防護性能を有する不織布ガウンはないと考えられ、推奨されていないガウンを使用することの危険性が示唆された。

また、日本病院薬剤師会のガイドラインでは、抗がん剤調製時のガウンは3時間ごとに交換し、

図5 各ガウンのフルオロウラシル注射液に対する浸透指数および反発指数
推奨ガウンを基準として、それぞれのガウンの5-FUに対する耐液体浸透性および反発性を比較した。
グラフは平均値±標準偏差で示し、危険率1%以下を有意差有りとした。

注: 推奨ガウンと比較して、すべてのガウンでp<0.01
ガウンAの反発指数は測定不可

図6 各ガウンのパクリタキセル注射液に対する浸透指数および反発指数
推奨ガウンを基準として、それぞれのガウンのPTXに対する耐液体浸透性および反発性を比較した。
グラフは平均値±標準偏差で示し、危険率1%以下を有意差有りとした。ガウンAの反発指数はPTX
が完全に透過してしまい、評価不可能であった。

汚染時にはただちに交換することとされている。今回用いたガウンは、すべて撥水加工されているが、持続耐浸透性試験では推奨ガウンと同等に5-FUの湿潤および透過を防護できたガウンはなく、ガウンAおよびDでは3時間後までに5-FUが検出された。また、推奨ガウンを含め8時間後にはすべてのガウンでごく微量の5-FUが検出され、推奨ガウンでも、3時間を超えて使用するこ

とは危険であることが考えられた。また、PTXに対しては、ガウンAおよびDは完全に透過させた。ガウンBは重量変化のみでは推奨ガウンと同等であったが、3時間後にはろ紙へのPTX透過が認められた。ガウンCはばらつきが大きく1時間後より推奨ガウンと比べて有意に透過量が高く、ろ紙への透過が検出された。このように、両薬剤に対し3時間を超えて推奨ガウンと同等の透

過量を維持できたガウンはなく、調製時に抗がん剤の付着に気づかなかった場合に被曝の危険性が示唆された。さらに、ガウン C では PTX の湿潤率が特に高かった。これは、ガウン C は 3 層性不織布であり、二層目にポリエチレン製で薬剤不透過性の層を含んでいるため、外側の層で PTX を吸収し、二層目で透過を阻止したが、時間経過とともに徐々に透過したと考えられる。以上より、ポリエチレンでコーティングされたガウンなどの、表層に重要な素材が使用されているガウン以外では、たとえ 4 層性で厚い生地、耐アルコール加工または耐油加工の生地であっても、PTX などの油脂性溶媒を用いた注射剤はガウン生地へ付着と同時に湿潤、透過することから、汚染時にただちに交換することを徹底しても、防護には不適切であることが考えられる。しかし、推奨ガウンにおいても、ガウンまたはろ紙の重量変化が認められた。今回の実験では試験液の蒸発やろ紙への吸湿等による重量変化への影響を考慮していないため、ろ紙やガウン生地の吸湿が原因の 1 つと考えられる。特に、PTX での湿潤率が高値であり、アルコールの蒸発とろ紙へ吸収が影響していると考えられる。

さらに、反発性試験の結果、5-FU に対しては、ガウン A 以外は 98% 以上の反発指数を示しており、透過もほとんど認められなかった。作業領域の抗がん剤汚染を調査した研究では、抗がん剤を取り扱った領域以外からも検出されている⁷⁾。そのため、汚染されたガウンを脱ぎ去る際、または、作業中であっても、薬液に対する反発性が高いガウンは、皮膚だけではなく作業区域を汚染する可能性が考えられ、脱衣時に細心の注意が必要となる。一方、PTX に対する反発指数はガウン B および推奨ガウンが 96% 以上の反発指数であり、皮膚または作業区域を汚染する危険性が考えられるが、5-FU に対する反発性と比べると、ガウンへの湿潤または付着が多かった。今回の実験系ではガウン生地面積に対する試験液量が多いため、ガウン上に留まらずに流れたが、PTX は 5-FU に比べ粘性が高く、ガウン生地上に留まりやすいと考えられる。また、ガウン C はガウン B および推奨ガウンと同様に浸透はほとんど認められな

かったが、反発指数はガウン B および推奨ガウンが 98.2% および 96.7% に対し、ガウン C は 91.4% と低く、ガウン内への湿潤が考えられる。また、ガウン D は持続耐液体浸透性試験では PTX が完全に浸透したが、88.7% の反発指数が認められ、浸透指数は他のガウンより高い傾向があった。そのため、短時間であれば防護することは可能であるが、すぐに浸透し被曝する危険性が考えられる。しかし、ガウン C および D は持続耐液体浸透性試験結果からも、試験液滴下直後よりガウンに湿潤し、湿潤しきれなかった試験液が流れたと考えられ、実際は反発していないと思われる。なお、ガウン A は PTX が完全に浸透し、反発指数の測定が不可能であり、浸透指数もほかのガウンと比べ明らかに高く、防護することは不可能であると思われる。以上より、ガウン生地の反発性は、防護するうえで必要な性能であるが、ガウンの交換時の皮膚への被曝の危険性や作業領域の汚染の問題を考慮すると、付着した薬剤をガウン上に留めておくことができ、薬剤を透過させない素材が適切であると考えられる。

抗がん剤被曝の危険性に関しては、Sessink らが cyclophosphamide において、1 日 0.18 μg の被曝により、100 万人の医療従事者あたりの年間の追加発がん率は 1.4 人から 10 人であることを報告しており⁸⁾、ごく微量の被曝でも長期的な曝露により危険を及ぼす可能性があることが考えられる。また、薬剤師は抗がん剤を原液のまま扱うことが多いため、微量の被曝であっても重大な健康障害を生じる可能性がある。抗がん剤を扱う看護師において、最小限の防護具を装備した群はコントロール群に比べ、リンパ球数において有意差が認められたことの報告があり⁹⁾、適切な防護対策を行うことで、職業性抗がん剤被曝を低減化できると考えられる。しかし、コストの問題等もあり、適切に防護具を使用していない施設も数多くあることから、適切な保護具の普及や施設内での体系的な管理体制を構築することが必要である。

引用文献

- 1) 社団法人日本病院薬剤師会, “注射剤・抗がん薬無菌調製ガイドライン”, 薬事日報社, 東京, 2008, pp.23-79.
- 2) Yoshida J, Kosaka H, Nishida S, Kumagai S, Actual conditions of the mixing of antineoplastic drugs for injection in hospitals in Osaka Prefecture, Japan, *J Occup Health*, 2008, **50**, 86-91.
- 3) 杉浦伸一, 伊東重紀雄, 谷村学, 中西弘和, 橋田亨, 濱敏弘, 宮川真澄, 森健司, 学術委員会学術第3小委員会, 注射剤の安全使用に関する研究 抗がん剤調製時の被曝汚染防止に関する研究, 日本病院薬剤師会雑誌, 2010, **46**, 23-24.
- 4) 吉田仁, 熊谷信二, 吉田俊明, 宮島啓子, 甲田茂樹, 医療従事者への抗がん剤ばく露とリスクアセスメント手法の確立 第二報 チェックリストと安全作業マニュアルの提案とその検証, 労働安全衛生総合研究所特別研究報告, SRR-NO. **40**, 2010, 135-148.
- 5) Connor TH, An evaluation of the permeability of disposable polypropylene-based protective gowns to a battery of cancer chemotherapy drugs, *Applied Occupational & Environmental Hygiene*, 1993, **8**, 785-789.
- 6) Harrison BR, Kloos MD, Penetration and splash protection of six disposable gown materials against fifteen antineoplastic drugs, *J Oncol Pharm Pract*, 1999, **5**, 61-66.
- 7) Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals APH, Anzion RBM, Bos RP, Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide in urine of exposed workers, *Int Arch Occup Environ Health*, 1992, **64**, 105-112.
- 8) Sessink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP, Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide, *Int Arch Occup Environ Health*, 1995, **67**, 317-323.
- 9) Burgaz S, Karahalıl B, Bayrak P, Taskın L, Yavuzaslan F, Bökesoy I, Anzion RBM, Bos RP, Platin N, Urinary cyclophosphamide excretion and micronuclei frequencies in peripheral lymphocytes and in exfoliated buccal epithelial cells of nurses handling antineoplastics, *Mutation Research*, 1999, **439**, 97-104.