

【要旨】

シクロホスファミド（CPA）で汚染されたリネンについて、職業性曝露対策ガイドライン 2019 で推奨されている洗濯方法の有効性を検証することを目的とした。CPA 10 mg で汚染させたシャツ 15 枚を用いて洗濯効果を検討した。Group 1 のシャツは、水と洗濯用洗剤で 2 回洗濯した。Group 2 のシャツは水のみで 2 回洗濯し、Group 3 は汚染されたシャツ 1 枚と新しいシャツ 1 枚を水と洗剤で 2 回一緒に洗濯した。洗濯後、シャツに残存する CPA 量を測定した。有効性の評価基準として、残存 CPA 量を 1 ng/cm^2 と比較した。Group 1 および 2 のシャツの残存 CPA 量は 1 ng/cm^2 以下であった。Group 3 の 5 枚のブランクのうち 3 枚から $12.9\text{--}21.5 \text{ ng}$ の CPA が検出された。ガイドラインで推奨されている 2 回洗濯は、洗剤の使用・不使用に関わらずリネンの CPA 汚染除去に有効であるが、他の衣類に汚染が拡大することが検証されたため、非汚染リネンとは別で実施する必要があると考える。

【キーワード】（3～5 個）

抗悪性腫瘍薬、体液、リネン、職業曝露、洗濯

【背景】

Fransman ら（2007）は、抗がん薬治療を受けている患者が使用するベッドシートにおける抗がん薬の汚染量を調査した結果、15 枚中 4 枚のベッドシートから $0.015\text{--}3.060 \mu\text{g}/100\text{cm}^2$ の CPA が検出された。本邦では、「がん薬物療法における職業性曝露対策ガイドライン 2019 年版」（以下、ガイドライン）で、明らかに汚染されたリネン類を他の洗濯物と分け、患者自身が洗剤を使用して 2 回洗濯することが推奨されている。

しかし、抗がん薬で汚染されたリネン類の効果的な洗濯方法を報告した研究は僅少であり、ガイドラインを支持する根拠は十分ではない。我々は、造血幹細胞移植（HSCT）の移植前処置として高用量シクロホスファミド（CPA）療法を受けた患者の汗で汚染されたシャツから最大 10 mg の CPA が検出されたことを報告した（Tanigawa ら、2022）が、この量の CPA がガイドラインで推奨されている洗濯方法で除去できるかは不明である。また、他の衣類を汚染された衣類と一緒に洗濯した場合に、抗がん薬が付着するかどうかを調査した研究はない。

【目的】

本研究は、ガイドラインで推奨される洗濯方法における、CPA 汚染されたリネンの除染効果を検証することを目的とした。

【方法】

1. サンプルシャツの作製

我々は調査用サンプルとして、故意的に CPA 汚染させたシャツを作製した。シャツは綿 100% の半袖ガーゼシャツ（京都和装元卸協同組合：京都市下京区四条通室町東入函谷鉾町 78 番地）を用いた。なお、サンプルの作製は調製歴 5 年以上の薬剤師 1 名が実施した。

- (1) 安全キャビネット内において 20 mg/mL の CPA（エンドキサン®：シオノギ製薬）溶液を 25 mL 調製した。

- (2) 過去の Tanigawa らの研究結果を参考に，マイクロピペットを用いて，上述の溶液 0.5 mL (CPA 10 mg) をシャツに滴下した。なお，滴下する際，CPA がシャツを通り越して安全キャビネットの表面に付着しないよう，シャツを4重に折りたたんだ。
- (3) 作製したサンプルは，それぞれ密封可能なビニル袋に入れ，洗濯するまで 4°C の冷蔵条件下で保管した (計 15 枚)。

CPA 添加前のシャツ 5 枚の CPA 値を測定した (Blank 1-5)。さらに，CPA 添加後のサンプルシャツの実際の CPA 量を測定するため，5 枚のシャツの CPA 値を測定した (Sample 1-5)。

2. 洗濯方法

洗濯には家庭用洗濯機 (ES-GE6D-T : シャープ株式会社) を用いた。「洗濯」及び「すすぎ」には，洗濯機が稼働する最低水量である 12L の水を用いた。また，洗剤には市販の洗濯用洗剤 (アニオン性・非イオン性界面活性剤) を用いた。また，洗濯手順及び洗剤の使用量は洗濯機の説明書において一般に推奨されるものとした。洗濯 1 回当たりの手順は洗い 8 分，すすぎ 1 回，脱水 6 分とし，洗剤の量は 4 mL とした。洗濯方法は以下の 3 群に分けて実施した。

Group1: 水+洗剤 シャツ 1 枚を洗濯機に入れ，水と洗剤で 2 回洗濯した。(Sample 6-10)

Group2: 水のみ シャツ 1 枚を洗濯機に入れ，水のみで 2 回洗濯した。(Sample 11-15)

Group3: 同時洗濯 新しいシャツと汚染させたシャツを同時に洗濯することで CPA 汚染が拡大するかを調査した。水と洗剤で Group 1 と同様の手順で汚染させたシャツ 1 枚 (Sample 16-20) を新しいシャツ 1 枚 (Blank 16-20) と一緒に洗濯した。

洗濯中の排水に含まれる CPA 量を測定するため，Sample 6-15 において排水 12L をシャツ 1 枚につき 4 回収集した。

洗濯したシャツは密封可能なビニル袋に入れ，冷蔵条件下で分析施設へ郵送した。また，回収した排水を採取し，シャツと同様に冷蔵条件下で分析施設へ郵送した。

3. CPA 分析

CPA の測定は，シオノギファーマ (株) に依頼し，LC-MS/MS 法を用いて分析した。CPA の検出限界は 10 ng/sample であった。シャツに含まれる CPA 量は，Tanigawa らの報告と同様の手法を用いて測定した。また，排水は全量をポリタンクに回収した後，1 mL 当たりの CPA 含有量を測定し，排水全量と重量比較して CPA 含有量を算出した。Group 1 と Group 2 のデータについて群間の比較を行った。

洗濯の有効性は，シャツ中の残存 CPA 量 (ng) をシャツの面積 (6300 cm²) で割り，USP800 において環境汚染の測定可能量として記されている 1 ng/cm² と比較し，1 ng/cm² 以下であれば洗濯方法は有効であると判断した。

【結果】

CPA 添加前のシャツ (Blank 1-5) からは，CPA は検出されなかった。また，洗濯前のシ

シャツ (Sample 1-5) の平均 CPA 濃度は 10.2 mg だった (表 1) .

表 1 洗濯前におけるシクロホスファミド添加前および添加後のシャツ中 CPA 量

	CPA 量 (mg)	平均値 (±標準偏差) (mg)
CPA 添加前		
Blank 1	ND	
Blank 2	ND	NA
Blank 3	ND	
Blank 4	ND	
Blank 5	ND	
CPA 添加後		
Sample 1	10.1	
Sample 2	10.5	
Sample 3	10.3	10.2 (±0.16)
Sample 4	10.2	
Sample 5	10.0	

Note. CPA: cyclophosphamide, ND: not detected, NA: not applicable.

Group 1 (Sample 6-10) , Group 2 (Sample 11-15) , Group 3 (Sample 16-20) では, 2 回の洗濯後, 1ng/cm² 以上の CPA は検出されなかった. しかし, CPA を添加したシャツ (Sample 6-20) の全てから CPA が検出された. また, Sample 16-20 と一緒に洗濯した Blank (16-20) のうち 3/5 枚から CPA が検出された. さらに, Group 2 は Group 1 よりも有意に CPA 量が低かった ($p = 0.03$) . 表 2 に, Sample 6-20 および Blank 16-20 から検出された CPA 量, CPA 量の平均値 (±標準偏差) , および残存 CPA 量をシャツ面積で割った値を示す.

表 2 2 回洗濯後のシャツ中 CPA 残存量

	残存 CPA 量 (ng)	平均値 (±標準偏差) (ng)	残存 CPA 量 / シャツ面積 ^a (ng/cm ²)
Group 1: 水 + 洗剤			
Sample 6	362		0.057
Sample 7	503		0.080
Sample 8	505	467.2 ^c (±54.0)	0.080
Sample 9	496		0.079
Sample 10	470		0.075
Group 2: 水のみ			
Sample 11	365		0.058
Sample 12	363		0.058
Sample 13	334	331.4 ^c (±33.8)	0.053
Sample 14	323		0.051
Sample 15	272		0.043

Group 3: 同時洗濯

Sample 16	462		0.073
Sample 17	476		0.076
Sample 18	498	477.0 (\pm 36.4)	0.079
Sample 19	529		0.084
Sample 20	420		0.067
Blank 16 ^b	18.3		0.003
Blank 17	21.5		0.003
Blank 18	12.9	NA	0.002
Blank 19	ND		NA
Blank 20	ND		NA

^a6300 cm²

^b Blank 16-20 は Sample 16-20 と各々一緒に洗濯.

^c $p < 0.05$

図1は、Group 1 と Group 2 の洗濯1回目の排水に含まれたCPA量を示した。Group 1の1回目の排水中のCPA量はGroup 2よりも有意に低かった ($p = 0.03$)。3回目および4回目の排水に含まれるCPA量の中央値は、それぞれ4.77 ng (0.51-10.6)、0.80 ng (0.60-1.03)であり、すべての排水からCPAが検出された。

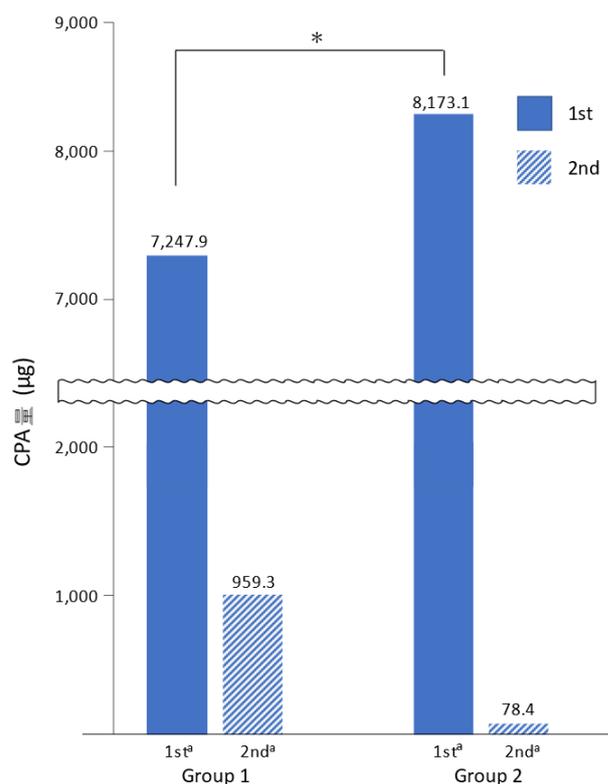


図1 Group 1 および 2 の排水中のシクロホスファミド量の平均値

Note. CPA: cyclophosphamide.

a 1st and 2nd: 洗濯1回目の排水

* $p < 0.05$

【考察】

本研究の結果、高用量 CPA 療法を想定した衣服は洗剤の有無に関わらず、すべての Sample が有効評価指標である 1 ng/cm² 未満であり、ガイドラインに記載された洗濯方法が有効であることが示された。しかし、Sample 6-20 のすべてのシャツから微量の CPA が検出された。また、Sample 16-20 と一緒に洗濯した Blank の 3/5 から検出限界を上回る CPA が検出されたが、検出量は小さかった。

界面活性剤は、抗がん薬の除去に有効であると報告されているが (Simon ら, 2019 ; Simon ら, 2020) , Group 1 は Group 2 よりも有意に CPA の残存量が多かった (表 2) 。 Simon ら (2020) は、抗がん薬の除去には洗剤の濃度と接触時間が重要であることを報告している。しかし、洗濯用洗剤に使用される界面活性剤は水で希釈され、衣服に直接添加しないため、濃度や接触時間が十分でない可能性がある。さらに、排水 1 回目の CPA 濃度は Group 1 の方が有意に低かった。洗濯後の衣類にはイオン性界面活性剤が 10% 程度残存することが報告されている (Wang ら, 2019) 。残存する CPA は衣類に含まれるイオン性界面活性剤と関係がある可能性があるが、詳細は不明であった。

【今後の展望】

今回の調査は CPA のみを対象としたものであった。今後、他の抗がん薬における洗濯効果や有効な洗濯方法について検証していく。

【本研究に関する成果報告 (学会発表, 論文報告等)】

学会発表

谷川大夢, 丸谷義紀, 鈴木優司, 廣原正宜, 串田一樹. 大量 Cyclophosphamide 投与患者の汗で汚染されたシャツの洗濯効果. 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 2022

【参考文献】

- Fransman, W., Huizer, D., Tuerk, J., & Kromhout, H. (2007). Inhalation, and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 80(5), 396–403.
- Simon, N., Guichard, N., Odou, P., Decaudin, B., Bonnabry, P., & Fleury-Souverain, S. (2020). Efficiency of four solutions in removing 23 conventional antineoplastic drugs from contaminated surfaces. *PLOS ONE*, 15(6), e0235131.
- Simon, N., Odou, P., Decaudin, B., Bonnabry, P., & Fleury-Souverain, S. (2019). Efficiency of degradation or desorption methods in antineoplastic drug decontamination: A critical review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 25(4), 929–946.
- Tanigawa, H., Hirohara, M., Marutani, Y., Suzuki, Y., Onizuka, M., Oda, S., Orita, M., Sato, M., & Kushida, K. (2022). Duration of sweat cyclophosphamide excretion in patients undergoing a conditioning regimen of high-dose cyclophosphamide for hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 29, 10781552221077035.
- The Japanese Society of Cancer Nursing, the Japanese Society of Oncology, the Japanese Society of Pharmaceutical Oncology. (2019). Guidelines for preventing occupational exposure in cancer chemotherapy drugs (2019 edn). (pp. 94–94).
- Wang, M., Tan, G., Eljaszewicz, A., Meng, Y., Wawrzyniak, P., Acharya, S., Altunbulakli, C., Westermann, P., Dreher, A., Yan, L., Wang, C., Akdis, M., Zhang, L., Nadeau, K. C., & Akdis, C. A. (2019). Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 143(5), 1892–1903.