

32-h period was 421.0 µg. Several studies investigated the exposure of hospital workers and pharmacy technicians to 5-FU using the urinary excretion of FBAL as a biomarker. Two studies of pharmaceutical plant workers involved in the production of 5-FU found their levels of urinary FBAL excretion to be 12.5²³ and 56.3 µg/day.²⁵ The amount of FBAL excreted in the urine of Family Member 3 was higher than that reported previously and was even higher than the exposure of pharmaceutical plant workers dealing directly with 5-FU.

5-FU contamination of all wiped sites in the home of Patient 3 was below the limit of detection. Nevertheless, Family member 3 was exposed to the drug. Flushing the toilet has shown to produce aerosols of microbial agents. It is assumed that chemicals can also be spread in this manner, particularly in toilets without covers. A previous study indicated that splashing or aerosol generation during toilet flushing may spread infectious particles onto contact surfaces such as toilet seats or flush handles.⁴³ Therefore, aerosols produced by flushing of domestic toilets may be an important route of exposure to family members.

As described previously, our present study demonstrated that family members of cancer outpatients being administered CPM or 5-FU experienced exposure to these antineoplastic drugs in their homes and that the patients' homes were contaminated via their bodily excretions containing CPM. Several published guidelines directed at healthcare workers provide practical methods for handling excretory products of patients administered antineoplastic drugs. The guidelines were created mainly from the standpoint of occupational safety with regard to preventing the on-the-job exposure of healthcare workers who handle antineoplastic drugs and/or work with the patients who receive them. The guidelines stipulate procedures for healthcare workers in hospitals and institutions. Persons handling the excreta of patients receiving antineoplastics or equipment soiled by the excreta may be exposed to cytotoxic contamination. Instructions should be given on how to keep toilets in the patient's home free of antineoplastic material.⁴⁶ However, in Japan, patients at home rarely use disposable gloves and gowns when handling potentially contaminated urine, faeces, vomit or excreta. This reflects the inadequate education of patients and their families regarding preventive measures for exposure to antineoplastic drugs. Some patients will be treated several times with this treatment protocol and could repeatedly expose family members.

Furthermore, in patients' homes, only flushing the toilet twice is inadequate for preventing exposure to antineoplastic drugs. It will at least be necessary to apply measures to prevent drug contamination of the

toilet environment, including the toilet seat, floor around the toilet, toilet door knob and washbasin, as well as to take precautions when handling clothing and linen that have been in contact with the patient's urine and other body fluids. There is also a need to develop and adhere to appropriate measures for preventing exposure of the patients' family members and associates to antineoplastic drugs. The existing guidelines need to be modified to include the home environment while framing the guidelines to protect family and friends from exposure to antineoplastic drugs.

Conclusions

Contamination of the home environment of two cancer patients administered CPM outpatient was demonstrated at 48 h after administration. Three family members of the patients administered CPM or 5-FU were exposed at home by contaminated excreta from the patients. Outpatient administration of antineoplastic drugs can be expected to become more pervasive in the future. The present findings show the need for additional measures to prevent healthcare workers and family members of patients from exposure to antineoplastic drugs.

Funding

This work was supported by grants from The Secom Science and Technology Foundation in 2010 and 2011.

Conflict of interest

Authors declare that there is no conflict of interest.

References

1. Walusiak J, Witczak T, Ruta U, et al. Occupational asthma due to mitoxantrone. *Allergy* 2002; 57(5): 461.
2. Kusnetz E and Condon M. Acute effects from occupational exposure to antineoplastic drugs in a para-professional health care worker. *Am J Ind Med* 2003; 44: 107-109.
3. Harris CC. Immunosuppressive anticancer drugs in man: their oncogenic potential. *Radiol* 1975; 114(1): 163-166.
4. IARC monographs: chemicals and industrial processes associated with cancer in humans: 20 Vols. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1979; pp.1-70.
5. Skov T, Maarup B, Olsen J, et al. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992; 49: 855-861.
6. Falck K, Gröhn P, Sorsa M, et al. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet* 1979; 1(8128): 1250-1251.

7. Kevckordes S, Gebel TW, Hellwing M, et al. Human effect monitoring in cases of occupational exposure to antineoplastic drugs: a method comparison. *Occup Environ Med* 1998; 55: 145-149.
8. Sorsa M and Anderson D. Monitoring of occupational exposure to cytostatic anticancer agents. *Mutat Res* 1996; 355: 253-261.
9. Baker ES and Connor TH. Monitoring occupational exposure to cancer chemotherapy drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 2713-2723.
10. Burgaz S, Karahalil B, Canli Z, et al. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations. *Human Exp Toxicol* 2002; 21: 129-135.
11. Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, et al. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Eng J Med* 1985; 313(19): 1173-1178.
12. Hoffman DM. Reproductive risks associated with exposure to antineoplastic agents: A review of the literature. *Hosp Pharm* 1986; 21: 930-940.
13. Hemminki K, Kyyrone P and 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.
14. NIOSH Alert. Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in the health care setting; U.S. Department of Health and Human Services. Cincinnati, 2004, 15-19. Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, 2004.
15. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). OSHA technical manual, TED 1-0, 15A, Sec VI, Chapt II: Categorization of drugs as hazardous, 1999.
16. American Society of Health System Pharmacists (ASHP). ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1172-1191.
17. Polovich M. Safe handling of hazardous drugs. *Oncol Nurs Society*, 2nd ed. Pittsburg, PA, February 2011.
18. Safe Handling of cytotoxic drugs. Health and Safety Executive, MISC615, September 2003, <http://hse.gov.uk/pubns/misc615.htm> (accessed 25 March 2012).
19. IARC. IARC monographic on the evaluation of the carcinogenic risk: Agents classified by the IARC monographs, volumes 1 105. www.iarc.fr (accessed June 2012).
20. Martin MO, Thomas ED, Richard HG, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.
21. Sessink PJM, Anzion RBM, van den Broek PHH, et al. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl Sci* 1992; 14: 16-22.
22. Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals APH, et al. 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.
23. Sessink PJM, Timmermans JL, Anzion RBM, et al. Assessment of occupational exposure of pharmaceutical plant workers to 5-fluorouracil. Determination of α -fluoro- β -alanine in urine. *J Occup Med* 1994; 36: 79-83.
24. Sessink PJM. *Monitoring of occupational exposure to antineoplastic agent*. Doctoral thesis. The University Nijmegen, The Netherlands.
25. Bos RP, Weissenberger BFJ and Anzion RBM. α -fluoro- β -alanine in urine of workers occupationally exposed to 5-fluorouracil in a 5-fluorouracil-producing factory. *Biomarkers* 1998; 3: 81-87.
26. Jardine I, Fenselau C, Appler M, et al. Quantitation by gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry of cyclophosphamide, phosphamide mustard, and nornitrogen mustard in the plasma and urine of patients receiving cyclophosphamide therapy. *Cancer Res* 1978; 38: 408-415.
27. Wagner T and Ehninger G. Self-induction of cyclophosphamide and ifosfamide metabolism by repeated high-dose treatment. *Contr Oncol* 1987; 26: 69-75.
28. Bagley CM, Bostick FW and De Vita VD. Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Res* 1973; 33: 226-235.
29. Pethran A, Schierl R, Hauff K, et al. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 5-10.
30. Sessink PJM, van den Broek PHH and Bos RP. Urinary cyclophosphamide excretion in rats after intratracheal, dermal, oral, and intravenous administration of cyclophosphamide. *J Appl Toxicol* 1991; 11: 125-128.
31. Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, et al. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occup Environ Med* 1994; 51: 229-233.
32. Sessink PJM, van de Kerkhof MCA, Anzion RBM, et al. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: Is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health* 1994; 49: 165-169.
33. Sessink PMJ, Cerna M, Rössner P, et al. Urinary cyclophosphamide excretion and chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes after occupational exposure to antineoplastic agents. *Mutat Res* 1994; 309: 193-199.
34. Hirst M, Tse S, Mills DG, et al. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet* 1984; 1(8370): 186-188.
35. Evelo CTA, Bos RP, Peters JGP, et al. Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1986; 58: 151-155.
36. Sessink PJM, Kroese ED, van Kranen HJ, et al. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1995; 67: 317-323.
37. Yuki M, Takase T, Ishida T, et al. Amount of cyclophosphamide excreted in the urine of patients during the 48 h

- after chemotherapy and secondary environmental contamination of home settings due to the drug. *Eur J Cancer* 2011; (Suppl 1): 267-268.
38. Connor TH, Anderson RW, Sessink PJM, et al. Surface contamination with antineoplastic agents six cancer treatment centers in Canada and the United States. *Am Health Syst Pharm* 1999; 56: 1427-1432.
39. Connor TH, Sessink PJM, Hariison BR, et al. Surface contamination of chemotherapy drug vials and evaluation of new vial-cleaning techniques: Results of three studies. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(5): 475-484.
40. Ursini CL, Cavallo D, Colombi A, et al. Evaluation of early DNA damage in healthcare workers handling antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 2006; 80(2): 134-140.
41. Connor TH, DeBord G, Pretty JR, et al. Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med* 2010; 52: 1019-1027.
42. Tanimura M, Yamada K, Sugiura S, et al. An environmental and biological study of occupational exposure to cyclophosphamide in the pharmacy of a Japanese community hospital designated for the treatment of cancer. *J Health Sci* 2009; 55(5): 750-756.
43. Sugiura S, Nakanishi H, Asano M, et al. Multicenter study for environmental and biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in Japan. *J Oncol Pharm Pract* 2011; 17(1): 20-28.
44. Fransman W, Huizer D and Tuerk J. Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80: 396-403.
45. Baker J and Jones MV. The potential spread of infection caused by aerosol contamination of surfaces after flushing a domestic toilet. *J Appl Microbiol* 2005; 99: 339-347.
46. Cass Y and Musgrave CF. Guidelines for the safe handling of excreta contaminated by cytotoxic drugs. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1957-1958.

Q28

神経毒性 (主に末梢神経障害)

回答：福島県立医科大学
臨床腫瘍センター・呼吸器内科

いしだ たかし
石田 卓

point

- がん化学療法の神経障害は中枢性と末梢性のものがある。末梢性のもものでは感覚性障害、特に四肢のしびれが最も問題となるが、運動性、自律神経系、感覚器の障害も起こりうる。
- いずれの神経障害も生活の質 (QOL) を悪化させ、休薬や投与中止が必要になることがしばしばある。
- それぞれの抗がん剤によって起こる神経障害の様式に特徴がある。
- 神経障害を予防あるいは緩和する薬剤で明確に効果のあるものはまだない。
- 末梢神経障害に対する日常の生活指導も重要で、コメディカルによる十分なサポートが望ましい。

Q がん化学療法における神経障害にはどのようなものがありますか？

A 大きく中枢神経障害と末梢神経障害に分類されます。

中枢神経障害は痙攣、頭痛、運動失調、不随意運動といった神経症状と認知症、失見当識、幻覚や抑うつ症状などの精神症状があります。まためまいや全身倦怠感、頭痛といった不定愁訴もきたすとされます。これらは一過性の障害のこともあれば不可逆性の場合もあります。また特に高齢者の認知障害や失見当識は環境の変化や腫瘍自体による身体障害の結果として発症するせん妄と鑑別が困難なことがあります。

もう一方の末梢神経障害はさらに①運動性障害、②感覚性障害、③自律神経性障害、④感覚器障害に分けられます。運動性障害症状

は四肢遠位主体の脱力あるいは弛緩性麻痺、深部腱反射低下が主体です。感覚性障害は最も頻度が高く、しびれ、触覚低下、疼痛、錯感覚などで発症します。四肢遠位部に起こりやすく、手袋靴下型 (glove and stocking 型) の分布を示しやすいとされます。しびれはジリジリする痛みと表現されることもあり、悪化すると箸を持ったりボタンを留めたりすることの障害になります。また水の冷たさを感じやすくなったり低温でしびれが悪化したりすると、調理などの妨げになります。なお運動性障害と感覚性障害は混合して発症することもあります。自律神経系の障害では便秘がよくみられます。便秘が高度の場合イレウスも起こり、腫瘍そのものや過去の腹部手術が

原因の場合との鑑別が重要です。このほか起立性低血圧、尿閉、勃起異常、発汗障害などがあります。高齢男性の尿閉では前立腺肥大との鑑別が必要です。感覚器の障害には前庭性平衡感覚障害、聴覚障害、嗅覚障害、味覚障害、視神経炎などがあります。

いずれの神経障害も患者さんの生活の質(QOL)を悪化させ、治療を中止する原因と

なりえます。また薬剤によっては神経障害が治療継続により蓄積性に悪化することもあり、抗がん剤治療を継続することを不安に思う患者さんも稀ではありません。しかも治療が終了しても神経障害が長期に残存することもしばしば経験されます。以後本稿では末梢神経障害を中心に記載します。

Q 末梢神経障害が起こる機序はなんですか？

A 実は神経障害の発生機序は必ずしも十分に明らかではありませんが、次のような3つの機序で神経細胞への障害が起こっていると推測されています¹⁾。

一つは神経軸索の変性(axonopathy)あるいは微小管障害で、タキサン系薬剤、ビンカアルカロイド、サリドマイドによることが多いとされています。二つ目は神経細胞への直接障害(neuropathy)で、白金系薬剤、ボルテゾミブなどによる障害はこれが主体と考えられています。ボルテゾミブはNF- κ Bの不活化による神経細胞の生存に関係するneurotrophinの機能障害や神経細胞のミトコンドリア障害による脱髄化を起こすことが報告

されています。三つ目は髄鞘のSchwann細胞を傷害して運動障害を起こすもの(myelinopathy)で、インターフェロン α によって起こる場合はこのタイプが多いようです。なおこの場合感覚障害は起こるものの軽微とされます。

抗がん剤治療後に発症した薬剤性神経障害を、糖尿病性神経障害や自己免疫疾患・尿毒症・肝障害を合併している場合、あるいは腫瘍随伴症候群としての神経障害などとの鑑別に苦慮する場合は少なくありません。原因の判断が難しい場合、神経内科専門医へのコンサルトも遅れないようにすべきでしょう。

Q 末梢神経障害を起こしやすい抗がん剤はどのようなものですか？

A すべての抗がん剤は中枢および末梢神経障害を起こす可能性があります。

末梢神経障害はビンカアルカロイド系薬剤、白金製剤、タキサン系薬剤、サリドマイド、ボルテゾミブなどで発症しやすいとされています。末梢神経障害を起こしやすい薬剤を表1にまとめます。タキサン系薬剤では手から始まり足に広がる場合が多いようです

が、白金系薬剤では足から発症することが多いようです。同じタキサン系の薬剤でもドセタキセルはパクリタキセルよりも末梢神経障害を起こしにくい(発症頻度は前者が約15%、後者が約60%)とされています。また白金系薬剤は頻度が低いものの視神経炎が他の薬剤よりも起こりやすいと報告されています。投与前に添付文書などをよく読み、それ

表1 末梢神経障害を起こしやすい抗がん剤

抗がん剤	運動性障害	感覚性障害	自律神経性障害
ビンカアルカロイド系薬剤	○	○	○
白金製剤	○	○	
タキサン系薬剤	○	○	○
サリドマイド		○	
ボルテゾミブ	○	○	○
エトポシド		○	
シタラビン	○	○	
ゲムシタピン		○	
イホスファミド		○	
プロカルバジン		○	
インターフェロン α	○	○	

それぞれの薬剤の特徴を把握しておくことが肝要です。

Q 末梢神経障害の症状とその評価はどのようにされますか？

A 末梢神経障害の重症度は血液障害などと同様に有害事象を記載する共通用語規準で評価するのが一般的です。表2にNCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) v4.0 (日本語訳 JCOG

版²⁾の抜粋を示します。

末梢神経障害では、投与後すぐに出現して数時間から数日で消失する急性感覚障害と、繰返し投与した場合に蓄積性に悪化する慢性感覚障害があります。大腸がんで頻用される

表2 末梢神経障害の重症度分類

有害事象	末梢性運動ニューロパチー	末梢性感覚ニューロパチー
グレード1	症状がない； 臨床所見または検査所見のみ； 治療を要さない	症状がない；深部腱反射の低下または知覚異常
グレード2	中等度の症状がある； 身の回り以外の日常生活動作の制限	中等度の症状がある； 身の回り以外の日常生活動作の制限
グレード3	高度の症状がある； 身の回りの日常生活動作の制限；補助具を要する	高度の症状がある； 身の回りの日常生活動作の制限
グレード4	生命を脅かす； 緊急処置を要する	生命を脅かす； 緊急処置を要する
グレード5	死亡	死亡

(文献2から抜粋)

白金系薬剤のオキザリプラチンは末梢神経障害を起こしやすいために特に注意すべきです。オキザリプラチンの急性感覚障害は投与直後から1～2日以内に生じ2週間以内に回復することが多く、しびれ以外に疼痛（「刺すよう」と表現されることがあります）、感覚不全などがあります。発症部位も四肢遠位といった好発部位以外に大腿、眼、口唇周囲、咽喉頭など全身に起こりえます。咽喉頭に起きた場合は「しめつけられる」「息ができない」「ものが飲み込めない」と表現されることがあります。またオキザリプラチンの末梢神経障害は低温への曝露によって悪化することが知られています。同じ白金系薬剤のシスプラチンでもさまざまな神経障害が起こりますが、感覚器への障害とりわけ高音に対する聴覚障害が起こることがあり、累積用量に依存して発症しやすいとされます。

慢性（持続性）の神経障害の初期において、特にしびれは患者さんが自覚していないことがあります。嘔気嘔吐と異なり、神経症状は主観的な症状であるうえに想像が難しく、「なんとなく指の感じがおかしい」と思いつつ副作用であると気づかれずにいることもあります。しびれの有無を尋ねる場合も「しびれがありますか」と単純に聞くよりも「指の感覚に変わりはありませんか」「リモコンのスイッチが操作しにくい不是吗」などと日常生活を意識した質問をする工夫があるといいでしょう。

末梢神経障害の起こりやすさには非常に個人差があり、薬剤をどの程度の量を投与したか、何コース目の治療であるか、といったことだけでは症状の発症や悪化の程度の推測が困難です。



末梢神経障害の治療薬にはどのようなものがありますか？



末梢神経障害に対する治療薬は予防的な薬剤と治療的な薬剤に大別されます³⁾。

発症を予防するものとしてはカルシウムやマグネシウムの補充、グルタミンやグルタチオン、N-アセチルシステイン、抗てんかん薬などが報告されています。しかしながら現時点では予防投与を推奨される薬剤はありません。過去に期待されていたビタミンEの有効性は否定的な報告がされています⁴⁾。

一方、神経障害が起こった場合には、まず症状の程度や日常生活に与える影響により抗がん剤をそのまま継続するか、減量あるいは休薬（投与中止を含む）をするかを検討します。とくに副作用がグレード2以上の機能障害がある場合は減量・休薬を考慮せざるをえ

ません。そして同時に症状を改善させる可能性のある支持療法薬の使用を考えます。やはり発症した神経症状を明確に改善させる薬剤はないため、症状を緩和する可能性のある薬剤でその効果をみながら、あるいは進行を抑えるかを確認しつつ治療せざるを得ないのが実情です。症状を緩和させる薬剤として、しびれの緩和にはビタミン剤（特にビタミンB₆、B₁₂を含むもの）投与、プレガバリン（リリカ®）内服、三環系抗うつ薬、抗てんかん薬、マイナートランキライザー、漢方薬（牛車腎気丸、芍薬甘草湯）、非ステロイド系抗炎症薬、リドカイン外用剤、モルヒネ（疼痛が強い時）が用いられることがあります。これらは保険適応外の治療になる場合も少なくないため、実際の投与に当っては留意が必要です。味覚

障害や嗅覚障害を予防・治療するための有効な薬剤の報告はありません。

Q 末梢神経障害の非薬物治療や日常の生活指導について教えてください

A 保温は血液循環を改善して冷感やしびれに効果があるとされます。特に前述のようにオキザリプラチンの末梢神経障害は低温曝露で悪化しやすいため、保温や冷たい飲み物を避けるといった生活指導が重要です。また日常動作の指導も重要です。感覚障害により調理で刃物を使用し指を切る、足の爪を切る場合に深爪をしてしまう、熱い飲料の入った容器を持って火傷をするといった危険性は、事前の医療者からの適切な指導や助

言で回避すべきです。これらは医師のみによるアドバイスでは不十分になりやすいため、コメディカルによる生活指導の時間を診療の場で十分確保することが望まれます。

神経障害のコントロールは容易ではないため、医療者側がその把握と緩和治療を重視しない、あるいはあきらめるような姿勢に陥りがちですが、患者さんのQOLを確保しつつ原疾患への治療効果を上げるためには、さまざまな方法を考慮することが大切でしょう。

[文 献]

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 末梢神経障害，平成 21 年 5 月。
<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0905001.pdf>
- 2) JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）. 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（略称：CTCAE v4.0-JCOG），2011 年 12 月 17 日。
<http://www.jcog.jp>
- 3) Kaley TJ, Deangelis LM : Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Br J Haematol 145 : 3-14, 2009
- 4) Kottschade LA, Sloan JA, Mazurczak MA et al : The use of vitamin E for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy : results of a randomized phase III clinical trial. Support Care Cancer 19 : 1769-1777, 2011

