

주요개념 : 항암제, 체내흡수, 돌연변이유발능*

항암제 취급간호사의 항암제 체내흡수에 관한 조사

김 봉 임**

I. 서 론

1. 연구의 필요성

항암제는 세포분열을 붕괴하고 성장속도가 빠른 세포를 죽임으로써 종양성장을 억제한다(Doull et al., 1980). 그러나 이같은 기전이 항암제 자신이 발암유발(carcinogenic), 돌연변이유발(mutagenic)과 기형형성(teratogenic)이 된다고 보고되었다(Mirkes, 1985; Prejean & Montgomery, 1984). 이로 인해 항암제 치료를 받고 있는 환자에게 후속암을 일으키기도 하며(Hoover & Fraumeni, 1981), 면역억제(Harris, 1975), 생식기능의 손상(Garrett, 1974), 항암제 치료를 받는 임신부의 기형아 출산(Gililand & Weinstein, 1983; Sieber & Adamson, 1975)등의 부작용을 유발시킨다.

이러한 부작용은 항암제를 투여 받고 있는 환자뿐만 아니라 항암제를 준비하거나 투여를 하는 간호사나 약사 등의 병원근무자에게도 영향을 미친다. 항암제를 장기간 취급한 의료인들의 항암제로 인한 부작용으로 피부염(Ménard et al., 1980; Reich & Bachur, 1975), 간의 손상(Sotaniemi, 1983)이 보고되었고, 항암제에 노출된 사람들에게 대한 역학적인 연구에서 임신 초기에 항암제를 취급한 간호사가 내소균보다 더 많은 기형아

출산과 태아사망을 경험하였음이 발표되었다(Hemminki et al., 1985; Selevan et al., 1985).

항암제가 인체에 유입되는 경로는 준비하는 과정에서 생긴 항암제 연무질(aerosol)이 호흡기로 흡입되거나(deWerk et al., 1983; Kleinberg & Quinn, 1981; McDiarmid & Egan, 1988), 항암제에 직접적인 피부접촉으로 인한 흡수(Hirst et al., 1984; McDiarmid & Egan, 1988; McDevitt et al., 1993), 경구흡입 등(McDevitt et al., 1993; Olin, 1987)의 세 가지 경로가 있다.

인체에 흡수된 항암제는 대사과정을 거쳐 그 대사물질을 소변으로 배설하기 때문에 소변에서의 돌연변이유발능 같은 biological monitoring level은 항암제의 인체흡입을 증명하는 지표가 될 수 있다(Newman et al., 1990; Sarto et al., 1990). 항암제에 노출되고 있는 사람에 대한 biological monitoring method를 적용한 첫 연구는 Falck 등(1979)에 의해 시행되었다. Salmonella reversion test를 이용한 실험에서 항암제 취급 간호사의 소변중 돌연변이 유발능(urinary mutagenicity)반응을 관찰하여 항암제취급으로인한 잠재적인 위험에 대한 관심을 일으켰다.

Falck 등의 실험 이후 항암제에 직업적으로 노출된 사람에 관한 연구가 많이 수행되었다. Anderson 등(1982), Caudell 등(1988), Thiringer 등(1991)의 연구

* 이 논문은 1996년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

** 전주간호보건전문대학 간호과

에서는 항암제 취급자의 소변에서 돌연변이 유발능이 관찰되었지만, Staiano 등(1981), Sorsa 등(1988)과 Newman 등(1994)의 연구에서는 돌연변이 유발능을 관찰하지 못했거나, 대조군과의 큰 차이를 발견하지 못하였음을 보고하였다.

연구결과에 관계없이 연구자들은 항암제 취급으로 인한 인체의 유해성에 대한 가능성을 배제 하지 않았으며 이를 예방하기 위해 장갑, 가운착용, 및 hood에서의 항암제 취급을 권장하였다.

그러나 장갑, 가운 및 hood는 간호사들이 항암제 취급시 항암제에 대하여 전혀 도움이 되지 못하거나 제한적으로 보호해 줄뿐이며(Anderson et al., 1982; Laidlaw et al., 1984a, 1984b; Laidlaw et al., 1985; McDevitt et al., 1993; Thiringer et al., 1991), 의료기관도 항암제 취급에 대한 정책의 필요성을 인식하나 잘 실행을 하지 않으며 간호사 자신들도 항암제에의 노출에 대한 위험도를 인지하고 있지만 보호장구 착용을 잘 이행하지 않은 실정이다(Christensen et al., 1990; McNeil et al., 1991; Valanis et al., 1991). 이런 상황에서 간호사들은 매일 항암제를 준비하는 작업을 통하여 항암제에 지속적으로 노출되고 있는 실정이다.

이에 본 연구는 *Salmonella typhimurium*균주가 돌연변이 유발물질(mutagen)에 의해 돌연변이를 일으켜 His⁻가 His⁺로 복귀하는지의 실험을 통해 여러 가지 잠재적인 발암물질(carcinogen)을 검색하는데 민감성과 특이성이 높은 Ames test를 이용하여 항암제에 노출된 간호사들에게 항암제가 체내에 흡수되었는지를 확인하고자 한다.

II. 문헌고찰

항암제 취급자에게서 발생한 부작용에 대한 첫 연구를 한 Reich와 Bachur(1975)는 항암제(adriamycin & daunomycin) 취급자의 손가락에 피부질환을 발견하고는 이는 악물이 피부의 케라틴층을 파괴하고 nucleated cell below를 침투(penetrated)한 것으로 추정된다고 하여 항암제의 체내에 흡입하는 경로로 경피를 통한 인체 흡수가능성의 길을 제시하였다. 그 이후 Zackheim 등(1977)은 대상자에게 항암제(carmustine)을 손바닥의 건강한 피부와 질환(mycosis fungoides)이 있는 피부에 도포한 후 소변에서 항암제 성분을 검색하였으며,

특히 질환이 있는 피부가 투과성이 높았다고 하였다.

Hirst 등(1984)은 실험군인 암환자에게 항암제(cyclophosphamide)를 전주와(ant, cubital fossa) 피부에 바른 후 소변에서 항암제성분을 검출하였으며, 항암제를 취급한 간호사의 소변에서 chromatographic peak이 약 취급 후에 나타나 피부흡수를 통한 체내흡수를 증명하였다.

McDiarmid와 Egan(1988)은 항암제(carmustine)에 오염된 옷을 입고 계속 근무한 간호사가 경험한 설사와 경련성 복통을 보고하여 직접적인 피부흡수에 대해 관심을 야기 시켰으며, McDevitt 등(1993)은 항암제 취급장소의 표면오염을 실험함으로써 오염된 장소에서 작업도중 손에 묻은 항암제가 피부로 흡수되거나 경구의 흡입을 초래할 수 있다고 하였다.

호흡기를 통한 인체흡수에 대하여, deWerk 등(1983)은 준비실에서 취급자가 호흡하는 높이(breathing zone)의 공기에서 항암제의 airborne particle concentration을 분리하였으며, Kleinberg와 Quinn(1981)은 항암제 취급직 후 horizontal laminar flow hood에서 취급한 항암제(flourouracil)를 추출하였고, McDiarmid와 Egan(1988)은 horizontal laminar flow hood에서 항암제(vincristine)를 준비하던 약사들이 경험한 증상의 원인은 연무질로 된 항암제(aerosolized vincristine)가 hood 외부로 나와 준비하는 사람의 breathing zone에 존재하여 호흡기로 흡입되었기 때문이라고 하였다. McDevitt 등(1993)도 항암제를 취급하는 약국과 간호사실의 공기에서 항암제성분을 검출하였다.

경구를 통한 경로로 McDevitt 등(1993)과 Oline(1987)은 우연히 항암제가 묻은 손을 입으로 가져가거나 준비실에서 음료수나 음식을 먹음으로써 경구감염이 일어난다고 하였다.

이상의 인체흡입경로에 대한 연구와는 달리, 체내에 흡수된 항암제의 대사산물에 대한 연구를 통하여 항암제의 인체흡입을 증명할 수 있는 연구가 개발되어(Maron & Ames, 1983), 소변에서의 biological monitoric level로 항암제가 체내로 흡수된 것을 확인할 수 있게 되었다.

Falck 등(1979)은 흡연을 통제한 후 실험군주 *E. Coli* WP₂ uvr A, TA98 및 TA100를 이용하여 항암제 취급 간호사(N=7)의 24시간 소변을 XAD-2 resin으로 농축하여 돌연변이 유발능 실험을 한 결과 항암제를 투여받고 있는 환자(positive control)보다는 낮았지만 대조군(negative control)보다 높은 돌연변이 유발능 반응

을 보였으며, 그 이후의 연구들에서 Anderson 등(1982)은 TA98, TA100과 TA1535균주를 이용하여 약사를 대상으로한 종단연구에서 항암제취급기간이 누적될수록 높은 역돌연변이 집락수가 나타나 항암제의 폭로시간과 mutagenic activity 사이에는 상관성이 있다고 하였다. Benhamou 등(1986)은 3일간 연속 근무한 간호사의 24시간 소변으로 실험한 결과 TA98(+S9)에서만 실험군이 대조군보다 높은 역돌연변이 집락수가 관찰되었다. 실험의 정확성을 높이기 위하여 많은 대상(N=60)을 연령, 성, 흡연 등으로 짝짓기로 표본을 추출하여 24시간의 소변으로 검색한 Thiringer 등(1991)의 검색에서는 (TA98 & *E. Coli*), 항암제를 취급한 간호사가 대조군보다 유의하게 높은 차를 보였으나, 양-반응관계는 관찰되지 않았다. Pholová 등(1986)은 연구대상을 실험실과 공장에 근무하면서 항암제에 노출된 직원을 대상으로 연구하였으며, 선행연구와는 달리 식이와 환경물질과 약물 등의 외생변수를 통제한 후 간호사들의 12시간 소변을 실험시료로한 Caudell 등(1988)의 연구(TA98 & TA100)에서는 TA98균주에서 mutagenic ratio가 양성반응을 보였다.

이러한 연구에 반하여 일부 연구에서는 mutagenicity와 항암제의 노출과의 연관성을 증명하지 못하였다. Staiano 등(1981)은 약사를 대상으로 항암제 취급하기 2일전, 취급 2일째의 소변으로 돌연변이유발능을 검색해 본 결과 항암제 취급전후의 유의한 차를 발견하지 못하였으며, 실험균주 TA97, TA98, TA100 및 TA102로 약물을 통제한 후 항암제에 직접·간접으로 노출된 간호사 등을 포함한 병원 근무자의 3일간 연속 근무한 후의 소변으로 실험한 Poyen 등(1988)은 대조군과의 차이를 관찰할 수 없었는데, 이러한 결과에 대해 실험방법의 민감성 문제를 제기하였다. 항암제에의 노출을 방지하기 위하여 보호용구를 착용한 약사와 간호사를 대상으로 5일간 연속 근무케 한 소변을 실험시료로한 Venitt 등(1984)은 실험결과에서 대조군과 유의한 차이가 없었는데 대해 XAD-2 resin이 돌연변이유발물질을 제대로 흡착하지 못했기 때문이라고 하였다. 간호사와 약사 뿐만 아니라 항암제를 제조, 운반하는 산업체 근로자를 대상으로 TA100과 TA1535균주로 한 실험에서는 대조군보다 유의하게 높은 역돌연변이 집락수를 관찰할 수 없었고(Sorsa et al., 1988), 실험시료를 spot urine(untimed urine)으로 한 Newman 등(1994)은 항암제에 노출된 실험군과 대조군의 소변돌연변이유발능의 차이를 관찰하지 못하였다. 이에 대해 소변수집방법

이 실험결과에 영향을 미친 것 같다고 하였다.

이상의 선행연구들은 실험대상, 실험시료와 실험균주들이 서로 달랐으며 그 결과들도 서로 일치하지 않아 선행연구에서 반응하였던 여러 가지 실험균주들을 사용하여 다양한 외생변수들 통제후 항암제 취급간호사의 소변중 돌연변이유발능 실험이 필요하게 되었다.

III. 연구방법

1. 대상 및 실험시료

실험군은 J시에 소재하는 일 종합병원에서 항암제를 취급하는 3개의 내과병동의 간호사 34명중에서 항암제를 취급하는 낮번 근무를 연속적으로 5일 근무한 간호사 14명이었으며, 이들의 평균연령은 27.8세(21세-29세), 평균 근무기간은 20.2개월(2개월-5년 3개월)이었다. 대조군은 같은 병원에 근무하는 정신과 간호사 12명으로 하였다.

실험군과 대조군 모두 돌연변이 유발물질로 보고되었거나 의심이 되는 흡연, 항생제 및 기타 약물 복용을 하고 있는 사람은 대상에서 제외하였다. 뿐만 아니라 소변 수집기간 동안 실험결과에 영향을 미칠 흡연, 항생제 및 약물복용, 머리염색과 방사선 노출, 알코올 및 커피섭취 등의 외생변수를 통제하였다.

실험군의 간호사들은 일반환기 장치가 되어 있으며, 창문과 문이 열려있는 준비실에서 장갑, 마스크, 가운 등의 개인보호장구를 착용하지 않은 채 항암제를 배합 및 투여준비를 하고, 항암제를 준비하는 낮근무를 연속적으로 5일 근무한 간호사의 5일째의 24시간 소변을 수집하여 실험시료로 사용하였다.

실험군 간호사들이 취급한 항암제는 VP-16, C-DDP, 5-Fu, mesna, isofamide, methotrexate, dactinomycin, cyclophosphamide, vinblastine, mitomycin, doxorubicin, vincristine, leucovorin, dexamethazon, bleomycin sulfate, procarbazine이며 5일간 취급한 항암제의 평균회수는 35회였다.

대조군은 실험군과 같은 외생변수를 통제한 후 24시간 소변을 모아 실험에 사용하였다.

2. 소변농축

대성자의 소변은 수집한 후 즉시 -70℃에 보관한 후 Yamasaki와 Ames(1977)의 방법으로 농축하였다.

XAD-2 resin(Alltech Associates Inc.)을 acetone, absolute methanol, 증류수의 순서로 3~4회 씻은 후 증류수에 담구어 보관하였다. Glass Econo column 1×10cm(Bio-Rad)에 washed resin 을 5cm 높이로 채워넣은 다음 다시 50ml의 증류수로 column을 통과시켰다.

소변은 실험직전에 녹여 -50℃ 동결건조기에서 건조시킨 후, 그 분말을 멸균수에 녹여 원심침전(4℃ 12000rpm, 10분)하여, 돌연변이유발능이 확인된 상등액(supernatant)을 XAD-2 resin이 충전된 column에 주입하고 flow rate 2-3ml/min가 되도록 하여 전부 통과시킨 후 10ml의 acetone으로 resin에 흡착된 성분(adsorbed component)을 추출하였다. 추출액을 모아서 60-65℃ heating block에서 1일간 건조시켜 acetone을 제거하고 다시 동결건조기에 넣어 남은 수분을 증발시켰다.

완전히 건조된 소변에 소변 100ml당 0.4ml의 비율로 DMSO(Dimethylsulfoxide)를 넣어 용해시킨 후 증발을 막기 위해 얼음에 보관하여 실험에 사용하였다. 농축된 소변은 돌연변이 유발능실험에서 양-반응관계를 나타내었다. 이와 같은 방법으로 실험군과 대조군 26명의 소변을 농축하였다.

3. 소변중 돌연변이 유발능검색(urinary mutagenicity assay)

농축된 소변의 돌연변이 유발능 검색은 돌연변이를 일으키는 물질에 의하여 histidine 영양요구성(auxotrophy)에서 원영양주(prototrophy)로 복귀(revert)되는 *Salmonella typhimurium* 실험군주 TA98, TA100, TA1535와 TA1537을 이용하여 Ames test의 incorporation method로 실시하였다. 따라서 TA98과 TA1535는 구조 이동 돌연변이 유발물질을 검출하는데 사용되며, TA100과 TA1537은 G-C pair중 하나에서 염기치환을 일으키는 돌연변이 물질을 검출하는데 유용하다.

분양 받은 균주들은 Ames가 제시한 방법으로 histidine요구성(histidine requirement), 자외선 감수성 검사로 *uvr B* 돌연변이(*uvr B* mutation), Ampicillin resistance test, Crystal violet Sensitivity test에 의한 락 돌연변이(*rfa* mutation), 자연적 역돌연변이(spontaneous reversion)로 유전자형을 확인한 후 실험하였다. 자연적 역돌연변이는 TA98은 25-47개, TA100은

82-197개, TA1535는 20-28개, TA1537은 11-24개로 Ames가 제시한 조건에 부합하였다.

또한 실험시 포유동물의 간에서 대사되는 것과 비슷한 조건을 설정하기 위하여 흰쥐 수컷(Sprague-Dawley, 350g)에 200μg의 polychlorinated biphenyl mixture (PCB)를 복강에 주사하여 쥐의 간에 microsomal activating enzyme이 활성화되도록 한 후, 쥐의 간을 추출하여 0.15mM KCl액에 수회 세척하였다. 이 간을 potter-Elvehjem homogenizer로 균질화하여 9000g에서 10분간 원심분리하여 S9 fraction을 만든 다음, Maron과 Ames의 방법에 따라 10% high S9 mix를 조제하여 모든 실험에 S9 mix를 첨가(활성화법)/첨가하지 않은(비활성화법)방법으로 실험하였다.

실험에 사용될 균주들은 Difco nutrient broth에 접종하여 세균수가 $1-2 \times 10^9$ /ul 된 100ul의 배양액에 소변 농축액 50ul, 100ul의 0.5mM histidine/biotin용액을 섞어 최소배지위에 균일하게 편후 37℃ 배양기에서 48시간 배양하였다. 배양후 최소배지상에 생성된 역돌연변이 균집락의 개수를 세어 돌연변이 유발능의 정도를 검색하였다.

4. 자료처리방법

돌연변이유발능검색에 대한 결과는 최소배지상에 나타난 실험군주의 집락수를 평균과 표준편차로 실험군과 대조군과의 차이를 산출하였으며, 유의성 검증은 t-test로 하였다. 자료들은 정규성을 만족하였다.

IV. 결 과

실험군과 대조군의 실험시료인 소변이 최소배지상에 나타난 반응은 negative(-), mutagenic(+), mutagenic+toxic의 3종류이었다.〈표 1〉

전체 대상자중에서 toxicity가 돌연변이 유발능과 함께 관찰된 것은 15.4%(4/26)이었으며, 특히 항암제를

Table 1. Qualitative analysis of the results(Ames test)

Group	Response						계
	Negative		Mutagenic		Mutagenic+toxic		
	N	%	N	%	N	%	
Exp.	2	14.2	9	64.3	3	21.5	14
Con.	9	75.0	2	16.7	1	8.3	12
Tot.	11	42.3	11	42.3	4	15.4	26

Table 2. Comparison of urinary mutagenicity by Tester strains.

Strains	Mutagenic Activity									
	-S9 mix					+S9 mix				
	Exp.		Con.		t	Exp.		Con.		t
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD	
TA98	459	610.7	43	5.6	3.35*	1034	886.4	80	47.1	3.71*
TA100	744	713.5	204	44.3	2.61*	1090	696.1	264	112.1	2.28*
TA1535	843	807.9	38	17.1	3.44*	1292	1037.8	106	137.9	3.92*
TA1537	17	5.9	15	3.2	1.05	25	6.8	17	3.2	3.73*

*P<.05

All Strains were cultivated at 37°C for 2days after inoculated with urine in the presence of 0.5mM histidine /biotin.

Mean±SD of three experiments.

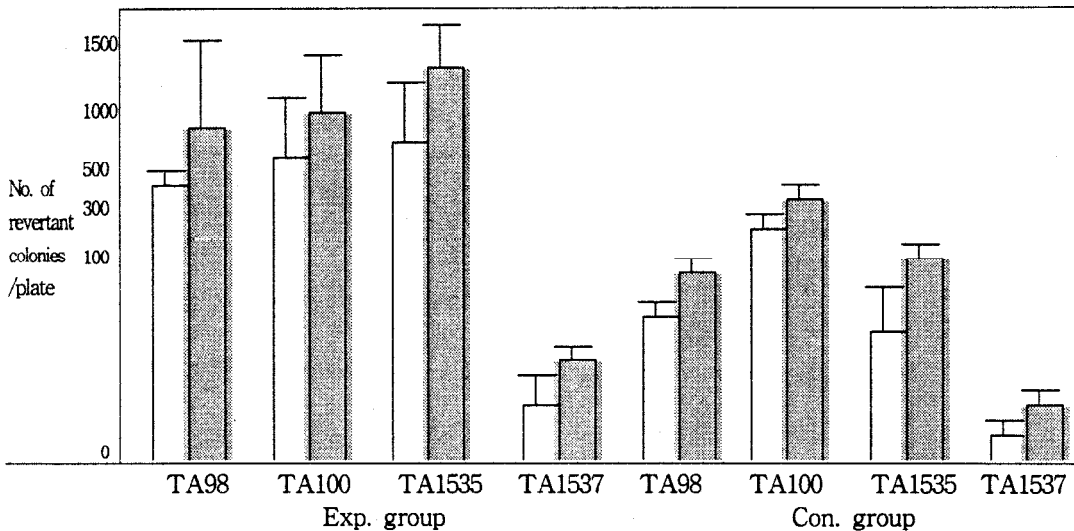


Fig 1. Means(±SD) of urinary mutagenicity with and without S9 mix.

Black bars indicate urinary mutagenicity tested with metabolic activation(+S9 mix), white bars without (-S9 mix)

취급한 실험군에서 소변의 toxicity가 21.5%로 나타나 대조군의 8.3%보다 더 많았다. 돌연변이 유발능반응은 실험군이 64.3%으로 대조군(16.7%)보다 많이 나타났다.

실험군주들에 나타난 실험군과 대조군의 소변중 돌연변이 유발능은 <표 2>와 <그림 1>과 같다.

S9 mix를 첨가하지 않은 비활성화법 실험에서는 실험군주 TA98(t=3.35, P<.05), TA100(t=2.61, p<.05)과 TA1535(t=3.44, p<.05)에서 대조군보다 높은 돌연변이 유발능 반응을 하였으나 TA1537군주에서는

두 집단간에는 유의한 차가 없었다. 활성화법(+S9 mix)검색결과 실험군이 대조군보다 4군주 모두에서, TA98(t=3.71), TA100(t=2.28, p<.05), TA1535(t=3.92, p<.05) 및 TA1537(t=3.73, p<.05)에서 역돌연변이 집락수가 높게 관찰되었다.

항암제를 취급한 실험군을 병동에서 근무한 경력으로, 대상자의 평균근무기간 20개월을 중심으로 하여 20개월 이상 근무한 집단과 20개월 이하 근무한 집단으로 나누어 근무기간에 따른 두집단간의 돌연변이 유발능의 차이를 검증하였다.<표 3>

Table 3. Comparison of urinary mutagenicity in the experimental group by ward career.

Taster strains		Ward Career						t
		Less than 20MS(N=7)			More than 20MS(N=7)			
		Mean	SD	Range	Mean	SD	Range	
TA98	S9 mix	127.1	221.3	46- 629	792.1	707.5	35-1548	2.44*
	+S9 mix	735.1	720.9	57-1973	1693.2	634.9	972-2624	2.71*
TA100	-S9 mix	429.7	542.7	202-1660	1057.9	760.5	253-1843	1.83*
	+S9 mix	784.4	583.3	232-1800	1423.9	784.4	286-2129	2.17*
TA1535	-S9 mix	645.6	814.8	36-2020	925.3	891.1	32-1770	0.63
	+S9 mix	1360.9	907.1	76-2560	1423.6	1224.5	36-2970	0.12
TA1537	-S9 mix	13.3	1.8	11- 16	20.3	6.5	12- 38	2.81*
	+S9 mix	22.0	4.1	17- 27	31.4	7.8	18- 42	2.83*

*P<.05

Mean±SD of three experiments

TA98 군주에서는 비활성화법($t=2.44$, $p<.05$)과 활성화법($t=2.71$, $p<.05$)에서 두 집단간에는 유의한 차이가 있었으며, 실험군주 TA100에서도 S9 mix를 첨가하지 않은 실험($t=1.83$, $p<.05$)과 S9 mix를 첨가한 실험($t=2.17$, $p<.05$)에서 20개월 이상 근무한 집단과 20개월 이하 근무한 집단간에는 유의한 역돌연변이 반응의 차이가 관찰되었다.

TA1537 실험군주에서는 20개월 이상 근무한 집단이 그 이하 근무한 집단에 비해 -S9 mix($t=2.81$, $p<.05$), +S9 mix($t=2.83$, $p<.05$)에서 높은 소변중 돌연변이 유발능 반응을 나타내었다. 그러나 TA1535 군주에서는 두 집단간에는 유의한 차를 볼 수 없었다.

IV. 고 찰

화학적인 돌연변이유발물질에 폭로되어 그 물질이 인체에 흡입되는지를 알고자 하는 실험시료로는 대변, 땀, 머리카락 등 여러 가지를 사용할 수 있으나, 그 중 소변이 민감성이 높다.(Yamasaki & Ames, 1977)

대부분의 발암물질은 세포막을 투과하는 경향이 있기 때문에 만약 이 물질들이 specific transport system에 의해 흡수되지 않는다면 무극성(nonpolar)성질에 기인한 투과성을 띠는 경향이 있으므로 다른 resin에 비해 nonpolar XAD-2 resin이 소변에 있는 무극성 성분을 효과적으로 흡착하므로(Yamasaki & Ames, 1977) 전체 대상자의 소변을 XAD-2 resin으로 농축한 후 돌연변이 유발물질을 검색하였다.

그러나 농축한 소변에서 최소배지상에 균의 성장이 억제되는 urine toxicity가 관찰되었다. 전체 대상자중

에서 toxicity가 나타난 것은 15.4%로, 특히 항암제를 취급한 실험군에서 대조군보다 더 많이 관찰되었다. 이는 Poyen 등(1988)의 실험에서 같은 반응을 볼 수 있었는데 Poyen 등의 연구에서는 전체대상자중 40%가 toxicity반응을 나타내었다. Poyen 등은 이러한 toxicity는 실험의 민감성을 낮추어 false negative results를 높여 true positive mutagenicity를 낮춘다고 하였다. 본 실험에서는 toxicity가 나타난 배지는 버리고 균의 집락이 완전히 나타나는 plate만 사용하였다.

실험군과 대조군의 소변중 돌연변이 유발능에 대한 검색에서는 실험군이 대조군보다 높은 역돌연변이 집락수를 보였다. 이러한 실험결과는 Falck 등(1979), Anderson 등(1982), Benhamou 등(1986), Pholová 등(1986), Stucker 등(1986), Thiringer 등(1991)과 Caudell 등(1988)의 실험결과와 일치하였다.

Falck 등의 실험에서는 항암제에 노출된 간호사가 정신과 근무자와 일반직원인 대조군(negative control group)과 유의한 차를 보였으며, Anderson 등(1982)은 horizontal laminar-flow hood와 vertical laminar-flow hood에서 장갑과 마스크를 착용하고 투약을 준비하는 약사를 실험군으로하여 소변중 돌연변이유발능을 관찰해본 결과 horizontal laminar-flow hood에서 항암제를 취급한 약사 선원에서 반응이 나타났다. 실험실에서 항암제(cytostatic drugs)를 취급한 38명을 대상으로한 Pholová 등의 결과에서도 TA98에서는 높은 반응이, TA100에서는 약한 반응을 보였다. 돌연변이 유발능이 있다고 보고된 커피, 알코올, 바베큐 같은 식이와 페인트 흙(paint fume), 가스 흡입 환경물질, 흡연과 약물을 통제하여 외생변수의 영향을 배제한 후 항암제

취급 간호사(N=8)의 소변으로 돌연변이 유발능 검사를 한 Caudell 등(1988)의 실험에서는 TA98 균주에서는 양성반응(2.12)으로 나타났으나 TA100은 양성에 가까운반응(1.98)을 나타내었으며, Benhamou 등(1986)은 평균 4년이상 근무하고, 1수에 평균 65회 이상 항암제를 취급한 간호사와 성, 연령으로 짝짓기한 대조군을 대상으로 연속근무 3일후 비번때 24시간 소변을 수집하여 돌연변이 유발능을 검색하였다. 그 결과 TA98(+S9)균주에서 실험군이 대조군에 비하여 유의하게 높은 돌연변이 유발능을 나타내었다. 그러니 TA100균주에서는 유의한 차는 없었지만 대조군보다는 높은 돌연변이 집락수를 나타내었다. Thiringer 등(1991)은 safety hood에서 장갑을 끼고 항암제를 준비한 간호사 60명을 대조군과 연성, 연령, 흡연 등으로 짝짓기하여 24시간 소변으로 실험한 결과 실험군이 대조군보다 돌연변이 유발능이 많이 관찰되었다.

항암제에 노출된 실험군 간호사들을 항암제를 취급한 병동에서의 근무기간별로 나누어 비교해 본 결과, TA98, TA100과 TA1537균주에서 20개월 이상 장기간 근무한 집단이 20개월 이하의 근무자보다 소변중 돌연변이 유발능이 높게 나타났는데 이는 장기간근무자가 항암제에 오랫동안 노출된 결과라고 볼 수 있다. Anderson 등(1982)은 항암제에 노출된 시기가 길수록 높은 역돌연변이 집락수를 보인다고 하였으며, Thiringer 등(1991)은 소변의 돌연변이 유발능은 최근의 노출(exposure)을 반영한다고 하였다. 근무기간에 따른 이러한 차이는 항암제의 mutagenic과 carcinogenic potential은 대량의 만성적 폭로(massive & chronic exposure)에 근거한다는 연구보고와도 부합되는 결과임을 알 수 있었다(Stucker, 1986).

Sorsa 등(1988)은 소변에서의 돌연변이 유발능의 증가는 항암제를 취급하는 간호사들이 잠재적으로 genotoxic물질에 많이 노출되었음을 가리킨다고 하여 소변에서의 돌연변이 유발능의 양성반응의 위험성을 일깨워 주었다. 이러한 위험성에 대한 예방으로 Sotaniemi(1983)는 8년간 여러 종류의 항암제(cytotoxic drugs)를 취급한 간호사들에게서 발생한 hepatotoxicity는 항암제 취급시 보호용 장갑을 착용하지 않아 약물이 피부흡수를 하였기 때문이라고 주장하여 항생제 취급시 보호장구 사용에 주의를 돌리게 하였다.

항암제 취급시 착용하는 장갑에 대한 항암제의 투과성을 실험한 연구에서 Laidlaw 등(1984a, 1984b)과 Stoikes 등(1987)은 latex장갑과 polyvinyl chlorides

(PVC)장갑에 항암제의 투과성을 실험한 결과, latex 장갑은 항암제에 대해 전혀 보호되지 못하였으나 두꺼운 PVC 장갑은 항암제를 적게 투과하였다고 보고하였다. 또한 항암제는 노출시간이 많아지면 투과성이 증가하는 양상을 보였기 때문에(time-dependant permeability), Stoike 등은 항암제의 피부흡수에 대한 예방방법으로 두꺼운 latex장갑과 PVC의 double gloving을 추천하면서 매 30분마다 규칙적으로 장갑을 바꾸어 주어야한다고 주장하였다.

Laidlaw 등(1985)은 보호용 가운에 대한 형임제의 침투성을 실험한 결과 특수 제작된 가운은 보호력이 우수하였으나 실험실가운과 disposable isolation gown은 항암제를 전부 투과하였다고 보고하면서 투과력은 항암제에 노출되는 기간이 길수록 증가하므로 가운을 자주 갈아입어야 한다고 주장하였다. Que(1993)는 항암제의 피부 흡수율과 효율(efficiency)은 노출시간, 노출부위와 장갑과 의복의 보호율 등에 영향을 받는다고 하였다. 또한 Thiringer 등은 간호사들이 착용하는 마스크는 전혀 항암제를 방어하는데 도움이 되지 않는다고 하였다. 위의 여러 연구에서 항암제 취급시 착용하는 보호용 의복이나 장갑은 완전한 보호가 아니라 제한적인 보호가 됨을 알 수 있다.

몇몇 연구에서는 항암제의 호흡기 흡입을 방지하기 위하여 laminar-flow hood에서의 작업을 권장하였다. 그러나 horizontal laminar flow hood는 filtered air가 수평적으로 이동하기 때문에 언뜻절화된 항암제 입자가 hood 밖으로 빠져나와 취급자와 준비실 전체에 오염시키므로(Donner, 1978), 공기가 수직적으로 이동하는 vertical laminar flow hood가 항암제 취급자를 가장 많이 보호한다는 보고가 있었으나(Anderson et al., 1982; McDiarmid & Egan, 1988), Thiringer 등(1991)과 McDevitt 등(1993)의 연구에서는 vertical hood도 완전하게 보호되지는 않는다고 하였다.

이상으로 보아 잠재적인 발암물질인 항암제에 노출되는 위험을 최소화하기 위하여 간호사들은 hood에서 개인보호용구를 착용한 채 항암제를 취급하여야 할 뿐만 아니라, hood의 규칙적인 청소와 장갑, 가운, 마스크도 자주 갈아입어야 할 것으로 생각된다.

요 약

발암유발성(carcinogenic), 돌연변이유발(mutagenic), 기형형성(teratogenic)이 되는 항암제의 부작용

은 치료받고 있는 환자에게도 나타날 수 있지만 항암제를 준비·투여하는 간호사에게도 발생할 수 있다. 본 연구는 임상에서 항암제를 취급하는 동안 여러 경로를 통하여 항암제가 체내에 흡수되는지를 확인하기 위하여 시도되었다.

연구대상으로는 J시에 소재하고 있는 종합병원의 3개의 내과병동에서 항암제를 취급하는 간호사 14명을 실험군으로 하고, 같은 병원에서 근무하는 정신과 간호사 12명을 대조군으로 하였다. 실험군과 대조군 모두 돌연변이 유발물질로 보고되었거나 의심이 되는 흡연, 항생제 및 기타 약물복용이 의심되는 흡연, 항생제 및 기타 약물복용을 하고있는 사람은 대상에서 제외하였다. 뿐만 아니라 소변수집기간동안 실험결과에 영향을 미칠 흡연, 항생제 및 약물복용, 머리염색과 방사선 노출, 알코올 및 커피섭취 등의 외생변수를 통제하였다. 실험시료로 대상자들의 24시간 소변을 XAD-2 resin에 농축하여 실험군주 TA98(\pm S9 mix), TA100(\pm S9 mix), TA1535(\pm S9 mix)와 TA1537(\pm S9 mix)을 이용하여 *Salmonella* mammalian-microsomal test(Ames test)로 돌연변이 유발능을 검색하였다.

연구결과를 요약하면 다음과 같다.

첫째, 소변중의 toxicity는 전체 대상중 15.4%가 관찰되었다.

둘째, 실험군인 항암제 취급간호사는 항암제를 취급하지 않은 간호사인 대조군보다 TA98, TA100과 TA1535의 활성화법(+S9 mix)이 비활성화법(-S9 mix)에서 소변중 돌연변이 유발능이 높게 나왔다. TA1537에서는 비활성화법은 두집단간에 차이가 없었으나 활성화법에는 차이가 있었다.

셋째, 실험군을 항암제 취급 병동에서의 근무경력별로 20개월 이상의 근무자와 20개월 이하의 근무자로 비교해본결과 실험군주 TA98, TA100과 TA1537(\pm S9 mix)에서는 두집단간에 유의한 차이가 있었으나, TA1535(\pm S9 mix) 군주에서는 유의한 차이가 없었다.

참 고 문 헌

- Anderson, R. W., Puckett, W. H., Dana, W. J., Uguyen, T. V., Thesis, J. C., & Matney, T. S. (1982), Risk of handling injectable antineoplastic agents, *American Journal Hosp Pharmacy*, 39, 1881-1887.
- Benhamou, S., Callais, F., Sancho-Garnier, H., Min, S., and Festy, B. (1986), Mutagenicity in urine from nurses handling cytostatic agents, *European Journal of cancer and Clinical Oncology*, 22(12), 1489-1493.
- Caudell, K. A., Vredevoe, D. L., Dietrich, M. F., Caudell, T. P., Hoban, M. J., and Block, J. B. (1988), Quantification of urinary mutagens in nurses during potential antineoplastic agent exposure, *Cancer Nursing*, 11(1), 41-50.
- Christensen, C. J., Lemasters, G. K., and Wakeman, J. A. (1990), Work practices and policies of hospital pharmacists preparing antineoplastic agents, *Journal of Occupational Medicine*, 32(6), 508-512.
- deWerk, N. A., Wadden, R. A., and Chiou, W. L. (1983), Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 40, 597-601.
- Donner, A. L. (1978), Possible risk of working with Antineoplastic drugs in Horizontal laminar flow hoods, *American Journal of Hospital Pharmacy*, 35, 900.
- Doull, J., Klaassen, C. D., Amdur, M. O., Casarett & Doull's Toxicology (1980), The Basic Science of Poisons, 2nd ed, New York, Macmillan, 163-164.
- Falck, K., Gr hn, P., Sorsa, M., Vainio, H., Heinonen, E., Holsti, L. R. (1979), Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs, *The Lancet*, June 9, 1250-1251.
- Garrette, M. J. (1974), Teratogenic effects of combination chemotherapy, *Ann Intern Medicine*, 80, 667.
- Gilliland, J. & Weinstein, L. (1983), The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus, *Obstetrical and Gynecological Surgery*, 38(1), 6-13.
- Harris, C. (1975), Immunosuppressive anticancer drugs in man-their oncogenic potential, *Radiology*, 114, 163-167.
- Hemminki, K., Kyyrgronen, P., Lindbohm, M-L.

- (1985), Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anesthetic gases and other hazards, Journal of Epidemiol Community Health, 39, 141-147.
- Hirst, M., Mills, D. G., Tse, S., Levin, L., and White, D. F. (1984), Occupational exposure to cyclophosphamide, The Lancet, Jan 28, 8370, 186-188.
- Hoover, R., & Fraumeni, J. F Jr. (1981), Drug-induced cancer, Cancer, 47, 1071-1080.
- Kleinberg, M. L., & Quinn, M. J. (1981), Airborne drug levels in a laminar flow hood, American Journal of Hospital Pharmacy, 38, 1301-1303.
- Laidlaw, J. L., Connor, T. S., Thesis, J. C., Matney, T. S. (1984a), Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to 20 antineoplastic drugs, American Journal of Hospital Pharmacy, 41, 2618-2623.
- Laidlaw, J. L., Conner, T. S., Thesis, J. C., Anderson, R. W., and Matney, T. S. (1984b), Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to carmustine, American Journal of Hospital Pharmacy, 41, 676-679.
- Laidlaw, J. L., Connor, T. H., Thesis, J. C., Anderson, J. W., and Matney, T. S. (1985), Permeability of four disposable protective-clothing materials to seven antineoplastic drugs, American Journal of Hospital Pharmacy, 42, 2449-2454.
- Maron, D. M., & Ames, B. N. (1983), Revised methods for the Salmonella mutagenicity test, Mutation Research, 113, 173-215.
- McDevitt, J. J., Lees, P. S. J., McDiarmid, M. A., (1993), Exposure of hospital pharmacists and nurses to antineoplastic agents, Journal of Occupational Medicine, 35(1), 57-60.
- McDiarmid, M. and Egan, T. (1988), Acute Occupational exposure to antineoplastic agents, Journal of Occupational Medicine, 30(12), 984-987.
- McNeil, V., Valanis, B., & Driscoll, K. (1991), Staff members' compliance with their facility's antineoplastic drug handling policy, Oncology Nursing Forum, 18(3), 571-576.
- Ménard D. B., Gisselbrecht C, Marty M, Reyes F, Dhunreux D. (1980), Antineoplastic agents and the liver, Gastroenterology, 78, 142-164.
- Mirkes, P. E. (1985), Cyclophosphamide teratogenesis a review, Teratog. Carcinog. Mutag., 5: 75-88, 1985.
- Newman, M. A., Hee, S. Q., Schoeny, R., & Lowry, L. (1990), Biological monitoring screening of patients provided antineoplastic drugs including adriamycin, cyclophosphamide, 5-Fluorouracil, methotrexate, and vincristine, Cancer Research, 50, 3351-3366.
- Newman, M. A., Valanis, B. G., Schoeny, R. S., and Que, Hee. S. S. (1994), Urinary biological monitoring markers of anticancer drug exposure in oncology nurses, Public Health Beliefs, 84(5), 853-855.
- Olin, B. R. (1987), Drug facts and Comparisons, St Louis, J. B. Lippincott, 1914-1931.
- Pohlová, H., Černá, M., & Rössner, P. (1986), Chromosomal aberrations, SCE and urine mutagenicity in workers occupationally exposed to cytostatic drugs, Mutation Research, 174, 213-217.
- Poyen, D., DeMéo, M. P., Botta, A., Gouvernet, J., Dumenil, G. (1988), Handling of cytostatic drugs and urine mutagenesis, Internal Archives of Occupational and Environmental Health, 61, 183-188.
- Prejean, J. D. and Montgomery, J. A. (1984), Structure activity relationships in the carcinogenicity of anticancer agents, Drug Metab. Rev., 15: 619-646.
- Que, Hee. S. S. (1993), Biological Monitoring: An introduction, New York, NY: Van Nostrand Reinhold.
- Reich, S. D., & Bachur, N. R. (1975), Contact dermatitis associated with adriamycin (NSC-123127) and daunorubicin (NSC-82151), Cancer chemotherapy Reports, part I, 59(4), 677-678.
- Sarto, F., Tomanin, R., Canova, A., and Fiorentino, M. (1990), Chromosomal Aberrations, sister

- chromatid exchanges, and urinary thioethers in nurses handling antineoplastic drugs, American Journal of Industrial Medicine, 18, 689-695.
- Selevan, S. G., Lindbohm, M-L., Hornung, R. W., and Hemminki, k.(1985), A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. The New England Journal of Medicine, 313, 1173-1178.
- Sieber, S. M. & Adamson, R. H.(1975), Toxicity of antineoplastic agents in man : Chromosomal aberrations, antifertility effects, congenital malformations, and carcinogenic potential, Advanced Cancer Research, 22, 57-155.
- Sorsa, M., Pyy., Salomaa, S., Nylund, L. and Yager, J. W.(1988), Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospitals, Mutation Research, 204, 465-479.
- Sotaniemi E. A.(1983), Finnish nurses avoid gloves, get liver disease from drugs, Oncol Times, 5, 11.
- Staiano, N., Gallelli, J. F., Adamson, R. H., Thorngerson, S. S.(1981), Lack of mutagenic activity in urine from hospital, pharmacists and admixing antitumor, The Lancet, Mar 14, 615-616.
- Stoikes, M, E., Carlson, J. D., Farris, F. F., and Walker, P. R.(1987), Permeability of latex and polyvinyl chloride gloves to fluorouracil and methotrexate, American Journal of Hospital pharmacy, 44, 1342-1346
- Stucker, I., Hirsh, A., Doloy, T., Baste-Siegeac, I., Hemon, D.(1986), Urine mutagenicity, chromosomal abnormalities and sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurses handling cytostatic drugs, International Archives of Occupational and Environmental Health, 57, 195-205.
- Thiringer, G., Granung, G., Hlmen, A., Hogstede, B., et al.(1991), Comparison of methods for the biomonitoring of nurses handling antitumor drugs, Scand Journal Work Environmental Health, 17, 133-138.
- Valanis, B., Driscoll, K., McNeil, V.(1991), Comparison of antineoplastic drug handling policies of hospitals with OSHA guidelines : A pilot study, American Journal of Public Health, 80 (4), 480-481.
- Vennit, S., Hunt, J., Speechley, V., Briggs, K. (1984), Monitoring exposure of nursing and pharmacy personnel to cytotoxic drugs, The Lancet, Jan 14, 74-76.
- Yamasaki, E., & Ames, B. N.(1977), Concentration of mutagens from urine by adsorption with the nonpopular resin XAD-2 : Cigarette smokers have mutagenic urine, Proceeding of the National Academy of Science, 74(8), 3555-3559.
- Zackheim, H. S., Feldmann, R. J., Lindsay, C., and Maibach, H. I.(1977), Percutaneous absorption of 1, 3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU, carmustine) in mycosis fungoides, British Journal of Dermatology, 97, 65-67.

—Abstract—

Key concept : Antineoplastic drugs, Drug absorption,
Urinary mutagenicity.

Biological Monitoring on the Absorption of Antineoplastic Drugs in Nursing Personnel

*Kim, Bong Im**

Antineoplastic agents may exhibit effects not only in patients therapeutically exposed, but also in health workers who prepare and administer these drugs.

This study was done to clarify whether nurses who handle anticancer drugs show signs of drug absorption.

The experimental group was 14 nurses handling anticancer drugs at three medical wards of a hospital in J City ; the control group was 12 psychiatric nurses at the same hospital. The test materials were the nurses' 24hr urine specimens, which were concentrated by XAD-2 column chromatography.

Tester strains were TA98(\pm S9mix), TA100(\pm S9

mix), TA1535(\pm S9 mix) and TA1537(\pm S9 mix) ; the salmonella mammalian microsomal test(Ames test) was used for the urinary mutagenicity assay.

The results are summarized as follow :

1. In qualitative analysis of the results, both experimental group and control group showed 15.4% urine toxicity.
2. The experimental group revealed significantly higher urinary mutagenicity both in the activation method test and non-activation method test of the tester strains TA98, TA100 and TA1535. In the case of TA1537, the two groups showed no difference in the non-activation method test, but the activation method revealed a difference.
3. In urinary mutagenicity of the experimental group by ward career, there was a significant difference between the group with more than 20 months experience and the group with less than 20 months on the tester strains TA98, TA100, and TA1537.

No Significant difference was found between two groups by the tester strain TA1535.

*Chinju Junior College of Nursing & Health.