

DTPA 投与方法に係るガイドライン

平成20年3月

財団法人 原子力安全研究協会
(DTPA 投与方法検討委員会)

目次

1. 目的	1
2. DTPA について	2
2.1 DTPA とは	2
2.2 DTPA の化学的特徴等	2
2.3 DTPA の種類と用法	3
2.4 副作用	4
2.5 禁忌	4
2.6 注意事項	4
2.7 海外における DTPA の医薬品としての認可および使用経験	4
3. 具体的投与方法	6
3.1 投与開始の判断基準	6
3.2 投与実施と方法	6
3.3 投与終了・継続の判断と処方	8
3.4 インフォームドコンセント	8
3.5 プライバシー保護	9
3.6 内部被ばく線量の評価	9
参 考	
I 本文の補足	13
II DTPA 投与に関する説明と同意書	14
III 参考文献	15

1. 目的

体内に取り込まれたプルトニウム、アメリシウム、キュリウム(以下 Pu 等)は生理的過程を経て排泄されるか、あるいは処置を行うことにより体外に除去されるまで、臓器や組織に留まり、その周辺組織に放射線を照射し続ける。すなわち Pu 等が体内に入った後、体内に残った Pu 等は最終的に肝臓や骨に長く滞留して、健康への影響を与える可能性がある。このような健康影響リスクがあるため、作業者が Pu 等を体内に摂取した場合、そのリスクを軽減すべく、Pu 等を積極的に体内から除去し、内部被ばく線量を低減することが求められる。

現在、Pu 等の体外排泄促進効果が高く、かつ安全性(副作用が低い)が確認されている薬剤として DTPA がある。DTPA は海外では投与実績があるが、我が国では投与が必要な事態の発生がなかったため Pu 等の摂取者への投与経験はない。また、国内では医薬品として認可されていない。しかし、我が国の現状を勘案し、「緊急的な措置」として、医師の判断により投与が可能であることから、DTPA の海外での投与実績、国内外の研究成果の知見に基づいて、DTPA 投与の必要性が生じた場合に適正な対応を行うための具体的なガイドラインを作成することを目的とした。

したがって、本ガイドラインは、Pu 等を作業者等が摂取した場合、緊急的な措置として DTPA を投与する際の再処理施設等および関連医療機関の関係者にとって実効性のある指標となることを基本に作成された。なお、本ガイドラインは日本原燃株式会社の再処理施設内等で発生した Pu 等の摂取事故等で医療処置を必要とする作業者等に適用することを想定して検討された。

2. DTPA について

2.1 DTPA(ジエチレントリアミン 5 酢酸ⁱ)とは

DTPA は Pu 等の放射性物質の体外への排泄を目的として 1940 年代から探査された多くの試験薬のうち、特に 1960 年～1980 年代に様々な動物実験によって放射性物質の排泄促進効果および薬物としての低毒性(副作用)が確認され、現在、最も優れているとみなされているキレート剤である[24,42,60,61]。これまでに、DTPA は海外で発生した放射線事故において多くの Pu 等の体内摂取者に投与されており、重篤な副作用の報告はない[60]。

2.2 DTPA の化学的特徴等[39]

(1) 化学的特徴

DTPA は、図1に示す化学構造の化合物である。粉末は白色で、吸湿性がある。DTPA のキレート安定度定数ⁱⁱは、Ca(カルシウム)が 10.74、Zn(亜鉛)が 18.75 であるのに対して、Pu の安定度定数は 23.45 である。キレート剤は、キレート安定度定数が高い金属と結合して安定した化合物を形成する性質があるため、体外排泄促進剤として準備されている Ca-DTPA や Zn-DTPA を投与すると体内で Ca や Zn を離して Pu と強く結合する。

Ca-DTPA ($\text{Na}_3\text{CaC}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_{10}$) の分子量は 497.4 (1mol=497.4g)、Zn-DTPA ($\text{Na}_3\text{ZnC}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_{10}$) の分子量は、522.7(1mol=522.7g)である。

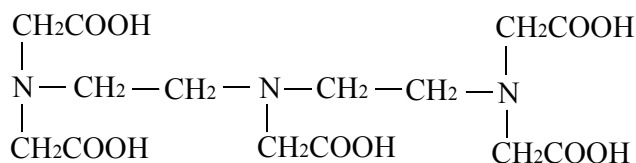


図1 DTPA の化学構造

(2) 薬理作用

Ca-DTPA および Zn-DTPA は、主に血液中でイオン状の Pu 等とキレート結合し、結合した Pu-DTPA の大部分が尿中に排泄される[54]。DTPA のウランとネプツニウムに対する排泄効果は期待できない。また、DTPA は、必須ミネラル(例:亜鉛、マグネシウム、マンガン)ともキレート結合する。

(3) 人体における DTPA の体内代謝

DTPA は静脈投与あるいは吸入投与された後、すみやかに細胞外液に分布し、尿中

ⁱ DTPA : Diethylene-triamine-penta-acetic acid

ⁱⁱ安定度定数: 錯体の安定度を示す尺度である。

に排泄される。経口投与による腸管からの吸収率は低い[12]。

(4) DTPA の Pu 等の体外排泄促進効果および障害発現抑制効果

DTPA の Pu 等の体外排泄促進効果に関する知見は、多くの動物実験および事故の治療例から得られている [1,2,9,12,18,19,22,24,26,28,29,32,38,40,42,44,47-50,52,57,61]。その効果は、Pu 等の摂取状況 (摂取経路、化学形、摂取量)、および DTPA 治療状況 (Pu 等摂取から投与までの時間、投与量、投与方法および投与期間、創傷部位の切除の有無などの併用処置) などによって異なる。具体的な内容は、後述の DTPA の投与方法とその用量の項に記載した。

さらに、動物実験では発がん率の低下や寿命短縮などの効果も報告されている [18,29,48]。人の治療例では、現在まで発がんなどの健康障害が予測できるほど大量の Pu 等の摂取事故は 1 例を除いて起きていないため [2,26,42,47]、統計学的評価には至っていない。

2. 3 DTPA の種類と用法[39]

(1) 種類と特徴

① DTPA は、2章第2項で記載したように体内の Zn 等の必須ミネラルと結合するので、ミネラル欠乏による副作用を起こす。これらのミネラル欠乏による副作用を軽減し、かつ Pu 等の排泄促進効果を損なわないために、Ca-DTPA と Zn-DTPA の2種類が準備されている。

② Ca-DTPA と Zn-DTPA の特徴を比較すると、Ca-DTPA は Pu 等の体外排泄促進効果が高い [56]。しかし、長期投与の場合には、体内の Zn 等のミネラル欠乏による副作用を起こす恐れがある [39,60]。Zn 等の欠乏は、ミネラル投与で予防できる。

Zn-DTPA は、Ca-DTPA よりも Pu 等の排泄促進効果はやや劣るとの報告がある。

④ 注射液: Ca-DTPA と Zn-DTPA

Ca-DTPA 注射液は、Ca-DTPA 1g を 4 あるいは 5ml の注射用精製水に溶解したアンプルとして準備されている。溶液は、無色透明、非発熱性、高浸透圧 (1260mOsmol/kg) 溶液である (Heyl 社:ドイツ)。溶液の pH は 7.3~8.3 である。

Zn-DTPA 注射液も、Ca-DTPA と同様な処方のアンプルが準備されている。

⑤ 粉末: Ca-DTPA と Zn-DTPA

白色、吸湿性がある。

⑥ 保管方法

15~30°C で保管

⑦ 有効期限

3年(製造から)。

(2) 投与方法

投与は、Pu 等の体内摂取の経路、化学形、外傷などの有無、Pu 等の摂取後から

DTPA 投与開始までの時間などの条件によって、静脈注射、吸入法、および創傷汚染に対して洗浄液に混ぜて使用する。(詳細は、第3章に記載)。

2. 4 副作用[39, 60]

Ca-DTPA を短い間隔で繰り返し投与すると、遅延性の発熱、吐き気、嘔吐、下痢、悪寒、頭痛、掻痒、筋肉の痙攣を起こすことがある。

低血圧、知覚異常、皮膚アレルギー反応と同時に血管運動神経性鼻炎がまれに起こる。急速な静脈内投与で血栓性静脈炎が起きる報告がある。長期投与すると、Zn 等のミネラルの排泄を増加し、Zn 欠乏による脱毛症、皮膚反応、発疹などの粘膜変化が起きる例がある。Ca-DTPA 治療時に、Zn 欠乏に起因すると思われる腎障害、腸管障害、骨髄障害(血小板減少症)が起きるとの報告がある[12,46]。

ネフローゼ症候群や腎不全などの腎障害を起こす恐れがあり、腎臓疾患の既往歴がある場合には、悪化させる例が認められている。蛋白尿、血尿、尿円柱などの腎臓あるいは血球数の変化が現れた場合には、投与を中止する。また高血圧における血圧上昇の恐れ、長期投与による肝臓、骨障害の恐れがある[10-14,45]。吸入投与によって肺気腫を起こす恐れもある[53]。動物実験では、Ca-DTPA は胎児への影響(流産・催奇形性)が確認されている。Zn-DTPA による催奇形性の報告はない[3,4,7,8,41]。

2. 5 禁忌

米国 FDAⁱⁱⁱ、フランス CEA^{iv}は、禁忌は知られていないとしているが、DTPA を供給しているドイツ Heyl 社は、Ca-DTPA については腎疾患、妊婦、高カルシウム血症、放射性物質の経口摂取時の患者には使用してはならないとし、Zn-DTPA については、放射性物質の経口摂取時には使用してはならないとしている[39,60]。

2. 6 注意事項

DTPA の投与は、基本的に、医師の診断に基づいて判断する。特に、肝臓障害、腎障害、高血圧など循環器系障害のある者あるいは恐れのある者、喘息など重度の呼吸器障害がある者への投与は、注意深く行う。

DTPA の静脈投与中は、心電図などで十分に患者の状態を監視し、異常が発生した場合は、直ちに投与を中止する[10,11]。

2. 7 海外における DTPA の医薬品としての認可および使用経験

DTPA が医薬品あるいは治験薬として認可されている国と認可されていない国とある。医薬品として認可している国は、ドイツ、スウェーデン(Pu 事故時の使用に限る)、スペイン(ドイツから輸入)、米国である。医薬品としては未認可であるが、治験薬として認可されている国は、フランス(軍隊管理)、英国(ドイツから輸入)、チェコ共和国がある。日本

ⁱⁱⁱ FDA: Food and Drug Administration 食品医薬品局 (米国)

^{iv} CEA: Commissariat a l'Energie Atomique 原子力庁 (フランス)

では認可されていない[42]。

主な Pu や Am 摂取事故に伴う DTPA の人体への使用経験国は、米国[47]、フランス[24,42]である。フランスでは、1970～2003 年の間で、Pu と Am 汚染あるいは可能性があった約 470 名に、一方米国では、2000 年までに約 630 名に投与されている。

3. 具体的投与方法

3.1 投与開始の判断基準

(1) 投与開始の判断基準

Pu 等の体内摂取があった場合あるいはその可能性があった場合。

(2) Pu 等による体内汚染の判断材料

Pu 等の体内汚染の判断は、空気中のモニター結果および身体以外の表面汚染、鼻スミヤ、肺モニター、バイオアッセイ、体表面および傷モニターなどの測定によって行なう。

① 空気汚染や身体以外の表面汚染

空気汚染が確認された場合、測定結果が出るまでに、各作業者の立ち入り場所、時間、作業内容、マスク着用の有無、Pu 等の物理化学的性状の特徴を直ちに記録する。空気汚染や身体以外の表面汚染が認められた場合、直ちに鼻スミヤ、体表面汚染の精密検査を行なう。

② 鼻スミヤ

吸入被ばく可能性の有無を確認する。

③ 肺モニター

吸入被ばくによる摂取の有無の確認と、量をより正確に測定するために実施する。

④ バイオアッセイ

Pu 等の摂取の有無を推定するために用いる。

⑤ 体表面および傷モニター

体表面および創傷を伴う汚染は、傷の状態(皮膚、皮下、筋肉内、出血など)を確認すると同時に、専用の機器で測定し汚染の有無を確認する。

3.2 投与実施と方法

(1) 投与処置の実施者

DTPA の投与は、医師または医師の指示を受けた看護師が実施する。

(2) DTPA の投与方法とその処方

DTPA の投与方法は目的、効果および副作用を考慮して必要に応じた処方を行う。

① 一般的な事項

- a. 投与前に十分なインフォームドコンセントを行うこと。
- b. Ca-DTPA と Zn-DTPA とともに、1 日の最大投与量は 1g とする[17,39,42,60]。
- c. 投与回数は、原則 1 日 1 回とし、分割投与は行わない[58]。
- d. 1 日の投与回数および投与量を増加する場合は、その効果および副作用を複数の専門家で十分に協議して決める。
- e. 初期治療については、以下の方法を基本とする。

初期治療は Ca-DTPA の静脈投与を行なう[42,60]。

f. Ca-DTPA および Zn-DTPA は、イオン状の Pu 等の排泄促進に効果がある。Pu 等の酸化物および水酸化物に対する効果は小さいが、Pu 等の摂取直後に、化学形や摂取量が明確にできない場合には、排泄促進効果の可能性を高める目的で、状況に応じて初期投与を行う[4,15,16]。

g. Ca-DTPA や Zn-DTPA の投与中止は、それぞれの投与方法に記載された注意事項および被投与者の意志も遵守すること。

②静脈投与の処方と効果、注意事項

(1)用法および用量

Pu 等摂取後すみやかに、原則として Ca-DTPA を 1 日 1 回、1 日の人体投与推奨最大量である 1g を、十分な時間(3~4 分)をかけて静注、あるいは生理食塩水または 5% グルコース 100~250 ml 程度で希釈して点滴投与(15~60 分)する。ただし、Pu 等の摂取量に応じて、投与量の減量を考慮する[38,39,42]。

(2)効果

Ca-DTPA と Zn-DTPA は、Pu 等の体外排泄促進および臓器沈着阻止効果がある。これらの高い効果を得るためには、DTPA 治療を Pu 等の摂取後できるだけ早く開始する。Pu 等の摂取から時間が経過した場合でも、低い排泄促進効果は得られる[16,21,24,36,54,59,61]。

(3)注意事項

- a. 投与前に、被投与者に腎臓疾患や高血圧などの既往歴あるいは治療中の有無を必ず確認すること。
- b. 投与中および投与後しばらくは心電図などによる被投与者の監視を行う。
- c. 投与中に被投与者が気分障害や嘔吐など異常を訴えた場合あるいは観察された場合には、投与を中止する。
- d. 投与後はしばらく安静を保つこと。
- e. 投与前および投与 24 時間後までの尿および便は、すべて専用容器に保管すること。

③吸入投与方法の処方と効果、注意事項

(1)用法および用量

原則として Ca-DTPA 注射液を蒸留水あるいは生理食塩水で DTPA が安定した濃度になる倍率で希釈し、噴霧器(ネブライザー)を用いて投与する[5,6,15,31,35]。

(2)効果

硝酸 Pu の吸入に対して、DTPA 投与開始が遅延しても効果が期待できる可能性がある[61]。吸入した Pu 等が酸化物の場合、遅延せずとも排泄促進効果は期待し難い[42]。

(3)注意事項

- a. 吸入投与法は、比較的簡便に DTPA を投与できる方法であるが、呼吸器障害が

ある場合は、慎重に投与する[53]。

b.DTPA の希釈倍数や投与時間などは、正確に記録すること。

④体表面汚染および創傷汚染に対する除染措置処方、注意事項

[20,23-25,27,30,33,34,38,49-51]

(1)用法

- a.軽度の損傷(浅い傷)を伴う場合、流水で洗浄後、皮膚の保護を行い、瘡蓋形成と落屑を待つ。
- b.出血あるいは深い穿刺や裂傷を伴う場合、硝酸 Pu 等が体内移行しやすいと判断された場合、外科的に切除する。
- c.Ca-DTPA 注射液 [24]あるいは必要に応じて、それを生理食塩水で希釈した DTPA 溶解液で洗浄する。
- d.Pu 等の摂取量が多い場合、創傷汚染部の処置や DTPA 溶解液の洗浄に加えて、DTPA 投与を行う。
- e.酸などによる化学熱傷を伴う場合、体表面の治療と併せて必要に応じた方法で DTPA を投与する。
- f.皮膚汚染(創傷なし)の場合であって、通常の除染措置を実施後に、汚染が除去できない場合には、必要に応じて、希釈した DTPA 液で洗浄する。

(2)注意事項

- a.皮膚などの損傷は、皮膚内、皮下、筋肉(筋間、筋肉内)、出血の有無などによって、Pu 等の汚染測定が容易ではない場合、基本的には外科処置によって、組織を切除する。
- b.Pu 等の化学形がイオン状である場合、また切除などの併用処置が完全でない場合、初期治療開始が遅延した場合などは、DTPA の注射投与の併用を判断する。
- c.創傷汚染の DTPA 治療は、汚染部位の Pu 等の減少効果が期待される。しかし、創傷が浅い場合には形成された痂皮と共に除去できる場合もあり、DTPA 液の洗浄等の処置によって体内移行しやすくなる可能性も否定できない。

3.3 投与終了・継続の判断と処方

DTPA 治療の終了・継続の判断は、尿バイオアッセイによる体外排泄促進効果の確認および Pu 等の体内摂取量等を総合的に考慮し決定する。長期治療が必要な場合には、別途対応方法を検討する。

3.4 インフォームドコンセント

医師は被投与者に対し、以下のような DTPA 投与に関する説明を行い、同意を得た上で投与を行うこと。また、できる限り迅速な対応をするため、作業者に DTPA 療法に対する日頃から教育を行うことが、以下の DTPA 投与に関する説明を含め望ましい。

(1)説明を行う項目

①DTPA 投与の目的

②投与により期待できる効果(過剰な期待を抱かせないように留意する)およびその根拠

③投与することにより生ずるリスク、投与しないことのリスク

④投与開始の基準とその基本的な考え方

⑤投与の方法、期間とその根拠(理由)

⑥投与に伴う制約および苦痛について

⑦投与に伴う副作用について

(2)その他

①投与の対象となる作業者の範囲

②作業者の家族への対応

③事故時の説明

3.5 プライバシー保護

被投与者のプライバシー保護のために、関係者は以下のような点に注意を払う。

- ・DTPA 投与の事実や公表等は各事業者が行うことになるが、DTPA を被投与者のプライバシー保護のため、被投与者の個人情報の扱いには細心の注意を払う。
- ・医療従事者に対しては、被投与者の個人情報の取扱いを徹底させる。

3.6 内部被ばく線量の評価

Pu 等摂取時の DTPA 治療全般に関して、内部被ばく線量の評価は重要となる。

以下に内部被ばく線量評価に用いる測定結果および線量評価に必要なパラメータを示す。

<内部被ばく線量評価に用いる測定結果>

①尿バイオアッセイ

②便バイオアッセイ

③肺モニタ 他

<線量評価に必要なパラメータ>

①DTPA の投与が排泄割合へ及ぼす影響

②種々の体内動態モデルにおける移行速度

③化学形

④粒子径

⑤実効線量係数 他