

検出された。Baは静脈留置針（カテーテル部分）5検体すべてから検出されたが、特にX線不透過型静脈留置針4検体からは873~32200ppmの高濃度で検出された。また、Baが高濃度に検出されたこれらの静脈留置針の4検体すべてからSrも高濃度（38.3~754ppm）に検出された。さらに、これらの4検体中3検体からは、Al、Cu、Mg、K、Ca、Mn、Fe、Naも検出され、Alは4550~28400ppmと高濃度であった。また、これら4検体中2検体からCr（1.66~2.47ppm）も検出された。ドレーンチューブ・カテーテル類の6検体中X線不透過のチューブ3検体からはBa（373~873ppm）およびSr（25.6~54.9ppm）が検出された。縫合糸10検体中4検体からCr（1.18~68.5ppm）、2検体からSn（3.6~4.4ppm）、Sr（4.55~12.2ppm）が検出された。Snは、エクステンションチューブ3検体中1検体（12.8ppm）、家庭用手袋4検体中1検体（14.6ppm）から検出された。エクステンションチューブ・輸液セット類の7検体中1検体からZn（140ppm）が検出された。10検体すべての手袋からZn（173~1630ppm）およびSr（1.25~37.2ppm）が検出された。また、4検体すべての家庭用手袋からBa（11.8~1220ppm）およびAl（92~169ppm）が検出された。Niは血管カテーテル6検体中1検体から検出された（633ppm）。Agは縫合糸10検体中1検体（4.94ppm）から、電子レンジ用弁当箱1検体（1検体のみ分析、6.4ppm）から検出した。塩化ビニル樹脂製ラップフィルム2検体いずれもからMg（244~319ppm）、Al（125~247ppm）、Zn（129~155ppm）が検出された。また、電子レンジ用加熱料理用シート4検体のすべてからBa（3.4~21.0ppm）、Sr（0.72~2.24ppm）、Al（23~

114ppm）、Mg（31~87ppm）が検出された。

以上の結果を総合すると、X線不透過型静脈留置針は、Pbは含有していないものの、Ba等多くの重金属を高濃度に含有していることがわかった。縫合糸は長期間にわたり体内に残留するもので、特に10検体中4検体は体内で分解するタイプの繊維であるが、Cr、Co、Sr、Sn、Al、Baなどを検出するものがあった。Ba、Sr、Alは53検体中19検体の同一サンプルから検出され、Baの含有量の多い検体からはSr、Alの検出量も多い傾向にあった。Agは縫合糸と弁当箱から検出したが防菌作用を目的に添加された可能性がある。

D. 結論

D-1. 血液バッグ保存血液中の内分泌かく乱化学物質の分析

豚血液を用いた実験において、血液バッグから溶出するテトラヒドロフランおよび2-エチル-1-ヘキサノールの濃度は、ppmオーダーであることが明らかになった。特に、テトラヒドロフランでは数十ppmにまで達することが判明した。

日本赤十字社で血液バッグ中に保存されていた濃厚赤血球液中より、テトラヒドロフランおよび2-エチル-1-ヘキサノールがppmレベルで検出された。

人工透析用透析膜ユニット洗浄廃液中の揮発性有機化合物を分析した結果、ジクロロメタン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン、エチルベンゼン、キシレンなどがppm~数十ppbのオーダーで検出された。

D-2. 缶詰食品中のBPAおよびBADGE関連物質の分析

缶詰の内面コーティング剤から食品に移行した BPA および BADGE 関連物質の HPLC-FL を用いた一斉分析法を開発した。開発した分析法を用いて、缶詰 30 検体（野菜缶 17、果実缶 2、魚介缶 11）について分析を行ったところ、BPA は 30 検体中 22 検体から検出され（0.3~12.8 $\mu\text{g}/\text{缶}$ ）、BADGE 加水分解体は、全缶（ただしビスフェノール F ジグリシジルエーテル型塗装缶を除く）から検出された（1.0~27.4 $\mu\text{g}/\text{缶}$ ）。また、BADGE の塩化水素付加体が 7 検体（0.7~4.8 $\mu\text{g}/\text{缶}$ ）から、BADGE 塩化水素体・BADGE 加水分解体が 21 検体（0.6~22.0 $\mu\text{g}/\text{缶}$ ）から検出された。

D-3. 医療用具を含む高分子素材中の重金属類の分析

体内に残留する留置針から高い濃度の Ba、Sr

が検出され、また、縫合糸やカテーテルなどからも Pb、Cr、Ni 及び Sn が検出された。

E. 研究業績

学会発表

なし

論文発表

1. Determination of Bisphenol A in Canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography: S. Yoshida, M. Horie, S. Kobayashi, H. Nakazawa, Food Additives and Contaminants, 18, p69-75, 2001.

平成 12 年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

高分子素材からなる生活関連製品由来の内分泌かく乱化学物質の分析および動態解析

容器包装素材等からの内分泌かく乱化学物質の動態

血液バッグ保存血液中の内分泌かく乱化学物質の分析

主任研究者 中澤裕之

星薬科大学

分担研究者 宮崎 豊

愛知県衛生研究所

研究協力者 猪飼誉友

近藤文雄

伊藤裕子

岡 尚男

松本 浩

愛知県衛生研究所

要旨

輸血用血液バッグから溶出するテトラヒドロフラン（THF）および 2-エチル-1-ヘキサノールの溶出挙動、および、これらの物質がバッグから溶出する原因の調査を行なうとともに、実際の医療に用いられる輸血用血液に含まれる揮発性有機化合物の実態について調査を行なった。さらに、人工透析用の透析膜およびそれに付随して使われる血液回路から溶出する物質の予備調査を実施した。THF および 2-エチル-1-ヘキサノールの溶出挙動調査として、豚の血液を血液バッグに詰めて 20 日間の保存実験を行なった結果、豚血液中のこれら化合物の濃度は、保存開始後数日間は急速に上昇したが、その後、THF はほぼ一定のレベルを維持し、2-エチル-1-ヘキサノールは緩やかに上昇を続け、それぞれの最高濃度は THF で 36.3ppm、2-エチル-1-ヘキサノールでは 4.5ppm であった。溶出源としては、THF はバッグ製造時に用いられる接着剤が、2-エチル-1-ヘキサノールはバッグの可塑剤に使われているフタル酸ジエチルヘキシル（DEHP）中の不純物として含まれているものであることが示唆された。輸血用血液に含まれる揮発性有機化合物等の実態調査は、日本赤十字社より提供された濃厚赤血球液を用いて行なった。その結果、THF および 2-エチル-1-ヘキサノールが ppm レベルという高濃度で検出され

ただだけでなく、トルエン、キシレンなどの芳香族系有機溶剤も ppb レベルで検出され、保存中にこれらの化合物が血液バッグから溶出している可能性が強く示唆された。また、ヒトの血液透析に用いられている透析膜等から溶出するこれらの化合物の予備調査として、透析に用いられる血液回路の洗浄廃液に含まれる揮発性有機化合物を分析したところ、ジクロロメタン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、シクロヘキサン、エチルベンゼン、キシレンなどが ppm～数十 ppb のオーダーで検出された。

A. 研究目的

現在の医療現場では高分子素材を原料とした器具や容器がいたるところで使用されており、これらの器具・容器等から溶出する様々な化学物質が、内分泌かく乱作用など人の生体機能に悪影響を及ぼすことが懸念されている。特に、輸血用の血液を保存する血液バッグは、そのなかで血液が長期間保存されるため、また、人工透析用の透析膜や血液回路は、構造が複雑で血液との接触面積が大きいだけでなく、そのなかを大量の血液が通過するため、同じ材質を用いた他の器具や容器に比べより多くの物質が溶出する恐れがあり、これらのものからの化合物の溶出の実態調査が早急に必要と考えられる。

著者らは前年度の研究において、輸血用血液バッグに詰めて冷蔵保存した豚血液を分析した結果、その血液中にはバッグからの溶出などによりトルエンやキシレン、さらには、現在内分泌かく乱作用が疑われているスチレンモノマーなどの芳香族系有機溶剤が ppb～数十 ppb のレベルで存在するだけでなく、テトラヒドロフラン (THF) および 2-エチル-1-ヘキサノールが ppm レベルで大量に存在す

ることを報告している。そこで今年度の研究では、大量に溶出する考えられるこれら有機化合物の溶出挙動、および、その溶出原因についても検討を加えることとした。また、日本赤十字社の血液保管庫で、血液バッグに入れて冷蔵保存されていた濃厚赤血球液を分析することにより、実際の医療現場で使用されている輸血用の血液に含まれている揮発性有機化合物の実態について予備的調査を実施した。さらに、人工透析用の透析膜・血液回路から溶出する揮発性有機化合物についても予備調査を併せて実施した。

B. 研究方法

1. 試薬および材料

揮発性有機化合物の標準品には「水中の揮発性有機化合物分析用標準溶液」(54 種混合メタノール溶液, 各成分 1mg/mL, 東京化成 S06052) を、THF、2-エチル-1-ヘキサノール、シクロヘキサン、メチルエチルケトン、ジクロロメタンには和光純薬製特級試薬を、また、内部標準物質として使用したベンゼン-d6、トルエン-d8、エチルベンゼン-d8、o, m, p-キシレン-d8、スチレン-d8、p-ジク

ロロベンゼン-d4 は CDN Isotopes 社製（ケベック，カナダ）を、メタノールには和光純薬製残留農薬分析用を、その他については、和光純薬製の特級試薬を使用した。血液バッグについては、JMS 製 S-200、カワスミ製 カーミ C 液、テルモ製 血液バッグ CPD の 3 種類（いずれも採血容量 200 mL，CPD 液入り）を、透析膜ユニットには、旭メディカル製 AMFP-200 および AMUP-180、ニプロ製 FB-150U および FB-190E、カワスミ製 PS-1.9UW の 5 種類を、血液回路にはニプロ製 NS-MEI YOU CL3 を、洗浄用生理食塩水には扶桑薬品工業製フィシザルツ FC をそれぞれ用いた。

2. 試料の調製、処理および分析操作

血液バッグ と畜場において、と殺された豚から血液約 10 リットルをステンレス製バケツに採取し、十分攪拌して均一化した。その血液を 3 種類の血液バッグ各 10 個に約 200 g ずつ充填した後、チューブを 2 カ所結さくしてバッグを密封した。血液の充填は、独自に考案した器具を用い、バッグ装着の採血針およびチューブを経由して行なった。それらとは別に、コントロールとしてバッグに詰めたものと同じ血液約 500mL を 50 mL 遠沈管 10 本に採取した。これらを衛生研究所に持ち帰り、血液バッグについては 6°C の冷蔵庫中に保存した。保存 0 日（約 6 時間）、および 1、2、4、8、12、16、20 日後にバッグを各 1 個ずつ開封して血液を 50 mL 遠沈管に移し、遠心分離（3000rpm，20 分）した後、上層に分離された血清を別の遠沈管にデカントにより移し、キャップをして分析を実

施するまでの期間、-30°C で凍結保存した。試料を解凍し、その 0.1~1.0mL を、精製飽和食塩水 14mL および内部標準液 3uL が入ったヘッドスペースバイアルに加えた後、バイアルのヘッドスペース部分を、ハイドロカーボントラップを通した超高純度ヘリウム（99.99999%）でパージして素早く密封し、ヘッドスペース-GC/MS 分析に供した。濃厚赤血球液については、その 0.5mL を上述の操作と同じようにヘッドスペースバイアルに封入した後、分析に供した。

透析膜洗浄液 医療機関の透析膜洗浄現場において行なわれる透析膜および血液回路の洗浄操作の過程で得られた洗浄廃液、すなわち、血液回路（動脈側）から流入し、透析膜ユニットを通過して、血液回路（静脈側）より流出した生理食塩水を約 130mL ごとに 15mL ずつ採取し、内部標準液 3uL とともにヘッドスペースバイアルに入れ、ヘリウムでパージ後密封し、ヘッドスペース-GC/MS 分析に供した。

採血針 試料を 10mL のメタノールで 15 分間浸せき抽出し、その抽出液を飽和食塩水で 150 倍希釈した溶液 15mL をヘッドスペースバイアルに採り、同様の処理後、ヘッドスペース-GC/MS にて分析した。

フタル酸ジエチルヘキシル（DEHP） 試料 1g を MilliQ 水 50mL に加えて振とうした溶液、および、試料 1g を MilliQ 水 50mL 中に拡散させた状態でオートクレーブ処理（120°C、20 分）して得られた溶液について、それぞれの水相部分 1mL を精製飽和食塩水 14mL が入ったヘッドスペースバイアル

に加えた後、同様に分析した。

3. 分析条件

ヘッドスペース条件

装置：Tekmer 7000 (Tekmer) バイアル
容量：22mL (Chromacol, CV-22) バイアル
加熱条件：70°C (20 分) バイアル振とう
装置：使用 (Power 5, 3 分) サンプルル
ープ容量：1mL サンプルループ温度：150°C
トランスファーライン温度：160°C

GC/MS 条件

装置：AUTO MASS SYSTEM II (日本電子)
カラム：Vocol (0.25 mm x 60 m, 1.5 μ m, Spenco) カラム温度：40°Cで4分間保持し、230°Cまで毎分10°Cで昇温後、230°Cで5分間保持。イオン源温度：210°C イオン化：EI イオン化電圧：70 eV 検出方法：スキャン法 (m/z 46-260) モニターイオン：ベンゼン (m/z 78)、トルエン (m/z 91)、エチルベンゼン (m/z 91)、o, m, p-キシレン (m/z 91)、スチレン (m/z 104)、p-ジクロロベンゼン (m/z 111)、THF (m/z 71)、2-エチル-1-ヘキサノール (m/z 112)、シクロヘキサン (m/z 84)、メチルエチルケトン (m/z 72)、ジクロロメタン (m/z 84)、ベンゼン-d6 (m/z 84)、トルエン-d8 (m/z 98)、エチルベンゼン-d8 (m/z 98)、o, m, p-キシレン-d8 (m/z 98)、スチレン-d8 (m/z 112)、p-ジクロロベンゼン-d4 (m/z 115)。

4. 標準液等

希釈用精製飽和食塩水 500°Cで加熱処理後、放冷した食塩 900g を MilliQ 水 3L に溶解した。この溶液を、60°Cで加温しながら、ハイ

ドロカーボントラップを通した超高純度ヘリウム (流量；約 100mL/分) で 60 分間ばっ気した後、減圧下で 10 分間超音波脱気した。この精製操作を 3 回繰り返した後に得られた溶液を、ヘッドスペースバイアルに 14mL ずつ分注し、バイアルのヘッドスペース部分を前述のヘリウムでバージした後、素早くキャップして保存し、豚血清、濃厚赤血球液等を分析する際の希釈液として用いた。

内部標準溶液 ベンゼン-d6、トルエン-d8、エチルベンゼン-d8、o, m, p-キシレン-d8、スチレン-d8、p-ジクロロベンゼン-d4 およびナフタレン-d8 の 0.5ppm メタノール溶液を用いた。

器具・容器等 今回、50 mL 遠沈管は全てイワキ硝子製テフロンパッキン付きのスクリーキャップ型を用いた。遠沈管部分は、洗剤およびメタノールで洗浄し、180°Cで2時間加熱処理後、ヘリウムを吹き付けたものを、キャップ部分は洗剤およびメタノールによる洗浄後、ヘリウムを吹き付けたものを使用した。ヘッドスペースバイアルについては、180°Cで2時間加熱処理後、ヘリウムを吹き付けたものを、バイアル密封用のキャップについては、80°Cで2時間加熱処理後、ヘリウムを吹き付けて使用した。

C. 結果と考察

1. 血液バッグ

著者らは昨年度の本研究で、国内3社が製造した血液バッグから3種類の揮発性物質が大量に溶出することを報告したが、その後構造が確認された2種類の物質、THF および2-

エチル-1-ヘキサノールの血液中への溶出挙動について、昨年度と同様の方法により調査を実施した。すなわち、豚血液を血液バッグ（各メーカーの製品 10 個）に詰め一定期間冷蔵庫に保存した後に取りだし、遠心分離によって分離した血清をヘッドスペース-GC/MS 分析に供するという方法により、血液中に溶出した THF および 2-エチル-1-ヘキサノールの量を測定した。定量は、コントロール血清に標準添加して作成した検量線を用いる標準添加法により実施した。

図 1 に 20 日間冷蔵保存した豚血液から分離した血清のトータルイオンクロマトグラム (TIC) を示した。THF および 2-エチル-1-ヘキサノールが、調査対象として用いたいずれのメーカーの製品に保存された血液の分析においても主要なピークとして認められており、その濃度は表 1 に示したように、保存開始後 1~2 日間は急速に上昇し、その後、THF はほぼ一定のレベルを維持し、2-エチル-1-ヘキサノールは緩やかに上昇する傾向が認められた。血清中の両物質の濃度は、保存された血液バッグ製品により大きく異なっていた。保存開始 2 日目から 20 日目までの 6 試料の測定値の平均濃度および最高濃度は、THF ではカワスミ製バッグに保存されていた血液がそれぞれ 25.5ppm および 36.3ppm と最も高く、次いでテルモ製（平均 4.5ppm、最高 4.9ppm）、JMS 製（平均 2.3ppm、最高 3.2ppm）のバッグに保存されていた血液の順であった。また、2-エチル-1-ヘキサノール濃度も、カワスミ製バッグに保存されていたものが平均 3.5ppm、最高 4.5ppm と最も高く、次いで JMS

製（平均 2.0ppm、最高 3.0ppm）、最も低かったのはテルモ製（平均 1.6ppm、最高 2.5ppm）であった。

これらの化合物が血液バッグ中に存在する原因についてメーカーへの聞き取り調査を実施した。その結果、THF については、バッグに付属しているチューブと採血針とを接合するための接着剤に溶剤として使われていたものが、そのまま残留したのであろうとの回答を得た。一方、2-エチル-1-ヘキサノールについては、バッグに可塑剤として使われているフタル酸ジエチルヘキシル (DEHP) の未反応物、あるいは、バッグをオートクレーブにより滅菌する際に、DEHP が加水分解して生成したもののいずれかと推察されるとの回答を得た。そこで、メーカーの協力により血液バッグ用採血針の半製品 3 種類（①金属針のみ、②プラスチック製ハブが装着されたもの、および、③ハブおよび針先保護用のキャップが装着されたもの）と血液バッグ製造時に用いられる DEHP 原体を入手し、血液バッグの原材料ともいえる物質に含まれるこれらの化合物の分析を試みた。

3 種類の採血針試料については、メタノールで浸せき抽出し、得られた溶液を飽和食塩水で希釈した後、分析を行なった。その結果、①からは、いずれの化合物も検出されなかったが、②および③からは採血針 1 本からメタノール中に溶出する量として 62ng および 95ng の THF が検出された。この結果から、②および③の部分から THF が保存血中に混入する可能性のあることが示唆された。

DEHP 原体の分析は、水抽出液、および、

試料を水とともにオートクレーブ処理した後、水抽出した溶液を用いて実施した。その結果、いずれの抽出液からも 2-エチル-1-ヘキサノールが検出され、その濃度は、前者が 126ppb、後者では 189ppb であった。この結果から、これらの血液バッグには、その製造に可塑剤として用いられている DEHP の不純物として 2-エチル-1-ヘキサノール（未反応原料）が含まれていることが明らかとなった。このことから、保存血液から検出された 2-エチル-1-ヘキサノールは血液の保存中にバッグから溶出してきたものである可能性が示唆された。

今回の実験では、オートクレーブ処理を行なった DEHP 抽出液中の 2-エチル-1-ヘキサノール濃度は、それを行なわなかった抽出液に比べ、1.5 倍高いものであった。しかしながら、今回使用した抽出法では DEHP 中に含まれる 2-エチル-1-ヘキサノールの一部しか抽出されないことから、その抽出誤差や実験の再現性等を考慮すると、この程度の濃度差ではオートクレーブ処理により血液バッグからの 2-エチル-1-ヘキサノールの溶出が増大すると断定することは難しく、さらに詳細な検討が必要と考えられる。

2 濃厚赤血球液

日本赤十字社より、血液保管庫にテルモ製の血液バッグに 21 日間冷蔵保存された濃厚赤血球液（4 試料）の提供を受け、これらの試料に含まれる揮発性有機化合物を分析した。その結果、トルエンが平均濃度で 4.6ppb、スチレンモノマーが 1.7ppb、エチルベンゼ

ンが 1.3ppb、キシレンが 1.0ppb、p-ジクロロベンゼンが 1.0ppb、また、THF が 3.7ppm、2-エチル-1-ヘキサノールが 11.3ppm 検出された。これらの結果、および、比較対照データとして、同じメーカーのバッグを用いて昨年度から今年度にかけて行なった豚血液の保存実験結果（0～20 日間冷蔵保存した血液より検出された各化合物の検出濃度と範囲）および、当研究所の職員より提供を受け、ガラス容器に保存した（1 日）人血液 30 試料の分析結果を表 2 に示した。

濃厚赤血球液から検出された芳香族系化合物（p-ジクロロベンゼン以外）の濃度とガラス容器に保存した人血液の濃度を比較したところ、前者の方が明らかに後者よりも高かった。この結果は、濃厚赤血球液の保存容器として用いられた血液バッグからの上述化合物の溶出を示唆するものと考えられる。さらに、これらの化合物の濃度値には非常に小さなばらつきしか認められなかったことから、バッグから溶出するそれぞれの化合物の量は、ほぼ一定であることを示唆するものと考えられる。

ヒト濃厚赤血球液の分析結果と豚血液を用いた溶出挙動調査結果を比較したところ、検出された化合物は両者ともほぼ同じであった。一方、芳香族系化合物の濃度については豚血液の方が高い傾向にあったが、2-エチル-1-ヘキサノールについてはヒト濃厚赤血球の方が数倍高かった。これらの違いについては、バッグの保存環境（温度および空気中の対象物質の濃度）、保存試料（ヒト濃厚赤血球液と豚全血の違い、試料中の脂質含量の違いな

ど)、採血後の処理（血液成分分離の有無）や、使われたバッグ（全血保存用と成分血保存用の違い）の違いなど様々な要因が複雑に関係していると考えられる。したがって、実際の医療現場で使われる輸血用血液中の揮発性有機化合物混入の実態を明らかにするには、今回のような実際の保存血液を多数分析し、解析を加えることが不可欠であると思われる。

3 透析膜ユニットおよび血液回路

人工透析に用いられる透析膜ユニット、および、それに付随して使われる血液回路は、使用前に洗浄を行なう必要があり、洗浄液としては生理食塩水を 1L 程度用いるのが一般的である。そこで今回、透析膜および血液回路から溶出する物質の予備調査として、医療機関で透析膜を洗浄する際に得られる洗浄廃液を採取し、そこに含まれる揮発性物質の分析を行なった。その結果、表 3 および図 2 に示したように、今回調査した膜ユニットおよび血液回路からは、膜の材質や型式により違いはあるが、ジクロロメタン、メチルエチルケトン、THF、シクロヘキサン、エチルベンゼン、キシレンなどの溶出（10ppb 以上）が認められ、なかには ppm オーダーにまで達する物質もあった。また、数 ppb 程度の濃度ではあるが、トルエン、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、スチレンなどの溶出が示唆されている。その他、現在のところまだ完全に同定するまでには至っていないが、プロパナール、ヘキサナール、ヘプタナール等のアルデヒド類やシクロヘキサノンなども溶出している可能性がある。これらの化学物質の溶出

量は、洗浄時間と共に減少したが、減少の度合いは溶出物質や膜の材質によって大きく異なり、洗浄終了時においても ppm～サブ ppm のオーダーにまでしか減少しない物質もあるなど、一般的な洗浄法では十分な洗浄効果が得られない場合があることが強く示唆された。これら洗浄効果が異なる原因については、膜の細孔径、膜材質と溶出物質との親和性、および、溶出物質の生理食塩水への溶解性などが関与しているものと考えられる。

洗浄が終了した後の透析膜および血液回路は装置にセットされ、血液が送られて透析が開始される。しかし血液中には、脂質類などの低極性物質がいくらか含まれており、それらと上述の溶出物質とは親和性が高いことから、実際の血液透析時には洗浄終了時よりも溶出量が増える可能性や、上述とは別の物質が溶出される可能性など、新たな問題も考えられる。いずれにしても、今後詳細な調査を行なう必要があるものと考えられる。

D. 結論

1 豚血液を用いて、血液バッグから溶出する THF および 2-エチル-1-ヘキサノールの溶出挙動を調べた結果、豚血清中のこれら化合物の濃度は、保存開始後数日間は急速に上昇し、その後、THF はほぼ一定のレベルを維持し、2-エチル-1-ヘキサノールは緩やかに増加する傾向が認められた。それぞれの濃度は、保存に使用した血液バッグ製品ごとに異なっていたが、THF では数十 ppm にまで達することが明らかとなった。

2 日本赤十字社で血液バッグ中に保存され

ていた濃厚赤血球液中より、THF および 2-エチル-1-ヘキサノールが ppm レベルで検出された。また、トルエン、キシレン、スチレンモノマーなどの芳香族系有機化合物も数 ppb の濃度で検出された。これら芳香族系有機化合物の濃度は、新鮮ヒト血液中の濃度よりも明らかに高く、保存中にバッグからこれら物質が血液中に溶出していることが強く示唆された。

3 人工透析用透析膜ユニット洗浄廃液中の揮発性有機化合物を分析した結果、ジクロロメタン、メチルエチルケトン、THF、シクロ

ヘキサン、エチルベンゼン、キシレンなどが ppm～数十 ppb のオーダーで検出され、これらの物質は、生理食塩水を用いた通常の洗浄操作では、十分除去できない場合があることが示唆された。

謝辞

本研究に際し、血液バッグ製造部品である採血針および可塑剤の DEHP を提供して下さいましたテルモ株式会社、および、濃厚赤血球液を提供いただきました日本赤十字社 名古屋血液センターに深謝いたします。

表1 血液バッグから豚血液中に溶出するテトラヒドロフランおよび2-エチル-1-ヘキサノールの経時変化

JMS S-200 (200mL)									
測定化合物	保 存 日 数								
	0	1	2	4	8	12	16	20	
テトラヒドロフラン	1.3	1.5	2.3	3.2	1.5	2.7	2.3	2.1	
2-エチル-1-ヘキサノール	0.3	1.0	1.4	1.8	1.5	2.1	2.4	3.0	

カワスミ カーミC液 (200mL)									
測定化合物	保 存 日 数								
	0	1	2	4	8	12	16	20	
テトラヒドロフラン	15.1	25.7	18.8	24.6	27.0	23.2	36.3	23.2	
2-エチル-1-ヘキサノール	0.6	1.7	2.2	2.6	3.8	3.6	4.2	4.5	

テルモ 血液バッグCPD (200mL)									
測定化合物	保 存 日 数								
	0	1	2	4	8	12	16	20	
テトラヒドロフラン	3.8	3.6	4.9	4.8	4.4	4.5	4.1	4.1	
2-エチル-1-ヘキサノール	0.3	0.6	1.2	1.4	1.3	1.5	1.7	2.5	

(単位 : ppm)

表2 濃厚赤血球液の分析結果

測定化合物	単位	血液バッグ中に保存		人血清※3 平均値 (検出数/検査数)
		濃厚赤血球液※1	豚血清※2	
		平均値 (範囲)	検出濃度範囲	
ベンゼン	ppb	ND	ND - 9.6	0.6 (2/30)
トルエン	ppb	4.6 (4.0 - 5.3)	0.8 - 16.0	1.0 (12/30)
m,p-キシレン	ppb	1.0 (0.8 - 1.2)	0.8 - 4.6	0.8 (13/30)
o-キシレン	ppb	ND	ND - 1.1	ND (0/30)
エチルベンゼン	ppb	1.3 (1.0 - 1.6)	ND - 3.2	0.6 (1/30)
スチレンモノマー	ppb	1.7 (1.5 - 2.0)	ND - 2.0	0.5 (1/30)
p-ジクロロベンゼン	ppb	1.0 (0.7 - 1.4)	ND - 2.5	17.6 (29/30)
テトラヒドロフラン	ppm	3.7 (3.3 - 4.3)	3.6 - 4.9	-
2-エチル-1-ヘキサノール	ppm	11.3 (9.7-13.5)	0.3 - 2.5	-

ND : 0.5ppb未滿

※1 日本赤十字社の血液保管庫に21日間冷蔵保存されていた濃厚赤血球液 (n=4, 保存バッグ : テルモ製)

※2 本研究で行なった豚血液の保存実験結果 (保存期間 : 0 - 20日, 保存バッグ : テルモ製)

※3 衛生研究所職員ボランティアより採取した血清 (n=30, ガラス容器に保存)

表3 透析膜・血液回路の洗浄廃液から10ppb以上検出された物質およびその濃度変化

AM FP-200 (旭メディカル製、膜素材：キユプロアンモニウムレーヨン)						
	洗 浄 液 量 (mL)					
	20	150	280	410	540	670
テトラヒドロフラン	1720	1340	990	420	170	90
シクロヘキサン	27	25	16	10	<10	<10

AM UP-180 (旭メディカル製、膜素材：キユプロアンモニウムレーヨン)						
	洗 浄 液 量 (mL)					
	20	150	280	410	540	670
テトラヒドロフラン	1700	1530	900	420	170	100
シクロヘキサン	35	28	21	13	<10	<10

FB-150U (ニプロ製、膜素材：セルローストリアセテート)						
	洗 浄 液 量 (mL)					
	20	150	280	410	540	670
ジクロロメタン	>2000	>2000	>2000	—	650	410
テトラヒドロフラン	180	20	20	—	20	20
エチルベンゼン	14	15	14	—	15	15
キシレン	12	12	12	—	12	12

FB-190E (ニプロ製、膜素材：セルローストリアセテート)						
	洗 浄 液 量 (mL)					
	20	150	280	410	540	670
ジクロロメタン	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	1910
メチルエチルケトン	<10	<10	<10	10	11	13
テトラヒドロフラン	430	20	20	20	20	20

PS-1.9UW (カワスミ製、膜素材：ポリスルフォン)						
	洗 浄 液 量 (mL)					
	20	150	280	410	540	670
ジクロロメタン	180	220	210	190	210	160
メチルエチルケトン	160	190	170	180	180	140
テトラヒドロフラン	660	640	530	480	420	340

(単位：ppb)

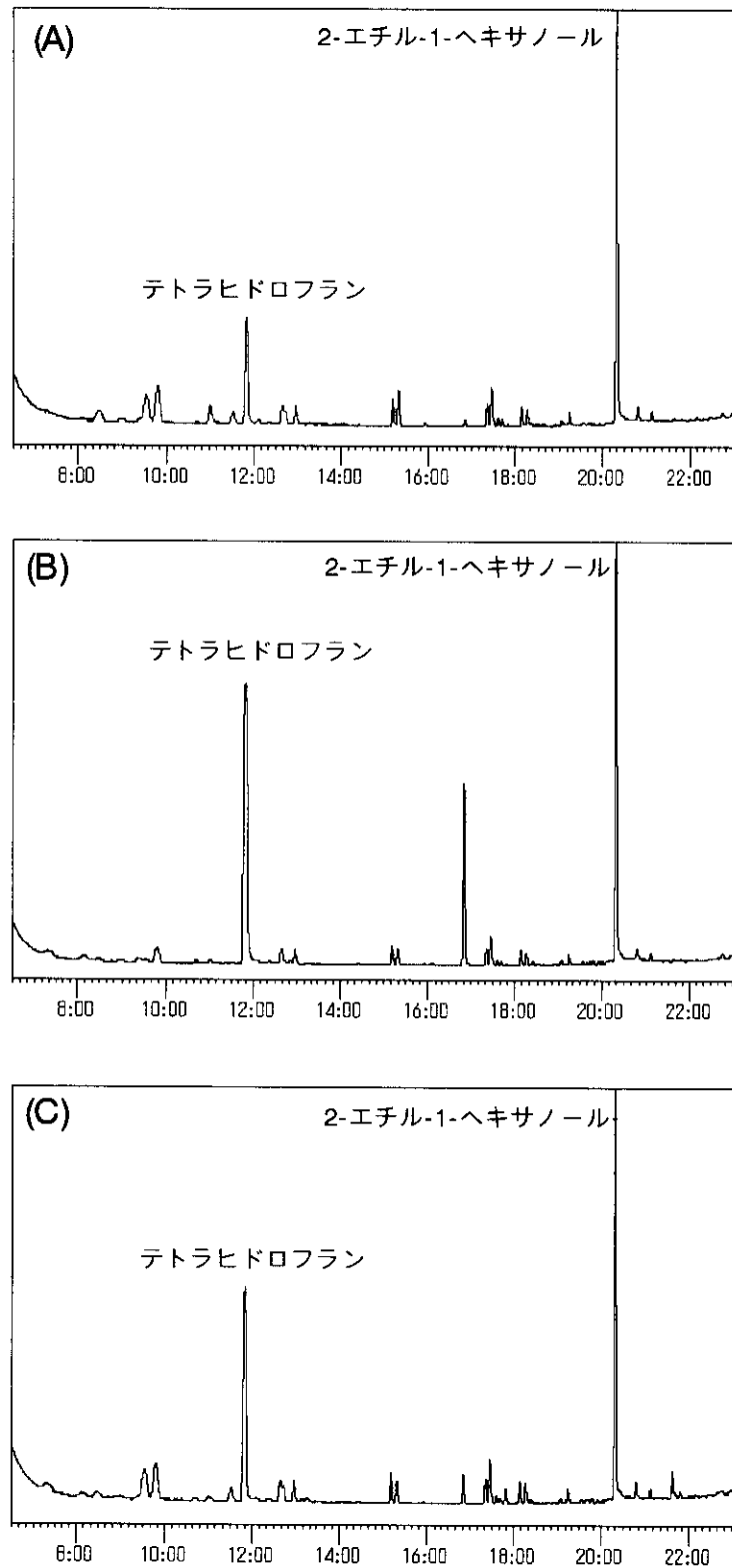


図1 20日間冷蔵保存した豚血液のトータルイオンクロマトグラム
(A) JMS S-200、(B) カワスミ カーミC液、(C) テルモ 血液バッグCPD

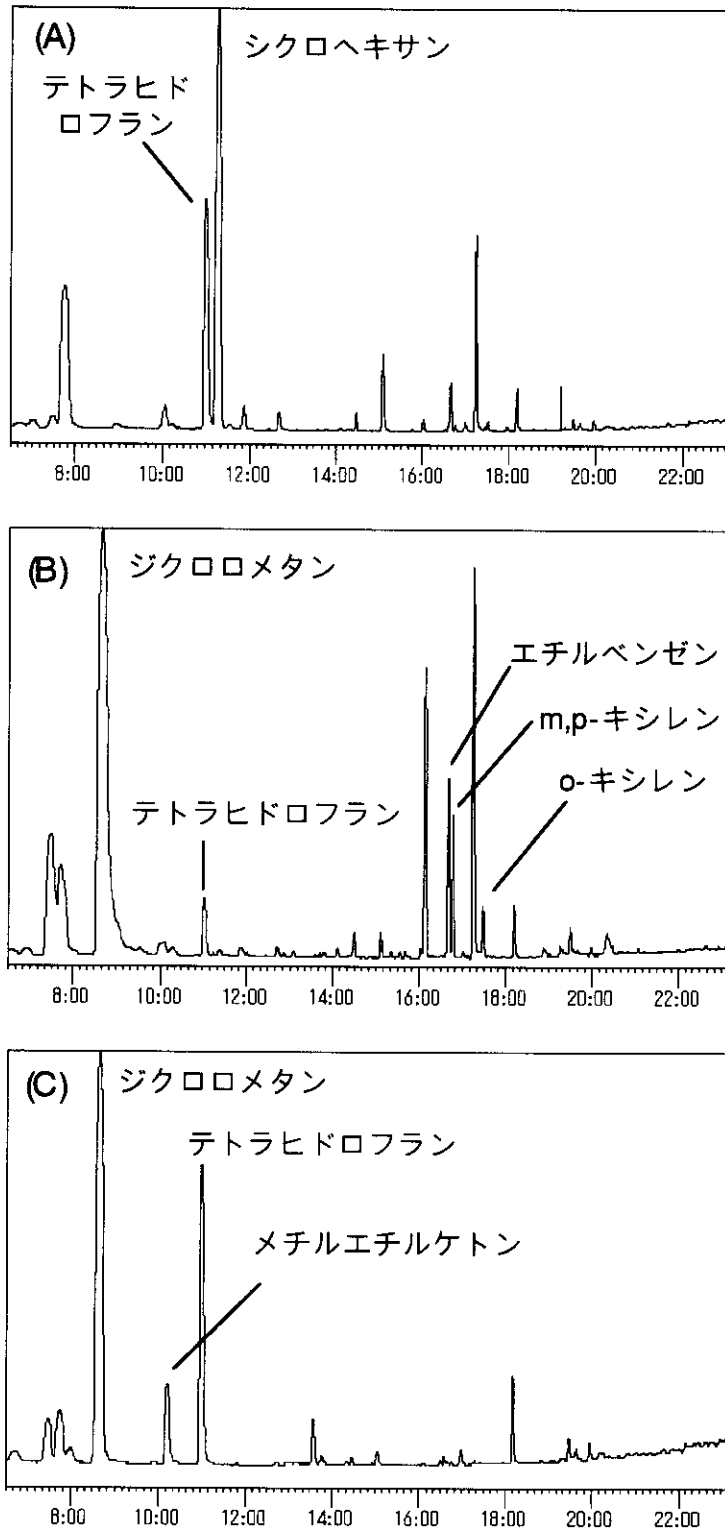


図2 透析膜および血液回路洗浄廃液のトータルイオンクロマトグラム

(A) AM UP-180、材質：キュブロアンモニウムレーヨン、洗浄液量20-35mL

(B) FB-150U、材質：セルローストリアセテート、洗浄液量20-35mL

(C) PS-1.9UM、材質：ポリスルホン、洗浄液量20-35mL

平成12年度 厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

高分子素材からなる生活関連製品由来の内分泌かく乱化学物質の分析及び
動態研究

医療用ディスプレイ製品における内分泌かく乱化学物質の動態に関する研究

主任研究者	中澤裕之	星薬科大学教授
研究協力者	牧野恒久	東海大学教授
	岩崎克彦	東海大学助教授
	和泉俊一郎	東海大学講師
	畑山善行	長野県衛生公害研究所所長
	月岡 忠	長野県衛生公害研究所
	寺沢潤一	長野県衛生公害研究所
	石川健次	テルモ（株）
	中橋敬輔	テルモ（株）

研究要旨

医療用具は直接生体との関わりの多い生活関連製品であり、その安全性には常に注意をしなければならぬものである。今回は特に内分泌かく乱化学作用の疑いのある化学物質として挙げられているポリ塩化ビニルの可塑剤DEHP等に注目して、輸液を通常行う条件下でのそれらの溶出挙動を測定する。また、その測定結果を基にそのリスクについて検討した。

A. 研究目的

高分子素材からなる生活関連製品の中で、患者さんに使用することの多いディスプレイ製品医療用具はヒトへの直接的な影響が心配され、その安全性には常に注意が必要である。ポリ塩化ビニルの可塑剤として使用されるDEHP (Di-2-ethylhexyl phthalate) は内分泌かく乱化学作用の疑いが指摘されている物質の一つであり、医療用具にも汎用的に使われている。一方、塩化ビニル樹脂はニトログリセリンやインスリン等の吸着が多く臨床上問題となっていることや、脂溶性薬剤の製剤に

使用されているある種の界面活性剤を含む薬液や脂肪乳剤の輸液（点滴）時にDEHPが溶出することが懸念されている。溶出を無くす目的で製品化が進められている塩化ビニル樹脂フリーの医療用具も徐々に増えてきている。本研究は、通常の輸液に使用されている医療用具を集め、なるべく一般的な臨床での使用条件下で、それら医療用具からの溶出挙動を測定する。特に可塑剤DEHPの溶出を促進すると考えられる界面活性剤入りの薬剤を想定した系も設定した。

それらの溶出測定結果を基にそのリ

スクを検討し、ヒトへの影響度を考察した。

B. 研究方法

B・1 実験条件の設定

B・1・1 試薬の設定

ある種の抗ガン剤など脂溶性の高い薬剤を水性注射剤とする場合に界面活性剤を利用することが最近増えている。界面活性剤を用いている代表的な薬剤を表1に示した。この界面活性剤はDEHPの溶出を促進するので、輸液時に使用する医療用具類（以下「輸液ライン」と略す）からのDEHPを代表とする溶出物の測定をするにあたって、この界面活性剤含有薬剤の使用を想定することは大変重要なことである。最近はそのら注射剤の添付文書¹⁾には、「また、点滴用セット等で本剤の溶解液が接触する部分に、可塑剤としてDEHPを含有しているものの使用を避けること。」との記載がある例が増えていることからその重要性が認識されていることがわかる。その様な記載のある薬剤の例を表2に示した。その中で、日本国内での販売数量の大きな点滴静脈注射剤として「フロリードF注」に注目した。同薬剤は1999年度の販売数量は約40万本で、販売元は持田製薬(株)の深在性真菌症治療薬である。

同注射薬の添付文書²⁾よりポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60が添加物として使用されていることから、フロリードFを模した「界面活性剤含有薬剤」を調製するため、同添加物を日光ケミカルズ(株)のHCO60として入手

した。

B・1・2 点滴条件の設定

点滴条件を設定するためにフロリードF注の添付文書²⁾の組成と用法・用量部分を参考として使用した。表3に転記、要約した。この用法・容量内でDEHPが高濃度で溶出すると思われる条件の高薬剤濃度、低流量の条件を選択した。それは、100mL生理食塩水の輸液バッグ中に、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油1gを混合し、30分で100mLを滴下する速度とし、全量100mL全てを回収して、測定検体とした。

B・2 使用医療用具と組合せ

輸液ラインに使用する医療用具として、輸液セット、輸液フィルター付輸液セット、翼状針、留置針、中心静脈(IVH)カテーテルを考え、市販の主なものを用意した。表4にそれらの商品名、製造元等、主な材質を示した。また、測定を効率的に行うために表5に示す様な組合せを考え、実験に供した。

B・3 溶出量測定条件

測定検体に含まれる測定対象物質の分析法は次の通りに行った³⁾。なお、試料のマトリックスの影響を受けたため、検体の特性に合わせて2群(生理食塩水試料及び界面活性剤含有試料)に分けて測定した。

フタル酸エステル類(DBP:dibutyl phthalate、DEHP)は、生理食塩水試料では試料15mLをヘッドスペース瓶に分取し、サロゲートとしてDBP-d4、DEHP-d4を100ng添加後、SPME抽出し、GC/MSで測定し、サロゲート化合物との面積比で定量した。界面活性剤含有試

料では、試料 1 mL を採り、サロゲートとして DBP-d4、DEHP-d4 を 100ng 添加後、アセトンで 1 : 1 に希釈し、その一部 (2 μ L) を直接 GC/MS に注入し、サロゲートとの面積比で定量した。

NP (nonylphenol)、DEHA (diethylhexyl adipate) は、生理食塩水検体では、試料 50mL を分取し、サロゲートとして NP-d4、DEHA-d4 を 100ng 添加し、リン酸で pH 3 以下に調整後、固相樹脂 (waters 社製 OASIS HLB) に通水し、5%メタノール-水 3 mL で洗浄後、10%イタノール-エ-テル 2ml 及び酢酸エチル 20mL で溶出し、濃縮後、NP については BSTFA により TMS 化して GC/MS で定量した。また、界面活性剤含有検体では固相樹脂による抽出が不可能だったため、フタル酸エステル類の測定同様に、試料をアセトンで希釈して直接 GC/MS に注入して定量した。そのため、検出下限値は生理食塩水検体と界面活性剤含有検体では 100 倍近い差を生じた。

機器の条件

装置：日本電子 GC/mate (GC:HP5890)

カラム：HP-5 0.32mmx30m df 0.5 μ m を用いた。

測定質量数

DBP (149)、DEHP (149, 167)、DBP-d4、DEHP-d4 (153)

NP (135.1)、NP-d4 (139.1)、NP-TMS (207.1, 221.1)、NP-d4-TMS (211.1, 225.1)、DEHA (129)、DEHA-d4 (133)

C. 研究結果

C-1 点滴実験結果

表 5 に示した組合せで点滴実験を行った結果を表 6 に示した。

C-1-1 DEHP 溶出量

薬剤に生理食塩水のみで塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組んだ系では、J 社製の輸液セット使用時で 4 ppb を示したが、その他 8 つの実験系では 1 ppb 前後を示した。塩化ビニル樹脂製製品を組み合わせない系ではほとんど検出限界付近であった。一方、模擬界面活性剤薬剤 (生理食塩水に界面活性剤を混合した系) と塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組んだ系では、1370ppb~2460ppb という高濃度の DEHP が検出された。また塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組み合わせない系では、24ppb 以下の低濃度を示したが、長さ 20cm の塩化ビニル樹脂製 IVH カテーテルを使用した系では、ポリウレタン製のカテーテルを使用した系に比べて有意に高値を示した。また、約 10cm の塩化ビニル樹脂製チューブのついた翼状針も若干の溶出を検出した。

C-1-2 DBP 溶出量

DBP の溶出量は薬剤に生理食塩水のみで 0.2~0.8ppb、界面活性剤を含む系で 4~30ppb であり、界面活性剤を含む系で若干溶出する傾向が見られた。

C-1-3 NP 溶出量

NP の溶出量は全般に検出限界以下であった。しかし、薬剤に界面活性剤を含み、ニッショー社と JMS 社の塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組んだ系では 112ppb~140ppb と溶出が認めら

れた。

C・1・4 DEHA溶出量

DEHAの溶出量はいずれも検出限界以下であった。

D. 考察

D・1 DEHPのリスクと安全性

DEHPのリスクを考察するにあたり、厚生省生活衛生局食品化学課長通知「塩化ビニル製手袋の食品への使用について」（衛化第31号：平成12年6月14日付）を参考にした。それらは米国NTP (National Toxicology Program)発表と同様の文献^{4,5)}を根拠として耐容一日摂取量(TDI)を示している。それは無毒性量(NOEL)から求められ、40~140 μ g/kg/dayであり、体重50kgの成人で2~7mg/day、体重3kgの小児では0.12~0.42mg/dayとなる。このTDI値でリスクを考察した。但し、この値は経口からの実験結果からのものであり、輸液ライン（静注）からのリスクを考えるにあたりその危険率を別途考察すべきかは、今後の研究動向に注意していきたい。

D・2 DEHPの溶出量からのリスクと安全性の考察

薬剤に生理食塩水のみで塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組んだ系では、概ね1ppb前後の溶出量を示した。成人の通常考えられる最大輸液量は2000mL/day程度であり、この濃度で輸液と共に体内に入るDEHPは2 μ g/day、TDIの1/1000以下なので大きな問題はないと考える。外科手術当日などでは4000mL/dayの輸液量の場合

も否定できないが、翌日より輸液量は低減されるため、上記考察を行った。また、体重3kgの小児の通常最大輸液量は350mL/day程度と考えられ、この場合に輸液と共に体内に入るDEHPは0.35 μ g/dayであり、TDIの1/340以下である。塩化ビニル樹脂製の医療用具を含まない輸液ラインに生理食塩水を滴下する場合にはDEHP溶出、体内摂取の危険性は無いと考える。

一方、フロリードFを模擬した界面活性剤系での溶出実験では、1370~2460ppbという高濃度のDEHPが検出され、フロリードF投与用法での最大輸液量1200mL/dayを考慮すると、この輸液時に体内に入るDEHPは1.6~2.9mg/dayとなる。TDIと比較して同等の値であり、体重に関わらず塩化ビニル樹脂製の輸液セットの使用は避けるべきである。一方、同用法で塩化ビニル樹脂製の医療用具を含まない輸液ラインを使用する場合、24ppb、16ppbあるいは検出限界以下（2例）なので、同様に体内に入るDEHPを計算すると成人で29 μ g/day以下となり、TDIの1/69程度である。体重3kgの小児では輸液量350mLとして計算すると、8.4 μ g/day以下となり、TDIの1/14である。この非塩化ビニル樹脂製輸液セットは、塩化ビニル樹脂製の輸液ラインと比較して1/100程度の低溶出となっており、界面活性剤含有薬剤（フロリードF等）投与時にはこれらの使用が好ましい。

DEHP溶出に関する以上の考察を表7にまとめた。なお、今回の実験系

は、フロリードFを直接使用したのではなく、同様の界面活性剤を用いた模擬実験であることを再度付け加える。

D-2 DBPのリスクと安全性

DBPの溶出量は薬剤に生理食塩水のみで0.2~0.8ppbと小さく、界面活性剤を含む系で4~30ppbであり、界面活性剤を含む系で若干溶出量が増加する傾向が見られたが、その溶出量はDEHPに比べて全般に大きくない。2000mLの輸液と共に体内入量を生理食塩水の系で計算すると0.4~1.6 μ g/dayであり、界面活性剤を含む系で8~16 μ g/dayである。DEHPの様にTDIが示されていないので、現状でのリスクの解析はできないが、DEHPより影響度が小さいことが示唆されているので、現状では問題ないとする。従って、DBP自体の内分泌かく乱作用や生殖毒性の知見が得られた段階で再度考察を行うこととする。

DBPはDEHPと異なり、医療用具製造時に意図的に使用されるものではなく、不純物ではないかと考えるが、現状ではその裏付けデータはない。

D-3 NPのリスクと安全性

NPの溶出量は全般に検出限界以下であり現状では問題ないとする。しかし、薬剤に界面活性剤を含みニッショー社およびJMS社の塩化ビニル樹脂製の輸液セットを組んだ系では112ppb~140ppbと溶出が観測され、塩化ビニル樹脂製輸液チューブの製造時にNP混入の可能性が示唆された。医療用具製造時に意図的に使用されているかは、不明である。

D-4 DEHAのリスクと安全性

DEHAの溶出量はいずれも検出限界以下であり、リスクについての議論は行わない。

E. 結論

輸液ラインに国内で通常使用される医療用具を組み合わせ、薬剤に生理食塩水および界面活性剤含有薬剤（フロリードFを模擬した）による点滴実験を行い、各種内分泌かく乱化学作用の疑いのある物質の溶出濃度測定を行った結果、以下の点が明らかになった。

- 1) 体重50kgのヒトへの生理食塩水の輸液では、塩化ビニル樹脂製あるいは非塩化ビニル樹脂製いずれの系でも現状特に問題となる溶出は認められなかった。
- 2) 塩化ビニル樹脂製の輸液セットを用いた体重3kgのヒトへの輸液では、TDIと比較して1/340であった。
- 3) 塩化ビニル樹脂製の輸液セットを用いた界面活性剤含有薬剤の投与は、DEHPの溶出量がTDIと同程度であり、避けるべきあることが示唆された。
- 4) 界面活性剤含有薬剤の投与時に、塩化ビニル樹脂を含まない医療用具を用いることで塩化ビニル樹脂製のものを使用するよりも大きくリスク回避できることが示唆された。
- 5) ニッショー社とJMS社の輸液セットからは界面活性剤を含有する系でNPが検出された。

参考文献

- 1) タキソール注添付文書第3版、ブリ
ストル・マイヤーズ スクイープ株式
会社(2000)
- 2) フロリードF注添付文書第3版、持
田製薬株式会社(1998)
- 3) 環境庁：外因性内分泌攪乱化学物質
調査暫定マニュアル(1998)
- 4) Poon, R. et al. "Subchronic oral
toxicity of di-n-octyl phthalate
and di(2-ethylhexyl)phthalate in
the rat" Food Chem Toxicol, 35,
225-239(1997)
- 5) Lamb, J.C. et al. "Reproductive
effects of four phthalic acid
esters in the mouse" Toxicol Appl
Pharmacol, 88, 255-269(1987)