

200/0981

平成13年度厚生科学研究費補助金

医薬安全総合研究事業

プラスチック製医療用具に係る溶出物質の曝露量の評価に関する研究

H13-医薬-004

研究報告書

主任研究者	佐藤	温重
分担研究者	配島	由二
	中澤	裕之
	宮崎	隆
	本郷	敏雄
	諏訪	修司
	田中	文夫
	浦部	素直

平成14（2002）年4月

## はしがき

プラスチック製医療用具は広く医療に使用されているが、使用中に微量の化学物質が溶出する可能性があり、溶出化学物質による健康障害が懸念されている。この点に注目し平成5年以来、厚生科学研究費補助金の助成のもと医科・歯科用医療用具からの化学物質の溶出動態について継続して研究してきた。平成9年度には高分子有機材料系医療用具の安全性に関する研究、平成10-11年度には医療材料などにおけるエンドクリン阻害物質に関する研究、そして平成12年度には医療用具の溶出試験情報の調査を実施し、主として歯科用医療用具からのメチルメタクリレート、ビスフェノールA(BPA)、フタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)、フタル酸ジブチル(DBP)等の生体内、および生体外における溶出量の計測と曝露量評価、溶出化学物質の毒性評価等を行ない歯科医療の安全性について検討した。

国外においては、平成12年米国食品医薬品庁(FDA)がポリ塩化ビニル製(PVC)医療用具から可塑剤として使用されているDEHPの溶出とその安全性評価について報告した。また、平成14年カナダ保健省(Health Canada)から医療行為による患者のDEHP曝露と危険性についての報告書が発表された。一方、PVC製医療用具からのDEHP溶出と曝露量については国内においては断片的研究が行なわれているのみである。

本研究は国内市場流通のPVC製医療用具等からの溶出化学物質の曝露量を評価する目的で、国内流通主要製品で、直接血液、唾液、薬剤、栄養剤等と接触して使用され、溶出化学物質が体内に移行する恐れのある医療用具を対象として、それぞれ実際の使用条件に則った状態でDEHP、BPA、DBP等の溶出量を計測し、溶出量をもとに曝露量の評価を行なったものである。

ここに本研究の総括研究報告書および分担研究者よる分担研究報告書を刊行し、関係者にご高覧いただき、プラスチック製医療用具、特にPVC製医療用具を使用する医療行為の安全性とこれら医療用具の適正使用に資することを願うものである。

平成14年3月31日

主任研究者 佐藤温重

昭和大学歯学部客員教授

東京医科歯科大学名誉教授

## 目 次

I. 総括研究報告書概要 .....	1
総括研究報告書 .....	5
プラスチック製医療用具に係る溶出物質の曝露量の評価に関する研究 主任研究者 佐藤 温重	
II. 分担研究報告書	
1. 輸血バッグから溶出する内分泌攪乱物質の検討ー血液バッグから溶出する可塑剤の検討 .....	21
主任研究者 佐藤温重 研究協力者 宮崎隆、玉置幸道、岡秀一郎、本郷敏雄、諏訪修司、井口詔雄	
2. 血液透析器等から溶出する内分泌攪乱物質の検討ー 血液接触型プラスチック製医療用具からの可塑剤の溶出評価に関する研究 .....	33
分担研究者 配島由二	
3. 採血キットに関連する化学物質の分析及び動態解明の検討ー	
3-1. Di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) の新規分析法の構築ー医療用PVC製延長 チューブ 及び輸液セットからのDEHP溶出挙動の解明 .....	49
分担研究者 中澤裕之 研究協力者 井之上浩一、吉村吉博	
3-2. ポリ塩化ビニル製フィーディングチューブからのDi (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) 溶出挙動の解明 .....	61
分担研究者 中澤裕之 研究協力者 井之上浩一、樋口多恵	
4. 義歯裏装材等からのフタル酸エステルの溶出量 .....	69
分担研究者 宮崎 隆 研究協力者 玉置幸道、掘田康宏、丸谷善彦、井口詔雄	
5. 唾液に浸漬した歯科用有機材料の分析 .....	79
分担研究者 本郷敏雄 研究協力者 日景盛、田中文夫、浦部素直、井口詔雄	
6. 医療器からの溶出物の患者曝露量の解析ー 平成13年度報告に基づくポリ塩化ビニル製医療用具のDEHP曝露量評価 .....	121
分担研究者 諏訪修司 研究協力者 泉 和雄、中橋敬輔	
7. 歯科用有機材料溶出物の曝露量の解析/歯科用有機材料中の内分泌攪乱物質の調査ー 歯科用有機材料から溶出するBPA及びDEHPの曝露量の調査 .....	149
分担研究者 田中文夫 分担研究者 浦部素直 研究協力者 由田文作	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	161
IV. 研究成果の刊行物・別冊	

厚生科学研究費補助金  
医薬安全総合研究事業

プラスチック製医療用具に係る溶出物質の曝露量の評価に関する研究

平成13年度 総括研究報告書概要

主任研究者 佐藤 温重

平成14（2002）年4月

別添 1

厚生科学研究費補助金総括研究報告書概要版

研究費の名称 = 厚生科学研究費補助金

研究事業名 = 医薬安全総合研究事業

研究課題名 = プラスチック製医療用具に係る溶出物質の曝露量の評価に関する研究  
(総括研究報告書)

国庫補助金精算所要額 (円) = 15,000,000

研究期間 (西暦) = 2001

研究年度 (西暦) = 2001

主任研究者名 = 佐藤温重 (昭和大学)

分担研究者名 = 配島由二 (国立医薬品食品衛生研究所), 中澤裕之 (星薬科大学),  
宮崎 隆 (昭和大学), 本郷敏雄 (東京医科歯科大学大学院),  
諏訪修司 (日本医療器材工業会), 田中文夫 (日本歯科材料工業協同組合),  
浦部素直 (日本歯科材料工業協同組合)

研究目的 = プラスチック製医療用具の安全性評価の基礎となる溶出化学物質の曝露量を評価する目的で、使用量および血液等の体液接触時間等を考慮に入れた場合、特に評価すべきと指摘されている国内流通の医療用具の代表的製品9種を選定し、各製品を実際の使用方法に則り体液、薬剤等と接触させたときに溶出する可塑剤フタル酸ジ2エチルヘキシル (DEHP)等を計測した。溶出量をもとに患者のDEHP等の曝露量を評価した。

研究方法 = 各製品を以下のごとく体液等と接触させた。1)ポリ塩化ビニル (PVC)製血液バッグには健康成人男子から採血した血液および保存血、解凍した凍結血漿を注入し4℃で1～3週間保管した。2)血液透析回路はヘパリン添加ウシ血液を用い1回の血液透析を想定し37℃、4時間循環した。3)人工心肺回路 (ノンコートおよびヘパリンコートPVC製チューブ使用)はヘパリン添加ウシ血液を小児をモデルとした条件で循環した。4)PVC製輸液セットおよび延長チューブ (PVC製と非PVC製ニトログリセリン用)にブドウ糖注射液で希釈した5種の脂溶性注射液を灌流した。希釈注射液の流量、流速、時間等は臨床使用条件に合致させた。5)栄養チューブには市販粉ミルクを0.13g/mlになるように調整した人工ミルクを未熟児を想定した条件で灌流した。6)BisGMA系コンポジットレジン2製品の光重合硬化試料を唾液に6週間浸漬した。7)ポリカーボネイト (PC)製矯正用ブラケット4製品を唾液に24週間浸漬した。8)裏層材4製品の完全硬化試料を作成し人工唾液に24時間浸漬した。9)PVC製グローブ2製品は試験片の片面をヒト唾液に24時間接触させた。1)～9)の全てにおいて経時的にサンプルを採取した。サンプル中のDEHP、フタル酸モノ2エチルヘキシル (MEHP)、フタル酸ジブチル (DBP)はヘキササン抽出等の前処理操作を行った後ガスクロマトグラフィー/質量分析法で、ビスフェノールA (BPA)等は除蛋白処理後液体クロマトグラフィーで定量した。輸液中のDEHPはカラムスイッチング液体クロマトグラフィー/質量分析法で分析した。曝露量評価は耐容1日摂取量 (TDI)と比較し行った。TDIは厚生労働省が設定したDEHP40～140  $\mu$ g/kg/day、DBP66  $\mu$ g/kg/day、EUのSCFの発表したBPA10  $\mu$ g/kg/dayを基準とした。

結果と考察 = 1) PVC製血液バッグから血液中にDEHPが溶出した。溶出量は4℃、1週間では30.4～415.6  $\mu$ g/バッグ (容量200ml)であった。DEHP量は保存期間に従って増加し血液では1、3週後で415.6、540.0  $\mu$ g/バッグであった。血液および血漿中にはDEHPの加水分解により生

じたMEHPが3.48および0.58  $\mu\text{g}/\text{バッグ}$ 認められた。DEHPの溶出量が最大値を示した3週間保存血液の輸血による患者のDEHP曝露量は輸血量に依存するが、成人(体重50kg)患者に2.5L輸血したときDEHP推定曝露量は135.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、新生児(体重3kg)患者に200mlの輸血をしたときの曝露量は181  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で、いずれもTDIに達した。PVCには赤血球膜保護作用がありPVCを血液バッグに使用する妥当性について今後とも検討が必要である。

2) 血液透析回路から循環血液中にDEHPが溶出した。溶出量は循環時間に比例して増大し、一回の血液透析に要する4時間後では7.34  $\text{mg}/\text{回路}$ であった。週3回の血液透析を行なった成人のDEHP推定曝露量は66.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、小児の換算曝露量は46  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ でTDIに達していた。DEHPに高感受性の患者に使用する場合は代替品を使用することが望ましい。

3) 人工心肺回路から循環血液中にDEHPが溶出した。溶出量は循環時間に比例して増加し、ノンコートPVC製チューブ使用では6時間の血液循環により、7.5 から 12.1  $\text{mg}/\text{回路}$ のDEHPが溶出した。ヘパリンコートPVC製チューブの場合DEHP溶出量は、ヘパリンコート(共有結合型)が3.5  $\text{mg}/\text{回路}$ 、ヘパリンコート(イオン結合型)が10.1  $\text{mg}/\text{回路}$ であった。小児(体重11kg)患者のDEHP推定曝露量は、ノンコート共有結合型およびイオン結合型使用の場合708および721  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、ヘパリンコート共有結合型およびイオン結合型使用の場合334および606  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であり、成人の換算曝露量はノンコート共有結合型およびイオン結合型使用で346および352  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、ヘパリンコート共有結合型およびイオン結合型使用で163および296  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。ヘパリンコート共有結合型使用の場合曝露量が最小であったが、いずれもTDIを超えていた。主として成人の重篤患者に使用されベネフィットが大きいことを考慮した判断が必要であるが、曝露量を低減する方策を検討すべきである。

4) PVC製輸液セット・延長チューブから希釈注射剤にDEHPの溶出が認められた。溶出量は注射液Aでは輸液セット4600  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、延長チューブ750  $\mu\text{g}/\text{日}$ 、注射液Bでは輸液セット440  $\mu\text{g}/\text{1時間}$ 、延長チューブ30  $\mu\text{g}/\text{1時間}$ であった。非PVC製チューブからDEHPの溶出はほとんど認められなかった。PVC製輸液セットと延長チューブを接続使用した脂溶性注射剤の1回の点滴における成人のDEHP推定曝露量は、9.4~107、非PVCチューブ使用のそれは、8.8~92  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で、一部注射剤ではTDIと同等のレベルとなった。脂溶性注射剤で溶出量を増加させる恐れがあり、曝露量を算定しTDIを超える場合は適正な使用が必要である。

5) 栄養チューブから人工ミルク(粉ミルク0.13g/ml)中に未熟児哺乳条件でDEHPが103.4  $\mu\text{g}$ 溶出した。未熟児(体重1kg)のDEHP推定曝露量は、103.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ でTDIのレベルとなった。使用対象が高い感受性を有するので代替品を使用することを推奨する。

6) コンポジットレジン2製品の重合試験片を唾液に6週間浸漬したときBPA、トリエチレングリコールジメタクリレート(TEGDMA)等の溶出量はいずれも検出限界以下であった。コンポジットレジンの使用における小児のBPA曝露量は78.8pg/kg/dayでEUのSCFのTDI以下であった。

7) 矯正用ブラケット4製品の唾液中24週間浸漬におけるBPA溶出量は5.4~30.2  $\mu\text{g}/\text{g}$ レジンであった。ブラケットの使用における小児のBPA曝露量は3.2ng/kg/dayでTDI以下であった。

8) 義歯裏層材4製品の完全硬化試験片を人工唾液に24時間浸漬した場合にDBPが13.1~179.1  $\mu\text{g}/\text{g}$ 溶出した。義歯裏層材装着による成人DBP曝露量は21.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ でTDI以下であった。

9) グローブの試験片を唾液に24時間接触させたときDEHPが0~37ng/cm<sup>2</sup>溶出した。グローブの歯科的使用における小児のBPA曝露量は0.41  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ でTDI以下であった。

結論=国内流通の主要PVC製医療用具と歯科材料の臨床使用条件に則った溶出試験成績をもとに、各医療用具を使用した医療行為における患者のDEHP、BPA等の曝露量を明らかにした。各医療用具のDEHP曝露量は医療行為により異なるが、輸血バッグ、血液透析回路、人工心肺回路、輸液セット・延長チューブ、栄養チューブ使用において患者の推定DEHP曝露量はTDI以上となる場合があった。義歯裏層材装着によるDBP曝露量、PC製矯正用ブラケットの使用およびBis-GMA系コンポジットレジン使用におけるBPA曝露量、PVC製グローブの歯科使用におけるDEHP曝露はいずれもTDI値以下であった。DEHP推定曝露量がTDIを超えた一部の医療用具については、ベネフィットとリスクについて評価を行い相対的にリスクの大きい場合や適用患者がDEHPに高い感受性を示す新生児、乳児、幼男児、妊婦の場合には、代替品への置換等曝露量を低減する方策の導入が必要である。本研究により上記医療用具を用いた医療における安全性と問題点および適正使用に必要なデータが得られた。

厚生科学研究費補助金  
医薬安全総合研究事業

プラスチック製医療用具に係る溶出物質の曝露量の評価に関する研究

平成13年度 総括研究報告書

主任研究者 佐藤 温重

平成14（2002）年4月

厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）

総括研究報告書

プラスチック製医療用具に係わる溶出物質の曝露量の評価に関する研究

主任研究者 佐藤 温重 昭和大学歯学部歯科理工学教室客員教授  
東京医科歯科大学名誉教授

研究要旨：プラスチック製医療用具から溶出する化学物質による健康障害が懸念されている。本研究はプラスチック製医療用具の安全性評価の基礎となる溶出化学物質の曝露量を明らかにする目的で、使用量および血液等の体液接触時間等を考慮に入れた場合、特に評価すべきと指摘されている国内流通の医療用具、即ちポリ塩化ビニル(PVC)製の血液バッグ、人工腎臓用血液回路(血液透析回路)・人工心肺回路およびチューブ、輸液セット・延長チューブ、栄養チューブ、並びにBis-GMA系歯科充填用コンポジットレジン、ポリカーボネイト(PC)製歯科矯正用ブラケット、可塑剤を含む義歯裏装材、PVC製グローブの代表的製品を選定し、各製品を臨床使用時の接触様式に従って血液、唾液または注射液、人工栄養剤等と実際の使用方法に則り接触させたときに溶出するフタル酸ジ2エチルヘキシル(DEHP)等をガスクロマトグラフィー/質量分析法で、ビスフェノールA(BPA)等を液体クロマトグラフィーを用いて計測した。一部の計測にはカラムスイッチング液体クロマトグラフィー/質量分析法を、また一部の分析精度の解析にはFUMI理論を採用した。曝露量の評価は耐容1日摂取量(TDI)と比較し行なった。TDIは厚生労働省が設定したDEHP40-140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、DBP66  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、EUのSCFの発表したBPA10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を基準とした。

上記のPVC製医療用具の全てからDEHPの溶出が、義歯裏装材からフタル酸ジブチル(DBP)の溶出が、矯正用ブラケットからBPAの溶出が認められた。充填用コンポジットレジンからのBPA溶出量は検出限界以下であった。DEHP、DBPおよびBPAの溶出量は製品により差があり、また医療用具との接触時間に従って増加した。溶出化学物質の患者における曝露量は医療行為により異なっていた。血液バッグ保存血液の輸血によるDEHP曝露量は、輸血量に依存するが、成人(体重50kg)患者に2.5L輸血したときDEHP推定曝露量の上限値は135.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、新生児(体重3kg)患者に200mlの輸血をしたときの曝露量は181  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で、TDIに達していた。人工心肺回路6時間適用における小児(体重11kg)患者のDEHP推定曝露量は、ヘパリンコートチューブ使用の場合共有結合タイプ334  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、イオン結合タイプ606  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、ノンコートチューブ使用の場合共有結合、イオン結合タイプで708、721  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で、共有結合型ヘパリンコートチューブ使用において比較的少量であったが、いずれもTDIを超えていた。人工腎臓血液回路使用による週3回の血液透析における成人のDEHP推定曝露量は、66.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、小児の換算曝露量は46  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ でいずれもTDIの下限値を超えた。PVC製輸液セット・延長チューブを使用した脂溶性注射剤の1回の点滴におけるDEHP推定曝露量は、9.4～107  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で、一部ではTDIの下限値を超えた。ブドウ糖注射剤の灌流ではDEHPの溶出は検出限界以下であった。栄養チューブを使用した人工ミルク投与における未熟児(体重1kg)のDEHP推定曝露量は、103.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ でTDIのレベルとなった。一方充填用コンポジットレジンの使用、矯正用ブラケットの使用における小児のBPA曝露量、義歯裏装材装着における



成人のDBP曝露量およびグローブの歯科的使用による小児のDEHP曝露量はいずれもTDI以下であった。

DEHP推定曝露量がTDIを超えた一部の医療用具については、ベネフィットとリスクについて評価を行い、相対的にリスクの大きい場合や適用患者がDEHPに高い感受性を示す場合あるいは既に代替品がある場合には、代替品への置換等曝露量を低減する方策の導入が必要と考えられた。本研究の結果から上記医療用具使用におけるDEHP、BPA、DBP曝露の安全性と問題点が明らかになり、適正使用の方策の基本が確立した。DEHP等は複数の医療用具併用時に複合曝露が想定されるので、今後総合的曝露量評価が必要である。

#### 分担研究者

配島由二(国立医薬品食品衛生研究所室長)

中澤裕之(星薬科大学教授)

宮崎 隆(昭和大学教授)

本郷敏雄(東京医科歯科大学大学院助教授)

諏訪修司(日本医療器材工業会可塑剤検討会座長)

田中文夫(日本歯科材料工業協同組合安全基準委員会委員長)

浦部素直(日本歯科材料工業協同組合安全基準委員会委員)

#### A.研究目的

プラスチック製医療用具から溶出する化学物質による生体影響が懸念されている。プラスチック製医療用具から溶出する化学物質は多種類あるが、生殖毒性、内分泌攪乱作用および溶出量という視点からポリ塩化ビニル(PVC)製医療用具に含まれる可塑剤フタル酸ジ2エチルヘキシル(DEHP)、フタル酸ジブチル(DBP)、およびポリカーボネイト(PC)等に含まれる原料成分であるビスフェノールA(BPA)が注目されている<sup>1)2)</sup>。医療行為にともなうDEHP曝露とその危険性について、既に米国Food and Drug Administration(FDA)、カナダのHealth Canada等から報告がなされている<sup>3)4)</sup>。

医療用具の生体影響のリスク評価を行うためには、溶出する化学物質の毒性とともに曝露量を明らかにする必要があるが、曝露量については国内的には断片的なデータが報告されているのみである。

国内流通製品の使用におけるDEHP等の曝露を明らかにする目的で、生体との接触様式、使用対象(年齢、性)、流通量、溶出化学物質の種類等からみて安全対策上重要性のある①医療用具が直接体液または薬剤、栄養剤等に接触することによりDEHP等溶出化学物質が体内に移行する恐れのある医療用具、②国内流通量の多い医療用具、③FDAにおいてDEHPの大量溶出が指摘されている医療用具、④国内販売シェアの多い医療用具から、以下の製品を選択して研究対象とし研究を行った。

- 1) ポリ塩化ビニル(PVC)製の血液バッグ、
- 2) 人工腎臓血液回路(血液透析回路)、
- 3) 人工心肺回路およびPVC製チューブ、
- 4) PVC製輸液セットおよび延長チューブ、
- 5) PVC製栄養チューブ
- 6) Bis-GMA系歯科充填用コンポジットレジン、
- 7) ポリカーボネイト(PC)製歯科矯正用ブラケット、
- 8) 可塑剤を含有する義歯裏装材、
- 9) PVC製グローブ、
- 10) 対照として非PVC製チューブ

これら医療用具についてそれぞれ実際の使用条件に則った状態で溶出するDEHP、DBP、およびDEHPの加水分解により生じるフタル酸モノ2エチルヘキシル(MEHP)等、並びにBPA、および弱いエストロゲン作用を有する*p*-*t*-ブチルフェノール(*t*-BuP)と*p*-クミルフェノール(*p*-CP)等の定量を行った。

溶出量をもとに曝露量を推定しリスク評価を行った。

## B.研究方法

### 1)血液バッグ:

市販のPVC製血液バッグ(2製品A,B)を使用した。血液は健康な26歳から31歳の男性5人から各200ml採血したものと、付属病院から入手した血液1バッグ(全血、採血後25日間4℃に保存され使用期限切れのもの)を使用した。血漿は付属病院から入手した凍結血漿5バッグを使用した。

新鮮血液は5個の血液バッグAに各200ml、保存血液は2個の血液バッグBに各160ml、血漿は3個の血液バッグBに各150ml注入して4℃に保管し、1、2、および3週後に各血液バッグから測定用試料を採取した。

DEHP等の分析は、測定用試料にサロゲート物質とヘキサンを添加し攪拌しヘキサン層を採取した。ヘキサン層は無水硫酸ナトリウムで脱水した後アセトニトリルを加え攪拌しアセトニトリル層を採取した。アセトニトリル層にはヘキサンと蒸留水を加え攪拌した後ヘキサン層を採取し無水硫酸ナトリウムで脱水し syringe spike を加え分析用試料とした。MEHPの分析は、試料にサロゲート物質とヘキサンを添加しヘキサン抽出後ジアゾメタン処理し分析試料を作成した。DEHP、MEHP はガスクロマトグラフィー/質量分析法(GC/MS)で定性定量した。操作ブランク試験、添加回収試験により測定精度を評価した。

### 2)人工腎臓血液回路(血液透析回路):

血液透析回路は市販の人工腎臓用透析回路に血液透析器を接続し構築した。透析装置を使用し37℃の恒温槽経由しヘパリン添加牛血液を還流させた。透析液には生理食塩水を使用し循環させた。循環血液を0、30、60、120、240分毎に採取した。

採取した血液からDEHPの分析定量は、ヘ

キサン抽出後、高分解能磁場型質量分析計を用いたGC/MS分析によった。MEHPの分析は、塩酸酸性下ジエチルエーテル抽出後、ジアゾメタン処理によりメチル化し、GC/MSを使用して行った。分析系の精度はFUMI理論を使用して評価した。

### 3)人工心肺回路およびチューブ:

人工心肺回路は貯血槽、人工肺熱交換器、PVC製チューブで構築した。PVC製チューブは、A社およびB社のノンコート製品とヘパリンコート製品の各2製品を使用した。人工心肺装置を接続せずチューブに体重15kgの小児に適用する際の流速にてヘパリン添加牛血液を循環し、0、1、3、6時間毎に循環血液を採取した。

血液中のDEHPの分析定量および分析系の精度評価は血液透析回路のそれらと同様の方法で行った。

### 4)輸液セットおよび延長チューブ:

市販のPVC製輸液バッグ1製品および延長チューブ2製品(PVC製と非PVC製ニトログリセリン用)を用いた。5種類の市販注射剤(免疫抑制剤2種、深在性真菌症治療剤、抗悪性腫瘍剤、静注用脂肪剤各1種)をブドウ糖注射液で希釈し輸液セットおよび延長チューブ中を灌流した。希釈注射液の希釈度、流量、流速、灌流時間等は臨床使用条件に合致させた。所定の時間毎にサンプリングを行い、DEHPの加算溶出量を求めた。

脂肪乳剤試料からDEHPをヘキサンで抽出し濃縮乾固後アセトニトリルに溶解したものを試験溶液とし、カラムスイッチング液体クロマトグラフィー/質量分析法(CS-LC/MS)でDEHPを分析定量した。操作ブランク試験、添加回収試験により測定精度を評価した。

### 5)栄養チューブ:

PVC製栄養チューブ1製品について試験した。市販粉ミルクを0.13g/mlになるように調整し試料とした。シリンジポンプにより、体重1000gの未熟児を想定して1日12回(30分/1回)2

時間ごとにチューブにて栄養を摂取するとし、流速0.4ml/minで人工ミルクを灌流し、0、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0時間に分析用サンプルを採取した。

採取した人工ミルクからDEHPをヘキサンで抽出し、窒素濃縮後アセトニトリルに再溶解したものを測定溶液とし、CS-LC/MS法でDEHPを分析定量し、サンプル中のDEHP加算溶出量を求めた。

#### 6) 充填用コンポジットレジン:

市販の光重合型Bis-GMA系歯科充填用コンポジットレジン2製品からメーカー指示に従い重合硬化試料(内径5mm、厚み1mm円盤)を作成し、ヒト唾液に37°Cで遮光下1、6週間浸漬した。

唾液を採取し有機溶媒により除蛋白し測定試料とした。各測定試料中のBPAは分光蛍光光度計を装着した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により定性定量した。

#### 7) 矯正用ブラケット:

市販のPC製矯正用ブラケット4製品を、ヒト唾液に37°Cで遮光下24週間浸漬した。

唾液を採取し 6)と同様の方法でBPAを定性定量した。

#### 8) 義歯裏装材:

市販の義歯裏装材4製品について、メーカー指示に従い粉末と液を混和し15-20分放置した完全硬化試料(24-25X24-25X3mm)試料を作成した。硬化試料は、15mlの人工唾液(KCl:17.50mM、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>:2.50mM、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>:2.40mM、NaCl:10.00mM、MgCl<sub>2</sub>:0.15mM、CaCl<sub>2</sub>:0.50mM、NaHCO<sub>3</sub>:1.50mM)中に37°Cで1、2、24時間静置状態で浸漬した。各材料について各浸漬時間毎に測定用に人工唾液試料を各5例採取した。

測定試料からヘキサンでDBP等を抽出しGC/MSにより定性定量した。

#### 9) グローブ

PVC製グローブ2製品から円板状試料(内径約1.3cm)を作成し、5mlのヒト唾液に片面の

み接触させた状態とし、37°Cで回転(100rpm)した。接触時間は1、2、6、24時間とし、各時間毎に唾液を測定用に採取した。

唾液はヘキサン抽出によりクリーンアップした後DEHP、MEHPをGC/MSにて分析した。

上記の1)~9)すべての実験に用いたガラス器具は、DEHP等の汚染を避けるため200°C以上で4時間加熱処理、またはアセトンで3回洗浄を行った後に使用した。各測定点における例数は3例以上とした。

### 3. 曝露量評価

医療用具毎にDEHP、BPA等の溶出量と想定される使用条件からの患者体重、曝露頻度等を設定し、該当医療行為を受ける患者の曝露量を、1日当たりの摂取量で算出した。この値を耐容1日摂取量(TDI)と比較し曝露量の評価を行った。

DEHPのTDIは、厚生労働省が発表している40-140 μg/kg/day(経口)を採用した。このほか米国FDAが公表している耐容摂取量(TI)600 μg/kg/day(非経口)40 μg/kg/day(経口)、およびオランダが発表したTDI 4 μg/kg/day(経口)等を参考にした<sup>5)6)7)</sup>。

DBPのTDIは、厚生省のシックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会の中間報告書に記載されている66 μg/kg/dayを採用した<sup>8)</sup>。このほかオランダが公表した52 μg/kg/day(経口)、EUの100 μg/kg/day、およびカナダの発表している63 μg/kg/day、を参考にした<sup>7)9)</sup>。

BPAのTDIは、わが国に該当がないので、EUのSCFが公表している10 μg/kg/day、FDAの185ng/kg/dayを参考にした<sup>10)11)</sup>。

評価に当たってはISO10993-17を参考とした<sup>12)</sup>。

(倫理面への配慮)

血液提供者および唾液提供者に対して研究の趣旨を説明し、提供された血液および唾液は研究以外の目的に使用しないこと、プライバシーに関してはこれを守秘することを説明した。全提供者から承諾を得たうえで血液または唾液の提供を受けた。

### C.研究結果

#### 1)血液バッグ:

2種のPVC製血液バッグのいずれからも血液、血漿中にDEHPの溶出が確認された。溶出量は血液バッグA内1週間保管後の血液では415.6  $\mu$ g/バッグ(容量200ml:DEHP濃度2078ng/ml)であった。血液バッグB内1週間保管後の血液及び血漿ではそれぞれ30.4および40.5  $\mu$ g/バッグ(容量200ml:DEHP濃度152および203ng/ml)であった。血液バッグAから血液へのDEHP溶出量は、血液バッグBの約10倍量であった。血液、血漿いずれにおいてもDEHP溶出量は保存期間に従い増加し、輸血バッグAの血液では1、3週間後でそれぞれ415.6、540.0  $\mu$ g/バッグであった。血液バッグBで1、2週間保存した血液で、30.4、44.0  $\mu$ g/バッグであった。血漿では血液バッグB内保存1、2、3週間後でそれぞれ40.5、67.1、119.6  $\mu$ g/バッグであった。

血液バッグに保存した血液および血漿中にはDEHPの分解で生成するMEHPが検出された。血液バッグA内1週間保存した血液および血液バッグB内保存血漿で3.5および0.6  $\mu$ g/バッグ(容量200ml:MEHP濃度17.4および3.9 ng/ml)検出された。

DEHP量にMEHP量を加えたDEHP総溶出量は、血液バッグA中で1、2週間保存した血液で419.1、543.1  $\mu$ g/バッグおよび血液バッグB中で1、2週間保存血漿で41.1、68.6  $\mu$ g/バッグとなった。

なお入手したPVC製血液バッグ入り保存血液および凍結血漿には、DEHPがそれぞれ378 $\pm$ 83ng/mlおよび103.0 $\pm$ 5ng/ml含まれてい

た。採血直後の血液にはDEHPは検出されなかった。

#### 2)人工腎臓用血液回路(血液透析回路):

血液透析回路からのDEHPの溶出が認められた。溶出量は、血液循環時間に比例して増加した。一回の血液透析に要する4時間後で7.34 mg/回路(循環血液量5L: 1,469 ppb)であった。循環血液中にMEHPが微量検出され、4時間循環後の血中濃度は64.8 ppbであった。DEHP量にMEHP量を加えたDEHP総溶出量は、7.79mg/回路であった。

#### 3)人工心肺回路:

小児をモデルとした使用条件において、人工心肺回路からDEHPの溶出が確認された。DEHP溶出量は血液循環時間に比例して増加した。A社およびB社製ノンコートPVC製チューブからは6時間の血液循環により、それぞれ7.5 および 12.1 mg/回路(循環血液0.5 L: 15,000 ppb および 24,290 ppb)のDEHPが溶出した。一方、ヘパリンコートPVC製チューブの場合、A社製ヘパリンコートチューブ(共有結合タイプ)が3.5 mg/回路、B社製ヘパリンコートチューブ(イオン結合タイプ)が10.1 mg/回路であった。循環血液中のMEHPの検出量は比較的少なく、6時間循環後の血中MEHP濃度は406.9 ppb(A社製ノンコートチューブ)、704.5 ppb(B社製ノンコートチューブ)、249.4 ppb(A社製ヘパリンコートチューブ)および687.4 ppb(B社製ヘパリンコートチューブ)であった。

DEHP量にMEHP量を加えたDEHP総溶出量は、A社およびB社製ノンコートPVC製チューブからは6時間の血液循環により、それぞれ7.79 および 12.59 mg/回路(循環血液0.5 L)であった。一方、ヘパリンコートPVC製チューブの場合、A社製ヘパリンコートチューブ(共有結合タイプ)が3.67 mg/回路、B社製ヘパリンコートチューブ(イオン結合タイプ)が10.58 mg/回路であった。

#### 4)輸液セットおよび延長チューブ:

PVC製輸液セットおよびPVC製延長チューブから希釈注射液中にDEHPの溶出が認められた。ブドウ糖注射液単独の灌流ではDEHPの溶出量は検出限界以下であった。加算溶出量は注射液の種類・灌流時間により異なっていた。成人1日使用量の注射剤を処方箋に従った時間で点滴したとき、輸液セットからのDEHP溶出量は、希釈注射液AおよびBで4600  $\mu$ g/24時間および440  $\mu$ g/1時間であった。

PVC製延長チューブからの加算溶出量は、希釈注射液A、B、C、D、Eのそれぞれ750  $\mu$ g/24時間、30  $\mu$ g/1時間、630  $\mu$ g/24時間、70  $\mu$ g/1時間、360  $\mu$ g/5時間であった。また、非PVC製のニトリグリセリン用チューブで0  $\mu$ g/24時間、0  $\mu$ g/1時間、32  $\mu$ g/24時間、0  $\mu$ g/1時間、3.7  $\mu$ g/5時間であった。

分析に導入したカラムスイッチング液体クロマトフィー/質量分析法は、操作過程での汚染により測定が困難な DEHP の簡便・迅速な直接分析法であることが明らかとなった。

#### 5) 栄養チューブ

PVC製栄養チューブから人工ミルク中にDEHPの溶出が確認された。加算溶出量は時間とともに増加し、1回12mlの哺乳を12回行った場合を想定した、流速0.4ml/min、6時間灌流では、103.4  $\mu$ gのDEHPの溶出が確認された。

#### 6) 充填用コンポジットレジン:

Bis-GMA系充填用コンポジットレジン硬化体のヒト唾液中1、6週間浸漬におけるBPA、トリエチレングリコールジメタクリレート(TEGDMA)、2-ヒドロキシ-4-メキシベンゾフェノン(BP-3)の溶出は、いずれも検出下限値(BPA 0.3 ng/mL、TEGDMA 1.8ng/mL、BP-3 0.5ng/mL)以下であった。

#### 7) 矯正用ブラケット:

PC製歯科矯正用ブラケット4製品のヒト唾液中24週間浸漬におけるBPA溶出量は、5.4~3

0.2  $\mu$ g/gレジンであった。このほか弱いエストロゲン作用を有することが報告されている、p-t-ブチルフェノール(p-BuP)が0.1~0.6  $\mu$ g/gレジンおよび、p-クミルフェノール(p-CP)が0~1.6  $\mu$ g/gレジン溶出していた。BPA、p-BuP、p-CPの溶出量はいずれも4製品間で差があった。

#### 8) 義歯裏装材:

4製品の義歯裏装材の完全硬化試料を人工唾液に静的浸漬した場合、最初の1時間でDBPは急速に溶出し、その後の溶出は緩慢であった。24時間後の加算溶出量は、13.1~179.1  $\mu$ g/g材料で、4製品間で差があった。

#### 9) グローブ:

PVC製グローブ2製品の試料の片面を24時間ヒト唾液に動的状態で接触させた時、1製品のみDEHPが溶出しており、溶出量は37ng/cm<sup>2</sup>であった。MEHPは検出限界以下であった。他の1製品ではDEHP、MEHPともに検出限界以下であった。

### 3. 曝露量の評価:

溶出したDEHPおよびBPA等が全量生体内に移行すると仮定した時のそれぞれの平均時間摂取量、曝露量の推定を行った。

#### 1) PVC製血液バッグ:

血液の輸血による患者のDEHP曝露量は輸血量に依存する。DEHP溶出量の多かった血液バッグAに3週間保存した血液を輸血した時のDEHP推定曝露量は、成人(体重50kg)患者で740ml以上、小児(体重11kg)患者で163ml以上の輸血で、厚生労働省の設定した耐容1日摂取量(TDI)(40~140  $\mu$ g/kg/day)の下限値を超えた。成人(体重50kg)外傷患者に対して2.5L輸血した場合には、DEHP推定曝露量の上限値は135.0  $\mu$ g/kg/dayとなった。また新生児(体重3kg)に200ml輸血した場合には181  $\mu$ g/kg/dayとなり、厚生労働省が設定したTDIと同等のレベルとなった。

本研究で使用した血漿の解凍直後のDEH

PおよびMEHP濃度は $103.0 \pm 5$ および $12.5 \pm 2.2$  ng/mlであった。血漿もPVC製血液バッグ中に $4^{\circ}\text{C}$ に保存した場合は血液と近似したDEHPの溶出があった。しかし凍結保存中におけるDEHPの溶出は極めて少ないと考えられるので、凍結血漿によるDEHP曝露量は、保存期間に増加する血液に比較して少ないと推定された。

#### 2)人工腎臓用血液回路(血液透析回路):

血液透析回路使用による血液透析一回当たりの患者のDEHP曝露量は、体重50kg、平均治療時間4時間、週3回透析で $66.7 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。小児用の回路の膜表面積に換算して求めた小児患者の推定DEHP曝露量は $46.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。いずれの値も厚生労働省のTDI( $40 \sim 140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )の下限値を越えていた。

#### 3)人工心肺回路:

人工心肺回路を小児(体重11kg)患者に対し6時間適用したと仮定すると、DEHP曝露量は、ノンコート回路で $708 \sim 721 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となり、またヘパリンコート回路では $334 \sim 606 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。チューブ内径を10mmに統一し、回路長を4mとし小児患者のDEHP曝露量から換算して求めた成人患者におけるDEHP曝露量は、ノンコート回路で $346 \sim 352 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、またヘパリンコート回路では $163 \sim 296 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。小児、成人の曝露量はともに厚生労働省が設定したTDI( $40 \sim 140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )の上限値を越えていた。

#### 4)PVC製輸液セット:

PVC製輸液セットを使用し5種の脂溶性注射剤を処方箋の指示にもとずいて1日1回の静脈内点滴投与した場合における成人(体重50kg)のDEHP推定曝露量は、 $8.8 \sim 82 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、PVC製チューブからのDEHP推定曝露量は $0.6 \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。輸液バッグと延長チューブを使用したときの成人のDEHP曝露量は $9.4 \sim 107 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。試験した注射剤の内1種類では、静脈内点滴投与

の推定DEHP曝露量が厚生労働省の設定したTDI( $40 \sim 140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )の下限値を超えたが、その他ではTDIを超えなかった。非PVC製のニトログリセリン用チューブからのDEHP曝露量は、成人において $0 \sim 0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であった。PVC製輸液バッグと非PVC製チューブを使用したときの曝露量は、 $8.8 \sim 92 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となり、PVC製チューブ使用に比較して少なかった。なお小児等の曝露量の評価については、本研究で得た溶出量の値が成人の条件で得たものであり、単純に小児等の換算DEHP推定曝露量を求めることができないので、その評価は行なわなかった。

#### 5)栄養チューブ

PVC製栄養チューブを用いて一般的方法で人工ミルクを摂取すると、体重1000gの未熟児の推定DEHP曝露量は、 $103.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となった。この値は厚生労働省の設定したTDI( $40 \sim 140 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )の下限値を超えた。

#### 6)Bis-GMA系充填用コンポジットレジン:

2製品の硬化体からのBPA溶出量は、いずれも検出限界以下であった。定量下限値からみて製品A、BのBPA溶出量はそれぞれ $9.2$ 、 $11.0$  ng/gレジんで、子供(体重20kg)が1gレジンをを用いて治療したときの推定BPA曝露量は $78.7$  pg/kg/dayとなった。この値はEUのSCFの報告にある仮のTDI値 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ および低用量作用があるといわれる $2$  ng/g比較し極めて微量であった。

#### 7)PC製矯正用ブラケット:

PC製矯正用ブラケットからのBPA曝露量は、製品により異なるが最大溶出量を示した製品について求めた推定曝露量は、 $3.2$  ng/kg/day(体重20kg、20歯)となった。この値はSCF報告に示されているTDI値( $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )より遙かに小さかった。

#### 8)義歯裏装材:

義歯裏装材装着による成人のDBP曝露量は $21.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (1回6g、体重50kg)となり、厚生労働省の生活衛生局の指針値TDI( $66 \mu$

g/kg/day)の1/2以下であった。

9)PVC製グローブからのDEHP溶出量は、グローブ指先部分の全表面約110cm<sup>2</sup>が唾液に接触すると仮定すると4.1 μgとなる。子供(体重10kg)におけるDEHP曝露量は、0.41 μg/kg/dayとなり、厚生労働省のTDI(40~140 μg/kg/day)の下限値に比較し1/10で微量であった。

#### D.考察

医療用具のリスクを評価するにあたり基礎となるのは、生体に影響を与える化学物質の毒性と患者における曝露量である。曝露量は医療用具から溶出し生体に影響を与える化学物質の溶出量から推定することが可能である。国内において溶出量に関する報告が多数あるが、それらの多くは使用実態からかけ離れた条件での計測であり、報告された溶出量をもとに患者の曝露量を推定した場合に実態と異なる可能性がある<sup>13)</sup>。本研究では実際の使用に則った生体外条件でPVC製医療用具、Bis-GMA系歯科材料、PC製歯科用材料、可塑剤を含む歯科材料等からのDEHPおよびBPA等の溶出量を測定し、それらをもととしてDEHPおよびBPA等の推定曝露量を求めた。これら溶出物質の定性定量では操作過程での汚染や測定法の特異性について検討が重要である。本研究では、平成9年~12年に行った厚生科学研究において確立した分析法<sup>14)15)16)</sup>並びに、あらたに輸液チューブの実験において汚染の少ないカラムスイッチング液体クロマトグラフィー/質量分析法をDEHPの分析に採用した。また血液透析・人工心肺実験において精度管理にFUMI理論を採用するなど細心の注意を払い測定を行った。従って得られた溶出量のデータは十分信頼性があると考えられる。

##### 1)PVC製血液バッグ:

PVC製血液バッグに4℃で保存した血液、血漿中のDEHP濃度は保存期間に従って増

加していた。患者におけるDEHP曝露量は主として輸血量に依存するが、このほか用いた血液バッグ、血液の保存期間により異なる。成人外傷患者に対するPVC製血液バッグ3週間保存血の2.5L輸血時のDEHP曝露量は、135.0 μg/kg/dayと推定された。この値はSjobergらが報告した3週間保存血輸血での曝露量1.3~2.6mg/kgに比較し低かった。国内流通製品におけるDEHP曝露量の上限値は、成人(体重50kg)患者で740ml以下、小児(体重11kg)患者で163ml以下の輸血では厚生労働省の設定したTDI値(40-140 μg/kg/day)の下限値を超えないので比較的少量の輸血では問題がないと考えられる。

輸血療法には短期大量輸血と長期間少量輸血がある。短期の大量輸血には急激な失血、手術中の患者、新生児置換輸血等があるが、いずれもDEHP曝露量は、比較的高い値となると推定される。白血病、再生不良性貧血等の長期間の少量輸血ではDEHPの曝露量は低いと考えられる。短期間の大量輸血を必要とする患者では、DEHP曝露量がTDIを超えても、患者の危機的状況、また、DEHP被曝期間が短いことを考慮すると、直ちに代替品に切り替えることが必須とは言い難い。

通常の輸血では全血に代えて赤血球、血小板、血漿の輸血が行われている。本研究では血液製剤としては血漿のみを対象とし、PVC製血液容器に保存した濃縮赤血球、血小板についてDEHPの溶出量を計測しなかったが、血液と血漿におけるDEHP溶出動態の比較から類推すると、赤血球、血小板でのDEHP溶出は血液、血漿に近似していると考えられる。乳児の交換輸血では血漿と濃縮赤血球が使用されている。交換輸血を受けた新生児のDEHP推定曝露量は比較的多量になるので、曝露量を低下させる処置が検討されるべきである。

DEHPには赤血球保護作用があり、PVCを血液バッグに使用することの有用性が指摘さ

れている。血液および血液製剤の容器としてPVCの有用性を視野に入れつつ、今後ともPVCを使用することの妥当性について検討する必要がある。

#### 2)人工腎臓用血液回路(血液透析回路):

血液透析回路使用による血液透析1回のDEHP溶出量は7.3mgであったが、この値はFaouziら報告した平均75.2mgに比較し低かった。しかし週3回透析を行った場合、成人透析患者のDEHP曝露量は66.7  $\mu$ g/kg/dayで、厚生労働省の設定したTDIの下限値をわずかに超えていた。

透析患者は透析治療を長期に渡り受けるために大量の被爆を受ける可能性がある。透析患者の血中DEHP量が高いという報告もあり、代謝異常にある透析患者へのDEHP被曝は最小限にすべきである。DEHP推定曝露量がさらに高い値となる小児、およびDEHPに対し高い感受性を示す妊婦の患者に使用する場合には、DEHPを含まない代替品の使用を検討すべきである。

#### 3)人工心肺回路:

今回は小児をモデルとした人工心肺回路につき評価した。人工心肺回路適用6時間における小児のDEHP推定曝露量は、334~721  $\mu$ g/kg/dayに達し、厚生労働省の設定したTDIを超えていた。

DEHP溶出量はチューブのタイプで異なり、共有結合タイプヘパリンコート製品(溶出量3.5mg/回路)では、ノンコート(7.5mg/回路)あるいはイオン結合型ヘパリンコート(10.1mg/回路)、同ノンコート(12.1mg/回路)製品に比較して相対的DEHP溶出量が少なかった。しかしヘパリンコートによるDEHP溶出の抑制は部分的にすぎなかった。

人工心肺の使用は、患者の生死に係わる重篤な場合が多く、現状ではPVC製以外の素材が使われていないことから、ISO10993-17に従ってBenefit factorを採用した判断が必要と考えられる。人工心肺回路は成人での使用が

多い。成人におけるDEHP曝露量を小児のそれから換算して求めると163~352  $\mu$ g/kg/dayとなり、小児に比較し曝露リスクは低いと推定される。生涯を通じて反復使用する可能性は低いこともあり、成人における人工心肺回路の使用が直ちに問題になるものではないと考えられる。しかしDEHPに対し高い感受性を有する新生児、幼児についてはDEHPの曝露量を低減する必要がある。

#### 4)PVC製輸液セットおよび延長チューブ:

PVC製輸液セットおよび延長チューブ使用により、脂溶性注射液を静脈内点滴投与したときの推定DEHP曝露量は、厚生労働省の設定したTDIと同等のレベルに近い値となる場合があることが明らかとなった。本研究では輸液の希釈率、流速などの条件は標準的なものを選択したが、実際の臨床の場ではより高い濃度の注射液やより長時間の点滴が行なわれる場合があり、また、ポンプ用輸液セットのようにチューブ長の長いものが使用される場合もある。従って使用条件ごとにDEHPの溶出量の確認が必要である。

輸液セット・延長チューブからのDEHP溶出は、輸液の疎水性等に関係している。ブドウ糖注射液にはDEHPの溶出がほとんど認められなかったが、親油性剤を含む注射剤等ではDEHP溶出量が増加する。脂溶性注射剤のPVC製輸液セットおよび延長チューブ使用による点滴においては、DEHP曝露に注意が必要である。今後輸液の疎水性とDEHP溶出量の関係を明らかにすることが重要である。

#### 5)PVC製栄養チューブ:

PVC製栄養チューブから人工ミルク中に溶出するDEHP量は比較的多く、体重1000gの未熟児の推定DEHP曝露量は、103.4  $\mu$ g/kg/dayに達する。実際の使用条件ではチューブ外表面が胃液に接触しており胃液によるDEHP溶出が予想され、曝露量はさらに多くなる可能性がある。使用対象が新生児、乳児等でDEHPに対し高い感受性を有することから、DE



HPを含まない代替品の使用を推奨する。特に未熟児に使用されるサイズの代替品を早急に開発する必要があると考えられる。

#### 6) Bis-GMA系コンポジットレジン:

Bis-GMA系コンポジットレジンによる歯冠修復における小児(体重20kg)のBPA曝露量は、78.7 pg/kg/dayであった。平成10年度厚生科学研究費補助金報告書でコンポジットレジン硬化体を人工唾液に浸漬したときの溶出量から求めた子供のBPA曝露量は58.1ng/kg/day(体重20kg、1gレジン治療、1週間)であった<sup>15)</sup>。このことは最近の製品ではBPAの溶出量が少なくなっていることを示している。この値はFDAの規制値185ng/kg/day、EUのSCFの報告にある仮のTDI値0.01mg/kg/dayを超えないので、充填用コンポジットレジンを用いた歯科治療におけるBPA曝露に起因する健康障害はないと考えられる。

#### 7) PC製矯正用ブラケット:

PC製矯正用ブラケットによる歯科矯正治療における小児(体重20kg)のBPA曝露量は3.2ng/kg/day、SCF報告に示されているTDI値(10 μg/kg/day)より低値であった。ブラケットによる歯科矯正治療におけるBPA曝露に起因する健康障害はないと考えられる。しかしブラケットからはBPA以外に弱いエストロゲン作用を有するt-BuP、p-CPの微量溶出があるので、今後総合的曝露量を求めリスクを評価する必要がある。

#### 8) 義歯裏装材:

義歯裏装材装着によるDBP曝露量の上限值は、成人の場合21.5 μg/kg/dayで厚生労働省生活衛生局の報告書記載のTDI 66 μg/kg/day、およびオランダのTDI 52 μg/kg/dayに比較し1/2~1/3以下であった。義歯裏装材装着におけるDBP曝露に起因する健康障害はないと考えられる。しかし義歯裏装材は長期間反復使用されるので代謝異常の患者への使用については曝露量の低減を検討すべきである。

#### 9) PVC製グローブ:

PVC製グローブからのDEHPの溶出量は、歯科的利用においては厚生労働省が設定したTDIに比較し遙かに低値であった。PVC製グローブの歯科治療におけるDEHP曝露に起因する健康障害はないと考えられる。

10) DEHP曝露は複数の医療行為で遭遇する複合曝露があり、さらに医療行為だけでなく玩具、室内空気、建築材、衣服、食物等から複合的に起きることが明らかとなっている。少なくとも医療行為で生ずる複合曝露の総量を考慮したリスク評価を行い、その結果を医療に反映させることが重要である。

### E. 結論

PVC製の血液バッグ、血液透析回路・人工心肺回路およびチューブ(ノンコート、コート各2製品)、輸液セットおよび延長チューブ(PVC製および非PVC製各1製品)、栄養チューブ(1製品)、Bis-GMA系歯科充填用コンポジットレジン(4製品)、PC製歯科矯正用ブラケット(4製品)、歯科用義歯裏装材(4製品)、PVC製グローブ(2製品)を各臨床使用条件に則した生体外条件下におけるDEHP、DBPおよびBPA等の溶出量を計測し、それらをもとに曝露量の推定を行い、以下の結果を得た。

1. 上記のPVC製品全てからDEHPの溶出が、可塑剤を含有する義歯裏装材からDBPの溶出が、PC製矯正用ブラケットからBPAの溶出が認められた。Bis-GMAを主成分とする充填用コンポジットレジンからのBPA溶出は検出限界以下であった。DEHP、BPAの溶出は時間依存的に増加した。非PVC製チューブ製品ではDEHPの溶出が無く、また共有結合型ヘパリンコーティングチューブ製品でノンコートチューブに比較しDEHPの溶出量が少なかった。

2. PVC製血液バッグ保存血の輸血によるDEHP推定曝露量は輸血量に依存する。成人

(体重50kg)患者に2.5L輸血したときDEHP推定曝露量の上限値は135.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、新生児(体重3kg)患者に200mlの輸血をしたときの曝露量は181  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で、厚生労働省の設定した耐容1日摂取量(TDI)40~140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 以上となった。短期の大量輸血を必要とする患者ではTDIを越えるとしても危機的状況を考慮すべきであるが、DEHPに対して高い感受性を示す患者への輸血については、曝露量低減の方策をとるべきである。DEHPには赤血球保護作用があり、PVCを血液バッグとして使用することの妥当性について今後とも検討する必要がある。

3. PVCを使用した血液透析回路使用による通常の1回の血液透析における成人のDEHP推定曝露量は66.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、小児患者の換算曝露量は42.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ でいずれも厚生労働省の設定したTDI(40~140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )の下限値を僅かに超えていた。透析は連続・長期適用されることからDEHPに対して高い感受性を示す患者に対する適用では、曝露量低減の方策を導入すべきである。

4. PVCを使用した人工心肺回路適用6時間における小児患者の推定DEHP曝露量は、334~721  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、成人患者の換算DEHP曝露量163~352  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で、厚生労働省の設定したTDI(40~140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )を超えていた。人工心肺回路使用は重篤な成人患者の場合が多く、また反復被爆の可能性が低いのでベネフィットを考慮すべきである。しかし新生児では曝露量、感受性を考慮しDEHP曝露量を低減する方策を導入すべきである。

5. PVC製輸液セットおよび延長チューブを使用した1回の脂溶性注射剤点滴投与における成人のDEHP推定曝露量は、9.4~107  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で厚生労働省の設定したTDI(40~140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )の下限値を超える場合があった。脂溶性の注射剤の点滴ではDEHPの溶出量が増加すると予想されるので、使用毎

にDEHP曝露量を推定し適正な使用が必要である。

6. PVC製栄養チューブを使用した人工ミルク投与におけるDEHP推定曝露量は、未熟児では103.4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となり、TDI(40~140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )の下限値を超えた。未熟児等DEHPに対し高い感受性を有する患者に栄養チューブを適用する場合は、DEHPを含有しない代替品の使用することを推奨する。

7. Bis-GMA系充填用コンポジットレジンの使用におけるBPAの推定曝露量は、78.7pg/kg/dayで、EUのSCFが公表したTDI(10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )以下であった。Bis-GMA系充填用コンポジットレジンの使用によるBPA暴露に起因する健康障害はないと考えられる。

8. PC製矯正用ブラケットの使用における推定BPA曝露量は、6~7才児で3.2ng/kg/dayでEUのSCFが公表したTDI(10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )以下であった。PC製矯正用ブラケットの使用によるBPA暴露に起因する健康障害はないと考えられる。

9. 義歯裏装材装着における成人のDBP推定曝露量は、21.5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で、TDI(66  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )以下であった。成人において義歯裏装材装着によるDBP暴露に起因する健康障害はないと考えられる。

10. PVC製グローブの歯科的使用による3才児のDEHP推定曝露量は、0.41  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ でTDI(40~140  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ )以下であった。PVC製グローブの歯科的使用によるDEHP暴露に起因する健康障害はないと考えられる。

11. DEHPの計測は操作過程での汚染により困難な場合があるが、輸液中のDEHPの分析において、カラムスイッチング液体クロマトグラフィー/質量分析法は簡便・迅速な直接分析であることが判明した。

以上のごとく本研究により上記医療用具の臨床適用における安全性と問題点が明らかとなり、これら医療用具の適正使用の基本が確立した。

## F.健康危険情報

特記事項なし。

## G.研究発表

### 1. 論文発表

1) Inoue K., Higuchi T., Okada F., Iguchi H., Yoshimura Y., Sato A. and Nakazawa H.: The validation of column-switching LC/MS as a high-throughput approach for direct analysis of di(2-ethylhexyl)phthalate released from PVC medical devices in intravenous solution. J Pharm. Biomed. Anal. (投稿中)

2) Hayashi Y., Matsuda R., Haishima Y., Yagami T. and Nakamura A.: Validation of HPLC and GC-MS systems for bisphenol-A leached from hemodialyzers on the basis of FUMI theory. J. Pharm. Biomed. Anal., in press (2002).

### 2. 学会発表

1) 井之上浩一, 奥村紘代, 吉村吉博, 中澤裕之, 伊藤裕子, 岡尚男, 月岡忠, 寺澤潤一, 牧野恒久: ポリ塩化ビニル製医療用具の安全性評価(第1報): GC/MSによる点滴用チューブ中の残留添加物の分析 日本薬学会第122年会, 千葉, 2002・3

2) 関澤 純, 齋島由二, 土屋利江: ビスフェノールA重合樹脂成型血液透析器使用のリスク・ベネフィット分析. 第14回日本リスク研究学会(2001年9月).

## H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし。

## I.参考文献

1) European Chemicals Bureau: Risk Assessment of Bis(2-ethylhexyl)phthalate, Final report, Chapters 4-6, September 2001.

2) 日本歯科理工学会: 歯科器材調査研究委員会報告書, 内分泌攪乱作用が疑われるビスフェノール Aを主とする化学物質と歯科材料との関わりについて, 2000年3月.

3) Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration: Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices. 2001.

4) Health Canada: DEHP in Medical Devices, An Exposure and Toxicity Assessment, 2001, Revised: February 2002.

5) 厚生労働省: Web at [http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s0006/txt/s0614-1\\_13.txt](http://www1.mhlw.go.jp/shingi/s0006/txt/s0614-1_13.txt)

6) U.S. Food and Drug Administration: Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices. September 2001.

7) The Netherlands National Institute of Public Health and the Environment: Phthalates, Bis(2-ethylhexyl)phthalate and Butyl phthalate, In Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels, RIVM report 711701 025, March, 2001.

8) シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会, 中間報告書, 平成12年12月15日.

9) Canadian Environmental Protection Act: Priority substances list, Assessment report, Dibutyl phthalate, 1994.

10) European Commission, Scientific Committee on Foods, Opinion on Bisphenol A, SCF/CS/PM/3936 Final, 2002.

- 11) U.S. Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Food Additive Safety: CEDI/ADI Table in "Food Contact Substance Notification Program's Cumulative Estimated Daily Intake/Acceptable Daily Intake Database" May, 2000.
- 12) ISO / DIS 10993 - 17.2: Biological evaluation of medical devices - Part 17: Method for the establishment of allowable limits for leachable substances using health based risk assessment.
- 13) 宮谷信太郎、柳沢洋之ほか: 光重合型充填剤から溶出するBPAの測定, 歯科材料・器械, 20(特別号38)110, 2001.
- 14) 佐藤温重: 高分子有機材料系医療用具の安全性に関する研究、平成9年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書, 1998.
- 15) 本郷敏雄: 歯科材料中の分析, 医療材料などにおけるエンドクリン阻害物質に関する研究, 平成10年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書, 21-32, 1999.
- 16) 本郷敏雄, 大月昌幸, 田上順次, 佐藤温重: 歯科材料中の分析, 医療用具などにおけるエンドクリン阻害物質に関する研究, 平成11年度厚生科学研究費補助金報告書, 22-32, 2000.
- 17) 佐藤温重, 本郷敏雄, 宮崎隆, 玉置幸道, 井口詔雄, 佐久間徳広: 医療用具の溶出試験情報の調査, 医療用具の適正使用に関する研究、平成12年度厚生科学研究費補助金研究成果報告書, 157-172, 2001.