

している人は、男女とも55才以上に多い。玉置らは材料を人工唾液に24時間浸漬した結果、DBPの溶出量を報告しており、この実験結果に基づいて曝露量を推定した。

#### A. 4

歯科治療は口腔内の小手術であり、グローブを装着して行われる。使われるグローブの材質は多くの場合ラテックスであるが、患者や術者のアレルギーの問題もあり、PVC製グローブが使われることがある。又、衛生士が装着して器具や歯科材料に直接接触したり、口腔衛生指導をすることがある。これらにより、患者の唾液に直接・間接に接触し、唾液に溶出したジ（2-エチルヘキシル）フタル酸エステル（DEHP）が患者に曝露される。

本郷らは、PVC製グローブの片面をヒト唾液に最長24時間接触させ、DEHPの溶出量を報告した。

グローブは幼児を含むすべての患者に使用されるものであり、治療時の短時間の接触ではあるが、報告された24時間の溶出量に基づいて曝露量を推定した。

以上、本研究では、有機歯科材料からのBPA、DBP及びDEHPの溶出に関するデータベースを構築することを目的とした。

### B. 研究方法

#### B. 1

本郷らは、ヒト唾液にBIS-GMA系コンポジットレジンの硬化体を浸漬し、溶出するBPA、トリエチレングリコールジメタクリレート及びBP-3などを確認・定量し報告した。

使用された市販2製品（製品A、製品B）の24時間浸漬後のBPA溶出量は両製品ともに検出限界以下であり、実験の定量下限値はAに対して9.2ng/g resin、Bに対して11.0ng/g resinであった。このことから、11.0ng/g resinを溶出の基礎数値として曝

露量を推定した。

#### B. 2

本郷らは市販4種類のPC製ブラケットを唾液に浸漬し、主な溶出物質並びに残留物質としてBPA、p-t-ブチルフェノール及びp-クミルフェノールを確認・定量し報告した。各物質の溶出量及び残留量は製品により値がかなり異なっており、24週間の浸漬により溶出したBPA量は5.4~30.2  $\mu\text{g/g resin}$ であった。曝露量を計算するに当たっては、実際の口腔内環境下は浸漬実験よりも過酷であることを考えて、30  $\mu\text{g/g resin}$ を基礎数値とした。

一方、ブラケット及びその使用実態を調査し、ブラケットの種類と特徴、装着期間、矯正を始める年齢と動機を明らかにした。このブラケットに対する調査結果と溶出実験の結果から曝露量を計算した。

#### B. 3

玉置らは、人工唾液に市販義歯床用弾性裏装材4製品より調製した完全硬化試料及び不完全硬化試料を浸漬し、溶出したDBPを定量し報告した。

24時間浸漬した場合のDBPの溶出量は、完全硬化試料では13.1~179.1  $\mu\text{g/g}$ 材料であった。曝露量の計算は、完全硬化試料の溶出量を基に行った。

#### B. 4

本郷らは、ヒト唾液に市販PVC製グローブA、B2製品を24時間片面接触させ、溶出するDEHP及びその加水分解物であるモノエチルヘキシルフタル酸エステルを定量し報告した。AのDEHP溶出量は37ng/cm<sup>2</sup>、Bからは検出されなかったことから、A製品の数値により曝露量を推定した。

#### B. 5

体重は、年齢区分別体位基準値を参考に推

定した。基準値は一定の幅を持たせた記述になっているので、ここではリスクが重くなるように軽い方の体重を用いた。

### C. 研究成果

#### C. 1 BIS-GMA系コンポジットレジンからのBPAの曝露量

##### 1. 治療上の使用実態

###### (1) 年令と体重

3才以前の幼児は實際上治療ができないので、3才以上の乳歯・永久歯のう蝕部位への充填に使用されることが多い。平成11年の歯科疾患実態調査報告によれば、0～12才の人でう蝕の処置完了、未処置及び処置・未処置を併有する者及び未処置の者は6～9才が最も多く、8才で約88%、6、7及び9才は、

夫々約80%であった。そこで、対象年令を6～9才、体重20kgとした。

###### (2) 使用されるレジンの量の推定

歯種、窩洞の級、窩洞の大きさ、処置歯の数によって異なるが、6～9才の学童はすべての歯が充填対象となるので、その歯数を22本、1歯あたり約0.02～0.1g、平均約0.04gのレジンをすべての歯に充填されたとして、使用されるレジンの量を1gとした。

##### 2. 曝露量の推定

7日間のBPAの溶出量	11.0ng/g resin
1日当りのBPAの溶出量	1.57ng/g resin
体重20kgの場合の曝露量	78.7pg/kg体重/日

#### C. 2 PC製ブラケットからのBPAの曝露量

##### 1. ブラケットの使用実態

###### (1) ブラケットの種類と特徴

種類	メタル	レジン	セラミック
主成分	ステンレスが主に使用されており、その主成分はFe、Cr、Ni	PC系が主体（PC80～90%）	ジルコニア系 アルミナ系
使用部位	全歯	前歯1、2、3番	全歯
長所	変質・変形がない 破折しにくい	審美性がよい 安価	審美性がよい 変質しない
欠点	審美性が劣る 腐食することがある	変形することがある 摩耗することがある	対合歯をいためることがある 撤去時に歯を痛めることがある 破折することがある 高価
使用比率（%）	約70	約30	2～3

###### (2) 装着期間

通常2～3年

###### (3) 患者数の男女比（%）

男性 30～40

女性 60～70

(4) 矯正を始める年齢と動機

矯正開始年齢	動機
6、7才	前歯の歯並びが悪い
9、10才	犬歯の萌出誘導
12才位	白歯の萌出完了時期
17才位	顎の成長完了時期

但し、保険による矯正治療を除く

2. 平均的使用量の推定

PC製ブラケットの装着数は、通常、対面して目立ちやすい前歯の1、2、3番の歯で使用されることが多く、上下顎の左右側合計で12個となるが、主として審美性重視の理由から選択されることを考慮して、それより多い20個とした。20個のレジン重量は360mgである。

3. 体重の推定

患者の体重は、矯正開始年齢6～7才、9～10才、12才位及び17才位を夫々20、25、30、及び40kgとした。

4. 曝露量の推定

PC製ブラケットからのBPAの曝露量に関しては、本郷らの実験により24週間の唾液浸漬によるBPAの溶出量が30 $\mu$ g/g resinであったことから、ブラケット20個の1日当りに換算すると64.2ngとなり、最も早く矯正する6～7才の1日当たりの曝露量は3.2 ng/kg体重/日、17才では1.6 ng/kg体重/日と計算された。

年齢とBPA曝露量の推定

年齢	BPA ng/kg体重/日
6～7才	3.2
9～10才	2.6
12才位	2.1
17才位	1.6

C. 3 義歯床用弾性裏装材からのDBPの曝露量

1. 義歯床用弾性裏装材の使用実態

義歯床用弾性裏装材は全部床義歯で使用される場合が多い。その中でも、上顎よりも下顎の全部床義歯に多く使われている。製品は粉末と液の組合わせから成り、適時メーカーの指定する比率で混合・練和される。練和したペースト状の材料を義歯床の粘膜面に多い目に盛り、患者の口腔内に戻して圧接し、はみ出した余分の裏装材はトリミングにより取り除かれる。1床当たりの使用量は上顎の方が多く、上下顎分としてこれを6gとしたが、トリミングによって除かれるので、実際に口腔内に適用される量は2～4gである。歯科疾患実態調査報告によれば、装着は男女とも増加する年齢が55才の層であり、体重は50kgとした。

2. 曝露量の推定

玉置らの実験により24時間の浸漬実験によるDBPの加算溶出量が179.1 $\mu$ g/g 材料であったことから、曝露量は使用材料6g、体重50kgとして21.49 $\mu$ g/kg体重/日と計算された。

C. 4 PVC製グローブからのDEHPの曝露量

1. 治療上の使用実態

(1) 対象年齢

通常、歯科治療を受けることが可能になる年齢は3才とされるので、その体重を10kgとした。

(2) 接触面積、接触時間

5指の片手指先部分の表面積は110cm<sup>2</sup>であり、両手で220cm<sup>2</sup>となる。計算は片手指先が接触するとし、接触時間は現実にはあり得ないが、24時間と仮定した。

2. 曝露量の推定

PVC製グローブ1cm<sup>2</sup>、24時間接触でDEHPの溶

出は37ngと報告されている。溶出量は指先片手で4,070ngとなるので体重10kgの場合の1日当たりの曝露量は0.41 $\mu$ g/kg体重/日と計算された。

#### D. 考察

歯科用有機材料から溶出するBPA、DBP及びDEHPの患者に対する曝露量のデータベースを構築するためには、使用実態に近い実験条件で得られた溶出量と、診療の現場での使用状況を併せて検討し、材料の使用量、患者の年齢、体重などを夫々リスクを重くする配慮をした上で推定しなければならない。本報告において、本郷らはBIS-GMA系コンポジットレジン、PC製ブラケット、PVC製グローブを、玉置らは義歯床用裏装材を取り上げ、溶出実験を行い、BPA、DEHP、DBPなどの溶出量を報告した。

本研究では、これらの実験結果に基づき、曝露量を推定した。推定に当たって年齢は、BIS-GMA系コンポジットレジン充填治療を最も多く受診する6~9才とし、PVC製グローブは受診可能年齢である3才、PC製ブラケットは矯正を始める年齢である6~7才、義歯裏装材は全部床義歯を装着する年代の55才以上とし、体重はリスクを重く評価するため、夫々20kg、10kg、20kg及び50kgといずれも軽い体重を当てはめた。

推定された夫々の曝露量を体重当りの1日の摂取量として計算し、この値を公表されているTDIと比較した。(表1)

BIS-GMA系コンポジットレジン、レジンの材料の60%程度を占めるBIS-GMA自体の高純度品が使われている現状にある。6~9才の学童が、仮に1gのレジンを充填されたとしてもBPAの曝露量は78.7pg/kg体重/日であった。

PC製ブラケットは、6、7才の学童が20歯に装着したとしても同様に3.2ng/kg体重/日

であり、いずれもSCF報告に示されている仮のTDI(10 $\mu$ g/kg体重/日)と比較して遥かに小さな値であった。

義歯床用弾性裏装材は上下顎への使用を目的として練和される最大量6gがすべて使われたとしたとき、DBPの曝露量は21.5 $\mu$ g/kg体重/日であった。この値はオランダの報告に示されているTDI(52 $\mu$ g/kg体重/日)の約1/2であった。

PVCグローブは、医師、歯科衛生士に着用されることがあり、すべての患者に、直接・間接的に接触し、唾液を通してDEHPが曝露される可能性がある。術者の片手指先が24時間、直接3才児の口腔に接触すると仮定したときDEHPの曝露量は0.41 $\mu$ g/kg体重/日と計算された。この値は接触を24時間とした場合であるが、厚生労働省のTDI(40~140 $\mu$ g/kg体重/日)よりも遥かに小さな値であった。

以上、実験値を基に推定した歯科用有機材料であるBIS-GMA系コンポジットレジン、PC製ブラケット、義歯床用弾性裏装材及びPVC製グローブからのBPA、DBP及びDEHPの曝露量はいずれも公表されているTDIよりも小さな値であった。このことから歯科治療においてこれらの曝露による健康被害は考えにくいですが、特にBPAは未解決の問題もあり、治療上の曝露はできるだけ低減する努力が必要である。又、これらの物質は食品や環境から日常的に複合的に曝露されていることが知られており、材料メーカーは原料の厳選、構成成分や溶出を極力抑制する研究を行なうと共に、常に安全性に関する情報を収集し評価することが必要と考えられる。

#### E. 結論

BIS-GMA系コンポジットレジン、PC製ブラケット、義歯床用弾性裏装材及びPVC製グローブからのBPA、DBP及びDEHPの溶出量および

それら材料の使用実態に基づいて、治療における夫々の曝露量を評価した。BPAはBIS-GMA系コンポジットレジンからは充填処置を最も多く受ける6～9才、体重20kgの学童に1g充填されたとして78.7pg/kg体重/日、PC製ブラケットからは矯正開始年齢6～7才、体重20kgの学童が20個装着したとして、3.2ng/kg体重/日の曝露量が推定された。義歯裏装材6gを55才、体重50kgの成人に使用したとして、曝露されるDBPは、21.5μg/kg体重/日と推定された。PVC製グローブからのDEHPは、グローブ片手の指先が3才、体重10kgの幼児に24時間接触したとして0.41μg/kg体重/日の曝露と推定された。これらの曝露量は公表されている夫々のTDIよりも小さかった。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

なし。

1. 論文発表
2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

表1. 調査した歯科材料の曝露量

歯科材料名	溶出量 (実験値)	曝露量推定の数値と曝露量					TDI *
		使用量	期間	年齢 (才)	体重 (kg)	曝露量 *	
BIS-GMA系 コンポジットレジン	BPA 11.0ng/g resin/1週	1g	—	6～9	20	78.7pg	10μg (仮)
PC製矯正用 ブラケット	BPA 30.2μg/g resin/24週	20個 (0.36g resin)	—	6～7	20	3.2ng	10μg (仮)
義歯床用 弾性裏装材	DBP 179.1μg/g 材料/24時間	6g	—	55以上	50	21.5μg	52μg
PVC製グローブ	DEHP 37.1ng/ cm <sup>2</sup> /24	片手5指の 指先110cm <sup>2</sup>	24時間	3	10	0.41μg	40～ 140μg

\* ; /kg体重/日

#### I. 文献及びその抄録

BPA、DBP、DEHPの安全性に関する研究は数多くあり、これらを集めて国家レベルでの検討がなされ、報告されている。以下、その主要なものを紹介し、要点を抄録した。

##### 1. 平成11年度厚生科学研究 補助金研究報告書

ポリカーボネート製ブラケットを12週間人工唾液に浸漬したところ13μg/g resinの

BPAが溶出した。体重20kgで最大32歯に装着した場合、1日当たりの摂取量は約4ng/kg/日となる。

本郷敏雄ら：平成11年度厚生科学研究 補助金研究報告書「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」、歯科材料中の分析 P.22、2000.

##### 2. 本報告書 (本郷敏雄ら)

ポリカーボネート製ブラケットを24週間唾

液に浸漬したところ最大30  $\mu\text{g/g}$  resinのBPAが溶出した。体重20kgで20歯に装着した場合、1日当たりの摂取量は約3ng/kg/日となる。

本郷敏雄ら：平成13年度厚生科学研究 補助金研究報告書「プラスチック製医療用具に係る溶出物の曝露量の評価に関する研究」、唾液に浸漬した歯科用有機材料の分析2002。

### 3. 第6次改定日本人の栄養所要量

年令区分別体位基準値（平成12年度～平成16年度）では日本人の0ヶ月～70才以上までを12段階に区分し、6～8才以上は、男女別の体重を示している。

公衆衛生審議会：日本人の栄養所要量の改定について（答申）。公衛審第13号、表1、平成11年6月28日。

### 4. 日本歯科理工学会歯科器材調査研究委員会報告

海外で報道された「歯科材料から環境ホルモン（BPA）が溶出している」を契機に、わが国でもNHKはじめマスコミで取り上げられて社会問題となったため、日本歯科理工学会は学会内に研究委員会を設けて、歯科材料とBPAに関する総合的な検討を行い、平成12年3月に報告書をまとめた。

報告書は、BPAの無作用量については明確な結論は出ていないとした上で、無作用量を0.2  $\mu\text{g/kg}$ 体重/日としている。但し、この数値はin vitroの研究結果である。尚、学会では、引き続いて歯科材料全般についての安全性について検討し、その結果の要旨が報告（歯科材料・器械、21、特別号39、2002）された。

### 5. 米国国家毒性計画報告書

BPAその他環境中の内分泌作用を示す物質の実験動物への影響に関する内外の文献査読を行って報告している。

BPAのラットにおけるLOAELは50mg/kg/日とし、低用量作用は5mg/kg/日以下で観察されるホルモン様の影響であると定義している。文献査読の結果、低用量影響が認められるという報告と認められないという報告があるため、現時点では人の健康影響については論ずることができないとし、TDIの決定に至っていない。

National Toxicology Program: Endocrine Disruptors Low-Dose Peer Review. Executive Summary p. i ~ iv. August, 2001

### 6. SCF報告書

食品と接する容器からのBPAの曝露量と毒性実験に関する文献を評価して、報告している。

BPAのNOAELを5mg/kg体重/日（経口）とし、これに不確実係数（uncertainty factor；UF）を考慮した仮のTDI（temporary TDI）を10  $\mu\text{g/kg}$ /日とした。

UFとして種差10、個体差10、不確実性5を当てはめ、この積500でNOAELを除して仮のTDIとしている。

European Commission, Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on Bisphenol A, SCF/CS/PM/3936 Final p. 12, 3 May, 2002.

### 7. 歯科疾患実態調査報告

昭和32年に第1回の調査が行われ、以後6年間隔で8回目の調査が平成11年11月に行われた。この報告は、わが国の歯科保健状況を詳細に調査してまとめられたものである。平成11年版（厚生省健康政策局調査）、厚生労働省医政局歯科保健課編 口腔保健協会

### 8. 薬事工業生産動態統計年報

厚生省令に基づいて企業が毎月報告する医

薬品、医療用具（歯科材料はここに入る）、衛生材料等の生産、輸入・輸出数量、従業者数などを集計して月報とし、さらにそれらをまとめたものが年報である。

平成12年版、厚生労働省健康政策局経済課編集 薬業時報社

#### 9、オランダ RIVM report 711701

DEHP、DBP、DEP及びBBPの安全性について再評価を行い、夫々のTDIを、4、52、200及び500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と報告した。そして、フタル酸エステルが混合状態の時は、TDIを4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とするよう注意している。

Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible risk levels. (2001年3月)

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



### Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

#### 1. 論文発表

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 intra-venous solution. J. Pharma. Biomed. Anal. (投稿中)

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

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

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).

### Ⅳ.研究成果の刊行物・別冊

なし