

DEHPを使用しているのが現状である。しかし、本研究で得られた知見により、PVC製医療用具からのDEHP溶出は用具自体の材質や可塑剤を変更しなくとも、簡単な表面処理によって抑制または低減化できる可能性が強く示唆された。現在までに、グロー放電などのプラズマ処理による表面加工を用いてPVC製品からのDEHP溶出を抑制する手法が報告されているが<sup>8)</sup>、原理上、同処理は真空中で行う必要があるのに対し、本研究で見出した紫外線照射による表面加工は比較的容易且つ安価に行うことができるため、工業化への応用も期待される。また、本研究では、PVC製品の耐久性が比較的高いことも確認された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究成果

- 1) 靛島由二, 中澤裕之, 本郷敏雄, 宮崎隆, 佐藤温重. プラスチック製医療用具からのフタル酸エステル類の溶出特性とリスク評価. 医療材料・医療機器の安全性と生体適合性 (土屋利江監修), p.235-259, シーエムシー出版 (2003).
- 2) 靛島由二, 樋口多恵, 井之上浩一, 長谷川千恵, 矢上 健, 土屋利江, 中橋敬輔, 中澤裕之. PVC製医療用具からの可塑剤溶出量を予測する簡易評価系の開発. 日本薬学会第124年会 (2004年4月・大阪)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

UV照射を利用した表面加工処理による軟質プラスチック製品からの可塑剤溶出制

御 (特許出願準備中)

#### 【参考文献】

- 1) R. Poon, P. Lecavalier, R. Mueller, V. E. Valli, B.G. Procter, I. Chu, Food Chem. Toxicol.; 35, 225-239 (1997).
- 2) R. W. Tyl, C. J. Price, M. C. Marr, C. A. Kimmel, Fundam. Appl. Toxicol., 10, 395-412 (1988)
- 3) 平成11年度厚生科学研究費補助金(生活安全総合研究事業) 報告書, “フタル酸エステル類及びフェノール類の食品汚染実態及び摂取量に関する調査研究”(2000).
- 4) 厚生労働省【食品衛生調査会・器具容器包装部会合同会】(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))
- 5) Center for Devices and Radiological Health, U.S. Food and Drug Administration (FDA) (Web at <http://www.fda.gov/cdrh/newpg.html>) September (2001).
- 6) Health Canada Expert Advisory Panel on DEHP in Medical Devices (Web at <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmleng/whatsnew.html>) January (2002).
- 7) 医薬品・医療用具等安全性情報 No.182, 厚生労働省医薬局
- 8) Miyamoto M. and Sakakawa S. Effects of plasticizers and plastic bags on granulocyte function during storage. Vox Sang., 53, 19-22 (1987).

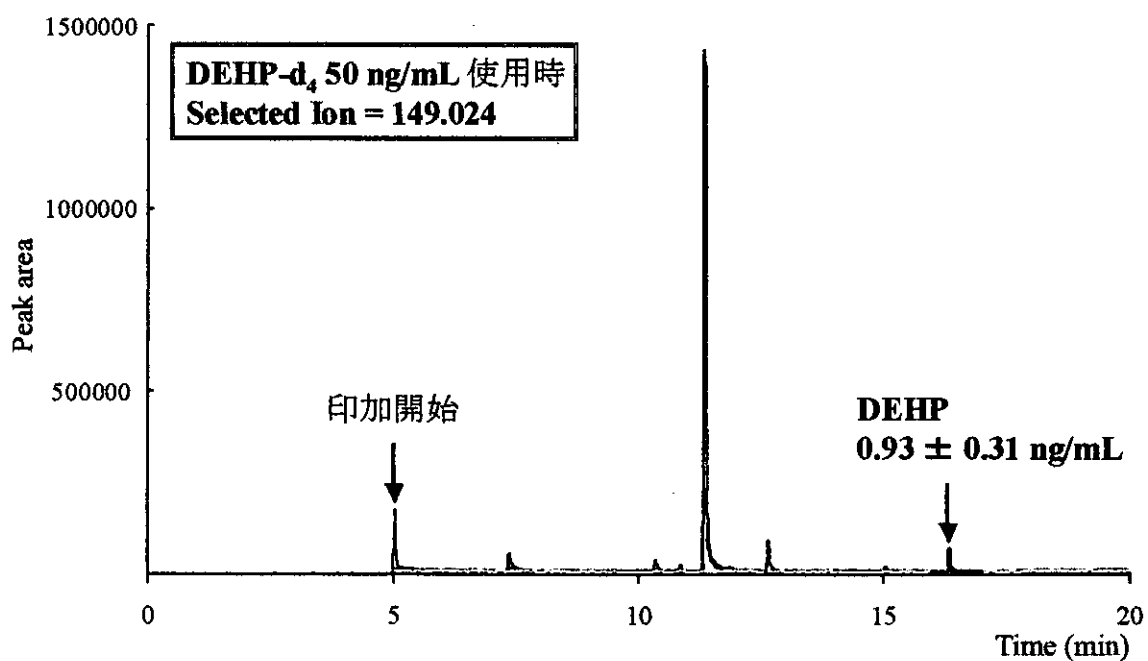


Fig. 1 DEHP 分析におけるバックグラウンド解析

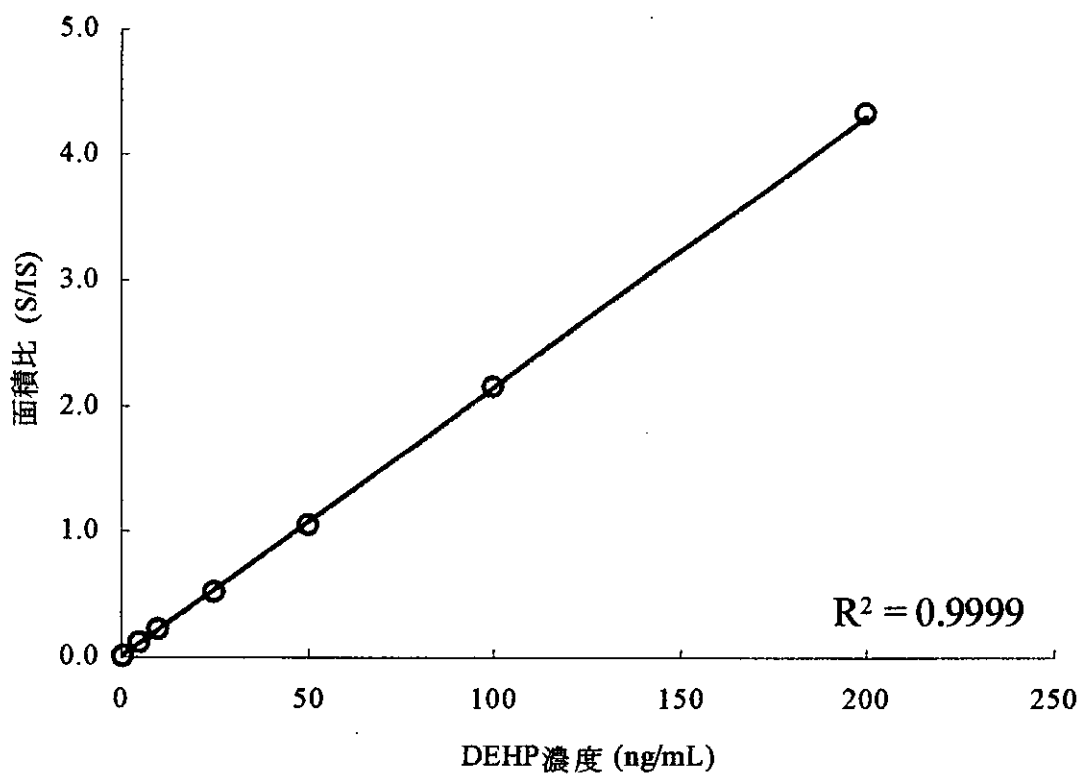


Fig. 2 DEHP / DEHP-d<sub>4</sub> 相对検量線

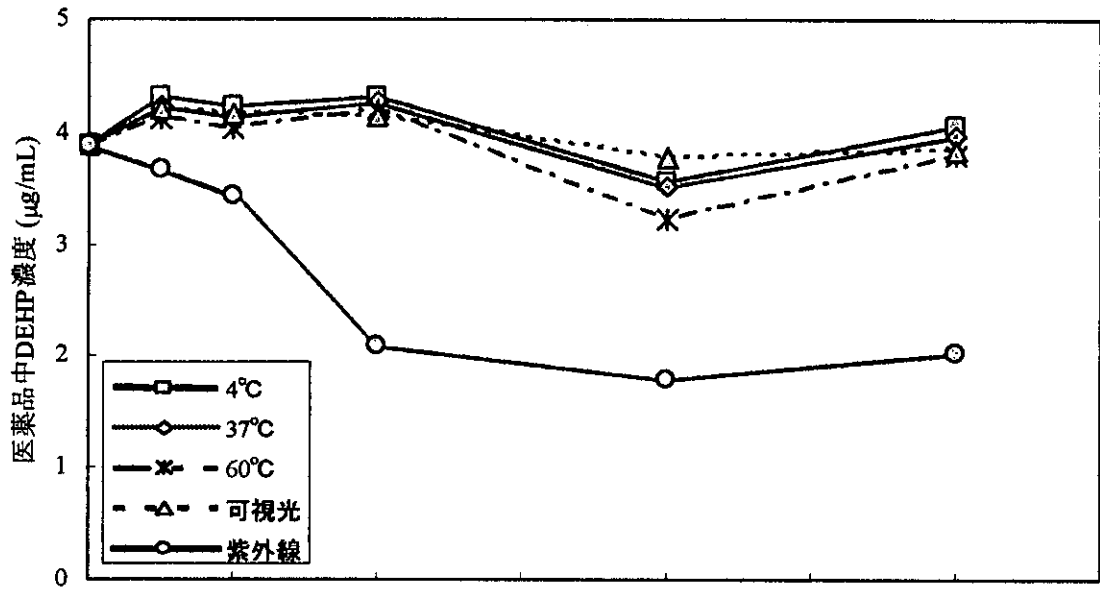


Fig. 3 PVC シートからの DEHP 溶出試験

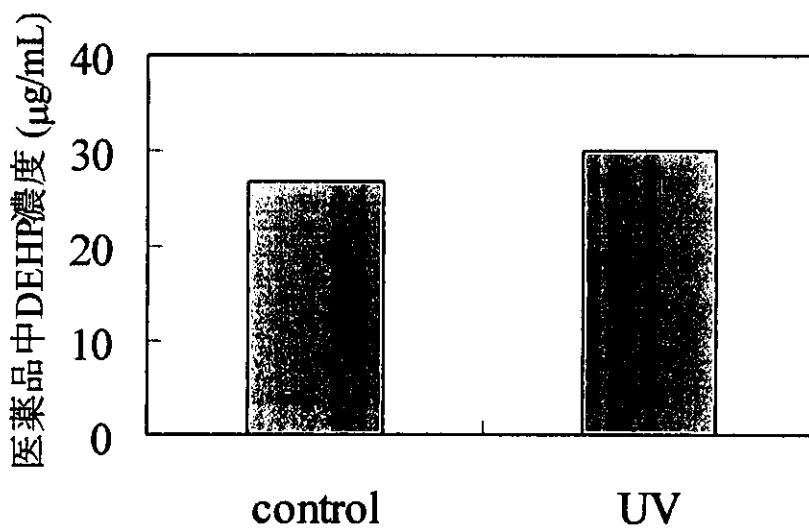


Fig. 4 PVC チューブからの DEHP 溶出試験

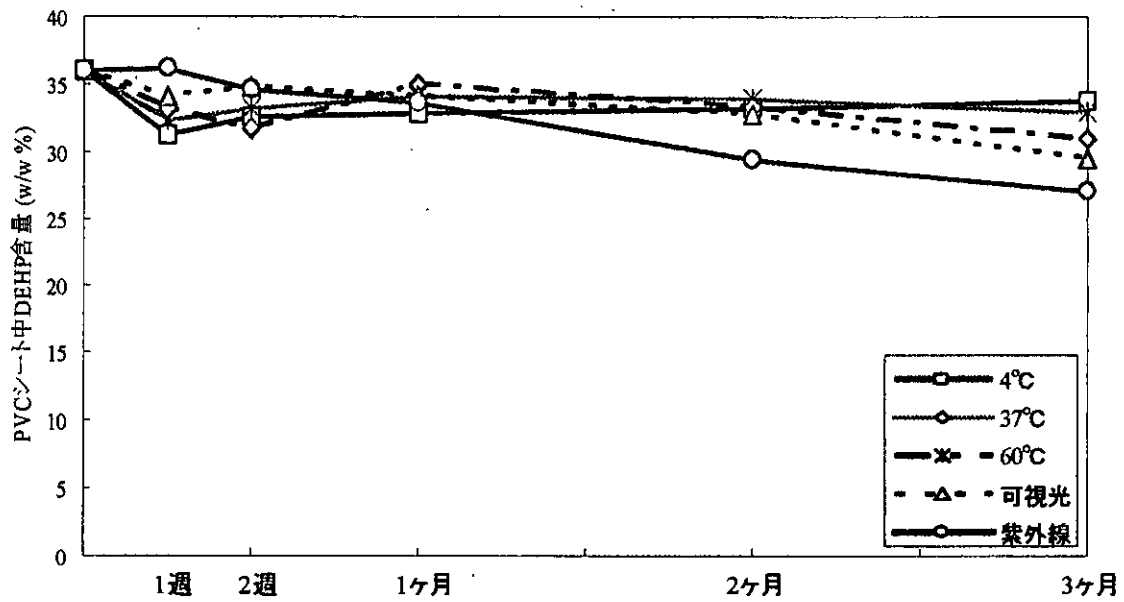


Fig. 5 PVC シートの DEHP 含量の変化

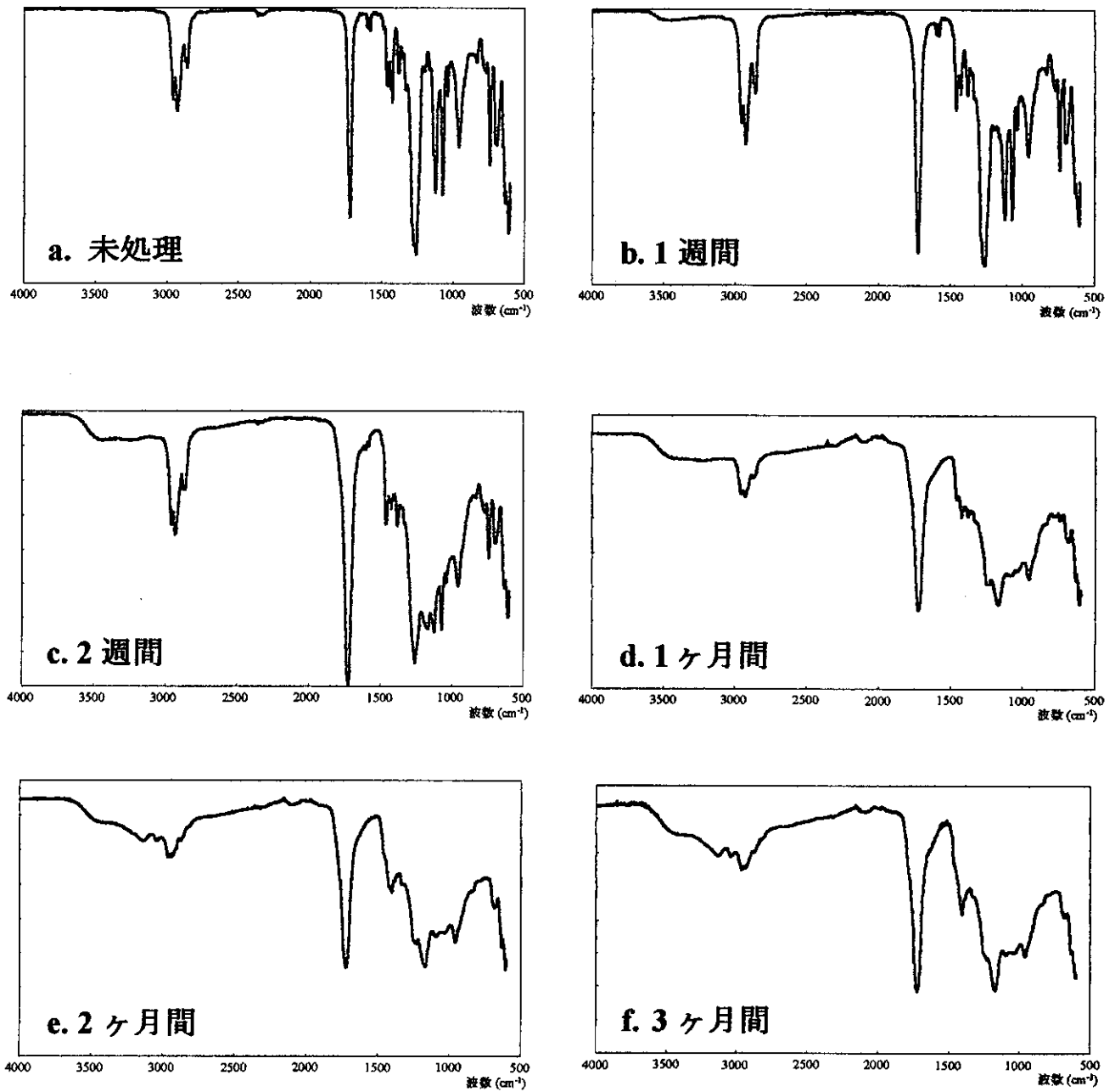


Fig. 6 紫外線照射 PVC シート (照射面) の IR スペクトル

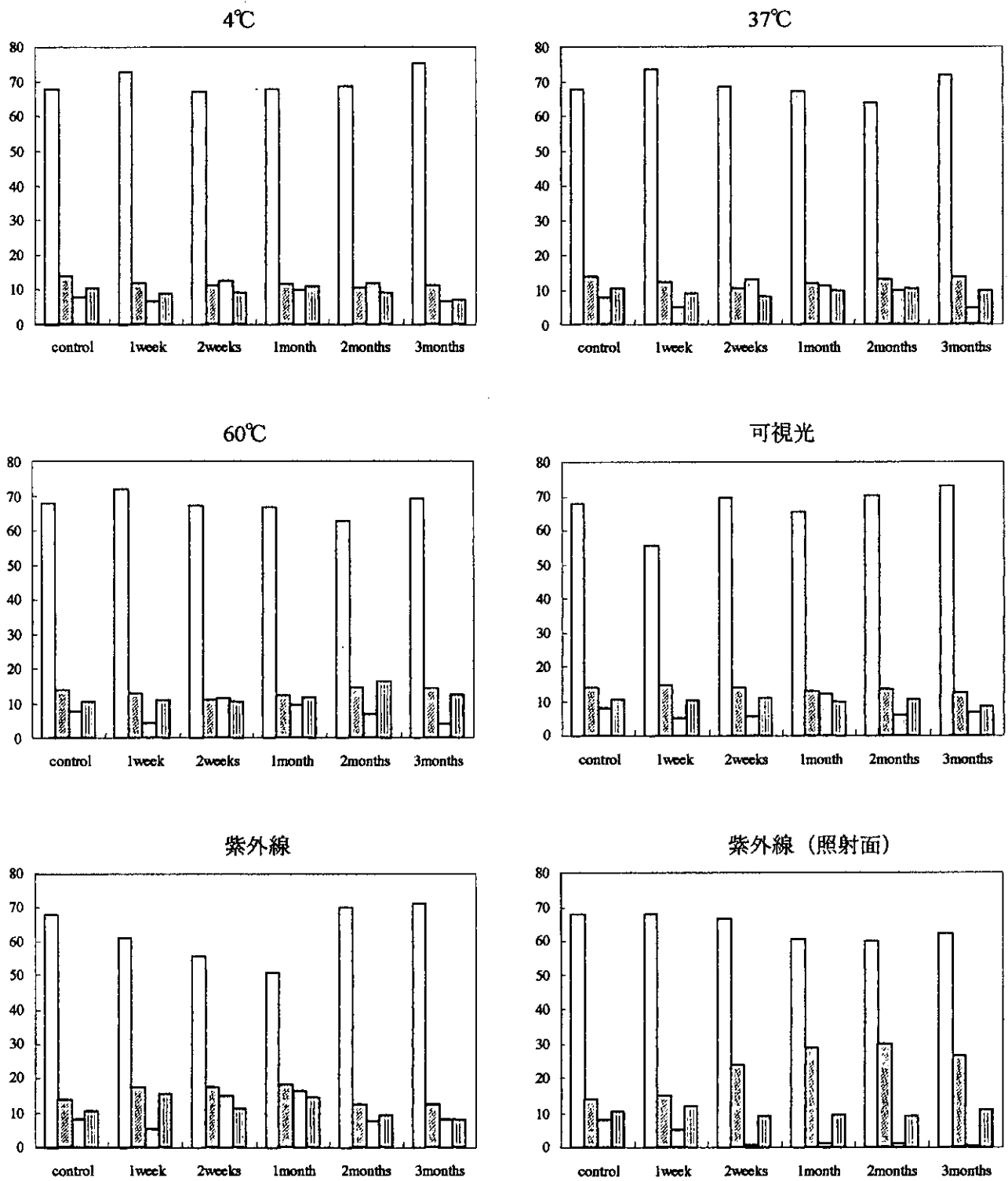


Fig. 7 熱処理及び光照射 PVC シート表面の元素組成

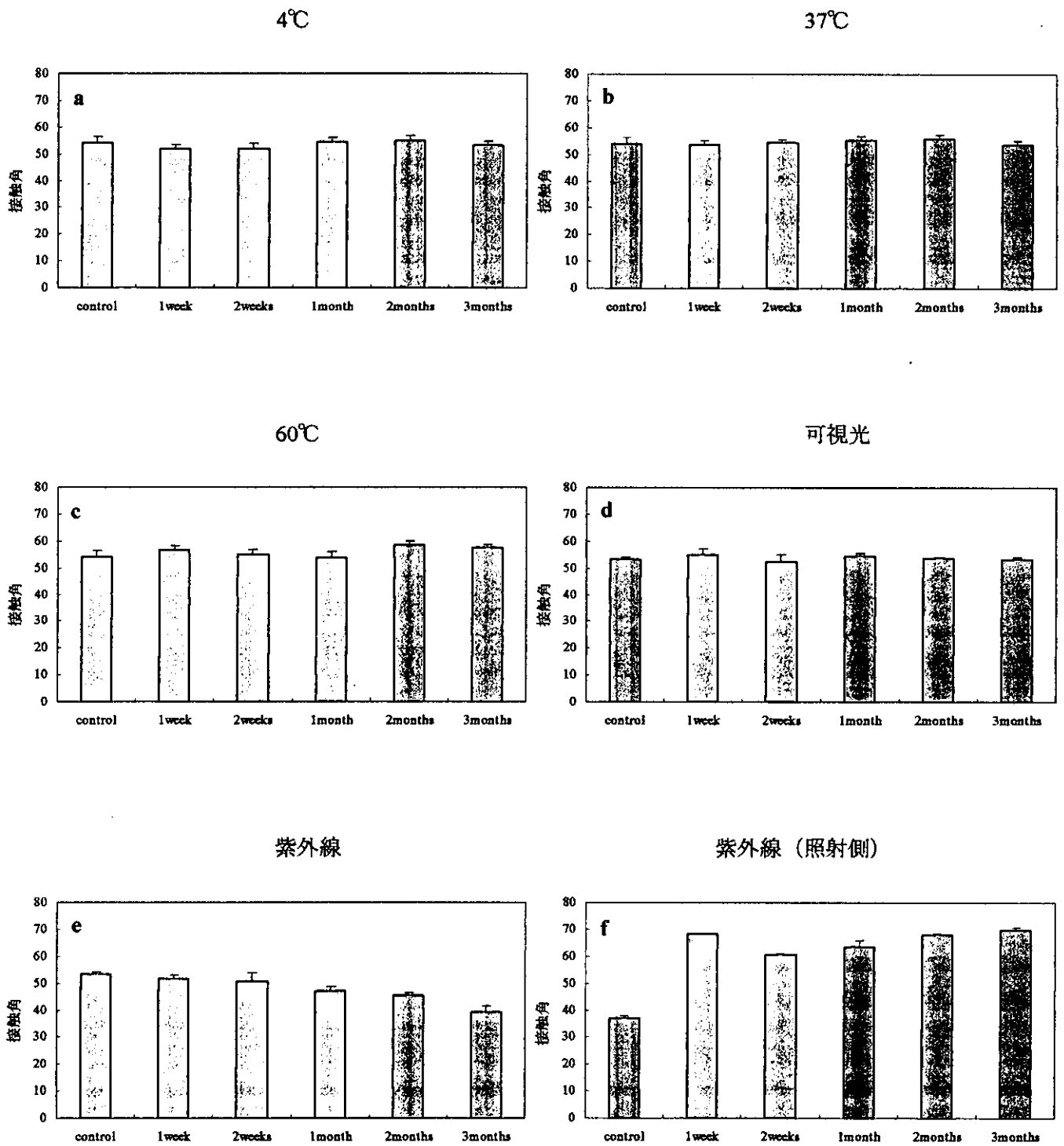


Fig. 8 熱処理及び光照射 PVC シートに対する医薬品溶液の接触角

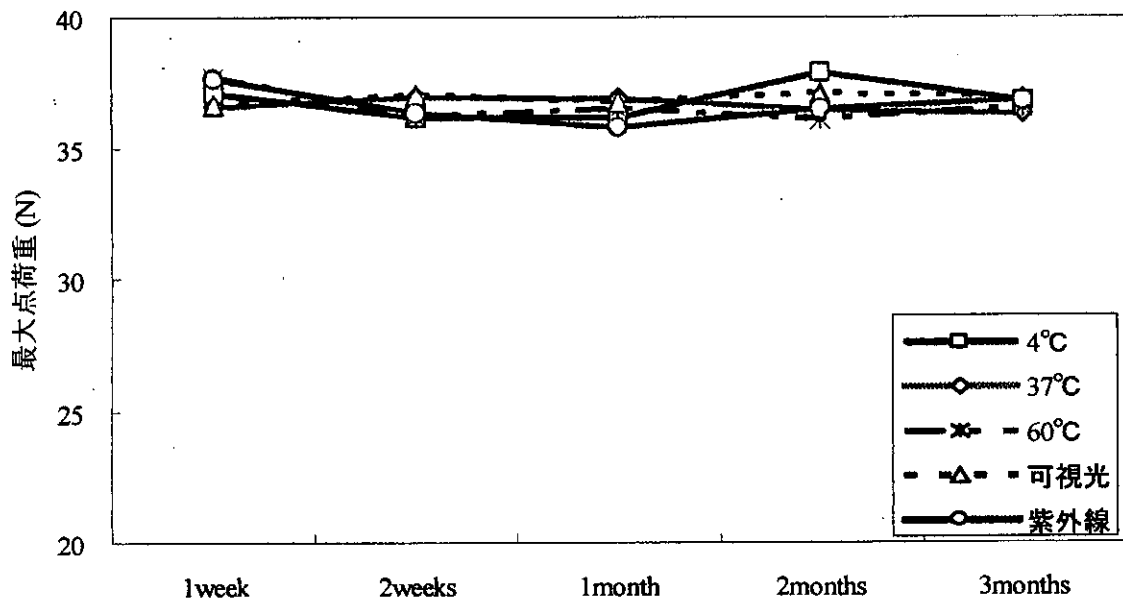


Fig. 9 熱処理及び光照射 PVC シートに対する引張試験結果



**Table 1 GC / MS 測定条件**

<b>GC / MS system</b>	
GC	HP 6890 Series GC System
オートサンプラー	HP 6891 Series Injector
MS	JEOL JMS700 (高分解能磁場型質量分析計)
<b>GC 条件</b>	
カラム	SGE BPX5 (0.22 mm x 25 m, 0.25 $\mu$ m)
カラム温度	120°C - 2 min - 10°C / min - 300°C
注入方法	splitless
注入口温度	260°C
注入量	2 $\mu$ L
キャリアガス	Helium (99.9999 %), 1 mL/min
GC 接続配管温度	300°C
<b>MS 条件</b>	
イオン化法	EI (positive)
イオン化電圧	70 eV
イオン化電流	300 $\mu$ A
イオン源温度	250°C
検出モード	SIM
分解能	5,000
取り込み時間	50 ms
待ち時間	20 ms
<b>定量イオン</b>	
DEHP	149.024
DEHP-d <sub>4</sub>	153.049
Lock mass PFK	168.988

**Table 2 PVC シートからの DEHP 溶出試験 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )**

処理期間	4°C	37°C	60°C	可視光	紫外線
1 週間	4.31 $\pm$ 0.04	4.24 $\pm$ 0.00	4.13 $\pm$ 0.05	4.20 $\pm$ 0.00	3.68 $\pm$ 0.04
2 週間	4.22 $\pm$ 0.01	4.14 $\pm$ 0.02	4.03 $\pm$ 0.01	4.17 $\pm$ 0.02	3.45 $\pm$ 0.30
1 ヶ月間	4.32 $\pm$ 0.02	4.27 $\pm$ 0.00	4.21 $\pm$ 0.02	4.15 $\pm$ 0.02	2.09 $\pm$ 0.00
2 ヶ月間	3.57 $\pm$ 0.34	3.53 $\pm$ 0.00	3.22 $\pm$ 0.00	3.78 $\pm$ 0.07	1.80 $\pm$ 0.00
3 ヶ月間	4.06 $\pm$ 0.02	3.97 $\pm$ 0.12	3.80 $\pm$ 0.03	3.86 $\pm$ 0.04	2.02 $\pm$ 0.01

各種対照試料からの DEHP 溶出量：陰性対照試料 3.90  $\pm$  0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 熱処理陽性対照試料 3.46  $\pm$  0.01  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 可視光照射陽性対照試料 3.52  $\pm$  0.07  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 紫外線照射陽性対照試料 1.87  $\pm$  0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

**Table 3 PVC シートの DEHP 含量試験結果 (w/w %)**

	4°C	37°C	60°C	可視光	紫外線
1 週間	31.2 $\pm$ 0.09	31.9 $\pm$ 0.61	33.2 $\pm$ 0.35	34.1 $\pm$ 1.65	36.2 $\pm$ 2.14
2 週間	32.6 $\pm$ 0.44	33.3 $\pm$ 0.25	31.7 $\pm$ 0.03	34.8 $\pm$ 1.36	34.7 $\pm$ 3.32
1 ヶ月間	32.9 $\pm$ 0.39	34.2 $\pm$ 0.45	35.0 $\pm$ 1.11	34.1 $\pm$ 0.85	33.7 $\pm$ 5.11
2 ヶ月間	33.2 $\pm$ 0.12	33.9 $\pm$ 0.25	33.3 $\pm$ 0.43	32.8 $\pm$ 0.18	29.4 $\pm$ 0.63
3 ヶ月間	33.8 $\pm$ 0.04	32.9 $\pm$ 0.26	30.9 $\pm$ 0.34	29.5 $\pm$ 4.05	27.1 $\pm$ 0.37

各種対照試料の DEHP 含量：陰性対照試料 36.0  $\pm$  2.60 %; 熱処理陽性対照試料 32.4  $\pm$  0.45 %; 可視光陽性対照試料 32.6  $\pm$  0.70 %; 紫外線陽性対照試料 30.8  $\pm$  0.53 %.

## Ⅲ. 分担研究報告書

### 3. 可塑剤の溶出動態に影響する要因の解析

主任研究者	中澤	裕之	星薬科大学 薬品分析化学教室
分担研究者	佐藤	温重	昭和大学・歯学部
研究協力者	本郷	繁雄	東京医科歯科大学・ 大学院医歯学総合研究科
	日景	盛	北海道医療大学・歯学部
	宮崎	隆	昭和大学・歯学部

分担研究報告書

可塑剤の溶出動態に影響する要因の解析

主任研究者 中澤裕之 星薬科大学  
分担研究者 佐藤温重 昭和大学・歯学部  
研究協力者 本郷敏雄 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科  
日景 盛 北海道医療大学・歯学部  
宮崎 隆 昭和大学・歯学部

**研究要旨:**フタル酸エステル系の可塑剤を使用している歯科材料からの可塑剤の溶出挙動に及ぼす飲食物の影響を明らかにする目的で、飲食物として牛乳と模擬アルコール飲料として5%と20%(v/v)エタノール及び唾液に市販のレジン系仮封材硬化体を浸漬し、フタル酸エステル類をHPLCにて測定した。

唾液、5%と20%(v/v)エタノール及び牛乳に浸漬した3種類のレジン系仮封材硬化体溶出液を分析したところ、唾液浸漬ではジ-n-ブチルフタル酸エステル(DBP)とモノブチルフタル酸エステル(MBP)が検出されたが、牛乳などではDBPのみが検出された。エタノール浸漬では濃度に依存してDBP溶出量は増加した。牛乳浸漬によるDBP溶出量は唾液やエタノール浸漬に比べて、顕著に増加していた。これらの浸漬条件ではDBP溶出速度は浸漬直後が最も速く、24時間でほぼ定常値になった。

これらのことから、レジン系仮封材からのDBP溶出に影響する要因の1つに脂溶性の高い食物があり、それらとの接触では溶出量が増加するのでハイリスク集団における曝露量評価において考慮する必要性があることが明らかとなった。

**A. 研究目的**

レジン系仮封材の液成分の多くには可塑剤としてフタル酸エステルであるジ-n-ブチルフタル酸エステル(DBP、CAS No: 84-74-2)若しくはブチルフタリルブチルグリコレート(BPBG、CAS No: 85-70-1)が添加されている。昨年度の報告<sup>1)</sup>で唾液に浸漬した粘膜調整材やレジン系仮封材硬化体溶出液を分析したところ、DBPとモノブチルフタル酸エステル(MBP、CAS No: 131-70-4)が検出された。更に難溶性医薬品に添加されている溶解補助剤であるポリソルベート80は日本において

は食品関連で添加物としては現時点では使用禁止となっているが、米国などではアイスクリームやシャーベットなどに食品添加物<sup>2)</sup>として使用されている。このポリソルベート80 0.01~0.5%(w/v)含有唾液にレジン系仮封材硬化体を浸漬するとその濃度に依存して総DBP溶出量は増加したが、MBP検出量はその濃度に依存して減少したことなどを明らかにした。

歯科治療で使用される材料で発生・生殖毒性に着目するとレジン系仮封材でその毒性の懸念が考えられる。従って、本研究の目的の1つは口腔内模擬環境下としてヒト唾液を溶

出溶媒として用い、レジジン系仮封材からのフタル酸エステル類の溶出量を測定し、実態に則した曝露量を求めることである。更に実際の食品である牛乳やアルコール飲料を模擬した5%及び20%(v/v)エタノールにレジジン系仮封材硬化体を浸漬した場合に溶出するDBP溶出量についても検討を加えた。

## B. 研究方法

昨年度の同報告<sup>1)</sup>で用いたレジジン系仮封材としては汎用されているDuraSeal(ロット液:022502、粉:012302、Reliance Dental MFG. Co.)、プラストシール(ロット液:P6D、粉:P6C2、日本歯科薬品工業(株))、フィットシール(ロット液:022502、粉:012302、(株)ジーシー)を用いた。

液成分中のフタル酸エステル量を測定するためそれぞれ材料の液をアセトニトリルに適量希釈し、試料とした。

硬化体試料作製は粉液比を2として、液と粉をテフロン製ビーカー中で混合後、速やかに練和物をテフロン製の型(内径5mm、深さ3mm)に填入した。填入後、テフロン板で圧接し、1時間後に重量を秤量し、2個の硬化体試料をヒト唾液、5%と20%(v/v)エタノール及び牛乳各2mlに浸漬した。浸漬条件は37℃で100回転の水平振盪とした。HPLC測定用試料作製法は昨年度の報告<sup>1)</sup>に準じた。

HPLCの分析条件はガードカラムとしてCAPCELL C<sub>18</sub> MG120(2x10mm、資生堂)、分離カラムとしてInertsil C8-3(2.1x250mm、GLサイエンス)を用い、移動相は蒸留水/アセトニトリル混合液(移動相の組成比は図1に記載)、カラム温度は40℃、流量は0.2mL/minとした。主にフタル酸エステル分析のために紫外部の検出波長は217nmと254nmとし、蛍光では励

起波長273nm、蛍光波長313nmとした。同時に波長スペクトルを測定するため紫外部吸収では190nm~400nm、蛍光発光では300~500nmとした。HPLC装置はHEWLETT PACKARD Series 1100(Hewlett Packard)を用いた。定量は絶対検量線法を用い、検量線の相関係数が0.999以上の場合のみ採用した。試料数は5例とした。

ヒト唾液は採取中氷冷し、その後、食物残渣や細胞などを除去するために3000rpmで15分間遠心した。得られた上清を滅菌するためにポルトトップフィルター(旭テクノグラス、0.22µm)で濾過滅菌した。得られた唾液を滅菌したガラス容器に保存し、操作は極力無菌的に行った。浸漬溶媒として用いた牛乳は濾過滅菌ができなかったので、購入した状態で使用した。使用した牛乳は成分無調整の牛乳(コープ)で原材料は100%生乳のものを使用した。試薬等に用いた蒸留水はフタル酸エステル不含有を使用した。

本実験で用いたガラス器具類は全てアセトンで洗浄後、230℃で10時間以上乾熱したものをを用いた。

(倫理面への配慮)

唾液提供に関して、唾液提供者に対して口頭でこの研究の趣旨を説明し、プライバシーに関してはそれを守秘し、提供された唾液を本研究以外の目的に使用しないことを説明した。

## C. 研究結果

### C-1. 歯科材料液成分の分析

レジジン系仮封材の試料名をそれぞれA、B、Cとした。それぞれレジジン系仮封材の液をアセトニトリルで希釈後、50%アセトニトリル-50%蒸留水で希釈してHPLCの試料とした。A~Cの液で検出されたフタル酸エステルは

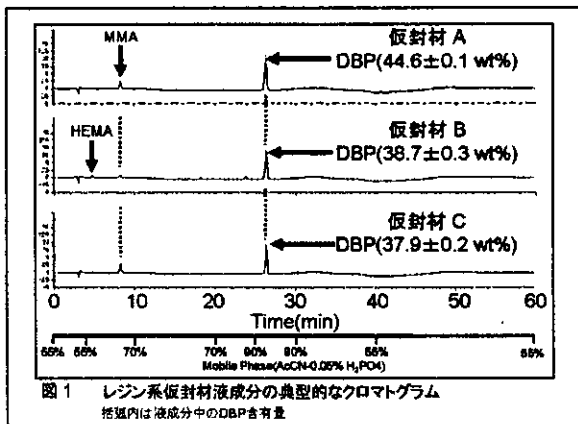
DBPのみであった(図1)。それぞれの液成分中のDBP含有量はAでは $44.6 \pm 0.1 \text{ wt}\%$ 、Bでは $38.7 \pm 0.3 \text{ wt}\%$ 、Cでは $37.9 \pm 0.2 \text{ wt}\%$ であった。DBP以外の構成成分として存在する共通物質はメチルメタクリレートで仮封材A、B、Cにそれぞれ約49.6、21.1、61.4wt%と仮封材Bには2-ヒドロキシエチルメタクリレートが約22.1wt%含有していた。

### C-2. 唾液中に浸漬した硬化体試料からのDBP溶出動態

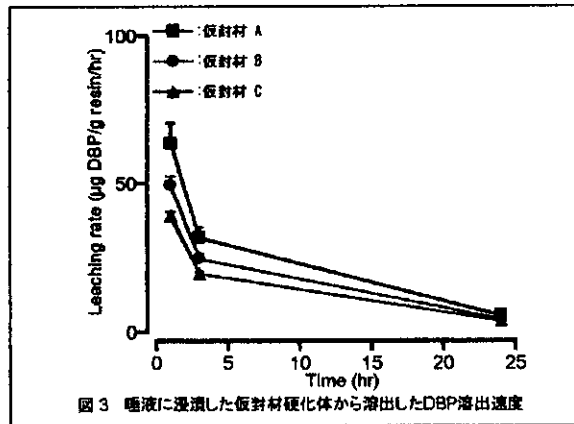
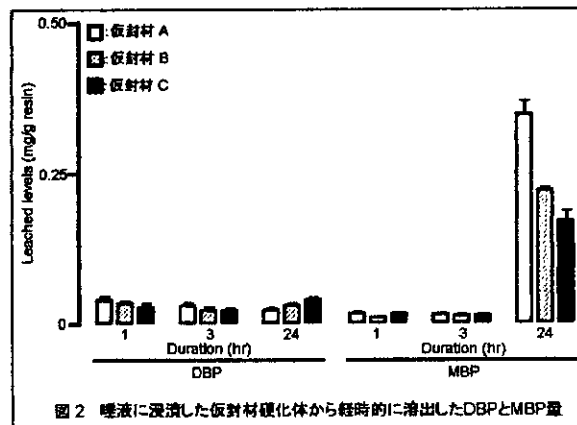
人工唾液などの塩類溶液では口腔内環境下とはかなり異なる条件であるため、より口腔内環境下に近い条件下であるヒト唾液を溶出溶媒として用いて、硬化体から溶出するDBP及びその代謝物であるMBPの分析を行った。

定量下限値及び検出下限値は昨年度とほぼ同じで、定量下限値を $50 \text{ ng/mL}$ とした。用いた唾液中にはMBP、BPG、DBPは検出されなかったことから、もし唾液中に存在していたとしても検出下限値以下であると考えられた。

硬化体を唾液中に浸漬し1時間、3時間、24時間に唾液を全量交換したところ、図2に示すように、唾液浸漬後、1時間の唾液中のDBP溶出量は最も多く、経時的に減少傾向であったが、MBP検出量は経時的に増加した。



Aの重量は $140.1 \pm 0.9 \text{ mg}$ であり、唾液浸漬1時間のDBP検出量は $41.3 \pm 4.3 \mu\text{g/g}$ レジンで、MBP検出量は $17.9 \pm 1.1 \mu\text{g/g}$ レジンであった。DBP検出量は経時的に減少しているが、MBPはDBPとは逆に、経時的に増加していた。DBPはエステル結合があり、唾液のエステルを加水分解する酵素により、MBPに代謝されたため検出されたので、実際のDBP溶出量は検出されたDBPとMBPの和になる。また、DBPの溶出速度を求めるため、各溶出時間内では均一的にDBPが溶出していると仮定したところ、図3に示すように、DBP溶出速度は経時的に減少し、浸漬初期溶出速度が最も速く、24時間後ではほぼ一定の溶出速度になっていた。この溶出速度のパターンは何れのレジン系仮封材でも同じであった。24時間の



DBP 総溶出量を求めたところ約0.58mg/g レジンであった (図4)。

B ではその重量は  $139.8 \pm 0.4 \text{mg}$  で唾液浸漬1時間の DBP 検出量は  $35.0 \pm 2.8 \mu\text{g/g}$  レジンで、MBP 検出量は  $11.3 \pm 0.25 \mu\text{g/g}$  レジンであった。DBP 検出量は経時的に減少し、MBP は経時的に増加していた。24 時間の DBP 総溶出量を求めたところ約0.40mg/g レジンであった (図4)。

同様に C の用いた重量は  $141.0 \pm 1.1 \text{mg}$  であり、唾液浸漬1時間後では DBP 検出量は  $24.8 \pm 8.1 \mu\text{g/g}$  レジン、MBP 検出量は  $17.8 \pm 1.4 \mu\text{g/g}$  レジンであったことから、DBP 溶出量は  $48.3 \pm 8.5 \mu\text{g/g}$  レジンであった (図4)。唾液浸漬3時間では DBP と MBP 検出量は唾液浸漬1時間と比べて検出量が低下していた。24 時間の DBP 総溶出量は約0.34mg/g レジンであった。

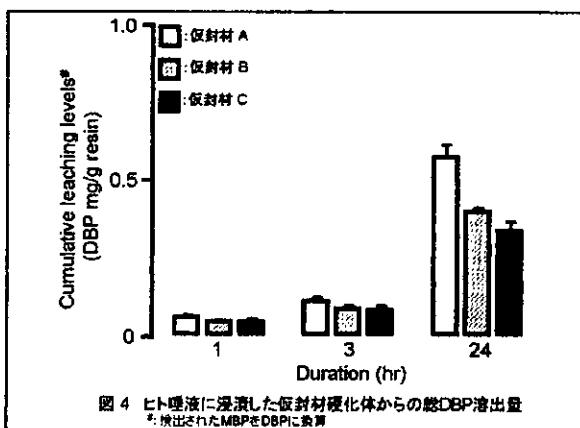


図4 ヒト唾液に浸漬した仮封材硬化体からの総DBP溶出量  
\*: 検出されたMBPをDBPに對算

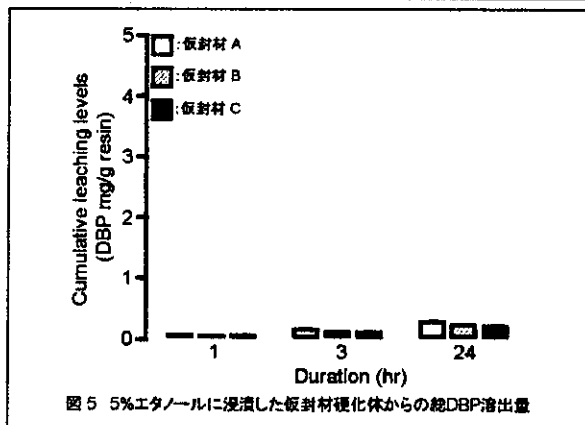


図5 5%エタノールに浸漬した仮封材硬化体からの総DBP溶出量

### C-3. 5%と20%エタノールに浸漬した硬化体試料からのDBP溶出動態

1995~1997年の国民栄養調査<sup>3)</sup>によると日本人のビールの1日摂取量は20~64歳では約94g/日であり、他のアルコール飲料を加えると約128g/日と報告されている。更に器具・包装容器等規格基準の溶出試験では20%(v/v)エタノールが溶出溶媒として使用されていることから、5%(v/v)と20%(v/v)エタノール浸漬によるDBP溶出量について検討を加えた。

5%(v/v)エタノール浸漬で溶出された24時間の総DBP溶出量は仮封材A、B、Cでそれぞれ  $0.29 \pm 0.02 \text{mg/g}$  レジン、 $0.24 \pm 0.01 \text{mg/g}$  レジン、 $0.22 \pm 0.01 \text{mg/g}$  レジンと唾液浸漬よりも少なかった(図5)。

しかし、20%(v/v)エタノールでは仮封材A、B、Cからの24時間の総DBP溶出量はそれぞれ  $1.53 \pm 0.07 \text{mg/g}$  レジン、 $1.02 \pm 0.03 \text{mg/g}$  レジン、 $0.98 \pm 0.02 \text{mg/g}$  レジンと何れも唾液浸漬に比べるとDBP溶出量は増加していた(図6)。

### C-4. 牛乳に浸漬した硬化体試料からのDBP溶出動態

1995~1997年の国民栄養調査<sup>3)</sup>によると日本人の牛乳の1日摂取量は7~14歳では加工乳を含めると約295g/日、15~19歳では約141g/日と報告され、更に他の食品に比較する

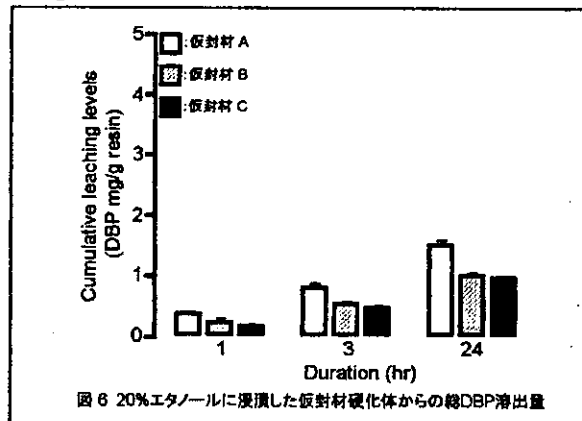


図6 20%エタノールに浸漬した仮封材硬化体からの総DBP溶出量

と牛乳の1日摂取量が白米に次いで多いことが記載されているので、牛乳を浸漬溶媒とした時に、仮封材硬化体から溶出するDBP量について検討した。

牛乳に標準物質である500ng/mL MBP-BPBG-DBP液を加えて、添加回収実験を行った。HPLC用の試料は牛乳1容に対して1容のアセトンを添加攪拌後、2容のアセトニトリルを添加して、その上清を用いた。

MBP、BPBG、DBPの回収率はそれぞれ、97.1±1.0、100.1±0.6、98.9±0.8%と回収率には問題がなかった。更にそれらの実測値の標準誤差からMBP、BPBG、DBPの検出下限値はそれぞれ14.7、8.7、11.4ng/mLで定量下限値はそれぞれ48.9、28.9、38.0ng/mLとなったが、クロマトグラフのS/N比からそれぞれの定量下限値を50ng/mLとした。

図7に仮封材硬化体から牛乳に移行した物質のクロマトグラムを示した。浸漬に用いた牛乳には定量下限値以上のDBPとMBPは検出されなかった。仮封材硬化体を浸漬した牛乳から検出された主な物質はDBPであり、その代謝物であるMBPは検出されなかった。仮封材硬化体からのDBP溶出速度は唾液の場合と同じようなパターンを示していた(図8)。即ち、浸漬直後のDBP溶出速度が最も速く、24時間後ではほぼ定常状態に移行した。しか

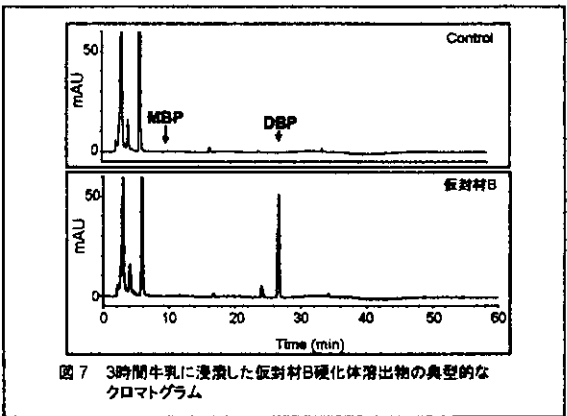


図7 3時間牛乳に浸漬した仮封材B硬化体溶出物の典型的なクロマトグラム

し、唾液とは異なり、DBP溶出量は非常に多かった。経時的な総溶出量を図9に示した。牛乳浸漬1時間でDBP溶出量は仮封材A、B、Cではそれぞれ約1.4、1.8、0.8mg/gレジンとなり、唾液浸漬と比べるとそれぞれ約22、37、19倍増加していた。24時間浸漬では総溶出量を唾液浸漬と比較すると仮封材A、B、Cでそれぞれ約7、13、6倍増加していた。

#### D. 考察

2002年にNTP-CERHRはDBPによる発生・生殖毒性に関する懸念を示唆する報告<sup>9)</sup>を提出した。経済産業省 化学物質審議会 管理部会・審査部会<sup>9)</sup>では「一方、DBPは、内分泌かく乱作用の有無に関わらず、従来の知見で生殖・発生毒性による影響がみられることから、有害性評価や暴露評価を踏まえてリスク評価を実施し、適切なリスク管理のあ

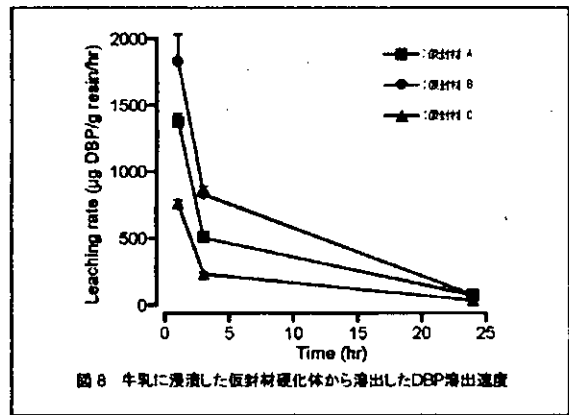


図8 牛乳に浸漬した仮封材硬化体から溶出したDBP溶出速度

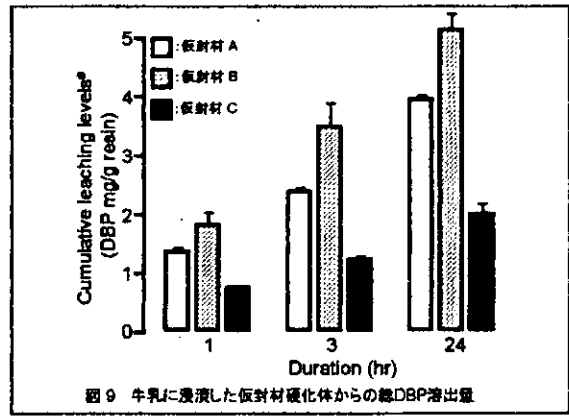


図9 牛乳に浸漬した仮封材硬化体からの総DBP溶出量



り方について検討すべきと考える。」と結論づけている。これらの報告から、DBPによる発生・生殖毒性の可能性がむしろ高くなりつつあることを示唆している。

ヒトでのフタル酸エステル類曝露量に関して、アメリカ<sup>6,8)</sup>とドイツ<sup>9)</sup>で報告されている。表1に示したように、ヒト尿中のフタル酸エステル類は広範に認められ、最も曝露量が多かったフタル酸エステルはジエチルフタル酸エステルの加水分解物であるモノエチルフタル酸エステルで、次いでDBPの加水分解物であるMBPであった。更に年齢、性別、人種差、住居環境などによりフタル酸エステルの曝露量が異なっていることも報告されているが、DBPに関しては男性に比べると女性での曝露が高いことが報告されている。

各国や機関でDBPの推定摂取量を報告<sup>10-12)</sup>されて(表2)、何れの報告も主な曝露源は食品由来が最も多いと考えられているが、それ以外に女性でDBP曝露量が多いことから、マニキュア液や化粧品などによる曝露なども考えられている。

歯科材料で使用されている主なフタル酸エステルはDBPとBPBGである。このフタル酸エステルが液構成成分の90%も添加されている製品もその製品のMSDSなどに記載されている場合もある。しかしながら、国内で使用

されている多くの製品にはそれらの含有量、更にはその可塑剤名も記載されていることは殆ど見あたらない。歯科材料でフタル酸エステルを多量に含有する製品は軟質裏層材や粘膜調整材などである。しかしこれら製品を治療目的で使用する患者の対象年齢はNTP-CERHR<sup>13)</sup>やEU<sup>14, 15)</sup>等の報告ではDBPの毒性に関する懸念が低い患者である。それに対して、レジン系仮封材は齲蝕歯の窩洞形成後、インレーなどが作製されるまでの封鎖材として使用される材料である。従って、適度の可塑性が必要であることなどからレジン系仮封材の多くはフタル酸エステルを可塑剤として使用している。レジン系仮封材を治療上、使用する場合の対象年齢は小学生から高齢者まで考えられる。従って、口腔内模擬環境下として、ヒト唾液や模擬食品に浸漬したDBPを含有するレジン系仮封材からのDBP溶出量を把握し、曝露量を推定することを目的とした。

代表的なフタル酸エステルを含有するレジン系仮封材の液成分を調べたところ、調べた製品の全てが可塑剤としてDBPを使用していた。その含有量は液組成の38%~45%であった。

硬化体からのDBP溶出速度は何れも浸漬溶媒に接触後が最も速く、浸漬24時間でその

表1 米国とドイツでのフタル酸エステル曝露量の中位値(1988-2003年)  
Concentration (ng/mL urine)

Phthalate	NHANES III (n=289)	NHANES IV (n=1,029)	Hoppin et al (n=46)	Koch et al (n=85)
MBP	41.0	27.6	53.0	181.2
MBzP	21.2	18.5	31.5	21.0
MEP	305.0	171.0	211.4	90.2
MEHP	2.7	3.3	7.3	10.3

From:  
NHANES III: Blount BC, et al. Environ Health Perspect 108:979-982 (2000).  
NHANES IV: CDC. National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (2001).  
Hoppin JA et al: Environ Health Perspect 110:515-518 (2002).  
Koch et al: Environ Res 83, 177-186 (2003).

表2 Health Canada, IPCSとATSDRによるDBP推定摂取量

	推定摂取量(ug/kg bw/day)			
	Health Canada		IPCS	ATSDR
Subject	5-11y	20-70y	64kg bw	70kg bw
Ambient Air	0.00041	0.00034	0.00026-0.00036	0.0005-0.0009
Indoor Air	0.1	0.78	0.12	
Drinking Water	0.033	0.021	<0.02	0.005
Food	3.2	1.1	7	0.007-0.02

Health Canada: Canadian environmental protection act, Dibutyl phthalate(1984).  
IPCS: Environmental health criteria 188: Di-n-butyl phthalate. Geneva, WHO(1987).  
ATSDR: Toxicological profile for di-n-butyl phthalate. Agency for Toxic Substances and Disease Registry(2001).

値はほぼ一定になった。特に唾液浸漬では何れの硬化体も MBP 溶出量が経時的に増加していた。これは唾液中の酵素 (エステラーゼやリパーゼなどのエステル加水分解酵素) により、DBP が加水分解され MBP に代謝された結果を示唆している。従って、DBP 溶出量は検出された DBP 量と検出された MBP との和である。

レジン系仮封材は子供から成人までその適応年齢に制限はない。これらの製品は長くとも1ヶ月も使用されることもあるが、多くの場合にはおおよそ1週間位の適応期間である。唾液に移行する DBP 量は24時間で仮封材 A、B、C でそれぞれ約 0.58、0.40、0.34mg DBP/g resin(表3)なので、仮封材を 1g 治療に使用したとすると体重 50kg 成人の推定一日摂取量は 6.6~11.6 $\mu$ g/kg 体重/日、体重 20kg の子供では推定一日摂取量は 16.5~29.0 $\mu$ g/kg 体重/日となった。しかし、この推定摂取量はレジン系仮封材の重量あたりの場合である。これを単位表面積あたりに換算して求める場合には仮定として、使用した仮封材の表面から均一に溶出していることと唾液と接触する面積を 1cm<sup>2</sup>とした。その場合の推定摂取量は表4に示してある。レジン系仮封材からの DBP 推定摂取量は体重 50kg の成人では 1.1~1.9 $\mu$ g/kg 体重/日となる。体重 20kg の子供では 2.8~

4.7 $\mu$ g/kg 体重/日となり、何れも用いた仮封材の重量あたりに換算した値よりも小さかった。しかし、推定摂取量を求めるため表面積とした場合には試料の厚さが DBP 溶出に関係してくるので、今後、材料の厚さと DBP 溶出量との関係を明らかにする必要がある。

これらの推定一日摂取量は各国や各機関<sup>10-12, 16-19)</sup>の現在の TDI に比較して低値ではあるが、粉液比を2未満にすると子供の推定一日摂取量は TDI に近い値になる懸念が推測される。加えて、歯科材料からの DBP 推定一日摂取量は食品からの摂取量<sup>10-12)</sup> (0.007~7 $\mu$ g/kg 体重/日、表5) に比べて多いと考えられる。

アルコール飲料についてはエタノール濃度が高いほど、DBP 溶出量は多くなったが、アルコール飲料と仮封材との接触時間が短いことと成人にのみしか適応できないと考えられ

表4 唾液に24時間浸漬した仮封材硬化体から溶出したレジン重量あたりのDBP推定摂取量

材 料	DBP溶出量 (mg/g)	推定1日摂取量( $\mu$ g/kg bw/day)	
		体重50kg	体重20kg
仮封材A	ca 0.58	1.9 (3%)	4.7 (7%)
仮封材B	ca 0.40	1.3 (2%)	3.2 (5%)
仮封材C	ca 0.34	1.1 (2%)	2.8 (4%)

仮定として実験で使用した材料の表面積から口腔内に取込まれたDBP量を用いて1cm<sup>2</sup>あたりに換算厚生労働省の耐容1日摂取量(TDI)を $0.007\mu$ g/kg bw/dayとして、それに対する%を括弧内に表示

表3 唾液に24時間浸漬した仮封材硬化体から溶出したレジン重量あたりのDBP推定摂取量

材 料	DBP溶出量 (mg/g)	推定1日摂取量( $\mu$ g/kg bw/day)	
		体重50kg	体重20kg
仮封材A	ca 0.58	11.8 (18%)	29.0 (44%)
仮封材B	ca 0.40	8.0 (12%)	20.0 (30%)
仮封材C	ca 0.34	6.6 (10%)	16.5 (25%)

仮定として治療に材料を1g使用厚生労働省の耐容1日摂取量(TDI)を $0.007\mu$ g/kg bw/dayとして、それに対する%を括弧内に表示

表5 各国におけるDBPのTDI値

国 (機関)	TDI	NOAEL
	$\mu$ g/kg/day	mg/kg/day
EU-CSTEE(1998)	50	52(LOAEL)
RIVM(2001)	52	52(LOAEL)
Health Canada(1994)	63	62.5(NOAEL)
WHO(1997)	66	66(LOAEL)
厚生労働省(2000)	66	66(LOAEL)
US-EPA(2002)	100*	125(NOAEL)
US-ATSDR(2001)	500**	50(NOAEL)

\*: Reference Dose for Chronic Oral Exposure (RfD)

\*\* Minimal Risk Level (MRL)

る。DBP 溶出量は、5%(v/v)エタノールでは浸漬 3 時間で 0.12~0.16mg DBP/g レジンで 20%(v/v)エタノール浸漬3 時間では0.49~0.82 mg DBP/g レジンで唾液では 0.07 ~0.12 mg DBP/g レジンと唾液よりも溶出量が多かったが、20%(v/v)エタノールを 3 時間も継続して摂取していることはないので、大きな問題ではないと考えられる。

アルコール飲料には大きな問題はないがレジン系仮封材適応後に牛乳を摂取すると仮封材から牛乳に移行する DBP 量が増加する可能性が考えられる。日本人の牛乳の 1 日摂取量は 7~14 歳では加工乳を含めると約 295g/日、15~19 歳では約 141g/日と報告<sup>3)</sup>されているので、特に 7~14 歳での牛乳摂取量が多いことから、レジン系仮封材硬化体から牛乳に移行する DBP 量を求めた。仮定として牛乳との接触時間を最大 1 時間とすると、体重 50kg の成人では推定摂取量は 16~36 $\mu$ g/kg 体重/日となり、体重 20kg の子供では 40~90 $\mu$ g/kg 体重/日となった (表 6)。この牛乳による DBP 溶出量は唾液浸漬に比べると遙かに高値であった。この推定摂取量は 1 時間の間、常に仮封材と接触していることを前提として求めた値である。従って牛乳との接触時間を例えば最大 10 分としても成人では 2.7~6.0 $\mu$ g/kg 体重/日、子供では 6.7~15 $\mu$ g/kg 体重/日となるが、これらの推定摂取量は成人では食品からの最大摂取量とほぼ同じか低値であるのに対して子供では食品からの最大摂取量以上になる。この牛乳の結果から、脂溶性の高い食品と仮封材が接触すると仮封材から食品への DBP 移行量が増加する懸念が推測される。

しかし、唾液浸漬と同じように溶出量を単位表面積あたりにすると表 7 に示すように推定摂取量は重量あたりの溶出量と比べると低

値になる。しかし、使用する材料により、DBP 推定摂取量は食品由来摂取量よりも子供の場合には高値になったが、これらの値は何れも各国や機関で公表されている TDI と比較すると低値であった。

これらの結果から現時点ではこれら検討した歯科材料からの溶出物による重篤な健康障害を来すとは考えにくい、特にレジン系仮封材には代替製品があることに加えて環境や食品などからの DBP 摂取量が多いことに加えて、脂溶性の高い食品を摂取すると牛乳と同じように脂溶性の高い食品への DBP 移行量が増加する懸念もあるので、DBP の摂取を極力少ないことが望ましい患者に対してはレジン系仮封材の使用は回避すべきであると考えられる。

表 6 牛乳に1時間浸漬した仮封材硬化体から溶出したレジン重量あたりのDBP推定摂取量

材 料	DBP溶出量 (mg/g)	推定1日摂取量( $\mu$ g/kg bw/day)	
		体重50kg	体重20kg
仮封材A	ca 1.4	28.0 (42%)	70.0 (106%)
仮封材B	ca 1.8	36.0 (55%)	90.0 (136%)
仮封材C	ca 0.8	16.0 (24%)	40.0 (61%)

仮定として治療に材料を1g使用  
牛乳との接触時間を最大1時間とした  
厚生労働省の報告1日摂取量(TDI)を60 $\mu$ g/kg bw/dayとして、それに対する%を括弧内に表示

表 7 牛乳に1時間浸漬した仮封材硬化体から溶出したレジン表面積あたりのDBP推定摂取量

材 料	DBP溶出量 (mg/g)	推定1日摂取量( $\mu$ g/kg bw/day)	
		体重50kg	体重20kg
仮封材A	ca 1.4	4.6 (7%)	11.6 (18%)
仮封材B	ca 1.8	5.8 (9%)	14.4 (22%)
仮封材C	ca 0.8	2.6 (4%)	6.6 (10%)

仮定として実験で使用した材料の表面積から口腔内に溶出したDBP量を用いて1cm<sup>2</sup>あたりに換算  
牛乳との接触時間を最大1時間とした  
厚生労働省の報告1日摂取量(TDI)を60 $\mu$ g/kg bw/dayとして、それに対する%を括弧内に表示

## E. 結論

唾液、5%と20%(v/v)エタノール並びに牛乳に浸漬したレジン系仮封材硬化体溶出液を分析したところ、唾液ではDBPとMBPが検出され、その推定一日摂取量は食品のそれに比べて高く、子供の治療に使用した場合の24時間以内の推定一日摂取量はWHOや厚生労働省のTDIの約半分に達する場合も考えられた。浸漬溶媒の脂溶性を高めるとDBP溶出量もそれに準じて増加した。牛乳浸漬によるDBP溶出は唾液やエタノール浸漬に比べて顕著に増加したが、レジン系仮封材硬化体と牛乳との接触時間を10分間とすると、摂取量は唾液より少なくなるが、他の脂溶性の高い食品との接触を考慮すると、子供でのDBP摂取量は更に増加する懸念が考えられる。

現時点ではこれら検討したレジン系仮封材からのDBP溶出による重篤な健康障害を来すとは考えにくい、特にレジン系仮封材には代替製品があることに加えて環境や食品などからのDBP摂取量が多いことから、DBPの摂取を極力少ないことが望ましい患者に対してはレジン系仮封材の使用は回避すべきであると考えられる。

## F.健康危険情報

特記事項なし。

## G.研究発表

1. 本郷敏雄, 日景 盛, 佐藤温重:(2003), ヒト唾液中に浸漬した歯科材料からのフタル酸エステル類の溶出, 歯材器, 22, 413.
2. 本郷敏雄, 日景 盛, 佐藤温重:(2003), レジン系仮封材からのフタル酸エステル類の溶出, 環境ホルモ学会第6回研究発表会,

2003年12月2-3日, 仙台.

3. 本郷敏雄, 日景 盛, 佐藤温重:(2004), レジン系仮封材からのフタル酸エステル類の溶出, 歯材器, 23, 166.

## 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)佐藤温重, 本郷敏雄, 日景盛, 宮崎隆: 可塑剤の溶出動態に影響する要因の解析、適用する医薬品の脂溶性等とプラスチック製医療器具に使用される可塑剤の溶出度の相関に関する研究、平成14年度厚生労働科学研究費補助金(医薬安全総合研究事業)研究成果報告書. 65-80, 2004.
- (2) Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services, 172.840 Polysorbate 80 in Part 172—Food Additives Permitted for Direct Addition to Food for Human Consumption, p84-85.
- (3)厚生省:(2000), 生衛発第121号(平成12年1月31日)による平成11年度第2次補正予算による食品添加物一日摂取量総点検調査の実施に関する報告書 食品添加物一日摂取量総点検調査報告書.
- (4) U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, DRAFT (7-16-02):(2002), NTP-CERHR Report on the Potential Human Reproductive and Developmental Effects of Di-n-butyl Phthalate