

IV まとめ

ポリ乳酸プラスチック中に重合触媒やその不純物として含まれるおそれのある有機スズ化合物について、ポリ乳酸プラスチック4試料中の含有量を調べた。

添加回収試験において、内部標準補正と比較してサロゲート補正による結果は良好で、DPTおよびTPT以外の有機スズ化合物において102-127%であった。TePTは検出されず、DPTではやや大きく(143%)、TPTは添加量の約2倍218%検出されたことから、TePTの脱フェニルが示唆された。本法では、TePTまで検討する場合には脱フェニルを考慮する必要がある。

また、いずれの試料からもモノ～テトラ体の4種のブチル、フェニル、オクチルスズ化合物(全12種類)は検出されなかった。オクチル酸スズは、本法ではTeETとして検出され、No.1から192 μ g/g検出される結果となった。

参考文献

- 平成19年10月30日食安発第1030001号、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について、2007
- Noda T, Yamano T, Shimizu M, Saitoh M, Nakamura T and Yamada A *et al.* Comparative teratogenicity of di-n-butyltin diacetate with n-butyltin trichloride in rats. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1992; 23: 216-222.
- ポリ乳酸を主成分とする合成樹脂製の器具又は容器包装に係る食品健康影響評価について、<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai96/dai96kai-siryou2.pdf>, (2009/7/29)
- 角田正史, 拝野貴之, 伊藤京子, 井上葉子, 三木猛生, 工藤雄一朗, 他. マウス小脳由来アストロサイト系細胞を用いたジブチルスズ, オクチル酸スズ, ポリ乳酸ラクチドの毒性評価. 第13回日本免疫毒性学会学術大会講演要旨集2006
- 家庭用品安全対策研究会. 保健衛生安全基準家庭用品規制関係実務便覧. 東京:第一法規出版;1975. 2045の24-25頁
- Evans S M, Leksono T and Mckinnell P D. Tributyltin pollution: a diminishing problem following legislation limiting the use of TBT-based anti-fouling paints. Mar. Pollut. Bull. 1995; 30(1):14-21.
- Horiguchi T, Shiraishi H, Shimizu M, Yamazaki S and Morita M. ImPOSEX in Japanese gastropods (Neogastropoda and Mesogastropoda) :effects of tributyltin and triphenyltin from antifouling paints. Mar. Pollut. Bull. 1995; 31: 402-405.
- 環境庁環境保健部環境安全課. 平成10年度化学物質分析法開発調査報告書(その1)1999. 1-31頁
- 岩村幸美, 門上希和夫, 陣矢大助, 棚田京子: エチル誘導体化/質量分析法による生物試料中の有機スズ化合物の一斉分析. BUNSEKI KAGAKU 2000; 49(7): 523-528
- 大野浩之, 鈴木昌子, 中島重人, 青山大器, 三谷一憲. テトラエチルホウ酸ナトリウムを用いるエチル誘導体化によるプラスチック製品中の有機スズ化合物の一斉分析. 食衛誌2002; 43(4): 208-214
- Harino H, Iwasaki N, Arai T, Ohji M and Miyazaki N. Accumulation of organotin compounds in the deep-sea environment of Nankai Trough, Japan. Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2005; 49: 497-503.
- 厚生労働省医薬品局食品安全部基準審査課監修. 器具・容器包装の規格基準とその試験法. 東京:中央法規出版;2006. 48, 78頁.
- 六鹿元雄, 河村葉子, 棚元憲一. ポリ乳酸の基本的性状の検討. 日食化誌2007;14(2):87-92.
- 河村葉子, 前原玉枝, 鈴木 隆, 山田 隆. ガスクロマトグラフィー/原子発光検出法(GC/AED)による食品用器具・容器包装及び玩具中の有機スズ化合物の分析. 食衛誌2000;41(4):246-253.
- 中島晴信, 沢辺善之, 伊佐間和郎, 土屋利江. 高分子材料中のオクチル酸スズ(2-エチルヘキサン酸スズ)の分析. 大阪府立公衛研所報2008; 46: 91-96.
- 山本貴士, 小原 敦, 野馬幸生, 西澤克志, 安原昭夫, 酒井伸一. テトラフェニルスズの光分解挙動. 第12回環境化学討論会講演要旨集2003

医療用画像に基づく3次元膝関節モデルの構築と 人工膝関節の応力解析への応用

九州大学応用力学研究所 基礎力学部門

東藤 貢

杉岡記念病院

長嶺 隆二

九州大学大学院 総合理工学府物質理工学専攻

高橋 祐二

医療用画像に基づく3次元膝関節モデルの構築と 人工膝関節の応力解析への応用

東藤 貢^{*1} 長嶺 隆二^{*2} 高橋 祐二^{*3}

Development of 3D Knee Model using Medical Image Data and
Its Application to Stress Analysis of Knee Prosthesis.

Mitsugu TODO, PhD., Ryuji NAGAMINE, MD., Yuji TAKAHASHI

Abstract

A detailed 3-D knee joint model including hard and soft tissues was developed using CT and MRI images. The knee joint model was combined with a PS-type knee prosthesis, Stryker Scorpio NRG, to construct a total knee arthroplasty (TKA) model. Explicit finite element analyses of the TKA model under gait and deep knee flexional (squatting) conditions were then performed in order to assess the validity of the model. The result of the gait analysis showed that stress concentration occurs only on the condylar surfaces of the tibial insert. On the contrary, the squatting analysis determined that severe stress concentration was generated on the Post surface of the tibial insert due to the hard contact between Post and Cam of the femoral component. This finding well coincided with the results of the previous study in which a simplified knee arthroplasty model with using nonlinear springs was utilized to analyze stress on the tibial insert during a deep squatting motion.

Key words : Total knee arthroplasty, UHMWPE insert, Deep flexion, Gait analysis, Finite element analysis.

※ 1 九州大学応用力学研究所 基礎力学部門

〒816-8580 福岡県春日市春日公園6-1

※ 2 杉岡記念病院

〒813-0017 福岡県福岡市東区香椎照葉3-6-1

※ 3 九州大学大学院 総合理工学府物質理工学専攻

〒816-8580 福岡県春日市春日公園6-1

Corresponding Author : Mitsugu TODO, PhD.

Kyushu University, Research Institute for Applied Mechanics

6-1 Kasuga-koen, Kasuga City, 816-8580, Japan

緒 言

人工膝関節の耐久性において最も重要な役割を果たすのは超高分子量ポリエチレン (UHMWPE) 製の脛骨インサートであり, 表面の摩擦や破損, あるいはPostの破壊などが度々報告されている^{1), 3), 10), 11), 13)}. 脛骨インサートの耐久性を向上させるためには, 人工膝関節の動作状態において脛骨インサートがどのような力学状態に晒されるのかを十分に理解し, 力学的に安全なデザインを検討することが必要不可欠である. しかし, 膝関節シミュレータ等を使用する実験的研究では, 脛骨インサートの表面や内部での力学状態を知ることは難しく, 特に, 複雑な動的動作状態の経時変化を捉えることは大変困難である. そのような動作状態において脛骨インサートに生じる応力やひずみの経時変化を知ることができる方法のひとつが, 3次元陽

解法有限要素法によるシミュレーションであり, 筆者らはこれまでCADデータを利用した人工膝関節モデルと非線形ばねモデルを組み合わせた簡易モデルでの屈曲動作を模擬した応力解析を進めてきた^{16)~21)}. これらの簡易モデルは, 計算効率も良く, 簡単に屈曲・回旋・外内反などの基本動作を再現できるため, 人工膝関節の設計において貴重なツールと成り得るが, しかし, 複雑な人体膝の構造を模擬してはいたため, 軟組織や膝蓋骨の影響等を調べることはできない.

そこで本研究では, CTやMRIで撮影した人体膝の医療用画像を利用して, 硬組織と軟組織をそれぞれモデル化し, PS型人工膝関節のCADデータと組み合わせて人工膝関節置換膝モデル (以下, TKAモデルと略記する) を構築し, より現実的な生体環境化で脛骨インサートに生じる応力状態を調べることを目的とし

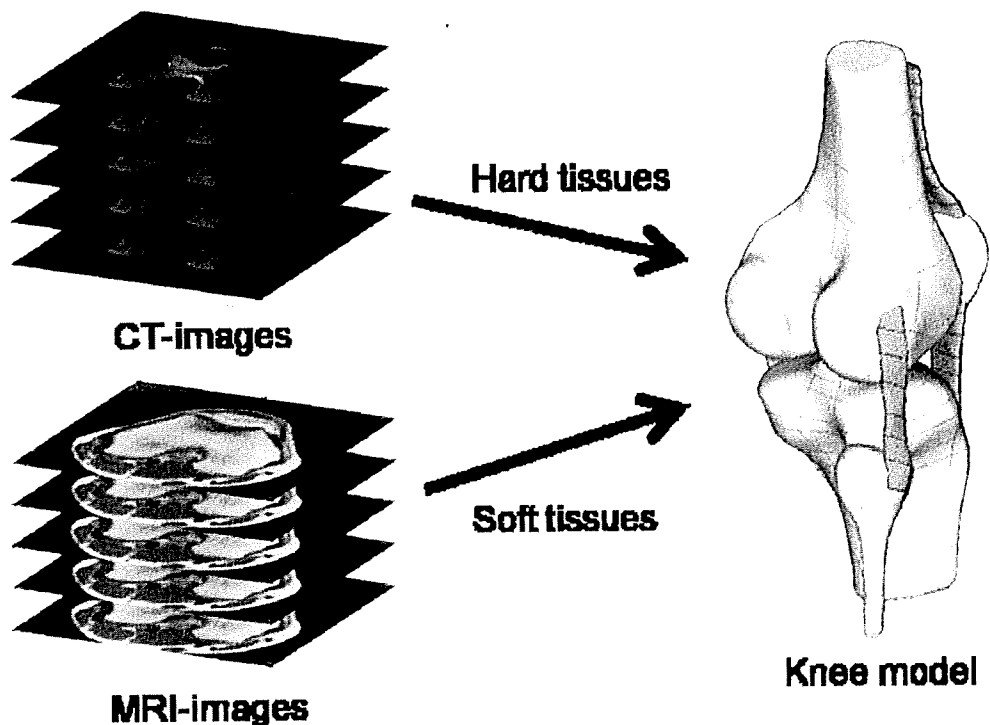


図 1. Development of knee model from medical image data.

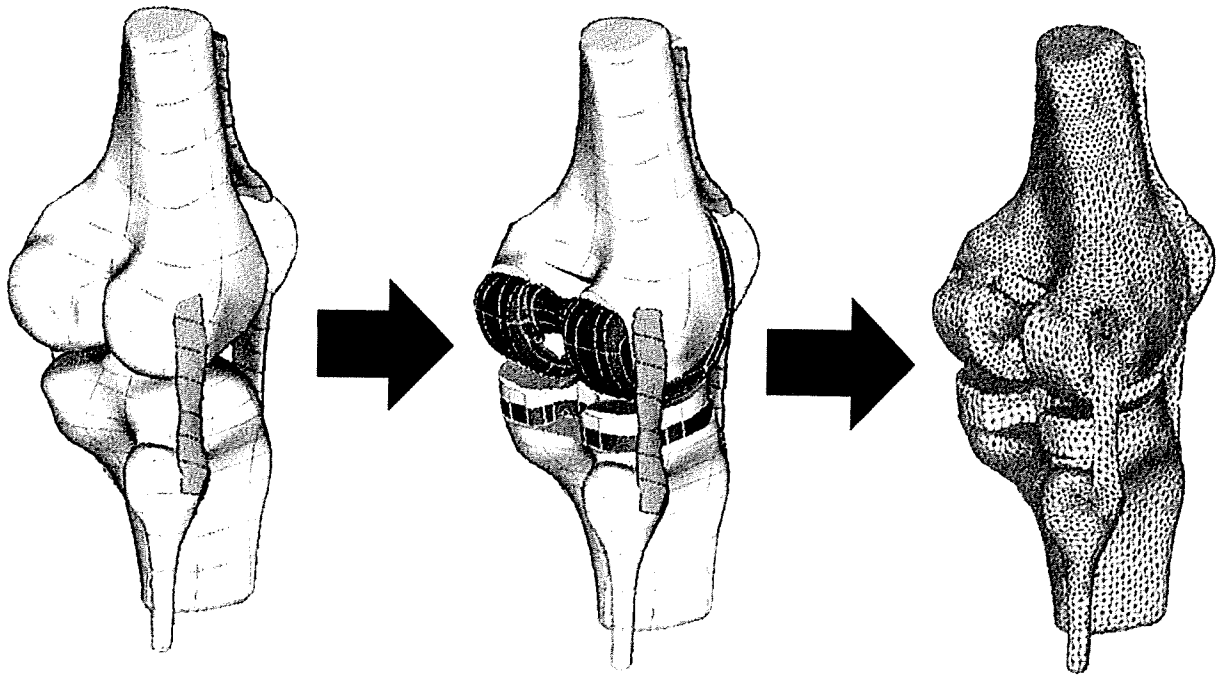


図2. Construction of TKA and FEA models.

た. 本報では, 研究の第一段階として構築した基礎モデルについて, 歩行動作とスクワット動作を模擬した解析を行い基本的な動作確認を行った結果について報告する.

3次元人工膝関節置換膝モデルの構築

健常者の膝関節のCT画像より骨の輪郭を抽出し, 大腿骨, 脛骨, 膝蓋骨の3次元ソリッドモデルを構築した. また同じ膝のMRI画像より, 側副靭帯, 大腿四頭筋・四頭筋腱, 膝蓋靭帯の輪郭を抽出し3次元軟組織モデルを作成した. 骨モデルと軟組織モデルを組み合わせることで3次元膝関節モデルを構築した. これらモデル化の工程の概略図を図1に示す. なお, 四頭筋については, 屈曲動作において大腿骨とともに移動させる必要があるため, 大腿骨切断面近くで切断し大腿骨と平行になるように端部を固定した.

今回解析で用いた人工膝関節は, 代表的PS型人工膝関節のひとつであるStryker社のScorpio NRGである. CADデータを基に, 大腿骨コンポーネント, 脛骨インサート, および脛骨コンポーネントから構成される3次元解析モデルを作成し, 骨切りを行った前述の膝関節に挿

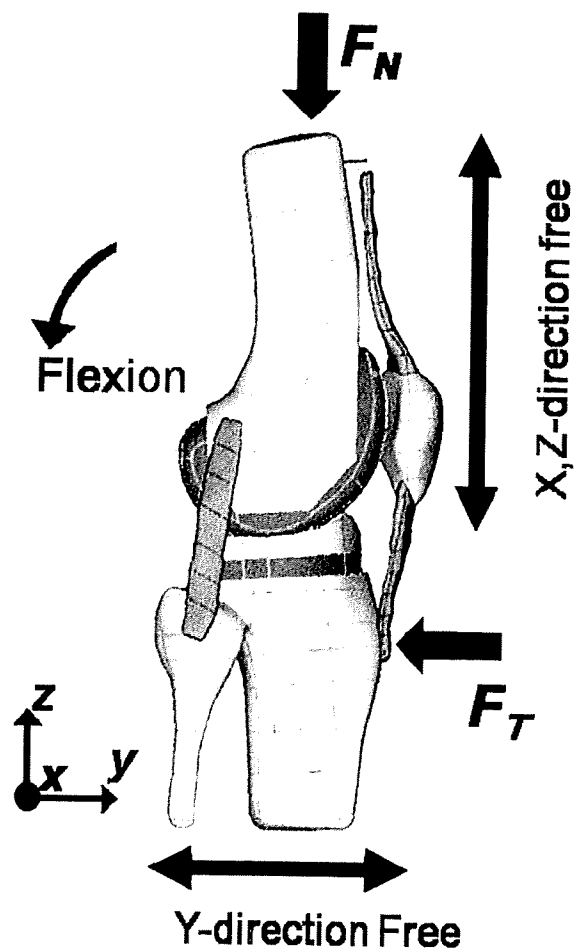


図3. Boundary conditions for FE analysis.

表 1. Parameters for the mechanical models of soft tissues.

| Soft tissue | Mechanical model and parameters |
|---------------------------------------|---|
| Collateral ligament | Kelvin viscoelastic model $G_0=23$ MPa, $G_\infty=22$ MPa, $\beta=9$, $K=50$ MPa, $\rho=1000$ kg/m ³ |
| Quadriceps femoris Patellar tendon | Volume strain dependent viscoelastic model $E_1=5$ MPa, $M_1=1.5$ kPa, $n=5$, $m=0.2$, $\nu=0.4$, $\rho=1000$ kg/m ³ |
| Patellar ligament | Linear elastic model $E=90$ MPa, $\nu=0.3$, $\rho=1000$ kg/m ³ |

入することで人工膝関節置換膝モデルを構築した。このモデルを4節点4面体要素で分割することで有限要素モデルを作成した。なお、節点数は30,318、要素数は136,935である。モデル作成の概要を図2に示す。

本解析では大腿骨と脛骨の変形は考慮しないため剛体とした。また、側副靭帯は粘弾性体を仮定し、せん断弾性係数 G の減衰が次式で定義されるMaxwellモデルを採用した。

$$G(t) = G_0 + (G_0 - G_\infty) \exp(-\beta t) \dots\dots\dots (1)$$

ここで、 G_0 は短期せん断係数、 G_∞ は長期せん断係数、 β は緩和指数係数である。大腿四頭筋と四頭筋腱は一体化した軟組織モデルで表し、構成則として体積ひずみ依存性粘弾性モデルを用いて力学挙動を再現した。ここで体積ひずみ依存性粘弾性モデルとは、変形する要素の体積に依存して弾性率が変化するモデルであり、次式で表わされる。

$$E^t = E_1 \cdot (V^{-n}) \dots\dots\dots (2)$$

$$M^t = M_1 \cdot (\text{abs}(1 - V))^m \dots\dots\dots (3)$$

$$\tau = M^t \cdot \dot{\gamma} \dots\dots\dots (4)$$

ここで、 E^t は時刻 t でのヤング率、 E_1 は初期ヤング率、 V は相対体積(初期体積に対する時刻 t での体積の割合)、 M^t は時刻 t での粘性係数、 M_1 は初期粘性係数、 τ はせん断応力、 $\dot{\gamma} = d\gamma/dt$ はせん断ひずみ速度、 n と m は指数定数である。膝蓋靭帯は線形弾性体と仮定して解析を行っ

た。各軟組織の力学モデルで用いたパラメータの数値をまとめて表1に示す²⁾。また、人工膝関節については、UHMWPE製の脛骨インサートは弾塑性体とし、実験より得られた応力-ひずみ関係を3直線近似したものを採用した⁸⁾。Co-Cr合金製の大腿骨コンポーネントとTi合金製の脛骨コンポーネントはUHMWPEに比べて100倍以上のヤング率を有しているため剛体として解析を行った。また、大腿骨コンポーネント、脛骨インサート間の摩擦係数は0.04とした⁷⁾。

今回構築した基礎モデルでは四頭筋以外の筋肉は考慮しておらず、したがって筋力の作用による実際の屈曲動作を再現することはできない。そこで、大腿骨に対して強制的な動作条件を与えると同時に関節面に外力を作用させることで歩行とスクワットを模擬した動作を再現し、モデルの動作確認を行うことにした。なお、

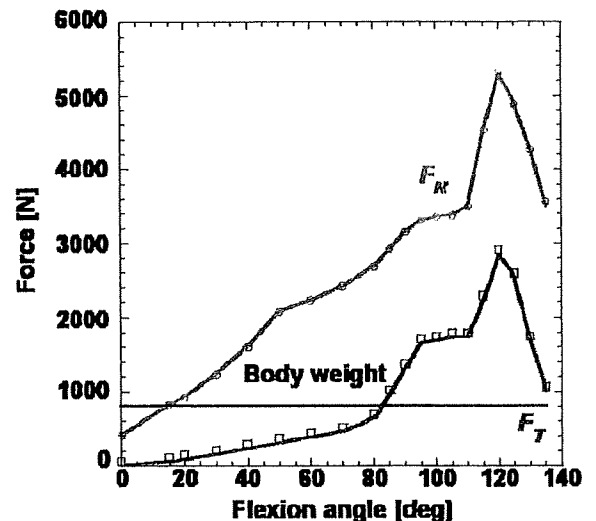


図 4. Force data for squatting.

外力として用いた荷重データには、すでに筋力を含む軟部組織や膝蓋骨の影響が含まれているため、今回の解析結果は応力の過大評価になると推測される。

歩行解析の入力条件はISO14243-3:2004 (E)の規格に従い、大腿骨の屈曲、脛骨の回旋、および荷重条件としては、大腿骨の質量中心に荷重 F_T をZ方向に、脛骨の質量中心に荷重 F_N をY方向に加えた。スクワット解析としては、荷重に関しては、健常膝がスクワットを行う場合に

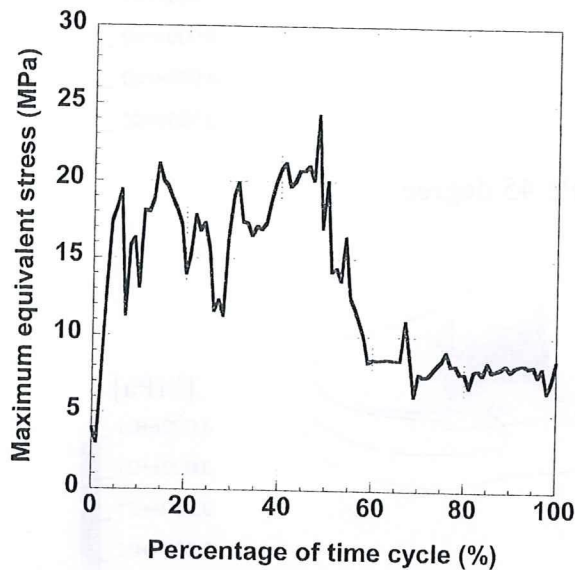


図5. Maximum equivalent stress history during one gait cycle.

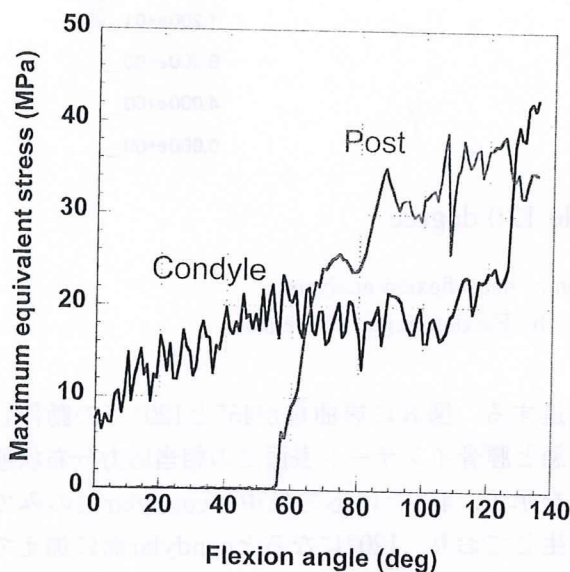


図6. Maximum equivalent stress as a function of flexional angle in deep flexion analysis.

ついて、筋力を考慮した2次元モデルから求められた解析的荷重データを参考にした⁴⁾。荷重と屈曲角度の関係を図4に示す。大腿骨コンポーネントの顆部表面の曲面に沿った円の中心を通る軸を回転軸として、0°から135°まで回転させた。拘束条件については、歩行とスクワット共に大腿骨はY方向のみ変位を固定し、脛骨はX, Z方向の変位を固定した。

結 果

図5に歩行解析での最大ミーゼス相当応力の推移を示す。最大相当応力にはふたつの大きなピークが表れており、その値は21~24MPa程度である。これら二つのピークは、それぞれ踏み込みと蹴りあげに対応していると推測される。

図6にスクワット解析から得られたcondylar面とpost面における最大相当応力の推移を屈曲角度の関数として示す。まずcondylar面をみると、屈曲開始と共に応力は次第に増加し、60°で20MPaに達した後はほぼ一定の値を保つが、120°を超えたところで急激に上昇し最終的には35MPa程度に達する。この原因は、図7に示すように骨切りが不十分な大腿骨と脛骨インサートの接触であり、大腿骨との接触が無ければ



図7. Contact behavior between the tibial insert and the femur.

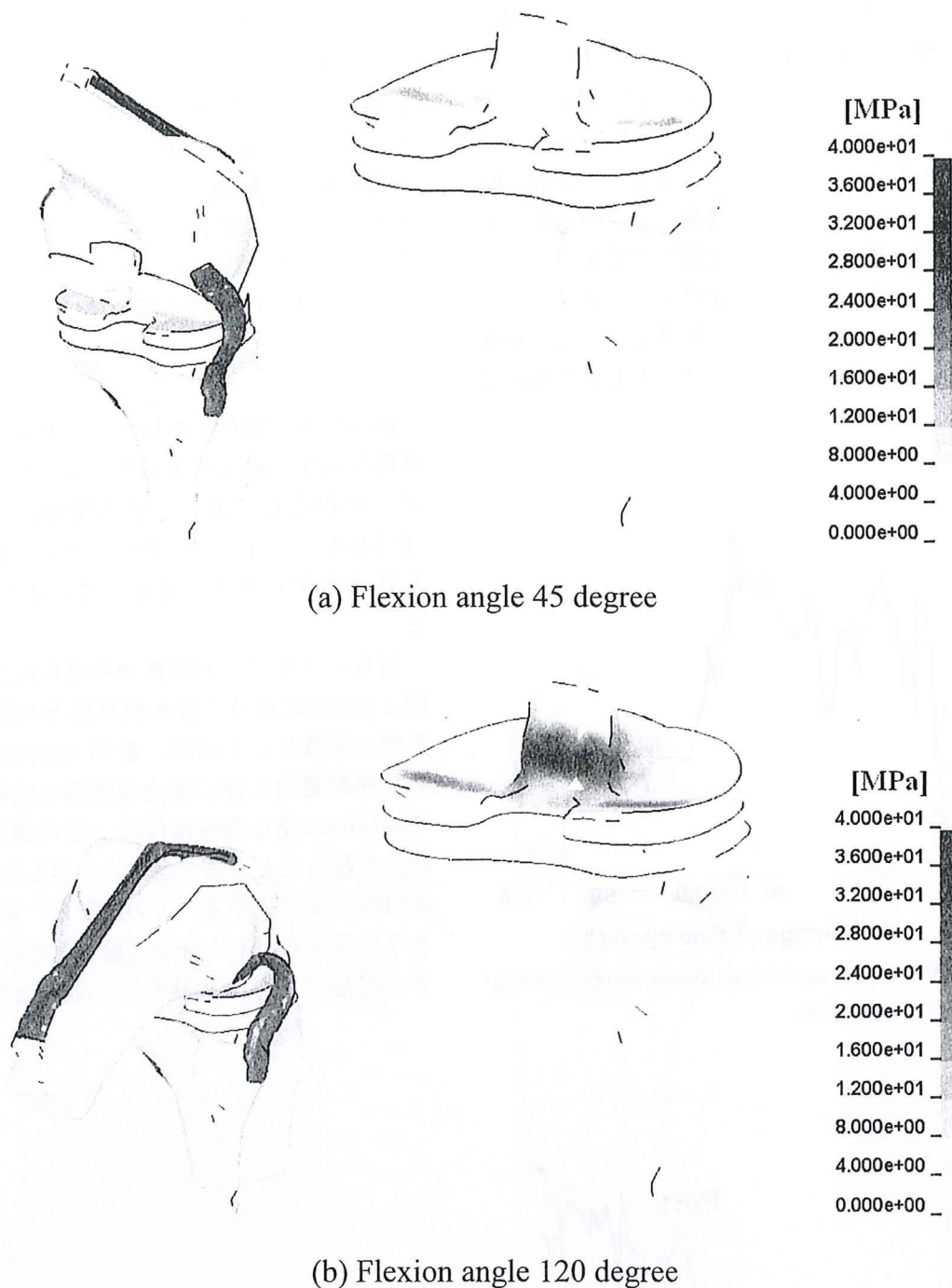


図8. Equivalent stress distribution in deep flexion analysis.
 (a) Flexion angle 45 degree (b) Flexion angle 120 degree

25MPa程度(外力が最大となる屈曲120°に対応)であることが推測される。一方, post面での応力の推移をみると, 55°付近でcamとの接触により応力が発生し, 屈曲が進むと応力は急激に上昇し100°で30MPa程度に達する。その後も応力は上昇を続け最終的には42MPa程度にまで到

達する。図8に屈曲角が45°と120°での動作状態と脛骨インサート表面での相当応力分布状態を示す。45°では応力集中はcondylar面のみで生じており, 120°になるとcondylar面に加えてpost面においても応力集中が生じていることが理解できる。

考 察

過去に行われた有限要素法による人工膝関節の歩行解析結果によると、ピーク応力値は、17MPa⁹⁾、22MPa^{6), 14), 15)}、30MPa⁵⁾などが報告されており、今回の解析結果である21~24MPaに比較的近い値となっている。なお、これらの研究では異なる人工関節モデルが使用されており、得られた応力値はその形状に大きく依存する。通常、歩行解析では大腿骨コンポーネントと脛骨インサートの接触による応力集中はcondylar面のみで生じるため、応力値の差異もcondylar面の形状の差によるものと推測される。

一方、過去の研究では、スクワットを模擬した有限要素解析はほとんど行われておらず、深屈曲状態としてはニーリングの解析がいくつか存在する^{5), 12)}。これらの研究ではCR型人工膝関節を解析対象としており、深屈曲状態での最大応力値はcondylar面で生じその値は32MPa¹²⁾や35MPa⁵⁾である。一方、今回のPS型人工関節の解析結果では、大腿骨との接触を考慮しない場合のcondylar面での最大応力値は25MPa、Post部での最大応力値は38MPaであり、若干高めめの値となっている。

今回構築した基礎モデルでは、荷重条件として関節接触面に作用する力を与えたが、実際の膝関節の動作状態に近づけるには筋力を考慮する必要がある。したがって、今後の検討課題としては、まず第一に筋力を考慮した境界条件の設定と軟部組織の力学的特性と至適形状の設定が挙げられる。より現実に即した膝関節動作の再現が可能になれば、動作中での人工膝関節の力学状態の解析が可能となり、脛骨インサートの摩耗や破損解析への応用が期待される。このような解析法が開発できれば、すでに実用化されている人工関節あるいは開発中の新型人工関節の安全性評価において有用となるであろう。なお、今回提案したモデルは膝関節部分のみのモデル化であるが、実際の膝関節の動作は下肢全体の動作の一部として存在するものであり、したがって膝関節の動作状態をより高精度で再現するためには股関節や足関節を含めた下肢モ

デルを構築する必要があると思われる。より複雑なモデルの構築は可能ではあるが、関係するすべての骨や軟部組織のモデル化は、特に構造の非均質性や異方性などを考えると容易ではない。また、大規模なモデルになると計算効率も落ちるため、できる限り簡単なモデルで精度良く膝関節の動作状態を再現できることが望ましい。今後、X線を利用した膝関節の動作解析や荷重センサーを搭載した人工膝関節による直接的計測などの結果と比較しながら、シミュレーションモデルの精度を高めていくことが必要不可欠である。

結 言

CT画像とMRI画像を用いて骨と軟組織をそれぞれモデル化し、組み合わせることで膝関節モデルを構築した。次いで、PS型人工膝関節モデルのCADデータと組み合わせることで人工膝関節置換膝モデルへと発展させ、動作確認のために有限要素法を用いた応力解析を行った。得られた結果は以下の通りである。

- (1) 開発したモデルにISO規格の歩行条件を適用することで、歩行解析を実施した。応力解析の結果は、condylar面のみでの応力集中を示していた。また、最大相当応力値の経時変化には、踏み込みと蹴りあげに対応するピークが表れていた。
- (2) 2次元スクワット解析から得られた荷重データを用いることで、深屈曲解析を試みた。高屈曲位ではpostとcamの接触によるpost表面での応力集中が確認できた。
- (3) 今回のモデルでは骨と軟部組織をモデル化したことで、より実際の膝関節に近い形状と構造を再現することができた。今後の検討課題としては、筋力の作用による屈曲動作の再現が挙げられる。

<謝 辞>

本研究は、厚生労働省科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）の補助を受けて行った。ここに記して謝意を表す。

文 献

- 1) Banks SA, Harman MK et al. : Mechanism of anterior impingement damage in total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 84-A : 37-42, 2002.
- 2) Beillas P, Papajoannou G et al. : A new method to investigate in vivo knee behavior using a finite element model of the lower limb. *J Biomech* 37 : 1019-1030, 2004.
- 3) Chiu YS, Chen WM et al. : Fracture of the polyethylene tibial post in a NexGen posterior-stabilized knee prosthesis. *J Arthroplasty* 19 : 1045-1049, 2004.
- 4) Dahlkvist NJ, Mayo P et al. : Forces during squatting and rising from a deep squat. *Eng Med* 11 : 69-76, 1982.
- 5) D'lima DD, Steklov N et al. : In vivo contact stresses during activities of daily living after knee arthroplasty. *J Orthop Res.* 26 : 1549-1555, 2008.
- 6) Godest AC, Beaugonin M et al. : Simulation of a knee joint replacement during a gait cycle using explicit finite element analysis. *J Biomech.* 35 : 267-275, 2002.
- 7) Halloran JP, Anthony JP et al. : Explicit finite element modeling of total knee replacement mechanics. *J Biomech* 38 : 323-331, 2005.
- 8) 小林公一, 柿木俊彦 他 : 超高分子量ポリエチレンの衝撃圧縮特性. *実験力学* 3 : 225-229, 2003.
- 9) Laz PJ, Pal S et al. : Probabilistic finite element prediction of knee wear simulator mechanics. *J Biomech* 39 : 2303-2310, 2006.
- 10) Mauerhan DR : Fracture of the polyethylene tibial post in a posterior cruciate-substituting total knee arthroplasty mimicking patellar clunk syndrome. *J Arthroplasty* 18 : 942-45, 2003.
- 11) Mestha P, Shenava Y et al. : Fracture of the polyethylene tibial post in posterior stabilized (Insall Burstein II) total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 15 : 814-15, 2000.
- 12) Morra EA, Greenwald AS : Polymer insert stress in total knee designs during high-flexion activities : a finite element study. *J Bone Joint Surg.* 87-A : 120-24, 2005.
- 13) Puloski SKT, McCalden RW et al. : Tibial post wear in posterior stabilized total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg.* 83-A : 390-97, 2001.
- 14) Sathasivam S, Walker PS, Computer model to predict subsurface damage in tibial inserts of total knees. *J Orthop Res.* 16 : 564-71, 1998.
- 15) Taylor M, Barrett DS : Explicit finite element simulation of eccentric loading in total knee replacement. *Clinic Orthop Related Res.* 414 : 162-71, 2003.
- 16) 東藤貢, 長嶺隆二 他 : 人工膝関節の3次元有限要素モデルの構築と計算効率に関する研究. *日本臨床バイオメカニクス学会誌*, 27 : 231-37, 2006.
- 17) 東藤貢, 長嶺隆二 他 : 人工膝関節のUHMWPEインサートの応力状態に及ぼす屈曲と回旋の影響. *日本臨床バイオメカニクス学会誌*, 27 : 239-46, 2006.
- 18) 東藤貢, 長嶺隆二 他 : PS型人工膝関節の動作状態における応力状態の解析. *日本臨床バイオメカニクス学会誌*, 28 : 233-39, 2007.
- 19) Todo M, Nagamine R et al. : Stress analysis of PS type knee prostheses under deep flexion. *J Biomech Sci Eng* 2 : 237-45, 2007.
- 20) 東藤貢, 長嶺隆二 他 : PS型人工膝関節における繰り返し屈曲動作と頸骨インサートの塑性変形の関係について. *日本臨床バイオメカニクス学会誌* 29 : 381-87, 2008.
- 21) Todo M, Takahashi Y et al. : Stress analysis of artificial knee joints under flexion and rotation. *Tribology Online* 3 : 211-15, 2008.

Development of Evaluation Test Method for the Possibility of Central Venous Catheter Perforation Caused by the Insertion Angle of a Guidewire and a Dilator

M. Uematsu^{1,2}, M. Arita², K. Iwasaki², T. Tanaka², T. Ohta², M. Umezu² and T. Tsuchiya¹

¹Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, Tokyo, Japan, ²TWIns: Tokyo Women's Medical University/Waseda University Joint Institution for Advanced Biomedical Sciences, Waseda University, Tokyo, Japan

Abstract—The Seldinger technique is a well-established medical procedure to insert an indwelling device into blood vessel. Although the method is widely performed, various adverse effects due to the procedure have been reported. In order to improve safety, some hospitals originally compiled important reminders based on their experiences in an operation manual. The aim of our research is to provide evidences supporting failure behaviors with a mock system to promote awareness in clinical practice. This paper presents results of a newly developed test method to evaluate the possibility of perforation while inserting the dilator to the cervical vein after the guidewire placement.

A tensile tester (AGI-250kN, Shimadzu Corp.) equipped with a load cell (SLBL-50N, Shimadzu Corp.) was utilized to measure the insertion force of a dilator to vein. The porcine vein was prepared to be aligned with 15mm and to be cut opened to expose the medial wall, and it was mounted on a custom-made device. A guidewire and a dilator were vertically suspended from the upper side of the tensile tester. During the dilator was approaching down to the vein through the guidewire at the constant velocity, the insertion force was measured and the tissue surface was observed simultaneously. The perforation force was examined in relation to the insertion angle from 15degrees to 60degrees.

While veins were pressed only by a guidewire, perforation was not identified at all degrees. After inserting a dilator, veins were torn at 45degrees and at 60degrees more than 10N. It was suggested that vessel wall could be thinner and be torn by multiple insertion. It is concluded that the usage situation of a guidewire and a dilator was assessed objectively and the angle-load relationship was quantified. The test would be helpful to propose safe approach for patients.

Keywords—Risk assessment, Central venous catheter, Perforation, Guidewire, Dilator.

I. INTRODUCTION

Central venous catheters are routinely utilized to measure hemodynamic values, to deliver medications, and to offer nutrition. The catheter skill is required of doctors as basic procedure. However, central veins are located in deep except the external jugular. Doctors should search the inserting position blindly.

In order to approach a central vein, there are several methods: 1) catheter over the needle (conventional), 2) catheter over the guidewire (recently popular), 3) catheter through the needle or the catheter thorough cannula (less popular). Among them, the Seldinger technique (above 2) is a well-established medical procedure that allows catheters to be placed in the vein through a guidewire path.

Although the method is widely performed, various adverse effects due to the procedure have been reported¹⁻⁴. The major complications are arterial puncture, bleeding, cardiac arrhythmias, etc. They have the following possible causes: 1) patient, 2) operator, 3) technique characteristics, 4) equipment available.

Many researchers have studied about the rate of catheter-related complications with respect to each factor. In order to improve safety, some hospitals originally compiled important reminders based on their experiences in an operation manual. Moreover, some doctors recommend using the ultrasonography to target the vein accurately by supporting visual information.

The aim of our research is to provide evidences supporting failure behaviors with a mock system to promote awareness in clinical practice. This paper presents results of a newly developed test method to evaluate the possibility of perforation while inserting the dilator to the cervical vein after the guidewire placement.

II. MATERIALS AND METHODS

A. Seldinger technique

The system is designed for Seldinger technique. The technique is pursued as follows.

1. Insert the guidewire through the needle tube into the vessel
2. Remove the needle with indwelling the guidewire in the vessel
3. Pass a dilator through the guidewire into the vessel and expand the puncture hole with the dilator
4. Insert the central venous catheter via the guidewire and advance to the desired position

This testing method fulfills the condition as expressed above in 4.

B. Test apparatus

To examine the acceptable load for central vein while using the guidewire and the dilator under clinical situations, a mock system was developed. It was composed of a tensile tester and a vein-fixation jig. As shown in Fig. 1, a load-cell (SLBL-50N, Shimadzu Corp.) was equipped on the top of the tensile tester (AGI-250kN, Shimadzu Corp.). Also, the vein-fixation jig was attached below the tester.

The porcine vein was prepared to be aligned with 15mm and to be cut opened to expose the medial wall as shown in Fig. 2. And, it was mounted on a custom-made device with tucking the vein as shown in Fig. 3.

A testing guidewire was passed through the dilator, and the dilator was chucked to the top of the tensile tester. Then, the guidewire was suspended from the ceiling and lay the part of it on the vein. During testing, veins were moistured with saline.

C. Test process

C-1. Perforation force: Measure the loading force with varying the angle θ that is formed between the vein and the dilator.

1. Adjust the jig to set the angle ($\theta=15, 30, 45, 60$ [degrees]) between the vein and the dilator.
2. Advance the head of the dilator to about 10mm from the vein as a default position.
3. Measure the loading force with 20Hz sampling rate, while shifting the dilator downward in a vertical direction by 500mm/min until perforating the vein or moving 20mm from default position.
4. Repeat 1-3 by varying θ . The angle is registered as θ_p , if the vein starts to be perforated.

C-2. Slip angle (θ_s): Identify the angle θ when the guidewire is slipped away with no perforation.

1. Adjust the jig to set the angle ($\theta=\theta_p-15, \theta_p-7.5, \theta_p$ [degrees]) between the vein and the dilator. The angle θ is set to the perforation angle $\theta_p+7.5$ degrees.
2. Advance the head of the dilator to about 10mm from the vein as a default position.
3. Measure the loading force with 20Hz sampling rate, while shifting the dilator downward in a vertical direction by 500mm/min until perforating the vein or moving 20mm from default position.

5. Repeat 1-3 by varying θ . The maximum loading force is registered as F_s , and also the angle is as θ_s , if the vein remains not to be perforated.

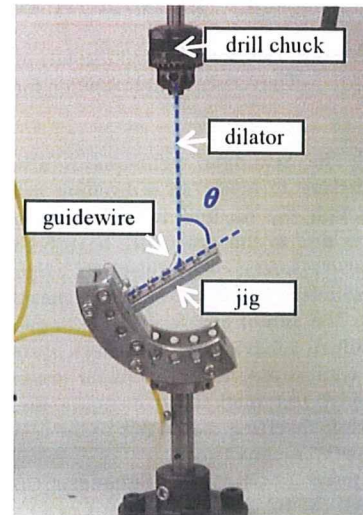


Fig. 1 Test apparatus

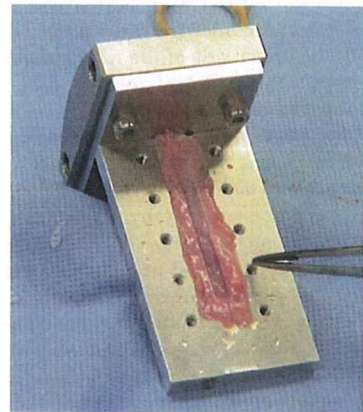


Fig. 2 Porcine vein

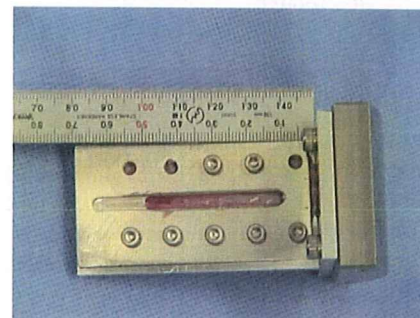


Fig. 3 Attachment jig

D. Experiment

The testing methods were applied for the porcine cervical vein. The details are as follows.

- $\theta=15$ degrees, 4 trials (C-1)
- $\theta=30$ degrees: 5 trials (C-1), 1 trials (C-2)
- $\theta=45$ degrees: 4 trials (C-1), 2 trials (C-2)
- $\theta=60$ degrees: 1 trials (C-1)
- $\theta=\theta_s$ degrees: 1 trials (C-2)

III. RESULTS

A. Perforation force and slip angle

While veins were pressed only by a guidewire, perforation was not identified at all degrees. After inserting a dilator, veins were torn at 45degrees and at 60degrees more than 10N.

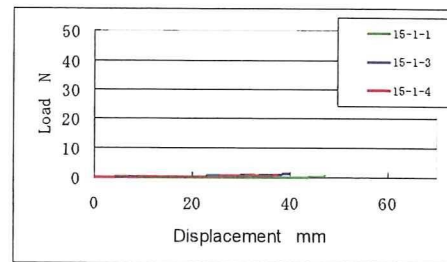
Fig.4 (a)-(d) show the loading force to the displacement of the dilator while changing the angle by 15degrees. Fig.4 (e) shows at the angle of 37.5degrees that was determined as the angle between 30degrees and 45degrees.

- $\theta=15$ degrees
 - Vein perforation was not observed.
 - Dilator was just slipping over vein.
- $\theta=30$ degrees
 - Vein perforation was not observed.
 - Dilator was slipping over vein, and deformed to follow the shape of vein.
- $\theta=45$ degrees
 - Vein was stretched thin, and perforated.
 - Vein was started to be split over 10N.
- $\theta=60$ degrees
 - Vein perforation was observed at 30N.
 - Vein was perforated due to pushing the head of the dilator.
- $\theta=37.5$ degrees
 - Vein perforation was not observed.

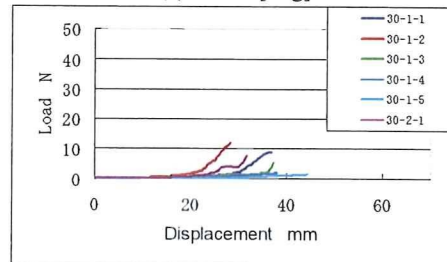
B. Relationships between loading force and angle

Table 1 and Fig.5 show the results of perforation force to insertion angle for all cases. At 45degrees, for three trials, vein was started to be split at 10.9 ± 1.4 N. For the other three trials, veins tore loose from the jig. At 60degrees, vein was entirely perforated at 30.4N. At 37.5degrees, perforation was not observed at more than 45N.

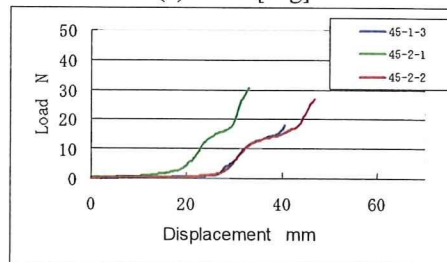
In Fig.5, measurement value was indicated in round, and average value was marked in asterisk.



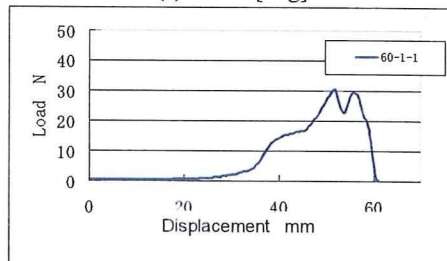
(a) $\theta=15$ [deg]



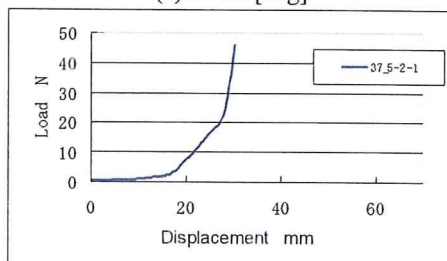
(b) $\theta=30$ [deg]



(c) $\theta=45$ [deg]



(d) $\theta=60$ [deg]



(e) $\theta=37.5$ [deg]

Fig. 4 Loading force to displacement of the dilator

Table 1 Perforation force to insertion angle

| θ [deg] | Num. of trials | Num. of data obtainable | Num. of perforation | Perforation force Av.±Dev.[N] |
|-------------------|-------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| 15 | 4 | 3 | 0 | N.A. |
| 30 | 6 | 4 | 0 | N.A. |
| 45 | 6 | 6 | 3 | 10.9±1.4 |
| 60 | 1 | 1 | 1 | 30.4 |
| 37.5 | 1 | 1 | 0 | N.A. |

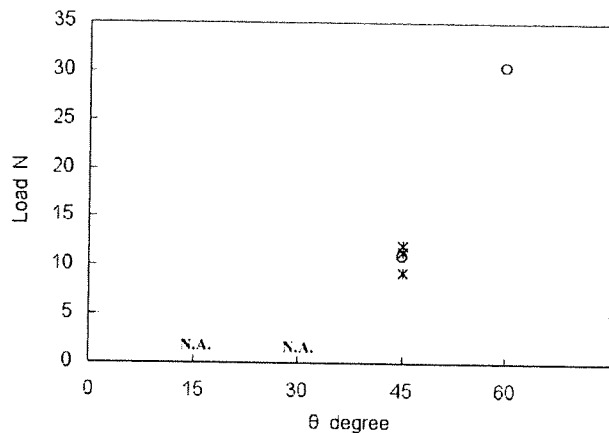


Fig. 5 Perforation force to insertion angle

IV. DISCUSSION

During the insertion, dilator proceeded in 5 steps as follows: 1) dilator was slipping over the vein, 2) dilator was bending to fit the guidewire path, 3) dilator was pushing onto the vein, 4) dilator was bending to fit the guidewire path (same as 2), 5) guidewire was kinked by dilator and vein perforation was identified.

As shown in Fig.5-(d), after guidewire kinking, the loading force was decreased drastically. It was caused by vein perforation. Fig.5-(c) shows that no force-decreasing point was identified, but vein was stretch to thin and perforated. Fig.5-(e) shows that there were neither force-decreasing point nor perforation. Thus, the pushing force to the vein would make vascularized tissue be thinner and be destroyed.

As described in the conventional manual⁵, this experiment exhibited the insertion angle was suitable at 30degrees to 45degrees. Under the general operation, 10N as inserting force is larger than anticipated. However, caution should be exercised in multiple insertions of the guidewire and the dilator.

V. CONCLUSION

It is concluded that this newly-developed evaluation method was achieved as follows: 1) the usage situation of a guidewire and a dilator was assessed objectively. 2) The angle-load relationship was quantified. The test would be helpful to propose safe approach for patients.

ACKNOWLEDGMENT

This work was supported by Health Labour Sciences Research Grant (H19-iyaku-ippan-015).

REFERENCES

- David C. McGee, Michael K. Gould (2003) Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *N Engl J Med* 348:1123-1133
- Mansfield PF, Hohn DC, Fomage BD et al (1994) Complications and failures of subclavian-vein catheterization: *N Engl J Med* 331:1735-1738
- T. Andrew Bowdle (2002) Central line complications from the ASA Closed Claims Project: an update: *ASA Newsletter*. 66:11-2, 25
- Denys BG, Uretsky BF (1991) Anatomical variations of internal vein location: impact on central venous access: *Crit Care Med*. 19:1516-9
- William C. Shoemaker, George C. Velmahos, Demetrios Demetriades(2003) Procedures and Monitoring for the Critically Ill, WB Saunders Co, Philadelphia

Author: Miyuki UEMATSU
 Institute: National Institute of Health Sciences
 Street: Kamiyoga 1-18-1, Setagaya-ku
 City: Tokyo
 Country: Japan
 Email: uematsu@nihs.go.jp

05-3 Molecular biological studies of the effect of aluminum on renal renin expression

○えぞも おじえいる、飯塚 舜介

Tottori University Graduate School of Medical Science, Institute of Regenerative Medicine and Biofunction

The effect of a single intra-peritoneal dose of aluminum on renal gene expression was studied in mice. RT-PCR analysis confirmed the up-regulation of renin and showed that while aluminum had no significant effect on renin expression 12h and 24 after aluminum treatment, aluminum had a profound effect on renin expression 48h and 72h after single intraperitoneal injection of aluminum citrate. Western blotting analyses confirmed the up-regulation of renin in dose dependent experiments and time course observation. The delayed response of renin to aluminum indicates that the mechanism of renin up-regulation by the influence of aluminum may be indirect rather than direct. Aluminum had, however, no effect on regulators of renin expression; liver X receptor alpha (LXR α) and ATP binding cassette 1 (ABCA1). The up-regulation of renin expression by aluminum is strongly suggestive of the role of aluminum as an environmental factor in the induction of essential hypertension.

05-4 合成吸収性人工硬膜の安全性評価に関する研究：動物モデルの2ヶ月観察後の行動学試験

○角田 正史¹、峽戸 孝也¹、細川 まゆ子¹、工藤 雄一朗¹、土屋 利江²、相澤 好治¹

¹北里大学 医学部 衛生学公衆衛生学、²国立医薬品食品衛生研究所

【目的】近年開発された合成生体吸収性人工硬膜（ポリ（乳酸、グリコール酸、カプロラクトン等）共重合体（PLGC）膜）は、感染などのリスクを避けられる等の利点があるが、触媒として使用されるオクチル酸スズ（OT）やジブチルスズ（DBT）が残存するため、その安全性評価が必要である。実際に膜をラット頭蓋内に埋め込むモデル実験を行ってきたが、過去の研究から頭蓋骨にあける穴の直径が8mmが適当となった。今回は、感染のリスクを更に減らす試みと、膜の吸収がより起こる長期間の観察を行い、より適切なモデルを確立すること目的に実験を行った。

【方法】人工硬膜モデル品と同じ濃度のOTを含有したPLGC膜、DBTを高濃度（スズ濃度100ppm）含んだPLGC膜、OTを高濃度（200ppm）含んだPLGC膜を、ラットの頭蓋骨に直径8mmの穴をあけて手術で埋め込み（n=11/群、高濃度DBT含有PLGC膜埋め込み群のみn=10）、手術のみを行った対照群とともに、術後に抗生物質の投与を行った上、2ヵ月観察し、神経系への影響を代表的な行動学試験、オープンフィールド試験及びprepulse inhibition (PPI) testで検討した。行動学試験終了後、ラットを処理し、膜を回収し、脳表面を観察した。

【結果】膜の状態は、骨に埋没している例はなく膜重量は減少していた。脳の損傷が顕著であると判断したラットは除いたので、対照群10匹、OT含有PLGC膜埋め込み群8匹、高濃度OT含有PLGC膜埋め込み群9匹、高濃度DBT含有PLGC膜埋め込み群7匹の解析となった。オープンフィールド試験及びPPI testで、群間で有意な差がなかった。

【考察】直径8mmの穴を開けた場合、PLGC膜の吸収がより起こる2ヵ月の観察が可能であると考えられる。本研究のプロトコールに関する限り、PLGC膜で大きな生体影響は見られなかった。

人工硬膜の主成分であるポリ乳酸ラクチド及び合成時の触媒であるジブチルスズ、オクチル酸スズのアストロサイト系細胞に対する毒性評価

○辻 雅善^{1,2)}, 井上 葉子²⁾, 菅谷ちえ美²⁾, 角田 正史²⁾, 菅谷津貴子³⁾, 高橋 正身³⁾, 柚場 俊康⁴⁾, 土屋 利江⁵⁾, 相澤 好治²⁾

¹⁾ 目白大学 短期大学部, ²⁾ 北里大学 医学部 衛生学公衆衛生学, ³⁾ 北里大学 医学部 生化学, ⁴⁾ 川澄化学工業,

⁵⁾ 国立医薬品食品衛生研究所 療品部

【目的】 近年、ジブチルスズ (DBT)、オクチル酸スズ (OT) を触媒として使用し、ポリ乳酸ラクチド (PLLA) を主成分にグリコール酸とカプロノラクトンを含む人工硬膜が開発された。これは吸収性であるため、臨床適用時に構成成分や触媒が直接脳に曝露される。そこで PLLA 及び DBT、OT の毒性、機能への影響をアストロサイト系細胞を用い in vitro で簡便に評価する方法を確立することを目的とした。評価指標に、細胞生存率、増殖及びグルタミン酸放出量 (グルタミン酸をグルタミンに代謝する機能を評価) を用いた。

【方法】 マウスのアストロサイト系細胞、CRL-2534 (Type3) を使用した。被験物質は DBT、OT、PLLA5000 (分子量 5000 の PLLA)、PLLA3000 (分子量 3000 の PLLA でスズを含有しない)、S3 (スズを 590ppm 含む PLLA)、ゲル状のグリコール酸と ϵ -カプロノラクトンの共重合体 (PGC オリゴマー)、弾性形状を維持している乳酸、グリコール酸、 ϵ -カプロノラクトンの共重合体 (PLGC オリゴマー) の 7 つであった。細胞は 37 °C、5% CO₂ の条件下、10% FBS 入り Dulbecco's Modified Eagle Medium で培養した。細胞生存率に関しては 24 well の plate (細胞数 2.5×10^5 /well) で被験物質を曝露し 24 時間培養し、グルタミン酸放出量に関しては 6 well の plate (細胞数 1.0×10^6 /well) で曝露し時間を区切り培養した。増殖評価に関しては 24 well の plate (細胞数 1.0×10^4 /well) で 1 週間培養した。DBT、OT はエタノールに溶かし原液とし、DBT は 0、0.5、1.0、1.5、2.0 μ M、OT は 0、25、50、75、100 μ M を曝露濃度とした。PLLA 及びオリゴマーは DMSO で懸濁し、0、10、20、50 μ g/ml の濃度で曝露した。グルタミン酸放出に関しては細胞死が起きない濃度で曝露した。培養終了後、トリパンブルー色素排除法及び上清中 LDH 定量によって細胞生存率を評価した。また上清をろ過し、HPLC を用い上清中グルタミン酸を定量した。細胞

増殖については TetraColor ONE の取り込みを用い評価した。群毎に平均値を算出し一元配置分散分析または t 検定で比較した。

【結果】 細胞生存率について、DBT では全ての曝露群で生存率が対照群より低かったが、OT では群間で有意性を認めなかった。LDH の測定でも、DBT では全ての曝露群で平均値が高く、OT では群間で有意性がなかった。PLLA5000、PLLA3000 については群間で有意性がなかった。S3 については全ての曝露群で対照群より有意に生存率が低下し、LDH 測定でも全ての曝露群で対照群より有意に平均値が高かった。PGC オリゴマー、PLGC オリゴマーについては群間で有意性がなかった。グルタミン酸量について、DBT は 0.25 μ M 曝露の 2 時間後に対照群に比べ有意に平均値が高かった。S3 は 5 μ g/ml 曝露の 2 時間後に対照群に比べ有意に平均値が低かった。PGC オリゴマーは 3 時間で有意な高値を、PLGC オリゴマーは 6 時間で有意な低値を認めた。増殖評価について、DBT は曝露群が対照群より有意に取り込み及び生存率の平均値が低く、OT については生存率に有意差はなかったが、取り込みで曝露群が対照群より有意に平均値が低かった。

【考察】 DBT は低濃度でも生存率が低下し、低濃度曝露でのグルタミン酸量の増加は、グルタミン酸受容体の機能障害による細胞外放出の増加、または上清中のグルタミン酸取り込み機能の損傷によるものと考えられる。OT は生存率、機能に影響はなかったが、高濃度曝露の増殖抑制が示された。PLLA はスズを高濃度含有するものは毒性が強かった。オリゴマーではゲル状の PGC オリゴマーの方が高い毒性を示した。触媒濃度と膜形態に注意すべきだが、人工硬膜による危険は少ない。アストロサイトを使った神経毒性評価は細胞死の他、増殖、機能の影響を加えるとより有用と考えられる。

O-303

人工脳硬膜の安全性評価に関する研究 (第 3 報) : 人工硬膜 (直径 8mm) 埋め込みラットに対する行動学試験

○角田 正史¹⁾, 菅谷ちえ美¹⁾, 井上 葉子¹⁾, 工藤雄一朗¹⁾, 佐藤 敏彦²⁾, 片桐 裕史³⁾, 秋田 久直⁴⁾, 佐治 眞理⁴⁾, 土屋 利江⁵⁾, 相澤 好治¹⁾¹⁾北里大学 医学部 衛生学公衆衛生学, ²⁾北里大学 医学部 臨床研究センター, ³⁾北里大学 医療衛生学部 公衆衛生学, ⁴⁾北里大学 医療衛生学部 生理学, ⁵⁾国立医薬品食品衛生研究所 療品部

【目的】脳外科用の吸収性人工硬膜はポリ(乳酸-グリコール酸-カプロラクトン等)共重合体(PLGC)で構成され、触媒のオクチル酸スズ(OT)、ジブチルスズ(DBT)が残存する。我々は安全性評価のため、ラットの頭蓋をくり抜き頭蓋内に膜を埋め込み1月後に行動学試験を行って評価してきた。くり抜き直径として過去5mm、1cmを検討したが、5mmの場合、骨の再生が速く膜が骨に埋まり、1cmの場合には脳の損傷が大きかった。今回、くり抜き直径を8mmとし、対照群(手術のみ)、PLGC膜群、高濃度OT含有PLGC膜群、高濃度DBT含有PLGC膜群に行動学試験を行い評価した。

【方法】雄ラットを対照群、PLGC膜群(Sn < 20ppm)、高濃度OT含有PLGC膜群(Sn = 200ppm)、高濃度DBT含有PLGC膜群(Sn = 100ppm)の4群に分けた(n=10/群)。内径8mmのポントレフィンバーを用い、直径8mmの円形の頭蓋骨片をくり抜き、それぞれの膜を、重さを測定した上で頭蓋骨内に入れ、上から頭蓋骨片をかぶせた。手術後1月飼育し、オープンフィールド試験を行った。ラットを1m四方のボックスに入れ30分間動画で記録し行動距離を算出し、また観察から各探索行動等の回数を記録した。翌日、prepulse inhibition (PPI) testを行った。80、75、70dBの大きさにprepulseを設定し、prepulseがない場合の驚愕反応測定値とある場合を比較しpercent prepulse inhibitionをそれぞれのprepulse毎に計算した。PPI test終了後、膜を回収し重量を測定し、脳表面を観察した。

【結果】手術前の膜重量と取り出した膜の重量から計算した吸収量の平均値±標準誤差はPLGC膜 $3.5 \pm 0.2\text{mg}$ 、高濃度OT

含有PLGC膜 $8.5 \pm 0.6\text{mg}$ 、高濃度DBT含有PLGC膜 $4.1 \pm 0.7\text{mg}$ 、であった。脳表面の損傷が顕著な例を除外し、対照群10例、PLGC膜8例、高濃度OT含有PLGC膜6例、高濃度DBT含有PLGC膜7例を解析対象とした。オープンフィールド試験における総移動距離(図1)、探索行動等の回数には群間で有意な差がなく、PPI testの全て指標に関して群間で有意な差がなかった。

【考察】膜については頭蓋内で吸収が起こっており実際の手術に近い点があった。脳の損傷に関しては1cmの実験の際に解析出来たのは対照群8例、PLGC膜5例、高濃度OT含有PLGC膜7例、高濃度DBT含有PLGC膜7例であったため、やや改善と考える。今後、抗生物質の投与など感染防止が必要であろう。人工硬膜の毒性に関しては、本研究の評価方法に関する限り大きな影響はないことが示唆された。

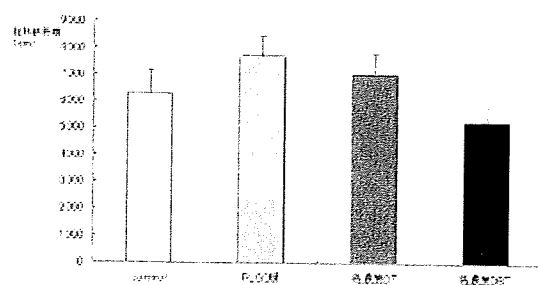


図1 PLGC膜、高濃度OT含有膜または高濃度DBT含有膜を頭蓋内に埋め込んだラットのオープンフィールド試験における総移動距離

ガスクロマトグラフィー質量分析法による水性塗料及び
水性接着剤中の有機スズ化合物の分析河上強志,^{*,a} 伊佐間和郎,^a 中島晴信,^b 大嶋智子,^c 土屋利江,^a 松岡厚子^aDetermination of Organotin Compounds in Water Soluble Paints
and Adhesives by GC-MSTsuyoshi KAWAKAMI,^{*,a} Kazuo ISAMA,^a Harunobu NAKASHIMA,^b
Tomoko OOSHIMA,^c Toshie TSUCHIYA,^a and Atsuko MATSUOKA^a

^aDivision of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan, ^bOsaka Prefectural Institute of Public Health, 3-69 Nakamichi 1-chome Higashinari-ku, Osaka 537-0025, Japan, and ^cOsaka City Institute of Public Health and Environmental Sciences, 8-34 Tojocho, Tennoji-ku, Osaka 543-0026, Japan

(Received October 2, 2009; Accepted November 4, 2009; Published online November 5, 2009)

The use of tributyltin (TBT) and triphenyltin (TPT) in some household products are prohibited by “Act on the Control of Household Products Containing Harmful Substances” in Japan. In this study, methods for determination of TBT and TPT in water soluble paints and adhesives were developed by GC-MS. These compounds in paints and adhesives, which were mainly composed of vinyl acetate, urethane and acryl resins, and chloroprene rubber, were firstly extracted with HCl-acetone, and then extracted with hexane. On the other hand, the adhesive composed of natural rubber was firstly dispersed in water before acidification. The organotins were extracted with hexane from this solution and then these compounds were extracted with acetonitrile from hexane extract. These extracts were purified by a florisil cartridge column after ethyl-derivation with sodium tetraethylborate, and analyzed by GC-MS. The quantifications using deuterated compound of both organotins as surrogate standard were conducted, and good results were obtained. The recoveries were 81 to 118% and the coefficients of variation were 0.83 to 4.3% (TBT and TPT added; 5 µg/g). The method quantification limits were 0.0090 to 0.025 µg/g, which were lower than those of an official method. These methods were applied to monobutyltin (MBT), dibutyltin (DBT), monophenyltin (MPT), and diphenyltin (DPT). DBT and DPT in paints and adhesives were quantified, except for DPT in natural rubber. These methods were applied to commercial products. DBT was detected at low concentrations (l.r.-0.19 µg/g) in some paint samples, while TBT and TPT were not detected in all samples.

Key words—tributyltin; triphenyltin; GC-MS; water soluble paint; water soluble adhesive; ethyl-derivation

緒 言

トリブチルスズ化合物 (TBT) 及びトリフェニルスズ化合物 (TPT) は防カビ剤・防菌剤として、繊維製品、接着剤及び塗料などに用いられてきた。これらの有機スズ化合物は、皮膚刺激性を有しており、経皮吸収され易く生殖機能障害を引き起こすため、TBT 及び TPT はそれぞれ昭和 54 年 1 月 1 日及び昭和 55 年 4 月 1 日に「有害物質を含有する家庭用品の規制に関する法律 (家庭用品規制法)」に

よって、対象家庭用品への使用が禁止された。¹⁾

家庭用品規制法に規定されている TBT 及び TPT 分析法は、溶媒抽出後に活性アルミナカラムによる精製、硝酸分解を行い、フレイムレス原子吸光法 (AAS) にてスズとして存在が確認された場合、改めて 2 次元薄層クロマトグラフ法 (TLC) にて TBT 及び TPT の存在を確認する方法が採用されている。¹⁻³⁾ しかしながら、この方法は 2 次元 TLC での定性時にジチゾン噴霧による黄色の発色がすぐ消失してしまうこと、夾雑物質によりスポット位置が移動したり拡散したりしてしまうこと、AAS にてスズとしてしか定量できないことなど分析上の問題点が指摘されている。⁴⁻⁶⁾

^a国立医薬品食品衛生研究所療品部, ^b大阪府立公衆衛生研究所, ^c大阪市立環境科学研究所

*e-mail: tkawa@nihs.go.jp

一方、ポリ塩化ビニル (PVC)、シリコン及びウレタン樹脂の安定剤として有機スズ化合物が使用されており、PVC製の食品用器具及び容器包装についてはジブチルスズ (DBT) 含有量が食品衛生法にて規制されている。そのため、現在では代替品としてジオクチルスズ (DOT) が主に使用されており、様々な食品容器・容器包装中の DBT や DOT の分析法が検討されてきた。⁷⁻¹¹⁾ また、TBT 及び TPT が船舶や漁網の塗料や防汚剤として利用され環境中に放出された結果、低濃度の有機スズ化合物が巻貝類などに悪影響を及ぼすことが明らかとなり、水、底質及び生物試料中の有機スズ分析法が検討されてきた。¹²⁻¹⁴⁾

これまでに報告されている家庭用品、食品用器具・容器包装及び環境水・底質・生物中の有機スズ化合物の研究では主にガスクロマトグラフ (GC) を分離に用い、電子捕獲型検出器 (ECD),^{4,6,15,16)} 炎光光度検出器 (FPD),^{5,7,17)} 原子発光検出器 (AED)⁸⁾ 及び質量分析計 (MS)^{9-11,13,14,18-20)} が最終的な定性・定量方法として用いられてきた。また、TBT 及び TPT を GC で分析するには誘導體化が必要となるが、それについても Grignard 試薬を用いるプロピル化や,^{5,8,12,17,18)} テトラエチルホウ酸ナトリウム (NaBEt₄) によるエチル化などが検討されてきた。^{9-11,13,14,19,20)} さらに、試料の精製については、活性アルミナ,^{1,2,4,5,21)} シリカゲル,^{16,17)} フロリジル^{6,13,14)} 及び陽イオン交換樹脂¹²⁾ などが検討されてきた。これら既存研究について対象とした試料、有機スズ化合物の誘導體化法や定性・定量方法などを Table 1 にまとめた。

以上のように、各種有機スズ化合物の分析法は家庭用品規制法で定められている TBT 及び TPT 分析法と比べると、様々な点で改良がなされている。しかしながら、家庭用品規制法ではこれまでに様々な問題点などが指摘されていながら、現在でもフレイムレス AAS 法及び TLC 法が公定法となっているため、分析法の改定が望まれる。これまでに、繊維製品中の TBT 及び TPT とその他の有機スズ化合物について分析法が検討されている。²⁰⁾ 今回、家庭用品規制法で規制されている水性塗料及び水性接着剤中の TBT 及び TPT について、GC-MS による分析法を検討し良好な結果を得たので報告する。また、DBT の不純物として非意図的に混入した

TBT が低濃度で検出された事例が報告¹⁸⁾ されている。実際に試料中から TBT が検出された際に、意図的に添加されていたのか非意図的に混入したのか判断できると、前者であれば製造や販売の中止、後者であれば製品の製造工程の見直しなど、それぞれの状況に合わせた対策を立てることができると考えられる。そのためには、TBT 及び TPT のみならず DBT なども同時に測定できることが望ましい。そこで、TBT 及び TPT のみならず、それらのモノ体及びジ体についても同時分析が可能であるか検討したので、その結果についても併せて報告する。

実験方法

1. 試料 分析法の条件確認及び実際の市販製品中での有機スズ化合物の実態調査のために、小売店から水性塗料 6 製品及び水性接着剤 7 製品を購入した。それらの性状などについては Table 2 に示した。

2. 試薬 モノ、ジ及びトリブチルスズ化合物 (MBT, DBT, TBT) 並びに、モノ、ジ及びトリフェニルスズ化合物 (MPT, DPT, TPT) の各塩化物、サロゲート物質として用いた各有機スズ化合物の重水素化物、及び内部標準物質として用いた重水素化テトラブチルスズ (TeBT-d₃₆) の購入先を Table 3 に示した。誘導體化に用いた NaBEt₄ は和光純薬製を用いた。ヘキサン、アセトン及びジエチルエーテルは、関東化学、シグマアルドリッチ及び和光純薬製の残留農薬分析用を用いた。アセトニトリルは関東化学製の HPLC 用を用いた。塩酸は和光純薬製の有害金属測定用を用いた。フロリジルカラムは Sep-Pak® Plus Florisil® (Waters 社製：充填量 910 mg) を使用した。和光純薬製の酢酸及び酢酸ナトリウム特級試薬を用いて、2 mol/l の酢酸-酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 5.0) を作成した。また、和光純薬及びシグマアルドリッチ製のリン酸及びクエン酸特級試薬を用いて家庭用品規制法に従い、リン酸-クエン酸緩衝液 (pH 2.0) を作製した。¹⁾

各有機スズ化合物を 1000 µg/ml 含むヘキサン溶液をそれぞれ作製し、これらを必要に応じて混合、希釈して標準溶液とした。また、各有機スズ化合物のサロゲート物質はそれぞれを 100 µg/ml 含む溶液を作成し、必要に応じて混合、希釈して標準溶液として用いた。また、5% NaBEt₄ 溶液は必要に応じて

Table 1. Summary of Previous Studies about Organotin Compounds in Various Samples

| Sample type | Organotins compounds ^{a)} | Extraction | Derivatization ^{b)} | Clean up | Qualitative and quantitative method ^{c)} | Recoveries (%) | Reference | Publication year |
|---------------------------------|---|--|--|-----------------------------|---|--------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Household products | water soluble paint | HCl-methanol | | Activated alumina | TLC AAS | TBT (87.1–90.1%) TPT (74.7–82.1%) | Kojima <i>et al.</i> ²⁾ | 1979 |
| | water soluble paint and adhesive, textile | HCl-methanol | | Activated alumina | TLC AAS | 61.3–73.5% | Nakashima <i>et al.</i> ²¹⁾ | 1981 |
| | paint, adhesive, textile | HCl-methanol | Chlorination | Activated alumina | GC-ECD | | Nakashima <i>et al.</i> ¹⁵⁾ | 1983 |
| | textile, shoes cream | HCl-methanol | Chlorination | Activated alumina | GC-ECD (MS) | | Nakashima <i>et al.</i> ⁴⁾ | 1984 |
| | textile, water soluble paint | HCl-methanol | Hydrogenation, Chlorination | Silica gel | GC-ECD | 81–95% | Yagi <i>et al.</i> ¹⁶⁾ | 1990 |
| | textile | DBT, DOT | HCl-methanol | Fluorescence derivatization | HPLC-FD | 98–100% (dryness: 50–70%) | Nakashima <i>et al.</i> ²²⁾ | 1990 |
| | textile, water soluble paint and adhesive | TBT, TPT | HCl-methanol | Hydrogenation, Propylation | GC-FPD | 77.1–97.6% | Nozaki <i>et al.</i> ⁵⁾ | 1993 |
| | diaper | DBT, TBT, DOT, TPT | HCl-methanol | Propylation | GC-FPD | | Yamada <i>et al.</i> ¹⁷⁾ | 1993 |
| | textile | MMT, DMT, TMT, MBT, DBT, TBT, MOT, DOT, TOT, TCT | HCl-methanol | Propylation, Ethylation | GC-MS | 88.6–108.9% (MPT, DPT = 64.6, 27.9%) | Hasegawa <i>et al.</i> ¹⁸⁾ | 1994 |
| | adhesive, shoes cream | TBT, TPT | HCl-methanol | Florisil | GC-ECD | 80.4–104.2% | Yamanobe <i>et al.</i> ⁶⁾ | 1995 |
| Kitchen utensils, Food packages | water soluble and oily paint and adhesive | MBT, DBT, TBT, DPT, TPT | HCl-acetone | | GC-MS | TBT: 49.7–99.0% Total: n.d.–121% | Naedoko <i>et al.</i> ¹⁹⁾ | 2003 |
| | textile | MBT, DBT, TBT, MPT, DPT, TPT, DOT | HCl-acetone | | GC-MS | 97.2–135.6% | Ooshima <i>et al.</i> ²⁰⁾ | 2007 |
| | PVC food package | DBT, DOT | Carbon tetrachloride-methanol | Fluorescence derivatization | HPLC-FD | 98–100% (dryness: 50–70%) | Nakashima <i>et al.</i> ²²⁾ | 1990 |
| | PVC food package | DBT | | Hydrogenation | PC-TLC-GC-FPD | | Ohno <i>et al.</i> ⁷⁾ | 1996 |
| | food package, toy | MMT, DMT, TMT, MBT, DBT, TBT, MOT, DOT, TOT | HCl-(acetone/hexane = 3/7) 37°C over night | Propylation | GC-AED | 46.0–109.6% | Kawamura <i>et al.</i> ⁸⁾ | 2000 |
| | PVC product, silicone product | MMT, DMT, TMT, MBT, DBT, TBT, MOT, DOT, TOT | HCl-(acetone/hexane = 3/7) 37°C over night | NaBEt ₄ | GC-MS | 49.1–118.1% | Ohno <i>et al.</i> ⁹⁾ | 2002 |
| | food package | MMT, DMT, TMT, MBT, DBT, TBT | HCl-(acetone/hexane = 3/7) 37°C over night | NaBEt ₄ | GC-MS | 31.9–98.0% | Ohno <i>et al.</i> ¹⁰⁾ | 2003 |
| | PVC toy | MMT, DMT, TMT, MBT, DBT, TBT, MOT, DOT, TOT | HCl-(acetone/hexane = 3/7) 37°C over night | NaBEt ₄ | GC-MS | 74.7–116.5% | Ohno <i>et al.</i> ¹¹⁾ | 2003 |
| | sea water, sediment, fish | TBT, TPT | | Propylation | GC-MS/MS | | Nakamura <i>et al.</i> ¹²⁾ | 1999 |
| | Environmental samples | water, sediment | MBT, DBT, TBT, MPT, DPT, TPT | NaBEt ₄ | Florisil | GC-MS | Water: 104% Sediment: 98.1% | Iwamura <i>et al.</i> ¹³⁾ |
| fish | MBT, DBT, TBT, MPT, DPT, TPT | | NaBEt ₄ | Florisil | GC-MS | 103–142% | Iwamura <i>et al.</i> ¹⁴⁾ | 2000 |

a) Mono-, Di-, Tri-, methyltin (MMT, DMT, TMT), butyltin (MBT, DBT, TBT), phenyltin (MPT, DPT, TPT), Tricyclohexyltin (TCT), b) NaBEt₄ (Sodium tetrachloroborate), propylation and ethylation (Grignard reagent), c) TLC: Thin-layer chromatography, AAS: Atomic absorption spectroscopy, PC: Paper chromatography, GC: Gas chromatography, ECD: Electron capture detector, FPD: Flame photometric detector, AED: Atomic emission detector, MS: Mass spectrometry, HPLC: High performance liquid chromatography, FD: Fluorescence detector.