

プラスチック容器にいれられた輸液中のフタル酸エステル類について

長嶋 真知子*, 宮武 ノリエ*, 高橋 美佐子*, 三宅 啓文*, 上村 尚*

Phthalate contamination of the Solution of Injection in Plastic Containers

Machiko NAGASHIMA*, Norie MIYATAKE*, Misako TAKAHASHI*,
Hirofumi MIYAKE* and Hisashi KAMIMURA*

Keywords: フタル酸ジエチル diethyl phthalate, フタル酸ジブチル dibutyl phthalate, フタル酸ジエチルヘキシル diethylhexyl phthalate, プラスチック容器 plastic container, 輸液 solution of injection

緒言

内分泌かく乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)は生体内でホルモン様の作用を示すことにより,本来のホルモンの働きをかく乱し生殖そのものに異常を及ぼすことが懸念されるなど,大きな社会問題となっている。

現在,プラスチックを主体とした容器が広く使用されており,これらの容器に内分泌かく乱する物質が含まれる可能性が指摘されている。近年各種食品用器具や容器包装品類から内分泌かく乱化学物質が溶出するとの報告が出され,その安全性が懸念されている。医療用器材についても例外でなく,ガラス製のみならずプラスチックを用いた種々の材質が広く利用されており容器から薬液中に内分泌かく乱化学物質が溶出する可能性が指摘されている。プラスチック材を利用した医療用具はカテーテル,気管内チューブ,輸液フィルターセット,薬剤容器,血液バッグ,点滴セット等数多くある。とりわけプラスチックバッグに入れられた輸液は,静脈を通して直接,大量に体内にとりこまれるものであり,しかも本来健康でない人に使用されるもので,安全であることは必須である。可塑性等添加物として使われたフタル酸エステルが容器より溶けだし,薬剤中に混入し,体内に入り有害作用を呈することになれば事は重大である。

過去においても,フタル酸エステルが肝臓に蓄積するという報告¹⁾をはじめ,ベトナムの戦場で負傷兵が輸血を受けた際,輸血バッグから溶出,混入したフタル酸エステルによりダナン肺と呼ばれるショック症状に襲われたとする報告²⁾などがある。

現在まで,食品用器具・容器包装品からのフタル酸エステル類の溶出についての報告³⁻⁶⁾は多くあるが,医療容器については,ポリ塩化ビニル製の容器からのフタル酸ジエチルヘキシルの溶出^{7,8)}を除いて,他の内分泌かく乱化学物質の混入については調査されていないのが現状である。そこで医薬品の品質確保のため種々の内分泌かく乱化学物質の

内,プラスチックに可塑性等として使用される可能性が高いフタル酸エステル類について,平成7年度から12年度に検体として搬入された輸液について,薬液中のフタル酸エステル類の分析を行い,さらにプラスチック容器から水へのフタル酸エステル類の溶出について調査を行った。

実験の部

試料

試料は平成7年度から平成12年度にかけて搬入された医薬品等一斉監視指導収去品の輸液27種類を用いた。これらの製品の製造年月は平成6年10月から12年4月であった。

試薬

1)標準品;フタル酸ジエチル(以下DEPと略す),フタル酸ジ-*n*-ブチル(以下DBPと略す),フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(以下DEHPと略す)またはフタル酸ジオクチル(以下DOPと略す) 和光純薬(株)あるいはジーエルサイエンス(株)製標準試薬 2)標準品のサロゲート物質;DEP- d_4 , DBP- d_4 , DEHP- d_4 またはDOP- d_4 和光純薬(株)製標準試薬 3)内標準物質;フルオランテン d_{10} CIL社製標準品,クリセン d_{12} 和光純薬(株)製標準品 4)アセトン及びヘキサン;残留農薬試験用2000, 塩化ナトリウム;特級試薬を500 で8時間加熱後,ガラス製デシケーターで放冷したもの, 精製水;逆浸透した後さらにミリQ処理したもの, 窒素ガス;高純度窒素ガス, その他の試薬;特級試薬

装置及び分析条件

装置 1)ガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS) (株)島津製作所製GC17A/QP5050 2)pHメーター (株)堀場製作所製pHメーターF-12 3)自動浸透圧測定装置 (株)京都第一科学製 OSMOSTAT OM-12
GCの分析条件 カラム HP-1MS 30 m×0.25 mm×0.1 μm, オープン温度 50 (2分保持)~10 /分~260 (5分保持), キャリアーガス ヘリウム カラムヘッド圧 85.10 kPa, 注入温度 240 注入量 1 μL, 注入シス

* 東京都立衛生研究所理化学部医薬品研究科 169-0073 東京都新宿区百人町3-24-1

* The Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health

3-24-1, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 169-0073 Japan

テム スプリットレス (パーティオフ時間 1分間)

MSの分析条件 イオン化法 EI, イオン化エネルギー 70 eV, インターフェース温度 270, モニターイオン (m/z) DEP: 149 (定量用), 177 (確認用), DBP: 149, 223, DEHP: 149, 257 DOP: 149, 279

定量方法

環境庁水質保全局水質管理課が提示したマニュアル等^{9,10)}に従った。抽出の際の振とう時間は20分としたが、このときの回収率はサロゲート物質を用いて測定したところ、DEP84.1%, DBP86.3%, DEHP116.5%及びDOP88.7%であった。操作ブランクは0.1~0.5 ng/mLの範囲であったので、検出限界は1 ng/mLとした。

1. 輸液中のフタル酸エステル類の定量

プラスチック容器におさめられた輸液の93 mLを100 mLのSPC摺合栓付き共栓メスフラスコにとり、塩化ナトリウム15 gを加え、さらにヘキサン2.5 mLを加え、20分間振とうしたのちヘキサン層を分取し、HEWLETT PACKARD社製の窒素用スペシャルガストラップを通した高純度窒素ガスを吹き付け1 mLとする。これに内部標準液を添加し、GC/MSで測定した。

2. 材質試験

輸液がおさめられていたプラスチック容器の各部分の20~700 mgをとり細片としたのち、ヘキサン5 mLを加え、一昼夜浸せきしたのち、GC/MSで測定した。

3. 放置試験

輸液がおさめられていたプラスチック容器の本体部分の0.7~1.4 gを細片としたのち、浸出液 (水) 93 mLにつけ、40 及び室温で放置する。1.5ヶ月、5ヶ月経過後の浸出液を取り1と同様に操作しGC/MSで測定した。

結果と考察

1. 平成7~12年度搬入輸液の分析

試験を行ったプラスチック容器の材質は、輸液と接する本体部分がポリプロピレン (以下PPと略す) 8種、ポリエチレン (以下PEと略す) 10種、エチレン酢酸ビニル共重合樹脂 (以下EVAと略す) 6種、ポリ塩化ビニル (以下PVCと略す) 1種及びPE・PPポリオレフィン2種であった。

今回対象としたフタル酸エステルは次の4種類であり、日本での生産量の多いもの (DEHP, DBP)、医療用具のプラスチックの可塑剤としての記載が多いもの (DEHP, DOP) 及び過去に医薬品として使用されていたもの (DEP, DBP) である。表1に各輸液のpH, 浸透圧比及び製造年月と共に輸液中の測定対象としたフタル酸エステル4種の定量結果を示した。DEPは27検体中15検体から検出 (1~11 ng/mL)、DBPは27検体中16検体から検出 (2~83 ng/mL)、DEHPは27検体中1検体から検出 (40 ng/mL) されたがDOPは検出されなかった。

製造年月別に見ると、環境ホルモン戦略SPEED '98が提起された1998年以前のものではフタル酸エステル類の検出率

表1. 輸液のpH, 浸透圧比, 製造年月及び輸液から検出されたフタル酸エステル類¹⁾の濃度

No	材質 ²⁾	製造年月	pH	浸透圧比	DEP ($\mu\text{g/mL}$)	DBP ($\mu\text{g/mL}$)	DEHP ($\mu\text{g/mL}$)
1	EVA	94.10	6.5	3.30	2	n.d	n.d
2	PE	95.8	5.9	3.16	n.d ³⁾	n.d	n.d
3	PE	96.9	5.3	2.77	8	20	n.d
4	PE	96.11	5.2	1.09	6	15	n.d
5	EVA	97.1	6.0	1.07	11	21	n.d
6	EVA	97.1	6.0	1.07	10	83	n.d
7	PP	97.8	6.3	0.88	n.d	2	n.d
8	PP	98.5	4.9	1.35	2	16	n.d
9	PP	98.5	4.9	1.35	4	53	n.d
10	PE	98.5	5.4	1.00	n.d	n.d	n.d
11	PE	98.5	4.7	5.06	n.d	n.d	n.d
12	PE	98.8	6.9	4.72	1	11	n.d
13	PE	98.8	6.9	4.72	2	6	n.d
14	PP	98.9	5.9	3.40	2	16	n.d
15	PP	98.9	5.9	3.40	4	45	n.d
16	EVA	98.10	5.4	1.03	10	28	n.d
17	EVA	98.10	5.4	1.03	8	66	n.d
18	EVA	98.10	6.4	5.05	n.d	n.d	n.d
19	PVC	99.3	5.7	1.17	n.d	n.d	40
20	PP	99.5	5.2	1.26	3	17	n.d
21	PP	99.5	5.2	1.26	5	63	n.d
22	PE	99.9	5.0	5.62	n.d	2	n.d
23	PP	99.9	6.6	1.18	n.d	n.d	n.d
24	PE	00.2	5.7	2.81	n.d	n.d	n.d
25	PE	00.3	7.1	1.80	n.d	n.d	n.d
26	PE・PPポリオレフィン	00.4	4.5	6.50	n.d	n.d	n.d
27	PE・PPポリオレフィン	00.4	5.9	3.08	n.d	n.d	n.d

1) DOP: 検出せず

2) PP: ポリプロピレン PE: ポリエチレン EVA: エチレン酢酸ビニル共重合樹脂 PVC: ポリ塩化ビニル

3) n.d: 検出せず

は77.8%と高いが、1999年を境に検出率は低下している。輸液のpH及び浸透圧比と輸液のフタル酸エステル濃度には相関はみられなかった。輸液のpHは中性付近であるので特に相関は認められなかったものとする。

材質試験の結果を表2に示した。DEPが検出されたのは、33検体中23検体（90～1,030 ng/g）、DBPは33検体中31検体（110～138,350 ng/g）、DEHPは33検体中32検体（640～21,140 ng/g）であり、DOPは検出されなかった。試験したプラスチック容器の各部分から高濃度のフタル酸エステル

類が検出された。PP及びPEのポジティブリスト¹⁾に記載されていないDEP、DBP及びDEHPが高濃度に検出されている。これらの原因は不明である。輸液中にDBPが高濃度に検出された容器からは高濃度のDBPが検出されたが、輸液からDBPが検出されなかったものから高濃度のDBPが検出されたものがある。また大部分の輸液中からDEHPが検出されていないにもかかわらず、多くの容器から高濃度のDEHPが検出された。

表2. 材質試験 - プラスチック容器中のフタル酸エステル¹⁾の分析結果²⁾

No	材質及び採取部位	DEP (ng/g)	DBP (ng/g)	DEHP (ng/g)
1	EVA 本体	370	760	760
	中子	n.d ³⁾	110	1,050
	ゴム栓の膜	n.d	n.d	2,630
2	PE 本体	390	18,030	1,610
	(中子)	260	5,690	2,100
	ゴム	150	1,420	1,840
3	ゴム ゴム栓	n.d	3,810	1,040
4	PE 本体	520	108,210	3,780
	PE 融着部	260	35,100	7,430
	PE 排出口	460	19,600	3,870
	ゴム ゴム栓	280	2,880	17,510
7	PP 本体	340	53,820	4,210
	首部分	n.d	620	2,010
	ゴム栓の膜	n.d	2,160	n.d
8	PP 本体	570	42,590	7,000
	PP 首部分	450	30,210	5,960
	PP ゴム栓の膜	770	59,630	10,400
	ゴム ゴム栓	820	66,080	21,140
16	EVA 本体	970	76,160	6,400
	PE 中子	n.d	3,020	780
	EVA 排出口	1,030	138,350	12,260
	EVA 融着部	550	24,430	6,780
	ゴム栓の膜	n.d	7,290	4,520
	ゴム ゴム栓	580	29,680	16,300
18	EVA 本体	370	1,450	810
	中子	n.d	190	640
	ゴム栓の膜	n.d	n.d	2,900
23	PP 本体	220	15,310	3,800
	ゴム栓の膜	900	1,120	2,250
	首部分	150	2,530	3,180
24	PE 本体	290	15,390	4,060
	首部分	n.d	1,610	1,620
	ゴム栓	90	6,080	17,660

1) DOP: 検出せず

2) 試料20～700mgを取りヘキサン5mLで一昼夜浸せきしたのち測定

3) n.d: 検出せず

2. 放置試験

放置試験の結果は表3に示した。容器に含まれているDEPやDEHPの水への溶出は、室温と40℃で大きな差は認められず、また放置期間による変動も認められなかった。しかし、DBPは放置期間が長くなるに従い、溶出量が増加し、40℃では室温よりやや溶出量が増える結果が得られた。ナンバーが同じでも採取部位が同一でないため異なる値が得られたと考えられる。

表3. 放置試験 - プラスチック容器からのフタル酸エステル類¹⁾の溶出結果²⁾

	No	材質	放置期間 (ng/g)					
			1.5ヶ月			5ヶ月		
			DEP	DBP	DEHP	DEP	DBP	DEHP
室温	8	PP	73	n.d. ³⁾	32	45	n.d.	17
	16	EVA	250	414	26	207	660	53
	18	EVA	147	42	35	128	63	38
40	8	PP	39	322	18	52	596	16
	16	EVA	215	326	16	203	522	29
	18	EVA	155	37	32	113	44	21

1) DOP: 検出せず

2) 0.7~1.4gをとり水93mLにつけたものを、薬液の抽出と同様の方法で操作し測定

3) n.d.: 検出せず

腹膜透析液や点滴チューブの容器は柔軟性があり使いやすいためなどから大部分がPVC製である。PVC製の腹膜透析容器等から薬液へのDEHPの溶出が指摘されるようになって以来、ほかのプラスチック製容器に切り替える動きがある。本年4月に搬入された検体でも腹膜透析液の容器がPPあるいはPEになっていたり、PVC製の容器に納められた製品の製造が中止されたりした例がみられている。医療用具や容器から意図しない物質が溶出し、その結果、安全であるべき医薬品の安全性を脅かすことがあってはならない。これらのモニタリングは都民の安全を図るため、常時行う必要があり、今後も引き続き調査をして行きたいと考える。

ま と め

輸液27検体についてフタル酸エステル類の測定を行った。試験した検体の容器の材質は、PP8種、PE10種、EVA6種、PVC1種、PP・PEポリオレフィン2種であった。DEPは27検体中15

検体(1~11 ng/mL)、DBPは27検体中16検体(2~83 ng/mL)、DEHPは27検体中1検体(40 ng/mL)から検出されたが、DOPは検出されなかった。輸液のpHおよび浸透圧比とフタル酸エステル濃度には相関は認められなかった。各検体容器の材質試験の結果、試験したプラスチック容器の各部分から高濃度のDEP、DBP、DEHPが検出された。しかしDOPは検出されなかった。容器から水へのフタル酸エステル類の溶出は、DBPのように室温と40℃での放置試験では放置期間により溶出に差が認められたものもあったが、全般的には温度や放置期間による大きな差は認められなかった。

謝辞 本研究にあたりGC/MSの分析にご協力いただいた当所水質研究科の高橋保雄氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Jaeger, R.J., Rubin, R.J.: Science, 170, 460, 1970.
- 2) 大場 琢磨, 鈴木 康雄, 大森 義仁, 他: 衛生試験所報告, 93, 1-25, 1975.
- 3) 志摩 孝, 河野 通宣, 松家 修: 四国公衆衛生学会雑誌, 29, 127-132, 1984.
- 4) 河村 葉子, 渡辺 一成, 左山佳代, 他: 食衛誌, 38, 307-318, 1997.
- 5) 石井 里江, 堀江 正一, 小林 進: 内分泌かく乱物質の食品, 食器等からの曝露に関する調査研究報告書, 平成10年度, 161-178, 1998.
- 6) 高橋 保雄, 栃本 博, 竹島 有希, 他: 東京衛研年報, 51, 273-276, 2000.
- 7) Venkataramanan, R., Burckart, G.J., Ptachcinski, R.J., et al.: Am. J. Hosp. Pharm., 43, 2800-2802, 1986.
- 8) Allwood, M.C., Martin, H.: Int. J. Pharm., 127, 65-71, 1996.
- 9) 環境庁水質保全局: 外因性内分泌攪乱化学物質調査暫定マニュアル, 1998.
- 10) 高橋 保雄: 試験法の実態, 森田 昌敏監修, 環境ホルモンのモニタリング技術, 72-88, 1999, シーエムシー, 東京.
- 11) ポリオレフィン等衛生協議会編: ポリオレフィン等合成樹脂製食品容器包装等に関する自主基準第3版改定版, 7-51, 1997.