

原著 入院患者におけるフタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)の血中濃度

組橋 由記¹⁾

表 由佳¹⁾

山川 和宣¹⁾

石田 志朗²⁾

岡野 善郎²⁾

1) 徳島赤十字病院 薬剤部

2) 徳島文理大学 薬学部

要 旨

ポリ塩化ビニル製の医療用具には、精巢毒性を有する一般毒性物質のフタル酸ジ-2-ヘキシル (DEHP) が可塑剤として含まれている。平成14年10月には、医薬品・医療用具安全性情報を介して DEHP 含有の医療用具使用に対する注意が喚起された。

今回、DEHP 含有の医療用具を使用した際の体内動態を明らかにするため、入院患者の血液および血漿中の DEHP 濃度を測定した。その結果、血液・血漿中に DEHP と、少量ではあるがその代謝物である MEHP も検出された。

キーワード：DEHP, MEHP, 可塑剤, 血中濃度

はじめに

ポリ塩化ビニル製の医療用具には、可塑剤としてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (以下 DEHP と略す) が含有されている。この DEHP は、精巢毒性を有する一般毒性物質とされており、輸液装置を介して界面活性剤を含む注射剤である抗がん剤、免疫抑制剤、高カロリー輸液を投与する際には、輸液ラインより輸液中に溶出することが、既に報告されている。一昨年10月の医薬品・医療用具安全性情報において、DEHP 含有の医療用具使用に対する注意が喚起され、代替製品の使用が推奨された。そこで、今回 DEHP 含有の医療用具を使用した際の体内動態を明らかにするために、入院患者の血液と血漿中の DEHP および代謝物のフタル酸モノエチルヘキシル (以下 MEHP と略す) の濃度を測定した。

方 法

採血：入院患者より EDTA 入り採血管に血液を採取

血漿：血液を2分割後、一方を遠心分離

抽出：血液・血漿に重水素標識体 DEHP-d₄ を内部標準物質として添加後、アセトニトリルで抽出

定量：ガスクロマトグラフ/質量分析計 (GC/MS)

定量イオン(m/z)は DEHP が149, DEHP-d₄

は153を。

MEHP はメチル化後に m/z163で測定

DEHP, MEHP の抽出から測定まではガラス器具および環境分析用試薬を使用し、環境からの DEHP 汚染を最小限にした。

結 果

表1は、DEHP および MEHP の血中、血漿中濃度の測定結果を示している。

DEHP は血液及び血漿中に検出されている。濃度は 0.4～5 μg/ml と検体ごとで大きな差がある。血漿より血液中の濃度が高く、血球中へは血漿より数十倍から100倍高く分布していた。界面活性剤を含み、DEHP を溶出する薬剤が投与されていない患者の血液・血漿中でも低値ではあるが DEHP が検出されており、一般に DEHP を含む輸液ラインだけの問題でないと、思われる。次に代謝物の MEHP も血液・血漿中に検出されているが、その濃度は DEHP に比べ 1/10以下の低値を示した。

ま と め

入院患者の血液及び血漿中に DEHP 及び MEHP が認められた。これらの濃度は血液中の方が高く、DEHP・MEHP は脂溶性が高いため、血球中に血漿より高濃度

表1 入院患者における DEHP と MEHP の血液および血漿中濃度

検体	DEHP を溶出する投与薬剤	DEHP				MEHP			
		血液	血漿	血液/血漿	血液/血漿	血液	血漿	血液/血漿	血液/血漿
		μg/mL				μg/mL			
1	タキソール	0.666	0.141	5	12	0.0106	0.0080	1.3	2.0
2	シクロスポリン	0.449	0.062	7	20	0.0146	0.0077	1.9	3.7
3	リツキサン	4.748	0.113	42	109	0.0100	0.0025	4.0	9.0
4	イントラリポス・ネオラミンマルチ	0.719	0.270	3	5	0.0065	0.0024	2.7	5.3
5	イントラリポス・ネオラミンマルチ	2.082	0.188	11	30	0.0049	0.0056	0.9	0.7
6	なし	0.407	0.080	5	11	0.0197	0.0097	2.0	3.6
7	なし	0.637	0.260	2	5	0.0044	0.0052	0.8	0.6

血球/血漿 = {血液中濃度 - 血漿中濃度(1-Ht)} / Ht / 血漿中濃度
 Ht: ヘマトクリット値

に分布していた。MEHP 濃度は、DEHP 濃度の 1/10 と低値を示した。

考 察

DEHP や MEHP の人体に対する毒性の明確な答えは得られていないが、異物である DEHP や MEHP の体内暴露は避けることが望ましいと考えられる。従って、輸液中へ溶出が大幅に少ないことが報告されている DEHP 代替可塑剤の、トリメット酸トリ-2-エチルヘキシルを用いた輸液装置の導入が必要と思われる。

文 献

- 1) Rosalind S Labow, Erin Meek, George A et al : Inhibition of Human Platelet Phospholipase A2 by Mono (2-ethylhexyl) phthalate. Environmental Health Perspectives 78 : 179-183, 1988
- 2) Rock G, Secours VE, Franklin CA et al : The accumulation of mono-2- ethylhexyphthalate(MEHP) during storage of whole blood and plasma. Transfusion 18 : 553-558, 1978
- 3) Niino T, Ishibashi T, Itho T et al: Monoester Formation by Hydrolysis of Dialkyl Phthalate Migrating from Polyvinyl Chloride Products in Human Saliva, J Health Sci 47 : 318-322, 2001
- 4) Pollack GM, Li RCK, Ermer JC et al: Effects of route of administration and repetitive dosing on the disposition kinetics of di (2-ethylhexyl) phthalate and its mono-de-esterfied metabolite in rats. Toxicol Appl Pharmacol 79 : 246-256, 1985
- 5) Niino T, Ishibashi T, Ioh T et al: Simultaneous determination of phthalate di-and monoesters in poly (vinylchloride) products and human saliva by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr: B Analyt Technol Biomed Life Sci 780 : 35-44, 2002
- 6) 矢野良一, 中村敏明, 脇屋義文, 他: 医療人としての薬剤師業務 (53) シクロスポリン点滴投与に起因した内分泌かく乱化学物質「フタル酸エステル」曝露の動態学的評価. 臨床薬理 33 : 125s-126s, 2002

Blood Levels of Di (2-Ethylhexyl) Phthalate (DEHP) in Hospitalized Patients

Yuki KUMIHASHI¹⁾, Yuka OMOTE¹⁾, Kazunori YAMAKAWA¹⁾, Shiro ISHIDA²⁾, Yoshiro OKANO²⁾

1) Division of Pharmacy, Tokushima Red Cross Hospital

2) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

Medical devices made of polyvinyl chloride contain di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP; a toxic substance having testicular toxicity) as a plasticizer. In October 2002, the Japanese health authority issued a medicine/medical device safety alert, inviting precaution on the use of medical devices containing DEHP.

To investigate the distribution and fate of DEHP *in vivo* following the use of medical devices containing DEHP, we recently measured blood and plasma DEHP levels in hospitalized patients. This study revealed the presence of DEHP and MEHP (a metabolite of DEHP) in blood and plasma of the patients although in small amounts.

Key words: DEHP, MEHP, plasticizer, blood level

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 10:19–21, 2005
