

原 著

医療用ポリ塩化ビニル製品より溶出する 可塑剤フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの検討

昭和大学医学部外科学講座（小兒外科学部門）

タナカ早恵* 土 岐 彰

抄録：ポリ塩化ビニル（polyvinyl chloride, PVC）は工業製品の素材として広く使用されている。これに可塑剤を添加することにより硬度を調節でき、用途に合わせた加工が可能になる。従来、可塑剤としてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル（di(2-ethylhexyl)phthalate, DEHP）が主に添加されてきたが、DEHP はげっ歯類で精巣毒性等があることが報告され、PVC 製医療機器は他の可塑剤への変更や PVC 以外の原料への変更が求められた。その後、ヒトへの影響も複数報告されている。DEHP 添加 PVC 製品はその機能性と低価格のため、現在でも医療機器として使用されているものが少なくない。ボタン型胃瘻チューブに接続されるチューブもその一つである。そこで胃瘻を介す経腸栄養剤投与時の DEHP 溶出量を検討した。蒸留水をコントロールとして、4 種類の経腸栄養剤（ラコール[®]、エンシュア・リキッド[®]、エンシュア[®]・H、はぐくみ[®]）を室温下に胃瘻接続チューブを通過させたのち、採取溶液中の DEHP 濃度を高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。胃瘻接続チューブは PVC 製 DEHP 添加および DEHP 非添加の 2 種類を用い、各々以下の 2 つの実験を行った。実験 1 は、流入速度 100 ml/時で、溶液採取を 1 時間毎に 2 回行い、DEHP 濃度を測定した。実験 2 は、流入速度約 8 ml/時で、溶液採取を 1 時間毎に 6 回、その後 8、12 時間目に採取し、DEHP 濃度を測定した。実験 1 でコントロールと比較して、すべての経腸栄養剤で DEHP 濃度の上昇を認めた。実験 1 での 1 時間注入量を実験 2 で 12 時間かけて注入した場合、すべての経腸栄養剤で実験 1 に比し DEHP 濃度の有意の上昇を認めた。また、DEHP は脂肪への溶出がさらに容易となるといわれており、脂肪含量の違いによる溶出量の影響について検討した。結果、経腸栄養剤により脂肪含量に差を認めたが、DEHP 溶出量と脂肪含量の関係に一定の傾向はみられなかった。そこで、同一製剤で脂肪含量の異なるエンシュア[®]・H とエンシュア・リキッド[®]を比較すると、脂肪含量の多いエンシュア[®]・H で溶出量が有意に高値を示していた。以上より DEHP 添加 PVC 製の胃瘻接続チューブを用いた場合、DEHP 溶出量を少なくするためには注入速度を速めることが望ましく、とくに脂肪を多く含む栄養剤使用時にはその傾向が強い。ただ、脂肪含量が多い栄養剤は注入速度を速めると、下痢などの副作用を生じる危険性があり注意が必要である。一方、DEHP 添加 PVC 製の胃瘻接続チューブを使用し、一般的な経腸栄養剤の投与を行うと、DEHP 溶出量は容易に耐容一日摂取量を超える可能性がある。長期の栄養剤投与や小児の場合、健康への障害が発生する危険性があることから DEHP を含有しない栄養剤の使用を推奨したい。

キーワード：ポリ塩化ビニル、可塑剤、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル、経腸栄養剤

緒 言

ポリ塩化ビニル（polyvinyl chloride：以下 PVC）は、その優れた特性のため、1930 年代からさまざまな工業製品の材料となってきた。酸やアルカリなど

に強く、化学的に安定しており、安価なため、PVC 製品は現在でも全世界で広く利用されている。この PVC は可塑剤添加により硬度を調節することが可能である。硬度の高い製品は水道などの配管に利用し、柔らかくすることにより手袋、ケーブルの絶縁

*責任著者

体としての被膜、内装用建築材、小児用玩具、食品包装材等と利用範囲は多岐に渡っている。医療機器としても輸液・輸血セット、人工心肺回路、透析回路、経腸栄養用カテーテルなどに用いられている。その多くは可塑剤としてフタル酸ジ-2-エチルヘキシル (di(2-ethylhexyl) phthalate: 以下 DEHP) が添加されており、折り曲げてもローラーで押しつぶしても破損や閉塞することなく、しなやかで強い PVC 製品が製造可能である。

一方、1970 年代ベトナム戦争時に頻発した輸血後肺ショックが輸血用 PVC 製バッグから溶出した DEHP が原因と疑われ、「有害物質」として DEHP が注目されるきっかけとなった¹⁾。さらに 1990 年代になって DEHP が「環境ホルモン」の一つとして疑われ始めた^{2,3)}。「環境ホルモン」は内分泌攪乱化学物質またはホルモン様作用物質とも呼ばれる。日本では動物の生体内に取り込まれた場合に、本来、その生体内で営まれている正常なホルモン作用に影響を与える外因性の物質と定義されており⁴⁾、女性ホルモン様物質として作用することが多い。DEHP は、げっ歯類で生殖毒性、精巣毒性、奇形発生、肝障害等があることが報告されている⁵⁻⁷⁾。また、ヒトへの影響についての研究もなされ、DEHP 曝露と早流産や血中テストステロン濃度低下との関連が指摘されており、精子運動性の低下や次世代の神経行動発達への影響も報告されている。日本産業衛生学会ではこの DEHP をヒトに対して生殖毒性を示す物質として、生殖毒性第 1 群に分類している⁸⁾。医療用機器は DEHP 添加 PVC が多用されていたため徐々に見直され、輸液セットや経腸栄養ルートは可塑剤の変更や PVC 以外の材質への変更がなされているが、胃瘻接続チューブ等では未だ DEHP 含有 PVC が少なからず使われているのが現状である。

研究方法

本研究の目的は、臨床的に多用されている経腸栄養剤ならびに市販ミルクを使用し、実際に使用する流量設定で、ボタン型胃瘻チューブに接続されるチューブから溶出する DEHP 量を測定することにある。胃瘻接続チューブとして、バード社製胃瘻接続チューブで DEHP 含有のものと DEHP 非含有 (可塑剤として Trioctyl trimellitate: TOTM を添加) のものを使用した。また、経腸栄養剤としてラコール[®] (大塚製薬工場)、エンシュア・リキッド[®] (アボットジャパン)、エンシュア[®]・H (アボットジャパン) および乳児用粉ミルクのはぐくみ[®] (森永乳業) を使用した。前者 3 種類の経腸栄養剤は希釈せずに使用し、乳児用粉ミルクのはぐくみ[®] は蒸留水で普通調乳と同じ 67% に希釈して使用した。コントロールとして蒸留水を用いた。経腸栄養剤それぞれの組成内容を表 1 に示す。医療用シリンジポンプ (ニプロ社製 SP-80s) を用い、蒸留水を含めた 5 種類の溶液を室温下に胃瘻接続チューブ内を通過後採取し、採取溶液中の DEHP 濃度を測定した。胃瘻接続チューブは PVC 製で DEHP 含有、非含有の 2 種類を用い、各々以下の 2 種類の実験を行った。

実験 1 は、体重 5 kg の乳児に 1 日量を 1,000 ml 注入すると仮定し、200 ml × 5 回 / 日の経腸栄養剤注入を想定して行った。各経腸栄養剤を 100 ml / 時で注入し、1 時間毎に 2 回溶液を採取し、DEHP 濃度を測定した。

実験 2 は、実験 1 での 1 時間注入量を 12 時間かけて注入し、より低流速で注入した場合の DEHP 濃度を測定した。すなわち 100 ml を 12 時間で注入するため、時間当たり 8.3 ml の持続注入とした。溶液採取は注入開始後 1 時間毎に 6 回、その後は 8,

表 1 各種溶媒の組成

	ラコール [®] (100 ml)	エンシュア・リキッド [®] (100 ml)	エンシュア [®] ・H (100 ml)	はぐくみ [®] (100 ml)
含有熱量 (kcal)	100	100	150	67
炭水化物含有量 (g)	15.62	15.59	20.6	7.32
蛋白質含有量 (g)	4.38	3.52	5.28	1.52
脂質含有量 (g)	2.23	3.52	5.28	3.51

表 2 実験 1 の経時的単位時間あたりの DEHP 濃度

経腸栄養剤・粉ミルク	採取溶液	平均濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	濃度 標準偏差
ラコール®	1	0.268	0.025
	2	0.316	0.017
エンシュア・リキッド®	1	0.252	0.027
	2	0.228	0.032
エンシュア®・H	1	0.302	0.056
	2	0.359	0.053
はぐくみ®	1	0.155	0.009
	2	0.158	0.010

1: 最初の 1 時間の採取溶液

2: つぎの 1 時間の採取溶液

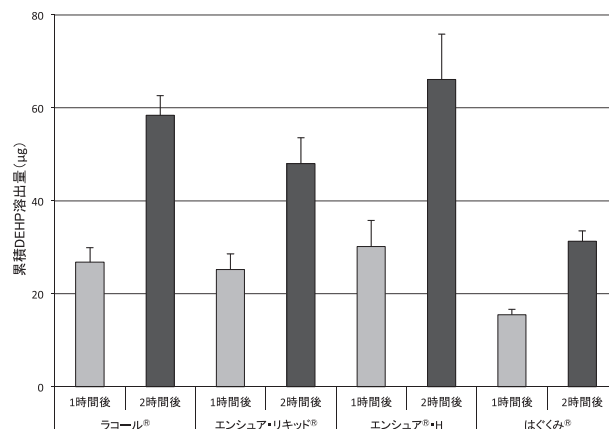


図 1 実験 1 の DEHP 累積溶出量

表 3 実験 2 の経時的単位時間あたりの DEHP 濃度

時間	ラコール®		エンシュア・リキッド®		エンシュア®・H		はぐくみ®	
	平均濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	標準偏差	平均濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	標準偏差	平均濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	標準偏差	平均濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	標準偏差
1	0.629	0.582	0.239	0.030	0.289	0.231	0.626	0.323
2	1.063	0.267	1.040	0.034	1.042	0.121	1.100	0.481
3	2.051	0.264	1.860	0.102	1.961	0.114	0.680	0.139
4	2.348	0.217	2.408	0.212	2.755	0.193	1.144	0.245
5	2.665	0.309	2.638	0.162	3.233	0.155	1.157	0.302
6	2.968	0.309	2.801	0.168	3.522	0.132	1.095	0.204
8	3.515	0.780	3.146	0.251	4.665	1.255	1.904	0.741
12	2.564	0.603	2.683	0.118	4.810	0.366	1.600	0.436

12 時間目に行い、採取溶液中の DEHP 濃度を測定した。

また、実験 1, 2 はともにそれぞれの溶液毎に 6 回の操作を行った。DEHP はメタノールで抽出後、高速液体クロマトグラフィーにより測定した⁹⁾。なお、統計学的検討は、Wilcoxon の符号付順位和検定と Steel-Dwass 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

実験 1 では、コントロールと比較して、4 種類すべての経腸栄養剤の採取溶液で DEHP 濃度の上昇を認めた (表 2)。また、各採取溶液間での 2 時間後の DEHP 累積溶出量を比較すると、ラコール®, エンシュア®・H は、はぐくみ®より有意に高値を示

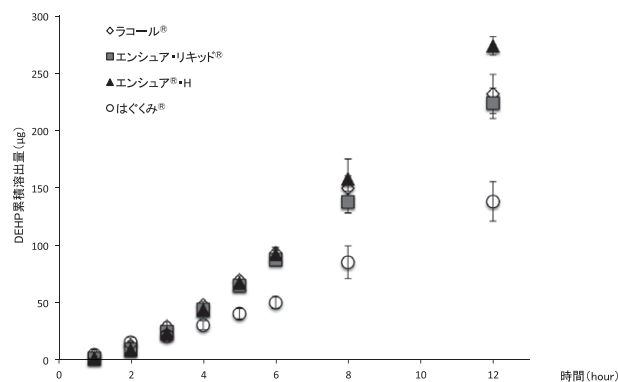


図 2 実験 2 の DEHP 累積溶出量

した ($P=0.0051$) (図 1)。

実験 2 でも 4 種類すべての経腸栄養剤の採取溶液で DEHP 濃度の上昇が認められた (表 3, 図 2)。各

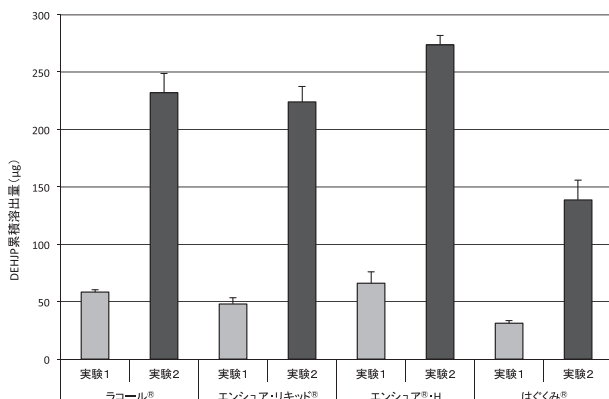


図3 実験1（1時間後）と実験2（12時間後）での累積溶出量の比較
各溶液とも実験1と実験2間で有意差あり（ $P=0.0051$ ）

経腸栄養剤 100 ml 注入後の DEHP 累積溶出量を、実験2の12時間後と実験1の1時間後と比較すると、12時間後のすべての経腸栄養剤で有意に高値を示した（ラコール®： $P=0.0015$ ，エンシュア・リキッド®： $P=0.0039$ ，エンシュア®・H： $P=0.0039$ ，はぐくみ®： $P=0.0015$ ）（図3）。

また、DEHPは脂溶性であるため、経腸栄養剤の脂肪含量の違いによりDEHP累積溶出量が異なる可能性がある。表1から脂肪含量の多い順にエンシュア®・H，エンシュア・リキッド®，はぐくみ®，ラコール®となるが、DEHP累積溶出量と脂肪含量の間に一定の傾向はみられなかった（図2）。そこで、同一経腸栄養剤で脂肪含量の異なるエンシュア®・Hとエンシュア・リキッド®の実験2での12時間後のDEHP累積溶出量を比較したところ、脂肪含量の多いエンシュア®・Hがエンシュア・リキッド®に比し、有意に高値を示していた（ $P=0.0206$ ）。

なお、蒸留水を用いたコントロールおよびTOTMを可塑剤としたDEHP非含有接続チューブを使用した場合の採取溶液中DEHP溶出量はすべて定量限界以下（ $0.141 \mu\text{g/ml}$ 以下）であった。

考 察

DEHPは現在も多くの工業製品材料として使われている。可塑剤工業会からは、以下のように報告されている¹⁰⁾。1. 急性毒性や皮膚刺激性など極めて低いレベルである。2. 人に対する発がん性は、IARC（国際がん研究機関）でグループ2B（ヒトに

対して発がん性がある可能性がある）とされている。グループ2Bの例として、コーヒーや酢漬け野菜、携帯電話からの電波などが含まれる。3. 内分泌かく乱作用（環境ホルモン性）がないことが確認されている。4. げっ歯類では精巣毒性（生殖毒性）が確認されているが、霊長類では起こらないことが確認されている。5. シックハウスとの関連性は低いと考えられる。6. 早産、低出生体重児、アトピーや喘息、自閉症等への関連は科学的根拠がない。7. 産業技術相互研究所のリスク評価によれば、ヒトおよび生態に対してのリスクは懸念すべきレベルではない。また、DEHPは長年にわたり安全に使用されており、これまで日欧で行われたリスク評価でも現行の使用制限を超える制限は不要としている。以上のように生産業者側からはDEHPが比較的安全な可塑剤として広報されている。

一方、2002年に厚生労働省医薬局は、DEHPが接触する液体中に溶出してくることを通達した。そのため、乳幼児の口が直接接触するような玩具や乳幼児用生活用品と、脂肪性食品の容器包装には、DEHPを含有するPVCを使用してはならない旨の告示がなされた¹¹⁾。さらに、DEHP添加PVC製の医療用具についてもDEHPが溶出しない製品への変更を促している¹²⁾。通達中の注意点として、長期使用を行う患者や感受性の高い集団と考えられる新生児、乳児、妊婦は優先的に曝露を避けることが好ましいとされた。また、DEHPの標的臓器は精巣だけでなく、甲状腺、神経系、卵巣、肝臓、大腸など、多臓器におよぶといわれており、DEHP曝露によって、将来的に不妊、肝障害、大腸がんの誘発などの健康障害が発生する危険性がある¹³⁻¹⁷⁾。

PVC自体は化学的に安定した物質であるが、可塑剤のDEHPとは化学結合していないため、DEHPは容易に溶出可能である。また、DEHPは経口摂取されると腸管で加水分解され第一代謝産物のmono (2-ethylhexyl) phthalate (MEHP)に変化する。DEHPの毒性作用はこのMEHPが主役となる。ヒトではDEHPは腸管でMEHPとなり、酸化されて二次代謝物COOH-MEHP, OH-MEHP, oxo-MEHPなどに変化し、そのほとんどの代謝物はグルクロン酸抱合体として、主に尿中に排泄されるといわれている^{18,19)}。一方、DEHPやMEHPはヒトでは胎盤を通過することや²⁰⁾、母乳に容易に移行すること²¹⁾、

さらには3か月齢まではグルクロン酸抱合活性が未熟なため二次代謝物が蓄積すること²²⁾などにより、乳児、胎児に対するDEHPの害作用を誘発する危険性がある。

DEHPの耐容一日摂取量(Tolerant daily intake: TDI)は日本ではげっ歯類の実験結果を踏まえ、厚生省が40-140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と定めた²³⁾。これは一般的な成人が対象と考えられるが、曝露への感受性が高い小児の年齢別TDIに関しては、日本では未だに示されていない。European Chemicals Bureau (ECB)が2004年に精巢毒性を基準に示したTDIは、3～12か月の乳児で25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ であった²⁴⁾。

今回の実験は、以上の報告をもとに、実際にPVC製でDEHP含有接続チューブを用いた場合、各種栄養剤にDEHPが溶出するかどうか、また、注入速度の変化によりDEHP溶出量に変化があるかどうかを検討した。

まず、実験1では、4種類の経腸栄養剤の注入を行った結果、4種類すべての経腸栄養剤の採取溶液でDEHP濃度の上昇を認めた。このことよりDEHP添加PVC製接続チューブを介する注入はDEHPの溶出があることが証明された。各種経腸栄養剤を2時間で200 ml注入した場合、DEHP平均累積溶出量は31-66 μg だった。例えば体重5 kgの小児に一日1,000 mlの溶液(200 ml \times 5回)をDEHP添加PVC製のチューブを介して投与した場合、DEHP摂取量は31-66 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ となり、ECBの年齢別TDIを超えている。連日の医療行為により患者は毒性化学物質の危険に曝されることになる。

一方、消化管術後や腸疾患あるいは幼若小児の場合、経腸栄養の開始は低速持続注入が原則である。体重5 kgの乳児への持続注入速度としては、5-10 ml/時で注入開始することが多い。これらの病態に合わせて、実験1での1時間注入量100 mlを12時間かけて注入した実験2を行った。この実験では、時間当たり8.3 mlの持続注入となり、より臨床に近い設定となる。

その結果、実験2でも4種類すべての経腸栄養剤の採取溶液でDEHP濃度の上昇が認められた。注入開始より経時的単位時間あたりのDEHP濃度が上昇し始め、エンシュア[®]・H以外の栄養剤は8時間目にピークに達し、その後12時間目では減少している。エンシュア[®]・Hは12時間以降に濃度がピー

クに達すると思われ、その後減少すると考えられる。注入開始よりDEHPの溶出がはじまり、DEHP濃度は漸増する。その後、DEHP濃度は、ピークとなり、続いて一定時間はプラトーとなると考えられる。実験1も栄養剤注入を2時間以後継続すれば、実験2同様にピークを迎え、その後漸減したものと思われる。実験1の経時的DEHP濃度変化は、短時間のために溶出量が少なく、実験2ほど顕著ではなかったと推測される。急速に注入した実験1に比して、低速持続注入した実験2の方が有意に多くのDEHP溶出量が認められた(図3)。従って、臨床においてはDEHP添加PVC製の胃瘻接続チューブを用いた場合、DEHP溶出量を少なくするために注入速度を速めることを推奨したい。

さらに、脂肪乳剤を静脈投与する場合、PVC製の輸液セットを使用すると可塑剤のDEHPが溶出することが報告されており^{25,26)}、使用に際してDEHPを含まない輸液セットを使用することが推奨されている²⁷⁾。すなわち、DEHPは容易に脂肪に溶出する。今回の実験では、経腸栄養剤として脂肪含量が異なる製剤を用いた。実験2では脂肪含量の多いエンシュア[®]・Hの採取溶液内DEHP溶出量がエンシュア・リキッド[®]、ラコール[®]、はぐくみ[®]に比し、有意に増加していた。一方、脂肪含量のより少ないラコール[®]が、はぐくみ[®]よりDEHP溶出量が有意に多いという結果もみられ、脂肪含量とDEHP溶出量の関係には一定の傾向はみられなかった。そこで、脂肪成分が同じで脂肪含量の異なるエンシュア・リキッド[®]とエンシュア[®]・HにおけるDEHP溶出量を比較した。実験2の12時間後のDEHP累積溶出量を比較すると、脂肪含量の多いエンシュア[®]・Hの方がエンシュア・リキッド[®]よりDEHP溶出量が有意に多かった。すなわち脂肪濃度が高くなるとDEHP溶出量も増加すると思われる。脂肪含量のより低いラコール[®]が、はぐくみ[®]よりもDEHP溶出量が有意に多かった理由は不明であるが、脂肪成分の差異がその要因とも思われる。ラコール[®]の主な脂肪原材料はダイズ油であり、はぐくみ[®]はパーム油、パーム核油である。また、経腸栄養剤に添加された乳化剤の種類や量も関係している可能性があり、今後の課題である。

DEHPは現代社会の中では水、土壌、建築物の内装などあらゆるところに存在しており、通常生活

の中で既にある程度の曝露を受けている。医療を受ける患者はそれに加え、さらに曝露を受ける可能性があり、DEHP 使用を可能な限り控える努力が必要である。

結 語

DEHP 添加 PVC 製の胃瘻接続チューブを用いた場合、DEHP 溶出量を少なくするためには注入速度を速めることが望ましく、とくに脂肪を多く含む栄養剤使用時にはその傾向が強い。ただ、脂肪含量が多い栄養剤は注入速度を速めると、下痢などの副作用を生じる危険性があり注意が必要である。一方、DEHP 添加 PVC 製の胃瘻接続チューブを使用し、一般的な経腸栄養剤の投与を行うと、DEHP 溶出量は容易に耐容一日摂取量を超える可能性がある。長期の栄養剤投与や小児の場合、健康への障害が発生する危険性があることから DEHP を含有しない栄養剤の使用を推奨したい。

謝辞 本研究に際し、貴重なご助言を賜った昭和大学薬学部社会健康薬学講座地域医療薬学部門教授 倉田なおみ先生ならびに徳島文理大学薬学部医療薬学講座准教授 石田志朗先生に感謝申し上げます。

利益相反

本研究に関し、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 筏 義人, 立石哲也, 中林宣男, ほか編. 生体適合材料 その機能と応用. 東京: 日本規格協会; 1993.
- 2) Adams NR. Organizational and activation effects of phytoestrogens on the reproductive tract of the ewe. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995; 208:87-91.
- 3) Kavlock RJ, Daston GP, DeRosa C, *et al.* Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the U.S. EPA-sponsored workshop. *Environ Health Perspect.* 1996;104 Suppl 4:715-740.
- 4) 環境庁環境保健部環境安全課. 外因性内分泌攔乱化学物質問題への環境庁の対応方針について 環境ホルモン戦略計画 SPEED'98. 1998 年 12 月. (2017 年 1 月 31 日アクセス) <http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http1998/html/speed.html>
- 5) Poon R, Lecavalier P, Mueller R, *et al.* Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol.* 1997;35:225-239.
- 6) Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, *et al.* Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1987; 88:255-269.
- 7) Tyl RW, Price CJ, Marr MC, *et al.* Developmental toxicity evaluation of dietary di(2-ethylhexyl) phthalate in Fischer 344 rats and CD-1 mice. *Fundam Appl Toxicol.* 1988;10:395-412.
- 8) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会: フタル酸ジ-2-エチルヘキシル C(24)H(38)O(4) [CAS No:117-81-7] 生殖毒性 第 1 群. 産業衛誌. 2015;57:269-273.
- 9) 田中睦子, 河野健治, 花輪剛久, ほか. 経腸経管栄養療法時におけるポリ塩化ビニル製チューブからのフタル酸ジ-2-エチルヘキシルの溶出. 医療薬学. 2002;28:152-156.
- 10) 可塑剤工業会. フタル酸エステル (DOP=DEHP) の安全性に関する質問と回答. (2017 年 1 月 31 日アクセス) <http://www.kasozai.gr.jp/qa/index.html>
- 11) 厚生労働省薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会. 器具及び容器包装並びにおもちゃの規格基準の改正に関する薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会報告について. 薬食審第 0611001 号. 2002 年 6 月 11 日. (2017 年 2 月 3 日アクセス) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/06/s0611-5.html>
- 12) 厚生労働省医薬局. 医薬品・医療用具等安全性情報 182 号 2. ポリ塩化ビニル製医療用具の使用について. 2002 年 10 月 17 日. (2017 年 2 月 3 日アクセス) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/10/h1031-1a.html#12>
- 13) Dong X, Dong J, Zhao Y, *et al.* Effects of long-term in vivo exposure to di-2-ethylhexylphthalate on thyroid hormones and the TSH/TSHR Signaling pathways in Wistar Rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14:E44. (accessed 2017 May 15) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295295/pdf/ijerph-14-00044.pdf>
- 14) Miodovnik A, Edwards A, Bellinger DC, *et al.* Developmental neurotoxicity of ortho-phthalate diesters: review of human and experimental evidence. *Neurotoxicology.* 2014;41:112-122.
- 15) Lovekamp-Swan T, Davis BJ. Mechanisms of phthalate ester toxicity in the female reproductive system. *Environ Health Perspect.* 2003; 111:139-145.
- 16) David RM, Moore MR, Finney DC, *et al.* Chron-

- ic toxicity of di(2-ethylhexyl)phthalate in rats. *Toxicol Sci.* 2000;55:433-443.
- 17) Takeshita A, Inagaki K, Igarashi-Migitaka J, *et al.* The endocrine disrupting chemical, diethylhexyl phthalate, activates MDR1 gene expression in human colon cancer LS174T cells. *J Endocrinol.* 2006;190:897-902.
 - 18) Kurata Y, Shimamura N, Katoh M. Metabolite profiling and identification in human urine after single oral administration of DEHP. *J Toxicol Sci.* 2012;37:401-414.
 - 19) Kato K, Silva MJ, Reidy JA, *et al.* Mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate and mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate as biomarkers for human exposure assessment to di-(2-Ethylhexyl) phthalate. *Environ Health Perspect.* 2004;112:327-330.
 - 20) Latini G, De Felice C, Presta G, *et al.* In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1783-1785.
 - 21) Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, *et al.* Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Perspect.* 2006;114:270-276.
 - 22) Creteil T. Onset of xenobiotic metabolism in children: toxicological implications. *Food Addit Contam.* 1998;15 Suppl:45-51.
 - 23) 厚生省生活衛生局食品化学課. 食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会の審議結果について. 2000 年 6 月 14 日. (2017 年 2 月 4 日アクセス) http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1206/h0614-1_13.html#betu2
 - 24) Wittassek M, Heger W, Koch HM, *et al.* Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) by German children - A comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. *Int J Hyg Environ Health.* 2007;210:35-42.
 - 25) Pearson SD, Trissel LA. Leaching of diethylhexyl phthalate from polyvinyl chloride containers by selected drugs and formulation components. *Am J Hosp Pharm.* 1993;50:1405-1409.
 - 26) Loff S, Subotic U, Reinicke F, *et al.* Extraction of di-ethylhexyl-phthalate from perfusion lines of various material, length and brand by lipid emulsions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:341-345.
 - 27) 厚生労働省医薬局. 医薬品・医療用具等安全性情報 189 号 1.DEHP を溶出しない輸液セット, カテーテル等の医療用具について. 2003 年 5 月. (2017 年 2 月 4 日アクセス) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/05/h0529-1.html#11>

EXPOSURE TO DI(2-ETHYLHEXYL)PHTHALATE WHICH LEACHED OUT OF
POLYVINYL CHLORIDE-BASED GASTROSTOMY-CONNECTING TUBES

Sae TANAKA and Akira TOKI

Department of Surgery, Division of Pediatric Surgery, Showa University School of Medicine

Abstract — Polyvinyl chloride (PVC) is widely used as a material in medical devices. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) has been the main plasticizer to impart flexibility to PVC products. However, DEHP leaches out of PVC products into fluid, especially fat containing fluid, because DEHP is lipophilic and does not chemically bind to PVC. DEHP is a reproductive and developmental toxicant in rodents and human as well. Therefore, administration sets, enteral feeding sets, and irrigation sets have currently been altered to ones without DEHP. But some enteral feeding sets like gastrostomy sets still contain DEHP. Exposure to DEHP should be prevented for under developing youngsters since they are sensitive to it. The purpose of this study is to determine the amount of DEHP released out of PVC tubes in clinical practice. Standard enteral feeding formulas, Racol[®] (EN Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), ENSURE[®] Liquid (Abbot Japan Co., Ltd.), ENSURE[®] H (Abbot Japan Co., Ltd.), and an infant formula, Hagukumi[®] (Morinaga Milk Industry Co., Ltd.) were passed through gastrostomy-connecting tubes containing DEHP at low (8 ml/h, 12 hours) and high speed (100 ml/h, 2 hours). We determined the concentration of DEHP in each sample using high-performance liquid chromatography. The mean cumulative amount of DEHP, when the sample was administered at high speed for 2 hours, ranged from 31 µg to 66 µg. Based on these experimental findings, administering 1,000 ml of any one of the tested formulas to an infant weighing 5 kg would result in a sum intake of DEHP higher than the tolerable daily intake for that age (25 µg/kg/day, 3–12 mo, the European Chemicals Bureau, 2004). In addition, a higher concentration of DEHP was detected in the formulas which passed through the tubes at low speed compared to those administered at high speed. Furthermore, the concentration of DEHP in high-fat containing formula is higher than in low-fat formula. This study indicates the need to either administer children's formula using DEHP-free enteral feeding sets or complete the feeding within as short a time as possible if using PVC tubes containing DEHP.

Key words: polyvinyl chloride (PVC), plasticizer, di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), enteral formula

〔受付：7月31日，受理：9月14日，2017〕