

7BSKM013 二階堂直樹

指導教員 関根嘉香

## 1. 緒言

近年、フタル酸エステル類やリン酸エステル類などの経口暴露や経皮暴露について国際的な関心が高まっている。フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (DEHP) は塩化ビニル等の可塑剤として広く用いられており、経皮吸収時にはその一部が加水分解して 2-エチル-1-ヘキサノール(2E1H)として取り込まれると考えられている<sup>1)</sup>。一方、DEHP は経口暴露が主な暴露経路と推定されており、血液循環の過程で 2E1H として皮膚から放散される可能性が考えられる (Fig.1)。演者らは、生体サンプルであるヒト皮膚ガス<sup>2)</sup>に着目し、2E1H を扱う化学実験室の被験者の皮膚から 2E1H が放散すること<sup>3)</sup>を明らかにした。そこで本研究では、DEHP および 2E1H の経皮挙動を明らかにする一環として、1) 2E1H の皮膚放散量の比較、2) 2E1H の吸入曝露と皮膚放散の関係、3) DEHP の経皮暴露に伴う 2E1H の皮膚放散の関係について、パッシブ・フラックス・サンプラー(PFS)<sup>4)</sup>を用いて検討したので報告する。

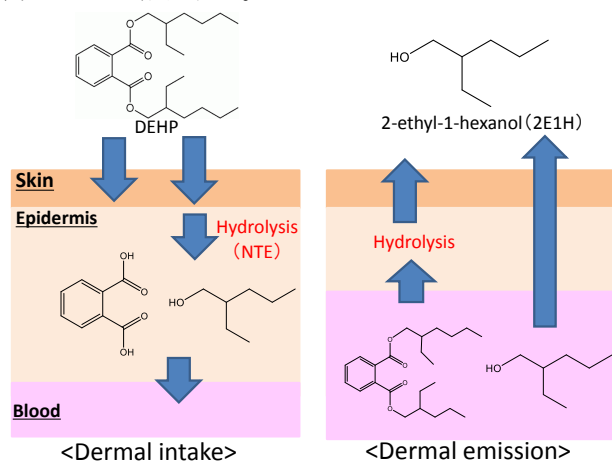


Fig.1 Schematic view of possible transdermal behavior of DEHP and 2E1H

## 2. 調査方法

### 2.1 2E1H の皮膚放散量

皮膚ガス捕集には、ジーエルサイエンス社製皮膚ガス測定用 PFS(MonoTrap® SG DCC18)を用いた。17-55 歳の被験者 33 名の左前腕部に PFS を 1 時間装着

(Fig.2)し、皮膚ガスを捕集した。捕集後、吸着剤を加熱脱離装置付きガスクロマトグラフィ質量分析計で分析し、放散フラックス  $E$  ( $\text{ng cm}^{-2} \text{h}^{-1}$ ) を算出した。

$$E = \frac{W}{S \cdot t}$$

$W$ : 捕集量( $\text{ng}$ )     $t$ : 捕集時間( $\text{h}$ )  
 $S$ : 捕集面積( $\text{cm}^2$ )

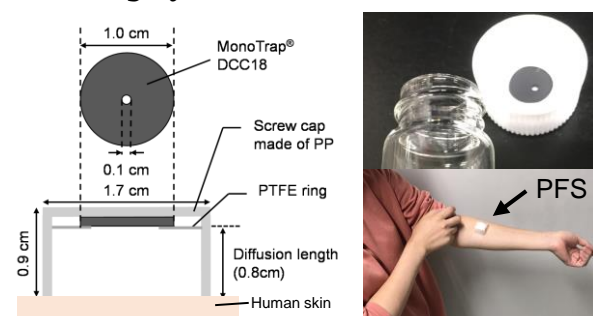


Fig.2 Passive flux sampler for the determination of 2E1H emanating from human skin surface

### 2.2 2E1H 吸入曝露

被験者 5 名の左前腕部を洗浄後、N95 高性能使い捨てマスク (San Huei United 社製 SH9550C, 活性炭入り) を装着、PFS を左前腕部に設置して化学実験室 (2E1H 使用中) に入室し、1 時間皮膚ガスを捕集した。同様の実験をマスク未装着でも行い、捕集後の分析法は 2.1 と同様の方法で行った。

### 2.3 DEHP 経皮曝露

被験者 1 名は右手をドラフトチャンバー内、左手を化学実験室内に置いて安静とし、右手はシャーレ上にかざし、左手前腕部にて皮膚ガスを 1 時間捕集した。次にシャーレ内に 5 mL の DEHP 液 (和光純薬工業、純度 97.0%) を入れて右手をかざし、低濃度の DEHP 蒸気に曝露し (最大推定曝露濃度: 0.3 ppb @ 20°C)、1 時間皮膚ガスを捕集した。曝露後も同様に皮膚ガスを 3 回捕集し、計 5 回捕集を行った。



Fig.3 Experimental design of the study

本研究は東海大学湘南校舎「ヒトを対象とする研究」倫理委員会の承認を得て実施した。

### 3. 結果および考察

#### 3.1 2E1H の放散量

Fig.4に健常者33名の皮膚2E1H放散量を示した。全被験者の皮膚から2E1Hの放散が認められ、放散フラックスは0.011-0.89 ng・cm<sup>2</sup>・h<sup>-1</sup>であった。また、塩化ビニル(PVC)系内装材からの2E1Hの放散量を調査したところPVCタイルからの放散量は0.3-0.98 ng・cm<sup>2</sup>・h<sup>-1</sup>となり、ヒト皮膚から同等の量が放散していることが明らかとなった。このことよりヒト皮膚も2E1Hの放散源になると示唆された。

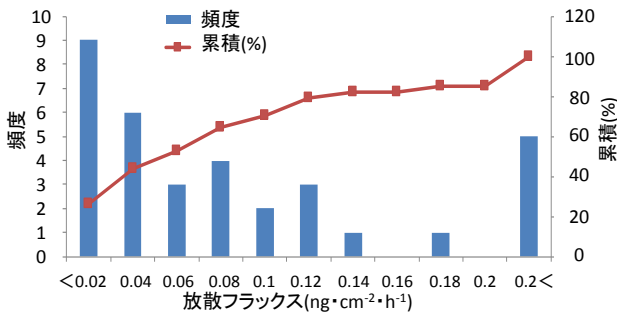


Fig.4 Emission fluxes of 2E1H emanating from human skin of 33 volunteers

#### 3.2 2E1H 吸入曝露の影響

Fig.5には化学実験室に滞在した被験者5名(A-E)の皮膚2E1H放散フラックスの測定結果を示した。マスク未装着時、被験者5名のうち4名から2E1Hの放散が認められ、放散フラックスは0.17-6.7 ng・cm<sup>2</sup>・h<sup>-1</sup>であった。個人差が大きいのは、室内空气中2E1H濃度の不均一性に起因すると考えられる。一方、N95高性能マスクを装着した場合は、未装着時に放散フラックスの高かった被験者C-Eにおいて顕著に放散フラックスが減少し、減少率は被験者C、D、Eそれぞれ96%、97%、97%となった。これより室内空气中2E1Hの吸入曝露は、2E1Hの皮膚放散量に強い影響を与えることが分かった。

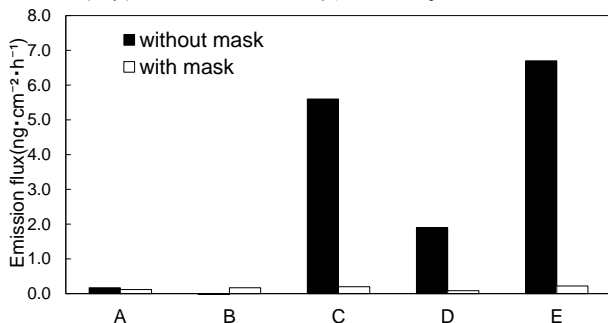


Fig.5 Emission fluxes of 2E1H emanating from human skin of five volunteers A-E with or without N95 mask during stay in chemical laboratory.

#### 3.3 DEHP 経皮曝露

被験者1名を対象に、DEHP液から揮発した低濃度蒸気を経皮曝露させ、2E1Hの皮膚放散フラックスの経時変化を測定し、Fig.6に結果を示した。曝露前に比べて曝露中は2E1Hの放散フラックスが増加した。曝露後は時間経過と共に2E1Hの皮膚放散量は減少する傾向を示した。しかし、曝露から3時間経過しても放散量は曝露前まで減少しなかった。また、DEHP曝露前でも2E1Hの放散が見られたが、これは2E1Hを扱う化学実験室で実験を行っているからだと考えられる。これよりDEHP蒸気を経皮吸収により、加水分解された2E1Hが皮膚から放散される可能性が示唆された。

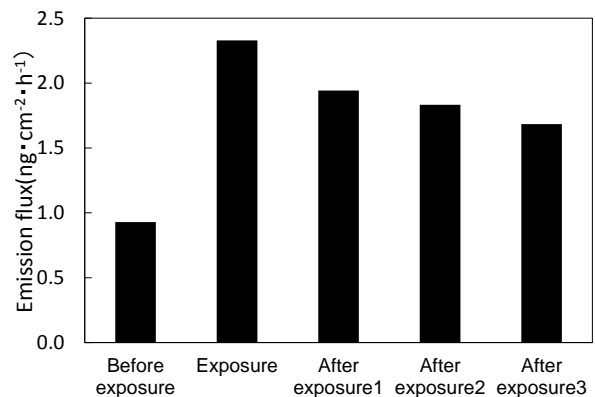


Fig.6 Emission flux of 2E1H emanating from forearm skin surface of volunteer A before, during and after dermal exposure to low concentration of DEHP vapor.

#### 4. 結論

ヒト皮膚からの2E1H放散には、吸入曝露が強く関与することがわかった。吸入曝露はマスクにより抑制されることが明らかとなり、吸入曝露したものが血中に移行し皮膚から放散したと考えられる。よって2E1Hは血液由来の放散経路であると示唆された。また、DEHP経皮曝露により、その加水分解物である、2E1Hが皮膚から放散することが示唆された。

【謝辞】本研究はJSPS科研費16H04468の助成を受けたものです。

#### 【参考文献】

- 1) 畑中朋美ら, 第25回日本臨床環境医学会学術集会, 40 (2016)
- 2) 関根嘉香, 臨床環境医学, 25(2), 69 (2016)
- 3) 二階堂直樹ら, 平成29年室内環境学会講演要旨集, P-55(2018)
- 4) Kimura, K et al., *J.Chromatogr.B.*, 1021, 185 (2016)