

【5C-1151】可塑剤・難燃剤の曝露評価手法の開発と小児アレルギー・リスク評価への応用

(H23~H25；累計予算額 96,524千円)

岸 玲子（北海道大学）

1. 研究実施体制

- (1) 可塑剤・難燃剤の環境曝露評価および尿中代謝物測定による生体曝露評価手法の開発（中央労働災害防止協会・大阪労働衛生総合センター）
- (2) 学童を対象とした可塑剤・難燃剤曝露による小児アレルギーのリスク評価（北海道大学）
- (3) 胎児期立ち上げコーホートを用いた可塑剤・難燃剤曝露によるアレルギー発現リスク評価（北海道大学）

2. 研究開発目的

本研究では、可塑剤や難燃剤として用いられるフタル酸エステル類やリン酸トリエステル類に着目し、これらの化学物質曝露によるアレルギー症状との関連について明らかにすることを目的とする。

サブテーマ1では、フタル酸エステル類・リン系難燃剤の曝露量を評価するための方法として、ダスト中のこれら化学物質、および尿中代謝物の一斉分析手法を確立し、曝露指標としての妥当性や有用性、および症状との関連から量-影響、反応関係を明らかにすることを目的とした。併せて、フタル酸エステル類混合曝露の評価指標として無水フタル酸利用の可能性を検討し、生物学的評価値を求めることを目的とした。

サブテーマ2では、学童を対象とした疫学研究で、曝露とアレルギー症状との関連を明らかにすることを目的とした。①札幌市小学校に通う児童から収集済みの保存サンプルを用いて、ダスト中フタル酸エステル類・リン系難燃剤濃度と尿中代謝物濃度を分析し、住環境やISAAC調査票を用いたアレルギーとの関連を明らかにする。②北海道で実施している2万人規模の大規模出生コーホート登録者のうち7歳になる児童を対象に、郵送および訪問で自宅のダストと尿を収集し、ダスト中フタル酸エステル類・リン系難燃剤濃度および尿中フタル酸エステル代謝物・リン系難燃剤代謝物を分析し、アレルギーとの関連を明らかにすることを目的とした。また、疫学調査における郵送や訪問調査の実現可能性や妥当性、ダストサンプルの分析前処理法による調査対象化合物濃度の相違を明らかにする。

サブテーマ3では、出生コーホートを用いた胎児期曝露による、生後の免疫・アレルギー発症への影響を明らかにすることを目的とした。胎児期曝露評価として母体血中MEHP（フタル酸モノ（2-エチルヘキシル）、DEHP代謝物）濃度を分析し、臍帯血中IgE、児の1.5歳、3.5歳、および7歳齢のアレルギーと感染症罹患率へのリスク解析を実施し、ヒトでのDEHP胎児期曝露による次世代影響を明らかにすることを目的とした。

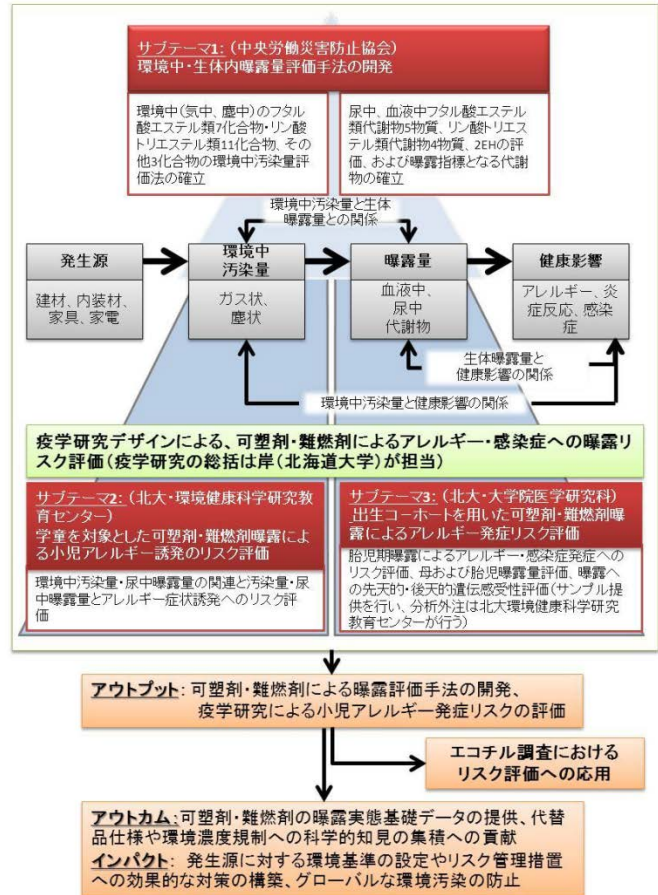


図 研究のイメージ

### 3. 本研究により得られた主な成果（研究者による記載）

#### (1) 科学的意義

- 1) 曝露レベルの定量的評価として、ダスト中フタル酸エステル類およびリン系難燃剤の GC/MS による同時分析が可能となった。
- 2) これまでフタル酸エステル類およびリン系難燃剤の代謝物としてフタル酸モノエステルとリン酸ジエステルの測定は異なる手順で別々に行われてきた。本測定方法の開発により、フタル酸エステル類の尿中代謝物 8 化合物と 3 種類のリン酸ジエステルの同時分析が可能となり、簡易標準添加方法の開発により精度、感度よく低濃度（定量下限値は 5-47 ng/mL）で評価可能となった。
- 3) 尿中無水フタル酸はフタル酸ジエステル類代謝物の総合計と高い相関を認めた。すなわち多種類のフタル酸エステル類曝露の総合的な曝露指標となり得ることが明らかとなった。無水フタル酸の測定は、フタル酸エステル類総曝露が高いケースのスクリーニングとして有用であることを示している。また日本で開発された新しい曝露評価手法として世界に発信が可能である。
- 4) これまでの欧州の先行研究では、室内の床よりはむしろ数 10cm 上のダスト（棚ダスト）が採取されてアウトカムとの検討がなされていた。我が国では室内では靴を脱ぎ床でくつろぐ習慣があるため、床に近いダストからの曝露が大きいことが懸念されることから、床から採取したダスト（床ダスト）と棚ダストの両者を測定した。フタル酸エステル類・リン系難燃剤とも、発生源としては床材の寄与が大きいことが示された。一方、床ダスト中のフタル酸エステル類・リン系難燃剤とアレルギーとの関連が得られた。また、同じ住宅の居住者を対象に大人と子どもとの比較を行った研究は世界で初めてである。
- 5) リン系難燃剤のうち TBEP は諸外国と比較して日本の住環境中濃度の方が高いが、その他の化合物は同等レベルであることが示された。健康との関連の報告はこれまでにほとんどなく、学童のアレルギー症状との関連を示した報告は本研究が世界的にも初めてである。
- 6) フタル酸エステル類曝露には、住環境以外にも食品、薬品、化粧品など様々な曝露源が存在する。本研究では尿中の 7 代謝物濃度を分析し、個人の評価指標とした。さらに、フタル酸エステル類に加えて、難燃剤リン酸トリエステル類について、児童の尿中代謝物濃度を同時に測定した報告は他にない。
- 7) フタル酸エステル類曝露の胎児期曝露として、母体血中 MEHP 濃度を測定した。MEHP 濃度と臍帯血 IgE 濃度、および児の 1.5 歳、3.5 歳および 7 歳齢時のアレルギー有病との間に関連性は認められなかった。フタル酸エステル類曝露の影響は、胎児期曝露よりも生後の曝露の影響の方が大きい可能性が示唆された。

#### (2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

- 1) 環境への配慮から、測定時間の短縮、サンプル量の少量化、測定に要するエネルギーの低減は、重要な課題である。本研究の成果であるフタル酸モノエステルとリン酸ジエステルの同時測定は、試薬を少なくすることによる環境汚染、手順の簡素化による測定者への有害性を減少させることが可能である。本研究成果を発表し、普及を図ることにより、環境政策への貢献が可能である。
- 2) 全てのフタル酸モノエステルは GC/MS の注入口 290°C で無水フタル酸になることを証明した。フタル酸モノエステル濃度に対応して無水フタル酸濃度が増加することを明らかにした。この

無水フタル酸を測定することは生体内のフタル酸モノエステルの総量の指標となり、すなわち曝露されたフタル酸ジエステル類の総体内吸収量の指標となる。

- 3) 生体中の物質を測定する場合の物質の基準値を決めるには2つの方法が行われている。すなわち、①生体影響から決める方法、②環境の曝露濃度と対応して決める方法がある。一般には労働現場で生物学的許容値として多数の物質について公表されている。一方、環境省の有害物質の評価書にはNOAEL値が決められている。NOAEL値は生体影響(動物のデータ)から求められている。NOAEL値は生物学的曝露指標を決めるうえで重要な評価値である。今回はDEHPのNOAEL値を用いて生体中から排泄される無水フタル酸濃度を決め提案する。
- 4) 難燃剤・可塑剤による室内汚染が懸念されているが、フタル酸エステル類のうち最も使用量が多いDEHPの室内環境における主な発生源としてPVCの内装材が、DiBPの主な発生源としてフローリングの床材が、それぞれ明らかになった。日本では、フタル酸エステル類の内装材等への使用については規制がない。種々の製品や建材へのフタル酸エステル類使用を規制する場合には、本研究から得られた科学的なデータが利用できる。
- 5) フタル酸エステル類の尿中代謝物濃度とアレルギーとの関連は得られなかったが、ダスト中濃度が高いことがアレルギーのリスクをあげた。尿中代謝物は経口摂取も含めた総曝露量であるが、アレルギーとの関連はむしろダスト中濃度と得られたことから、室内環境からの摂取の影響の方が、より大きい可能性が示された。
- 6) 同一家族においては親よりも年齢グループの低い小学生、あるいは幼児の方が尿中代謝物濃度が高いことが示された。子どもを基準にした環境基準設定などの必要性が示された。
- 7) 有機リン酸トリエステル類については、国際的にも我が国でもほとんど疫学的な検討がなされていなかった。本研究では、リン系難燃剤のうちTDCPPがアレルギーのうち特にアトピー性皮膚炎のリスクをあげる可能性が示唆された。ダスト中濃度を用いて推定した学童および幼児のTDCPP摂取量は耐容摂取量と比較するとかなり少ないが、今後さらなる調査によって、環境曝露評価、尿中代謝物測定、アウトカムとの関連で十分なデータが得られれば、環境政策上意義のある結果が得られるであろう。
- 8) 本研究では、収集したダストの分析前処理として150 $\mu\text{m}$ でふるったダストとふるわないダストとの間に相関が得られた。ダストの分取や混雑物の除去作業によるばらつきを防ぐためにも、ダスト処理の有効性が示された。一方、郵送法と訪問法への調査同意においては、訪問法に応じた家庭の方が月当りの掃除回数が多く、偏った集団である。環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」でも詳細調査における住宅訪問を予定しており、本研究から得られた結果の活用が見込まれる。

#### 4. 委員の指摘及び提言概要

新たな知見が得られ、具体的提言がある程度まとめられていることは評価できる。ただし、アレルギーの親の児にアレルギー疾患の発症が高いことを考えると、母体血中のMEHP濃度とアレルギーの既往歴に関連がなかったことなどについては、今後の研究が必要と思われる。行政的にこの結果を活用するには、可塑剤、および難燃剤が家庭のどの部分から生じてハウスダストになっているのかなどの検討を加えてほしかった。政策への実際的な貢献はこれからである。

#### 5. 評点

総合評点：A