

## 課題【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

研究代表者

北海道大学 環境健康科学研究教育センター  
岸 玲子

研究実施期間：平成23年度～25年度

累積予算額：96,523,999円

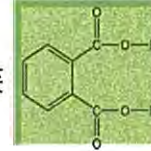
### 研究体制・組織

	研究内容	実施機関	研究分担者
サブ テー マ 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	○河合 俊夫 坪井 樹
サブ テー マ 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 環境健康科学 研究教育センター	◎ 岸 玲子 荒木 敦子 多島 秀司
サブ テー マ 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	北海道大学大学院 医学研究科	○佐々木 成子

## 研究の背景

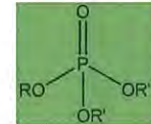
### フタル酸エステル類(可塑剤)

- 内分泌かく乱の可能性が指摘され、食品用容器包装や乳児のおもちゃなどへの使用が禁止されたが、内装材への規制はない。
- ダスト中DEHP、BBzP曝露は児の喘息、鼻炎など、アレルギー症状のリスクをあげた報告が4編(Callesen et al., 2013; Hsu et al., 2012; Kolarik et al., 2008; Bornehag et al., 2004)。



### リン酸トリエステル類(難燃剤、難燃性可塑剤)

- プラスチック、ウレタン等の難燃性可塑剤として用いられているが、疫学研究は極めて少ない。
- 我々の研究:ダスト中TNBPが粘膜刺激のリスクをあげた(Kanazawa et al., 2010)。TNBPが喘息、TDCPP、TDCIPPがアトピー性皮膚炎のリスクをあげた(Araki et al., 2014)。
- 米国でT3, 精子の質と負の相関(Meeker and Stapleton 2010)。



3

## 本研究の目的

1. フタル酸エステル類(可塑剤)、リン酸トリエステル類(難燃剤)の曝露評価手法を、ハウスダスト、および尿中の代謝物測定によって新規に開発する。(サブテーマ1)
2. サブテーマ1で開発した曝露評価手法を実際に疫学研究に応用し、可塑剤・難燃剤のリスク評価を行う。
  - ① ハウスダスト及び尿中代謝物を分析し、学童期のアレルギーのリスクが上昇するか?を横断研究で明らかにする。(サブテーマ2)
  - ② 胎児期曝露により、幼児期にアレルギーリスクが上昇するか?を出生前向きコホート研究で、追跡的に明らかにする。(サブテーマ3)

4

## サブ1:分析手法の確立

### 1. ダストの分析:

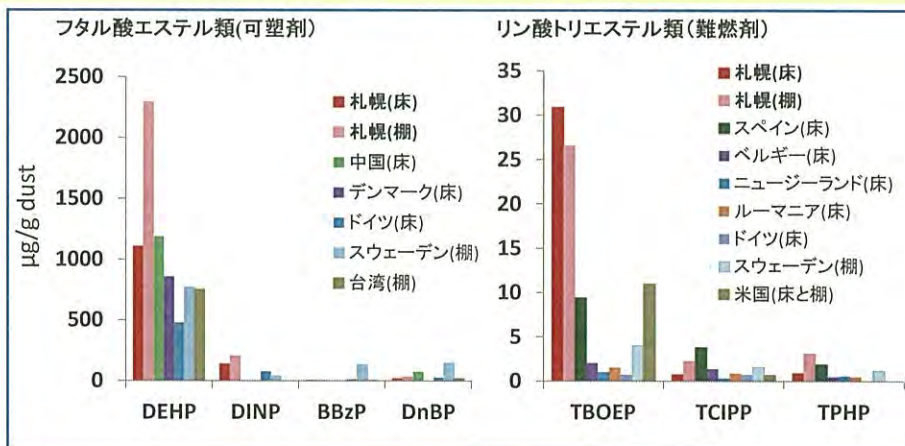
- ① フタル酸エステル類8化合物、リン酸系難燃剤11化合物、他3化合物(4-ノニルフェノール、ジブチルヒドロキシトルエン、S-421)をGC/MSにより感度、精度良く同時に分析できる技術を確立した。
- ② 定量下限値は0.15~0.74 $\mu\text{g/g}$ 。

### 2. 尿中代謝物の分析:

- ① フタル酸代謝物8化合物、リン系難燃剤代謝物3化合物のGC/MSによる同時分析条件を確立した。
- ② 誘導化剤MTBSTFA(N-tert-Butyldimethylsilyl-N-methyltrifluoroacetamide)により、分析精度と特異性、感度を向上させた。
- ③ 定量下限値は0.003から0.015 $\mu\text{g/mL}$ 。

5

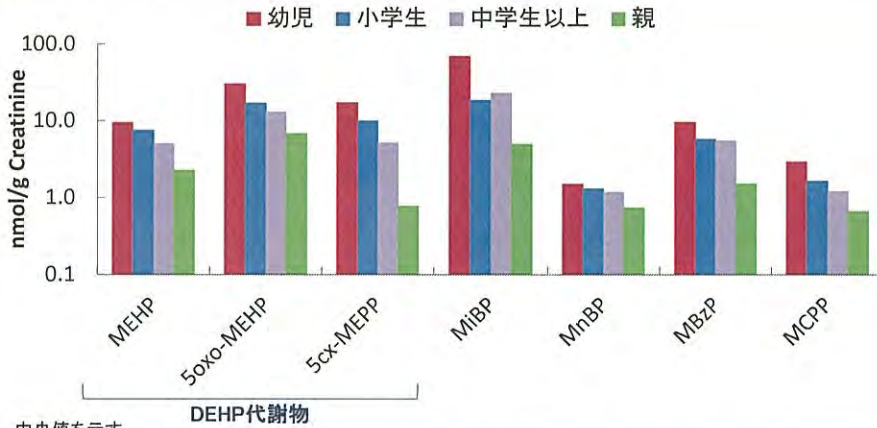
## ダスト中可塑剤・難燃剤濃度の各国比較



- ・ 床と棚のそれぞれから収集したダスト中濃度を両方分析した。
- ・ 可塑剤のうち、DEHPとその代替物質DINPの濃度が日本では諸外国と比較して高かった。
- ・ 難燃剤のうち、TBOEP濃度が日本では諸外国に比べ高かった。TBOEPはフローリングの床の光沢剤に用いられる。

6

## フタル酸エステル類の尿中代謝物濃度



中央値を示す

DEHP代謝物

- 同一家族内で、尿中代謝物濃度は、幼児>小学生>中学生以上>大人(親)の順に高かった。
- DEHP代謝物であるMEHP、5oxo-MEHP濃度は諸外国よりも高かった。

## サブ2:小児アレルギーのリスク評価(対象と方法)

### 調査対象:

1. 札幌市立小学校12校の全児童6393人中、4445人から調査票回収(69.5%)
2. 翌年と2年目に、引き続き小学校に在籍し、訪問調査を応諾していた児童681人のうち、日程調整が出来た自宅128軒を訪問調査

### アウトカム評価:

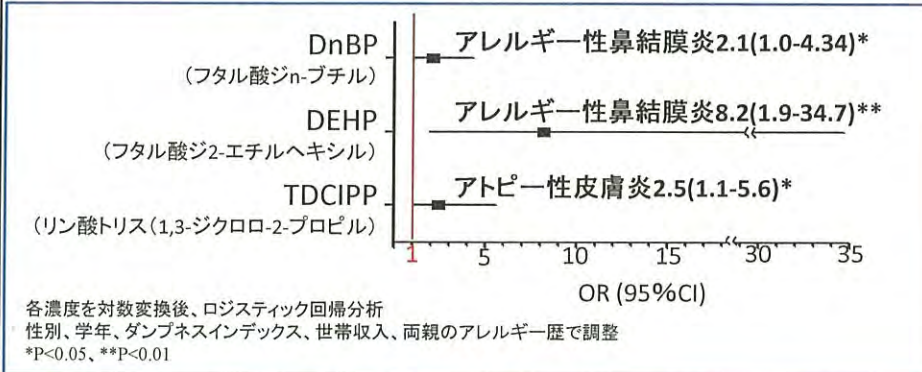
ISAAC(Int'l Study of Asthma and Allergies in Childhood)調査票

### 曝露評価:

1. ハウスダスト(居間の床と棚)のフタル酸エステル類(8化合物)、リン酸トリエステル類(11化合物)
2. 尿中フタル酸エステル類代謝物(8化合物)の家族全員
3. ホルムアルデヒド、揮発性有機化合物(VOC)、微生物由来VOC、ダニアレルゲン、エンドトキシン、βグルカンについても調査

## サブ(2) 結果1

ハウスダスト中フタル酸エステル類、リン系難燃剤とアレルギー (N=128)



- DnBP, DHEPがアレルギー性鼻・結膜炎のリスクをあげた。
- TDCIPPがアトピー性皮膚炎のリスクをあげた。
- 我々による新築戸建住宅調査でもTCIPPとTDCPPはアトピー性皮膚炎のリスクが高かったので、同様の結果が得られた。
- 棚よりも床に近いダストの影響が大きかった。

## サブ(2) 結果2

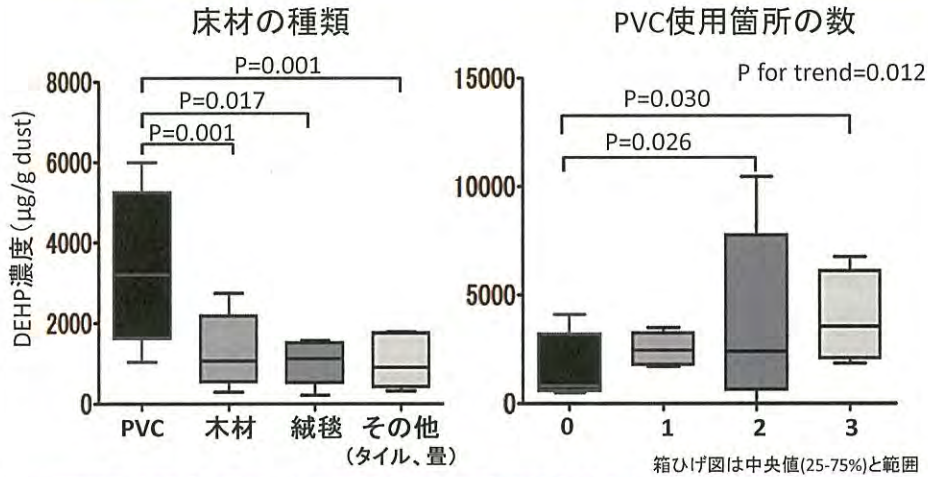
尿中フタル酸エステル類代謝物とアレルギー (N=128)

	喘息 (n=29)	アレルギー性 鼻・結膜炎(n=48)	アトピー性皮膚炎 (n=39)
MEHP	0.82(0.43-1.57)	0.73(0.41-1.29)	1.24(0.68-2.25)
5oxo-MEHP	1.09(0.29-4.14)	1.25(0.40-3.91)	2.16(0.68-6.91)
5cx-MEPP	1.16(0.40-3.35)	1.27(0.52-3.12)	1.94(0.78-4.83)
DEHP3代謝物の和	0.91(0.22-3.83)	0.96(0.29-3.18)	1.80(0.53-6.10)
MiBP	0.59(0.32-1.09)	0.71(0.28-1.76)	0.65(0.38-1.13)
MnBP	1.19(0.34-4.19)	0.63(0.21-1.89)	0.79(0.24-2.61)
MBzP	1.46(0.67-3.18)	0.84(0.42-1.68)	1.15(0.55-2.37)
MCPP	1.14(0.34-3.84)	0.41(0.13-1.25)	0.54(0.18-1.63)

クレアチニン補正値(log<sub>10</sub>)代謝物濃度のロジスティック回帰分析  
性・学年・両親のアレルギー歴で調整

- 尿中代謝物とアレルギーとの関連は有意ではなかった。

## サブ(2) 結果3



- PVCの床材でその他の床材(フローリング、絨毯、タイルや畳など)よりも濃度が高かった。
- PVC使用なしの家と比較して、PVC使用箇所が多いほど(床、壁、天井) DEHP濃度が高かった。

11

## サブ3: 胎児期曝露と幼児期のアレルギーリスク評価 (対象と方法)

研究デザイン: 前向き出生コホート

対象者: 札幌市1産科病院で出産した母児 514組

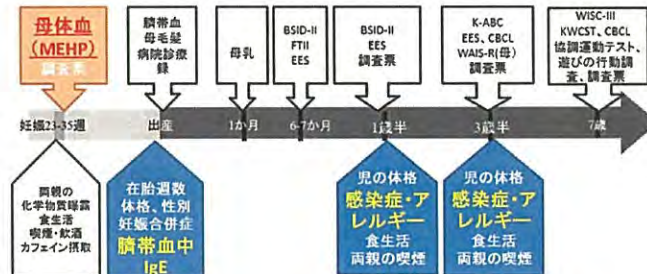
曝露評価: 母体血中DEHP代謝物MEHP濃度をGC/MSを用いて分析

(名古屋大学大学院医学系研究科環境労働衛生学分野の協力を得て実施)

アウトカムの評価:

1. 臍帯血中IgE
2. 1.5、3.5歳のアレルギー、感染症: ISAAC、およびATS-DLD(米国の呼吸器疾患質問票)

交絡因子: 両親のアレルギー既往、妊娠中母親の喫煙曝露、食事、自宅環境(喫煙者、ペットの有無、湿度環境、社会経済状況等)

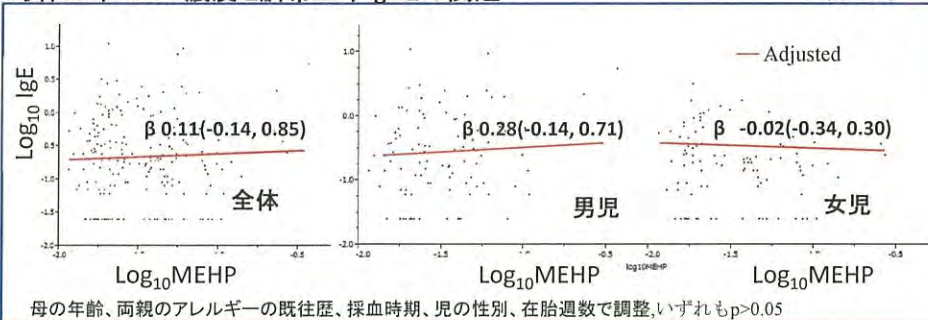


12

### サブ(3) 結果

母体血中MEHP濃度と臍帯血中IgEとの関連

(N=263)



- MEHP濃度は35.6 (20.6-57.0) pmol/mL (中央値(25%-75%))で、スウェーデンや米国(NHANES)よりも高かった。
- 臍帯血IgEと有意な相関はなかった。
- アレルギー、中耳炎発症(1.5歳、3.5歳)と有意な関連はなく、胎児期曝露は生後のアレルギーには影響しない可能性が示唆された。

13

### 科学的意義と環境政策への貢献

1. フタル酸エステル類については、ダストとアレルギー(鼻結膜炎)への関連が示されたが、尿中代謝物濃度は関連がなかった。尿中代謝物は経口摂取もすべて反映している。
2. 胎児期DEHP曝露は、小児アレルギー発症への影響は認められなかったが、他のフタル酸エステル類のリスク評価がされておらず、今後検討が必要。
3. ダスト中リン酸トリエステルは諸外国よりも濃度が高く、アトピー性皮膚炎との関連も示されたことから、更に検討が必要。
4. アレルギーには棚よりも床に近いダストの影響が大きいことがわかった。ハウスダスト中のDEHP、TBOEPは床や壁の内装が主要な発生源であった。

14

可塑剤・難燃剤は室内の至る所に存在する  
(内装、家具、電化製品等)



揮発性が低く、ハウスダストに沈着



**可塑剤・難燃剤曝露によるアレルギーへのリスク**

化合物名	濃度が10倍になった時のリスク
DnBP (フタル酸ジ-n-ブチル)	アレルギー性鼻結膜炎 2.1倍
DEHP (フタル酸ジ(2-エチルヘキシル))	アレルギー性鼻結膜炎 8.2倍
TDCIPP (リン酸トリス(1,3-ジクロロ-2-プロピル))	アトピー性皮膚炎 2.5倍

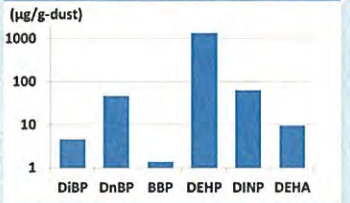
学童を対象として疫学研究を実施、曝露が小児のアレルギーに影響する可能性を示唆

**可塑剤への胎児期曝露によるアレルギー発症へのリスク**

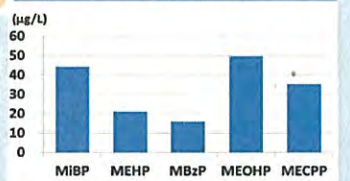
出生コホートで、胎児期のDEHP曝露は児のアレルギー発症とは関連なし



**ハウスダスト中の種々の可塑剤濃度**



**種々の可塑剤起因の尿中代謝物濃度**



GC/MSによる分析法を確立、日本の可塑剤・難燃剤曝露実態の基礎データとして、DEHPやリン系難燃剤への曝露濃度が諸外国よりも高いことを示唆

➡ アレルギーの予防に結びつく環境基準設定や対策への科学的根拠を示す