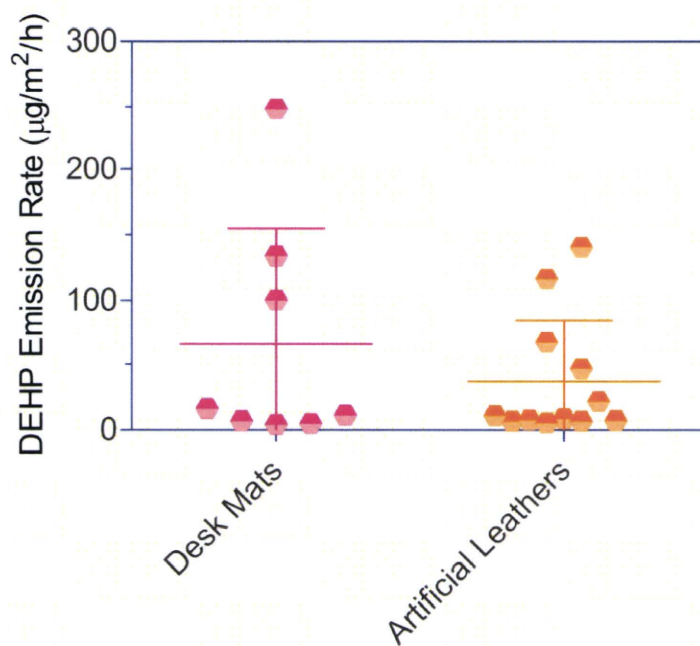


表1 μCTE放散試験検体(デスクマット)の製品に関する情報

| Code | 製品名 | サイズ | 製造元 | 製品番号 | 素材 | 機能 |
|------|-------------------------------|-----------------|--------------|------------------|--|----------|
| DM-1 | デスクマット ミニ | 600 mm x 450 mm | Adatto | | 再生塩化ビニール樹脂 50% (片面ナシジシボ処理) 1.2 mm厚 | 両面非転写タイプ |
| DM-2 | デスクマット シングル | 600 mm x 450 mm | アイリス オーヤマ | DMT-6045KZS | 再生塩化ビニール樹脂 40% (片面プラスチック加工) 1.5 mm厚 | 両面非転写タイプ |
| DM-3 | デスクマット (Wタイプ) ミニ | 600 mm x 450 mm | プラス | DM-010CW; 40-992 | マット: 軟質ポリ塩化ビニル 1.8 mm厚 下敷: メルトン(レーヨン) 0.7 mm厚 | 片面非転写タイプ |
| DM-4 | クリーンデスクマットW型 (ノングレアタイプ) ミニ | 600 mm x 450 mm | プラス | DM-010GW; 41-462 | マット: オレフィン系樹脂 0.8 mm厚 下敷: ペフ(発泡PE) 2 mm厚 | 両面無移行 |
| DM-5 | デスクマット (エグゼクティブタイプ) | 420 mm x 297 mm | プラス | DM-A3L; 36-638 | 表面・スポンジ部分: ポリ塩化ビニル 裏面: PET 4 mm厚 | |
| DM-6 | デスクマット S | 600 mm x 450 mm | コクヨS&T | マ-500 | PVC 上敷厚さ 1.7 mm | 片面非転写 |
| DM-7 | デスクマット S 環境対応 | 600 mm x 450 mm | コクヨS&T | マ-900N | 再生オレフィン系樹脂 上敷厚さ 1.5 mm | 両面非転写 |
| DM-8 | デスクマット S 環境対応 | 600 mm x 450 mm | コクヨS&T | マ-1900 | オレフィン系樹脂 上敷厚さ 1.5 mm | 両面非転写 |

表2 μCTE放射試験検体(合成皮革)の製品に関する情報

| Code | 製品名 | 型番 | 製造元 | 素材 | 機能等 |
|-------|------------|--------|--------|--|-------------------------------------|
| AL-1 | グランディア | L8010 | Sincol | PU (裏面, 平織り) | 難燃 (JABIA-V1465合格), RoHS対応 |
| AL-2 | メトロ | L8059 | Sincol | Eco-PVC-RoHS (裏面, 伸縮メリヤス) | 難燃 (JABIA-V1465合格), RoHS対応, 抗菌, 防かび |
| AL-3 | フィオレッティ | L8062 | Sincol | PVC-RoHS (裏面, メリヤス) | 防虫, 忌避 |
| AL-4 | ゼラカーフ | L2311 | Sincol | PU (裏面, 起毛布) | RoHS対応, 防汚 |
| AL-5 | グレーズランド | L8018 | Sincol | S-PVC-RoHS (裏面, パイルメリヤス) | 抗菌(光触媒) |
| AL-6 | マジエスティック | L2045 | Sincol | PU (裏面, 起毛布) | 難燃 (JABIA Z-0348) |
| AL-7 | ザ・チンチラ | T9670 | サンゲツ | AC, 65%; RY, 20%; PE, 15% (裏面, バックコーティング) | |
| AL-8 | (記載なし) | UP6201 | サンゲツ | パイル: アクリル100%, 地: レーヨン100% (裏面, バックコーティング) | |
| AL-9 | クラシックレザー | UP6563 | サンゲツ | (裏面, ポリエステル: 61%, 綿: 39%) | |
| AL-10 | コントラクトレザー | UP6818 | サンゲツ | (裏面, ポリエステル: 65%, レーヨン: 35%) | 抗菌, 防汚 |
| AL-11 | ビニールレザー | UP6937 | サンゲツ | (裏面, ポリエステル: 65%, レーヨン: 35%) | 難燃 (自動車用内装材難燃性試験合格), 抗菌 |
| AL-12 | 吸放出ウレタンレザー | UP6603 | サンゲツ | (裏面, ポリエステル: 59%, 綿: 41%) | 難燃 (JIS1091合格品) |



| | Desk Mats | Artificial Leathers |
|----------------|-----------|---------------------|
| Minimum | 4.200 | 5.300 |
| 25% Percentile | 5.325 | 6.800 |
| Median | 13.60 | 9.700 |
| 75% Percentile | 125.6 | 62.13 |
| Maximum | 248.6 | 140.7 |

図3 デスクマット及び合成皮革からの DEHP 放散速度

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究年度終了報告書

家庭用品に由来する化学物質の多経路暴露評価手法の開発に関する研究

家庭用品から皮膚表面へと移行する化学物質の
定量的・速度論的評価手法の開発に関する研究

研究分担者 伊佐間 和郎 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 室長
研究協力者 河上 強志 国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部 研究員

研究要旨：モデル PVC シートから皮膚表面へのフタル酸エステル類（PAEs）の移行量に及ぼす皮膚表面の環境条件について検討するため、11名（31～57歳：男性7名、女性4名）の被験者に対して、異なる種類および含有量の PAEs を含む PVC シートを30分間貼付して皮膚への PAEs 移行量を測定した。また、PAEs の皮膚への移行指標の候補として、皮脂に含まれるトリグリセリド量を同時に測定した。その結果、PAEs を15%含有するシートよりも、28%、37%および14%ずつ2種類混合したシート（PAEs 総量：28%）の方が、どの被験者でも PAEs 移行量が多かった。また、被験者の年齢や性別と移行量との関連は認められなかったが、女性被験者2名については各 PAEs を15%含有するシートを除き、他の被験者よりも非常に多く PAEs が皮膚表面に移行する傾向が認められた。各 PAEs 間では、DBP よりも DEHP および DINP の方が皮膚表面に移行しやすい傾向が認められ、それにはアルキル基の長さ（疎水性）が影響していると考えられた。トリグリセリド量と PAEs 移行量との明確な関連性は認められず、トリグリセリドを構成している脂肪酸の種類や、皮脂中のトリグリセリド以外の成分も PAEs の皮膚表面への移行に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

A. 研究目的

家庭環境には様々な化学物質を含有する家庭用品が存在している。それらの化学物質が家庭用品から室内環境中に放散され、呼吸とともに体内に取り込んだり、室内で化学物質がハウスダストなどに吸着し、そのダストを摂食したりすることで、居住者はそれらの化学物質に曝露さ

れていると考えられる。¹⁾ また、特に乳幼児において家庭用品を舐めることにより、家庭用品中に含まれる化学物質に曝露される可能性がある。²⁾ さらに、家庭用品の表面に化学物質が存在する場合には、家庭用品に接触した際に皮膚表面に化学物質が移行し経皮吸収されることにより化学物質に曝露される可能性がある。また、

経皮吸収性が低い化学物質であっても、手の表面に移行し、いわゆる” Hand to Mouth”により、直接または食物等へ再移行した後に経口摂取する可能性が指摘されている。³⁾ そのため、皮膚表面に存在するパラベン類の定量⁴⁾、感熱紙から指先の皮膚表面に移行するビスフェノール量と移行に影響を及ぼす要因の検討⁵⁾、キャンドルから手表面への香料の移行量⁶⁾などがこれまでに報告されている。

フタル酸エステル類 (PAEs) はポリ塩化ビニル (PVC) を主成分としたプラスチックの可塑剤として汎用されており、その使用量は多い。その為、家庭環境での検出率が高く、その濃度も高いため健康影響が懸念されている化学物質の 1 つである。¹⁾ PAEs については、以前よりラットやマウスを用いた実験で生殖毒性等が指摘されている。^{7,8)} 一方で、雌雄のマーモセットに離乳期から成熟期まで DEHP を経口投与した実験では、雌の卵巣および子宮重量の増加以外、組織学的にも特に変化は認められていない。⁹⁾ また、PAEs については一時期、環境ホルモン物質としての作用が懸念されていた時期もあったが、そのエストロゲン活性は無いか非常に弱いことが報告されている。¹⁰⁾

しかしながら、REACH 規則による高懸念物質候補リストに 3 物質が収載されるなど、一部の PAEs については現在でもその健康影響が懸念され、EU では 2005 年におもちゃや育児用品について 3 種類の PAEs (DEHP: フタル酸ジエチルヘキシル、DBP: フタル酸ジブチル、BeBP: フタル酸ベンジルブチル) の使用を禁止し、口

に入る可能性のあるものについてはフタル酸ジイソノニル (DINP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP) およびフタル酸ノルマルオクチル (DNOP) の使用も禁止した。¹¹⁾ 我が国でも食品衛生法の食品、添加物等の規格基準の改定が進められ、新基準への改正が平成 22 年 9 月に厚生労働省告示第 336 号にて告示された。¹²⁾

このように、おもちゃや育児用品のように幼児が舐めたり触れたりするものについては、PAEs のリスクを排除する方向になっている。一方で、それら以外のいわゆる家庭用品についても、幼児が皮膚接触時に汗・皮脂などを介することにより、皮膚表面へ PAEs が移行し曝露される可能性がある。PAEs の経皮吸収に関していくつかの報告があり、Deisinger らは¹⁴C ラベル DEHP を含有する PVC フィルムを雄ラットの体毛を除去した背中に張り付けその経皮吸収速度を測定し、DEHP のラットにおける経皮吸収速度は 0.24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ であると報告している。¹³⁾ また、Scott らは DEHP や DBP 等の PAEs について、ヒトおよびラットの経皮吸収速度を *in vitro* 試験にて比較し、ヒトの方がラットよりも経皮吸収速度が遅いことを報告している。¹⁴⁾

一方、PAEs と接触皮膚炎との関連についてもこれまでに多くの検討がなされている。Medeiros らは DEHP、DINP および DIDP 等のアルキル鎖が C₆-C₁₃ の PAEs のパッチテストを 104 人に対して実施し、それらの物質に皮膚感作性は無いと報告している。¹⁵⁾ 一方で、かゆみ止めとして Timodine[®] クリーム (ステロイドと抗真菌薬の合剤) を使用した際に、急性発疹が

起こった症例では、このクリームに含有していた DBP と塩化ベンザルコニウムに対してパッチテストにより陽性が認められている。¹⁶⁾ DBP については、マウス実験的遅延型過敏症モデルにおいて、アセトンと DBP の混合溶媒に感作物質としてフルオレセインイソチオシアネートを溶解させマウスに塗布すると感作が成立し、DBP によるアジュバンド効果の可能性が指摘されている。^{17,18)} DEHP についても同様に、マウスにおいてアトピー様皮膚炎を促進させるアジュバンド効果の可能性が指摘されている。¹⁹⁾ そのため、PVC 製品から皮膚表面への PAEs の移行に関する研究が必要である。

しかし、これまでに PVC 製の玩具等からの PAEs の溶出に関して、唾液に関する研究は数多く行われているが、^{2,20-21)} 皮膚表面の PAEs についての報告はほとんどなく、米国 EPA 主導の Children's Total Exposures to Persistent Pesticides and Other Persistent Organic Pollutants Study (CTEPP) の中で、50 種類以上の化学物質について、家庭や託児所の就学前の子供を対象に空気、ハウスダスト、家具からの曝露を調査しており、その中で皮膚表面のふき取り調査により、皮膚表面の DBP および BeBP 濃度が報告されている²²⁾ ぐらいである。そして、実際の PVC 製品からの皮膚表面への PAEs 移行量を明らかにした研究はない。そこで、本研究では PVC 製品から皮膚表面への PAEs 移行量の定量的評価手法の開発を目的として昨年度から検討を行っている。²³⁾

我が国では、これまでに PVC 製品中の PAEs 含有量の実態について、乳幼児玩具

類を中心とした調査がされてきている。^{24,25)} 近年の阿部らによる調査では、業界団体の自主規制の結果、我が国内の乳幼児玩具類中の PAEs の検出率は以前に比べて低くなったことが報告されている。²⁶⁾ 一方で、我々は家庭用品中の PAEs について実態調査を行い、家庭用品では DEHP の検出率および含有量が高いこと、また DBP および DINP も検出されることを明らかにした。²⁷⁾ また、それらの PAEs は時に 1 つの製品から複数検出されることもあった。一方で、その他の PAEs については、その 3 種類に比べるとほとんど検出されなかった。そこで、昨年度に引き続き、DEHP、DBP および DINP の 3 種類を実験に用いた。実験に用いた PAEs の分子量などを表 1 に記した。

一方、昨年度の結果より皮膚表面の環境条件、特に皮脂量が PAEs の皮膚表面への移行に影響していると考えられた。皮表脂質は皮脂線由来脂質と表皮細胞由来脂質から形成されている。Greene らはヒト皮膚表面の皮脂の構成を調べ、トリグリセリドが最も多く 57.5% を占め、次いでワックスエステルが 26%、スクワレンが 12%、コレステロールエステルが 3.0%、コレステロールが 1.5% であると報告している。²⁸⁾ そこで、本研究では皮脂の構成成分として最も多いトリグリセリドが皮膚表面の皮脂量の指標および PAEs の皮膚表面への移行因子となり得ると考え、皮膚表面のトリグリセリド量と皮膚表面へ移行した PAEs 量との関係性を検討した。

B. 研究方法

B-1. 被験者

当所研究員を対象にボランティアを募り、申し出た 11 名(31~57 歳、男性 7 名、女性 4 名)を被験者とした。なお、本試験の実施に当たっては、国立医薬品食品衛生研究所倫理委員会の承認(承認番号 No.175)を得た。被験者からは実験の内容等を説明後、同意書を受領した。

B-2. 試薬および器具類

ガスクロマトグラフィー/質量分析計(GC/MS)による分析に用いた標準品は、DEHP および DBP は関東化学の環境分析用、DINP は和光純薬のフタル酸エステル分析用を用いた。また、内部標準物質には関東化学社製の環境分析用の DEHP-d₄、DBP-d₄ および DNOP-d₄ を用いた。エタノール、メタノール、アセトンおよびヘキサンは和光純薬、関東化学およびシグマアルドリッチ社製の残留農薬分析用を、無水硫酸ナトリウムは和光純薬社製のフタル酸エステル分析用を用いた。

トリグリセリドの測定には Bio Vision 製のトリグリセリド定量キットおよびシグマアルドリッチ製の Triton-X100 を用いた。実験に使用した水は全て MilliQ-Synthesis A10 (日本ミリポア株式会社)にて作製したものをを用いた。

PVC シートの作製には、東京化成製の化学分析用の DEHP および DBP を用いたが、DINP については和光純薬社製の特級試薬を用いた。DINP は試薬メーカーによって異性体割合の異なる場合が報告されている。²⁷⁾ 今回は GC/MS 分析用の標準品と PVC シート作製用の特級試薬は共に

和光純薬社製であり、GC/MS のマスクロマトグラム上の異性体ピークパターンは同一であった。また、PVC ポリマーおよび安定剤は一般工業用の S-1003 および AC-255 (Ba-Zn 系液状)をそれぞれ用いた。各 PVC シートの作製方法およびシート中の実際の PAEs 含有量の測定方法については昨年度の報告書の通りである。²³⁾ 今年度の実験に用いた各 PVC シート中の PAEs 含有量を表 2 に示した。

PVC シートからの PAEs の皮膚表面への移行実験に用いたガラス器具、金属製器具については、PAEs による汚染防止のため 250°C で 12 時間以上焼成した後に使用した。²⁷⁾

B-3. 皮膚への移行試験方法

作製した PVC シートを一定面積 (1.5 cm × 1.5 cm = 2.25 cm²、シート重量約 83 mg) にポンチを用いて型抜きして作製した。その PVC シートを被験者の左前腕の内側部分の皮膚に張付け接触させた。その際、同一条件では 3 枚のシートを用い (n=3)、それらに力が均一に掛かるようにシリコンマットを細長く切ったものを 3 枚の PVC シートの上に重ね、サージカルテープにて固定した。そして、30 分後にその PVC シートを剥がし、シートが接触していた個所の皮膚表面をエタノールを含ませた清浄な綿棒でふき取った。その綿棒を試験管に入れ、アセトンを加えて抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水した後、10 ml に定容した。ここから 1 ml を採取し、内部標準物質を 2 μg/ml (DNOP-d₄ は 0.2 μg/ml) 含むアセトン溶液を 50 μl 加えた後、GC/MS にて測定し

た。3枚のシートを貼り付けた箇所の PAEs 量をそれぞれ求め、その平均値を移行量とした。ただし、一部の被験者のデータで3枚のシート貼り付け部位の内の1つから、汚染によると推察される他の2枚と比べて高濃度の PAEs が検出されたため、その場合には2カ所のデータみの平均値を用いた。

なお、コントロール試料には PVC シートの代わりにテフロンシートを用いて同様に操作した物を用いた。また、シートを用いないブランク試験も同時に行い、実験に用いた試薬および器具類からの PAEs 汚染等の有無について検討した。

今回、皮膚への移行試験は各被験者についてそれぞれ異なる PVC シートを用いて2回（1回目：DBP28%、DEHP15%、28%、37%、DINP28%；2回目 DBP15%、DINP15%、DEHP と DBP の混合シート、DEHP と DINP の混合シート）行った。その際、1回目と2回目は別々の日に実施した。

B-4. GC/MS 分析

試料溶液中の PAEs の分析は GC/MS (Focus GC/DSQ II : Thermo Fisher Scientific 社製) にて行った。キャピラリーカラムは Factor Four VF-5MS (長さ 30 m、内径 0.25 mm、膜厚 0.25 μm : Varian 社製) を用いた。キャリアーガスには He を用い、流量は 1 ml/min に設定した。注入口、トランスファーラインおよびイオンソース温度はそれぞれ 250、280 および 250 $^{\circ}\text{C}$ に設定し、スプリットレスモードで試料溶液 1 μl を注入した。カラムオープン温度プログラムは、初期温度 60 $^{\circ}\text{C}$ で2分間保

持した後、310 $^{\circ}\text{C}$ まで 20 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ で昇温させ、310 $^{\circ}\text{C}$ で10分間保持した。イオン化法は Electron Ionization (EI) 法、イオン化電圧は 70 eV とした。測定は Selected Ion Monitoring (SIM) モードにて行った。各 PAEs の定量・定性イオン等については表 1 に記した。

B-5. トリグリセリド量の測定

トリグリセリドの測定にはコントロール試料を用いた。コントロール試料 9 ml をロータリーエバポレーターを用いて濃縮した後、乾燥窒素気流下で乾固させた。その後、5% Triton-X 100 水溶液 50 μl を加えて試料溶液とした。この試料溶液を Bio Vision 社のプロトコル²⁹⁾に従い定量キットにて測定した。なお、本法ではトリグリセリドをリパーゼで加水分解後、生成したグリセロールを酵素にて酸化させた後、蛍光試薬で発色させて定量している。

C. 結果及び考察

C-1. 皮膚表面のトリグリセリド量

図 1 に被験者の皮膚表面のトリグリセリド量の測定結果を示した。被験者全員の2回の試験全体(n=22)でのトリグリセリド量の平均は 9.3 nmol/cm² (1回目：9.2 nmol/cm²、2回目：9.4 nmol/cm²) であった。もしこのトリグリセリドを構成している脂肪酸エステルが全てステアリンだと仮定すると、トリステアリン量としては全体の平均値は 8.2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ となる。この値は、田中らが Sebumeter を用いて測定した腕の皮表皮脂の値 (0.37~0.70 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) と比べると高い。³⁰⁾ 一方、Thiele らは皮膚表面をエタノールをしみこませた

ガーゼで洗淨後に皮脂回収用パッチを用いて、パッチ貼り付け後 15 分～60 分での皮脂量を測定したところ、上腕部内側ではパッチ 5.1 cm² 当たり 0.3±0.1 mg (58.8µg/cm²) であったと報告している。

³¹⁾ 今回の試験では、Sebumeter とは異なり、皮膚の拭き取りにより皮脂を直接採取して測定している。また、Thiele らのパッチように一定時間テフロンシートを貼り付けておくことにより、皮脂腺から皮脂が分泌されてそれらが回収されたことも考えられ、それらが田中らの報告よりも高い値を示した理由と推察された。

皮脂量および構成成分の年齢および性別による変化について、部位により異なるが全体として男性の方が女性よりも皮表皮脂量は多い事や、³²⁾ また一部の不飽和脂肪酸 (エステル) では女性の方が男性よりも皮脂に占める割合が大きい事等が報告されている。³³⁾ しかしながら、今回得られた被験者間のデータを比較してみたところ、年齢および性別によるトリグリセリド量には差異は特に認められなかった。

C-2. PAEs のバックグラウンド値

全ての被験者のコントロール試料中から DEHP が 2 回の試験時のどちらからも検出された (図 2)。その検出量は 0.013 ~ 0.11 µg/cm² であった。また、被験者 D の DBP を除き、DBP および DINP は全て検出下限値以下であった。被験者 D では DBP が 2 回とも検出され、その値は 0.14 µg/cm² および 0.48 µg/cm² と高かった。皮膚表面の拭き取り試料を測定した CTEPP では、中央値として皮膚表面に BeBP が

0.79 ng/cm²、DBP が 0.90 ng/cm² 存在していたと報告している。²²⁾ 今回の DEHP の値はこれらに比べて高い値を示している。これは、DEHP は PVC 製家庭用品中に高頻度・高濃度で含有されているため ²⁷⁾ と考えられる。

Stapleton らは手表面に存在している臭素系難燃剤量を測定し、その値は平均で 251 pg/cm² であったと報告している。³⁾ また、ヒト人差し指皮膚表面に存在するパラベン類量の分析 ⁴⁾ では、最大で約 0.2 µg/cm² のメチルパラベンを検出している。臭素系難燃剤は家電製品などに用いられ、その含有量も PAEs と同様に %オーダーに達しているが、PAEs のように製品表面にブリードしないため、DEHP 量と比べて低濃度であると考えられた。また、パラベン類は整髪料、ハンドクリーム、洗顔料など皮膚に付着しやすい製品に用いられているため、DEHP 量と同程度であると考えられた。

また、被験者 D において DBP が非常に高い濃度で検出されたが、DBP を高濃度に含む家庭用品 ²⁷⁾ の使用など、被験者の生活環境が影響していると思われる。

C-3. 各 PAEs 含有 PVC シートから皮膚表面への PAEs 移行量

各 PAEs を含有する PVC シートを用いた実験による各被験者の皮膚表面への PAEs 移行量を図 3~5 に示した。被験者間で移行量を比較してみると、特に性別および年齢による差異は認められないが、各 PAEs の単独 15% 含有シート以外のシートについて、被験者 D および I では他の被験者に比べて著しく移行量が多い傾

向が認められた。

どの PAEs でも、15%含有シートに比べて 28%および 37%含有シートの方が多く移行する傾向を示した。しかし、28%と 37%の間では、特にその移行量に差は認められなかった。DEHP を DBP または DINP と混合したシートでは各 PAEs は 15%含有シートより多く皮膚表面に移行し、28%および 37%よりは若干移行量が少ない傾向を示した。昨年度の報告書²³⁾でも述べたが、その要因として単独で 15%含有するシートよりも混合シートの場合には全体の可塑剤量が多いため、シート表面にブリードしやすいこと、皮膚表面に接触しやすいこと等が考えられた。また、混合シートでの個々の PAEs 移行量が 28%および 37%より若干少ない傾向を示したのは、その含有量の差が影響していると推察された。

混合シート中の総 PAEs 含有量は個々の PAE を単独で 28%含有するシートと同程度である(表 2)。混合シートでの総移行量を図 6 に示した。混合シートからの皮膚表面への PAEs 総移行量について各 PAEs を 28%含有するシートでの移行量と比較してみると、概ね同程度であった。また、各 PAEs の移行のしやすさを検討するために、混合シート試験時の DEHP 移行量に対する DBP および DINP 移行量を図 7 に示した。表 2 に示したように、混合シート中の DBP および DEHP の含有量には若干の差があり、その比は DBP/DEHP=0.912 である。一方、図 7 に示したように DEHP と DBP の移行量には相関 ($r=0.990$, $n=11$) が認められ、DBP を y 軸とした際の傾きは 0.503 であった。

そのため、DBP よりも DEHP の方が移行しやすかった。DINP についても同様に検討してみると、同じく移行量に相関 ($r=0.978$, $n=11$) が認められ、混合シート中の存在量比は DINP/DEHP=1.09 であるのに対して、移行量の傾きは 1.16 であった。そのため、DEHP よりも DINP の方が若干移行しやすかった。また、各 PAEs 間での 15%含有シートからの皮膚表面への移行量を比較すると、DBP (平均値: $0.13 \pm 0.049 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) よりも DEHP (平均値: $0.73 \pm 0.26 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) および DINP (平均値: $0.85 \pm 0.44 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) の移行量の方が多傾向を示した(図 3~5)。これらの要因として、DBP、DEHP および DINP のオクタノール・水分配係数 (K_{ow}) はそれぞれ、4.72、7.60 および 8.8 であり、側鎖のアルキル基の長さが皮膚表面への移行のしやすさに影響していると考えられた。

C-4. 皮膚表面に移行した PAEs と皮膚表面のトリグリセリド量との関連性

本研究では PAEs の皮膚表面への移行に関する指標として皮膚表面のトリグリセリドを測定した(図 1)。そのトリグリセリド量に対する PAEs 移行量の関係性を検討し、その結果を図 8~10 に示した。ただし、その際前述のように被験者 D および I のデータは他の被験者と比べて傾向が大きく異なるため、検討に用いるデータから除外した。全体的にどの PAEs についてもその皮膚への移行量とトリグリセリド量との関係性は明確には見られなかった。ただし、混合シートに関しては相関係数が $r=0.431\sim 0.666$ となり、n 数が 9 と少ないため統計的な評価は難しい

が、ある程度トリグリセリド量が増加することで移行量が増加する可能性が示唆された。これは、個別に PAEs を 28% または 37% 含有するシートでは、シート表面に PAEs が多量にブリードして皮膚表面ですぐに移行量が飽和してしまい、一方で混合シートではそれぞれの PAEs の絶対量は少ないため、トリグリセリド量に応じた移行傾向を示したと推察された。

トリグリセリド量が PAEs の皮膚表面への移行に関する因子となるならば、トリグリセリド一定量当たりの PAEs 量は被験者間で同程度になるはずであるが、そのような傾向は認められなかった（データ非掲載）。この要因はいくつか考えられるが、1つ目としては、PAEs は皮膚の最表層の皮脂に移行すると考えられるが、今回の皮脂採取方法は必ずしも皮膚の最表層だけを採取しているとは限らないことが考えられる。2つ目としては、コントロールのテフロンシートと PVC シートの貼り付け部位の差異が考えられ、上腕部の小領域内での皮脂量のばらつきの影響を受けている可能性が考えられる。3つ目として、被験者 D および I では移行量が非常に高くなる傾向を示したが、トリグリセリド量は他の被験者に比べて非常に高いというわけでは無かった。今回のトリグリセリド分析ではトリグリセリドの加水分解物であるグリセロールの量を測定している。そのため、トリグリセリドを構成していた脂肪酸の種類が影響していた可能性が推察される。また、皮脂中のトリグリセリド以外の成分、例えばワックスエステル類やスクワレン等

も PAEs の皮膚への移行に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

D. まとめ

11名(31~57歳:男性7名、女性4名)の被験者に対して、異なる種類および含有量の PAEs を含む PVC シートを用いて皮膚への移行量を測定した。また、PAEs の皮膚への移行に係る指標の候補として、皮脂に含まれるトリグリセリド量を同時に測定した。その結果、PAEs を 15% 含有するシートよりも、28%、37% および 14% ずつ 2 種類混合したシート (PAEs 総量: 28%) の方が、どの被験者でも PAEs 移行量が多かった。PAEs 間での移行性の比較をしたところ、Kow の増加に伴い皮膚表面に移行しやすくなる傾向が認められた。また、被験者の年齢や性別と PAEs 移行量との関連は認められなかったが、女性被験者 2 名については各 PAEs を 15% 含有するシートを除き、他の被験者よりも非常に多く移行する傾向が認められた。トリグリセリド量と PAEs 移行量との明確な関連性は認められず、トリグリセリドを構成している脂肪酸の種類や、皮脂中のトリグリセリド以外の成分も PAEs の皮膚への移行に影響を及ぼしている可能性が考えられる。

E. 研究発表

E-1. 論文発表

- 1) Kawakami T., Isama K., Matsuoka A.: Analysis of phthalic acid diesters, monoester, and other plasticizers in polyvinyl chloride household products in Japan, *J. Environ. Sci. Health Part A*, in

press

E-2. 学会発表

- 1) 河上強志・伊佐間和郎・松岡厚子, 一般家庭用品中のフタル酸ジエステル類およびモノエステル類の実態調査, 第 19 回環境化学討論会 (日本環境化学会), 中部大学春日井キャンパス, 春日井, 2010 年 6 月
- 2) Kawakami T., Isama K., Matsuoka A.: Phthalic acid diesters and monoesters in household products in Japan, 30th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (Dioxin 2010), Marriott River Center, San Antonio, USA. Sep. 2010
- 3) 河上強志・伊佐間和郎・松岡厚子, 家庭用品中のフタル酸エステル類の含有量調査, 第 47 回全国衛生化学技術協議会年会, 兵庫県民会館, 神戸, 2010 年 11 月

F. 知的所有権の取得状況

F-1. 特許取得

なし

F-2. 実用新案登録

なし

F-3. その他

なし

G. 引用文献

- 1) 金澤文子・岸玲子, 半揮発性有機化合物による室内汚染と健康への影響, *日*

衛誌, **64**, 672-682, 2009

- 2) 杉田たき子・河村葉子・谷村雅子・松田えり子・新野竜大・石橋亨・平林尚之・松木容彦・山田隆・米谷民雄, 乳幼児用軟質ポリ塩化ビニル製玩具からのフタル酸エステル曝露量の推定, *食衛誌*, **44**, 96-102, 2003
- 3) Stapleton M.H., Kelly M.S., Allen G.J., Mcclean D.M., Webster F.T.: Measurement of polybrominated diphenyl ethers on hand wipes: Estimating exposure from hand-to-mouth contact, *Environ. Sci. Technol.*, **42**, 3329-3334, 2008
- 4) 柴田英記・津田孝雄, ヒト皮膚表面から見いだされたパラベンの定量, *分析化学*, **51**, 397-401, 2002
- 5) Biedermann S., Tschudin P., Grob K.: Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin, *Anal. Bioanal. Chem.*, **398**, 571-576, 2010
- 6) Api M.A., Bredbenner A., McGowen M., Niemiera D., Parker L., Renskers K., Selim S., Sgaramella R., Signorelli R., Tedrow S., Troy W.: Skin contact transfer of three fragrance residues from candles to human hands, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **48**, 279-283, 2007
- 7) Matsumoto M., Koizumi-Hirata M., Ema M.: Potential adverse effects of phthalic acid esters on human health: A review of recent studies on reproduction, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, **50**, 37-49, 2008
- 8) Lyche J.L., Gutleb A.C., Bergman Å., Eriksen G.S., Murk A.J., Ropstad E., Saunders M., Skaare J.U.: Reproductive and developmental toxicology of phthalate,

- J. Toxicol. Environ. Health., Part B*, **12**, 225-249, 2009
- 9) Tomonari Y., Kurata Y., David R.M., Gans G., Kawasuso T., Katoh M.: Effect of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study, *J. Toxicol. Environ. Health, Part A*, **69**, 1651-1672, 2006
- 10) Harris C.A., Henttu P., Parker M.G., Sumpter J.P.: The Estrogenic activities of phthalate esters in vitro, *Environ. Health Perspect.*, **105**, 802-822, 1997
- 11) European Union: Directive 2005/84/EC of the European parliament and of the council of 14 December 2005, <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:344:0040:0043:EN:PDF>
- 12) 平成 22 年厚生労働省告示第 336 号, 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件
- 13) Deisinger P.J., Perry L.G., Guest D.: In vitro percutaneous absorption of [¹⁴C]DEHP from [¹⁴C]DEHP-plasticized polyvinyl chloride film in male Fischer 344 rats, *Food Chem. Toxicol.*, **36**, 521-527, 1998
- 14) Scott R.C., Dugard P.H., Ramsey J.D., Rhodes C.: In vitro absorption of some o-phthalate diesters through human and rat skin, *Environ. Health Perspect.*, **74**, 223-227, 1987
- 15) Medeiros A.M., Devlin D.J., Keller L.H., Evaluation of skin sensitization response of dialkyl (C6-C13) phthalate esters, *Contact Dermatitis*, **41**, 287-289, 1999
- 16) Chowdhury M.M.U., Statham B.N.: Allergic contact dermatitis from dibutyl phthalate and benzalkonium chloride in Timodine[®] cream, *Contact Dermatitis*, **46**, 57, 2002
- 17) 今井康之・近藤あゆみ・黒羽子孝太, 接触皮膚炎におけるフタル酸エステルのアジュバンド効果, *アレルギー科*, **18**, 175-180, 2004
- 18) Sato K., Imai Y., Irimura T.: Contribution of dermal macrophage trafficking in the sensitization phase of contact hypersensitivity, *J. Immunol.*, **161**, 6835-6844, 1998
- 19) Takano H., Yanagisawa R., Inoue K., Ichinose T., Sadakane K., Yoshikawa T.: Di-(2-ethylhexyl) phthalate enhances atopic dermatitis-like skin lesions in mice, *Environ. Health Perspect.*, **114**, 1266-1269, 2006
- 20) Niino T., Ishibashi T., Itho T., Sakai S., Ishiwata H., Yamada T., Onodera S.: Monoesters formation by hydrolysis of dialkyl phthalate migrating from polyvinyl chloride products in human saliva, *J. Health Sci.*, **47**, 318-322, 2001
- 21) 大嶋智子・野田勉, 乳幼児繊維製品のプリント部分に含まれるフタル酸エステル類の人工だ液への溶出, 第 5 回環境ホルモン学会研究発表会講演要旨集, 127, 2002
- 22) U.S. EPA.: A pilot study of children's total exposure to persistent pesticides and other persistent organic pollutants

- (CTEPP), <http://cfpub.epa.gov/ordpubs/nerlpubs/recordisplay.cfm?deid=61972>
- 23) 伊佐間和郎・河上強志, 家庭用品から皮膚表面へと移行する化学物質の定量的・速度論的評価手法の開発に関する研究, 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金分担報告書
- 24) 新野竜大・石橋亨・伊藤武・坂井千三・杉田たき子・石橋肇・山田隆・小野寺祐夫, ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤フタル酸エステル類の分析: 1998 年以降の市販品含有量調査, *日食化誌*, **8**, 194-199, 2001
- 25) 阿部有希子・杉田たき子・和久井千世子・新野竜大・四方田千佳子・石橋肇・棚元憲一・米谷民雄, 軟質玩具の表示およびポリ塩化ビニル製品中の可塑剤の調査, *食衛誌*, **44**, 168-174, 2003
- 26) 阿部裕・山口未来・六鹿元雄・平原嘉親・河村葉子, ポリ塩化ビニル製玩具中の可塑剤調査, 日本食品化学学会第 16 回総会・学術大会講演要旨集, **28**, 2010
- 27) Kawakami T., Isama K., Matsuoka A.: Analysis of phthalic acid diesters, monoester, and other plasticizers in polyvinyl chloride household products in Japan, *J. Environ. Sci. Health Part A*, in press
- 28) Greene S.R., Downing T.D., Pochi E.P., Strauss S.J.: Anatomical variation in the amount and composition of human skin surface lipid, *J. Invest. Dermatol.*, **54**, 240-247
- 29) Bio Vision, <http://www.biovision.com/manuals/K622-100.pdf>
- 30) 田中愛子・関太輔・落合宏・田澤賢次, 各種消毒剤の皮膚生理機能へ及ぼす影響, *富山医科薬科大学看護学会誌*, **2**, 49-58, 1999
- 31) Thiele J.J., Weber U.S., Packer L.: Sebaceous gland secretion is major physiologic route of vitamin E delivery to skin, *J. Invest. Dermatol.*, **113**, 1006-1010, 1999
- 32) 猪股成美, 皮脂の生化学, *臨皮*, **29**, 349-357, 1975
- 33) Nazzaro-Porro M., Passi S., Boniforti L., Belsito F.: Effects of aging on fatty acids in skin surface lipids, *J. Invest. Dermatol.*, **73**, 112-117, 1979

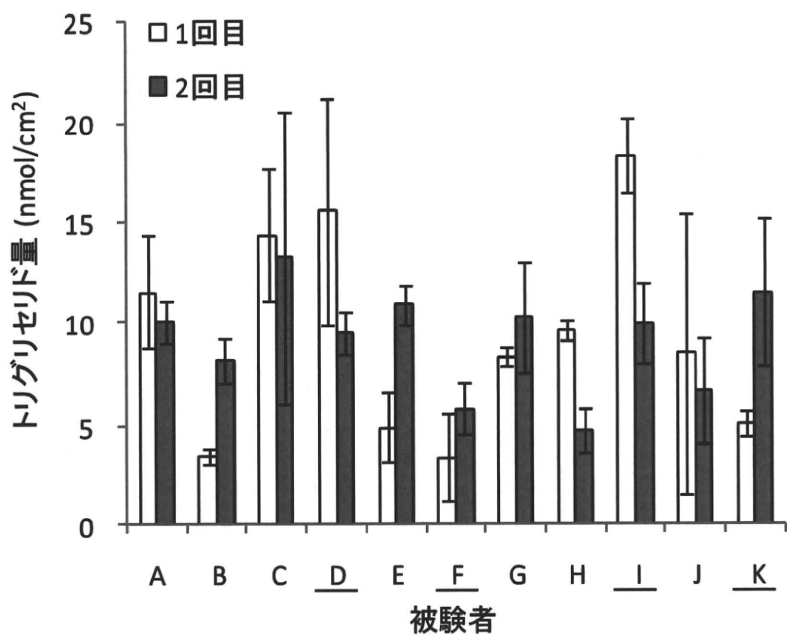


図1. 各被験者の皮膚表面トリグリセリド量 (n=3、±SD)
(Aから年齢の若い順、下線は女性)

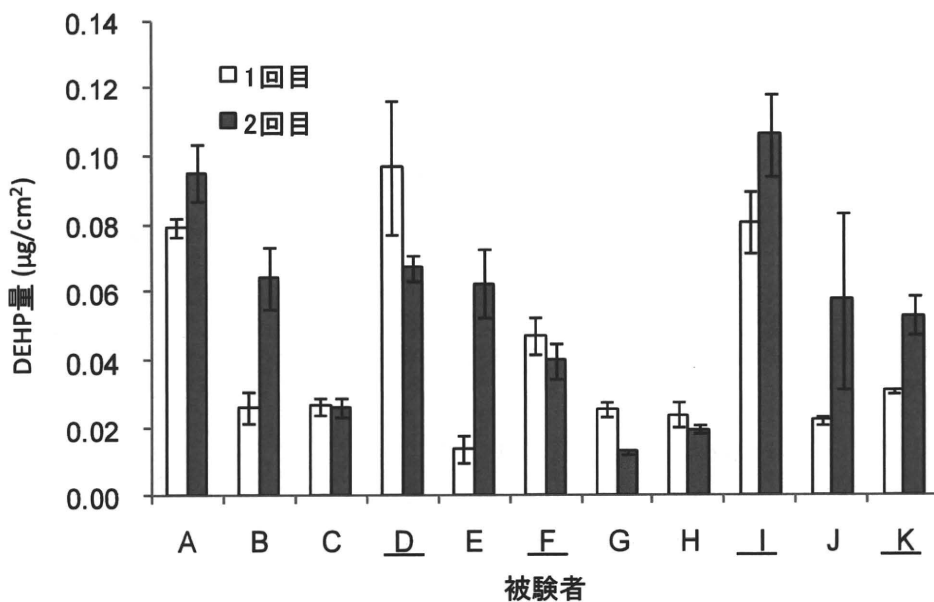


図2. 各被験者のDEHPバックグラウンド値 (n=3、±SD)
(Aから年齢の若い順、下線は女性)

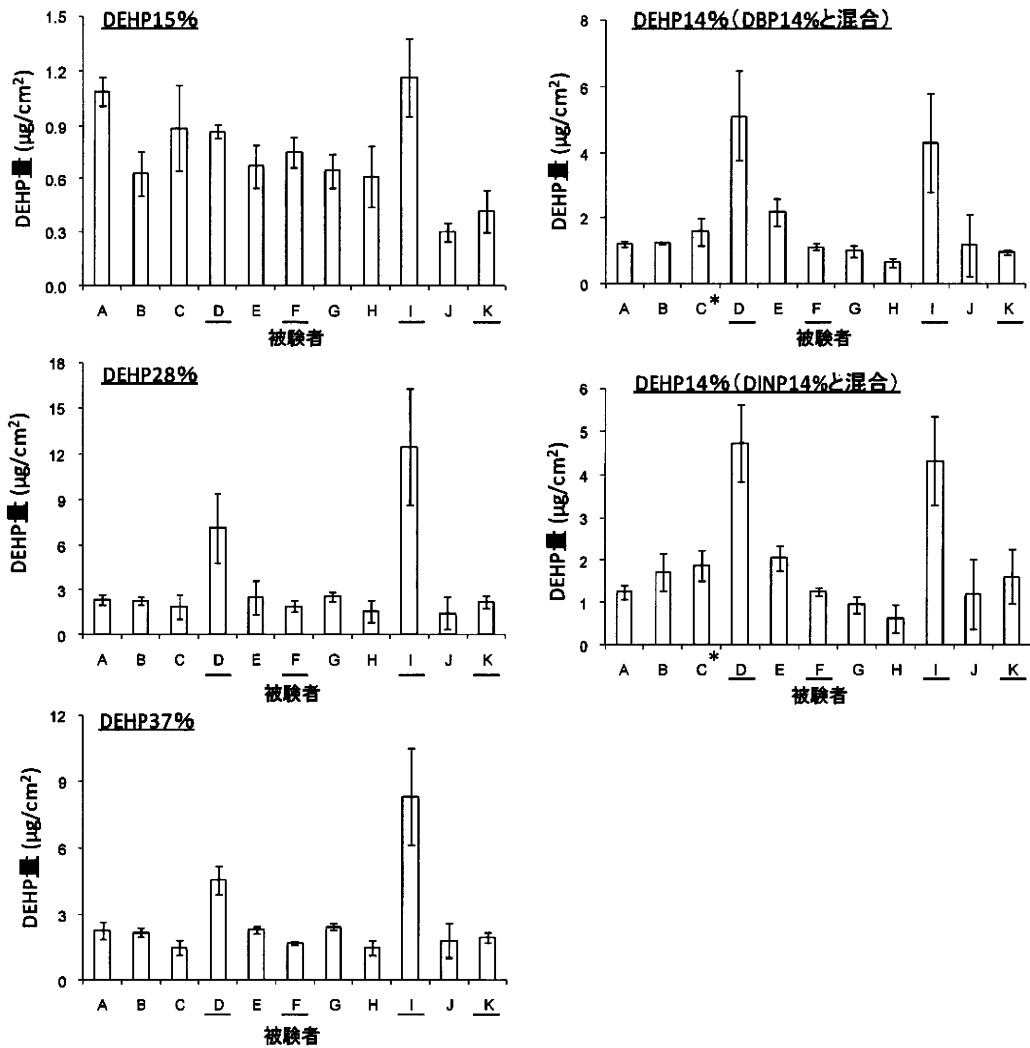


図3. 異なる DEHP 含有量の PVC シートから皮膚表面への DEHP 移行量
 (n=3、±SD、ただし*は n=2)
 (A から年齢の若い順、下線は女性)

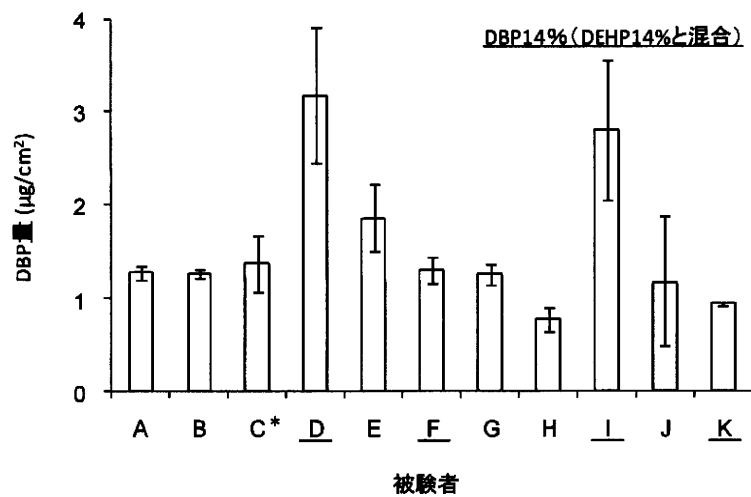
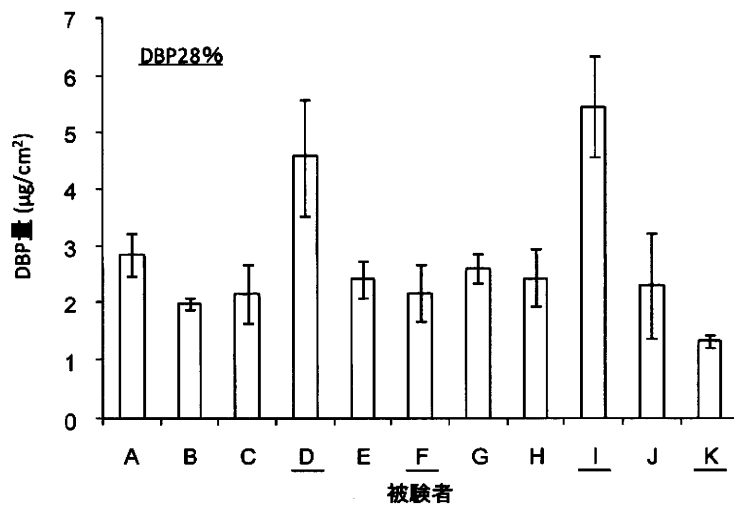
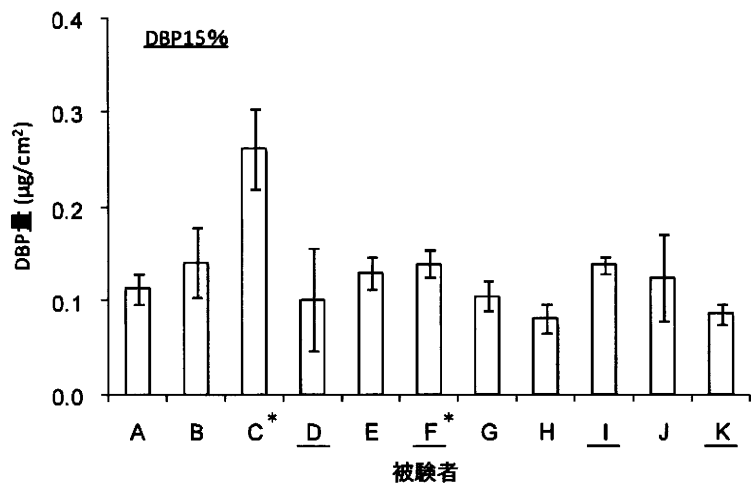


図4. 異なるDBP含有量のPVCシートから皮膚表面へのDBP移行量
(n=3、±SD、ただし*はn=2) (Aから年齢の若い順、下線は女性)

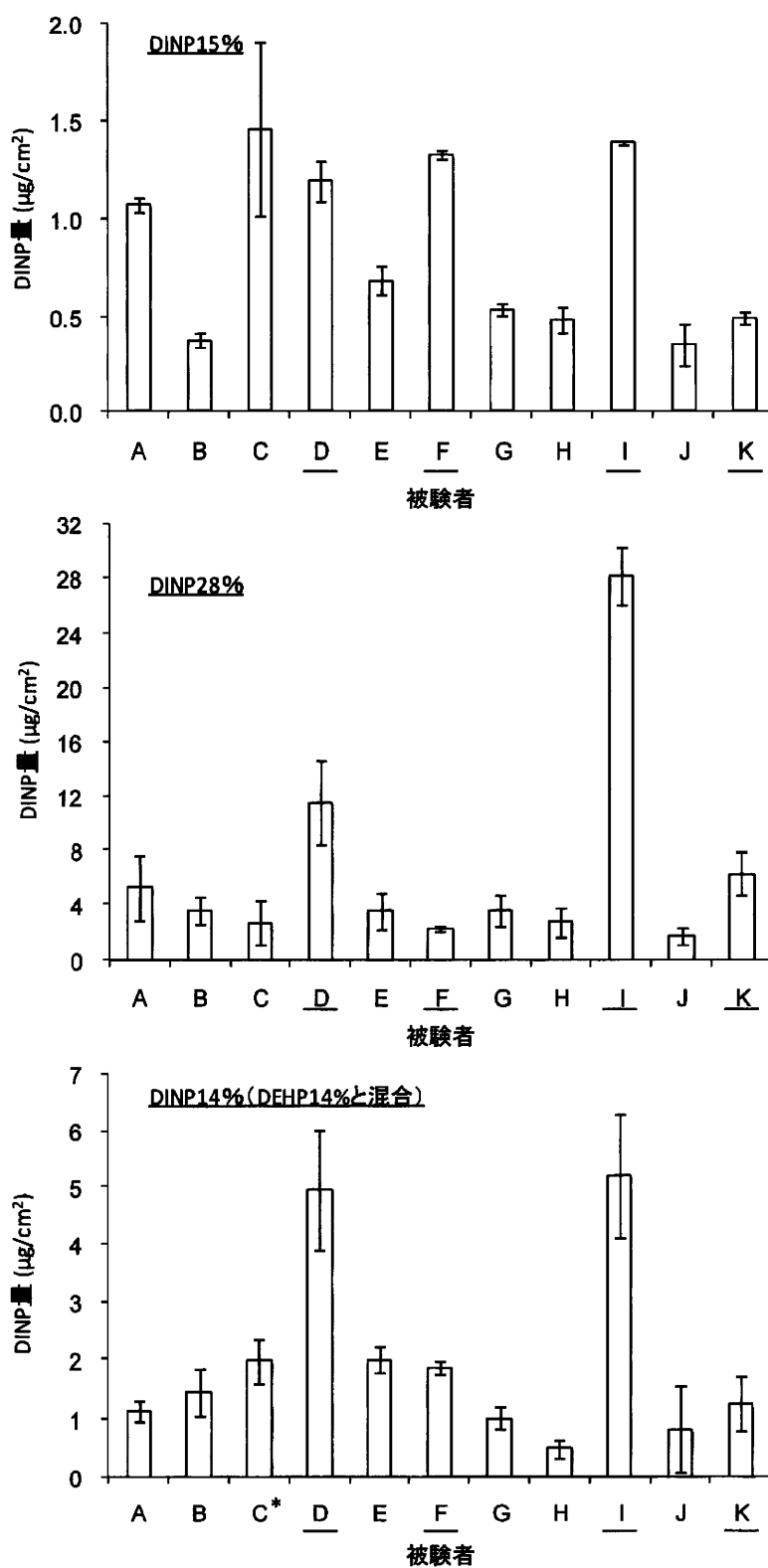


図5. 異なる DINP 含有量の PVC シートから皮膚表面への DINP 移行量 (n=3、±SD、ただし*は n=2) (A から年齢の若い順、下線は女性)

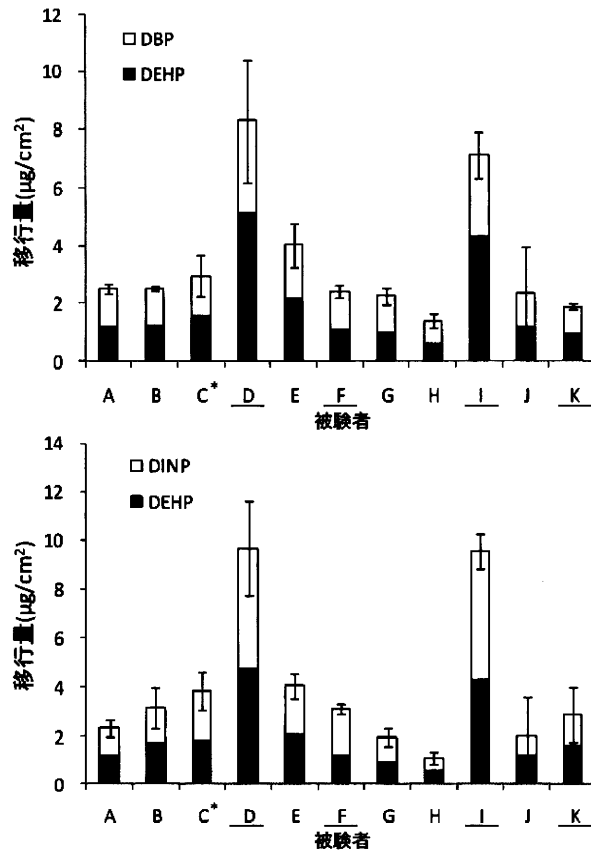


図 6. 混合シートからの皮膚表面への PAEs 総移行量
(n=3、±SD、ただし*は n=2) (A から年齢の若い順、下線は女性)

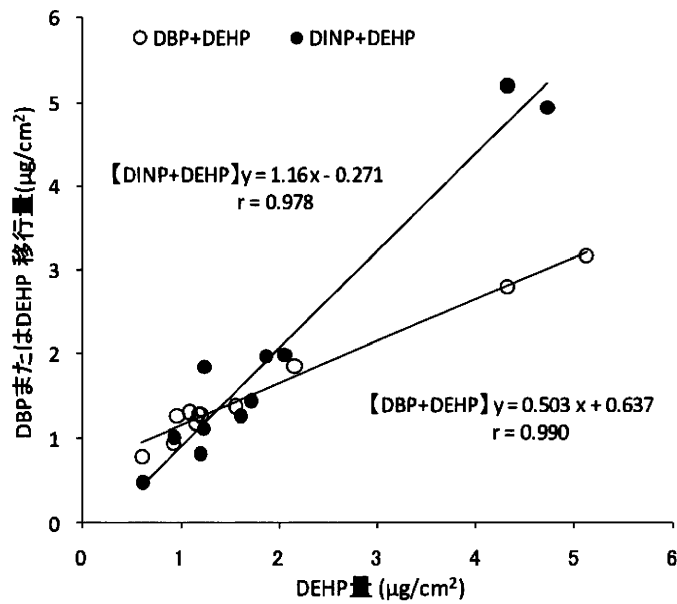


図 7 混合シートから皮膚表面への DEHP 移行量と DBP および DINP 移行量との関係

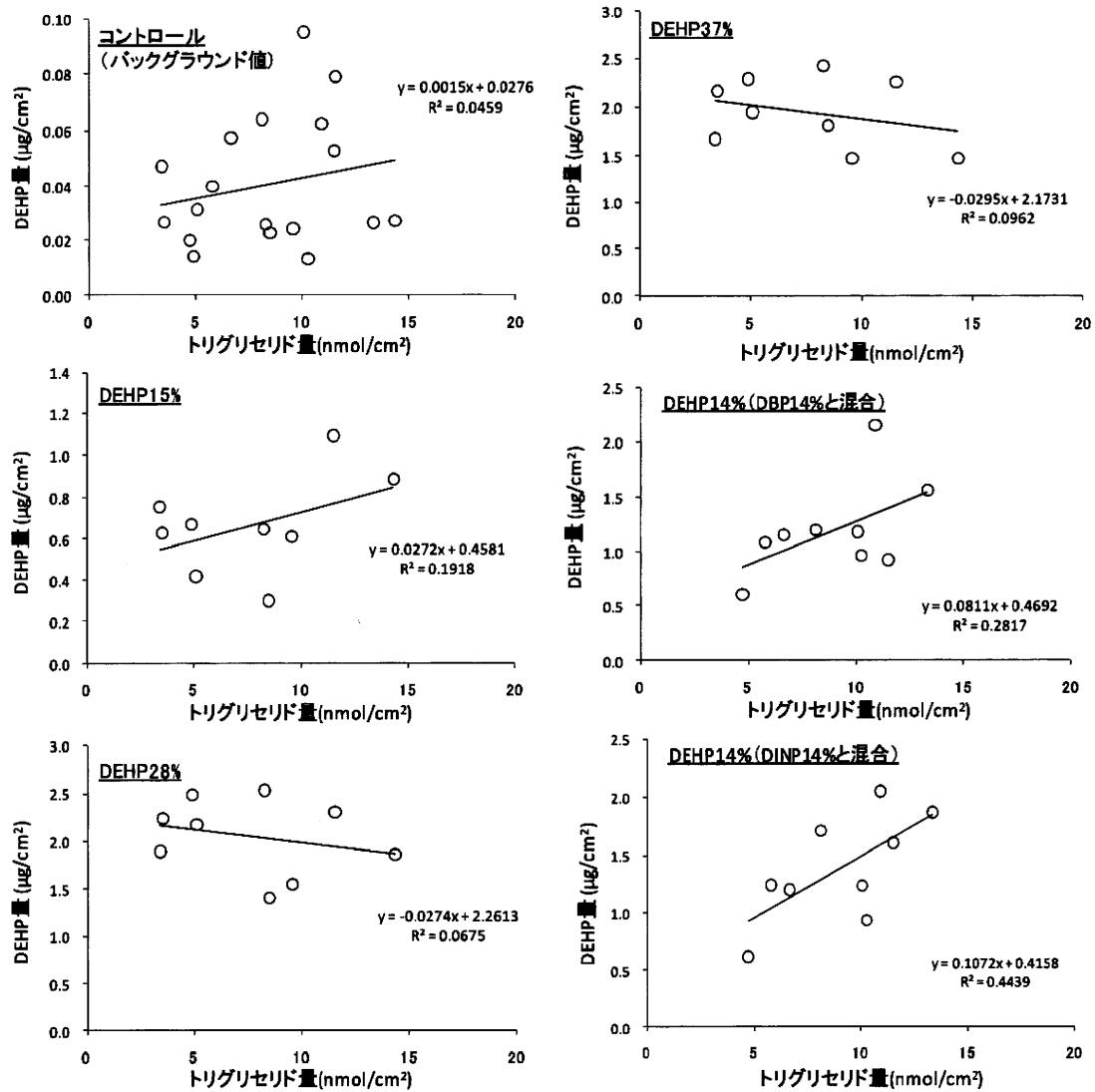


図 8. 各被験者から得られた皮膚表面への DEHP 移行量とトリグリセリド量の関係性 (但し、被験者 D および I のデータは除く)