

フタル酸エステル類およびビスフェノール A (BPA) 曝露による 先天異常への影響に関する文献レビュー

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授
研究分担者 荒木 敦子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任講師

研究要旨

フタル酸エステル類、およびビスフェノール A (BPA) の胎児期曝露による児の先天異常などに関するこれまでの疫学研究をレビューすることを目的に、PubMed を用いて文献検索を行った。フタル酸エステル類、および BPA を曝露要因として、出生した児の先天異常をアウトカムとする疫学研究のうち、英文の原著論文をレビュー対象とした。検索された文献は、フタル酸エステル類 136 編。そのうち、疫学研究は 10 編の総説を含む 29 編で、3 編がレビュー対象となる条件に該当した。BPA 曝露に関する文献は 30 編。そのうち、疫学研究は 8 編の総説を含む 28 編で、2 編が本研究のレビュー対象となる条件に該当した。肛門性器間距離 (AGD) については、フタル酸エステル類曝露に関する文献が 87 編。そのうち、疫学研究は 2 編の総説を含む 7 編で、新たに 4 編がレビュー対象となる条件に該当した。また、BPA については、AGD に関する文献は 2 編の総説を含む 23 編で疫学研究はなかった。最終的に本研究のレビュー対象となった文献は、フタル酸エステル類 7 編、BPA 2 編であった。フタル酸エステル類曝露による児の先天奇形との関連についての疫学研究は、停留精巣に関する報告が 1 編、尿道下裂に関する報告が 2 編、児の AGD に関する報告が 4 編と、限られた先天異常あるいは AGD のみの検討であった。また、サンプルサイズが小さいこと、母集団に偏りがあること、胎児期のフタル酸エステル曝露の指標となる生体試料の採取時期が適切でなく曝露評価の妥当性に問題があるなどの研究の限界が見られた。さらに、AGD については性差についての検討がされていた報告は 1 編のみであった。また、アウトカム評価の妥当性に問題が見られるなど、更なる検討が必要である。BPA については報告数も少なく、コーホートやコーホート内症例対照の研究デザインでの検討も必要である。

研究協力者

アイツバマイ ゆふ
(北海道大学大学院医学研究科
予防医学講座公衆衛生学分野)

A . 研究目的

フタル酸エステル類は食品容器やおもちゃなどのプラスチック製品となるポリ塩化ビニルなどに柔軟性を与えるために添加される可塑剤やパーソナルケア製品に使用されている化学物質である。ビスフェノール A (BPA) はプラスチック製品となるポリカーボネートや食品缶詰の内面塗装となるエポキシ樹脂などの原料として使用されている化学物質である。これらの物質は経

口摂取後、その大部分が消化管から吸収されグルクロン酸抱合体となり速やかに尿中へ排泄されるが、様々な製品に汎用されているため、恒常的かつ長期的な曝露による健康影響が懸念されている。

動物実験では、フタル酸エステルで仔の発育率低下、体重減少、臓器重量の増加、停留精巣、尿道下裂、肛門性器間距離 (AGD) の短縮 (雄)、精巣毒性、性腺機能への影響、ステロイドホルモンレベルの変化、肝細胞がん、無排卵などが報告されている。BPA では、生存仔率の減少、仔の思春期早発、神経発達への影響などが示されている。

先天異常発生への影響検討した動物実験

は、1970年代から報告がある。妊娠ラットに高濃度(1,000 mg/kg/day 以上)のDnBP, DiBP, BBzP, DEHPなどのフタル酸エステル類を曝露させた動物実験では、仔の神経管欠損¹、口蓋裂²⁻⁴、肋骨や肋骨分節^{2,4}、頸椎⁴などの骨奇形、腎盂肥大^{4,5}、停留精巣⁶、AGD減少⁶の泌尿・生殖器奇形が報告されている。また、中濃度(500~1,000 mg/kg/day)のBBzP, DEHP, DiNPやその代謝物の曝露で、口蓋裂^{7,8}、骨奇形^{7,8}、乳頭・乳輪奇形⁹、腎盂肥大^{7,8}、睪丸萎縮、停留精巣¹⁰、尿道下裂¹⁰、前立腺發育不全¹⁰、AGD減少^{9,11}など泌尿・生殖器奇形が報告されている。さらにこれらの物質の低濃度(500 mg/kg/day 未満)の曝露では、骨化遅延¹²、停滞乳頭¹³、AGD減少^{14,15}が報告されている。

一方、これまで多くの疫学研究では、フタル酸エステル類とBPAはともに、精子の質の低下、性ホルモン異常、不妊、早産、乳がんなどの生殖機能についての報告や、出生児の低体重、精神行動発達、喘息やアレルギー、思春期早発などの発達機能、肥満や糖尿病などの代謝異常などとの関連が示されている。しかし、児の先天異常についてはほとんど焦点が当てられておらず、これらの環境化学物質曝露によるヒトでの先天異常への影響については未だ明らかにされていない。

本研究の目的は、妊娠期のフタル酸エステル類およびBPAの曝露による児の先天異常への影響を検討した疫学研究をレビューすることである。

B . 研究方法

レビューの対象となる英文文献はPubMedにより検索した。先天奇形とマーカー奇形を先天異常のアウトカムとするため、検索 Key word を“(malformation [MeSH Terms]) AND phthalate ”、および“(malformation [MeSH Terms]) AND

bisphenol A ”とした。Limits は“English ”と“Humans ”。妊娠中のフタル酸エステル類、およびビスフェノールA (BPA) 曝露を曝露要因とし、出生時の先天異常をアウトカムとする疫学研究で原著論文をレビューの対象とした。さらに、これらの検索結果に漏れがないことを確認するため、北海道スタディで症例数の多かったマーカー奇形の停留精巣、水腎症、Down 症候群、尿道下裂、多指症、口蓋裂をフタル酸エステル類とBPAについて“hypospadias ”, “hydronephrosis ”, “down syndrome ”, “cryptorchidism ”, “polydactylism ”, “cleft palate ”を[MeSH Terms]で検索し、確認した。

AGDは日本産婦人科医会(JAOG)の定める先天異常に分類されていない。しかし、新生児のAGDの短縮には胎児期の環境化学物質曝露による抗アンドロゲン作用が寄与していることから、近年、胎児期の環境化学物質曝露によるAGD減少が注目されている。このため、本研究でも“(anogenital distance) AND phthalate ”および“(anogenital distance) AND bisphenol A ”について追加検索を行った。

C . 研究結果

検索されたフタル酸エステル類曝露に関する文献は136編。そのうち、疫学研究は10編の総説を含む29編で、3編がレビュー対象となる条件に該当した。BPA曝露に関する文献は30編。そのうち、疫学研究は8編の総説を含む28編で、2編が本研究のレビュー対象となる条件に該当した。

AGDについての追加検索では、フタル酸エステル類曝露に関する文献は87編。そのうち、疫学研究は、2編の総説を含む7編で、新たに4編がレビュー対象となる条件に該当した。また、BPAについては、AGDに関する文献は2編の総説を含む23編だったが、疫学研究はなかった。

さらに、マーカー奇形の停留精巣、水腎症、Down 症候群、尿道下裂、多指症、口蓋裂について検索を行ったが、新たにフタル酸エステル類および BPA との関連に該当する文献はなかった。最終的にフタル酸エステル類については 7 編、BPA については 2 編を本研究のレビュー対象とした。

1. フタル酸エステル類曝露による先天異常への影響との関連

フタル酸エステル類曝露による児の先天奇形との関連についての疫学研究は、検索の結果 AGD との関連を含めて 7 編¹⁶⁻²² が該当した。停留精巣に関する報告が 1 編¹⁹、尿道下裂に関する報告が 2 編^{17, 20}、児の AGD に関する報告が 4 編^{16, 18, 21, 22}であった。

a. 停留精巣との関連

Main ら (2006)¹⁹ は、妊婦の産後 1-3 ヶ月時の母乳中フタル酸代謝物濃度と児の停留精巣との関連をコーホート内症例対照のデザインで検討した (Danish-Finnish cohort study)。Danish-Finnish cohort study は、デンマークおよびフィンランドのそれぞれ 1 大学病院でリクルートされた妊婦と出生後の児の停留精巣の地域性や生殖器奇形に影響するリスクファクター (ライフスタイルや環境化学物質曝露) を明らかにすることを目的に行われた 2 国共同コーホートである。児の停留精巣は出生時および生後 3 ヶ月で診断された。デンマークでは、症例の停留精巣児は 29 名、対照児は出生コーホートからランダムに抽出された 36 名。フィンランドでは停留精巣児 33 名に対し、母の出産回数、喫煙、糖尿病、在胎週数、出生日でマッチングされた児 32 名を対照児とし、2 国合わせて症例 62 名と対象児 68 名のコーホート内症例対照研究とした。母乳中 MMP, MEP, MBP, MBzP, MEHP, MiNP が測定されたが、どの代謝物

濃度においても症例児と対照児間で有意な差は見られなかった [症例 vs. 対照: 0.094 vs. 0.103 $\mu\text{g/L}$ MMP; 0.898 vs. 0.976 $\mu\text{g/L}$ MEP; 10.25 vs. 9.09 $\mu\text{g/L}$ MBP; 1.25 vs. 1.20 $\mu\text{g/L}$ MBzP; 10.55 vs. 10.51 $\mu\text{g/L}$ MEHP; 98.52 vs. 91.75 $\mu\text{g/L}$ MiNP; $p = 0.440-0.823$]。

b. 尿道下裂との関連

Ormond ら (2009)²⁰ は、イギリス南東部の主要外科センターでリクルートされた尿道下裂のある児 471 名と、対照のランダムに抽出された健康な 490 名の児からなる症例対照研究である。妊娠 3 ヶ月時点での就業形態 (職位、所属、主業務、職業曝露の可能性) を job exposure matrix (Van Tongeren et al. 2002) で分類してフタル酸エステル類、整髪料、印刷インク、洗浄剤などへの職業曝露を評価し、児の尿道下裂との関連を検討した。妊娠中の整髪料 [曝露 vs. 非曝露, odds ratio (OR) = 2.39; 95% confidence interval (CI), 1.40-4.17]、およびフタル酸エステル類 (OR = 3.12; 95% CI, 1.04-11.46) の職業曝露が児の尿道下裂のリスクを上げた。

Choi ら (2012)¹⁷ は、韓国の症例対照研究で尿中フタル酸エステル類およびその代謝物濃度と児の尿道下裂との関連を報告した。採尿時期は不明。母の尿中 DEHP は児の尿道下裂と有意な関連があった ($P = 0.006$)。

c. AGD 短縮との関連

Swan ら (2005)²² は、アメリカ 4 都市の 4 大学病院産科で 18 歳以上の妊婦をリクルートし、妊婦とそのパートナーの精子の質などの生殖機能が調査された Study for Future Families I (SFFI) の追跡調査 (SFF) を行い出生コーホートデザインで妊娠中の尿中フタル酸代謝物濃度と児の AGI [anogenital index (mm/kg): AGD/

weight] との関連を検討した。SFFI のうち、追跡調査 (SFF) が可能であった母児 134 名から、児の AGD と妊娠中の尿中フタル酸代謝物が揃う 85 名を対象とした。尿の採取時期は不明である。測定されたフタル酸代謝物は、MMP, MEP, MiBP, MBP, MBzP, MCP, MEHP, MEHHP, MEOHP である。尿中 MBP と MiBP は、低濃度群に対し中濃度群、高濃度群がともに予測 AGI よりも実測 AGI が小さくなるリスクの上昇がみられた[低濃度群に対するオッズ (95% 信頼区間) MBP : 中濃度群: 3.8 (1.2-12.3); 高濃度群: 10.2 (2.5-42.2); MiBP : 中濃度群: 3.4 (1.1-10.5); 高濃度群: 9.1 (2.3-35.7)]。MEP は低濃度群に対して高濃度群のみで予測 AGI よりも実測 AGI が小さくなるリスクが上昇した[4.7 (1.2-17.4)]。MBzP は低濃度群に対して中濃度群、高濃度群ともにそれぞれ予測 AGI よりも実測 AGI が小さくなるリスクが上昇した[MBzP : 中濃度群: 3.1 (1.002-9.8); 高濃度群: 3.8 (1.03-13.9)]。

Huang ら (2009) ¹⁸ は、台湾の出生前向きコーホートで羊水、および妊娠時の尿中フタル酸代謝物濃度と出生した児の AGD, AGI-W (AGD / birth weight), AGI-L (AGD / birth length) との関連を検討した。対象者は、35 歳以上もしくは血液検査 (alpha fetal protein と free β -hCG) に異常のあった者のどちらかのうち羊水穿刺を受け、正常と診断を受けた妊婦と、その新生児 65 名である。羊水穿刺は不明 (一般的には妊娠 15-20 週で行われる)。採尿は羊水穿刺の 15-20 分前に行われた。妊娠時の羊水、および尿中 MBP, MEHP, MEP, MBzP, MMP が測定され、女児でのみ羊水 MBP 濃度と AGI-W, AGI-L との間に有意な負の関連があった ($R^2 = -0.143$, $p = 0.043$; $R^2 = -0.159$, $p = 0.032$)。また、重回帰分析において在胎週数で調整後は、AGI-W での

み有意な負の関連があった ($\beta = -2.73$, $P = 0.041$)。尿中 MBP は AGI-W, AGI-L との間に負の傾向が見られた ($R^2 = -0.099$, $p = 0.09$; $R^2 = -0.073$, $p = 0.15$) が統計学的に有意な関連ではなかった。

Suzuki ら (2012) ²¹ は、都内 1 病院でリクルートされ出産した母児 111 組を対象とした横断研究で、妊娠時の尿中フタル酸代謝物濃度と児の AGD および AGI との関連を検討した。採尿時期は妊娠 9-40 週 (平均 29 週)。母の尿中 MEHP と児の AGI との間に有意な負の相関が見られ ($\beta = -0.226$, $p = 0.017$)、非喫煙妊婦 ($n = 107$) では、この関連は強くみられた ($\beta = -0.246$, $p = 0.011$)。

Bustamente-Montes ら (2013) ¹⁶ はメキシコの 1 産科クリニックでリクルートされた 18 歳以上、非喫煙者、中級階層の妊婦とその新生児 73 名を対象とした出生コーホートで、妊娠後期の尿中フタル酸代謝物濃度と児の AGD、および陰茎計測値 (全長、幅、周囲) との関連を検討した。測定されたフタル酸代謝物は MEP, MBP, MBzP, MEHP の 4 化合物および、4 代謝物の総和 (total Phthalate) を総フタル酸エステル曝露の指標としている。母の尿中 MEHP と児の陰茎長との間に負の関連が見られた ($\beta = -0.26$ mm per 1 $\mu\text{g/L}$, $P = 0.050$)。total Phthalate は児の AGD ($\beta = -0.191$, $P = 0.037$)、陰茎幅 ($\beta = -0.04$, $P = 0.050$)、陰茎長 ($\beta = -0.21$, $P = 0.034$) との間に負の関連が見られた。

2. BPA 曝露による先天奇形への影響との関連

BPA 曝露による児の先天奇形との関連についての検索の結果、疫学研究は 2 編 ¹⁷, ²³ が該当した。いずれも症例対照研究で、停留精巣との関連を検討したものが 1 編 ²³、尿道下裂との関連が 1 編 ¹⁷ であった。

d. 停留精巣との関連

Fenichel ら (2012)²³ はフランス南西部の男児出生コーホートを対象とした症例対照研究である。症例の停留精巣のある児 46 名に対し、在胎週数、出生時体重、可能な限り両親の出身地をマッチングさせた児 106 名を対照とし、臍帯血中 BPA 濃度と停留精巣との関連を報告した。症例群と対照群とで BPA 濃度には有意な差は見られなかった (症例: 1.26 ± 1.13 ng/ml v.s. 対照: 1.12 ± 0.86 ; $P=0.38$)。

e. 尿道下裂との関連

Choi ら (2012)¹⁷ は韓国の症例対照研究で、母体血中 BPA 濃度と児の尿道下裂との関連について報告した。BPA は児の尿道下裂と有意な関連があった ($P<0.001$)。

D. 考察

これまでにフタル酸エステル曝露による先天異常への影響に関して報告されている疫学研究論文は、停留精巣が 1 編、尿道下裂が 2 編であった。また、AGD に関するものは 4 編であった。限られたアウトカムへの検討しかなされておらず、動物実験では報告されている神経管欠損症や口蓋裂などのその他の先天異常へのヒトへの影響については未だ明らかにされていない。

フタル酸エステル曝露による児の先天奇形への影響を検討した研究は、動物実験では 1970 年代から報告があるが、疫学研究では、Main ら (2006)¹⁹ によって母乳中のフタル酸代謝物濃度と児の停留精巣との関連が報告されたのが初めてである。母乳中フタル酸代謝物濃度は、いずれも症例児と対照児間で有意な差は見られなかった。しかし、生後 3 ヶ月で採取された母乳中のフタル酸代謝物濃度は出生後の曝露評価となるため、停留精巣のような先天異常のアウトカムとの検討は適切ではなく、より適

切な曝露評価での検討が必要である。

尿道下裂との関連については、Ormond ら (2009)²⁰ によって報告されているが、妊娠 3 ヶ月時点での就業形態 (job matrix) をサロゲートとしてフタル酸エステルの曝露を評価しているため、実際の曝露量との因果関係は未だ明らかにされていない。Choi ら (2012) は妊娠中の尿中フタル酸代謝物と児の尿道下裂との関連を症例対照研究で検討し、関連があったとしているが詳細は不明である (論文取り寄せ確認後に詳細記述)。

AGD をヒトへ適用しフタル酸エステルの胎児期曝露との関連を検討した Swan ら (2005)²²、Huang ら (2009)¹⁸、Bustamante-Montes ら (2013)¹⁶ はいずれもサンプルサイズが 65-85 名と少なく、より大きなサンプルサイズでの検討が必要である。また、AGD 測定が行われた児の月齢が一律でない²² [(2-36 ヶ月 (mean \pm SD: 12.6 ± 6.9 months)]、AGD 測定者間の誤差の問題²¹ など、妥当性・信頼性が確立された、より厳密なプロトコルのもとの検討も課題となっている。Huang ら (2009)¹⁸ の報告では、女児のみで羊水 MBP 濃度と児の AGI-W、および WGI-L との負の関連が認められ、胎児期のフタル酸エステル類曝露の感受性に性差があることが示唆された。しかし、女児の AGD について検討した研究は Huang ら (2009)¹⁸ のみで、やはり負の関連が見られた男児の研究^{16, 21, 22} と併せて、性差についても解明する必要がある。また、Bustamante-Montes ら (2013)¹⁶ の報告では、総フタル酸エステル曝露として 4 代謝物濃度 (MEP, MBP, MBzP, MEHP) の和である total Phthalate と新生男児の AGD との間に負の関連を報告しているが、測定された代謝物濃度の検出率が全て 50% 以下であったことや、代謝物濃度が対数変換されていないなど、統計解析の点においての問題

が考えられる。

その他、フタル酸エステル類曝露の指標に用いる生体試料の採取時期が記述されていない報告^{17, 18, 22}や、記述はされているが、先天異常の有無が決定する器官形成期(妊娠 4-7 週)で生体試料採取が行われていない研究^{19, 16, 21}もあり、曝露評価の妥当性に問題が見られた。また、妊婦が大学病院の産科でリクルートされていることや^{19, 22}、35 歳以上もしくは血液検査に異常が認められた妊婦(後の羊水穿刺では正常と診断された)が対象となっている¹⁸など、研究対象者の偏りが生じている可能性があるため、より一般に近い集団での検討も必要である。

BPA 曝露による先天異常のアウトカムを検討した疫学研究は 2 編^{17, 19}で、いずれも症例対照研究であった。アウトカムは尿道下裂と停留精巣の各 1 編ずつで限られていたことから、今後も BPA の胎児期曝露による先天異常への影響についての検討が必要である。

E . 結論

フタル酸エステル類の胎児期曝露による児の先天異常との関連についての疫学研究は、2000 年以降報告され始め、ごく限られた先天異常のアウトカムでのみの検討であった。また、サンプルサイズが小さいこと、母集団に偏りがあること、アウトカムや曝露評価の妥当性に問題があるなど、研究の限界が見られた。さらに、AGD については性差についての検討がされていた報告は 1 編のみであり、今後は性差についての更なる検討が必要である。BPA については報告数も少なく、コーホートやコーホート内症例対照の研究デザインでの検討も必要である。

F . 研究発表

- 1) 論文発表
なし
- 2) 学会発表
なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

- 1) Shiota K, Mima S. Assessment of the teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Archives of Toxicology* 1985;56(4):263-6.
- 2) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Effect of period of exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. *Journal of Applied Toxicology* 1992;12(1):57-61.
- 3) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology* 1993;79(1):11-9.
- 4) Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. Developmental effects of di-n-butyl phthalate after a single administration in rats. *Journal of Applied Toxicology* 1997;17(4):223-9.
- 5) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicology Letters* 1992; 61(1):1-7.
- 6) Ema M, Miyawaki E, Kawashima K. Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given

- di-n-butyl phthalate during late pregnancy. *Toxicology Letters* 2000; 111(3):271-8.
- 7) Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. Characterization of developmental toxicity of mono-n-benzyl phthalate in rats. *Reproductive Toxicology* 1996;10(5): 365-72.
- 8) Ema M, Kurosaka R, Harazono A, Amano H, Ogawa Y. Phase specificity of developmental toxicity after oral administration of mono-n-butyl phthalate in rats. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology* 1996;31(2):170-6.
- 9) Gray LE, Jr., Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicological Sciences* 2000;58(2): 350-65.
- 10) Mylchreest E, Sar M, Cattley RC, Foster PM. Disruption of androgen-regulated male reproductive development by di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1999; 156(2):81-95.
- 11) Parks LG, Ostby JS, Lambright CR, et al. The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicological Sciences* 2000;58(2): 339-49.
- 12) Saillenfait AM, Sabate JP, Gallissot F. Developmental toxic effects of diisobutyl phthalate, the methyl-branched analogue of di-n-butyl phthalate, administered by gavage to rats. *Toxicology Letters* 2006; 165(1):39-46.
- 13) Tyl RW, Myers CB, Marr MC, et al. Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reproductive Toxicology* 2004;18(2):241-64.
- 14) Ema M, Miyawaki E, Hirose A, Kamata E. Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. *Reproductive Toxicology* 2003; 17(4):407-12.
- 15) Gray LE, Jr., Barlow NJ, Howdeshell KL, Ostby JS, Furr JR, Gray CL. Transgenerational effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: added value of assessing multiple offspring per litter. *Toxicological Sciences* 2009; 110(2):411-25.
- 16) Bustamante-Montes LP, Hernandez-Valero MA, Flores-Pimentel D, et al. Prenatal exposure to phthalates is associated with decreased anogenital distance and penile size in male newborns. *J Dev Orig Health Dis* 2013;4(4).
- 17) Choi H, Kim J, Im Y, Lee S, Kim Y. The association between some

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

- endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2012;47(13):2173-9.
- 18) Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 2009;35(1):14-20.
- 19) 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. *Environmental Health Perspectives* 2006;114(2):270-6.
- 20) Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environmental Health Perspectives* 2009;117(2):303-7.
- 21) Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *International Journal of Andrology* 2012;35(3):236-44.
- 22) Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environmental Health Perspectives* 2005;113(8):1056-61.
- 23) Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, et al. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Human Reproduction* 2012;27(4):983-90.

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

フタル酸エステル類曝露による先天異常への影響に関する文献レビュー

| Ref. No. | 著者, 国, 年 | 研究デザイン | 対象者 サンプルサイズ | アウトカム | 検体 (採取時期) | 測定化合物 (曝露要因) | 結果 |
|--------------------|-------------------------------|---|--|--|---|---|--|
| a. 停留精巣との関連 | | | | | | | |
| 19 | Main et al. デンマーク 2006 | コホート内 症例対照 (Danish-Fin ish cohort) | フィンランド, デンマーク の各 1 大学病院 でリクルートさ れた妊婦 症例: 停留精巣 児 62 名 対象: 68 名 (ランダム抽出 or 母の属性, 在 胎週数などとマッ チング) | 停留精巣 (出生時と生後 3 ヶ月に診断) (他, 児の血中 FSH, インビリン B, LH, テストステロン, free-テストステロン, SHBG) | 母乳 (産後 1-3 ヶ月) | MMP, MEP, MBP, MBzP, MEHP, MiNP | 症例群と対照群で代謝物濃度に有意差なし (p = 0.440–0.823) (症例 vs. 対照: 0.094 vs. 0.103 µg/L MMP; 0.898 vs. 0.976 µg/L MEP; 10.25 vs. 9.09 µg/L MBP; 1.25 vs. 1.20 µg/L MBzP; 10.55 vs. 10.51 µg/L MEHP; 98.52 vs. 91.75 µg/L MiNP) |
| b. 尿道下裂との関連 | | | | | | | |
| 20 | Ormond et al. イギリス 2009 | 症例対照 | 症例: 尿道下裂 の児 471 名 対照: ランダム 抽出された健康 な児 490 名 | 尿道下裂 | 妊娠 3 ヶ月時点での就業形態(職位、 所属、主業務、) から job exposure matrix (Van Tongeren et al. 2002) をもちいて職業曝露の可能性を分 類し、整髪料、印刷インク、洗浄剤、 フタル酸エステル類などの曝露を 評価 | | 妊娠中の整髪料 [曝露 vs. 非曝露, odds ratio (OR) = 2.39; 95% confidence interval (CI), 1.40– 4.17]、およびフタル酸エステル類 (OR = 3.12; 95% CI, 1.04–11.46) の職業曝露が児の尿道下裂 のリスクを上げた |
| 17 | Choi et al. 韓国 2012 | 症例対照 | 尿道下裂児 対照児 (要旨しか入手 できず詳細不 明) | 尿道下裂 | 母の尿 母体血 (時期不明) | フタル酸エステ ル: DEHP, DBP, MEHP, MBP, フェノール類: BPA, PA, n-NP, t-OP | 尿中 DEHP (P = 0.006)、n-NP (P = 7.26e-6)、 および血中 PA (P = 0.009)、BPA (P = 7.22e-10) は有意に児の尿道下裂と関連があった。 |

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

| c. AGD との関連 | | | | | | | |
|-------------|--|--|--|---|---|--|--|
| 22 | Swan et al. アメリカ 2005 | 前向き出生 コホート (SFF: Study for Future Families) | 4 大学病院産科 でリクルートさ れた 18 歳以上の 妊婦 生後 2-36 ヶ月の 男児 85 名 | AGI (anogenital index: AGD/body weight) | 妊娠時の尿 (時期不明) | MMP, MEP, MiBP, MBP, MBzP, MCP, MEHP, MEHHP, MEOHP | 母の尿中 MBP, MBzP, MiBP の低濃度群に対し て、中濃度と高濃度群はそれぞれ予測 AGI よりも 実測 AGI が小さくなるリスクが上昇した[OR (95% CI): MBP: 中 3.8 (1.2-12.3), 高 10.2 (2.5-42.2); MBzP: 中 3.1 (1.002-9.8), 高 3.8 (1.03-13.9); MiBP: 中 3.4 (1.1-10.5), 高 9.1 (2.3-35.7)]. MEP は低濃度群に対して高濃度群で予測 AGI よりも 実測 AGI が小さくなるリスクが上昇した[4.7 (1.2-17.4)]. |
| 18 | Huang et al. 台湾 2009 | 前向き出生 コホート | 羊水穿刺で正常 と診断を受けた 妊婦から出生し た児 65 名 (男児:33 名, 女児: 32 名) | AGD, AGI-W (AGD/birth weight), AGI-L (AGD/birth length) | 羊水 妊娠時の尿 (羊水: 時期不明/ 一般的には 15-20 週で行わ れる 尿: 羊水と同日) | MBP, MEHP, MEP, MBzP, MMP | 女児でのみ羊水 MBP 濃度と AGI-W, AGI-L との 間に有意な負の関連があった ($R^2 = -0.143$, $p=0.043$; $R^2 = -0.159$, $p=0.032$). 在胎週数で調整後は AGI-W でのみ有意な負の関 連 ($= -2.73$, $p=0.041$). 尿中 MBP とは AGI-W, AGI-L との間に負の傾向 が見られた ($R^2 = -0.099$, $p=0.09$; $R^2 = -0.073$, $p=0.15$). |
| 21 | Suzuki et al. 日本 2012 | 横断 | 病院 1 施設から リクルートされ た妊婦とその新 生男児 111 名 | AGD (肛門-性器間距 離) AGI | 妊娠時の尿 (妊娠 9-40 週: 平 均 29 週) | MMP, MEP, MnBP, MBzP, MEHP, MEHHP, MEOHP | MEHP と AGI との間に有意な負の相関が見られた ($= -0.226$, $p=0.017$). non-smoker では同様の関連は強くみられた ($= -0.246$, $p=0.011$). |
| 16 | Bustamente- Montes et al. メキシコ 2013 | 前向き出生 コホート | 産科クリニック でリクルートさ れた 18 歳以上、 非喫煙、中級階 層の妊婦と 新生男児 73 名 | AGD, 陰茎計測値 (全長, 幅, 周囲) | 妊娠時の尿 (妊娠後期) | MEP, MBP, MBzP, MEHP (検出率 50% 以 下) total Phthalate (総フタル酸曝露 として代謝物の 総和) | MEHP と児の陰茎長との間に負の関連が見られ た ($\beta = -0.26$ mm per 1 $\mu\text{g/L}$, $P = 0.050$). total Phthalate は児の AGD ($\beta = -0.191$, $P =$ 0.037)、陰茎幅 ($\beta = -0.04$, $P = 0.050$)、陰茎長 (β $= -0.21$, $P = 0.034$) との間に負の関連が見られた。 *代謝物濃度が対数変換されていない |

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

ビスフェノーA (BPA) 曝露による先天奇形への影響に関する文献レビュー

| Ref. No. | 著者, 国, 年 | 研究デザイン | サンプルサイズ | アウトカム | 検体 | 測定化合物 | 結果 |
|--------------------|---------------------------------|--------|--|-------|--------------------------|--|--|
| a. 停留精巣との関連 | | | | | | | |
| 19 | Fenichel et al. フランス 2012 | 症例対照 | 症例：停留精巣 児 <u>46</u> 名 対照： <u>106</u> 名 | 停留精巣 | 臍帯血 (出生時) | BPA, Estradiol, Estriol, Estrone, Testosterone, delta 4 andr, DHAS DHEAS, FSH, LH, AMH, Inhibin B | 症例と対照群とで BPA 濃度に有意差なし (症例: 1.26 ± 1.13 ng/ml vs. 対照: 1.12 ± 0.86 ; $P=0.38$) 対照群では, 臍帯血中 BPA 濃度とインヒピン B($p<0.01$), 総テストステロン($p<0.05$), 母乳中 PCB138($p<0.03$)と相関あり。 |
| b. 尿道下裂との関連 | | | | | | | |
| 17 | Choi et al. 韓国 2012 | 症例対照 | 尿道下裂児 対照児 (要旨しか入手 できず詳細不 明) | 尿道下裂 | 母体血 母の尿 (時期不 明) | フェノール類: BPA, n-NP, t-OP, PA フタル酸エステル: DEHP, DBP, MEHP, MBP, | 血中 BPA ($P = 7.22e-10$)、PA ($P = 0.009$)、 および尿中 DEHP ($P = 0.006$)、n-NP ($P = 7.26e-6$) は有意に児の尿道下裂と関連があ った。 |