

平成31年度～令和2年度厚生労働科学研究費補助金
(健康安全・危機管理対策総合研究事業)
分担総合研究報告書

7. 7歳児のフタル酸エステル類および代替化合物の曝露実態および児のアレルギーとの関連の解明
- フタル酸エステル類および代替化合物の尿中代謝物分析 -

研究分担者 アイツバマイ ゆふ 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 特任教授

研究要旨

フタル酸エステル類は可塑剤として、プラスチック製品や化粧品などに汎用される合成化学物質である。代表的な化合物として DEHP(di-2ethylhexyl phthalate)、DiNP(di-isononyl phthalate)、DBP(Dibutyl phthalate)、BBzP(Butylbenzyl phthalate)などがある。これまで、日本の可塑剤製造量および使用量は DEHP が大部分を占め、次いで DiNP であった。しかし、DBP、BBzP、DEHP によるヒトへの内分泌かく乱作用やアレルギーのアジュバント作用が懸念され、日本では、2010年に乳幼児の育児玩具、食品包装・容器など一部の製品への使用が規制された。それに伴い代替としての DiNP の使用量が増加したが、欧州や諸外国での DiNP の使用制限により近年は減少傾向である。DiNP は複数の構造異性体の混合体として製造されており、代謝物も異性体が存在する。これまで分担研究者らは1つの異性体のみでの曝露評価を行ってきたが、その他の異性体も含めた曝露評価をする必要性が懸念されたため、本研究では、北海道スタディの7歳児の尿中フタル酸エステル類の曝露実態を把握する目的に加え、DiNP の定量法に関する検討を行った。

一方、フタル酸系可塑剤の使用規制に伴い、その代替化合物として、テレフタル酸系、アジピン酸系可塑剤および DINCH(1,2-Cyclohexane dicarboxylic acid diisononyl ester)の製造量、使用量の増加およびヒトの曝露実態が欧米より報告されているが、日本の曝露実態は報告がない。そこで、本研究では、2002年にスタートした北海道の出生コホート研究『北海道スタディ』の7歳児の尿を用い、1) フタル酸エステル類およびその代替化合物の曝露実態を把握すること、2) 同じ7歳対象児の住居より採取したハウスダスト中フタル酸エステル類および代替化合物濃度と児の尿中代謝物濃度から一日摂取量を推定し、3) 室内環境から個人曝露量への寄与およびアレルギーとの関連を検討することを目的とした。

フタル酸エステル類および代替化合物の尿中代謝物濃度の測定は分担研究者が確立した分析法を用い、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析装置で測定した。特に児の BBzP、DiNP、DEHP、DINCH、DPHP の尿中代謝物は、諸外国より報告されている曝露濃度よりも低かった。一方で DEHP 代謝物濃度は高く、未だ DEHP が含まれる多くの製品や食事を介しての曝露が示唆された。ハウスダスト中 DiBP、DnBP、BBzP、DEHP、DiNP、DINCH 濃度と対応する尿中代謝物濃度は有意な正の相関を示した。分析対象化合物のうち、DEHP、DiNP、DINCH がハウスダストからの曝露の寄与が示唆された。中でもダストからの寄与は DINCH が最も大きかった。ハウスダストサンプルで分析対象とした化合物の全ての尿中代謝物の分析をしていないため、1日摂取量に対するハウスダストからの曝露の寄与の解釈には注意が必要である。アレルギーとの関連は鼻結膜炎と BBzP および皮膚炎と DiNP について過去の先行研究と一致した関連が認められたが、サンプルサイズが少ないため今後はサンプルサイズを拡充した解析が必要である。新規の化合物については今後さらなる知見の蓄積が求められる。

研究協力者

岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター
特別招へい教授

Rahel Mesfin Ketema 北海道大学
大学院保健科学院大学院生

A 研究目的

フタル酸エステル類は可塑剤として、プラスチック製品、食品容器、ポリ塩化ビニル (PVC) 製品、さらに化粧品や薬品にも使用される合成化学物質である。生物的半減期は比較的短い、継続的に曝露され続けていることが問題である。代表的な化合物として DEHP(di-2ethylhexyl phthalate)、DiNP (diisononyl phthalate)、DBP (dibutyl phthalate)、BBzP (butylbenzyl phthalate)などがある。日本の可塑剤製造量および使用量は DEHP が大部分を占め、次いで DiNP であった。可塑剤工業会の報告によると、これまで、日本の全可塑剤のうち、78%をフタル酸系可塑剤が占め、そのうち 47%が DEHP、26%が DiNP であった(塩ビ工業・環境協会 2014)。しかし、DBP、BBzP、DEHP によるヒトへの内分泌かく乱作用やアレルギーのアジュバント作用が懸念され、日本では、2010 年に乳幼児の育児玩具、食品包装・容器など一部の製品への使用が規制された。それに伴い 2017 年には、全可塑剤の 82%をフタル酸系可塑剤が占め、そのうち 42%が DEHP、35%が DiNP となり(可塑剤工業会 2017)、DEHP の代替として DiNP の使用量が増加したことによるフタル酸系可塑剤の割合が増加した。しかし、その後、欧州や諸外国での DiNP の使用制限を受け、近年は DiNP も減少傾向である。

特に欧米ではフタル酸系可塑剤の製造量が減少し、テレフタル酸系、アジピン酸系可塑剤および DINCH(1,2-cyclohexane dicarboxylic acid diisononyl ester)の製造量、使用量の増加およびヒトの曝露実態が報告されている。しかし、日本におけるヒトでの曝露実態の報告はない。

そこで、本研究では、2002 年にスタートした北海道の出生コホート研究『北海道スタディ』の 7 歳児の尿を用いてフタル酸エステル類 5 化合物およびその代替化合物 4 化合物の尿中代謝物、計 22 代謝物を測定し、1) 日本の 7 歳児におけるフタル酸エステル類および代替化合物の曝露実態を把握すること、2) 同じ 7 歳対象児の住居より採取したハウスダスト中フタル酸エステル類および代替化合物濃度と児

の尿中代謝物濃度から一日摂取量を推定し、室内環境から個人曝露量への寄与およびリスク評価をすること 3) これらの曝露要因と児のアレルギーとの関連について検討することを目的とした。

B 研究方法

(1) 対象

北海道の出生コホート研究『北海道スタディ』では、2011-2013 年度に当時 7 歳で札幌近郊に住む参加者を対象に、自宅のハウスダストおよび児の尿の回収の訪問調査を実施した。本研究は、訪問調査への協力および同意が得られ、訪問調査が完了した 96 名を対象とする。

(2) データおよびサンプルの収集

健康に関する調査票は保護者に記入を依頼した。小学校入学時検診時の身長と体重に加えて、喘息・アレルギーに関する質問を ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) [10] 日本語版[11]の調査票から抜粋して用いた。アレルギーは ISAAC 調査票の回答から、「あなたのお子様は最近 12 ヶ月間に、胸がゼーゼー、またはヒューヒューといったことがありますか？」に「ある」と回答した時に「喘鳴あり」、「最近 12 ヶ月間にあなたのお子様はカゼやインフルエンザにかかっているときに、くしゃみ、鼻水、鼻づまりで困ったことはありますか？」かつ「最近 12 ヶ月間にこれらの鼻症状に伴って眼がかゆくなったり、涙がとまらなくなったりしたことがありますか？」にいずれも「ある」と回答した場合に「鼻結膜炎あり」、「あなたのお子様は今までに、6 ヶ月間で出たりひっこんだりするかゆみを伴った湿疹で困ったことがありますか？」かつ「あなたのお子様は最近 12 ヶ月のあいだに、そのようなかゆみを伴う湿疹は出たことがありますか？」かつ「それらのかゆみを伴った湿疹は下記のような箇所に起こったことがありますか？」肘の屈曲面、膝の裏側、足首の前面、臀部の下面、首や耳や目のまわりなど」のいずれも「ある」と回答した場合を「湿疹あり」と定義した。

ダストサンプルは、居間および子どもの寝室の床全面および床面からの高さ約 35 cm 以内から収集した「床ダスト」、高さ約 35 cm 以上から収集した「棚ダスト」に加えて、長期間の堆積ダストを収集する目的で、A4 サイズの箱にアルミホイルをかぶせて居間に 6 か月間設置した「堆積ダスト」の 3 種類を収集

した。「床ダスト」及び「棚ダスト」は、ポリエステル製フィルター（住化エンビロサイエンス社）を装着した National クリーナー MC-D25C-WA（145W 松下電器産業社製）で吸引・集塵した。収集した「床ダスト」および「棚ダスト」は 150 μ m の篩を用いてファインダストをふるい分け、共栓付ガラス管に入れて-20 $^{\circ}$ Cで保存した。尿サンプルは、住宅訪問当日の朝 1 番の尿検体を子どもにポリエチレンカップに採取してもらい、共栓付ガラス管に分注し-20 $^{\circ}$ Cで保存した。

(3) 分析対象化合物

本研究で対象としたフタル酸エステル類および代替化合物（尿中代謝物）を表 7-1 に示す。なお、ハウスダスト中フタル酸エステル類および代替化合物として対象とした化合物は『2. ハウスダスト中フタル酸エステル類及び代替物質の濃度』を参照

(4) 試薬

本研究で用いた試薬類を以下に示す。

フタル酸エステル類

- monobutyl phthalate (MnBP) : Cambridge isotope laboratories (CIL)社製
- mono iso butyl phthalate (MiBP): CIL 社製
- monobenzyl phthalate (MBzP) : 林純薬社製
- mono (2-ethylhexyl) phthalate (MEHP) : 林純薬社製
- mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate (MEHHP) : CIL 社製
- mono (2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalate (MECPP) : CIL 社製
- mono (4-methyl-7-carboxyheptyl)phthalate (cx-MiNP) : IDM 社製
- mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOHP) : CIL 社製
- mono-iso-nonyl phthalate (MiNP) : CIL 社製
- mono-(4-methyl-7-hydroxyoctyl) phthalate (OH-MiNP) : IDM 社製
- monobutyl phthalate-d4 (MnBP-d4) : 林純薬社製
- mono iso butyl phthalate-d4 (MiNP-d4) : Toronto Research Chemicals 社製
- monobenzyl phthalate- $^{13}\text{C}_4$ (MBzP- $^{13}\text{C}_4$) : CIL 社製
- mono (2-ethylhexyl) phthalate-d4 (MEHP-d4) : 林純薬社製

- mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate- $^{13}\text{C}_4$ (MEHHP- $^{13}\text{C}_4$) : CIL 社製
- mono (2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalate- $^{13}\text{C}_4$ (MECPP- $^{13}\text{C}_4$) : CIL 社製
- mono (4-methyl-7-carboxyheptyl)phthalate-d4 (cx-MiNP) : IDM 社製
- mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate- $^{13}\text{C}_4$ (MEOHP- $^{13}\text{C}_4$) : CIL 社製
- mono-iso-nonyl phthalate- $^{13}\text{C}_4$ (MiNP- $^{13}\text{C}_4$) : CIL 社製
- mono-(4-methyl-7-hydroxyoctyl) phthalate-d4 (OH-MiNP-d4) : IDM 社製

代替化合物

- mono-isononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (MINCH):
- cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid-mono(hydroxyl-iso-nonyl) ester (OH-MINCH):
- cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid-mono-(carboxy-iso-octyl) ester (cx-MINCH):
- mono-2-(propyl-6-hydroxy-heptyl)-phthalate (6OH-MPHP)
- mono-2-(propyl-6-oxo-heptyl)-phthalate (6oxo-MPHP):
- mono-2-(propyl-6-carboxy-hexyl)-phthalate (6cx-MPHP)
- Mono (2-ethylhexyl) terephthalate (MEPTP)
- mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) terephthalate (5OH-MEHTP):
- mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) terephthalate (5cx-MEPTP):
- mono-2-ethylhexyl adipate (MEHA):
- mono-2-ethylhydroxyhexyl adipate (5OH-MEHA):
- mono-2-ethylhexyl adipate (5oxo-MEHA)
- mono-isononyl-cyclohexane-1,2-dicarboxylate-d2 (MINCH-d2):
- cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid-mono(hydroxyl-iso-nonyl) ester-d4 (OH-MINCH-d4):
- cyclohexane-1,2-dicarboxylic acid-mono-(carboxy-iso-octyl) ester-d2 (cx-MINCH-d2):
- mono-2-(propyl-6-hydroxy-heptyl)-phthalate-d4 (6OH-MPHP-d4)
- mono-2-(propyl-6-oxo-heptyl)-phthalate-d4 (6oxo-MPHP-d4):
- mono-2-(propyl-6carboxy-hexyl)-phthalate-d4 (6cx-MPHP-d4)

DiNPを曝露し、水酸化、カルボキシ化体へと代謝され尿中へと排泄される(参考図7-1)。したがって、本研究においても数種のDiNP異性体を含めた曝露評価が必要であることが示唆された。

② 再定量法および再定量の制度管理の検討

フタル酸エステル類の分析を世界でも先駆的に実施しているドイツの研究機関より報告されている学術論文(Koch et al., 2007)より情報収集を行った。その結果、研究用として一般に用いられている DiNP 代謝物の標準品は、我々がこれまでに使用してきた一異性体であること、DiNP 混合物として他異性体も含めた定量を行うためには、内標準物質(IS : internal standard)が示すピークだけではなく、その隣接ピークも併せて定量する必要があることが明らかとなった(参考図 7-2)。通常は、IS を指標として目的化合物のピークを定量するが、現時点で他異性体の IS は市販されておらず、本分析法においても 1 種類の異性体についてのみ合成した標準品を使用している。したがって、既存の IS を指標として隣接ピークも含めピークをアサインする必要があるが、具体的にどこからどこまでのピークをアサインすべきか明確ではない。このため、本研究では各 DiNP 代謝物の定量をある程度標準化するため、各 DiNP 代謝物について確認イオンを 1 つずつ増やし(定量イオン 1 種、確認イオン 2 種 : 表 7-4-1、参考図 7-3 参照)、俯瞰的に観察した定量イオンと 2 種類の確認イオンの形状からピークをアサインすることとした。さらに、各尿サンプルの定量イオンと確認イオンのエリア比の変動係数(RSD)が 0.2 以下であること、また、尿サンプルの定量イオンと確認イオンの比の検量線サンプルのイオンのエリア比からの乖離が ±30% 以内であることを確認することとした。

(8) 一日摂取量の推定

フタル酸エステル類および代替化合物の一日摂取量(Daily intake: DI)は、ダストならびに尿試料から以下の式(a), (b)より推定した(Ait Bamaïet al. 2015; Guo and Kannan 2011)。

$$DI_{\text{ingest dust}} = (C_{\text{dust}} \times M_{\text{ingest dust}}) / W \dots (a)$$

$$DI = (C_{\text{urine}} \times UV_{\text{excr}} / F_{\text{UE}}) \times (MW_{\text{parent}} / MW_{\text{metabolite}}) \dots (b)$$

なお、 C_{dust} はダスト中濃度 ($\mu\text{g/g dust}$)、 $M_{\text{ingest dust}}$ は 1 日の吸引係数(子どもは 60mg/day) (U.S.EPA 2011)、 W は体重 (kg) を示す。

C_{urine} は尿中代謝物濃度 (ng/mL)、 UV_{excr} は 1 日排尿量(子どもは 22.2mL/kgbw/day)、 F_{UE} は親化合物に対する尿中モノエルテル体への代謝モル係数、 MW_{parent} および $MW_{\text{metabolite}}$ はそれぞれ親化合物、代謝物の分子量を示す。各化合物の F_{UE} 、 MW_{parent} および $MW_{\text{metabolite}}$ を表 7-5 に示す。

(9) 統計解析

フタル酸エステル類および代替化合物のダスト中濃度ならびに尿中代謝物濃度のうち、検出限界値以下(<LOQ)の値は検出限界値 X 検出率(%)/100 を代入した。ダスト中濃度と尿中代謝物濃度の相関は Spearman's correlation を用いた。

各化合物の 1 日摂取量に対するダストからの 1 日摂取率(%)は以下の式(c)より求めた。

$$DI_{\text{ingest dust}} \% = (DI_{\text{ingest dust}} / DI) \times 100 \dots (c)$$

尿中代謝物およびダスト中濃度を説明変数、アレルギーの各アウトカムを従属変数として、フタル酸エステル類および代替化合物の曝露濃度とアレルギーとの関連を、Mann-Whitney U 検定で求めた。曝露量は、検出率 (>LOQ) が 50% 以上の化合物のみとした。統計解析は JMP Pro14 を用いた。

(倫理面の配慮)

本研究の実施にあたっては、北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得て、対象者には文書による説明と同意を得て実施した。

C 研究結果

(1) 再定量の結果

再定量を実施する前と再定量後の DiNP 代謝物のクロマトグラフの例を図 7-4 に示す。内標準物質のピークが指す範囲のみアサインした再定量前と比較し、内標準物質のピークを含み、さらに 2 種類の確認イオンから判断した隣接するピークも含んでアサインした定量後の検出率および中央値濃度は、MiNP で検出率 18.1% から 94.6%、OH-MiNP で 33.6% から 93.1%、cx-MiNP は 75.8% から 96.9%、中央値濃度は MiNP で 0.1ng/mL から 0.6ng/mL 、OH-MiNP で 0.1

ng/mLから3.0 ng/mL, cx-MiNPは1.6 ng/mLから2.0 ng/mLいずれも大きく増加した(参考表7-3)。

再定量を実施した検体について、定量イオン(Q1)と確認イオン(Q2)のエリア比(Q1/Q2)の分析バッチごとのRSD、および検量線サンプルうち定量可能濃度のQ1/Q2からの尿試料のQ1/Q2の乖離%を求めた。分析バッチごとのRSDと乖離%を表7-10に示す。

測定バッチの各化合物RSDの範囲は0.03-0.24であり、殆どの化合物において0.2以内であった。RSDが0.2を大幅に超えた化合物や乖離率が30%以上となったサンプルに関しては、測定データに戻り、クロマトグラフを確認し、適宜修正した。

(1) 7歳児のフタル酸エステル類および代替化合物の曝露実態

① 尿中代謝物濃度

北海道スタディ7歳児のフタル酸エステル類およびその代替化合物の尿中代謝物濃度を表7-6に示す。全ての児の尿からDnBP, DEHPの代謝物(MnBP, MEOHP, MEHHP, MECPP)が検出された(検出率100%)。中央値濃度はMECPPが最も高く、次いでMnBP, MEHHP, MEOHP, MiBP, MEHP, MBzPであった。

② ハウスダスト中濃度

フタル酸エステル類および代替化合物のダスト中濃度を表7-7に示す。DEHP, DiNP, TOTMは、いずれもfloor, multi-surface, boxの全てのダストサンプル中から検出された。一方、ダストサンプルよりほとんど検出されなかった(0% ≤ 検出率 < 10%)のは、floor dustはDMP, DCHP, DBSb, DINA, multi-surface dustはDMP, DEP, DCHP, DBSb, DINA, box dustはDMP, DEP, DCHP, DNOP, DBSbであった。Floor, multi-surface, box dustともにDEHPが最も濃度が高くそれぞれ中央値濃度が1976 ng/mg dust, 1849 ng/mg dust, 945 ng/mg dustであった。次いで中央値濃度が高かったのはDiNP, DEHA, TOTMであった。

(2) 尿中代謝物濃度とハウスダスト中濃度の相関

分析対象化合物の尿中代謝物濃度とダスト中濃度相関を表7-8および図7-1に示す。Floor, multi-surface, box dustのうち、最も強い正の相関が認め

られたのはBBzP濃度とその代謝物MBzP濃度であった(*Spearman's r* = 0.43 - 0.57)。また、その他の化合物では、DnBP, DiBP, DEHP, DiNP, DINCHでそれぞれダスト中濃度とその尿中代謝物濃度の間に*Spearman's r* = 0.27 - 0.37の有意な正の相関が認められた。

(3) 1日摂取量の推定

ハウスダスト濃度および尿中代謝物濃度より推定した、児の1日摂取量を表7-9および表7-10に示す。ハウスダスト濃度より推定した1日摂取量のうち最も摂取量が大きかったのはいずれのダストサンプルにおいてもDEHP、次いでDiNP, DEHAであり、その割合はDEHPが84-90%以上を占めていた。DiNPは6.4-9.6%、DEHAは0.6-1.9%であった(図7-2)。

尿中代謝物濃度より推定した1日摂取量のうち最も摂取量が大きかったのはDEHP、次いでDnBP, DiBP, DiNPであり、その割合はDEHPが55.6%、DnBPは28.1%、DiBPは9.1%、DiNPは4.7%を占めていた(図7-3)。本研究集団のうち、DiBP 6.5%、DnBP 40.9%、BBzP 1.1%、DEHP 6.5%の児がEFSA(The European Food Safety Authority)の定めるTDI(Tolerable daily intake)(EFSA 2006)を超過していた。

(4) ハウスダストを介した曝露の寄与の推定

フタル酸エステル類および代替化合物の1日摂取量のうち、ハウスダストを介した曝露の寄与(%)を表7-11および図7-4に示す。対象化合物の各1日摂取量に対するFloor dustはDINCHが80.6%と最も多く、次いでDiNP(46.0%)、DEHP(35.4%)であった。Multi-surface dustでは、DINCH(40.4%)、DiNP(32.2%)、DEHP(30.1%)、Box dustはDINCH(53.1%)、DEHP(15.1%)、DEHP(1.6%)であった。さらに、各ダストサンプルからの曝露の寄与としては、Floor dustが48.7%、multi-surface dustが30.6%、box dustが20.7%であった。しかし、本研究ではハウスダストサンプルで分析対象とした化合物の全ての尿中代謝物の分析をしていないため、1日摂取量に対するハウスダストからの曝露の寄与の解釈には注意が必要である。

(5) フタル酸エステル類および代替化合物曝露とアレルギーとの関連

対象者は全員が 7 歳で、身長と体重は平均±標準偏差がそれぞれ 119.3±5.44 cm、22.78±2.73 kg だった。喘鳴、鼻結膜炎および湿疹の有病はそれぞれ 26 人 (27.1%)、15 人 (15.6%)、23 人 (24.0%) だった。

フタル酸エステル類および代替化合物の尿中代謝物濃度と児のアレルギーとの関連を表 7-12 に示す。喘鳴の有訴のある児はない児と比較して MiBP 濃度が低かった。皮膚炎・湿疹の有訴のある児はない児と比較して MiNP および OH-MiNP, ΣDiNP 濃度が有意に高かった。

ハウスダスト中濃度とアレルギーとの関連を表 7-13 に示す。喘鳴の有訴のある児はない児と比較して Multi-surface dust 中 DEHP 濃度が低かった。鼻結膜炎の有訴のある児はない児と比較して Multi-surface dust 中 TXOL 濃度および box dust 中 BBzP 濃度が有意に高かった。皮膚炎・湿疹の有訴のある児はない児と比較して Floor dust 中 DEHA 濃度が有意に高かった。

フタル酸エステル類および代替化合物の 1 日摂取量と児のアレルギーとの関連を表 7-14 に示す。喘鳴の有訴のある児はない児と比較して DiBP の 1 日摂取量が低かった。皮膚炎・湿疹の有訴のある児はない児と比較して DiNP 1 日摂取量が有意に高かった。

ハウスダストからのフタル酸エステル類および代替化合物の 1 日摂取量と児のアレルギーとの関連を表 7-15 に示す。喘鳴の有訴のある児はない児と比較して Multi-surface dust からの DnBP の 1 日摂取量が高く、DEHP の 1 日摂取量が低かった。鼻結膜炎との関連は Multi-surface dust からの DiBP の 1 日摂取量が高く、Box dust からの BBzP の 1 日摂取量が高かった。皮膚炎・湿疹の有訴のある児はない児と比較して Floor dust からの DEHA の 1 日摂取量が多かった。その他、有意な関連は認められなかった。

D 考察

本研究では、北海道スタディ 7 歳児の尿中フタル酸エステル類および代替化合物の尿中代謝物濃度を測定し、曝露実態を明らかにした。また児の尿中代謝物濃度および住居のハウスダスト中濃度から対象化合物の 1 日摂取量を推定し、各化合物の 1 日摂取量に対するハウスダストからの曝露の寄与を推定した。最後に、アレルギーとの関連について、ダスト

中濃度および尿中代謝物濃度ならびに各 1 日摂取量との関連性について検討した。

本研究で対象とした 7 歳児の BBzP の尿中代謝物 MBzP 濃度は諸外国の学童を対象とした研究の報告値よりも低く、DEHP は高かった。一方、DiNP、DEHTP、DINCH、DPHP の尿中代謝物濃度はドイツの児 (3-17 歳) (Schwedler et al. 2019) およびポーランドの児 (7 歳) (Gariet et al. 2019)、ポルトガルの児 (4-11 歳) (Correia-Saet et al. 2017; Lessmann et al. 2017) を対象とした研究の報告値よりも低かった。

フタル酸エステル類および代替化合物とその代謝物について、ハウスダスト中濃度と尿中代謝物濃度その相関では、BBzP がいずれのダストサンプルと尿中代謝物濃度と相関係数 0.43~0.57 の有意な正の相関がみられた。しかし、BBzP の 1 日摂取量に対するハウスダストの寄与率は Floor, multi-surface, box dust でそれぞれ 1.2%、0.5%、0.3% であり、ハウスダスト以外の曝露源の可能性が示唆される。その他の曝露源として、室内の日用品や家具・内装材などからの曝露については検討しておらず、本研究から明らかにすることができない。

各ハウスダストサンプルにおける 1 日摂取量は、いずれのダストサンプルにおいても DEHP が最も摂取量が高く、次いで DiNP であった。Floor および multi-surface dust は DnBP、box dust は DEHA が 3 番目であった。Box dust は長期間の室内曝露濃度を反映するため、Floor と multi-surface dust とはパターンが異なったのだと考えられる。

尿中代謝物濃度は個人の食事や製品の使用、ダスト、空気などすべての曝露全体を反映する。尿中代謝物濃度から推定した 1 日摂取量で最も摂取量が大きかったのは DEHP、次いで DnBP、DiBP、DnBP、DiNP であった。本研究集団のうち、DnBP においては EFSA の定める TDI を約 4 割の児が超過していた。また DnBP は各ダストからの寄与は 2.3%、0.9%、0.5% と DEHP、DiNP、DINCH と比較し非常に小さいことからハウスダスト以外の曝露の寄与が大きいために示唆されるが、本研究ではその他の曝露源に関しては検討してないため、今後は食事や食品包装、日用品などからの曝露源についても検討が必要である。DINCH は尿中代謝物濃度およびダスト中濃度ともに DEHP や DiNP よりも低濃度であるが 1 日摂取量に対するハウスダストからの摂取量の寄与は、Floor, Multi-surface, Box dust いずれも DINCH の割合が最も大きく、次いで Floor, と Multi-surface

では DiNP, DEHP, Box dust では DEHP, DiNP の順を示しており、DINCH が DEHP や DiNP よりもハウスダストからの摂取の寄与が高い可能性を示唆した。

児のアレルギーとの関連については、DiNP の尿中代謝物は皮膚炎・湿疹有訴のない児の尿中代謝物よりも高かった。また、Floor dust 中 DEHA 濃度は皮膚炎・湿疹有訴のない児の濃度よりも高かった。DiNP と皮膚炎との関連は動物実験でもマウスで皮膚のアトピー症状が報告されている (Koike et al. 2010)。一方、DEHA とアレルギーとの関連については報告されていない。

Multi-surface dust 中の BBzP および Box dust 中 TXOL 濃度は鼻結膜炎の有訴のある児はない児の濃度よりも高かった。BBzP と鼻結膜炎との関連については、Floor dust 中の BBzP 濃度が高いほどアレルギー性鼻炎のリスクが高くなることを過去に分担研究者らが報告しており (Ait Bamaiet al. 2014)、ダストの採取場所は異なるが同一の結果を示している。また、スウェーデンの住居において床より高い棚などから採取したハウスダスト中 BBzP 濃度が高いほど児の鼻炎のリスクが高くなることが報告されており (Bornehaget al. 2004) 本研究の結果と一致している。一方、TXOL との関連については本研究で初めての検討であるため、今後も注意深く検する必要があると考えられる。

喘鳴との関連については、MiBP 濃度および Multi-surface dust 中の DEHP 濃度は喘鳴の有訴のある児はない児の濃度よりも低く、当初の研究仮説と逆向きの結果であった。本結果に限らず、本研究の対象者数は約 90 名と少ないため、共変量を統計解析モデルで調整するなど、交絡要因を除去することができなかったことが逆向きの理由として考えられる。従って、結果の解釈には注意が必要である。

一日摂取量とアレルギーとの関連は、尿中代謝物濃度およびダスト中濃度との関連と大きな相違は認められなかった。

本研究の限界として、本研究で分析対象とした化合物はすべて短半減期化合物であり、日内変動や日間変動があることが知られている。今回測定に用いた尿はすべて朝一番尿として排尿時間をある程度制御できている。しかし、日間変動については制御できていない点が限界であり、曝露濃度、一日摂取量、およびアレルギーとの関連に結果の解釈については注意が必要である。今後は同一児に対して数回の尿

の回収をするなど、曝露評価の精度をより上げるため更なる検討が必要である。また、ハウスダストサンプルで分析対象とした化合物の全ての尿中代謝物の分析をしていないため、1 日摂取量に対するハウスダストからの曝露の寄与が課題評価されている可能性がある。今後はさらなる個人曝露評価として新たな尿中代謝物のバイオモニタリングが求められる。また、本研究は横断研究であるため、因果関係については考慮できない。また、サンプルサイズが小さく、アレルギーに関連する他の要因で調整していない点がある。一方、年齢についてはすべて 7 歳の子どもを対象としているため、年齢による交絡はないと考えられる。

E 結論

本研究では、北海道スタディ 7 歳児のフタル酸エステル類およびその代替化合物の尿中代謝物濃度を測定し、児の曝露実態、1 日摂取量、アレルギーとの関連を検討した。児の BBzP、DiNP、DEHP、DINCH、DHPH の尿中代謝物は、諸外国より報告されている曝露濃度よりも低かった。一方で DEHP 代謝物濃度は高く、未だ DEHP が含まれる多くの製品や食事を介しての曝露が示唆された。ハウスダスト中 DiBP, DnBP, BBzP, DEHP, DiNP, DINCH 濃度と対応する尿中代謝物濃度は有意な正の相関を示した。分析対象化合物のうち、DEHP, DiNP, DINCH がハウスダストからの曝露の寄与が示唆された。中でもダストからの寄与は DINCH が最も大きかった。ハウスダストサンプルで分析対象とした化合物の全ての尿中代謝物の分析をしていないため、1 日摂取量に対するハウスダストからの曝露の寄与の解釈には注意が必要である。アレルギーとの関連は鼻結膜炎と BBzP および皮膚炎と DiNP について過去の先行研究と一致した関連が認められたが、サンプルサイズが少ないため今後はサンプルサイズを拡充した解析が必要である。新規の化合物については今後さらなる知見の蓄積が求められる。

F 研究発表

1. 論文発表

[Editorial book] Kishi R., Norback D., Araki A., Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer, Singapore, Nov. 2019

[Book chapters]

1. Yu Ait Bamai. Chapter 9: Semi-Volatile Organic Compounds (SVOCs): Phthalates and Phosphorous Frame Retardants and Health Risks. Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer Singapore, 2019; p159-178
2. Atsuko Araki, Rahel Mesfin Ketema, Yu Ait Bamai, Reiko Kishi, Chapter 7: Aldehydes, volatile organic compounds (VOCs), and health., Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer Singapore, 2019; p129-158

[Original papers]

Araki A., Ait Bamai Y., Bastiaensen M., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Miyashita C., Itoh S., Goudarzi H., Konno S., Covaci A., Combined exposure to phthalate esters and phosphate flame retardants and plasticizers and their associations with wheeze and allergy symptoms among school children., *Environmental Res*, 183:109212, 2020
Ait Bamai Y, Bastiaensen M, Araki A, Goudarzi H, Konno S, Ito S, Miyashita C, Yao Y, Covaci A, Kishi R, Multiple exposures to organophosphate flame retardants alter urinary oxidative stress biomarkers among children: The Hokkaido Study, *Environ Int*, 131:105003, 2019
Bastiaensen M., Ait Bamai Y., Araki A., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Kishi R., covaci A. Biomonitoring of organophosphate flame retardants and plasticizers in children: associations with house dust and housing characteristics in Japan. *Environ Res*, 172:543-551, 2019

2. 学会発表

- 1) Atsuko Araki, Yu Ait Bamai, Reiko Kishi. Exposure to organophosphate esters in Japan: associations among their concentrations in house dust, urinary metabolite levels, and allergies: ISESISIAQ-2019 (Kaunas, Lithuania, 18-22 August 2019)
- 2) Ketema Rahel Mesfin, Yu Ait Bamai, Atsuko Araki, Satoshi Saito, Reiko Kishi; Urinary phthalate metabolites concentration and

temporal trends in 7 years old children, 2012-2017: Hokkaido Study: ISEEISES-AC 2019 (South Korea, Deagu, 16-19 October, 2019)

- 3) Ait Bamai Y., Araki A., Kishi R., Phthalates in house dust and their metabolites in children's urine summary of the finding in Japan. (Symposium: Exposure science studies from Asian perspectives – Environmental and study diversities among Asian countries). 30th Annual Meeting International Society of Exposure Science (ISES), Virtual, (2020.9.21-22)
- 4) Araki A., Environmental Chemical Exposure and Children's Health–The Hokkaido Study, 8th Sapporo Summer Symposium for One Health (SaSSOH), Virtual, (2020.9.16-17)
- 5) Ketema R. M., Ait Bamai Y., Araki A., Saito T., Kishi R.; Biomonitoring of Phthalate Metabolites in Children: The Hokkaido Study. 8th Sapporo Summer Symposium for One Health (SaSSOH). Virtual. (2020.9.16-17)
- 6) Ketema R. M., Ait Bamai Y., Araki A., Saito T., Kishi R.; Changing trends in urinary phthalate metabolites in elementary school children; 2012-2017. 32nd Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology. Virtual, (2020.8.24-27)
- 7) Ait Bamai Y., Indoor Environmental Quality and Children's Health. Environmental, Safety Technology and Health Program (Symposium), Thailand, Virtual, (2020.8.25)

G 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

引用文献

- 1) Guo, Y.; Kannan, K. Comparative Assessment of Human Exposure to Phthalate Esters from House Dust in China and the United States. *Environmental Science & Technology* 2011;45:3788-3794
- 2) U.S.EPA. Child Specific Exposure Factors Handbook. 2011
- 3) Guo, Y.; Kannan, K. Comparative Assessment of Human Exposure to Phthalate Esters from House Dust in China and the United States. *Environmental Science & Technology* 2011;45:3788-3794
- 4) U.S.EPA. Child Specific Exposure Factors Handbook. 2011
- 5) Ait Bamai, Y.; Araki, A.; Kawai, T.; Tsuboi, T.; Yoshioka, E.; Kanazawa, A.; Cong, S.; Kishi, R. Comparisons of urinary phthalate metabolites and daily phthalate intakes among Japanese families. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218:461-470
- 6) Ait Bamai, Y.; Shibata, E.; Saito, I.; Araki, A.; Kanazawa, A.; Morimoto, K.; Nakayama, K.; Tanaka, M.; Takigawa, T.; Yoshimura, T.; Chikara, H.; Saijo, Y.; Kishi, R. Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *The Science of the total environment* 2014;485-486c:153-163
- 7) Bornehag, C.G.; Sundell, J.; Weschler, C.J.; Sigsgaard, T.; Lundgren, B.; Hasselgren, M.; Hagerhed-Engman, L. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: A nested case-control study. *Environmental Health Perspectives* 2004;112:1393-1397
- 8) Correia-Sa, L.; Schutze, A.; Norberto, S.; Calhau, C.; Domingues, V.F.; Koch, H.M. Exposure of Portuguese children to the novel non-phthalate plasticizer di-(iso-nonyl)-cyclohexane-1,2-dicarboxylate (DINCH). *Environ Int* 2017;102:79-86
- 9) EFSA. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact to Food (AFC) on a Request Related to a 12th List of Substances for Food Contact Materials.; 2006
- 10) Garí, M.; Koch, H.M.; Pálmke, C.; Jankowska, A.; Wesolowska, E.; Hanke, W.; Nowak, D.; Bose-O'Reilly, S.; Polańska, K. Determinants of phthalate exposure and risk assessment in children from Poland. *Environment International* 2019;127:742-753
- 11) Guo, Y.; Kannan, K. Comparative Assessment of Human Exposure to Phthalate Esters from House Dust in China and the United States. *Environmental Science & Technology* 2011;45:3788-3794
- 12) Koike, E.; Yanagisawa, R.; Sadakane, K.; Inoue, K.; Ichinose, T.; Takano, H. Effects of diisononyl phthalate on atopic dermatitis in vivo and immunologic responses in vitro. *Environ Health Perspect* 2010;118:472-478
- 13) Lessmann, F.; Correia-Sa, L.; Calhau, C.; Domingues, V.F.; Weiss, T.; Bruning, T.; Koch, H.M. Exposure to the plasticizer di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEHTP) in Portuguese children - Urinary metabolite levels and estimated daily intakes. *Environ Int* 2017;104:25-32
- 14) Schwedler, G.; Conrad, A.; Rucic, E.; Koch, H.M.; Leng, G.; Schulz, C.; Schmied-Tobies, M.I.H.; Kolossa-Gehring, M. Hexamoll® DINCH and DPHP metabolites in urine of children and adolescents in Germany. Human biomonitoring results of the German Environmental Survey GerES V, 2014-2017. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2019:113397
- 15) U.S.EPA. Child Specific Exposure Factors Handbook. 2011
- 16) 塩ビ工業・環境協会. 可塑剤の生産量に占めるフタル酸系の割合. 2014
- 17) 可塑剤工業会. 可塑剤出荷構成比. 2017

表 7-1 分析対象化合物

親化合物		代謝物	
DiBP	di iso butyl phthalate	MiBP	mono iso butyl phthalate
DnBP	dibutyl phthalate	MnBP	monobutyl phthalate
BBzP	Butylbenzyl phthalate	MBzP	monobenzyl phthalate
DEHP	di (2-ethylhexyl) phthalate	MEHP	mono (2-ethylhexyl) phthalate
		MEHHP	mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate
		MEOHP	mono (2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate
		MECPP	mono (2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate
DiNP	di-iso-nonyl phthalate	MiNP	mono-iso-nonyl phthalate
		OH-MiNP	mono (4-methyl-7-hydroxyloctyl) phthalate
		cx-MiNP	mono (4-methyl-7-carboxyheptyl) phthalate
DEHTP	di (2-ethylhexyl) terephthalate	MEHTP	mono (2-ethylhexyl) terephthalate
		5OH-MEHTP	mono (2-ethyl-5hydroxyhexyl) terephthalate
		5cx-MEHTP	mono (2-ethyl-5carboxyhexyl) terephthalate
DPHP	di (2-propylheptyl) phthalate	6OH-MPHP	mono (2-propyl-6hydroxyheptyl) phthalate
		6cx-MPHP	mono (2- propyl -6carboxyhexyl) phthalate
		6oxo-MPHP	mono (2-propyl-6oxoheptyl) phthalate
DINCH	di(isononyl)cyclohexane-1,2-dicarboxylate	MINCH	cyclohexane-1,2- dicarboxylic mono isononyl ester
		OH-MINCH	cyclohexane-1,2- dicarboxylic mono hydroxyisononyl ester
		cx-MINCH	cyclohexane-1,2- dicarboxylic mono carboxyisononyl ester
DEHA	di (2-ethylhexyl) adipate	MEHA	mono (2-ethylhexyl) adipate
		5OH-MEHA	mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) adipate
		5oxo-MEHA	mono (2-ethyl-5-oxohexyl) adipate

表7-2 フタル酸エステル類および代替化合物尿中代謝物分析条件

測定機種	LC: ACQUITY UPLC H-Class Quarternary Solvent Manager (QSM)
	MS: Xevo TQ-S micro
カラム	分析カラム CSH Phenyl Hexyl (2.1×50 mm,1.7 mm)
	ガードカラム CSH Phenyl Hexyl (2.1×5 mm,1.7 mm)
	RTGカラム Atlantis T3 (2.1×50 mm, 3mm)
移動相	A: 5mM 酢酸アンモニウム含有水溶液
	B: 5mM 酢酸アンモニウム含有 90%メタノール水溶液
カラム温度	40℃
流速	0.25 mL/min
試料注入量	40uL
測定モード	ESI-negative

表7-3-1 グラジエント条件 (フタル酸エステル類)

Time (mins)	Initial	0.5	1	10	11	15	15.1	23	23.1	30
%A	90	90	70	65	55	52.5	35	25	90	90
%B	10	10	30	35	45	47.5	65	75	10	10

A: 5 mM NH₄HCO₃ in water ; B: 5 mM NH₄HCO₃ in 95% methanol

表7-3-2 グラジエント条件 (フタル酸エステル代替化合物)

Time (min)	Initial	0.5	1	10	23	28	28.1	38
%A	90	90	70	65	5	5	90	90
%B	10	10	30	35	95	95	10	10

A: 5 mM NH₄HCO₃ in water ; B: 5 mM NH₄HCO₃ in 95% methanol

表7-4-1 モニターイオン（フタル酸エステル類）

	Quantification Ion	Confirmation Ion 1	Confirmation Ion 2	Quantification Ion		Confirmation Ion	
	Precursor/Product	Precursor/Product	Precursor/Product	Cone (V)	Collision (eV)	Cone (V)	Collision (eV)
<i>Native Compounds</i>							
MiBP	220.82 > 76.93	220.82 > 133.98		15	19	15	12
MnBP	220.82 > 76.93	220.82 > 76.93		10	17	10	14
MBzP	254.79 > 76.86	254.79 > 104.42		10	21	10	15
MEHP	277.05 > 133.91	277.05 > 126.95		9	14	9	18
MEOHP	290.98 > 143.03	290.98 > 120.89		18	12	18	16
MEHHP	292.93 > 145.03	292.93 > 120.88		10	13	10	18
MECPP	306.98 > 158.98	306.98 > 112.87		9	11	9	29
MiNP	291.15 > 141.07	291.15 > 76.99		18	17	18	25
OH-MiNP	307.27 > 120.95	307.27 > 159.10	307.27 > 76.99	18	18	18	16
cx-MiNP	321.00 > 173.04	321.00 > 120.95	321.00 > 76.93	15	16	15	25
<i>Labeled internal standards</i>							
MiBP-d ₄	224.82 > 80.96	224.82 > 138.00		15	19	15	12
MnBP- ¹³ C ₄	224.76 > 71.00	224.76 > 78.95		10	17	10	14
MBzP- ¹³ C ₄	258.84 > 106.95	258.41 > 76.41		10	21	10	15
MEHP- ¹³ C ₄	281.09 > 136.91	281.09 > 127.20		9	14	9	15
MEOHP- ¹³ C ₄	294.84 > 143.02	294.84 > 123.88		18	12	18	16
MEHHP- ¹³ C ₄	296.73 > 123.88	296.73 > 145.04		10	13	10	18
MECPP- ¹³ C ₄	310.97 > 159.04	310.97 > 113.01		9	11	9	29
MiNP- ¹³ C ₄	294.70 > 141.13	294.70 > 78.95		18	17	18	25
OH-MiNP-d ₄	311.21 > 124.98	311.21 > 159.09		18	18	18	16
cx-MiNP-d ₄	325.06 > 173.09	325.06 > 124.98		15	16	15	25

表7-4-2 モニターイオン（フタル酸エステル代替化合物）

	Compound	Precursor ion (Da)	Product ion (Da)	Dwell (s)	Cone (V)	Collision (eV)
Function 1 (20.50 - 28.00 mins)	MEHA-1	257.2	127.0		10	10
	MEHA-2	257.2	83.0		10	10
	MEHTP-1	277.1	233.0		30	10
	MEHTP-2	277.1	121.0		30	15
	MINCH-1	297.0	153.0		30	10
	MINCH-2	297.0	109.0		30	15
	MINCH-d2-1	299.0	153.0		30	10
	MINCH-d2-2	299.0	109.0	0.02	30	15
	HO-MINCH-1	313.2	153.0		30	10
	HO-MINCH-2	313.2	109.0		30	15
	6HO-MPHP-1	321.2	121.0		30	10
	6HO-MPHP-2	321.2	173.0		30	10
	24-DEHTM-1	433.1	389.0		25	20
	24-DEHTM-2	433.1	290.0		25	25
Function 2 (5.50 - 13.00 mins)	5oxo-MEHA-1	271.1	82.9			10
	5oxo-MEHA-2	271.1	127.0			10
	HO-MEHA-1	273.1	82.9	0.03	10	10
	HO-MEHA-2	273.1	127.0			10
	5cx-MEHTP-1	307.0	165.0			10
	5cx-MEHTP-2	307.0	121.0			10
	5cx-MEHTP-d4-1	311.0	169.0			10
	5cx-MEHTP-d4-2	311.0	125.0			10
	Cx-MINCH-1	327.2	173.0			10
	Cx-MINCH-2	327.2	153.0			15
	Cx-MINCH-d2-1	329.2	175.0	0.02	30	10
	Cx-MINCH-d2-2	329.2	153.0			15
	6cx-MPHP-1	335.2	187.0			10
	6cx-MPHP-2	335.2	121.0			15
6cx-MPHP-d4-1	339.2	187.0			10	
6cx-MPHP-d4-2	339.2	125.0			15	
F3 (13.0-16.5 mins)	HO-MEHTP-1	293.1	121.0	0.05	30	10
	HO-MEHTP-2	293.1	77.0	0.05	30	20

Function 4 (16.5 - 20.50 mins)	HO-MINCH-1	313.2	153.0			10
	HO-MINCH-2	313.2	109.0			15
	HO-MINCH-d4-1	317.2	153.0			10
	HO-MINCH-d4-2	317.2	109.0			15
	6oxo-MPHP-1	319.1	171.0			10
	6oxo-MPHP-2	319.1	121.0			15
	6HO-MPHP-1	321.1	121.0	0.02	30	10
	6HO-MPHP-2	321.1	173.0			10
	6oxo-MPHP-d4-1	323.1	125.0			15
	6oxo-MPHP-d4-2	323.1	171.0			10
	6HO-MPHP-d4-1	325.1	125.0			10
	6HO-MPHP-d4-2	325.1	173.0			15

表7-5

	F _{UE}	MW _{parent}	MW _{metabolite}	Reference of F _{ue}
MEHTP		390.56	278.34	
5OH-MEHTP	0.017		294.34	Lessmann et al., 2016
5Cx-MEHTP	0.122		308.33	Lessmann et al., 2016
6HO-MPHP	0.099	446.7	322.4	Leng et al., 2014
6Cx-MPHP	0.42		335.4	Leng et al., 2014
6oxo-MPHP	0.126		320.4	Leng et al., 2014
MINCH	0.65	424.7	314	Koch et al., 2013
HO-MINCH	0.955		314.4	Koch et al., 2013
Cx-MINCH	0.167		344	Koch et al., 2013
MEHA		370.6	258.4	
5HO-MEHA	0.067		274.4	Nehring et al., 2020
5oxo-MEHA	0.047		272.4	Nehring et al., 2020
MiBP	0.7	278.35	222.2	Koch et al., 2012
MnBP	0.84	278.35	222.2	Koch et al., 2012
MBzP	0.73	312.37	256.2	Anderson et al. 2001
MEHP	0.059	390.56	378.3	Koch et al., 2005
MEOHP	0.15		292.3	Koch et al., 2005
MEHHP	0.233		294.3	Koch et al., 2005
MECPP	0.185		308.3	Koch et al., 2005
MiNP	0.0212	418.61	292.4	Koch and Angerer, 2007
OH-MiNP	0.184		308.4	Koch and Angerer, 2007
cx-MiNP	0.0907		334.4	Koch and Angerer, 2007

表7-6 7歳児のフタル酸エステル類および代替化合物の尿中代謝物濃度 (ng/mL)

	LOQ	DF%	Min	25th%	Median	75th%	Max
Phthalate metabolites							
MiBP	0.95	98.9	<LOQ	5.29	8.29	12.2	381
MnBP	0.78	100	0.77	15.1	25.6	42.3	213
MBzP	0.1	97.8	<LOQ	1.32	1.69	2.55	354
MEHP	0.15	100	0.15	2.00	3.37	5.12	16.2
MEOHP	0.05	100	0.05	8.7	15.1	24.5	60.3
MEHHP	0.15	100	0.15	11.2	20.2	35.3	108
MECPP	0.12	100	0.12	15.6	27.3	47.8	115
MiNP	0.09	100	0.7	0.87	1.05	1.35	5.1
OH-MiNP	0.05	92	<LOQ	1.00	2.15	4.62	30.7
cx-MiNP	0.11	100	0.67	1.70	2.5	3.47	16.7
Alternative phthalate metabolites							
MEHTP	0.2	14	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2
5HO-MEHTP	0.1	63.4	<LOQ	<LOQ	0.13	0.225	7.1
5Cx-MEHTP	0.05	93.5	<LOQ	0.18	0.35	0.73	136
6HO-MPHP	0.1	54.8	<LOQ	0.17	0.18	0.24	3.35
6Cx-MPHP	0.1	55.9	<LOQ	<LOQ	0.13	0.19	1.36
6oxo-MPHP	0.1	28	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.1	3.95
MINCH	0.05	3.2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.15
HO-MINCH	0.05	51.6	<LOQ	<LOQ	0.05	0.13	3.77
Cx-MINCH	0.1	8.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.05	0.62
MEHA	0.4	25.8	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.33
5HO-MEHA	0.2	14	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.78
5oxo-MEHA	0.2	11.8	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.35

LOQ: limit of quantification ; DF:detection frequency

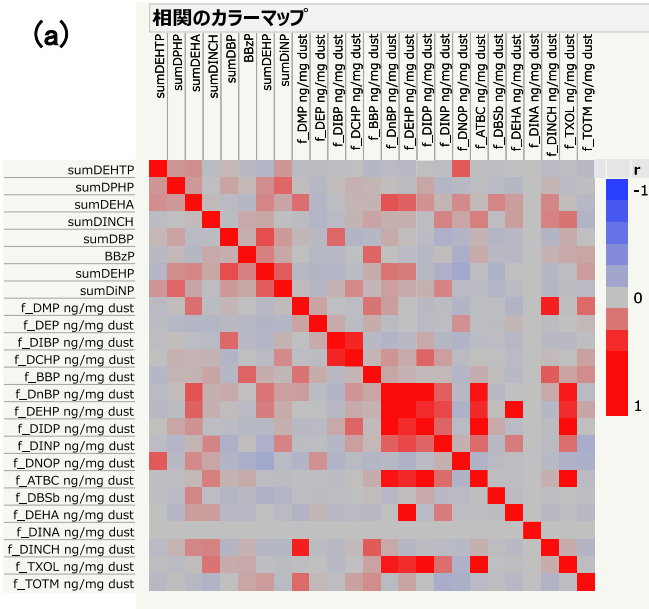
表7-7 ハウスダスト中フタル酸エステル類および代替化合物の濃度 (µg/g dust)

	LOQ	DF%	Min	25th%	Median	75th%	Max
<i>Floor dust (n=88; µg/g dust)</i>							
DMP	2	9.1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	10.43
DEP	2	22.7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	20.39
DIBP	2	92.0	<LOQ	3.56	6.81	20.1	571.48
DCHP	2	8.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	4.96
BBzP	1	76.1	<LOQ	1.02	2.24	7.02	57.31
DnBP	1	98.9	1	32	65	118	927
DEHP	2	100	530	1436	1976	3180	11790
DIDP	1	85.2	<LOQ	4.34	8.62	26.0	1608
DINP	20	100.0	70	153	237	360	1959
DNOP	1	20.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	5.37
ATBC	2	75.0	<LOQ	1.65	6.33	20.1	394
DBSb	2	1.1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3.71
DEHA	2	81.8	<LOQ	9.75	20.8	38.2	677
DINA	10	0.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
DINCH	2	94.3	<LOQ	3.16	5.96	11.1	167
TXOL	2	88.6	<LOQ	4.04	8.59	20.9	311
TOTM	2	100	6.04	13.9	20.4	29.5	85.9
<i>Multi-surface dust (n=80; µg/g dust)</i>							
DMP	2	2.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	6.45
DEP	2	1.3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2.46
DIBP	2	92.5	<LOQ	2.96	5.34	8.48	171
DCHP	2	2.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	19
BBzP	1	50.0	<LOQ	0.5	0.79	2.53	343
DnBP	1	100	2.3	17.5	25.3	50.3	691
DEHP	2	100	184	946	1849	3181	7447
DIDP	1	75.0	<LOQ	0.89	4.76	8.62	101
DINP	20	98.8	18	80	137	312	3595
DNOP	1	47.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.81	663
ATBC	2	55.0	<LOQ	<LOQ	2.8	9.45	247
DBSb	2	1.3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2.97
DEHA	2	78.8	<LOQ	3.9125	13.5	21.3	106
DINA	10	1.3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	20
DINCH	2	70.0	<LOQ	<LOQ	2.86	5.01	3462
TXOL	2	96.3	<LOQ	10.3	14.5	19.0	232
TOTM	2	100	3.37	6.79	10.7	27.5	505
<i>Box dust (n=57; µg/g dust)</i>							
DMP	2	3.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	8.51
DEP	2	0.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
DIBP	2	50.9	1.02	1.02	2.0	4.11	302
DCHP	2	0.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
BBzP	1	38.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2.43	61
DnBP	1	98.2	<LOQ	11.2	16.8	29.5	84
DEHP	2	100	217	675	945	1479	3098
DIDP	1	100	3.06	5.58	7.54	23.17	90
DINP	20	100	43	76	115	137	810
DNOP	1	8.8	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2.33
ATBC	2	100	1.97	5.75	7.91	11.1	117
DBSb	2	0.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
DEHA	2	100.0	2.79	13.93	21.0	34.9	121
DINA	10	12.3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	61
DINCH	2	93.0	<LOQ	2.94	4.27	6.14	44
TXOL	2	87.7	<LOQ	5.64	9.92	17.7	142
TOTM	2	100	3.57	6.29	9.91	19.9	168

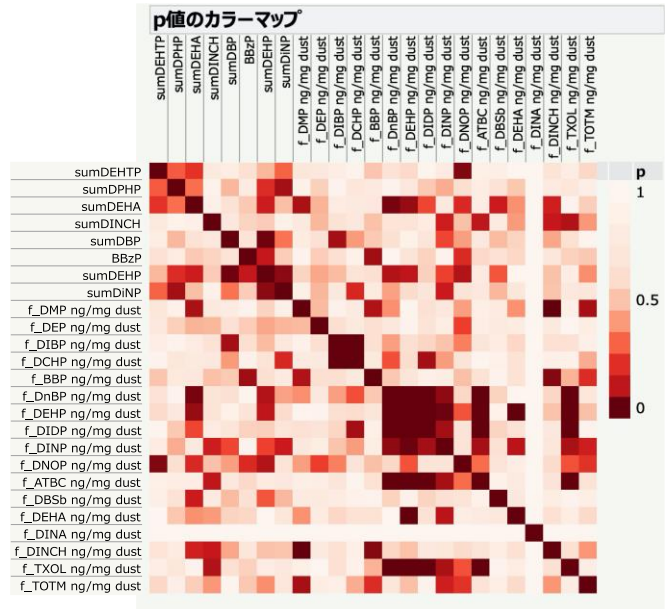
表7-8 尿中代謝物濃度とハウスダスト中濃度の相関

Urine (ng/mL)	Floor dust (µg/g dust)	Spearman's r	p value	Urine (nM)	Floor dust (µg/g dust)	Spearman's r	p value
MiBP	DIBP	0.42	<0.001	sumDHPH	DEHA	-0.21	0.045
MnBP	DIBP	-0.22	0.037	sumDINP	DINP	0.29	0.006
MnBP	DnBP	0.23	0.035	sumDINCH	DEP	-0.23	0.028
MnBP	DEHP	0.31	0.003	sumDINCH	DNOP	-0.24	0.027
MBzP	BBP	0.57	<0.001	sumDINCH	DEHA	-0.27	0.011
MEHP	DEHP	0.30	0.005	sumDINCH	DINCH	0.26	0.014
MEHP	TOTM	0.23	0.034	sumDEHTP	DnBP	0.21	0.047
MEHHP	DEHP	0.25	0.019	sumDEHP	DEHP	0.27	0.013
MECPP	DEHP	0.25	0.017	sumDEHP	TOTM	0.21	0.044
MEOHP	DEHP	0.29	0.007	BBzP	BBzP	0.57	<0.001
MiNP	DINP	0.30	0.004				
cx-MiNP	DEHP	0.26	0.016				
cx-MiNP	DINP	0.26	0.014				
OH-MiNP	DINP	0.30	0.005				
6Cx-MPHP	DEHP	0.22	0.042				
6Cx-MPHP	DEHA	-0.30	0.005				
5HO-MEHTP	TXOL	0.21	0.045				
5HO-MEHTP	ATBC	0.24	0.027				
5HO-MEHTP	DnBP	0.26	0.014				
5HO-MEHTP	DEHP	0.27	0.011				
5Cx-MEHTP	ATBC	0.23	0.033				
5Cx-MEHTP	DnBP	0.24	0.026				
HO-MINCH	DINCH	0.27	0.012				
Urine (ng/mL)	Multi-surface dust (µg/g dust)	Spearman's r	p value	Urine (nM)	Multi-surface dust (µg/g dust)	Spearman's r	p value
MiBP	DnBP	-0.31	0.006	BBzP	DIBP	-0.24	0.031
MEOHP	ATBC	0.26	0.019	BBzP	DEHA	0.33	0.003
MEHHP	ATBC	0.25	0.026	BBzP	BBzP	0.43	<0.001
MECPP	ATBC	0.25	0.027	sumDBP	DIDP	-0.26	0.023
MBzP	DEHA	0.33	0.003	sumDEHA	ATBC	0.26	0.018
6HO-MPHP	ATBC	0.32	0.004	sumDEHP	ATBC	0.25	0.026
6HO-MPHP	TOTM	0.32	0.004	sumDEHTP	DNOP	-0.28	0.014
6Cx-MPHP	ATBC	0.39	<0.001	sumDEHTP	ATBC	0.24	0.034
6Cx-MPHP	TOTM	0.23	0.042	sumDINCH	DnBP	0.30	0.007
5HO-MEHTP	ATBC	0.30	0.007	sumDINCH	DINCH	0.28	0.011
5Cx-MEHTP	ATBC	0.23	0.043	sumDiNP	DEHP	0.26	0.021
HO-MINCH	DnBP	0.27	0.015	sumDHPH	TOTM	0.33	0.003
HO-MINCH	ATBC	0.22	0.047	sumDHPH	DIDP	0.23	0.044
HO-MINCH	DINCH	0.34	0.002	sumDHPH	ATBC	0.41	<0.001
Urine (ng/mL)	Box dust (µg/g dust)	Spearman's r	p value	Urine (nM)	Box dust (µg/g dust)	Spearman's r	p value
MnBP	DnBP	0.27	0.046	sumDHPH	DIDP	0.33	0.012
MiBP	DIBP	0.37	0.005	sumDEHTP	ATBC	-0.27	0.041
MiBP	TXOL	-0.30	0.022	sumDEHP	DEHP	0.30	0.024
MBzP	BBP	0.46	<0.001	sumDEHA	DIDP	0.36	0.005
MBzP	DnBP	0.33	0.014	sumDEHA	DINP	0.27	0.045
MBzP	DEHA	0.30	0.025	BBzP	BBzP	0.46	<0.001
MEHP	DEHP	0.30	0.022	BBzP	DnBP	0.33	0.014
MEHHP	DEHP	0.29	0.031	BBzP	DEHA	0.30	0.024
MECPP	DEHP	0.30	0.025				
MEOHP	DEHP	0.32	0.015				
OH-MiNP	DEHP	0.26	0.050				
cx-MiNP	DEHP	0.28	0.037				
5Cx-MEHTP	DNOP	-0.28	0.038				
6HO-MPHP	DEHP	0.27	0.039				
6HO-MPHP	DIDP	0.34	0.009				
6oxo-MPHP	DIDP	0.40	0.002				
6oxo-MPHP	DINP	0.27	0.039				
HO-MINCH	DINCH	0.27	0.043				

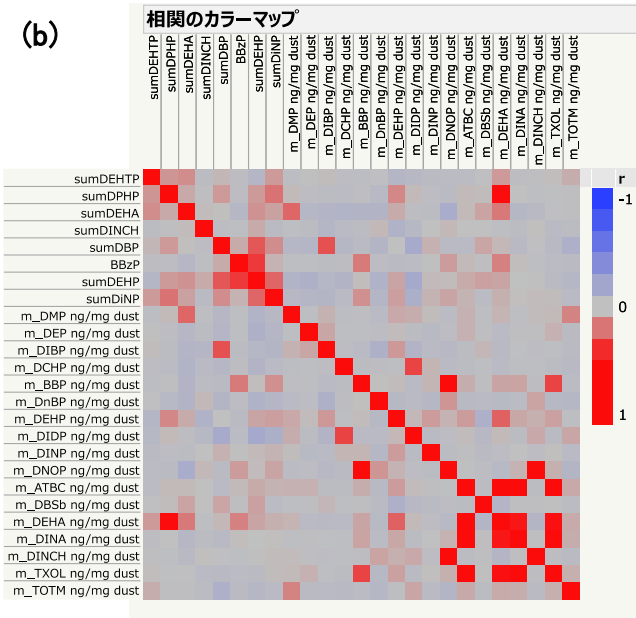
(a)



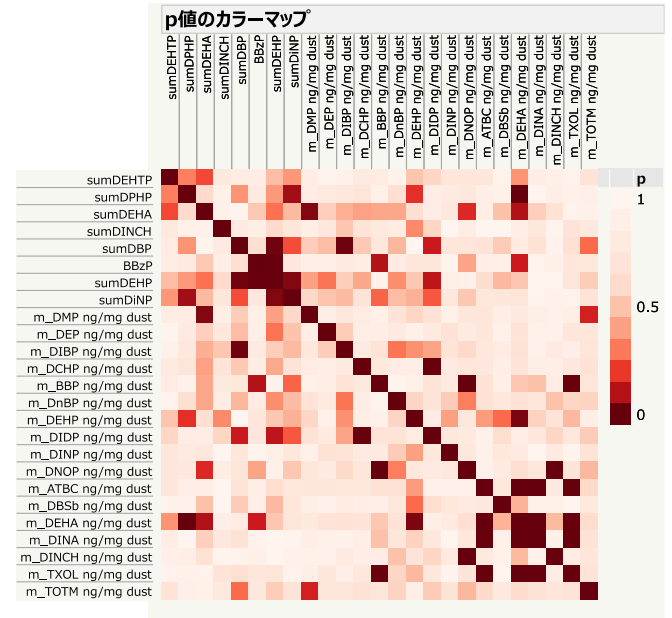
p値のカラーマップ



(b)



p値のカラーマップ



(c)

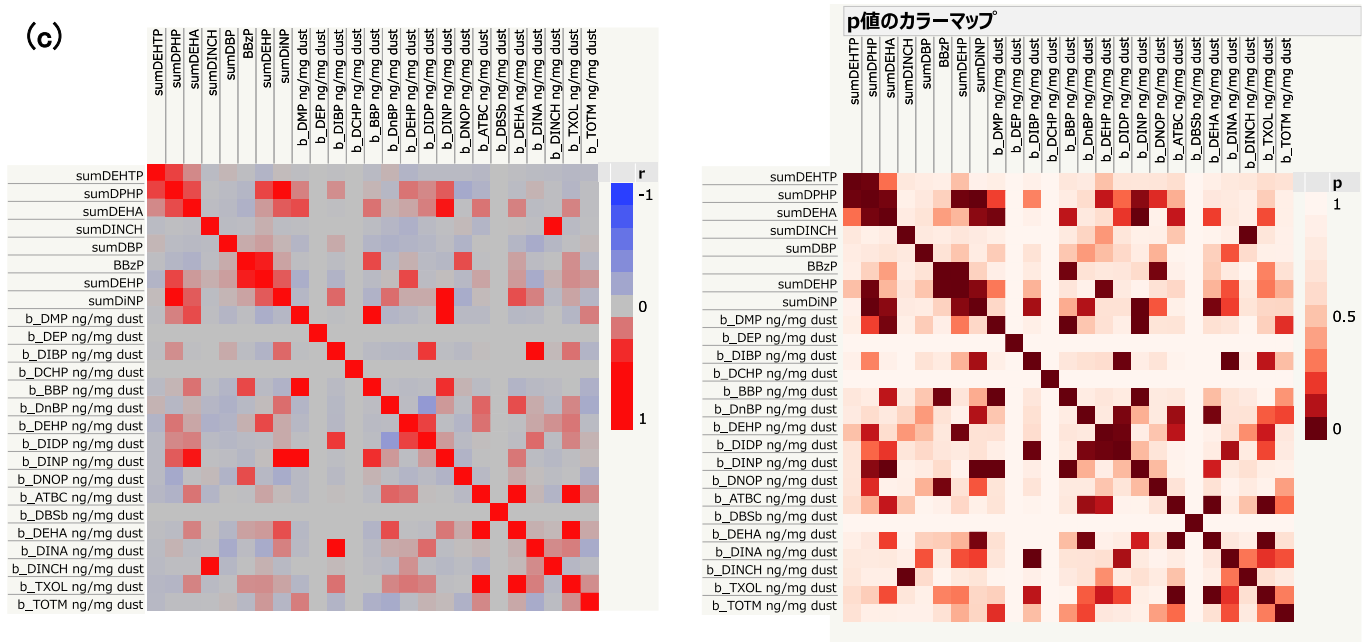


表7-9 ハウスダスト中濃度より推定した1日摂取量 (μg/kg/day)

	MW		Min	25%th	Median	75%th	Max
DMP	194.2	<i>floor</i>	3.E-04	5.E-04	5.E-04	0.001	0.031
		<i>multi-surface</i>	8.E-05	1.E-04	1.E-04	2.E-04	0.018
		<i>box</i>	1.E-04	2.E-04	2.E-04	2.E-04	0.025
DEP	222.2	<i>floor</i>	0.001	0.001	0.001	0.002	0.041
		<i>multi-surface</i>	4.E-05	6.E-05	7.E-05	8.E-05	0.005
		<i>box</i>	1.E-04	2.E-04	2.E-04	2.E-04	3.E-04
DnBP	278.3	<i>floor</i>	0.002	0.087	0.188	0.342	2.699
		<i>multi-surface</i>	0.007	0.045	0.067	0.138	1.728
		<i>box</i>	0.002	0.031	0.043	0.079	0.255
DiBP	278.3	<i>floor</i>	0.004	0.009	0.016	0.055	1.182
		<i>multi-surface</i>	4.E-04	0.008	0.015	0.024	0.353
		<i>box</i>	0.002	0.003	0.005	0.011	0.604
BBzP	312.4	<i>floor</i>	0.001	0.003	0.006	0.015	0.140
		<i>multi-surface</i>	0.001	0.001	0.002	0.007	1.082
		<i>box</i>	0.001	0.001	0.001	0.007	0.182
DCHP	330.4	<i>floor</i>	3.E-04	4.E-04	4.E-04	5.E-04	0.010
		<i>multi-surface</i>	8.E-05	1.E-04	1.E-04	2.E-04	0.052
		<i>box</i>	7.E-05	1.E-04	1.E-04	1.E-04	2.E-04
DEHP	390.6	<i>floor</i>	1.325	3.439	5.737	8.945	38.44
		<i>multi-surface</i>	0.459	2.353	5.286	8.380	21.69
		<i>box</i>	0.627	1.872	2.643	4.036	8.948
DNOP	390.6	<i>floor</i>	3.E-04	0.001	0.001	0.001	0.013
		<i>multi-surface</i>	0.001	0.001	0.002	0.005	2.093
		<i>box</i>	2.E-04	2.E-04	2.E-04	3.E-04	0.007
DIDP	446.7	<i>floor</i>	0.002	0.010	0.023	0.076	4.385
		<i>multi-surface</i>	0.001	0.003	0.012	0.027	0.271
		<i>box</i>	0.007	0.015	0.022	0.056	0.251
DiNP	418.6	<i>floor</i>	0.187	0.397	0.650	1.001	5.368
		<i>multi-surface</i>	0.057	0.215	0.373	0.878	8.139
		<i>box</i>	0.096	0.198	0.285	0.360	2.419
ATBC	402.5	<i>floor</i>	0.003	0.005	0.016	0.061	1.074
		<i>multi-surface</i>	0.002	0.003	0.008	0.025	0.825
		<i>box</i>	0.005	0.015	0.021	0.027	0.342

DBSb	314.5	floor	3.E-05	5.E-05	6.E-05	6.E-05	0.011
		multi-surface	4.E-05	6.E-05	7.E-05	8.E-05	0.008
		box	7.E-05	1.E-04	1.E-04	1.E-04	2.E-04
DEHA	370.6	floor	0.003	0.025	0.061	0.091	2.208
		multi-surface	0.003	0.010	0.037	0.057	0.331
		box	0.008	0.038	0.059	0.100	0.351
DINA	398.6	floor	2.E-04	2.E-04	3.E-04	3.E-04	4.E-04
		multi-surface	2.E-04	3.E-04	3.E-04	4.E-04	0.066
		box	0.002	0.003	0.003	0.004	0.122
DINCH	424.7	floor	0.005	0.008	0.014	0.028	0.500
		multi-surface	0.003	0.004	0.008	0.014	10.39
		box	0.005	0.008	0.012	0.016	0.119
TXOL	398.6	floor	0.004	0.010	0.022	0.061	0.849
		multi-surface	0.004	0.025	0.039	0.053	0.774
		box	0.004	0.015	0.025	0.044	0.412
TOTM	546.8	floor	0.019	0.037	0.050	0.081	0.240
		multi-surface	0.010	0.020	0.027	0.079	1.231
		box	0.007	0.018	0.026	0.053	0.469

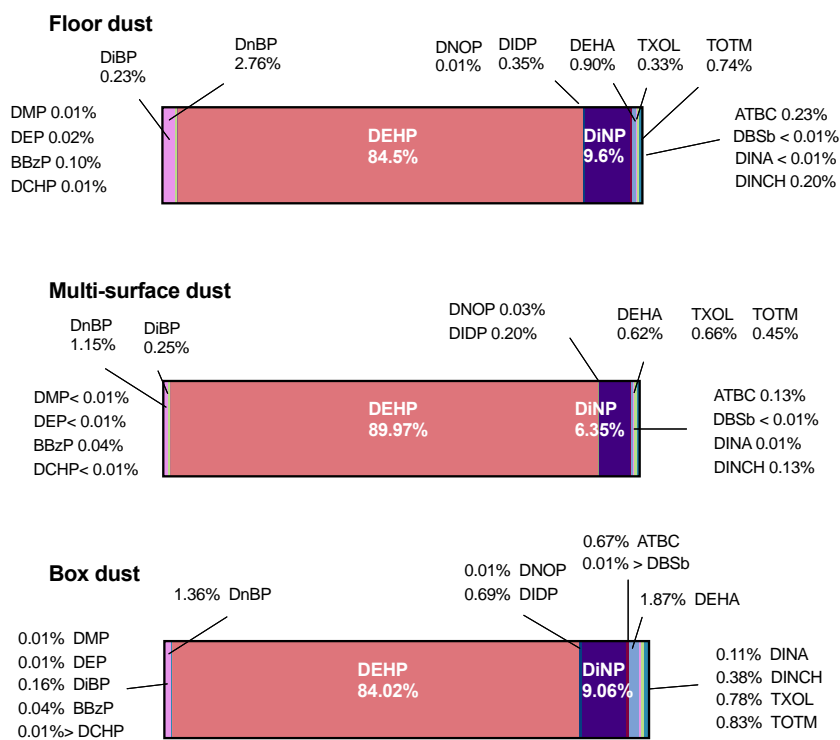


図7-2 各ハウスダストサンプルにおけるダスト中濃度から推定した1日摂取量の割合 (%)

表7-10 尿中代謝物濃度より推定した1日摂取量 (µg/kg/day)

	TDI (ug/kg/day)	Min	25%th	Median	75%th	Max	>TDI(%)
DiBP	10	0.30	1.69	2.65	3.90	122	6.5
DnBP	10	0.25	4.83	8.17	13.53	68.1	40.9
BBzP	500	0.03	0.37	0.47	0.71	98.2	1.1
DEHP	50	0.11	9.16	16.2	27.4	62.7	6.5
DiNP	150	0.34	0.76	1.37	2.13	11.4	0

DEHP	1000	0.04	0.07	0.12	0.21	33.0	0
DPHP	-	0.03	0.06	0.08	0.12	1.77	-
DEHA	300	0.01	0.01	0.01	0.01	0.36	0
DINCH	1000	0.01	0.01	0.02	0.04	0.98	0

TDI: tolerable daily intake

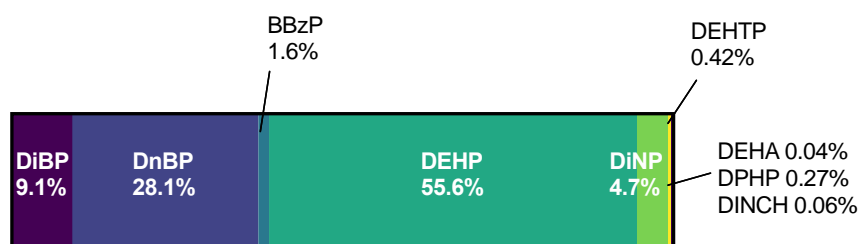


図7-3 フタル酸エステル類および代替化合物の1日摂取量の割合 (%)

表7-11 ハウスダストからの1日摂取量の寄与 (%)

	Floor	Multi-surface	Box
%DI_DnBP	2.3	0.9	0.5
%DI_DiBP	0.7	0.6	0.2
%DI_BBzP	1.2	0.5	0.3
%DI_DEHP	35.4	30.1	15.1
%DI_DiNP	46.0	32.2	22.2
%DI_DINCH	80.6	40.4	53.1

%DI: (DI_{dust}/DI_{urine})*100

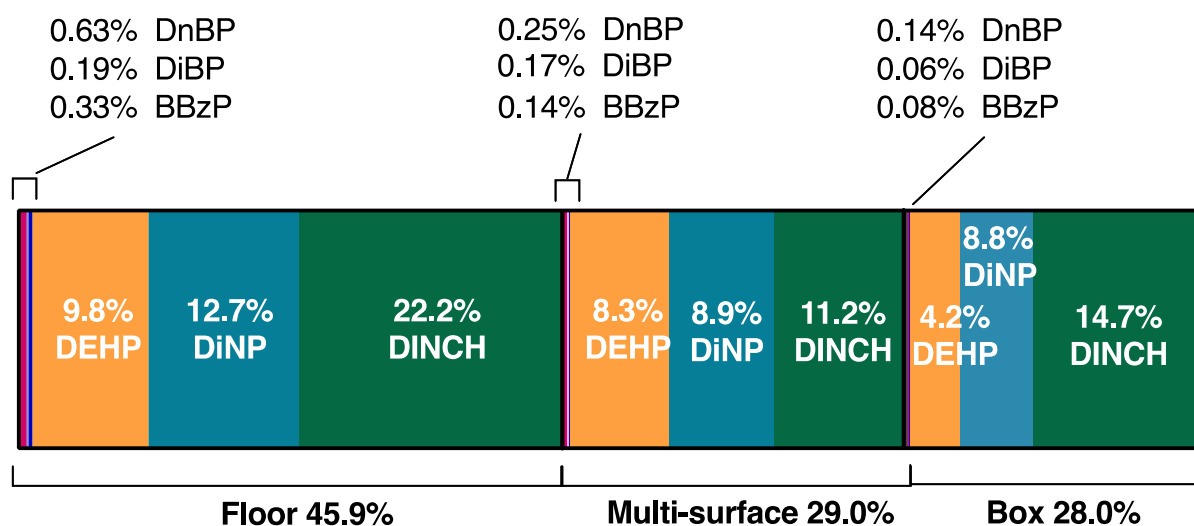


図7-4 ハウスダスト別の1日摂取量の寄与 (%)

表7-12 フタル酸エステル類および代替化合物の尿中代謝物濃度とアレルギーとの関連

	w/o Asthma			with Asthma			p-value	w/o Rhinocon			with Rhinocon			p-value	w/o Eczema			with Eczema			p-value
	Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th		Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th		Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th	
<i>ng/mL</i>																					
5HO-MEHTP	0.13	0.10	0.23	0.13	0.10	0.22	0.793	0.13	0.10	0.22	0.13	0.10	0.27	0.624	0.12	0.10	0.20	0.16	0.10	0.25	0.135
5Cx-MEHTP	0.35	0.18	0.76	0.34	0.16	0.73	0.775	0.31	0.18	0.68	0.47	0.15	1.64	0.479	0.31	0.17	0.64	0.50	0.18	0.87	0.223
6HO-MPHP	0.18	0.16	0.24	0.19	0.17	0.27	0.428	0.18	0.17	0.24	0.19	0.17	0.24	0.750	0.18	0.17	0.24	0.19	0.16	0.23	0.721
6Cx-MPHP	0.11	0.06	0.21	0.14	0.06	0.18	0.720	0.12	0.06	0.19	0.13	0.06	0.19	0.921	0.13	0.06	0.19	0.10	0.06	0.19	0.623
HO-MINCH	0.03	0.03	0.11	0.05	0.03	0.18	0.562	0.05	0.03	0.15	0.03	0.03	0.05	0.088	0.05	0.03	0.12	0.05	0.03	0.16	0.807
MiBP	8.93	5.51	13.05	6.68	4.05	9.01	0.031	7.89	5.12	12.24	8.30	5.49	9.58	0.941	7.89	4.82	12.44	8.31	5.53	10.36	0.989
MnBP	26.0	14.9	42.3	19.7	16.1	40.7	0.445	26.0	15.1	43.3	19.4	14.9	41.4	0.375	25.5	15.4	41.1	25.6	13.1	42.4	0.829
MBzP	1.75	1.31	2.83	1.56	1.32	2.13	0.341	1.70	1.40	2.52	1.32	1.22	8.33	0.509	1.61	1.31	2.35	1.94	1.47	4.09	0.113
MEHP	2.97	1.93	4.55	3.73	2.16	5.83	0.175	3.37	2.04	5.12	3.02	1.74	4.90	0.796	3.60	2.00	5.61	3.02	1.93	4.55	0.537
MEOHP	14.4	8.8	24.3	16.2	8.0	28.5	0.513	15.1	9.5	25.3	13.1	7.3	23.0	0.386	16.1	8.7	24.5	13.1	7.4	24.3	0.595
MEHHP	18.7	11.4	34.6	20.2	10.5	35.9	0.632	21.9	11.7	34.9	19.5	9.2	35.4	0.389	22.4	10.8	34.9	18.5	11.9	35.4	0.639
MECPP	27.0	16.0	45.3	28.9	14.4	56.6	0.571	27.3	16.3	46.1	25.3	13.1	53.7	0.516	28.9	15.1	46.1	25.3	16.0	50.6	0.715
MiNP	1.04	0.85	1.30	1.07	0.90	1.53	0.380	1.04	0.87	1.33	1.11	0.86	1.52	0.572	1.03	0.85	1.26	1.12	0.93	1.80	0.046
OH-MiNP	1.95	0.81	3.62	2.45	1.26	5.14	0.306	2.01	1.00	4.26	2.65	0.33	4.82	1.000	1.94	0.65	3.58	3.59	1.71	5.39	0.026
cx-MiNP	2.42	1.67	3.35	2.65	1.62	3.62	0.703	2.48	1.76	3.65	2.50	1.46	2.80	0.499	2.42	1.63	3.28	2.96	1.97	3.82	0.116
<i>nM</i>																					
sumDEHTP	2.16	1.23	3.74	2.25	1.15	4.80	0.878	2.24	1.21	3.83	2.16	1.28	6.35	0.547	2.05	1.21	3.75	2.69	1.28	5.32	0.250
sumDPPHP	1.08	0.79	1.62	1.13	0.82	1.80	0.544	1.08	0.79	1.66	1.09	0.84	1.72	0.779	1.09	0.80	1.75	1.05	0.79	1.65	0.645
sumDEHA	0.57	0.57	2.42	0.57	0.57	1.50	0.138	0.57	0.57	2.28	0.57	0.57	0.57	0.063	0.57	0.57	2.28	0.57	0.57	1.78	0.779
sumDINCH	0.24	0.14	0.54	0.21	0.14	0.75	0.747	0.26	0.14	0.55	0.14	0.14	0.69	0.351	0.23	0.14	0.53	0.29	0.14	0.67	0.627
sumDBP	169	105	272	122	95	212	0.131	167	98	259	122	109	228	0.590	178	99	270	161	97	228	0.482
BBzP	6.82	5.12	11.03	6.11	5.15	8.28	0.343	6.64	5.47	9.82	5.16	4.76	32.5	0.516	6.27	5.12	9.17	7.57	5.75	16.0	0.111
sumDEHP	211	132	374	248	114	426	0.551	227	134	378	211	112	405	0.479	238	123	378	211	125	405	0.646
sumDiNP	19.2	10.4	26.7	18.8	12.3	30.5	0.450	19.2	10.8	30.5	18.8	7.8	29.3	0.891	17.3	10.0	25.2	27.0	15.9	35.0	0.022

Mann-Whitney U test

表7-13 フタル酸エステル類および代替化合物のハウスダスト中濃度とアレルギーとの関連

	w/o Asthma			with Asthma			p-value	w/o Rhinocon			with Rhinocon			p-value	w/o Eczema			with Eczema			p-value
	Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th		Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th		Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th	
<i>Floor dust (µg/g dust)</i>																					
DIBP	6.8	3.7	19.6	6.2	3.1	23.5	0.963	6.7	3.3	18.7	6.9	4.2	27.0	0.457	6.9	3.4	20.8	5.9	3.6	13.9	0.595
BBzP	2.3	0.8	8.7	1.9	1.1	5.4	0.641	1.9	0.8	5.9	3.9	1.4	9.3	0.228	2.0	0.8	6.6	2.6	1.4	8.0	0.325
DnBP	70.3	29.3	117.8	61.5	42.3	117.8	0.670	61.9	30.6	114.1	73.7	45.9	119.7	0.399	67.6	27.6	117.1	61.9	40.7	119.7	0.697
DEHP	1976	1227	3231	2052	1587	3075	0.690	2145	1430	3698	1643	1442	2407	0.062	2046	1459	3186	1878	1191	3197	0.769
DIDP	10.2	5.2	26.0	7.4	3.1	32.5	0.533	9.8	4.4	25.6	8.1	3.7	26.7	0.609	7.5	4.3	21.5	12.3	5.2	37.4	0.416
DINP	241	145	411	227	163	290	0.577	227	149	346	289	184	412	0.307	217	146	360	296	184	362	0.146
ATBC	5.6	1.5	18.7	7.6	2.3	24.9	0.382	5.0	1.5	15.9	20.2	2.3	33.1	0.082	4.9	1.5	15.7	15.3	2.7	25.4	0.134
DEHA	22.5	9.8	39.0	17.7	9.7	36.9	0.840	20.7	3.1	37.2	24.3	16.2	48.9	0.221	20.3	3.1	33.6	32.4	16.3	51.1	0.044
DINCH	5.1	3.1	11.1	7.3	3.2	11.3	0.431	5.5	3.2	10.9	7.2	2.9	11.9	0.702	6.0	3.1	12.8	5.0	3.2	8.6	0.281
TXOL	7.6	3.4	20.9	12.6	7.1	26.7	0.153	7.4	3.9	18.1	15.0	7.6	35.8	0.053	7.4	3.9	18.1	13.9	5.9	32.0	0.079
TOTM	19.8	14.3	30.3	21.9	12.0	28.8	0.959	20.6	13.6	29.4	20.1	15.0	32.5	0.782	21.5	13.9	32.4	20.1	12.2	25.2	0.352
<i>Multi-surface dust (µg/g dust)</i>																					
DIBP	5.3	3.0	8.8	5.6	3.0	6.9	0.537	4.8	2.9	7.4	6.9	5.3	12.1	0.056	5.7	3.0	8.5	4.0	2.8	7.9	0.412
BBzP	1.1	0.5	2.5	0.5	0.5	2.6	0.282	0.5	0.5	2.4	1.8	0.5	4.8	0.155	1.1	0.5	2.7	0.5	0.5	2.0	0.410
DnBP	23.2	15.6	43.7	35.0	22.7	102.4	0.073	25.9	18.0	56.5	23.5	12.1	41.5	0.531	25.6	15.9	55.6	24.0	18.7	49.2	0.922
DEHP	2059	1019	3325	1182	703	2412	0.018	2001	994	3201	1119	495	3030	0.190	1603	936	3023	2062	1043	5012	0.209
DIDP	4.8	0.9	8.4	4.5	1.2	16.1	0.805	4.8	0.8	12.5	4.5	2.1	6.2	0.759	4.8	0.8	14.4	4.7	1.1	6.9	0.720
DINP	137	82	357	142	74	232	0.487	131	79	321	163	81	313	0.514	129	77	273	208	105	441	0.086
ATBC	2.6	1.1	9.6	3.1	1.1	8.8	0.857	2.4	1.1	9.7	4.1	1.1	6.7	0.910	3.5	1.1	9.8	2.1	1.1	8.3	0.663
DEHA	12.8	4.1	23.8	14.7	1.8	18.2	0.797	13.8	4.4	23.8	12.3	1.6	16.2	0.321	12.2	1.6	21.3	17.3	12.3	22.7	0.089
DINCH	3.1	1.4	4.7	2.7	1.4	6.6	0.624	2.9	1.4	4.9	2.9	1.4	5.7	0.928	3.0	1.4	4.8	2.7	1.4	6.0	0.618
TXOL	14.6	10.3	19.0	13.5	10.3	19.2	0.871	13.5	9.3	18.9	16.2	14.5	20.1	0.037	13.7	10.3	19.0	16.3	7.2	19.7	0.579
TOTM	10.6	7.0	21.5	18.3	6.0	31.9	0.718	10.5	6.5	25.5	17.2	7.2	49.1	0.242	10.6	7.2	29.5	12.0	5.8	26.4	0.491
<i>Box dust (µg/g dust)</i>																					
DIBP	2.1	1.0	4.2	1.5	1.0	4.2	0.975	2.1	1.0	3.9	1.5	1.0	5.6	0.929	2.2	1.0	4.6	1.0	1.0	3.8	0.380
BBzP	0.4	0.4	2.2	0.9	0.4	2.7	0.415	0.4	0.4	1.4	2.4	0.9	4.7	0.005	0.4	0.4	2.2	0.4	0.4	2.8	0.649
DnBP	15.8	10.6	29.5	17.0	13.8	29.3	0.618	16.8	11.6	29.7	15.2	7.2	27.3	0.456	15.8	9.8	29.4	19.8	13.8	30.4	0.340
DEHP	900	600	1346	1248	797	1975	0.193	1009	731	1451	863	487	1608	0.482	1009	761	1506	839	507	1323	0.312
DIDP	10.4	5.6	22.6	6.9	5.5	26.8	0.907	10.4	5.6	23.2	6.9	4.8	14.9	0.378	11.3	6.0	26.3	6.7	5.4	9.4	0.198
DINP	100	72	159	118	86	125	0.961	116	74	143	108	81	122	0.714	99.3	78.6	135	121	67.0	172	0.650
ATBC	7.9	5.2	10.0	8.4	6.8	15.4	0.186	8.0	5.8	11.6	7.5	5.4	13.9	0.925	8.0	5.8	10.1	7.0	5.1	14.7	0.963
DEHA	21.0	14.4	38.1	20.1	12.5	33.8	0.632	22.4	14.1	41.5	17.7	12.6	22.2	0.176	20.5	14.7	32.3	27.9	13.3	46.7	0.321
DINCH	4.2	2.9	5.8	5.4	3.3	7.9	0.323	4.4	3.1	6.2	3.9	2.1	5.6	0.304	4.4	2.9	7.5	4.1	3.2	5.3	0.746
TXOL	9.9	5.6	15.8	13.7	5.5	22.0	0.394	11.2	6.0	18.6	6.9	4.4	17.5	0.350	8.8	6.2	17.9	11.4	2.3	17.1	0.802
TOTM	11.4	6.3	21.9	7.7	6.5	11.3	0.236	11.3	6.2	20.9	7.8	6.3	15.0	0.419	9.9	6.3	19.8	10.1	6.1	28.4	0.746

Mann-Whitney U test

表7-14 フタル酸エステル類および代替化合物の一日摂取量とアレルギーとの関連 (µg/kg/day)

	w/o Asthma			with Asthma			p-value	w/o Rhinocon			with Rhinocon			p-value	w/o Eczema			with Eczema			p-value
	Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th		Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th		Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th	
DI_DiBP	2.86	1.76	4.17	2.14	1.30	2.88	0.031	2.52	1.64	3.92	2.66	1.76	3.07	0.937	2.52	1.54	3.98	2.66	1.77	3.31	0.989
DI_DnBP	8.32	4.75	13.51	6.30	5.14	13.02	0.443	8.32	4.82	13.84	6.21	4.77	13.24	0.372	8.15	4.93	13.16	8.17	4.18	13.56	0.825
DI_BBzP	0.49	0.36	0.78	0.43	0.37	0.59	0.341	0.47	0.39	0.70	0.37	0.34	2.31	0.512	0.45	0.36	0.65	0.54	0.41	1.14	0.109
DI_DEHP	15.0	9.40	26.6	17.7	8.05	30.3	0.551	16.2	9.52	26.8	15.0	7.97	28.8	0.48	16.88	8.73	26.84	15.0	8.91	28.77	0.646
DI_DiNP	1.37	0.74	1.90	1.33	0.87	2.17	0.450	1.37	0.76	2.17	1.33	0.55	2.08	0.891	1.23	0.71	1.79	1.92	1.13	2.49	0.021
DI_DEHTP	0.13	0.08	0.23	0.10	0.06	0.23	0.769	0.12	0.07	0.20	0.14	0.06	0.44	0.661	0.10	0.07	0.20	0.15	0.08	0.27	0.269
DI_DPHP	0.08	0.06	0.11	0.08	0.06	0.13	0.571	0.08	0.06	0.12	0.08	0.06	0.12	0.779	0.08	0.06	0.12	0.07	0.06	0.12	0.645
DI_DEHA	0.01	0.01	0.06	0.01	0.01	0.01	0.286	0.01	0.01	0.06	0.01	0.01	0.01	0.097	0.01	0.01	0.06	0.01	0.01	0.01	0.389
DI_DINCH	0.02	0.01	0.04	0.01	0.01	0.05	0.736	0.02	0.01	0.04	0.01	0.01	0.05	0.351	0.02	0.01	0.04	0.02	0.01	0.05	0.627

Mann-Whitney U test

表 7-15 フタル酸エステル類および代替化合物のハウスダストを介した一日摂取量とアレルギーとの関連 (µg/kg/day)

	w/o Asthma			with Asthma			p-value	w/o Rhinocon			with Rhinocon			p-value	w/o Eczema			with Eczema			p-value
	Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th		Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th		Med	25%th	50%th	Med	25%th	50%th	
Floor dust																					
DI_DIBP	0.01	0.01	0.05	0.02	0.01	0.07	0.896	0.01	0.01	0.05	0.02	0.01	0.07	0.348	0.02	0.01	0.06	0.01	0.01	0.04	0.736
DI_BBzP	0.01	0.00	0.02	0.00	0.00	0.01	0.747	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.03	0.233	0.00	0.00	0.02	0.01	0.00	0.01	0.247
DI_DnBP	0.19	0.08	0.36	0.19	0.11	0.33	0.673	0.17	0.08	0.34	0.22	0.13	0.34	0.421	0.19	0.08	0.32	0.17	0.13	0.35	0.559
DI_DEHP	5.45	3.18	9.19	5.74	4.12	7.93	0.673	6.05	3.61	9.35	4.66	3.11	6.81	0.102	6.00	3.43	9.08	5.23	3.40	8.34	0.898
DI_DIDP	0.03	0.01	0.08	0.02	0.01	0.09	0.633	0.03	0.01	0.08	0.02	0.01	0.05	0.669	0.02	0.01	0.06	0.03	0.01	0.11	0.442
DI_DINP	0.65	0.38	1.12	0.64	0.43	0.88	0.680	0.56	0.39	0.98	0.87	0.56	1.02	0.310	0.55	0.38	0.97	0.86	0.56	1.06	0.088
DI_ATBC	0.01	0.00	0.05	0.02	0.01	0.07	0.381	0.01	0.00	0.04	0.06	0.01	0.08	0.065	0.01	0.00	0.04	0.04	0.01	0.08	0.105
DI_DEHA	0.06	0.02	0.09	0.05	0.03	0.10	0.888	0.06	0.01	0.09	0.08	0.04	0.11	0.139	0.05	0.01	0.08	0.08	0.05	0.13	0.019
DI_DINCH	0.01	0.01	0.03	0.02	0.01	0.03	0.288	0.01	0.01	0.03	0.02	0.01	0.03	0.649	0.02	0.01	0.03	0.01	0.01	0.02	0.503
DI_TXOL	0.02	0.01	0.06	0.03	0.02	0.07	0.145	0.02	0.01	0.05	0.05	0.02	0.09	0.052	0.02	0.01	0.05	0.04	0.02	0.09	0.068
DI_TOTM	0.05	0.04	0.08	0.06	0.03	0.08	0.970	0.05	0.04	0.08	0.05	0.04	0.08	0.718	0.05	0.04	0.08	0.05	0.03	0.08	0.652
Multi-surface dust																					
DI_DIBP	0.01	0.01	0.03	0.01	0.01	0.02	0.637	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.03	0.040	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.415
DI_BBzP	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.317	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.186	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.844
DI_DnBP	0.06	0.04	0.11	0.10	0.06	0.27	0.044	0.07	0.05	0.14	0.06	0.04	0.12	0.595	0.07	0.04	0.13	0.08	0.04	0.14	0.865
DI_DEHP	6.07	2.73	9.15	3.09	1.86	6.50	0.041	6.07	2.52	8.46	3.23	1.29	9.05	0.268	4.37	2.31	7.90	7.41	2.63	12.11	0.114
DI_DIDP	0.01	0.00	0.02	0.01	0.00	0.04	0.669	0.01	0.00	0.03	0.01	0.01	0.02	0.889	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00	0.02	0.731
DI_DINP	0.37	0.22	0.89	0.39	0.19	0.71	0.567	0.33	0.22	0.86	0.50	0.17	0.98	0.527	0.33	0.20	0.73	0.58	0.28	1.32	0.062
DI_ATBC	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00	0.02	0.894	0.01	0.00	0.03	0.01	0.00	0.02	0.800	0.01	0.00	0.03	0.00	0.00	0.02	0.840
DI_DEHA	0.04	0.01	0.06	0.04	0.01	0.05	0.794	0.04	0.01	0.06	0.03	0.00	0.04	0.290	0.03	0.01	0.05	0.05	0.03	0.06	0.076
DI_DINCH	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.02	0.560	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.02	0.965	0.01	0.00	0.01	0.01	0.00	0.02	0.814
DI_TXOL	0.04	0.02	0.05	0.04	0.03	0.05	0.894	0.04	0.02	0.05	0.04	0.04	0.05	0.053	0.04	0.03	0.05	0.05	0.02	0.05	0.507
DI_TOTM	0.03	0.02	0.07	0.05	0.02	0.09	0.641	0.02	0.02	0.07	0.04	0.02	0.13	0.244	0.03	0.02	0.08	0.02	0.01	0.07	0.522
Box dust																					
DI_DIBP	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00	0.01	0.784	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.02	0.644	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.349
DI_BBzP	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.457	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.004	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01	0.173
DI_DnBP	0.04	0.03	0.08	0.05	0.04	0.07	0.695	0.04	0.03	0.08	0.04	0.02	0.08	0.615	0.04	0.03	0.08	0.06	0.03	0.08	0.354
DI_DEHP	2.64	1.62	3.48	3.22	2.05	4.94	0.225	2.64	2.02	4.03	2.52	1.24	4.40	0.660	2.72	2.02	4.05	2.35	1.41	3.94	0.425
DI_DIDP	0.03	0.01	0.06	0.02	0.01	0.07	0.860	0.03	0.02	0.06	0.02	0.01	0.04	0.401	0.03	0.02	0.06	0.02	0.01	0.03	0.129
DI_DINP	0.30	0.17	0.39	0.28	0.23	0.35	0.799	0.28	0.19	0.36	0.29	0.21	0.36	0.818	0.28	0.20	0.34	0.35	0.17	0.49	0.415
DI_ATBC	0.02	0.01	0.03	0.02	0.02	0.04	0.142	0.02	0.02	0.03	0.02	0.01	0.04	0.950	0.02	0.02	0.03	0.02	0.01	0.04	0.767
DI_DEHA	0.06	0.04	0.10	0.05	0.04	0.10	0.830	0.06	0.04	0.10	0.05	0.04	0.07	0.285	0.06	0.03	0.09	0.09	0.04	0.12	0.176
DI_DINCH	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.174	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.515	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.781
DI_TXOL	0.02	0.01	0.04	0.04	0.02	0.06	0.300	0.03	0.01	0.04	0.02	0.01	0.05	0.557	0.02	0.02	0.05	0.03	0.01	0.04	0.739
DI_TOTM	0.03	0.02	0.06	0.02	0.02	0.04	0.378	0.03	0.02	0.06	0.02	0.02	0.04	0.557	0.03	0.02	0.05	0.03	0.02	0.07	0.541

Mann-Whitney U test

参考表7-1 DiNP の異なる炭素構造（イソノニルアルコール異性体：DiNP-1, DiNP-2）とその含有率(%)

	INA type 2			INA type 1
	Hellwig and Jackh [27]	Otter [28]	ECPI [29]	ECPI [29]
3-Ethyl-4-methylhexanol-1	1	n.s.	5–10 ^a	5–10 ^a
4,5-Dimethylheptanol-1	23	n.s.	40–45 ^b	45–55 ^b
2,5-Dimethylheptanol-1	n.s.	12		
2-Methyloctanol-1	n.s.	6	35–40 ^c	5–20 ^c
4-Methyloctanol-1	29	<20		
6-Methyloctanol-1	15	<20		
3-Ethylheptanol-1	3	8	n.s.	n.s.
<i>n</i> -Nonanol-1	n.s.	<10	0–10	0–1
Isodecanol	0	0	0	15–25

n.s., Not specified.

^a Sum of methyl ethyl hexanols.

^b Sum of dimethyl heptanols.

^c Sum of methyl octanols.

Koch et al., 2007 より抜粋

Producer	DINP 1	DINP 2	DINP 3
	Polygas based	<i>n</i> -Butene based	<i>n</i> - and iso- Butene based
	68515-48-0	28553-12-0	28553-12-0
BASF	No production	Palatinol N	Palatinol DN (Palatinol DINP) ¹⁾ Production stopped in 1995
Hüls	No production	Vestinol 9	Vestinol N Production stopped in 1986
Exxon	Jayflex DINP ²⁾	Jayflex DINP-S ³⁾ Production stopped in 1992	No production
ICI	Emkarate 9120 ⁴⁾ Production stopped in 1995	No production	No production
Neste	No production	Production stopped in 1991 No information on commercial name	No production
Alusuisse/ Lonza	Production but no information on commercial name	No production	No production
CEPSA / PDL	Minor production stopped in 1992 No information on commercial name	No production	No production

¹⁾ Tentative identification deduced from information on viscosity (BASF, 1982a)

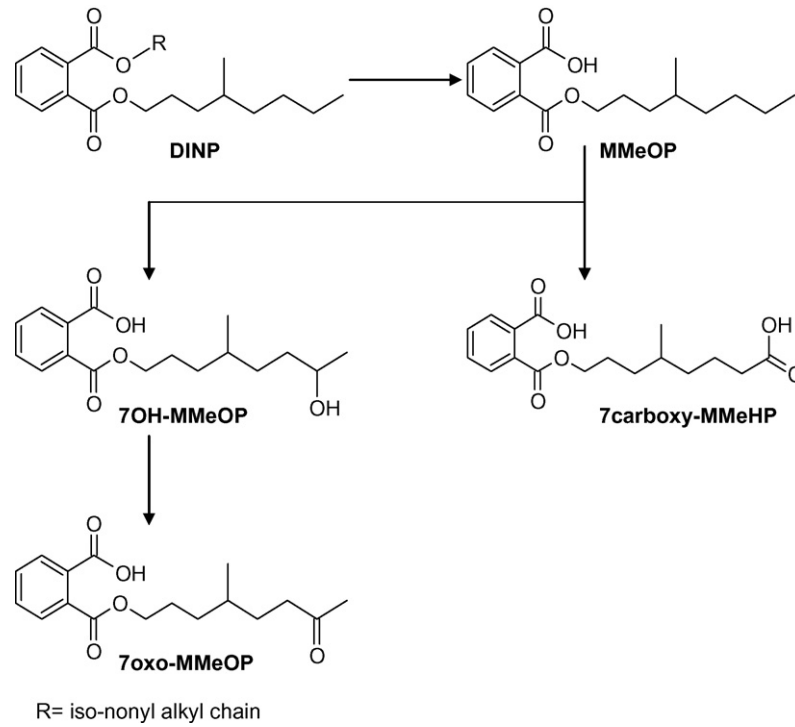
²⁾ Exxon chemical (1995)

³⁾ Exxon chemical Europe (1996a)

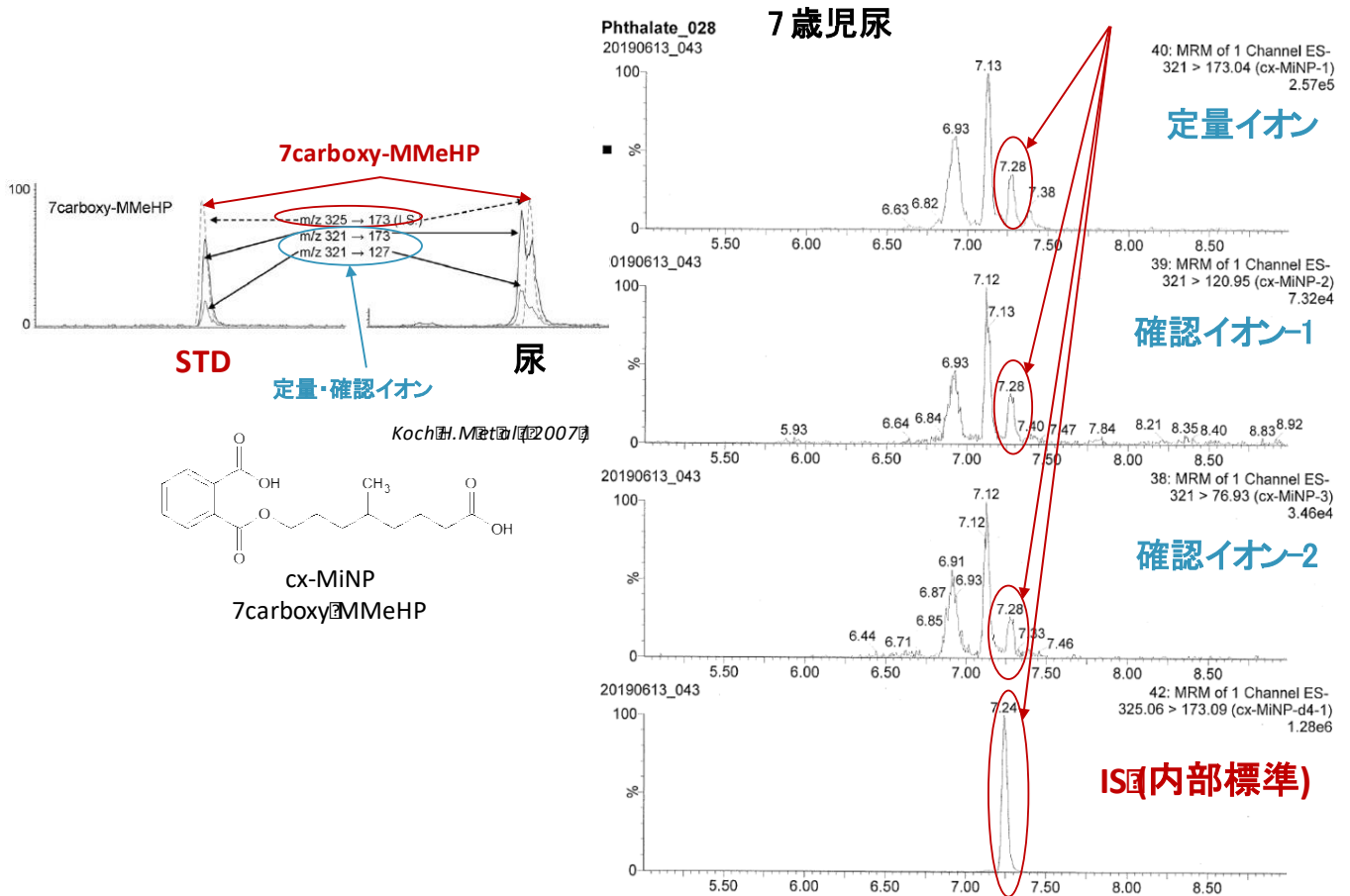
⁴⁾ ICI (1994)

参考表7-2 DiNP異性体の種類と製造業者

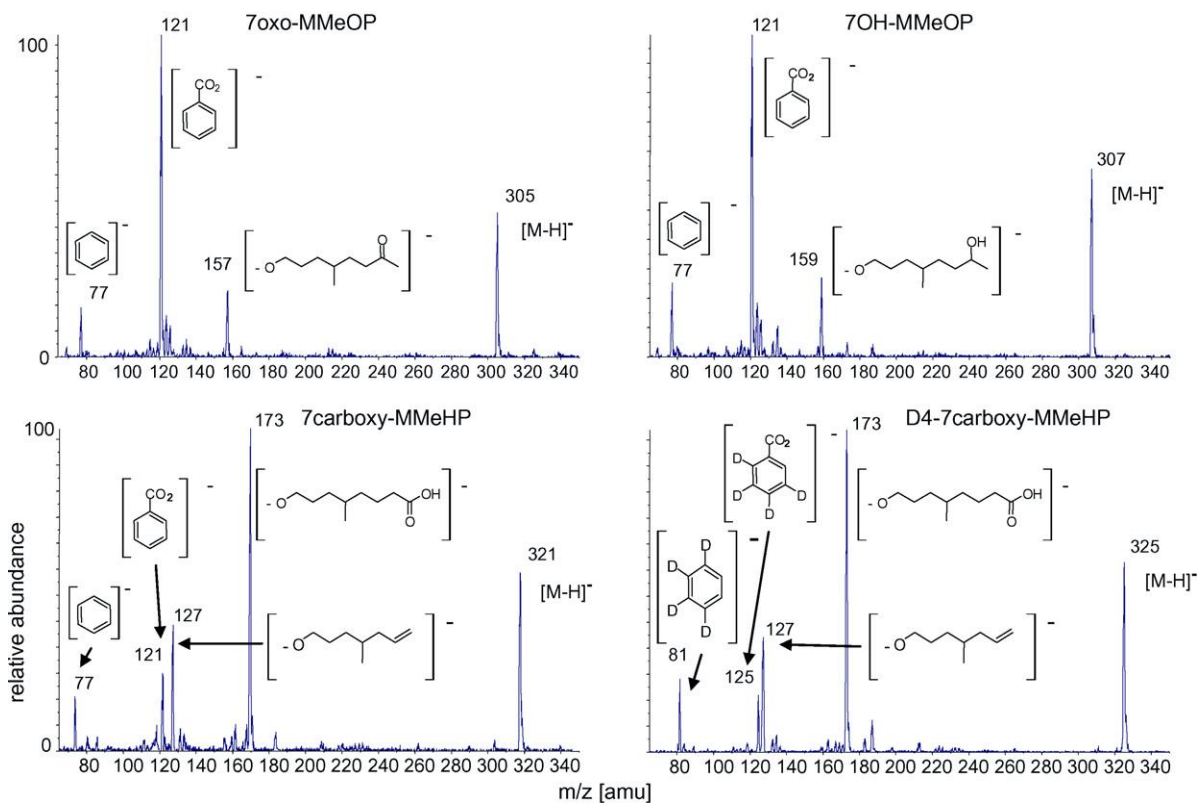
European Union Risk Assessment Report-DINP より抜粋



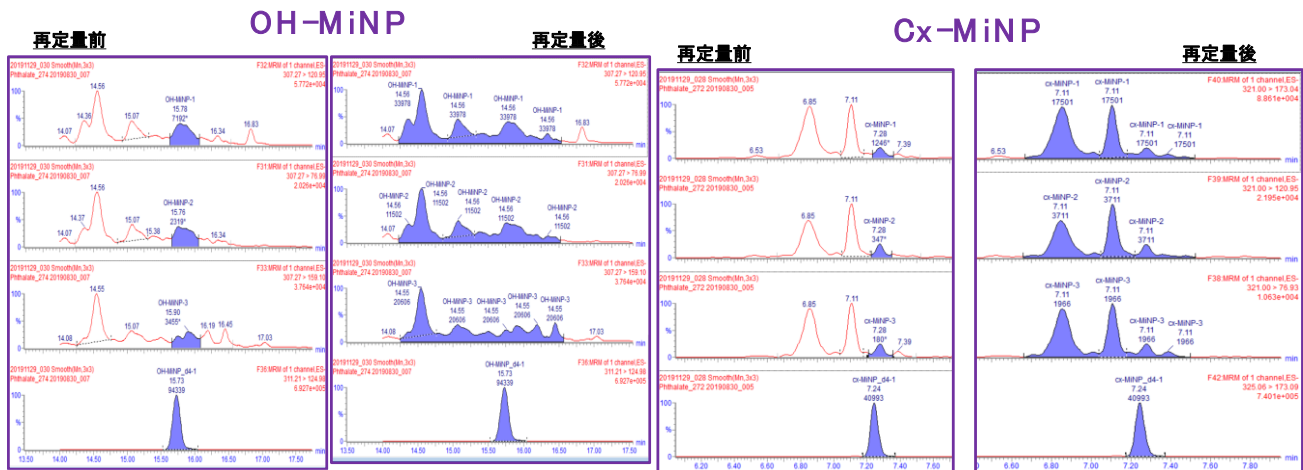
参考図7-1 DiNP 代謝経路 (Koch et al., 2007より抜粋)



参考図7-2 異性体を含めた定量法の検討 cx-MiNPの例



参考図7-3 DiNP代謝物（7oxo-, 7OH-, 7cx-MMeOPと7cx-MMeOP-d4）の定量イオン



参考図7-4 再定量前後のOH-MiNPおよびcx-MiNPのクロマトグラフィーの例
定量イオン(上)、確認イオン-1,-2 (2,3番目)、内標準物質 (IS: 下)

参考表7-3 再定量前と再定量後の比較

	LOQ	DF (%)	25th%	Median	75th%	Max
再定量前						
MiNP	0.09	18.1	<LOQ	0.1	1.6	8.7
OH-MiNP	0.05	33.6	<LOQ	0.1	4.1	9.9
cx-MiNP	0.11	75.8	1.6	1.6	4.1	24.7
再定量後						
MiNP	0.09	94.6	0.38	0.60	1.00	7.73
OH-MiNP	0.05	93.1	1.58	2.97	5.98	64.1
cx-MiNP	0.11	96.9	1.18	1.99	3.58	25.0

LOQ: limit of quantification

参考表7-4 分析バッチごとのretention time window、定量イオンと確認イオンの面積比のRSD

	MiNP					OH-MiNP					cx-MiNP				
	IS		Target		Q1/Q2	IS		Target		Q1/Q2	IS		Target		Q1/Q2
	RT	Start	End	Range (min)	RSD	RT	Start	End	Range (min)	RSD	RT	Start	End	Range (min)	RSD
PM001-044	21.5	21.4	22.2	0.8	0.07	15.78	14	16.6	2.6	0.04	7.02	6.2	7.3	1.1	0.21
PM045-088	21.62	21.6	22.2	0.6	0.12	15.31	14.3	16.2	1.9	0.04	6.99	6.4	7.2	0.8	0.16
PM089-119	21.36	21.3	21.8	0.5	0.11	15.84	14	16.5	2.5	0.03	7.07	6.5	7.2	0.7	0.24

Q1: 定量イオン面積; Q2: 確認イオン面積