尿中代謝物濃度からの DEHP 摂取量推定（試算）

1. 背景

曝露指標として尿中の DEHP 代謝物濃度を用い、各種影響指標をエンドポイントとしたヒトの疫学調査がこれまで多数おこなわれている。このうち、動物試験でも影響が確認されている AGD 短縮 (Swan et al. 2008、Suzuki et al. 2011、Huang et al. 2009)、精子及び性ホルモン (Pan et al. 2006、Hauser et al. 2007、Meeker et al. 2009a) をエンドポイントとした調査を対象に、現時点で提唱されている換算式を用いて、尿中代謝物濃度から DEHP の摂取量への換算を行った。

2. 試算の方法

疫学調査には尿中代謝物濃度をクレアチニン (Cr) 補正值として報告しているものと、そうでないものの 2 通りがあったため、Cr 補正を行っている場合とそうでない場合に分けて換算を行った。いずれの場合も、 F_{UE} としてはこれまでに報告されている Koch ら (2003a)、Koch ら (2004)、Koch ら (2005)、Anderson ら (2011) により報告された値をすべて用いて推定を行った (用いた F_{UE} は次ページ参照)。

(1) 尿中濃度が Cr 補正されている場合

式 [1] (David 2000、Koch et al. 2003a) を用いて試算を行った。Cr 排泄量 (CE) としては、男性 23mg/kg 体重/日、女性 18mg/kg 体重/日を用いた (Harper et al. 1977)。

$$\text{Intake } (\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/g cre}) \times \text{CE } (\text{mg/kg 体重/日})}{F_{UE} \times 1000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{MW_d}{MW_m} \dots [1]$$

(2) 尿中濃度が Cr 補正されていない場合

式 [1] をもとにした式 [2] により試算を行った。1 日尿量としては、男性 1.5L、女性 1.2L を用いた。体重としては、米国人女性 74.4kg、日本人・台湾人女性 55.6kg を用いた (平成 10~12 年国民栄養調査)。

$$\text{Intake } (\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/L}) \times \text{1 日尿量 (L)}}{F_{UE} \times \text{体重 (kg 体重)}} \times \frac{MW_d}{MW_m} \dots [2]$$

<換算に用いた F_{UE} 一覧>

文献	MEHP	MEHHP	MEOHP	MECPP	被験者	備考
①Koch et al. 2003a	0.024	0.0074	0.055		Schmid and Schlatter 1985 の データ	
②Koch et al. 2004	0.073	0.247	0.149		ドイツ人男性 1 名	44 時間の排泄
③Koch et al. 2005	0.059	0.233	0.15	0.185		3 用量 (4.7、28.7、650 μg/kg)、24 時間の排泄
④Anderson et al. 2011	0.062	0.149	0.109		白人男女各 10 名	2 用量 (0.31、2.8 mg/ 人)、24 時間の排泄
⑤Anderson et al. 2011	0.063	0.156	0.113			2 用量 (0.31、2.8 mg/ 人)、48 時間の排泄

3. 結果

< 出生児の AGD と母親の妊娠期の尿中代謝物 >

●Huang et al. 2009 (台湾母子 64 組)・・・有意な関連性なし (羊水中 MEHP 濃度は女兒のみ AGD 短縮と有意な関連あり)

妊娠第 1 期の母親		尿中代謝物濃度 (µg/L)			DEHP 摂取量 (µg/kg 体重/日)		
		10%ile	中央値	90%ile	10%ile	中央値	90%ile
Cr 補正 なし	MEHP (男児 33 名の母親)	11.8	24.6	68.6	4.90~14.9	10.2~31.1	28.5~86.6
	MEHP (女兒 31 名の母親)	11.9	26.3	120.3	4.9~15.0	10.9~33.2	49.9~151.9

●Swan et al. 2008 (米国母子 106 組)・・・有意な関連あり (男児の AGD 短縮、精巣下降不全、陰茎幅減少)

(尿中 MEHP 濃度の 25~75%ile の増加に対して AGD (中央値 70.2 mm) は 4.4%短縮)

妊娠第 2 期の母親		尿中代謝物濃度 (µg/L)			DEHP 摂取量 (µg/kg 体重/日)		
		Longer AGD 群 (26 名)	Intermediate AGD 群 (51 名)	Shorter AGD 群 (29 名)	Longer AGD 群 (26 名)	Intermediate AGD 群 (51 名)	Shorter AGD 群 (29 名)
Cr 補正 なし	MEHP	2.3	2.9	6.2	0.7~2.2	0.9~2.7	1.9~5.9
	MEHHP	8.2	10.0	19.8	0.8~25.5	0.9~31.0	1.8~61.5
	MEOHP	7.3	11.7	21.3	1.1~2.9	1.7~4.6	3.1~8.4

●Suzuki et al. 2011 (日本母子 111 組)・・・有意な関連あり

(尿中 MEHP 濃度が 25%ile~中央値の群に対して 75%ile~最大値の群で有意に男児の AGD 短縮)

妊娠 9~40 週の母親		尿中代謝物濃度 (µg/L、比重補正)			DEHP 摂取量 (µg/kg 体重/日)		
		25%ile	中央値	75%ile	25%ile	中央値	75%ile
Cr 補正 なし	MEHP	2.92	4.68	8.03	1.21~3.69	1.94~5.91	3.33~10.14

<成人男性の精子、性ホルモンと尿中代謝物>

●Pan et al. 2006 (中国男性)・・・有意な関連性あり (血清遊離テストステロンの低下 8.4 vs. 9.7 ng/dL)

PVC 製フローリング製造工場 (暴露群) と 建設会社(対照群) の労働者		尿中代謝物濃度 (µg/g Cr)	DEHP 摂取量 (µg/kg 体重/日)
		幾何平均値	幾何平均値
Cr 補正あり	MEHP (対象群 63 名)	5.7	2.5~7.7
	MEHP (暴露群 74 名)	565.7	250.2~761.2

●Hauser et al. 2007 (米国男性)・・・有意な関連性あり(精子 DNA 損傷の指標である CE、TDM、Tail%が、それぞれ 17.3、14.3、17.5%増加)

不妊症の疑いで受診した男性 379 名		尿中代謝物濃度 (µg/L)	DEHP 摂取量 (µg/kg 体重/日)
		幾何平均値	幾何平均値
Cr 補正なし	MEHP(25%ile)	2.9	1.0~2.9
	MEHP(75%ile)	19.7	6.1~20.0

●Meeker et al. 2009a (米国男性)・・・有意な関連性あり(25~75%ile の上昇に対して、血中テストステロン、E2 濃度はそれぞれ 3.7、6.8%減少)

不妊相談を受診した男性パートナー425 名		尿中代謝物濃度 (µg/L)	DEHP 摂取量 (µg/kg 体重/日)
		幾何平均値	幾何平均値
Cr 補正なし	MEHP(25%ile)	3.18	1.06~3.22
	MEHP(75%ile)	20.7	6.90~21.0

●Jönsson et al. 2005 (スウェーデン男性)・・・有意な関連性なし (2 群間で精子、性ホルモンに有意差なし)

18~21 歳の男性 234 名		尿中代謝物濃度 (µg/g Cr)	DEHP 摂取量 (µg/kg 体重/日)
		幾何平均値	幾何平均値
Cr 補正あり	MEHP (調査対象者の 63%)	検出限界以下	検出限界以下
	MEHP (調査対象者の 18%)	15.30 以上	6.77~20.59