

## 疫学報告における尿中 MBP 濃度からの DBP 摂取量試算

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30

フタル酸ジブチル (DBP) の代謝物であるフタル酸モノブチル (MBP) の尿中濃度を DBP 暴露の指標として、生殖・発達等のさまざまな影響指標との関連に関する疫学調査が報告されている。このうち、動物への経口投与試験で DBP による影響が確認されている肛門生殖突起間距離 (AGD) 短縮、血中の性ホルモンレベル又は精液パラメーターの変化をエンドポイントとした調査を対象に、現時点で報告されている換算式を用いて、尿中 MBP 濃度から DBP の推定摂取量への換算を行った。

### 1. 試算の方法

フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP) の評価 (内閣府2013) において、尿中DEHP代謝物からのDEHPの一日推定摂取量を試算する際に用いた、David (2000) 及びKochら (2003) による式 [1] を用いて換算を行った。

DBPの経口摂取量に対するMBPの尿中へのモル分画排泄率値  $F_{ue}$  には、Andersonら (2001) による英国における調査に基づく0.69、及び、最近ドイツのKochら (2012) が報告した0.84を使用した。また、フタル酸ジエステル分子量 ( $MW_d$ ) としてDBPの278.4、フタル酸ジエステル代謝物 ( $MW_m$ ) としてMBPの分子量の222.2を用いた。

$$\text{Intake } (\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/g cre}) \times \text{CE } (\text{mg/kg 体重/日})}{F_{UE} \times 1,000 \text{ (mg/g)}} \times \frac{MW_d}{MW_m} \dots [1]$$

#### MBPの尿中モル分画排泄率値 : $F_{ue}$

DBP単回経口投与試験	対象者	DBP用量	MBP $F_{ue}$ (24時間後)
Anderson et al. 2001	各群8名 (性別、年齢、 体重、人種等不明)	0、255、510 $\mu\text{g/人}$	0.69 (低用量)
			0.73 (高用量)
Koch et al. 2012	ドイツ人男性、36歳、 体重78kg	約60 $\mu\text{g/kg}$ 体重相当 (5.38 mg/人)	0.84

式 [1] は、クレアチニン (Cr) 補正した尿中フタル酸エステル代謝物濃度を用いているが、疫学調査には尿中代謝物濃度を 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。

#### (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) には、男性 23mg/kg 体重/日、女性 18mg/kg 体重/日 (Harper et al. 1977 : Koch et al. 2003a を引用)を用いた。なお、日本人の CE については男性 256 名 (平均 54 歳) の平均 22.5 mg/kg 体重/日、女性 231 名 (平均 52 歳) の平均 17.5 mg/kg 体重/日と、Harper らによる値とさ

1 ほど変わらない実測データが得られている（川崎ら 1985、1991）。

2

### 3 (2) 尿中濃度が Cr 補正されていない場合

4 式 [1] をもとにした式 [2] を用いて試算を行った。1 日尿量として男性 1.5L、女性  
5 1.2L (杉 2003) と仮定した。欧米人 (米国の妊婦含む) 体重には米国の成人女性 74.7 kg、  
6 成人男性 88.3 kg (CDC 2008)、アジア人体重に日本人成人男性 65.9 kg (厚生労働省 2013)、  
7 日本人妊婦 55.5kg (厚生労働省 2005) を用いた。なお、尿中 MBP 濃度が比重補正されて  
8 いる場合は、比重補正された濃度を代入した。尿量は日本人のデータを一律に当てはめたた  
9 め、体重からみて、より尿量が多いと考えられる欧米人では、DBP 暴露量が過少推定され  
10 ている可能性がある。

11

$$\text{Intake } (\mu\text{g/kg 体重/日}) = \frac{\text{UE } (\mu\text{g/L}) \times \text{1 日尿量 (L)}}{\text{F}_{\text{UE}} \times \text{体重 (kg)}} \times \frac{\text{MW}_d}{\text{MW}_m} \dots [2]$$

12

13 以上の試算結果を表 1、2、3 に示す。

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26 <参照>

CDC(Centers for Disease Control and Prevention) : Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2003-2006. 2008 (National Health Statistics Reports. No. 10)  
<http://www.cdc.gov/nchs/products/nhsr.htm>

厚生労働省：平成 23 年国民健康・栄養調査報告 平成 25 年 3 月 2013; p108

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoubu/dl/h23-houkoku.pdf>

厚生労働省：我が国における水銀摂取量と耐容量の比較（暴露評価）（案）。薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 乳肉水産食品部会（平成 17 年 8 月 12 日開催）配付資料 資料 No.2、2005

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/08/dl/s0812-3a2.pdf>

杉 晴夫編：人体機能生理学。改訂第 4 版，株式会社 南江堂 2003: 504

27

## 2. 結果

試算には、2つの Fue を用いたことから、得られた2つの値を DBP 推定摂取量欄に、～でつなげて記載した。

表1 疫学報告における尿中 MBP 濃度からの DBP 摂取量試算：母親の DBP 暴露と子どもの AGD

	対象集団、サンプル	尿中 MBP 濃度と エンドポイントの関連	尿中 MBP 濃度	補正の有無 濃度単位等	DBP 推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	文献	
母親の DBP 暴露と 子どもの AGD	米国の母子(男児) 85 組 妊娠中のスポット尿	出生男児の AGI と負の関連あり	25%タイル値	7.2	補正なし (ng/mL)	0.17~0.21	Swan et al. 2005
			中央値	13.5		0.3~0.4	
			75%タイル値	30.9		0.7~0.9	
	日本の母子(男児) 111 組 妊娠 9~40 週のスポット尿	出生男児の AGD と関連なし	25%タイル値	38.4	比重補正 (ng/mL)	1.2~1.5	Suzuki et al. 2012
			中央値	50.8		1.6~2.0	
			75%タイル値	92.9		3.0~3.6	
	台湾の母子(男児) 33 組 妊娠第一期のスポット尿	出生男児の AGD と関連なし	10%タイル値	28.1	補正なし (ng/mL)	0.9~1.1	Huang et al. 2009
			中央値	79.6		2.6~3.1	
90%タイル値			234	7.5~9.1			
台湾の母子(女児) 31 組 妊娠第一期のスポット尿	(羊水中 MBP 濃度と出生女児の AGD との間に負の関連あり)	10%タイル値	26.9	補正なし (ng/mL)	0.9~1.1		
		中央値	78.0		2.5~3.1		
		90%タイル値	30.9		1.0~1.2		

AGI : AGD をその子どもの体重で除した指標

表2 疫学報告における尿中 MBP 濃度からの DBP 摂取量試算：成人男性の DBP 暴露と性ホルモン変化

	対象集団、サンプル	尿中 MBP 濃度と エンドポイントの関連	尿中 MBP 濃度	補正の有無 濃度単位等	DBP 推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	文献	
成人男性の DBP 暴露と性ホルモン	中国の男性労働者、スポット尿 建設会社(対照群) (63名)	尿中 MBP：暴露群>対照群	25%タイル値	74.7	Cr 補正 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr)	2.6~3.1	Pan et al. 2006
			中央値	114		3.9~4.7	
			75%タイル値	207		7.1~8.6	
	中国の男性労働者、スポット尿 PVC 製フローリング製造工場 (暴露群) (74名)	血清中遊離 T：暴露群<対照群	25%タイル値	252	Cr 補正 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr)	8.6~11	
			中央値	548		19~23	
75%タイル値	1,490	51~62					
米国の不妊相談受診カップルの 男性パートナー295名、スポット 尿	・血清中インヒビン B と正の関連 あり ・血清中 FSH、LH、SHBG、T、 と関連なし	25%タイル値	10.2	比重補正 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	0.26~0.31	Duty et al. 2005a	
中央値	16.2	0.4~0.5					
75%タイル値	31.7	0.8~1.0					
米国の不妊相談受診カップルの 男性パートナー425名、スポット 尿 (Duty et al. 2005a の続報)	血中 FSH、LH、SHBG、T、イ ンヒビン B、E2、プロラクチン と関連なし	25%タイル値	10.6	比重補正 ( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	0.27~0.33	Meeker et al. 2009a	
中央値	17.7	0.5~0.6					
75%タイル値	32.7	0.8~1.0					
スウェーデンの重大疾病のない 男性 234名(18~21歳)、スポッ ト尿	血漿中 FSH、LH、SHBG、T、 E2、インヒビン B と関連なし	25%タイル値	23.5 (12*)	Cr 補正 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr)	0.6~0.7	Jönsson et al. 2005	
中央値	47.0 (24*)	1.3~1.5					
75%タイル値	70.6 (36*)	1.9~2.3					

\*原著の濃度、単位：nmol/mmol Cr、食品安全委員会器具・容器専門調査会において分子量比 (MBP/Cr (=113.1)) を約 1.96 として  $\mu\text{g}/\text{g}$  Cr 単位に換算。

T：テストステロン

E2：エストラジオール

FSH：卵胞刺激ホルモン

LH：黄体ホルモン

SHBG：性ホルモン結合グロブリン

表3 疫学報告における尿中 MBP 濃度からの DBP 摂取量試算：成人男性の DBP 暴露と精液パラメーター

	対象集団、サンプル	尿中 MBP 濃度と エンドポイント	分位数	尿中 MBP 濃度	補正の有無 濃度単位等	DBP 推定摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)	文献
成人男性の DBP 暴露と精液パラメーター	米国の不妊相談受診カップルの男性パートナー463 名(20~54 歳)の宇井、不適格者を除く 443 名、スポット尿	・精子濃度及び精子運動率と負の関連あり ・精子正常形態率と関連なし	25%タイル値 中央値 75%タイル値	10.6 17.7 31.7	比重補正 (ng/mL)	0.27~0.33 0.5~0.6 0.8~1.0	Hauser et al. 2006
	米国の不妊相談受診カップルの男性パートナー45 名(平均 34.8 歳)、スポット尿	精液パラメーター(精子濃度、精子運動率又は精子正常形態率)と関連なし	25%タイル値 中央値 75%タイル値	16.0 24.7 44.3	補正なし ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	0.4~0.5 0.6~0.8 1.1~1.4	Wirth et al. 2008
	東京の不妊相談受診カップルの男性パートナー42 名(平均 36.8 歳)、スポット尿	精子濃度と正の関連あり	最小値 中央値 最大値	18.3 65.7 183	比重補正 (ng/mL)	0.6~0.7 2.2~2.7 6.2~7.6	Toshima et al. 2012
	中国の泌尿器、生殖に関する疾患のない男性 232 名(平均 32 歳)スポット尿	精液パラメーター(精液量、精子濃度、精子運動率、精子正常形態率)と関連なし	5%タイル値 中央値 95%タイル値	3.5 23.3 157	Cr 補正 ( $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ )	0.15~0.12 0.8~1.0 6.6~5.4	Han et al. 2013
	中国の不妊相談受診カップルの男性パートナー97 名(平均 31.5 歳)、スポット尿	・精液濃度と負の関連あり ・精子運動率及び精子運動パラメーターと関連なし	33%タイル値 中央値 66%タイル値	7.43 14.2 24.2	Cr 補正 ( $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ )	0.25~0.31 0.5~0.6 0.8~1.0	Liu et al. 2012
	スウェーデンの重大疾病のない男性 234 名(18~21 歳)、スポット尿	精液パラメーター(精巣容積、精液量、精子濃度、総精子数、精子運動率)と関連なし	25%タイル値 中央値 75%タイル値	23.5 (12*) 47.0 (24*) 70.6 (36*)	Cr 補正 ( $\mu\text{g}/\text{g Cr}$ )	0.6~0.7 1.3~1.5 1.9~2.3	Jönsson et al. 2005

\*原著の濃度、単位：nmol/mmol Cr、食品安全委員会器具・容器専門調査会において分子量比 (MBP/Cr (=113.1)) を約 1.96 として  $\mu\text{g}/\text{g Cr}$  単位に換算。