

3. ヒトにおける影響

(1) 疫学研究

ヒトにおける DIDP ばく露と健康影響との関連性に関する疫学研究 5 報が得られた。DIDP は生体内で速やかに代謝、排泄されることが知られていることから、5 報の報告は全て尿中の DIDP の代謝物 (MCINP) 濃度をばく露のバイオマーカーとしていた。なお、現時点でハウスダストなどの環境媒体中の DIDP 濃度をばく露指標とした疫学報告は見当たらなかった。

DIDP へ 吉永専門委員追記 のばく露と以下の①～④との関連性に関する疫学研究の詳細を表Ⅲ-20 に示す。

- ① 早産との関連性
- ② 体格への影響
- ③ アレルギー性疾患との関連性
- ④ 炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性

(2) 疫学報告における尿中 DIDP 代謝物 (MCINP) 濃度からの DIDP 摂取量試算

文献で報告されている尿中代謝産物 (MCINP) 濃度と健康影響との関係から DIDP ばく露量と健康影響との関係を検討するため、疫学報告における尿中 DIDP 代謝物 (MCINP) 濃度から DIDP 摂取量を以下の方法で試算した。本専門調査会において試算した DIDP 推定一日摂取量を表Ⅲ-21 に示す。 吉永専門委員修正

試算方法

以下の式を用いて DIDP の一日摂取量の試算を行った。一日尿量として男性 1.5 L、女性 1.2 L (杉 (2003)) と仮定した。男女別に示されていない場合は、一日尿量として男女の平均値である 1.35 L を用いた。欧米人 (妊婦を含む) の体重には米国人の成人男性 88.3 kg、女性 74.7 kg (CDC 2008) を用いた。男女別に示されていない場合は、欧米人の体重として米国人の成人男女の平均値である 81.5 kg を用いた。比重補正された尿中 MCINP 濃度が報告されている場合は、比重補正值を用いた。

〈式〉

$$\text{Intake} \quad (\mu\text{g}/\text{kg} \text{ 体重}/\text{日}) = \frac{\text{UE} \quad (\mu\text{g}/\text{L}) \times \text{一日尿量} \quad (\text{L})}{\text{Fue} \times \text{体重} \quad (\text{kg})} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}}$$

UE : 尿 1L 当たりの MCINP 尿中排泄量 (μg)

Fue : DIDP の摂取量に対する MCINP の尿中排泄量のモル比 (モル分画排泄率値)

0.04 を用いた。(CPSC 2014)

1 MWd : DIDP の分子量 (446.68)
2 MWm : MCINP の分子量 (336) (CPSC 2014)

3
4 試算対象

5 体重のパラメータの値が得られている集団は成人のみであることから、本専門調査
6 会において、成人のみを対象として報告された ~~DIDP 代謝物~~(MCINP) 吉永専門委
7 員修正の尿中濃度 (Meeker ら (2009)、Buser ら (2014)) を用いて、DIDP の一日
8 摂取量を試算した。なお、尿中 MCINP は全て DIDP 由来の代謝物であると仮定した。

9
10 (3) ヒトにおける影響のまとめ

11 ~~DIDP~~の代謝物である 吉永専門委員修正 MCINP の尿中濃度を DIDP ばく露の指標
12 としての疫学報告は、早産との関連性、体格への影響、アレルギー性疾患との関連性並
13 びに炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性に関するものであった。

14 2001～2003 年にメキシコで実施された妊娠後期の妊婦を対象としたコホート内症
15 例対象 照吉永専門委員修正 研究において、結婚歴や教育等で調整した多変量ロジステ
16 ィック回帰分析では、尿中 MCINP 濃度と早産との関連は認められなかった (Meeker
17 ら (2009))。

18 2007～2010 年に米国の NHANES (米国国民健康栄養調査) に参加した小児・青年
19 (6～19 歳) 及び成人 (20 歳以上) を対象とした横断研究では、年齢やカロリー摂取
20 量等で調整した多変量ロジスティック回帰分析において、小児・青年については、尿
21 中 MCINP 濃度と肥満及び過体重との間に関連は認められなかった。成人については、
22 肥満のオッズ比 (OR) について、吉永専門委員修正尿中 MCINP 濃度の第 1 四分位
23 群に対して する吉永専門委員修正第 4 四分位群 での OR は肥満のオッズ比 (OR) が
24 吉永専門委員修正有意に増加した。また、対象を成人男性に限定した場合、肥満の OR
25 は有意に増加した一方、対象を成人女性に限定した場合、尿中 MCINP 濃度と肥満及
26 び過体重との間に関連は認められなかった (Buser ら (2014))。

27 2005～2006 年に米国の NHANES に参加した若年者及び成人 (6 歳以上) を対象
28 とした横断研究では、年齢、性別等で調整した回帰分析において、尿中 MCINP 濃度
29 と自己申告による喘息症状及び血清中酸化ストレスマーカー (GGT) との間に有意な
30 関連が認められたが、いずれも負の関連であった (Hoppin ら (2013)、Ferguson ら
31 (2011))。また、尿中 MCINP 濃度と血清中アルカリホスファターゼ (ALP) との間
32 に有意な正の関連が認められた (Ferguson ら (2012))。

33 各エンドポイントについての文献数が限られていること、尿中 MCINP 濃度と関連
34 が認められた肥満、血中 ALP レベル 吉永専門委員追記等は多くの要因により変動す
35 ると考えられること、及び得られた疫学的知見の多くは横断研究であることから、現
36 時点で疫学研究の結果を基に、DIDP ばく露量と健康影響との関係について判断をす

1 る明らかにする石原専門委員修正ことはが吉永専門委員修正できなかつた。今後の疫
2 学知見の蓄積が望まれる。

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
31
32
33
34
35
36

1 表Ⅲ-20 DIDP のばく露に関する疫学研究の詳細

2 ① 早産との関連性

文献番号	1																															
参考文献	Meeker ら (2009)																															
研究デザイン	コホート内ケースコントロール																															
対象集団等	メキシコ、 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>早産群 (妊娠 37 週満)</th> <th>対照群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>人数</td> <td>30 名</td> <td>30 名</td> </tr> <tr> <td>年齢中央値</td> <td>27 歳</td> <td>27 歳</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>23~32 歳</td> <td>23~30 歳</td> </tr> </tbody> </table> 2001~2003 年			早産群 (妊娠 37 週満)	対照群	人数	30 名	30 名	年齢中央値	27 歳	27 歳	IQR	23~32 歳	23~30 歳																		
	早産群 (妊娠 37 週満)	対照群																														
人数	30 名	30 名																														
年齢中央値	27 歳	27 歳																														
IQR	23~32 歳	23~30 歳																														
ばく露指標	妊娠後期 (第 3 期) の 11 種のフタル酸エステル代謝物 (MCINP など) の尿中濃度																															
エンドポイント	早産 (妊娠 37 週未満での出産)																															
調整因子	結婚歴、教育、幼児の性別、採尿時在胎週齢																															
解析方法	多変量ロジスティック回帰分析																															
尿中代謝物濃度	比重補正 (µg/L) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>早産群</th> <th>対照群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="2">MCINP</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td colspan="2">67%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>0.91</td> <td>0.86</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td><LOD(0.6)~1.3</td> <td><LOD(0.6)~1.4</td> </tr> </tbody> </table> クレアチニン補正 (µg/g Cr) <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th></th> <th>早産群</th> <th>対照群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>測定代謝物</td> <td colspan="2">MCINP</td> </tr> <tr> <td>検出率</td> <td colspan="2">67%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>1.1</td> <td>1.2</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td><LOD~1.5</td> <td><LOD~1.7</td> </tr> </tbody> </table>			早産群	対照群	測定代謝物	MCINP		検出率	67%		中央値	0.91	0.86	IQR	<LOD(0.6)~1.3	<LOD(0.6)~1.4		早産群	対照群	測定代謝物	MCINP		検出率	67%		中央値	1.1	1.2	IQR	<LOD~1.5	<LOD~1.7
	早産群	対照群																														
測定代謝物	MCINP																															
検出率	67%																															
中央値	0.91	0.86																														
IQR	<LOD(0.6)~1.3	<LOD(0.6)~1.4																														
	早産群	対照群																														
測定代謝物	MCINP																															
検出率	67%																															
中央値	1.1	1.2																														
IQR	<LOD~1.5	<LOD~1.7																														
結果など	尿中 MCINP の不検出率が 33%だったため、幾何平均値について、早産群と対照群との二群比較の統計学的検定は行われなかった。 結婚歴や教育等で調整したロジスティック回帰分析では、尿中 MCINP 濃度と早産との関連が認められなかった。																															

3 (略称) IQR : 四分位範囲

1 ② 体格への影響

文献番号	2	
参照文献	Buser ら (2014)	
研究デザイン	横断研究	
対象集団等	米国、 NHANES (2007~2010) に参加した小児・青年 (6~19 歳) 及び成人 (20 歳以上) 調査に参加した人数は記載なし、 2007~2010 年	
ばく露指標	10 種のフタル酸エステル代謝物 (MCINP など) の尿中濃度	
エンドポイント	肥満、過体重 【小児・青年】 BMI Z スコアに基づき肥満を判断 肥満 (obesity) : BMI が 95 パーセントイル以上 過体重 (over weight) : BMI が 85 以上 95 パーセントイル未満 【成人】 BMI に基づき肥満を判断 肥満 (obesity) : BMI が 30 以上 過体重 (over weight) : BMI が 25~29.9	
調整因子	【小児・青年】 年齢、人種/民族、カロリー摂取量、血清中コチニン量、尿中クレアチニン、収入 【成人】 年齢、性別 (gender)、人種/民族、カロリー摂取量、レクリエーション活動、血清中コチニン量、教育水準、喫煙、飲酒、糖尿病	
解析方法	多変量ロジスティック回帰分析	
尿中代謝物濃度	非補正 測定代謝物 : MCINP (ng/mL) 事務局修正	
	小児・青年	成人
	幾何平均値	幾何平均値
	SE	SE
全員	3.08	2.54
	0.13	0.10
<u>正常体重※</u>	<u>3.01</u>	<u>2.14</u>
	<u>0.14</u>	<u>0.12</u>

	過体重	2.98	2.60
		0.28	0.15
	肥満	3.45	2.93
		0.24	0.15
	正常体重※	3.01	2.14
		0.14	0.12
※ 低体重を含む			
結果など	<p>【小児・青年】 尿中 MCINP 濃度と肥満及び過体重との間に関連は認められなかった。</p> <p>【成人】 〈全員〉 肥満の OR について、尿中 MCINP 濃度の第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の OR は 1.78(95%CI:1.08~2.94)であった。 〈男性〉 肥満の OR について、尿中 MCINP 濃度の第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の OR は 2.18(95%CI:1.07~4.45)であった。 〈女性〉 尿中 MCINP 濃度と肥満及び過体重との間に関連は認められなかった。</p>		

- 1 <略称> BMI : 肥満度指数 BMI=体重/(身長)² (kg/m²)
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15

1 ③ アレルギー性疾患との関連性

文献番号	3														
参照文献	Hoppin ら (2013)														
研究デザイン	横断研究														
対象集団等	米国、 NHANES(2005～2006)に参加した成人 1,546 名及び若年者(6～17 歳)779 名、 2005～2006 年														
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物(MCINP など)の尿中濃度														
エンドポイント	アレルギー症状 (アレルギー、喘息、花粉症、かゆみを伴う発疹、鼻炎、喘鳴)、アレルギー感作 (血清中の 19 種 (卵白、ピーナッツ、マウス、ゴキブリ等のアレルゲン) の特異的 IgE を測定し、少なくとも 1 つのアレルゲンに対して 0.35 kU/L 以上を陽性と定義) アレルギー症状は過去の 1 年の上記 6 種の症状の有無に関する質問票調査における自己申告に基づく														
調整因子	年齢、人種/民族、性別、クレアチニン、BMI、コチニン														
解析方法	ロジスティック回帰分析														
尿中代謝物濃度	<table border="1"> <thead> <tr> <th>測定代謝物</th> <th>MCINP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td> <td>89.9%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.61</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>2.71</td> </tr> <tr> <td>幾何平均誤差</td> <td>0.11</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>1.32～5.21</td> </tr> <tr> <td>95 パーセンタイル値</td> <td>17.42</td> </tr> </tbody> </table> <p>※ 単位の記載なし</p>	測定代謝物	MCINP	検出率	89.9%	中央値	2.61	幾何平均値	2.71	幾何平均誤差	0.11	IQR	1.32～5.21	95 パーセンタイル値	17.42
測定代謝物	MCINP														
検出率	89.9%														
中央値	2.61														
幾何平均値	2.71														
幾何平均誤差	0.11														
IQR	1.32～5.21														
95 パーセンタイル値	17.42														
結果など	若年者において、尿中 MCINP 濃度と喘息との間に負の関連が認められた (OR:0.50 (95%CI:0.25～0.97))。アレルギー感作については、成人及び若年者ともに尿中 MCINP 濃度との関連は認められなかった。														

2 (略称) NHANES : 米国国民健康栄養調査、BMI : 肥満度指数 $BMI = \text{体重} / (\text{身長})^2$ (kg/m²)、

3 IQR : 四分位範囲

4

5

1 ④ 炎症及び酸化ストレスマーカーとの関連性

文献番号	4													
参照文献	Ferguson ら (2011)													
研究デザイン	横断研究													
対象集団等	米国、 NHANES(2005～2006)に参加した男女 2,417 名(妊婦を除く)、 6 歳以上、 2005～2006 年													
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物(MCINP など)の尿中濃度													
エンドポイント	血清中の炎症マーカー(C 反応性タンパク(CRP))と酸化ストレスマーカー(γ グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT))													
調整因子	年齢、性別、人種・民族、血清中コチニン、世帯収入/貧困基準収入、BMI、尿中クレアチニン													
解析方法	多変量直線回帰分析													
尿中代謝物濃度	クレアチニン補正 (μg/g Cr) <table border="1" data-bbox="432 996 965 1310"> <thead> <tr> <th>測定代謝物</th> <th>MCINP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td> <td>91.5%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.48</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>2.67</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>1.47～4.50</td> </tr> <tr> <td>最大値</td> <td>702</td> </tr> </tbody> </table>		測定代謝物	MCINP	検出率	91.5%	中央値	2.48	幾何平均値	2.67	IQR	1.47～4.50	最大値	702
測定代謝物	MCINP													
検出率	91.5%													
中央値	2.48													
幾何平均値	2.67													
IQR	1.47～4.50													
最大値	702													
結果など	尿中 MCINP 濃度 (対数) と酸化ストレスマーカー (GGT) (対数) との間に負の関連が認められた (β 係数: <u>-0.031 (95%CI: -0.059, -0.002)</u> <u>事務局追記</u> p=0.03)。													

2 (略称) BMI : 肥満度指数 BMI = 体重 / (身長)² (kg/m²)、IQR : 四分位範囲

3

4

5

6

7

8

9

10

11

1

文献番号	5														
参照文献	Ferguson ら (2012)														
研究デザイン	横断研究														
対象集団等	米国、 NHANES (2005~2006) に参加した男女 2,417 名 (妊婦を除く)、 6 歳以上、 2005~2006 年														
ばく露指標	15 種のフタル酸エステル代謝物 (MCINP など) の尿中濃度														
エンドポイント	血中の炎症マーカー (アルカリホスファターゼ (ALP)、絶対好中球数 (ANC)、フェリチン及びフィブリノゲン)、酸化ストレスマーカー (ビリルビン)														
調整因子	年齢、性別、人種・民族、血清中コチニン、世帯収入/貧困基準収入、BMI、尿中クレアチニン														
解析方法	多変量直線回帰分析														
尿中代謝物濃度	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">クレアチニン補正 (µg/g Cr)</th> </tr> <tr> <th>測定代謝物</th> <th>MCINP</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>検出率</td> <td>91.5%</td> </tr> <tr> <td>中央値</td> <td>2.48</td> </tr> <tr> <td>幾何平均値</td> <td>2.67</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>1.47~4.50</td> </tr> <tr> <td>最大値</td> <td>702</td> </tr> </tbody> </table>	クレアチニン補正 (µg/g Cr)		測定代謝物	MCINP	検出率	91.5%	中央値	2.48	幾何平均値	2.67	IQR	1.47~4.50	最大値	702
クレアチニン補正 (µg/g Cr)															
測定代謝物	MCINP														
検出率	91.5%														
中央値	2.48														
幾何平均値	2.67														
IQR	1.47~4.50														
最大値	702														
結果など	尿中 MCINP 濃度と ALP との間に正の関連が認められた (変化率 (Percent change) : 4.31 (95%CI: 1.17、7.37)、事務局追記 p<0.05)。														

2 (略称) NHANES : 米国国民健康栄養調査、BMI : 肥満度指数 BMI = 体重 / (身長)² (kg/m²)、

3 IQR : 四分位範囲

4

5

6

7

8

9

10

11

1 表Ⅲ-21 DIDP 推定一日摂取量の試算結果 (μg/kg 体重/日) 事務局修正

文献 番号	測定 代謝物等		中央値	幾何 平均値 (幾何平 均誤差)	IQR	文献
1	MCINP	早産群 <u>(30名)</u>	0.49	/	<LOD(0.32) ~0.69	Meeker ら (2009)
		対照群 <u>(30名)</u>	0.46	/	<LOD(0.32) ~0.75	
2	MCINP	全員 <u>(人数記載 なし)</u>	/	1.40 (0.06)	0.68~2.70	Buser ら (2014)
		<u>正常 体重</u> <u>(人数記載 なし)</u>	/	<u>1.18</u> <u>(0.07)</u>	/	
		<u>過体重</u> <u>(人数記載 なし)</u>	/	1.43 (0.08)	/	
		<u>肥満</u> <u>(人数記載 なし)</u>	/	1.61 (0.08)	/	
		正常 体重	/	1.18 (0.07)	/	

2