

3. ヒトにおける影響

(1) 疫学研究

BBP 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、本専門調査会では、生体試料中の BBP の代謝物 (MBzP) 濃度を暴露のバイオマーカーとしているものに限定してヒトにおける影響を検討することとした。また、ハウスダスト中の BBP 濃度を暴露指標とした疫学研究についても検討した。BBP の暴露に関する疫学研究の詳細を表 1 に示す。

① 成人男性の生殖系に対する影響

健康な成人男性や不妊傾向のあるカップルの男性パートナー等を対象に、尿中 MBzP 濃度と精液指標 (精液量、精子数、精子濃度、精子運動性、精子形態、精子染色体異数性等) や性ホルモン (FSH、テストステロン、エストラジオール、インヒビン B、性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 等) との関連性について、複数の横断研究が報告されている。

健康な成人男性を対象とした横断研究 2 報において、尿中 MBzP 濃度と精液指標 (精液量、精子数、精子濃度、精子運動性、精子形態等) 又は精巣体積との間に有意な関連は認められなかった (6 Jönsson et al. 2005、7 Joensen et al. 2012)。これらの報告における BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、 $0.38^1 \sim 0.96 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった²。

不妊傾向のあるカップルの男性パートナーを対象とした横断研究 75 報において、精子濃度について調べた 53 報には、尿中 MBzP 濃度との間に有意な負の関連があったとする報告 (1 Duty et al. 2003) と、有意な関連がなかったとする報告 (4 Hauser et al. 2006、5 Jurewicz et al. 2013、Liu et al. 2012、Wirth et al. 2008) があった。これらの報告のうち、有意な関連があったとする報告の BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、 $0.26 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり、有意な関連がなかったとする報告の BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、0.007 未満 $0.17 \sim 0.23$ $0.49 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

精子運動性、精子形態について調べた 64 報では、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった (1 Duty et al. 2003、2 2004、4 Hauser et al. 2006、5 Jurewicz et al. 2013、Liu et al. 2012、Wirth et al. 2008)。これらの報告における BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、0.007 未満 $0.17 \sim 0.49$ $0.27 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であった。

¹ クレアチニンの分子量を 113.1 として試算した (東京化学同人 1989)。

² 本専門調査会において試算した BBP の推定一日摂取量を本文中 (①～④) に示す。

1 精子染色体異数性について調べた 1 報では、尿中 MBzP 濃度との間に正の関
2 連があった (~~5~~Jurewicz et al. 2013)。この報告における BBP の推定一日摂取
3 量 (中央値) は、0.17 µg/kg 体重/日であった。

4 精子運動性については、MBzP と PCB (ポリ塩化ビフェニル) 類の相互作用
5 を示唆する報告があった (~~3~~Hauser et al. 2005)。この報告における BBP の推
6 定一日摂取量 (中央値) は、0.23 µg/kg 体重/日であった。

7 性ホルモンについては、健康な成人男性を対象とした横断研究 2 報、又は不
8 妊傾向のあるカップルの男性パートナーを対象とした横断研究 2 報において、
9 尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった。(~~6~~Jönsson et al.
10 2005、~~7~~Joensen et al. 2012、~~5~~Jurewicz et al. 2013、~~9~~Meeker et al. 2009a)、
11 これらの報告における BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、0.17~0.96 µg/kg 体
12 重/日であった。一方、妊孕力を持つことが分かっている者を含む成人男性を対
13 象とした横断研究 1 報において、尿中 MBzP 濃度と血清中 FSH 濃度との間に
14 有意な負の関連が認められた (~~8~~Duty et al. 2005)。この報告における BBP の
15 推定一日摂取量 (中央値) は、0.22 µg/kg 体重/日であった。

16 17 ② 成人女性の生殖系に対する影響

18 成人女性を対象とした症例対照研究 3 報及び横断研究 1 報において、尿中
19 MBzP 濃度と子宮内膜症、子宮腺筋症又は子宮筋腫の有病率との間に有意な関
20 連は認められなかった (~~10~~Itoh et al. 2009、~~11~~Huang et al. 2010、~~13~~Upson
21 et al. 2013、~~12~~Weuve et al. 2010)。これらの報告における BBP の推定一日摂
22 取量 (中央値又は幾何平均値) は、0.05~0.44 µg/kg 体重/日であった。

23 24 ③ 受胎能に対する影響

25 不妊のカップルを対象とした症例対照研究 1 報において、症例群の尿中 MBzP
26 濃度は対照群より有意に高かった (~~14~~Tranfo et al. 2012)。この報告における
27 BBP の推定一日摂取量 (中央値) は、0.30~0.42 µg/kg 体重/日であった。

28 不妊と診断されていないカップルを対象としたコホート研究 1 報において、
29 男性パートナーについて、尿中 MBzP 濃度と受胎待ち時間の延長との間に有意
30 な関連が認められた (~~15~~Buck Louis et al. 2014)。この報告における BBP の推
31 定一日摂取量 (幾何平均値) は、0.08~0.14 µg/kg 体重/日であった。

32 33 ④ 妊婦、胎児及び乳幼児に対する影響

34 早産について、妊婦を対象としたコホート内症例対照研究 2 報において、尿

1 中 MBzP 濃度と早産（妊娠 37 週未満での出産）との間に有意な関連は認められ
2 なかった（~~16~~ Meeker et al. 2009b、~~17~~ Ferguson et al. 2014a）。一方、自然早
3 産（自然早期分娩及び早期前期破水）との間には有意な正の関連が認められた
4 （~~17~~ Ferguson et al. 2014a）。これらの報告における BBP の推定一日摂取量（平
5 均値又は幾何平均値）は、0.14～0.26 µg/kg 体重/日であった。

6 胎児発育指標について、日本人を対象とした横断研究 1 報において、母親の
7 尿中 MBzP 濃度と妊娠期間及び出生時の身長、体重、頭囲との間に有意な関連
8 が認められなかった（~~18~~ Suzuki et al. 2010）。この報告における BBP の推定一
9 日摂取量（中央値）は、0.14 µg/kg 体重/日であった。

10 出生男児の AGD 及び AGI について、母親の尿中 MBzP 濃度との間に有意な
11 負の関連が認められた報告（~~19~~ Swan et al. 2005）があるが、同じコホートで対
12 象者数を増やして再調査すると、有意な関連は認められなかった（~~20~~ Swan
13 2008）。これらの報告における BBP の推定一日摂取量（中央値）は、0.15～0.29
14 µg/kg 体重/日であった。また、日本人を対象とした横断研究 1 報において、母
15 親の尿中 MBzP 濃度と出生 1～3 日後の男児の AGI との間に有意な相関は認め
16 られなかった（~~21~~ Suzuki et al. 2012）。この報告における BBP の推定一日摂取
17 量（中央値）は、0.17 µg/kg 体重/日であった。

18 性ホルモン（SHBG、LH、テストステロン、FSH、インヒビン B、エストラ
19 ジオール）について、母親と男児を対象としたコホート研究 1 報において、母
20 乳中 MBzP 濃度と停留精巣及び男児の血清中性ホルモン濃度との間に有意な関
21 連は認められなかった（~~22~~ Main et al. 2006）。また、妊婦と出生児を対象とし
22 たコホート研究 1 報において、母親の尿中 MBzP 濃度と臍帯血清中の性ホルモ
23 ン濃度との間に有意な相関は認められなかった（~~23~~ Lin et al. 2011）。この報告に
24 における BBP の推定一日摂取量（中央値）は、0.47 µg/kg 体重/日であった。また、
25 妊婦と女児を対象としたコホート研究 1 報において、妊婦の血清中 MBzP 濃度
26 と血清中性ホルモン濃度（アンドロステンジオン、硫酸デヒドロエピアンドロ
27 ステンジオン、テストステロン、SHBG、遊離アンドロゲン指数等）との間に
28 相関は認められなかった（Hart et al. 2013）。

30 ⑤ 思春期の性発達等に対する影響

31 思春期前後の子どもを対象とした研究 ~~65~~ 報において、子ども又は母親の尿
32 中 MBzP 濃度と第二次性徴（乳房、陰毛、精巣容積、女性の中枢性思春期早発
33 症、男性の女性化乳房症等）及び性ホルモン（テストステロン、LH、エスト
34 ラジオール等）の関連性が調べられた。このうち、思春期の発達に関する何ら
35 かの影響指標又は性ホルモンとの間に有意な関連があったとする報告（~~27~~

1 Mouritsen et al. 2013、~~28~~Chen et al. 2013、Ferguson et al.2014b) と有意
2 な関連がなかったとする報告 (~~25~~Mieritz et al. 2012、~~26~~Frederiksen et al.
3 2012、~~27~~Mouritsen et al. 2013、~~24~~Lomenick et al. 2010、Ferguson et
4 al.2014b) があった。

5 妊婦と女兒を対象としたコホート研究 1 報において、妊娠中の母親の血清中
6 MBzP 濃度と女兒の初潮年齢、肥満度指数 (BMI)、卵巣容積、胞状卵胞数、
7 多嚢胞卵巣症候群及び血清中性ホルモン濃度 (抗ミュラー管ホルモン、FSH、
8 インヒビン B) との間に関連は認められなかった (Hart et al.2013)。

9 10 ⑥ 小児の神経行動発達に対する影響

11 母子を対象に、母親の妊娠中の尿中 MBzP 濃度と 2~3 歳児の精神発達指標
12 (MDI)、精神運動発達指標 (PDI) 及び問題行動との関連について、出生コホ
13 ート研究が 2 報報告されている。

14 男女合わせて解析すると、MDI、PDI とも母親の尿中 MBzP 濃度との間に有
15 意な関連は認められなかった (~~29~~Whyatt et al.2012、~~31~~Téllez-Rojo et al. 2013)
16 が、対象を男児のみにした場合、PDI と母親の尿中 MBzP 濃度との間に有意な
17 正の関連が認められた報告 (~~31~~Téllez-Rojo et al. 2013) があった。

18 問題行動について、母親の尿中 MBzP 濃度と内向き行動との間に有意な正の
19 関連が認められた。対象を女兒のみにした場合、有意な正の関連が認められた
20 が、男児のみでは有意な関連が認められなかった (~~29~~Whyatt et al.2012)。

21 6~15 歳の小児を対象とした横断研究 1 報において、尿中 MBzP 濃度と多動
22 性障害及び学習障害との間に有意な関連は認められなかった (~~30~~Chopra et
23 al.2014)。

24 25 ⑦ 甲状腺機能に対する影響

26 尿中 MBzP 濃度と甲状腺機能 (血清中 TSH、T₃、T₄) との関連性について横
27 断研究が 3 報報告されている。

28 TSH について、尿中 MBzP 濃度との間に肥満でない成人女性で有意な正の関
29 連があったとする報告 (~~34~~Dirtu et al.2013) と、妊婦、小児、肥満の成人男女
30 及び肥満でない成人男性で有意な関連がなかったとする報告 (~~32~~Huang et
31 al.2007、~~33~~Boas et al.2010、~~34~~Dirtu et al.2013) があった。

32 T₃ について、妊婦及び小児で尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められ
33 なかった (~~32~~Huang et al.2007、~~33~~Boas et al.2010)。

34 T₄ について、尿中 MBzP 濃度との間に妊婦及び成人男女で有意な関連がなか
35 ったとする報告 (~~32~~Huang et al. 2007、~~34~~Dirtu et al. 2013) と、小児で有意

1 な負の関連があったが、対象を男児のみにした場合は有意な関連が認められな
2 かったとする報告 (~~33~~Boas et al.2010) があった。

3 4 ⑧ 体格への影響

5 尿中 MBzP 濃度と体格（腹囲、BMI、体重変化量、身長）との関連性につい
6 て 6 報の研究が報告されている。

7 腹囲について、成人男性において尿中 MBzP 濃度との間に有意な正の関連が
8 認められた報告 (~~35~~Stahlhut et al.2007、~~36~~Hatch et al.2008) と、他の年齢
9 層や男女合わせて解析すると有意な関連がなかったとする報告 (~~34~~Diru et
10 al.2013、~~36~~Hatch et al.2008、~~39~~Teitelbaum et al.2012) があった。

11 BMI について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連がなかったとする報告
12 (~~36~~Hatch et al.2008、~~37~~Buser et al.2014、~~39~~Teitelbaum et al.2012、~~38~~
13 Song et al.2014) と男性において、有意な正の関連が認められた報告 (~~36~~Hatch
14 et al.2008、~~37~~Buser et al.2014) があった。

15 採尿後 10 年間の体重変化量について、尿中 MBzP 濃度（調査開始時）との間
16 に有意な正の関連が認められた (~~38~~Song et al.2014)。

17 身長について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった (~~39~~
18 Teitelbaum et al.2012)。

19 20 ⑨ 糖尿病との関連性

21 尿中 MBzP 濃度と糖尿病又は糖尿病リスクバイオマーカー（インスリン抵抗
22 性指標、空腹時血糖値、糖化ヘモグロビン A1c (HbA1c) 及び空腹時インスリ
23 ン）との関連性について、複数の研究が報告されている。

24 成人女性を対象としたコホート内症例対照研究 1 報において、尿中 MBzP 濃
25 度は 2 型糖尿病症例群と対照群との間に有意な差が認められなかった (~~43~~Sun
26 et al. 2014)。

27 横断研究において、インスリン抵抗性指標について、尿中 MBzP 濃度との間
28 に有意な正の関連が認められた報告 (~~35~~Stahlhut et al. 2007、~~42~~Huang et al.
29 2014a) と、有意な関連がなかったとする報告 (~~41~~James-Todd et al. 2012) が
30 あった。

31 空腹時血糖値について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な負の関連が認められ
32 た報告 (~~41~~James-Todd et al. 2012) と、有意な関連がなかったとする報告 (~~42~~
33 Huang et al. 2014a) があった。

34 HbA1c について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった
35 (~~41~~James-Todd et al. 2012)。

1 空腹時インスリンについて、尿中 MBzP 濃度との間に有意な正の関連が認め
2 られた (42-Huang et al. 2014a)。

3 また、糖尿病群の尿中 MBzP 濃度は、非糖尿病群より有意に低いと報告した
4 横断研究が 1 報あった (40-Svensson et al. 2011)。

6 ⑩ アレルギー性疾患との関連性

7 小児を対象に、ハウスダスト中の BBP 濃度とアレルギー性疾患との関連につ
8 いて、コホート内症例対照研究 2 報及び横断研究 1 報が報告されている。

9 鼻炎及び湿疹を有している小児の割合とハウスダスト中の BBP 濃度との間
10 に有意な正の関連が認められ、喘息を有している小児の割合については有意な
11 関連が認められなかった (44-Bornehag et al. 2004、46-Hsu et al. 2012)。鼻
12 炎、湿疹又は喘鳴のうち 2 つ以上のアレルギー症状を有する症例群と対照群と
13 の間に有意な差は認められなかった (45-Kolarik et al. 2008)。

14 2～9 歳の小児を対象に、尿中 MBzP 濃度とアレルギー性疾患との関連につ
15 て、横断研究 2 報及び出生コホート研究 1 報が報告されている。

16 喘息の有病率と尿中 MBzP 濃度との間に有意な増加傾向が認められた (46
17 Hsu et al. 2012)。

18 アトピー性皮膚炎の有病率と尿中 MBzP 濃度との間に有意な正の関連が認め
19 られた (50-Wang et al. 2014)。

20 気道炎症マーカー（呼気中一酸化窒素濃度）と尿中 MBzP 濃度との間に有意
21 な正の関連が認められた (47-Just et al. 2012a)。

22 また、鼻炎、湿疹を有している小児の割合及びアレルギー感作（血清中 IgE
23 濃度）について、尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連は認められなかった (46
24 Hsu et al. 2012、50-Wang et al. 2014)。

25 妊娠中の母親の尿中 MBzP 濃度と出生児の湿疹の発症率及びアレルギー感作
26 （ゴキブリ、イエダニ又はマウスのアレルゲンに対する血清中特異的 IgE 濃度）
27 との関連について調査した出生コホート研究 1 報において、出生児の早発性湿
28 疹の発症率との間に有意な正の関連が認められ、アレルギー感作との間には有
29 意な関連は認められなかった (48-Just et al. 2012b)。

30 成人及び若齢者（6～17 歳）を対象に、尿中 MBzP 濃度とアレルギー症状と
31 の関連について調査した横断研究 1 報において、成人では、喘息、喘鳴、鼻炎
32 又は花粉症を有している者の割合との間に有意な関連が認められ、かゆみを伴
33 う発疹を有している者の割合との間に有意な関連は認められなかった。また、
34 若齢者では、これらのアレルギー症状を有している者の割合との間に有意な関
35 連は認められなかった (49-Hoppin et al. 2013)。

1
2 ⑪ 炎症、酸化ストレスマーカーとの関連性

3 尿中 MBzP 濃度と血中の炎症マーカー (C 反応性タンパク (CRP)、アルカ
4 リフォスファターゼ (ALP)、絶対好中球数 (ANC)、フェリチン及びフィブリ
5 ノゲン) 及び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)
6 及びビリルビン) との関連について、横断研究 2 報が報告されている。

7 炎症マーカーについて、CRP、ALP 及び ANC は尿中 MBzP 濃度との間に有
8 意な用量依存的な正の関連が認められたが、フェリチン及びフィブリノゲンは
9 尿中 MBzP 濃度との間に有意な関連が認められなかった (~~51~~Ferguson et al.
10 2011、~~52~~Ferguson et al. 2012)。

11 酸化ストレスマーカーについて、GGT は尿中 MBzP 濃度との間に有意な関
12 連が認められなかったが、ビリルビンは尿中 MBzP 濃度との間に有意な用量依
13 存的な負の関連が認められた (~~51~~Ferguson et al. 2011、~~53~~Ferguson et al.
14 2012)。

15
16 ⑫ 乳がんとの関連性

17 成人女性を対象とした集団ベース症例対照研究 2 報において、尿中 MBzP 濃
18 度と乳がんの有病率との間に有意な負の関連が認められた (~~53~~López-Carrillo
19 et al. 2010、~~54~~Martínez-Nava et al. 2013)。

20
21 <参考³>

22 BBP の皮膚適用による刺激性及び感作性に関する報告が 2 報あった。
23 Hammondら (1987) は、ボランティア 200 名に BBP の原液を週 3 回 (24 時
24 間/回) の頻度で 5 週間にわたって皮膚に適用したところ、刺激性及び感作性は
25 認められなかったと報告した。また、化学物質の初期リスク評価書 (CERI・NITE
26 2007) によれば、Mallette and von Haam (1952) は、ボランティア 15~30 名
27 に BBP の 10%溶液 (溶媒不明) を皮膚に貼付したところ、被験者の 12%に軽
28 度の刺激性が認められたが、感作性は認められなかったと報告した。

29
30 (2) 疫学報告における尿中 MBzP 濃度からの BBP 摂取量試算

31
32 本専門調査会において、疫学研究において報告された MBzP の尿中濃度を用
33 いて、BBP の一日摂取量を試算した。なお、尿中 MBzP は全て BBP 由来の代

³ BBP の皮膚適用による報告であるため、参考とする。

1 謝物であると仮定した。

3 ① 試算対象

4 実験動物に BBP を投与した試験において、AGD 短縮、精子数減少、受
5 胎率の低下などの生殖・発生毒性が認められたことから、成人の生殖系、受
6 胎能及び妊婦、胎児等への影響をエンドポイントとした疫学研究について、
7 尿中 MBzP 濃度から BBP の推定一日摂取量を試算した。

9 ② 試算方法

10 疫学研究には尿中 MBzP 濃度をクレアチニン補正值として報告している
11 ものと、比重補正值又は実測値で報告しているものがあつた。

12 尿中 MBzP 濃度がクレアチニン補正されている場合は式 1 を用いて BBP
13 の推定一日摂取量の試算を行った。(IV.ヒトに対する暴露量の推定 2.バイオ
14 モニタリングデータ (1) BBP の尿中代謝物濃度からの推定一日摂取量の
15 換算を参照。)

16
17 〈式 1〉

$$\text{Intake} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{kg 体重/日}} \right) = \frac{\text{UE} \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{g Cr}} \right) \times \text{CE} \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg 体重/日}} \right)}{\text{Fue} \times 1000 \left(\frac{\text{mg}}{\text{g}} \right)} \times \frac{\text{MWd}}{\text{MWm}}$$

18
19 UE : クレアチニン 1g 当たりの MBzP 尿中排泄量 (μg)

20 CE : kg 体重当たりのクレアチン 1 日排泄量 (mg/kg 体重/日)

21 男性は 23 mg/kg 体重/日、女性は 18 mg/kg 体重/日を用いた。(Koch et
22 al.2003、Kohn et al.2000) 尿中 MBzP 濃度が男女別に示されていない疫
23 学研究については、CE を男女の平均値である 20.5 mg/kg 体重/日を用い
24 た。

25 Fue:BBP の摂取量に対する MBzP の尿中排泄量のモル比(モル分画排泄率値)
26 0.73 を用いた (Koch et al.2003)

27 MWd : BBP の分子量 (312.4)

28 MWm : MBzP の分子量 (256.3)

29
30 尿中 MBzP 濃度がクレアチニン補正されていない場合は、式 1 をもとにした
31 式 2 を用いて BBP 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、
32 女性 1.2 L (杉 2003) と仮定した。欧米人(妊婦を含む)体重には米国人の成
33 人男性 88.3 kg、女性 74.7 kg (CDC 2008)、アジア人(日本人を含む)体重に
34 は日本人の国民平均 55.1 kg (妊婦を除く)、アジア人(日本人を含む)妊婦の

1 体重には、日本人の妊婦の平均 58.5 kg（内閣府食品安全委員会 2014）を用い
2 た。比重補正された尿中 MBzP 濃度が報告されている場合は、比重補正值を用
3 いた。

4
5 〈式 2〉

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

6
7 UE : 尿 1L 当たりの MBzP 尿中排泄量 (μg)

8 Fue:BBP の摂取量に対する MBzP の尿中排泄量のモル比(モル分画排泄率値)
9 0.73 を用いた (Koch et al.2003)

10 MWd : BBP の分子量 (312.4)

11 MWm : MBzP の分子量 (256.3)

12 13 14 (3) ヒトにおける影響のまとめ

15 近年、BBP の主要な代謝物である MBzP の尿中濃度を BBP 暴露の指標とし
16 て、様々な影響指標との関連を調べた疫学研究が実施されている。これらの疫
17 学研究は、成人男性及び成人女性の生殖系に対する影響、受胎能に対する影響、
18 妊婦、胎児及び乳幼児に対する影響、思春期の性発達に対する影響、小児の神
19 経行動発達に対する影響、甲状腺機能に対する影響、体格への影響、糖尿病と
20 の関連性、アレルギー性疾患との関連性、炎症及び酸化ストレスマーカーとの
21 関連性並びに乳がんとの関連性に関するものであった。尿中 MBzP 濃度との関
22 連については、関連が認められたものと認められなかったものがあり、一貫し
23 ていない。

24 雄のラットに特徴的な影響であった生殖系（精子数、AGD 等）への影響をエ
25 ンドポイントとしたヒトにおける疫学研究の結果について、BBP 暴露との間に
26 一貫した関連が認められなかった。これらの報告における BBP の推定一日摂取
27 量（中央値）は、0.007μg/kg 体重/日未満から 0.17~0.96 μg/kg 体重/日までの
28 範囲内であり、動物実験で影響がみられた用量（NOAEL〇〇mg/kg 体重/日）
29 より低い値であった。

30 現時点で入手できた文献からは、それぞれの影響指標について文献数は限ら
31 れている。また、どの影響指標についても一貫した傾向が得られていない。さ
32 らに、BBP と同様の作用を及ぼすことが知られている他のフタル酸エステルに
33 も暴露されている可能性が高い。これらのことから、現時点で、疫学研究の結

- 1 果をもとにヒトにおける量影響関係を推定することはできない。動物実験で認められた影響と同様の所見が認められた研究もあることから、今後も疫学的知
- 2
- 3 見を注視していく必要がある。

表1 BBPの暴露に関する疫学研究の詳細

文献番号の欄に*と付した研究については、評価書に記載しないこととし、その理由を「結果等」の欄に記した。

(石原専門委員、吉永専門委員)

① 成人男性の生殖系に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
1	米国、 横断研究、 不妊傾向のある カップルの男性 パートナー168 名、 20～54歳、 2000年1月～ 2001年4月	8種のフタル 酸エステル代 謝物(MBzP、 MBPなど)の 尿中濃度	精液パラメー タ(精子濃度: $2 \times 10^7 / \text{mL}$、 精子運動性: <math>< 50\%</math>、精子 形態: 正常が <math>< 4\%</math>) ※ WHO (1999)の精 液検査マニ ュアルの参照値	年齢、禁欲期 間、喫煙 多変量ロジ スティック回帰 分析	比重補正 中央値: 9.3ng/mL 幾何平均値: 8.3 ng/mL 範囲: <math>< 0.8(\text{LOD})</math> ～540 ng/mL 第1三分位: 0～5.50 ng/mL 第2三分位: 5.54～ 12.94 ng/mL 第3三分位: 13.04～ 540.24 ng/mL	精子濃度が WHO の参照値以下とな るオッズ比 (OR) について、第1三 分位に対する第3三分位の OR は 5.5 (95%CI: 1.3-23.96、p trend=0.02) であった。	Duty et al. 2003
2	米国、 横断研究、 不妊傾向のある カップルの男性 パートナー220	5種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBPなど)の 尿中濃度	精子運動性 (VSL: 精子 直線速度、 VCL: 精子曲 線速度、	年齢、禁欲期 間、喫煙 重回帰分析	比重補正 中央値: 9.4 ng/mL 幾何平均値: 8.6 ng/mL 範囲: <math>< 0.8(\text{LOD})</math>	Duty et al. 2003 の続報。 尿中 MBzP 濃度と精子運動性との間 に関連は認められなかった。	Duty et al. 2004

	名、 このうち解析に 用いたのは 187 名、 20～54 歳、 2000 年 1 月～ 2001 年 10 月		LIN：精子直 進性)		～540.2 ng/mL		
3	米国、 横断研究、 不妊傾向のある カップルの男性 パートナー 303 名、 平均 36.0±5.4 歳、 2000 年 1 月～ 2003 年 4 月	5 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP などの) 尿中濃度、 PCB 類の血 清中濃度、	精子運動性	年齢、禁欲期 間 直線回帰分析	比重補正 中央値:8.0 ng/mL 幾何平均値:7.3 ng/mL 5 パーセントイル <0.5 (LOD) ng/mL 95 パーセントイル:37.6 ng/mL	Duty et al. 2003 及び Duty et al. 2004 の続報。MBzP 濃度と PCB (ポ リ塩化ビフェニル) 類の相互作用によ る相対過剰リスクは 1.24～1.40 (p<0.05)であった。	Hauser et al. 2005
4	米国、 横断研究、 不妊傾向のある カップルの男性 パートナー 463 名、	7 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP などの) 尿中濃度	精子濃度、精 子運動性、精 子形態	年齢、禁欲期 間、喫煙 多変量ロジス ティック回帰 分析	比重補正 中央値:8.0 ng/mL 幾何平均値:7.4 ng/mL 範囲:<0.8(LOD)～ 540 ng/mL	Duty et al. 2003、Duty et al. 2004 及び Hauser et al. 2005 の続報。 精子濃度、精子運動性及び精子形態が WHO の参照値以下となる OR につい て、尿中 MBzP 濃度との間に関連が 認められなかった。	Hauser et al. 2006

	20歳～54歳、 2000年1月～ 2004年5月						
5	ポーランド、 横断研究、 不妊クリニック を受診した男性 (精子濃度が正 常又は軽度の精 子減少症) 269 名、 22.0歳～42.2 歳、 調査時期記載な し	6種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP などの) 尿中濃度	精子濃度、精 子運動性、精 子形態、精子 のクロマチン 構造、染色体 異数性、血漿 中性ホルモン (テストステ ロン、FSH、 エストラジオ ール)	年齢、喫煙、 禁欲期間、過 去の病気 多変量回帰分 析	クレアチニン補正 中央値:4.5 µg/g Cr 幾何平均値:6.9 (SD 3.5) µg/g Cr 範囲:0.1～114.1 µg/g Cr	尿中 MBzP 濃度と精子染色体異数性 (第 18 染色体及び第 21 染色体) に 正の関連があった。	Jurewicz et al. 2013
6	スウェーデン、 横断研究、 健康男性 234 名 スウェーデン人、 18～21 歳、 2000 年	4種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) 及 びフタル酸の 尿中濃度	精巢体積、精 液量、精子濃 度、精子数、 精子運動性、 血清中 イン ヒビン B、 FSH、LH、 テストステロ	禁欲期間、喫 煙 直線回帰分析	クレアチニン補正 中央値:4.4 nmol/mmol Cr 範囲: <LOD (記載 なし) ～70 nmol/mmol Cr	尿中 MBzP 濃度と精液指標及び性ホ ルモンとの間に関連は認められなか った。	Jönsson et al. 2005

			ン、性ホルモン結合グロブリン (SHBG)、エストラジオール、精液中 α-グルコシダーゼ、亜鉛、フルクトース、前立腺特異的抗原、精子クロマチン完全性 (integrity)				
7	デンマーク、横断研究、健康なデンマーク人男性 881 名、平均 19.5±1.3 歳、2007～2009 年	14 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	血清中 FSH、LH、SHBG、エストラジオール、インヒビン B、総テストステロン、遊離テストステロン、遊離アンドロ	年齢、BMI、喫煙、アルコール摂取、採血日時 多変量直線回帰分析	非補正 中央値: 34 ng/mL 平均値: 54±79 ng/mL 5パーセンタイル値: 5.8 ng/mL 95パーセンタイル値: 164 ng/mL	尿中 MBzP 濃度と精液指標及び性ホルモンとの間に関連が認められなかった。	Joensen et al. 2012

			ゲン指数 (FAI)、精 液量、精子濃 度、精子数、 精子形態、精 子運動性				
8	米国、 横断研究、 医療施設から集 められた男性 295名、 18~54歳、 (そのうち42% の人はパートナ ーに妊娠歴あり) 1999~2003年	5種のフタル 酸エステル代 謝物(MBzP、 MBPなど)の 尿中濃度	血清中性ホル モン (FSH、LH、 SHBG、 テストステロ ン、インヒ ビンB)、FAI	年齢、BMI、 採血日時 多変量直線回 帰分析	比重補正 中央値:7.9 ng/mL 幾何平均値:7.5 ng/mL IQR:4.2~14.3 ng/mL 5パーセンタイル値:1.1 ng/mL 95パーセンタイル値:38.4 ng/mL	尿中MBzP濃度(対数)のIQR(四 分位範囲)変動と血清中FSH濃度と の間に負の関連が認められた(倍数因 子(multiplicative factor) 0.90 (95%CI 0.84~0.96、p=0.003))。	Duty et al. 2005
9	米国、 横断研究、 不妊傾向にある カップルの男性 パートナー425 名、 18~55歳、	6種のフタル 酸エステル代 謝物(MBzP、 MBPなど)の 尿中濃度	血清中性ホル モン等の濃度 (FSH、LH、 インヒビン B、テストス テロン、 SHBG、エス	年齢、BMI、 喫煙、季節、 採血日時 多変量直線回 帰分析	比重補正 中央値:8.20 ng/mL 幾何平均値:7.73 ng/mL 最大値:540 ng/mL 10パーセンタイル値:2.27 ng/mL	尿中MBzP濃度(対数)のIQR変動 と血清中性ホルモン濃度との間に 関連が認められなかった。	Meeker et al. 2009a

	2000年1月～ 2004年5月		トラジオール、プロラクチン)、FAI				
<u>10</u>	<u>中国、横断研究、不妊傾向のある男性125名</u> <u>(平均 31.5±4.8 歳)</u> <u>※解析は男性のみ</u> <u>2009年7月～</u> <u>2010年8月</u>	<u>6種のフタル酸エステル代謝物(MBzP、MBPなど)の尿中濃度</u>	<u>精液指標(精液量、精子濃度、精子運動性、精子形態、精子運動指標(VSL、VCL、LIN))</u>	<u>年齢、BMI、禁欲期間、喫煙、飲酒、教育</u> <u>ピアソン相関分析</u> <u>多変量ロジスティック回帰分析</u>	<u>クレアチニン補正</u> <u>中央値：<LOD</u> <u>※LOD：0.15 µg/L</u> <u>(非補正值)</u> <u>平均値：0.27±1.10</u> <u>µg/g Cr</u> <u>幾何平均値：0.05</u> <u>µg/g Cr</u> <u>最大値：10.36 µg/g</u> <u>Cr</u> <u>※検出率：47.4%</u>	<u>尿中MBzP濃度(対数)と精液指標との間に相関は認められなかった。</u> <u>精子濃度、精子運動性又は精液量がWHOの参照値以下となるORについて、尿中MBzP濃度との間に関連が認められなかった。</u> <u>※精液量のWHOの参照値は<2mL</u>	<u>Liu et al</u> <u>2012</u>
<u>11</u>	<u>米国、横断研究、不妊クリニックを受診したカップルの男性パートナー45名、</u> <u>(平均 34.8 歳</u> <u>(23～48 歳))</u>	<u>9種のフタル酸エステル代謝物(MBzP、MBPなど)の尿中濃度</u>	<u>精液指標(精子濃度、精子運動性、精子形態)</u>	<u>人種、年齢、飲酒頻度、尿の比重</u> <u>ロジスティック回帰分析</u>	<u>非補正</u> <u>中央値：17.4 µg/L</u> <u>幾何平均値：20.0</u> <u>µg/L</u> <u>IQR：11.6～31.3</u> <u>µg/L</u> <u>範囲：3.8～214.1</u> <u>µg/L</u>	<u>精子濃度、精子運動性又は精子形態がWHOの参照値以下となるORについて、尿中MBzP濃度との間に関連が認められなかった。</u>	<u>Wirth et al</u> <u>2008</u>

	<u>調査時期記載なし</u>						
*	デンマーク、横断研究、男性 861 名、 フィラグリン遺伝子 FLG の欠失型 65 名 (7.5%) 及び野生型	14 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP など) の尿中濃度	血中性ホルモン、精液指標			本論文は、FLG の遺伝子型による尿中 MBzP 濃度の違いを調査したのみで、尿中 MBzP 濃度と性ホルモン及び精液指標との関連を調査したものではないので、本評価書案には記載しない。	Joensen et al. 2014
*	中国香港、男性 232 名、 平均年齢 32 歳	5 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP など) の尿中濃度	精液指標 (DNA 損傷も含む)、血中性ホルモン (LH、FSH、E2、テストステロン、FAT)			本論文は、尿中からの MBzP の検出率が 8.9% と極めて低いので、本評価書案には記載しない。	Han et al. 2014
*	<u>スロベニア、横断研究、不妊傾向のある男性 136 名 (平均 36.2 歳 (25 ~ 54 歳))、調査時期記載なし</u>	<u>9 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP などの) の尿中濃度</u>	<u>精液指標 (精子濃度、精子運動性)</u>	<u>なし</u> <u>スピアマン相関分析</u>	<u>クレアチニン補正</u> <u>中央値 : 2.9 µg/g Cr</u> <u>幾何平均値 : 2.9 µg/g Cr</u> <u>範囲 : 0.8 ~ 15.5 µg/g Cr</u>	<u>本論文は、精液検査について詳細が不明であることなどから、本評価書案には記載しない。</u>	<u>Kranvogl et al 2014</u>

	し						
--	---	--	--	--	--	--	--

② 成人女性の生殖系に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
12 10	日本、 ケースコントロ ール、 不妊治療のため に大学病院を受 診し、腹腔鏡検査 で子宮内膜症と 診断された症例 群（ステージ II ～IV）57 名 （中央値 33 歳）、 対照群（ステー ジ 0～I）80 名 （中央値 32 歳）、	6 種 of フタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP などの) 尿中濃度	子宮内膜症	月経の規則 性、平均月経 周期 非条件付きロ ジスチック回 帰分析 (unconditio nal logistic regression analysis)	クレアチニン補正 【症例群】 中央値：2.1 μg/g Cr IQR：1.3～3.2 μg/g Cr 【対照群】 中央値：1.8 μg/g Cr IQR：1.0～3.3 μg/g Cr	尿中 MBzP 濃度と子宮内膜症及びそ の重症度との間に関連は認められな かった。	Itoh et al. 2009

	2000年1月～ 2001年12月						
<u>13</u> 11	台湾、 ケースコントロ ール、 病理学的に確認 された子宮内膜 症群 28 名 (平均 34.3±7.5 歳)、 腺筋症群 16 名 (平均 43.2±6.5 歳)、 平滑筋腫群 36 名 (平均 41.1±6.8 歳)、 対照群 29 名 (平均 36.2±9.0 歳)、 2005～2007 年	7 種 of フタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP などの) 尿中濃度	子宮内膜症、 腺筋症、平滑 筋腫	【子宮内膜 症】 グルタチオン S-トランスフ ェラーゼ (GST) M1 多型、BMI 【腺筋症、平 滑筋腫】 年齢、GSTM1 多型 ロジスティッ ク回帰分析	クレアチニン補正 【子宮内膜症群】 中央値：12.2 μg/g Cr 範囲：3.0～94.7 μg/g Cr 【腺筋症群】 中央値：10.4 μg/g Cr 範囲：3.1～40.7 μg/g Cr 【平滑筋腫群】 中央値：14.5 μg/g Cr 範囲：2.8～112.7 μg/g Cr 【対照群】 中央値：8.9 μg/g Cr 範囲：2.1～38.7 μg/g Cr	尿中 MBzP 濃度と子宮内膜症、腺筋 症及び平滑筋腫との間に関連は認め られなかった。	Huang et al. 2010
<u>14</u>	米国、	6 種 of フタル	子宮内膜症、	年齢、人種／	クレアチニン補正	尿中 MBzP 濃度と子宮内膜症及び子	Weuve et

<p>12</p>	<p>横断研究、 米国国民健康栄 養調査 (NHANES) (1999~2004) に参加した女性 1,227名 このうち子宮内 膜症と以前診断 されたと自己申 告した人数は87 名(7%)、子宮 筋腫は151名 (12%)及び子 宮内膜症と子宮 筋腫の両方は34 名(3%)、 いずれの群も20 ~54歳、 1999~2004年</p>	<p>酸エステル代 謝物(MBzP、 MBPなど)の 尿中濃度</p>	<p>子宮筋腫 ※いずれも自 己申告</p>	<p>民族、初潮年 齢、妊娠、授 乳 多変量ロジス ティック回帰 分析</p>	<p>【全員】 幾何平均値(SE) : 14.1 (0.6) µg/g Cr 【子宮内膜症群】 14.4 (2.5) µg/g Cr 【子宮筋腫群】 13.6 (1.2) µg/g Cr 【両疾患がない群】 14.1 (0.6) µg/g Cr</p>	<p>宮筋腫との間に関連は認められなか った。</p>	<p>al. 2010</p>
<p>15 13</p>	<p>米国、 ケースコントロ ール、</p>	<p>8種のフタル 酸エステル代 謝物(MBzP、</p>	<p>子宮内膜症</p>	<p>年齢、尿中ク レアチン濃 度、測定年、</p>	<p>非補正 【子宮内膜症群】 中央値：4.5 ng/mL</p>	<p>尿中MBzP濃度と子宮内膜症との間 に関連は認められなかった。</p>	<p>Upson et al. 2013</p>

	子宮内膜症群 92 名 (1996~2001 年に手術で確定) 及び対照群 195 名、 18~49 歳、 2001~2002 年	MBP などの 尿中濃度		教育、喫煙、 飲酒 非条件付きロ ジステック回 帰分析 (unconditio nal logistic regression analysis)	IQR : 2.2~9.9 ng/mL 【対照群】 中央値 : 5.0 ng/mL IQR : 2.0~11.5 ng/mL		
*	PVC 製造労働者	BBP を含有 するフタル酸 エステル混合 物への職業暴 露	生理不順、流 産			本論文は、PVC の職業暴露者を対象 にしており、BBP 単独の暴露との関 連を調査していないため、本評価書案 には記載しない。	Aldyreva et al. 1975 ※ロシア語 のみ
*	インド、 ケースコントロ ール、 ①骨盤内子宮内 膜症(腹腔鏡検査 でステージ I~ IV と診断) があ り不妊の女性 49	4 種のフタル 酸ジエステル (BBP など) の血漿中濃度	子宮内膜症	なし	尿中濃度は測定し ていない 血漿中 BBP 濃度 ① 0.66±0.61 µg/mL ② 0.12±0.20 µg/mL	本論文は、血漿中 BBP 濃度を暴露指 標としているので、本評価書案には記 載しない。	Reddy et al. 2006

<p>名 (平均 26.2±4.2 歳)、 ②卵管障害等その他の子宮内膜症以外の産婦人科的疾患があり不妊の女性 38 名 (平均 27.4±4.7 歳)、 ③産婦人科的障害がなく妊娠可能な女性 21 名 (平均 27.1±3.4 歳)、 ①～③のいずれの被験者も喫煙、飲酒、生殖毒性物質の職業暴露なし 調査時期記載なし</p>				<p>③ 0.11±0.22 μg/mL</p>		
--	--	--	--	-------------------------------	--	--

③ 受胎能への影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
14 16	イタリア、 ケースコントロ ール、 【症例群】 生殖補助医療施 設を訪れたカッ プルの男女 56 組 (26~59 歳)、 【対照群】 同じ地方に住み 自然受精で子ど もが一人以上い るカップル (27 ~58 歳) 調査時期記載な し	5 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の 尿中濃度	受胎能	なし	クレアチン補正 【症例群】 中央値：12.37 µg/g Cr 平均値：24.39 µg/g Cr 範囲：2.15~435.07 µg/g Cr 【対照群】 中央値：8.80 µg/g Cr 平均値：22.58 µg/g Cr 範囲：0.53~212.90 µg/g Cr	男女合わせた症例群の尿中 MBzP 濃 度は対照群より高かった (p=0.009) が、性別に分け両群を比較すると、関 連は認められなかった。	Tranfo et al. 2012

	<p>※症例群の不妊の原因は、女性では子宮内膜症、卵管疾患及び無排卵であり、男性では精子異常であった。</p>						
15 17	<p>米国、前向きコホート研究、妊娠するために避妊をしていないカップル 501 組（不妊と診断されていない）、男性平均 30.0±4.1 歳、女性平均 31.8±4.9 歳、2005～2009 年</p>	<p>14 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度</p>	<p>受胎能、受胎待ち時間 妊娠検査で陽性とならない場合は、月経周期 12 サイクルまで追跡して調査</p>	<p>尿中クレアチニン、年齢、BMI、血清中コチニン、調査場所 (ミンガン/テキサス) Cox 比例ハザードモデルで受胎能オッズ比 (FOR) を算出</p>	<p>非補正幾何平均値 (95%CI) 【男性】 妊娠：2.79 (2.44～3.19) ng/mL 非妊娠群：3.84 (3.14～4.69) ng/mL 【女性】 妊娠群：4.61 (4.06～5.23) ng/mL 非妊娠群：5.15 (4.29～6.18) ng/mL</p>	<p>尿中 MBzP 濃度の幾何平均値について、妊娠しなかったカップルの男性パートナーのみ、妊娠したカップルの男性パートナーと比べて高かった (p<0.01)。男性パートナーについて、尿中 MBzP 濃度の増加に対する FOR は 0.77 (95%CI:0.65～0.92) であり、受胎待ち時間の延長との関連が認められた。</p>	<p>Buck Louis et al. 2014</p>

④ 妊婦、胎児及び乳幼児に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
18 16	メキシコ、 コホート内ケー スコントロール、 早産群 30 名 (妊 娠 37 週未満：年 齢中央値 27 歳 (IQR:23~32 歳))、 対照群 30 名 (年 齢中央値 27 歳 (IQR:23~30 歳))、 2001~2003 年	妊娠後期 (第 3 期) の 11 種 のフタル酸エ ステル代謝物 (MBzP、 MBP など) の 尿中濃度	早産 (妊娠 37 週未満での出 産)	結婚歴、教育、 幼児の性別、 採尿時在胎週 数 多変量ロジス ティック回帰 分析	【比重補正】 (早産群) 中央値：6.5 µg/L 幾何平均値：5.3 µg/L IQR：3.5~9.8 µg/L (対照群) 中央値：3.2 µg/L 幾何平均値： 3.1µg/L IQR：1.5~7.8 µg/L 【クレアチン補正】 (早産群) 中央値：8.7 µg/g Cr 幾何平均値：7.0 µg/g Cr	早産群の尿中 MBzP 濃度 (対数) は 対照群より高かった (p=0.05)。しか し、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 MBzP 濃度と早産との関連が認められなか った。	Meeker et al. 2009b

					<p>IQR: 4.1~11.7 µg/g Cr (対照群) 中央値: 4.6 µg/g Cr 幾何平均値: 4.1 µg/g Cr IQR: 2.2~9.1 µg/g Cr</p>		
19 17	<p>米国、 コホート内ケースコントロール、 早産群 130 名(このうち自然早産 (自然早期分娩及び/又は早期前期破水) 57 名)、 対照群 352 名、 2006~2008 年</p>	<p>9 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度 妊娠中に採尿</p>	<p>早産 (妊娠 37 週未満での出産)</p>	<p>母親の年齢、 人種/民族、 教育、健康保険 多変量ロジスティック回帰分析</p>	<p>比重補正 【全体】 幾何平均値: 6.47 µg/L IQR: 3.25~11.6 µg/L 【早産群】 幾何平均値: 6.85 µg/L IQR: 3.21~13.4 µg/L 【対照群】 幾何平均値: 6.34 µg/L IQR: 3.27~10.9 µg/L</p>	<p>尿中 MBzP 濃度と早産との間に関連は認められなかった。 一方、自然早産との間に正の関連があった。(OR 1.41 (95%CI:1.02~1.95、p=0.04))</p>	<p>Ferguson et al. 2014a</p>

					μg/L		
					※ 妊娠期間中に 3 回採尿し、幾何平均値を算出		
18 20	日本、 横断研究、 健康な母親(平均 31.9±4.5 歳)と 新生児 149 組、 2005～2008 年	妊娠 9～40 週 の 9 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、 MBP など)の 尿中濃度	出生時の身長、体重、頭囲	出生児の性別、出生順、 妊娠期間、母親の年齢、母親の BMI、母親の喫煙、代謝物の濃度 重回帰分析	クレアチン補正 中央値：4.70 μg/g Cr 幾何平均値：5.62 μg/g Cr 最大値：553 μg/g Cr IQR：3.10～9.83 μg/g Cr	尿中 MBzP 濃度（対数）と妊娠期間 及び出生時の身長、体重、頭囲との間 には関連が認められなかった。	Suzuki et al. 2010
19 21	米国、 コホート、 不妊治療を受けていない母親 (18 歳以上)と その男児 (2～36 ヶ月齢) 85 組、 1999 年 9 月～ 2002 年 8 月	妊娠中の 9 種 のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、 MBP など)の 尿中濃度	男児の AGI (AGD÷体重)	男児の年齢 回帰分析	非補正 中央値：8.3 ng/mL IQR：3.5～23.5 ng/mL	AGI が年齢に基づく二次回帰式で予想される値より短くなる OR について、母親の尿中 MBzP 濃度（対数）の第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の OR は 3.8 (95%CI：1.03～13.9、 p<0.05) であった。	Swan et al. 2005

20 22	米国、 コホート、 不妊治療を受け ていない母親 (18歳以上)と その男児(2~36 か月児)106組、 調査時期記載な し	妊娠中期の9 種のフタル酸 エステル代謝 物(MBzP、 MBPなど)の 尿中濃度	男児のAGD	年齢、 CDCによる 年齢別性別発 育曲線に基づ く体重のパー センタイル 回帰分析	非補正 【AGD 第4四分位 群】 中央値：8.3 ng/mL 平均値：22.0 ng/mL 幾何平均値：8.8 ng/mL 【AGD IQR】 中央値：5.6 ng/mL 平均値：20.5 ng/mL 幾何平均値：8.3 ng/mL 【AGD 第1四分位 群】 中央値：10.8 ng/mL 平均値：16.8 ng/mL 幾何平均値：10.5 ng/mL	Swan et al. 2005 の続報。 母親の尿中MBzP濃度(対数)と男 児のAGDの間に関連が認められな かった。	Swan 2008
21	日本、	妊娠9~40週	男子新生児の	妊娠期間、出	比重補正	母親の尿中MBzP濃度(対数)と出	Suzuki et

23	横断研究、 母親とその男子 新生児 111 組、 調査時期記載な し	(平均 29±9 週) の 7 種 のフタル酸エス テル代謝物 (MBzP、 MBP など)の 尿中濃度	AGI	生順、母親の 年齢、妊娠中 の喫煙、母親 の尿中ダイゼ イン及びエク オール濃度 重回帰分析、 ピアソン相関 分析	中央値 : 4.73 ng/mL IQR : 2.75~10.8 ng/mL	生 1~3 日後の男児の AGI との間に相 関が認められなかった。	al. 2012
22	デンマークとフ ィンランド、 コホート、 停留精巣を持つ 男児の母親 (21.8 ~39.5 歳) と男 児の 62 組、 対照群の母親 (22.2~40.5 歳) と男児の 68 組、 1997~2001 年	出産後 1~3 か月の 6 種 のフタル酸エス テル代謝物 (MBzP、 MBP など)の 母乳中濃度	停留精巣、3 か月齢の男児 の血清中性ホ ルモン (SHBG、 LH、テストス テロン、遊離 テストステロ ン、FSH、イ ンヒビン B)	国 重回帰分析	尿中濃度の測定な し 母乳中 MBzP 濃度 【デンマーク】 中央値 : 0.9 µg/L 範囲 : 0.2~14 µg/L 【フィンランド】 中央値 : 1.3 µg/L 範囲 : 0.4~26 µg/L	母乳中 MBzP 濃度 (対数) と停留精 巣及び男児の血清中性ホルモン濃度 との間に関連が認められなかった。	Main et al. 2006
23	台湾、	妊娠第 3 期の	臍帯血清中の	母親の年齢、	クレアチン補正	母親の尿中 MBzP 濃度 (対数) と臍	Lin et al.

24	コホート、 妊婦 155 名 (18 歳～39 歳) (出生児の内 訳：男児 81 名、 女児 74 名) 2000 年 12 月～ 2001 年 11 月	7 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP などの) 尿中濃度	性ホルモン (遊離テスト ステロン、エ ストラジオー ル)	母親の BMI、 母親の喫煙習 慣、妊娠期間、 妊娠回数、避 妊薬の使用等 重回帰分析、 ピアソン相関 分析	中央値：15.6 µg/g Cr 範囲：≤LOD～104 µg/g Cr ※LOD:0.99 ng/mL (非補正值)	帯血清中性ホルモン濃度との間に相 関が認められなかった。	2011
25	<u>デンマークとフ インランド、 コホート、 停留精巣を持つ 男児の母親 (21.8 ～39.5 歳) と男 児の 62 組、 対照群の母親 (22.2～40.5 歳) と男児の 68 組、 1997～2001 年</u>	<u>出産後 1～3 か月の 6 種の フタル酸エス テル代謝物 (MBzP、 MBP などの) 母乳中濃度</u>	<u>停留精巣、3 か月齢の男児 の血清中性ホ ルモン (SHBG、 LH、テストス テロン、遊離 テストステロ ン、FSH、イ ンヒビン B)</u>	<u>国 重回帰分析</u>	<u>尿中濃度の測定な し 母乳中 MBzP 濃度 【デンマーク】 中央値：0.9 µg/L 範囲：0.2～14 µg/L 【フィンランド】 中央値：1.3 µg/L 範囲：0.4～26 µg/L</u>	<u>母乳中 MBzP 濃度 (対数) と停留精 巣及び男児の血清中性ホルモン濃度 との間に関連が認められなかった。</u>	<u>Main et al. 2006</u>
26	<u>オーストラリア、 コホート、</u>	<u>妊娠 18 週及 び 34/36 週の</u>	<u>母親の血清中 性ホルモン</u>	<u>なし</u>	<u>尿中濃度の測定な し</u>	<u>妊娠 18 週及び 36 週の母親の血清中 MBzP 濃度 (対数) と母親の血清中性</u>	<u>Hart et al</u>

<p><u>121名（中央値15.1歳（13.3～17.6歳））の女兒とその母親、1989～1991年（母親の妊娠第18週）、出生児を13.3～17.6歳まで追跡</u></p>	<p><u>母親の11種</u> <u>のフタル酸エステル代謝物</u> <u>（MBzP、MBPなど）の</u> <u>血清中濃度</u></p>	<p><u>（アンドロステンジオン、硫酸デヒドロエピアンドロステンジオン（DHEAS）、総テストステロン、SHBG、遊離テストステロン、FAI）濃度</u> <u>女兒の血清中性ホルモン</u> <u>（抗ミュラー管ホルモン、FSH、インヒビンB）</u> <u>女兒の初潮年齢、BMIまたはBMI Zスコア、卵巣容積、胞状卵胞数、多嚢胞卵</u></p>	<p><u>直線相関</u></p>	<p><u>母親の血清中MBzP濃度</u> <u>中央値：1.26 ng/mL</u> <u>IQR:0.79～2.11 ng/mL</u> <u>範囲：<LOD (0.40)～24.31 ng/mL</u></p>	<p><u>ホルモン濃度（対数）との間に相関は認められなかった。母親の血清中MBzP濃度（対数）と女兒の初潮年齢、BMI 又は BMI Z スコア（年齢と性別が同じ子どものBMIの平均値との差の程度）、卵巣容積、胞状卵胞数、多嚢胞卵巣症候群及び血清中性ホルモン濃度との間に相関は認められなかった。</u></p>	<p><u>2013</u> <u>※⑤思春期の性発達等に対する影響にも掲載</u></p>
---	--	--	--------------------	--	--	--

			<u>単症候群</u>					
*	メキシコ、 母親とその男子 出生児 73 組	妊娠第 3 期に おける 4 種の フタル酸エス テル代謝物 (MBzP、 MBP など)の 尿中濃度	男子新生児の AGD、ペニス サイズ				本論文は、尿中からの MBzP の検出 率が 13.7 %と極めて低いため、本評 価書案には記載しない。	Bustaman- te-Montes et al. 2013
*	中国、 横断研究、 早産した母親 (33 名 平均 27.45±3.61 歳) と子、 通常の妊娠期間 を経て出産した 母親 (174 名 平 均 28.17±3.22 歳) と子、 喫煙、飲酒、職業 暴露はなし、 2011 年 10 月～ 2012 年 9 月	15 種のフタ ル酸ジエステ ル (BBP な ど) の臍帯血 中の濃度	妊娠期間、早 産 (妊娠 37 週未満での出 産)、胎児発 育指標 (出生 時体重、身長、 腹囲、頭囲、 大横径、大腿 骨長)	【妊娠期間、 早産】 母親の年齢、 BMI、妊婦健 診の回数、輸 液治療歴、妊 娠歴 直線回帰分 析、 二元ロジステ イック回帰分 析 【胎児発育指	尿中濃度の測定な し 臍帯血中 BBP 濃度 中央値 : N.D. (不検 出) 平均値 : 22.55 µg/L 75 パーセンタイル値 : 0.99 µg/L 95 パーセンタイル値 : 89.87 µg/L		本論文は、臍帯血中 BBP 濃度を暴露 指標としているため、本評価書案には 記載しない。	Huang et al. 2014 b

				標】 妊娠期間 直線回帰分析			
⑤ 思春期の性発達等に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
<u>24</u> <u>27</u>	米国、 横断研究、 中枢性思春期早 発症 (CPP) の 女兒 28 名 (平均 7.24±0.24 歳)、 年齢、人種を CCP 群とマッチ させた対照群 28 名 (平均 7.12±0.25 歳)、 2005～2008 年	9 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP などの) 尿中濃度	中枢性思春期 早発症 (CPP)	なし	クレアチン補正 【CPP 群】 平均 (SE) : 50.6 (11.4) μg/g Cr 【対照群】 平均 (SE) : 40.5 (7.1) μg/g Cr	尿中 MBzP 濃度と CPP との間に関連 が認められなかった。	Lomenick et al. 2010
<u>25</u> <u>28</u>	デンマーク、 横断研究、 健康な男児計	12 種のフタ ル酸エステル 代謝物	思春期の男子 の女性化乳 房、思春期の	年齢 多変量直線回	非補正 【女性化乳房を持	尿中 MBzP 濃度と女性化乳房、思春期 のタイミング及び血清中テストステ ロン濃度との間に関連が認められな	Mieritz et al. 2012

	<p>555名（6.07～19.83歳）、このうち思春期女性化乳房38名（11.24～17.36歳）、2006～2008年</p>	<p>（MBzP、MBPなどの尿中濃度</p>	<p>タイミング、血清中テストステロン濃度</p>	<p>婦分析</p>	<p>っている群】 中央値：56.79 ng/mL 平均値：77.29 ng/mL 範囲：10.77～346.2 ng/mL 【女性化乳房を持っていない群（年齢をマッチさせた）】 中央値：47.20 ng/mL 平均値：65.89 ng/mL 範囲：3.89～407.4 ng/mL 【女性化乳房を持っていない群（全員）】 中央値：47.70 ng/mL 平均値：81.39 ng/mL</p>	<p>かった。</p>	
--	---	-------------------------	---------------------------	------------	---	-------------	--

					範囲：2.99～2863 ng/mL		
<u>26</u> <u>29</u>	デンマーク、 横断研究、 健康な女兒 725 名（5.6～19.1 歳）、 このうち思春期 早発症 25 名 2006～2008 年	12 種のフタ ル酸エステル 代謝物 (MBzP、 MBP などの) 尿中濃度	思春期の女子 の性発達（乳 房、陰毛）、 血清中性ホル モン濃度 (FSH、LH、 エストラジオ ール、テスト ステロン)	年齢 多変量直線回 帰分析	非補正 中央値：48 ng/mL 平均値：72 ng/mL 範囲：1.7～825 ng/mL	尿中 MBzP 濃度と乳房発達度との間 に関連が認められなかった。 陰毛発達度を 5 段階 (PH1～PH5) に 分けた場合、PH3 の尿中 MBzP 濃度 が PH2 及び PH4+5 より高かった ($p<0.05$)。 さらに、PH2 に入る推定平均年齢につ いて、尿中 MBzP 濃度の第 4 四分位 群の年齢は第 3 四分位群より有意に高 かった ($p<0.05$)。(尿中 MBzP 濃 度の四分位群の数値の記載なし) 尿中 MBzP 濃度の血清中性ホルモン 濃度との間に関連が認められなかつ た。 思春期早発症群の尿中 MBzP 濃度は、 思春期早発症群の年齢と同じ年齢と なるよう調整した対照群の尿中 MBzP 濃度より低かった ($p<0.05$)。	Freder- iksen et al. 2012
<u>30</u> <u>27</u>	デンマーク、 コホート、 健康な男児 84 名	14 種のフタ ル酸エステル 代謝物	血清中ホルモ ン濃度 (FSH、LH、	記載なし	非補正 【男児】 幾何平均値：49	【男児】 11 歳男児では、血清中 DHEAS 濃度 は尿中 MBzP 排泄量低値群(尿中排泄	Mouritsen et al. 2013

	及び女兒 84 名、 6 か月毎に 5 年間 追跡、 5.9～12.8 歳（調 査開始時）、 2006～2010 年	(MBzP、 MBP などの) 尿中濃度	エストラジオ ール、テスト ステロン、イ ンスリン様成 長因子-1 (IGF-1)、 硫酸デヒドロ エピアンドロ ステンジオン (DHEAS)、 Δ4-アンドロ ステンジオン (Adion)、 思春期発達 (乳房、精巣 容積、陰毛)		ng/mL 範囲：4～1,660 ng/mL 【女兒】 幾何平均値：37 ng/mL 範囲：3～433 ng/mL	量が幾何平均値より少ない群)が高値 群より高かった (p=0.038)。同様の 傾向が血清中 DHEAS 濃度と尿中 MBzP 濃度との間にも認められた (p=0.045)。 13 歳男児では、血清中テストステロ ン濃度及び LH 濃度は尿中 MBzP 排泄 量高値群が低値群より高かった (それ ぞれ p=0.040、p<0.05)。 思春期発達度及び他の血清中ホルモ ン濃度においては尿中 MBzP 排泄量 との間に関連が認められなかった。 【女兒】 血清中ホルモン濃度及び思春期発達 度について尿中 MBzP 排泄量との間 には関連が認められなかった。	
28 31	台湾、 ケースコントロ ール、 腫瘍等に起因し ない中枢性思春 期早発症 (CPP) の女兒 71 名 (2.5	7 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP などの) 尿中濃度	中枢性思春期 早発症 (CPP)、 血清中キスペ プチン濃度	年齢 直線回帰分 析、 重回帰分析	クレアチニン補正 【CPP 群】 中央値：9.00 μg/g Cr 範囲：1.14～172 μg/g Cr 【対照群】	尿中 MBzP 濃度について、CPP 群は 対照群より高かった (p=0.005)。 尿中 MBzP 濃度 (対数) と血清中キス ペプチン 54 との間に関連が認められ なかった。	Chen et al. 2013

	～11.5 歳、診断時 1.3～8.5 歳)、思春期前の対照群の女兒 29 名 (2.2～8.3 歳)、2006～2009 年				中央値 : 3.74 $\mu\text{g/g}$ Cr 範囲 : 0.95～50.4 $\mu\text{g/g}$ Cr		
26	<u>オーストラリア、コホート、121 名 (中央値 15.1 歳 (13.3～17.6 歳)) の女兒とその母親、1989～1991 年 (母親の妊娠第 18 週)、出生児を 13.3～17.6 歳まで追跡</u>	<u>妊娠 18 週及び 34/36 週の母親の 11 種</u> <u>のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP などの血清中濃度</u>	<u>母親の血清中性ホルモン (アンドロステンジオン、DHEAS、総テストステロン、SHBG、遊離テストステロン、FAI) 濃度</u> <u>女兒の血清中性ホルモン (抗ミュラー管ホルモン、FSH、インヒビン B) 女兒の初潮年</u>	<u>なし</u> <u>直線相関</u>	<u>尿中濃度の測定なし</u> <u>母親の血清中 MBzP 濃度</u> <u>中央値 : 1.26 ng/mL</u> <u>IQR:0.79～2.11 ng/mL</u> <u>範囲 : <LOD (0.40) ～24.31 ng/mL—</u>	<u>妊娠 18 週及び 36 週の母親の血清中 MBzP 濃度 (対数) と母親の血清中性ホルモン濃度 (対数) との間に相関は認められなかった。母親の血清中 MBzP 濃度 (対数) と女兒の初潮年齢、BMI 又は BMI Z スコア (年齢と性別が同じ子どもの BMI の平均値との差の程度)、卵巣容積、胞状卵胞数、多嚢胞卵巣症候群及び血清中性ホルモン濃度との間に関連は認められなかった。</u>	<u>Hart et al 2013</u> <u>※④妊婦、胎児及び乳幼児に対する影響にも掲載</u>

			<u>年齢、BMI または BMI Z スコア、卵巣容積、胞状卵胞数、多嚢胞卵巣症候群</u>				
32	<u>メキシコ、コホート、118 名の男児 (8.10~14.4 歳) とその母親、1994~2004 年 (妊娠第 1 期)、出生児を 8.10~14.4 歳 (血清中性ホルモン濃度測定、尿中 MBzP 濃度測定及び性発達検査時) まで追跡</u>	<u>妊娠第 3 期の母親とその男児の 9 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP などの) の尿中濃度</u>	<u>男児の性ホルモン (DHEAS、エストラジオール、インヒビン B、SHBG、テストステロン、遊離テストステロン) 濃度、男児の性発達 (陰毛、性器発達、精巣容積)</u>	<u>尿の比重、男児の年齢及び BMI Z スコア</u> <u>直線回帰分析</u>	<u>非補正</u> <u>【母親 (107 名)】</u> 中央値 : 5.20 ng/mL 幾何平均値 (幾何平均標準偏差) : 4.67 (2.45) ng/mL IQR : 3.16~8.11 ng/mL 最大値 : 114 ng/mL <u>【男児 (113 名)】</u> 中央値 : 5.60 ng/mL 幾何平均値 (幾何平均標準偏差) : 6.11 (2.06) ng/mL IQR : 3.68~9.47 ng/mL 最大値 : 32.4 ng/mL	<u>母親の尿中 MBzP 濃度の IQR 増加と男児の血清中 SHBG 濃度との間に正の関連が認められた (p=0.01)。母親の尿中 MBzP 濃度と男児の陰毛の発達との間に負の関連が認められた (OR:0.27 (95%CI:0.08~0.94)、p=0.04)。</u> ※ <u>本論文に p 値の有意差水準の記載なし</u>	<u>Ferguson et al 2014b</u>

*	米国、 多民族縦断的調 査、 女兒 1,151 名	9 種 of フタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の 尿中濃度	思春期の女子 の性発達段階 (乳房、陰毛 の発達)			本論文は、尿中 MBzP 濃度単独とエン ドポイントとの関連を調査していな いので、本評価書案には記載しない。	Wolff et al. 2010
---	------------------------------------	--	------------------------------------	--	--	---	----------------------

⑥ 小児の神経行動発達に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
29 33	米国、 出生コホート、 アフリカ系又は ヒスパニック系 の母親（18～35 歳、非喫煙者）及 び子 319 組、 1999～2006 年 （出産時）	妊娠第 3 期の 7 種のフタル 酸エステル代 謝物（MBzP、 MBP などの）の 尿中濃度	3 歳児の精神 発達指標、精 神運動発達指 標、問題行動 ①ベイリー乳 幼児発達検査 （BSID II：男 児 140 名、女 児 157 名）の 精神発達指標 （MDI）及び 精神運動発達 指標（PDI） ②母親の報告 による子ども の行動チェッ クリスト （CBCL：286	【MDI、PDI】 人種／民族、 母親の婚姻、 妊娠中の飲 酒、妊娠期間、 家庭環境の 質、子どもの 性別（すべて 又は一部） 直線回帰分 析、 多変量ロジス ティック回帰 分析 【CBCL】 民族、母親の IQ、母親の士 気喪失、妊娠	比重補正 幾何平均値：19.0 ng/mL （95% CI：16.4～ 22.0 ng/mL） 範囲：<LOD（0.1 ～1.0）～1,110 ng/mL	精神発達及び精神運動発達について、 母親の尿中 MBzP 濃度（対数）と MDI スコア及び PDI スコアとの間に関連 が認められなかった。 問題行動について、母親の尿中 MBzP 濃度（対数）と引きこもり行動 （withdrawn behavior）及び内向き 行動（internalizing behavior）との 間に正の関連が得られた（引きこも り： $p \leq 0.01$ 、内向き行動： $p < 0.05$ ）。 女兒において、母親の尿中 MBzP 濃 度（対数）と不安／抑うつ （anxious/depressed）、身体的愁訴 （somatic complaints）、引きこもり 行動及び内向き行動との間に正の関 連が得られた（不安／抑うつ： $p \leq$ 0.01、身体的愁訴： $p \leq 0.01$ 、引きこ もり行動： $p < 0.001$ 、内向き行動： p ≤ 0.01 ）。一方、男児においては、こ れらの関連は認められなかった。母親	Whyatt et al. 2012

			名)	中の苦勞及び満足感、妊娠中の PAH 及び BPA の暴露、子どもの性別、CBCL を実施した時の子供の年齢 (月齡) (すべて又は一部)		の尿中 MBzP 濃度 (対数) と臨床域の引きこもり行動及び内向き行動とのオッズ比はそれぞれ 1.57 (95%CI : 1.07~2.31) 及び 1.43 (95%CI : 1.01~1.90) であり、臨床域には達しないがボーダーラインである内向き行動とのオッズ比は 1.38 (95%CI : 1.01~1.90) であった。 ※内向き行動：情緒不安定 (emotionally reactive)、不安/抑うつ、身体的愁訴又は引きこもり行動をいう。	
30 34	米国、横断研究、米国 NHANES (2001~2004) に参加した小児 1,493 名 (6~15	12 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP などの) の尿中濃度	多動性障害 (ADD)、学習障害 (LD)	性別、年齢、人種、世帯収入、血中鉛、母親の妊娠期間中の喫煙	クレアチニン補正 【全員】 中央値 : 24.7 µg/g Cr 幾何平均値 : 29.4 µg/g Cr	尿中 MBzP 濃度と ADD 及び LD との間に関連が認められなかった。	Chopra et al. 2014

<p>歳)、 このうち多動性 障害児 (ADD) 112 名、学習障害 児 (LD) 173 名、 ADD かつ LD56 名 (ADD 及び LD の診断情報は親 への調査に基づ く) 2001～2004 年</p>			<p>ロジスティッ ク回帰分析</p>	<p>(95% CI : 27.3～ 31.6 µg/g Cr) IQR : 13.0～48.7 µg/g Cr 範囲 : 0.1～917.0 µg/g Cr 【ADD のみ群】 幾何平均値 : 25.8 µg/g Cr (95% CI : 17.6～ 38.0 µg/g Cr) 【LD のみ群】 幾何平均値 : 28.8 µg/g Cr (95% CI : 22.3～ 37.3 µg/g Cr) 【ADD かつ LD 群】 幾何平均値 : 46.6 µg/g Cr (95% CI : 29.0～ 75.1 µg/g Cr) 【ADD 及び LD で ない群】</p>		
--	--	--	-------------------------	---	--	--

					幾何平均値：28.7 μg/g Cr (95% CI：26.6～ 31.0 μg/g Cr)		
31 35	メキシコ、 出生コホート、 母子 135 組（母 親平均年齢 27.2 歳、男児 64 名、 女児 71 名） 1997～2003 年、	妊娠第 3 期の 9 種 of フタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	生後 24、30、 36 か月の小 児の MDI 及 び PDI (ベイリー乳 幼児発達検査 (BSID II))	母親の年齢及 び総在学年 数、出生時体 重、授乳期間、 Z スコア (weight-for- age)、児の 年齢、尿中フ タル酸エステ ル類代謝物の 測定機関、 直線回帰分析	比重補正 【全員】 幾何平均値：3.54 ng/mL (95%CI：2.94～ 4.26 ng/mL) 【男児】 幾何平均値：3.66 ng/mL (95%CI：2.76～ 4.85 ng/mL) 【女児】 幾何平均値： 3.44ng/mL (95%CI：2.68～ 4.40 ng/mL)	母親の尿中 MBzP 濃度(対数)と MDI スコアとの間に関連が認められなか った。 母親の尿中 MBzP 濃度(対数)と PDI スコアとの間に関連は認められなか ったが、対象を男児のみにした場合、 正の関連が認められた (p<0.05)。	Téllez-Rojo et al. 2013
*	米国、 出生コホート、 母子 295 組、	母親の 10 種 のフタル酸エ ステル代謝物	新生児の行動 (習慣作用、 適応など)	人種、母親の 教育、リン酸 アルキルの濃	非補正 中央値：23.8 μg/L IQR：8.7～50.9	本論文は、尿中 MBzP 濃度単独とエ ンドポイントとの関連を調査してい ないため、本評価書案には記載しな	Engel et al. 2009

	1998～2002年	(MBzP、 MBP など)の 尿中濃度		度、妊娠中の 医薬品の使用 及び喫煙	μg/L	い。	
--	------------	----------------------------	--	--------------------------	------	----	--

⑦ 甲状腺機能に対する影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
32 36	台湾、 横断研究、 妊娠第 2 期の女性 76 名、 平均 33.6±3.3 歳、 2005～2006 年、	妊娠第 2 期の 5 種のフタル 酸エステル代 謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	血清中甲状腺 ホルモン (TSH, T ₃ , T ₄ , 遊離 T ₄) 及び性ホルモ ン (エストラ ジオール、 FSH、プロゲ ステロン)	記載なし 多変量直線回 帰分析	クレアチン補正 中央値 : 3.7 µg/g Cr 最大値 : 69.9 µg/g Cr ※MBzP の検出 率 : 17%	尿中 MBzP 濃度 (対数) と血清中甲 状腺ホルモン及び性ホルモンとの間 に関連が認められなかった。	Huang et al. 2007
33 37	デンマーク、 横断研究、 小児 845 名 (男児 503 名、女児 342 名)、 4～9 歳、 2006 年 1 月～ 2007 年 8 月	12 種のフタ ル酸エステル 代謝物 (MBzP、 MBP など) の尿中濃度	甲状腺機能 (血清中の総 T ₄ 、遊離 T ₄ 、 総 T ₃ 、遊離 T ₃ 及び TSH)、 IGF-1、イン スリン様成長 因子結合タン パク-3 (IGFBP-3)	年齢、性別、 出生時身長 (すべて又は 一部) 多変量直線回 帰分析	クレアチニン補正 【全員】 中央値 : 23 µg/g Cr 幾何平均値 : 21 µg/g Cr 範囲 : <LOD～2,916 µg/g Cr IQR : 9.0～47 µg/g Cr ※LOD:1.26 µg/L (非補正值)	尿中 MBzP 濃度 (対数) と総 T ₄ 及び 遊離 T ₄ の間に負の関連が認められた (いずれも p<0.05)。また、女児の みを対象にした場合、尿中 MBzP 濃 度 (対数) と遊離 T ₄ の間に負の関連 が認められた (p<0.05) 一方、男児 のみを対象にした場合では、いずれの 項目においても関連が認められなか った。	Boas et al. 2010

			及び身長（身長 SD スコア 及びその増加等）		<p>【男児】 中央値：26 µg/g Cr 幾何平均値：25 µg/g Cr 範囲：<LOD～2,916 µg/g Cr IQR：10～49 µg/g Cr ※LOD: 1.26 µg/L (非補正值)</p> <p>【女児】 中央値：20 µg/g Cr 幾何平均値：22 µg/g Cr 範囲：<LOD～474 µg/g Cr IQR：6.9～42 µg/g Cr ※LOD:1.26 µg/L (非補正值)</p>		
34 38	ベルギー、 横断研究、 減量のためにクリ	9種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、	血清中 TSH、 遊離 T ₄ 、腹囲	年齢、減量、 性別	非補正 【肥満者（減量開始時）群】	対照群女性のみにおいて、尿中 MBzP 濃度（対数）と血清中 TSH 濃度との間に正の関連が認められた	Dirtu et al. 2013

<p>ニックを受診した者 152 名（年齢 18～84 歳、中央値 41 歳、男性 46 名 女性 106 名）と肥満でない者 43 名（年齢 19～59 歳、中央値 43 歳、男性 13 名 女性 30 名） 2009 年 11 月～2012 年 2 月</p>	<p>MBP などの尿中濃度</p>		<p>直線回帰分析</p>	<p>中央値：8 ng/mL IQR：4～16 ng/mL 10パーセンタイル値：2 ng/mL 90パーセンタイル値：25 ng/mL 【肥満者（減量 3 か月後）群】 中央値：12 ng/mL IQR：7～20 ng/mL 10パーセンタイル値：3 ng/mL 90パーセンタイル値：45 ng/mL 【肥満者（減量 6 か月後）群】 中央値：10 ng/mL IQR：5～23 ng/mL 10パーセンタイル値：2 ng/mL 90パーセンタイル値：39 ng/mL 【肥満者（減量 12</p>	<p>(p=0.022)。 肥満群では尿中 MBzP 濃度（対数）と血清中 TSH 濃度、遊離 T₄ 及び腹囲との間に関連が認められなかった。</p>	
--	--------------------	--	---------------	---	--	--

				<p>か月後) 群】 中央値：10 ng/mL IQR：6～17 ng/mL 10パーセンタイル値：2 ng/mL 90パーセンタイル値：27 ng/mL</p> <p>【対照群】 中央値：6 ng/mL IQR：3～11 ng/mL 10パーセンタイル値：2 ng/mL 90パーセンタイル値：20 ng/mL</p> <p>※減量開始前（152 名）、3か月後（95 名）、6か月後（53 名）、12か月後（39 名）に尿を24時間 連続して採取</p>	
--	--	--	--	--	--

⑧ 体格への影響							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンド ポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
35 39	米国、 横断研究、 NHANES (1999～ 2002) に参加 した男性 (18 歳以上) 1,451 名、 1999～2002 年	6 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	腹囲、インスリン抵抗性指標 (HOMA : homeostatic model assess- ment) ※HOMA=[絶食中の血漿中インスリン (μU/mL)]×[絶食中の血漿中グルコース (mmol/L)]/22.5	年齢、年齢の2乗、人種/民族、脂質及び総カロリー摂取量、身体運動量、喫煙、腎臓 (GFR) 及び肝臓機能 (ALT、GGT) 重回帰分析	クレアチニン補正 中央値 : 14.2 μg/g Cr 平均値 (SE) : 29.4 (2.7) μg/g Cr	尿中 MBzP 濃度 (対数) と腹囲及び HOMA との間に正の関連が認められた (腹囲 : p=0.005、HOMA : p=0.009)。	Stahlhut et al. 2007 ※⑨ 糖尿病との関連性にも掲載
36 40	米国、 横断研究、 NHANES (1999～	6 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、	肥満度指数 (BMI)、腹囲 ※BMI=体重/(身長) ² (kg/m ²)	年齢、人種/民族、身長、社会経済的地位、食事要因、	クレアチニン補正 (男性) 【6～11 歳 (329 名)】	年齢群ごと (6～11 歳群、12～19 歳群、20～59 歳群、60～80 歳群) に尿中 MBzP 濃度を四分位に分け、尿中 MBzP 濃度と BMI 及び腹囲の関連性を調べた結果、男	Hatch et al. 2008

<p>2002) に参加した男女 4369 名 (6~80 歳)、1999~2002 年</p>	<p>MBP など) の尿中濃度</p>		<p>テレビ視聴、代謝当量 (12 歳以上)、喫煙 (20 歳以上)、生殖因子 (閉経、出産回数) (20 歳以上の女性)</p> <p>重回帰分析</p>	<p>幾何平均値 (SD) : 34.7 (2.6) $\mu\text{g/g Cr}$ 【12~19 歳 (662 名)】</p> <p>幾何平均値 (SD) : 15.7 (2.8) $\mu\text{g/g Cr}$ 【20~59 歳 (895 名)】</p> <p>幾何平均値 (SD) : 10.1 (2.5) $\mu\text{g/g Cr}$ 【60~80 歳 (365 名)】</p> <p>幾何平均値 (SD) : 9.5 (3.1) $\mu\text{g/g Cr}$ 〈女性〉 【6~11 歳 (327 名)】</p> <p>幾何平均値 (SD) : 34.4 (2.8)</p>	<p>性の 20~59 歳群において強い正の関連が認められた (BMI 及び腹囲 : p trend <0.001)。また、男性の他の年齢群及び女性においては関連が認められなかった。</p>	
--	----------------------	--	--	---	--	--

					<p>μg/g Cr 【12～19 歳 (682 名)】 幾何平均値 (SD) : 17.1 (2.7)</p> <p>μg/g Cr 【20～59 歳 (761 名)】 幾何平均値 (SD) : 12.8 (2.7)</p> <p>μg/g Cr 【60～80 歳 (348 名)】 幾何平均値 (SD) : 11.7 (2.7)</p> <p>μg/g Cr</p>		
37 41	米国、横断研究、NHANES (2007～2010) に参加した小児・青年 (6～19 歳)	10 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中	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	【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、尿中クレアチン、収入	非補正 【小児・青年】 〈全員〉 幾何平均値 (SE) : 11.94 (0.63) ng/mL 第 1 四分位群 : ≤	【小児・青年】 〈全員〉 尿中 MBzP 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。 〈男児〉 肥満及び過体重の OR について、尿中 MBzP 濃度の第 1 四分位群に対する第 4	Buser et al. 2014

<p>および成人 (20歳以上) 調査に参加した人数は記載なし、 2007～2010年</p>	<p>濃度</p>	<p>ル以上 過体重 (over weight) : BMI が 85 以上 95パーセント未満 【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</p>	<p>【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 多変量ロジスティック回帰分析</p>	<p>5.66 ng/mL 第 4 四分位群 : >27.58 ng/mL 〈過体重〉 幾何平均値 (SE) : 12.78 (1.23) ng/mL 〈肥満〉 幾何平均値 (SE) : 14.48 (1.43) ng/mL 〈正常体重 (低体重も含む)〉 幾何平均値 (SE) : 11.10 (0.61) ng/mL 【成人】 〈全員〉 幾何平均値 (SE) : 5.88 (0.25) ng/mL 第 1 四分位群 : ≤ 2.66 ng/mL</p>	<p>四分位群の OR はそれぞれ 3.99 (95%CI : 1.20～13.23) 及び 3.23 (95%CI : 1.12～9.34) であった。 〈女兒〉 尿中 MBzP 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】 〈全員、男性のみ、女性のみ〉 尿中 MBzP 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>
---	-----------	--	--	--	--

					第 4 四分位群 : >143.04 ng/mL 〈過体重〉 幾何平均値 (SE) : 5.47 (0.30) ng/mL 〈肥満〉 幾何平均値 (SE) : 7.12 (0.29) ng/mL 〈正常体重 (低体重も含む) 〉 幾何平均値 (SE) : 5.15 (0.37) ng/mL		
38 42	米国、 前向き研究、 女性看護師 977 名 (30 歳 代~70 歳代)、 1996~2002 年	9 種のフタ ル酸エス テル代謝 物 (MBzP、 MBP な ど) の尿中 濃度	BMI (調査開始時) 体重変化量 (kg/ 年) (10 年間追跡)	【体重変化 量】 尿中クレアチ ニン濃度、も とのコホート (米国看護師 健康調査 (NHS) 又は	非補正 第 1 四分位 (中央 値) : 20 nmol/L 第 2 四分位 (中央 値) : 47 nmol/L 第 3 四分位 (中央 値) : 90 nmol/L 第 4 四分位 (中央	尿中 MBzP 濃度と体重変化量との間に正 の関連が認められた。 (p trend <0.001) 尿中 MBzP 濃度と調査開始時の BMI との 間に関連は認められなかった。	Song et al. 2014

				<p>NHS II) 、年 齢、閉経、喫 煙、運動、飲 酒、AHEI (alternative healthy eat- ing index) 、 カロリー摂取 量、調査開始 時の体重</p> <p>【BMI】 尿中クレアチ ニン濃度、も とのコホート (NHS 又は NHS II) 、年 齢、閉経、喫 煙、運動、飲 酒、AHEI (alternative healthy eat- ing index) 、 カロリー摂取</p>	<p>値) : 252 nmol/L</p>	
--	--	--	--	--	------------------------	--

				量 重回帰分析			
39 43	米国、 コホート、 ヒスパニック 系又はアフリ カ系の小児 387名(6~8 歳、男児80名、 女児307名)、 2004~2007 年	9種のフタ ル酸エス テル代謝 物(MBzP、 MBPな ど)の尿中 濃度	BMI、BMI Zスコ ア、腹囲、身長 ※採尿後1年後	年齢、性別、 座っている時 間、代謝当量、 民族、カロリ ー摂取、採尿 時の季節、親 の教育	クレアチニン補正 【男児】 中央値：49.6 µg/g Cr 【女児】 中央値：34.0 µg/g Cr	尿中MBzP濃度(対数)とBMI、BMI Z スコア(年齢と性別が同じ子どものBMI の平均値との差の程度)、腹囲及び身長と の間に関連は認められなかった。	Teitelbaum et al. 2012

⑨ 糖尿病との関連性							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンドポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
35 39	米国、 横断研究、 NHANES (1999～ 2002) に参加 した男性 (18 歳以上) 1,451 名、 1999～2002 年	6 種のフ タル酸エ ステル代 謝物 (MBzP、 MBP な ど) の尿中 濃度	腹囲、インスリン 抵抗性指標 (HOMA : homeostatic model assess- ment) ※HOMA=[絶食中 の血漿中インスリ ン (μU/mL)]×[絶 食中の血漿中グル コース (mmol/L)]/22.5	年齢、年齢の 2 乗、人種/ 民族、脂質及 び総カロリー 摂取量、身体 運動量、喫煙、 腎臓 (GFR) 及び肝臓機能 (ALT、 GGT) 重回帰分析	クレアチニン補正 中央値 : 14.2 μg/g Cr 平均値 (SE) : 29.4 (2.7) μg/g Cr	尿中 MBzP 濃度 (対数) と腹囲及び HOMA との間に正の関連が認められた (腹囲 : p=0.005、HOMA : p=0.009)。	Stahlhut et al. 2007 ※⑧ 体格 への影響に も掲載
40 44	メキシコ、 横断研究、 乳がんの症例 対照研究	9 種のフ タル酸エ ステル代 謝物	糖尿病 (自己申告)	クレアチニ ン、教育 多変量ロジス	クレアチニン補正 【糖尿病群】 39 名 幾何平均値	糖尿病群の尿中 MBzP 濃度は非糖尿病群 より低かった。 (p=0.001)	Svensson et al. 2011

	(López-Carrillo et al. 2010) の対照群の健康な女性 221 名 (年齢及び居住地为乳がん症例群にマッチさせた)、 【糖尿病群】60.5±8.5 歳 【非糖尿病群】52.4±12.8 歳 調査時期記載なし	(MBzP、MBP などの)の尿中濃度		ティック回帰分析	(SD) : 3.8 (3.9) 【非糖尿病群】182 名 幾何平均値 (SD) : 7.0 (2.9) ※単位の記載がないが、 López-Carrillo et al. 2010 では μg/gCr と記載		
44 45	米国、横断研究、NHANES (2001~2008) に参加した女性 2,350 名 (20~79 歳)、この	8 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP などの)の尿中濃度	糖尿病 (自己申告)、空腹時血糖値 (FBG)、インスリン抵抗性指標 (HOMA-IR)、糖化ヘモグロビン A1c (HbA1c)	【糖尿病】尿中クレアチニン、年齢、人種/民族、教育、貧困、絶食時間、総カロリー摂取量、総脂肪摂	【全体】2,350 名 幾何平均値 (SD) : 9.7 (9.0~10.6) 【糖尿病群】215 名 幾何平均値 (SD) : 11.5 (9.5	糖尿病の OR について、尿中 MBzP 濃度の第 1 四分位群に対する第 3 及び第 4 四分位群の OR は、それぞれ 1.90 (95%CI : 1.18~3.08)、1.99 (95%CI : 1.14~3.49) であった。(尿中 MBzP 濃度の四分位群の数値の記載なし) 非糖尿病群における糖尿病リスクバイオマーカー (FBG、HOMA-IR、HbA1c)	James-Todd et al. 2012

	うち糖尿病と自己申告した女性は215名、2001～2008年			<p>取量、喫煙、運動、BMI、腹囲</p> <p>多変量ロジスティック回帰分析</p> <p>【FBG、HOMA-IR、HbA1c】</p> <p>上記と同じ交絡因子を調整</p> <p>中央値回帰分析</p>	<p>～14.0)</p> <p>【非糖尿病群】</p> <p>2,135名</p> <p>幾何平均値 (SD) : 9.6 (8.8～10.5)</p> <p>※単位の記載なし</p>	<p>については、尿中MBzP濃度とFBGとの間のみに負の関連がみられた。</p>	
42 46	米国、横断研究、NHANES (2001～2008) に参加した糖尿病と診断されたこ	8種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP などの尿中	空腹時血糖値 (FBG)、空腹時インスリン、インスリン抵抗性指標 (HOMA-IR)	<p>年齢、性別、人種、尿中クレアチニン、絶食時間、総カロリー摂取量、トリグリセリド、教育、</p>	<p>クレアチニン補正</p> <p>【男性】</p> <p>中央値 : 10.4 µg/g Cr</p> <p>IQR : 5.4～19.5 µg/g Cr</p>	<p>全員を対象とした解析において、尿中MBzP濃度は空腹時インスリン及びHOMA-IRと正の関連があった (p trend=0.0070, 0.0028)。また、性別に分けて尿中MBzP濃度と血中の空腹時インスリン濃度との関連を解析すると、女性のみで正の関連が認められた (p trend=</p>	Huang et al. 2014 a

	とのない男性 1620名及び女性 1463名(12 ~80歳未満)、 女性は妊娠検 査陰性、 2001~2008年	濃度		喫煙、貧困 中央値回帰分 析	【女性】 中央値：13.4 µg/g Cr IQR：7.1~23.8 µg/g Cr	0.068)	
43 47	米国、 コホート内症 例対照研究、 女性看護師を 対象とした NHS コホート (53~79歳) と NHSII コホ ート (32~52 歳)の中から抽 出した、糖尿病 症例とその対 照例のペア 394組と 577 組 (採尿時年齢、	8種のフ タル酸エ ステル代 謝物 (MBzP、 MBP な ど)及びフ タル酸の 尿中濃度 <尿採取 時期> ①NHS： 2000~ 2002年 ②NHS	2型糖尿病 (自己申告後専門 家が確認) <確認時期> ①NHS：2008年 ②NHSII：2007 年	採尿時の年 齢、人種、絶 食、採血の時 間、閉経、ホ ルモン補充療 法、尿中クレ アチニン濃 度、喫煙、閉 経後ホルモン 使用、経口避 妊薬の使用、 身体活性、ア ルコール、糖 尿病の家族 歴、高コレス テロール血症	非補正 各四分位群の中央 値(範囲) 【NHS コホート 内】 第1四分位群：3.5 (0.04~5.2) µg/L 第2四分位群：7.2 (5.3~9.4) µg/L 第3四分位群： 13.4 (9.6~18.3) µg/L 第4四分位群： 31.8 (18.4~	尿中 MBzP 濃度と 2 型糖尿病との間に 関連は認められなかった。	Sun et al. 2014

	採尿時期/時間、民族、採血時の絶食時間、閉経、ホルモン補充療法をマッチさせた)	II : 1996 ~2001 年		又は高血圧の家族歴、代替健康食指数スコア、BMI 条件付きロジスティック回帰分析	1415.5) $\mu\text{g/L}$ 【NHSII コホート内】 第 1 四分位群 : 8.8 (0.04~13) $\mu\text{g/L}$ 第 2 四分位群 : 17.2 (13.0~23.2) $\mu\text{g/L}$ 第 3 四分位群 : 33.3 (23.2~47.3) $\mu\text{g/L}$ 第 4 四分位群 : 87.1 (47.3~ 766.6) $\mu\text{g/L}$		
--	---	----------------------	--	---	--	--	--

⑩ アレルギー性疾患との関連性							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンドポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
44 48	スウェーデン、 コホート内症 例対照研究、 【症例群】アレ ルギー症状が あると診断さ れた小児 (3~ 8 歳) 175 名 【対照群】アレ ルギー症状の ない小児 177 名 2001 年 10 月 ~2002 年 4 月	子どもの 寝室から 採取した ハウスダ スト中の 6 種のフタ ル酸ジエ ステル (BBP な ど) の濃度 及び PVC 製床材使 用の有無	子どもの喘息、鼻 炎、湿疹	性別、年齢、 家での喫煙、 建物のタイ プ、建設期間、 過去 3 年間に おける洪水の 有無、他のフ タル酸ジエス テル 多変量ロジス ティック回帰 分析	尿中濃度の測定な し <参考> ハウスダスト中 BBP 濃度 (mg/g dust) 【全体】 中央値 : 0.135 平均値 : 0.319 幾何平均値 : 0.181 第 1 四分位群 : 0.00~0.05 第 2 四分位群 : 0.05~0.13 第 3 四分位群 : 0.13~0.25 第 4 四分位群 : 0.25~45.55 【症例群】	症例群のハウスダスト中 BBP 濃度は対照群より高かった (p=0.004)。症状別の解析において、子どもの寝室から採取したハウスダスト中 BBP 濃度は、全家屋で比較すると喘息、鼻炎及び湿疹症例で対照群より高く (p<0.005)、PVC フローリング家屋について比較すると鼻炎及び湿疹症例で対照群より高かった (p<0.018)。ハウスダスト中 BBP 濃度を四群に分けた解析では、第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の OR は、鼻炎が 3.04(95%CI: 1.34-6.89)、湿疹が 2.56 (95%CI : 1.24-5.32) であった。	Bornehag et al. 2004

					中央値：0.152 平均値：0.472 幾何平均値 0.209 【対照群】 中央値：0.118 平均値：0.163 幾何平均値：0.157	
45 49	ブルガリア、 コホート内症 例対照研究、 【症例群】 アレルギー症 状(喘鳴、鼻炎、 湿疹)のあった 小児(2~7 歳)102名 【対照群】 アレルギー症 状のない小児 (2~7歳)82 名 2004年12月 ~2005年3月	子どもの 寝室から 採取した ハウスダ スト中の6 種のフタ ル酸ジエ ステル (BBPな ど)の濃度	子どもの喘鳴、鼻 炎、湿疹 親への質問票調査 において、過去12 か月に上記のうち 2つ以上のアレル ギー症状があった 子どもを症例群と した。 症例と対照のマッ チングは行ってい ない。	なし	尿中濃度の測定な し <参考> ハウスダスト中 BBP濃度 (mg/g dust) 【全体(177軒)】 幾何平均値：0.32 中央値：0.33 95パーセンタイル値： 1.56 【症例群(100 軒)】 中央値：0.38 平均値：0.53	子どもの寝室から採取したハウスダ スト中のBBP濃度は症例群と対照群の間で 有意差はなく、子どものアレルギー症状と の関連は認められなかった。 なお、本研究におけるBBP、DBP、 DEHPのハウスダスト中濃度は先行研究 よりも高かった。

Kolarik et
al. 2008

					【対照群 (77 軒)】 中央値 : 0.32 平均値 : 0.45		
46 50	台湾、 横断研究、 【症例群】 喘息、アレルギー性鼻炎又は湿疹があると診断された小児 (3~9 歳) 59 名 【対照群】 アレルギー症状のない小児 (3~9 歳) 42 名 2008 年 8 月~ 2009 年 9 月	子どもの寝室から採取したハウスダスト中の 5 種のフタル酸ジエステル (BBP など) の濃度及びそれらの代謝物 7 種 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	喘息、アレルギー性鼻炎、湿疹	子どもの性別、年齢、発熱、記録をとった週に受けた医療行為、親の喫煙、アレルギー歴、教育レベル、サンプリングを行った時期 (月) 多変量ロジスティック回帰分析	クレアチニン補正 ※単位はすべて $\mu\text{g/g Cr}$ 【全体 (101 名)】 中央値 (IQR) : 5.1 (2.6~12.9) 第 1 四分位群 : 0.97~2.56 第 2 四分位群 : 2.57~5.11 第 3 四分位群 : 5.12~12.87 第 4 四分位群 : 12.88~217.16 【症例群全体 (59 名)】 中央値 (IQR) : 6.2 (2.6~14.5) (喘息 (9 名)) 中央値 (IQR) :	ハウスダスト中 BBP 濃度について、症例群全体は対照群より高かった ($p=0.03$)。症例群のうち、アレルギー性鼻炎及び湿疹群で対照群より高かった (それぞれ $p=0.04$ 及び $p=0.02$)。 尿中 MBzP 濃度について、喘息の症例群のみ対照群より高かった ($p=0.01$)。 ハウスダスト中 BBP 濃度又は尿中 MBzP 濃度を四群に分けた解析では、ハウスダスト中 BBP 濃度の第 1 四分位群に対する第 4 四分位群の OR は、全症例 5.82 (95%CI : 1.52-22.32)、鼻炎 7.01 (95%CI : 1.75-28.17)、湿疹 7.71 (95%CI : 1.67-35.61) であり、用量依存的増加がみられた (それぞれ p trend=0.010、0.006、0.011)。一方、尿中 MBzP 濃度と喘息の間に増加傾向があった (p trend=0.030) が、オッズ比は有意でなかった。 ハウスダスト中 BBP 濃度は尿中 MBzP	Hsu et al. 2012

				<p>18.7 (6.7~37.6) 〈鼻炎 (48名)〉 中央値 (IQR) : 6.7 (2.6~16.2) 〈湿疹〉 中央値 (IQR) : 5.2 (3.0~15.2)</p> <p>【参考】 ハウスダスト中 BBP 濃度 ※単位はすべて µg/g dust</p> <p>【全体 (91 軒)】 中央値 (IQR) : 1.0 (1.0~3.9) 第 1 四分位群 : 0.08~1.00 第 2 四分位群 : 1.00~1.00 第 3 四分位群 : 1.01~3.88 第 4 四分位群 :</p>	濃度と正の相関があった (p=0.02) 。	
--	--	--	--	--	------------------------	--

					<p>3.89~40.16</p> <p>【症例群全体 (55軒)】</p> <p>中央値 (IQR) : 2.2 (1.0~6.0)</p> <p>【対照群 (36軒)】</p> <p>中央値 (IQR) : 1.0 (1.0~1.6)</p>		
47 51	<p>米国、横断研究、都市部出生コホートのアフリカ系及びドミニカ系米国人の小児 244名、このうちセロアトピーの小児 64名、喘鳴のある小児 54名、4.9~9.1歳、</p>	<p>4種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP などの) の尿中濃度</p>	<p>子どもの①気道炎症マーカー、②血清学的アトピー (seroatopy)、③喘鳴</p> <p>①呼気中一酸化窒素 (FENO) を測定</p> <p>②血清中のイエダニ、ゴキブリ、又はマウスのアレルゲンに対する特異的 IgE を測定し、</p>	<p>尿の比重、年齢、性別、人種/民族、</p> <p>FENO を測定した時刻、大気中 NO 濃度、他のフタル酸エステル代謝物、セロアトピー</p> <p>重回帰分析</p>	<p>非補正</p> <p>中央値 : 23 ng/mL</p> <p>IQR : 10~50 ng/mL</p> <p>範囲 : 1~1,498 ng/mL</p> <p>幾何平均値 : 23 (95%CI : 20~27) ng/mL</p>	<p>尿中 MBzP 濃度と呼気中 NO 濃度との間に正の関連が認められた (p=0.011)。喘鳴の有無が尿中 MBzP 濃度と呼気中 NO 濃度との関連に有意な影響を与えている。(p=0.016)。</p>	<p>Just et al. 2012 a</p>

	2006年～2010年		0.35 IU/mL以上をセロアトピーと定義 ③母親に対する質問票調査における喘鳴の申告に基づく				
48 52	米国、出生コホート、アフリカ系及びドミニカ系の妊娠女性の407名（平均25歳、IQR：21～29歳、非喫煙者）とその出生児、生後60か月まで追跡	妊娠第3期の尿中MBzP濃度	子どもの湿疹（母親に対して電話と訪問により質問票調査を繰り返し行い、医師から湿疹と言われたことがあるか否かに基づく） アレルギー感作（子どもの生後24、36、60か月の時点の血清中のゴキブリ、イエダニ又はマウスのアレルゲンに対する特異的IgEが0.35	尿の比重、性別、人種/民族、環境たばこ煙への出生前暴露、母親の属性（年齢、教育、結婚歴、自己申告による喘息、総IgEの対数值） 相対リスク（RR）はポアソン回帰で分析	非補正 【全体】 幾何平均値：13.6 ng/mL IQR：5.7～31.1 ng/mL 【アフリカ系】 幾何平均値：18.3 ng/mL IQR：8.7～35.4 ng/mL 【ドミニカ系】 幾何平均値：11.7 ng/mL IQR：4.9～26.4 ng/mL	生後24か月までに30%の子どもが湿疹を発症した。母親の尿中MBzP濃度は出生児の生後24か月までの早発性湿疹の発症と正の関連があり、尿中MBzP濃度（対数）の四分位範囲の増加に対する早発性湿疹のRRは1.52（95%CI:1.21～1.91、p=0.0003、湿疹113/376名）であった。 一方、母親の尿中MBzP濃度と子どものアレルギー感作及び生後60か月の血清中総IgEとの間に関連は認められなかった。血清学的アトピー（seroatopy）は尿中MBzP濃度と湿疹の関連を変化させなかった。	Just et al. 2012 b

			IU/mL以上) 及び子どもの生後 24、36、60 か月時点の血清中総 IgE	生後 60 か月を通した早発性と遅延性湿疹のある小児と湿疹のない小児の比較は多項ロジスティック回帰モデルで分析			
49 53	米国、横断研究、NHANES (2005～2006) に参加した成人 1,546 名及び若齢者 (6～17 歳) 779 名、2005～2006 年	15 種のフタル酸エステル代謝物 (MBzP、MBP など) の尿中濃度	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ギー) 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	年齢、人種/民族、性別、クレアチニン、BMI、コチニン ロジスティック回帰分析	中央値 : 8.73 幾何平均値 (幾何平均誤差) : 8.22 (0.52) IQR : 3.72～20.45 95 パーセンタイル値 : 66.64 成人及び若齢者で濃度及び分布は同様 ※単位の記載なし。	成人において、尿中 MBzP 濃度 (対数) は 4 つのアレルギー症状と正の関連があり、尿中 MBzP 濃度 (対数) の増加に対する各アレルギー症状の OR (95% CI) は、喘息 1.46 (1.01～2.11)、喘鳴 1.78 (1.22～2.60)、花粉症 1.68 (1.09～2.59)、鼻炎 1.24 (1.01～1.52) であった。成人において、尿中 MBzP 濃度 (対数) とアレルギー感作を有する 2 つのアレルギー症状 (喘息及び喘鳴) との間に正の関連が認められた。OR の差の p 値は、喘息 0.011、喘鳴 <0.001 であった。 一方、若齢者では尿中 MBzP 濃度とアレルギー症状 (喘息、喘鳴、花粉症、鼻炎、	Hoppin et al. 2013

			以上を陽性と定義) アレルギー症状は過去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			かゆみを伴う発疹、アレルギー)との間に関連は認められなかった。また、アレルギー感作との間には強い関連は認められなかった。	
50 54	台湾、 出生コホート研究、 母子483組、 出生児を5歳まで追跡、 2004年～	妊娠第3期の母親とその子ども(2、5歳の時点)の4種のフタル酸エステル代謝物(MBzP、MBPなど)の尿中濃度	子どものアトピー性皮膚炎(母親への質問票調査における申告に基づく)、血清中IgE(分娩時に採取した臍帯血と、2歳及び5歳で採取した血液を測定)	出生児の性別、妊娠期間、出産歴、母親の年齢、教育、職業、妊娠中の食事及びサプリメント摂取、世帯収入、両親のアトピー、授乳期間、たばこ煙暴露、お香、住居のカーペット、壁の菌類	クレアチニン補正 【妊娠第3期(161名)】 幾何平均値(幾何平均誤差): 1.84 (1.11) µg/g Cr 【2歳(218名)】 幾何平均値(幾何平均誤差): 3.76 (1.10) µg/g Cr 第1四分位群 <1.9048 µg/g Cr 第2四分位群: 1.9048~4.4776	2歳児でのみ2歳時点の尿中MBzP濃度とアトピー性皮膚炎との間に関連が認められ、尿中MBzP濃度の第1四分位群に対する第4四分位群のOR(95%CI)は2.50(1.08~5.79)であった。 2歳児において、2歳時点の尿中MBzP濃度(対数)と血清中総IgE濃度(対数)との間に関連は認められなかった。	Wang et al. 2014

				<p>多変量回帰分析</p> <p>ロジスティック回帰分析</p>	<p>μg/g Cr</p> <p>第3四分位群 : 4.4776~8.2000</p> <p>μg/g Cr</p> <p>第4四分位群 >8.2000 μg/g Cr</p> <p>【5歳(191名)】</p> <p>幾何平均値(幾何平均誤差) : 3.46 (1.08) μg/g Cr</p>		
*	<p>ノルウェーコホート内症例対照研究</p> <p>①症例群: 気管支閉塞を起こした子ども 251名</p> <p>②対照群: 生年月日を一致させた 251名</p> <p>1992~1995年</p>	<p>住居における PVC 製表面資材(床、壁、天井、家具、ベビーベット)の使用の有無</p>	<p>子どもの気管支閉塞</p> <p>気管支閉塞の症状及び徴候を示す 2 つ以上のエピソードがある、又は 1 つのエピソードが 1 か月以上継続している場合を気管支閉塞と定義した。</p>	<p>他の内装表面資材の材質 (タイル、リノリウム、壁紙、ウッドパネル)、コアな交絡因子 (性別、両親のアトピー、兄弟の有無、デイケアへの参加、授乳、タバコ煙への</p>	<p>尿中濃度の測定なし</p>	<p>本論文は BBP 単独の暴露との関連を調査していないため、本評価書案には記載しない。</p>	<p>Jaakkola et al. 1999</p>

				暴露、湿気による問題)、 母親の教育、 家族の年収			
--	--	--	--	---------------------------------	--	--	--

*	<p>PVC 製品由来のフタル酸エステル暴露と喘息・アレルギーとの関係に関する 1950～2007 年 5 月の文献を対象とした系統的レビュー及びメタアナリシス</p> <p>1. 実験研究 14 報</p> <p>2. 疫学 27 報</p> <p>(1) 症例報告 9 報 (29 症例)</p> <p>(2) 疫学調査 17 報</p> <p>①成人 10 報 (10 件)</p>	<p>①成人の疫学調査: PVC 関連の職業暴露 (食肉包装、病院、オフィス、消防士、PVC 製造) ※主に吸入曝露</p> <p>②小児の疫学調査: 住居での PVC 製の床材などの使用の有無 (親への質問紙又はインタ</p>	<p>喘息、呼吸器症状、アレルギー</p> <p>質問紙調査による自己申告、又は医師による診断</p>	<p>(個々の研究により異なるため諸略)</p>	<p>尿中濃度の測定なし</p>	<p>本論文は BBP 単独の暴露との関連を調査していないため、本評価書案には記載しない。</p>	<p>Jaakkola et al.2008</p>
---	--	--	---	--------------------------	------------------	---	----------------------------

	②小児7報 (5件)	ビューで 評価)					
--	---------------	-------------	--	--	--	--	--

⑪ 炎症、酸化ストレスマーカーとの関連性							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンドポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
51 55	米国、 横断研究、 NHANES (1999～ 2006) に参加 した男女 10,031 名 (妊 婦を除く)、 6 歳以上、 1999～2006 年	15 種のフ タル酸エ ステル代 謝物 (MBzP、 MBP な ど) の尿中 濃度	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))	年齢、性別、 人種・民族、 血清中コチニ ン、PIR (世 帯収入/貧困 基準収入)、 BMI、尿中ク レアチニン、 多変量直線回 帰分析	クレアチニン補正 中央値 : 12.6 $\mu\text{g/g}$ Cr 幾何平均値 : 13.0 $\mu\text{g/g Cr}$ IQR : 6.83～24.4 $\mu\text{g/g Cr}$ 最大値 : 13,332 $\mu\text{g/g Cr}$	尿中 MBzP 濃度 (対数) は炎症マーカー (CRP) と用量依存的な正の関連が認めら れた ($p=0.006$ 、 $p \text{ trend}=0.003$)。酸化ス トレスマーカー (GGT) とは関連が認めら れなかった。	Ferguson et al. 2011
52 56	米国、 横断研究、 NHANES (1999～ 2006) に参加 した男女 10,026 名 (妊 婦を除く)、 6 歳以上、	15 種のフ タル酸エ ステル代 謝物 (MBzP、 MBP な ど) の尿中 濃度	血中の炎症マーカ ー (アルカリフォ 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)	年齢、性別、 人種・民族、 血清中コチニ ン、PIR (世 帯収入/貧困 基準収入)、 BMI、尿中ク レアチニン、	Ferguson et al. 2011 と同じ	尿中 MBzP 濃度は酸化ストレスマーカー の血清中ビリルビンと用量依存的な負の 関連が認められた ($p<0.0001$ 、 $p \text{ trend}$ <0.001)。炎症マーカーの血中 ANC 及び 血清中 ALP と用量依存的な正の関連が認 められた (ANC : $p<0.05$ 、 $p \text{ trend}=0.001$ 、 ALP : $p<0.001$ 、 $p \text{ trend}<0.001$)。	Ferguson et al. 2012

1999～2006年					
------------	--	--	--	--	--

1999～2006年			多変量直線回 帰分析		
------------	--	--	---------------	--	--

⑫ 乳癌との関連性							
番号	研究デザイン ・対象集団	暴露指標	エンドポイント	交絡因子 解析方法	尿中 MBzP 濃度	結果等	文献名
53 57	メキシコ北部、 集団ベース症 例対照研究、 【症例群】 乳がん患者の 女性 233 名 (18 歳以上) 【対照群】 年齢及び居住 地をマッチさ せた女性 221 名 2007 年 3 月～ 2008 年 8 月	9種のフタ ル酸エス テル代謝 物 (MBzP、 MBP な ど)の尿中 濃度(症例 群は治療 前に採取)	乳がん	年齢、初潮年 齢、出産回数、 初産年齢、 BMI、閉経前 又は閉経後、 他のフタル酸 エステル代謝 物 多変量ロジス ティック回帰 分析	クレアチニン補正 【症例群】 幾何平均値 (95% CI) : -5.43 (4.81～ 6.13) $\mu\text{g/g Cr}$ 【対照群】 幾何平均値 (95% CI) : 6.27 (5.38～7.31) $\mu\text{g/g Cr}$	対照群の尿中 MBzP 濃度を 3 分位群に分けて解析すると、尿中 MBzP 濃度は乳がんと用量依存的な負の関連が認められた (尿中 MBzP 濃度の第 1 三分位群に対する第 3 三分位群の OR は 0.46 (95% CI : 0.27～0.79) 、 p trend=0.008) 。	López-Car rillo et al. 2010
54 58	メキシコ北部、 集団ベース症 例対照研究、 【症例群】 乳がん患者の 女性 208 名 (18	9種のフタ ル酸エス テル代謝 物 (MBzP、 MBP な	乳がん	年齢、初潮年 齢、出産回数、 初産年齢、閉 経前又は閉経 後、他のフタ ル酸エステル	クレアチニン補正 【症例群】 中央値 : 4.00 $\mu\text{g/g Cr}$ 5パーセンタイル値:0.70 $\mu\text{g/g Cr}$	尿中 MBzP 濃度は乳がん症例群で対照群よりも低かった (p<0.05) 。 PPAR γ Pro12Ala 及び PPAR γ コアクチベーターの PPARGC1B Ala203Pro 遺伝子多型が尿中 MBzP 濃度と乳がんリスクとの関係に及ぼす影響が調べられたが、有意	Mar- tínez-Nav a et al. 2013

	<p>歳以上) 【対照群】 年齢及び居住地をマッチさせた女性 220 名</p> <p>※ López-Carrillo et al. 2010 の研究の一部</p>	<p>ど)の尿中濃度(症例群は治療前に採取)</p>		<p>代謝物</p> <p>多変量ロジスティック回帰分析</p>	<p>95パーセンタイル値： 16.29 µg/g Cr</p> <p>【対照群】 中央値：5.18 µg/g Cr</p> <p>5パーセンタイル値：0.35 µg/g Cr</p> <p>95パーセンタイル値： 23.00 µg/g Cr</p>	<p>な影響は認められなかった (p interaction=0.34、0.25)。</p>	
*	<p>デンマーク、職業暴露を評価した大規模集団ベース症例対照研究、多発性骨髄腫の男性 1,098 名、対照群の男性 4,169 名</p>	<p>職業暴露歴 (PVC 製造)</p>	<p>多発性骨髄腫</p>			<p>本論文は、PVC の職業暴露者を対象にしており、BBP 単独の暴露との関連を調査していないため、本評価書案には記載しない。</p>	<p>Heineman et al. 1992</p>