

Environment Research and Technology Development Fund

## 環境研究総合推進費 終了研究成果報告書

胎児期・小児期における化学物質の曝露源評価の体系化に関する研究  
(5-1557)

平成27年度～平成29年度

Estimation of Exposure Factors of Soil, Dust and Personal Care Products for Children and Pregnant Women

〈研究代表機関〉

国立研究開発法人国立環境研究所

〈研究分担機関〉

東洋大学

名古屋市立大学

〈研究協力機関〉

名古屋大学

平成30年5月

## 目次

I. 成果の概要	1
1. はじめに（研究背景等）	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発の方法	
4. 結果及び考察	
5. 本研究により得られた主な成果	
6. 研究成果の主な発表状況	
7. 研究者略歴	
II. 成果の詳細	14
II-1 胎児期・小児期の曝露係数と曝露シナリオに関する研究 （国立研究開発法人国立環境研究所）	14
要旨	
1. はじめに	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発方法	
4. 結果及び考察	
5. 本研究により得られた成果	
6. 国際共同研究等の状況	
7. 研究成果の発表状況	
8. 引用文献	
II-2 製品使用にともなう化学物質曝露に関する研究 （東洋大学）	30
要旨	
1. はじめに	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発方法	
4. 結果及び考察	
5. 本研究により得られた成果	
6. 国際共同研究等の状況	
7. 研究成果の発表状況	
8. 引用文献	
II-3 バイオモニタリングに基づく、曝露シナリオ・曝露係数の評価と検証 （公立大学法人名古屋市立大学）	44
要旨	
1. はじめに	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発方法	

- 4. 結果及び考察
- 5. 本研究により得られた成果
- 6. 国際共同研究等の状況
- 7. 研究成果の発表状況
- 8. 引用文献

III. 英文Abstract

..... 60

## I. 成果の概要

課題名 5-1557 胎児期・小児期における化学物質の曝露源評価の体系化に関する研究  
 課題代表者名 高木 麻衣（国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター  
 曝露動態研究室 研究員）

研究実施期間 平成27～29年度

累計予算額 88,191千円（うち平成29年度：25,826千円）  
 予算額は、間接経費を含む。

本研究のキーワード 曝露係数、ハウスダスト摂取量、土壌摂取量、パーソナルケア製品、バイオモニタリング

### 研究体制

- (1) 胎児期・小児期の曝露係数と曝露シナリオに関する研究（国立研究開発法人国立環境研究所）
- (2) 製品使用にともなう化学物質曝露に関する研究（東洋大学）
- (3) バイオモニタリングに基づく、曝露シナリオ・曝露係数の評価と検証（公立大学法人名古屋市立大学）

### 研究協力機関

国立大学法人名古屋大学

## 1. はじめに(研究背景等)

化学物質の胎児期・小児期の曝露による影響を評価するため、国内外で大規模なコホート調査が実施されており、日本でも環境省事業として10万組の親子を対象とした大規模な疫学調査（エコチル調査）が行われている。将来エコチル調査の成果として、ある化学物質が小児の健康に影響を及ぼすことが判明した場合、曝露の低減対策が必要となる。さらに、胎児期・小児期の有害化学物質曝露を低減するためには曝露源の特定が必須である。化学物質への各曝露媒体（水・空気・食事・土壌・ハウスダスト・日用品など）からの曝露量は、曝露媒体中濃度と、曝露シナリオ（曝露経路）ごとの曝露媒体への接触量（曝露係数）によって決まる。曝露シナリオ、曝露係数は人・国・年齢・季節によって様々である。わが国には「曝露係数ハンドブック」（産業技術総合研究所）が存在するが、限られたデータの中での評価で、不確実性が大きいパラメータも数多い。これらの曝露係数データは時代によっても変化するものであり、定期的なデータの更新が必要である。エコチル調査の成果を最大限に活用し、胎児期・小児期における有害化学物質曝露源を迅速に特定して対策へ繋げるためにも、曝露源評価システム・体系の確立が急務である。本研究では、曝露係数の中でも特にわが国においてデータが乏しく、小児の健康を考える上で優先順位が高いと考えられる、小児の土壌・ハウスダスト摂取量と、成人女性のパーソナルケア製品使用量に着目した。環境省が小児の化学物質への曝露による健康影響評価のために実施している大規模疫学調査（エコチル調査）の成果を最大限に活用し、政策立案、対策に繋げるためには、曝露源評価システムの確立が必須である。

## 2. 研究開発目的

本研究は、化学物質の曝露量および曝露源の評価を行う上で、不可欠な曝露係数データの整備を目指すものである。本課題では、曝露係数の中でもわが国においてデータが乏しく、子どもの健康を考える上で優先順位が高いと考えられる小児の土壌およびハウスダスト摂取量と、胎児期の曝露を想定した成人女性のパーソナルケア製品使用量について、調査手法の開発とともに、曝露係数データを得ることを目的とした。サブテーマ1では、小児の土壌およびハウスダスト摂取量の調査手法の検討および調査を行い、土壌、ハウスダスト摂取量のデータを推計することを目的とした。サブテーマ2では、妊婦を含む成人女性のパーソナルケア製品使用の実態調査を行い、基礎データ（パーソナルケア製品の使用製品・量・使用頻度）を取得し、パーソナルケア製品に関

する曝露係数のデータセットを整備すること、また、今後の大規模なパーソナルケア製品使用調査を、継続的に行うことを可能にする簡易調査票（標準スケール）の開発・検討を行うことを目的とした。サブテーマ3では、バイオモニタリング手法によって推定した曝露量と、サブテーマ1で推計した土壌・ハウスダスト摂取量やサブテーマ2で推計したパーソナルケア製品使用量と、曝露媒体中濃度および製品中濃度データを用いた積み上げ法による曝露量とを比較し、サブテーマ1およびサブテーマ2で得られた曝露係数データが妥当であるかを検証することを目的とした。サブテーマ3では、土壌、ハウスダスト摂取量の検証としてピレスロイド類を、パーソナルケア製品使用量データの検証としてパラベン類をそれぞれ指標物質とし、分析法が未整備な部分については、分析法の開発、検討も行った。

### 3. 研究開発の方法

#### (1) 胎児期・小児期の曝露係数と曝露シナリオに関する研究

##### 1) 小児の土壌・ハウスダスト摂取量調査方法概要

ハウスダスト摂取量の推計は、フタル酸エステル類を指標物質とする差分法で推計した（図1左）。尿中の代謝物濃度から推定される1日の摂取量から、室内空気経由、食事経由の摂取量を差し引いた摂取量がハウスダスト経由の摂取量と仮定し、ハウスダスト中のフタル酸エステル濃度からハウスダスト摂取量を推計する方法である。フタル酸エステル類は、ハウスダスト中に高濃度で存在し、かつ食事や室内空気等にも含まれていること、また尿中フタル酸エステル濃度から1日摂取量を推計できることから、指標として選択した。尿中のフタル酸モノエステル（代謝物）濃度と尿量をそれぞれ掛け合わせ、それぞれの1日の排泄量を計算し、式1に基づいて1日の摂取量を推計した。また、ハウスダスト摂取量は式2で推計した（図1右）。土壌摂取量は、土壌構成成分であるケイ酸塩鉱物を指標として、土壌中のケイ酸塩鉱物濃度と大便中のケイ酸塩鉱物の量を定量することで、土壌摂取量を推計する方法である。ケイ酸塩鉱物は、土壌以外に起源がないと考えられること、体内で変化せずそのまま大便に排泄されるため、指標として適していると考えられる。

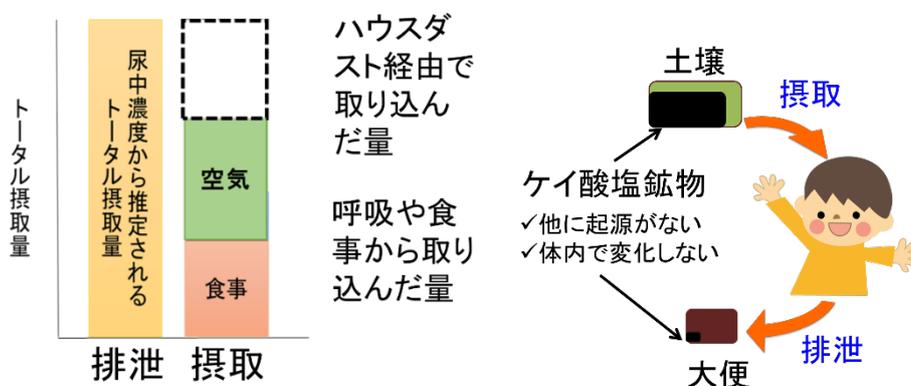


図1 ハウスダスト摂取量推計法（左）、土壌摂取量推計法（右）の概念図

$$\text{1日あたりのフタル酸エステル類摂取量}(\mu\text{g/day}) = \frac{\text{尿中代謝物濃度}(\mu\text{g/L}) \times \text{1日尿量}(\text{L/day})}{F_{UE}} \times \frac{MW_d}{MW_m} \quad (\text{式1})$$

ハウスダスト摂取量(g/day)

$$= \frac{(\text{1日のフタル酸エステル類摂取量}(\text{ng/day}) - \text{食事経由の摂取量}(\text{ng/day}) - \text{空気経由の摂取量}(\text{ng/day}))}{\text{ハウスダスト中のフタル酸エステル類濃度}(\text{ng/g})} \quad (\text{式2})$$

ここで、 $MW_d$ は親化合物の分子量、 $MW_m$ は代謝物の分子量である。尿中排泄量から摂取量への換算係数( $F_{UE}$ )は、Koch (2005)<sup>1)</sup>とAnderson (2011)<sup>2)</sup>を用いた。

土壌摂取量の推計では、次の操作を行った。採取した大便、土壌をテフロンビーカーに入れ、硝酸/

過塩素酸の加熱混酸分解を行い、有機物を分解させた。精製水で希釈したのち、最終溶液GFPろ紙でろ過し、ろ紙上の残渣の重量を計測した。この残渣をケイ酸塩鉱物であると仮定し、土壌摂取量を式3で推計した。

$$\text{土壌摂取量 (g/day)} = \frac{\text{1日の大便中のケイ酸塩鉱物重量 (g/day)}}{\text{土壌中のケイ酸塩鉱物濃度 (g/g)}} \quad (\text{式3})$$

## 2) 調査内容

つくば市と周辺の6つ幼稚園の園児とその保護者104組（2～7歳）を対象とし、2016年2月～2017年7月に土壌・ハウスダスト摂取量調査のための試料採取を行った。試料は、小児の①1日分の飲食物（陰膳）、②1日分の尿（24時間蓄尿）、③1日分の大便、④室内空気、⑤ハウスダスト、⑥小児が接触する可能性のある土壌（幼稚園・公園・庭など）、⑦小児の行動や食事内容に関する質問票とした。採取スケジュールを図2に示す。平成28年2月から平成29年7月までの間の任意の1日（休日）を調査日とした。なお、本調査は、国立環境研究所、名古屋市立大学の倫理審査を受けて実施した（2015年9月承認、01-2015-001）。

	調査日以前	調査日	翌日
	サンプリング用具受渡 (個別訪問)		サンプリング用具・サンプル受取 (個別訪問)
①陰膳 (かげぜん)		朝食・昼食・夕食・間食 →	
②尿(24h蓄尿)		2番目尿 →	早朝尿
③大便 (24h蓄便)		→	
④室内空気		朝開始 →	朝終了(24h)
⑤ハウスダスト (専用サンプラー・ 掃除機ごみ)			▼ サンプリング
⑥土壌	家屋周辺、幼稚園、公園等で採取		
⑦質問票	調査日の食事、行動パターン、普段の行動パターン、蓄尿、排泄状況など		

図2 試料採取スケジュール

## 3) 尿中フタル酸モノエステル、曝露媒体試料中フタル酸エステルの分析

尿中フタル酸モノエステルの分析対象物質は、Diethylhexyl phthalate (DEHP)の代謝物である、Mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP)、Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHHP)、Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate (MEOHP)とした。尿に内部標準物質（各化合物の<sup>13</sup>Cラベル体、CIL）、グルクロニダーゼを添加した後、脱抱合操作後、高速液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計（LC-MS/MS、LCMS-8050、島津製作所）で測定を行った。曝露媒体試料中のDEHPは、食事および室内空気フィルター、ハウスダストについては、アセトリル等の溶媒抽出、精製後、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）および・タンデム質量分析計（GC-MS/MS）で分析した。

## (2) 製品使用にともなう化学物質曝露に関する研究

### 1) サブテーマ2の調査概要

サブテーマ2のパーソナルケア製品（以下、PCPs）の使用実態調査と使用量等のデータセットの作成、および簡易調査票開発の流れを、図3に示す。第1回PCPs使用実態調査（使用しているPCPsのリストアップと、使用量の実測を行うもの）を行い、基礎的データを収集後、その結果に基づき、簡易調査票を作成した。また、第2回PCPs使用実態調査において、実測データと簡易調査票による結果とを比較して簡易調査票のバリデーションを行った。さらに、個人内における季節変動の有無を確認する調査を行い、最終的に第1回および第2回の実測データを集計し、現時点でのPCPs使用に関する曝露係数データのデータセットを作成した。さらに、PCPs曝露評価において重要なパラメータであるパラベン類（PCPs中の防腐剤としてよく用いられる物質）の皮膚吸収率の推計も行った。

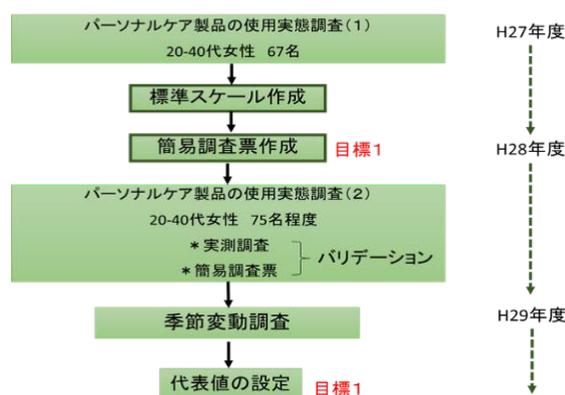


図3 PCPs使用実態調査と使用量等のデータセットの作成、および簡易調査票開発の流れ

### 2) PCPs使用実態調査手法（第1回、第2回）

胎児期の母親の使用するPCPs由来の化学物質を想定し、成人女性（妊婦を含む）を対象にPCPs使用の実態調査を行った。調査は任意の1週間とし、期間内に使用したPCPs（メイク用品、スキンケア用品、ボディケア用品、バス用品、衛生用品、その他）の製品名、メーカー名、商品名、使用頻度、使用量を調査票に記入してもらった。使用量は、使用するPCPsの使用前後の重さをデジタル秤（最小表示0.1g）で計測し、その差分を使用量とした。サブテーマ3で用いる検証用の尿を、調査期間中の任意の時間尿（スポット尿）を研究協力者に採取してもらった。本調査は、国立環境研究所、東京大学、東洋大学、協力病院（産婦人科）の倫理審査を受けて実施した。第1回、第2回の実態調査の対象者は、それぞれ、成人女性72名（平均年齢±SDは36.4±7.8歳）、成人女性62名（平均年齢±SDは31.1±11.4歳）であった。第2回実態調査の対象者には、簡易調査票も併せて回答してもらい、実測による使用量等の結果と、簡易調査票より推計された使用量等を比較することによって、次項3)の簡易調査票のバリデーションを行った。

### 3) 簡易調査票の開発

平成27年度に実施したPCPs使用実態調査の結果から、図4に示すような簡易調査票を開発した。製品の種類（化粧水、歯磨き粉、シャンプーなど）ごと、また製品の形状（水状、乳状、オイルなど）ごとに、1回の使用量を視覚的に判断する標準スケールを作成し、選択してもらう形とした。各標準スケールの量は、第1回実態調査において、各項目の1回あたりの使用量を参考に決定した。さらに、週に何回使用するか記入してもらい、週に何グラム使用するか計算できるようにした。開発した簡易調査票は、A4用紙9ページ程度で、回答には10～15分くらい要するが、実際に使った量を秤で測定するよりは、はるかに簡易である。

図4 開発した簡易調査票の一部

#### 4) 季節変動の解析

平成28年度冬季（1～3月）にPCPs使用実態調査を行った対象者のうち20名について、平成29年度夏季（7～9月）に再度同調査票に記入をしてもらい、PCPs使用実態の季節間差を調べた。平成27年度に同様の予備的な2回調査を行った4名の対象者のデータも加え、使用製品品目数、製品使用量、製品使用回数について、メイク用品、スキンケア用品、ボディケア用品、バス用品、衛生用品の分類ごと及びそれらの総計について季節間の差を調べた。

#### 5) パラベン類皮膚吸収率調査

パラベン類皮膚吸収率調査は、既報（白井, 2011）<sup>3)</sup>に従って行った。平成28年12月から平成29年2月の間に、22、23歳の女性10名を対象に、パラベン既知濃度の市販のボディクリームを就寝前に5 g塗布してもらい、尿中に排泄される量を計測することにより、体内への吸収率を推計した。調査のスケジュールを図5に示す。塗布前（バックグラウンド期）のパラベン類排泄量と塗布後のパラベン類排泄量から、パラベン類の皮膚吸収率を次の式4で推計した。ただし、塗布位置は指定していない。なお、パラベン類皮膚吸収率調査についても、国立環境研究所、東洋大学の倫理審査を受けて実施した。

尿中パラベンとして、pHBA（パラヒドロキシ安息香酸）、MeP（メチルパラベン）、EtP（エチルパラベン）、PrP（プロピルパラベン）、BuP（ブチルパラベン）を分析した。尿に脱抱合酵素と内部標準物質（各化合物の<sup>13</sup>C体）を添加し、固相抽出処理後LC-MS/MSで測定を行った。



図5 パラベン皮膚吸収率調査スケジュール

$$\text{皮膚吸収率} = \frac{\text{塗布後パラベン排泄量} - \text{バックグラウンド排泄量}}{\text{パラベン塗布量 (含有量} \times \text{塗布量)}} \quad (\text{式4})$$

### (3) バイオモニタリングに基づく、曝露シナリオ・曝露係数の評価と検証

#### 1) 土壌・ハウスダスト摂取量推計値の検証

サブテーマ1の土壌、ハウスダスト摂取量の妥当性を、ピレスロイド類を指標として検証した。親ピレスロイド化合物と代謝物が1対1の関係にあると考えられるシフルトリンと4-フルオロ-3-フェノキシ安息香酸(F-PBA)の組み合わせと、デルタメトリンとシス3-(2,2-ジブロモビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸(DBCA)の組み合わせで比較することとした。サブテーマ1でハウスダスト摂取量を推計することができた対象者45名のうち、尿中F-PBAとDBCAいずれかが検出された23名について検証を行った。曝露量(E, nmol/day)は、式5に基づき、曝露媒体中ピレスロイド類濃度(C)とサブテーマ1で推計したハウスダスト摂取量( $K_d$ , g/day)により推計した。

$$E = (C_f \times K_f) + (C_a \times K_a) + (C_d \times K_d) + (C_s \times K_s) \quad \text{式5}$$

ここで、 $f$ は飲食物、 $a$ は室内空気、 $d$ はハウスダスト、 $s$ は土壌である。 $K_f$ は実際にサブテーマ1で採取した食事の量(飲食物重量, g/day)、 $K_a$ は呼吸率( $\text{m}^3/\text{day}$ )は文献値 $9.9 \text{ m}^3$ (Kawahara et al., 2012)<sup>4)</sup>を用いた。 $K_d$ と $K_s$ はそれぞれ、サブテーマ1で推計したハウスダスト摂取量と土壌摂取量である。ピレスロイド類の曝露量が全て吸収されたと仮定して、式5で求められる推計曝露量を「E」

と、尿中ピレスロイド類代謝物量から推計される曝露量「M」と比較して、「E」と「M」が一致するかを確認する。

分析対象とした尿中ピレスロイド類代謝物は、F-PBA、DBCA他、3-フェノキシ安息香酸(3-PBA)とトランスクリサンテマムジカルボン酸(GDCA)、3-(2,2,2-ジクロロビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸(DCCA)とした。これまで我々が開発してきた方法を改良し、F-PBAも同時分析する手法を確立した。曝露媒体中ピレスロイド類濃度(C)は、サブテーマ1で採取した対象者のそれぞれの試料から、アセトニトリルやアセトンで抽出し、前処理後、LC-MS/MSで分析した。分析対象物質は、シフルトリン、デルタメトリンのほか、ペルメトリン、アレスリン、シペルメトリン、テトラメトリン、プラレスリン、レスメトリン、イミプロトリン、フェノトリンとした。

## 2) PCPs使用量および皮膚吸収率の検証

体に塗布したPCPs中のパラベンの曝露量(E, mol/day)は、製品nの使用量(Kpn, g/day)、パラベン類の皮膚吸収率、製品n中のパラベン濃度(Cpn, mol/g)で表される(式6)。

$$E = (C_{p1} \times K_{p1} \times \text{吸収率}) + (C_{p2} \times K_{p2} \times \text{吸収率}) + (C_{p3} \times K_{p3} \times \text{吸収率}) + \dots$$

式6

サブテーマ2の結果得られたKpnおよびパラベン類の皮膚吸収率を用い、Cpnを測定して曝露量Eを推計した。ここで推計した「E」と、尿中パラベン類代謝物量「M」と一致するかを検証した。ただし、サブテーマ2で採取した尿試料は、スポット尿(蓄尿ではなく、ある任意の時間の尿)であるため、ある一般的な女性の1日の尿量(1.2 L)をかけ合わせて推計した。

尿中パラベン濃度の分析は、既報<sup>5)</sup>に基づき、尿に脱抱合酵素と内部標準を添加、固相抽出後、LC-MS/MSで分析した。サブテーマ2の調査において、23名の対象者の使用量上位3製品を選出し、各製品中のパラベン濃度を測定した。製品は10万倍にメタノールで希釈後、さらに分析直前に超純水で2倍に希釈し、同じくLC-MS/MSで分析を行った。

## 4. 結果及び考察

### (1) 胎児期・小児期の曝露係数と曝露シナリオに関する研究

#### 1) 対象者および試料の基礎データ

小児(2~7歳)104名の24時間蓄尿の平均体積±標準偏差は、520±280 mL/dayであった。このうち25名については、24時間の尿のうち一部を採取できなかった。芳賀ら(2007)は、健常な3~5歳の24時間尿は平均の24時間尿の量は533 mL/dayであったと報告しており、今回の対象者の24時間尿は平均的な量であったといえる。小児91名の1日分の大便の量は82±43 g(15~212 g)であった(13名は採取できず)。環境省の土壤摂取量調査の結果(環境省、2001)<sup>6)</sup>によると、幼児の1週間の便排泄量の平均値は351 g(1日あたり50 g)と報告されている。本調査対象者の中には毎日排泄がない子もおり、その場合は2日以上以上の大便が含まれていた可能性もあるため、報告値と比べてやや多めであったと考えられるが、大きな差はなかった。1日分の飲食物の量は、1270±309 gであった。環境省の土壤摂取量調査結果<sup>6)</sup>では、幼児の1週間の食物の重量の平均値は7373 g(1日あたり1053 g)であり、1日分の食事摂取量も大きな差がなかった。

#### 2) 土壌・ハウスダスト摂取量の推計

試料を採取した小児で、全ての尿を採取できた79名のうち、ハンドクリームやボディクリーム、塗り薬など、皮膚に塗布するものを使用した小児24名を除く53名を、ハウスダスト摂取量推計の対象とした。表1に、式1に基づいて推計した53名の1日のDEHP摂取量の中央値(最小値—最大値)を示す。MEHP、MEHHP、MEOHPそれぞれから推計したDEHP濃度は、Koch(2005)の $F_{ue}$ を用いた推計値(表1中のMethod1)よりAnderson(2011)の $F_{ue}$ を用いた推計値(表1中のMethod2)の方が、高い傾向にあった。また、MEHP、MEHHP、MEOHPそれぞれに基づく

推計値も異なるが、どれが正しいかは不明であるため、3つの値の平均値をハウスダスト摂取量推計に用いた。表2に、式2に基づいて推計したハウスダスト摂取量(mg/day)の中央値と95パーセンタイル値を示す。これは、日本人小児のハウスダスト摂取量の最初のデータである。なお、53名中10名については、尿からの推計より、食事経由と室内空気経由の推計合計曝露量が大きくなってしまったため、推計ができなかった。Method1とMethod2で推計値が若干異なるものの、US EPAのExposure Factors Handbookに記載されている推奨値<sup>7)</sup>と比較して、中央値は低めの値、Upper percentileの値は同程度であった。なお、本手法の不確実性は、①試料採取の不確実性(代謝のタイミングなど)、②分析の不確実性、③DEHPの1日摂取量推計の不確実性(尿中濃度から1日の摂取量に換算する場合、式1の $F_{UE}$ は成人の体内動態・排泄データに基づき設定されているため、小児とは異なる可能性があることに留意が必要)、④食事と室内空気、ハウスダスト以外の曝露源の存在(PCPsによる経皮吸収の可能性は可能な限り除外した)、があげられる。本ハウスダスト摂取量の推計法は、従来手法とは異なる手法であり、重要である。

土壌を採取できたのは、104名91名であり、そのうち7名分について分析を行った。大便中の混酸分解後の残渣(ケイ酸塩鉱物と仮定)は0.0102~0.0686 g、土壌の混酸分解後のケイ酸塩鉱物濃度は0.45~0.87 g/gであった。式3に基づき推計した土壌摂取量を表3に示す。ただし、残渣にはケイ酸塩鉱物以外のものがある可能性もあり、推計した土壌摂取量は過大評価の可能性もある。土壌摂取量もUS EPAの推奨値と比較すると、やや低値であると考えられた。ハウスダスト、土壌ともに、日本独自の曝露係数データが必要であることが示された。

表1 推定1日のDEHP摂取量, n=53 Median (Min-Max) µg/day

		検出率 (%)	Method 1*	Method 2*
DEHP	MEHP	100	45 (11-338)	43 (11-322)
	MEHHP	100	57 (19-304)	89 (30-475)
	MEOHP	100	63 (22-306)	87 (31-421)

\*Using " $F_{UE}$ " reported in Koch (2005)<sup>1)</sup> and Anderson (2011)<sup>2)</sup>, respectively

表2 ハウスダスト摂取量の推計値の中央値と95パーセンタイル値 (mg/day)

	Method 1, n=43* <sup>1</sup>	Method 2, n=45* <sup>1</sup>	US EPA, 2011* <sup>2</sup>
中央値	23	34	60
95パーセンタイル値	107	144	100

\*1 尿から推計<食事経由+室内空気経由であったケースを除く

\*2 US EPA (2011), Exposure Factors Handbookの推奨値<sup>6)</sup>

表3 土壌摂取量の推計値 (mg/day)

	本研究(n = 7)	US EPA, 2011* <sup>1</sup>
中央値	平均±SD 43±26	50
95パーセンタイル値	範囲 17~80	200

\*1 US EPA (2011), Exposure Factors Handbookの推奨値<sup>6)</sup>

## (2) 製品使用にともなう化学物質曝露に関する研究

### 1) 成人女性のPCPs使用実態

第1回と第2回のPCPs使用実態調査の結果を集計したものを、表4~6に示す。また、成果の詳細の章末に小項目ごとの詳細な集計結果を示す。1、2回あわせた対象者の平均±SD (Min~Max) 年齢は、34.0 ±10.0 (18~61) 歳であった。

表4 使用品目数 (回/週)

	n	平均*	最小	パーセンタイル					最大
				5	25	50	75	95	
化粧品	123	7.6	0	0	5	8	10	15	30
スキンケア用品	123	3.6	0	1	2	3	5	7	15
ボディケア用品	122	1.6	0	0	1	1	2	4	7
バス用品	122	4.5	1	2	3	5	5	7	12
衛生用品	121	2.3	1	1	1	2	3	5	8
合計	121	18.8	4	9	14	19	23	33	43

表5 使用量 (g/週)

	n	平均*	最小	パーセンタイル					最大
				5	25	50	75	95	
化粧品	123	3.0	0	0	0.9	2.0	3.3	9.8	29.0
スキンケア用品	123	27.3	0	3.6	11.8	19.1	35.4	84.5	103.0
ボディケア用品	122	12.2	0	0	0.4	4.9	17.2	45.2	105.0
バス用品	122	119.0	5.5	20.1	68.9	106.4	150.0	268.2	346.7
衛生用品	121	31.8	0.1	1.4	7.6	15.1	35.6	140.3	246.5
合計	121	192.7	21.5	50.2	111.8	179.5	248.9	396.6	569.9

表6 使用回数 (回/週)

	n	平均*	最小	パーセンタイル					最大
				5	25	50	75	95	
化粧品	123	46.3	0	0	23.0	43.0	67.0	94.4	134
スキンケア用品	123	37.3	0	7.0	24.5	33.0	47.3	83.4	168
ボディケア用品	122	11.4	0	0	2.0	7.0	16.5	35.9	51
バス用品	122	31.4	2	12.3	21.0	32.5	38.0	56.3	67
衛生用品	121	33.4	1	7.0	14.0	27.5	41.0	93.8	144
合計	121	159.0	35	59.0	118.8	156.0	189.5	275.6	346

## 2) 簡易調査票のバリデーション

バリデーションにあたり、次の項目について検討を行った。評価項目と、評価結果および修正および対応をまとめたものを表7に示す。おおむね、実態調査と整合していたが、いくつかの小項目について、標準スケールの見直しや、項目の判断基準の提示、質問票自体を見やすくする工夫が必要であった。これらについて、改良した。

表7 簡易調査票のバリデーションのまとめ

評価項目	結果	対応
項目、標準スケール項目、標準スケールが適切かどうか。	・使用率が10%以上の項目は網羅。 ・8項目で、標準スケールの最大値より、実際の1回あたりの使用量の方が多かった人が4人以上いた。	標準スケールを見直した。
回答状況適切に回答できているか。	記入漏れがあった人が全体人数の7%を超えた項目が6つあった。	見やすさの工夫、項目の判断を容易にする工夫をした。
使用率調査票と実測で一致するか。	使用率が一致しない場合(簡易調査票>実測比>1.4)が複数あり。	簡易調査票に各項目の分類をより明確に記載した。
使用量調査票と実測で一致するか。	使用率が比較的高く、使用量も比較的覆い項目のほとんどで、使用量に差はなかった。(化粧品下地とハンドクリームで差あり)	差がある項目は、標準スケールを見直した。(化粧品下地)

### 3) 季節変動の調査

夏季と冬季でPCPs分類ごと及びそれらの総計について使用製品品目数、製品使用量、製品使用回数を比較した結果、夏季と冬季で有意な差はなかった（表8、Signed rank test）。したがって今後より大規模に調査を行うにあたり、季節という要因は考慮に入れずに調査を行ってよいことが示唆された。

表8 夏・冬総使用の中央値比較（各24名）

	夏（8-9月）	冬（1-2月）	Signed rank test
年齢	33.4	33.8	-
週間使用品目数	19.0(5-57)	19.5(4-43)	NS
週間総使用量 (g/week)	181.8(67.7-1036.7)	184.3(51.0-395.3)	NS
週間使用回数	154.4(46-300)	162.0(39-295)	NS

カッコ内は最小値と最大値

### 4) パラベン類の皮膚吸収率調査

1～6日間の24時間尿中のメチルパラベン濃度変化を図5に示す。このようにバックグラウンド期間（1～3日目）で低く、4～5日目で上昇し、6日目にバックグラウンド程度に下がるという傾向を示した。これは、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベンでも同様の傾向であった。式4の推計式に基づき、それぞれのパラベン類の皮膚吸収率を推計した結果を表10に示す。なお、塗布後のパラベン排泄量（4～6日目の合計値）が、バックグラウンド期間（1～3日目の合計値）の排泄量の2倍以上ある対象者について推計を行った。

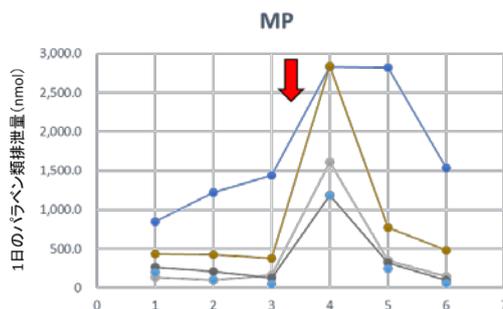


図5 4名の24時間尿中メチルパラベン濃度の経時変化

24時間尿中のメチルパラベン濃度で、3日目の就寝前（赤い矢印の部分）にパラベン含有クリームを体に塗布。

表9 推計した皮膚吸収率（%）

	MeP	EtP	PrP	BuP
平均（最小—最大）	7（4-13）	4（1-11）	4（1-11）	2（1-5）

### (3) バイオモニタリングに基づく、曝露シナリオ・曝露係数の評価と検証

#### 1) 尿中ピレスロイド類代謝物の分析

サブテーマ1対象者の24時間尿中ピレスロイド類代謝物の排泄量の分布を表10に示す。US EPAが設定している耐容1日摂取量<sup>7)</sup>（RfD、ペルメトリン：130 nmol/kg/day、シペルメトリン：240 nmol/kg/day、レスメトリン：89 nmol/kg/day）と比較しても、現時点では健康影響を懸念する曝露レベルではないことが判明した。

表10 ピレスロイド類代謝物の1日の排泄量\*の分布 (n=104)

nmol/day

	Trans CDCA	cis DCCA	trans DCCA	DBCA	F-PBA	3-PBA
最小値	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.28
50パーセンタイル値	<LOD	<LOD	0.40	<LOD	<LOD	1.7
75パーセンタイル値	0.2	0.11	0.79	0.08	0.095	2.9
最大値	2.5	2.0	7.9	12	0.43	17

\*尿中濃度に24時間尿量をかけたもの。CDCAはアレスリン、プラレトリン、イミプロトリン、レスメトリン、テトラメトリン、フェノトリン、DCCAはシフルトリン、シペルメトリン、ペルメトリン、DBCAはデルタメトリン、F-PBAはシフルトリン、3-PBAはシペルメトリン、ペルメトリン、デルタメトリン、フェンプロパトリン、フェノトリン、エスフェンバレート、エトフェンプロックス、シハロトリンの代謝物である。<LODは検出下限値以下。

## 2) 土壌・ハウスダスト摂取量の検証

シフルトリン-F-PBA: ハウスダスト以外の曝露媒体からシフルトリンは検出されなかった。ハウスダスト中シフルトリン濃度は<LODから0.042 nmol/gであった。またサブテーマ1で推計した各対象者のハウスダスト摂取量とハウスダスト中濃度をかけ合わせて推計した摂取量Eと尿中F-PBA代謝物の量Mを比較した結果、Mのほうが1桁以上大きかった（図6左）。

デルタメトリン-DBCA: デルタメトリンについても同様に推計した結果、平均値は、EとMでよく一致した（図6右）。しかし、これは、対象者1名の食事中デルタメトリン濃度が高いこと、またその対象者の尿中のDBCAが突出して高く、それが大きく影響していた。そこで、食事からの寄与を除くため、食事の寄与を尿中代謝物量から差し引いた値と、ハウスダスト、室内空気、土壌経由の推計ピレスロイド類曝露量とを比較すると、シフルトリンと同様、Mの方が1桁以上高い結果となった。

その他の代謝物についても、EとMの比較を行った。CDCA、DCCA、3-PBAは複数の種類の親化合物に由来する代謝物である。CDCAは、アレスリン、テトラメトリン、プラレトリン、レスメトリン、フェノトリン、イミプロトリン（本研究での分析対象のみ）の代謝物、DCCAは、シフルトリン、ペルメトリン、シペルメトリン（本研究での分析対象のみ）の代謝物、3-PBAはペルメトリン、デルタメトリン、シペルメトリンの代謝物であるため、それぞれのモルベースでの合計値（E）と代謝物量（M）と比較した。DCCAと3-PBAともに食事の寄与の影響が大きかった。したがって、DBCAと同様に、食事の寄与を差し引いた代謝物量で比較した結果、Mが一桁程度高い傾向がみられた。ただし、代謝物に対して全ての種類の親化合物を分析はしていないため、今回分析対象にしなかったピレスロイド類からの曝露の可能性は否定できない。

以上の結果より、ハウスダスト摂取量が1桁多いとは考えにくいと、曝露媒体中濃度に問題があると考えられた。EよりMが大きい要因の1つとして、食事中のピレスロイド類濃度分析における検出下限値の問題が考えられるが、全て検出下限値の1/2濃度であったとしても、結果はほとんど変わらない。よって、検出下限値の問題ではないと考えられた。もう1つ考えられる要因は、曝露媒体中でピレスロイド類そのものではなく、代謝過程の中間体、あるいは代謝物の形として存在する場合である。これを本研究の中で検証することはできなかったが、もし、中間体や代謝物の形で環境中に存在する場合には、ピレスロイド類の主たる化合物のみを分析して曝露評価した場合は、曝露量を過小に見積もることになる。これは、今後の曝露評価およびリスク評価に係る重要な知見である。

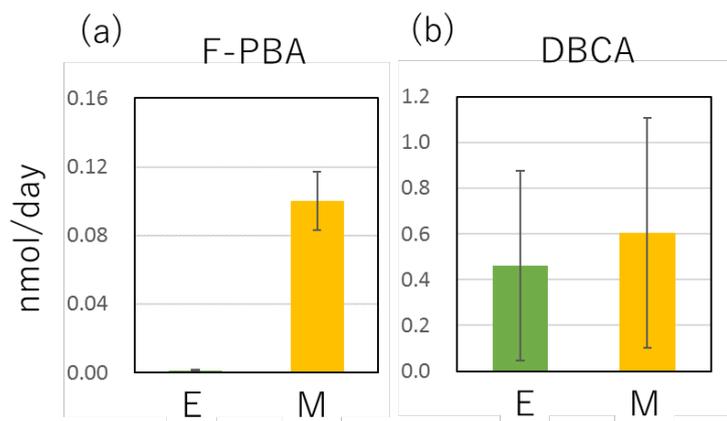


図6 ピレスロイド類の1日の推計摂取量 (E) と尿中代謝物排泄量 (M) の比較

## 2) サブテーマ2の検証

24名の使用量上位3製品中のメチルパラベン類濃度と、サブテーマ2で調査した3製品の使用量、サブテーマ2で推計したメチルパラベンの皮膚吸収量 (7%) を用いて推計したメチルパラベン曝露量Eと尿中メチルパラベン濃度から推計したメチルパラベン排泄量Mを比較した結果、両者はよく一致した (図7左)。また、9製品のみしか検出されなかったが、プロピルパラベンについても同様に比較した (図7右)。プロピルパラベンの皮膚吸収率は、サブテーマ2より、4%を用いた。その結果、代謝物量の方が2倍程度大きかった。倍程度の範囲であれば、リスク評価の不確実性の範囲内であると判断できる。従って、サブテーマ2で調査した使用量および皮膚吸収率が妥当な値であると考えられた。

本検証における不確実性は、尿がスポット尿であり、曝露のタイミングと排泄のタイミングが一致していない可能性があることである。また、尿中濃度に、一般的な女性の尿の量を一律にかけていることがあげられる。

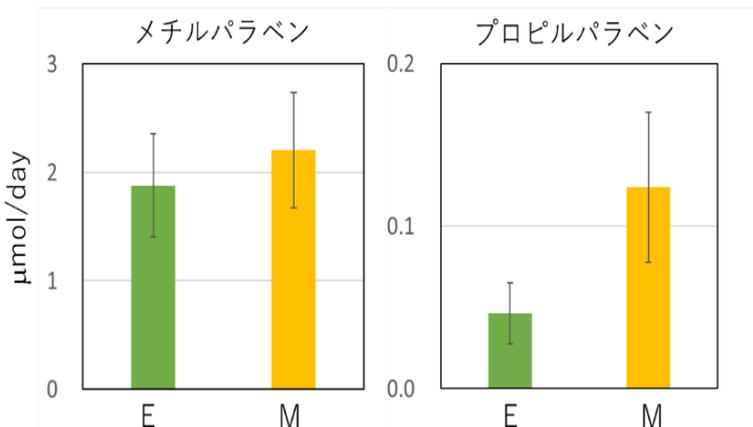


図7 パラベンの1日の推計摂取量 (E) と尿中パラベン排泄量 (M) の比較

## ・引用文献

- 1) Koch et al., 2005, Arch. Toxicol. 79, 367-376
- 2) Anderson et al., 2011, Food Chem. Toxicol. 49 2022-2029
- 3) 白井、2011、博士論文 (東京大学)

- 4) Kawahara et al., 2011, Risk Anal. 32 1595-1604
- 5) Nishihama et al., 2016, Reproductive Toxicology, 63 107-113
- 6) 環境省、(2000) 土壤摂食量調査報告書
- 7) US EPA Exposure Factors Handbook, Chapter 5
- 8) US EPA, Integrated Risk Information System

## 5. 本研究により得られた主な成果

### (1) 科学的意義

#### ・新規のハウスダスト摂食量推計手法を提案

実測が不可能であるハウスダスト摂食量の推計について、フタル酸エステル類を指標とした新規の推計手法を構築した。世界的にも新規な手法で推計が可能であったことは、既往の異なる手法で推計された値とのバリデーションにおいても非常に重要である。

#### ・シフルトリンの代謝物であるF-PBAの分析方法を確立した。

近年使用量が急増しているピレスロイド系殺虫剤であるシフルトリンの尿中代謝物（F-PBA）の分析手法を確立した。これにより、これまで開発したほかのピレスロイド系殺虫剤の代謝物とあわせた同時分析が可能となった。

### (2) 環境政策への貢献

#### ・日本人小児のハウスダスト摂食量を推計

ハウスダスト経由の化学物質のリスク評価に必須であるハウスダスト摂食量について、初めて日本人小児のデータを得た。今後日本独自のハウスダスト摂食量推奨値を設定するための全国的な調査の必要性が示された。今後のハウスダストを介した化学物質の曝露評価やエコチル調査への活用が期待される。

#### ・日本人小児のフタル酸エステル類曝露について

フタル酸ジブチルについて、1割程度の小児で耐容1日摂取量を超過していることが判明した。高曝露の原因調査が喫緊の課題であることが示された。また、フタル酸ジブチルの室内空气中濃度と尿中フタル酸ジブチルの代謝物量との間には正の相関があり、室内空氣が曝露源として重要であることが示された。高曝露の小児リスク低減対策に貢献できる。

#### ・成人女性のパーソナルケア製品使用に関する曝露係数の提供

成人女性のパーソナルケア製品使用について、1週間あたりの使用品目数、使用量、使用頻度に関する分布データを得た。このデータは国内では初めての集計値であり、これにより、パーソナルケア製品を介した化学物質の曝露評価が可能となった。今度のパーソナルケア製品中化学物質管理に貢献するとともに、生活廃水とともに流出する化学物質（パラベン、トリクロサン、シロキササンなど）について、環境への負荷量の推計に活用できる。

#### ・パーソナルケア製品使用調査のための簡易調査ツールの開発

パーソナルケア製品使用頻度、使用量、使用項目が簡易的にかつ精度良く調査可能な調査ツールを開発した。日本人の使用実態データを求め、リスク評価のためのデータ整備のための全国調査に活用できる。

#### ・小児のピレスロイド系殺虫剤曝露評価

ピレスロイド系殺虫剤の尿中代謝物の分析に基づき、104名の日本人小児の1日ピレスロイド系殺虫剤摂取量データを得た。現状ではリスクを懸念する曝露レベルではないが、使用量も増加傾向にあるため、全国的な曝露の実態調査の必要性が示された。

#### ・ピレスロイド系殺虫剤の曝露評価における課題と今後必要な研究について

環境中でピレスロイド系殺虫剤そのものではなく、代謝過程の中間体、あるいは代謝物の形として存

在する可能性を示した。環境中のピレスロイド系殺虫剤分析において、中間体、代謝物の測定の必要性が示された。

#### ＜行政が既に活用した成果＞

特に記載すべき事項はない。

#### ＜行政が活用することが見込まれる成果＞

曝露係数データとして、今後の曝露評価、リスク評価、基準値策定に貢献できる。

### 6. 研究成果の主な発表状況

#### (1) 主な誌上発表

##### ＜査読付き論文＞

特に記載すべき事項はない。

##### ＜査読付論文に準ずる成果発表＞

特に記載すべき事項はない。

#### (2) 主な口頭発表(学会等)

- 1) 吉永 淳、飴田 玲伽、西浜 柚季子、早乙女 智子、中山 祥嗣、高木 麻衣、成人女性のパーソナルケア製品使用実態調査、第86回日本衛生学会(2016, 5 旭川)
- 2) 高木 麻衣、吉永 淳、磯部 友彦、中山 祥嗣、パーソナルケア製品使用量の簡易調査票の開発。第26回環境化学討論会(2017.6, 静岡)
- 3) 高木 麻衣、磯部 友彦、中山 祥嗣、吉永 淳、化学物質の曝露評価における曝露係数一曝露係数調査の紹介。日本分析化学会第66年会(2017.9, 東京)
- 4) 【予定】高木 麻衣、磯部 友彦、岩井 美幸、中山 祥嗣、24 時間尿中の代謝物分析に基づく小児のフタル酸エステル類の曝露評価。第27回環境化学討論会(2018.5, 沖縄)
- 5) Takagi M., Isobe T., Iwai-Shimada M., Nakayama SF. Indoor dust ingestion rate for Japanese children. International Society of Exposure Science (ISES) 27th Annual Meeting (2017.10, USA)
- 6) 高木 麻衣、私たちは化学物質をどういう経路で体にとりこんでいるのか。国立環境研究所公開シンポジウム、2017年6月16日 滋賀、6月23日 東京
- 7) 【予定】Takagi M., Isobe T., Iwai-Shimada M., Nakayama SF. Daily intakes of phthalates among Japanese children. International Society of Exposure Science (ISES) 28th Annual Meeting (2018.8 Canada)
- 8) 国立環境研究所夏の大会におけるポスター展示、2016年7月

### 7. 研究者略歴

#### 研究代表者

高木 麻衣

東京大学大学院新領域創成科学研究科修了、博士(環境学)、現在、国立研究開発法人国立環境研究所環境リスク・健康研究センター研究員

#### 研究分担者

1) 吉永 淳

東京大学医学部保健学科卒業、博士(保健学)、国立環境研究所化学環境部研究員、東京大学新領域創成科学研究科准教授、現在、東洋大学生命科学部教授

2) 伊藤 由起

名古屋大学大学院医学系研究科修了、博士（医学）、現在、名古屋市立大学大学院医学研究科環境労働衛生学講師

## II. 成果の詳細

### II-1 胎児期・小児期の曝露係数と曝露シナリオに関する研究

国立研究開発法人国立環境研究所

環境リスク・健康研究センター 曝露動態研究室

高木麻衣

環境リスク・健康研究センター 曝露動態研究室

磯部友彦・中山祥嗣

平成27～29年度累計予算額：55,831千円（うち平成29年度：20,966千円）

予算額は、間接経費を含む。

#### [要旨]

小児の土壌、ハウスダスト経由の化学物質曝露量を推計するにあたり、日本人小児の土壌、ハウスダスト摂取量のデータが必要であるが、日本における土壌、ハウスダスト摂取量に関する曝露係数データがない、または不十分なのが現状である。本研究では、小児の土壌、ハウスダスト摂取量を、土壌中のケイ酸塩鉱物やフタル酸エステル類を指標とした新規な手法を用いて、104名を対象に調査を行った。推定した日本人小児のハウスダスト摂取量は、中央値で29 mg/day、95パーセンタイル値で126 mg/dayであった。また推定した暫定の土壌摂取量は、17～80 mg/day (n=7) であった。米国環境保護庁 (US EPA) のExposure Factors Handbookの推奨値と比較した結果、本研究における推計値は、中央値では低めであったが、95パーセンタイルは同程度であった。これにより、従来のUS EPAの推奨値を用いて土壌、ハウスダスト経由の化学物質の曝露量を推計する手法に、科学的根拠を与えた。ただし、中央値を用いた推計では、過大評価の可能性があることから、日本独自の推奨値の設定が重要であることが示唆された。

#### [キーワード]

曝露係数、ハウスダスト摂取量、土壌摂取量、フタル酸エステル類、ケイ酸塩鉱物

#### 1. はじめに

土壌は、古くからリスク評価における曝露評価では考慮されてきた。土壌汚染対策法<sup>1)</sup>においても、子どもの土壌摂食による健康リスクを考慮した基準値の設定がなされている。一方、ハウスダスト中にも様々な化学物質が含まれており、鉛、臭素系難燃剤類、フタル酸エステル類については、ハウスダストが主要な曝露源となっている可能性が多く、多くの国で指摘されている。特に化学物質の影響を受けやすい低年齢の子どもほど、地面や室内の床面近くで過ごす時間が長い、Hand-to-mouth、Object-to-mouthなどの特有な行動をすることから、土壌やハウスダストを成人より多く摂食しやすい特徴がある。化学物質のリスク評価では、土壌中およびハウスダスト中化学物質濃度と土壌・ハウスダスト摂取量の積で曝露量を推計する。環境省は平成12年に土壌摂取量調査<sup>2)</sup>を実施して、わが国唯一のデータを得たが、調査の対象者数が少ないことや、推計方法の不確実性が大きいことが課題であった。ハウスダスト摂取量については、日本人小児のデータがなかったため、海外のデータが用いられてきたが、生活習慣等が異なる日本において、それが適切であるかについての科学的根拠がなかった。

土壌やハウスダストは非意図的に摂食される（消化管を経由した経口摂取する）ため、摂取量推計は、食事量と異なり、直接測定することが不可能である。これまで、指標元素法（土壌やハウスダスト、食事、大便中のアルミニウムやチタンを分析し、差分法により推計する方法）や、鉛の体内動態モデル（IEUBKモデル）により推計する方法、手に付着する土壌やダストを計測する方法などによって推計されてきたが<sup>3)</sup>、どの手法も大きな不確実性が伴う方法であった。今回は、土壌、ハウスダスト摂取量推計ともに、指標物質の差分法を用いるが、ハウスダスト摂取量推計では、元素の代わりにフタル

酸エステル類を、土壌摂取量推計ではケイ酸塩鉱物を、それぞれ用いる新規な手法で推計を試みた。フタル酸エステル類は、元素と異なり、体内の半減期が短く、また体内に由来がないため、差分法の不確実性を低減できる利点がある。土壌摂取量調査においては、土壌構成成分であるケイ酸塩鉱物量を指標物質とする。ケイ酸塩鉱物は土壌を構成する成分であり、体内で吸収、変化せず排泄されること、体内に由来がないことから、同様に差分法の不確実性を低減できる利点がある。

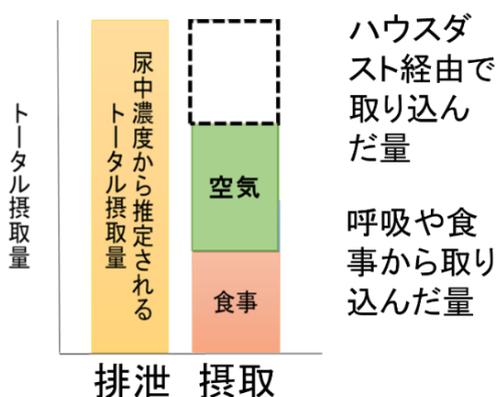
## 2. 研究開発目的

新規な手法を用いて、日本人小児の1日の土壌とハウスダスト摂取量を推計すること目的とした。得られた結果を集計し、曝露係数として整備することを目指す。

## 3. 研究開発方法

### 3-1) 土壌・ハウスダストの推計法

ハウスダスト摂取量の推計は、フタル酸エステル類を指標物質とする差分法で推計した(図(1)-1)。子どものフタル酸エステル類の主要な曝露源は、ハウスダストと食事と室内空気であることが既往の研究からわかっている。尿中のフタル酸エステル類の代謝物濃度から推定されるフタル酸エステル類の1日の摂取量から、室内空気経由(空气中フタル酸エステル類濃度×呼吸率)、食事経由の摂取量(食事中フタル酸エステル類濃度×食事摂取量の実測値)を差し引いた摂取量がハウスダスト経由の摂取量と仮定し、ハウスダスト中のPEs濃度からハウスダスト摂取量を推計した(式1、式2)。フタル酸エステル類は、体内に由来がないこと、ハウスダスト中に高濃度で存在し、かつ食事や室内空気等にも含まれていること、また体内動態モデルの既往研究に基づき尿中フタル酸エステル類濃度から1日摂取量を推計できるため、指標として適していると考え、選択した。



図(1)-1 ハウスダスト摂取量推計法概念図

$$1日あたりのPEs摂取量(\mu\text{g}/\text{day}) = \frac{\text{尿中PMEs濃度}(\mu\text{g}/\text{L}) \times 1日尿量(\text{L}/\text{day})}{F_{UE}} \times \frac{MW_d}{MW_m}$$

PEs : フタル酸エステル類、PMEs : フタル酸モノエステル類 (式1)

ハウスダスト摂取量(g/day)

$$= \frac{(1日のPEs摂取量(\text{ng}/\text{day}) - \text{食事からのPEs摂取量}(\text{ng}/\text{day}) - \text{空気からのPEs摂取量}(\text{ng}/\text{day}))}{\text{ハウスダスト中のPEs濃度}(\text{ng}/\text{g})}$$

PEs : フタル酸エステル類 (式2)

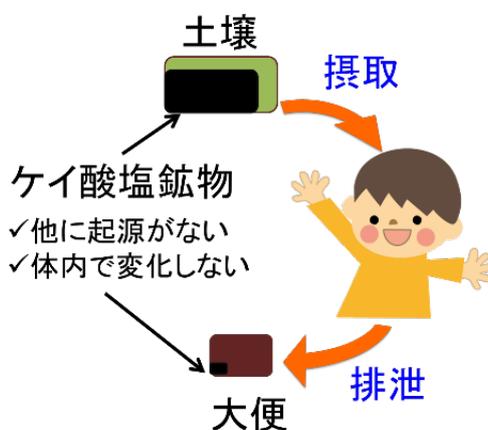
ここで、 $MW_d$ は親化合物の分子量、 $MW_m$ は代謝物の分子量である。尿中排泄量から摂取量への換算係数( $F_{UE}$ )は、Koch (2005)<sup>1)</sup>とAnderson (2011)<sup>2)</sup>を用いた(表(1)-1)。これらは、オイルに添加したDEHPを経口摂取して、尿中に排泄されてくる割合を調べて推計された値である。成人を対象とした研究であるが、小児のデータがないため、これらを用いた。食事摂取量は、実際の小児の食事量データを用

い、呼吸率は個人のばらつきが大きくないため、Kawahara et al. (2012) の $9.9 \text{ m}^3/\text{day}^3$ )を一律に用いた。

表(1)-1 用いた排泄係数

Metabolites	Phthalates	$F_{ue}$	
		Koch, 2005 <sup>4)</sup>	Anderson, 2011 <sup>5)</sup>
MEHP		0.059	0.062
MEHHP	DEHP	0.233	0.149
MEHOP		0.15	0.109
MnBP	DnBP	0.69	-
MBzP	BBP	0.73	-

土壌摂食量は、土壌構成成分であるケイ酸塩鉱物を指標として、土壌中のケイ酸塩鉱物濃度と大便中のケイ酸塩鉱物の量を定量することで、土壌摂食量を推計した(図(1)-2)。ケイ酸塩鉱物は、土壌以外に起源がないと考えられること、体内で変化せずそのまま大便に排泄されるため、指標として適していると考えられ)。土壌と大便中の有機物を分解させた後の残渣が、ケイ酸塩鉱物であると仮定して、定量し、式3で土壌摂食量を推計した。



図(1)-2 土壌摂食量推計法(右)の概念図

$$\text{土壌摂食量(g/day)} = \frac{\text{1日の大便中のケイ酸塩鉱物重量(g/day)}}{\text{土壌中のケイ酸塩鉱物濃度 (g/g)}} \quad (\text{式3})$$

### 3-2) 対象者とサンプリング概要

つくば市、取手市、牛久市、土浦市、つくばみらい市の6つ幼稚園の園児とその保護者104組(2~7歳)を対象とし、2016年2月~2017年7月に土壌・ハウスダスト摂食量調査のための試料の採取を行った。なお、幼稚園においてあらかじめ調査ボランティア募集の案内を配布し、調査希望の保護者に対して調査説明会を実施して同意が得られた親子を対象とした。試料は、子どもの①1日分の飲食物(陰

膳)、②1日分の大便、③1日分の尿(24時間蓄尿)、④室内空気、⑤ハウスダスト、⑥子どもが接触する可能性のある土壌(幼稚園・公園・庭など)、⑦子どもの行動や食事内容に関する質問票とした。採取スケジュールを図(1)-3に示す。2016年8月から2017年3月までの間の任意の1日(休日)を調査日とし、調査日より前に自宅を訪問してサンプリング用具の受け渡しと試料採取に関する説明を行った。さらに調査日翌日に再訪し、試料の受け取りおよび専用の掃除機を用いたハウスダストの採取を行った。なお、本調査は、国立環境研究所、名古屋市立大学の倫理審査を受けて実施した(2015年9月承認、01-2015-001)。

	調査日以前	調査日	翌日
	サンプリング用具受渡 (個別訪問)		サンプリング用具・サンプル受取 (個別訪問)
①陰膳 (かげぜん)		朝食・昼食・夕食・間食 →	
②尿(24h蓄尿)		2番目尿 →	早朝尿
③大便 (24h蓄便)		→	
④室内空気		朝開始 →	朝終了(24h)
⑤ハウスダスト (専用サンプラー・ 掃除機ごみ)			▼ サンプリング
⑥土壌	家屋周辺、幼稚園、公園等で採取		
⑦質問票	調査日の食事、行動パターン、普段の行動パターン、蓄尿、排泄状況など		

図(1)-3 試料採取スケジュール

### 3-3) 試料の採取、前処理方法

試料採取にかかわるステンレス容器とガラス器具は、アセトン洗浄後、アルミホイルで包んで焼成した。プラスチック容器や器具は、超純水とメタノールで洗浄した。①食事試料は、調査日に起きてから寝るまでの飲食物を全てステンレス容器に入れてもらった(図(1)-4)。採取した食事試料は、重量を計測後、ステンレス製のフードプロセッサー(PRO CHEF、PS-3000、中部コーポレーション)で均質化し、ガラス試験管とプラスチックの試験管に分注した。プレスロイド類分析用試料は5-7日間凍結乾燥を行った。②尿は、調査日の2番目の尿から翌日の1番尿まで採取してもらった。これは、摂取と排泄の時差を考慮したためである。ユーリパン(Medegen Medical)を各家庭のトイレの便座に設置して採取してもらい(図(1)-5)、2Lのポリプロピレン製の瓶に保管してもらった。なお、男児の場合は直接250 mlか500 mlのプラスチック瓶で直接採尿してもらった。実験室に持ち帰った後、全量の重量、比重を測定し、プラスチックの試験管に分注して、-80℃のフリーザーで保管した。③大便は、調査日に排泄された分を採取してもらった。尿採取用のユーリパンに黒いビニル袋を設置し、大便をビニル袋ごとプラスチック容器に入れてもらった。実験室に持ち帰った後、重量を計測し、-80℃のフリーザーで保管した。④室内空気は、前段に400℃で4時間加熱した石英フィルター(2500QAT-UP、47 mm、東京ダイレック)、後段にアセトンで超音波洗浄(5分×5回)したC18フィルター(EmporeディスクC18-FF、47 mm)を装着したフォルダーを、吸引ポンプ(MP-Σ500N II、SIBATA)に接続し、流量2-3 ml/minで24時間吸引した(図(1)-6)。フォルダーの設置高さは可能な限り児の身長付近としたが、安全性を考慮して児の手の届かない高い位置に設置した家庭もあった。実験室に持ち帰り後、室内空気捕集フィルターは、15 mlのガラス試験管に入れて-25℃で保管した。⑤ハウスダストは、家庭で普段使用している掃除機にたまっているごみをチャック付きビニル袋に入れてもらった。また、調査日翌日の調査員訪問時に、専用掃除機の先端に紙パックを装着し、リビングおよびダイニング等、子どもが長時間過ごす部屋

の床を吸引して採取した。実験室に持ち帰ったハウスダスト試料は $-80^{\circ}\text{C}$ で保管した。ハウスダスト試料は篩いがけを行い、 $250\ \mu\text{m}$ 以下を分析に供した。⑥幼稚園と、幼稚園以外で対象者（児）が接触する可能性のある土壌を採取した。実験室に持ち帰り後、1週間程度風乾させ、ステンレス製の篩で篩いがけを行い、 $250\ \mu\text{m}$ 以下を分析に供した。⑦小児の保護者に調査日および調査日前日の子どもの行動、家族や家屋の基本的な情報、調査日の食事内容、調査日の尿や便の排泄状況に関する質問票に回答してもらった。



図(1)-4 食事試料の採取容器



図(1)-5 採尿器具



図(1)-6 室内空気採取器具

### 3-4) 尿中フタル酸モノエステル、曝露媒体試料中フタル酸エステルの分析

尿中フタル酸モノエステルの分析対象物質は、フタル酸モノブチル (MnBP、MiBP)、フタル酸モノブチルベンジル (MBzP)、の代謝物である、フタル酸モノ-2-エチルヘキシル (MEHP)、フタル酸モノ-2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル (MEHHP)、フタル酸モノ-2-エチル-5-オキシヘキシル

(MEOHP) とした。尿に内部標準物質 (各化合物の $^{13}\text{C}$ ラベル体、CIL)、グルクロニダーゼ ( $\beta$ -glucuronidase from *E. coli* K 12, Roche) を添加した後、 $37^{\circ}\text{C}$ の水浴で脱抱合操作を行い、イオン交換と疎水性相互作用でフタル酸モノエステル体を吸着する固相抽出カートリッジ (Oasis MAX、Waters) で前処理を行った。溶出後は50%アセトニトリルに転溶し、高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計 (LC-MS/MS、LCMS-8050、島津製作所) で測定を行った。移動相は、0.1%酢酸水溶液とアセトニトリルを用いた。

曝露媒体 (陰膳、室内空気、ハウスダスト) については、親化合物のフタル酸ジブチル (DnBP、DiBP)、フタル酸ブチルベンジル (BBP)、フタル酸ジエチルヘキシル (DEHP) を、ガスクロマトグラフ-タンデム質量分析装置で分析した。陰膳試料は、ステンレス製ミキサーでホモジナイズし、アセトニトリルで超音波抽出後、脱水・GPC・フロリジルカラム処理を行った。室内空気は捕集フィルターを、ハウスダストは篩い分けした  $250\ \mu\text{m}$  以下の画分をアセトン/ヘキサンで超音波抽出し分析に供した。

### 3-5) 土壌、大便中ケイ酸塩鉍物の定量

採取した大便を500 mlのテフロンビーカーに全量移し、60% $\text{HNO}_3$ を50~70 ml添加した。テフロン製時計皿でふたをし、ホットプレート上で加熱した。2-3時間保温程度の温度で加熱し、発砲が落ち着いたのち、 $120^{\circ}\text{C}$ で6時間程度加熱した。さらに、温度を $160^{\circ}\text{C}$ に上げ、18時間加熱した。温度は $160^{\circ}\text{C}$ のままふたをはずして濃縮させた。さらに、 $\text{HNO}_3$  50 ml、 $\text{HClO}_4$  20 ml添加し、ふたをして $160^{\circ}\text{C}$ で20時間過熱したのち、ふたをはずして $200^{\circ}\text{C}$ である程度蒸発させた。さらに、MQで壁面を洗いいれたあと、 $\text{HNO}_3$  20 ml、 $\text{HClO}_4$  5 ml添加し、ふたをして $180^{\circ}\text{C}$ で加熱した。その後、ふたをはずして5ml 以下になる程度まで蒸発させた。 $\text{HNO}_3$ を10ml添加し、ふたをして4~8時間加熱し、残渣を含めた溶液をGFPろ紙ろ過し、

残渣重量を秤量した。ろ紙は、秤量ビンにいれ、あらかじめ110°Cで2時間乾燥、秤量しておき、ろ過後、ろ紙上の残渣とともに110°Cで2時間乾燥させ、デシケーター内で放熱後に秤量した。土壌は、250 mm以下の画分を0.1g秤量し、テフロンビーカーに入れてHN03を5ml添加した。140°Cで1時間加熱後、HN03 2.5 ml、HC104 2.5 mlを添加し、160°Cで8時間加熱した。さらに、一度蒸発乾固（焦がさない程度に）したのち、再び、HN03 3ml、HC104 1 ml添加して、過熱、乾固を繰り返した。乾固させた残渣にHN03 1mlを添加し、MQで十分に希釈したのち、テフロンビーカーから洗いいれながら、大便と同様にろ過を行い、残渣重量を秤量した。

#### 4. 結果及び考察

##### 4-1) 調査対象者

質問票によって得られた対象者、および家庭、家屋に関するプロフィールを表(1)-2に示す。性別は、男児6割、女児4割で男児の方が多かった。指や物をよくしゃぶる子どもも3分の1程度いた。調査季節は、約半数は冬に実施された。家屋は、約7割が戸建住宅であった。

表(1)-2 Characteristics of subjects of this study- Information collected by questionnaires

	Number of children
Number of children	104
About children	
Age, years	
Total, mean (SD)	5.0 (1.1)
2	2
3	6
4	22
5	38
6	23
7	10
Missing	3
Sex	
Male	61
Female	43
Sucking their thumb or objects	
Yes	29
No	74
Missing	1
Time spent indoors, h/day	
Week day	16
Holiday	18
Brothers and sisters, pairs	8
About houses or families	
Household income, million Japanese Yen	
<4	2
4-6	18
6-8	23
8-10	13
10-12	4
12<	0
Missing (途中から追加したため)	44
Type of houses	
Detached house	68
Multiple-dwelling house	36
Structure of houses	
Wooden	48

---

Light-weightsteel-frame	21
Reinforced concrete	33
Missing	2
Total floor space, m <sup>2</sup> , mean (SD)	103 (47)
Age of house, year, mean (SD)	13 (18)
Smoking habit	
Without smoker	95
With smoker	9
-Not smoke in house	5
Pets	
Yes	16
No	87
Missing	1
Study Season	
Spring (March–May)	25
Summer (June–August)	15
Fall (September–November)	10
Winter (December–February)	54
About the day before survey date	
Weather	
Sunny	69
Cloudy	13
Rainy	10
Others	10
Missing	2
Wind speed	
Strong	19
Normal	62
Week	20
Missing	3
Playing with dirt	
Yes	38
No	59
Missing	7
About the survey date	
Weather	
Sunny	60
Cloudy	20
Rainy	8
Others	13
Missing	3
Wind speed	
Strong	19
Normal	60
Week	21
Missing	4
Playing with dirt	
Yes	25
No	66
Missing	13
Organic food selection	
Yes	39
No	63
Missing	2

---

## 4-2) 採取試料の計測

小児104名の24時間蓄尿の平均重量±標準偏差（平均体積±標準偏差）は、536±245 g/day（520±280 ml/day）であった。このうち25名については、24時間の尿のうち一部を採取できなかった。これらを除く79名の24時間蓄尿の重量を計算したところ、534±240 g/day（545±207 ml/day）であった。一部採取できなかった対象者の尿重量（体積）は、544±282 g/day（535±281 ml/day）とすべて採取できた対象者の尿量と有意な差はなかったが、ハウスダスト摂食量解析には除くこととした。芳賀ら（2007）<sup>7)</sup>は、健常な3～5歳の24時間尿は平均の24時間尿の量は533 ml/dayであったと報告しており、今回の対象者の24時間尿は平均的な量であったといえる。幼児91名の1日分の大便の量は82±43 g（15～212 g）であった。環境省の土壌摂食量調査の結果<sup>2)</sup>によると、幼児の1週間の便排泄量の平均値は351 g（1日あたり50 g）と報告されている。本調査対象者の中には毎日排泄がない子どももあり、その場合は2日分以上の大便が含まれていた可能性もあるため、報告値と比べてやや多めであったと考えられるが、大きな差はなかった。1日分の飲食物の量は、1270±309 gであった。環境省の土壌摂食量調査結果<sup>2)</sup>では、幼児の1週間の食物の重量の平均値は7373 g（1日あたり1053 g）であり、1日分の食事摂取量も大きな差がなかった。

## 4-3) 尿中フタル酸モノエステル分析とフタル酸エステル類の1日摂取量の推計

104名の24時間尿中のフタル酸モノエステル濃度と、式1に基づき推計した1日摂取量およびTDI（耐容1日摂取量）を表(1)-3に示す。MnBP、MiBP、MEHP、MEHHP、MEOHPは、全ての小児の尿から検出された。DBPはDiBPとDnBPの合算値としてTDIと比較した。DBPは日本の食品安全委員会のTDI<sup>8)</sup>を超過する小児が9.6%に達した。高曝露の小児の健康リスクを低減するために、高曝露の要因究明と摂取低減策が必要であると考えられる。DEHPの1日摂取量は、MEHP、MEHHP、MEOHPから推計した値で大きな差はなかった（中央値で4.3～5.5 µg/kg/day）。現状では推計DEHP摂取量はTDIを超過しなかったが、3割を超える小児がいることや、US EPAではより厳しいTDI（20 µg/kg/day、RfD<sup>9)</sup>）が導入されていることなどを考慮すると、マージンは小さいと考えられる。BBPはTDIを2桁程度下回り、現状でリスクを懸念する必要は小さいことが分かった。ただし、日本のTDIの設定は、妊娠期曝露における出生時への影響を考慮した値であり、小児本人ではないことには留意が必要である。

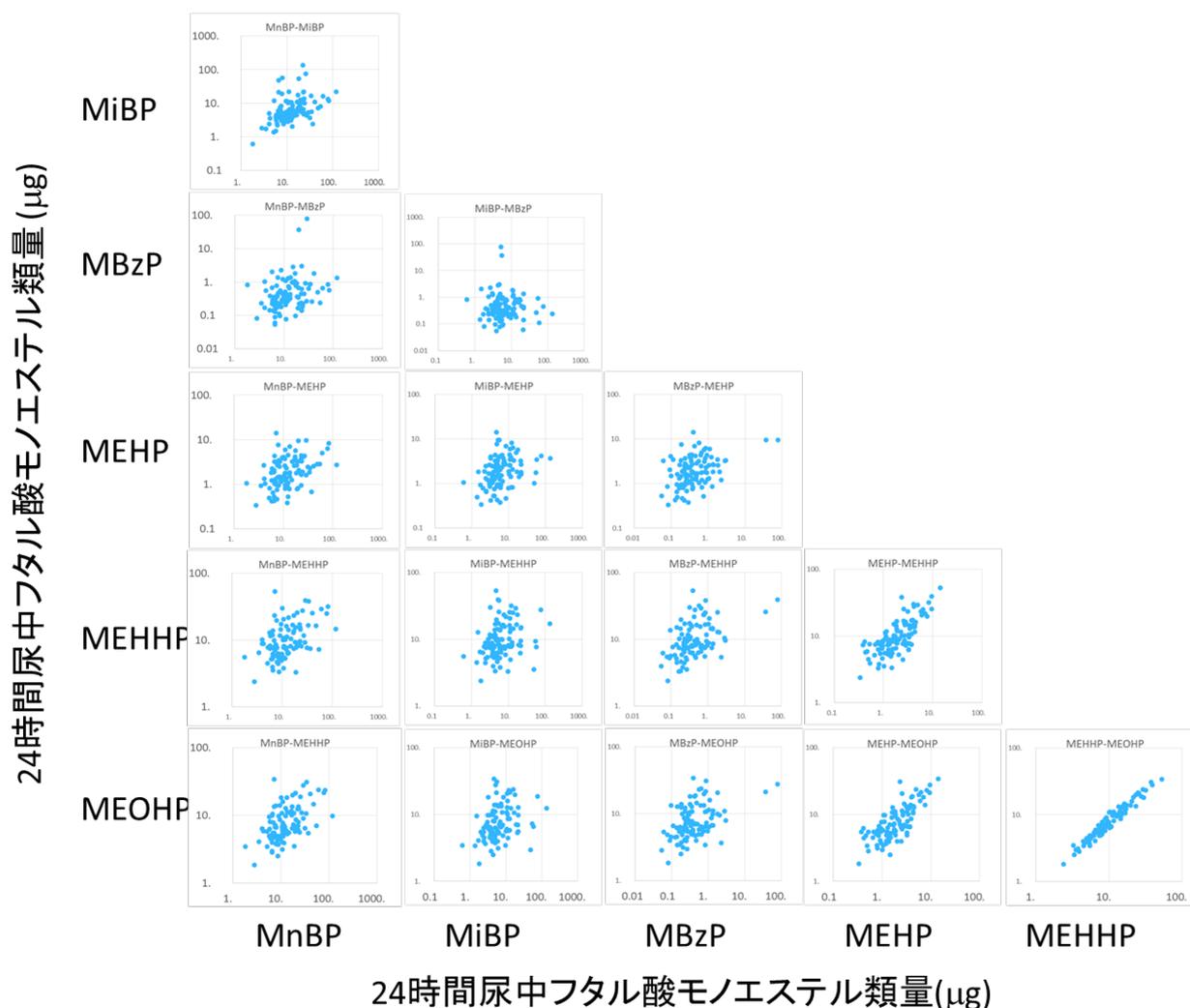
図(1)-7に、24時間尿中のフタル酸モノエステル類の排泄量間の相関図を示す。また、表(1)-3はフタル酸モノエステルの排泄量間の相関係数を示す。

表(1)-3 対象者の24時間尿中フタル酸モノエステル濃度とフタル酸エステル類の推定1日摂取量

代謝物	フタル酸モノエステル濃度 (ng/mL)					フタル酸エステル類 推定摂取量*1 (µg/kg/day)				
	>LOD (%)	パーセンタイル			Parents	パーセンタイル			TDI** (µg/kg/day)	>TDI (%)
		50	75	95		50	75	95		
MnBP	100	24.0	43.7	126	DnBP	1.1	1.9	5.9	5	9.6
MiBP	100	11.7	21.2	77	DiBP	0.55	1.0	2.4		
MBzP	100	0.83	1.49	4.19	BBP	0.03	0.07	0.18	20	0
MEHP	100	3.96	7.13	14.7		2.5	4.6	9.7		0
MEHHP	100	18.8	30.9	75.2	DEHP	2.7	4.3	9.0	30	0
MEOHP	100	15.2	24.9	63.6		3.4	5.5	10		0

\*1 式1で推計した曝露量を個々の体重で除した値。FueはKoch et al. (2005)を採用

\*2 Food Safety Commission of Japan: TDI for DEHP, DBP and BBP were set in 2013, 2014 and 2015, respectively.



図(1)-7 フタル酸モノエステル類間の1日の排泄量の関係  
軸は対数軸。

表(1)-4 フタル酸モノエステル類の排泄量の相関係数\*

	MnBP	MiBP	MBzP	MEHP	MEHHP	MEOHP
MnBP						
MiBP	0.409+					
MBzP	0.306+	0.411+				
MEHP	0.445+	0.325+	-0.032			
MEHHP	0.468+	0.746+	0.474+	0.281+		
MEOHP	0.537+	0.756+	0.456+	0.313+	0.976+	

\*フタル酸モノエステル類の排泄量は対数正規分布を示したため、対数変化後にピアソンの相関分析を行った。(+: statistically significant,  $p < 0.05$ )

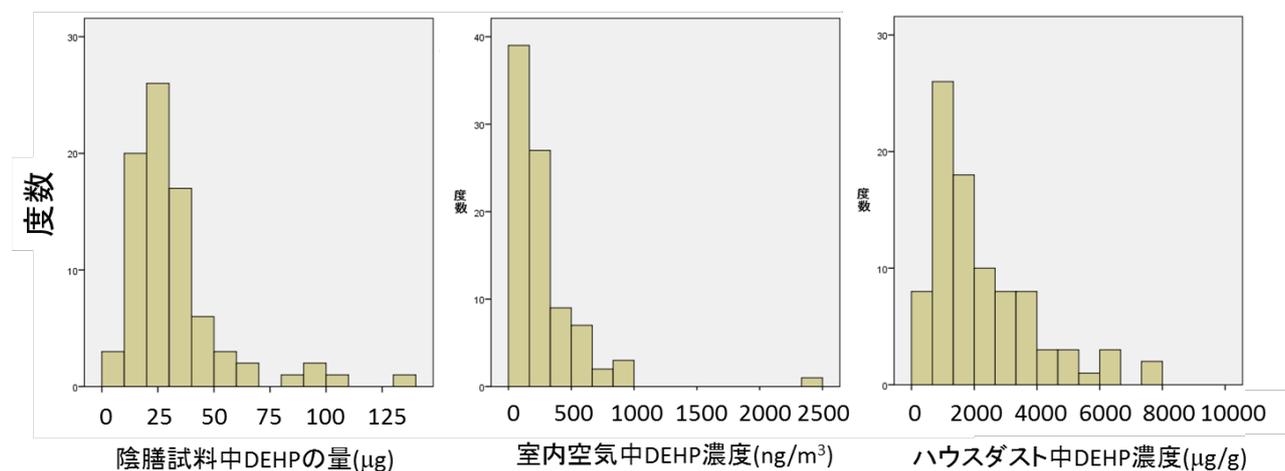
MEHPとMBzP間を除いて、フタル酸モノエステルの排泄量間には、統計的に有意な正の相関関係が見られた。相関係数に大小はあるものの、相関図を確認する限り強い関連を示すものはなかった（MEHHPとMEOHP間以外）。DEHPの代謝物であるMEHHPとMEOHPとの間には、非常に強い正の相関があった。一方、

同じDEHPの代謝物であるMEHPとMEHHP、MEOHPとの間には、弱い相関しかなかった。これは、MEHPからMEHHP、MEOHPへの代謝能に個人差があるためではないかと考えられた。

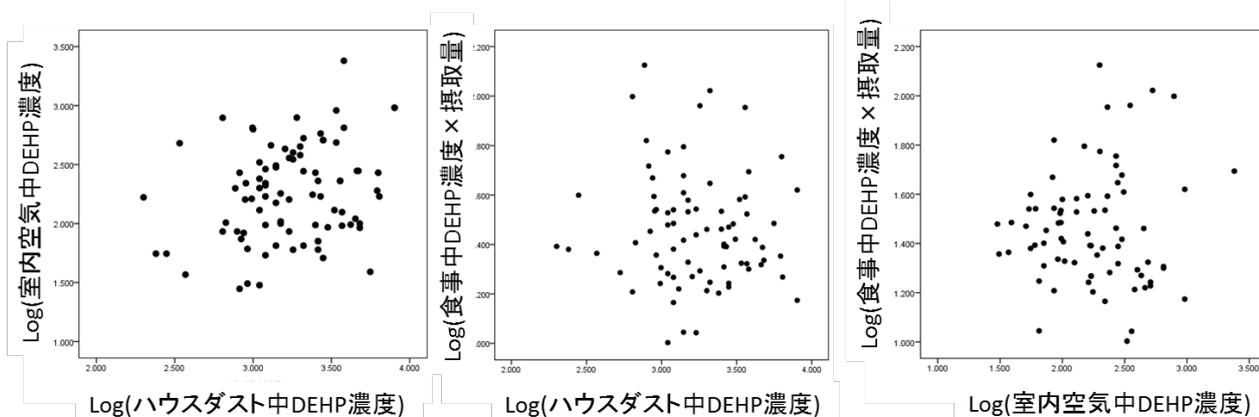
#### 4-4) 曝露媒体試料中フタル酸エステル類分析

食事試料中のフタル酸ジエチルヘキシル (DEHP)、フタル酸ブチル (DnBP、DiBP)、フタル酸ブチルベンジル (BBP) の濃度と食事の量をかけ合わせた陰膳試料中のDEHP、DnBP、DiBP、BBPの量 (中央値、(最小~最大)) は、それぞれ、26 (10~133)  $\mu\text{g}$ 、6.29 (<LOD~27.3)  $\mu\text{g}$ 、0.957 (<LOD~6.32)  $\mu\text{g}$ 、<LOD (<LOD~4.03)  $\mu\text{g}$ であった。室内空气中のDEHP、DnBP、DiBP、BBP濃度 (中央値、(最小~最大)) は、それぞれ178 (28~2400)  $\text{ng}/\text{m}^3$ 、153 (35~7200)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、175 (37~4860)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、<LOD (<LOD~10)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ハウスダスト中DEHP、DnBP、DiBP、BBP濃度 (中央値、(最小~最大)) は、それぞれ、1700 (200~8000)  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、41 (2.7~1200)  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、12 (0.79~810)  $\mu\text{g}/\text{g}$ 、1 (<LOD~1500)  $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。各々は対数正規分布を示した (図(1)-8)。ハウスダスト中のDEHP、DnBP、DiBP濃度は既往の研究 (中央値で759、19.3、2.4、1.9)<sup>10)</sup>と比較して、ややDEHP、DnBP、DiBPはやや高値であったが、分析したハウスダストの粒径も異なるため、単純な比較はできない。

ハウスダスト中DEHP濃度、室内空气中のDEHP濃度、陰膳試料中DEHP量の関連を解析した (図(1)-9)。ハウスダストと室内空気濃度では、弱い正の相関が見られた (対数変換後にピアソンの相関分析、 $r = 0.251$ ) が、陰膳中DEHP量との有意な相関はなかった。



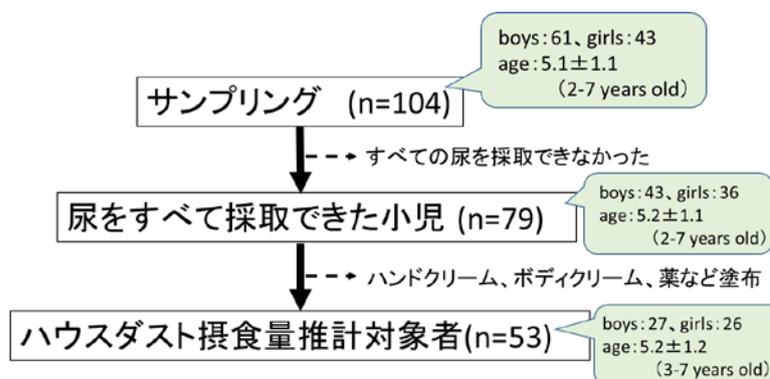
図(1)-8 陰膳試料中のDEHP量および室内空气中、ハウスダスト中DEHP濃度のヒストグラム



図(1)-9 陰膳試料中のDEHP量および室内空气中、ハウスダスト中DEHP濃度間の関連

#### 4-5) ハウスダスト摂取量推計

ハウスダスト摂取量調査は、家庭訪問をして試料を採取した104名のうち、尿採取が完全でなかった小児、調査日前日と当日にハンドクリームやボディクリーム、塗り薬などを皮膚に塗布した対象者を除く、53名を対象とした（図(1)-10）。当初はハンドクリームやボディクリームにはフタル酸エステル類が使用されていないと考えていたが、実際に対象者のクリーム等中のフタル酸エステル類を分析したところ、サブppmオーダーで含有していることが明らかとなった。塗布量や皮膚吸収率が不明であり、クリーム等からの摂取量を見積もることができないため、今回は除外することとした。



図(1)-10 ハウスダスト摂取量推計対象者

ハウスダストの摂取量の推計には、フタル酸エステル類のうちフタル酸ジエチルヘキシル（DEHP）を指標とした。対象とした53名の、尿中MEHP、MEHHP、MEOHP排泄量に基づき推計した1日のDEHP摂取量の中央値（最小値—最大値）を表(1)-5に示す。

表(1)-5 ハウスダスト摂取量推計対象者の尿中代謝物量に基づく推計DEHP摂取量

		Method 1*		Method 2*	
DEHP	MEHP	36 ± 64	(11-336)	66 ± 61	(11-319)
	MEHHP	73 ± 56	(19-305)	115 ± 88	(30-476)
	MEOHP	85 ± 58	(22-269)	117 ± 74	(31-370)

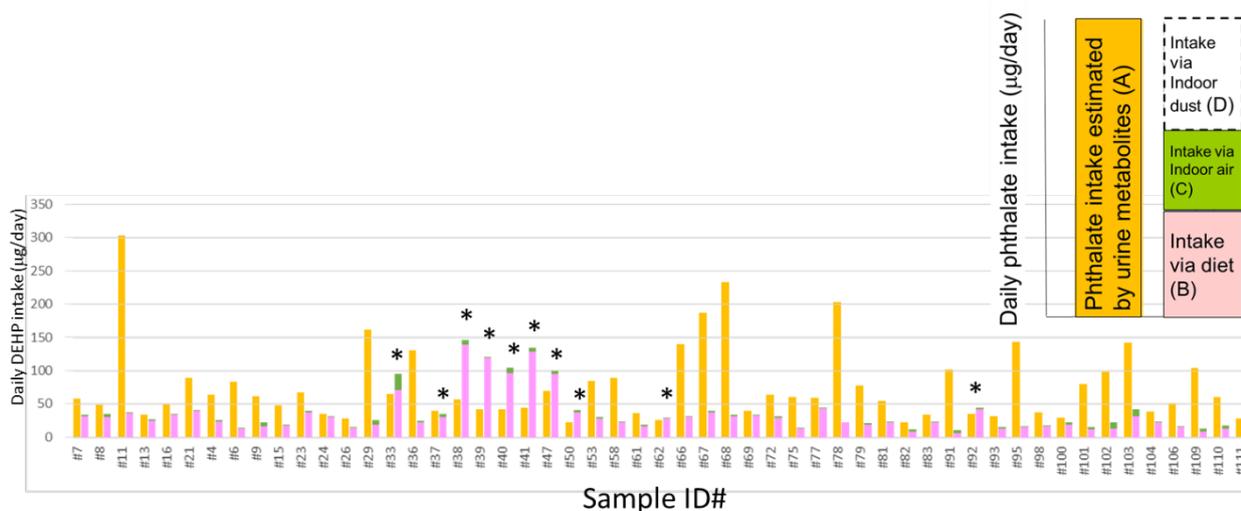
\*: Method 1はKoch (2005)の $F_{ue}$ に基づく推計値、Method 2はAnderson (2011)の $F_{ue}$ に基づく推計値

MEHP、MEHHP、MEOHPそれぞれから推計したDEHP濃度は、Koch (2005)の $F_{ue}$ を用いた推計値（表(1)-5中のMethod1）よりAnderson (2011)の $F_{ue}$ を用いた推計値（表(1)-5中のMethod2）の方が、高い傾向にあった。また、MEHP、MEHHP、MEOHPそれぞれに基づく推計値も異なるが、3つの値の平均値をハウスダスト摂取量推計に用いた。図(1)-\*にこの尿中代謝物に基づき推計したDEHP摂取量（図中の黄色いバー）と、食事経由の摂取量（図中の桃色のバー）・室内空気経由の摂取量足し合わせた摂取量とを比較した結果を示す。この差分がハウスダスト経由の摂取であるという仮定の下、ハウスダスト中DEHP濃度の結果からハウスダスト摂取量を推計した（表(1)-6）。これは、日本人子どものハウスダスト摂取量の最初のデータである。Method1とMethod2で推計値が若干異なるものの、US EPAのExposure Factors Handbookに記載されている推奨値<sup>11)</sup>と比較して、中央値は低めの値、95パーセンタイル値は同程度であった。

なお、図(1)-11中の星印(\*)は、食事経由の摂取量（図中の桃色のバー）・室内空気経由の摂取量足し合わせた摂取量が、尿中代謝物に基づき推計したDEHP摂取量を上回っているケースであり、本方法に

よるハウスダスト摂取量の推計ができなかった。これらは、食事試料中のDEHP濃度が他と比べて高く、分析時に同じバッチ内であったため、分析上の問題（コンタミネーションなど）が考えられた。

本手法の不確実性は、①試料採取の不確実性、②分析の不確実性、③DEHPの1日摂取量推計の不確実性、④食事と室内空気、ハウスダスト以外の曝露源の存在、があげられる。①については、今回の調査では、可能な限り摂取と排泄のタイミングを考慮した試料の採取を行ったが、フタル酸エステル類の摂取は、短時間に、単発的に起こるものではないため、摂取のタイミングと尿を採取したタイミングが必ずしも一致するとは限らない。②については、環境試料中のDEHP、尿中DEHP代謝物の分析はそれぞれに分析精度の問題がある。とくに食事試料中のDEHP分析では、食事時の濃度が低い、かつブランクコントロールが難しい。尿中のMEHP、MEHP、MEOHPの分析では、精度管理のため、QC (quality control) 尿を各分析バッチで分析をしているが、そのバッチ間の変動係数は、MEHHP、MEHP、MEOHPでそれぞれ13%、7%、6%であった。③については、尿中濃度から1日の摂取量に換算する場合、式1の $F_{VE}$ は成人の体内動態・排泄データに基づき設定されているため、小児とは異なる可能性があることに留意が必要である。④については、今回用いたハウスダスト推計法は、曝露源がハウスダストと食事と室内空気であることを仮定している。これら以外にも曝露源があった場合は、本研究におけるハウスダスト摂取量の推計値は過大評価となる。1つの可能性は、パーソナルケア製品経由である。パーソナルケア製品にもDEHPが含まれていることが判明したため、これらによる経皮吸収の可能性は可能な限り除外して解析を行った。さらに、今回の調査では、家屋内で最も長い時間を過ごす部屋として、リビングやダイニングなどで室内空気やハウスダストを摂取した。対象の小児が、リビング以外で過ごした時間（例えば、寝室、屋外、車内など）における呼吸器由来の摂取が反映されていない可能性もある。



図(1)-11 小児ごとの尿中代謝物に基づき推計したDEHP摂取量と、食事経由の摂取量室内空気経由の摂取量足し合わせた摂取量との比較結果  
\*は尿中代謝物に基づく推計値のほうが高かったケース

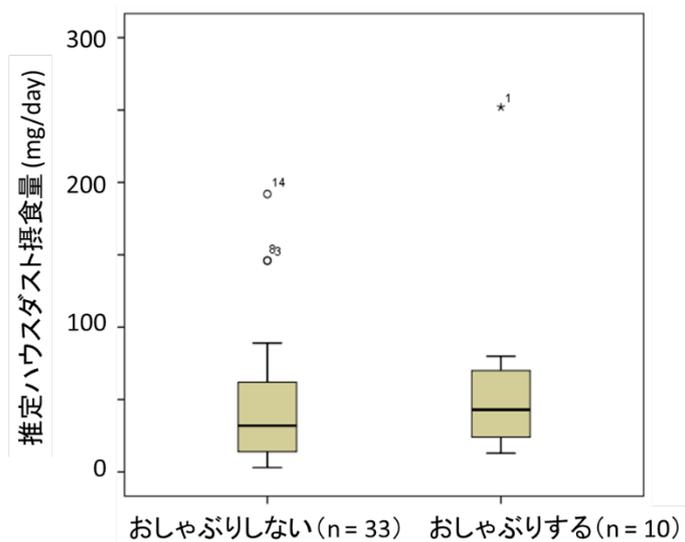
表(1)-6 ハウスダスト摂取量の推計値の中央値と95パーセンタイル値

	Method 1, n=43*1	Method 2, n=45*1	US EPA, 2011*2
中央値	23	34	60
95パーセンタイル値	107	144	100

\* 尿から推計<食事経由+室内空気経由であったケースを除く

\*2 US EPA (2011), Exposure Factors Handbookの推奨値

推計したハウスダスト摂取量について、質問票によって回答を得た、おしゃぶりの習慣の有無による差を調べた(図(1)-12)。統計的な有意差はなかったが(U-test,  $p=0.235$ )、おしゃぶりする小児の方がハウスダスト摂取量は大きい傾向があるように見える。ハウスダスト摂取量を推計できた小児のうち10名のみであったこと、また、おしゃぶりしない小児の摂取量ばらつきも大きかったことが、差が有意でなかった要因かもしれない。



図(1)-12 おしゃぶりの習慣の有無と推定ハウスダスト摂取量の比較  
統計的な有意差はなかった (U-test)

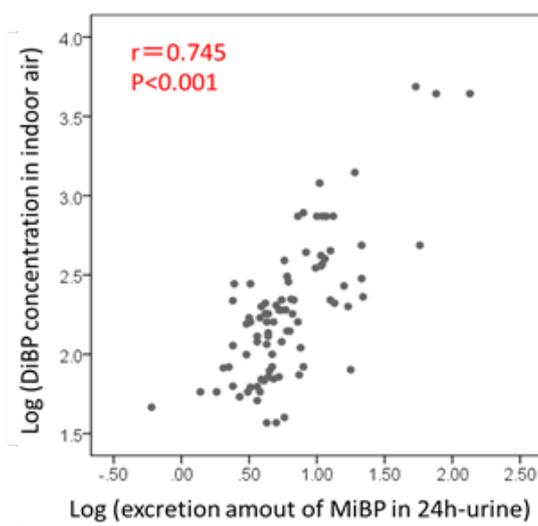
#### 4-6) 土壌摂取量推計

91名分の大便のうち、7名について推計を実施した。残りの試料は、今回検討した手法に課題が多いため、さらに検討をしてから実測をすることとした。7名が摂取する可能性のある土壌中の酸分解後の平均±SD(最小値~最大値)残渣濃度は、 $0.60 \pm 0.18$  ( $0.45 \sim 0.87$ ) g/gであった。砂を多く含む土壌が、残渣濃度は高い傾向にあった。大便を酸分解して残った平均±SD(最小値~最大値)残渣量は、 $0.0311 \pm 0.0243$  ( $0.0102 \sim 0.0686$ ) gであった。ここから式2に基づいて土壌摂取量を推計すると、幼稚園以外の土壌に基づく推計で $43 \pm 26$  ( $22 \sim 83$ ) mg/day、幼稚園土壌に基づく推計で $37 \pm 29$  ( $12 \sim 82$ ) mg/day、その平均値で $43 \pm 26$  ( $17 \sim 80$ ) mg/dayとなった。大便を $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ で分解した溶液は、黄色になり、ほぼ透明になった。しかし、試料によっては、テフロンビーカーの壁に、水にも酸にも不溶なものが生成した。残渣は、土壌を構成するケイ酸塩鉱物で、粒子状のものであると想定したが、分解し大便を酸分解して残った残渣には、目視で確認できる限り、油の塊のように浮遊するもの(遠心分離をしても浮くもの)、ふわふわとしたもの(遠心分離をすると沈むもの)など、ケイ酸塩鉱物以外の不溶なものが生成してしまうケースがあることが分かった。遠心分離をして浮くものについては、可能な限り取り除いた。今回推計した土壌摂取量は、過大評価である可能性が高い。一方で、過小評価の可能性として、テフロンビーカーやその後のろ過過程で用いるプラスチックの遠沈管の壁面に付着して回収しきれなかった部分に、ケイ酸塩鉱物が一緒に付着していた場合が考えられる。過酸化水素水による分解、水酸化カリウム水によるアルカリ分解の検討も実施したが、改善されなかった。本方法を用いることで土壌摂取量推計が可能である可能性は示すことができたが、今後本方法のさらなる改良が必要である。また、残渣を異なる分析法によって、土壌であるかを確かめる必要がある。

US EPAのExposure Factors Handbookの土壌摂取量の推奨値は、中央値 50 mg/day、upper percentileで200 mg/dayとされている。本課題における推計値が、過大評価の可能性が高いことを考慮すると、日本人の小児の土壌摂取量は、小さい可能性がある。

#### 4-7) フタル酸エステル類の曝露源に関する考察

本課題で得られた試料を用いて小児のフタル酸エステル類の曝露源を解析するため、24時間尿中フタル酸モノエステル量（尿中濃度×尿量、 $\mu\text{g}/\text{day}$ ）と、食事経由のフタル酸エステル摂取量（陰膳中濃度×陰膳重量、 $\mu\text{g}/\text{day}$ ）、室内空气中濃度（ $\text{ng}/\text{m}^3$ ）、ハウスダスト中濃度（ $\mu\text{g}/\text{g}$ ）とそれぞれ相関分析を行った（対数変換後にピアソン分析）。尿中MiBP量は、食事経由のDiBP摂取量（ $r = 0.43$ ）、ハウスダスト中DiBP濃度（ $r = 0.60$ ）と中程度の正の相関があった。室内空气中DiBP濃度（ $\text{ng}/\text{m}^3$ ）とは高い正の相関を示し（図(1)-13）、室内空氣が曝露に寄与している可能性が高いと考えられた。尿中MnBPは、ハウスダスト中DnBP濃度と弱い正の相関（ $r = 0.36$ ）、室内空气中DnBP濃度と中程度の正の相関（ $r = 0.58$ ）があった。食事試料のDnBPの検出率は20%と低く十分な解析ができなかった。一方、尿中MEHP量は食事経由のDEHP摂取量、室内空气中DEHP濃度、ハウスダスト中DEHP濃度との間に、いずれも有意な相関は見られなかったが、本課題で推計したとおり、ハウスダストの摂取量に個人差が大きいと考えられるため、尿中のMEHP量とハウスダスト中DEHP濃度との間には相関が見えなかったと考えられる。



図(1)-13 24時間尿中MiBP排泄量と室内空气中DiBP濃度との関連

#### 4-8) サブテーマ1のまとめ

小児の土壌、ハウスダスト摂取量を、土壌中のケイ酸塩鉱物やフタル酸エステル類を指標とした新規な手法を用いて、104名を対象に調査を行った。推定した日本人小児のハウスダスト摂取量は、中央値で29  $\text{mg}/\text{day}$ 、95パーセンタイル値で126  $\text{mg}/\text{day}$ であった。米国環境保護庁（US EPA）のExposure Factors Handbookの推奨値と比較したところ、中央値は本研究の推計値がやや低値であり、95パーセンタイル値は同程度であった。また推定した土壌摂取量は、17～80  $\text{mg}/\text{day}$ （ $n=7$ ）であった。これにより、従来のUS EPAの推奨値を用いて推計する手法に、科学的根拠を与えた。ただし、中央値を用いた推計では、過大評価の可能性があることから、日本独自の推奨値の設定が重要であることが示唆された。ハウスダスト以外の項目についても、日本独自の推奨値の科学的検討が必要であることが示された。

最後に、調査に協力くださったお子様、保護者の方々に深く感謝申し上げます。

## 5. 本研究により得られた成果

### (1) 科学的意義

#### ・新規のハウスダスト摂食量推計手法を提案

実測が不可能であるハウスダスト摂食量の推計について、フタル酸エステル類を指標とした新規の推計手法を構築した。世界的にも新規な手法で推計が可能であったことは、既往の異なる手法で推計された値とのバリデーションにおいても非常に重要である。

### (2) 環境政策への貢献

#### ・日本人小児のハウスダスト摂食量を推計

ハウスダスト経由の化学物質のリスク評価に必須であるハウスダスト摂食量について、初めて日本人小児のデータを得た。今後日本独自のハウスダスト摂食量推奨値を設定するための全国的な調査の必要性が示された。今後のハウスダストを介した化学物質の曝露評価やエコチル調査への活用が期待される。

#### ・日本人小児のフタル酸エステル類曝露について

フタル酸ジブチルについて、1割程度の小児で耐容1日摂取量を超過していることが判明した。高曝露の原因調査が喫緊の課題であることが示された。また、フタル酸ジブチルの室内空気中濃度と尿中フタル酸ジブチルの代謝物量との間には正の相関があり、室内空気が曝露源として重要であることが示された。高曝露の小児リスク低減対策に貢献できる。

#### <行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

#### <行政が活用することが見込まれる成果>

##### 1) 新規の土壌、ハウスダスト摂食量推計手法

実測が不可能である土壌やハウスダスト摂食量の推計について、土壌中のケイ酸塩鉱物や、フタル酸エステル類を指標とした新規の推計手法を構築した。この手法を用いて、全国的な調査を実施し、より代表性のある土壌、ハウスダストの摂食量データの蓄積に貢献する。

##### 2) 日本人の土壌、ハウスダスト摂食量データ

日本における小児の土壌、ハウスダストを介した化学物質の曝露評価や現在進行中のエコチル調査への活用が期待される。

## 6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

## 7. 研究成果の発表状況

### (1) 誌上発表

#### <論文(査読あり)>

特に記載すべき事項はない。

#### <その他誌上発表(査読なし)>

特に記載すべき事項はない。

### (2) 口頭発表(学会等)

1) 高木麻衣, 磯部友彦, 中山祥嗣, 吉永 淳, 化学物質の曝露評価における曝露係数一曝露係数調査の

紹介一. 日本分析化学会第66年会 (2017.9, 東京)

2) 【予定】高木麻衣, 磯部友彦, 岩井美幸, 中山祥嗣, 24 時間尿中の代謝物分析に基づく小児のフタル酸エステル類の曝露評価. 第27回環境化学討論会 (2018.5, 沖縄)

3) Takagi M., Isobe T., Iwai-Shimada M., Nakayama SF. Indoor dust ingestion rate for Japanese children. International Society of Exposure Science (ISES) 27th Annual Meeting (2017.10, USA)

5) 【予定】Takagi M., Isobe T., Iwai-Shimada M., Nakayama SF. Daily intakes of phthalates among Japanese children. International Society of Exposure Science (ISES) 28th Annual Meeting (2018.8 Canada)

### (3) 知的財産権

特に記載すべき事項はない

### (4) 「国民との科学・技術対話」の実施

特に記載すべき事項はない。

### (5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

### (6) その他

- 1) 国立環境研究所公開シンポジウム (主催: 国立環境研究所、29年6月16日 琵琶湖ホール、6月23日 メルパルクホール) にてポスター発表
- 2) 国立環境研究所一般公開 (29年7月\*日、参加者約500名) にて成果紹介

## 8. 引用文献

- 1) 環境省、土壌含有量調査に係る測定方法を定める件 (平成15年3月6日環境省告示第19号), <https://www.env.go.jp/water/dojo/law/kokuji/04.pdf>
- 2) 環境省、2000、土壌摂取量調査報告書
- 3) Moya and Phillips, 2014, J Exp Sci Environ Epidemiol, 24, 545-554
- 4) Koch et al., 2005, Arch. Toxicol. 79, 367-376
- 5) Anderson et al., 2011, Food Chem. Toxicol. 49 2022-2029
- 6) Kawahara et al., 2011, Risk Anal. 32 1595-1604
- 7) 芳賀・坂田、2007、健常幼児237名の早朝尿量ならびに24時間尿量の計測、日本栄養・食糧学会誌、60、213-220
- 8) 食品安全委員会、2013、2014、2015、<http://www.fsc.go.jp/senmon/kiguyouki/>
- 9) US EPA, Integrated Risk Information System, <https://www.epa.gov/iris>
- 10) Yu Ait Bamai et al., 2014, Sci Total Environ 153-163
- 11) US EPA, 2011, Exposure Factors Handbook, chapter 5

## II-2 製品使用にともなう化学物質曝露に関する研究

東洋大学

吉永 淳

平成27～29年度累計予算額：3,263千円（うち平成29年度：180千円）

予算額は、間接経費を含む。

### [要旨]

パーソナルケア製品（Personal Care Products; PCPs）とは、化粧水、日焼け止め、シャンプー、歯磨き粉などのスキンケア、化粧品、衛生用品等、自身の体のケア等に使用する製品であり、これらに含まれる化学物質への曝露を評価するには、PCPsの日常的な使用量、使用頻度、使用品目数の情報が不可欠である。しかし、日本において情報は限られている。本サブテーマでは、第一に妊婦を想定した成人女性のPCPsの使用実態の基礎的情報を得ること、第二に将来的に大規模な調査を可能にする簡易調査票を開発すること、第三に皮膚に塗布したPCP中防腐剤であるパラベン類をモデル物質とした皮膚吸収率の推計を行うことを目的とした。

成人女性を対象に、第一回PCPs使用実態調査を行い、1週間あたりのPCPsの使用品目数、使用量、使用頻度データを得た。また、その結果に基づいて、簡易調査票を作成した。さらに異なる対象者で第二回PCPs使用実態調査を行うとともに、開発した簡易調査票に回答してもらい、両者の推計結果を比較して簡易調査票のバリデーションを行った。一部修正が必要な点があったが、おおむね実用可能な簡易調査票が開発できた。PCPs中パラベンの皮膚吸収率の調査では、10名の女性に協力を得て、パラベン既知濃度の市販のボディクリームを就寝前に一定量塗布してもらい、尿中に排泄される量を計測することにより、体内へのパラベン類の吸収率を推計した。その結果、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベンの平均吸収率は、それぞれ、7%、4%、4%、2%であった。これらは、PCPsを介した化学物質曝露評価に活用できる。

### [キーワード]

パーソナルケア製品、簡易調査票、パラベン類、皮膚吸収率

#### 1. はじめに

パーソナルケア製品（PCPs; 化粧品、ボディクリーム、シャンプーなど）はわれわれが日常的に使用しているものであるが、製品中には多種多様な化学物質が使用されているために、われわれにとって定常的な化学物質曝露源となっている可能性がある。PCPsに含まれる化学物質の中には防腐剤や抗菌剤として用いられるパラベン類やトリクロサン等、人の健康に影響を及ぼす可能性が指摘されている化学物質も存在する。防腐剤の1つであるパラベン類には内分泌かく乱作用が認められており、我々の過去の疫学研究では、パラベンへの曝露と月経周期との間に関連があることが見いだされたり。胎児期の曝露による影響は明確でないが、環境省が実施している「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」でも曝露を評価すべき化学物質のひとつとして分析対象候補となっている。

PCP使用に伴う化学物質曝露による健康リスクを考える上で、また、PCPs中の化学物質を管理する上で、PCPsの使用量情報が不可欠である。とくにPCPs中の化学物質管理は、国際的にも重要な課題として認識されており、米国、ヨーロッパ、中国、韓国などの国では、すでにPCPs使用量の調査が進められている。しかしわが国においてこうした情報はきわめて限られている。PCPsの使用は、人々の属する文化圏や個人の嗜好に影響されると考えられ、わが国独自の調査が必要である。

#### 2. 研究開発目的

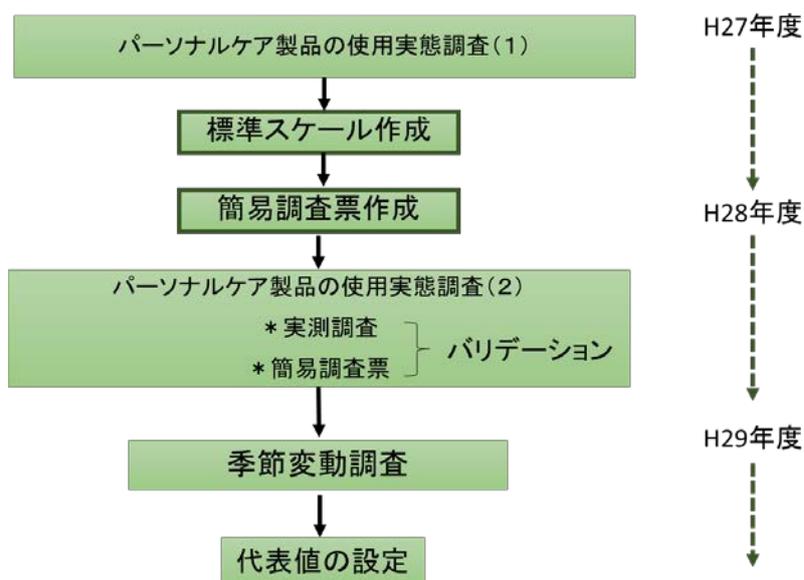
妊娠期の妊婦のPCPs使用による化学物質の曝露評価に資するため、妊婦を想定した成人女性のPCPs使用に関する曝露係数を設定することを目指している。本サブテーマは、1) 成人女性のPCPs使用実態

を把握し、使用量等のデータセットを作成すること、2) 将来的にPCPs使用に関する曝露係数データを定期的な更新を可能にするPCPs使用量調査の簡易調査票を開発すること、3) PCPs中に含まれるパラベン類の皮膚吸収率を推計することを目的とした。

### 3. 研究開発方法

#### 3-1) PCPs使用実態調査と簡易調査票開発の概要

サブテーマ2のパーソナルケア製品（以下、PCPs）の使用実態調査と使用量等のデータセットの作成、および簡易調査票開発の流れを、図(2)-1に示す。第1回PCPs使用実態調査（使用しているPCPsのリストアップと、使用量の実測を行うもの）を行い、基礎的データを収集後、その結果に基づき、簡易調査票を作成した。また、第2回PCPs使用実態調査において、実測データと簡易調査票による結果とを比較して簡易調査票のバリデーションを行った。さらに、個人内における季節変動の有無を確認する調査を行い、最終的に第一回および第二回の実測データを集計し、現時点でのPCPs使用に関する曝露係数データのデータセットを作成した。さらに、PCPs曝露評価において重要なパラメータであるパラベン類（PCPs中の防腐剤としてよく用いられる物質）の皮膚吸収率の推計も行った。



図(2)-1 PCPs使用実態調査と簡易調査票開発の概要

#### 3-2) 第1回PCPs使用実態調査

胎児期の母親の使用するPCPs由来の化学物質曝露を想定し、調査の同意の得られた、主に首都圏に在住する成人女性のべ72名（妊婦を含む）を対象にPCPs使用の実態調査を行い、そのうち67名の回答を得た。対象者の平均年齢は、 $36.4 \pm 7.8$ 歳であった。調査は任意の1週間とし、期間内に使用したPCPs（メイク用品、スキンケア用品、ボディケア用品、バス用品、衛生用品、その他）の製品名、メーカー名、商品名、使用頻度、使用量を図(2)-2に示す調査票に記入してもらった。使用量は、使用するPCPsの使用前後の重さを計測し、その差分を使用量とした。重量計測には、最小メモリが0.1 g、2 kgまで測定可能なミニスケール（アズワン、MS-2000）を用いた。対象者には、調査期間中の任意時間の尿（スポット尿）をポリプロピレン容器に採取してもらった。尿はあらかじめ保冷した保冷剤とともに、常温の宅配便にて送付してもらった。この実態調査対象者のうち23名分の、それぞれ使用量の多い上位3製品を購入し、パラベン分析に供した（結果はサブテーマ3に記載）。なお、本調査は、国立環境研究所、東京大学、東洋大学、協力病院（産婦人科）の倫理審査を受けて実施した。

①

パーソナルケア製品使用実態調査票

この用紙には、メイク用品の記入をお願いします。メイク用品とは、メイク用を使用するあらゆるものを指します。

製品名	メーカー名	商品名	計測開始日						計測終了日					
			月	日	曜日	日	曜日	日	曜日	日	曜日	日	曜日	
			製品の重さ	使用回数	使用回数	使用回数	使用回数	使用回数	使用回数	使用回数	製品の重さ			

図(2)-2 PCPs使用実態調査票

3-3) 簡易調査票の開発

平成27年度に実施したPCPs 使用実態調査の結果から、図(2)-3に示すような簡易調査票を開発した。製品の種類（化粧水、歯磨き粉、シャンプーなど）ごと、また製品の形状（水状、乳状、オイルなど）ごとに、1回の使用量を視覚的に判断する標準スケールを作成し、選択してもらう形とした。各簡易スケールの量は、第1回実態調査において、各項目の1回あたりの使用量の最小値、25パーセント値、50パーセント値、75パーセント値、95パーセント値、最大値を参考に決定した。さらに、週に何回使用するか記入してもらい、週に何グラム使用するか計算できるようにした。化粧品のうち、アイシャドウ、口紅、アイブローなど、1回の使用量の個人差が大きい項目は、1週間に使用する回数のみを回答してもらった。開発した簡易調査票は、A4用紙9ページ程度で、回答には10~15分くらい要するが、実際に使った量を秤で測定するよりは、はるかに簡易である。

2. スキンケア製品

①化粧水を使用していますか

はい  いいえ

1回あたりの使用量はどのくらいですか。  
ご使用の製品の形状にあわせて、1回の使用量に近い写真を選択してください。  
また、この製品の使用頻度を教えてください。複数製品使用の場合は、それぞれ回答ください。

(1)水状

・1回あたりの使用量



・それは週に何回つかいますか。

\_\_\_\_\_ 回 / 週

(2)エマルジョン/乳状

・1回あたりの使用量



・それは週に何回つかいますか。

\_\_\_\_\_ 回 / 週

(3)ミスト

該当する場合はチェックをいってください

・1回あたりの使用量 当てはまる数値を記入してください

・それは週に何回つかいますか。

\_\_\_\_\_ プッシュ / 回  
\_\_\_\_\_ 回 / 週

(4)スプレー

該当する場合はチェックをいってください

・1回あたりの使用量 当てはまる数値を記入してください

・それは週に何回つかいますか。

\_\_\_\_\_ 秒 / 回  
\_\_\_\_\_ 回 / 週

図(2)-3 簡易調査票の一部

表(2)-1 簡易調査票の項目と構成

大分類	項目(29項目)	ページ数
1. 化粧品	アイシャドウ、アイブロウ、アイライナー、コンシーラー、チーク、口紅、マスカラ、リップクリーム、化粧下地、ファンデーション	2
2. スキンケア製品	化粧水、乳液、美容液、その他保湿クリーム、顔パック	2
3. ボディケア製品	ボディークリーム/ボディローション、ハンドクリーム、日焼け止め、ネイルケア	2
4. バス・衛生用品	クレンジング、洗顔料、ボディソープ、シャンプー、リンス/コンディショナー、トリートメント(リンス・コンディションとは別に)、入浴剤、マウスウォッシュ、制汗剤/シート、石鹸	3

### 3-4) 簡易調査票のバリデーション (第二回PCPs使用実態調査)

調査の同意の得られた関東地方在住の成人女性62名を対象にPCPs使用の実態調査を行い、そのうち56名の回答を得た。有効回答の対象者の平均年齢は、 $31.1 \pm 11.4$ 歳であった。実態調査内要は第一回実態調査と同様であるが、同時に本簡易調査票にも回答してもらった。実測による使用量などの結果と、簡易調査票より推計された使用量等を比較することによって、簡易調査票のバリデーションを行った。

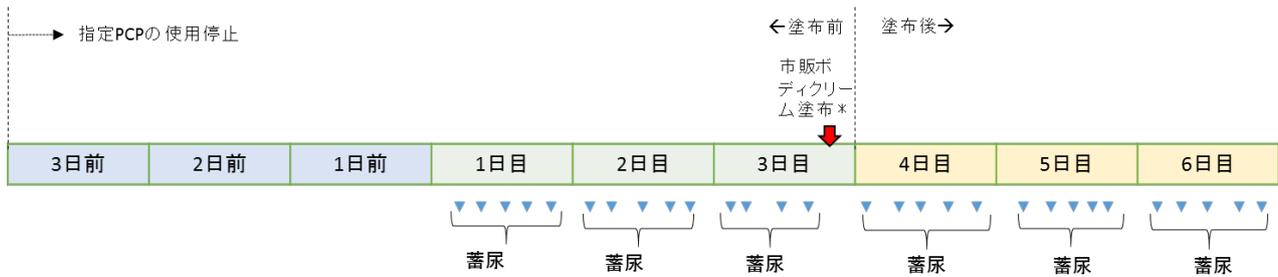
### 3-5) 季節変動の解析

平成28年度冬季(1~3月)にPCPs使用実態調査を行った対象者のうち20名について、平成29年度夏季(7~9月)に再度同調査票に記入をしてもらい、PCPs使用実態の季節間差を調べた。平成27年度に同様の予備的な2回調査を行った4名の対象者のデータも加え、使用製品品目数、製品使用量、製品使用回数について、メイク用品、スキンケア用品、ボディケア用品、バス用品、衛生用品の分類ごと及びそれらの総計について季節間の差を調べた。統計解析には、SPSS ver 19 用いた。

### 3-6) パラベン類皮膚吸収率調査

パラベン皮膚吸収率調査は、既報(白井, 2011)<sup>2)</sup>に従って行った。平成28年12月から平成29年2月の間に、22、23歳の女性10名に、パラベン既知濃度の市販のボディークリームを就寝前に5 gを塗布してもらい、尿中に排泄される量を計測することにより、体内への吸収率を推計した。調査のスケジュールを図(2)-4に示す。調査開始前に使用中のPCPs製品を聞き取り、パラベンを含む製品の使用を3日前から調査終了まで停止してもらった。1日目から3日間をバックグラウンド期とし、3日目の就寝前にボディークリームを塗布してもらった(塗布後は次のシャワー等まで塗布されたままである)。さらに4日目から6日目も蓄尿してもらった。バックグラウンド時期のパラベン排泄量と塗布後のパラベン排泄量から、パラベンの皮膚吸収率を次の式(2)-1で推計した。今回塗布したボディークリームは市販のものであり、使用量5 gも一般的な使用量と比較しても同等である。また、塗布位置は指定せず、腕や足、背中等に塗ってもらった。尿は2Lのポリビンに保冷しながら保管し、1日分の蓄尿後、重量を計測、一部を $-20^{\circ}\text{C}$ で冷凍し、分析に供した。なお、パラベン皮膚吸収率調査についても、国立環境研究所、東洋大学の倫理審査を受けて実施した。

尿中パラベンとして、パラヒドロキシ安息香酸(pHBA)、メチルパラベン(MP)、エチルパラベン(EP)、n-プロピルパラベン(PrP)、n-ブチルパラベン(BuP)を分析した。尿に内部標準物質(各化合物の13C体)、サルファターゼ入りのグルクロニダーゼ( $\beta$ -glucuronidase Type H-1 from *Helix pomatia*)を添加した後、 $37^{\circ}\text{C}$ の水浴で16時間脱抱合操作を行い、疎水性相互作用の固相抽出カートリッジ(Sep-Pak Vac tC18, Waters)で前処理を行った。溶出後は50%メタノール水に転溶し、高速液体クロマトグラムタンデム質量分析計(LC-MS/MS、LCMS-8050、島津製作所)で測定を行った。移動相は、0.1%酢酸水とメタノールを用いた。



図(2)-4 パラベン類皮膚吸収率の調査スケジュール

$$\text{皮膚吸収率} = \frac{\text{パラベン排泄量} - \text{バックグラウンド排泄量}}{\text{パラベン塗布量 (含有量} \times \text{塗布量)}}$$

式(2)-1

#### 4. 結果及び考察

##### 4-1) PCPs実態調査結果

第1回と第2回のPCPs使用実態調査の結果を集計したものを、表(2)-2~4に示す。また、章末に小項目ごとの詳細な集計結果を示す。1-2回あわせた対象者の平均±SD (Min-Max) 年齢は、34.0±10.0 (18-61) 歳であった。

表(2)-2 使用品目数 (回/週)

	n	平均*	最小	パーセンタイル					最大
				5	25	50	75	95	
化粧品	123	7.6	0	0	5	8	10	15	30
スキンケア用品	123	3.6	0	1	2	3	5	7	15
ボディケア用品	122	1.6	0	0	1	1	2	4	7
バス用品	122	4.5	1	2	3	5	5	7	12
衛生用品	121	2.3	1	1	1	2	3	5	8
合計	121	18.8	4	9	14	19	23	33	43

\*使用していない人の使用品目数は0として平均値を算出した。

表(2)-3 使用量 (g/週)

	n	平均*	最小	パーセンタイル					最大
				5	25	50	75	95	
化粧品	123	3.0	0	0	0.9	2.0	3.3	9.8	29.0
スキンケア用品	123	27.3	0	3.6	11.8	19.1	35.4	84.5	103.0
ボディケア用品	122	12.2	0	0	0.4	4.9	17.2	45.2	105.0
バス用品	122	119.0	5.5	20.1	68.9	106.4	150.0	268.2	346.7
衛生用品	121	31.8	0.1	1.4	7.6	15.1	35.6	140.3	246.5
合計	121	192.7	21.5	50.2	111.8	179.5	248.9	396.6	569.9

\*使用していない人の使用量は0として平均値を算出した。

表(2) -4 使用回数 (回/週)

	n	平均*	最小	パーセンタイル					最大
				5	25	50	75	95	
化粧品	123	46.3	0	0	23.0	43.0	67.0	94.4	134
スキンケア用品	123	37.3	0	7.0	24.5	33.0	47.3	83.4	168
ボディケア用品	122	11.4	0	0	2.0	7.0	16.5	35.9	51
バス用品	122	31.4	2	12.3	21.0	32.5	38.0	56.3	67
衛生用品	121	33.4	1	7.0	14.0	27.5	41.0	93.8	144
合計	121	159.0	35	59.0	118.8	156.0	189.5	275.6	346

\*使用していない人の使用回数は0として平均値を算出した。

#### 4-2) 簡易調査票のバリデーション

バリデーションにあたり、次の項目について検討を行った。①実際に使用している製品が網羅できているかどうか、②標準スケールは適切であったか、③回答状況、④使用率が調査票と実測で一致するかどうか、⑤使用量が調査票と実測で一致するか

##### ① 実際に使用している製品が網羅できているか

実測調査で使用されていた製品の項目のうち、簡易調査票にはなかった項目を表(2)-5に示す。使用率10%以上の項目については、簡易調査票が網羅しており、問題ないと判断した。使用率とは、調査対象者のうち使用している割合で、週に1回でも使った場合は、使用したと扱う。

表(2)-5 対象者が使用したパーソナルケア製品のうち簡易調査票には設定していない項目

大分類	簡易調査票にない項目
化粧品	マスカラ下地・二重まぶた化剤・マニキュア
スキンケア製品	ピーリング・まつげ美容液
ボディケア製品	頭皮用美容液

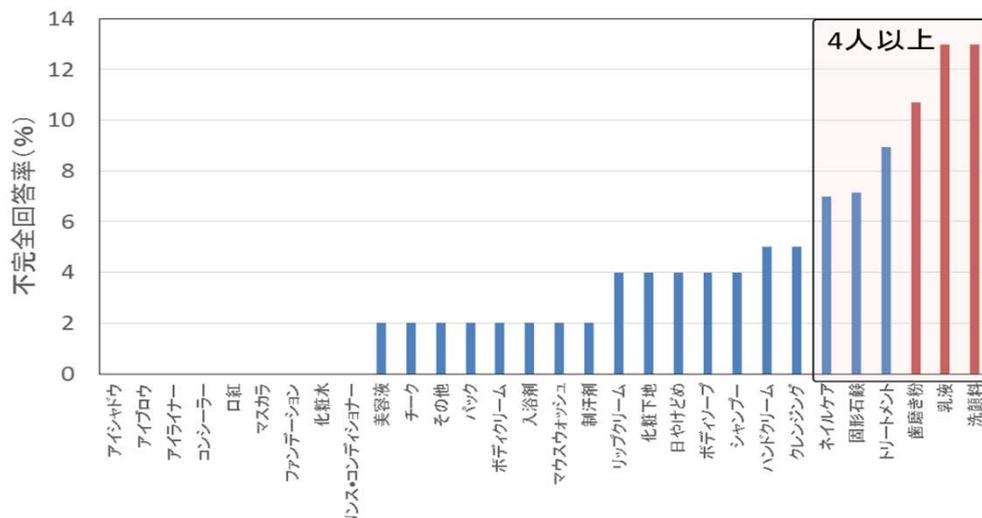
##### ② 標準スケールは適切であったか

各項目の1回あたりの使用量を示す標準スケールの最大値より、実際の1回あたりの使用量の方が多かった人が4人以上いた項目は、化粧水(4名)、ボディクリーム(7名)、ハンドクリーム(5名)、クレンジング(4名)、洗顔料(4名)、ボディソープ(4名)、シャンプー(10名)、コンディショナー(6名)であった。これらについては、最大スケールの見直しが必要であると考えられ、標準スケールを追加した。

##### ③ 回答状況

項目ごとの不完全回答率(簡易調査票の項目のうち回答がなされていない項目)を図(2)-5に示す。4人以上不完全な回答があった項目は、ネイルケア、固形石鹸、トリートメント、歯磨き粉、乳液、洗顔料であった。これら考えられる要因として、使用していない項目であったために飛ばしてしまった、調査票が見つらく、読み飛ばしてしまった、使用している製品がどの項目に当てはまるのかの判断に迷い、記入できなかった、もしくは記入し忘れた、ということが考えられる。これらに対応するためには、より調査票を見やすくする工夫が必要と同時に、項目の判断を容易にする工夫が必要である。分類について、BBクリームはファンデーションに、CCクリームは化粧下地に、リップグロスに口紅に、固形石鹸は洗顔専用の場合は洗顔料に回答する、など、簡易調査票にない項目あるいはわかりにくい項目の分類先を簡易調査票の表紙に明示するようにし

た。



図(2)-5 簡易調査票の回答における不完全回答率\*  
\*記入漏れがあった割合

#### ④ 使用率の比較

表(2)-6に簡易調査票と実測調査の使用率（週に1回でも使用している人の割合）と比を示す。比は1.0から1.4に収まっており、良好であると考えられたが、簡易調査票が使用率を高く推計する傾向があった。特に差が大きかった化粧下地、乳液、ハンドクリームについては、両者の差は、項目の分類が不明確な製品（下地兼ファンデーションといった製品など）の使用や、実測調査の場合の製品リストアップ漏れなどが考えられた。以上を改善するため、各項目の分類を明確に記しておくこととした。

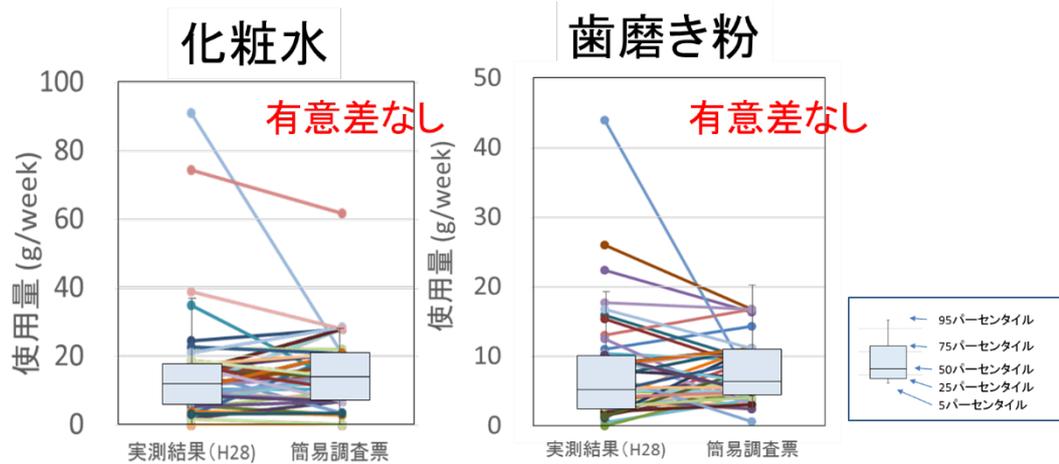
表(2)-6 各項目における使用率の違い

項目(例)	簡易調査票	実測調査	簡易調査票/実測(比)
化粧下地	72	51	1.4
ファンデーション	86	78	1.1
チーク	63	54	1.2
リップクリーム	86	66	1.3
化粧水	93	88	1.1
乳液	58	41	1.4
ボディクリーム	62	60	1.0
ハンドクリーム	81	47	1.7
クレンジング	82	64	1.3
洗顔料	84	76	1.1
歯磨き粉	100	98	1.0
シャンプー	100	100	1.0

\* 週1回以上使っている人の割合(%)

#### ⑤ 使用量の違い

1週間の使用量の実測と、簡易調査票による推計の1週間あたりの使用量を比較した（図(2)-6、表(2)-7）。化粧下地とハンドクリームについて、有意な差があった。図(2)-7に、有意差がなかったボディクリームと、有意差があった化粧下地についてのBland-Altman plotを示す。ボディクリームと化粧下地の両方、使用量が多くなるほど、バラツキが大きくなったが、化粧下地はプロットが下方に偏っていることがわかった。これは、系統的に簡易調査票の推計量が高くする要因が存在することを示す。作成した標準スケールが適切でない可能性があるため、改善が必要である。



図(2)-6 項目ごとの使用量の比較

プロットは1人1人の使用量の違いを示しており、箱ひげはパーセンタイル値等を示す。

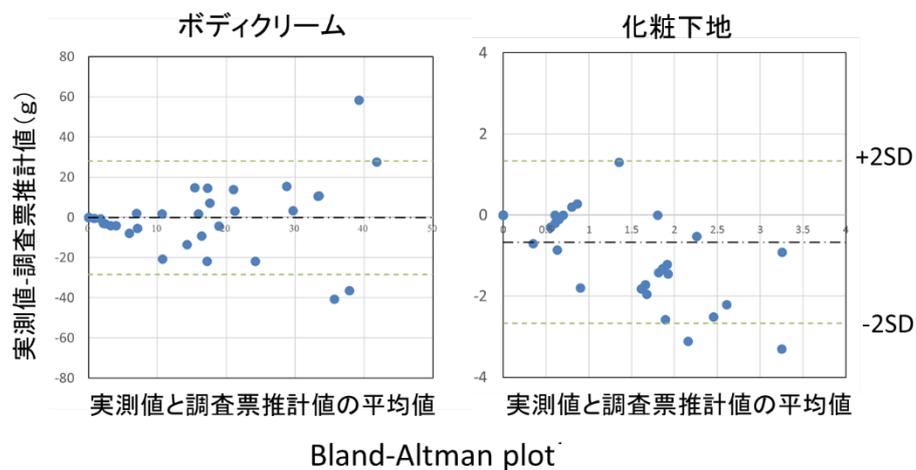
比較には、対応のある検定（ノンパラメトリック）を行った。

表(2)-7 簡易調査票による推計値と実測値の比較

項目 (例)	有効回答	推定値と実測値の差の検定
化粧下地	45	++
化粧水	42	
乳液	43	
ボディクリーム	50	
ハンドクリーム	34	++
歯磨き粉	48	
クレンジング	35	
洗顔料	37	

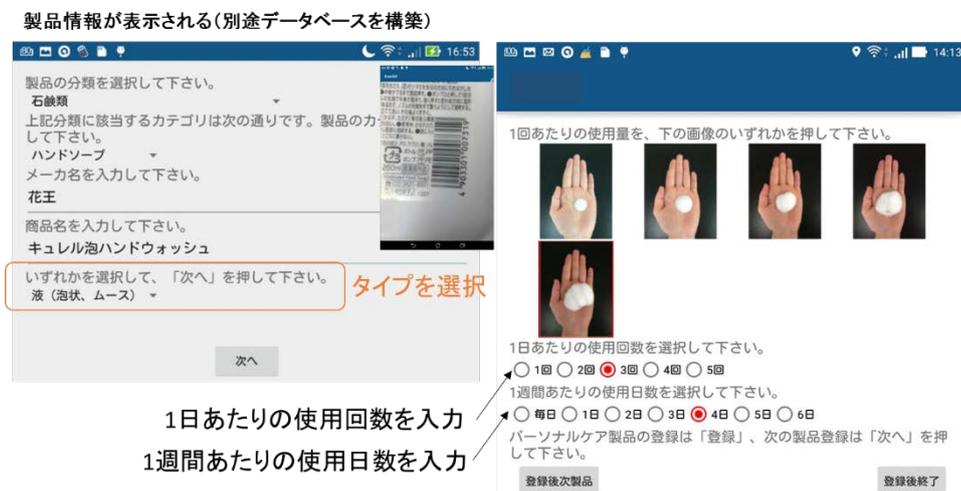
++有意差あり（対応サンプルによる有意差検定、ノンパラメトリック）

有効回答：項目の使用が一致している場合

図(2)-7 Bland-Altman plot<sup>3)</sup>

## ⑥ 簡易調査票のWeb版、アプリ版の検討

現在は紙媒体の簡易調査であるが、大規模調査をさらに安価に実施するため、Web版およびアプリ版の調査票を開発中である。図(2)-8にアプリ版の一部を示す。製品バーコードをカメラ機能で読み込むことで、製品名を入力する作業を省くことができるが、バーコードがすでに破棄された使用中の製品も多いこと、製品情報を整理したデータベースを別途準備する必要があること、スマートフォンの画面では画像が小さくなってしまふことなどが課題である。



図(2)-8 簡易調査票アプリ版の試作

#### 4-3) 季節変動の調査

夏季と冬季でPCPs分類ごと及びそれらの総計について使用製品品目数、製品使用量、製品使用回数を比較した結果を、表(2)-8~11に示す。どの項目についても、夏季と冬季の間で有意な差はなく、また、両季節間で有意な正の相関関係が見られた(図(2)-9)。なお、外れ値を示した対象者1名を除外すると、使用品目数・製品使用量・製品使用回数の総計に関する冬季・夏季の間の回帰直線の傾きは1に近かった。このことは人々のPCPs使用実態には、もっとも気候の異なる夏冬間で差がないことを示しており、今後より大規模に調査を行うにあたり、季節という要因は考慮に入れずに調査を行ってよいことが示唆された。

表(2)-8 夏・冬総使用の中央値比較 (各24名)

	夏 (8-9月)	冬 (1-2月)	Signed rank test
年齢	33.4	33.8	-
週間使用品目数	19.0(5-57)	19.5 (4-43)	NS
週間総使用量 (g/week)	181.8(67.7-1036.7)	184.3(51.0-395.3)	NS
週間使用回数	154.4(46-300)	162.0 (39-295)	NS

表(2)-9 表(2)-\* 夏・冬の化粧品使用の中央値比較 (各24名)

	夏 (8-9月)	冬 (1-2月)	Signed rank test
週間使用品目数	9.0 (0-19)	8.0 (0-20)	NS
週間総使用量 (g/week)	2.7 (0-11.9)	2.1 (0-13.1)	NS
週間使用回数	55.0 (0-94)	45.5 (0-134)	NS

表(2)-10 夏・冬のスキンケア製品使用の中央値比較 (各24名)

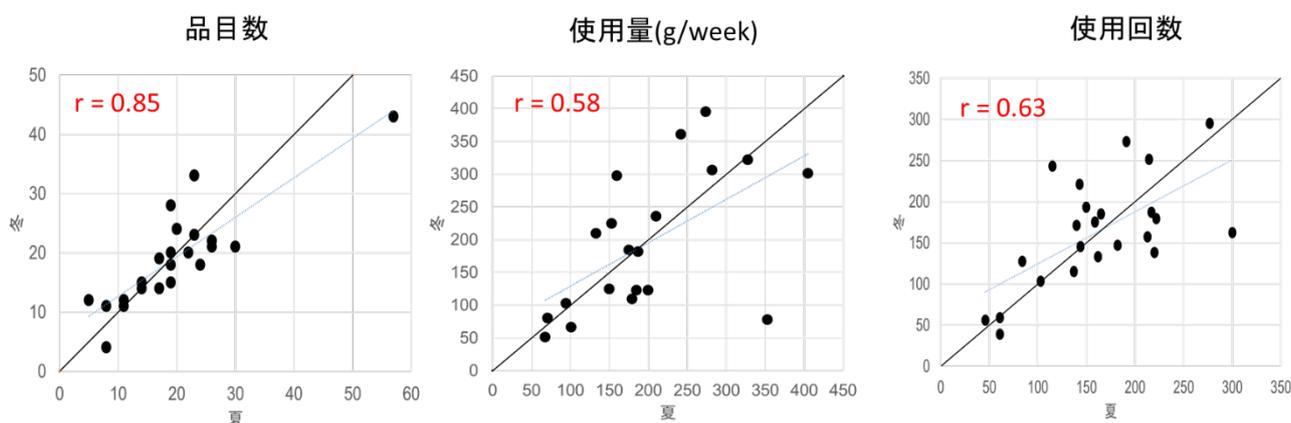
	夏 (8-9月)	冬 (1-2月)	Signed rank test
週間使用品目数	1.0 (0-4)	1.0 (0-7)	NS
週間総使用量 (g/week)	4.5 (0-12.7)	7.4 (0-55.5)	NS (p = 0.06)
週間使用回数	6.5 (0-26)	7.0 (0-42)	NS

表(2)-11 夏・冬のボディケア製品使用の中央値比較 (各24名)

	夏 (8-9月)	冬 (1-2月)	Signed rank test
週間使用品目数	5.0 (2-20)	4.0 (2-7)	NS
週間総使用量 (g/week)	123.9 (46.0-525.5)	114.0 (44.3-281.0)	NS
週間使用回数	32.5 (12-64)	33.0 (14-58)	NS

表(2)-12 夏・冬の衛生製品使用の中央値比較 (各24名)

	夏 (8-9月)	冬 (1-2月)	Signed rank test
週間使用品目数	2 (1-6)	1.5 (1-4)	NS
週間総使用量 (g/week)	15.9 (2.7-486.5)	11.1 (0.5-145.8)	NS
週間使用回数	19.0 (7-102)	17.0 (7-53)	NS



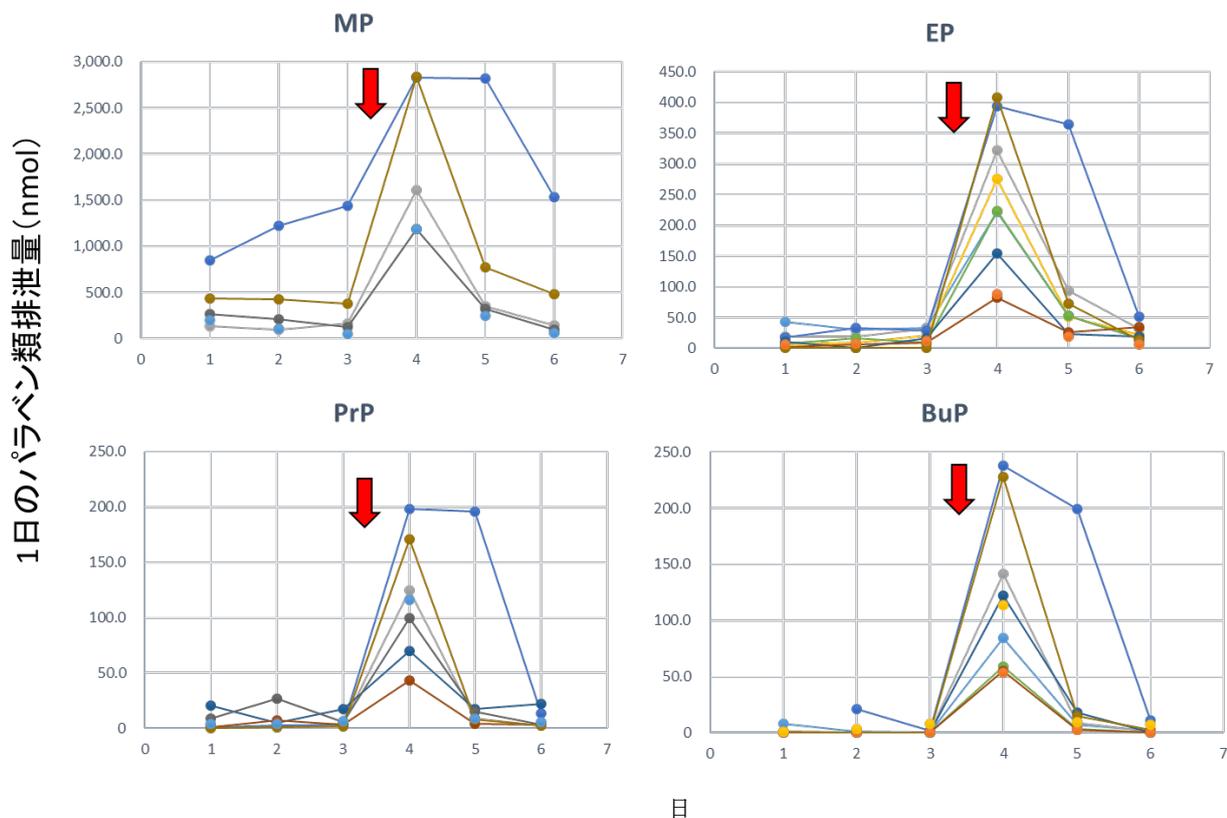
図(2)-9 品目数、使用量、使用回数の夏と冬の関係

## 4-4) パラベンの皮膚吸収率調査

皮膚吸収率調査期間における1~6日間の24時間尿中のメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン濃度変化を図(2)-10に示す。このようにバックグラウンド期間(1~3日目)で低く、4~5日目で上昇し、6日目にバックグラウンド程度に下がるという傾向を示した。これは、塗布したパラベン類は、大部分は24時間以内に排泄されていることを示している。塗布後のパラベン排泄量(4~6日目の合計値)が、バックグラウンド期間(1~3日目の合計値)の排泄量の2倍以上ある対象者について推計を行った。式(2)-1の推計式に基づき、それぞれのパラベン類の皮膚吸収率を推計した結果を表(2)-13に示す。皮膚吸収率は、MP>EP>PrP>BuPの順に大きく、分子量の大きさを考慮すると、妥当である。MPは、バックグラウンド期にも曝露している対象者が多く、4名しか推計できなかった。

今回は、MP、EP、PrP、BuPの代謝物であるpHBAも分析したが、すべての対象者において、バックグラウン

ド期と塗布後期間で排泄量の差がなかった。これは、塗布したPCPs以外から（たとえば食品など）のpHBA摂取の可能性があり、考慮することが困難であった。よって、今回の推計値はpHBAに代謝されたパラベン量を含まないため、吸収率を過小評価していることになる。この点は、同位体ラベルを用いたトレース実験を実施することで、pHBAへの代謝を加味したより正確な吸収率を推計することができると考えられる。また、塗布部位によって吸収率が変わることは、薬物動態の分野では知られている<sup>4)</sup>。個人内の変動が大きかったのは、塗布部位の違いや皮膚の状態にも関連することが考えられる。



図(2)-10 パラベン類皮膚吸収率調査期間の1日のパラベン類排泄量の経時変化  
赤い矢印は、パラベン含有のPCPsを塗布したタイミング。

1～3日目バックグラウンド期、4～6日目塗布後期間

表(2)-13 推計した皮膚吸収率 (%)

ID	MP	EP	PrP	BuP
#10001	4	3	3	1
#10002	-	1	-	1
#10003	6	5	4	2
#10004	-	5	-	2
#10005	13	11	11	5
#10006	-	4	-	1
#10007	-	2	2	2
#10009	-	2	1	1
#10010	4	-	2	-
#10011	10	7	5	3
平均値	7	4	4	2

皮膚吸収率 (%) = (塗布後期間のパラベン類排泄量の合計 - バックグラウンド期のパラベン排泄量の合計) / (塗布したPCPs中パラベン類濃度 × 塗布量 (5g)) × 100

#### 4-5) サブテーマ2のまとめ

妊娠期の曝露(胎児の曝露)を想定し、成人女性の1週間あたりのPCPs使用の実測調査によって、使用品目数、使用量、使用頻度の分布データを得た。また、実測調査の分布データに基づいて視覚的に1回あたりの使用量を選択する標準スケールを用いた簡易調査票を開発した。さらに異なる対象者で同様にPCPs使用実態調査を行うとともに、開発した簡易調査票に回答してもらい、両者の推計結果を比較して簡易調査票のバリデーションを行った。一部修正が必要な点があったが、おおむね実用可能な簡易調査票が開発できた。PCPs中パラベンの皮膚吸収率の調査では、10名の女性に協力を得て、パラベン既知濃度の市販のボディクリームを就寝前に一定量塗布してもらい、尿中に排泄される量を計測することにより、体内への吸収率を推計した。これらは、PCPsを介した化学物質曝露評価に活用できる。

### 5. 本研究により得られた成果

#### (1) 科学的意義

- ・ パーソナルケア製品使用に伴う化学物質曝露の推計には不可欠な曝露係数であるが、わが国でパーソナルケア製品の使用実測調査はされてこなかった。本調査では、わが国で初めて成人女性のパーソナルケア製品の使用実態調査を実施し、成人女性のパーソナルケア製品の使用品目、使用頻度、使用量の分布データを得た。これらの情報を元に、今後パーソナルケア製品中の化学物質濃度情報から、製品使用に伴う当該化学物質の曝露量の推定を行うことが可能になり、曝露評価の精緻化が期待される。

#### (2) 環境政策への貢献

- ・ パーソナルケア製品使用量について、本課題で開発した簡易調査票を基にさらに多くの人を対象とした調査を実施することにより、日本人のパーソナルケア製品使用量のデータベース化が可能になった。パーソナルケア製品中の化学物質管理は、国際的にも重要な課題と認識されているところであるが、種類が多く、使用パターンも多岐にわたることから、使用量調査が困難であった。これを、簡易かつ安価に、大規模で行うことができる調査法を開発したことは、国内外の化学物質管理行政に大きく貢献する。
- ・ パーソナルケア製品のうち、シャンプーや石鹸類等は、使用によって生活廃水とともに環境中に流出する可能性がある。これらパーソナルケア製品に含まれる化学物質(パラベン、トリクロサン、シロキサンなど)について、本課題で得られたパーソナルケア製品使用品目や使用量のデータを用いることで、家庭からの流出量を推計することができる。

#### <行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

#### <行政が活用することが見込まれる成果>

##### 1) 簡易調査票

開発した簡易調査票を用いて定期的に大規模調査を実施することで、パーソナルケア製品使用に関する曝露係数を整備、更新していくことが可能になる。

##### 2) パーソナルケア製品の曝露係数データ

得られたパーソナルケア製品使用に関する曝露係数データを活用することで、パーソナルケア製品使用に伴う化学物質の曝露評価を精緻化することが可能になり、パーソナルケア製品中の化学物質管理に大きく貢献する。

### 6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

## 7. 研究成果の発表状況

### (1) 誌上発表

#### <論文(査読あり)>

特に記載すべき事項はない。

#### <その他誌上発表(査読なし)>

特に記載すべき事項はない。

### (2) 口頭発表(学会等)

1) 吉永淳、飴田玲伽、西浜柚季子、早乙女智子、中山祥嗣、高木麻衣、成人女性のパーソナルケア製品使用実態調査、第86回日本衛生学会(2016, 5 旭川)

2) 高木麻衣、吉永淳、磯部友彦、中山祥嗣、パーソナルケア製品使用量の簡易調査票の開発、第26回環境化学討論会(2017.6, 静岡)

### (3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

### (4) 「国民との科学・技術対話」の実施

特に記載すべき事項はない。

### (5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

### (6) その他

特に記載すべき事項はない。

## 8. 引用文献

1) Nishihama et al., 2016, Reproductive Toxicology, 63 107-113

2) 白井、2011、博士論文(東京大学)

3) 下井、2011 理学療法学、26 451-461

4) Feldmen et al., 1967, Journal of Investigative Dermatology, 48, 181-183

別表 成人女性のパーソナルケア製品使用分布データ

大項目	小項目	回答者 (人)	使用率 (%)*1	使用量(g/week)								平均使用頻度 (回/week)
				mean	sd	min	max	Q25%	Q50%	Q75%	Q95%	
メイク製 品*2	化粧下地	115	57	0.9	0.7	0.0	3.7	0.5	0.7	1.2	2.0	6.2
	ファンデーション	115	77	0.9	1.2	0.0	6.4	0.2	0.5	1.1	3.4	7.8
	コンシーラー	115	17	0.1	0.1	0.0	0.3	0.0	0.1	0.1	0.2	5.0
	チーク	115	63	0.2	0.4	0.0	2.5	0.0	0.1	0.1	0.3	5.8
	おしろい	115	29	0.3	0.4	0.0	1.5	0.1	0.1	0.5	1.0	6.7
	アイブロウ	115	69	0.1	0.3	0.0	2.4	0.0	0.0	0.1	0.3	7.1
	アイシャドウ	115	63	0.2	0.4	0.0	2.3	0.0	0.1	0.1	0.5	6.9
	口紅	115	51	0.3	0.9	0.0	5.9	0.0	0.1	0.2	1.7	8.9
	リップクリーム	115	63	0.3	0.6	0.0	4.0	0.1	0.2	0.3	1.4	15.6
	マスカラ	115	37	0.1	0.2	0.0	1.2	0.0	0.1	0.1	0.2	5.4
	アイライナー	115	45	0.1	0.1	0.0	0.6	0.0	0.0	0.1	0.2	5.8
	フェイスパウダー	115	20	0.4	0.6	0.0	3.0	0.1	0.2	0.4	1.0	7.0
	ハイライト	115	3	0.1	0.0							5.3
	BBクリーム	115	3	0.4	0.2							2.8
	グロス	115	9	0.3	0.8							6.5
	CCクリーム	115	2	0.3	0.1							4.0
	香水	115	3	1.7	1.6							4.8
	日焼け止め	115	9	2.3	1.6							9.8
	ネイル	115	1	0.3								2.0
	アイブロウコート	115	1	0.1								6.0
リップライナー	115	1	0.1								4.0	
その他	115	6	0.2	0.2							6.1	
スキンケ ア製品	化粧水	115	89	16.6	15.2	1.7	91.2	8.0	12.3	18.2	48.9	13.7
	乳液	115	49	5.8	5.9	0.1	32.0	2.3	4.0	7.4	14.7	11.7
	オールインワンジェル	115	8	7.9	4.1							10.8
	美容液	115	37	7.5	16.6	0.3	107.9	2.2	4.0	6.3	17.4	13.1
	パック	115	2	21.1	27.1							5.0
	保湿クリーム	115	31	4.4	4.7	0.3	23.8	1.4	3.3	4.9	12.3	12.7
	化粧オイル	115	8	3.6	4.5							11.9
	保湿ジェル	115	3	4.6	1.2							9.0
	まつ毛用美容液	115	3	0.3	0.4							4.3
	その他	115	6	3.6	3.4							10.0
	ボディクリーム	115	47	16.6	16.3	0.4	68.4	4.3	11.2	24.1	51.0	8.1
	ハンドクリーム	115	44	3.9	4.1	0.0	21.6	1.4	2.6	4.9	11.8	10.9
	日焼け止め	115	14	3.7	3.2	0.1	13.1	1.9	3.3	5.1	7.9	5.6
	ネイルケア	115	2	0.4	0.1							8.5
	オイル	115	10	5.2	7.7	0.0	24.5	0.2	2.6	4.5	20.4	8.2
	乳液	115	1	3.8								7.0
美容液	115	1	0.9								1.0	
ボディローション	115	12	10.4	7.1	0.3	21.1	4.6	9.9	17.1	20.1	6.1	
その他	115	2	3.2	3.0							5.0	
バス製品	クレンジング	115	44	13.1	10.7	0.0	49.1	6.6	9.4	15.3	35.0	6.6
	洗顔料	115	77	10.6	11.1	0.4	64.6	4.3	7.5	13.4	27.6	10.2
	ボディソープ	115	29	29.7	23.1	2.2	112.3	14.7	25.3	33.6	69.1	7.3
	シャンプー	115	97	36.5	23.5	2.2	161.0	21.0	30.1	48.3	74.3	7.0
	リンス・コンディショナー	115	85	33.9	26.1	1.4	168.0	16.5	25.4	45.2	76.9	6.6
	トリートメント	115	17	25.5	22.0	4.5	84.0	8.4	18.2	36.4	62.7	5.5
	入浴剤	115	8	121.1	93.1							6.4
	石鹸	115	7	18.2	18.1							9.5
	洗い流さないトリートメント	115	2	4.5	3.6							6.0
	メイク落とし	115	24	15.9	8.1	4.3	30.9	8.8	15.5	21.5	29.4	7.8
衛生製品	歯磨き粉	115	96	7.8	6.7	0.0	44.1	3.3	5.7	10	19	13.8
	石鹸	115	17	12.9	17.1	0.5	65.0	3.5	7.0	13.1	52.3	13.6
	マウスウォッシュ	115	15	40.0	39.7	0.7	137.4	9.4	33.3	72.8	99.2	7.2
	制汗剤	115	13	2.7	2.5	0.0	7.7	0.6	1.7	4.3	7.4	5.9
	ハンドソープ	115	52	27.2	38.0	0.1	236.2	7.0	14.7	25.9	100.7	24.7
	その他	115	3	5.3	4.9							10.3

※2023/9/19

修正

\*1 使用率：週に1回以上使用する人の割合。使用率が10以下の項目は、パーセンタイルは算出してない。

\*2 メイク用品において、簡易調査票では、BBクリームはファンデーションに、CCクリームは化粧下地に、グロスは口紅に、ハイライト（パウダーを含む）、おしろいはフェイスパウダーに分類した。

## II-3 バイオモニタリングに基づく、曝露シナリオ・曝露係数の評価と検証

公立大学法人名古屋市立大学 医学研究科環境労働衛生学分野

伊藤 由起

<研究協力者>

公立大学法人名古屋市立大学 医学研究科環境労働衛生学分野 上島 通浩

国立大学法人名古屋大学大学院医学系研究科 上山 純

平成27～29年度累計予算額：29,097千円（うち平成29年度：4,680千円）

予算額は、間接経費を含む。

### [要旨]

サブテーマ3では、バイオモニタリングにより、サブテーマ1で推計した、土壌、ハウスダスト摂取量の推計値、サブテーマ2で得られたパーソナルケア製品使用量および皮膚吸収率データの妥当性を検証することを目的とした。サブテーマ1の検証では、ピレスロイド類を、サブテーマ2の検証では、パラベン類をモデル化合物として用いた。採取した尿試料中のモデル化合物（ピレスロイド類、パラベン類）の代謝物の分析、パーソナルケア製品中パラベン類分析を行った。曝露媒体中試料中のモデル化合物分析結果と、サブテーマ1、2で得られた土壌・ハウスダスト摂取量・パーソナルケア製品使用量、皮膚吸収率の曝露係数から曝露量を評価した。これと尿中の代謝物量とを比較することによって、曝露係数の評価・検証を行った。メチルパラベン、プロピルパラベンについては尿中代謝物濃度と求めた吸収率や使用量から算出した推定曝露量のデータがよく一致し、サブテーマ2の使用量データおよび吸収率の妥当性が示された。ピレスロイド類に関しては、食事の寄与が明らかな場合を除き、ハウスダストや土壌の摂取量から算出した曝露量に比べて、尿中ピレスロイド類代謝物量の方が1桁程度多い傾向が見られた。このような曝露量推定値の乖離が見られたことから、ピレスロイド系農薬は中間体や代謝物の形で環境中に存在している可能性が示唆された。

### [キーワード]

バイオモニタリング、尿、ピレスロイド類、パラベン類

#### 1. はじめに

サブテーマ1でハウスダスト摂取量を推計した。また、サブテーマ2でパーソナルケア製品使用量のデータおよび皮膚吸収率を推計した。これら得られたデータが妥当かどうか、検証が必要である。そこで、サブテーマ1の検証では、身近な環境中に存在し、とくに生活で殺虫剤としてよく用いられているピレスロイド類をモデル化合物として、またサブテーマ2の検証では、パーソナルケア製品に防腐剤として一般的に用いられているパラベン類をモデル化合物とした。曝露媒体中試料中およびパーソナルケア製品中のモデル化合物分析結果と、サブテーマ1、2で得られた土壌・ハウスダスト摂取量・PCPs使用量、皮膚吸収率の曝露係数から曝露量を評価した。これと尿中の代謝物量（ピレスロイド類の代謝物、パラベン類）とを比較することによって、曝露係数の評価・検証を行った。

#### 2. 研究開発目的

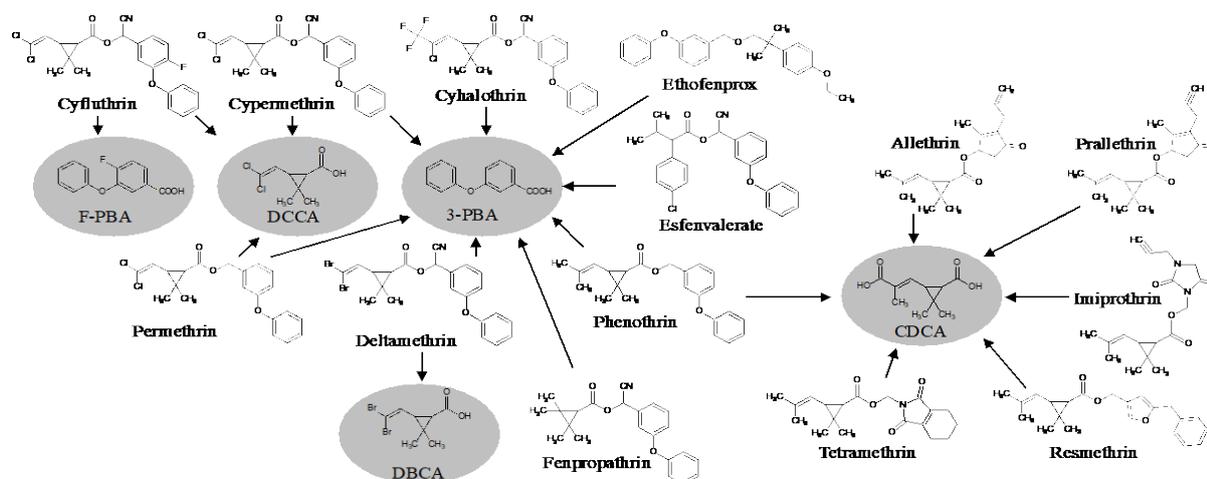
サブテーマ3では、バイオモニタリングにより、サブテーマ1で推計した、土壌、ハウスダスト摂取量の推計値、サブテーマ2で得られたパーソナルケア製品使用量および皮膚吸収率データの妥当性を検証することを目的とした。そのために、尿中ピレスロイド類の代謝物、パラベン類の代謝物測定法の検討も行った。

### 3. 研究開発方法

#### 3-1) 土壌・ハウスダスト摂取量の検証

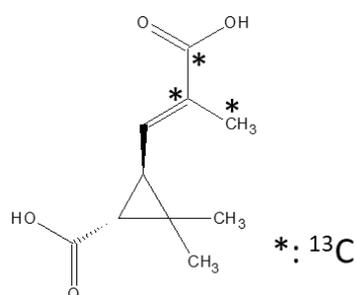
##### (1) 尿中ピレスロイド系殺虫剤(PYR)代謝物の測定法の検討

これまでに、PYR代謝物のうち、3-フェノキシ安息香酸(3-PBA)とトランスクリサンテマムジカルボン酸(CDCA)のガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)での測定法は確立していた<sup>1)</sup>。別課題の中で、3-PBAやCDCAに加え、3-(2,2-ジクロロビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸(DCCA)やシス3-(2,2-ジブromoビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸(DBCA)の同時測定<sup>2)</sup>がガスクロマトグラフ-タンデム質量分析計(GC-MS/MS; 7000C Agilent Technologies, Inc. CO, USA)を用いて可能になったことをうけ、近年使用量が増えていると考えられているシフルトリンの代謝物である4-フルオロ-3-フェノキシ安息香酸(F-PBA)の標準品を購入し、同時測定を試みた。また、トランスCDCAの測定にあたり、内部標準物質として<sup>13</sup>Cの安定同位体であるトランスCDCA-<sup>13</sup>C<sub>3</sub>を用いた測定を試みた。



図(3)-1 PYR殺虫剤と尿中代謝物との関係

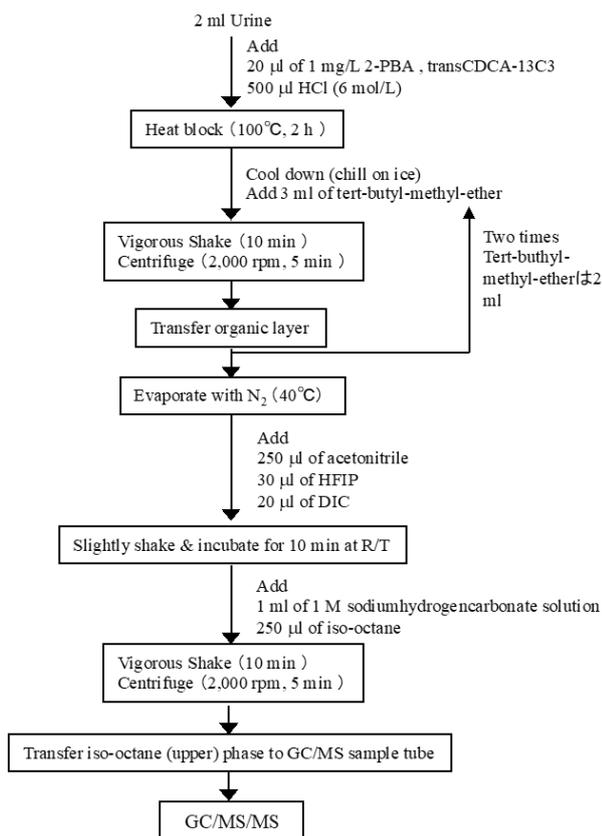
Abbreviations: DCCA, 3-(2,2-Dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid; F-PBA, 4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid; DBCA, *cis*-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane-1-carboxylic acid; CDCA, *trans*-chrysanthemumdicarboxylic acid; 3-PBA, 3-phenoxybenzoic acid.



図(3)-2 本研究で新たに内部標準として用いたトランスCDCA-<sup>13</sup>C<sub>3</sub>の構造式

##### (2) 尿中PYR代謝物の分析

尿を回収した104名の尿中PY代謝物の定量分析を行った。代謝物の種類はCDCA、3-PBA、DCCA、DBCAおよびF-PBAである。測定は内部標準法で行った。サンプル前処理方法は図(3)-3に示した。検出下限値(LOD)はシスDCCAが0.06、その他はいずれも0.04 μg/Lであった。検出率が高かった*trans* DCCAと3-PBAに関しては、LOD未達はLOD/√2を代入し、104人の代謝物濃度の幾何平均値を求めた。



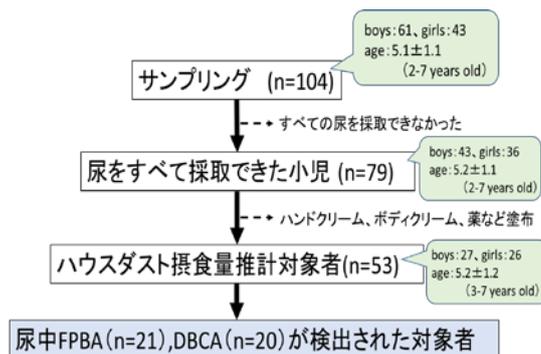
図(3)-3 PYR殺虫剤代謝物測定の前処理方法

### (3) 曝露媒体試料中のピレスロイド類の分析

サブテーマ1で採取した、食事試料、ハウスダスト試料、土壌試料、室内空気試料について、ピレスロイド類の分析を行った。対象物質は、シフルトリン (Cyfluthrin)、ペルメトリン (Permethrin)、デルタメトリン (Deltamethrin)、アレスリン (Allethrin)、シペルメトリン (Cypermethrin)、テトラメトリン (Tetramethrin)、プラレトリン (Prallethrin)、レスメトリン (Resmethrin)、フェノトリン (Phenothrin)、イミプロトリン (Imiprothrin) とした。検出下限値の試料が多数であったため、異性体は分離しない条件とし、合算値として定量した。食事試料はアセトニトリルで高速溶媒抽出、室内空気試料はC18ディスクおよび石英ろ紙をアセトンで超音波抽出し、食事試料、ハウスダスト試料、土壌試料はアセトニトリルで高速溶媒抽出後、脱水、濃縮、固相抽出 (Preset-C Alumina+Sep-Pak Plus AC-2) を行い、分析に供した。各試料の抽出液は、前処理後、LC-MS/MS (LC-30A Nexera X2、島津製作所、TripleQuad™ 6500、AB SCIEX) で分析した。分析カラムは ZORBAX Ectend-C18 (2.1 mm (i. d.) ×150 mm、5 µm、Agilent)、移動相には10 mM 酢酸アンモニウム水溶液とメタノールを用いた。内部標準物質として、trans-Permethrin-*d*<sub>6</sub>及びtrans-Cypermethrin-*d*<sub>6</sub>を用いた。実試料分析の前にIDL、MDLの取得および、ブランク試験、添加回収試験を実施し、分析の精度管理を行った。

### (3) 土壌・ハウスダスト摂取量推計値の検証

親化合物と代謝物が1対1の関係にあると考えられるシフルトリンとF-PBAの組み合わせと、デルタメトリンとDBCA組み合わせ (図(3)-1参照) で比較することとした。



図(3)-4 ハウスダスト摂食量の検証の対象者

サブテーマ1でハウスダスト摂食量を推計することができた対象者53名のうち、尿中F-PBAとDBCAのいずれかが検出された23名について、検証を行った(図(3)-4)。曝露量( $E$  nmol/day)は、式(3)-1に基づき、曝露媒体中PYR濃度( $C$ )とサブテーマ1で推計したハウスダスト摂食量( $K_d$  g/day)により推計する。

$$E = (C_f \times K_f) + (C_a \times K_a) + (C_d \times K_d) + (C_s \times K_s) \quad \text{式(3)-1}$$

ここで、 $f$ は飲食物、 $a$ は室内空気、 $d$ はハウスダスト、 $s$ は土壌である。 $K_f$ は実際にサブテーマ1で採取した食事の量(飲食物重量、g/day)、 $K_a$ は呼吸率( $m^3/day$ )は文献値 $9.9 m^3$ (Kawahara et al., 2012)<sup>3)</sup>を用いた。 $K_d$ と $K_s$ はそれぞれ、サブテーマ1で推計したハウスダスト摂食量と土壌摂食量である。PYR類の曝露量が全て吸収されたと仮定して、ここで推計した式(3)-1の $E$ と、PYR代謝物量と一致するか検証する。なお、式(3)-1で求められる推計曝露量を「 $E$ 」とし、尿中PYR代謝物量から推計される曝露量を「 $M$ 」と表す。

### 3-2) PCPs使用量・パラベン皮膚吸収率の検証

#### (1) 尿中パラベン代謝物の分析

尿中パラベン代謝物として、pHBA (p-hydroxybenzoic acid)、MP (methylparaben)、EP (ethylparaben)、iso-PP (iso-propylparaben)、n-PP (n-propylparaben)、iso-BP (iso-butylparaben)、n-BP (n-butylparaben)、BzP (benzylparaben) を分析した。尿に内部標準物質(各化合物の $^{13}C$ 体)、サルファターゼ入りのグルクロニダーゼ( $\beta$ -glucuronidase Type H-1 from *Helix pomatia*) を添加した後、 $37^\circ C$ の水浴で16時間脱抱合操作を行い、疎水性相互作用の固相抽出カートリッジ(Sep-Pak Vac tC18, Waters) で前処理を行った。溶出後は50%メタノール水に転溶し、高速液体クロマトグラムタンデム質量分析計(LC-MS/MS, LCMS-8050、島津製作所) で測定を行った。移動相は、0.1%酢酸水とメタノールを用いた。

#### (2) パーソナルケア製品中パラベンの分析

サブテーマ2の調査において、23名の対象者(濃度に限らず、最初に採取した対象者)の使用量上位3製品を選出し、製品中パラベン濃度を測定した。製品は10万倍にメタノールで希釈後、さらに分析直前に超純水で2倍に希釈し、LC-MS/MS(LCMS-8050、島津製作所) で分析を行った。分析対象物質、条件は尿中パラベン分析と同じである。

#### (3) パーソナルケア製品使用量および皮膚吸収率の検証

体に塗布したPCPs中のパラベンの曝露量 ( $E$ , mol/day) は、製品nの使用量( $K_{pn}$ , g/day)、パラベン類の皮膚吸収率、製品n中のパラベン濃度 ( $C_{pn}$ , mol/g) で表される (式(3)-2)。

$$E = (C_{p1} \times K_{p1} \times \text{吸収率}) + (C_{p2} \times K_{p2} \times \text{吸収率}) + (C_{p3} \times K_{p3} \times \text{吸収率}) + \dots \quad \text{式(3)-2}$$

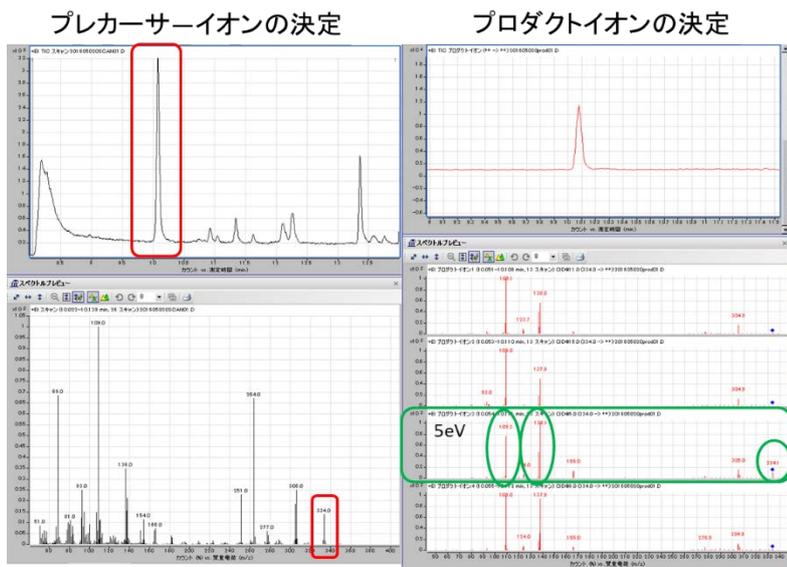
$K_{pn}$ およびパラベン類の皮膚吸収率は、サブテーマ2の結果得られた値を用い、 $C_{pn}$ は(2)の分析結果を用いて曝露量 $E$ を推計した。ここで推計した式(3)-2の $E$ と、尿中パラベン類代謝物量と一致するか検証した。ただし、サブテーマ2で採取した尿試料は、スポット尿(蓄尿ではなく、ある任意の時間の尿)であるため、ある一般的な女性の1日の尿量(1.2 L)をかけ合わせて推計した。

## 4. 結果及び考察

### 4-1) サブテーマ1の検証

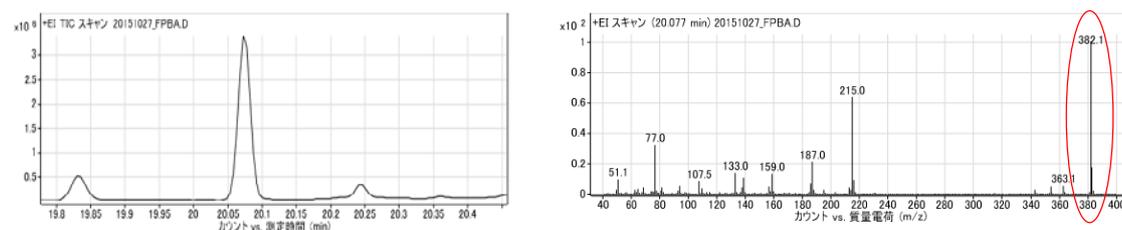
#### (1) 尿中ピレスロイド系殺虫剤(PYR)代謝物の測定法の検討

まず、トランスCDCA測定時の内部標準として用いるトランスCDCA-13Cのイオントランジションとコリジョンエネルギーを検討した。トランスCDCA-13Cのプレカーサーイオンは334, プロダクトイオンの定量イオンを138, コリジョンエネルギーは5eVが最適であった(図(3)-5)。保持時間は10.08分であった。また、F-PBAに関しては、保持時間が19.59分、プレカーサーイオンが382, プロダクトイオンの定量イオンが215, コリジョンエネルギーは28eVが最適であった。



図(3)-5 CDCA-13C3のイオントランジションの検討

#### e) F-PBA

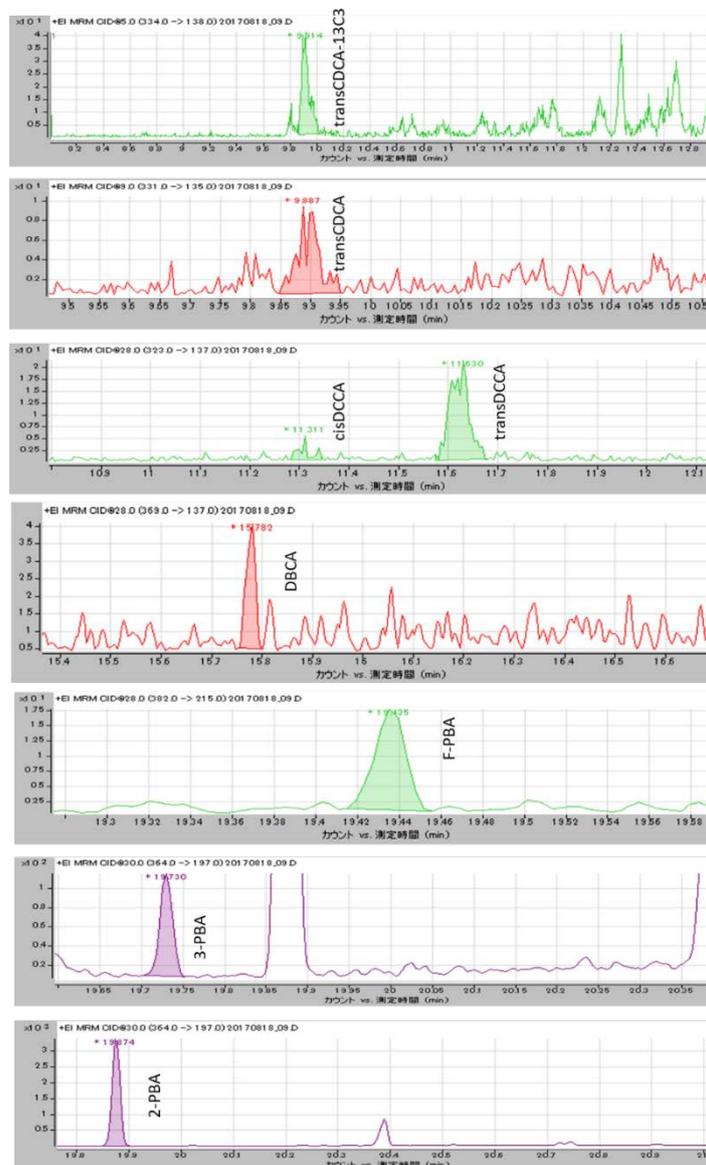


図(3)-6 F-PBA標準液のTICピークとプレカーサーイオン

## (2) 尿中PYR代謝物の分析

尿中PYR代謝物を測定した際のクロマトグラフを図(3)-7に示す。104名のデータの分布は表(3)-1に示した。3-PBAは全員から検出された。検出率は我々がこれまでに測定した結果とあまり差異は見られないが、最大値が低く、幾何平均も僅かながら低い傾向が見られた。対象者の地域差による影響があるかもしれない。濃度に関しては、一般集団における尿中ピレスロイド殺虫剤代謝物量の暫定的Reference value  $RV_{95}$ が出されており<sup>4)</sup>、欧米諸国における一般集団の高曝露レベルと比較することができる。cis-DCCAでは1名が、3-PBAに関しては、カナダの値 $5.7 \mu\text{g/L}$ を超える人が2名いたが、ドイツの $2 \mu\text{g/L}$ の場合は12名を超えていた。Reference valueを定めた尿と今回の尿でクレアチニンの濃度レベルが異なるので単純に比較はできないが、本研究の対象者の曝露レベルは欧米の曝露レベルより高めであると考えられた。3-PBAに関しては、家庭内だけではなく、食事からの曝露も想定される。3-PBAに分解されるピレスロイド殺虫剤の農薬としての使用状況が日本と欧米とで異なるために、この差が生じた可能性が考えられた。一方、Trans-DCCAは $RV_{95}$ を上回っている人はいなかった。

また、対象者の尿中代謝物結果から1日摂取量に換算した結果を表(3)-2に示す。US EPAが設定している耐容1日摂取量<sup>5)</sup> (RfD、ペルメトリン:  $130 \text{ nmol/kg/day}$ 、シペルメトリン:  $240 \text{ nmol/kg/day}$ 、レスメトリン:  $89 \text{ nmol/kg/day}$ )と比較しても、現時点では健康影響を懸念する曝露レベルではないことが判明した。



図(3)-7 実際の検体のクロマトグラフ

表(3)-1 尿中PYR代謝物濃度の検出率と分布 (n=104)

ng/ml

	Trans CDCA	Cis DCCA	Trans DCCA	DBCA	F-PBA	3-PBA
検出率	49.0	24.0	98.1	41.3	40.4	100
最小値	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.14
5パーセンタイル値	<LOD	<LOD	0.05	<LOD	<LOD	0.28
25パーセンタイル値	<LOD	<LOD	0.09	<LOD	<LOD	0.54
50パーセンタイル値	<LOD	<LOD	0.16	<LOD	<LOD	0.72
75パーセンタイル値	0.10	0.04	0.41	0.05	0.05	1.18
最大値	1.41	1.45	6.08	7.34	0.48	7.98
幾何平均値	-	-	0.20	-	-	0.84

表(3)-2 ピレスロイド類代謝物の1日の排泄量\*の分布 (n=104)

nmol/day

	Trans CDCA	cis DCCA	trans DCCA	DBCA	F-PBA	3-PBA
最小値	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.28
50パーセンタイル値	<LOD	<LOD	0.40	<LOD	<LOD	1.7
75パーセンタイル値	0.2	0.11	0.79	0.08	0.095	2.9
最大値	2.5	2.0	7.9	12	0.43	17

\*尿中濃度に24時間尿量をかけたもの。CDCAはアレスリン、プラレトリン、イミプロトリン、レスメトリン、テトラメトリン、フェノトリン、DCCAはシフルトリン、シペルメトリン、ペルメトリン、DBCAはデルタメトリン、F-PBAはシフルトリン、3-PBAはシペルメトリン、ペルメトリン、デルタメトリン、フェンプロパトリン、フェノトリン、エスフェンバレート、エトフェンプロックス、シハロトリンの代謝物である。<LODは検出下限値以下。

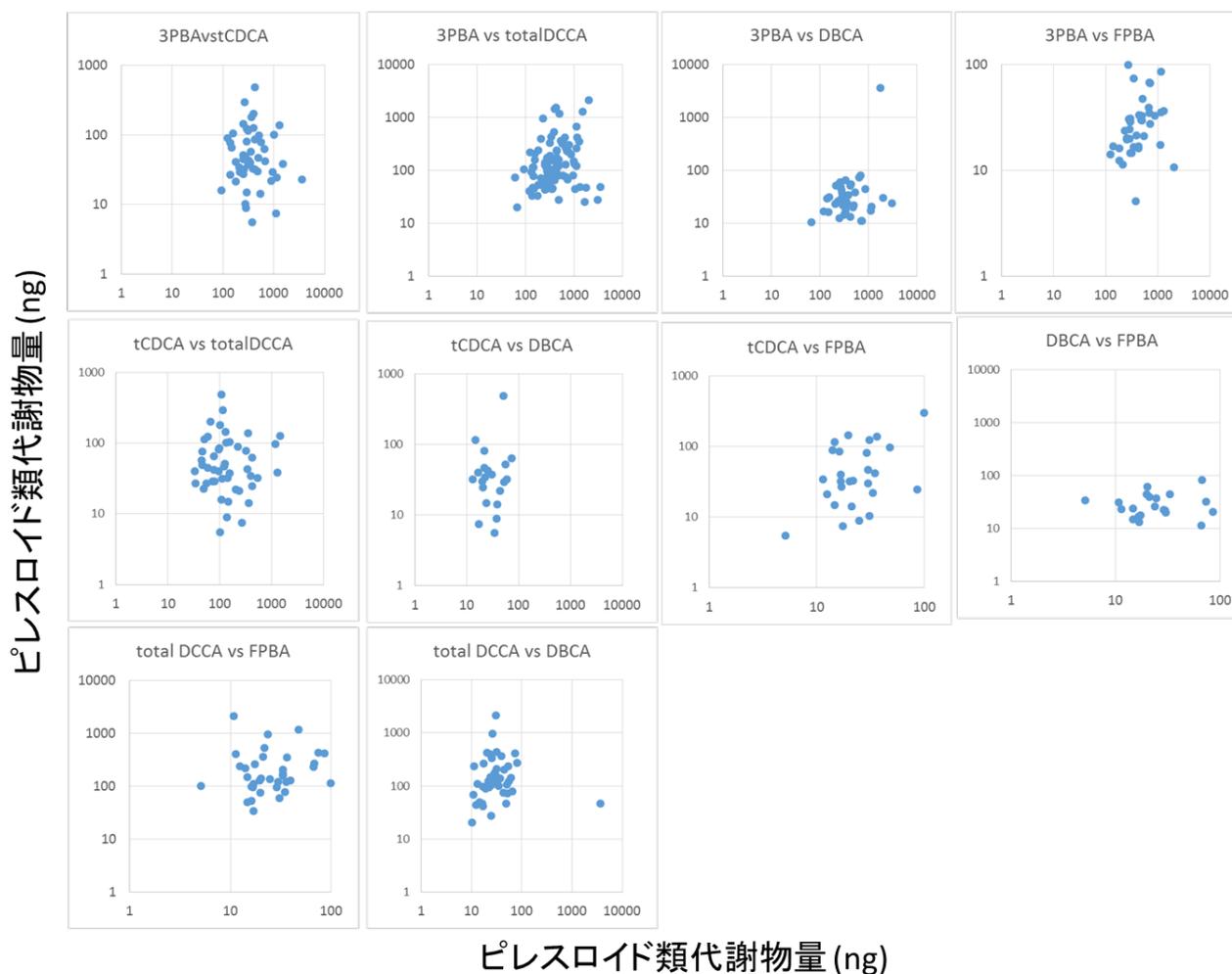


図 (3) -8 PYR代謝物間の相関図  
検出された尿のみのプロット

表 (3) -3 PYR代謝物の1日の排泄量の代謝物間の相関係数\*1

	trans CDCA	cis DCCA	trans DCCA	DBCA	F-PBA	3-PBA
trans CDCA	-					
cis DCCA	0.053	-				
trans DCCA	0.051	<b>0.726</b>	-			
DBCA	0.105	0.236	0.021	-		
F-PBA	0.418	-0.103	0.095	0.058	-	
3-PBA	-0.070	<b>0.780</b>	0.198	0.304	0.315	-

\*1: 検出された対象者のみで解析。1日の排泄量は対数正規分布を示したため、対数変換後、ピアソンの相関分析をおこなった (SPSS ver20)。

製品中に同時に存在していると考えられる、cisDCCAとtransDCCAの間には強い相関関係があった。また、ペルメトリンとシペルメトリンは、3-PBAとDCCAに代謝されるため、cisDCCAと3-PBAの間に相関が高かった理由と考えられる。一方、transDCCAと3-PBAとの間には相関がなかったのは不明である。

## (2) 曝露媒体試料中のPYR類の分析

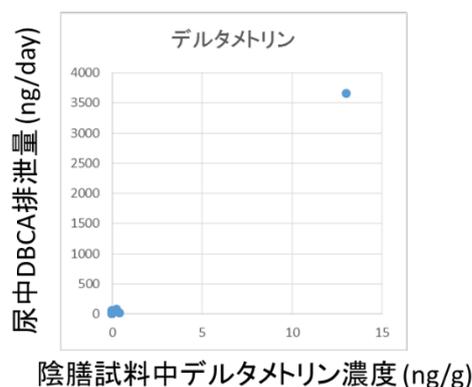
PYR類の操作ブランクはいずれの化合物も検出されなかった。添加回収試験は、いずれの媒体、いずれの化合物においても良好な結果が得られた。以上より、信頼できる測定値であると判断した。ただし、室内空気捕集の予備試験では、アレスリン、フェノトリン、プラレトリン、レスメトリン及びテトラメトリンは、今回使用したフィルターでは捕集されないことが判明した。

各曝露媒体試料中のPYR類の分析結果をまとめたものを表(3)-4に示す。食事試料、土壌試料、室内空気試料については、ペルメトリン以外でほとんど検出されなかった。ハウスダスト試料は、分析したPYR全てが検出された。食事試料では、突出して濃度が高い試料はなかったが、ハウスダスト、室内空気については、いくつかの試料で高い濃度が検出された。調査日から3ヶ月以内にPYR系と考えられる殺虫剤類を使用したかしなかったかで、ハウスダスト中のPYR濃度を比較したところ、ペルメトリン、アレスリン、テトラメトリン、プラレトリンについて、PYR含有製品を3ヶ月以内に使用した家庭のほうが有意に高かった(U-test、検出されなかった試料中の濃度は0とした)。とくに、ハウスダスト中のペルメトリンが12,800 ng/g、19,200 ng/gと特に高濃度で検出された家庭では、3ヶ月以内に室内で、虫忌避剤や蚊取り線香が使用されていた。ただし、掃除機で使用される紙パックには、防虫剤としてPYR類が使用されている可能性があり(安田、2010)<sup>6)</sup>、紙パック由来である可能性も否定できない。食事、室内空気については、どのPYR類も検出率が低かったため、十分な解析ができなかった。

表(3)-4 曝露媒体中のPYR類の分析結果概要

分析試料数(n)	食事試料		土壌試料		室内空気		ハウスダスト	
	70		51		64		63	
	検出率 %	最大値 ng/g	検出率 %	最大値 ng/g	検出率 %	最大値 ng・m <sup>3</sup>	検出率 %	最大値 ng/g
アレスリン	0	-	0	-	-	-	13	1100
シフルトリン	1	0.35	1	56	0	-	27	190
シペルメトリン	5	4.6	0	-	0	-	11	980
デルタメトリン	4	13	0	-	0	-	19	99
フェノトリン	2	9.0	1	0.36	-	-	33	1100
プラレトリン	0	-	0	-	3	0.24	13	1500
レスメトリン	0	-	0	-	-	-	3	10
テトラメトリン	0	-	1	1.3	-	-	24	1400
イミプロトリン	0	-	2	1.7	0	-	7	240
ペルメトリン	34	8.5	14	5.1	14	0.45	62	19200

尿中のPYR代謝物量と、各媒体中のPYR濃度との相関関係から、曝露源を探索した。DBCAが他と突出して高かった対象者は、食事試料中のデルタメトリン(DBCAの親PYR)も他と突出して高かったことから(図(3)-9)、食事が主な曝露源であると考えられた。それ以外は、特に曝露源の特定に至るような関連性は見られなかった。



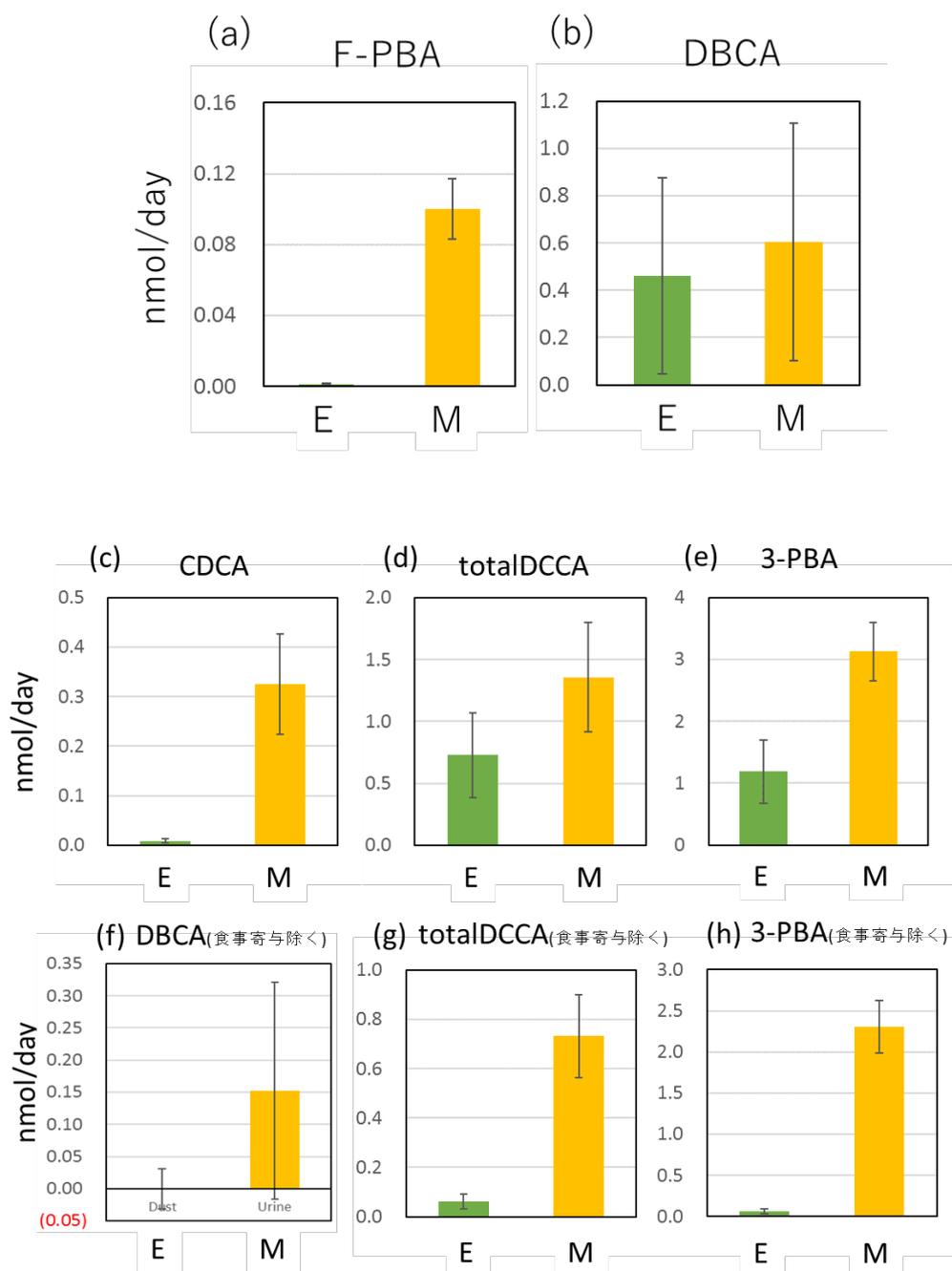
図(3)-9 陰膳資料中デルタメトリン濃度と尿中DBCA量との関連

### (3) ハウスダスト摂取量推計値の妥当性評価

このEとMが一致するかどうかを確認した。ハウスダスト摂取量調査の妥当性検証の対象者23名分の試料のうち、シフルトリンが検出された数はハウスダスト、食事、土壌、室内空気それぞれ、10、0、0、0試料であった。ハウスダスト中シフルトリン濃度は<LODから0.042 nmol/gであった。検出されなかった食事、土壌、室内空気からの寄与は0とし、またサブテーマ1で推計した各対象者のハウスダスト摂取量とハウスダスト中濃度をかけ合わせて摂取量を推計したEの平均 (min-max) は0.001 (0.000-0.012) nmol/dayであった。一方、尿中F-PBA代謝物の量Mは、0.10 (0.00-0.37) nmol/dayとなった。両者を比較した結果を、図(3)-10a示す。1桁以上Mのほうが大きかった。デルタメトリンが検出されたハウスダスト、食事、土壌、室内空気の試料数は、それぞれ、3、1、0、0試料であった。デルタメトリンについても同様に推計した結果、平均値は、両者でよく一致した。しかし、これは、対象者1名の食事中デルタメトリン濃度が高いこと、またその対象者の尿中のDBCAが突出して高く、それが大きく影響していた。図(3)-10bのエラーバー (標準誤差) が大きいのはそのためである。そこで、食事からの寄与を除くため、食事の寄与を尿中代謝物量から差し引いた値と、ハウスダスト、室内空気、土壌経由の推計PYR曝露量とを比較すると、シフルトリンと同様、Mの方が1桁以上高い結果となった (図(3)-10f)。

本サブテーマでは、親化合物と代謝物が1:1で対応する、シフルトリンとデルタメトリンを用いて検証を行ったが、他の代謝物のEとMの比較についても行った。CDCA、DCCA、3-PBAは図(3)-1に示すように、複数の種類の親化合物に由来する代謝物である。CDCAは、アレスリン、テトラメトリン、プラレトリン、レスメトリン、フェノトリン、イミプロトリン (本研究での分析対象のみ) の代謝物、DCCAは、シフルトリン、ペルメトリン、シペルメトリンの代謝物、3-PBAはペルメトリン、デルタメトリン、シペルメトリンの代謝物であるため、それぞれのモルベースでの合計値 (E) と代謝物量 (M) と比較した。その結果を、図(3)-10c, d, eに示す。dとcはEとMがよく一致している。ただし、DCCAと3-PBAともに食事の寄与の影響が大きい (大部分はシペルメトリン)。したがって、デルタメトリン-DBCAと同様に、食事の寄与を差し引いた代謝物量で比較した結果を図(3)-10g, hに示す。やはり、Mが一桁程度高い傾向がみられた。これは、ハウスダスト摂取量が1桁多いとは考えにくいため、曝露媒体中濃度に問題があると考えられた。なお、代謝物に対して全ての種類の親化合物を分析はしていないため、今回分析対象にしなかったPYR類からの曝露の可能性は否定できない。

E (食事由来を除く) より、M (食事由来を除く) が大きい1つの要因として、食事中のPYR濃度分析における検出下限値の問題があるが、例えば全て検出下限値の1/2濃度であったとしても、結果はほとんど変わらない。よって、検出下限値の問題ではないと考えられた。もう1つ考えられる要因は、曝露媒体中でPYRそのものではなく、代謝過程の中間体、あるいは代謝物の形として存在する場合である。これを本研究の中で検証することはできなかったが、もし、中間体や代謝物の形で環境中に存在する場合には、PYRの主たる化合物のみを分析して曝露評価した場合は、曝露量を過小に見積もることになる。これは、今後の曝露評価およびリスク評価に係る重要な知見である。



図(3)-10 PYRの1日の推計摂取量 (E) と尿中代謝物排泄量 (M) の比較  
エラーバーはSE。

(f) ~ (h) は、EとMから食事経由のPYR摂取量を差し引いて比較した図。

#### 4-2) パラベンを用いたサブテーマ2の検証

##### (1) 尿中パラベン分析の信頼性評価

尿中パラベン分析の添加回収試験(表(3)-5)と他機関による共通試料のクロスチェック(表(3)-6)によって、分析値の信頼性を評価した。本研究の試料分析の際もQC尿を作成し精度管理を行った。添加回収試験において、低濃度添加における回収率はMPとBuPで60%程度と低めになる傾向があり、高濃度添加では、pHBAで129%、iPrPで134%と高値であったが、その他は比較的良好であった。クロスチェックの結果は、東京大学における測定の警告範囲内であり、よく一致していた。以上より、測定値は信頼できると判断した。

表 (3) -5 添加回収試験結果

Paraben	Recovery (%)	
	Low <sup>1)</sup> (5、0.5 / ng ml <sup>-1</sup> )	High <sup>1)</sup> (50、5 / ng ml <sup>-1</sup> )
pHBA	86*	129*
MP	63*	105*
EP	78	107
i-PrP	111	134
n-PrP	85	101
i-BuP	86	102
n-BuP	62	100
BzP	95	115

1) pHBAとMPは他パラベンの10倍量を添加した。

表 (3) -6 尿中パラベン分析のクロスチェック結果

	Urine QCt (n=3) conc. (ng/ml)	警告範囲 <sup>1)</sup> conc. (ng/ml)
pHBA	2269	NA
MP	118.41±2.18	119-145
EP	4.07±0.09	2.80-4.70
i-PrP	ND	NA
n-PrP	55.3±0.2	43.6-57.7
i-BuP	ND	NA
n-BuP	7.13±0.05	6.94-9.37
BzP	ND	NA

1) QCtの精度管理範囲、東大での測定値 (平均±2σ)

## (2) サブテーマ2対象者の尿試料分析結果

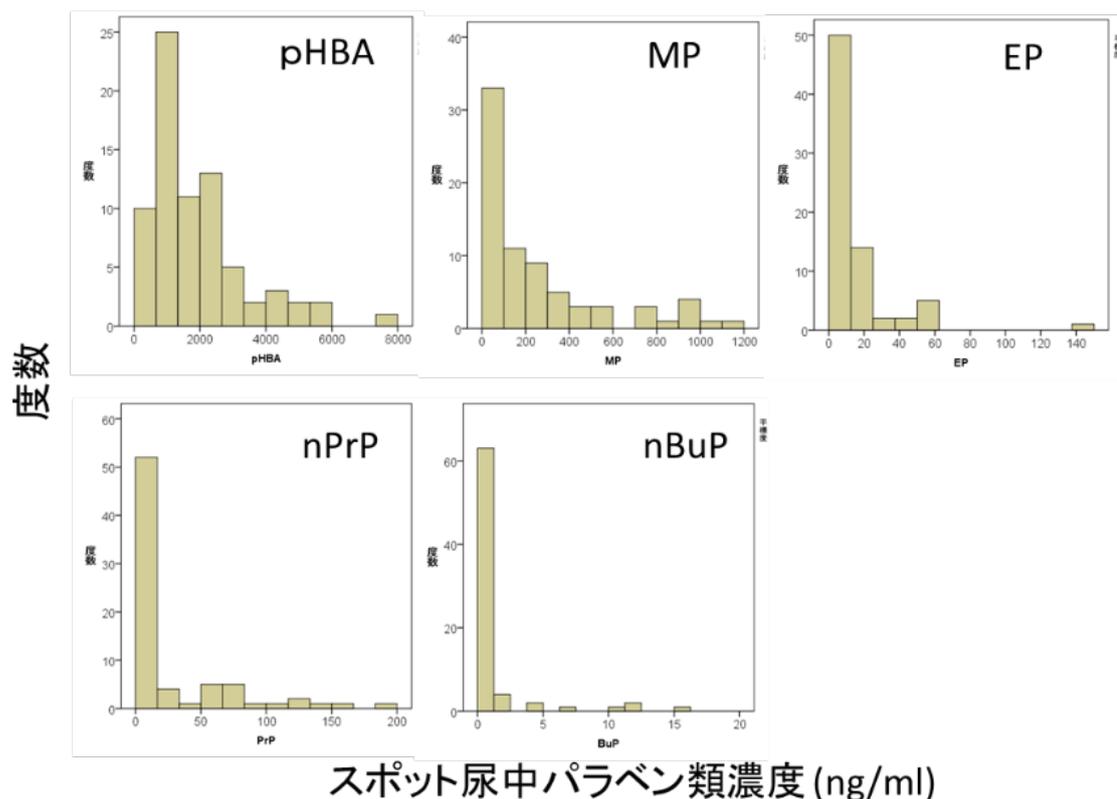
サブテーマ2の平成26年度に実施した実態調査において採取した成人女性74名の尿中pHBA、MP、EP、iPrP、n-PrP、i-BuP、n-BuP、BzPの結果を表(3)-7に示す。また、ヒストグラムを図(3)-11に示す。分布は対数正規分布を示していた。尿中pHBA、MP、EP、iPrP、n-PrP、i-BuP、n-BuP、BzPの検出率は、それぞれ100%、100%、96%、28%、96%、7%、49%、8%であった。尿中濃度の中央値は、それぞれ1900、140、4.4、<LOD、3.0、<LOD、<LOD、<LOD ng/mlであった。二次代謝産物であるpHBA濃度が最も高く、続いてMPが高かった。

使用したPCPを購入した23名についての尿分析結果は、尿中濃度の中央値は、それぞれ1900、160、4.4、<LOD、2.2、<LOD、<LOD、<LOD ng/mlであった。対象者全体(74名)と比較して、有意な違いはなかった(U-test)。

パラベン類間の相関をみると、MPとnPrPの間に中程度の正の相関があるものの、他のパラベン間には相関関係はなかった。我々の調べた製品中では、MPとPrPの組み合わせで使われることが多かったためと考えられた。

表(3)-7 平成26年度に実施したPCPs使用実態調査において採取した成人女性74名のスポット尿中パラベン類濃度

	pHBA	MP	EP	i-PrP	n-PrP	i-BuP	n-BuP	BzP
検出率(%)	100	100	96	28	96	7	49	8
5パーセンタイル値	464	7	0.20	<LOD	2.2	<LOD	<LOD	<LOD
25パーセンタイル値	862	30	1.9	<LOD	0.59	<LOD	<LOD	<LOD
50パーセンタイル値	1376	140	4.4	<LOD	3.0	<LOD	<LOD	<LOD
75パーセンタイル値	2559	350	14	0.062	32	<LOD	0.36	<LOD
最大値	7368	1100	150	21	120	0.49	8.0	3.9



図(3)-11 サブテーマ2のPCPs使用実態調査対象者 (n=74) のスポット尿中パラベン類濃度のヒストグラム

表(3)-8 尿中パラベン類間の相関関係\*

	pHBA	MP	EP	n-PrP	n-BuP
pHBA					
MP	0.383				
EP	0.355	0.372			
n-PrP	0.193	<b>0.544</b>	0.092		
n-BuP	-0.045	0.089	0.069	0.105	

\*: 検出下限値以下は、検出下限値の1/2の濃度とした。尿中パラベン類濃度は対数正規分布を示したため、対数変換後、ピアソンの相関分析をおこなった(SPSS ver20)。

## (3) PCPs中パラベン類の分析結果

24名分のPCPs使用量上位3品目（34製品）中のパラベンについて、検出された製品数と濃度範囲を表(3)-9に示す。なお、使用上位3品目のうち、オイル、粉、固形類については、分析の対象外とした。おおむね、成分表示でパラベン含有の表示がある製品からは検出され、パラベン含有表示がない製品には含まれていなかった。一部パラベン含有の表示があるが、検出されなかった製品については、希釈率が大きく検出できなかった可能性、分析手法に問題があった可能性が考えられる。なお、今回分析した34製品においては、パラベン類の合計値で0.3%以下程度に収まっており、化粧品基準（厚生労働省）<sup>7)</sup> で定められている「1%」を超える製品はなかった。

表(3)-9 パーソナルケア製品65製品中のパラベン検出数と濃度範囲

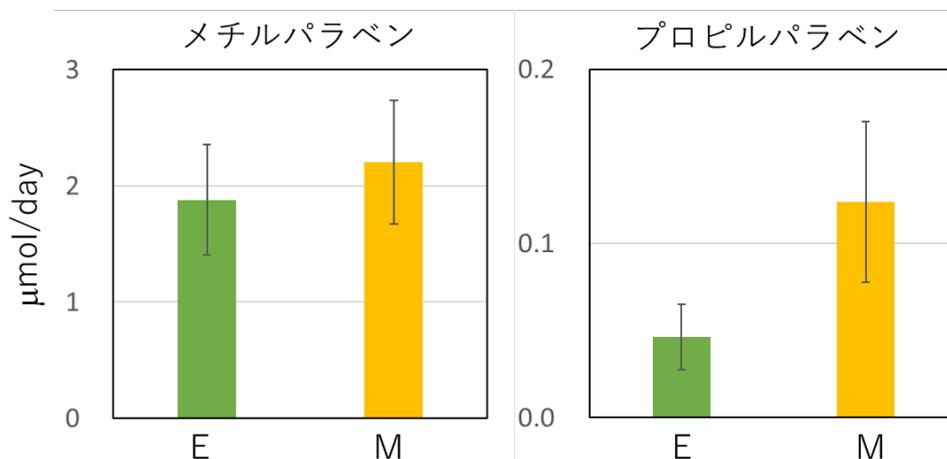
パラベン	検出された製品数	濃度範囲/%
MP	34	<LOD-0.40
EP	3	<LOD-0.099
i-PrP	0	<LOD
n-PrP	9	<LOD-0.12
i-BuP	0	<LOD
n-BuP	0	<LOD
BzP	0	<LOD

\*パラベン使用量は、製品使用量と製品中パラベン濃度を掛け合わせたものとした。  
検出下限値以下の製品は、0として扱った。

## (4) パーソナルケア製品使用量および皮膚吸収率推計結果の妥当性検証

24名の使用量上位3製品中のメチルパラベン類濃度と、サブテーマ2で調査した3製品の使用量、サブテーマ2で推計したメチルパラベンの皮膚吸収量（7%）を用いて推計したメチルパラベン曝露量は平均±SE（最小—最大）で、 $1.9 \pm 0.47$  (0.09-1.3)  $\mu\text{mol/day}$ であった。また、尿中メチルパラベン濃度から推計したメチルパラベン排泄量は、平均±SE（最小—最大）で、 $2.2 \pm 0.53$  (0.0-6.3)  $\mu\text{mol/day}$ であった。両者を比較した結果、両者はよく一致した（図(3)-12）。また、9製品のみしか検出されなかったが、プロピルパラベンについても同様に比較した（図(3)-12）。プロピルパラベンの皮膚吸収率は、サブテーマ2より、4%を用いた。その結果、代謝物量の方が2倍程度大きかった。倍程度の範囲であれば、リスク評価の不確実性の範囲内であると判断できる。従って、サブテーマ2で調査した使用量および皮膚吸収率が妥当な値であると考えられた。

本検証における不確実性は、尿がスポット尿であり、曝露のタイミングと排泄のタイミングが一致していない可能性があることである。また、尿中濃度に、一般的な女性の尿の量を一律にかけていることがあげられる。



(5)-12 パラベンの1日の推計摂取量 (E) と尿中パラベン排泄量 (M) の比較  
左：メチルパラベン、右：プロピルパラベン

#### 4-3) まとめ

本サブテーマでは、尿中PYR代謝物分析およびパラベン類分析により、サブテーマ1で得られた土壌・ハウスダスト摂取量、サブテーマ2で推計したPCPsの使用量およびパラベン皮膚吸収率データを検証した。土壌・ハウスダスト摂取量の検証では、モデル物質として選択したシフルトリンが土壌中から検出されなかったこと、またハウスダスト中のシフルトリン濃度も低く、サブテーマ1で推計した土壌・ハウスダスト摂取量を用いた曝露量の推計より、尿中代謝物（F-PBA）量が1桁程度大きい結果となった。この結果は、曝露媒体中でPYRそのものではなく、代謝過程の中間体、あるいは代謝物の形として存在する可能性を示唆するものであり、今後の曝露評価、リスク評価に重要な知見を得た。サブテーマ2のPCPs使用量および皮膚吸収率の検証では、パラベン類をモデル物質として、PCPs中濃度とサブテーマ2で得られた結果を用いて推計した曝露量と、尿中濃度から推計した曝露量とがよく一致し、サブテーマ2の結果の妥当性が示された。

さらに、本サブテーマでは、小児104名の24時間尿中のPYR類の代謝物を分析し、小児のPYR類の1日摂取量を推計した。24時間尿を測定し曝露量を推計した研究は、日本では本課題が初めてである。曝露媒体中のPYRは検出されないケースが多かったが、デルタメトリンの高濃度ケースについては、食事が主な曝露源であることが示された。

### 5. 本研究により得られた成果

#### (1) 科学的意義

・シフルトリンの代謝物であるF-PBAの分析方法を確立した。

近年使用量が急増しているピレスロイド系殺虫剤であるシフルトリンの尿中代謝物（F-PBA）の分析手法を確立した。これにより、これまで開発した他のピレスロイド系殺虫剤の代謝物とあわせた同時分析が可能となった。

・小児のピレスロイド系殺虫剤曝露評価

ピレスロイド系殺虫剤の尿中代謝物の分析に基づき、104名の日本人小児の1日ピレスロイド系殺虫剤摂取量データを得た。現状ではリスクを懸念する曝露レベルではないことが判明した。

#### (2) 環境政策への貢献

・小児のピレスロイド系殺虫剤曝露評価

現状ではリスクを懸念する曝露レベルではないが、使用量も増加傾向にあるため、全国的な曝露の実態調査が必要である。

・ピレスロイド系殺虫剤の曝露評価における課題と今後必要な研究について

環境中でピレスロイド系殺虫剤そのものではなく、代謝過程の中間体、あるいは代謝物の形として存在する可能性を示した。環境中のピレスロイド系殺虫剤分析において、中間体、代謝物の測定の必要性が示された。

#### <行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

#### <行政が活用することが見込まれる成果>

##### 1) シフルトリンを含むピレスロイド系殺虫剤同時分析手法

ピレスロイド系殺虫剤はエコチル調査の対象物質の1つとなっており、本課題で確立した分析手法が活用できる。

##### 2) 小児のピレスロイド系殺虫剤曝露評価

ピレスロイド系殺虫剤のヒトへの影響については、まだ十分な情報が得られていない。今後より低い曝露レベルでは国内においても地域的な差があり、全国的な調査に活用できる。

## 6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

## 7. 研究成果の発表状況

### (1) 誌上発表

<論文(査読あり)>

特に記載すべき事項はない。

<その他誌上発表(査読なし)>

特に記載すべき事項はない。

### (2) 口頭発表(学会等)

特に記載すべき事項はない。

### (3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

### (4) 「国民との科学・技術対話」の実施

特に記載すべき事項はない。

### (5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

### (6) その他

特に記載すべき事項はない。

## 8. 引用文献

- 1) Saito, S., Ueyama, J., Kondo, T., Saito, I., Shibata, E., Gotoh, M., Nomura, H., Wakusawa, S., Nakai, K., Kamijima, M., 2013. A non-invasive biomonitoring method for assessing levels of urinary pyrethroid metabolites in diapered children by gas chromatography-mass spectrometry. J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol. 24, 200-7.
- 2) 上山 純、生田勇太郎、上田裕子、伊藤由起、榎原 毅、大矢奈穂子、加藤沙耶香、小栗朋子、庄司直人、上島通浩：第87回日本衛生学会(2017)  
「使用済み紙おむつを用いた幼児におけるピレスロイド系殺虫剤の曝露評価」
- 3) Kawahara et al., 2012
- 4) Khoury, C., Werry, K., Haines, D., Walker, M., Malowany, M., Human Biomonitoring reference values for some non-persistent chemicals in blood and urine derived from the Canadian Health Measures Survey 2009-2013. Int. J. Hyg. Environ. Health, in press
- 5) US EPA, Integrated Risk Information System, <https://www.epa.gov/iris>
- 6) 安田仁資、2010、新版やさしい環境科学、(株)化学同人
- 7) 厚生労働省、平成12年、厚生省告示第331号、化粧品基準、<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/keshouhin-standard.pdf>

### III. 英文Abstract

#### Estimation of Exposure Factors of Soil, Dust and Personal Care Products for Children and Pregnant Women

Principal Investigator: Mai TAKAGI

Institution: National Institute for Environmental Studies (NIES)  
16-2 Onogawa, Tsukuba-City, Ibaraki 305-8506, JAPAN  
Tel: +81-29-850-2162 / Fax: +81-29-850-2XXX  
E-mail: takagi.mai@nies.go.jp

Cooperated by: Toyo University, Nagoya City University

[Abstract]

**Key Words:** Indoor dust ingestion, Soil ingestion, Personal care product use, Biomonitoring

Exposure factors are essential components that are required for risk assessment of chemical substances. In this study, we studied exposure factors related to ingestion rates of indoor dust and soil of preschool children and to the use of personal care products (PCPs) by pregnant women; these factors are less frequently studied in Japan.

Daily indoor dust and soil ingestion rates of 2–7-year-old Japanese children ( $n = 104$ ) were estimated using phthalates and soil silicate mineral tracers, respectively. Accordingly, indoor dust and air samples were collected from the study participants' houses. In addition, duplicate diet and 24-hour composite urine and faecal samples were collected. The duplicate diet, indoor air, and indoor dust samples were analysed for phthalates, whereas urine samples were analysed for phthalate metabolites. The faecal samples were digested with  $\text{HNO}_3/\text{HClO}_4$ , and insoluble residues were subsequently weighed.

Median ingestion rates of the indoor dust samples were estimated through two different pharmacokinetic (PK) models, which were determined to be 23 and 34 mg/day, respectively; although these values were slightly less, they were comparable with the recommended indoor dust ingestion rate by the US EPA Exposure Factors Handbook (EFH). The 95th percentile rates using the PK models were estimated to be 107 and 144 mg/day, respectively, which were also comparable with the value recommended by the EFH. The estimated provisional soil ingestion rate was 17–80 mg/day.

The use of PCPs by women of childbearing age (range = 18–61,  $n = 123$ ) were measured by recording an individual's specific PCP usage. Accordingly, we developed and validated a questionnaire to estimate this usage over the span of seven days. Dermal absorption rates of parabens contained in the PCPs were estimated by applying the PCPs with parabens of known concentrations.

Indoor dust ingestion rates and PCP usage derived in this study were validated using exposure models and urine metabolites measurements of parabens and pyrethroids (PYRs). Daily intake of PYRs estimated by an exposure model using indoor dust ingestion rates was one order of magnitude less than that calculated using the urine metabolite analysis, indicating that PYRs may exist in the environment as metabolites or intermediate degradation products.

Paraben absorption rates estimated via an exposure model using recorded PCP usage corresponded with absorption rates determined by the analysis of urinary paraben metabolites, suggesting that the exposure factors related to PCP usage and dermal absorption rates are plausible.