

[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

研究代表者：高木麻衣（国立環境研究所）

実施期間：平成27-29年度

累積予算額：88,191千円

サブテーマ1（国立環境研究所） ◎高木麻衣、中山祥嗣、磯部友彦

サブテーマ2（東洋大学） ○吉永淳

サブテーマ3（名古屋市立大学） ○伊藤由起

背景

化学物質の安全管理

曝露マージン(MOE): 無毒性量とヒトへの推定曝露量の大小を比べたもの

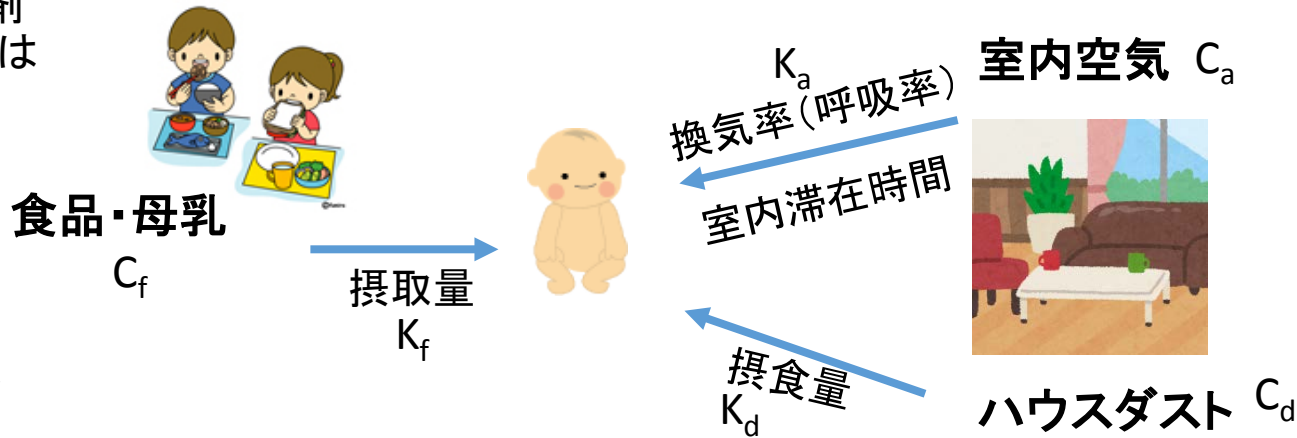
$$\text{曝露マージン} = \frac{\text{NOAEL(無毒性量)}}{E(\text{ヒトへの推定曝露量})}$$

< UF_s(不確実係数積) リスクの懸念あり

> UF_s(不確実係数積) リスクの懸念なし

参考: NITEホームページ

例えば、難燃剤
の曝露評価では



C: 媒体中濃度
K: 曝露係数

$$E = \underbrace{(C_f \times K_f)}_{\text{食事}} + \underbrace{(C_a \times K_a)}_{\text{室内空気}} + \underbrace{(C_d \times K_d)}_{\text{ハウスダスト}}$$

背景

米国(EPA)

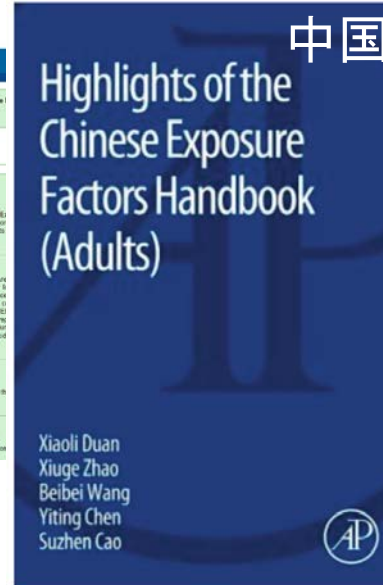


EU



曝露係数ハンドブック

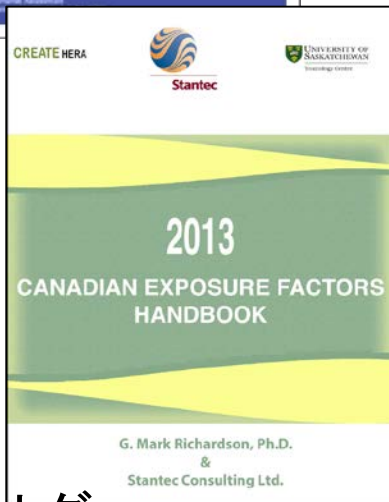
中国



韓国



カナダ



AUSTRALIAN EXPOSURE FACTOR GUIDANCE

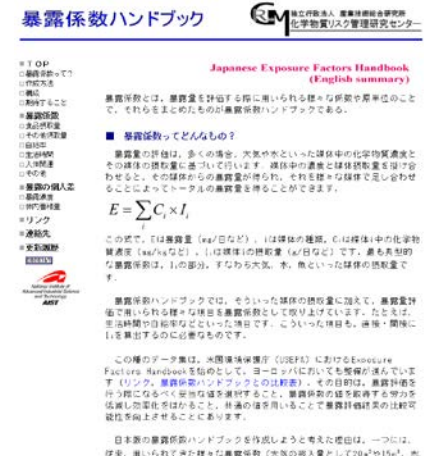
Guidelines for assessing human health risks from environmental hazards

www.health.gov.au
All information in this publication is correct as of June 2012

enHEALTH

オーストラリア

日本(産総研)



研究開発目的

最終目標：胎児期・小児期の化学物質曝露(源)評価の体系化

曝露係数		US EPA	China	Japan (AIST)
呼吸率/活動別呼吸率	成人	◎	◎	△
	子ども	◎	◎	-
体表面積(部分、全体)	成人	◎	◎	△
	子ども	◎	◎	-
体重	成人	◎	◎	△
	子ども	◎	◎	-
食品/食事摂取量	成人	◎	◎	△
	子ども	◎	◎	-
母乳摂取量	乳児	◎	-	△
建物面積/体積	-	◎	◎	△
換気率	-	◎	◎	△
喫煙率/本数	-	○	◎	△
受動喫煙	成人	-	-	△(率)
	子ども	-	-	-
生活用水使用量	-	○	-	△
寿命	-	△	◎	△
土壌摂食量	成人	◎	-	△*
	子ども	◎	◎	△*
ハウスダスト摂食量	成人	◎	-	-
	子ども	◎	-	-
Hand-to-mouth/Object-to-mouth	子ども	◎	◎	-
飲料水	成人	◎	◎	△*
	子ども	◎	◎	-
自家生産食品摂取量	成人	◎	-	-
	子ども	◎	-	-
パーソナルケア製品使用量	成人	○	-	-
	子ども	○	-	-
日用品使用量・使用頻度	-	○	-	-
室内/屋外滞在時間	成人	◎	◎	△
	子ども	◎	◎	-
入浴、シャワー時間、水泳時間	成人	◎	◎	△
	子ども	◎	◎	-
電子機器使用時間	成人	-	◎	-
	子ども	-	◎	-
移動手段と移動時間	成人	-	◎	-
	子ども	-	◎	-

◎分布情報を含む推奨値がある、○推奨値はないが項目はあり、分布データもある
△代表値(平均値など)のみ、*代表性が低いとAISTが評価



＜本研究の目的＞

日本人小児および妊婦に係る曝露
係数の整備に向けたデータ取得、
調査法の開発を行う

サブテーマ1:

・小児の土壌・ハウスダ
スト摂食量の推計

サブテーマ2:

・成人女性のパーソナル
ケア製品使用量推計
・簡易調査票開発
・皮膚吸収率調査

サブテーマ3:

・土壌・ハウスダスト摂食量(サブテーマ1)の評価と検証
・パーソナルケア製品使用量(サブテーマ2)の評価と検証

ハウスダスト摂食量の推計

方法

フタル酸エステル類を指標とした推計

*** 本手法は新規な方法**

$$E = \underbrace{(C_f \times K_f)}_{\text{食事}} + \underbrace{(C_a \times K_a)}_{\text{室内空気}} + \underbrace{(C_d \times K_d)}_{\text{ハウスダスト}}$$

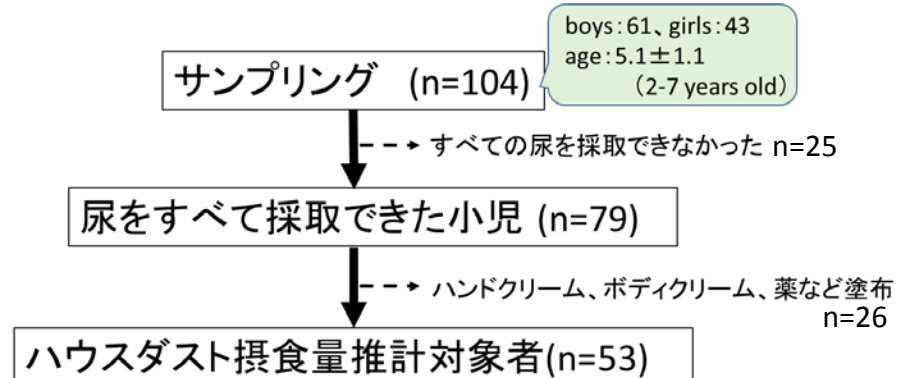
代入

$$E = \left(\frac{\text{尿中濃度} \times \text{尿量}}{\text{排泄係数}} \right) \times \left(\frac{\text{分子量}_{\text{親化合物}}}{\text{分子量}_{\text{代謝物}}} \right)$$

サンプリング(つくば市と周辺の6市町村内の家庭)

	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	早期尿
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(訪問時)
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		

結果



推定ハウスダスト摂食量 (mg/day)

	本研究 n=45	US EPA, 2011 (推奨値)
中央値	34	60
95 パーセンタイル値	144	100

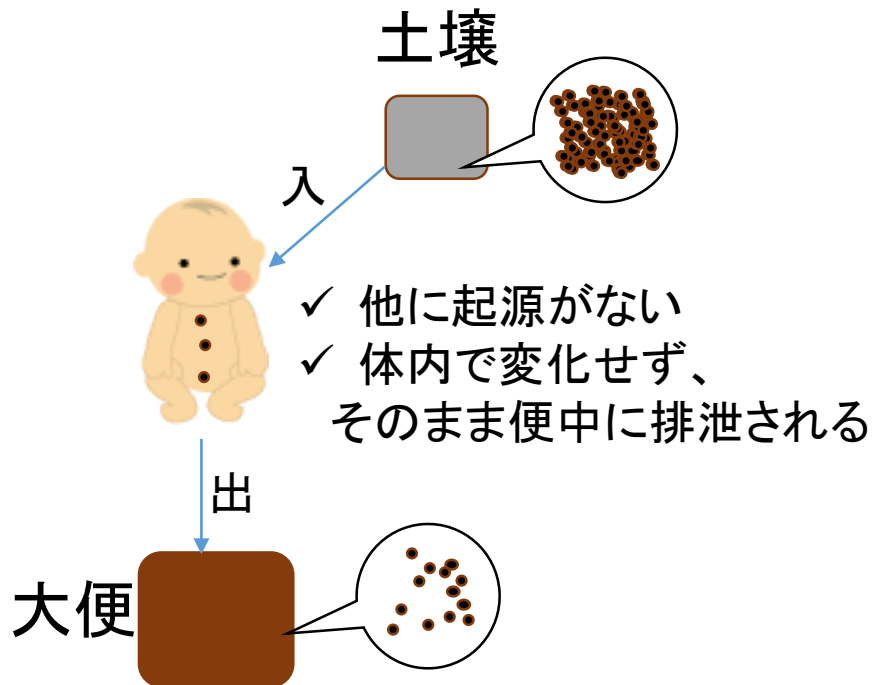
* 8名分は再分析中

- 中央値として米国より低めの値
- 日本人小児のリスク評価では日本人のデータを用いた方がよい可能性を示唆

土壌摂食量の推計

方法

ケイ酸塩鉱物を指標とした推計



- 土壌および大便中の有機物を酸で分解し、残渣(ケイ酸塩鉱物)の重量を測定
- 対象者、サンプリングはハウスダスト摂食量調査と同時に実施。

結果

サンプリング (n=104)

boys: 61、girls: 43
age: 5.1 ± 1.1
(2-7 years old)

→ 調査日および翌日に
大便が出なかった (n=13)

大便を採取できた(n=91)

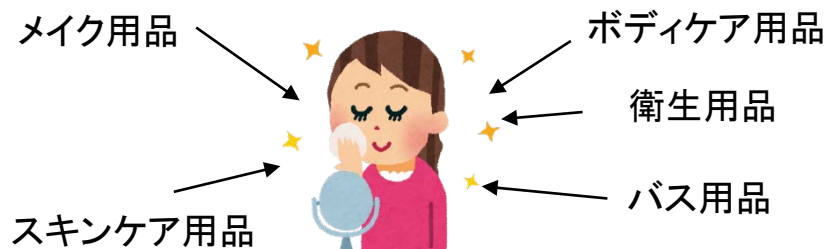
推定土壌摂食量 (mg/day)

	n=**	US EPA, 2011 (推奨値)
中央値	〇〇	50
95 パーセント ンタイル値	〇〇	200

- 3月中旬に分析結果が得られる

成人女性のパーソナルケア製品(PCPs)使用量調査と簡易調査票の開発

何をどのくらい使っているのか？



方法

対象	実態調査1 (H27年度)
年齢	20-40代 成人女性
人数	67名(関東地方、東北地方に居住)
期間	1人あたり1週間 (平成27年度)
資試料	使用PCPs製品名、使用量(秤で実測)、使用頻度を記入

対象	実態調査2 (H28年度、簡易調査票のバリデーション)
年齢	20-50代 成人女性
人数	56名 (関東地方、東北地方に居住)
期間	1人あたり1週間 (平成28年度)
資試料	実態調査1と同じ調査票と、開発した簡易調査票

結果

➤ 成人女性のPCPs使用実態を把握

⇒ 今後のPCPs中化学物質のリスク評価に応用可能

使用パーソナルケア製品

メイク用品	ボディケア用品	スキンケア用品	バス用品	衛生用品
アイシャドウ	オイル	オールインワンジェル	クレンジング/メイク落とし	制汗剤
アイブロウ	乳液	化粧オイル	コンディショナー	石鹸
アイブロウコート	ネイルケア	化粧水	シャンプー	歯みがき粉
アイライナー	ハンドクリーム	乳液	洗顔料	ハンドジェル
おしろい	日焼け止め	パック	トリートメント	ハンドソープ
コンシーラー	美容液	美容液	入浴剤	マウスウォッシュ
チーク	ボディクリーム	保湿クリーム	ボディーソープ	
ハイライト	ボディローション	保湿ジェル		
ファンデーション		まつ毛用美容液		
マスカラ				
リップクリーム				
リップライナー				
化粧下地				
口紅				

「使用率」、「使用量」、「使用頻度」、
「1人あたりの使用品目数」等のデータを取得

➤ 簡易調査票を開発(実測に基づく結果を用いて評価)

⇒ 今後の大規模調査へ適用可能

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。

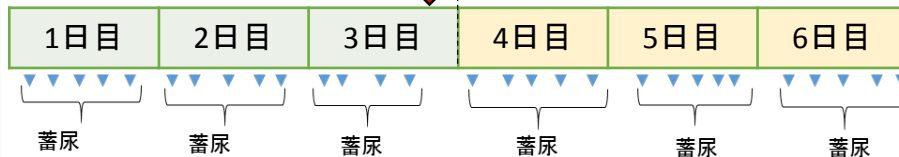
_____ 回/週

PCPs中パラベン類の皮膚吸収率調査

方法

対象	
年齢	20代女性
場所	首都圏
人数	10名
方法	ボランティアに既知濃度のパラベンを含む ボディクリーム を就寝前に5g塗布してもらい、その前後の尿中排泄量を調査した(白井、2011)。

←塗布前* 塗布後→
市販ボディ
クリーム塗布

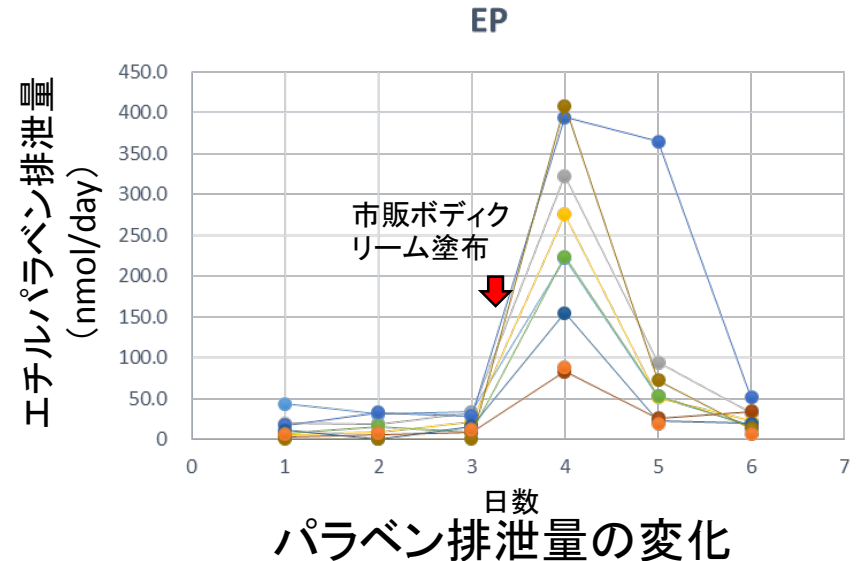


$$\text{皮膚吸収率} = \frac{\text{塗布後排泄量} - \text{塗布前排泄量}}{\text{パラベン塗布量}}$$

尿中パラベン分析: LC-MS/MS

* 事前に通常使用しているPCPsを聞き取り、パラベンを含有すると分かっているものの使用を、期間中は可能な限り避けてもらった。

結果



パラベン類皮膚吸収率推計結果

	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
N	5	9	7	9
平均吸収率 ±SD(%)	7±4	4±3	4±3	2±1

⇒今後のPCPs中化学物質のリスク評価に応用可能

土壌・ハウスダスト摂食量データ(サブ1)の検証

方法

ピレスロイド系殺虫剤類で検証

サブテーマ1

$$(C_f \times K_f) + (C_a \times K_a) + (C_d \times K_d) + (C_s \times K_s)$$

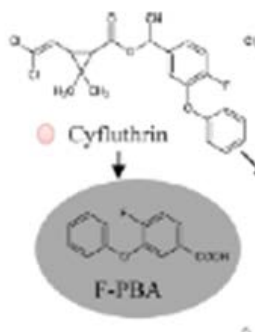
食事 室内空気 ハウスダスト 土壌

= 尿中代謝物濃度 × 尿量

(100%尿中に排泄されると仮定)

C(曝露媒体中のピレスロイド濃度): サブテーマ3で測定
Kf, Ka(食事摂取量、呼吸率): 実測データ、文献値
Kd、Ks(ハウスダスト摂取量、土壌摂取量): サブテーマ1
尿量: 実測データ
ピレスロイド類尿中代謝物濃度: サブテーマ3で測定

親化合物: シフルトリン
代謝物: F-PBA



曝露媒体中ピレスロイド類分析:
LC-MS/MS
ピレスロイド類代謝物一斉分析:
GC-MS/MS

結果

対象者: サブテーマ1と同じ

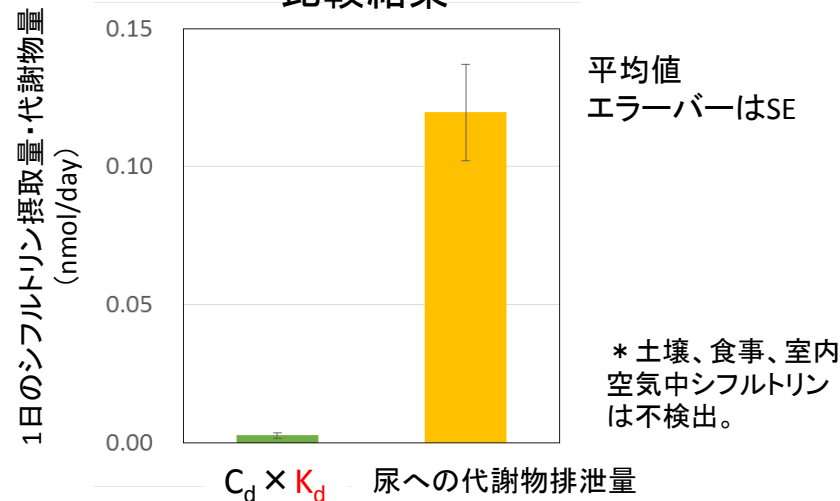
サンプリング (n=104)

尿中F-PBAが検出された対象者 (n=39)

→ハウスダスト摂食量推計対象でない児(n=18)

ハウスダスト摂食量を検証(n=21)

比較結果



曝露媒体中のピレスロイドは不検出が多く、
ピレスロイド類は中間体や代謝物の形に曝露媒体中で変化している可能性。

パーソナルケア製品使用量データ(サブ2)の検証

方法

パラベン類で検証

サブテーマ2

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

= 尿中濃度 × 尿量

$C_{p,i}$ (製品iのパラベン濃度): サブテーマ3で測定

$K_{p,i}$ (製品iの使用量): サブテーマ2

吸収率: サブテーマ2

尿中パラベン濃度: サブテーマ3で測定

尿量: 成人女性の平均的な1日の尿量を使用 (1.2L)

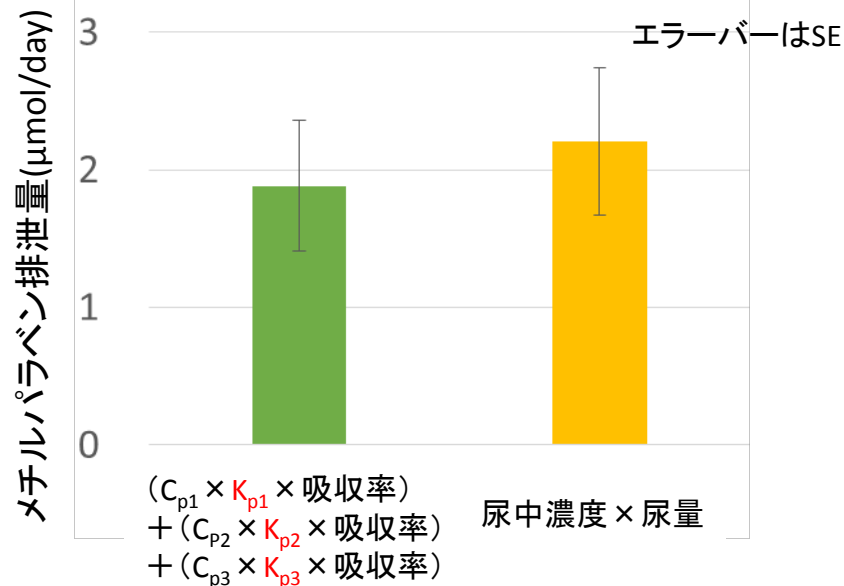
対象	サブテーマ2の対象者(H27年度のみ)
年齢	20-50代 成人女性
場所	関東地方
人数	67名
尿試料	1週間の調査期間中任意の日時の <u>スポット尿</u>
製品試料	使用量の多い3製品(23名分)

製品中パラベン濃度: MeOHで希釈後⇒LC-MS/MS

尿中パラベン濃度: 固相抽出⇒LC-MS/MS

結果

製品を購入した23名分の比較結果



両者はよく一致した。
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。

まとめ

小児のハウスダスト摂取量、土壌摂取量（サブ1）、妊婦を想定した成人女性のパーソナルケア製品使用量、パラベン類の皮膚吸収率データを得て（サブ2）、それらを検証できた（サブ3）。

曝露係数		US EPA	China	Japan (AIST)
呼吸率/活動別呼吸率	成人 子ども	◎ ◎	◎ ◎	△ -
体表面積(部分、全体)	成人 子ども	◎ ◎	◎ ◎	△ -
体重	成人 子ども	◎ ◎	◎ ◎	△ -
食品/食事摂取量	成人 子ども	◎ ◎	◎ ◎	△ -
母乳摂取量	乳児	◎	-	△
建物面積/体積	-	◎	◎	△
換気率	-	◎	◎	△
喫煙率/本数	-	○	◎	△
受動喫煙	成人 子ども	- -	- -	△(率) -
生活用水使用量		○	-	△
寿命		△	◎	△
土壌摂取量	成人 子ども	◎ ◎	- ◎	△* ◎*
ハウスダスト摂取量	成人 子ども	◎ ◎	- -	- ◎
Hand-to-mouth/Object-to-mouth	子ども	◎	◎	-
飲料水	成人 子ども	◎ ◎	◎ ◎	△* -
自家生産食品摂取量	成人 子ども	◎ ◎	- -	- -
パーソナルケア製品使用量	成人 子ども	○ ○	- -	◎ -
日用品使用量・使用頻度	-	○	-	-
室内/屋外滞在時間	成人 子ども	◎ ◎	◎ ◎	△ -
入浴、シャワー時間、水泳時間	成人 子ども	◎ ◎	◎ ◎	△ -
電子機器使用時間	成人 子ども	- -	◎ ◎	- -
移動手段と移動時間	成人 子ども	- -	◎ ◎	- -

◎recommended valueがある、○recommended valueはないが項目はあり、データもある
△代表値(平均値)のみ、*代表性が低いとAISTが評価

本研究によって得られた主な成果

＜科学的意義＞

- 新規ハウスダスト摂食量推計法を提案(サブ1)
- 日本では初めて24時間尿中代謝物分析による子どもの1日ピレスロイド類摂取量を推計(サブ3)

＜環境行政への貢献＞

- 今後のリスク評価、基準値策定に必要な、曝露係数データを取得
 - ・小児の土壌・ハウスダスト摂食量データ(サブ1)
 - ・成人女性のパーソナルケア製品使用データ(サブ2)
- 行政による曝露係数の継続的アップデートのためのツールを開発
 - ・パーソナルケア製品使用調査の簡易調査票(サブ2)など