
総 説

塩化ビニールと健康障害

坂 部 貢¹⁾， 乳 井 美 和 子²⁾， 寺 山 隼 人¹⁾， 川 上 智 史³⁾， 宮 田 幹 夫²⁾

1) 東海大学医学部基礎医学系生体構造機能学領域

2) そよ風クリニック

3) 東北大学大学院歯学研究科口腔器官構造学分野

Vinyl chloride on health

Kou Sakabe¹⁾, Miwako Nyui²⁾, Hayato Terayama¹⁾,
Satoshi Kawakami³⁾, Mikio Miyata²⁾

1) Tokai University School of Medicine

2) Soyokaze Clinic

3) Division of Oral and Craniofacial Anatomy, Graduate School of Dentistry, Tohoku University

抄録

塩化ビニール製品は、その利便性の高さから我々の身の回りに多用されている。しかし塩化ビニールの健康影響については以前から注目されており、総説も書かれている。塩化ビニール製品は塩化ビニールと可塑剤との混合物であり、結合製品ではない。各種の成分が揮発あるいは溶出してくる。可塑剤の生体影響に関しては注目されているが、未重合の塩化ビニールモノマーに関する注目度は低い。今回塩化ビニールモノマーの健康影響に関しても過去の文献を調べた。また、フタル酸エステル類が内分泌かく乱化学物質の一つであることは、数多くの研究報告から周知の事実となっている。そして内分泌かく乱化学物質の作用は微量で引き起こされる機能障害である。一方、健康影響を防ぐためのガイドラインはいまだに古典的中毒学の化学物質による細胞の変性、死という器質的障害性を目標としている。そのために、臨床的には各種疾患の発症・経過に可塑剤の影響と思われるが事例が認められている。産業界はすでに考えられる健康影響に対処する方策を整えてつつあると言えるが、今回塩化ビニール製品の健康影響について総説的に眺めた。

（臨床環境 26：7-23, 2017）

《キーワード》 塩化ビニール、塩化ビニールモノマー、可塑剤、DEHP、フタル酸エステル類

Abstract

Modern society is not realized without vinyl chloride preparations. However, the health disturbance

受付：平成29年5月8日 採用：平成29年5月17日

別刷請求宛先：宮田 幹夫

そよ風クリニック

〒167-0051 東京都杉並区荻窪2-41-12-207

by vinyl chloride has been attracting attention for some time, and the review is also written. Vinyl chloride preparations are mixtures of vinyl chloride and plasticizers, which are not bound by covalent bond. Various kinds of ingredient volatilize and elute. The vital effect of the plasticizers attracts attention. The effects of unpolymerized vinyl chloride monomer on health seldom attract attention. We reviewed the past reference about the health disturbance of a vinyl chloride monomer this time. Moreover, it is common sense that a phthalate is an endocrine disruptor. An effect of an endocrine disruptor is a disturbance of a cellular function. On the other hand, the guideline is still based on the organic disturbance (cell degeneration or death) by a chemicals. Therefore, the impact of a plasticizers is clinically observed in various sicknesses. The industrial world is preparing the policy which already copes to these problems. We review simply about the health disturbance by the ingredients of vinyl chloride.

(Jpn J Clin Ecol 26 : 7 – 23, 2017)

《Key words》 Vinyl chloride, Vinyl chloride monomer, Plasticizer, DEHP, Phthalates

1. 緒言

いわゆる化学物質過敏症患者は、塩化ビニール (polyvinyl chloride : PVC) 製医療関連品に反応して体調不良となることが多いといわれている。化学物質過敏症患者が反応して体調が不良となる物質は基本的には生体にとって有害な物質が多い。

PVC 製品は水道管、食品包装材、医療器具、幼児が口にする玩具など、日常生活で広く使用されており、それらの成分は生体内に容易に侵入している。

PVC 製品は塩化ビニールモノマー (vinyl chloride monomer : VCM) 重合物と可塑剤との混合物であるが、増量剤として知られている二次可塑剤の塩化パラフィン、エポキシ化大豆油、エポキシ化亜麻仁油などが含まれる。また塩化パラフィンは難燃剤としても利用される。その間には化学的結合がないために、可塑剤は容易に揮発あるいは溶出する。VCM はすべてが重合して不溶化しておらず、未重合のモノマーやオリゴマーは揮発あるいは溶出する。有機塩素化合物は一般的に生体にとって有害な物が多い。また可塑剤として最も広く使用されている di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) はフタル酸化合物であり、内分泌かく乱化学物質としても有名である。可塑剤の生体影響は早くから注目されており、影響性とその代替品の模索が行われている。しかし、可塑剤に関する議論は多いが、VCM のモノマーやオリゴ

マーの健康影響については言及されていることが少ない。一方現在は PVC 製品について、ある程度の対応が可能になっている。今回は VCM および可塑剤の健康影響に対する社会の対応を簡略に展望する。

2. VCM

1) VCM の特性

VCM は融点が -153.7°C 、沸点が -13.3°C であり、揮発性の高い物質である。蒸気圧は $2,980\text{ mmHg}$ である。また有機溶媒に溶解するが、水にも高い溶解性を有している (8.8 g/mL [25°C])¹⁾。

代謝は、肝臓中で酸化され、グルタチオン抱合やシステイン抱合で、腎臓より排泄される。その際、チトクローム P450 2E1 (CYP 2E1) が VCM を活性代謝産物 2-chloroethylene oxide に変換して核酸やタンパク質に結合して、結局は発がん性などにつながる。

2) 発がん性および DNA 損傷

＜ヒトへの発がん性＞

VCM の発がん性および変異原性には、VCM の代謝による活性化が必要であるとされている。現在の PVC 作業環境は改善されてきているが、しかし 1946 年から 2006 年にかけての米国化学工業作業者の追跡調査では曝露期間に応じた肝胆道がんの有病率の上昇が報告されている²⁾。また、PVC 曝露は、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) 表面抗原 (HBsAg) 保有者は肝が

ん発症率が異常に高いことが報告されている。HBsAg 陰性で PVC 非曝露対照者に比べて、HBsAg 陰性で PVC タンク清掃業務曝露者では40倍、HBsAg 陽性で非曝露者では25.7倍、そしてHBsAg 陽性者で PVC タンク清掃業務従事者は対照群と比べて396.0倍の肝がん発症率である³⁾。肝疾患保有者に塩ビ製品を使用することは、絶対に避けるべきであろう。

1984年には悪性黒色腫が肝血管肉腫、肺がんとともに報告されている⁴⁾。その後も悪性黒色腫による有意な死亡増加がノルウエーの作業場で報告されている⁵⁾。

まれな疾患であるが、副腎 epithelioid angiosarcoma が VC 15年間作業者に発症した報告がある。議論が今後続くと思われるが、肝以外の器官での上皮性腫瘍発生に関与していることを示している⁶⁾。

<実験動物への発がん性>

動物実験の難しさは、VCM の発がん性に種差が非常に大きいことである。また過去の健康影響に関する研究は、作業環境や周囲の環境汚染への関心から吸入実験が多い。

ラット経口投与の実験では、1.3 mg/kg の VCM 投与で、肝臓の発がん性が認められている。安全係数を100分の1として、0.13 mg/kg/day が安全と考えられている。しかし雌ラットでは0.13 mg/kg/day、さらには0.014 mg/kg/day で非がん性の変化が認められており、0.13 mg/kg/day が安全であるという科学的根拠はない⁷⁾。

また、酸化酵素で反応性を有する chlorooxirane に代謝され、経胎盤で次世代に発がん性を有することが証明されている⁸⁾。

<DNA 損傷>

VCM による DNA 生成物には 7-(2-oxioethyl) guanine があり、この物質が変異原性および発がん性活性を有している。Bolt はラットの実験結果から外挿して、終生作業現場での 1 ppm VCM 曝露での血管肉腫の危険は約 3×10^{-4} であると計算している⁹⁾。

放射性アイソトープラベル (RL) の VCM をラットに投与して、RL 結合グアニンの半減期の

測定では、肝臓と肺では150日、腎臓では75日であった。ほとんど DNA の修復がなされていないことが示されていた¹⁰⁾。

402名の VCM 作業者の末梢血リンパ球の染色体損傷の解析では、DNA 損傷を引き起こすが、その際の遺伝子多型を解析している。中程度曝露群 (4,000-40,000 mg)、高曝露群 (40,000 mg 以上) は低濃度曝露群に比べて、cytokine-block micronucleus の頻度が有意に高かった。CYP 2 E 1 や X-Ray repair cross complementing 1 (XRCC 1) の Arg280His 変異体者は野生型ホモ接合体の者よりも高かった。Glutathione S-transferase P1 (GSTP 1) の 105VAL/VAL 遺伝子型や、aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH 2) 504Glu/Glu 遺伝子型の者は他の型よりも高かった¹¹⁾。VCM 作業者101名の末梢血リンパ球の DNA 修復遺伝子である methylguaninemethyltransferase (MGMT) おおび human MutL protein homolog 1 (hMLH 1) のメチル化を調査し、49名に染色体の傷害が検出されている。そのうちの5名に MGMT の promoter メチル化の異常が検出されている。染色体に異常が検出されていない被検者ではこの異常は検出されなかった¹²⁾。疫学調査では、VCM の DNA 障害は、DNA 修復における遺伝的多型性に一部関係していることが予想されている。XRCC 1 399 または xeroderma pigmentosum group D (XPB) 751 の遺伝子野生型ホモ接合体、およびそのホモ接合体の変異種のリンパ芽細胞に対する VCM の代謝産物である塩化アセトアルデヒド曝露実験を行い、cytokinesis-block micronucleus assay により解析を行うと、両者とも容量反応曲線を示していた。しかし、野生型に比べてホモ接合体の変異種は、容量反応曲線のピークが高く、また低濃度で基線に戻るのが遅いと報告されている¹³⁾。すなわち、VCM による遺伝子傷害の修復には XRCC 1 または XPB の遺伝的多型が関与している。安全性には個人差が大きく、曝露許容値には十分な余裕をもたせる必要がある。2013年の報告でも、PVC 作業者の末梢リンパ球の染色体異常が対照者よりも多く、その異常は作業期間が長いほど大

さい。長期のモニターの必要性が求められている¹⁴⁾。

このような DNA の損傷に関する論文は他にも多く、塩ビ作業者のうちでも高濃度で長期に曝露している者では血清ライソザイム活性の上昇や G-banding chromosome の損傷率が高い。そして、G-banding chromosome 分析が染色体傷害の分析や sister chromatid exchange よりも感度が高いことが示されている¹⁵⁾。

成熟および仔ラットに1,100 ppm で5日間という曝露条件下では、DNA 損傷が身体各所の細胞で引き起こされており、一旦引き起こされて損傷の修復はほとんど行われないと報告されている¹⁶⁾。

3) 血管障害

VCM は特に血管内皮細胞に障害性を有することが指摘されている。肝臓の血管肉腫、Raynaud 現象、強皮症様の変化、神経炎、さらには紫斑の報告もある¹⁷⁾。179名の VCM のみの曝露従業歴のある引退者の capillaroscopy で、毛細血管の拡張、形成異常、延長が認められ、曝露期間に応じてそれらの変化は強く現れていた。Raynaud 症状も19%に認められたが、capillaroscopy の異常所見とは関連が無かった¹⁸⁾。Raynaud 症状の発症機序には別の視点が必要かもしれないが、退職後平均で15年を経過した後の調査でもこのような異常が検出されることには注意が必要である。

4) 皮膚症状、免疫異常

職業的作業環境曝露による塩化ビニール病としてよく知られている疾患に、強皮症様の皮膚症状がある。VCM と可塑剤との混合影響であろうし、規制以前の報告でもあるが、注意が必要な作用の一つである¹⁹⁾。

VCM 曝露で免疫の刺激症状がマウスで報告されており、その反応は VCM の代謝産物である thioglycolic acid や N-acetyl-S- (hydroxyethyl)-cystein 投与実験がマウスで行われているが、培養脾臓リンパ球への投与ではほとんど影響なく、生体内投与で明瞭な免疫刺激反応を示している。VCM の免疫系への影響は今後の研究を待たねばならない²⁰⁾。

5) 神経症状

1980年代の VCM 曝露環境が比較的劣悪であった時代の報告であるが、塩化ビニール製造作業員200名の調査では、対象者の29%は神経的にも自覚症状にも全く問題はなく、27%に自律神経失調、44%に錐体路症状、小脳症状、三叉神経症状、錐体外路症状などの神経症状が検出されている。自覚症状は多岐にわたり、頭痛、神経質、体力低下、記憶力低下、睡眠障害、無気力などの精神・神経症状も高率に認められている。強皮症様の皮膚症状が5%に見出されていた。末梢感覚障害、レイノー症候群も見出されていた。また自覚症状の有無に関わらず、多くの作業員は曝露環境下では、陶酔感を感じていた。これら精神・神経症状出現の原因には、神経への直接の影響と、血管を介する二次的影響との可能性が示されていた^{21,22)}。また VCM 曝露の初期症状は自律神経障害を含む神経学的障害であり、神経学的検査の必要性を指摘している報告も見られる²³⁾。さらに、PVC 曝露作業員200名の神経症状出現は年齢とは関係がなく、出現する症状には、緊張性頭痛、被刺激性の亢進、睡眠障害が多かった。神経学的検査では、錐体路障害、小脳障害、三叉神経障害が高率に認められている²⁴⁾。VCM が神経毒性を有することの証拠を示していると言える。

6) 発生障害

ここで問題となるのは、VCM に対する発生毒性に関する動物種差である。マウスはラットやウサギよりも毒性が現れやすいとの初期の報告である^{25,26)}。マウスでは、500 ppm 曝露で、母体に影響が出ている。

ラット妊娠6日から19日までの1,100 ppm VCM 曝露による F0、F1 への実験では何らの異常が検出されていない。そして、胚や胎児の non-observed adverse effect level (NOAEL) は1,100 ppm でよいとしている²⁷⁾。さらに、ラットでは1,100 ppm 曝露でも、F0、F1 の二世に影響がないことも報告されている²⁸⁾。

妊娠マウス受胎6.5日 (E6.5) に VCM を注射投与すると、400 mg/kg より高投与群では先天奇形の頻度が増加し、特に神経管欠損が認められてい

る²⁹⁾。投与量はやや多いが、注意が必要である。

ヒトに対する影響には古くから流産や先天異常へ影響が報告されている³⁰⁻³³⁾。また父親の VCM 曝露でも流産率が増加するとの報告もある³¹⁾。しかし、過去の数十 ppm の高濃度曝露時代の報告であり、その後の 1 ppm 以下への作業条件改善下である1992年にはそのような結果は認められていない³⁴⁾。もちろん、健常対照者といえども幼児期から VCM 曝露を受け続けているために、完全な健常者とは言えないが、一応の結果ではある。

7) 血液の生化学変化

PVC 作業や PVC 汚染環境居住者の血清リゾチーム活性の上昇が0.20 mg/m³汚染空間 8 年以上の居住者に認められ、4.1 mg/m³汚染空間 7 年以上居住者に、また25.7 mg/m³汚染空間 2 年以上居住者に認められている。γ-GTP や ALT では異常は検出されていない。ヒトは一日に15~20 m³の空気を吸う。生体は微量な PVC 汚染に影響されているようである³⁵⁾。

3. 可塑剤

1) 特性と代謝

可塑剤には300種類以上が知られているが、汎用されているのは、di-isononyl phthalate (DINP)、di-isodecyl phthalate (DIDP)、DEHP である。これらの可塑剤を使用した PVC 医療用品の危険性については、すでに2008年に採択された European Commission の Health & Consumer Protection Directorate-General が作成した Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk に詳しく述べられている³⁶⁾。

これら可塑剤は抽出条件に左右されるが、脂溶性であることが述べられている。

表1 DEPH と DINP の水ならびに灯油への抽出量

	水溶出量 (μg/L)	水抽出率 (%)	灯油抽出率 (%)
DEPH	3.0	0.01	44.3
DINP	0.6	0.07	77.0

可塑剤の中でもっとも汎用されている DEHP は先ず加水分解され、mono-2 (ethylhexyl) phthalate (MEHP) と 2-エチルヘキサノールに加水分化される。その後酸化反応を受ける。種差もあるが、ヒトでの抱合の主要経路はグルクロン酸抱合である³⁷⁻³⁹⁾。

2) 発がん性

ラットの発がんの慢性実験での NOAEL は、食餌中濃度が500 mg/kg (雌ラットで29 mg/kg/日に相当)であった、と報告されている⁴⁰⁾。マウスでは、NOAEL は食餌中濃度が500 mg (96 mg/kg/日に相当)であった⁴¹⁾。2008年の展望でも、ラットの食餌投与の DEHP の lowest-observed effect level (LOEL) は0.6 % で、non-observed effect level (NOEL) は0.1%と考えられている。マウスの LOEL は0.005%、NOEL は0.015であると報告されている⁴²⁾。ラットおよびマウス間の種差も大きい。また、ラットおよびマウスの発がん機序がヒトの肝臓には存在しないために、DEHP のヒトへの発がん性はさらに安全と思われる³⁶⁾。

3) 呼吸器ならびに免疫毒性

呼吸器に対する影響はすでに1997年に、DEHP はプロスタグランディンやトロンボキサンとの類似構造から、気道の炎症を引き起こす可能性が指摘されている⁴³⁾。

閉塞性肺疾患を有する小児患者のコホート研究では、床に PVC 使用家屋では発症は高率となっている⁴⁴⁾。フィンランドの小児を対象とした調査でも、喘鳴、痰、鼻閉、呼吸器感染症リスクと自宅の壁材にプラスチックが使用されていることとの相関が示されている⁴⁵⁾。スウェーデンの調査では、寝室に PVC 製の床材が使用されている小児には持続的アレルギー疾患が多い。特に喘息は DEHP 濃度と関連していることが報告されている⁴⁶⁾。

さらに、免疫毒性として確定はされていないが、カナダの一般成人3,147名の尿中フタル酸代謝産物と呼吸機能との関連が調査され、mono-n-butyl phthalateが多いとFEV1.0（一秒量）とFVC（努力肺活量）の低下が認められている。mono-3-carboxypropyl phthalate、mono-benzyl phthalate、di(2-ethylhexyl) phthalateでも同様の傾向が認められているが、強い影響は17歳以上の男性に認められている⁴⁷⁾。

このような免疫毒性を有することは、実験的にも確かめられている。卵白アルブミンのマウス投与時のアジュバント効果が、免疫グロブリンへの影響として報告されている。MEHPは、アルブミン特異的IgE、IgG1の増加を示した^{48,49)}。

アトピー性皮膚炎モデルにおいても、DEHPと抗原とを腹腔内投与で抗原に対する皮膚反応の悪化が証明されている⁵⁰⁾。

4) 内分泌毒性

フタル酸エステル類の毒性の一番の懸念は、動物種差もあるが、極めて微量で発生する内分泌かく乱作用である。成人男性尿中DEHP代謝産物のMEHP濃度が血中テストステロン、エストラジオール、free androgen indexと逆相関を示し、テストステロン／エストラジオール比もMEHPと逆相関を示すというように、フタル酸エステル類の抗アンドロゲン作用をはじめとする内因性ステロイドホルモンの生理作用への影響が問題である⁵¹⁾。

<精巣への影響>

精巣への影響は年齢依存性が報告されている。ラットの雄では、NOAELは3.5～4.8 mg/kg 体重であった⁵²⁾。妊娠12～21日の間に曝露すると影響を受けやすく、低用量の影響が確認されやすい⁵³⁾。その後CSTEE (Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and Environment) の意見書では1998年DEHPがラット精巣セルトリ細胞の空胞変性を引き起こす結果を基に、NOAELを3.7 mg/kg/dayとして設定した^{54,55)}。さらに2003年の3世代にわたるラットの実験結果で、4.8 mg/kg/dayとした確実な実験結果を受けて、CSTEEはNOAELを4.8 mg/kg/dayの値を使用してい

る^{56,57)}。安全係数100を適用して、tolerable daily intake (TDI) は48 μ Dlkg/日が適当と考えられている。ここで問題となるのは、細胞・組織の変性を中心に考える古典的中毒学的発想であり、フタル酸エステル類の機能障害という内分泌かく乱作用の特性についての理解が欠落している点である。この問題は上水道の項で再度検討したい。

また、空気環境中のDEHP濃度の中央値が23.7 μ g/m³中の高濃度曝露群では精子の運動能力の低下、精子クロマチンの障害を引き起こしている⁵⁸⁾。精子の運動性能と尿中MEHPは逆相関であり、また核のacrosin染色性を利用した成熟度の解析でも、逆相関を示している⁵⁹⁾。尿中MEHPは精子数の減少だけではなく、精子の質の低下とも容量依存性に相関している⁶⁰⁾。このような報告は多数ある⁶¹⁾。

思春期男性の女性化乳房患者の血清DEHPとMEHPレベルが有意に高いことも報告されている⁶²⁾。思春期早発症患者の血清DEHPは対照者の1.3倍との報告もある⁶³⁾。

<会陰長、尿道下裂>

出産前の妊婦尿中の一部のフタル酸代謝産物（フタル酸モノエチル、フタル酸モノ-n-ブチル、フタル酸モノベンジル、フタル酸モノイソブチル）と出生男児の会陰長との間に相関があることが報告されている⁶⁴⁾。

尿道下裂に関しては、母体の推定職業的フタル酸エステル曝露歴との間に調査期間1980年～1996年間の内の1992年～1996年間についてのみ、美容師で増加傾向が認められている⁶⁵⁾。

<卵巣への影響>

MEHPはげっ歯類の排卵前の卵巣顆粒層細胞のestradiolとprogesteroneの産生を減少させ、生殖に影響することが知られている。成熟させたヒト顆粒層細胞にMEHP曝露で、用量依存性にestradiolの産生は抑制され、翻訳レベルで抑制が行われていた。ヒトの*in vivo*でも、MEHPは通常曝露され得る濃度でエストロゲン産生を抑制することが可能である⁶⁶⁾。

<子宮内膜症>

子宮内膜症の確定診断がなされている症例24名

の DEHP の血漿濃度の中央値 (0.57 $\mu\text{g/ml}$) が対照健常者の血漿濃度 (中央値 0.18 $\mu\text{g/ml}$) よりも高値であるとの報告がある⁶⁷⁾。

子宮内膜症が原因となっている不妊女性49名を、その他の女性生殖器疾患を有する患者群、および不妊手術を受けているが健常者の群と比較し、DEHP の代謝産物の di-n-butylphthalate (DBP)、butylbenzylphthalate (BBP)、di-n-octylphthalate (DOP)、DEHP のいずれもが血漿濃度が高い値を示した⁶⁸⁾。

ただし、子宮内膜症患者が医療行為による DEHP 汚染の増加を引き起こしている可能性も考慮して判断すべき必要があり、今後も検討が続けられる必要がある。

<甲状腺>

妊娠中期の尿中 di-n-butyl phthalate (DEHP の代謝産物) と甲状腺機能 (T4、free T4) とは逆相関している⁶⁹⁾。

ラットの実験では、やや大量の250、500、750 mg/kg の30日間投与で、甲状腺の組織異常所見と、T3、T4 の減少、thyroid releasing hormone (TSH) の減少が認められ、TSH には異常が見出されていなかった。投与中止後も、甲状腺ホルモンの生成は抑制され、sodium iodide symporter (NIS) と thyroid peroxidase (TPC) は減少していた。DEHP による肝臓の分解機能の亢進により、甲状腺ホルモンの分解は加速していた⁷⁰⁾。

5) 未熟児

妊娠初期および晩期の女性の尿中フタル酸代謝産物の濃度が高いと未熟児出生の危険性が高まるが、その機序は不明との報告がある⁷¹⁾。

6) 発達・精神疾患

<発達障害>

出生前の内分泌かく乱物質曝露は脳の発達に重要な障害を生じる。可塑剤と発達障害に関してはすでに非常に多数の論文がある。妊娠晩期の尿中フタル酸代謝物濃度が出生児の社会性の欠如が相関していることが知られている⁷²⁾。同様に尿中 DEHP およびフタル酸化合物代謝物と学習困難 (learning disability: LD) および注意欠陥多動症 (attention deficit hyperactivity disorder:

ADHD) との関連が証明されている⁷³⁻⁷⁵⁾。

フタル酸化合物を含めての内分泌かく乱物質と自閉症スペクトラムと ADHD との展望でも、関連が認められており、甲状腺や γ -aminobutyric acid (GABA) 系の機能かく乱が発症機序として取り上げられている⁷⁶⁾。このように、出生前のフタル酸化合物曝露と小児の精神神経発達障害の問題は明らかになってきているために、カナダから過去の2,804件の関連データを総覧した報告が出されている。その結果は、出生前のフタル酸曝露は小児の認識能力の低下、行動異常、IQ の低下、注意欠陥、多動、社会的コミュニケーションの低下を引き起こす結果を支持している⁷⁷⁾。

動物実験で微量な DEHP が行動に異常をきたす報告は多い。思春期雌マウスでは1 mg/kg/日曝露で異常が確認されている⁷⁸⁾。

上記の報告は、内分泌かく乱物質と同様に、自閉症スペクトル障害の発症機構が議論される時代となっていることを示している。遺伝的素因として Paraoxonase 1 (PON1)、Glutathione S-transferase Mu 1 (GSTM1)、GSTP1、 δ -aminolevulinic acid dehydrogenase などの遺伝的解毒酵素などの解析が進んでいる⁷⁹⁾。

発達障害ではないが、フタル酸化合物が低体重出生児の危険性を増やし、体重や身長にも影響することが知られており、PON2 A148G/GG の遺伝子型を有する新生児に危険性が高いとも言われている⁸⁰⁾。

<精神障害>

上記のような小児の発達障害のみでなく、bisphenol-A やフタル酸化合物のような内分泌かく乱化学物質は統合失調症との関連も報告されてきている。今後の検討を要する問題ではあるが、精神疾患との関連が出てくることは当然であろう⁸¹⁾。成人でも、尿中フタル酸代謝産物とうつ病との相関が見出されている⁸²⁾。

周産期雄ラットに DEHP 曝露で成熟期にうつ病様の行動が観察されている⁸³⁾。

ラットの周産期 DEHP 曝露で出生仔のその後の認識能力の低下と phospho-Tau の増加が確認されており、アルツハイマー病の病因に強力な危

険因子であることが示されている⁸⁴⁾。

7) 生活習慣病 (肥満、糖尿病、高血圧)

肥満に関する文献は非常に多い。DEHPの代謝産物 MEHP は peroxime-proliferator-activated receptor (PPAR) の選択的 modulator であることが知られている。MEHP は *in vitro* で PPAR の発現とその脂肪細胞を育てるに必要な標的遺伝子の発現を引き起こしている。また、脂肪新生の混乱を引き起こす。げっ歯類の母体投与では、出生雄仔の体重増加、血清コレステロール、中性脂肪、グルコース値の上昇が認められている。また雄に 0.5 mg/kg/day の一回投与でも変動を認めている⁸⁵⁾。肥満の問題は、2011年に注目すべき総説がある。グッピーへの DEHP 投与実験の結果では、DEHP 10 µg/L という低濃度で体重、体長に影響することを報告している⁸⁶⁾。また、2015年にもフタル酸化合物を含めた内分泌かく乱化学物質の肥満原因物質 (いわゆる obesogenes) の展望が出されている。エピジェネティックにも作用を発現し、糖尿病を含めて、ヒトおよび実験動物の資料を含め記されている⁸⁷⁾。糖尿病を持たない女性肥満者では、BMI と尿中 monobutyl phthalate、mono-2-ethyl phthalate との間に正の相関が証明されている⁸⁸⁾。

メキシコの妊娠と出生後の 8～14年間と言う長期の追跡調査の結果は重要である。妊娠中の母体尿 monoethyl phthalate 高値の出生男児の思春期では、insulin 分泌が低く、女児思春期では Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) が高い値を示している。思春期の DEHP 高濃度女児では、IGF-1、insulin 分泌と insulin 抵抗性が高い値を示していた。一方各種のフタル酸化合物の高い男児では、IGF-1 が低い値を示していた。内分泌かく乱物質の難しい点は、性や曝露時期で結果が異なってくることにある⁸⁹⁾。DEHP 代替可塑剤として最近多用され出している di-isononyl phthalate でも、DEHP と同様に insulin 抵抗性の増大が認められている⁹⁰⁾。

DEHP による insulin 抵抗性の増大は、DEHP の酸化的ストレスが関係していることが知られているために、ストレス関連遺伝子 heat shock

protein (HSP) -70の遺伝子多型性が調べられるなど、すでに研究志向は発症機構に向いている時代である⁹¹⁾。

DEHP およびその代替品としてよく使用されている di-isononyl phthalate や di-isodecyl phthalate には飲食物として曝露されることが多いが、それらの尿中代謝産物と血圧との相関を調べた研究では、それらと血圧の間に正の相関が認められているが、中性脂肪、コレステロール値との間には相関が認められていない⁹²⁾。

8) エピジェネティックな効果

DEHP は世代を越えて代謝に影響することが報告されている。優れた展望があるので参照されたい⁹³⁾。

4. 化学物質過敏症患者と PVC

先にも述べたが、化学物質過敏症患者は PVC にも過敏に反応して体調不良となることが知られている。PVC の水道管水、ビンの蓋裏のクッション材、クロス、窓枠、家具、車、家電製品、サンダル、パラソル、化粧品、粘着剤、PVC 手袋による作業が行われた食品の摂食時や歯科治療、医療用チューブやマスク、ラップの掛かった食品の摂食などで、症状を示してくる。出現してくる症状は、動悸、吐き気、頭痛、発熱、体のむくみ、目のかすみ、脱力、失神、などである。

注目すべきは、ペットボトルの飲料水に反応する患者もいる。イタリアのペットボトルのミネラルウォーターの90%以上はエストロゲン作用を示す物質は検出されないとも言われているが⁹⁴⁾、PET とは polyethylene terephthalate である。ポリトガルの PET 飲料水からは DNBP、DIBP、DEHP の3種類のフタル酸化合物が検出されているが、ガラス瓶に比べて、PET ボトルでは約5倍汚染が高い⁹⁵⁾。ボトルの蓋からの溶出物で、ガラス瓶といえども完全ではない。欧米知識人の中にはペットボトルを避けて、ガラス瓶の水を選択している人たちもいる。化学物質過敏症患者によっては全ガラス製の蒸留装置からの水を使用している。

フタル酸類過敏症の患者のほとんどは化学物質

の非専門家であるが、グルクロン酸がPVCによる症状悪化時に有効であると指摘する患者が多い。

5. 汚染の現状と対応

一般人がPVC製品からの曝露源として問題となるのは、水道管と医療器具、食品包装材、小児の玩具である。

1) 食品包装

2000年6月14日、食品衛生調査会毒性部会・器具容器包装部会合同部会が開催された。審議結果に基づき各都道府県、政令市及び特別区の衛生主管部(局)長あてに、当面、緊急措置として可塑剤としてDEHPを含有するPVC製手袋の食品への使用を避けるよう管下関係業者に対して指導するように通知している⁹⁶⁾。

2) 玩具

食品衛生法に基づく玩具の規格基準の改正によって、厚生労働大臣が指定する乳幼児用の玩具のうち、PVC製のものに対してDEHPの使用を禁止し、また口に接することを本質とする歯固め、おしゃぶりなどに対しては、DINPに関して使用を禁止している⁹⁶⁾。

EUでは、2005年12月に、玩具および育児用品について、DEHP、DBPおよびBBPの使用を禁止し、さらに玩具および育児用品のうち口に入るものについては、DINP、DIDPおよびdioctyl phthalate (DNOP)の使用も禁止している⁹⁷⁾。

3) 医療材料

PVC主体の輸液等の注入ラインに通常使用されている医療用脂肪懸濁液に24時間接触させた後のDEHP溶出量を測定した報告がある。注入製品により差があるが、オリーブ油主体の液では65.8 µg/ml、魚油主体の液では37.8 µg/mlであった。大豆主体の液では製品により27.3~19.6 µg/mlの溶出であった⁹⁸⁾。

NICU (Neonatal Intensive Care Unit: 新生児集中治療室) で通常使用されている脂質懸濁液へのPVCラインからの溶出が特に問題である。2004年の論文ではすでにNICUでは特にPVCラインの廃棄が求められている⁹⁹⁾。治療を要する未

熟児のDEHP摂取量の試算では、16 mg/kg/日に達している¹⁰⁰⁾。2002年の厚生労働省医薬局は、医薬品・医療用具等安全性情報 No.182 (2002年10月)の中で、医療用具について「可能であれば異物であるDEHPの曝露量を減らすよう配慮することが適当であると考えられる。」とすでに述べている。また新生児・乳児に使用されるフィードリングチューブについては出来るだけ早期に代替品に切り替えることの必要性が記されている。当然妊産婦への配慮も求められている。脂溶性の注射液ではDEHPの溶出が考えられるため、薬剤添付文章では、タキソール、ラステット、サンデミュンなどではPVC輸液セットの使用を避けることが望ましいと記されている。当然その他の薬剤でも使用しないことが望まれている。筑波学園病院薬剤部の発行している情報誌では、すでに2002年にIVH用輸液セットではすべてPVCフリー、DIV用では限定して使用されている¹⁰¹⁾。すでにいくつかの診療機関ではPVCフリーの治療を始めている。北里大学北里研究所病院の化学物質過敏症患者の診療を中心としている環境医学外来では1994年ごろから積極的に治療を開始しているが、治療に際しての点滴瓶はガラス製で、PVCフリーチューブを使用している。酸素吸入では、ガラス製の加湿装置、チューブはステンレスのスパイラルチューブ、マスクは特製のケナフ紙である。

2002年にはHealth Canadaが、新生児および乳児を対象としたすべての体外式人工肺には、代替え出来る製品を利用すべきであるとし、脂溶性薬物または界面活性剤を含む薬剤の投与の際にはDEHPが含まれてはならない、とした¹⁰²⁾。なおここではDEHPのみで、VCMは見過されている。

本邦でも2000年に、高分子素材からなる生活関連製品由来の内分泌かく乱化学物質の分析及び動態研究「医療用デバイス製品における内分泌かく乱化学物質の動態に関する研究」中澤裕之主任研究者の研究班からの報告書で、界面活性剤含有薬剤で輸液セットからのDEHP溶出量が米国NTP (National Toxicology Program) のTDIと同程度であることを報告している¹⁰³⁾。この米国NTPの

TDI は経口毒性であり、肝臓という代謝・解毒の関門を通ることを前提した指針である。直接バリアフリーで血中へ注入する輸液セットにはさらに厳重な規制が求められるべきである。

問題は現在の PVC フリー製品の世界的な信頼度である。USA の NICU からの DEHP フリー 21 製品の調査では、DEHP が入っていたり、DEHP 以外の可塑剤を使用していたりで、本当に信頼に足る DEHP フリー製品は 3 品目のみであった¹⁰⁴⁾。DEHP フリー製品では本物は 9 件中 2 件しかなかったという報告もある¹⁰⁵⁾。

輸血バックはその血液凝固阻止作用のために最後まで PVC 製品の必要性が言われていたが、輸血バッグ製造会社のサミットで、DEHP フリー、PVC フリーのバッグの利用し得る段階に到達していると 2014 年に展望されている¹⁰⁶⁾。

歯ブラシにも配慮が必要であるが、錠剤シートのポリプロピレン化は相当進行してきている。

日本の厚生行政もこの問題には強い関心を示しており、2002 年の医務局からポリ塩化ビニール医療用具の使用についての安全性の情報が提示されている。そして現在の医療材料で安全性は十分保たれているとしている¹⁰⁷⁾。問題はその安全性の基準に、精巢毒性の TDI を 40~140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ としていることである。上水道水の安全性の基準に使用している考えと一緒であるので、上水道水の項でさらに詳述するが、内分泌かく乱化学物質の主作用は細胞の死ではない。細胞の機能障害性である。セルトリ細胞の死を目標とする 1997 年という古典的中毒学に準拠すべきではない。欧米のみでなく、医療材料の PVC フリーへの準備は本邦の産業界はすでにほとんど整っている。

4) 上水道水

上水道水の DEHP および VC のガイドラインは 1994 年版を 2003 年に読み直しが行われている。記載されている WHO と日本のガイドライン値と併記する。

表2 WHO および日本の DEHP ガイドライン

	WHO		日本	
	1994年	2003年	1994年	2003年
DEHP (mg/L)	0.008	0.008	0.006	0.1
Vinyl chloride (mg/L)	0.005	0.0003	なし	0.002

厚生労働省は 2015 年 4 月 1 日施行の水質管理目標設定値を 0.08 mg/L 以下としている。日本で VCM がガイドラインに組み入れられたのは非常によい判断である。ただ、DEHP に関しては、精巢のセルトリ細胞の器質的障害性での TDI の 40~140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の報告⁵⁴⁾を参考にして、この 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ の TDI から 0.1 mg/L が設定されている¹⁰⁸⁾。現代の中毒の概念は、古典的中毒学と異なり、用量反応曲線は monotone ではなく polytone であることが一般的になっている。すなわち一つの化学物質に対する用量反応曲線は多数存在するということである¹⁰⁹⁾。すでにわれわれは 1993 年から、微量な環境化学物質によるアレルギーの増悪作用の用量反応曲線が釣鐘型であることを報告してきている^{110,111)}。

行政の指針値を社会が守っていても、DEHP 汚染と多くの疾患が関連していることは前述のように非常に多くの論文が確認している。このジレンマに明瞭な回答を与えてくれたのは、2012 年の、内分泌かく乱化学物質の作用は古典的中毒学の S 字状カーブの用量作用曲線とは異なる釣鐘型のカーブであることが明示されて、である。この実験では、0.5~500,000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ という広範囲の投与量で実験を行い、見事に釣鐘型のカーブの用量反応曲線を示している。0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ でも明瞭な異常が生じるのである¹¹²⁾。

致死量や細胞の器質的障害性を追求する古典的中毒学も重要ではあるが、DEHP の最重要な毒性は内分泌かく乱作用である。例えば、ヒト黄体培養細胞に DEHP 負荷の影響では 10⁻⁹ M、すなわち約 400 ng/L で明瞭な内分泌の異常が引き起こされている¹¹³⁾。50 kg の成人の体内水分量が 30 kg として、一日水分摂取量を 2 L とすると、水道水 6 $\mu\text{g}/\text{L}$ の DEHP で有害となる。安全係数を考える

と、WHO の 8 $\mu\text{g/L}$ でも不十分である。また、分離子宮内膜細胞に DEHP が酸化ストレスを発生するには 10 pmol、すなわち約 4,000 ng/L の濃度で十分との報告もある¹¹⁴⁾。結腸、直腸がん培養細胞系列の HT29 では DEHP などのフタル酸化合物の 3.33 ppt でも増殖の増加が観察されている¹¹⁵⁾。DEHP ラット母体投与の出生オス仔の血清テストステロン濃度測定では、0.045 mg/kg/day で有意の上昇が証明されている。前述の研究者は精巣の器質的障害を目安に選んだために、NOAEL を 1.215 mg/kg/day の値を選んでしまったが、胎児期の内分泌かく乱は脳の発達に関係してくる¹¹⁶⁾。

日本の 100 $\mu\text{g/L}$ のガイドラインは最低でも 1994 年のガイドライン値に至急戻す必要があらう。

浄水場浄化直後の飲料水は DEHP 汚染が検出限界以下との報告は多いが、蛇口からの上水の DEHP 濃度の測定論文は比較的少ない。名古屋市蛇口上水の DEHP 濃度は検出不能～5.22 $\mu\text{g/L}$ となっている。また DBP 濃度は 0.57～9.26 $\mu\text{g/L}$ であった。この両者の値は現実の蛇口上水のフタル酸濃度が実質的には WHO のガイドライン値を越えている可能性を示している¹¹⁷⁾。この論文では、蛇口上水の採取条件が明記されていない。塩ビ水道管に水の貯留時間が長いほど DEHP 濃度が上昇することが予想される。事実 PVC の輸液セットでも、速度が遅いほど溶液中の DEHP 濃度は上昇している¹¹⁸⁾。朝の dead water か、その後の running water かを含めての検討が待たれる。さらに、新しい PVC 水道管ほど溶出する化学物質も多いはずである。新規 PVC 水道管からの溶出濃度測定が待たれる。またスペイン中心部の蛇口上水では DEHP は検出されなかったが DBP には汚染されている。フタル酸エステル類の総量規制が必要となろう¹¹⁹⁾。DEHP の摂取量のモデル実験でも飲料水を含めたヒト経口摂取量は 560 $\mu\text{g/日}$ となっており¹²⁰⁾、総量規制の一環としてフタル酸化合物汚染についての飲料水には特別の配慮が望まれる。

5) 職場環境

PVC 作業現場での曝露源は吸入が最重要ルートであり、最近の American Conference of Government Industrial Hygienists (ACGIH) の threshold limit value (TLV) は 1 ppm である¹²¹⁾。フランス食品環境労働衛生安全庁 (ANSES) 報告書では、2012 年の報告書で、発がん性の傾向曝露では慢性 TRV (toxicological reference value : 毒性学的参照値) を動物実験から 0.625 mg/kg/日と定めている。また経気道曝露発ガン実験をもとに、経気道慢性 TRV を 0.0038 mg/ m^3 としている¹²²⁾。

日本の環境省の委員会は VCM のヒトへの曝露は呼吸に伴って引き起こされと考え、その指標値は、 $1.0 \times 10^{-6} \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。生涯リスクレベルを 10^{-5} に相当する値として年平均 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下が提案されている。なお、ここでは成人呼吸量を 15 m^3 、小児では 6 m^3 としての算定である¹²³⁾。

6. まとめ

すでに各部門で PVC 製品の安全のための対応が種々採られている。しかしフタル酸エステル類の TDI を古典的な中毒学から現代の中毒学に合わせ直す必要がある。その TDI の誤解から、特に対応が遅れているのは医療関係と上水道水関係材料である。

医療関係では医療用材の完全な PVC フリーの義務化と、その PVC フリー製品の品質管理の行政による監督が求められる。現在の産業技術で完全に対応は可能と考えられる。また、薬物代謝能力の未発達な新生児を扱う新生児 ICU の室内空気を含めての環境汚染にはまったく配慮がなされていない。医療材料のみでなく、壁紙、床材、保育器を含めての室内での PVC 製品の使用の制限が求められる。新生児 ICU は感染防止のために、空調は再循環方式を採用している設備もあり、室内空気化学物質汚染を含めて特に注意が必要である。

水道管には、金属管、樹脂管、コンクリート管がある。金属管でも PVC ライニングされている管は PVC 管と同様の問題が発生する可能性があ

る。新しい PVC 管からの12時間溶出フタル酸化合物の濃度測定も必要である。樹脂管には、ポリエチレン管、ポリブテン管などもあり、現段階でも PVC 材を使用しなくても十分な対応が可能である。

業界はすでに準備を整えている。行政による国民の PVC 成分の被曝低減が求められる。

文献

- 1) Merk Index, 12th ed. Merk & Co, Inc. 1996.
- 2) Carreon T, Hein MJ, et al. Coronary artery disease and cancer mortality in a cohort of workers exposed vinyl chloride, carbon disulphide, rotating shift work, and o-toluidine at a chemical manufacturing plant. *Am J Ind Med* 57: 398-411, 2014.
- 3) Wong R-H, Chen P-C, et al. Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer. *J Occup Environ Med* 45: 379-383, 2003.
- 4) Heldaas SS, Langard SL, et al. Incidence of cancer among vinyl chloride and polyvinyl chloride workers. *Brit J Industrial Med*. 41: 25-30, 1984.
- 5) Langard S, Rosenberg J, et al. Incidence of cancer among workers exposed to vinyl chloride in polyvinyl chloride manufacture. *Occup Environ Med* 57: 65-68, 2000.2000.
- 6) Criscuolo M, Valerio J, et al. A vinyl chloride-exposed worker with an adrenal gland angiosarcoma: a case report. *Ind Health* 52: 66-70, 2014.
- 7) Til HP, Feron VJ, et al. Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. *Food Chem Toxic* 29: 713-718, 1991.
- 8) Rice JM. Prenatal susceptibility to carcinogenesis by xenobiotic substances including vinyl chloride. *Environ Health Perspect* 41: 179-188, 1981.
- 9) Bolt HM. Vinyl chloride-a classical industrial toxicant of new interest. *Crit Rev Toxicol* 35: 307-323, 2005.
- 10) Mutlu E, Collins LB, et al. Development and application of an LC-MS/Ms method for the detection of the vinyl chloride-induced DNA adduct N(2)3-ethenoguanine in tissues of adult and weanling rats following exposure to [(13)C(2)] -VC. *Chem Res Toxicol* 23: 1485-1491, 2010.
- 11) Ji F, Zheng YJ, et al. Susceptibility of chromosomal damage among workers exposed to vinyl chloride monomer. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 29: 583-588, 2011. (written in Chinese)
- 12) Wu F, Liu J, et al. Correlation of chromosome damage and promoter methylation status of the DNA repair genes MGMT and hMLH1 in Chinese vinyl chloride monomer(VCM)-exposed workers. *Int J Occup Med Environ Health* 26: 173-182, 2013.
- 13) Feng N, Li Y, et al. Effects of DNA repair gene polymorphisms on DNA damage in human lymphocytes induced by a vinyl chloride metabolite in vitro. *Biomarkers* 19:281-286, 2014.
- 14) Kumar AK, Balachandar V, et al. A comprehensive analysis of plausible genotoxic covariates among workers of a polyvinyl chloride plant exposed to vinyl chloride monomer. *Arch Environ Contam Toxicol*. 64: 652-658, 2013.
- 15) Zhao MY, Ying CJ, et al. The study of health effects of vinyl chloride air pollution on population. *Biomed Environ Science* 7: 135-143, 1994.
- 16) Mutlu E, Collins LB, et al. Development and application of an LC-MS/MS method for the detection of the vinyl chloride-induced DNA adduct N(2),3-ethenoguanine in tissues of adult and weanling rats following exposure to [(13)C(2)] -VC. *Chem Res Toxicol* 23: 1485-1491, 2010.
- 17) Magnavita N, Bergamaschi A, et al. Vasculitic purpura in vinyl chloride disease: a case report. *Angiol* 37: 382-288, 1986.
- 18) Lopez V, Chamoux A, et al. The long-term effects of occupational exposure to vinyl chloride monomer on microcirculation: a cross-sectional study 15 years after retirement. *BMJ Open*. 2013 Jun 20; 3(6). pii: e002785. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002785.
- 19) Hausteil UF, Ziegler V. Scleroderma and skderma-like diseases caused by environmental pollution. *Derm Beruf Umwelt* 34: 61-67, 1986.
- 20) Sharma RP, Yakel HO, et al. Immunotoxicological studies with vinyl chloride in rabbits and mice. *Int J Immunopharmacol* 2: 295-299, 1980.
- 21) Langauer-Lewowicka H. Chronic toxic encepharopathies. *Medycyna Pracy* 33: 113-117, 1982.
- 22) Langauer-Lewowicka H, Kurzbauer H, et al. Vinyl chloride disease - neurological disturbances. *Int Arch Occup Environ Health* 52: 151-157, 1983.
- 23) Kaliaganov PI. Clinical characteristics of early symptoms caused by chronic exposure to vinyl chloride. *Med Tr Prom Ecol*. 4: 29-32, 2002.
- 24) Kurzbauer H. Effect of vinyl chloride and its

- polymers on the nervous system. *Neurol Neurochir Pol.* 22: 404-409, 1988.
- 25) John JA, Smith FA, et al. The effects of maternally inhaled vinyl chloride monomer on embryonal and fatal development in mice, rats, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 39: 497-513, 1977.
- 26) John JA, Smith FA, et al. Vinyl chloride: Inhalation teratology study in mice, rats, and rabbits. *Environ Health Perspect* 41: 171-177, 1981.
- 27) Thornton SR, Schroeder, RE, et al. Embryo-fatal developmental and reproductive toxicology of vinyl chloride in rats. *Toxicol Sciences* 68: 207-219, 2002.
- 28) Thornton SR, Schroeder RE, et al. Embryo-fetal developmental and reproductive toxicology of vinyl chloride in rats. *Toxicol Sciences* 68: 207-219, 2002.
- 29) Quan H, Ma T, et al. Vinyl chloride monomer (VCM) induces high occurrence of neural tube defects in embryonic mouse brain during neurulation. *Cell Mol Neurobiol* 34: 619-630, 2014.
- 30) Edmonds LD, Anderson CE, et al. Congenital central nervous system malformations and vinyl chloride monomer exposure: a community study. *Teratology* 17: 137-142, 1978.
- 31) Infante PF, Wagoner JK, et al. Genetic risks of vinyl chloride. *Lancet* 7962: 734-735, 1976.
- 32) Lindbbohm ML, Hemminki K, et al. Spontaneous abortions among women employed in the plastic industry. *Am J Ind Med* 8: 579-586, 1985.
- 33) Theriauk G, Iturra H, et al. Evaluation of the association between birth defects and exposure to ambient vinyl chloride. *Teratology* 27: 359-370, 1983.
- 34) Mur JM, mandereau L, et al. Spontaneous abortion and exposure to vinyl chloride. *Lancet* 339: 127-128, 1992.
- 35) Zhao MY, Ying CJ, et al. The study of health effects of vinyl chloride air pollution on population. *Biomed Environ Science* 7: 136-143, 1994.
- 36) https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_047.pdf(accessed 2017.05.19)
- 37) Albrow PW, Corbett JT, et al. Pharmacokinetics, interactions with macromolecules and species differences in metabolism of DEHP. *Environ Health Perspect.* 45: 19-25, 1982.
- 38) Egestad B, Green G, et al. Chromatographic fractionation and analysis by mass spectrometry of conjugated metabolites of bis (2-ethylhexyl) phthalate in urine. *J Chromatogr B: Biomed Sci Appl* 677: 99-109, 1996.
- 39) Calafat AM, Brock JW, et al. Urinary and amniotic fluid levels of phthalate monoesters in rats after the oral administration of di (2-ethylhexyl) phthalate and di-butyl phthalate. *Toxicol* 217: 22-30, 2006.
- 40) David MR, Moore MR, et al. Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Toxicol Sci* 55: 433-443, 2000.
- 41) David MR, Moore MR, et al. Chronic toxicity of di (2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Toxicol Sci* 58: 377-385, 2000.
- 42) Ito Y, Nakajima T: PPAR α - and DEHP induced cancers. *PPAR Research* 2008;2008:759716. doi: 10.1155/2008/759716..
- 43) Oie L, Hersoug LG, et al. Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma. *Environ Health Perspect* 105: 972-978, 1997.
- 44) Jaakkola JJK, Oie L, et al. Surface materials in the home and development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am J Public Health* 84: 188-192, 1999.
- 45) Jaakkola JJK, Verkasalo PA, et al. Plastic interior materials and respiratory health in preschool children. *Am J Public Health* 90: 797-799, 2000.
- 46) Bornehag CG, Sundell J, et al. The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust; a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 112: 1393-1397, 2004.
- 47) Cakmak S, Dales RE, et al. The association between urinary phthalates and lung function. *J Occupat Environm Med.* 56: 376-381, 2014.
- 48) Larsen ST, Hansen JS, et al. Adjuvant and immunosuppressive effect of six monophthalates in a subcutaneous injection model with BALB/c mice. *Toxicology* 169: 37-51, 2001.
- 49) Larsen ST, Lund RM, et al. Di-(ethylhexyl) phthalate possesses an adjuvant effect in subcutaneous injection model with BALB/C mice. *Toxicol Lett* 125:11-18, 2001.
- 50) Takano H, Yanagisawa R, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate enhances atopic dermatitis like skin lesions in mice. *Environ Health Perspect* 114: 1266-1269, 2006.
- 51) Meeker JD, Calafat AM, et al. Urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate are associated with

- decreased steroid hormone levels in adult men. *J Androl*. 30: 287-297, 2009.
- 52) Sjoberg P, Bondesson U, et al. Disposition of di- and mono-(2-ethylhexyl) phthalate in newborn infants subjected to exchange transfusions. *Eur J Clin Invest* 15: 430-436, 1985.
 - 53) Fabjan E, Hulzebos E, et al: A category approach for reproductive effects of phthalates. *Crit Rev Toxicol* 36: 695-726, 2006.
 - 54) Poon R, Lecavalier P, et al. Subchronic oral toxicity of Di-n-Octyl Phthalate and Di(2-ethylhexyl)phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 35: 225-239, 1997,
 - 55) EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). Phthalate migration from soft PVC toys and child-care articles. Opinion expressed at the 6th CSTEE plenary, meeting, Brussels, 26/27 November 1998
 - 56) Walfe GW, Layton KA. Multigeneration reproductive toxicity study in rats (unaudited draft): Diethylhexylphthalate: Multigenerational reproductive assessment when administered to Sprague-Dawley rats in the diet. TherImmune Research Corporation (Gaithersburg, Maryland), TRC Study No 72 44-200, 2003. (<https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB2005107575.xhtml>)
 - 57) EU Scientific Committee on Toxicity, Ecotoxicity and the Environment (CSTEE). Opinion on the results of a second risk assessment of bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), Human health part, Adopted by the CSTEE during the 41th plenary meeting of 8 January 2004.
 - 58) Huang LP, Lee CC, et al. The association between semen quality in workers and the concentration of di (2-ethylhexyl)phthalate in polyvinyl chloride pellet plant air. *Fertil Steril* 96: 90-94, 2011.
 - 59) Pan Y, Jing J, et al: Association between phthalates and biomarkers of reproductive function in 1066 Chinese men of reproductive age. *J Hazard Material* 300: 729-36, 2015.
 - 60) Wang Y-X, You L, et al. Phthalate exposure and human semen quality: Results from an infertility clinic in China. *Environ Res* 142(Supple C): 1-9, 2015.
 - 61) Axelsson J, Rylander L, et al: Phthalate exposure and reproductive parameters in young men from general Swedish population. *Environment International* 85: 54-60, 2015.
 - 62) Durmaz E, Ozmert EN, et al: Plasma phthalate levels in pubertal gynecomastia. *Pediatrics* 125: e122-129, 2010.
 - 63) Yum T, Lee S, et al: Association between precocious puberty and some endocrine disruptors in human plasma. *J Environ Science Health Perspect, Part A A-toxic/Hazardous substances*. *Environmental engineering*. 48: 912-917, 2013.
 - 64) Swan SH, Main KM, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect* 113: 1056-1061, 2005.
 - 65) Vrijheid M, Armstrong B, et al. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med* 60: 543-50, 2003.
 - 66) Reisenberg J, Wegener-Toper P, et al. Effect of mono-(2-ethylhexyl) phthalate on steroid production of human granulosa cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 239: 116-123, 2009.
 - 67) Cobellis L, Latini G, et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in woman with endometriosis. *Hum Reprod* 18: 1512-1515, 2003.
 - 68) Reddy BS, Rozati R, et al. High plasma concentrations of polychlorinated biphenyls and phthalate esters in women with endometriosis: a prospective case control study. *Fertil Steril* 85: 775-779, 2006.
 - 69) Huang P-C, Kuo P-L, et al. Association between urinary phthalate monoesters and thyroid hormones in pregnant women. *Hum Reprod* 22: 2715-2722, 2007.
 - 70) Liu C, Zhao L, et al. DEHP reduces thyroid hormones via interacting with hormone synthesis-related proteins, deiodinases, transthyretin, receptors, and hepatic enzymes in rats. *Environ Sci Pollut Res* 22: 12711-12719, 2015.
 - 71) Ferguson KK, McElrath TF, et al. Variability in urinary phthalate metabolite levels across pregnancy and sensitive windows of exposure for the risk of preterm birth. *Environmental International* 70: 118-124, 2014.
 - 72) Miodovnik A, Engel SM, et al. Endocrine disruptors and childhood social impairment. *Neurotoxicol* 32: 261-267, 2011.
 - 73) Chopra V, Harley K, et al. Association between phthalates and attention deficit disorder and learning difficulty in U.S. children, 6-15 years. *Environ Res* 128(Supplement C): 64-69, 2014.

- 74) Park S, Lee J-M, et al. Association between phthalates and externalizing behaviors and cortical thickness in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med* 45: 1601-1612, 2015.
- 75) Kim BN, Cho SC, et al. Phthalate exposure and attention-deficit/hyperactive disorder in school-age children. *Biol Psychiatry* 66: 958-963, 2009.
- 76) de Cock M, Maas YGH, et al. Dose prenatal exposure to endocrine disruptors induce autism spectrum and attention deficit hyperactivity disorders? *Acta Paediatr* 101: 811-818, 2012.
- 77) Ejaredar M, Nyanza EC, et al. Phthalate exposure and children's neurodevelopment: A systemic Review. *Environ Res* 142: (Supple. C) 51-60, 2015.
- 78) Wang R, Xu X, et al. Pubertal exposure to di-(2-methylhexyl) phthalate influences social behavior and dopamine receptor D2 of adult female mice. *Chemosphere* 144: 1771-1779, 2016.
- 79) Rossignol DA, Genuis SJ, et al. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systemic review. *Transl Psychiatry*. 4:e360, 2014. doi: 10.1038/tp.2014.4.
- 80) Xie C, Jin R, et al. Paraoxonase 2 gene polymorphisms and prenatal phthalate's exposure in Chinese newborns. *Environ Res* 140 (Supple C): 354-359, 2015.
- 81) Brown JS Jr: Effects of bisphenol-A and other endocrine disruptors compared with abnormalities of schizophrenia: An endocrine-disruption theory of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 35: 256-278, 2009.
- 82) Kim K-N, Choi Y-H, et al. Urinary phthalate metabolites and depression in elderly population: National Health and Nutritional Examination Survey 2005-2012. *Environ Res* 145(Supplement C): 61-67, 2016.
- 83) Carbone S, Ponzio OJ, et al. Antiandrogenic effect of perinatal exposures to the endocrine disruptor di-(2-ethylhexyl) phthalate increases anxiety-like behavior in male rats during sexual maturation. *Horm Behav* 83: 692-699, 2013.
- 84) Sun W, Ban JB, et al. Perinatal exposure to di-(2-ethylhexyl)-phthalate leads to cognitive dysfunction and phosphor-tau level increase in aged rats. *Environ Toxicol* 29: 596-603, 2014.
- 85) Hao C, Cheng X, et al: The endocrine disruptor mono-(2-ethylhexyl) phthalate promotes adipocyte differentiation and induce obesity in mice. *Biosci Rep* 32: 619-629, 2012.
- 86) Migliarini B, Piccinetti CC, et al. Perspectives on endocrine disruptor effects on metabolic sensors. *Gen Comp Endocrinol* 170: 416-423, 2011.
- 87) Heindel JJ, Newbold R, et al. Endocrine disruptors and obesity. *Nature Reviews Endocrinology* 11: 653-661, 2015.
- 88) Yaghiyan L, Sites S, et al. Association of urinary phthalates with body mass index, waist circumference and serum lipids amount of females. *National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. Int J Obes* 39: 994-1000, 2015.
- 89) Watkins DJ, Peterson KE, et al. Relating phthalate and BPA exposure to metabolism in peripubescence; The role of Exposure timing, sex, and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 79-88, 2016.
- 90) Attina TM, Trasande L: association of exposure to di-2-ethylhexylphthalate replacements with increased insulin resistance in adolescents from NHANES 2009-2012. *J Clin Endocrinol Metabol* 100: 2640-2012, 2015.
- 91) Kim JH, Hong Y-C: HSP70-hom gene polymorphisms modify the association of diethylhexyl phthalates with insulin resistance. *Environ Mol Mutagen* 55: 724-734, 2014.
- 92) Trasande L, Attina TM: Association of exposure to di-2-ethylhexylphthalate replacements with increased blood pressure in children and adolescents. *Hypertension* 66: 301-308, 2015.
- 93) Skinner MK: Endocrine disruptors in 2015: Epigenetic transgenerational inheritance. *Nature Reviews Endocrinology* 12: 68-70, 2016.
- 94) Pinto B, Reali D: Screening of estrogen-like activity of mineral water stored in PET bottles. *International J Hygienes Environ Health* 212: 228-232, 2009.
- 95) Santana J, Giraudi C, et al. Preliminary toxicological assessment of phthalate wasters from drinking water consumed in Portugal. *Environm Sci Pollut Res* 21: 1380-1390, 2014.
- 96) http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1206/h0614-1_13.html(accessed 2017.05.19)
- 97) Directive 2009/48/EC of the European Parliament and of the council of 18 June 2009 on the safety of the toys. European Commission. Publications Office of the European Union (Publications Office), Luxembourg, Netherland, 2009. (file:///C:/Users/

- otuki/Downloads/tsd-rev1-7-explanatory-guidance-document-en.pdf)
- 98) Bagel S, Dessaigne B, et al. Influence of lipid type on bis (2-ethylhexyl)phthalate(DEHP) leaching from infusion line sets in paraenteral nutrition. *JPEN, J Parenter Enteral Nutr* 35: 770-5, 2011.
- 99) Loff S, Subotic U, et al. Extraction of di-ethylhexyl-phthalate from perfusion lines to various material, length and brand by lipid emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 39: 341-345, 2004.
- 100) Mallow EB, Fox MA: Phthalates and critically ill neonates: device-related exposures and non-endocrine toxic risk. *J Perinatol* 34: 892-897, 2014.
- 101) くすりばこ. 筑波学園病院薬剤部医薬品情報室発行 No. 48, 2002.
- 102) Health Canada: An exposure and toxicity assessment. Medical Devices Bureau, Therapeutic Products Directorate, Health Products and Food Branch, Ottawa, Canada. 2002.
- 103) 中澤裕之, 牧野恒久, 他. 医療用デバイス製品における内分泌かく乱化学物質の動態に関する研究. 平成 12 年度 厚生科学研究費補助金 (生活安全総合研究事業) 分担研究報告書. 高分子素材からなる生活関連製品由来の内分泌かく乱化学物質の分析及び動態研究. 2001.
- 104) Van Vliet ED, Reitano EM, et al. A review of alternatives to di (2-ethylhexyl) phthalate containing medical devices in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 31: 551-560, 2011.
- 105) Genay S, Luciani C, et al. Experimental study on infusion devices containing polyvinyl chloride: To what extent are they di (2-ethylhexyl) phthalate free? *Int J Pharm* 412: 47-51, 2011.
- 106) Prowse CV, de Korte D, et al. Commercially available blood storage containers. *Vox Sang* 106: 1-13, 2014.
- 107) 医薬品・医療用具等安全性情報182号 (平成14年10月). 2002.
- 108) Hirose A, Hasegawa R, Nishikawa A, et al. Revision and establishment of Japanese drinking water quality guidelines for di(2-ethylhexyl)phthalate, toluene and vinyl chloride -Differences from the latest WHO guideline drafts-. *J Toxicol Sci* 29: 535-539, 2004.
- 109) Jenkins S, Wang J, et al. Chronic oral exposure to bisphenol A results in a nonmonotonic dose response in mammary carcinogenesis and metastasis in MMTV-erbB2 mice. *Environ Health Perspect* 119: 1604-1609. 2011.
- 110) 難波龍人, 本間啓蔵, 他. 環境化学物質の実験的アレルギー性結膜炎への影響. *日眼誌* 97: 297-303, 1993.
- 111) 李勤, 花井義道, 他. 環境中有機塩素化合物の実験的アレルギー性結膜炎への影響. —クロロホルムおよびパラジクロロベンゼンについて—. *眼科紀要* 45: 475-480, 1994.
- 112) Do RP, Stahlhut RW, et al. Non-monotonic dose effects of in utero exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on testicular and serum testosterone and anogenital distance in male mouse fetus. *Reproductive Toxicol* 34: 614-621, 2012.
- 113) Romani F, Tropea A, et al. Endocrine disruptors and human reproductive failure; the in vitro effect of phthalates on human luteal cells. *Fertil Steril* 102: 831-837, 2014.
- 114) Cho YJ, Park SB, et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces oxidative stress in human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Cell Endocrinol* 407: 9-17, 2015.
- 115) Yurdakok Dikmen B, Alpay M, et al. In vitro effects of phthalate mixtures on colorectal adenocarcinoma cell lines. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 34: 115-23, 2015.
- 116) Andrade AJ, Grande SW, et al. A dose response study following in utero and lactational exposure to di-(2ethylhexyl) phthalate (DEHP) reproductive effects on adult male offspring rats. *Toxicol* 228: 85-97, 2006.
- 117) Hashizume K, Nanya J, et al. Phthalate esters detected in various water samples and biodegradation of the phthalates by microbes isolated from river water. *Biol Pharm Bull* 25: 209-214, 2002.
- 118) 表由佳, 組橋由紀, 他. 高カロリー輸液セットからの可塑剤・フタル酸-2-エチルヘキシルの溶出に影響を及ぼす要因. *Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal* 9: 22-25, 2004. 堀内厚子, 西口圭子, 他. タキシド系抗悪性腫瘍剤による輸液セットからのフタル酸-2-エチルヘキシル (DEHP) の溶出と患者血漿中の濃度. *Tokushima Red Cross Hospital Med J* 11: 41-44. 2006.
- 119) Domiguez-Morueco N, Gonzalez-Alonso S, et al. Phthalate occurrence in river and tap water from central Spain. *Sci Total Environ* 500-501: 139-146, 2014.
- 120) 安河内健, 米田稔, 他. DEHP の摂取量及び排泄量データに基づくヒト PBPK モデル検証. 土木学会年

次学術講演会講演概要集58: 437-438, 2003.

- 121) American Conference of Government Industrial Hygienists. 2000 TLVs and BEIs (Threshold limit value for chemical substances and physical agents and biological exposure indices). ACGIH, Cincinnati, OH. 2000.
- 122) <https://www.anses.fr/fr/system/files/CHIM2009sa0348Ra.pdf> (accessed 2017.5.20,)
- 123) http://www.env.go.jp/air/osen/monitoring/mon_h15/mat05.html (accessed 2017.5.20)