



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ハウスダスト中フタル酸エステル類曝露によるアレルギー症状への影響および住居特徴との関連
Author(s)	アイツバマイ, ゆふ
Description	配架番号 : 2121
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11597号
Issue Date	2014-12-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11597
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57766
Type	doctoral thesis
File Information	Yu_Ait_Bamai.pdf



学 位 論 文

ハウスダスト中フタル酸エステル類曝露によるアレルギー症状への影
響および住居特徴との関連
(Phthalates in house dust and their association with building
characteristics and allergic symptoms)

2014 年 12 月

北 海 道 大 学

アイツバマイ ゆふ
Yu AIT BAMAI

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
緒言	3
略語表	8
第一章	
ハウスダスト中フタル酸エステル類濃度と住居の特徴との関連	
1. 緒言	10
2. 研究方法	12
3. 研究結果	18
4. 考察	29
第二章	
ハウスダスト中フタル酸エステル類濃度とアレルギー症状との関連	
-全国6地域の新築一戸建の住居での検討-	
1. 緒言	33
2. 研究方法	34
3. 研究結果	40
4. 考察	57
総括および結論	65
謝辞	68
引用文献	69

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した.

1. Ait Bamai, Y., Araki, A., Kawai, T., Tsuboi, T., Saito, I., Yoshioka, E., Kanazawa, A., Tajima, S., Shi, C., Tamakoshi, A. and Kishi, R. Associations of phthalate concentrations in floor dust and multi-surface dust with the interior materials in Japanese dwellings. Science of the Total Environment. 2014;468:147-57.
2. Ait Bamai, Y., Shibata, E., Saito, I., Araki, A., Kanazawa, A., Morimoto, K., Nakayama, K., Tanaka, M., Takigawa, T., Yoshimura, T., Chikara, H., Saijo, Y. and Kishi, R. Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. Science of the Total Environment. 2014; 485:153-63.

本研究の一部は以下の学会に発表した.

1. Ait Bamai, Y, Shibata, E, Saito, I, Araki, A, Kanazawa, A, Morimoto, K, Nakayama, K, Tanaka, M, Takigawa, T, Yoshimura, T, Chikara, H, Saijo, Y. and Kishi, R. Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. ISEE: International Society of Exposure Science 26th Annual Meeting. August 2014. Seattle, USA.
2. アイツバマイゆふ, 荒木敦子, 河合俊夫, 坪井樹, 多島秀司, 叢石, 湯浅資之, 金澤文子, 玉腰暁子, 岸玲子; 「尿中フタル酸代謝物濃度とハウスダスト中フタル酸エステル濃度との関連」 : 札幌市児童における調査. 第65回北海道公衆衛生学会. 2013年11月. 札幌.
3. アイツバマイゆふ, 荒木敦子, 坪井樹, 河合俊夫, 多島秀司, 叢石, 吉岡英治, 玉腰暁子, 岸玲子: 「アレルギーとダスト中フタル酸エステル

類濃度：可塑剤・難燃剤曝露と小児の健康影響 3」第 83 回日本衛生学会
学術総会．2013 年 3 月．金沢．

4. Ait Bamai Y, Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Saito I, Yoshioka E, Kishi R.; Asthma and allergies and their relation to phthalates in house dust in elementary school children. Seoul National University and Hokkaido University Symposium. December 2012. Sapporo, Japan.
5. アイツバマイゆふ， 荒木敦子， 斎藤育江， 竹田智哉， 早川敦司， 吉岡英治， 岸玲子．「小学生のシックハウス症候群と住環境に関する研究（1）－ダスト中フタル酸エステル類濃度との関連－」第 62 回北海道公衆衛生学会．2010 年 9 月．旭川．

緒言

戦後の産業の近代化に伴い、合成化学物質の生産量は飛躍的に増大した。この結果、これまでには存在しなかった化学物質が環境中に放出されるとともに、それらの曝露による健康への影響が懸念されるようになった。なかでも小児のアレルギーの発症数は過去 50 年間で急激に増加している¹が、その要因の一つとして環境中の化学物質曝露の影響が懸念されている。アレルギーの発症、増加、増悪に関連する重要な要因の一つとして、ヒトが 1 日の大半を過ごす室内の環境汚染が挙げられる²。1970 年代より北欧諸国で行われた室内環境と住人の健康との関連を検討した疫学研究により、室内のホルムアルデヒドや揮発性有機化合物類（volatile organic compound: VOC）などの揮発性の高い化学物質^{3,4}、ダンプネス（過度の局所的な加湿）およびカビ⁵⁻⁷が喘息などのアレルギー症状、のリスクを上昇させることが報告され、室内環境が原因となるある一定の症状を引き起こす sick building syndrome が注目されるようになった。ホルムアルデヒドは、住宅建材として合板、塗料、カーペット、接着剤などに含まれている。世界保健機関（WHO）では、1987 年に欧州空気質ガイドラインが制定され、1999 年には空気質ガイドラインとして室内空気の政策決定のための戦略的取り組み方法が行われ、2010 年には空気質ガイドラインが発行された⁸。日本では、揮発性の高いホルムアルデヒドや VOC の室内濃度指針値が厚生労働省より定められ、また、告示対象の建築資材や住宅内装材および内装仕上げに関して、ホルムアルデヒドの発散速度に応じて建材は 4 つの等級に区分され表示するよう建築基準法により定められた。そのような日本を含む世界的な規制や取り組みにより、ホルムアルデヒドや VOC 類の室内濃度は減少の一途をたどっている。その一方で、ホルムアルデヒドを含まない安価で清掃が簡便な素材としてポリ塩化ビニル（PVC）が室内の床や壁材に広く流通した。しかし後に、PVC の住宅内装材を使用していることが児の喘息および喘鳴^{9,10}、気管支閉塞¹¹、呼吸器疾患¹²と関連することが報告され、PVC の可塑剤として用いられるフタル酸エステル類によるアレルギーへの影響が懸念されるようになった¹³。

フタル酸エステル類とは、ベンゼン環に 2 つのアルキル基がエステル結合した環境化学物質である。フタル酸エステル類は PVC に流動性を与えるために添加される可塑剤として、玩具や家具、食品容器などのプラスチック製品のほか、接着剤、塗料、化粧品、合皮、住宅内装材などの日常生活用品に広く用いられている。表 1 にフタル酸エステル類の一覧を示す。

表 1. フタル酸エステル類の一覧

物質名	略号	分子量	CAS No.
Dimethyl phthalate	DMP	194.19	131-11-3
Diethyl phthalate	DEP	222.24	84-66-2
Di-iso-butyl phthalate	DiBP	278.35	84-69-5
Di-n-butyl phthalate	DnBP	278.35	84-74-2
Benzyl butyl phthalate	BBzP	312	85-68-7
Di-2-ethylhexyl phthalate	DEHP	390.56	117-81-7
Di-iso-nonyl phthalate	DiNP	418	28553-12-0
Di-2-ethylhexyl adipate	DEHA	371	103-23-1

主な化合物は di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) でフタル酸エステル類の 50%以上を占めている。フタル酸エステル類の沸点は 240-260～380-400℃と比較的揮発性が低く、半揮発性有機化合物 (Semi-Volatile Organic Compounds: SVOC) に分類される。揮発性が高い有機化合物の多くは容易に揮発し、室内の空气中に存在するが、フタル酸エステルは添加されている物質、例えば PVC など、と化学結合をしていないため製品の内部から徐々に滲み出し、空气中でガス状¹⁴⁻¹⁶、浮遊粒子状¹⁷で放散、また、ダストに吸着¹⁴し、これらが互いに平衡状態を保ち存在している¹⁷⁻¹⁹。ヒトはこれらを吸入、接触することにより曝露される。体内に入ると速やかに尿中へ排泄されるが、日常を取り巻く多くの製品に含まれているため、曝露され続けていることが健康影響を考える上で問題となる。さらに、ヒトは1日の大半を室内で過ごしており、室内におけるフタル酸エステル類の曝露は健康に大きな影響があると考えられる。

このような背景を踏まえて、1980 年代後半からフタル酸エステル類の毒性実験や疫学研究が行われてきた。動物実験では、げっ歯類において仔への生殖毒性が報告され、di-n-butyl phthalate (DnBP) による精巣萎縮^{20,21}、停留精巣^{22,23}、尿道下裂²³⁻²⁵、肛門-性器間距離の減少^{22,23,26}、血中テストステロンレベル減少^{21,27}、出生仔数の減少²²、benzyl butyl phthalate (BBzP)による血中テストステロンレベル減少^{28,29}、肛門-性器間距離の減少^{28,30-33}、停留精巣³²、精巣、前立腺、副睾丸重量の減少^{28,33}、DEHP による精巣萎縮、停留精巣^{20,33}、尿道下裂³⁴、肛門-性器間距離の減少^{33,35,36}、血中テストステロンレベル減少^{21,27}、di-isononyl phthalate (DiNP) による精巣萎縮、尿道下裂の生殖器および生殖機能への影響が報告された³³。さらに、DnBP^{22,37}、BBzP^{28,33}、DEHP^{20,33}、DiNP³³において、成熟雄ラットの精管および精巣における胚細胞および精子数の減少が報告された。

また、生殖毒性以外では、DnBP による妊娠雌ラットの体重増加の減少、仔の出生体重減少、骨格奇形（椎弓及び肋骨の癒合又は欠損）および外部奇形（口蓋

裂)の増加などの発生毒性³⁸⁻⁴⁰が報告された。BBzPによる仔または成熟雄ラットの体重減少および肝臓重量の増加^{28,29,41}、口蓋裂、胸骨分節融合、肋骨奇形、腎盂肥大などの骨格および外部奇形⁴²⁻⁴⁶が報告されている。

一方、疫学研究では、フタル酸エステル類曝露と児の生殖機能および神経行動発達障害などとの関連が報告されている。妊娠後期の母の尿中フタル酸エステル代謝物 monobuthyl phthalate (MBP), monobenzylbutyl phthalate (MBzP), monoisobuthyl phthalate (MiBP)の低濃度群に対して高濃度群では、生後2-36ヶ月の男児の肛門-性器間距離が減少する⁴⁷こと、臍帯血より DEHP およびその代謝物 mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) が検出された児は、検出されなかった児と比較して在胎週数が短い⁴⁸こと、成人男性の尿中 MBP 濃度と精子の運動量減少との間に量反応関係が認められた⁴⁹こと、児の尿中 DEHP 代謝物濃度の和が増加すると自閉症のオッズ比 (odds ratio: OR) が有意に増加する⁵⁰こと、妊娠後期の母の尿中 low-molecular-weight phthalate (LMWP)濃度の和と4-9歳児の神経行動発達の conduct problems, attention problems のスコアとの間に有意な正の関連がみられた⁵¹ことなどが報告されている。

これらの報告の中でも、特に DEHP や DnBP などのフタル酸エステルの曝露による内分泌かく乱作用が懸念されるようになり、フタル酸エステル類の一部の製品への使用に関する規制が各国で行われた。アメリカでは、育児用品のうち、3歳以下の乳幼児の食事を容易にするための消費者製品に、DEHP, DiNP, DnBP, di-isodecyl phthalate (DiDP), di-n-octyl phthalate (DnOP), BBzP が、いずれも 0.1% を超えて含まれてはならないと規制された⁵²。Europe union (EU) では、玩具および育児用品への DEHP, DnBP, BBzP, DiNP, DiDP, DnOP の使用は対可塑化された材全量比で 0.1%を超える濃度で使用してはならない。また、油性食品容器への DnBP, BBzP, DEHP の使用に関しては、DnBP は最終製品中の濃度が 0.05%以下、BBzP および DEHP は最終製品中の濃度が 0.1%以下でなくてはならないと定められた⁵³。一方、日本では、子どもが口に含む可能性のある玩具、油脂または脂肪性食品を含有する包装容器への DEHP および DiNP の使用が規制されされているのみである^{54,55}。

このようなフタル酸エステル類に対する規制の制定や、内分泌かく乱作用に関する動物実験および疫学研究の結果により、世界的にもこれらのフタル酸エステル類の製造量および流通量は減少傾向であり、その結果、規制が講じられたフタル酸エステル類における曝露濃度が減少傾向であることが近年報告されている⁵⁶。しかしながら、未だにヒトの尿、血液、母乳、羊水、唾液などからフタル酸エス

テル類の曝露が認められており^{57,58}，引き続きフタル酸エステル類による健康影響を検討し，明らかにすることは喫緊の課題となっている．

アレルギーについては，動物実験で，DEHP を投与したマウスで気管支の刺激作用⁵⁹，T helper 2 (Th2) 分化作用や Th2 促進による Immunoglobulin G1 (IgG1)，IgE 特異的抗原産生のアレルギー促進作用（アジュバント効果）⁶⁰⁻⁶² が報告されている．同様に，BBzP による IgG1 特異的抗原産生のアレルギー促進作用がマウスで認められている⁶³．

また，疫学研究では，フタル酸エステル類が住宅内装材の PVC 製品や接着剤，塗料などに汎用されていることがアレルギー症状と関連があるのではないかと示唆されており⁹⁻¹³，さらに，フタル酸エステル類がダストに吸着して存在する性質を持つことから，住居のダスト（ハウスダスト）中のフタル酸エステル類濃度と住人のアレルギー症状との関連を検討した疫学研究が北欧を中心に行われた．デンマーク，スウェーデン，ブルガリアで行われた症例対照研究では，コントロールの児と比較して喘息のある児では有意にハウスダスト中 DEHP 濃度が高く⁶⁴⁻⁶⁶，鼻炎およびアトピー性皮膚炎のある児では有意に BBzP 濃度が高いこと^{65,67} が報告されている．一方，札幌市の築 8 年未満の一戸建住居を対象にした横断研究では，ハウスダスト中 DnBP 濃度が高いと住人のシックハウス症候群の粘膜症状有訴の OR が下がることが報告された⁶⁸．ノルウェーの妊婦を対象とした出生コホート内症例対照研究では，児が 10 歳のときの DiNP および DnOP の尿中代謝物 monocarboxynonyl phthalate (MCNP) および monocarboxyoctyl phthalate (MCOP) と児の喘息との間に量反応関係が認められている⁶⁹．一方で，アメリカの 6 歳以上の一般集団を対象とした National Health and Nutrition Examination Survey (NHENES) の横断研究では，尿中 MBzP 濃度が 10 倍高くなる毎に喘息，喘鳴，花粉症，鼻炎の OR が 18 歳以上では 1.24～1.78 倍上がったが，6-17 歳では尿中 MBzP，MiBP，MnBP，MCP 濃度と花粉症，MCNP 濃度および DEHP 代謝物濃度の和と喘息，MnBP 濃度と喘鳴との間にリスクを下げる関連が報告されている⁷⁰．また，アメリカの出生コホートの 4-9 歳になった児を対象にした横断研究では，喘鳴が認められる児において，気道炎症マーカーの呼気一酸化窒素濃度と尿中 MBzP 濃度との間に正の相関が認められている⁷¹．胎児期曝露による影響を検討した台湾の出生コホート研究では，生後 2 歳時点の尿中 MBzP の低濃度群は高濃度群と比較して児のアトピー性皮膚炎の OR が 2.5 倍有意に上昇したが，妊娠後期の母の尿中フタル酸エステル代謝物濃度と 2 歳，5 歳時点の児のアトピー性皮膚炎とは関連が見られていない⁷²．一方，妊娠後期の尿中 MBzP 濃度が高いことが生後 2 歳までの児の湿疹発症に関連することが報告されている⁷³．しかし，室内

のフタル酸エステル類の曝露指標にダスト中濃度を用いてアレルギー症状との関連を検討した疫学研究は世界的にも 4 編と数少なく、未だ結論が得られていない。また、フタル酸エステル類の尿中代謝物濃度を曝露指標として児のアレルギー症状との関連を検討した研究^{67,69-73}と合わせても結論づけるに資する十分な結果は得られておらず、今後も引き続き検討し、フタル酸エステル類によるアレルギー症状への影響を明らかにする必要がある。さらに、日本の住居におけるダスト中フタル酸エステル類濃度は札幌市の築 8 年未満の一戸建住居を対象にした 41 軒の限られたデータのみであること、また、アレルギー症状との関連についての疫学研究はこれまでに行われていないことから、我が国のフタル酸エステル類の曝露濃度を把握するとともに、住居の特徴および室内の発生源について検討し、さらにアレルギー症状との関連を明らかにすることは、喫緊の課題となっている。

このような背景や先行研究の成果を踏まえ、本研究では我が国の住居内のフタル酸エステル類の曝露濃度を把握するとともに、住居の特徴および室内におけるフタル酸エステル類の発生源について検討し、さらに、アレルギー症状との関連を明らかにすることを目的とした。

まず本稿第一章では、日本の住居のダスト中フタル酸エステル類濃度の曝露実態を把握するため、戸建や集合住宅、構造、築年などに多様な特徴を持つとされる小学生が住む住居を対象に、住居のダスト中フタル酸エステル類濃度を測定し、ダスト中に含まれるフタル酸エステル類濃度の把握、および住居の特徴との関連を検討した。

本稿第二章では、ダスト中のフタル酸エステル類濃度とアレルギー症状との関連を明らかにするために、全国 6 地域の新築一戸建に住む住人を対象に、ダスト中フタル酸エステル濃度とアレルギー症状との関連を検討し、さらに、対小雨者を子どもと大人に分け、ダスト中フタル酸エステル類濃度との関連が子どもと大人で異なるか否かを横断研究で検討した。

略語表

本文中および図表中で使用した略語は以下の通りである.

BBzP	benzyl butyl phthalate
DEHA	di-2-ethylhexyl adipate
DEHP	di-2-ethylhexyl phthalate
Der 1	<i>dermatophagoides 1</i>
DEP	diethyl phthalate
DiBP	di-iso-butyl phthalate
DiDP	di-isodecyl phthalate
DiNP	di-iso-nonyl phthalate
DMP	dimethyl phthalate
DnBP	di-n-butyl phthalate
DnOP	di-isooctyl phthalate
ETS	environmental tobacco smoke
GC/MS	gas chromatography/mass spectrometry
Ig	Immunoglobulin
LMWP	low molecular weight phthalate
MBP	monobuthyl phthalate
MBzP	monobenzyl phthalate
MCNP	monocarboxynonyl phthalate
MCOP	monocarboxyoctyl phthalate
MDL	method detection limit
MEHP	mono-2-ethylhexyl phthalate
MiBP	monoisobuthyl phthalate

NHENES	National Health and Nutrition Examination Survey
NO _x	nitrogen oxides
OR	odds ratio
PM	particle matter
PVC	polyvinyl chloride
SVOC	semi-volatile organic compound
Th	T helper
VOC	volatile organic compound

第一章

ハウスダスト中フタル酸エステル類濃度と住居の特徴との関連

1. 緒言

フタル酸エステル類は比較的揮発性が低いため、揮発性が高い有機化合物のように容易に揮発せず、フタル酸エステル類が含ませている製品の内部から徐々に滲み出し、空气中やダストに吸着し互いに平衡状態を保ち存在している^{15, 16, 19, 74}。ヒトはこれらを吸入、接触することにより曝露される。プラスチック系製品など日常を取り巻く多くの製品に含まれているため、曝露されて続けていることが健康影響を考える上で問題となる。ヒトは1日の大半を室内で過ごしており、室内におけるフタル酸エステル類の曝露は健康に大きな影響があると考えられる。

DEHP や DnBP など、一部のフタル酸エステル類は、動物実験での内分泌かく乱作用^{20-23, 26, 37}が認められたことから、子どもが口に含む可能性のある玩具や油性食品用の食品容器への一部のフタル酸エステル類の使用が規制されている⁵²⁻⁵⁵。しかしながら、その他の製品に対する規制は講じられていないのが現状である。

フタル酸エステル類の曝露源としては、フタル酸エステル類が含まれた製品の使用、食事由来、フタル酸エステル類が吸着したハウスダストの吸入や、接触および喫食により曝露されている^{14, 75, 76}。特に分子量の大きい DEHP や BBzP におけるハウスダストからの曝露は、フタル酸エステル類を含む製品の使用や食事由来の曝露に次ぐ寄与を占めており⁷⁷。したがって、ハウスダストはフタル酸エステル類の重要な曝露源となることから、フタル酸エステル類曝露による健康影響を考える上で、住居のダスト中フタル酸エステル類濃度の把握、および住居の構造や築年、内装材などの住居の特徴について検討する必要性は大きい。

これまでに、北欧諸国の疫学研究による住居のダスト中フタル酸エステル類濃度と住居の特徴に関して、PVC の床材や床の光沢剤の使用とダスト中 DEHP 濃度が高いことが報告されている^{78, 79}。また、ダスト中のフタル酸エステル類濃度と健康影響との関連においては、高濃度のダスト中 DEHP が子どもの喘鳴、喘息、気管支疾患のリスクを上げることが報告されている^{10, 11, 65, 66, 80}が、日本の住居を対象とした研究は、築8年未満の一戸建住居41軒の住人を対象にシックハウス症候群との関連を検討した疫学研究の1編のみである。さらに、北欧諸国で行われた研究では、床より35cm上のダスト（棚ダスト）を採取しており、床面のダスト（床ダスト）の採取は行われていない。日本では床でくつろぐ習慣があることが

ら、床ダストも収集し、それぞれの採取場所による曝露レベルを把握するとともに、住居の特徴および室内の発生源について検討する必要がある。

本稿第一章では、未だ十分に検討が行われていない日本の住居のダスト中フタル酸エステル類濃度の把握および住居の特徴との関連を明らかにするために、戸建や集合住宅、構造、築年などに多様な特徴を持つとされる小学生が住む住居を対象として、住居のダスト中フタル酸エステル類濃度を測定し、ダスト中に含まれるフタル酸エステル類濃度の把握、および住居の特徴との関連を検討することを目的とした。

2. 研究方法

(1) 研究対象

札幌市の小学生が住む住居 128 件を対象に住居に関する質問紙調査，および住宅訪問調査を行った．対象住居の選択については以下，図 2 に示す．

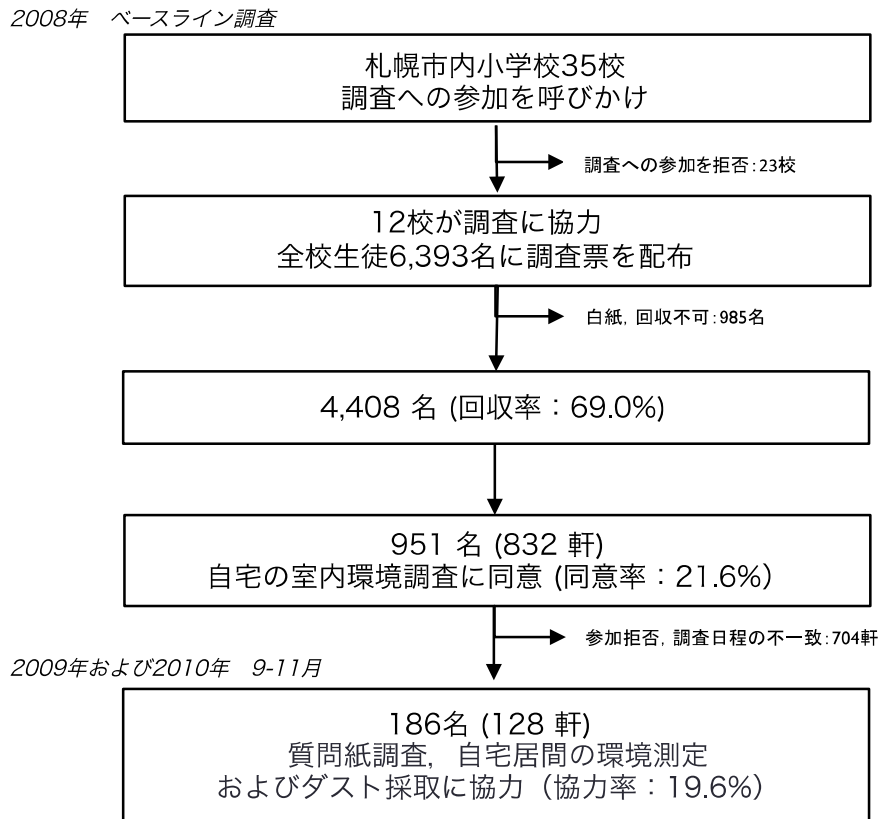


図1. 研究の流れおよび対象住居の選択

2008 年に札幌市教育委員会，札幌市学校保健会，および北海道薬剤師会公衆衛生検査センターを訪問して調査実施について説明し，各小学校に個別に調査を依頼する許可を得た．札幌市公立小学校 202 校のうち，立地条件などから選択した 35 校の学校長に調査の内容説明および協力依頼を文書と電話で行った．このうち，調査協力に同意が得られた 12 校の 1-6 年生の全校生徒 6393 名にアレルギーと自宅環境に関する質問紙調査を行った．調査期間は 2008 年 11 月から 2009 年 2 月．調査票は，各学校の担任の教員に児童への配布および回収を依頼し，4408 名より回収（回収率 69.0%）された．回収した質問紙の『来年以降の訪問による自宅環境調査に協力しても良い』と回答があったもの 951 名（同意率 21.6%）から，性別，学年，アレルギー症状に関する質問項目に欠損のあった者を除外し，翌年，

訪問調査協力への呼びかけを郵送にて行った。協力および日程調整がとれた 186 名の児童（協力率 19.6%）128 軒の住居を対象に、2009 年または 2010 年のそれぞれ 9-11 月に訪問調査を行った。

(2) 質問紙調査

住宅 1 軒につき住居に関する調査票 1 部への記入を保護者に依頼した。内容は、住居の種類（一戸建、集合住宅）築年、構造（木造、鉄筋コンクリート）、居住年数、住人の数、リフォームの有無、喫煙者の有無、ペットの有無、目に見えるカビの有無、カビ臭の有無、結露の有無、水漏れの有無、浴室の過度の多湿の有無、世帯収入（300 万未満、300-500 万、500-800 万、800 万以上）などである。全ての調査票は訪問調査時に調査員が配布し、2 日後の再訪時に空欄などを確認し回収した。

(3) 室内の観察および聞き取り調査

ダストの採取と同時に、調査員がチェックリストを用い室内の観察調査を行った。観察・測定項目は、居間の床面積、天井高、内装材（床材、壁材、天井材）の種類、掃除頻度である。床材は、「PVC」、「集積材」、「絨毯敷詰め」、「その他」の 4 つに、壁材および天井材については「PVC」、「その他」の 2 つに分類した。床材の「その他」には、畳・タイル・無垢木などが含まれる。壁材および天井材の「その他」には、塗装、コンクリート、木材、石膏ボードなどが含まれる。

(4) ハウスダスト中フタル酸エステル類濃度の測定

■ ハウスダストの採取

対象住居の居間のハウスダスト（以下、ダスト）の採取を行った。ダストの採取には紙製のダストバック（ニチニチ製薬株式会社、大阪）を装着したハンディークリーナー（National HC-V15, 松下電工株式会社、大阪；145W）を用いた。諸外国では、フタル酸エステル類は棚上のダストのみが収集されることが多いが、日本では床でくつろぐ習慣があることから、床からのダストも収集した。ダストは、床全面および床から 35 cm よりも低い場所にある幅木、棚等の最下段など（以下、床ダスト）と、床上 35cm 以上にある家具やカーテンレール、照明器具、

鴨居，ドアのフレームなどの表面（以下，棚ダスト）に分け，1 分/m²の基準を用いて採取した。

採取したダストは，毛髪や紙屑，食べ物屑など不要物をピンセットで除去した後，共栓付きガラス試験管に入れ，フッ素テープで密封し，アルミホイルで試験管を包み分析直前まで-20℃で保管した。

■ ダスト中フタル酸エステル類濃度の分析

収集したダストを秤量し，25mg を分取，アセトン 1mL を加えて 20 分間超音波抽出した。その後，室温で一晩静置した。次に，内部標準として DnBP-d₄ を加え，2500rpm，10 分で遠心分離後，得られた上清を分析用試料とした。分析には gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) SIM モードを用いた。分析条件は表 2 に示す。

表 2. ダスト中フタル酸エステル類の分析条件

Component	Codition
Gas Chromatograph	HP 5890 Series□GC
Mass spectral detector	HP 5971A MSD
Column	Ultra-1 12 m×0.2 mm i.d.×0.33 μm
Oven temperature	120°C(2 min)-20°C /min-200°C - 10°C /min-270°C (5 min)
Carrier gas	Helium, 40 kPa(constant pressure mode)
Inlet temperature	280°C
Injection volume	2μL, splitless mode (purge on time 0.5 min)
Detector temperature	280°C
Acquisition mode	SIM

■ Quality control and quality assurance

検量線は 6 種類（0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 μg/mL）の濃度に調整した溶液と 0.1 μg/mL の内部標準の混合液で作成し，各フタル酸エステル類濃度と内部標準物質のピーク面積比を求め，(1)の式を用いて定量計算を行った。

$$C_{\text{dust}} = (A_{\text{sample weight}} - A_{\text{travel blank}}) \times E] \div (V \times W) \cdots \cdots (1)$$

ここで，C_{dust}：ダスト中フタル酸エステル類濃度 (μ g/g)，A_{sample weight}：GC/MS に注入した試料中の物質重量(g)，A_{travel blank}：GC/MS に注入した試料中のトラベルブランク値 (ng)，E：抽出溶出量 (mL)，V：分析器への注入液量 (μ L)，W：抽出に用いたダスト重量 (g) である。

添加回収試験は、25mg のダストサンプルに各フタル酸エステル、DnBP-d₄ を 50ng/mL 添加し、風乾後、抽出分析し回収率を算出した (n=3)。なお、DnBP については、ダスト試料に相当量の吸着が見られたため、d 体を用いて回収率を算出した。定量下限値の算出は、空試験のブランク値を求め (n=6)、ブランクのある物質 (DnBP および DEHP) については、標準偏差の 10 倍を用いて定量下限値 (MDL: method detection limit) を算出した。また、ブランクのない物質については、標準溶液のクロマトグラムより、ノイズの 5 倍のシグナル強度 (S/N=5) に相当する溶液濃度を求め、この濃度を用いて定量下限値を算出した。添加回収試験の結果および定量下限値を表 3 に示す。回収率は 80.5%~99.9%、標準偏差はいずれも 10%未満と良好な結果が得られた。

表 3. ダスト中フタル酸エステル類の回収率および定量下限値

Compounds	回収率 (%)			MDL (μg/g)
	(n=3)			
DMP	80.5	±	1.6	0.10
DEP	89.9	±	2.5	0.12
DiBP	97.9	±	5.4	0.04
DnBP	90.2	±	3.3	1.8
BBzP	95.3	±	5.8	0.10
DEHP	87.3	±	4.9	0.42
DiNP	99.9	±	4.5	2.0
DEHA	92.7	±	7.4	0.17

(5) その他の室内環境要因の測定

その他の室内環境要因として、居間の室内空気を 48 時間補修し、室内空気中化学物質として、アルデヒド類 2 化合物、アセトン、揮発性有機化合物 (volatile organic compound: VOC) 34 化合物、真菌由来 VOC 13 化合物を測定した。アルデヒド類とアセトンは SUPELCO DSD-DNPH サンプラー (Sigma Aldrich, St. Louise, MO, USA)、揮発性有機化合物および真菌由来揮発性有機化合物は SUPELCO VOS-SD サンプラー (Sigma Aldrich, St. Louise, MO, USA) を用いた。また、ハウスダスト中有機リン酸トリエステル類 11 化合物、ダニアレルゲン 2 種類、エンドトキシン、β グルカンの測定を実施した。フタル酸エステル類の測定用に採取したダストの一部を計量後に分取し、リン酸トリエステル類は GC/flame photometric detection (GC-FPD)、ダニアレルゲンは enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) 法、エンドトキシンはリムルス ES-2 シングルテストワコー (和光純薬工業、三重) および β グルカンはビージースタ A キットにより μ プレート-カイネテ

イック法でそれぞれ測定した．室温と湿度を「おんどとり TR-72U」（T & D Corporation, 長野）を用いて 48 時間記録した．2 日後の再訪時に「おんどとり TR-72U」, SUPELCO DSD-DNPH サンプラー, SUPELCO VOS-SD サンプラーを調査票とともに回収した．

(6) 統計解析

訪問調査を行った全 128 軒の住居のデータを用いた．ダスト中フタル酸エステル類濃度は，Shapiro-Wilk W-test より正規分布をしないと判断した．そのため，床ダストと棚ダストのフタル酸エステル類濃度の相関は Spearman の相関係数を用い，床ダストと棚ダストのフタル酸エステル類濃度比較は，Wilcoxon 検定を用いた．ダスト中フタル酸エステル類濃度と住居の特徴との関連について，築年，床面積，天井高，室温など連続変数との関連では Spearman の相関，住居の種類，構造，結露の有無など 2 値のカテゴリー変数については Mann-Whitney U 検定，床材の種類との関連については Kruskal-Wallis 検定を用い，さらに，各カテゴリー間において Mann-Whitney U 検定を用いて多重比較を行い，統計的有意水準は Bonferroni の補正を行った．また，内装材の種類（床材，壁材，天井材）については，内装材が PVC である数を 0-3 に指標化し，「PVC スコア」とした．ここで，「PVC スコア=0」は，いずれも PVC でないこと，「PVC スコア=1」は，いずれか 1 つが PVC であること，「PVC スコア=2」は，いずれか 2 つが PVC であること，「PVC スコア=3」は全てが PVC であることを示す．ダスト中フタル酸エステル類濃度と PVC スコアとの関連は，Jonckheere-Terpstra 検定を用い，「PVC スコア=0」をレファレンスとしたときの各群との比較を行った．さらに，住居の特徴は住人の社会経済要因によって影響する．また，室内の湿度環境の悪化による PVC の劣化による DEHP の放出が喘息症状と関連があることが報告されている¹⁰．そこで，本研究では，社会経済要因を評価する変数を世帯収入，また，湿度環境の悪化を評価する変数をダンプネス指数とし，これら 2 つを共変量として，従属変数をダスト中フタル酸エステル類濃度，説明変数を床材の種類または PVC スコアとして最少二乗法による多変量回帰分析を行った．ここで，世帯収入は 4 カテゴリー（300 万未満，300-500 万，500-800 万，800 万以上），また，「ダンプネス指数」とは，調査票の住居の湿度環境の項目「目に見えるカビの有無」，「カビ臭の有無」，「結露の有無」，「水漏れの有無」，「浴室の過度の多湿の有無」について「あり」と答えた数を 0-5 に指標化したもので，「ダンプネス指数=5」はすべての項目について「あり」であることを示す．

Bonferroni の補正に該当しない全ての統計解析は統計学的有意水準を両側 $p < 0.05$ を統計学的有意とした．全ての解析は，SPSS 19 for Macintosh (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) を用いた．

(7) 倫理審査

本研究は，北海道大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会の審査・承認の下，すべての研究対象者から書面によるインフォームドコンセントを得て実施した．

3. 研究結果

1) ベースライン調査と訪問調査を実施した集団の比較

本研究で訪問調査を実施した対象住居（n=128）と 2008 年に行ったベースライン質問紙調査における住居の特徴を表 4 に示した。訪問調査を行った住居でより築年が古く，湿度環境が悪かった。なお，ベースライン調査で行った質問票には湿度環境の「浴室の過度の多湿の有無」の項目がないため，ベースライン質問紙調査と自宅環境測定訪問調査の比較に関しては，ダンプネス指数を 0-4 で評価した。

表 4. ベースライン調査と訪問調査を実施した集団の比較

	ベースライン 質問紙調査 (n = 4408)	自宅環境測定 訪問調査 (n = 128)
住居の種類, n (%)		
一戸建住居	1868 (43.4)	60 (46.9)
集合住居	2355 (54.7)	68 (53.1)
構造, n (%)		
木造	2200 (51.4)	58 (45.3)
鉄筋コンクリート	2043 (47.7)	69 (53.9)
リフォームあり, n (%)	562 (13.5)	31 (24.2)
築年, mean (range)	10.5 (0-45)	12 (0-77)
ダンプネス指数 ^a (0-4), mean (SD)	1.0 (1.0)	2.1 (1.2)
結露あり, n (%)	2253 (52.4)	92 (71.9)
カビあり, n (%)	1514 (35.2)	98 (76.6)
カビ臭あり, n (%)	228 (5.3)	19 (14.8)
水漏れあり, n (%)	485 (11.3)	28 (21.9)
世帯収入 /年, n (%)		
< 300 万円		6 (4.7)
300 - 500 万円		25 (19.5)
500 - 800 万円	未調査	50 (39.1)
>= 800 万円		28 (21.9)
不明		19 (14.8)

^a : 結露, カビ, カビ臭, 水漏れの項目において「あり」と答えた数を指標化したもの。

2) 対象住居の特徴

本研究の住居の特徴を表 5 に示した．対象住居のうち，71.9%が床材に集積材，88.3%が PVC の壁材，85.9%が PVC の天井材を使用していた．住居の種類（一戸建／集合住宅），構造（木造／鉄筋コンクリート）については，集合住宅および鉄筋コンクリートがやや多めであった．

表 5. 住居の特徴 (n = 128)		n (%)
床材の種類	PVC の床	11 (8.6)
	集積材	92 (71.9)
	絨毯敷詰め	11 (8.6)
	たたみ/タイル/無垢木材	14 (10.9)
PVC の壁材	あり	113 (88.3)
	なし	15 (11.7)
PVC の天井材	あり	110 (85.9)
	なし	18 (14.1)
PVC の使用数（床，壁，天井）	0	11 (8.6)
	1	6 (4.7)
	2	105 (82.0)
	3	6 (4.7)
住居の種類	一戸建住宅	60 (46.9)
	集合住宅	68 (53.1)
構造	木造	58 (45.3)
	鉄筋コンクリート	69 (53.9)
		Mean(SD)
築年 (年)		13.3 (10.6)
居間の床面積 (m ²)		15.8 (5.3)
居間の天井高 (cm)		253 (47.8)
居間の掃除頻度 (回/週)		3.9 (2.1)
室温 (°C)		21.1 (2.0)
湿度 (%)		54.8 (8.7)

3) ダスト中フタル酸エステル類濃度

ダスト中フタル酸エステル類濃度の分布を表 6 に示した。床ダスト、棚ダストともに DEHP が高濃度に測定された。床ダストでは、DEHP および DiNP が全てのダストサンプルより検出され、続いて DnBP (95.3%), DiBP (93.0%), BBzP (68.0%)の順であった。棚ダストにおいては、DiNP および DiBP が全てのダストサンプルより検出され、続いて DEHP (99.2%), DnBP (97.7%), BBzP (85.2%)の順であった。DMP および DEP においてはその検出率が 50%以下であったため、以後の解析からは除外した。

各フタル酸エステル濃度を床ダストと棚ダストで比較すると、DiBP 以外の物質で棚ダストの方が有意に濃度が高かった。また DEHP 以外の物質で有意な正の相関が見られた。

表 6. ダスト中フタル酸エステル類濃度の分布および相関 ($\mu\text{g/g dust}$; $n = 128$).

	MDL	Floor					Multi-surface					P^a	ρ^b
		Min	Med	(25%, 75%)	Max	Detection (%)	Min	Med	(25%, 75%)	Max	Detection (%)		
DMP	0.5	<MDL	<MDL	(<MDL, <MDL)	4.6	5.5	<MDL	<MDL	(<MDL, <MDL)	4.15	5.47		
DEP	0.5	<MDL	<MDL	(<MDL, <MDL)	58.7	16.4	<MDL	<MDL	(<MDL, <MDL)	9.76	11.7		
DiBP	0.5	<MDL	3.1	(1.5, 6.1)	97.4	93.0	0.6	2.5	(1.8, 3.60)	26.6	100	0.009	0.293**
DnBP	2.0	<MDL	16.6	(7.5, 32.4)	1670	95.3	<MDL	34.0	(17.2, 75.2)	1380	97.7	<0.001	0.206*
BBzP	1.0	<MDL	2.0	(<MDL, 5.4)	139	68.0	<MDL	3.9	(1.76, 10.5)	267	85.2	<0.001	0.263**
DEHP	1.0	213	1110	(786, 1740)	7090	100	<MDL	2290	(1140, 4460)	44000	99.2	<0.001	0.097
DINP	2.0	11.9	139	(66.1, 276)	2100	100	18.0	203	(99.7, 443)	15500	100	<0.001	0.258**
DEHA	4.0	<MDL	8.0	(4.6, 13.6)	1100	82.8	<MDL	25.9	(13.7, 42.2)	1670	88.3	<0.001	0.233**

^a: 床ダストと棚ダストのフタル酸エステル類の濃度比較は Wilcoxon 検定を用いて行った.

^b: 床ダストと棚ダストのフタル酸エステル類の濃度の相関は Spearman の相関係数を用いた.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

MDL: Method Detection Limit; Med: Median.

4) 床ダスト中フタル酸エステル類濃度と住居の特徴との関連

床材の種類間で DiBP および DEHP 濃度に有意差が見られた。床材に集積材を使用している住居は、PVC、絨毯敷詰め、畳・タイル・無垢木を使用している住居と比較して有意に DiBP 濃度が高く、PVC を使用している住居は、集積材、絨毯敷詰め、畳・タイル・無垢木を使用している住居と比較して DEHP 濃度が高い傾向が見られた。PVC の天井材を使用していない住居は、PVC の天井材を使用している住居と比較して DnBP 濃度が高かった。BBzP および DEHP 濃度と築年との間に築年が長くなるほど濃度が高くなるという有意な正の相関が見られた（表 7）。

5) 棚ダスト中フタル酸エステル類濃度と住居の特徴との関連

壁材に PVC を使用している住居は、壁材に PVC を使用していない住居と比較して DEHP および DiNP 濃度が高く、天井材に PVC を使用している住居は、天井材に PVC を使用していない住居と比較して DiNP 濃度が高かった。一方で、天井材に PVC を使用していない住居は天井材に PVC を使用している住居と比較して DnBP 濃度が高かった。PVC スコア上昇するほど DEHP および DiNP 濃度が高くなる傾向であった。一戸建および木造の住居で DEHP 濃度が有意に高かった。ダンプネス指数が上昇するほど DnBP および DEHP 濃度が高くなる傾向であった。築年と DnBP、BBzP、DEHP との間に有意な正の相関が、天井高と DnBP および DEHP との間に有意な負の相関が認められた（表 8）。

表7. 床ダスト中フタル酸エステル類濃度と住居の特徴との関連

	n	DiBP	DnBP	BBzP	DEHP	DINP	DEHA
		Med. (25%, 75%)	Med. (25%, 75%)	Med. (25%, 75%)	Med. (25%, 75%)	Med. (25%, 75%)	Med. (25%, 75%)
床材							
PVC 床	11	1.8 (2.5, 6.7)**	9.5 (18.1, 38.1)	0.5 (1.2, 5.1)	2190 (3210, 4530)**	34.2 (139, 286.)	2.0 (4.3, 8.6)
フローリング	92	3.6 (1.8, 6.4)	14.8 (7.8, 33.3)	1.9 (0.5, 6.2)	1060 (773, 1620)	148 (70.3, 324)	7.8 (4.9, 14.2)
じゅうたん敷詰め	11	1.1 (0.6, 1.8)	10.6 (5.1, 25.7)	2.2 (0.5, 5.5)	1120 (805, 1460)	127 (78.0, 188)	11.2 (7.9, 19.2)
その他	14	2.8 (0.8, 4.3)	28.0 (6.8, 54.1)	1.6 (0.5, 3.2)	916 (472, 1720)	110 (49.8, 271)	8.7 (2.0, 13.8)
PVC 壁紙							
なし	15	2.1 (0.8, 4.5)	26.2 (5.9, 65.7)	2.0 (0.5, 4.3)	1180 (883, 1750)	144 (88.5, 381)	7.9 (2.0, 15.4)
あり	113	3.1 (1.6, 6.1)	15.1 (7.6, 30.9)	1.8 (0.5, 5.7)	1110 (777, 1740)	138 (60.4, 271)	8.1 (4.7, 13.6)
PVC 天井							
なし	18	3.7 (1.4, 5.9)	29.5 (16.7, 69.3)**	2.0 (0.5, 3.9)	1440 (976, 3720)	142 (90.1, 376.5)	7.9 (2.0, 12.8)
あり	110	2.9 (1.5, 6.1)	14.4 (6.9, 30.8)	1.8 (0.5, 5.9)	1070 (747, 1660)	137 (64.7, 271)	8.0 (4.6, 13.7)
PVC スコア (床、壁、天井)							
0	11	3.5 (0.9, 5.6)	32.7 (19.6, 65.7)	2.0 (1.2, 3.2)	1040 (883, 1670)	171 (117, 393)	8.0 (2.0, 17.7)
1	6	1.3 (0.3, 2.7)	15.8 (5.4, 225)	3.4 (0.5, 11.2)	1490 (938, 5050)	82.2 (45.1, 217)	7.1 (2.0, 9.7)
2	105	3.4 (1.6, 6.2)	14.7 (7.3, 30.9)	1.8 (0.5, 6.0)	1070 (746, 1660)	136 (62.7, 261)	8.3 (4.8, 13.8)
3	6	2.3 (1.6, 3.6)	20.1 (7.4, 26.9)	2.4 (1.0, 6.7)	2260 (1370, 3210)	229 (53.4, 1090)	4.0 (2.0, 14.0)
住宅の種類							
一戸建	68	2.5 (1.2, 5.9)	18.2 (7.9, 35.7)	2.3 (0.1, 5.4)	1210 (805, 2040)	137 (69.6, 224)	7.0 (4.3, 12.7)
集合住宅	60	3.2 (1.9, 6.3)	14.4 (6.8, 32.4)	1.7 (0.5, 6.4)	1060 (727, 1660)	140 (61.1, 403)	8.3 (5.1, 15.2)
住宅の構造							
木造	59	2.5 (1.2, 5.8)	18.2 (7.9, 37.5)	2.2 (0.5, 5.9)	1210 (802, 2090)	138 (80.6, 219)	6.8 (4.2, 12.6)
鉄筋・コンクリート	69	3.4 (1.9, 6.6)	14.1 (6.9, 32.2)	1.8 (0.5, 4.9)	1070 (734, 1640)	138 (57.2, 387)	8.4 (5.6, 15.1)
ダンプネスインデックス (0-5)							
0	17	3.0 (1.6, 6.5)	27.4 (7.4, 42.7)	2.0 (1.2, 5.1)	1060 (582, 1670)	107 (48.9, 401)	8.8 (6.0, 27.4)
1	22	2.9 (1.9, 6.0)	10.7 (5.7, 23.6)	1.3 (0.5, 6.5)	949 (723, 1200)	115 (53.0, 148)	6.7 (2.0, 11.8)
2	37	3.1 (1.5, 5.7)	16.1 (7.3, 31.2)	2.0 (0.5, 4.5)	1150 (779, 1990)	189 (88.1, 436)	9.4 (6.1, 15.7)
3	38	2.0 (1.1, 5.6)	17.9 (7.7, 28.6)	2.0 (0.5, 5.2)	1180 (744, 2060)	148 (60.2, 255)	7.8 (4.7, 10.9)
4	11	4.3 (1.7, 11.7)	61.6 (7.1, 159)	1.3 (0.5, 9.5)	1610 (871, 2060)	146 (48.4, 277)	6.5 (2.0, 8.6)
5	3	5.9 (5.6, 11.3)	16.1 (10.1, 21.1)	3.2 (0.5, 6.3)	1440 (663, 3210)	81.4 (22.6, 200)	4.5 (2.0, 44.0)
世帯収入 (円/年)							
< 300 万	6	4.9 (2.0, 5.9)	30.1 (8.5, 126.8)	0.8 (0.5, 4.9)	2500 (979, 3380)	161 (28.1, 1010)	3.1 (2.0, 6.4)
300 万 - < 500 万	25	2.7 (1.4, 5.7)	14.8 (7.8, 22.8)	0.5 (0.5, 3.7)	1120 (658, 2090)	132 (50.2, 224)	7.8 (2.8, 12.3)
500 万 - < 800 万	50	3.7 (1.6, 6.2)	18.4 (6.9, 35.0)	1.7 (0.5, 6.0)	1060 (801, 1660)	189 (76.0, 378)	8.9 (6.1, 16.3)
>= 800 万	28	3.7 (1.4, 9.1)	19.8 (8.0, 35.8)	2.7 (0.6, 6.5)	1190 (884, 2060)	129 (83.6, 267)	9.0 (4.4, 17.5)
不明	19	1.8 (1.4, 2.9)	11.9 (6.7, 61.6)	2.5 (0.5, 6.3)	980 (719, 1570)	121 (83.9, 172)	5.9 (2.0, 9.1)*
		ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ
築年 (年)		-0.044	0.241**	0.016	0.235**	0.016	0.026
天井高 (cm)		0.007	-0.112	0.047	-0.155	0.036	0.02
掃除頻度 (回/週)		0.197*	0.014	-0.027	-0.133	-0.107	-0.025

表 8. 棚ダスト中フタル酸エステル類濃度と住居の特徴との関連

	n	DiBP	DnBP	BBzP	DEHP	DINP	DEHA
		Med. (25%, 75%)	Med. (25%, 75%)	Med. (25%, 75%)	Med. (25%, 75%)	Med. (25%, 75%)	Med. (25%, 75%)
床材							
PVC 床	11	2.2 (2.4, 5.9)	29.9 (36.7, 66.6)	0.5 (2.4, 5.1)	1840 (3730, 5030)	72.4 (176, 348)	23.5 (32.6, 41.9)
フローリング	92	2.6 (1.7, 3.6)	29.7 (14.5, 59.1)	3.9 (1.8, 9.7)	2270 (1220, 4170)	228 (120, 543)	24.3 (13.5, 39.4)
じゅうたん敷詰め	11	2.1 (1.6, 4.3)	53.3 (27.2, 229)	10.4 (1.8, 14.8)	2570 (824, 3510)	203 (127, 276)	31.3 (17.8, 51.7)
その他	14	2.5 (1.9, 3.1)	37.0 (19.9, 89.3)	5.7 (1.5, 20.5)	1140 (739, 5950)	105 (72.3, 236)	36.7 (10.9, 192)
PVC 壁紙							
なし	15	2.1 (1.5, 2.5)	76.6 (32.1, 126)	5.1 (1.8, 19.6)	888 (614, 2880)*	117 (76.8, 157)**	26.1 (19.8, 51.7)
あり	113	2.6 (1.8, 3.7)	30 (16.9, 58.2)	3.8 (1.7, 10.0)	2400 (1300, 5030)	241 (105, 522)	25.6 (13.6, 41.7)
PVC 天井							
なし	18	2.2 (1.8, 3.0)	55.7 (32.0, 136)*	5.3 (2.5, 16.0)	1540 (739, 4010)	130 (68.3, 159)**	32.0 (22.8, 49.9)
あり	110	2.6 (1.8, 3.6)	30.0 (16.5, 57.3)	3.8 (1.6, 9.9)	2450 (1250, 5030)	244 (108, 541)	25.5 (13.6, 40.8)
PVC スコア (床、壁、天井)							
0	11	1.9 (1.5, 2.4)	76.6 (23.9, 126)	11.2 (4.2, 23.7)	814 (594, 2280)*	133 (71.5, 157)**	26.1 (19.8, 67.8)
1	6	3.2 (2.2, 5.1)	75.9 (31.5, 174)	2.6 (0.5, 6.6)	2450 (1790, 3040)	122 (91.4, 172)	32.4 (18.9, 44.6)
2	105	2.6 (1.8, 3.7)	31.2 (16.5, 58.2)	3.8 (1.6, 10.3)	2400 (1190, 5030)	241 (105, 542)	26.1 (13.5, 41.7)
3	6	2.3 (2.1, 5.7)	29.9 (20.7, 72.8)	3.2 (1.4, 5.5)	3550 (2260, 5450)	329 (92.9, 592)	25.0 (18.1, 43.7)
住宅の種類							
一戸建	60	2.6 (1.9, 3.8)	34.9 (21.6, 65.0)	3.8 (1.8, 9.6)	2800 (1600, 5570)*	235 (114, 531)	24.5 (13.8, 39.5)
集合住宅	68	2.4 (1.7, 3.6)	32.3 (13.1, 77.8)	4.0 (1.6, 11.0)	1990 (876, 3330)	188 (88.2, 364)	28.3 (13.5, 56.8)
住宅の構造							
木造	59	2.5 (1.8, 3.4)	36.6 (21.5, 66.6)	3.9 (1.8, 10.4)	2640 (1590, 5660)*	163 (83.9, 361)	27.5 (13.4, 47.6)
鉄筋・コンクリート	69	2.5 (1.7, 3.7)	30.0 (13.2, 77.4)	4.1 (1.6, 12.1)	1920 (880, 3460)	252 (129, 544)	24.5 (13.8, 41.5)
ダンプネスインデックス (0-5)							
0	17	3.1 (1.8, 3.6)	14.2 (10.8, 31.9)**	3.4 (1.3, 9.3)	1150 (724, 3080)*	204 (77.1, 555)	27.1 (11.0, 56.4)
1	22	2.4 (1.7, 3.1)	29.2 (13.9, 85.9)	4.6 (1.6, 10.9)	1990 (872, 4360)	273 (107, 424)	29.9 (12.5, 50.6)
2	37	2.3 (1.7, 3.1)	33.3 (19.0, 65.7)	3.8 (1.9, 11.1)	2450 (1200, 5150)	161 (125, 364)	24.1 (13.7, 41.3)
3	38	2.6 (1.9, 3.6)	37.0 (19.8, 83.8)	4.3 (1.3, 14.9)	2520 (1700, 5050)	257 (107, 936)	25.6 (13.9, 41.5)
4	11	3.4 (2.6, 7.7)	54.5 (36.7, 414.9)	3.4 (2.1, 4.2)	2280 (1120, 5030)	141 (72.4, 174)	33.3 (24.5, 42.2)
5	3	4.1 (2.9, 5.9)	32.6 (3.6, 100.4)	7.1 (3.4, 9.8)	4180 (1360, 6410)	72.9 (48.6, 89.1)	21.9 (2.0, 37.8)
世帯収入 (円/年)							
< 300 万	6	3.6 (2.8, 8.2)	46.4 (28.0, 229)	3.7 (3.1, 10.1)	2830 (1750, 4250)	148 (66.4, 295)	23.2 (2.0, 40.6)
300 万 - < 500 万	25	2.9 (2, 3.6)	27.4 (16.5, 48.5)	3.2 (1.4, 7.5)	2450 (1780, 5490)	203 (122, 340)	23.1 (13.7, 41.7)
500 万 - < 800 万	50	2.5 (1.6, 3.7)	32.2 (15.4, 83.8)	3.8 (1.4, 9.2)	2520 (1190, 6340)	218 (97.0, 565)	27.6 (13.7, 43.2)
>= 800 万	28	2.5 (1.9, 3.3)	40.1 (21.2, 94)	4.5 (2.0, 18.5)	1820 (815, 4240)	203 (78.6, 981)	31.1 (13.0, 63.8)
不明	19	2.3 (1.7, 3.2)	29.9 (17.1, 53.3)	3.9 (1.8, 10.6)	1840 (814, 2640)	204 (98.9, 379)	25.5 (18.7, 41.7)
		ρ	ρ	ρ	ρ	ρ	ρ
築年 (年)		0.139	0.460**	0.188*	0.180*	-0.024	0.106
天井高 (cm)		-0.123	-0.201*	-0.153	-0.253**	0.083	-0.093
掃除頻度 (回/週)		0.07	-0.154	0.05	0.069	-0.009	-0.014

6) 床ダスト中 DiBP および DEHP 濃度と床材の種類との関連

表 7 で有意であった床ダスト中 DiBP および DEHP 濃度と床材との関連について、多重比較 (a), (c) および世帯収入とダンプネス指数で調整した最少二乗法による多変量回帰分析 (b), (d) を用いて検討した結果を図 2 に示す。床ダスト中 DiBP 濃度と床材の種類との関連については、集積材の床を使用している住居は、絨毯敷詰め床を使用している住居と比較して有意に DiBP 濃度が高かった (a)。また、ダンプネス指数と世帯収入で調整すると、集積材を使用している住居は、絨毯敷詰め床を使用している住居および畳・タイル・無垢木の床材を使用している住居と比較してそれぞれ有意に DiBP 濃度が高かった。これらの関連は、Bonferroni で補正後も有意であった (b)。また、世帯収入とダンプネス指数で調整後、PVC の床を使用している住居は絨毯敷詰めおよび畳・タイル・無垢木の床を使用している住居と比較して、有意に DiBP 濃度が高かった。しかし、PVC と畳・タイル・無垢木の床材との関連は、Bonferroni で補正後は統計学的に有意ではなかった ($p=0.037$) (b)。

一方、DEHP 濃度と床材の種類との関連については、PVC の床を使用している住居は、集積材、絨毯敷詰め、畳・タイル・無垢木の床材を使用している住居と比較して有意に DEHP 濃度が高かった (c)。これら関連は、世帯収入とダンプネス指数で調整し、Bonferroni で補正後も有意であった (d)。

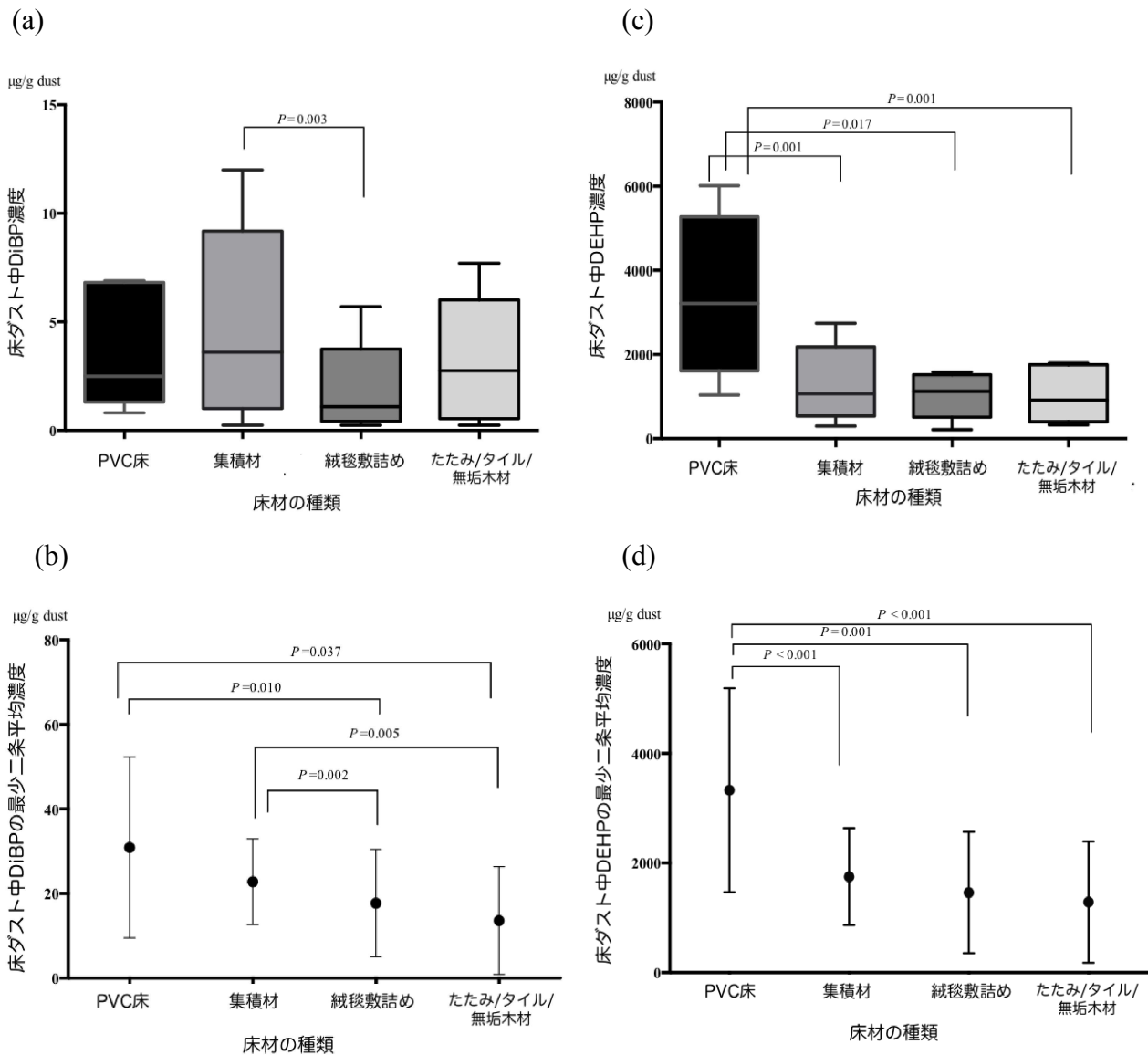


図 2. 床ダスト中 DiBP 濃度 (a, b) および DEHP 濃度 (c, d) と床材の種類との関連

(a) および(c) は、従属変数をダスト中フタル酸エステル類濃度、説明変数を床材の種類とし、各床材の種類について Mann-Whitney U 検定を用いた多重比較。

(b) および(d) は、世帯収入とダンプネス指数を共変量、従属変数をダスト中フタル酸エステル類濃度、説明変数を床材の種類とし、最少二乗法による多変量回帰分析。

7) 棚ダスト中 DEHP および DiNP 濃度と PVC スコアとの関連

表 8 で有意であった棚ダスト中 DEHP および DiNP 濃度と PVC 指数との関連について、多重比較 (a), (c) および世帯収入とダンプネス指数で調整した最少二乗法による多変量回帰分析 (b), (d) を用いて検討した結果を図 4 に示す。ダスト中 DEHP 濃度と PVC スコアとの関連については、「PVC スコア=0」と比較して「PVC スコア=2」および「PVC スコア=3」で有意に DEHP 濃度が高く、Jonckheere-Terpstra 検定においても PVC スコアが上昇すると DEHP 濃度が上昇するという有意な量反応関係が認められた(a)。しかし、これらの関連は、世帯収入とダンプネス指数で調整後、統計学的に有意差ではなかった (b)。

また、ダスト中 DiNP 濃度と PVC スコアとの関連については、「PVC スコア=0」と比較して「PVC スコア=2」で有意に DiNP 濃度が高く、Jonckheere-Terpstra 検定においても PVC スコアが上昇すると DiNP 濃度が上昇するという有意な量反応関係が認められた(c)。これらの関連は、世帯収入とダンプネス指数で調整し、Bonferroni で補正後も有意であったが、量反応関係は統計学的に有意ではなかった (d)。

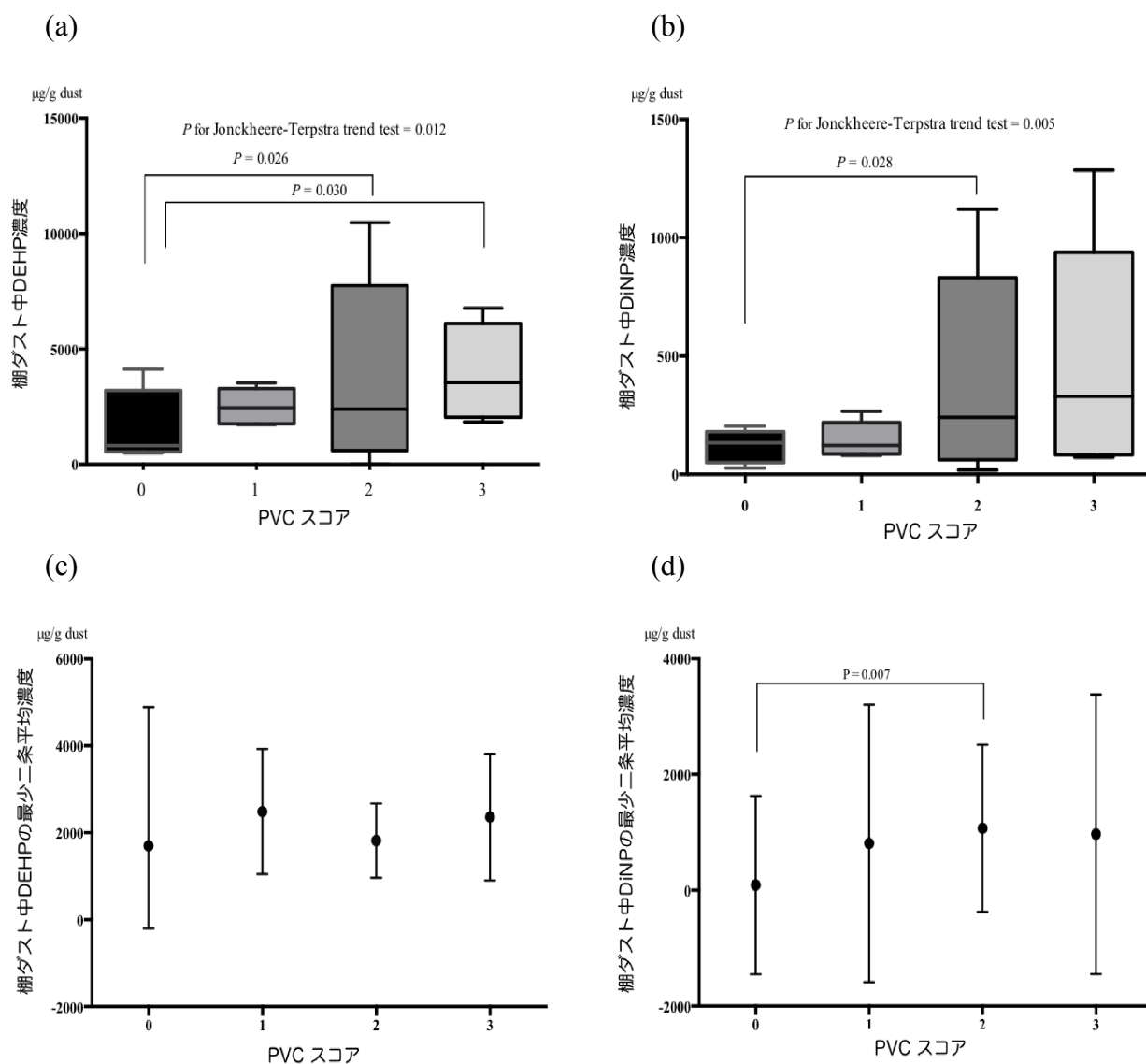


図3. 棚ダスト中 DEHP および DiNP 濃度と PVC 指数との関連

(a) および(c) は、従属変数をダスト中フタル酸エステル類濃度、説明変数を PVC スコアとし、PVC スコア間において Mann-Whitney U 検定を用いた多重比較および傾向性を示す Jonckheere-Terpstra 検定。

(b) および(d) は、世帯収入とダンプネス指数を共変量、従属変数をダスト中フタル酸エステル類濃度、説明変数を PVC スコアとし、最少二乗法による多変量回帰分析。

4. 考察

本研究は、床ダストとして、居間の床および床から 35 cm よりも低い場所（床全面、幅木、棚等の最下段など）および、棚ダストとして、居間の床上 35cm 以上のダスト（家具やカーテンレール、照明器具、鴨居、ドアのフレームなど）の 2 カ所に分けてダストを採取し、床ダストおよび棚ダスト中のフタル酸エステル類濃度と住居の特徴との関連を明らかにした初めての研究である。PVC の床を使用している住居で床ダスト中 DEHP 濃度が有意に高いこと、また、PVC の床および集積材の床を使用している住居で床ダスト中 DiBP 濃度が有意に高いことを明らかにした。また、PVC の壁材を使用している住居で棚ダスト中 DEHP 濃度が有意に高濃度であった。さらに、床、壁、天井の PVC スコアとダスト中フタル酸エステル類濃度との関連を検討したところ、床ダスト中濃度との関連は見られなかったものの、棚ダスト中の DEHP および DiNP 濃度との間に有意な量反応関係を認めたが、世帯収入とダンプネス指数の共変量で調整後は統計学的有意差は消失した。

1) 床材の種類との関連について

本研究では、PVC の床材を使用している住居は他の床材（集積材、絨毯敷詰め、畳・タイル・無垢木）を使用している住居と比較して床ダスト中 DEHP 濃度が高いこと、また、集積材の床材と使用している住居で床ダスト中 DiBP 濃度が高いことが認められた。築年や住居の所有状況（持家、賃貸）などの住居の特徴は住人の社会経済要因によって影響する。また、室内の湿度環境の悪化による PVC の劣化による DEHP の放出が喘息症状と関連があることが報告されている¹⁰。本研究のダンプネス指数の高い住居では、築年の古い住居、低い世帯収入、賃貸住宅という特徴が認められた（全て $p < 0.01$ ）。また、DEHP 濃度とダンプネス指数および築年との間には有意な正の相関が認められた。そこで、本研究では、社会経済要因を評価する変数を世帯収入、および、湿度環境の悪化を評価する変数をダンプネス指数とし、これら 2 つを交絡要因として調整を行った結果、PVC 床材を使用している住居では、他の床材（集積材、絨毯敷詰め、畳・タイル・無垢木）を使用している住居と比較して床ダスト中 DEHP 濃度が有意に高濃度であった。同様に、PVC 床材または集積材を使用している住居では、他の床材（絨毯敷詰め、畳・タイル・無垢木）を使用している住居と比較していずれも床ダスト中 DiBP 濃度が有意に高濃度であった。従って、床ダスト中 DEHP および DiBP は PVC 床が主な発生源であること、床ダスト中 DiBP は集積材の床もまた主な発生源であ

ることが示唆され、さらにこれらの関連は住居の湿度環境や世帯収入とは独立していた。

DEHP の主な用途は PVC 製品の可塑剤である⁸¹が、PVC とは化学結合をしていない⁷⁴。このため、製品の内部から徐々に滲み出てきた DEHP は物質表面に堆積しているダストに吸着することが報告されている⁸²。このように、PVC の床材に含まれる DEHP が揮発し表面に存在するダストに吸着したため、PVC の床材を使用している住居で高濃度のダスト中 DEHP が検出されたのだと考えられる。スウェーデンで行われた研究においても PVC の床材とダスト中 DEHP 濃度との関連が認められており⁷⁸、結果は一致している。

DiBP の用途は、ワックス、塗料、光沢材、接着剤⁸³などである。本研究では、対象住居の 71.9%が集積材の床材を使用していた。集積材は薄い板や断面寸法の小さい木材を接着剤で張り合わせ再構成して作られた木材である。またその表面は、ワックスや塗料、難燃剤などが塗布されたものが住居の床材として汎用されている。集積材の製造課程でワックス、塗料、光沢材、接着剤として DiBP が用いられているため、集積材の床材と使用している住居で高濃度の床ダスト中 DiBP 濃度が検出されたと推測される。従って、近年の日本の住居における床材の主流となっているフローリングが DiBP の発生源として示唆された。DiBP は、動物実験で精巣萎縮などの生殖毒性が認められている DnBP⁸⁴の代替化合物としても用いられている⁸⁵が、DiBP の健康影響に関する研究は動物実験、疫学研究ともに充分に行われていないため、今後、健康影響に関する更なる研究が必要である。

2) PVC 指数との関連について

床、壁、天井の PVC 使用数が増加すると棚ダスト中の DEHP および DiNP 濃度が上昇するという有意な量反応関係が見られた。北欧諸国の住居では PVC が一般的な床材である⁷⁸。Bornehag らがアレルギー症状のある児を対象としてスウェーデンで行った症例対照研究では、床材に PVC を使用している住居は 54%⁷⁸であった。一方、本研究の対象住居で床材に PVC を使用している住居 8.6%であった。しかし、壁材には 88.3%、天井材には 85.9%と多くの住居で壁材および天井材に PVC を使用していた。DEHP は PVC 製品に用いられるため、PVC の使用面積が増加することでダスト中 DEHP 濃度が上昇したことが考えられる。しかし、床材の種類との関連と同様、世帯収入とダンプネス指数を交絡要因として調整した結果、PVC 指数と棚ダスト中 DEHP および DiNP 濃度との関連の統計学的有意差は消失した。室内の湿度環境の悪化で PVC が劣化し DEHP が放出する¹⁰こと、また、本研究で床、壁、天井に PVC を使用している「PVC スコア=3」の住居は、世帯収入

が 300 万円未満で 33.3%, 300-499 万円 で 8.0%, 500-799 万円 で 2.0%, 800 万円以上で 0%であり, 世帯収入の低い家庭では PVC スコアが高い傾向が認められた。以上のことから, ダスト中の DEHP および DiNP 濃度, PVC スコアは室内の湿度環境の悪化や世帯収入と交絡していることが考えられた。

3) 床ダストと棚ダストとの関連について

諸外国の研究では, 室内のフタル酸エステル類濃度を推定するために棚上のダストが収集されることが多いが, 日本では床でくつろぐ習慣があることから, 本研究では床からのダストも採取した。床ダストと棚ダスト濃度を比較すると, DiBP 以外の全てのフタル酸エステル類で床ダストよりも棚ダストで有意に濃度が高かった。これには 2 つの理由が考えられる。1 つ目は, 子どもの玩具, 家具類, 収納ケース, 電化製品, 窓枠など多種類のプラスチック製品, およびプラスチック製品以外にもフタル酸エステル類が用いられている塗料や光沢材や接着剤などが棚ダストの採取場所に含まれたことが考えられる。さらに, 電化製品など熱を発する製品からはフタル酸エステル類が製品内部からより滲み出やすいことも原因として考えられるだろう。しかし, 本研究では, 棚ダストをどのような製品の表面から採取したのかという個別の採取場所について詳細な情報を収集しておらず, 棚ダストの採取場所とフタル酸エステル濃度との関連は検討することができなかった。

2 つ目は, 掃除頻度の差が考えられる。棚上のダストは床上のダストと比較して長期間堆積していることが報告されている⁸⁶⁾。実際, 本研究の住居では, 棚などの高いところに比べ, 床の掃除頻度が多い傾向がみられた。従って, 棚ダストは長期間のフタル酸エステル類の曝露指標として, 床ダストは短期間の曝露指標としてそれぞれ用いることが可能であろう。さらに, ダスト中のフタル酸エステル類濃度を曝露指標として用いる際には, どのような場所から採取したダストなのか, ということに留意することが必要である。

4) 研究の限界

第一に, 室内のダスト採取が 1 度しか行われていない点が挙げられる。季節により換気量が異なることがダスト量に影響する可能性があるためである。しかし, 本研究では調査期間を 2009 年, 2010 年ともに 9 月～11 月と札幌市では冷暖房を用いない比較的限られた時期に行ったため, 季節の影響は最小限に抑えられているものとする。第二に, 本研究では札幌市の小学生が住んでいる住居を対象と

した点である．札幌市は北海道の中では都市部であり，道内の農村部の住居，さらには，本州や比較的温暖な地域の住居と特徴が異なる可能性がある．また，一般的に，子どもがいる住居とそうでない住居とでは，フタル酸エステル類の発生源の一部となる玩具や家具などの数が異なる．従って，本研究で対象とした，札幌市の小学生が住む住居のダスト中フタル酸エステル類濃度は，その他の地域の住居や子どもがいない住居の濃度とは異なっているかもしれない．しかし，室内のPVC使用数（PVCスコア）と棚ダスト中DEHPおよびDiNP濃度との関連は子どもの有無に関わらず適応できるであろう．第三に，本研究では，棚ダストは室内のあらゆる家具や電化製品などから一度に採取し，採取表面に関する個別の情報は収集していないため，棚ダスト中フタル酸エステル類濃度とダスト採取表面の種類との関連は明らかにすることができなかった．どのような材質の表面にあるダストにどのようなフタル酸エステル類が含まれているか，ということを明らかにするためには，更なる研究が必要である．第四に，多くの多変量解析をしたが，これらの解析に耐えられる程のサンプルサイズを満たしていない可能性がある．しかし，PVCの床と床ダスト中DEHP濃度，および集積材の床と床ダスト中DiBP濃度との間には有意な強い関連が得られている．最後に，床材や壁材などに種類を調査員の観察調査によって評価したため，床材などの誤分類が起こっている可能性がある．しかし，評価前には調査員の研修を行い，調査時には一定のチェックリストを用いており，誤分類を最小限に防ぐよう実施した．

第二章

ハウスダスト中フタル酸エステル類濃度とアレルギー症状との関連 – 全国 6 地域の新築一戸建の住居での検討–

1. 緒言

1980 年代より、先進国における子どもの喘息やアレルギー症状は増加している⁸⁷。また近年、子どもと同様、大人においてもアレルギーの有訴の増加が問題とされている¹。その背景には近年の産業の近代化に伴う合成化学物質の生産量の増加による環境中の化学物質曝露の影響が懸念されている。また、数多くのレビューにおいて、喘息やアレルギー症状の増加とダニアレルゲンや環境タバコ煙、カビ、窒素酸化物などの室内環境因子との関連が報告されており、室内環境はアレルギー症状の増加にとって重要な要因であることが認められている。これらの室内環境因子の一つとして、フタル酸エステル類が挙げられる。フタル酸エステル類は、プラスチック製品の可塑剤として食品容器や、玩具、家具、ボディーケア用品などの日常生活用品に広く用いられている産業の近代化により新しく製造されるようになった化学物質である。フタル酸エステル類は製品の内部から徐々に揮発すると、表面に付着しているダストに吸着して存在する。ヒトは、フタル酸エステル類の含まれた製品の使用や、製品から揮発しダストへ吸着したフタル酸エステル類の接触、吸入、喫食により曝露されており、特に分子量の大きい DEHP や BBzP におけるハウスダスト摂取による曝露は、フタル酸エステル類の含まれた製品の使用や食事由来の曝露に次ぐ寄与を占めている⁷⁷。従って、ハウスダストはフタル酸エステル類曝露による健康影響を考える上で重要な曝露源となっている^{76,88}。近年、疫学研究により、ダスト中フタル酸エステル類濃度^{64-66,80,89}やフタル酸エステル類関連製品^{9,11,12}とアレルギー症状との関連が指摘されている。また、フタル酸エステル類の尿中代謝物濃度とアレルギー症状との関連についての報告もある^{64,67,69,70,72,73,89}。しかしながら、ダスト中のフタル酸エステル類濃度とアレルギー症状との関連についての検討は 2-9 歳の子どもが対象となっている研究のみであり、これまでに大人のアレルギー症状との関連についての報告はない。さらに、日本においては、ダスト中フタル酸エステル類濃度とアレルギー症状について検討した疫学研究はないのが現状である。

そこで本稿第二章では、ダスト中のフタル酸エステル類濃度とアレルギー症状との関連について大人と子どもの両方について検討し、さらに、大人と子どもによるダスト中フタル酸エステル類曝露のアレルギー症状への影響の違いを検討することを目的とした。

2. 研究方法

(1) 研究対象

本研究は、2003 年度から 2006 年度までの『全国規模の疫学研究によるシックハウス症候群の実態と原因の解明（厚生労働科学研究費補助金 健康科学総合研究事業：研究代表者 岸玲子）』および『シックハウス症候群の実態解明及び具体的対応方策に関する研究（厚生労働科学研究費補助金 地域健康危機管理研究事業：研究代表者 岸玲子）』のうち、初めて住居の居間におけるダストの採取を実施した、2006 年の調査に参加した住人を対象とした。対象住居および対象者の選定について図 4 に示す。

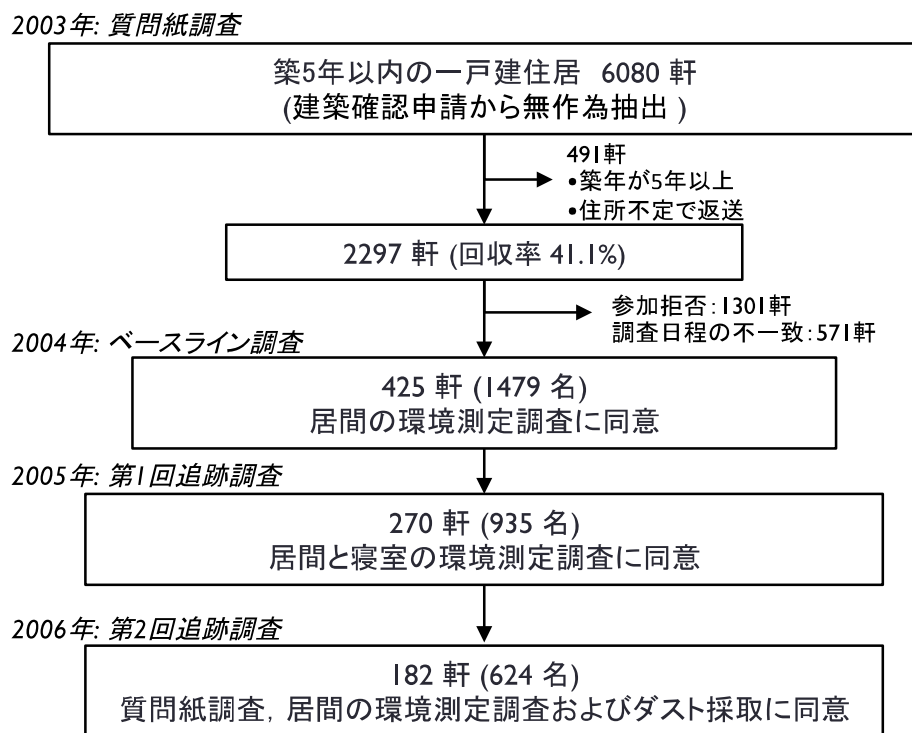


図 4. 対象住居および対象者の選定

2003 年に全国 6 地域（北海道，福島，名古屋，大阪，岡山，北九州）の建築確認申請から築 5 年以内の一戸建住居 6,080 軒を無作為抽出し，住宅と健康に関する自記式質問紙調査を実施した。住所不定で返送されたものや既に当時の築年（建ててから経過した年）が 5 年以上経過していた 491 軒を除き，有効回答が得

られた住居は 2,297 軒（回収率 41%）であった。同時に、翌年以降の訪問調査を依頼し、協力が得られた 996 軒（協力率 43.3%）のうち、実際に自宅訪問による室内環境調査の日程調整が成立したのは 425 軒であった。2004 年には、425 軒およびその住人 1,479 名に対して、自宅訪問による室内環境調査および住居と健康に関する自記式質問紙調査を実施した。

2005 および 2006 年には、2004 年に室内環境調査を実施した住居に対して追跡訪問調査への協力依頼と日程調整を行った。2005 年は 270 軒およびその住人 935 名に対し、自宅訪問による室内環境調査および住居と健康に関する自記式質問紙調査を実施した。2006 年には 182 軒およびその住人 624 名に対し、これまでの室内環境調査の室内空气中化学物質測定に加え、新たにハウスダスト中ダニアレルゲン、フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類を測定するため、住居の居間におけるダストの採取の実施を加え、自宅訪問による室内環境調査および住居と健康に関する自記式質問紙調査を実施した。

なお、本研究では、2006 年に実施した自宅訪問による室内環境調査および住居と健康に関する自記式質問紙調査に参加した 182 軒のうち、採取したハウスダストが 25mg 未満であった 26 軒を除外した 156 軒およびその住人 516 名を研究対象とした。

(2) 質問紙調査

■ 住居に関する調査

世帯主もしくはそれに準ずる成人に記入を依頼した。質問項目は、住居の築年、構造、1 年以内のリフォームの有無、芳香剤・防虫剤使用の有無、喫煙者の有無、ペットの有無、目に見えるカビの有無、カビ臭の有無、結露の有無、過去 5 年以内の水漏れの有無、浴室の過度の多湿の有無、床材の種類（板、PVC、その他）、絨毯の敷詰めの有無、壁材の種類（PVC、その他）、機械換気の使用有無などである。

■ 健康に関する調査

調査対象住居に居住する全ての人を対象に実施した。中学生以上の対象者には、原則として本人による記入を、小学生以下や記入が困難な老人などの対象者には、保護者や世帯主などによる代理記入を依頼した。質問項目は、性別、年齢、在宅時間、喫煙状況（喫煙者、受動喫煙者、非喫煙者）、ストレスの有無（低、中、高）である。なお、ストレスの有無については対象者の自己評価によるものであ

る．アレルギー症状については，過去 2 年以内の治療歴を気管支喘息，アトピー性皮膚炎，アレルギー性鼻炎，アレルギー性結膜炎，について「あなたは過去 2 年以内に気管支喘息（アトピー性皮膚炎，アレルギー性鼻炎，アレルギー性結膜炎）で病院や診療所に通い治療していたことがありますか」という質問に対して「ある」と答えた者を「気管支喘息（アトピー性皮膚炎，アレルギー性鼻炎，アレルギー性結膜炎）あり」とした（図 5）．

18. それぞれの化学物質に反応して、例えば頭痛、頭が重い、頭がぼんやりする、呼吸が苦しくなる、胃の不調、ふらふらするなどの症状がでますか？症状の強さを 0 から 10 の点数で 1箇所○をつけて下さい。

0 = まったく反応なし 5 = 中等度の反応 10 = 動けなくなるほどの症状

1) 車の排気ガス	(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)	✓ ✓
2) タバコの煙り	(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)	
3) 殺虫剤、除草剤	(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)	✓ ✓
4) ガソリン臭	(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)	

図 5. アレルギー症状に関する調査票

(3) ハウスダスト中フタル酸エステル類濃度の測定

対象住居居間のハウスダスト採取およびフタル酸エステル類濃度の測定は，本稿第一章と同様の方法を用いて行った．対象住居のハウスダストの採取，およびダスト中フタル酸エステル類分析の詳細は，本稿第一章 2. 研究方法 (4) ハウスダスト中フタル酸エステル類濃度の測定に既述したが概要を以下に記す．

■ ハウスダストの採取

対象住居の居間のハウスダスト（以下，ダスト）の採取を行った．ダストの採取には紙製のダストバック（ニチニチ製薬株式会社，大阪）を装着したハンディークリーナー（National HC-V15，松下電工株式会社，大阪；145W）を用いた．ダストは，床ダスト（床全面および床から 35 cm よりも低い場所にある幅木，棚等の最下段から採取したダスト）と，棚ダスト（床上 35cm 以上にある家具やカー

テンレール，照明器具，鴨居，ドアのフレームなどの表面から採取したダスト）に分け，1分/m²の基準を用いて採取した．

採取したダストは，毛髪や紙屑，食べ物屑など不要物をピンセットで除去した後，共栓付きガラス試験管に入れ，フッ素テープで密封し，アルミホイルで試験管を包み分析直前まで-20℃で保管した．

■ ダスト中フタル酸エステル類濃度の分析

収集したダストを秤量し，25mg を分取，アセトン 1mL を加えて 20 分間超音波抽出した．その後，室温で一晩静置した．次に，内部標準として DnBP-d₄ を加え，2500rpm，10 分で遠心分離後，得られた上清を分析用試料とした．分析には GC/MS SIM モードを用いた．

(4) その他の室内環境要因の測定

その他の室内環境要因として，居間の室内空気を 48 時間補修し，室内空気中化学物質（アルデヒド類 2 化合物，アセトン，揮発性有機化合物 34 化合物，真菌由来揮発性有機化合物 13 化合物），また，ハウスダストからは，有機リン酸トリエステル類 11 化合物，ダニアレルゲン 2 種類（コナヒョウヒダニ *dermatophagoides farinae*: Der f1，ヤケヒョウヒダニ *dermatophagoides pteronyssinus*: Der p1，およびこれらの和として Der 1），エンドトキシン，β グルカンの測定を測定した．測定方法は，本稿第一章 3. 研究方法 (5) その他の室内環境要因の測定に既述した．

(5) 統計解析

室内環境調査を行った 182 軒の住居のうち，ダスト中のフタル酸エステル類濃度の測定に必要な 25mg のダストが床もしくは棚ダストのいずれかでも採取できた 156 軒の住居およびその住人 516 名を解析対象とした．ダスト重量が 25mg 未満であった住居はそれぞれ床ダスト 8 軒，棚ダスト 36 軒である．また，ダスト重量が床，棚いずれも 25mg を満たした住居は 112 軒である．アレルギーの有訴および年齢，性別，喫煙状況など解析に必要な項目は 516 名全ての対象者より情報を得た．従って，本研究では，床ダスト中フタル酸エステル類濃度との関連は 148 軒の住居およびその住人 496 名，棚ダストでは 120 軒の住居およびその住人 389 名が対象となった．

日本小児科学会で推奨されている小児の定義を用い、15 歳未満の対象者を「子ども」、15 歳以上の対象者を「大人」とした。ダスト中フタル酸エステル類濃度が MDL 未満の場合は、MDL の半値を割り当てた。床ダストと棚ダスト中フタル酸エステル類濃度の相関は、床・棚ダストがいずれも 25mg 以上を採取できた 112 軒について Spearman の順位相関係数を用いて検討した。喘息及びアレルギーと住環境との関連の検討には χ^2 検定を用いた。家族集積性の影響を除くため、一般化線型混合効果モデル (generalized liner mixed effect model) を用いてダスト中フタル酸エステル類濃度と喘息およびアレルギーとの関連を検討した。ダスト中フタル酸エステル類濃度により対象者を 3 群に分け、濃度の第 1 分位をレファレンスとし、第 1 分位に対する第 2、第 3 分位のアレルギー症状のリスクのオッズ比 (95%信頼区間) [OR (95% CI)] を算出した。量反応関係を検討するために、フタル酸エステル類濃度の 3 分位を順序変数として扱い、傾向性 P 値 (P for trend) を求めた。DEHA 濃度分布は低濃度に分布が偏っており 3 分位を作成することができなかったため、中央値濃度により 2 分位 (Low / High) に分類した。また、DMP および DEP は検出率が 60%以下であったため、未検出群と検出群 (0 / 1) に分類した。ダスト中フタル酸エステル類濃度およびアレルギー症状に關与する交絡要因の候補として、先行研究を参照し、性別、年齢階級、喫煙状況、室内での毛のあるペットの飼育、ダンプネスのサイン、ダニアレルゲン Der1、その他のフタル酸エステル類濃度、気中真菌類濃度、気中ホルムアルデヒド濃度、気中 Total 揮発性有機化合物濃度、住宅の構造、築年、床材の種類を挙げた。ここで、Total 揮発性有機化合物濃度とは揮発性有機化合物 34 化合物の和を示す。その中で、フタル酸エステル類濃度とアウトカムとの関連の推定値が 10%以上変動した変数、先行研究で関連要因として示唆された変数を共変量として一般化線型混合効果モデルに投入し、交絡を調整した。従って、性別 (男、女)、年齢カテゴリー (子ども : 15 歳未満、大人 : 15 歳以上)、喫煙状況 (喫煙者、受動喫煙者、非喫煙者)、室内での毛のあるペットの飼育 (あり、なし)、ダンプネス指数 (0-5)、ダニアレルゲン Der1 (連続変数)、その他のフタル酸エステル類濃度の和 (連続変数) を最終調整モデルとした。ダンプネス指数とは、調査票の住居の湿度環境の項目「目に見えるカビの有無」、「カビ臭の有無」、「結露の有無」、「水漏れの有無」、「浴室の過度の多湿の有無」のうち「有」と答えた数を足し合せ 0-5 に指標化したものである。その他のフタル酸エステル類濃度とは、例えば、床ダスト中 DEHP とアレルギー症状との関連を検討する場合、共変量として床ダスト中 DMP, DMP, DiBP, DnBP, BBzP, DiNP, DEHP 濃度の和をその他のフタル酸エステル類濃度の和としてモデルに投入することを意味する。さらに、各アレルギー

症状が、子どもと大人の年齢カテゴリーとフタル酸エステル類濃度の 2 つの要因により影響を受けるかどうか、子どもと大人の年齢カテゴリーとフタル酸エステル類濃度の交互作用を検討するために、一般化線型混合効果モデルを用い各年齢カテゴリーにおけるフタル酸エステル濃度の OR (95% CI) を同時推定し、交互作用の P 値 (P for interaction) を求めた。全ての統計解析には SPSS 19 for Macintosh (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) および SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC) を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

(6) 倫理審査

本研究は、北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認を得て実施した。インフォームドコンセントは、疫学研究に関する倫理指針およびヘルシンキ宣言に基づき行われ、全対象者から書類による同意を得た。6 歳以下の対象者については、その保護者から同意を得た。対象者のプライバシーには最大限の配慮をし、データは全て匿名化して解析を実施した。また、データは情報管理室で厳重な配慮の下、管理された。

3. 結果

1) ベースライン調査と本研究の対象住居ならびに住人の住環境およびアレルギー症状の比較

2004 年のベースライン調査に参加した 425 軒の住環境は、結露あり 256 軒 (60.2%) , カビあり 298 軒 (70.1%) , カビ臭あり 51 軒 (12.0%) , 水漏れあり 41 軒 (4.6%) , 浴室の過湿度あり 90 軒 (21.2%) , 絨毯敷詰めあり 9 軒 (2.1%) , 室内喫煙者あり 116 軒 (27.3%) であるのに対し, 本研究対象住居 156 軒の住環境は、結露あり 101 軒 (66.4%) , カビあり 119 軒 (77.8%) , カビ臭あり 32 軒 (21.1%) , 水漏れあり 15 軒 (9.9%) , 浴室の過湿度あり 29 軒 (19.1%) , 絨毯敷詰めあり 6 軒 (3.9%) , 室内喫煙者あり 32 軒 (20.9%) と室内喫煙者あり以外の全ての住環境において、本研究対象住居のほうが高かった (表 10) .

表 10. ベースライン調査および本研究の対象住居の住環境

	ベースライン調査 425 軒	本研究 156 軒
	n (%)	n (%)
結露あり	256(60.2)	101(66.4)
カビあり	298(70.1)	119(77.8)
カビ臭あり	51(12.0)	32(21.1)
水漏れあり	41(4.6)	15(9.9)
浴室の過湿度あり	90(21.2)	29(19.1)
絨毯敷詰めあり	9(2.1)	6(3.9)
室内喫煙者あり	116(27.3)	32(20.9)

ベースライン調査に参加した 1479 名のアレルギー症状は気管支喘息 103 名 (7.0%) , アレルギー性鼻炎 271 名 (18.3%) , アレルギー性結膜炎 148 名 (10.0%) , アトピー性皮膚炎 132 名 (8.9%) であるのに対して, 本研究対象者 516 名のアレルギー症状 (%) が気管支喘息 24 名 (4.7%) , アレルギー性鼻炎 96 名 (18.6%) , アレルギー性結膜炎 39 名 (7.6%) , アトピー性皮膚炎 53 名 (10.3%) であり, 気管支喘息とアレルギー性結膜炎はベースライン調査対象者で, アレルギー性鼻炎とアトピー性皮膚炎は本研究対象者で, 有訴率が僅かに高かった (表 11) .

表 11. ベースライン調査および本研究対象者のアレルギー症状

	ベースライン調査	本研究
	1479 名	516 名
	n (%)	n (%)
気管支喘息	103 (7.0)	24 (4.7)
アレルギー性鼻炎	271 (18.3)	96 (18.6)
アレルギー性結膜炎	148 (10.0)	39 (7.6)
アトピー性皮膚炎	132 (8.9)	53 (10.3)

2) ダスト中フタル酸エステル類濃度

ダスト中のフタル酸エステル類濃度のグラム表記を表 12-1, モル表記を表 12-2 に示した. DiBP, DnBP, BBzP, DEHP, DiNP, DEHA は, 床および棚ダストともに 90%以上のダストサンプルから検出された. その中でも DEHP が床ダスト 759 $\mu\text{g/g dust}$ (1941 nmol/g dust), 棚ダスト 854 $\mu\text{g/g dust}$ (1499nmol/g dust) と高い中央値濃度を示した. 続いて, DiNP が床ダストで 95 $\mu\text{g/g dust}$ (225 nmol/g dust), 棚ダスト 92.3 $\mu\text{g/g dust}$ (194 nmol/g dust) と高く, DnBP (床ダスト : 19.3 $\mu\text{g/g dust}$; 69.1 nmol/g dust, 棚ダスト : 20.6 $\mu\text{g/g dust}$; 67.0 nmol/g dust), DEHA (床ダスト : 4.6 $\mu\text{g/g dust}$; 13.3 nmol/g dust, 棚ダスト : 5.4 $\mu\text{g/g dust}$; 11.6 nmol/g dust) の順であった. グラム表記, モル表記のどちらの濃度表記においても同様の分布を示し, DiBP 濃度は床ダスト中が棚ダスト中より有意に高かったが, 他のフタル酸エステル類では床ダストと棚ダスト中の有意な濃度差を認めなかった (図 6-1, 6-2) .

床ダストと棚ダスト中フタル酸エステル類濃度の相関を表 13 に示した. 全てのフタル酸エステル類において有意な正の相関があった.

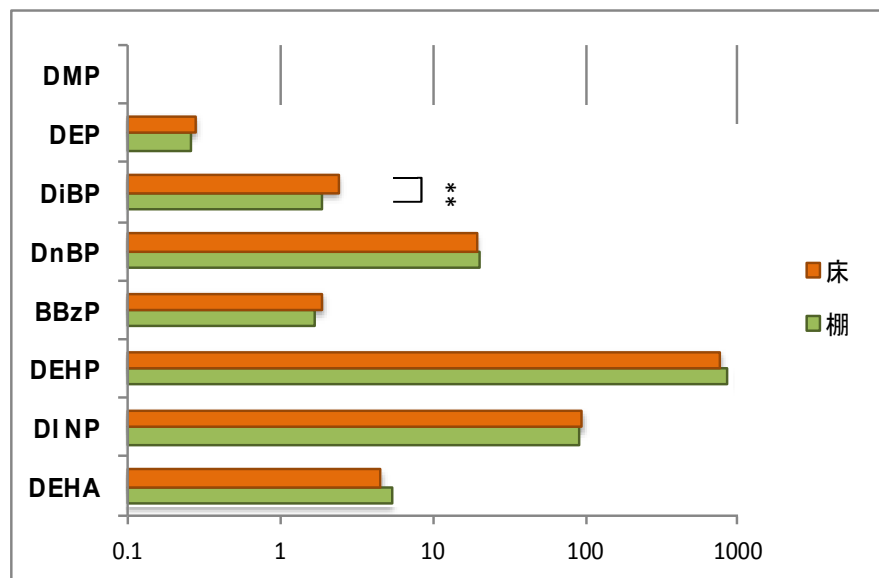
表 12-1. ダスト中フタル酸エステル類濃度分布 ($\mu\text{g/g dust}$)

	MDL	床ダスト (n=148)						棚ダスト (n=120)					
		>MDL (%)	Min.	25%	Med.	75%	Max	>MDL (%)	Min.	25%	Med.	75%	Max
DMP	0.20	18.9	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL	61.3	23.3	<MDL	<MDL	<MDL	<MDL	5.2
DEP	0.24	57.4	<MDL	<MDL	0.28	0.45	2.9	57.5	<MDL	<MDL	0.26	0.52	9000
DiBP	0.08	100	0.21	1.2	2.4	5.5	262	99.2	<MDL	1	1.9	3.5	1360
DnBP	3.50	97.3	<MDL	10.5	19.3	51.2	2100	99.2	<MDL	10.3	20.6	40.8	3640
BBzP	0.20	98.6	<MDL	0.8	1.9	3.9	60.5	95.8	<MDL	0.9	1.7	3.9	431
DEHP	0.84	100	98.2	424	759	1410	12100	100	31.6	298	854	1863	10200
DiNP	4.00	100	9.12	51.8	95	198	5820	98.3	<MDL	43	92.3	284	13100
DEHA	0.33	100	0.39	2.7	4.6	8.5	692	98.3	<MDL	2.63	5.4	8.4	1360

表 12-2. ダスト中フタル酸エステル類濃度分布 (nmol/g dust)

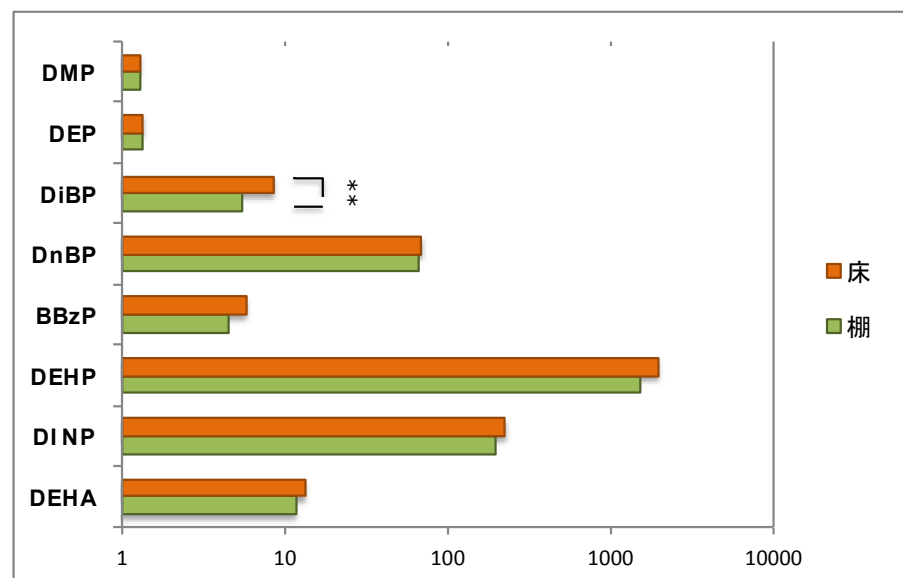
	MDL	床ダスト (n=148)						棚ダスト (n=120)					
		>MDL (%)	Min	25th	Median	75th	Max	>MDL (%)	Min	25th	Median	75th	Max
DMP	1.03	18.9	>MDL	>MDL	>MDL	>MDL	316	23.3	>MDL	>MDL	>MDL	>MDL	34
DEP	1.08	57.4	>MDL	>MDL	>MDL	>MDL	13	57.5	>MDL	>MDL	>MDL	>MDL	40497
DiBP	0.29	100	1.00	4.5	8.53	19.3	940	99.2	>MDL	2.5	5.4	12.0	4886
DnBP	12.57	97.3	>MDL	37.1	69.1	184.0	7544	99.2	>MDL	15.8	67.0	132	13077
BBzP	0.64	98.6	>MDL	2.6	5.8	12.3	194	95.8	>MDL	2.2	4.55	11.3	1381
DEHP	2.15	100	251	1086	1941	3334	30981	100	80.9	631	1499	4506	43476
DINP	9.57	100	12.0	124	225	474	13923	98.3	>MDL	77.6	194	617	31340
DEHA	0.89	100	1.05	7.3	13.3	23.6	1865	98.3	>MDL	6.1	11.6	21.5	3666

図 6-1. ダスト中フタル酸エステル類濃度分布 ($\mu\text{g/g dust}$)



Wilcoxon 検定

図 6-2. ダスト中フタル酸エステル類濃度分布 (nmol/g dust)



Wilcoxon 検定

表 13. 床ダストと柵ダストの相関

床ダスト vs. 柵ダスト	ρ^a	p value
DMP	0.209	0.027
DEP	0.368	0.000
DiBP	0.577	0.000
DnBP	0.268	0.004
BBzP	0.398	0.000
DEHP	0.376	0.000
DiNP	0.464	0.000
DEHA	0.423	0.000

^a: Spearman's correlations between 床ダスト and 柵ダスト

3) 対象者の属性およびアレルギー症状と割合

年齢カテゴリー別にみた、対象者の属性は、子どもは男女がほぼ同数、大人は僅かに女性 203 名 (52.0%) が男性 187 名 (48.0%) より多かった。年齢階級は、全体では、30-44 歳が最も多く (26.8%)、次いで 45-59 歳 (20.3%)、60 歳以上 (15.9%)、6-14 歳 (14.7%)、15-29 歳 (12.4%)、3-5 歳 (6.8%)、2 歳以下 (3.1%) であり、年齢カテゴリー別では、子どもは 6-14 歳が半数以上を占め (59.8%)、次いで 3-5 歳 (27.6%)、2 歳以下 (12.6%)、大人は 30-44 歳 (35.5%)、次いで 45-59 歳 (27.0%)、60 歳以上 (21.0%)、15-29 歳 (16.5%) であった。喫煙・受動喫煙状況は、全体では、非喫煙者・受動喫煙なしが最も多く (76.2%)、次いで非喫煙者・受動喫煙あり (14.3%)、喫煙者 (9.5%) であり、年齢カテゴリー別では、子どもは非喫煙者・受動喫煙なし (80.2%)、次いで非喫煙者・受動喫煙あり (19.8%)、大人は非喫煙者・受動喫煙なしが最も多く (74.8%)、次いで非喫煙者・受動喫煙ありと喫煙者が同数であった (12.6%)。

また、各アレルギー症状ありの数 (%) は、気管支喘息あり：子ども 15 名 (11.9%)、大人 9 名 (2.3%)、アレルギー性鼻炎あり：子ども 39 名 (31.0%)、大人 57 名 (14.6%)、アレルギー性結膜炎あり：子ども 18 名 (14.3%)、大人 21 名 (5.4%)、アトピー性皮膚炎あり：子ども 28 名 (22.2%)、大人 25 名 (6.4%) であった (表 14)。

表 14. 対象者の属性およびアレルギー症状と割合 (n=516 名; 156 軒).

		全体		子ども 0-14 歳		大人 >=15 歳	
		n	%	n	%	n	%
性別	男性	251	48.6	64	50.8	187	48.0
	女性	265	51.4	62	49.2	203	52.0
年齢階級	<= 2	16	3.1	16	12.6		
	3 - 5	35	6.8	35	27.6		
	6 - 14	76	14.7	76	59.8		
	15-29	64	12.4			64	16.5
	30-44	138	26.8			138	35.5
	45-59	105	20.3			105	27.0
	60 =<	82	15.9			82	21.0
喫煙・受動 喫煙状況	喫煙者	49	9.5	0	0.0	49	12.6
	非喫煙者・受動喫煙あり	74	14.3	25	19.8	49	12.6
	非喫煙者・受動喫煙なし	393	76.2	101	80.2	292	74.8
過去 2 年の アレルギー 症状	気管支喘息あり	24	4.7	15	11.9	9	2.3
	アレルギー性鼻炎あり	96	18.6	39	31.0	57	14.6
	アレルギー性結膜炎あり	39	7.6	18	14.3	21	5.4
	アトピー性皮膚炎あり	53	10.3	28	22.2	25	6.4

4) アレルギー症状の有無と対象者の属性との関連

全ての症状において、年齢階級と各アレルギー症状の有無との間に有意差が認められ、特に年齢階級の低い対象者でアレルギーの有訴が多い傾向が認められた。アレルギー性鼻炎がある者は、自己評価ストレスレベルが「高い」と比較して「低い、中程度」と回答した者が有意に多かった。アトピー性皮膚炎がある者は、喫煙・受動喫煙状況が「非喫煙者・受動喫煙なし」と比較して「喫煙者」および「非喫煙者・受動喫煙あり」と回答した者が有意に多かった。気管支喘息がある者、ならびにアレルギー性結膜炎がある者は、性別、喫煙・受動喫煙状況、在宅時間、自己評価ストレスレベルとの間に有意差はみられなかった（表 15）。

表 15. アレルギー症状の有無と対象者の属性との関連 (n=516).

		n	気管支喘息 あり		アレルギー性 鼻炎あり		アレルギー性 結膜炎あり		アトピー性皮 膚炎あり	
			(%)	P value	(%)	P value	(%)	P value	(%)	P value
性別	男性	251	5.6	0.405	16.3	0.12	7.2	0.868	11.6	0.386
	女性	265	3.8		20.8		7.9		9.1	
年齢階級(歳)	<= 2	16	6.3	<0.001	6.3	<0.001	0	<0.001	18.8	<0.001
	3-5	35	14.3		17.1		8.6		28.6	
	6-14	76	11.8		42.1		19.7		19.7	
	15-29	64	4.7		20.3		9.4		18.8	
	30-44	138	2.2		16.7		6.5		5.1	
	45-59	105	1.9		14.3		3.8		4.8	
	60 =<	82	1.2		7.3		2.4		1.2	
喫煙・受動喫煙状況	喫煙者	49	0.0	0.148	14.3	0.058	2.0	0.273	0.0	0.027
	非喫煙者・受動喫煙あり	74	2.7		28.4		6.8		8.1	
	非喫煙者・受動喫煙なし	393	5.6		17.3		8.4		12.0	
在宅時間	>= 17 時間	336	5.1	0.503	19.3	0.636	8.3	0.484	9.5	0.541
	< 17 時間	177	3.4		17.5		6.2		11.3	
自己評価ストレスレベル	高	130	2.3	0.422	12.3	0.045	6.2	0.561	7.7	1.000
	中, 低	334	4.5		20.4		8.1		8.4	

χ^2 検定

5) アレルギー症状の有無と住居の特徴との関連

気管支喘息がある者は、5年以内のリフォーム「なし」と比較して「あり」、室内喫煙者が「いる」と比較して「いない」と回答した者が有意に多かった。アレルギー性鼻炎がある者はすべての項目について統計学的有意差は認められなかった。アレルギー性結膜炎がある者は、5年以内のリフォーム「なし」と比較して「あり」、カビの発生「なし」と比較して「あり」、水漏れ「あり」と比較して「なし」、じゅうたんの敷詰め「なし」と比較して「あり」と回答した者が有意に多かった。アトピー性皮膚炎がある者は、室内喫煙者が「いる」と比較して「いない」、機械換気の使用「使用しない/設備がない」と比較して「常時/時々」と回答した者が有意に多かった（表 16）。

表 16. アレルギー症状の有無と住居の特徴との関連 (n=516).

		n	気管支喘息 あり		アレルギー 性鼻炎あり		アレルギー性 結膜炎あり		アトピー性 皮膚炎あり	
			(%)	P value	(%)	P value	(%)	P value	(%)	P value
構造	木造	420	4.3	0.409	19.5	0.298	7.1	0.384	10.2	0.850
	その他	91	6.6		14.3		9.9		11.0	
築年	3-5 年	435	4.4	0.390	19.1	0.528	8.3	0.245	9.9	0.422
	6-8 年	78	6.4		15.4		3.8		12.8	
リフォーム	あり	23	21.7	<0.001	30.4	0.166	21.7	0.023	21.7	0.076
	なし	493	3.9		18.1		6.9		9.7	
結露	あり	356	5.6	0.173	20.5	0.141	8.4	0.367	10.4	1.000
	なし	158	2.5		14.6		5.7		10.1	
カビ	あり	414	4.6	0.798	20.0	0.117	8.9	0.012	10.4	1.000
	なし	102	4.9		12.7		2.0		9.8	
カビ臭	あり	105	6.7	0.300	21.0	0.575	11.4	0.094	10.5	1.000
	なし	407	4.2		18.2		6.4		10.3	
水漏れ	あり	46	8.7	0.258	13.0	0.426	0.0	0.038	13.0	0.455
	なし	468	4.3		19.0		8.3		10.0	
浴室の過湿度	あり	101	4.0	1.000	20.8	0.570	7.9	0.836	6.9	0.274
	なし	412	4.9		18.2		7.5		11.2	
室内ペット飼育	あり	173	3.5	0.387	20.8	0.405	9.2	0.379	6.9	0.091
	なし	338	5.3		17.8		6.8		12.1	
絨毯敷詰め	あり	19	5.3	0.602	26.3	0.371	21.1	0.047	21.1	0.120
	なし	497	4.6		18.3		7.0		9.9	
木材の床	あり	476	4.6	0.708	7.8	0.400	10.1	0.393	18.7	0.525
	なし	40	5.0		5.0		12.5		17.5	
PVC の壁紙	あり	332	4.8	1.000	8.1	0.603	9.9	0.763	20.8	0.099
	なし	184	4.3		6.5		10.9		14.7	
室内喫煙者	あり	123	1.6	0.048	22.8	0.111	4.9	0.135	4.9	0.014
	なし	393	5.6		17.3		8.4		12.0	
機械換気の使用	常時/ 時々	194	4.1	0.671	21.6	0.242	9.3	0.310	13.9	0.050
	使用しない/ 設備がない	309	5.2		17.2		6.8		8.1	

 χ^2 検定

6) 床ダスト中フタル酸エステル濃度とアレルギー症状との関連

床ダストでは，DiBP および DnBP の濃度が高い群ほど気管支喘息の OR が上昇し，有意な量反応関係を認めた．また，DiNP と気管支喘息においては，有意な量反応関係は認められなかったが，大人と子どもの間に有意な交互作用が認められた．すなわち，DiNP 濃度と年齢カテゴリーの 2 つの要因は交互作用を示したことから，DiNP と気管支喘息との関連は，子どもと大人の年齢カテゴリーによって影響を受けることが認められた．DMP の未検出群に対する検出群のアレルギー性鼻炎の OR は 2.86 倍 (95%CI : 1.49, 5.49) 上昇し，この関連には大人と子どもの交互作用が認められた．すなわち，DMP 濃度と年齢カテゴリーの 2 つの要因は交互作用を示したことから，DMP とアレルギー性鼻炎との関連は，子どもと大人の年齢カテゴリーによって影響を受けることが認められた．また BBzP の濃度が高いほどアレルギー性鼻炎の OR が増加する傾向を示した (p for trend = 0.058) . アレルギー性結膜炎の OR は，DEHP の濃度が高い群ほど上昇し，有意な量反応関係を認めた．アトピー性皮膚炎の OR は，DiBP, BBzP, DEHP 濃度が高い群ほど上昇し，それぞれ有意な量反応関係を認めた (表 17) .

表 17. 床ダスト中フタル酸エステル濃度とアレルギー症状との関連 (n=496)

	n	気管支喘息		アレルギー性鼻炎		アレルギー性結膜炎		アトピー性皮膚炎	
		aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)
DMP									
N.D/ D ^b	405/ 91	3.16	(0.74,13.55)	2.86	(1.49,5.49)**	1.83	(0.59,5.70)	2.56	(1.00,6.55)
<i>P</i> for interaction ^d		0.334		0.015		0.512		0.991	
DEP									
N.D/ D ^c	218/ 278	1.1	(0.25,4.78)	1.03	(0.57,1.87)	0.58	(0.24,1.42)	1.14	(0.46,2.77)
<i>P</i> for interaction ^d		0.900		0.370		0.842		0.401	
DiBP									
Low	169	1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	165	2.25	(0.48,10.57)	1.87	(0.83,4.22)	1.07	(0.38,3.01)	5.52	(1.68,18.14)**
High	162	5.09	(1.17,22.15)*	1.05	(0.47,2.32)	1.64	(0.64,4.18)	4.84	(1.46,16.00)*
<i>P</i> for trend		0.030		0.909		0.304		0.010	
<i>P</i> for interaction ^d		0.506		0.071		0.132		0.123	
DnBP									
Low	168	1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	164	2.05	(0.52,8.16)	1.17	(0.55,2.51)	1.67	(0.56,4.98)	1.47	(0.62,3.47)
High	164	4.54	(1.23,16.79)*	1.00	(0.44,2.26)	1.13	(0.37,3.44)	1.19	(0.46,3.07)
<i>P</i> for trend		0.024		0.997		0.836		0.714	
<i>P</i> for interaction ^d		0.836		0.677		0.183		0.915	
BBzP									
Low	166	1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	167	3.46	(0.82,14.55)	1.27	(0.64,2.52)	0.65	(0.23,1.83)	3.69	(1.41,9.68)**
High	163	2.97	(0.78,11.35)	1.98	(0.98,4.03)†	1.40	(0.56,3.49)	5.46	(2.06,14.48)**
<i>P</i> for trend		0.111		0.058		0.464		0.001	
<i>P</i> for interaction ^d		0.949		0.250		0.903		0.641	
DEHP									
Low	167	1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	164	1.50	(0.43,5.23)	1.61	(0.74,3.47)	1.41	(0.47,4.23)	2.03	(0.81,5.12)
High	165	1.69	(0.52,5.48)	1.70	(0.77,3.76)	6.11	(2.26,16.53)**	2.60	(1.07,6.3)*
<i>P</i> for trend		0.381		0.187		<0.001		0.035	
<i>P</i> for interaction ^d		0.853		0.102		0.427		0.341	
DiNP									
Low	170	1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	163	1.35	(0.25,7.33)	1.24	(0.62,2.45)	1.19	(0.48,2.96)	1.39	(0.65,3.00)
High	163	2.13	(0.47,9.55)	1.85	(0.93,3.67)†	0.86	(0.31,2.43)	1.22	(0.54,2.75)
<i>P</i> for trend		0.324		0.080		0.775		0.633	
<i>P</i> for interaction ^d		0.028		0.133		0.615		0.790	
DEHA									
Low	249	1.00		1.00		1.00		1.00	
High	247	3.72	(0.79,17.55)	1.00	(0.53,1.91)	1.10	(0.47,2.56)	2.32	(0.9,6.03)
<i>P</i> for interaction ^d		0.207		0.648		0.484		0.900	

^a: 性別 (男性, 女性), 年齢カテゴリー (= <14, +15 歳), 喫煙・受動喫煙状況 (喫煙者/ 非喫煙者・受動喫煙あり/ 非喫煙者・受動喫煙なし), ダンプネス指数 (0-5), 室内ペット飼育 (あり, なし), ダニアレルゲン Der1 (連続) その他の床ダスト中フタル酸エステル類濃度の和で調整

^b: “N.D:未検出(<0.2 μg/g dust) / D:検出(+0.2 μg/g dust)” ; ^c: “N.D:未検出(<0.24 μg/g dust) / D:検出(+0.24 μg/g dust)” .

^d: 年齢カテゴリーと各フタル酸エステルの交互作用項を上記の共変量と共に推定

†: P<0.1; *: P<0.05; **:P<0.01

7) 棚ダスト中フタル酸エステル濃度とアレルギー症状との関連

棚ダスト中フタル酸エステル類濃度に対するアレルギー症状の OR を検討したところ、交絡因子を調整後、いずれのフタル酸エステル類もアレルギー症状に対して一定の傾向を持つ関連および年齢カテゴリーの交互作用を認めなかった（表 18）。

表 18. 棚ダスト中フタル酸エステル濃度とアレルギー症状との関連 (n=389)

	n	気管支喘息		アレルギー性鼻炎		アレルギー性結膜炎		アトピー性皮膚炎	
		aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)
DMP									
N.D/ D ^b	295/94	2.07	(0.45,9.49)	0.55	(0.24,1.29)	0.17	(0.02,1.31)	0.36	(0.08,1.52)
<i>P</i> for interaction ^d		0.617		0.685		0.072		0.069	
DEP									
N.D/ D ^c	169/220	2.60	(0.48,13.98)	1.19	(0.53,2.65)	0.94	(0.31,2.87)	1.24	(0.5,3.11)
<i>P</i> for interaction ^d		0.632		0.312		0.686		0.705	
DiBP									
Low	131	1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	133	3.00	(0.59,15.26)	1.70	(0.59,4.85)	4.37	(1.19,16.03)*	1.79	(0.77,4.15)
High	125	1.57	(0.34,7.34)	1.65	(0.57,4.73)	1.62	(0.41,6.33)	1.29	(0.57,2.95)
<i>P</i> for trend		0.567		0.353		0.490		0.541	
<i>P</i> for interaction ^d		0.062		0.602		0.052		0.904	
DnBP									
Low	130	1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	130	1.41	(0.37,5.29)	0.91	(0.41,2.06)	1.13	(0.41,3.08)	1.24	(0.56,2.77)
High	129	3.49	(0.89,13.69)	1.24	(0.51,3)	0.76	(0.21,2.69)	1.02	(0.38,2.76)
<i>P</i> for trend		0.073		0.636		0.664		0.966	
<i>P</i> for interaction ^d		0.810		0.858		0.246		0.809	
BBzP									
Low	130	1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	130	1.19	(0.31,4.55)	1.28	(0.54,3.05)	2.87	(0.80,10.28)	1.16	(0.48,2.78)
High	129	1.60	(0.42,6.09)	0.93	(0.41,2.13)	2.48	(0.67,9.19)	1.06	(0.43,2.62)
<i>P</i> for trend		0.485		0.869		0.174		0.902	
<i>P</i> for interaction ^d		0.117		0.432		0.066		0.450	
DEHP									
Low	131	1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	130	1.07	(0.33,3.46)	1.15	(0.51,2.58)	0.54	(0.17,1.75)	2.01	(0.84,4.84)
High	128	1.13	(0.34,3.72)	1.80	(0.84,3.86)	1.21	(0.42,3.51)	1.93	(0.74,5.02)
<i>P</i> for trend		0.840		0.130		0.727		0.175	
<i>P</i> for interaction ^d		0.787		0.573		0.222		0.282	
DiNP									
Low	131	1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	130	0.96	(0.24,3.83)	1.35	(0.64,2.83)	1.39	(0.56,3.46)	0.78	(0.36,1.68)
High	128	0.76	(0.17,3.42)	1.03	(0.47,2.24)	0.45	(0.11,1.76)	0.88	(0.41,1.90)
<i>P</i> for trend		0.716		0.946		0.247		0.740	
<i>P</i> for interaction ^d		0.090		0.736		0.967		0.646	
DEHA									
Low	197	1.00		1.00		1.00		1.00	
High	192	3.39	(0.58,19.94)	0.89	(0.42,1.86)	0.55	(0.17,1.84)	0.92	(0.35,2.37)
<i>P</i> for interaction ^d		0.165		0.642		0.685		0.984	

^a: 性別 (男性, 女性), 年齢カテゴリー (= <14, +15 歳), 喫煙・受動喫煙状況 (喫煙者/ 非喫煙者・受動喫煙あり/ 非喫煙者・受動喫煙なし), ダンプネス指数 (0-5), 室内ペット飼育 (あり, なし), ダニアレルゲン Der1 (連続) その他の棚ダスト中フタル酸エステル類濃度の和で調整

^b: “N.D: 未検出 (<0.2 µg/g dust) / D: 検出 (+0.2 µg/g dust)” ; ^c: “N.D: 未検出 (<0.24 µg/g dust) / D: 検出 (+0.24 µg/g dust)” .

^d: 年齢カテゴリーと各フタル酸エステルの交互作用項を上記の共変量と共に推定

*: *P* < 0.05

8) 床ダスト中フタル酸エステル類濃度と子ども・大人別のアレルギー症状との関連

床ダストでは，子どもで DiNP の濃度が高い群ほどアレルギー性鼻炎の OR が上昇し，有意な量反応関係を認めたが，大人では有意な関連は認められなかった．また，DMP の未検出群に対する検出群のアレルギー性鼻炎の OR が 2.86 倍 (95%CI : 1.49, 5.49) 上昇したが，大人では有意な関連は認められなかった．子どもと大人の両群で DEHP の濃度が高いほどアレルギー性結膜炎の OR が上昇し，有意な量反応関係を認めた．さらに，両群の OR を比較すると，交互作用は認めなかったものの (表 17 : P for interaction = 0.427) いずれの三分位においても大人より子どもの OR が高かった．DMP の未検出群に対する検出群のアトピー性皮膚炎の OR は子どもでは 2.56 倍 (95%CI : 1.00, 6.55) 上昇したが，大人では有意な関連は認めなかった．さらに子どもでは DiBP の濃度が高い群ほどアトピー性皮膚炎の OR が上昇し，有意な量反応関係を認めたが，大人では有意な関連は認められなかった．一方，大人では，DEHP の濃度が高い群ほどアトピー性皮膚炎の OR が上昇し，有意な量反応関係を認めたが，子どもでは有意な関連は認めなかった．BBzP の濃度は子どもでも大人でも高いほどアトピー性皮膚炎の OR が上昇し，量反応関係も有意であった．さらに，両群の OR を比較すると，いずれの三分位においても大人より子どもの OR が高かった．

その他の床ダスト中フタル酸エステル類とアレルギー症状との関連については，大人でも子どもでも有意な関連は認めなかった (表 19) ．

表 19. 床ダスト中フタル酸エステル類濃度と子どもと大人のアレルギー症状との関連 (n=496 名; 148 軒).

	n	気管支喘息				アレルギー性鼻炎				アレルギー性結膜炎				アトピー性皮膚炎			
		子ども (n=122)		大人 (n=374)		子ども (n=122)		大人 (n=374)		子ども (n=122)		大人 (n=374)		子ども (n=122)		大人 (n=374)	
		aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)
DMP																	
N.D / D ^b	405/91	3.16	(0.74,13.55)	1.28	(0.37,4.42)	2.86	(1.49,5.49)**	0.43	(0.11,1.65)	1.83	(0.59,5.7)	0.99	(0.24,4.03)	2.56	(1.00,6.55)	2.58	(0.86,7.76)
DEP																	
N.D / D ^c	218/278	1.25	(0.41,3.82)	1.10	(0.25,4.78)	1.68	(0.67,4.22)	1.03	(0.57,1.87)	0.58	(0.24,1.42)	0.50	(0.16,1.63)	2.15	(0.76,6.05)	1.14	(0.46,2.77)
DiBP																	
Low	169	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	165	4.37	(0.36,53.63)	1.16	(0.16,8.17)	3.54	(0.86,14.52)	0.99	(0.47,2.05)	1.97	(0.35,11.07)	0.59	(0.19,1.8)	11.95	(1.37,104.00)*	2.55	(0.89,7.31)
High	162	8.94	(0.86,92.99)	2.90	(0.52,16.16)	2.30	(0.60,8.89)	0.48	(0.22,1.02)	3.27	(0.68,15.67)	0.82	(0.31,2.2)	15.03	(1.91,117.99)*	1.56	(0.44,5.53)
P for trend		0.067		0.224		0.225		0.056		0.138		0.690		0.010		0.49	
DnBP																	
Low	168	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	164	1.29	(0.28,5.85)	3.27	(0.35,30.26)	1.34	(0.39,4.61)	1.02	(0.5,2.11)	1.77	(0.33,9.46)	1.58	(0.53,4.65)	1.64	(0.43,6.34)	1.32	(0.47,3.71)
High	164	3.50	(0.68,18.07)	5.88	(0.61,56.74)	1.16	(0.34,3.93)	0.87	(0.38,1.99)	2.09	(0.45,9.64)	0.61	(0.16,2.35)	1.27	(0.33,4.82)	1.12	(0.35,3.61)
P for trend		0.134		0.125		0.813		0.734		0.344		0.467		0.72		0.85	
BBzP																	
Low	166	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	167	3.30	(0.57,19.20)	3.63	(0.39,34.17)	1.90	(0.63,5.75)	0.85	(0.39,1.86)	0.66	(0.14,3.12)	0.64	(0.19,2.17)	4.02	(1.01,16.03)*	3.40	(0.78,14.75)
High	163	2.98	(0.51,17.38)	2.96	(0.29,30.21)	3.04	(0.92,10.04)	1.29	(0.60,2.80)	1.48	(0.33,6.56)	1.34	(0.47,3.79)	6.55	(1.70,25.29)**	4.54	(1.06,19.43)*
P for trend		0.225		0.358		0.068		0.513		0.608		0.587		0.007		0.041	
DEHP																	
Low	167	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	164	1.67	(0.28,9.89)	1.35	(0.22,8.31)	3.15	(0.88,11.32)	0.82	(0.38,1.78)	1.77	(0.31,10.26)	1.12	(0.29,4.37)	1.79	(0.46,6.92)	2.31	(0.66,8.08)
High	165	1.92	(0.38,9.80)	1.49	(0.23,9.51)	3.24	(0.93,11.34)	0.89	(0.39,2.07)	9.31	(1.72,50.38)*	4.01	(1.28,12.6)*	1.74	(0.49,6.17)	3.87	(1.09,13.79)*
P for trend		0.431		0.676		0.066		0.794		0.010		0.017		0.389		0.037	
DiNP																	
Low	170	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	163	1.86	(0.48,7.27)	0.98	(0.06,15.36)	1.64	(0.53,5.08)	0.93	(0.43,2.03)	5.12	(0.61,43.03)	3.73	(0.85,16.4) _△	3.30	(0.99,10.94)	0.59	(0.21,1.68)
High	163	0.61	(0.12,3.04)	7.40	(0.95,57.99)†	3.04	(1.01,9.18)*	1.12	(0.53,2.38)	0.97	(0.10,9.03)	2.70	(0.59,12.3) _△	1.43	(0.35,5.9)	1.04	(0.39,2.78)
P for trend		0.546		0.057		0.049		0.765		0.976		0.200		0.616		0.944	
DEHA																	
Low	249	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
High	247	1.16	(0.34,3.92)	3.72	(0.79,17.55)	1.28	(0.53,3.06)	1.00	(0.53,1.91)	0.67	(0.21,2.15)	1.10	(0.47,2.56)	2.12	(0.8,5.61)	2.32	(0.90,6.03)

^a:性別 (男性, 女性), 年齢カテゴリ (= <14, +15 歳), 喫煙・受動喫煙状況 (喫煙者/ 非喫煙者・受動喫煙あり/ 非喫煙者・受動喫煙なし), ダンプネス指数 (0-5), 室内ペット飼育 (あり, なし), ダニアレルゲン Der1 (連続) その他の床ダスト中フタル酸エステル類濃度の和で調整.

^b: “N.D:未検出(<0.2 μg/g dust) / D:検出(+0.2 μg/g dust)” ; ^c: “N.D:未検出(<0.24 μg/g dust) / D:検出(+0.24 μg/g dust)” .

†: P< 0.1; *: P< 0.05; **:P< 0.01

9) 棚ダスト中フタル酸エステル類濃度と子ども・大人別のアレルギー症状との関連

棚ダスト中フタル酸エステル類濃度に対するアレルギー症状の OR を子どもと大人に分けて検討した結果、いずれのフタル酸エステル類もアレルギー症状と一定の傾向を持つ関連を認めなかった（表 20）。

表 20. 棚ダスト中フタル酸エステル類濃度と子どもと大人のアレルギー症状との関連 (n=389 名; 120 軒).

	n	気管支喘息				アレルギー性鼻炎				アレルギー性結膜炎				アトピー性皮膚炎			
		子ども (n=100)		大人 (n=289)		子ども (n=100)		大人 (n=289)		子ども (n=100)		大人 (n=289)		子ども (n=100)		大人 (n=289)	
		aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)	aOR ^a	(95% CI)
DMP																	
N.D / D ^b	295 / 94	2.07	(0.45,9.49)	1.35	(0.38,4.79)	0.55	(0.24,1.29)	0.76	(0.24,2.42)	1.23	(0.34,4.38)	0.17	(0.02,1.31)	0.36	(0.08,1.52)	2.29	(0.84,6.2)
DEP																	
N.D / D ^c	169 / 220	2.60	(0.48,13.98)	1.54	(0.42,5.62)	0.62	(0.22,1.71)	1.19	(0.53,2.65)	1.31	(0.34,5.02)	0.94	(0.31,2.87)	0.93	(0.31,2.79)	1.24	(0.50,3.11)
DiBP																	
Low	131	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	133	4.76	(0.46,49.40)	1.89	(0.67,21.02)	2.16	(0.34,13.52)	1.34	(0.55,3.25)	5.12	(0.61,43.03)	3.73	(0.85,16.44)	1.63	(0.42,6.38)	1.96	(0.67,5.76)
High	125	5.83	(0.49,68.59)	0.42	(0.37,4.80)	1.55	(0.25,9.54)	1.74	(0.64,4.73)	0.97	(0.10,9.03)	2.70	(0.59,12.34)	1.51	(0.38,6.03)	1.10	(0.37,3.28)
P for trend		0.485		0.160		0.632		0.273		0.976		0.200		0.555		0.859	
DnBP																	
Low	130	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	130	1.96	(0.29,13.06)	1.01	(0.14,7.1)	0.91	(0.26,3.18)	0.92	(0.38,2.26)	0.92	(0.23,3.68)	1.38	(0.34,5.51)	1.36	(0.36,5.11)	1.13	(0.41,3.15)
High	129	4.34	(0.62,30.41)	2.81	(0.47,16.73)	1.32	(0.35,4.98)	1.16	(0.47,2.89)	0.40	(0.07,2.44)	1.42	(0.31,6.37)	1.16	(0.25,5.39)	0.90	(0.25,3.17)
P for trend		0.139		0.256		0.680		0.750		0.321		0.650		0.846		0.866	
BBzP																	
Low	130	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	130	2.40	(0.42,13.54)	0.59	(0.09,3.69)	2.87	(0.75,11.03)	0.57	(0.22,1.51)	9.81	(1.06,91.23)*	0.84	(0.23,3.06)	1.60	(0.41,6.21)	0.84	(0.27,2.59)
High	129	4.56	(0.66,31.48)	0.56	(0.10,3.24)	1.26	(0.34,4.63)	0.69	(0.28,1.72)	7.71	(0.85,69.97)†	0.80	(0.22,2.91)	1.47	(0.39,5.57)	0.76	(0.24,2.47)
P for trend		0.123		0.519		0.722		0.424		0.070		0.730		0.570		0.650	
DEHP																	
Low	131	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	130	0.47	(0.08,2.68)	2.42	(0.46,12.8)	1.29	(0.34,4.87)	1.03	(0.42,2.55)	0.19	(0.04,0.98)	1.56	(0.41,5.93)	1.69	(0.37,7.77)	2.40	(0.81,7.09)
High	128	1.18	(0.23,6.10)	1.08	(0.14,8.08)	2.20	(0.60,8.05)	1.48	(0.64,3.39)	0.59	(0.14,2.54)	2.49	(0.65,9.63)	3.02	(0.69,13.34)	1.24	(0.35,4.4)
P for trend		0.842		0.940		0.234		0.356		0.474		0.184		0.143		0.743	
DiNP																	
Low	131	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Medium	130	0.90	(0.17,4.87)	1.02	(0.14,7.45)	2.49	(0.79,7.85)	0.73	(0.29,1.84)	1.18	(0.34,4.17)	1.63	(0.53,5.04)	1.63	(0.53,5.04)	1.18	(0.34,4.17)
High	128	0.25	(0.03,2.38)	2.30	(0.42,12.56)	1.19	(0.35,4.12)	0.88	(0.38,2.07)	0.52	(0.08,3.54)	0.38	(0.07,2.20)	0.38	(0.07,2.20)	0.52	(0.08,3.54)
P for trend		0.226		0.334		0.779		0.775		0.506		0.278		0.576		0.838	
DEHA																	
Low	197	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
High	192	0.81	(0.23,2.83)	3.39	(0.58,19.94)	0.68	(0.25,1.82)	0.89	(0.43,1.86)	0.39	(0.11,1.43)	0.55	(0.17,1.84)	0.90	(0.3,2.69)	0.92	(0.35,2.37)

^a:性別 (男性, 女性), 年齢カテゴリ (= <14, +15 歳), 喫煙・受動喫煙状況 (喫煙者/ 非喫煙者・受動喫煙あり/ 非喫煙者・受動喫煙なし), ダンプネス指数 (0-5), 室内ペット飼育 (あり, なし), ダニアレルゲン Der1 (連続) その他の棚ダスト中フタル酸エステル類濃度の和で調整.

^b: “N.D:未検出(<0.2 μg/g dust) / D:検出(+0.2 μg/g dust)” ; ^c: “N.D:未検出(<0.24 μg/g dust) / D:検出(+0.24 μg/g dust)” ; †: P< 0.1; *: P< 0.05

4. 考察

1) ダスト中フタル酸エステル類濃度とアレルギー症状との関連

a) 床ダストと棚ダスト中フタル酸エステル類濃度のアレルギー症状への影響

本研究では、ダストの採取場所が居間の床面および床より 35cm 未満の「床ダスト」と、床より 35cm 以上の「棚ダスト」の 2 カ所に分けダストを採取し、住人のアレルギー症状（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎）との関連を検討した結果、床ダスト中のいくつかのフタル酸エステル類濃度でアレルギー症状のリスク上昇と関連していた一方、棚ダスト中濃度はいずれのアレルギー症状とも関連を示さなかった。我が国では、床に座ってくつろぐ習慣がある。したがって、高い場所のダストよりも住人に接触しやすい低い床面からのダスト中のフタル酸エステル類がアレルギー症状と関連を示した可能性が示唆される。子どもは大人と比較してダスト中のフタル酸エステル類の曝露量が多いことが報告されている⁹⁰。その原因として、子どもはフタル酸エステル類が含まれるプラスチック製品の玩具に触れる機会が多いこと、手を口に入れる行動、床に座って遊ぶこと、さらに乳幼児では床を這う行動などが挙げられている⁹¹。本稿第一章の結果より、住居の床材は、床ダスト中 DiBP や DEHP の主な発生源になっていることが推測された。そして、第二章では大人と比較して子どもでよりアレルギー症状との関連を認め、子どもにとって床ダストはフタル酸エステル類の重要な曝露源となっている可能性が示唆された。このように、床ダスト中に含まれる DiBP や DEHP などのフタル酸エステル類に対し、子どもは大人と比較してより多くの曝露を受けていることが、棚ダストと比較して床ダスト中のフタル酸エステル類濃度でアレルギー症状との有意な関連を認めたことが推測される。

b) ダスト中 DiBP 濃度と気管支喘息との関連

本研究では、床ダスト中の DiBP 濃度が高い群ほど気管支喘息の OR が上昇し、量反応関係も有意であった。アメリカの国民健康栄養調査（National Health and Nutrition Examination Survey : NHANES）では、DiBP の代謝物である mono-butyl phthalate (MBP) の尿中濃度が上昇すると、努力性肺活量、1 秒量、最大呼気流量の肺機能の低下が認められている⁹²。気管支喘息は、気管支の炎症により肺への空気の吸入・排出が困難となり肺機能の低下が見られる。本研究では、アウトカ

ム評価指標として肺機能検査を用いておらず、肺機能の低下については不明であるが、調査票ベースで「過去 2 年以内の気管支喘息による通院あり」を「気管支喘息あり」として評価しているため、誤分類は最小限に抑えられているだろう。

c) ダスト中 DMP および DiNP 濃度とアレルギー性鼻炎との関連

本研究では、床ダスト中の DMP および DiNP 濃度が高い群ほどアレルギー性鼻炎の OR が上昇した。これまでに、DMP および DiNP とアレルギー性鼻炎との関連を報告した研究は動物実験、疫学研究ともになく、鼻炎との関連についてはダスト中 BBzP⁶⁵ ならびに BBzP の尿中代謝物 MBzP⁷⁰ において報告されている。また、本稿第一章においてダスト中 DiNP 濃度は室内の PVC 内装材の使用数をスコア化した PVC スコアが増えると DiNP 濃度が上昇することを示したことから、PVC 内装材の使用や室内の PVC 製品の数多いことがアレルギー性鼻炎に影響しているかもしれない。しかし、本研究において PVC 内装材や室内の PVC 製品の数調査しておらず、これらの関連について明らかにすることはできなかった。DiNP は、DEHP による生殖毒性やアレルギー症状などへの影響による規制や製造業者の自主規制などにより、近年、DEHP の代替化合物として製造・流通が増加している化合物であり、動物実験、疫学研究ともに未だ十分な研究が行われていないため、今後も引き続き DiNP によるアレルギー症状との関連について検討が必要である。一方で、DMP は、フタル酸エステル類の中でも分子量が低く比較的揮発性が高いため、ダストに吸着して存在するよりもむしろ気中に放出し存在している⁶⁸ ため、ダストを介した DMP の曝露は少ないと推測される。しかし、DMP は、化粧品や香料などの他、DEHP や DiNP のような分子量の高いフタル酸エステル類と併せてプラスチック製品へ用いられる⁹³ ため、本研究でアレルギー性鼻炎との関連を認めた DiNP と同じ製品が発生源となり、アレルギー性鼻炎との関連を示したのかもしれない。

d) ダスト中 DEHP 濃度とアレルギー性結膜炎との関連

DEHP の濃度が高い群ほどアレルギー性結膜炎の OR が上昇し、量反応関係も有意であった。札幌市の築 8 年未満一戸建の住人を対象に行った研究⁶⁸ では、高濃度のダスト中 DEHP 濃度が 10 倍増加する毎に住人の粘膜症状の OR が 3.3 倍上昇する傾向が認められたが統計学的に有意ではなかった [OR (95%CI): 3.3 (0.9, 12.0)]。動物実験では、ウサギで DEHP による眼の過敏症が報告されている⁸¹。これらの先行研究から、DEHP による粘膜の炎症作用の可能性が示唆された。

e) ダスト中 DiBP, BBzP, DEHP 濃度とアトピー性皮膚炎との関連

本研究では、床ダスト中の DiBP, BBzP, DEHP 濃度が高い群ほどアトピー性皮膚炎の OR が上昇し、量反応関係も有意であった。DiBP とアトピー性皮膚炎との関連を報告したヒトでの疫学研究はない。動物実験では、DiBP の異性体である DnBP の塗布による皮膚過敏性の急性毒性試験がウサギで行われているが、DnBP による皮膚過敏性の関連は認められていない⁹⁴。しかし、DiBP を含め DnBP はプラスチック製品の他、化粧品、ボディーケア用品、香料にも使用されている⁹⁴ ため、これらの製品から揮発した DiBP がダストに吸着し、ダストを介したアトピー性皮膚炎への影響の可能性が考えられるが、このような検討は世界的にも行われていないことから、今後は、ダストを介したフタル酸エステル類の摂取量を推定し、摂取量とアレルギー症状との関連を詳細に検討する研究も必要である。

BBzP に関しては、スウェーデンの 1-6 歳児を対象にダスト中フタル酸エステル類濃度と児のアレルギー症状との関連を検討したケースコントロール研究⁶⁵ では、アレルギー性皮膚炎のケース群のダスト中 BBzP の中央値濃度はコントロール群より有意に高く、また、ダスト中 BBzP 濃度の第 1 四分位（低濃度群）をレファレンスとして第 4 四分位のアレルギー性皮膚炎の OR が 2.6 倍有意に上昇したことが報告されている。また、胎児期曝露による影響を検討した台湾の出生コホート研究⁷² では、生後 2 歳時点の BBzP の尿中代謝物 MBzP の第 1 四分位をリファレンスとして第 4 四分位のアトピー性皮膚炎の OR が 2.5 倍有意に上昇したことが報告されている。アメリカの出生コホート研究⁷³ では、妊娠後期の尿中 MBzP 濃度が高いことが生後 2 歳までの児の湿疹発症に関連することが報告されている。従って、本研究の BBzP とアトピー性皮膚炎との結果については、これらの先行研究と一致した結果を認めた。

DEHP に関しては、動物実験で DEHP による皮膚の過敏症がウサギで報告され⁸¹、DEHP による皮膚の炎症作用が示唆されるが、動物実験、疫学研究ともに DEHP のアトピー性皮膚炎に関する研究は十分に検討がなされておらず、発症の機序も含めた詳細な検討が必要である。

2) ダスト中フタル酸エステル類が及ぼすアレルギー症状への影響の大人と子どもによる差

ダスト中フタル酸エステル類濃度のアレルギー症状に及ぼす影響に対する年齢カテゴリー（子ども、大人）の交互作用を検討した結果、DiNP と気管支喘息およ

び DMP とアレルギー性鼻炎との関連で有意な交互作用が認められた、すなわち、DiNP と気管支喘息および DMP とアレルギー性鼻炎との関連は、子どもと大人の年齢カテゴリーによって影響を受けることが認められたが、その他の関連では有意な交互作用は認められなかった。次に、フタル酸エステル濃度のアレルギー症状に及ぼす影響を子どもと大人の年齢カテゴリーについて同時推定を行った結果、DMP および DiNP とアレルギー性鼻炎、DMP および DiBP とアトピー性皮膚炎との関連は、子どもでのみ有意であり、大人では有意な関連は見られなかった。また、DEHP とアレルギー性結膜炎、BBzP とアトピー性皮膚炎では、子どもと大人のどちらも OR が有意な量反応関係を示したものの、それぞれの OR は大人と比べて子どもの方が大きかった。従って、DEHP のアレルギー性結膜炎、BBzP のアトピー性皮膚炎のリスクへの影響は、大人と比べて子どもの方が大きいと考えられた。子どもは大人と比較して、フタル酸エステル類も含め環境化学物質に曝露されやすい^{88,95}。この理由として、子どもと大人では、1) hand-to-mouth の行動、2) フタル酸エステル類が多く含まれるプラスチック製玩具に触れる機会が多く遊んだ後も手を洗わないで食事をする、床に座って遊ぶなどの子どもに特徴的な行動^{76,88}、3) 吸収、代謝、排泄などの toxicokinetics (毒性動力学)⁹⁶ が違うことが挙げられる⁹¹。本研究でもダスト中のフタル酸エステルがアレルギー症状に及ぼす影響は大人よりも子どもの方が大きく、これらの研究や報告と一致した結果を示した。加えて、これらの関連は棚ダストでは認められず、床ダストでのみ認められたことは、高い場所のダストよりも低い場所からより多くのダスト中フタル酸エステル類を曝露したことがアレルギー症状に影響した可能性が示唆される。フタル酸エステル類がアレルギー症状に及ぼすメカニズムに関しては、動物実験でフタル酸エステルによるアレルギーの感作作用^{61,97,98}が報告されている。体内に入ったフタル酸エステルがヘルパーT細胞に対して、転写因子 Bcl-6 と c-Maf の過発現を引き起こすことにより過剰な IL-21 および IL-4 を合成するというアジュバント効果を持ち、その結果、アレルギー関連 IgE および IgG1 の分泌が促進するということが動物実験によって支持されている^{97,99}。

これまでに、フタル酸エステル類が及ぼすアレルギー症状への影響を大人と子どもに分けて検討した研究はなく、本研究が初めてである。しかし、本研究では、フタル酸エステルの曝露指標としてダスト中のフタル酸エステル類濃度を用いており生体への曝露量を直接評価することができなかった。今後は従って、実際に生体が曝露しているフタル酸エステル類の量を評価し、大人と子どものアレルギー症状に及ぼす影響の差について検討する必要がある。

3) 先行研究のハウスダスト中フタル酸エステル類濃度との比較

本稿第一章および第二章，ならびに海外の疫学研究で報告されたハウスダスト中のフタル酸エステル類濃度を表9に示した．

表9. 先行研究のハウスダスト中フタル酸エステル類濃度との比較.

ダストの採取場所・ 著者・年	国	n	Median (μg/g dust)			
			DEHP	BBzP	DnBP	DiNP
床ダスト						
本研究(一般住居)	日本 (札幌)	128	1107	2	17	139
本研究(一戸建住居)	日本 (全国)	148	759	2	19	95
Kubwabo et al. 2013	カナダ	38	462	42	17	112
Kang et al. 2012	中国	23	1190	5	77	-
Guo et al. 2011	アメリカ	33	304	21	20	-
Kanazawa et al. 2010	日本 (札幌)	41	880	4	19	126
Abb et al. 2009	ドイツ	30	604	15	87	129
Nagorka et al. 2005	ドイツ	278	480	13	29	80
Fromme et al. 2004	ドイツ	30	700	30	60	-
Clausen et al. 2002	デンマーク	23	858	-	-	-
棚ダスト						
本研究(一般住居)	日本 (札幌)	128	2293	4	34	203
本研究(一戸建住居)	日本 (全国)	120	854	2	21	92
Hsu et al. 2012	台湾	76– 92	753	1	20	-
Kanazawa et al. 2010	日本 (札幌)	41	1200	2	22	116
Langer et al. 2010	デンマーク	497	210	3.7	15	-
Kolalik et al. 2008	ブルガリア	184	990	330	9850	-
Bornehag et al. 2004	スウェーデン	346	770	135	150	40
床・棚混合ダスト						
Guo et al. 2011	中国	75	228	0.2	20	-
Becker et al. 2004	ドイツ	252	515	-	-	-
Rudel et al. 2003	アメリカ	120	340	45	20	-
Becker et al. 2002	ドイツ	199	416	15	42	-
Ole et al. 1997	ノルウェー	38	640 ^a	11 ^a	-	-

^aMean concentration.

本稿第一章では小学生が住む一般住居，第二章では比較的築年の新しい一戸建住居を対象とした．第一章¹⁰⁰ならびに第二章¹⁰¹で検討した我が国のハウスダスト中の DEHP 濃度は，床¹⁰²⁻¹⁰⁸および棚^{65,67,79,109}ダストともに海外の研究と比較して高めであった．小学生が住む一般住居では，PVC の内装材への使用は床材 8.6%，壁材 88.3%，天井材 85.9%であった．一方，スウェーデンの研究⁷⁸では，PVC を床材へ使用している住居は 54.5%であるのに対し，壁材への使用はわずか 9.5 %である．また，PVC の内装材への使用は床材への 1 面であるのに対し，本稿第一章で実施した小学生の住む日本の一般住居では，PVC の内装材への使用は壁材と天井材への 2 面であった．従って，日本の室内の PVC 使用面積が諸外国より広いことが，ダスト中の DEHP 濃度が諸外国よりも高い原因の一つとして推測される．それに加え，フタル酸エステル類の用途や製造量は国により異なることも濃度の差に影響するだろう．一方，本稿第一章と第二章における DEHP 濃度は，本稿第二章の比較的築年の新しい一戸建住居と比較して第一章の一般住居のほうが高濃度であった．ダスト中の DEHP 濃度は，築年の古い住居でより高濃度に検出されることが報告されている⁷⁸．従って，ダスト中 DEHP 濃度が比較的高い日本の中でも，築年の新しい一戸建住居と比較して，築年が古い住居が多く含まれる一般住居で DEHP 濃度が高かったと推測される．

我が国のフタル酸エステル類の製造量に占める DEHP の割合は約 60%であり，次いで DiNP が約 30%を占めている¹¹⁰．しかし，近年は DEHP の代替物質としての DiNP の製造量および流通量はともに上昇傾向であり^{110,111}，これは日本のみならず，アメリカ¹¹²，EU 諸国¹¹³，オーストラリア¹¹⁴でも同様の傾向を示している．しかし，ダスト中の DiNP を測定している研究は表 9 に示した 7 編^{65,68,100-102,107,108}のみと，世界的にも少なく限られていた．これらの先行研究と本研究のダスト中濃度を比較すると，本研究で測定された DiNP 濃度は高めであった．DiNP は床，壁，天井への PVC の使用をスコア化した PVC スコアが増えると棚ダスト中 DiNP 濃度も増加する傾向を認めたことから，DEHP 同様，PVC の内装材への使用面積が諸外国と比較し多いことが，諸外国のダスト中濃度と比較して高濃度を示したと推測される．また，本稿第一章と第二章における DiNP 濃度は，本稿第二章の比較的築年の新しい一戸建住居と比較して第一章の一般住居のほうが高濃度であった．PVC を住居の壁材として使用していたのは，小学生の住む一般住居を対象に行った第一章の研究で全体の 64.7%であったのに対し，築年の新しい住居を対象として行った第二章では 88.3%であった．このように，築年の古い住居では DiNP が含まれる PVC 素材が住居内装材として使用される傾向があるため研究対象の違いによってダスト中の濃度に差が認められたと推測される．

一方で、BBzP 濃度は、欧米よりは低く、アジア圏とは同程度であった。日本における BBzP の製造量はわずかであり、使用はほとんどが輸入によるものである^{111,115}。欧米では、BBzP は DEHP 同様 PVC の可塑剤として用いられ、主に PVC 床に使用されている¹¹⁶ため、PVC の床材が一般的である北欧で BBzP 濃度が高かったと推測される。

このように、各国によるダスト中フタル酸エステル類濃度の違いは、フタル酸エステル類の可塑剤としての産業応用量の違いが影響していると考えられる。

4) 研究の限界

第一に、本研究の対象者は室内環境およびアレルギー症状に関する調査の 2 回目の追跡調査に参加した対象者であるため、室内環境およびアレルギー症状により関心の高い集団である可能性が挙げられる。実際、2004 年のベースライン調査と比較し、本研究の住居のほうが室内の湿度環境が悪かった。しかし、アレルギー症状の有訴率はベースライン調査と本研究とでは大きな差は見られなかったことから、湿度環境やアレルギー症状の有訴がアウトカムに影響を及ぼしている可能性は低いと考えられる。第二に、本研究では比較的築年の新しい築 8 年以下の一戸建住居を対象とし、集合住宅や築年の古い住居など、多様な種類の住居については調査を行っていない。ダスト中の DEHP 濃度は、築年の古い住居で高いことが報告されており⁷⁸、このような築年や住居の種類の違いは、ダスト中の各フタル酸エステル濃度に影響している可能性がある。従って、本研究で得られた結果は、比較的築年の新しい一戸建住居の住人にのみ適応できるかもしれない。第三に、ダストの採取は一回しか行っていないことから、本研究で得られたダスト中濃度は偶然による可能性が挙げられる。第四に、本研究では限られた環境化学物質の測定しか行っておらず、呼吸器症状との関連が既に認められている浮遊粒子状物質 (PM) や窒素酸化物 (NOx) などについては測定していない。しかし、今回の検討では、少なくともこれまでに呼吸器や粘膜症状などとの関連が報告されている室内空気中のアルデヒド類、VOC 類、真菌類、真菌由来 VOC 類、ダスト中 Der1 も調整して解析を行い、結果に変化はなかったことを確認している。第五に、気管支喘息などアレルギー症状を自記式調査票に基づき評価していることから、誤分類が生じた可能性が挙げられる。すなわち、免疫毒性を示す IgE レベルなどのバイオマーカーの測定や医師による診断結果を評価に用いなかったことから、客観的なアウトカム評価となっていない。しかし、「あなたは過去 2 年以内に気管支喘息 (アレルギー性鼻炎, アレルギー性結膜炎, アトピー性皮膚炎)

で病院や診療所に通ったことがありますか」という、過去 2 年の通院の有無を尋ねていることから、妥当に評価されているものとする。本研究の強みは、①ダスト中のフタル酸エステル類濃度を床ダストと棚ダストに分けて測定したこと、②大人と子どもに分けてダスト中のフタル酸エステル類濃度のアレルギー症状への影響を検討したことである。

5) 結論

検討したダスト中フタル酸エステル類濃度のうち、棚ダスト中のフタル酸エステル類濃度は大人と子どものいずれにおいてもアレルギー症状との関連を認めなかった。床ダスト中の DiBP は子どもにおいてアトピー性皮膚炎のリスクを上昇させ、DiNP は子どもにおいてアレルギー性鼻炎のリスクを上昇させる。また、床ダスト中の DEHP はアレルギー性結膜炎、BBzP はアトピー性皮膚炎のリスクを大人と子どもの両方において上昇させたが、その関連は大人よりも子どもで大きかった。一方、本研究ではフタル酸エステル類の体内曝露量を直接評価できる尿中代謝物濃度を測定しておらず、今後さらなる検討が必要と考えられた。

総括および結論

1) 本研究から得られた知見

- I. PVC の床を使用している住居で床ダスト中 DEHP 濃度が高いことから、ダスト中の DEHP 濃度は PVC の床材が発生源となっている可能性を示唆した。
- II. 集積材の床を使用している住居で床ダスト中 DiBP 濃度が高く、集積材の成形に用いられる塗料、光沢材、接着剤に DiBP が含まれているため、近年の日本の床材の主流である集積材がダスト中 DiBP の発生源である可能性が示唆された。
- III. 棚ダスト中 DEHP および DiNP 濃度は内装材の PVC 使用面積が多いと濃度が高いことを示した。
- IV. 全国 6 地域の築 8 年未満の戸建て住居におけるダスト中フタル酸エステル類濃度のうち、床ダスト中の DiBP は子どものアトピー性皮膚炎のリスクを上昇させ、DiNP は子どものアレルギー性鼻炎のリスクを上昇させた。
- V. 床ダスト中の DEHP はアレルギー性結膜炎、BBzP はアトピー性皮膚炎を大人と子どものそれぞれのリスクを上昇させたが、その関連は大人よりも子どもで大きかった。
- VI. これらことから、フタル酸エステル類の曝露に対して子どもがより脆弱である可能性が示唆された。
- VII. 棚ダスト中のフタル酸エステル類濃度とアレルギー症状との間には、大人と子どものいずれにおいても関連が見られなかったことから、より低い場所に堆積している床ダスト中のフタル酸エステル類がアレルギー症状に寄与している可能性が示唆された。
- VIII. 日本のダスト中 DEHP 濃度は諸外国と比較して高く、一方、BBzP 濃度は低い可能性が示唆された。
- IX. 全国 6 地域の築 8 年未満の戸建て住居および札幌市の小学生が住む住居におけるダスト中 DEHP 濃度は高く、BBzP 濃度は低かったことから、我が国の DEHP 曝露レベルは高く、BBzP 曝露レベルは低い可能性が示唆された。

2) 新知見の意義

本研究は、日本の一般住居居間の床全面および床より上の 2 カ所の床ダストおよび棚ダスト中のフタル酸エステル類濃度の把握および住居の特徴との関連を検

討し、さらに住人のアレルギー症状との関連を検討した初めての報告である。諸外国では、フタル酸エステル類は棚上のダストのみが収集されることが多いが、日本では床でくつろぐ習慣があり床面での滞在時間が諸外国と比べて長いために、床ダストからの曝露による影響が大きいという仮説のもと、床面からのダストも収集し、アレルギー症状との関連を検討した。棚ダスト中のフタル酸エステル類濃度においてはアレルギー症状との関連は認められなかった。一方、床ダスト中 DEHP, BBzP, DiNP, DiBP はアレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎のリスクを上げる可能性が示され、ダストが溜まる床面での滞在時間が長いことがアレルギー症状へ影響を及ぼした可能性が考えられた。また、これらのアレルギー症状への影響は大人よりも子どもで顕著に見られたことから、子どもは大人と比較してより脆弱である可能性が示唆された。DEHP, BBzP, DiNP, DiBP は諸外国においては油性食品容器や子どもが口に入れる可能性のある玩具への使用に対する規制が講じられているが、日本では DEHP と DiNP に対しての規制がされているだけである。しかしながら、特に本研究の一般生活環境レベルのダスト中 DEHP 濃度は諸外国の濃度よりも高濃度であり、子どものアレルギー症状に影響を与える可能性が示唆された。さらに、ダスト中 DEHP は PVC の床材が重要な発生源であることが示されたため、内装材や住宅建材など、規制対象以外の製品への規制を講じ、DEHP の製造や流通をさらに規制することで環境への排出を抑制することが重要である。また、本研究のダスト中 BBzP 濃度は諸外国と比較して低濃度であったにもかかわらず、子どものアトピー性皮膚炎のリスクを上昇させる可能性が示唆され、この結果は諸外国の疫学研究の結果とも一致していることから、日本では製造や流通量の少ない BBzP に対しても規制などの対策を講じる必要性が考えられた。しかしながら、本研究でアレルギー症状との関連が認められた DEHP, BBzP, DiNP, DiBP については動物実験でアレルギーの感作作用は報告されているが、疫学研究における報告は世界的にも乏しいのが現状である。今後は、これらのデータを蓄積していくと共に、フタル酸エステル類の尿中代謝物濃度などの曝露指標を用いた検討をした上で規制などの政策を講じていくことが重要である。

本研究は、一般生活環境レベルにおけるフタル酸エステル類のアレルギー症状への影響を疫学的に調査した点で大変意義深く、日本のみならず世界各国の規制に資するフタル酸エステル類のアレルギーへの影響のデータを提示した。

3) 今後の研究展開と課題

本研究では、一般生活環境レベルのダスト中フタル酸エステル類濃度とアレルギー症状との関連を検討したが、フタル酸エステル類の曝露源はダストのみではないことから、実際のヒトへの曝露レベルとの関連を検討する。具体的には、フタル酸エステル類は大部分が尿中排泄されるため、尿中代謝物濃度を曝露指標とし、アレルギー症状をアウトカムとして統計解析を行う。また、ダスト中および尿中代謝物濃度からフタル酸エステル類の1日摂取量を推定し、それぞれの摂取量からダストによるフタル酸エステル類曝露の寄与を検討する。アレルギー症状のアウトカム評価に自記式調査票を用いたが、IgEレベルなどのバイオマーカーを測定し調査票に加えることで、アレルギー症状のアウトカム評価を確固たるものとする。さらに、アトピー性皮膚炎患者の20-50%には皮膚のバリア機能に関与するフィラグリン遺伝子の変異が見られることから、フィラグリン遺伝子変異の有無別にその他の環境要因（ダニアレルゲン、化学物質曝露）を交絡要因として、ダスト中フタル酸エステル類曝露によるアトピー性皮膚炎への影響を検討する。これにより、ダスト中フタル酸エステル類、その他の環境要因、フィラグリン遺伝子変異によるアトピー性皮膚炎へのリスクを包括的に明らかにする。最終的には、アレルギー症状のみならず、フタル酸エステル類の曝露による内分泌機能、神経行動発達、思春期早発などへの健康影響を前向きに検討し、総合的なリスク評価を行う必要がある。子どもは成人より環境化学物質に対する感受性が高いことから、これらの研究成果を制作へと反映させ規制の施策を講じていくことが重要である。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導とご助言を賜りました、北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野 玉腰暁子教授、北海道大学環境健康科学研究教育センター 岸玲子特任教授、北海道大学環境健康科学研究教育センター 荒木敦子准教授に深甚なる謝意を表します。また、ダスト中フタル酸エステル類の測定および測定に関するご指導を賜りました、中央労働災害防止協会大阪労働衛生総合センター 河合俊夫氏、坪井樹氏、東京都健康安全研究センター環境衛生研究科 斎藤育江主任研究員に深く感謝申し上げます。また、統計解析に関してご助言を賜りました北海道大学大学院医学研究科先端医学講座臨床統計学分野 伊藤陽一准教授に深く感謝申し上げます。また、御助言を賜りました、愛知医科大学医学部衛生学講座 柴田英治教授、旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野 西條泰明教授、旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野 吉岡英治准教授に深く感謝申し上げます。また、「シックハウス症候群の実態解明および具体的対応方策に関する研究」ならびに「シックハウス症候群の原因解明のための全国規模の疫学研究」研究グループで貴重なご助言とご協力を賜りました、北海道大学環境健康科学研究教育センター 金澤文子客員研究員、大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学 森本兼曩教授（現 一般財団法人産業医学研究財団常務理事 人間機能研究所主席研究員）、大阪大学大学院医学系研究科社会環境医学講座環境医学 中山邦夫助教（現 ブリヂストン株式会社彦根工場健康管理センター所長）、福島学院大学福祉学部 田中正敏教授（現 福島県立医科大学 名誉教授）、岡山大学大学院石学総合研究科公衆衛生学分野 瀧川智子助教、福岡県保健環境研究所所長 吉村健清氏（現 福岡女子大学 教授）、福岡県保健環境研究所研究員 力寿雄氏、北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野大学院生 早川敦司氏、竹田智哉氏、ならびに研究の遂行にご助力とご支援をいただきました、北海道大学環境健康科学研究教育センター 多島秀司学術研究員（現 京都大学医学部附属病院 特定研究員）、北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野大学院生 叢石氏、すべての学術研究員および研究支援員、北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野教室員の皆様に深謝いたします。そして、本研究にご参加くださり貴重な研究資料をご提供いただきました研究参加者の皆様に心より感謝の意を表します。最後に、研究生生活を支えてくれた家族に感謝いたします。

引用文献

- 1 WHO. *The public health implications of asthma-PUBLIC HEALTH REVIEWS*, (2005).
- 2 高野裕久. 【アレルギー性疾患 最近の話題】 環境汚染とアレルギー 最近の話題. 京都府立医科大学雑誌 **119**, 867-876 (2010).
- 3 Nordman, H., Keskinen, H. & Tuppurainen, M. Formaldehyde asthma--rare or overlooked? *J. Allergy Clin. Immunol.* **75**, 91-99 (1985).
- 4 Patterson, R., Hargreave, F. E., Grammer, L. C., Harris, K. E. & Dolovich, J. Toluene diisocyanate respiratory reactions. I. Reassessment of the problem. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* **84**, 93-100 (1987).
- 5 Platt, S. D., Martin, C. J., Hunt, S. M. & Lewis, C. W. Damp housing, mould growth, and symptomatic health state. *BMJ* **298**, 1673-1678 (1989).
- 6 Norback, D., Bjornsson, E., Janson, C., Palmgren, U. & Boman, G. Current asthma and biochemical signs of inflammation in relation to building dampness in dwellings. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **3**, 368-376 (1999).
- 7 Engvall, K., Norrby, C. & Norback, D. Asthma symptoms in relation to building dampness and odour in older multifamily houses in Stockholm. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **5**, 468-477 (2001).
- 8 WHO. *WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants.* (2010).
- 9 Jaakkola, J. J., Parise, H., Kislitsin, V., Lebedeva, N. I. & Spengler, J. D. Asthma, wheezing, and allergies in Russian schoolchildren in relation to new surface materials in the home. *Am. J. Public Health* **94**, 560-562 (2004).
- 10 Norback, D., Wieslander, G., Nordstrom, K. & Walinder, R. Asthma symptoms in relation to measured building dampness in upper concrete floor construction, and 2-ethyl-1-hexanol in indoor air. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* **4**, 1016-1025 (2000).
- 11 Jaakkola, J. J. K. *et al.* Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am. J. Public Health* **89**, 188-192 (1999).
- 12 Jaakkola, J. J., Verkasalo, P. K. & Jaakkola, N. Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children. *Am. J. Public Health* **90**, 797-799 (2000).
- 13 Oie, L., Hersoug, L. G. & Madsen, J. O. Residential exposure to plasticizers and its possible role in the pathogenesis of asthma. *Environ. Health Perspect.* **105**, 972-978 (1997).

- 14 Rudel, R. A., Camann, D. E., Spengler, J. D., Korn, L. R. & Brody, J. G. Phthalates, alkylphenols, pesticides, polybrominated diphenyl ethers, and other endocrine-disrupting compounds in indoor air and dust. *Environmental Science & Technology* **37**, 4543-4553 (2003).
- 15 斎藤育江, 大貫文 & 瀬戸博. 室内空气中フタル酸エステル類の測定. *室内環境学会誌* **5**, 13-22 (2002).
- 16 斎藤育江, 大貫文, 瀬戸博, 上原眞一 & 鈴木孝人. 室内空气中化学物質の実態調査 (フタル酸エステル類及びリン酸エステル類) ー平成 12 年度ー. *東京衛研年報(Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H)* **53**, 191-198 (2002).
- 17 Oie, L., Magnus, P. & Johansen, B. V. Suspended particulate matter in Norwegian dwellings in relation to fleece and shelf factors, domestic smoking, air exchange rate, and presence of hot wire convection heaters. *Environ Int.* **23**, 465-473 (1997).
- 18 Xu, Y., Cohen Hubal, E. A. & Little, J. C. Predicting residential exposure to phthalate plasticizer emitted from vinyl flooring: sensitivity, uncertainty, and implications for biomonitoring. *Environ. Health Perspect.* **118**, 253-258 (2010).
- 19 瀬戸博 & 斎藤育江. 化学物質による室内空気汚染の実態とその健康影響. *東京衛研年報(Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H)* **53**, 179-190 (2002).
- 20 Gray, T. J., Butterworth, K. R., Gaunt, I. F., Grasso, G. P. & Gangolli, S. D. Short-term toxicity study of di-(2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Food Cosmet. Toxicol.* **15**, 389-399 (1977).
- 21 Oishi, S. & Hiraga, K. Testicular atrophy induced by phthalic acid esters: effect on testosterone and zinc concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **53**, 35-41 (1980).
- 22 Mylchreest, E., Cattley, R. C. & Foster, P. M. D. Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to di(n-butyl) phthalate: An antiandrogenic mechanism? *Toxicol. Sci.* **43**, 47-60 (1998).
- 23 Mylchreest, E., Sar, M., Cattley, R. C. & Foster, P. M. D. Disruption of androgen-regulated male reproductive development by Di(n-butyl) phthalate during late gestation in rats is different from flutamide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **156**, 81-95 (1999).
- 24 Kim, T. S. *et al.* Effects of in utero exposure to DI(n-Butyl) phthalate on development of male reproductive tracts in Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A* **73**, 1544-1559 (2010).
- 25 Li, X., Jiang, L., Cheng, L. & Chen, H. Dibutyl phthalate-induced neurotoxicity in the brain of immature and mature rat offspring. *Brain Dev.*, (2013).

- 26 Ema, M. & Miyawaki, E. Adverse effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given monobutyl phthalate, a metabolite of dibutyl phthalate, during late pregnancy. *Reprod. Toxicol.* **15**, 189-194 (2001).
- 27 Gray, T. J., Rowland, I. R., Foster, P. M. & Gangolli, S. D. Species differences in the testicular toxicity of phthalate esters. *Toxicol. Lett.* **11**, 141-147 (1982).
- 28 Nagao, T. *et al.* Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod. Toxicol.* **14**, 513-532 (2000).
- 29 Piersma, A. H., Verhoef, A., te Biesebeek, J. D., Pieters, M. N. & Slob, W. Developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in the rat using a multiple dose study design. *Reprod. Toxicol.* **14**, 417-425 (2000).
- 30 Tyl, R. W. *et al.* Reproductive toxicity evaluation of dietary butyl benzyl phthalate (BBP) in rats. *Reprod. Toxicol.* **18**, 241-264 (2004).
- 31 Ema, M. & Miyawaki, E. Effects on development of the reproductive system in male offspring of rats given butyl benzyl phthalate during late pregnancy. *Reprod. Toxicol.* **16**, 71-76 (2002).
- 32 Ema, M., Miyawaki, E., Hirose, A. & Kamata, E. Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate. *Reprod. Toxicol.* **17**, 407-412 (2003).
- 33 Gray, L. E. *et al.* Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol. Sci.* **58**, 350-365 (2000).
- 34 Li, M. *et al.* Dose-related effect by maternal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate plasticizer on inducing hypospadiac male rats. *Environ Toxicol Pharmacol* **35**, 55-60 (2013).
- 35 Gray, L. E., Jr. *et al.* Transgenerational effects of Di (2-ethylhexyl) phthalate in the male CRL:CD(SD) rat: added value of assessing multiple offspring per litter. *Toxicol. Sci.* **110**, 411-425 (2009).
- 36 Parks, L. G. *et al.* The plasticizer diethylhexyl phthalate induces malformations by decreasing fetal testosterone synthesis during sexual differentiation in the male rat. *Toxicol. Sci.* **58**, 339-349 (2000).

- 37 Mylchreest, E., Wallace, D. G., Cattley, R. C. & Foster, P. M. D. Dose-dependent alterations in androgen-regulated male reproductive development in rats exposed to di(n-butyl) phthalate during late gestation. *Toxicol. Sci.* **55**, 143-151 (2000).
- 38 Ema, M., Amano, H. & Ogawa, Y. Characterization of the developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in rats. *Toxicology* **86**, 163-174 (1994).
- 39 Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H. & Ogawa, Y. Developmental toxicity evaluation of mono-n-butyl phthalate in rats. *Toxicol. Lett.* **78**, 101-106 (1995).
- 40 Ema, M., Miyawaki, E. & Kawashima, K. Further evaluation of developmental toxicity of di-n-butyl phthalate following administration during late pregnancy in rats. *Toxicol. Lett.* **98**, 87-93 (1998).
- 41 Kwack, S. J., Kim, K. B., Kim, H. S. & Lee, B. M. Comparative toxicological evaluation of phthalate diesters and metabolites in Sprague-Dawley male rats for risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* **72**, 1446-1454 (2009).
- 42 Ema, M., Itami, T. & Kawasaki, H. Embryo lethality and teratogenicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J. Appl. Toxicol.* **12**, 179-183 (1992).
- 43 Ema, M., Itami, T. & Kawasaki, H. Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicol. Lett.* **61**, 1-7 (1992).
- 44 Ema, M., Itami, T. & Kawasaki, H. Effect of period of exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. *J. Appl. Toxicol.* **12**, 57-61 (1992).
- 45 Ema, M., Itami, T. & Kawasaki, H. Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology* **79**, 11-19 (1993).
- 46 Ema, M., Kurosaka, R., Amano, H. & Ogawa, Y. Comparative developmental toxicity of n-butyl benzyl phthalate and di-n-butyl phthalate in rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **28**, 223-228 (1995).
- 47 Swan, S. H. *et al.* Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ. Health Perspect.* **113**, 1056-1061 (2005).
- 48 Latini, G. *et al.* In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ. Health Perspect.* **111**, 1783-1785 (2003).
- 49 Duty, S. M. *et al.* Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* **14**, 269-277 (2003).
- 50 Chopra, V., Harley, K., Lahiff, M. & Eskenazi, B. Association between phthalates and attention deficit disorder and learning disability in U.S. children, 6-15 years. *Environ. Res.* **128**, 64-69 (2014).

- 51 Engel, S. M. *et al.* Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ. Health Perspect.* **118**, 565-571 (2010).
- 52 U. S. Consumer Product Safety Commission. *Public Law 110-314-AUG. 14, 2008 Consumer Product Safety Important Act of 2008* (2008).
- 53 COMMISSION DIRECTIVE 2007/19/EC of 30 March 2007.
- 54 厚生労働省. 食品衛生法第18条食品, 添加物等の規格基準 第3器具及び容器包装 (2002).
- 55 厚生労働省. 食品衛生法第62条第1項第78条 (2002).
- 56 Zota, A. R., Calafat, A. M. & Woodruff, T. J. Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2010. *Environ. Health Perspect.* **122**, 235-241 (2014).
- 57 Hines, E. P., Calafat, A. M., Silva, M. J., Mendola, P. & Fenton, S. E. Concentrations of phthalate metabolites in milk, urine, saliva, and Serum of lactating North Carolina women. *Environ. Health Perspect.* **117**, 86-92 (2009).
- 58 Huang, P. C., Kuo, P. L., Chou, Y. Y., Lin, S. J. & Lee, C. C. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* **35**, 14-20 (2009).
- 59 Doelman, C. J. A., Borm, P. J. A. & Bast, A. Plasticizers and Bronchial Hyperreactivity. *Lancet* **335**, 725-725 (1990).
- 60 Larsen, S. T. & Nielsen, G. D. The adjuvant effect of di-(2-ethylhexyl) phthalate is mediated through a PPARalpha-independent mechanism. *Toxicol. Lett.* **170**, 223-228 (2007).
- 61 Larsen, S. T., Hansen, J. S., Hansen, E. W., Clausen, P. A. & Nielsen, G. D. Airway inflammation and adjuvant effect after repeated airborne exposures to di-(2-ethylhexyl)phthalate and ovalbumin in BALB/c mice. *Toxicology* **235**, 119-129, (2007).
- 62 Lee, M. H. *et al.* Enhancement of interleukin-4 production in activated CD4+ T cells by diphthalate plasticizers via increased NF-AT binding activity. *Int. Arch. Allergy Immunol.* **134**, 213-222 (2004).
- 63 Dearman, R. J. *et al.* Butyl benzyl phthalate: effects on immune responses to ovalbumin in mice. *J. Appl. Toxicol.* **29** (2009).
- 64 Callesen, M. *et al.* Associations between selected allergens, phthalates, nicotine, polycyclic aromatic hydrocarbons, and bedroom ventilation and clinically

- confirmed asthma, rhinoconjunctivitis, and atopic dermatitis in preschool children. *Indoor Air* (2013).
- 65 Bornehag, C. G. *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).
 - 66 Kolarik, B., Naydenov, K., Larsson, M., Bornehag, C. G. & Sundell, J. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ. Health Perspect.* **116**, 98-103 (2008).
 - 67 Hsu, N. Y. *et al.* Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air* **22**, 186-199 (2012).
 - 68 Kanazawa, A. *et al.* Association between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. *Indoor Air* **20**, 72-84 (2010).
 - 69 Bertelsen, R. J. *et al.* Urinary biomarkers for phthalates associated with asthma in Norwegian children. *Environ. Health Perspect.* **121**, 251-256 (2013).
 - 70 Hoppin, J. A. *et al.* Phthalate Exposure and Allergy in the U.S. Population: Results from NHANES 2005-2006. *Environ. Health Perspect.* **121**, 1129-1134 (2013).
 - 71 Just, A. C. *et al.* Children's urinary phthalate metabolites and fractional exhaled nitric oxide in an urban cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **186**, 830-837 (2012).
 - 72 Wang, I. J., Lin, C. C., Lin, Y. J., Hsieh, W. S. & Chen, P. C. Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: a prospective birth cohort study. *Environ Int* **62**, 48-54 (2014).
 - 73 Just, A. C. *et al.* Prenatal Exposure to Butylbenzyl Phthalate and Early Eczema in an Urban Cohort. *Environ. Health Perspect.* **120**, 1475-1480 (2012).
 - 74 Fujii, M. *et al.* A study on emission of phthalate esters from plastic materials using a passive flux sampler. *Atmos. Environ.* **37**, 5495-5504 (2003).
 - 75 Adibi, J. J. *et al.* Prenatal exposures to phthalates among women in New York City and Krakow, Poland. *Environ. Health Perspect.* **111**, 1719-1722 (2003).
 - 76 Wormuth, M., Scheringer, M., Vollenweider, M. & Hungerbühler, K. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal.* **26**, 803-824 (2006).

- 77 Beko, G. *et al.* Children's Phthalate Intakes and Resultant Cumulative Exposures Estimated from Urine Compared with Estimates from Dust Ingestion, Inhalation and Dermal Absorption in Their Homes and Daycare Centers. *PLoS One* **8** (2013).
- 78 Bornehag, C. G. *et al.* Phthalates in indoor dust and their association with building characteristics. *Environ. Health Perspect.* **113** (2005).
- 79 Kolarik, B. *et al.* The concentrations of phthalates in settled dust in Bulgarian homes in relation to building characteristic and cleaning habits in the family. *Atmos. Environ.* **42**, 8553-8559 (2008).
- 80 Larsson, M. *et al.* PVC--as flooring material--and its association with incident asthma in a Swedish child cohort study. *Indoor Air* **20**, 494-501 (2010).
- 81 European Commission. *European Union Risk Assessment Report. bis(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP)* Vol. 80 (2008).
- 82 Seto, H. & Saito, I. Survey and Health Effects Caused by Chemicals in Indoor Air. *Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. Lab. P.H.*, 179-190 (2002).
- 83 European Commission. *European Union Risk Assessment Report. di-butyl phthalate* Vol. 29 (2004).
- 84 Oishi, S. & Hiraga, K. Testicular atrophy induced by phthalic acid monoesters: effects of zinc and testosterone concentrations. *Toxicology* **15**, 197-202 (1980).
- 85 European Council for Plasticisers and Intermediates. *DIBP Information Centre*, <<http://www.dibp-facts.com/index.asp?page=1>>
- 86 Liroy, P. J., Freeman, N. C. G. & Millette, J. R. Dust: A metric for use in residential and building exposure assessment and source characterization. *Environ. Health Perspect.* **110**, 969-983 (2002).
- 87 Asher, M. I. *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* **368**, 733-743 (2006).
- 88 U. S. EPA. *Child-Specific Exposure Factors Handbook* (2002).
- 89 Callesen, M. *et al.* Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children. *Int J Hyg Environ Health* (2013).
- 90 Gevao, B., Al-Ghadban, A. N., Bahloul, M., Uddin, S. & Zafar, J. Phthalates in indoor dust in Kuwait: implications for non-dietary human exposure. *Indoor Air* **23** (2013).
- 91 U. S. EPA. *Exposure Factors Handbook* (2011).

- 92 Hoppin, J. A., Ulmer, R. & London, S. J. Phthalate exposure and pulmonary function. *Environ. Health Perspect.* **112**, 571-574 (2004).
- 93 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. *DIMETHYL PHTHALATE (DMP) FACTSHEET* (2014).
- 94 European Chemicals Bureau. Institute for Health and Consumer Protection. *European Union Risk Assessment Report. dibutyl phthalate (DBP).* (2004).
- 95 Koch, H. M., Drexler, H. & Angerer, J. An estimation of the daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) and other phthalates in the general population. *Int J Hyg Environ Health* **206**, 77-83 (2003).
- 96 U. S. EPA. *Summary report of the technical workshop on issues associated with considering developmental changes in behavior and anatomy when assessing exposure to children.* (2002).
- 97 Han, Y. *et al.* Di-(2-ethylhexyl) phthalate adjuvantly induces imbalanced humoral immunity in ovalbumin-sensitized BALB/c mice ascribing to T follicular helper cells hyperfunction. *Toxicology* **324c**, 88-97 (2014).
- 98 Larsen, S. T., Lund, R. M., Nielsen, G. D., Thygesen, P. & Poulsen, O. M. Adjuvant effect of di-n-butyl-, di-n-octyl-, di-iso-nonyl- and di-iso-decyl phthalate in a subcutaneous injection model using BALB/c mice. *Pharmacol. Toxicol.* **91**, 264-272 (2002).
- 99 Larsen, S. T. *et al.* Adjuvant and immuno-suppressive effect of six monophthalates in a subcutaneous injection model with BALB/c mice. *Toxicology* **169**, 37-51 (2001).
- 100 Ait Bamai, Y. *et al.* Associations of phthalate concentrations in floor dust and multi-surface dust with the interior materials in Japanese dwellings. *Sci. Total Environ.* **468**, 147-157 (2014).
- 101 Ait Bamai, Y. *et al.* Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *Sci. Total Environ.* **485**, 153-163 (2014).
- 102 Abb, M., Heinrich, T., Sorkau, E. & Lorenz, W. Phthalates in house dust. *Environ Int.* **35**, 965-970 (2009).
- 103 Clausen, P. A. *et al.* Simultaneous extraction of di(2-ethylhexyl) phthalate and nonionic surfactants from house dust - Concentrations in floor dust from 15 Danish schools. *J. Chromatogr. A* **986**, 179-190 (2003).

- 104 Fromme, H. *et al.* Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin (Germany). *Indoor Air* **14**, 188-195 (2004).
- 105 Guo, Y. & Kannan, K. Comparative Assessment of Human Exposure to Phthalate Esters from House Dust in China and the United States. *Environmental Science & Technology* **45**, 3788-3794 (2011).
- 106 Kang, Y., Man, Y. B., Cheung, K. C. & Wong, M. H. Risk Assessment of Human Exposure to Bioaccessible Phthalate Esters via Indoor Dust around the Pearl River Delta. *Environ Sci Technol* **46** (2012).
- 107 Kubwabo, C. *et al.* Analysis of selected phthalates in Canadian indoor dust collected using household vacuum and standardized sampling techniques. *Indoor Air* **23**, 506-514 (2013).
- 108 Nagorka, R., Scheller, C. & Ullrich, D. Plasticizer in house dust. *Gefahrst. Reinhalt. Luft* **65**, 99-105 (2005).
- 109 Langer, S. *et al.* Phthalate and PAH concentrations in dust collected from Danish homes and daycare centers. *Atmos. Environ.* **44**, 2294-2301 (2010).
- 110 塩ビ工業・環境協会. 可塑剤の生産量に占めるフタル酸系の割合, <http://www.vec.gr.jp/anzen/anzen2_2.html> (2014).
- 111 可塑剤工業会. 可塑剤工業会資料. (可塑剤工業会, 2003).
- 112 U. S. EPA. *Preliminary Materials for the Integrated Risk Information System (IRIS) Toxicological Review of Diisononyl Phthalate (DINP) (CASRNs 28553-12-0, 68515-48-0, 71549-78-5, and 14103-61-8)*. (2014).
- 113 European Chemicals Agency. *Evaluation of New Scientific Evidence Concerning DINP and DIDP in Relation to Entry 52 of Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 (REACH)*. (2012).
- 114 National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. *DIISONONYL PHTHALATE (DINP) FACTSHEET*. (2014).
- 115 経済産業省. 化学工業統計年報. (2009).
- 116 European Commission. *European Union Risk Assessment Report. benzyl butyl phthalate (BBP)*. Vol. 76 (2007).