

Katakura ら<sup>12,13)</sup> の比較的少数の動物を用いて得られた次世代神経系に対する影響を否定することはできない。なお、スチレンの次世代影響については片倉・岸による総説<sup>16)</sup>があり、発達神経毒性や児の脳内伝達物質への影響に関する相当数の論文が紹介されている(著者らによる実験も含めて、形態異常<sup>9,17)</sup>、胚吸収<sup>9)</sup>、児の生存率や成長への影響<sup>10,11,13,20,21)</sup>、ドパミンやセロトニン系への影響<sup>10-13,19,20)</sup>、開眼・歯芽萌出・正向反射等発達指標への影響<sup>10,11,20)</sup>、活動性や学習への影響<sup>10,11,19,20)</sup>などが含まれている)。

ヒトでは、不妊や妊娠出産異常のリスク増加とスチレン曝露について、曝露濃度に対応したデータは得られておらず、またこれらの生殖への影響は交絡要因が非常に多く、ヒトでの影響は証拠が十分とはいえないが、動物実験においてはその次世代に対する影響が多くの実験により示されていることから、スチレンを生殖毒性第2群に分類する。

#### 許容濃度

日本産業衛生学会(1999年) 20 ppm (85 mg/m<sup>3</sup>) (末梢および中枢神経障害)

ACGIH (2005年) TWA 20 ppm, STEL 40 ppm

#### 文 献

- Hemminki K, Franssila E, Vaninio H. Spontaneous abortions among female chemical workers in Finland. *Int Arch Occup Environ Health* 1980; 45: 123-6.
- Lemasters GK, Samuels SJ, Morrison JA, Brooks SM. Reproductive outcomes of pregnant workers employed at 36 reinforced plastics companies. II. Lowered Birth Weight. *J Occup Med* 1989; 31: 115-20.
- McDonald AD, Lavoie J, Cote R, McDonald, JC. Spontaneous abortion in women employed in plastics manufacture. *Am J Ind Med* 1988; 14: 9-14.
- Harkonen H, Holmberg PC. Obstetric histories of women occupationally exposed to styrene. *Stand J Work Environ Health* 1982; 8: 74-7.
- Ahlborg G, Bjerkedal T, Egehaas J. Delivery outcome among women employed in the plastics industry in Sweden and Norway. *Am J Ind Med* 1987; 12: 507-17.
- Mutti A, Vescovi PP, Falzoi M, Arfini G, Valenti G, Franchini I. Neuroendocrine effects of styrene on occupationally exposed workers. *Scand J Work Environ Health*. 1984; 10: 225-8.
- Arfini G, Mutti A, Vescovi PP, et al. Impaired dopaminergic modulation of pituitary secretion in workers occupationally exposed to styrene: further evidence from PRL response to TRH stimulation. *J Occup Med* 1987; 29: 826-30.
- Kishi R, Katakura Y, Okui T, Ogawa H, Ikeda T, Miyake H. Placental transfer and tissue distribution of 14C-styrene: an autoradiographic study in mice. *Br J Ind Med* 1989; 46: 376-83.
- Kankaanpaa JTJ, Elovaara E, Hemminki K, Vainio H. The effects of maternally inhaled styrene on embryonal and fetal development in mice and Chinese hamsters. *Acta Pharmacol Toxicol* 1980; 47: 127-9.
- Kishi R, Katakura Y, Ikeda T, Chen BQ, Miyake H. Neurochemical effects in rats following gestational exposure to styrene. *Toxicol Lett* 1992; 63: 141-6.
- Kishi R, Chen BQ, Katakura Y, Ikeda T, Miyake H. Effect of prenatal exposure to styrene on the neurobehavioral development, activity, motor coordination, and learning behavior of rats. *Neurotoxicol Teratol* 1995; 17: 121-30.
- Katakura Y, Kishi R, Ikeda T, Miyake H. Effects of prenatal exposure to styrene on neurochemical levels in rat brain. *Toxicol Lett* 1999; 105: 239-49.
- Katakura Y, Kishi R, Ikeda T, Miyake H. Effects of prenatal styrene exposure on postnatal development and brain serotonin and catecholamine levels in rats. *Environ Res* 2001; 85: 41-7.
- Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, et al. Two generation reproduction study of styrene by inhalation in CrI-CD rats. *Birth Defects Res B* 2005; 74: 211-20.
- Cruzan G, Faber WD, Johnson KA, et al. Developmental neurotoxicity study of styrene by inhalation in CrI-CD rats. *Birth Defects Res B* 2005; 74: 221-32.
- 片倉洋子, 岸玲子. 実験的な神経行動発達研究の重要性—スチレン曝露による次世代影響を中心に—. *日衛誌 (Jpn.J.Hyg.)*, 2005; 60: 411-7.
- Vainio H, Hemminki K, Elovaara E. Toxicity of styrene and styrene oxide on chick embryos. *Toxicology*, 1978; 8: 319-25.
- Beliles RP, Butala JJ, Stack CR, Makris S. Chronic toxicity and three-generation reproduction study of styrene monomer in the drinking water of rats. *Fundam Appl Toxicol*. 1985; 5: 855-68.
- Zaidi NF, Agrawal AK, Srivastava SP, Seth PK. Effects of gestational and neonatal styrene exposure on dopamine receptors. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 1985; 7: 23-8.
- Khanna VK, Husain R, Hanig JP, Seth PK. Increased neurobehavioral toxicity of styrene in protein malnourished rat. *Neurotoxicol Teratol*, 1991; 13: 153-9.
- Stribastaba S, Seth PK, Srivastaba SP. Altered activity of hepatic mixed function oxidase, cytochrome P-450 and glutathione-S-transferase by styrene in rat fetal liver. *Drug Chem Toxicol*, 1992; 15: 233-44.

#### フタル酸ジ-2-エチルヘキシル



[CAS No: 117-81-7]

生殖毒性 第1群

フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) のヒトでの

生殖次世代影響に関して、曝露と流早産および在胎期間の短縮との関連や、曝露と血中テストステロン濃度の低下との関連については、複数の研究でほぼ一貫した結果が報告されている。また、職域では精子運動性の低下の報告がある。さらに、複数の前向き出生コホート研究からは児の神経行動発達への影響が報告されている。動物実験においては、精巣への影響についての報告が数多く存在する。

## 1. ヒトへの影響

### 1) 胎児への影響

Toft ら<sup>1)</sup> は、デンマークにおいて子どもを持つとするカップル（尿中フタル酸モノ-2-エチルヘキシル (MEHP) 濃度域  $2 \mu\text{g/l}$  未満 -  $84 \mu\text{g/l}$ ）の妊孕性を調べる前向きコホート研究において、妊娠前の最終月経の時期の尿中 DEHP 代謝物濃度と流産との関係を調べた。流産した妊婦では生児を得た妊婦に比べ尿中 MEHP 濃度が有意に高く、濃度が低い方から第3三分位の女性の流産オッズ比は、第1三分位を基準としたとき 2.87 (95%信頼区間 1.09-7.57) で、特に早期流産では第2三分位で 10.83、第3三分位値で 40.67 と量反応的に増加した。Ferguson らは米国の出生コホートで DEHP 曝露と早産についてのコホート内症例対照研究を行い、妊娠中の尿中 DEHP 代謝物濃度の上昇に伴い妊娠期間 37 週未満の早産のオッズ比が上昇すること<sup>2)</sup>、また、妊娠後期の初め頃の曝露のリスクが高いこと<sup>3)</sup>を報告した。この他の疫学研究においても、解析対象集団の選択基準を考慮すると、DEHP 曝露と在胎期間の短縮の有意な関連については概ね一貫する結果が報告されている<sup>4-7)</sup>。

### 2) 精液指標および性ホルモンへの影響

Huang ら<sup>8)</sup> は台湾のポリ塩化ビニルペレット製造工場 2カ所で、男性労働者 45 名の精液指標に関する横断研究を行った。DEHP 個人曝露濃度は中央値  $23.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (最小値 1.0- 最大値 110.6) であった。集団全体で解析すると曝露濃度の上昇にともなう精子運動率の低下、精子細胞あたりの DNA 変性量および DNA 断片化指数の上昇が有意 (それぞれ  $p=0.044$ ,  $0.015$ ,  $0.010$ ) であることを報告した。この集団に対照群 (尿中 MEHP, フタル酸モノ-2-エチル-5-ヒドロキシヘキシル (MEHHP), フタル酸モノ-2-エチル-5-オキシヘキシル (MEOHP) の幾何平均濃度各  $9.9 \mu\text{g/l}$ ,  $24.6 \mu\text{g/l}$ ,  $20.5 \mu\text{g/l}$ ) を設定した研究<sup>9)</sup> では、工場で直接 DEHP に接触する高濃度曝露群 (尿中 MEHP, MEHHP, MEOHP の幾何平均濃度各  $22.9 \mu\text{g/l}$ ,  $90.9 \mu\text{g/l}$ ,  $74.2 \mu\text{g/l}$ )、管理・販売・守衛業務従事者からなる低濃度曝露群 (尿中 MEHP, MEHHP, MEOHP の幾何平均濃度各  $10.5 \mu\text{g/l}$ ,  $34.6 \mu\text{g/l}$ ,  $23.3 \mu\text{g/l}$ ) において精子濃度が対照群に比べ有意に低く、また、精子運動率は高濃度曝露群で有意に

低かった。さらに、代謝物濃度の上昇にともなう精子運動率の有意な低下、MEHHP および MEOHP 濃度と精子からの活性酸素産生量および精子アポトーシスの有意な正の関連 (高濃度曝露群での有意な上昇) が確認された。職業曝露に関してはこの他に、中国のポリ塩化ビニルフローリング製造工場における Pan ら<sup>10)</sup> による横断調査の報告があり、曝露群における血中遊離テストステロン濃度の有意な低値および尿中 MEHP 濃度と遊離テストステロン濃度との有意な負の相関を報告しているが、この曝露群は DEHP (尿中 MEHP 幾何平均濃度  $565.7 \mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ ) にだけでなくフタル酸ジブチル (尿中フタル酸モノ-n-ブチル幾何平均濃度  $644.3 \mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$ ) にも曝露している。

非職域に関しては多くの調査報告がある。Specht ら<sup>11)</sup> は、グリーンランド、ポーランド、ウクライナの病院で妊産婦健診を病院で受けた妊婦の男性パートナー 589 名を対象に、MEHP の血中代謝物濃度 (中央値  $0.01 \text{ nM}$ ) と精液指標及び血中性ホルモン濃度との関係を調べた。その結果、MEHP 代謝物濃度と精液量、精子数との間に有意な負の関連を認め、MEHP 代謝物濃度と血中テストステロン濃度との間にも量反応的な負の関連が認められた。Jurewicz ら<sup>12)</sup> は、精液指標が基準値範囲内の不妊外来受診者 269 名 (尿中 MEHP の幾何平均濃度  $18.4 \mu\text{g/l}$ ) において、尿中 DEHP 代謝物濃度と精液指標または血漿中の性ホルモン濃度との関係を調べ、MEHP 濃度と運動精子率およびテストステロン濃度の減少との間に負の関連がみられることを報告した。一方、Joensen ら<sup>13)</sup> は、デンマークにおける健康な成人 881 名 (平均 19.5 歳) の調査結果に関して、尿中 MEHP 濃度と精液指標との間に有意な関連性はなかったが、血中テストステロン濃度および卵巣刺激ホルモン (FSH) 濃度との間には有意な負の関連があったと報告している。Han ら<sup>14)</sup> および Liu ら<sup>15)</sup> は、中国の一都市の一般生活者集団 232 名 (尿中 MEHP の幾何平均濃度  $4.30 \mu\text{g/l}$ ) および同じ市の不妊外来受診者 97 名 (尿中 MEHP の幾何平均濃度  $0.63 \mu\text{g/l}$ ) の解析をそれぞれ行い、ともに尿中 MEHP 濃度と精液指標との間に有意な関連は見られなかったと報告している。なお、Han らの研究<sup>14)</sup> では性ホルモンについても尿中 MEHP 濃度との関連がみられなかった。Mendiola ら<sup>16)</sup> は、妊孕性の確認された男性と不妊外来受診男性における調査のプール解析において、尿中 MEHP 濃度と血中遊離テストステロン濃度の負の関連を報告している。Sathyanarayana ら<sup>17)</sup> は妊婦の調査を行い、女兒を妊娠している妊婦で尿中 DEHP 代謝物濃度と血中テストステロン濃度との間の有意な負の関連を報告している。Araki ら<sup>18)</sup> は、妊婦の血中 MEHP 濃度が出生男児の臍帯血中のテストステロン/エストラジオール

比, プロゲステロン, インヒビン B, インスリン様因子 3 の濃度と有意な負の関連を示すことを報告した. また, Ferguson ら<sup>19)</sup> はメキシコの出生コホートにおいて, 8.1-14.4 歳の男児の尿中 MEHP 濃度と遊離テストステロン濃度との間の有意な負の関連を報告した. また, Watkins ら<sup>20)</sup> は女児において胎児期の母体尿中 MEHP 濃度上昇に伴う 8-13 歳児の血中デヒドロエピアンドロステロン硫酸濃度 (副腎皮質性思春期徴候) の有意な上昇と, 恥毛発達の有意なオッズ比の上昇を認めた. 男性において DEHP 曝露によるテストステロン低下の機序は, 精巣のライディッヒ細胞におけるステロイド合成の阻害と考えられることが, ヒト成人精巣の組織培養実験および樹立細胞による実験で示されている<sup>21)</sup>.

ヒトにおける抗アンドロゲン作用に関するその他のエンドポイントのうち, 妊娠中の曝露と出生児の肛門生殖突起間距離 (AGD) の短縮との関係については, 比較的一貫した結果が得られている. Swan ら<sup>22)</sup> と Suzuki ら<sup>23)</sup> は, 妊娠中の母親の尿中 DEHP 代謝物濃度と男子出生児の AGD との間に負の相関がみられたと報告し, また, Huang ら<sup>24)</sup> は, 男児では関連が確認できなかったが女児で羊水中の MEHP と AGD との間に負の相関を認めたと報告している. なお, Swan ら<sup>22)</sup> は尿中 MEHP 濃度とペニスの幅および精巣下降不全とも有意な負の関連を見いだしている.

### 3) その他のエンドポイント

上記の他に, 神経行動発達への曝露の影響が, 複数の前向き出生コホート研究の結果から示唆されている. 米国では Swan ら<sup>25)</sup> が母親の妊娠中の尿中 DEHP 代謝物増加と 3~6 歳の男児の男の子らしい遊びのスコア低下との間の有意な関連を, Yolton ら<sup>26)</sup> は妊娠 26 週の尿中代謝物濃度と生後 5 週齢時点での男児の各種反射異常頻度との正の関連を, Engel ら<sup>27)</sup> は母親の妊娠時の代謝物の合計濃度上昇と 5 日齢までの女の新生児における方向感覚及び注意力のスコアとの間の有意な負の関連を, 4~9 歳児では代謝物の合計と問題行動や実行機能の低下との関連<sup>28)</sup> を報告している. 韓国では, Kim ら<sup>29)</sup> が妊娠中の母親の尿中代謝物濃度と生後 6 か月における男児の精神発達指標との有意な負の関連を報告している. Polanska ら<sup>30)</sup> はポーランドの出生コホートにおいて, 胎児期の母体尿中 DEHP 代謝物量が生後 24 か月時点の児の Bayley スケール (運動機能) と負の関連を示すことを報告した. Tellez-Rojo ら<sup>31)</sup> はメキシコの出生コホートにおいて, 女児においてのみ胎児期の母体尿中 DEHP 代謝物量が生後 24-36 か月の精神発達指数との有意な負の関連を示すことを報告している.

## 2. 動物への影響

動物実験では DEHP の雄性生殖器影響について, ラッ

トあるいはマウスへの経口投与により精巣の重量減少, 精細管の組織変化, 精子形成の消失などを認める報告が多く存在する. ラットに 90 日間 0, 0.2, 1.0, 2.0% の DEHP を混餌投与した実験では, 0.2% (150 mg/kg/日) 以上の群で病理学的な精巣障害および下垂体の去勢細胞の出現が, また, 1.0% (750 mg/kg/日) 以上の群では精巣の相対重量の有意な低下が報告されている<sup>32)</sup>. 雄ラットに 0, 10, 100 mg/kg/日の DEHP を 21 日齢から 28, 70, 100 日間投与した場合, 70 日間投与後の 10, 100 mg/kg/日群ならびに 100 日間投与後の 100 mg/kg/日群で血清 LH とテストステロン濃度が上昇し, 100 日間投与の 10, 100 mg/kg/日群ともに精巣中ライディッヒ細胞数の増加とトリチウムチミジン取り込み増加が見られた. 若齢期に投与開始すると DEHP はライディッヒ細胞の過形成を促し, 血中の LH やテストステロン濃度とライディッヒ細胞中のアロマターゼ活性が上昇することが報告されている<sup>33)</sup>. 催奇形性に関する研究では, マウスに妊娠 0 日から 18 日まで 0, 0.05, 0.1, 0.2, 0.4, 1.0% 混餌投与したとき, 摂餌量や着床数には有意な変化がなかったが, 胎児死亡は量依存的に増加し, 0.2% (410 mg/kg/日) 以上の群で増加は有意であった. 外表奇形の発現頻度も量依存的に増加し, 0.2% 群で有意であった (0.4% 以上では生存胎児なし)<sup>34)</sup>. 交配 7 日前から 98 日間の同居期間を通じて雌雄のマウスに 0, 0.01, 0.1, 0.3% の DEHP を混餌投与した実験では, 0.1% (140 mg/kg/日) 以上の投与群で妊娠回数, 生存胎児数, 生児数が有意に減少した<sup>35)</sup>. ラットに妊娠 7 日から出産後 16 日まで 0, 3, 10, 30, 100, 300, 600, 900 mg/kg/日の DEHP を経口投与した実験では, 10 mg/kg/日以上以上の群で有意な雄児の AGD 短縮, 乳頭遺残数の増加, 肛門挙筋 / 球海綿体筋の重量減少がみられた<sup>36)</sup>. 胎児への影響に関して, MEHP がリガンドとなるペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\alpha$  (PPAR  $\alpha$ ) をヒト型に改変した雌雄のマウスに DEHP を 0, 0.01, 0.05, 0.1% を混餌投与して交配させた実験では, 0.05%, 0.1% 群 (それぞれ 55-64, 119-145 mg/kg 体重 / 日に相当) で胎児吸収が増加した<sup>37)</sup>.

DEHP の毒性には種差があると考えられている. サルの一種マーマセットに DEHP 0, 100, 500, 2,500 mg/kg/日を 13 週間強制経口投与した結果, 精巣重量, 病理所見, 精巣中の亜鉛濃度, 血中ホルモン濃度に影響は見られなかった. また, ペルオキシソームの増殖も見られなかった<sup>38)</sup>. マーマセットに DEHP 0, 100, 500, 2,500 mg/kg/日を 65 週間強制経口投与後, 臓器重量, 雄の性腺や二次生殖器の鏡検所見, ライディッヒ細胞, セルトリ細胞, 精原細胞の電子顕微鏡所見, 精子頭部数, 精巣の亜鉛濃度, グルタチオン濃度,  $3\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素などに影響は見られなかつ



た<sup>39)</sup>。一方、雌のマーマセットでは DEHP500, 2500 mg/kg/日の65週間強制投与により、52, 65週では血清17 $\beta$ -エストラジオールが上昇し、65週では卵巣、子宮重量が増加する<sup>40)</sup>。

### 3. 生殖毒性分類の提案について

以上のように、DEHPの生殖影響に関しては、複数のコホート研究において曝露と流産および次世代の神経行動発達との関係が示されるとともに、曝露に伴うテストステロン低下についてもほぼ一貫した結果が得られている。特に、ヒトにおける流産や在胎期間の短縮について、曝露との量反応関係が異なる研究グループから報告されていることは、無視することができない。実験動物についても明らかな生殖毒性が報告されていることから、本物質は生殖毒性第1群に相当すると判断する。

現行の許容濃度は、ヒトでの疫学調査結果と動物実験の結果とから求められている。すなわち、ヒトでは DEHP を含む平均フタレート濃度 0.7 mg/m<sup>3</sup> 以下の曝露で末梢神経系、呼吸器系の障害が認められていないこと、また、動物では、ラットの104週投与試験において成長抑制および肝・腎の重量増大をエンドポイントとした場合の最大無作用量 65 mg/kg/日（飼料中濃度 0.13%）、および、イヌの52週投与試験において肝・腎の病理的变化をエンドポイントとした場合の最大無作用量 60 mg/kg/日（0.06 ml/kg）より換算した吸入曝露濃度がそれぞれ 508 mg/m<sup>3</sup>、468 mg/m<sup>3</sup> に相当することが根拠となっている<sup>41)</sup>。これに対し、Huangら<sup>8)</sup>は個人曝露濃度が最大 110.6  $\mu$ g/m<sup>3</sup> の職域で精子への影響を見だし、また、近年の動物実験では複数のエンドポイントについて 10 mg/kg/日の投与量で有意な影響が観察されている<sup>33,36)</sup>。すなわち、現行の許容濃度設定の根拠となったものよりも低い曝露レベルで生殖毒性影響が認められていることから、生殖毒性予防を念頭におくべき職場で現行の許容濃度を用いることには注意が必要である。

#### 許容濃度

日本産業衛生学会：5 mg/m<sup>3</sup>（1995年度）

ACGIH: 5 mg/m<sup>3</sup>（2001年度）

DFG: 10 mg/m<sup>3</sup>

NIOSH: 5 mg/m<sup>3</sup>

#### 文 献

- 1) Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, et al. Association between pregnancy loss and urinary phthalate levels around the time of conception. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 458-63.
- 2) Ferguson KK, McElrath TF, Meeker JD. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 61-7.
- 3) Ferguson KK, McElrath TF, Ko YA, Mukherjee B, Meeker JD. Variability in urinary phthalate metabolite levels across pregnancy and sensitive windows of exposure for the risk of preterm birth. *Environ Int* 2014; 70: 118-24.
- 4) Latini G, De Felice C, Presta G et al. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1783-5.
- 5) Meeker JD, Hu H, Cantonwine DE, et al. Urinary phthalate metabolites in relation to preterm birth in Mexico city. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1587-92.
- 6) Whyatt RM, Adibi JJ, Calafat AM et al. Prenatal di-(2-ethylhexyl) phthalate exposure and length of gestation among an inner-city cohort. *Pediatrics* 2009; 124: e1213-20.
- 7) Huang Y, Li J, Garcia JM et al. Phthalate levels in cord blood are associated with preterm delivery and fetal growth parameters in Chinese women. *PLoS One* 2014; 9: e87430.
- 8) Huang LP, Lee CC, Hsu PC, Shih TS. The association between semen quality in workers and the concentration of di-(2-ethylhexyl) phthalate in polyvinyl chloride pellet plant air. *Fertil Steril* 2011; 96: 90-4.
- 9) Huang LP, Lee CC, Fan JP, Kuo PH, Shih TS, Hsu PC. Urinary metabolites of di-(2-ethylhexyl) phthalate relation to sperm motility, reactive oxygen species generation, and apoptosis in polyvinyl chloride workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2014; 87: 635-46.
- 10) Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M et al. Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1643-8.
- 11) Specht IO, Toft G, Hougaard KS, et al. Associations between serum phthalates and biomarkers of reproductive function in 589 adult men. *Environ Int* 2014; 66: 146-56.
- 12) Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, et al. Human urinary phthalate metabolites level and main semen parameters, sperm chromatin structure, sperm aneuploidy and reproductive hormones. *Reprod Toxicol* 2013; 42: 232-41.
- 13) Joensen UN, Frederiksen H, Jensen MB et al. Phthalate excretion pattern and testicular function: a study of 881 healthy Danish men. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1397-403.
- 14) Han X, Cui Z, Zhou N, et al. Urinary phthalate metabolites and male reproductive function parameters in Chongqing general population, China. *Int J Hyg Environ Health* 2014; 217: 271-8.
- 15) Liu L, Bao H, Liu F, Zhang J, Shen H. Phthalates exposure of Chinese reproductive age couples and

- its effect on male semen quality, a primary study. *Environ Int* 2012; 42: 78-83.
- 16) Mendiola J, Meeker JD, Jørgensen N et al. Urinary concentrations of di (2-ethylhexyl) phthalate metabolites and serum reproductive hormones: pooled analysis of fertile and infertile men. *J Androl* 2012; 33: 488-98.
  - 17) Sathyanarayana S, Barrett E, Butts S, Wang C, Swan SH. Phthalate exposure and reproductive hormone concentrations in pregnancy. *Reproduction* 2014; 147: 401-9.
  - 18) Araki A, Mitsui T, Miyashita C et al. Association between maternal exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormone levels in fetal blood: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *PLoS One* 2014; 9: e109039.
  - 19) Ferguson KK, Peterson KE, Lee JM, et al. Prenatal and peripubertal phthalates and bisphenol A in relation to sex hormones and puberty in boys. *Reprod Toxicol* 2014; 47: 70-6.
  - 20) Watkins DJ, Téllez-Rojo MM, Ferguson KK, et al. In utero and peripubertal exposure to phthalates and BPA in relation to female sexual maturation. *Environ Res* 2014; 134: 233-41.
  - 21) Desdoits-Lethimonier C, Albert O, Le Bizec B et al. Human testis steroidogenesis is inhibited by phthalates. *Hum Reprod* 2012; 27: 1451-9.
  - 22) Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 2008; 108: 177-84.
  - 23) Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y, Serizawa S, Shiraishi H. Foetal exposure to phthalate esters and anogenital distance in male newborns. *Int J Androl* 2012; 35: 236-44.
  - 24) Huang PC, Kuo PL, Chou YY, Lin SJ, Lee CC. Association between prenatal exposure to phthalates and the health of newborns. *Environ Int* 2009; 35: 14-20.
  - 25) Swan SH, Liu F, Hines M, et al., Weiss B. Prenatal phthalate exposure and reduced masculine play in boys. *Int J Androl* 2010; 33: 259-69.
  - 26) Yolton K, Xu Y, Strauss D, Altaye M, Calafat AM, Khoury J. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 558-66.
  - 27) Engel SM, Zhu C, Berkowitz GS, et al. Prenatal phthalate exposure and performance on the Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic birth cohort. *Neurotoxicology* 2009; 30: 522-8.
  - 28) Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 565-71.
  - 29) Kim Y, Ha EH, Kim EJ, et al. Prenatal exposure to phthalates and infant development at 6 months: prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1495-1500.
  - 30) Polanska K, Ligocka D, Sobala W, Hanke W. Phthalate exposure and child development: The Polish Mother and Child Cohort Study. *Early Hum Dev* 2014; 90: 477-85.
  - 31) Téllez-Rojo MM, Cantoral A, Cantonwine DE, et al. Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. *Sci Total Environ* 2013; 461-2: 386-90.
  - 32) Gangolli SD. Testicular effects of phthalate esters. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 77-84.
  - 33) Akingbemi BT, Ge R, Klinefelter GR, Zirkin BR, Hardy MP. Phthalate-induced Leydig cell hyperplasia is associated with multiple endocrine disturbances. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 775-80.
  - 34) Shiota K, Nishimura H. Teratogenicity of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and di-n-butyl phthalate (DBP) in mice. *Environ Health Perspect* 1982; 45: 65-70.
  - 35) Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 88: 255-69.
  - 36) Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, et al. Low-dose perinatal exposure to di (2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reprod Toxicol* 2010; 30: 313-21.
  - 37) Hayashi Y, Ito Y, Yamagishi N et al. Hepatic peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  may have an important role in the toxic effects of di (2-ethylhexyl) phthalate on offspring of mice. *Toxicology* 2011; 289: 1-10.
  - 38) Kurata Y, Kidachi F, Yokoyama M, Toyota N, Tsuchitani M, Katoh M. Subchronic toxicity of Di (2-ethylhexyl) phthalate in common marmosets: lack of hepatic peroxisome proliferation, testicular atrophy, or pancreatic acinar cell hyperplasia. *Toxicol Sci* 1998; 42: 49-56.
  - 39) Tomonari Y, Kurata Y, David RM, Gans G, Kawasuso T, Katoh M. Effect of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on genital organs from juvenile common marmosets: I. Morphological and biochemical investigation in 65-week toxicity study. *J Toxicol Environ Health A* 2006; 69: 1651-72.
  - 40) Mitsubishi-Chemical-Safety-Institute. Sixty-five week repeated oral dose toxicity study of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) in juvenile common marmosets. Ibaraki (Japan) : Mitsubishi Chemical Safety Institute; 2003.
  - 41) 許容濃度の暫定値 (1995) の提案理由 フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP). *産衛誌* 1995; 37: 292-4.