

平成11年度厚生科学研究費補助金  
生活安全総合研究事業

室内空気中の化学物質に関する調査研究

報 告 書

平成12年3月

平成11年度厚生科学研究費補助金  
生活安全総合研究事業

室内空気中の化学物質に関する調査研究

報 告 書

平成12年3月

## 平成11年度 室内空気中の化学物質に関する調査研究

(順不同, 敬称略)

主任研究者 安藤 正典 国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部 部長

分担研究者 鳥居 新平 愛知学泉大学家政学部 教授  
石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター センター長  
五十嵐良明 国立医薬品食品衛生研究所療品部 主任研究官  
原 邦夫 (財)労働科学研究所研究部 主任研究員  
池田 耕一 国立公衆衛生院建築衛生学 部長  
内山 巖雄 国立公衆衛生院労働衛生学 部長  
松村 年郎 国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部 室長

協力研究者 坂本 龍雄 名古屋大学医学部小児科  
鹿庭 正昭 国立医薬品食品衛生研究所療品部 室長  
鎌田 栄一 国立医薬品食品衛生研究所総合評価室 主任研究官  
宮田 幹夫 北里大学医学部眼科 教授  
難波 龍人 北里大学医学部 講師  
柳沢 幸雄 東京大学大学院工学部化学システム工学科 教授  
相澤 好治 北里大学医学部公衆衛生学 教授  
新津谷真人 北里大学医学部公衆衛生学  
遠乗 秀樹 北里大学医学部公衆衛生学  
土本 寛二 北里研究所病院 院長  
鈴木 幸雄 北里研究所病院アレルギー科  
吉野 博 東北大学大学院工学研究科 教授  
圓藤 陽子 関西医科大学公衆衛生学 講師  
坂部 貢 東海大学医学部 助教授  
野崎 淳夫 東北文化学園大学  
村山留美子 国立公衆衛生院労働衛生学部

# 目 次

総括研究報告書	1
分担研究報告書	
I. 室内空气中化学物質の免疫系に対する影響評価に関する基礎的研究	
1. 室内空气中のトルエン及びリポ多糖 (LPS) が 気道の自律神経系に及ぼす影響に関する基礎研究	26
2. ホルムアルデヒド暴露のアレルギー反応に対する影響に関する研究	31
II. 室内空气中化学物質が起因とされる疾病の臨床病理学的研究	43
1. 化学物質過敏症の臨床的プロフィールとその定量的方法	46
2. 化学物質過敏症と花粉症における化学物質の かかわりに関する動物実験学的研究	66
3. 化学物質過敏症候群患者の精神神経科学因子の診断・治療 ならびにこれら因子の他疾患との疫学的考察	72
4. 化学物質過敏症において惹起される化学物質の検討	77
5. 健康に関する問診における微量化学物質の拘わりの評価に関する研究	80
6. 化学物質過敏症における酸化ストレスの関与に関する研究	104
7. 大阪地区におけるシックハウス症候群と診断される 患者の疫学・臨床に関する研究	106
8. 環境ホルモンの生体に及ぼす影響、とくにプラスチック可塑剤の リンパ球に及ぼす免疫学的影響に関する研究	112
III. 室内空气中化学物質が起因とされる疾病と化学物質の関連性に関する研究	116
IV. 室内空气中の化学物質に関する研究	
1. オフィスビルにおける空気環境中化学物質の存在状況	126
2. 防蟻、防虫剤による室内化学物質汚染の現状と対策に関する調査研究	135
V. 室内空气中化学物質の測定方法に関する研究	189
VI. 公衆衛生学的立場から見た化学物質過敏症についての研究	202
VII. 結 論	225

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）  
（総括）研究報告書

室内空気中の化学物質に関する調査研究

主任研究者 安藤正典 国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部長

研究要旨

生活環境では健康増進や快適性を求めて多くの化学物質が生活製品に利用され、これら製品から放出されることによって室内空気中化学物質の濃度と種類が多くなってきている。その結果、これらの化学物質による暴露と疾病との関連性や室内空気中の化学物質に係わる安全性の問題について新聞等で連日のように取り上げられ、社会的に多くの関心を持たれている。厚生省では、室内空気中化学物質の存在状況について平成9,10年度全国調査を実施し、室内濃度が数種の化合物においてWHOガイドラインに比べて高い値を示す例がみられた。しかしながら、これら化学物質の存在とシックビル症候群や化学物質過敏症などの疾病との関連性は、臨床的にはその存在は確認されているものの、疾病と化学物質との関連性は不明確な状況である。このような状況から、化学物質からの安全性の確保と健康保持の立場から、室内空気中化学物質の実態を明らかにし、疾病との関連性を整理してその要因を取り除く手法の開発等を研究することは極めて重要である。本研究班ではこれらの疾病の特徴、存在実態、増悪要因、発症メカニズムなどの疾病の観点と室内空気中化学物質の状況把握によって化学物質による健康影響の全体像を探ることを目的として、6課題15項目について以下のように研究を実施した。

I. 室内空気中化学物質の免疫系に対する影響評価に関する基礎的研究では

- (1)室内空気中のトルエン及びリポ多糖（LPS）が気道の自律神経系に及ぼす影響に関する基礎研究では、トルエンは気道のC線維を刺激し、遊離したタキキニンによりNK1受容体を刺激して血漿漏出を引き起すことが明らかとなった。また、リポ多糖（LPS）の吸入は、それ自体で軽度の気道血管透過性亢進を惹起した。
- (2)ホルムアルデヒド暴露のアレルギー反応に対する影響に関する研究では、28日間連続暴露を行った結果、マウスへのHCHOの吸入暴露は、一般毒性を示さず、アレルギーの惹起反応を増悪させることはないものの、アレルゲンによる感作誘導については増強作用を示すことが示唆された。

II. 室内空気中化学物質が起因とされる疾病の臨床病理学的研究では

- (1)化学物質過敏症の臨床的プロフィールとその定量的方法
- (2)化学物質過敏症と花粉症における化学物質のかかわりに関する動物実験学的研究
- (3)化学物質過敏症候群患者の精神神経科学因子の診断・治療ならびにこれら因子の他

### 疾患との疫学的考察

- (4) 化学物質過敏症において惹起される化学物質の検討
- (5) 健康に関する問診における微量化学物質の拘わりの評価に関する研究
- (6) 化学物質過敏症における酸化ストレスの関与に関する研究
- (7) 大阪地区におけるシックハウス症候群と診断される患者の疫学・臨床に関する研究
- (8) 環境ホルモンの生体に及ぼす影響、とくにプラスチック可塑剤のリンパ球に及ぼす免疫学的影響に関する研究について検討し、化学物質過敏症に対する研究が一段と強化、拡大して横断的研究体制での推進がなされた。

Ⅲ. 室内空気中化学物質が起因とされる疾病と化学物質の関連性に関する研究では、室内空気中化学物質が起因とされる疾患と化学物質の関連性に関する研究を実施し、室内空気中化学物質と疾病との拘わりあるいは血液中濃度について検討し、現在そのデータの解析中である。

### Ⅳ. 室内空気中の化学物質に関する研究では

- (1) オフィスビルにおける空気環境中化学物質の存在状況では、1) VOCs 捕集に用いられる固体捕集剤の捕集率・脱着率の比較検討、2) 一つの新築ビルでの発生源推定方法の検討、3) 携帯型のVOCs測定器の現場適用の予備的検討を行った。
- (2) 防蟻、防虫剤による室内化学物質汚染の現状と対策に関する調査研究では、住宅において防蟻・防虫剤由来の室内有機リン系化学物質濃度の実態を明らかにした。

Ⅴ. 室内空気中化学物質の測定方法に関する研究では、ホルムアルデヒドのサンプリング方法と分析方法について基礎情報を検討し、標準測定方法の確立を可能にした。

Ⅵ. 公衆衛生学的立場から見た化学物質過敏症についての研究では、化学物質過敏症の訴えに対して、全国の消費生活センターや保健所等では適切な対応が取られているとは言いがたかった。化学物質過敏症患者は、症状の発現から適切な診断あるいは対応が取られるまでには多くの時間を要していることが判明した。さらに全国の無作為に抽出した4,000人への面接調査により、化学物質過敏症様症状の出現頻度の全国調査を実施し、現在解析中である。

分担研究者	安藤 正典	国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部	部長
	鳥居 新平	愛知学泉大学家政学部	教授
	五十嵐良明	国立医薬品食品衛生研究所療品部	主任研究官
	石川 哲	北里研究所病院臨床環境医学センター	センター長
	松村 年郎	国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部第一室	室長
	原 邦夫	(財)労働科学研究所	主任研究員
	池田 耕一	国立公衆衛生院建築衛生学部	部長
	内山 巖雄	国立公衆衛生院労働衛生学部	部長

協力研究者	坂本 龍雄	名古屋大学医学部小児科
	鹿庭 正昭	国立医薬品食品衛生研究所療品部 室長
	鎌田 栄一	国立医薬品食品衛生研究所総合評価室 主任研究官
	宮田 幹夫	北里大学医学部眼科学 教授
	相澤 好治	北里大学医学部公衆衛生学 教授
	新津谷真人	北里大学医学部公衆衛生学
	遠乗 秀樹	北里大学医学部公衆衛生学
	土本 寛二	北里研究所病院 院長
	鈴木 幸雄	北里研究所病院アレルギー科
	柳沢 幸雄	東京大学大学院新領域創成科学研究科環境学 教授
	吉野 博	東北大学大学院工学研究科 教授
	圓藤 陽子	関西医科大学公衆衛生学 講師
	坂部 貢	東海大学医学部 助教授
	野崎 淳夫	東北文化学園大学
	村山留美子	国立公衆衛生院労働衛生学部

## 1. 室内空气中化学物質の免疫系に対する影響評価に関する基礎的研究

### (1) 室内空气中のトルエン及びリポ多糖 (LPS) が気道の自律神経系に及ぼす影響に関する基礎研究

#### 1) トルエン単回吸入はラットの気道の血管透過性亢進を引き起こすか

##### A. 研究目的

トルエンは住宅建材の塗料溶剤等に用いられており、新築住宅の室内空气中のみならず、微量ではあっても室内空气中に広範に検出される揮発性有機化合物である。

今回、トルエン曝露によるヒトの気道自律神経系への影響を解明する第一歩として、ラットをトルエン単回曝露によって惹起される気道反応に自律神経系(今回はC線維由来神経ペプチドを検討対象とした)がどのように関与しているかを検討した。

##### B. 研究方法

Wistar 雄性ラット(8週齢)を6群(n=5)に分け、ペントバルビタール(50mg/kg i.p.)で全身麻酔し、気管カニューラを挿入後、人工換気を行った(1回換気量 8ml/kg、90分)。エバンスブルー静注(20mg/kg)3分後に、トルエンガスを10分間吸入させた。10分後に人工換気を中止し、血中のエバンスブルーを除去する目的で体・肺循環を生食を用いて灌流し、下部気管及び主気管支を摘出した。下部気管、主気管支の組織中に漏出したエバンスブルー量の測定は、ホルムアミド1mlで組織中のエバンスブルーを抽出し、620nmの吸光度より算出した。5種類の濃度のトルエンガスをパーミエーター(GAS TEC社)を用いて発生させた。条件は、低濃度のものより dilution tube D-10(流量1・/分、50℃)、D-20(1・/分、50℃)、D-30(1・/分、50℃)、D-30(短)(1・/分、50℃)、

D-30(短) (0.3・/分、50℃)とした。トルエン濃度の理論値はそれぞれ18ppm、30ppm、50ppm、135ppm、450ppmである。なお、陰性コントロール群にはパーミエーターを循環した室内大気を10分間吸入させた。

### C. 研究結果

組織中へのエバンスブルーの漏出量はエバンスブルー量 (ng) / 湿重量 (mg) で表した。気管壁へのエバンスブルーの漏出量は室内大気、18ppm、30ppm、50ppm、135ppm、450ppmのトルエンの順に53.9 (S.E.M 3.0) ng/mg、67.3 (6.8) ng/mg、74.1 (1.9) ng/mg、105.4 (4.5) ng/mg、127.9 (8.2) ng/mg、112.8 (8.8) ng/mgであった。主気管支では45.4 (3.3) ng/mg、63.0 (6.8) ng/mg、69.3 (2.1) ng/mg、81.3 (5.6) ng/mg、90.4 (6.5) ng/mg、87.0 (4.2) ng/mgであった。Bonferroni/Dunnテストによると、トルエンは気管では50ppm、主気管支では18ppmから有意な血漿漏出を引き起した。また、135ppm吸入時に最大の血漿漏出を惹起し、450ppmではむしろ漏出量は低下した。

### D. 考察

トルエンは10分間の単回曝露で、労働環境における許容濃度(50ppm)またはそれ以下でも有意な血漿漏出を惹起した。ホルムアルデヒドと比較すると、血漿漏出量やその反応閾値に関して、その気道反応性は低かった。これはホルムアルデヒドが水溶性のため、気道内にほとんど吸収・吸着されるが、トルエンはそうでないことによる可能性が考えられる。

## 2) トルエン曝露による気道血管透過性亢進はホルムアルデヒドと同様にタキキニンNK1受容体を介して引き起されるか

### A. 研究目的

昨年、リポ多糖(LPS)曝露はサブスタンスPによる気道血管透過性亢進を増強するが、C線維からのタキキニンの遊離を抑制するためか、ホルムアルデヒド、カプサイシン等の知覚神経刺激物質による気道反応を増強しないことを動物モデルを用いて示した。今回、このようなLPSの神経原性炎症に及ぼす効果の機序を解明するためにまず、トルエン曝露による気道血管透過性亢進はホルムアルデヒドと同様にタキキニンNK1受容体を介して引き起されるかについて研究を行った。

### B. 研究方法

Wistar雄性ラット(8週齢)を4群(n=5)に分け、前述の如く処置して人工換気を行った。タキキニンNK1受容体拮抗剤CP99,994 2mg/kg、5mg/kg、またはその溶解液である生食を静注し、2分後にエバンスブルーを静注した。3分後に135ppmトルエンを10分間吸入させ、やはり前述のように処理して気管、主気管支の組織中に漏出したエバンスブルー量を測定した。なお、陰性コントロール群には生食で前処置し、パーミエーターを循環させた室内大気を10分間吸入させた。

### C. 研究結果



CP99,994 及び生食で静注しても気道内圧、平均動脈圧ともに有意な変動を示さなかった。CP99,994 は用量依存的に気管及び主気管支組織中のエバンスブルー量を減少させた。5mg/kg の CP99,994 で前処置をした場合、気管及び気管支組織中のエバンスブルー量は陰性コントロールと有意差を認めなかった。

#### D. 考察

トルエン単回曝露による気管及び主気管支の血漿漏出は、ホルムアルデヒドの場合と同様、タキキニン NK1 受容体を介して引き起されることが証明された。トルエンガスが気道知覚神経 (C 線維) 末端を刺激し、その結果、遊離されたタキキニンが NK1 受容体を刺激すると推測される。

### 3) トルエン曝露による神経原性の気道血管透過性亢進は、気道の neutral endopeptidase (NEP) 活性を阻害することにより増強するか

#### A. 研究目的

トルエン曝露による神経原性の気道血管透過性亢進は、気道の neutral endopeptidase (NEP) 活性を阻害することにより増強するかについて検討した。

#### B. 研究方法

Wistar 雄性ラット (8 週齢) を 2 群 (n=5) に分け、前述の如く処置して人工換気を行った。生食、または NEP 阻害剤ホスホラミドン 1mM のエアロゾールをネブライザーを用いて 1 分間吸入させた。2 分後にエバンスブルーを静注し、その 3 分後に 145ppm トルエンを 10 分間吸入させた。同様に処置し、気管、主気管支の組織中のエバンスブルー量を測定した。

#### C. 研究結果

生食及びホスホラミドン吸入はトルエン吸入直前の気道内圧、平均動脈圧に影響を及ぼさなかった。ホスホラミドン吸入群では気管、主気管支組織中に、それぞれ 131.4 (8.8) ng/mg、111.2 (6.1) ng/mg のエバンスブルーが漏出した。一方、生食吸入群では 99.2 (3.4) ng/mg、83.5 (4.4) ng/mg であり、ホスホラミドンは気管、主気管支の双方において有意にトルエン吸入による血漿漏出を増強した。

#### D. 考察

NEP 活性を阻害することにより、タキキニンによる NK1 受容体刺激が増強することは十分に予想できることであり、本研究もそれを支持する結果となった。また、NEP 活性を強力に阻害する作用をトルエンは有していないことも明らかとなった。気管支喘息の基本病態として、下気道への好酸球・リンパ球浸潤と広範な上皮剥離があげられる。NEP は気道上皮に密に分布していることから、喘息患者の気道上皮の NEP 活性は相対的に阻害された状態にあると考えられている。すなわち、トルエンは健常気道よりも喘息気道に対して強く神経原性炎症を惹起するものと思われる。

#### 4) LPS 吸入曝露はサブスタンス P 及びホルムアルデヒドによる気道血管透過性亢進を増強するか—反応時間による作用の変化について

##### A. 研究目的

LPS 吸入曝露がサブスタンス P 及びホルムアルデヒドによる気道血管透過性亢進を増強するかを反応時間による作用の変化を用いて調査した。

##### B. 研究方法

Wistar 雄性ラット (8 週齢) を 8 群 (n=5) に分け、生食または LPS (E. coli055; B5, 0.5mg/ml, 30 分間) を吸入させた。12 時間後、36 時間後にペントバルビタール (80mg/kg i.p.) で全身麻酔し、気管カニューラ挿入後、人工換気を行った (1 回換気量 8mg/kg, 90 分)。エバンスブルー静注 (20mg/kg) 2 分後、サブスタンス P 静注 (5n mol/kg) またはホルムアルデヒド吸入 (5ppm, 10 分間) を行った。10 分間反応させ、前述の如く気管、主気管支を摘出して、組織中に漏出したエバンスブルー量を測定した。なお、無処置でサブスタンス P、またはホルムアルデヒドを投与した群を陽性コントロールとし、無処置で生食を静注、またはパーミエーターを循環した室内空気を吸入した群を陰性コントロールとした。

##### C. 研究結果

サブスタンス P は、LPS 吸入 12 時間後、36 時間後のラット気管/主気管支に 96.8/95.8ng/mg、95.5/98.0ng/ml のエバンスブルーの漏出を引き起こした。陽性コントロールは 60.4/66.3ng/mg であり、LPS 吸入は 12 時間後、360 時間後とも気道組織中へのサブスタンス P 静注による血漿漏出を有意に増強した。ホルムアルデヒドは、LPS 吸入 12 時間後、36 時間後のラット気管/主気管支に 187.8/169.5ng/mg、116.2/120.9ng/mg のエバンスブルーの漏出を引き起こした。陽性コントロールは 108.5/108.3ng/mg であり、LPS 吸入は 12 時間後にはホルムアルデヒド吸入による気道組織中への血漿漏出を有意に増強するが、36 時間後にはこの効果を認めなかった。

#### 5) LPS 吸入がラット気道に血管透過性亢進を惹起するか

##### A. 研究目的

LPS 吸入がラット気道に血管透過性亢進を惹起するかについて調べた。

##### B. 研究方法

Wistar 雄性ラット (8 週齢) を 4 群 (n=5-6) に分け、直後、12 時間後、36 時間後に無麻酔下でエバンスブルー (20mg/kg) を尾静脈より静注した。それぞれ 3 時間後にペントバルビタール (80mg/kg i.p.) で全身麻酔し、生食で体・肺循環を灌流した。気管カニューラを挿入後、3ml の生食で 3 回気道内腔を洗浄して BALF を採取し、前述と同様、気管、主気管支を摘出した。エバンスブルー量は、気管、主気管支組織中のものは前述の方法に従い、また、BALF 中のものは、BALF の遠心後の上清の 620nm での吸光度より算出した。

## C. 研究結果

LPS 吸入は、気管、主気管支、BALF のいずれにおいても、直後から 3 時間の期間に軽度ではあるが有意な血漿漏出を引き起した。気管では 45.9ng/mg (陰性コントロール値 20.3ng/mg)、主気管支では 50.2ng/ml (17.0ng/mg)、BALF では 499.6ng/ml (147.2ng/ml) であった。しかし、それ以降は陰性コントロールと有意差を認めなかった。CP-999, 94 を LPS 吸入前に投与すると、気管、主気管支への血漿漏出は部分的ではあるが有意に抑制された。

## D. 考察

LPS 吸入単独でも気道組織及び気道内腔にわずかの血漿漏出を惹起するが、この機序に内因性タキキニンによる NK1 受容体刺激が含まれることが示された。

## F. 研究発表

- ①トルエンに関する研究は本年のアレルギー学会総会で発表予定。
- ②LPS に関する研究は 1999 年のアレルギー学会総会 (広島) で発表。

## (2) ホルムアルデヒド暴露のアレルギー反応に対する影響に関する研究

### A. 研究目的

一般的家庭内環境で検出される HCHO とパラジクロロベンゼンを例にとり、それらの単独または複合による実験動物への作用を検討している。本年度は、昨年度開発した HCHO 発生暴露装置を用いて、マウスの 4 週間吸入試験を実施し、一般毒性とアレルギー一症状の変化について検討した。

### B. 研究方法

試薬:アレルギーとして trimellitic anhydride (TMA)、dinitrochlorobenzene (DNCB) を用いた。

動物: BALB/c AnCrJ 系マウス (日本チャールス・リバー) を 5 週齢で購入し、1 週間の馴化飼育後、実験に供した。これらの動物を雌雄各 3 群 (試験ごとに 1 群 3~6 匹) に分け、ステンレス製金網ケージに各々 3 匹ずつ収容し、チャンバー内で飼育を行った。HCHO 混合空気は毎日 6 時間、28 日間連続暴露した。

HCHO 吸入暴露装置: 昨年開発した装置を用いた。<sup>2)</sup> 装置は、HCHO 混合空気発生装置と実験動物を収容し暴露するチャンバーから構成され、一定濃度で HCHO をチャンバー内に導入した。

HCHO 濃度の測定: Grosjean らの方法<sup>3)</sup>を用いた。チャンバー内の空気 2 L を積算流量計付きポンプ (アイデック製、2T-FT 型) を用いて市販 DNPH カートリッジ (Waters 社製 XpoSURE) に補集し、DNPH-HCHO 誘導体をアセトニトリル 10 ml で溶出した。この溶出液 20  $\mu$ l を HPLC に注入して分析した。

一般毒性試験: HCHO の暴露濃度として、Kamata ら<sup>2)</sup>が行ったラットの 28 ヶ月間吸入慢性毒性試験の中間濃度 2 ppm を高濃度群 (H 群) とし、その 1/10 を低濃度群 (L 群)

とした。対照群は HEPA フィルターを通過した空気を暴露した。マウスは各群、雌雄各 6 匹ずつとした。28 日間連続暴露期間中、一般状態及び死亡動物の有無を連日観察し、体重及び摂餌量の測定を週 1 回行った。暴露終了後、一晚絶食させた後、エーテル麻醉下に、心臓から 5%EDTA 入りディスポーザブル注射筒を用いて約 1 ml 採血した。血液学的検査は、多項目自動血球計数装置(東亜医用電子 Sysmex M-2000 型)を、血清生化学的検査は血液自動分析装置(日立製作所 7150 型)を用いて測定した。採血終了した動物は剖検した後、肝臓、腎臓、脾臓、精巣、顎下腺及び胸腺を摘出し、直ちにその湿重量を測定した。

Local lymph node assay (LLNA)<sup>4)</sup>、耳腫脹試験<sup>5)</sup>、DNCB 惹起反応、IgE アッセイ<sup>6)</sup> については昨年と同様の方法によって行った。

統計学的処理方法：体重、血液学的検査、血清生化学的検査、臓器重量の成績については Dunnett の方法で、耳腫脹反応及び IgE 値については、t 検定で有意差検定を行った。

### C. 研究結果

#### ①HCHO濃度

L群はHCHO理論濃度0.2 ppmに対し実測濃度 $0.1 \pm 0.03$  ppm、H群は2.0 ppmに対し $1.44 \pm 0.27$  ppmであった。

#### ②一般毒性試験

体重及び摂餌量については、雄雌とも HCHO 群と対照群は同等の変化であった。

血液学的検査では、雌の MCV に有意な減少が見られた。また、雄の WBC に増加傾向が観察された。

血清生化学的検査では、雌 H 群の GLU に有意な増加、雄 L 群の TG に有意な減少が見られた。

臓器重量に関しては、雌 L 群の肝臓と脾臓の実重量に有意な減少が見られた。

#### ③アレルギー反応に対する効果

HCHO を吸入暴露したマウスに対して LLNA 法に従って DNCB または TMA を塗布し、耳介 LNC 増殖反応を測定した。A00 だけを塗布した場合、<sup>3</sup>HTdR 取り込み量は HCHO をいずれの濃度で暴露しても変化しなかった。DNCB による LNC 増殖反応は、暴露 HCHO 濃度が高いほど高くなった。TMA による反応も HCHO 暴露すると著しく増強され、その値は L 群の方がより高かった。

MEST 法を用いて、HCHO 吸入暴露によって HCHO に対する感作が成立するかどうか確かめた。HCHO 連続暴露終了後、ホルマリン溶液を耳に塗布したが、耳の腫脹反応は認められず、HCHO には感作しないことがわかった。次に、DNCB の惹起反応に対する HCHO の吸入暴露の効果を調べた。吸入終了後から DNCB を腹部に 2 回塗布して感作を行い、14 日目に惹起を行った。1 回目の惹起では平均値で見ると、HCHO 暴露でわずかに増加傾向が認められるものの有意な差はなかった。再惹起でも同様に差は認めなかった。

HCHO を暴露させたマウスの総 IgE 抗体価は対照群と差はなかった。よって、HCHO による抗体産生はなく、I 型アレルギーの誘導はなかった。次に、TMA による血清 IgE 抗体産生に対する HCHO 吸入暴露の効果について調べた。HCHO 暴露後、TMA で処理したマウスの血清 IgE 抗体価は対照群と差はなく、HCHO 吸入暴露による IgE 抗体産生の増強は認められなかった。

#### D. 考察

HCHO の吸入試験は、大気中に HCHO が一定濃度で存在するように条件を設定する必要があり、これについては昨年度検討した。本年度は、この装置を用いて吸入暴露した。HCHO の発生源としてホルマリン溶液を用いているが、これには HCHO 以外にメタノールが含まれる。しかし、以前行ったホルマリン慢性吸入毒性試験を行った場合に何の毒性学的影響もなかったことから、<sup>2)</sup> 今回の結果にメタノールの効果はないと考えられる。HCHO 濃度は理論濃度に対して、動物飼育下での実測値は L、H 群とも低い値を示した。動物がいない状態ではほぼ理論値に近づくことから、動物への吸着などの影響が考えられるが、詳細な原因については不明である。

体重、臓器重量、血液学的検査及び血清生化学的検査において、有意差が HCHO 暴露 L 群及び H 群に散見されたが、用量依存性がないことから、HCHO 暴露による一般毒性に関わる項目に対して影響はないと考えられた。

本条件での吸入暴露では HCHO に対しての IV 型アレルギーは成立しなかった。また、HCHO 暴露による IgE 抗体の産生も認めなかった。HCHO は皮膚アレルギーを起こすことが知られているが、気管支興奮などの I 型アレルギーの誘導はないと考えられている。

7-10)

次に、他の化学物質へのアレルギー反応に対する HCHO 暴露の効果を調べた。感作性物質として IgE 抗体が産生される I 型アレルギーを起こす TMA 及び細胞性免疫の関与する IV 型アレルギーを起こす DNCB を用いた。LLNA 法による TMA による LNC 増殖反応は、HCHO 暴露群の方が対照群よりも著しく高かった。また、DNCB による LNC 反応も HCHO 暴露で増加した。HCHO の吸入暴露は感作誘導を増強することがわかった。Yoshida らは、B6C3F1 マウスに対し 500 ppb の HCHO を 6 週間にわたって吸入暴露させた結果、TMA による LNC 増殖は増加するが、oxazolone に対する反応はほぼ一定であったと同様な報告をしている。<sup>11)</sup>

マウスに HCHO を吸入暴露させて前処理した場合、oxazolone による感作誘発段階ではむしろ抑制的に作用したとの報告がある。<sup>12)</sup> Tarkowski と Gorski は ovalbumin で感作したマウスの IgE 価は HCHO 暴露で増加すると報告している。<sup>13)</sup> 今回の実験では、血清 IgE 抗体価及び耳腫脹反応には著しい変化はなかった。2 つの試験ともかなりバラツキがあり、明確な差が出にくい状況ではあるが、アレルギーの惹起段階の反応には HCHO 吸入は影響しないと考えられた。

CD4+ T helper (Th) 細胞は Th1 と Th2 の 2 つのグループに分けられ、これらは I 型と

IV型アレルギーの発症、反応性に関与する。<sup>14)</sup> これらの細胞から産生されるサイトカイン動態は免疫反応の変化のメカニズムを知る上で重要である。また、室内空気にはHCHO以外にも多種なものが検出されることから、その複合的な作用も考慮する必要がある。来年度は、HCHOとパラジクロロベンゼンの複合暴露による効果及びサイトカインの産生能について検討する予定である

#### E. 結論

HCHOの28日間連続吸入暴露による一般毒性とアレルギー反応性に対する効果について、BALB/c系マウスを用いて検討した。マウスの体重及び摂餌量は暴露群と対照群とに差は見られなかった。臓器重量、血液学的検査及び血清生化学的検査では、HCHO暴露による変化は観察されなかった。吸入暴露に伴うHCHOに対しての感作の成立はなかった。TMAによって誘導される血清IgE抗体価及びDNCBの惹起による耳腫脹反応は、HCHO暴露で著しい変化はなかった。一方、感作誘導期のTMA及びDNCBによる耳介LNC増殖活性はHCHO暴露により増強された。したがって、HCHOの吸入暴露は、一般毒性を示さず、アレルギーの惹起反応を増悪させることはないものの、アレルゲンによる感作誘導については増強作用を示すことが示唆された。

#### F. 研究発表

- 1) 五十嵐良明、鹿庭正昭、中村晃忠：マウスにおけるホルムアルデヒドの経皮暴露が化学物質に対するアレルギー反応に及ぼす影響。第26回日本トキシコロジー学会学術年会（1999.7）。
- 2) 五十嵐良明、鹿庭正昭、中村晃忠：マウスにおけるホルムアルデヒドの連続塗布が免疫応答に与える影響。第36回全国衛生化学技術協議会年会（1999.11）。
- 3) 五十嵐良明、鹿庭正昭、中村晃忠：マウスにおけるホルムアルデヒドの経皮暴露塗布が化学物質アレルギーの反応性に及ぼす影響。日本薬学会第120年会（2000.3）。

## II. 室内空气中化学物質が起因とされる疾病の臨床病理学的研究

### A. 研究目的

平成11年度は北里研究所病院臨床環境センターのみでなく、を含め「化学物質過敏症」「シックハウス症候群」に臨床と基礎的面から取り組んでいる全国の7名の研究者との研究協力の下で化学物質過敏症及びこれに関連した疾病について研究を遂行した。

### B. 研究方法

本年度は、1)化学物質過敏症の臨床的プロフィールとその定量的方法、2)化学物質過敏症と花粉症における化学物質のかかわりに関する動物実験学的研究、3)化学物質過敏症候群患者の精神神経科学因子の診断・治療ならびにこれら因子の他患者との疫学的考察、4)化学物質過敏症において惹起される化学物質の検討、5)健康に関する問診における微量化学物質の拘わりの評価に関する研究、6)化学物質過敏症における酸化ストレスの関与に関する研究、7)大阪地区におけるシックハウス症候群と診断される患者の疫学・臨

床に関する研究、8)環境ホルモンの生体に及ぼす影響、とくにプラスチック可逆剤のリンパ球に及ぼす免疫学的影響について臨床及び基礎的研究の観点から実施した。

### C. 研究結果

#### 1) 化学物質過敏症の臨床的プロフィールとその定量的方法

1998-1999年に診察したMCSと診断した患者群の臨床的プロフィール、とくに症状、他覚的検査所見、自律神経の異常の存在とその確認方法、さらにはmotorfunctionの異常の存在とその確認のための定量的方法について検討した結果を報告した。

#### 2) 化学物質過敏症と花粉症における化学物質のかかわりに関する動物実験学的研究

化学物質過敏症とアレルギーとの関係をスギ花粉プラスアルファ（化学物質）という重要な見地から花粉モルモットにホルムアルデヒドならびに有機燐殺虫剤であるトリクロロフォン微量投与にて研究を行い、極微量接触でも明らかに結膜血管のアレルギー反応を悪化させる点について報告した。さらに患者治療の上でも必要なクリーンルームで動物を飼育すると花粉症の増悪因子と考えられる化学物質に対して抵抗力が強くなることが明らかにされた。患者治療とも関係する報告である。

#### 3) 化学物質過敏症候群患者の精神神経科学因子の診断・治療ならびにこれら因子の他疾患との疫学的考察

本研究は化学物質過敏症候群患者の不安・抑うつを中心に行った。眼科通院中の患者を対象群において比較したところ、化学物質過敏症候群患者は対象群に比べ、不安、抑うつともに強いことが認められた。不安検査問やSDSと他の質問紙間での相関も高く、化学物質過敏症候群患者では、不安と抑うつが関連して惹起されている可能性が示唆された。再診群は初診群に比べ、不安・抑うつともに有意に低く、化学物質過敏症候群患者の通院を継続させることにより、精神症状の改善に一定の効果が期待できると考えられた。

#### 4) 化学物質過敏症において惹起される化学物質の検討

active sampling法とpassive sampling法を併用することによって、化学物質過敏症患者に過敏症状を惹起させる化学物質の同定と定量を行う方法を開発した。開発した方法を用いて実測を行った結果、過敏症患者は非常に低濃度のアルデヒド類への暴露で症状を惹起することが分かった。

#### 5) 健康に関する問診における微量化学物質の拘わりの評価に関する研究

Millerらの研究を基に石川らが作成した「微量化学物質による健康に関する問診票」を用いて、大学学生及び専門学校生とを対象としたアンケート調査を実施し、Millerらの調査結果と比較した。その結果、わが国におけるコントロールとしての集団の健康状態を把握することができた。次に、微量化学物質による障害患者の居住する住宅5件を対象として室内空気質を詳細に測定すると共に問診票を用いたアンケート調査を実施した。その結果、化学物質による汚染の程度は大きくばらついていること、WHOの許容値以下でも症状が現れることなどが明らかとなった。

#### 6) 化学物質過敏症における酸化ストレスの関与に関する研究

化学物質過敏症は室内空気中の化学物質による酸化ストレスの一つである。自律神経障害、神経障害、末梢神経障害などの神経障害以外に気道障害、消化器障害、循環障害、免疫障害などの広範な全身的症状が知られており、化学物質過敏症の発症原因として何らかの免疫学的機序の関与が強く示唆される。そこで化学物質過敏症の原因を解明する基礎的研究として、環境因子の一つである酸素の血管内皮への影響を検討した。その結果、高濃度の酸素により接着分子であるICAM-1発現が増加し、これは抗炎症薬であるステロイドにより抑制された。以上より酸化ストレスに対する治療の一つとして、ステロイド薬の可能性が示唆された。

#### 7) 大阪地区におけるシックハウス症候群と診断される患者の疫学・臨床に関する研究

大阪地区におけるシックハウス症候群と診断される患者の疫学・臨床に関する研究をホルムアルデヒド、ダニ等との関連性を検討した。現在の段階では、ダニ等の増悪因子とシックハウス症候群との関連性は薄いことがみられたが、臨床的には呼吸器症状の重要性が指摘された。

#### 8) 環境ホルモンの生体に及ぼす影響、とくにプラスチック可塑剤のリンパ球に及ぼす免疫学的影響に関する研究

MCS患者の中に時に所謂プラスチック製の食器その他に反応を示す症例が見られビスフェノールAやフタル酸エステルとの関係が推定される症状がある。我々の未発表データで、可塑剤とくに有機燐と関係する可塑剤が極めて高い気中濃度を示す家があり、その家族で不定愁訴を示す例がある。今回それらの物質が免疫系とくに末梢リンパ球のサイトカイン反応性に影響が如何に発現し得るか、各種の内分泌攪乱物質が如何に影響を与えるかについて研究した。その結果ビスフェノールAやフタル酸エステルは明らかに positive な影響をリンパ球に対しサイトカイン反応に影響を示すことが明らかとなった。

#### D. 考察

MCS と診断した患者群の臨床的プロフィールとその確認方法や定量的方法について検討した。花粉モルモットにホルムアルデヒドならびにトリクロロフォン微量投与にすると結膜血管のアレルギー反応を悪化させることが明らかとなった。化学物質過敏症候群患者では、不安と抑うつが関連して惹起されている可能性が示唆された。過敏症患者は非常に低濃度のアルデヒド類への暴露で症状を惹起することが分かった。「微量化学物質による健康に関する問診票」を用いたアンケートの結果、化学物質による汚染の程度は大きくばらついていること、WHO の許容値以下でも症状が現れることなどが明らかとなった。化学物質過敏症の発症原因として何らかの免疫学的機序の関与が強く示唆されたことから酸化ストレスに対する治療の一つとして、ステロイド薬の可能性が示唆された。内分泌攪乱物質であるビスフェノールAやフタル酸エステルは明らかに positive な影響をリンパ球に対しサイトカイン反応に影響を示すことが明らかとなった。



### III. 室内空气中化学物質が起因とされる疾患と化学物質の関連性に関する研究

#### A. 研究目的

本研究は、第一に居住環境内の化学物質の存在状況を把握する観点から、東京都及び神奈川県からボランティアを募り、各自治体が調整に当たり、ボランティアに対して化学物質過敏症を中心とした診断と血液中揮発性化学物質量の測定と室内中化学物質の測定を実施した。

#### B. 研究方法

空气中的揮発性化学物質の捕集方法及びその測定方法は、対象化学物質、各研究機関における機器の整備状況、技術の練達度、試料採取及び測定時期や時間、参加協力の家族や家屋等の制約から原則的な方法を設定した。また、捕集効率及び回収率はほぼ一定に確認できた状況で調査を開始した。

試料採取方法及びアンケートの作成については、研究機関との複数回の検討によって居住環境及び周辺環境を把握することを目的として設定した。

#### C. 研究結果

ボランティアに対するインフォームドコンセントから測定までの経過は以下のような経過に従って実施した。

- ①ボランティアに対して今回の調査研究の趣旨を説明する機会を設けた。
- ②この機会によってボランティアから同意書によって同意の旨を確認した。
- ③ボランティア、病院、測定機関のスケジュールの調整の手順について検討した。
- ④各ボランティアにおける詳細のスケジュールは、病院での採血と診断には担当する自治体が、室内化学物質の測定には分析機関が対応して実施した。
- ⑤各ボランティアは設定した日時に診断及び採血を行った。
- ⑥別に、診断及び採血した日時に近い日に室内空気の採取を行った。
- ⑦これらのデータは、国立医薬品食品衛生研究所に集め詳細な検討を行った。

#### D. 考察

現在、これらデータについて解析を実施している。

### IV. 室内空气中の化学物質に関する研究

#### (1) 室内環境中のVOC存在状況

##### 1) VOCs 捕集に用いられる固体捕集剤の捕集率・脱着率の比較検討

#### A. 研究目的

Tenax は VOCs の捕集に使われることが一般的であるが炭素数がおおよそ4以下の化学物質の捕集が困難であるといわれ、また、活性炭は様々な VOCs の捕集に適しているが脱着に様々な課題があるといわれている。本調査では、基礎的な検討として、活性炭管と TenaxTA 管で捕集率と脱着率を加熱脱着-ガスクロマトグラフ質量分析方法

(GC/MS 分析方法) を用いて求めることを目的とした。

## B. 研究方法

試料空気として研究所の室内空気を用い、活性炭管（ジーエルサイエンス社製）、TenaxTA 管（ジーエルサイエンス社製）をそれぞれ 2 連結し、それぞれ 0.2, 0.5 l/min で 10 分間通気した。それぞれ、加熱脱着-GC/MS 分析法で分析した。それぞれの捕集率と脱着率を比較した。また、2 連結した TenaxTA 管については、0.2, 1.0 l/min でも試料空気を同様に 10 分間捕集した。なお、研究所内の試料空気のトータル VOCs はトルエン換算で おおよそ 150  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。

## C. 研究結果

流速 0.2, 0.5, 1.0 l/min で TenaxTA 管ではトルエンについて 90%以上の捕集率であった。TenaxTA 管は流速 1.0 l/min でもトルエンについて 90%以上の捕集率であった。しかし、活性炭管での捕集率はトルエンで 77%の捕集率であった。一方、同時に試料空気を捕集した活性炭管および TenaxTA 管について、TenaxTA 管でのピーク面積の測定結果を 100 として活性炭管の測定結果を表 3 に示した。活性炭管に捕集され脱着されたトルエンは、TenaxTA 管と比べ  $12.3 \pm 6.9\%$  であった。

## 2) ある一つの新築ビルでの発生源推定方法の検討

### A. 研究目的

室内の環境空気中に含まれる化学物質の発生源特定は困難なことが多い。多くの場合、施工主あるいは材料製造元からの情報入手は困難である。本調査では、ある新築ビルの未入居オフィス内の空気中 VOCs 測定と入手した床材・壁材・天井材の切片をデシケータ内に入れて発生する VOCs の測定の両者を行い、比較検討して発生源推定を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

10~15 cm 四方の床材・壁材・天井材の切片を約 3 リットルのデシケータ内に 30 分以上放置し、N<sub>2</sub> ガスおよび TenaxTA 管をそれぞれ前後に接続して、約 0.5 l/min で Tenax TA 管に 5 リットルの試料窒素を通気した。厳密な汚染洗浄を行っていないため、デシケータ内に何も入れてない状態で同様に通気した試料をバックグラウンドとして考え、発生した VOCs を判定した。なお、切片は密閉して保存していたが 1 年以上経過していたため、各材質の放散の状態は採取時点と異なっていることが考えられた。また、デシケータ温度の調整はウォーターバスで行った。

### C. 研究結果

測定対象としたオフィスビル内の室内空気、バックグラウンド、床材、壁材、天井材について測定した結果、バックグラウンドが高いが、バックグラウンドに存在せずオフィスビル内の室内空気中に存在する化学物質として、とくにフェノールおよび 1-デカノールが床材のみで検出された。なお、デシケータをウォーターバスを用いて 40℃に

保った場合でも、発生化学物質の種類についてはとりたてて違いは認められなかった。

### 3) 携帯型のVOCs測定器の現場適用の予備的検討

#### A. 研究目的

VOCs の測定として、一般に GC で分離分析しトルエン換算し濃度を求める方法が用いられることが多い。その中でも様々な VOCs の同時測定では、検出器として水素炎イオン化検出器 (Flame Ionization Detector : FID) および質量分析器 (Mass Spectrometer : MS) が用いられることが多い。また、光イオン化検出器 (Photo Ionization Detector : PID) が携帯型の測定機器に用いられることが多い。携帯型の測定機器では、イソプチレンなどの測定感度と比較して分離分析をしないでトータルの VOCs 濃度を求めるものが多い。それらの検出器間の感度を比較し評価しておくことは、VOCs の統一的な測定を行うに当たって重要なことである。本調査では、近年開発された ppb レベルの VOCs を測定できる携帯型の VOCs 測定機器と、GC/MS , GC-FID とを比較することを目的とした。

#### B. 研究方法

GC/MS として Hewlett Packard 社製 HP6898, GC-FID として日立社製 G-3000, 携帯型の VOCs 測定機器として RAE 社製 PGM-7240 (ポータブル VOC (ppb) 連続モニター) を用いた。本年度は、予備的にいくつかの職場環境での測定を GC/MS とポータブル VOC (ppb) 連続モニターで同時に行った。

#### C. 研究結果

今回の条件では、GC/MS 分析の場合変動があるがトルエンに比べキシレンは約 1.8 倍近く、FID によって得られた結果では 0.88 倍程度となった。

#### D. 考察

本年度の調査として、(1) 調査 1 : VOCs 捕集に用いられる固体捕集剤の捕集率・脱着率の比較検討、(2) 調査 2 : ある一つの新築ビルでの発生源推定方法の検討、(3) 調査 3 : 携帯型 VOCs モニターの現場適用の予備的検討を行った。

オフィス等の現場測定で固体捕集-加熱脱着-GC/MS 分析法を用いる際には、1 回しか測定に供せないこと、あるいは微量な汚染が大きく影響を及ぼすことなどが課題になる。できるだけ試料空気を多くすることで汚染の影響を小さくすることが重要であるが、吸引速度を小さくすると必要な捕集時間が長くなる。今回得られた結果は、炭素数がおおよそ 4 以下の化学物質の捕集は困難であるが、TenaxTA 管を用いて 0.5 l/min での流速で 10 分間程度の捕集時間で、オフィスビルの室内の試料空気中の VOCs の捕集・分析が可能と考えられることを示している。

VOCs の発生源を特定することは、一般に困難である。Wolkoff 博士らは現場の床、壁あるいは天井に直接に「フタ」状の小型のチャンバーを用いて、各材質から発生する化学物質を捕集して評価している。その方法はかなり大がかりなものにみうけられる。今

回の調査結果から、たしかに床・壁・天井のそれぞれの材質の一部を入手することも困難であるが、デシケータを用いた簡単なシステムで高濃度の化学物質の発生源特定が可能であることが示唆された。

VOCs の現場測定は、とくに低濃度域では様々な困難を伴ってきた。近年、現場で GC-FID あるいは GC/MS 分析機器が用いられるようになってきているが、装置自体が大型であったり感度の面で ppb レベルの VOCs 測定が困難であることが指摘されてきた。今回用いた ppb レベルの測定が可能な機器を用いて数カ所での現場測定を予備的に行ったところ、現場適用の可能性を強く示唆する結果が得られた。今後、様々な異なる化学物質が存在する職場やかなり高濃度になりうる種々の作業現場・オフィスでの室内空気を対象とした測定を行い、引き続きの検討が必要であると考えられる。また、GC/MS による測定ではトルエンと比較してキシレンやスチレンの感度が大幅に異なる場合が認められ、VOCs 濃度をトルエンで換算する際に大きな問題となり得るため注意を払う必要が示唆された。

#### E. 結論

平成 10 年度の調査から、新築ビル内オフィスでの VOCs およびホルムアルデヒド濃度のおおよその傾向が把握できた。平成 11 年度では、測定方法間の相違の評価、現場対策のための発生源特定方法の検討、現場での測定結果の確認が可能な機器の評価を行ったところ、発生源特定も簡単なシステムで行える可能性があること、また測定方法間の相違を踏まえれば携帯型の測定機器の現場での適用可能性が示唆された。平成 12 年度においては、携帯型の測定機器を用いて様々な異なる化学物質が存在する職場やかなり高濃度になりうる種々の作業現場・オフィスでの室内空気を対象とした測定を行い、現場応用について検討することが求められた。

#### F. 研究発表

- 1) 原田幸一・宮北隆志・上田厚・原邦夫・伊藤昭好：煉瓦作り住宅の生理的効果に関する研究－室内環境測定による煉瓦住宅の特徴について－，日本衛生学雑誌，55(1) 325，2000.
- 2) 原邦夫・伊藤昭好・原田幸一・宮北隆志・上田厚：新築煉瓦造り住宅内の揮発性有機化合物 (VOCs) の経時変化，日本衛生学雑誌，55(1) 326，2000.

### (2) 防蟻、防虫剤による室内科学物質汚染の現状と対策に関する調査研究

#### A. 研究目的

防蟻、防虫剤から発生する有機リン系化合物(クロルピリホス、クロルペンタンホス)等は、健康影響の観点から、高い危険性が指摘されている。

そこで、本研究では、①有機リン系化合物濃度の室内濃度レベルの実態調査を行い、②防蟻剤や防虫剤から発生する VOC 成分に関しても実験的に明らかにすると共に、③防蟻・防虫剤由来の室内科学物質汚染の室内濃度構成メカニズムを明らかにすることを目