

ある。多くの検定をしているが、ORは濃度の上昇が症状を多くする方向にのみに有意で、いくつかのVOCは症状と強く関連していた($P < 0.01$)。ゆえにVOCは真に症状と関連していると考えている。4つめに住居では200を超えるVOCが同定されているので³⁴、測定できなかったVOCsも多いと考えられる。

この研究は横断研究のため更なる追跡研究や介入研究が必要である。結論として、北海道の新築住宅でいくつかのVOCとTotal VOCは症状に有意に関連し、dampnessも症状に有意に関連していた。さらにその指標は重なるとORも高くなった。今後、VOCの低下とdampness対策が必要である。

文献

1. **Torii S.** Sick house syndrome. *Nippon Rinsho* 2002; **60** Suppl 1:621-7.
2. **Torii S.** Sick house syndrome, sick building syndrome, indoor harmful substance sensitivity. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu* 2000; **31**:609-12.
3. **Torii S.** Concept of sick house syndrome, and the strategy for the management and the prevention. *Arerugi* 2000; **49**: 5-8.
4. **Engvall K,** Norrby C, Norback D. Sick building syndrome in relation to building dampness in multi-family residential buildings in Stockholm. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; **74**: 270-8.
5. **Haverinen U,** Husman T, Vahteristo M, et al. Comparison of two-level and three-level classifications of moisture-damaged dwellings in relation to health effects. *Indoor Air* 2001; **11**: 192-9.
6. **Koskinen OM,** Husman TM, Meklin TM, et al. The relationship between moisture or mould observations in houses and the state of health of their occupants. *Eur Respir J* 1999; **14**: 1363-7.
7. **Platt SD,** Martin CJ, Hunt SM, et al. Damp housing, mould growth, and symptomatic health state. *BMJ* 1989; **298**: 1673-8.
8. **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* 2001; **5**: 468-77
9. **Garrett MH,** Hooper BM, Hooper MA. Indoor environmental factors associated with house-dust-mite allergen (Der p 1) levels in south-eastern Australian houses. *Allergy* 1998; **53**: 1060-5
10. **Hirsch T,** Range U, Walther KU, et al.

- Prevalence and determinants of house dust mite allergen in East German homes. *Clin Exp Allergy* 1998; **28**: 956-64.
11. **Waegemaekers M**, Van Wageningen N, Brunekreef B, et al. Respiratory symptoms in damp homes. A pilot study. *Allergy* 1989; **44**: 192-8.
 12. **Brunekreef B**. Damp housing and adult respiratory symptoms. *Allergy* 1992; **47**: 498-502.
 13. **Norback D**, Bjornsson E, Janson C, et al. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup Environ Med* 1995; **52**: 388-95.
 14. **Redlich CA**, Sparer J, Cullem MR. Sick-building syndrome. *Lancet* 1997; **349**: 1013-16.
 15. **Menzies D**, Bourbeau J. Building-related illnesses. *NEJM* 1997; **337**: 1524-1531.
 16. **Hodgson M**. Sick building syndrome. *Occup Med* 2000; **15**: 571-585.
 17. **Mizoue T**, Reijula K, Andersson K. Environmental tobacco smoke exposure and overtime work as risk factors for sick building syndrome in Japan. *Am J Epidemiol* 2001; **154**: 803-8.
 18. **Saijo Y**, Kishi R, Sata F, et al. Symptoms of sick house syndrome and its contributing factors; Study of general dwellings in Hokkaido. *Japanese J of Public Health* 2002; **49**: 1169-83.
 19. **Hyashi T**. A study on the causes of an epidemic of influenza, especially an analysis of relative humidity as a main cause. *Nippon Ika Daigaku Zasshi*. 1985; **52**: 272-80.
 20. **Wessen B**, Schoeps KO: Microbial volatile organic compounds—what substances can be found in sick buildings? *Analyst* 1996; **121**: 1203-5.
 21. **Andersson MA**, Nikulin M, Koljalg U, et al. Bacteria, molds, and toxins in water-damaged building materials. *Appl Environ Microbiol* 1997; **63**: 387-93.
 22. **Rylander R**: Indoor air-related effects and airborne (1-3)-beta-D-glucan. *Environ Health Perspect*. 1999; **107** Suppl 3: 501-3.
 23. **Munir AK**. Mite sensitization in the Scandinavian countries and factors

- influencing exposure levels. *Allergy* 1998; **53**(48 Suppl):64-70.
24. **Wieslander G**, Norback D, Nordstrom K, et al. Nasal and ocular symptoms, tear film stability and biomarkers in nasal lavage, in relation to building-dampness and building design in hospitals. *Int Arch Occup Environ Health* 1999; **72**: 451-61.
 25. **Norback D**, Torgen M, Edling C. Volatile organic compounds, respirable dust, and personal factors related to prevalence and incidence of sick building syndrome in primary schools. *Br J Ind Med* 1990; **47**:733-41.
 26. **Norback D**, Michel I, Widstrom J. Indoor air quality and personal factors related to the sick building syndrome. *Scand J Work Environ Health* 1990; **16**:121-8.
 27. **Hodgson MJ**, Frohlinger J, Permar E, et al. Symptoms and microenvironmental measures in nonproblem buildings. *J Occup Med* 1991; **33**: 527-33.
 28. **Menzies D**, Tamblyn RM, Nunes F, et al. Exposure to varying levels of contaminants and symptoms among workers in two office buildings. *Am J of Public Health*; Washington 1996; **86**: 1629-1633.
 29. **Molhave L**. Controlled experiments for studies of the sick building syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1992; **641**:46-55.
 30. **Andersson K**, Bakke JV, Bjorseth CG, et al. TVOC and health in non-industrial indoor environments. *Indoor Air* 1997; **7**: 78-91.
 31. **Lehmann I**, Rehwagen M, Diez U, et al. Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: results of the LARS study. *Int J Hyg Environ Health* 2001; **204**: 211-21.
 32. **McKeown-Eyssen GE**, Baines CJ, Marshall LM, et al. Multiple chemical sensitivity: discriminant validity of case definitions. *Arch Environ Health* 2001; **56**: 406-12.
 33. **Black DW**, Doebbeling BN, Voelker MD, et al. Quality of life and health-services utilization in a population-based sample of military personnel reporting multiple

chemical sensitivities. J Occup Environ Med 1999; 41: 928-33.

34. Kostiainen R. Volatile organic compounds in the indoor air of normal and sick houses. Atmospheric Environment 1995; 29: 693-702.

【研究報告2：札幌市保健所への相談事例】

平成14年度の札幌市のシックハウスの訪問調査数は、81件であった（3月10日現在）。その症状は、皮膚の症状が53件、喉の症状が17件、鼻の症状が15件、頭痛が13件、眼の症状が11件であった。

新築・改築後の年数は1年以下が42件1～3年以下が23件であった。検知管によりホルムアルデヒドは全例（81）、トルエンは1件を除いて全例測定した。指針値を超えた件数はホルムアルデヒド23件、トルエン7件であった。パラジクロロベンゼンは6件で測定したが指針値を超えたものはなかった。また、6件でシントーダニ検査セットマイチェッカーを用いて（ $10\mu\text{g}/\text{m}^2$ 以上で陽性）は6件中2件が陽性であった。相談に対して、換気不足と考えられたもの60件、ダニが原因と考えられたもの10件、カビが原因と考えられたもの9件であった。（図2-1、2-2）

F. 研究発表

論文発表

- 1) 西條泰明、岸玲子、佐田文宏、片倉洋子、浦嶋幸雄、畠山亜希子、向原紀彦、小林智、神

和夫、飯倉洋治：「シックハウス症候群の症状と関連する要因」北海道の一般住宅を対象にした実態調査、『日本公衆衛生雑誌』、49(11):1169-83 (2002)

2) 佐田文宏、西條泰明、岸玲子：「シックハウス症候群」、『北海道大学環境保全センター報』、12: 7-10 (2002)

学会発表

1) 西條泰明、片倉洋子、佐田文宏、岸玲子、浦嶋幸雄、畠山亜希子、向原紀彦、小林智、神和夫、柳沢幸雄、熊谷一清、中井里史：「北海道の一般住宅を対象にしたシックハウス症候群の一般調査（ワークショップ2「シックハウス症候群」）、第11回臨床環境医学会、札幌(2002.7)

2) Saijo Y, Sata F, Katakura Y, Urashima Y, Kumagai K, Nakai S, Yanagisawa Y, Kobayashi S, Jin K, Kishi R: Symptoms in relation to chemicals and dampness in newly-built dwellings in Hokkaido. 第73回日本衛生学会、大分、(2003.3.26-29)

3) Kishi R, Saijo Y, Sata F, Katakura Y: Symptoms in Relation to dwelling dampness and chemicals in newly-built dwellings in Japan, 27th International Congress on Occupational Health, Iguassu, Brazil (2003.2.23-28)

Table 1 Personal characteristics of participants (n=317)

Characteristics	All (n=317)		Female (n=171)		Male (n=156)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Age						
<30	120	37.9	68	39.8	52	35.6
30-59	156	49.2	80	46.8	76	52.1
>59	41	12.9	23	13.5	18	12.3
Current smoker						
	71	22.4	20	11.7	51	34.9
History of allergy or asthma (within 3 years)						
	108	34.1	62	36.3	47	32.2
Time spent in the dwelling (hours/day)						
<12	88	27.8	20	11.7	68	46.6
12-19	141	44.5	45	26.3	43	29.5
20<	88	27.8	141	62	50	24

Table 2 Prevalence of sick building syndrome symptoms in female and male participants

Type of symptoms	Symptoms in female participants (n=171) (%)	Symptoms in male participants (n=146) (%)	All participants (n=317) (%)
Skin symptoms	18.1	11.0	14.8
Eye symptoms	16.4	9.6	13.2
Nose symptoms	15.8	10.3	13.2
Throat and respiratory symptoms	19.9	10.3	15.5
Organic symptoms	36.3	24.0	30.6
General symptoms	18.7	5.5	11.7
Any symptoms	39.2	26.0	33.1

Table 3 Number of dwellings and number of participants, with respect to characteristics of dwellings and dampness

	Number of dwellings		Number of participants	
	n	(%)	n	(%)
Age of the dwelling(year)				
<1	33	34.4	112	35.3
1-<2	38	39.6	124	39.1
2-<3	23	24.0	73	23.0
3-<4	2	2.1	8	2.5
Size of household				
1-2	21	21.9	70	22.1
3-4	62	64.6	201	63.4
5-8	13	13.5	46	14.5
Type of house				
Detached	94	97.9	312	98.4
Duplex	2	2.1	5	1.6
Wooden house	80	83.3	265	83.6
Pets at home	26	27.1	87	27.4
Ventilation				
Natural ventilation only	14	14.6	39	12.3
Mechanical exhaust air only	43	44.8	152	47.9
Mechanical supply/exhaust air	39	40.6	126	39.7
Dampness				
Condensation on windows panes and/or walls	40	41.7	142	44.8
Mold growth	15	15.6	51	16.1

Table 4 Indoor concentrations of formaldehyde, acetaldehyde and VOCs

		mean	min	max
HCHO	(ppb)	56.0	6.5 -	146.9
CH ₃ CHO	(ppb)	10.2	<7.3 -	45.8
2,4-dimethylpentane	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	4.4	<4.2 -	48.0
Butanol	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	15.3	<4.6 -	190.2
Heptane	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	2.3	<4.1 -	8.3
Methylisobutylketone	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	5.9	<3.8 -	44.1
Toluene (42 dwellings)	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	325.5	<3.0 -	3104.7
Tetra-chloroethylene	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	5.1	<3.9 -	46.9
Butylacetate	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	14.8	<4.4 -	142.8
Ethylbenzene	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	18.7	<3.9 -	278.1
Styrene	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	13.1	<4.7 -	171.3
Nonane	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	9.7	<4.8 -	85.5
Alpha-pinene	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	27.5	<4.6 -	218.9
P-dichlorobenzene	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	26.7	<3.8 -	1028.9
Limonene	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	25.0	<4.0 -	138.8
Undecane	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	7.2	<5.3 -	48.2
Nonanal	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	5.7	<4.6 -	45.4
Xylene	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	26.0	<8.2 -	180.0
Trimethylbenzene	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	14.5	<12.2 -	97.8
Total VOCs1†(42 dwellings)	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	482.6	43.0 -	3277.7
Total VOCs2††	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	221.9	41.5 -	1211.0

†Sum of all identified VOCs

††Sum of all identified VOCs except toluene

Table 5 Relationships between each symptom and VOC†.

Type of symptoms	Toluene (42 dwellings)		Butyl acetate		Ethylbenzen		Alpha-pinene		P-dichlorobenzen		Nonanal		Xylen		Total VOCs†† (42 dwellings)	
	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)	Adjusted OR (95%CI)
Skin symptoms	2.21 (1.12-4.37)*	2.06 (1.12-3.80)*														7.17 (1.69-30.39)**
Eye symptoms	2.13 (1.03-4.44)*		2.05 (1.05-4.00)*										2.22 (1.09-4.56)*			10.68 (1.87-60.95)**
Nose symptoms									1.90 (1.11-3.27)*				2.34 (1.17-4.70)*			
Throat and respiratory symptoms	2.06 (1.26-3.39)**			2.02 (1.18-3.48)*					1.80 (1.06-3.04)*		2.79 (1.11-7.03)*					3.09 (1.32-7.23)**
Organic symptoms				2.62 (1.48-4.65)**			1.76 (1.16-2.68)**		1.91 (1.48-4.65)**						5.58 (2.10-14.86)***	1.91 (1.01-3.64)*
General symptoms		1.96 (1.02-3.75)*														
Any symptoms	1.96 (1.23-3.14)**		2.52 (1.45-4.36)***	1.68 (1.11-2.53)*	1.68 (1.11-2.53)***										5.35 (2.05-14.00)***	1.97 (1.05-3.70)*

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

This model includes gender, age, smoking, pets, time spent in the dwelling, size of household, type of ventilation, history of allergy or asthma, and each of the VOC levels separately in the model.

†Logarithmic value used in the model. Odds ratio was calculated for a 10-fold increase of the indoor concentration. VOC which significantly related to the symptoms are show in this table. Formaldehyde and acetaldehyde had no relation with the symptoms.

††Sum of all identified VOCs (42 dwellings).

†††Sum of all identified VOCs except toluene.

Table 6 Each symptom in relation to two building dampness characteristics.

Type of symptoms	Condensation on window panes and/or walls		Mould growth	
	Adjusted (95% CI)	OR	Adjusted (95% CI)	OR
Skin symptoms	2.76 (1.31-5.82) **		2.15 (0.95-4.87)	
Eye symptoms	2.49 (1.18-5.25) *		2.75 (1.21-6.25)*	
Nose symptoms	1.95 (0.93-4.08)		2.57 (1.09-6.05) **	
Throat respiratory symptoms	and 2.30 (1.13-4.69) *		2.38 (1.03-5.50)*	
Organic symptoms	2.51 (1.44-4.36) **		2.23 (1.14-4.35)*	
General symptoms	2.12 (0.98-4.57)		1.28 (0.48-3.39)	
Any symptoms	2.39 (1.39-4.11) **		1.98 (1.02-3.85)*	

*P<0.05, **P<0.01,

This model includes gender, age, smoking, pets, time spent in the dwelling, size of household, type of ventilation, history of allergy or asthma, and each of the two dampness indicators separately in the model.

Table 7 Each symptom in relation to two building dampness characteristics.

Type of symptoms	Category 1 Adjusted (95% CI)	OR	Category 2 Adjusted (95% CI)	OR
Skin symptoms	2.57 (1.08-6.10) *	*	4.65 (1.60-13.52) **	
Eye symptoms	2.00 (0.83-4.81) *	*	4.70 (1.67-13.21) **	
Nose symptoms	1.21 (0.50-2.91)		4.06 (1.48-11.18) **	
Throat and respiratory symptoms	1.85 (0.80-4.26)		6.07 (1.83-20.09) *	
Organic symptoms	1.95 (1.04-3.68) *	*	4.24 (1.84-9.77) ***	
General symptoms	1.76 (0.75-4.12)		2.03 (0.64-6.45)	
Any symptoms	1.94 (1.04-3.60) **	**	3.45 (1.54-7.73) **	

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

This model includes gender, age, smoking, pets, time spent in the dwellings, size of household, type of ventilation, history of allergy or asthma.

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

シックハウス症候群の疫学的調査デザイン及び
生体試料中の推定原因化学物質の測定法開発に関する研究

分担研究者 宮崎 豊 愛知県衛生研究所

研究協力者 近藤文雄、猪飼誉友、伊藤裕子、後藤智美、岡 尚男、山田靖治
(愛知県衛生研究所)

坂本龍雄 (名古屋大学医学部)

中澤裕之 (星薬科大学)

研究要旨：研究初年度の本研究で確立した血中揮発性有機化合物（VOC）の微量分析法を用い、（１）シックハウス症候群と診断された患者４人、及び（２）平成１０年に新築された大学校舎内の空気中に含まれる２-エチル-１-ヘキサノールによりシックハウス症状を訴えていると考えられている教職員１人について、トルエン等９物質の血中濃度測定を実施した。また、測定対象者の自宅、職場の室内空気中VOC濃度、及びVOCに対する経気道的暴露濃度調査を同時に実施し、生体内濃度との相関についても検討を加えた。さらに、（３）昨年度に血中VOC濃度の測定を実施し、パラジクロロベンゼンが高濃度に検出され、かつシックハウス症状の訴えが強かった患者１人について、患者自宅内の同物質の低減化対策を講じるとともに、血中濃度、室内濃度等の追跡調査を実施した。その結果、（１）では、患者４人の血中からのVOCの検出率及びその検出濃度は、昨年度実施した健康成人３２人の結果と比べて概して低い値を示していた。また、患者のVOCに対する経気道的暴露濃度は、昨年度の健康成人の結果とほぼ同レベルの値を示していた。（２）では、教職員の血中からフタル酸ジエチルヘキシルの分解物である２-エチル-１-ヘキサノールが健康成人よりも高い値で検出された。また、この教職員は、大学校舎内で２-エチル-１-ヘキサノールに暴露されていることが強く示唆された。（３）では、患者自宅内のパラジクロロベンゼン製剤の除去、換気の励行、衣類の虫干し等の対策を講じた結果、血中濃度、室内濃度ともに大幅に減少し、シックハウス症状も軽減した。

さらに、シックハウス症候群発症との関連が強いと考えられているホルムアルデヒドの酵素免疫吸着測定（ELISA）法による血中濃度測定法についても検討を加えた。その結果、間接競合ELISA法により血中のホルムアルデヒド-ヒト血清アルブミン結合体を0.01～10 µg/mLの濃度範囲で測定することができた。

A. 研究目的

近年、新築・改築直後の住宅に入居した人が、頭痛、吐き気、めまいなどの症状を訴える、いわゆるシックハウス症候群の患者が報

告されるケースが増えてきている。シックハウス症候群の原因としては、合板の接着剤から放散されるホルムアルデヒドや、建材の塗料や接着剤の溶剤などとして用いられてい

る揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds; VOC) などが考えられている。しかしながら、非常に数多くの化学物質が原因と疑われる中、これらの物質に対する個人個人の感受性が大きく異なることなども相まって、その因果関係については未だ不明な点が多い。本研究では、室内空気化学物質に対する暴露量及びその生体内濃度を測定することにより、これらの化学物質とシックハウスの症候群でみられる症状との関連を明らかにすることを目的としている。

今年度の研究では、研究初年度の本研究で確立した血中揮発性有機化合物 (VOC) の微量分析法を用い、シックハウス症候群と診断された患者 4 人、及び平成 10 年に新築された大学校舎内の空気中に含まれる 2-エチル-1-ヘキサノールによりシックハウス症状を訴えていると考えられている教職員 1 人について、トルエン等 9 物質の血中濃度測定を実施した。また、測定対象者の自宅、職場の室内空気中 VOC 濃度、及び VOC に対する経気道的暴露濃度調査を同時に実施し、生体内濃度との相関についても検討を加えた。さらに、昨年度に血中 VOC 濃度の測定を実施し、パラジクロロベンゼンが高濃度に検出され、かつシックハウス症状の訴えが強かった患者 1 人について、患者自宅内の同物質の低減化対策を講じるとともに、血中濃度、室内濃度等の追跡調査を実施した。

さらに、シックハウス症候群出現との関連が強く疑われているホルムアルデヒドの、酵素免疫吸着測定 (ELISA) 法による血中濃度測定法についても検討を加えた。

B. 研究方法

1. 血中、室内空気中の VOC 濃度及び VOC に対する経気道的暴露濃度測定

血中の VOC 濃度の測定は、(1) 名古屋市内の K 病院「以下 NK 病院と略す」でシックハウス症候群と診断された患者 4 人 (すべて職場、生活の異なる患者、調査年月日：平成 15 年 1 月 21 日-22 日)、(2) 平成 10 年に新築された中部地方の公立大学校舎内の空気中に含まれる 2-エチル-1-ヘキサノールによりシックハウス症状を訴えていると考えられている教職員 1 人 (調査年月日：平成 14 年 11 月 20 日-21 日)、(3) 前年度に測定を実施し、血中からパラジクロロベンゼンが高濃度に検出された患者 1 人 (札幌の W 医院「以下 SW 医院と略す」で受診、調査年月：平成 14 年 5 月、9 月、12 月)、及び健康成人として愛知県衛生研究所職員 2 人を対象として実施した。血清を分離後、研究初年度に確立したヘッドスペース・ガスクロマトグラフィー/質量分析法 (HS-GC/MS) を用いて VOC 濃度の測定を実施した。測定項目は、前年度まで実施してきたベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン、スチレン、パラジクロロベンゼン、ナフタレンの 7 物質に加え、新たに 2-エチル-1-ヘキサノール、テトラヒドロフランの 2 物質を加えた 9 物質とした。

VOC に対する経気道的暴露濃度及び室内空気中の VOC 濃度の測定は、ポンプを用いるアクティブ法では、厚生労働省通知 (平成 13 年 7 月 25 日付け医薬発第 828 号「室内空気中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法等について」) に従って行なった。なお、パッシブガスチューブを用いた測定は、付属のマニュアルに従い実施した。

VOC に対する経気道的暴露濃度の測定は、被験者の胸元に装着した携帯型のポンプあるいはパッシブサンプラーで被験者の接する空気を 24 時間採取することにより行なっ

た。また、室内空気中の VOC 濃度の測定は、床から約 1.2~1.5 m の位置に設置したポンプあるいはパッシブサンプラーで室内空気を 24 時間あるいは 48 時間採取することにより行なった。ポンプに取り付けた活性炭チューブあるいはパッシブサンプラーに空気中の VOC を吸着させた後、二硫化炭素で脱着し、GC/MS を用いて測定を実施した。

測定項目は、ポンプで採取した試料については、脂肪族炭化水素類（ヘキサン等 23 物質）、芳香族炭化水素類（トルエン、キシレン、スチレン等 21 物質）、環状アルカン類（シクロヘキサン等 6 物質）、ハロゲン類（パラジクロロベンゼン等 9 物質）、テルペン類（ α -ピネン等 9 物質）、エステル類（酢酸エチル等 13 物質）、アルコール類（2-エチル-1-ヘキサノール等 11 物質）、グリコール類（ジメトキシエタン等 4 物質）、ケトン類（メチルイソブチルケトン等 4 物質）、フタル酸エステル類（フタル酸ジブチル、フタル酸ジメチル）、その他（テトラヒドロフラン等 5 物質）の計 107 物質とした。一方、パッシブサンプラーで採取した試料については、トルエン、パラジクロロベンゼン、キシレン、エチルベンゼン、ベンゼン、メチルイソブチルケトンの 6 物質とした。

2. 統計解析

統計処理は、SPSS for windows を用いた。検定は Fisher の正確確率法で行なった。

3. ELISA 法による血中ホルムアルデヒド濃度の測定

ホルムアルデヒドとウサギ血清アルブミンの結合体（HCHO-RSA）を調製し、同量の Freund の完全アジュバンドと混合後、ウサギの背中（皮下）に 2 週間おきに 6 回繰り返

し注射した。抗血清の抗体価の上昇は、注射を行ってから 2 週間後（次回の注射を行なう前）に採血し、間接 ELISA 法で確認した。血中のホルムアルデヒド濃度の測定は、間接競合 ELISA 法を検討した。まず、ヒト血清と抗血清をあらかじめ反応させた後、固相化した HCHO-HSA と競合反応を行なった。その後、標識抗体（二次抗体）を結合させ、発色後吸光度を測定した。

（倫理面への配慮）

調査対象者に対して事前に充分その意義を説明し、インフォームドコンセントを得るなど慎重に対応した。

C. 研究結果と考察

1. シックハウス症候群患者 4 人（NK 病院で受診）の調査結果

平成 15 年 1 月 21 日に職場、生活がすべて異なる患者 4 人及び対照群として当所の職員（健康成人）2 人から採取した血液中の VOC 濃度の測定結果を表 1 に示した。トルエンは患者 4 人すべてから検出され、検出濃度範囲は 0.1~0.5 ppb であった。次いでキシレンが 3 人から 0.1~0.2 ppb の範囲で検出され、以下、エチルベンゼンが 2 人からともに 0.1 ppb、パラジクロロベンゼンが 1 人から 1.0 ppb、スチレンが 1 人から 0.1 ppb で検出された。ベンゼンとナフタレンは全く検出されなかった。今年度から測定を実施した 2-エチル-1-ヘキサノールが 3 人から 0.5~0.6 ppb の範囲で検出され、テトラヒドロフランは全く検出されなかった。

同時に採血した 2 人の健康成人からはトルエン、キシレン、エチルベンゼン、パラジクロロベンゼンが 2 人から検出され、検出濃度（平均値）はそれぞれ 0.5 ppb、0.4 ppb、0.2 ppb、7.2 ppb であった。また、スチレ

ン、ベンゼン、2-エチル-1-ヘキサノールが1人から検出され、検出濃度はそれぞれ0.1 ppb、0.2 ppb、0.5 ppbであった。ナフタレンとテトラヒドロフランは全く検出されなかった。

患者4人と健康成人2人の検出濃度を比較した場合、概して患者の方が低めであった。また、昨年度に実施した健康成人32人の結果と比較した場合でも、同様に患者の方が低めであった(表1)。

患者4人のVOCに対する経気道的暴露濃度(ポンプを用いるアクティブ法で空気を採取)の測定結果を表2に示した。表中には、高濃度検出5物質及び測定対象107物質の合計値すなわち総揮発性有機化合物(TVOC)濃度を示した。患者別でみると、2人(患者ID:KA1、KA3)でトルエンが最も高く(それぞれ15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、他の2人(患者ID:KA2、KA4)では α -ピネンが最も高い値(それぞれ82 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)を示していた。

今回測定を実施した107物質中7物質(トルエン、キシレン、エチルベンゼン、スチレン、パラジクロロベンゼン、フタル酸ジ-n-ブチル、テトラデカン)については厚生労働省が室内濃度指針値を定めているが、いずれの患者もこれらの物質に対する経気道的暴露濃度は指針値を下回っていた。また、4人のTVOCの検出濃度範囲は130~320 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と、昨年度実施した健康成人32人の結果(中央値で270 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)とほぼ同レベルの値を示し、また、厚生労働省が示した暫定目標値400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回っていた。以上の結果より、血中VOC濃度及びVOCに対する経気道的暴露濃度は、患者と健康成人の間に明確な差は認められなかった。

2. 平成10年に新築された大学の校舎を利

用する教職員1人の調査結果

平成10年に新築された大学の校舎を利用する教職員から、平成12年12月に厚生労働科学研究の石川班「シックハウス症候群への有機溶剤の関与に関する研究：分担研究者竹内康浩」に、大学校舎内の特定の場所・状況で咳が出やすく、シックハウス症候群ではないかとの相談があった。翌平成13年3月に同研究班が校舎内の室内空気中VOC濃度を測定したところ、症状が強く出現する会議室でフタル酸ジエチルヘキシルの分解物である2-エチル-1-ヘキサノールが高濃度(469 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)に検出されたとの報告を受けていた。

今回、この教職員の血中VOC濃度(採血日：平成14年11月22日)及びVOCに対する経気道的暴露濃度(採取日：平成14年11月21-22日、採取法：ポンプを用いるアクティブ法)を測定した。また、校舎内の室内空気中VOC濃度(採取日：平成14年11月21-22日、採取法：ポンプを用いるアクティブ法)も併せて測定した。なお、対照として健康成人2人(当所職員、採血日：平成14年11月22日)の血中濃度を測定した。

血中VOC濃度の測定結果を表3に示した。教職員の血中からは、症状出現との関連が疑われている2-エチル-1-ヘキサノールが最も高い値(4.6 ppb)で検出された。一方、同時に測定を実施した健康成人2人のうち1人からも同物質が検出されたが、その濃度は0.7 ppbと、教職員の方が約6.6倍高い値を示していた。

教職員の血中からは、これ以外にもパラジクロロベンゼンが1.9 ppb、トルエンが0.4 ppb、ベンゼンが0.1 ppb検出されたが、いずれも健康成人2人から検出された濃度(平均値：パラジクロロベンゼン6.7 ppb、トル

エン 0.6 ppb、ベンゼン 0.1 ppb) よりも低い値を示していた。

教職員の VOC に対する経気道的暴露濃度、及び教職員が常時立ち入る大学の研究室及びセミナー室の空气中 VOC 濃度の測定結果を表 4 に示した。この教職員のシックハウス症状発現との関連が疑われている 2-エチル-1-ヘキサノールに対する経気道的暴露濃度は 18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、研究室内濃度は 13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、セミナー室内濃度は 44 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と、すべての検体から検出された。また、後日 (平成 15 年 1 月 27-28 日) この教職員の自宅の室内空気をパッシブ法で採取し、VOC 濃度を測定した結果、2-エチル-1-ヘキサノールは検出されなかった。従って、この教職員は、大学校舎内で 2-エチル-1-ヘキサノールに暴露されていることが強く示唆された。

なお、経気道的暴露、研究室内、セミナー室内濃度で最も高い値が検出されたのはいずれもトルエン (それぞれ 54、49、49 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であったが、室内濃度指針値 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の約 1/5 であった。また、TVOC 濃度も 140~210 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と、国が定めた暫定目標値 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回っていた。

3. 昨年度の調査で血中からパラジクロロベンゼンが高濃度に検出された患者 (SW 医院受診) の追跡調査結果

昨年度の本研究で実施した調査 (採血日: 平成 14 年 1 月 22 日) で、血中のパラジクロロベンゼン濃度が 25.4 ppb と高く (同年度調査した患者 13 人の中央値は 1.0 ppb、検出範囲は 0.7~25.4 ppb、健康成人 32 人の中央値は 4.1 ppb、検出範囲は 0.6~171 ppb)、シックハウス症状の訴えが強かった患者 1 人の追跡調査を実施した (表 5)。なお、患者宅の室内空气中 VOC 濃度及び患者の VOC に

対する経気道的暴露濃度は、パッシブ法で空気を採取することにより実施した。

当該患者が受診している SW 医院の主治医によれば、この患者のシックハウス症状出現には、患者自宅のタンスに使用された多量の防虫剤 (パラジクロロベンゼン製剤) が影響していると考えられていたため、昨年度の調査時点までに、患者は主治医の指示によりタンスの中の防虫剤をすべて除去していた。

しかし、それにもかかわらず血中からパラジクロロベンゼンが高濃度に検出されたこと及び依然として体調がよくなることから、平成 14 年 5 月に当該患者宅の室内濃度の測定を実施した。その結果、パラジクロロベンゼンが 2100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と、国が定めた室内濃度指針値 (240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の約 8.8 倍検出された。そこで、再度タンスの中を調べたところ、防虫剤が一袋 (約 1 kg) 発見されたためすぐにその防虫剤を取り除き、タンスの扉を開けるとともに、その後も部屋の換気に努めるよう指示した。

講じた対策の効果を調べるため、4 ヶ月後の平成 14 年 9 月に血中濃度及び室内濃度を再度測定した。その結果、血中濃度は 8.0 ppb、室内濃度は 620 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と、いずれも前回よりも 1/3 未満と大きく低下していた。さらに、同年 10 月にはタンスの中の衣類を虫干しするなどの対策も講じた。この患者の主治医の所見では、同年 9 月頃には体調も良くなり、症状の改善が認められたとのことであった。

しかし、同年 10 月に新築のスーパーにパート (週 3~4 日、1 日 4 時間) で働き始めたところ、頭痛、吐き気、微熱などの症状が出現し、すぐにパートを辞めなければならず、体調は依然として不安定であると考えられた。なお、同年 12 月に、血中濃度及び室内濃度を再度測定したところ、室内濃度は 210

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ と前回のさらに1/3に減少し、室内濃度指針値である $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回る値であったが、血中濃度は 12.0 ppb と前回よりもやや高い値を示していた。

4. ホルムアルデヒドの血中濃度測定法の検討

シックハウス症候群発症との関連が強いと考えられているホルムアルデヒドの間接競合 ELISA 法による血中濃度測定法を検討した。ホルムアルデヒド-ウサギ血清アルブミン結合体 (HCHO-RSA) をウサギの背中 (皮下) に2週間おきに繰り返し注射し、抗血清の抗体価の上昇を調べた。その結果、5回目の注射後、すなわち、免疫開始から10週間までに抗体価はほぼ上昇していた (図1)。

次に、作製した抗血清を用いて、ヒト血中のホルムアルデヒド-ヒト血清アルブミン結合体 (HCHO-HSA) を間接競合 ELISA 法にて測定した。まず、ヒト血清と抗血清をあらかじめ反応させた後、固相化した HCHO-HSA と競合反応を行なった。その後、標識抗体 (二次抗体) を結合させ、発色後吸光度を測定した。その結果、ヒト血中の HCHO-HSA を $0.01 \sim 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で測定することができた (図2)。現在、再現性等について検討を加えている。

D. 結論

1. シックハウス症候群患者4人 (NK病院で受診) と健康成人 (昨年度32人、今年度2人) の血中からの VOC の検出率及びその検出濃度を比較した場合、多くの物質は患者の方が低い値を示していた。また、患者の VOC に対する経気道的暴露濃度は、昨年度実施した健康成人の結果とほぼ同レベルの値を示していた。

2. 平成10年に新築された大学の校舎を利用し、シックハウス症状を訴えた教職員1人の血中から検出された2-エチル-1-ヘキサノール濃度は、同時に測定した健康成人 (2人) の約6.6倍という高い値を示していた。また、昨年度の本研究でパラジクロロベンゼンが血中から高濃度で検出され、シックハウス症状の訴えが強かった患者は、同物質の血中濃度の低下とともに、症状の改善が認められた。今後、化学物質の血中濃度と症状発現との関連を詳細に検討する必要があると考えられた。

3. 間接競合 ELISA 法を用いた血中ホルムアルデヒド濃度測定法を検討した結果、ホルムアルデヒド-ヒト血清アルブミン結合体を $0.01 \sim 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で測定することができた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 猪飼誉友、近藤文雄、伊藤裕子、後藤智美、岡尚男、松本浩、坂本龍雄、中澤裕之、飯倉洋治、宮崎豊：ヘッドスペース-GC/MS を用いた血液中の揮発性有機化合物測定法の開発、日本薬学会第123年会 (長崎2003年3月)

2) 近藤文雄、猪飼誉友、伊藤裕子、後藤智美、岡尚男、松本浩、坂本龍雄、中澤裕之、飯倉洋治、宮崎豊：シックハウス症候群患者及び健康成人の血中揮発性有機化合物濃度の測定、日本薬学会第123年会 (長崎2003年3月)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし