

図2 負荷試験前後のPvO<sub>2</sub>の変化

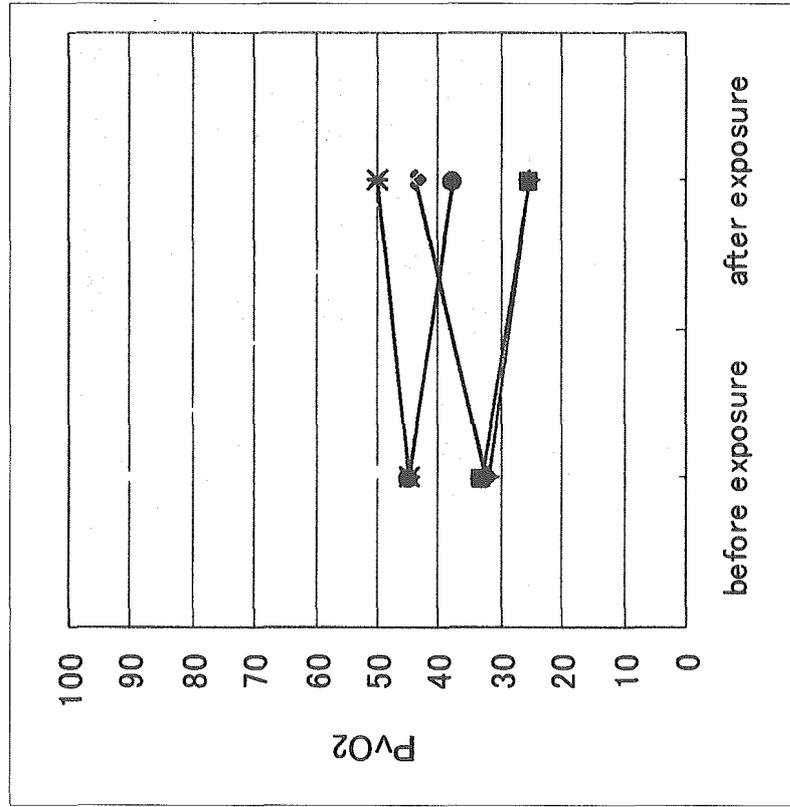


図3 負荷試験前後でのサイトカイン産生能の変化

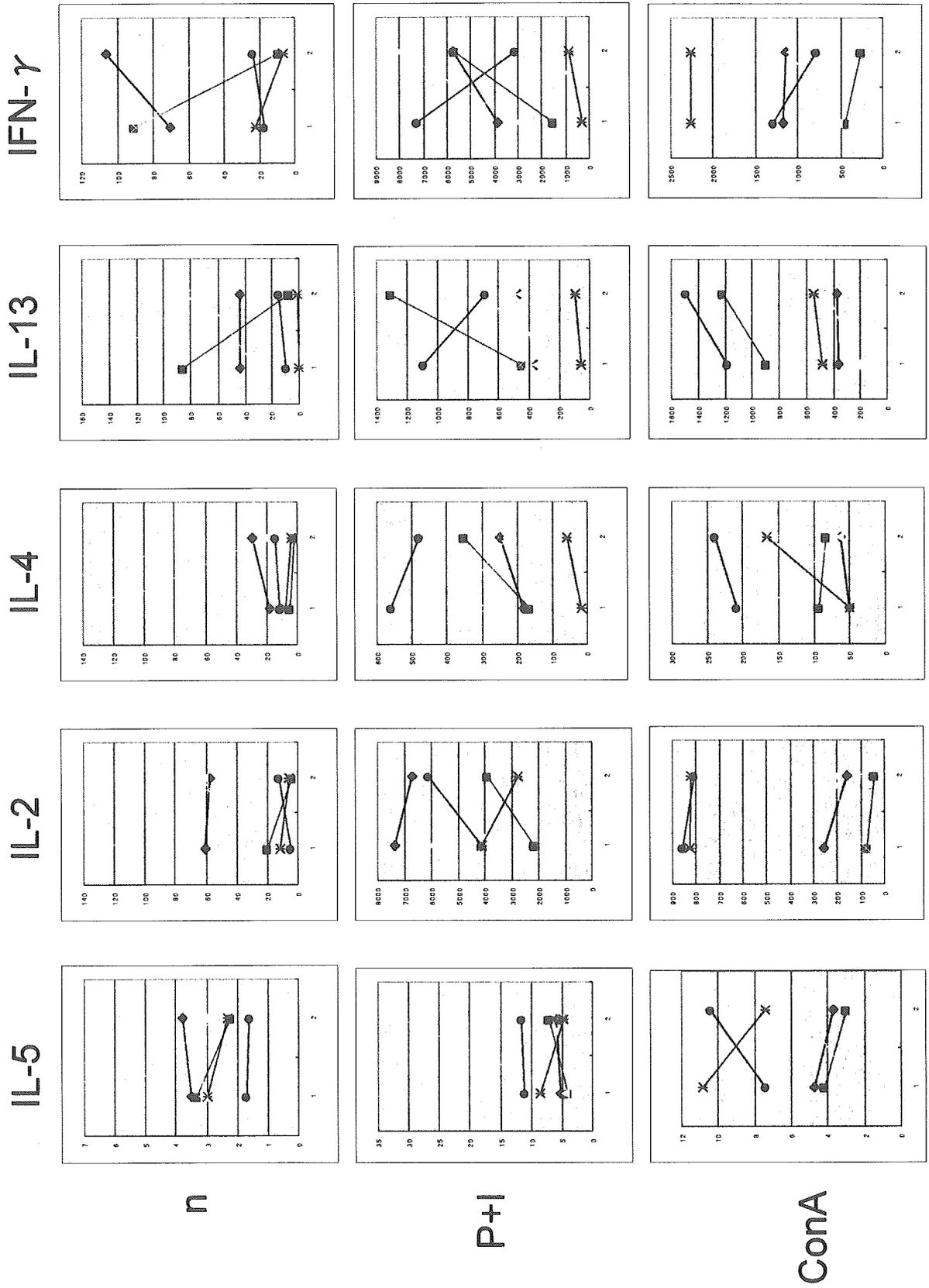
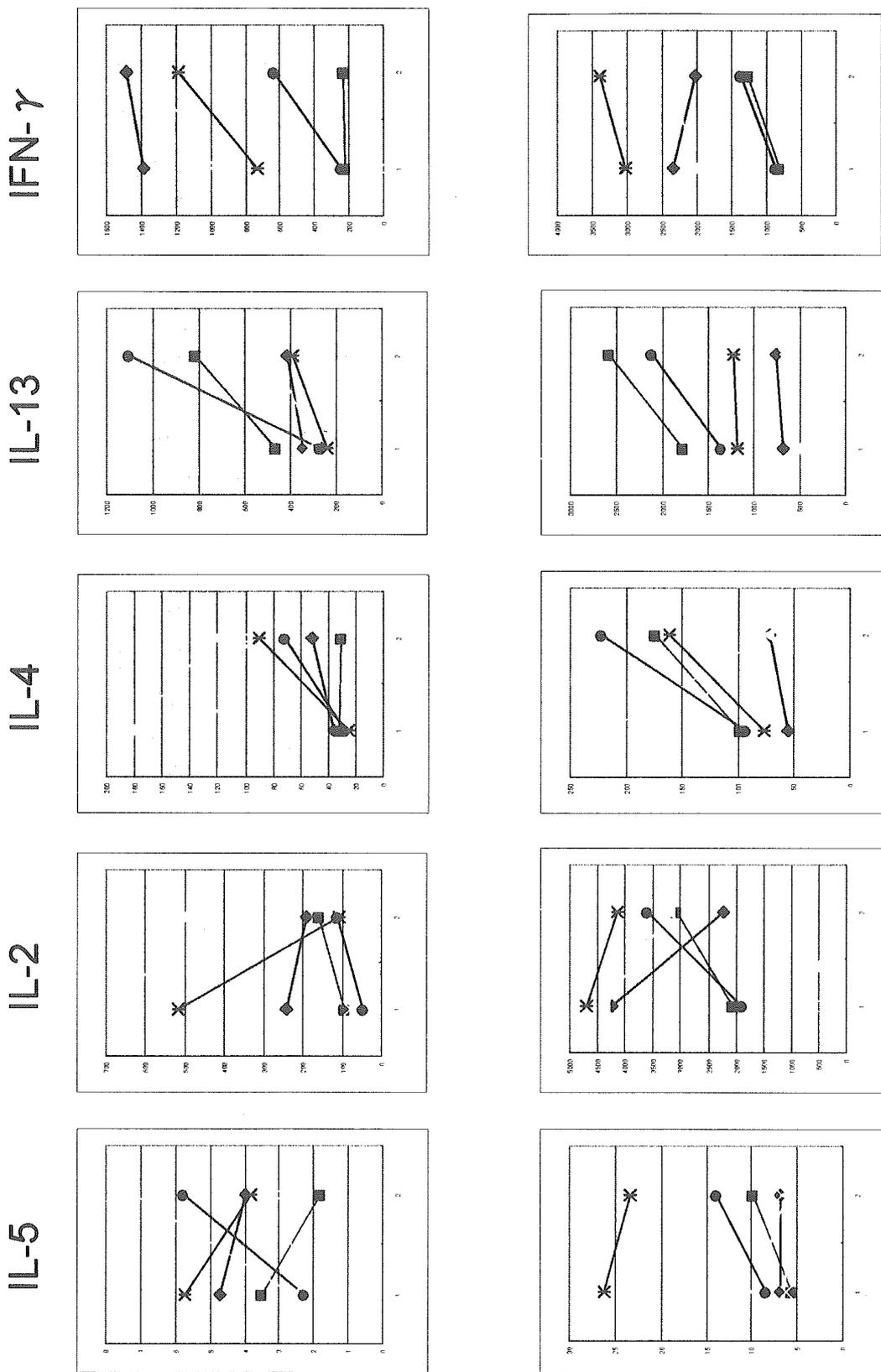


図4 負荷試験前後でのサイトカイン産生能の変化



OKT

OKT+  
αCD28

図5 IgE産生に及ぼす影響

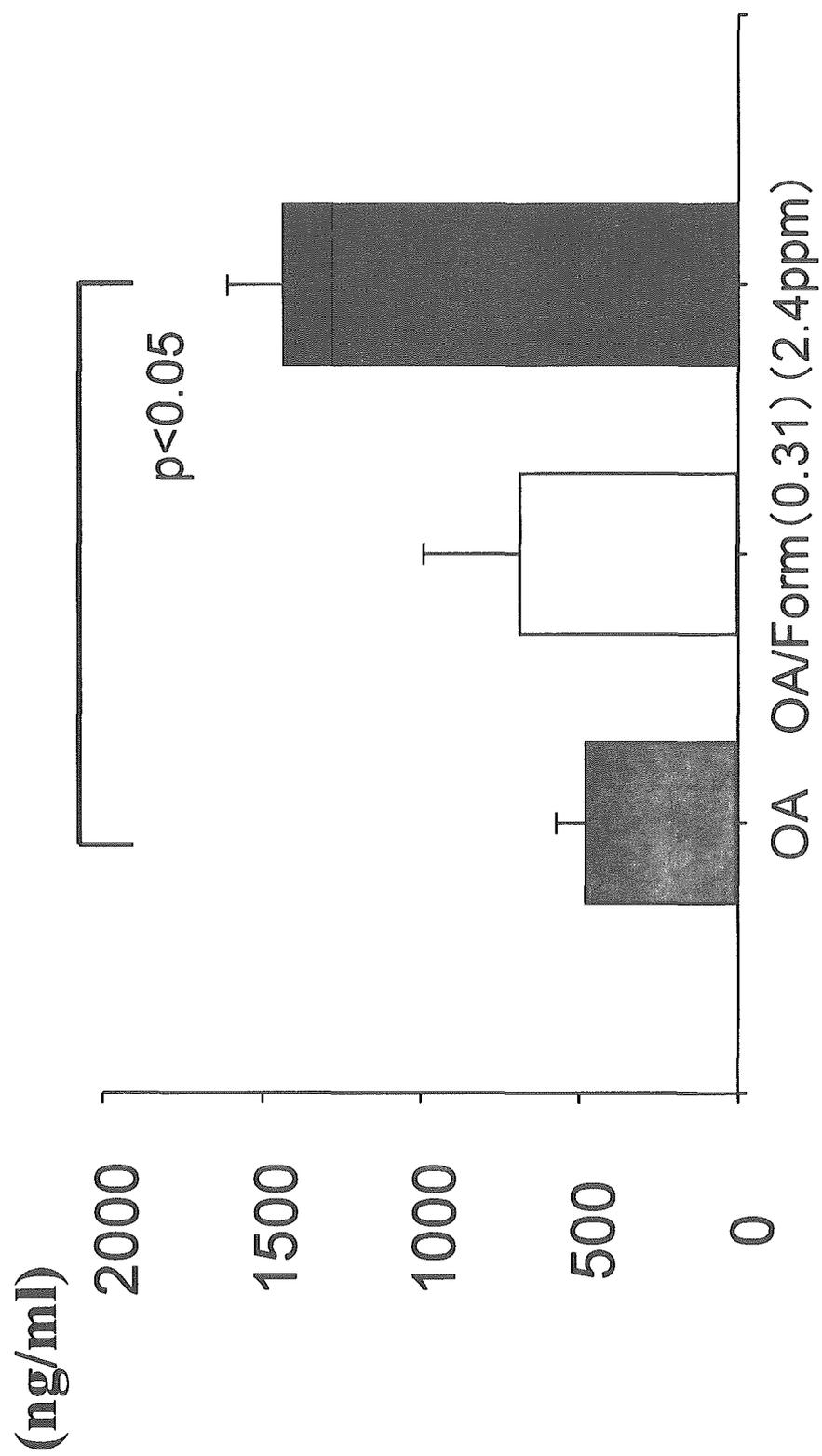


図6 BALF細胞への影響

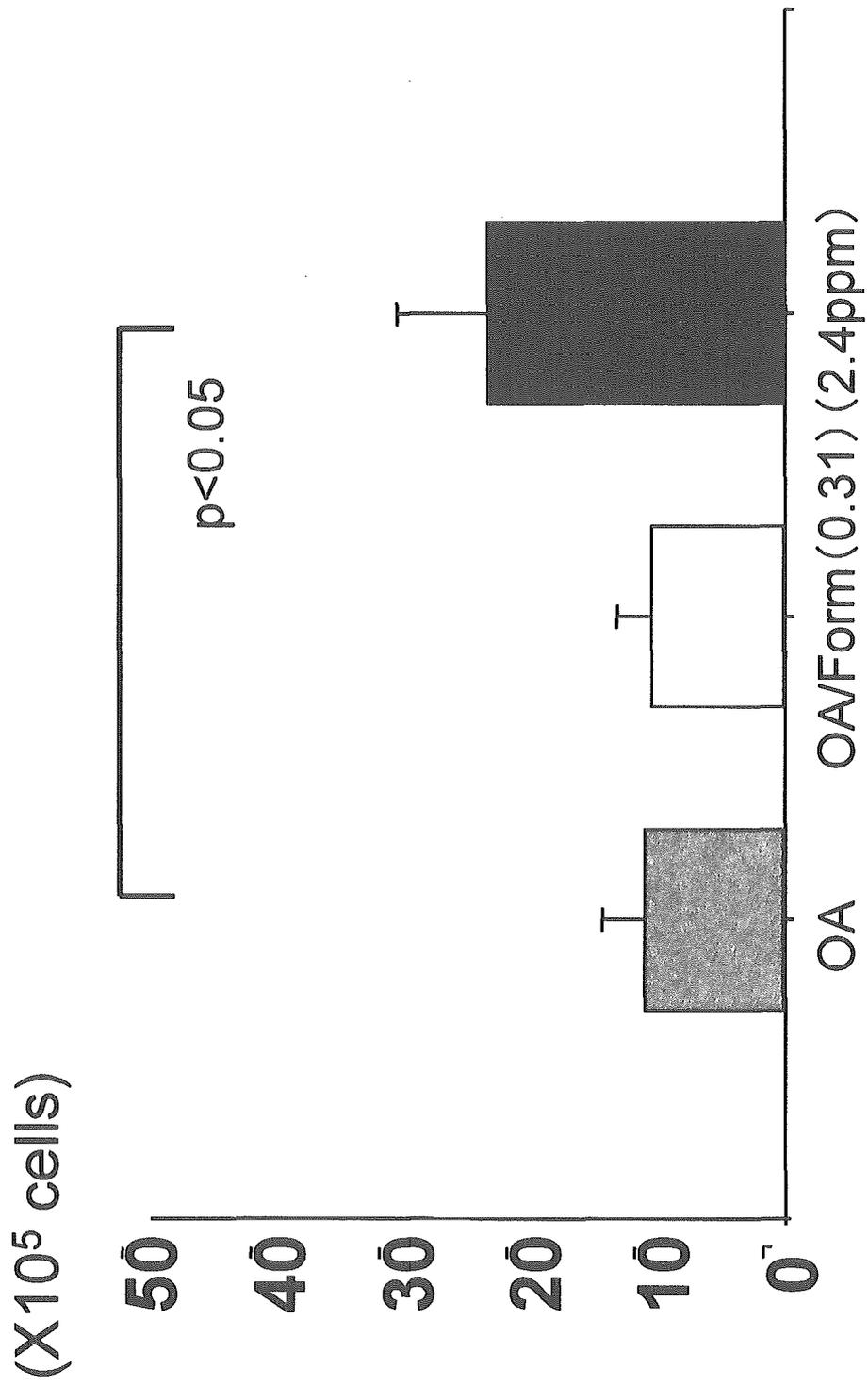
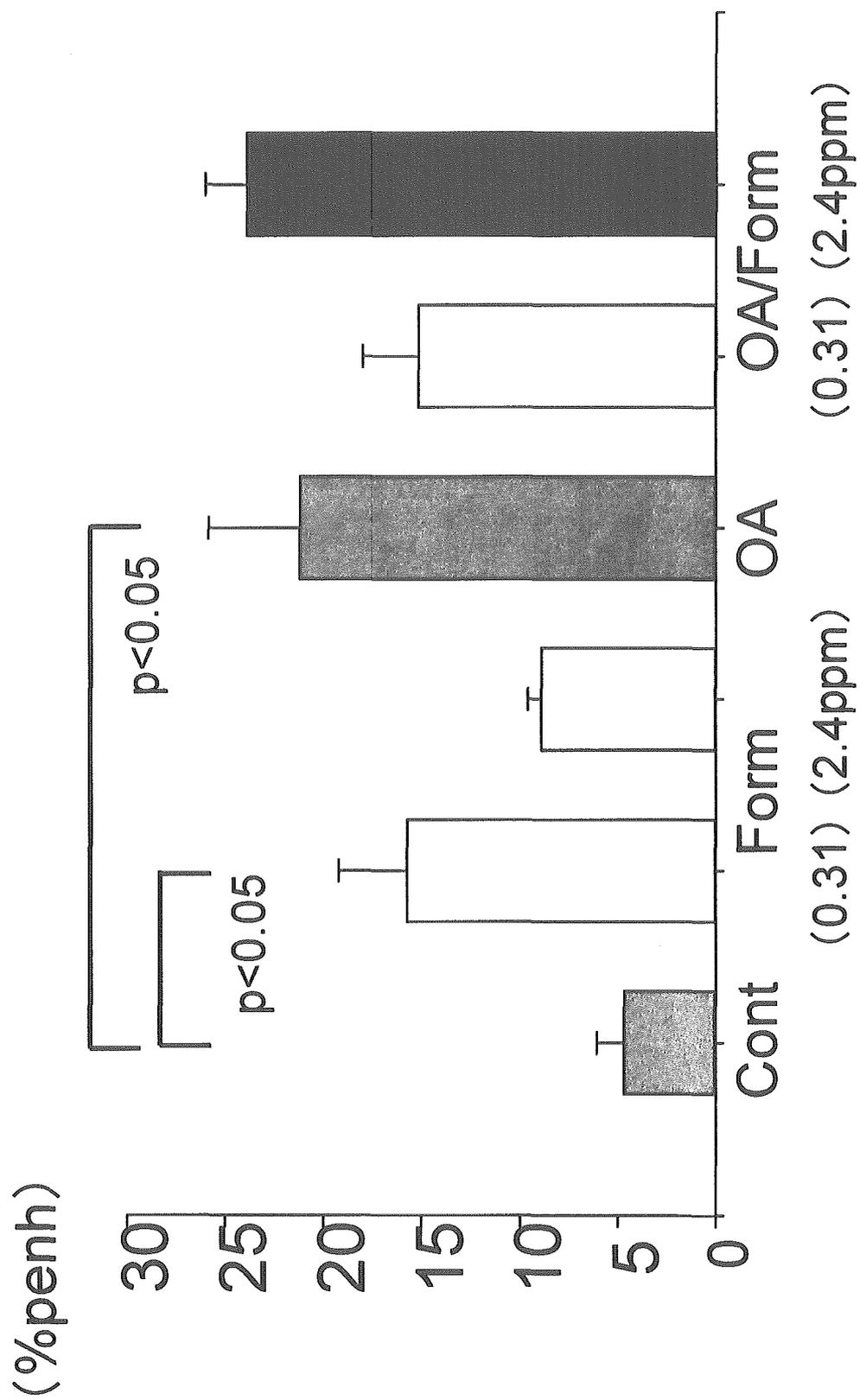


图7 气道過敏性



# IV. 労働環境におけるシックハウス症候群 の実態と労働衛生学的対策に関する研究

産業医学総合研究所

名大医保健検査技術  
関西医大・公衆衛生  
中災防大阪総合センター

荒記	俊一
小川	康恭
平田	衛
毛利	一平
柴田	英治
圓藤	陽子
河合	俊夫
竹内	靖人

分担研究報告書

労働環境におけるシックハウス症候群の実態と労働衛生学的対策に関する研究

分担研究者：荒記俊一（産業医学総合研究所）

研究協力者：小川康恭（同上）

平田 衛（同上）

毛利一平（同上）

柴田英治（名大医保健検査技術）

圓藤陽子（関西医大・公衆衛生）

河合俊夫（中災防大阪総合センター）

竹内靖人（同上）

**研究要旨** シックハウス症候群は建材などから発生する化学物質が原因となって発症する疾患と考えられており、現在は主に住宅の一般居住者が問題となっている。しかし、一般住宅を建設する建設労働者も建材に係わる化学物質曝露により同症候群を発生する可能性を有する。本年度は、ホルムアルデヒド (FA) などシックハウス症候群関連化学物質の測定のための基礎的検討のうち DNPH パッシブサンプラーの検討をおこない、本サンプラーの吸着率が開発者のそれとほぼ同様であり、有効であることがわかった。さらに、FA などシックハウス症候群関連化学物質に曝露される労働者における環境気中の曝露、内部曝露指標としてのヘモグロビン付加 FA (FA-Hb) ならびに尿中 FA の検討をおこなった結果、気中 FA は尿中 FA との相関は認められなかったが、気中 FA と FA-Hb との相関が認められ、FA-Hb は曝露の指標となり得ることがわかった。FA などに曝露され建設労働者における FA-Hb の測定と職種における違いの検討をおこない、屋内で作業する喫煙者に FA-Hb が高い傾向が示された。さらに 4747 人の建設労働者についてシックハウス症候群関連自覚症状について質問紙調査をおこない、内装作業者に症状得点が高かった。これらの結果、FA-Hb がそう高くないが曝露機会はまだある内装労働者における症状は若干の FA とこれまでには測定できていない化学物質（フタル酸エステルなど）による可能性が示唆された。

## 1. ホルムアルデヒドパッシブサンプラーの捕集率の検討

### A. 研究目的

ホルムアルデヒドパッシブサンプラー (DSD-DNPH) は小型で非常に簡便であり HPLC により採取したアルデヒド類の分別定量ができることから有用性が高い。しかしながら開発者ら<sup>1)</sup>によると「サンプリングレート」の理論値と実験値とに乖離があったためアクティブ法との並行測定による

実験値を用いて算出されている。この時アクティブ法は大気中ホルムアルデヒド(FA)を100%捕集し100%回収できると想定されている。しかしながら大気中アルデヒド類を捕集したアクティブ法はオゾンによる影響を受けることから、たとえオゾンスクラバーを付けたとしても真値である保証はない。それ故実験値としてはFA標準ガスを用いてその捕集量から吸着率(uptake rate)を算出する必要がある。本研究はパッシブサンプラ

一の吸着率を算出するために、標準ガスによる捕集量の測定を行った。

実験としては、まず高濃度ガス(9.0 ppm)による短時間サンプリングを行い、捕集可能量の確認、高濃度曝露に対する応答性、および現行の吸着率との比較について検討した。

次に実際の曝露濃度下における検討を行なうために、ガイドライン値を中心として49.5, 99, 495ppbを作製し、3濃度の系列における捕集効率の比較検討を行なった。

さらに本サンプラー捕集による分析時において問題となる点について検討を加えた。本サンプラーでは、分析時に捕集剤を拡散層から取りださなければならないが、捕集剤の粒子は一定の大きさのものだけではなく、微粒子も一部含まれており、これらが静電気を帯びた拡散層の内壁に付着している。この内壁に付着した微粒子の捕集剤がFA濃度の算出にどの程度影響を与えるかを比較するために、大きな粒子と拡散層に付着した微粒子とを分けて分析測定し、検討を加えた。

高濃度ガス(9.0 ppm)による短時間サンプリングを行い、捕集可能量の確認、高濃度曝露に対する応答性、および現行の吸着率との比較について検討した(高濃度実験)。

実際の曝露濃度下における検討を行なうために、ガイドライン値を中心として49.5 ppb, 99 ppb, および495 ppbを作製し、3濃度の系列における捕集効率の比較検討を行なった(低濃度実験)。

また、捕集材回収時の問題点として、本サンプラーの捕集剤の粒子は一定の大きさのものだけではなく、微粒子も含まれており、それが拡散層に付着する可能性がある。微粒子の捕集剤がFA濃度の算出にどの程度影響を与えるかを比較するために、実際の分析において全体捕集量に占める微粒子の捕集量についても比較検討した。

## B. 研究方法

高濃度実験において、FA標準ガス(9.02 ppm)を流速200 ml/minで容量3Lのデシケーターターに引き込み、一定時間後にパッシブサンプラー(DSD-DNPH, Supelco, 東京)を内部につるし、一定時間FAを捕集した。採取したFAは5 ml アセトニトリルにて溶出させ、その1 $\mu$ lをHPLC-UVにて定量した。各捕集時間におけるサンプルは1試料であった。標準液は Carbonyl-DNPH Mix (TO11/IP6A, Supelco, 東京)を用いた。

HPLC-UVの分析条件を以下に示す。

機器：日立セミマイクロ型 HPLC D7000

検出器：日立セミマイクロ型 UV-7400

吸収波長：360 nm

カラム：Inertsil ODS-80A, 2.1 $\times$ 150mm, 5 $\mu$ m (GL-Science, 東京)

溶離液：水：アセトニトリル：テトラヒドロフラン=50：40：10

流量：0.2 ml/min

低濃度実験における実験に用いたガス発生装置、曝露チェンバーなどの概要を図1に示す。0.1 L/min, 1.0 L/min, および10 L/minという3系列の流路を持つガスブレンダー(GB-3C, コフロック, 京都)を用いてマスフローコントローラーによりFA標準ガス(9.90 ppm, 住友精化, 東京)を高純度窒素ガス(99.999%, 大阪酸素, 大阪)で希釈混合したFAガスを流速10 L/minでアルミコーティングした200 L容量の曝露チャンバーに流した。マスフローコントローラーの精度は $\pm$ 1%成分ガスフルスケールである。作製した3濃度とその精度範囲を表1に示した。チャンバー内にガスを流して約一時間後にパッシブサンプラー(DSD-DNPH, Supelco, 東京)を内部につるし、1時間から8時間FAを捕集させた。各捕集時間におけるサンプルは4試料以上とした。同時にアクティブサンプラー(Sep-Pak XpoSure Aldehyde Sampler, Waters, 東京)によるサンプリングを100 ml/minの流量で実施した。捕集時における室内温度は静

電容量式温湿度計（カードロガー MR6661、チノー、東京）を用い、30分間隔にて測定記録したデータをデータ解析ソフトウェア（カードロガーデータ読取器、MR9500、チノー、東京）にて解析した。

採取したFAはアセトニトリル(AN)にて溶出させ、その溶出液の1 $\mu$ lをHPLC-UVにて定量した。標準液とHPLC-UVの分析条件は高濃度実験と同じであった。方法

低濃度曝露の実験において、捕集したFAの前処理の段階でアセトニトリルで溶出する際に、大きな粒子と壁についている微粒子とを分けて溶出した。まず、拡散層を軽く2回指でタッピングし5ml ANにて溶出した（大粒子溶出量）。次に拡散層の内側の黄色の着色が見られなくなるまで拡散層をタッピングし、1ml ANにて溶出した（微粒子溶出量）。それぞれの溶出液の1 $\mu$ lをHPLC-UVにて定量した。大粒子溶出量と微粒子溶出量の合計量を捕集量とした。

### C. 研究結果

高濃度曝露において、サンプラーをデシケーター内に、20分、1時間、2時間、3時間、セットしてFAを捕集した結果、サンプリングFA量は時間に正比例し、直線的に増加した（図2）。

一方、低濃度曝露においては、実験期間中の平均温度は $26.3 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$ であり、表1に示したガス流量の精度範囲は製品仕様書の最大誤差範囲（フルスケール1%）で算出したが、その範囲は設定流量の97-103%と高精度であった。

サンプラーを曝露チェンバー内に、一定時間セットしてFAを捕集した結果、3濃度系列において捕集FA量は時間に正比例し、図3～5に示すように1-8時間の間で直線的に増加した。

Xに累積曝露量(ppb\*hr)、YにFA捕集量( $\mu\text{g}$ )を取ると、図6に示すような $Y = 0.0060 X -$

$0.471$  ( $r=0.994$ )の回帰式が得られた。この回帰式より、吸着率は $0.0060 \mu\text{g}/(\text{ppb}\cdot\text{hr})$ と算出された。

また、同時に測定したアクティブサンプリング法の結果も図6に示した。パッシブ法の吸着率はアクティブ法の約80%となったので、約80 ml/minの「サンプリングレート」と非常に高率な吸着率であった。

捕集剤の微粒子について、図7に示したように、パッシブサンプラーの拡散層に付着している微小粒子に含まれるFAの量（微粒子溶出量）は全量の4.6-75%と広い範囲にあったが、FA濃度の低いほうがその割合は高かった。また、個々の検体処理におけるこの比率のばらつきも大きかった。

### D. 考察

高濃度曝露においては、9.02 ppmのFAガスにより、実験が行われたが、図2で明らかな様に、捕集量はサンプリング時間の増加とともに直線的に増加しており、しかも開発者らがDNPH量から算出したFAの最大捕集量である120 $\mu\text{g}$ までのFAを捕集できたことから、最大捕集量まで直線的に捕集できることが確認された。9.02 ppmで3時間のサンプリング範囲まで、吸着量は飽和していないと考えられ、高濃度曝露に対する対応がすぐれているとともに20分から3時間という短時間サンプリングにおいても対応ができていたことが判明した。

建築の作業現場においては短時間高濃度曝露の存在が推定されるが、本実験の結果から、本サンプラーはそのような条件下におけるサンプリングについても十分対応できると考えられた。

低濃度曝露において、DNPHパッシブサンプラーの吸着率は $0.0060 \mu\text{g}/(\text{ppb}\cdot\text{hr})$ で、開発者ら<sup>1)</sup>が算出した吸着率の $0.0053 \mu\text{g}/(\text{ppb}\cdot\text{hr})$ よりもやや高めであったが、ほぼ一致していた。開発者らは屋外および屋内環境下でアク

ティブサンプリングとの並行測定により「サンプリングレート」を算出している。2,4-dinitrohydrozone 誘導体はオゾンにより分解されるので、彼らは屋外サンプリングにおいてはオゾンスクラバーをつけて測定しており、その影響を最少にしているが、室内測定においてはスクラバーを装着していない。今回の我々の実験はサンプリング環境が FA ガスと窒素ガスのみという、測定値に影響を与える因子がない状態で行った。以上のごとく、理想状態で測定した結果は実際の環境現場で測定した結果より高めとなり、両者は良く一致した。

表2に示すようにアクティブ法による濃度は設定ガス濃度の80-100%値とほぼ設定濃度と一致していたが、低濃度領域でやや低めの濃度が示された。このことは、パッシブ法においても見られ、49.5ppbの低濃度領域における吸着率は、 $0.0043 \mu\text{g}/(\text{ppb}\cdot\text{hr})$ と開発者の算出値の約80%であった。彼らの吸着率を用いて今回の濃度を算出すると、80%の捕集率となり、アクティブ法の捕集率と一致した。

このような低濃度領域における捕集率の低下の原因は、(1) 標準ガスの希釈誤差により、作製したガス濃度が設定値より低濃度となった、(2) 捕集剤からの脱着が悪いことにより、低濃度における捕集率が低くなった、などが考えられる。(1)については、ガス濃度が表1に示すように設定値の $\pm 3\%$ 以内なので問題はないと考えられる。(2)の脱着率については、いずれもシリカゲルに吸着剤としてDNPHをコーティングしているので、同様の挙動を示す可能性があり、シリカゲルからの極性物質の完全脱着は吸着量が少ないときには難しいことが言われていることから、これが問題ではないかと推定された。

以上のごとく、アクティブサンプラーおよびパッシブサンプラーのいずれも高濃度よりも低濃度において捕集率が若干低い傾向が見られたが、両者の数値は良く一致した。

このことは室内空気対策研究会<sup>2)</sup>が実施したパッシブ採取機器の評価試験において、標準ガスの濃度をアクティブ法で算出した結果、80%以上の捕集率が得られているとしていることと一致していた。

微粒子に含まれるFAの量の検討結果は、拡散層に付着している少量の捕集剤でかなり多くのFAを捕集できることを示し、分析時に微粒子をきれいに回収しないと実際より大幅に低い濃度となることが示された。

## E. 結論

パッシブDSD-DNPHによるFA捕集は広い濃度範囲において採取時間に比例して増加し、短時間における捕集も可能である信頼性の高い捕集方法であるが、分析時の微粒子の処理をきちんとしないと大きな誤差が出るので注意が必要である。

## 附) 参考文献

- 1) Uchiyama S, Hasegawa S, A reactive and sensitive diffusion sampler for the determination of aldehydes and ketones in ambient air. *Atmos Environ.* 33:1999-2005, 1999.
- 2) 室内空気対策研究会 測定技術分科会、ホルムアルデヒド、VOC等パッシブ採取機器の評価試験、報告書、2002.2月8日、<http://www.iaq-researchi.com/>

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## G. 知的所有権の取得状況

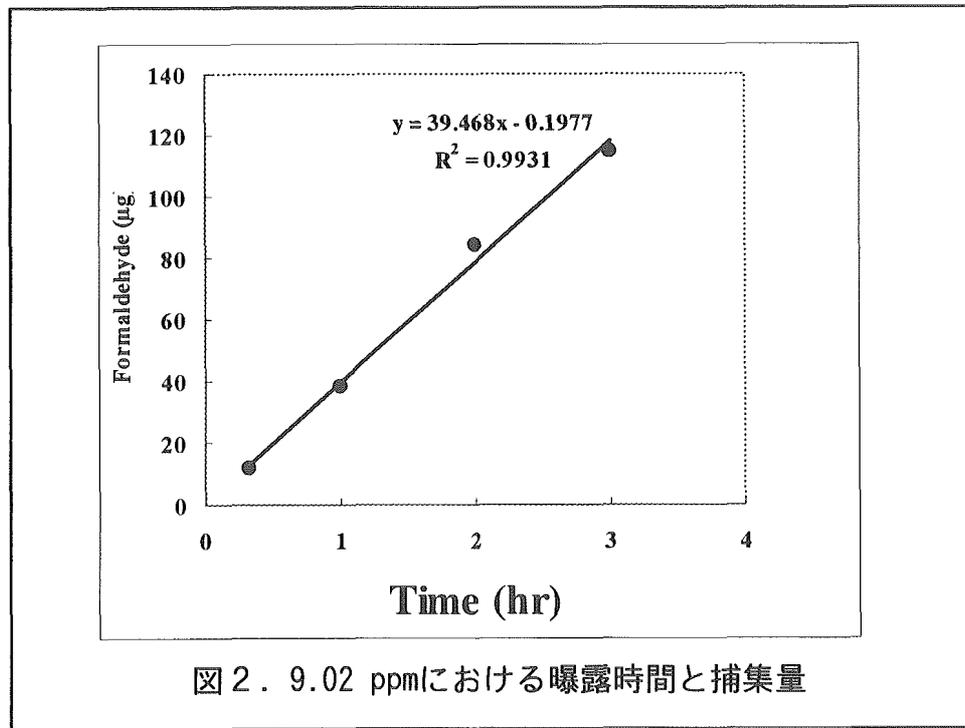
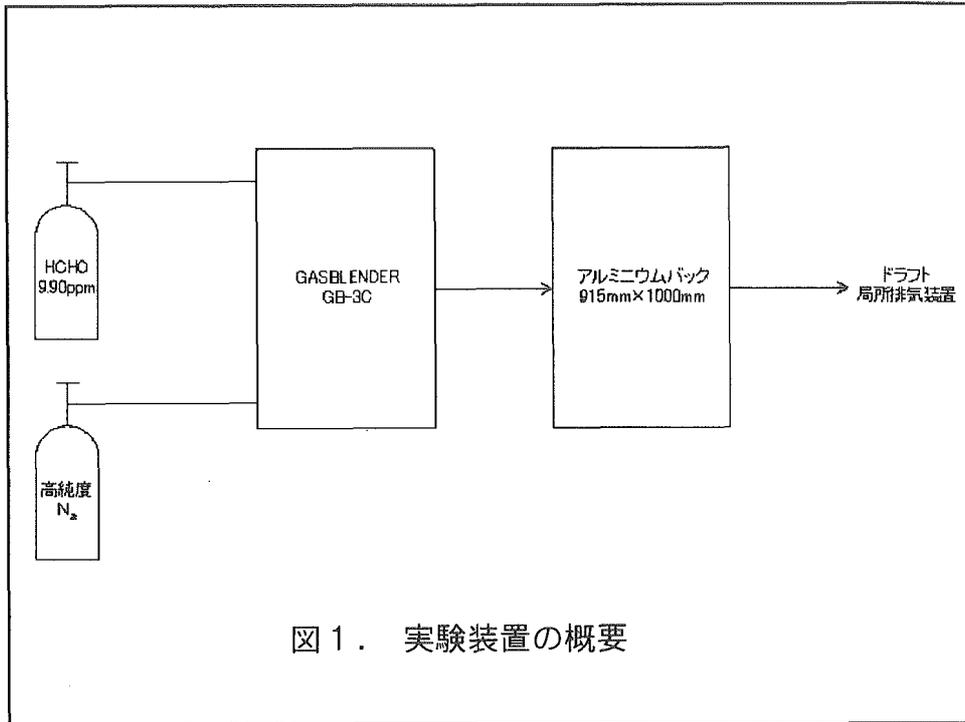
なし

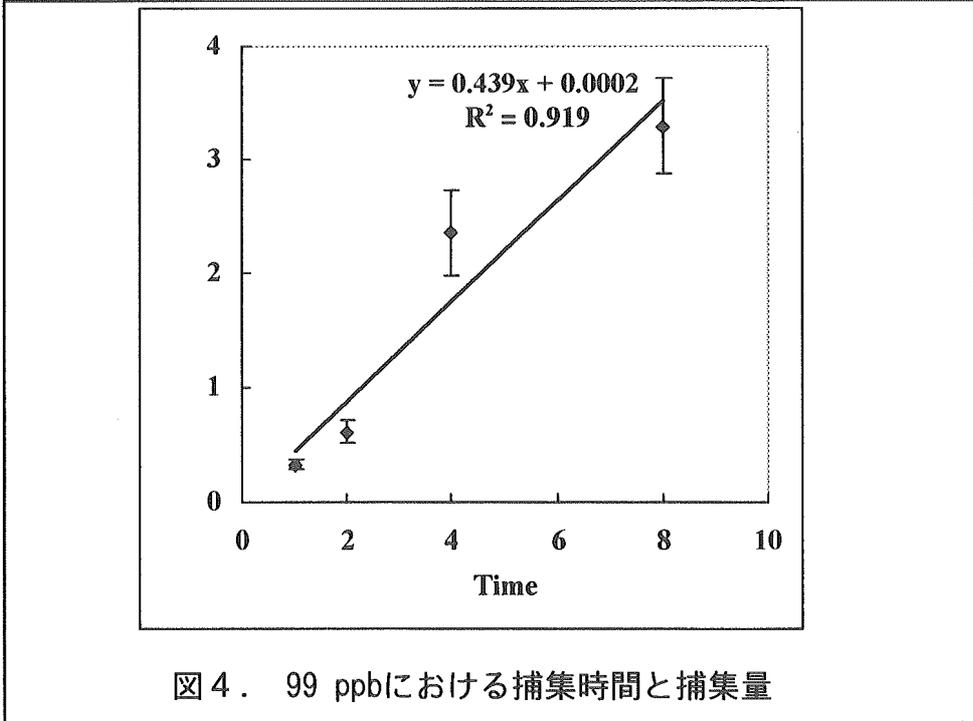
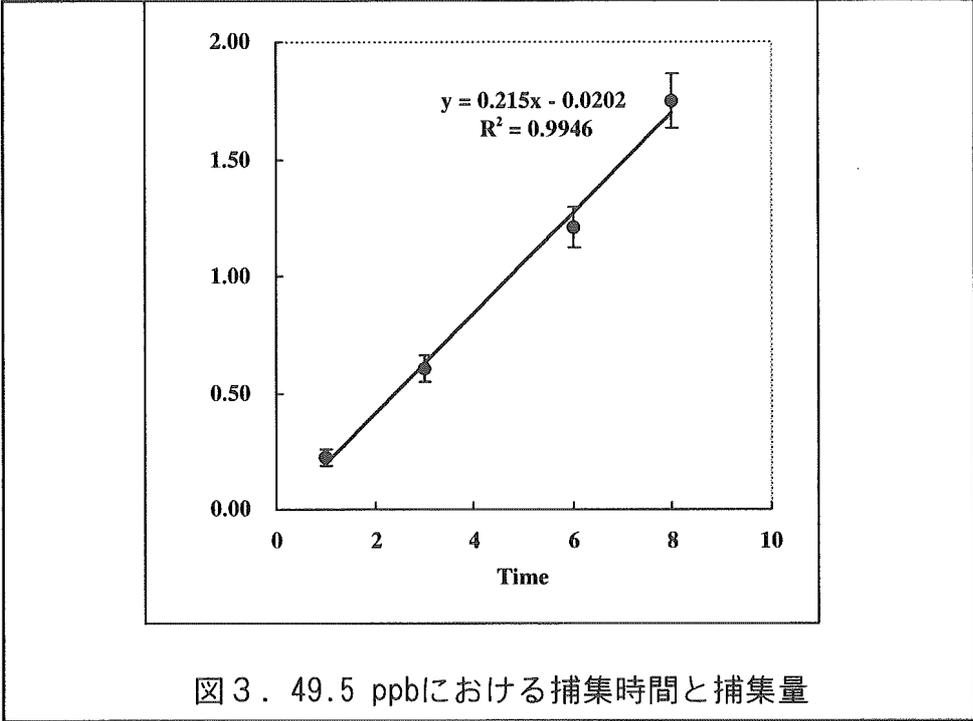
表 1.FA ガスの設定濃度とその範囲

設定濃度 (ppb)	範囲	
49.5	48.0 - 51.0ppb	97.0 - 103.0%
99.0	97.0 - 101.0	98.0 - 102.0
495	481 - 509	97.2 - 102.8

表 2. アクティブサンプリングによる FA 濃度(平均±標準偏差)

設定濃度 (ppb)	n		
49.5	2	40.5 ± 3.0ppb	81.8 ± 6.1%
99.0	8	93.3 ± 10.0	92.8 ± 6.8
495.0	4	498.4 ± 28.4	100.7 ± 5.7





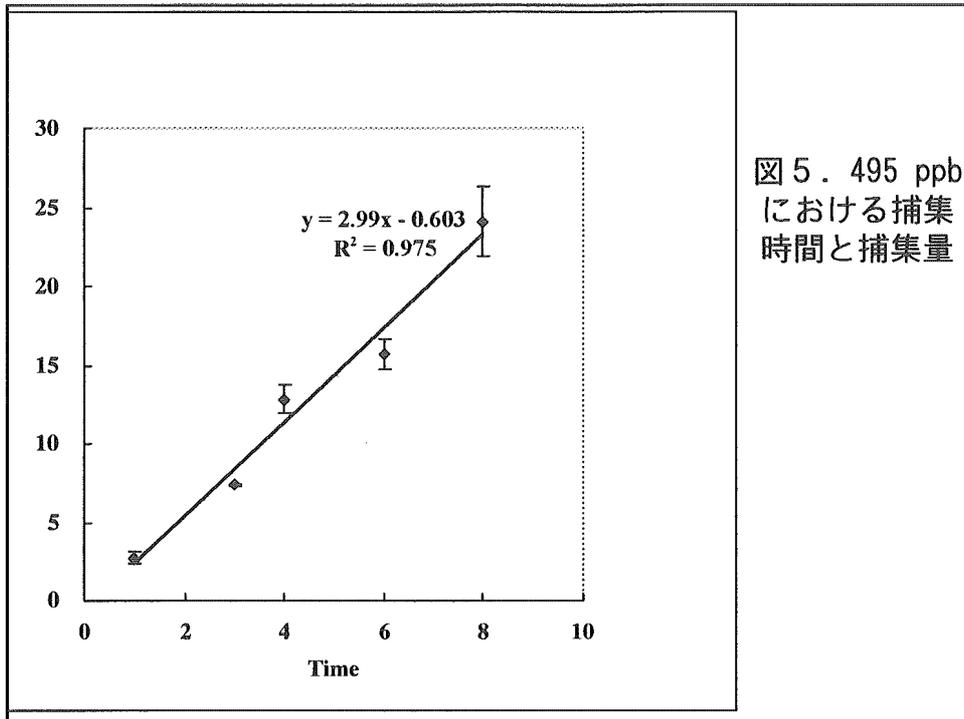


図5. 495 ppb  
における捕集  
時間と捕集量

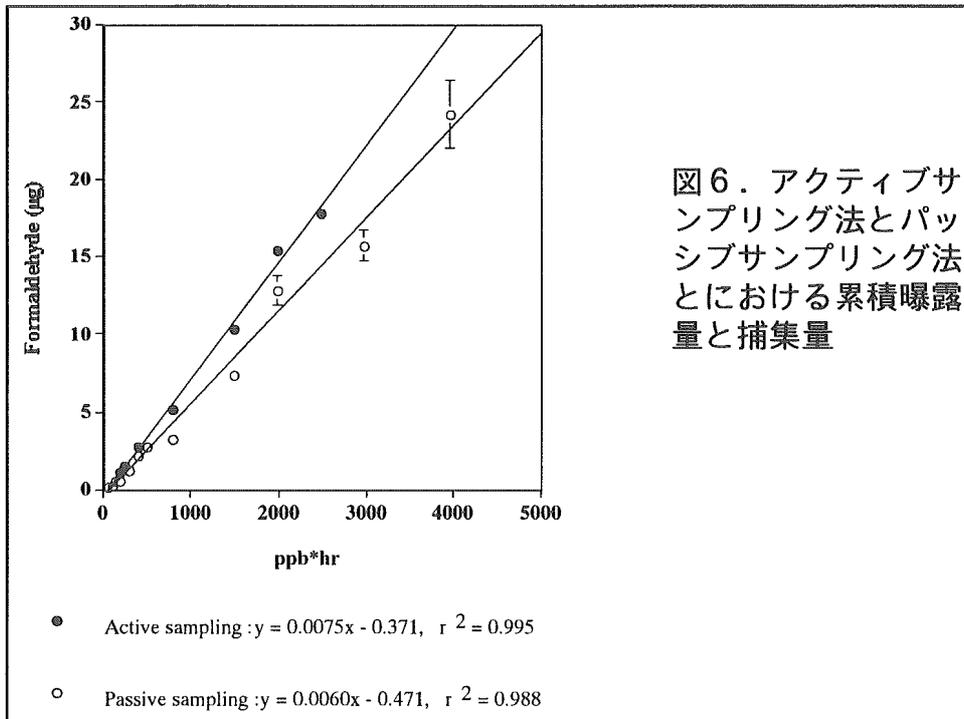


図6. アクティブサ  
ンプリング法とパッ  
シブサンプリング法  
とにおける累積曝露  
量と捕集量

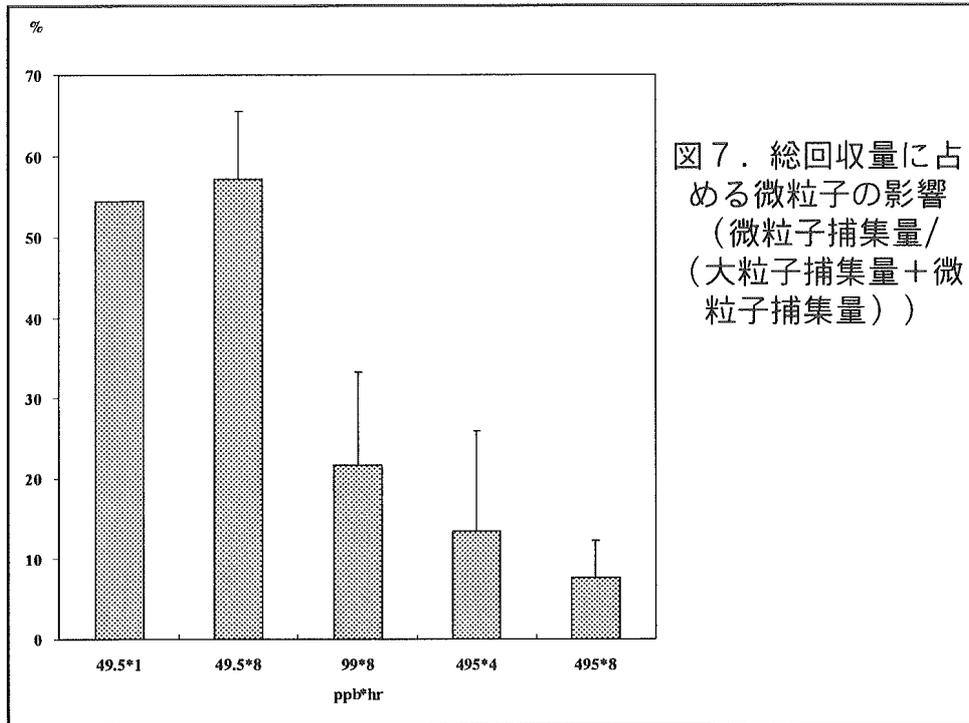


図7. 総回収量に占める微粒子の影響  
 (微粒子捕集量/  
 (大粒子捕集量+微  
 粒子捕集量))

## 2. 尿中ホルムアルデヒド、ヘモグロビン付加ホルムアルデヒドと気中ホルムアルデヒドとの相関に関する研究

### A. 研究目的

環境気中のホルムアルデヒド (FA) の曝露濃度は時間または場所により変動するため曝露評価が容易ではない。尿中ホルムアルデヒド (FA-U)、ヘモグロビン付加ホルムアルデヒド (FA-Hb) を内部曝露指標として応用することを目的に以下の検討を行った。

### B. 研究方法

1. 対象 調査対象は表1に示す8事業所である。粘着テープ製造のA, B事業所ではトルエン・酢酸エチルを主な使用溶剤とするためFA曝露の可能性は少ないと考えられる男性労働者、医薬品製造のC, D事業所ではメタノールによる機械洗浄を時々行うがメタノール曝露濃度は検出されないのが最大値3ppmと推定される男性労働者、FAを含む化学薬品を固定剤とした標本の解剖実習をおこなうE, F事業所ではFAの高濃度短時間曝露が推測される女性見学者(飲酒、喫煙者はなし)、G, H事業所ではFAの使用はないが塗料の樹脂の重合によりFAが発生するためFA曝露が考えられる男性労働者が対象であり、男性の対象者には一部飲酒、喫煙者を含んでいた。

### 2. 試料収集法と分析方法

#### 試料収集法

1) 気中のFAはシリカゲルにDNPH (2,4-dinitrophenylhydrazine) 誘導化剤を含浸させている拡散サンプラーDSD-DNPH (スベルコ社製) を用いて所定時間捕集した。捕集後はサンプラーを密栓し、4°Cの冷蔵庫で保管し、4日以内に分析を開始した。

2) その他の気中揮発性有機化合物(VOC)は(メチルエチルケトン、トルエン、エチルベンゼン、キシレン等)は活性炭チューブ(ガステック社製)を用い、吸引ポンプ(SK社

製) 200ml/min で所定時間捕集した。分析精度、感度及び室内空気濃度の変動を考慮して24時間のサンプリングを実施した。4°Cの冷蔵庫で保管し、1週間以内に分析を開始した。

3) FAの測定はDSD-DNPHを用い、作業者の左衿元に装着した。作業者への装着に市販のホルダーを使用した。なお、このホルダーを使用すると吸着速度は異なる。捕集時間は作業開始から作業終了時の約8時間である。

4) 作業終了時速やかに採尿を行い、25mlのガラス製バイアル瓶に尿を1ml入れ、誘導化剤(O-(pentafluorobenzyl)hydroxylamine 0.1%溶液、林純薬製)を50µl加え、テフロンシールを内装したアルミセプタムで密栓した。4°Cの冷蔵庫で保管し、4日以内に分析を開始した。

5) ヘモグロビン付加物測定のための試料収集において、採血は作業時工場敷地内の医務室で午前中(10~12時)に行い、ガラス試験管に2mlの全血を入れ、凝固阻止の為にヘパリンを添加した。

#### 分析方法

1) DNPH反応物として捕集されたFAはアセトニトリル5mlで抽出後、高速液体クロマトグラムで分析した。分析条件は、ODSセミマイクロ(径2.1mm、長さ150mm)カラム、流量0.2ml/minの移動液(アセトニトリル、水、テトラヒドロフラン40:50:10)を用い、吸収波長360nmであった。標準溶液は16種類のアルデヒド、ケトン標準溶液(シグマ・アルドリッチ・ジャパン社製)を用いた。

2) 活性炭チューブに捕集されたVOCは、二硫化炭素(内部標準トルエン-d8入り)で抽出し、アジレント社(USA)製GC/MSを用いて、SIMイオン方式で分析した。分析カラムはDB-WAX(60m×0.25mm×0.5µm:J・W社)であった。

3) FAの測定方法は1)と同じ条件出で分析した。活性炭シートに捕集された揮発性有機化合物は内部標準(イソブチルベンゼン)入り

の二硫化炭素 5ml で抽出し、アジレント社 (USA) 製ガスクロマトグラフを用い、FID 検出器で分析した。分析カラムは DB-WAX (60m×0.25mm×0.5μm : J・W 社) であった。

4) 尿中 FA の測定は、バイアル瓶に採取された試料をヘッドスペースサンプラー {恒温相 (60°C) で 30min 維持し気化平衡後} でバイアル瓶空気 1ml をアジレント社 (USA) 製ガスクロマトグラフに注入し、FID 検出器で分析した。分析カラムは DB-5 (60m×0.53mm×1.5μm : J・W 社) であった。

#### 5) ヘモグロビン付加物の測定

血液は一晩 4°C の冷蔵庫に保存して、翌日に血清と血球を遠心分離機 (3000rpm, 10 分) で分離し、生理食塩水 (血球部分容積の 5 倍量) で 4 回洗浄し、3 倍の蒸留水で溶血液を測定試料とし、ヘモグロビン濃度などを測定した。ヘモグロビン付加物の測定は、蛍光誘導化剤 (1,3 シクロヘキサジオンと酢酸アンモニウムと塩酸酸性水を含む) を使用した。血液 1ml に蛍光誘導化剤 1ml を加え、60°C で 1 時間反応させ、蛍光誘導体を作り、遠心分離後上澄み溶液を高速液体クロマトグラフで分析した。分析条件は、ODS カラム (カラム 250mm、カラム径 4.5mm、樹脂径 5μm)、流量 1ml/min の移動液 (アセトニトリル、水、30 : 70) を用い、励起波長 366nm、蛍光波長 440nm であった。

### C. 研究結果

表 1 に事業所別に測定された気中 FA 曝露濃度、FA-Hb、尿中 FA の幾何平均値と幾何標準偏差を示す。曝露濃度の幾何平均は A~D 事業所は 5.9ppb から 13.7ppb で、曝露濃度は 25ppb 以下であった。表 2 に事業所別 FA 室内環境指針値 (80 ppb) を超える人数と割合を示す。E、F は幾何平均値で FA 室内指針値 (80ppb) を超え、対象者の 97%以上が指針値を超えていた。G、H 事業所は幾何平均値では指針値を超えていないが対象者の一部 (14.3%以上) が

室内指針値を超えていた。

生活環境中 FA 曝露レベルの作業員 (A~D 事業所) の気中 FA 濃度と FA-Hb との相関を他の要因も含めて重回帰分析で調べた結果、FA-Hb に対して気中 FA が強い説明因子であることが示された ( $R=0.312$ 、 $p=0.0018$ 、図 1)。

高濃度短時間の FA 曝露がある E、F 事業所の FA 曝露者の気中 FA 濃度と FA-Hb との間には有意な相関は認められなかった (図 2)。

図 3 に生活環境曝露 (A~D 事業所) と高濃度短時間曝露 (E、F 事業所) における気中 FA 平均値曝露濃度と FA-Hb 平均濃度の関係を示す。気中 FA の平均値が高くなると FA-Hb の平均値が高くなる傾向にあった。A~D 事業所と E、F 事業所の FA 曝露濃度の幾何平均値と FA-Hb の幾何平均値との相関係数は 0.880 で有意 ( $N=6$ 、 $p<0.05$ )、回帰式は  $Y=0.01X+19.8$  ( $X$ , 気中 FA 曝露濃度幾何平均値;  $Y$ , FA-Hb 幾何平均値) であった。

### D. 考察

A~D 事業所は一般生活環境曝露と同じレベルと考えられた。その対象者の気中 FA と FA-Hb とは比較的緩やかな相関が見られたが、有機溶剤健康診断項目で用いられているトルエン曝露濃度と尿中馬尿酸の関係のような強い相関は見られなかった。E、F 事業所の FA 曝露者は 2 時間の高濃度曝露であったために評価が困難であった。トルエンに曝露された作業員において尿中に馬尿酸として排泄されるにはタイムラグがあると言われているが、FA の体内吸収から FA-Hb への長いタイムラグを考慮した研究が今後必要である。

### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

### G. 知的所有権の取得状況

なし

表1. 事業所別 FA 曝露濃度と FA-Hb(幾何平均、幾何標準偏差)

事業所	主な使用溶剤と FA	人数	FA 曝露濃度 (ppb)		FA-Hb ( $\mu$ mol/g.Hb)		尿中 FA ( $\mu$ g/l)	
			平均	偏差	平均	偏差	平均	偏差
A	T 酢エチ	39	12.8	1.5	21.4	1.2	107.7	2.0
B	T 酢エチ	32	5.9	1.9	17.5	1.2	76.1	2.4
C	メタノール	13	13.7	1.2	22.5	1.1	72.8	1.5
D	メタノール	13	7.2	1.5	19.0	1.1	98.1	2.0
E	FA	35	692.9	1.6	24.7	1.2	41.8	2.4
F	FA	41	849.8	1.3	31.9	1.2	40.0	2.4
G	T FA 発生	26	36.6	2.8	—	—	—	—
H	T FA 発生	14	41.4	1.9	—	—	68.7	2.4

T;トルエン; 酢エチ; 酢酸エチル; FA;ホルムアルデヒド

表2. 事業所別ホルムアルデヒド室内環境指針値(80 ppb)を超える人数と割合

事業所	測定人数	80 PPbを超える人数	超える割合%
A	39	0	0
B	32	0	0
C	13	0	0
D	13	0	0
E	35	34	97.1
F	41	41	100
G	26	4	15.4
H	14	2	14.3

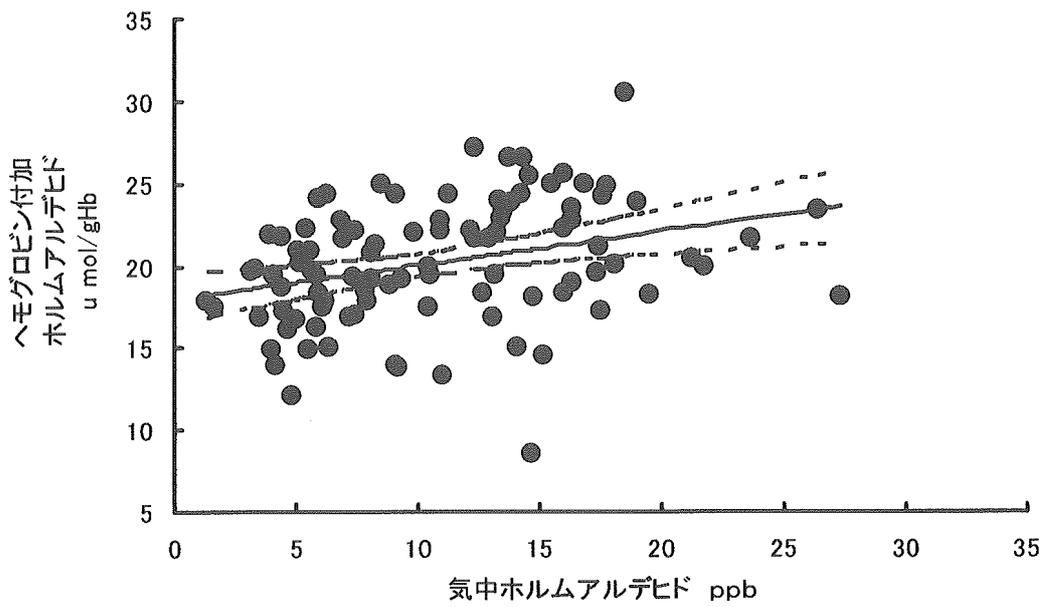


図1. 気中FAとFA-Hbとの相関(A~D事業所; 職業的曝露なし)

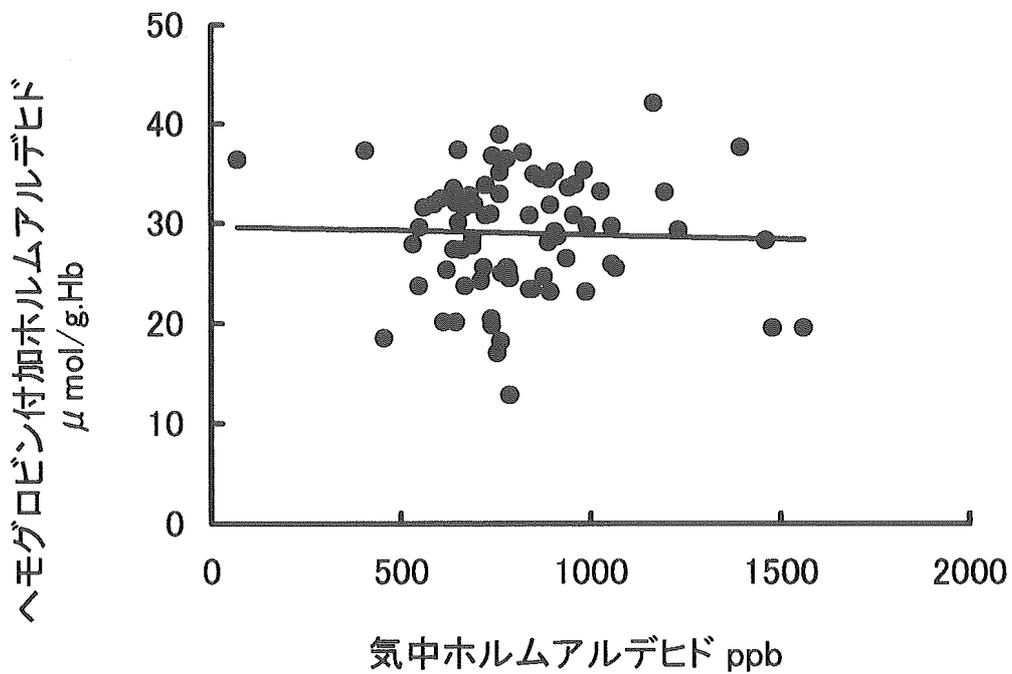


図2. 気中FAとFA-Hbとの相関(E, F事業所; 高濃度短時間曝露)