

表 1 常時曝露化学物質のロジスティック回帰分析

説明変数	有意確率	Exp (B)	Exp(B)の95.0%信頼区間		
			下限	上限	
マスク着用	q4.6 仕事・趣味の化学物質使用	0.000	15.000	8.189	27.475
	q4.5 殺虫防カビ剤使用	0.000	4.725	2.866	7.789
	q4.10 服薬	0.000	3.356	1.908	5.900
	q4.8 開放型燃焼器使用	0.289	1.286	0.808	2.046
	q4.4 香料入り化粧品使用	0.055	0.618	0.378	1.010
	q4.7 受動喫煙	0.021	0.573	0.357	0.921
	q4.1 喫煙	0.032	0.426	0.195	0.931
	q4.9 柔軟剤使用	0.000	0.360	0.221	0.587
	q4.2 飲酒	0.000	0.361	0.224	0.582
	q4.3 カフェイン摂取	0.000	0.261	0.158	0.430
q4合計	0.365	1.061	0.933	1.207	

オッズ比
1以上

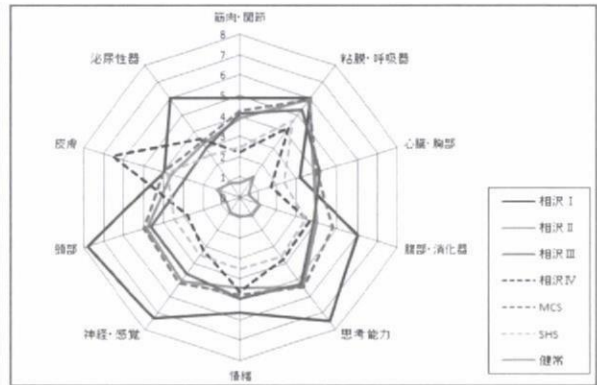
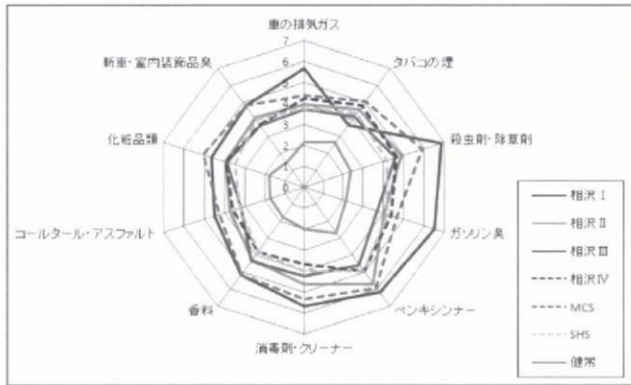
オッズ比
1以下

Exp (B):オッズ比

図 4 (事例 1) 異なったグループの QEESI®得点の比較

Q1 化学物質不耐性

Q3 症状



Q5 日常生活の障害の程度

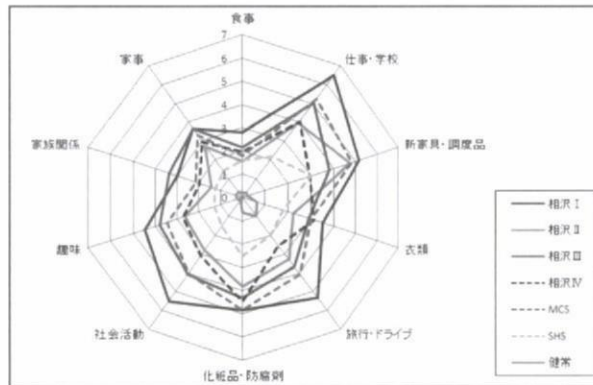


図5 (事例2) QEESI®症状得点の年齢比較

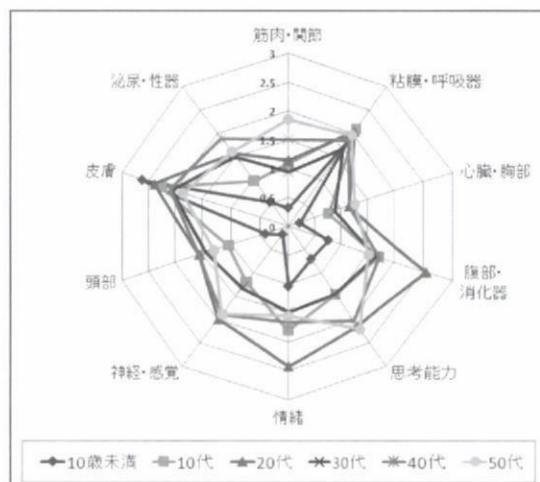


表2 (事例3) QEESI®得点の男女比較

	男性 n=751		女性 n=1704		検定結果	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		
Q1 化学物質不慣性	q1_1 車の排気ガス	2.7	2.4	3.5	2.6	***
	q1_2 タバコの煙	3.1	2.8	4.1	2.8	***
	q1_3 殺虫剤・除草剤	3.1	2.7	3.9	2.8	***
	q1_4 ガソリン臭	2.7	2.5	3.8	2.7	***
	q1_5 ペンキシンナー	3.4	2.8	4.3	2.9	***
	q1_6 消臭剤・クリーナー	2.7	2.5	3.5	2.6	***
	q1_7 香料	2.5	2.5	3.2	2.7	***
	q1_8 コールタール・アスファルト	2.5	2.5	3.4	2.7	***
	q1_9 化粧品類	2.6	2.5	3.2	2.5	***
	q1_10 新車・室内装飾品臭	2.1	2.3	2.9	2.6	***
q1 合計	25.2	21.4	34.2	23.0	***	
Q3 症状	q3_1 筋肉・関節	1.1	2.0	1.4	2.2	*
	q3_2 粘膜・呼吸器	2.0	2.5	1.9	2.3	***
	q3_3 心臓・胸部	0.8	1.6	1.1	1.8	***
	q3_4 腹部・消化器	1.4	2.1	1.8	2.3	***
	q3_5 思考能力	1.5	2.0	1.9	2.2	***
	q3_6 情緒	1.4	2.1	1.8	2.3	***
	q3_7 神経・感覚	1.1	1.8	1.7	2.2	***
	q3_8 頭部	0.9	1.7	1.4	2.1	***
	q3_9 皮膚	2.0	2.7	2.2	2.6	
	q3_10 泌尿・性器	0.8	1.6	1.7	2.3	***
q3 合計	12.5	13.7	16.2	15.5	***	
Q4 マスキング	q4_1 喫煙	0.2	0.4	0.1	0.2	***
	q4_2 飲酒	0.5	0.5	0.4	0.5	
	q4_3 カフェイン摂取	0.5	0.5	0.7	0.5	***
	q4_4 香料入り化粧品使用	0.3	0.5	0.4	0.5	***
	q4_5 殺虫防カビ使用	0.3	0.4	0.3	0.4	
	q4_6 仕事・趣味の化学物質使用	0.1	0.3	0.1	0.2	***
	q4_7 受動喫煙	0.5	0.5	0.5	0.5	
	q4_8 開放型燃焼器使用	0.3	0.4	0.3	0.5	
	q4_9 柔軟剤使用	0.6	0.5	0.6	0.5	
	q4_10 服薬	0.1	0.3	0.1	0.4	**
q4 合計	2.9	1.7	3.3	1.6	***	
Q5 日常生活の障害の程度	q5_1 食事	0.3	1.0	0.3	1.0	
	q5_2 仕事・学校	0.4	1.4	0.4	1.3	
	q5_3 新家具・調度品	0.3	1.1	0.5	1.3	***
	q5_4 衣類	0.8	1.8	1.3	2.0	***
	q5_5 旅行・ドライブ	1.2	2.1	1.8	2.5	***
	q5_6 化粧品・防臭剤	0.9	1.8	1.3	2.0	***
	q5_7 社会活動	0.4	1.3	0.4	1.2	*
	q5_8 趣味	0.4	1.3	0.5	1.5	***
	q5_9 家族関係	0.4	1.2	0.5	1.5	*
	q5_10 家事	0.4	1.2	0.6	1.5	***
q5 合計	5.4	9.5	7.4	9.9	***	

*: p<0.05, **p<0.01, ***: p<0.001

QEESI[®]問診票 (Q1 化学物質不耐性)

以下の物質に対し、どのような反応や症状が出るかをお聞きするものです。例えば、頭痛、頭が働かなくなる、呼吸が苦しくなる、胃の不調、ふらふらするなどの症状が出ますか。反応・症状の強さを以下のように0から10の点数で丸を付けて下さい。いくつか例のあるものは一番反応・症状がひどいものの点数に○印をつけてください。丸は1ヶ所だけです。

0 = まったく反応なし	5 = 中等度の反応	10 = 動けなくなる程の症状
--------------	------------	-----------------

1. 車の排気ガス
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
2. タバコの煙
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
3. 殺虫剤、除草剤、防虫剤、防蟻剤など
(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)
5. ベンキ、シンナーなど
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
6. 消毒剤、漂白剤、バスクリーナー、床クリーナーなど
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
7. 特定の香水、芳香剤、清涼剤など
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
8. コールタールやアスファルト臭
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
9. マニキュア、その除去液、ヘアスプレー、オーデコロンなど
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
10. 新しいじゅうたん、カーテン、シャワーカーテン、新車の臭いなど
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

合計 (0 ~ 100)

QEESI[®]問診票 (Q3 症状)

現在の健康状態(症状)についてお聞きする質問です。いくつか例のあるものは一番反応・症状がひどいものの点数に○印をつけてください。要領は前ページと同じです。

0 = まったく症状なし	5 = 中等度の症状	10 = 動けなくなる程の症状
--------------	------------	-----------------

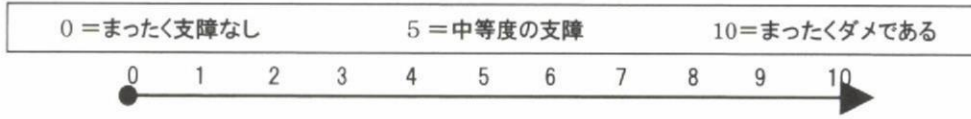
1. 筋肉・関節の痛み、けいれん、こわばり、力が抜ける(筋症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
2. 眼への刺激、やける感じ、しみる感じ。息切れ、咳のような期間や呼吸症状。たん、鼻汁がのどの奥の方を流れる感じ。風邪にかかりやすい。(気管粘膜症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
3. どうき、不整脈、胸の不安感などの心臓や胸の症状(心・循環症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
4. お腹の痛み、胃けいれん、膨満感、吐き気、下痢、便秘のような消化器症状(胃腸症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
5. 集中力、記憶力、決断力低下、無気力などを含めた思考力低下(認識症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
6. 緊張しすぎ、上がりやすい、刺激されやすい、うつ、泣きたくなったり激情的になったりする。以前に興味があったものに興味もてないなどの気分の変調(情緒症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
7. めまい、立ちくらみなどの平衡感覚の不調、手足の協調運動の不調、手足のしびれ、手足のチクチク感、目のピントが合わない。(神経・末梢神経症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
8. 頭痛、頭の圧迫感、一杯に詰まった感じなどの頭部症状(頭部症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
9. 発疹、じんましん、アトピー、皮膚の乾燥感(皮膚症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

10. 外陰部のかゆみ、または痛み、トイレが近い、尿失禁、排尿困難などの泌尿・生殖器症状(女性の場合には生理の不快感、苦痛、などの症状)(泌尿・生殖器症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

QEESI[®] 問診票 (Q5 日常生活の障害)

合計 (0 ~ 100)

日常生活の中で、あなたの体調が主な原因で生ずると考えられる支障の程度についてお聞きする質問です。前のページと同じ要領で丸を付けて下さい。いくつか例のあるものは一番支障の程度の大きいものの点数に○印をつけてください。



1. 食事をするとき支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
2. 支障なく毎日職場や学校へ通えていますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
3. 新しい家具・調度品(机・タンス・カーテンなど)を使う場合支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
4. 衣類の使用に支障(皮膚のかゆみ・湿疹など)がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
5. 旅行や車のドライブに支障(車酔いなど)はありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
6. 化粧品や防臭剤などの臭いをかいだ時に支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
7. 集会、レストランなどへ外出するなど、一般の社会的活動に参加するのに支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
8. 趣味やスポーツなど好きなことが支障なくできますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
9. 配偶者など家族とのコミュニケーションに支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
10. 日々の日常生活の中で、家庭内の雑用(庭の手入れ、車の洗浄、料理・家の掃除、アイロンがけなど)をするのに支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

合計 (0~100)

QEESI[®] 問診票 (Q4 マスキング、症状の偽装・化学物質曝露に対する1つの適応)

日常的に取り込む可能性のある化学物質に関する質問です。シックハウス症候群や化学物質過敏症患者では、常時に微量の化学物質曝露をしていると、一種の適応現象として症状の偽装(マスキング)が起こることがあるので、それを知るための質問です。以下の項目の質問に対して、当てはまる方に○印をつけてください。

- | | |
|--|------------|
| 1. 週に1回以上タバコを吸ったりしますか。 | いいえ=0 はい=1 |
| 2. アルコールの入った飲料、ビール、ワインを週1回以上飲みますか。 | いいえ=0 はい=1 |
| 3. コーヒー系の飲み物を週1回以上飲みますか。 | いいえ=0 はい=1 |
| 4. 香水、ヘアスプレー、香料入りの化粧品を週1回以上使用しますか。 | いいえ=0 はい=1 |
| 5. 過去数年内に殺虫剤、防かび剤処理を家や職場で使用しましたか。 | いいえ=0 はい=1 |
| 6. 最近仕事や趣味で週1回以上化学物質やガス、煙にさらされましたか。 | いいえ=0 はい=1 |
| 7. あなたでなくてもいつもタバコを吸う家族や同居人はいますか。 | いいえ=0 はい=1 |
| 8. 家庭で燃焼したガスが部屋の中に出るガスストーブや石油ストーブを使いますか。 | いいえ=0 はい=1 |
| 9. 繊維類を柔らかくする薬をよく使いますか。 | いいえ=0 はい=1 |
| 10. ステロイド剤、鎮痛剤、抗うつ剤、精神安定剤、睡眠薬などをよく使いますか。 | いいえ=0 はい=1 |

* 「はい」の数をご記入下さい。合計 (0~10)

シックハウス症候群の室内環境における発生メカニズムの解明と防止対策技術の検討

分担研究者 池田耕一 国立保健医療科学院 研究員
研究協力者 柳 宇 国立保健医療科学院 室長
鍵 直樹 国立保健医療科学院 室長

研究要旨

本研究では、室内空気中のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドの測定・分析における定量評価の精度に関する基礎的な調査を行うことを目的とし、カートリッジの違い（メーカー間）によるばらつきについて検討を行った。また、室内における VOC の発生源として新たに注目されている微生物由来揮発性有機化合物（Microbial Volatile Organic Compounds : VOC）の発生機構について、生育環境による真菌の成長過程と MVOC の発生量との関係を明らかにし、使用済みの加湿器エレメントから発生する MVOC について小形チャンバーを用いて測定を行った。

結果として、DNPH カートリッジの測定精度については、カートリッジによってはそのばらつきが大きいものも存在した。実空間における測定空気濃度のばらつきは、カートリッジのブランクのばらつきと共に、分析時の誤差要因はあるものの、ある程度存在することを認識して、測定値の評価を行うことが重要であると考えられる。また、MVOC の発生挙動については、菌糸の成長段階では、Acetaldehyde 及び 3-methyl-1-butanol が検出された。また、胞子の成長と共に 1-Octen-3-ol, 2-Octanone, 3-Octanol などの物質が検出された。いずれも、各真菌の色づく段階と一致し、成長が止まると MVOC の発生もなくなる傾向となった。更に加湿器エレメントからの VOCs 発生量について測定では、フィルタを構成する VOC の他に Acetone 及び dimethyl disulfide（二硫化ジメチル）など、加湿器由来の *Rhodotorula*, *Cladosporium Sp.* からの MVOC と同様の物質が検出された。

A. 研究目的

室内空気中のホルムアルデヒドについて、室内濃度の指針値及び建築物衛生法では基準値として示されるほど社会的影響は大きいですが、その測定・分析の精度及び信頼性が指針値と評価する際に問題となってくると考えられる。既往の研究^{1,2)}では、室内空気中のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドの測定・分析における定量評価の精度に関する基礎的な調査として、実空気捕集サンプルと濃度調整サンプルを作成し、各分析機関により分析値をそれぞれ求め、その値から現状での分析機関毎の精度の現状を確認した。

本研究では、室内空気中のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドの測定・分析における定

量評価の精度に関する基礎的な調査を行うことを目的とし、カートリッジの違い（メーカー間）によるばらつきについて検討を行った。

また、空気汚染物質に関する問題の1つに微生物によるものが挙げられる。微生物自体による室内空気質への影響は、喘息、アレルギーを起こすことがある。更に、増殖と代謝の副産物として、アルコール類、ケトン類などの揮発性有機化合物（Volatile Organic Compounds, VOCs）を発生するものがあると報告されていた^{3,4)}（微生物由来揮発性有機化合物（Microbial VOC ; MVOC））。室内における微生物は、栄養源とある程度の湿気があれば容易に発生する。近年の住宅は、建物自体の断熱性、気密性が向上し、換気、湿度、局所的な温熱環境の条件によって、

壁、天井、収納を始めとして、高温多湿の気象条件を有する日本においては、地下空間なども微生物が増殖しやすい場所となる。また、空気調和設備は温湿度調整及び室内空気質の維持に使用されるが、エアフィルタやダクト、加湿器などの不適切な維持管理によっては、真菌・細菌などの微生物汚染が進行し、室内への浮遊微生物汚染の原因ともなる。同様に MVOC についても、微生物の増殖と共にその発生が起これるとすれば、微生物汚染だけではなく、ガス状物質の室内濃度上昇の原因ともなり、共に室内空気質へ悪影響を及ぼすことになる。

近年、既往の研究^{5, 6)}では、真菌から発生するの MVOC の測定を行っているものを始め、真菌の成長過程と発生物質^{7, 8)}について、環境中の湿度の違いによる違い⁹⁾についてなどが報告されている。

そこで本研究では、室内における VOC の発生源として新たに注目されている MVOC の発生機構について、生育環境による真菌の成長過程と MVOC の発生量との関係を明らかにすることを目的とした。更に MVOC の発生源の一つである実加湿器エレメントから発生する MVOC について、小形チャンバーを用いて測定を行った。

B. 研究方法

B-1. DNPH カートリッジの測定精度

DNPH カートリッジの測定精度の調査方法としては、ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドを対象に、DNPH カートリッジにそれぞれ既知量含んだ試料及び室内空気採取試料について、その分析値を収集することとした。試料は、表 1 に示す 5 種類のカートリッジを対象とした。試料 D のみ外装はガラス管であるほかは、樹脂製であった。

各カートリッジに対して、ブランク試料、標準添加試料及び室内空気捕集試料を各 4, 12, 8 検体、計 120 検体作成し、2 機関において抽出・分析を行った。ブランク試料は、カートリッジを個包装から取り出し、付属のアルミラミ袋等に入れて配布試料とした。標準添加試料は、DNPH カートリッジに、ホルムアルデヒド-DNPH 誘導体およびアセトアルデヒド-DNPH 誘導体の 0.1mg/mL 標準溶液（関東科学製）

表 1 試験体の種類

Sample ID	Amount of DNPH	Amount of silica gel	Diameter [μm]	Mesh
A	1mg	300mg	120	
B	1mg	350mg		
C		150/300mg		
D	1mg	350mg	150-250	60/100
E	5μmol	350mg	500-1000	

表 2 小形チャンバーの測定条件の概要

チャンバー容積	20 L	
温度条件	25°C	
湿度条件	70~90%Rh	
清浄空気流量	0.167 L/min	
測定期間	14 日間	
捕集流量	Tenax:10 L	DNPH:15 L
捕集時間	Tenax:60 min	DNPH:90 min

をマイクロピペットで添加し、清浄空気を吸引して標準溶液の溶媒（アセトニトリル）を乾燥させて作成した。標準液の添加量は 10, 20, 30μL の 3 水準作成した。添加量を正確に把握するため、マクロピペットで純水分取、秤量し、その重量から添加量を求めた。表 2 に示すようにそれぞれのホルムアルデヒド添加量は、室内空気を 0.5L/min で 30 分吸引した場合（15L 捕集）に、ホルムアルデヒドの室内空気指針値（100μg/m³）の 0.6, 1.2, 1.8 倍に相当する濃度である。また、アセトアルデヒドの場合には、室内濃度指針値（48μg/m³）の 1.2, 2.4, 3.6 倍に相当する濃度となる。室内空気捕集試料は、千葉県袖ヶ浦市内の実際の某事務所室内において、0.5L/min の流量で 30 分捕集を 2 回に分けて捕集を行った。

作成した試験体については、アセトニトリルで溶出し、5mL とした。なお、試料 C については、ガラスを切断し、内容物を取り出し、15 分間の超音波抽出を行った。

B-2. 真菌からの MVOC の測定

1) 対象とする真菌及び栄養源

本研究では、室内に存在する真菌の中から、*Cladosporium Sp.*, *Penicillium Sp.*, *Aspergillus niger* を対象とした。それぞれの真菌を 3 枚の PDA 培地にスパイラルプレーターによりそれぞれ培地一面に塗抹した。また、混合試料につ

いては、上記の菌濃度の1/3を混合したものを同様に培地に塗抹した。

2) MVOCの測定方法

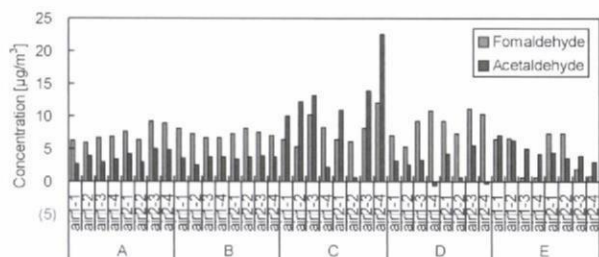
本研究では真菌の生育過程毎におけるMVOC発生量を求めるために、ステンレス製の小形チャンバー(20L)により、表2に示す条件で発生するVOCの測定を行った。Tenax捕集剤によるVOCの捕集には60分間で10L、DNPHカートリッジによるカルボニル化合物の捕集では90分で15Lを捕集し、GC/MS及びHPLCを用いて定性・定量を行った。

また、*Rhodotorula spp.*のMVOC発生の確認については、既往の研究(10)と同様にPDA培地のシャーレ6枚分に生育させ、1週間後のMVOC発生量の測定を行った。なお、現地から抜き出した加湿エレメントの表面から、PDA培地により付着菌を培養したところ、*Cladosporium*が多く検出され、*Rhodotorula*を検出することはできなかった。建物空調機の加湿器から取り出してから時間が経過していること、加湿器内での条件と実験室における条件が異なることによるものと考えられるが、フィルタエレメントには両者のカビが繁殖していたものと考えられる。

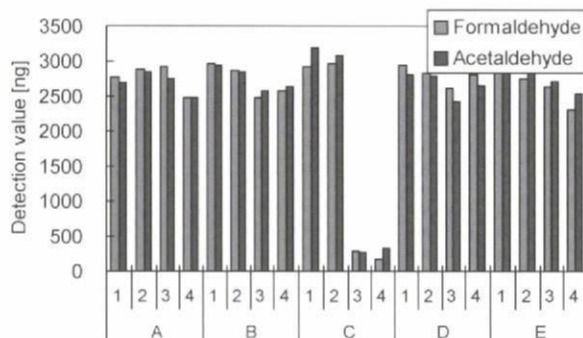
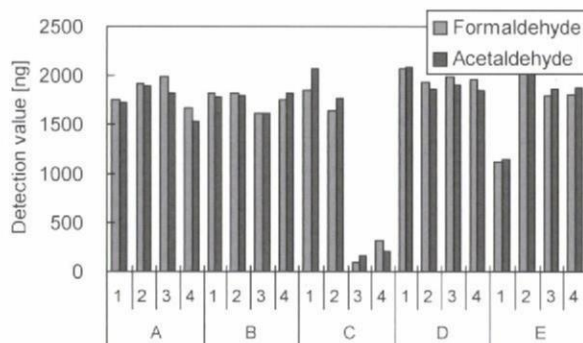
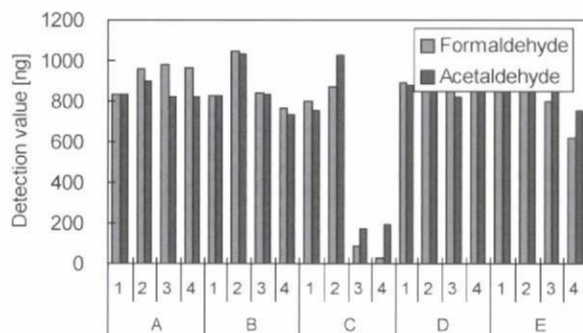
C. 研究結果

C-1. DNPHカートリッジの測定精度

ブランク試料については、ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒド共に試料C, D, Eで比較的高い値を示した。試料Cについては、ガラスを切断し、内容物を取り出し、超音波抽出を行うことによるブランクも発生しているものと考えられる。図1に標準試料について、図2に空気捕集試料についてカートリッジ毎のブランク試料の平均値を差し引いた検出量及び空気濃度に換算した濃度について示す。標準添加の試料Cについては、標準液をガラス管内に添加したため、ガラス管内面にも多く付着していた



ものと考えられるため、検出量が非常に低くなっているものもある。それ以外については、添加量である950, 1967, 2923ngに近い値となっている。どの試験体もばらつきはあるものの、100%近くの回収率が得られ、変動係数(CV値)も4.4から14.6%といずれも20%以下であり、必ずしも大きい値とはいえない。また、室内空気捕集試料については、ブランクを差し引いているため、低く検出されるもの、非常に多く検出されるものと、カートリッジによって違いが見られた。比較的濃度の低い室内空気であったために、見た目はばらつきも大きく読み取れる。試料A, Bについては、ばらつきも少ないものの(CV値7.9~18.2%)、その他の試料は、ブランク試料のばらつきにも関係するが、CV値が19.8~98.1%となった。



「シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的対応方策に関する研究」
『慢性有機リン中毒と瞳孔』

研究分担者 石川 均（北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授）
協力研究者 石川 哲（北里研究所・顧問）
後関 利明（北里大学眼科）
真下紀美代（北里大学眼科）
根本 典子（北里大学バイオイメージングセンター）
浅川 賢（北里大学大学院医療系研究科感覚・運動統御医科学群
視覚情報科学）

研究要旨

シックハウス症候群では瞳孔異常を呈し、それが診断の一助となることは良く知られている。しかしシックハウス症候群の主原因である有機リンの急性中毒では極端な縮瞳を呈するが長期にわたる微量の暴露では瞳孔径、瞳孔反応異常が出現するものの一定の所見は得られていない。我々は急性、慢性的な有機リン暴露による瞳孔異常とその発生メカニズムを動物実験にて検討した。急性中毒は摘出家兎瞳孔括約筋、散大筋標本に有機リンを負荷しその反応を薬理学的に測定した。一方、慢性中毒モデルは有色家兎に有機リンを長期間投与し作成しその組織所見を電子顕微鏡にて検討した。*In vitro*（急性中毒）：オーガンバス中に懸垂した家兎瞳孔括約筋はフィールド刺激により早い成分の収縮（コリナージック）とゆっくりした成分の収縮（Substance P-ergic）の 2 相性の収縮を示した。有機リン（dichlorvos：DDVP）投与によりコリナージックな収縮は増強したが Substance P-ergic な収縮へ影響はなかった。以上の結果より DDVP は瞳孔括約筋においてアセチルコリンエステラーゼ活性抑制作用により収縮を増強させることが判明した。

有色家兎中毒モデル（*In vivo*）は以下のように作成した。① DDVP（水溶性有機リン）：臀部に筋注 0.2mg/kg × 44 回 Total 26.4mg ② fenitrothion（脂溶性有機リン）： 10^{-4} M（100・M）を 12 回右眼結膜下注射

注射終了後、眼球、肝臓を摘出し電子顕微鏡にて組織を観察した。有機リンの長期間投与にて肝臓内の滑面小胞体が増加し薬物代謝の亢進が示唆された。瞳孔括約筋には特記すべき所見はないものの虹彩色素上皮細胞の核は変性、色素顆粒は大小不同となった。それに伴い瞳孔散大筋の空胞変性、萎縮が明らかとなった。以上の結果より有機リンの慢性中毒時の瞳孔異常はアセチルコリンエステラーゼ活性の低下や神経原性反応というよりむしろ解剖学的特長から散大筋の萎縮が瞳孔径、瞳孔反応に影響を及ぼしている可能性が高かった。

A. 研究目的

シックハウス症候群では瞳孔異常を呈することが知られている。しかし瞳孔径は散瞳傾向、縮瞳傾向どちらも存在する上に光刺激により生ずる瞳孔対光反応のダイナミクス変化も一定していない。シックハウス症候群を引き起こす

代表的なもののひとつに有機リンがある。有機リンはサリン、ソマン、ブタンという化学物質からなり殺虫剤、農薬など我々の身近で用いられ薬理学的には不可逆性アセチルコリンエステラーゼ阻害薬に分類される。有機リンの急性中毒では多くの場合、瞳孔は極端に縮瞳すること

が知られているが慢性中毒では瞳孔径、瞳孔反応はさまざまに一定せず、その異常発生の詳細なメカニズムも解明されていない。有機リン中毒での瞳孔反応異常メカニズムの解明はシックハウス症候群の診断、さらに症状出現のメカニズム解明にも非常に重要である。そのため我々は家兎を用い *in vitro* での有機リン投与による急性中毒実験、及び長期間有機リンを投与し慢性中毒モデル (*in vivo*) を作成し組織学的検討を加えた。

B. 研究方法

実験は北里大学動物実験計画書 (No. 122) に沿って行った。白色雄性家兎 (体重 2 ~ 3Kg)、有色雄性家兎 (体重 2 ~ 2.5Kg) を用いた。

(1) *In vitro* 急性中毒実験：過剰量のペントバルビタールナトリウム (ネンプタール®) を耳静脈から注射し屠殺後、眼球を摘出。摘出した眼球は直ちに通気、保温したクレブス液中に保存した。幅 2 ~ 3mm のリング状瞳孔括約筋条片を作成し、これらの標本の両端を絹糸で結び、一端を灌流槽に固定、他端を mechanotransducer (Nippon Korden CO、EF-601 G) に接続し、当尺性収縮記録法を用いて機械的反応を測定した。作製した筋標本は灌流槽に設置した。灌流槽はクレブス液を持続的に灌流し、矩形波パルス通電を灌流槽中の一対の塩化銀電極を通して行いフィールド刺激とした。用いた矩形波パルスの強さは 100V、パルス幅は 0.1 ~ 0.8msec で、20Hz で頻回刺激を行った。

(2) *In vivo* 慢性中毒実験：中毒モデル作成

① Dichlorvos (DDVP)：(水溶性有機リン)：臀部に筋注 0.2mg/kg × 44 回 Total 26.4mg を行い、投与間隔は家兎の状態により最短 3 日、最長 3 週間とした。

② fenitrothion (脂溶性有機リン)： 10^{-4} M (100 μ M) を 12 回右眼結膜下注射をほぼ月に 1 回行った。

上記注射終了後、過剰量のペントバルビタールナトリウム (ネンプタール®) を耳静脈から注射し屠殺後、組織を傷めないよう房水をグルタールで置換しながら眼球摘出。電子顕微鏡にて組織を観察した。

C. 研究結果

(1) *In vitro* 急性中毒実験

灌流槽中へ固定された瞳孔括約筋標本は外因性に投与したカルバコールにて用量依存的に収縮した。さらに括約筋はフィールド刺激により一過性の早い収縮とそれに続くゆっくりとした収縮を示した (図 1)。これらのフィールド刺激による収縮はテトロドトキシン (TTX ; 1 \cdot M) 前投与により消失するため標本に残存する神経末端を刺激し神経伝達物質を放出させ収縮するものと考えられる。すなわちフィールド刺激により括約筋はアセチルコリンが放出され収縮が惹起されたものである。さらに詳細に検討すると括約筋において早い収縮はアトロピン (10 \cdot M) により抑制され、ゆっくりとした収縮は Substance P の拮抗薬である spantide (100nM) により抑制された。ここに 100nM の DDVP を投与すると一過性の早い収縮すなわちコリナージックな反応が徐々に増大した。増加量は白色家兎 $176.6 \pm 3.7\%$ (n = 4)、有色家兎 $158.2 \pm 1.5\%$ (n = 6) であった。収縮の増加量は白色家兎で有意に高かった。一方、Substance P による収縮には変化を及ぼさなかった (図 1)。

(2) *In vivo* 慢性中毒実験

DDVP : 10mg/kg 投与で 2 回筋注後死亡。2mg/kg 4 回筋注後死亡。以上より急性毒性 (致死量) はおよそ 10mg/kg 程度と考えられる。そのため総投与量 26.4mg では慢性中毒モデルとなりうると考えられた。さらに電子顕微鏡にて肝組織を観察すると滑面小胞体の増加が著明であり薬物代謝が盛んに行われていたことが示唆された。虹彩組織においては瞳孔括約筋に大きな変化はなかった。一方、コントロールと比較し虹彩色素上皮の色素顆粒は大小不同となり核の変性、さらに瞳孔散大筋の空胞変性、萎縮が著名であった (図 2)。

D. 考察

有機リンは急性暴露後、また慢性中毒初期には瞳孔は縮瞳し、調節は近視化、眼球運動、特に滑動性追従運動の gain の低下、強い角膜乱視の発生、周辺視野狭窄などが眼科的中毒症状として知られている。これらはシックハウス症候群の症状とも非常に類似する。以前、宮田ら

は多種類化学物質過敏症患者にホルムアルデヒドの負荷試験を行うと初期瞳孔径、縮瞳率、縮瞳速度、散瞳速度にコントロールと変化が生じることを報告している¹⁾。このようにシックハウス症候群、多種類化学物質過敏症では瞳孔異常が生ずることが知られているがそのメカニズムは明らかではない。今回の研究により急性有機リン中毒では有機リンの持つ薬理作用である抗アセチルコリンエステラーゼ作用によりアセチルコリンによる収縮の増大が明らかとなった。一方、慢性中毒実験からは組織学的にアセチルコリンの標的器官である瞳孔括約筋には変化がなく慢性有機リン中毒の瞳孔異常は急性中毒と異なることが示唆された。慢性中毒では組織学的変化の中心は虹彩色素上皮、瞳孔散大筋であった。虹彩色素上皮の色素顆粒は大小不同となり核の変性も明らかで瞳孔散大筋の筋細胞も空胞変性が生じ、筋萎縮が進行していた。虹彩色素上皮と散大筋は核が共有であり瞳孔散大筋は虹彩色素上皮の突起であると考えられている。すなわち虹彩色素上皮の障害は2次的に瞳孔散大筋の萎縮を生ずる可能性があることが重要である。一般に眼内作用薬は虹彩色素に薬物が沈着もしくは結合しその作用が見かけ上減弱して見えることがある。特に fenitrothion のような脂溶性有機リンは色素親和性が高いため長期間沈着した有機リンにより色素顆粒が障害され、さらに核に変性が及び最終的にその突起である瞳孔散大筋に変性、萎縮が及んだものと考えられる。瞳孔散大筋は薬物以外、虹彩毛様体炎、梅毒、糖尿病などで萎縮することが知られておりいずれの疾患でも初期瞳孔径の変化やダイナミックスの変化を生じうる。

瞳孔異常は自律神経異常、すなわち神経原性変化によりその異常が生ずるがそれに加え今回の実験より虹彩、さらに瞳孔散大筋の解剖学的特徴から生じる変性、萎縮もシックハウスによる瞳孔異常を生ずる可能性があると考えられ

る。また有機リンの高い色素親和性のため、比較的メラニン分布の豊富な内耳、脳幹、黒質、脳内、皮膚、毛髪をはじめとした部位へ有機リンが沈着し変化、変性を生ずる可能性がありシックハウス症候群の種々の症状発症の一因と考えられる。

E. 結論

シックハウス症候群患者の瞳孔径、瞳孔反応異常は動物実験の結果より神経原性変化、原因薬物の薬理作用以外に瞳孔散大筋の解剖学的特徴から生じている可能性が高い。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

石川均、浅川賢、後関利明、榊原七重、石川哲、坂部貢、相澤好治：シックハウス症候群患者の瞳孔組織所見。第16回日本臨床環境医学会、2007、東京。

参考文献

1. 宮田幹夫、坂部貢、松井貴子、遠乗秀樹、石川哲、多種類化学物質過敏症患者の二重盲検ホルムアルデヒド負荷試験と瞳孔。神眼 19 : 155-161, 2002

図の説明

図1：摘出瞳孔括約筋はフィールド刺激により収縮を生ずる。早い成分の収縮はDDVP投与により増強している。尚、この収縮はテトロドトキシン(TTX)投与により消失している。

図2：有色家兎瞳孔散大筋と虹彩色素上皮コントロール(図2A)では色素顆粒、核、瞳孔散大筋ともに乱れがないがfenitrothion投与(図2B)では色素顆粒の大小不同、散大筋細胞の空胞変性が生じ、筋萎縮が生じている。

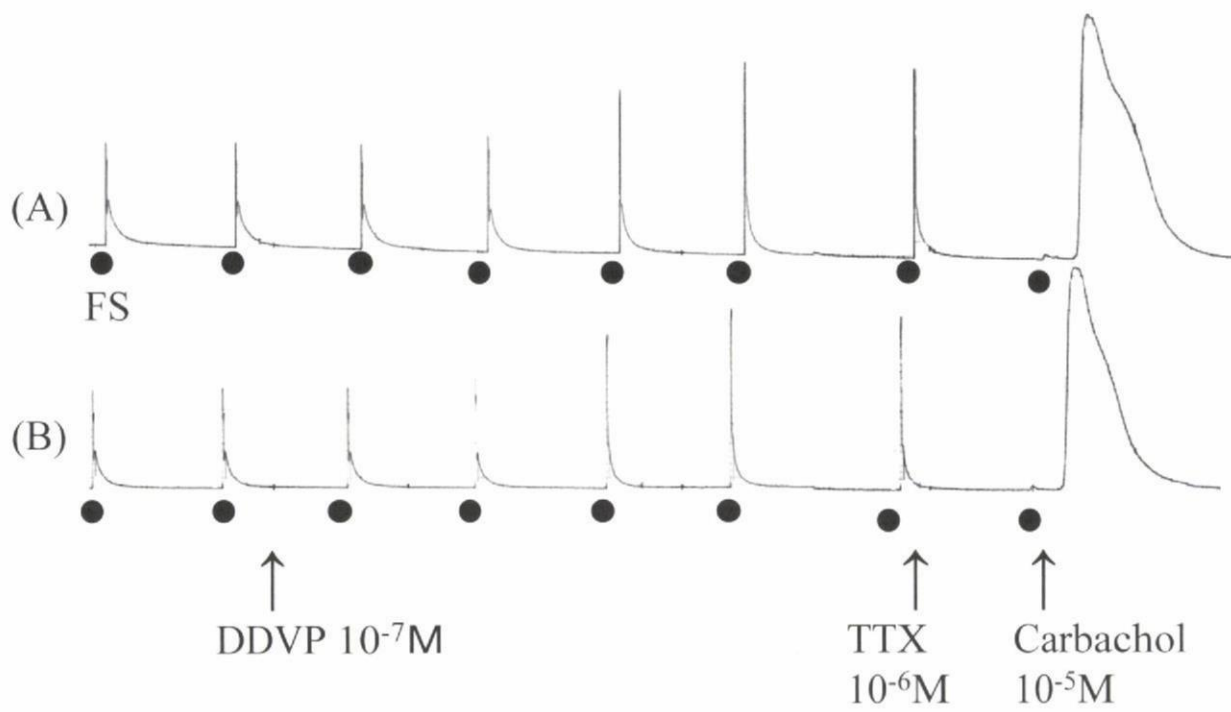


图 1

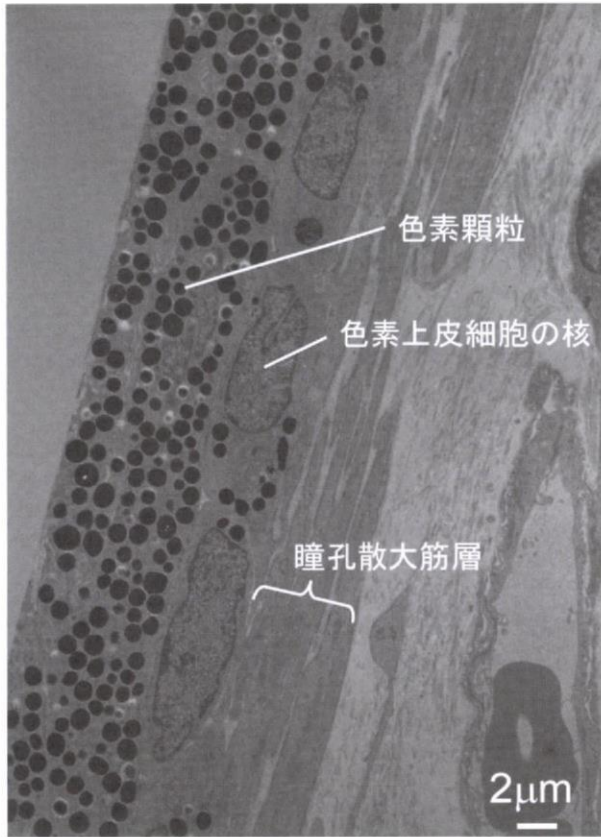


図 2 A

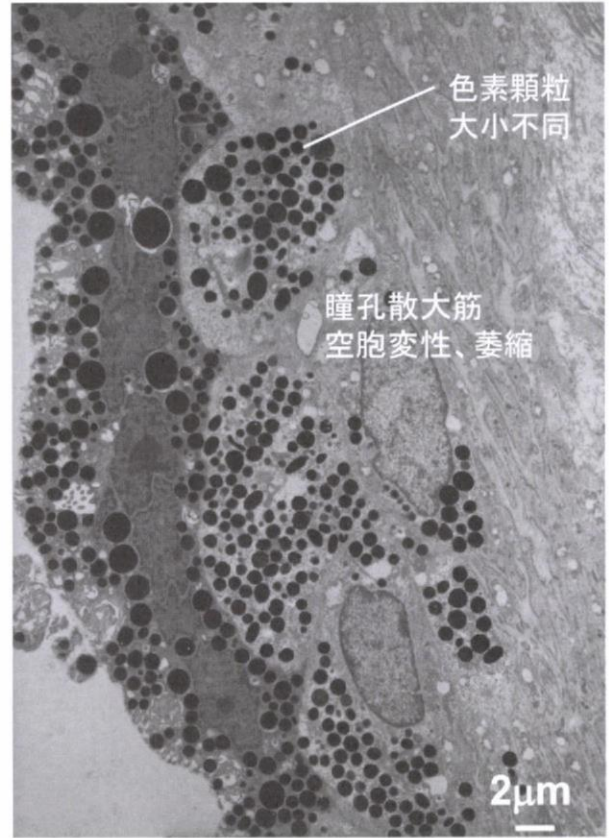


図 2 B

研究分担者 加藤貴彦 熊本大学大学院医学薬学研究部 公衆衛生・医療科学分野 教授

1. 平成 18 年度・平成 19 年度
環境中微量化学物質の健康影響

A. 研究目的

近年、省エネに伴う建築物の高気密・高断熱性により、化学物質の室内空気汚染が生じ、種々の症状を訴える人が増加している。これらの症状は、シックハウス症候群、多種化学物質過敏症（MCS）などの名称で呼ばれているが、その概念・病態については十分に解明されておらず、有効な健康影響の指標も見つかっていない。我々は、これらの病態を引き起こす人々を“化学物質高感受性集団（Chemical Hyper Population：以下 CHP と略）”と定義し、その病態を検討した。

B. 研究方法

まず CHP の病態検討のため、A 社（IC 基盤生産）、B 社（紙パルプ製品生産）、C 社（自動車生産）の有機溶剤取り扱い作業者を対象とし、QEESI（Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory）による質問票調査を行った。QEESI は、Miller らがカレンらによって提唱された Multiple Chemical Sensitivity（MCS）のスクリーニングのための調査票として開発したものである（1）。CHP の特徴に関する調査項目は、石川らが日本人向けに翻訳し（2）、さらに内山らが改良を加えたものを参考に作成した（3）。

Miller らが開発したオリジナルの QEESI は、①“Chemical Exposure（化学物質曝露による反応）”、②“Other exposure（その他の化学物質曝露による反応）”、③“Symptoms（症状）”、④“Masking Index（症状のマスキング）”、⑤“Impact of Sensitivities（日常生活の障害の程度）”の 5 項目、各 10 問から成っている。我々の研究対象が患者ではなく一般集団のため、これらの全 5 項目のうち、1999 年、Miller らが、カットオフ値を設定することで化学物質に感受

性の高い人や対照群となる人を設定できるとした①～③の 3 項目について調査を行った。調査結果は 3 項目の 10 問それぞれについて 0 から 10 段階で回答を依頼し、各項目の合計を 0 から 100 のスコアとして算出した。

次に A 社・B 社の同意を得られた対象者からゲノム DNA を抽出し、グルタチオン S トランスフェラーゼ（glutathione S-transferase, GST）M1, GSTT1, GSTP1 および CYP2E1（Cytochrome P450 2E1）の遺伝子多型に関し、分子疫学的な解析を行った。また、C 社の対象者について診断履歴との関連を調査・検討した。

（倫理面への配慮）

本研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従うことを表明記述した書類を宮崎医科大学倫理委員会に申請し、平成 13 年 9 月 6 日（受付番号 30）、平成 15 年 4 月 9 日（受付番号 82）に承認されている。そして記述内容に基づき、すべての研究協力者から、遺伝子解析に関する文書による研究協力の同意を得ている。調査票を使用するにあたっては、調査に関し同意を得ること、その解析は集団で行い個人情報保持されることを表明している。

C. 研究結果

シックハウス症候群の診断歴を持つ人は A 社 0.0 %、B 社 0.1 %、C 社 0.3 %であった。化学物質過敏症の診断歴を持つ人は A 社 0.3 %、B 社 0.5 %、C 社 0.3 %であった。QEESI 質問票調査において 3 項目以上のカットオフ値を満たしていた人は、A 社 0.3 %、B 社 1.1 %、C 社 2.3 %であった。遺伝子多型の分析との関連を調査するため、すべての遺伝子型（GSTM1, GSTT1, GSTP1 及び CYP2E1）の多型頻度と QEESI 質問票調査におけるスコアとの関連を調べた。いずれの項目と遺伝子多型において、統計学的な有意差は認められなかった。

D. 考察

これまでの調査において化学物質過敏症、もしくはシックハウス症候群と診断されたことのある人は、いずれの企業においても1%以下であった。ただし、これらの疾患が十分正しい社会的認識が得られているとは言えないため、今後も診断する医師の認識の差を埋めていくことは課題といえる。

MillerらのQEESI質問票調査3項目以上のカットオフ値を満たしていた人は、A社0.3%、B社1.1%、C社2.3%となり、C社が他の2社に比べ約2倍の値を示した。C社では作業環境から有機溶剤の曝露が他の2社と比較して多いことを想定して調査を行ったが、実際の作業環境は基準以下、管理区分も第一管理区分であった。従って、曝露量に比例してスコアが高値となった可能性は低い。むしろ、これは作業現場における中等度の労働負荷による疲労度を反映している可能性が高いため、この分野において調査・検討が必要である。

室内空气中化学物質による健康障害に関し、1)中毒 2)免疫学的機序 3)心因的機序 4)MCS (Multiple Chemical Sensitivity) の4つの病態機序が推定されている。MCSのみ病態が明らかにされていないが、原因物質として、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンのような物質や有機リン系の殺虫剤などが発症に関与していると考えられる。そこで遺伝子との関連を調べるため、GSTM1、GSTT1、GSTP1、CYP2E1の遺伝子多型を分析とした。

ホルムアルデヒドは、GSH抱合により、ヒドロキシメチルグルタチオンに変換され、その後NADおよびNADHを補酵素とするホルムアルデヒド脱水素酵素により代謝され、最終的に蟻酸になる。この代謝の第一段階に関与すると推定されているGST (グルタチオンS-トランスフェラーゼ)は、生体外化学物質、薬剤の抱合、解毒に関与する代表的な第2相薬物代謝酵素である。GSTには多数(μ 、 θ 、 π 、 α クラス等)の分子種があることが知られ、現在までに多数の遺伝子多型の存在が明らかとなっている。これらの分子種のなかで、PangらはGST分子種の一つであるGSTP1遺伝子多型が化学物質過敏症と関連性があることを報告している(4)。GSTP1はGSTM1と同様にベ

ンツピレンの代謝に関与しているが、GSTM1と異なり、肝以外(肺、消化管、腎臓)で主に発現していることに特徴がある。従って、吸入曝露された化学物質の代謝に対し、最初に関与するGST分子種であると考えられる。一方、Cytochrome P450 (CYP)は、トルエンから、ベンジルアルコール、P-Cresolの代謝に関与、キシレンのメチルベンジルアルコールへの代謝にも関与している。

今回の分析結果で、QEESIのスコアとGSTM1、GSTT1、GSTP1、CYP2E1の遺伝子多型頻度とのあいだに有意な関連性は認められなかった。すなわち、ハイスコアを示す群において、4つの遺伝子の化学物質高感受性と考えられているGSTM1、GSTT1、GSTP1、CYP2E1の多型保有者が多いとはいえない結果であった。

E. 結論

九州南部の2社(A社・B社)の工場作業員及び九州北部のC社の工場内有機溶剤取扱作業員を対象にQuick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI)による質問票調査を行った。化学物質過敏症、もしくはシックハウス症候群の診断歴を持つ人は、いずれの企業においても1%以下であった。Millerらの設定した3項目すべてのカットオフ値を満たしていた人の割合はA社0.3%、B社1.1%、C社2.3%となり、C社のみ、約2倍であった。

化学物質に対し高い感受性を示す“化学物質高感受性集団”(Chemical Hyper susceptible Population:以下CHPと略)の個体感受性要因の同定を目的としてホルムアルデヒド、トルエンの代謝に関与するGSTM1、GSTT1、CYP2E1、GSTP1の遺伝子多型とQEESIのスコアとの関連性について検討した。しかし、統計学的に有意な関連性は認められなかった。

2. 平成20年度

大型店舗内における空気汚染及び個人曝露調査

A. 研究目的

前年度までの研究を通して、CHPの病態を検討するため特定環境にある作業員を対象に

QEESI 調査と遺伝子解析による関連調査を試みた。今回は建材や内装材などの建築材料の他、家具や日用品からも発生している、室内空気中の化学物質の存在実態や挙動の観点から調査を行った。CHP の原因となっている物質として、揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds, 以下 VOCs), アルデヒド類, フタル酸エステル類などが室内空気中に多数存在しているものが挙げられる。このため、各地で種々の調査が行われており (4-13), 厚生労働省も現在までに、ホルムアルデヒド等 13 物質の指針値と総揮発性有機化合物 (Total Volatile Organic Compounds, 以下 TVOCs) の暫定目標値 ($400\mu\text{g}/\text{m}^3$) を設定している (14-17)。

しかしながら、特定建築物については報告が少なく早急な対処が必要である。よって、これらの物質の健康影響について検討するため、用途が店舗である特定建築物 (Shopping Center, 以下 SC) について化学物質濃度及び物理的因子を測定し、同時にそこで働く従業員の個人曝露濃度を調査した。調査対象項目は VOCs 32 物質, TVOCs, ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドとした。また健康影響調査として従業員に対し、QEESI による質問票調査を行った。

ここで述べる特定建築物とは、「『建築物における衛生的環境確保に関する法律』によって、興行場、百貨店、店舗、事務所、共同住宅等の用に供される床面積が 3000m^2 以上の建築物」と定義されているものを指す。

B. 研究方法

VOCs 等 34 物質を対象とし、室内濃度を厚生労働省が標準的方法として示したパッシブサンプラー法を用いて 24 時間の平均濃度を測定した。個人曝露濃度は室内濃度測定に用いたものと同種のサンプラーを従業員の襟元などに装着し、SC 内での勤務時間中 6～9 時間 (仕事外), 自宅生活中の 16～24 時間 (仕事外) についてそれぞれ別々に捕集した。VOCs 抽出液はガスクロマトグラフィー質量分析計 (GC-MS) で分析し (18), ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドの抽出液は高速液体クロマトグラフィーで分析した。なお、VOCs, ホルム

アルデヒド及びアセトアルデヒド濃度はメーカー参考値のサンプリングプレートを用いて算出した。

物理的因子の測定項目は、温湿度、照度、騒音、風速、粉じん濃度、一酸化炭素含有率、二酸化炭素含有率である。室内、室外合計 13 箇所において、測定を行った。

QEESI 調査結果と個人曝露濃度の関連性を調査するため、Miller らが提唱した MCS のスクリーニングのための調査票として開発したものを使用した (1)。CHP の特徴に関する調査項目は、前年度までと同様に、石川らが日本人向けに翻訳し (2)、さらに内山らが改良を加えたものを参考に作成した (3)。今回の研究では、前年度までに使用した質問票の全 5 項目のうち、①～④の 4 項目について調査を行った。調査結果は各項目をスコアリングし、算出した。①から③について各 10 問を 0 から 10 段階で回答を依頼し、各項目の合計を 0 から 100 のスコアとした。④のマスクングのみ、「有」が 1 点、「無」が 0 点で合計 0 から 10 のスコアとした。最後にデータの統計解析にはノンパラメトリック法を用いた。個別化学物質濃度の比較、室内と室外濃度の比、仕事外と仕事内濃度の比については幾何平均値を用いた。統計解析ソフトは SPSSII for windows software version 11.0 J を使用した。

C. 研究結果

室内濃度と室外濃度の調査の結果、室内空気中から 1,2-ジクロロプロパン, 1,1,1-トリクロロエタン, ジプロモクロロメタンを除く 31 物質が検出された。各物質は幅広い濃度範囲を示し、なかでもトルエン, エチルベンゼンは、最大値から最小値まで 100 倍以上の濃度差があった。TVOCs は最大値から最小値まで約 33 倍の濃度差があり、測定箇所により室内空気中の汚染状況は様々であった。一方、室外空気中の各物質の濃度は低く、検出された物質はわずか 9 物質であった。TVOCs は最大値から最小値まではほぼ差はなかった。

室内外の平均濃度比 (室内濃度/室外濃度) は 1.1～9.3 の範囲であった。中でも、脂肪族炭化水素類, テルペン類, アルコール類は室外の濃度比が高い値を示した。個別の化学物質に

ついて、アセトアルデヒド、デカン、1-ブタノール及び2-エチル-1-ヘキサノールは、室内外の濃度比が5.0以上を示した。また、測定した34物質のうち、室内濃度指針値の設定されている物質中、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、エチルベンゼン、キシレン混合物の4化学物質を含む13物質及びTVOCsで、室内が有意に高かった。

次に仕事と仕事外の個人曝露濃度を比較した。仕事ではトルエン、酢酸エチル、仕事外ではトルエン、デカン及びパラジクロロベンゼンが100倍以上の濃度差があった。TVOCsについては最大値から最小値まで仕事で約20倍、仕事外が約26倍の濃度差があった。仕事と仕事外の平均濃度比（仕事/仕事外）は0.2～8.1の範囲であった。平均濃度比にほとんど差が見られなかった。個別の化学物質では、2-エチル-1-ヘキサノール、酢酸ブチルが、仕事/仕事外の平均濃度比が5.0以上を示した。一方、ホルムアルデヒド、ベンゼン、オクタン、ノナンは、仕事/仕事外の比が1.0以下であった。特に、ベンゼン、ノナンは仕事/仕事外の比が0.5以下であり、仕事外、すなわち自宅生活中での曝露濃度の方が高かった。TVOCsの比は1.7で、仕事の方が仕事外よりVOCs曝露濃度がやや高い傾向を示し、測定した34物質のうち23物質及びTVOCsで有意な差が認められた。なお、仕事での個人曝露濃度の差と室内のTVOCsは幾何平均値で大きな差は認められなかった。

さらに各売場、個人及び室外における化学物質組成の相違を比較検討するため、物質ごとに幾何平均値を算出し合計した値について、各売場、個人および室外における比較したところ、TVOCsは食料品売場が $200\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上で他の箇所と比べ約2倍高い値であった。店舗全体では暫定目標値($400\mu\text{g}/\text{m}^3$)を超える箇所はなかったが、室外と比較し、いずれの箇所も約2～4倍高い傾向を示した。また、同じフロア内であっても、売場（地点）により化学物質組成が異なっていた。売場別に見ると、キシレン混合物、エチルベンゼン、その他合計（特にウンデカン、リモネン）で、食料品売場が衣料品売場と比べて高い濃度傾向にあった。室内濃度指針値が設定されている化学物質のうち、今回測

定対象としたホルムアルデヒド、アセトアルデヒドを含む7物質は、いずれの箇所も平均値は室内環境指針値を大きく下回っていた。

個人曝露濃度についても個人によって化学物質組成に違いがあり、工作中、仕事外、ともに室外と比べTVOCsで約3倍高い値であった。個別の化学物質では、ホルムアルデヒド濃度が工作中、仕事外ともに高い傾向で、トルエン、2-エチル-1-ヘキサノールは仕事で仕事外に比べ明らかに高い値を示した。なお、室内濃度指針値が設定されている物質については、平均値は全て室内環境指針値を下回っていた。

そして、物理的因子調査のため店舗内の温湿度、照度、騒音、風速を測定したところ、すべての項目において、建築物環境衛生管理基準を超える値はなく、物理的環境は良好に維持されていた。また、粉じん濃度、一酸化炭素含有率、二酸化炭素含有率も建築物環境衛生管理基準を超える値はなかった。

各特定建築物の室内化学物質濃度との比較として本調査対象建物以外の特定建築物に関して、業種が明らかに異なる書店（築年数；40年、建物構造；鉄筋コンクリート造）、大学（築年数；40年、建物構造；鉄筋コンクリート造）、博物館（築年数；3年、建物構造；鉄筋造）について、平成17年度に同様の調査を行い、建築物の特徴を検討するために今回得られた結果と比較検討した。その結果、SCのTVOCs濃度は書店と比べ有意（ $p < 0.01$ ）に低く、博物館とはほぼ同じレベルであった。なお、大学と比べると有意（ $p < 0.05$ ）に高かった。また、SCのホルムアルデヒド濃度はいずれも有意に高かった。

個人曝露濃度と健康障害の関連性を調べるため従業員116名に対し、QEESIによる質問票調査を行った。Millerらの設定した3項目のうち、全項目のスコアが40以上の「Very suggestive 該当者」は4名（3.5%）であった。これら4名と症状<40、化学物質による反応<40の「Not suggestive 該当者」82名について個人曝露濃度を比較検討した。その結果、全化学物質濃度に大きな差は認められなかった。ただ、個人生活中で高濃度の化学物質に曝露されている者がいた。

D. 考察

室内化学物質汚染は人の健康影響の観点から重要な問題である。特定建築物の中でもSCは室内人員が多く、多様な商品からの化学物質発散も考えられるため、その現状把握が急務である。今回、SCの化学物質汚染状態を把握するため室内の化学物質濃度を調査した。

測定対象としたVOCs等34物質で室内濃度指針値との比較などから、問題となる値は認められなかった。しかし、室内の化学物質濃度の多くは室外と比べ高く、13物質で有意な差が認められ、発生源が店舗内にあることが示唆された。測定した化学物質の中でも最も特徴的なのは2-エチル-1-ヘキサノールで室内外比9.3と室内が特に高濃度であった。2-エチル-1-ヘキサノールは室内空気質の悪化に関与するVOCsと示唆されており(19)、カーペット、コンピューター、塩化ビニル製品を放散源とする室内空気汚染物質として認識され(19-22)、喘息症状や鼻・眼の症状との関連が指摘されている(23, 24)。上島らの報告によれば、床からの放散量が多かった部屋では、床材がコンクリート下地に接していたが、放散量が少なかった部屋では接していなかった(25)。SCは壁、床材としてビニルタイルやタイルカーペットがコンクリートに直押しであり、これにより2-エチル-1-ヘキサノールが高濃度を示したと考えられる。

また、同じフロア内であっても、売場(地点)により化学物質組成が異なっていた。SC内には隔壁が無いため、各地点の化学物質組成割合はほぼ同じになると推定されるが、店舗の場合は、売場により異なる多様な商品から発散される化学物質のため、組成割合が異なっていると考えられる(26)。食料品売場は日用品売場に隣接しており、芳香剤等由来の芳香族炭化水素系やテルペン系の化学物質のため、キシレン混合物、エチルベンゼン、その他合計が高い濃度傾向を示したと考えられる。一方、電化製品・衣料品売場・ゲームコーナー等でホルムアルデヒド、トルエンが高い濃度傾向を示したのは、電化製品やゲーム機器、衣類に使用される繊維加工剤等が原因である可能性がある(10)。化学物質濃度間の相関は芳香族炭化水素類や脂肪族炭化水素類などグループ間で相関が見られる

物質が多く、同系統の発生源の存在が示唆された。建材や多様な商品に使用された接着剤や塗装の主成分が芳香族炭化水素類や脂肪族炭化水素類であり、これが主な同系統の発生源となっているものと思われる(27)。

しかしながら、ホルムアルデヒドについては他の指針値の設定された物質と相関が見られなかった。よって、ホルムアルデヒドの濃度測定値から他の指針値の設定されたVOCsの存在を推測することは難しいため、必要に応じて測定することが望ましいと考えられる(26)。

これまでにデータを得ていた書店、大学、博物館とSC内のTVOCs、ホルムアルデヒド濃度を比較すると、TVOCsは大学に比べ低かったが、ホルムアルデヒド濃度は有意に高かった。これはSCの築年数が2年と他の建築物に比べ新しく、建材からの発散が原因である可能性が考えられる。

本調査では24時間の平均濃度を測定したため、空調が稼働しておらず、締め切った状態である夜間閉店時は化学物質濃度が平均濃度よりも高いと考えられ、逆に開店時の化学物質濃度は平均よりも低い可能性がある。また、店舗の場合は空調設備により、ほぼ一定の室内環境が維持されていると考えられる。いずれにおいても陳列する商品の種類や場所に配慮した換気設計を行うことが望ましい(26)。

個人曝露濃度については店舗と同じく、測定対象としたVOCs等34物質で問題となる値は認められなかった。仕事中和仕事外の化学物質組成で違いが見られたのは、店舗内と一般住宅の内容物の違いにより、異なる発生源から曝露されたためと示唆された。また、仕事中和個人曝露濃度は店舗内濃度と比べ、若干高い値を示した物質としては、マニキュアなどの溶剤に幅広く含まれる酢酸エチル、酢酸ブチル(28)、あるいは防虫剤として利用されるパラジクロロベンゼン(29)などがあり、化粧品や着ていた衣類等が原因であると思われる。

TVOCsは仕事中和仕事外の比が1.7であり、仕事中和仕事外よりVOCs曝露濃度がやや高い傾向を示した。物質別に見ると、2-エチル-1-ヘキサノール濃度の比が7.1と室内外比と同じく高く、店舗内の壁、床材からの曝露濃度が高い傾向にあり、店舗内業務以外の個人

生活において曝露されていることが示唆された。一般住宅では化学物質を発生する家具や芳香剤等が多数存在し、また、法律で建材が規制される以前に建てられた住宅において、積極的減低対策が行われていないことが多いと考えられ、換気を定期的に行うことが必要であると思われる(5, 30)。

E. 結論

今回の調査では、大型ショッピングセンター店舗内で測定対象とした VOCs 等 34 物質、物理的因子ともに問題となる値は認められなかった。これは特定建築物においては、「建築物における衛生的環境確保に関する法律」により、以前から強制換気や定期環境測定が導入されており、また、化学物質の含有が少ない建材の使用等の結果として良好な環境が維持されているためと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 加藤貴彦, 黒田嘉紀, 小宮康裕: 工場労働者における化学物質過敏状態の質問票調査, 産衛誌, 49: 98-99, 2007.
2. 関明彦, 瀧川智子, 岸玲子, 坂部貢, 鳥居新平, 田中正敏, 吉村健清, 森本兼曩, 加藤貴彦, 吉良尚平, 相澤好治, シックハウス症候群に係る医学的知見の整理, 日衛誌, 62: 939-948, 2007.
3. 真鍋龍治, 櫻田尚樹, 加藤貴彦 et al. 大型店舗内の空気汚染及び個人曝露調査. 日本衛生学雑誌 63, 20-28 (2008)

2. 学会発表

1. 熊本、第 78 回日本衛生学会、加藤貴彦、辻真弓: 環境中微量化学物質の健康影響に関する分子疫学研究
2. 北海道、第 81 回日本産業衛生学会、加藤貴彦、辻真弓、大森久光: 環境中微量化学物質の健康影響に関する分子疫学研究

参考文献

- 1) Miller C: The compelling Anomaly of Chemical Intolerance. The role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance. The New

York Academy of Sciences, p1-23, 2001.

- 2) 石川哲, 宮田幹夫. 化学物質過敏症—診断基準・診断に必要な検査法—, アレルギー・免疫 1999; 6: 34-42.
- 3) 内山巖夫, 村山留美子. 平成 11 年度厚生科学研究費補助金報告書—公衆衛生学的立場から見た化学物質過敏症 2000; 1-5.
- 4) Pang N.S., et al. Genetische susceptibilitaet gegenueber umweltgifen. Zeitschrift fur umweltmedizin. 2001; 9: 38-45.
- 5) 北村裕一, 大谷雅弘, 岡田真人, 大村正美, 門名嘉則. 空調設備を利用した室内空気中化学物質の低減に関する実態調査. 室内環境学会誌 2005; 8: 41-46.
- 6) 山崎雪恵, 王 炳玲, 汪 達紘, 瀧川智子. 室内環境汚染物質及び生活背景と自覚症状との関連. 室内環境学会誌 2006; 9: 25-36.
- 7) 大塚健次, 松村年郎, 濱田実香. 居住環境内における化学物質汚染の実態調査. 室内環境学会誌 2002; 5: 23-35.
- 8) 吉田俊明, 松永一朗, 織田 肇, 三宅吉博, 佐々木敏, 大矢幸弘, 宮本正一, 廣田良夫. 大阪府内の住宅における実生活環境下での化学物質 (HCHO, NO₂, VOC, SVOC) による室内空気汚染. 室内環境学会誌 2007; 9: 83-95.
- 9) 吉田俊明, 安藤 剛, 松永一朗. 住居内空気中ホルムアルデヒド及び揮発性有機化合物濃度の季節変化. 大阪府立公衛研所報 2001; 39: 31-48.
- 10) 瀬戸 博, 齋藤育江. 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 2002; 53: 179-190.
- 11) 大貫 文, 齋藤育江, 瀬戸 博, 上原眞一, 鈴木孝人. 室内空気中化学物質の実態調査 (ホルムアルデヒド及び揮発性有機化合物)—平成 12 年度—. 東京衛研年報 2002; 53: 199-205.
- 12) 大貫 文, 齋藤育江, 瀬戸 博, 上原眞一, 加納いつ. 室内空気中化学物質の実態調査 (ホルムアルデヒド及び揮発性有機化合物)—平成 13 年度—. 東京健安研七 年報 2003; 54: 262-268.
- 13) 南 珠恵, 松本 浩, 近藤文雄, 山田靖治,

- 松村年郎, 安藤正典, 宮崎 豊. 新築住宅における室内空気汚染物質の濃度の経時的変化について. 日本公衛誌 2002 ; 49 : 211-221.
- 14) 厚生省生活衛生局長. 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法について (通知), 生衛発 1093 号 2000.
 - 15) 厚生省生活衛生局長. 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び揮発性有機化合物の室内濃度暫定目標値等について (通知), 生衛発 1825 号 2000.
 - 16) 厚生労働省医薬局長. 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法について (通知), 医薬発 828 号 2001.
 - 17) 厚生労働省医薬局長. 室内空气中化学物質の室内濃度指針値及び標準的測定方法について (通知), 生衛発 1093 号 2000.
 - 18) Yamaguchi T, Nakajima D, Ezoe Y, Fujimaki H, Shimada Y, Kozawa K, Arashidani K, Goto S. Measurement of volatile organic compounds (VOCs) in new residential buildings and VOCs behavior over time. *J UOEH*. 2006; 28: 13-27.
 - 19) Nalli S, Horn O, Grochowalski A, Cooper D, Nicell J. Origin of 2-ethylhexanol as a VOC. *Environ Pollut*. 2006; 140: 181-185.
 - 20) Hodgson A, Wooley J, Daisey J. Emission of volatile organic compounds from new carpets measured in a large-scale environmental chamber. *J Air Waste Manage*. 1993; 43: 316-324.
 - 21) Bako-Biro Z, Wargochi P, Weschler C, Fanger P. Effects of pollution from personal computers on perceived air quality, SBS symptoms and productivity in office. *Indoor Air*. 2004; 14: 178-187.
 - 22) Reiser R, Meile A, Hofer C, Knutti R. Indoor air pollution by volatile organic compounds (VOC) emitted from flooring material in a technical university in Switzerland. In: *Indoor Air*. 2002, Proceedings of The Ninth International Conference on Indoor Air Quality and Climate. Monterey CA, 2002: 1004-1009.
 - 23) 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*. 2000; 4: 1016-1025.
 - 24) Wieslander G, Norback D, Nordstrom K, Walinder R, Venge P. 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: 451-461.
 - 25) 上島道浩, 柴田英治, 酒井 潔, 大野浩之, 石原伸哉, 山田哲也, 竹内康浩, 奈須民江. 2-エチル-1-ヘキサノールによる室内空気汚染. 日本公衛誌 2005 ; 52 : 1021-1031.
 - 26) 田中聡子, 堀江善一, 岡本法義, 森 弥生, 長谷川里史, 木下和俊, 酒井 潔. 特定建築物におけるホルムアルデヒド・VOC 気中濃度の実態調査—店舗の場合—. *生活と環境* 2005 ; 50 : 111-114.
 - 27) Fortmann R, Roache N, Chang JC, Guo Z. Characterization of emissions of Volatile organic compounds from interior alkyd paint. *J Air Waste Manag Assoc*. 1998; 48: 931-940.
 - 28) Labreche F, Forest J, Trottier M, Lalonde M, Simard R. Characterization of chemical exposure in hairdressing salons. *Appl Occup Environ Hyg*. 2003; 18: 1014-1021.
 - 29) Tanaka-Kagawa T, Uchiyama S, Matsushima E, Sasaki A, Kobayashi H, Kobayashi H, Yagi M, Tsuno M, Arao M, Ikemoto K, Yamasaki M, Nakashima A, Shimizu Y, Otsubo Y, Ando M, Jinno H, Tokunaga H. Survey of volatile organic compounds found in indoor and outdoor air samples from Japan. *Bull Natl Inst Health Sci*. 2005; 123: 27-31.
 - 30) 竹熊美貴子, 大村厚子, 齊藤貢一. 学校施設における室内空气中化学物質濃度の低減化対策—換気の効果—. *室内環境学会誌* 2005 ; 8 : 35-3

シックハウス症候群に関する遺伝要因に関する研究

研究分担者	木村 穰	東海大学医学部基礎医学系
研究協力者	松坂 恭成	東海大学医学部基礎医学系
	猪子 英俊	東海大学医学部基礎医学系
	津田 道雄	東海大学医学部基礎医学系
	大久保朋一	東海大学伊勢原研究推進部
	石川 哲	北里研究所顧問
	坂部 貢	北里大学薬学部公衆衛生学教室
	青山 美子	青山内科小児科病院
	角田 和彦	かくたこども&アレルギークリニック院長

研究要旨

シックハウス症候群の遺伝要因を追求するために、*NTE* (Neuropathy Target Esterase) 遺伝子を疾患候補遺伝子とし遺伝学的相関解析を行った。まず、Neuropathy Target Esterase 活性をシックハウス症候群患者集団および健常者集団において測定したところ、患者集団において有意にその活性が上昇していた。ついで *NTE* 遺伝子の下流領域に存在するマイクロサテライト繰り返し多型のタイピングを患者約 200 名および健常者約 400 名について、シックハウス症候群患者集団および健常者集団における対立遺伝子頻度についての有意差検定を行った。その結果、このマイクロサテライト繰り返し配列は、9～19 回繰り返しを示す 11 個の対立遺伝子が存在しており、さらに、17 回繰り返しを含む対立遺伝子について、その頻度が患者集団において有意に低下していることが判明した ($P = 0.041$)。さらに、独自に検出した遺伝子多型を含め *NTE* 遺伝子領域内に存在する 58 個の SNPs についてシックハウス症候群患者集団および健常者集団における対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度に関する有意差検定を行った。その結果、イントロン 21 (rs480208) において統計学的有意差を示す対立遺伝子が見出された。これらの SNP のうち、イントロン 21 における SNP (rs480208) の遺伝子型 A/A は、他の遺伝子型と比べて有意に *NTE* 活性が低い値を示した。(A/G または G/G) をもつ人に比べて、統計学的に有意に低い酵素活性を示した。さらに一塩基多型 (rs480208) の遺伝子型 AA と *NTE* 遺伝子の発現量との関連性を定量的 PCR によって解析し、発現量との相関傾向が観察された。さらに、シックハウス症候群の発症メカニズムを追求するためには何らかのモデル生物が必要との認識から、線虫での相同遺伝子のクローニングを行うとともに、線虫における有機リンの感受性を求めた。その結果、線虫の相同遺伝子は約 7Kb におさまり、ヒトやマウスの 5 分の 1 程度であったが、タンパク質のドメイン構造はよく保存され、NEST ドメインにおけるアミノ酸相同性は約 90% であった。一方、マウスやニワトリより低いものの、線虫で *NTE* 酵素活性を検出することができ、かつ有機リンの一種 DDVP に対する線虫の感受性は LD50 = 約 2.5mg/ml 程度であることが判明した。

A. 研究目的

シックハウス症候群は、ホルムアルデヒドや有機リン系の殺虫剤等の様々な揮発性有機化合

物が発症に関与していることは疑いが無いが、この疾患のかかりやすさ（感受性）に個人差があることも事実である。このような疾患感