

201330006B

厚生労働科学研究費補助金

健康安全・危機管理対策総合研究事業

シックハウス症候群の発生予防・症状軽減のための  
室内環境の実態調査と改善対策に関する研究

H23-健危-一般-010

平成 23 年度～平成 25 年度 総合研究報告書

研究代表者 櫻田 尚樹

平成 26 年 (2014) 3 月

## 目 次

### I. 総合研究報告

- シックハウス症候群の発生予防・症状軽減のための室内環境の実態調査と  
改善対策に関する研究 ----- 1  
櫻田尚樹

### II. 分担研究報告

1. 室内空気測定用拡散サンプラーの開発 ----- 1 3  
内山茂久・稲葉洋平・櫻田尚樹
2. 室内空気中に存在するガス状化学物質の全国実態調査 ----- 2 6  
内山茂久・稲葉洋平・中込秀樹・嵐谷奎一・大澤元毅・櫻田尚樹
3. 化学物質に対する高感受性集団の経年変化とその要因及び室内空気汚染  
物質の健康リスク評価 ----- 4 1  
東 賢一・内山巖雄・緒方裕光
4. 室内環境中微量化学物質による人の健康影響に関する分子疫学研究 ----- 5 7  
加藤貴彦

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 8 5

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 8 7

## I. 総合研究報告

シックハウス症候群の発生予防・症状軽減のための室内環境の実態調査と  
改善対策に関する研究

研究代表者 樺田 尚樹 国立保健医療科学院

研究要旨

1980年代ごろより、欧米ではシックビルディング症候群の発症が問題となったが、国内においては、「建築物における衛生的環境の確保に関する法律」に基づき、一定レベルの換気が確保されたことなどから同症候群の発症は大きく問題視されなかった。

一方で一般住宅においてシックハウス症候群として問題となり、その後、厚生労働省による室内濃度指針値(ガイドライン)の設定、建築基準法の改正等、幅広く産官学連携で種々の対応がとられ屋内空気質はずいぶん改善してきている。しかし、指針値に定められなかった、その他の化学物質の濃度がむしろ増加しているとの報告もある。

厚生労働省においても平成24年9月28日に、「改めて、当該指針値の超過実態を把握し、化学物質の発生源と室内濃度との関係に係る科学的知見を踏まえた必要な室内濃度指針値の設定のあり方、あり方を踏まえた見直しの方針等について検討する」としてシックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会を再開した。

住宅様式の変遷もある中で、室内空気質の実態がどのような状況であるのかモニタリング評価し、今後の快適な住環境の供給・維持管理・改善対策の基礎的なエビデンスを得ることを目的に、本研究では、1. 室内空気質評価のための各種拡散サンプラーの開発とそれらを用いた全国実態調査、2. 化学物質曝露実態からみたリスク評価、3. 化学物質に高感受性を示す人の分布の経年変化の評価、4. 化学物質に高感受性を示す集団の各種代謝酵素の遺伝子多型による宿主感受性要因の検討などを主とした検討を行った。

1. に関連し、オゾンおよびカルボニル類、酸性ガス、塩基性ガス測定用の3種の拡散サンプラーを開発し、さらに市販の揮発性有機化合物用を加えて4種類のサンプラーを用いた空気質のモニタリング調査を実施した。調査は3カ年にわたり、全国で602軒について、同一家屋において夏季と冬季、またそれぞれ室内・外各1カ所ずつ24時間の捕集を行い分析した。同時に室温変化をモニタリングした。これらの結果から、燃焼ガスによる汚染実態、および一次汚染物質に加えオゾン等により酸化され生成される二次汚染物質を含めた幅広い種類の有害化学物質の動態を含めた評価を行った。ホルムアルデヒド濃度は冬季には指針値を超過した家屋はなかったが夏季には1.2%で超過が認められ最大値 $220 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示した。アセトアルデヒド濃度は冬季に6.8%、夏季に5.4%の家屋で超過が観察され、一部は飲酒との関連が示唆された。トルエンに関しては、指針値 $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超過したのは、夏季、冬季とも1軒のみ(0.17%)であった。パラジクロロベンゼンの室内濃度指針値は $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であるが、未だ冬季は2.6%、夏季は6.4%の住宅で指針値を超えていた。オゾン濃度は冬季には圧倒的に屋内において屋外より低値を示した。その他、季節変動、各種化学物質間の濃度の関係を含め測定評価結果について検討した。

2. 健康リスク評価を行うために、上記全国調査で得られた室内濃度の統計値(中央値、95及び99パーセンタイル値、最大値)に対して、各物質の非発がんリスク評価値(RfC)または発がんのユニットリスク(UR)を用い、非発がん評価では曝露余裕度(MOE)、発がん評価ではがん過剰発生率を算出し検討した。その結果、ベンゼン、二酸化窒素、ギ酸、塩化水素は、年間を通じてハイリスク傾向を示し、特にベンゼン、二酸化窒素は冬季にリスクが高く、生活習慣や燃焼型暖房器具が関与している可能性が推定された。パラジクロロベンゼンは室内濃度指針値策定物質であるが、いまだにハイリスク傾向であった。さらに、ベンゼン、二酸化窒素、ギ酸、塩化水素、酢酸エチルなど、室内濃度指針値が策定されていないハイリスクと推定される物質を見いだした。

3. 日本で化学物質に高感受性を示す人の比率を把握するために、Millerらが開発したQEESI調査票を用いWEB調査を実施し化学物質に高感受性を示す人の割合の経年変化を検討した。2012年1月に7,245名の参加によるインターネット調査の結果、Millerらの設定したカットオフ値を超過し化学物質に対して感受性が高いと考えられる人の割合は4.4%であった。内山らが2000年7月に実施した訪問面接調査では、0.74%であり、化学物質過敏症やシックハウス症候群と診断された人や、化学物質に対して感受性が高いと考えられる人は、約11年経過した現在でもある程度の割合で依然として存在していた。さらに、ここで得た7,245名のうち、化学物質に対して感受性が高いと考えられる高感受性群と、それ以外の対照群について、化学物質への感受性に対する1年間の変化、その変化に関連するリスク要因と改善要因、心理面に関する影響について調査を行った。得られた回答を解析した結果、化学物質への感受性増悪は、臭いや刺激への曝露がリスク要因となっていること、心理面では、自己の感情の自覚や認知の困難さ、不安や否定的感情の増加が感受性の増悪でみられること、日常生活の出来事が感受性増悪に関わっていることが明らかとなった。また、対策として、心理面でのサポートも併せて検討することが重要であると考えられた。

さらに4. 個人の感受性要因を検討するために、北條らが提唱しているQEESIを用いたシックハウス症候群に関する新たなカットオフ値を用い、コントロール群とケース群に分け、さらにケース群については、3種類のカットオフ値を超えた項目数に応じて3群に分けた。そして、GST M1 null、T1 null、P1 Ile105Val、ALDH 2 (rs671)、CYP2E1 Rsa I、NAT2 (Rapid, intermediate, slow)、SOD2 (rs4880) 遺伝子多型を分析した。その結果 SOD2 遺伝子多型頻度に関し、北條らのカットオフ値3項目を超えたケース群において Ala allele 保有者の割合が有意に増加していた。個体の感受性要因の一つとして抗酸化酵素である Superoxide dismutase 2 (SOD2) の関与を示し、酸化ストレスが感受性要因の一つであることを初めて明らかにした。

結論として、拡散サンプラーを用い、全国室内外空気質を調査し、健康リスク評価を行った。その結果、ベンゼン、二酸化窒素、ギ酸、塩化水素は、年間を通じてハイリスク傾向を示し、特にベンゼン、二酸化窒素は冬期にリスクが高く、生活習慣や燃焼型暖房器具からの排出物が関与している可能性が推定された。パラジクロロベンゼンは室内濃度指針値策定物質であるが、いまだにハイリスク傾向であった。健康リスク評価の結果、ベンゼン、二酸化窒素、ギ酸、塩化水素、酢酸エチルなど、室内濃度指針値が策定されていないハイリスクと推定される物質を見いだした。

QEESIを用いた継続調査において、臭いや刺激への曝露がリスク要因となっていた。対策として、心理面でのサポートも重要であると考えられた。

#### 研究分担者 所属施設名

内山茂久 国立保健医療科学院  
 稲葉洋平 国立保健医療科学院  
 大澤元毅 国立保健医療科学院  
 緒方裕光 国立保健医療科学院  
 加藤貴彦 熊本大学大学院生命科学研究部  
 嵐谷奎一 産業医科大学・産業保健学部  
 内山巖雄 財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター  
 東 賢一 近畿大学医学部  
 中込秀樹 千葉大学工学部

#### 研究協力者 所属施設名

山田智美 国立保健医療科学院  
 坂元宏成 千葉市環境保健研究所, 国立保健医療科学院

田中礼子 横浜市衛生研究所, 国立保健医療科学院  
 吉田勤 札幌市衛生研究所  
 富澤卓弥 東京薬科大学大学院  
 青木麻奈美 東京薬科大学  
 太田和司 千葉大学大学院  
 所 翌萌 千葉大学大学院  
 伊豆里奈 千葉大学  
 菱木麻祐 麻布大学  
 崔 笑怡 熊本大学大学院生命科学研究部  
 盧 溪 熊本大学大学院生命科学研究部  
 日浦瑞枝 熊本大学大学院生命科学研究部  
 小田政子 熊本大学大学院生命科学研究部  
 宮崎 航 熊本大学大学院生命科学研究部  
 西條泰明 旭川医科大学健康科学講座  
 早川和一 金沢大学大学院

## A. 研究目的

1980年代ごろより、欧米ではシックビルディング症候群の発症が問題となったが、国内においては、「建築物における衛生的環境の確保に関する法律」に基づき、一定レベルの換気が確保されたことなどから同症候群の発症は大きく問題視されなかった。一方で一般住宅においてシックハウス症候群として大きく問題となり、その後、厚生労働省による濃度指針(ガイドライン)の提示、建築基準法の改正等、幅広く産官学連携で種々の対応がとられ屋内空気質はずいぶん改善してきている。しかし、ガイドラインに定められなかった、その他の化学物質の濃度がむしろ増加しているとの報告もある。

厚生労働省においても平成24年9月28日に、「改めて、当該指針値の超過実態を把握し、化学物質の発生源と室内濃度との関係に係る科学的知見を踏まえた必要な室内濃度指針値の設定のあり方、あり方を踏まえた見直しの方針等について検討する」としてシックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会を再開した。

本研究では、室内空気質の実態を全国調査するとともに、化学物質に高感受性を示す人の分布の経年変化の評価、化学物質に高感受性を示す集団の宿主感受性要因の検討等、総合的に検討し、室内環境の実態を知るとともに、改善に資するエビデンスの収集を目的とした。

## B. 研究方法

### B.1 各種拡散サンプラーを用いた空気質の全国調査

室内濃度や個人曝露濃度の測定には、ポンプ等の動力や電力を必要とせず、分子拡散の原理に基づきガス状化学物質を捕集する拡散サンプラーが適している。

また、拡散サンプラーは、郵送等により遠隔地での捕集や、同時多地点での測定などの利点もある。しかし、現在、ガス状有害物質を全て測定することが可能な拡散サンプラーは市販されていないため、測定が困難である。

そこで本研究では、オゾンとカルボニル化合物測定用の拡散サンプラーDSD-BPE/DNPH、酸性ガス測定用の拡散サンプラーDSD-TEA、塩基性ガス測定用の拡散サンプラーDSD-NH<sub>3</sub>を開発した。

DSD-BPE/DNPH は、反応吸収剤として、2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)と *trans*-1,2-ビス(2-ピリジル)エチレン(BPE)の混合物を用いた。空気中のアルデヒド類は

DNPHと反応してヒドラゾン誘導体を生成する。また、オゾンはBPEと反応してピリジン-2-アルデヒド(2PA)を生成する。この2PAをDNPHでヒドラゾン誘導体にして、他のアルデヒド誘導体と共に高速液体クロマトグラフ(HPLC)で分析することにより、オゾンとカルボニル化合物を同時に計21成分が分析可能になった。

DSD-TEAでは、大気中の二酸化窒素、二酸化硫黄、塩化水素などの酸性ガスはトリエタノールアミン(TEA)と反応し、対応する陰イオンを生成する。この各種陰イオンをイオンクロマトグラフィー(IC)で分析することにより、酸性ガスを定性、定量する。ギ酸、酢酸、塩化水素、二酸化窒素、二酸化硫黄の計5成分をICで分析可能である。

DSD-NH<sub>3</sub>では、大気中のアンモニアやトリメチルアミンなどの塩基性ガスはリン酸と反応して、対応する陽イオンを生成する。この陽イオンをICで分析することにより、アンモニア、トリメチルアミンが分析可能になった。

上記本研究により開発した3種類の拡散サンプラー及び市販の揮発性有機化合物測定用拡散サンプラーVOC-SD(シグマアルドリッチ社製)を用いて屋内、屋外空気中の化学物質を同定、定量した。

調査は、2012年、2013年、2014年の1月下旬から3月上旬の冬季、及び、2012年、2013年7月上旬から9月下旬の夏季に分けて行い、測定時に築年数・家屋構造、燃焼器具の使用等のアンケートを実施し、化学物質濃度との関連を考察した。

調査を行った住宅は、北海道(83戸)、東北(25)、関東(253戸)、北陸(50戸)、中部(6)、近畿(77戸)、四国(21戸)、九州(87戸)、総計602戸である。

### B.2 室内空気汚染物質の健康リスク評価

上記室内空気質調査結果より、54物質の室内濃度に対して、健康リスク評価を実施した。

全国調査で得られた室内濃度の統計値(中央値、95及び99パーセンタイル値、最大値)に対して、各物質の非発がんリスク評価値(RfC)または発がんのユニットリスク(UR)を用い、非発がん評価では曝露余裕度(MOE)、発がん評価ではがん過剰発生率を算出した。非発がんリスク評価値は、国際機関及び各国の関係省庁等が公表している評価文書をもとに、最も信頼性のあると思われる亜急性毒性、慢性毒性または生殖発生毒性の無毒性量または最小毒性量を判断し、断続曝露から連続曝露への換算、デフォルトで用いられる曝露期間、最小毒性量、種差及び

個体差に関する不確実係数から導出した。ユニットリスクは、国際がん研究機関の発がん性分類でグループ1かつ発がんリスク評価が必要と判断される物質について、国際機関及び各国の関係省庁が公表しているユニットリスクを用いた。

MOEが1未満またはがん過剰発生率が $10^{-5}$ 以上であればリスクA(ハイリスク)、MOEが1以上10未満、がん過剰発生率が $10^{-6}$ 以上 $10^{-5}$ 未満であればリスクB(調査等要検討)、MOEが10以上、がん過剰発生率が $10^{-6}$ 未満であればリスクC(静観)と判定した。なお、非発がんリスク評価値については、データ不足を追加で考慮した不確実係数の大きさに基づき評価値の確からしさを3段階(1000未満をH、1000以上5000未満をM、5000以上をL)で評価した。Lは不確実係数が大きく評価値の信頼性はかなり低いと判断される。

### B.3 化学物質に高感受性を示す人の分布の経年変化の評価

日本で化学物質に高感受性を示す人の比率を把握するために、Millerらが開発したQuick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory, QEESIを用いて2012年1月に質問紙調査を実施した。全国約107万人のモニターを有するインターネット調査会社に委託し、モニターの中から20歳以上の全国の男女を対象として日本の人口統計に基づいた層化多段無作為抽出を行い、インターネットを通じた質問紙調査を行った。そして7,245名から回答を得た(回答率27.3%)。

この調査の1年後の2013年1月に、7,245名のうち、Miller、北條、SkovbjergのいずれかのQEESI高感受性クライテリアを満たすもの及びシックハウス症候群や化学物質過敏症の治療を受けていると回答した高感受性群735名と、それ以外の中から高感受性群と性別及び年齢層をマッチングさせた対照群1,750名を無作為抽出し、追跡調査を実施した。本調査では、化学物質への感受性に対する1年後の変化、その間の治療や住環境での対策実施状況、ストレスや感情、対人関係、ライフイベント等に関する調査を行った。さらにその1年後の2014年1月に、より詳しい感受性変化要因を把握するための追跡調査を実施した。

### B.4 化学物質に高感受性を示す集団の宿主感受性要因の検討

九州内の3つの企業、紙パルプ製品を主な生産品とするA社と自動車を生産するB社、IC基盤を主な生産品とするC社を対象とし

上記と同様のQEESI調査を紙ベースの調査票により実施した。調査時期は、A社は2003年8月～10月(832人)、2006年8月～10月(729人)、2011年11月～12月(144人)の3度実施し、B社は2003年8月～10月(333人)、2011年11月～12月(426人)の2度実施した。またC社は、2003年8月から10月(1310人)に行なった。いずれの調査票も回収率は90.0%以上であった。

一方、QEESIの調査結果が得られ、遺伝子解析に関する同意が得ることができ、かつ解析可能なゲノムDNAが得られた対象数は、総計1084人、A社582人(男性579人、女性3人)、C社の502人(男性390人、女性112人)であった。QEESI調査票による調査結果からカットオフ値により化学物質への曝露に対し、感(Chemical Sensitive Population: 以下CSPと略)と定義し、その実態・経年的変化と遺伝的感授性要因について検討した。

解析した遺伝子と遺伝子多型は、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエンに代謝に関与し、かつ機能との関連性が明らかかな*glutathione S-transferase (GST) M1 null*、*GSTT1 null*、*GSTP1 Ile105Val*、*aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) rs671*、*cytochrome P4502E1 (CYP2E1) Rsa I*、クロロピロホスの代謝に関与する*paraoxonase 1 (PON1) Arg192Gln*、抗酸化酵素である*Superoxide dismutase 2 (SOD2) (rs4880)*と芳香族化合物の代謝酵素である*N-acetyltransferase 2 (NAT2) の3タイプ (Rapid, intermediate, slow)*を比較検討した。

統計解析にはロジスティック回帰分析を行い、解析にはSPSS ver 19を用いた。

(倫理面への配慮)

調査研究に当たっては、国立保健医療科学院における倫理委員会に申請・承認を得て実施した(承認番号NIPH-IBRA#12006)。さらに、各々の研究機関においても倫理審査委員会に申請し、審査承認を得た上で実施した。

また、代謝酵素の遺伝子多型に関する調査においては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」にもとづき、分担研究者の所属機関において倫理審査委員会に申請・審査承認を得て実施した(熊本大学承認番号ゲノム第186号)。

いずれも全ての研究協力者からは、文書による研究協力の同意を得て実施した。

## C. 研究結果

### C.1 各種拡散サンプラーを用いた空気質の全国調査

全国602戸の住宅における屋内外の各種化

学物質濃度を算術平均値、中央値、最大値を算出して評価した。なお、測定は夏季と冬季に同一住宅で行い、測定時間はすべて24時間である。

**オゾンとカルボニル化合物:** 屋内のオゾン平均濃度は、冬季 $1.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、夏季 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示し、夏季の方が約6倍高い値になった。一方、屋外のオゾン平均濃度は、冬季 $34 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、夏季 $34 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示し、季節的な差は認められなかった。オゾンは、環境大気中で紫外線により酸素が酸化され生成する。屋内濃度が屋外濃度より圧倒的に低いことから、外気から流入したオゾンは比較的速い速度で分解することが示唆される。オゾンを除く全ての物質は、屋内濃度が屋外濃度より高かった。

夏季の室内におけるホルムアルデヒド濃度の平均値は $34 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示し、冬季 ( $13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) の約2.6倍の値を示した。反対に、夏季の室内におけるアセトアルデヒド濃度の平均値は $19 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示したが、冬季は $21 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、冬季の方が高い値となった。カルボニル化合物の中で、厚生労働省が指針値を策定している物質は、ホルムアルデヒド ( $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、アセトアルデヒド ( $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、ノナナル (暫定値、 $41 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) である。ホルムアルデヒドの場合、冬季は指針値を超過した住宅は無かったが、夏季は1.2%の住宅で超過した。冬季夏季を通して、最大濃度は $220 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である。アセトアルデヒドの場合は、冬季は6.8%、夏季は5.4%の住宅で指針値を超過した。冬季の方が超過率が高く、最大濃度は $230 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。一方、ノナナルは、冬季夏季を通して、暫定指針値を超過した住宅は無く、最大濃度は $37 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

**VOC:** 住宅内で多くの種類のVOCが検出されたが、オクタン、ノナン等の炭化水素類、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、*d*-リモネン、 $\alpha$ -ピネン等のテルペン類、パラジクロロベンゼンが比較的高濃度で検出された。厚生労働省はトルエン ( $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、キシレン ( $870 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、エチルベンゼン ( $3800 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、スチレン ( $220 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、パラジクロロベンゼン ( $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、テトラデカン ( $330 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) の指針値を策定している。その他、環境省は一般環境大気中のベンゼン ( $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、トリクロロエチレン ( $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、テトラクロロエチレン ( $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ )、ジクロロメタン ( $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) に対して環境基準値を策定している。冬季の室内におけるトルエン濃度は、平均値 $9.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値は $370 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、一戸の住宅で室内濃度指針値を超

えた。一方、夏季の室内におけるトルエン濃度は、平均値は $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値は $330 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示し、冬季と同様に一戸の住宅で指針値を超えた。キシレン、エチルベンゼンに関しては、冬季、夏季共に指針値を超える住宅は無かった。パラジクロロベンゼンの室内濃度は、平均値で見ると、冬季 $31 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、夏季 $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と高い値を示したが、中央値はそれぞれ、 $1.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $4.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり非常に低くなる。パラジクロロベンゼンの室内濃度指針値は $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であるが、冬季は2.6%、夏季は6.4%の住宅で指針値を超えた。また、最大値は、冬季 $2100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、夏季 $13000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と非常に高濃度の値を記録した。室内のベンゼン濃度は、比較的変動が少なく、冬季  $2.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、夏季  $1.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示した。また、屋外のベンゼン濃度は冬季 $1.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、夏季 $1.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、年間  $1.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示し、平成23年度有害大気汚染物質モニタリング調査結果の $1.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とほぼ一致した。夏季のベンゼン濃度は、屋内と屋外が共に $1.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で一致したが、冬季のベンゼン濃度は屋内が屋外の1.8倍高く、燃焼系暖房器具からの発生が示唆される。

**酸性ガス:** 二酸化窒素の冬季における屋内濃度平均値は $220 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値は $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示し、全体の約28%の住宅で、WHOが策定している室内濃度指針値 (1時間平均濃度)  $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を上回る汚染が明らかになった。使用するストーブの種別によって平均濃度に差が認められ、石油、ガスストーブ使用屋内で高濃度を示したことから、屋内の汚染源は主に石油、ガスストーブにあることが示唆された。一方、二酸化窒素の夏季における屋内平均値は $13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を示し、屋外濃度 ( $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) と同程度の値であった。年間を通した屋外濃度の平均値は $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、環境省が行った平成23年調査結果の年平均値 $11 \text{ppb}$  ( $21 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) と概ね一致した。二酸化硫黄の冬季における屋内平均値は $2.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、夏季における屋内平均値は $0.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、環境基準値である $40 \text{ppb}$  ( $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) を超えた住宅は存在しなかった。年間を通した屋外濃度の平均値は $1.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、環境省が行った平成23年調査結果の年平均値 $2 \text{ppb}$  ( $5.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) より低い値になった。屋内、屋外の二酸化硫黄濃度が全体的に非常に低濃度であり、DSD-TEAの検出下限値付近の値であったため、このような差が生じたと思われる。

**塩基性ガス:** 塩基性ガスとしては、アンモニアのみ検出された。アンモニアの冬季における屋内の平均値は $16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値



は350  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、夏季における屋内濃度平均値は37  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最大値は1000  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を示し、夏季の方が高い。ペットを飼育している住宅で濃度が高くなる傾向があり、夏季、冬季共に最高値を記録した住宅では、犬6頭を室内で飼育していた。

**公共施設と個人住宅の比較**：横浜市内の公共建築物18施設および横浜市周辺区域の個人住宅77戸における屋内・屋外での空気環境中化学物質濃度の夏季の実態を調査し、室内空気質を比較した。公共建築物における化学物質の室内濃度の総和の平均値は210  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を示し、個人住宅77戸の平均値490  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ よりも低い傾向を示していた。

### C.2 室内空気汚染物質の健康リスク評価

全国調査を行った54物質のうち、非発がんリスク評価値やユニットリスクが得られずリスク評価ができなかった7物質を除く47物質に対してMOEまたはがん過剰発生率を算出した。

冬季でリスク判定Aであった物質は、ベンゼンと二酸化窒素の中央値以上、アセトアルデヒド、ギ酸、塩化水素の95パーセント以上、パラジクロロベンゼンの99パーセント以上、キシレン、1,2,4-トリメチルベンゼン、二酸化硫黄、アンモニア、トルエン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、エチルベンゼン、酢酸エチルの最大値であった。夏季でリスク判定Aであった物質は、ベンゼン、ギ酸、塩化水素、パラジクロロベンゼンの95パーセント以上、二酸化窒素、1,2-ジクロロエタン、アセトアルデヒド、酢酸エチルの99パーセント以上、ホルムアルデヒド、アンモニア、トルエン、1,2,4-トリメチルベンゼン、n-ヘキサン、ヘキサナールであった。

### C.3 化学物質に高感受性を示す人の分布の経年変化の評価

2012年1月のインターネット調査で回答を得た7,245名の基本属性を平成22年の国勢調査における日本の人口統計と比較したところ、男女比、年齢層別構成比、47都道府県別の構成比、年齢別未婚率において、日本の人口統計とほぼ同様の構成比となった。従って、本調査で回答を得たものは、これらの項目においては概ね日本全国の代表的な集団をサンプリングできたものと判断している。

7,245名の回答者のうち、化学物質過敏症、シックハウス症候群と診断されたことがあると回答した人は、それぞれ1.02%、0.97%であった。また、Millerらの設定し

たカットオフ値を超えた高感受性と推定される人の割合は4.4%であった。高感受性集団のリスク要因について、多変量解析を実施したところ、過去7年以内に改装やリフォームを実施したものでオッズ比が有意に高く、部屋の換気頻度が高いほどオッズ比が有意に低下した。

2013年1月に実施した高感受性群735名と対照群1,750名に対する追跡調査では、高感受性群538名(回答率73.2%)と対照群1,235名(70.6%)から回答を得た。高感受性群のうち、この1年間で感受性の改善がみられたものは54.6%、対照群のうち、この1年間で感受性の増悪がみられたものは7.3%であった。

この1年間の生活環境変化等による影響では、臭いや刺激の強いものに触れる機会があるものほど対照群で感受性が増悪したものが有意に増えた。また、この1年間で畳や壁材を新しく交換したものほど、対照群で感受性が増悪したものが有意に増えた。従って、臭いや刺激への曝露、内装材のリフォームなどが未だに化学物質に対する感受性増悪のリスク要因になっていることが示唆された。心理面では、自己の感情の自覚や認知の困難さ、不安や否定的感情の増加が感受性が増悪でみられること、日常生活の出来事が感受性増悪に関わっていることが明らかとなった。感受性の改善では、換気や空気清浄機の使用などの物理的な方法での改善はみられなかった。また、感受性が改善されたものには、不安や感情の不安定さの要因が改善された。感受性増悪を防止する要因としては、規則正しい生活の心掛けがあげられた。

2014年1月中旬に実施した追跡調査の結果においても、臭いや刺激の強いものに触れる機会があるものほど対照群で感受性が増悪するなど、2年目に実施した追跡調査の結果が再現された。

### C.4 化学物質に高感受性を示す集団の宿主感受性要因の検討

質問紙票を用いた産業保健現場での調査では、調査開始時点(2003年)の結果において、A社では、“シックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は1人(0.1%)、“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人は3人(0.4%)であった。また、気管・呼吸器・皮膚・目・鼻・喉等のアレルギー疾患と診断されたことがあると回答した人は、192人(23.1%)であった。B社2003年では、それぞれ、1人(0.3%)、1人(0.3%)、80人(24.0%)であった。同

様に、C社2003年では、0人(0%)、0人(0%)、321人(31.8%)であった。

QEESI調査票の調査において、Millerらの設定したカットオフ値を超えた高感受性と推定される人の割合とその経年変化は、2003年において、A社1.1%、B社2.4%、C社0.2%であった。2006年のA社1.1%、2011年のA社1.4%、B社1.6%であった。

これらの集団において、QEESI調査結果と遺伝子多型の分析結果から個人の感受性要因について検討した。その結果、Millerらのカットオフ値に基づいた解析においては、*GSTM1 null*、*GSTT1 null*、*ALDH2 \*1&\*2*、*PONI Arg&Gln*の各遺伝子多型頻度との関連について統計学的に有意な差は認められなかった。

一方、2009年、北條らが日本人データに基づき、QEESIを用いたシックハウス症候群に関する新たなカットオフ値を提案した。北條らの設定した3種類のカットオフ値を満たした対象者を新たに設定(324人)し、コントロール群とケース群に分け、さらにケース群については、3種類のカットオフ値を超えた項目数に応じて3群に分けた。そして、*GSTM1 null*、*T1 null*、*P1 Ile105Val*、*ALDH2 (rs671)*、*CYP2E1 Rsa I*、*NAT2 (Rapid, intermediate, slow)*、*SOD2 (rs4880)*遺伝子多型を分析した。その結果 *SOD2* 遺伝子多型頻度に関し、北條らのカットオフ値3項目を超えたケース群において *Ala allele* 保有者の割合が有意に増加していた。

さらに、財団法人レイ・パストゥール医学研究センターにおいて化学物質過敏症と診断された症例9人と年齢がマッチング(±2歳)された健常対照者9人の血漿を用いてメタボローム解析を行った。その結果、Case群のアミノ酸の減少と短鎖脂肪酸の増加が認められた。

## D. 考察

### D.1.1 空気質の全国調査

室内環境におけるガス状有害物質は、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒド等のカルボニル化合物、ベンゼンやトルエン等の揮発性有機化合物(VOC)、二酸化窒素や二酸化硫黄等の酸性ガス、アンモニアやトリメチルアミン等の塩基性ガスに大別することができる。これまで、室内空気中のカルボニル化合物やVOC濃度に関しては多くの報告があるが、酸性ガス、塩基性ガス、オゾンに関してはほとんど無い。しかし、これらに物質の中には、刺激性物質、悪臭物質、喘息を引き起こす物質など直接人体に影響を及ぼす物質ばかりでなく、人体には直接害を及ぼさないが、化

学反応により有害物質に変化する物質も室内環境には存在する。例えば、リモネンとオゾンが反応してホルムアルデヒドを生成するという報告もある。また、二酸化窒素がVOCと反応してニトロ化物を生成することも懸念される。したがって、シックハウス等の室内空気質調査では、全ての化学物質を測定することが望ましい。

最大の濃度を示した化学物質としては、パラジクロロベンゼンがあった。パラジクロロベンゼンの発生源は、防虫防臭剤であるが、未だに、わずかではあるがパラジクロロベンゼンを使用した防虫防臭剤の使用住宅の存在がうかがわれ、使用している住宅と全く使用していない住宅が存在したため、非常に幅広い濃度分布を示した。

### D.1.2 化学物質濃度と温度の関係

屋内に存在する化学物質の中で、建材、施工剤、家具、家庭用品等から発生する物質は、発生量が温度に依存する場合が多い。結果には記述しかつたが、化学物質濃度と温度の関係を検討した結果、ホルムアルデヒド、トルエン、アンモニアは室温の上昇に伴い濃度が増加した。ホルムアルデヒドやトルエンは、建材に含まれていることから温度の上昇に伴い放散量が増加したことが考えられる。アンモニア濃度は、ペットを室内で飼育している住宅で高くなる傾向が認められた。ペットの尿が分解し、アンモニアを発生することが推測できるが、ペットを飼育していない住宅でも濃度が高い場合があった。今回のアンケートでは調査していないが、乳幼児や要介護者がいる住宅で濃度が高くなる可能性がある。

一方、アセトアルデヒド、ベンゼン、二酸化窒素は温度との相関関係は認められなかった。アセトアルデヒドは天然の木質材料や接着剤(酢酸ビニル)から発生することが知られているが、この他の発生源として飲酒による影響が強く示唆された。ベンゼン濃度は屋外濃度とほとんど差が無かったことから、住宅内には発生源が無いと思われる。二酸化窒素は、冬季に燃焼系暖房器具を使用している住宅で高濃度を示した。

### D.1.3 オゾン濃度と換気の関係

オゾンは圧倒的に屋外濃度が高く、ほぼ正規分布を示した。夏季の屋内オゾン濃度は、冬季に比べ高濃度側に偏ったことから、換気により外気のオゾンが屋内に流入したことが推測される。ホルムアルデヒド濃度は屋内の方が高いが、対照的に、オゾンの発生源は屋内に殆ど無く、圧倒的に屋外濃度の方が高い。屋内濃度の方が屋外濃度よ

り低い物質はオゾンのみである。オゾン濃度の屋内/屋外比 (I/O) とホルムアルデヒドの屋内発生濃度 (屋内濃度と屋外濃度の差) の関係から、オゾンのI/O比が大きくなるに従い、ホルムアルデヒド発生濃度が急激に減少していることが認められ、オゾンのI/O比は、換気の指標になることが示唆された。

#### D.2 室内空気汚染物質の健康リスク評価

ベンゼン、二酸化窒素、ギ酸、塩化水素は、年間を通じてハイリスク傾向にあった。特にベンゼン、二酸化窒素、アセトアルデヒドは冬季にリスクが高い傾向にあり、生活習慣や燃焼型暖房器具からの排出物が関与している可能性が推定される。パラジクロロベンゼンは室内濃度指針値策定物質であるが、いまだにハイリスク傾向であった。酢酸エチル、パラジクロロベンゼン、1,2-ジクロロエタンは夏季にリスクが高い傾向にあり、建材や家庭用品等からの揮発によるものと推定される。本リスク評価の結果、ベンゼン、二酸化窒素、ギ酸、塩化水素、酢酸エチルなど、室内濃度指針値が策定されていない物質の中に、ハイリスクと推定される化学物質を見いだした。

#### D.3 化学物質に高感受性を示す人の分布の経年変化の評価

インターネット調査の結果、化学物質過敏症、シックハウス症候群と診断されたことがあると回答した人は、それぞれ1.02%、0.97%であった。2000年7月に全国の男女4000名に実施した調査 (回答者2851名) では、それぞれ0.81%と0.53%であった。2000年調査に比し、いずれも若干増加していた。

今回のインターネット調査を利用したQEESI質問紙調査において、Millerらの設定したカットオフ値 (化学物質曝露による反応 $\geq 40$ 、その他の化学物質曝露による反応 $\geq 25$ 、症状 $\geq 40$ ) の3項目を全て満たし、化学物質に対して感受性が高いと考えられる人の割合は4.4%であった。また、上記2項目のカットオフ値を満たしている人の割合は7.7%であった。2000年7月の調査では、それぞれ0.74%と2.1%であった。従って、化学物質に対して感受性が高いと考えられる人は、約11年経過した現在でも、ある程度の割合で依然として存在していることが明らかとなった。なお、産業保健分野で紙ベースの質問紙を用いた同じQEESI調査を実施したところでは、2003年、2006年、2011年の間に統計学的な有意な増加は観察されなかった。ただし後者の産業保健分野

での調査の対象者は大企業労働者であり、ヘルシーワーカー効果のような選択バイアスが想定され、解釈には注意が必要である。いずれにしても、米国におけるMillerらの1999年の調査では、6.6%が3項目を満たし、15.8%が2項目のカットオフ値を満たしているのに比べると低値であった。また化学物質過敏症、シックハウス症候群と診断された割合が低いことは、単純に罹患者が低いことと同一ではなく、化学物質過敏症、シックハウス症候群に関して、診断する医師、住民の病気の存在に関する認識の差を反映している可能性も否定できない。

追跡調査における感受性変化に対するリスク要因について解析を行ったところ、臭いや刺激への曝露が感受性増悪のリスク要因となっていること、日常生活の出来事が感受性増悪に関わっていること、感受性増悪を防止する要因として規則正しい生活の心掛けがあげられたことから、臭いや刺激への曝露を防止すること、規則正しい生活や日常的な出来事に対するサポートによって、化学物質に対する感受性増悪の防止や感受性改善に結びつけることができると考えられた。一方、臭いや刺激への曝露、内装材のリフォームなどが未だに化学物質に対する感受性増悪のリスク要因になっていることが示唆された。1997年から2002年にかけて厚生労働省が室内濃度指針値を策定して以来、指針値が策定されていない物質による健康影響の問題が指摘されている。住居内において感受性増悪のリスク要因となっている化学物質については、さらなる調査と対策が必要である。

#### D.4 化学物質に高感受性を示す集団の宿主感受性要因の検討

化学物質に対する高感受性要因の一つとして、遺伝子多型の違いに焦点を合わせて研究を実施した結果、抗酸化酵素である *Superoxide dismutase 2*, *SOD2* 遺伝子多型頻度に関し、北條らのカットオフ値3項目を超えたケース群において *Ala allele* 保有割合が有意に増加していた。

これらの結果から、感受性要因を解析するためには、日本人にあったカットオフ値を用いる必要性和活性酸素系のCSPへの関与が推測された。今後、メタボローム解析とともに、患者の予防や治療に貢献できるようなメカニズムの解析を進めていきたいと考えている。

#### E. 結論

本研究で開発した拡散サンプラーは、小

型軽量で操作が簡便なため、同時期に多地点で測定することが可能であった。これらの拡散サンプラーを用いて、全国553戸の住宅の屋内外でガス状化学物質の測定を行ったところ、屋内濃度は冬季と夏季で大きく異なり、ほとんどの物質は夏季に高くなる傾向が明らかになった。ただし、二酸化窒素の屋内濃度は、冬季に際立って高く、燃焼系暖房器具からの発生によるものであるが、36%の住宅で環境基準値を超過した。また、パラジクロロベンゼンは、冬季に2.3%、夏季に6.8%の住宅で厚労省の指針値を超過した。これらの物質に関しては、何らかの対策が必要である。一方、屋内のオゾン濃度は極めて濃度が低く、屋外から屋内に流入したオゾンは、直ちに分解することが明らかになった。そのため、オゾン濃度の屋内/屋外比は換気の指標になることを明らかにした。

これらの結果から、リスク評価を行った結果、ベンゼン、二酸化窒素、ギ酸、塩化

水素、酢酸エチルなど、室内濃度指針値が策定されていない物質の中に、ハイリスクと推定される化学物質を見いだした。

QEESI調査票を用いて化学物質に対して高感受性を示す人の分布の経年変化を調べた結果、一定程度の高感受性者の継続した存在が確認された。化学物質への感受性増悪は、臭いや刺激への曝露がリスク要因となっていること、心理面では、自己の感情の自覚や認知の困難さ、不安や否定的感情の増加が感受性の増悪でみられること、日常生活の出来事が感受性増悪に関わっていることが明らかとなった。

また、環境要因だけでなく、化学物質の代謝にかかわる薬物代謝酵素の遺伝子多型による個人の感受性要因の検討も重要な検討課題であるが、本研究で調査した遺伝子群においては、抗酸化酵素であるSOD2, *Superoxide dismutase 2* の関与が見いだされた。

## F. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表 78件

原著論文による発表 6件

それ以外（レビュー等）の発表 0件

そのうち主なもの

論文発表

- (1) 山田智美; 内山茂久; 稲葉洋平; 瀬戸博; 櫻田尚樹. 空气中化学物質測定用拡散サンプラーの安定性評価および実試料測定への応用. *分析化学* 2013, 62(7), 603-609.
- (2) 杉田和俊; 松本真理子; 稲葉洋平; 遠藤治; 内山茂久; 櫻田尚樹. GC/MS によるニコチン分析の検討と公定法との比較. *分析化学* 2013, 62, 253-257.
- (3) 東賢一, 内山巖雄. 化学物質過敏症の実態について—全国規模の調査と臨床の現場から—. *AROMA RESEARCH*, No. 54, pp.107-110, 2013.
- (4) 太田和司, 内山茂久, 稲葉洋平, 中込秀樹, 櫻田尚樹. ハイドロキノンと2,4-ジニトロフェニルヒドラジンを含む浸させた二連シリカカートリッジを用いる電子タバコから発生するカルボニル化合物の分析. *分析化学* 2011, 60(10), 791-797.

学会発表（内シンポジウム・特別講演等）

- (1) 櫻田尚樹, 内山茂久, 稲葉洋平. 拡散サンプラーを用いた居住環境中の空気質の全国調査. 第84回日本衛生学会学術総会シンポジウム, 2014年5月, 岡山（予定）
- (2) 東賢一, 内山巖雄, 内山茂久, 加藤貴彦, 緒方裕光, 嵐谷奎一, 櫻田尚樹. 化学物質高感受性集団のリスク要因と室内空気汚染物質の健康リスク評価. 第84回日本衛生学会学術総会シンポジウム, 2014年5月, 岡山（予定）
- (3) 加藤貴彦, 崔笑怡, 盧溪, 久田文, 宮崎航, 東賢一, 櫻田尚樹. 化学物質過敏性集団の経年的変化、感受性要因の解析と新規バイオマーカーの探索. 第84回日本衛生学会学術総会シンポジウム, 2014年5月, 岡山（予定）
- (4) 東賢一, 内山巖雄, 加藤貴彦, 緒方裕光, 嵐谷奎一, 櫻田尚樹. 化学物質に高感受性を示す人の分布と感受性変化のリスク要因. 平成25年度室内環境学会学術大会シンポジウム, 2013年12月, 佐世保.
- (5) 加藤貴彦, 崔笑怡, 盧溪, 久田文, 宮崎航, 東賢一, 櫻田尚樹. QEESI

調査票によって定義された化学物質過敏性集団の経年的変化と感受性要因の解析, 平成25年度日本室内環境学会シンポジウム, 2013年12月, 佐世保

- (6) 櫻田尚樹. 室内空気質環境実態調査の報告及び放射線問題の実態と対処法. 厚生労働省健康局生活衛生課平成24年度生活衛生関係技術担当者研修会
- (7) 櫻田尚樹, 内山茂久, 稲葉洋平. シックハウス症候群の発生予防・症状軽減のための室内空気質の実態調査. シンポジウム4 シックハウス問題に関する最新動向 第83回日本衛生学会学術総会, 2013年3月, 金沢
- (8) 東賢一, 内山巖雄, 加藤貴彦, 緒方裕光, 嵐谷奎一, 櫻田尚樹. 化学物質高感受性集団の全国調査と室内空気汚染物質の健康リスク評価. シンポジウム4 シックハウス問題に関する最新動向 第83回日本衛生学会学術総会, 2013年3月, 金沢
- (9) 加藤貴彦, 宮崎航, 崔笑怡, 盧溪, 日浦瑞枝, 小田政子, 松尾佳奈, 櫻田尚樹. QEESI調査票によって定義された化学物質過敏性集団の経年的変化と感受性要因の解析. 第83回日本衛生学会学術総会, 2013年3月, 金沢
- (10) 櫻田尚樹, シックハウス症候群の発症予防・症状軽減のための室内環境の実態調査. シンポジウム4 シックハウス症候群研究最近の動向 第82回日本衛生学会学術総会, 2012年3月, 京都

### 2) 海外

口頭発表 1件

原著論文による発表 12件

それ以外（レビュー等）の発表 3件

そのうち主なもの

論文発表

- (1) Uchiyama, S.; Tomizawa, T.; Inaba, Y.; Kunugita, N. Simultaneous determination of volatile organic compounds and carbonyls in mainstream cigarette smoke using a sorbent cartridge followed by two-step elution. *Journal of Chromatography A*, 2013, 314: 31-37.
- (2) Uchiyama, S.; Ohta, K.; Inaba, Y.; Kunugita, N. Determination of carbonyl compounds generated from the E-cigarette using coupled silica cartridges impregnated with hydroquinone and 2,4-dinitrophenylhydrazine followed by high performance liquid chromatography. *Analytical Sciences*, 2013, in press.

- (3) Matsumoto, M. Inaba, Y. Yamaguchi, I. Endo, O. Hammond, D. Uchiyama, S. Suzuki, G. Smoking topography and biomarkers of exposure among Japanese smokers: associations with cigarette emissions obtained using machine smoking protocols. *Environmental health and preventive medicine* 2013, 18, 95-103.
- (4) Hlaing, Z.Z.; Wajima, T.; Uchiyama, S.; Nakagome, H. Reduction of Bromine Compounds in Oil Produced from Brominated Flame Retardant Plastics via Pyrolysis Using a Reflux Condenser. *International Journal of Environmental Science and Development* 2013, in press.
- (5) Azuma K, Uchiyama I, Katoh T, Ogata H, Arashidani K, Kunugita N. Prevalence and characteristics of chemical intolerance: a Japanese population-based study. (in submitted)
- (6) Cui X, Lu X, Hiura M, Miyazaki W, Oda M, Katoh T. Prevalence and interannual changes in multiple chemical sensitivity in Japanese workers *Environ Health Prev Med.* (Accepted)
- (7) Cui X, Lu X, Hiura M, Miyazaki W, Oda M, Katoh T. Evaluation of genetic polymorphisms in patients with multiple chemical sensitivity. *Plos One.* 8, e73708. doi: 10.1371, 2013.
- (8) Fujimori S, Hiura M, Cui XY, Lu X, Katoh T. Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. *Environ Health Prev Med.* (2012) 17: 357-363.
- (9) Uchiyama, S., Sakamoto, H., Ohno, A., Inaba, Y., Nakagome, H., Kunugita, N. Reductive amination of glutaraldehyde using 2,4-dinitrophenylhydrazone using 2-picoline borane and high-performance liquid chromatographic analysis. *Analyst* 2012, 137, 4274-4279.
- (10) Uchiyama, S., Inaba, Y., Kunugita, N. Ozone removal in the collection of carbonyl compounds in air. *Journal of Chromatography A* 2012, 1229, 293-297.
- (11) Yamada, T., Uchiyama, S., Inaba, Y., Kunugita, N., Nakagome, N., Seto, H. A diffusive sampling device for measurement of ammonia in air. *Atmospheric Environment* 2012, 54, 629-633.
- (12) Uchiyama, S., Inaba, Y., Kunugita, N. A diffusive sampling device for simultaneous determination of ozone and carbonyls. *Analytica Chimica Acta* 2011, 691, 119-124.

総説・著書

- (1) Win-Shwe TT, Fujimaki H, Arashidani K, Kunugita N, Indoor volatile organic compounds and chemical sensitivity reactions, *Clinical and Developmental Immunology* 2013; 2013: 623812.
- (2) Uchiyama, S., Inaba, Y., Kunugita, N. Derivatization of carbonyl compounds with 2,4-dinitrophenylhydrazine and their subsequent determination by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B* 2011, 879, 1282-1289.
- (3) Kunugita N, Arashidani K, Katoh T. Investigation of air pollution in large public buildings in Japan and of employees' personal exposure levels. In "Sick Building Syndrome, in Public Buildings and Workplaces" Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011; 269-287.

学会発表

- (1) Azuma K, Uchiyama I, Katoh T, Ogata H, Arashidani K, Kunugita N. A nationwide survey to elucidate the population susceptible to chemicals in Japan: trends in population characteristics in recent decades. *Environment and Health - Bridging South, North, East and West Conference of ISEE, ISES and ISIAQ, Basel, Switzerland 19-23 August 2013.*

G. 知的所有権の出願・取得状況

- 1 特許取得  
該当なし
- 2 実用新案登録  
該当なし
- 3 その他  
該当なし

## II. 分担研究報告

## 室内空気測定用拡散サンプラーの開発

分担研究者 内山茂久, 稲葉洋平, 樺田尚樹 国立保健医療科学院

研究協力者 山田智美 国立保健医療科学院

**研究要旨** 空気中のオゾンとカルボニル化合物同時測定用拡散サンプラーDSD-BPE/DNPH, およびアンモニア測定用拡散サンプラーDSD-NH<sub>3</sub>の開発を行った。DSD-BPE/DNPH は *trans*-1,2-ビス(2-ピリジル)エチレン(BPE)と 2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH)の混合溶液を含浸させたシリカを捕集剤とし, 多孔質のポリエチレンチューブをガス浸透媒体とする構造を有し, 分子拡散の原理に基づき空気を捕集する。空気中のオゾンは BPE と反応してピリジン-2-アルデヒド(2PA)を生成する。また, 2PA とカルボニル化合物は DNPH と反応してヒドラゾン誘導体を生成する。このヒドラゾン誘導体を分析することで, オゾンとカルボニル化合物を同時測定できる。また, DNPH と共存する BPE はオゾンスクラバーとしても機能する。本研究では, BPE と DNPH を混合させたサンプラーを作製し, 拡散サンプリングへの適用を検討した。その結果, 実験で求めたオゾン, ホルムアルデヒド, アセトアルデヒドの捕集速度は, それぞれ 53.1, 72.0, 59.3 mL/min を示し, グレアムの法則から算出した理論値 56.9, 71.9, 59.4 mL/min とよく一致した。DSD-NH<sub>3</sub>はガス浸透媒体である拡散フィルター, 捕集剤(リン酸-シリカ), 溶出容器, 保護チューブから構成され, 長さが 9 cm の棒状のサンプラーである。空気中のアンモニアやトリメチルアミンなどの塩基性ガスはリン酸と反応し, 対応するリン酸塩を生成する。このリン酸塩を純水で溶出し, イオンクロマトグラフで分析することにより空気中濃度を求めることができる。サンプリングポンプを用いたアクティブサンプリング法との比較では, 良好な相関関係 ( $r=0.998$ ) が得られ, 94.5 mL/min の捕集速度が算出できた。この実験値はグレアムの法則から求めた捕集速度の理論値(95.4 mL/min) とよく一致した。この他, 捕集を終えた拡散サンプラーは, 4°C以下に保存すれば少なくとも一ヶ月間は安定であることが明らかになった。

### A. 研究目的

ホルムアルデヒドやアセトアルデヒドなどのカルボニル化合物は, ヒトに対して刺激を与えるばかりでなく, 喘息などのアレルギー症状<sup>1)</sup>や, がん<sup>2)</sup>を引き起こす疑いのある有害物質であり, 変異原性を有する<sup>3)</sup>。昨今, シックビルディングシンドロームや化学物質過敏性といった様々な建物に関連した健康被害の問題が浮上しているが, これらの原因物質としても取りざたされている。また, 室内空気中には  $\alpha$ -ピネンや  $\delta$ -リモネンなどのテルペン類が比較的高濃度で存在するが, これらのテルペン類が外気から流入したオゾンと反応し, アルデヒド類を二次的に生成する恐れがある。したがって, カルボニル化合物だけではなく, 二次生成に関与するオゾンも同時に測定しなければ, 室内汚染のメカニズムを解明できない。

一方, アンモニアは腐食性があり, 1 ppm を上回ると, 多くの人は匂いに気づき始めると同時に, 目, 鼻, 喉の炎症を引き起こす可能性もある。さらに, 25 ppm を超えると頭痛や吐き気, 目, 鼻, 喉と皮膚に激しい炎症を引き起こすことがある。したがって, 健康障害を予防するためには, 正確なモニタリングが不可欠である。

拡散サンプラーは, 分子拡散の原理に基づきガス状化学物質を捕集するので, ポンプ等の動力や電力を必要としない。そのため, 室内濃度や個人曝露濃度の測定に適している。また, 郵送等により遠隔地で捕集したり, 同時多地点で測定できたりする利点もある。そこで, 本研究では空気中のオゾンとカルボニル化合物同時測定用拡散サンプラーDSD-BPE/DNPH およびアンモニア測定用の拡散サンプラーDSD-NH<sub>3</sub>の開発を行った。



# 1. オゾンとカルボニル化合物同時測定用拡散サンプラー-DSD-BPE/DNPH

## B. 研究方法

### B.1. オゾンとカルボニル化合物同時測定の原理

Fig. 1にオゾンとカルボニル化合物同時測定の概略を示す。空気中のアルデヒド類はDNPHと反応してヒドラゾン誘導体を生成する。また、オゾンはBPEと反応してピリジン-2-アルデヒド(2PA)を生成する。この2PAをDNPHでヒドラゾン誘導体にして、他のアルデヒド誘導体と共に高速液体クロマトグラフ(HPLC)で分析することにより、オゾンとカルボニル化合物の同時測定が可能になる<sup>4,6)</sup>。また、DNPH及びアルデヒドのヒドラゾン誘導体はオゾンで破壊されることが報告<sup>7-9)</sup>されているが、DNPHと共存するBPEはオゾンスクラバーとしても機能し、破壊を防ぐことができる。

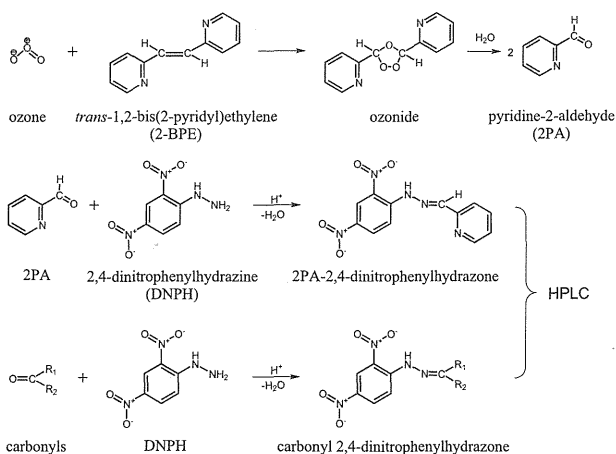


Fig. 1. Scheme for the simultaneous determination of ozone and carbonyls.

### B.2. DSD-BPE/DNPHの作製と分析方法

純水、アセトニトリルで十分に洗浄したシリカ(60/80 mesh, 120 Å) 100 g にBPE (7 g), DNPH塩酸塩 (1 g), リン酸 (1.2 mL) を、ロータリーエバポレーターを用いて含浸させる。この試薬含浸シリカ 270 mgを空の拡散サンプラー (DSD) に充填しDSD-BPE/DNPHとした。Fig. 2にDSD-BPE/DNPHの構造を示す。DSD-BPE/DNPHを一定時間暴露した後、1%のリン酸を含む25%DMSO/ACN混合溶液で溶出し5 mLに定容する。30分放置した後、この溶出液をHPLCで分析した。DSD-BPE/DNPHを一定時間暴露した後、

1%のリン酸を含む25%DMSO/ACN混合溶液で溶出し5 mLに定容する。30分放置した後、この溶出液をHPLCで分析した。

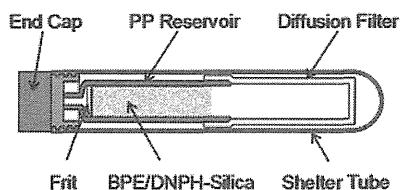


Fig. 2. Schematic representation of the DSD-BPE/DNPH sampler.

## C. 研究結果と考察

### C.1. HPLC 分析

DSD-BPE/DNPH に含まれる 2BPE がオゾンと反応して 2PA-DNPhydrazone を生成するが、この物質の極大吸収波長は 378 nm を示したので、他のアルデヒド誘導体と共に単波長 (360 nm) で検出することが可能である。HPLC の分離カラムに Ascentis Express C18 (15 cm × 4.6 mm id, 2.7 μm), 移動相に 5 mM の酢酸アンモニウムを含む 55%アセトニトリル水溶液を使用し、流速 0.6 mL/min, 注入量 10 μL で分析したときの各種誘導体 (100 μM) のクロマトグラムを Fig. 3 に示す。ピリジン-2-アルデヒド (2PA), ホルムアルデヒド (FA), アセトアルデヒド (AA), アセトン (AC) の DNPH 誘導体は完全に分離した。2PA はオゾンと BPE の反応により生成した物質である。DSD-BPE-DNPH 法の検出下限値 (LOD), 定量下限値 (LOQ) は Table 1 の通りである。

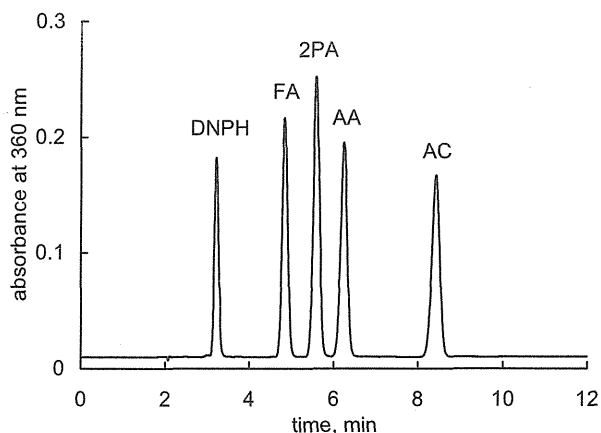


Fig. 3. Chromatogram of pyridine-2-aldehyde and other carbonyl 2,4-DNPhydrazones.

Table 1. LOD and LOQ of DSD-BPE/DNPH-HPLC.

compound	LOD, $\mu\text{mol L}^{-1}$	LOQ, $\mu\text{mol L}^{-1}$
2PA (ozone)	0.056	0.19
formaldehyde	0.039	0.13
acetaldehyde	0.054	0.18
acetone	0.12	0.39

### C.2. DSD-BPE/DNPH の捕集剤量の検討

BPE の含浸量が 0~20% の DSD-BPE/DNPH を作製し、オゾン濃度  $72 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ホルムアルデヒド濃度  $8.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、気温  $25^\circ\text{C}$ 、湿度 60% に設定した人工気候室に 24 時間暴露した後、2PA、FA、AA-DNP-hydrazone を分析した。BPE 含浸量による 2PA-DNPhydrazone 生成量の変化を Fig. 4 に示す。BPE 含浸量に対応して 2PA-DNPhydrazone 生成量は増加するが、5~10% のとき最大の値を示した。この結果

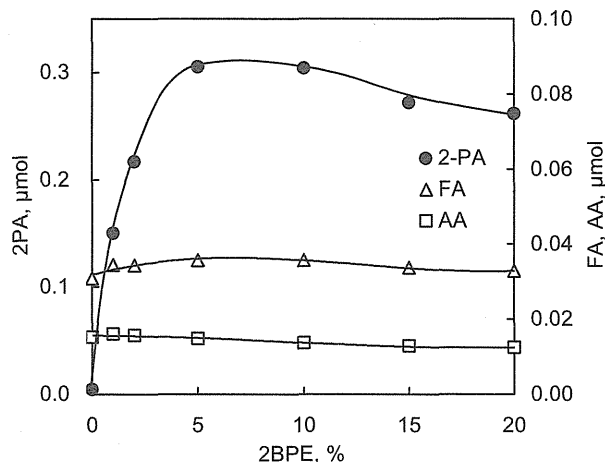


Fig. 4. Changes in 2PA formation with the concentrations of 2BPE in BPE/DNPH-silica particles.

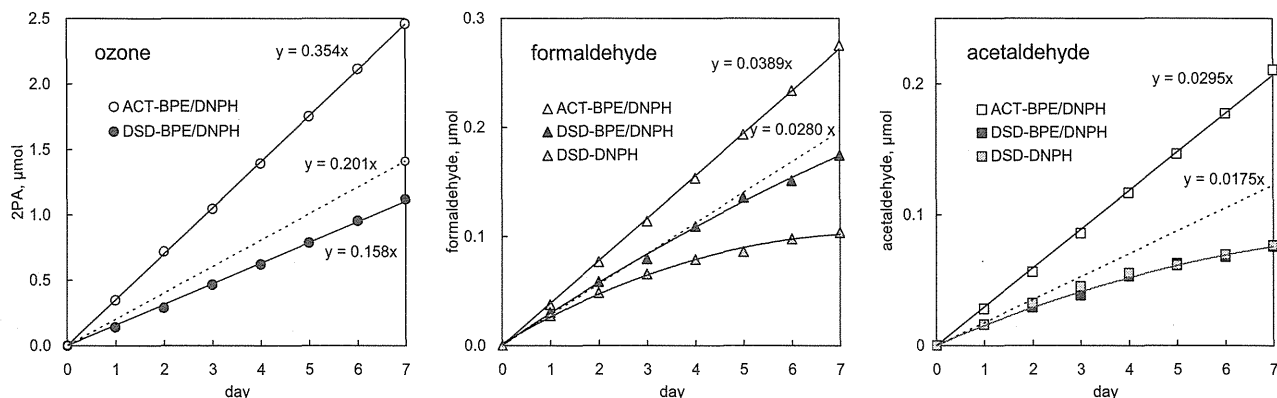


Fig. 6. Comparison of diffusive and active sampling of ozone (left panel), formaldehyde (middle panel) and acetaldehyde (right panel) by using DSD-DNPH and DSD-BPE/DNPH diffusive samplers. Air sampling was performed continuously for several days. Open symbols indicate cumulative data obtained by using BPE/DNPH active sampling with a one-day sampling period. Dashed lines represent theoretical values calculated from Graham's law of effusion.

から、BPE の含浸量を 7% に決定した。次に、酸触媒であるリン酸の添加量を検討した。リン酸の添加量が 0~1% の DSD-BPE/DNPH を作製し、前述の人工気候室に 24 時間暴露した。なお、BPE と DNPH 含浸量は、それぞれ 7%、0.5% である。Fig. 5 に様々なリン酸濃度における 2PA 生成量の変化を示す。リン酸の添加量に応じて 2PA 生成量は変化した、0.1% 添加したとき最大の値を示した。しかし、リン酸を 0.1% 以上添加すると白い沈殿を生じた。BPE は塩基なのでリン酸塩を生成したことが考えられる。これらの結果からリン酸の添加量を 0.1% とした。

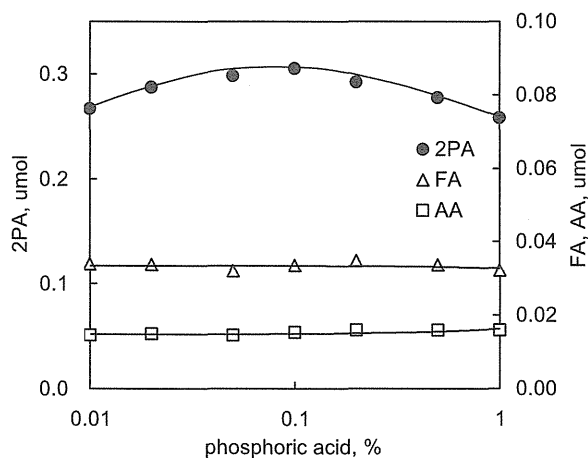


Fig. 5. Change in the amount of 2PA with the phosphoric acid content of 2BPE/DNPH-silica.

### C.3. オゾンとカルボニル化合物の同時測定

オゾン濃度  $72 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ホルムアルデヒド濃度  $8.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、気温  $25^\circ\text{C}$ 、湿度 60% に設定した人工気候室に 7 個の DSD-BPE/DNPH、DSD-DNPH を同時に

設置し、24時間毎にサンプラーを回収し分析を行った。この時、同時に BPE/DNPH-cartridge<sup>4,5)</sup>を用いて、100 ml/min の流速で24時間毎にアクティブサンプリングを行った。Fig. 6 に曝露期間に対するホルムアルデヒド、オゾン (2PA) 捕集量の変化を示す。ホルムアルデヒド捕集量は、DSD-BPE/DNPH の場合、5日までは捕集時間に比例し直線的に増加するが、6日以降は増加が鈍化した。BPE を含まない DSD-DNPH の場合、1日の捕集時間では DSD-BPE/DNPH の捕集量と一致したが、2日以降は捕集量の増加が著しく鈍化し、BPE/DNPH と比較して5日で64%、7日で51%の値を示した。これは、空气中のオゾンが DSD-DNPH のヒドラゾン誘導体や DNPH を破壊したため、捕集量の増加が鈍化したことが考えられる。DSD-BPE/DNPH は含有する BPE がオゾンスクラバーとして機能するので、ヒドラゾン誘導体の分解が抑制されたことが推測される。

Fig. 6 左図において、1日毎に行われた ACT-BPE/DNPH は、100 mL/min の捕集速度で行われたため、回帰直線の傾きの比に100を乗じた値 ( $0.0280 / 0.0389 \times 100 = 72.0$  mL/min) が DSD-BPE/DNPH の捕集速度に相当する。

DSD-BPE/DNPH の捕集速度は Graham の法則から算出することもできる。Graham の法則により、気体の拡散係数 ( $D_{gr}$ ) は分子の密度、すなわち分子量の平方根に反比例する。

$$D_{gr} \propto \frac{1}{\sqrt{Z}} \propto \frac{1}{\sqrt{M}} \quad (1)$$

従って、ホルムアルデヒドの拡散係数 ( $D_d$ ) が分かれば、様々なカルボニル化合物の拡散係数は(2)式から計算することが可能である。ここで、 $M_f$  はホルムアルデヒドの分子量、 $M_d$  は目的成分の分子量である。

$$D_{gr} = D_f \sqrt{\frac{M_f}{M_d}} \quad (2)$$

カルボニル化合物の捕集速度は(3)式から求めることができる。

$$R = \frac{D_d}{D_f} R_f \quad (3)$$

$R$  は目的カルボニル化合物の捕集速度、 $D_d$  は目的カルボニル化合物の拡散係数である。また、 $R_f$  は、DSD-

BPE/DNPH と同じ構造を持つ拡散サンプラー (DSD-DNPH) <sup>10)</sup> で測定したホルムアルデヒドの捕集速度の実験値 (71.9 mL/min) である。従って、(3)式から DSD-BPE/DNPH で捕集した各物質の捕集速度を算出することができる。Fig. 6 の点線は、Graham の法則による(3)式から求めた直線を示している。オゾンの場合、(3)式で求めた捕集速度の理論値は 56.9 mL/min であり、実験値は 44.6 mL/min であった。しかし、実験値はオゾンと BPE の反応係数 0.84<sup>6)</sup> を考慮していない。この反応係数を適用すると、オゾンの捕集速度は 53.1 mL/min になり、理論値に近い値となる。実験値が理論値よりやや低いのは、オゾンが拡散フィルターを通過するときに、多少分解するためだと思われるが、Fig. 6 の回帰直線の相関係数が非常に高い (0.999) ことから、オゾンの捕集速度を 53.1 mL/min と決定した。

ホルムアルデヒドの場合、72  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  のオゾン濃度下で、5日間は直線関係が得られた。Fig. 6 の拡散サンプリングとアクティブサンプリングの回帰直線の傾きは、それぞれ 0.0280, 0.0389  $\mu\text{mol}/\text{d}$  であったので、捕集速度の実験値  $R_f$  は、

$$R_f = \frac{0.0280}{0.0389} \times 100 = 72.0 \text{ mL/min}$$

となる。DSD-DNPH の捕集速度 (71.9 mL/min) <sup>10)</sup> と非常によく一致した。DSD-DNPH では、オゾン濃度の高い環境大気中において、24時間の捕集が限界であった。しかし、DSD-BPE/DNPH は BPE がオゾンスクラバーとして働くので、より長期間の捕集が可能になった。

アセトアルデヒドの場合、72  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  のオゾン濃度下で、2日間は直線関係が得られた。Fig. 6 の拡散サンプリングとアクティブサンプリングの回帰直線の傾きは、それぞれ 0.0295, 0.0175  $\mu\text{mol}/\text{d}$  であったので、捕集速度の実験値  $R_a$  は、

$$R_a = \frac{0.0175}{0.0295} \times 100 = 59.3 \text{ mL/min}$$

となる。DSD-DNPH の捕集速度 (59.4 mL/min) <sup>10)</sup> と非常によく一致した。

#### C.4. 高濃度オゾンの長期間捕集

オゾン濃度 136  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 気温 25 $^{\circ}\text{C}$ , 湿度 60%に設定した人工気候室内に, DSD-BPE/DNPH を 10 本設置した。24 時間毎にサンプラーを回収し, オゾン濃度を分析した。Fig. 7 に捕集時間と生成した 2PA の関係を示す。また, DNPH 量の変化も図示した。DNPH が完全に消費されるまで, 2PA 量は直線的に増加した。オゾン を BPE で長期間捕集すると, 生

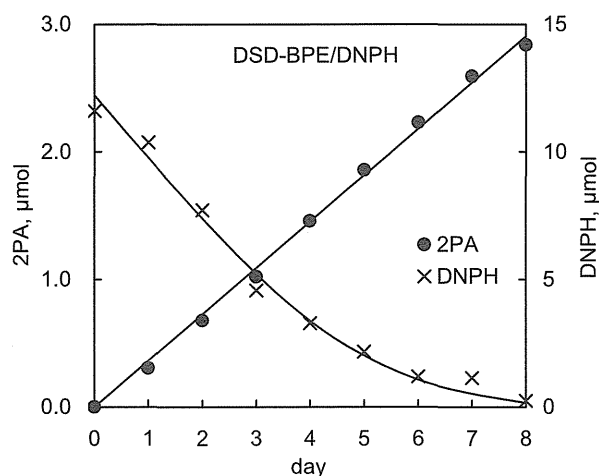


Fig. 7. Change in the amount of 2PA formed with sampling duration.

成した 2PA がオゾンにより 2-ピリジンカルボン酸に酸化される恐れがある。しかし, DSD-BPE/DNPH には過剰な DNPH が共存しているので, オゾンと BPE により生成した 2PA が直ちに DNPH と反応して誘導体を作るため, さらに酸化されるのを防いでいることが推測される (Fig. 8)。

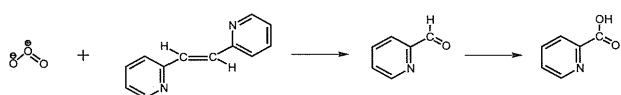


Fig. 8. Reaction of ozone with BPE.

#### C.5. 屋内, 屋外濃度の測定

DSD-BPE/DNPHを屋内, 屋外に24時間設置して, 分析を行った。HPLCの分離カラムにAscentis Express C18 (15 cm × 4.6 mm id, 2.7  $\mu\text{m}$ ), 移動相に5 mMの酢酸アンモニウムを含む55%アセトニトリル水溶液を使用し, 流速0.6 mL/min, 注入量 10  $\mu\text{L}$ で分析したときのクロマトグラムをFig. 9に示す。各ピークは完全に分離され, 屋外では2PA (オゾン)の大きなピークが検出された。

#### D. 結論

拡散サンプラーDSD-BPE/DNPH を用いて, オゾンとカルボニル化合物を同時に測定することが可能であった。また, DNPH が全て消費されるまで, 捕集時間との間に比例関係が観測されたことから, 大気中のオゾン を長期間に亘り連続捕集できることが明らかになった。

#### 文献

- 1) Kiec, Swierczynska, M.; Krecisz, B.; Krysiak, B.; Kuchowicz, E.; Rydzynski, K. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* **1998**, *11*, 349-358.
- 2) Kerns, W. D.; Pavkov, K. L.; Donofrio, D. J.; Gralla, E. J.; Swenberg, J. A. *Cancer Research*, **1983**, *43*, 4382-4392.
- 3) Ma, T.H., Harris, M.M. *Mutation. Research.*, **1988**, *196*, 37-59.
- 4) Uchiyama, S.; Otsubo, Y. *Analytical Chemistry* **2008**, *80*, 3285-3290.
- 5) Uchiyama, S.; Naito, S.; Matsumoto, M.; Inaba, Y.; Kunugita, N. *Analytical Chemistry* **2009**, *81*, 6552-6557.
- 6) Uchiyama, S.; Inaba, Y.; Kunugita, N. *Analytica Chimica Acta* **2011**, *691*, 119-124.
- 7) Arnts, R.R. Tejada, S.B. *Environmental Science & Technology* **1989**, *23*, 1428-1430.
- 8) Smith, D.F. Kleindienst, T.E. Hudgens, E.E. *J. Chromatography A* **1989**, *483* 431-436.
- 9) Rodier, D.R. Nondek, L. Birks, J.W. *Environmental Science & Technology* **1993**, *27*, 2814-2820.
- 10) Uchiyama, S.; Aoyagi, S.; Ando, M. *Atmospheric Environment* **2004**, *38*, 6319-6326.