

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）
総括研究報告

半揮発性有機化合物をはじめとした種々の化学物質曝露による
シックハウス症候群への影響に関する検討

研究代表者 櫻田 尚樹 国立保健医療科学院・部長

研究要旨

近年、国内外のシックハウス問題においては、半揮発性有機化合物 (Semi Volatile Organic Compounds : SVOC)の曝露が、内分泌かく乱作用や子供の喘息、アレルギー症状を引き起こす可能性が指摘されており、これらは、室内空気の吸入曝露のみならず、室内ダストの経口・吸入・経皮曝露、飲食物からの経口曝露を含めた多媒体曝露による健康リスク評価を実施することが重要とされている。そこで平成 28 年度は、国内の一般家庭におけるフタル酸エステル類の汚染実態の解明と健康影響の要因を明らかにすべく、一般家庭における実態調査を初め、化学物質に対する感受性要因や予防法の開発、診断方法や治療法の開発等を目的とした、次の 4 項目について検討することとした（1. 室内環境中のフタル酸エステル類を対象とした分析方法の確立、2. 化学物質に対する感受性変化の要因に関する評価、3. フタル酸エステル類の健康リスク評価、4. 化学物質に高感受性を示す宿主感受性要因の検討）。

1. 初めに、ハウスダスト中のフタル酸エステル類の分析においては、LC-MS/MS を用いることで、高感度な分析法が確立され、ハウスダスト及び室内空気中の粒子状成分からは、家屋によって分布は異なっていたものの、対象としたフタル酸エステル類の殆どが室内汚染物質として存在することが明らかとなった。
2. Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) を用いたアンケート調査の結果から、化学物質に対する感受性変化の要因については、化学物質感受性の増悪に対して、建材よりも住居内への持ち込む品が関係していることや、化学物質感受性の改善には、適度な運動が効果的であることが明らかとなった。
3. 日本で汎用されているフタル酸エステル類の多媒体曝露による健康リスク評価では、3 種のフタル酸エステル (DBP, DEHP, DINP) について MOE が比較的小さかった。また、これらの推計曝露量は、複数の異なる文献値をもとに合算したものであるため、今後、集団単位で各経路別曝露量を調査する必要性が考えられた。
4. さらに、メタボローム解析により、化学物質過敏症の発症要因に対して生体内の代謝経路に着目し検討した結果からは、化学物質過敏症に対して、アミノ酸の減少や中鎖脂肪酸の有意な増加が関与している可能性が示された。また、CSP とパーソナリティの関連について調べた結果からは、「気質」は直接 CSP に影響しないが、

「性格」は有意に CSP に影響することが判明した。また、疲労蓄積度に関しては、勤務状況は CSP に影響しなかったが、ストレスの自覚症状は CSP に強く影響を与え、その一方で、ストレスの自覚症状が強い人の方が、化学物質に対する自覚症状が軽減することが判明した。

本研究により確立された室内環境中のフタル酸エステル類の曝露評価法を初め、化学物質による健康影響とその要因を明らかにするための物理的、心理的、生理学的指標に関する知見を基に、次年度の一般家庭を対象としたフタル酸エステル類の全国調査において、汚染及び健康影響の実態を明らかにすべく、さらに研究を進めていく予定である。

研究分担者 所属機関名・職名

稲葉 洋平 国立保健医療科学院生活環境研究部・主任研究官
戸次 加奈江 国立保健医療科学院生活環境研究部・研究員
林 基哉 国立保健医療科学院生活環境研究部・統括研究官
金 勲 国立保健医療科学院生活環境研究部・主任研究官
緒方 裕光 国立保健医療科学院研究情報支援研究センター・センター長
加藤 貴彦 熊本大学・医学部・公衆衛生学・教授
内山 巖雄 (財)ルイ・パストゥール医学研究センター・上席研究員
東 賢一 近畿大学・医学部・環境医学・准教授

研究協力者 所属機関名・職名

盧 溪 熊本大学大学院生命科学研究部 公衆衛生学 特任助教
谷川 真理 財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター 室長

A. 研究目的

近年、国内外のシックハウス問題においては、半揮発性有機化合物 (Semi Volatile Organic Compounds : SVOC)の曝露が、内分泌かく乱作用や子供の喘息、アレルギー症状を引き起こす可能性が指摘されている。また、SVOC は、室内空気の吸入曝露のみならず、室内ダストの経口・吸入・経皮曝露、飲食物からの経口曝露を含めた多媒体曝露による健康リスク評価を実施することが重要とされており、特に近年、室内環境や食物からの多媒体曝露が最も多いと考えられているフタル酸エステル類が着目されている。しかしながら、これらの化合物については、ハ

ウスダストなどの室内の環境試料を対象とした曝露評価法が定まっていないことから、曝露の実態が明らかとされていない。また、上記のような健康障害については、住環境とは無関係に発症することも事実であることから、臨床現場では、その客観的診断方法の確立や治療法の開発、病態の解明が望まれている。そこで平成 28 年度は、以下の 4 項目について検討することで、次年度の実態調査に向けたフタル酸エステル類の測定法及び評価法の確立を目指し、アンケート調査やメタボローム解析による分析手法を用いることで、化学物質に対する感受性要因を明確にすることで予防法の開発を目指した科学的知

見を得る。

- ・室内環境中のフタル酸エステル類を対象とした分析方法の確立
- ・化学物質に対する感受性変化の要因に関する評価
- ・フタル酸エステル類の健康リスク評価
- ・化学物質に高感受性を示す宿主感受性要因の検討

B. 研究方法

B-1. 室内環境中のフタル酸エステル類を対象とした分析方法の確立

B-1-1. ダストに含まれるフタル酸エステル類の分析法の確立

本研究では、家庭用品などに含まれるフタル酸エステル類の中でも、特にリスクが高いとされる7成分のフタル酸エステル類（フタル酸ジイソブチル（DIBP）、フタル酸ビスブチルベンジル（BBP）、フタル酸ジブチル（DBP）、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)（DEHP）、フタル酸ジイソノニル（DINP）、フタル酸ジソデシル（DIDP）、フタル酸ジノルマルオクチル（DNOP））を対象とし、短時間、高感度分析が可能である LC-MS/MS による同時分析法を検討した。

また、ダストの捕集法として、家庭用掃除機に直接取り付けが可能なフィルターについて、バックグラウンドやダストの捕集量などの観点から最適な捕集方法を検討した。捕集したダストについては、粒子径（ $<100\ \mu\text{m}$ 、 $100\text{--}250\ \mu\text{m}$ 、 $250\text{--}500\ \mu\text{m}$ 、 $500\ \mu\text{m}$ ）ごとにふるいで分け、各粒子径におけるフタル酸エステル類の分布についても調べた。

B-1-2. 室内空気中の粒子状成分を対象としたフタル酸エステル類の分析

空気中の粒子状成分に含まれるフタル酸エステル類について、濃度の実態及び粒径分布に関する基礎情報を得るため、5段階の粒径に分離可能なインパクター（ $>2.5\ \mu\text{m}$ 、 $1.0\text{--}2.5\ \mu\text{m}$ 、

$0.5\text{--}1.0\ \mu\text{m}$ 、 $0.25\text{--}0.5\ \mu\text{m}$ 、 $<0.25\ \mu\text{m}$ ）（SKC, PA, USA）にフィルターを設置し、72時間空気捕集を行った。その後、各フィルターをアセトニトリル（和光純薬工業株式会社）で15分超音波抽出した後、B-1-1と同様の対象化合物について、LC-MS/MSで分析した。

B-2. 化学物質に対する感受性変化の要因及びフタル酸エステル類の健康リスク評価

B-2-1. 化学物質に対する感受性変化の要因

化学物質過敏症患者の診断・治療のために Miller らによって開発された調査票 Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory（QEESI）を用い、2012年1月に実施した全国規模のインターネット調査の結果から抽出した532名の高感受性群及び1,260名の対照群を調査対象とし、再度、感受性変化に関するインターネット調査を実施した。このとき、調査票として、2014年1月に使用したものに、新たに過去3年間の生活や職業の変化に関する質問項目と、フタル酸エステル類に関する質問として、床材や壁材の材質に関する質問項目を追加したものを使用した。

B-2-2. フタル酸エステル類の健康リスク評価

内閣府食品安全委員会（以下、食品安全委員会）が食品衛生法で規制し、国内で使用される以下の6つのフタル酸エステル類を対象化合物とし（フタル酸ジ-2エチルヘキシル（DEHP）、フタル酸ジ-n-ブチル（DBP）、フタル酸ベンジルブチル（BBP）、フタル酸ジ-イソノニル（DINP）、フタル酸ジ-イソデシル（DIDP）、フタル酸ジ-n-オクチル（DNOP））、食品安全委員会の報告書に記載される多媒体曝露に関する情報や文献等から情報収集を行い、リスク評価を実施した。

B-3. 化学物質に高感受性を示す宿主感受性要因の検討

B-3-1. メタボロミクスを用いた化学物質過敏症患者症例・対照研究

対象者は、京都市内の病院にて化学物質過敏症と診断された症例群9名と年齢がマッチング

(±2歳)された健常対照者群 9名の血漿を用いてメタボローム解析を行った。また、採取された検体の一部は、株式会社エスアールエルに依頼し臨床検査を実施した。

B-3-2. QEESI 調査票によって定義した CSP とパーソナリティーの関連を検討

QEESI による調査から、“化学物質に対し感受性の高い人々を“化学物質過敏性集団”(Chemical Sensitive Population: 以下 CSP と略)と定義した後、九州内 IT 製造工場で働く従業員 667 名を対象として、CSP とパーソナリティーを測定する Temperament and Character Inventory (TCI)、仕事の疲労度等の関連を共分散構造分析によって検討した。

C. 研究結果

C-1. 室内環境の化学分析

C-1-1. ダストに含まれるフタル酸エステル類の分析法の確立

初めに、実験に用いた器具、機器、有機溶媒、超純水などについては、フタル酸エステル試験用のものや、専用のカートリッジを用いることで、操作上のコンタミネーションの低減化を達成できた。

本研究では、分析機器に LC-MS/MS を用いることで、これまで GC/MS において DINP と DIDP に見られたピークブロードを抑制することが可能となり、10 及び 0.5 ng/mL から定量が可能となった。また、本分析法は低濃度の分析が可能となったため、ダストからの抽出液を希釈操作のみで LC/MS/MS へ注入でき、さらに LC/MS/MS 分析時間が 20 分と短縮されたため多くの試料分析を実施することが可能となった。

次に、2 家屋から採取したダスト試料をふるいにかけ、4 画分のダスト試料についてフタル酸エステル類の濃度分布を調べたところ、いずれの分布からも DIBP、DBP、DEHP、DINP と DIDP が検出され、BBP と DNOP は家屋によ

って検出・未検出があった。また、各種フタル酸エステル類の粒子径ごとの濃度分布については、家屋によっても様々であった。また、ダスト粒径別の総重量あたりのフタル酸エステルについては、500 µm 以上のダストが最も重量があり、フタル酸エステル量も高い傾向であった。一方で、幼児が経口から曝露される可能性がある粒径 100 µm 以下のダストのフタル酸エステル量は、重量も 1 g 以下であり最も高く検出された化合物は DEHP の 1398 µg であった。

C-1-2. 室内空気中の粒子状成分を対象としたフタル酸エステル類の分析

本研究で対象とした室内空気中の粒子状成分に含まれるフタル酸エステル類の濃度は、ダスト中の濃度と比較するといずれも極低濃度レベルであったものの、対象とした 7 成分中 6 成分が検出された。また中でも、DBP(60.3 ng/m³) と DEHP(39.8 ng/m³) が比較的高濃度検出された。

粒子状成分に含まれるフタル酸エステル類の粒径分布については、いずれも殆どの成分が最も粒径の小さな後段(<0.25 µm)に分布しており、一般家庭では DEHP(78.5%)、BBP-149(57.4%)、DIBP(48.0%)が比較的高濃度であったのに対し、会議室では、BBP-149(93.5%)、DIDP-149(67.0%)、DINP-149(56.0%)と、場所によって検出されたフタル酸エステル類の種類と濃度が異なる傾向が見られた。

C-2. 化学物質に対する感受性変化の要因及びフタル酸エステル類の健康リスク評価

C-2-1. 化学物質に対する感受性変化の要因

2012 年 1 月から 2017 年 1 月にかけて 4 回実施した感受性評価の推移は、高感受性者の割合は 2012 年 1 月で 29.6%、2013 年 1 月で 19.1%、2014 年 1 月で 15.8%、2017 年 1 月で 14.3%と徐々に減少していた。これに対し、対照群のうち、この 5 年間で感受性に増悪がみられたものは 6.7%であった。この要因を解析したところ、

高感受性群で適度な運動を心掛けていたもので感受性の改善がみられた一方で、換気、掃除、除湿、部屋の改装等の物理的な環境改善では化学物質感受性の改善はみられなかった。対照群では、臭いや刺激の強いものに触れる機会があったもので化学物質感受性が増悪し、これらは部屋のカビの除去、家具やカーテンの新規購入、住まいの転居との有意な関係がみられたが、内装建材やシロアリ駆除では有意な関係はみられなかった。さらに、対照群で感受性が増悪したものでは、過度な空気の流れや温熱環境、過度な湿気や乾燥、騒音、臭い、ほこりや汚れなど、多くの室内環境要因で有意な関係がみられた。

さらに、過去5年間における感受性変化と心理面との関係について評価を行った結果、高感受性群で感受性が改善したものでは、CHS（環境の臭い）、CSS-SHR（化学物質過敏/感覚過敏）、SSAS（身体感覚増幅尺度）といった化学物質や臭いに対する感受性の低下や、身体感覚の向上、APQ（自律神経系の知覚・認知）の有意な低下、自律神経系の知覚や認知の改善、TAS（忘我性、没入性）、TMAS（不安と社会的望ましさ）、TAS20（失感情症）、NAS（否定的感情）の改善、不安等の感情面での改善がみられた。対照群で感受性が増悪したものでは、概してこれらの状態で悪化がみられ、特に対照群では、ライフイベントのスコアが有意に高くなっていた。

C-2-2. フタル酸エステル類の健康リスク評価

厚生労働省は、主に齧歯類の経口曝露による実験結果をもとに算出された耐容一日摂取量（TDI）を基に、DBPについては2001年に220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、DEHPについては2002年に120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の室内濃度指針値を策定した。また、食品安全委員会は、その後の毒性試験等の知見をレビューし、DBPに関しては最小毒性量（LOAEL）を2.5mg/kg/day、不確実係数500を適用してTDIを5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している。その他の化合物のTDIについては以下の様に導出して

る。DEHP: 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、BBP: 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、DINP: 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、DIDP: 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、DNOP: 370 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 。

またさらに、フタル酸エステル類に関する多媒体曝露量について、諸外国における報告を基に情報収集したところ、デンマークに居住する小児の調査結果からは、蒸気圧が高いフタル酸エステル類は、ガス状物質としての曝露経路の比率が高いが、蒸気圧が低いフタル酸エステル類は、ダストの経口摂取による比率が高い傾向が見られた。ダストの経皮曝露については、いずれのフタル酸エステル類においてもその比率はかなり低く、蒸気圧の低い物質は、ダスト中に存在する比率が高くなり、その多くが経口によって体内に摂取される様であった。

また、市場で使用されたフタル酸エステル類は、様々な経路から環境中に流入し、農作物や海産物を經由して、ヒトへ再び曝露される可能性が高い。そこで、カナダの一般住民を対象に、DEHPの年齢層別一日摂取量に関する報告を参照した結果、いずれの年齢層においても、食品からの摂取割合は高く、室内空気からの摂取割合は約1割前後を占めることが明らかとなった。

さらに、日本におけるフタル酸エステル類の推計摂取量については、DBPの総曝露量が約5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ で、TDI（5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ ）を超える集団が多くの割合で存在する可能性が示唆された。DBPは、ガス状物質の経皮曝露の曝露比率が無視できないレベルにあるため、これらの曝露量を加えるとさらに総曝露量は増大するものと考えられた。DEHPは、総曝露量が成人の95パーセントイルで約12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、小児の95パーセントイルで約18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、BBPでは、総曝露量の最大推算値が3.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、DINPでは、総曝露量の最大推算値が15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、DNOPでは総曝露量の最大推算値が約0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、DIDPについては、輸入量などから推察してDEHPばく露量を上回るとは考えにくいとされている。

C-3. 化学物質に高感受性を示す宿主感受性要因の検討

C-3-1. メタボロミクスを用いた化学物質過敏症患者症例・対照研究

18 検体の血漿検体を“キャピラリー電気泳動装置(capillary electrophoresis: CE)を飛行時間型質量分析装置(time-of-flight mass spectrometry: TOFMS)に接続した分析装置(CE-TOFMS)でメタボローム解析したところ、904 のアノテーション(機能について注釈がある)がある物質が得られた。これらについて主成分分析を実施した結果、第一主成分としてアミノ酸群が抽出され、第二主成分として中鎖脂肪酸群が抽出され、症例群においてアミノ酸群の低下と中鎖脂肪酸の増加が認められた。そして、個別の詳細な解析の結果、症例群において中鎖脂肪酸であるヘキサノ酸(hexanoic acid (C6:0))とペラゴン酸(Pelargonic acid(C9:0))の統計学的に有意な高値が認められ、アセチルカルニチンの症例群における、統計学的に有意な低値も認められた。

C-3-2. QEESI 調査票によって定義した CSP とパーソナリティーの関連を検討

Cloninger の理論によれば、パーソナリティーは生まれつき持っている「気質(Temperament)」と後天的に獲得していく「性格(Character)」の二つに分けて評価される。本研究の結果、「気質」は直接 CSP に影響しなかったが、「性格」は有意に CSP に影響することが判明した。また、疲労蓄積度に関しては、勤務状況は CSP に影響しなかったが、ストレスの自覚症状は CSP に強く影響を与えた。その一方、ストレスの自覚症状が強い人の方が、化学物質に対する自覚症状が軽減することが判明した。

D. 考察

D-1. 室内環境の化学分析

D-1-1. ダストに含まれるフタル酸エステル類

の分析法の確立

本研究で確立した LC-MS/MS を用いたフタル酸エステル類の分析法をハウスダストに適用することで、対象とした 2 家屋からは、いずれも DEHP と DINP の量が高く検出されたが、これらは我が国におけるフタル酸エステル出荷量とも同様の傾向にあった。また BBP と DIBP は国内製造が行われていないことから、ダスト 1 g あたりの含有量も少なく、国内で検出される家屋では、海外から輸入された家庭用品や輸入材料を使用している可能性が考えられた。さらに、フタル酸エステル類の粒子径の分布について得られた結果から、100 μm 以下と 100-250 μm のフタル酸エステル量については、他の研究報告(金ら, 2016)とは異なり、100 μm 以下が必ずしも高い傾向ではなかったことから、家屋によって分布は様々であることが示唆された。

今後は、ダスト試料を 10 試料くらいまで増やし粒径別の分析を行い日本の家屋におけるフタル酸エステルの実態を調査する。さらに、100 μm 以下のダストについて幼児のいる 50 家屋の調査を行い、同時に揮発性有機化合物の分析も行うことで、室内の汚染化合物について総合的に評価していくことを計画している。これらの実態調査から得られるデータについては、研究分担者である東と共同で、リスク評価へも応用させていく予定である。

D-1-2. 室内空気中の粒子状成分を対象としたフタル酸エステル類の分析

本研究で対象とした、室内空気中の粒子状成分に含まれるフタル酸エステル類は、ダスト中の濃度と比較すると非常に低い濃度であったものの、対象とした 7 成分の殆どが検出され、中でも、一般家庭において比較的高濃度検出された DBP(60.3 ng/m³)と DEHP(39.8 ng/m³)について、他の報告と比較すると、DBP について、Sheldon らによる調査結果によると 630 ng/m³(Sheldon, et al, 1994)、Rudel らでは、

251 ng/m³ (Rudel et al., 2001) と、4 倍あるいは 10 倍程度高濃度であった。中でも他の報告と比較すると (Sheldon, et al, 1994, Rudel et al., 2001) DBP は 4 倍あるいは 10 倍程度高濃度である。また、粒子中においても特に、粒径 < 0.25 μm 以下の微小粒子にいずれの化合物も多く含まれる傾向が見られたことから、吸入を介したフタル酸エステル類の摂取も無視できないものと推察された。今後は、国内の一般家屋を対象としたデータ数を増やしていくことで、統計的な基礎データを取得する必要性が考えられる。

D-2. 化学物質に対する感受性変化の要因及びフタル酸エステル類の健康リスク評価

D-2-1. 化学物質に対する感受性変化の要因

本調査で追跡したコホートにおける化学物質感受性の増悪は、臭いや刺激の強いものに触れる機会が関係しており、建材に対しては、建築基準法の改正や関係団体の取り組みが進んできたが、家具や家庭用品等の持ち込み品に対しては、臭いや刺激物に関する課題が残されていると思われる。また、高感受性状態になると、環境改善等の物理的な改善では容易に感受性は改善されず、適度な運動等により、自律神経系の知覚や認知を改善していくことが重要と思われる。

D-2-2. フタル酸エステル類の健康リスク評価

本研究におけるフタル酸エステル類の健康リスク評価については、文献等の情報を基に、推計曝露量を算出したものであるが、これらは複数の異なる文献値をもとに合算したものであり、集団単位で各経路別曝露量を調査したものではない。そのため、今後は、これらの調査及び評価結果をもとに、集団単位で各経路別曝露量を調査する必要がある。特に、曝露マージン(MOE)が比較的小さいDBP、DEHP、DINPについては、今後、詳細な各経路別曝露量を調査する必要がある。

D-3. 化学物質に高感受性を示す宿主感受性要因の検討

D-3-1. メタボロミクスを用いた化学物質過敏症患者症例・対照研究

本解析では、症例群 9 名と対照群 9 名の少数規模の予備的な解析ではあるが、研究結果では、症例群において中鎖脂肪酸の統計学的に有意な高値とアセチルカルニチンの統計学的に有意な低値が認められた。これについて、中鎖脂肪酸値が高い結果が得られたメカニズムは現時点では明らかではないものの、仮説として、ミトコンドリア脂肪酸酸化酵素の一つである中鎖アシル-CoA 脱水素酵素 (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase: MCAD) の異常が考えられる。脂肪酸が分解されずに、各臓器に脂肪が蓄積し脂肪変性が生じることで、心筋障害や筋力低下などを来すことが報告されており、これらは化学物質過敏症の臨床症状とも類似したものである。今後、中鎖脂肪酸と化学物質過敏症との関連については詳細な検討が必要と考えられる。また、生体内の脂質代謝に関与するカルニチンの代謝物であるアセチルカルニチンは、脳内において、アセチルコリンの合成やシナプスからの放出という一連のプロセスを促進することが報告されている。アセチルコリンは副交感神経や運動神経の末端から放出される神経伝達物質であり、アセチルコリンの減少は、集中力や記憶力の低下やアルツハイマー病との関連が指摘されており、アセチルカルニチンがアルツハイマー病初期症状に対する改善効果を有することも報告されている。このような報告から、アセチルカルニチンの減少により、化学物質過敏症患者において、疲労感、不安、うつ状態などの精神症状を引き起こしている可能性が示唆され、さらに、脂肪酸の利用障害や、脂肪酸そのものの毒性による自発活動量の低下、臓器障害等も引き起こされている可能性が予想された。

D-3-2. QEESI 調査票によって定義した CSP と

パーソナリティーの関連を検討

MCS の発症には心理社会的ストレスが関与している可能性があり、これまでにいくつかの報告がある。MCS と PTSD との関連や、ストレス、発症後のヒステリーや抑うつ尺度が高くなること等が報告されているが、一方では、MCS 患者群と対照群とのあいだに有意な差は認められなかったと報告しているものもあることから、MCS の発症において、基盤となるパーソナリティーや病像の進行がどのように変化していくかに関する調査は十分ではなく今後さらなる研究が必要である。

E. 結論

本研究において、LC/MS/MS によるハウスタストを対象とした 7 種類のフタル酸エステル類の分析法が確立された。さらに粒径別のダストに含まれるフタル酸エステル類の濃度を調べたところ、重量単位(g)では、100 μm 以下、100-250 μm に多く分布する傾向がみられた。しかしながら、実際に掃除機でダストを捕集すると 500 μm の重量が最も多く、1 家屋から採取されたダスト試料に含まれるフタル酸エステル量は 500 μm 以上が最も多いことが明らかとなり、100 μm のダスト量は 1 g 以下であるが DEHP は 715 と 1398 μg 含まれていた。また、ダストの採取に使用するフィルターについては、耐久性やダスト捕集性の面から PET + 不織布フィルター及びろ紙フィルターが優れており、これらのブランク値は、ダスト中フタル酸エステル類の濃度に比べて顕著に低いことから、フィルター洗浄無しでも捕集は可能と考えられた。

また、フタル酸エステル類の化学分析においては、室内空気中の粒子状成分について調べた結果からも、対象とした 7 成分中 6 成分が検出され、粒径 < 0.25 μm 以下の微小粒子にいずれの化合物も多く含まれる傾向が見られたことから、吸入を介したフタル酸エステル類の摂取も無視できないものであることが推察された。

この様な室内環境中に存在する化学物質に対しては、人によって感受性に個人差もあるため、化学物質に対する感受性変化の要因について、アンケート調査を基に東らが評価したところ、化学物質感受性の増悪には、建材よりも住居内への持ち込む品に関係している可能性が高く、化学物質感受性の改善では、適度な運動が感受性改善に関係していることが示唆され、高感受性状態の場合も同様、環境改善等の物理的な対処でなく、適度な運動等が、自律神経系の知覚や認知を改善していくことにより効果がある様であった。

日本で汎用されているフタル酸エステル類の多媒体曝露による健康リスク評価では、3 種類のフタル酸エステル (DBP, DEHP, DINP) について MOE が比較的小さかった。また、これらの推計曝露量は、複数の異なる文献値をもとに合算したものであるため、今後、集団単位で各経路別曝露量を調査する必要性が考えられた。

さらに、化学物質に対して高感受性を示す要因について、生体内の代謝経路の多様性による影響を調べるために行ったメタボローム解析からは、症例群のアミノ酸の減少と中鎖脂肪酸の有意な増加が認められた。また、個別解析の結果からは、症例群においてアセチルカルニチンの統計学的に有意な低値も認められた。化学物質過敏症とパーソナリティーの関連について検討した結果からは、生まれつき持っているその人の「気質 (Temperament)」よりも、後天的に獲得していく「性格 (Character)」の影響が大きいことが示唆された。

以上の様に、確立された室内環境中のフタル酸エステル類の曝露評価法を初め、健康影響とその要因を明らかにするための指標となるいくつかの生理学的指標に関する知見を基に、次年度の一般家庭を対象としたフタル酸エステル類の全国調査の実施に向けてさらに研究を進めていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 加藤貴彦, 藤原悠基, 中下千尋, 盧溪, 久田文, 宮崎航, 東賢一, 谷川真理, 内山巖雄, 樺田尚樹. 化学物質過敏症研究へのメタボロミックスへの応用. 日衛誌, 71: 94-99, 2016.
- 2) Azuma K, Ikeda K, Kagi N, Yanagi U, Osawa H. Evaluating prevalence and risk factors of building-related symptoms among office workers: Seasonal characteristics of symptoms and psychosocial and physical environmental factors. *Environ Health Prev Med*, in press, 2017.
- 3) Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, Yoshikawa T, Sakabe K. Association of odor thresholds and responses in cerebral blood flow of the prefrontal area during olfactory stimulation in patients with multiple chemical sensitivity. *PLoS ONE*; 11(12): e0168006, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0168006.
- 4) Azuma K, Kouda K, Nakamura M, Fujita S, Tsujino Y, Uebori M, Inoue S, Kawai S. Effects of inhalation of emissions from cedar timber on psychological and physiological factors in an indoor environment. *Environments*; 3(4):37, 2016. doi:10.3390/environments3040037.
- 5) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to 2-ethylhexanol, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, and texanol in indoor environment. *Proceedings of the 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, 2016, ID168, 7 pages.

- 6) 東賢一. 室内空気汚染の健康リスク. *臨床環境医学* 25:76-81, 2016.

2. 学会発表

- 1) 加藤貴彦, 環境・人の多様性と健康障害, 第87回日本衛生学会学術総会, 2017年3月, 宮崎
- 2) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to 2-ethylhexanol, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, and texanol in indoor environment. *14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, Ghent, Belgium, 3-8 July, 2016.
- 3) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to cyclic dimethylsiloxanes, glycols, and acetic esters in indoor environments. *28th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference*, Rome, Italy, 1-4 September 2016.
- 4) 東賢一. 室内空気汚染の健康リスク. 第25回日本臨床環境医学会学術集会, 2016年6月, 郡山.
- 5) 東賢一. 住環境における健康リスク要因とそのマネジメント. 第87回日本衛生学会学術総会, 2017年3月, 宮崎.

G. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

