

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 榎田 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 29 年度は、前年度確立させた、ダスト中のフタル酸エステル類の分析法及び曝露評価手法を用いた国内の一般家庭における実態調査とそのリスクの解明、および調査結果を基に、汚染に対する建築学的な対処法の考案を目指した研究を実施した。また、本年度は、フタル酸エステル類以外にも、SVOC として、ガス状で空気中に存在する 2-エチル-1-ヘキサノール

（2E1H）及びテキサノールについても、拡散サンプラーを用いた新たな捕集法により、実態調査を実施した。一方で、将来的な、化学物質過敏症に対する予防法の開発や診断・治療方法の開発等も見据え、化学物質に対する感受性要因に関する基礎的知見の獲得を目指し、昨年度に引き続き、化学物質高感受性集団の把握のためのアンケート調査や、生体内代謝経路における生体内因子について、生活習慣や体質との関りや、再現性試験に取り組んだ。以上のことから、平成 29 年度は次の 7 項目に取り組み、得られた成果の概要を以下に示す。（1. ハウスダスト中のフタル酸エステル類の分析、2. 住宅・生活環境とダスト中 SVOC 濃度解析、3. 室内空気中フタル酸エステル類の分析、4. 拡散サンプラーを用いた室内空気中 VOCs と SVOC の分析、5. SVOC の健康リスク評価、6. アンケート調査による化学物質感受性変化の要因解析、7. 化学物質に高感受性を示す宿主感受性要因の検討）。

1. 昨年度確立したダスト中のフタル酸エステル類を対象とした捕集及び分析法により、一般家庭を対象とした汚染実態調査を実施した。その結果、DEHP は若干高値で検出され、国内研究と比較しても同等のレベルであった。DNOP と DIDP は、国内での報告は無く、海外の報告と比較したところ、同等または若干低値であることが確認された。また、一般に hand-to-mouth による曝露の可能性が高いとされる 100  $\mu\text{m}$  以下と 100-250  $\mu\text{m}$  の粒径別にダスト中フタル酸エステル量を比較したところ、DMP, DBP, DEHP, DINP, DNOP において、100-250  $\mu\text{m}$  のフタル酸エステル濃度が高い傾向にあり、有意差が確認された。
2. 住居と室内環境、健康・アレルギー症に関するアンケートを実施し、得られた住宅や室内環境要素とダスト中 SVOC 濃度との相関解析を行ったところ、建築年数や居住年数、床材の材質、使用した暖房器具の種類、芳香剤の使用と SVOC 濃度とに有意な濃度差が認められた。今後は、データ数を増やし、より統計的なデータを取る必要性が考えられた。
3. 空気中濃度に関する研究では、7 家屋 14 ヶ所にて 8 時間、38.4L の空気捕集を行い、DBP 及び DEHP が検出される事を確認した。DBP は 0.05~0.69  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （平均

0.26±0.21 μg/m<sup>3</sup>), DEHP0.03~0.79 μg/m<sup>3</sup> (平均 0.21±0.23 μg/m<sup>3</sup>) と環境中 VOCs 濃度に比べるといずれも低い濃度であった。また、本研究の測定結果から、室内で 1 日全てを過ごす仮定で成人男性が室内空気から摂取する量は DBP 1.1~15.3μg/day, DEHP 0.7~17.5μg/day 範囲であり、平均吸入摂取量は DBP 5.8μg/day, DEHP 4.7μg/day と推定された。

4. 拡散サンプラーによる捕集分析では、1 週間の連続した捕集により、空气中 VOCs の平均的な濃度が得られた。SVOC である 2E1H 及びテキサノールは、他の VOCs と比較すると低濃度のレベルにあり、指針値を超過する住宅は検出されなかったものの、拡散サンプラーによる長期捕集方法を用いることで、一般の室内環境中での検出が可能となり、SVOC 測定法として有効であることが示唆された。
5. 一般家屋での、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において、最大体内負荷量と TDI を比較したところ、DEHP と DnBP ではとりわけ 3 歳児で曝露マージンが小さく、3 歳児は成人に対して体内負荷量が約 10 倍になることが明らかとなった。
6. 化学物質に対する高感受性の背景因子については、慢性的な化学物質に対する高感受性を有するものは、幼少の頃から外的刺激による自律神経系の乱れが生じやすく、その背景には、自律神経系における何らかの体質的な素因が関与しているかもしれないと考えられた。
7. 本研究分担課題におけるレビュー結果より、日本における化学物質過敏症は、「化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と定義する。また、化学物質過敏症の症例・対照研究におけるメタボローム解析では、前年度と同様な、Acetylcarnitine の有意な低下は認められなかったものの、より厳格な食事やサンプリング条件下での再試験が必要であることが示唆された。さらに、2015 年の QEESI 調査の結果から、北條らが設定したカットオフ値 (症状≥20, 化学物質曝露による反応≥40, 日常生活の障害程度≥10) を満たし、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は 1.8%であることが明らかとなった。

以上の様に、室内環境中のフタル酸エステル類に関する一般家庭を対象とした実態調査からは、粒径別のフタル酸エステル類の分布について情報が得られ、これらを曝露評価モデルによるリスク評価へ適用したところ、フタル酸エステル類に関しては、大人よりも幼児 (3 歳児) に対して高いリスクがあることが示された。また、本年度新たに実施した、拡散サンプラーによる VOC 及び SVOC の測定により、一般の室内での 2E1H 及びテキサノールの検出が可能となり、汚染の実態に関する基礎データを得ることができた。さらに、建築学的観点による統計学的な解析によって、住環境要因と汚染との関連について見出すことができた。一方で、シックハウス症候群に対する高感受性要因について、生活習慣や生体内における代謝物に着目し解析することで、その要因と考えられる自律神経系と外的刺激との関りや、生体機能との関りを示唆する知見を得ることができた。

#### 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・主任研究官
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	女子栄養大学・栄養学部・教授
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

内山 茂久 国立保健医療科学院 客員研究員

野口真由美 千葉大学大学院 修士課程

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 29 年度は、前年度の研究成果を踏まえ、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を明らかにすることで、新たに確立する曝露評価法によりフタル酸エステル類のリスクを明確にすると共に、リスクの低減に向けた建築学的な対処法の考案を目指す。さらに、化学物質に対する高感受性要因に関して、前年度得られたメタボローム解析やアンケート調査から、生体内因子や生活習慣との関与についても継続した調査解析及び再現性実験を実施する。これらのことを踏まえ、平成 29 年度は、以下の項目について実施することとした。

- ・ハウスダスト中のフタル酸エステル類の分析
- ・室内空気中フタル酸エステル類の分析
- ・拡散サンプラーを用いた室内空気中の VOCs と SVOC の分析
- ・住宅・生活環境とダスト中 SVOC 濃度解析
- ・化学物質に対する感受性変化の要因解析
- ・SVOC 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. 国内のハウスダストのフタル酸エステル分析と粒径別の比較

#### B-1-1. ダストの前処理及び分析

はじめに、電磁振動式篩分器 MS-200 (伊藤製作所製) により、100, 250, 500  $\mu\text{m}$  の 3 種類にダストを分粒し、そのうち 2 種類 (<100  $\mu\text{m}$ , 100-250  $\mu\text{m}$ ) を分析に用いた。試料は、それぞれ 5 mg 分取した後、アセトニトリルで抽出したものを LC/MS/MS で分析した。

#### B-1-2. ハウスダスト試料

本研究に用いた家庭のダストは、昨年度確立した PTFE 素材のフィルターを各家庭の掃除機に装着後、居間、寝室でそれぞれを捕集していただいた。また、家庭によってはダストが十分回収することが困難な家屋も予想されたため、すでに捕集されている掃除機のダストも回収した。一般家庭を対象にダストのサンプリングを依頼し、64 家屋から分析可能なダスト試料が提供された。このうち、フィルター採取により 25 家屋から分析可能なダスト試料が提供された。

### B-2. 住宅・生活環境とダスト中 SVOC 濃度解析

居住者代表に住宅と室内環境に関するアンケートを回答してもらい、家族構成員にアレルギー症の人がいる場合はアレルギー症に関する個人アンケートを該当人数分回答していただいた。住宅と室内環境に関する設問としては、周辺環境、家族構成員の属性、建築年数、在住年数、床面積、構造、階数、開口部材料、改築や設備交換、床・壁・天井の内装材、冷暖房換気設備、換気行動、湿度環境と結露、加湿器使用、掃除頻度、ペット、除湿剤・防虫剤、芳香・消臭剤、子供の授乳方法と乳幼児期の病気、家族構成員の健康状態などである。

アンケートデータはダスト中 SVOC 成分濃度と比較され、単純集計から相関関係までの統計解析を行った。有意水準 5%、解析には SAS-JMP11 を用いた。

### B-3. 室内空气中フタル酸エステル濃度の分析

7 住宅を対象にリビング及び主寝室における空気のサンプリングを行った。サンプリング方法は、VOC 捕集用の Tenax-TA 充填捕集管及び VOCs 捕集に一般的に使用される小流量のミニポンプを用いて、流量 80 mL/min で 8 時間（総流量 38.4L）捕集し、加熱脱着-GC-MS により分析した。

### B-4. 拡散サンプラーを用いた室内空气中 VOCs と SVOC の分析

一般住宅 11 軒を対象に、2017 年 12 月～2018 年 1 月の間の 1 週間、以下に示す 4 種類の拡散サンプラーを用いた空気捕集を行った。VOCs 測定用拡散サンプラー（DSD-CX）（SVOC；2E1H，テキサノールを含む）、オゾン及びカルボニル化合物同時測定用拡散サンプラー（DSD-BPE/DNPH）、酸性ガス測定用拡散サンプラー（DSD-TEA）、塩基性ガス測定用拡散サンプラー（DSD-PO<sub>4</sub>）。

### B-5. 化学物質に対する感受性変化の要因及び半揮発性有機化合物の健康リスク評価

#### B-5-1. 化学物質に対する高感受性の背景因子

2012 年 1 月に実施した全国 7245 名の調査コホートのうち、2017 年 11 月 17 日時点で調査可能な 4683 名に対して化学物質高感受性の背景因子に関するアンケート調査を実施した。調査票は、2017 年 1 月（平成 28 年度調査）の調査時に使用した調査票を改良し、情報バイアスができるだけ排除するため、シックハウスや化学物質の言葉の使用を避けたものを使用した。

#### B-5-2. 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

文献レビューの二次収集により、1) 空気中の SVOC の吸入摂取、2) 空気中の SVOC の経皮吸収、3) ダスト中の SVOC の経口摂取、4) ダスト中の SVOC の経皮吸収の 4 つの曝露経路による総体内負荷量の算出が可能なフタル酸エステル類に関する日本人向けの多媒体曝露評価モデルを構築した。

### B-6. 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

#### B-6-1. 化学物質過敏症に関するレビュー—シックハウス症候群との関連性を含めて—

定義を含めた歴史、疫学、そして病態に関する知見を整理した。引用文献についてはできる限り原著論文を引用した。

#### B-6-2. メタボロミクスを用いた化学物質過敏症の症例・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（女性）4 名と年齢と性がマッチング（± 2 歳）された、一般的健康診断で異常値の認められなかった健常者（女性）9 名を対照群とした。対象者から、EDTA-2K が入った採血管にて採血後、すぐに遠心分離し、ACQUITY UPLC H-Class (Waters)、カラムは ACQUITY UPLC BEH Amide 2.1×100 mm, 1.7 μl, MS は Xevo G2-XS QTof (Waters) を用いて昨年度観察された、症例群における Acetylcarnitine の有意な減少という結果について確認実験を行った。また、これらの対象者は食事摂取時間が同一ではないため、新たな被験者（患者、対照、それぞれ 10 人）に協力を依頼し、絶食条件でサンプリングを実施した（現在、分析中）。

### B-6-3. 化学物質過敏性集団の実態調査

2015 年、九州内 IT 製造工場で働く従業員 667 名に対し、無記名の QEESI 調査票、パーソナリティ調査票、労働者疲労度蓄積度・環境曝露調査票を実施した。本研究では、2009 年に北條らが提案した 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、「化学物質曝露による反応 > 40, 症状 > 20, 日常生活障害 > 10」を、化学物質に対し感受性の高い人々“化学物質過敏性集団”（Chemical Sensitive Population: 以下 CSP と略）と定義した。

（倫理面での配慮）

本研究は国立保健医療科学院研究倫理審査委員会の承認（NIPH-IBRA#12156）および、各分担研究機関の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

### C-1. 国内のハウスダストのフタル酸エステル分析と粒径別の比較

#### C-1-1. ダストのフタル酸エステル類の検出率

測定対象家屋のフタル酸エステル検出率は、DBP, DIBP, DEHP, DINP, DIDP が 100% であり、DNOP は 13.6 と 36.5% と検出率が低かった。次に、国内の先行研究との比較から、BBP, DBP, DIBP, DEHP, DINP の検出率は、同等であったものの、DMP と DEP は分析感度が向上しているため検出率も 5.5 から 64.4%, 16.4 から 84.7% と大幅に上昇した。

#### C-1-2. ダストのフタル酸エステルの分布

本研究結果は、フィルターで捕集したダストと掃除機で回収されたダストの両者に有意差が無かったことから、両データを統合し、解析したものである。

Cao らの報告によると、手に付着するダスト

の粒径サイズは 100  $\mu\text{m}$  未満の寄与が高く、100-250  $\mu\text{m}$  の粒径については寄与率が小さいとされている。本研究では、これら 2 種類の粒径についてリスク評価の対象とするか否か判断するため、100  $\mu\text{m}$  以下と 100-250  $\mu\text{m}$  のダスト中フタル酸エステル量を比較したところ、DMP, DBP, DEHP, DINP, DNOP において、100-250  $\mu\text{m}$  の方がフタル酸エステル濃度が高く、有意差が確認された。

## C-2. 住宅・生活環境とダスト中 SVOC 濃度解析

立地条件が住宅地である住宅は DEHP (100~250 $\mu\text{m}$ ) と SUM (100~250 $\mu\text{m}$ ) で有意に濃度が低い傾向を示し、建築年数や居住年数と 100~250 $\mu\text{m}$  粒径ダストの DEHP, DINP, SUM 濃度全てに有意差が認められ、年数が長いほど濃度が高く検出された。木材フローリングを使用した場合 DEHP, DINP, SUM の濃度が低くなる傾向が見られ、塩ビシートは DEHP, SUM 濃度を高くなる傾向が見られた。壁材においては、リビングに塗り壁材を使用した住宅は DEHP (100~250 $\mu\text{m}$ ) と SUM (100~250 $\mu\text{m}$ ) 濃度が高くなる傾向が見られ、石油ストーブ/ファンヒーターを暖房に使用している住宅で DINP 濃度が高くなる傾向が見られたが、他の冷暖房方式やエアコンからは有意な相関は得られなかった。排気のみ換気ファン (第 3 種換気) が設置されている住宅で 100~250 $\mu\text{m}$  ダスト中 DEHP と SUM 濃度に有意差が認められた。芳香剤を使用する住宅では SUM 濃度が低く、スプレー式消臭・消毒剤使用住宅は DINP 濃度が高くなる傾向が見られた。

## C-3. 室内空气中フタル酸エステル濃度の分析

7 住宅で捕集した空気試料について、定性定量が可能な 4 成分 (DBP, BBP, DEHP, DNOP) を測定の対象とし、分析を行ったところ、すべての測定箇所 BBP と DNOP は検出されず、DBP と DEHP は全測定点で検出された。両成分共に空気濃度では、1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  未満と微量の検出となった。

## C-4. 拡散サンプラーを用いた室内空气中 VOCs と SVOC の分析

VOCs 及び SVOCs: VOCs の中でも p-ジクロロベンゼンが比較的高濃度検出された 2 つの住宅では、TVOC が暫定目標値を超過していた。また、SVOC である 2E1H 及びテキサノールは、今回サンプリング期間を 1 週間とすることで、定量範囲内で検出することができた。

アルデヒド類: ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドはいずれも指針値を超える住宅は無く、その他のアルデヒド類も、特異的に高濃度の住宅は検出されなかった。

二酸化窒素: 2 つの住宅 (B (124.9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), J (170.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )) で、環境基準値 (77  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) を超過する数値が確認された。

アンモニア: 対象とした住宅の濃度範囲は 15.4~143.8  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、100  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  以上のアンモニアが検出された B と C の住宅では、発生源として高い寄与があるとされる、ペットの飼育は行われておらず他の要因が考えられた。

オゾン: 1.2~17.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の濃度範囲であった。

## C-5. 化学物質に対する感受性変化の要因及び半揮発性有機化合物の健康リスク評価

### C-5-1. 化学物質に対する高感受性の背景因子

多変量解析の結果、幼少期に乗り物酔いをよく経験したものと慢性高感受性との関係が有意であった。また、現在の体質ではあるが、汗かきや冷え性でも慢性高感受性との関係が有意であった。病歴では、幼少期のアレルギー性結膜炎、母親の花粉症とアレルギー性結膜炎との間に有意な関係がみられた。幼少期の生活では、家族が匂いの強い香水を使用していた、あるいは小学校でペンキやワックスの嫌な臭いを感じたものでは、慢性高感受性との間で有意な関係がみられた。幼少期に居間や寝室でカーペット (絨毯) を使用していたものでは、慢性高感受性のリスクが低かった。

### C-5-2. 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

はじめに、多媒体曝露評価モデルで考慮すべきダストの粒径と人の皮膚への付着性について、文献レビューにより情報収集し、考慮すべき粒径の範囲について検討を行った。次に多媒体曝露評価モデルとして、ダストの粒径を初め、呼吸量、室内空気曝露時間、ダストの曝露時間、体重、ダスト経口摂取量、皮膚表面積、ダストの皮膚への付着量等に関する国内外の情報より、1) 空气中的 SVOC の吸入摂取、2) 空气中的 SVOC の経皮吸収、3) ダスト中の SVOC の経口摂取、4) ダスト中の SVOC の経皮吸収の 4 つの曝露経路に関する評価モデルを構築した。

## C-6. 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

### C-6-1. 化学物質過敏症に関するレビュー—シックハウス症候群との関連性を含めて—

定義を含めた歴史、疫学、そして病態に関する知見を整理した。その結果、日本における化

学物質過敏症の定義は、相澤らのシックハウス症候群の定義に近く、かつ「建物内環境における」を除いた、「化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と定義することが妥当だと考えられた。別の表現をすれば、「建物内環境という場だけに限定せず、様々な環境から曝露された化学物質による健康障害であるが、中毒、免疫系、心因性の要因を除外してもなお説明ができない健康障害」という定義である。

#### C-6-2. メタボロミクスを用いた化学物質過敏症の症例・対照研究

13 検体の血漿検体について、L-carnitine と O-Acetyl-L-carnitine の分析を行った。年齢、食前食後および食後経過時間にばらつきが認められたため、ロジスティック回帰分析で調整を試みた。食後群のみを対象とした場合(症例群 4 名、対照群 4 名)と全例を対象とした場合(症例群 4 名、対照群 9 名)のいずれのモデルにおいても、L-carnitine と O-Acetyl-L-carnitine に関し、偏回帰係数は有意ではなかった。

#### C-6-3. 化学物質過敏性集団の実態調査

対象者 667 人に対し、回収 551 人、解析対象数 431 人であった。QEESI 調査票に関し、北條らが日本人向けに開発したカットオフ値(症状  $\geq 20$ 、化学物質曝露による反応  $\geq 40$ 、日常生活の障害程度  $\geq 10$ )を満たし、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は 1.8%であった。

### D. 考察

#### D-1. 国内のハウスダストのフタル酸エステル分析と粒径別の比較

##### D-1-1. ダストのフタル酸エステル類の検出率

4 種類のフタル酸エステル(DBP, DIBP, DEHP, DINP, DIDP)が、測定対象とした家屋のいずれからも検出されたのに対して、DNOPの検出率は低く、13.6と36.5%であった。この結果から、本研究の対象家屋ではDNOPを使用している家庭用品、床材などが少ないと考えられた。次に、BBP, DBP, DIBP, DEHP, DINPの検出率は、国内の先行研究と比較しても同等であったものの、DMPとDEPは分析感度が向上しているため検出率も5.5から64.4%、16.4から84.7%と大幅に上昇した。この様に、低濃度領域のフタル酸エステル分析が可能になったことで、これまでリスク評価が行われていないフタル酸エステル類についても応用が期待される。

##### D-1-2. ダストのフタル酸エステルの分布

本研究で検出されたダスト(100  $\mu\text{m}$ 以下と100-250  $\mu\text{m}$ )中DBP, BBP, DIBP, DINP, DEHPは、国内外の先行研究と比較して、若干の差が見られたものの、殆どのものが同程度の濃度レベルであった。金らの報告によると、ダスト中のDEHPは床材の違いによって濃度変動し、特にPVCを使用している家屋の濃度が高いと報告されている。しかしながら、今回、PVC床材を使用している家屋数は、2のため比較検討は困難であった(90%以上がフローリングであった)。そのため、今後は床材による違いについても評価を進めて行く計画である。

#### D-2. 住宅・生活環境とダスト中SVOC濃度解析

住居と室内環境、健康・アレルギー症に関するアンケートを実施し、得られた住宅や室内環境要素とダスト中SVOC濃度との相関解析を行ったところ、建築年数や居住年数、床材の材質、使用した暖房器具の種類、芳香剤の使用とSVOC濃度とに有意な相関が認められた。今後は、データ数を増やし、より統計的なデータを得る必要性が考えられた。

#### D-3. 室内空気中フタル酸エステル濃度の分析

全ての住宅で検出された、DBPとDEHPの濃度比は様々であるが、住宅によってDBPが優勢な所とDEHPが優勢に検出される住宅が存在した。空気濃度としては微量ではあるが、周辺環境、建築内装材や生活用品の違いによって、成分比にも差が現れると推定された。一方、同じ住宅においてリビングと主寝室の濃度差が大きくないのは、空気中SVOC濃度は内装材や生活用品の影響を短時間で直接的に受けない或いは空気中濃度が低すぎるため建材や用品から放散されても空気濃度としては現れないと解釈することができる。このような不確実性に関しては続けて検討していく必要が考えられた。

さらに、1日の呼吸量から、室内空気を介したフタル酸エステル成分の平均摂取量はDBP 5.8 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、DEHP 4.7 $\mu\text{g}/\text{day}$ となることが分かった。

#### D-4. 拡散サンプラーを用いた室内空気中VOCsとSVOCの分析

VOCsの中でもp-ジクロロベンゼンが比較的高濃度検出された2つの住宅では、TVOCが暫定目標値を超過しており、発生源となる防虫剤などの使用に関する対策が必要と考えられた。

また、SVOCである2E1H及びテキサノールは、サンプリング期間を1週間とすることで、定量範囲内で検出することができ、それぞれの濃度はいずれの住宅とも指針値を超えることなく、2E1Hは(0.4~5.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、テキサノールは(0.3~1.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )の範囲であった。

二酸化窒素の超過が見られた2つの住宅(B(124.9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), J(170.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ))は、冬季であったため、燃焼を伴う暖房器具やガス調理による影響等が考えられた。オゾン濃度は、1.2~17.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度範囲であった。一般に、オゾンは室内よりも室外に高濃度存在するものであるため、換気などによる室外からの影響を受けやすいものと考えられる。今後は、屋外からの影響も考慮し、室内と屋外との平衡した測定を実施する必要がある。

#### D-5. 化学物質に対する感受性変化の要因及び半揮発性有機化合物の健康リスク評価

##### D-5-1. 化学物質に対する高感受性の背景因子

アンケート調査の解析結果から、慢性的な化学物質に対する高感受性を有するものは、幼少の頃から外的刺激による自律神経系の乱れが生じやすく、その背景には、自律神経系における何らかの体質的な素因が関与しているかもしれないと考えられた。そのため幼少期の生活において、家族が匂いの強い香水を使用していた、あるいは小学校でペンキやワックの嫌な臭いを感じたものでは、高感受性の慢性化に結び付いた可能性が考えられた。

##### D-5-2. 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

室内ダスト中のフタル酸エステル類について、4家屋で実施した体内負荷量の算出と健康リスク評価結果から、3歳児の体内負荷量は成人の約10倍となり、3歳児の曝露量は成人に比べてかなり大きいことが明らかとなった。しかしながら、対象とするフタル酸エステルの中でもDEHPとDnBPについては、TDIの算出における不確定要素が大きいことや、本測定結果に室内空気や飲食物経由の体内負荷量が含まれていないことなどから、DEHPとDnBPの多媒体曝露による健康リスクについては、さらなる情報収集または詳細な調査が必要であると考えられた。

#### D-6. 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

##### D-6-1. 化学物質過敏症に関するレビュー—シックハウス症候群との関連性を含めて—

レビューの結果、日本においては、化学物質過敏症をシックハウス症候群の狭義の定義に近

いが、さらに「建物内環境における」を除いた、「化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と定義することが妥当だという考えに至った。

##### D-6-2. メタボロミクスを用いた化学物質過敏症の症例・対照研究

細胞の代謝物質の網羅的解析(メタボローム解析)は、機序が未知な疾患・症状の解明に有効であることが推察される。そこで、前年度より、我々は初めてメタボローム解析を化学物質過敏症の研究へ応用し、分析した結果、症例群においてAcetylcarnitineの統計学的に有意な低値が認められた。これに対し、本年度、再現性の確認のために余剰検体を用いて分析を行ったが、L-carnitineとO-Acetyl-L-carnitineに関して、症例群において有意な低下を確認することができなかった。原因として、分析機器の精度や個人内変動や時間変動の大きい代謝物を対象とするメタボローム解析では、通常の症例・対照研究よりも、厳格に食事やサンプリング条件をそろえることが重要だと考えられた。

##### D-6-3. 化学物質過敏性集団の実態調査

2015年に実施されたQEESI調査において、北條らが日本人向けに開発したカットオフ値を満たし、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は1.8%であった。さらに2006年と2011年に、別の会社で同様の調査を行った結果によれば、3つの基準を満たしていた人は、2006年では3.3%、2011年では4.2%であった。これらの結果から、労働者において化学物質による健康障害が疑われる人は増加していないと考えられた。ただ、本調査の対象者は、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るため、解釈には注意が必要であり、今後も継続的な疫学調査が必要だと考えている。

#### E. 結論

はじめに、一般家庭を対象としたダスト中フタル酸エステル類の汚染実態調査の結果から、検出されたダスト(100  $\mu\text{m}$ 以下と100-250  $\mu\text{m}$ )中のDBP, BBP, DIBP, DINP, DEHPは、国内外の先行研究と比較して、若干の差が見られたものの、殆どのものが同程度の濃度レベルであった。また、一般にhand-to-mouthによる曝露の可能性が高いとされる100  $\mu\text{m}$ 以下と100-250  $\mu\text{m}$ の粒径別にダスト中フタル酸エステル量を比較したところ、DMP, DBP, DEHP, DINP, DNOPにおいて、100-250  $\mu\text{m}$ のフタル酸エステル濃度が高い傾向にあり、有意差が

確認された。また、これらの調査結果と、建築年数や居住年数、床材の材質、使用した暖房器具の種類、芳香剤の使用の有無等の生活環境要因との関連性について解析したところ、有意な差が認められた。今後は、データ数を増やし、より詳細な統計的データを得る必要がある。空気中フタル酸エステル類の測定においては、VOCと比較して、SVOC濃度は低い傾向が見られたが、今後は、住宅における空気測定の数を増やしてより詳しく現状把握を行い、経口・経皮・吸入による全摂取量に対する吸入の寄与を明らかにする必要性が考えられた。

また、今回はDINP及びDIDPの分析が出来なかったが、DINPはDEHPと共に可塑剤として最も出荷量（使用量）が多い物質であることから、分析法に関しても引き続き研究が必要である。

本研究で実施した拡散サンプラーによる長期捕集方法は、簡易的かつ精度及び安定性の面でも優れた、高感度な測定方法として、2E1Hやテキサノールを初め、その他のSVOCに関する測定法として有効であることが示唆された。今後は、調査件数を増やし、統計的なデータを得られるよう継続した調査研究の実施が必要と考えられた。

化学物質に対する高感受性の背景因子については、慢性的な化学物質に対する高感受性を有するものは、幼少の頃から外的刺激による自律神経系の乱れが生じやすく、その背景には、自律神経系における何らかの体質的な素因が関与しているかもしれないと考えられた。

また、一般家屋での、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において、最大体内負荷量とTDIを比較したところ、DEHPとDnBPではとりわけ3歳児で曝露マージンが小さく、3歳児は成人に対して体内負荷量が約10倍になることが明らかとなった。本評価結果には室内空気や飲食物経由の体内負荷量が含まれていないことから、DEHPとDnBPの多媒体曝露による健康リスクについては、今後さらなる情報収集または詳細な調査が必要であると考えられた。

化学物質過敏症に関するレビューにおいては、化学物質過敏症を「化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と定義することが妥当だという考えに至った。

化学物質過敏症の症例・対照研究におけるメタボローム解析に関しては、前年の確認実験か

ら、Acetylcarnitineの有意な低下は認められず、サンプル数の確保、分析機器の精度、個人内変動や時間変動の大きい代謝物を対象とするメタボローム解析では、通常の症例・対照研究よりも、厳格に食事やサンプリング条件をそろえる重要性が示唆された。

2015年のQEESI調査票の結果によれば、北條らが設定したカットオフ値（症状 $\geq 20$ 、化学物質曝露による反応 $\geq 40$ 、日常生活の障害程度 $\geq 10$ ）を満たし、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は1.8%であった。

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に関する一般家庭の実態調査と曝露評価モデルにより、フタル酸エステル類に関するリスク評価が可能となり、大人よりも幼児（3歳児）に対して高いリスクがあることが示された。また、拡散サンプラーを用いた長期間の測定方法については、空気中SVOCのモニタリング方法としての有効性も示されたことから、今後継続した調査研究の必要性も考えられた。また、こうした汚染実態に対し、いくつかの生活環境因子による影響が示唆されたことから、汚染に対する改善策を考案する上での基礎的知見を得ることができた。

また、本研究ではシックハウス症候群に対する高感受性要因について、生活習慣や生体内における代謝物に着目し解析することで、その要因と考えられる自律神経系と外的刺激との関りや、生体機能との関りを示唆する知見が得られているものの、検証が不十分であるものも多い。そのため、SVOC曝露によるシックハウス症候群への関与についての因果関係を明らかにするため、今後さらなる継続した調査研究が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Azuma K, Uchiyama I. Association between environmental noise and subjective symptoms related to cardiovascular diseases among elderly individuals in Japan. PLoS ONE12(11): e0188236, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188236>
- 2) 東 賢一. 本態性環境不耐症—いわゆる化学物質過敏症の疾病概念・疫学・病態解明について—. PASKEN JOURNAL, No. 26-29, pp. 26-34, 2017.
- 3) 東 賢一. 室内空気質規制に関する諸外国の動向. 環境技術 46(7):4-9, 2017.
- 4) 東 賢一. 室内環境汚染による健康リスクと今後の課題. 臨床環境医学 26(2):74-78,



2017.

- 5) 東 賢一. 住環境の健康リスク要因とそのマネジメントに関する国内外の動向. 日本衛生学雑誌 73(2): in press, 2018.
- 6) 加藤貴彦. 化学物質過敏症 -歴史, 疫学と機序-. 日衛誌, 73: 1-8, 2018.

## 2. 学会発表

- 1) 稲葉洋平, 金勲, 戸次加奈江, 林基哉, 樺田尚樹. ハウスダスト中フタル酸エステルの粒径分布. 第 54 回全国衛生化学技術協議会年会; 2017.11.21-22; 奈良. 同抄録集. p.204-205.
- 2) 稲葉洋平, 金勲, 戸次加奈江, 内山茂久, 林基哉, 樺田尚樹. ハウスダストの粒径別フタル酸エステルの分析. 第 88 回日本衛生学会学術総会; 2018.3.22-24; 東京. 同抄録集. PS69.
- 3) 東 賢一. 健康リスク学から見た現状と今後の展望 —一人の健康の保護と持続可能な発展—. 第 26 回日本臨床環境医学会学術集会, 東京, 2017 年 6 月 25 日.
- 4) 東 賢一, 内山巖雄, 樺田尚樹. 居住環境中におけるフタル酸エステル類の多経路曝露の健康リスク評価. 第 76 回日本公衆衛生学会総会, 鹿児島, 2017 年 10 月 31 日-11 月 2 日.
- 5) 東 賢一. 世界保健機関の住宅と健康のガイドライン. 平成 29 年室内環境学会学術大会, 佐賀, 2017 年 12 月 13 日.
- 6) Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, Yoshikawa T, Sakabe K. Effects of olfactory stimulus by odor on cerebral blood flow and peripheral blood oxygen levels in multiple chemical sensitivity. The 32nd International Congress on Occupational Health, Dublin, Ireland, April 29-May 4, 2018. (in acceptance)
- 7) Azuma K, Uchiyama I, Kunugita N. Risk factors for self-reported chemical intolerance: a five-year follow-up study. The Joint Annual Meeting of the International Society of Exposure Science and the International Society for Environmental Epidemiology, Ottawa, Canada, August 26-30, 2018. (in submitted)
- 8) 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

## G. 健康危険情報

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし