

厚生科学研究費補助金(健康安全・危機管理対策総合研究事業)
分担研究報告書

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

1. 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

分担研究者	東 賢一	近畿大学医学部・准教授
分担研究者	内山巖雄	公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター・上席研究員 京都大学・名誉教授
研究協力者	稲葉洋平	国立保健医療科学院生活環境研究部・特命上席主任研究官
研究協力者	金 勲	国立保健医療科学院生活環境研究部・主任研究官

研究要旨

本研究では、2012年1月に実施した Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI) による化学物質高感受性集団の全国規模のアンケート調査結果で回答を得た全国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2018年1月に実施した。また、半揮発性有機化合物 (SVOC) では、室内空気の吸入曝露のみならず、室内空気からの経皮曝露、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が重要であることから、代表的なSVOCである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、4家屋における室内ダスト中フタル酸エステル類の測定結果をもとに総体内負荷量を算出して健康リスク評価を行った。アンケート調査結果を解析したところ、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。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、予備的に室内ダストの調査を行った4家屋での健康リスク評価を行ったところ、4家屋の最大体内負荷量と耐容一日摂取量 (TDI) を比較すると、フタル酸ジ-2エチルヘキシル (DEHP) とフタル酸ジ-n-ブチル (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、さらなる情報収集および詳細調査が必要であると考えられた。

A. 研究目的

1990年代頃よりシックハウス症候群の問題が大きくなり、住宅における化学物質対策は、厚生労働省による室内濃度指針値の策定、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、大きく改善したといわれている¹⁾。しかし、室内濃度指針値が定められなかったその他の化学物質の使用が増加しているとの報告があり、シックハウス問題は解決したとはいえない状況にあると考えられている²⁾。また、

室内ダスト中の半揮発性有機化合物 (SVOC) とシックハウス症候群やアレルギー疾患との関係が欧米や日本で近年報告されており、対応が求められている³⁾。

本分担者らは、2011年度から2013年度にかけて実施した厚生労働科学研究において、米国のMillerらによって開発された自記式調査票「Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (以下QEESI)」⁴⁾を用い、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、2012年1月に全国規模の調

査を実施した。その結果、回答を得た 7245 名のうち、Miller らの設定したカットオフ値に基づき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%であったことから、近年でもある程度の割合で化学物質に対して感受性が高いと判断される人が依然として存在していることを明らかにした⁵⁾。さらにその後、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 735 名の高感受性群と、それ以外の 1,750 名の対照群について、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 2013 年 1 月及び 2014 年 1 月に調査を行った。その結果、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をあきらかにした⁶⁾。一方、化学物質に対する高感受性に対しては、症状やリスク要因に関する研究が多数報告されているが、その背景因子に関する調査はほとんどみあたらない。

そこで本研究では、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。

また、SVOC は、室内空気の吸入曝露のみならず、室内空気からの経皮曝露、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である³⁾。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おり、欧州連合では RoHS 指令において、2015 年 6 月よりフタル酸エステル類の 4 物質 (DEHP、BBP、DBP、DIBP) が規制対象として正式に追加された⁷⁾。このことを踏まえて、平成 28 年度は、フタル酸エステル類に関する有害性評価と多媒体曝露に関する情報収集を実施した。平成 29 年度は、これらの調査結果をもとに、代表的な SVOC である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開発した。また、本研究班が予備的に実施した 4 家屋における室内ダスト中フタル酸エステル類の測定結果に対して、本研究で構築した多媒体曝露評価モデルから体内負荷量を算出し、健康リスク評価を実施した。

B. 研究方法

B1 化学物質に対する高感受性の背景因子

B1.1 調査対象

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。

B1.2 調査方法

本調査では、前述の 4683 名に対して、インターネット調査会社を通じて調査依頼を行い、約 3 週間の回答期間を設け、その間に 2 回の催促をメールで行った。調査は 2018 年 1 月 5 日から同 1 月 26 日の間に実施した。

B1.3 調査票

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、両親の病歴、幼少期 (本調査では 3~12 歳に設定) の病歴や体質、幼少期の生活環境・ライフスタイル・食習慣に関する質問項目を追加した。調査票の最初の画面では、情報バイアスをできるだけ排除するために、シックハウスや化学物質の言葉が出ないようにし、また、日常的な状況を問うよう説明文や質問文全体に渡って配慮した。

B2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

B2.1 多媒体曝露評価モデル

文献レビューの二次収集を実施し、代表的な SVOC である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。この曝露評価モデルは、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 つの曝露経路で構成され、これら 4 つの摂取経路による総体内負荷量を算出することができる。

B2.2 フタル酸エステル類の測定データ

本研究班の分担研究者である稲葉洋平氏と金勲氏らが実施した実家屋での測定データを用いた。

(倫理面での配慮)

高感受性集団の質問調査は、公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号 LPC. 17)。

C. 研究結果

C1 化学物質に対する高感受性の背景因子

C1.1 回答者の基本属性

調査の結果、2500 名 (53.4%) から回答を得

た。回答者の平均年齢は 60.4 歳 (26~88 歳)、性別では男性 52.4%、女性 47.6%の比率であった。

C1.2 化学物質感受性の経年変化

本研究での高感受性群は、2012 年 1 月、2013 年 1 月および 2014 年 1 月、2017 年 1 月の調査と同様に、QEESI に関する Miller⁴⁾、北條⁸⁾、Skovbjerg⁹⁾のいずれかの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ものを高感受性のクライテリアとした。

高感受性群で、今回の 2018 年 1 月の調査で高感受性クライテリアを引き続き満たしていたものを「変化なし」、満たさなかったものを「感受性改善」とした。同様に対照群 (非高感受性群) では、高感受性クライテリアを満たしたものを「感受性増悪」、引き続き満たしていないものを「変化なし」とした。その結果、以下の表に示すように、2012 年 1 月の時点で高感受性であったもののうち、6 年後も高感受性であったものは 101 名、感受性が改善したものは 152 名であった。また、対照群のうち、6 年後も高感受性クライテリアを満たしていないものは 2111 名、感受性が増悪したものは 136 名であった。

背景因子における解析では、高感受性が慢性化しているものにおいて、幼少期での生活習慣や生活環境や食習慣、あるいは両親の病歴等の何らかの背景因子が関与しているのではないかと仮説を検証することを目的としたため、6 年間高感受性であった 101 名を慢性高感受性群、6 年間感受性クライテリアを満たさなかった 2111 名を完全対照群と設定し、慢性高感受性群と完全対照群の 2 群の合計 2212 名のデータを解析に用いた。従って、6 年間で感受性の変化があった 288 名を解析から除外した。

2012 年 1 月~2018 年 1 月の感受性変化 (人数)

6 年間の感受性	高感受性群	対照群
変化なし	101	2111
感受性増悪	—	136
感受性改善	152	—

C1.3 化学物質高感受性の背景因子の解析

慢性高感受性群の高感受性関係因子に関する単変量解析結果を表 1-1 に示す。また、単変量解析の結果から、 $p < 0.2$ であった要因を抜粋し、病歴 (アレルギーと粘膜・皮膚症状) と

の関係 (モデル 1)、幼少期の生活環境や生活習慣や食習慣等との関係 (モデル 2) について多変量解析 (多重ロジスティック回帰分析) を行った結果をそれぞれ表 1-2 と表 1-3 に示す。表 1-3 のモデル 3 では全ての要因を投入した。

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。また、モデル 3 では、幼少期に自宅が高圧線に隣接しているもので慢性高感受性との有意な関係がみられた。

C2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

C2.1 多媒体曝露評価モデル

1) ダストの粒径について

原則として、ヒトの皮膚に付着するダストから、経皮吸収やマウシング等による経口摂取が生じる。ヒトの皮膚への付着性は、ダストの粒径に依存する。そこで、ダストの粒径と人の皮膚への付着性に関する文献レビューを行い、曝露評価モデルで考慮すべき粒径の範囲について検討を行った。以下にその概要をまとめる。

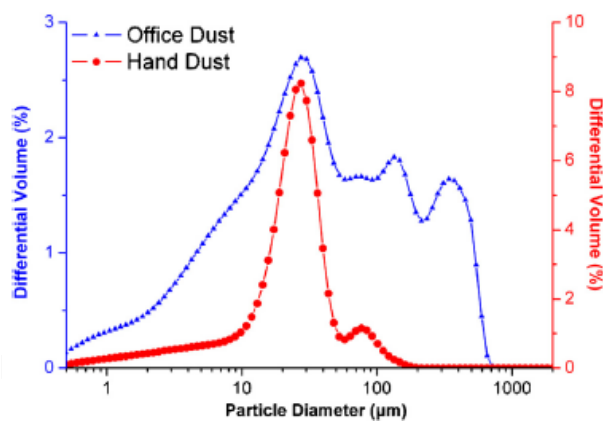
① ダストの曝露評価のレビュー¹⁰⁾

- ・ 曝露評価ではマウシングによる経口曝露 (消化器からの体内吸収) と皮膚吸収を考慮する必要がある
- ・ ダストの粒径が小さいほど小児の手に付着する
- ・ Lewis ら(1999)によると、100~200 μm 未満のダスト粒径が最も効率よく皮膚に付着して残留する (5 件の報告より)
- ・ Que Hee ら(1985)の報告では 246 μm 未満の粒径のダストはそれ以上の粒径のダストよりも小児の手への付着量が多かった
- ・ Duggan ら(1985)の報告では小児の手から検出された粒子の 90~98%は粒径 10 μm 未満であり、最大粒径は 80 μm と

- 100 μm の間であった
- Lewisら(1999)は、鉛含有ダストの動物実験より、経口摂取されたダストからの汚染物質の吸収効率は、ダストの粒径が小さいほど高くなるとの仮説を提唱
 - ② フタル酸エステル類の多媒体多経路曝露評価¹¹⁾
 - 食品、ダスト、土壌、玩具、日用品、繊維、塗料・接着剤、空気の各汚染源に対して文献値を用いた曝露シナリオに基づく多経路曝露評価を実施
 - ダストは、家庭用電気掃除機の集塵バッグの外側の紙と内側の紙の間から採取した微小粒子のデータを使用(正確な粒径不明、引用した Fromme et al 2004 には、他の報告としては Butte が 63 μm 未満、Rudel が 150 μm 未満、ドイツ連邦環境庁が 2 mm 未満との考察あり)
 - ③ フタル酸エステル類のダストと空気からの多経路曝露評価¹²⁾
 - 中国 55 の建物と 23 の住宅から採取したダストから、①ダストの経口摂取、②ダストの経皮摂取、③ダストの吸入摂取に関する多経路曝露評価を実施
 - ダストの採取では 100 μm メッシュで分粒
 - ④ フタル酸エステル類のダストと空気からの多経路曝露評価¹³⁾
 - 中国 75 カ所と米国 33 カ所で採取したダストと、屋内外空気、土壌、日用品に関する文献値から、①ダストの経口摂取、②経皮摂取(土壌とダスト、日用品)、③空気からの吸入摂取に関する多経路曝露評価を実施、尿中代謝物の文献値とこれらの摂取量から食品経由の摂取量も算出
 - ダストの採取では 2 mm メッシュで分粒
 - ⑤ フタル酸エステル類のダストと空気からの多経路曝露評価¹⁴⁾
 - デンマークの 3~6 歳児 431 名において、①ダストの経口摂取、②空気からの吸入摂取、③空気からの皮膚吸収、④皮膚への付着ダストからの皮膚吸収に関する推定摂取量の算出、及び⑤尿中代謝物の測定を実施
 - 曝露評価に用いたダストの粒径は 150 μm 未満 (Rudel et al 2003 の方法)
 - ⑥ ダストの経口曝露に関連する因子のレビュー¹⁵⁾
 - ダストの経口摂取では粒径が極めて重要
 - Lewisら(1999)によると、一般にダスト

中の汚染物質濃度は粒径の増大とともに減少

- Caoら(2012)の報告によると、微小粒子は粗大粒子よりもヒトの手に付着しやすい
- Caoら(2013)の報告では、手に付着した粒径は 29 \pm 22 μm であった
- Kefeniら(2014)は、150 μm 未満の粒径のダストが皮膚に付着したとすると、このうち 86%が 9.3~105 μm の範囲と推定されると報告
- 上記のレビューから、Raffyらは、マウシングによる体内摂取では、100 μm 未満のダスト粒径がヒトの曝露に最も関連すると報告
- ⑦ ダスト粒径と曝露評価の最近の研究¹⁷⁾
 - 文献レビューの結果、ヒトの曝露評価では、100 μm 未満の粒径のダストに最も注力すべき¹⁶⁾
 - 250 μm 以上の粒径のダストはヒトの皮膚に付着せずヒトの健康リスク評価に適していない(分析対象から除外すべき)¹⁶⁾
 - 28 のオフィスで採取した床ダストと 15 名のヒトの手から採取したハンドダストの分布では、床ダストの粒径が 99.9 \pm 137.1 μm 、ハンドダストの粒径が 28.51 \pm 21.98 μm であった¹⁷⁾。
 - ハンドダストの大半は 100 μm 未満だが、100~200 μm のハンドダストも存在¹⁷⁾。



- 81 のオフィスと 31 の住宅の床から採取したダストを 150 μm メッシュで分粒して分析¹⁸⁾。
- 150 μm 未満の粒径のダストが皮膚に付着したとすると、104.7~150、44~104.7、9.25~44、9.25 μm 未満の粒径の割合は、それぞれ 5.1%、42.5%、43.6%、8.8%であった¹⁸⁾。

以上を総括すると、以下の結論となり、150 μm 以下の粒径をリスク評価の対象とした。

- ・ 多経路曝露のリスク評価ではダスト粒径はさまざまに一貫性がなく、皮膚への付着に関して考慮されていない研究もある。
- ・ ヒトの皮膚への付着に関する研究からは、100 μm 未満の粒径は最低限必要、250 μm 以上は不要、100～250 μm の粒径については寄与率は小さいが、リスク評価で無視して良いかどうか要検討。既往研究や Cao et al 2013 の図からも (図 1)、150 μm 以下が最適と思われる。
- ・ 250 μm 以上のダスト粒子によるヒトへの曝露の関しては情報がなく、ほとんど検討されていない。皮膚への付着がなければ日常生活で 250 μm 以上のダスト粒子に接触(床や机や棚などの室内の表面材への接触など)する時間はかなり短いと考えられるため、多経路曝露のリスク評価で検討されてこなかった可能性が考えられる。

2) 多媒体曝露評価モデル

Little et al 2012¹⁹⁾および Boko et al 2013¹⁴⁾を参考に、図 2-1 に示す多媒体曝露評価モデルを開発した。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 つの曝露経路に関する計算式の詳細は、これら 2 つの論文を参照されたい。

呼吸量については、産総研曝露 K 係数ハンドブックを使用、小児はそれに EPA 曝露係数ハンドブックの値を比率計算して用いた。室内空気への曝露時間については、NHK 国民生活時間調査 2015 の在宅時間より(平日、土曜、日曜のデータを加重平均)、3 歳児は安全側に考慮して 24 時間で設定した。ダストへの曝露時間については、NHK 国民生活時間調査(2015)の在宅時間-睡眠時間より(平日、土曜、日曜のデータを加重平均)(睡眠中はダストへの曝露はないと仮定)、3 歳児は 24 時間-睡眠時間の値を用いた。体重は、平成 27 年国民健康栄養調査(3 歳男女平均、20 歳以上男女平均)の値を用いた。ダスト経口摂取量については、日本のデータでは産総研曝露係数ハンドブックの土壌のみのため、EPA 曝露ハンドブック 2011 のダストを使用した。皮膚表面積については、平成 27 年国民健康栄養調査(体重と身長)の 3 歳男女平均、20 歳以上男女平均)に藤本式から算出した値を用いた。皮膚への付

着量については、EPA 曝露ハンドブック 2011 の Ferguson et al. (2009a)の値を用いた。この値は、OEHHA 2016 で DINP のビニル床評価でも使用されている。

C2.2 体内負荷量の推算と健康リスク評価

フタル酸エステル類に関する 4 家屋の調査結果に対する体内負荷量の計算結果と健康リスク評価の結果を表 2-1 に示す。耐容一日摂取量 (TDI) は、DEHP²⁰⁾、DnBP²¹⁾、BBP²²⁾、DINP²³⁾、DIDP²⁴⁾、DNOP²⁵⁾については食品安全委員会が設定した TDI を用いた。DiBP については、Koch et al (2001)での考えに基づき、DnBP の異性体であることから DnBP の値を用いた²⁶⁾。DEP については、CICAD (2003)の値を用いた²⁷⁾。

4 家屋の調査結果は、ダストからのみではあるが、最大体内負荷量と TDI を比較すると、DEHP では曝露マージン (MOE) が成人で 10 未満、3 歳児では 1 未満となった。DnBP では、MOE が成人では 10 以上であったが、3 歳児では 10 未満となった。

D. 考察

D1 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。乗り物酔いは、乗り物の揺れ、特に不規則な加速や減速の反復が、内耳のある三半規管や前庭を刺激することによって生じる。また、内耳への刺激が自律神経系や平衡感覚の乱れを引き起こし、顔面蒼白、冷や汗、頭痛、吐き気、嘔吐等の症状を生じる。さらに視覚や嗅覚からの不快感、精神的ストレスや酔うかもしれないという不安感も乗り物酔いの発現に関与していると考えられている。従って、慢性高感受性群では、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い体質であることが考えられる。汗かきや冷え性も自律神経系の乱れと関与している可能性があることから、慢性高感受性群との関係がみられたと考えられる。

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。アレルギー性結膜炎の主症状である眼のかゆみは、アレルゲンが三叉神経の C 繊維を刺激することによって生じると考えられている。三叉神経は、鼻粘膜の感覚も

支配している。従って、三叉神経における何らかの素因と慢性高感受性との間に関わりがある可能性があるかもしれないが、この点についてはさらなる検討が必要である。

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の嫌な臭いを感じたものでは、慢性高感受性との有意な関係がみられた。従って、幼少期における強い臭いや刺激物への曝露は、その後の高感受性の慢性化に結びつく可能性が高くなるかもしれないと考えられる。

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。また、モデル3では、幼少期に自宅が高圧線に隣接しているもので慢性高感受性との有意な関係がみられた。高圧線の近くでは電磁界が高くなる可能性が考えられるが、幼少期のカーペット使用や高圧線との関係については、さらなる検討が必要である。

これらのことより、慢性高感受性群は、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る。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る。

D2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

本研究で開発した多媒体曝露評価モデルを用いてフタル酸エステル類に関する4家屋の調査結果における体内負荷量の算出と健康リスク評価を行った結果、室内ダストのみで評価を行った結果ではあるが、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。また、4家屋の最大体内負荷量とTDIを比較すると、DEHPではMOEが成人で10未満、3歳児では1未満となった。DnBPでは、MOEが成人では10以上であったが、3歳児では10未満となった。

DEHPとDnBPのTDIは、雌ラットの生殖発生毒性から導出されているため、3歳児の場合、これらのTDIと体内負荷量を比較することに対しては不確定要素が大きい。3歳児は成人に対して体内負荷量が約10倍となること、本測定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、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。

E. 総括

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。

半揮発性有機化合物のうち、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について、予備的に室内ダストの調査を行った4家屋での評価を行った。そして、4家屋の最大体内負荷量とTDIを比較すると、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、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。

参考文献

- 1) Osawa H, Hayashi M. Status of the indoor air chemical pollution in Japanese houses based on the nationwide field survey from 2000 to 2005. *Build Environ* 44: 1330–1336, 2009.
- 2) 東 賢一, 内山巖雄. 室内環境汚染と健康リスク (特集 環境リスク). *公衆衛生* 74 (4): 289–294, 2010.
- 3) 東 賢一. 室内空気汚染の健康リスク. *臨床環境医学* 25 (2): 76–81, 2016.
- 4) Miller CS, Prihoda TJ. The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health* 15: 370–385, 1999.
- 5) Azuma K, Uchiyama I, Katoh T, Ogata H, Arashidani K, Kunugita N. Prevalence and characteristics of chemical intolerance: a Japanese population-based study. *Arch Environ Occup Health* 70:1–13, 2005.

- 6) 樺田尚樹ら. 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, 平成 25 年度総合研究報告書, 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合事業, 2014 年 3 月.
- 7) European Union. COMMISSION DELEGATED DIRECTIVE (EU) 2015/863 of 31 March 2015. Official Journal of the European Union, L 137/10-12, 2015.
- 8) Hoji S et al: Evaluation of subjective symptoms of Japanese patients with multiple chemical sensitivity using QEESI. *Environ Health Prev Med* 14: 267-275, 2009.
- 9) Skovbjerg S et al: Evaluation of the Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory in a Danish Population. *Journal of Environmental and Public Health* Volume 2012, Article ID 304314, 10 pages, 2012.
- 10) Mercier et al. Organic contamination of settled house dust, a review for exposure assessment purposes. *Environ Sci Technol* 2011;45:6716-27.
- 11) Wormuth et al. What are the sources of exposure to eight frequently used phthalic acid esters in Europeans? *Risk Anal* 2006;26:803-24.
- 12) Kang et al. Risk assessment of human exposure to bioaccessible phthalate esters via indoor dust around the Pearl River Delta. *Environ Sci Technol* 2012;46:8422-30.
- 13) Guo et al. Comparative assessment of human exposure to phthalate esters from house dust in China and the United States. *Environ Sci Technol* 2011;45:3788-94.
- 14) Bekö et al. Children's phthalate intakes and resultant cumulative exposures estimated from urine compared with estimates from dust ingestion, inhalation and dermal absorption in their homes and daycare centers. *PLoS One* 2013;8:e62442. doi: 10.1371/journal.pone.0062442.
- 15) Raffy G et al. Human exposure to semi-volatile organic compounds (SVOCs) via dust ingestion: a review of influencing factors. *Proceedings of the 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, ID853, 4 pages, 2016.
- 16) Cao et al. Particle size: a missing factor in risk assessment of human exposure to toxic chemicals in settled indoor dust. *Environ Int.* 2012 Nov 15;49:24-30.
- 17) Cao et al. Mechanisms influencing the BFR distribution patterns in office dust and implications for estimating human exposure. *J Hazard Mater.* 2013;252-253:11-8.
- 18) Kefeni and Okonkwo. Distribution of polybrominated diphenyl ethers and dust particle size fractions adherent to skin in indoor dust, Pretoria, South Africa. *Environ Sci Pollut Res Int* 2014;21:4376-86.
- 19) Little et al. Rapid methods to estimate potential exposure to semivolatile organic compounds in the indoor environment. *Environ Sci Technol* 2012;46:11171-8.
- 20) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ビス (2-エチルヘキシル) (DEHP). 食品安全委員会, 東京, 2013.
- 21) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジブチル (DBP). 食品安全委員会, 東京, 2014.
- 22) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ベンジルブチル (BBP). 食品安全委員会, 東京, 2015.
- 23) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジイソノニル (DINP). 食品安全委員会, 東京, 2015.
- 24) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジイソデシル (DIDP). 食品安全委員会, 東京, 2016.
- 25) 食品安全委員会. 器具・容器包装評価書: フタル酸ジオクチル (DNOP). 食品安全委員会, 東京, 2016.
- 26) Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J, Heudorf U. Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany--a human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *Int J Hyg Environ Health.* 2011;214(3):188-95.
- 27) World Health Organization. DIETHYL PHTHALATE. Concise International Chemical Assessment Document 52, World Health Organization, Geneva, 2003.

F. 研究発表
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.

学会発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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)
- 5) 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)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)
予定なし

表1-1 慢性高感受性群の高感受性関係因子に関する単変量解析結果

1. 個人属性				
性別（女性）	2.16 (1.42-3.27)***			
年齢	1.00 (0.98-1.01)			
BMI 肥満度	0.91 (0.70-1.17)			
職業	有意差なし			
現在喫煙	0.58 (0.29-1.16) ⁺			
飲酒習慣	0.72 (0.48-1.08) ⁺			
汗かき	1.63 (1.09-2.43)*			
冷え性	2.21 (1.48-3.30)***			
幼少期ニキビ	1.54 (1.03-2.30)*			
幼少期乗物酔い	2.71 (1.80-4.08)***			
2. 病歴	幼少期に診断	現在治療中	父親診断有り	母親診断有り
アレルギー				
花粉症	1.84 (0.72-4.70)	2.27 (1.32-3.91)**	1.37 (0.42-4.50)	3.46 (1.72-6.95)***
アトピー性皮膚炎	0.98 (0.30-3.17)	5.07 (2.04-12.60)***	-	2.10 (0.27-16.57)
アレルギー性鼻炎	2.22 (1.16-4.28)*	4.49 (2.52-7.99)***	-	1.76 (0.41-7.54)
アレルギー性結膜炎	6.40 (2.84-14.43)***	7.87 (2.46-25.17)***	-	21.30 (2.97-152.80)**
食物アレルギー	3.18 (1.09-9.28)*	4.24 (0.92-19.63) ⁺	5.27 (0.58-47.56) ⁺	-
何らかのアレルギー疾患	1.81 (1.06-3.11)*	2.52 (1.57-4.03)***	1.15 (0.41-3.22)	2.38 (1.20-4.73)*
気管支喘息	1.45 (0.66-3.21)	3.20 (1.41-7.26)**	1.93 (0.58-6.40)	2.77 (1.07-7.18)*
乾癬	6.43 (1.74-23.74)**	2.55 (0.76-8.61) ⁺	-	-
高血圧症	1.16 (0.15-8.80)	1.28 (0.79-2.07)	1.48 (0.90-2.42) ⁺	1.23 (0.74-2.03)
糖尿病	3.01 (0.37-24.67)	1.52 (0.78-2.99)	0.72 (0.29-1.79)	0.86 (0.34-2.14)
うつ病	-	1.50 (0.35-6.40)	2.63 (0.33-21.22)	2.11 (0.49-9.16)
不安障害	-	2.34 (0.29-18.62)	-	-
シックハウス症候群	-	-	-	21.10 (1.31-339.79)*
化学物質過敏症	3.01 (0.37-24.67)	-	-	-
慢性疲労症候群	-	-	-	-
関節リウマチ	-	4.10 (1.38-12.19)*	2.10 (0.27-16.57)	1.02 (0.24-4.28)
線維筋痛症	3.01 (0.37-24.67)	-	-	-
更年期障害	-	0.91 (0.12-6.79)	-	1.24 (0.44-3.47)
3. 幼少期の生活				
1) 乳栄養				
母乳	ref			
粉ミルク	1.27 (0.68-2.34)			
母乳と粉ミルクの混合	1.00 (0.42-2.36)			
2) ペット飼育	10歳未満	10歳代	20歳代以降	現在
犬飼育	1.34 (0.84-2.15)	0.87 (0.51-1.46)	1.19 (0.77-1.83)	0.94 (0.50-1.78)
猫飼育	1.45 (0.88-2.38) ⁺	1.22 (0.74-2.01)	1.20 (0.73-1.96)	1.27 (0.67-2.42)
鳥飼育	1.33 (0.77-2.31)	1.12 (0.63-2.00)	1.39 (0.75-2.58)	0.69 (0.09-5.14)
3) 内装建材				
床材（幼少期）				
木材合板	1.15 (0.68-1.97)			
木材無垢材	0.82 (0.41-1.64)			
畳	1.51 (0.78-2.94)			
カーペット（絨毯）	0.65 (0.36-1.18) ⁺			

ビニール	1.07 (0.26-4.51)			
壁材 (幼少期)				
木材合板	1.66 (1.08-2.57)*			
木材無垢材	0.95 (0.54-1.66)			
ビニールクロス	1.75 (0.91-3.35) ⁺			
塗り壁	0.64 (0.43-0.95)*			
紙・布クロス	0.98 (0.57-1.67)			
4) 室内使用薬剤 (幼少期)				
室内殺虫剤噴霧	1.16 (0.69-1.96)			
室内蚊取り線香使用	0.89 (0.57-1.37)			
室内電子蚊取りマット	1.02 (0.59-1.76)			
5) 幼少期周辺環境				
幹線道路近く	0.93 (0.50-1.73)			
工場隣接	1.32 (0.47-3.70)			
廃棄物焼却施設隣接	-			
廃棄物埋立地隣接	-			
高圧線隣接	3.31 (1.13-9.66)*			
田畑や果樹園隣接	1.06 (0.66-1.69)			
ゴルフ場隣接	-			
畜産施設や動物園隣接	3.26 (0.73-14.65) ⁺			
騒音大	1.33 (0.57-3.10)			
6) 食習慣 (幼少期)				
牛乳	0.93 (0.79-1.09)			
卵	1.00 (0.80-1.24)			
清涼飲料水	1.10 (0.89-1.36)			
スナック菓子	1.29 (1.04-1.58)*			
ハム・ソーセージ	1.07 (0.82-1.39)			
青魚	0.92 (0.70-1.22)			
緑黄色野菜	0.96 (0.77-1.20)			
7) その他 (幼少期)				
家族室内喫煙	1.03 (0.69-1.54)			
家族強い香水使用	6.21 (2.62-14.73)***			
線香やお香使用	1.22 (0.81-1.82)			
小学校でペンキやワックス臭	2.88 (1.86-4.48)***			
8) その他				
住宅の種類	有意差なし			
建築時期	有意差なし			
4. 心理状態 (過去1ヶ月)				
活気	0.72 (0.61-0.85)***			
イライラ感	1.39 (1.16-1.68)***			
疲労感	1.79 (1.49-2.14)***			
不安感	1.85 (1.54-2.21)***			
抑うつ感	1.99 (1.68-2.36)***			
身体愁訴	2.50 (2.07-3.02)***			

オッズ比 (95%CI) , ⁺ p<0.2, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

表1-2 慢性高感受性群の病歴（アレルギーと粘膜・皮膚症状）との関係

	モデル1			
1. 個人属性				
性別（女性）	1.85 (1.16-2.97)*	1.83 (1.15-2.93)*	1.81 (1.13-2.88)*	1.83 (1.15-2.92)*
喫煙	0.65 (0.32-1.34)	0.67 (0.32-1.37)	0.67 (0.33-1.36)	0.65 (0.32-1.33)
飲酒習慣	0.87 (0.57-1.33)	0.89 (0.58-1.37)	0.87 (0.57-1.32)	0.89 (0.58-1.36)
汗かき	1.70 (1.12-2.59)*	1.64 (1.07-2.50)*	1.78 (1.18-2.70)**	1.78 (1.17-2.71)**
冷え性	1.85 (1.21-2.85)**	1.68 (1.09-2.58)*	1.75 (1.14-2.67)*	1.65 (1.07-2.52)*
幼少期ニキビ	1.53 (1.00-2.35)	1.49 (0.97-2.29)	1.54 (1.01-2.34)*	1.54 (1.01-2.36)*
幼少期乗物酔い	2.15 (1.41-3.28)***	2.12 (1.38-3.24)***	2.20 (1.45-3.36)***	2.08 (1.36-3.18)***
2. 病歴	幼少期に診断	現在治療中	父親診断有り	母親診断有り
アレルギー				
花粉症	1.05 (0.34-3.23)	1.14 (0.59-2.20)	0.98 (0.29-3.31)	2.34 (1.06-5.16)*
アトピー性皮膚炎	0.33 (0.08-1.49)	1.90 (0.57-6.32)	-	0.89 (0.06-12.88)
アレルギー性鼻炎	1.02 (0.41-2.57)	2.41 (1.16-5.01)*	-	0.40 (0.05-3.13)
アレルギー性結膜炎	5.08 (1.68-15.37)**	2.89 (0.73-11.46)	-	18.70 (1.82-192.43)*
食物アレルギー	1.81 (0.47-7.00)	1.04 (0.16-6.84)	6.58 (0.68-63.77)	-
気管支喘息	1.13 (0.47-2.72)	2.55 (1.02-6.40)*	1.68 (0.49-5.73)	2.60 (0.94-7.14)
乾癬	4.15 (0.87-19.84)	1.08 (0.24-4.82)	-	-

調整オッズ比 (95%CI) , * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

表1-3 慢性高感受性群の幼少期の生活との関係

	モデル2 生活環境と生活習慣	モデル3 全変量
1. 個人属性		
性別（女性）	1.94 (1.21-3.11)**	2.13 (1.30-3.49)**
喫煙	0.61 (0.29-1.28)	0.53 (0.24-1.14)
飲酒習慣	0.86 (0.56-1.33)	0.88 (0.56-1.37)
汗かき	1.72 (1.12-2.63)*	1.57 (1.00-2.44)*
冷え性	1.59 (1.03-2.45)*	1.39 (0.88-2.18)
幼少期ニキビ	1.40 (0.91-2.17)	1.26 (0.80-1.98)
幼少期乗物酔い	2.13 (1.38-3.29)***	2.02 (1.29-3.16)**
2. 病歴（幼少期）		
アレルギー性鼻炎		0.87 (0.34-2.20)
アレルギー性結膜炎		4.47 (1.43-14.00)*
食物アレルギー		1.65 (0.44-6.23)
気管支喘息		0.94 (0.38-2.30)
乾癬		3.27 (0.60-17.77)
3. 幼少期の生活		
ペット飼育		
猫飼育（10歳未満）	1.41 (0.84-2.36)	1.48 (0.87-2.53)
内装建材		
床材（幼少期）		
カーペット（絨毯）	0.38 (0.20-0.73)**	0.33 (0.17-0.64)**
壁材（幼少期）		
木材合板	1.40 (0.84-2.36)	1.36 (0.80-2.33)
ビニールクロス	1.92 (0.93-3.95)	1.95 (0.93-4.13)

塗り壁	0.71 (0.44-1.15)	0.71 (0.43-1.17)
幼少期周辺環境		
高圧線隣接	2.95 (0.92-9.45)	3.40 (1.01-11.37)*
畜産施設や動物園隣接	2.84 (0.54-14.87)	3.11 (0.50-19.56)
食習慣 (幼少期)		
スナック菓子	1.19 (0.95-1.49)	1.09 (0.86-1.37)
その他 (幼少期)		
家族強い香水使用	5.10 (1.95-13.34)***	3.96 (1.32-11.85)*
小学校でペンキやワックス臭	2.10 (1.28-3.43)**	2.01 (1.20-3.36)**
4. 心理状態 (過去1ヶ月)		
抑うつ感		1.95 (1.62-2.36)***

調整オッズ比 (95%CI) , * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

モデル2 : 個人属性+幼少期生活

モデル3 : 個人属性+幼少期病歴+幼少期生活+心理状態

図2-1 多媒体曝露評価モデルと参考値

y (ug/m3)	0.02	ガス気中濃度
F (ug/m3)	1.39	粒子気中濃度
Cdust (ug/g)	17334.41	ダスト中濃度

↓

	小児(3歳)	成人	
InhR (m3/d)	9.55	17.30	呼吸量
EDair (h/d)	24.00	15.80	室内空気への曝露時間
EDdust (h/d)	14.11	8.38	ダストへの曝露時間(Beko 2013)
BW (kg)	14.2	59.7	体重
IngR (mg/d)	60.0	30.0	ダスト経口摂取量
SA (m2)	0.61	1.58	皮膚表面積
fSAair	1.00	1.00	皮膚の曝露割合(空気)
fSAdust	0.25	0.25	皮膚の曝露割合(ダスト)
Ms (g/m2)	9.20	9.20	皮膚への付着量
f1	0.0021	0.0011	皮膚から体内への吸収割合(物質で異なる)Wormuth 2006より

日本人のデータ使用

Exposure Pathway	ug/kg/day	ug/kg/day	
Inhalation (air)	0.015	0.004	ガスの吸入摂取
Inhalation (particles)	0.93	0.26	粒子の吸入摂取
Inhalation (total)	0.95	0.27	全吸入摂取量
Ingestion (dust)	73.24	8.71	ダストの経口摂取
Dermal Sorption (from air)	0.13	0.05	空気からの経皮吸収
Dermal Sorption (from dust adhered skin)	0.319	0.061	皮膚に付着したダストからの経皮吸収
Total Daily Exposure	74.64	9.09	全摂取量

USEPAより

表2-1 4家屋の調査結果に対する健康リスク評価結果 (ダストのみ)

	ダスト中濃度(ug/g) ※粒径100μm未満、各家屋N=5				経路別摂取量(ug/kg/day)			TDI
	家屋A	家屋B	家屋C	家屋D	ダストの経口摂取	ダストからの経皮吸収	体内負荷量*	
DEHP	1274	7733	2042	796	3歳児 32.7	0.1	32.8	30
					成人 3.9	0.0	3.9	
DnBP	20.8	212	50.1	26.1	3歳児 0.9	0.1	1.0	5
					成人 0.1	0.0	0.1	
DIBP	2	6.9	8.6	77	3歳児 0.3	0.0	0.3	5
					成人 0.0	0.0	0.0	
BBP	20.5	136	1.8	1.5	3歳児 0.6	0.0	0.6	200
					成人 0.1	0.0	0.1	
DINP	509	203	123	373	3歳児 1.6	0.0	1.6	150
					成人 0.2	0.0	0.2	
DIDP	3.9	3.7	239	0	3歳児 1.0	0.0	1.0	150
					成人 0.1	0.0	0.1	
DNOP	0	0	0	0	3歳児 0.0	0.0	0.0	370
					成人 0.0	0.0	0.0	
DMP	0	0.5	0	0	3歳児 0.002	0.000	0.002	-
					成人 0.000	0.000	0.000	
DEP	0	1.9	0.1	1.4	3歳児 0.008	0.001	0.009	5000
					成人 0.001	0.000	0.001	