

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）
総合研究報告

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 樺田 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。そこで本研究では、平成 28 年度～29 年度に渡り、SVOC に代表される物質でもある、ダスト中のフタル酸エステル類を中心とした曝露評価手法を確立することで、国内の一般家庭におけるフタル酸エステル類に関する実態調査から、フタル酸エステル類に関するリスク評価の実施を目指した調査研究を進めてきた。また、平成 29 年度は、フタル酸エステル以外にも、SVOC として、ガス状で比較的空気中に多く存在する 2-エチル-1-ヘキサノール（2E1H）及びテキサノールについて、パッシブサンプラーを用いた新たな捕集法により、一般家屋において実態調査を行った。一方で、本研究では、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遺伝子解析やアンケートを用いたコホート調査の実施、さらには、室内での SVOC 汚染に対する建築学的な対処法の考案を目指し、以下の項目を中心に検討した。1. 室内環境中フタル酸エステル類の分析、2. 拡散サンプラーを用いた室内空気中の VOCs と SVOC の分析、3. フタル酸エステル濃度と居住環境因子の解析、4. SVOC の健康リスク評価、5. アンケート調査による化学物質感受性変化の要因解析、6. メタボローム解析による化学物質高感受性要因の検討。

1. 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、本手法を、一般家庭を対象としたフタル酸エステル類の汚染実態調査に適用したところ、検出された 9 種類のうち、5 種類（DMP, DBP, DEHP, DINP, DNOP）のフタル酸エステルについて、粒径が $100\mu\text{m}$ 以下に比べ $100\text{-}250\mu\text{m}$ のダスト中で有意に高く検出され、粒径ごとの濃度分布を示すことができた。また、国内外の汚染レベルとの比較から、我が国の汚染実態が詳細に示された。

2. 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。
3. 実態調査による住宅、室内環境及びアレルギー症に関するアンケート調査の結果、塩ビシートや塗り壁材を使用する住宅で、DEHP (100~250 μ m) と SUM (100~250 μ m) の濃度が高い傾向にあり、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 濃度が高かった。これにより、ハウスダスト中のフタル酸エステル濃度に対する建築学的対処策の考案に繋がる基礎的知見が得られた。
4. 多媒体曝露評価モデルによるフタル酸エステル類に関する一般家屋で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。
5. 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。また、化学物質高感受性の背景因子としては、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、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。
6. メタボローム解析において、化学物質過敏症の生体内因子の解析を試みたものの、再現性のある代謝物の変化は認められず、更なる検証が必要と考えられた。さらに、2015 年の QEESI 調査票から、化学物質に対して過敏性と判定された 1.8%の割合は、以前と比較しても増加傾向は見られず、健康障害の増加は無いものと考えられた。さらに、化学物質過敏症の発症に対するパーソナリティ要因との関連については、生まれつき持っている「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。

以上の結果より、フタル酸エステル類の濃度と曝露評価モデルにより、SVOC については、大人よりも幼児に対して高いリスクがあることが示された。また、本研究において新たに実施した、拡散サンプラーによる VOC 及び SVOC の測定を対象とした長期間の捕集により、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、SVOC の測定における本手法の有効性も明らかとなった。この様な中、建築学的観点から、汚染実態に対する室内環境因子が特定されたことで、汚染への対処策にも繋がる基礎的知見を得ることができた。また、シックハウス症候群に対する高感受性要因に関する、生活習慣や生体内代謝機能に着目した解析の結果、その要因と考えられる外的刺激による自律神経系などの生体機能の関与を示す基礎的な知見も得られており、本研究結果につ

いては、将来的な治療法や診断法等の開発等の医学的観点からも非常に有用な知見であると考えられる。しかしながら、現状として、限られた予算と期間での研究の中では、十分な検証がされていないものも多く存在するため、SVOC曝露とシックハウス症候群との因果関係をより明確にするためにも、今後、さらなる継続した調査研究が必要と考えられる。

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・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、前年度確立させた、ダスト中のフタル酸エステル類の曝露評価手法を用い、国内の一般家庭における実態調査と、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遺伝子解析やアンケートを用いたコホート調査、さらには、室内のSVOCの汚染に対する建築学的な対処法の考案を目指し、以下の項目について検討することとした。また、

本研究では、これまでシックハウス問題に関する室内空気汚染物質として研究が進められてきた揮発性有機化合物（Volatile Organic Compounds : VOC）についても、ライフスタイルの多様化や新たな代替物質の使用に伴う空気環境の変化をモニタリングすることを目的とした調査を実施した。

1. 室内環境中フタル酸エステル類の分析
2. 拡散サンプラーによる VOCs 及び SVOC の分析
3. フタル酸エステル濃度と居住環境因子の解析
4. 半揮発性有機化合物の健康リスク評価
5. アンケート調査による化学物質感受性変化の要因解析
6. メタボローム解析による化学物質高感受性要因の検討

B. 研究方法

B-1-1. 室内環境中フタル酸エステル類の分析

B-1-1-1. ダスト中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。

B-1-1-2. 一般家庭のダスト中フタル酸エステル類の実態調査

ハウスダスト中のフタル酸エステル類に関する実態調査として 69 軒の一般家庭を対象に、ダスト試料を収集した。このとき、バックグラウンドを抑えた不織布を掃除機の吸入口に装着し、

捕集したダストと、掃除機に溜まったダストの 2 種類を回収した。得られたダストは、粒子径（<100 μm, 100-250 μm, 250-500 μm, 500 μm<）ごとにふるいで分け、各粒子径ごとのフタル酸エステル類の濃度を調べた。

B-1-1-3. 室内空気中フタル酸エステル類の実態調査

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-1-2. 拡散サンプラーを用いた室内空気中の 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-PO4）。

B-2. フタル酸エステル濃度と居住環境因子の解析

実態調査におけるハウスダストの収集と平衡して、住宅、室内環境及びアレルギー症に関するアンケート調査を実施した。さらに、これらの調査結果とダスト中フタル酸エステルの濃度との関係について、SAS-JMP11 を用いた統計解析を行った。

B-3. 化学物質に対する感受性変化の要因及び SVOC の健康リスク評価

B-3-1. 化学物質に対する感受性変化の要因と高感受性の背景因子

2012 年 1 月に実施した全国規模の感受性調査結果から抽出し、2013 年 1 月に調査を実施し

た 735 名の高感受性群と、それ以外の 1,750 名の対照群 (2012 年 1 月の調査結果における感受性) のうち、2016 年度も引き続きモニター登録を行っている 532 名の高感受性群と、1,260 名の対照群に対してインターネットによる過去 3 年間の生活や職業の変化等の質問調査を 2017 年 1 月に実施した。

また、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。この調査では、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・食習慣に関して調査した。

B-3-2. SVOC の健康リスク評価

文献レビューを実施し、代表的な SVOC であるフタル酸エステル類に関して、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る日本人向けの多媒体曝露評価モデルを構築した。

また、フタル酸エステル類に関する有害性評価では、文献レビューにより耐容一日摂取量 (TDI) を同定し、さらに、フタル酸エステル類の実態調査データは、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 4 つの実家屋での測定データを用いた。

B-4. 化学物質に高感受性を示す宿主感受性要因の検討

B-4-1. 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する。引用文献についてはできる限り原著論文を引用する。

B-4-2. 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) 9 名と年齢と性

がマッチング (± 2 歳) された対照群 (女性) 9 名である (年齢は 46 歳 ~ 62 歳の範囲)。対象者から採取された血液検体は、一部を株式会社エスアールエルに依頼し臨床検査を、一部をヒューマン・メタボローム・テクノロジー株式会社 (以下、HMT) に依頼し、“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) によりメタボロミクス解析を行った。2 年目は、前年度に分析を終えた余剰検体について、ACQUITY UPLC H-Class (Waters) と Xevo G2-XS QTof (Waters) により確認実験を行った。

B-4-3. 化学物質過敏性集団の頻度に関する調査とパーソナリティ要因の検討

九州内 IT 製造工場で働く従業員 667 名に対し、化学物質過敏症に対するパーソナリティ要因の関与を調べるため、無記名の QEESI 調査票、パーソナリティ調査票 (Temperament and Character Inventory (TCI))、労働者疲労度蓄積度・環境曝露調査票を配布し、調査を実施した。このとき回収された調査票は 551 人、解析対象数は 431 人であった。

C. 研究結果

C-1-1. 室内環境中フタル酸エステル類の分析

C-1-1-1. ダスト中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)、フタル酸ジイソデシル (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 μm , 100-250 μm , 250-500 μm , 500 μm <) 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。

C-1-1-2. 一般家庭のダスト中フタル酸エステル類の実態調査

初年度確立した、ダスト中フタル酸エステル類の分析法により、初めに10家屋のダストを4種類の粒径(<100 μm , 100-250 μm , 250-500 μm , 500 μm <) に分画し、各粒径ごとのフタル酸エステルのばらつきを評価した。その結果、粒径が<100 μm 及び 100-250 μm のダストでは、比較的ばらつきが小さいことが確認された。そのため、最終年度は、69家屋のダストを対象に、100 μm 以下と 100-250 μm のダスト中フタル酸エステル濃度を調べた。その結果、DMP, DBP, DEHP, DINP, DNOP について、粒径が 100-250 μm のダスト中でフタル酸エステル濃度が有意に高い傾向にあり、検出されたフタル酸エステル類の濃度は、国内外と比較すると若干差は見られたものの、ほぼ同程度であることが確認された。

C-1-1-3. 室内空気中フタル酸エステル類の実態調査

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、すべての測定ヶ所で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-1-2 拡散サンプラーを用いた室内空気中 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。

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。

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。

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

C-2. フタル酸エステル濃度と居住環境因子の解析

統計解析の結果、床材や建材の種類、排気の種類、燃焼系の暖房器具の使用等、住宅や室内環境の違いによって、フタル酸エステル濃度に有意差が認められた。特に、塩ビシートや塗り壁材を使用する住宅では、DEHP(100~250 μm)とSUM(100~250 μm)の濃度が高い傾向にあり、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認められた。

C-3. 化学物質に対する感受性変化の要因及びSVOCの健康リスク評価

C-3-1. 化学物質に対する感受性変化の要因と高感受性の背景因子

化学物質に対する感受性変化の要因については、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が、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。また、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や、部屋のカビの除去、

家具やカーテンの新規購入，住まいの転居で化学物質感受性の増悪との有意な関係がみられており，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。

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の検証を目的とし，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。これらのデータを多変量解析した結果，幼少期に乗り物酔いをよく経験したものや，現在の体質として，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，小学校でペンキやワックの嫌な臭いを感じたもの，自宅が高圧線に隣接しているものでは，慢性高感受性との間で有意な関係がみられ，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-3-2. SVOCの健康リスク評価

C-3-2-1. 有害性評価

フタル酸エステル類については，食品安全委員会がフタル酸ジ-2 エチルヘキシル（DEHP），フタル酸ジ-n-ブチル（DnBP），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）に関して，最新の毒性学的知見のレビューから有害性評価を実施し，耐容一日摂取量（TDI）を導出している。

C-3-2-2. 多媒体曝露量の推算と健康リスク評

価

Little et al 2012 および Beko et al 2013 を参考に，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つの曝露経路でそれぞれの体内負荷量の計算が可能な多媒体曝露評価モデルを開発した。

室内ダストにおいては，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，多媒体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。その結果，150 μ m 以下の粒径をリスク評価の対象とした。

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未満となり，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。

C-4. 化学物質に高感受性を示す宿主感受性要因の検討

C-4-1. 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-4-2. 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

HMT 代謝物質ライブラリー及び Known-Unknown ピークライブラリーに登録された物質から 904 のアノテーション（機能について注釈がある）のある物質が得られ、検出限界以上であった 183 物質について、Sample Stat ver3.14 を用いて解析を行った。

その結果、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が認められ、13 検体の余剰血漿検体について、L-carnitine と O-Acetyl-L-carnitine の再現性確認のための分析を行ったところ、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、有意差は認められなかった。

C-4-3. 化学物質過敏性集団の頻度に関する調査とパーソナリティー要因の検討

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（CSP）の割合は 1.8%であった。

次に、CSP とパーソナリティーを測定する TCI、仕事の疲労度等の関連について、共分散構造分析により検討した。その結果、生まれつき持っている「気質 (Temperament)」と後天的に得て行く「性格 (Character)」の二つのパーソナリティーについて、「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 (Fig.3)。また、疲労蓄積度に関して、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。化学物質過敏症は生まれつき持っている気質というより、後天的に得ていく性格の影響が大きいことが示唆された。

D. 考察

D-1-1. ダスト中フタル酸エステル類の分析

D-1-1-1. ダスト中フタル酸エステル類の分析法の確立

本研究において、分析対象とした 9 種類のフタル酸エステル類の定量範囲は、0.5-250 ng/mL であった。また、本分析方法の特徴として、これまで GC/MS の分析時にピークブロードが報告されていた DINP と DIDP に関して、LC/MS/MS で分析することでピークブロードが抑制され、10 及び 0.5 ng/mL から定量が可能となったことである。さらに、本分析法は低濃度領域の分析も可能となったため、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、LC/MS/MS における分析時間も 20 分と短縮されたため、多くの試料を短時間で分析することが可能となった。

D-1-1-2. 一般家庭のダスト中フタル酸エステル類の実態調査

BBP, DIBP, DBP, DEHP, DINP は全ての家屋で検出され、DIDP と DNOP は家屋によって検出・未検出があった。また、対象とした殆どの家屋で検出された DEHP と DINP については、いずれの家屋とも濃度が高く、我が国におけるフタル酸エステル出荷量と同様の傾向であった。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、海外から輸入された家庭用品または輸入材料をもとに製造された家庭用品が発生源あることが考えられた。さらに、全体的に、ダスト総重量に対する成分として、DEHP と DINP が多い傾向にあったが、DIDP の高い家屋が 1 つ検出された。以上の結果から、本調査により検出されたダスト中フタル酸エステル類は、国内可塑剤出荷量に比べると妥当な成分種と判断されるが、住宅、家庭用品等の違いによる影響も大きいことが分かった。

D-1-1-3. 室内空气中フタル酸エステル類の実態調査

7 住宅を対象とした実態調査の結果より、全ての住宅で検出された、DBP と DEHP の濃度比は様々であったが、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、空气中 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气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つい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を算出したところ、DBP $5.8\mu\text{g/day}$ 、DEHP $4.7\mu\text{g/day}$ となることが分かった。

D-1-2. 拡散サンプラーを用いた室内空气中 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、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、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 ($0.4\sim 5.0\mu\text{g}/\text{m}^3$)、テキサノールは ($0.3\sim 1.5\mu\text{g}/\text{m}^3$) 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、 $1.2\sim 17.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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。

D-2 フタル酸エステル濃度と居住環境因子の解

析

アンケート調査結果より得られた住宅や室内環境因子として、床材や建材の種類、排気の種類、燃焼系の暖房器具の使用等が、ハウスダスト中のフタル酸エステル濃度に影響していることが分かり、建築学的な観点から、フタル酸エステル類による汚染への対処策の考案に繋がる基礎的知見が得られた。

D-3. 化学物質に対する感受性変化の要因及び SVOC の健康リスク評価

D-3-1. 化学物質に対する感受性変化の要因と高感受性の背景因子

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、住居の内装材やシロアリ駆除よりも、家具やカーテンの新規購入やカビの除去など、住居内への持ち込み品等の何らかの刺激や臭いに対する曝露イベントが関係している可能性が考えられた。化学物質感受性の改善では、環境改善等の物理的な改善では効果が見られず、適度な運動が感受性改善に関係していた。そのため、化学物質感受性の改善には、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た。

化学物質高感受性の背景因子の調査において優位な関係が見られた、幼少期の乗り物酔いや、汗かきや冷え性といった現在の体質は、乗り物による揺れ或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ためと考えられる。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、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物酔いの発現に関与していると考えられている。

病歴では、幼少期のアレルギー性結膜炎や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見られたが、これらはアレルゲンによる三叉神経への刺激や、三叉神経が、鼻粘膜の感覚を支配しているためと考えられる。

さらに、幼少期の生活では、家庭や学校での香水やペンキなどによる強い臭いや刺激物への曝露や、自宅が高圧線に隣接しているもので有意な関係がみられた。電圧線による要因としては、高圧線の近くで電磁界が高くなる可能性が考えられるが、これらの要因については、さらなる検討が必要である。

以上のことより、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た。

D-3-2. SVOC 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、室内ダスト中のフタル酸エステル類に関する4家屋の調査結果から体内負荷量の算出と健康リスク評価を行った結果、3歳児の体内負荷量は成人の約10倍となり、曝露量が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については、不確定要素が大きいことや、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。

D-4. 化学物質に高感受性を示す宿主感受性要因の検討

D-4-1. 化学物質過敏症に関するレビューーシックハウス症候群との関連性を含めてー

1990年代以降、室内空気質が社会的な問題となって以来、シックハウス症候群の定義は、「建物内の健康障害」という極めて広範囲であった。しかしながら、2007年、相澤らにより、狭義のシックハウス症候群は以下のように定義されて

おり、「建物内環境における、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」とされている。その他、国内外を含めた化学物質過敏症に関する定義、歴史、疫学、そして病態に関する知見を整理した結果、我々は、日本の化学物質過敏症は、このシックハウス症候群の狭義の定義に近いものと考えた。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考えている。すなわち、「建物内環境という場だけに限定せず、様々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。

D4-2. 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

今回、初めてメタボローム解析を化学物質過敏症研究への利用を試みたところ、初回の分析では、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ものの、再試験においては、症例群におけるL-carnitineとO-Acetyl-L-carnitineの有意な低下は確認されなかった。メタボローム解析は、食事摂取や日内変動など個人的な生活状況によって大きな影響を受けやすく、人の研究では個人間のばらつきが大きいため、同一人をつかった介入研究以外で十分な成果が得られているとはいえない。また人の代謝物とライフスタイルとの関連などの基本的な情報も少ないため、メタボローム解析を個人間変動を包括した症例・対照研究へ利用するには、少なくとも、年齢、性別、食事や採血時間を可能な限りマッチングする必要がある。今後、これらの条件をできる限りそろえ、化学物質過敏患者の症例・対照研究デザインやケー

ス・クロスオーバーデザインによってメタボローム解析を実施していきたいと考えている。

D-4-3. 化学物質過敏性集団の頻度に関する調査とパーソナリティー要因の検討

今回実施した 2015 年の調査では、QEESI 調査票に関し、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。同様な調査結果について別の会社で 2006 年と 2011 年に実施した結果を比較すると、同様な基準を満たしていた人は 2006 年に 3.3%、2011 年には 4.2%であり、労働者においては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、今後も継続的な疫学調査が必要だと考えている。また、これまでの報告から、こうした化学物質過敏症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報告されているものの、化学物質過敏症の発症と、パーソナリティーや病像の進行、そしてパーソナリティーがどのように変化していくかについては調査が十分ではなく、今後の研究課題である。

E. 結論

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）、フタル酸ジイソデシル（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 による分析法を確立することができた。また、ダストの粒径 (<100 μm , 100-250 μm , 250-500 μm , 500 μm <) ごとにフタル酸エステルのはらつきを評価した結果、粒径が <100 μm 及び 100-250 μm のダ

ストでは、比較的ばらつきが小さいことが確認された。さらに、平成 29 年度の実態調査において、100 μm 以下と 100-250 μm のダスト中フタル酸エステル量を比較したところ、100-250 μm のダスト中で DMP, DBP, DEHP, DINP, DNOP の濃度が有意に高い傾向にあることが確認された。この結果は、これまでの先行研究においても報告されておらず、要因と考えられる家屋の床材、カーペット使用の有無、築年数等との関係性について、今後詳細な統計解析を進める必要がある。同様に、空气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より詳しく現状把握を行うことで、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。

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。

また、実態調査より明らかとなった、フタル酸エステルの汚染実態に対しては、アンケート調査の実施により、床材や建材などの室内環境因子に関する、汚染への対処策の考案に繋がる基礎的知見が得られた。

さらに、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などから、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。

このよう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、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。また、化学物質高感受性の背景因子では、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。

化学物質過敏症に関するレビューにより、日本の化学物質過敏症は、「建物内環境という場だけに限定せず、様々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」という定義が適当である結論に至った。

メタボローム解析を化学物質過敏症研究の利用へ試みた結果、メタボローム解析による診断された症例群9名と年齢がマッチング(±2歳)された健常対照者群9名の血漿を用いて解析を行ったものの、再現性をもって、症例群の有意な代謝物の変化は認められなかった。

2015年、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 ≥ 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%であり、以前の調査結果と比較しても、健康障害が増加しているヒトの割合は増えていない傾向が見られた。

さらに、化学物質過敏症の発症におけるパーソナリティ要因との関連については、生まれつき持っている「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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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*, 22(114), 38, 2017. doi:10.1186/s12199-017-0645-4
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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>

- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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) 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.

- 4) 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.
- 5) 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, 郡山, 2016年6月17日.
- 6) 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, 宮崎, 2017年3月26日-28日.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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)

11) 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)

12) 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