

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

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

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 榎田 尚樹
平成 29 (2017) 年 3 月

目 次

・ 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	
櫻田尚樹	
・ 分担研究報告	
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	
1-1．ダストのフタル酸エステル分析法の確立と粒径別の分布-----10	
稲葉洋平・金 勲・緒方 裕光・櫻田尚樹	
1-2．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分析-----22	
戸次加奈江・稲葉洋平・林 基哉・櫻田尚樹	
2．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--28	
東 賢一・内山巖雄	
3．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-----43	
加藤貴彦・東 賢一・内山巖雄	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表-----56	

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 とパーソナリティー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、不確定係数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、ヒトへ再び暴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 1g 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

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）
分担研究報告書

ダストのフタル酸エステル分析法の確立と粒径別の分布

研究分担者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院
研究分担者 金 勲 国立保健医療科学院
研究分担者 緒方 裕光 国立保健医療科学院
研究分担者 櫻田 尚樹 国立保健医療科学院

研究要旨

フタル酸エステルはプラスチックの製造工程で柔軟性や成形性を高める可塑剤として添加され、沸点が高くSVOCに分類される物質が多い。床材、壁紙など建材、玩具や子供用品、各種容器や化粧品など生活用品に至るまで我々の生活の中で幅広く使われている。SVOCの多くは蒸気圧が低いため空気中に存在しにくく物体表面やダスト表面などに付着して存在しているとされ、フタル酸類は内分泌かく乱の可能性があり、子供の喘息やアレルギー症にも関連性があるとされている。

本研究は、住居内でフタル酸エステル類がブリーディング・放散し、吸入・経口・経皮による摂取とそのリスク評価を目標としている。化学分析法でもGC/MSがよく使われているものの、同時分析が難しい、同定性能がよくない等、分析効率上の問題もある。

本章では、国内使用量が多く早急に対処する必要があるDEHP、DBP、BBP、DIDP、DINP、DNOP、DIBPの7物質に対して、同時かつ効率よく分析するための分析法の開発・確立、ハウスダスト粒径別のSVOC濃度の調査、ハウスダスト捕集法の確立のためのフィルター選定試験、を行った結果について報告する。

成果として、溶媒抽出-LC/MS/MS法を用いることで高精度かつ効率のよい定量法を開発した。また、ハウスダスト中SVOCは粒径100 μm 未満、100-250 μm に多く存在し、濃度偏差も小さいことが確認できた。フィルター試験では対象とした3種類のフィルター全て大きな問題はないが、洗浄無しで汚染が少なく、耐久性やダスト捕集性の面からPET+不織布フィルターが優れていた。

A 目的

半揮発性有機化合物（Semi Volatile Organic Compounds；SVOC）は、ホルムアルデヒド・アセトアルデヒドのようなVVOC（Very Volatile Organic Compounds；高揮発性有機化合物）、ベンゼン・トルエンのようなVOC（Volatile Organic Compounds；揮発性有機化合物）よりも沸点が高い（240~400）物質である。SVOCの多くは蒸気

圧が低いため空気中に存在しにくく物体表面やダスト表面などに付着して存在しているとされている。子供の喘息やアレルギー症に関係が疑われるフタル酸エステル類、リン酸エステル類がよく知られている（1）-（3）。

フタル酸エステルは、プラスチックの製造工程で柔軟性や成形性を高める可塑剤として添加されているが、平成22年9月6日付厚生労働省告示第

336号によってフタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジイソノニル(DINP)を含む6物質「DEHP、DINP、フタル酸ジ-n-ブチル(DBP)、フタル酸ベンジルブチル(BBP)、フタル酸ジイソデシル(DIDP)、フタル酸ジ-n-オクチル(DNOP)」(Table. 1)へ規制の範囲を拡大した。

その対象範囲は「乳幼児が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして厚生労働大臣の指定するおもちゃ」とし、規制対象とするフタル酸エステルの限度値については0.1%となっている。このフタル酸エステルは、EU、米国においても規制の対象となっている。

これらの化学物質はおもちゃだけでなく、床材や壁紙、什器、化粧品等あらゆる家庭用品に使われ、その国内出荷量が2016年は20.4万tonと膨大である(4)。その内訳は、フタル酸エステルのDEHPが11.6万、DBPが0.1万、DIDPが0.3万、DINPが7.7万ton、その他のフタル酸が0.9万tonとなっており、ここ5年間の出荷量に大きな変動はない(4)。フタル酸類では特にDEHPとDINPの出荷量が多く、この2成分がフタル酸系可塑剤の9割を占めている(Fig.1)。

このような状況から、乳幼児の居る家庭においておもちゃ以外にも床材、壁紙と家庭用品からフタル酸エステル類が放散・ブリーディングし、Hand-to-mouthによる摂取が懸念されている。これまでに日本におけるダスト中フタル酸エステル分析は行われているが、おもちゃの規制対象となった6成分を同時分析した報告は少ない。

ダストのフタル酸エステル分析は、「ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂製おもちゃにおける6種類のフタル酸エステル試験法」においてガスクロマトグラフ質量分析装置(GC/MS)を採用していることからGC/MSの分析が大半である(5)。最近、高速液体クロマトグラフタンデム型質量分析装置(LC/MS/MS)が広く普及してきたことから、食品、水中のフタル酸エステル分析にはLC/MS/MSも採用されるようになってきた。LC/MS/MSの利点は短時間で高感度分析が可能

である。しかし、LC/MS/MSでフタル酸エステル分析を実施する場合は、移動相の緩衝液や有機溶媒にフタル酸エステルが含まれているために、コンタミネーションを除去しておく必要がある。

そこで本研究は、LC/MS/MSを使用し規制のある6種類のフタル酸エステル及びDBPの代替物質であるフタル酸ジイソブチル(DIBP)の同時分析法を確立する。

また、ダストの粒子径範囲は数mmから数 μm と範囲が広く、これまでの先行研究では63 μm 以下を分析対象にしているもの(6)もあれば、米田らはヒトの手に付着した表層土壌の粒径分布の結果を調査したところ、90%は100 μm 以下であったと報告している(7)。

日本の住宅は内履きと外履きを分けていることが多いため小石や土壌のような粒子を直接持ち込むことは少ないことは西欧と異なる。

そこで、本研究では国内における実態を把握するため、ダストを100 μm 未満、100-250 μm 、250-500 μm と500 μm 以上に分粒し、粒径別フタル酸エステル濃度を調べた。

また、ハウスダストの捕集法については未だに統一された方法がなく、研究者によって異なる捕集法が用いられている。SVOC汚染の少ないSUS、PTFE素材を使った専用の捕集用吸引口及びノズルとフィルターを使用する方法が目立つ一方、ダストに付着しているSVOCは高濃度という観点から吸引口やフィルターのバッググラウンド濃度は無視できるとの考え方もある。

前者はバッググラウンド濃度はある程度押さえられるが吸引口の形状からダスト捕集量が少ない上、汎用性に乏しく大規模調査には不向きである。後者はバッググラウンド汚染の確認と管理が重要であるが、ダスト量の確保と大規模実態調査に有利である。

本研究では一般個人が捕集できるよう、使用が簡便で汎用性の高いフィルターとして、PET+不織布の2重フィルター、円形濾紙フィルター及び茶こしフィルターを検討した。

B 方法

(1) 試薬

フタル酸ブチルベンジル (BBP)、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル) (DEHP)、フタル酸ジイソニル (DINP)、フタル酸ジブチル (DBP)、フタル酸ジ-n-オクチル (DNOP)、フタル酸ジイソデシル (DIDP) は、これら6成分を含むフタル酸エステル類混合標準液IIIとフタル酸ジイソブチル (DIBP) は関東化学から購入した。フタル酸ブチルベンジル- d_4 (BBP- d_4)、フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)- d_4 (DEHP- d_4)、フタル酸ジブチル- d_4 (DBP- d_4)、フタル酸ジ-n-オクチル- d_4 (DNOP- d_4) は、和光純薬から購入した。メタノール、アセトニトリルは、関東化学のフタル酸エステル分析用を使用した。実験に使用した純水は、採取口にEDS-Pakを装着したMillipore製のMilli-Q Integral 3システムを使用した。

(2) ダストの前処理

ダストは、電磁振動式篩分器MS-200(伊藤製作所製)を使用し、100、250、500 μm の3種類のふるいによって分粒した (Fig. 2)。得られた4種類のダスト (<100 μm 、100-250 μm 、250-500 μm 、500 μm >) は、それぞれ10 mgを10 mL容試験管に入れ、アセトニトリル 2 mLを添加し超音波抽出を20分間行った。得られた抽出液を適宜希釈しLC/MS/MSへ供した。

(3) LC/MS/MSによるフタル酸エステル類の分析

フタル酸エステル分析には、Waters社製のACQUITY UPLCを使用した。分析用カラムは、ACQUITY UPLC BEH C18カラム (2.1 \times 50 mm、1.7 μm 、Waters社製)を使用した。カラムオープン温度は40°Cとし、試料注入量は2.5 μL とした。また、移動相には100mMギ酸アンモニウム溶液 (A液) とメタノール (B液) を用いた。送液プログラムは流速を0.35 mL/分とし、0-0.5分 (A液: 80%、B液: 60%)、0.5-3.5分 (A液: 25%、

B液: 75%)、3.5-7.5分 (A液: 5%、B液: 95%)、7.5-11.5分 (A液: 5%、B液: 95%)、11.5-13.5分 (A液: 40%、B液: 60%) と設定し、分析時間は20分とした。質量分析にはタンデム四重極 (トリプル四重極) 質量分析計Vevo TQ-S (Waters社製) を用いた。イオン化モードはESIポジティブを用い、キャピラリー電圧は2.0 kVとし、コリジョンエネルギーとコーン電圧は分析対象物質ごとに条件を設定した (Table 2)。なお、Fig. 3に標準溶液とダスト試料のクロマトグラフを示した。

(4) ダスト捕集フィルターの検討

本研究では一般個人が捕集できるよう、使用が簡便で汎用性の高いフィルターとして、PET+不織布の2重フィルター、円形濾紙フィルター及び茶こしフィルターを検討した (Fig. 4)。

3種とも家庭用掃除機の吸引ノズルに直接取り付け使用できる。PET+不織布フィルターはPET網に大きなダストが集まり、PET網に捕捉されない細かいダストは不織布フィルターに捕集されるものである。濾紙フィルターは紙製 (グレード2V、185、8 μm) であり、茶こしは一般流通品でポリエステル・ポリエチレンの複合繊維製である。

分析は前述した前処理法及びLC/MS/MSによる。

C 結果及び考察

(1) LC/MS/MSによるフタル酸エステルの分析濃度範囲

分析対象のフタル酸エステル類は、実験室からのコンタミネーションが生じる成分である。本研究では、超純水は、フタル酸エステルを除去するED-Pakを設置し、実験器具、抽出液とLC/MS/MS移動相は、フタル酸エステル類を可能な限り除去したメタノール、アセトニトリルを使用して実験を行った。分析対象とした7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 (Table 3)。これまでGC/MSの分析時にピークブ

ロードが報告されたDINPとDIDPは、LC/MS/MSで分析すると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。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へ注入できる。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。

(2) ダストのフタル酸エステル類の分布

ダストを自動ふるい装置に供して、粒径ごとに分画を行ったところ、Fig. 2に示すようになり、500 µm以上は埃や若干の砂が確認された。250-500 µmは、ほとんどダストが確認されなかった。100-250 µmと100 µm以下は、どちらも均一な粒子となっていた。この4分画したダストをそれぞれフタル酸エステルの分析に供した。

次に2家屋についてふるい分けしたダスト試料のフタル酸エステル分析を行った。まず、ふるいをかけることで、試料の均一化をめざした。そのばらつきは、粒径が低下すると小さくなると考えたが、今回の実験では7回測定のうち1度は高濃度になる試料が存在した (Table 4)。2家屋のフタル酸エステルは、DIBP、DBP、DEHP、DINPとDIDPは検出され、BBPとDNOPは家屋によって検出・未検出があった。2家屋ともDEHPとDINPの量が高く、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 (Table 5)。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家屋にあることが考えられた。

ダスト総重量に対する成分としては、DEHPとDINPが殆どであったが、家屋AはDEHPとDINPが68 : 30だったのに対し、家屋Bでは98 : 2と大きな違いが見られた (Fig. 5)。国内可塑剤出荷量に比べて妥当な成分種と判断されるが、住宅による違いが大きいことが分かる。

今回は2家屋での調査ではあるが、100 µm以下と100-250 µmのフタル酸エステル量は金らの報

告とは異なり100 µm以下が高い傾向ではなかった。いずれにしても2家屋の分析結果であるため今後は、家屋数を増やして検討を進める必要がある。次にTable 5は、ダスト粒径別の総重量あたりのフタル酸エステル分析結果を示す。家屋のダストに注目すると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以下であり最も高い濃度でDEHPの1398 µgであった。

(3) ダスト捕集フィルターのブランク試験

分析結果をTable 6に示す。フィルターはアセトニトリール溶液で洗浄したもの、洗浄を行っていないのもの2種類を対象とした。

主に検出された物質はDBP及びDEHPであり、BBP、DNOP、DINP、DIDPは検出限界以下であった。

洗浄を行ったフィルターは洗浄無しに比べ、DBPは減少するがDEHPは高くなる傾向を示した。こちらの洗浄液として用いたアセトニトリールはHPLC分析用であり低フタル酸仕様ではなく、溶液自体に含まれている成分や洗浄と乾燥過程での汚染と考えられる。

洗浄無しの結果からは、DEHPはフィルター1枚当たり0.5µgを超えるものは無くいずれも類似した結果を示している。DBPはろ紙フィルターが最も高く (1.3 µg/枚、1.6µg/枚)、他の2種類は低い。

フィルターバックグラウンド濃度試験結果から、

洗浄無しで汚染が少ないものとしてPET + 不織布フィルター及び茶こしが、耐久性やダスト捕集性の面からはPET + 不織布フィルター及びろ紙フィルターが優れている。

ダスト中フタル酸エステル類の濃度はフィルターブランク濃度に比べ顕著に低く、フィルター洗浄無しでも捕集は可能と考えられる。

今後の検討課題

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も計画している。

D 結論

本研究では、LC/MS/MSを使用したダストに含まれる7種類のフタル酸エステル分析法を確立した。さらにダストを粒径別に4区分し、それぞれのフタル酸エステル量を調査した。その結果、フタル酸エステルは、1 gあたり場合は100 µm以下、100-250 µmに多く存在していた。しかし、掃除機でダストを捕集すると500 µmの重量が最も多くなった。そのため、1つのダスト試料あたりのフタル酸エステル量は500 µm以上が最も多くなった。幼児の手に残りやすい100 µmのフタル酸エステル量は1 g以下であるがDEHPは715と1398 µg含まれていた。

フィルター検討試験では3種類のフィルター全て大きな問題はないが、洗浄無しで汚染が少ないものとしてPET+不織布フィルター及び茶こしが、耐久性やダスト捕集性の面からはPET+不織布フィルター及びろ紙フィルターが優れていた。

ダスト中フタル酸エステル類の濃度はフィルターブランク濃度に比べ顕著に低く、フィルター洗浄無しでも捕集は可能と考えられる。

E 引用文献

- (1) Kolarik B、Naydenov K、Larsson M、et.al. The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect.* 2008 ;116:98-103.
- (2) Ait Bamai Y、Shibata E、Saito I、et.al. Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both

children and adults. *Sci Total Environ.* 2014;485-486:153-63.

- (3) Larsson M、Hägerhed-Engman L、Kolarik B、et al.. PVC--as flooring material--and its association with incident asthma in a Swedish child cohort study. *Indoor Air* 2010; 20:494-501.
- (4) 可塑剤工業会. 生産出荷・統計データ 可塑剤国内出荷実績 . (<http://www.kasozai.gr.jp/data/toukei-pdf/2017-03syuka.pdf> 2017年5月8日 接続)
- (5) 厚生労働省. ポリ塩化ビニルを主成分とする合成樹脂製おもちゃにおける6種類のフタル酸エステル試験法 . 食安発0906第4号 平成22年9月6日 おもちゃにおけるフタル酸エステルの試験法について .
- (6) 金炫兌、田辺新一. 住宅における空気・ハウスダスト中SVOC濃度測定. *日本建築学会環境系論文集* 2016;81(720): 199-207.
- (7) 米田稔、辻貴史、坂内修、森澤眞輔. 子供を対象にした公園土壌直接摂取のリスク評価における粒径の影響 .*環境工学研究論文集* 2005;42:29-38.

F 研究発表

なし。

G 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 測定対象とした7種類のフタル酸エステル

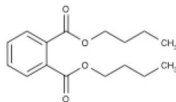
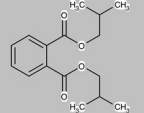
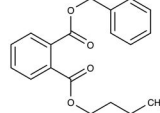
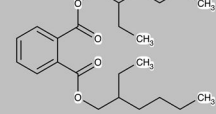
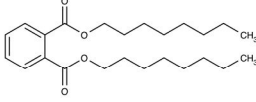
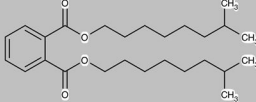
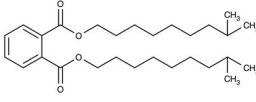
フタル酸エステル	略号	Cas. No	化学式	M.W.	構造式	使用用途
フタル酸ジブチル	DBP	84-72-2	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278.34		加工性向上添加剤 (塗料、接着剤)
フタル酸シイソブチル	DI BP	84-69-5	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278.34		
フタル酸ブチルベンジル	BBP	85-68-7	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	312.37		加工性向上添加剤 (接着剤、シーリング材)
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	DEHP	117-81-7	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	390.56		汎用可塑剤 (電線被覆、壁紙、フィルム、血液バッグ)
フタル酸ジ-n-オクチル	DNOP	117-84-0	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	390.56		低揮発性可塑剤 (電線被覆、フィルム)
フタル酸ジイソノニル	DINP	28553-10-0	C ₂₆ H ₄₂ O ₄	418.61		汎用可塑剤 (電線被覆、壁紙、フィルム)
フタル酸ジイソデシル	DIDP	26761-40-0	C ₂₈ H ₄₆ O ₄	446.66		低揮発性可塑剤、絶縁性改良添加剤 (耐熱電線、合成レザー)

Table 2 LC/MS/MSのフタル酸エステル分析条件

フタル酸エステル	略号	Parent mass m/z	Cone voltage V	Daughter 1 m/z	Collision voltage 1 V	Daughter 2 m/z	Collision voltage 2 V
フタル酸ジブチル	DBP	279.1	12	149	10	205	7
フタル酸シソブチル	DIBP	279.1	12	149	10	223.2	7
フタル酸ブチルベンジル	BBP	313.2	16	149	10	205	5
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	DEHP	391.28	19/15	279	10	167	12
フタル酸ジ-n-オクチル	DNOP	391.28	18	261	10		
フタル酸ジイソノニル	DINP	419.6	15	149	23	275	10
フタル酸ジイソデシル	DIDP	447.35	15	149	23	289.2	10

Table 3 7種類のフタル酸エステルの検量線と定量範囲

フタル酸エステル	検量線	相関係数 r^2	定量範囲 ng/mL
DBP	$y = 0.103455x + 0.0548437$	0.981	2.5 - 100
DIBP	$y = 0.0924732x + 0.022812$	0.995	0.5 - 50
BBP	$y = 0.0781715x + 0.00276658$	0.999	0.5 - 50
DEHP	$y = 0.0158592x + 0.00454349$	0.996	0.5 - 100
DNOP	$y = 0.003661x + 0.000340959$	0.999	1 - 250
DINP	$y = 0.00702715x - 0.0306312$	0.999	10 - 250
DIDP	$y = 0.00848145x - 0.000504462$	0.998	0.5 - 250

Table 4 粒径別のフタル酸エステル分析結果

A

		Amounts (µg/g)													
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	7	7.6	± 1.0	3.6	± 0.9	11.1	± 2.6	775	± 154	358	± 42	4.7	± 0.7	n.d.	
250-500	3	5.3	± 2.8	2.4	± 0.2	10.6	± 0.9	743	± 58	299	± 179	5.3	± 4.4	n.d.	
100-250	7	14.3	± 5.7	5.6	± 2.2	39.6	± 27.7	1171	± 235	436	± 68	6.5	± 2.4	n.d.	
100<	7	12.6	± 0.6	8.2	± 9.6	22.9	± 7.1	1374	± 51	559	± 18	8.7	± 0.6	n.d.	

B

		Amounts (µg/g)													
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	7	n.d.		1.3	± 0.5	6.2	± 1.8	5770	± 1257	96	± 17	3.1	± 3.7	8.6	± 3.8
250-500	3	n.d.		1.0	± 0.3	5.1	± 0.8	4500	± 874	44	± 6	1.0	± 0.3	2.1	± 0.7
100-250	6	n.d.		2.9	± 0.4	16.6	± 6.1	5446	± 475	138	± 36	3.0	± 1.9	2.6	± 0.2
100<	7	n.d.		2.5	± 0.5	14.5	± 2.3	6656	± 762	152	± 20	4.6	± 1.1	5.5	± 1.3

Table 5 ダスト粒径別の総重量あたりのフタル酸エステル分析結果



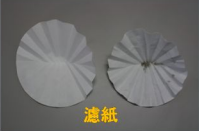
A

		Amounts (µg)						
粒径別 (µm)	総重量 (g)	BBP	DIBP	DBP	DEHP	DINP	DIDP	DNOP
<500	2.66	20.3	9.5	29.5	2060	952	12.5	n.d.
250-500	0.05	0.3	0.1	0.5	37	15	0.3	n.d.
100-250	0.29	4.1	1.6	11.5	340	126	1.9	n.d.
100<	0.52	6.6	4.3	11.9	715	291	4.5	n.d.
Total	3.5	31.3	15.5	53.4	3152	1384	19	n.d.

B

		Amounts (µg)						
粒径別 (µm)	総重量 (g)	BBP	DIBP	DBP	DEHP	DINP	DIDP	DNOP
<500	2.97	n.d.	3.9	18.4	17137	285	9.2	25.5
250-500	0.04	n.d.	0.0	0.2	180	2	0.0	0.1
100-250	0.48	n.d.	1.4	8.0	2614	66	1.4	1.2
100<	0.21	n.d.	0.5	3.0	1398	32	1.0	1.2
Total	3.7	n.d.	5.8	29.6	21329	385	12	28

Table 6 フィルターブランク試験結果

			定量値 (ng/mL)		フィルター濃度 (µg/枚)	
			有り	無し	有り	無し
洗浄 (アセトニトリール)						
	PET	DBP	0.8	5.3	0.03	0.21
			1.3	5.8	0.05	0.23
	不織布	DEHP	55.6	12.5	2.23	0.50
			14.2	12.0	0.57	0.48
	PL	DBP	2.7	1.1	0.11	0.04
			2.6	1.2	0.10	0.05
	PE	DEHP	22.0	9.2	0.88	0.37
			16.6	10.6	0.66	0.42
	紙	DBP	1.9	9.6	0.27	1.34
			1.3	11.5	0.19	1.61
	紙	DEHP	18.6	0.2	2.61	0.02
			0.6	3.4	0.09	0.48

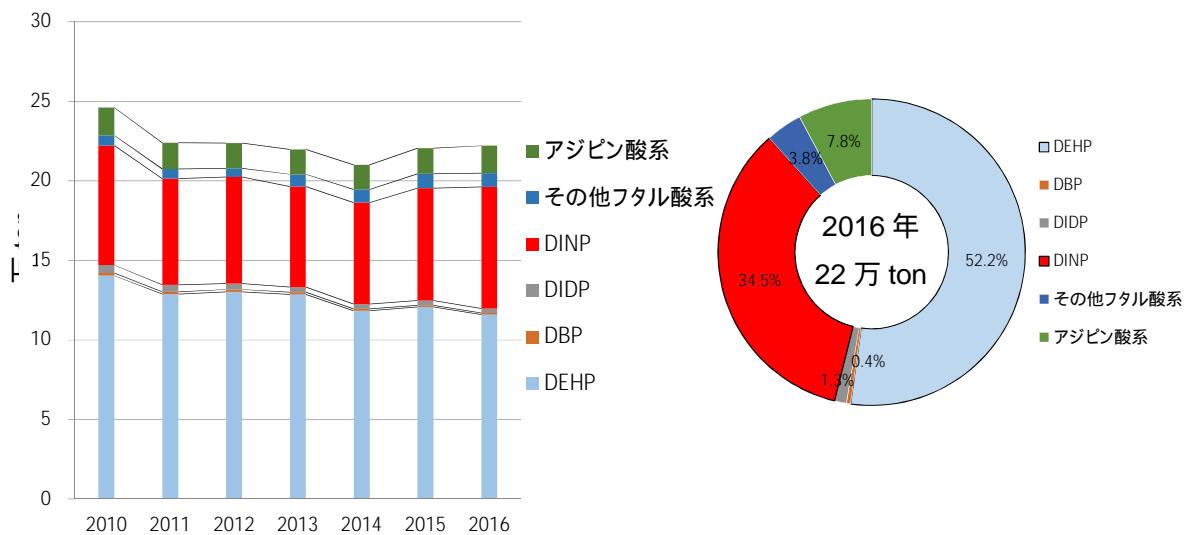
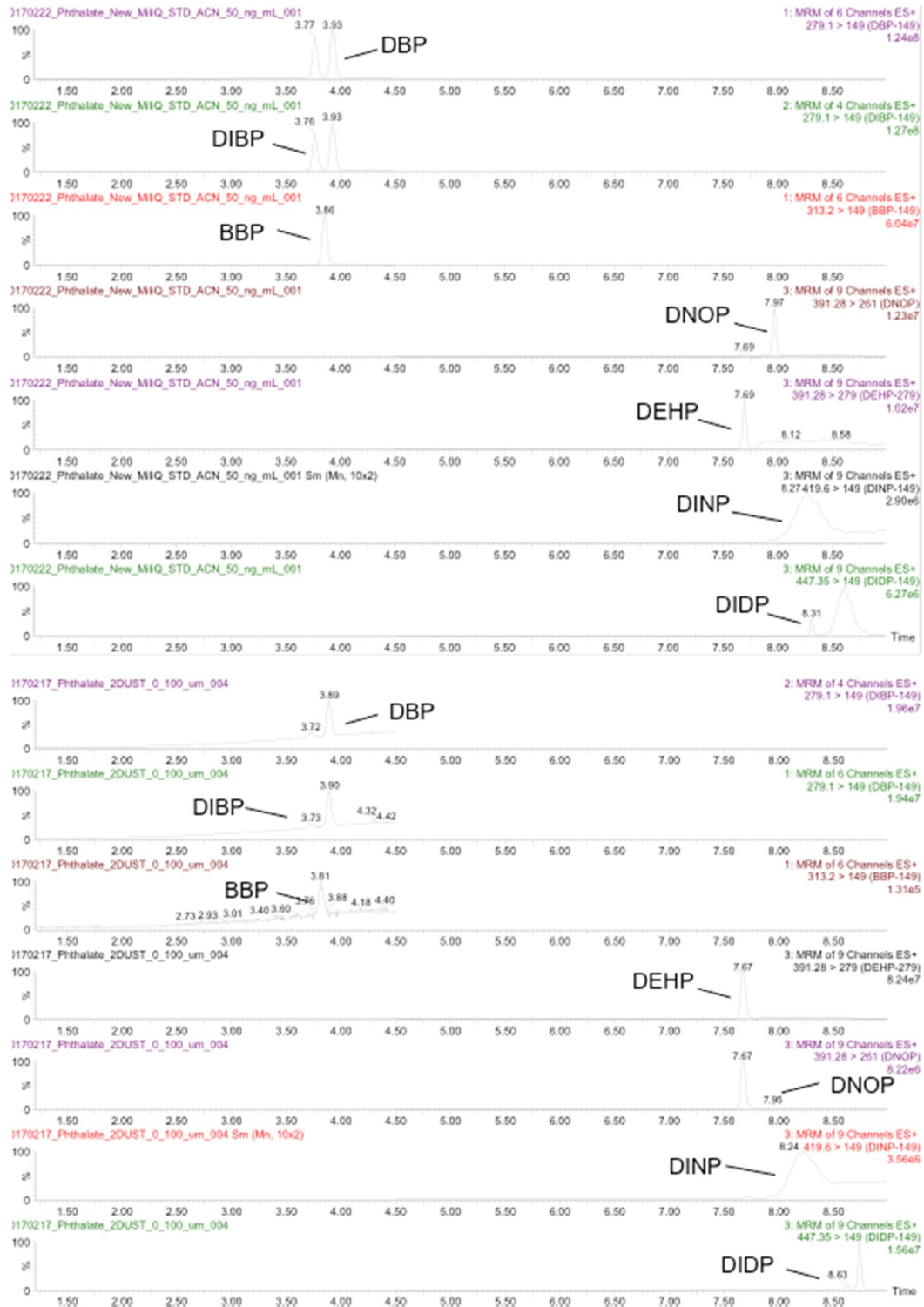


Fig. 1 国内における可塑剤出荷量の推移(出典:可塑剤工業会)



Fig. 2 ダストの自動ふるい装置と粒径別のダスト



(A) 50 ng/mLのフタル酸標準液
 (B) 100 μm以下のダスト試料

Fig. 3 LC/MS/MSによるフタル酸エステルのクロマトグラム



Fig. 4 ダスト捕集フィルター

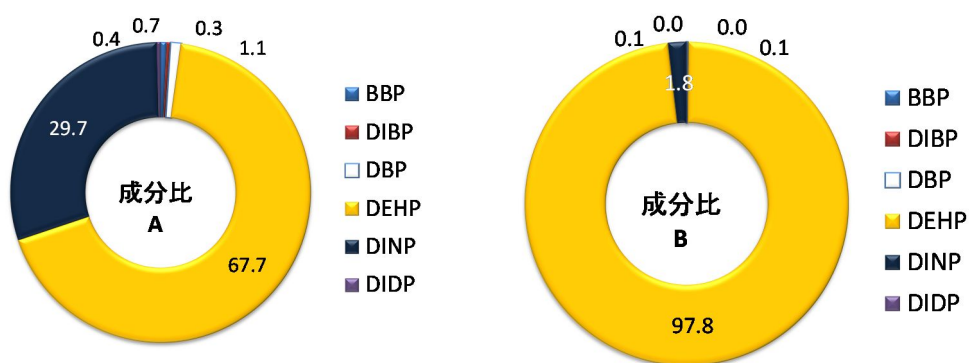


Fig. 5 ハウスダスト中の成分比(家屋A、家屋B)

平成 28 年度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）
分担研究報告書

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分析

研究分担者 戸次 加奈江（国立保健医療科学院 生活環境研究部 研究員）
研究分担者 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）
研究分担者 林 基哉（国立保健医療科学院 建築・施設管理研究分野 統括研究官）
研究分担者 櫻田 尚樹（国立保健医療科学院 生活環境研究部 部長）

近年、我が国のシックハウス問題については、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、中でも可塑剤や難燃剤として使用されるフタル酸エステル類やリン酸エステル類による曝露が注目されている。しかしながら、これらの化合物については、曝露評価法が定まっていないことから、曝露の実態が明確でないことが指摘されている。そこで本研究では SVOC が空気中で吸着しやすい粒子状成分に着目し、曝露の可能性を調べることにした。結果として、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。中でも、DBP(60.3 ng/m³) は、一般家庭で比較的高濃度検出されたものの、他の報告(630 ng/m³ (Sheldon, et al, 1994)、251 ng/m³ (Rudel et al., 2001)) と比較すると 4 倍あるいは 10 倍程度低濃度であった。また、粒径別のフタル酸エステル類の濃度についても調べたところ、最も粒径の小さな <0.25 μm の範囲に多く分布することが分かった。これらの結果から、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、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提示していく必要がある。

A．研究目的

近年、急増する喘息やアレルギー疾患の原因物質の一つとして、生活環境中で多用されるプラスチック製品や化粧品、床や壁などの建材に使用されるフタル酸エステル類の関与が危惧されている（Jaakkola et al., 1999）。このような生活用品から揮発することで環境中に排出されるフタル酸エス

テル類は、沸点が比較的低い準揮発性有機化合物（SVOC）に分類されることから、室内では、床や棚の上などに蓄積するダスト中に非常に高濃度含まれていることが報告されている。また、空気中では、ガスのみでなく、微小粒子などに吸着して存在することから、室内空気を介した曝露の可能性も高いと考えられる。そこで本研究

では、これら室内空気中の微小粒子に着目し、国内の一般家庭を対象としたフタル酸エステル類に関する基礎データを得ることとした。

B. 研究方法

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、その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 ($> 2.5\mu\text{m}$, $1.0 \sim 2.5\mu\text{m}$, $0.5 \sim 1.0\mu\text{m}$, $0.25 \sim 0.5\mu\text{m}$, $< 0.25\mu\text{m}$) (SKC, PA, USA) にガラス繊維フィルター (T60A20, 東京ダイレック) を設置し、流速 9 L/min で 72 時間捕集した。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、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)) を対象に、LC-MS/MS で分析した。分析条件については、“ダストのフタル酸エステル分析法の確立と粒径別の分布” に従い実施した。

C. 研究結果・考察

1. 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

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 (Fig. 1) これら検出されたフタル酸エステル類の定量値を Table 1 に示す。

対象としたフタル酸エステル類の中でも、一般家庭において比較的高濃度検出された DBP (60.3 ng/m^3) と DEHP (39.8 ng/m^3) 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/m^3 (Sheldon, et al, 1994), Rudel らでは、 251 ng/m^3 (Rudel et al., 2001) と、4 倍あるいは 10 倍程度高濃度であった。この要因としては、他の報告では、空気中の粒子状物質のみでなく、ガス状のフタル酸エステル類も同時に測定していたことから、フタル酸エステル類は、ガス状成分としても存在する可能性が高いことが考えられる。また、幼稚園など、多種類の玩具が多くある場所では、さらに高濃度のフタル酸エステル類が検出されていることなども含めると、一般家庭においても、家族構成や生活習慣によって、室内に置いてあるものは様々であるため、データの幅は非常に大きいことが予想される。今後、さらにデータを増やし、生活様式と室内濃度とを比較検討することで、その要因についても追究する必要性が考えられる。

2. フタル酸エステル類の粒径分布

4 段階の分粒 ($> 2.5\mu\text{m}$, $1.0 \sim 2.5\mu\text{m}$, $0.5 \sim 1.0\mu\text{m}$, $0.25 \sim 0.5\mu\text{m}$, $< 0.25\mu\text{m}$) が可能なインパクターにより、空気中の粒子状成分を捕集し、フタル酸エステル類の濃度を測定した結果を Table 1 に、またその分布について割合を算出した結果を Fig. 2 に

示す。一般家庭及び会議室で捕集した試料を分析した結果、いずれも殆どの成分が最も粒径の小さな後段 (< 0.25 μm) に分布していた。また、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。

D. 結論

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た。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。

E. 参考文献

1. Jaakkola, J. J., Oie, L., Nafstad, P.,

Botten, G., Samuelson, S.O., and Magnus, P. (1999) Interior surface materials in the home and the development of bronchial obstruction in young children in Oslo, Norway. *Am. J. Public Health*, 89, 188-192.

2. Sheldon L, Clayton A, Keever J, Perritt R, Whitaker D. 1994. PTEAM: Monitoring of Phthalates and PAHs in Indoor and Outdoor Air Samples in Riverside California, Vol 2. Sacramento, CA:California Air Resources Board.

3. Rudel, R.A., Brody, J.G., Spengler, J.D., Vallarino, J., Geno, P.W. and Yau, A. (2001) Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples, *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 51, 499-513.

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 Concentrations of phthalate diesters detected in sampling of particulate
(ng/m³)

	Diameter (μm)	DIBP	BBP	DBP	DEHP	DINP	DIDP	DNOP
House	> 2.5	3.53	0.01	11.10	1.48	0.35	0.03	N.D.
	1.0-2.5	3.51	0.01	10.40	3.98	0.45	0.03	N.D.
	0.50-1.0	3.00	N.D.	7.11	1.08	0.37	0.02	N.D.
	0.25-0.5	2.10	N.D.	4.57	2.04	0.68	0.04	N.D.
	<0.25	11.21	0.02	27.19	31.28	1.10	0.10	N.D.
	Total	23.35	0.04	60.37	39.87	2.95	0.21	N.D.
Office	> 2.5	1.28	0.01	4.51	8.40	0.05	N.D.	N.D.
	1.0-2.5	1.49	N.D.	4.32	7.54	0.18	N.D.	N.D.
	0.50-1.0	1.06	N.D.	3.00	6.15	0.17	N.D.	N.D.
	0.25-0.5	0.82	N.D.	1.69	11.28	0.26	0.01	N.D.
	<0.25	4.56	0.10	11.29	37.64	0.83	0.04	N.D.
	Total	9.21	0.11	24.81	71.01	1.48	0.07	N.D.

matters in house and office.

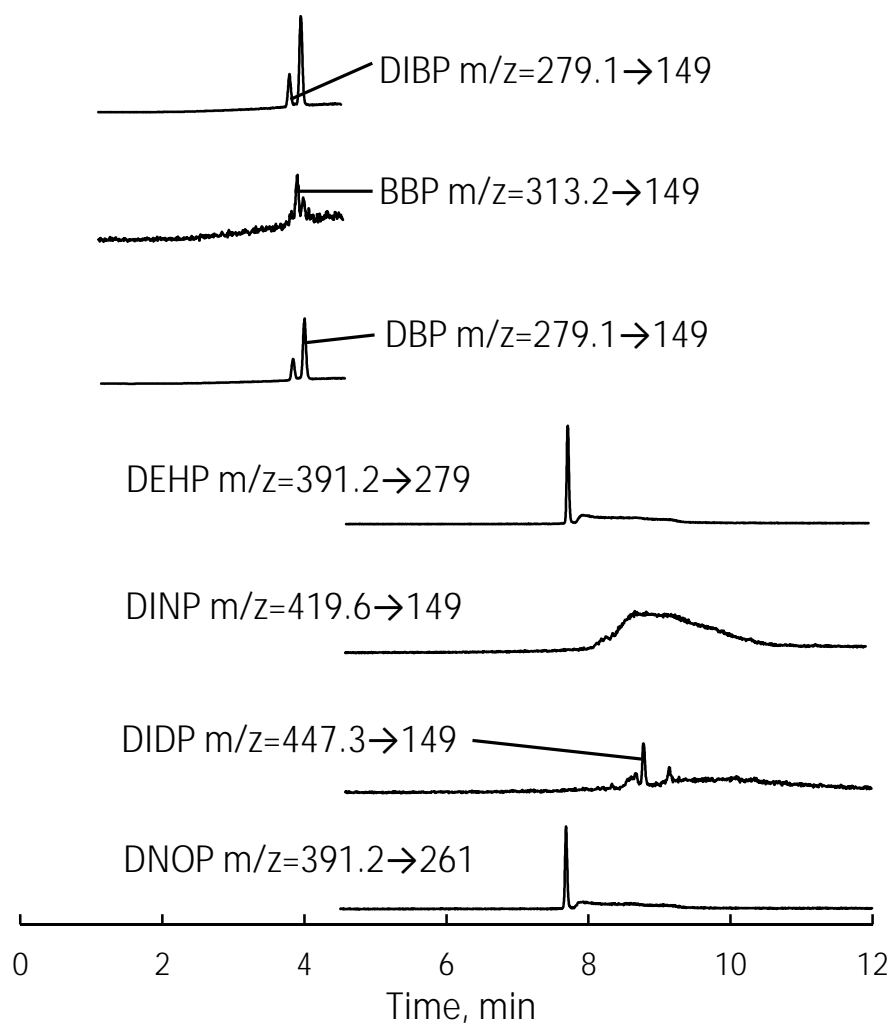


Fig. 1 Chromatograms of phthalic acid esters detected in the sample of particulate matter (<math><0.25\mu\text{m}</math>) collected at house.

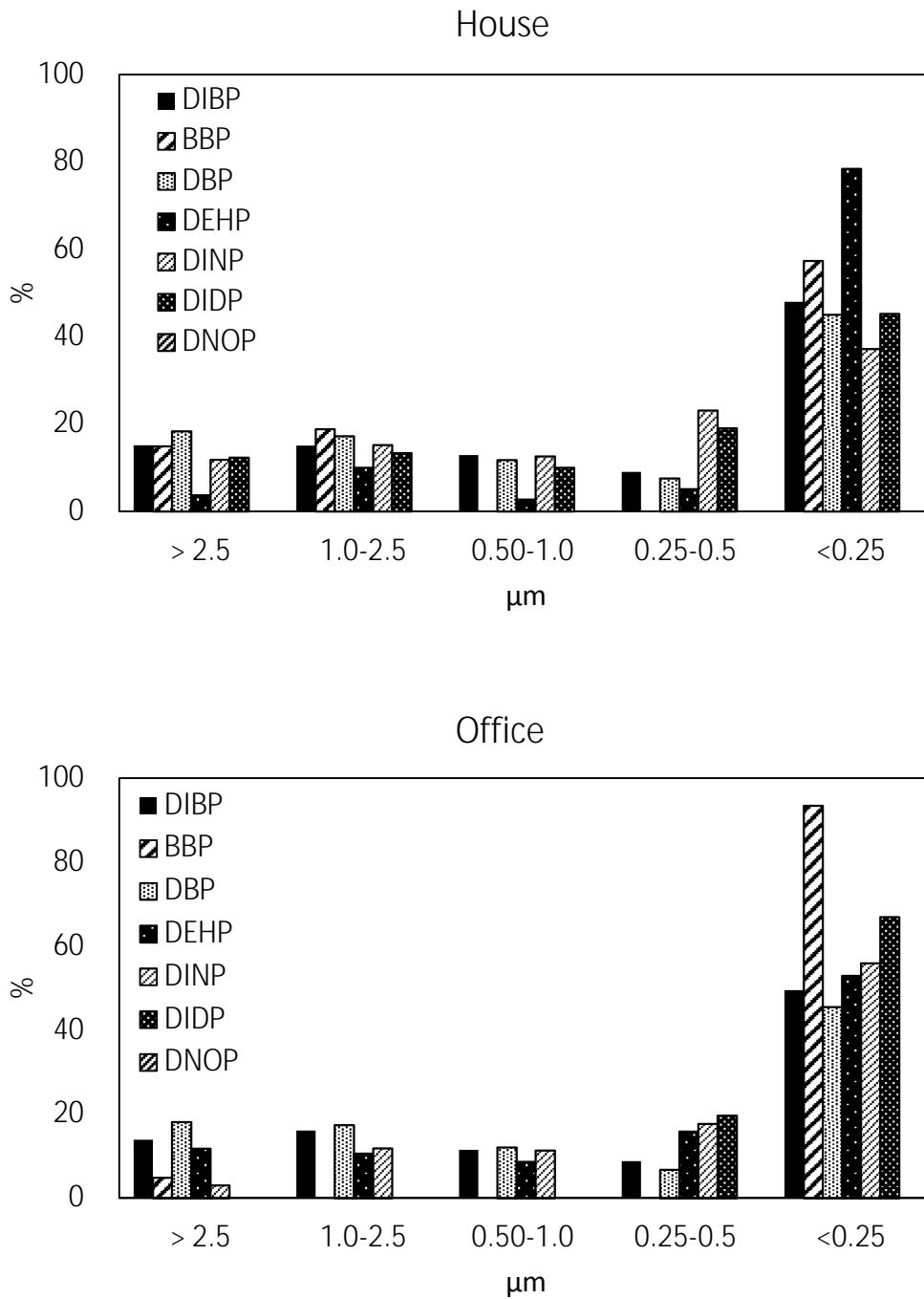


Fig. 2 Distribution of phthalate diesters in particulate matters in house and office.

平成 28 年度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）
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

研究分担者 東 賢一 近畿大学医学部・准教授
研究分担者 内山巖雄 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に基づき抽出した高感受性群 735 名と対照群 1750 名のコホートに対して、2014 年 1 月調査実施時以降の過去 3 年間の住まい方等の状況について、半揮発性有機化合物 (SVOC) に関連する項目も追加して追跡調査を実施した。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。そこで近年、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について、有害性評価と多媒体曝露に関する情報収集を実施した。アンケート結果を解析したところ、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、過去 3 年の調査では、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考えられた。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たが、環境改善等の物理的な改善との関係はみられなかった。対照群で感受性が増悪したものでは、多くの室内環境要因において、室内環境の劣悪状態を自覚しており、ライフイベントの増加が感受性増悪に関係していた。従って、化学物質感受性増加には、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、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。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、DBP と DEHP で MOE が小さく、DINP についても、十分大きな MOE ではなかった。BBP、DNOP、DIDP では MOE が十分に大きいと考えられた。但し、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り、集団単位で各経路別曝露量を調査したものではないことから、今後、集団単位で各経路別曝露量を調査する必要がある。特に、DBP、DEHP、DINP については、詳細な各経路別曝露量を調査する必要がある。

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言い難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7,245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⁾。

本研究では、2012年1月の調査結果に基づき抽出した高感受性群735名と対照群1750名のコホートに対して、2014年1月調査実施時以降の過去3年間の住まい方等の状況について、SVOCに関連する項目も追加して追跡調査を実施した。

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、今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。

B. 研究方法

B1 化学物質に対する感受性変化の要因

B1.1 調査対象

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、今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質問調査を実施した。

B1.2 調査方法

本調査では、前述の高感受性群532名と対照群1,260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2017年1月6日から同1月30日の間に実施した。

B1.3 調査票

2014年1月の調査時に使用した調査票に対して、過去3年間の生活や職業の変化に関する質問項目と、床材や壁材の材質に関する質問項目を追加した。フタル酸エステル類に関する質問は一般の方には回答が困難であるため、床材や壁材の材質でビニール(主としてフタル酸エステル類を可塑剤とする塩化ビニル樹脂を想定)を設定した。

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 評価対象物質

フタル酸エステル類に対する日本と欧州の規制状況は表1の通りである。厚生労働省が室内濃度指針値を策定しているフタル酸エステル類は、フタル酸ジ-2 エチルヘキシル(DEHP)とフタル酸ジ-n-ブチル(DBP)の2物質である。一方、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ているのは、

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) の 6 物質である。従って、これら 6 物質が国内で使用されているフタル酸エステル類であり、本調査の評価対象物質とした。なお、欧州連合ではフタル酸ジ-イソブチル (DIBP) が RoHS で規制されているが、食品衛生法の規制物質ではないため評価対象外とした。

表 1 日本と欧州における規制状況

所管	基準値設定	対象物質
厚生労働省	室内濃度指針値	フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP) フタル酸ジ-n-ブチル (DBP)
内閣府 食品安全委員会	食品衛生法による器具及び容器包装の規格基準	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)
欧州連合	RoHS (電子電気機器での有害物質の使用制限)	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-イソブチル (DIBP)

B2.2 調査方法

有害性評価に関する情報は、内閣府食品安全委員会の評価文書を参考とした。多媒体曝露に関する情報は、内閣府食品安全委員会の報告書に記載があることから、この情報を参考とした。その他、多媒体曝露に関する近年の調査報告について、Pubmed による文献検索を行った。

(倫理面での配慮)

高感受性集団の質問調査は、財団法人レイ・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 化学物質に対する感受性変化の要因

C1.1 回答者の基本属性

調査の結果、高感受性群 269 名 (回答率 50.6%)、対照群 640 名 (50.8%) から回答を得た。全体での回答率は 50.7%であった。

回答者の平均年齢は高感受性群 60.6 歳 (26 ~ 84 歳)、対照群 59.6 歳 (25 ~ 86 歳)、男性の比率は高感受性群 34.2%、対照群 38.3%であった。

C1.2 化学物質感受性の経年変化とその要因

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。高感受性群と対照群について、この 3 年間の感受性変化を評価するにあたり、この高感受性クライテリアを満たしているかどうかで判断した。

高感受性群で、今回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。

909 名の回答者における 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を図 1 - 1 に示す。2013 年 1 月および 2014 年 1 月実施調査の無回答者を除いてみる

と、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%と減少していた。

過去5年間および3年間における感受性変化を図1 - 2に示す。高感受性群のうち、この5年間で感受性の改善がみられたものは67.7%、対照群のうち、この5年間で感受性の増悪がみられたものは6.7%であった。この3年間ではそれぞれ53.7%と8.3%であった。いずれにおいても、高感受性群の半数以上において改善がみられた。

この3年間の生活や住居における改善や変化と化学物質感受性変化との関係を表1 - 1から表1 - 3に示す。高感受性群で適度な運動を心掛けていたものでは感受性の改善がみられた。一方、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た。対照群で感受性が増悪したものでは、部屋のカビの除去、家具やカーテンの新規購入、住まいの転居で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がみられなかった。

過去1ヶ月の自宅の室内環境で、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(表1 - 7)。

C1.3 心理面との関係

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、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)、APQ(自律神経系の知覚・認知)、TAS(忘我性、没入性)、TMAS/MCSDS(不安と社会的望ましさ)、TAS20(失感情症)、NAS(否定的感情)、RTE(過去1年間の生活上の出来事)のスケールで評価を行い、TAS20は、DIF(感情同定困難)、DDF(感情伝達困難)、EOT(外向性思考)の3つに細分化した評価も行った。

高感受性群で感受性が改善したものでは、CHS、CSS-SHR、SSASといった化学物質や臭

いに対する感受性が低下し、身体感覚が向上した。APQが有意に低下しており、自律神経系の知覚や認知でも改善がみられた。TAS、TMAS、TAS20、NASでも改善がみられており、不安等の感情面での改善もみられた。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た。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。

C2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

C2.1 有害性評価

厚生労働省は、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てきた。これらの指針値は、いずれも齧歯類の経口曝露による実験結果をもとに吸入換算して導出されており、DBPの耐容一日摂取量(TDI)が $66 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (ラット出生児の生殖器の構造異常等の発生毒性¹⁰⁾)、DEHPのTDIが $37 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (マウス胎児の形質異常や胚致死等の発生毒性、ラット精巢の病理組織学的変化^{11),12)})と判断されていた。

食品安全委員会は、その後の知見をレビューし、DBPに関しては、ラットの生殖発生毒性試験における出生児の精母細胞の形成遅延および乳腺の組織変性から最小毒性量(LOAEL)を $2.5\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし¹³⁾、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¹⁴⁾。DEHPに関しては、ラットの生殖発生毒性における出生児における生殖器官の重量減少等から無毒性量(NOAEL)を $3\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし¹⁵⁾、不確実係数100を適用してTDIを $30 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している¹⁶⁾。

また食品安全委員会は、その他のフタル酸エステル類に関する有害性評価を実施している。BBPに関しては、ラットの生殖発生毒性試験における出生児の低体重からNOAELを $20\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし¹⁷⁾、不確実係数100を適用してTDIを $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している¹⁸⁾。DINPに関しては、ラットの慢性毒性試験における肝臓と腎臓への影響からNOAELを $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし¹⁹⁾、不確実係数100を適用してTDIを $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している²⁰⁾。DIDPに関しては、イヌの垂急性毒性試験にお

ける肝細胞への影響から NOAEL を 15mg/kg/day とし^{21),22)}、不確実係数 100 を適用して TDI を 150 μ g/kg/day と導出している²³⁾。DNOP に関しては、マウスの慢性毒性実験における肝細胞への影響から LOAEL を 113mg/kg/day とし²⁴⁾、不確実係数 300 を適用して TDI を 370 μ g/kg/day と導出している²⁵⁾。

C2.2 多媒体曝露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諸外国における多媒体曝露の調査結果を以下に示す。

表 2 - 1 は、デンマークに居住する 3 歳から 6 歳の 431 名の小児の調査結果をもとに、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジ-n-ブチル (DnBP)、フタル酸ジ-イソブチル (DiBP)、フタル酸ブチルベンジル (BBP)、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHP) における曝露経路別の週あたり平均摂取量推算値をまとめたものである。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。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い。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。

市場で使用されたフタル酸エステル類は、やがて廃棄物となり、大気や水系や土壌などの環境中に流入する。そして、そこで生育する農作物や海産物を經由して、再びヒトがフタル酸エステル類を経口摂取する。従って、飲食物からの摂取も重要な曝露経路となる。表 2 - 2 は、カナダの一般住民を対象に推算された DEHP の年齢層別一日摂取量をまとめたものである。いずれの年齢層においても、食品からの摂取割合が最も高いが、室内空気からの摂取割合も約 1 割前後を占めている。

表 2 - 3 から表 2 - 5 に日本における各フタル酸エステル類の推計摂取量の例を示す。DBP では、総曝露量が約 5 μ g/kg/day となっており、TDI (5 μ g/kg/day) に対する曝露マージン (MOE) はかなり小さく、TDI を超えている集団が多くの割合で存在する可能性がある。また、表 2 - 1 にあるように、DBP ではガス状

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ことから、これらの曝露量を加えるとさらに総曝露量は増大すると考えられる。従って、DBP の健康リスクはハイレベルにある可能性があることから、今後の詳細な各経路別曝露量を調査する必要がある。

DEHP では、総曝露量が成人の 95 パーセントイルで約 12 μ g/kg/day、小児の 95 パーセントイルで約 18 μ g/kg/day となっており、TDI (30 μ g/kg/day) に対する MOE は小さい。DEHP についても、今後の詳細な経路別曝露量を調査する必要がある。

BBP では、総曝露量の最大推算値が 3.25 μ g/kg/day となっており、TDI (200 μ g/kg/day) に対する MOE は大きい (MOE 約 62)。

DINP では、総曝露量の最大推算値が 15 μ g/kg/day となっており、TDI (150 μ g/kg/day) に対する MOE は十分大きくないこと (MOE 約 10) から、今後の詳細な経路別曝露量を調査する必要がある。

DNOP では、総曝露量の最大推算値が約 0.05 μ g/kg/day となっており、TDI (370 μ g/kg/day) に対する MOE は十分に大きい (MOE 約 7400)。

DIDP では、曝露量に関する情報がみあたらないが、DIDP の国内生産量・輸入量は DEHP より少ないことから、DIDP ばく露量は DEHP ばく露量を上回るとは考えにくいとされている²³⁾。

D. 考察

D1 化学物質に対する感受性変化及びその要因

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、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、住居内に持ち込むものに関係している可能性が考えられた。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。

化学物質感受性の改善では、本研究者らによるこれまでの調査結果と同様に、適度な運動が感受性改善に関係していたが、環境改善等の物理

的な改善との関係はみられなかった。対照群で感受性が増悪したものでは、多くの室内環境要因において、室内環境の劣悪状態を自覚しており、ライフイベントの増加が感受性増悪に関係していた。

これらのことより、化学物質感受性増加には、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、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。

D2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

DBP では、総曝露量の推計値約 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ に対する TDI は 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であり、曝露マージン (MOE) はかなり小さく、TDI を超えている集団が多く割合で存在する可能性がある。さらに、DBP で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ことから、DBP の健康リスクはハイレベルにある可能性があると考えられる。DEHP では、総曝露量の推計値が成人で約 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 、小児で約 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ となっており、TDI の 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ に対する MOE は小さい。DINP では、総曝露量の推計値約 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ に対する TDI は 150 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ であり、MOE は十分大きくない。BBP、DNOP、DIDP では MOE が十分に大きいと考えられた。但し、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り、集団単位で各経路別曝露量を調査したものではない。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、DBP、DEHP、DINP については、詳細な各経路別曝露量を調査する必要がある。

E. 総括

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、過去 3 年の調査では、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考えられた。

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たが、環境改善等の物理

的な改善との関係はみられなかった。対照群で感受性が増悪したものでは、多くの室内環境要因において、室内環境の劣悪状態を自覚しており、ライフイベントの増加が感受性増悪に関係していた。従って、化学物質感受性増加には、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、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では、DBP と DEHP で MOE が小さく、DINP についても、十分大きな MOE ではなかった。BBP、DNOP、DIDP では MOE が十分に大きいと考えられた。但し、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り、集団単位で各経路別曝露量を調査したものではないことから、今後、集団単位で各経路別曝露量を調査する必要がある。特に、DBP、DEHP、DINP については、詳細な各経路別曝露量を調査する必要がある。

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) Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE. Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. *Environ Health Perspect* 105:102–107, 1997.
 - 11) Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 88:255–269, 1987.
 - 12) Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. *Food Chem Toxicol* 35:225–239, 1997.
 - 13) Lee KY, Shibutani M, Takagi H, Kato N, Takigami S, Uneyama C, Hirose M. Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. *Toxicology* 203(1-3):221–238, 2004.
 - 14) 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.
 - 15) Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Metzdorff SB, Hass U. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. *Reprod Toxicol* 30:313–321, 2010.
 - 16) 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.
 - 17) Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H. Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol* 14:513–532, 2000.
 - 18) 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.
 - 19) Lington AW, Bird MG, Plutnick RT, Stubblefield WA, Scala RA. Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl Toxicol* 36:79–89, 1997.
 - 20) 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.
 - 21) Hazleton Laboratories. 13-week dietary administration – dogs plasticizer (DIDP) submitted to WR Grace and Company, 1968. As cited in CERHR, 2003.
 - 22) CERHR. (Centre for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of diisodecyl phthalate (DIDP). Research Triangle Park, National Toxicology Program, US Department of

Health and Human Services. NIH Publication No. 03-4485, 2003.

- 23) 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.
- 24) Wood C.E., M.P. Jokinen, C.L. Johnson, G. R. Olson, S. Hester, M. George, A.N. Chorley, G. Carswell, J.H. Carter, C. R. Wood, V. S. Bhat, J.C. Corton, A.B. DeAngelo. Comparative Time Course Profiles of Phthalate Stereoisomers in Mice. *Toxicol Sci* 139:21–34, 2014.
- 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) 東 賢一. ダスト中の汚染物質による公衆衛生上の問題. *空気清浄* 52:164–169, 2014.
- 27)

F. 研究発表

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*, in press, 2017.
- 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.

学会発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む) 予定なし

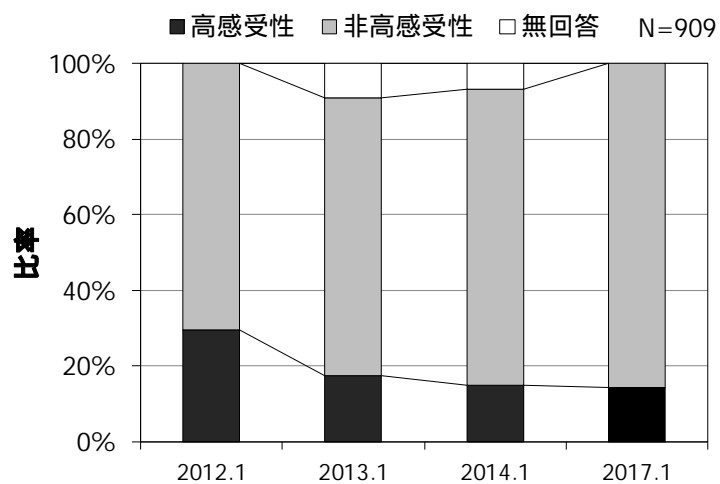


図 1 - 1 QEE SI 感受性の推移

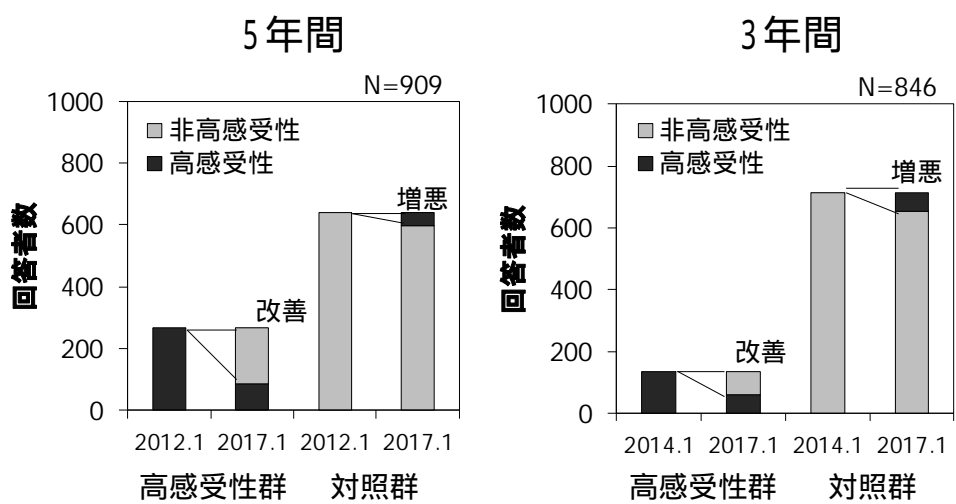


図 1 - 2 過去 5 年間の QEE SI 感受性の変化

表1 - 1 3年間の健康状態の変化に関する治療や生活改善、変化等

	オッズ比 (95%信頼区間)	
	高感受性群 (感受性改善) (n = 134)	対照群 (感受性増悪) (n = 712)
1. 医療機関での診療	2.03 (0.99-4.12)	1.12 (0.65-1.95)
2. 医薬品の服用	1.78 (0.78-4.08)	1.04 (0.50-2.19)
3. 病気になった	1.18 (0.46-3.02)	2.00 (0.93-4.28)
4. 心理カウンセリングを受けた	0.86 (0.05-14.0)	17.4 (2.85-106.5)
5. サプリメント (栄養補助食品、健康補助食品) の服用	0.84 (0.30-2.40)	1.33 (0.63-2.80)
6. 適度な運動を心掛けた	3.25 (1.12-9.49)*	-
7. 運動不足	-	1.48 (0.76-2.90)
8. 規則正しい生活 (食事、睡眠など) を心掛けた	1.33 (0.56-3.12)	-
9. 不規則な生活 (食事、睡眠など) を送った	-	2.43 (0.89-6.62)
10. 臭いや刺激の強いものを避けるようにした	0.42 (0.04-4.78)	-
11. 臭いや刺激の強いものにふれる機会があった	-	5.69 (1.02-31.8)*
12. 部屋の掃除を心掛けた	0.63 (0.14-2.93)	-
13. 部屋の掃除の頻度が減った	-	2.33 (0.86-6.32)
14. 生活習慣の変化	0.28 (0.03-2.73)	0.69 (0.09-5.27)
15. 生活環境の変化	0.86 (0.17-4.40)	4.95 (1.68-14.6)**
16. 仕事や職場の変化	0.27 (0.05-1.37)	0.92 (0.12-7.21)
17. 特に理由はない	0.76 (0.34-1.69)	0.87 (0.48-1.59)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, 性別、年齢、喫煙による有意差はないためこれらの要因で調整せず

表1 - 2 主に過ごす部屋で3年以内に行った環境を良くする工夫

	オッズ比 (95%信頼区間)	
	高感受性群 (感受性改善) (n = 134)	対照群 (感受性増悪) (n = 712)
1. 換気装置 (換気システムや換気扇) の新設、増設、交換	2.24 (0.42-12.0)	1.25 (0.48-3.28)
2. 窓や扉の開放など、換気を心掛けるようにした	1.38 (0.69-2.75)	0.91 (0.54-1.56)
3. 掃除をこまめにするようにした	0.80 (0.39-1.63)	0.71 (0.38-1.34)
4. 除湿器を使用するなど、部屋がじめじめしないようにした	0.56 (0.20-1.57)	0.97 (0.45-2.11)
5. 部屋のカビを除去した	0.55 (0.15-2.04)	3.09 (1.10-8.60)*
6. 部屋の改装やリフォームをした	0.73 (0.25-2.13)	0.74 (0.22-2.47)
7. 家を増改築した	-	-
8. 家を引っ越した	0.63 (0.14-2.93)	3.46 (1.23-9.75)*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表 1 - 3 主に過ごす部屋で 3 年以内に新しく交換したもの

	オッズ比 (95%信頼区間)	
	高感受性群 (感受性改善) (n = 134)	対照群 (感受性増悪) (n = 712)
1. 畳	0.55 (0.15-2.04)	1.35 (0.51-3.55)
2. 木材フローリング	1.43 (0.44-4.61)	1.78 (0.76-4.13)
3. 壁材	1.08 (0.28-4.22)	1.74 (0.70-4.28)
4. カーペット (じゅうたん)	0.28 (0.09-0.84)*	0.72 (0.81-3.66)
5. 家具 (ベッド、戸棚類、机、テーブル、タンス、 椅子類など)	0.50 (0.11-2.16)	3.38 (1.47-7.77)**
6. カーテン	0.96 (0.35-2.67)	2.12 (1.08-4.20)*
7. 床下のシロアリ駆除	2.65 (0.27-26.2)	1.70 (0.49-5.88)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表 1 - 4 現在の住まいの部屋の床材

	オッズ比 (95%信頼区間)	
	高感受性群 (感受性改善) (n = 134)	対照群 (感受性増悪) (n = 712)
居間		
合板フローリング	1.46 (0.73-2.92)	0.94 (0.54-1.63)
無垢材フローリング	0.49 (0.20-1.23)	1.91 (0.97-3.76)
畳	1.68 (0.58-4.85)	0.82 (0.38-1.78)
カーペット	1.04 (0.48-2.23)	0.90 (0.45-1.77)
ビニール	0.56 (0.09-3.48)	0.65 (0.08-4.93)
寝室		
合板フローリング	1.16 (0.57-2.34)	0.78 (0.45-1.37)
無垢材フローリング	0.44 (0.14-1.39)	1.14 (0.47-2.76)
畳	1.78 (0.88-3.60)	1.70 (0.99-2.90)
カーペット	0.75 (0.31-1.85)	1.17 (0.61-2.23)
ビニール	-	-

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表 1 - 5 現在の住まいの部屋の壁材

	オッズ比 (95%信頼区間)	
	高感受性群 (感受性改善) (n = 134)	対照群 (感受性増悪) (n = 712)
居間		
合板木材	0.63 (0.27-1.47)	0.96 (0.51-1.83)
無垢材	1.30 (0.21-8.07)	0.36 (0.05-2.67)
ビニルクロス	0.70 (0.34-1.46)	1.20 (0.69-2.10)
塗り壁 (土壁含む)	2.28 (0.76-6.88)	0.77 (0.32-1.84)
紙・布クロス	1.19 (0.58-2.43)	1.04 (0.60-1.82)
寝室		
合板木材	0.45 (0.18-1.11)	1.14 (0.60-2.17)
無垢材	3.59 (0.39-33.0)	1.06 (0.24-4.62)
ビニルクロス	0.82 (0.37-1.82)	0.80 (0.43-1.49)
塗り壁 (土壁含む)	1.86 (0.79-4.39)	1.38 (0.74-2.60)
紙・布クロス	0.85 (0.42-1.73)	0.98 (0.56-1.71)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表 1 - 6 空気清浄機の使用

	オッズ比 (95%信頼区間)	
	高感受性群 (感受性改善) (n = 134)	対照群 (感受性増悪) (n = 712)
居間又は寝室で現在使用中	1.43 (0.70-2.95)	0.62 (0.36-1.05)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表1 - 7 過去1ヶ月の自宅の室内環境

	オッズ比 (95%信頼区間)	
	高感受性群 (感受性改善) (n = 134)	対照群 (感受性増悪) (n = 712)
1. 空気が流れる速すぎる	0.75 (0.45-1.25)	1.96 (1.33-2.88)**
2. 空気が不足、空気がよどむ	1.09 (0.63-1.88)	2.21 (1.60-3.04)**
3. 暑すぎる	0.68 (0.39-1.21)	1.87 (1.34-2.62)**
4. 室温の変化	0.75 (0.53-1.08)	1.48 (1.16-1.88)**
5. 寒すぎる	0.82 (0.60-1.11)	1.43 (1.13-1.82)**
6. じめじめする	1.04 (0.67-1.61)	1.77 (1.24-2.51)**
7. 乾きすぎる	0.73 (0.47-1.16)	1.64 (1.27-2.12)**
8. 静電気の刺激をよく感じる	0.74 (0.43-1.25)	2.00 (1.41-2.83)**
9. 騒音	0.97 (0.63-1.49)	1.66 (1.26-2.17)**
10. エアコンの風が直接あたる	0.92 (0.56-1.49)	1.60 (1.18-2.17)**
11. エアコンの不快感においがする	0.33 (0.12-0.89)*	2.56 (1.57-4.16)**
12. カビのにおい	0.67 (0.37-1.21)	3.49 (2.13-5.69)**
13. ほこりや汚れ	0.51 (0.59-1.31)	1.67 (1.26-2.21)**
14. たばこの煙のにおい	1.15 (0.77-1.72)	1.32 (0.98-1.78)
15. 不快な薬品臭	0.30 (0.10-0.89)*	3.01 (1.85-4.90)**
16. その他不快臭(体臭・食品・香水)	0.49 (0.25-0.95)*	2.14 (1.43-3.19)**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表1 - 8 5年間の感受性変化と主症状や心理面での影響

	高感受性群			対照群		
	変化なし* (n = 87)	感受性改善* (n = 182)	p値**	変化なし* (n = 597)	感受性増悪* (n = 43)	p値**
CHS	22.3 (8.1)	17.3 (9.3)	<0.001	12.5 (9.5)	18.7 (9.3)	<0.001
CSS-SHR	34.9 (8.7)	31.4 (7.8)	<0.001	29.9 (7.9)	30.5 (8.5)	0.621
SSAS	35.3 (5.5)	32.5 (5.7)	<0.001	29.3 (6.4)	32.6 (6.8)	0.001
APQ	123.8 (53.2)	95.0 (50.9)	<0.001	68.8 (43.0)	124.7 (47.0)	<0.001
TAS	11.6 (9.6)	8.7 (8.2)	0.016	7.2 (7.5)	11.7 (9.0)	0.003
MCSDS	16.3 (4.2)	17.0 (4.8)	0.288	18.0 (4.8)	17.0 (4.1)	0.224
TMAS	10.9 (4.5)	9.2 (4.3)	0.003	7.5 (4.0)	10.3 (4.1)	<0.001
TAS20	52.2 (8.8)	50.0 (8.0)	0.042	47.8 (7.9)	52.8 (10.5)	0.003
TAS20-DIF	15.9 (5.3)	13.3 (5.3)	<0.001	11.6 (5.0)	15.5 (6.1)	<0.001
TAS20-DDF	13.5 (3.0)	13.2 (3.1)	0.371	12.5 (3.2)	14.1 (3.8)	0.002
TAS20-EOT	22.8 (3.3)	23.6 (2.9)	0.043	23.7 (3.0)	23.2 (3.1)	0.346
NAS	36.4 (11.4)	31.4 (11.4)	<0.001	26.9 (9.3)	35.6 (12.8)	<0.001
RTE	3.2 (5.5)	2.2 (3.0)	0.124	1.5 (3.3)	3.3 (4.4)	0.012

* 数値はスコアの平均値、()内は標準偏差、** t 検定

表 2 - 1 室内における曝露経路別の週あたりの平均摂取量の比率 (文献²⁶⁾より引用)

	DEP	DnBP	DiBP	BBP	DEHP
沸点 ()	295	340	320	370	384
25 の蒸気圧 (mm Hg)	2.10×10^{-3}	2.01×10^{-5}	4.76×10^{-5}	8.25×10^{-6}	1.42×10^{-7}
ダストの経口摂取 (%)	0.6	6.0	3.2	75.6	93.5
吸入曝露 (%)	13.2	10.0	9.8	6.5	5.4
ガス状物質の経皮曝露 (%)	86.0	83.6	86.8	16.7	0.9
ダストの経皮曝露 (%)	0.01	0.08	0.04	0.5	0.09

表 2 - 2 曝露経路別の DEHP の一日摂取量 (文献²⁶⁾より引用)

	0-6 ヶ月	6 ヶ月-4 歳	5-11 歳	12-19 歳	20-70 歳
外気	0.00003-0.0003	0.00003-0.0003	0.00004-0.0004	0.00003-0.0003	0.00003-0.0003
室内空気	0.86	0.99	1.2	0.95	0.85
飲料水	0.13-0.38	0.06-0.18	0.03-0.10	0.02-0.07	0.02-0.06
食品	7.9	18	13	7.2	4.9
土壌	0.000064	0.000042	0.000014	0.000004	0.000003
全摂取量	8.9-9.1	19	14	8.2	5.8

単位: $\mu\text{g}/1 \text{ 日} \cdot \text{体重 kg}$

表 2 - 3 日本における DBP の推計摂取量の例 (文献¹⁴⁾をもとに作成)

	神野 (2010)			製品評価技術基板機構 (2005)		
	媒体中濃度	経路別曝露量	総曝露量	媒体中濃度	経路別曝露量	総曝露量
食品	0.029 $\mu\text{g/g}$	4.0	4.6 $\mu\text{g/kg/day}$	0.029 $\mu\text{g/g}$	4.0	5.0 $\mu\text{g/kg/day}$
飲料水	70 $\mu\text{g/L}$	$\mu\text{g/kg/day}$		70 $\mu\text{g/L}$	$\mu\text{g/kg/day}$	
室内空気	1.4 $\mu\text{g/m}^3$	0.48 $\mu\text{g/kg/day}$		2.4 $\mu\text{g/m}^3$	0.96 $\mu\text{g/kg/day}$	
ハウスダスト (経口)	0.1 $\mu\text{g/mg}$	0.1 $\mu\text{g/kg/day}$		-	-	

表 2 - 4 日本における DEHP の推計摂取量の例 (文献¹⁶⁾をもとに作成)

	神野 (2010)	高木 (2009)	
	成人 95 $^{\circ}$ -セタイル	小児 50 $^{\circ}$ -セタイル	小児 95 $^{\circ}$ -セタイル
ハウスダスト (経口)	5.3	2.5	8.7
室内空気	0.24	<u>0.6</u>	<u>1.3</u>
飲食物	6.9	<u>8.8</u>	<u>7.9</u>

合計	12	<u>11.8</u>	<u>17.9</u>
----	----	-------------	-------------

下線は文献からの推定値、単位：μg/kg/day

表 2 - 5 日本における BBP の推計最大摂取量の例（文献¹⁸⁾をもとに作成）

	媒体中濃度	経路別曝露量	総曝露量（最大推算値）
空気	0.17 μg/m ³	3.4 μg/人/day	3.25 μg/kg/day
飲料水	50 μg/L	100 μg/人/day	
食品	0.0271 μg/g	54.2 μg/人/day	
ハウスダスト（経口）	431,000 μg/kg	21.55 μg/人/day	

表 2 - 6 日本における DINP の推計最大摂取量の例（文献²⁰⁾をもとに作成）

	媒体中濃度	経路別曝露量	総曝露量（最大推算値）
空気	0.192 μg/m ³	3.84 μg/人/day	15 μg/kg/day
飲料水	5 μg/L	10 μg/人/day	
食品	0.024 μg/g	48 μg/人/day	
ハウスダスト（経口）	15,500,000 μg/kg	775 μg/人/day	

表 2 - 7 日本における DNOP の推計最大摂取量の例（文献²⁵⁾をもとに作成）

	平均曝露量（μg/kg/day）	最大曝露量（μg/kg/day）
一般環境大気	0.0036	0.0036
公共用水域・淡水	0.0004	0.004
食品	0.04	0.04
総曝露量	0.044	0.0476

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

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

研究分担者 加藤貴彦 熊本大学大学院生命科学研究部 公衆衛生学 教授
研究分担者 東 賢一 近畿大学医学部 環境医学・行動科学教室 准教授
研究分担者 内山巖雄 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
研究協力者 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
研究協力者 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

研究要旨

空気質に起因する健康障害としてシックハウス症候群があるが、類似した疾患概念として化学物質過敏症がある。化学物質過敏症の原因解明と治療につながる手がかりを得るために、2つの観点から宿主感受性要因について検討した。

1. MCS に関するメタボローム解析

財団法人ルイ・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。その結果、症例群のアミノ酸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、症例群においてアセチルカルニチンの有意な減少が認められた。

2. 化学物質過敏性集団のパーソナリティー要因の検討

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)を用いて、“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。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。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)」二つに分かれて評価できるとされる。本研究の結果では、「気質」は直接 CSP に影響しなかったが、「性格」は有意に CSP に影響していた。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。CSPは生まれつき持っているその人の気質というより、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。

A. 研究目的

身近に存在する化学物質の種類増加やオフィス・住宅の建材の変化・気密性の増加などによって種々な症状を訴える人が増加している。空気質に起因する健康障害としてシックハウス症候群があるが、類似した疾患概念として化学物質過敏症がある。化学物質過敏症の概念のスタートは、1987年、化学物質に曝露される機会の多い労働者を診察していたカレンが、過去に大量の化学物質に一度に曝露された後、または長期間慢性的に化学物質の曝露を受けた後、非常に微量の化学物質に再接触した際に見られる不快な臨床症状を、MCS (Multiple chemical sensitivity, 多種化学物質過敏状態) と提唱したことによる [1]。わが国では、固有の名称として「化学物質過敏症」と呼ぶことが多いが、カレンの提唱した概念と同一であるとは必ずしも言えず、「シックハウス症候群は化学物質過敏症の一つの病態」、「化学物質過敏症はシックハウス症候群の重症化した病態」などの説明がなされている。しかし、住環境とは無関係に化学物質過敏症のような健康障害が一定数存在することは事実であり、患者と向き合う臨床現場では、患者からも医師からも、その客観的診断方法の確立、治療法の開発、病態の解明が望まれている。

Multiple Chemical Sensitivity (MCS) のスクリーニングには、Millerらによって開発された調査票 Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) が広く使われている [2]。我々は化学物質への曝露に対し感受性の高い人々をQEESI調査票に基づき“化学物質過敏性集団” (Chemical Sensitive Population: 以下CSPと略) と定義し (Figure 1), その遺伝的感受性要因について検討してきた。

本年度、我々は、化学物質過敏症のような未知の病態が推定される疾患概念に対し、1) 最近の研究技術の一つである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、2) MCSを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し、治療につながる病態解明と宿主感受性要因の糸口をつかもうと研究を実施した。

B. 研究方法

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 (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名であり、年齢は46歳～62歳の範囲である (Table 1)。化学物質過敏症の診断は、化学物質過敏症を専門とする医師が、診察と質問票のスコアを参考に診断し、一般的検査で明らかな合併症を有したり、精神疾患が疑われる人は除外している。対照群は、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名である。今回の症例群はすべて食後採血であり、対照群は5名が食前採血、4名が食後採血であった。薬剤の服用歴については、症例群のうち1名が抗うつ薬と精神安定剤を常用し、対照群では1名が精神安定剤を常用していた。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、得られた血漿は測定まで -80°C に保存した。採取された検体は、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。両群のあいだに、末梢血液一般検査値、一般生化学検査値に関し、症例群と対照群のあいだに統計学的に有意な差は認められなかった (Table 2)。メタボロミクス解析については、ヒューマン・メタボローム・テクノロジー株式会社 (以下、HMT) に分析を依頼した。分析は同時解析で、症例と対照はランダムに測定した。

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

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、パーソナリティー調査票、労働者疲労度蓄積度・環境曝露調査票を配布した。回収551人名、解析対象数431人であった。解析方法としては、AMOSで共分散構

造分析を行った。

Millerらが開発したオリジナルのQEESIは、“Chemical Exposure (化学物質曝露による反応)”, “Other exposure (その他の化学物質曝露による反応)”, “Symptoms (症状)”, “Masking Index(症状の偽装)”, “Impact of Sensitivities(日常生活の障害の程度)”の5項目であり, Impact of Sensitivitiesを除き各10問から成っている。調査結果は4項目の10問それぞれについて0から10段階で回答を依頼し, 各項目の合計を0から100のスコアとして算出した。

パーソナリティーについては、現在の2大研究手法の一つであるCloningerによって1993年に開発された自記式質問票Temperament and Character Inventory (TCI)を用いた。Cloninger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)」二つに分かれて評価できるとされる[3]。そして、気質の要素として「新奇性探求」「損害回避」「報酬依存」「固執」の4つを、性格の要素として「自己志向」「協調」「自己超越」の3つを抽出している(Figure 2)。我々は、妥当性の評価された日本語版TCIを用いてパーソナリティーを評価した。

(倫理面への配慮)

本研究では、調査票による調査に加え、調査協力を得た対象者からはゲノムDNAも収集している。従って、本研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従うことを表明し、平成23年5月11日(受付番号168)に熊本大学生命科学研究部倫理委員会において承認されている。また、財団法人ルイ・パストゥール医学研究センターの倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

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 検体の血漿検体について、“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) を用いてメタボローム解析を行った。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) がある物質が得られ、そのなかで183 物質が検出限界以上であった。得られた代謝産物に関し, HMT によって開発されたSample Stat ver 3.14 を用いて解析を行った。

主成分分析の結果、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 (Figure 3)。そして、個別の詳細な解析の結果 (Table 3)、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た。また、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た。

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 (Figure 4)。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。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

今回初めて、メタボローム解析を化学物質過敏症と診断されたケース群の分析に用いた。メタボロームは代謝の実態および細胞、

組織・器官・個体種の各階層でそれぞれ微妙に異なる代謝経路の多様性の総体をバイオインフォマティクス的手法をもとに研究する方法論である。生体内にはDNAやタンパク質のほかに、糖、有機酸、アミノ酸など多くの低分子が存在し、その種類は数千種に及ぶ。これらの物質の多くは、酵素などの代謝活動によって作り出された代謝物質である。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。今回の解析では、症例群9名と対照群9名という少数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。

近年、中鎖脂肪酸はココナッツやパームフルーツなどヤシ科植物の種子の核の部分に含まれる天然成分として注目されており、長鎖脂肪酸よりも消化吸収が早く、肝臓で分解されやすく、エネルギーとなりやすい特徴がある。従って脂肪酸のなかで最も脂肪になりにくく、健康に望ましい脂肪酸だといわれている [4]。また中鎖脂肪酸は、長鎖脂肪酸と異なりカルニチンと結合しなくてもミトコンドリア内に輸送される。その後、脂肪酸はβ酸化によってアセチルCoA となり、クエン酸回路を通じてATP（エネルギー）が生成される。症例群において、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。一つの仮説としては、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。脂肪酸が分解されないと、各臓器に脂肪が蓄積し脂肪変性が生じ、心筋障害や筋力低下などを来すことが報告されており [5]、これらは化学物質過敏症の臨床症状と類似している。これまでに中鎖脂肪酸と化学物質過敏症との関連についての報告はなく、今後、検討を重ねていきたいと考えている。

カルニチンは生体の脂質代謝に関与する

物質であり、アミノ酸から生合成される誘導体である。生体内では、カルニチンの約10%がアセチルカルニチンとして存在している。立体異性体のうち脂質代謝に利用されるのはL-カルニチンのみである。カルニチンはエネルギーを産生するために、アシル脂肪酸を燃焼の場であるミトコンドリア内部に運搬する。その後、カルニチンはカルニチンアセチルトランスフェラーゼによってアセチカルニチンとなり、ミトコンドリア外の細胞質へ輸送される。アセチルカルニチンは、細胞質でカルニチンとアセチル-CoA に分解され、アセチル-CoA は、アセチル-CoA カルボキシラーゼにより脂肪酸に合成される。またアセチルカルニチンは、血液脳関門を通過し脳内に到達し、アセチルコリンの合成、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 [6]。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る。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が報告されている [7]。以上のような報告から、アセチルカルニチンの減少は、化学物質過敏症患者における疲労感、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る。今回の研究結果では、有意差は認められなかったものの、アセチルカルニチンと同様にカルニチンの低値も観察された。化学物質過敏症の類似疾患の一つとして慢性疲労症候群があるが、これまで慢性疲労症候群の患者でカルニチンが欠乏していることや [8]、アシルカルニチンが疲労の程度と相関しているということが報告されている [9]。

今回の研究結果は、サンプル数も少なく、断面調査のため因果関係には踏み込むことはできない。しかしあえて推察すれば、化学物質過敏症ではカルニチン、アセチルカルニチンの減少が生じ、それらの直接的影響や、脂肪酸の利用障害による影響、そして脂肪酸

そのものの毒性による自発活動量の低下や臓器障害が引き起こされている可能性が示唆される。

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。Friedman は、ストレスを受けることによってうけた PTSD の機序が MCS にあてはまる可能性を報告している [10]。Bell らは、女性の MCS 患者とうつ病患者を比較し、MCS 患者において人生早期のストレス（虐待や両親との希薄な人間関係）などが認められたことを報告している [11]。人格傾向や精神疾患傾向を多面的に評価する MMPI-2 (Minnesota Multiphasic Personality Inventory 2) を使用した研究では、MCS 患者では、発症後に心気症が高く、病状の進行とともにヒステリーや抑うつ尺度が高くなると報告されている [12]。一方、わが国においては、熊野らはパーソナリティーの特徴を外向性や神経症性などの一般性の高い次元で評価する EPQ-R、アレキサイノミア評価する TAS-20R、心身症などを評価する SSAS を用いて評価しているが、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 [13]。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、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関する調査は十分ではなく今後の研究課題である。

E. 結論

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。その結果、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、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が認められた。また、化学物質過敏症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。

健康危険情報

なし

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, 櫻田尚樹. 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. 学会発表

1) 環境・人の多様性と健康障害, 加藤貴彦, 第 87 回日本衛生学会学術総会, 2017 年 3 月, 宮崎

知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む) 該当せず

参考文献

- 1) Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: An overview, *Occup Med.* 1987; 2: 655-661.
- 2) Miller CS, Pihoda TJ. The environmental exposure and sensitivity inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health.* 1999; 15: 370-385.
- 3) Cloninger CR¹, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50: 975-990.
- 4) Kasai M, Nosaka N, Maki H, Negishi S, Aoyama T, Nakamura M, Suzuki Y, Tsuji H, Uto H, Okazaki M, Kondo K. Effect of dietary medium- and long-chain triacylglycerols (MLCT) on accumulation of body fat in healthy humans. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2003;

- 12: 151-160.
- 5) Purevsuren J, Hasegawa Y, Fukuda S, Kobayashi H, Mushimoto Y, Yamada K, Takahashi T, Fukao T, Yamaguchi S. Clinical and molecular aspects of Japanese children with medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab.* 2012; 107: 237-240.
 - 6) Ando S, Tadenuma T, Tanaka Y, Fukui F, Kobayashi S, Ohashi Y, Kawabata TJ. Enhancement of learning capacity and cholinergic synaptic function by carnitine in aging rats. *Neurosci Res.* 2001; 66: 266-271.
 - 7) Hudson S, Tabet N. Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group, Acetyl-l-carnitine for dementia, 2003; DOI: 10.1002/14651858.CD003158_
 - 8) Lavergne MR, Cole DC, Kerr K, Marshall LM. Functional impairment in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivity. *Can Fam Physician.* 2010; 56: e57-65.
 - 9) Kuratsune H, Yamaguti K, Takahashi M, Misaki H, Tagawa S, Kitani T. Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis.* 1994; Suppl 1: S62-67.
 - 10) Freedman MJ. Neurobiological sensitization models of post-traumatic stress disorder: their possible relevance to multiple chemical sensitivity Syndrome. *Toxicol Ind Health* 1994; 10: 449-462.
 - 11) Bell IR, Baldwin CM, Russek LG, Schwartz GE, Hardin EE. Early life stress, negative paternal relationships, and chemical intolerance in middle-aged women: support for a neural sensitization model. *I Womens Health* 1998; 7: 1135-1147.
 - 12) Davidoff AL¹, Fogarty L, Keyl PM. Psychiatric inferences from data on psychologic/psychiatric symptoms in multiple chemical sensitivities syndrome. *Aech Environ Health* 2000; 55: 165-165.
 - 13) 室内空気質健康影響研究会, 室内空気質と健康影響, ぎょうせい, p300-317, 2004.

Fig 1 我々が定義した化学物質過敏性集団

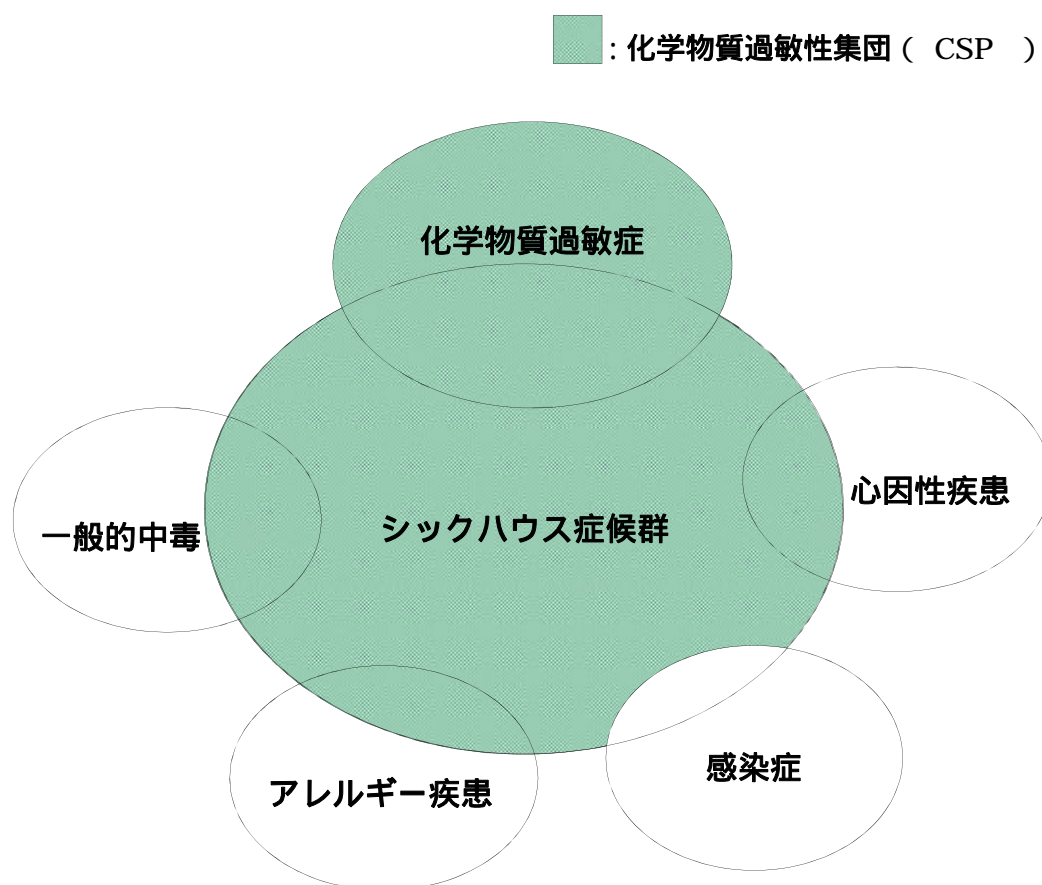


Table 1 症例群と対照群の属性

変数	症例群	対照群
	Mean \pm SD	Mean \pm SD
女性 (割合)	9 (100%)	9 (100%)
年齢 (歳) (範囲)	44.2 \pm 8.8 47-62	41.1 \pm 9.1 46-62
身長 (cm)	158.8 \pm 8.0	157.3 \pm 4.4
体重 (kg)	51.9 \pm 8.3	52.8 \pm 4.1
Body Mass Index (体重(kg) / 身長(m) ²)	20.5 \pm 2.1	21.3 \pm 1.0

Value is mean \pm SD. A *P*-value of 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was carried out using the Statistical Package SPSS Version 21.

Table 2 症例群と対照群の血液・生化学検査の結果

変数	症例群	対照群
	Mean ± SD	Mean ± SD
白血球数 (x10 ² /μl)	51.1 ± 20.0	49.0 ± 11.3
赤血球数 (x10 ⁴ /μl)	441.7 ± 22.6	451.9 ± 35.7
ヘモグロビン量 (g/dl)	13.1 ± 0.6	13.5 ± 1.4
血小板数 (x10 ⁴ /μl)	24.6 ± 6.3	28.2 ± 6.0
総蛋白(g/dL)	7.5 ± 0.3	7.5 ± 0.4
アルブミン(g/dL)	4.5 ± 0.3	4.6 ± 0.3
LDL コレステロール(g/dL) ^a	123.8 ± 19.1	125.6 ± 32.6
HDL コレステロール(g/dL) ^a	79.0 ± 24.3	78.4 ± 16.4
中性脂肪(g/dL) ^a	92.2 ± 44.3	122.6 ± 81.9
AST (GOT) (U/L) ^b	18.6 ± 6.5	19.2 ± 4.5
ALT (GPT) (U/L) ^b	14.2 ± 6.6	17.7 ± 7.0
γ-GT (γ-GTP) (U/L) ^b	20.6 ± 13.8	22.2 ± 7.5
クレアチニン (mg/dL)	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1

Value is mean ± SD. A *P*-value of 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was carried out using the Statistical Package SPSS Version 21.

If variables were not normally distributed, the statistical analyses were performed after variables transformed ^aSquare root and ^blog-transformed.

Fig 2 Cloningerのパーソナリティ理論

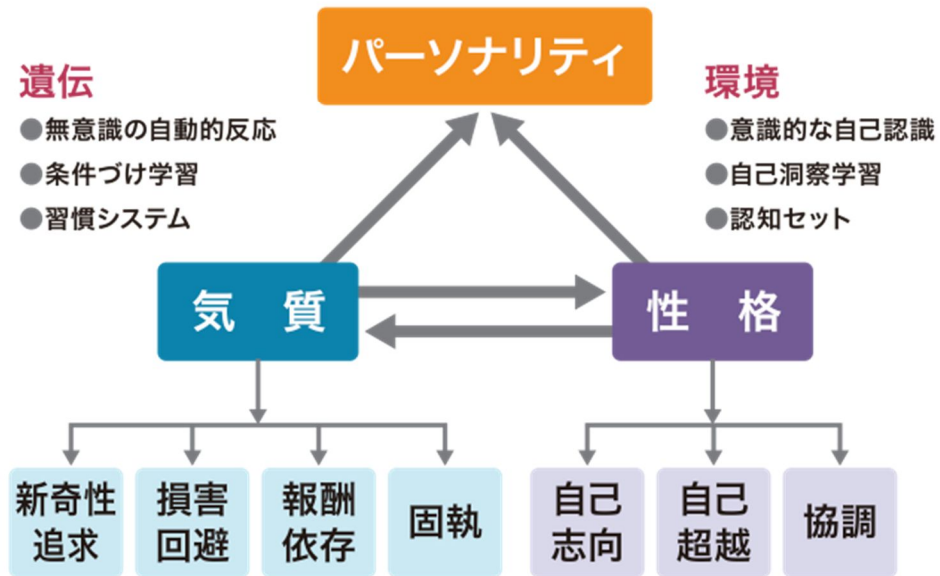


Fig 3 主成分分析

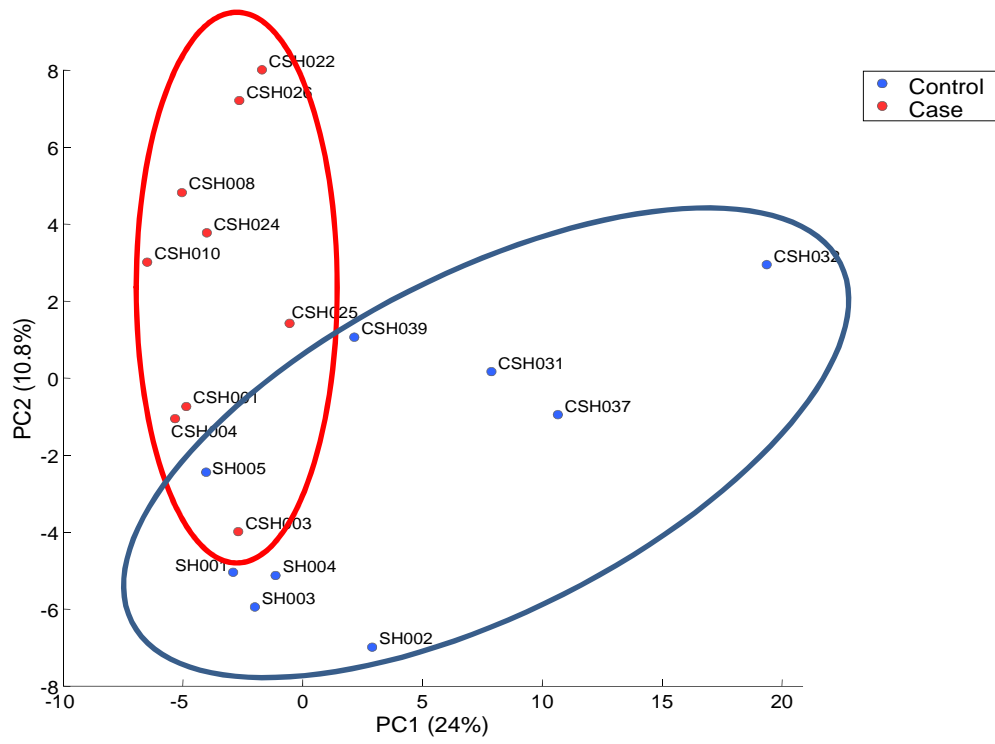
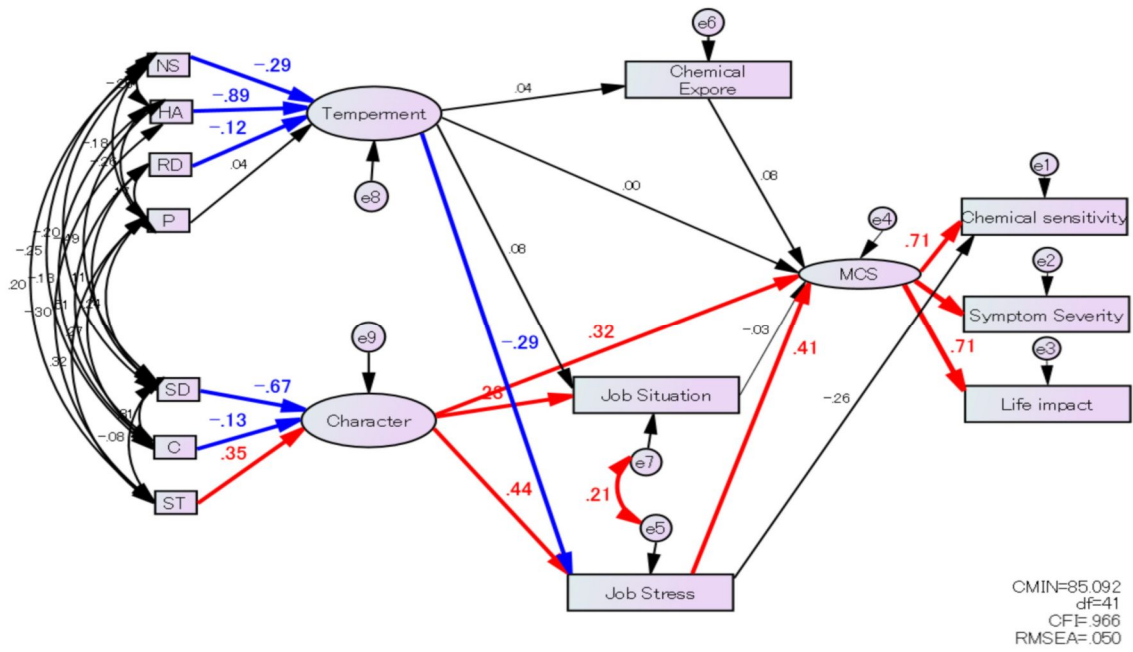


Table 3 候補代謝化合物

候補が絞り込まれた代謝化合物 (重要)														
ID	HMT DB †			m/z	MT	代謝Index	Relative Area				Comparative Analysis			
	Compound name	KEGG ID	HMDB ID				Control		Case		Ratio †	p-value ††		
							Mean	S.D.	Mean	S.D.				
A_0064	Undecanoic acid	No ID	HMDB00947	185.154	7.86		1.2E-04	1.6E-05	1.9E-04	3.7E-05	1.5	7.7E-04	***	
C_0076	Arg	C00062	C0079	HMDB00517	175.118	7.70	尿素回路, アミノ酸代謝 (Glu, Gln, His, Pi)	3.6E-02	9.9E-03	2.0E-02	2.8E-03	0.5	9.0E-04	***
C_0050	1-Methylnicotinamide	C02918	HMDB00699	137.070	8.00	ニコチン酸及びニコチンアミド代謝	1.1E-04	3.6E-05	5.1E-05	1.5E-05	0.5	0.001	**	
C_0111	EDTA	C00284	No ID	293.097	33.32		2.2E+00	2.3E-01	1.8E+00	2.5E-01	0.8	0.002	**	
A_0021	Benzoic acid	C00180	HMDB01870	121.030	10.05		3.4E-04	3.1E-05	5.0E-04	1.1E-04	1.5	0.002	**	
A_0043	Pelargonic acid	C01601	HMDB00847	157.123	8.17		7.2E-04	7.7E-05	9.9E-04	2.0E-04	1.4	0.005	**	
A_0017	Hexanoic acid	C01585	HMDB00535	115.077	9.01		6.6E-04	5.6E-05	9.5E-04	2.4E-04	1.5	0.005	**	
C_0080	Paraxanthine	C13747	HMDB01860	181.071	26.82		7.6E-04	2.9E-04	3.9E-04	6.2E-05	0.5	0.005	**	
A_0027	Heptanoic acid	No ID	HMDB00666	129.092	8.63		5.3E-04	5.1E-05	7.8E-04	2.0E-04	1.5	0.006	**	
A_0034	m-Toluic acid	C07211	No ID	135.045	9.31		4.6E-03	7.4E-04	7.2E-03	2.1E-03	1.6	0.006	**	
C_0011	2-Aminobutyric acid	C02261	C0235	HMDB00452	104.070	10.82		9.5E-03	2.3E-03	6.3E-03	2.0E-03	0.7	0.007	**
A_0081	XA0027	No ID	No ID	227.201	7.49		1.6E-03	2.2E-04	2.1E-03	3.6E-04	1.3	0.007	**	
A_0026	5-Oxohexanoic acid	C02129	No ID	129.056	9.24		3.1E-04	4.8E-05	5.4E-04	2.0E-04	1.8	0.007	**	
C_0092	Trp	C00078	C0052	HMDB00929	205.096	12.62	アミノ酸代謝 (芳香族アミノ酸)	2.5E-02	4.3E-03	2.0E-02	2.7E-03	0.8	0.009	**
A_0024	5-Oxoproline	C01879	HMDB00267	128.035	9.66	尿素回路, アミノ酸代謝 (Glu, Gln, His, Pi)	1.4E-03	3.6E-04	1.8E-03	3.2E-04	1.3	0.018	*	
C_0068	ADMA	C03626	HMDB01530	203.149	8.37		2.0E-04	2.8E-05	1.7E-04	2.2E-05	0.8	0.021	*	
C_0008	Ala	C00041	C0013	HMDB00161	90.055	10.04	アミノ酸代謝 (Asp, Ala, Lys)	1.1E-01	2.6E-02	7.9E-02	1.6E-02	0.7	0.022	*
A_0090	2,3-Diphosphoglyceric acid	C01159	HMDB01294	264.951	19.65	解糖系/糖新生, ペントースリン酸経路, ク	2.2E-04	1.7E-04	4.5E-05	1.8E-05	0.2	0.022	*	
C_0012	N,N-Dimethylglycine	C01026	HMDB00092	104.070	12.51	アミノ酸代謝 (Gly, Ser, Cys)	1.6E-03	3.2E-04	1.1E-03	2.8E-04	0.8	0.023	*	
C_0023	Creatinine	C00791	HMDB00562	114.066	7.92	尿素回路, アミノ酸代謝 (Glu, Gln, His, Pi)	2.1E-02	4.0E-03	1.7E-02	3.4E-03	0.8	0.023	*	
A_0025	4-Methyl-2-oxovaleric acid	C00633	HMDB00695	129.056	9.74		9.5E-03	2.3E-03	7.0E-03	1.8E-03	0.7	0.024	*	
A_0045	3-Methyl-2-oxovaleric acid	C00671	C034	HMDB00491	165.019	17.31		1.6E-04	1.5E-05	1.9E-04	2.7E-05	1.2	0.029	*
C_0091	O-Acetylarnitine	C02571	HMDB00201	204.122	10.07	アミノ酸代謝 (Asp, Ala, Lys)	7.9E-03	2.0E-03	5.9E-03	1.4E-03	0.7	0.026	*	
A_0045	Terephthalic acid	C06337	HMDB02428	165.019	17.31		1.6E-04	1.5E-05	1.9E-04	2.7E-05	1.2	0.029	*	
A_0007	Tiglic acid	C08279	HMDB01470	99.045	9.90		1.3E-04	1.6E-05	1.8E-04	5.3E-05	1.4	0.029	*	
C_0005	Trimethylamine N-oxide	C01104	HMDB00925	76.076	7.11		4.6E-03	4.5E-03	6.7E-04	3.9E-04	0.15	0.030	*	
A_0074	Lauric acid	C02679	HMDB00638	199.170	7.72		2.2E-03	3.7E-04	2.8E-03	6.5E-04	1.3	0.031	*	
A_0049	Uric acid	C00366	HMDB00289	167.021	9.05	プリン代謝, ピリミジン代謝	2.5E-02	3.0E-03	1.9E-02	5.8E-03	0.8	0.031	*	
C_0069	SDMA	No ID	HMDB03334	203.149	8.52		1.0E-04	3.7E-05	1.6E-04	2.0E-05	0.8	0.035	*	
C_0013	3-Aminoisobutyric acid	C03284	C0514	HMDB03911	104.070	8.59	アミノ酸代謝 (分枝鎖アミノ酸)	7.1E-04	2.8E-04	4.2E-04	2.7E-04	0.6	0.037	*
A_0120	ATP	C00002	HMDB00538	505.989	12.14	プリン代謝, ピリミジン代謝	1.0E-04	2.7E-05	7.0E-05	2.0E-05	0.7	0.040	*	
C_0061	Lys	C00047	C0073	HMDB00182	147.112	7.42	アミノ酸代謝 (Asp, Ala, Lys)	6.4E-02	1.4E-02	5.1E-02	1.1E-02	0.8	0.043	*
C_0063	Met	C00073	C0085	HMDB00696	150.058	12.23	アミノ酸代謝 (Gly, Ser, Cys)	8.8E-03	4.1E-03	5.6E-03	1.1E-03	0.6	0.046	*
C_0043	Asn	C00152	C0190	HMDB00168	133.060	11.92	アミノ酸代謝 (Asp, Ala, Lys)	1.1E-02	3.1E-03	9.0E-03	1.5E-03	0.8	0.047	*
A_0065	XA0017	No ID	No ID	186.114	7.93		7.0E-05	7.1E-05	7.8E-05	7.2E-05	1.1	0.048	*	
C_0029	Thr	C00188	C0082	HMDB00167	120.065	11.90	アミノ酸代謝 (Gly, Ser, Cys)	4.4E-02	1.3E-02	3.3E-02	7.2E-03	0.8	0.049	*

Fig 4 共分散構造分析



研究成果の刊行に関する一覧

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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			2017 (in press)
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
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
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	ID168	7	2016
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
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