

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～平成 29 年度 総合研究報告書

研究代表者 榎田 尚樹  
平成 30 (2018) 年 3 月

## 目 次

### I. 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-----1

櫛田尚樹

### II. 分担研究報告

1. 室内環境中の VOCs 及び SVOC の分析-----15

稲葉洋平, 金 勲, 戸次加奈江, 緒方裕光, 櫛田尚樹, 内山茂久

2. ハウスダスト中フタル酸エステル濃度と居住環境との関係-----32

金 勲, 林 基哉, 稲葉洋平, 戸次加奈江, 櫛田尚樹

3. 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----53

東 賢一, 内山巖雄, 稲葉洋平, 金 勲

4. 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-----67

加藤貴彦, 盧 溪, 東 賢一, 谷川真理, 内山巖雄

III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----86

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 $\mu$ m) と SUM (100~250 $\mu$ 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  $\mu\text{m}$ , 100-250  $\mu\text{m}$ , 250-500  $\mu\text{m}$ , 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。

### 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  $\mu\text{m}$ , 100-250  $\mu\text{m}$ , 250-500  $\mu\text{m}$ , 500  $\mu\text{m}$ <) 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  $\mu\text{m}$  及び 100-250  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  以下と 100-250  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  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 $\mu\text{m}$ )とSUM(100~250 $\mu\text{m}$ )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  $\mu\text{m}$  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、乗り物による揺れや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  $\mu\text{m}$ , 100-250  $\mu\text{m}$ , 250-500  $\mu\text{m}$ , 500  $\mu\text{m}$ <) 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  $\mu\text{m}$  及び 100-250  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  以下と 100-250  $\mu\text{m}$  のダスト中フタル酸エステル量を比較したところ、100-250  $\mu\text{m}$  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、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 $\geq$ 20, 化学物質曝露による反応 $\geq$ 40, 日常生活の障害程度 $\geq$ 10)を満たし、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は 1.8%であり、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



## 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金  
健康安全・危機管理対策総合研究事業  
平成28年度～29年度 総合研究報告書

室内環境中のVOCs及びSVOCの分析

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	戸次 加奈江	国立保健医療科学院
研究分担者	緒方 裕光	女子栄養大学
研究分担者	樺田 尚樹	国立保健医療科学院
研究協力者	内山 茂久	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。

本研究はダスト中のフタル酸エステル分析法を確立し、初年度の調査では、10家屋のダストを4種類のダスト (<100  $\mu\text{m}$ , 100-250  $\mu\text{m}$ , 250-500  $\mu\text{m}$ , 500  $\mu\text{m}$ <) に分画し、ダストの均一性を評価するため各分画ごとに7回分析し、粒径ごとのばらつきを評価した。さらに、フタル酸エステル以外にも、SVOCとして、ガス状で空気中に存在する2-エチル-1-ヘキサノール (2E1H) 及びテキサノールについても、パッシブサンプラーを用いた新たな捕集法により、実態調査を実施した。

その結果、粒径が<100  $\mu\text{m}$ , 100-250  $\mu\text{m}$  のダストはばらつきが小さかった。一方で、500  $\mu\text{m}$ <のダストは、繊維状になっているせいか、フタル酸エステル濃度のばらつきは、大きくなった。また、先行研究の報告においても100  $\mu\text{m}$  以下のダストがヒトの曝露には適しており、100-250  $\mu\text{m}$  のダストの寄与率は小さいものの検討する必要があるとされている。そこで最終年度は、69家屋のダストを回収し、100  $\mu\text{m}$ 以下と100-250  $\mu\text{m}$ のダストに分粒した。このダストを昨年度確立したLC/MS/MSを使用した9種類のフタル酸エステル分析法で実態調査を行った。本研究では昨年度確立したフィルターを使用したダスト捕集を行ったが、フタル酸エステル分析に必要なダスト量が集まった家屋数は25となった。本研究のフィルターダスト中央値は、リビングが155 mgで寝室が70.5 mgであった。ダストと分粒には、200 mg以上のダストは必要であるため回収量は少なかった。今後の研究では、数日間のダスト捕集などの改良が必要であることが示唆された。そこで、分析に供するだけのフィルターダストが得られない家屋については掃除機のダストを使用し、フィルターダストと掃除機ダストの両方の分析を行った。次にフタル酸エステルの検出率は、分析法が高感度化されたため先行研究と比較すると上昇した。フタル酸エステルの分析結果は、DEHPが若干高値であるものの、過去の国内研究と比較すると同等の分析値となった。DNOPとDIDPの分析値はこれまで国内では報告されていないため、海外の報告と比較すると同等または若干低値であった。最後に、100  $\mu\text{m}$ 以下と100-250  $\mu\text{m}$ のダスト中フタル酸エステル量を比較したところ、DMP, DBP, DEHP, DINP, DNOPに有意差が確認され、100-250  $\mu\text{m}$ のフタル酸エステル

濃度が高い傾向にあった。この結果は、これまでの先行研究においても報告されていない結果であるため、その要因が家屋の床材、カーペット使用の有無、築年数との関係性についても詳細に統計解析を進める必要がある。

また、拡散サンプラーによる室内空気中VOCs及びSVOCに関する測定結果からは、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。

## 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。SVOCの中でも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フタル酸エステルは、子供の喘息やアレルギー症に関係が疑われている (1) - (3)。このフタル酸エステル類は、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 (Table 1)。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。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による曝露が懸念されている。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。

そこで初年度は、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)、フタル酸ジエチル (DEP)、フタル酸ジメチル (DMP) の9成分同時分析法の確立を目的とした。

また、ダストの粒子径範囲は数mmから数  $\mu\text{m}$

と範囲が広く、これまでの先行研究では63  $\mu\text{m}$ 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  $\mu\text{m}$ 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  $\mu\text{m}$ 未満、100-250  $\mu\text{m}$ 、250-500  $\mu\text{m}$ と500  $\mu\text{m}$ 以上の4つに分粒し、粒径別フタル酸エステル濃度を分析し、先行研究との比較を行うことも目的とした。

最終年度は、国内の69家屋についてダストを回収し、100  $\mu\text{m}$ 未満、100-250  $\mu\text{m}$ のダスト中フタル酸エステルの分析と先行研究との比較を目的とした。

さらに、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と共に、SVOCである2-エチル-1-ヘキサノール(2E1H)及びテキサノールの測定を目的とした調査を実施した。

## B 方法

### B-1 ハウスダストのフタル酸エステル分析

#### (1) 試薬

フタル酸ジエチル(DEP)、フタル酸ジメチル(DMP)、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)、フタル酸ジイソノニル(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。フタル酸ジエチル- $d_4$ (DEP- $d_4$ )、フタル酸ジメチル- $d_4$ (DMP- $d_4$ )、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  $\mu\text{m}$ の3種類のふるいによって分粒した。初年度は、得られた4種類のダスト(<100  $\mu\text{m}$ 、100-250  $\mu\text{m}$ 、250-500  $\mu\text{m}$ 、500  $\mu\text{m}$ <)を分析し、最終年度は得られた2種類のダスト(<100  $\mu\text{m}$ 、100-250  $\mu\text{m}$ )は、それぞれ5 mgを10 mL容試験管に入れ、アセトニトリル 1 mLを添加し超音波抽出を20分間行った。得られた抽出液は、0.20  $\mu\text{m}$ フィルターを通過後、10倍希釈し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  $\mu\text{m}$ , 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  $\mu\text{L}$ 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(7)。

#### (4) ハウスダスト試料

初年度は、10家屋の掃除機のダストを回収し、フタル酸エステルの分析に供した。なお、この研究では篩がけ後のダスト試料の均一性についても評価を行うため、1つのダスト試料について7回の分析（抽出→分析）を行った。

最終年度の家庭のダストは、昨年度確立したPTFE素材のフィルターを各家庭の掃除機に装着後、居間、寝室でそれぞれを捕集していただいた。また、家庭によってはダストが十分回収することが困難な家屋も予想されたため、すでに捕集されている掃除機のダストも回収した。参加は、70家屋であり、得られたダスト試料は計69家屋となった。そして篩がけが可能家屋数は64であった。フィルターで分析可能なダストが回収された家屋数は、25家屋で篩がけ可能家屋数の39%であった。なお、本研究は国立保健医療科学院研究倫理審査の承認を受けて実施した（NIPH-IBRA#12156）。

#### B-2. 室内空气中フタル酸エステル濃度の分析

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

#### B-3 拡散サンプラーにおけるVOCs及び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）。

### C 結果及び考察

#### C-1 ハウスダストのフタル酸エステル分析

##### (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（Table 2）。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

10家屋の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. 1に示すようになり、500  $\mu$ m以上は埃や若干の砂が確認された。250-500  $\mu$ mは、ほとんどダストが確認されなかった。100-250  $\mu$ mと100  $\mu$ m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。なお、この実験ではDMP、DEPの分析は実施していない。

今回は、篩をかけることで、試料の均一化をめざした。ダスト中フタル酸エステル濃度のばらつきは、粒径が低下すると小さくなると思った。結果としてはその傾向が認められたが、7回測定のうち1度は高濃度になる試料も存在した（Table 3）。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。測定対象とした10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。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、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。

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、DIDPの高い家屋が1つあった。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、家庭用品による違いが大きいことが分かる。

今回は10家屋での調査ではあるが、100  $\mu\text{m}$ 以下と100-250  $\mu\text{m}$ のフタル酸エステル量は金らの報告とは異なり100  $\mu\text{m}$ 以下が高い傾向とはならなかった。いずれにしても10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。

### (3) フィルターを利用したダストの回収

本研究では、参加者に初年度に確立したダスト捕集法をリビングと寝室でそれぞれ実施してもらった。参加70家屋中64家屋からダストが回収された（フィルターダスト及び掃除機ダストのいずれかを回収）。得られたフィルターからダストを回収したところ、篩がけ終了後、フタル酸エステルの分析が可能な家屋は25となり、ダストが回収された家屋の39%にとどまった。これは、参加者の掃除の頻度によってダスト回収率に影響していると考えられる。本研究のフィルターダスト中央値は、リビングが155 mgで寝室が70.5 mgであった。ダストと分粒には、200 mg以上のダストは必要であるため回収量は少なかった。今回の研究では、フィルターでのダスト捕集前の掃除についての制約や、必要ダスト量の設定も儲けることもせず実施した。今後は、フィルターでダストを捕集する場合は、2-3日間は掃除をしない日を設けるなどの制約が必要となる。家屋のダストは、

日々の生活によって大きく変動する。そのため家屋の平均的なダストを考えると1ヶ月間のダストを回収し分析・評価することも課題である。

### (4) ダストのフタル酸エステル類の検出率

本研究の分析結果をTable 4に示す。測定対象家屋のフタル酸エステル検出率は、DBP, DIBP, DEHP, DINP, DIDPが100%であった。一方で、DNOPは検出率が低く、13.6と36.5%であった。本研究の対象家屋ではDNOPを使用している家庭用品、床材などが少ないと考えられる。次に、国内の先行研究と比較するとBBP, DBP, DIBP, DEHP, DINPの検出率は、同等であった(2)。しかし、DMPとDEPは分析感度が向上しているため検出率も5.5から64.4%、16.4から84.7%と大幅に上昇した(2)。本研究で使用したLC/MS/MS法の定量下限値が0.5 ng/mLであるのに対し、従来のGC/MS法は数から数十ng/mLと感度が10倍以上高いことも影響している。一方で、フタル酸エステル類の濃度分布に差があり、今回採用したLC/MS/MS法はワイドレンジでの分析が難しいため、1つの前処理試料を2度分析する必要が生じた。しかしながら、低濃度領域のフタル酸エステル分析が可能になったことで、これまでリスク評価が行われていないフタル酸エステル類についても応用が期待される。

### (5) ダストのフタル酸エステルの分布

フィルターで捕集したダストと掃除機で回収されたダストの分析結果を統合することが可能であるかを評価した。その結果、ダスト中のフタル酸エステルに有意差が認められなかった。そこで本研究ではこの2つの分析結果を統合し、評価を進めた。

本研究の分析結果と先行研究の分析結果をTable 5に示した。本研究のダスト中DBP中央値は、100  $\mu\text{m}$ 以下が18.5  $\mu\text{g/g}$ 、100-250  $\mu\text{m}$ のダストが17.7  $\mu\text{g/g}$ であった。この分析結果は、先行研究の18.1 (6)、16.6  $\mu\text{g/g}$ と同等の結果となった

が海外では77, 87  $\mu\text{g/g}$ と高値が報告されている(8,9)。これはBBPとDIBPについても同様の傾向が認められた。次にダスト中DINP中央値は, 100  $\mu\text{m}$ 以下が138  $\mu\text{g/g}$ , 100-250  $\mu\text{m}$ のダストが188  $\mu\text{g/g}$ であった。この分析結果は, 先行研究の139 (2), 129  $\mu\text{g/g}$  (10) と同等の結果となった。ダスト中DEHP中央値は, 100  $\mu\text{m}$ 以下が1381  $\mu\text{g/g}$ , 100-250  $\mu\text{m}$ のダストが1865  $\mu\text{g/g}$ となった。この分析結果は, 国内先行研究の810, 1100  $\mu\text{g/g}$ より若干高値となった。一方で海外の報告と比較すると高値となった(11,12)。金らの報告によると, ダスト中のDEHPは床材の違いによって濃度が変動し, 特にPVCを使用している家屋の濃度が高いと報告されている(6)。今回, PVC床材を使用している家屋数は, 2のため比較検討は困難であった(90%以上がフローリングであった)。今後は床材による違いについても評価を進めて行く計画である。

#### (6) 粒径別のダスト中フタル酸エステルの比較

本研究は, 過去の先行研究(6)をもとに手に付着するダストの粒径サイズは100  $\mu\text{m}$ 未満は最低限調査が必要で, 100-250  $\mu\text{m}$ の粒径については寄与率が小さいが, リスク評価で無視して良いか検討する必要があると考え, 100  $\mu\text{m}$ 以下と100-250  $\mu\text{m}$ のダストに分粒し, 2区分の対応するダストが存在するフタル酸エステルの分析結果を比較した。一般的に粒径の小さいダストの方が表面積が大きくなるため, 1 gあたりのフタル酸エステル量は高くなる, または有意差がないと考えていた。しかし結果は, DMP, DBP, DEHP, DINP, DNOPに有意差が確認され, 100-250  $\mu\text{m}$ のフタル酸エステル濃度が高い傾向にあった。本研究の100-250  $\mu\text{m}$ のダストには, フタル酸エステルを含むプラスチックの破片等が含まれているために高くなったとも考えられる。本研究のダスト粒径別の分析結果は, 日本人のダストによるフタル酸エステル曝露評価を行う際に, 100  $\mu\text{m}$ 以下と100-250  $\mu\text{m}$ のどちらを採用するかで結果は異なるこ

とが予想される。また本研究では, DEHPとDINPについては, 区分別の中央値においても濃度差が確認できることから, 今後, 家屋の床材, カーペット使用の有無, 築年数との関係性についても詳細に統計解析を進める計画である。

#### 後の検討課題

今後は, ダスト試料だけではなく, 空気中のフタル酸エステル類の高感度分析法を確立し, 我が国の家屋におけるフタル酸エステル分析法および曝露評価法を確立し, 大規模な実態調査を実施していきたい。

#### C-2 室内空気中フタル酸エステル濃度の分析

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

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

#### C-3 拡散サンプラーにおけるVOCs及びSVOCの分析

従来の室内空気のモニタリングは, 24時間以下で実施されているものが殆どであるが, 日々の生活の中で変化する化学物質濃度について, より平均化した濃度を求めるためにも, 今回新たに1週間の連続した捕集期間を設定し, 調査を実施することとした。測定の結果をTable 6に示す。

## VOCs及びSVOCs

VOCsの中でも、特に*p*-ジクロロベンゼンは、EとFの住宅で高濃度検出された。この要因として、室内で同時期に防虫剤などを使用していたことが予想された。また、これらの濃度は、厚生労働省が提示する指針値との比較からも問題のあるレベルではなかったものの、同じ住宅のTVOCに関して、暫定目標値（400 µg/m<sup>3</sup>）を超える要因にもなっていることから、住宅内での改善が必要であると考えられる。

また、SVOCとして今回新たに対象物質に加えた2E1H及びテキサノールについては、これまで24時間での調査結果からは、検出されないケースが殆どであったものの、サンプリング期間を1週間と長くすることで、定量範囲内で検出することが可能となった。また、検出された濃度については、改訂されたガイドラインの数値（ガイドライン指針値；2E1H（130 µg/m<sup>3</sup>）、テキサノール（240 µg/m<sup>3</sup>））を超える住宅は検出されなかった。

## アルデヒド類

指針値が定められているホルムアルデヒド（100 µg/m<sup>3</sup>）及びアセトアルデヒド（48 µg/m<sup>3</sup>）については、住宅によって若干の変動が見られたものの、指針値を超える住宅は検出されなかった。またその他のアルデヒド類についても、特異的に高濃度検出される住宅は検出されなかった。

## 二酸化窒素

対象とした一般住宅の中で、B（124.9 µg/m<sup>3</sup>）とJ（170.5 µg/m<sup>3</sup>）において、環境基準値（77 µg/m<sup>3</sup>）を超過する数値が確認された。一般に、室内での二酸化窒素の発生源は、燃焼による暖房器具やガスコンロによるものであるとされている（文献2, 3）。実際に、室内空気の捕集期間中は、冬季であったことから、基準値を超過した住宅では、燃焼を伴う暖房器具の使用やガスコンロでの調理が行われていたことを確

認しており、これらはが室内濃度に影響しているものと思われた。

## アンモニア

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

## オゾン

いずれ住宅とも基準値の超過は見られず、1.2～17.2 µg/m<sup>3</sup>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り、室内濃度は換気などによる室外からの影響を受けやすいものとされている。（文献4）。今回は、室内での測定のみ実施したが、今後は、屋外からの影響も考慮し、室内と屋外との平衡した測定から考察を行う必要があると思われた。

## **D 結論**

本研究では、ダスト中のフタル酸エステル分析法を確立し、初年度の調査では、10家屋のダストを4種類のダスト（<100 µm, 100-250 µm, 250-500 µm, 500 µm<）に分画し、ダストの均一性を評価するため各分画ごとに7回分析し、粒径ごとのばらつきを評価した。その結果、粒径が<100 µm, 100-250 µm のダストはばらつきが小さくなった。一方で、500 µm<のダストは、繊維状になっているせいか、フタル酸エステル濃度のばらつきは、大きくなった。また、先行研究の報告においても100 µm 以下のダストがヒトの曝露には適しており、100-250 µm のダストの寄与率は小さいものの検討する必要があるとされている。そこで最終年度は、69家屋のダストを回収し、100 µm以下と100-250 µmのダストについて分析を行った。このダストを昨年度確立したLC/MS/MSを使用した9種類のフタル酸エステル分析法実態調査を行った。本研究では昨年度確立したフィルターを使用したダスト捕集を行ったが、フタル酸エステ



ル分析に必要なダスト量が集まった家屋数は25となった。今後の研究では、数日間のダスト捕集などの改良が必要であることが示唆された。次にフタル酸エステルの分析結果は、過去の国内研究と比較すると同等の分析値となった。一部、DEHPの分析結果は、若干高値であった。DNOPとDIDPの分析値はこれまで国内では報告されていないため、海外の報告と比較すると同等または若干低値であった。最後に、100  $\mu\text{m}$ 以下と100-250  $\mu\text{m}$ のダスト中フタル酸エステル量を比較したところ、DMP, DBP, DEHP, DINP, DNOPに有意差が確認され、100-250  $\mu\text{m}$ のフタル酸エステル濃度が高い傾向にあった。この結果は、これまでの先行研究においても報告されていない結果であるため、その要因が家屋の床材、カーペット使用の有無、築年数との関係性についても詳細に統計解析を進める必要がある。

また、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てより詳しく現状把握を行い、経口・経皮・吸入による全摂取量に対する吸入の寄与を明らかにする必要性が考えられた。

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

さらに、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.

(8) Cao Z, Yu G, Chen Y, et. al. Mechanisms influencing the BFR distribution patterns in office dust and implications for estimating human exposure. *J Hazard Mater.* 2013; 15:252-253:11-18.

(9) Kang Y, Man YB, Cheung KC, Wong MH. Risk assessment of human exposure to bioaccessible phthalate esters via indoor

dust around the Pearl River Delta.  
Environ Sci Technol. 2012;46:8422-30.

(10) Abb M, Heinrich T, Sorkau E,  
Lorenz W. Phthalates in house dust.  
Environ Int. 2009;35:965-70.

(11) Guo Y, Kannan K.  
Comparative assessment of human  
exposure to phthalate esters from house  
dust in China and the United States.  
Environ Sci Technol. 2011;45:3788-94.

(12) Langer S, Weschler CJ,  
Fischer A, Bekö G, Toftum J, et al.  
Phthalate and PAH concentrations in dust  
collected from Danish homes and daycare  
centers. Atmos. Environ. 2010;44: 2294-  
2301.

#### F 研究発表

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.

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.

#### G 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1 測定対象とした9種類のフタル酸エステル

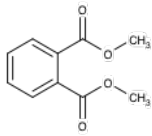
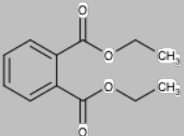
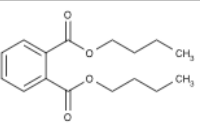
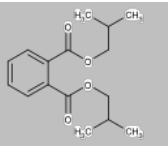
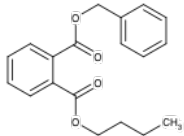
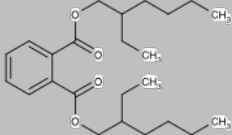
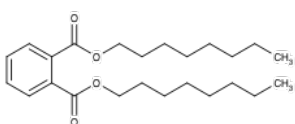
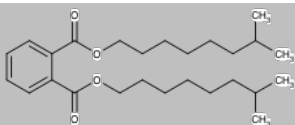
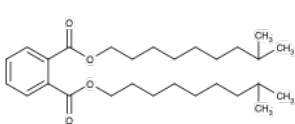
フタル酸エステル	略号	Cas. No	化学式	M.W.	構造式	使用用途
フタル酸ジメチル	DMP	131-11-3	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	194.184		醋酸セルロース 希釈剤
フタル酸ジエチル	DEP	84-66-2	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	222.24		ポリスチレン 化粧品原料
フタル酸ジ-n-ブチル	DBP	84-72-2	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	278.34		加工性向上添加剤 (塗料、接着剤)
フタル酸ジイソブチル	DIBP	84-69-5	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	278.34		
フタル酸ベンチルヘキシル	BBP	85-68-7	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub>	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 <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	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 <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	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 <sub>26</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub>	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 <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	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 9種類のパ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
DMP	$y=0.013736+0.000855203x$	0.999	0.5 - 250
DEP	$y=0.0419765+0.0140218x$	0.999	0.5 - 250
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 3 10家屋のダスト中フタル酸エステルの粒径別の分布 1

A																			
Amounts (µg/g)																			
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP		DMP		DEP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	5	12.1	± 0.9	3.5	± 0.6	14.1	± 2.3	640	± 96	469	± 48	7.9	± 12.1	0.4	± 0.9	<LOQ		<LOQ	
250-500	5	23.5	± 6.2	4.9	± 1.0	18.4	± 2.6	1,076	± 517	724	± 106	4.7	± 1.4	0.6	± 1.4	<LOQ		<LOQ	
100-250	5	24.9	± 1.2	3.6	± 1.1	21.9	± 2.3	1,145	± 95	848	± 32	4.7	± 0.2	<LOQ		<LOQ		<LOQ	
100<	5	20.5	± 0.6	2.0	± 1.2	20.8	± 1.6	1,274	± 86	509	± 304	3.9	± 2.3	<LOQ		<LOQ		<LOQ	

B																			
Amounts (µg/g)																			
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP		DMP		DEP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	5	88.3	± 4.1	3.4	± 0.7	149	± 28.2	8,776	± 2,237	320	± 424	3.0	± 1.3	<LOQ		0.5	± 0.1	1.0	± 0.3
250-500	5	80.4	± 4.4	7.9	± 1.5	291	± 140	13,849	± 1,568	116	± 95	2.6	± 1.5	<LOQ		0.9	± 0.2	3.4	± 1.1
100-250	5	123	± 7.5	9.8	± 1.0	289	± 20.7	8,639	± 667	162	± 38	2.6	± 0.5	<LOQ		0.9	± 0.2	13.2	± 22.9
100<	5	136	± 2.9	6.9	± 0.5	212	± 10.0	7,733	± 251	203	± 13	3.7	± 1.0	<LOQ		0.5	± 0.1	1.9	± 2.0

C																			
Amounts (µg/g)																			
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP		DMP		DEP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	5	1.4	± 0.2	7.6	± 2.2	27.4	± 3.4	1,759	± 219	256	± 219	260.5	± 30.8	0.2	± 0.5	<LOQ		0.1	± 0.1
250-500	5	1.6	± 0.5	9.7	± 1.6	40.6	± 9.4	2,850	± 739	304	± 274	267.0	± 14.7	0.4	± 0.8	0.1	± 0.3	0.4	± 0.6
100-250	5	1.2	± 0.3	9.5	± 1.2	75.8	± 29.1	4,694	± 911	330	± 42.6	243.8	± 38.0	<LOQ		<LOQ		0.5	± 1.0
100<	5	1.8	± 0.3	8.6	± 0.6	50.1	± 4.9	2,042	± 97.3	123	± 18.0	238.6	± 10.9	<LOQ		<LOQ		0.1	± 0.1

D																			
Amounts (µg/g)																			
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP		DMP		DEP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	5	1.9	± 0.6	98.9	± 3.4	31.6	± 4.5	789	± 74	365	± 59	<LOQ		<LOQ		<LOQ		<LOQ	
250-500	5	1.4	± 0.2	82.0	± 8.8	31.4	± 3.9	742	± 101	276	± 41	<LOQ		<LOQ		<LOQ		<LOQ	
100-250	5	1.8	± 0.1	93.6	± 3.7	33.6	± 2.5	899	± 66	366	± 17	<LOQ		<LOQ		<LOQ		<LOQ	
100<	5	1.5	± 0.0	77.0	± 1.9	26.1	± 1.0	796	± 37	373	± 4	<LOQ		<LOQ		<LOQ		<LOQ	

E																			
Amounts (µg/g)																			
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP		DMP		DEP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	5	0.7	± 0.3	7.1	± 3.4	44.9	± 49.0	2,388	± 3,352	847	± 343	7.7	± 3.4	4.4	± 1.9	<LOQ		<LOQ	
250-500	5	0.2	± 0.0	2.5	± 0.6	17.9	± 2.4	1,354	± 1,093	871	± 292	4.6	± 0.6	4.4	± 0.4	<LOQ		<LOQ	
100-250	5	0.3	± 0.0	4.0	± 0.5	19.8	± 1.4	1,025	± 48.9	1000	± 205	6.3	± 0.6	2.9	± 0.3	<LOQ		<LOQ	
100<	4	0.6	± 0.1	5.3	± 1.1	19.7	± 2.4	953	± 81.1	978	± 156	7.4	± 0.5	2.9	± 1.2	<LOQ		<LOQ	

F																			
Amounts (µg/g)																			
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP		DMP		DEP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	5	0.3	± 0.3	4.9	± 1.9	8.2	± 2.5	388	± 141	120	± 57.8	6.4	± 3.7	<LOQ		<LOQ		<LOQ	
250-500	2	0.2	± 0.0	6.5	± 0.2	7.9	± 0.3	397	± 25	91.1	± 2.1	6.7	± 1.1	<LOQ		<LOQ		<LOQ	
100-250	5	0.4	± 0.1	15.7	± 7.4	23.4	± 15.5	509	± 29	137	± 19.3	8.1	± 0.4	<LOQ		<LOQ		<LOQ	
100<	5	0.4	± 0.1	11.1	± 1.0	23.2	± 2.5	534	± 17	126	± 9.9	7.6	± 0.4	<LOQ		<LOQ		<LOQ	

Table 3 10家屋のダスト中フタル酸エステル類の粒径別の分布 2

G																			
Amounts (µg/g)																			
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP		DMP		DEP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	5	0.4	± 0.3	3.8	± 1.0	3.8	± 1.0	2,152	± 315	530	± 276	8.1	± 1.7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.8	± 0.1
250-500	3	0.3	± 0.0	6.3	± 0.8	6.3	± 0.8	2,281	± 404	465	± 118	10.1	± 1.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2.8	± 1.5
100-250	5	0.3	± 0.1	5.0	± 2.5	5.0	± 2.5	2,011	± 290	395	± 112	11.2	± 1.7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.6	± 0.1
100<	5	0.2	± 0.0	4.2	± 0.7	4.2	± 0.7	2,314	± 178	489	± 10	12.2	± 0.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.5	± 0.2

H																			
Amounts (µg/g)																			
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP		DMP		DEP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	5	2.5	± 0.5	4.7	± 1.6	216	± 79.9	4,595	± 2,077	176	± 17	2.2	± 0.4	2.2	± 2.1	0.3	± 0.4	0.3	± 0.1
250-500	5	11.2	± 18.7	16.6	± 18.4	347	± 182	8,259	± 2,728	80	± 11	2.2	± 0.6	<LOQ	<LOQ	0.5	± 0.3	0.6	± 0.3
100-250	5	3.0	± 0.8	8.4	± 1.6	150	± 30.4	4,740	± 1,497	294	± 147	28.4	± 47.6	1.1	± 0.8	0.5	± 0.3	1.0	± 0.4
100<	5	3.2	± 0.4	9.4	± 2.3	124	± 8.2	1,674	± 230.4	306	± 40	4.3	± 4.7	1.6	± 0.4	0.8	± 0.6	0.9	± 0.2

I																			
Amounts (µg/g)																			
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP		DMP		DEP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	5	0.9	± 0.2	2.4	± 0.2	27.5	± 2.9	828	± 271	176	± 53	32.1	± 8.4	2.0	± 1.2	<LOQ	<LOQ	0.5	± 0.3
250-500	5	0.1	± 0.1	1.3	± 0.5	10.1	± 2.4	300	± 239	43	± 8	29.6	± 55.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.3	± 0.3
100-250	5	1.6	± 1.5	1.8	± 0.5	20.5	± 1.1	472	± 48	108	± 9	18.2	± 3.3	0.8	± 0.3	<LOQ	<LOQ	0.3	± 0.2
100<	2	1.2	± 0.1	2.9	± 0.1	29.0	± 1.3	622	± 13	133	± 6	37.6	± 0.9	1.7	± 0.6	<LOQ	<LOQ	0.4	± 0.3

J																			
Amounts (µg/g)																			
粒径別 (µm)	分析回数	BBP		DIBP		DBP		DEHP		DINP		DIDP		DNOP		DMP		DEP	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD
<500	5	38.2	± 1.3	1.9	± 0.5	57.5	± 27.6	1,891	± 244	160	± 63	5.5	± 3.2	0.9	± 0.6	<LOQ	<LOQ	0.2	± 0.1
250-500	5	44.2	± 5.6	1.8	± 0.3	60.6	± 3.1	1,994	± 70	185	± 71	6.8	± 2.8	0.8	± 0.2	<LOQ	<LOQ	0.3	± 0.2
100-250	5	57.9	± 7.6	2.6	± 0.3	71.5	± 2.8	2,270	± 128.5	230	± 59	6.2	± 0.3	1.0	± 0.2	<LOQ	<LOQ	0.6	± 0.1
100<	5	51.6	± 2.5	3.2	± 0.3	64.5	± 3.3	2,294	± 84.5	183	± 23	5.5	± 0.3	1.0	± 0.2	<LOQ	<LOQ	0.9	± 0.2

**Table 4** 国内のハウスダスト中のフタル酸エステルの分布と粒径別の比較

	Phthalate ester ( $\mu\text{g/g dust}$ )										P*
	<100 $\mu\text{m}$ (n=59)					100-250 $\mu\text{m}$ (n=63)					
	min	max	Median	Detection (%)		min	max	Median	Detection (%)		
DMP	<LOQ	1.17	0.10	64.4		<LOQ	0.46	0.09	68.3		<0.05
DEP	<LOQ	1.67	0.41	84.7		<LOQ	1.52	0.41	93.7		0.297
BBP	<LOQ	41.4	0.39	79.7		<LOQ	123	0.58	88.9		0.161
DBP	2.2	239	18.5	100		1.7	404	17.7	100		<0.05
DIBP	<LOQ	72.1	2.82	93.2		0.63	56.3	3.40	100		0.173
DEHP	234	5900	1381	100		316	10308	1865	100		<0.01
DINP	13	936	138	100		26	1488	188	100		<0.01
DNOP	<LOQ	5.44	<LOQ	13.6		<LOQ	6.95	<LOQ	36.5		<0.01
DIDP	1.85	125	5.98	100		<LOQ	120	4.91	74.6		0.385

LOQ: Limit of quantification.

\* Significant differences between floor and multi-surface dust were analyzed by paired t test.

**Table 5** 国内のハウスダスト中のフタル酸エステル濃度と先行研究との比較

Study	Instrument	Country	particle size ( $\mu\text{m}$ )	n	Median ( $\mu\text{g/g dust}$ )										
					DMP	DEP	BBP	DBP	DIBP	DEHP	DINP	DNOP	DIDP		
Present study	LC/MS/MS	Japan	<100	59	0.10	0.41	0.39	18.5	2.82	1381	138	<LOD	5.98		
		Japan	100-250	63	0.09	0.41	0.58	17.7	3.40	1865	188	<LOD	4.91		
Kim et al. 2016	GC/MS	Japan	-	21	-	-	-	18.1	-	810	-	-	-		
Ait Bamai et al. 2014	GC/MS	Japan	-	128	-	-	2.0	16.6	3.1	1100	139	-	-		
Kang et al. 2012	GC/MS	China	<100	23	0.05	1.50	4.63	77.0	34.1	1190	2.9*	7.63	2.9*		
Guo et al. 2011	GC/MS	China	<2	75	0.2	0.4	0.2	20.1	17.2	228	-	0.2	-		
		USA		33	0.08	2.0	21.1	13.1	3.8	304	-	0.4	-		
Langer et al. 2011	GC/MS	Danish	<150	497	-	1.7	3.7	15	27	210	-	-	-		
Abb et al. 2009	LC/MS/MS	Germany	-	30	-	-	15	87	-	604	129	-	-		

\*Total DINP and DIDP amounts.



Table 6. Concentration of gaseous chemical compounds in indoor air at 12 houses for 1 week ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

Sample	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Year	1	37	2	4	10	20	7	50	15	19	4
formaldehyde	8.9	11.4	17.0	6.0	8.9	6.4	5.4	39.8	14.7	16.2	4.5
ozone	2.1	7.5	17.1	1.8	2.6	1.2	2.7	4.2	1.6	6.4	1.4
acetaldehyde	12.8	16.4	18.8	14.4	14.0	7.0	7.9	21.5	20.1	19.1	5.0
acetone	12.1	152.2	20.7	14.1	15.9	10.8	7.0	8.4	12.9	7.0	5.3
acrolein	0.2	0.0	0.0	0.1	0.1	0.2	0.3	2.2	0.7	0.6	0.2
propanal	6.8	0.0	4.0	5.1	5.7	0.6	0.9	9.3	4.1	7.5	1.5
crotonaldehyde	0.7	2.7	0.0	0.0	0.4	0.4	0.6	0.7	0.3	0.3	0.3
2-butanone	2.7	0.0	0.0	0.5	1.6	2.1	0.7	1.4	2.1	1.5	1.7
benzaldehyde	1.2	0.0	0.0	0.6	0.8	0.3	0.4	1.2	0.8	1.0	0.0
i-valeraldehyde	0.0	0.0	0.0	0.2	0.0	0.0	0.4	0.4	0.7	0.5	0.3
valeraldehyde	1.0	0.0	0.0	0.5	0.7	0.0	0.6	1.4	1.1	0.8	0.0
o-tolualdehyde	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	1.3	0.5	0.0
p-tolualdehyde	1.1	0.0	0.0	1.0	0.4	1.3	1.2	2.6	1.1	1.0	0.0
hexanal	3.0	4.4	5.1	2.9	4.2	0.7	2.9	2.8	4.3	1.6	1.2
2,5-dimethylbenzaldehyde	0.0	0.0	3.5	1.1	0.9	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0
heptanal	0.6	0.0	0.0	1.3	0.6	0.0	0.5	0.9	1.4	0.0	0.0
octanal	1.0	0.0	0.0	1.4	1.2	0.6	0.8	1.2	1.8	0.0	0.0
2-nonenal	0.0	0.0	0.0	0.4	0.5	0.0	0.0	0.0	0.6	0.0	0.0
nonanal	4.2	7.9	13.3	6.9	8.6	1.5	4.4	4.0	8.3	2.6	1.8
decanal	2.0	0.0	0.0	3.4	1.7	2.2	1.5	2.1	2.8	1.1	0.0
hexane	4.3	41.7	5.5	7.0	11.2	8.0	25.5	5.8	5.0	7.7	7.4
ethyl acetate	10.7	10.5	1.1	9.3	5.3	10.0	1.8	3.6	1.1	2.6	3.9
trichloromethane	0.5	1.4	3.4	1.7	1.4	0.9	7.3	10.5	2.9	4.7	17.9
2,2,4-trimethylpentane	0.1	0.2	0.6	0.1	0.2	0.1	2.0	0.4	0.4	0.9	1.4
1,1,1-trichloroethane	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
heptane	0.7	0.7	0.0	6.4	6.5	8.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
carbon tetrachloride	0.6	1.1	0.6	0.8	0.7	0.8	2.8	0.8	0.4	5.9	0.8
1-butanol	1.7	1.2	0.7	1.5	0.8	1.3	0.8	0.6	0.6	0.6	0.6
benzene	1.6	2.9	1.2	1.5	2.1	2.6	1.2	0.6	0.6	1.0	2.6
1,2-dichloroethane	0.1	0.3	1.4	0.2	0.3	0.3	2.8	1.8	1.1	8.5	1.4
trichloroethylene	1.9	0.2	0.1	1.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2
1,2-dichloropropane	0.2	0.0	0.2	0.1	0.0	0.0	1.2	1.5	0.1	0.6	0.9
octane	0.9	27.2	2.7	5.0	22.0	20.8	6.3	2.6	0.9	14.0	3.1
toluene	19.1	20.5	5.2	9.8	15.1	14.8	10.7	13.0	4.4	15.2	13.2

butyl acetate	2.4	1.8	1.2	2.0	4.2	4.2	0.7	1.7	0.8	1.2	5.1
tetrachloroethylene	0.4	0.4	0.1	0.3	0.1	0.1	0.4	0.4	0.1	0.2	0.2
nonane	0.9	1.2	0.4	0.8	67.8	63.1	0.6	1.2	0.3	40.1	11.4
dibromochloromethane	0.2	0.0	0.4	0.4	1.5	1.4	1.2	0.1	0.2	0.4	0.8
ethylbenzene	4.1	2.1	1.0	1.5	9.5	9.3	1.4	2.4	0.5	5.2	10.8
m,p-xylene	3.2	3.1	1.1	1.6	23.1	22.0	2.0	2.0	0.7	12.5	7.5
o-xylene	1.0	1.4	0.5	0.6	11.8	11.1	0.8	0.7	0.3	7.3	2.2
styrene	0.1	0.0	0.1	0.0	0.3	0.3	0.0	0.0	0.0	0.3	0.2
α-pinene	2.0	7.6	0.7	3.1	2.1	2.4	2.6	1.2	3.1	1.1	2.6
decane	5.8	54.0	4.5	9.8	68.1	46.8	9.2	4.1	1.8	33.9	10.9
1,3,5-trimethylbenzene	0.5	0.2	0.2	0.3	8.1	6.9	0.2	0.5	0.1	4.1	0.3
1,2,4-trimethylbenzene	1.7	0.8	0.7	1.1	25.0	20.7	0.9	1.9	0.5	12.5	1.0
2-ethyl-1-hexanol	0.7	5.0	2.5	1.3	3.1	2.1	4.4	0.8	0.7	0.4	2.7
d-limonene	18.7	26.1	38.9	31.2	34.2	32.0	31.9	7.8	7.5	8.5	23.4
undecane	1.8	41.5	4.6	4.7	37.6	29.7	18.8	4.1	1.9	20.5	5.3
1,2,3-trimethylbenzene	0.3	0.2	0.2	0.2	6.4	4.9	0.2	0.4	0.1	3.4	0.2
p-dichlorobenzene	0.6	0.6	0.1	0.4	136.9	105.0	0.9	0.9	0.6	0.5	0.3
dodecane	7.5	22.7	2.1	3.3	5.3	4.7	7.0	1.3	1.3	14.3	2.8
tridecane	0.8	4.5	0.6	1.1	5.5	4.3	3.4	0.7	1.0	10.0	1.0
tetradecane	1.6	7.0	0.8	1.9	1.2	0.4	2.5	0.4	1.2	5.7	1.6
pentadecane	0.2	1.3	0.2	0.3	0.2	0.1	1.3	0.2	0.3	0.4	0.4
texanol	0.7	1.2	0.3	0.6	0.6	0.5	3.0	0.3	0.4	0.6	1.5
TVOC	107.4	296.3	85.7	115.3	555.0	475.1	159.1	77.7	42.5	264.8	155.7
acetic acid	56.1	89.9	114.8	33.2	38.4			22.0	51.3	53.5	54.8
formic acid	16.9	40.7	29.2	11.8	10.8			9.8	7.5	39.6	20.5
hydrogen chloride	5.4	3.4	15.3	0.4	3.1			1.0	0.6	3.3	0.5
nitrogen dioxide	26.3	124.9	29.8	62.4	30.7			39.4	7.0	170.5	75.4
ammonia	30.2	143.8	108.3	42.5	31.5	29.7	19.3	15.4	30.9	25.7	19.1

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  
平成28年度～29年度 総合研究報告書

ハウスダスト中フタル酸エステル濃度と居住環境との関係

研究分担者	金 勲	国立保健医療科学院
研究分担者	林 基哉	国立保健医療科学院
研究分担者	稲葉 洋平	国立保健医療科学院
研究分担者	戸次 加奈江	国立保健医療科学院
研究分担者	樺田 尚樹	国立保健医療科学院

### 研究要旨

ハウスダストの現場収集法及び空气中SVOC濃度測定に関する検討を行った。その結果を踏まえて、59件の住宅で採取したダスト試料中SVOC濃度と居住環境アンケートの結果を比較検討し、ダスト中SVOC濃度と居住環境との相関を調べた。

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。

SVOCの総検出量 (SUM) は、粒径100 $\mu\text{m}$ 未満のダストから平均1,983 $\mu\text{g/g}$ 、100～250 $\mu\text{m}$ からは平均3,028 $\mu\text{g/g}$ と100～250 $\mu\text{m}$ の方が高い。粒径別成分比はDEHPが83～84%、DINPが13%と二つの成分がSVOC全体 (9成分) の96～97%を占め、また粒径による成分比の違いは殆ど見られなかった。

立地条件が住宅地である住宅はDEHP (100～250 $\mu\text{m}$ ) とSUM (100～250 $\mu\text{m}$ ) で有意さが認められ、両成分の濃度が低くなる傾向を示した。

建築年数や居住年数と100～250 $\mu\text{m}$ 粒径ダストのDEHP、DINP、SUM濃度全てに有意さが認められ、年数が長いほど濃度が高く検出された。

木材フローリングを使用した場合DEHP、DINP、SUMの濃度が低くなる傾向を示した。塩ビシートはDEHP、SUM濃度を高くする要素として統計的には有意さが認められたが、塩ビシートを使用している住宅数が $n = 2$ と数が少ないことからデータ拡充が必要である。

壁材においては、リビングに塗り壁材を使用した住宅はDEHP (100～250 $\mu\text{m}$ ) とSUM (100～250 $\mu\text{m}$ ) 濃度が高くなる傾向を示した。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を示したが、他の冷暖房方式やエアコンからは有意な相関は得られなかった。

排気のみ換気ファン (第3種換気) が設置されている住宅で100～250 $\mu\text{m}$ ダスト中DEHPとSUM濃度に有意さが認められた。

掃除機使用頻度及び掃除方式、ペット有無からは有意さが得られなかった。

芳香剤を使用する住宅ではSUM濃度が低く、スプレー式消臭・消毒剤使用住宅はDINP濃度が高くなる傾向が見られた。

## A 目的

本章では、ハウスダストの現場収集法及び空気中 SVOC 濃度測定に関する検討を踏まえて、実態把握のために実際に現場で採取したダスト試料中 SVOC 濃度と居住環境アンケートの結果を解析した結果をまとめた。

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。

更に、SVOC は蒸気圧が低く吸着性が強いいため、空気中には微量しか存在せず、ほとんどがダストや室内の表面に吸着して存在するとされている。そのため、空気中の濃度を測定するには大流量で 1 日～1 週間程度の長期間捕集が一般的である。本研究では、既往研究より比較的短く現場実測で適用できると考えられる 8 時間の空気サンプリングで分析が可能かを検討すると共に一般住宅での室内空気中 SVOC 濃度の実態調査を行った。また、比較検討したダスト捕集法を確立し、実際にハウスダストを収集するとともに、住居と室内環境、健康・アレルギー症などに関するアンケートを実施し、居住環境とダスト中 SVOC 濃度に関する相関解析結果をまとめた。

## B 研究方法

### B.1 ハウスダスト捕集用フィルターの選定試験

一般個人でもダスト捕集ができるよう、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の 3 種類に関して検討した (表 1 内の写真参照)。

3 種とも家庭用掃除機の吸引ノズルに直接取り付けて使用できる。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、φ185、8μm) 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。分析は本研究で作用されている前処理法及び LC/MS/MS 法による。

### B.2 空気中 SVOC 濃度測定

7 住宅を対象にリビング及び主寝室における計 14 ヶ所の空気サンプリングを行った。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) 捕集した。分析条件は表 2 のとおりであり、加熱脱着-GC-MS による定量分析を行った。

### B.3 ダスト中 SVOC 濃度と居住環境との関係

実態調査のためにハウスダスト収集を依頼する際、居住者代表に住宅と室内環境に関するアンケートを回答してもらい、家族構成員にアレルギー症の人がいる場合はアレルギー症に関する個人アンケートを該当人数分作成してもらった。

住宅と室内環境に関する設問としては、周辺環境、家族構成員の属性、建築年数、在住年数、床面積、構造、階数、開口部材料、改築や設備交換、床・壁・天井の内装材、冷暖房換気設備、換気行動、湿度環境と結露、加湿器使用、掃除頻度、ペット、除湿剤・防虫剤、芳香・消臭剤、子供の授乳方法と乳幼児期の病気、家族構成員の健康状態などである。

アンケートデータは本研究の分担研究者である稲葉らが報告したダスト中 SVOC 成分濃度との関係について、単純集計から相関関係までの統計解析を行った。有意水準 5%、解析には SAS-JMP11 を用いた。

## C 結果及び考察

### C.1 ダスト捕集用フィルターの選定試験

分析結果を表1に示した。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0.5 $\mu\text{g}$ 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  $\mu\text{g}$ /枚、1.6 $\mu\text{g}$ /枚）、他の2種類は低い。

フィルターブランク濃度試験結果から、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判断された。

### C.2 空気中SVOC濃度測定

8時間サンプリングの測定結果を表2及び表3に、クロマトグラムの結果例を図1に示す。

GC-MSではDINPとDIDPはピークが広域に広がり、一般的なGC-MSの分析法では定量が難しい。そのため、6成分標準液を使用しているが、定量性はDBP、BBP、DEHP、DNOPの4成分となる。すべての測定箇所DBP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。

DBPとDEHPの濃度比は様々であるが、住宅によってDBPが優勢な所とDEHPが優勢に検出さ

れる所が存在する。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る。一方、同じ住宅においてリビングと主寝室の濃度差が大きくないのは、空気中SVOC濃度は内装材や生活用品の影響を短時間で直接的に受けない或いは空気中濃度が低すぎるため建材や用品から放散されても空気濃度としては現れないと解釈できる。このような不確実性に関しては続けて検討していく必要がある。

呼吸量（図2）は年齢別に異なるが、例えば1歳の幼児は5.2  $\text{m}^3$ /日、成人男性は22.2  $\text{m}^3$ /日の空気を呼吸により肺に取り込んでいる<sup>1)</sup>。現代人は、1日のうち80～90%を車両を含む室内で過ごしていると言われている。ここでは、休日など1日の全てを室内で過ごす仮定で成人男性が室内空気から摂取するフタル酸エステル成分の量を概算するとDBP 1.1～15.3 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、DEHP 0.7～17.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ になる。吸入による平均摂取量はDBP 5.8 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、DEHP 4.7 $\mu\text{g}/\text{day}$ になる。

### C.3 ダスト中SVOC濃度と居住環境との関係

アンケートは71家庭から回収された。ダスト中SVOC分析はこれよりやや少ない59軒分、粒径100 $\mu\text{m}$ 未満と100～250 $\mu\text{m}$ の2種類のダスト濃度を分析している。また、アンケートの設問項目によっては重複回答や無回答があるため、合計が必ずしも71にはならないことがある。

#### C.3.1 SVOC濃度間の相関

100 $\mu\text{m}$ 未満と100～250 $\mu\text{m}$ ダストの粒径別SVOC成分比を図3に示す。総検出量において100 $\mu\text{m}$ 未満が平均1,983 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、100～250 $\mu\text{m}$ が平均3,028 $\mu\text{g}/\text{g}$ と、100～250 $\mu\text{m}$ の方が高い濃度を示した。粒径別成分比においてはDEHPが83～4%、DINPが13%と二つの成分が全体の96～7%を占め、粒径による成分比に大きな差がなかった。

図4に示す国内可塑剤の生産量に関する統計データ<sup>2)</sup>からフタル酸系可塑剤の90%以上をDEHPとDINPが占めていることから妥当な結果ではあるが、グラフから見える生産量の割合に比べ

とDINPの検出量が低い。ダスト中濃度でDEHPが80%以上、DINPが13%の割合であり、これは最近の生産量の割合ではなく、今までの累積生産量と使用量からDEHPが圧倒的に多いのが原因と考えられる。

図5に粒径別DEHP、DINP、SVOC 9成分の濃度合計値 (SUM) の相関図を示す。

SUM-DEHP、SUM-DINP、DEHP-DINP、DEHP-DBPの解析から、SUM-DEHPのみ $R^2=0.98$ と高い相関関係を示した。DEHPが全体SVOC検出量の80%以上を占めることから、DEHPがSUMに最も大きく影響を与えており、回帰式の傾きも $100\mu\text{m}$ 未満で、 $a=0.92$ 、 $100\sim 250\mu\text{m}$ で $a=0.93$ となっている。

DEHP、DINP、SUM以外のSVOC成分の組み合わせで有意な相関関係は得られなかった。

### C.3.2 建築及び住宅の概要

#### (1) 住宅立地条件と周辺環境

住宅の立地条件や周辺環境に関する集計結果を図6～8に示す。関東地域が45件で最も多く、南東北10件、九州6件、北海道と北東北地域はそれぞれ5件ずつで計71件である。

立地条件や周辺施設に関する設問は重複回答可としている。立地条件としては住宅地が60件で最も多く、田んぼ・山林が13件、商店・事務所が7件、などである。住まいの周辺施設としては、農地・緑地が29件、幹線道路が23件、飲食店18件、電車線路が17件、などであった。

#### (2) 建築年数と居住年数

住宅の建築年(図9)としては1995～2005年の間に建てられた建物が最も多く、2010年以降に建てられた新しい物件は14件で全体の20%を占めている。1980年代以前の建物が11件あり、最も古いものとして1964年築の住宅が1件あった。

現在住んでいる住宅での居住年数は20年以上が13件、10年～20年が22件、5～10年16件、5年未満が19件で、10年以上と10年未満の居住が半々であった。

住宅の内装や内装材、空間構成などに関

する好みや流行が時代と共に変遷するため、建築年度や居住年数、家族構成員の年齢などによって建材の種類及びそれから発生する化学物質の種類や傾向が異なることが考えられるため、関連項目は屋内空気質の実態を把握する上で重要な考慮事項になりうる。

#### (3) 住宅概要と居住条件

居住形態は(図11)、集合住宅(共同住宅)が50%強、一戸建てが若干少ない40%強であった。建築構造(図12)は木造が35%(25件)で最も多く、次いで鉄骨造27%(19件)、コンクリート造14%(18件)であった。国内の戸建て住宅はほとんどが木造や軽量鉄骨であることから、戸建て住宅の構造の割合がそのまま反映されている。

#### (4) 内装材

床及び壁の仕上げ材を図13及び図14にまとめた。床材にはリビング、寝室共に木材フローリングが60～70%と最も大きな割合を占めており、カーペットを使用する住宅も多数存在した。リビングで30%(21件)程度がカーペットを使用しており、主寝室11%(8件)、子供部屋21%(15件)と主寝室より子供部屋でカーペットの使用割合が高い結果となった。他に、ござ、リノリウム、塩ビシートなどが少数存在した。

壁材としては、リビングと主寝室・子供部屋に大きな違いはなかったが、リビングでの塗り壁(漆喰、珪藻土など)の割合が少し多かった。壁材全体からは、壁紙が90%に近い割合を見せており、壁紙としてはビニールクロスと紙クロスがおおよそ半々の割合であった。木質系壁材は3～4件程度と少ない。

#### (5) 冷房・暖房・換気設備

リビング、主寝室、子供部屋における冷暖房設備の詳細を図15～17に、換気設備の概要を図18に纏めた。

リビングの暖房設備としては、石油ストーブ/ファンヒーターが25%(18件)と最も多く、床暖房18%(13件)、電気カーペットと電気こたつがそれぞれ11%(8件)と次いだ。主寝室の場合、暖房

を行っていないが11% (8件) と最も多く、石油ストーブ/ファンヒーターが7件、電気ストーブ/ファンヒーターが4件であった。床暖房は3件とリビングの13件に比べると少ない。子供部屋も主寝室と大きくは変わらず同様の内訳を示した。

冷房設備には、リビング、主寝室、子供部屋共にエアコンが絶対多数を占めており、リビングにおける冷房無しが4% (3件) であるのに対し主寝室と子供部屋では18% (13件) 、20% (14件) と寝室で冷房を行っていない住宅が存在することが分かった。冷房設備にはエアコン以外の選択肢がないのが冷房機器偏重の原因である。

換気装置に関する設問では、排気のみ機械換気 (第3種換気) が32% (23件) 、給排気ともに機械換気 (第1種換気) 13% (9件) 、熱交換器3件、全館空調が3件の回答があった。

#### (6) 掃除機使用頻度と加湿器の使用

掃除機の使用頻度 (図19) についての設問からは、毎日使用16件、1週間に2~3回が29件、1週間に1回19件であった。掃除機を使用せず、ほうきやモップなどを使っている家庭が3件、その他が1件あった。

加湿器の使用有無 (図20) に関しては、約半々の回答となった。

#### (7) ペット、芳香剤及び薬剤の使用

ペットの有無 (図21) に関する設問からは、ペット無しが73% (52件) 、ペットを飼っている家庭が27% (19件) で4世帯に1世帯がペットを飼っていることが分かった。

除湿剤、防虫剤、芳香剤、消臭剤やスプレー式消臭・消毒剤を使用しているか (図22) についての設問では、除湿剤や防虫剤を使用している家庭が76% (54件) があった。その内訳として、防湿剤を使用している家庭が27% (19件) 、防虫剤は63% (45件) の家庭で使用していた。

芳香・消臭剤の使用に対しては、59% (42件) が使用していると回答し、その内訳としては芳香剤21% (15件) 、消臭剤13% (9件) 、スプレー式消臭・消毒剤が25% (18件) と、防虫剤や防湿剤

に比べ使用率が低い。

#### C.3.3 DEHP、DINP、SUM (SVOC濃度の合計値) と住宅環境との相関分析

2つの粒径のダスト分析から検出量の大部分を占めたDEHP及びDINPの個別成分濃度とSVOC 9成分の濃度を合算したSUMの6項目 (3項目×ダスト粒径2種類) を目的変数、住宅と生活環境に関するアンケート項目を説明変数とし二変量解析を行った。

ただし、結果表 (表5~表13) の陰影で暗く処理した要素は、統計解析からは有意さが認められているがn数が少ないため参考値として提示している内容である。

周辺環境とSVOC濃度の関係 (表5) では、立地条件が住宅地である場合DEHP (100~250 $\mu$ m) とSUM (100~250 $\mu$ m) で有意さが認められ、河川・湖はDINP (100~250 $\mu$ m) と有意さが認められた。住宅地の場合、成分濃度が低く現れ、河川・湖周辺は成分濃度が高くなる傾向を示している。

周辺施設との関係 (表6) からは、電車線路がDINP (100~250 $\mu$ m) と有意さが観察され、濃度が高くなる傾向を示している。

建築要素 (建築年数、延べ床面積、住居形態、構造、階数) との関係 (表7) では、建築年数や居住年数と100~250 $\mu$ m粒径ダストのDEHP、DINP、SUM濃度全てにおいて有意さが認められた。建築年数と居住年数が長いほど濃度が高く現れている。建築年数は年数をそのまま使用し、居住年数には図10に示したよう6区分にして統計処理に用いた。

内装材の種類及びSVOC濃度との相関解析結果を表8~表10に示す。木材フローリングを使用した場合DEHP、DINP、SUMの濃度が低くなる傾向に有意さが得られた。たたみはDEHPとSUM濃度に有意に作用する結果となった。一方、塩ビシートはDEHP、SUMに対して濃度が高くなる傾向として有意な結果を示したが、n=2の少ない数から信頼性の高い結果ではなく参考値として提示した。

壁材においては、リビングに塗り壁材を使用した住宅はDEHP (100~250 $\mu\text{m}$ ) とSUM (100~250 $\mu\text{m}$ ) 濃度が高くなる傾向を示し、有意さが認められた。主寝室の壁材との相関分析から有意さは得られなかった。

冷暖房方式では、石油ストーブ/ファンヒーターを使用している住宅でDINP濃度との有意さが認められた。リビングの冷暖房方式及びエアコンからは有意な相関は得られなかった。

換気方式では、排気のみ換気ファン(第3種換気)が設置されている住宅が100~250 $\mu\text{m}$ ダストのDEHP及びSUM濃度に有意さが認められた。掃除機使用頻度及び掃除方式、ペット有無からは有意さが得られなかった。

防虫剤及び芳香剤などとの解析から、芳香剤とSUM(<100 $\mu\text{m}$ )、スプレー式消臭・消毒剤とDINP (100~250 $\mu\text{m}$ ) で有意さが見られた。芳香剤を使用すると回答した住宅ではSUM濃度が低く、スプレー式消臭・消毒剤使用住宅はDINP濃度が高くなる傾向を示した。

#### D. まとめ

(1) ダスト捕集のための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かったが、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高く、フィルター洗浄無しでも捕集が可能と判断された。

(2) 空気中SVOC濃度測定試験では7家屋(14ヶ所)を対象とした。既存の測定に比べて比較的短時間かつ小流量である8時間、38.4L捕集を行い、DBP及びDEHPの検出を確認した。DINP及びDIDPは分析条件の限界から本分析法では定性定量が出来なかった。BBP、DNOPが検出された住宅はない一方、DBP、DEHPは全測定点において検出された。

住宅内濃度として、DBPは0.05~0.69 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均0.26 $\pm$ 0.21 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、DEHP0.03~0.79 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均0.21 $\pm$ 0.23 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )と空気中VOCs濃度に比べるといずれも低い濃度であった。

今回の測定結果から室内で1日全てを過ごす仮定で成人男性が室内空気から摂取する量はDBP 1.1~15.3 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、DEHP 0.7~17.5 $\mu\text{g}/\text{day}$ 範囲であり、平均吸入摂取量はDBP 5.8 $\mu\text{g}/\text{day}$ 、DEHP 4.7 $\mu\text{g}/\text{day}$ となった。1歳の幼児の吸入摂取量は成人男性の1/4程度となる。

今後は、住宅測定の数を増やしてより詳しい実態調査を行い、経口・経皮・吸入による全摂取量に対する吸入の寄与を把握する必要がある。

(3) 調査依頼住宅からのアンケート回収は71件であり、ダスト中SVOC分析結果の有効数は59件であった。住宅概要、住居及び室内環境に関するアンケート調査の結果とダスト中SVOC濃度との相関分析を行った結果は以下の通りである。

総検出量において粒径100 $\mu\text{m}$ 未満のダストから平均1,983 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、100~250 $\mu\text{m}$ が平均3,028 $\mu\text{g}/\text{g}$ と、100~250 $\mu\text{m}$ の方が高い濃度を示した。粒径別成分比においてはDEHPが83~84%、DINPが13%と二つの成分が全体の96~97%を占め、粒径による成分比に大きな差がなかった。

立地条件が住宅地と回答した住宅はDEHP (100~250 $\mu\text{m}$ ) とSUM (100~250 $\mu\text{m}$ ) で有意さが認められ、両成分の濃度が低くなる傾向をしめした。

建築年数や居住年数と100~250 $\mu\text{m}$ 粒径ダストのDEHP、DINP、SUM濃度全てに有意さが認められた。建築年数と居住年数が長いほど濃度が高く検出された。

木材フローリングを使用した場合DEHP、DINP、SUMの濃度が低くなる傾向を示した。塩ビシートはDEHP、SUM濃度を高くする要素として統計的には有意さが認められたが、塩ビシートの住宅数  $n = 2$  と数が少ないことからデータ拡充が必要である。

壁材においては、リビングに塗り壁材を使用し



た住宅はDEHP (100~250 $\mu$ m) とSUM (100~250 $\mu$ m) 濃度が高くなる傾向を示したが、主寝室の壁材からは有意さは得られなかった。

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を示した。他の冷暖房方式やエアコンからは有意な相関は得られなかった。

排気のみ換気ファン(第3種換気)が設置されている住宅で100~250 $\mu$ mダスト中DEHPとSUM濃度に有意さが認められた。

掃除機使用頻度及び掃除方式、ペット有無からは有意さが得られなかった。

芳香剤とSUM (<100 $\mu$ m)、スプレー式消臭・消毒剤とDINP (100~250 $\mu$ m) で有意さが見られた。芳香剤を使用すると回答した住宅ではSUM濃度が低く、スプレー式消臭・消毒剤使用住宅はDINP濃度が高くなる傾向が見られた。

## E 参考文献

- 1) 放射線審議会基本部会：外部被ばく及び内部被ばくの評価法に係わる技術的指針、p.28、1999.4
- 2) [http://www.vec.gr.jp/lib/lib2\\_6.html#cc](http://www.vec.gr.jp/lib/lib2_6.html#cc)、塩ビ工業・環境協会 HP、参照：2015.01.16.

## F 研究発表

無し

## G 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 フィルターブランク試験結果



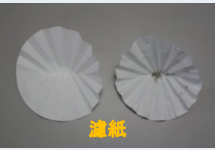
			定量値 (ng/mL)		フィルター 濃度 (µg/枚)	
			有り	無し	有り	無し
<b>洗浄 (アセトニトリール)</b>						
	PET	DBP	0.8	5.3	0.03	0.21
			1.3	5.8	0.05	0.23
	不織布	DEHP	55.6	12.5	2.23	0.50
			14.2	12.0	0.57	0.48
	PL	DBP	2.7	1.1	0.11	0.04
			2.6	1.2	0.10	0.05
	PE	DEHP	22.0	9.2	0.88	0.37
			16.6	10.6	0.66	0.42
	紙	DBP	1.9	9.6	0.27	1.34
			1.3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

表2 GC-MS 分析条件

カラム	5MS/Sil、60m / 250µm / 0.25µm
スプリット 比	Splitless
昇温条件	40°C (5min hold) →240°C (at 20°C/min) →300°C (at 10°C/min) →7min hold
分析モード	SIM (m/z = 149.0) and SCAN

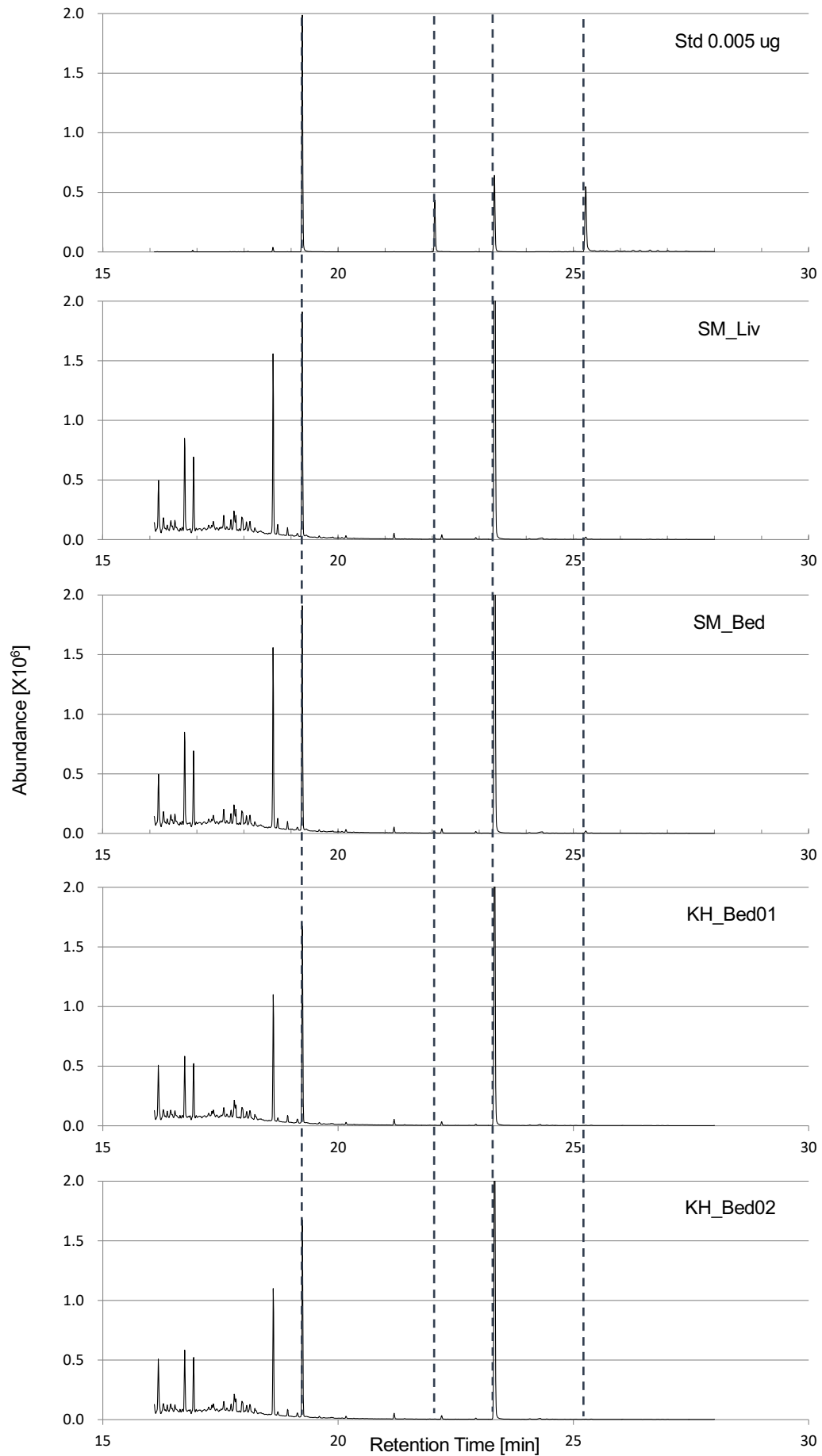


図1 クロマトグラムの例

表3 空气中SVOC測定結果（濃度： $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）

	SW		KH		DM		N		BK		SM		SR	
	Liv	Bed	Bed01	Bed02	Liv	Bed	Liv	Bed	Liv	Bed	Liv	Bed	Liv	Bed
DBP	0.49	0.43	0.61	0.69	0.18	0.20	0.09	0.05	0.05	0.06	0.12	0.11	0.21	0.31
(%)	82	83	61	81	81	86	27	23	29	27	13	16	83	89
DEHP	0.10	0.08	0.39	0.16	0.04	0.03	0.23	0.15	0.13	0.17	0.79	0.58	0.04	0.04
(%)	18	17	39	19	19	14	73	77	71	73	87	84	17	11

表4 空气中SVOC測定結果まとめ（濃度： $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）

	Mean	S.D.	Min	Max
DBP	0.26	0.21	0.05	0.69
DEHP	0.21	0.23	0.03	0.79

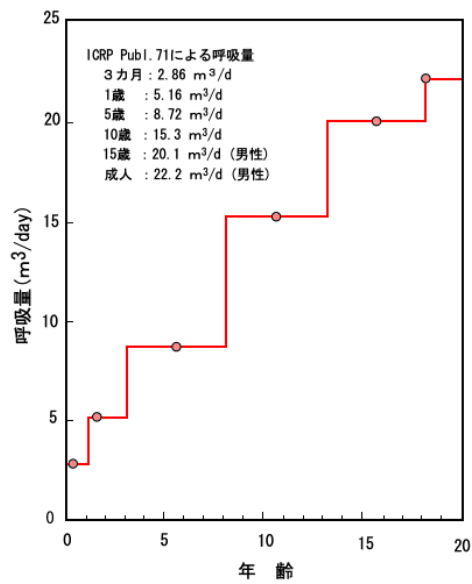


図2 年齢別呼吸量<sup>1)</sup>

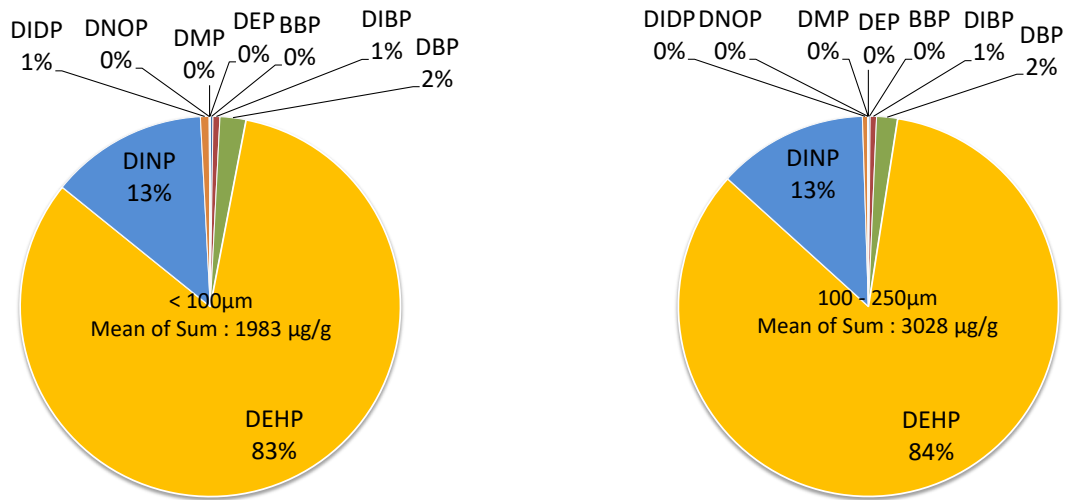


図3 ダスト粒径別SVOC成分比（100µm未満、100~250µm）

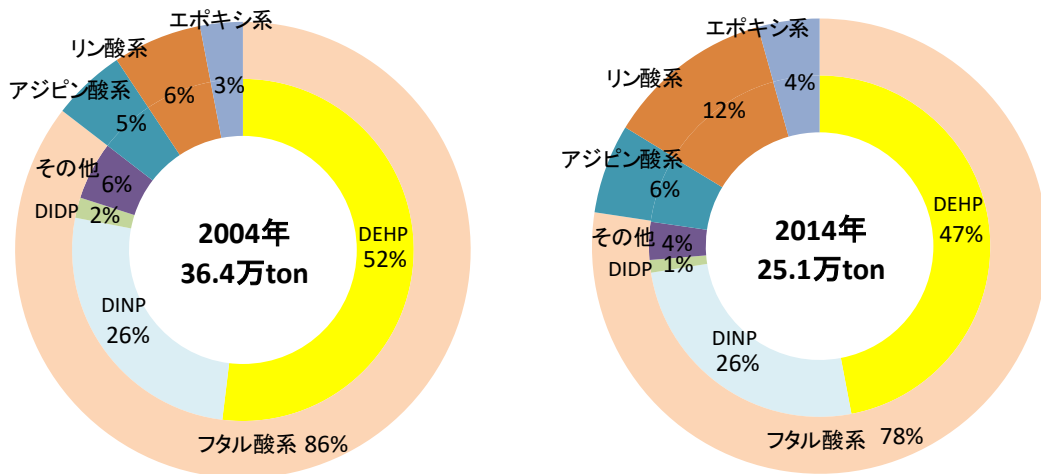


図4 国内における可塑剤の生産量とその割合<sup>2)</sup>

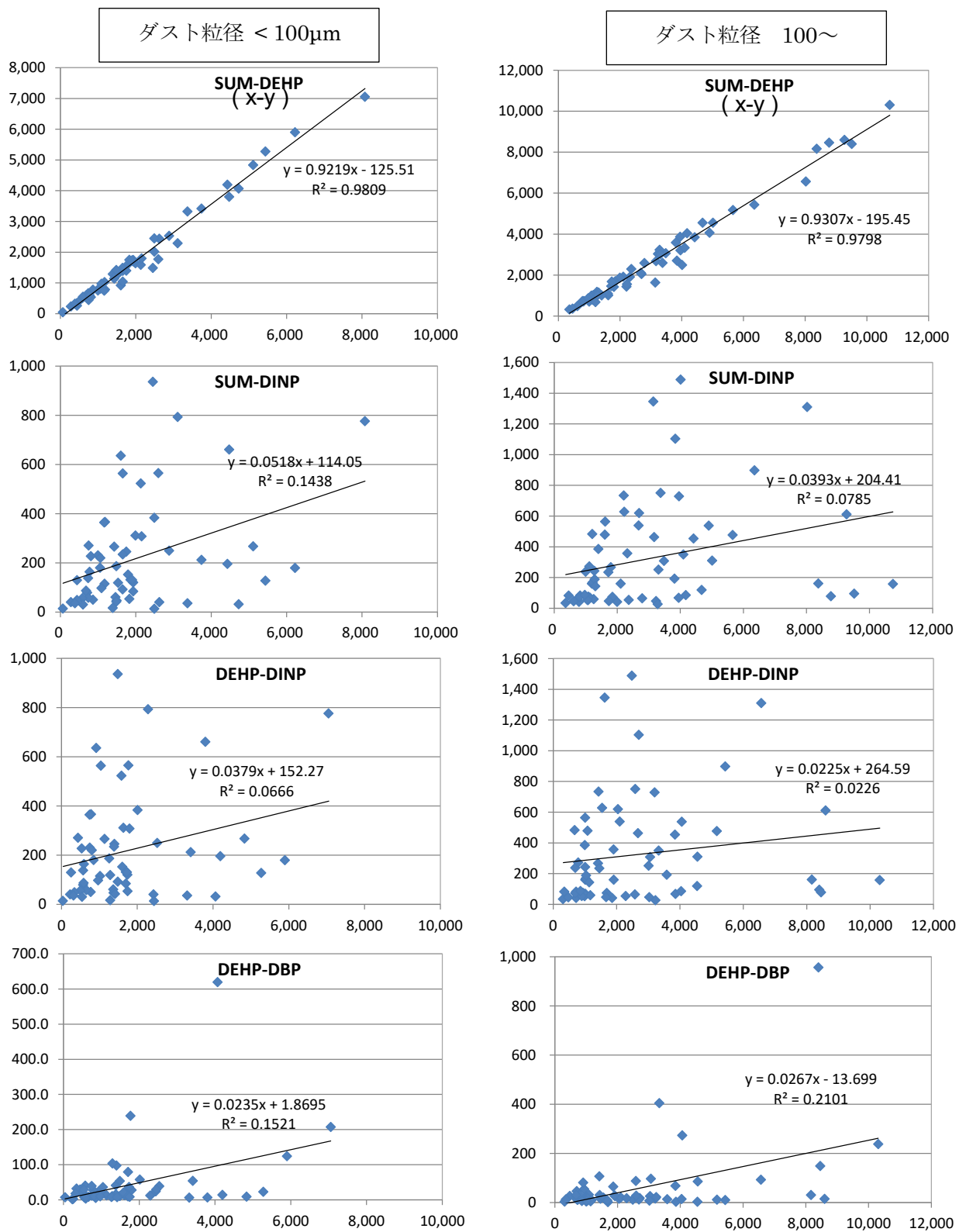


図5 DEHP、DINP、SUM (SVOC 合計値) の相関 (縦・横軸単位 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ])

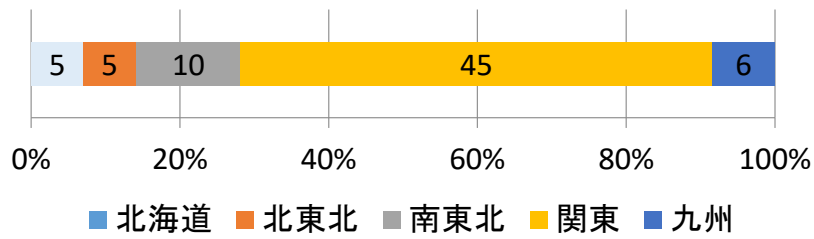


図6 住宅の所在地域 (n=71)

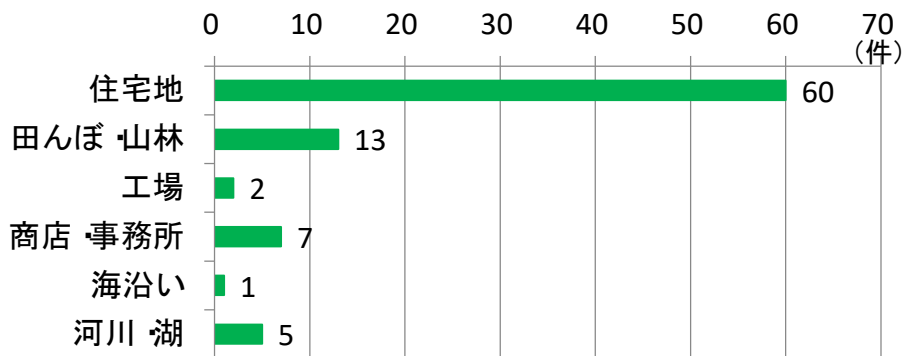


図7 住宅の立地環境 (重複回答あり)

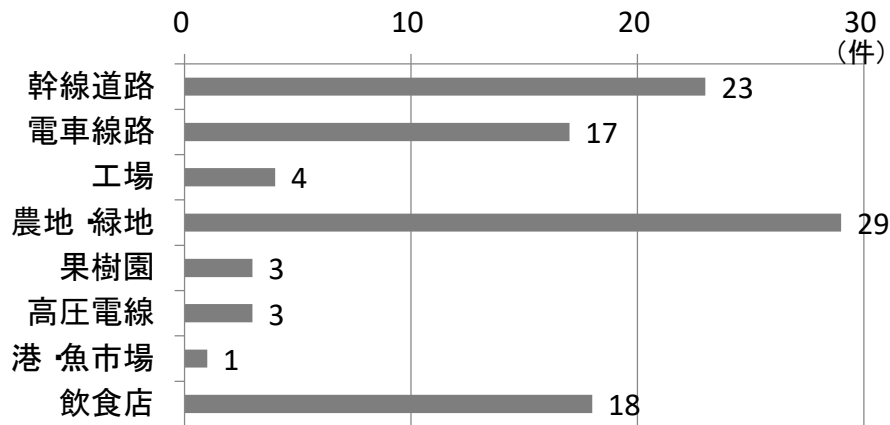


図8 住まいの周辺施設 (重複回答あり)

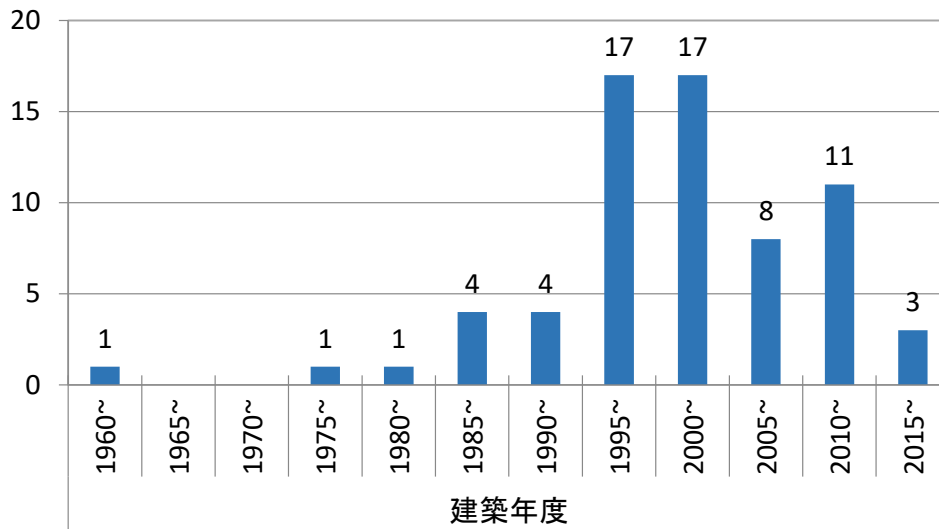


図9 建築年度 (5年単位)

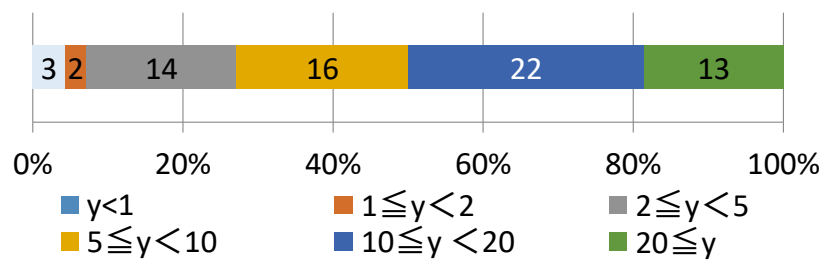


図10 居住年数 (年)

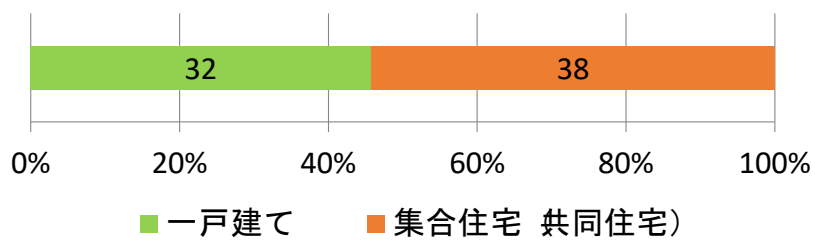


図11 住居形態

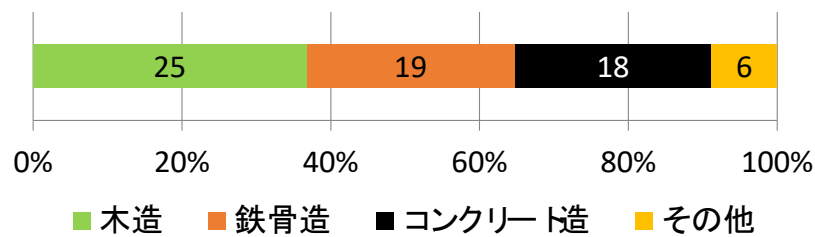


図12 建築構造



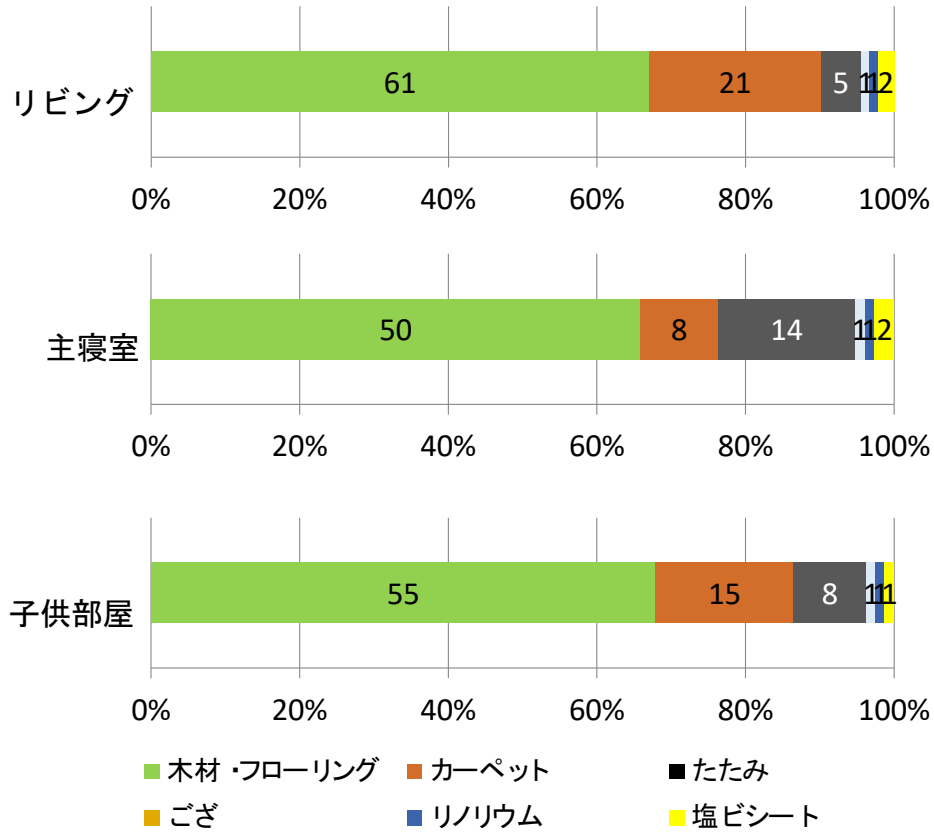


図 13 床材

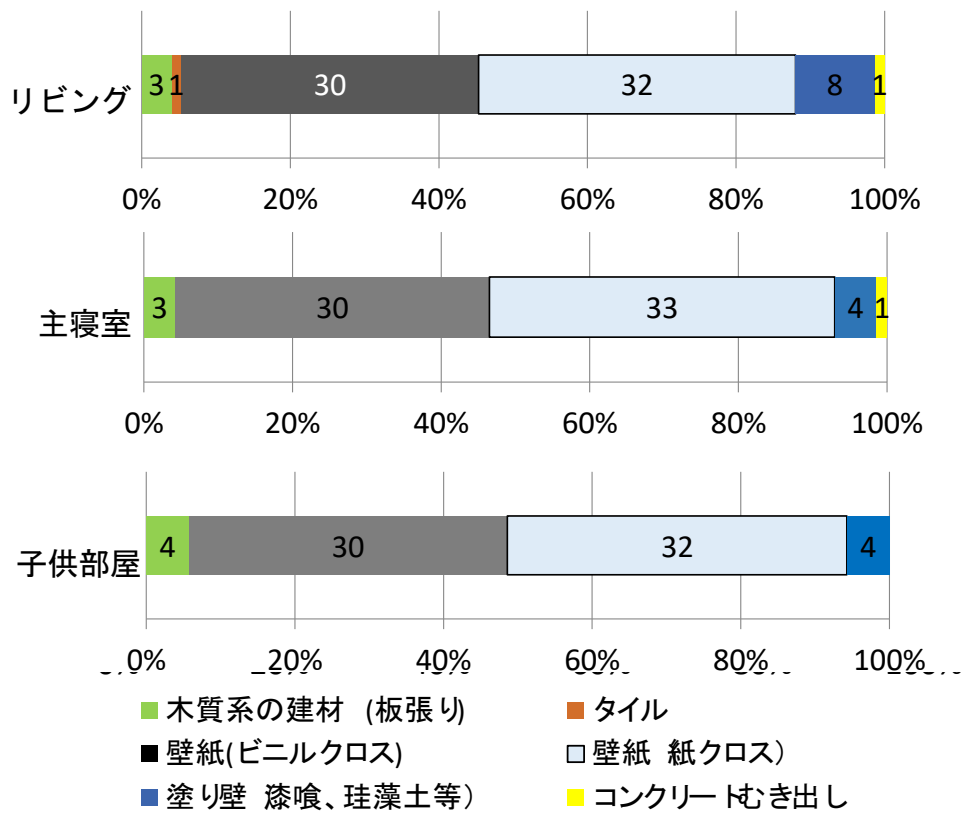


図 14 壁材

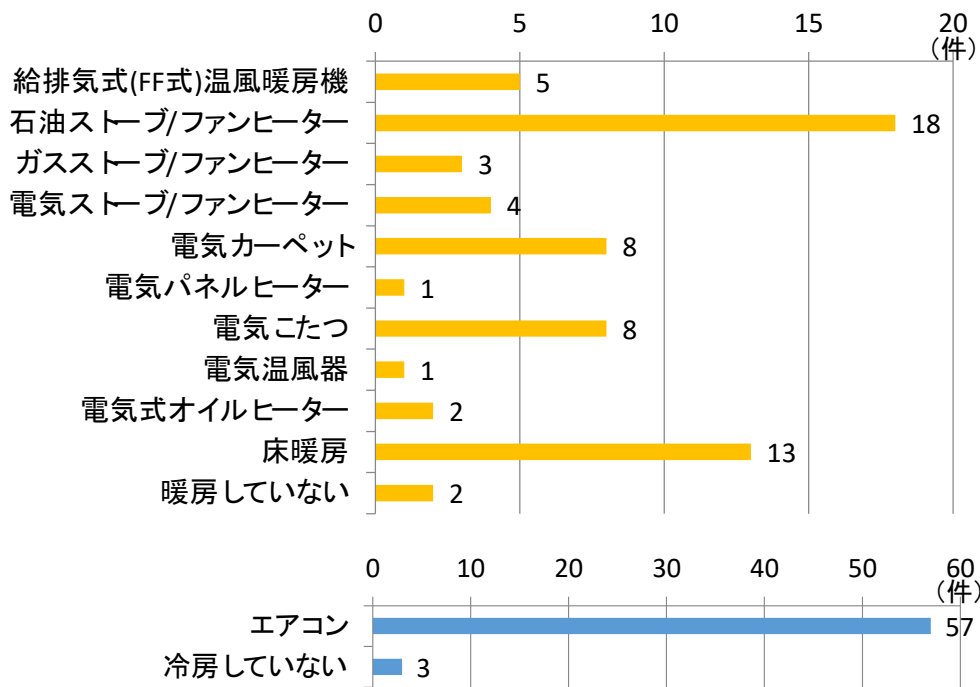


図 15 リビングの冷暖房設備

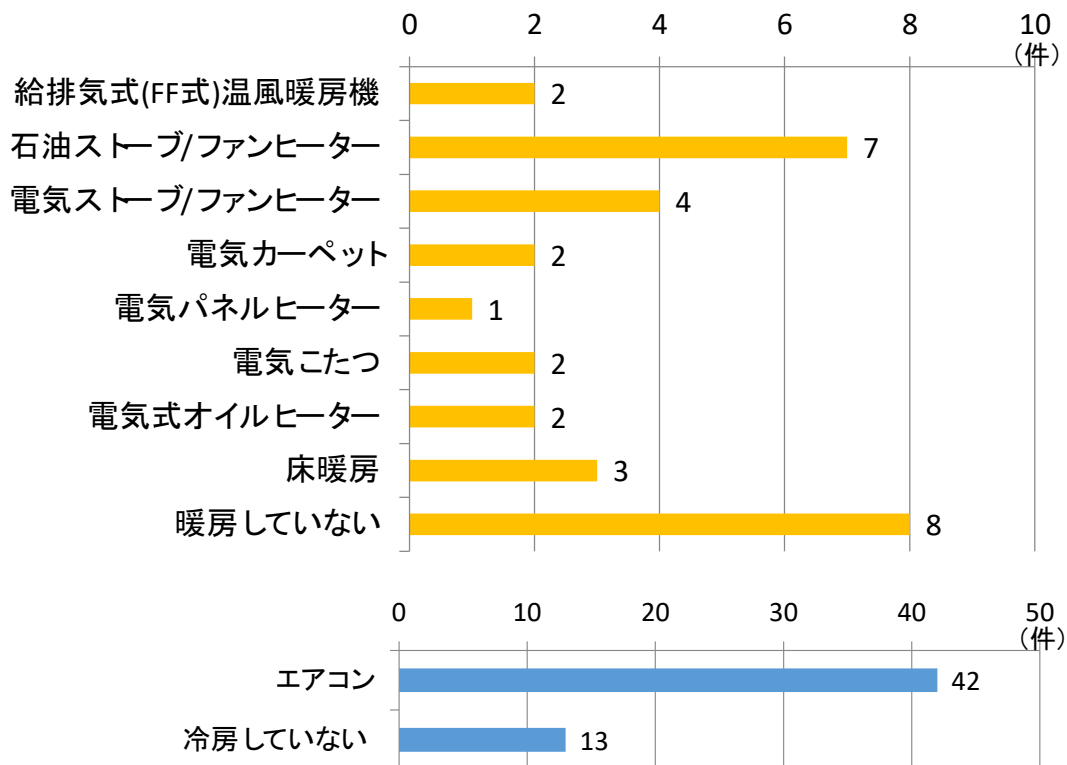


図 16 主寝室の冷暖房設備

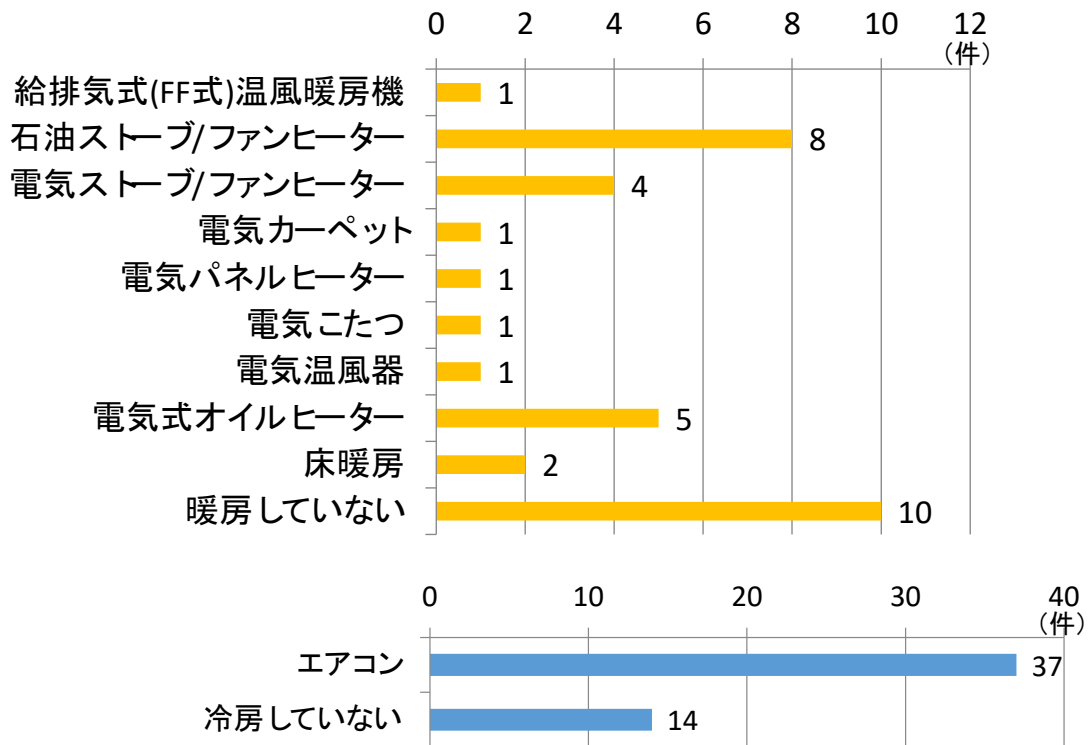


図 17 子供部屋の冷暖房設備

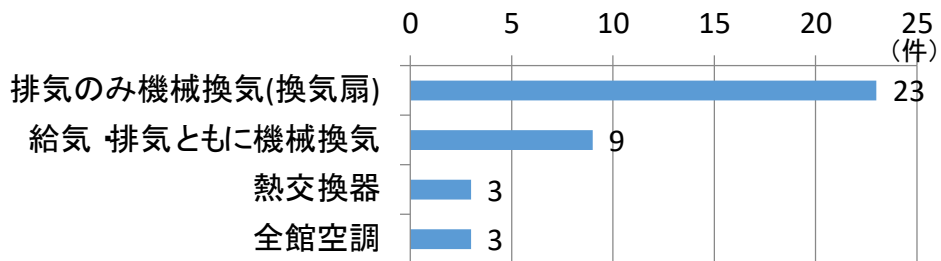


図 18 住宅の換気設備

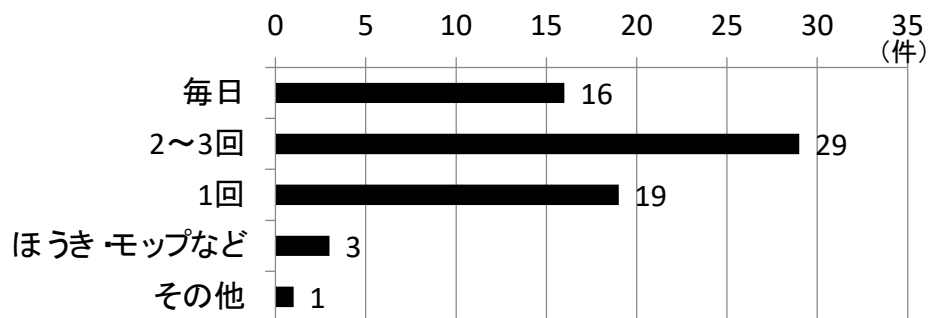


図 19 掃除機使用と頻度

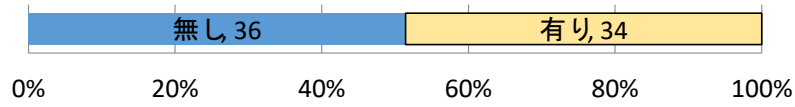


図 20 加湿器使用



図 21 ペット有無

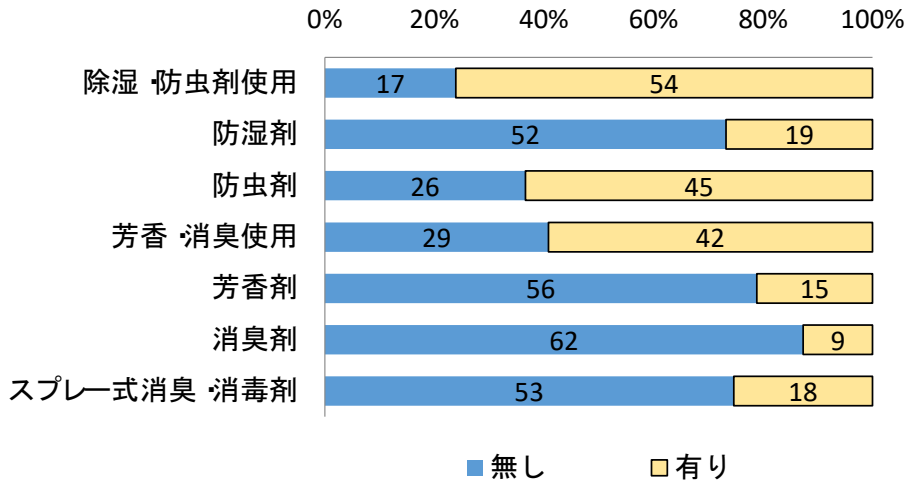


図 22 除湿剤、防虫剤、芳香剤、消臭剤の使用

表 5 周辺環境と SVOC 濃度の相関分析

目的変数	説明変数	推定値	標準誤差	t値	p値 P(rob> t )
DEHP 100-250 $\mu$ m	住宅地	-1846	762	-2.42	0.018
DINP 100-250 $\mu$ m	河川 湖	362	172	2.10	0.040
SUM 100-250 $\mu$ m	住宅地	-1985	809	-2.45	0.017

表 6 周辺施設と SVOC 濃度の相関分析

目的変数	説明変数	推定値	標準誤差	t値	p値 P(Prob> t )
DINP 100-250 $\mu$ m	電車線路	223	104	2.15	0.035

表 7 建築要素（建築年数、延べ床面積、住居形態、構造、階数）と SVOC 濃度の相関分析

目的変数	説明変数	推定値	標準誤差	t値	p値 P(Prob> t )
DEHP 100-250 $\mu$ m	建築年数	81	30	2.74	0.008
DINP 100-250 $\mu$ m	居住年数	100	32	3.13	0.003
SUM 100-250 $\mu$ m	建築年数	88	31	2.79	0.007

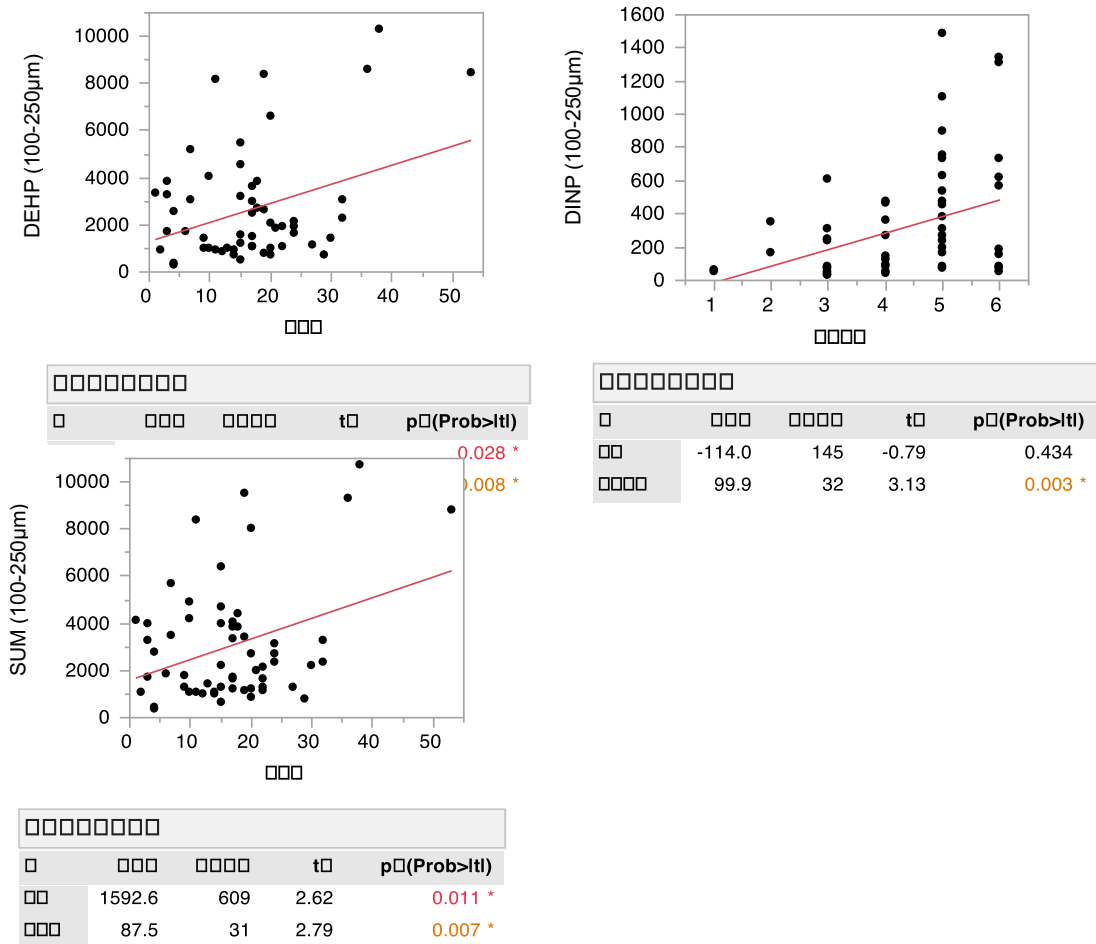


図 23 建築年数及び居住年数と DEHP、DINP、SUM の相関 (100~250 $\mu$ m)

表 8 リビングの床材と SVOC 濃度の相関分析

目的変数	説明変数	推定値	標準誤差	t値	p値 Prob> t )
DEHP <100 $\mu$ m	LF-木材・フローリング	-1430	528	-2.71	0.009
DEHP <100 $\mu$ m	LF-塩ビシート	2128	1023	2.08	0.042
DEHP 100-250 $\mu$ m	LF-木材・フローリング	-3389	669	-5.07	<.0001
DEHP 100-250 $\mu$ m	LF-たたみ	2144	1042	2.06	0.044
DEHP 100-250 $\mu$ m	LF-塩ビシート	3727	1592	2.34	0.023
SUM 100-250 $\mu$ m	LF-木材・フローリング	-3590	713	-5.04	<.0001
SUM 100-250 $\mu$ m	LF-たたみ	2333	1107	2.11	0.039
SUM 100-250 $\mu$ m	LF-塩ビシート	3701	1703	2.17	0.034

表 9 主寝室の床材と SVOC 濃度の相関分析

目的変数	説明変数	推定値	標準誤差	t値	p値 Prob> t )
DEHP <100 $\mu$ m	BF-塩ビシート	2128	1023	2.08	0.042
DEHP 100-250 $\mu$ m	BF-塩ビシート	3727	1592	2.34	0.023
SUM 100-250 $\mu$ m	BF-塩ビシート	3701	1703	2.17	0.034

表 10 リビングの壁材と SVOC 濃度の相関分析

目的変数	説明変数	推定値	標準誤差	t値	p値 Prob> t )
DEHP 100-250 $\mu$ m	LW-塗り壁（漆喰、珪藻土等）	2000	891	2.24	0.028
SUM 100-250 $\mu$ m	LW-塗り壁（漆喰、珪藻土等）	2133	948	2.25	0.028

※ 主寝室の壁材と SVOC 濃度の相関—有意さ無し

表 11 冷暖房方式と SVOC 濃度の相関

目的変数	説明変数	推定値	標準誤差	t値	p値 Prob> t )
DINP <100 $\mu$ m	B-石油ストーブ/ファンヒーター	218	97	2.25	0.028
SUM <100 $\mu$ m	B-給排気式(FF式)温風暖房機	2561	1100	2.33	0.023
DINP 100-250 $\mu$ m	B-石油ストーブ/ファンヒーター	293	143	2.05	0.045

※ Living の冷暖房方式とは有意さ無し

※ Aircon とは有意さ無し

表 12 換気方式と SVOC 濃度の相関

目的変数	説明変数	推定値	標準誤差	t値	p値 Prob> t )
DEHP 100-250 $\mu$ m	排気のみ機械換気(換気扇)	1676	588	2.85	0.006
SUM 100-250 $\mu$ m	排気のみ機械換気(換気扇)	1796	625	2.87	0.006

※ 掃除頻度及び掃除方法とは有意さ無し

※ ペット相関有意さ無し

表 13 除湿剤・防虫剤・芳香剤・消臭剤と SVOC 濃度の相関

目的変数	説明変数	推定値	標準誤差	t値	p値 Prob> t )
SUM <100 $\mu$ m	芳香剤	-954	470	-2.03	0.047
DINP 100-250 $\mu$ m	スプレー式消臭・消毒剤	198	97	2.05	0.045

総合：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

化学物質に対する感受性変化の要因及び半揮発性有機化合物の健康リスク評価

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

### 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<sup>1)</sup>。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えない状況にあると考えられている<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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）」<sup>4)</sup>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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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、2012年1月に実施した全国7245名の調査コホートのうち、2017年11月17日時点で調査可能な4683名に対して化学物質高感受性の背景因子に関するアンケート調査を実施した。

また、SVOCは、室内空気の吸入曝露のみならず、室内空気からの経皮曝露、室内ダストの経口・吸入・経皮曝露、飲食物からの経口曝露を含めた多媒体曝露による健康リスク評価を実施することが重要である<sup>3)</sup>。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<sup>7)</sup>。

このことを踏まえて、本研究では、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、多媒体曝露モデルの開発と健康リスク評価を実施した。

本研究では、これらの研究結果より、シックハウス症候群に関する今後の施策の基礎資料とすることを目的としている。

## B. 研究方法

### B1 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質問調査を2017年1月に実施した。調査では、過去3年間の生活や職業の変化等を調査した。

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。

### B2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

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する日本人向けの多媒体曝露評価モデルを構築した。この曝露評価モデルは、1) 空気中のSVOCの吸入摂取、2) 空気中のSVOCの経皮吸収、3) ダスト中のSVOCの経口摂取、4) ダスト中のSVOCの経皮吸収の4つの曝露経路で構成され、これら4つの摂取経路による総体内負荷量を算出することができる。

フタル酸エステル類に関する有害性評価では、文献レビューを実施して耐容一日摂取量(TDI)を同定した。

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。

（倫理面への配慮）

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

## C. 研究結果

### C1 化学物質に対する感受性変化の要因と高感受性の背景因子

感受性変化の要因に関する調査では、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。

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Miller、北條、Skovbjergのいずれかのクライテリアを満たすもの及びシックハウス症候群や化学物質過敏症の治療を受けていると回答したものを高感受性のクライテリアとした。

高感受性群で、今回の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。

過去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)。

化学物質高感受性の背景因子に関する調査では、2500名 (53.4%) から回答を得た。高感受性のクライテリアは上記調査と同様とした。2012年1月の時点で高感受性であったもののうち、6年後も高感受性であったものは101名、感受性が改善したものは152名であった。また、対照群のうち、6年後も高感受性クライテリアを満たしていないものは2111名、感受性が増悪したものは136名であった。

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

多変量解析の結果 (表1-8、表1-9)、幼少期に乗り物酔いをよく経験したものと慢性高感受性との関係が有意であった。また、現在の体質ではあるが、汗かきや冷え性でも慢性高感受性との関係が有意であった。

病歴では、幼少期のアレルギー性結膜炎、母親の花粉症とアレルギー性結膜炎との間に有意な関係がみられた。

幼少期の生活では、家族が匂いの強い香水を使用していた、あるいは小学校でペンキやワックの嫌な臭いを感じたものでは、慢性高感受性との間で有意な関係がみられた。幼少期に居間や寝室でカーペット (絨毯) を使用していたものでは、慢性高感受性のリスクが低かった。また、モデル3では、幼少期に自宅が高圧線に隣接しているもので慢性高感受性との有意な関係がみられた。

## C2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

### C2.1 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) に関して有害性評価を実施して耐容一日摂取量 (TDI) を導出している。

食品安全委員会は、最新の毒性学的知見をレビューし、DnBP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2.5mg/kg/dayとし、不確実係数500を適用してTDIを5 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>8)</sup>。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3mg/kg/dayとし、不確実係数100を適用してTDIを30 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>9)</sup>。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20mg/kg/dayとし、不確実係数100を適用してTDIを200 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>10)</sup>。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15mg/kg/dayとし、不確実係数100を適用してTDIを150 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>11)</sup>。DIDPに関しては、イヌの亜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、不確実係数100を適用してTDIを150 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>12)</sup>。DNOPに関しては、マウスの慢性毒性試験における肝細胞への影響からLOAELを113mg/kg/dayとし、不確実係数300を適用してTDIを370 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>13)</sup>。

フタル酸ジ-イソブチル (DiBP) については、Koch et al (2001)での考えに基づき、DnBPの異性体であることからDnBPの値を用いた<sup>14)</sup>。フタル酸ジ-エチル (DEP) については、CICAD (2003)の値を用いた<sup>15)</sup>。

### C2.2 多媒体曝露量の推算と健康リスク評価

Little et al 2012<sup>16)</sup>およびBeko et al 2013<sup>17)</sup>を参考に、図2-1に示す多媒体曝露評価モデルを開発した。1) 空気中のSVOCの吸入摂取、2) 空気中のSVOCの経皮吸収、3) ダスト中のSVOCの経口摂取、4) ダスト中のSVOCの経皮吸収の4つの曝露経路でそれぞれの体内負

荷量を計算できる。

このモデルでは、日本人向けとするために、呼吸量については、産総研曝露 K 係数ハンドブックの値を使用し、小児はそれに EPA 曝露係数ハンドブックの値を比率計算して用いた。室内空気への曝露時間については、NHK 国民生活時間調査 2015 の在宅時間より（平日、土曜、日曜のデータを加重平均）、3 歳児は安全側に考慮して 24 時間で設定した。ダストへの曝露時間については、NHK 国民生活時間調査 (2015) の在宅時間－睡眠時間より（平日、土曜、日曜のデータを加重平均）（睡眠中はダストへの曝露はないと仮定）、3 歳児は 24 時間－睡眠時間の値を用いた。体重は、平成 27 年国民健康栄養調査（3 歳男女平均、20 歳以上男女平均）の値を用いた。ダスト経口摂取量については、日本のデータでは産総研曝露係数ハンドブックの土壌のみのため、EPA 曝露ハンドブック 2011 のダストを使用した。皮膚表面積については、平成 27 年国民健康栄養調査（体重と身長）の 3 歳男女平均、20 歳以上男女平均）に藤本式から算出した値を用いた。皮膚への付着量については、EPA 曝露ハンドブック 2011 の Ferguson et al. (2009a) の値を用いた。この値は、OEHHA 2016 で DINP のビニル床評価でも使用されている。

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、 $150\ \mu\text{m}$  以下の粒径をリスク評価の対象とした<sup>18)</sup>。

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

#### D. 考察

D1 化学物質に対する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。

化学物質高感受性の背景因子の調査では、幼少期に乗り物酔いをよく経験したものと慢性高感受性との関係が有意であった。また、現在の体質ではあるが、汗かきや冷え性でも慢性高感受性との関係が有意であった。乗り物酔いは、乗り物の揺れ、特に不規則な加速や減速の反復が、内耳のある三半規管や前庭を刺激することによって生じる。また、内耳への刺激が自律神経系や平衡感覚の乱れを引き起こし、顔面蒼白、冷や汗、頭痛、吐き気、嘔吐等の症状を生じる。さらに視覚や嗅覚からの不快感、精神的ストレスや酔うかもしれないという不安感も乗り物酔いの発現に関与していると考えられている。従って、慢性高感受性群では、幼少の頃から外的刺激による自律神経系の乱れが生じやすい体質であることが考えられる。汗かきや冷え性も自律神経系の乱れと関与している可能性があることから、慢性高感受性群との関係がみられたと考えられる。

病歴では、幼少期のアレルギー性結膜炎、母親の花粉症とアレルギー性結膜炎との間に有意な関係がみられた。アレルギー性結膜炎の主症状である眼のかゆみは、アレルゲンが三叉神経のC繊維を刺激することによって生じると考えられている。三叉神経は、鼻粘膜の感覚も支配している。従って、三叉神経における何らかの素因と慢性高感受性との間に関わりがある可能性があるかもしれないが、この点についてはさらなる検討が必要である。

幼少期の生活では、家族が匂いの強い香水を使用していた、あるいは小学校でペンキやワックの嫌な臭いを感じたものでは、慢性高感受性との有意な関係がみられた。従って、幼少期における強い臭いや刺激物への曝露は、その後の高感受性の慢性化に結びつく可能性が高くなるかもしれないと考えられる。

幼少期に居間や寝室でカーペット（絨毯）を使用していたものでは、慢性高感受性のリスクが低かった。また、モデル3では、幼少期に自宅が高圧線に隣接しているもので慢性高感受性との有意な関係がみられた。高圧線の近くでは電磁界が高くなる可能性が考えられるが、幼少期のカーペット使用や高圧線との関係については、さらなる検討が必要である。

これらのことより、慢性高感受性群は、幼少の頃から外的刺激による自律神経系の乱れが生じやすく、その背景には、自律神経系における何らかの体質的な素因が関与しているかもしれないと考えられる。そのため幼少期の生活において、家族が匂いの強い香水を使用していた、あるいは小学校でペンキやワックの嫌な臭いを感じたものでは、高感受性の慢性化に結び付いた可能性が考えられる。

## D2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

本研究で開発した多媒体曝露評価モデルを用いてフタル酸エステル類に関する4家屋の調査結果における体内負荷量の算出と健康リスク評価を行った結果、室内ダストのみで評価を行った結果ではあるが、3歳児の体内負荷量は成人の約10倍となり、3歳児の曝露量は成人に比べてかなり大きいことが明らかとなった。また、4家屋の最大体内負荷量とTDIを比較すると、

DEHPではMOEが成人で10未満、3歳児では1未満となった。DnBPでは、MOEが成人では10以上であったが、3歳児では10未満となった。

DEHPとDnBPのTDIは、雌ラットの生殖発生毒性から導出されているため、3歳児の場合、これらのTDIと体内負荷量を比較することに対しては不確定要素が大きいが、3歳児は成人に対して体内負荷量が約10倍となること、本測定結果には室内空気や飲食物経由の体内負荷量が含まれていないことから、DEHPとDnBPの多媒体曝露による健康リスクについては、さらなる情報収集または詳細な調査が必要であると考えられた。

## E. 総括

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み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。

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。そのため幼少期の生活において、家族が匂いの強い香水を使用していた、あるいは小学校でペンキやワックの嫌な臭いを感じたものでは、高感受性の慢性化に結び付いた可能性が考えられた。

SVOCのうち、日本で汎用されているフタル

酸エステル類の多媒体曝露による健康リスク評価について、予備的に室内ダストの調査を行った4家屋での評価を行った。そして、4家屋の最大体内負荷量とTDIを比較すると、DEHPとDnBPではとりわけ3歳児で曝露マージンが小さく、3歳児は成人に対して体内負荷量が約10倍になることが明らかとなった。本評価結果には室内空気や飲食物経由の体内負荷量が含まれていないことから、DEHPとDnBPの多媒体曝露による健康リスクについては、さらなる情報収集または詳細な調査が必要であると考えられた。

#### 参考文献

- 1) Osawa H, Hayashi M. Status of the indoor air chemical pollution in Japanese houses based on the nationwide field survey from 2000 to 2005. *Build Environ* 44: 1330–1336, 2009.
- 2) 東 賢一, 内山巖雄. 室内環境汚染と健康リスク (特集 環境リスク). *公衆衛生* 74 (4): 289-294, 2010.
- 3) 東 賢一. 室内空気汚染の健康リスク. *臨床環境医学* 25 (2): 76-81, 2016.
- 4) Miller CS, Prihoda TJ. The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health* 15: 370–385, 1999.
- 5) Azuma K, Uchiyama I, Katoh T, Ogata H, Arashidani K, Kunugita N. Prevalence and characteristics of chemical intolerance: a Japanese population-based study. *Arch Environ Occup Health* 70:1–13, 2005.
- 6) 樺田尚樹ら. シックハウス症候群の発生予防・症状軽減のための室内環境の実態調査と改善対策に関する研究, 平成25年度総合研究報告書, 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合事業, 2014年3月.
- 7) European Union. COMMISSION DELEGATED DIRECTIVE (EU) 2015/863 of 31 March 2015. *Official Journal of the European Union*, L 137/10–12, 2015.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Koch HM, Wittassek M, Brüning T, Angerer J, Heudorf U. Exposure to phthalates in 5-6 years old primary school starters in Germany--a human biomonitoring study and a cumulative risk assessment. *Int J Hyg Environ Health*. 2011;214(3):188-95.
- 15) World Health Organization. DIETHYL PHTHALATE. Concise International Chemical Assessment Document 52, World Health Organization, Geneva, 2003.
- 16) Little et al. Rapid methods to estimate potential exposure to semivolatile organic compounds in the indoor environment. *Environ Sci Technol* 2012;46:11171-8.
- 17) Bekö et al. Children's phthalate intakes and resultant cumulative exposures estimated from urine compared with estimates from dust ingestion, inhalation and dermal absorption in their homes and daycare centers. *PLoS One* 2013;8:e62442. doi: 10.1371/journal.pone.0062442.

18) 樫田尚樹ら. 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 29 年度総括・分担研究報告書, 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, 2018 年 3 月.

#### 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*, 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 ONE*12(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.

##### 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.
- 5) 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

発展一. 第26回日本臨床環境医学会学術集会, 東京, 2017年6月25日.

- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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)
- 9) Azuma K, Uchiyama I, Kunugita N. Risk factors for self-reported chemical intolerance: a five-year follow-up study. The Joint Annual Meeting of the International Society of Exposure Science and the International Society for Environmental Epidemiology, Ottawa, Canada, August 26-30, 2018. (in submitted)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)  
予定なし

表1-1 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 慢性高感受性群の病歴 (アレルギーと粘膜・皮膚症状) との関係

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

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

表1-9 慢性高感受性群の幼少期の生活との関係

	モデル2 生活環境と生活習慣	モデル3 全変量
1. 個人属性		
性別（女性）	1.94 (1.21-3.11)**	2.13 (1.30-3.49)**
喫煙	0.61 (0.29-1.28)	0.53 (0.24-1.14)
飲酒習慣	0.86 (0.56-1.33)	0.88 (0.56-1.37)
汗かき	1.72 (1.12-2.63)*	1.57 (1.00-2.44)*
冷え性	1.59 (1.03-2.45)*	1.39 (0.88-2.18)
幼少期ニキビ	1.40 (0.91-2.17)	1.26 (0.80-1.98)
幼少期乗物酔い	2.13 (1.38-3.29)***	2.02 (1.29-3.16)**
2. 病歴（幼少期）		
アレルギー性鼻炎		0.87 (0.34-2.20)
アレルギー性結膜炎		4.47 (1.43-14.00)*
食物アレルギー		1.65 (0.44-6.23)
気管支喘息		0.94 (0.38-2.30)
乾癬		3.27 (0.60-17.77)
3. 幼少期の生活		
ペット飼育		
猫飼育（10歳未満）	1.41 (0.84-2.36)	1.48 (0.87-2.53)
内装建材		
床材（幼少期）		
カーペット（絨毯）	0.38 (0.20-0.73)**	0.33 (0.17-0.64)**
壁材（幼少期）		
木材合板	1.40 (0.84-2.36)	1.36 (0.80-2.33)
ビニールクロス	1.92 (0.93-3.95)	1.95 (0.93-4.13)
塗り壁	0.71 (0.44-1.15)	0.71 (0.43-1.17)
幼少期周辺環境		
高圧線隣接	2.95 (0.92-9.45)	3.40 (1.01-11.37)*
畜産施設や動物園隣接	2.84 (0.54-14.87)	3.11 (0.50-19.56)
食習慣（幼少期）		
スナック菓子	1.19 (0.95-1.49)	1.09 (0.86-1.37)
その他（幼少期）		
家族強い香水使用	5.10 (1.95-13.34)***	3.96 (1.32-11.85)*
小学校でペンキやワックス臭	2.10 (1.28-3.43)**	2.01 (1.20-3.36)**
4. 心理状態（過去1ヶ月）		
抑うつ感		1.95 (1.62-2.36)***

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

モデル2：個人属性＋幼少期生活

モデル3：個人属性＋幼少期病歴＋幼少期生活＋心理状態

図 2-1 多媒体曝露評価モデルと参考値

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

↓

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

日本人のデータ使用

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

USEPAより

表 2-1 4家屋の調査結果に対する健康リスク評価結果 (ダストのみ)

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

総合：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

分担研究者	加藤貴彦	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生学分野	教授
研究協力者	盧 溪	熊本大学大学院生命科学研究部	公衆衛生学分野	助教
	東 賢一	近畿大学医学部	環境医学・行動科学教室	准教授
	谷川真理	公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター		室長
	内山巖雄	公益財団法人ルイ・パストゥール医学研究センター		上席研究員

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 (Multiple chemical sensitivity: MCS) の文献レビューを行うとともに、化学物質過敏症の病態解明を目的としてメタボローム解析を行った。また、無記名の調査票 Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI)、パーソナリティー調査票、労働者疲労度蓄積度・環境曝露調査票を用い、頻度に関する現状とパーソナリティーの観点から宿主感受性要因について検討した。

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—

化学物質過敏症の定義を含めた歴史、疫学、そして病態に関する知見を整理した。シックハウス症候群との関連性について、以下のように整理できる。

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。そこで、2007年、相澤らは厚生労働省の研究班の報告書のなかで以下のように定義(狭義)を行った。すなわち、「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」である。日本における化学物質過敏症の定義は、相澤らのシックハウス症候群の定義に近く、かつ「建物内環境における」を除いた、「化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と定義することが妥当だと考えられた。

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

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。再現性の確認のため残存血漿を別の分析機器を用いてL-carnitineとO-Acetyl-L-carnitineの分析を行ったが、同様の結果が得られなかった。

### 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

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 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。2015年、九州内IT製造工場で働く従業員667名に対し、無記名のQEESI 調査票、パーソナリティー調査票、労働者疲労度蓄積度・環境曝露調査票を実施した。QEESI調査票に関し、北條らが日本人向けに開発したカットオフ値 (症状 $\geq 20$ , 化学物質曝露による反応 $\geq 40$ , 日常生活の障害程度 $\geq 10$ ) を満たし、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は1.8%であった。

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様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同一とは言えず、「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。

化学物質過敏症 (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 (Fig.1), その感受性要因について検討してきた。

本研究では、2年間で以下の3点の研究を実施した。

1. シックハウス症候群との関連性を含めて化学物質過敏症に関する定義をレビューする。
2. 化学物質過敏症の病態解明を目的として、

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

### 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

## B. 研究方法

### 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。

### 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。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。HMTでは、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)を用いて解析を行った。分析は同時解析で、症例と対照はランダムに測定した。

2年目は、これらの条件で前年度に分析を終えた余剰検体を用い、機器はACQUITY UPLC H-Class (Waters)、カラムはACQUITY UPLC BEH Amide 2.1×100 mm, 1.7 μl, MSはXevo G2-XS QToF (Waters)を用いて確認実験を行った。

また、これらの分析対象者は食事摂取時間が同一ではなかったため、新たな被験者(患者、対照はそれぞれ10人)に協力を依頼し、絶食条件でサンプリングを実施した(現在、分析中である)

### 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

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。

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。

2009年、北條らが日本人データに基づき、QEESIを用いたシックハウス症候群に関する新たなカットオフ値を提案した[3]。本研究では、北條らによって提案された「化学物質曝露による反応 $\geq 40$ 、症状 $\geq 20$ 、日常生活障害 $\geq 10$ 」のスクリーニングのためのカットオフ値を用いてCSPを定義した。

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 [4]。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 (Fig.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。解析方法としては、AMOSを用いて共分散構造分析を行った。

(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、2011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、財団法人レイ・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。そして記述内容に基づき、すべての研究協力者から、遺伝子解析に関する文書による研究協力の同意を得ている。調査票を使用するにあたっては、調査に関し同意を得ること、その解析は集団で行い個人情報保持されることを表明している。また、協力企業のデータ利用に関しては、2017年7月12日(受付番号1405)、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。

## C. 研究結果

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

定義を含めた歴史、疫学、そして病態に関する知見を整理した。その結果、日本における化学物質過敏症の定義は、相澤らのシックハウス症候群の定義に近く、かつ「建物内環境における」を除いた、「化学物質の関与が想定される皮

膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症候群で、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。

### 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)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 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た。

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

### 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

対象者667人に対し、回収551人、解析対象数431人であった(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 $\geq 20$ 、化学物質曝露による反応 $\geq 40$ 、日常生活の障害程度 $\geq 10$ )を満たし、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は1.8%であった。

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 の理論によって, パーソナリティーは, 生まれつき持っている「気質 (Temperament)」と後天的に得て行く「性格 (Character)」二つに分かれ評価される。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 (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

居住環境における化学物質による健康障害は1990年代から注目され, わが国では旧厚生省で対策が検討され, 2002年には13物質の室内濃度指針値が策定された。しかし代替化学物質の使用が増え, 必ずしも健康被害は減少していないとの報告もある [5]。

2017年, 室内濃度指針値に関しキシレン, エチルベンゼン, フタル酸ジ-n-ブチル, フタル酸ジ-2-エチルヘキシルの値が見直され, 2-エチル-1-ヘキサノール, テキサノール, 2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールイソブチレートが追加された。

本研究では, まず, 化学物質過敏症の定義を含めた歴史, 疫学, そして病態に関する知見を整理した。

1996年, ベルリンで開催された国際化学物質安全性計画 (International Programme on Chemical Safety: IPCS) では, 化学物質と臨床症状との因果関係が不明であり, 疾病として認められていないなどの理由から, MCS を本態性環境不寛容状態 (Idiopathic Environmental Intolerances: IED) と呼ぶことを提唱し, Table 3 のように定義した [6]。

1999年, 米国立衛生研究所 (National Institutes of Health: NIH) 主催のアトランタ会議において, MCS を定義するための6項目 (Table

4) が臨床環境医らによる合意基準として設けられた [7]。しかし, この合意さえも標準的な基準として広く認識されるには至っておらず, MCS の明確な定義を欠いているのが現状である。

MCS に対する考え方の違いも, 名称の違いを生んでいる。Staudenmayer らは, 心理学的アプローチから MCS の研究を進めている [8]。彼らは MCS 患者 20 名を対象として二重盲検法による化学物質誘発試験を行い, 化学物質に対する偽陽性, 偽陰性反応が多数認められたとしている。彼らは MCS を心因反応に基づく反応であると捉え, 本態性環境不寛容状態の名称を用いている。

Bell らの研究グループでは, 化学物質不寛容状態 (Chemical Intolerance) の名称を用い, 嗅覚-神経系の観点から研究を続けている [9]。化学物質不寛容状態では, 化学物質に対して異常反応を示すすべての人々が患者対象となるため, 慢性疲労症候群や線維筋痛症, 湾岸戦争症候群, そして妊娠している人々の一部も化学物質不寛容状態の患者となり得る。また, Rea らは, MCS の”M”を除いた化学物質過敏症 (Chemical Sensitivity, 以下 CS) の名称を用いている [10]。MCS は頭痛や倦怠感, 吐き気といった自覚症状だけであっても診断名として用いられるのに対し, CS は何らかの化学物質に対する誘発試験で必ず陽性となることが条件である。CS 患者群には, IgE アレルギー患者が 15%, 急性中毒患者が 20%, そして慢性中毒患者が 60~65%であるという。アレルギーや中毒を除外しないなど, Rea らの病態概念は, 従来の MCS, 本態性環境不寛容状態, 化学物質不寛容状態からは少し離れた概念となっている。

一方, 日本においては, 石川らによって独自に診断基準 (1999年) (Table 5) が設けられ, 固有の名称として「化学物質過敏症 (Chemical sensitivity, 石川らは略称として CS を用いている)」と呼ぶことが多い [11]。しかし, Cullen の提唱した MCS や Rea らが用いた CS の概念と同一であるとは言えず, 「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。実際, わが国の化学物質過敏症

患者の約 60%はシックハウス症候群を契機に発症することや、アトピー性皮膚炎や喘息などのアレルギー疾患保有者の発症リスクが高いことが報告されている [12]。

1990 年代以降、室内空気質が社会的な問題となつて以来、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。そこで、2007 年、相澤らは厚生労働省の研究班のなかで、狭義のシックハウス症候群を以下のように定義している [13]。すなわち、「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」である。我々は、日本においては、化学物質過敏症をこのシックハウス症候群の狭義の定義に近いが、さらに「建物内環境における」を除いた、「化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く」と定義することが妥当だと考えている。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 [14]。

今回、我々は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。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。細胞の代謝物質の網羅的解析(メタボローム解析)は、機序な未知な疾患・症状の解明に有効であることが推察される。

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。しかし、再度、結果の確認のために余剰検体を用いて分析を行ったが、L-carnitine と O-Acetyl-L-carnitine に関し、症例群において有意な低下を確認することができなかった。

メタボローム解析は、ハイスループットの魅

力的な分析方法であるが、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い課題を抱えている。実際、実験条件をそろえやすい培養細胞や動物実験を除くと、人の研究では個人間のばらつきが大きく、同一人をつかった介入研究以外、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。従つて、個人間変動を包括した症例・対照研究への利用には、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、我々も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。

今回の2015年の調査では、QEESI調査票に関し、北條らが日本人向けに開発したカットオフ値(症状 $\geq 20$ 、化学物質曝露による反応 $\geq 40$ 、日常生活の障害程度 $\geq 10$ )を満たし、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は1.8%であった。2006年と2011年に、我々は別の会社で同様の調査を行っている [15]。その結果によれば、3つの基準を満たしていた人は、2006年調査では3.3%、2011年調査では4.2%であった。これらの結果だけを比較すると、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。

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 の機序が化学物質過敏症にあてはまる可能性を報告している [16]。Bell らは、女性の化学物質過敏症患者とうつ病患者を比較し、化学物質過敏症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 [17]。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、化学物質過敏症患者では、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 [18]。一方、わが国において、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, アレキサイノミヤ評価する TAS-20R, 心身症などを評価する SSAS を用いて評価しているが、化学物質過敏症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 [19]。化学物質過敏症の発症において、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

1. 化学物質過敏症に関するレビューを行い、シックハウス症候群との関連性について整理した。
2. 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。しかし、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。
3. 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 $\geq$ 20, 化学物質曝露による反応 $\geq$ 40, 日常生活の障害程度 $\geq$ 10)を満たし、化学物質に対して過敏性を示すと考えられる人の割合は1.8%であった。
4. 化学物質過敏症の発症には、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。

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, 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) 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) 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(招待講演), 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

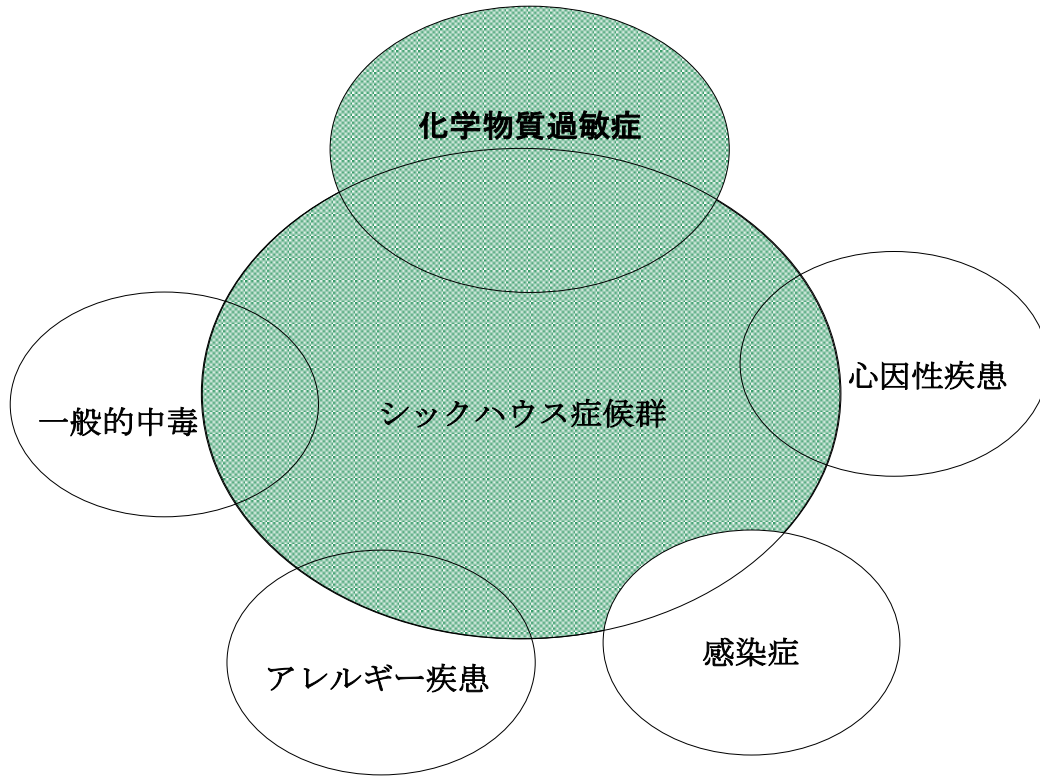
#### 参考文献

- 1) Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: An overview, *Occup Med.* 1987; 2: 655-661.
- 2) Miller C: The compelling Anomaly of Chemical Intolerance. The role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance. *The New York Academy of Sciences*, p1-23, 2001.
- 3) Hojo S, Sakabe K, Ishikawa S, Miyata M, Kumano H. Evaluation of subjective symptoms of Japanese patients with multiple chemical sensitivity using QEESI((c)). *Environ Health Prev Med.* 14: 267-75, 2009.
- 4) Cloninger CR<sup>1</sup>, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry.* 1993; 50: 975-990.
- 5) 東賢一, 内山巖雄. 室内環境汚染と健康リスク. *公衆衛生.* 2010; 74: 289-294.
- 6) Report of Multiple Chemical Sensitivities (MCS) Workshop: International Programme on Chemical Safety (IPCS)/German Workshop on Multiple Chemical Sensitivities: Berlin, Germany, 21-23 February 1996. *Int Arch Occup*

- Environ Health 1997;69:224-226.
- 7) Editorials. Multiple Chemical Sensitivity: A 1999 Consensus. Arch of Environ Health 1999;54:147-149.
  - 8) Staudenmayer H, Selner JC, Buhr MP. Double-blind provocation chamber challenges in 20 patients presenting with "Multiple Chemical Sensitivity". Reg Toxicol Pharmacol 1999;18:44-53.
  - 9) Bell IR, Schwartzs GE, Baldwin CM, Hardin EE, Klimas NG, Kline JP, et al. Individual differences in neural sensitization and the role of context in illness from low-level environmental chemical exposures. Environ Health Perspect 1997;105 (Suppl 2):457-466.
  - 10) Rea WJ, Ross GH, Johnson AR, Smilley RE, Sprague DE, Fenyves EJ, et al. Confirmation of chemical sensitivity by means of double-blind inhalant challenge of toxic volatile chemicals. Bol Asoc Med P R 1991;83:389-393.
  - 11) 石川 哲. 化学物質過敏症. 医学のあゆみ 1999;188:785-788.
  - 12) 市辺義章, 宮田幹夫. 化学物質過敏症: 眼科医の立場から. Current Therapy 1999;17:503-509.
  - 13) 相澤好治. 「シックハウス症候群の診断・治療および具体的方策に関する研究」, 厚生労働科学研究費補助金, 地域健康危機管理研究事業総括分担報告書 2008;1-7.
  - 14) 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.
  - 15) Cui X, Lu X, Hiura M, Oda M, Hisada A, Miyazaki W, Omori H, Katoh T . Prevalence and interannual changes in multiple chemical sensitivity in Japanese workers. Environ Health Prev Med. 2014;19: 215-219.
  - 16) 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.
  - 17) 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.
  - 18) Davidoff AL, Fogarty L, Keyl PM. Psychiatric inferences from data on psychologic/psychiatric symptoms in multiple chemical sensitivities syndrome. Aech Environ Health 2000; 55: 165-165.
  - 19) 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

■ : 化学物質過敏性集団 ( CSP )



**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) <sup>2</sup> )	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.

Fig 2 Cloningerのパーソナリティー理論

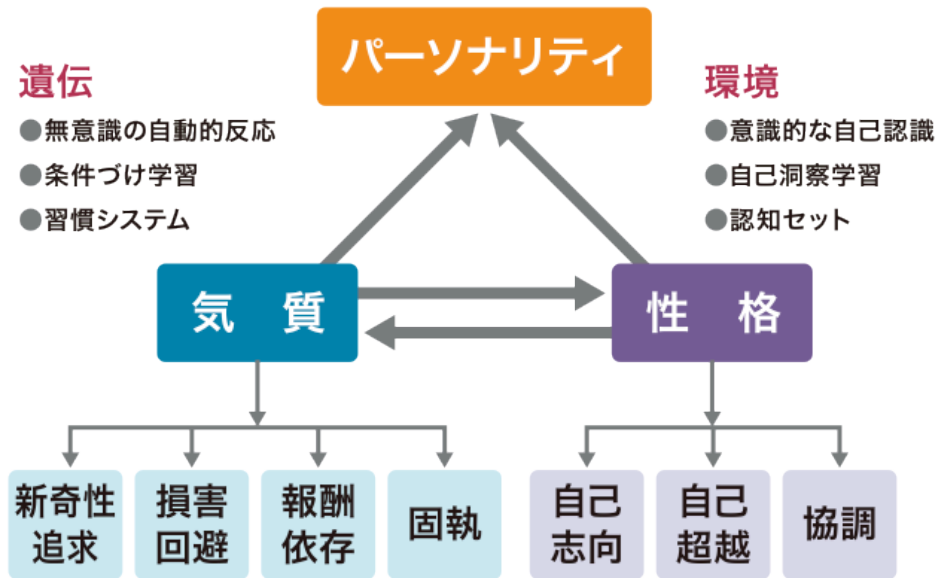
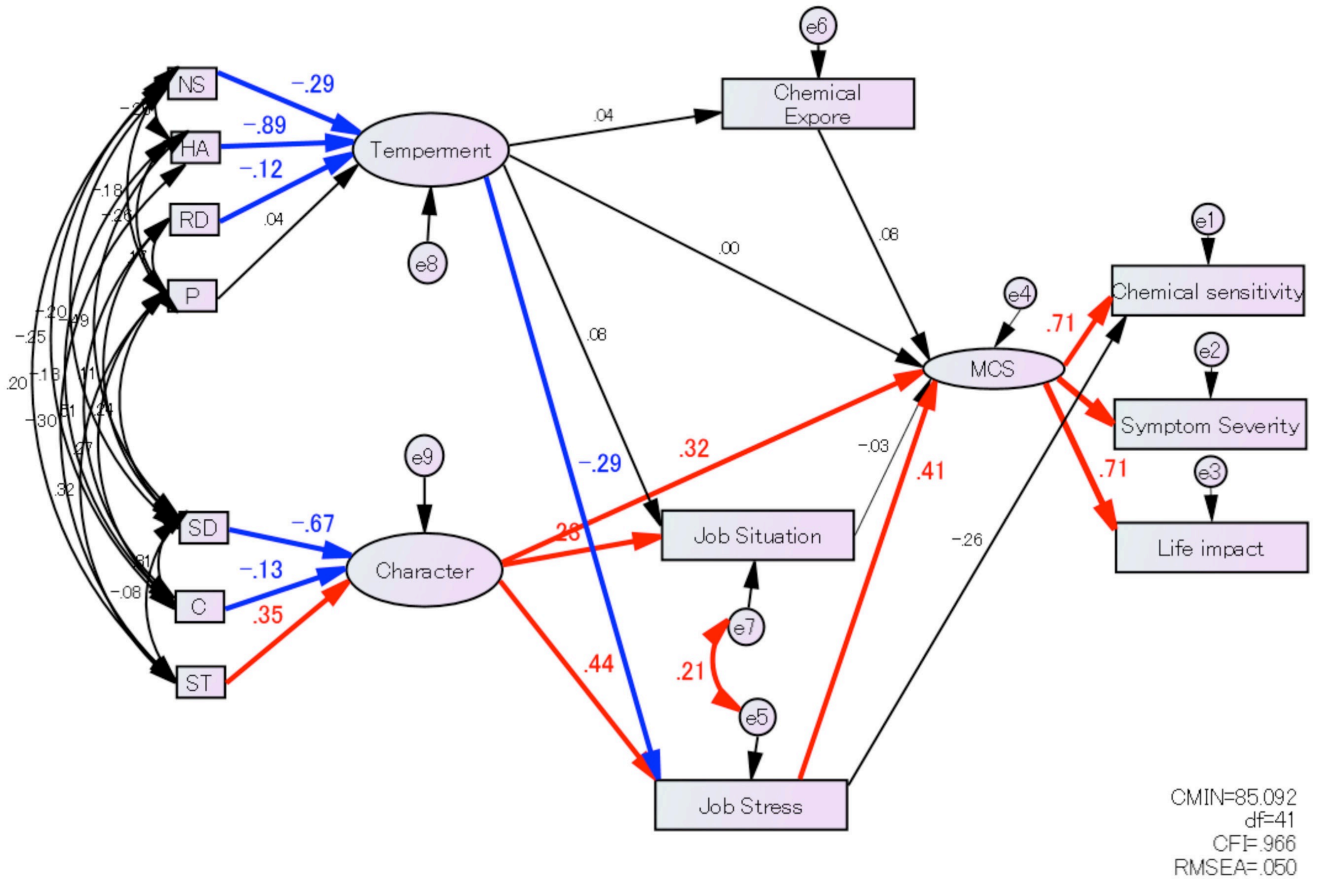




Fig 3 共分散構造分析



**Table 2** Cullen による「多種化学物質過敏症」に関する 7 項目の診断基準 (1987 年)

1.	証明可能な環境由来の化学物質の曝露に関連して発現する
2.	複数臓器に症状が発現する
3.	原因と思われる化学物質と、症状の再発あるいは軽減との間に関連性がある
4.	構造の異なる化学物質の曝露により症状が誘発される
5.	低レベルではあるが、検出可能な化学物質曝露により症状が生じる
6.	極めて低濃度の曝露、人体に有害な反応を起こすことが知られている“平均”曝露量よりも数標準偏差値以上も低い曝露により症状が生じる
7.	通常的身體機能検査では症状が説明できない

**Table 3** 国際化学物質安全性計画の「本態性環境非寛容状態」の定義 (1996 年)

1.	多発性・再発性症状をもつ後天的疾患
2.	一般の人では問題とならない多様な環境的因子により発症する
3.	既知の医学的・精神的疾患によって説明ができない

\*2. における「多様な環境的因子」とは、化学的要因のみではなく、物理的、精神的因子も含んでいる。

**Table 4 多種化学物質過敏症を定義するための臨床環境医による合意基準（1999年）**

1.	化学物質に繰り返し曝露されると、症状が再現される
2.	健康障害が慢性的である
3.	過去に経験した曝露や、一般的には耐えられる曝露よりも低い曝露量によって症状が現れる
4.	原因物質の除去により、症状が改善または治癒する
5.	関連性のない多種類の化学物質に対して反応が生じる
6.	症状が多種類の器官にわたる

**Table 5 化学物質過敏症の診断基準（石川哲ら）（1999年）**

まず他の疾患を除外し、症状と検査所見を合わせて判定する	
A 主症状：1 持続あるいは反復する頭痛      3 持続する倦怠感、疲労感 2 筋肉痛あるいは筋肉の不快感      4 関節痛	
B 副症状：1 咽頭痛    2 微熱    3 下痢・腹痛・便秘    4 羞明・一過性暗点 5 興奮・精神不安定・不眠    6 皮膚のかゆみ、感覚異常    7 月経過多など	
C 検査所見：1 副交感神経刺激型の瞳孔異常      4 SPECTによる大脳皮質の明らかな機能低下 2 視空間周波数特性の明らかな閾値低下    5 誘発試験の陽性反応 3 眼球運動の典型的な異常	
診断 主症状2項目+副症状4項目、または主症状1項目+副症状6項目+検査所見2項目	

## 化学物質への過敏反応に関する質問票

- これらの質問票は、化学物質で過敏反応を示す方々の環境要因を調査、整理する目的でおこなわれるものです。
- この質問票の結果は、化学物質に苦しむ患者さんの診断・治療に役立つのみでなく、国際比較にも使われ、治療法の進歩に役立ちます。ぜひ、空欄を残すことなく、お答えください。
- なお、各個人の秘密は厳守されます。

よろしく願いいたします。

# 調査票

職業

- 1 農林漁業  
〔家族従業を含む〕
- 2 商工・サービス業  
〔家族従業を含む〕
- 3 事務職
- 4 労務職
- 5 自由業  
管理職
- 6 無職の主婦
- 7 学生
- 8 その他無職

性別

- 1 男
- 2 女

年齢

歳

氏名

Q1. ここ 1 年間についてお聞きします。あなたは、(A)~(J)にあげたものに反応して、頭痛、胃の不調、呼吸が苦しくなる、体がふらふらする、ものが考えられなくなるなどの症状を感じたことがありますか。それぞれについて、その程度を 0~10 の数字でお答えください。

全く何とも  
ない

中程度の症状

動けなくなったり  
寝込むほどの症状

-----|-----|-----

回答例:

(A) 車の排気ガス -----

(G) 香水, 芳香剤, 清涼剤 -----

(B) タバコの煙 -----

(H) コールタール, アスファルト -----

(C) 殺虫剤・除草剤 -----

(I) マニキュア・マニキュアの  
除光液・整髪剤・オーデコロン -----

(D) ガソリン -----

(J) 新しいじゅうたんや新しい  
カーテンなどの新しい家具,  
または新車とその内装など -----

(E) ペンキ・シンナー -----

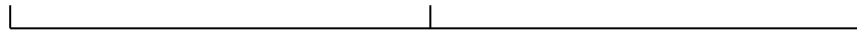
(F) 洗剤類 (消毒剤・漂白剤・  
風呂用洗剤・床用洗剤) ---

Q2. あなたは、この1年くらいの間に、次にあげた(A)～(J)のようなことを経験されたことがありますか。それぞれについて、その程度を0～10の数字でお答えください。

全く何とも  
ない

中程度の症状

動けなくなったり  
寝込むほどの症状



回答例:

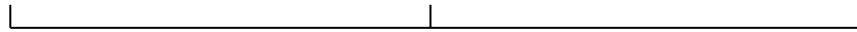
- (A)水道のカルキ臭などで体調が悪くなる(シャワー, お風呂, お湯の使用時など) -----
- (B)特定の食品を食べると体調が悪くなる -----
- (C)ある食品が異常なほど食べなくなったり, または食べてしまったりする。  
あるいはその食品がないと体調不良になる -----
- (D)食後, 一定時間体調が悪い -----
- (E)コーヒー, 紅茶, 日本茶, コーラ, チョコレートなどを食べると体調が悪くなる ----
- (F)コーヒー, 紅茶, 日本茶, コーラ, チョコレートなどを食べないと体調が悪くなる ----
- (G)ハンバーガー, カップラーメンなどを食べると体調が悪くなる -----
- (H)ハンバーガー, カップラーメンなどを食べないと体調が悪くなる -----
- (I)少量のビールやワインのような少量のアルコールでも体調が悪くなる -----
- (J)皮膚に触れる布製品, 金属の装飾品, 化粧品などで体調が悪くなる -----
- (K)医薬品, インプラント(人口品の体への埋め込み), 入れ歯, 避妊器具などで  
体調が悪くなる -----
- (L)樹木, 草, 花粉, 家の塵(ちり), カビ, 動物のあか, 虫さされ, 特定の食物などで  
ぜん息, 鼻炎, じんましん, 湿しんのようなアレルギー反応が起きる -----

Q3. あなたは、この1年くらいの間に、次にあげた(A)～(J)のような症状を経験されたことがありますか。それぞれについて、その程度を0～10の数字でお答えください。

全く何とも  
ない

中程度の症状

動けなくなったり  
寝込むほどの症状



回答例:

- (A) 筋肉、関節の痛み、けいれん、こわばり、力が抜ける -----
- (B) 眼の刺激、やける感じ、しみる感じ。息切れ、咳のような気管や呼吸症状。たん、鼻汁がのどの奥の方に流れる感じ。風邪にかかりやすい -----
- (C) どうき、脈のみだれ、胸の不安感などの心臓や胸の症状 -----
- (D) 腹痛、胃けいれん、膨満感、吐き気、下痢、便秘のような消化器症状 -----
- (E) 集中力、記憶力、決断力の低下、無気力などを含む思考力の低下 -----
- (F) 緊張しすぎる、上がりやすい、刺激されやすい、うつ、泣きたくなったり激情的になつたりする。以前興味があったものに興味が持てないなどの気分の変調 -----
- (G) めまい、立ちくらみなど平衡感覚の不調、手足の動きがぎこちない、手足のしびれ、手足のチクチク感、目のピントが合わない -----
- (H) 頭痛、頭の圧迫感、一杯に詰まった感じなどの頭部症状 -----
- (I) 発疹、じんま疹、アトピー、皮膚の乾燥感 -----
- (J) トイレが近い、排尿困難、尿失禁、外陰部のかゆみまたは痛みなどの泌尿器・生殖器症状 (女性の場合：生理時の不快感、苦痛などの症状) -----

Q4. あなたは医療機関で次のような診断をされたことがありますか。あてはまるものすべてに丸を付けてください

- 1 化学物質過敏症
- 2 シックハウス症候群
- 3 気管・呼吸器、皮膚、目、鼻、のど等のアレルギー性疾患
- 4 どれもない

Q5. お宅では、最近10年以内に、次のようなことがありましたか。あてはまるものすべてに丸を付けてください。

- 1 家の新築、またはリフォーム (外壁工事、ペンキの塗り替えなども含む)
- 2 新しい家具、カーペット、カーテンなどの購入
- 3 新車の購入
- 4 引越経験 (1～2回)
- 5 引越経験 (3～4回)
- 6 引越経験 (5回以上)





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	22(114)	38	2017
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
Azuma K, Uchiyama I.	Association between environmental noise and subjective symptoms related to cardiovascular diseases among elderly individuals in Japan.	PLoS ONE	12(11)	e0188236	2017

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	26-29	26-34	2017
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
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
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)		2018 in press
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
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