

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（SVOC）による
シックハウス症候群への影響評価及び
工学的対策の検証に関する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 金 勲
令和2（2020）年3月

目 次

I. 総括研究報告書	
半揮発性有機化合物（SVOC）によるシックハウス症候群への 影響評価及び工学的対策の検証に関する研究	・・・1
金 勲	
II. 分担研究報告書	
1. ハウスダスト中 SVOC 成分の分析法の確立	
1-1 フタル酸エステル類およびフタル酸エステル代替物質の分析	・・・17
稲葉 洋平	
1-2 リン酸エステル類の分析	・・・25
戸次 加奈江	
2. 一般住宅における SVOC 成分濃度の実態調査	
2-1 ハウスダストの収集とアンケート調査	・・・31
金 勲・林 基哉・樺田 尚樹	
2-2 ハウスダスト中のリン酸エステル類の分析（北海道スタディ）	・・・43
戸次 加奈江	
2-3 ハウスダスト中のリン酸エステル類の分析（全国調査）	・・・53
戸次 加奈江	
2-4 室内空気中 SVOC 濃度	・・・59
金 勲	
3. 児童の尿中濃度とハウスダスト中 SVOC 濃度の関連性に関する調査 ー北海道スタディー	
3-1 ハウスダスト中 SVOC とシックハウス症候群に関するデータ解析	・・・65
荒木 敦子・アイツバマイゆふ	
3-2 尿中フタル酸エステル類の代謝物分析	・・・81
アイツバマイゆふ・荒木 敦子	
4. 建材からハウスダストへの SVOC 移行・吸脱着	・・・97
篠原 直秀	
5. SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価	・・・105
東 賢一	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・125

総括研究報告書

令和元年度厚生労働科学研究費補助金
(健康安全・危機管理対策総合研究事業)
総括研究報告書

半揮発性有機化合物 (SVOC) によるシックハウス症候群への影響評価及び
工学的対策の検証に関する研究

研究代表者 金 勲 国立保健医療科学院生活環境研究部 首席主任研究官

研究要旨：従来のシックハウス症候群は VOCs (揮発性有機化合物 ; Volatile Organic Compounds)、アルデヒド類が原因とされてきたが、近年それより沸点が高く吸着性の強い可塑剤・難燃剤成分の SVOC (半揮発性有機化合物 ; Semi Volatile Organic Compounds) の健康被害が懸念されている。特に、SVOC の中でも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の代表成分であり、リン酸エステルは難燃性を持たせた可塑剤であることから、建材や様々な生活用品の製造に幅広く使用され、蒸気圧が低い物性を持つことから、環境中では物体表面やダスト表面に付着して存在しているとされるものの、そのメカニズムは明らかでない。また、可塑剤として多く使われてきた DEHP、DBP、BBP のようなフタル酸エステル類は内分泌かく乱作用や喘息、アレルギー症状との関係が報告されており、リン酸系難燃剤についてはアレルギーとの関連性や発がん性を有する他、神経系への影響や生殖毒性を有することも報告されているため、特に小児への曝露が学習や行動への障害との関連性も危惧されている。

そこで本研究では、こうした健康影響との関連が懸念される SVOC に関する

- ・経口も含めた SVOC へのばく露によるシックハウス症候群の誘発可能性の定量的な評価
- ・上記の定量評価を踏まえた工学的対策の検討、提案

を目的として、医学、分析化学、建築工学、環境工学、衛生学、疫学、リスク科学などの観点から以下に示す 6 項目の研究を進めている。

- 1) ハウスダストにおける SVOC (フタル酸及びリン酸系) 成分に関する分析法の確立及び室内汚染実態の調査 (稲葉、戸次)
- 2) 空気中 SVOC 濃度と建築・居住環境の調査 (林、樺田、金)
- 3) ダスト及び尿中 SVOC 濃度分析による室内からの児童曝露推定と健康影響 (荒木、アイツバマイ、研究協力者：岸玲子)
- 4) 建材からハウスダストへの SVOC 移行・吸脱着に関するメカニズム解明 (篠原)
- 5) SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価 (東)
- 6) 建築・生活環境を考慮した工学的・衛生的対策の検討と提案 (金、樺田)

上記の課題において本年度は、ダスト中のフタル酸類 20 成分及びリン系化合物 14 成分の分析方法を確立し全国の一般家庭から採取したハウスダスト中における各成分の曝露レベルを調査した。また、北海道スタディに参加する児童から提供された尿中の代謝物濃度やハウスダスト中 SVOC 成分の解析や、健康影響に関するデータを収集することで曝露推定と健康影響評価を実施し、室内の SVOC 曝露評価における基礎データを蓄積している。これら SVOC の分析データと健康・生活環境アンケートを基に、次年度は成人の吸入・経口摂取による健康リスク評価を行う予定である。また、ハウスダストを介した曝露評価のみでなく本研究では、壁面や

床面における SVOC の吸着量を調査し、吸脱着メカニズムを明らかにすることで建材から室内への SVOC 汚染を算出・予測するための基礎データを蓄積している。

次年度は本年度と同様に上記遂行項目を実施すると共に、SVOC の定量評価を始めとする調査結果を基にシックハウスに関わる建材、換気、空調、生活リテラシーなどを考慮した対策検討と保健衛生面から対策検討を行うことで、工学的・保健衛生的観点から、ヒトと環境を総合的に考慮した対策の提案に繋げていく予定である。

研究分担者 所属機関名・職名

荒木 敦子 北海道大学環境健康科学研究
教育センター 准教授

アイツバマイ ゆふ 北海道大学環境健康科学研究
教育センター 特任講師

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

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

篠原 直秀 国立研究開発法人産業技術
総合研究所 主任研究員

東 賢一 近畿大学医学部環境医学 准
教授

林 基哉 国立保健医療科学院生活環
境研究部統括研究官

樺田 尚樹 産業医科大学産業保健学部
教授

研究協力者 所属機関名・職名

岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究
協力センター特別招聘教授

Rahel Mesfin Ketema 北海道大学大学院保健
科学院

A. 研究目的

本研究では、可塑剤・難燃剤成分として幅広く使われている SVOC（半揮発性有機化合物；Semi Volatile Organic Compounds）の健康影響を評価すると共にリスク低減のための工学的・保健衛生学

的対策の提案を目標とする。

遂行項目は以下の通りである。

- ①SVOC（フタル酸及びリン酸系）成分に関する分析法の確立
- ②室内ダスト及び空気中 SVOC 濃度の実態調査
- ③ダスト及び尿中 SVOC 濃度分析による室内からの児童曝露推定と健康影響
- ④建材からハウスダストへの SVOC 移行・吸脱着メカニズム解明
- ⑤多経路多媒体曝露を考慮した健康リスク評価
- ⑥建築・生活環境を考慮した工学的・衛生学的対策の検討と提案

A.1. ハウスダスト中 SVOC 成分の分析法の確立

A.1.1. フタル酸エステル類の分析法確立

フタル酸エステル類の使用が規制される中、代替物質への移行が進められている。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かった。

2017 年のシックハウス研究班（樺田班）では、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）を利用したフタル酸エステル分析法を確立し、ハウスダストの粒径ごとの分析を行い、SVOC は粒径 100 μm 未満、100-250 μm に多く存在し、濃度偏差も小さいことが確認で

きた。この方法を利用し、50 家屋のダストを回収し、100 μm 未満、100-250 μm のダスト中フタル酸エステルの分析を行った。しかしながら、フタル酸エステル代替物質の分析は行っていなかった。現在のフタル酸エステルの使用状況を見渡すと我が国においても少しずつフタル酸エステル代替物質へ置き換わっていく状況にあることが予想される。

本研究は、これまでの分析法に加えて、フタル酸エステル代替物質 10 成分について新たに分析法を確立することを目的とした。我々がこれまでに確立したフタル酸エステル類 9 成分の分析法に加え、近年増加する代替物質など新たに 11 成分（アジピン酸ジイソノニル、1,2-シクロヘキサジカルボン酸ジイソノニルエステルなど計 11 物質）を測定対象に追加し、分析法の確立を行うと共にハウスダスト試料の予備検討を行った。

A.1.2. リン酸エステルの分析法確立

リン酸エステルの分析は、GC-MS や GC-NPD など GC をベースとした分析法が主に使用されてきているが、これらの方法は、電子イオン化 (EI) 法における未知物質のマトリックスイオンによる干渉や、対象成分以外のリン含有成分による疑陽性が生じる点などが指摘されている。

また、リン酸エステルは、準揮発性有機化合物 (SVOC) に分類され、比較的揮発性の低い成分も含まれていることから、本研究では高選択性を有しマトリックスの影響を受けにくい LC-MS/MS による PFRs の分析法について検討した。

本年度は LC-MS/MS を用いたダスト中リン酸エステル 14 成分の分析法を確立し、実住宅から収集したリン酸エステルの分析を行った。

A.2. 一般住宅における SVOC 成分濃度の実態調査

A.2.1. ハウスダストの収集とアンケート調査

室内のハウスダスト中のフタル酸エステル類とリン酸エステル類濃度の実態と、居住者の建築・住環境及び居住者の健康リスク評価を行うため、全国の住宅 72 軒に対するダストの採取と共に調査対象とした一般住宅の住環境と健康に関するアンケートを実施した。

本調査で採取したダストに関しては、リン酸エステル類の分析を先行し、フタル酸エステル類に関しては北海道ダスティールから得られた 100 軒分のダストに対して行った。本年度採取した 72 軒分及び次年度に採取するダストに対する分析は次年度に行う予定である。

A.2.2. リン酸エステル類の分析

本研究では、室内環境中の PFRs について、北海道スタディ及び全国調査から得られた一般家庭のハウスダストを対象とした濃度調査を実施し、各家庭の汚染実態を調べた。また、アンケート調査に基づく住環境との関連性から汚染の要因を調べるための統計解析を行った。

A.2.3. 室内空気中 SVOC 濃度

室内空気に対してはフタル酸エステル類をメインにして調べる。ダスト中 SVOC 濃度と空気濃度との関係、また吸入・経口・経皮による摂取アロケーションを評価するため、空気中 SVOC 濃度の測定を行う。

本年度は、住宅内での曝露経路としてダストによる空気からの吸入摂取を評価するため、短時間での捕集法を検討し、9 成分のフタル酸エステル類に関する評価を

行った。

A.3. 児童の尿中濃度とハウスダスト中 SVOC 濃度の関連性に関する調査—北海道スタディー

既存に収集したダストおよび尿試料中 SVOC 濃度分析して、SHS 有訴とダスト中フタル酸エステル類およびリン酸トリエステル類濃度との関連を明らかにすることを目的とした。

A.3.1. ハウスダスト中 SVOC とシックハウス症候群に関するデータ解析

北海道の児童がいる家庭 100 軒にて採取したダスト試料 200 件（同じ住宅で採取した長期・短期堆積ダストの 2 種類）を分析した。

また、一緒に採取している児童の尿中 SVOC 代謝物の分析を行い、ダスト濃度、人体の代謝物データとアンケートデータの相関分析を行う。

A.3.2. 尿中フタル酸エステル類の代謝物分析

健康への悪影響が懸念され、使用量が増加する DiNP は、異性体を含めた定量法に関する検討と代謝物を含めた曝露評価の必要性が懸念されている。本研究では、DiNP の異性体を含めた定量法と代謝物について調べることで、北海道スタディーの 7 歳児の尿中フタル酸エステル類の曝露実態を把握することを目的とした。一緒に採取しているダストの SVOC 濃度分析を行い、人体の代謝物データとアンケートデータの相関分析を行った。

A.4. 建材からハウスダストへの SVOC 移行・吸脱着

フタル酸エステル類が建材や生活用品から室内空気やハウスダストへどの程度

移行するのか、そしてハウスダストから気中への放散はどの程度なのか等については不明な部分が多い。特に可塑剤として使用量と生産量は DEHP（フタル酸ジエチルヘキシル）と DiNP が最も多く、従来からの使用量と使用期間、そして強い吸着性等を考え、DEHP が可塑剤として使用される代表的な建材である PVC シートからの DEHP の気中への放散とハウスダストへの移行、吸着したハウスダストから気中への放散を測定した。

A.5. SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価

SVOC は VOCs に比べて蒸気圧が低いため、室内環境中では空気中のみならず、物体表面やダスト表面にも付着して存在している。そのため、ダストや室内空気、飲食物や食器、または製品との接触による経皮接取などの多経路多媒体曝露を複合的に受けている。

本研究では、SVOC の中でもフタル酸エステル類とリン酸エステル類に着目し、健康影響に関する文献調査及び日本の家屋における室内ダストと室内空気中におけるフタル酸エステル類とリン酸エステル類の実態調査を行い、居住者の健康リスク評価を行うことを目的とした。

B. 研究方法

B.1. ハウスダスト中 SVOC 成分の分析法の確立

B.1.1. フタル酸エステル類の分析法確立

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、Raptor Fluoro Phenyl カラム（2.1 × 100 mm、1.8 μm、RESTEK 社製）を使用した。カラムオープン温度は

40°Cとし、試料注入量は2.5 μLとした。また、移動相には10mM ギ酸アンモニウム溶液 (A液) とメタノール (B液) を用いた。ハウスダストは一般家庭において家庭用掃除機で採取した後、粒子径の異なる4段階のふるいにかけて (> 500 μg, 250-500 μg, 100-250 μg, <100 μg), 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 μm フィルターを通過後、適宜希釈しLC/MS/MSへ供した。

B.1.2. リン酸エステル類の分析法確立

リン酸エステルの分析対象成分は、幅広く生活用品や建材の材料として使用され、環境中で比較的高濃度検出されることが報告される14成分 (TMP、TEP、TPP、TIBP、TBOEP、TCEP、TEHP、TCEP、TCIPP、TDCIPP、TPHP、TCsP、EHDPHP、CsDPHP) とした。これらPFRsは、LC-MS/MSで分析し、カラムにはKinetex C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.3 μm, Phenomenex) を用いた。フタル酸エステルの分析対象と同様のハウスダストそれぞれ20 mgを3 mlのアセトニトリルで超音波抽出した後、1ml分取したものをフィルター (0.2 μm 孔径, Millipore) 処理し、溶媒を乾固させた。その後、200 μlのアセトニトリルに溶解させ試料を濃縮し分析に供した。

B.2. 一般住宅における SVOC 成分濃度の実態調査

B.2.1. ハウスダストの収集とアンケート調査

インターネットをベースにした調査会社である株式会社マクロミルに委託し、そのモニター会員を対象に調査を行った。対

象世帯に対して、室内ダストの採取、建築・住環境及び健康状態に関する世帯アンケート、世帯員全員の健康に関する個人アンケート調査を実施した。調査対象者の選定基準は、女性、年齢20歳～69歳、5地域 (北海道、関東、中部、関西、九州)、専業主婦、既婚であり、これらの条件を満たす72名に対して、2019年10月21日～11月11日の間に実施した。

B.2.2. ハウスダスト中のリン酸エステル類の分析

(北海道スタディ)

ハウスダストは、「北海道スタディ」に参加する7歳児の自宅100件を訪問し収集したものである。ダストの採取場所は、各家庭の床、棚 (床上35 cm以上の場所で採取) 及び箱 (6か月間一定の場所に設置した箱に堆積させたダスト) 3ヶ所であり、家庭用掃除機に専用のダスト集塵袋を装着し収集した。収集したハウスダストはふるいにかけて (<150 μg) アセトニトリルで超音波抽出した後フィルター (孔径0.2 μm, Millipore) で処理し、溶媒を乾固させた。その後、アセトニトリルに溶解させ濃縮したものを選択反応モニタリングモード (SRM) により、LC-MS/MS (Waters) (Table 1-2-1) で分析した。

B.2.3. ハウスダスト中のリン酸エステル類の分析

(全国調査)

2011-2013年に「北海道スタディ」に参加する7歳児の自宅100軒を訪問し収集したダストと、2019年に全国の一般家庭71件を対象に実施した環境調査 (NIPH調査) において採取したハウスダスト試料を対象に、LC-MS/MSを用い確立した分析法によりリン酸エステル類の濃度を解析した。いずれも住環境や健康状態に関す

るアンケート調査を併せて実施している。

B.2.4. 室内空気中 SVOC 濃度

一般に、室内空気中のフタル酸エステル類の測定においては、低濃度で検出される DEHP を検出する目的でサンプリング時間を長く取ることが多い。これについて、測定者と居住者の負担軽減を目的に、分析可能な量が補修できる範囲でなるべくサンプリング時間を短くすることが望ましい。対象とする 9 成分について、事前測定から 2 時間 (100mL * 120min=12L) と 4 時間 (100mL * 240min=24L) のサンプリングから有効な空気サンプリング時間を決め、8 家屋、16 ヶ所における SVOC の空気中濃度測定を行った。

B.3. 児童の尿中濃度とハウスダスト中 SVOC 濃度の関連性に関する調査 — 北海道スタディー

B.3.1. ハウスダスト中 SVOC とシックハウス症候群に関するデータ解析

過去に実施した、日本の 6 地域の新築戸建て住宅とその居住者を対象にしたシックハウス症候群に関する疫学研究の研究結果に基づき、当時の調査から得られたハウスダスト中の準揮発性有機化合物の濃度分析を科学院にて行った。分析結果から得られたフタル酸エステル類と有機リン酸トリエステル類の濃度値と、対象者から得た SHS の有訴に関する情報との関連性について調べた。

B.3.2. 尿中フタル酸エステル類の代謝物分析

北海道スタディーの 7 歳になる児のうち、2011-2013 年度に実施した自宅のハウスダスト、児の尿の回収の訪問調査へ協力および同意が得られ、訪問調査が実施できた 96 名を対象に、尿中のフタル酸エステル

類の代謝物を LC-MS/MS により分析した。

B.4. 建材からハウスダストへの SVOC 移行・吸脱着

SVOC の気中への放散とハウスダストへの移行については、JIS 試験用粉体 1 (15 種) の標準ハウスダストを塩ビシート上に均一に撒き、設定した各拡散距離の条件下で試験を行った。また、吸着したハウスダストから気中への放散については、PVC シートから JIS 試験用粉体 1 (15 種) の標準ハウスダストへ DEHP を移行させた後、塩ビシートを取り除き、ハウスダストから気中への放散 (ハウスダストからの脱着) を測定した。

B.5. SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価

フタル酸エステル類 9 物質及びアジピン酸エステル類 2 種類とその代替物質 2 物質およびリン酸エステル類 11 物質に関する有害性情報を収集し、健康リスク評価に必要な耐容一日摂取量 (TDI) をとりまとめた。また、一般家屋における室内ダストと室内空気中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査を実施し、世帯調査 70 名、個人調査 222 名、ダスト採取 71 世帯からデータと試料を得た。

C. 研究結果

C.1. ハウスダスト中 SVOC 成分の分析法の確立

C.1.1. フタル酸エステル類の分析法確立

本研究グループが既往研究で確立したフタル酸 9 成分に加え、代替物質として報告のあるアジピン酸ジイソノニル、1,2-シクロヘキサジカルボン酸ジイソノニルエステルなど計 10 物質を測定対象に追

加し、分析法の確立とハウスダスト試料での予備検討を行った。

フタル酸エステル及び代替物質の分析は、高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS/MS)で実施した。分離カラムに Fluoro Phenyl カラムを採用することで、分離度が向上し分析感度が向上した。しかし、DEHP とその異性体である DEHT のピークが重なってしまうため、この 2 成分はガスクロマトグラフ質量分析計によって分析を行った。規制のフタル酸エステル 6 成分に関しては、全ての家で転出された。今回分析したハウスダストは 2019 年に回収したものであり、現在もハウスダストに含まれるフタル酸エステルの主成分は、DEHP と DINP であることが予想された。

次に、今年度新たに測定対象としたフタル酸エステル代替物質は、DEHA は定量下限値以下となった。その他の ATBC、DINA、DINCH、TXIB は検出されたものの、DEHP や DINP のように高濃度ではなかった。

今後は、DBSb、TXOL、DEHT、2EH、TOTM について分析法を確立し、ハウスダストサンプルの一斉分析を実施する計画である。

C.1.2. リン酸エステル類の分析法確立

添加回収率を検討した結果、比較的揮発性の高い TEP、TPP 及び TIBP については回収率が若干低い傾向にあったものの、検量線はダスト試料の有無に関わらず、いずれも同程度の傾きを示し、相関係数(r^2)の良好な直線性(0.01-5.0 ng/ml)が得られた。また、異なる 3 件の一般家庭において採取したハウスダストを、粒子径の異なる 4 段階の篩で処理したダスト試料(>500 µg, 250-500 µg, 100-250 µg, <100

µg)を対象に、PFRs の濃度分布を調べた。検出された成分の中でも特に高濃度であった TBOEP に続き、TCPP>TDCPP>TPHP の順に検出された(Table 4)。これらの成分は、粒子径の違いに関わらず、各分画において同程度含まれることが確認された。

C.2. 一般住宅における SVOC 成分濃度の実態調査

C.2.1. ハウスダストの収集とアンケート調査

所在地域は、九州から北海道まで特に顕著な偏りがなく、築年は 1970 年以前から 2019 年代まで幅広いが 1990 年代以降のものが多く、周囲環境は「住宅街」最も多く「交通量の多い幹線道路」、「田・畑などの農地や緑地、山林」もある程度見られた。壁の内装は、壁紙(ビニール、紙)が最も多く板張りもある程度見られた。換気は半数程度が「常に運転(24 時間換気)」と回答した。結露・カビの場所は、いずれも「窓・サッシ」が挙げられ、カビは、「壁」や「押入れ」が挙げられた。加湿器は半数程度が使用し、他には除湿器、防虫剤、芳香剤、消臭剤など製品の使用が見られた。

C.2.2. ハウスダスト中のリン酸エステル類の分析(北海道スタディ)

フタル酸エステル及びリン酸エステル類の分析を行うことにしている。但し、本年度はフタル酸エステル類の成分を大幅に増やしたため分析法確率に時間がかかったため、採取したハウスダストに関してはリン酸エステル類の分析を先に行い、フタル酸エステル類の分析は次年度に合わせて行うこととした。高速液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS/MS)で実施した。分離カラムに Fluoro Phenyl カラム

を採用することで、分離度が向上し分析感度が向上した。

ハウスダストからは、PFRs 5 成分 (TCEP、TCPP、TDCPP、TPHP、TBOEP) が検出され、特に床材の難燃剤として使用される TBOEP が床ダストから高濃度検出される傾向にあった。また、数件の住宅で TDCIPP が高濃度検出されたものの住環境との関連性が見られなかったことや TPHP が棚ダストにおいて比較的高濃度検出されたことから、ダスト中の PFRs の汚染要因として、住環境の他に家具や家電などの生活用品が寄与しているものと推測された。

C.2.3.ハウスダスト中のリン酸エステル類の分析(全国調査)

一般家庭のハウスダストからは PFRs14 成分 (TMP、TEP、TPP、TIBP、TBOEP、TCEP、TEHP、TCEP、TCIPP、TDCIPP、TPHP、TCsP、EHDPhP、CsDPhP) が検出され、特に床材の難燃剤として使用される TBOEP がダストから高濃度検出された。続いて TDCPP ($30 \pm 100 \mu\text{g/g}$) > TCPP ($9.2 \pm 23 \mu\text{g/g}$) > TCEP ($4.8 \pm 18 \mu\text{g/g}$) > TPHP ($1.0 \pm 1.8 \mu\text{g/g}$) が比較的高濃度であった。これらは、家具や家電などの生活用品にも多く使用されるものであり、これまでに実施された国内の調査結果と比較して TDCPP が高濃度である傾向が見られた。

C.2.4. 室内空气中 SVOC 濃度

住宅の空気からは DEP、DnPP、DIBP、DBP、DEHP の 5 成分が検出された。DBP 及び DEHP は全住宅で満遍なく検出され、特に偏差が小さく均一な濃度分布を示す成分は DEHP であった。一部住宅で DIBP や DBP が $0.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えているが、他は $0.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の低濃度であっ

た。また、同じ住宅においてリビングと主寝室の大きな濃度差は見られなかった。DEP $0.02\sim 0.20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 0.07 ± 0.04)、DnPP $0.01\sim 0.06 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 0.03 ± 0.01)、DIBP $0.04\sim 1.29 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 0.35 ± 0.44)、DBP $0.05\sim 0.59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 0.22 ± 0.15)、DEHP 定量下限以下 $\sim 0.44 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 0.20 ± 0.11)であり、平均濃度としても濃度範囲としても DIBP が最も高い値を示した。次いで DBP、DEHP の順であった。

C.3. 児童の尿中濃度とハウスダスト中 SVOC 濃度の関連性に関する調査—北海道スタディー

C.3.1.ハウスダスト中 SVOC とシックハウス症候群に関するデータ解析

対象とした居住者全 527 人のうち、SHS 粘膜刺激症状が見られたのは 5.7%、いずれかの症状が家と関連しているという SHS は 6.5%で、フタル酸エステル類およびリン酸トリエステル類 14 化合物は、いずれの化合物とも SHS との関連は認められなかった。フタル酸エステル類およびリン酸トリエステル類 14 化合物の混合曝露は、床ダスト、棚ダストとも SHS 粘膜への刺激症状および SHS において WQS Positive Model でリスクを上げる結果が認められた。一方、negative model では、いずれの関連も認められなかった。

qq-computation では、SHS と床ダスト中の混合曝露が 1.94 (1.06、3.56)で、 $p < 0.05$ の有意な関連性が認められた。qq-computation で SHS 症状と棚ダストでは、SHS 粘膜への刺激症状のリスクを上げる寄与が大きい物質は、床は TBP と TBEP、棚では TEHP と TCDP だった。一方、床ダスト中の TEHP と DnBP、棚ダスト中の TPhP と DEHA はリスクを下

げる方向への寄与が大きかった。SHS については、床ダスト中の TBEP、TBP、棚ダストでは、TEHP、TCEP の順だった。一方、床ダスト中の TEHP、TCIPP、棚ダスト中の DEHP、TPhP はむしろリスクを下げる関連が認められた。

C.3.2. 尿中フタル酸エステル類の代謝物分析

全ての尿の尿から DnBP、DEHP の代謝物（MnBP、MEOHP、MEHHP、MECPP）が検出された（検出率 100%）。中央値濃度は MECPP が最も高く、次いで MnBP、MEHHP、MEOHP、MiBP、MEHP、MBzP であった。

特に尿の BBzP の尿中代謝物 MBzP 濃度は諸外国の先行研究の報告値よりも低かった。ラウンドロービン試験 G-EQUAS に参加し、対象 7 化合物について分析法の妥当性を確認した。再定量後、MiNP は検出率 18.1% から 94.6%、OH-MiNP は 33.6% から 93.1%、cx-MiNP は 75.8% から 96.9%、中央値濃度は、MiNP は 0.1ng/mL から 0.6 ng/mL、OH-MiNP は 0.1 ng/mL から 3.0 ng/mL、cx-MiNP は 1.6 ng/mL から 2.0 ng/mL といずれも大きく増加した。再定量後、3 代謝物すべてについて検出率および中央値濃度が増加し、健康影響との関連について統計解析に用いることが可能となった。再定量の精度管理を実施し、サンプル間、バッチ間で大きなブレはないことが確認できた。

C.4. 建材からハウスダストへの SVOC 移行・吸脱着

ダストへの DEHP 移行量は、気中への放散量より数倍から数千倍高かった。また、ダストの種類によって DEHP の移行量は

大きく異なる可能性が示唆された。ダストからの累積放散量（累積脱着量）は、経時的に増加したが、ダストに吸着している量と比べるとはるかに少なく、ダストへ吸着した DEHP は 1~2 週間程度ではほとんどが吸着したままであることが確認された。

C.5. SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価

一般家屋における室内ダストと室内空气中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査（全国規模の断面調査）の結果、70 名の世帯調査票および 220 名の個人調査票を回収した。ダストは 71 世帯から回収した。調査に同意が得られなかったのは、アンケート調査 2 世帯、そのうちダスト採取 1 世帯であった。データについては、回答者の基本属性、住居の基本データ、疾病の状況、住環境関連症状および日常生活での症状全般の有症率に関するデータが得られた。

また、フタル酸エステル類 9 物質およびアジピン酸エステル類 2 種類とその代替物質 2 物質およびリン酸エステル類 11 物質に関する有害性情報を収集し、健康リスク評価に必要な耐容一日摂取量（TDI）をとりまとめた。

D. 考察とまとめ

D.1. ハウスダスト中 SVOC 成分の分析法の確立

D.1.1. フタル酸エステル類の分析法確立

規制のフタル酸エステル 6 成分に関しては、全ての家屋で検出された。今回分析したハウスダストは 2019 年に回収したものであり、現在もハウスダストに含まれるフタル酸エステルの主成分は、DEHP と

DINP であることが予想された。

次に、今年度、新たに測定対象としたフタル酸エステル代替物質は、DEHA は定量下限値以下となった。その他の ATBC、DINA、DINCH、TXIB は検出されたものの、DEHP や DINP のように高濃度ではなかった。今後は、DBSb、TXOL、DEHT、2EH、TOTM について分析法を確立し、ハウスダストサンプルの一斉分析を実施する計画である。

D.1.2. リン酸エステル類の分析法確立

LC-MS/MS によりハウスダスト中の PFRs を精度良く迅速に分析することができた。また、粒子径の異なる 4 つの分画を対象に、PFRs 濃度を調べたところ、いずれにおいても同程度 PFRs が含まれていることが確認された。以上の結果から、本手法は、一般家庭のハウスダストを対象とした分析法として、今後幅広い活用が期待される。

D-2. 住宅における SVOC 成分濃度の実態

D.2.1. ハウスダストの収集とアンケート調査

一般家屋における室内ダストと室内空气中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査を実施し、世帯調査 70 名、個人調査 222 名、ダスト採取 71 世帯からデータと試料を得た。

築年数、立地条件、リフォームの有無、内装材の仕様、冷暖房設備と換気、結露、加湿器やその他生活用品の使用などについて調べた。家族の健康状態に関する内容は「5. SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価」で説明している。今後、建築・住環境とハウスダスト中 SVOC 濃度、居住者健康との関連につ

いて解析を進める予定である。

D.2.2. ハウスダスト中のリン酸エステル類の分析（北海道スタディ）

検出された PFRs の中でも、TBOEP は他の場所と比べても高濃度検出される傾向にあった。

TBOEP は、一般にフローワックス用の可塑剤として多く使用されるため、高濃度検出された要因として、床に接触するダストへの直接的な移行が考えられた。またその他に検出された TPHP や TDCPP は、主に電気電子機器や家具を対象に使用されることから、建材の他にも家具や家電などから放散される PFR によるダストへの移行の可能性が考えられた。

D.2.3. ハウスダスト中のリン酸エステル類の分析(全国調査)

ハウスダストからは、特に床材の難燃剤として使用される TBOEP がダストから高濃度検出され、続いて TDCPP ($30 \pm 100 \mu\text{g/g}$) > TCPP ($9.2 \pm 23 \mu\text{g/g}$) > TCEP ($4.8 \pm 18 \mu\text{g/g}$) > TPHP ($1.0 \pm 1.8 \mu\text{g/g}$) が比較的高濃度であった。TMP、TEP 及び TPP については、揮発性が高いことから、ダスト以外にもガス状成分として分布する寄与が大きいものと考えられ、ダストを介した曝露量は比較的少ないものと推測された。

D.2.4. 室内空气中 SVOC 濃度

検出されたフタル酸エステル類において、TDI に対する摂取割合として DIBP および DBP が最も量が多く、DIBP に対する乳児の空気からの摂取割合は 12.7%、DBP は 5.8% だった。他の物質は TDI が比較的高いため割合としては小さい試算となった。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。

D.3. 児童の尿中濃度とハウスダスト中 SVOC 濃度の関連性に関する調査—北海道スタディー

D.3.1. ハウスダスト中 SVOC とシックハウス症候群に関するデータ解析

ハウスダスト中の SVOC と SHS に関するデータ解析において、これまで個々の物質では認められなかった SHS への影響が混合曝露で認められたことは興味深く、棚ダストからの混合曝露は Positive および Negative の両方向の関連を同時に検討する qq-computation でも正の方向に SHS のリスクを上げる有意な関連が認められた。また、SHS のリスクを上げる寄与は全体的にリン酸トリエステル類の方がフタル酸エステル類よりも大きかったものの、TEHP については棚ダストの中で最も Positive 方向に寄与が大きい物質であったが、床ダストでは Negative 方向への寄与が認められた。床ダストと棚ダストで相反する影響が認められたことは、毒性学的には説明がつかず、結果の解釈には注意を要する必要がある。さらに、これらのモデルでは絶対的なダスト中の濃度や、メカニズムとしての毒性影響を考慮していない。さらに、本研究ではダスト中 SVOC 濃度を曝露評価として使用しており、個別の摂取量を考慮していない。したがって、これらの結果のみをもってダスト中 SVOC による SHS のリスクの上昇を結論づけることはできない点にも注意が必要である。

D.3.2. 尿中フタル酸エステル類の代謝物分析

北海道スタディで採取している 7 歳児の尿からフタル酸エステル類の曝露実態

を検討し、特に児の BBzP の尿中代謝物 MBzP 濃度は諸外国の先行研究の報告値よりも低いことを明らかにした。

また、ラウンドロービン試験 G-EQUAS に参加し、対象 7 化合物について分析法の妥当性が確認できた。DiNP 代謝物の再定量の必要性について検討した結果、再定量が必要であると判断した。再定量後、3 代謝物すべてについて検出率および中央値濃度が増加し、健康影響との関連について統計解析に用いることが可能となった。再定量の精度管理を実施し、サンプル間、バッチ間で大きなズレがないことが確認できた。

今後は、他機関と協力した DiNP 代謝物分析精度の検証や、将来的に DiNP 代謝物がラウンドロービン試験に加わった際には、試験に参加し本研究の分析法の妥当性を検証する必要がある。

D.4. 建材からハウスダストへの SVOC 移行・吸脱着

SVOC のダストへの移行量は、ダスト設置後 1 日から 3 日では気中への放散量の数倍から数千倍高く、その後経過時間と共に差が小さくなった。これは、ダストへの吸着が飽和に近づき、気中への放散がダストのない時に近づいたことによる。JIS15 ダストでダスト移行量/気中放散量の経時的な減衰の傾向がみられていないのは、初期の気中放散量が定量限界以下であり定量下限の 1/2 で計算しているために過小評価となっているためと考えられる。また、JIS 標準ハウスダストと比べて、ポリエチレン粒子及びソーダライムガラス粒子への重量当たりの DEHP 移行量は小さく、単位重量当たりの表面積が小さいことや材質による吸着のしやすさなどに

起因すると考えられる。

D.5. SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価

フタル酸エステル類 9 物質およびアジピン酸エステル類 2 物質とその代替物質 2 物質およびリン酸エステル類 11 物質に関する有害性情報を収集し、健康リスク評価に必要な耐容一日摂取量 (TDI) をとりまとめた。また、一般家屋における室内ダストと室内空气中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査を実施し、世帯調査 70 名、個人調査 222 名、ダスト採取 71 世帯からデータと試料を得た。次年度も同規模の実態調査を実施し、今年度のデータとあわせて、健康リスク評価および住環境関連症状やアレルギー症状との関係を解析して全体をとりまとめる。

E. 研究発表

「書籍」

- 1) Kishi R., Norback D., Araki A., Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer, Singapore, Nov. 2019
- 2) Kishi R., Norback D., Araki A., Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer, Singapore, Nov. 2019
- 3) Azuma K. Guidelines and Regulations for Indoor Environmental Quality, Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer, Singapore, pp.303-318, 2019
- 4) 東 賢一. [対策] 室内汚染対策／室内環境指針値、[物質編] マンガン及

びその化合物. 大気環境の事典. 朝倉書店, 東京, 2019.

「論文」

- 1) Kishi R, Araki A. Chapter 1: Importance of Indoor Environmental Quality on Human Health toward Achievement of the SDGs. Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer Singapore, pp.3-17, 2019
- 2) Araki A., Rahel Mesfin Ketema, Ait Bamai Y., Kishi R, Chapter 7: Aldehydes, volatile organic compounds (VOCs), and health., Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer Singapore, pp.129-158, 2019
- 3) Ait Bamai Y. Chapter 9: Semi-Volatile Organic Compounds (SVOCs): Phthalates and Phosphorous Frame Retardants and Health Risks. Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer Singapore, pp.159-178, 2019
- 4) Araki A., Ait Bamai Y., Bastiaensen M., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Miyashita C., Itoh S., Goudarzi H., Konno S., Covaci A., Combined exposure to phthalate esters and phosphate flame retardants and plasticizers and their associations with wheeze and allergy symptoms among school children., Environmental Res, 183:109212, 2020
- 5) Ait Bamai Y., Bastiaensen M, Araki A., Goudarzi H, Konno S, Ito S,

- Miyashita C, Yao Y, Covaci A, Kishi R, Multiple exposures to organophosphate flame retardants alter urinary oxidative stress biomarkers among children: The Hokkaido Study, *Environ Int*, 131:105003, 2019
- 6) Bastiaensen M., Ait Bamai Y., Araki A., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Kishi R., covaci A. Biomonitoring of organophosphate flame retardants and plasticizers in children: associations with house dust and housing characteristics in Japan. *Environ Res*, 172:543-551, 2019
- 7) Araki A., Ait Bamai Y., Bastiaensen M., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Miyashita C., Itoh S., Goudarzi H., Konno S., Covaci A., Combined exposure to phthalate esters and phosphate flame retardants and plasticizers and their associations with wheeze and allergy symptoms among school children., *Environmental Res*, 183:109212, 2020
- 8) Azuma K., Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Sakai S. Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 225, 113470, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113470>, 2020.
- 9) 東 賢一. 健康リスクの立場からみた環境過敏症の予防について. 室内環境; 22(2), pp.203-208, 2019
- 10) 東 賢一. 今後の室内化学物質汚染. 空気清浄; 57(2), pp.15-20, 2019
- 11) 東 賢一. 室内化学物質汚染の現状と対策. クリーンテクノロジー; 30(2), pp.41-45, 2020.
「学会発表」
- 1) Araki A., Ait Bamai Y., Kishi R. Exposure to organophosphate esters in Japan: associations among their concentrations in house dust, urinary metabolite levels, and allergies: ISESISIAQ-2019 (Kaunas, Lithuania, 18-22 August 2019)
- 2) Ketema Rahel Mesfin, Ait Bamai Y., Araki A., Saito S, Kishi R; Urinary phthalate metabolites concentration and temporal trends in 7 years old children, 2012-2017: Hokkaido Study: ISEEISES-AC 2019 (South Korea, Deagu, 16-19 October, 2019)
- 3) Azuma K., Inaba Y., Kim H., Bekki K., Hayashi M., Uchiyama I, Kunugita N. Health risk assessment of human exposure to phthalates-contaminated indoor dust in the environment of homes. 31st annual conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Utrecht, The Netherlands, 25-28 August 2019.
- 4) 東 賢一.、稲葉洋平.、金 勲.、戸次加奈江.、林 基哉.、内山巖雄.、樺田尚樹. 一般住宅の室内ダストに含まれるフタル酸エステル類による居住者の健康リスク評価. 第 90 回日本衛生学会学術総会, 盛岡, 2020年3月26日-28日.

F. 健康危険情報

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

令和元年度厚生労働科学研究費補助金
(健康安全・危機管理対策総合研究事業)
分担研究報告書

1. ハウスダスト中SVOC成分の分析法の確立

研究分担者 稲葉 洋平 国立保健医療科学院 特命上席主任研究官
研究分担者 戸次 加奈江 国立保健医療科学院 主任研究官

研究要旨

本研究では、可塑剤・難燃剤成分として幅広く使われているSVOC（半揮発性有機化合物；Semi Volatile Organic Compounds）を対象に、室内のハウスダスト中での汚染状況を調べるため、フタル酸エステル類とその代替物質及びリン酸エステル類を対象とした分析法を確立した。フタル酸エステル類の分析には、高速液体クロマトグラフ質量分析計（LC/MS/MS）とガスクロマトグラフ質量分析計（GC-MS）を用いた。規制のフタル酸エステル6成分に関しては、全ての家屋で検出され、ハウスダストに含まれるフタル酸エステルの主成分は、DEHPとDINPであることが予想された。次に、今年度、新たに測定対象としたフタル酸エステル代替物質は、DEHAは定量下限値以下となった。その他のATBC、DINA、DINCH、TXIBは検出されたものの、DEHPやDINPのように高濃度ではなかった。今後は、分析の対象にDBSb、TXOL、DEHT、2EH、TOTMを加え、ハウスダストサンプルの一斉分析を実施する計画である。一方、リン酸エステル類の分析についても、フタル酸と同様に高選択性を有しマトリックスの影響を受けにくいLC-MS/MSによる分析法を確立した。比較的揮発性の高いTEP、TPP及びTIBPについては回収率が若干低い傾向にあったものの、検量線はダスト試料の有無に関わらず、いずれも同程度の傾きを示し、相関係数（ r^2 ）の良好な直線性（0.01-5.0 ng/ml）が得られた。これらの手法は、一般家庭のハウスダストを対象とした分析法として、今後幅広い活用が期待される。

1-1.フタル酸エステル類およびフタル酸エステル代替物質の分析

A. 目的

プラスチック製品は、製造工程で柔軟性や加工性を高めるために可塑剤が使用されている。可塑剤として最も使用されているフタル酸エステルは、日本における生産量の80%近くを占めている。このフタル酸エステルの特徴として、移行性がある（接触

などによって移動する）ために、環境中に移行する。これまでに、室内空気中及びハウスダスト中の検出が報告されている。このフタル酸エステルは、実験動物を用いた毒性試験で生殖・発生毒性を示すと報告されている。さらに、子供の喘息やアレルギー症への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 1-1-1) へ規制の範囲を拡大した。その対象範囲は「乳幼児が接触することによりその健康を損なうおそれがあるものとして厚生労働大臣の指定するおもちゃ」とし、規制対象とするフタル酸エステルの限度値については1,000 ppm (0.1%) となっている。このフタル酸エステルは、欧州連合 (EU)、米国においても規制の対象となっている。さらにEUでは、2019年7月からRoHS指令 (Restriction of Hazardous Substances) においても、4種類のフタル酸エステル (DEHP、DBP、DIBP、BBP) を電気・電子機器への最大許容含有量0.1%として規制されている。

国内の可塑剤生産量は、1992-2000年までは40万トンであったが、それ以降は減少が続き2009年以降は20万トンで推移している (4)。我が国のフタル酸類は、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。2019年のデータでは、DEHPとDINPの生産量の比率は1:1となっている (5)。一方で、欧州の可塑剤市場では、57%がDINP/DIDP/DPHPに置き換えられ、DEHPのシェアは10%となっている。次に、国内におけるDEHPとDINPの使用用途によると、DEHPの44%が建材 (床材料、壁紙)、17%が一般フィルム・シート、10%が電線となっている。DINPにおいて最も用途が多いのは、36%の電線、13%一般フィ

ルム・シートと続き、建材は8%となっていた (4)。この報告からも分かるように、国内における室内のフタル酸エステルは、DEHPが現在も多いことが予想される。しかしながら、最近ではフタル酸エステルの代替物質が報告されており、2019年にTakeuchiらは、58成分の純揮発性有機化合物について分析・国内の実態調査を室内空気 (粒子及びガス成分)、ハウスダストについて行った (6)。国内の一般家庭の室内空気とハウスダストからも検出されている。また、平田、Barnerdらによって報告されたフタル酸エステル代替物質についての毒性評価及び分析法について報告された (7, 8)。

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かった。そこで、2017年のシックハウス研究班 (樺田班) では、高速液体クロマトグラフトンデム型質量分析装置 (LC/MS/MS) を利用したフタル酸エステル分析法を確立し、ハウスダストの粒径ごとの分析を行い、SVOCは粒径100 µm未満、100-250 µmに多く存在し、濃度偏差も小さいことが確認できた (9)。この方法を利用し、50家屋のダストを回収し、100 µm未満、100-250 µmのダスト中フタル酸エステルの分析を行った。しかしながら、フタル酸エステル代替物質の分析は行っていなかった。現在のフタル酸エステルの使用状況を見渡すと我が国においても少しずつフタル酸エステル代替物質へ置き換わっていく状況にあることが予想される。そこで本研究は、これまでの分析法に加えて、フタル酸エステル代替物質10成分について新た

に分析法を確立することを目的とした。

B. 方法

(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。フタル酸エステル代替物質を含めた測定対象物質のリストをTable 1-1-2に示した。メタノール、アセトニトリルは、関東化学のフタル酸エステル分析用を使用した。実験に使用した純水は、採取口にEDS-Pakを装着したMillipore製のMilli-Q Integral 3システムを使用した。

(2) ダストの前処理

ダストは、電磁振動式篩分器MS-200 (伊藤製作所製) を使用し、100、250、500 μm の3種類のふるいによって分粒した。得られた2種類のダスト (<100 μm 、100-250 μm) 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 μm フィルターろ過後、適宜希釈し

LC/MS/MSへ供した。

(3) LC/MS/MS によるフタル酸エステル類の分析

フタル酸エステル分析には、Waters社製のACQUITY UPLCを使用した。分析用カラムは、Raptor Fluoro Phenylカラム (2.1 \times 100 mm、1.8 μm 、RESTEK社製) を使用した。カラムオープン温度は40°Cとし、試料注入量は2.5 μL とした。また、移動相には10mM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0.3 mL/分とし、0-0.5分 (A液 : 40%、B液 : 60%)、0.5-3.5分 (A液 : 30%、B液 : 70%)、3.5-11分 (A液 : 5%、B液 : 95%)、11-14分 (A液 : 5%、B液 : 95%)、14-14.5分 (A液 : 40%、B液 : 60%) と設定し、分析時間は22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

本研究の家庭のダストは、一般家庭から回収されたダスト試料を使用した。今年度は、回収されたダスト試料10家屋について予備検討を実施した。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)。

C. 結果及び考察

(1) 分析カラムの検討

これまで分析カラムは、ODSを採用して

きた。このODSの使用は、GC/MS分析においてピークが数分間にわたって溶出するDINP、DIDPの分離が向上した。しかし、ODSカラムにおいてもピークテーリングが確認されるため、再度、分析カラムの再検討を行った。その結果、Fluorophenylカラムはフタル酸エステルの構造との相性も良く、DINPやDIDPと同様にピークテーリングが確認されたDINCH、DINAの分離も向上することが確認された。Nagorkaらは、DINCHの分離には、GC/MSよりもLC/MSが適しており、分析感度も格段に違うと報告している。本研究で使用するFluoro Phenylカラムは、DINCHとDINAの分離についても良好な結果が得られた。一方で、問題点が確認された。DEHPとDEHTの分離である。この2つの化学物質は、異性体であるためにFluoro Phenylカラムその他のHPLC分析カラムについても分離は困難であった。この2成分の分析は、GC/MSによる分離・分析が有効であることが報告されている。

以上の結果から、ハウスダストのフタル酸エステル類およびフタル酸エステル代替物質の分析は、LC/MS/MSで実施し、DEHPとDEHTの分析はGC/MSで実施することが確認された。

(2) ダストのフタル酸エステル代替物質の予備検出

本研究の分析結果をTable 1-1-3に示す。規制のフタル酸エステル6成分に関しては、全ての家屋で転出された。今回分析したハウスダストは2019年に回収したものであり、現在もハウスダストに含まれるフタル酸エステルの主成分は、DEHPとDINPであ

ることが予想された。次に、今年度、新たに測定対象としたフタル酸エステル代替物質は、DEHAは定量下限値以下となった。その他のATBC、DINA、DINCH、TXIBは検出されたものの、DEHPやDINPのように高濃度ではなかった。今後は、DBSb、TXOL、DEHT、2EH、TOTMについて分析法を確立し、ハウスダストサンプルの一斉分析を実施する計画である。

今後の検討課題

今後は、ダスト試料に加えて、空気中のフタル酸エステル類・フタル酸エステル代替物質の高感度分析法を確立し、我が国の家屋における大規模な実態調査と経時変化を追跡し、海外における研究調査との比較を進めたい。

D. 結論

本研究では、これまでのフタル酸エステルに加えて、新たにフタル酸エステル代替物質を同時分析する手法の確立を実施した。この分析法では、LC/MS/MSの分離カラムをODSからFluoro Phenylに変更することによって、GC/MSにおいてピーク分離が難しいDINPなどの成分を安定して定量することが可能になった。今年度は、予備的にハウスダストの分析を行ったところ、主成分としてはDEHPとDINPであり、フタル酸エステル代替物質のATBC、DINA、DINCH、TXIBは低濃度であったが全ての対象家屋で検出された。

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. 可塑剤インフォメーション 2018 ; No 29:22. (http://www.kasozai.gr.jp/wordpress/wp-content/uploads/2020/01/HP%E7%94%A8_no29.pdf 2020年3月31日 接続)
 5. 可塑剤工業会. 可塑剤国内出荷実績 (<http://www.kasozai.gr.jp/wordpress/wp-content/uploads/2019/04/2020%E5%B9%B404%E6%9C%88%E5%8F%AF%E5%A1%91%E5%89%A4%E5%9B%BD%E5%86%85%E5%87%BA%E8%8D%B7%E5%AE%9F%E7%B8%BE%EF%BC%88HP%E7%94%A8%EF%BC%89.pdf> 2020年5月5日 接続)
 6. Takeuchi S, Tanaka-Kagawa T, Saito I, Kojima H, Jinno H. Distribution of 58 semi-volatile organic chemicals in the gas phase and three particle sizes in indoor air and house dust in residential buildings during the hot season in Japan. *BPB Reports* 2019: 2; 91-98.
 7. 平田睦子, 高橋美加, 松本真理子, 川村智子, 小野 敦, 広瀬明彦. 小児用玩具に使用されるフタル酸エステル代替可塑剤の毒性影響 *Bull. Natl. Inst. Health Sci.* 2012; 130: 31-42.
 8. L Bernard , B Décaudin , M Lecoer , D Richard, D Bourdeaux , R Cueff , V Sautou *Analytical Methods for the Determination of DEHP Plasticizer Alternatives Present in Medical Devices: A Review* *Talanta.* 2014; 129: 39-54.
 9. 稲葉洋平, 金勲, 戸次加奈江, 緒方宏光, 林基哉, 樺田尚樹. 国内のハウスダストのフタル酸エステル分析と粒径別の比較. 平成28年度厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合 研究事業「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. 28210701) 平成29年度分担研究報告書.

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1-1-1 先行研究で測定対象としたフタル酸エステル類

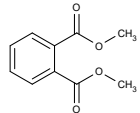
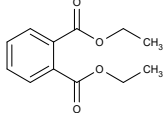
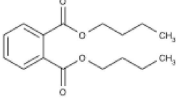
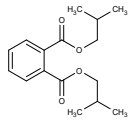
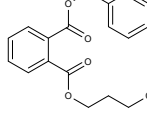
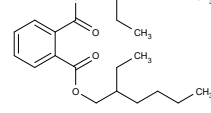
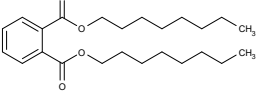
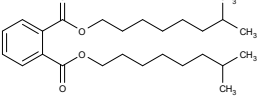
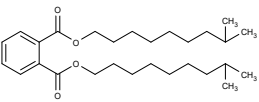
フタル酸エステル	略号	Cas. No	化学式	M.W.	構造式	使用用途
フタル酸ジメチル	DMP	131-11-3	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	194.184		醋酸セルロース 希釈剤
フタル酸ジエチル	DEP	84-66-2	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	222.24		ポリスチレン 化粧品原料
フタル酸ジブチル	DBP	84-72-2	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278.34		加工性向上添加剤 (塗料、接着剤)
フタル酸ジイソブチル	DIBP	84-69-5	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278.34		
フタル酸ブチルベンジル	BBP	85-68-7	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	312.37		加工性向上添加剤 (接着剤、シーリング材)
フタル酸ジ(2-エチルヘキシル)	DEHP	117-81-7	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	390.56		汎用可塑剤 (電線被覆、壁紙、フィルム、血液バッグ)
フタル酸ジ-n-オクチル	DNOP	117-84-0	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	390.56		低揮発性可塑剤 (電線被覆、フィルム)
フタル酸ジイソノニル	DINP	28553-10-0	C ₂₆ H ₄₂ O ₄	418.61		汎用可塑剤 (電線被覆、壁紙、フィルム)
フタル酸ジイソデシル	DIDP	26761-40-0	C ₂₈ H ₄₆ O ₄	446.66		低揮発性可塑剤、絶縁性改良添加剤 (耐熱電線、合成レザー)

Table 1-1-2 本研究班における測定対象フタル酸エステルとフタル酸エステル代替物質

日本語表記		化学物名称		略称	CAS No.	分子量	試薬会社
1	フタル酸ジメチル	Dimethyl phthalate	DMP	131-11-3	194.184	東京化成	
2	フタル酸ジエチル	Diethyl phthalate	DEP	84-66-2	222.24	東京化成	
3	フタル酸ジイソブチル	Diisobutyl phthalate	DIBP	84-69-5	278.34	関東化学	
4	フタル酸ジシクロヘキシル	Dicyclohexyl phthalate	DCHP	84-61-7	330.42	関東化学	
5	フタル酸ベンジルブチル	Butyl benzyl phthalate	BBP	85-68-7	312.36		
6	フタル酸ジ-n-ブチル	D-n-butyl phthalate	DBP	84-74-2	278.35		
7	フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)	Bis(2-ethylhexyl)phthalate	DEHP	117-81-7	390.56	関東化学	
8	フタル酸ジイソデシル	D-isodecyl phthalate	DIDP	26761-40-0	446.66	フタル酸エステル類混合 標準液Ⅲ(6種混合)	
9	フタル酸ジイソノニル	D-isononyl phthalate	DINP	28553-12-0	418.62		
10	フタル酸ジ-n-オクタチル	D-n-octyl phthalate	DNOP	117-84-0	390.56		
11	アセチルクエン酸トリブチル	Acetyl tributyl citrate	ATBC	77-90-7	402.48	東京化成	
12	セバシン酸ジブチル	Dibutyl sebacate	DBSb	109-43-3	314.46	東京化成	
13	アジピン酸ビス-(2-エチルヘキシル)	Bis(2-ethylhexyl)adipate	DEHA	103-23-1	370.57	SUPELCO	
14	テレフタル酸ビス-(2-エチルヘキシル)	Bis(2-ethylhexyl)terephthalate	DEHT	6422-86-2	390.56	SUPELCO	
15	アジピン酸ジイソノニル	Diisononyl adipate	DINA	33703-08-1	398.62	和光純薬	
16	1,2-シクロヘキサカルボン酸ジイソノニルエステル	1,2-Cyclohexane dicarboxylic acid diisononyl ester	DINCH	166412-78-8	424.66	BLD Pharmatech Ltd.	
17	チキサノール	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol-isobutyrate	TXOL	25265-77-4	398.62	AccuStandard	
18	トリオクタチルトリメタート	Tris(2-ethylhexyl) Trimellitate	TOTM	3319-31-1	546.79	東京化成	
19	2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタジオールジイソブチレート	2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate	TXIB	6846-50-0	286.41	SUPELCO	
20	2-エチル-1-ヘキサノール	2-Ethyl-1-hexanol	2EH	104-76-7	130.23	東京化成	

Table 1-1-3 ハウスダストのフタル酸エステルとその代替物質の分析結果

Amounts (ng/ mg dust)											
Sample No.	規制のフタル酸エステル						フタル酸エステル代替可塑剤				
	BBP	DBP	DEHP	DIDP	DINP	DNOP	ATBC	DEHA	DINA	DINCH	TXIB
1	0.40	32.9	892	30.7	385	0.68	5.37	<5.0	1.64	0.41	10.7
2	1.00	38.1	706	15.7	384	0.92	3.72	<5.0	4.13	0.21	14.9
3	8.79	45.8	816	41.8	691	0.03	2.02	<5.0	2.18	0.31	3.48
4	0.07	1,007	3,395	167	417	0.14	0.51	<5.0	2.76	0.56	2.85
5	0.33	5.79	1,370	41.7	36.1	0.65	1.11	<5.0	1.14	0.27	4.96
6	0.62	27.7	878	41.9	367	0.04	0.99	<5.0	0.38	18.7	6.25
7	0.33	157	2,402	49.3	150	2.10	2.46	<5.0	3.23	2.31	7.39
8	4.52	59.5	1,292	435	197	0.05	37.1	<5.0	0.62	0.63	5.85
9	1.87	17.2	3,694	30.0	164	0.48	1.98	<5.0	0.70	0.40	5.77
10	0.41	5.39	458	37.3	101	0.28	1.05	<5.0	0.68	0.57	12.2

1-2. ハウスダスト中のリン酸エステル類に関する分析法の確立

A. 研究目的

我々が日常を過ごす生活環境中には、火災や発火等を防ぐ安全面の確保を目的に、建材やプラスチック、ゴム、繊維製品において様々な難燃剤が使用されている。これらは利便性や機能性を有する一方で、人々への健康影響が指摘されたことで、臭素化難燃剤であるポリ臭素化ビフェニルエーテル類 (PBDEs) 及びポリ臭素化ビフェニル類 (PBBs) については、2006 年から欧州で電気電子製品中での使用濃度 (1000 ppm) に制限が設けられ、テトラ BDEs、ペンタ BDEs、ヘキサ BDEs、ヘプタ BDEs については、残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約の対象物質にも指定された。一方では、これらハロゲン系の難燃剤に代わる様々な代替物質の利用が増加しており、中でもリン酸エステル系難燃剤 (PFR) は、ハロゲン系難燃剤である有機臭素系難燃剤 (BFR) の代替として近年急速に需要が急増している。しかしながら、PFR は揮発性が高いことから環境中への排出量も多く、室内汚染の要因として、アレルギーや喘息などとの関連が指摘されていることから¹⁾、室内での環境動態に関する知見の収集や住環境における発生源への対策が求められている。

リン酸エステルの分析は、従来より GC-MS や GC-NPD^{2,3)} など、GC をベースとした分析法が主に使用されてきている。しかしながら、これらの方法は、電子イオン化 (EI) 法による未知物質のマトリックスイオンによる干渉や、対象成分以外のリン含有成分による疑陽性が生じる点などが

指摘されている⁴⁾。また、リン酸エステルは、準揮発性有機化合物 (SVOC) に分類され、比較的揮発性の低い成分も含まれていることから、高選択性を有しマトリックスの影響を受けにくい LC-MS/MS を用いた分析手法が有効と考えられる。また、これまでに確立したフタル酸エステル類の分析法と同様の LC-MS/MS を用いることで、分析の簡便化及び高効率な分析法を確立する。

B. 研究方法

B. 1. 実験試薬

リン酸エステル (PFRs) の分析対象成分は、幅広く生活用品や建材の材料として使用され、環境中で比較的高濃度検出されることが報告される 14 成分 (TMP、TEP、TPP、TIBP、TBOEP、TCEP、TEHP、TCEP、TCIPP、TDCIPP、TPHP、TCsP、EHDPPhP、CsDPhP) (Figure 1-2-1) とした。これら PFRs は、LC-MS/MS (Table 1-2-1) で分析し、カラムには Kinetex C18 (50 mm x 2.1 mm, 1.3 µm, Phenomenex) を用いた (Figure 1-2-2)。

B. 2. ハウスダストの前処理及び分析

ハウスダストは、一般家庭において家庭用掃除機で採取した後、粒子径の異なる 4 段階のふるいにかけて (> 500 µg, 250-500 µg, 100-250 µg, < 100 µg), 20 mg を分析に用いた。ハウスダスト 20 mg を 3 ml のアセトニトリルで超音波抽出した後、1ml 分取したものをフィルター (0.2 µm Millipore) で処理し、溶媒を乾固させた。その後、200 µl のアセトニトリルに溶解させ試料を濃縮した。本試料は LC-MS/MS

(Waters) の MRM モード (Table 1-2-2) で分析した。

C. 結果及び考察

C. 1. 添加回収試験

初めに、ハウスダストを対象とした抽出方法を検討したところ、アセトニトリルにより、対象とする化合物を感度良く検出することができた。このとき、添加回収率は 80~104 % であり、比較的揮発性の高い TEP、TPP 及び TIBP については回収率が若干低い傾向にあったものの、検量線はダスト試料の有無に関わらず、いずれも同程度の傾きを示し、相関係数 (r^2) の良好な直線性 (0.01-5 ng/ml) (Table 1-2-3) が得られた。そのため本調査では、同位体標識物質を内標準物質とする内標準法を定量法として定めた。

C. 2. ハウスダストに含まれる PFRs の粒径分布

異なる 3 件の一般家庭において採取したハウスダストを、粒子径の異なる 4 段階の篩で処理したダスト試料 (> 500 μg , 250-500 μg , 100-250 μg , <100 μg) を対象に、PFRs の濃度分布を調べた。検出された成分の中でも特に高濃度であった TBOEP に続き、TCPP>TDCPP>TPHP の順に検出された (Table 1-2-4)。これらの成分は、粒子径の違いに関わらず、各分画において同程度含まれることが確認された。

D. 結論

本研究結果から、LC-MS/MS によりハウスダスト中の PFRs を精度良く迅速に分析す

ることができた。また、粒子径の異なる 4 つの分画を対象に、PFRs 濃度を調べたところ、いずれにおいても同程度 PFRs が含まれていることが確認された。以上の結果から、本手法は、一般家庭のハウスダストを対象とした分析法として、今後幅広い活用が期待される。

E. 参考文献

1. Alert N. Preventing Lung Disease in Workers Who Use or Make Flavorings. NIOSH Publication No. 2004-2110, 2003.
2. Toda, H., Sako, K., Yagome, Y., Nakamura, T., Simultaneous determination of phosphate esters and phthalate esters in clean room air and indoor air by gas chromatography-mass spectrometry. Anal. Chim. Acta 519, 213-218.
3. Takigami, H., Suzuki, G., Hirai, Y., Ishikawa, Y., Sunami, M. and Sakai, SI.: Flame retardants in indoor dust and air of a hotel in Japan. Environ. Int.,35, 688-693 (2009)
4. Ma Y, Hites RA. Electron impact, electron capture negative ionization and positive chemical ionization mass spectra of organophosphorus flame retardants and plasticizers. J. Mass Spectrum 2013, 48, 931-936.

F. 研究発表

なし

Table 1-2-1 Analytical condition for LC-MS/MS

Instrument: LC-MS/MS (Xevo TQ-S, Waters)
 Mobile phase: A) Water containing 10 mM Ammonium acetate
 B) Methanol containing 10 mM Ammonium acetate
 Gradient: hold at 60% B for 1 min, 60% to 70% in 1 min, 70% to 95% B in 6 min,
 95% to 50% in 4 min, hold for 3 min
 Flow rate: 0.3 ml/min
 Column: Kinetex C18, 50 mm x 2.1 mm, 1.3 μ m (Phenomenex)
 Column temperature: 50°C

Table 1-2-2 MS/MS parameters for the PFRs.

Name	PRABs	Retention time (min)	Precursor ion [M+H] ⁺ (m/z)	Quantifier (m/z)	Cone(V)	Collision (eV)
Trimethyl phosphate	TMP	0.41	141.1	109.0	30	15
Triethyl phosphate	TEP	0.64	183.1	99.1	30	20
Tris(2-chloroethyl) phosphate	TCEP	0.82	287.0	99.1	25	30
Tripropyl phosphate	TPP	1.83	225.1	99.1	30	25
Tris(2-chloroisopropyl) phosphate	TCPP	1.90	327.0	99.0	30	30
Tris(1,3-dichloroisopropyl) phosphate	TDCPP	2.70	430.9	99.1	30	25
Triphenyl phosphate	TPHP	2.85	327.1	215.2	30	30
Tris(isobutyl) phosphate	TIBP	3.19	267.2	99.1	30	30
Tri-n-butyl phosphate	TNBP	3.29	267.2	99.1	30	30
Cresyl diphenyl phosphate	CsDPhP	3.27	341.1	152.1	30	30
Tris(2-butoxyethyl) phosphate	TBOEP	3.76	399.2	99.1	40	40
Tricresyl phosphate	TCsP	4.22	369.1	243.0	30	30
2-Ethylhexyldiphenyl phosphate	EHDPP	4.77	363.2	251.0	25	25
Tris(2-ethylhexyl) phosphate	TEHP	8.53	435.3	99.0	40	35
Tris(2-chloroethyl) phosphate-d12	TCEP-d ₁₂	0.81	299.0	67.3	35	30
Triphenyl phosphate-d15	TPHP-d ₁₅	2.80	342.2	160.1	35	30
Tris(methylphenyl) phosphate-d21	TMPP-d ₂₁	4.16	390.1	175.1	35	30
Tris(2-ethylhexyl) phosphate-d51	TEHP-d ₅₁	8.41	486.6	103.0	35	30

Table 1-2-3 Calibration curves, detection limits and quantification limits for PFRs.

Compound	Range (µg/ml)	Regression equation	coefficient of determination (r^2)	LOD	LOQ
TMP	0.01-0.5	$y = 27.099x - 0.0488$	0.9985	0.03	0.10
TEP	0.01-0.5	$y = 40.228x - 0.0262$	0.9990	0.01	0.05
TPP	0.01-0.5	$y = 19.819x + 0.0304$	0.9992	0.02	0.07
TIBP	0.01-0.5	$y = 5.3982x + 0.0154$	0.9996	0.02	0.08
TNBP	0.01-0.5	$y = 14.011x + 0.0008$	0.9995	0.02	0.07
TCEP	0.01-0.5	$y = 2.5238x - 0.006$	0.9998	0.00	0.01
T CPP	0.01-0.5	$y = 4.5867x - 0.0072$	0.9990	0.00	0.01
TEHP	0.01-1.0	$y = 10.698x + 0.0508$	0.9988	0.00	0.01
EHDPP	0.1-2.0	$y = 2.5402x + 0.1373$	0.9969	0.04	0.13
TBOEP	0.02-1.0	$y = 4.0015x + 0.0509$	0.9990	0.01	0.04
TDCPP	0.01-1.0	$y = 5.894x - 0.0405$	0.9997	0.01	0.02
T PHP	0.01-0.5	$y = 4.6857x + 0.00009$	0.9994	0.002	0.01
CsD PHP	0.01-0.5	$y = 1.1818x + 0.0017$	0.9999	0.002	0.01
TCsP	0.01-5	$y = 2.8191x - 0.0053$	0.9999	0.001	0.004

Table 1-2-4 Concentration of PFRs in size fractionated floor dust samples (µg/g).

Fraction (µm)	T CPP	TDCPP	T PHP	TIBP	CsD PHP	TBOEP	TCsP
<100	23 ± 13	9.0 ± 12	5.0 ± 1.4	0.30 ± 0.61	0.063 ± 0.033	21 ± 14	0.22 ± 0.20
100-250	24 ± 19	10 ± 3.7	5.3 ± 1.4	0.43 ± 0.13	0.099 ± 0.082	36 ± 27	0.42 ± 0.59
250-500	10 ± 8.6	4.6 ± 4.3	3.1 ± 2.1	0.18 ± 0.99	0.037 ± 0.018	10 ± 8.5	5.3 ± 9.2
500<	16 ± 12	9.6 ± 9.4	5.7 ± 4.5	0.24 ± 0.36	0.036 ± 0.009	18 ± 19	0.11 ± 0.10

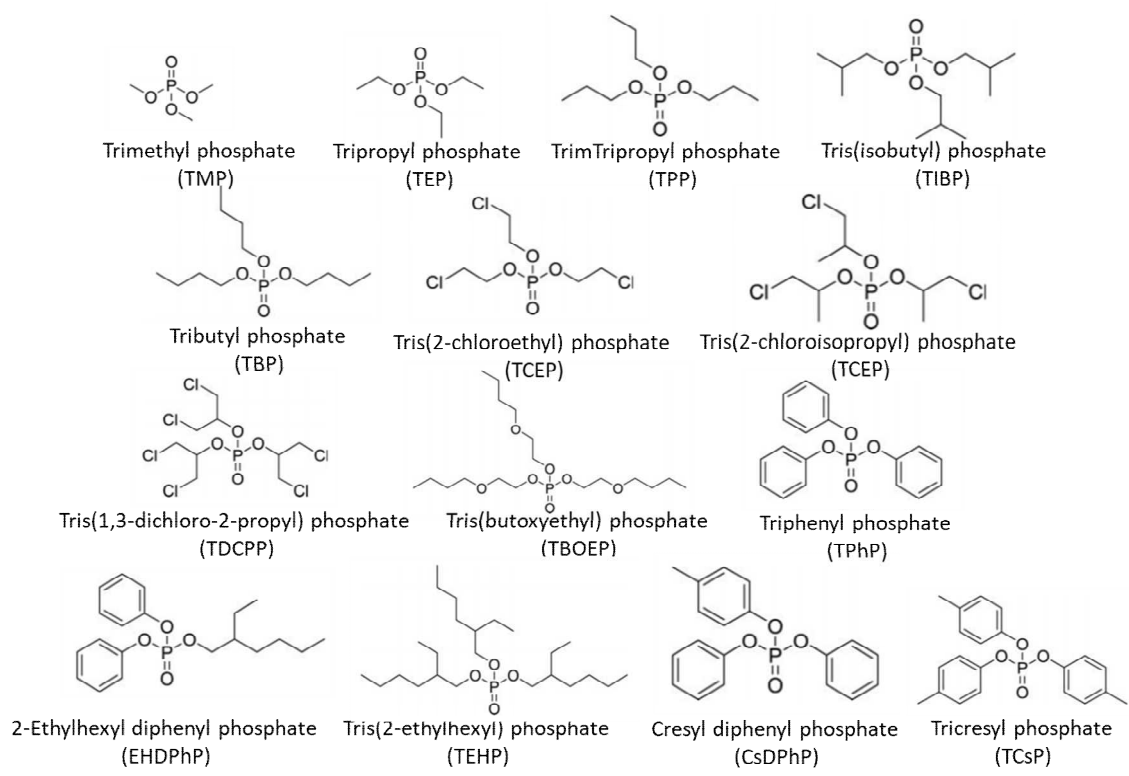


Figure 1-2-1 Target PFRs

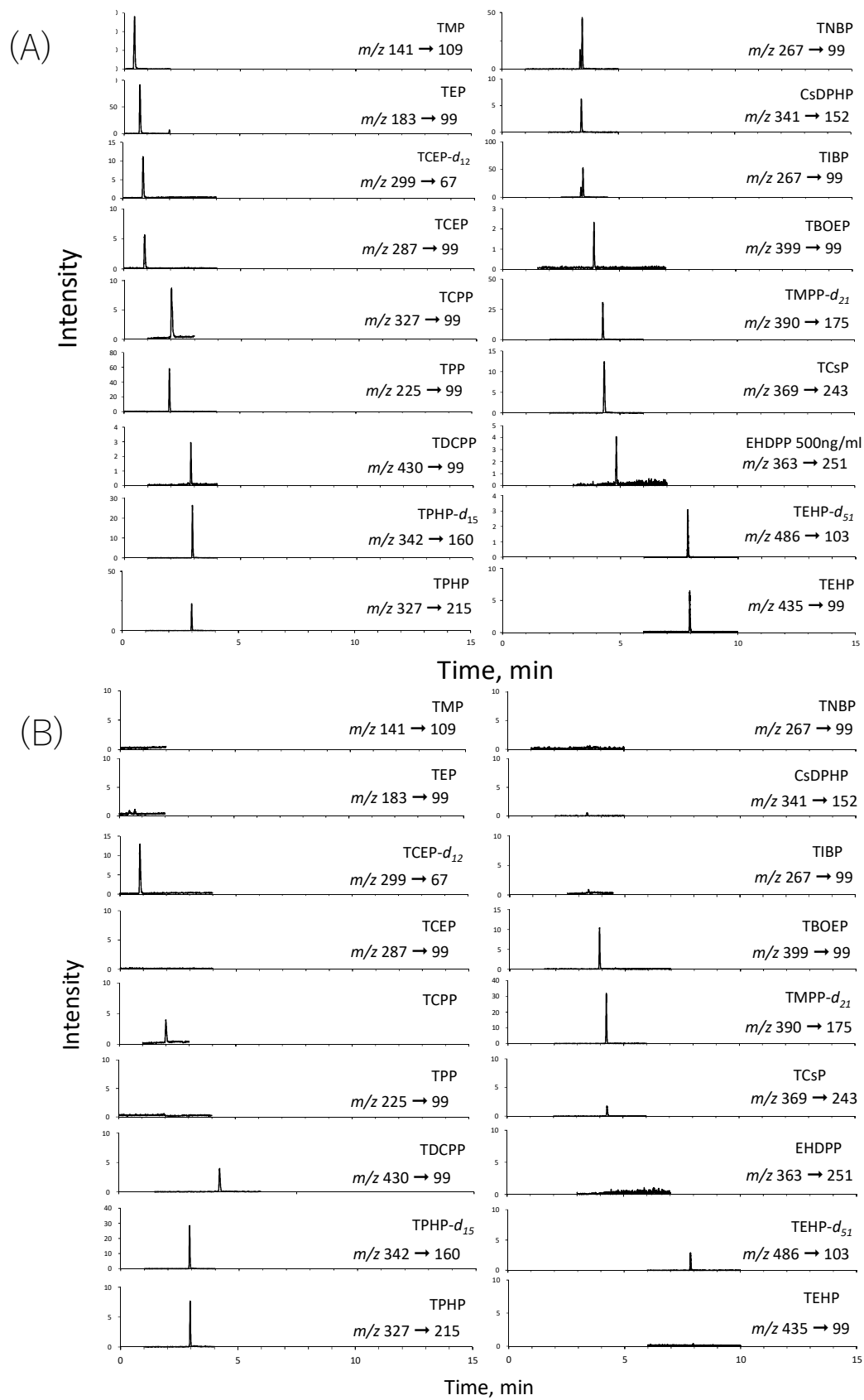


Figure 1-2-2 Chromatograms of PFR standards (A) and dust sample (B).

令和元年度厚生労働科学研究費補助金
(健康安全・危機管理対策総合研究事業)
分担研究報告書

2. 一般住宅における SVOC 成分濃度の実態調査

研究代表者 金 勲 国立保健医療科学院 上席主任研究官
研究分担者 林 基哉 北海道大学大学院 教授
研究分担者 樺田 尚樹 産業医科大学 教授
研究分担者 戸次 加奈江 国立保健医療科学院 主任研究官

研究要旨

本研究では、可塑剤・難燃剤成分として幅広く使われているSVOC（半揮発性有機化合物；Semi Volatile Organic Compounds）を対象に、全国の一般家庭を対象とした室内のハウスダスト中の汚染状況について調べる。また、本調査では、建築・居住環境と健康状態に関するアンケートを平衡して実施し、リスク評価や詳細な汚染要因について追究することでリスク低減のための工学的・保健衛生的対策の提案へ繋げることを目的とする。

全国調査は、インターネット調査会社である株式会社マクロミルに委託し、調査対象者として以下の条件を満たす（女性、年齢20歳～69歳、5地域（北海道、関東、中部、関西、九州）、専業主婦、既婚）72名に対して、アンケート調査（世帯調査票、個人調査票（同居世帯人全員）とダスト採取（居間と寝室の2カ所、掃除機のダストパック内のダスト）を依頼した。回収したダスト試料は国立保健医療科学院で前処理し、フタル酸エステル類及びリン酸エステル類の解析試料とした。本項目では、リン酸エステル類の解析結果と、住環境及び健康影響に関するアンケート調査について集計しまとめたものを報告する。

2-1 ハウスダストの収集とアンケート調査

A. 研究目的

SVOC（Semi-Volatile Organic Compounds：半揮発性有機化合物）の中でもフタル酸エステル類は、主に塩化ビニル樹脂の可塑剤として、建材や生活用品等に幅広く利用されている。リン酸エステル類は、樹脂や繊維に難燃性を付与する目的で同様に幅広く利用されている。いずれの物質も VOCs に比べて蒸気圧が低いため、室内環境中では空気中でガス状として存在す

るよりは物体表面やダスト表面にも付着して存在することが多い。

これらの物質に関する居住者の摂取経路は、室内空気中から吸入曝露、ハウスダストを手や口から摂取あるいは飲食物や食器に付着または混入したダストを経由する経口摂取、室内空気から皮膚に直接伝わるあるいは室内ダストやSVOC含有製品に接触して経皮吸収する経路が存在し、室内環境で居住者は多経路多媒体曝露を複合的に受けている。

本研究は、室内のハウスダストと室内空气中のフタル酸エステル類とリン酸エステル類の実態調査を行い、居住者の健康リスク評価を行うことを目的としている。本稿では、ハウスダストの収集時に行う住環境と健康に関するアンケート調査から集計した建築・住環境に関する内容をまとめた。

B. 研究方法

一般住宅を対象に室内ダストの採取と建築・住環境及び健康状態に関するアンケート調査を行った。ハウスダストはゴミ取りフィルターを掃除機に装着して採取（寝室、居間の2箇所）する方法、掃除機に溜まっているダストを分捕りする方法の2種類による採取法を用いた。アンケート調査は建築・住環境及び家族構成員全員に関する健康状態を聞く世帯調査と個人のアレルギー症に質問する個人アンケートと構成される。また、本研究は人体から採取された試料を用いない観察研究である。

本研究の分担研究者「東賢一」がインターネットを利用した化学物質高感受性や循環器疾患に関する疫学調査を行っていることから、インターネットを活用した調査依頼を行うこととした。

インターネット調査においても、調査協力者に対して材料やサンプルを送付し、住環境の調査が可能である。

インターネット調査会社である株式会社マクロミルに委託し、そのモニター会員を調査対象とした。対象世帯に対して、室内ダストの採取、建築・住環境及び健康状態に関する世帯アンケート、世帯員全員の健康に関する個人アンケート調査を実施した。調査対象者の選定基準は、女性、年齢20歳～

69歳、5地域（北海道、関東、中部、関西、九州）、専業主婦、既婚である。

72名に対して、アンケート調査（世帯調査票、個人調査票（同居世帯人全員）とダスト採取（居間と寝室の2カ所、掃除機のダストパック内のダスト）依頼を行った。アンケート調査およびダスト採取を2019年10月21日～11月11日に実施した。

ハウスダスト採取及びアンケート調査に関する詳しい内容は本報告書の「5. SVOCの多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価」で説明している。

C. 結果

ダストの収集と同時に行った建築・住環境アンケートから項目を選別し集計した。測定対象者の住宅及び室内環境に係る設備等の使用状況の概要について、1変量で分析した結果を以下に示す。

所在地域は、九州から北海道まで、特に顕著な偏りが無い（図2-1-1）。

築年は、1970年以前から2019年代まであり幅広いが、1990年代以降のものが多（図2-1-2）。

居住年数は、1年未満から20年以上まであり、特に偏っていない（図2-1-3）。

床面積は、10～30m²から120m²まで幅広いが、80m²以上の住宅は少ない（図2-1-4）。

周囲環境は「住宅街が」最も多く、「交通量の多い幹線道路」、「田・畑などの農地や緑地、山林」もある程度見られる（図2-1-5）。測定室の窓の仕様は、1枚ガラス、2枚ガラスが多く、枠はアルミがほとんどである。窓は、地域（気候）によって異なることが多い（図2-1-6）。

リフォームは一部で見られ（図 2-1-7）、その内容は「冷暖房（エアコン・床暖など）の更新」が最も多かった（図 2-1-8）。リフォームの目的は、「老朽化」が最も多く「その他」が次ぐ（図 2-1-9）。

測定室の壁内装は、壁紙（ビニール、紙）が最も多く、板張りもある程度存在している（図 2-1-10）。

床は、ピータイルとカーペットが多い（図 2-1-11）。

暖房機器は、エアコンが最も多いが、床暖房、ストーブなど多様である。一方、冷房機器については殆どがエアコンであった。また、「暖房／冷房がない、つけていない」も存在する（図 2-1-12）。

換気の運転状況は、半数程度が「常に運転（24 時間換気）」となっている（図 2-1-13）。対象住宅の半数程度で、築年が 2000 年代及び 2010 年代であることから、2003 年の建築基準法改正によって常時換気設備の設置が義務付けられたことが関係していると考えられる。しかし、既往研究では常時換気を稼働していない場合が少なくないことが指摘されているため、より分析が必要である。その他の換気対策では、「窓開け」が最も多く、「空気清浄機」も見られる（図 2-1-14）。換気の目的は、「快適さ向上」、「調理臭・生活臭」、「室温調節」が多く、「ほこりっぽい」も見られる（図 2-1-15）。

結露・カビの場所については、いずれも「窓・サッシ」が挙げられており、カビについては、「壁」や「押入れ」もある程度は挙げられている。

加湿器の使用は半数程度あり、冬を中心に使用されている（図 2-1-16）。

その他に、除湿器、防虫剤、芳香剤、消臭剤

などの製品を使用しているという回答が見られる（図 2-1-17）。

D. 結論

ダストの収集と同時に行った建築・住環境アンケートから項目を選別し集計した。築年数、立地条件、リフォームの有無、内装材の仕様、冷暖房設備と換気、結露、加湿器やその他生活用品の使用などについて調べた。

家族の健康状態に関する内容を「5. SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価」で説明している。

今後、建築・住環境とハウスダスト中 SVOC 濃度、居住者健康との相関について解析を進める方針である。

（倫理面での配慮）

本調査は、国立保健医療科学院研究倫理審査委員会の承認（承認番号 N I P H - I B R A # 1 2 2 5 1）および近畿大学医学部倫理委員会の承認（承認番号 3 1 - 1 0 3）を得て実施している。

E. 研究発表

無し

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

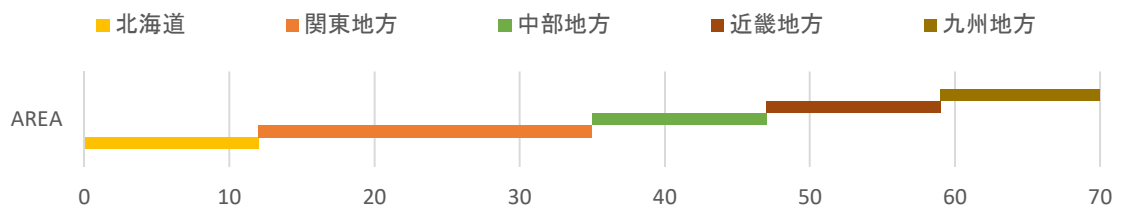


図 2-1-1 所在地域

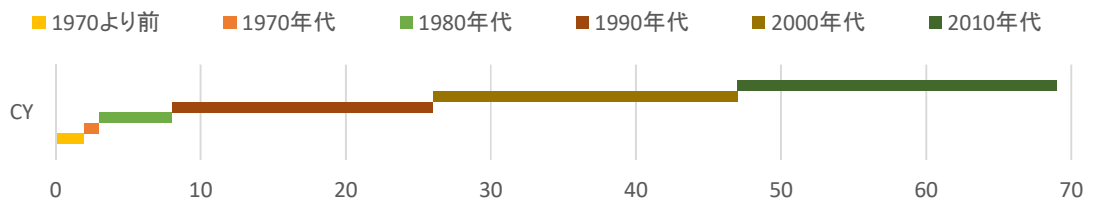


図 2-1-2 築年

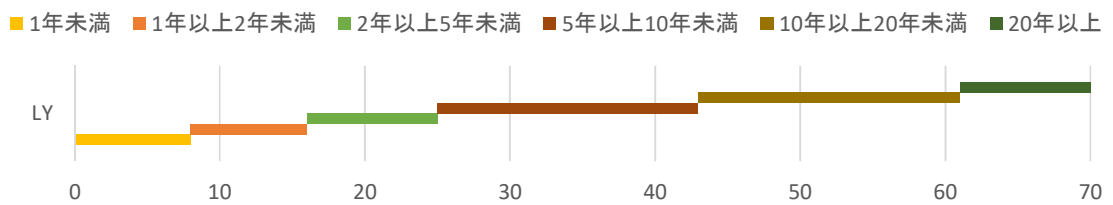


図 2-1-3 居住年数

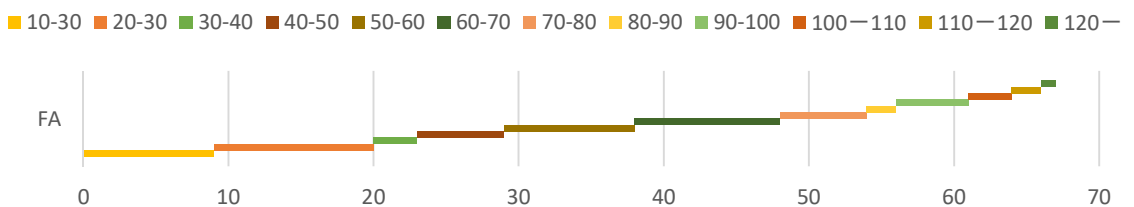


図 2-1-4 床面積 (m²)

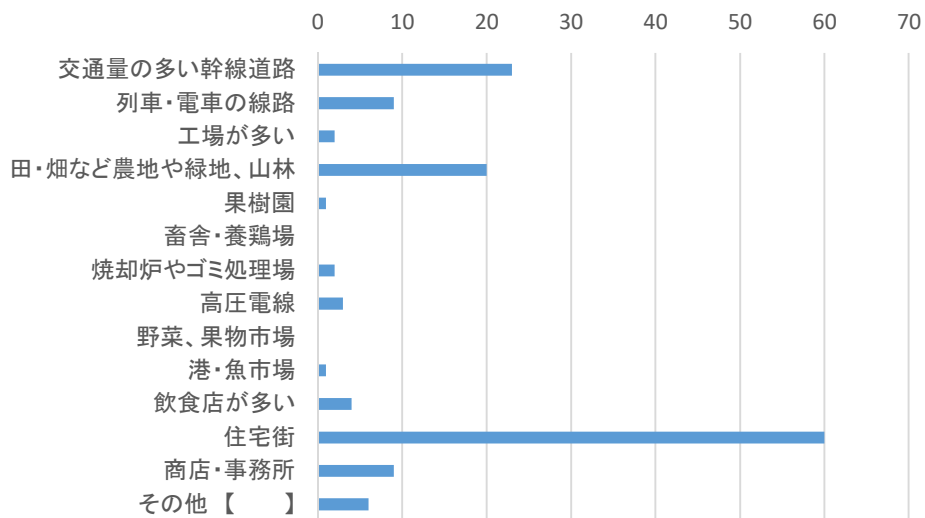


図 2-1-5 周囲環境

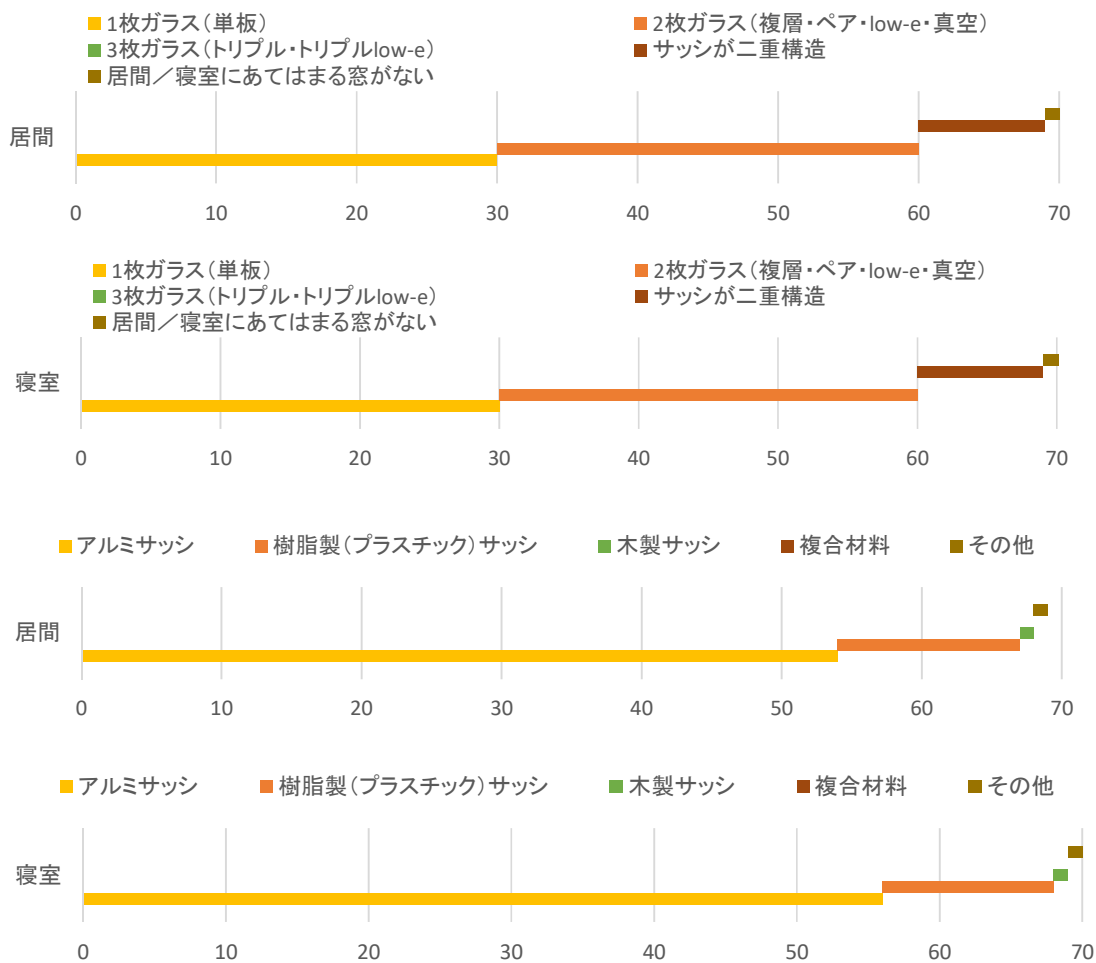


図 2-1-6 測定室の窓仕様 (ガラスと枠)

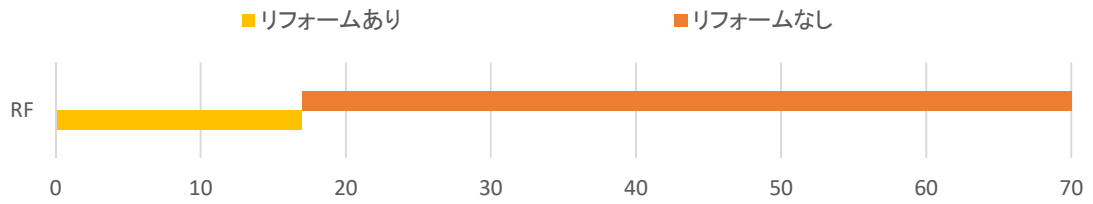


図 2-1-7 リフォームの有無

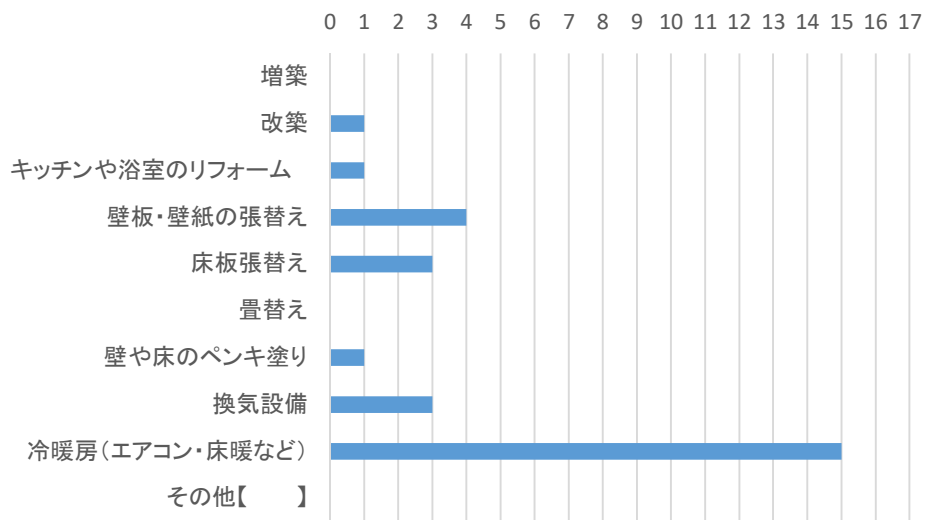


図 2-1-8 リフォームの内容

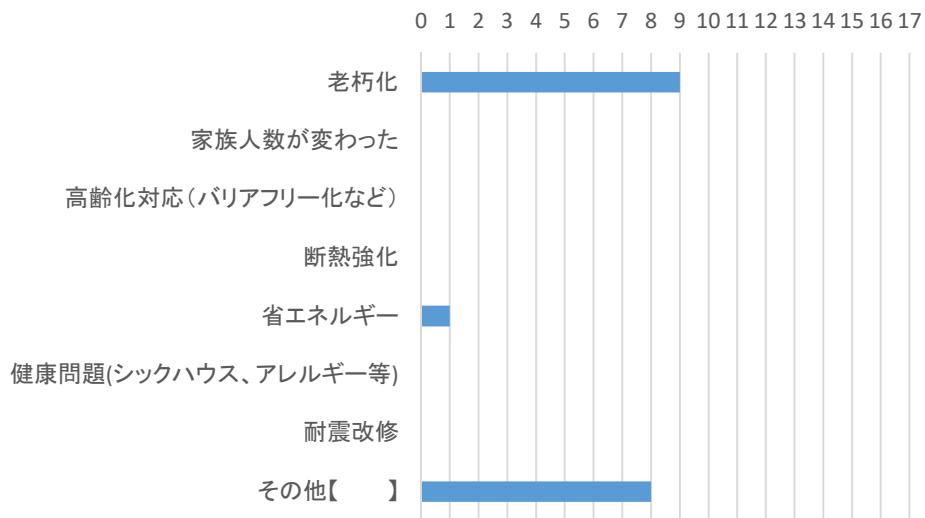


図 2-1-9 リフォームの目的

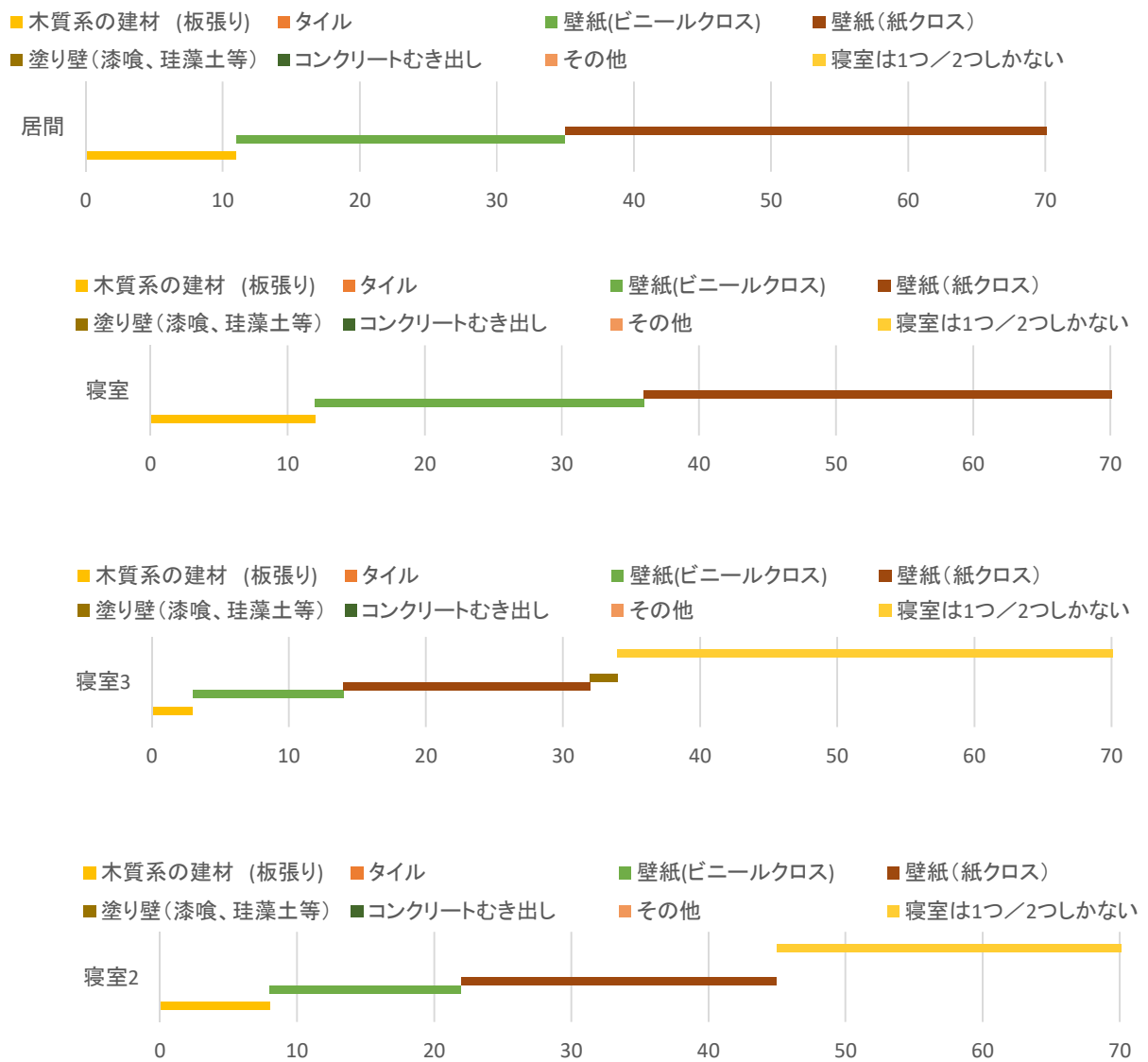


図 2-1-10 測定室の壁仕様

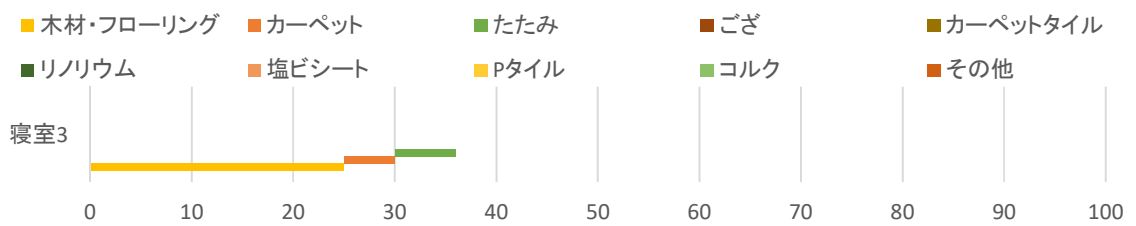
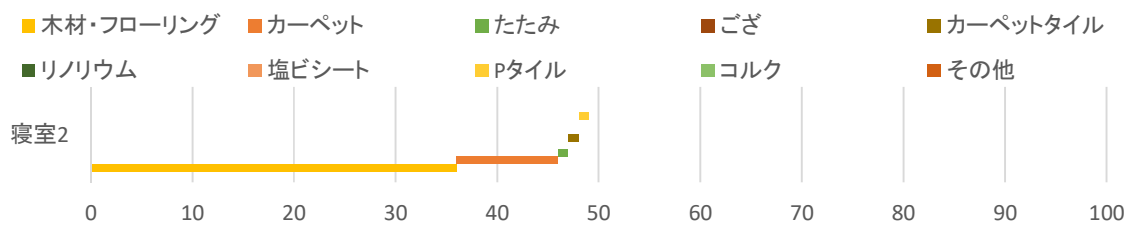
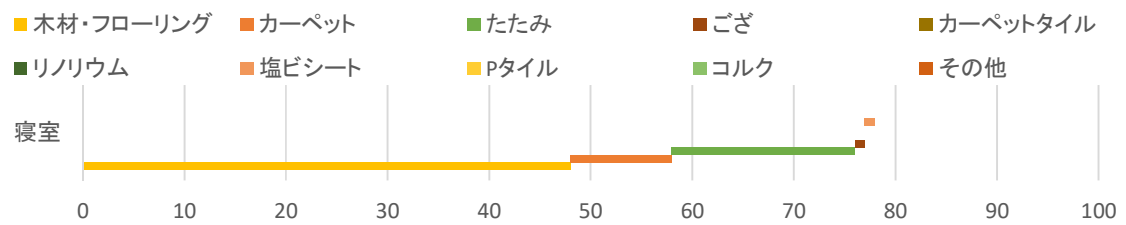
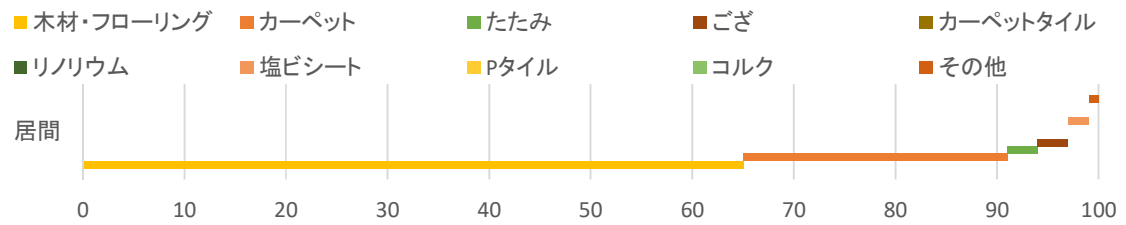


図 2-1-11 測定室の床仕様

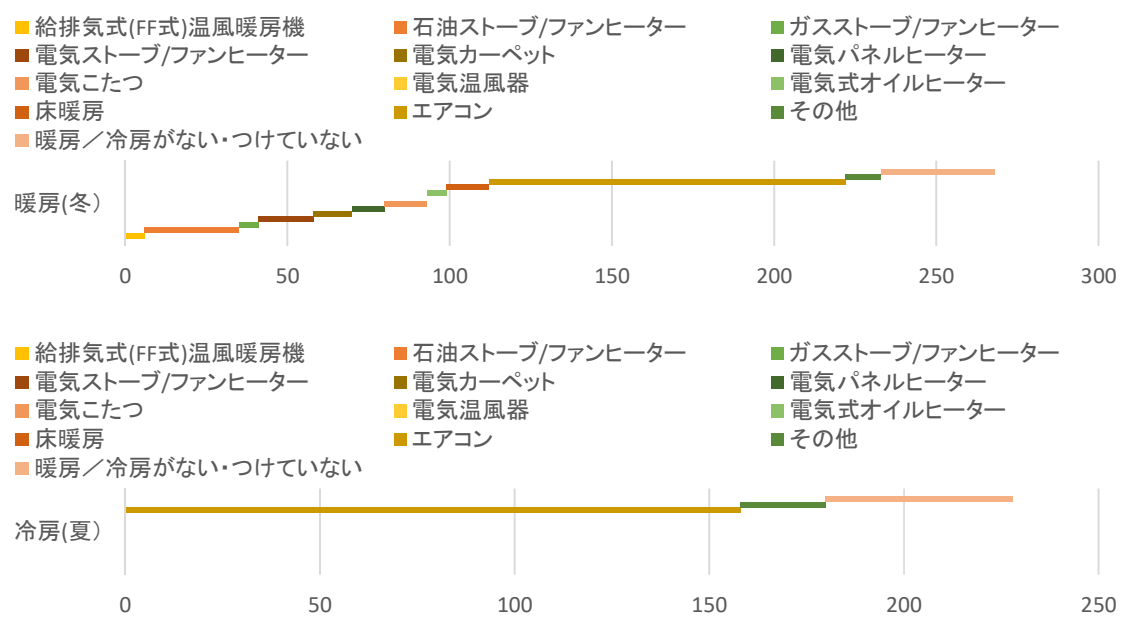


図 2-1-12 暖冷房設備（冬と夏）

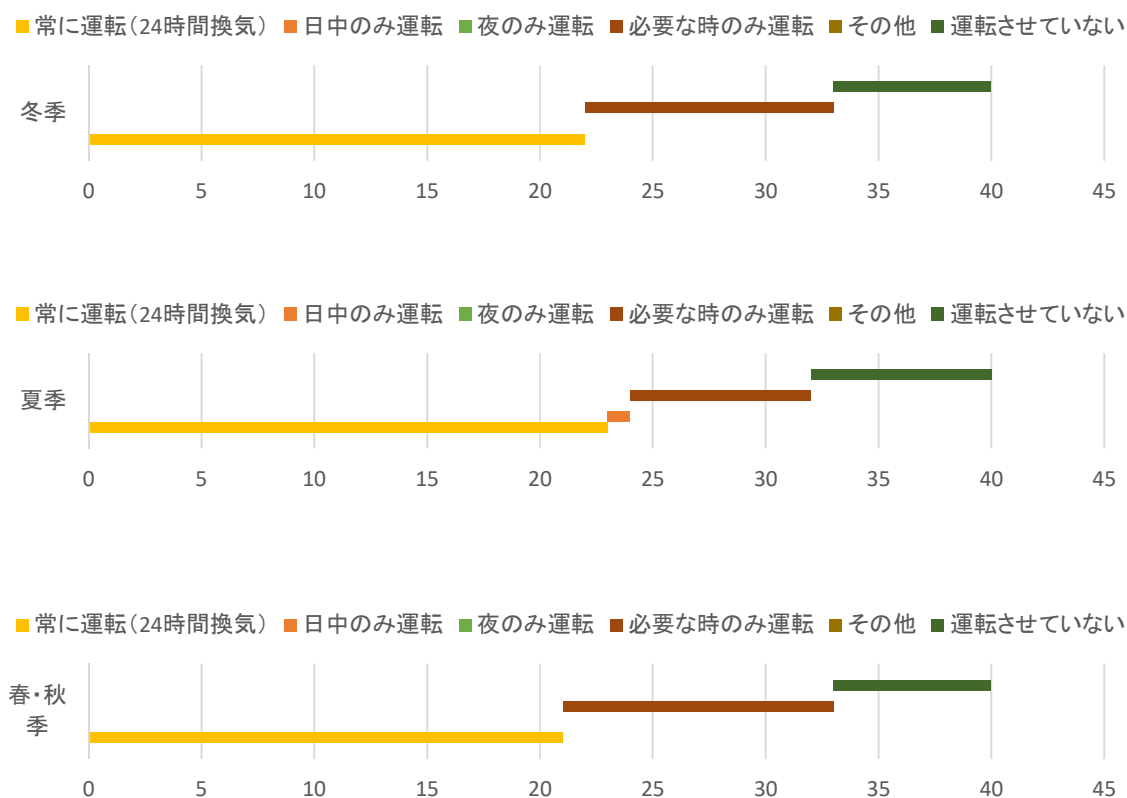


図 2-1-13 換気設備の運転状況（冬、夏、中間期）

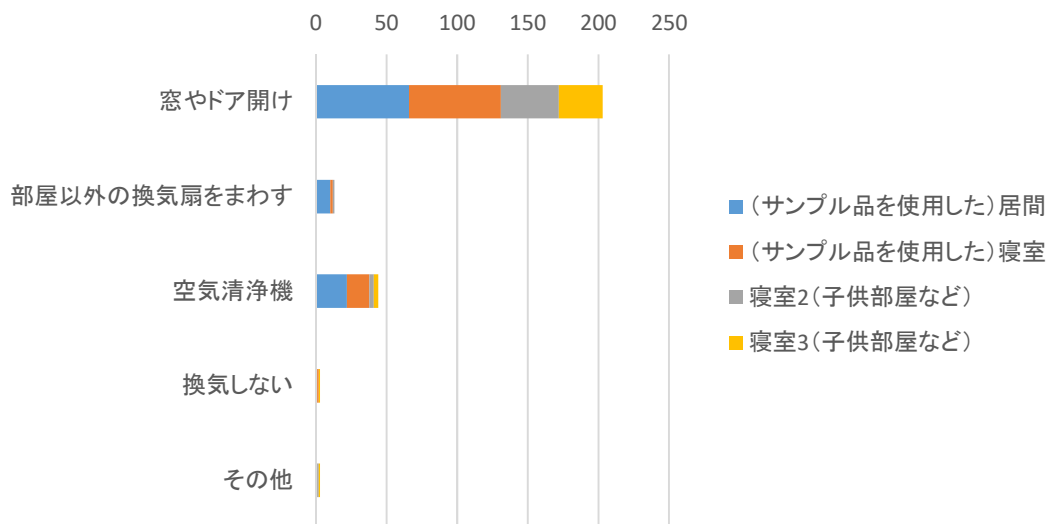


図 2-1-14 その他の換気対策

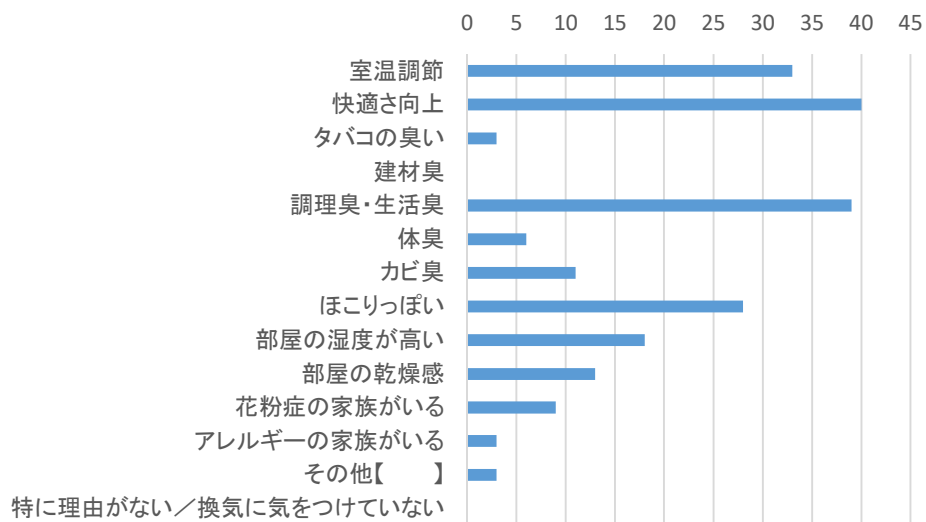


図 2-1-15 換気目的

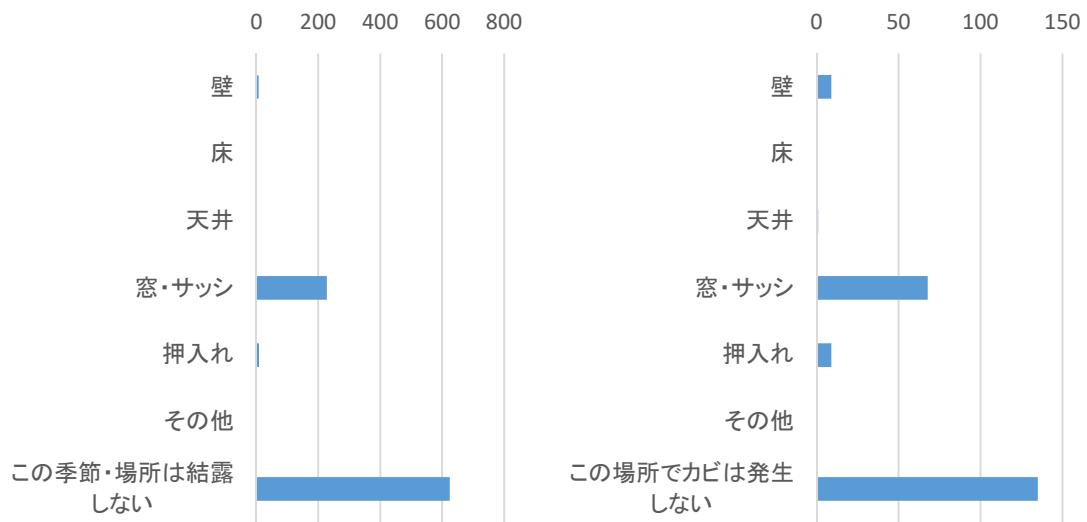


図 2-1-16 結露・カビの場所

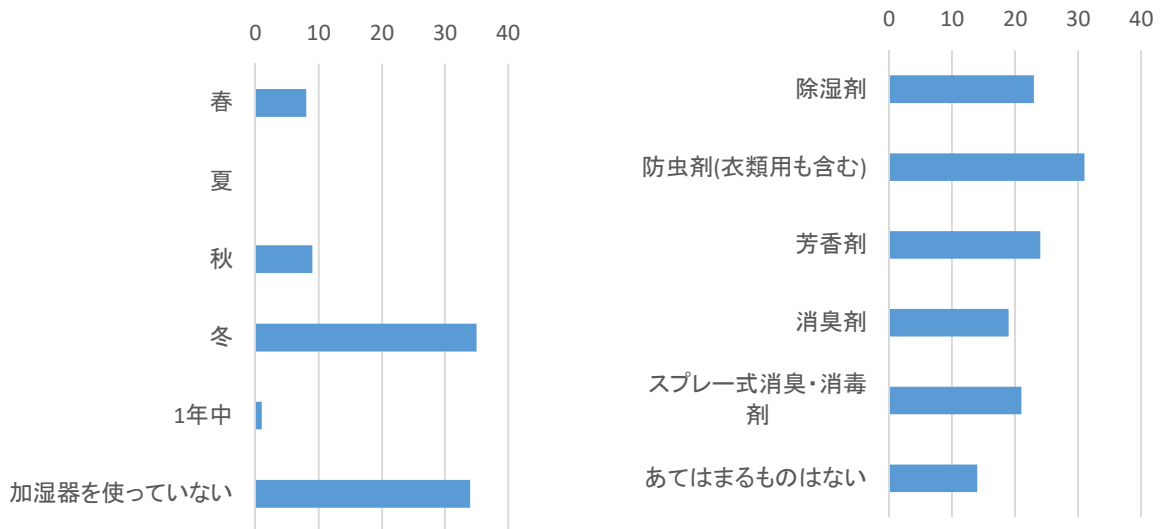


図 2-1-17 加湿器の使用

図 2-1-18 その他生活用品の使用

2-2 ハウスダスト中のリン酸エステル類の分析（北海道スタディ）

A. 研究目的

我々が日常を過ごす生活環境中には、火災や発火等を防ぐ安全面の確保を目的に、建材やプラスチック、ゴム、繊維製品において様々な難燃剤が使用されている。これらは利便性や機能性を有する一方で、人々への健康影響が指摘されたことで、臭素化難燃剤であるポリ臭素化ビフェニルエーテル類（PBDEs）及びポリ臭素化ビフェニル類（PBBs）については、2006年から欧州で電気電子製品中での使用濃度（1000 ppm）に制限が設けられ、テトラ BDEs、ペンタ BDEs、ヘキサ BDEs、ヘプタ BDEs については、残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約の対象物質にも指定された。一方では、これらハロゲン系の難燃剤に代わる様々な代替物質の利用が増加しており、中でもリン酸エステル系難燃剤（PFR）は、ハロゲン系難燃剤である有機臭素系難燃剤（BFR）の代替として近年急速に需要が急増しているが、揮発性が高いことから環境中への排出量が多いと推測され、室内汚染の要因となることが指摘されている。実際に、これまでの報告から、一般環境中における PFRs については、国内のホテルダストやハウスダストを対象とした調査から TCEP、TCIPP、TBOEP が $\mu\text{g/g}$ オーダーで検出されていることや^{1,2)}、室内環境中の曝露レベルとアレルギーや喘息などの健康影響に関連があることもこれまでの調査から報告されている²⁾。この様な実態を踏まえ、今後、住環境での PFRs による室内汚染低減のための対策が必要と考えられる。そこで本研究では、室内環境中の PFRs に

ついて、一般家庭のハウスダストを対象とした濃度調査と、健康状態や住環境に関するアンケート調査を併せて実施することで、近年の住環境における汚染要因を明らかにし、汚染低減に向けた対策の考案を目指す。本研究では、特に化学物質に対する感受性の高い小児を対象を絞った調査を行うことで、高感受性集団を対象とした対策に焦点を当てた対策の考案を目的としている。

B. 研究方法

B. 1. 実験試薬

リン酸系の分析対象成分は、幅広く生活用品や建材の材料として使用され、環境中で比較的高濃度検出されることが報告される 14 成分 (TMP、TEP、TPP、TIBP、TBOEP、TCEP、TEHP、TCEP、TCIPP、TDCIPP、TPHP、TCsP、EHDPHP、CsDPhP) とした。

B. 2. ハウスダスト

本研究に用いたハウスダストは、「北海道スタディ」に参加する 7 歳児の自宅 100 件を訪問し収集したものである。ダストの採取場所は、各家庭の床、棚（床上 35 cm 以上の場所で採取）及び箱（6 か月間一定の場所に設置した箱に堆積させたダスト）3 ヶ所であり、家庭用掃除機に専用のダスト集塵袋を装着し収集した。収集したハウスダストから、髪の毛や食べ物の屑などの大きめの固形物を取り除き、容器に密閉後 - 20°C で保存した。

B. 3. 前処理及び分析

収集したハウスダストはふるいにかけて (<150 μg) 20 mg を分析に用いた。このと

き分析に用いたハウスダストは Table 2-2-1 に示すように、床ダスト 88 サンプル、棚ダスト 80 サンプル及び箱ダスト 56 サンプルである。各サンプルは 20 mg を 3 ml のアセトニトリルで超音波抽出した後、1ml 分取したものをフィルター（孔径 0.2 μm , Millipore）で処理し、溶媒を乾固させた。その後、200 μl のアセトニトリルに溶解させ試料を濃縮した。本試料を選択反応モニタリングモード (SRM) により、LC-MS/MS (Waters) (Table 1-2-1) で分析した。

C. 結果及び考察

C. 1. ハウスダスト中の PFRs 濃度

前項「1-2 リン酸エステル類の分析法」で確立した LC-MS/MS による分析手法により、各家庭の 3 ヶ所で採取したダスト中の PFRs を分析した。

床ダストから検出された PFRs は、対象とした 14 成分のうち 12 種類であり、中でも TCEP、TCPP、TDCPP、TPHP、TBOEP の 5 種類は全てのダストから検出され（検出率 100%）(Table 2-2-1、2-2-2)、他の成分と比較しても比較的高濃度であった (Table 2-2-3)。続いて CsDHP (95%) >TNBP (94%) >TIBP (92%) >TEHP (89%) >EHDPP (18%) の順で検出され、棚ダスト及び箱ダストについても同様な傾向が見られた。一方で、揮発性の高い TMP、TEP 及び TPP は、殆ど全ての試料で検出限界以下であったことから、ダストを介した曝露の可能性は無く、空気中のガス状成分による曝露を受ける可能性が考えられた。この様な傾向は、棚上ダスト及び箱ダストにおいても同様であったものの、異なる採取場所によって濃度に若干差が見られた。特に

床上ダストから高濃度検出された TBOEP の濃度範囲は $38\pm 68 \mu\text{g/g}$ であり、棚及び箱ダストと比べて有意に高かった (Table 2-2-3)。一般に、TBOEP は、フローアワックス用の可塑剤として使用されるため、高濃度検出された要因として、床に接触するダストへの直接的な移行が考えられた。また、床上ダストには、削られた床材そのものが含まれている可能性があることから、特に床材の難燃剤として使用される TBOEP は、他の場所と比べても高濃度検出される傾向にあることが確認された (Figure 2-2-1)。また、検出されたその他の成分には、TPHP や TDCIPP が含まれていた。TPHP は、電気電子機器や家具を対象にこれまで使用されてきたデカ BDE 製剤の代替物質である芳香族 PFRs であり、TDCIPP はペンタ BDE 製剤の代替物質として使用される含塩素 PFRs である。特に TPHP については、床上よりも棚上で比較的高濃度検出される傾向にあったが、この要因として、棚ダストは、家具や家電と長時間接しているため、これらに含まれる TPHP の直接的な影響を受けている可能性が考えられた。また、床ダスト中から検出された主な PFRs について、2010 年～2014 年までに同じ札幌市内または国内 6 都市において実施されたこれまでの調査報告と比較したところ、TDCIPP については数件の住宅において他の調査と比較しても顕著に高濃度であった。この要因として、各家庭で使用する年代の異なる家具や家電製品の種類が影響していたものと思われる。

さらに本研究では、床ダストと棚ダストの他に、6 か月間一定の場所に箱を設置することで、長期に渡り容器（箱）に堆積させ

たダストを箱ダストとして採取した。これについて、床ダストと棚ダストで検出された PFRs 濃度を比較したところ、TNBP と TBOEP については比較的 low 濃度の傾向が見られたものの、その他の PFRs はいずれも同程度の濃度であった。また、箱ダストは、長期に渡り堆積したダストを採取したものであるため、その期間における化学物質の曝露量を反映したものである^{3,4)}。特に、室内の化学物質濃度は、季節ごとの年間を通した温湿度変化等によっても濃度に差が生じるため、長期間の汚染状況を調べる上では非常に有効な手法である。一方で、モップ掛けや掃除機掛けなどにより日々状態が変化する床ダストについては、床材などからの直接的な影響は受けやすいものの、日々の変化が大きいため、比較的短期の化学物質曝露の実態を反映したものであると言える。

C. 2. 住環境との相関

築年数

アンケート調査項目における建物の築年数と各成分の濃度を比較した結果を Figure 2-2-2 に示す。

対象とした住宅は築 1~34 年の建物であり、各サンプル中の成分濃度と築年数とを比較したところ、床・棚・箱ダストについてはいずれも築年数と PFRs 濃度との間に有意な相関は見られず、PFRs の組成についても築年数との相関は無く、住宅によって異なる傾向が見られた。こうした要因として、室内リフォームの有無や床のワックス清掃の頻度、そして、年代の異なる家具や家電製品などの生活用品による影響が考えられた。温湿度

調査の対象とした住宅の室内における温湿度は、温度：11.3~28.0 °C（平均値：22.0±2.4）、湿度：41.4~67.8 °C（平均値 54.4±8.0）であった。これら温湿度のデータとダスト中の PFRs 濃度を比較したものの、両者の間に有意な相関は見られなかった。

建物の構造

調査対象とした住宅を戸建て住宅と集合型住宅に分類し、それぞれの住宅から採取した床ダスト中の PFRs 濃度を比較した結果を Table 2-2-4 に示す。検出されたもののうち、TCPP と TDCPP は、集合型住宅で比較的高い濃度を示す傾向が見られ、TCEP は戸建て住宅の方が高濃度の傾向が見られたものの、いずれも有意な差は示さなかった。

D. 結論

本研究結果より、ハウスダストからは PFRs 5 成分（TCEP、TCPP、TDCPP、TPHP、TBOEP）が検出されており、特に床材の難燃剤として使用される TBOEP が床ダストから高濃度検出される傾向にあった。また、数件の住宅で TDCIPP が高濃度検出されたものの住環境との関連性が見られなかったことや TPHP が棚ダストにおいて比較的高濃度検出されたことから、ダスト中の PFRs に関する汚染の影響として、住環境の他に家具や家電などの生活用品からの寄与も比較的大きいものと推測された。今後、アンケート調査に基づいた健康影響との関連性についても解析を進めることで、ダスト中の PFRs との関連性を明らかにし、汚染低減に向けた対策の提案を目指す。さらに、本研究における新たな試みとして、箱ダストによる長期捕集法の妥当性について

も検証を進める。

E. 参考文献

1. Takigami, H., Suzuki, G., Hirai, Y., Ishikawa, Y., Sunami, M. and Sakai, S.: Flame retardants in indoor dust and air of a hotel in Japan. *Environ. Int.*, 35, 688-693 (2009)

2. Araki A., Saito I., Kanazawa A., Morimoto K., Nakayama K., Shibata E., Tanaka M., Takigawa T., Yoshimura T., Chikara H., Saijo Y., Kishi R. Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. *Indoor Air*

2014; 24: 3-5.

3. Roberts JW, Wallace LA, Camann DE, Dickey P, Gilbert SG, Lewis RG, Takaro TK.

Monitoring and reducing exposure of infants to pollutants in house dust. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2009; 201: 1-39.

4. Butte W, Heinzow B. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2002; 175: 1-46. Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination.

F. 研究発表

なし

Table 2-2-1 北海道スタディダスト試料数

全体	床		棚		箱	
	N	%	N	%	N	%
全試料数	91	—	90	—	83	—
解析対象	88	97	80	89	56	67

Table 2-2-2 ダスト試料中 PFR 検出率

検出率 (%)	床 (n=88)	棚 (n=80)	箱 (n=56)
TMP	0	0	0
TEP	1	1	0
TPP	0	0	0
TCEP	100	100	100
TCPP	100	100	98
TDCPP	100	100	100
TPHP	100	100	100
TIBP	92	80	100
TNBP	94	94	91
CsDPPH	95	98	86
TBOEP	100	100	100
TCsP	100	100	100
EHDPP	18	18	19
TEHP	89	59	91

Table 2-2-3 Concentration of PFRs in the floor, shelf and box dusts collected in the ordinally houses ($\mu\text{g/g}$).

	floor						
	LOD	Mean	SD	Min	Median	(25%, 75%)	Max
TCEP	0.066	5.9	19	0.1	0.9	(1.7, 8.3)	120
T CPP	0.099	8.9	24	0.3	2.0	(4.3, 18)	130
TDCPP	0.19	180	830	0.3	3.2	(1.3, 13)	5300
T PHP	0.066	1.7	3.9	0.3	0.9	(2.2, 5.5)	35
TIBP	0.099	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	(0.065, 0.16)	< LOD
TNBP	0.099	0.2	0.5	< LOD	< LOD	(0.12, 0.78)	3
CsD PHP	0.066	0.5	0.8	< LOD	0.3	(0.46, 1.8)	5
TBOEP	0.39	39	69	0.5	12	(51, 420)	450
TCsP	0.033	1.7	1.5	0.3	1.3	(3.0, 8.3)	11
EHDPP	1.2	0.1	0.5	< LOD	< LOD	(3.0, 8.3)	4
TEHP	0.066	0.3	0.8	< LOD	0.1	(0.23, 1.2)	7
	shelf						
	LOD	Mean	SD	Min	Median	(25%, 75%)	Max
TCEP	0.066	4.8	20	< LOD	0.9	(0.2, 3.1)	170
T CPP	0.099	5.3	18	0.2	1.9	(0.5, 4.4)	150
TDCPP	0.19	3.6	12	< LOD	0.4	(0.2, 1.4)	90
T PHP	0.066	2.0	1.4	0.5	1.7	(0.4, 4.5)	9.0
TIBP	0.099	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	(< LOD, 0.1)	< LOD
TNBP	0.099	0.2	0.3	< LOD	0.1	(< LOD, 0.2)	2.2
CsD PHP	0.066	0.6	0.9	< LOD	0.3	(< LOD, 0.7)	5.9
TBOEP	0.39	9.4	10	0.6	6	(1.5, 11.7)	55
TCsP	0.033	1.2	2.5	0.1	0.5	(0.1, 1.4)	16
EHDPP	1.2	0.2	1.0	< LOD	< LOD	(0.1, 1.4)	6.5
TEHP	0.066	0.2	0.7	< LOD	< LOD	(< LOD, 0.1)	6.5
	box						
	LOD	Mean	SD	Min	Median	(25%, 75%)	Max
TCEP	0.066	3.5	17	0.1	0.5	(0.10, 0.26)	120
T CPP	0.099	1.4	1.8	< LOD	0.7	(0.15, 0.57)	9.6
TDCPP	0.19	1.2	3.6	< LOD	0.2	(0.12, 0.57)	25
T PHP	0.066	1.4	2.1	0.2	1.0	(0.19, 0.57)	15
TIBP	0.099	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	(0.010, 0.01)	< LOD
TNBP	0.099	< LOD	0.1	< LOD	< LOD	(0.010, 0.030)	0.3
CsD PHP	0.066	0.3	0.5	< LOD	0.2	(0.030, 0.19)	2.7
TBOEP	0.39	12	13	0.5	6.4	(1.1, 6.5)	55
TCsP	0.033	0.6	0.5	0.2	0.5	(0.13, 0.30)	3.0
EHDPP	1.2	0.2	1.0	< LOD	< LOD	(0.13, 0.30)	5.6
TEHP	0.066	0.4	0.3	< LOD	0.3	(0.04, 0.18)	1.8

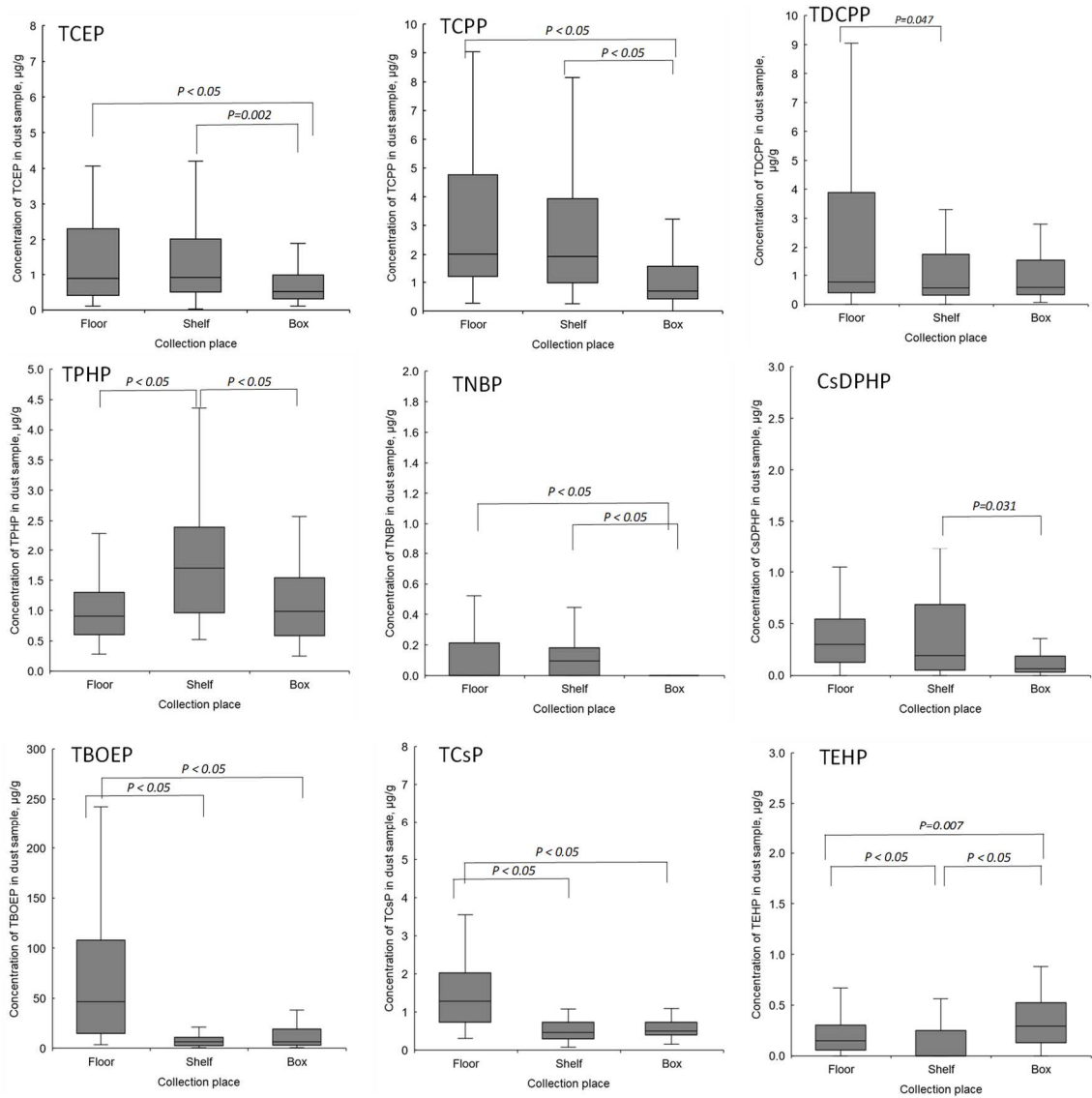


Figure 2-2-1 Comparison of the concentrations of PFRs in the dust sample collected in the floor, shelf and box. The number of floor dust was $n=88$, shelf dust was $n=80$, and box dust was $n=56$. The P -values were calculated using the Mann-Whitney U -test.

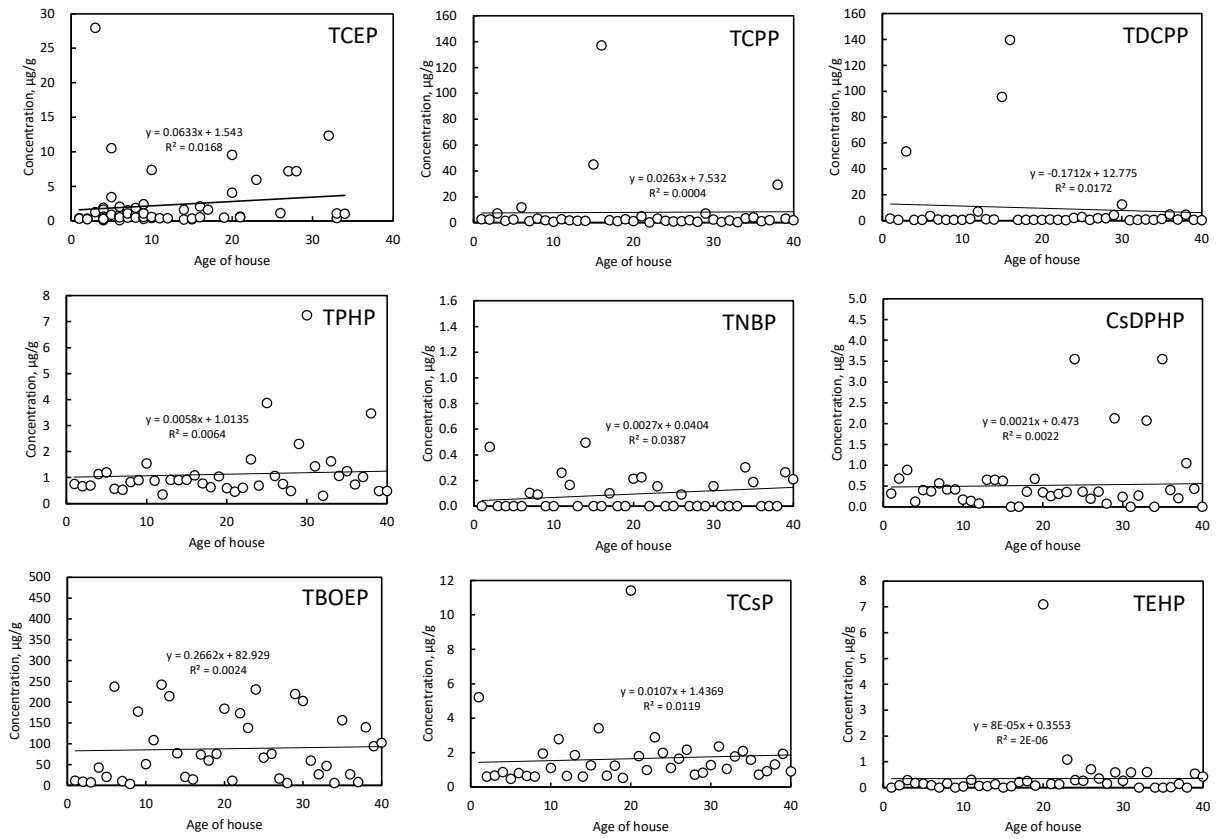


Figure 2-2-2 (a) Concentration of PFRs detected in the floor dust and age of houses.

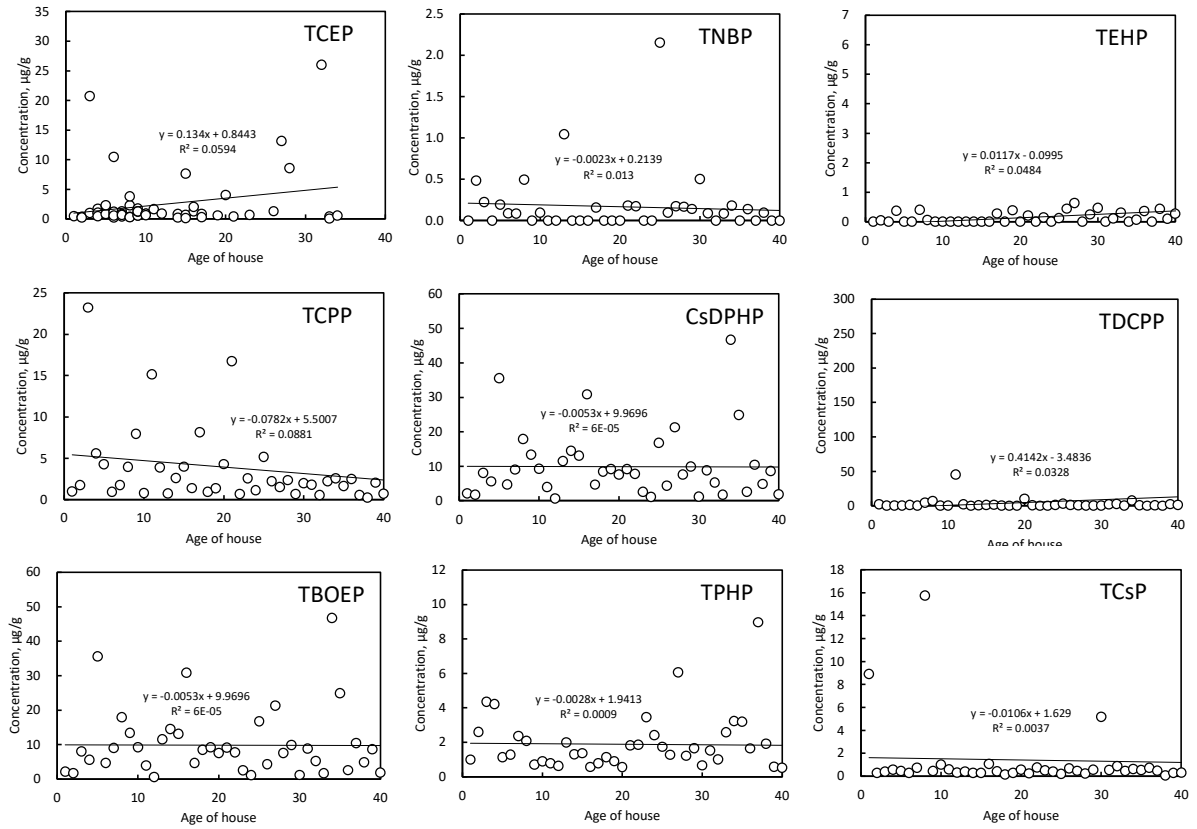


Figure 2-2-2 (b) Concentration of PFAS detected in the shelf dust and age of houses.

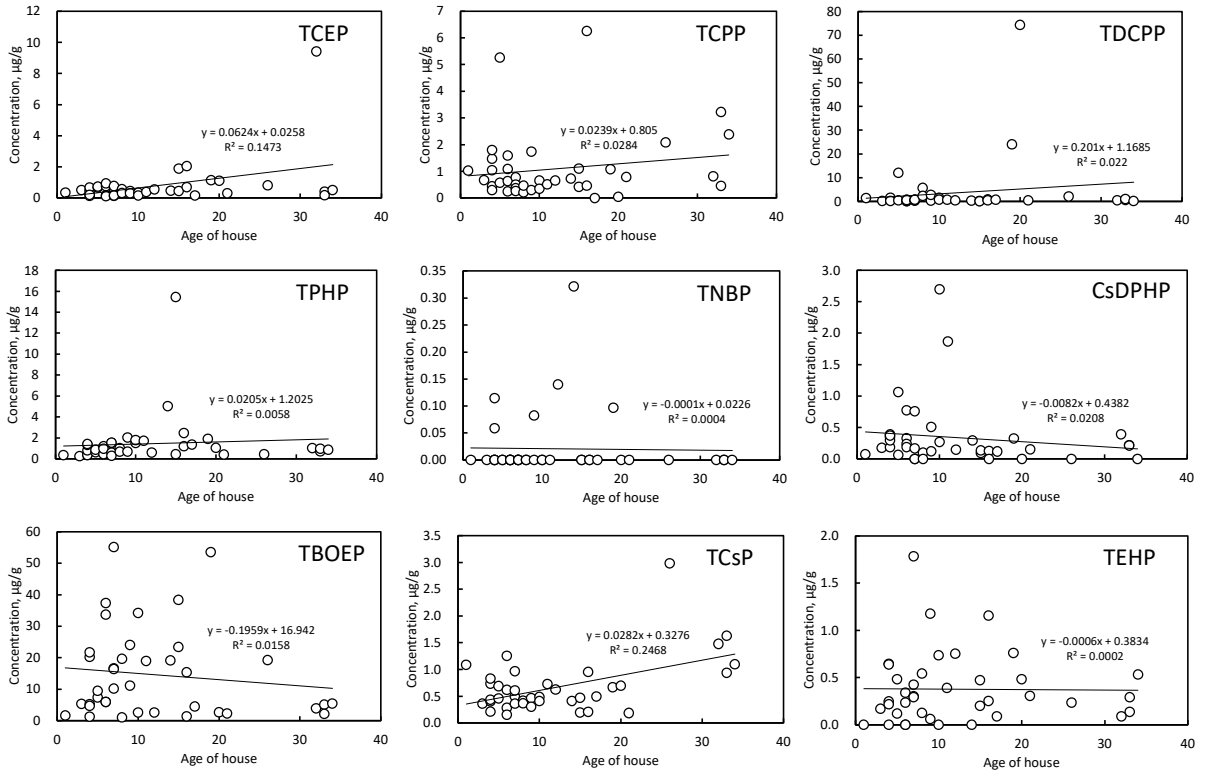


Figure 2-2-2 (c) Concentration of PFRs detected in the shelf dust and age of houses.

2-3 ハウスダスト中のリン酸エステル類の分析（全国調査）

A. 研究目的

我々が日常を過ごす生活環境中には、火災や発火等を防ぐ安全面の確保を目的に、建材やプラスチック、ゴム、繊維製品において様々な難燃剤が使用されている。これらは利便性や機能性を有する一方で、人々への健康影響が指摘されたことで、臭素化難燃剤であるポリ臭素化ビフェニルエーテル類（PBDEs）及びポリ臭素化ビフェニル類（PBBs）については、2006年から欧州で電気電子製品中での使用濃度（1000 ppm）に制限が設けられ、テトラ BDEs、ペンタ BDEs、ヘキサ BDEs、ヘプタ BDEs については、残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約の対象物質にも指定された。一方、これらハロゲン系の難燃剤に代わる様々な代替物質の利用が増加しており、中でもリン酸エステル系難燃剤（PFR）は、ハロゲン系難燃剤である有機臭素系難燃剤（BFR）の代替として近年急速に需要が急増しているが、揮発性が高いことから環境中への排出量が多いと推測され、室内汚染の要因となることが指摘されている。実際に、これまでの報告から、一般環境中における PFRs については、国内のホテルダストやハウスダストを対象とした調査から TCEP、TCIPP、TBOEP が $\mu\text{g/g}$ オーダーで検出されていることや^{1,2)}、室内環境中の曝露レベルとアレルギーや喘息などの健康影響に関連があることもこれまでの調査から報告されている²⁾。しかしながら、これまでの調査は限定した地域のみで行われていたものや、特定の建物に関する報告に限られていたため、全国の平均的な汚染状況を

調べた調査は非常に少ない。今後、住環境での PFR による室内汚染低減のための対策が必要と考えられる。そこで本研究では、前年度確立したハウスダスト中の PFR に関する分析法を用い、全国の一般家庭から採取した室内ダストを対象に PFR の汚染状況を調べることにした。また、本調査では、PFR の室内での汚染要因や疾患との関連性について調べるため、ハウスダスト採取と同時にアンケートを用いた居住者の健康影響や住環境に関する調査を同時に行っている。

B. 研究方法

B. 1. 実験試薬

リン酸系の分析対象成分は、幅広く生活用品や建材の材料として使用され、環境中で比較的高濃度検出されることが報告される 14 成分 (TMP、TEP、TPP、TIBP、TBOEP、TCEP、TEHP、TCEP、TCIPP、TDCIPP、TPHP、TCsP、EHDPPhP、CsDPPhP) とした。

B. 2. ハウスダスト

ハウスダストの採取は、調査会社として全国の約 120 万人のモニターを有する株式会社マクロミルを介して実施した。調査協力への同意が得られた被験者へ、調査会社を通してダスト採取キットを郵送した。調査終了後は、被験者から調査会社にダスト試料が郵送され、その後、研究分担者に返送される流れである。調査の対象とした一般家庭は、全国のモニターから無作為に抽出した 72 件の家庭であり、被験者の属性を Table 2-3-1 に示す。ハウスダストは、日常生活の中で掃除機に溜まっているものを回

収し

た。ダスト採取及びアンケート調査は2019年10月21日～11月11日の間に実施した。郵送された試料については、分析を開始するまでの間、冷暗所にて管理した。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ものである（NIPH-IBRA#12156）。

B. 3. 前処理及び分析

収集したハウスダストはふるいにかけて粒子径が100 µm以下 (<100 µm) のものを20 mg分析に用いた。このとき分析に用いたハウスダストは全71サンプルである。各サンプルは、前項「1-2 リン酸エステル類の分析法」で確立したLC-MS/MSによる分析手法に従い分析した。抽出操作は、試料20 mgを3 mlのアセトニトリルで超音波抽出した後、1ml分取したものをフィルター（孔径0.2 µm, Millipore）で処理し、溶媒を乾固させた。その後、200 µlのアセトニトリルに再溶解させ LC-MS/MS（Waters）（Table 2-3-2）で分析した。

C. 結果及び考察

C. 1. ハウスダスト中のPFRs濃度

調査において収集したダストからは、対象としたPFR14成分が検出され、中でもTCEP、TCPP、TDCPP、TPHP、TNBP、CsDHPH、TBOEP及びTCsPの8種類は全てのダストから検出され（検出率100%）（Table 2）、他の成分と比較しても比較的高濃度であった（Table 2-3-3）。続いてTEHP(99%)>TEP(92%)>EHDPP(79%)>TIBP(48%)>TMP(32%)>TPP(18%)

の順で検出された。検出されたPFRの中でも特に高濃度検出されたPFRはTBOEP（100±210 µg/g）であり、続いてTDCPP（30±100 µg/g）>TCPP（9.2±23 µg/g）>TCEP（4.8±18 µg/g）>TPHP（1.0±1.8 µg/g）>TEHP（0.45±1.7 µg/g）>TCsP（0.42±0.71 µg/g）>EHDPP（0.34±0.48 µg/g）>CsDHPH（0.17±0.39 µg/g）であった。TBOEPは、一般にフローワークス用の可塑剤として多く使用されるため、高濃度検出された要因として、床に接触するダストへの直接的な移行が考えられた。また、床上のダストには、削られた床材そのものが含まれている可能性があることから、特に床材の難燃剤として使用されるTBOEPが、他の場所と比べても高濃度検出される傾向にあるものと推測された。また、検出されたその他の成分には、TPHPやTDCPPが含まれていた。TPHPは、電気電子機器や家具を対象にこれまで使用されてきたデカBDE製剤の代替物質である芳香族PFRsであり、TDCPPはペンタBDE製剤の代替物質として使用される含塩素PFRsである。そのため、建材の他にも家具や家電などから放散されるPFRによるダストへの移行の可能性なども考えられた。また、ダスト中から検出されたPFRsについて、2010年～2014年までに国内の6都市で実施されたこれまでの調査報告と比較したところ、TDCPPについては他の調査と比較しても高濃度の傾向が見られた。この要因として、各家庭で使用する年代の異なる家具や家電製品が影響しているものと思われる。さらに、TMP、TEP及びTPPについては、揮発性が高いことから、ダスト以

外にもガス状成分として分布する寄与が大きいものと考えられ、ダストを介した曝露量は比較的少ないものと推測された。

D. 結論

本研究結果より、ハウスダストからは分析の対象とした PFRs 14 成分が検出されており、特に床材の難燃剤として使用される TBOEP が床ダストから高濃度検出される傾向にあった。また、これまでに実施された国内の調査結果と比較して TDCPP が高濃度である傾向が見られたことから、ダスト中の PFRs に関する汚染の影響として、住環境の他に家具や家電などの生活用品からの寄与が比較的大きいものと推測された。今後、アンケート調査に基づいた健康影響や住環境との関連性についても解析を進めることで、ダスト中の PFRs との関連性を明らかにし、さらに PFRs によるダストを介したリスクを明確にすることで、PFRs の室内環境汚染低減に向けた対策の提案を目指す。

E. 参考文献

1. Takigami, H., Suzuki, G., Hirai, Y., Ishikawa, Y., Sunami, M. and Sakai, S.: Flame retardants in indoor dust and air of a hotel in Japan. *Environ. Int.*, 35, 688-693 (2009)

2. Araki A., Saito I., Kanazawa A., Morimoto K., Nakayama K., Shibata E., Tanaka M., Takigawa T., Yoshimura T., Chikara H., Saijo Y., Kishi R. Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. *Indoor Air* 2014; 24: 3-5.

3. Roberts JW, Wallace LA, Camann DE, Dickey P, Gilbert SG, Lewis RG, Takaro TK.

Monitoring and reducing exposure of infants to pollutants in house dust. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2009; 201: 1-39.

4. Butte W, Heinzow B. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2002; 175: 1-46. Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination.

F. 研究発表

なし

Table 2-3-1 被験者の属性

項目	区分	N	(%)	
性別	女性	71	100	
年齢	12才未満	0	0	
	12才～19才	0	0	
	20才～24才	1	1	
	25才～29才	2	3	
	30才～34才	11	15	
	35才～39才	9	13	
	40才～44才	7	10	
	45才～49才	16	23	
	50才～54才	12	17	
	55才～59才	8	11	
	60才以上	5	7	
地域	北海道	12	17	
	東北地方	0	0	
	関東地方	24	34	
	中部地方	12	17	
	近畿地方	12	17	
	中国地方	0	0	
	四国地方	0	0	
	九州地方	11	15	
職業	専業主婦(主夫)	71	100	
築年数	1～9	22	31	
	10～19	21	30	
	20～29	18	25	
	30～39	5	7	
	40～49	1	1	
	50～59	2	3	
	120～	1	1	
	喫煙者	有	18	25
喫煙場所		室内	6	8
		室外	12	17
無		53	75	

Table 2-3-2 ダスト試料中 PFR 検出率

検出率 (%)	ダスト試料 (n=71)
TMP	32
TEP	92
TPP	18
TCEP	100
TCPP	100
TDCPP	100
TPHP	100
TIBP	48
TNBP	100
CsDPPH	100
TBOEP	100
TCsP	100
EHDPP	79
TEHP	99

Table 2-3-3 ハウスダスト中の PFRs 濃度.

Compound	LOD	μg/g					
		Mean	SD	Min	Median	(25%, 75%)	Max
TMP	0.055	0.012	0.027	<LOD	<LOD	(<LOD, 0.014)	0.18
TEP	0.026	0.094	0.16	<LOD	0.051	(0.022, 0.095)	1.3
TPP	0.036	0.0023	0.0048	<LOD	<LOD	(<LOD, 0.0030)	0.024
TCEP	0.066	4.8	18	0.039	0.39	(0.17, 1.5)	130
TCPP	0.099	9.2	23	<LOD	3.3	(1.5, 6.8)	150
TDCPP	0.19	30	100	0.17	1.7	(0.52, 5.7)	730
TPHP	0.066	1.0	1.8	0.062	0.65	(0.42, 0.88)	12
TIBP	0.099	0.030	0.045	<LOD	<LOD	(<LOD, 0.049)	0.17
TNBP	0.099	0.065	0.088	<LOD	0.041	(0.023, 0.061)	0.54
CsDPPH	0.066	0.17	0.39	0.011	0.078	(0.045, 0.14)	2.9
TBOEP	0.39	100	210	0.64	19	(5.7, 87)	1500
TCsP	0.033	0.42	0.71	0.032	0.21	(0.12, 0.43)	5.3
EHDPP	1.2	0.34	0.48	<LOD	0.22	(0.061, 0.40)	2.4
TEHP	0.066	0.45	1.7	<LOD	0.17	(0.11, 0.29)	14

2-4 室内空气中 SVOC 濃度

A. 目的

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。SVOC の摂取アロケーションを評価するためには、吸入・経口・経皮曝露量を把握しなければならない。本研究では、住宅内での曝露経路としてダストによる経口摂取、空気からの吸入摂取を評価する。空气中濃度が低いため、空気サンプリングは大流量で 1 日～1 週間程度の長期間捕集がよく採用されている。しかしながら、現場測定 of 合理性を考えると 1～2 時間以内のサンプリングが望ましいが、実際にどれぐらいのサンプリングで定量可能なかを調べる必要がある。既往研究では、8 時間の空気捕集で分析が可能であることを報告したが、本研究ではそれより短い 4 時間や 2 時間でも分析に十分な量の物質が捕集できるかを検討すると共に、一般住宅における室内空气中 SVOC 濃度の実態調査を行った。

B. 研究方法

空気サンプリング条件を表 2-4-1 に示す。既往研究では 24 時間の空気サンプリングがよく見られる一方、本研究グループによる先行研究では 8 時間の空気サンプリングを行った結果を示している¹⁾。室内空气中から低濃度で検出される DEHP を検出する目的で長いサンプリング時間を取ることが多い。しかし、現場測定で 8 時間は測定者と居住者共に非常に負担が大きいため、分析可能な量が捕集できる範囲でなるべくサンプリング時間を短くすることが望ましい。

同室において、2 時間 (100mL * 120min=12L) と 4 時間 (100mL * 240min=24L) のサンプリングを行った。GC-MS の分析条件を表 2-4-2 に示す。国内可塑剤生産量から DEHP 及び DINP が最も量が多く²⁾、特に DEHP は建材や生活用品に長い間使われてきている。近年は DEHP の生産量が徐々に減る一方で DINP の生産量が増える傾向を見せているが、DEHP は使用期間が長く生産量も膨大であったため既存生産分と生活環境における残存分は大きいと考えられる。そのため、本研究でもハウスダストに対しては DINP を含めた成分分析を行っているが、櫻田・金らが先行研究で固体吸着-GC-MS 法では DINP 及び DIDP はピークが広域に広がり定量が難しいことを報告している。

そのため、本研究では DEP、DnPP、DIBP、DBP、DPenP、DHexP、BBP、DCHP、DEHP の 9 成分を定性定量している。

C. 結果及び考察

(1) サンプリング時間の検討

空気サンプリング時間の検討試験結果を図 2-4-1 に示す。

住宅測定から主に検出された物質は DEP、DnPP、DIBP、DBP、DEHP の 5 成分、他の 4 成分は検出されなかった。気中濃度が高いのは DBP、DIBP であり、DEHP と DEP は同程度の濃度を示しているが、いずれにしても小数点 1 桁以下の低濃度である。

同時に行ったサンプリング結果における大きな濃度差は見られなかった。しかしながら、Bedroom A_1st の 2 時間サンプリングにおける DEHP 及び DEP 濃度が徐々に

下がる一方 DIBP は濃度が高くなる傾向を示し、2h_03 の DEHP は定量下限に近い濃度まで下がっている。Bedroom A_2nd 及び Tatami room の結果からも、2 時間/4 時間いずれのサンプリング時間でも結果はほぼ同じであり、DEHP までの分析に問題はないと判断された。

(2) 実住宅における SVOC 濃度

実住宅 8 件を対象にした SVOC 濃度測定結果を図 2-4-2 に示す。

実住宅の測定においても、定性定量した 9 成分 (DEP、DnPP、DIBP、DBP、DPenP、DHexP、BBP、DCHP、DEHP) の内、主に検出された物質は DEP、DnPP、DIBP、DBP、DEHP の 5 成分であり、他の 4 成分は検出されなかった。

気中濃度が最も高く検出されたのは DIBP であり、次いで DBP、DEHP、DEP、DnPP の順となった。DIBP はとりわけ濃度が高い 2 住宅が存在し、他の住宅ではさほど高くない。DBP 及び DEHP は全住宅で満遍なく検出されているが、特に偏差が小さく均一な銅の分布を示す成分は DEHP である。

DIBP は 2 住宅だけ 1 μg を超える若しくは 1 μg に近い値を示し、DBP も 1 住宅だけ 0.5 を超えているが、他はすべて 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の低濃度である。いずれの SVOC 成分も環境中 VOC に比べると低いレベルである。

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、若しくは空気中濃度が低い建材や用品から放散されて

も空気濃度としては大きくは反映されないためと解釈できる。

(3) 吸入摂取量の推定

実住宅での測定結果から室内空気から呼吸による摂取する量 (吸入摂取量) を試算すると表 2-4-4 及び表 2-4-5 になる。

呼吸量 (図 2-4-1) は年齢別に異なるが、1 歳の幼児は 5.2 $\text{m}^3/\text{日}$ 、成人男性は 22.2 $\text{m}^3/\text{日}$ の空気を呼吸により肺に取り込んでいる³⁾。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た。ここでは、TDI 値及び 1 歳男児及び 20 歳成人男性の室内滞在時間は本報告書「5. SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価」のデータを用いた。平均体重はそれぞれ 10.5kg、64.4kg である⁴⁾。

呼吸量は乳児が成人の 1/4.3 倍、体重は 1/6.1 倍であるため、同室に同じ時間滞在すると体重当たりの吸入摂取量は 1 歳児が 1.4 倍多くなる。更に、乳児はほぼ 1 日中室内で暮らすため摂取量はより多くなる。ここで、成人男性の室内滞在時間は 15.8 時間と計算すると、総合的には乳児が成人より室内空気による影響は約 2.2 倍大きくなる。住宅内濃度として、DEP 0.02~0.20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 0.07 \pm 0.04)、DnPP 0.01~0.06 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 0.03 \pm 0.01)、DIBP 0.04~1.29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 0.35 \pm 0.44)、DBP 0.05~0.59 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 0.22 \pm 0.15)、DEHP 定量下限以下~0.44 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均 0.20 \pm 0.11) であり、平均濃度としても濃度範囲としても DIBP が最も高い値を示した。次いで DBP、DEHP の順である。

住宅の測定結果から乳児 (1 歳男児) の室

内における吸入摂取量は DIBP 0.018～0.635 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (平均 0.174 \pm 0.216)、DBP 0.025～0.288 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (平均 0.110 \pm 0.074)、DEHP ～ 0.215 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (平均 0.098 \pm 0.052) 範囲である。

成人 (20 歳男性) の場合は、DIBP 0.008～0.293 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (平均 0.080 \pm 0.100)、DBP 0.012 ～ 0.133 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (平均 0.051 \pm 0.034)、DEHP ～ 0.099 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (平均 0.045 \pm 0.024) である。

TDI に対する摂取割合として DIBP および DBP が最も量が多く、DIBP に対する乳児の空気からの摂取割合は 12.7%、DBP は 5.8% だった。他の物質は TDI が比較的高いため割合としては小さい。

D. 結論

本研究では事前測定から有効な空気サンプリング時間を決め、8 家屋、16 ヶ所における SVOC の空气中濃度測定を行った。既存の測定に比べて短時間・小流量である 2 時間 (捕集量 12L) / 4 時間 (捕集量 24L) いずれのサンプリング時間でも結果はほぼ同じであり、DEHP を含む分析に問題はなないと判断された。標準液 9 成分の定性定量を行い、実住宅の空気からは DEP、DnPP、DIBP、DBP、DEHP の 5 成分が検出された。

DBP 及び DEHP は全住宅で満遍なく検出され、特に偏差が小さく均一な濃度分布を示す成分は DEHP であった。一部住宅で DIBP や DBP が 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えているが、他は 0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の低濃度であった。また、同じ住宅においてリビングと主寝室の濃度差は大きくない。

成人男性に比べ乳児は室内空気による影

響が約 2.2 倍大きくなる。TDI に対する摂取割合として DIBP および DBP が最も量が多く、DIBP に対する乳児の空気からの摂取割合は 12.7%、DBP は 5.8% だった。他の物質は TDI が比較的高いため割合としては小さい試算となった。

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。

E. 引用文献

- (1) 金勲, 樺田尚樹 他: 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」(研究代表者: 樺田尚樹) 平成 29 年度分担・総合研究報告書, 2018.3, pp.16-19, pp.25-40
塩ビ工業・環境協会: 可塑剤出荷量統計データ, http://www.vec.gr.jp/lib/lib2_6.html#cc (参照: 2018.09.15.)
- (2) 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
- (3) 政府統計の総合窓口: 国民健康・栄養調査—身長・体重の平均値及び標準偏差・年齢階級、身長・体重別、人数、平均値、標準偏差・男性・女性、1 歳以上〔体重は妊婦 除外〕、<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003224177> (参照: 2020 年、3 月 20 日)

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 2-4-1 空気サンプリング条件

捕集管	Gerstel Tube、ガラス、L 180mm, φ 6mm
吸着剤	Tenax-TA 60/80
吸引量	100mL * 240 min = 24L
測定箇所	Living room、Bedroom

表 2-4-2 GC-MS 分析条件

カラム	5MS/Sil、30m / 250um / 0.25um
スプリット比	Splitless
昇温条件	40°C (5min hold) → 300°C (at 10°C/min) → 5min hold
分析モード	SIM (m/z = 149.0) and SCAN

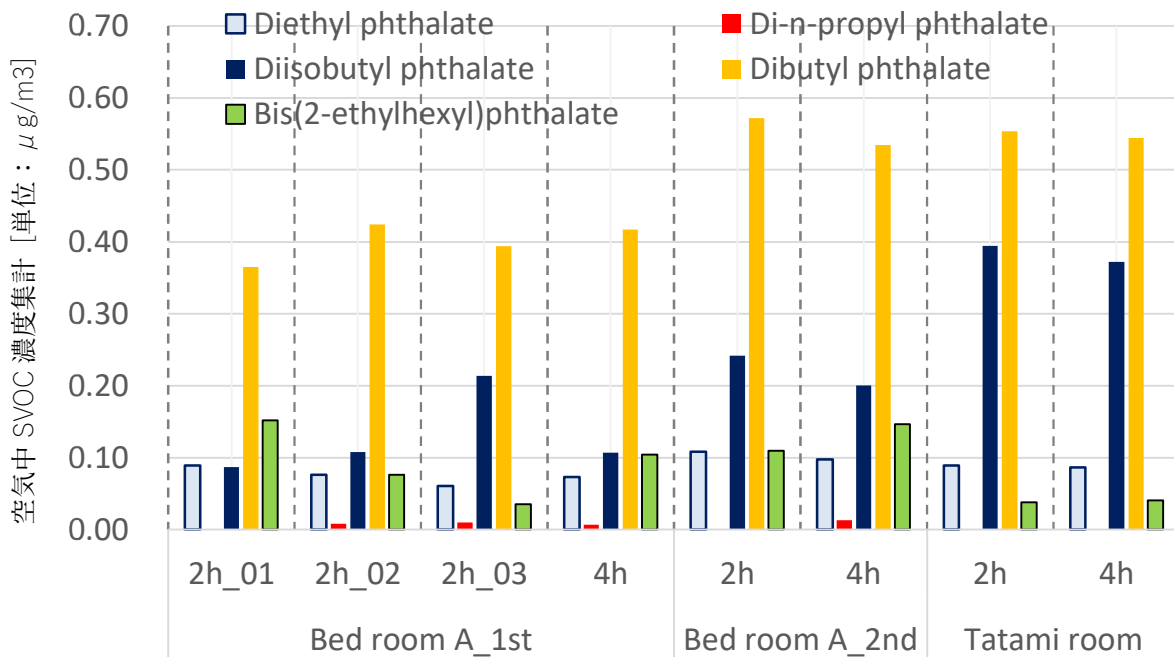


図 2-4-1 空気サンプリング時間による SVOC 濃度 (2 時間/4 時間サンプリング)

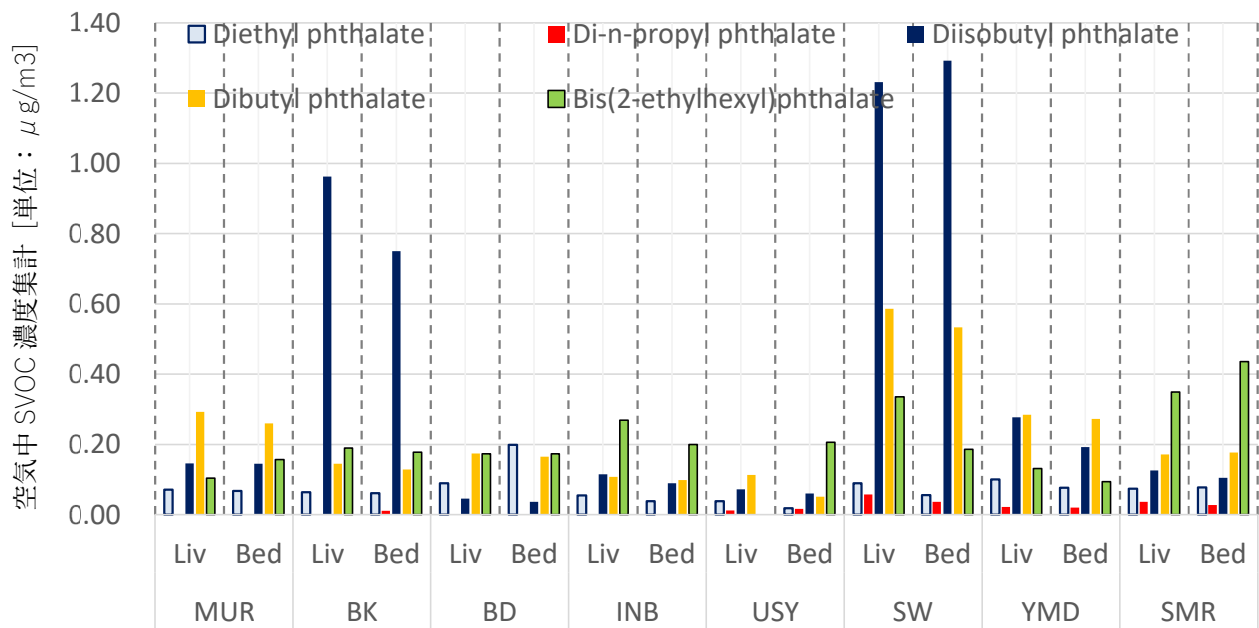


図 2-4-2 実住宅における SVOC 濃度測定結果

表 2-4-3 空气中 SVOC 濃度集計 [単位 : $\mu\text{g}/\text{m}^3$]

		Mean	S.D.	90%ile	Median	10%ile
Diethyl phthalate	DEP	0.07	0.04	0.13	0.07	0.03
Di-n-propyl phthalate	DnPP	0.03	0.01	-	0.02	-
Diisobutyl phthalate	DIBP	0.35	0.44	1.25	0.14	0.04
Dibutyl phthalate	DBP	0.22	0.15	0.55	0.17	0.08
Di-n-pentyl phthalate	DPenP					
di-n-hexyl phthalate	DHexP					
n-butyl benzyl phthalate	BBP					
Dicyclohexyl phthalate	DCHP					
Bis(2-ethylhexyl)phthalate	DEHP	0.20	0.11	0.38	0.18	0.07

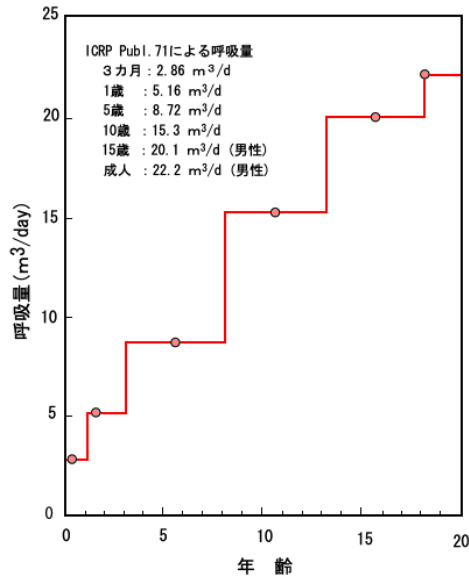


図 2-4-3 年齢別呼吸量³⁾

表 2-4-4 1歳男児の吸入摂取量推算値 [単位 : μg/kg/day]

		Mean	S.D.	Max	90%ile	Median	10%ile	Min	TDI
Diethyl phthalate	DEP	0.036	0.019	0.098	0.064	0.034	0.016	0.009	5000
Di-n-propyl phthalate	DnPP	0.013	0.007	0.029	-	0.011	-	0.006	
Diisobutyl phthalate	DIBP	0.174	0.216	0.635	0.614	0.067	0.021	0.018	5
Dibutyl phthalate	DBP	0.110	0.074	0.288	0.270	0.085	0.042	0.025	5
Di-n-pentyl phthalate	DPenP								
di-n-hexyl phthalate	DHexP								
n-butyl benzyl phthalate	BBP								200
Dicyclohexyl phthalate	DCHP								30
Bis(2-ethylhexyl)phthalate	DEHP	0.098	0.052	0.215	0.184	0.090	0.032	< 0.001	

表 2-4-5 20歳成人男性の吸入摂取量推算値 [単位 : μg/kg/day]

		Mean	S.D.	Max	90%ile	Median	10%ile	Min	TDI
Diethyl phthalate	DEP	0.017	0.009	0.045	0.029	0.016	0.007	0.004	5000
Di-n-propyl phthalate	DnPP	0.006	0.003	0.013	-	0.005	-	0.003	
Diisobutyl phthalate	DIBP	0.080	0.100	0.293	0.284	0.031	0.010	0.008	5
Dibutyl phthalate	DBP	0.051	0.034	0.133	0.125	0.039	0.019	0.012	5
Di-n-pentyl phthalate	DPenP								
di-n-hexyl phthalate	DHexP								
n-butyl benzyl phthalate	BBP								200
Dicyclohexyl phthalate	DCHP								30
Bis(2-ethylhexyl)phthalate	DEHP	0.045	0.024	0.099	0.085	0.041	0.015	< 0.001	

令和元年度厚生労働科学研究費補助金
(健康安全・危機管理対策総合研究事業)
分担研究報告書

3. 児童の尿中濃度とハウスダスト中 SVOC 濃度の関連性に関する調査
－北海道スタディー

研究分担者 荒木 敦子 北海道大学環境健康科学研究協力センター 特任准教授
研究分担者 アイツバマイ ゆふ 北海道大学環境健康科学研究協力センター 特任講師

研究要旨

本研究では、すでに収集済みのデータを用いて、築 6 年以内の戸建て住宅に居住する住人の SHS とダスト中フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類濃度との関連を検討した。SHS の有訴は粘膜への刺激症状は 5.7%、SHS いずれか 1 つまたはそれ以上の症状は 6.5%だった。床ダストあるいは棚ダスト中の個々のフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類濃度と SHS との関連は認められなかったが、混合曝露ではフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類濃度 14 化合物の WQS index が IQR 増えると、SHS のリスクが増加する関連が認められた。しかし、SHS との関連に寄与する化合物は同一の化合物が床ダストと棚ダストでは相反するなど、結果の解釈には注意を要する。本研究の利点は、比較的大きな対象者数で、日本 6 地域で床ダストと棚ダスト中 SVOC 濃度を個別に測定したことである。一方、研究の限界としては横断研究であり、因果関係を示すことはできない。

フタル酸エステル類の尿中代謝物濃度の測定については、分担研究者らが既に確立した分析法を用い、高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析装置で測定した。全ての児の尿から DnBP, DEHP の代謝物 (MnBP, MEOHP, MEHHP, MECPP) が検出された (検出率 100%)。中央値濃度は MECPP が最も高く、次いで MnBP, MEHHP, MEOHP, MiBP, MEHP, MBzP であった。特に児の BBzP の尿中代謝物 MBzP 濃度は諸外国の先行研究の報告値よりも低かった。ラウンドロービン試験 G-EQUAS に参加し、対象 7 化合物について分析法の妥当性を確認した。再定量後、MiNP は検出率 18.1%から 94.6%、OH-MiNP は 33.6%から 93.1%、cx-MiNP は 75.8%から 96.9%、中央値濃度は、MiNP は 0.1ng/mL から 0.6 ng/mL、OH-MiNP は 0.1 ng/mL から 3.0 ng/mL、cx-MiNP は 1.6 ng/mL から 2.0 ng/mL といずれも大きく増加した。再定量後、3 代謝物すべてについて検出率および中央値濃度が増加し、健康影響との関連について統計解析に用いることが可能となった。再定量の精度管理を実施し、サンプル間、バッチ間で大きなズレないことが確認できた。今後は、他機関と協力した DiNP 代謝物分析精度の検証や、将来的に DiNP 代謝物がラウンドロービン試験に加わった際には、試験に参加し本研究の分析法の妥当性を検証する必要がある。

研究協力者

岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究協力センター特別招聘教授
Rahel Mesfin Ketema 北海道大学大学院保健科学院

3-1 ハウダスト中SVOCとシックハウス症候群に関するデータ解析

A. 研究目的

シックビルディング症候群（Sick Building Syndrome : SBS）とは特定の建物内で生じる非特異的な症状である。室内空気質の汚染が原因となり、欧米では建物の気密化により 1970 年代にオフィスビルで問題が生じた。日本では、SBS と同様の症状が 1990 年代に一般住宅で観察されるようになり、シックハウス症候群（Sick House Syndrome : SHS）と呼ばれる。

研究分担者・研究協力者らは、2004-2006 年は厚生労働科学研究費補助金健康科学総合研究事業「全国規模の疫学研究によるシックハウス症候群の実態と原因の解明（研究代表者 岸玲子）」、2007-2008 年は厚生労働科学研究費補助金地域健康危機管理研究事業「シックハウス症候群の実態解明及び具体的対応方策に関する研究（研究代表者 岸玲子）」として、日本の 6 地域の新築戸建て住宅とその居住者を対象にシックハウス症候群に関する疫学研究を推進してきた[1]。2006 年に実施した訪問調査においては、居住者の SHS 有訴、アレルギーの有無等の健康に加えてハウスダストを収集し、含有する準揮発性有機化合物（Semi Volatile Organic Compounds : SVOC）であるフタル酸エステル類と有機リン酸トリエステル類を測定した。この結果、ハウスダスト中のフタル酸エステル類の床ダスト中濃度が高いとアレルギーのリスクが増加し、その関連は大人よりも子どもで大きいこと、リン酸エステルについても、ダスト中濃度、またはその尿中代謝物濃度が高いとアレルギーのリスクが上がることを報告した。加えてフタル酸エステル類とリン酸エステルの混合曝露を検討した結果、鼻結

膜炎症状とリン酸エステル TCIPP（リン酸トリス(2-クロロイソプロピル)と TPHP(リン酸ジフェニル)曝露の相加効果が認められた。一方、SHS との関連については、札幌地域のみ 41 軒 134 人のデータを用いた解析を行ったところ、TNBP（リン酸トリ-n-ブチル）が SBS 粘膜症状のリスクを上げたが、TEP（リン酸トリエチル）と TBOEP（リン酸トリス(2-ブトキシエチル)はむしろリスクを下げたことを報告したのみである。

そこで、本研究ではこれら既存の全国データを用いて、新たに SHS 有訴とダスト中フタル酸エステル類、およびリン酸トリエステル類濃度との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

既に収集済みの SHS および SVOC 濃度を用いた。以下に、簡単にデータ収集および SVOC の分析について示す。

1) 対象

2003 年にベースライン調査を札幌、福島、名古屋、大阪、岡山、北九州の全国 6 地域で実施した。築 6 年未満の戸建て住宅を「建築確認申請」から無作為に 6,080 軒抽出し、質問紙調査票を郵送した。このうち調査票が回収できた 2,282 軒に、翌 2004 年、2005 年、2006 年と連続する 3 年間訪問による住宅環境調査を実施した。2006 年の調査件数は 186 軒でその居住者は 624 人であった。本報告は 2006 年の調査で収集したデータを用いた。

2) SVOC の測定

各住宅の居間の床全面および床上 35cm よりも低い場所（幅木や棚の最下段など）から「床上ダスト」、床上 35 cm よりも場

所（棚、家具、カーテンレール、壁、照明器具など）から「棚上ダスト」と、2 か所のハウスダストを個別に収集した。収集したダストはアセトン線上市ガラスの共栓付き試験官に入れ、分析まで -20°C で保存した。収集したダストから 25 mg を分取し、フタル酸エステル類 7 化合物の濃度は gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS) Selective Ion Mode (SIM)、リン酸トリエステル類 11 化合物の濃度は gas chromatography-flame photometric detector (GC/FPD) を用いて分析した。分析は、東京都健康安全研究センター（東京都）にて実施した。

3) 質問票調査

住宅に関する質問票は世帯主またはそれに準ずる家族に、SHS に関する質問票は居住者の全員に記入を依頼した。中学生以上は自分で、小学生は親に手伝ってもらいながら、未就学児は親が自記式調査票に記入した。SHS に関する質問は、Andersson による MM040EA を用いた²⁾。自覚症状として、12 項目が「はい、いつもある」を毎週の症状とした。かつ「その症状は自宅を離れるとよくなる」と回答した場合を SHS と定義した。12 項目のうち、「とても疲れる」「頭が痛い」「頭が重い」「はきけやめまいがする」「物事に集中できない」の 5 項目を SHS 一般症状、目がかゆい・あつい・チクチクする」「鼻水・鼻づまり・鼻がムズムズする」「声がかすれる、喉が乾燥する」「咳が出る」の 4 項目を SHS 粘膜への刺激症状、「顔が乾燥したり赤くなる」「頭や耳がかさつく・かゆい」「手が乾燥する・かゆい・赤くなる」の 3 項目を SHS 皮膚刺激症状とした。さらに、12 項目のうちいずれか 1 つまたはそれ以上の項目が「はい、いつもある」かつ「その症状は自宅を離れ

るとよくなる」ある場合を SHS ありとした。

4) 統計解析

解析には、ダスト重量が 25mg 以上のケースのみを用いた。ダスト中に含まれる SVOC 濃度相関は Spearman's ρ 検定を行った。個人特徴および住宅特徴と SHS 症状ありの分布は、カテゴリカルデータについては χ^2 乗検定、連続数データについては T 検定を行った。SVOC 個々の 14 化合物曝露と SHS との関連は、ロジスティック回帰分析を行った。各物質濃度は <LOQ には LOQ の半値を代入し、自然対数変換後、個別にモデルに投入し、性、年齢、喫煙状況で調整した。

混合曝露については床および棚ダストそれぞれ個別に Weighted quintile Sum (WQS) regression を用いて Positive model と Negative model を、また quintile g-computation (qg-computation) を用いて各化合物の SHS との寄与 (Weight) を求めた。

個別の濃度と SHS との関連は IBM SPSS Statistics 26、混合曝露は R studio (R version 3.6.1) を用いてパッケージ gQWS (ver2.0.0)、qg-comp (ver1.3.0) を使用した。

(倫理面の配慮)

本研究の実施にあたっては、北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得て、対象者には文書による説明と同意を得て実施した。

C. 研究結果

1) ダスト中 SVOC 濃度分布 (Table 1) 床ダストは 148 軒、棚ダストは 120 軒の結果を示す。最も濃度が高いのは、床ダスト、床ダストともに DEHP、次いで TBOEP、

DiNP だった。DMP、DEP、TMP、TEP、TPP、TCP はいずれも検出率が 50%未満であったため、この後の解析は実施しなかった。

2) ダスト中 SVOC 濃度分布 (Table 2)

床ダスト、棚ダストともに SVOC 同士に有意な相関が認められた。TEHP と TBOPE の相関係数は 0.733 と高かったが、その他は 0.2-0.5 と相関は低から中程度であった。

3) 対象者の特徴 (Table 3)

対象となったのは居住者全 527 人だった。男女はそれぞれ 48.4%、51.6%。年齢は 30-44 歳が最も多く、ついで 45-59 歳で、年齢分布に男女差はなかった。喫煙者は 9.7%だが男性が女性よりも優位に多く、非喫煙者だが家で受動喫煙にさらされているものは男性 10.2%、女性 19.5%で女性に多かった。アレルギーは 28.7%だった。毎週のように症状があるのは一般症状が 16.5%、粘膜刺激症状は 20.5%、皮膚症状は 8.9%だったが、これらの症状が家と関係している SHS と回答した割合は SHS 一般症状 1.1%、SHS 粘膜刺激症状 5.7%、SHS 皮膚症状 1.3%だった。SHS いずれか 1 つまたはそれ以上の症状が家と関連していると訴えたのは、全体の 6.5%だった。これら症状の訴えには男女差はなかった。SHS 一般症状と SHS 皮膚刺激症状の有訴は少なかったため、この後の解析は SHS 粘膜への刺激症状および SHS のみで実施した。

4) 個人および住宅特徴と SHS (Table 4)

SHS いずれか 1 つまたはそれ以上の症状の有訴は、個人特徴としては年齢が若いほど多く、ストレスレベルが多く、アレルギーがある群でストレスレベルが中または低い群、およびアレルギーがない群よりも優

位に多かった。住宅特徴としては、窓を開ける時間が短い家で長い家よりも SHS いずれか 1 つまたはそれ以上の症状の有訴が多かった。室温は SHS の有訴のある家でない家よりも有意に高かった。

5) フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類の単一曝露と SHS (Table 5)

フタル酸エステル類およびリン酸トリエステル類 14 化合物について個別に SHS 粘膜への刺激症状あるいは SHS いずれか 1 つまたはそれ以上の症状との関連を検討したものの、いずれの化合物も SHS との関連は認められなかった。

5) フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類の混合曝露と SHS (Table 6, Figure 1)

フタル酸エステル類およびリン酸トリエステル類 14 化合物の混合曝露と SHS 粘膜への刺激症状および SHS いずれか 1 つまたはそれ以上の症状との関連を WQS regression で検討したところ、WQS index positive model で床ダスト、棚ダストとも SHS 粘膜への刺激症状および SHS のすべてにおいてリスクを上げる結果が認められた (SHS 粘膜への刺激症状は床ダスト; OR (95% CI:Confidence Interval) =2.92 (1.29-6.59)、棚ダスト OR (95%CI) =2.72 (1.22-6.07)、SHS いずれか 1 つまたはそれ以上の症状は床ダスト 2.69 (1.31-5.54)、棚ダスト 3.06 (1.50-6.28)) 一方、negative model では、いずれの関連も認められなかった。qq-computation では、SHS と床ダスト中の混合曝露が 1.94(1, 06, 3.56)で、 $p < 0.05$ の有意な関連性が認められた。

Figure 1 に SHS 粘膜への刺激症状、Figure 2 に SHS いずれか 1 つまたはそれ

以上の症状と **qg-computation** で得られた各物質の **Weight** を示す。SHS 症状と棚ダストでは、SHS のリスクを上げる方向の寄与が大きい物質は **TEHP** 次いで **TCEP** だった。一方 **DEHA** と **TPhP** は症状有訴のリスクを下げる方向への寄与が大きかった。**TBP**、次いで **TBEP**、**TDCIPP**、**DiNP** だった。棚ダストでは、最も寄与が大きい物質は **TEHP**、次いで **TCEP**、**TBP**、**TDCIPP** の順だった。

D. 考察

本研究では、すでに収集済みのデータを用いて、築 6 年以内の戸建て住宅に居住する住人を対象に **SHS** とダスト中 **SVOC** 濃度との関連について解析を実施した。本研究では、**SVOC** 個別の物質と **SHS** との関連は認められなかった。

先行研究では、これらフタル酸エステル類やリン酸エステルと **SBS** との関連についての報告は 2 報のみである [3, 4]。Kanazawa らは、札幌の戸建て住宅 41 軒の調査で、**TNBP** (リン酸トリ-n-ブチル) が **SBS** 粘膜症状のリスクを上げたが、**TEP** (リン酸トリエチル) と **TBOEP** (リン酸トリス(2-ブトキシエチル)) はむしろリスクを下げたが [5]、この研究はサンプルサイズが 134 人と少ないことが限界である。Kishi らは、学童が居住する 128 軒で小学生 184 人と中学生以上の大人 273 人を層別解析したところ、大人では Kanazawa ら同様 **TBOEP** と **SHS** の負の相関を認めた [4]。このほか、大人で **DiNP** と、子どもで **DiBP** との **SHS** 粘膜への刺激症状との負の相関が認められたが、多くの化合物との関連の解析を繰り返しており、関連性が偶然見つかった可能性があり、明確な **SVOC** 濃度との関連が認められたとはいえない [4]。本研究でも、個別の化

合物と **SHS** との解析結果に関連性は認められず、結果は同様だった。

本研究では、**SHS** と **SVOC** の混合曝露を初めて検討した。床ダストおよび棚ダスト中のいずれも、フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類合計 14 化合物の混合曝露は **SHS** および **SHS** 粘膜への刺激症状のリスクを上げる方向を示した。ダスト中の **SVOC** は互いに相関しており、同一のモデルに複数の化学物質を投入することはできない。**WQS** および **qg-computation** は近年考案された解析方法であり、相関の高い物質を同一のモデルに投入し、各物質の四分位をそれぞれ **Quartile (Q)** 1=0、**Q2=1**、**Q3=2**、**Q4=3** として、その和が四分位大きくなった時の **SHS** の **OR** を検討するモデルである [6]。しかし、**WQS** の限界として、一つのモデルにおいて正の関連あるいは負の関連のどちらか一方しか検討できない点があるため、寄与の大きさについては正負両方を同時に検討する **qg-computation** を用いた [7]。本研究では、個々の物質では認められなかった **SHS** への影響が混合曝露では認められたことは興味深く、棚ダストからの混合曝露は **Positive** および **Negative** の両方向の関連を同時に検討する **qg-computation** でも正の方向に **SHS** のリスクを上げる有意な関連が認められた。また、**SHS** のリスクを上げる寄与は全体的にリン酸トリエステル類の方がフタル酸エステル類よりも大きかった。しかし、**TEHP** は棚ダストの中で最も **Positive** 方向に寄与が大きい物質であったが、床ダストでは **Negative** 方向への寄与が認められた。床ダストと棚ダストで相反する影響が認められたことは、毒性学的には説明がつかず、結果の解釈には注意を要する必要がある。さらに、これらのモデルでは絶対的なダスト

中の濃度や、メカニズムとしての毒性影響を考慮していない。さらに、本研究ではダスト中 SVOC 濃度を曝露評価として使用しており、個別の摂取量を考慮していない。したがって、これらの結果のみをもってダスト中 SVOC による SHS のリスクの上昇を結論づけることはできない点にも注意が必要である。

フタル酸エステル類については、スウェーデンでは PVC の床材およびそこに含まれる DEHP (フタル酸ジ 2(エチルヘキシル)) とアレルギーとの関連が 2004 年に報告された[8, 9]。日本でもフタル酸エステル類の床ダスト中濃度が高いとアレルギーのリスクが増加し、その関連は大人よりも子どもで大きいことを報告している[10, 11]。リン酸エステルについても、ダスト中濃度、またはその尿中代謝物濃度が高いとアレルギーのリスクが上がるということが報告されている[12, 13]。フタル酸エステル類とリン酸エステルの混合曝露を検討した結果、鼻結膜炎症状とリン酸エステル TCIPP (リン酸トリス(2-クロロイソプロピル)) と TPHP(リン酸ジフェニル)曝露の相加効果が認められた[14]。なお、子どもの尿中代謝物濃度はダスト中の濃度と相関を示したことから、ダスト中 SVOC は子どもの曝露源となっている可能性が示唆された[10, 15]。アレルギー症状は SHS のハイリスク要因の一つでもあり、本研究でもアレルギー有訴者に SHS の報告が多い (χ^2 検定 $p < 0.05$) SVOC と SHS との関連についてはアレルギーとの関連も含めて検討することも必要だろう。

本研究の利点は、比較的大きな対象者で、日本 6 地域でダスト中 SVOC 濃度を測定し、その混合曝露が SHS のリスクを上げる可能性を示したことである。一方、研究の限界としては横断研究であり、因果関係を示

すことはできない。

E. 結論

本研究では、すでに収集済みのデータを用いて、築 6 年以内の戸建て住宅に居住する住人の SHS とダスト中フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類濃度との関連を検討した。SHS の有訴は粘膜への刺激症状は 5.7%、SHS いずれか 1 つまたはそれ以上の症状は 6.5%だった。床ダストあるいは棚ダスト中の個々のフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類濃度と SHS との関連は認められなかったが、混合曝露ではフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類濃度 14 化合物の WQS index が IQR 増えると、SHS のリスクが増加する関連が認められた。しかし、SHS との関連に寄与する化合物は同一の化合物が床ダストと棚ダストでは相反するなど、結果の解釈には注意を要する。本研究の利点は、比較的大きな対象者数で、日本 6 地域で床ダストと棚ダスト中 SVOC 濃度を個別に測定したことである。一方、研究の限界としては横断研究であり、因果関係を示すことはできない。

F. 研究発表

1. 論文発表

[Editorial book]

- (1) Kishi R., Norback D., Araki A., Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer, Singapore, Nov. 2019

[Book chapters]

- (1) Reiko Kishi, Atsuko Araki. Chapter 1: Importance of Indoor Environmental Quality on Human Health toward Achievement of the SDGs. Indoor

Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer Singapore, 2019; p3-17

- (2) Atsuko Araki, Rahel Mesfin Ketema, Yu Ait Bamai, Reiko Kishi, Chapter 7: Aldehydes, volatile organic compounds (VOCs), and health., Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer Singapore, 2019; p129-158

[Original papers]

- (1) Araki A., Ait Bamai Y., Bastiaensen M., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Miyashita C., Itoh S., Goudarzi H., Konno S., Covaci A., Combined exposure to phthalate esters and phosphate flame retardants and plasticizers and their associations with wheeze and allergy symptoms among school children., *Environmental Res*, 183:109212, 2020
- (2) Ait Bamai Y, Bastiaensen M, Araki A, Goudarzi H, Konno S, Ito S, Miyashita C, Yao Y, Covaci A, Kishi R, Multiple exposures to organophosphate flame retardants alter urinary oxidative stress biomarkers among children: The Hokkaido Study, *Environ Int*, 131:105003, 2019
- (3) Bastiaensen M., Ait Bamai Y., Araki A., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Kishi R., covaci A. Biomonitoring of organophosphate flame retardants and plasticizers in children: associations with house dust and housing characteristics in Japan. *Environ Res*, 172:543-551, 2019

2. 学会発表

- (1) Atsuko Araki, Yu Ait Bamai, Reiko Kishi. Exposure to organophosphate esters in Japan: associations among their concentrations in house dust, urinary metabolite levels, and allergies: ISESISIAQ-2019 (Kaunas, Lithuania, 18-22 August 2019)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

引用文献

- (1) Kishi, R., et al., Regional differences in residential environments and the association of dwellings and residential factors with the sick house syndrome: A nationwide cross-sectional questionnaire study in Japan. *Indoor Air*, 2009. 19(3): p. 243-254.
- (2) Andersson, K., Epidemiological approach to indoor air problems. *Indoor Air*, 1998. 8(suppl 4): p. 32-39.
- (3) Kanazawa, A. and R. Kishi, Potential Risk of Indoor Semivolatile Organic Compounds Indoors to Human Health (in Japanese with English Abstract). *Japanese Journal of Hygiene*, 2009. 64(3): p. 672-682.
- (4) Kishi, R., et al., Indoor environmental pollutants and their association with

- sick house syndrome among adults and children in elementary school. *Building and Environment*, 2018. 136: p. 293-301.
- (5) Kanazawa, A., et al., Association between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings. *Indoor Air*, 2010. 20(1): p. 72-84.
- (6) Gennings, C., R. Sabo, and E. Carney, Identifying subsets of complex mixtures most associated with complex diseases: polychlorinated biphenyls and endometriosis as a case study. *Epidemiology*, 2010. 21 Suppl 4: p. S77-84.
- (7) Keil, A.P., et al., A quantile-based g-computation approach to addressing the effects of exposure mixtures. *arXiv:1902.04200 [stat.ME]*, 2019.
- (8) Bornehag, C.G., et al., Phthalates in indoor dust and their association with building characteristics. *Environmental Health Perspectives*, 2005. 113(10): p. 1399-1404.
- (9) Kolarik, B., et al., The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environmental Health Perspectives*, 2008. 116(1): p. 98-103.
- (10) Ait Bamai, Y., et al., Exposure to phthalates in house dust and associated allergies in children aged 6-12years. *Environ Int*, 2016. 96: p. 16-23.
- (11) Ait Bamai, Y., et al., Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *Science of The Total Environment*, 2014. 485-486(0): p. 153-163.
- (12) Araki, A., et al., Associations between allergic symptoms and phosphate flame retardants in dust and their urinary metabolites among school children. *Environ Int*, 2018. 119: p. 438-446.
- (13) Araki, A., et al., Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. *Indoor Air*, 2014. 24(1): p. 3-15.
- (14) Araki, A., et al., Combined exposure to phthalate esters and phosphate flame retardants and plasticizers and their associations with wheeze and allergy symptoms among school children. *Environmental Research*, 2020. 183: p. 109212.
- (15) Bastiaensen, M., et al., Biomonitoring of organophosphate flame retardants and plasticizers in children: associations with house dust and housing characteristics in Japan. *Environmental Research*, 2019

表3-1-1 戸建て住宅におけるダスト中フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類の濃度

	MDL	>MDL (%)	Min	25%	50%	75%	Max
床ダスト (n=148)							
DMP	0.50	6.1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	61.27
DEP	0.50	18.9	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.30	2.86
DIBP	0.50	100.0	0.21	1.23	2.40	5.50	261.6
DnBP	2.00	82.4	4.4	10.46	19.28	51.22	2100.00
BBzP	1.00	87.2	0.25	0.80	1.89	3.90	60.51
DEHP	1.00	100.0	98.16	424.15	758.89	1407.50	12100.00
DiNP	2.00	99.3	5.00	51.85	95.01	198.28	5820.00
DEHA	4.00	98.6	0.42	2.72	4.71	8.50	691.94
BHT	1.00	99.3	0.19	2.26	4.11	7.22	183.11
TMP	1.02	0.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
TEP	0.52	9.8	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	2.80
TPP	0.48	0.7	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	1.13
TBP	0.72	63.0	<LOQ	<LOQ	1.03	1.84	132.75
TCiPP	1.12	97.3	<LOQ	3.83	8.69	22.25	429.50
TCEP	1.30	93.9	<LOQ	2.98	5.83	11.61	338.45
TEHP	1.34	64.2	<LOQ	0.67	2.07	4.49	51.02
TBEP	1.20	100.0	6.24	137.65	508.32	1417.50	5890.00
TDCPP	1.18	67.6	<LOQ	<LOQ	2.80	11.18	864.04
TPhP	1.60	88.5	<LOQ	2.81	4.51	7.64	245.08
TCP	8.00	6.1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	59.83
棚ダスト (n=120)							
DMP	0.50	8.3	0.25	0.25	0.25	0.25	5.19
DEP	0.50	20.8	0.3	0.3	0.3	0.30	9000
DIBP	0.50	97.5	0.1	0.95	1.83	3.47	1360
DnBP	2.00	81.7	4.4	10.34	20.57	40.76	3640
BBzP	1.00	89.2	0.25	0.86	1.66	3.83	431.00
DEHP	1.00	100.0	31.56	298.61	853.50	1862.50	10200.00
DiNP	2.00	93.3	5.0	42.99	92.26	283.74	13100.00
DEHA	4.00	95.8	0.42	2.65	5.37	8.44	1360.00
BHT	1.00	94.2	0.19	1.19	2.01	3.50	427.57
TMP	1.02	0.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
TEP	0.52	7.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	3.31
TPP	0.48	0.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
TBP	0.72	73.3	<LOQ	<LOQ	1.15	1.79	42.76
TCiPP	1.12	100.0	1.3	10.39	25.81	59.69	462.37
TCEP	1.30	90.8	<LOQ	4.12	8.26	17.37	2320.00
TEHP	1.34	56.7	<LOQ	<LOQ	1.47	2.50	73.06
TBEP	1.20	100.0	0.409	48.36	110.51	0.85	14100.00
TDCPP	1.18	95.0	<LOQ	4.51	10.81	24.14	593.14
TPhP	1.60	94.2	<LOQ	6.12	11.54	28.79	889.18
TCP	8.00	10.8	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	193.1

表3-1-2 床ダストまたは棚ダスト中のフタル酸エステル類およびリン酸トリエステル類濃度の相関

床ダスト	DIBP	DNBP	BBzP	DEHP	DINP	DEHA	BHT	TBP	TCIPP	TCEP	TEHP	TBOEP	TDCIPP	TPHP
DIBP	1.000	0.349**	0.141	0.388**	0.131	0.259**	-0.064	0.155	0.131	0.136	0.100	0.131	0.210*	0.162*
DNBP		1.000	0.177*	0.428**	0.195*	0.161	0.066	0.049	0.027	-0.055	0.030	0.041	0.201*	0.090
BBzP			1.000	0.347**	0.224**	0.406**	-0.124	0.185*	0.316**	0.276**	0.405**	0.311**	0.112	0.186*
DEHP				1.000	0.328**	0.424**	0.013	-0.003	0.093	0.154	0.147	0.202*	0.123	0.316**
DINP					1.000	0.254**	0.026	0.064	0.085	0.130	0.131	0.026	0.095	0.156
DEHA						1.000	-0.017	0.241**	0.124	0.171*	0.197*	0.105	0.073	0.169*
BHT							1.000	-0.067	-0.170*	-0.098	-0.145	-0.169*	-0.112	0.051
TBP								1.000	0.29**	0.494**	0.293**	0.076	0.154	0.200*
TCIPP									1.000	0.495**	0.447**	0.278**	0.273**	0.319**
TCEP										1.000	0.450**	0.285**	0.272**	0.451**
TEHP											1.000	0.733**	0.104	0.259**
TBOEP												1.000	-0.032	0.209*
TDCIPP													1.000	0.186*
TPHP														1.000

棚ダスト	DIBP	DNBP	BBzP	DEHP	DINP	DEHA	BHT	TBP	TCIPP	TCEP	TEHP	TBOEP	TDCIPP	TPHP
DIBP	1.000	0.381**	0.215*	0.337**	0.209*	0.356**	0.267**	0.137	0.127	0.223*	0.008	0.243**	0.201*	0.303**
DNBP		1.000	0.217*	0.320**	0.139	0.256**	0.154	0.128	0.097	-0.046	0.057	-0.064	0.078	0.195*
BBzP			1.000	0.334**	0.165	0.292**	0.197*	-0.047	0.117	0.017	0.047	0.228*	0.230*	0.069
DEHP				1.000	0.301**	0.490**	0.328**	-0.014	0.085	0.297**	0.193*	0.258**	0.277**	0.264**
DINP					1.000	0.351**	0.281**	0.040	0.111	0.172	0.182*	0.150	0.174	0.354**
DEHA						1.000	0.458**	0.091	0.205*	0.262**	0.205*	0.233*	0.207*	0.403**
BHT							1.000	0.172	0.250**	0.153	0.195*	0.124	0.207*	0.314**
TBP								1.000	0.282**	0.426**	0.136	0.145	0.089	0.373**
TCIPP									1.000	0.148	0.289**	0.144	0.516**	0.350**
TCEP										1.000	0.154	0.163	0.190*	0.391**
TEHP											1.000	0.413**	0.268**	0.312**
TBOEP												1.000	0.385**	0.222*
TDCIPP													1.000	0.398**
TPHP														1.000

スペアマンの ρ 検定 *P<0.05, **P<0.01

表3-1-3 対象者の特徴

	全員		男性		女性		p-value ¹⁾
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
性別							
男性	255	48.4					
女性	272	51.6					
年齢グループ							
0-14	129	24.5	65	25.5	64	23.5	0.514
15-29	63	12.0	34	13.3	29	10.7	
30-44	144	27.3	61	23.9	83	30.5	
45-59	106	20.1	52	20.4	54	19.9	
60+	85	16.1	43	16.9	42	15.4	
喫煙状況							
喫煙者	51	9.7	40	15.7	11	4.0	<0.001
非喫煙者、家で受動喫煙あり	79	15.0	26	10.2	53	19.5	
非喫煙者、家で受動喫煙なし	397	75.3	189	74.1	208	76.5	
アレルギー有病	148	28.7	72	28.7	76	28.7	1.000
症状 (MM040EA)							
毎週の症状							
一般症状	87	16.5	44	17.3	43	15.8	0.725
粘膜への刺激症状	108	20.5	45	17.6	63	23.2	0.131
皮膚刺激症状	47	8.9	18	7.1	29	10.7	0.170
自宅と関係する症状 (SHS)							
SHS 一般症状	6	1.1	2	0.8	4	1.5	0.687
SHS 粘膜への刺激症状	30	5.7	14	5.5	16	5.9	0.854
SHS 皮膚刺激症状	7	1.3	4	1.6	3	1.1	0.717
SHS いずれか 1 つまたはそれ以上の症状	34	6.5	16	6.7	18	6.6	1.000

¹⁾ χ^2 検定

表3-1-4 SHSいずれか1つまたはそれ以上の症状の有無と対象者および住宅特徴

要因	カテゴリ	n=527	SHS (%)	p-value ¹⁾
個人特徴				
性	男性	255	6.6	1.000
	女性	272	6.3	
年齢グループ	0-14	129	10.1	0.203
	15-29	63	7.9	
	30-44	144	6.3	
	45-59	106	4.7	
	60+	85	2.4	
	喫煙	喫煙者	51	
	非喫煙者、受動喫煙あり	79	5.1	
	非喫煙者、受動喫煙なし	397	5.8	
アルコールの摂取	≥1回/週	185	5.9	0.848
	<1回/週	288	6.6	
家で過ごす時間	≥17h時間	183	5.5	0.579
	<17h17h時間	340	7.1	
ストレスレベル	高い		10.4	0.019
	中程度、低い		4.4	
アレルギー有病	あり		14.9	<0.001
	なし		3.3	
住宅特徴				
自宅構造	木造	431	6.3	0.816
	その他	91	6.6	
窓を開ける時間	30分以内	255	9.0	0.046
	1時間以上	327	4.3	
築年	3-5年	446	6.1	0.612
	6-8年	78	7.7	
1年以内の改築	あり	23	17.4	0.053
	なし	504	6	
絨毯のしきつめ	あり	20	20	0.330
	なし	507	5.9	
毛のあるペット	あり	178	6.7	1.000
	なし	344	5.4	
機械換気の使用	いつも/時々/たまに	200	7	0.856
	使用しない/機会換気がない	314	6.4	
		SHS あり/なし (mean±SD)		p-value ²⁾
ダンプネス指数		1.99±1.13/2.06±1.01		0.715
室温 (°C)		21.7±2.8/20.6±2.6		0.036
相対湿度(%)		54.1±9.2/50.9±9.6		0.055

1) χ^2 検定、および2) t検定でP値を求めた

表3-1-5 ダスト中フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類とSHSとの関連

	SHS 粘膜への刺激症状				SHS いずれか1つまたはそれ以上の症状			
	OR	(95%CI)		p	OR	(95%CI)		p
床ダスト (n=503)								
DIBP	1.004	0.691	1.459	0.983	0.924	0.646	1.320	0.663
DNBP	0.921	0.714	1.187	0.523	0.876	0.683	1.123	0.297
BBzP	1.134	0.828	1.552	0.434	1.128	0.841	1.514	0.420
DEHP	1.233	0.828	1.837	0.302	1.178	0.809	1.716	0.392
DINP	1.134	0.810	1.589	0.464	1.098	0.799	1.510	0.564
DEHA	0.973	0.696	1.361	0.873	1.018	0.750	1.382	0.908
BHT	0.677	0.446	1.028	0.067	0.700	0.474	1.036	0.074
TBP	1.166	0.853	1.595	0.336	1.176	0.882	1.568	0.269
TCiPP	0.918	0.669	1.260	0.597	0.984	0.738	1.313	0.915
TCEP	1.151	0.821	1.614	0.414	1.160	0.851	1.582	0.348
TEHP	1.196	0.815	1.755	0.361	1.257	0.878	1.801	0.212
TBEP	1.089	0.819	1.448	0.558	1.075	0.827	1.398	0.588
TDCPP	1.097	0.881	1.366	0.408	1.063	0.864	1.309	0.562
TPhP	0.824	0.550	1.235	0.349	0.913	0.631	1.320	0.627
棚ダスト (n=400)								
DIBP	0.864	0.613	1.217	0.402	0.860	0.623	1.185	0.356
DNBP	0.883	0.645	1.207	0.434	0.875	0.651	1.176	0.375
BBzP	0.885	0.649	1.206	0.438	0.871	0.648	1.169	0.358
DEHP	0.877	0.628	1.224	0.440	0.896	0.657	1.223	0.491
DINP	1.107	0.855	1.433	0.442	1.040	0.817	1.323	0.753
DEHA	0.795	0.572	1.106	0.173	0.822	0.608	1.110	0.201
BHT	0.909	0.603	1.370	0.649	0.959	0.659	1.393	0.824
TBP	1.057	0.680	1.644	0.804	1.232	0.837	1.812	0.291
TCiPP	1.097	0.788	1.527	0.583	1.156	0.848	1.574	0.359
TCEP	1.217	0.948	1.564	0.124	1.232	0.977	1.554	0.077
TEHP	1.162	0.761	1.774	0.488	1.225	0.830	1.806	0.306
TBEP	1.125	0.826	1.534	0.455	1.142	0.859	1.520	0.361
TDCPP	1.215	0.886	1.665	0.227	1.147	0.856	1.536	0.359
TPhP	1.005	0.742	1.362	0.973	1.011	0.761	1.343	0.941

ロジスティック回帰分析で OR (95%信頼区間)を計算
 それぞれの化合物は自然対数変換の後、個別にモデルに投入した。
 性・年齢(カテゴリカル)・喫煙状況(カテゴリカル)で調整

表3-1-6 ダスト中フタル酸エステル類とリン酸トリエステル類の混合曝露とSHSとの関連

	OR	95%CI	p-value	Sum of positive coefficients	Sum of negative coefficient
SHS 粘膜への刺激症状					
床ダスト					
WQS index					
positive model	2.92	1.29	6.59	0.010	
negative model	0.77	0.39	1.49	0.435	
qg-computation	1.42	0.65	3.13	0.383	2.45
棚ダスト					
WQS index					
positive model	2.72	1.22	6.07	0.015	
negative model	0.77	-0.60	2.15	0.418	
qg-computation	1.77	0.86	3.68	0.123	1.94
SHS いずれか 1 つまたはそれ以上の症状					
床ダスト					
WQS index					
positive model	2.69	1.31	5.54	0.007	
negative model	0.81	0.42	1.55	0.531	
qg-computation	1.42	0.65	3.13	0.383	2.13
棚ダスト					
WQS index					
positive model	3.06	1.50	6.28	0.002	
negative model	0.82	0.46	1.46	0.498	
qg-computation	1.94	1.06	3.56	0.033	1.92

Weighted Quintile Sum indexがIQR上がったときのOR(95%CI)、性別、年齢グループ、喫煙状況で調整

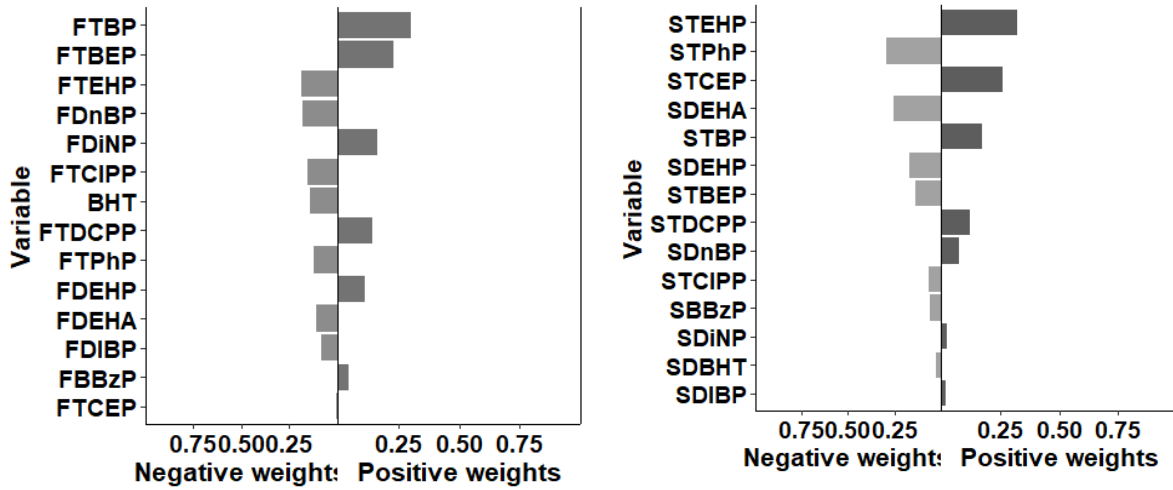


Figure 3-1-1. SHS粘膜への刺激症状と混合曝露との関連における各物質の寄与 (Weight)
 左：床ダスト、右：棚ダスト

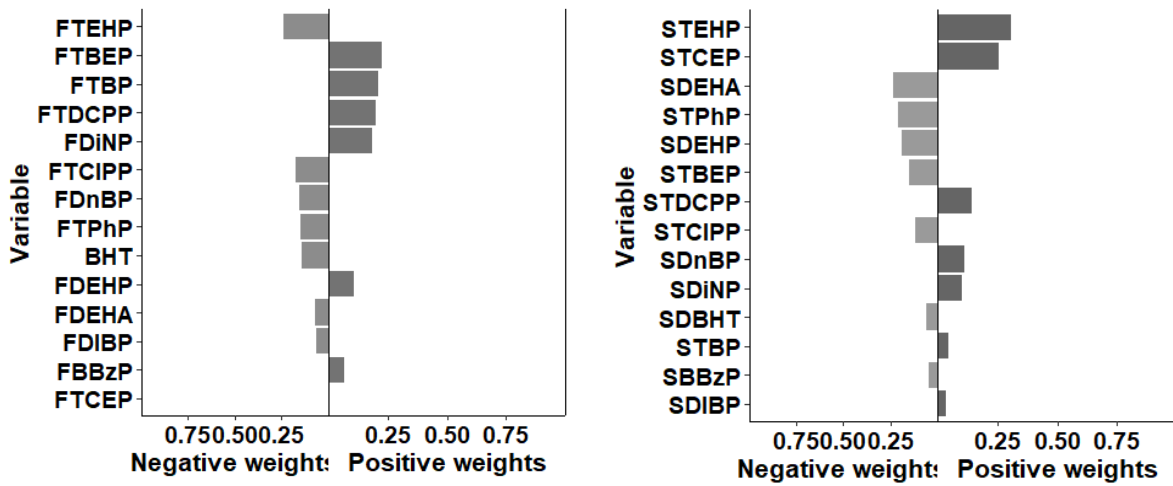


Figure 3-1-2. SHSいずれか1つまたはそれ以上の症状と混合曝露との関連における各物質の寄与 (Weight)
 左：床ダスト、右：棚ダスト

3-2 尿中フタル酸エステル類代謝物分析

A. 研究目的

フタル酸エステル類は可塑剤として、プラスチック製品、食品容器、ポリ塩化ビニル (PVC) 製品、さらに化粧品や薬品にも使用される合成化学物質である。1990年代後半より、フタル酸エステルの内分泌かく乱作用やアレルギーのアジュバント作用による児の健康への影響が懸念されている。生物学的半減期は比較的短い、継続的に曝露され続けていることが問題である。可塑剤工業会の報告によると、日本の全可塑剤のうち、78%をフタル酸エステルが占め、そのうち47%がDEHP(di-2ethylhexyl phthalate)、26%がDiNPである(可塑剤工業,2014)。しかし、2017年には、全可塑剤の82%をフタル酸エステルが占め、そのうち42%がDEHP、そして35%がDiNP(可塑剤工業,2017)であり、可塑剤としてのフタル酸エステル類の使用がDEHPからDiNPへとシフトしている。

研究分担者らは、これまでに高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析装置(以下 HPLC-ESI-MS/MS, Waters, USA)を用いたフタル酸エステル類の尿中代謝物10化合物濃度の一斉分析法を確立しており、「環境と子供の健康に関する北海道研究(以下、北海道スタディ)」の7歳児より回収した尿を用い、上述の尿中代謝物濃度の一斉分析を進めてきた。しかし、分析を進める中で、従来行ってきたDiNPの代謝物の定量法が、欧州のバイオモニタリング(HBM4EU)で標準化されている定量法と異なることが判明した。DiNPは、DiNP-1, DiNP-2, DiNP-3の異性体の混合物として製造されている(European Commission, 2003)。

HBM4EUでは、DiNP代謝物を混合物として評価する定量法を用いているが、北海道スタディでは、DiNPの一異性体の代謝物として、Mono methyloctyl phthalate、Mono (4-methyl-7-hydroxyoctyl) phthalate、Mono (4-methyl-7-carboxyheptyl) phthalateのみを定量してきた。

そこで、本研究では、7歳児の尿中フタル酸エステル類の曝露実態を把握する目的に加え、DiNP代謝物濃度の測定において、研究遂行上、DiNPの再定量を実施することが不可欠であるかどうかを検討することとした。その結果、再定量が不可欠であることが判明したため、DiNPの測定データについて、再定量を実施した結果についても併せて報告する。

B. 研究方法

対象

北海道スタディの7歳になる児のうち、2011-2013年度に実施した自宅のハウスダスト、児の尿の回収の訪問調査へ協力および同意が得られ、日程調整ができ訪問調査が実施できた96名。

分析対象化合物

本研究で対象としたフタル酸エステル類を表3-2-1に示す。

試薬

本業務で用いた試薬類について以下に示す。

Monobutyl phthalate : Cambridge isotope laboratories (CIL)社製

Mono iso butyl phthalate : CIL社製

Monobenzyl phthalate : 林純薬社製

Mono (2-ethylhexyl) phthalate : 林純薬社製

Mono
(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalate : CIL
社製

Mono
(2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalate :
CIL 社製

Mono
(4-methyl-7-carboxyheptyl)phthalate :
IDM 社製

Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate :
CIL 社製

Mono-iso-nonyl phthalate : CIL 社製

Mono-(4-methyl-7-hydroxyloctyl)
phthalate : IDM 社製

Monobutyl phthalate-d4 : 林純薬社製

Mono iso butyl phthalate-d4 : Toronto
Research Chemicals 社製

Monobenzyl phthalate-¹³C₄ : CIL 社製

Mono (2-ethylhexyl) phthalate-d4 : 林純
薬社製

Mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl)
phthalate-¹³C₄ : CIL 社製

Mono
(2-ethyl-5-carboxypentyl)phthalate-¹³
C₄ : CIL 社製

Mono
(4-methyl-7-carboxyheptyl)phthalate-d4
: IDM 社製

Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalate-¹³C₄
: CIL 社製

Mono-iso-nonyl phthalate-¹³C₄ : CIL 社
製

Mono-(4-methyl-7-hydroxyloctyl)
phthalate : IDM 社製

分析方法

検量線の作成

各標準原液をメタノールにより適宜希釈し、1 μ g/mL とした混合標準溶液を 1 % ぎ

酸含有メタノール水溶液で適宜希釈し、0.01~20ng/mL 調製し、各濃度の標準溶液には、混合サロゲート溶液 (MBzP-d4, MEHP-d4, MEOHP-13C4, MEHHP-13C4, MECPP-13C4, MiNP-13C4, OH-MiNP-d4, : 1000 ng/mL ; cx-MiNP-d4 : 500 ng/mL ; MnBP-d4, MiBP-d4 : 2000 ng/mL) の 10 倍希釈液を添加し、サロゲート物質のみを添加した 0ng/mL を含め、6 種類以上の検量線用標準溶液を作成した。

尿中フタル酸モノエステル類の前処理方法

尿試料 500 μ L をマイクロピペットで正確に量り取り、プラスチックチューブに移した後、混合サロゲート溶液 20 μ L を加える。これに 100mM 酢酸アンモニウム水溶液 (pH 6.5) 500 μ L、1/10-グルクロニダーゼ溶液 50 μ L を加えた後、軽く混合し、インキュベートする (37 $^{\circ}$ C、90 min)。

インキュベート後の試料液に 100mM 酢酸アンモニウム緩衝液 (pH 8.0) 1 mL を加え、0.05%硝酸含有 90%メタノール 1 mL、メタノール 1 mL、超純水 1 mL でコンディショニングしておいた Oasis MAX 96 well plate に全量負荷する。試料の入っていたチューブを超純水 0.5 mL で洗いこんだ後、メタノール 0.5 mL、超純水 0.5 mL、0.2%ぎ酸含有 40%メタノール 0.5 mL で洗浄し、0.2%ぎ酸含有 90%メタノール水溶液 1.0 mL でコレクションプレート内に溶出する。溶出液をマイクロピペットで 250 μ L 分取し、超純水 750 μ L と測定バイアル内で混合したものを測定用試料液とし、LC/MS/MS で測定する。

LCMS/MSによる測定方法

本分析に用いた LC および MC 機種、分析カラム、ガードカラム、リテンションギャップカラム、移動相などの条件を表 3-2-2、グラジエント条件を表 3-2-3、対象化合物のモニターイオンなどを表 3-2-4 に示す。

定量方法

検量線

検量線用標準溶液 40 μ L を LC/MS/MS に注入し、対象物質とサロゲート物質のピーク面積比および濃度比から検量線を作成する。

定量

試験液 40 μ L を LC/MS/MS に注入し、対象物質とサロゲート物質のピーク面積比および濃度比から検量線により測定濃度を求める。

濃度の算出

$$\square \text{ 試料中の濃度 (ng/mL) } = \frac{\square \square \square \square \square \square \square \square \square \square \text{ 測定濃度 (ng/mL) } \times \text{ 定容量 (1 mL) } \times 4 \text{ (希釈係数)}}{\square \square \square \square \square \square \square \square \square \square \text{ 試料量 (0.5 mL)}}$$

ラウンドロービン試験 (G-EQUAS)

尿試料を用いた他機関比較試験 The German External Quality Assessment Scheme (G-EQUAS) に参加し、分析結果の妥当性を検証した。

G-EQUAS より提供された 2 種類の尿試料 (RV-64A, RV-64B) について、それぞれ N=4 で本研究の分析法に従い、試験対象の 7 化合物 (MiBP, MnBP, MBzP, MEHP, MEHHP, MECPP) を分析した。

DiNP 再定量

公的資料および先行研究などからの情報

収集

DiNP に関する欧州のリスク評価報告書 (European Union Risk Assessment Report-DINP) および既に DiNP 代謝物の分析法について報告されている学術論文などから情報収集を行い、DiNP の再定量が必要不可欠であるか、さらに最低量が必要であった際には、どのような方法で再定量を行うか、再定量のプロトコルについて検討した。

(倫理面の配慮)

本研究の実施にあたっては、北海道大学医学部医の倫理委員会の承認を得て、対象者には文書による説明と同意を得て実施した。

C. 研究結果

7 歳児のフタル酸エステル類曝露実態 検出率と濃度分布

北海道スタディ 7 歳児のフタル酸エステル類尿中代謝物濃度を表 3-2-5 に示す。全ての児の尿から DnBP, DEHP の代謝物 (MnBP, MEOHP, MEHHP, MECPP) が検出された (検出率 100%)。中央値濃度は MECPP が最も高く、次いで MnBP、MEHHP、MEOHP、MiBP、MEHP、MBzP であった。

先行研究との比較

これまでに報告があった先行研究のうち、児の尿中フタル酸代謝物濃度の報告があった 6 編について書く代謝物濃度を比較したところ、本研究の MBzP 濃度は他の報告値より低かった (図 3-2-1)。

ラウンドロービン試験 (G-EQUAS)

本研究で実施したラウンドロービン試験 (G-EQUAS) の結果を表 3-2-6 に示す。

RV64-B(高濃度サンプル)のうち、MnBPは許容範囲より僅かに低く、MECPPは僅かに高かった。その他の化合物については低濃度サンプル、高濃度サンプルともに許容範囲内として本分析法の妥当性が検証された。

DiNP 再定量

再定量の必要性の検討

「European Union Risk Assessment Report-DINP」より、DiNPの異性体についての情報収集を行った結果、DiNPはC₂₆H₄₂O₄の化学式で9個の炭素の分岐鎖を持つ合成化学物質である。DiNPは主に、3つの異性体、DiNP-1 (CAS no.: 68515-48-0)、DiNP-2 (CAS no.: 28553-12-0)、DiNP-3 (CAS no.: 28553-12-0) からなり、また基質として、DiNP-1はpolygas基質、DiNP-2はn-buten、DiNP-3はn- または iso-buten基質で合成されている。主にBASF, Huls, Exxon、他が製造していることが知られているが、製造業者によりその製造過程および異性体含有率が異なる(表3-2-7、3-2-8)。DiNP-3は1995年以降世界的にも製造されておらず、現在製造されているのはDiNP-1とDiNP-2の混合物である(European Commission, 2003)。しかし、家具や内装材など、1995年以降に製造され現在も使用している日用品にはDiNP-3も含まれていることが考えらる。

ヒトはある一種の異性体のみのDiNPを曝露しているのではなく、数種の異性体の混合物としてDiNPを曝露し、水酸化、カルボキシ化体へと代謝され尿中へと排泄される(図3-2-2)。したがって、本研究においても数種のDiNP異性体を含めた曝露評価が必要であることが示唆された。

再定量法および再定量の制度管理の検討
フタル酸エステル類の分析を世界でも先駆的に実施しているドイツの研究機関より報告されている学術論文(Koch et al., 2007)より情報収集を行った。その結果、研究用として一般に用いられているDiNP代謝物の標準品は、我々がこれまでに使用してきた一異性体であること、DiNP混合物として他異性体も含めた定量を行うためには、内標準物質(IS: internal standard)が示すピークだけではなく、その隣接ピークも併せて定量する必要があることが明らかとなった(図3-2-3)。通常は、ISを指標として目的化合物のピークを定量するが、現時点で他異性体のISは市販されておらず、本分析法においても1種類の異性体についてのみ合成した標準品を使用している。したがって、既存のISを指標として隣接ピークも含めピークをアサインする必要があるが、具体的にどこからどこまでのピークをアサインすべきか明確ではない。このため、本研究では各DiNP代謝物の定量をある程度標準化するため、各DiNP代謝物について確認イオンを1つずつ増やし(定量イオン1種、確認イオン2種: 表3-2-4、図3-2-4参照)、俯瞰的に観察した定量イオンと2種類の確認イオンの形状からピークをアサインすることとした。さらに、各尿サンプルの定量イオンと確認イオンのエリア比の変動係数(RSD)が0.2以下であること、また、尿サンプルの定量イオンと確認イオンの比の検量線サンプルのイオンのエリア比からの乖離が±30%以内であることを確認することとした。

再定量の結果

再定量を実施する前と再定量後の

DiNP 代謝物のクロマトグラフの例を図 3-2-5 に示す。内標準物質のピークが指す範囲のみアサインした再定量前と比較し、内標準物質のピークを含み、さらに 2 種類の確認イオンから判断した隣接するピークも含んでアサインした定量後の検出率および中央値濃度は、MiNP で検出率 18.1%から 94.6%、OH-MiNP で 33.6%から 93.1%、cx-MiNP は 75.8%から 96.9%、中央値濃度は MiNP で 0.1ng/mL から 0.6 ng/mL、OH-MiNP で 0.1 ng/mL から 3.0 ng/mL、cx-MiNP は 1.6 ng/mL から 2.0 ng/mL いずれも大きく増加した(表 3-2-9)。

再定量を実施した検体について、定量イオン(Q1)と確認イオン(Q2)のエリア比(Q1/Q2)の分析バッチごとの RSD、および検量線サンプルうち定量可能濃度の Q1/Q2 からの尿試料の Q1/Q2 の乖離%を求めた。分析バッチごとの RSD と乖離%を表 3-2-10 に示す。

測定バッチの各化合物 RSD の範囲は 0.03-0.24 であり、殆どの化合物において 0.2 以内であった。RSD が 0.2 を大幅に超えた化合物や乖離率が 30%以上となったサンプルに関しては、測定データに戻り、クロマトグラフを確認し、適宜修正した。

D. 考察

本研究では、北海道スタディ 7 歳児の尿中フタル酸エステル類の曝露実態を明らかにした。児の BBzP の尿中代謝物 MBzP 濃度は諸外国の先行研究の報告値よりも低かった。我々は過去にハウスダスト中のフタル酸エステル類濃度を測定した結果、ハウスダスト中の BBzP 濃度はスウェーデン、デンマーク、アメリカなど欧米の濃度よりも低いことを報告した

(Ait Bamai et al., 2013)。児の尿中 BBzP 代謝物濃度も低いことから、日本の BBzP の環境中濃度は欧米より低い可能性が示唆される。

今回参加したラウンドロービン試験 G-EQUAS の結果、高濃度サンプルの MnBP および MECPP が許容濃度範囲を僅かに超えた(ボーダーライン上)。今後、この 2 化合物に関しては、定量結果を見直し、再度濃度を算出し範囲内に収まるか確認する必要がある。さらに、ラウンドロービンで配布されたサンプルの残余尿を用い、各バッチの前処理および分析を通して、各化合物の分析結果が範囲内に収まるよう毎回確認する。

DiNP 代謝物の再定量の必要性について検討した結果、複数の異性体を含んだ定量法を採用することとした。その理由としては、①DiNP は複数の異性体の混合物であり、それぞれの異性体ごとにモノ体、カルボキシ体、オキソ体、水酸化体へと代謝されることから、複数の異性体を含んだ定量法を採用する方が DiNP の曝露評価として適しているであろうこと、さらに、②フタル酸エステル類尿中代謝物の曝露評価を先駆的に実施しているヨーロッパのバイオモニタリング HBM4EU の定量法と同じ定量法を採用することで多くの分析結果との比較が可能となることとがあげられる。

DiNP 代謝物の再定量の結果、いずれの代謝物も検出率、中央値濃度ともに増加した。これまでは cx-MiNP 以外の MiNP および OH-MiNP は検出率が 50%に満たず健康影響との関連を検討することができなかったが、再定量後はいずれも検出率が 90%以上であり、統計解析に用い様々な健康アウトカムとの関連について検討す

ることが可能となった。

DiNP 代謝物の複数の異性体を含む定量の際、問題となるのは定量するピークの決定である。これまで我々が実施してきた定量法では、1 つの異性体のモノ体 (Mono-iso-nonyl phthalate)、水酸化体 (Mono-(4-methyl-7-hydroxyoctyl) phthalate)、カルボキシ体 (Mono (4-methyl-7-carboxyheptyl)phthalate) をそれぞれのラベル体を指標とし定量していた。しかし、これ以外の異性体の標準試薬は現在のところ市販されていない。それぞれの標準試薬は化学合成には多くのコストがかかり非現実である。異性体は立体的な構造は異なるが、分子量は同じである。そのため、確認イオンを増やし、定量イオンと 2 つの確認イオンで共通に認められる複数のピークを定量することとした。定量する time window を代謝物ごとに定め、また、定量イオン/確認イオンの面積比を求め、それぞれサンプルごとおよび分析バッチごとの RSD を 0.2 以内と定め、大きなズレが認められた際には分析データを確認し、必要であれば修正したものを最終結果とすることで精度管理を行なった。最終的に、今回実施した再定量がサンプル間、バッチ間で統一していることが確認できた。現在のところ、世界的にも DiNP 代謝物はラウンドロービン試験に含まれていないため、我々の分析結果の妥当性を検証することはできないが、可能であれば、DiNP 代謝物の曝露評価を実施している他機関と協力し、同一尿サンプルを用いた DiNP 代謝物の分析結果を比較することである程度の分析精度が検証可能であると考えられる。将来的に DiNP 代謝物がラウンドロービン試験に加わった際には、試験に参加し本研究の分析法の妥当性を検証

する必要がある。

E. 結論

本研究では、北海道スタディ 7 歳児の尿中フタル酸エステル類の曝露実態を検討し、特に児の BBzP の尿中代謝物 MBzP 濃度は諸外国の先行研究の報告値よりも低いことを明らかにした。また、ラウンドロービン試験 G-EQUAS に参加し、対象 7 化合物について分析法の妥当性が確認できた。DiNP 代謝物の再定量の必要性について検討した結果、再定量が必要であると判断した。再定量後、3 代謝物すべてについて検出率および中央値濃度が増加し、健康影響との関連について統計解析に用いることが可能となった。再定量の精度管理を実施し、サンプル間、バッチ間で大きなズレないことが確認できた。今後は、他機関と協力した DiNP 代謝物分析精度の検証や、将来的に DiNP 代謝物がラウンドロービン試験に加わった際には、試験に参加し本研究の分析法の妥当性を検証する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

[Editorial book]

1. Kishi R., Norback D., Araki A.,
Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer, Singapore, Nov. 2019

[Book chapters]

1. Yu Ait Bamai. Chapter 9: Semi-Volatile Organic Compounds (SVOCs): Phthalates and Phosphorous Frame Retardants and Health Risks. Indoor Environmental Quality

and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer Singapore, 2019; p159-178

2. Atsuko Araki, Rahel Mesfin Ketema, Yu Ait Bamai, Reiko Kishi, Chapter 7: Aldehydes, volatile organic compounds (VOCs), and health., Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer Singapore, 2019; p129-158

[Original papers]

1. Araki A., Ait Bamai Y., Bastiaensen M., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Miyashita C., Itoh S., Goudarzi H., Konno S., Covaci A., Combined exposure to phthalate esters and phosphate flame retardants and plasticizers and their associations with wheeze and allergy symptoms among school children., *Environmental Res*, 183:109212, 2020
2. Ait Bamai Y, Bastiaensen M, Araki A, Goudarzi H, Konno S, Ito S, Miyashita C, Yao Y, Covaci A, Kishi R, Multiple exposures to organophosphate flame retardants alter urinary oxidative stress biomarkers among children: The Hokkaido Study, *Environ Int*, 131:105003, 2019
3. Bastiaensen M., Ait Bamai Y., Araki A., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Kishi R., covaci A. Biomonitoring of organophosphate flame retardants and plasticizers in children: associations with house dust and housing characteristics in Japan. *Environ Res*, 172:543-551, 2019

2. 学会発表

1. Atsuko Araki, Yu Ait Bamai, Reiko Kishi. Exposure to organophosphate esters in Japan: associations among their concentrations in house dust, urinary metabolite levels, and allergies: ISESISIAQ-2019 (Kaunas, Lithuania, 18-22 August 2019)
2. Ketema Rahel Mesfin, Yu Ait Bamai, Atsuko Araki, Satoshi Saito, Reiko Kishi; Urinary phthalate metabolites concentration and temporal trends in 7 years old children, 2012-2017: Hokkaido Study: ISEEISES-AC 2019 (South Korea, Deagu, 16-19 October, 2019)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

引用文献

1. Ait Bamai Y, Araki A, Kawai T, Tsuboi T, Saito I, Yoshioka E, et al. 2013. Associations of phthalate concentrations in floor dust and multi-surface dust with the interior materials in Japanese dwellings. *Sci Total Environ* 468-469C:147-157.
2. European Commission E. 2003. European union risk assessment report. di-“isononyl” phthalate (dinp) Institute for Health and Consumer Protection. European

- Chemicals Bureau.
3. Koch HM, Muller J, Angerer J. 2007. Determination of secondary, oxidised di-iso-nonylphthalate (dinp) metabolites in human urine representative for the exposure to commercial dinp plasticizers. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences* 847:114-125.
 4. 塩ビ工業・環境協会. 2014. 可塑剤の生産量に占めるフタル酸系の割合. Available:
http://www.vec.gr.jp/anzen/anzen2_2.html [accessed 19.Aug 2014]
 5. 塩ビ工業・環境協会. 2017. 可塑剤出荷量推移（暦年）. Available:
http://www.vec.gr.jp/lib/lib2_6.html#cc [accessed 19. Aug 2014].

表3-2-1 分析対象化合物

親化合物		代謝物	
DiBP	Di iso butyl phthalate	MiBP	Mono iso butyl phthalate
DnBP	Dibutyl phthalate	MnBP	Monobutyl phthalate
BBzP	Butylbenzyl phthalate	MBzP	Monobenzyl phthalate
DEHP	Di (2-ethylhexyl) phthalate	MEHP	Mono (2-ethylhexyl) phthalate
		MEHHP	Mono (2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate
		MEOHP	Mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate
		MECPP	Mono (2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate
DiNP	Di-iso-nonyl phthalate	MiNP	Mono-iso-nonyl phthalate
		OH-MiNP	Mono (4-methyl-7-hydroxyoctyl) phthalate
		cx-MiNP	Mono (4-methyl-7-carboxyheptyl) phthalate

表3-2-2 分析条件

測定機種	LC: ACQUITY UPLC H-Class Quarternary Solvent Manager (QSM)
	MS: Xevo TQ-S micro
カラム	分析カラム CSH Phenyl Hexyl (2.1×50 mm,1.7 mm)
	ガードカラム CSH Phenyl Hexyl (2.1×5 mm,1.7 mm)
	RTGカラム Atlantis T3 (2.1×50 mm, 3mm)
移動相	A: 5mM 酢酸アンモニウム含有水溶液
	B: 5mM 酢酸アンモニウム含有 90%メタノール水溶液
カラム温度	40℃
流速	0.25 mL/min
試料注入量	40uL
測定モード	ESI-negative

表3-2-3 グラジエント条件

Time (mins)	Flow (mL/min)	%A	%B
Initial	0.25	90	10
0.5	0.25	90	10
1	0.25	70	30
10	0.25	65	35
11	0.25	55	45
15	0.25	52.5	47.5
15.1	0.25	35	65
23	0.25	25	75
23.1	0.25	90	10
30	0.25	90	10

A: 5 mM NH₄HCO₃ in waterB: 5 mM NH₄HCO₃ in 95% methanol

表3-2-4 モニターイオン

	Quantification Ion	Confirmation Ion 1	Confirmation Ion 2	Quantification Ion		Confirmation Ion	
	Precursor/Product	Precursor/Product	Precursor/Product	Cone (V)	Collision (eV)	Cone (V)	Collision (eV)
<i>Native Compounds</i>							
MiBP	220.82 > 76.93	220.82 > 133.98		15	19	15	12
MnBP	220.82 > 76.93	220.82 > 76.93		10	17	10	14
MBzP	254.79 > 76.86	254.79 > 104.42		10	21	10	15
MEHP	277.05 > 133.91	277.05 > 126.95		9	14	9	18
MEOHP	290.98 > 143.03	290.98 > 120.89		18	12	18	16
MEHHP	292.93 > 145.03	292.93 > 120.88		10	13	10	18
MECPP	306.98 > 158.98	306.98 > 112.87		9	11	9	29
MiNP	291.15 > 141.07	291.15 > 76.99		18	17	18	25
OH-MiNP	307.27 > 120.95	307.27 > 159.10	307.27 > 76.99	18	18	18	16
cx-MiNP	321.00 > 173.04	321.00 > 120.95	321.00 > 76.93	15	16	15	25
<i>Labeled internal standards</i>							
MiBP-d ₄	224.82 > 80.96	224.82 > 138.00		15	19	15	12
MnBP- ¹³ C ₄	224.76 > 71.00	224.76 > 78.95		10	17	10	14
MBzP- ¹³ C ₄	258.84 > 106.95	258.41 > 76.41		10	21	10	15
MEHP- ¹³ C ₄	281.09 > 136.91	281.09 > 127.20		9	14	9	15
MEOHP- ¹³ C ₄	294.84 > 143.02	294.84 > 123.88		18	12	18	16
MEHHP- ¹³ C ₄	296.73 > 123.88	296.73 > 145.04		10	13	10	18
MECPP- ¹³ C ₄	310.97 > 159.04	310.97 > 113.01		9	11	9	29
MiNP- ¹³ C ₄	294.70 > 141.13	294.70 > 78.95		18	17	18	25
OH-MiNP-d ₄	311.21 > 124.98	311.21 > 159.09		18	18	18	16
cx-MiNP-d ₄	325.06 > 173.09	325.06 > 124.98		15	16	15	25

表3-2-5 7歳児のフタル酸エステル類尿中代謝物濃度 (ng/mL)

	LOQ	DF (%)	25th%	Median	75th%	Max
MiBP	0.95	91.4	6.8	11.8	24.2	233
MnBP	0.78	100	26.8	39.8	63.9	1456
MBzP	0.1	56.4	<LOQ	1.6	4.3	410
MEHP	1.5	96.5	2.4	4.2	7	25.9
MEOHP	0.05	100	14	22.8	32.7	126
MEHHP	0.15	100	19.6	31.2	44.1	177
MECPP	0.12	100	25.5	41.5	64.3	192
MiNP	0.09	94.6	0.38	0.6	1.0	7.73
OH-MiNP	0.05	93.1	1.58	2.97	5.98	64.1
cx-MiNP	0.11	96.9	1.18	1.99	3.58	25

LOQ: limit of quantification

表3-2-6 G-EQUAS試験の結果

			MiBP	MnBP	MBzP	MEHP	MEOHP	MEHHP	MECPP
RV63 9A	Ref. value	Ref. conc	13.8	7.3	1.5	1.25	2.9	3.75	4.61
(Low conc. ng/mL)		Tolerance range	10.5 - 17.1	5.2 - 9.4	0.9 - 2.1	0.83 - 1.67	2.24 - 3.56	2.91 - 4.59	3.05 - 6.17
		Measured value	13.5	6.11	1.36	1.07	2.62	3.4	4.12
RV63 9B	Ref. value	Ref. conc	46.9	20.5	7.8	6.45	26.43	34.93	34.77
(High conc. ng/mL)		Tolerance range	46.3 - 47.4	19.4 - 21.1	6.1 - 6.6	6.31 - 6.55	25.61 - 26.77	33.97 - 35.34	34.04 - 35.27
		Measured value	49.3	27.8	8.6	8.11	25.5	32.96	27.74
RV64 9A	Ref. value	Ref. conc	8.6	14.1	1.3	3.42	11.88	17.51	16.04
(Low conc. ng/mL)		Tolerance range	6.2 - 11.0	9.3 - 18.9	0.7 - 1.9	2.31 - 4.53	9.27 - 14.49	12.56 - 22.46	10.76 - 21.32
		Measured value	8.6	9.4	1.0	2.8	13	18.9	20.8
RV64 9B	Ref. value	Ref. conc	75.9	42.2	3.6	11.8	29.4	39.81	37.55
(High conc. ng/mL)		Tolerance range	60.3 - 91.5	29.3 - 55.1	2.7 - 4.5	8.68 - 14.92	23.49 - 35.31	30.03 - 49.59	26.51 - 48.59
		Measured value	81.8	28.3	3.4	9.2	32.3	43.4	48.7

G-EQUAS: The German External Quality Assessment Scheme

表3-2-7 DiNP の異なる炭素構造 (イソノニルアルコール異性体 : DiNP-1, DiNP-2) と

その含有率 (%)

	INA type 2			INA type 1
	Hellwig and Jackh [27]	Otter [28]	ECPI [29]	ECPI [29]
3-Ethyl-4-methylhexanol-1	1	n.s.	5-10 ^a	5-10 ^a
4,5-Dimethylheptanol-1	23	n.s.	40-45 ^b	45-55 ^b
2,5-Dimethylheptanol-1	n.s.	12		
2-Methyloctanol-1	n.s.	6	35-40 ^c	5-20 ^c
4-Methyloctanol-1	29	<20		
6-Methyloctanol-1	15	<20		
3-Ethylheptanol-1	3	8	n.s.	n.s.
<i>n</i> -Nonanol-1	n.s.	<10	0-10	0-1
Isodecanol	0	0	0	15-25

n.s., Not specified.

^a Sum of methyl ethyl hexanols.

^b Sum of dimethyl heptanols.

^c Sum of methyl octanols.

Koch et al., 2007 より抜粋

表3-2-8 DiNP異性体の種類と製造業者

Producer	DINP 1	DINP 2	DINP 3
	Polygas based	<i>n</i> -Butene based	<i>n</i> - and iso- Butene based
	68515-48-0	28553-12-0	28553-12-0
BASF	No production	Palatinal N	Palatinal DN (Palatinal DINP) ¹⁾ Production stopped in 1995
Hüls	No production	Vestinol 9	Vestinol N Production stopped in 1986
Exxon	Jayflex DINP ²⁾	Jayflex DINP-S ³⁾ Production stopped in 1992	No production
ICI	Emkarate 9120 ⁴⁾ Production stopped in 1995	No production	No production
Neste	No production	Production stopped in 1991 No information on commercial name	No production
Alusuisse/ Lonza	Production but no information on commercial name	No production	No production
CEPSA / PDL	Minor production stopped in 1992 No information on commercial name	No production	No production

- ¹⁾ Tentative identification deduced from information on viscosity (BASF, 1982a)
²⁾ Exxon chemical (1995)
³⁾ Exxon chemical Europe (1996a)
⁴⁾ ICI (1994)

European Union Risk Assessment Report-DINPより抜粋

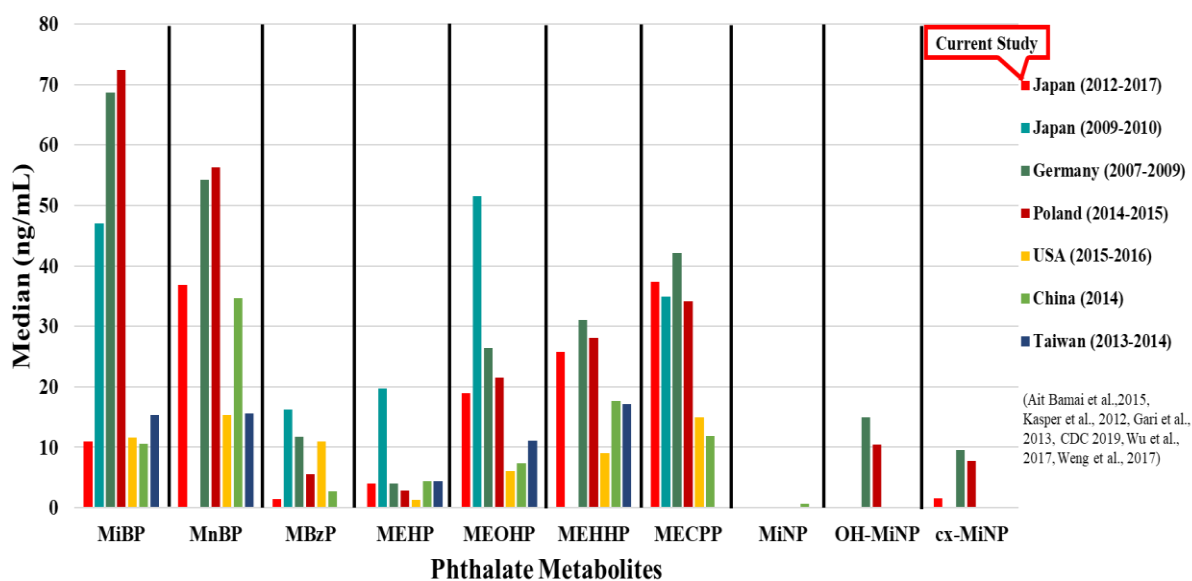


図3-2-1 児の尿中フタル酸エステル代謝物濃度の比較

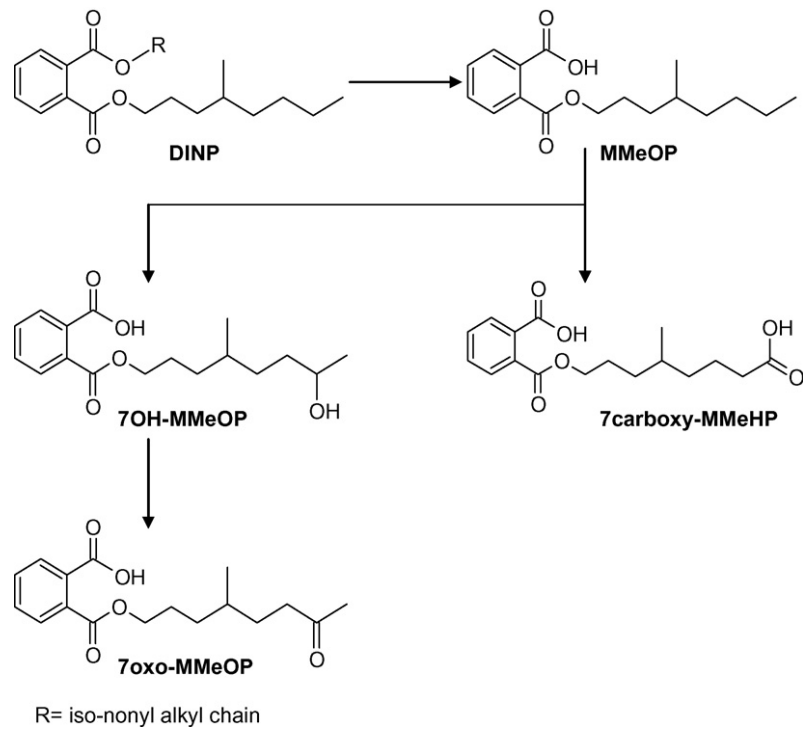


図3-2-2 DiNP 代謝経路 (Koch et al., 2007より抜粋)

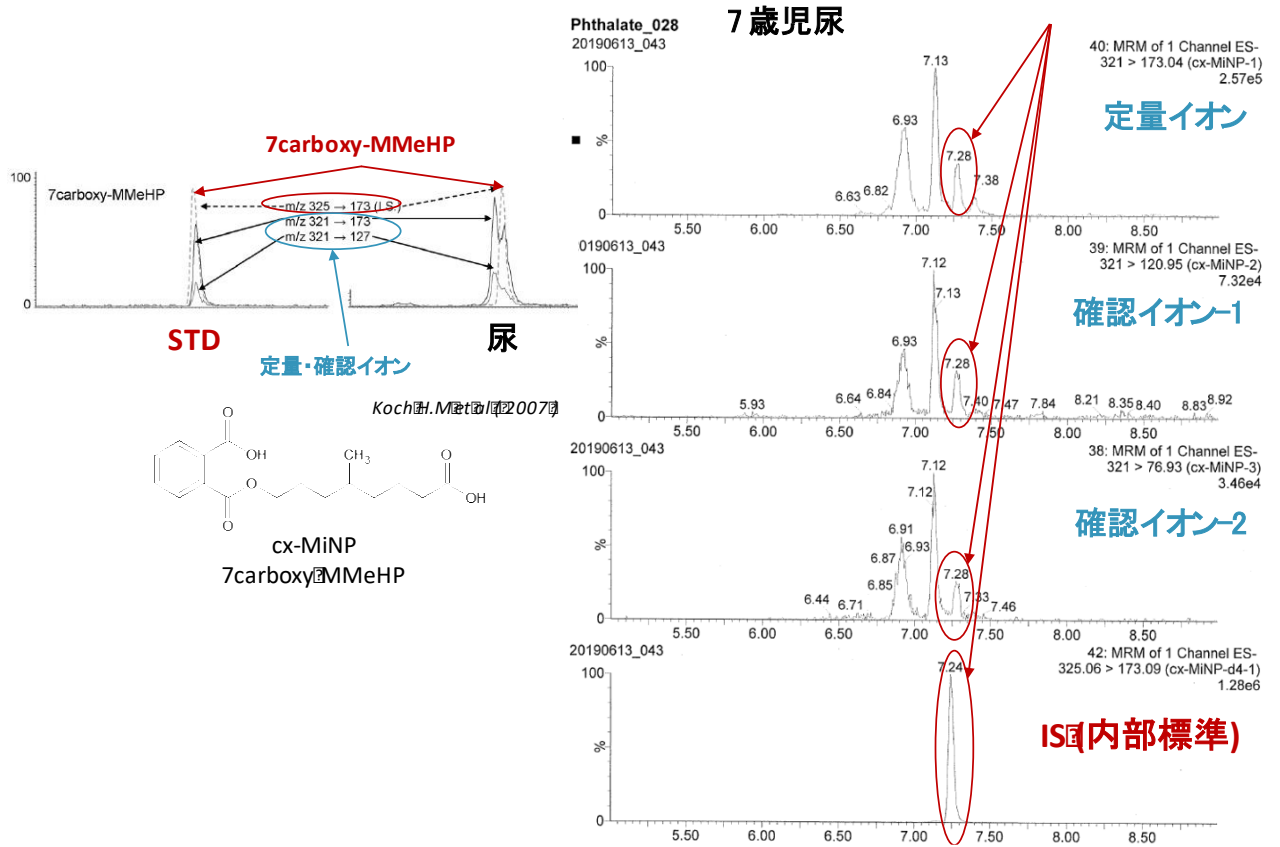


図3-2-3 異性体を含めた定量法の検討 cx-MiNPの例

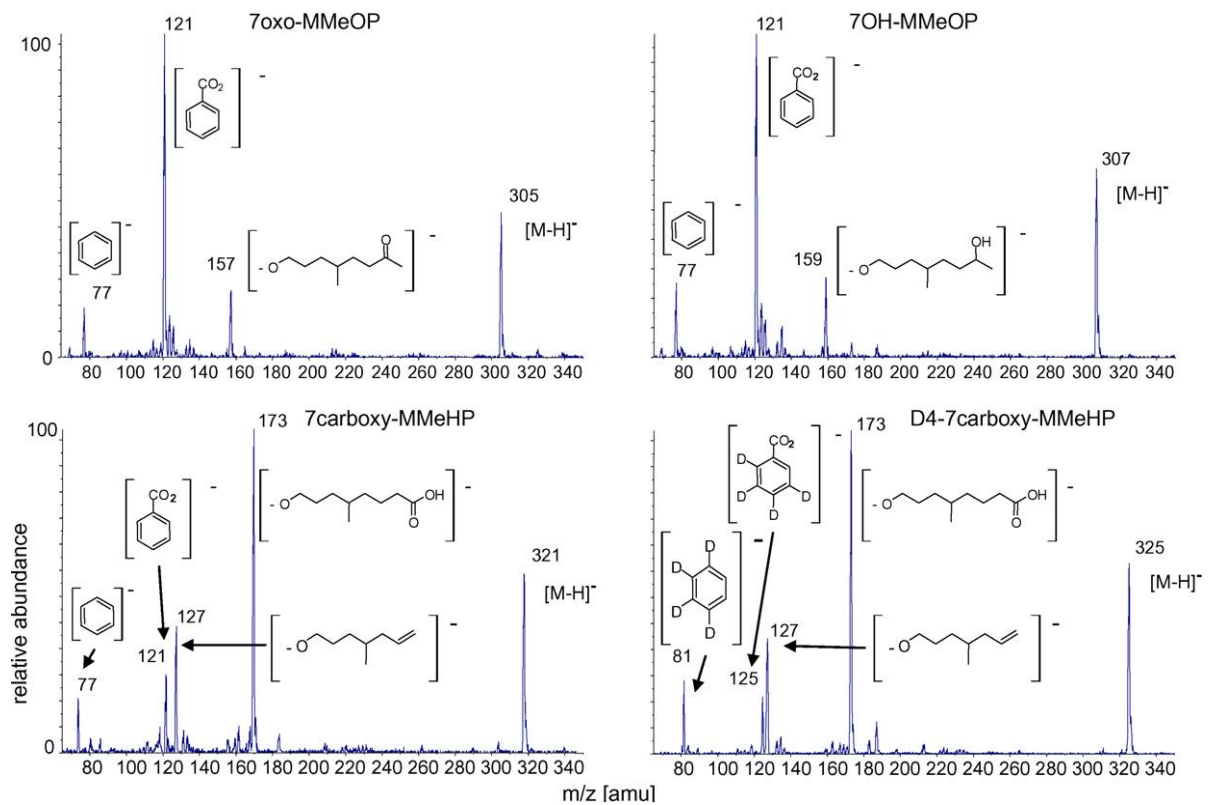


図3-2-4 DiNP代謝物（7oxo-, 7OH-, 7cx-MMeOPと7cx-MMeOP-d4）の定量イオン

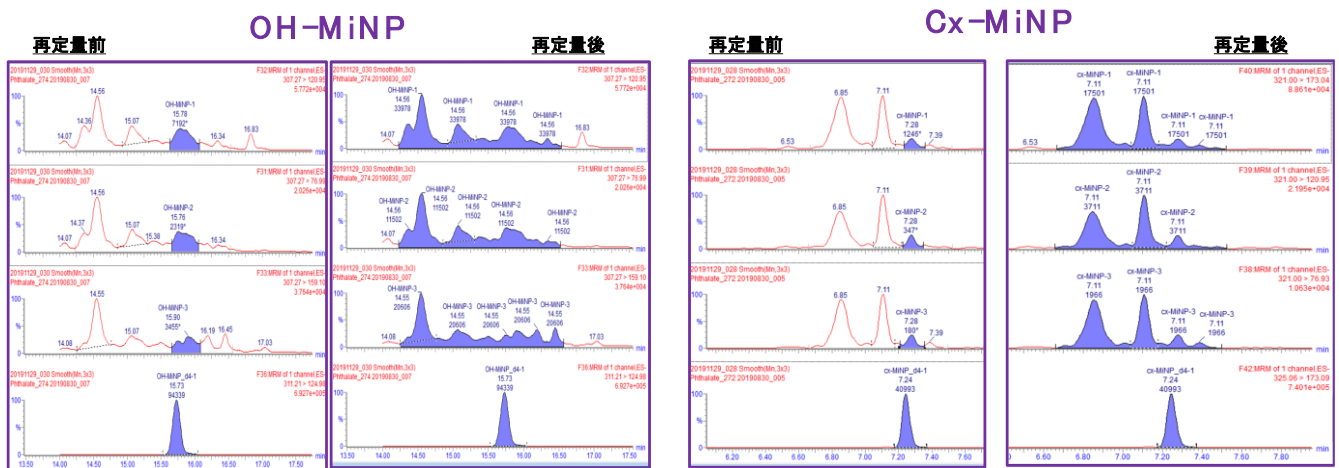


図3-2-5 再定量前後のOH-MiNPおよびcx-MiNPのクロマトグラフィーの例

定量イオン(上)、確認イオン-1,2 (2,3番目)、内標準物質(IS: 下)

表3-2-9 再定量前と再定量後の比較

	LOQ	DF (%)	25th%	Median	75th%	Max
<i>再定量前</i>						
MiNP	0.09	18.1	<LOQ	0.1	1.6	8.7
OH-MiNP	0.05	33.6	<LOQ	0.1	4.1	9.9
cx-MiNP	0.11	75.8	1.6	1.6	4.1	24.7
<i>再定量後</i>						
MiNP	0.09	94.6	0.38	0.60	1.00	7.73
OH-MiNP	0.05	93.1	1.58	2.97	5.98	64.1
cx-MiNP	0.11	96.9	1.18	1.99	3.58	25.0

LOQ: limit of quantification

表3-2-10 分析バッチごとのretention time window、定量イオンと確認イオンの面積比の

RSD

	MiNP					OH-MiNP					cx-MiNP				
	IS		Target		Q1/Q2	IS		Target		Q1/Q2	IS		Target		Q1/Q2
	RT	Start	End	Range (min)	RSD	RT	Start	End	Range (min)	RSD	RT	Start	End	Range (min)	RSD
PM001-044	21.5	21.4	22.2	0.8	0.07	15.78	14	16.6	2.6	0.04	7.02	6.2	7.3	1.1	0.21
PM045-088	21.62	21.6	22.2	0.6	0.12	15.31	14.3	16.2	1.9	0.04	6.99	6.4	7.2	0.8	0.16
PM089-119	21.36	21.3	21.8	0.5	0.11	15.84	14	16.5	2.5	0.03	7.07	6.5	7.2	0.7	0.24

Q1: 定量イオン面積 ; Q2: 確認イオン面積

令和元年度厚生労働科学研究費補助金
(健康安全・危機管理対策総合研究事業)
分担研究報告書

4. 建材からハウスダストへの SVOC 移行・吸脱着

分担研究者 篠原 直秀 国立研究開発法人産業技術総合研究所 主任研究員

研究要旨

近年、OECD での議題として大きく取り上げられるなど、フタル酸エステル類へのハウスダスト等を介した経口暴露や接触による経皮暴露について、国際的にも関心が高まっている。しかしながら、フタル酸エステル類が建材や生活用品から室内空気やハウスダストへどの程度移行するのか、そしてハウスダストから気中への放散がどの程度かなどについては分かっていないことが多い。そのため、本研究では、PVC シートからのフタル酸ジエチルヘキシル (DEHP) の気中への放散とハウスダストへの移行、吸着したハウスダストから気中への放散を測定した。

ダストへの移行量は、気中への放散量より数倍から数千倍高かった。また、ダストの種類によって DEHP の移行量は大きく異なる可能性が示唆された。ダストからの累積放散量 (累積脱着量) は、経時的に増加したが、ダストに吸着している量と比べるとはるかに少なく、ダストへ吸着した DEHP は 1~2 週間程度ではほとんどが吸着したままであることが確認された。これらの結果から、DEHP が吸着したハウスダストは、吸入曝露へ大きく寄与せず、経口曝露への寄与が大きいことが示唆された。

A. 研究目的

フタル酸エステル類の建材等からハウスダストへの移行や空気中から浮遊粒子・壁面等への吸脱着については分かっていないことが多く、暴露推定モデルの構築において不確実性が大きい。そのため、実験室のコントロールされた条件下における放散や吸脱着に関わるパラメータの取得と室内における挙動モデルの構築が求められている。実験室におけるフタル酸エステル類の建材等からの放散量測定法は、世界中で開発が試みられているが、既存の方法は、実際の室内環境中の濃度と合わないことや平衡に達するまでに数か月の時間を要するなど、問題点が多い。本研究では、実験室におけるパッシブフラックスサンプラー試験により、

建材中のフタル酸エステル類の暴露媒体 (室内空気・ハウスダスト) への移行メカニズム・吸脱着メカニズムを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

B.1 PFS の概要と分析方法

表面を電解研磨したステンレス製パッシブフラックスサンプラー (PFS; 図 4-1) に、エムポアディスク C18 オクタデシル disk (3M, USA) もしくは ENVI-18 DSK SPE Disk (シグマアルドリッチ, USA) を吸着剤として用いた。

吸着剤中もしくはダスト中の DEHP は、DEHP-d4 の入った 3 mL のジクロロメタンで抽出し、GC-MS (Agilent 5973-6890,

Agilent technology Inc., USA)で分析した。

検量線は、9 種混合フタル酸標準液を DEHP-d4 の入ったジクロロメタンで希釈し、0.05~10 µg/mL の濃度範囲で作成した。濃度が範囲外となった場合には 10~20 倍に希釈して分析した。

B.2 気中への放散とハウスダストへの移行

PVC シートから気中への放散とハウスダストへの移行については、JIS 試験用粉体 1 (15 種) の標準ハウスダストを用いて試験を行った。PVC シート上の気相拡散距離 (PFS の厚さ) は、0.9, 1.85, 2.75, 3.8, 5.75 mm とし、ハウスダスト設置の 1,3,7,14 日後にダストを回収した。180 µm の篩を通して 0.3, 1.0, 3.0, 12 mg/cm² でハウスダストを塩ビシート上に均一に撒き、試験を行った。

異なる粒子への移行量の違いを評価するために、ポリエチレン粒子 (CPMS; 比重 0.96; 径 1-10, 45-53, 90-106 µm) とソーダライムガラス粒子 (SLGMS; 比重 2.5; 径 1-38, 45-53, 90-106 µm) とコットンリント (日本産、米国産、ブラジル産、インド産) を用いた試験も実施した。拡散距離は 5.75 mm とし、ダスト設置の 1,3,7,14 日後にダストを回収した。ダストの設置量は、0.3, 1.0, 3.0, 12 mg/cm² とし、それぞれ、 $N=3$ で試験を行った (コットンリントは 0.3, mg/cm² のみ)。

B.3 吸着したハウスダストから気中への放散

PVC シートから JIS 試験用粉体 1 (15 種) の標準ハウスダストへ DEHP を移行

させた後、PVC シートを取り除き、ハウスダストから気中への放散 (ハウスダストからの脱着) を測定した。PVC シート上の気相拡散距離 (PFS の厚さ) は 5.75 mm (コットンリントについてのみ、静電気で付着することから拡散距離を倍程度に設定) とし、PVC シートを取り除いてから 1,3,7,14, 28 日後にダスト及び吸着 disk を回収した。それぞれ、 $N=2$ で試験を行った。

C. 研究結果および考察

C.1 気中への放散とハウスダストへの移行

PVC シートからハウスダストへの DEHP の移行量は、経時的に増加していたが、徐々に吸着が飽和に近づいて増加量は減少していた。また、PVC シート表面のダスト量が少ないほど、重量当たりのダストへの DEHP の移行量が大きかった。ダスト上の空気層の厚さによる違いはみられなかった。PVC シートの面積当たりの移行量は、粒子量が多いほど大きかったが、14 日後で 20~40 µg/cm² と、倍程度の違いしか見られなかった。

気中への放散量は、PVC シート上のダスト量が 3, 12 mg/cm² の場合には、ダストへの吸着のために 7 日後や 14 日後まで放散量が非常に小さかったが、ダスト量が 1, 0.3 mg/cm² の場合には、ダストがない場合と同様に線形の経時的な増加を示した。

ダストへの移行量は、ダスト設置後 1 日から 3 日では気中への放散量の数倍から数千倍高く、その後経過時間と共に差が小さくなった。これは、ダストへの吸着が飽和に近づき、気中への放散がダストのない時

に近づいたことによる。JIS15 ダストでダスト移行量/気中放散量の刑事的な減衰の傾向がみられていないのは、初期の気中放散量が定量限界以下であり定量下限の 1/2 で計算しているために過小評価となっているためと考えられる。

また、JIS 標準ハウスダストと比べて、ポリエチレン粒子及びソーダライムガラス粒子への重量当たりの DEHP 移行量は小さく、単位重量当たりの表面積が小さいことや材質による吸着しやすさなどに起因すると考えられる。

C.2 吸着したハウスダストから気中への放散

PVC シートを除いた後のハウスダスト中の DEHP 量は、28 日後までほとんど経時的な傾向は見られなかった。ばらつきが大きいのは、N=2 であることと、ダストの回収と再度の PFS 中への設置の際のロスや揮発によると思われる。また、ダスト上の拡散境界膜の厚さによる違いは見られなかった。気中放散量は、経時的な増加がみられた。また、拡散距離が長くなるに従い、放散量は小さくなっていた。ダストへの DEHP 吸着量と比べて、気中への放散量は 1%程度と小さく、ダストに吸着した DEHP はほとんど気相へ出てこないことが確認された。

これらのことから、ダストへ吸着した DEHP からの再放散は小さく、吸入曝露への寄与は経口曝露への寄与と比べて大きくないことが示唆された。

D. まとめ

本研究では、PVC シートからダストへの DEHP の移行量や気中への放散量を測定した。また、PVC シートから DEHP が移行したダストからの DEHP 放散量 (DEHP 脱着量) について測定した。ダストへの移行量は、気中への放散量より数倍から数千倍高かった。また、ダストの種類によって DEHP の移行量は大きく異なる可能性が示唆された。ダストからの累積放散量 (累積脱着量) は、経時的に増加したが、ダストに吸着している量と比べるとはるかに少なく、ダストへ吸着した DEHP は吸入曝露へは大きく寄与せず、経口曝露への寄与が大きいことが示唆された。

E. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

予定なし

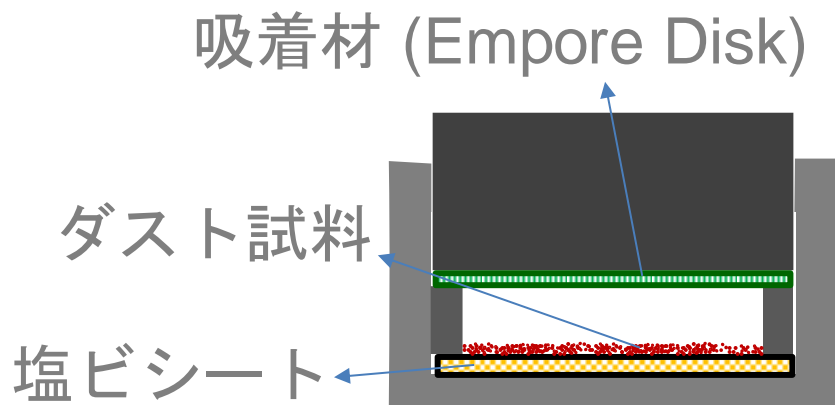
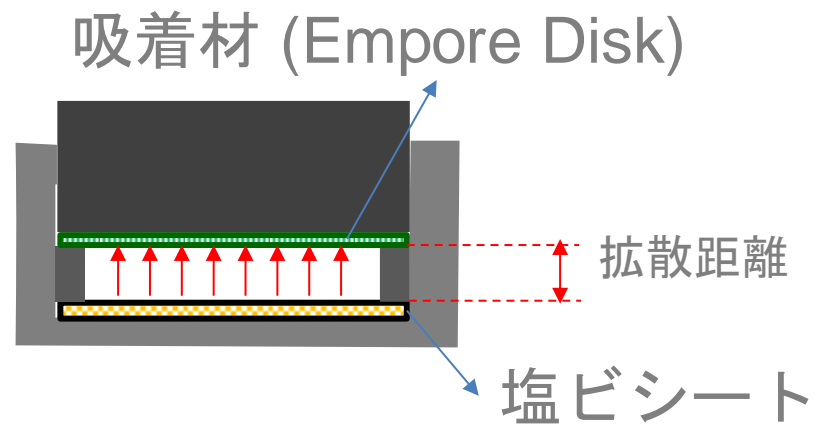


図 4-1 PFS の外観 (上図： 模式図 (ダストなし), 中図： 模式図 (ダストあり), 下図： 写真 (ダストなし))

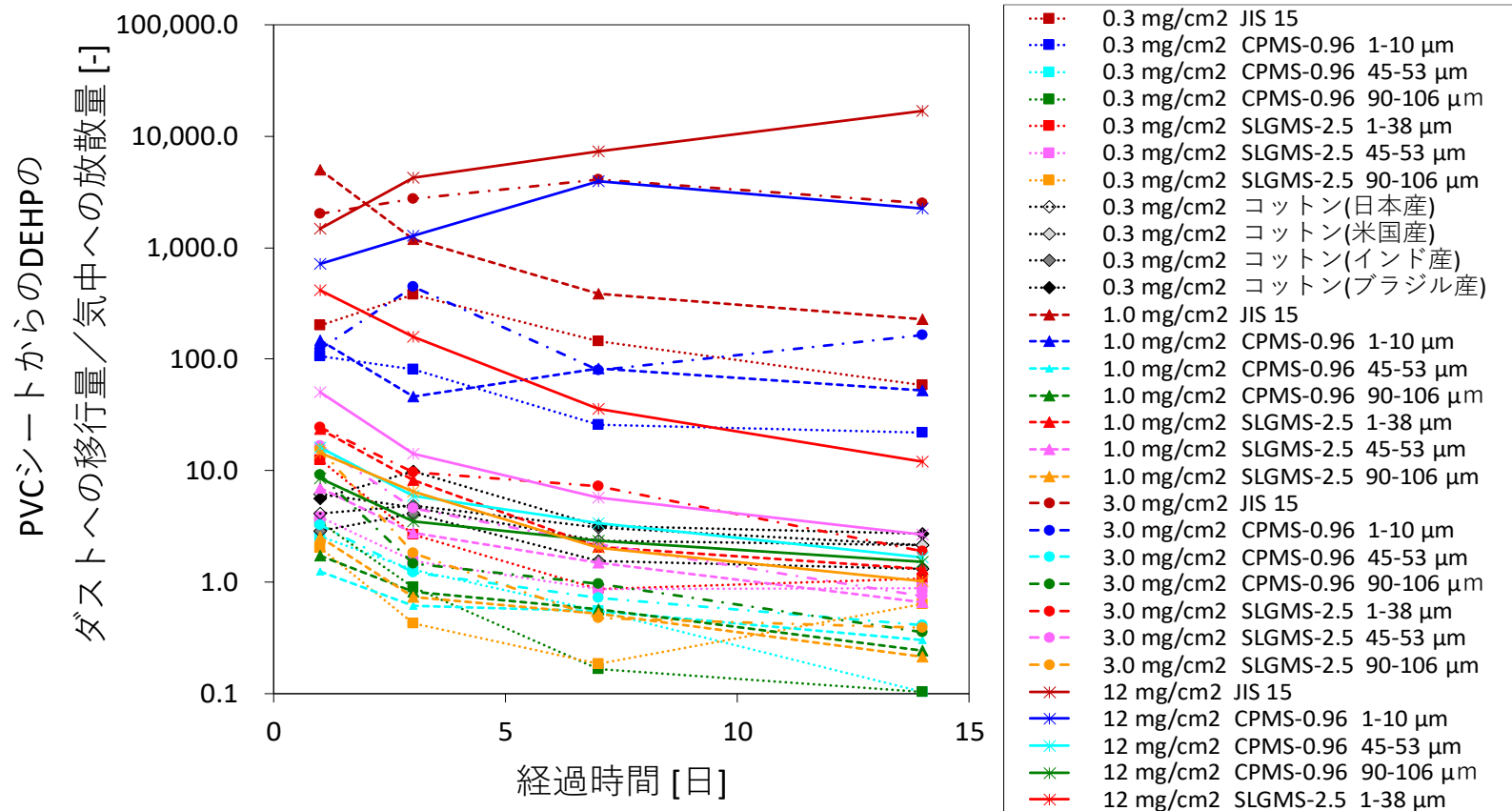


図 4-2 PVC シートからの気中への放散量とダストへの移行量の比

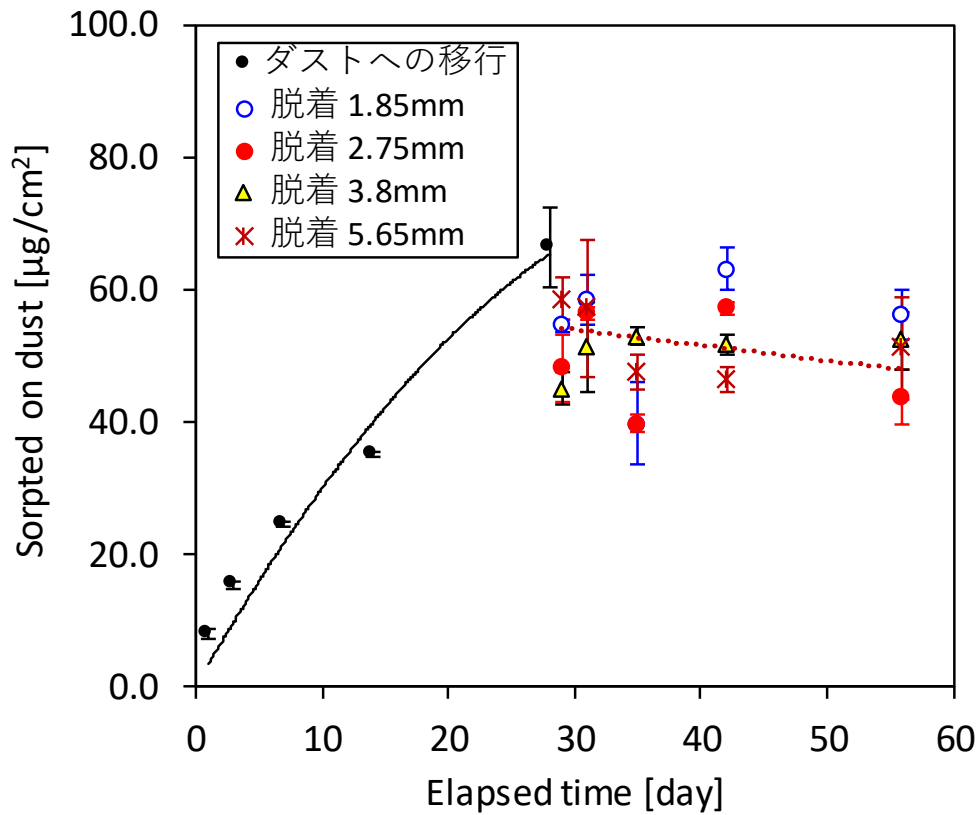
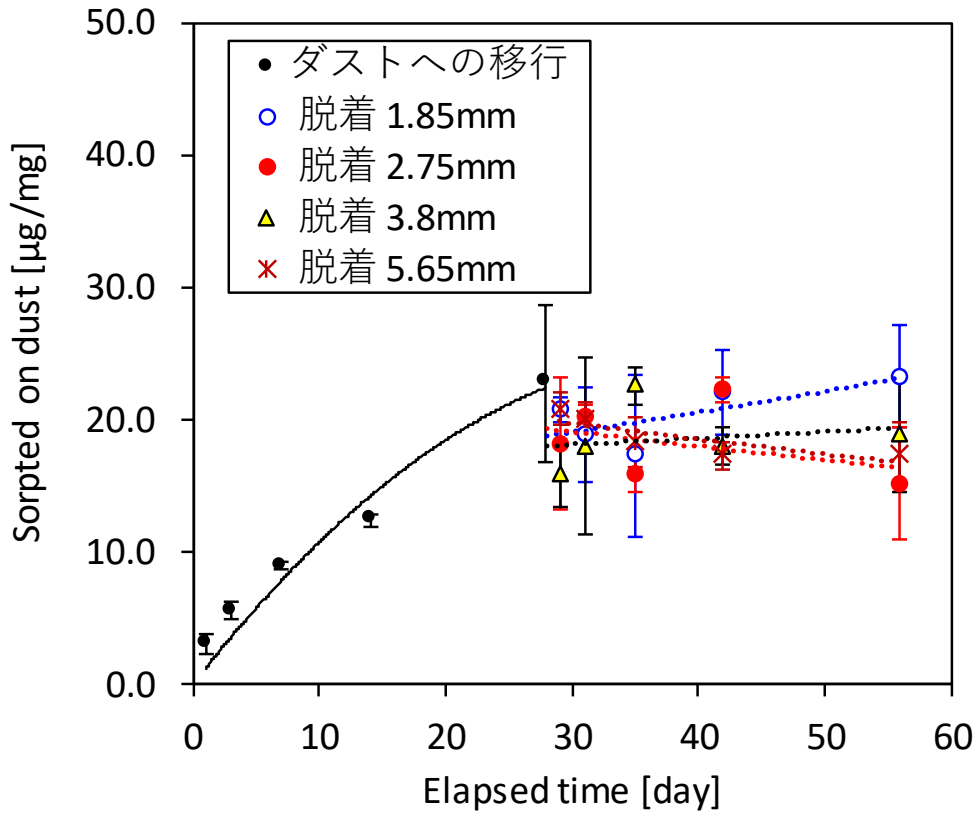


図 4-3 塩ビシートからハウスダストへの 28 日間の DEHP の移行とその後 28 日間のハウスダストから気中への放散（ハウスダストからの脱着）
 （上図： 単位ダスト重量当たり，下図： 単位面積当たり）

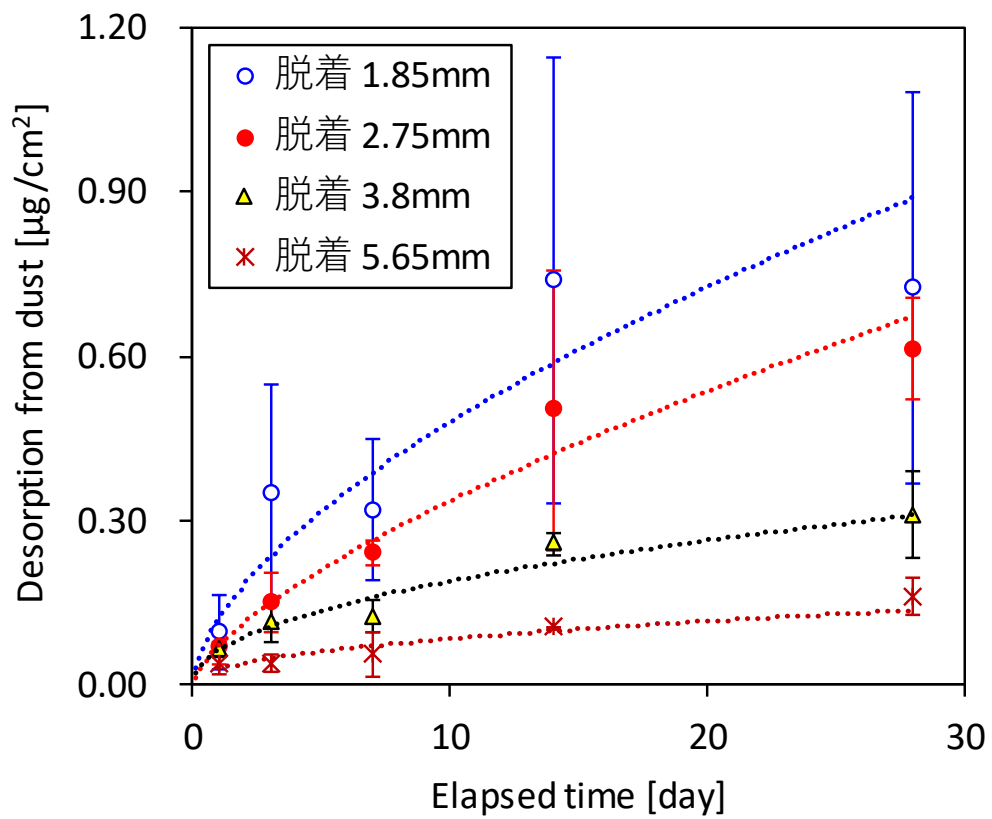
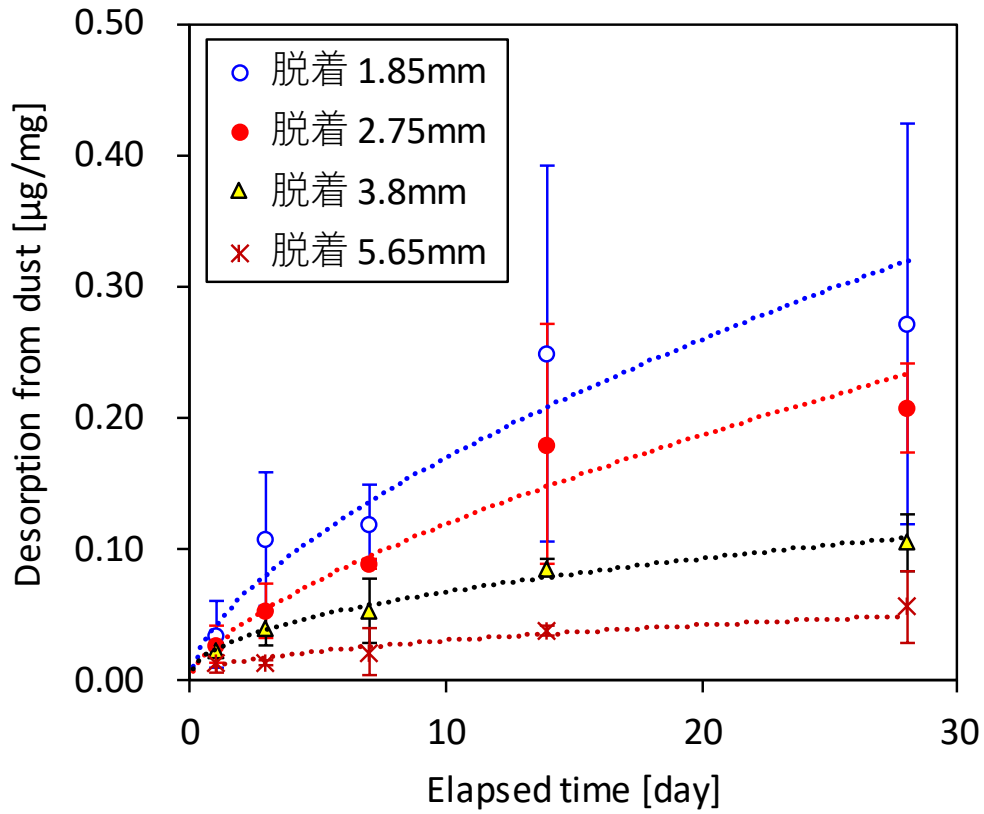


図4-4 塩ビシートからハウスダストへ28日間DEHPを移行させたハウスダストから気中への放散量
(上図：単位ダスト重量当たり，下図：単位面積当たり)

令和元年度厚生労働科学研究費補助金
(健康安全・危機管理対策総合研究事業)
分担研究報告書

5. SVOC の多経路多媒体曝露を考慮した居住者の健康リスク評価

分担研究者 東 賢一 近畿大学医学部 准教授

研究要旨: これまでシックハウス症候群は、揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds: VOCs) やアルデヒド類が原因とされてきており、室内空気中濃度の指針値策定等の対策が行われてきた。しかし近年、VOCs よりも揮発性が低く吸着性の高い準揮発性有機化合物 (Semi-Volatile Organic Compounds: SVOC) による健康影響が懸念されている。SVOC は、VOCs に比べて蒸気圧が低いため、室内環境中では空気中のみならず、物体表面やダスト表面にも付着して存在している。従って、室内に居住する居住者の体内への侵入経路としては、室内空気中から吸入曝露する経路、室内ダストをマウシング等で経口摂取する経路、飲食物や食器に付着または混入したダストや SVOC を経口摂取する経路、室内空気中から経皮吸収する経路、室内ダストや SVOC 含有製品に接触して経皮吸収する経路が存在し、室内環境で居住者は多経路多媒体曝露を複合的に受けている。そこで本研究では、SVOC の中でもフタル酸エステル類とリン酸エステル類に着目し、日本の家屋における室内ダストと室内空気中におけるフタル酸エステル類とリン酸エステル類の実態調査を行い、居住者の健康リスク評価を行うことを目的とする。今年度は、フタル酸エステル類 9 物質及びアジピン酸エステル類 2 種類とその代替物質 2 物質およびリン酸エステル類 11 物質に関する有害性情報を収集し、健康リスク評価に必要な耐容一日摂取量 (TDI) をとりまとめた。また、一般家屋における室内ダストと室内空気中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査を実施し、世帯調査 70 名、個人調査 222 名、ダスト採取 71 世帯からデータと試料を得た。次年度も同規模の実態調査を実施し、今年度のデータとあわせて、健康リスク評価および住環境関連症状やアレルギー症状との関係を解析して全体をとりまとめる。

A. 研究目的

これまでシックハウス症候群は、揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds: VOCs) やアルデヒド類が原因とされてきており、室内空気中濃度の指針値策定等の対策が行われてきた。しかしながら近年、VOCs よりも揮発性が低く吸着性の高い準揮発性

有機化合物 (Semi-Volatile Organic Compounds: SVOC) による健康影響が懸念されている。

SVOC の中でもフタル酸エステル類は、主に塩化ビニル樹脂の可塑剤として、建材や生活用品等に幅広く利用されており、リン酸エステル類は、樹脂や繊維に難燃性を付与する

目的で同様に幅広く利用されている。いずれの物質も、VOCs に比べて蒸気圧が低いため、室内環境中では空気中のみならず、物体表面やダスト表面にも付着して存在している。従って、室内に居住する居住者の体内への侵入経路としては、室内空気中から吸入曝露する経路、室内ダストをマウシング等で経口摂取する経路、飲食物や食器に付着または混入したダストや SVOC を経口摂取する経路、室内空気中から経皮吸収する経路、室内ダストや SVOC 含有製品に接触して経皮吸収する経路が存在し、室内環境で居住者は多経路多媒体曝露を複合的に受けている。

そこで本研究では、室内ダストに着目し、日本の家屋における室内ダストと室内空気中におけるフタル酸エステル類とリン酸エステル類の実態調査を行い、居住者の健康リスク評価を行うことを目的とする。

本研究で得られた成果は、一般家屋における生活衛生上の課題を明らかにするものであり、今後の生活衛生行政における施策の立案に寄与するものである。

B. 研究方法

B1 有害性情報の収集とリスク評価値の検討

フタル酸エステル類とリン酸エステル類に関して、一般毒性、神経毒性、生殖発生毒性、発がん性等に関する有害性情報およびこれらの有害性に関する量反応関係に関する科学的知見が記載された国際機関や諸外国の評価文書等を網羅的に収集するとともに、Pubmed や TOXLINE 等のデータベース検

索を行い、各物質の有害性情報をとりまとめた。特に、各物質の評価値の導出に必要なエンドポイント及び NOEL や LOEL 等の情報収集を行うとともに、各評価機関が導出した耐容一日摂取量 (TDI) を調査した。

フタル酸エステル類に関する日本と欧州の規制状況を表 5-1 に示す。厚生労働省が室内濃度指針値を策定しているフタル酸エステル類は、フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP) とフタル酸ジ-n-ブチル (DnBP) の 2 物質である。一方、内閣府食品安全委員会 (以下、食品安全委員会) が食品衛生法で規制しているのは、フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP)、フタル酸ジ-n-ブチル (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) の 6 物質である。

表 5-1 日本と欧州における規制状況

所管	基準値設定	対象物質
厚生労働省	室内濃度指針値	フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP) フタル酸ジ-n-ブチル (DBP)
内閣府 食品安全委員会	食品衛生法による器具及び容器包装の規格基準	フタル酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHP) フタル酸ジ-n-ブチル (DBP) フタル酸ベンジル

		ブチル (BBP) フタル酸ジ-イソノ ニル (DINP) フタル酸ジ-イソデ シル (DIDP) フタル酸ジ-n-オク チル (DNOP)
欧州連 合	RoHS (電 子電気機 器での有 害物質の 使用制限) REACH (化学品 の登録、評 価、認可及 び制限に 関する規 則)	フタル酸ジ-2 エチ ルヘキシル (DEHP) フタル酸ジ-n-ブチ ル (DBP) フタル酸ベンジル ブチル (BBP) フタル酸ジ-イソ ブチル (DIBP)

従って、これら 6 物質が国内で使用されて
いるフタル酸エステル類であり、本調査の評
価対象物質とした。なお、欧州連合ではフタ
ル酸ジ-イソブチル (DiBP) が規制されてお
り、DiBP は DnBP の異性体であることから
評価対象物質とした。また、揮発性が高いフ
タル酸ジメチル (DMP) とフタル酸ジエチル
(DEP) も汎用のフタル酸エステル類であ
ることから評価対象物質とした。また、欧州
では、DEHP から Di(isononyl) cyclohexane-
1,2-dicarboxylate (DINCH) へと代替され
ていることが明らかとなっている。DINCH

は BASF 社が開発した非フタル酸系可塑剤
(Hexamoll®DINCH®) である。また、Di(2-
ethylhexyl) terephthalate (DEHTP) も代
替物質として欧州では使用されている。そこ
で、この 2 物質も評価対象物質とした。さら
に、フタル酸エステル類と構造が類似してい
るアジピン酸エステル類も既往研究の実態
調査でフタル酸エステル類と共通の室内環
境や消費者製品から検出されており、アジピ
ン酸ジ-2 エチルヘキシル (DEHA) とアジピ
ン酸ジ-イソノニル (DINA) も評価対象物
質とした。従って、フタル酸エステル類 9 物
質およびアジピン酸エステル類 2 物質とそ
の代替物質 2 物質の合計 13 物質となる。

リン酸エステル類に関しては、汎用性のある
リン系難燃剤として、Trimethyl
phosphate (TMP)、Triethyl phosphate
(TEP)、Tripropyl phosphate (TPP)、
Tris(isobutyl) phosphate (TIBP)、Tris(2-
butoxyethyl) phosphate (TBOEP)、Tris(2-
ethylhexyl) phosphate (TEHP)、Tris(2-
chloroethyl) phosphate (TCEP)、Tris(2-
chloroisopropyl) phosphate (TCIPP)、
Tris(1,3-dichloroisopropyl) phosphate
(TDCIPP)、Triphenyl phosphate (TPHP)、
Tricresyl phosphate (TCsP) の合計 11 物質
とした。

B2 一般家屋における室内ダストと室内空 気中 SVOC 濃度および健康状態の実態 調査 (全国規模の断面調査)

B2.1 研究デザイン

近年、インターネットの普及に伴い、イン

ターネットを利用した質問調査方法が普及し、喘息やアレルギー疾患の有病率の疫学調査でも利用されるようになってきていた^{1),2)}。本分担研究者も、インターネットを利用した化学物質高感受性や循環器疾患に関する疫学調査で学術成果をあげてきた^{3),5)}。インターネット調査においても、調査協力者に対して材料やサンプルを送付し、居住環境の調査が可能である。

そこで本研究では、インターネットを利用した質問調査およびダストの採取を行った。本研究は、人体から採取された試料を用いない観察研究である。

B2.2 調査対象と調査手順

本調査は、既存のインターネット調査会社である株式会社マクロミルに委託し、そのモニター会員を調査対象とした。ここは、インターネット調査会社としては国内最大手であり、約 120 万人のモニターを有する。

ダストの収集にあたっては、在室時間が長く、掃除機を使用する頻度が多い専業主婦を対象とした。そして、対象世帯に対して、室内ダストの採取、室内環境に関する世帯アンケート調査、世帯員全員に対する健康に関する個人アンケート調査を実施することとした。従って、マクロミルのモニターのうち、調査対象者の包含基準として、女性、年齢 20 歳～69 歳、5 地域（北海道、関東、中部、関西、九州）、専業主婦、既婚とした。包含基準に合致した調査対象者は、北海道 8,993 名、関東 74,191 名、中部 31,218 名、関西 37,001 名、九州 16,123 名の合計 167,526 名であっ

た。

これらの対象者に対して、第一ステップとして、職業、同居家族人数、自宅の部屋数、居間と寝室の存在状況、掃除機の種類と使用頻度、ダスト採取の協力可否に関する事前スクリーニング調査を行った。事前スクリーニング調査によって、調査関連業種と一人暮らしの世帯を排除した。また、配偶者と同居していること、居間と寝室が独立して存在することを包含基準とした。なお、掃除機の中のダストを回収してダスト採取量を確保するために、「紙パック式のキャニスター」、「サイクロン式のキャニスター」、「コード付きスティックタイプ」、「コードレススティックタイプ」のいずれかの掃除機を使用していることを包含基準とし、ハンディタイプの掃除機とロボット掃除機の使用者は除外した。これらの基準を満たしたものの中から最終的な調査対象者を無作為抽出し、北海道 12 名、関東 24 名、中部 12 名、関西 12 名、九州 12 名の合計 72 名をダスト採取およびアンケート調査の対象者とした。事前スクリーニング調査は 2019 年 10 月 4 日～10 月 8 日に実施した。

続いて第二ステップとして、事前スクリーニング調査で抽出した 72 名に対して、アンケート調査（世帯調査票、個人調査票（同居世帯人全員））とダスト採取（居間と寝室の 2 カ所、掃除機のダストパック内のダスト）依頼を行った。アンケート調査およびダスト採取を 2019 年 10 月 21 日～11 月 11 日に実施した。

B2.3 自記式調査票

世帯調査票と個人調査票を独自に作成した。世帯調査票における設問項目は、住まいの周辺環境、建物の基本属性、窓の種類と構成、リフォーム歴、居室の内装材、冷暖房、換気、ダンプネスやカビの状況、加湿器などとした。健康に関する個人調査票では、基本属性、診断・治療歴、喫煙歴、シックハウス症候群に関連する自覚症状に関する項目とした。自覚症状については、米国環境保護庁⁶⁾、米国国立労働安全衛生研究所⁷⁾、欧州共同研究⁸⁾によるシックビルディング症候群の質問票を参照した。

(倫理面での配慮)

本調査は、国立保健医療科学院研究倫理審査委員会の承認(承認番号NIPH-IBRA#12251)および近畿大学医学部倫理委員会の承認(承認番号31-103)を得て実施している。

C. 研究結果および考察

C1. 有害性情報の収集とリスク評価値の検討

C1.1 フタル酸エステル類とアジピン酸エステル類およびその代替物質

厚生労働省は、DBP(フタル酸ジブチルとして)については2001年に $220\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、DEHPについては2002年に $120\mu\text{g}/\text{m}^3$ の室内濃度指針値を策定した。これらの指針値は、いずれも齧歯類の経口曝露による実験結果を吸入換算して導出されており、DBPの耐容一日摂取量(TDI)が $66\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (ラ

ット出生児の生殖器の構造異常等の発生毒性1))、DEHPのTIDが $37\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ (マウス胎児の形質異常や胚致死等の発生毒性、ラット精巢の病理組織学的変化2),3))と判断された。

食品安全委員会は、その後の知見をレビューし、DBPに関しては、ラットの生殖発生毒性試験における出生児の精母細胞の形成遅延および乳腺の組織変性から最小毒性量(LOAEL)を $2.5\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし4)、不確実係数500を適用してTDIを $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している5)。DEHPに関しては、ラットの生殖発生毒性における出生児における生殖器官の重量減少等から無毒性量(NOAEL)を $3\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし6)、不確実係数100を適用してTDIを $30\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している7)。厚生労働省は、これらの結果を踏まえて、2019年1月に室内濃度指針値の改正を実施し、DBPについては $17\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、DEHPについては $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ とした。食品安全委員会は、その他のフタル酸エステル類に関しても有害性評価を実施している。BBPに関しては、ラットの生殖発生毒性実験における出生児の低体重からNOAELを $20\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし8)、不確実係数100を適用してTDIを $200\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している9)。DINPに関しては、ラットの慢性毒性実験における肝臓と腎臓への影響からNOAELを $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし10)、不確実係数100を適用してTDIを $150\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と導出している11)。DIDPに関しては、イヌの亜急性毒性実験における肝細胞への影響からNOAELを $15\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ とし12),13)、

不確実係数 100 を適用して TDI を $150 \mu\text{g/kg/day}$ と導出している 14)。DNOP に関しては、マウスの慢性毒性実験における肝細胞への影響から LOAEL を 113 mg/kg/day とし 15)、不確実係数 300 を適用して TDI を $370 \mu\text{g/kg/day}$ と導出している 16)。他の機関としては、欧州食品安全機関 (EFSA) 17)-21)が TDI を公表しているが、食品安全委員会の評価が最新であることから、食品安全委員会の TDI を採用することとした。DEP については、世界保健機関 (WHO) 22)、米国毒物疾病登録庁 (ATSDR) 23)、米国環境保護庁 (USEPA) 24)が TDI を公表している。WHO の評価が最新であることから、WHO の TDI を採用することとした。なお、DiBP は DnBP の異性体であることから、同一の TDI とした 25)、26)。DMP については、Giovanoulis らが導出した TDI を用いた 27)、28)。

アジピン酸エステル類のうち、DEHA については、ラットの胎児への影響に基づき、米国環境保護庁が $600 \mu\text{g/kg/day}$ 29)、欧州連合が $300 \mu\text{g/kg/day}$ 30)、WHO が飲料水質ガイドラインにおいて $280 \mu\text{g/kg/day}$ 31)の TDI を導出している。欧州連合と WHO は同じ研究をキー研究としており、数値の丸め方が異なる。従って、WHO が導出した $280 \mu\text{g/kg/day}$ の TDI を採用した。

DINA については、欧州化学品庁 (ECHA) が有害性評価を行っており、ラットの生殖発生毒性試験でみられた母ラットと胎仔における体重増加の有意な抑制から得られた 170 mg/kg/day の NOAEL に対して、不確

実係数 200 (曝露期間 2、種差 10、個体差 10) を適用して $850 \mu\text{g/kg/day}$ の TDI 導出している 32)。この実験は、DEHA で実施されたものであったが、DINA と DEHA は化学的に類似していることから、DEHA の実験結果が採用されている。なお、ビーグル犬の 13 週間試験において、DINA を用いた実験も報告されており、肝臓重量の増加、肝臓と腎臓における組織学的変化から 1.0%の混餌投与を NOAEL としている 32)。この投与量は体重と食事量を用いて摂取量に換算する必要があるが、情報不足で正確な摂取量が計算できないとしながらも、約 274 mg/kg/day の摂取量が推算されている。以上より、DINA の亜慢性毒性試験で得られた約 274 mg/kg/day の NOAEL と、DEHA の生殖発生毒性試験で得られた 170 mg/kg/day の NOAEL を鑑みて、データの信頼性から ECHA が導出した $850 \mu\text{g/kg/day}$ の TDI を採用した。

フタル酸エステル類の代替物質の 1 つ DINCH については、EFSA が $1000 \mu\text{g/kg/day}$ の TDI を 2006 年に公表しているが 33)、その後、2014 年に Bhat らが最新の知見に基づいた $700 \mu\text{g/kg/day}$ の TDI を公表しており 34)、この TDI を用いることとした。DEHTP については、EFSA が 2 年間の慢性毒性試験 35)に基づき $1000 \mu\text{g/kg/day}$ の TDI を 2008 年に公表しており 36)、この TDI を用いることとした。表 5-1 にこれらの結果をまとめた。

C1.2 リン酸エステル類

リン酸エステル類の TDI について、各評価機関および研究者が導出した値を表 5-2 に示す。米国環境保護庁 (USEPA)、米国毒物疾病登録庁 (ATSDR) などが評価値を公表している。Van de Eede らが独自の TDI (論文中では RfD) を導出しているが、無毒性量 (NOARL) や最小毒性量 (LOAEL) の根拠となる参考文献の多くが企業報告書となっており、これらの報告書を入手して実験内容を確認できないこと、また、慢性試験の NOAEL に対して 10000 の不確実係数を適用して TDI を導出しており、過大な不確実係数を適用していることから、Van de Eede らの TDI は採用できない。いずれにおいても、各評価機関が適正な TDI を導出しているため、各機関が導出した TDI を採用することとした。

なお、TPHP については、環境省が初期リスク評価を行っており、NOAEL を特定している。TDI まで導出していないため、ラットの NOAEL 161 mg/kg/day に不確実係数 1000 (種差、個体差、短試験期間) を適用した 160000 ng/kg/day を TDI とした。TPP については、利用可能なデータが得られなかった。

C1.3 多媒体曝露評価モデル

既報の厚生労働科学研究 (平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金 (健康安全・危機管理対策総合研究事業) 総括・分担研究報告書「半揮発性有機化合物をはじめとした種々の化学物質曝露によるシックハウス症候群

への影響に関する検討」) で開発した図 5-1 に示す曝露評価モデルを用いる。この曝露評価モデルを用いて体内負荷量を算出し、健康リスク評価を行う。

C2. 一般家屋における室内ダストと室内空气中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査 (全国規模の断面調査)

調査の結果、70 名の世帯調査票および 220 名の個人調査票を回収した。ダストは 71 世帯から回収した。従って、調査に同意が得られなかったのは、アンケート調査 2 世帯、そのうちダスト採取 1 世帯であった。

表 5-1 に回答者の基本属性、図 5-2 に住居の基本データ、図 5-3 に回答者の疾病の状況、図 5-4 に住環境関連症状および日常生活での症状全般の有症率を示す。

ダスト中フタル酸エステル類とリン酸エステル類の定量分析結果から、曝露評価モデルを用いて体内負荷量を算出し、健康リスク評価を実施する。また、住環境関連症状やアレルギー症状との関係を解析する予定である。

D. 総括

フタル酸エステル類 9 物質およびアジピン酸エステル類 2 物質とその代替物質 2 物質およびリン酸エステル類 11 物質に関する有害性情報を収集し、健康リスク評価に必要な耐容一日摂取量 (TDI) をとりまとめた。また、一般家屋における室内ダストと室内空气中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査を実施し、世帯調査 70 名、個人調査 222 名、

ダスト採取 71 世帯からデータと試料を得た。次年度も同規模の実態調査を実施し、今年度のデータとあわせて、健康リスク評価および住環境関連症状やアレルギー症状との関係を解析して全体をとりまとめる。

E. 参考文献

- 1) 赤澤晃ら：気管支喘息の有症率、ガイドラインの普及効果と QOL に関する全年齢全国調査に関する研究, 厚生科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業, 平成 21 年度総括・分担研究報告書, pp.45-49, 2010 年 3 月
- 2) 谷口正実ら：本邦における成人喘息有病率とその危険因子、年次推移、地域差などに関する研究, 厚生科学研究費補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業, 気管支喘息の有症率、ガイドラインの普及効果と QOL に関する全年齢全国調査に関する研究, 平成 19-21 年度総合研究報告書, pp.45-49, 2010 年 3 月
- 3) 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* 70:341-353, 2015.
- 4) 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. doi: 10.1371/journal.pone.0188236.

5) Azuma K, Uchiyama I, Kunugita N. Factors affecting self-reported chemical intolerance: A five-year follow-up study in Japan. *J Psychosom Res* 118:1-8, 2019.

6) US Environmental Protection Agency: A standardized EPA protocol for characterizing indoor air quality in large office buildings. Washington, D.C., US Environmental Protection Agency, 2003

7) National Institute for Occupational Safety and Health: Indoor Air Quality and Work Environment Symptoms Survey, NIOSH Indoor Environmental Quality Survey. Washington, DC: NIOSH, 1991

8) Andersson K: Epidemiological approach to indoor air problems. *Indoor Air* 4 (suppl): 32-9, 1998

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Azuma K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Sakai S. Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 225, 113470, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113470>, 2020.

2) 東 賢一. 健康リスクの立場からみた環境過敏症の予防について. *室内環境*; 22(2), 203-208, 2019.

3) 東 賢一. 今後の室内化学物質汚染. *空気清浄*; 57(2), 15-20, 2019.

4) 東 賢一. 室内化学物質汚染の現状と対

策. クリーンテクノロジー; 30(2), 41-45, 2020.

2. 書籍

1) Azuma K. Guidelines and Regulations for Indoor Environmental Quality, Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All. Springer, Singapore, pp.303-318, 2019.

2) 東 賢一. [対策] 室内汚染対策/室内環境指針値、[物質編] マンガン及びその化合物. 大気環境の事典. 朝倉書店, 東京, 2019.

3. 学会発表

1) Azuma K, Inaba Y, Kim H, Bekki K, Hayashi M, Uchiyama I, Kunugita N. Health risk assessment of human exposure to phthalates-contaminated indoor dust in the environment of homes. 31st annual conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Utrecht, The Netherlands, 25-28 August 2019.

2) 東 賢一、稲葉洋平、金 勲、戸次加奈江、林 基哉、内山巖雄、樺田尚樹. 一般住宅の室内ダストに含まれるフタル酸エステル類による居住者の健康リスク評価. 第 90 回日本衛生学会学術総会, 盛岡, 2020 年 3 月 26 日-28 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

予定なし

表 5-1. フタル酸エステル類およびその代替物質の TDI (µg/kg/day)

	食品安全委員会				USEPA				Others	Ref.
	設定		設定		設定		設定			
	TDI	年	TDI	年	TDI	年	TDI	年		
DEHP	<u>30</u>	2013	50	2005						
DnBP	<u>5</u>	2014	10	2005						
DiBP	n.a.		n.a.							Koch (2011), 5 Beko (2013)
BBP	<u>200</u>	2015	500	2005						
DINP	<u>150</u>	2015	150	2005						
DIDP	<u>150</u>	2016	150	2005						
DNOP	<u>370</u>	2016	n.a.							
DMP	n.a.		n.a.		n.a.		n.a.			Giovanoulis (2016), Gray (2000)
DEP	n.a.		n.a.		<u>5000</u>	2003	6000	1995	800	1987
DEHA			(EU)	2000	<u>280</u>	2004			600	1992
DINA										ECHA <u>850</u> (2020)
DINCH										<u>700</u> Bhat (2014)
DEHTP			<u>1000</u>	2008						

※ 黒字下線の数値をリスク評価に使用

<参考文献>

- 1) Wine RN, Li LH, Barnes LH, Gulati DK, Chapin RE. Reproductive toxicity of di-n-butylphthalate in a continuous breeding protocol in Sprague-Dawley rats. Environ Health Perspect 105:102-107, 1997.
- 2) Lamb JC 4th, Chapin RE, Teague J, Lawton AD, Reel JR. Reproductive effects of four phthalic acid esters in the mouse. Toxicol Appl Pharmacol 88:255-269, 1987.
- 3) Poon R, Lecavalier P, Mueller R, Valli VE, Procter BG, Chu I. Subchronic oral toxicity of di-n-octyl phthalate and di(2-Ethylhexyl) phthalate in the rat. Food Chem Toxicol 35:225-239, 1997.
- 4) Lee KY, Shibutani M, Takagi H, Kato N, Takigami S, Uneyama C, Hirose M. Diverse developmental toxicity of di-n-butyl phthalate in both sexes of rat offspring after maternal exposure during the period from late gestation through lactation. Toxicology 203(1-3):221-238, 2004.
- 5) 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.
- 6) Christiansen S, Boberg J, Axelstad M, Dalgaard M, Vinggaard AM, Metzdorff SB, Hass U. Low-dose perinatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate induces anti-androgenic effects in male rats. Reprod Toxicol 30:313-321, 2010.
- 7) 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.
- 8) Nagao T, Ohta R, Marumo H, Shindo T, Yoshimura S, Ono H. Effect of butyl benzyl phthalate in Sprague-Dawley rats after gavage administration: a two-generation reproductive study. *Reprod Toxicol* 14:513–532, 2000.
 - 9) 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.
 - 10) Lington AW, Bird MG, Plutnick RT, Stubblefield WA, Scala RA. Chronic toxicity and carcinogenic evaluation of diisononyl phthalate in rats. *Fundam Appl Toxicol* 36:79–89, 1997.
 - 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) Hazleton Laboratories. 13-week dietary administration – dogs plasticizer (DIDP) submitted to WR Grace and Company, 1968. As cited in CERHR, 2003.
 - 13) CERHR. (Centre for the Evaluation of Risks to Human Reproduction) NTP-CERHR monograph on the potential human reproductive and developmental effects of diisodecyl phthalate (DIDP). Research Triangle Park, National Toxicology Program, US Department of Health and Human Services. NIH Publication No. 03-4485, 2003.
 - 14) 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.
 - 15) Wood C.E., M.P. Jokinen, C.L. Johnson, G. R. Olson, S. Hester, M. George, A.N. Chorley, G. Carswell, J.H. Carter, C. R. Wood, V. S. Bhat, J.C. Corton, A.B. DeAngelo. Comparative Time Course Profiles of Phthalate Stereoisomers in Mice. *Toxicol Sci* 139:21–34, 2014.
 - 16) 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.
 - 17) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. *EFSA J* 3(9): 241, 1–14, 2005.
 - 18) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to di-butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. *EFSA J* 3(9): 242, 1–17, 2005.
 - 19) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. *EFSA J* 3(9): 243, 1–20, 2005.
 - 20) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. *EFSA J* 3(9): 244, 1–18, 2005.
 - 21) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. *EFSA J* 3(9): 245, 1–14, 2005.
 - 22) WHO. DIETHYL PHTHALATE. Concise International Chemical Assessment Document 52, World Health Organization, Geneva, 2003.
 - 23) ATSDR. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR DIETHYL PHTHALATE. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, 1995.
 - 24) USEPA. Diethyl phthalate; CASRN 84-66-2. Integrated Risk Information System (IRIS), U.S.

- Environmental Protection Agency, Cincinnati, 1987.
- 25) 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* 214:188–195, 2011.
 - 26) Bekö G, Weschler CJ, Langer S, Callesen M, Toftum J, Clausen G. 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 Apr 23;8(4):e62442, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0062442.
 - 27) Gray LE Jr, Ostby J, Furr J, Price M, Veeramachaneni DN, Parks L. Perinatal exposure to the phthalates DEHP, BBP, and DINP, but not DEP, DMP, or DOTP, alters sexual differentiation of the male rat. *Toxicol Sci* 58:350–365, 2000.
 - 28) Giovanoulis G, Alves A, Papadopoulou E, Cousins AP, Schütze A, Koch HM, Haug LS, Covaci A, Magnér J, Voorspoels S. Evaluation of exposure to phthalate esters and DINCH in urine and nails from a Norwegian study population. *Environ Res* 151:80–90, 2016.
 - 29) USEPA. Di(2-ethylhexyl)adipate; CASRN 103-23-1. Integrated Risk Information System (IRIS) Chemical Assessment Summary. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC, 1992.
 - 30) EU. Opinion of the Scientific Committee on Food on a survey on dietary intake of the food contact material di-2-(ethylhexyl) adipate (DEHA). SCF/CS/PM/3276 Final /31920, Scientific Committee on Food, European Commission, Brusel, 2000.
 - 31) WHO. Di(2-ethylhexyl)adipate in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. WHO/SDE/WSH/03.04/68, World Health Organization, Geneva, 2004.
 - 32) ECHA (European Chemicals Agency). Diisononyl adipate REACH Dossier, 2020. Available at: <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/13808> (Accessed April 7, 2020).
 - 33) EFSA. Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 12th list of substances for food contact materials. *EFSA J*. 395–401:1–21, 2006.
 - 34) Bhat VS, Durham JL, Ball GL, English JC. Derivation of an oral reference dose (RfD) for the nonphthalate alternative plasticizer 1,2-cyclohexane dicarboxylic acid, di-isononyl ester (DINCH). *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 17:63–94, 2014.
 - 35) Deyo JA. Carcinogenicity and chronic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) following a 2-year dietary exposure in Fischer 344 rats. *Food Chem. Toxicol* 46:990–1005, 2008.
 - 36) EFSA. Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request related to a 18th list of substances for food contact materials. Question N° EFSA-Q-2007-167, EFSA-Q-2006-177, EFSA-Q-2005-152, EFSA-Q-2007-022, EFSA-Q-2007-004, EFSA-Q-2007-024. *EFSA J*. 628–633, 1–19, 2008.

表 5-2. リン系難燃剤の TDI

化合物	略称	CAS	TDI (ng/kg/day)	Endpoint	References
Trimethyl phosphate	TMP	512-56-1	10000	ラットの体重増加の抑制	USEPA PPRTV 2010 ¹⁾
Triethyl phosphate	TEP	78-40-0	1000000	ラットの腎臓と肝臓重量増加	ECHA 2020 ²⁾
Tripropyl phosphate	TPP	513-08-6	—	—	—
Tris(isobutyl) phosphate	TIBP	126-71-6	10000 (TnBP)	ラットの流涎	USEPA PPRTV 2010 ³⁾
			80000 (TnBP)	ラットの膀胱過形成	ATSDR 2012 ⁴⁾
			2400 (TnBP)	ラットの発がん影響	Pharmaco (2014) ⁵⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tris(2-butoxyethyl) phosphate	TBOEP	78-51-3	90000	ラットの肝細胞の空胞変性	ATSDR 2012 ⁴⁾
			1500	ラットの肝毒性	Monsanto (1987) ⁷⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tris(2-ethylhexyl) phosphate	TEHP	78-42-2	100000	マウスの濾胞上皮細胞の過形成	USEPA PPRTV 2002 ⁸⁾
Tris(2-chloroethyl) phosphate	TCEP	115-96-8	7000	ラットの肝臓と腎臓重量の増加	USEPA PPRTV 2009 ⁹⁾
			200000	ラットの腎尿細管上皮過形成	ATSDR 2012 ⁴⁾
			2200	ラットの肝臓と腎臓重量の増加	Matthews (1990) ¹⁰⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tris(2-chloroisopropyl) phosphate	TCIPP	13674-84-5	10000	マウスにおける肝細胞肥大	USEPA PPRTV 2012 ¹¹⁾
			8000	動物における肝臓重量の増加と体重増加の抑制	Stauffer (1981) ¹²⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tris(1,3-dichloroisopropyl) phosphate	TDCIPP	13674-87-8	20000	ラットの腎尿細管上皮過形成	ATSDR 2012 ⁴⁾
			1500	マウスの肝臓重量の増加	Kamata (1989) ¹³⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Triphenyl phosphate	TPHP	115-86-6	160000	体重増加の抑制	環境省 (2005) ¹⁴⁾ から導出 (ラットの NOAEL 161 mg/kg/day に不確実

					係数 1000(種差、個体差、短試験期間)を適用)
			7000	動物における肝臓重量の増加と体重増加の抑制	Stauffer (1981) ¹²⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾
Tricresyl phosphate	TCsP	1330-78-5	<u>20000</u>	ラットの卵巣における病変	ATSDR 2012 ⁴⁾
			1300	副腎、卵巣、肝臓における病変	NTP (1994) ¹⁵⁾ cited in Van de Eede (2011) ⁶⁾

※ 黒字下線の数値をリスク評価に使用

<参考文献>

- 1) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Trimethyl Phosphate (CASRN 512-56-1). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2010.
- 2) ECHA. Triethyl phosphate. Toxicological information, 2020. <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>, accessed on 21 January, 2020.
- 3) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tributyl phosphate (CASRN 126-73-8). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2010.
- 4) ATSDR. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR PHOSPHATE ESTER FLAME RETARDANTS. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, 2012.
- 5) Pharmaco LSR Inc. Pharmaco report entitled an oncogenicity study of TBP in the rat via dietary administration. Report No. 89-3533, Test conducted at the request of the Synthetic Organic Chemical Manufacturers Association, Inc, 1994.
- 6) Van den Eede N, Dirtu AC, Neels H, Covaci A. Analytical developments and preliminary assessment of human exposure to organophosphate flame retardants from indoor dust. Environ Int 37:454–461, 2011.
- 7) Monsanto. Eighteen-week feeding study of tributoxyethyl phosphate with Sprague–Dawley rats. St Louis, Missouri, Monsanto: Department of Medicine and Health Sciences, (Unpublished report No. ML-84-437, EHL No. 84108), 1987.
- 8) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tris(2-ethylhexyl)phosphate (CASRN 78-42-2). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2002.
- 9) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tris(2-chloroethyl)phosphate (TCEP) (CASRN 115-96-8). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2009.
- 10) Matthews HB, Dixon D, Herr DW, Tilson H. Subchronic toxicity studies indicate that tris (2-chloroethyl) phosphate administration results in lesions in the rat hippocampus. Toxicol Ind Health 61:1–15, 1990.
- 11) USEPA. Provisional Peer-Reviewed Toxicity Values for Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate (CASRN 13674-84-5). U.S. Environmental Protection Agency, Cincinnati, 2012.
- 12) Stauffer. Fyrol PCF 3-month dietary subchronic study in rats. Report No. T-10118; 1981.
- 13) Kamata E, Naito K, Nakaji Y, Ogawa Y, Suzuki S, Kaneko T, Takada K, Kurokawa Y, Tobe

M. Acute and subacute toxicity studies of tris(1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate on mice. Bull Natl Inst Hyg Sci 1989;107:36-43.

- 14) 環境省. リン酸トリフェニル. 化学物質の環境リスク評価第4巻, 環境省環境リスク評価室, 東京, 2005.
- 15) NTP. Toxicology and carcinogenesis studies of tricresyl phosphate (CAS No. 1330-78-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage and feed studies). US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, TR433. NIH Publication No. 94-316, 1994.

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)
fSA dust	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

図 5-1 多媒体曝露評価モデルと参考値

<詳細データ>

一般家屋における室内ダストと室内空气中 SVOC 濃度および健康状態の実態調査

表 5-3 基本属性

	n/N (%)
性別	
男性	105 (47.3)
女性	117 (52.7)
年齢層	
10代未満	36 (16.2)
10代	30 (13.5)
20代	19 (8.6)
30代	35 (15.8)
40代	44 (19.8)
50代	41 (18.5)
60代以上	17 (7.7)
職業	
勤め人	64 (28.8)
自由業・自営業	7 (3.2)
パート・アルバイト	8 (3.6)
学生（高校、専門学校、大学等）	22 (9.9)
小学生・中学生	19 (8.6)
未就学	29 (13.1)
主婦	65 (29.3)
無職	8 (3.6)
喫煙	
なし	167 (75.2)
過去にあり	32 (14.4)
時々	3 (1.4)
毎日	18 (8.1)
無回答	2 (0.9)

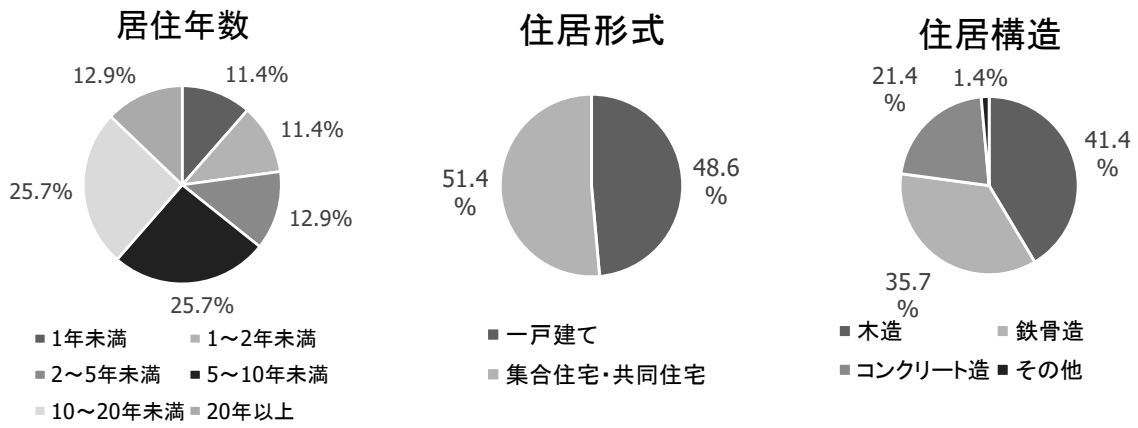


図 5-2. 住居の状況 (N=70)

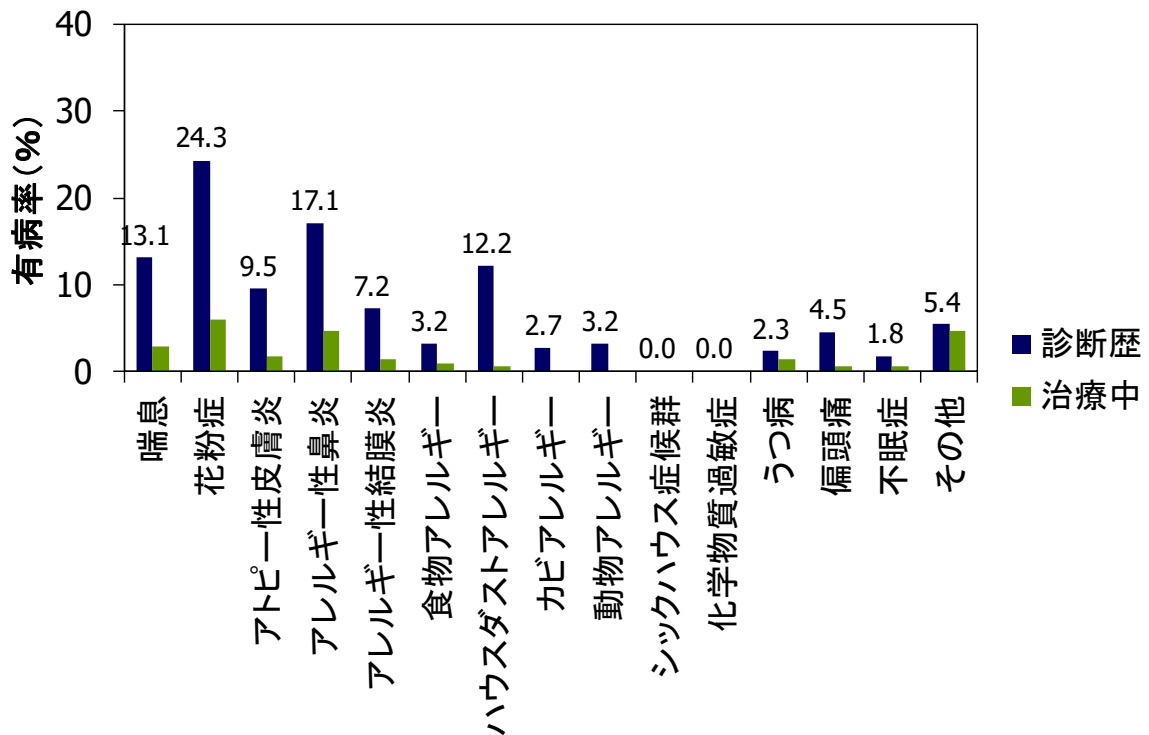
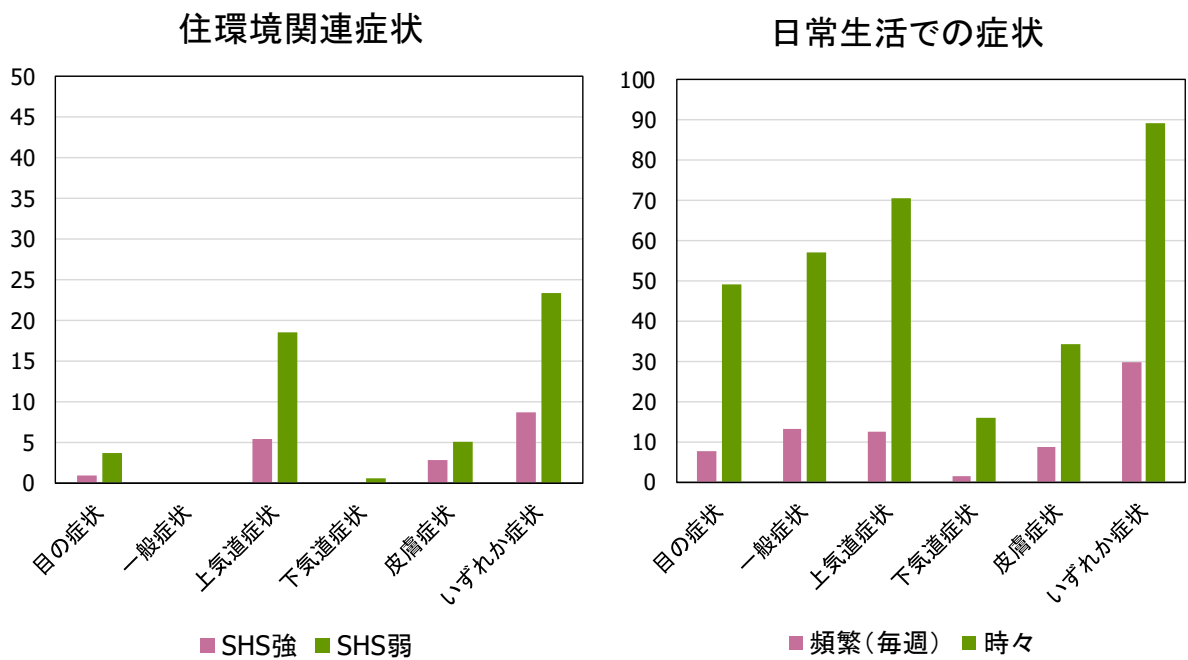


図 5-3. 疾病の状況 (N=222)



※住環境との関係強い (SHS 強) : 頻繁 (毎週) / 住宅の環境が関連
 住環境との関係弱い (SHS 弱) : 時々 / 住宅の環境が関連

図 5-4. 住環境関連症状および日常生活での症状全般の有症率 (N=222)

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（SVOC）による
シックハウス症候群への影響評価及び
工学的対策の検証に関する研究

研究成果の刊行に関する一覧

(1) 論文発表

- 1) Azuma K, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Sakai S. Risk assessment concepts and approaches for indoor air chemicals in Japan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 225, 113470, <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113470>, 2020.
- 2) 東 賢一. 健康リスクの立場からみた環境過敏症の予防について. *室内環境*; 22(2), pp.203-208, 2019
- 3) 東 賢一. 今後の室内化学物質汚染. *空気清浄*; 57(2), pp.15-20, 2019
- 4) 東 賢一. 室内化学物質汚染の現状と対策. *クリーンテクノロジー*; 30(2), pp.41-45, 2020.
- 5) Kishi R., Norback D., Araki A., *Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All*. Springer, Singapore, Nov. 2019
- 6) Kishi R., Norback D., Araki A., *Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All*. Springer, Singapore, Nov. 2019
- 7) Azuma K. *Guidelines and Regulations for Indoor Environmental Quality, Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All*. Springer, Singapore, pp.303-318, 2019
- 8) Reiko Kishi, Atsuko Araki. Chapter 1: Importance of Indoor Environmental Quality on Human Health toward Achievement of the SDGs. *Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All*. Springer Singapore, pp.3-17, 2019
- 9) Atsuko Araki, Rahel Mesfin Ketema, Yu Ait Bamai, Reiko Kishi, Chapter 7: Aldehydes, volatile organic compounds (VOCs), and health., *Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All*. Springer Singapore, pp.129-158, 2019
- 10) Yu Ait Bamai. Chapter 9: Semi-Volatile Organic Compounds (SVOCs): Phthalates and Phosphorous Flame Retardants and Health Risks. *Indoor Environmental Quality and Health Risk toward Healthier Environment for All*. Springer Singapore, pp.159-178, 2019
- 11) Araki A., Ait Bamai Y., Bastiaensen M., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Miyashita C., Itoh S., Goudarzi H., Konno S., Covaci A., Combined exposure to phthalate esters and phosphate flame retardants and plasticizers and their associations with wheeze and allergy symptoms among school children., *Environmental Res*, 183:109212, 2020
- 12) Ait Bamai Y, Bastiaensen M, Araki A, Goudarzi H, Konno S, Ito S, Miyashita C, Yao Y, Covaci A, Kishi R, Multiple exposures to organophosphate flame retardants alter urinary oxidative stress biomarkers among children: The Hokkaido Study, *Environ Int*, 131:105003, 2019
- 13) Bastiaensen M., Ait Bamai Y., Araki A., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Kishi R., covaci A. Biomonitoring of organophosphate flame retardants and plasticizers in children: associations with house dust and housing characteristics in Japan. *Environ Res*, 172:543-551, 2019
- 14) Araki A., Ait Bamai Y., Bastiaensen M., Van den Eede N., Kawai T., Tsuboi T., Miyashita C., Itoh S., Goudarzi H., Konno S., Covaci A., Combined exposure to phthalate esters and

phosphate flame retardants and plasticizers and their associations with wheeze and allergy symptoms among school children., *Environmental Res*, 183:109212, 2020

(2) 学会発表

- 1) Hoon Kim, Yohei Inaba, Kanae Bekki, Motoya Hayashi, Kenichi Azuma and Naoki Kunugita, SVOC Concentrations in House dust and Residential Environment in Japanese Houses, CLIMA 2019, 2019.5; Bucharest, Romania., 4pages (Electronic file)
- 2) 金勲, 林基哉. 準揮発性有機化合物 (SVOC) の室内汚染と健康影響に関する研究 その1 ダスト粒径別の SVOC 濃度, 日本建築学会大会学術講演梗概集 ; 2019.9、金沢 ; pp.849-50.
- 3) Inaba Y, Kim H, Bekki K, Hayashi M, Kunugita N. Distribution of SVOCs for each particle size of house dusts in Japan 31st annual conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE 2019)
- 4) Atsuko Araki, Yu Ait Bamai, Reiko Kishi. Exposure to organophosphate esters in Japan: associations among their concentrations in house dust, urinary metabolite levels, and allergies: ISESISIAQ-2019 (Kaunas, Lithuania, 18-22 August 2019)
- 5) Ketema Rahel Mesfin, Yu Ait Bamai, Atsuko Araki, Satoshi Saito, Reiko Kishi; Urinary phthalate metabolites concentration and temporal trends in 7 years old children, 2012-2017: Hokkaido Study: ISEEISES-AC 2019 (South Korea, Deagu, 16-19 October, 2019)
- 6) Azuma K, Inaba Y, Kim H, Bekki K, Hayashi M, Uchiyama I, Kunugita N. Health risk assessment of human exposure to phthalates-contaminated indoor dust in the environment of homes. 31st annual conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Utrecht, The Netherlands, 25-28 August 2019.
- 7) 東 賢一、稲葉洋平、金 勲、戸次加奈江、林 基哉、内山巖雄、櫻田尚樹. 一般住宅の室内ダストに含まれるフタル酸エステル類による居住者の健康リスク評価. 第90回日本衛生学会学術総会、盛岡、2020年3月26日-28日.