

厚生労働行政推進調査事業費 補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

室内空気汚染化学物質の標準試験法の開発・規格化および国際規制状況に関する研究

TVOC の在り方に関する研究

研究分担者	神野 透人	名城大学薬学部	教授
研究協力者	香川（田中） 聡子	横浜薬科大学薬学部	教授
研究協力者	酒井 信夫	国立医薬品食品衛生研究所	室長
研究協力者	田原 麻衣子	国立医薬品食品衛生研究所	主任研究官

研究要旨：本研究では、TVOC（総揮発性有機化合物, Total Volatile Organic Compounds）の在り方について、健康リスク評価指標としての有効性と、室内空気中の未評価化学物質スクリーニング法としての有用性の2つの観点から検討を行った。

文献調査では、種々の VOC 混合物である TVOC による直接的かつ定量的な健康影響を検討した論文を見出すことはできなかった。また、吸入曝露による無毒性量等（環境省「化学物質の環境リスク評価」）の比較において、 4×10^6 倍もの差異が認められることから推察されるように、組成の異なる混合物による生体影響を物質量の総和のみで比較することは難しく、現状においても、TVOC を健康リスクに関連付けることは困難であると考えられる。その一方で、TVOC 試験法で得られる室内濃度指標値未策定 VOC に関する情報は、推定 MOE（Margin of Exposure）の導出も含め、スクリーニングとして極めて有用である。今後は、この 20 年間で得られた一義的な TVOC 試験法による全国調査結果を踏まえると、 $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の目標値を変更する必要はないものと考えられる。

研究協力者：

岡本 誉士典（名城大学薬学部）、青木 明（名城大学薬学部）、森 葉子（国立研究開発法人国立環境研究所）、亀谷 春香（名城大学薬学部）、湯浅 竜斗（名城大学薬学部）、大嶋 直浩（国立医薬品食品衛生研究所）、高木 規峰野（国立医薬品食品衛生研究所）、埴岡 伸光（横浜薬科大学）、大河原晋（横浜薬科大学）、磯部隆史（横浜薬科大学）

れてから 1/4 世紀近くが経過した。この間、一義的な試験法の策定や同定すべき化合物（必須 VOC）の選定などの課題が依然として残されており、その意義も含めて TVOC の在り方を再確認する機運が高まっている。そこで、本研究課題では、TVOC の在り方について、健康リスク指標としての有効性と、室内空気中の未評価化学物質スクリーニング法としての有用性の2つの観点から検討を行った。

A. 目的

2000 年 12 月に、わが国で室内空気中の TVOC（総揮発性有機化合物, Total Volatile Organic Compounds）に暫定目標値が定めら

B. 結果と考察

B-1. TVOC 分析法

TVOC に対応する国内の公的な分析法と

して、JIS A 1965:2015「室内及び試験チャンパー内空气中揮発性有機化合物の Tenax TA®吸着剤を用いたポンプサンプリング、加熱脱離及びMS 又はMS-FID を用いたガスクロマトグラフィーによる定量」がある。この分析法は、室内空气中の VOC を Tenax TA 吸着管に捕集し、加熱脱離-ガスクロマトグラフ-質量分析計で測定する方法である。JIS A 1965:2015 は、厚生労働省が定める TVOC の室内濃度暫定目標値の試験法としても準用可能な分析法ではあるが、居住住宅への適用に際して、解決すべき重大な問題が存在する。

JIS A 1965:2015 では、適切なサンプリング流量の範囲は 50 mL/min~200 mL/min とされている。一方、厚生労働省の VOC 試験法では、居住住宅の場合日常生活を営みながら室内空気を 24 時間採取することが求められおり、JIS A 1965:2015 で推奨される流速で採取した場合、採取量は 72 L~288 L になる。TVOC の分析においては、その定義上、*n*-Hexane から *n*-Hexadecane までの VOC を定量的に捕集する必要がある。しかし、JIS A 1965:2015 に例示されているように、Tenax TA®吸着剤 200 mg を充てんした一般的な吸着管で、破過を生じることなく *n*-Hexane を捕集できる保持容量は 6.4 L、安全試料採取量 (Safe Sampling Volume) は 3.2 L であり、24 時間採取することを想定した場合には、流速を 2 mL/min 程度までさげる必要がある。このような超低流速で作動する市販のポンプが限られていること、超低流速で採取する際に問題となる拡散現象による吸着管の汚染を防止する必要があること、などの問題があり、室内空气中 TVOC 試験法を策定する上での障害となっていた。今般、厚生労働行政推進調査事業 (化学物質リスク研究事業)「室内空気汚染化学物質の標準試験法の開発・規格化および国際規制状況に関する研究」(研究代表者 酒井信夫) の成果として、研究分担者 香川聡子ら

によって、室内空气中の TVOC 試験法が日本薬学会衛生試験法・注解 2020 追補 2024 に収載されたことから、今後は、分析化学的な妥当性が保証された TVOC データの蓄積が期待される。

B-2. 健康リスク指標としての TVOC について

PubMed を Keyword Total Volatile Organic Compounds/TVOC(s)/Total VOC(s) で検索した結果、951 件の論文が該当した。年次推移では、2017 年の 36 件から 2023 年には 124 件へと大幅に増加しており、学術的に TVOC に対する関心が高まっていることが伺える (図 1)。

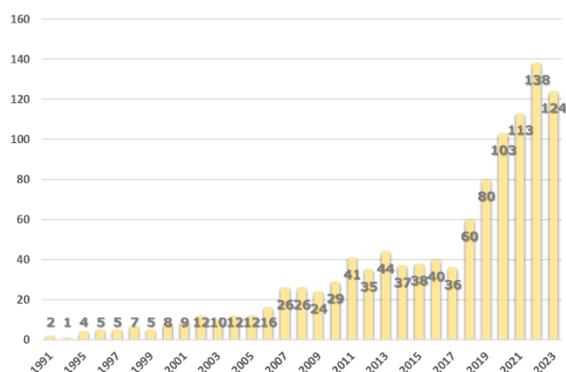


図1 TVOC に対する学術的な関心度の推移

しかしながら、個々の TVOC 構成成分の健康影響を考察した論文や、疫学的な調査で TVOC 濃度とある種の健康リスクに関連が認められたとする論文はいくつか存在したものの、総体としての TVOC による直接的な健康影響を検討した論文を見出すことはできなかった。したがって、20 年前と同様に、現状においても TVOC を健康影響に関連付けることは困難であると考えられる。以下に、文献等の検討結果の概要を記した。

[文献調査結果の概要]

Salthammer (2022) は TVOC に関する最近の総説の中で、「TVOC は毒性に基づくパラ

メータではないことから、限られたスクリーニング目的にしか適さないことが早くから認識されていた。そのため、TVOCを健康や臭気に関連する問題に適用することはできない」と記している。我が国でも2000年代に同様の指摘がなされており、田辺(2005)は厚生労働科学研究(H17-特別-031)統括報告書において、TVOCと健康影響の関連について考察し、「TVOCは空気の汚れの指標として一定の役割はあるが、健康影響とは切り離して考えるべきである」と述べている。

ここでは、Salthammer(2022)の総説で言及されている論文を中心に、健康リスク指標としてのTVOCについて考察を行った。

Andersson et al. (1997)は、VOC/TVOCと健康に関する120報の論文の中から、曝露と健康影響の両方のデータを含む67報の論文をReviewし、VOCによる室内空気汚染は一般の居住環境における健康影響や快適性を損なう原因である可能性が高いと結論づけた。しかし、一方で、「建築物における健康影響や快適性のリスク指標としてのTVOCに関しては、学術論文で結論は得られておらず、現在のところ、TVOCの限界値やガイドラインを設定するための科学的根拠は不十分である」と結論づけている。

Mølhavet al. (1986)は、62人の健康な被験者に、チャンバー内で、異なる濃度の22種類のVOC混合物を2.75時間曝露した。VOC混合物(Mølhavet-mixture)の組成は、芳香族炭化水素類約36%、エステル類が36%、脂肪および環状炭化水素類14%、その他ケトン類、アルコール類、ジクロロエタンおよび α -ピネンであった。目、鼻および喉の刺激性の評価では、 5 mg/m^3 と 25 mg/m^3 (濃度はいずれもトルエン換算値)で曝露量と急性影響との間に有意な相関が認められた。

Otto et al. (1990)、Otto et al. (1992)およびHudnell et al. (1992)は、66人の若い男性を

対象にして、VOC混合物濃度 0 mg/m^3 および 25 mg/m^3 でMølhavet al. (1986)の追試を行った。被験者は、 25 mg/m^3 で強い不快な臭い、頭痛、全身的な不快感を訴えたが、神経行動学的な試験では影響は認められなかった。しかし、Hudnell et al. (1992)は、刺激やその他の症状は臭気強度と単純な関係にはないと結論づけ、混合物中のVOCが相加的に作用して三叉神経を刺激する可能性を指摘した。

Kjærgaardら(1991)はMølhavet al. (1986)の研究を拡張し、21人の健康な被験者と健14人のシックハウス症候群患者の反応を比較した。どちらのグループでも反応がみられたものの、シックハウス症候群患者でより顕著な傾向が認められた。

Mølhavet al. (1991)は、自らの研究を基に、VOCへの曝露について以下のような用量反応関係を導いた： $<0.20\text{ mg/m}^3$ 未満(快適性の範囲)、 $0.2\sim 3.0\text{ mg/m}^3$ (多因子曝露の範囲)、 $3.0\sim 25\text{ mg/m}^3$ (不快性の範囲)、 25 mg/m^3 超(有害曝露の範囲)。

Gminski et al. (2011a, 2011b)は、 48 m^3 のチャンバー内で、24人の健康な被験者にTVOC濃度が約 0.1 mg/m^3 、 5 mg/m^3 、 7 mg/m^3 または 9 mg/m^3 の空気を2時間曝露させたが、感覚過敏や肺への影響はみられなかった。

Junge et al. (2021)は、動物実験モデルと前向きコホート研究で、木材から放散するテルペン類やアルデヒド類の喘息への影響を調査した。マウスをTVOC濃度 3 mg/m^3 から 18 mg/m^3 の空気に曝露しても、気道炎症に有意な影響は認められなかった。また、疫学的な調査結果を基に、木材関連VOCの混合物は、10歳までの小児の早期喘鳴/喘息発症に影響は与えないことを示した。

我が国で実施された最近の研究として、Tamura et al. (2023)は、実験室ハウス(LH)60分間過ごした被験者149人がLH内の室内空気質(IAQ)を評価した。建築物関連症

状 (BRS) のリスクと暫定目標値レベル (400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の TVOC との間に有意な関係が認められた (オッズ比: 2.94、95%信頼区間: 1.18-7.35)。さらに、TVOC レベルが 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の空間では、臭気強度と BRS のリスクとの間に有意な関係がみられた (オッズ比: 6.06、95%信頼区間: 1.21-30.44)。これらの結果から、著者らは、TVOC レベルが低く、臭気強度が低い空間では BRS のリスクは有意に低く、空気中の化学物質の濃度と臭気強度を下げることで IAQ を改善し、BRS を予防できる可能性がある結論づけている。

これらの論文は、同一組成の VOC 混合物については、濃度依存的な健康影響が認められる場合があるものの、依然として、組成が異なる TVOC を毒性と直接関連付けることは困難であることを示している。興味深い最近の報告として、Takaguchi et al. (2024) は、我が国の 154 軒の室内空気中の VOCs を調査し、VOC 組成を基にクラスター解析を行った。階層的クラスタリング分析で得られた 6 つの特徴的なクラスターのうち、p-ジクロロベンゼンが VOC 合計量の 42~72% を占めるクラスターと咳症状との間に有意な関連があることを見出している。

References

- K. Andersson, J. V. Bakke, O. Bjørseth, C.-G. Bornehag, G. Clausen, J. K. Honglo, M. Kjellman, S. Kjærgaard, F. Levy, L. Mølhave, S. Skerfving, J. Sundell (1997) TVOC and health in non-industrial indoor environments: report from a nordic scientific consensus meeting at långholmen in Stockholm. *Indoor Air*, **7**: 78-91
- R. Gminski, R. Marutzky, S. Kevekordes, F. Fuhrmann, W. Bürger, D. Hauschke, W. Ebner, V. Mersch-Sundermann (2011a) Chemosensory irritations and pulmonary effects of acute exposure to emissions from oriented strand boards. *Human and Experimental Toxicology*, **30**: 1204-1221
- R. Gminski, R. Marutzky, S. Kevekordes, F. Fuhrmann, W. Bürger, D. Hauschke, W. Ebner, V. Mersch-Sundermann (2011b) Sensory irritations and pulmonary effects in human volunteers following short-term exposure to pinewood emissions. *Journal of Wood Science*, **57**: 436-445
- H.K. Hudnell, D.A. Otto, D.E. House, L. Mølhave (1992) Exposure of humans to a volatile organic mixture II. Sensory. *Archives of Environmental Health*, **47**: 31-38
- K.M. Junge, L. Buchenauer, E. Elter, K. Butter, T. Kohajda, G. Herberth, S. Röder, M. Borte, W. Kiess, M. von Bergen, J.C. Simon, U.E. Rolle-Kampczyk, I. Lehmann, R. Gminski, M. Ohlmeyer, T. Polte (2021) Wood emissions and asthma development: Results from an experimental mouse model and a prospective cohort study. *Environment International*, **151**: 106449
- S.K. Kjærgaard, L. Mølhave, O.F. Pedersen (1991) Human reactions to a mixture of indoor air volatile organic compounds. *Atmospheric Environment Part A General Topics*, **25**: 1417-1426
- L. Mølhave, B. Bach, O.F. Pedersen (1986) Human reactions to low concentrations of volatile organic compounds. *Environment International*, **12**: 167-175
- L. Mølhave (1991) Volatile organic compounds, indoor air quality and health. *Indoor Air*, **1**: 357-376
- D. Otto, L. Mølhave, G. Rose, H.K. Hudnell, D. House (1990) Neurobehavioral and sensory irritant effects of controlled exposure to a complex mixture of volatile organic compounds. *Neurotoxicology and Teratology*, **12**: 649-652
- D.A. Otto, H.K. Hudnell, D.E. House, L. Mølhave, W. Counts (1992) Exposure of Humans to a Volatile Organic Mixture I. Behavioral Assessment. *Archives of Environmental Health*, **47**: 23-30
- T. Salthammer (2022) TVOC - Revisited. *Environment International*, **167**: 107440
- K. Takaguchi, H. Nakaoka, K. Tsumura, A. Eguchi, K. Shimatani, Y. Nakayama, T. Matsushita, T. Ishizaka, A. Kawashima, C. Mori a, N. Suzuki (2024) The association between clustering based on composition of volatile organic compound in indoor air and building-related symptoms. *Science of The Total Environment*, **917**: 170197
- 田辺 新一 (2005) 総揮発性有機化合物 (TVOC) に関する研究, 平成 17 年度厚生労働科学研究補助金 (厚生労働科学特別研究事業) 総括報告書
- K. Tsumura, H. Nakaoka, N. Suzuki, K. Takaguchi, Y. Nakayama, K. Shimatani, C. Mori (2023) Is indoor environment a risk factor of building-related symptoms? *PLoS ONE* **18**: e0279757

環境省が取り纏めた「化学物質の環境リスク評価」(<https://www.env.go.jp/chemi/risk/index.html>)において、沸点が 50-260°C の範囲で、吸入曝露の「無毒性量等」が導出されている 106 化合物を選定し、「無毒性量等」

の分布を検討した結果では、0.0002 mg/m³ から 870 mg/m³ まで、実に 4×10⁶ 倍もの差異が認められ、「無毒性量等」が 1 以上 10 mg/m³ の VOC が最も多く 34 化合物、次いで 0.1 以上 1 mg/m³ 未満が 28 化合物であった（図 2）。このように、毒性の強さが大きく異なる一群の化合物による健康リスクを、質量分析計のイオン強度の和で表現することは、将来にわたっても実質的に困難であると考えられる。

B-3. 暫定目標値 400 μg/m³ の妥当性につ

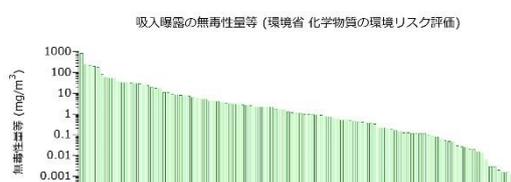


図 2 吸入曝露の無毒性量等の分布

いて

国立医薬品食品衛生研究所が実施した 2012、2013、2016 および 2020 年度全国調査の結果では、TVOC の中央値は 229~260 μg/m³ の範囲であり、暫定目標値を超過した家屋の割合は 20 ないし 40%と報告されている。

2012 年： 居間 中央値 260 μg/m³
暫定目標値超過率 30%

2013 年： 居間 中央値 240 μg/m³
暫定目標値超過率 37%

(2013 年無作為： 居間 中央値 260 μg/m³
暫定目標値超過率 31%)

2016 年度：居間 中央値 229 μg/m³
暫定目標値超過率 24%

2020 年度：居間 中央値 229 μg/m³
暫定目標値超過率 25%

現行の TVOC 暫定目標値は、SIM 法で個別定量した揮発性有機化合物 (VOC) 41 物質の中央値の総和 153 μg/m³ を基に、いく

つかの仮定を適用して得られた推定値 306 μg/m³ から設定されたものである。Scan 法による TVOC 分析法で得られた目標値ではないことから、「暫定」とされたものと推察される。

一方、上記の全国調査の TVOC 中央値は、日本薬学会環境・衛生部会で衛生試験法として公定法化された標準法で採取・測定されたものであり、わが国の室内空気中の TVOC の現状を正確に反映していると言える。各年度の TVOC 中央値(229~260 μg/m³) は、暫定目標値設定時の TVOC 推定値 (306 μg/m³) の 75%程度であり、20-40%程度の家屋が暫定目標値を超過していた。国立医薬品食品衛生研究所の精力的な、TVOC 試験法に則った全国調査により、暫定目標値が設定された時点と現在で室内の TVOC の状況には大きな変化はなく、400 μg/m³ の目標値を変更する必要はないものと考えられる。

B-4. 未評価化学物質スクリーニングとしての TVOC

上述した「無毒性量等」が 1 mg/m³ を超える 56 化合物については、室内空気中濃度が概ね 10 μg/m³ であれば、100 以上の MOE (Margin of Exposure) が確保されていることとなり、「現時点では詳細な評価あるいは情報収集を実施する必要はない」と判定される。

参考：環境省 健康リスク評価

有害性に閾値があると考えられる場合には、無毒性量等を予測最大曝露量(又は予測最大曝露濃度)で除した値 (MOE) を求めて判定する。

MOE (判定)

10 未満 (詳細な評価を行う候補と考えられる)

10 以上 100 未満 (情報収集に努める必要があると考えられる)

100 以上（現時点では作業は必要ないと考えられる）

衛生試験法・注解に記載された TVOC 試験法では、各構成成分について $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の濃度から定量的な評価が可能であり、室内空気中の化学物質にかかる情報収集や詳細な評価の必要性を判定するのに十分な検出感度を備えている。すなわち、TVOC 測定と同時に未評価化学物質のスクリーニングを実施できる点が、総合的な室内空気質指標としての TVOC の付加価値であると言える。

C. 結論

本研究では、TVOC の在り方について、健康リスク評価指標としての有効性と、室内空気中の未評価化学物質スクリーニング法としての有用性の 2 つの観点から検討を行った。その結果、文献調査では、種々の VOC 混合物である TVOC による直接的かつ定量的な健康影響を検討した論文を見出すことはできず、現状では TVOC を健康リスクに関連付けることは困難であると考えられる。その一方で、TVOC の測定で得られる未評価化学物質に関する情報は、当該物質の既存の有害性情報から MOE 推定値を導出することも可能であり、室内空気質をスクリーニングするために極めて有用である。この 20 年間で一義的な TVOC 試験法による全国調査結果が得られていることも踏まえると、 $400\mu\text{g}/\text{m}^3$ の目標値を変更する必要はないものと考えられる。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 著書

なし

2. 研究発表

[論文発表]

- 1) Mori Y, Tanaka-Kagawa T, Tahara M, Kawakami T, Aoki A, Okamoto Y, Isobe T, Ohkawara S, Hanioka N, Azuma K, Sakai S, Jinno H., Species differences in activation of TRPA1 by resin additive-related chemicals relevant to indoor air quality. *J Toxicol Sci.* 2023;48(1):37-45. doi: 10.2131/jts.48.37.

[学会発表]

- 1) 大貫 文, 田原 麻衣子, 酒井 信夫, 高木 規峰野, 田中 礼子, 村木 沙織, 斎藤 育江, 千葉 真弘, 大泉 詩織, 大野 浩之, 若山 貴成, 鈴木 浩, 鳥羽 陽, 中島 大介, 藤森 英治, 香川 (田中) 聡子, 神野 透人: 空気試験法: フタル酸ジ-*n*-ブチルおよびフタル酸ジ-2-エチルヘキシル: 固相吸着-加熱脱離-ガスクロマトグラフィー/質量分析法による定量(新規), 日本薬学会第 144 年会, 横浜, 2024 年 3 月
- 2) 香川 (田中) 聡子, 森 葉子, 田原 麻衣子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 大貫 文, 鈴木 浩, 鳥羽 陽, 中島 大介, 藤森 英治, 埴岡 伸光, 酒井 信夫, 神野 透人: 空気試験法: 総揮発性有機化合物 (新規), 日本薬学会第 144 年会, 横浜, 2024 年 3 月

F. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし