

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

化学物質に対する感受性変化の要因及び半揮発性有機化合物の健康リスク評価

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

### A. 研究目的

1990年代頃よりシックハウス症候群の問題が大きくなり、住宅における化学物質対策は、厚生労働省による室内濃度指針値の策定、建築基準法の改正等、幅広く産官学連携で種々の対応がとられ、大きく改善したといわれている<sup>1)</sup>。しかし、室内濃度指針値が定められなかったその他の化学物質の使用が増加しているとの報告があり、シックハウス問題は解決したとは言えない状況にあると考えられている<sup>2)</sup>。また、室内ダスト中の半揮発性有機化合物（SVOC）とシックハウス症候群やアレルギー疾患との関係が欧米や日本で近年報告されており、対応が求められている<sup>3)</sup>。

本分担者らは、2011年度から2013年度にかけて実施した厚生労働科学研究において、米国の Miller らによって開発された自記式調査票「Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory（以下 QEESI）」<sup>4)</sup>を用い、日本で化学物質に高感受性を示す人の比率を把握するために、2012年1月に全国規模の調査を実施した。その結果、回答を得た7,245名のうち、Miller らの設定したカットオフ値に基づき化学物質に対して感受性が高いと考えられる人の割合は4.4%であったことから、近年でもある程度の割合で化学物質に対して感受性が高いと判断される人が依然として存在していることを明らかにした<sup>5)</sup>。さらにその後、ここで得た7,245名のうち、化学物質に対して感受性が高いと考えられる735名の高感受性群と、それ以外の1,750名の対照群について、化学物質への感受性に対する1年間の変化、その変化に関連

するリスク要因と改善要因、心理面に関する影響について2013年1月及び2014年1月に調査を行った。その結果、化学物質への感受性増悪は、臭いや刺激への曝露がリスク要因となっていること、心理面では、自己の感情の自覚や認知の困難さ、不安や否定的感情の増加が感受性の増悪でみられること、日常生活の出来事が感受性増悪に関わっていることをあきらかにした<sup>6)</sup>。

本研究では、2012年1月の調査結果に基づき抽出した高感受性群735名と対照群1750名のコホートに対して、2014年1月調査実施時以降の過去3年間の住まい方等の状況について、SVOCに関連する項目も追加して追跡調査を実施した。また、2012年1月に実施した全国7245名の調査コホートのうち、2017年11月17日時点で調査可能な4683名に対して化学物質高感受性の背景因子に関するアンケート調査を実施した。

また、SVOCは、室内空気の吸入曝露のみならず、室内空気からの経皮曝露、室内ダストの経口・吸入・経皮曝露、飲食物からの経口曝露を含めた多媒体曝露による健康リスク評価を実施することが重要である<sup>3)</sup>。近年、室内環境や食物からの多媒体曝露が最も多いと考えられているフタル酸エステル類が着目されており、欧州連合ではRoHS指令において、2015年6月よりフタル酸エステル類の4物質（DEHP、BBP、DBP、DIBP）が規制対象として正式に追加された<sup>7)</sup>。

このことを踏まえて、本研究では、フタル酸エステル類に関する有害性評価と多媒体曝露に

関する情報収集を実施し、多媒体曝露モデルの開発と健康リスク評価を実施した。

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

## B. 研究方法

### B1 化学物質に対する感受性変化の要因と高感受性の背景因子

2012年1月に実施した全国規模の感受性調査結果から抽出し、2013年1月に調査を実施した735名の高感受性群と、それ以外の1,750名の対照群(2012年1月の調査結果における感受性)のうち、2016年度も引き続きモニター登録を行っている532名の高感受性群と、1,260名の対照群に対してインターネットによる質問調査を2017年1月に実施した。調査では、過去3年間の生活や職業の変化等を調査した。

また、2012年1月に実施した全国7245名の調査コホートのうち、2017年11月時点で調査可能な4683名に対して化学物質高感受性の背景因子に関するアンケート調査を実施した。この調査では、両親の病歴、幼少期(本調査では3~12歳に設定)の病歴や体質、幼少期の生活環境・ライフスタイル・食習慣に関して調査した。

### B2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

文献レビューを実施し、代表的なSVOCであるフタル酸エステル類に関する日本人向けの多媒体曝露評価モデルを構築した。この曝露評価モデルは、1)空気中のSVOCの吸入摂取、2)空気中のSVOCの経皮吸収、3)ダスト中のSVOCの経口摂取、4)ダスト中のSVOCの経皮吸収の4つの曝露経路で構成され、これら4つの摂取経路による総体内負荷量を算出することができる。

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

フタル酸エステル類の実態調査データは、本研究班の分担研究者である稲葉洋平氏と金勲氏らが実施した4つの実家屋での測定データを用いた。

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

### C1 化学物質に対する感受性変化の要因と高感受性の背景因子

感受性変化の要因に関する調査では、高感受性群269名(回答率50.6%)、対照群640名(50.8%)から回答を得た。全体での回答率は50.7%であった。

本研究での高感受性群は、2012年1月、2013年1月および2014年1月の調査と同様に、QEESIに関するMiller、北條、Skovbjergのいずれかのクライテリアを満たすもの及びシックハウス症候群や化学物質過敏症の治療を受けていると回答したものを高感受性のクライテリアとした。

高感受性群で、今回の調査で高感受性クライテリアを引き続き満たしていたものを「変化なし」、満たさなかったものを「感受性改善」とした。同様に対照群では、高感受性クライテリアを満たしたものを「感受性増悪」、引き続き満たしていないものを「変化なし」とした。

過去3年間の生活や住居における改善や変化と化学物質感受性変化との関係を表1-1から表1-3に示す。高感受性群で適度な運動を心掛けていたものでは感受性の改善がみられた。一方、換気、掃除、除湿、部屋の改装等の物理的な環境改善では化学物質感受性の改善はみられなかった。

対照群では、臭いや刺激の強いものに触れる機会があったもので化学物質感受性が増悪した。対照群で感受性が増悪したものでは、部屋のカビの除去、家具やカーテンの新規購入、住まいの転居で有意な関係がみられており、内装建材やシロアリ駆除では有意な関係がみられなかった。

過去1ヶ月の自宅の室内環境で、対照群で感受性が増悪したものでは、過度な空気の流れや温熱環境、過度な湿気や乾燥、騒音、臭い、ほこりや汚れなど、多くの室内環境要因で有意な

関係がみられた (表1-7)。

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

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

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

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

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

## C2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

### C2.1 有害性評価

フタル酸エステル類については、食品安全委員会がフタル酸ジ-2エチルヘキシル (DEHP)、フタル酸ジ-n-ブチル (DnBP)、フタル酸ベンジ

ルブチル (BBP)、フタル酸ジ-イソノニル (DINP)、フタル酸ジ-イソデシル (DIDP)、フタル酸ジ-n-オクチル (DNOP) に関して有害性評価を実施して耐容一日摂取量 (TDI) を導出している。

食品安全委員会は、最新の毒性学的知見をレビューし、DnBPに関しては、ラットの生殖発生毒性試験における出生児の精母細胞の形成遅延および乳腺の組織変性から最小毒性量 (LOAEL) を2.5mg/kg/dayとし、不確実係数500を適用してTDIを5 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>8)</sup>。DEHPに関しては、ラットの生殖発生毒性における出生児における生殖器官の重量減少等から無毒性量 (NOAEL) を3mg/kg/dayとし、不確実係数100を適用してTDIを30 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>9)</sup>。BBPに関しては、ラットの生殖発生毒性試験における出生児の低体重からNOAELを20mg/kg/dayとし、不確実係数100を適用してTDIを200 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>10)</sup>。DINPに関しては、ラットの慢性毒性試験における肝臓と腎臓への影響からNOAELを15mg/kg/dayとし、不確実係数100を適用してTDIを150 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>11)</sup>。DIDPに関しては、イヌの亜急性毒性試験における肝細胞への影響からNOAELを15mg/kg/dayとし、不確実係数100を適用してTDIを150 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>12)</sup>。DNOPに関しては、マウスの慢性毒性試験における肝細胞への影響からLOAELを113mg/kg/dayとし、不確実係数300を適用してTDIを370 $\mu$ g/kg/dayと導出している<sup>13)</sup>。

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

### C2.2 多媒体曝露量の推算と健康リスク評価

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

荷量を計算できる。

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

室内ダストにおいては、原則として、ヒトの皮膚に付着するダストから、経皮吸収やマウシング等による経口摂取が生じる。ヒトの皮膚への付着性は、ダストの粒径に依存する。そこで、ダストの粒径と人の皮膚への付着性に関する文献レビューを行い、多媒体曝露評価モデルで考慮すべき粒径の範囲について検討を行った。その結果、 $150\ \mu\text{m}$  以下の粒径をリスク評価の対象とした<sup>18)</sup>。

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

#### D. 考察

D1 化学物質に対する感受性変化の要因と高感受性の背景因子

本調査で追跡したコホートにおける化学物質感受性の増悪は、臭いや刺激の強いものに触れる機会が関係しており、住居の内装材やシロアリ駆除よりも、家具やカーテンの新規購入やカビの除去など、住居内に持ち込むものに関係している可能性が考えられた。建材に対しては、建築基準法の改正や関係団体の取り組みが進んできたが、家具や家庭用品等の持ち込み品に対しては、臭いや刺激物に関する課題が残されていると思われる。

化学物質感受性の改善では、本研究者らによるこれまでの調査結果と同様に、適度な運動が感受性改善に関係していたが、環境改善等の物理的な改善との関係はみられなかった。対照群で感受性が増悪したものでは、多くの室内環境要因において、室内環境の劣悪状態を自覚しており、ライフイベントの増加が感受性増悪に関係していた。

これらのことより、化学物質感受性増加には、住居内への持ち込み品等の何らかの刺激や臭いに対する曝露イベントが関係し、高感受性状態になると、環境改善等の物理的な改善では容易に感受性は改善されず、適度な運動等により、自律神経系の知覚や認知を改善していくことが重要と思われる。

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

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

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

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

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

## D2 半揮発性有機化合物の健康リスク評価

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

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

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

## E. 総括

化学物質感受性の増悪は、臭いや刺激の強いものに触れる機会が関係しており、過去3年の調査では、建材よりも住居内への持ち込み品に関係している可能性が考えられた。

化学物質感受性の改善では、適度な運動が感受性改善に関係していたが、環境改善等の物理的な改善との関係はみられなかった。対照群で感受性が増悪したものでは、多くの室内環境要因において、室内環境の劣悪状態を自覚しており、ライフイベントの増加が感受性増悪に関係していた。従って、化学物質感受性増加には、住居内への持ち込み品等の何らかの刺激や臭いに対する曝露イベントが関係し、高感受性状態になると、環境改善等の物理的な改善では容易に感受性は改善されず、適度な運動等により、自律神経系の知覚や認知を改善していくことが重要と思われた。

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

SVOCのうち、日本で汎用されているフタル

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

#### 参考文献

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

18) 樫田尚樹ら. 半揮発性有機化合物をはじめとした種々の化学物質曝露によるシックハウス症候群への影響に関する検討, 平成 29 年度総括・分担研究報告書, 厚生労働科学研究費補助金健康安全・危機管理対策総合事業, 2018 年 3 月.

#### F. 研究発表

##### 論文発表

- 1) Azuma K, Ikeda K, Kagi N, Yanagi U, Osawa H. Evaluating prevalence and risk factors of building-related symptoms among office workers: Seasonal characteristics of symptoms and psychosocial and physical environmental factors. *Environ Health Prev Med*, 22(114), 38, 2017. doi:10.1186/s12199-017-0645-4
- 2) Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, Yoshikawa T, Sakabe K. Association of odor thresholds and responses in cerebral blood flow of the prefrontal area during olfactory stimulation in patients with multiple chemical sensitivity. *PLoS ONE*; 11(12): e0168006, 2016. doi:10.1371/journal.pone.0168006.
- 3) Azuma K, Kouda K, Nakamura M, Fujita S, Tsujino Y, Uebori M, Inoue S, Kawai S. Effects of inhalation of emissions from cedar timber on psychological and physiological factors in an indoor environment. *Environments*; 3(4):37, 2016. doi:10.3390/environments3040037.
- 4) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to 2-ethylhexanol, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, and texanol in indoor environment. *Proceedings of the 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, 2016, ID168, 7 pages.
- 5) 東 賢一. 室内空気汚染の健康リスク. *臨床環境医学* 25:76-81, 2016.

- 6) Azuma K, Uchiyama I. Association between environmental noise and subjective symptoms related to cardiovascular diseases among elderly individuals in Japan. *PLoS ONE*12(11): e0188236, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188236>
- 7) 東 賢一. 本態性環境不耐症—いわゆる化学物質過敏症の疾病概念・疫学・病態解明について—. *PASKEN JOURNAL*, No. 26-29, pp. 26-34, 2017.
- 8) 東 賢一. 室内空気質規制に関する諸外国の動向. *環境技術* 46(7):4-9, 2017.
- 9) 東 賢一. 室内環境汚染による健康リスクと今後の課題. *臨床環境医学* 26(2):74-78, 2017.
- 10) 東 賢一. 住環境の健康リスク要因とそのマネジメントに関する国内外の動向. *日本衛生学雑誌* 73(2): in press, 2018.

##### 学会発表

- 1) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to 2-ethylhexanol, 2,2,4-trimethyl-1,3-pentanediol diisobutyrate, and texanol in indoor environment. 14th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Ghent, Belgium, 3-8 July, 2016.
- 2) Azuma K, Tanaka-Kagawa T, Jinno H. Health risk assessment of inhalation exposure to cyclic dimethylsiloxanes, glycols, and acetic esters in indoor environments. 28th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference, Rome, Italy, 1-4 September 2016.
- 3) 東 賢一. 室内空気汚染の健康リスク. 第 25 回日本臨床環境医学会学術集会, 郡山, 2016 年 6 月 17 日.
- 4) 東 賢一. 住環境における健康リスク要因とそのマネジメント. 第 87 回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 2017 年 3 月 26 日-28 日.
- 5) 東 賢一. 健康リスク学から見た現状と今後の展望 —一人の健康の保護と持続可能な

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

- 6) 東 賢一, 内山巖雄, 樺田尚樹. 居住環境中におけるフタル酸エステル類の多経路曝露の健康リスク評価. 第76回日本公衆衛生学会総会, 鹿児島, 2017年10月31日-11月2日.
- 7) 東 賢一. 世界保健機関の住宅と健康のガイドライン. 平成29年室内環境学会学術大会, 佐賀, 2017年12月13日.
- 8) Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, Yoshikawa T, Sakabe K. Effects of olfactory stimulus by odor on cerebral blood flow and peripheral blood oxygen levels in multiple chemical sensitivity. The 32nd International Congress on Occupational Health, Dublin, Ireland, April 29-May 4, 2018. (in acceptance)
- 9) Azuma K, Uchiyama I, Kunugita N. Risk factors for self-reported chemical intolerance: a five-year follow-up study. The Joint Annual Meeting of the International Society of Exposure Science and the International Society for Environmental Epidemiology, Ottawa, Canada, August 26-30, 2018. (in submitted)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)  
予定なし



表1-1 3年間の健康状態の変化に関する治療や生活改善、変化等

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

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

表1-2 主に過ごす部屋で3年以内に行った環境を良くする工夫

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

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

表1-3 主に過ごす部屋で3年以内に新しく交換したもの

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

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

表1-4 現在の住まいの部屋の床材

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

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

表1-5 現在の住まいの部屋の壁材

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

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

表1-6 空気清浄機の使用

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

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

表1-7 過去1ヶ月の自宅の室内環境

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

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

表1-8 慢性高感受性群の病歴 (アレルギーと粘膜・皮膚症状) との関係

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

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

表1-9 慢性高感受性群の幼少期の生活との関係

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

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

モデル2：個人属性＋幼少期生活

モデル3：個人属性＋幼少期病歴＋幼少期生活＋心理状態

図 2-1 多媒体曝露評価モデルと参考値

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

↓

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

日本人のデータ使用

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

USEPAより

表 2-1 4家屋の調査結果に対する健康リスク評価結果 (ダストのみ)

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