

第4章 VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリング

化学物質過敏症患者にみられる VOC の自律神経機能への影響の詳細なメカニズムについては十分に明らかになっていないが、この要因の一つとして、曝露と影響の変化の時間尺度に応じた測定方法がなかったことが考えられる。そこで、VOC モニタを用いて高い時間分解能で測定を行うことを検討した。このモニタは VOC の成分がわからない反面、数秒単位で一般環境レベル (ppb レベル) の TVOC 濃度を測定できる。一方、健康影響の評価には、心拍変動を測定することで日常生活における自律神経活動の変化をリアルタイムで評価することができる。よって本章では、TVOC 濃度と心拍変動の測定をリアルタイムで行うことにより、VOC の自律神経機能への影響を明らかにすることとした。ここではまず健常者を対象とし、次章の化学物質過敏症に対して行った結果との対照データとした。

1 方法

1.1 対象者

1.1.1 被験者の選定

ホームページ等 (Appendix 2 「研究協力者募集」参照) にて、研究室や一般から自覚的に化学物質過敏症の症状を認めていない協力者を募集した。その結果、成人健常者 7 名 (女性 3 名、男性 4 名、年齢は 22~54 歳 (32 ± 13.5 歳)) を対象にした。なお、健常者には、QEESI によるアンケートを行い、化学物質過敏症の判定基準 (北條ら 2004) で、「疑いはない」に該当することを確認した。

1.1.2 倫理面への配慮

本研究の実施に際しては、北里研究所病院倫理委員会の承認を得、参加者本人からはインフォームドコンセントを得た。すなわち、本研究の参加に先立ち、研究担当員が研究参加への同意を説明文付きの同意書を用いて得た。説明項目は以下のものであった。

- ①検査の目的。
- ②検査の内容。
- ③安全性および考えられる不都合。
- ④参加の同意や中途での中止は本人の自由であり、それによって何ら不利益は受けないこと。
- ⑤名前や個人が特定できる情報は、本研究結果の報告の際にも公表しないこと。

1.2 調査方法

1.2.1 概要

調査は 2006 年 12 月から 2007 年 2 月にかけて行われた。装置は以下の 2 種類のものを使用した。すなわち、VOC モニタ (ppbRAE, RAE systems) を用いて TVOC 個人曝露濃度の測定を行った。また、Holter 心電計 (FM-150, フクダ電子) を用いて心拍変動 (RR 間隔の変動) を測定し、自律神経活動を評価した。測定は、これらの装置を用いて日常生活下で午前 8 時から 24 時間の連続で行い、同時に行動記録表への記入を依頼した (Appendix 3 「化学物質 (TVOC)

個人曝露濃度 測定手順書」および Appendix 4「行動・症状記録用紙」参照）。以下にそれぞれについて詳細を述べる。

1.2.2 VOC モニタ

VOC モニタにより 24 時間の TVOC の個人曝露濃度を測定した。検出器は PID であり、10.6 eV の UV ランプを使用した。測定の前には純空気 (G1) と 10ppm のイソブチレンガスによって校正した。また、モニタの値を認知することによる心理的なバイアスを防ぐため、ディスプレイにシールを貼って、読み取り値が見えないようにした。また、ポンプの騒音を防ぐため、消音ボックスに入れた状態にした。被験者には、モニタを手提げバッグに入れ、持ち運ぶか、身近なところに置いておくように指示した。測定期間中の 20 秒間か 1 分間の TVOC 濃度の平均値、最小値、最大値を記録した。

1.2.3 Holter 心電計

Holter 心電計により 24 時間の心電図を記録した。被験者には 4 つの電極を規定の場所 (双極誘導、CM5、NASA) に張り付けるよう指示した。電極シールに反応しないよう、使用前は空気にさらし、なるべく匂いがなくなるようにした。心電計はゆれや振動によるノイズを避けるため、おなかの部分にシールで固定し、ひもで首から提げてもらった。心電図データは 125 Hz で記録し、マルチメディアカードに記録した。

1.2.4 行動記録表

行動記録表を Fig. 4.1 に示す。被験者には、測定期間中に滞在した環境と行った活動を選択肢の中から選んでもらった。選択肢は、環境 (場所) として、自宅、職場、その他室内、屋外の 4 項目、活動は、着席、起立、徒歩、運動、睡眠、食事の 5 項目とした。以上の項目は、5 分間隔で記入するように依頼した。

時刻	場所			活動							症状出現	症状レベル	症状の種類										備考
	自宅	職場	その他室内	屋外	着席	起立	徒歩	運動	睡眠	食事			筋	気管粘膜	心・循環	胃腸	認識	情緒	神経・末梢神経	頭部	皮膚	泌尿・生殖器	
8:00																							
8:05																							
8:10																							
8:15																							
8:20																							
8:25																							
8:30																							

Fig. 4.1 Time-activity pattern log.

1.3 解析方法

1.3.1 TVOC 濃度

VOC モニタにより記録した値は、イソブチレンからトルエンへの換算係数 0.5 を用いてトルエン濃度に換算し (RAE systems 2005)、さらに温度補正して $\mu\text{g m}^{-3}$ に変換した。この値を用いて、5 分間隔の TVOC の平均濃度、最高濃度、最低濃度を求めた。5 分間隔の根拠は、岡 (2007) の研究に基づいている。

濃度の絶対値に加え、濃度の変化量の指標として、最大値と最小値の差 (以下、 ΔTVOC) を求めた。この値は 5 分間内での濃度変化の最大値を表す。濃度増加時 (+) 減少時 (-) どちらも正の値となることに留意する必要がある。そこで、ひとつ前 (5 分前) の平均値との差分を求め、正の値を $d+\text{TVOC}$ 、負の値を $d-\text{TVOC}$ とした。これらの値は、5 分前からの濃度増加、あるいは減少を表す。

1.3.2 心拍変動の解析

記録された心電図の RR 間隔の時系列データに対して、Gabor 関数を用いた wavelet 変換を行い (Fluclet WT、大日本住友製薬)、10 秒間の低周波領域 (LF, 0.04-0.15 Hz) と高周波領域 (HF, 0.15-0.40 Hz) のパワー (msec^2) および LF/HF を求め、5 分間隔の平均値とした。なお、HF は副交感神経活動、LF/HF は交感神経活動との関連が報告されている (Camm ら 1996)。

2 結果と考察

2.1 被験者の時系列データ

Fig. 4.2 に被験者 a の時系列データの例を示す。TVOC の濃度は、測定期間中に大きく変化した ($\text{mean} \pm \text{SD}$, 354 ± 349 , range 63 ~ 1447 $\mu\text{g m}^{-3}$)。8:40 と 21:05 に TVOC 濃度のピーク (濃度上昇) があった。行動記録表によると、被験者はその時間帯に屋外にいたため、屋外起源の曝露と考えられる。一方、22:00 と 24:00 のピークは、料理によるものの可能性がある。このように、ある期間の平均濃度を求める既存の測定方法とは違って、リアルタイム測定は濃度の経時的な変化がわかるため、行動記録と照らし合わせることで濃度上昇の原因となる行動や環境を推測できる。そのためこの測定は、VOC への曝露量を低減するための有益な情報となると考えられる。

Fig. 4.2 では、心拍変動に関する指標も大きくばらついていることがわかる。行動記録を参照すると、特に活動によって変化する傾向がみられた。例えば、HF は運動時に減少し、食事や睡眠時に増加している。このような生理学的状態と心拍変動の関係については多くの研究がなされている。様々な条件により必ずしも一貫した傾向はないが、運動による HF の減少 (Casadei ら 1995)、食事による LF/HF の増加と HF の減少 (Lu ら 1999)、睡眠時の LF の減少、HF の増加 (Baharav ら 1995) 等が報告されている。したがって、これらの交絡因子を除くため、これらの活動 (運動、食事、睡眠) およびその影響が続くと考えられる時間 (運動+15 分、食事+60 分) のデータは以後の解析から除外した。

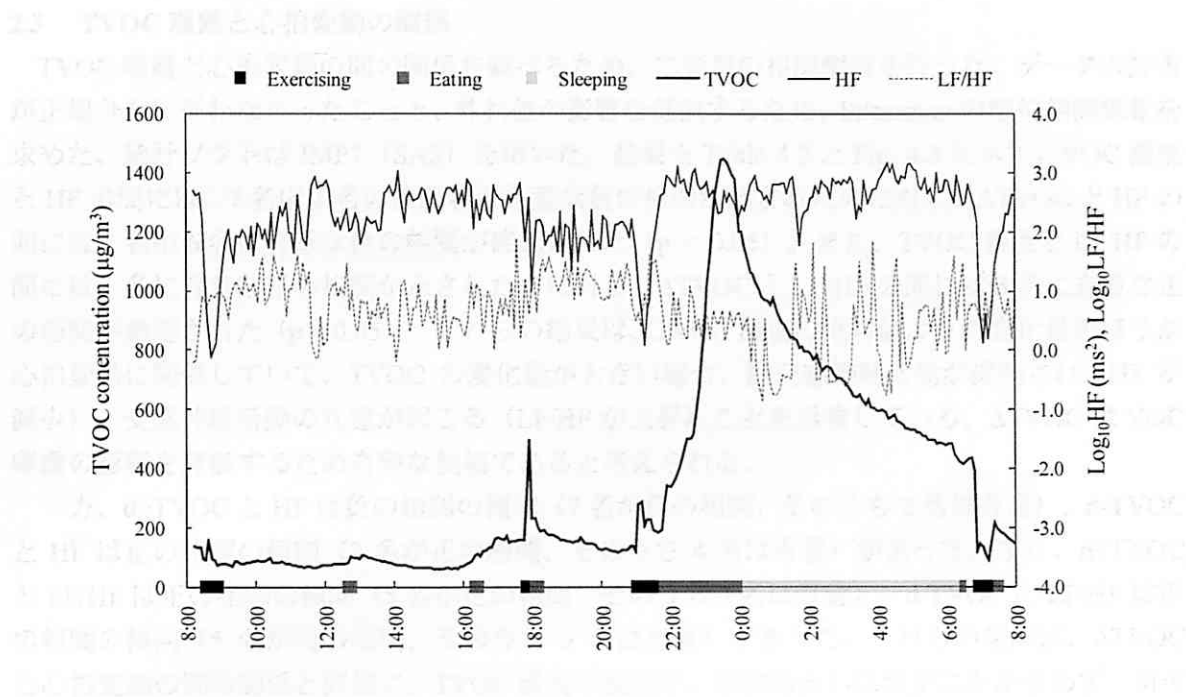


Fig. 4.2 An example of time-series data of TVOC concentration and HRV (Subject a).

2.2 統計結果

Table 4.1 に健常者の TVOC 曝露濃度と心拍変動の指標のまとめを示す。この結果から、曝露濃度は環境によっても個人によっても大きく異なることがわかる。職場での個人間のばらつきが小さかったが、これは被験者 7 名のうち 6 名が同じ職場に滞在していたからと考えられる。

Table 4.1 Summary of TVOC exposure concentrations and HRV parameters.

	n ^a	Mean ± SD ^b	CV ^c
TVOC exposure concentration (μg m ⁻³)			
Total	7	176 ± 130	74
Home	7	299 ± 267	89
Office	6	99 ± 21	21
Other indoor	5	197 ± 118	60
Outdoor	6	154 ± 72	47
HRV			
HF (msec ²)	7	104.2 ± 89.0	85
LF/HF	7	15.3 ± 19.0	124

^a Sample size

^b Standard deviation

^c Coefficient of variance

2.3 TVOC 曝露と心拍変動の関係

TVOC 曝露と心拍変動の間の関係を調べるため、二変量の相関解析を行った。データの分布が正規分布に従わなかったことと、外れ値の影響を低減するため、Spearman の順位相関係数を求めた。統計ソフトは JMP7 (SAS) を用いた。結果を Table 4.2 と Fig. 4.3 に示す。VOC 濃度と HF の間には、7 名中 1 名の被験者に有意な負の相関が示されたのに対し、 Δ TVOC と HF の間には 7 名中 6 名に有意な負の相関が確認された ($p < 0.05$)。また、TVOC 濃度と LF/HF の間には 1 名に有意な正の相関が示されたのに対し、 Δ TVOC と LF/HF の間には 5 名に有意な正の相関が確認された ($p < 0.05$)。これらの結果は、TVOC 濃度の絶対値よりも変化量のほうが心拍変動に関係していて、TVOC の変化量が大きい場合、副交感神経活動が抑制され (HF が減少)、交感神経活動の亢進が起こる (LF/HF が上昇) ことを示唆している。 Δ TVOC は VOC 曝露の影響を評価するため有望な候補であると考えられる。

一方、 d +TVOC と HF は負の相関の傾向 (7 名が負の相関、そのうち 2 名は有意)、 d -TVOC と HF は正の相関の傾向 (7 名が正の相関、そのうち 4 名は有意) があった。また、 d +TVOC と LF/HF は正の相関の傾向 (5 名が正の相関、そのうち 3 名は有意)、 d -TVOC と LF/HF は正の相関の傾向 (5 名が負の相関、そのうち 3 名は有意) があった。これらの傾向は、 Δ TVOC と心拍変動の間の関係と同様に、TVOC 濃度の変化が、増加あるいは減少にかかわらず、引き続く心拍変動の指標と関連していることを示唆している。

温湿度と心拍変動の関係については、負の相関と正の相関を示す場合がそれぞれ確認され、一定の傾向は見られなかった (Table 4.2, Fig. 4.3 (c))。

Table 4.2 Correlation between TVOC exposure and HRV.

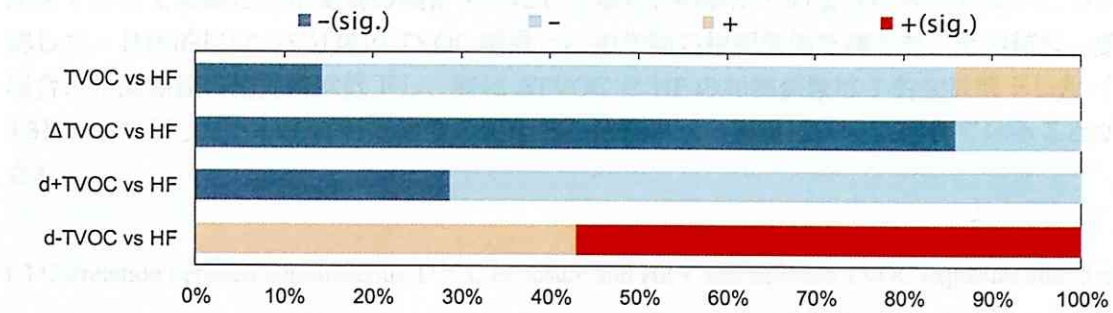
	Subjects															
	a		b		c		d		e		f		g		- ^c	+ ^d
TVOC vs HF	-0.41	*** ^a	-0.04		-0.00		0.02		-0.15		-0.01		-0.08		6(1)	1(0)
ΔTVOC vs HF	-0.27	**	-0.63	**	-0.26	**	-0.08		-0.19	* ^b	-0.32	**	-0.26	**	7(6)	0(0)
d+TVOC vs HF	-0.11		-0.53	**	-0.15		-0.06		-0.04		-0.12		-0.43	**	7(2)	0(0)
d-TVOC vs HF	0.41	**	0.66	**	0.18		0.16		0.29	*	0.23		0.33	**	0(0)	7(4)
TVOC vs LF/HF	0.37	**	0.05		-0.16	*	0.15		0.10		0.01		-0.17	*	2(2)	5(1)
ΔTVOC vs LF/HF	0.20	* ^b	0.39	**	0.07		0.18	*	0.18	*	-0.27	**	0.36	**	1(1)	6(5)
d+TVOC vs LF/HF	0.15		0.28	*	-0.00		0.24	*	0.14		-0.18		0.46	**	2(0)	5(3)
d-TVOC vs LF/HF	-0.30	*	-0.46	**	0.01		-0.18		-0.07		0.13		-0.45	**	5(3)	2(0)
Temp vs HF	0.64	**	-0.14		-0.15		0.07		-0.20		0.10		0.14		3(0)	4(1)
RH vs HF	-0.51	**	0.11		-0.08		-0.00		0.29		-0.00		0.10		4(1)	3(0)
Temp vs LF/HF	-0.44	**	0.14		0.17	*	-0.05		-0.00		0.30	**	-0.25	**	4(2)	3(2)
RH vs LF/HF	0.31	**	-0.07		-0.01		0.07		0.00		-0.21	**	-0.35	**	4(2)	3(1)

^a *** Spearman rank correlation, $p < 0.01$

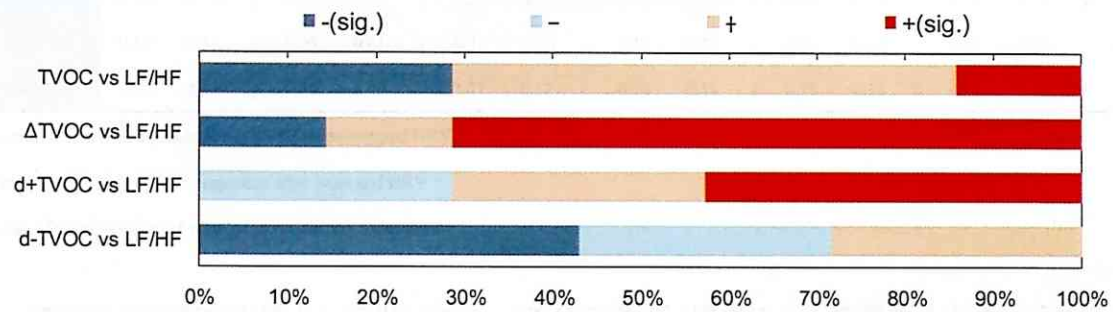
^b * Spearman rank correlation, $p < 0.05$

^c - Numbers of the subjects showing negative correlation (significant)

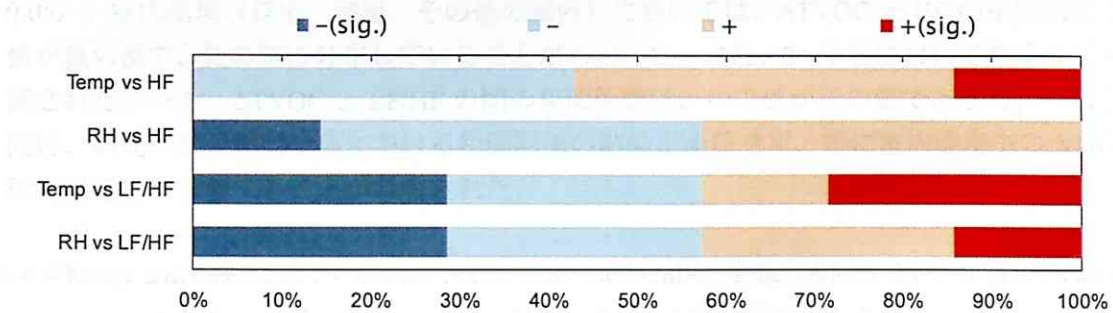
^d + Numbers of the subjects showing positive correlation (significant)



(a) TVOC exposure parameters and HF



(b) Exposure parameters and LF/HF



(c) Temperature and relative humidity and HRV parameters

Fig. 4.3 Correlation between TVOC exposure and HRV.

-: Negative correlation, +: Positive correlation, (sig.): Significant correlation.

d+TVOC や d+TVOC の結果から、濃度変化に続く心拍変動の値との相関が示されたので、時間をずらして曝露と心拍変動の順番を逆にした場合、相関がどのように変化するかについて確認した。具体的には、5 分後の TVOC 曝露と心拍変動の相関関係を調べた。その結果、多くの場合、相関係数の絶対値は低下し、特に Δ TVOC と HF の相関係数は 7 名全員低下した (Table 4.3)。したがって、TVOC 曝露濃度の変化と心拍変動への影響は同時に起きていることが示唆された。

Table 4.3 Correlation between simultaneous TVOC exposure and HRV and between TVOC exposure after 5min and HRV.

	a		b		c		d		e		f		g								
	Same	Shift		Same	Shift		Same	Shift		Same	Shift		Same	Shift							
TVOC vs HF	-0.41	-0.40	↓	-0.04	0.00	↓	-0.00	-0.04		0.02	0.03		-0.15	-0.10	↓	-0.01	-0.02		-0.08	-0.09	
ΔTVOC vs HF	-0.27	-0.16	↓	-0.63	-0.62	↓	-0.26	-0.25	↓	-0.08	-0.05	↓	-0.19	-0.08	↓	-0.32	-0.25	↓	-0.26	-0.16	↓
TVOC vs LF/HF	0.37	0.37	↓	0.05	0.01	↓	-0.16	-0.16	↓	0.15	0.12	↓	0.10	0.13		0.01	0.04		-0.17	-0.15	↓
ΔTVOC vs LF/HF	0.20	0.13	↓	0.39	0.40		0.07	0.12		0.18	0.16	↓	0.18	0.16	↓	-0.27	-0.27		0.36	0.27	↓

^a Same: Correlation between simultaneous TVOC exposure and HRV

^b Shift: Correlation between TVOC exposure after 5min and HRV

^c ↓: Decrease of absolute value of correlation by shifting the exposure

TVOC を曝露の指標として用いたが、VOC の組成は環境によって異なると考えられるため、TVOC の生体への影響は環境によって異なると考えられる。そこで、このような違いによる影響を除くため、環境ごとに TVOC 曝露と心拍変動の間の相関を調べた。Table 4.4 に場所ごとの 2 変数の Spearman の相関係数の幅と中央値および有意な相関が示された人数を示した ($p < 0.05$)。室内環境 (自宅、職場、その他の室内) においては、 Δ TVOC と HF の相関係数は中央値が負の値で、負の値に分布していることがわかった。また、2~4 名において有意な相関が確認された。一方、 Δ TVOC と LF/HF の間の相関係数は、中央値が正の値であった。これらの傾向は、前述の調査期間全体における相関関係の結果と矛盾せず、特に室内環境中の VOC は自律神経活動に影響することが示唆された。

Table 4.4 Range and median of correlation coefficients and number of the subjects showing significant correlation between TVOC exposure and HRV (Spearman rank correlation, $p < 0.05$).

	Home (n=7)				Office (n=6)				Other indoor (n=5)				Outdoor (n=4)			
	Range	Median	- ^a	+ ^b	Range	Median	-	+	Range	Median	-	+	Range	Median	-	+
TVOC vs HF	0.98	0.22	0	1	0.85	-0.28	4	0	1.11	0.19	0	0	0.63	0.17	0	0
Δ TVOC vs HF	0.96	-0.24	3	0	0.42	-0.26	4	0	1.04	-0.40	2	0	1.08	0.22	0	0
TVOC vs LF/HF	0.54	-0.12	1	0	0.41	0.10	0	2	1.31	0.09	1	0	0.62	-0.03	0	0
Δ TVOC vs LF/HF	0.99	0.27	0	1	0.45	0.14	1	2	1.34	0.34	0	2	0.80	-0.05	0	0

^a - Numbers of the subjects showing negative correlation (significant)

^b + Numbers of the subjects showing positive correlation (significant)

心拍変動は他の様々な因子、心理的ストレス、気候条件、その他の環境因子等の影響も受けると考えられ、今回はそれらすべてを考慮できていないことから、2 つの変数間の底流にある因果関係を明らかにするためには更なる研究が必要である。しかし今回の結果は、VOC による自覚症状を感じない健常者においても何らかの生体反応が起きている可能性を示唆しており、また、患者と比較するための基礎となる知見と考えられた。

3 まとめ

健常者 7 名に関して、TVOC と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行った。交絡因子となる活動時のデータを除去後の TVOC と心拍変動の指標の間の Spearman の順位相関係数を調べたところ、6 名において HF と TVOC 変化量の間に有意な負の相関が、5 名において LF/HF と TVOC 変化量の間に有意な正の相関が確認され、TVOC 濃度の変化により副交感神経活動の抑制と交感神経活動の賦活が起こる可能性が示唆された。このように、TVOC と心拍変動の指標の相関が確認される例があり、VOC への曝露が自律神経活動に何らかの影響を及ぼすことが示唆された。

4 参考文献

- 1) Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, Rubin BK, Pratt G, Karin J and Akselrod S: Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart-rate-variability. *Neurology* 45: 1183-1187, 1995.
- 2) Casadei B, Cochrane S, Johnston J, Conway J and Sleight P: Pitfalls in the interpretation of spectral-analysis of the heart-rate-variability during exercise in humans. *Acta Physiologica Scandinavica* 153: 125-131, 1995.
- 3) 北條祥子, 吉野博, 熊野宏昭, 角田和彦, 宮田幹夫, 坂部貢, 松井孝子, 池田耕一, 野崎淳夫, 石川哲: 日本人に対する QEESI 応用の試み—QEESI の MCS およびシックハウス症候群のスクリーニング用問診票としての使用事例—, *臨床環境医学*, 13: 110-119, 2004.
- 4) Lu CL, Zou XP, Orr WC and Chen JDZ: Postprandial changes of sympathovagal balance measured by heart rate variability. *Digestive Diseases and Sciences* 44: 857-861, 1999.
- 5) 岡健太郎, リアルタイムモニターを用いたピークキャプチャー法の開発と測定, 2007 年度東京大学卒業論文, 2007.
- 6) RAE systems: Application & Technical Notes 3rd Edition, 2005.
- 7) Saito M, Kumano H, Yoshiuchi K, Kokubo N, Ohashi K, Yamamoto Y, Shinohara N, Yanagisawa Y, Sakabe K, Miyata M, Ishikawa S and Kuboki T: Symptom profile of multiple chemical sensitivity in actual life. *Psychosomatic Medicine* 67: 318-25, 2005.
- 8) Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, Fallen EL, Kennedy HL, Kleiger RE, Lombardi F, Malliani A, Moss AJ, Rottman JN, Schmidt G, Schwartz PJ and Singer DH: Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* 17: 534-381, 1996.

第5章 化学物質過敏症患者における VOC 曝露と心拍変動

前章では、高い時間分解能での VOC 曝露の濃度変化とそれによる自律神経系への影響をみることができた。このような評価は、化学物質過敏症患者の曝露と症状の関係を把握するのに重要である。そこで本章では VOC 曝露と心拍変動の測定を化学物質過敏症患者に対して行い、曝露と症状に関しての客観的なデータを得ることを目的とした。そして、同時に VOC 個人曝露濃度の測定も行うことで、病態を総合的に捉えた。一方、調査結果を基に患者個々に症状予防のための対策についても考察した。

1 方法

1.1 対象者

1.1.1 被験者の選定

患者は北里研究所病院臨床環境センターのアレルギー科化学物質過敏症外来を受診し、専門医により化学物質過敏症と診断された患者に協力を依頼した。クリーンルーム内では医師の診察の他、診断のための各種検査を行っている。各種検査内容は、神経眼科的検査、問診票、アンケート調査である。アンケート調査票を用いた調査により、受診理由や症状、生活環境に関する質問項目および QEESI 日本語版を把握した。これらの検査を総合して専門医により化学物質過敏症と診断される。

化学物質過敏症患者をひとつくりにするのは困難であり、原因物質や発症後の経過によって反応する物質や出現する症状も異なると考えられる。本研究の対象物質は VOC であることから、対象とする被験者は VOC により発症した可能性の高い SBS から化学物質過敏症に移行した患者に限定して選定し、測定を依頼した。

1.1.2 倫理面への配慮

本研究の実施に際しては、北里研究所病院倫理委員会の承認を得、参加者本人からはインフォームドコンセントを得た。すなわち、本研究の参加に先立ち、研究担当員が研究参加への同意を説明文付きの同意書を用いて得た。また、治療にも役立つように結果は本人に知らた。説明項目は、第4章 1.1.2 と同様である。

1.2 調査方法

1.2.1 概要

調査は2006年7月から2007年12月にかけて行った。調査の概要を図にしたものを Fig. 5.1 に示す。調査はまず北里研究所病院臨床環境医学センタークリーンルーム内で診察および各種検査後、調査協力への同意を得た。一部の患者に対しては呼気を採取し測定した。日常生活において VOC モニタ (ppbRAE, RAE systems) や Holter 心電計 (FM-150 または FM-180、フクダ電子) を用いて TVOC の曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行った。測定は午前8時から24時間連続で行った。同時に行動記録表への記入を依頼した。さらに、パッシブ法やアクティブ法によって個人曝露濃度の測定を行った。以下にそれぞれについて詳細を述べる。

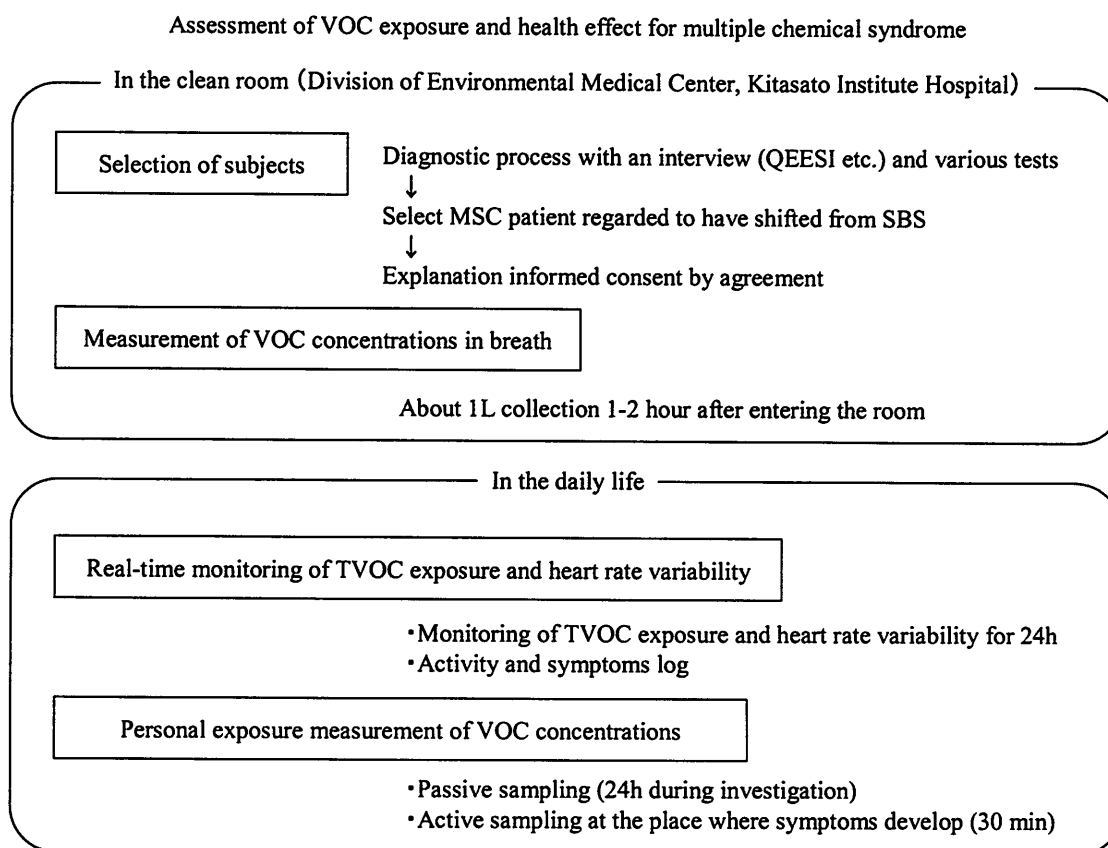


Fig. 5.1 Exposure assessment and health effect assessment to volatile organic compounds for multiple chemical syndrome patients: Outline of the investigation.

1.2.2 VOC モニタ

VOC モニタにより 24 時間の TVOC 個人曝露濃度を測定した。使用した装置、データの記録方法等は第 4 章と同様である。

1.2.3 Holter 心電計

Holter 心電計により 24 時間の心電図を記録した。使用した装置、データの記録方法等は第 5 章と同様である。化学物質過敏症の患者はアレルギー性皮膚炎を合併していることが多いため、電極シールに反応しないよう、使用前は空気にさらし、なるべく匂いがなくなるようにした。なお、患者に対してはなるべく Holter 心電計 FM-180 を用いた。FM-180 は、FM-150 に比べて電極シールの匂いが少なく、防水加工で入浴が可能である。患者は症状を感じた場合、シャワーなどで和らげることが考えられるため、防水加工されているとシャワーなどによる調査の中断の必要がなくなる。また、FM-180 は体位が記録されるため、自律神経活動への体位の影響をより正確に解析することができると考えられる。ただし、現在のところ体位の時系列データを電子データとして入手できず、今回の解析には用いることができなかった。

また、患者には症状を感じた時、心電計の EVENT ボタンを押してもらい、その時間が記録されるようにした。

1.2.4 行動記録表

行動記録表は、第4章で健常者に対して用いたものと同じものを使用した (Fig. 4.1)。健常者と同様、被験者には測定期間中に滞在した環境と行った活動を選択肢の中から選んでもらった。それに加え患者に対しては、自覚症状を感じた場合、症状のレベルを10段階で表し、QESSIの症状の項目から該当するものを複数選択可で選んでもらった。以上の項目は、5分間隔で記入するように依頼した。

1.2.5 個人曝露濃度の測定

VOC 個人曝露濃度を測定期間中 24 時間、パッシブ法で測定した。サンブラは VOC 用に VOC-SD (Supelco) を、カルボニル類用に DSD-DNPH (Supelco) をそれぞれ用いた。また、アクティブ法により症状を感じる場所において、その場の空気をポンプ (Pocket Pump 210-1002, SKC) を用いてサンブラに 30 分間捕集した。サンブラは、サンブラチューブ (stainless-steel, 90 mm (長さ), 5 mm (内径), Perkin Elmer) に Tenax TA 100 mg (60-80 mesh, Supelco) と Carboxen 1000 70 mg (Supelco) を充填したものを用いた。ポンプ流速は、 100 ml min^{-1} とした。サンブラの本数は、各々の被験者の要望を受け、決定した (3~8 本) (Appendix 5「サンブラの取扱について」参照)。

1.2.6 アクティブ-パッシブ法

患者の依頼に応じて、アクティブ-パッシブ法 (Shinohara ら 2004) により 1 週間、平常時と症状出現時の VOC 個人曝露濃度の測定を行った。アクティブ-パッシブ法の詳細については、2.6.2 を参照されたい。

1.3 解析方法

解析は前章で健常者の結果に対して行った方法と同様の方法で行った。すなわち、曝露の指標として、TVOC 濃度、 ΔTVOC 、 $d+\text{TVOC}$ 、 $d-\text{TVOC}$ を求め、心拍変動の指標として、HF と LF/HF を求めた。これらの結果を基に、以下の項目について考察した。①各パラメータの健常者と患者の比較、②個人曝露濃度 (パッシブ法)、③TVOC 曝露と心拍変動の関係、④症状の特徴と通常時との比較、⑤各患者に対するケーススタディ。

2 結果と考察

2.1 健常者との比較

TVOC や心拍変動のパラメータに関して、健常者と比較した結果を Table 5.1 に示す。すべてのパラメータに関して、健常者と患者の間に有意な差は確認されなかった (wilcoxon の検定)。TVOC 曝露濃度に関しては、患者のほうが高い傾向が示されたが、自宅での曝露濃度は低く、環境の改善が可能な自宅においては、濃度を低減する対策を行っていることが考えられた。また、患者の HF の値は健常者の半分程度と低かった。

Table 5.1 Comparison between normal subjects and patients

	Controls		Patients		
	n ^a	Mean ± SD ^b	n	Mean ± SD ^b	p ^c
TVOC exposure concentration (µg m ⁻³)					
Total	7	176 ± 130	8	298 ± 149	0.12
Home	7	299 ± 267	8	254 ± 204	0.95
Office	6	99 ± 21	2	262 ± 193	0.52
Other indoor	5	197 ± 118	5	291 ± 258	1.00
Outdoor	6	154 ± 72	5	181 ± 191	1.00
HRV					
HF (msec ²)	7	104.2 ± 89.0	8	65.5 ± 33.1	0.52
LF/HF	7	15.3 ± 19.0	8	12.7 ± 7.4	0.77

^a Sample size

^b Standard deviation

^c Wilcoxon non- parametric test

2.2 個人曝露濃度（パッシブ法）

パッシブ法は患者4名に対して行った（e, f, g, h）。パッシブ法による調査期間（1日）の個人曝露濃度の結果を Table 5.2 に示す。厚生労働省の室内濃度指針値と比較すると、一部の患者（f: 54.3 μg m⁻³, g: 48.7 μg m⁻³）においてアセトアルデヒドの超過が確認されたが、全体としては低レベルであった。

2.3 TVOC 曝露と心拍変動の関係

TVOC 曝露と心拍変動の間の関係を調べるため、二変量の相関解析を行った。データの分布が正規分布に従わなかったことと、外れ値の影響を低減するため、Spearman の順位相関係数を求めた。統計ソフトは JMP7 (SAS) を用いた。結果を Table 5.3 と Fig. 5.2 に示す。TVOC 濃度と HF の間には、8 名中 4 名の被験者に負の相関が示され、そのうち 2 名は有意であった（p < 0.05）。ΔTVOC と HF の間には、8 名中 5 名に負の相関が確認され、そのうち 4 名は有意であった（p < 0.05）。この TVOC と HF の負の相関は健常者にもよく見られる傾向であった。TVOC 濃度と LF/HF の間には、8 名中 4 名の被験者に負の相関が示された。一方で ΔTVOC と LF/HF の間には 8 名中 6 名に正の相関が確認された。この ΔTVOC と LF/HF の正の相関は健常者にもよく見られる傾向であった。これらの結果から、TVOC に対して患者と健常者は同様の反応を示すことが示唆された。

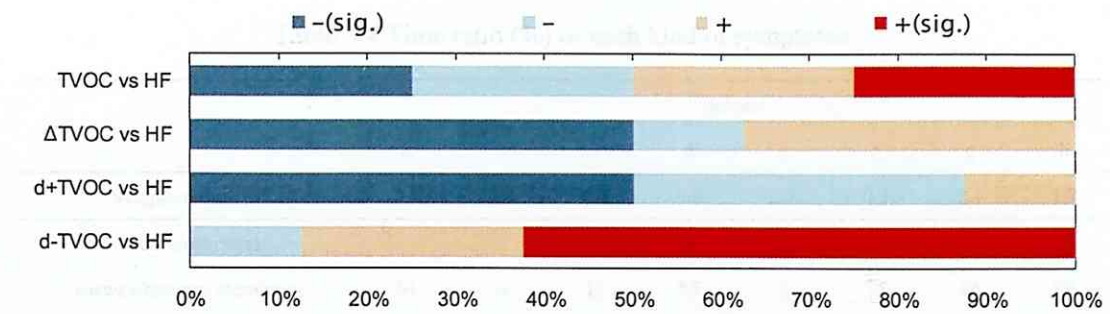
Table 5.2 Personal exposure during investigation by passive method ($\mu\text{g m}^{-3}$).

	Subject				Indoor Guideline
	e	f	g	h	
Formaldehyde	35.2	26.2	31.0	6.8	100
Acetaldehyde	35.8	54.3	48.7	8.2	48
Hexane	<22.9	<22.9	<22.9	<22.9	-
Ethylacetate	<77.7	<77.7	<77.7	<77.7	-
Chloroform	<37.1	<37.1	<37.1	<37.1	-
2,4-Dimethyl pentane	<28.3	<28.3	<28.3	<28.3	-
1,1,1-Trichloroethane	<22.7	<22.7	<22.7	<22.7	-
1,2-Dichloro ethane	<75.0	<75.0	<75.0	<75.0	-
Benzene	<27.7	<27.7	<27.7	<27.7	-
Tetrachlorinated carbon	<8.2	<8.2	<8.2	<8.2	-
Butanol	<61.9	<61.9	<61.9	<61.9	-
2,2,4-Trimethyl pentane	-	-	-	-	-
Trichloroethylene	<15.3	<15.3	<15.3	<15.3	-
Heptane	<88.6	<88.6	<88.6	<88.6	-
Methylisobutylketone	<94.6	<94.6	<94.6	<94.6	-
Toluene	16.3	<7.5	7.7	<7.5	260
Dibromochloromethane	<10.8	<10.8	<10.8	<10.8	-
Octane	<32.2	<32.2	<32.2	<32.2	-
Tetrachloroethylene	<9.9	<9.9	<9.9	<9.9	-
Butylacetate	<137.6	<137.6	<137.6	<137.6	-
Ethylbenzene	<27.0	<27.0	<27.0	<27.0	3800
<i>m,p</i> -Xylene	<16.1	<16.1	<16.1	<16.1	870
Styrene	<66.4	<66.4	<66.4	<66.4	220
<i>o</i> -Xylene	<25.6	<25.6	<25.6	<25.6	870
Nonane	<62.4	<62.4	<62.4	<62.4	-
α -Pinene	<11.5	<11.5	<11.5	<11.5	-
1,3,5-trimethyl benzene	<59.5	<59.5	<59.5	<59.5	-
1,2,4-Trimethyl benzene	<65.3	<65.3	<65.3	<65.3	-
Decane	<141.7	<141.7	<141.7	<141.7	-
<i>p</i> -Dichlorobenzene	<141.4	<141.4	<141.4	<141.4	240
1,2,3-Trimethylbenzene	<121.5	<121.5	<121.5	<121.5	-
Limonene	<137.4	<137.4	<137.4	<137.4	-
Undecane	<301.4	<301.4	<301.4	<301.4	-

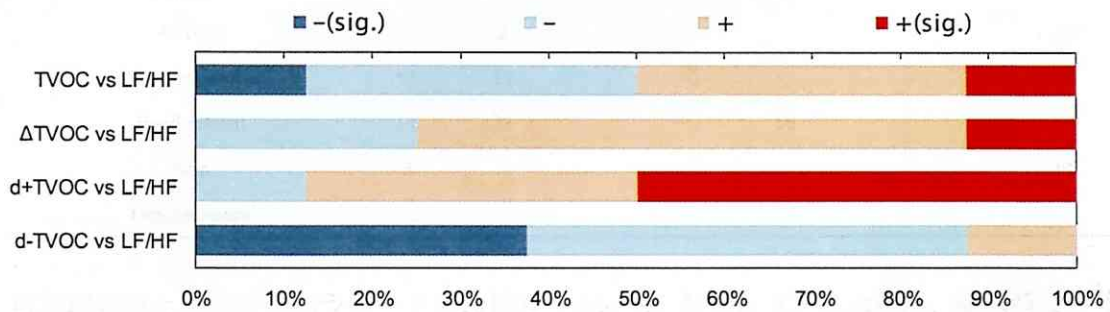
Table 5.3 Correlations between TVOC exposure and HRV.

	Subjects																	
	a		b		c		d		e		f		g		h		- ^c	+ ^d
TVOC vs HF	-0.33	*** ^a	-0.03		0.02		0.20	* ^b	-0.17	*	0.17	*	0.06		-0.15		4(2)	4(2)
ΔTVOC vs HF	-0.43	**	0.11		-0.33	**	0.00		-0.05		0.03		-0.24	*	-0.30	**	5(4)	3(0)
d+TVOC vs HF	-0.48	**	0.13		-0.37	*	-0.16		-0.09		-0.15		-0.38	*	-0.46	**	7(4)	1(0)
d-TVOC vs HF	0.36	**	0.09		0.45	**	-0.08		0.38	**	0.30	*	0.15		0.30	**	1(0)	7(5)
TVOC vs LF/HF	0.04		0.03		-0.12		-0.07		0.20	**	-0.24	**	-0.12		0.03		4(1)	4(1)
ΔTVOC vs LF/HF	0.06		0.17		0.20		0.13		-0.05		-0.05		0.30	**	0.10		2(0)	6(1)
d+TVOC vs LF/HF	0.07		0.42	*	0.40	*	0.04		0.03		0.25	*	0.34	*	-0.04		1(0)	7(4)
d-TVOC vs LF/HF	0.10		-0.15		-0.38	*	-0.21		-0.36	**	-0.26	*	-0.16		-0.12		7(3)	1(0)
Temp vs HF	-0.09		-0.06		0.11		0.38	**	0.00		-0.22	*	0.21	*	-0.41	**	4(2)	4(2)
RH vs HF	0.10		0.15		0.19		-0.60	**	0.00		-0.02		0.16		0.32	**	2(1)	6(1)
Temp vs LF/HF	0.10		-0.13		0.04		-0.04				0.33	**	-0.16		0.13		3(0)	4(1)
RH vs LF/HF	-0.03		-0.06		-0.27	*	-0.17	*			-0.17	*	-0.16		-0.11		7(3)	0(0)

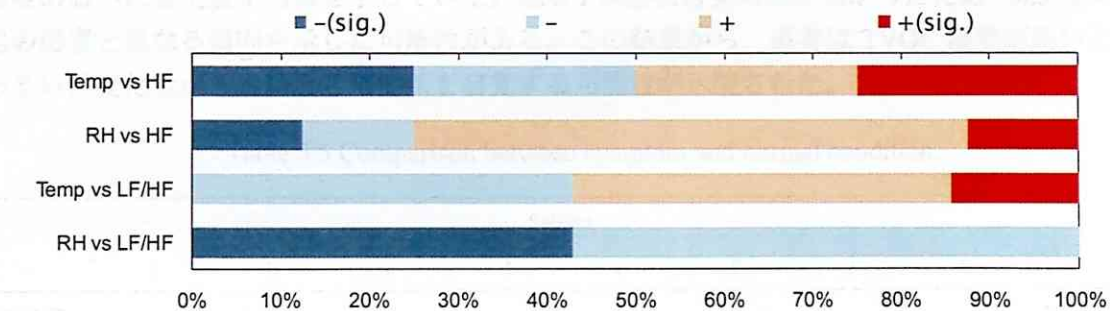
^a ** Spearman rank correlation, $p < 0.01$ ^b * Spearman rank correlation, $p < 0.05$ ^c - Numbers of the subjects showing negative correlation (significant)^d + Numbers of the subjects showing positive correlation (significant)



(a) TVOC exposure parameters and HF



(b) Exposure parameters and LF/HF



(c) Temperature and relative humidity and HRV parameters

Fig. 5.2 Correlation between TVOC exposure and HRV.

-: Negative correlation, +: Positive correlation, (sig.): Significant correlation.

2.4 症状の特徴と通常時との比較

被験者全員の症状のまとめを Table 5.4 示した。症状に関して、自覚症状を感じている時間は1日のうち平均 3.0 ± 3.0 (0.3~9.8) 時間であった。訴えの多かった症状の種類は順に、気管粘膜(8人全員)、心・循環(6人)、神経・頭部(3人)、胃腸(3人)、頭部(3人)であった。一方、秘尿・生殖器の症状を訴えた被験者はいなかった。

Table 5.4 Time ratio (%) of each kind of symptoms.

	Subject							
	a	b	c	d	e	f	g	h
Symptom time (h)	2.7	3.9	0.8	9.8	2.7	0.3	2.1	1.7
Musculoskeletal				8	53			10
Airway/mucous membrane	91	6	11	85	3	75	96	90
Heart/chest-related		30	56	85		25	20	90
Gas-trointestinal		49	22	3				10
Cognitive				82			36	90
Affective		2		1				10
Neuromuscular	91	13		92				20
Head-related	91	23		92	16			
Skin	3			2				65
Genitourinary								

自覚症状時と通常時のパラメータの比較を Table 5.5 と Fig. 5.3 に示した。症状時に 6 名は TVOC 曝露濃度が高く、3 名は TVOC 変化量が高く、どちらも低かったのは 1 名（患者 f）であり、統計的に有意ではないが（wilcoxon の検定）、患者 f を除く全ての被験者において、TVOC 濃度あるいは変化量が高値を示していた。患者 f は症状自覚時間が短かったため（0.3 時間）、他の患者と異なる傾向を示した可能性がある。この結果から、患者は TVOC 濃度が高いとき、あるいは変化量が大きいときに症状を自覚する可能性が示唆された。

Table 5.5 Comparison between symptom and normal condition.

	Subject								↓ ^c	↑ ^d
	a	b	c	d	e	f	g	h		
TVOC	↓	↑	↑	↑ **	↑	↓	↑	↑	2(0)	6(1)
ΔTVOC	↑ ^a	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	5(0)	3(0)
HF	↓ ^b	↓ ** ^c	↓	↓ **	↑ **	↓	↑	↓	6(2)	2(1)
LF/HF	↑	↑ **	↑	↓	↓	↓	↓	↓	5(0)	3(1)
Temp	↓	↓	↓	↑	-	↑	↓ **	↓ *	5(2)	2(0)
RH	↑	↑ * ^d	↑	↑ **	-	↓	↑ *	↑	1(0)	6(3)

^a ↑ increase during symptoms

^b ↓ decrease during symptoms

^c ** Wilcoxon non-parametric test, p<0.01

^d * Wilcoxon non-parametric test, p<0.05

^e Number of the subjects showing change of decrease (significant)

^f Number of the subjects showing change of increase (significant)

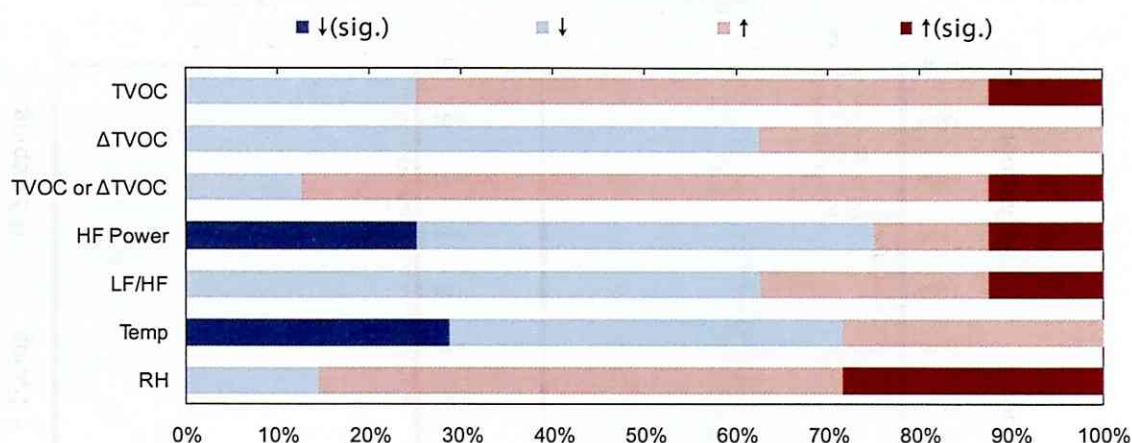


Fig. 5.3 Comparison between symptom and normal condition.

↓: decrease during symptoms, ↑: increase during symptoms, (sig.): significant.

心拍変動に関しては、症状自覚時に HF が低下する被験者が多いが（8 名中 6 名）、2 名の被験者は HF が上昇した。よって、症状自覚時の生体反応は患者によって異なる可能性が考えられた。また、7 名の患者は、湿度が高いときに自覚症状を感じており、症状出現に湿度の影響があることも示唆された。

2.5 ケーススタディ

患者の調査結果について、それぞれ考察した。

2.5.1 患者 a

[プロフィール]

患者 a は 39 歳男性で研究職に就いている。TVOC と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行った。

[結果]

症状を感じていた時間は 2.7 時間。そのうち、症状の種類とその症状を感じていた時間の割合は、気管粘膜（91%）、神経・末梢神経（91%）、頭部（91%）、皮膚（3%）であった（Table 5.4）。反応したもの（と感じたもの）は、殺虫剤、たばこ、化粧品、芳香剤？、ペンキ？、洗剤？、煙？、館内消毒？等であった。通常時と自覚症状時を比較すると、自覚症状時は、TVOC と HF が低く、ΔTVOC と LF/HF が高かった（Table 5.5）。

TVOC と HF の経時変化を Fig. 5.4 に示す。全体として、HF が低下しているときに自覚症状が出現している傾向が見られた。特に Fig. 5.4 18:30～0:30 をみると、TVOC 曝露濃度が高いときに HF が減少し、ある程度まで低下した段階で急激な曝露をした時に自覚症状が出現している。また、HF が上昇した後に、症状が治まっている。

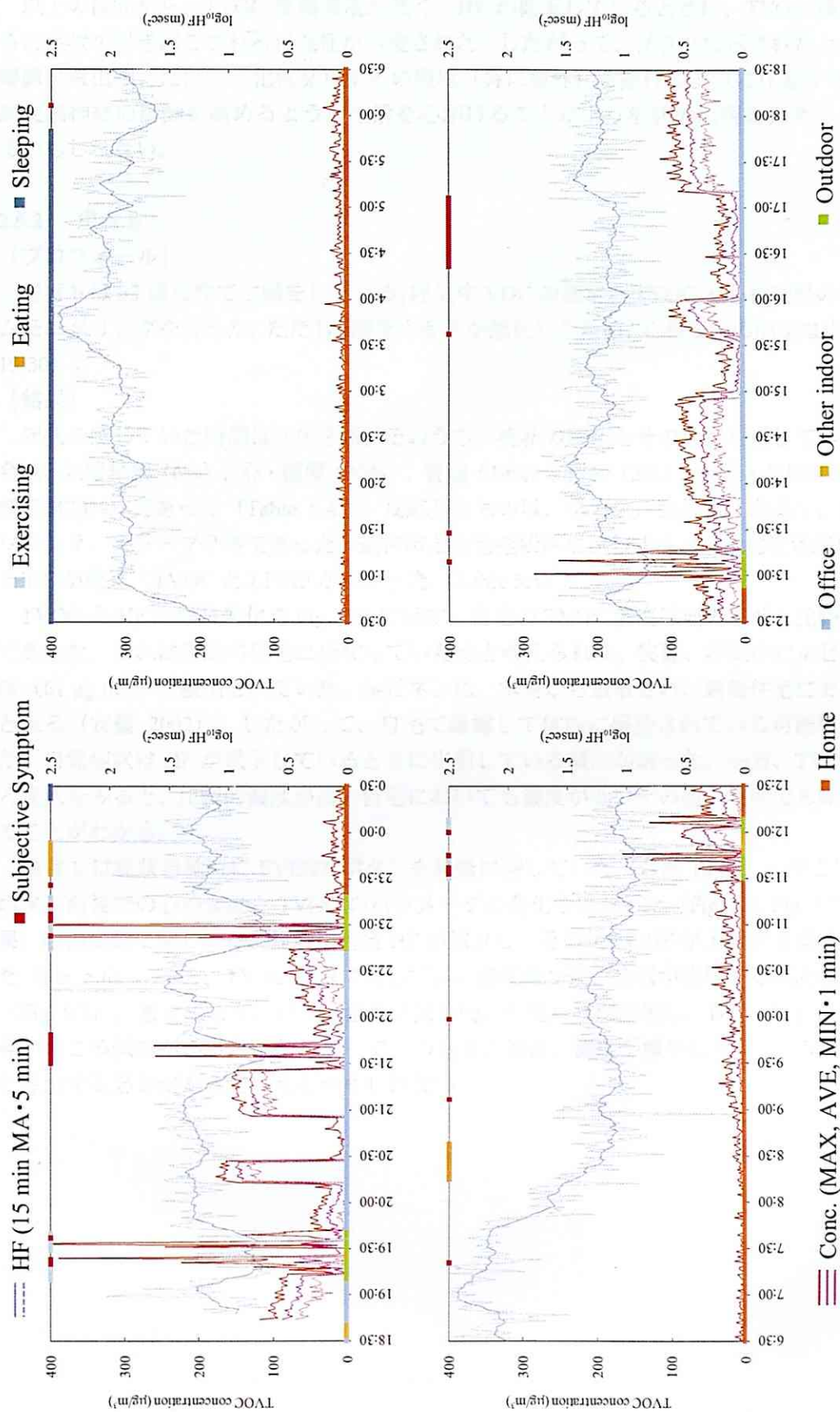


Fig. 5.4 Time-series data of subject a: TVOC vs HF.

以上の傾向から、TVOC 曝露濃度が低く、HF が低下しているときに、TVOC 濃度が変化すると症状が引き起こされる可能性が示唆された。したがって、グラフに示されたような急激な曝露（殺虫剤、たばこ、化粧品）やその環境（特に屋外）を避けるように注意するとともに、副交感神経の活動を高めるような生活を心がけることにより症状の出現を抑えることができるかもしれない。

2.5.2 患者 b

〔プロフィール〕

患者 b は 33 歳女性で主婦をしている。呼気中 VOC の測定と TVOC と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行った。ただし、調査中症状が悪化したため、心拍変動の測定は中断した（～19:30）。

〔結果〕

症状を感じていた時間は 3.9 時間。そのうち、症状の種類とその症状を感じていた時間の割合は、気管粘膜（6%）、心・循環（30%）、胃腸（49%）、情緒（2%）、神経・末梢神経（13%）、頭部（23%）であった（Table 5.4）。反応したものは、排ガス、野焼き、農薬？、たばこ、パソコン？、ストーブ？等であった。通常時と自覚症状時を比較すると、自覚症状時は、 Δ TVOC と HF が低く、TVOC と LF/HF が高かった（Table 5.5）。

TVOC と HF の経時変化を Fig. 5.5 に示す。自宅の TVOC 濃度は他の場所と比較して高濃度であった。これは新築の住宅に居住していたためと考えられる。実際、呼気中に α -ピネンが高濃度（ $61 \mu\text{g m}^{-3}$ ）で検出されていた。 α -ピネンは、木材から放散され、新築住宅において高濃度となる（安藤 2002）。したがって、自宅で曝露して体内に保持されている可能性が考えられた。自覚症状は HF が低下しているときに出現している傾向があった。一方、TVOC 曝露濃度と症状をみると、比較的濃度が高い自宅においても濃度が低いその他の場所でも症状が出ていることがわかる。

患者 b は症状自覚時に EVENT ボタンを頻繁に押していた（合計 10 回）。そこで、EVENT ボタン前後での心拍変動と TVOC のパラメータの変化を確認した（Fig. 5.6, Fig. 5.7）。その結果、心拍変動に関しては、症状出現後 HF が減少し、その後 LF/HF が上昇する傾向が確認された（Fig. 5.6）。一方、TVOC 曝露に関しては、濃度減少後、症状が出現する傾向が確認された（Fig. 5.7）。まとめると、TVOC 濃度が減少後、自覚症状が出現し、HF の減少と LF/HF の上昇がおこる傾向があった。したがってこの患者の場合、濃度が減少した時に、VOC への曝露に注意する必要があるといえるかもしれない。

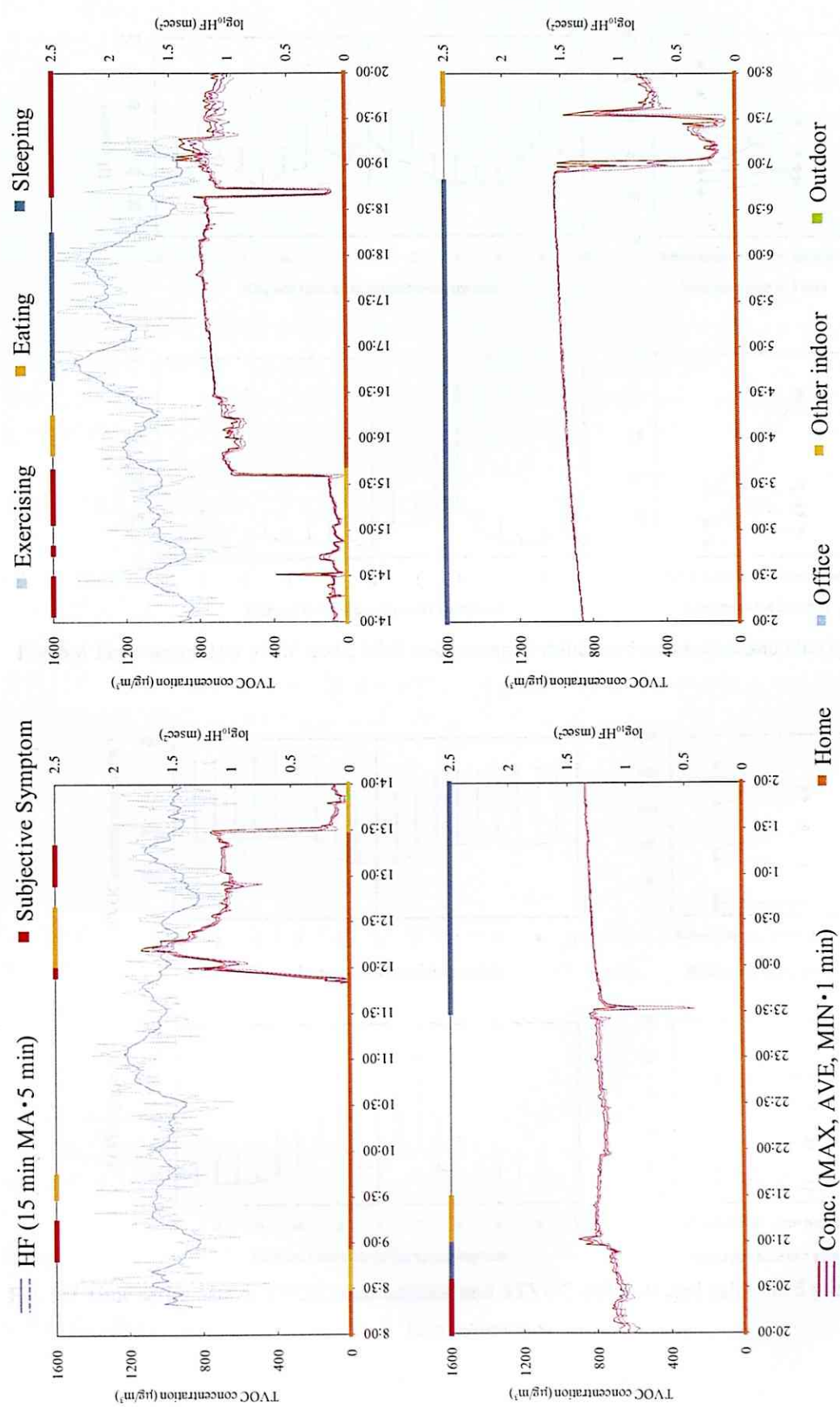


Fig. 5.5 Time-series data of subject b: TVOC vs HF.

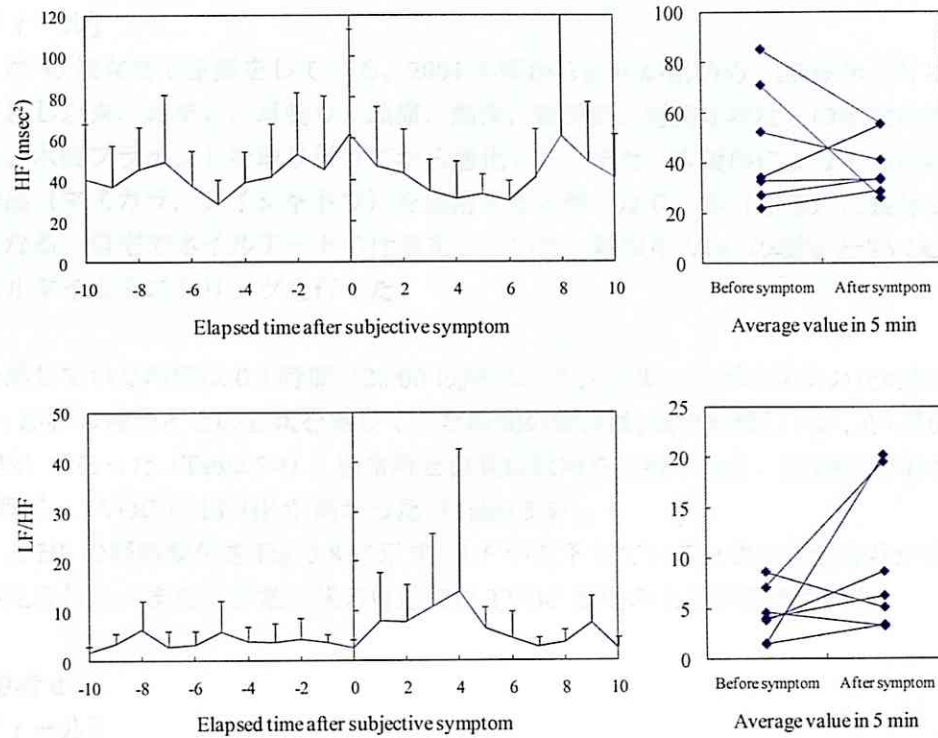


Fig. 5.6 Time series data of HF and LF/HF and averaged values in 5 min before and after symptoms.

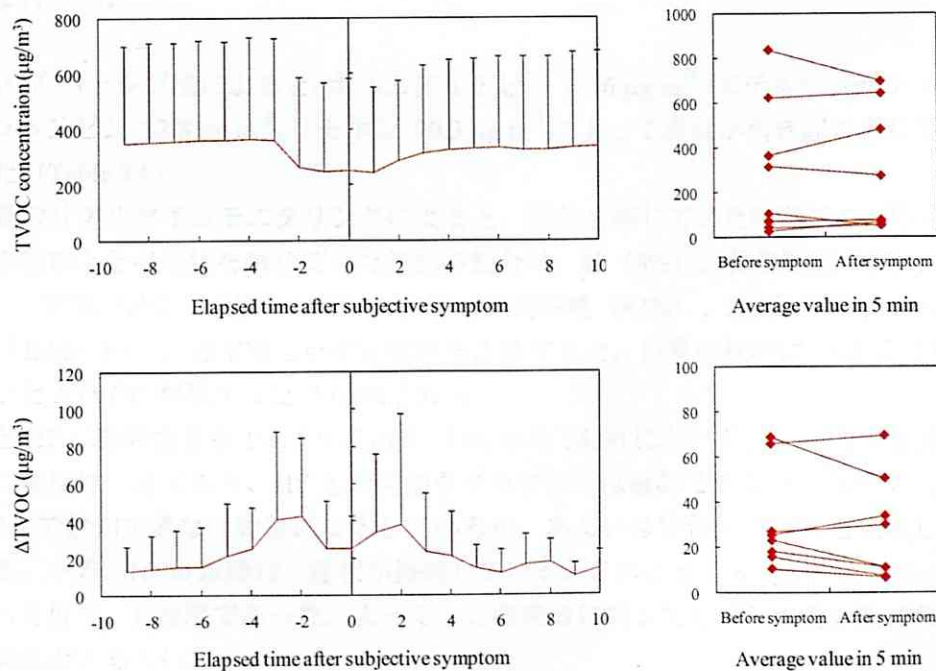


Fig. 5.7 Time series data of TVOC concentration and Δ TVOC and averaged values in 5 min before and after symptoms.

2.5.3 患者 c

[プロフィール]

患者 c は 46 歳女性で主婦をしている。2004 年頃から症状が出始め、2006 年 6 月に新築の住居に引っ越し以来、めまい、耳鳴り、頭痛、動悸、疲労感、胃腸症状などの症状を感じるようになった。木製ブラインドを取り付けてから悪化した。また、床暖房によっても症状が悪化する。化粧品（マスカラ、アイシャドウ）を使用すると強くなり、車（新車）に長時間のると気分が悪くなる。自宅でネイルアートの仕事をしている。呼気中 VOC の測定と TVOC と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行った。

[結果]

症状を感じていた時間は 0.8 時間（20:00 以降は、インフルエンザの症状のため除外した）。そのうち、症状の種類とその症状を感じていた時間の割合は、気管粘膜（11%）、心・循環（56%）、胃腸（22%）であった（Table 5.4）。通常時と自覚症状時を比較すると、自覚症状時は、 Δ TVOC と HF が低く、TVOC と LF/HF が高かった（Table 5.5）。

TVOC と HF の経時変化を Fig. 5.8 に示す。HF が低下しているときに自覚症状が出現している傾向が見られた。また、自覚症状の付近には TVOC 濃度の上昇が確認された。

2.5.4 患者 d

[プロフィール]

患者 d は 62 歳女性で主婦をしている。まず、症状を引き起こす物質を特定するために、アクティブ-パッシブ法による曝露量調査を行い、その後、TVOC と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行った。

[結果]

アクティブ-パッシブ法によると、ホルムアルデヒド $65.6 \mu\text{g m}^{-3}$ 、エチルベンゼン $10.0 \mu\text{g m}^{-3}$ 、*p*-ジクロロベンゼン $82.8 \mu\text{g m}^{-3}$ 、リモネン $70.3 \mu\text{g m}^{-3}$ によって症状が引き起こされていた可能性があった（Table 5.6）。

心拍変動のリアルタイムモニタリングによると、症状を感じていた時間は 9.8 時間。そのうち、症状の種類とその症状を感じていた時間の割合は、肺（8%）、気管粘膜（85%）、心・循環（85%）、胃腸（3%）、認識（1%）、神経・末梢神経（92%）、頭部（92%）、皮膚（2%）であった（Table 5.4）。通常時と自覚症状時を比較すると、自覚症状時は、HF と LF/HF が低く、TVOC と Δ TVOC が高かった（Table 5.5）。

TVOC と HF の経時変化を Fig. 5.9 に示す。8:00 から 14:00 にかけて自覚症状が多発しているが、TVOC 濃度は一定であり、HF との関連もグラフからは確認できない。よって、患者 d は VOC モニタで検知できない物質に反応しているか、あるいは学習性の症状を発現している可能性がある。一方、16:00 以降は、症状が持続している。このときの \log_{10} HF は 8:00-14:00 のグラフと比べて低く、1 程度であった。よって、この患者に関しても HF が低い時に症状を感じるという傾向があるといえる。

以上のことから、患者 d は、症状の全てが必ずしも実際の VOC 曝露によるものでない可能性がある。そのため、VOC の曝露を低減するよりも、副交感神経の活動を高めるような生活を心がけることが症状の予防には効果的かもしれない。

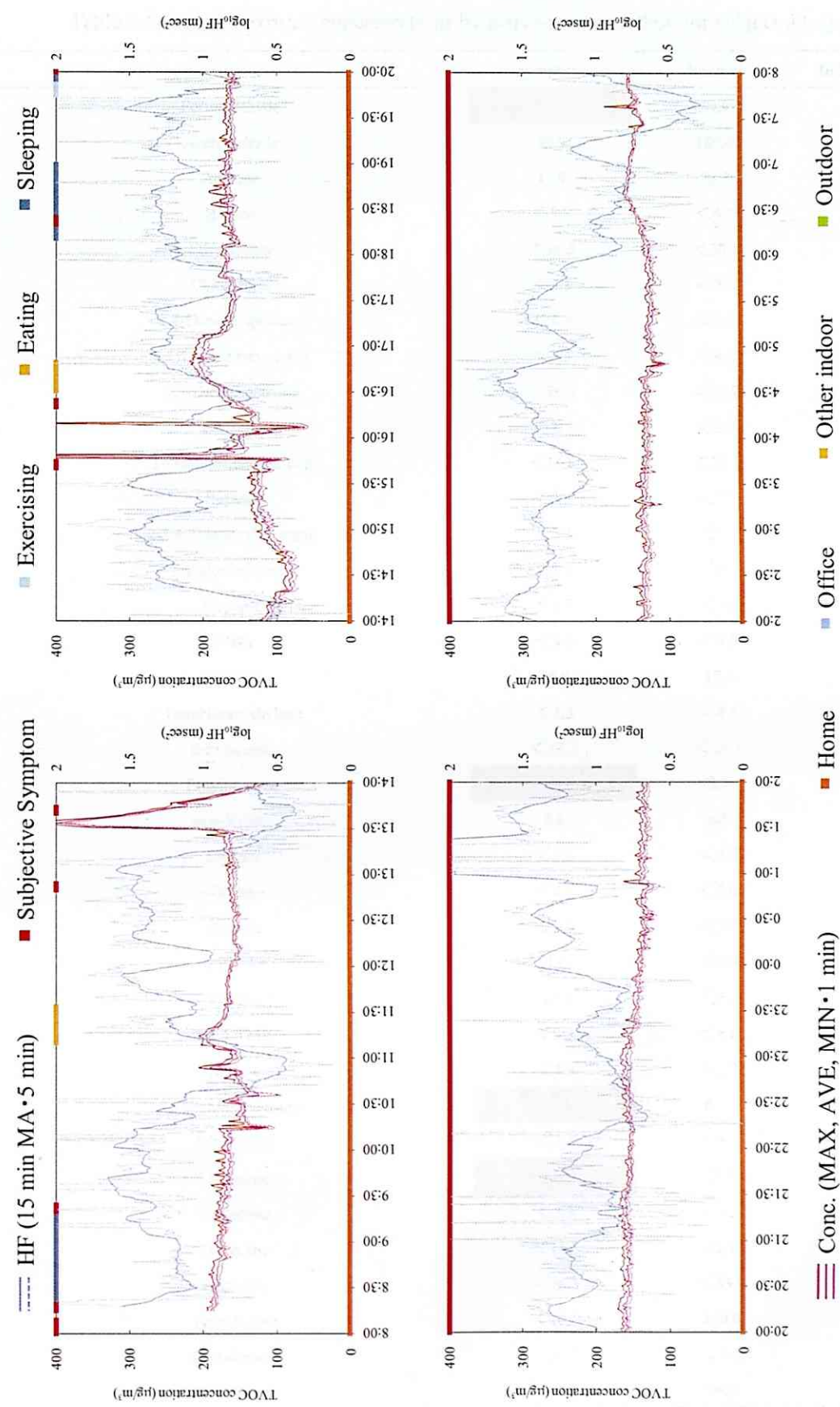


Fig. 5.8 Time-series data of subject c: TVOC vs HF.

Table 5.6 Personal exposure concentrations by active-pactive method for subject d ($\mu\text{g m}^{-3}$).

	Symptom	Normal	Indoor guideline
Formaldehyde	65.6	59.9	100
Acetaldehyde	39.9	109.0	48
Acetone	13.9	38.2	-
Hexane	<3.3	<4.5	-
Ethylacetate	<16.3	<20.1	-
Chloroform	<3.3	<3.8	-
2,4-Dimethylpentane	<3.3	<5.5	-
1,1,1-Trichloro ethane	<3.3	<4.2	-
1,2-Dichloroethane	<16.3	<19.2	-
Benzene	<3.3	<3.9	-
Tetrachlorinatedcarbon	<16.3	<21.1	-
Butanol	<3.3	<5.5	-
2,2,4-Trimethyl pentane	<3.3	<5.3	-
Trichloroethylene	<3.3	<4.2	-
Heptane	<3.3	<5.0	-
MIBK	<3.3	<4.5	-
Toluene	15.0	15.4	260
Tetrachloroethylene	<3.3	<4.6	-
Butylacetate	<16.3	<26.1	-
Ethylbenzene	10.0	8.1	3800
<i>m,p</i> -Xylene	5.8	6.1	870
Styrene	<3.3	<4.7	220
<i>o</i> -Xylene	<3.3	<5.0	870
Nonane	<3.3	<5.7	-
α -Pinene	4.1	<5.4	-
1,3,5-TMB	<3.3	<5.2	-
1,2,4-TMB	<3.3	<5.6	-
Decane	<3.3	<6.2	-
<i>p</i> -Dichlorobenzene	82.8	63.1	240
1,2,3-TMB	<3.3	<5.2	-
Limonene	70.3	24.8	-
Undecane	<3.3	<6.3	-
Dodecane	<16.3	31.1	-
Tridecane	<16.3	<35.4	-
Tetradecane	<16.3	260.0	330
Pentadecane	<3.3	<7.8	-
Hexadecane	<16.3	98.0	-

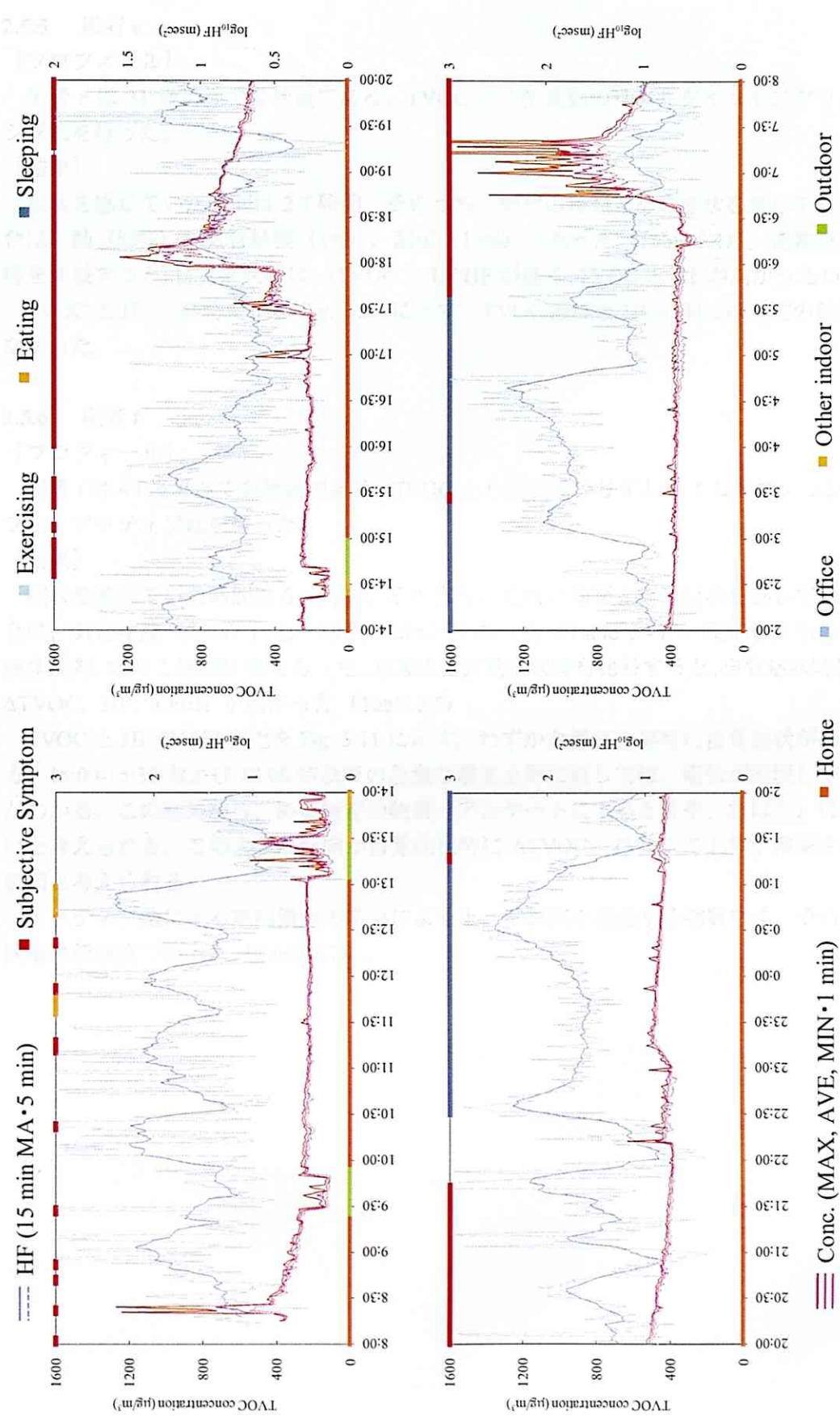


Fig. 5.9 Time-series data of subject d: TVOC vs HF.

2.5.5 患者 e

[プロフィール]

患者 e は 31 歳男性で会社員である。TVOC と心拍変動のリアルタイムモニタリング、パッシブ法を行った。

[結果]

症状を感じていた時間は 2.7 時間。そのうち、症状の種類とその症状を感じていた時間の割合は、肺 (53%)、気管粘膜 (3%)、頭部 (16%) であった (Table 5.4)。通常時と自覚症状時を比較すると、自覚症状時は、 Δ TVOC と LF/HF が低く、TVOC と HF が高かった (Table 5.5)。

TVOC と HF の経時変化を Fig. 5.10 に示す。TVOC 濃度と HF の間には一定の傾向が見られなかった。

2.5.6 患者 f

[プロフィール]

患者 f は 49 歳男性で会社員である。TVOC と心拍変動のリアルタイムモニタリング、パッシブ法、アクティブ法を行った。

[結果]

症状を感じていた時間は 0.3 時間。そのうち、症状の種類とその症状を感じていた時間の割合は、気管粘膜 (75%)、心・循環 (25%) であった (Table 5.4)。反応したものは、掃除用液体洗剤、たばこ (喫煙) 等であった。通常時と自覚症状時を比較すると、自覚症状時は、TVOC、 Δ TVOC、HF、LF/HF が低かった (Table 5.5)。

TVOC と HF の経時変化を Fig. 5.11 に示す。わずかな濃度上昇時に自覚症状が確認される一方、15:00-15:30 および 18:00 時以降の急激な濃度上昇に対しては、症状が出現していないことがわかる。この結果から、ある特定の物質 (アンケートによると洗剤、たばこ) に反応しやすいと考えられる。このような傾向が自覚症状時に Δ TVOC、TVOC の上昇が確認されなかった要因と考えられる。

アクティブ法による室内濃度の結果によると、指針値を超過する物質なく、その他の物質も同様に低濃度であった (Table 5.7)。

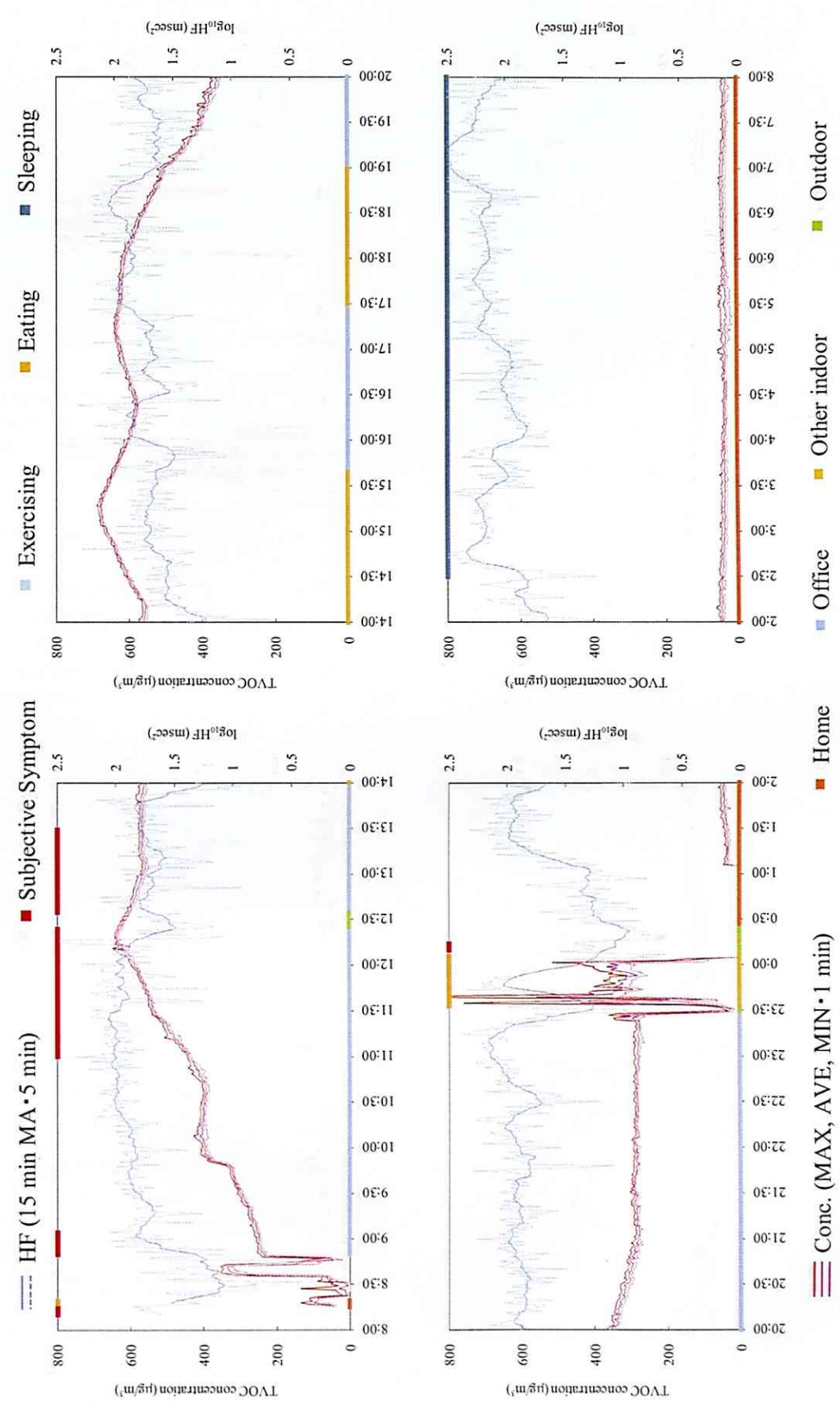


Fig. 5.10 Time-series data of subject e: TVOC vs HF.

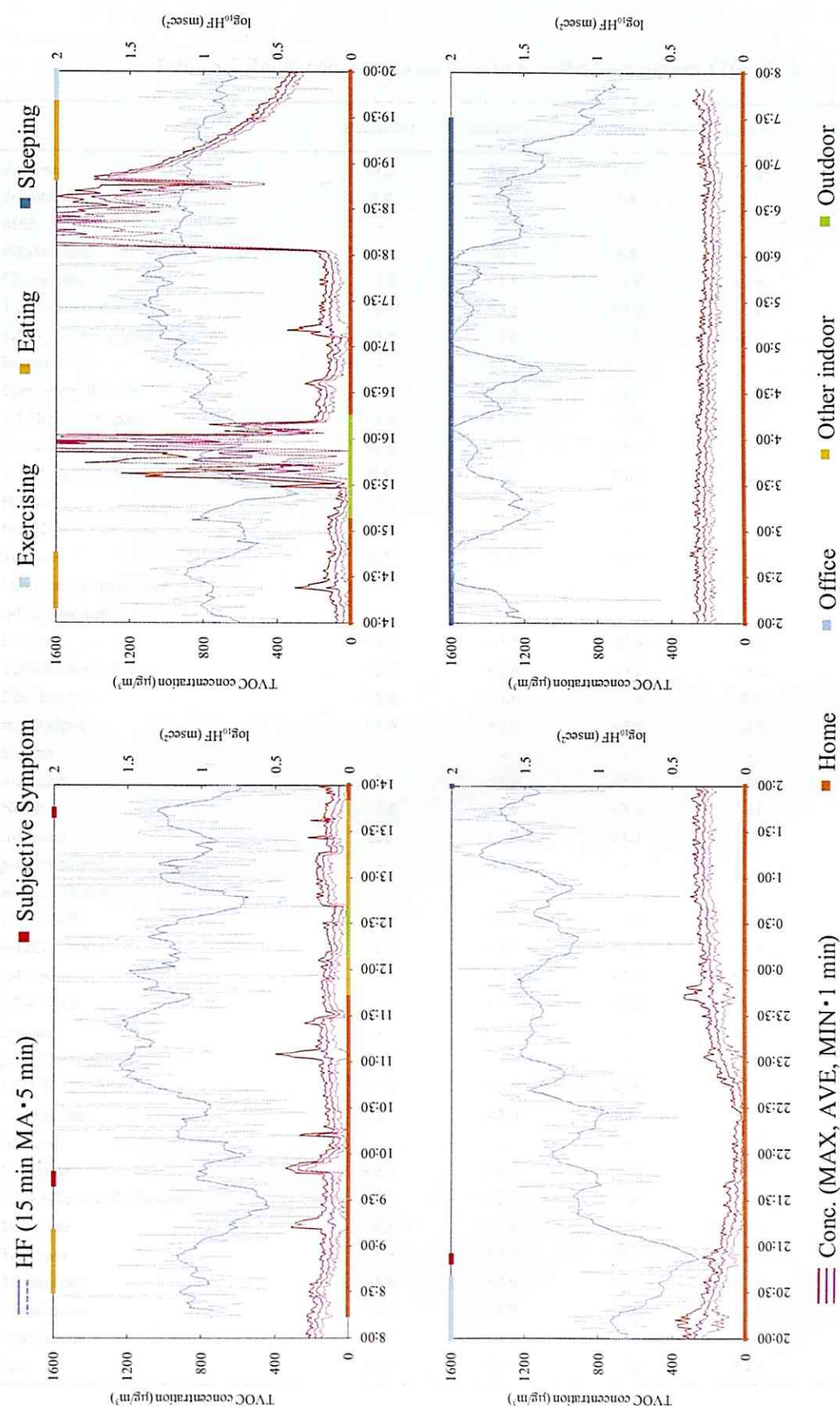


Fig. 5.11 Time-series data of subject f: TVOC vs HF.

Table 5.7 Room concentrations by active method for subject f ($\mu\text{g m}^{-3}$).

	Bedroom1	Bedroom2	Living	Kitchen	Indoor Guideline
Acetone	61.5	39.9	<3.6	21.1	
2-Propanol	3.9	1.4	5.6	5.3	
MEK	-	-	-	-	
Ethylacetate	<0.4	<0.4	6.8	<0.4	
Chloroform	<1.8	<1.8	<1.8	<1.8	
1,2-Dichloroethane	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
1,1,1-Trichloroethane	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
Benzene	-	-	-	-	
Carbontetrachloride	<1.8	<1.8	<1.8	<1.8	
1,2-Dichloropropane	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
Bromodichloromethane	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
Trichloroethylene	8.6	14.1	15.9	6.8	
Heptane	<3.6	<3.6	<3.6	4.7	
MIBK	-	-	-	-	
Toluene	7.7	5.2	20.2	30.4	260
Dibromochloromethane	-	-	-	-	
<i>n</i> -Butylacetate	-	-	-	-	
Octane	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
Tetrachloroethylene	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
Ethylbenzene	<3.6	<3.6	<3.6	3.9	3800
<i>m,p</i> -Xylene	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	870
Styrene	-	-	-	-	220
<i>o</i> -Xylene	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	870
Nonane	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
α -Pinene	5.3	<1.8	21.7	4.7	
<i>p</i> -Ethyltoluene	-	-	-	-	
<i>m</i> -Ethyltoluene	-	-	-	-	
1,3,5-TMB	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
<i>o</i> -Ethyltoluene	<1.8	<1.8	<1.8	<1.8	
β -Pinene	<1.8	<1.8	<1.8	<1.8	
1,2,4-TMB	<3.6	<3.6	<3.6	5.1	
Decane	-	-	-	-	
<i>p</i> -Dichlorobenzene	-	-	-	-	240
1,2,3-TMB	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
<i>d</i> -Limonene	<3.6	<3.6	8.6	12.1	
Nonanal	-	-	-	-	
Undecane	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
1,2,4,5-Tetramethylbenzene	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
Dodecane	<3.6	<3.6	3.8	<3.6	
Tridecane	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	
Tetradecane	<3.6	<3.6	<3.6	<3.6	330
Pentadecane	<1.8	<1.8	<1.8	<1.8	
Hexadecane	<1.8	<1.8	<1.8	<1.8	
Sum	86.9	60.6	82.8	94.1	

2.5.7 患者 g

[プロフィール]

患者 g は 35 歳女性で主婦である。2 年前からインク本に反応、2007 年 4 月下旬ころ本以外の家具にも反応、化学物質過敏症（電磁波過敏症）となり、現在休職中。TVOC と心拍変動のリアルタイムモニタリング、パッシブ法、アクティブ法を行った。

[結果]

症状を感じていた時間は 2.1 時間。そのうち、症状の種類とその症状を感じていた時間の割合は、肺（53%）、気管粘膜（3%）、頭部（16%）であった（Table 5.4）。

反応したものは、新品のオーガニックコットンのにおい、検査用のバック、印刷物、白紙、えんぴつ（?）、ボールペン、合成洗剤のにおい、薬局屋のにおい、化粧、香水、タバコ、洗剤のにおい、洋服のにおい、整髪料、排気ガス、煙、香料。反応したときの行動や現象は、本棚のカバーを開ける、突然クローゼットからタバコ臭?、クローゼットを開け、中のにおいに反応等であった。通常時と自覚症状時を比較すると、自覚症状時は、TVOC、 Δ TVOC、HF が高く、LF/HF が低かった（Table 5.5）。

TVOC と HF の経時変化を Fig. 5.12 に示す。症状出現時に HF の値が上昇する傾向が見られた（特に、15 分間移動平均よりも 1 分間の平均値について）。

アクティブ法による室内濃度の結果によると、指針値を超過する物質なく、その他の物質も同様に低濃度であった（Table 5.8）。

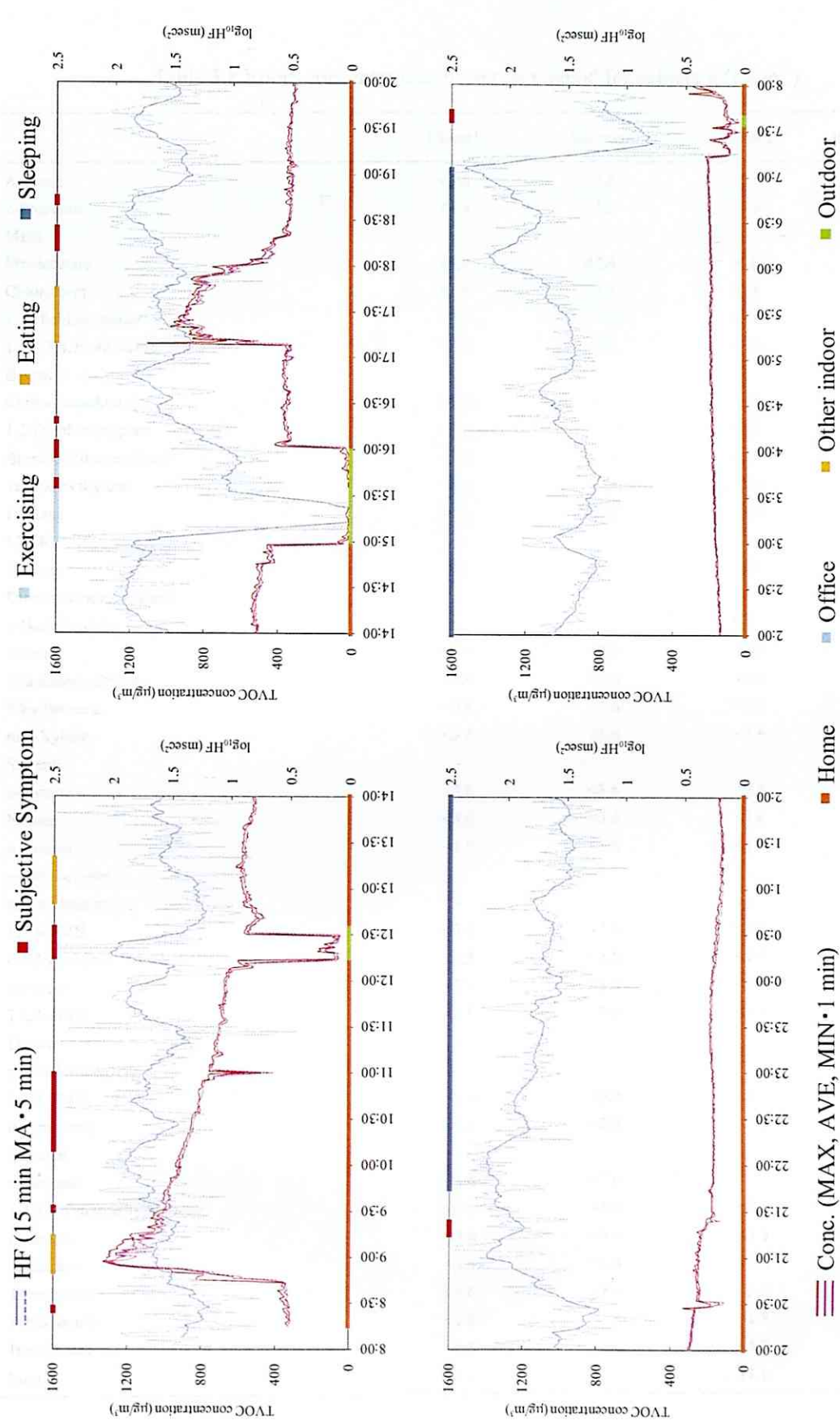


Fig. 5.12 Time-series data of subject g: TVOC vs HF.

Table 5.8 Room concentrations by active method for subject g ($\mu\text{g m}^{-3}$).

	Closet1	Bedrom	Closet2	Indoor Guideline
Acetone	<3.6	<3.6	<3.6	
2-Propanol	<1.8	<1.8	<1.8	
MEK	-	-	-	
Ethylacetate	29.0	43.4	9.4	
Chloroform	<1.8	<1.8	<1.8	
1,2-Dichloroethane	<3.6	<3.6	<3.6	
1,1,1-Trichloroethane	<3.6	<3.6	<3.6	
Benzene	-	-	-	
Carbontetrachloride	<1.8	<1.8	<1.8	
1,2-Dichloropropane	<3.6	<3.6	<3.6	
Bromodichloromethane	<3.6	<3.6	<3.6	
Trichloroethylene	<0.4	<0.4	<0.4	
Heptane	<3.6	<3.6	<3.6	
MIBK	-	-	-	
Toluene	4.4	2.1	1.7	260
Dibromochloromethane	-	-	-	
n-Butylacetate	-	-	-	
Octane	<3.6	<3.6	<3.6	
Tetrachloroethylene	<3.6	<3.6	<3.6	
Ethylbenzene	<3.6	<3.6	<3.6	3800
m,p-Xylene	<3.6	<3.6	<3.6	870
Styrene	-	-	-	220
o-Xylene	<3.6	<3.6	<3.6	870
Nonane	<3.6	<3.6	<3.6	
α -Pinene	<1.8	<1.8	<1.8	
p-Ethyltoluene	-	-	-	
m-Ethyltoluene	-	-	-	
1,3,5-TMB	<3.6	<3.6	<3.6	
o-Ethyltoluene	<1.8	<1.8	<1.8	
β -Pinene	<1.8	<1.8	<1.8	
1,2,4-TMB	<3.6	<3.6	<3.6	
Decane	-	-	-	
p-Dichlorobenzene	-	-	-	240
1,2,3-TMB	<3.6	<3.6	<3.6	
d-Limonene	<3.6	<3.6	<3.6	
Nonanal	-	-	-	
Undecane	<3.6	<3.6	<3.6	
1,2,4,5-Tetramethylbenzene	<3.6	<3.6	<3.6	
Dodecane	<3.6	<3.6	<3.6	
Tridecane	<3.6	<3.6	<3.6	
Tetradecane	<3.6	<3.6	<3.6	330
Pentadecane	<1.8	<1.8	<1.8	
Hexadecane	<1.8	<1.8	<1.8	
Sum	33.4	45.6	11.1	

2.5.8 患者 h

[プロフィール]

患者 d は 54 歳女性で会社経営をしている。TVOC と心拍変動のリアルタイムモニタリング、パッシブ法を行った。

[結果]

症状を感じていた時間は 1.7 時間。そのうち、症状の種類とその症状を感じていた時間の割合は、肺 (10%)、気管粘膜 (90%)、心・循環 (90%)、胃腸 (10%)、認識 (90%)、情緒 (10%)、神経・末梢神経 (20%)、皮膚 (65%) であった (Table 5.4)。通常時と自覚症状時を比較すると、自覚症状時は、TVOC が高く、 Δ TVOC、HF、LF/HF が低かった (Table 5.5)。

TVOC と HF の経時変化を Fig. 5.13 に示す。ピーク状の曝露がいくつかあり、その後 HF の減少が確認されたが、必ずしも自覚症状は出現していなかった。概して、HF が低いときに症状が出現していることが多いが、その間の TVOC 濃度変化は小さい。よって、患者 d と同様に学習性の症状も考えられる。

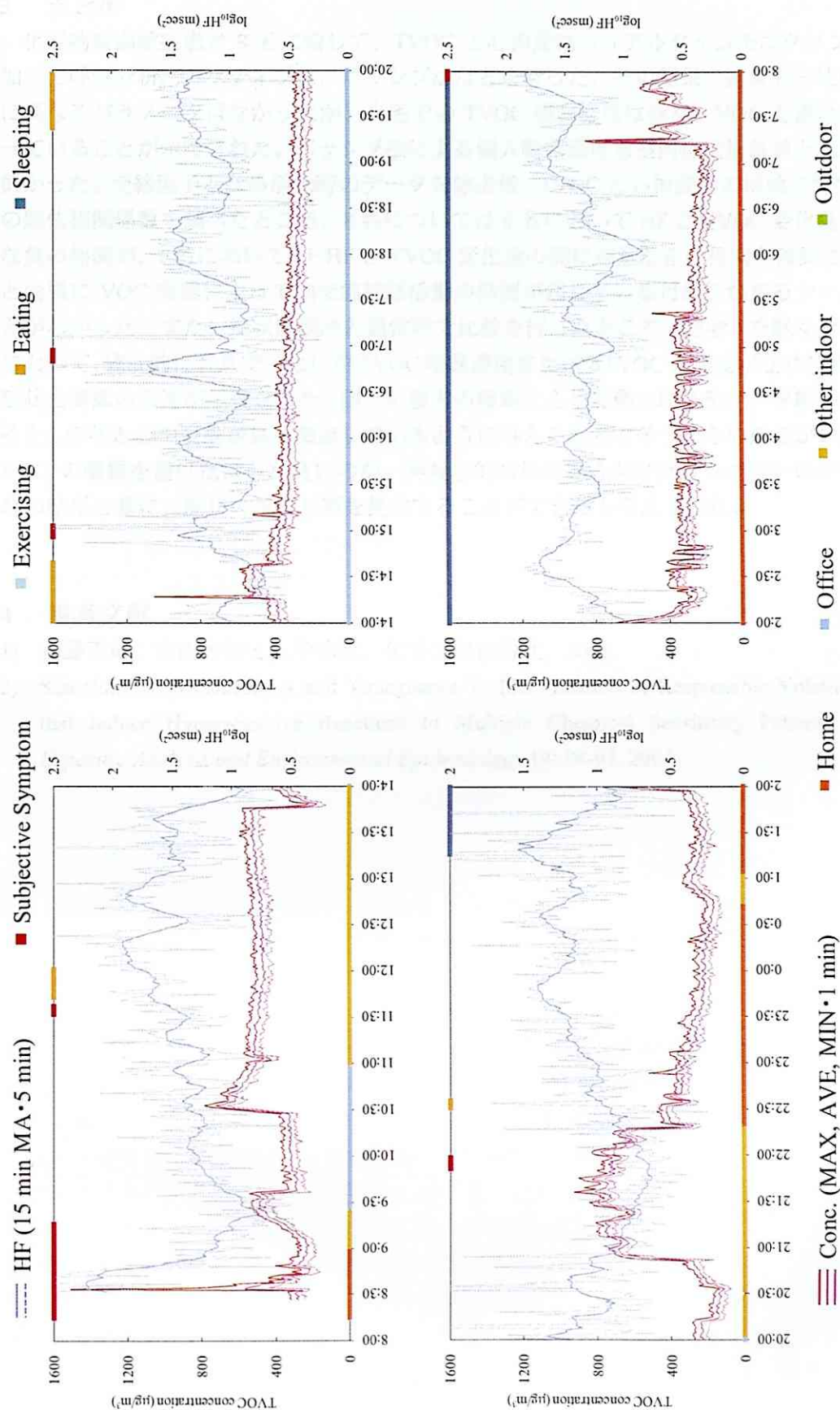


Fig. 5.13 Time-series data of subject h: TVOC vs HF

3 まとめ

化学物質過敏症患者 8 名に関して、TVOC と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行い、加えて呼気分析、アクティブ法、パッシブ法などを行った。その結果、健常者と比較して有意に異なるパラメータはなかったが、自宅での TVOC 曝露濃度は低く、VOC を避けた生活を送っていることが示唆された。パッシブ法による個人曝露濃度も室内濃度指針値と比較して概ね低かった。交絡因子となる活動時のデータを除去後、TVOC と心拍変動の指標の間の Spearman の順位相関係数を調べたところ、8 名については 4 名において HF と TVOC 変化量の間に有意な負の相関が、1 名において LF/HF と TVOC 変化量の間に有意な正の相関が確認され、健常者と同様に VOC 曝露によって副交感神経活動の抑制が起きている可能性があるケースがあることがわかった。また、症状出現時と通常時で比較を行ったところ、患者 f を除く全ての被験者において、統計的に有意ではないが TVOC 曝露濃度または Δ TVOC の濃度が症状自覚時に高く、症状と曝露の関連が示唆された。個々の患者の曝露と心拍変動の時系列データ結果についてみると、症状と心拍変動が良く関連しているように見える患者とそうでない患者がいたことから、VOC の曝露を避けたほうが良いのか、神経学的な治療を心がけたほうが良いのか等、それぞれの結果を基に、症状の予防対策を提言することができると考えられた。

4 参考文献

- 1) 安藤正典：室内汚染と化学物質，化学工業日報社，2002.
- 2) Shinohara N, Mizukoshi A and Yanagisawa Y: Identification of Responsible Volatile Chemicals that Induce Hypersensitive Reactions to Multiple Chemical Sensitivity Patients, *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 14: 84-91, 2004.

第6章 結論

環境と生体は相互に影響を及ぼしあい変化しているため、それぞれの変化を評価することが重要であり、その変化を観察するのに適した時間尺度があると考えられる。本論文では、環境中に遍在する VOC に注目し、それによる健康影響の一つである化学物質過敏症の病態を評価するのに適した時間尺度で曝露評価および健康影響評価を行うことを試みた。以下に各章の内容をまとめる。

第1章では、VOC に関する基本的な情報や室内環境における問題についてまとめ、その健康影響として代表的な化学物質過敏症について詳説した。既往研究により、①化学物質過敏症の症状は、曝露自覚後、短期間（概ね1時間以内）に出現する、②症状の出現には、日常生活における様々な曝露が影響する（マスキング現象）ことが明らかとなり、病態を把握するためには、高い時間分解能で曝露評価や健康影響評価を行うことが必要で、かつ日常生活での長期的な曝露の影響を調べる必要があることがわかった。そのための評価方法として、個人曝露評価方法、呼気分析による生体モニタリング、心拍変動による自律神経機能評価を挙げ、既往研究についてまとめ、以降の章の動機を述べた。

第2章では、高濃度かつ特異な曝露環境を検出・特定するための手法として、個人曝露濃度を環境ごとに測定する手法を検討した。測定は、ポンプを携帯してサンブラを環境ごとに交換することで行った。その結果、高濃度の物質に関して PRTR データやアンケートから発生源を推定し、寄与率により主要な曝露環境を特定することができた。さらに、特異曝露率により環境を改善した場合の効果を推測し、効率的に曝露量を削減するための情報を得ることができた。

第3章では、長期的な曝露による VOC の体負荷量を評価するため、化学物質過敏症患者の呼気中 VOC 濃度を測定した。健常者との比較を行ったところ、トルエン濃度は健常者よりも有意に高く、患者における特異的な曝露あるいは代謝機能の異常が考えられた。また、身体状況との比較を行ったところ、発症してからの経過年とイソプレン濃度に負の相関関係が認められ、過敏症状の獲得とコレステロール合成の関連性が示唆された。以上のことから、呼気分析により患者の病態に関する情報の獲得に貢献できる可能性が考えられた。

第4章では、高い時間分解能で VOC 曝露とその影響を評価するため、VOC モニタと Holter 心電計を使用し、VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行った。その結果、TVOC 濃度の変化量と心拍変動の値に相関が見られ、TVOC 曝露濃度が変化することによって、副交感神経活動が抑制され、交感神経活動が亢進する可能性が示唆された。

第5章では、化学物質過敏症患者を対象として、TVOC 濃度と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行った。その結果、患者においても健常者と同様に VOC 曝露と心拍変動が相関するケースがあり、自覚症状の出現にかかわらず、VOC 曝露によるなんらかの影響があることが示唆された。また、自覚症状出現時と通常時で比較を行ったところ、1名を除く全ての被験者において、症状自覚時に TVOC 濃度または TVOC 濃度の変化量が大きく、曝露と症状の関連が示唆された。個々の患者の結果をみると、曝露と自覚症状、心拍変動が良く関連しているようにみえる患者と、そうでない患者がいたことから、VOC の曝露を避けたほうが良いのか、神経学的な治療を心がけたほうが良いのか等、それぞれの結果を基に対策を提言できると考えられた。

以上のように、化学物質過敏症に対してこれまで行われてこなかった時間尺度で評価することで、明らかでなかった曝露や症状に関する情報が得られる可能性が示唆された。特に患者の訴えによってしか把握することのできなかった曝露と症状の関係を客観的に表すことができたことが研究の成果といえる。

本研究では、曝露と症状に関しては患者それぞれに様々な傾向が確認されたことから、VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行い、それぞれの症状の特徴に応じて対策を行うこと有効であると考えられる。そして、個人曝露濃度を下げる必要がある場合、曝露環境に基づいた VOC 個人曝露評価を行い、効果的な曝露削減を行うことができる。また、実際に体負荷量が低下しているかを確認するには、呼気中 VOC 濃度の測定によって可能であるといえる。このように、本研究で検討した手法は個々の患者の対策への提言のツールとしても有効であると考えられた。

謝辞

本研究は、東京大学大学院新領域創成科学研究科環境システム学専攻柳沢・熊谷研究室を基盤とし、東京大学医学部心療内科、北里研究所病院臨床環境医学センターの御協力のもと、遂行することができました。

本研究の指導教官である柳沢幸雄教授には、研究の全期間を通じてご指導を賜りました。本研究を行うための恵まれた環境を準備してくださり、研究者にとっての貴重な成長の機会を与えていただきました。深く感謝いたします。

本研究室の熊谷一清准教授には、研究の全期間を通じてご指導を賜りました。研究を推進するため、常に道標を示していただき、完成へ導いてくださりました。また、研究に関連した様々な有益な経験させていただきました。深く感謝いたします。

東海大学の山本尚理先生には、研究の全期間を通じてご指導を賜りました。論文執筆にあたり、きめ細かいアドバイスをいただき、研究に必要な視座を多大な時間と労力をかけて、丁寧に教えてくださりました。また、ディスカッションを通して、本研究に関するアイデアを多く引き出していただきました。深く感謝いたします。

本研究室の野口美由貴先生には、研究の全期間を通じてご指導を賜りました。特に、実際のフィールド調査などで、多大なご協力とアドバイスをいただきました。深く感謝いたします。

成蹊大学の山崎章弘先生には、ディスカッションを通じて、研究に関して多くの適切なアドバイスをいただきました。深く感謝いたします。

本研究室の斎藤京子様には、調査や分析作業、データ解析などで多大なご協力いただきました。深く感謝いたします。

本大学医学部心療内科の熊野宏昭先生には、心電計の測定に関してご指導ご協力を賜りました。また、心拍変動の解釈を含む医学的な視点から貴重なアドバイスをいただきました。深く感謝いたします。

本大学医学部心療内科の吉内一浩先生には、心拍変動の解析をしていただき、結果の解釈についてアドバイスをいただきました。深く感謝いたします。

北里研究所病院の石川哲先生、宮田幹夫先生には、研究に関するアドバイスだけでなく、患者さんと接するために、研修を通して大変貴重なご指導を賜りました。また、患者さんに調査内容を説明し、協力依頼をしていただきました。深く感謝いたします。

北里研究所病院の坂部貢先生には、ディスカッションや授業を通して、臨床医学や環境毒性学等の視点からの専門的なアドバイスをいただきました。また、倫理委員会への申請など研究推進の環境を整えていただきました。深く感謝いたします。

北里研究所病院の松井孝子先生と小沢学先生には、病院でいつも温かく迎えていただき、研究に関するアドバイスや患者さんの紹介をしていただきました。深く感謝いたします。

柳沢・熊谷研究室の皆様には、随時ご指導いただき、公私にわたりお世話になりました。心から御礼申し上げます。そして、調査にご協力いただいた皆様、特に症状に苦しみながらも大変な調査にご協力いただいた患者の皆様、心から御礼申し上げます。

最後に、長い間支えてくださりました両親に感謝を込めて、結びとさせていただきます。

2008年12月

Appendix

1. サンプルングバッグを用いた呼気中 VOC 濃度測定法研究協力者募集
2. 研究協力者募集
3. 化学物質（TVOC）個人曝露濃度 測定手順書
4. 行動・症状記録用紙
5. サンプラの取扱いについて

サンプリングバッグを用いた呼気中 VOC 濃度測定法

1 方法

既往の研究では、呼気中 VOC を測定するには、呼気を何らかの容器に採取し、吸着剤に濃縮し、成分を分離し (GC)、検出している (MS, FID) (Wilson と Monser 1999)。呼気の採取に用いる容器は、サンプリングバッグ、ステンレス缶、ガラスチューブ、チューブ状リザーバ等が用いられている (Pleil と Lindstorm 1995, Aggazzotti ら 1998, Phillips 1997)。なかでもサンプリングバッグは、取り扱いが簡便でフィールドにおける測定に適しているが、バッグ内壁への VOC、の吸着、残留の問題がある (Groves と Zellers 1996)。そこで、サンプリングバッグを用いた最も簡便な呼気中 VOC 濃度測定法を検討した。

1.1 測定方法

1.1.1 肺胞気採取方法

吐出した呼気を全て採取すると、血液とガス交換が行われない死腔部分の (口腔や気道等) の空気により希釈され、安定した濃度の呼気を採取できない。そこで、死腔の空気を除去する必要がある。また、呼気は 37 °C で高湿度であることから、吸着剤に捕集するためには除湿が必要である。以上の点を考慮し、本研究では Fig. 1 のような肺胞気採取器具 (テラメックス) に除湿管とサンプリングバッグ (フッ素樹脂バッグ、2 L、外径φ 6 mm ポリエステル製コック付、東京デオドラント) を取り付けた呼気採取器具を用いた。

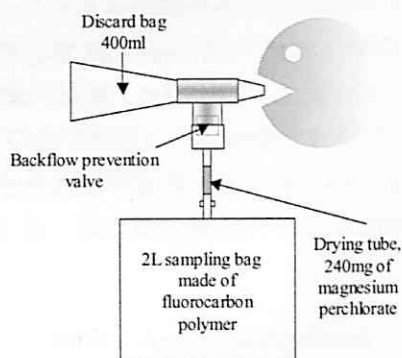


Fig. 1 Alveolar air sampling instrument.

この器具に呼気を吐き出すと、まず死腔部分の空気がディiscardバッグに溜まり、いっばいになると逆流防止弁が開き、除湿管を通過し除湿された肺胞気のみがサンプリングバッグに採取される。除湿管は、3 cm に切り取ったテフロンチューブ (内径φ 4 mm、外径φ 6 mm、アズワン) に過塩素酸マグネシウム (240 mg, 8/20 メッシュ、関東化学) を充填し、両側をガラスウールで閉じて作製した。それぞれの接続部にはシリコンチューブ (内径φ 6 mm、外径φ 8 mm、アズワン) を用いた。呼気を吐き出す時は、肺胞気と血液中のガスを可能な限り平衡状態に近づけるため、息を吸いこみ、10 秒間息を止めてから吐き出すこととした (Lapare 1995)。

1.1.2 呼気中 VOC 捕集方法

VOC の捕集方法の概要は、前章と同様である。VOC を捕集するためのサンプリングチューブは、ステンレスチューブ（外径 ϕ 1/4 inch, Perkin Elmer）に吸着剤（carbopack B, 200 mg, Supelco）を充填して作製した。使用する前にサンプリングチューブに乾燥窒素を流速 $50\sim 100\text{ mL min}^{-1}$ で流して温度 320°C で 12 時間保持し、不純物を取り除いた。また再利用する場合は、乾燥窒素を流速 $50\sim 100\text{ mL min}^{-1}$ で流して温度 320°C で 2 時間以上保持した後、使用した。

サンプリングバッグに採取した呼気は、ポンプ（Pocket Pump 210-1002, SKC）を用いて流速 100 mL min^{-1} で吸引し、サンプリングチューブに捕集した。

ポンプの流速は、使用前と後に流量計（DC-Lite Primary Flowmeters, SKC）を用いて 10 回測定してその平均値とした。このとき、使用前後のポンプ流速の変化が 10% 以内の場合、データを採用した（U.S. EPA 1999）。

1.1.3 呼気中 VOC 分析方法

VOC の分析方法の概要は、前章と同様である。サンプリングチューブに捕集した VOC は、加熱脱着装置（ATD-400, Perkin Elmer）により脱着し、ガスクロマトグラフ（HP6890 Series, Hewlett Packard）で分離後、質量分析計（HP5973 Series, Hewlett Packard）を用いて定性および定量した。分析条件を Table 1 に示す。

加熱脱着装置による VOC の脱着は 2 段階で行った。まず、He を流速 50 mL min^{-1} で流して 1 分間のパージ後、温度 300°C で 10 分間保持してサンプリングチューブから脱離させ、 5°C でコールドトラップ（Air monitoring, Perkin Elmer）に吸着させた。次に、コールドトラップに He を流速 10 mL min^{-1} で流した状態で 5°C から $40^\circ\text{C min}^{-1}$ で 300°C まで昇温後、10 分間保持して脱離させ、ガスクロマトグラフに導入した。

加熱脱着装置とガスクロマトグラフを接続するトランスファーライン温度は 225°C とし、入り口圧は 8 psi とした。分離カラムは HP-5ms（長さ $30\text{ m}\times$ 内径 ϕ $0.25\text{ mm}\times$ 膜厚 $0.25\text{ }\mu\text{m}$, Hewlett Packard）、キャリアーガスは He（流速 1 mL min^{-1} ）を用いて分析した。カラムは 40°C で 4 分間保持後、 $10^\circ\text{C min}^{-1}$ で 280°C まで昇温した。質量分析計は SCAN モードでマスレンジを $45\sim 550\text{ (m/z)}$ とした。室内大気分析用標準試薬（各 VOC, $100\text{ ng }\mu\text{L}^{-1}$, メタノール溶媒, Supelco）によって 13 種の VOC を定量した。以上の分析条件による定量下限値を Table 2 に示す。

Table 1 Analytical condition.

Desorption instrument	ATD-400 (Perkin Elmer)
Primary desorption	300°C , 10 min
Secondary desorption	$5^\circ\text{C}\rightarrow 40^\circ\text{C/min}\rightarrow 300^\circ\text{C}$ (10min)
Analytical instrument	GC/MS: HP6890/HP5973 (Hewlett Packard)
Column	HP-5ms, $30\text{ m}\times 0.25\text{ mm}\times 0.25\text{ }\mu\text{m}$
Carrier gas / Flow rate	He / 1 mL min^{-1}
Column oven temperature	40°C (4min) $\rightarrow 10^\circ\text{C min}^{-1}\rightarrow 280^\circ\text{C}$
MS range	45 - 550 (m/z)

1.2 精度管理

サンプリングバッグは扱いが簡便であるが、使用時の VOC の残留による汚染や採取時の VOC の吸着や透過による回収率および再現性の低下が懸念される。そこで、呼気中 VOC 濃度測定法の精度を保証するため、サンプリングバッグのブランク、回収率および再現性に関する検討を行った。

1.2.1.1 ブランク試験

サンプリングバッグのブランク試験を行った。まず、サンプリングバッグに乾燥窒素を約 1 L と前述の室内大気分析用標準試薬を希釈した VOC 混合標準溶液（メタノール溶媒、各 VOC 10 ng μL^{-1} ）10 μL を加え（導用量各 VOC 100 ng）、気化を目視で確認した。このときのバッグ内の各 VOC 濃度は 100 $\mu\text{g m}^{-3}$ である。その後、バッグの中の気体を排出し、乾燥窒素を導入してポンプ（流速 100 mL min^{-1} ）でサンプリングチューブに捕集して分析し、捕集量を求める作業を 4 回行った。

1.2.1.2 回収試験

呼気中 VOC 濃度測定法による呼気中 VOC の回収率および再現性を求めるため、加湿 VOC 混合標準ガスを作製し、回収試験を行った。まず、フッ素樹脂バッグ（20 L、東京デオドラント）に乾燥清浄空気を 10 L 導入し、水 440 μL と前述の VOC 混合標準溶液（メタノール溶媒、各 VOC 10 ng μL^{-1} ）100 μL を加えて恒温槽に 3 時間放置し、加湿 VOC 混合標準ガス（各 VOC 濃度 100 $\mu\text{g m}^{-3}$ 、相対湿度 100%）を作製した。恒温槽の温度は体温を想定し、37 $^{\circ}\text{C}$ とした。次に、作製した加湿 VOC 混合標準ガスを恒温槽内においてポンプを用いて流速 100 mL min^{-1} でサンプリングチューブに捕集後、分析し、標準ガス濃度を求めた（ $n = 4$ ）。その後、Fig. 2 のようにデシケータ内の空気をポンプ（コンパクトエアステーション、アズワン）で吸引して（流速 4 L min^{-1} ）、作製した加湿 VOC 混合標準ガスを肺胞気採取器具と乾燥管を通過させてサンプリングバッグに約 1 L 採取した。採取したガスは、ミニポンプで吸引してサンプリングチューブに捕集後、分析し、濃度を算出した（ $n = 4$ ）。採取したガス濃度を標準ガス濃度で除し、温度補正をして回収率を求めた。

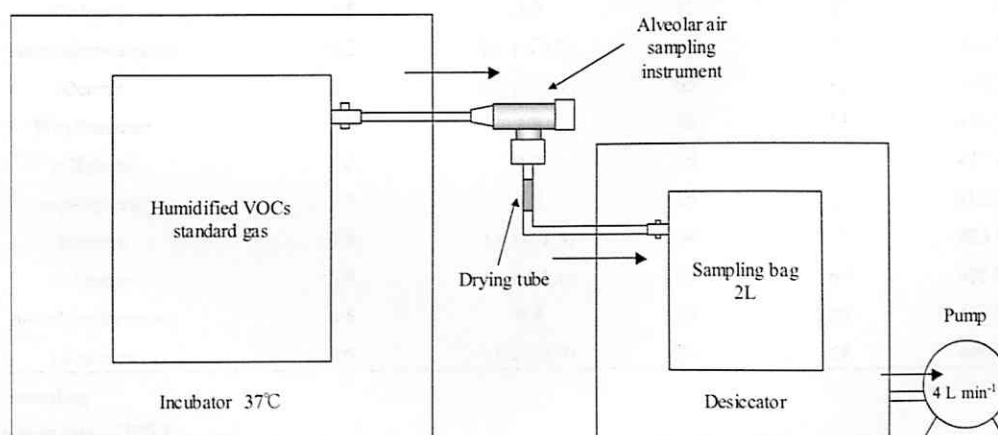


Fig. 2 Humidified VOCs standard gas recovery test.

1.3 調査方法

本研究での呼気中 VOC 濃度測定法を一般環境に適用できるかを確認するため、フィールド調査を行った。調査では、呼気濃度の測定と同時に環境モニタリング（個人曝露濃度、室内濃度）することにより、曝露濃度と呼気濃度の関係を調べた。被験者（23 才男子学生、非喫煙者）は、ポンプを携帯して流速 100 mL min^{-1} で空気を吸引してサンプリングチューブに捕集した。サンプリングチューブは約 2 時間おきに交換した。また、チューブ交換時に呼気を採取して捕集すると同時に、採取した呼気と同量の室内空気をサンプリングチューブに捕集した。全てのサンプルは呼気中 VOC の分析方法と同様の方法で分析し、濃度を算出した。

2 結果と考察

2.1 精度結果

サンプリングバッグのブランク試験および呼気採取方法の回収試験の結果を Table 2 に示す。ブランク試験の結果より、4 回乾燥窒素を導入した後のブランク値は定量下限値以下か定量下限値に近い値まで低減した。よって、サンプリングバッグを再利用する場合は、乾燥窒素で 5 回以上洗浄するとよいことがわかった。

回収率の値は、33～82%と大きく変化した。回収率のばらつき（再現性）は、 α -ピネンとリモネン以外は 20%以下であった。Table 2 に併記した沸点の情報と比較すると、高沸点成分ほど回収率が低い傾向があるため、沸点が高いほどバッグへの吸着が大きいと考えられる。

Table 2 Analytical performances.

Compound	Minimum limit of determination ($\mu\text{g m}^{-3}$) ^a	Blank value ($\mu\text{g m}^{-3}$)	Recovery efficiency		Boiling point (K) ^b
			Mean (%)	RSD (%)	
Benzene	3.5	t.r. (<2.6)	75	6	353.3 \pm 0.1
Heptane	0.5	t.r. (<5.6)	73	7	371.5 \pm 0.3
2,2,4-Trimethylpentane	0.2	0.4	75	7	372.4 \pm 0.2
Toluene	3.5	5.9	82	5	383.8 \pm 0.2
Tetrachloroethylene	0.2	t.r. (<0.2)	61	10	394.2 \pm 0.4
Octane	2.3	t.r. (<0.4)	65	10	398.7 \pm 0.5
Ethylbenzene	1.0	1.8	59	13	409.3 \pm 0.3
<i>o</i> -Xylene	1.6	1.3	55	14	411.4 \pm 0.5
<i>m,p</i> -Xylene	3.7	1.8	55	14	412.3 \pm 0.3 ^c
Nonane	0.6	t.r. (<1.5)	54	15	423.8 \pm 0.3
α -Pinene	5.0	t.r. (<1.6)	43	60	430.0 \pm 4.0
<i>p</i> -Dichlorobenzene	0.5	0.4	33	20	447.3 \pm 0.6
Limonene	5.0	t.r. (<5.0)	39	58	450.0 \pm 2.0

^a 1 L sampling

^b reference data of NIST

^c *m*-Xylene

t.r. : under the minimum limit of determination (trace)

2.2 調査結果

被験者の活動場所および行動は、主に職場、通学、自宅であった。滞在時間は職場に 9.2 時間で、自宅に 9.3 時間であった。通学は電車と徒歩で、通学時間は 5.6 時間であった。VOC 個人曝露濃度と室内濃度および呼気濃度の経時変化をグラフ化すると、いくつかの VOC では特徴的な傾向が見られた。そのうち、典型的だったトルエン、ヘプタン、 α -ピネンについて Fig. 3 ~5 に示した。なお、呼気濃度は、室内濃度と比較のため、回収率で補正した。

2.2.1 トルエン

トルエンは、職場において個人曝露濃度と室内濃度が比較的高く、時刻とともに減少していた (Fig. 3)。これは、職場において、夜間窓を締め切った状態で室内濃度が上昇し、換気により濃度が減少したからと考えられる。呼気濃度は個人曝露濃度と同様の変化を示した。このことから、呼気濃度は、直前の曝露濃度の影響を受けることがわかる。また、室内濃度と比較して呼気濃度は小さく、トルエンはある割合 (0.5~0.7) で体内に吸収されていることがわかる。同様の傾向は、トルエンと同族の芳香族のベンゼン、エチルベンゼン、*m,p*-キシレンでも確認された。

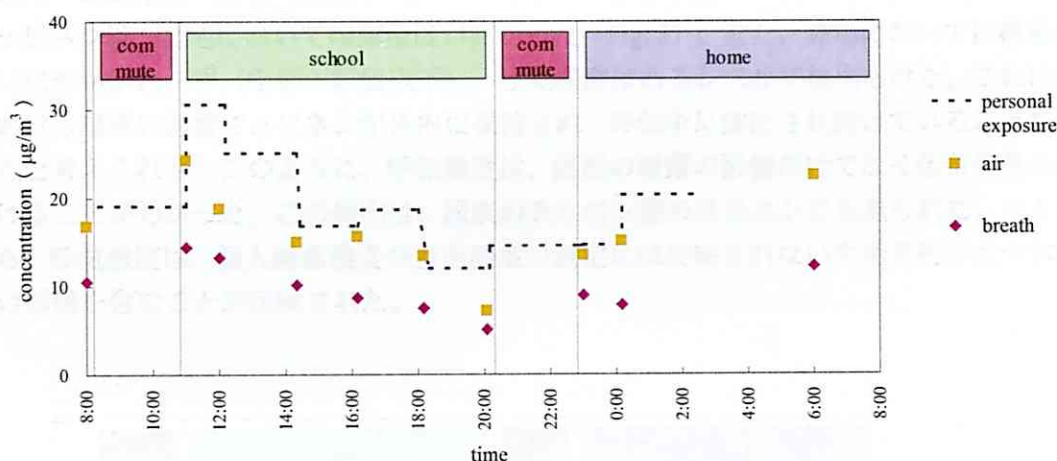


Fig. 3 Toluene concentrations of personal exposure, air and exhaled breath.

2.2.2 ヘプタン

ヘプタンは、通学時に曝露濃度が比較的高かった (Fig. 4)。トルエンとは異なり、室内濃度と比較して呼気濃度は、ほぼ常に高かった。定常状態に達した場合の呼気/空気比は、肺胞換気速度、代謝速度および血液/空気分配係数によって決まると考えられる (Wallace LA et al., 1997)。肺胞換気速度を一定とすると、トルエンとヘプタンの呼気/空気比の違いは、代謝速度や血液/空気分配係数の違いを表していると考えられる。実際、血液/空気分配係数に関しては、トルエンは 15.6、ヘプタンは 2.85 であり (Gargas ML et al., 1989)、トルエンのほうが血液に取り込まれやすい。この傾向は、ヘプタンと同族の脂肪族のオクタンやノナンにも見られた。

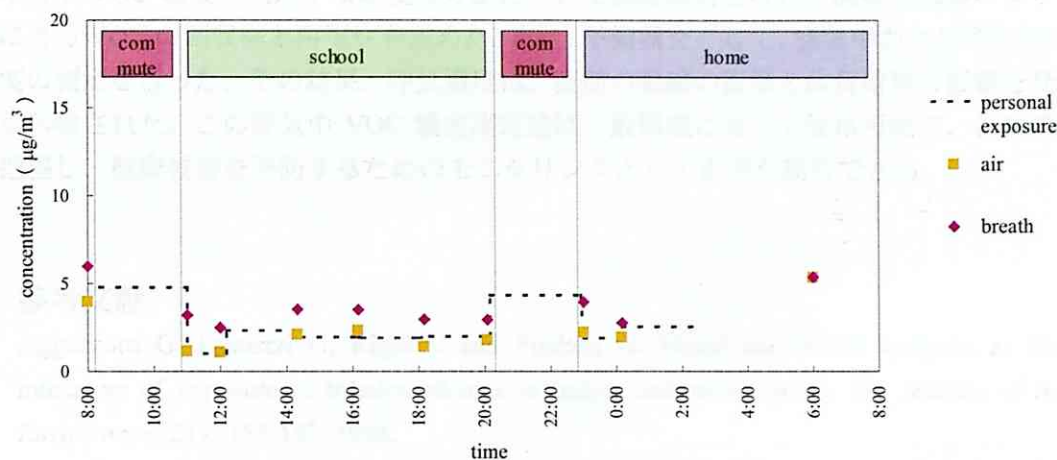


Fig. 4 Heptane concentrations of personal exposure, air and exhaled breath.

2.2.3 α -ピネン

α -ピネンは、自宅において曝露濃度が高かった (Fig. 5)。また、職場においては曝露していないにもかかわらず (定量下限値以下)、呼気濃度はあるレベルで検出された。これは、自宅における曝露の影響で α -ピネンが体内に保持され、呼気中に排出され続けていることを表していると考えられる。このように、呼気濃度は、直前の曝露の影響だけでなく体負荷量の影響も受けることがわかった。この傾向は、同族のテルペン類のリモネンにも見られた。以上のことから、呼気濃度は、個人曝露濃度や室内濃度の測定には反映されない生理学的特性や体負荷量等の影響を含むことが示唆された。

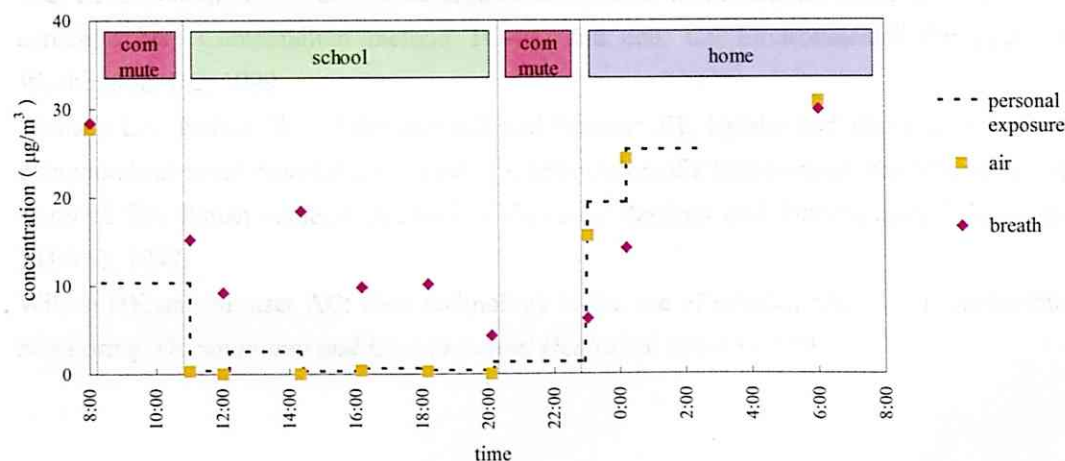


Fig. 5 α -Pinene concentrations of personal exposure, air and exhaled breath.

3 まとめ

呼気中 VOC 濃度を測定する簡便な方法について基礎検討を行い、回収率試験によりこの方法による VOC の回収率と再現性を求めた。また、予備調査として、空気中および呼気中の VOC 濃度の測定を行った。その結果、呼気濃度は、直前の曝露の影響と体負荷量の影響を受けることが示唆された。この呼気中 VOC 濃度測定法は一般環境において使用可能で、日常的な曝露を把握し、健康被害を予防するためのモニタリングとして応用が期待できる。

4 参考文献

- 1) Aggazzotti G, Fantuzzi G, Righi E and Predieri G: Blood and breath analyses as biological indicators of exposure to trihalomethanes in indoor swimming pools. *The Science of the Total Environment* 217: 155-163, 1998.
- 2) Gargas ML, Burgess R.J, Voisard DE, Carson GH and Andersen ME: Partition coefficients of low-molecular-weight volatile chemicals in various liquids and tissues. *Toxicology and Applied Pharmacology* 98: 87-99, 1989.
- 3) Groves WA and Zellers ET: Investigation of organic vapor losses to condensed water vapor in Tedlar(R) bags used for exhaled-breath sampling. *American Industrial Hygiene Association Journal* 57: 257-263, 1996.
- 4) Lapare S, Tardif R and Brodeur J: Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of organic-solvents in alveolar air .2. 1,1,1-trichloroethane and trichloroethylene. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 67: 375-394, 1995.
- 5) Pleil J and Lindstorm A: Measurement of volatile organic compounds in exhaled breath as collected in evacuated electropolished canisters. *Journal of Chromatography B* 665: 271-279, 1995.
- 6) Phillips M: Method for the collection and assay of volatile organic compounds in breath. *Analytical Biochemistry* 247: 272-278, 1997.
- 7) U.S. EPA: Determination of volatile organic compounds in ambient air using active sampling onto sorbent tubes: Compendium method TO-17, 2nd edn. US Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1999.
- 8) Wallace LA, Nelson WC, Pellizzari ED and Raymer JH: Uptake and decay of volatile organic compounds at environmental concentrations: application of a four-compartment model to a chamber study of five human subjects. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 7: 141-163, 1997.
- 9) Wilson HK and Monser AC: New technology in the use of exhaled breath analysis for biological monitoring. *Occupational and Environmental Health* 56: 753-757, 1999.

研究協力者募集

当研究室ではシックハウス症候群等で問題となっている総揮発性有機化合物（TVOC）の濃度とその影響の関係を調査しております。

そこで、被験者として協力してくださる方を募集しております。

【調査内容】

1 日の間、心電計を体に装着し、VOC モニタを持ち歩いていただきます。また、行動をアンケートに記録していただきます。

注意点

- ・ 測定期間中の入浴・飲酒は控えていただきます。
- ・ VOC モニタは約 600g です。21cm×12cm×10cm の箱に入れ、手提げ袋等で持ち歩いていただきます。
- ・ 心電計は約 40g です。心電計と 4 つの電極を胸に貼付けていただきます。

【調査の流れ】

1. 調査可能な日を決めていただきます。
2. 調査前日に装置の受け渡しを行います。
3. 1 日（午前 8 時から 24 時間）心電計を装着し VOC モニタを持ち歩いていただきます。
4. 装置を郵送で送っていただきます。

【謝礼】

¥ 5000

【装置の受け渡し場所】

千葉県柏市柏の葉 5-1-5 環境棟 461 号室
柳沢研究室ホームページ内 > ACCESS
にて確認をお願いします。

【応募資格】

主に 30, 40 代の女性の方を募集しております。その他の方でもご連絡ください。

【応募方法】

ご応募、ご質問などは下記の連絡先まで電話かメールでお問い合わせください。

【連絡先】

新領域創成科学研究科・環境システム学専攻 柳沢研究室
水越厚史
Tel: 04-7136-4712
atsushi.mizukoshi@yy.t.u-tokyo.ac.jp

【募集期間】

2007 年 1 月～

化学物質（TVOC）個人曝露濃度 測定手順書

1. はじめに

本測定は、あなたの日常生活中に存在する総揮発性有機化合物 (TVOC) の濃度とその影響の関係を調査するものです。TVOC 濃度は、VOC モニタを用いて測定します。影響は、心電計および症状・行動記録用紙を用いて評価します。

2. 入っているもの

- ・ 電極付き心電計 (図 1)
- ・ VOC モニタ・消音ボックス (図 2)
- ・ VOC モニタアダプタ (図 3)
- ・ 行動・症状記録用紙
- ・ 宅配便の伝票

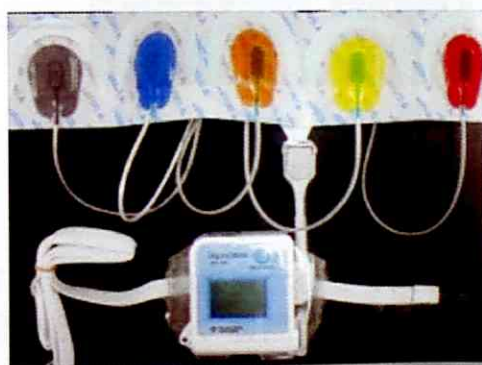


図 1 電極付き心電計



図 2 VOC モニタ (消音ボックス)



図 3 VOC モニタアダプタ

3. 測定概要

本測定では、心電計と VOC モニタおよび行動・症状記録表を用います。まず、心電計を装着し、次に VOC モニタを起動します。そして、午前 8 時から 1 日の間、VOC モニタを持ち運び、その間、行動・症状記録表に行動や症状について記入していただきます。

心電計の装着

心電計には、5 色の電極が接続してあります (図 4)。心電計はお腹に固定し、胸に電極を貼り付け、記録を行います。

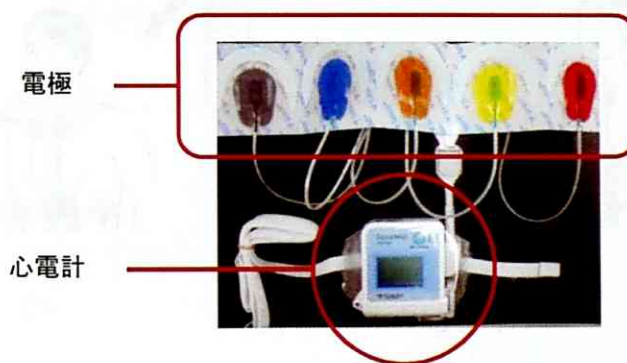


図 4 心電計と電極

① 心電計の固定

- ・ はじめに電極を貼り付け位置の皮膚を布等で拭き、きれいにします (図 5)。
- ・ 心電計の裏面の剥離紙をはがし、腹部中央に貼って固定します。
- ・ 次に、心電計のひもを腰まわりに巻いて、ホックにひっかけ、固定します。ひもの長さは、必要に応じて調節してください (図 6)。



図 5 電極貼付け位置
の



図 6 心電計の貼付け

② 電極の固定

- ・ 電極を白い台紙からはがし (図 7 ①)、図の位置に貼り付けてください (図 8)。このとき、電極の貼り付け位置の皮膚と電極がしわにならないように、また、つっぱらないようにして貼り付けてください。
- ・ 次に、アーチ型に付いている台紙をはがし、貼り付けます (図 7 ②)。

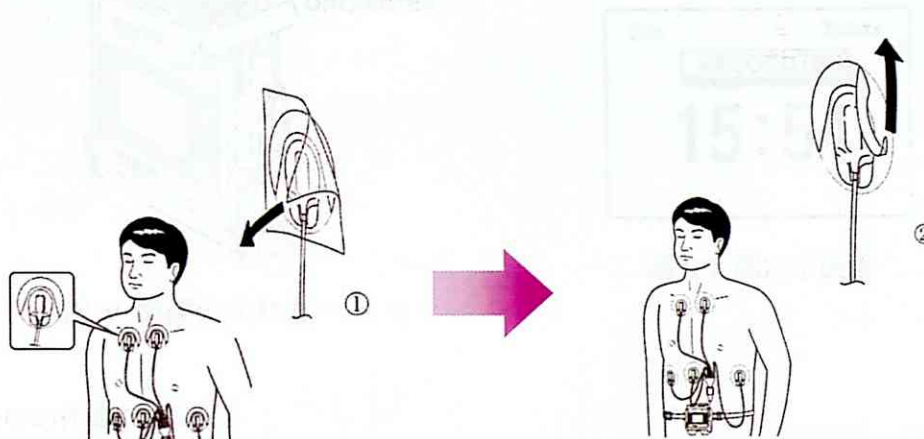


図 7 電極の貼り付け

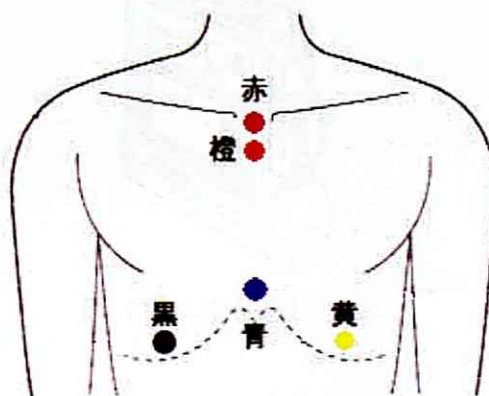


図 8 電極の貼り付け位置

③ 記録の開始

- 心電計上部の **ON●/ENTER** スイッチを押すと電源が入ります (図 9)。10 分後に測定が開始し、図 10 の画面が表示されます。

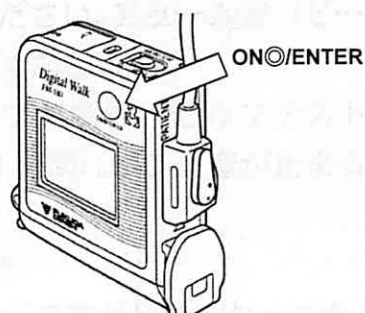


図 9 電源の入れ方

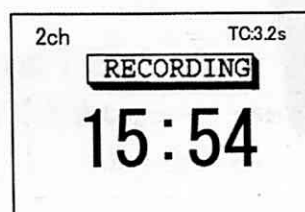


図 10 測定中画面

④ 記録中の作業

- 症状を感じたら衣類の上から心電計前面の **EVENT** スイッチを長押ししてください (図 11)。1 秒以上経過するとブザーが鳴り、その時刻が記録されます。



図 11 症状を感じたと

⑤ 記録の終了

- 測定を開始してから 24 時間経過すると自動的に記録が終了します。

◆ 注意事項

- 飲酒は控えてください。
- シャワー浴または入浴は可能です。ただし、入浴は 10 分以内としてください。
- その他の日常生活は変わりなく行えます。
- なるべくいつもと同じ生活をするよう心がけてください。

VOC モニタの持ち運び

① 装置の準備・電源の入れ方

- ・ 消音ボックスから本体を取り出します (図 12)。
- ・ [MODE] キー (真中のボタン) を 1 秒間押しつづけてください。アラーム音 (ピー) が鳴ったら手をはなしてください。
- ・ ポンプが動き、セルフテストが開始されますので (約 1 分間)、ポンプ音が止まるまでお待ちください。



図 12 VOC モニタ

② 測定の開始

- ・ ポンプの音がしなくなってから [Y/+] キー (左のボタン) を 1 回押すと測定が開始されます。

③ 測定中

- ・ 測定中は持ち歩くか、なるべく身近なところに置いてください。
- ・ バッテリーは約 10 時間使用できます。自宅・職場等で、電源が使用できる場合は、付属の AC アダプターのコネクターを本体の底面・右側 (図 11) に差し込み、充電を行ってください。
- ・ 消音ボックスに入れることにより (図 13)、ポンプの吸引音を小さくすることができます。



図 13 消音ボックスへの入れ方

④ 測定の終了

[MODE] キー (真中のボタン) を 5 秒以上間押しつづけてください。アラーム音がしなくなったら装置が停止しています。

◆ 注意事項

- ・ VOC モニタの表示画面には、データが見えないようにシールがはってあります。
- ・ チューブの中に水が入らないようにしてください。
- ・ チューブの先および排気口がふさがらないように注意してください。ふさがるとアラームがなり、ポンプが停止してしまいます。
- ・ アラームがなったら、測定中に [MODE] キーを 1 回押し、[Y/+] キーを 1 回押すとポンプがとまり、測定が終了します。

行動・症状記録用紙への記録

測定期間中、行動・症状記録表に行動や症状について記入していただきます。記録方法は、用紙に記載された説明、記入例をご覧ください。

4. 測定が終了したら

- ・ 心電計は、貼り付けていた電極をはがしてもと入っていた袋に戻します。
- ・ VOC モニタは、最初に入っていたケース（消音ボックス）に入れます。
- ・ 心電計を入れた袋と VOC モニタを入れたケースを行動・症状記録用紙と共に装置一式が入っていた箱に入れ、宅配便の伝票を貼り付け、下記の連絡先まで送り返してください。

◆ 連絡先

何かわからないことがございましたら、ご連絡ください。

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

環境システム学専攻 柳沢研究室

水越 厚史

〒227-8563 千葉県柏市柏の葉 5-1-5 環境棟 461 号室

電話・FAX 04-7136-4712

携帯 080-5009-2218

メール atsushi_mizukoshi@yy.k.u-tokyo.ac.jp

行動・症状記録用紙

行動・症状記録用紙									
氏名：			様		測定開始：		月	日	
性別（男・女）		年齢：		歳	身長：		cm	体重：	
								kg	
住所：									
職業：					喫煙：				
					本/日				
月経周期（女性の方）：				日	最近の月経：		月	日	～
							月	日	
記録中の使用薬剤と使用時刻：						時	分	治療中の病気：	
1日目就寝時間（寝床に入った時間）：				時	分	寝つくのにかった時間：			
						分間			
2日目起床時間（寝床から出た時間）：				時	分	起きてから寝床を出るまでの時間：			
						分間			
記入方法									
<ul style="list-style-type: none"> ・滞在した場所や活動、症状を感じた時間帯を記入例のように☐で示してください。 ・症状の種類は、以下の表に当てはまるものをチェックしてください（複数選択可）。 									
筋	筋肉、関節の痛み、けいれん、こわばり、力が抜ける								
気管粘膜	目の刺激、やける感じ、しみる感じ。息切れ、咳のような気管や呼吸症状。たん、鼻汁が喉の奥の方に流れる感じ。風邪にかかりやすい								
心・循環	どうき、脈のけったい、胸の不安感などの心臓や胸の症状								
胃腸	お腹の痛み、胃けいれん、膨満感、吐き気、下痢、便秘のような消化器症状								
認識	集中力、記憶力、決断力低下、無気力などを含めた思考力低下								
情緒	緊張し過ぎ、上がりやすい、刺激されやすい、うつ、泣きなくなったり激情的になったりする。以前興味があったものに興味が持てないなどの気分の変調								
神経 ・末梢神経	めまい、立ちくらみなど平衡感覚の不調、手足の協調運動の不調、手足のしびれ、手足のチクチク感、目のピントが合わない								

時刻	場所		活動							症状出現	症状レベル	症状の種類										備考
	自宅	職場	その他室内	屋外	着席	起立	徒歩	運動	睡眠			食事	筋	気管粘膜	心・循環	胃腸	認識	情緒	神経・末梢神経	頭部	皮膚	
8:00																						
8:05																						
8:10																						
8:15																						
8:20																						
8:25																						
8:30																						
8:35																						
8:40																						
8:45																						
8:50																						
8:55																						
9:00																						
9:05																						
9:10																						
9:15																						
9:20																						
9:25																						
9:30																						
9:35																						
9:40																						
9:45																						
9:50																						
9:55																						
10:00																						
10:05																						
10:10																						
10:15																						
10:20																						
10:25																						
10:30																						
10:35																						
10:40																						
10:45																						
10:50																						
10:55																						
11:00																						

該当しない場所・活動がないよう
切れ目なく記入してください

食事は他の活動と重複しても
構いません

症状の点数を10段階で記入下さい
0=まったく反応無し
5=中程度の反応
10=動けなくなるほどの症状

矢印が長い場合、始点と終点のみ記入し
間を省略しても構いません

自転車に乗る

電車に乗る
防虫剤の臭い

タバコの臭い

香水の臭い

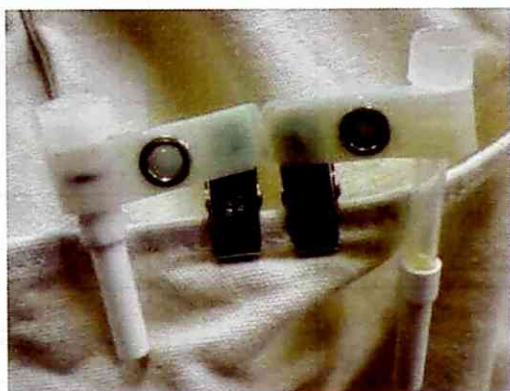
外へ出る

サンプラの取扱について

サンプラによって、VOC の種類を同定することができます。

◇パッシブサンプラについて

パッシブサンプラにより、調査期間中の VOC の成分を知ることができます。



- ・ 調査を開始後、保冷 BOX から、サンプラを取り出し、キャップを外し、左図のように取り付けます。
- ・ 測定中は、保冷 BOX を冷蔵庫に閉まってください。
- ・ 調査終了後、サンプラを取り外し、キャップをし、保冷 BOX に戻します。

◆アクティブサンプラについて

アクティブサンプラにより、任意の場所、時間帯の VOC の成分を知ることができます。化学物質が気になる場所、時間帯にご利用ください。



- ・ サンプラチューブのキャップを外し、ポンプに写真の向きに（黒がポンプ側）取り付けます。
- ・ ポンプのボタンを押し、（どれでも可）電源を入れます。
- ・ ポンプの左右のボタンを同時に押すと、ポンプが稼動します。
- ・ 30 分間設置します。
- ・ 30 分後、ポンプの左右のボタンを同時に押すと、ポンプが停止します。
- ・ サンプラチューブを取り外し、キャップをします。

	開始時間	終了時間	設置場所	備考
サンプル 1	:	:		
サンプル 2	:	:		
サンプル 3	:	:		
サンプル 4	:	:		
サンプル 5	:	:		
サンプル 6	:	:		
サンプル 7	:	:		