

学位論文

化学物質過敏症患者の

揮発性有機化合物への曝露評価と健康影響評価

—変化の時間尺度に基づいた評価—

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

水越 厚史

目次

緒言	5
第1章 序論	6
1 揮発性有機化合物 (VOC)	6
1.1 定義	6
1.2 発生源とその問題	6
1.3 室内環境における VOC	6
1.4 シックビルディング症候群 (SBS)	8
2 化学物質過敏症	8
2.1 定義と診断基準	8
2.2 有病率	9
2.3 他覚的所見	9
2.4 発症要因	10
2.4.1 環境要因	10
2.4.2 遺伝的要因	10
2.5 症状出現の機序	10
2.6 症状の特徴	11
2.6.1 症状の種類	11
2.6.2 症状の時間尺度	11
2.6.3 マスキング現象	12
2.7 化学物質曝露と症状の関係	12
2.7.1 負荷試験	13
2.7.2 アクティブ-パッシブ法	13
2.8 治療	13
2.9 課題と評価方法	13
3 曝露評価	14
3.1 環境モニタリング	14
3.1.1 既往調査の結果	14
3.1.2 一般的な個人曝露評価方法	15
3.1.3 TIME モニタ	15
3.1.4 ピークキャプチャー法	15
3.1.5 個人曝露評価に関するまとめ	16
3.2 生体モニタリング	16
3.2.1 呼気分析の概要	16
3.2.2 呼気分析方法	17
3.2.3 チャンバー研究	18
3.2.4 フィールド調査	19

3.2.5	呼気分析に関するまとめ	19
4	健康影響評価	19
4.1	心拍変動による自律神経活動の評価	20
4.1.1	心拍変動の概要	20
4.1.2	心拍変動の測定方法	20
4.1.3	自律神経活動との関係	20
4.1.4	汚染物質の影響評価	21
4.1.5	病態の評価	22
4.1.6	心拍変動に関するまとめ	22
5	評価方法のまとめと時間尺度に関する考察	23
6	研究の目的と論文の構成	23
7	参考文献	24
第2章	曝露環境に基づいた VOC 個人曝露評価	30
1	方法	30
1.1	測定方法	30
1.2	VOC 捕集方法	31
1.3	VOC 分析方法	31
1.4	調査方法	32
2	結果と考察	32
2.1	参照値との比較	32
2.2	PRTR データ	33
2.3	特異曝露率	34
2.4	ベンゼン	34
2.5	p-ジクロロベンゼン	36
2.6	トルエン	37
3	まとめ	38
4	参考文献	38
第3章	化学物質過敏症患者の呼気中 VOC 濃度	39
1	方法	39
1.1	対象者	39
1.2	調査方法	39
1.2.1	呼気中 VOC 濃度の測定	39
1.2.2	身体状況の調査	39
1.3	解析方法	40
2	結果と考察	40
2.1	呼気中 VOC 濃度	40
2.1.1	患者と健常者との比較	40
2.1.2	曝露濃度との比較	41

2.2	身体状況との関係.....	41
2.2.1	経過年とイソプレレン.....	41
2.2.2	その他の相関.....	42
3	まとめ.....	44
4	参考文献.....	45
第4章	VOC曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリング.....	46
1	方法.....	46
1.1	対象者.....	46
1.1.1	被験者の選定.....	46
1.1.2	倫理面への配慮.....	46
1.2	調査方法.....	46
1.2.1	概要.....	46
1.2.2	VOC モニタ.....	47
1.2.3	Holter 心電計.....	47
1.2.4	行動記録表.....	47
1.3	解析方法.....	48
1.3.1	TVOC 濃度.....	48
1.3.2	心拍変動の解析.....	48
2	結果と考察.....	48
2.1	被験者の時系列データ.....	48
2.2	統計結果.....	49
2.3	TVOC 曝露と心拍変動の関係.....	50
3	まとめ.....	53
4	参考文献.....	53
第5章	化学物質過敏症患者における VOC 曝露と心拍変動.....	54
1	方法.....	54
1.1	対象者.....	54
1.1.1	被験者の選定.....	54
1.1.2	倫理面への配慮.....	54
1.2	調査方法.....	54
1.2.1	概要.....	54
1.2.2	VOC モニタ.....	55
1.2.3	Holter 心電計.....	55
1.2.4	行動記録表.....	56
1.2.5	個人曝露濃度の測定.....	56
1.2.6	アクティブ-パッシブ法.....	56
1.3	解析方法.....	56
2	結果と考察.....	56

2.1	健常者との比較.....	56
2.2	個人曝露濃度（パッシブ法）.....	57
2.3	TVOC 曝露と心拍変動の関係.....	57
2.4	症状の特徴と通常時との比較.....	60
2.5	ケーススタディ.....	62
2.5.1	患者 a.....	62
2.5.2	患者 b.....	64
2.5.3	患者 c.....	67
2.5.4	患者 d.....	67
2.5.5	患者 e.....	71
2.5.6	患者 f.....	71
2.5.7	患者 g.....	75
2.5.8	患者 h.....	78
3	まとめ.....	80
4	参考文献.....	80
第 6 章 結論.....		81
謝辞.....		83
Appendix.....		A-1
サンプリングバッグを用いた呼気中 VOC 濃度測定法.....		A-2
研究協力者募集.....		A-9
化学物質（TVOC）個人曝露濃度 測定手順書.....		A-10
行動・症状記録用紙.....		A-16
サンプルの取扱について.....		A-18

緒言

生体は、空間に境界を作ることによって存在し、境界によって隔たれた外界、すなわち環境との間に相互に影響を及ぼし合いながらその存在を維持している。そして長い時間をかけてゆるやかに環境を変化させ、それに伴い生体そのものも変化してきた。これまで環境と生体のバランスは、自然に最適化されてきたと考えられる。しかし近年、科学技術の発展により環境の改変が急激に進んだ結果、環境と生体のバランスがくずれてきた。環境問題はこのバランスのくずれに起因する問題といえる。そのため、変化の大きな地域や感受性の高い集団において、局在的に顕在化すると考えられる。局在的な問題は、利便性を追求した社会システムに内在する課題であり、より普遍的な問題の端緒となる可能性もある。したがって、環境問題に対処するためには、変化の大きな地域や感受性の高い集団に注目することが重要といえる。このような観点から、化学物質への感受性の高い集団である化学物質過敏症は、重点的に取り組むべき環境問題の一つである。

化学物質過敏症は、化学物質に反復曝露することによって発症し、ごく微量の揮発性有機化合物（VOC）などによって、非特異的で多彩な症状が出現する病気である。シックハウス症候群とともにその存在は広く知られるようになってきたが、患者の訴えを客観的に表すことが困難であり、病気に対する理解を得づらいという問題がある。特に、本症の最も重要な特徴といえる化学物質への曝露とその影響の関係に関しては、その実態が明らかになっていない。この理由のひとつに、これまで病態を評価するのに適した曝露評価や健康影響評価が行われてこなかったことが考えられる。

本論文では、化学物質過敏症の病態を評価するにあたり、変化の時間尺度という概念を導入した。環境と生体は影響を及ぼし合って変化し、その変化の時間尺度は、空間の種類や個人差によって大きく異なると考えられる。そのため、環境や生体の変化を観測するには、その時間尺度に基づいた評価が必要といえる。化学物質過敏症においても、曝露と症状を評価するためには、その環境や生体の変化を評価するのにふさわしい時間尺度で、化学物質への曝露評価および健康影響評価を行うことが必要である。そこで本論文では、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い、今まで明らかにされてこなかった病態を知ることが目的として、研究を行った。

第1章 序論

本章では、本論文の背景となる既往研究についてまとめた。まず、対象とする化学物質である VOC について、基本的な情報や室内環境における問題、典型的な健康影響であるシックビルディング症候群について概説した。次に、化学物質過敏症について詳説し、既往研究に基づき、病態を評価するのに適した環境や生体における変化の時間尺度を明らかにした。そして、その変化の時間尺度での評価のために必要な曝露評価および健康影響評価手法を挙げ、それらの既往研究についてまとめた。以上から得られた知見を基に、化学物質過敏症の病態を評価するのに適した曝露評価および健康影響評価法を提案し、研究の目的と論文の構成を述べた。

1 揮発性有機化合物 (VOC)

1.1 定義

VOC (Volatile Organic compounds) は、多くの化学物質の総称であり、WHO (World Health Organization : 世界保健機構) により 50-100℃~240℃-260℃の沸点の範囲の有機化合物と定義されている。

1.2 発生源とその問題

室内外に様々な発生源が存在し、室内空気中および環境大気中に偏在している。室内においては、室内で使用される材料から放散し、シックビルディング症候群や化学物質過敏症等の原因物質として問題となっている。一方、屋外においても工場や自動車等から発生し、浮遊粒子状物質や光化学オキシダントの発生原因となっている。また、悪臭の原因としても懸念される。

1.3 室内環境における VOC

VOC は、その発生源の種類、存在する場所にかかわらず同様の健康影響が懸念されるが、VOC による健康影響が顕在化して深刻化したのは室内環境においてであり、1970 年代に遡る。この頃、欧米においてオイルショック後の省エネ対策として建築物の気密化が進んだ。その結果、オフィスビルにおいて室内空気質の悪化が原因と考えられる様々な不快症状が訴える人が現れるようになり、SBS (Sickbuilding Syndorome : シックビルディング症候群) と定義された (Jones 1999)。日本では 1990 年代、住宅の高気密・高断熱化や新建材の使用に伴う室内空気質の悪化により、一般住宅において SBS と同様の問題が顕在化し、シックハウス症候群と呼ばれるようになった (田辺 1998)。

この問題を受け、室内で健康影響が懸念されるいくつかの VOC に対して、室内濃度指針値 (厚生労働省 2005) が定められた (Table 1.1)。また、空気質管理のための目安として TVOC (Total VOC : 総揮発性有機化合物) が提唱され、室内濃度の暫定目標値 $400 \mu\text{g m}^{-3}$ が定められた。一方、指針による濃度低減化への誘導だけでなく、2003 年改正の建築基準法 (国土交通省 2003) では、建材の使用制限や機械換気設備の設置義務が定められ、室内における VOC 汚染への対策が進んだ。結果として 2004 年度の調査 (国土交通省 2005) によるとホルムアルデヒドの室内濃度は年々減少し、その他の指針値物質も減少していることがわかった。

Table 1.1 Indoor air guideline by Ministry of Health, Labour and Welfare.

揮発性有機化合物	選定理由	毒性指標	室内濃度指針値		設定日
			$\mu\text{g m}^{-3}$	ppb	
ホルムアルデヒド		ヒト吸入曝露における鼻咽頭粘膜への刺激	100	80	1997.6.13
アセトアルデヒド	①	ラットの経気道曝露における鼻腔呼吸上皮への影響	48	30	2002.1.22
トルエン	②	ヒト吸入曝露における神経行動機能および生殖発生への影響	260	70	2000.6.26
キシレン	①②	妊娠ラット吸入曝露における出生児の中枢神経系発達への影響	870	200	2000.6.26
パラジクロロベンゼン	①②	ビーグル犬経口曝露における肝臓および腎臓等への影響	240	40	2000.6.26
エチルベンゼン	①②③	マウスおよびラット吸入曝露における肝臓および腎臓への影響	3800	880	2000.12.15
スチレン	①②	ラット吸入曝露における脳や肝臓への影響	220	50	2000.12.15
クロルピリホス	④⑤	母ラット経口曝露における新生児の神経発達への影響および新生児脳への形態学的影響	1 小児は 0.1	70(7)	2000.12.15
フタル酸ジ-n-ブチル	①③⑤	母ラット経口曝露における新生児の生殖器の構造異常等の影響	220	20	2000.12.15
テトラデカン	②⑥	C ₈ -C ₁₆ 混合物のラット経口曝露における肝臓への影響	330	40	2001.7.5
ノナナール	②⑥	C ₈ -C ₁₂ 混合物のラット経口曝露における毒性学的影響	41 暫定値	7	
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	③⑤	ラット経口曝露における精巣への病理組織学的影響	120	7.6	2001.7.5
フェノブカルブ	③⑤	ラットの経口曝露におけるコリンエステラーゼ活性などへの影響	33	3.8	2002.1.22
ダイアジノン	④⑤	ラット吸入曝露における血漿および赤血球コリンエステラーゼ活性への影響	0.29	0.02	2001.7.5
総揮発性有機化合物量 (TVOC)	①③	国内の室内 VOC 実態調査の結果から、合理的に達成可能な限り低い範囲で決定	400 暫定目標値		2000.12.15
C ₈ -C ₁₆ 脂肪族飽和炭化水素		検討継続			
C ₈ -C ₁₂ 脂肪族飽和アルデヒド		検討継続			

①海外で指針が提示されているもの

②実態調査の結果、室内濃度が高く、その理由が室内の発生源によると考えられるもの

③パブリックコメントから特に要望のあったもの

④外国で新たな規制が付けられたこと等の理由により、早急に指針値策定を考慮する必要があるもの

⑤主要な用途からみて、万遍なく網羅していること

⑥主要な構造分類からみて、万遍なく網羅していること

しかしながら、濃度調査に併せて行われたアンケート調査によると、新築1年以内の住宅に居住した人のうち化学物質が原因とみられる体調の変化を感じた人の割合は、必ずしも減少していない（財団法人 住宅リフォーム・紛争処理支援センター 2005）。この結果は、室内における VOC 汚染の問題はまだ収束していなく、今後も健康被害が懸念されることを示唆している。この要因として、建材等に新たに使用されるようになった指針値物質以外の代替物質の影響や機械換気設備が十分に機能していないことなどが考えられる（吉野ら 2004）。このような未知の問題が存在するため、被害を未然防止するには現在のところ、室内空気環境を実測に基づいて評価することが不可欠であるといえる。

1.4 シックビルディング症候群 (SBS)

VOC には幅広い健康影響があることが知られ、漠然とした不満から直接的な炎症、慢性疾患におよぶ (Cooke 1991, Jones 1999, Elliott ら 2006)。ここでは、化学物質過敏症と関連がある SBS について述べる。SBS は前述のとおり室内空気質の悪化に起因し、WHO により以下のような症状を単独、あるいは複合して示す疾病として定義されている。

- ① 目、特に眼球結膜、鼻粘膜、および、のどの粘膜への刺激。
- ② 唇などの粘膜が乾燥する。
- ③ 皮膚の紅斑、じんま疹、湿疹がでる。
- ④ 疲労を感じやすい。
- ⑤ 頭痛、気道の病気に感染しやすい。
- ⑥ 息が詰まる感じや気道がぜいぜい音を出す。
- ⑦ 非特異的な過敏症になる。
- ⑧ めまい、吐き気、嘔吐を繰り返す。

室内空気質の悪化の因子としては、化学的因子、生物学的因子、物理的因子が考えられているが、主に、化学的因子として挙げられる VOC と SBS の因果関係を調べた研究が行われている。Kjaergaard ら (1991) は、22 の VOC 混合ガスの負荷試験を健常者 21 人と SBS 患者 14 人に対して行った。負荷濃度は 25 mg m^{-3} とした。その結果、両群で自覚症状の訴えがあり、清浄環境と比して眼球結膜、喉、鼻が刺激を受け、SBS 患者のほうがその傾向は強かった。他覚所見としては SBS 患者に肺機能の低下が確認された。また、両群で涙液の多形核白血球数の増加が確認された。鼻の分泌物には確認されなかった。心理学的能力試験においては、記憶力の低下が示された。Ten Brinke ら (1998) は、SBS の症状と関連する指標を見つけるため、TVOC 濃度を様々な重み付けしたマトリクスを作成し、多変量ロジスティック回帰分析で相関を確認した。その結果、TVOC 濃度やその他のマトリクスは有意な症状の予測因子ではなかったが、39 の VOC からサブセットを主成分分析して作成した刺激性/主成分のマトリクスは有意な刺激症状の因子となった。この結果によって、特定のタイプの室内発生源からの低濃度 VOC への曝露と SBS の症状との関連がはじめて示された。

2 化学物質過敏症

化学物質過敏症は、SBS やシックハウス症候群と並列に述べられることが多く、空気質の悪化に起因する同様の疾病を別の視点から定義しているにすぎない場合がある。SBS は建物の空気質が原因で発症する疾病で、化学物質過敏症はなんらかの化学物質が原因となり発症する疾病といえる。

2.1 定義と診断基準

一般に認められている化学物質過敏症の定義は Cullen (1987) によって作られた。それによると「一度に大量の化学物質に曝露して急性中毒症状を示した後、もしくは低濃度の化学物質に繰り返し曝露した後に、ごく微量の化学物質への曝露によって症状が引き起こされるもの」

とされている。診断基準は、米国において以下の6項目に関して専門家の検討のもと合意が得られた (Bartha ら 1999)。

- ① 症状は(化学物質)曝露により再現してくる。
- ② 慢性の経過を示す。
- ③ 低レベルの曝露(以前は、または通常では何らかの症状を示さない量)で、症状が出現してくる。
- ④ 症状は原因物質の除去で改善または軽快する。
- ⑤ 化学的に無関係な多種類の化学物質に反応を示す。
- ⑥ 症状は多種類の器官系にまたがる。(1999年追加)

日本では石川ら(1998)によって診断基準が定められた。

2.2 有病率

内山と村山(2000)は、QESSI (Quick Environmental Exposure and Inventory) を用いて日本全国の4000人を対象とした面接調査を行ったところ、2851人(男性1271、女性1581)から回答を得られ、約0.8%が化学物質過敏症と診断された。男性は0.63%で女性は0.95%で女性の割合のほうが高かった。一方、米国 (Atlanta, Georgia) における1582人の疫学調査によると、12.6%が過敏症状を報告、そのうち、13.5% (全体の1.8%) が症状のため、職を失っている (Stanley と Anne 2003)。

2.3 他覚的所見

北里研究所病院において、化学物質過敏症患者に日常的に行われている神経眼科的検査では、副交感・交感神経の機能亢進または低下を示す瞳孔反応異常が約65% (石川ら 1998) であり、自律神経機能の異常との関連が示唆されている。

Baines ら (2004) は23人の化学物質過敏症患者と194人の対照群の通常検査結果と血清中VOC濃度を比較した。オッズ比から、リンパ球数と全血漿ホモシステインに関して負の相関が、細胞ヘモグロビン濃度、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、血清ビタミンB6に関して正の相関が得られ、甲状腺刺激ホルモン、葉酸、血清ビタミンB12は関連が見られなかった。血清クロロホルムレベルは、患者群で高かった。エチルベンゼン、*m,p*-キシレン、3-メチルペンタン、ヘキサンの検出された血清レベルの平均値および1,3,5-トリメチルベンゼン、1,2,3-トリメチルベンゼン、2-および3-メチルペンタン、*m,p*-キシレン全ての平均値は顕著に低かった。これらの結果は、化学物質過敏症がビタミン欠乏や甲状腺機能異常であるという仮説と矛盾したが、化学物質過敏症患者のリンパ球数が少ないという関係は、免疫機能障害の仮説を支持した。低濃度のVOCや高レベルのクロロホルムの原因が曝露の回避か代謝経路が異なるからかは、更なる調査が必要であるとしている。

2.4 発症要因

2.4.1 環境要因

化学物質過敏症の発症要因としては化学物質への曝露が考えられている。Miller (1996) は、何らかの曝露により化学物質などに対する抵抗性が低下し、更に低濃度の化学物質に長期あるいは、高濃度で短期曝露されることが引き金 (triggering) となり、発症する可能性を示唆している。ただし、患者の特徴として情緒障害を併発していることがあるため、それが発症の素因として備わっていたかどうかは重要なポイントといえる。上述の米国の調査によると、過敏症状を報告した人のうち、27.5%が殺虫剤によって発症し、同じく 27.5%が溶剤による。情緒障害の既往歴があったのは1.4%のみで、37.7%は身体症状が出現した後、そのような障害が発現していた。この結果により、化学物質過敏症の発症は環境要因に基づく生理的変化であり、心理的要因ではないことが示唆されている。

2.4.2 遺伝的要因

Prang (2001) らは、多種類化学物質過敏症および慢性疲労症候群患者 40 名について、生体異物に対する感受性の個人差を検査した。90%以上の患者は解毒の第一段階である酸化過程の亢進が認められ、患者は酸化的ストレス状態にあることを示していた。殺虫剤に曝露して発症した患者は、健常者に比べてグルタチオン-S-転移酵素 π (GSTP1) の遺伝子の機能的変異が 2.5 倍高率に認められた。慢性重金属中毒を示す患者では、グルタチオン-S-転移酵素 μ (GSTM1) 遺伝子の欠損と、N-アセチル転移酵素-2 (NAT2) 遺伝子の軽度の変異が認められた。一方化学物質曝露を受けていない患者では、解毒酵素の多型性は正常範囲内であった。これらの結果は、遺伝的な化学物質に対する感受性が慢性疲労症候群や多種類化学物質過敏症の発症に関係していることを示している可能性が高い。

McKeown ら (2004) は、白人女性 (患者 203 人、対照群 162 人) の CYP2D6、NAT1、NAT2、PON1、PON2、MTHFR 遺伝子多型を特定した。その結果、患者群は対照よりも顕著に高率で CYP2D6 と NAT2 の一つまたは二つの特定の遺伝子多型を持っていた。CYP2D6 酵素は毒素の活性化と不活性化を行い、NAT2 は芳香族アミンなどの有毒化学物質の代謝をする。CYP2D6 のより活性の高い遺伝子多型を持つ人は不活性な人と比べ、オッズ比は 3.36 で、NAT2 の速いアセチル化酵素を持つ人は、オッズ比は 4.14 であった。これは、第 1 相の代謝酵素の活性による中間代謝物の蓄積が原因として考えられる。また、CYP2D6 と NAT2 の両酵素を持つ人は、早い代謝のため大幅にリスクを上げることが示唆された (オッズ比=18.7)。

2.5 症状出現の機序

症状出現の機序については、免疫学的機序 (免疫系の混乱)、鼻の粘膜中の機序 (匂いに対する強い感受性)、神経学的機序 (神経組織の感作)、心理学的機序 (条件反射、心因性要素) について主に研究が行われている (Danish EPA 2005)。

神経学的機序に関して Bell ら (1992) は、化学物質の反復曝露によって嗅覚-辺縁系のキンドリング (通常の刺激では変化が起らない微量反復曝露によりある時期急激な行動異常が発生する現象) が起こることを示唆している。辺縁系領域内には血液-脳関門がないため、各種の物質は嗅球に入り、嗅覚ニューロンに運ばれる。最終的には、神経細胞の反応が反復的、間欠

的に増幅を誘発してキンドリングを発症し、低レベルの刺激によって症状が発現するようになると考えられている。

2.6 症状の特徴

本論文では、化学物質過敏症患者の曝露と症状の関係を明らかにすることを目的としており、そのためには、症状の特徴を基に評価方法を決定する必要がある。

2.6.1 症状の種類

症状としては自覚症状が主体であり、他覚症状が乏しく多様な自律神経症状、精神神経系の異常が認められる (Cullen 1987)。ただし、特異的な症状がなく、アレルギー、呼吸、消化器、免疫、内分泌、感覚器、運動系症状も呈する。精神神経症状では、不眠、集中力低下、近方視困難、倦怠感、思考力低下、頭痛、肩こり、易興奮性、うつ状態などの症状を呈する (宮田と難波 1996)。

Stanley と Anne (2003) の疫学調査によると、反応物質に曝露した後の症状は、頭痛 88.4% (61 人)、目がチカチカする 76.8% (53 人)、胃の不調や吐き気 55.1% (38 人)、めまい 46.4% (32 人)、集中力の欠如 31.9% (22 人)、筋肉痛 30.4% (21 人) であった。発熱はあまり一般的ではなく (17.4%、12 人)、意識喪失は回答者の 7.2% (5 人)。回答者の 59.4% (41 人) が刺激性の物質に曝露した後にぜん息のような呼吸困難の症状を経験しており、50.7% (35 人) がその他の様々な症状にみまわっていた。

症状には、身体的な症状だけでなく心的なものも含まれる。Bailer ら (2004) は、概念的には身体表現性障害の特殊なタイプとして説明できることから、身体表現性障害で確認される症状パターンや知覚、認知形式を表すかどうかを調べた。自己評価質問表により対照群と中度の化学物質過敏症、強度の化学物質過敏症を比較し、うつ病や身体表現性障害のインタビューを行ったところ、強度の化学物質過敏症は、うつ病や身体型症状の尺度が高く、さらに身体表現性障害の診断と強く関連し、それより弱いが顕著にうつ病とも関連した。この結果は、特定の知的知覚スタイルと特性不安は身体と精神の病状の原因となるという仮説を支持している。

斉藤ら (2005) は、Ecological Momentary Assessment (EMA) の手法を応用し、同時にアクティブ-パッシブ法 (後述) を行った。EMA とは、Stone ら (1994) によって日常生活場面における症状の経時的変化を評価できるように考案されたものであり、質問紙または小型コンピュータを携帯するとにより、症状が出現した際などにその場で質問に答えてもらう手法である。調査の結果、化学物質の反応が示唆された患者では、症状自覚時に身体症状、心的状態の尺度が顕著に悪化した一方、任意の間隔での身体症状、心的状態の尺度は対照群と違いが見られなかった。

2.6.2 症状の時間尺度

Stanley と Anne (2003) は、症状の時間尺度についても重要な知見を得ている。それによると症状が現れた時期は、曝露直後 42% (29 人) が一番多く、続いて曝露後 1 時間以内 24.6% (17 人)、多くの時間が経過した後 5.8% (4 人) であった。また「曝露の種類によって発症時期が異なる」としたのは 26.1% (18 人)、不明が 1.4% (1 人) であった (Fig. 1.1 (a))。症状が持

続する期間は、数時間 47.8% (33 人)、数日間 40.6% (28 人)、数週間 11.6% (8 人) であった (Fig. 1.1 (b))。

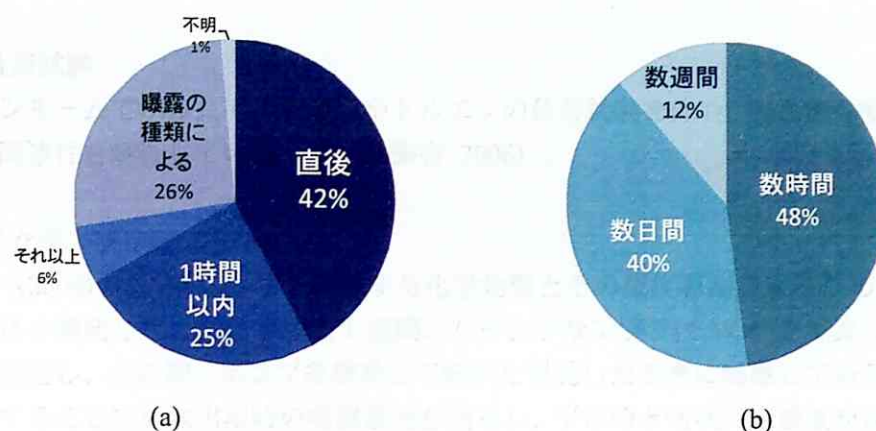


Fig. 1.1 Characteristic of symptoms: (a) Elapsed time after symptoms, (b) Symptom duration.

これらの結果から、たいていの症状（50%程度）は曝露後直後か1時間以内に出現し、数時間持続するということがわかる。既存の曝露評価方法は後述するとおり、数時間から1週間の平均濃度を求めるものであり、化学物質過敏症患者の曝露と症状の実態を調べるのに十分な時間分解能をもつとは言い難い。したがって、より高い時間分解能で曝露および健康影響の評価を行うことが必要で、それにはリアルタイムモニタリングが望ましいといえる。

2.6.3 マスキング現象

実生活における化学物質過敏症の症状の特徴として、マスキング現象が提唱されている (Miller 1996)。これは、日常生活において多種類の化学物質に曝露することにより、化学物質への順応 (Acclimatization)、反応する化学物質の種類の付加 (Apposition)、化学物質への依存 (Addiction) が起こる現象である。順応とは、同じ物質への反復・短期間での曝露により症状の重傷度が低下することで、順応の間、感度は上昇する。付加は、多くの異なる物質に反応する場合、同時に化学物質、食べ物、薬等の日常曝露の影響が重なることである。依存は、離脱症状を避けるため、カフェイン、アルコール、ニコチン等へ依存することである。これらの現象のため、様々な化学物質へ曝露する実生活とマスキングを除去したクリーンルーム内においては、症状の出現の仕方や種類が異なると考えられている。したがって、曝露と症状の実態を明らかにするためには、日常生活での曝露および健康影響の評価が必要であると同時に、日常生活での曝露の影響すなわち、体負荷量を把握する必要がある。そのためには、生体試料中の化学物質濃度を測定する生体モニタリングが必要であるといえる。

2.7 化学物質曝露と症状の関係

化学物質過敏症は、化学物質によって症状が出現すると考えられているが、化学物質への曝露を定量的に評価して症状との関連を調べた研究は稀である。曝露と症状の関係を調べるには、制御された環境で化学物質を負荷する方法と日常生活で曝露評価を行う方法がある。曝露と症

状の因果関係を明らかにするためには交絡因子を除いた負荷試験が必要であるが、曝露と症状の実態を明らかにするためには、既に述べたように日常生活下での曝露および健康影響評価が必要である。

2.7.1 負荷試験

クリーンルームでホルムアルデヒドやトルエンの負荷試験を行い、脳血流や脳機能の検査をし、その関連性を調査している（厚生労働省 2006）。

2.7.2 アクティブ-パッシブ法

篠原ら（2004）は、過敏症状を誘発する化学物質とその濃度を測定するため、アクティブ-パッシブ法を開発した。この手法は1週間、パッシブサンプルにVOCを捕集して通常時の曝露濃度を測定し、その間、ポンプを携帯して症状を自覚したときに曝露している空気をサンプルに捕集することで症状出現時の曝露濃度を測定し、平常時と症状時の濃度を比較して過敏症状を誘発する化学物質を特定するものである。調査の結果、患者の過敏症状を誘発する化学物質や濃度は個人間で大きく異なった。4分の1以上の患者において過敏症状を誘発する化学物質となったのは、ホルムアルデヒド、トルエン、アセトアルデヒドであった。主な症状は、頭痛、喉痛、吐き気、目の違和感、めまいであり、その際の行動は、排気ガス臭がした、閉めきった部屋にいた、タバコ臭がした、印刷物を読んだ、物置・押入れを開けたなどであった。過敏症状を誘発した化学物質と症状の比較からは、両者の関係が患者ごとに大きく異なることが示唆された。また、患者は健康者と比較して、指針値濃度の1/10以下の濃度で症状が出現することがわかった。ただし、この測定法は1週間での曝露濃度の平均値を測定するものであり、化学物質曝露時の曝露濃度の変化や自覚症状および健康影響の関係については明らかになっていない。

2.8 治療

Gibsonら（2003）による自称患者を対象としたアンケート調査によると化学物質過敏症の治療法として高く評価された方法は「化学物質フリーの生活空間の創造」、「化学物質からの回避」、「折り」であり、前2者は95%の回答者が有効であると答えた。また、回答者は、平均12の医療関係者に診てもらい、年収の1/3以上を健康管理費に使っていることが明らかとなった。

2.9 課題と評価方法

以上のように、既往研究によると、化学物質過敏症の発症要因や症状出現の機序については明らかになりつつあるようである。また病態についても、患者の訴えに基づいて、実態が明らかになってきている。しかし、患者の曝露と症状の実態を客観的に表すための評価は今のところあまり行われていない。症状の特徴を考えると、日常生活において高い時間分解能（リアルタイム）で曝露および健康影響の評価を行うことが必要であり、また、日常生活での曝露による体負荷量を把握する必要がある。よって以下の節では、曝露評価と健康影響評価法の既往研究についてまとめ、化学物質過敏症の病態評価のために必要な測定条件について考察した。

3 曝露評価

VOC による広範囲の健康影響を防ぐためには、VOC への曝露評価を行い、発生源を探索する、あるいは健康リスクを評価し曝露を低減する対策を立てる必要がある。曝露評価は主に環境中濃度を測定する環境モニタリングと生体試料中の体負荷量を測定する生体モニタリングに分類される。

3.1 環境モニタリング

3.1.1 既往調査の結果

これまで VOC の個人曝露を明らかにするために、数多くの大規模調査が行われてきた (Gonzalez-Flesca ら 2000, Saarela ら 2003)。EXPOLIS (Air Pollution Exposure Distribution among Urban Populations in Europe) 研究では (Jurvelin ら 2001)、ヨーロッパ都市部の集団の主な汚染物質への曝露評価をするため、48 時間の個人曝露、室内外・職場で定点観測を行った。家では労働時間ではない時間、職場では労働時間に作動するようにプログラムした。この結果を用いて、個人と環境の決定因子と曝露との関係を分析し、大気汚染曝露をシミュレーションするためのヨーロッパのデータベースを作成することを目的としている。この研究において Edward ら (2001) は、主成分分析を用いて 30 の VOC の発生源解析を行った。その結果、個人曝露は個人の活動パターンと環境により顕著に影響を受けることが明らかになった。したがって、平均曝露量に基づいた制御対策は高濃度曝露に効果がなく、曝露削減効果を高めるには、高レベル曝露群に注目し、濃度を上げる活動、習慣を特定することが有効であるといえる。

TEACH (The Toxics Exposure Assessment Columbia-Harvard) プロジェクト (Sax ら 2006) によると、個人曝露から算出した VOC による発がん累積リスクは 666/100 万となり、大気モデル曝露リスクの約 5 倍程度となった。Payne-Sturges ら (2004) は、ASPEN (Assessment System for Population Exposure Nationwide) の地域曝露評価における大気測定に基づくモデルを検証するため、個人曝露、室内、屋外濃度を測定 (3 日間) して曝露評価し、発がんリスクを比較した。その結果、移動発生源や室内以外の広範囲の「バックグラウンド」発生源の VOC に関しては、ASPEN と個人曝露は良く一致した。しかしそのほかの物質に関しては、ASPEN は低い傾向を示し、個人曝露の累積発がんリスクは ASPEN の 3 倍となった。この結果により室内曝露の重要性と室内や個人曝露濃度の測定の必要性が示された。

そのほか、多くの研究で定点観測の結果は個人曝露モニタの結果よりも低い傾向があり (Jones 1999, Sexton ら 2004)、定点観測から個人曝露を予測すると、過小評価してしまう恐れが指摘されている。これは、人は生活用品や衣服、建材など VOC の汚染源の近くに居ることがあるためと考えられる。これらの研究結果から、VOC への曝露を正確に測るためには、個人曝露の測定、すなわち携帯型の装置を持ち運んでサンプリングすることが必須であるといえる。

一方、屋外濃度は個人曝露に上乗せされるベースラインの曝露として重要であり、ガイド規制・政策決定、公衆衛生保全活動において必要である。RIOPA (Relationship of Indoor, Outdoor and Personal Air) 研究では (Jantunen 1998)、空気中の毒性物質 (VOCs, carbonyls, PM_{2.5}) に注目し、48h の屋外・室内 (定点観測、パッシブ)、個人空気サンプルおよび PM mass を測定し、屋外発生源の室内および個人曝露濃度への寄与率を求めている。

また、BEAM (Boston Exposure Assessment in Microenvironments) 研究では (Loh ら 2006)、非居住室内微環境 (店、レストラン、交通機関) にて特定の行動を行ったときの VOC 濃度のモニタリングを行った。その結果、店やレストランでの VOC 濃度は高く、敏感な人やそこで働く人にとって、重要な曝露源であることがわかった。Ortiz ら (2002) は、BTX (Benzene, Toluene, Xylene) に関して環境 (学校、病院、ガソリンスタンド、バス停、その他) において個人曝露と定点観測の比較を行っている。その結果、屋外においても定点濃度よりも個人曝露濃度のほうが高いという結果が得られている。

3.1.2 一般的な個人曝露評価方法

一般的に VOC のサンプリングは数日にわたり、サンプリング用のカートリッジを持ち歩いて行われる (Jurvelin ら 2001)。サンプリング用のカートリッジに捕集された VOC は、ガスクロマトグラフ質量選択検出器 (GC/MS) によって分析する。この積算分析法は成分を定性・定量するには優れているが、結果は全サンプリング期間の平均値になるので、経時的に変化するような曝露源を探索するには情報として不足してしまう。一方、近年リアルタイムで VOC 濃度を測定できるモニタ (PID (Photo Ionization Detector : 光イオン化検出器) モニタなど) も開発されてきた。これらは成分分離機能を持たないため個々物質は定性できず、総量 (TVOC) を定量する (Coy ら 2000)。このように現在のところ、個人曝露評価において成分定性能と時間分解能はトレードオフの関係であり、目的に応じた選択が必要である。あるいは、これらの欠点を考慮し最適化した手法として以下のようなものが考えられている。

3.1.3 TIME モニタ

VOC 成分を定性し、かつ曝露源を探索するための測定法として、Moschandreas ら (1994) は TIME (Total-Isolated-by-Microenvironment-Exposure) モニタを開発した。このモニタは、個人曝露を4つの環境、職場、それ以外の室内、移動中、屋外に分解して、環境ごとの個人曝露濃度を測定することができる。電氣的に空間の高さ方向の距離を計測して環境を判別し、サンブラが自動的に入れ替わることによって、4つの環境の空気を別々に捕集するという仕組みである。この手法を用いた研究例は今のところなく、適用可能性については検討の必要がある。

3.1.4 ピークキャプチャー法

岡 (2007) は、積算分析法とリアルタイム測定法を組み合わせたピークキャプチャー法を開発した。この手法は、VOC モニタで濃度を経時的に測定し、濃度が急激に上昇 (ピークが出現) したときにポンプが稼動して積算分析が行われ、ピーク時の成分ごとの VOC 濃度がわかるものである。ピーク判定にはモニタの濃度の移動平均を用い、短期移動平均が長期移動平均よりもモニタの誤差範囲 (20ppb) よりも上昇した場合ピークとした。

VOC モニタによる一般環境の24時間連続測定データ (n=22、記録は1分間隔) の中から目視によって選定したピーク (83個) にこのアルゴリズムを適用したところ、短期移動平均線=5分、長期移動平均線=25分とした場合、誤差率 (0.02) が低く、検出率 (0.75) と正確率 (0.77) が共に高いことがわかった。この結果は、5分間の平均値によってピーク状の濃度変化が検出できることを示唆している。この手法は現在、室内などの定点観測に用いられているが、個人曝露濃度の測定には、携帯するための改良の必要がある。

3.1.5 個人曝露評価に関するまとめ

環境モニタリングにおいて曝露濃度を正確に測定するためには、個人曝露濃度の測定が重要であることがわかった。ただし、個人曝露濃度の測定方法には成分定性能と時間分解能のトレードオフの問題がある。化学物質過敏症患者が曝露している VOC の成分を知るためには積算分析が必要であるが、VOC 成分は環境に依存することから、環境ごとに積算分析により個人曝露評価を行うことが実用的であるといえる。また、患者の病態の評価のためには、リアルタイムモニタリングが必要であるが、そのための測定の時間尺度としては5分間が適していると考えられた。

3.2 生体モニタリング

VOC による健康影響を防ぐためには、曝露評価が重要であることは既に述べた。環境モニタリングは、測定期間中の曝露量を正確に定量化できるという利点がある。しかし、化学物質の体内における吸収や代謝等の生理学的特性は評価できない。また、VOC は様々な経路（経気、経皮、経口等）から体内に入り込むが、経気曝露のみの評価しかできない。これら进行评估するためには体負荷量の測定が必要である。体負荷量を知るためには、生体試料中の濃度を直接測ることが有効であり、この手法を生体モニタリングと呼ぶ。生体モニタリングは、生理学的特性の個人差の影響を含み、かつ、全ての曝露経路を統合した影響を表すため（緒方 1991）、環境モニタリングに対して補完的な情報を得ることができると考えられる（内山と村山 2003）。

生体試料としては、血液、尿、呼気などが用いられる。環境中の VOC は呼吸することにより肺に取り込まれて肺胞で血液に分配され、また、経皮や経口などの経路から血液に取り込まれ、体内に分布する。そのため、血中や呼気中の VOC は環境中の VOC 曝露の指標となる。呼気分析は血液分析と比較して、非侵襲的で被験者にとって受け入れやすい。よって、呼気分析は VOC の生体モニタリングとして望ましい。そこで、以下に呼気分析の研究を紹介する。

3.2.1 呼気分析の概要

呼気分析の歴史は古く、職業病医学の分野で行われてきた。1930 年代以降多くの研究がなされ、いくつかの VOC に関しての生物学的曝露指標値（BEIs）を決定する方法として適用されている（Leung と Paustenbach 2000）。また、呼気分析は溶剤に曝露した労働者をスクリーニングするのに適した方法であり、多くの研究やフィールド調査で用いられてきた。最近では、日常生活における曝露量の測定にも用いられるようになった。また、呼気中には多くの内因性の VOC が存在することが明らかになっている。特定の VOC は疾患と関係していることから、病気の診断やスクリーニングとして臨床や精神科の研究においても呼気分析が使用されている（Phillips ら 1992）。

吸気として吸い込まれた VOC は、動脈血中の VOC と肺胞において一定時間経過後、定常状態となる。そのため、呼気成分は血液中の VOC を表し、その濃度は血液中 VOC 濃度と相関があると考えられる。定常時の呼気中 VOC 濃度は血液/呼気分配係数による。分配係数は 50 種の VOC に関して計算されている（Gargas ら 1989）。これらの値は職業曝露濃度（ppm）で有効であるが、環境中曝露濃度（ppb）では異なる値となる（Brugnone ら 1989）。実際、曝露濃度が減少すると血液/呼気率が上昇する例があり、ベンゼン高濃度曝露の労働者の血液/呼気率

は非曝露の看護婦の血液/呼気率の半分以下であった (Perbellini 1988)。チャンバー研究およびフィールド調査の結果を解釈するときはこの現象を考慮する必要がある。

3.2.2 呼気分析方法

呼気の採取と分析は様々な方法が用いられているが、概ね同様の手順で行われている (Lindstorm と Pleil 2002)。まず、呼気 (肺胞気) 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 等)、検出する (MS, FID)。肺胞気を採取するときの問題として、血液とのガス交換の行われない気道や口腔などの死腔部分の気体による希釈や、高湿度、サンプリング容器への吸着などがあげられる。これらの問題を考慮して、これまで様々な採取方法が開発されてきた。

Pleil ら (1995) は SBC (single breath canister) 法を用いた。この方法は、死腔部分の呼気を捨てた後、真空にしたステンレス缶 (SUMMA) に肺胞気を吐き出し採取する。SUMMA は電解研磨することができるため汚染の心配がなく、長期保存が可能 (30 日以上) である。肺胞気であることを CO_2 濃度によって確認した (5.2%)。VOC の検出下限は 0.2ppbv であった。

Aggazzotti ら (1998) は 34 ml の両側にバルブの付いたガラスチューブを用いて呼気を採取した。バルブをあけた状態でチューブに息を吐き出し、両側のバルブを閉じることで死腔部分は除去され肺胞気だけを採取することができる。分析の前に 37°C に加熱し、ガスタイトシリンジで直接 GC/MS に導入した。この器具を用いて、1 時間の水泳後、呼気中のクロロホルム等を測定した。検出下限は $0.1 \mu\text{g m}^{-3}$ であった。

Phillips ら (1997) は BCA (breath collecting apparatus) を用いている。被験者がマウスピースを通して呼吸をすると、 40°C に保たれた加熱バンドを巻いたチューブ状のリザーバに呼気が吐き出される。死腔部分の呼気は常にリザーバの下流に押し出され、入り口側の肺胞気のみがポンプによって吸着剤に捕集される。サンプリングは 0.5 L min^{-1} で 2 分間行い、加熱脱着 GC/MS で分析した (Phillips ら 1999)。50 人の健常者に対して測定を行い、計 3481 種類の VOC を検出した。そのうち肺胞気変化量 (室内空気濃度マイナス呼気濃度) が正になる物質が約半分あり、これらは内因性の物質と考えられる。残りの物質は負の値となり、これらの物質は体内において合成よりも代謝の割合が高いと考えられる。また、平均で一度に 204 種類の異なる物質が検出され、全ての人の呼気に検出された物質は 27 種存在した (イソプレン、ナフタレン、ベンゼン、デカン、ヘキサン等)。

吉田 (2000) は容器等に呼気を採取しないで直接、吸着剤充填チューブに呼気を捕集する簡便な呼気分析法を開発した。喫煙者と非喫煙者の呼気中ベンゼン濃度を測定したところ、喫煙者の方が高いという結果が得られた。

筆者らはこれらの分析法を踏まえ、サンプリングバックに採取する最も簡便な方法を検討し、実環境での適用性を確認した (Appendix 1 参照)。

3.2.3 チャンバー研究

PBPK (Physiologically-based pharmacokinetics) モデル (薬物動態学モデル) を用いて EPA により一連のチャンバー研究がなされた。PBPK モデルにより、一定濃度 C_{air} に曝露時の t 分後の肺胞気濃度 $C_{alv}(t)$ は、式 (1) で表される (Wallace ら 1993)。

$$C_{alv}(t) = A_1 e^{-t/\tau_1} + A_2 e^{-t/\tau_2} + \dots + A_n e^{-t/\tau_n} + f C_{air} \quad (1)$$

$C_{alv}(t)$ は t 分後の肺胞気濃度、係数 A_n は n 番目のコンパートメント (血液 (あるいは肝臓)、臓器、筋肉および脂肪にあたる) が寄与する呼気濃度、 f は平衡状態 ($t = \infty$) における呼気/空気率を表す。通常、人はその人の化学物質環境とほぼ平衡状態にあるため、呼気測定値に $1/f$ を掛けることによって長期平均通常曝露濃度を見積もることができる。 τ_i (滞留時間) は化学物質がコンパートメント中のその内部濃度の $1/e$ に減少するのにかかる時間である。

5 人の被験者に対して環境中濃度 (ppb) の 9 種の VOC を曝露した (Wallace ら 1996)。10 時間曝露後、24 時間の減衰の間、呼気を捕集した。その結果、それぞれの傾きに対して減衰中に 4 つの異なる傾きを確認することができた。 $i = 1 \sim 4$ の τ_i の見積もりが算出された (Table 1.2)。VOC の滞留時間は類似していて、それぞれの組織に数分、30 分、数時間および数日の滞留時間であった。これらの結果は、呼気濃度が意味するものに関しての重要な知見といえる。すなわち、曝露後の長い時間経過後の呼気濃度は、より半減期の長い組織への負荷量を示すようになり、それは、その長さに応じた長期的な曝露による体負荷量であると考えられる。実用的には、清浄 (VOC を含まない) 空気吸入後の呼気濃度を測定すると、吸入 4 分後に急激に減少し、その後 2 時間は変動係数 20% 以下の一定の値を示したため (水越ら 2003)、清浄空気を 4 分程度以上吸入することで、長期的な曝露による体負荷量を示す安定した呼気濃度がわかると考えられる。

Table 1.2 Half-life period of n th compartment of each VOC

Compounds	First compartment (min)	Second compartment (min)	Third compartment (hr)	Fourth compartment (hr)
Hexane	3	16	3	39
1,1,1-Trichloroethane	6	28	3	20
Trichloroethylene	4	23	3	30
Toluene	3	27	4	58
Ethylbenzene	3	24	2	62
m,p-Xylene	4	25	3	35
o-Xylene	6	79	3	44
Decane	2	11	1	44
Dichloromethane	8	22	3	42
Average	4	28	3	42

3.2.4 フィールド調査

呼吸を用いた曝露状況のフィールド調査は、1980年代にEPAによってVOCの個人曝露量に関する一連の研究（TEAM（The Total Exposure Assessment Methodology）Studies）において大規模に行われた。個人空気モニタで、連続した12時間（日中と夜間）、20～25種のVOCへの曝露量を測定した。12時間の1期間が終わるとすぐに参加者（全部で約800人）の呼気中VOCを測定した。この一連の研究によって、呼気と曝露量の相関が得られた。18種のVOCに関して呼気/空気率は約0.3～0.4であった。この結果は呼気を分析することで呼気濃度だけでなく、過去の曝露に関する情報が得られることを示している。また、この研究から呼気分析によって未知の曝露源を特定できることもわかった。禁煙者の呼気は非喫煙者の呼気のベンゼンとスチレンの6～10倍が含まれていて（呼気中ベンゼン濃度は喫煙者 $15 \mu\text{g m}^{-3}$ に対し、非喫煙者 $1.5 \sim 2 \mu\text{g m}^{-3}$ ）、喫煙がこれら2つの化学物質の重要な曝露源であることがわかった（Wallaceら1987）。

LindstormとPleil（1996）は地下水汚染で問題となっているトリクロロエチレンと塩化ビニルのシャワー時の影響を調べるため、10分間の井戸水のシャワー後、呼気を捕集した。半減期は、第1コンパートメントが1.83分、第2コンパートメントが15.0分であった。塩化ビニルは低沸点（ -14°C ）であり、蒸気圧が高い（2660 mmHg, 25°C ）ため、従来の血液によるモニタリングは困難である。また、尿中の塩化ビニル代謝物には同じ経路で代謝される他の低分子生体異物の代謝物も含まれるため、塩化ビニルを特定できない。このように、呼気分析は特定の低沸点物質に関して最近の曝露評価をするのに適していると考えられる。

LindstormとPleil（1996）は同じ環境での曝露の個人差を調査した。ガソリンスタンドで給油中に2人の被験者（観察者と給油者）が並んで立ち、ガソリン（体積で15%メチルターシャリーブチルエーテル（MTBE）を含む）に曝露した。給油後、スタンドから離れ1時間にわたって呼気をサンプリングした。曝露直後の濃度（y切片）を推定すると $862 \mu\text{g m}^{-3}$, $349 \mu\text{g m}^{-3}$ であった。この結果のように、呼気濃度には、場所の僅かな違いや呼吸率や個人の代謝等の影響が全て含まれており、実際の個人の体負荷量を表しているため、より正確な個人曝露を評価できるといえる。

3.2.5 呼気分析に関するまとめ

呼気分析はVOCの生体モニタリングとして非侵襲的で望ましく、VOCの体負荷量を知ることができる。そのため、化学物質過敏症患者のマスキング現象に関わってくる体負荷量を測定するのに適していると考えられる。呼気はサンプリングバックを用いることで簡便に採取でき、清浄空気を4分程度以上吸入することで安定した呼気濃度を測定できることがわかった。

4 健康影響評価

刻々と変化する環境中VOC濃度の影響を調べるためには、それに対応した短期間の生体の変化を見る必要がある。化学物質過敏症患者は多様な自律神経症状を示すため、自律神経機能の経時的な変化がわかると望ましい。自律神経機能の経時変化は心拍変動によってわかる。そこで、健康影響評価の手法として心拍変動についてまとめた。

4.1 心拍変動による自律神経活動の評価

4.1.1 心拍変動の概要

生体リズムはゆらぎを含み、病態ではその振幅が低下したり、消失したりすることが知られている（中尾ら 2004）。したがって生体リズムに含まれるゆらぎは、何らかの機能の現れとみることができ、病態の評価に応用できる可能性がある。代表的な生体リズムとして心拍がある。心臓は自律神経系によって調節されるため、心拍のゆらぎ、すなわち心拍変動（Heart Rate Variability, HRV）は、自律神経活動の指標となると考えられている。

自律神経系は、心拍、呼吸、分泌の調節など、内部環境の調整を行っている神経系であり、交感神経系と副交感神経系から成り立つ（Michel 2005）。交感神経系の機能はストレスの間、心臓の排出を増加することである。心臓制御中枢の交感神経の刺激に伴いノルエピネフリンが放出され、心拍を増加させる。副交感神経系はアセチルコリンにより心拍を減少させる。このように心拍の調節は、交感神経系と副交感神経系の動的な相互作用によるものである。したがって、心拍変動の主要な成分は交感神経系と副交感神経系の機能を示し、身体状況や心理状態によって決まる多くの身体制御過程と関連している。

4.1.2 心拍変動の測定方法

心拍変動に含まれるゆらぎにはいくつかの周期的変動成分がある。これらは心電図を記録し、RR 間隔（心電図の R 波の時間間隔）からパワースペクトル密度を求めることにより抽出することができる。心拍変動測定のガイドラインによると（Camm ら 1996）、0.04 Hz より小さい周波数を VLF（very low frequency）、0.04～0.15 Hz の周波数を LF（low frequency）、0.15～0.40 Hz を HF（high frequency）としている。

これらの測定期間は、心拍変動の標準測定法によると、波長の少なくとも 10 倍は必要で、信号の安定性を得るためにはそれ以上長くするべきではないとされる。したがって、HF を評価するためには、約 1 分の記録が必要であり、LF を評価するためには、約 2 分記録する必要がある。他の調査との比較をするためには 5 分が望ましい。なお、心電計には、日常生活での心電図の記録が可能な Holter 心電計があり、24 時間の連続測定が可能である（井上ら 2006）。

4.1.3 自律神経活動との関係

HF は呼吸性の変動（呼吸性洞性不整脈、RSA, Respiratory Sinus Arrhythmia）を含む。一方、LF には血圧性の変動（Mayer 波、MWSA, Mayer Wave related Sinus Arrhythmia）が現れる。RSA は副交感神経活動を反映しているといわれ、安静時において増大し、緊張時・ストレス時には減少する。一方の MWSA は交感神経活動と副交感神経活動の両者を反映しているといわれ、ストレスによって増大する。交感神経の指標として、LF/HF 比を用いることがある。VLF 成分と関連する生理学的プロセスは不明で臨床的意義は明らかではない。

健常者において、起立時、心的ストレス、適度な運動において LF は上昇する。一方、顔への冷たい刺激、回転刺激（rotational stimuli）は HF の増加を引き起こした（Camm ら 1996）。

呼吸は自律神経を調節する。呼吸回数の増加によって、HF、LF のパワーは減少した。また、1 回換気量が多いと（1500 ml > 1000 ml）、HF のパワーは高い値を示した。したがって、心拍変動により自律神経機能を評価するには、呼吸回数や換気量の影響を考慮する必要がある（Brown ら 1993）。

4.1.4 汚染物質の影響評価

PM (Particulate matter: 粒子状物質) と心疾患や心筋梗塞による死亡率の関係については、多くの研究がなされているが、病態生理学的メカニズムは明らかになっておらず、心拍変動による評価が行われている。Liao ら (1999) は、26 人の高齢者に対して、PM_{2.5} の日変動に対する心臓の自律反応を調べたところ、高汚染濃度 ($> 15 \mu\text{g m}^{-3}$) の日の低 HF のオッズ比は、そうでない日に対し 3.08 となった。これより、PM_{2.5} の増加は心臓の自律性調整の低下と関係していることが示唆された。

また、Chan ら (2004) は、サブミクロン粒子の大気汚染と心拍変動の関係を評価するため、9 人の若い成人と 10 人の肺機能障害の高齢患者を対象とし、日中の心電図と $0.02 \sim 1 \mu\text{m}$ のサブミクロン粒子の個数濃度 ($\text{NC}_{0.02-1}$) の個人曝露を連続的に測定した。その結果、成人では 1 ～ 4 時間の移動平均曝露の増加に伴い、心拍変動の指標 (SDNN, r-MSSD, LF, HF) が減少した。高齢患者においても 1 ～ 3 時間の移動平均曝露において、心拍変動の指標が減少した。結果として、 $\text{NC}_{0.02-1}$ への曝露は心拍変動の減少と関連していることがわかった。また、 $\text{NC}_{0.02-1}$ の増加と心拍変動の指標の減少は、平均で 2 ～ 3 時間の間隔があった。これは、 $\text{NC}_{0.02-1}$ が心臓の自律機能に即時性と蓄積性の作用を与えることを示唆している。即時性の作用は、血流への素早い取り込みによる心筋への直接的な影響と考えられる。蓄積性の作用は、粒子が肺胞へ沈着して肺の炎症が起きたか、赤血球への直接的な影響により血液の凝固物が増加したことが考えられる。

Chuang ら (2005) は、粒子径と心拍変動の減少の関係を心臓病患者および高血圧患者に対して調査した。PM_{0.3-1.0} においては関係が見られたが、PM_{1.0-2.5} と PM_{2.5-10} に関しては、関係が見られなかった。

Pope ら (2001) は、環境たばこ煙 (ETS) と心拍変動の関係を調べた。16 人の成人非喫煙者は 8 時間の間心電計を取り付け、2 時間ごとに喫煙所と禁煙所を移動した。結果、ETS 曝露は心拍変動と負の相関を示したが、平均心拍数と血中酸素飽和率との関連は見られなかった。このことから、心拍変動によって評価された心臓の自律機能は急な ETS 曝露と関係があり、心臓の脆弱性の一つのメカニズムであることが示唆された。

内山ら (2002) は、PPAH (粒子状多環芳香族炭化水素) 個人サンプリングと心電計を装着し、道路沿道と沿道から 50 m 以上離れた場所で座位安静状態と歩行状態で測定を行い、PPAH 濃度と心拍数、lnHF の変化を検討した。結果、PPAH が高い場所において運動を行うと、副交感神経 (lnHF) がより強く抑制され、PPAH、PM_{2.5} への曝露は、特に運動時に、自律神経機能のバランスに影響を与える可能性が示唆された。ただし、自律神経に影響を与えるその他の要因を (心理的ストレス、気象条件、他のガス状汚染物質) を考慮する必要があること、曝露による時間遅れの影響の可能性を指摘している。

Riojas-Rodriguez ら (2006) は、PM_{2.5} と CO の個人曝露と心拍変動の関係を虚血性心疾患の患者を対象として調査した。その結果、PM_{2.5} と HF の間および CO と LF の間に負の関係が確認され、ハイリスク群では心臓の自律制御機能とこれらの曝露が関係していることがわかった。

4.1.5 病態の評価

心拍変動の減少は、いくつかの心臓の疾患やその他の疾患において報告がある。Oka ら (2002) は、9 人の胎児性水俣病患者の心拍変動を測定した結果、コントロール群と比較して、平均 RR、HF、PP (Pulse Pressure: 脈圧) が有意に低かった。この結果は、出生前にメチル水銀を高濃度曝露した胎児性水俣病患者は副交感神経系異常があることを示唆している。

Kazuma ら (1997) は、喘息と自律神経機能の関係を調べるため、喘息の子供 94 人の心拍変動を 24 時間調査した。その結果、喘息患者の自律神経機能は健常者群と比較して減少した。%RR50、SD、LF、HF の値は、深刻な喘息患者群にて最も低い値を示した。

Steinhauer ら (2001) は、有機溶媒に曝露され有機溶媒脳症を起こした患者 (平均曝露期間は 6.3 年 1 日～30 年、トルエンやベンゼンの混合物への曝露) と不安障害患者の RSA のパラメータを比較した。RR 間隔や心拍変動のパラメータが対照群より有意に減少していたが、最大平均心拍数には有意差が示されなかった。一方、最小心拍数は対照群と比較して有意に高かった。よって RSA の抑制は、交感神経緊張の亢進に起因するものではなく (最大心拍数の増加なし)、呼気時の迷走神経緊張の低下と関連があること (最小心拍数の上昇がある) が明らかとなった。

慢性疲労症候群 (CFS) は、6 ヶ月以上にわたる持続性あるいは再発性の激しい疲労感のある病態で、化学物質過敏症の類似疾患として議論されることがある。多くの研究にて頭位挙上試験時の心臓自律神経を評価している。吉内ら (2004) は、起立性頻脈 (POTS) のあるなしの患者と健常者を比較した。その結果、POTS のない CFS 患者と健常者の間に LF 域の ICF (加重平均スペクトル) のみ時間×群に交互作用が示された。

厚生労働省研究において久保木ら (2002) は、化学物質過敏症とストレス性要因との関わりを解明することを目的とし、発症後の身体的反応を評価するために、化学物質過敏症と診断された群と化学物質の曝露を受けながら症状の無いコントロール群に対して心拍変動を測定し、自律神経機能を調査した。15 分間安静時の心電図の周波数解析を行ったところ、有意差は見られなかった。

熊野ら (2006) は日常生活における心拍変動を化学物質過敏症患者と健常者で比較したところ、RR 間隔、LF、HF に有意な群間差は認められなかったが、年齢で補正すると睡眠中の HF は患者群で低下する傾向があり、日中の $\alpha 2$ は患者群で有意に増加していた。よって、日中活動中の心拍のホメオスタシス維持機能が弱く、夜間睡眠時の副交感神経系の活動低下が認められる可能性が示唆された。

4.1.6 心拍変動に関するまとめ

心拍変動は自律神経機能を評価することが可能で、汚染物質曝露の影響の評価に応用されている。しかし、現在のところ VOC 曝露の影響を心拍変動で評価した例はない。一方で、様々な病態の評価にも応用されている。日常生活での心電図の記録が可能な Holter 心電計を用いることで、日常生活において自律神経機能を経時的に評価をすることができるため、多様な自律神経症状を示す化学物質過敏症患者に有効であると考えられる。なお、測定の時間間隔は 5 分間隔が標準的であることがわかった。

5 評価方法のまとめと時間尺度に関する考察

ここまで、化学物質過敏症患者の病態に適した評価方法について既往研究をまとめてきた。曝露評価に関しては、VOCの成分を知るためには積算分析が必要であり、成分は環境に依存することから、環境ごとに積算分析により個人曝露評価を行うことが実用的であると考えられた。また、患者の症状は曝露後直後か1時間以内に出現して数時間持続することから、曝露と症状の実態を知るためには既存の手法よりも高い時間分解能でVOC曝露および健康影響の評価を行うことが必要で、リアルタイムモニタリングが望ましい。その際、現存するPIDを備えたVOCモニタを使用した場合、一般環境におけるピーク状の濃度変化を検出するためには5分間の平均濃度が必要であることがわかった。さらに、症状の特徴としてマスキング現象があることから、日常生活での長期的な曝露の影響すなわち、体負荷量を把握する必要があり、呼気分析による生体モニタリングが有効である。呼気はサンプリングバックを用いて採取することが可能で、清浄空気を4分程度以上吸入することで安定した呼気濃度を測定できることがわかった。健康影響評価のためには、患者は多様な自律神経症状を呈するので、心拍変動により日常生活における自律神経機能の経時的に評価することが有効である。測定間隔は5分が標準的であり、VOCモニタと同じ時間分解能で測定可能であることがわかった。

6 研究の目的と論文の構成

研究の目的は、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評価し、今まで明らかにされてこなかった曝露と症状の実態を知ることである。既往研究から明らかになったことを基に、Fig. 1.2のようなアプローチで研究を行った。

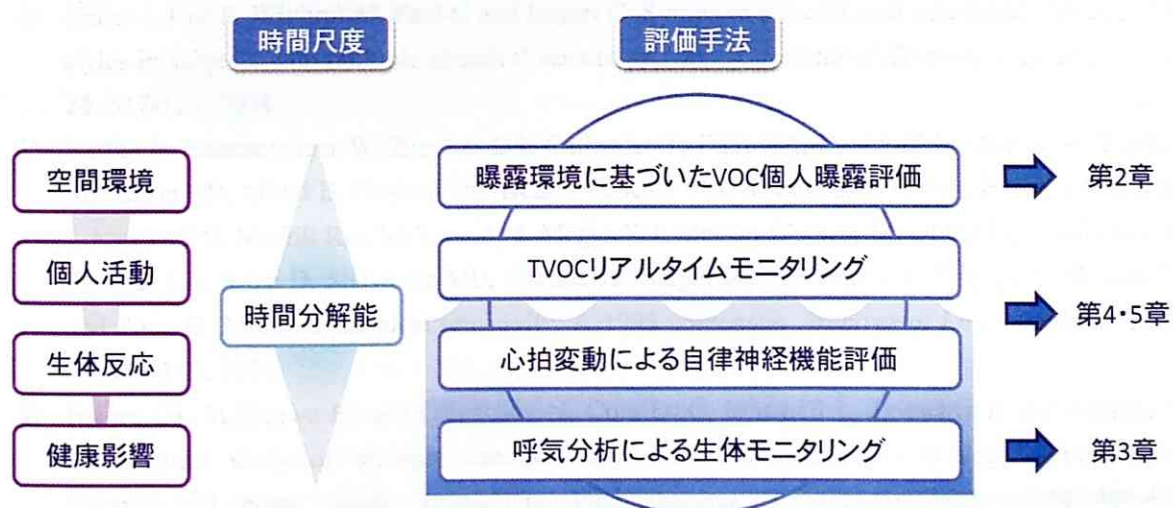


Fig.1.2 Approach of this study.

本論文の構成は以下のようである。

第1章「序論」では、対象とする化学物質である VOC について、基本的な情報や室内環境における問題、典型的な健康影響である化学物質過敏症について詳説し、既往研究に基づき病態を評価するのに適した環境や生体における変化の時間尺度を明らかにした。

第2章「曝露環境に基づいた VOC 個人曝露評価」では、ポンプを携帯してサンプリングを交換することで環境ごとの VOC 個人曝露濃度を測定する方法を検討し、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の有用性を確認した。

第3章「化学物質過敏症患者の呼気中 VOC 濃度」では、患者の呼気中 VOC 濃度の測定し、健常者との比較や身体状況との比較を行い、日常生活での長期的な曝露の影響すなわち、体負荷量の評価への適用可能性を調べた。

第4章「VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリング」では、TVOC 濃度と心拍変動をリアルタイムでの測定手法を検討し、健常者における VOC の短期的な曝露の影響を調べ、次章の患者の結果と比較するための対照データを得た。

第5章「化学物質過敏症患者における VOC 曝露と心拍変動」では、第4章の手法を用いて化学物質過敏症患者の TVOC 曝露濃度と心拍変動の経時変化を調査し、健常者との比較や症状出現時と通常時の比較を行った。

第6章「結論」では、全体の内容をまとめ、研究の成果について総括した。

7 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) Bailer J, Rist F, Witthoft M, Paul C and Bayerl C: Symptom patterns, and perceptual and cognitive styles in subjects with multiple chemical sensitivity (MCS). *Journal of Environmental Psychology* 24: 517-525, 2004.
- 3) Bartha L, Baumzweiger W, Buscher DS, Callender T, Dahl KA, Davidoff A, Donnay A, Edelson SB, Elson BD, Elliott E, Flayhan DP, Heuser G, Keyl PM, Kilburn KH, Gibson P, Jason LA, Krop J, Mazlen RD, McGill RG, McTamney J, Meggs WJ, Morton W, Nass M, Oliver LC, Panjwani DD, Plumlee LA, Rapp D, Shayevitz MB, Sherman J, Singer RM, Solomon A, Vojdani A, Woods JM and Ziem G: Multiple chemical sensitivity: A 1999 consensus. *Archives of Environmental Health* 54: 147-149, 1999.
- 4) Baines CJ, McKeown-Eyssen GE, Riley N, Cole DEC, Marshall L, Loescher B and Jazmaji V: Case-control study of multiple chemical sensitivity, comparing haematology, biochemistry, vitamins and serum volatile organic compound measures. *Occupational Medicine* 54: 408-418, 2004.
- 5) Bell IR, Miller CS and Schwartz GE: An olfactory—limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationship to kindling and affective spectrum disorders. *Biological Psychiatry* 32: 218-242, 1992.

- 6) Brown TE, Beightol LA, Koh J and Eckberg DL: Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *Journal of Applied Physiology* 75: 2310-2317, 1993.
- 7) Brugnone F, Perbellini L, Faccini GB, Pasini F, Danzi B, Maranelli G, Romeo L, Gobbi M and Zedde A: Benzene in the breath and blood of normal people and occupationally exposed workers. *American Journal of Industrial Medicine* 16: 385-399, 1989.
- 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: 354-381, 1996.
- 9) Chan CC, Chuang KJ, Shiao GM and Lin LY: Personal exposure to submicrometer particles and heart rate variability in human subjects. *Environmental Health Perspectives* 112: 1063-1067, 2004.
- 10) Chuang KJ, Chan CC, Chen NT, Su TC and Lin LY: Effects of particle size fractions on reducing heart rate variability in cardiac and hypertensive patients. *Environmental Health Perspectives* 113: 1693-1697, 2005.
- 11) Cooke TF: Indoor air pollutants –A literature review. *Reviews on environmental health* 9: 137-160, 1991.
- 12) Cullen MR: The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occupational Medicine-State of the Art Review* 2: 656-661, 1987.
- 13) Danish EPA (Silberschmidt M): Environmental Multiple Chemical Sensitivity, MCS Version 1.0. Project no. 988, 2005.
- 14) Edwards RD, Jurvelin J, Koistinen K, Saarela K and Jantunen M: VOC source identification from personal and residential indoor, outdoor and workplace microenvironment samples in EXPOLIS-Helsinki, Finland. *Atmospheric environment*: 35, 4829-4841, 2001.
- 15) Foster WM, Jiang L, Stetkiewicz PT and Risby TH: Breath isoprene: Temporal changes in respiratory output after exposure to ozone. *Journal of Applied Physiology* 80: 706-710, 1996.
- 16) Gargas ML, Burgess RJ, Voisard DE, Cason 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.
- 17) Gibson PR, Elms AN and Ruding LA: Perceived treatment efficacy for conventional and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. *Environmental Medicine* 111: 1498-1504, 2003.
- 18) Gonzalez-Flesca N, Bates MS, Delmas V and Cocheo V: Benzene exposure assessment at indoor, outdoor and personal levels. The French contribution to the life MACBETH programme. *Environmental monitoring and assessment* 65: 59-67, 2000.
- 19) Goschke H and lauffenburger T: Breath acetone and ketonemia in normal subjects and overweight subjects during total fasting. *Research In Experimental Medicine*, 165: 233-244, 1975.
- 20) 石川哲, 宮田幹夫, 難波龍人, 西本浩之: 化学物質過敏症について. *日本医事新報* 3857: 25-29, 1998.
- 21) 石川哲: シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究(総括研究報告書), 平成 14 (2002) 年度, 厚生労働省, 2002.

- 22) 井上博：ビギナーからエキスパートまでのホルター心電図パーフェクト。中山書店，2006。
- 23) Jantunen MJ: Air pollution exposure in European cities: the “EXPOLIS” study. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 8: 495-518, 1998.
- 24) Jurvelin J, Edwards R, Saarela K, Laine-Ylijoki J, De Bortoli M, Oglesby L, Schlapfer K, Georgoulis L, Tischerova E, Hanninen O and Jantunen M: Evaluation of VOC measurements in the EXPOLIS study. *Journal of environmental monitoring* 3: 159-165, 2001.
- 25) Jones AP: Indoor air quality and health. *Atmospheric environment* 33: 4435-4564, 1999.
- 26) Kazuma N, Otsuka K, Matsuoka I and Murata M: Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. *Chronobiology International* 14: 597-606, 1997.
- 27) Kjaergaard SK, Molhave L and Pedersen OF: Human reactions to a mixture of indoor air volatile organic compounds. *Atmospheric Environment Part A-General Topics* 25: 1417-1426, 1991.
- 28) 国土交通省：建築基準法に基づくシックハウス対策について，2003。
<http://www.mlit.go.jp/jutakukentiku/build/sickhouse.html>
- 29) 国土交通省：平成 16 年度室内空気中の化学物質濃度の実態調査の結果等について（速報），2005。 http://www.mlit.go.jp/kisha/kisha05/07/070510_.html
- 30) 厚生労働省：シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会 中間報告書－第 8 回～第 9 回のまとめについて，2002。 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/02/h0208-3.html>
- 31) 厚生労働省：科学研究費健康科学総合研究事業成果発表会資料，2006。
- 32) 熊野宏昭ら：平成 18 年度合同班会議資料，2006。
- 33) Kwon J, Weisel CP, Turpin BJ, Zhang JF, Korn LR, Morandi MT, Stock TH and Colome S: Source proximity and outdoor-residential VOC concentrations: Results from the RIOPA study. *Environmental Science & Technology* 40: 4074-4082, 2006.
- 34) Leung HW and Paustenbach DJ: Application of pharmacokinetics to derive biological exposure indexes from threshold limit values. *American Industrial hygiene Association Journal* 49: 445-450, 1988.
- 35) Liao DP, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R and Zweidinger R: Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environmental Health Perspectives* 107: 521-525, 1999.
- 36) Lindstorm A and Pleil J: A review of the USEPA’s single breath canister (SBC) method for exhaled volatile organic biomarkers. *Biomarkers* 7: 189-208, 2002.
- 37) Lindstorm A and Pleil J: A methodological approach for exposure assessment studies in residences using volatile organic compound contaminated water. *Journal of the Air and Waste Management Association* 48: 1058-1066, 1996.
- 38) Lindstorm A and Pleil J: Alveolar breath sampling and analysis to assess exposures to methyl tertiary butyl ether (MTBE) during motor vehicle refueling. *Journal of the Air and Waste Management Association* 46: 676-682, 1996.
- 39) Loh MM, Houseman EA, Gray GM, Levy JI, Spengler JD and Bennett DH: Measured concentrations of VOCs in several non-residential microenvironments in the United States. *Environmental Science & Technology* 40: 6903-6911, 2006.

- 40) McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L and Jazmaji V: Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *International Journal of Epidemiology* 33: 971-978, 2004.
- 41) Miller CS: Chemical sensitivity: Symptom, syndrome or mechanism for disease? *Toxicology* 111: 69-86, 1996.
- 42) 宮田幹夫, 難波龍人: 多種化学物質過敏症 (multiple chemical sensitivity) の臨床. *自律神経* 33: 257-261, 1996.
- 43) 水越厚史, 熊谷一清, 篠原直秀, 奥泉由美子, 藤井実, 柳沢幸雄: 呼気分析による環境中 VOCs への曝露評価 - 日常曝露濃度と体負荷量の関係 -. 2003 年度室内環境学会, 2003.
- 44) 中尾光之, 山本光璋: - 生体リズムとゆらぎモデルが明らかにするもの -. コロナ社, 2004.
- 45) 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.
- 46) Oka T, Matsukura M, Okamoto M, Harada N, Kitano T, Miike T and Futatsuka M: Autonomic nervous functions in fetal type Minamata disease patients: Assessment of heart rate variability. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 198: 215-221, 2002.
- 47) 緒方正名: 生物学的モニタリング: 理論と実際. 篠原出版, 1991.
- 48) Ortiz E, Alemon E, Romero D, Arriaga JL, Olaya P, Guzman F and Rios C: Personal exposure to benzene, toluene and xylene in different microenvironments at the Mexico City metropolitan zone. *Science of the Total Environment* 287: 241-248, 2002.
- 49) Payne-Sturges DC, Burke TA, Breysse P, Diener-West M and Buckley TJ: Personal exposure meets risk assessment: A comparison of measured and modeled exposures and risks in an urban community. *Environmental Health Perspectives* 112: 589-598, 2004.
- 50) Phillips M, Herrera J, Krishnan S, Zain M, Greenberg J and Cataneo RN: Variation in volatile organic compounds in the breath of normal humans. *Journal of Chromatography B* 729:75-88, 1999.
- 51) Phillips M: Method for the collection and assay of volatile organic compounds in breath. *Analytical Biochemistry* 247: 272-278, 1997.
- 52) Phillips M: Breath tests in medicine. *Scientific American* 267: 74-79, 1992.
- 53) 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.
- 54) Pope CA, Eatough DJ, Gold DR, Pang YB, Nielsen KR, Nath P, Verrier RL and Kanner RE: Acute exposure to environmental tobacco smoke and heart rate variability. *Environmental Health Perspectives* 109: 711-716, 2001.
- 55) Prang NS, Vaehr VV and Bieger WP: 多種類化学物質過敏症および慢性疲労症候群患者の環境化学物質に対する遺伝的感受性の亢進. *Zeitschrift für Umweltmedizin* 9: 38-45, 2001.
- 56) Riojas-Rodriguez H, Escamilla-Cejudo JA, Gonzalez-Hermosillo JA, Tellez-Rojas MM, Vallejo M, Santos-Burgoa C and Rojas-Bracho L: Personal PM_{2.5} and CO exposures and heart rate variability in subjects with known ischemic heart disease in Mexico City. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 16: 131-137, 2006.

- 57) Saarela K, Tirkkonen T, Laine-Ylijoki J, Jurvelin J, Nieuwenhuijsen MJ and Jantunen M: Exposure of population and microenvironmental distributions of volatile organic compound concentrations in the EXPOLIS study. *Atmospheric environment* 37: 5563-5575, 2003.
- 58) 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: 318-325, 2005.
- 59) Sax SN, Bennett DH, Chillrud SN, Ross J, Kinney PL and Spengler JD: A cancer risk assessment of inner-city teenager living in New York City and Los Angeles. *Environmental Health Perspectives* 114: 1558-1566, 2006.
- 60) Sexton K, Adgate JL, Mongin SJ, Pratt GC, Ramachandran G, Stock TH and Morandi MT: Evaluating differences between measured personal exposures to volatile organic compounds and concentrations in outdoor and indoor air. *Environmental Science & Technology* 38: 2593-2602, 2004.
- 61) Stanley MC and Anne CS: A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. *Environmental Health Perspectives* 111: 1490-1497, 2003.
- 62) Stone AA and Shiffman S: Ecological momentary assessment (EMA) in a behavioral medicine, *Annals of Behavioral Medicine* 16: 199-202, 1994.
- 63) Shiohara N, Fernandez-Bremauntz AA, Jimenez SB and Yanagisawa Y: The commuters' exposure to volatile chemicals and carcinogenic risk in Mexico City. *Atmospheric environment* 39: 3481-3489, 2005.
- 64) 篠原直秀, 柳沢幸雄: 化学物質過敏症患者の症状発現時の行動および症状と化学物質への曝露との関係. *臨床環境医学* 13: 93-101, 2004.
- 65) Steinhauer SR, Morrow LA, Condray R and Scott AJ: Respiratory sinus arrhythmia in persons with organic solvent exposure: Comparisons with anxiety patients and controls. *Archives of Environmental Health* 56: 175-180, 2001.
- 66) 田辺新一, 室内化学汚染, 講談社現代新書, 1998
- 67) Ten Brinke J, Selvin S, Hodgson AT, Fisk WJ, Mendell MJ, Koshland CP and Daisey JM: Development of new volatile organic compound (VOC) exposure metrics and their relationship to "Sick Building Syndrome" symptoms. *Indoor air* 8: 140-152, 1998.
- 68) 内山巖雄, 村山留美子: 平成 11 年度厚生科学研究費補助金報告書—公衆衛生学的立場から見た化学物質過敏症, 1-5, 2000.
- 69) 内山巖雄, 村山留美子: 室内汚染微量化学物質の生体モニタリングに関する研究, 厚生労働科学研究補助金(食品・化学物質安全総合研究事業)平成 14 年度総括・分担研究報告書: 117-128, 2003.
- 70) 内山巖雄: 環境再生保全機構 第 5 期の調査研究成果(平成 14 年度実施分), 2000.
- 71) Wallace L, Buckley T, Pellizzari E, Gordon S: Breath measurements as volatile organic compound biomarkers. *Environmental Health Perspectives* 104: 861-869, 1996.
- 72) Wallace L, Pellizzari E and Gordon S: A linear-model relating breath concentrations to environmental exposures - application to a chamber study of 4 volunteers exposed to volatile

- organic-chemicals. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 3: 75-102, 1993.
- 73) Wallace L, Pellizzari E, Hartwell TD, Perritt R and Ziegenfus R: Exposure to benzene and other volatile organic compounds from active and passive smoking. *Archives of Environmental Health* 42: 272-279, 1987.
- 74) Weisel CP, Zhang JF, Turpin BJ, Morandi MT, Colome S, Stock TH, Spektor DM, Korn L, Winer A, Alimokhtari S, Kwon J, Mohan K, Harrington R, Giovanetti R, Cui W, Afshar M, Maberti S and Shendell D: Relationship of Indoor, Outdoor and Personal Air (RIOPA) Study: Study design, methods and quality assurance/control results. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 15: 123-137. 2005.
- 75) 吉田和央: 吸着剤充填チューブを用いた簡便な呼気分析法の開発. 東京大学修士論文, 2000.
- 76) Yoshiuchi K, Quigley KS, Ohashi K, Yamamoto Y and Natelson BH: Use of time-frequency analysis to investigate temporal patterns of cardiac autonomic response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome. *Autonomic Neuroscience Basic and Clinical* 113: 55-62, 2004.
- 77) 吉野博, 三原邦彰, 三田村輝章, 鈴木憲高、熊谷一清, 奥泉裕美子, 野口美由貴, 柳沢幸雄, 大沢元毅: 居住状態の住宅 24 戸における 3 種類の方法による換気量測定. *日本建築学会技術報告集* 20: 167-170, 2004.
- 78) 財団法人 住宅リフォーム・紛争処理支援センター: 平成 17 年度室内空気に関する実態調査報告書 概要版, 2005. http://www.chord.or.jp/information/docs/h17_juutaku.pdf

第2章 曝露環境に基づいた VOC 個人曝露評価

第1章で述べたように、個人曝露濃度は個人の活動や環境の影響を顕著に受ける。また、人は生活用品や衣服、建材など VOC の汚染源の近傍に居ることもあるため、個人曝露濃度は定点観測の結果よりも高い傾向がある。したがって、VOC への曝露量を正確に把握し、対策に結びつけるには、携帯型の装置により個人曝露量を測定し、個々の環境において特異な曝露の有無を確認する必要がある。そこで本章では、ポンプを携帯してサンプラを交換することで環境ごとの VOC 個人曝露濃度を測定し、被験者それぞれに対して曝露量が多い環境を特定することとした。

1 方法

1.1 測定方法

Fig. 2.1 に今回行った環境に基づいた個人曝露評価手法の概念図を示した。被験者にポンプを携帯してもらい、吸着剤充填チューブを交換することで、環境ごとに、すなわち、通学、職場、自宅における空气中的 VOC を別々に捕集するように指示した。ブランクサンプルも同時に携帯してもらった (Fig. 2.1 a)。全サンプリング期間は、1 日とした。

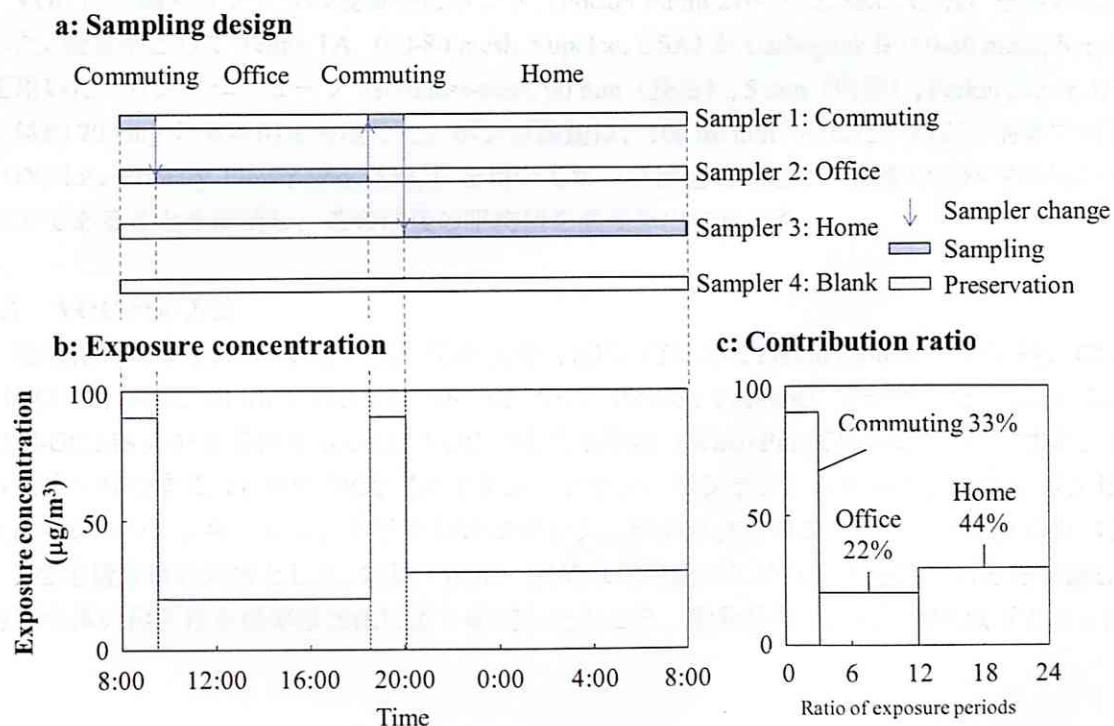


Fig. 2.1 Schematic diagram for environment-dependent exposure measurement.

この測定により、それぞれの環境における各 VOC の曝露濃度がわかる (Fig. 2.1 b) 。そして、各環境における曝露量は、次の式から求められる (Duan 1982) 。

$$E_i = C_i \times T_i \quad (i=1,2,3) \quad (1)$$

ここで、 E_i ($\mu\text{g m}^{-3} \text{ h}$) は、環境 i における曝露、 C_i ($\mu\text{g m}^{-3}$) は環境 i における曝露濃度、 T_i (h) は環境 i で過ごした時間である。1 日の総個人曝露量への各環境の寄与率は、次式で計算できる。

$$C.R._i = E_i / \sum_i E_i \times 100 \quad (2)$$

$C.R._i$ (h) は寄与率である。例えば、Fig. 2.1 c では、自宅での曝露濃度は低い、滞在時間が長いため、寄与率は 44% である。一方、通学時は、曝露濃度は最も高い、通学時間が短いため、寄与率は 33% である。

1.2 VOC 捕集方法

VOC は、個人サンプラの吸着剤にポンプ (Pocket Pump 210-1002, SKC, USA) を用いて捕集した。吸着剤として Tenax TA (60-80 mesh, Supelco, USA) か Carbopack B (60-80 mesh, Supelco) を用いた。サンプラチューブ (stainless-steel, 90 mm (長さ), 5 mm (内径), Perkin Elmer, USA) には約 200 mg の吸着剤を充填した。ポンプ流速は、 100 ml min^{-1} とした。測定の前後で流量計 (DC-Lite Primary Flowmeters, SKC) を用いてポンプ流速を測定し、前後の差が平均値の 10% 以下であることを確認し、この前後の平均値を濃度算出に用いた。

1.3 VOC 分析方法

吸着剤に捕集した VOC は、加熱脱着装置 (TDS: ATD 400, Perkin Elmer) で脱着後、GC/MS (GC: HP 6890, Hewlett Packard, MS: HP 5973, Hewlett Packard) で分析した。Table 2.1 に TDS-GC/MS の分析条件を示した。VOC の混合標準液 (Wako Pure Chemicals) に含まれ、室内外に広く存在する 11 種の VOC (オクタン、ノナン、ベンゼン、トルエン、エチルベンゼン、*m,p*-キシレン、*o*-キシレン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、*p*-ジクロロベンゼン) を定量分析の対象とした。定量下限は一般的な環境濃度に比べて十分低いことを確認した。分析全体の再現性を標準添加法により確認したところ、変動係数 (C.V.) 20% 以下であった。

Table 2.1 TDS-GC/MS conditions for VOC analysis.

	For Tenax TA	For Carboxen B
<i>TDS</i>		ATD 400
Primary desorption	280°C, 7 min	300°C, 10 min
Cold trap	Carboxen 1000 and Carbotrap	
Secondary desorption	-30°C→40°C min ⁻¹ →300°C (10 min)	5°C→40°C min ⁻¹ →300°C (10 min)
<i>GC/MS</i>	HP 6890/HP 5973	
Column	HP-5, 60 m × 0.32 mm (5 µm)	HP-5ms, 30 m × 0.25 mm (0.25 µm)
Column temperature	70°C (5 min)→2.5°C min ⁻¹ →160°C →10°C min ⁻¹ →280°C	40°C (4min)→10°C min ⁻¹ →280°C
Year for use	2001 and 2002	2003 and 2004

1.4 調査方法

調査は、首都圏に居住する学生および職員 14 名（測定時年齢 22～28 歳、健常な非喫煙者）に対し、2000 年 12 月から 2004 年 8 月にかけての平日に行った。

2 結果と考察

2.1 参照値との比較

Fig. 2.2 は、1 日の個人曝露濃度の分布を表す。全ての環境の曝露量を合計し、濃度に換算して求めた。個人間のばらつきが大きいことがわかる。また、11 物質中、トルエンと *p*-ジクロロベンゼンが比較的高濃度であった。

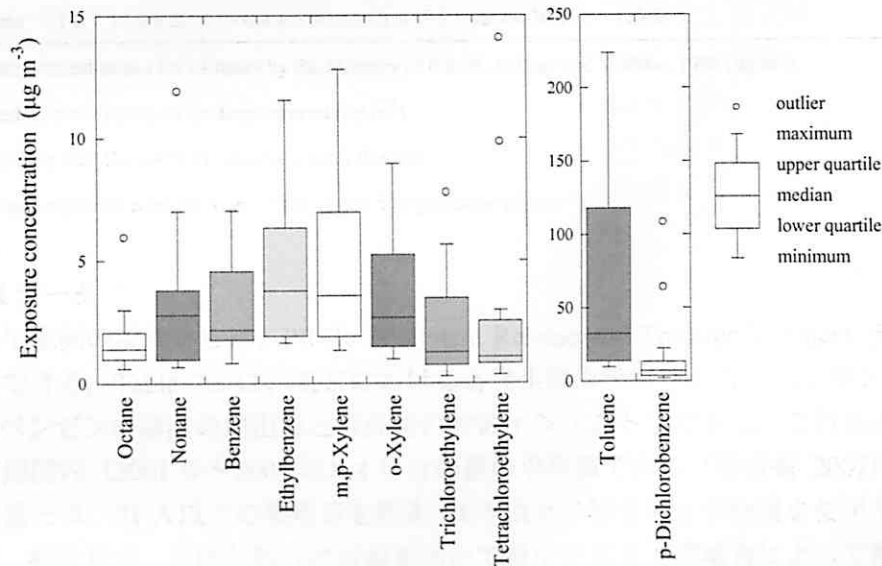


Fig. 2.2 Distributions of personal exposure concentrations of VOCs. Exposure concentrations averaged over all the microenvironments (commuting, office and home) for 10-14 subjects.

Table 2.2 はそれぞれの環境における個人曝露濃度を示す。この結果によると、ベンゼン、トルエン、*p*-ジクロロベンゼンの1日の個人曝露濃度は基準値や指針値と比べて、他の物質よりも高かった。特に、通学時のベンゼンやトルエンの曝露濃度の基準値および指針値に対する割合は、それぞれ約200%と40%と高値を示した。自宅での*p*-ジクロロベンゼンの濃度も高く、指針値の13%であった。一方、残りの物質の濃度は低く、基準値や指針値に対する割合は、3%以下であった。これらの傾向は、既往の調査と一致した（厚生労働省 2007）。したがって、日本において、ベンゼン、トルエン、*p*-ジクロロベンゼンは、レセプタ側の観点から重要であるといえる。そこで今後の議論では、この3種の物質に注目する。

Table 2.2 Averaged personal VOC exposure concentrations at each microenvironment.

Compounds	n	Exposure concentration (mean \pm SD $\mu\text{g m}^{-3}$)					Outdoor environmental standards ^b	Indoor guidelines ^c	Ratio ^d (%)
		Communting	Office	Home	Overall	Past study ^a			
Octane	10	1.9 \pm 0.8	2.6 \pm 4.6	1.7 \pm 2.0	1.9 \pm 1.6	10.8	-	-	-
Nonane	10	2.0 \pm 1.1	1.1 \pm 1.2	6.8 \pm 6.8	3.7 \pm 3.5	17.8	-	-	-
Benzene	11	6.0 \pm 5.0	4.5 \pm 5.3	1.8 \pm 1.4	3.0 \pm 1.9	6.9	3	-	99
Toluene	14	99.2 \pm 138.9	67.6 \pm 85.4	52.6 \pm 57.5	63.4 \pm 69.1	110.8	-	260	24
Ethylbenzene	10	4.7 \pm 3.3	4.3 \pm 4.3	5.0 \pm 3.6	4.6 \pm 3.1	22.9	-	3800	0
<i>m,p</i> -Xylene	14	6.8 \pm 6.3	4.0 \pm 4.2	4.3 \pm 2.8	4.7 \pm 3.5	10.3	-	870	1
<i>o</i> -Xylene	14	6.2 \pm 7.1	3.2 \pm 3.3	2.9 \pm 1.8	3.4 \pm 2.5	21.2	-	(<i>m</i> -, <i>p</i> -, <i>o</i> -)	1
Trichloroethylene	11	4.9 \pm 5.3	4.0 \pm 7.4	1.1 \pm 1.4	2.3 \pm 2.4	1.8	200	-	1
Tetrachloroethylene	14	3.2 \pm 4.6	1.5 \pm 2.9	4.4 \pm 10.8	2.8 \pm 4.1	1.8	200	-	1
<i>p</i> -Dichlorobenzene	14	17.6 \pm 22.6	6.4 \pm 5.8	30.3 \pm 57.7	18.7 \pm 30.4	170.7	-	240	8

*a Personal exposure concentrations for 24 hours by the Ministry of Health, Labour and Welfare, 1998 ($\mu\text{g m}^{-3}$).

*b Standards defined by the Ministry of the Environment ($\mu\text{g m}^{-3}$).

*c Guidelines defined by the Ministry of Health, Labor and Welfare.

*d Ratios of the overall exposure concentrations to the standard or guideline values.

2.2 PRTR データ

一方、発生源側の視点からは、PRTR（Pollutant Release and Transfer Register）データを利用することができる。Table 2.3 は、東京における各発生源カテゴリからのベンゼン、トルエン、*p*-ジクロロベンゼンの排出の届出量と推計量の放散インベントリである。これらの値は、公表された調査期間内（2001 年～2004 年）4 年分の値の平均値である（環境省 2007）。ここで、排出の届出量とは、21 人以上の雇用者を抱え1 年以上の特定の化学物質を使用する雇用主からの報告で、推計量は、可能な限りの情報を用いて経済産業省と環境省によって推計された届出量以外の値である。この PRTR データと調査結果を対比させて考察することにより、発生源に関して推測できると考えられる。

Table 2.3 Inventories of reported and estimated releases of benzene, *p*-dichlorobenzene and toluene in Tokyo averaged over years 2001 to 2004 based on PRTR data (Ministry of the Environment 2007).

Compounds	Mobile source		Household		Industry				Total			
	Estimated amount (t/year)	Rate (%)	Estimated amount (t/year)	Rate (%)	Reported amount (t/year)*a	Rate (%)	Estimated amount (t/year)*b	Rate (%)	Total amount (t/year)	Rate (%)	Amount (t/year)	Rate (%)
Benzene	880	94	8	1	9	1	38	4	47	5	934	100
<i>p</i> -Dichlorobenzene	-	-	1774	100	-	-	-	-	-	-	1774	100
Toluene	2241	18	52	0	1739	14	8651	68	10390	82	12684	100

*a Releases reported from the employers of the target industries who employ over 21 employees and use specific chemical substances over 1 t/year.

*b Releases, except otherwise reported, estimated by the Ministry of Economy, Trade and Industry and the Ministry of Health, Labor and Welfare using all the reliable information.

- : not reported.

2.3 特異曝露率

前述のとおり、曝露管理のための個人曝露調査の意義は、個別の特異な曝露情報すなわち、濃度を上昇させる発生源を見つけだすことであるといえる。そこで、特異度を評価するための指標として、特異曝露率を定義した。

$$S.R._i = (C_i - \bar{C}_i) \times T_i / \sum_i E_i \times 100 \quad (3)$$

ここで、 $S.R._i$ (%) は、環境 i における削減率、 \bar{C}_i ($\mu\text{g m}^{-3}$) は、環境 i における全被験者の平均濃度 ($n = 10 \sim 14$) である。式が示すとおり、特異曝露率は、一日の曝露量のうち、集団の平均曝露濃度を上回った分の割合を表している。この値は、濃度を上昇させる特異な環境の寄与を表していて、その環境を避けたり、あるいは改善したりすることで削減できる割合の目安といえる。なお、 \bar{C}_i は、通常濃度レベルを良く表すためにはより規模の大きな調査による値を用いるべきだが、そのような値はないため暫定的に本調査の平均値を用いた。全被験者の各環境におけるベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、トルエンの特異曝露率を求め、以下の議論に用いた。

2.4 ベンゼン

Table 2.4 にベンゼンの曝露濃度、曝露量、寄与率、特異曝露率を全ての被験者に対して環境ごとにまとめた。被験者 A、B、C、I、L、M、N は、通学時に環境基準を超過した。PRTR データによると、ベンゼンの 90% 以上は、移動発生源からであることがわかる (Table 2.3)。したがって、被験者は通学時に道路沿い等の屋外で高濃度曝露している可能性がある。実際、被験者 A は、交通量の多い幹線道路を自転車で通学していて、環境基準の 6 倍の濃度で曝露していた (Fig. 2.3)。この値は、平成 12 年度の東京都の全観測地点での年間最大値が高々 $6 \mu\text{g m}^{-3}$ (国立環境研究所 2008) であることを考えると非常に高い。よってこの結果は、人は発生源の近傍に居ることがよくあるため個人曝露濃度は定点観測の結果よりも高くなるという傾向

を表していると考えられる。すなわち、自転車は自動車等の移動発生源に接近するため、定点観測よりも高濃度で曝露したと考えられる。被験者 A の場合、通学中のベンゼンの特異曝露率は 21% であり (Table 2.4)、幹線道路を避けて十分に低い経路を選択すれば、曝露量を 21% まで低減できる可能性があるといえる。

一方、職場においては被験者 H、I、J、K、L、M、N に関して、基準値を超過していた。これらの被験者は、化学実験室のある同じ建物に滞在していたため、実験等で用いられるベンゼンに曝露していた可能性がある。特に被験者 N の曝露濃度が高かった。これは、化学実験を日常的に行っていたため、他の被験者よりも高かったと考えられる。被験者 N の職場での特異曝露率は 40% と最も高く (Table 2.4)、職場においてなんらかのベンゼンの発生源があると考えられ (例えば実験等)、避けることで (マスクで十分に防御する等)、40% の曝露削減を見込めるといえる。

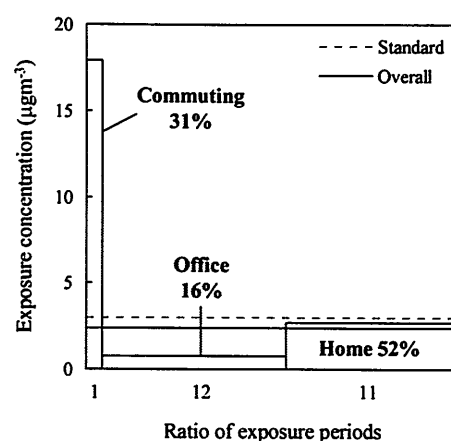


Fig. 2.3 Exposure concentrations and contribution ratios of benzene (subject A).

Table 2.4 Exposure concentrations, exposures, contribution ratios and reduction ratios of benzene for each subject.

Subject	Exposure concentration, C (µg m ⁻³)			Exposure, E (µg m ⁻³ h)			Contribution ratio, C.R. (%)			Specific exposure ratio, S.R. (%)		
	Commuting	Office	Home	Commuting	Office	Home	Commuting	Office	Home	Commuting	Office	Home
A	17.9	0.8	2.7	17.9	9.4	30.1	31	16	52	21	0	17
B	7.1	1.6	1.2	21.4	20.8	9.9	41	40	19	6	0	0
C	3.9	2.1	0.5	19.6	29.9	2.7	38	57	5	0	0	0
D	tr. (<6.0)	tr. (<0.3)	1.3	<6.0	<3.3	15.4	15	8	77	0	0	0
E	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H	2.3	3.9	0.6	10.5	35.4	6.3	20	68	12	0	0	0
I	4.1	3.4	0.1	6.4	21.8	1.5	21	73	5	0	0	0
J	1.9	3.8	0.4	4.8	32.9	4.8	11	77	11	0	0	0
K	1.2	5.0	2.6	10.6	36.8	21.5	15	53	31	0	5	9
L	4.9	5.2	3.4	15.6	59.2	23.4	16	60	24	0	8	11
M	7.9	4.2	4.3	54.5	30.7	25.7	49	28	23	12	0	13
N	12.0	19.5	2.9	30.1	83.0	44.8	19	53	28	10	40	10

- : not measured.

tr. : under the minimum limit of determination.

2.5 *p*-ジクロロベンゼン

Table 2.5 に *p*-ジクロロベンゼンの曝露濃度、曝露量、寄与率、特異曝露率を全ての被験者に対して環境ごとにまとめた。多くの被験者の曝露濃度は指針値よりも十分に低かったが、自宅での被験者 H の濃度は指針値に近い値であった。寄与率と特異曝露率はそれぞれ 81%と 69%であった (Fig. 2.4, Table 2.5)。PRTR データによると *p*-ジクロロベンゼンの排出は 100%家庭からで (Table 2.3)、住宅での *p*-ジクロロベンゼンの主要な発生源として防虫剤が挙げられる (Suzuki ら 1986, Sakai ら 2004)。聞き取り調査によると被験者 H は自宅での防虫剤の使用が明らかとなり、濃度を高くしている要因の一つ考えられた。その他の要因として、消臭剤等の使用 (中西ら 2006) や換気が不十分であったことも考えられる。被験者 H は通学時や職場での曝露濃度も高く、衣服に吸着した *p*-ジクロロベンゼンが通学時や職場で再放散し、曝露濃度が高くなった可能性が考えられる。よって、防虫剤等を除去することにより曝露を 82%削減 (自宅 69%、通学時 9%、職場 4%) できると推測された。

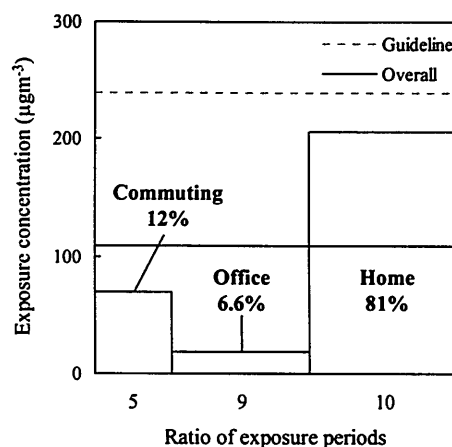


Fig. 2.4 Exposure concentrations and contribution ratios of *p*-dichlorobenzene (subject H).

Table 2.5 Exposure concentrations, exposures, contribution ratios and reduction ratios of *p*-dichlorobenzene for each subject.

Subject	Exposure concentration, <i>C</i> (µg m ⁻³)			Exposure, <i>E</i> (µg m ⁻³ h)			Contribution ratio, <i>C.R.</i> (%)			Specific exposure ratio, <i>S.R.</i> (%)		
	Commuting	Office	Home	Commuting	Office	Home	Commuting	Office	Home	Commuting	Office	Home
A	26.8	14.9	N.D. (<0.02)	26.8	179	<0.2	13	87	0	4	50	0
B	12.8	8.0	5.8	38.4	104	46.0	20	55	24	0	11	0
C	3.8	N.D. (<0.4)	4.1	19.2	<5.6	20.5	45	7	48	0	0	0
D	tr. (<2.3)	tr. (<0.3)	6.2	<2.3	<3.3	74.5	1	2	96	0	0	0
E	4.1	6.1	10.2	10.7	11.7	150	6	7	87	0	0	0
F	0.9	3.7	1.8	0.9	38.8	23.5	1	61	37	0	0	0
G	7.4	2.2	3.4	30.5	21.2	33.3	36	25	39	0	0	0
H	69.1	18.8	206	318	172	2.13×10 ³	12	7	81	9	4	69
I	23.0	3.1	16.3	35.7	20.0	249	12	7	82	3	0	0
J	66.7	8.1	101	171	69.8	1.30×10 ³	11	5	84	8	1	59
K	8.1	1.5	55.3	70.1	10.9	463	13	2	85	0	0	38
L	12.5	3.0	3.3	40.4	33.7	22.6	42	35	23	0	0	0
M	5.7	5.3	6.3	39.3	38.8	37.5	34	34	32	0	0	0
N	4.1	13.9	5.0	10.2	59.0	78.2	7	40	53	0	22	0

N.D. : under the minimum limit of detection.

tr. : under the minimum limit of determination.

2.6 トルエン

Table 2.6 にトルエンの曝露濃度、曝露量、寄与率、特異曝露率を全ての被験者に対して環境ごとにまとめた。被験者 A、B、D の曝露濃度は、通学時に指針値を超過していた。表に見られるように、トルエンはしばしば通学時に高濃度となった。しかし、ベンゼンと異なりトルエンは、多様な屋外固定発生源が存在する。例えばトルエンの 82% は固定発生源由来で (Table 2.3)、出版・印刷・紙加工製造業、輸送用機械器具製造業、金属製品製造業、化学工業等を含み (環境省 2007)、残りの 20% 程度が移動発生源由来である (Table 2.3)。

被験者 C は、職場において高濃度 ($235 \mu\text{g m}^{-3}$) で曝露していて、これは、職場に発生源があると考えられる (Table 2.6)。被験者 C は大学生で、実験でトルエンを溶媒として使用していたことから高濃度となったと考えられる。寄与率と特異曝露率は、それぞれ 81% と 69% であった (Fig. 2.5, Table 2.6)。この場合も、活性炭マスク等が有効で、69% の曝露を削減できる可能性がある。被験者 B に関しても、職場での高い曝露濃度 ($257 \mu\text{g m}^{-3}$) が確認され、寄与率と特異曝露率は、それぞれ 62% と 46% であった (Table 2.6)。被験者 C と異なり、B は溶媒を使用せず、実験室にも滞在していない。トルエンは、塗料、希釈剤、印刷インキ等の有機溶媒として広く用いられてい

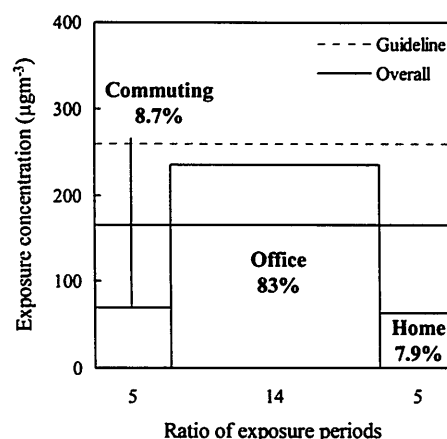


Fig. 2.5 Exposure concentrations and contribution ratios of toluene (subject C).

Table 2.6 Exposure concentrations, exposures, contribution ratios and reduction ratios of toluene for each subject.

Subject	Exposure concentration, $C (\mu\text{g m}^{-3})$			Exposure, $E (\mu\text{g m}^{-3} \text{ h})$			Contribution ratio, C.R. (%)			Specific exposure ratio, S.R. (%)		
	Communing	Office	Home	Communing	Office	Home	Communing	Office	Home	Communing	Office	Home
A	441	155	93	441	1.86×10^3	1.02×10^3	13	56	31	10	32	13
B	300	257	142	900	3.34×10^3	1.13×10^3	17	62	21	11	46	13
C	69.1	235	62.7	345	3.30×10^3	314	9	83	8	0	59	1
D	295	15.7	197	295	173	2.36×10^3	10	6	83	7	0	61
E	15.0	31.2	8.0	38.9	59.9	118	18	28	54	0	0	0
F	14.4	19.2	12.7	14.5	199	162	4	53	43	0	0	0
G	18.5	26.4	15.4	76.2	256	152	16	53	31	0	0	0
H	26.3	14.1	43.4	121	129	451	17	18	64	0	0	0
I	20.4	11.8	13.8	31.6	76.3	212	10	24	66	0	0	0
J	14.8	14.8	9.0	37.8	128	115	14	46	41	0	0	0
K	12.1	12.2	5.3	105	90.6	44.4	44	38	19	0	0	0
L	30.4	42.7	27.1	97.9	484	186	13	63	24	0	0	0
M	50.1	21.2	75.2	348	155	444	37	16	47	0	0	14
N	81.5	90.3	31.1	205	384	486	19	36	45	0	9	0

て（中西ら 2005）、様々な室内材料から放散すると考えられる。さらに、前述のとおり、多様な屋外発生源も存在するため、トルエンの発生源を特定するのは困難である。しかし、主要な曝露源は職場であるとわかったため、発生源の探索をより効率的に行えと考えられる。故に、本評価法は、被験者が滞在した全ての環境の中から高濃度で曝露している環境を特定し、発生源を絞り込むのに役立つといえる。特に、トルエンのように室内外に多彩な発生源がある場合、有効であるといえる。

3 まとめ

首都圏に居住する学生および職員 14 名に対して、環境に基づいた VOC 個人曝露評価を行った。その結果、高濃度で曝露している物質に関して、PRTR データにより、発生源を推定し、寄与率により主要な曝露源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も推測した。以上のことから、本評価法は、高濃度曝露の環境を特定し、発生源を絞り込み、効率的な対策を立てるのに役に立つといえる。VOC の成分ごとの経時的な変化を測定できる装置がない現状において、本手法は実用的な曝露評価法として有望であるといえる。

なお、特異曝露率を算出するためには、あらかじめ生活環境・生活スタイルの類似した曝露集団の平均曝露濃度を特定しておく必要があるため、本手法によるデータを蓄積することが今後の課題である。また、今回の調査では、室内汚染物質として懸念されているホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等のカルボニル化合物については測定を行わなかった。これらの物質はサンプリングに用いる吸着剤を変えることで同様の測定が可能であると考えられるため、今後の調査対象として期待できる。

4 参考文献

- 1) Duan N: models for human exposure to air pollution. *Environment international* 8: 305-309, 1982.
- 2) 国立環境研究所：環境 GIS「大気環境」，2008. http://www-gis.nies.go.jp/taiki/air_top.html
- 3) 厚生労働省：居住環境中の揮発性有機化合物の全国実態調査について，1999. http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1112/h1214-1_13.htm
- 4) 環境省：PRTR インフォメーション広場，2008. <http://www.env.go.jp/chemi/prtr/risk0.html>
- 5) Suzuki S, Nagano S and Satoh S: Measurement of chlorobenzenes concentration in outdoor and indoor air at Kanagawa prefecture. *Journal of Japan Society of Air Pollution* 21: 419-427, 1986.
- 6) Sakai K, Norback D, Mi YH, Shibata E, Kamijima M, Yamada T and Takeuchi Y: A comparison of indoor air pollutants in Japan and Sweden: formaldehyde, nitrogen dioxide, and chlorinated volatile organic compounds. *Environmental Research* 94: 75-85, 2004.
- 7) 中西準子, 岸本充生: 詳細リスク評価書シリーズ3 トルエン. 丸善(株)出版事業部, 26, 2005.
- 8) 中西準子, 小野恭子, 岩田光夫: 詳細リスク評価書シリーズ7 p-ジクロロベンゼン. 丸善(株)出版事業部, 14-15, 2006.

第3章 化学物質過敏症患者の呼気中 VOC 濃度

呼気中 VOC 濃度は、直前の曝露の影響と体負荷量の影響を含むが、クリーンルーム等で直前の曝露の影響を除けば、日常的に曝露した VOC の体負荷量がわかる。前述のとおり、この量は化学物質過敏症の症状と関連している可能性が考えられるため、本章では、クリーンルーム内で化学物質過敏症患者の呼気中 VOC 濃度を測定し、体負荷量の評価できるかを検討した。

1 方法

1.1 対象者

対象者は、北里研究所病院臨床環境医学センターを受診し、問診で化学物質過敏症の定義（石川ら 1999）に当てはまり、神経眼科的検査（Shirakawa 1991）および医師の診察により化学物質過敏症と診断された患者 26 名（男性 10 名、女性 16 名）とした。年齢は、平均 49.1 ± 14.6 歳（24～72 歳）であった。また対照群は、健常者 6 名（男性 6 名、平均年齢 39.5 ± 24.1 歳（22～72 歳））とした。実施に際しては、北里研究所病院倫理委員会の承認を得、参加者本人に調査の目的と方法を文書により十分説明し、調査への協力を署名にて得た。

1.2 調査方法

1.2.1 呼気中 VOC 濃度の測定

呼気採取は、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に入室し、各種検査、診察を終えた患者に対して行った。採取タイミングは、クリーンルーム入室から 1～2 時間経過後とした。これにより、長期的な曝露による体負荷量を示す安定した呼気濃度がわかるといえる。通常の呼吸状態から肺胞気と血液中の気体を平衡状態に近づけるため、10 秒間息を止めてから、肺胞気採取器具（テラメックス）に呼気を約 1.0 L 吐き出したものを試料とした。呼気の採取方法については Appendix 1「サンプリングバッグを用いた呼気中 VOC 濃度測定法」を参照されたい。採取した呼気中 VOC はポンプ（Pocket Pump, SKC）を用いてステンレスチューブ（外径 ϕ 1/4 inch, Perkin Elmer）に充填した吸着剤（Carbopack B, 200 mg, Supelco）に捕集し、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）に導入した。質量分析計は SCAN モードでマスレンジを 46～200 (m/z) とした。得られたトータルイオンクロマトグラムのピークを質量スペクトルのデータベースとの適合度と保持時間により定性し、濃度はピーク面積を積分して標準物質で作成したトルエンの検量線によりトルエン濃度に換算した。また、TVOC 濃度はイソプレンからリモネン間に存在するイソプレンを除いた全てのピークの濃度を合計し算出した。VOC 濃度の定量下限は、 $0.43 \sim 2.5 \mu\text{g m}^{-3}$ であった。また、クリーンルーム内の TVOC 濃度は、 $10 \mu\text{g m}^{-3}$ 以下であった。

1.2.2 身体状況の調査

身体状況の調査は、医師の診察と神経眼科的検査、問診票、アンケート調査により実施した。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 (Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory) 日本語版 (石川と宮田 1999) を把握した。QEESI の質問項目のうち解析に用いた項目は、1) 化学物質による反応、2) その他の化学物質による反応、3) 発症前の症状の点数、4) 測定時の症状の点数、5) 発症前と測定時の症状の点数の差、などである。また、測定時初診の患者は、血中総コレステロール濃度と脈拍を測定し、解析に使用した。

1.3 解析方法

呼気中 VOC 濃度は Wilcoxon の順位検定により検定した。呼気中 VOC、TVOC 濃度と身体状況との関係は Spearman の順位相関にて解析した。これらの統計解析には SPSS 9.0J (SPSS) を用いた。

2 結果と考察

2.1 呼気中 VOC 濃度

健常者と患者の呼気中から高頻度で検出されたベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、ヘキサン、イソプレン、リモネン、トルエンを定量し、Table 3.1 にそれらの濃度を示した。

2.1.1 患者と健常者との比較

Table 3.1 に示したごとく患者のベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、イソプレン、リモネン、トルエンそれぞれの濃度は健常者に比べ上昇傾向が認められ、そのうちトルエン濃度は健常者と比較し 2 倍の高値を示し、統計学的に有意な傾向が認められた ($p < 0.01$)。この現象から、化学物質過敏症患者はこれらの物質に高濃度で曝露している (あるいは曝露していた) か、特異的な代謝機能の異常があることが示唆された。

Table 3.1 Comparison of the VOC concentrations in breath of the controls and patients.

Compounds	Controls ($\mu\text{g m}^{-3}$)		Patients ($\mu\text{g m}^{-3}$)		p-value ^b
	Mean	SD ^a	Mean	SD	
Benzene	1.7	0.7	2.1	2.7	0.69
<i>p</i> -Dichlorobenzene	0.93	0.62	1.4	1.8	0.79
Hexane	1.2	0.5	1.1	1.3	0.42
Isoprene	1.1×10^2	34	1.6×10^2	72	0.92
Limonene	0.44	0.42	1.1	1.6	0.62
Toluene	3.5	0.9	8.1	6.8	0.01**
TVOC	28	16	29	21	0.13

^a Standard Deviation

^b Wilcoxon non parametric test

** < 0.01

2.1.2 曝露濃度との比較

呼気から高頻度で検出された物質は、イソプレンを除き主に室内に存在し（安藤 2002）、健康影響が疑われている物質であり、環境中で曝露した可能性が考えられる。例として、呼気中ベンゼン濃度が最も高かった患者は喫煙者であった。喫煙者の呼気中ベンゼン濃度が有意に高いことは既往の報告の通りである（Wallace ら 1996）。よってこれらの物質は客観的な曝露指標として利用できる可能性がある。また、呼気中にベンゼン $1.0 \mu\text{g m}^{-3}$ 、トルエン $3.1 \mu\text{g m}^{-3}$ 、*p*-ジクロロベンゼン $7.6 \mu\text{g m}^{-3}$ が検出された患者に対して生活する室内空間の測定を行ったところ、ベンゼン $2.3 \mu\text{g m}^{-3}$ 、トルエン $9.2 \mu\text{g m}^{-3}$ 、*p*-ジクロロベンゼン $2.1 \times 10^2 \mu\text{g m}^{-3}$ が検出された。このように曝露濃度と呼気濃度を測定することにより、曝露量と体負荷量の比から、代謝などの生理学的特性についても言及できると考えられるが、本研究では呼気濃度の測定のみなので今後の課題である。

2.2 身体状況との関係

呼気中各 VOC、TVOC 濃度と身体状況との相関関係を検討した。その結果、患者においては、発症からの経過年とイソプレン濃度との間に負の有意な相関関係が示された (Fig. 3.1, $r = -0.67$, $p < 0.01$)。次に、経過年とリモネン濃度および *p*-ジクロロベンゼン濃度との間には正の有意な相関関係が示された ($r = 0.52$, $p < 0.01$, $r = 0.41$, $p < 0.05$)。そして、測定時の症状の点数とリモネン濃度との間には負の有意な相関関係が示された ($r = -0.40$, $p < 0.05$)。

2.2.1 経過年とイソプレン

経過年とイソプレン濃度との間に負の相関関係が示された (Fig. 3.1, $r = -0.67$, $p < 0.01$)。

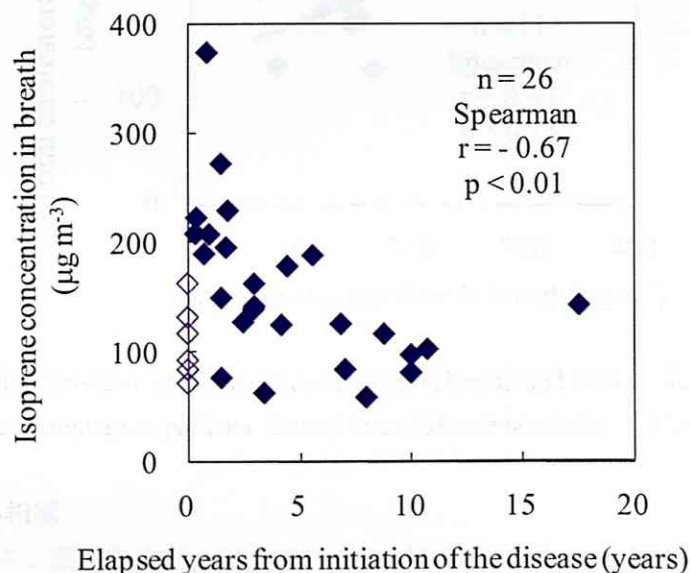


Fig. 3.1 Relationship between elapsed years from initiation of the disease and isoprene concentrations in breath. ◇: controls; ◆: patients.

イソプレンはコレステロール合成時に体内で生成されるため、呼気中イソプレン濃度はコレステロール合成の指標と考えられている (Karl ら 2001)。実際、Fig.3.2 のように初診患者 11 名の血中総コレステロール値と呼気中イソプレン濃度との間には、統計学的に有意差は認められなかったものの、正の相関関係が示された ($r = 0.44$, $p = 0.18$)。初診の 11 名のうち 3 名が境界域高コレステロール血症 (総コレステロール値 $220 \sim 240 \text{ mg dL}^{-1}$ 、日本動脈硬化学会高脂血症診断基準) の患者であり、これらの患者の発症してから経過年数は 0.5、1.0、1.5 年と比較的短かった。以上のことから、過敏症状の獲得とコレステロール合成になんらかの関連性が示唆される。ただし、過敏症状の獲得によりコレステロール合成に異常が生じたのか、コレステロール合成に異常が生じたため、化学物質過敏症になったのかは明らかでない。コレステロール値が高い人に化学物質過敏症の予備軍が多い可能性も考えられる。また、イソプレンの生成過程に異常が生じていることも考えられる。これらの推測を明らかにするには、更なる調査と病態による裏付けが必要である。また、上述の考察とは逆に、過敏症状を獲得してからイソプレン濃度が減少したという可能性も考えられる。その要因として、食生活の見直しなどによる生活環境の変化が考えられる。

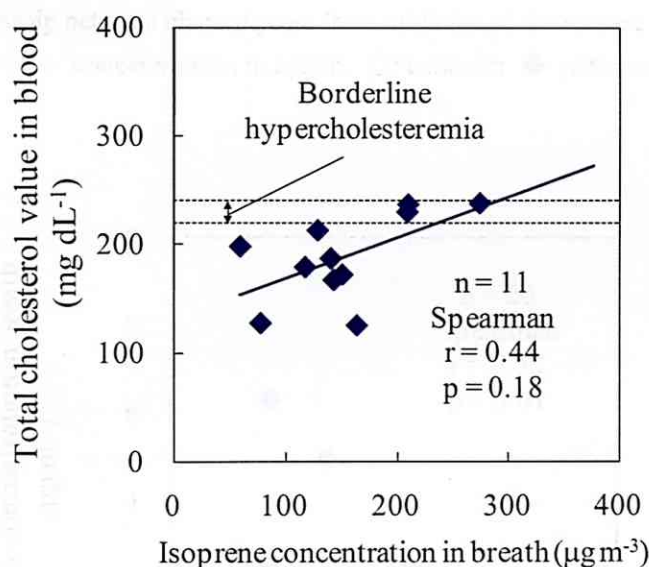


Fig. 3.2 Relationship between isoprene concentrations in breath and total cholesterol values in blood of first medical examination patients. Dotted lines indicate borderlines of hypercholesteremia.

2.2.2 その他の相関

経過年とリモネン濃度および *p*-ジクロロベンゼン濃度には正の相関関係が示された (Fig. 3.3, $r = 0.52$, $p < 0.01$, Fig. 3.4, $r = 0.41$, $p < 0.05$)。リモネンは木材や芳香剤などから、*p*-ジクロロベンゼンは防虫剤などが主な発生源であり (中西ら 2006)、経過とともにそれらを使用できるようになった可能性が示唆された。その他の物質に関しては経過年と呼気濃度との相関関係は確認されなかった。

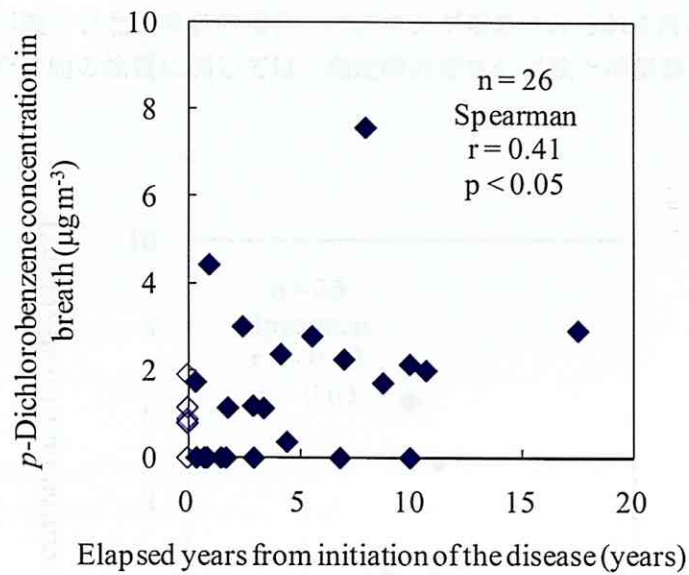


Fig. 3.3 Relationship between elapsed years from initiation of the disease and *p*-dichlorobenzene concentrations in breath. ◇: controls; ◆: patients.

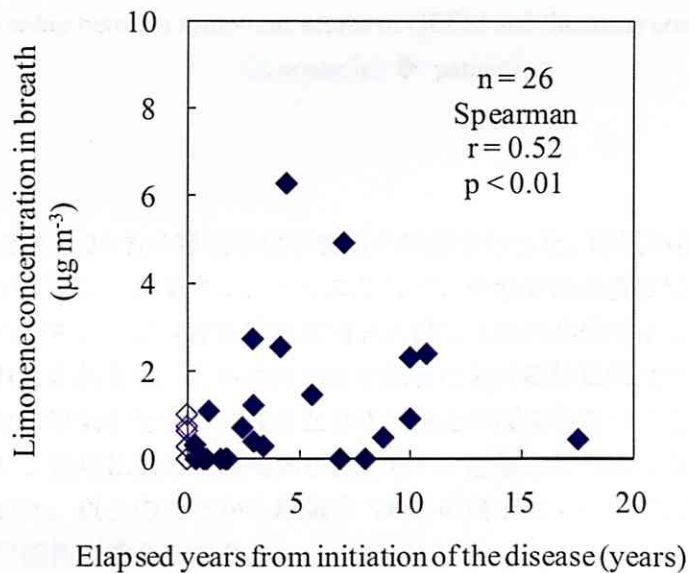


Fig. 3.4 Relationship between elapsed years from initiation of the disease and limonene concentrations in breath. ◇: controls; ◆: patients.

測定時の症状の点数とリモネン濃度には負の相関関係が示された (Fig. 3.5, $r = -0.40$, $p < 0.05$)。症状が強いほどリモネンへの曝露を避けているか、リモネンの体負荷量が多いほど症状が弱いことが示唆された。後者の場合、マスクング現象にみられる順応を表している可能性が考えられる。その他の物質に関しては、測定時の症状の点数と呼気濃度との相関関係は確認されなかった。

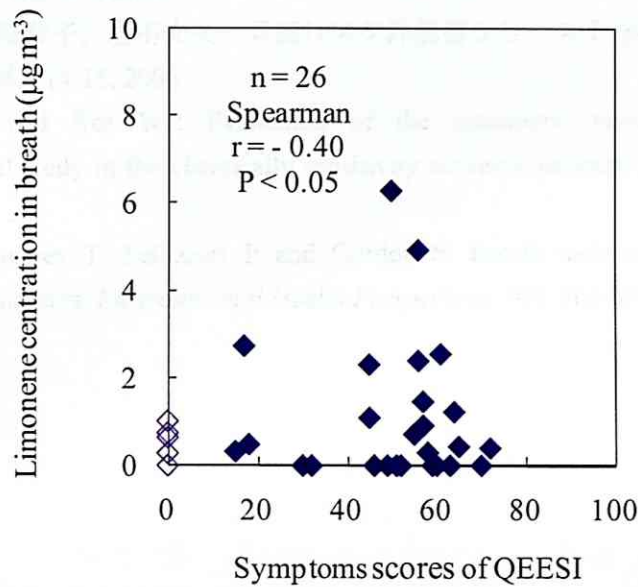


Fig. 3.5 Relationship between symptoms scores of QEESI and limonene concentrations in breath.

◇: controls; ◆: patients.

3 まとめ

化学物質過敏症患者 26 名の呼気中化学物質の検索を行った。呼気からはベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、イソプレン、リモネン、トルエンなど、それぞれの濃度は健常者に比べ上昇傾向が認められ、そのうちトルエン濃度は健常者と比較し 2 倍の高値を示し、統計学的に有意差が認められた。これらの現象は、化学物質過敏症患者における特異的な曝露か代謝機能の異常が考えられた。また、呼気中化学物質濃度と身体状況との関係を調べたところ、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も示唆された。以上のことから呼気中 VOC の測定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。

今後は、呼気濃度にあわせて曝露濃度も測定することにより、曝露量と体負荷量の比から、代謝などの生理学的特性についても言及できると考えられる。同一の患者の呼気濃度の経過を調べることで、曝露や病態の経過の指標としての利用可能性が、より明確になると考えられる。

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) 石川哲，宮田幹夫：化学物質過敏症－診断基準・診断に必要な検査法－. アレルギー 6: 990-998, 1999.
- 3) Karl T, Prazeller P, Mayr D, Jordan A, Rieder J, Fall R and Lindinger W: Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels: new measurements and modeling. *Journal of Applied Physiology* 91: 762-770, 2001.
- 4) 中西準子，小野恭子，岩田光夫：詳細リスク評価書シリーズ7 *p*-ジクロロベンゼン. 丸善(株)出版事業部，14-15, 2006.
- 5) Shirakawa S and Rea WJ: Evaluation of the autonomic nervous system response by pupillographical study in the chemically sensitivity sensitive patients. *Environmental Medicine* 8: 121-127, 1991.
- 6) Wallace L, Buckley T, Pellizzari E and Gordon S: Breath measurements as volatile organic compound biomarkers. *Environmental Health Perspectives* 104: 861-869, 1996.