

論文内容の要旨

論文題目：

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—

氏名：水越 厚史

1. 緒言

環境と生体は相互に影響を及ぼしあって変化しているため、環境問題に取り組むには、それぞれの変化をその変化を観測するのに適した時間尺度で評価することが重要である。本研究では、環境中に遍在する揮発性有機化合物（VOC）に注目し、その健康影響の一つである化学物質過敏症を対象とし、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VOCへの曝露評価および健康影響評価を検討することを目的とした。

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、ごく微量なVOC等により非特異的な症状が出現する病気である¹⁾。しかし、VOC曝露と症状の関係を調査した研究はまれ²⁾で、病態については不明な点が多い。症状の特徴として、日常生活における様々な曝露が症状の出現に影響するというマスクング現象が提唱されている³⁾。また、アンケート調査により曝露自覚後、短期間（概ね1時間以内）で出現することが明らかとなっている⁴⁾。したがって、化学物質過敏症の症状を把握するためには、日常生活での長期的な曝露と短期的な曝露評価が必要である。よって、本研究では、Fig.1に示したような評価手法を検討した。

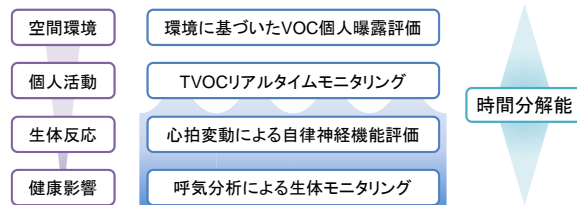


Fig.1 評価手法

まず、VOC個人曝露濃度を把握するため、曝露環境に基づいたVOC曝露評価を検討した。次に、より長期的な曝露を評価するために呼気分析による生体モニタリングを検討した。そして、ごく短期間での変化を調べるために、VOCと心拍変動のリアルタイムモニタリングを行った。最後にこれらの評価法を組み合わせることで化学物質過敏症患者に適用し、曝露と症状の関係について考察を行った。

2. 曝露環境に基づいたVOC個人曝露評価

環境中のVOC濃度は個人の行動する環境によって大きく変化するので、VOCの曝露量を正確に把握するためには、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。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を試みた。

2.1 調査方法

被験者は22～28歳の健康な学生および職員14名。ポンプを携帯して、環境ごと、すなわち、通学、職場、自宅における空気中のVOCを別々に捕集し、ブランクサンプルも同時に携帯した。サンプリング期間は1日とした。分析にはTD-GC/MSを用いた。また、特異な曝露のある環境を避けた場合の特異曝露率を式(1)より求めた。

$$S.R._i = (C_i - \bar{C}_i) \times T_i / \sum_i E_i \times 100 \quad (1)$$

ここで、 $S.R._i$ (%) は環境*i*における特異曝露率、 C_i ($\mu\text{g m}^{-3}$) は環境*i*における曝露濃度、 \bar{C}_i ($\mu\text{g m}^{-3}$) は環境*i*における全被験者の平均曝露濃度 ($n = 10-14$)、 T_i (h) は環境*i*に滞在した時間、 E_i ($\mu\text{g m}^{-3} \text{ h}$) は環境*i*における曝露量である。

2.2 結果・考察

対象とした11物質のうち、ベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、トルエンは大気環境基準や室内濃度指針値と比べ、他物質よりも高かった。PRTRデータによるとベンゼンの90%以上は移動発生源であり、通学時の主な発生源として自動車と考えられた。実際、通学時最も曝露濃度の高かった被験者は幹線道路を自転車で通学していた (Fig.2)。特異曝露率は21%で、この道路を避けると、21%の曝露削減が見込める。*p*-ジクロロベンゼンを高濃度で曝露していた被験者は、アンケートにより自宅での防虫剤の使用が考えられ、使用中止した場合、82%の低減が考えられた。一方、トルエンは様々な発生源が存在するが、この方法によって曝露量の多い環境を特定できた。以上のことから、環境に基づいた曝露評価により、発生源や削減率などの情報が得られ、効率的に曝露を低減できると考えられた。

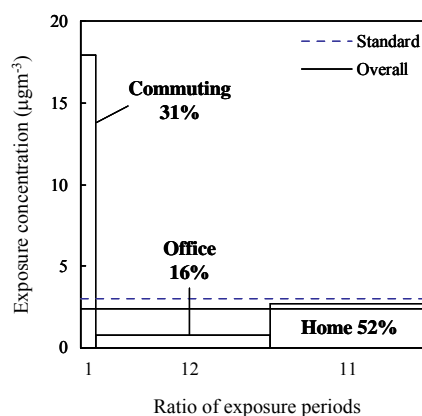


Fig.2 ベンゼンの曝露量の寄与割合

3. 化学物質過敏症患者の呼気中 VOC 濃度

生体モニタリングにより長期的な曝露量を見積もることができる。なかでも、呼気は非侵襲的に採取可能で体内中の未代謝のVOCを含む。そこで、化学物質過敏症患者の呼気分析を行い、健常者との違いや身体状況との関係について調査した。

3.1 調査方法

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に当てはまり、神経眼科的検査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とした。本調査の目的、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。患者は26名 (男性10名、女性16名) で、平均49.1歳 (24～72歳)。対照群の健常者は6名 (男性6名) で、平均39.5歳 (22～72歳)。

呼気採取は、クリーンルームに入室から1～2時間経過後に行った。10秒間息止め後、肺胞気採取器具によりサンプリングバッグに呼気を約1.0L吐き出したものを試料とした。採取した呼気は、ポンプを用いてサンプルに捕集し、TD-GC/MSにて分析した。また、身体状況として、診察時の問診データ及び初診時の質問票データを参照し、年齢、発症してから呼気測定時までの経過年、QEESI日本語版の点数を解析に用いた。患者と健常者の

呼気濃度は、Wilcoxon の順位和検定により、呼気濃度と身体状況との関係は Spearman の順位相関係数により解析した。

3.2 結果・考察

患者の呼気中ベンゼン、*p*-ジクロロベンゼン、イソプレン、リモネン、トルエンは、健常者の値に比較して高い傾向が認められ、このうちトルエン濃度は健常者に比較して2倍の高値を示し ($p < 0.01$)、化学物質過敏症患者の特異的な曝露や代謝機能の異常が考えられた。

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)。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、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あると考えられた。その他、経過年とリモネン濃度 ($r = 0.52, p < 0.01$)、経過年と *p*-ジクロロベンゼン濃度 ($r = 0.41, p < 0.05$)、測定時の症状の点数とリモネン濃度 ($r = -0.40, p < 0.05$) の間に相関が確認された。以上のように、身体状況との関連を示す呼気中 VOC の存在が明らかとなり、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。

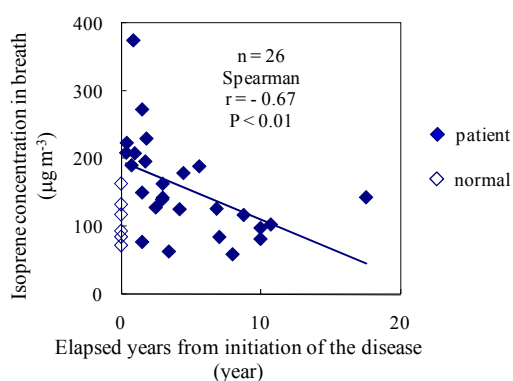


Fig.3 経過年とイソプレン濃度の関係

4. 化学物質過敏症患者の VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリング

VOC モニタにより、既存の測定法では不可能であった TVOC 個人曝露濃度のリアルタ

イムモニタリングが可能となった。一方、心拍変動の測定により、自律神経機能への影響を評価することができる。そこで、化学物質過敏症患者に対し、VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行い、健常者との違いや症状自覚時と通常時の違いを調査した。

4.1 調査方法

対象者は3と同様、臨床環境医学センターにて診断され、調査への協力を署名にて得た患者とした。患者は8名 (男性3名、女性5名) で、平均49.1歳 (31~62歳)。対照群の健常者は7名 (男性4名、女性3名) で、平均39.5歳 (22~54歳)。

被験者は、VOC モニタと Holter モニタを午前8時から24時間持ち歩き、TVOC 個人曝露濃度の測定と心拍変動の記録を行った。また、行動・症状記録表へ行動と自覚症状を記入した。また、一部の患者はパッシブ法による個人曝露濃度測定を行った。

曝露の指標として、5分間隔の TVOC 濃度の平均値、最大値、最小値を求めた。また、 Δ TVOC (最大値と最小値の差) を求め、変化量の指標とした。影響の指標として、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、HF と LF/HF の平均値を5分間隔で求めた。

4.2 結果・考察

患者と健常者を比較したところ、有意差のある指標はなかった。パッシブ法による個人曝露濃度も室内濃度指針値と概ね比較して低かった。

交絡因子となる活動時のデータを除去後、TVOC と心拍変動の指標間の Spearman の順位相関係数を求めたところ、健常者7名のうち6名において HF と Δ TVOC の間に有意な負の相関が、5名において LF/HF と Δ TVOC の間に有意な正の相関が確認され、患者8名については4名において HF と Δ TVOC の間に有意な負の相関が、1名において LF/HF と

Δ TVOC の間に有意な正の相関が確認された。この結果より、自覚症状のない健常者においても VOC 曝露による自律神経活動への影響があることが示唆され、同様の傾向を示す患者もいることが明らかとなった。

患者に関して症状出現時と通常時で指標の比較を行ったところ、統計的に有意ではないが、患者1名を除き全ての被験者において、TVOC 濃度または Δ TVOC が症状自覚時に高く、症状と曝露の関連が示唆された。また、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（8名中6名）一方、2名の被験者は HF が上昇していたことから、症状自覚時による自律神経活動の変化は患者によって異なる可能性が考えられた。

患者 a は、TVOC 曝露濃度が高いと HF が減少し、ある程度まで低下した段階で急激な曝露があると自覚症状が出現し、HF が上昇に伴いすることで症状が治まっている

(Fig.4)。したがって、急激な曝露に注意して、副交感神経の活動を高めるような生活を心がけることで症状の出現を抑えることができる可能性が考えられた。一方、患者 d は、自覚症状が多発しているが、TVOC 濃度は一定で、HF との関連も確認できない (Fig.5)。よって、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。

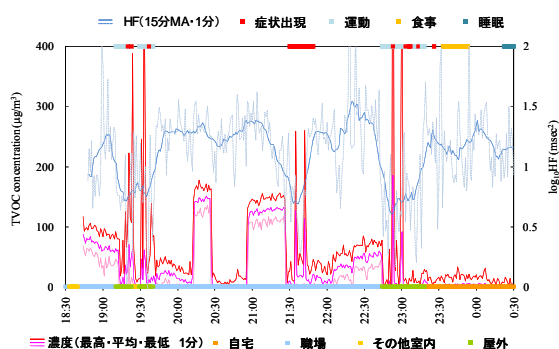


Fig.4 患者 a の時系列データ

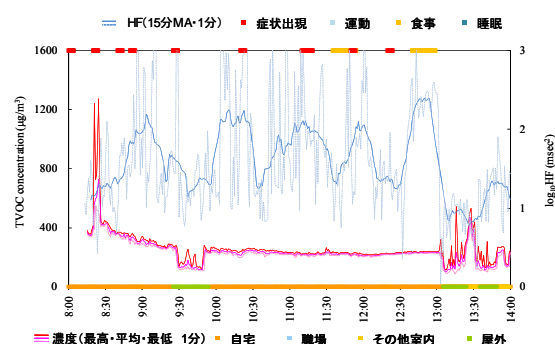


Fig.5 患者 d の時系列データ

5 結言

様々な時間尺度で評価することで、これまで明らかでなかった曝露や健康影響に関する情報が得られる可能性が示唆された。特に化学物質過敏症に関しては、今まで患者の訴えによってしか把握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。患者それぞれに様々な傾向が確認されたことから、曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行い、症状の特徴に応じた対策を提言できると考えられた。そして、曝露量を低減する必要がある場合、環境に基づいた個人曝露評価を行い、効果的な対策を行うことができる。さらに、実際の体内中の VOC 濃度を確認するためには、呼気中 VOC 濃度の測定によって可能である。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有効であると考えられた。

参考文献

- 1) Cullen MR: The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. Occupational Medicine-State of the Art Review 2: 656-661, 1987.
- 2) Shinohara N et al.: Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology.14: 84-91, 2004.
- 3) Miller C: Toxicology 111: 69-86, 1996.
- 4) Stanley MC and Anne CS: Environmental Health Perspectives 111: 1490-1497, 2003.