

化学物質過敏症患者の症状を発現させる化学物質の同定及び定量法の確立

環境システムコース・環境プロセス工学

96648 篠原 直秀

1. 緒言と目的

化学物質過敏症(Multiple Chemical Sensitivity, MCS)患者の化学物質曝露量と症状発現の関係を明らかにすることが、本研究の目的である。事務所や作業環境での濃度や健康者の生活する室内外濃度を測定した既往の研究は多くある¹⁾²⁾が、個人曝露量を測定したものは少ない³⁾。特に、MCS 患者を対象とした個人曝露量測定は全く行われていないため、症状を引き起こす物質の特定及びその定量法を確立することが必要である。その曝露量と症状の関係から、MCS の過敏性の発現に関する解明や、規制値の設定や代替品の開発等の対策が期待できる。本研究では、一般環境中で症状を発現させている可能性の高いカルボニル類と VOC 類を対象として MCS 患者の曝露量と症状の関係を明らかにするため、分析方法の開発・検討、MCS 患者の曝露量測定を行った。

2. 過敏症状を発現させる化学物質の種類・濃度の測定法

過敏症発現時の化学物質の種類・濃度を特定する方法は、1 週間 MCS 患者に、Active sampling 法(ポンプによって空気をサンプラーに吸引する方法, As 法)としてポンプにつないだサンプラーを 2 つ(DNPH カートリッジ(Waters 社製 XpoSure), 活性炭チューブ(柴田化学製))と Passive sampling 法(ポンプを使わず分子拡散原理により捕集する方法, Ps 法)としてそのままのサンプラーを 2 つ持ってもらい、症状を感じた時のみポンプのスイッチを入れ、症状がなくなるとスイッチを切る方法である。Ps 法による測定値が通常生活時の濃度、As 法による測定値が症状発現時の濃度を表す。As 法の結果が Ps 法の結果より高濃度の化学物質及びその濃度が、症状を発現させると考える事ができる。

3. 分析方法

カルボニル類は DNPH カートリッジに DNPH 誘導体化させて捕集した後、アセトニトリル 10ml で抽出し、高速液体クロマトグラフィー(Hewlett Packard 社製 HP1100)で分析した。VOC 類は活性炭チューブに捕集した後、内標準物質としてトルエン d8 を添加した二硫化炭素 1ml を加えて 10 分間超音波抽出し、遠心分離器にかけたその上澄み液を GC-MS(Hewlett Packard 社製 HP5983, HP6890)で分析する。それらの分析の最適条件は実験によって決定した。

4. 基礎実験

本測定法に関わる諸分析の検討を以下の実験によって行った。結果については紙面上の都合もあり、それぞれ一部の物質の例のみを挙げる。

- **ブランクテスト** ... 未使用の 5 本のサンプラーを一度開封してから封をして、冷蔵庫に 1 週間保存した後に測定した。その標準偏差の 10 倍を定量下限値とした (Table 1)。
- **検量線の直線性** ... ブランク値が検出下限以下 (S/N 比=3 以下) のものは、検量線の直線性が失われる濃度を定量下限値とした。
- **破過試験** ... 2 本の連結したサンプラーに多地点で複数の時間の間一般空気を通した。2 本目に破過が見られる際の一本目の捕集量を定量上限値とした (Fig.1)。カルボニル類ではアセトン、アセトアルデヒド、ホルムアルデヒドの順に、VOC 類ではほぼ沸点の低いものから順に破過が起こる事が分かった。
- **回収率試験** ... 既知量の標準試料をマイクロシリンジでサンプラーに打ち込み、清浄空気を流して溶媒をとばした後、分析する。吸着した物質の何%が抽出して分析できているかを調べた (Table 2)。VOC 類では、アルコール類やメチルイソブチルケトン、酢酸ブチル等の酸素を含んだ構造のものは、全て回収率が低くなった。これは極性のために活性炭からの抽出がうまくいかなかったためと考えられる。その他の VOC 類やカルボニル類はよい回収率が得られた。
- **再現性の確認** ... 同地点、同一時間で 5 本ずつのサンプラーによりサンプリングし、測定によるばらつきがどの程度であるかを調べた (Table 3)。

• **As 法 - Ps 法の相関試験** ... 同地点, 同一時間で As 法・Ps 法それぞれによりサンプリングし, As 法 - Ps 法の相関を求める事により, Ps 法のサンプリングレートを決定した。カルボニル類・VOC 類ともに極めてよい直線性が得られた(Fig.2)。

また, 理論計算によりサンプリングレートの算出を行った。カルボニル類に関しては実験結果との一致が見られたが, VOC 類に関しては食い違いがあり, 今後の検討を要する。

• **吸着の安定性 (Back diffusion) の検討** ... スパイクしたサンプラーをそのまま測定したものと, フタを開けて清浄空气中に放置したものとを複数本ずつ比較し, カルボニル類を捕集したサンプラーから再び脱離しないかどうかの検討を行い, 再脱離が起こっていない事が確認された。

Table 1 . Detection limit

	Detection limit* (μg)
Formaldehyde	0.0935
Acetaldehyde	0.121
Acetone	0.381
Benzene	2.44
Toluene	1.65

*Based on 10 times Standard

Deviation of the blank mean

Table.3 Repeatability (Formaldehyde, Passive)

Air concentration (ppb)	Relative standard deviation (%)
12.3	6.50
30.4	5.90
64.0	2.00
142	5.65

Table 2. Recovery test

	Recovery(%)	RSD (%)
Formaldehyde	101	2.99
Acetone	99.2	0.959
Benzene	95.2	4.93
Butanole	14.9	92.3
Toluene	92.1	1.48
Ethylbenzene	94.1	3.64
m/p- Xylene	92.3	3.99
Nonanale	54.9	47.3

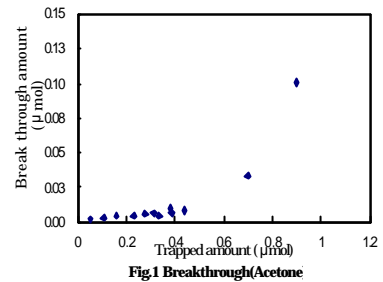


Fig.1 Breakthrough(Acetone)

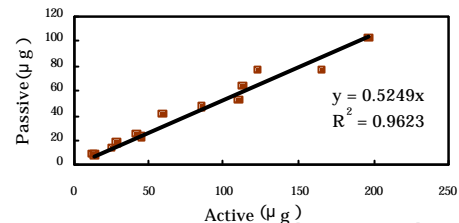


Fig.2 Passive-Active (2-butanone)

5. 化学物質過敏症患者の症状を発現させる化学物質の同定及び定量

• **方法** ... 化学物質過敏症患者に, Active 法・Passive 法合わせて 4 つのサンプラーを 1 週間持って行動し, 症状が出たときにはポンプのスイッチを入れてもらった。同時にアンケートもつけてもらい症状の出たときの行動や場所等を記録してもらった。また, 同居もしくは近所の非過敏症患者に Passive sampler を 1 週間持って行動してもらい, 過敏症患者の結果との比較も行った。Pump 流量は, ニードルバルブによってカルボニル類約 350ml/min, VOC 類約 650ml/min に設定した。正確な流量は, 測定前後にそれぞれ 5 回ずつ計測して, その平均値をとった。⁴⁾

• **対象** ... 北里大学研究所病院において眼球運動の異常から化学物質過敏症と診断された患者 12 人を対象とした。5 人の患者 (1 家族) に関しては, 2 度 (秋・冬) 測定を行った。

• **結果** ... **患者A-1,2 (Fig.3,4,5,6)** ... 患者A1は, 新築の家に入居して発症した。今は祖父母宅に疎開している。患者A-1は秋の測定時には, 544分間症状が出てポンプを稼働させた。約7時間は知人宅 (築5年) を訪問して頭痛, 関節痛, 目のかすみ, 倦怠感, 脱力感等の症状があり, 食器棚を開けた際には目がちかちかし, 整髪料をつけた人が通ると頭痛, 吐き気, 舌のしびれを感じた。秋の測定結果からは, ホルムアルデヒド (40.9ppb), アセトアルデヒド (6.16ppb), トルエン (73.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), 1,4-ジクロロベンゼン (314 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) によって症状が発現している可能性が示唆された。また, 冬の結果からは, トルエン (99.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), 1,4-ジクロロベンゼン (308 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), エチルベンゼン (11.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), m/p-キシレン (14.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) によって症状が発現している可能性が示唆された。秋, 冬それぞれの測定の症状のなかったときの濃度 (Passive濃度) で, これらを上回るものがなかったため, これらから, 原因物質を絞り込むことは出来なかった。

患者A-2は秋の測定時には79分間症状が出てポンプを稼働させた。物置を開けた際に吐き気, ゴミ収集車の前を通った時に鼻の痛みを訴えた。秋の測定結果からは, アセトアルデヒド (2.72ppb), 1,4-ジクロロベンゼン (214 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) によって症状が発現している可能性があることがわかる。また冬の結果からは, トルエン (245 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), エチルベンゼン (19.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), m/p-

キシレン (15.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) が症状の原因物質となる可能性があることがわかる。冬の測定において症状のなかったときのアセトアルデヒド濃度 (Passive濃度) が6.58ppbだったことから、秋の症状はアセトアルデヒド (2.72ppb) によるものではなかったことが確認された。

同居している健常者 (Fig.7,8) は、トルエンとp-ジクロロベンゼンに関しては、1週間の平均曝露濃度であるにもかかわらず、室内指針値(263 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、238 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)よりも高い値を示した。衣服の防虫剤を大量に使用していることが原因と考えられる。過敏症患者の家族の内4人が症状を起こしたp-ジクロロベンゼンは、この同居人の部屋及び衣服に発生源があると考えられる。酢酸エチルやメチルイソブチルケトンやm/p-キシレンについても患者より有意に高い曝露濃度を示した。

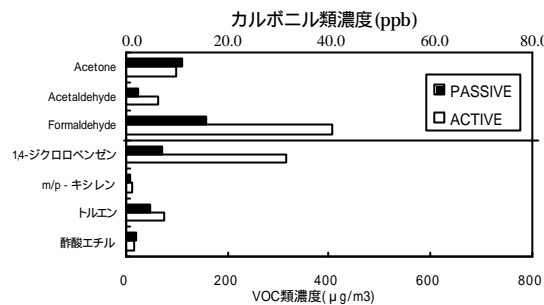


Fig. 3 患者A-1の秋の曝露化学物質

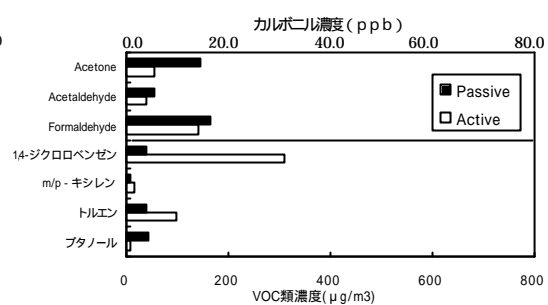


Fig. 4 患者A-1の冬の曝露化学物質

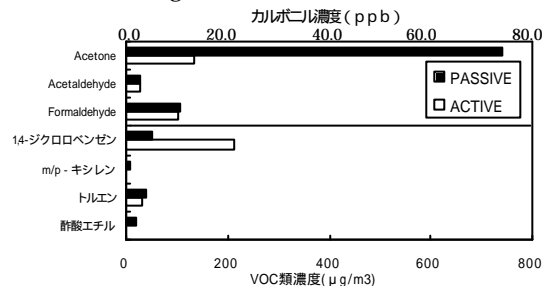


Fig. 5 患者A-2の秋の曝露化学物質

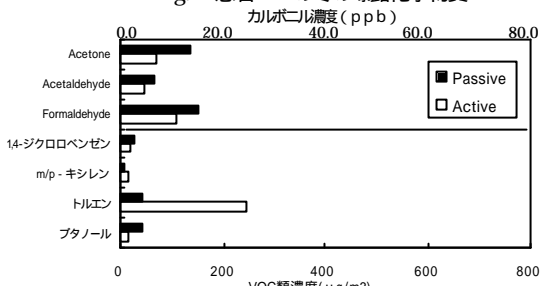


Fig. 6 患者A-2の冬の曝露化学物質

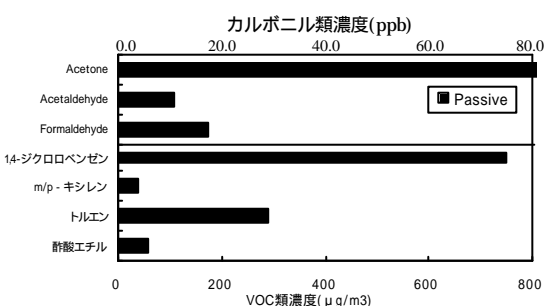


Fig. 7 患者Aと同居している健常者Aの曝露化学物質

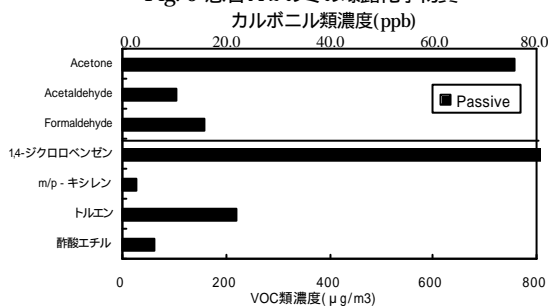


Fig. 8 患者Aと同居している健常者Aの曝露化学物質

患者B (Fig.9) ... 患者Bは、デザイン関連の仕事をしている40代の男性で、スプレー等に使用されている有機溶媒によって発症した。今は、以前と比べるとかなり症状は改善しているが、会社に行くのは週に数回で、主に自宅で仕事をしている。測定時には、1週間で784分間症状が出てポンプを稼働させた。その週は、5時間程度会社で仕事をした。職場の人がスプレー糊を使用した際や、新聞に触った時、お祭りに子供を連れて行った時、印刷物を読んだ時などに、頭痛、吐き気、鼻水、目眩、くしゃみ、皮膚の痛み・筋肉のツツパリ、しびれ、耳鳴り等の症状を感じた。

本測定法による結果からは、1,1,1-トリクロロエタン (12.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、ヘプタン (7.06 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、トルエン (21.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) によって症状が発現している可能性が示唆された。トリクロロエタン、ヘプタン、トルエンともに溶剤として使用されており、症状発現時の行動との一致が見られる。

アルデヒド類、VOC類ともに、同居の妻 (Fig.10) よりも高い曝露濃度 (平常時) を示しており、ホルムアルデヒドは61.2ppbという他の過敏症患者からするとかなり高い濃度においても症状が出ていなかった。この患者がホルムアルデヒドには反応しないのか、もしくは症状がかなり改善しているかが原因と考えられる。

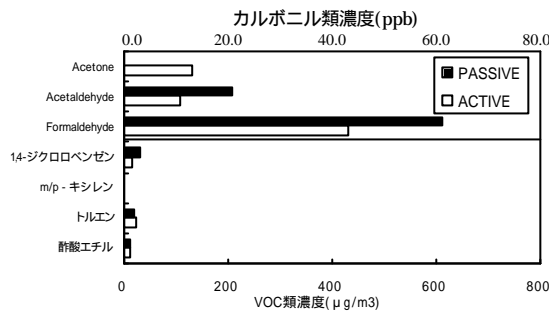


Fig. 9 患者Bの曝露化学物質

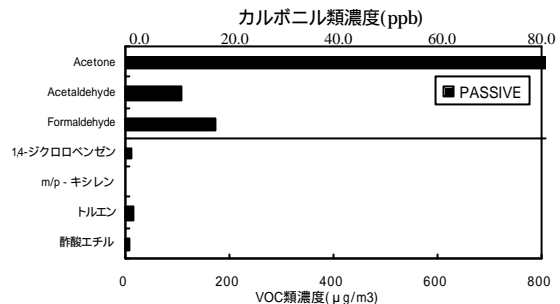


Fig. 10 患者Bと同居している健康者Bの曝露化学物質

患者C (Fig.11) ... 患者Cは、50代の主婦で大量の防虫剤の使用によって発症した。部屋を閉めきっていたり、たんすや押入れを開けたり、排気ガスを吸うと、頭痛や息苦しさ、口内の苦み等の症状が生じ、そのポンプの稼働時間は504分間だった。

本測定法による結果からは、ホルムアルデヒド (41.3ppb)、アセトアルデヒド (12.3ppb)、アセトン (12.6ppb)、デカン(17.6 μg/m³)、p-ジクロロベンゼン (72.4 μg/m³) 等で症状が発

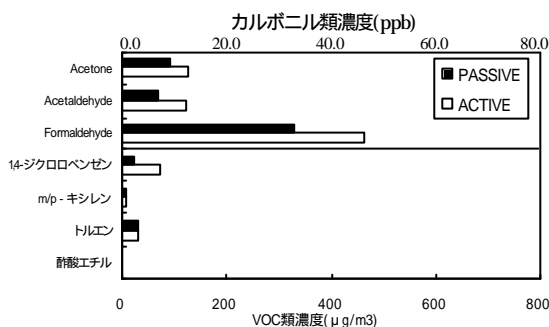


Fig. 11 患者Cの曝露化学物質

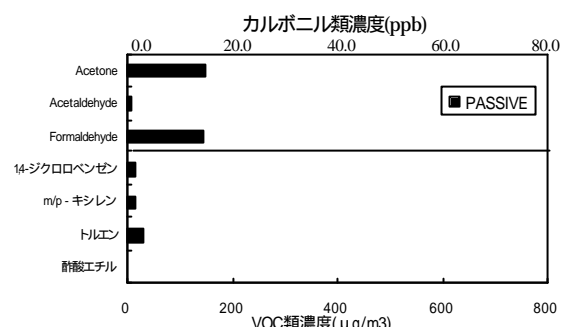


Fig. 12 患者Cと同居している健康者Cの曝露化学物質

現している可能性が示唆された。この患者の結果も行動から推測される物質の検出がみられた。

6. 考察

本研究では、Active法とPassive法を併用する事により、化学物質過敏症患者の症状を発現させるカルボニル類の種類と濃度の特定をする測定法を考案、確立して、測定を行った。その結果、症状を発現させている可能性のある物質の特定および、症状のでない濃度域の特定ができた。これらの結果から、医療現場でのバッチテストやブーステストの安全な実施や、過敏症患者への生活スタイルや家の濃度へのアドバイスが可能になると考えられる。

過敏症患者の症状が発現している時に彼等が感じた物質、もしくは行動から曝露されていたと予想される物質と、測定結果として得られた症状を発現させている可能性のある物質がかなりうまく一致したことより、本研究の妥当性が評価できた。

また、夏・秋・冬に延べ120名の健康者を対象にして個人曝露量調査を行った⁵⁾が、過敏症患者が症状を発現させている濃度は、その調査結果の平均値や中央値を下回る濃度であり、現代社会の日常空間での過敏症患者の生活の困難さがあらためて定量的に明らかになったといえる。

本測定法の課題としては、ポンプの騒音が大きいの(流量が大きいと圧損により騒音が生じる)ことと、低濃度かつポンプ稼働時間が短い測定においては多くの物質が定量下限以下になり測定できなくなることが挙げられる。この対策としては、Thermal desorption法を用い定量下限を下げるのが考えられ、将来的には導入されることが望ましい。

7. 参考文献

- 1) Gebeluegi, et al., Indoor Air'90, 2 : 701-706, 1990, 2) Donald K, et al., AIHA Journal, 57 : 889-896, 1996
- 3) Wieslander G et al ; , Anals of Occupational Hygiene.41(2): 155-66, 1997, 4) EPA/625/R-96/010b Method TO-1
- 5) 篠原直秀, 柳澤幸雄, 第三回室内環境学会講演集, P-P, 2000 Dec