

原 著

化学物質不耐症患者の呼気中化学物質の測定による
健康影響に関する研究

水越厚史¹⁾ 熊谷一清¹⁾ 松井孝子²⁾
坂部貢^{2,3)} 石川哲²⁾ 土本寛二^{4,5)}
柳沢幸雄¹⁾

1) 東京大学大学院新領域創成科学研究科

2) 北里研究所病院臨床環境医学センター

3) 北里大学薬学部公衆衛生学

4) 北里大学薬学部病態解析部門

5) 北里研究所病院内科

The study of health effect of patients with
chemical intolerances by measurement of
chemical compounds in exhaled breath

Atsushi Mizukoshi¹⁾ Kazukiyo Kumagai¹⁾ Takako Matsui²⁾
Kou Sakabe^{2,3)} Satoshi Ishikawa²⁾ Kanji Tsuchimoto^{4,5)}
Yukio Yanagisawa¹⁾

1) Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo

2) Environmental Medical Center, The Kitasato Institute Hospital

3) Department of Public Health, School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University

4) Division of Pathophysiology, School of Pharmaceutical Sciences, Kitasato University

5) Internal Medicine, The Kitasato Institute Hospital

要約

化学物質不耐症患者の呼気中化学物質濃度を測定し、健康影響の評価に応用できるかを検討した。調査対象者は健常者6名と化学物質不耐症患者26名、対象者から呼気を約1.0L採取し、加熱脱着ガスクロマトグラフ質量分析計にて6種類の揮発性有機化合物(以下、VOC)を測定した。化学物質不耐症患者の病態評価は問診と神経眼的検査、アンケート調査により評価した。化学物質不耐症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、それぞれ健常者の値に比較して高い傾向が認

受付:平成18年4月7日 採用:平成18年6月14日

別刷請求宛先:水越厚史

〒277-8563 柏市柏の葉5-1-5 環境棟461号室 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

Received: April 7, 2006 Accepted: June 14, 2006

Reprint Requests to Atsushi Mizukoshi, Yanagisawa laboratory, Group of Environmental Systems, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Environmental Building, Room 461, 5-1-5 Kashiwanoha, Kashiwa-shi, Chiba 277-8563 Japan

められ、このうちトルエン濃度は健常者に比較して2倍の高値を示した ($p < 0.01$)。今後、呼気中 VOC 測定は、化学物質不耐症患者の病態や生体影響の評価に役立つ可能性を明らかにした。

(臨床環境15: 58~63, 2006)

Abstract

The concentrations of chemical substances in the breath samples were analyzed for 6 control and 26 patient subjects with chemical intolerances to investigate the usability of the breath samples for the purpose of health effect assessments. Approximately 1.0 L breath samples were collected and the 6 VOCs were analyzed by TD-GC/MS. Physical statuses of the patients were asked by interviews, neuro-ophthalmological examinations and questionnaire sheets. Overall, the concentrations of benzene, p-dichlorobenzene, isoprene, limonene, and toluene in the breaths of the patients tend to be higher than those of the controls. In particular, the concentrations of toluene of the patients were twice as high as those of the controls ($p < 0.01$). Hence, the measurement of VOCs in breath was found to be usable for the purpose of physical statuses and biological effect assessments for the patients with chemical intolerances.

(Jpn J Clin Ecol 15: 58~63, 2006)

《Key words》 chemical intolerance, breath, VOCs

I. 緒言

化学物質不耐症(いわゆる化学物質過敏症)は、「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の曝露によっても症状が引き起こされるもの」¹⁾と定義されており、症状の発症には化学物質の曝露が前提となっている。そのため、患者の生体試料を用いて体内の化学物質や健康影響に関する情報を得ることができれば、病態に関して新たな知見を獲得できると考えている。

生体試料としての呼気は、非侵襲的に採取できるため、臨床における病態の解明や診断への応用が期待されている。事実、呼気中のアセトンは糖尿病の指標として²⁾、エタン、ペンタンは過酸化脂質による酸化ストレスの指標³⁾として評価されている。また、ヘリコバクター・ピロリ感染症の診断には¹³C-尿素を負荷して呼気中¹³CO₂の量を測定する方法が応用されている⁴⁾。一方、呼気は、環境中化学物質の曝露評価のための生体試料としても用いられている⁵⁾。

化学物質不耐症患者に対して揮発性有機化合物(以下、VOC)への曝露評価を行った研究として、篠原ら^{6,7)}は、患者と健常者のVOCの個人曝露

濃度を調査し、患者は健常者に比べて曝露濃度が低いことを明らかにした。また、Bainesら⁸⁾は、血清中VOC濃度レベルを測定し、クロロホルムを除き対照群と比べて患者群が低いことを報告している。しかしながら、化学物質不耐症患者を対象として、呼気中VOC濃度を検討した研究は稀である。

本研究は、化学物質不耐症患者の呼気分析を行い、患者に特徴的な呼気中化学物質を検索して、それらの化学物質の濃度と病態の関係を解析し、将来的に有効な診断法に活用できるかを検討した。

II. 方法

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、問診で化学物質不耐症の定義に当てはまり⁹⁾、神経眼科的検査¹⁰⁾および医師の診察により化学物質不耐症と診断された患者である。対象者には本調査の目的、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。

対象者は、対照群の健常者が6名(男性6名)で、年齢は平均 39.5 ± 24.1 歳(22~72歳)であった。化学物質不耐症患者は26名(男性10名、女性16名)で、年齢は平均 49.1 ± 14.6 歳(24~72歳)

であった。

2. 調査方法

1) 呼気中化学物質の測定

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から2時間経過後とした。クリーンルーム内では、入室直前に曝露した物質は排出され、日常的に曝露している物質および体内で生成される物質の影響が呼気濃度に反映される。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（テラメックス社製）に呼気を約1.0L吐き出したものを試料とした。採取した呼気中VOCは、ポンプ（Pocket Pump, SKC社製）を用いてステンレスチューブ（外径φ 1/4 inch, Perkin Elmer社製）に充填した吸着剤（Carbopack B, 200mg, Supelco社製）に捕集し、加熱脱着装置（ATD-400, Perkin Elmer社製）により脱着し、ガスクロマトグラフ（HP6890 Series, Hewlett Packard社製）で分離後、質量分析計（HP5973 Series, Hewlett Packard社製）に導入した。質量分析計はSCANモードでマズレンジを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（TIC）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、Total VOC（以下、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、0.43~2.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、クリーンルーム内のTVOC濃度は、10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であった。

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⁹⁾などを把握した。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。

3. 統計処理

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を用いた。

III. 結果

1. 呼気中化学物質濃度

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 1

Table 1 Comparison of the VOC concentrations in breath of the controls and patients

Analyte	Controls [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		Patients [$\mu\text{g}/\text{m}^3$]		P-value ^b
	Mean	SE ^a	Mean	SE	
Benzene	1.7	0.30	2.1	0.53	0.69
p-Dichlorobenzene	0.93	0.25	1.4	0.35	0.79
Hexane	1.2	0.22	1.1	0.25	0.42
Isoprene	1.1×10^2	14	1.6×10^2	14	0.92
Limonene	0.44	0.17	1.1	0.32	0.62
Toluene	3.5	0.36	8.1	1.3	0.01**
TVOC	28	6.5	29	4.2	0.13

^a Standard Error

^b Wilcoxon non-parametric test

** <0.01

にそれらの濃度を示した。Table 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、統計学的に有意差が認められた ($p < 0.01$)。

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、その結果を Fig. 1 に示した。化学物質不耐症患者においては、発症して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 ($r = -0.67$, $P < 0.01$)。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および血中総コレステロール値の間には有意な負の相関関係が示された ($r = -0.40$, $p < 0.05$, $r = -0.64$, $p < 0.05$)。

IV. 考察

1. 呼気中化学物質濃度

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、健康影響が疑われている物質であり、環境中から曝露したと考えられる。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⁵⁾。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 $1.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、トルエン $3.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、p-ジクロロベンゼン $7.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 $2.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、トルエン $9.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、p-ジクロロベンゼン $2.1 \times 10^2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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、曝露した量と体内に保持された量の比から、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。本研究では呼気濃度の測定のみなので今後の課題とする。

患者の呼気中のベンゼン、p-ジクロロベンゼン、

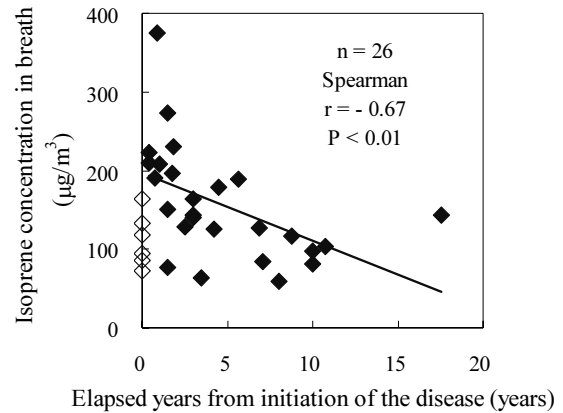


Fig. 1 Relationship between elapsed years from initiation of the disease and isoprene concentrations in breath

◇: controls ◆: patients

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、トルエン濃度は健常者と比較し、統計学的に有意差が認められた。この現象から化学物質不耐症患者の特異的な代謝機能の亢進が示唆されたが、患者と健常者では曝露濃度が違うことも考えられ、曝露を切り分けるためには、個人曝露濃度も測定する必要があると考えられる。

2. 身体状況との関係

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。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¹¹⁾。実際、Fig. 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 $220 \sim 240 \text{mg}/\text{dL}$ 、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の経過年は0.5、1.0、1.5年と比較的短かった。以上より、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。但し、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

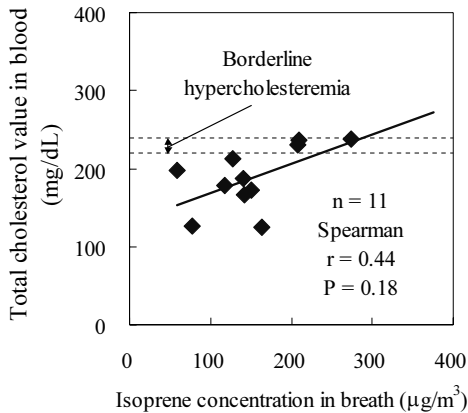


Fig. 2 Relationship between isoprene concentrations in breath and total cholesterol values in blood of first medical examination patients

Dotted lines indicate borderlines of hypercholesteremia

ル合成に異常が生じたため、化学物質不耐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不耐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。これらの仮説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ろう。また、上記の考察とは逆に、過敏症状を獲得してからイソペン濃度が減少したという可能性を考えた。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。なお、血中総コレステロール値は測定時の症状の点数と負の相関関係を示したため、血中総コレステロール値は症状治癒の経過の指標として期待される。

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。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から放散するため、居住環境に大きく影響されると考えられる。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。患者は発症してからの経過年が長いほど化学物質を避けた生活をし、呼気濃度が低下すると考えられるが、本研究ではそのような傾向を見ることができなかった。

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。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。これは、症状の強さと体内に保持されている化学物質の量は必ずしも正の相関関係を示さないことを示唆する。この原因として、症状が自覚症状であるので、個人間での比較が困難であることが考えられる。そのため、症状の指標として客観的な所見が必要である。

V. 結論

本研究から、化学物質不耐症患者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、イソペン、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、化学物質不耐症患者における特異的な代謝機能の亢進が考えられた。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ペン濃度に負の相関関係が認められ、さらに、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、すなわち、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。

謝辞

北里研究所病院臨床環境医学センターの宮田幹夫先生、尚絅学院大学の北條祥子先生、測定に協力して頂きました北里研究所病院臨床環境医学センターの小沢学氏、安岡友子氏に深く感謝致します。

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) Sulway MJ, Malins JM: Acetone in diabetic ketoacidosis. *The Lancet* 296: 733-786, 1970

- 3) Kneepkens CMF, Lepage G, et al: The potential of the hydrocarbon breath test as a measure of lipid peroxidation. *Free Radical and Medicine* 17: 127-160, 1994
- 4) Kajiwara M, Ikeda K, et al: Validity of the C-13-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 45: 741-743, 1997
- 5) Wallace L, Buckley T, et al: Breath Measurements as volatile organic compound biomarkers. *Environmental Health Perspectives* 104: 861-869 1996
- 6) Shinohara N, Mizukoshi A, et al: 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
- 7) 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
- 8) Baines CJ, McKeown-Eyssen GE, et al: Case-control study of multiple chemical sensitivity, comparing haematology, biochemistry, vitamins and serum volatile organic compound measures. *Occupational Medicine* 54: 408-418, 2004
- 9) 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
- 10) Shirakawa S, Rea WJ: Evaluation of the autonomic nervous system response by pupillographical study in the chemically sensitivity sensitive patients. *Environmental Medicine* 8: 121-127, 1991
- 11) Karl T, Prazeller P, et al: Human breath isoprene and its relation to blood cholesterol levels: new measurements and modeling. *Journal of Applied Physiology* 91: 762-770, 2001