
総説 特別講演2**ヒト皮膚から放散する微量生体ガスと臨床環境**

関根 嘉香

東海大学理学部化学科

**Trace biogas emanating from human skin surface
in Clinical Ecology**

Yoshika Sekine

Department of Chemistry, School of Science, Tokai University

要約

近年の機器分析法の発展に伴い、ヒト体表面から発せられる微量生体ガス（皮膚ガス）の存在が明らかになりつつあり、ヒトの身体的・生理的状态や種々の疾病との関連に注目が集まっている。皮膚ガスは、体表面から放散される揮発性の有機・無機化合物の総称であり、代謝生成物や外来因子、皮膚表面における生物的・化学的反応生成物などから構成される混合ガスである。本稿では臨床環境医学の観点から、室内空気汚染物質としての皮膚ガス、および皮膚ガスと化学物質曝露の関係について考察し、皮膚ガスに着眼した新たな研究視座を提案する。
(臨床環境 25 : 69 - 75, 2016)

《キーワード》 皮膚ガス、室内環境、化学物質

Abstract

Recent advances in instrumental chemical analysis revealed that trace gases emanating from human skin consist of numerous kinds of volatile organic and inorganic compounds, and some of which are associated with various diseases, physical conditions, and physiological changes. This paper aims to propose new insights in Clinical Ecology focusing on the human skin gas by reviewing possible formation mechanisms and emission routes of the human skin gases, and by discussing the following subjects: 1) Human skin gases as a potential indoor air pollutant and 2) Relationship between chemical exposure and dermal emission

(Jpn J Clin Ecol 25 : 69 - 75, 2016)

受付：平成28年9月10日，採用：平成28年9月12日

別刷請求宛先： 関根 嘉香

東海大学理学部化学科

〒259-1292 平塚市北金目4-1-1

《Key words》 skin gas, indoor environment, chemicals

I. はじめに

生命活動に伴い産生するガスは生体ガスと呼ばれ、広義では森林の香り、湿地から発生するメタンガス、生ごみ腐敗臭なども含むが、狭義ではヒトの体内や体表面で産生されるガスを指す¹⁾。狭義の生体ガスとしては、呼気に含まれるガス、腸内ガス、尿由来ガス、血液中のガス、および体表面から発せられる皮膚ガスが挙げられ、近年の機器分析法の発展に伴い、これら狭義の生体ガスの種類や量が明らかになり、ヒトの身体的・生理的状态との関連に注目が集まっている²⁻³⁾。

ヒトの体表面から放散される皮膚ガスの存在は、誰もが「体のにおい」として認知しているが、極微量であるために測定が難しく、皮膚ガスを構成する化学物質の種類や量について、その実態はほとんど分かっていなかった。しかしながら、

1990年代後半ごろからガスクロマトグラフ-質量分析計 (GC-MS) 等を用いた皮膚ガス成分の定性分析 (検出された物質の同定) が試みられ、ここ数年では皮膚ガスの放散速度 (mol s^{-1}) や放散フラックス ($\text{mol cm}^{-2} \text{s}^{-1}$) に関する定量的研究がいくつか報告されるようになり、皮膚ガス測定は非侵襲・非観血的な検査手法として期待が高まっている。一方、皮膚ガスが居室の臭気や空気汚染の原因となることも指摘されており⁴⁾、快適な室内空気質の維持・管理の観点からも皮膚ガス研究は重要になっている。

本稿では、皮膚ガスの種類、生成機構および放散経路に関して総括し、臨床環境医学 (Clinical Ecology) の観点から室内空気汚染物質としての皮膚ガス、皮膚ガスと化学物質曝露の関係について述べる。

表1 主な皮膚ガスの生成機構と放散経路 (推定を含む)

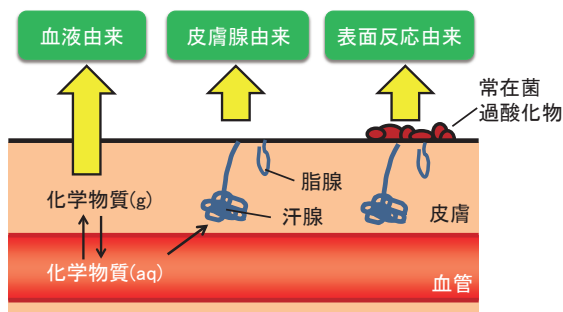
| 分類 | 物質名 | CAS No. | 生成機構 (推定含む) | 放散経路 (推定含む) | 文献 | |
|------------|-------------|------------------|----------------------|-------------------------------|------------|---------|
| 無機化合物 | 二酸化炭素 | 124-38-9 | 細胞呼吸 | 血液 | 9) | |
| | 水素 | 1333-74-0 | 腸内細菌の作用 | 血液 | 10) | |
| | 一酸化窒素 | 10102-43-9 | アルギニンの酵素反応 | 血液 | 11) | |
| | アンモニア | 7664-41-7 | タンパク質代謝、筋肉AMPの脱アミノ化等 | 血液、汗腺 | 2) 12) | |
| 有機化合物 | 炭化水素 | メタン | 74-82-8 | 腸内細菌の作用 | 血液 | 13) |
| | | エタン | 74-84-0 | 腸内細菌の作用 | 血液 | 13) |
| | ケトン | エチレン | 74-85-1 | 腸内細菌の作用 | 血液 | 13) |
| | | アセトン | 67-64-1 | 脂質代謝 | 血液 | 10) 14) |
| | アルデヒド | 6-メチル5-ヘプテン-2-オン | 110-93-0 | 脂質 (スクワレン) の酸化分解 | 表面反応 | 5) |
| | | ジアセチル | 431-03-8 | 汗中乳酸の常在菌による代謝 | 表面反応 | 15) |
| | | アセトアルデヒド | 75-07-0 | エタノール代謝 | 血液、汗腺 | 4) |
| | | 2-ノネナール | 2463-53-8 | 脂質 (ω -7不飽和脂肪酸) の酸化分解 | 表面反応 | 15) |
| | | ベンズアルデヒド | 100-52-7 | 不明 | 不明 | 5) |
| | | n-ノナナール | 124-19-6 | 脂質 (オレイン酸) の酸化分解 | 表面反応 | 5) |
| | | n-オクタナール | 124-13-0 | 脂質 (オレイン酸) の酸化分解 | 表面反応 | 5) |
| | | n-ヘプタナール | 111-71-7 | 脂質 (パルミトレイン酸等) の酸化分解 | 表面反応 | 5) |
| | n-ペンタナール | 110-62-3 | 脂質 (リノール酸) の酸化分解 | 表面反応 | 5) | |
| | 有機酸 | 酢酸 | 64-19-7 | 生体内代謝、発汗等 | 血液、汗腺、表面反応 | 16) |
| | アルコール | 2-エチル-1-ヘキサノール | 104-76-7 | 外来因子 (化学物質曝露) | 血液 | 17) |
| | 芳香族炭化水素 | ベンゼン | 71-43-2 | 外来因子 (化学物質曝露) | 血液 | 17) |
| トルエン | | 108-88-3 | 外来因子 (化学物質曝露) | 血液 | 17) | |
| キシレン | | 1330-20-7 | 外来因子 (化学物質曝露) | 血液 | 17) | |
| p-ジクロロベンゼン | | 106-46-7 | 外来因子 (化学物質曝露) | 血液 | 17) | |
| その他 | ニコチン | 54-11-5 | 外来因子 (喫煙) | 血液 | 6) | |
| | 2-メチルフラン | 534-22-5 | 外来因子 (喫煙) | 血液 | 5) | |
| | 3-メチルフラン | 930-27-8 | 外来因子 (喫煙) | 血液 | 5) | |
| | 2-ペンチルフラン | 3777-69-3 | 外来因子 (喫煙) | 血液 | 5) | |
| | 2,5-ジメチルフラン | 625-86-5 | 外来因子 (喫煙) | 血液 | 5) | |

II. 皮膚ガスとは何か

皮膚ガスとは、体表面から放散される揮発性の有機・無機化合物の総称であり、代謝生成物や外来因子、皮膚表面における生物的・化学的反応生成物などから構成される混合ガスである。表1に現在までに確認されている主な皮膚ガスとその生成機構および放散経路を示す(表1)。

皮膚ガス成分の数は未だ十分に把握されていないが、Mochalskiら⁵⁾は健常者31名の手掌から64種類の揮発性有機化合物(Volatile Organic Compounds, VOCs)を確認し、また木村ら⁶⁾は能動喫煙者の前腕部から放散されるVOCsを測定した結果、喫煙直後に53種類のVOCs成分の放散量が増加すると報告している。Bernierら⁷⁻⁸⁾は、男性被験者4名の手掌から346種類の成分を同定したと報告しており、200~300種類あると言われる呼気ガスとほぼ同等の数の成分が存在すると思われる。

皮膚ガスを放散経路で分類すると、①血液由来、②皮膚腺(汗腺・脂腺)由来、③表面反応由来に大別できる(図1)。



* 化学物質:代謝生成物、外来因子等

図1 皮膚ガスの放散経路(模式図)

①の血液由来とは、血中の成分が揮発して直接皮膚から放散する経路のことであり、エネルギー基質(糖質、脂質、タンパク質)の代謝やその他の生体内化学反応の過程で生成し、血流によって運ばれる揮発性成分はこの経路で放散される。したがって、皮膚ガスの放散は血管の分布や血液循環との関係が深い。

例えば、アセトンは脂質の代謝生成物であり、

絶食、減食(ダイエット)、飢餓などにより糖質の供給やその利用が不十分になると脂質の分解が促進され、肝臓においてケトン体(アセト酢酸、 β -ヒドロキシ酪酸、アセトン)が生成し血中に移行する。ケトン体の中で揮発性の高いアセトンは、血中から直接揮発して体表面から放散される^{10,14)}。図2は健常者2名が49時間絶食した時のアセトン放散フラックスの経時変化を示す。絶食開始直後では、アセトンの有意な放散は認められないが、絶食して20時間後から顕著にアセトンの放散が認められた。糖尿病患者の場合、血中グルコース濃度が上昇するが、細胞内のグルコースは不足するため、飢餓状態と同様に脂質代謝が促進される。したがって皮膚ガス中のアセトンの測定は、糖尿病の診断にも応用できる可能性がある。

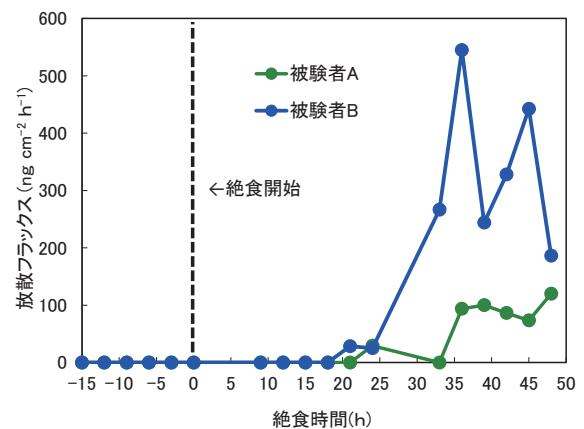


図2 絶食に伴うアセトン放散フラックスの経時変化

(被験者:男性2名(21・22歳), 捕集部位:前腕部、絶食時間:49時間)

②の皮膚腺由来とは、汗腺や脂腺など皮膚腺を通じて放散する経路のことであり、皮膚腺由来成分の放散量は発汗や皮脂の分泌に伴って増加する。血中の成分が汗腺を経由して放散することもある。例えば、酢酸は発汗に伴い放散量が増加する皮膚ガス成分であり、夜間の酢酸放散量は睡眠深度の変化に対応し、睡眠の質を知るバイオマーカーになると報告されている¹⁶⁾。

③の表面反応由来とは、汗や皮脂の成分が常在

菌や過酸化物の作用によって揮発性化合物に変化し、皮膚表面から放散される経路のことである。例えば、皮脂腺から分泌される皮脂は、常在菌や酸化性物質（過酸化物など）との反応により、臭気を有するアルデヒド等に酸化される⁴⁾。2-ノネナールは、皮脂に含まれるパルミトレイン酸等の ω -7不飽和脂肪酸の酸化生成物¹⁷⁾であり、加齢に伴い放散量が増加することから¹⁵⁾、化粧品分野では「加齢臭」と呼ばれている。従来「体のおい」は、皮膚常在菌の作用によるものと思われてきたが、皮膚ガスの観点から見れば放散経路の一つに過ぎない。

なお、汗の蒸発や不感蒸泄（無自覚のまま水分が損失されること）による皮膚表面からの水の放散、香水や化粧品、環境タバコ煙やハウスダストなど、皮膚表面の付着物から放散される非生体ガスを皮膚ガスとして扱うかどうかは今後の学界での議論を待ちたい。

一方、ベンゼンやトルエンなど、通常生体内では産生されない化学物質も皮膚からの放散が認められている。経口・吸入曝露により体内に侵入した化学物質が血中に移行し、体内を循環する過程で血液から直接揮発して放散されたものと考えられる。

これらのことから、皮膚ガスはヒトの身体的・生理的な状態、疾病等の有無、日常の生活行為や生活環境などを反映すると考えられる。一方、臨床環境医学的な観点から皮膚ガスを捉える場合、次の二つの命題が浮上する。

- ①皮膚ガスは室内空気汚染に寄与するか？
 - ②皮膚ガスに化学物質曝露はどう関係するか？
- 以下、これらの命題について考察する。

Ⅲ. 室内空気汚染物質としての皮膚ガス

皮膚ガス成分のいくつかは特有の臭気を有しており、「体のおい」の原因に成り得る。この「体のおい」は、特に室内環境において、他者の快・不快感に影響を及ぼす可能性がある。しかしながら、皮膚ガスが室内の臭気源としてどの程度寄与するかに関する研究例は少ない。高橋ら⁴⁾は健康者を対象に皮膚から放散されるアセトアルデヒド

の放散速度を求め、飲酒後の皮膚からの放散速度は飲酒後の呼気からの放散速度よりも高く、居室の臭気源の一つとして着目すべきと報告している。古川ら¹⁹⁾は悪臭物質の一つであるアンモニアに着目し、仮想居室の在室者から放散する皮膚アンモニアが室内の臭気に及ぼす影響を推定し、換気量が少ない時には皮膚から放散するアンモニアだけでも室内臭気に影響する可能性を示唆した。そこで、ジアセチルを対象に簡単な試算を行った。

ジアセチルは汗中の乳酸と常在菌の表面反応に由来することが知られており、頭部や首筋など汗をかきやすい部位から多く放散される。またジアセチルの放散フラックスは、30代～40代の男性で特に高く、中年男性に特有のにおい成分として注目されている。そこで、ある男性がジアセチルを放散している場合、どの距離まで近づくと臭気を感じるかを推定した。

室内環境中のジアセチルの拡散濃度の推定にはNear-Field Far-Field model²⁰⁾を用い、計算を容易にするため男性皮膚を点源と仮定した。

$$C_{NF} = \frac{M}{Q} + \frac{M}{\beta} \quad \dots \textcircled{1}$$

ここで、 C_{NF} は男性周囲の局所的な空气中ジアセチル濃度 ($\mu\text{g m}^{-3}$)、 M はジアセチルの放散速度 ($\mu\text{g h}^{-1}$)、 Q は想定居室の換気量 ($\text{m}^3 \text{h}^{-1}$)である。 β は男性周囲の局所空気 (Near-Field) と他の空間 (Far-Field) との空気交換量 ($\text{m}^3 \text{h}^{-1}$)であり、居室の気流速度 v (m h^{-1})、周囲の半球の直径 d (m) から②式により求められる。

$$\beta = \frac{1}{2} \left(\frac{1}{2} \pi d^2 \right) v \quad \dots \textcircled{2}$$

一方、ジアセチルの臭気閾値は $0.20 \mu\text{g m}^{-3}$ (25°C換算)²¹⁾であることから、男性と隣人の距離 $d/2$ と C_{NF} の関係を求め、 C_{NF} が臭気閾値を上回る距離 $d/2$ を推定した。ジアセチルの放散フラックス ($\text{ng cm}^{-2} \text{h}^{-1}$) は、Kimuraら¹⁵⁾の報告をもとに各年代の男性項部の平均値を用い、放散面積は頭部のみ (体表面積の10.8%, 1800cm^2) と仮定し、①空調設備のある一般的なオフィス (床面積 130m^2 , 天井高 2.5m , 換気量 $520 \text{m}^3 \text{h}^{-1}$) および②住宅の締

め切った寝室 (床面積 15m^2 , 天井高 2.4m , 換気量 $18\text{m}^3\text{h}^{-1}$) の場合でそれぞれ推定した。気流速度 v はいずれも 0.06m s^{-1} と仮定した。

図3に推定結果を示す。①空調設備のある事務室の場合、放散フラックスが大きい30代~40代の男性であっても、 25cm 以上離れていればジアセチルの臭気を感じることはないと言われた。一方、②締め切った寝室の場合、30~40代の男性が居る場合には2メートル以上離れても臭気を感じる可能性があり、すなわち寝室の扉を開いた途端に中年男性臭が漂うという結果が得られた。この結果は、我々の実際の経験則に非常に近い。

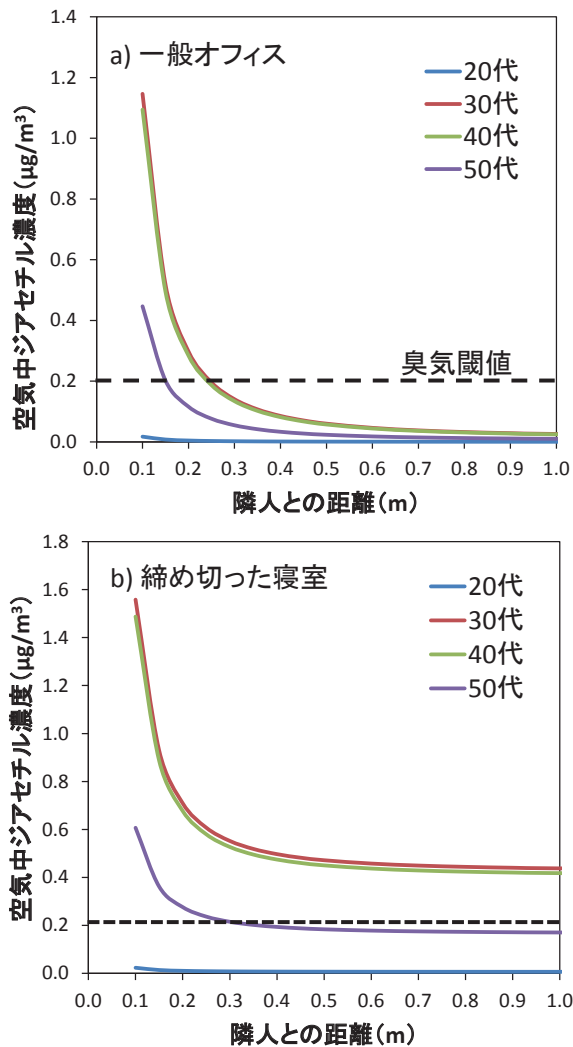


図3 居室内の男性から放散されるジアセチルの拡散濃度と隣人との距離の関係 (Near-Field Far-Field model による推定結果)

皮膚ガスはこれまで室内の空気汚染物質として認知されていなかったが、ガスの種類によっては主要な臭気源となると考えられ、今後の研究が期待される。

IV. 化学物質曝露と皮膚ガス

臨床環境医学において化学物質曝露に起因する健康障害の予防・改善は、最も重要な課題の一つである。現在、化学物質の健康リスク評価において、化学物質の曝露経路には経口曝露、吸入曝露、経皮曝露があり、体内への摂取量はこれら経路別の摂取量の和と考えられている。しかしながら皮膚からの化学物質の放散は、経皮曝露の逆ルートであり、化学物質の排出経路とも言える。

久永ら¹⁷⁾は、化学薬品を取り扱う健常者を対象に皮膚ガスを調査したところ、トルエンや2-エチル-1-ヘキサノールなど人工化学物質の放散を認めた。2-エチル-1-ヘキサノールは、プラスチック可塑剤 (フタル酸ジ-2-エチルヘキシル) の加水分解生成物と考えられる。また梅澤ら²⁰⁾は有機リン系殺虫剤フェニトロチオンを経口摂取した中毒患者の皮膚からフェニトロチオンおよびその代謝生成物と思われる化合物群を検出し、これら皮膚ガス成分が中毒患者の血中および組織濃度を反映する可能性を示した。Mochalskiら⁵⁾は健常者64名を対象とした調査の中で、2-メチルフラン、3-メチルフラン、2-ペンチルフランおよび2,5-ジメチルフランを検出し、これらはタバコ煙に由来する成分であると報告している。特に2,5-ジメチルフランは、非喫煙者からも検出されており、受動喫煙の影響ではないかと考察している。

筆者らの研究例を紹介する。図4は、喫煙者1名 (46歳, 男性, 重度喫煙) を対象に、喫煙前後の皮膚ガスを前腕部で捕集し、GC-MSにより分析した結果である⁶⁾。測定時にタバコ煙が皮膚に付着しないよう、測定部位は被覆した。図4から明らかのように、検出されたVOCsの種類と量は喫煙前後で著しく変化し、アセトアルデヒド、ニコチン、3-エチルピリジンなど主流煙に含まれる化学物質が多く検出された。また喫煙後に増

加した成分の量は、5時間後に喫煙前のレベルに回復した。また、この能動喫煙者と生活を共にする非喫煙者1名(24歳, 男性, 非喫煙)の皮膚においてもわずかではあるがVOCs放散量の増加が認められ、そのパターンは居室室内に拡散した副流煙由来のVOCsのパターンに類似した。

これらの研究報告は、外来因子である化学物質が皮膚表面からも放散されることだけでなく、経口・吸入曝露による摂取量が多い場合には、皮膚が排出経路になることを意味しており、曝露量=摂取量が成立しない可能性を示唆する。この点は、今後の化学物質の健康リスク評価において重要な課題になると考えられる。

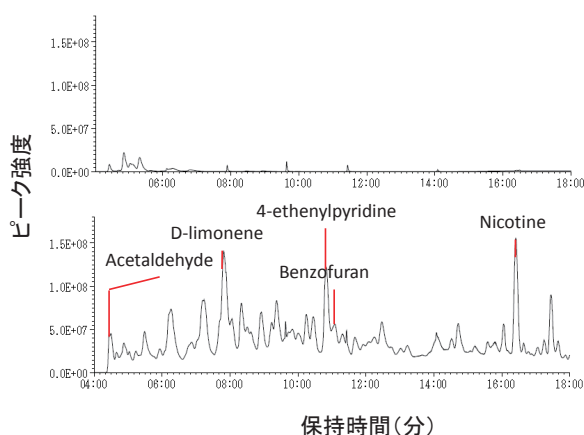


図4 能動喫煙者の前腕部から捕集した皮膚ガス成分のGC-MSのトータルクロマトグラム
(上段: 喫煙前、下段: 喫煙直後)

V. 皮膚ガス研究の今後の動向

本稿では、皮膚ガスについて臨床環境医学の観点から述べてきたが、皮膚ガス研究の本流は、生体情報としての活用にある。

においで病気を知るという概念は紀元前・ヒポクラテスの時代から存在し、最近では英国医学会誌にがんをかき分ける犬がいると報告され、大きな話題になった。皮膚ガスの構成成分を疾病と関連づけることができれば、従来から行われている血液検査等の一部を非侵襲的な皮膚ガス検査で代替できる可能性がある。

また、皮膚ガス検査が簡単な道具で実現できれ

ば、いつでも、どこでも、誰でも容易に健康状態をチェックできるようになり、ポイントオブケア検査(POCT)として病院、外来クリニック、移動検診、在宅医療などの医療サービスにも貢献できる。これらの検査サービスは、化学物質過敏症やシックハウス症候群の予防・改善にも貢献すると思われる。皮膚ガス研究に多くの英知が結集することを望む。

本稿の要旨は第25回日本臨床環境医学会学術集会特別講演2: 健康科学と環境技術(2016年6月17日, 郡山)にて発表した。また、本項で紹介した研究データの一部は、JSPS科研費17550084、公益財団法人喫煙科学研究財団の助成を受けたものである。

引用文献

- 1) 植田秀雄, 小橋恭一. においと疾病-生体ガス測定から何が拓けるか-. におい・かおり環境学会, 36: 270-274, 2005
- 2) Mochalski P, Unterkofler K, et al. Potential of volatile organic compounds as markers of entrapped humans for use in urban search-and-rescue operations. Trends in Anal Chem 68: 88-106, 2015
- 3) 関根嘉香. 生体ガスと空気清浄. 空気清浄 54: 1-2, 2016
- 4) 高橋万葉, 関根嘉香, 他. ヒト皮膚から放散するアセトアルデヒドの室内空気中濃度に及ぼす影響. 室内環境 16: 15-22, 2013
- 5) Mochalski P, King J et al., Emission rates of selected volatile organic compounds from skin of healthy volunteers. J Chromatogr B 959: 62-70, 2014
- 6) 木村桂大, 関根嘉香, 他. 能動喫煙者の皮膚から放散する揮発性有機化合物(VOCs)の分析. 第25回日本臨床環境医学会学術集会抄録集 72, 2016
- 7) Bernier U R, Booth M M et al. Analysis of human skin emanations by gas chromatography/mass spectrometry 1. Thermal desorption of attractants for the yellow fever mosquito (*Aedes aegypti*) from handled glass beads. Anal Chem 71: 1-7, 1999
- 8) Bernier U R, Kline D L et al. Analysis of human skin emanations by gas chromatography/mass spectrometry. 2. Identification of volatile compounds that are candidate attractants for the yellow fever mosquito (*Aedes aegypti*), Anal Chem

- 72: 747-756, 2000
- 9) Frame G W, Strauss W G et al. Carbon Dioxide Emission of the Human Arm and Hand. *J Invest Dermatol* 59: 155-158, 1972
 - 10) Naitoh K, Tsuda T et al. New measurement of hydrogen gas and acetone vapor in gases emanating from human skin. *Instr Sci Tec* 30: 267-280, 2002
 - 11) Benjamin N, Pattullo S et al. Wound licking and nitric oxide. *Lancet* 349: 1776, 1997
 - 12) Kimura K, Sekine Y et al. Clinical application of ammonia emanating from severe burn patient during critical care. *J Jap Assoc Odor Environ* 2016 (in press)
 - 13) Nose K, Nunome Y, et al. Identification of gas emanated from human skin: methane, ethylene, ethane. *Anal Sci* 21: 625-628, 2005
 - 14) Sekine Y, Toyooka S, Watts S F. Determination of acetaldehyde and acetone emanating from human skin using a passive flux sampler -HPLC system, *J Chromatogr B* 859: 201-207, 2007
 - 15) Kimura K, Sekine Y et al. Measurement of 2-nonenal and diacetyl emanating from human skin surface employing passive flux sampler - GCMS system. *J Chromatogr B* 1028: 181-185, 2016
 - 16) 高橋未奈美, 木村桂大, 他. ヒト皮膚から放散する酢酸と睡眠の質の関係. 平成27年室内環境学会学術大会講演要旨集, 196-197, 2015
 - 17) 久永真央, 津田孝雄, 他. GC/MSによるヒト皮膚ガス中の環境由来揮発性有機化合物の測定, *分析化学* 61: 57-61, 2012
 - 18) Haze S, Gozu Y et al. 2-nonenal newly found in human body odor tends to increase with aging. *J. Invest. Dermatol* 116: 520-524, 2001
 - 19) 古川英伸, 関根嘉香, 他. 平成24年度室内環境学会学術大会講演要旨集 182-183, 2012
 - 20) Ramachandran G. Occupational Exposure Assessment for Air Contaminants, Chapter17, *In. Exposure modelling*, CRC press, Boca Raton, FL, U.S.A. pp286-289, 2005
 - 21) 永田好男, 竹内教文. 三点比較式臭袋法による臭気物質の閾値測定結果. *日環七所報* 17: 77-89, 1990
 - 22) 梅澤和夫, 関根嘉香, 他. 皮膚揮発性ガス分析によるフェニトロチオンおよび分解生成物の測定. 第63回日本臨床環境医学会学術集会抄録集 17-16, 2016