

Effects of Microbial VOC exposure on inhabitants' health

(微生物由来 VOC の曝露と居住者の健康に関する研究)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】近年、室内の局所的な湿度環境の悪化（以下ダンプネス）によるダニアレルギーや微生物の増加、建材や内装剤の劣化により生じる化学物質等と、喘息やアレルギー増加との関連が報告され (Bornehag 2004; Ebbehøj 2005; Engvall 2001, 2002; Meyer 2005; Saijo 2004; Walinder 2001; Wang 2008; Wieslander 2007)、WHO もダンプネスと真菌に関するガイドラインを報告している (2009)。本研究ではダンプネスによる健康影響の要因として、微生物が産生する揮発性有機化合物 Microbial Volatile Organic Compounds (MVOC) に着目した。MVOC の 1 つ oct-1-en-3-ol や 3-methylfuran の実験的ヒトへの曝露では粘膜や呼吸器刺激が報告され (Walinder 2005, 2008)、マウスの実験から oct-1-en-3-ol の室内濃度は 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下が推奨レベルとされる (Korpi 1999)。実際の室内 MVOC 濃度はこれよりも低く、健康への影響を疑問視する指摘がある一方 (Korpi 2009)、低濃度でも居住者は長時間、頻回の曝露を受けるため、室内濃度と健康について明らかにすることが必要である。しかし、これまでの疫学研究は学校での曝露で教師の喘息歴 (Smedje 1996) や児の夜間の呼吸困難のリスクを上げる (Kim 2007)、塗装工の鼻腔容積減少と鼻汁中 myeloperoxidase 増加 (Wieslander 2010) が報告されているのみである。住宅室内 MVOC はドイツのみで測定され、健康との関連については、喘息や花粉症のある児の自宅 MVOC 濃度が高い傾向が示されたのが唯一である (Elke 1999)。

本研究では「室内 MVOC 曝露が居住者の健康のリスクになる」と仮説をたて、戸建て住宅の MVOC 濃度を測定し、居住者のシックビル症候群 (Sick Building Syndrome ; SBS) およびアレルギー有訴との関連について明らかにすることを目的とした。疫学研究に先立ち、騒音や振動がなく、簡便な拡散サンプラーの妥当性を検討した。

【対象と方法】市販の拡散サンプラーによる、MVOC 8 化合物 (3-methylbutan-1-ol、pentan-1-ol、pentan-2-ol、hexan-2-one、heptan-2-one、octan-3-one、octan-3-ol、oct-1-en-3-ol) の捕集速度をアクティブ法とのチャンバー内並行測定にて求め、フィールドで並行測定を実施、GC/MS (SIM) による分析条件を検討した。

疫学調査は 2006 年 10-12 月 (1 軒のみ 2007 年 1 月) に実施した。対象は全国 6 地域の築 8 年以内戸建て住宅 182 軒とその全居住者 624 人。調査票では性・年齢、生活習慣、アレルギー治療、SBS 有訴について質問した。本研究では SBS 質問票日本語版 (Andersson 1998; Mizoue 2001) を用い、症状が「毎週のようによくあった」場合を weekly symptoms、加えて「その症状は自宅の環境によるものと思う」と回答した場合を home-related symptoms 有訴ありとした。室内環境は、妥当性を確認した拡散サンプラーを用いて居間空気を 48 時間捕集し、GC/MS (SIM) で MVOC を分析した。併せて、アルデヒド・VOC 濃度、真

菌同定、ダニアレルゲン量を測定し、湿度環境や住まい方について質問票調査を実施した。なお、本研究は 2003 年に開始した研究の一部であり、北海道大学大学院医の倫理委員会の承認を得た。

【結果】対象とした MVOC 8 化合物の拡散サンプラーへの捕集速度は 31-35 ml/min、GC/MS(SIM)で分析可能であった。アクティブ法との並行測定でフィールド使用の妥当性が確認された。pentan-1-ol (幾何平均濃度 0.60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、検出率 78.6%)、hexan-2-one (0.32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、70.9%)、3-methylbutan-1-ol (0.47 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、68.7%)が 50%以上の住宅から検出された一方、octan-3-ol はいずれの住宅からも検出されなかった。SBS 粘膜への刺激有訴は weekly symptoms 19.4%、home-related symptoms 4.8%だった。濃度が 10 倍になるごとの oct-1-en-3-ol の home-related symptoms オッズ比 (Odds Ratio ; OR) は 5.6(95%信頼区間 2.1-14.8)、pentan-2-ol は 2.3(1.0-4.9)だった (性、年齢、喫煙で調整)。症状との関連に有意な傾向を示した真菌量とダニアレルゲンで調整後も、oct-1-en-3-ol と症状との関連は有意だった。喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎の 2 年以内の治療はそれぞれ 4.8%、9.9%、18.2%、7.1%。oct-1-en-3-ol のアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎 OR はそれぞれ 2.40(1.04-5.58)、2.06(1.07-3.96)、2.68(1.03-6.94)だった (性、年齢、喫煙、改築、カーペットの敷きつめ、ダンプネスで調整)。

【考察】室内の oct-1-en-3-ol と SBS 粘膜への刺激症状、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎・結膜炎との関連が得られた。oct-1-en-3-ol は実験的曝露で被験者に客観的、主観的な刺激症状が報告され、先行研究でもアレルギーや鼻症状との関連が報告された化合物であり (Kim 2007;Smedje 1996;Wieslander 2010)、oct-1-en-3-ol の直接的、あるいは発生源となる微生物曝露による健康への影響が示唆された。本研究の限界は home-related symptoms は有訴率が低い、分析対象 MVOC は 8 化合物のみ、微生物の影響がより大きいと考えられる築年の経過した住宅や集合住宅が含まれていないことである。今後は、測定する MVOC 化合物を追加するとともに、ハイリスクグループである 15 歳未満の未成年を対象とした研究が必要である。さらに、室内 MVOC の粘膜刺激やアレルギー症状への影響について一般市民に啓発することが居住者の健康を維持する上で重要であるとともに、室内 oct-1-en-3-ol 濃度を低く抑える具体的な方法を確立する必要がある。

【結論】本研究により、安価で簡便に使用できる市販の拡散サンプラーの妥当性が確立された。疫学研究において、oct-1-en-3-ol が高いと自宅における粘膜への刺激症状、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎・結膜炎治療のリスクとなることが明らかとなった。

(本学位論文は Araki et al., Indoor Air 2009 および Araki et al., Science of the Total Environment 2010 の内容を基礎論文としてさらに新しいデータを加えたものである)

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 佐 藤 典 宏
副 査 教 授 寺 沢 浩 一
副 査 教 授 石 川 正 純
副 査 教 授 吉 岡 充 弘
副 査 教 授 白 土 博 樹

学位論文題名

Effects of Microbial VOC exposure on inhabitants' health

(微生物由来 VOC の曝露と居住者の健康に関する研究)

近年、室内の局所的な湿度環境の悪化によるダニアレルゲンや微生物の増加等と、喘息やアレルギー増加との関連が報告されている。本論文では微生物が産生する揮発性有機化合物 Microbial Volatile Organic Compounds (MVOC) に着目し、まず本研究で使用する簡便な拡散サンプラーの妥当性を検討し、全国 6 地域の築 8 年以内戸建て住宅 182 軒とその全居住者 624 人を対象として疫学研究を実施した。室内の MVOC 濃度を曝露評価、シックビルディング症候群 (SBS) およびアレルギー症状をアウトカムとして関連性を解析した。分析した MVOC のうち、oct-1-en-3-ol 濃度が高いと SBS 粘膜の刺激症状有訴のオッズ比が上昇し、その他の環境測定項目である真菌量とダニアレルゲン量で調整後も同様の結果が得られた。2 年以内のアレルギー治療歴をアウトカムとした場合にも、oct-1-en-3-ol 濃度が高いとアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎のオッズ比が有意に上昇した (性、年齢、喫煙、改築、カーペットの敷きつめ、ダンプネスで調整)。Oct-1-en-3-ol は実験的曝露で被験者に客観的、主観的な刺激症状が報告され、先行研究でもアレルギーや鼻症状との関連が報告された化合物であり、oct-1-en-3-ol の直接的、あるいはその発生源となる微生物曝露による健康への影響が示唆された。

審査では、副査の石川教授より測定と同時に温度・湿度の測定がされているか質問された。申請者より、室内空気のサンプリング時に、温度と湿度がモニターされているが、症状および MVOC 濃度との間に関連性はなかったことを述べた。白土教授より、気中真菌量と MVOC 濃度が負の相関が得られたのであれば、oct-1-en-3-ol は微生物生育のサロゲートマーカーとは言えないのではないか、と質問した。これに対し、申請者は MVOC を放散している真菌は気中の孢子ではなく室内の壁等に生育している真菌である可能性があるとして述べた。しかし、再度白土教授より、アレルギーの原因となっている可能性があるのは壁に生育し

ている真菌よりもむしろ気中真菌であることが考えられ、今後は oct-1-en-3-ol と真菌の関係を明らかにするように指摘があった。寺沢教授より、サンプラーの設置はどこでなされたか、またカビの生育がある家の曝露濃度は生育がない家の濃度を差し引きして検討しているか質問した。申請者より、個人曝露量を評価するためには、個人がサンプラーを携帯することが最も妥当性が高いが、本研究ではサンプリングはその家の曝露濃度の代表制を持たせるため、居間で 100-150cm の高さでサンプリングをしたと述べた。また、カビのありなしで曝露濃度の差し引きはしていないと回答された。吉岡教授より、150 種類以上ある MVOC のうち対象化合物 8 化合物を選択した基準はなにか、他の化合物ではどうなるのか質問した。また、疫学研究の目的は何か、研究の精度を上げるためには家屋内での場所による濃度の差を確認する、自宅で長時間過ごす主婦のみを対象として研究をする必要があるのではないか、と指摘した。申請者は、疫学研究の目的は、MVOC と症状との因果関係が示せば、居住者の症状を予防する方法を提案することが可能になる。対象化合物は先行研究から、室内濃度が高い可能性がある化合物を選択しており、培地も温度も異なるため、培養実験で得られる MVOC と実際の室内環境中の MVOC とは一致しないと考えられると述べた。本研究からは MVOC との関連が得られた対策法としては窓を開けることだけであったことは残念であるが、これまでほとんど知見がなかった MVOC 濃度を測定して健康との関連を示しており、今後より良いデザインで研究を進めていくことが必要であると述べた。最後に、主査の佐藤より MVOC 濃度が高かった人の影響はどうだったか、地域別の解析はしているか、今後は何をしていきたいか質問した。申請者は、oct-1-en-3-ol と症状の関連性が得られたことから、濃度が高い家で症状を示す人が多かったと考えられるが、特に高い家のみを抽出しての解析は、サンプルサイズが小さいため難しいと回答した。また、地域別の解析は実施していないが、化学物質は札幌で高い傾向がある等差があり、今後の課題であると回答した。最後に室内空気質の問題としてダンプネスや真菌については認識していない人も多いため、その影響を啓発していきたいと述べた。

この論文は、MVOC の曝露と居住者の健康に関して新たな知見が得られた点で高く評価され、今後の住環境と健康の問題の解決へ 1 つの方策が得られることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。