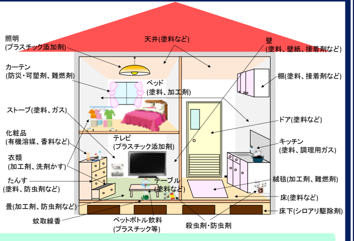
# 室内環境での多様な曝露経路における高リスク懸念物質のスクリーニング手法

横浜国立大学 大学院環境情報学府/研究院　○富澤茉佑香, 小林剛, 亀屋隆志, 田小維, 藤江幸一

## 背景・目的

✿ 室内製品は多様な化学物質を含有しており、それらの曝露による健康影響が懸念される。
✿ 社会では数万種の化学物質が製造・使用されているが、室内濃度指針値が定められているのは13物質のみである。
✿ 新たに指針値が検討されているベンゼンやナフタレン等の物質もあるが、指針値設定物質と同等以上の健康リスクがあり、十分な評価や管理がなされていない物質もあると考えられる。




### 研究目的

室内製品に含有される化学物質の情報を収集・整理してデータベースを構築し、室内濃度指針値設定物質の他に今後管理が必要な物質を明らかにするために各曝露経路における高リスク懸念物質のスクリーニング手法を提案する。

## 構築したデータベース吸入曝露(経路①) (A,A)17物質の例

| CAS_RN | 物質名 | 分子式 | 分子量 | 用途 文献情報 | 2012取扱量(2012) 単位 | PRTR | 化審法 | 蒸気圧 単位 | 沸点 単位 | 溶解度 単位 | 分配係数 logPow | ヘンリー定数 単位 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50-00-0 | ホルムアルデヒド | CH2O | 30.03 | メラミン系、アミン系、フェノール系、キシレン系などの樹脂製造時に、縮合反応剤として使用される。、合板・木質系フ | 106,006 t | 第1種 | | 3890 mmHg | −19.5 ℃ | 最大55 % | 0.35 | 3.3E-07 atm-m$^3$/mol |
| 55-38-9 | フェンチオン | C10H15O3 | 278.33 | 畳の防虫剤、防除剤、 | データなし | 第1種 | | 0.00003 mmHg | 87 ℃ | 55 mg/L | 4.091 | 1.E-06 atm-m$^3$/mol |
| 60-57-1 | ディルドリン | C12H8Cl6O | 380.91 | シロアリ駆除剤、羊毛製品や繊維製品の防虫加工剤 | データなし | | 第1種特定 | 3.10E-06 mmHg | 330 ℃ | 186 μg/L | 6.2 | 1.E-05 atm-m$^3$/mol |
| 97-17-6 | ジクロフェンチオン | C10H13Cl2 | 315.15 | シロアリ防除剤、農薬 | データなし | | | 0.00056 mmHg | 164-169 ℃ | 0.245 mg/L | 5.14 | 9.E-04 atm-m$^3$/mol |
| 115-32-2 | ジコホル | C14H9Cl5O | 370.49 | シロアリ駆逐剤、ダニ殺虫剤 | データなし | | 第1種特定 | 1.21E-08 mmHg | 180 ℃ | 1.32 mg/L | 3.54 | 2.E-07 atm-m$^3$/mol |
| 14816-18-3 | ホキシム | C12H15N2 | 298.3 | シロアリ防除剤、木材防腐剤、防除剤、 | データなし | | | 8.50E-06 mmHg | 102 ℃ | 4.1 mg/L | 4.39 | 2.E-06 atm-m$^3$/mol |
| 120068-37-3 | フィプロニル | C12H4Cl2F | 437.15 | シロアリ駆除剤、ゴキブリ用殺虫剤(コンバットみたいな毒餌系殺虫剤) | データなし | 第1種 | | 2.80E-09 mmHg | データなし | 2 mg/L | 4 | 4.E-05 Pa-m3/mol |
| 101-14-4 | 2,2'−ジクロロ−4,4'−メチレンジアニリン | C13H12Cl2 | 267.15 | 塗料・接着剤、床材のコーティングなどに用いられるエポキシ樹脂やウレタン樹脂の硬化剤 | 2,555 t | 第1種 | | 4.E-05 Pa | 378.9 ℃ | 溶けない | 3.94 | 4.E-11 atm-m$^3$/mol |
| 333-41-5 | ダイアジノン | C12H21N2 | 304.35 | シロアリ防除剤(ダイアジノン)、防除剤、 | データなし | 第1種 | | 0.00014 mmHg | 83-84 ℃ | 0.004 % | 3.81 | 6.E-02 Pa-m3/mol |
| 67375-30-8 | シペルメトリン | C22H19Cl2 | 416.3 | シロアリ駆除剤、殺虫剤・農薬 | データなし | | | 1.28E-09 mmHg | 200 ℃ | 005-0.01 mg/L | 5.16 | 7.E-02 Pa-m3/mol |
| 68359-37-5 | シフルトリン | C22H18Cl2 | 434.29 | シロアリ駆除剤、防除剤、ムカデ・カメムシ等の忌避剤 | データなし | 第2種 | | 0.0203 mmHg | データなし | 2.00E-06 g/L | 5.94 | 3.E-08 atm-m$^3$/mol |
| 107-22-2 | グリオキサール | C2H2O2 | 58.04 | 水性塗料の耐水性、対洗浄性などの改良に使用、紙仕上げ剤、繊維処理剤など、 | 482 t | 第1種 | | 255 mmHg | 51 ℃ | 1000 g/L | −1.66 | 3.3E-09 atm-m$^3$/mol |
| 2921-88-2 | クロルピリホス | C9H11Cl3N | 350.59 | シロアリ防除剤(クロルピリホス) | データなし | 第1種 | | 0.000018 mmHg | 160 ℃ | 0.4 mg/L | 4.96 | 2.9E-06 atm-m$^3$/mol |
| 107-15-3 | エチレンジアミン | C2H8N2 | 60.1 | 常温硬化型防食塗料原料、エポキシ樹脂硬化剤など、接着剤樹脂の架橋剤 | 0 − <30,000 t | 第1種 | | 1.62 kPa | 116-117 ℃ | 1000000 mg/L | 0.05 | 2.E-09 atm-m$^3$/mol |
| 75-01-4 | 塩化ビニル | C2H3Cl | 62.5 | 酢酸ビニルとの共重合物は耐水性、耐薬品性に優れ、コンクリート用塗料、耐薬品用塗料に用いられる。塩化ビニルモノマーのみの重合物(ホモポリ | 1,687,720 t | 第1種 | | 2660 mmHg | −13.37 ℃ | 8.723 g/L | 0.6 | 0.0278 atm-m$^3$/mol |
| 106-99-0 | 1,3−ブタジエン | C4H6 | 54.1 | ゴム製品など、接着剤やゴムホースなどに使用されるNBRゴムなどの合成原料、 | 1,176,032 t | 第1種 | | 2107 mmHg | −4.5 ℃ | 0.735 g/L | 1.99 | 0.0705 atm-m$^3$/mol |
| 96-33-3 | アクリル酸メチル | C4H6O2 | 86.09 | アクリル酸エステル、メタクリル酸エステル、酢酸ビニル、スチレンなど他のモノマーとの共重合物はアクリル樹脂として、光沢、 | 19,072 t | 第1種 | | 11 kPa | 70 ℃ | 6 g/100ml | 0.8 | 0.0002 atm-m$^3$/mol |
| ⋮ | | | | | | | | | | | ⋮ | |

| CAS_RN | log(無次元ヘンリー) | logPOA [-] | 性状 | 吸入基準 [mg/m3] | 経口基準 [mg/L] | 発がん性 確度 | 生殖毒性 確度 | 変異原性 確度 | 感作性 確度 | 感作性 ACGIH | 気道感作性 EU_R42 | 気道感作性 産衛会 | 皮膚感作性 EU_R43 | 皮膚感作性 産衛会 | 感作性情報 有無 | 半減期 | 室内空気検出例 室内検出例最大(μg/m3) | ハウスダスト検出例 ハウスダスト検出例最大(μg/g) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 50-00-0 | −4.873869086 | 5.223869086 | 液体 | 0.00077 | 0.08 | A | | C | A | SEN | | 2 | R43 | 1 | ○ | 20～40時間 | 134 | |
| 55-38-9 | −4.224063983 | 8.315063983 | 液体 | 0.00017 | 0.001 | D | | C | | | | | | | | 4～10日 | 0.34 | |
| 60-57-1 | −3.388416839 | 9.588416839 | 結晶 | 2.2E-06 | 0.00003 | C | | | | | | | | | | | 0.003 | 4.89 |
| 97-17-6 | −1.411608502 | 6.551608502 | 液体 | なし | 0.00063 | | | | | | | | | | | | | |
| 115-32-2 | −5.004601473 | 8.544601473 | 結晶 | なし | 0.0005 | D | | | B | | | | R43 | | ○ | | | 3.54 |
| 14816-18-3 | −4.209439892 | 8.599439892 | 油状液 | なし | 0.0009 | | | | | | | | | | ○ | | | |
| 120068-37-3 | −7.82582456 | 11.82582456 | 結晶 | なし | 0.00015 | | | | | | | | | | | | | |
| 101-14-4 | −8.786356848 | 12.72635685 | 固体 | 0.000017 | なし | B | | | A | | | 1 | | | ○ | 3～5時間 | | |
| 333-41-5 | −4.609408992 | 8.419408992 | 油状液 | 0.00029 | 0.005 | D | | | | | | | | | | 5～15日 | | |
| 67375-30-8 | −4.555177194 | 9.715177194 | 粘ちゅう | なし | 0.005 | | | | | | | | | | | | | |
| 68359-37-5 | −5.918670197 | 11.8586702 | 粘ちゅう | なし | 0.005 | | | | | | | | | | | | 0.001 | 0.8 |
| 107-22-2 | −6.865972605 | 5.205972605 | 液体 | 0.00033 | なし | D | | C | A | SEN | | | R43 | | ○ | 5.6～56時間 | 2.53 | |
| 2921-88-2 | −3.918670197 | 8.878670197 | 結晶 | 0.0001 | 0.03 | D | | | | | | | | | | 60～120日 | 0.092 | |
| 107-15-3 | −7.150370736 | 7.200370736 | 液体 | 0.083 | なし | D | | | A | | R42 | 2 | R43 | 1 | ○ | 3～6時間 | | |
| 75-01-4 | 0.055919528 | 0.544080472 | 気体 | 0.01 | 0.002 | A | | C | | | | | | | | 1～4日 | | |
| 106-99-0 | 0.459772278 | 1.530227722 | 気体 | 0.0025 | なし | A | | C | | | | | | | | | | |
| 96-33-3 | −2.093950613 | 2.893950613 | 液体 | 0.023 | なし | D | | C | A | SEN | | | R43 | | ○ | 6.8～68時間 | | |
| ⋮ | | | | | | | | | | | | | | | | | | ⋮ |

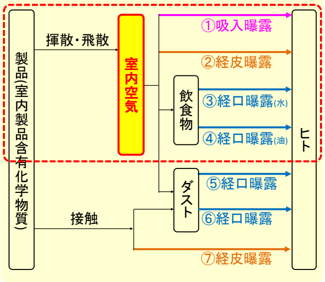
塗料、接着剤、殺虫・防虫剤、プラスチック添加剤として室内製品に含有している化学物質を中心に**1,697物質**の情報をデータベース化

## 検討したスクリーニング手法 と 曝露経路ごとのスクリーニング結果

高ﾘｽｸ懸念物質は **有害性ﾗﾝｸ** と **曝露性ﾗﾝｸ** を組み合わせてｽｸﾘｰﾆﾝｸﾞすることとした。※(有害性, 曝露性)=(A, A),(A, B),(B, A)を**高ﾘｽｸ懸念**と判定。

### 想定する曝露経路

※本発表では気相経由である経路①～④についてまとめる




### 有害性ランク

| 有害性ランク | 大気環境基準値、WHOガイドライン値、室内濃度指針値、環境管理参考濃度(大気)、[mg/m$^3$] | 発がん性確度 (IARC他※) | 変異原性確度 (EU他*6) | 生殖毒性確度 (EU他*6) | 感作性確度 (EU他*1,4,6,7) |
|---|---|---|---|---|---|
| A | $C_a \leqq 1.0 \times 10^{-3}$ | Group 1 | | H360 | H334 |
| B | $1.0 \times 10^{-3} < C_a \leqq 1.0 \times 10^{-2}$ | Group 2A, 2B | H340 | H361 | H317 |
| C | $1.0 \times 10^{-2} < C_a \leqq 1.0 \times 10^{-1}$ | − | H341 | H362 | |
| D | $1.0 \times 10^{-1} < C_a \leqq 1.0$ | Group 3 | | | |
| E | $1.0 < C_a$ | Group 4 | | | |

※*1ACGIH,*2OSHA,*3NIOSH,*4DFG,*5AIHA,*6EU CLP,*7産衛会

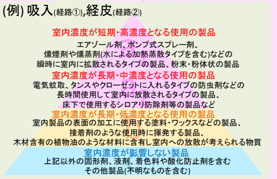
✿ **有害性ランク**は各基準値および環境管理参考濃度と各確度情報から最も高ランクとなる毒性情報を用いて決定した。※経口経路では感作性以外でランク分け。
✿ 根拠情報が同じ場合は確度情報の方が高ランクとなる場合でも定量情報を優先することとした。
✿ 発がん性の情報が得られているものに関しては、変異原性よりも発がん性の情報を優先することとした。

※表は吸入曝露の有害性ランク

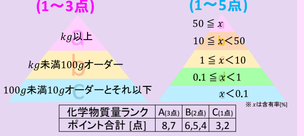
### 曝露性

曝露性ﾎﾟｲﾝﾄ合計 = **製品使用形態ランクポイント(1～3点)** ※経路により異なる + **化学物質量ランクポイント(1～3点)** ※全経路共通 + **媒体間移行ランクポイント(-4～3点)**

(例) 吸入(経路①),経皮(経路②)




**製品使用量ランクポイント(1～3点)** + **含有率ランクポイント(1～5点)**




| 化学物質量ランク | A(3点) | B(2点) | C(1点) |
|---|---|---|---|
| ポイント合計 [点] | 8,7 | 6,5,4 | 3,2 |

### 曝露性ランク

| 曝露性ランク | A | B | C | D | E |
|---|---|---|---|---|---|
| ポイント合計 | 7以上 | 6 | 5 | 4 | 3以下 |

さらに**体内蓄積可能性**の考慮
※吸入では$logP_{OA}$ ≧4.8 ∩ $logP_{OW}$ ≧3.5 ⇒ 曝露性ランク2ランクアップ

※経口・経皮での体内蓄積可能性は、$3.5 \leqq logP_{OW} < 5.3$ ⇒ 曝露性ランク1ランクアップ
$5.3 \leqq logP_{OW}$ ⇒ 曝露性ランク2ランクアップ

## 吸入曝露 (経路①)

製品使用形態ランク + 化学物質量ランク + 揮発性等ランク
※上で例示したランク

**【揮発性等ランク】**
大気への移行し易さを蒸気圧や沸点のような物性値と微粒子としての排出の可能性を考慮して揮発性等ランクを決定した。1ランク変わるごとに蒸気圧が10倍変化するようにした。

**揮発性等ランクの定義**

| | |
|---|---|
| a (3点) | 25℃付近で気体<br>25℃付近での蒸気圧が76Torr以上の液体または固体<br>常圧での沸点が89℃以下の液体 |
| b (2点) | 25℃付近での蒸気圧が7.6Torr以上76Torr未満の液体または固体<br>常圧での沸点が89℃を超え、150℃以下の液体<br>微粒子として排出される可能性がある固体 |
| c (1点) | 25℃付近での蒸気圧が0.76Torr以上7.6未満の液体または固体<br>常圧での沸点が150℃を超え、220℃以下の液体 |
| d (0点) | 25℃付近での蒸気圧が0.76Torr未満の液体または固体<br>常圧での沸点が220℃を超える液体<br>いずれも不明なもの |

**【経路①のスクリーニング結果】**

| 753物質 | 有害性ランク A | B | C | D | E |
|---|---|---|---|---|---|
| 曝露性ランク A | 17* | 25* | 17* | 23* | 25 |
| B | 15 | 18 | 17 | 23 | 24 |
| C | 23 | 49* | 39* | 46 | 27 |
| D | 51 | 53 | 42 | 44* | 111 |
| E | 9 | 16 | 12 | 15 | 12 |

＊は指針値設定物質の存在を示す。

**指針値設定物質のスクリーニング結果**
(A, A)…ホルムアルデヒド、ダイアジノン、クロルピリホス
(B, A)…パラジクロロベンゼン、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、エチルベンゼン
(B, C)…スチレン
(C, A)…トルエン、アセトアルデヒド
(C, C)…フェノブカルブ
(D, A)…キシレン
(D, D)…テトラデカン

**(有害性, 曝露性)=(A, A) 17物質について**
✿ (A, A)の17物質は比較的使用量が多い製品に含有している物質であった。主な製品は、塗料・接着剤、ゴム製品、シロアリ駆除剤・殺虫剤・農薬の大きく3つに分類できた。
✿ (A, A)の17物質中10物質は、揮発性が小さいが体内蓄積可能性があることで曝露性ランクが高くなった。
✿ 室内空気での検出事例があるのは17物質中6物質で、そのうち揮発性は低いが体内蓄積可能性が高い物質は4物質(フェンチオン、ディルドリン、クロルピリホス、シフルトリン)あり、前2物質は基準値相当の濃度を超える検出事例がある。
✿ 指針値設定物質が比較的高リスク懸念と判定されたことから、本手法の妥当性が確認された。
✿ 測定事例がない物質の詳細調査の必要性や体内蓄積可能性に関する調査の必要性が示唆された。

## 経皮曝露 (経路②)

製品使用形態ランク + 化学物質量ランク + 揮発性等ランク 皮膚透過性ランク
※上で例示したランク

**【皮膚透過性ランク】**
曝露経路ごとに化学物質の摂取量は大きく異なるため、吸入曝露での摂取量を基準として同程度の摂取量となるように皮膚透過性ランクを決定(ポイントを加減)した。

皮膚からの化学物質の摂取量
$24 \times k_{p_b} \times C_{Air} \times BSA$ [μg/d]

呼吸による化学物質の摂取量
$20C_{Air}$[μg/d]

化学物質の摂取量が等しくなる$k_{p_b}$は
$logk_{p_b} = -0.3$

※$k_{p_b}$は下の推算式*1)を用いて算出
$k_{p_b} \sim 0.74\log(K_{ow}) - 0.0722(Mw^{2/3}) - 5.252 - \log(H)$

$k_{p_b}$: 皮膚透過係数*1)[m/h]
$C$: 室内濃度 [μg/m$^3$]
$BSA$: 体表面積 [μg/day] (=1.6 [m$^2$] *2))

*1) C. J. Weschler, W. W. Nazaroff, SVOC exposure indoors: fresh look at dermal pathways, Indoor Air 2012; 22: 356-377
*2)Chi-Yuang Yu, Ching-Hua Lin, Yi-Hsueh Yang, Human body surface area database and estimation formula, BURNS 36 (2010) 616-629

**皮膚透過性ランクの定義**

| 皮膚透過性ランク | 皮膚透過係数 |
|---|---|
| a (+2点) | $1.2 \leqq \log k_{p_b}$ |
| b (+1点) | $0.2 \leqq \log k_{p_b} < 1.2$ |
| c (±0点) | $-0.8 \leqq \log k_{p_b} < 0.2$ |
| d (−1点) | $-1.8 \leqq \log k_{p_b} < -0.8$ |
| e (−2点) | $-2.8 \leqq \log k_{p_b} < -1.8$ |
| f (−3点) | $-3.8 \leqq \log k_{p_b} < -2.8$ |
| g (−4点) | $\log k_{p_b} < -3.8$ |

**【経路②のスクリーニング結果】**

| 491物質 | 有害性ランク A | B | C | D | E |
|---|---|---|---|---|---|
| 曝露性ランク A | 3 | 6 | 4 | 12 | 32 |
| B | 7 | 17 | 13 | 6 | 35 |
| C | 6 | 18 | 6 | 10 | 17 |
| D | 9 | 20 | 15 | 17 | 26 |
| E | 29 | 52 | 41 | 44 | 46 |

**指針値設定物質のスクリーニング結果**
(A, B)…ホルムアルデヒド
(B, B)…フタル酸ジ-n-ブチル
(A, E) …クロルピリホス、ダイアジノン
(B, D) …フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)
(B, E) …エチルベンゼン、スチレン パラジクロロベンゼン
(C, D) …アセトアルデヒド
(C, E) …トルエン、フェノブカルブ
(D, E) …キシレン、テトラデカン

✿ (A, A)にはグリオキサール、エチレンジアミン、トラロメトリンの3物質がスクリーニングされた。前2物質は分子量$Mw$が小さく皮膚透過性が高いと考えられる。トラロメトリンは、体内蓄積可能性により曝露性ランクが高くなった。
✿ 高リスク懸念物質となった16物質の$Mw$は約30～670と幅があったが、$Mw$が比較的小さい物質は皮膚透過性、$Mw$が大きい物質は体内蓄積可能性により高リスク懸念となった。
✿ 指針値設定物質はホルムアルデヒドが(A, B)で高リスク懸念となった。指針値設定物質の曝露性ランクは全体的に低かった。

## 経口曝露 (経路③④)

製品使用形態ランク + 化学物質量ランク + 揮発性等ランク 飲食物濃縮度ランク
※上で例示したランクの $a_1$をcとしたもの

**【飲食物濃縮度ランク】**
曝露経路ごとに摂取する曝露媒体の体積は大きく異なる。物質の吸入曝露での摂取量を基準として飲食物濃縮度ランクを決定(ポイントを加減)した。

**飲食物濃縮度ランク(水および油)の定義**

| 飲食物濃縮度ランク | 水分含有飲食物 (無次元ヘンリー定数) | 油含有食品 (octanol−air分配係数) |
|---|---|---|
| a (+1点) | logH ≦ −4.5 | 5.8 < $logP_{OA}$ |
| b (±0点) | −4.5 < logH ≦ −3.5 | 4.8 < $logP_{OA}$ ≦ 5.8 |
| c (−1点) | −3.5 < logH ≦−2.5 | 3.8 < $logP_{OA}$ ≦ 4.8 |
| d (−2点) | −2.5 < logH ≦−1.5 | 2.8 < $logP_{OA}$ ≦ 3.8 |
| e (−3点) | −1.5 < logH ≦−0.5 | 1.8 < $logP_{OA}$ ≦ 2.8 |
| f (−4点) | −0.5 < logH | $logP_{OA}$ ≦ 1.8 |

水(または油)経由での経口経路は、空気と水(油)の分配を表す無次元ﾍﾝﾘｰ定数 H (ｵｸﾀﾉｰﾙ空気分配係数 $P_{OA}$)により、飲食物濃縮度ランクを考慮する。

**【経路③④のスクリーニング結果】**

水分含有飲食物経由(経路③)

| 236物質 | 有害性ランク A | B | C | D | E |
|---|---|---|---|---|---|
| 曝露性ランク A | 2 | 13 | 6 | 4 | 2 |
| B | 5 | 14 | 14 | 12 | 1 |
| C | 7 | 16 | 27 | 18 | 0 |
| D | 3 | 17 | 14 | 9 | 0 |
| E | 4 | 13 | 17 | 18 | 0 |

油含有食品経由(経路④)

| 265物質 | 有害性ランク A | B | C | D | E |
|---|---|---|---|---|---|
| 曝露性ランク A | 7 | 16 | 13 | 11 | 0 |
| B | 3 | 16 | 12 | 10 | 0 |
| C | 15 | 19 | 26 | 23 | 3 |
| D | 5 | 19 | 20 | 8 | 0 |
| E | 3 | 10 | 16 | 10 | 0 |

✿ 水溶性かつ脂溶性である物質が多くあり、水経由と油経由の高リスク懸念物質には同じ物質が見られた。
(ex) 両経由で(A, A): ホルムアルデヒドとジコホル
✿ 指針値設定物質については、水経由ではホルムアルデヒドとダイアジノン、油経由では上の2物質に加えて、パラジクロロベンゼン、フタル酸ジ-n-ブチル、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)が高リスク懸念となり、長時間保存できる飲食物は注意が必要。

## 結論

✿ 室内環境中の製品に含有している化学物質**1,697物質**の情報を集約したデータベースを構築した。
✿ 経路ごとに化学物質の摂取量が同程度となるように考慮したスクリーニング手法を構築し提案することができた。
✿ 複数経路で高リスク懸念物質にスクリーニングされた物質(ホルムアルデヒド、グリオキサール、エチレンジアミン、ディルドリン等)も見られた。
✿ 高リスク懸念物質で特に調査事例の見られない物質に関しては詳細な調査の必要性が示唆された。

※ 本研究は、厚生労働科学研究費補助金「室内環境中の未規制物質の網羅的解析に関する研究」(代表:静岡県立大学 雨谷敬史先生) (H26-化学-一般-005)による助成を受けて実施しました。ここに記し、謝意を表します。