

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：82602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K15861

研究課題名（和文）室内環境におけるイソシアネートの新規評価法の開発と汚染実態の調査に関する研究

研究課題名（英文）Study on the development of a new evaluation method and investigation for isocyanates in the indoor environment

研究代表者

戸次 加奈江 (Bekki, Kanae)

国立保健医療科学院・その他部局等・主任研究官

研究者番号：00722084

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、室内外の環境中で有害性が指摘されるイソシアネートについて、フィルターと個体捕集の組み合わせにより粒子及びガス状成分を対象とした新たな測定方法（GFF_SCX-DBAカートリッジ）を確立した。本手法について、イソシアネートの発生源を有する作業環境中での妥当性評価と、一般住宅での汚染実態調査を行ったところ、測定手法の精度及び安定性が確認され、一般住宅からは、イソシアニ酸（ICA）、メチルイソシアネート（MIC）、プロピルイソシアネート（PIC）など揮発性の高い数種類のイソシアネートが検出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、イソシアネートに関する一般環境下での迅速・簡便な測定技術が確立され、さらに、本手法を用いた環境調査により、一般の室内環境下での測定手法としての有効性を示すことができた。このことは、将来的な大規模な疫学調査を通して、シックハウス問題等の解明に向けた重要な知見を提供することにも繋がり、また、こうした調査結果を基に、世界的には既に規制対象物質とされているイソシアネートを、国内においても規制対象とするための根拠となるデータの取得においても貢献可能である。

研究成果の概要（英文）：Isocyanates are widely used for manufacturing consumer products as raw materials. However, isocyanates are concerned to induce sensory irritation of eyes, skins, respiratory system, etc. To monitor isocyanate concentration in ambient air, we conducted to develop the high accuracy method using a glass fiber filter followed by dibutylamine coated cation-exchange column (GFF_SCX-DBA) cartridge for the collection of gaseous and particulate isocyanates in ambient air. In addition, in order to investigate the validity as a measurement method in the environment and the contamination status of isocyanate, the validity was evaluated in the work environment having the source of isocyanate and the indoor environment was measured in general houses. As a result, the accuracy and stability of the measurement method were confirmed, and highly volatile isocyanates such as isocyanic acid (ICA), methyl isocyanate (MIC), and propyl isocyanate (PIC) tend to be detected in general houses.

研究分野：分析化学

キーワード：イソシアネート 室内環境 固体捕集 ガス 粒子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

イソシアネートは主にポリウレタンの原材料として使用される他、化学的な反応性の高さから様々な工業製品に利用されている。しかしながら、極少量でも眼や皮膚へのアレルギー症状や呼吸器系への刺激を引き起こすことから¹⁾、これまで労働衛生環境下では、職業性喘息の主要因ともされてきた²⁾。また、一般家庭において、イソシアネートは、塗料、シール材、接着剤、断熱材など多くの製品に使用されており、自動車などの燃料燃焼³⁾や廃棄物燃焼など、大気中にも多くの発生源が存在するため、日常生活においても長時間曝露される可能性が高い。このような空気中のイソシアネートに関する測定法としては、これまで、インピンジャーやフィルターを用いた従来の公定法が使用されてきているものの、有機溶媒の揮発性や試薬の安定性の問題から、24時間のモニタリングを必要とする一般の環境中での測定は困難とされてきた。また近年は、より簡便で安定性の高いイソシアネート捕集用サンプラーが市販されているが、高価であることなどから大規模な疫学調査研究には不向きであることが指摘されている。そのため、イソシアネートのヒトへの曝露評価研究を進める上では、従来法よりもさらに安価な新規の分析法が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、室内外の空気中イソシアネートを対象に、より安価で簡易な操作を可能とする精度の高い測定方法を確立することで、幅広い環境測定を行い、イソシアネートによる一般環境下での汚染実態を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

GFF_SCX-DBA カートリッジの作製

メタノールで陽イオン交換カラム (SCX) (Bond Elut, Agilent) をコンディショニングした後、誘導体化試薬である DBA を溶解したアセトニトリル 2 mL (24 mg/ml) を SCX にロードし、陽イオン交換体に保持させた。またこれに、DBA-HCl 1mg を含浸させたグラスファイバーフィルター (AP25, Merk 社製) (厚さ 1.2 mm, 直径 9 mm) を組み合わせ、GFF_SCX-DBA カートリッジを作製した (Fig. 1)。

空気試料の捕集及び分析

SCX-DBA カラムの充填剤の上部に、GFF-DBA を直接設置したものを GFF_SCX-DBA カートリッジとし (Fig. 4), 0.1 L/min の流速で 24 時間大気を捕集した。 (Fig. 5) その後、GFF_SCX-DBA カートリッジをアセトニトリル 5 ml で抽出した。得られた溶液中のイソシアネート DBA 誘導体は、Bekki ら⁴⁾が報告する LC-MS/MS の分析条件に従い、選択反応モニタリングモード (SRM) により分析した。

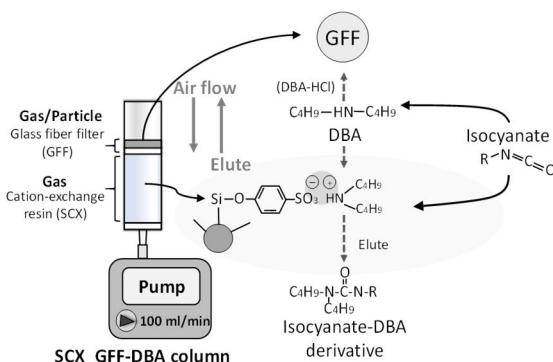


Fig. 1. Outline of the SCX_GFF-DBA cartridge method.

4. 研究成果

添加回収試験

GFF_SCX-DBA カートリッジに捕集されたイソシアネートの回収率を求めするため、対象とするイソシアネートの DBA 誘導体 11 種類(ICA, MIC, EIC, PIC, PHI, 1,6HDI, 2,6-TDI, 2,4-TDI, *trans*-IPDI, *cis*-IPDI and 4,4'-MDI) それぞれ 50 ng を SCX-DBA 及び GFF-

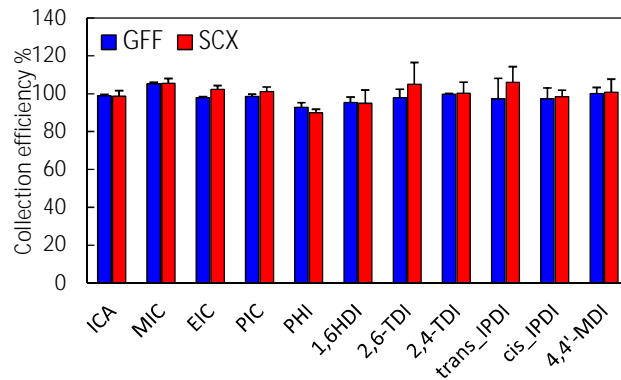


Fig. 2. The collection efficiency of isocyanates using the GFF_SCX-DBA cartridge.

DBA へ添加し、流速 100 ml/min で 24 時間大気を吸引した。その後、上記の方法によりイソシアネートを分析し、別途同時に測定した大気中イソシアネート濃度を差し引くことで添加回収率を求めた。その結果、回収率は 89 ~ 106%、変動係数は 1.9 ~ 11% の範囲内であった (Fig. 2)。このとき後段にバックアップ用のカートリッジを装着し、破過を検討したところ、後段からはいずれのイソシアネートも検出されないことを確認した。

作業環境中イソシアネートの測定 (その 1)

GFF_SCX-DBA カートリッジを用い、作業環境中イソシアネート濃度を調べるため、イソシアネート (TDI) を取り扱う事業所 (福岡県大牟田市) の屋内にて 24 時間の作業環境測定を実施した (Table 1)。事業所内の空気中からは、対象とするイソシアネートのうち 5 種類 (ICA, MIC, 2,6-TDI, 2,4-TDI, 4,4'-MDI) が検出され、取扱いのある 2,4-TDI 及び 2,6-TDI の濃度が 1.8-17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 0.7-8.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と比較的高濃度であり、TDI 及び MDI はいずれも GFF 上で捕集された。また、GFF_SCX-DBA による空気中

Table 1 Concentrations of isocyanates in the work environment collected with GFF_SCX-DBA cartridge (n=3), ng/m^3

Isocyanate	Work environment, 31 °C, 59% (n=4)			
	GFF	SCX	Total	Reference
ICA	64 ± 92	670 ± 320	730 ± 390	280 ± 110
MIC	n.d.	15 ± 7	15 ± 7	11 ± 2
EIC	n.d.	n.d.	n.d.	1.0 ± 1.0
PIC	n.d.	n.d.	n.d.	12 ± 14
PHI	n.d.	n.d.	n.d.	4.0 ± 3.0
1,6HDI	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2,6-TDI	7100 ± 6600	910 ± 890	8000 ± 7200	3800 ± 2500
2,4-TDI	12000 ± 9700	1600 ± 1300	14000 ± 10000	7200 ± 4500
<i>trans</i> -IPDI	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>cis</i> -IPDI	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4,4'-MDI	6 ± 15	n.d.	6 ± 15	5.0 ± 3.0

イソシアネートの測定法としての妥当性を評価するため、市販されるイソシアネート捕集用サンプラー ASSET EZ4-NCO (Supelco) による測定を平衡して行った。その結果、化合物によっては、市販のものよりも若干濃度が低い傾向にあるものも見られたが、殆どのイソシアネートが両サンプラーで同程度の濃度検出された。特に高濃度検出された 2,4-TDI 及び 2,6-TDI については、両サンプラーで同程度検出されたことから、空気中イソシアネートの評価手法として、本サンプラーの妥当性を示すことができた。

作業環境中イソシアネートの測定 (その 2)

建設中の戸建て住宅の屋内に、GFF_SCX-DBA サンプラーを大気吸引用ポンプに設置し、ウレタン吹き付け作業開始と同時に 100 ml/min の流速で 4 時間連続測定を実施した。測定終

了後は、すぐに実験室に持ち帰り前処理を行った後、LC-MS/MSにて分析を行った。

分析の結果、ウレタンの原材料として使用される 4,4'-MDI の他、ICA 及び PHI が屋内で検出された。PHI は、屋外に比べて屋内で比較的高く検出されたことから、4,4'-MDI と同様吹き付け作業による何らかの影響を受けているものと考えられた (Table 2)。また、4,4'-MDI の測定値は 3500 ng/m³ (0.0035 mg/m³) であり、これは管理濃度(0.05 mg/m³)を有意に下回るレベルであったことから、安全性の上でも問題の無いレベルであることが確認された。

Table 2 Concentrations of isocyanates in the urethane spraying work environment collected with GFF_SCX-DBA cartridge (n=3), ng/m³

Isocyanate	Indoor air			Outdoor air		
	GFF	SCX	Total	GFF	SCX	Total
ICA	n.d.	280 ± 23	280 ± 23	n.d.	110 ± 100	110 ± 100
MIC	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
EIC	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
PIC	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	20 ± 0.0	20 ± 0.0
PHI	4800 ± 290	1000 ± 180	5800 ± 470	n.d.	54 ± 0.0	54 ± 0.0
1,6HDI	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2,6-TDI	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2,4-TDI	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>trans</i> _IPDI	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
<i>cis</i> _IPDI	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4,4'-MDI	3500 ± 1100	n.d.	3500 ± 1100	n.d.	n.d.	n.d.

GFF_SCX-DBA の保存安定性に関する評価

GFF_SCX-DBA の保存安定性を評価するため、ウレタンの吹き付け作業環境中での測定終了後、0 日間または 7 日間の異なる保存期間を設け、イソシアネート濃度の変動の有無を確認した。その結果、比較的低分子でその殆どがガス状で存在する ICA や PHI は、保管期間が 0 日間のものと比べて 7 日後の濃度回収率は、100%及び 86%と比較的安定していたものの、GFF 中で検出された 4,4'-MDI の回収率は 63%と低くなる傾向にあった。この結果から、ガス状成分に関しては、SCX-DBA による空気捕集と同時に誘導体化反応が進み、DBA 誘導体として、長時間経過した後も安定に保持されることが予想された。一方で、GFF-DBA に捕集された粒子状成分については、誘導体化反応が進みづらく、DBA と未反応のイソシアネートも多く存在することから、時間の経過と共に何らかの反応により、濃度が低減したものと考えられた。そのため、サンプリング後は、速やかに前処理を行い、分析することが望ましいと考えられた。

さらに、断熱剤としてウレタンの吹き付けを施した新築住宅において、GFF_SCX-DBA サンプラーによる連続 4 時間の空気測定を行った。測定の結果、いずれの場所からも ICA のみ検出され、ウレタンの吹き付け等によるイソシアネートの汚染の影響は殆ど無いことが確認された。また、唯一検出された ICA については、屋外に比べて屋内で高濃度検出されたが、このとき屋内では換気が行われていなかったことから、屋内に ICA の発生源となるものが存在する可能性が考えられた。

一般住宅での空気中イソシアネート測定

本研究で確立した GFF_SCX-DBA サンプラーを用い、一般家庭におけるイソシアネートに関する環境測定を行った。本調査は、関東在住の 30～70 代の承諾の得られた被験者 6 名の住宅を対象に、室内での環境測定を 12 時間ごとに 7 日間連続で行った。結果として、殆どの家庭から、主に自動車や暖房器具など燃料燃焼によって発生することが報告されるイソシアン酸 (ICA) が比較的高濃度検出される傾向にあった。ICA は、刺激性のある成分で、呼吸器系疾患等との関連性などが報告されているが、有害性は他の成分と比較すると低く、今回検出された濃度は他の場所と比べて同程度の濃度であった。また、極低濃度ではあったが、2 つの家屋からプロピルイソシアネート (PIC) が検出された。これについて、過去に家庭用品とイソシアネートの発生に関する報告から、アイロン台を加熱することで検出された例が報告されていたため、本研究で検出されたものについても同様のものが原因となっていることが予想された。その他、高い有害性を持つトルエンイソシアネート (TDI) が 1 つの家屋から 1 日のみ検出された。TDI については、濃度が極低濃度ではあったものの、有害性が非常に高いものであったことから、この発生源の特定と再現性の有無を確認するため再測定を行ったが、再現性は得られず、発生の要因について特定することはできなかった。今後は、イソシアネートの汚染源や健康影響との関連性を特定するためにも、更なる調査が必要と考えられた。

参考文献

- 1) USEPA: TDI and Related Compounds Action Plan. April 2011.
- 2) Bernstein, J.A. Toxicology. 1996, 111, 181–189.
- 3) Jeremy, J.B. et al., Environ. Sci. Technol. 2013, 47, 7663-7671.
- 4) Bekki K. et al., Anal. Bioanal. Chemistry 2018, 410, 1-5.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Bekki K, Uchiyama S, Kunugita N	4. 巻 412
2. 論文標題 Novel analytical method for simple and low-cost detection of isocyanates in ambient air	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Analytical and Bioanalytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 103-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00216-019-02210-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kanae Bekki, Shigehisa Uchiyama, Naoki Kunugita	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Analysis of isocyanates in indoor dust	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Analytical and Bioanalytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00216-018-1110-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kanae Bekki
2. 発表標題 A novel analytical method for simple and low-cost detection of isocyanates in ambient air.
3. 学会等名 ate Institute (III) AAG (AnInternational Isocyanalytical Advisory Group) meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 樺田尚樹
2. 発表標題 ジブチルアミンを修飾した陽イオン交換カラムとガラスフィルターを用いる環境中のガス状 / 粒子状イソシアネートに関する新規捕集法及び分析法の開発
3. 学会等名 第36回エアロゾル科学・技術研究討論会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 櫻田尚樹
2. 発表標題 ジブチルアミンを修飾した陽イオン交換カラムとガラスフィルターを用いる作業環境中のTDI及びMDIの分析
3. 学会等名 第28回環境化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 櫻田尚樹
2. 発表標題 ジブチルアミンを修飾した陽イオン交換樹脂とガラスフィルターを用いる空气中イソシアネートの捕集と分析
3. 学会等名 第27回環境化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 櫻田尚樹
2. 発表標題 ジブチルアミンを修飾した陽イオン交換樹脂とガラスフィルターを用いる大気中イソシアネートの捕集と分析
3. 学会等名 第59回大気環境学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 櫻田尚樹
2. 発表標題 空气中イソシアネートの捕集と分析
3. 学会等名 第55回全国衛生化学技術協議会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 稲葉洋平, 櫻田尚樹
2. 発表標題 空气中イソシアネートに関する新規分析法の確立
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 櫻田尚樹
2. 発表標題 室内環境中のイソシアネート化合物の分析
3. 学会等名 第58回大気環境学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 櫻田尚樹
2. 発表標題 ハウスダストを対象としたイソシアネート化合物の分析法の確立
3. 学会等名 日本分析化学会第66年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 櫻田尚樹
2. 発表標題 ハウスダスト中のイソシアネート化合物の分析
3. 学会等名 第76回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 櫻田尚樹
2. 発表標題 室内環境中のイソシアネート化合物の分析
3. 学会等名 第54回全国衛生化学技術協議会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 戸次加奈江, 内山茂久, 櫻田尚樹
2. 発表標題 室内空気及びダストに含まれるイソシアネート化合物の分析
3. 学会等名 平成29年室内環境学会学術大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Kanae Bekki	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 13
3. 書名 Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Environmental Behavior and Toxicity in East Asia, Metabolic activation/toxicities.	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------