

令和5年 IIAE 大気環境総合センター 特別セミナー

『化学物質と健康：皮膚ガスの視点から』

関根嘉香（東海大学）

期 日：2023年12月13日（水）

ハイブリッド開催

一般財団法人大気環境総合センター

〒112-0004 東京都文京区後楽1丁目2-8 後楽1丁目ビル6F

TEL：03-6801-6082 FAX：03-6801-6083

<https://iaae.or.jp>

# プログラム

(敬称略)

- 13 : 30～13 : 35 令和 5 年 IIAE 特別セミナー  
室内環境学会連携企画－暮らしに潜む大気環境問題－ 趣旨説明  
若松伸司（愛媛大学名誉教授 IIAE 代表理事）
- 13 : 35～15 : 15 「化学物質と健康：皮膚ガスの視点から」  
関根嘉香（東海大学）
- 15 : 15～15 : 30 総合討論

# 化学物質と健康

## 皮膚ガスの視点から

---

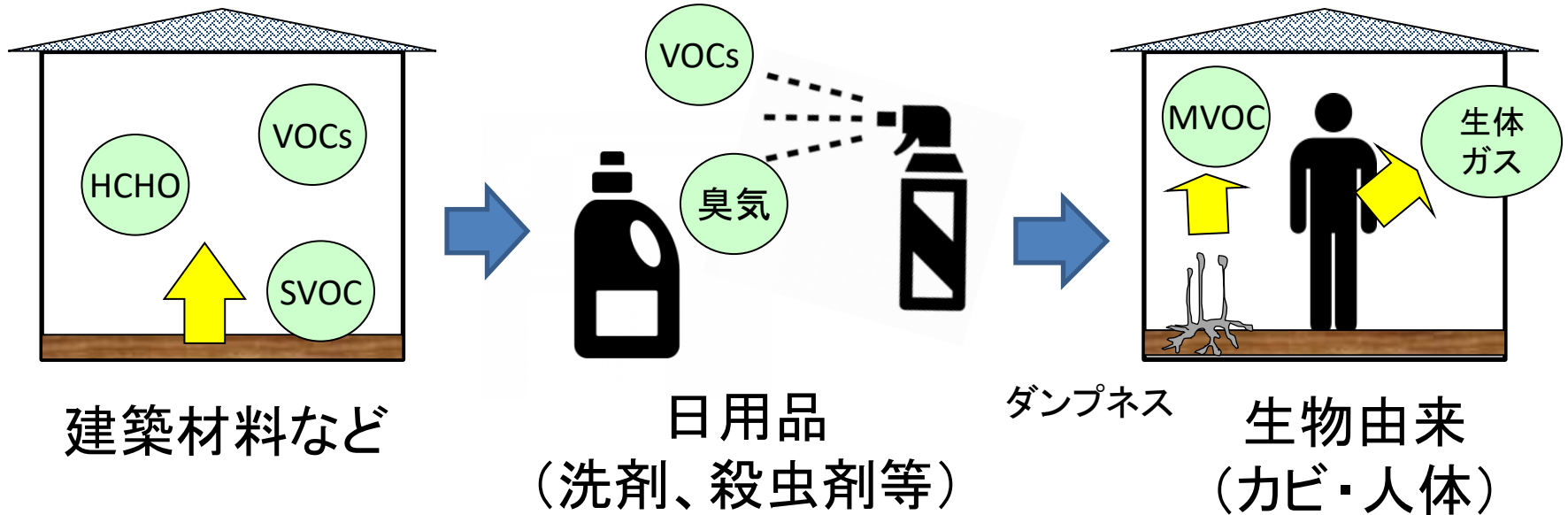


関根 嘉香

東海大学理学部化学科 教授

慶應義塾大学大学院 非常勤講師

# 室内化学物質



シックハウス症候群 →

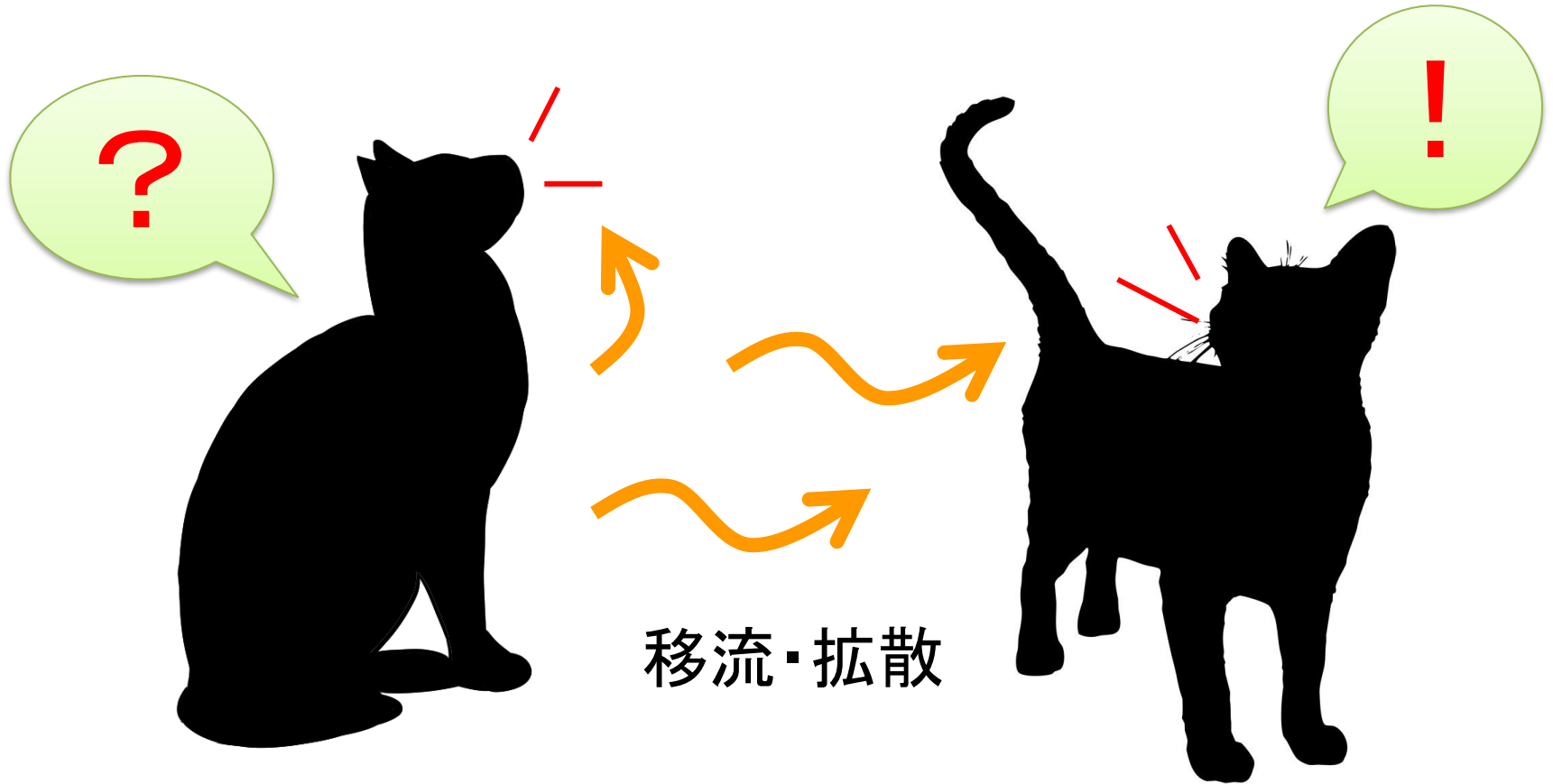
化学物質過敏症 →

<現象・症状>

真菌アレルギー・PATM →

PATM: people allergic to me

# 「体臭」がわかる



皮膚ガスの放散

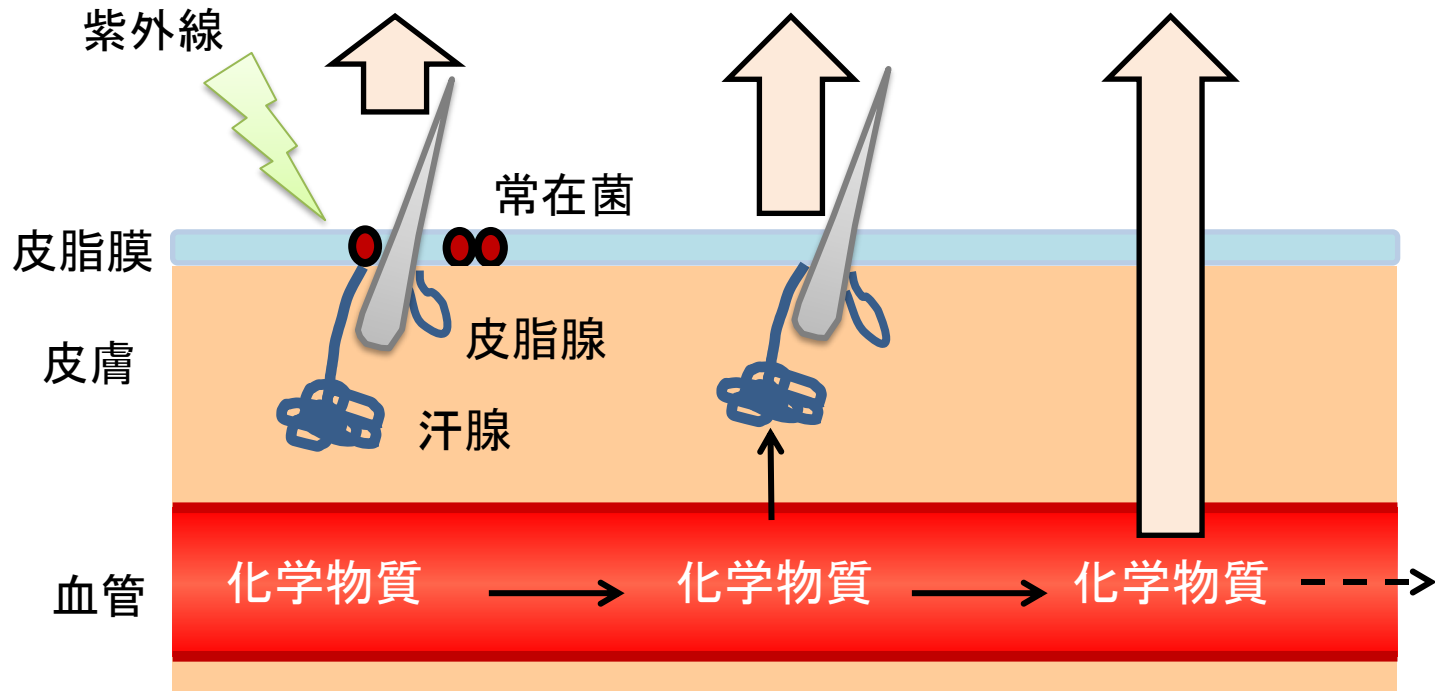
嗅覚による知覚

# 皮膚ガスとは何か？

表面反応由来

皮膚腺由来

血液由来



ガス種類・量 $\leftrightarrow$ 身体・生理的狀態，生活環境・行為

放散経路	皮膚ガス	生成機構
表面反応	2-ノネナール(加齢臭)	皮脂の酸化
	ジアセチル(ミドル脂臭)	常在菌の作用
	イソ吉草酸(汗臭)	常在菌の作用
皮膚腺	酢酸	代謝・発汗
血液	アセトン(ダイエット臭)	脂質代謝
	アセトアルデヒド(酒臭)	アルコール代謝
	アンモニア(疲労臭)	タンパク質代謝・運動負荷・ 心理的ストレス
	ニコチン	喫煙
	農薬類	曝露

洗っても落ちない

関根:臨床環境医学(2016)から引用・改訂

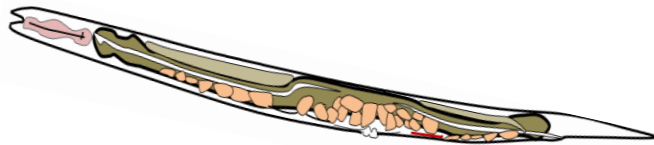
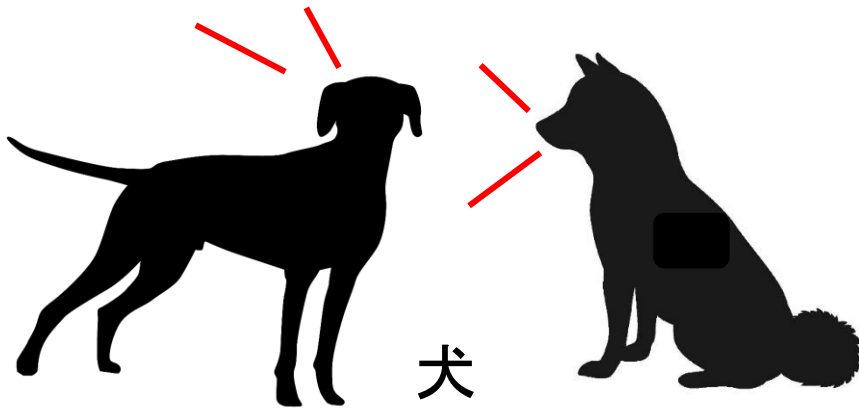
# 皮膚ガスの組成



体臭理解 → 生体情報として活用



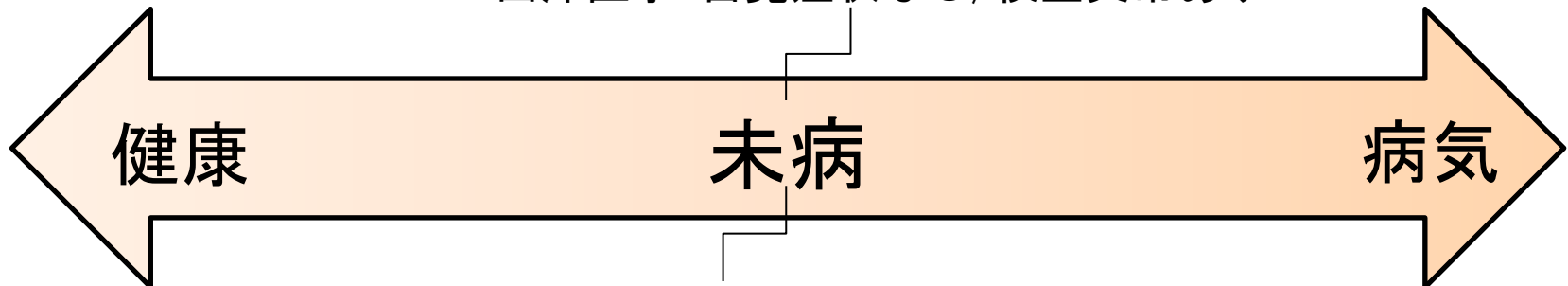
# “において病気を知る”



## 生体ガス

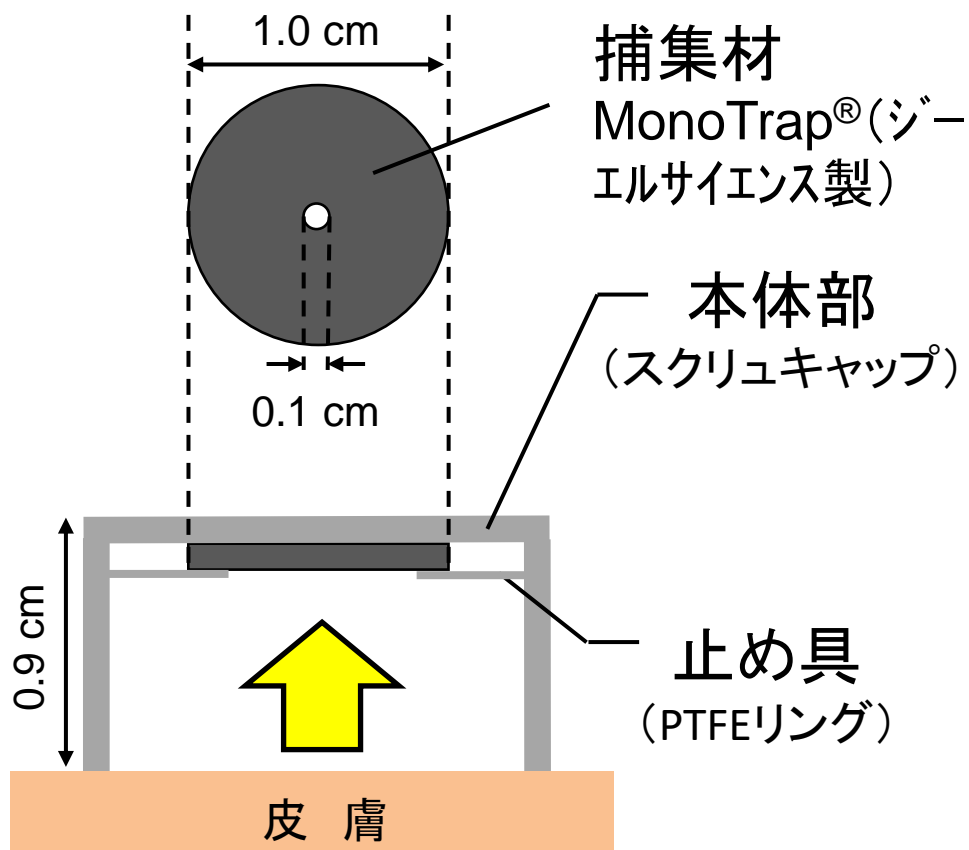
(呼気、腸内ガス、皮膚ガス)

西洋医学: 自覚症状なし/検査異常あり



東洋医学: 自覚症状あり/検査異常なし

# パッシブ・フラックス・サンプラー (PFS)



溶媒・加熱脱離ーガスクロマトグラフ／質量分析法



アルデヒド&ケトン用  
DNPH 含浸フィルター  
分析法: HPLC



アンモニア  
リン酸含浸フィルター  
分析法: Ion chromatography (IC)

VOCs

MonoTrapディスク  
分析法: GCMS



低級脂肪酸  
KOH 含浸フィルター  
分析法: IC





# PFSの特徴

簡便性 : 小型・軽量・電力不要

非侵襲性 : 非医療従事者も利用可

定量性 : 放散フラックスが測定可

生産性 : 多検体同時、連続測定可

$$E = \frac{W}{S \cdot t} \dots \textcircled{1}$$

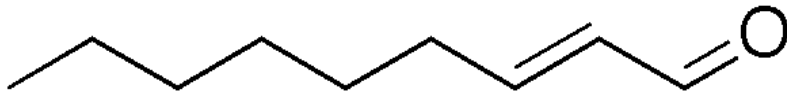
$E$ : 放散フラックス( $\text{ng} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ )

$W$ : 捕集量( $\text{ng}$ )     $S$ : 面積( $7.79 \text{ cm}^2$ )

$t$ : 捕集時間( $\text{h}$ )

# 加齢に伴う皮膚ガス

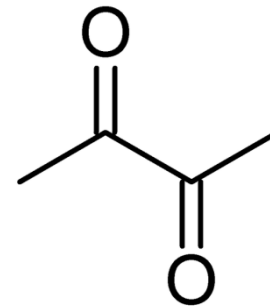
## 2-ノネナール



- 「加齢臭」
- 皮脂の酸化分解  
(パルミトオレイン酸の反応)

資生堂(2001)

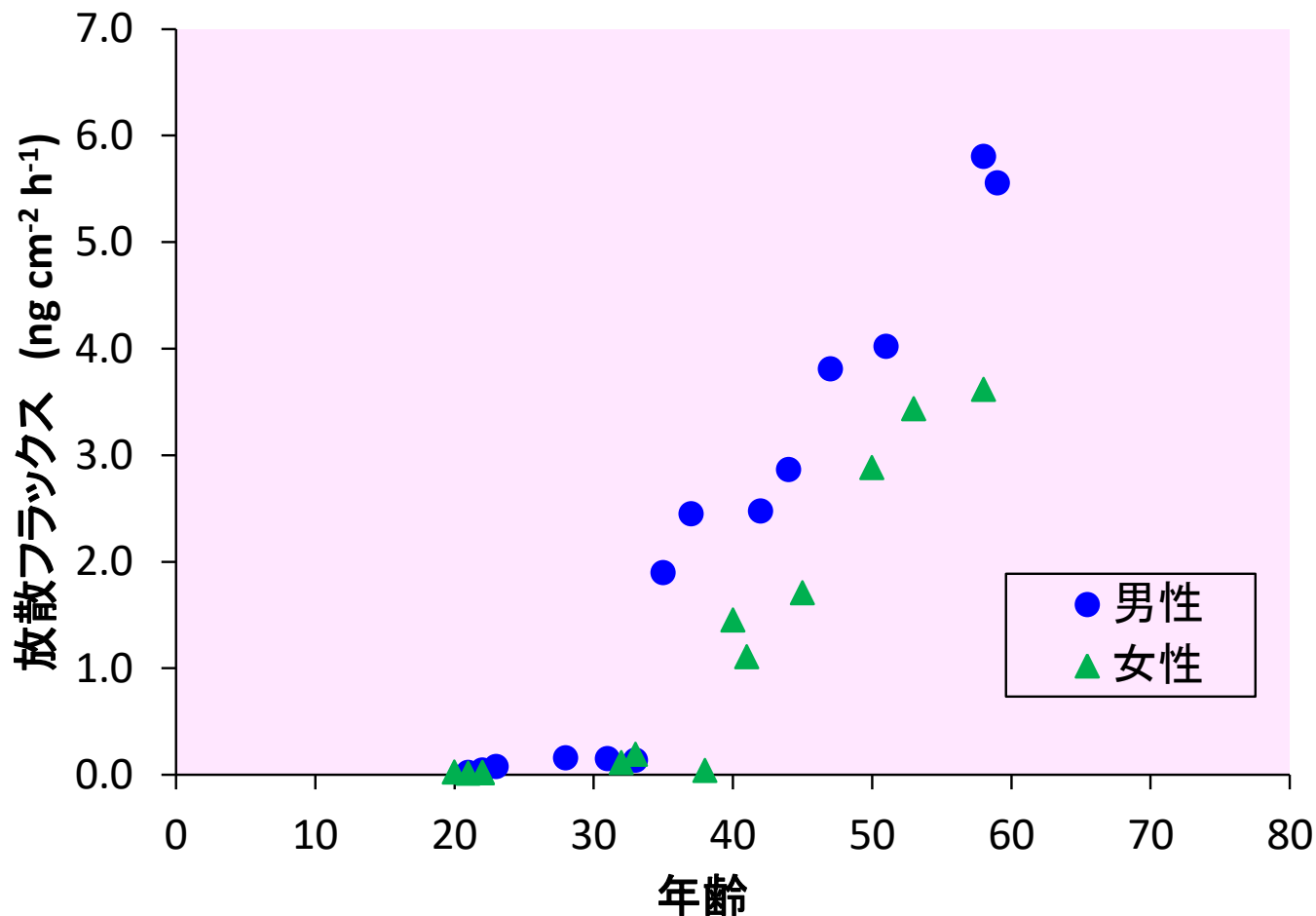
## ジアセチル



- 「ミドル脂臭」
- 汗中乳酸の皮膚常在菌による代謝物

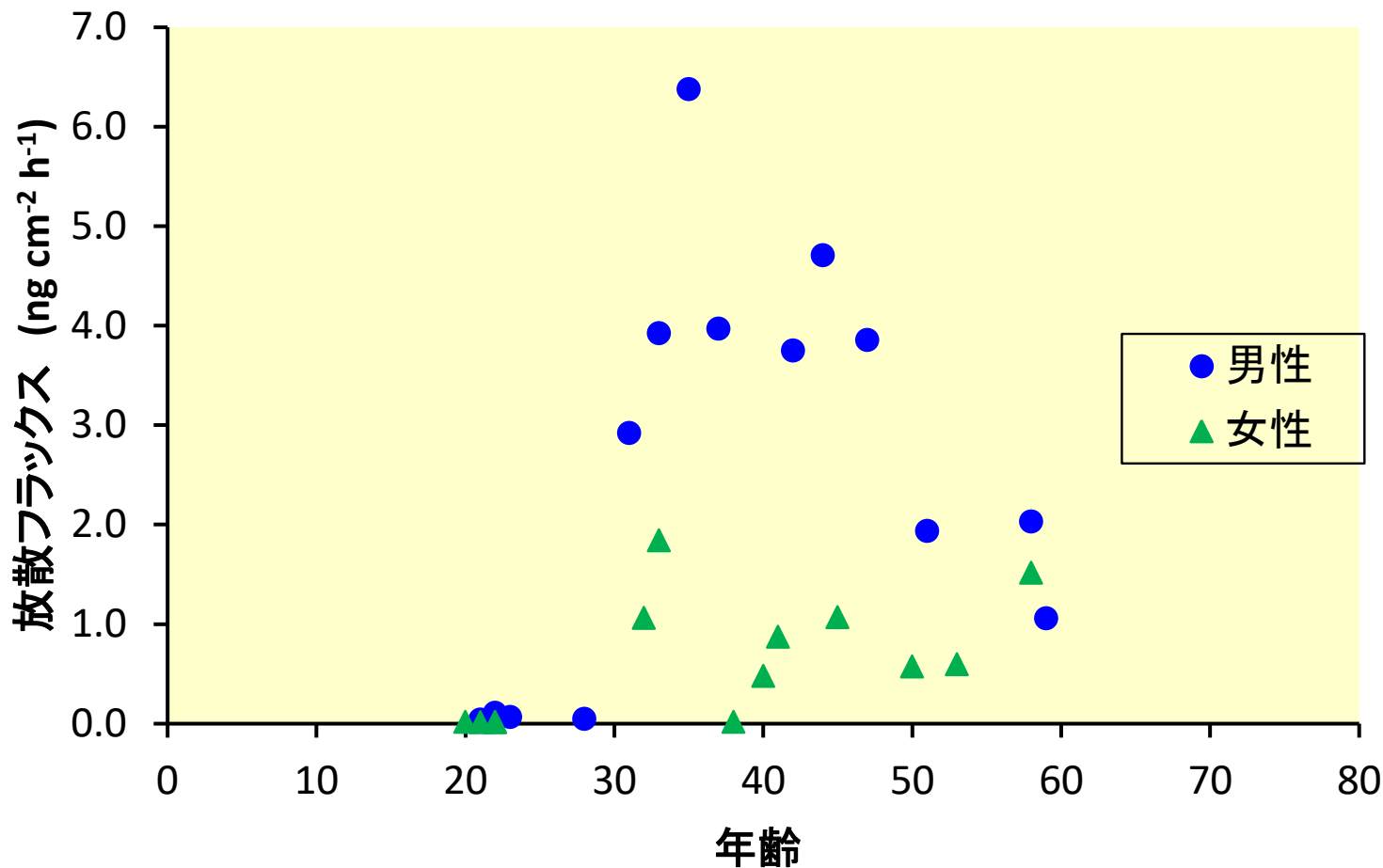
マンダム(2003)

## 2-ノネナール(加齢臭)



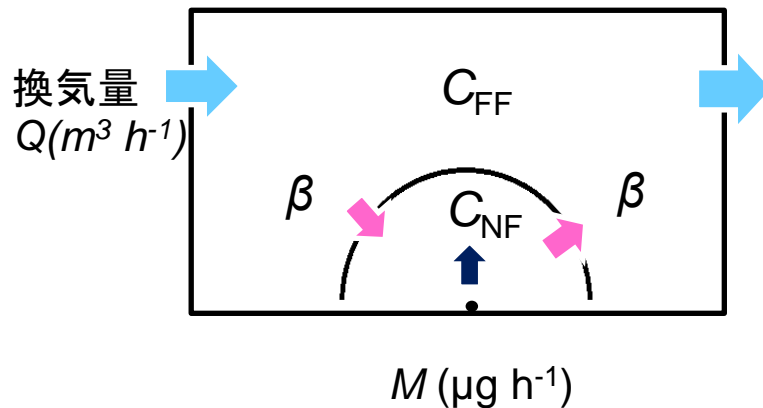
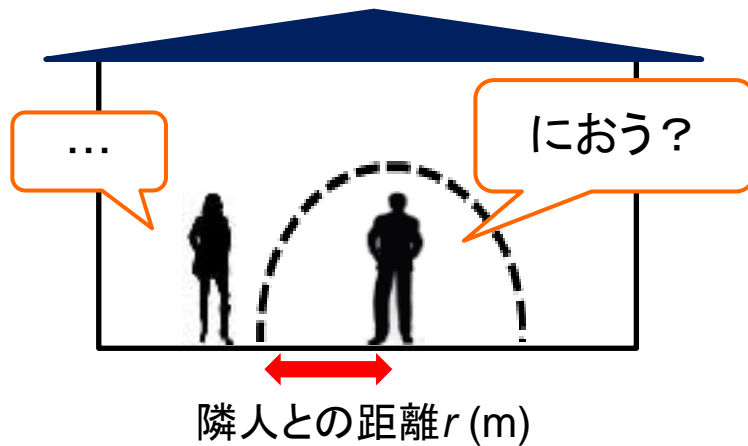
男性14名・女性13名、年齢:20~59歳、7時間捕集、頸部

# ジアセチル:ミドル脂臭



男性14名・女性13名、年齢:20~59歳、7時間捕集、頸部

# どこまで臭いが届くか？



拡散濃度  $C_{NF}$  @ 定常状態

$$C_{NF} = \frac{M}{Q} + \frac{M}{\beta}$$

全身放散速度  $M$  ( $\mu g h^{-1}$ )

$$M = E \cdot R \cdot S'$$

$E$  : 放散フラックス ( $\mu g cm^{-2} h^{-1}$ )

$R$  : 露出度 (—)

$S'$  : 体表面積 ( $cm^2$ )

NF-FF間の空気交換量  $\beta$  ( $m^3 h^{-1}$ )

$$\beta = \frac{1}{2} \left( \frac{1}{2} \pi d^2 \right) V$$

$d$  : 半球の直径 (m) =  $2r$  (m)

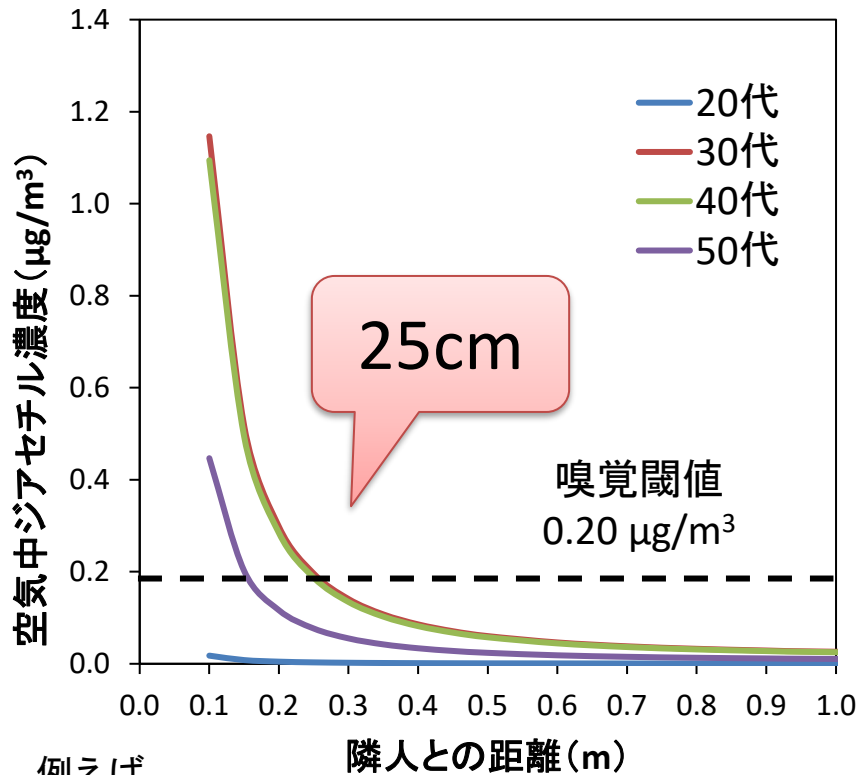
$V$  : 室内気流速 (m  $h^{-1}$ )

Near-Field and Far-Field model\*



# ジアセチルはどこまで臭うか？

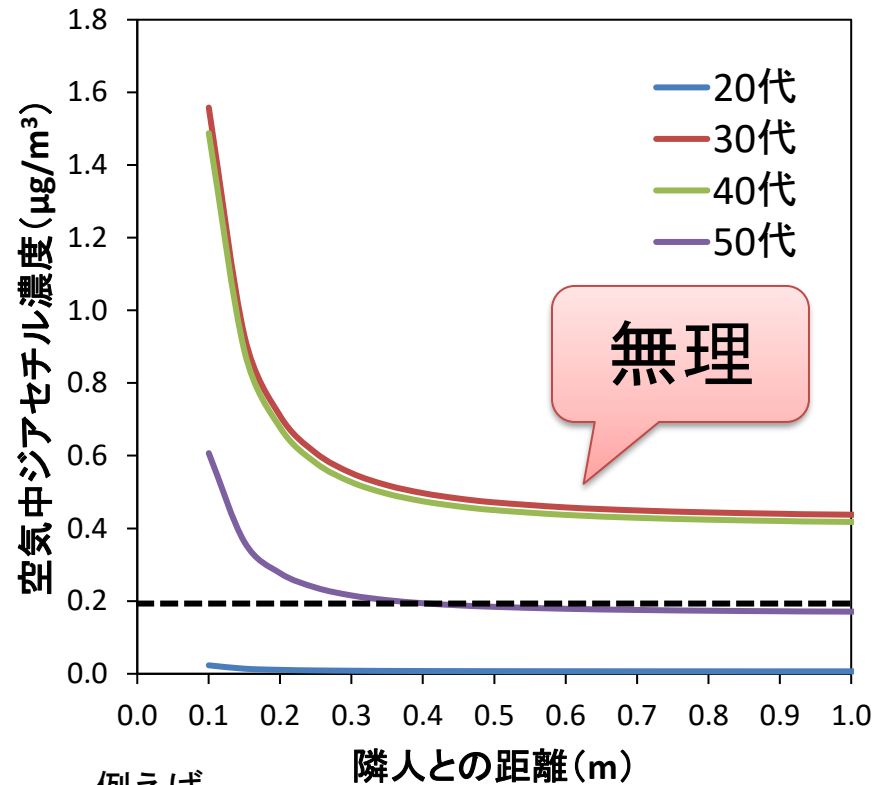
## <一般オフィス>



例えば、

「課長とは25cm離れていれば大丈夫！」

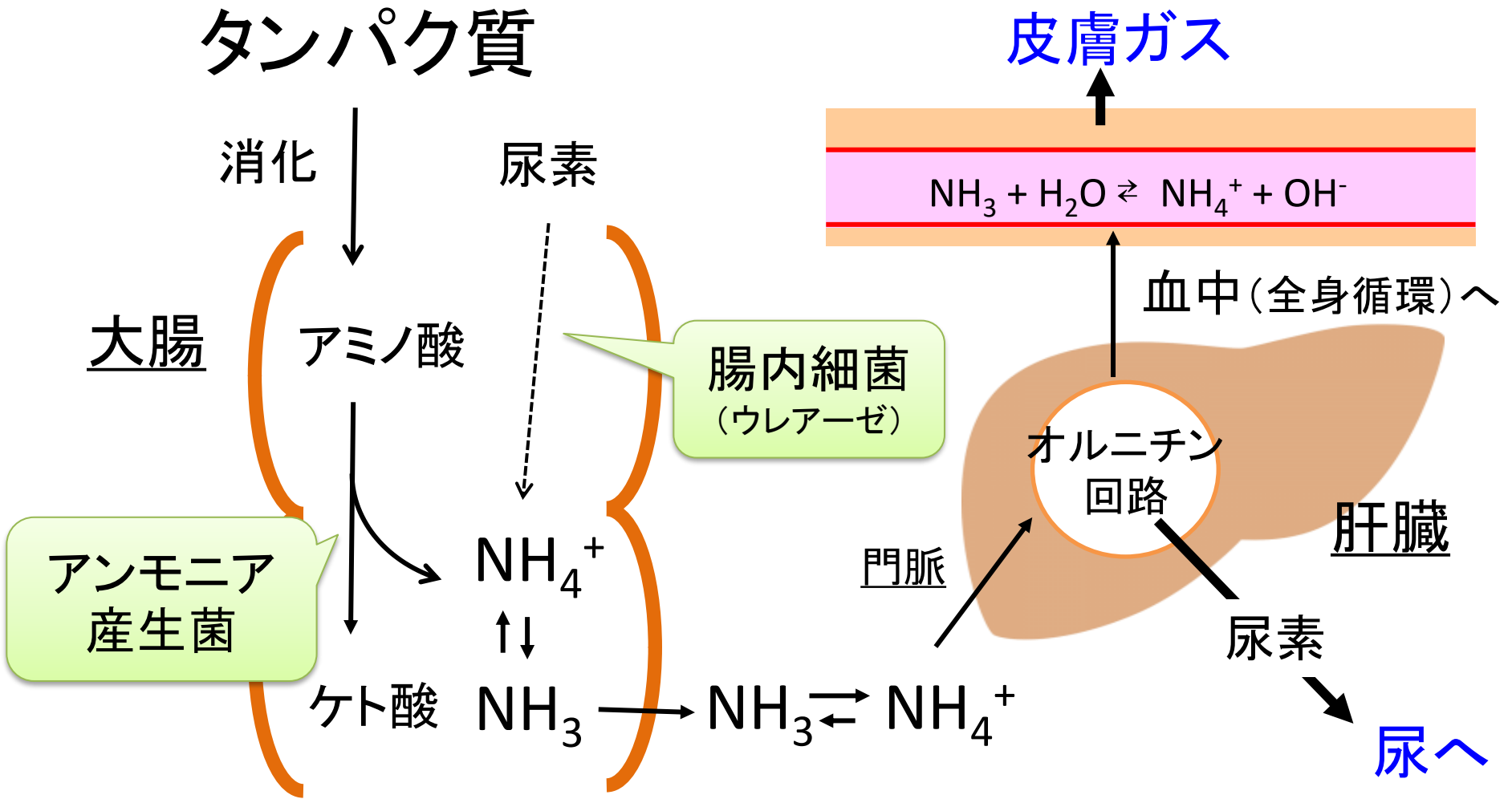
## <締め切った寝室>



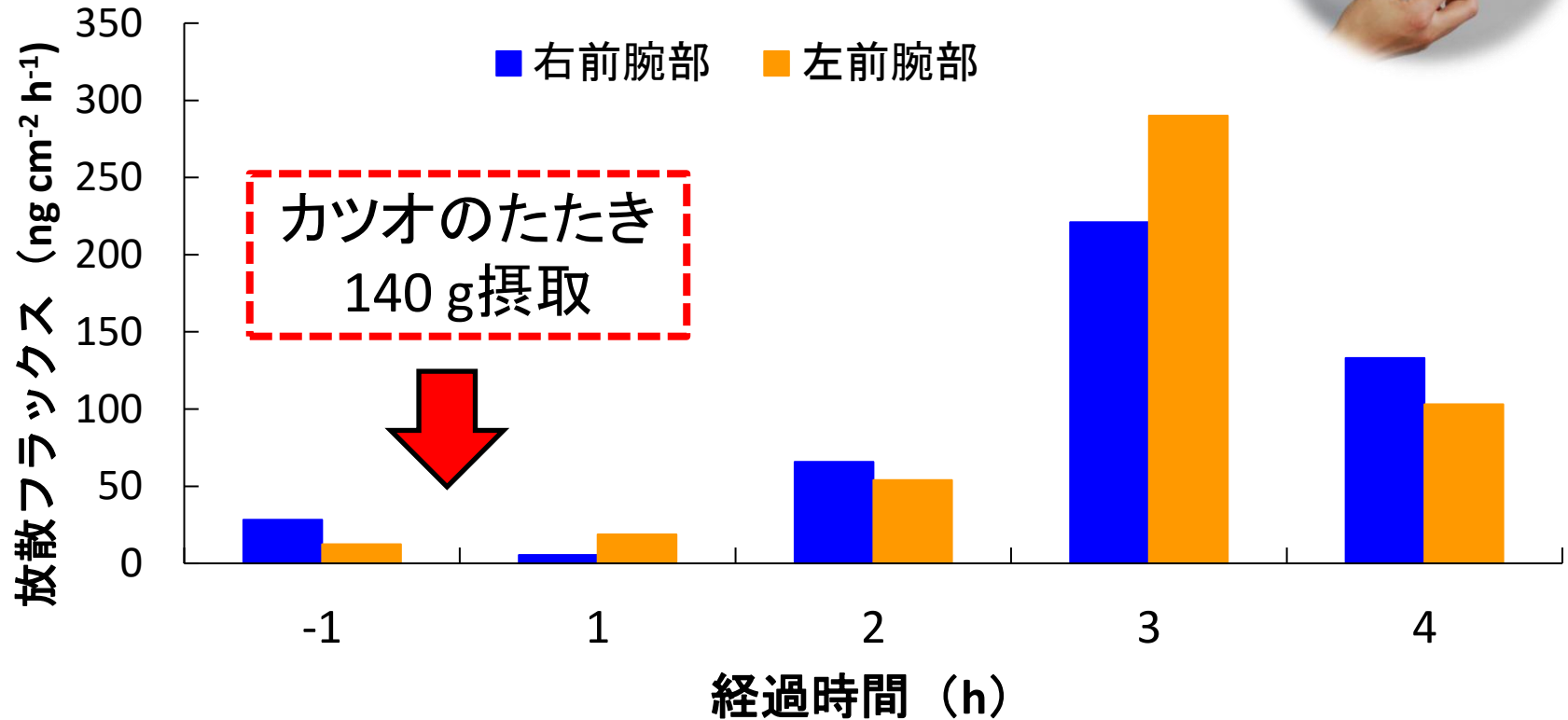
例えば、

「扉を開けた瞬間お父さんの臭い！」

# アンモニアの腸内生成

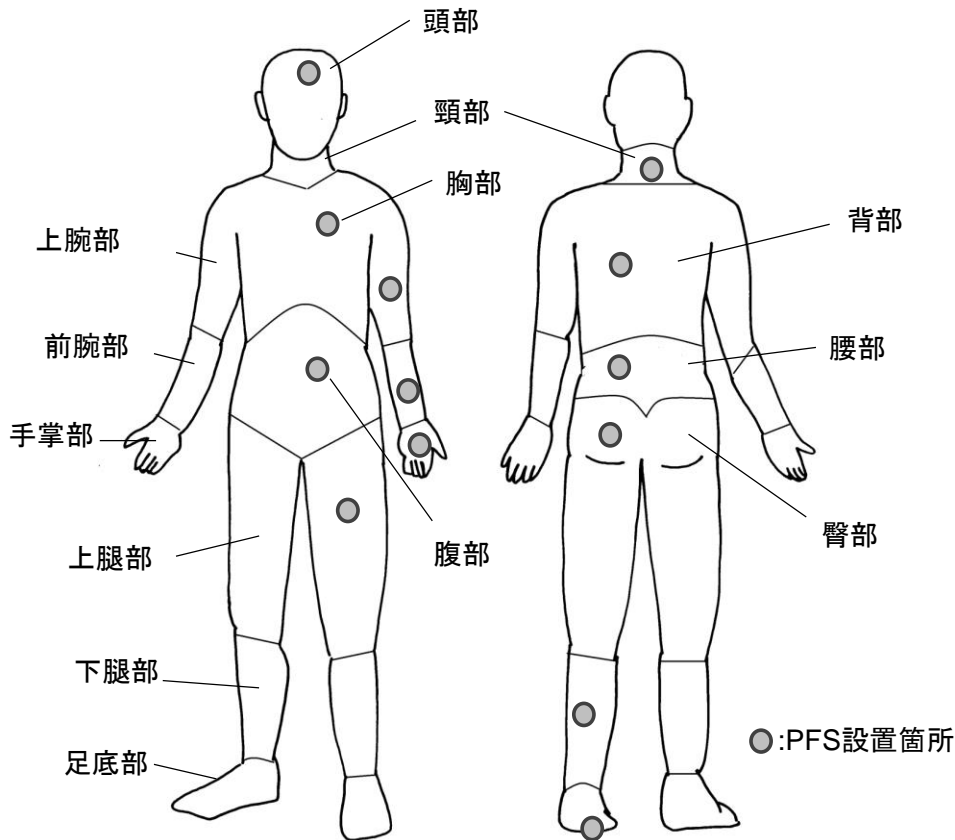


# アンモニアの放散



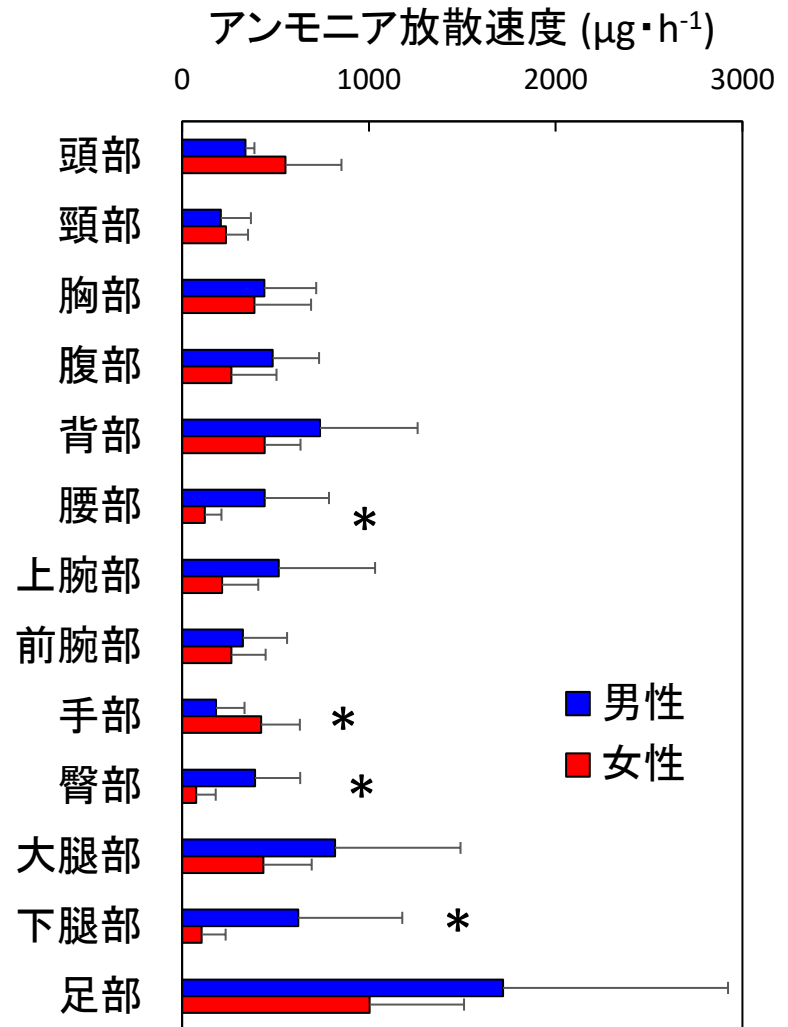
血中  $[\text{NH}_4^+] : [\text{NH}_3] = 98 : 2$

# 全身放散量の測定(安静時)

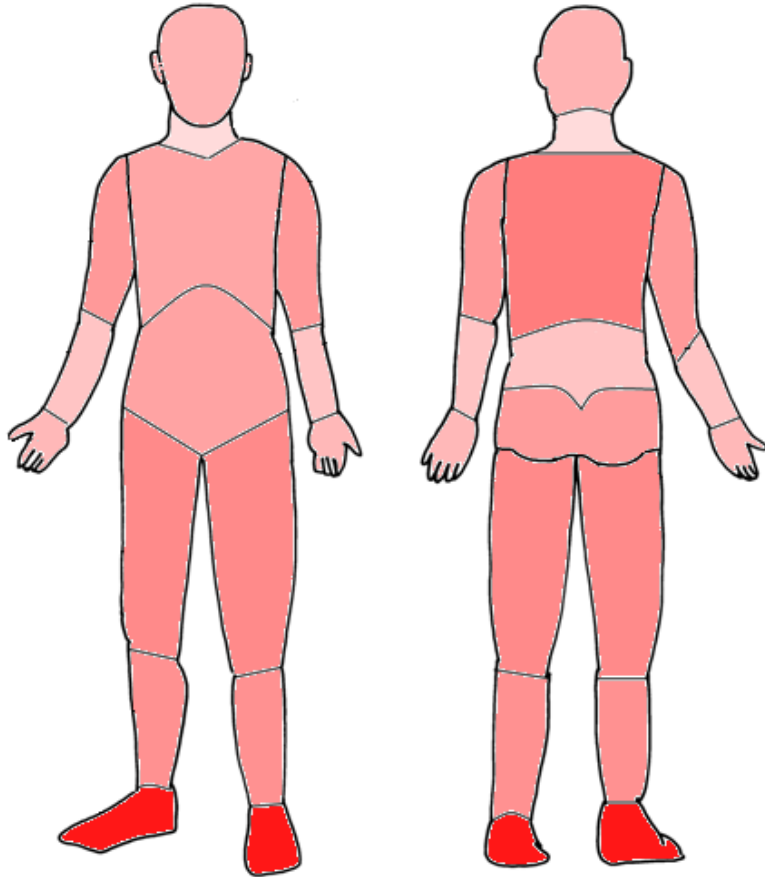


## 13部位同時測定

男性5名, 女性5名, 捕集1h



# アンモニア排泄量 (mol/day)



全身放散量の測定

窒素原子として

尿中 : 0.5

皮膚 : 0.0083

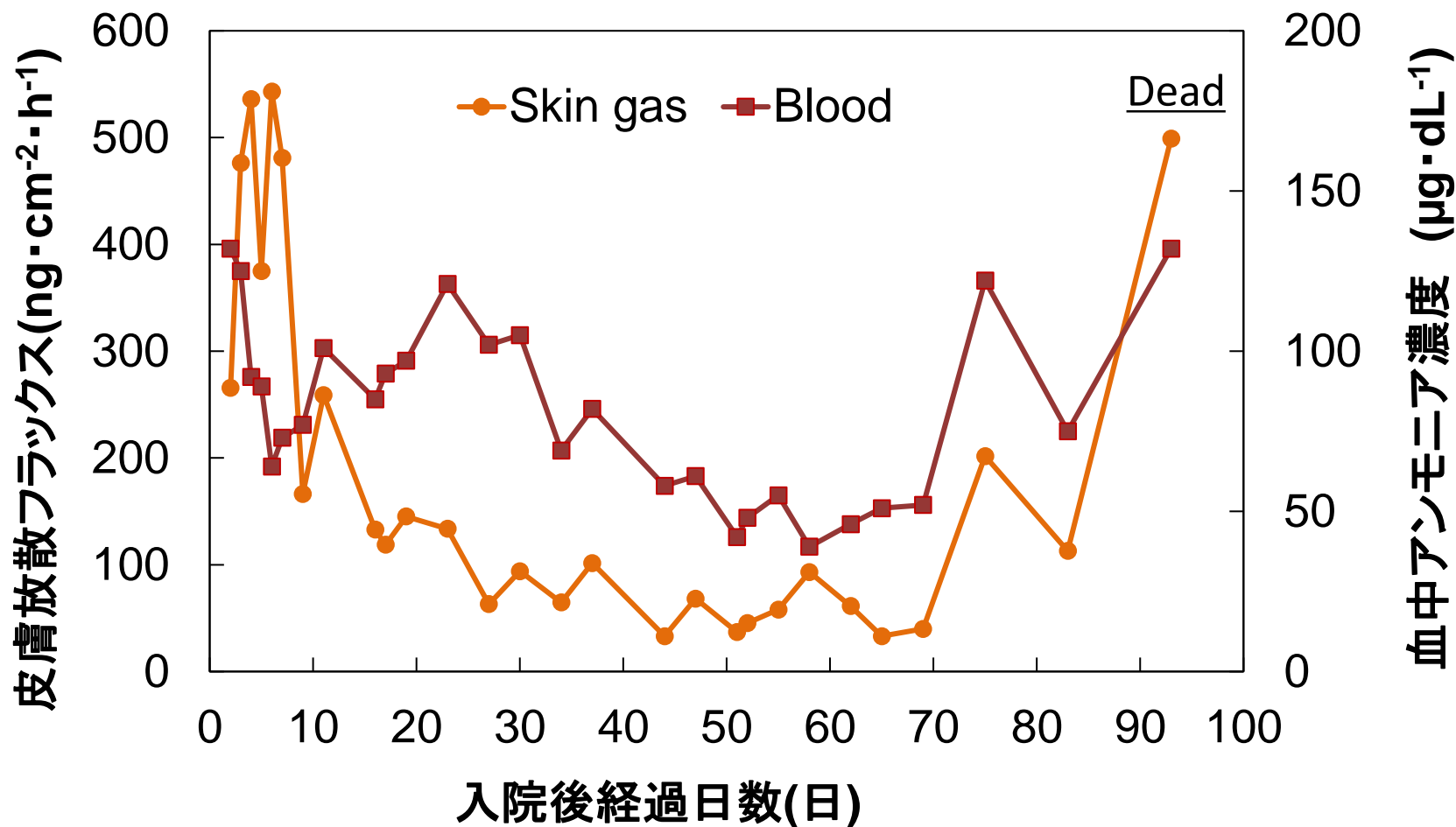
呼気 : 0.00014

尿中 : 皮膚  $\div$  98 : 2

# 肝障害患者からのアンモニア放散



試験条件	
期間	2015年6月19日～9月20日
場所	東海大学医学部附属病院EICU
被験者	アルコール性肝障害患者 42歳 女性
捕集方法	PFS, 1時間
捕集部位	左前胸部
治療	人工透析、週3回程度
他の測定	血中アンモニア濃度



- アンモニア: 皮膚放散は血中濃度に連動
- 皮膚放散フラックスの方が変化が大(高感度)

# 運動とアンモニア



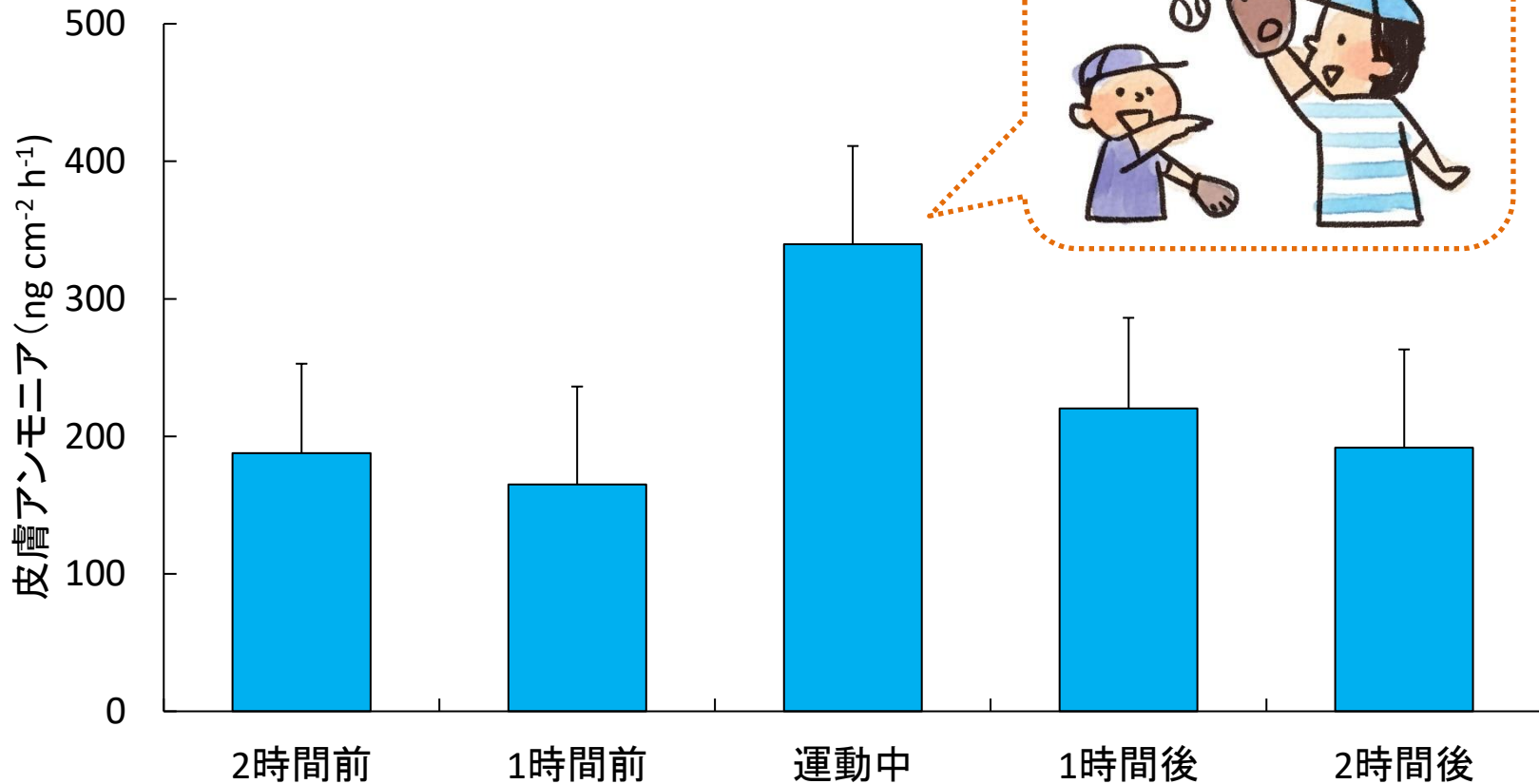
- Banisterら(1983), 堤(1998)  
血中アンモニア: 運動性疲労の指標
- アンモニア: 毒性物質  
血液・脳関門通過→抹消・中枢性疲労  
(筋力低下、運動障害、昏迷、失調等)
- 運動時の産生機構 (坂本ら, 1995)

ATP → AMP (エネルギー獲得)

AMP → IMP + NH<sub>3</sub> (脱アミノ化)

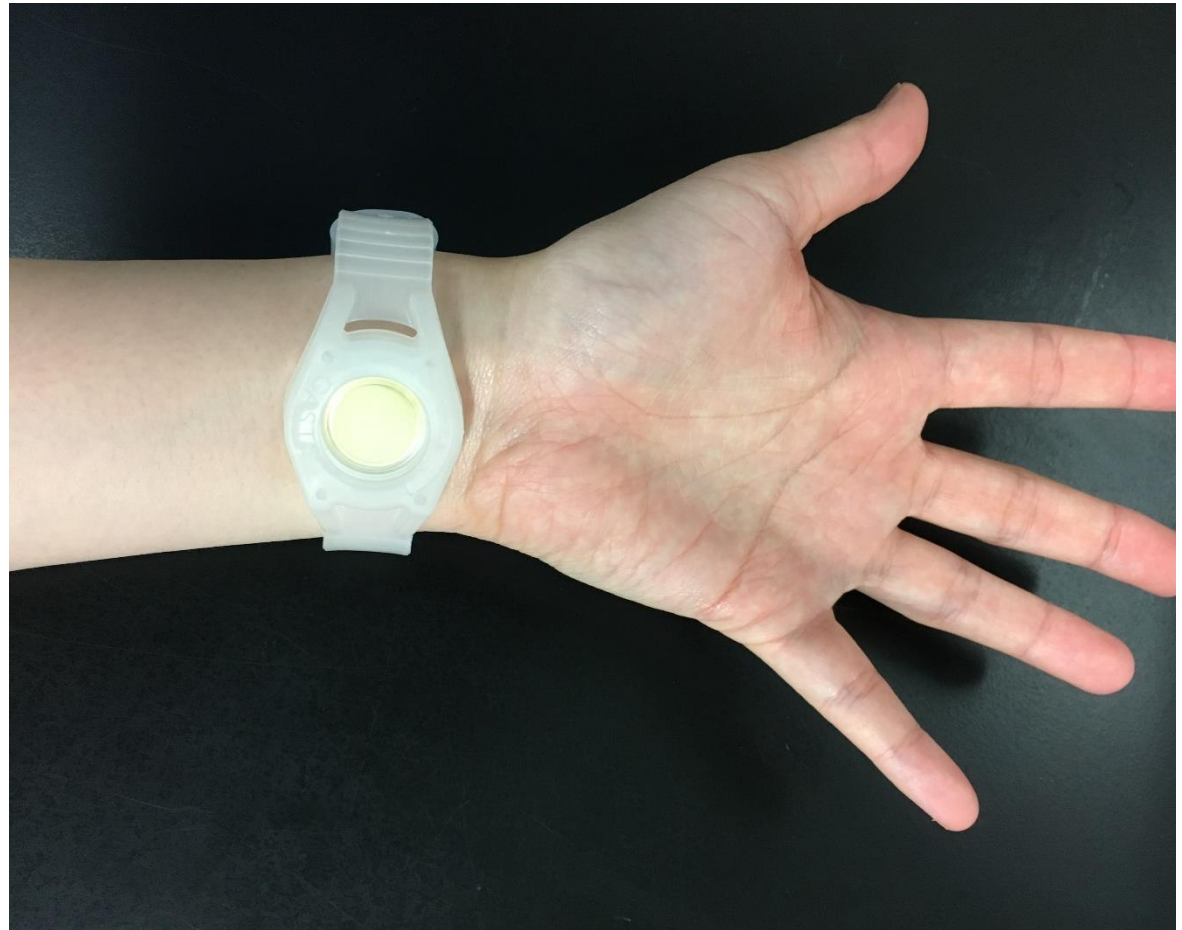
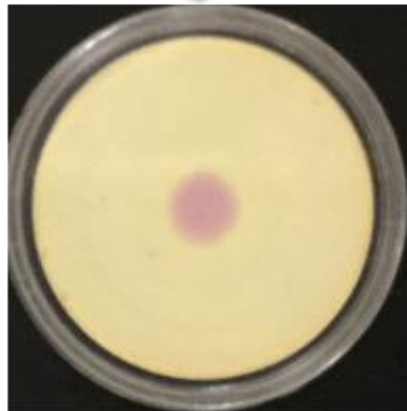


# 運動負荷と皮膚アンモニア



被験者: 男3名・女性2名(21~22歳), 捕集部位: 前腕部、1時間、キャッチボール1時間

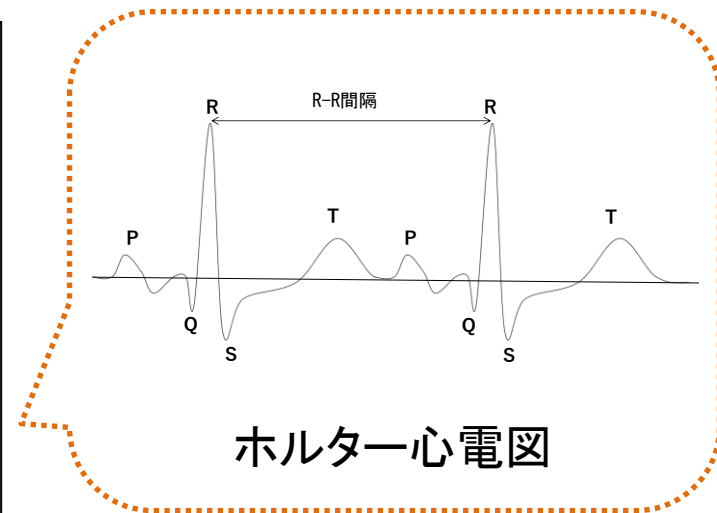
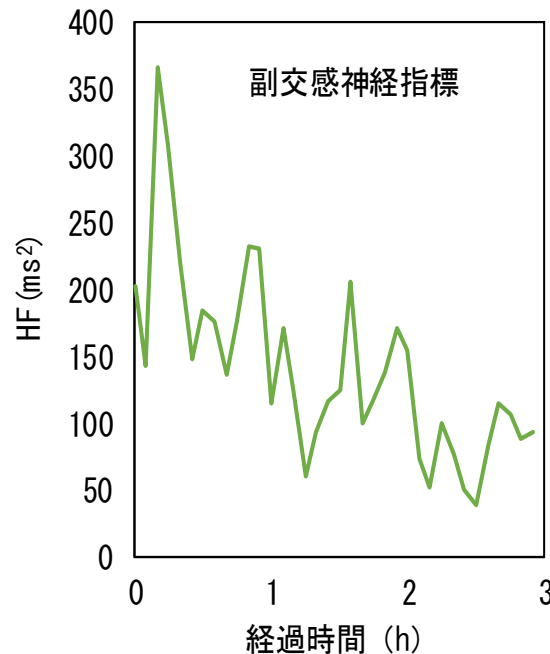
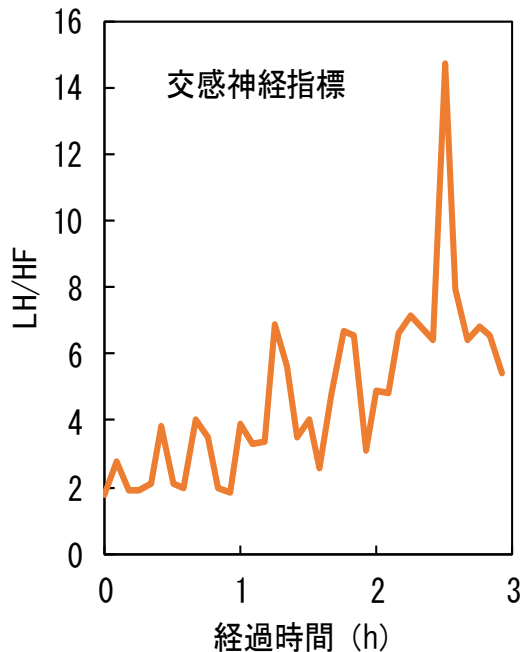
# アンモニア・インジケータの開発



色の変化で皮膚からのアンモニアをモニター

# 医師の日常業務...

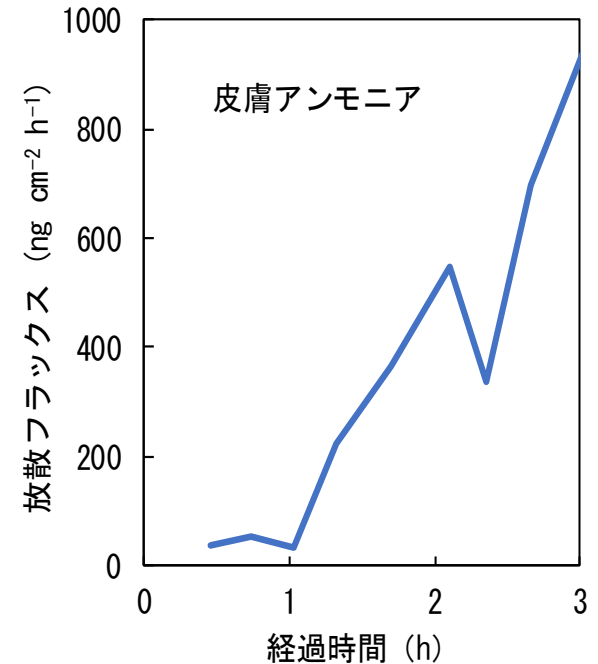
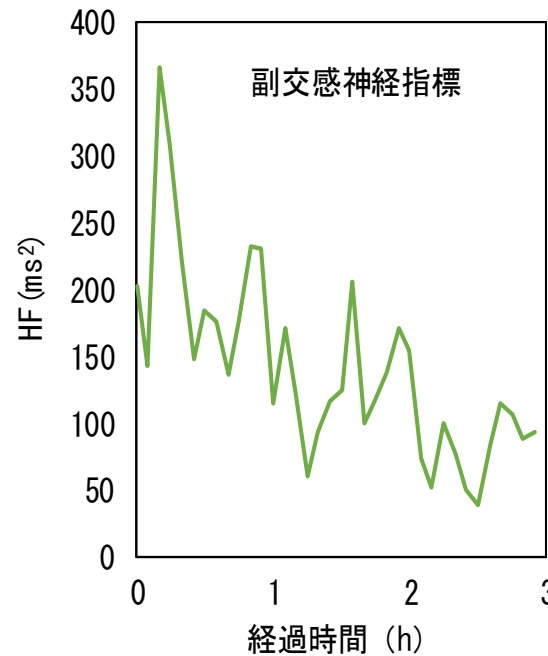
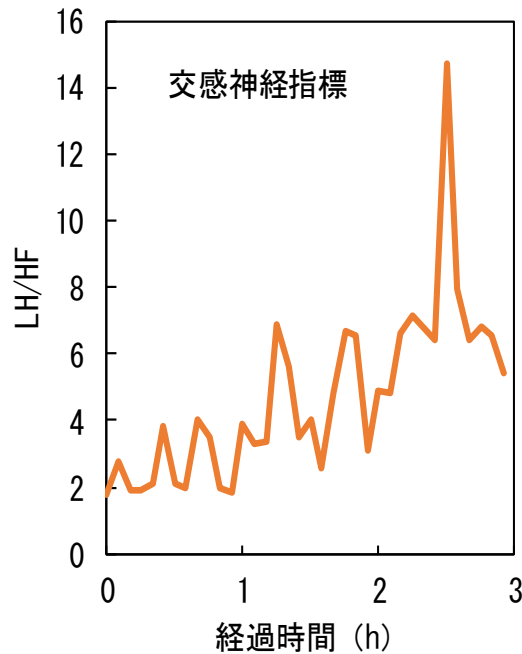
- 自律神経系: 交感神経 > 副交感神経



被験者: 医師(50歳代) 1名、皮膚ガス捕集: 左手首、15分

# 心理的ストレス

- 自律神経系: 交感神経 > 副交感神経

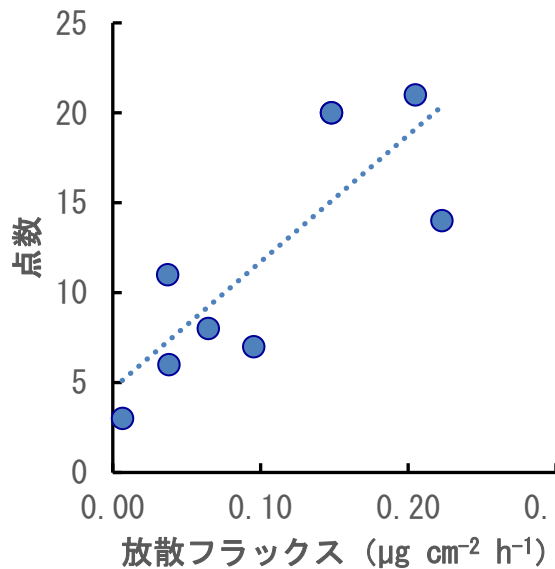


被験者: 医師(50歳代) 1名、皮膚ガス捕集: 左手首, 15分

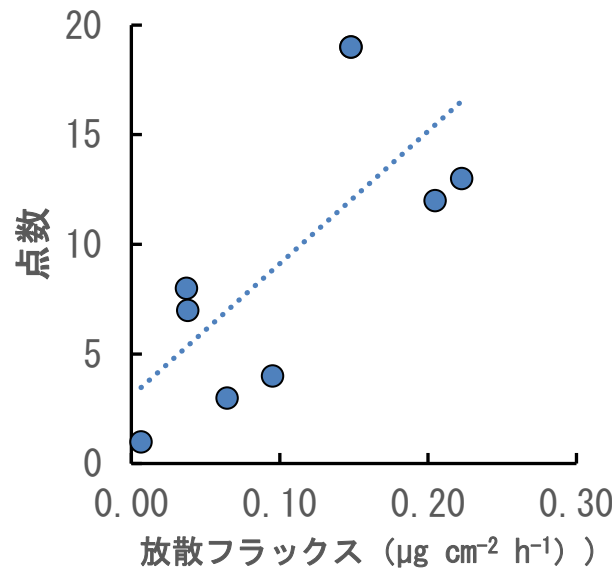
# アンモニアと心理学的評価

- 心理的ストレス反応尺度PSRS-50R
- 情動・意欲・対人・思考・身体反応：13項目

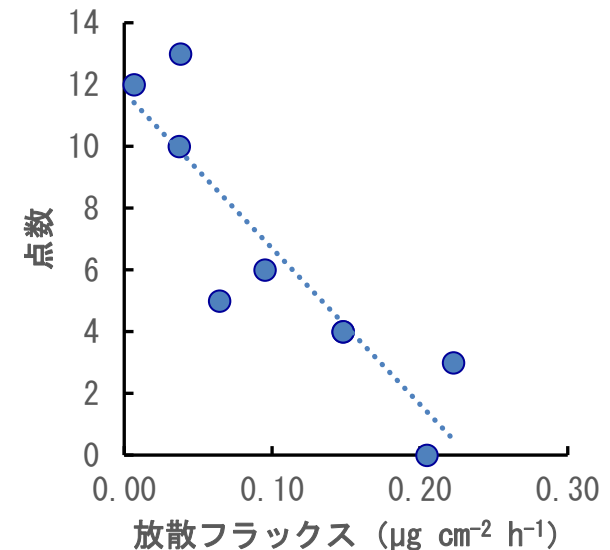
抑うつ気分



不安



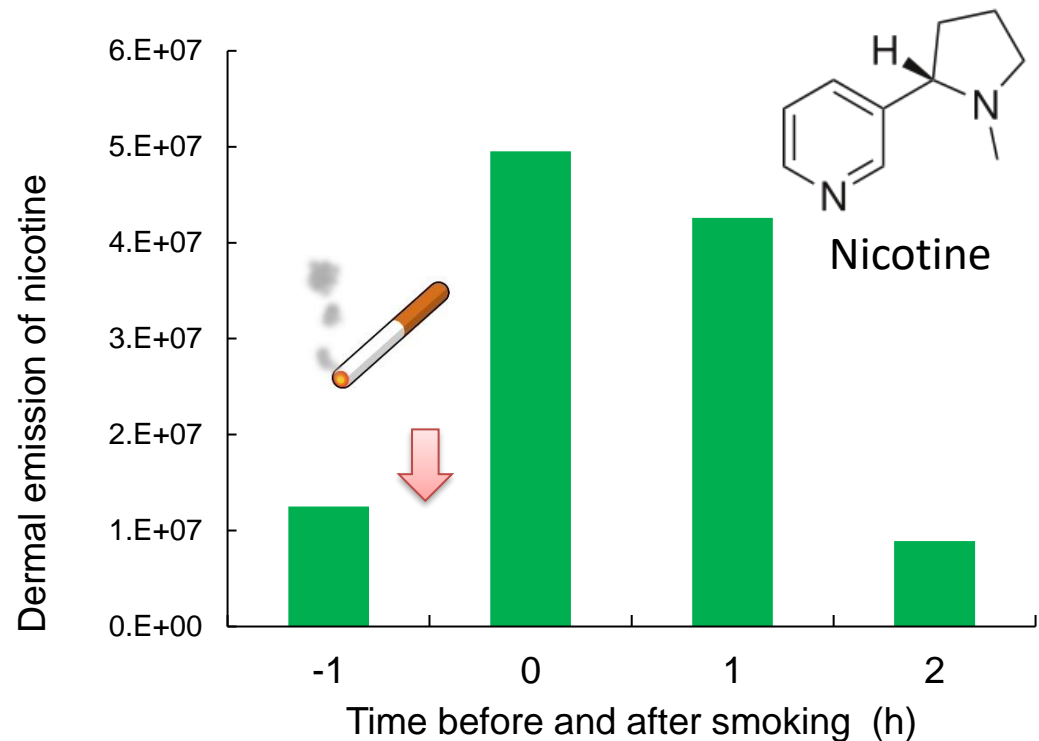
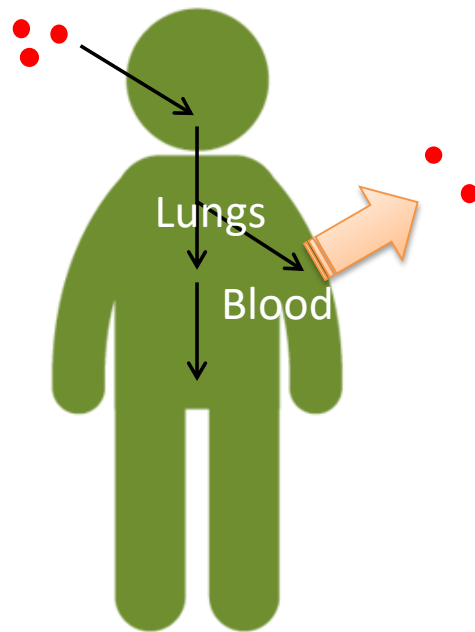
高揚感



\*大学生9名(朝食抜き)

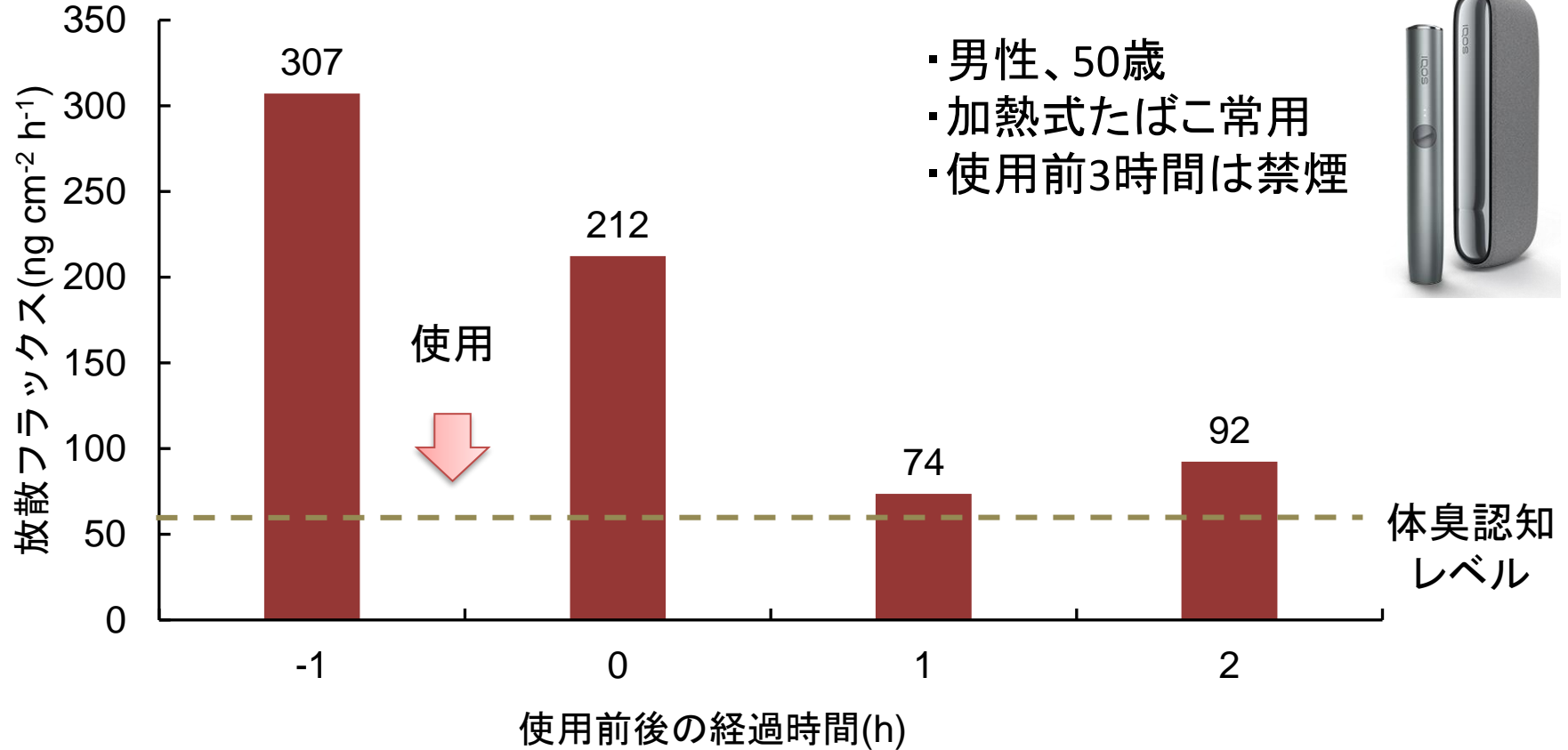
# 喫煙者の皮膚ガス

ニコチン: ストレス緩和効果、ただし常習性



吸入摂取した化学物質⇒血液由来で皮膚から放散

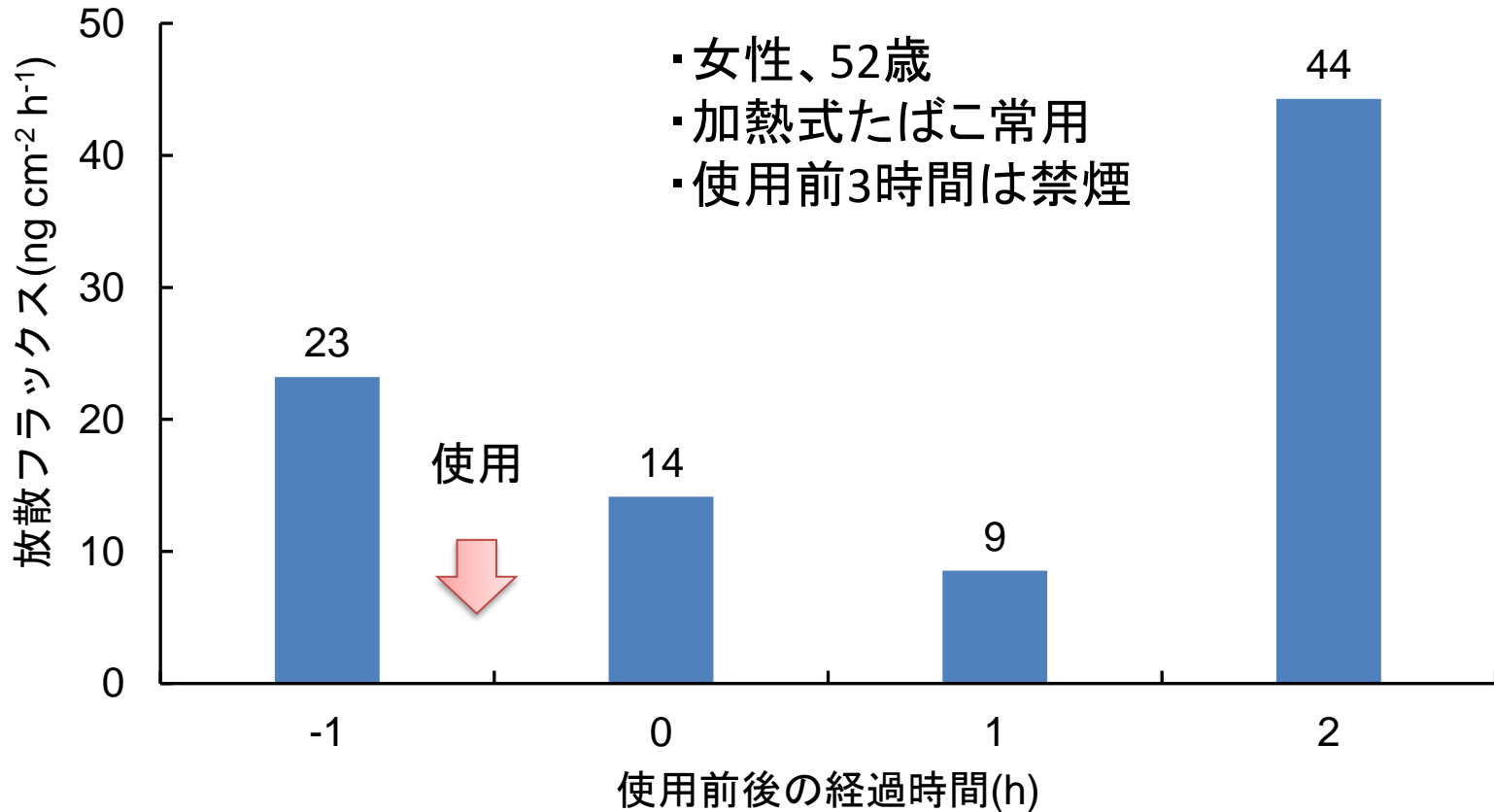
# 喫煙に伴う皮膚アンモニア



加熱式たばこ使用により放散量減少、ただし2時間後に増加

Average of  $n=2$

# 喫煙に伴う皮膚アンモニア

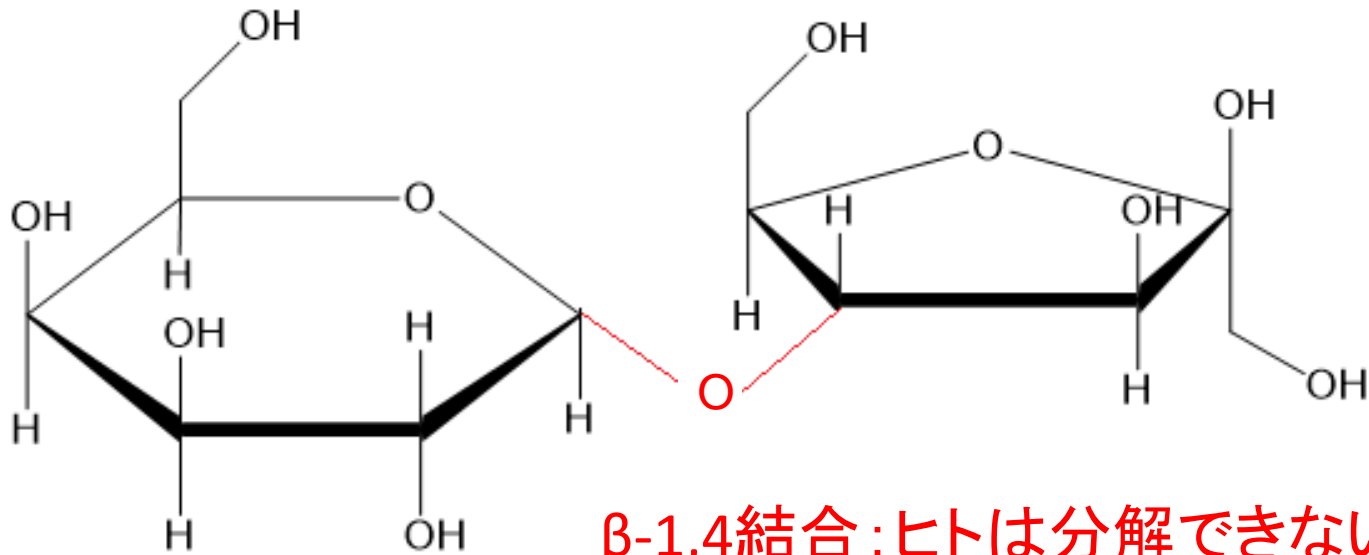


皮膚アンモニア：喫煙者の“依存性”理解の指標



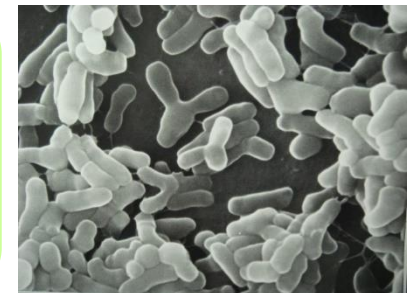
# ラクチュロース

牛乳に含まれる乳糖を原料として作られる二糖

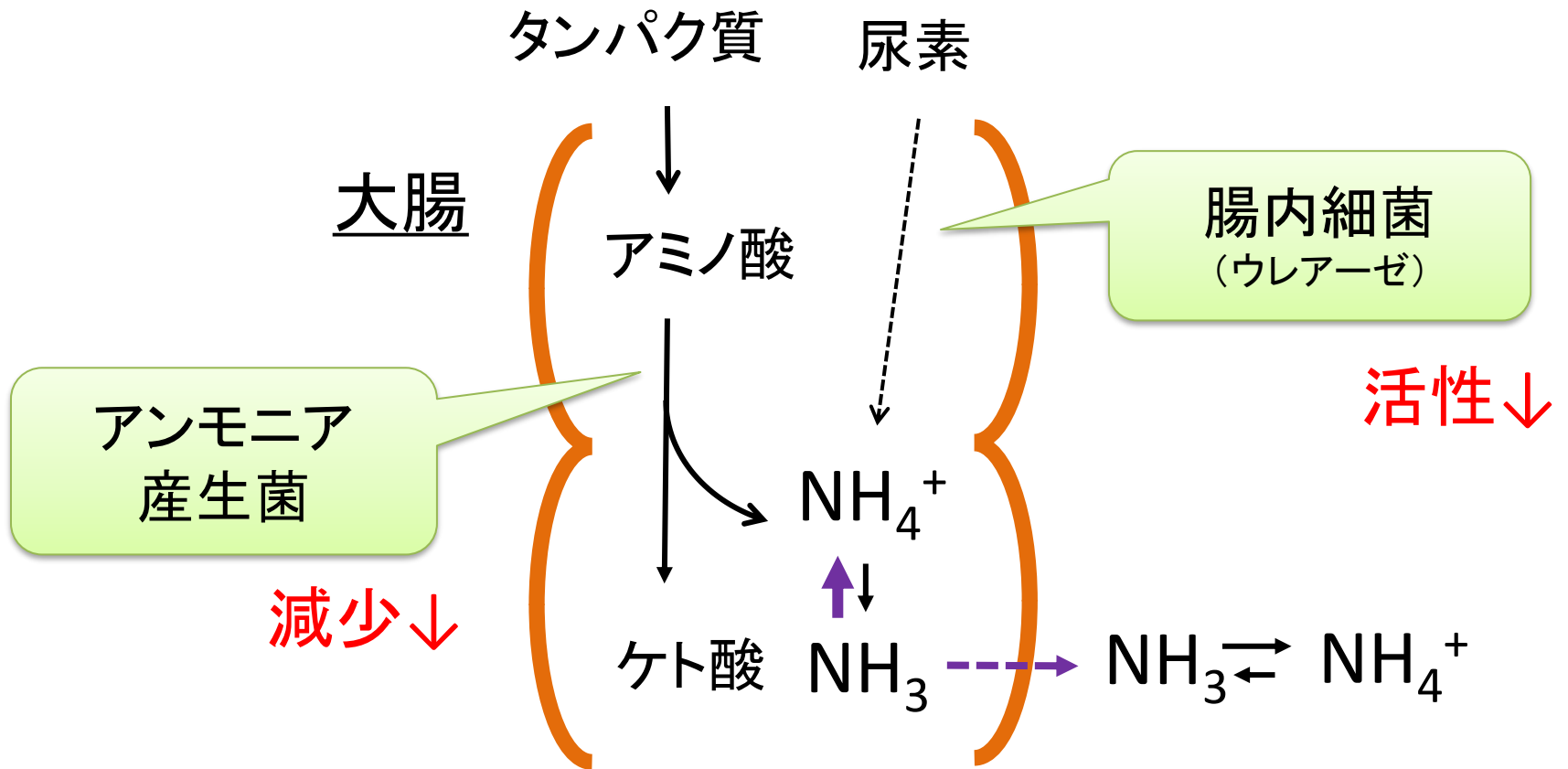


$\beta$ -1,4結合:ヒトは分解できない

胃や小腸では消化・吸収されず、  
大腸に到達して ビフィズス菌に資化



# ビフィズス菌：短鎖脂肪酸の産生



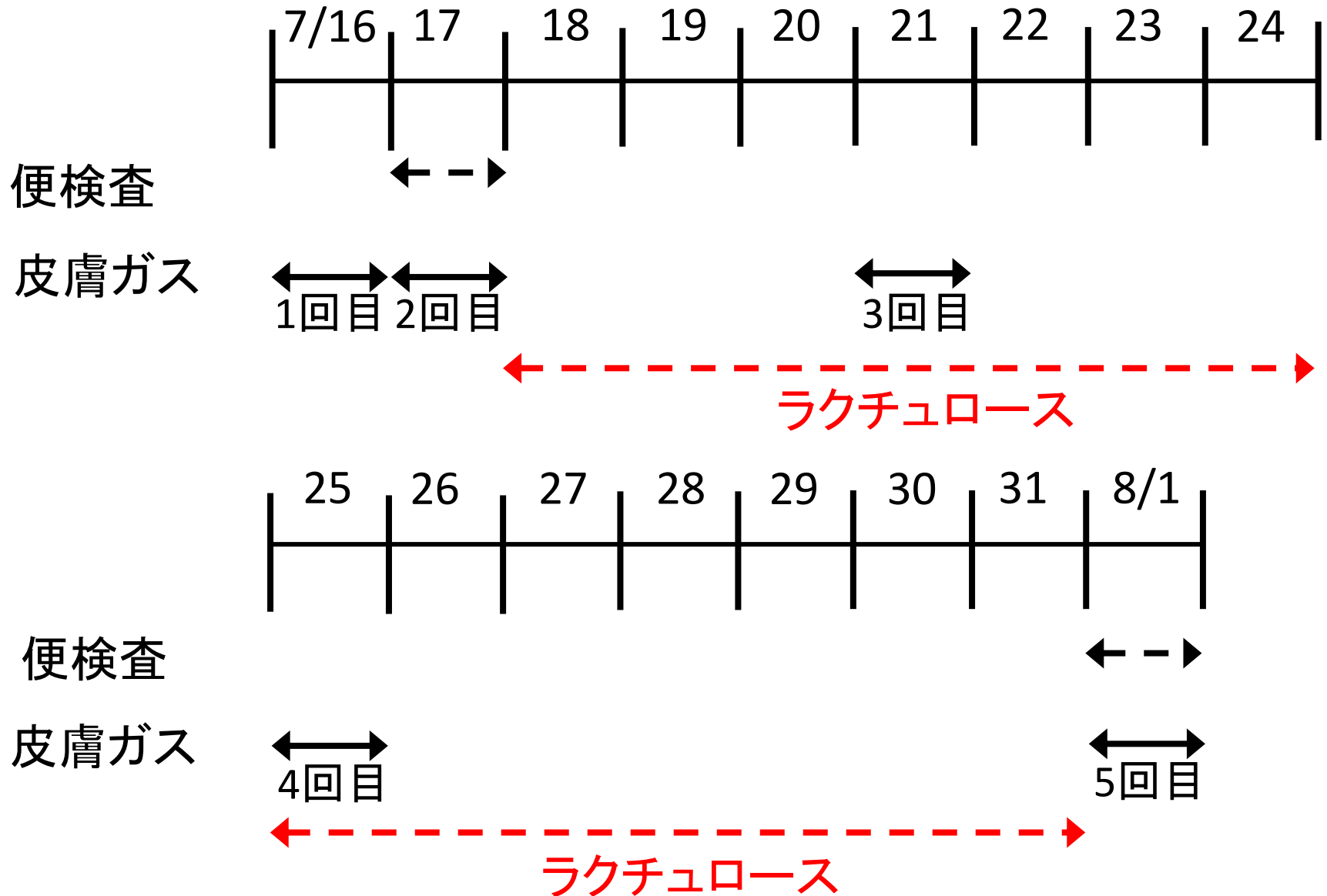
SCFAsの産生 ⇒ 腸管内pH低下 ⇒ NH<sub>3</sub>の減少

# ラクチュロース摂取試験

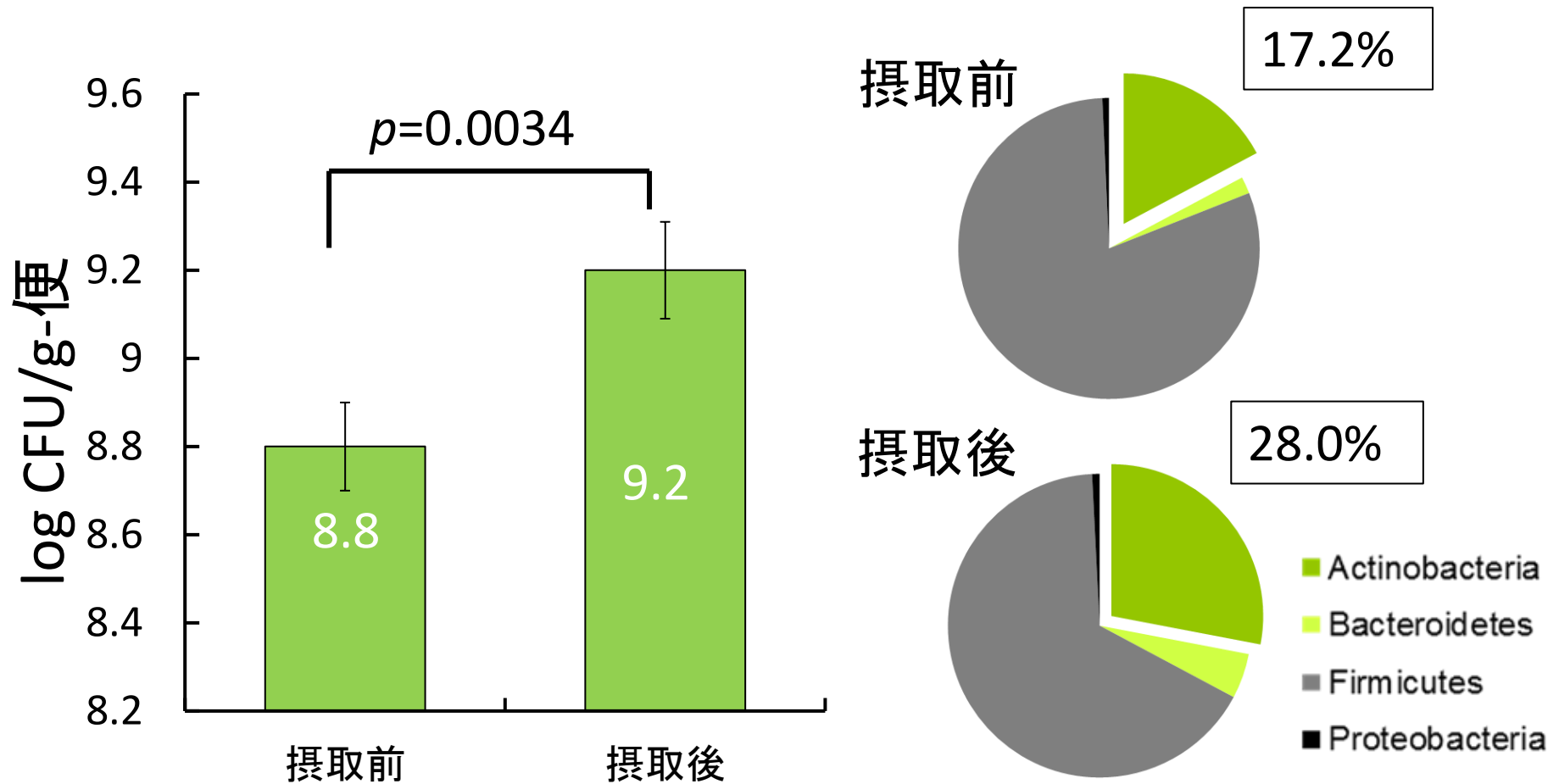


被験者	健常者11名(男性7名、女性4名)
ラクチュロース摂取量	4 g/日 : 食品摂取量
摂取期間	2018年7月18日～31日(2週間)
捕集回数	朝夜の5日間測定(計10回)
捕集部位、時間	前腕部、1時間
便検査日	摂取前・後

# 試験スケジュール

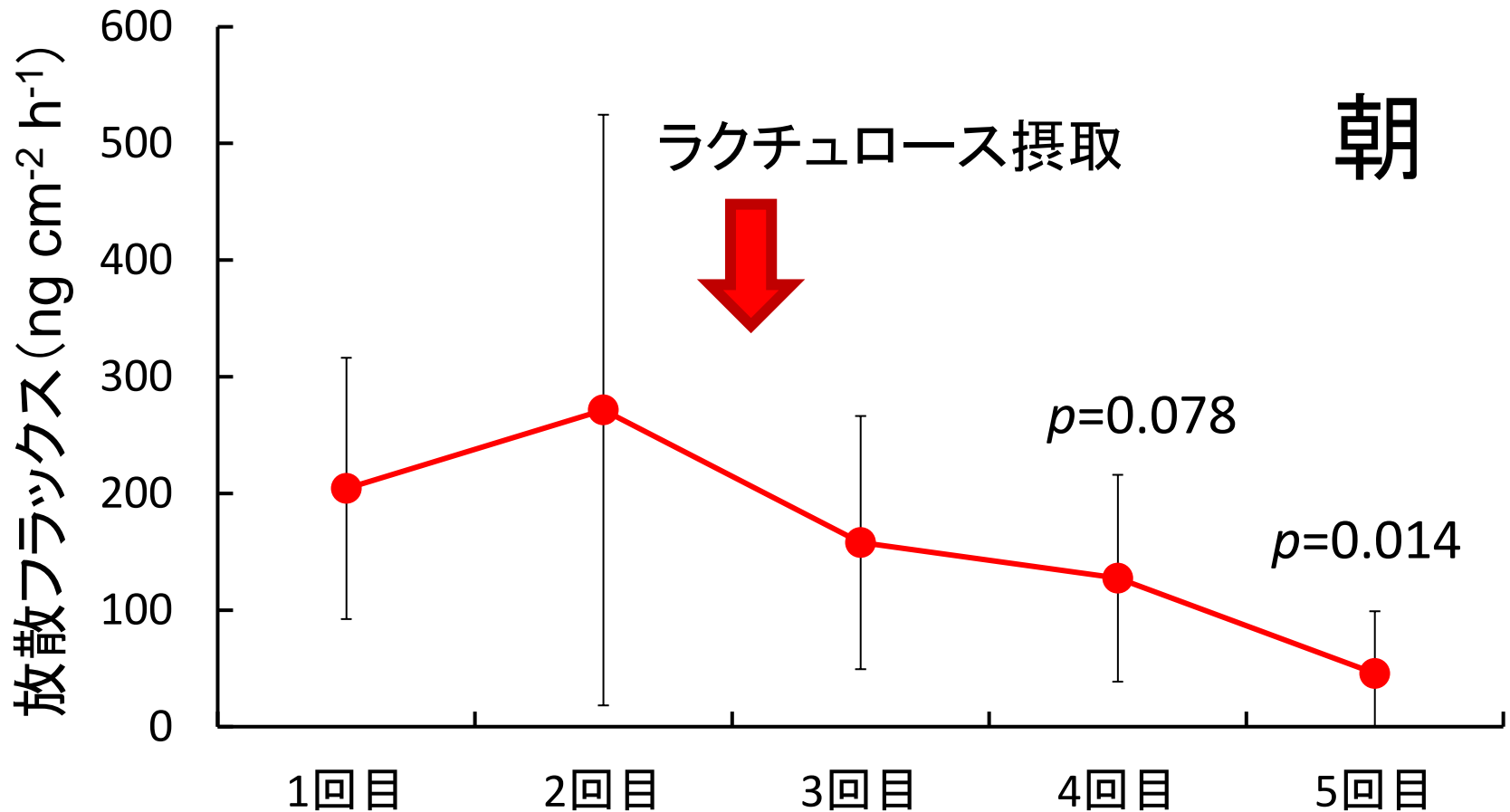


# 腸内ビフィズス菌数



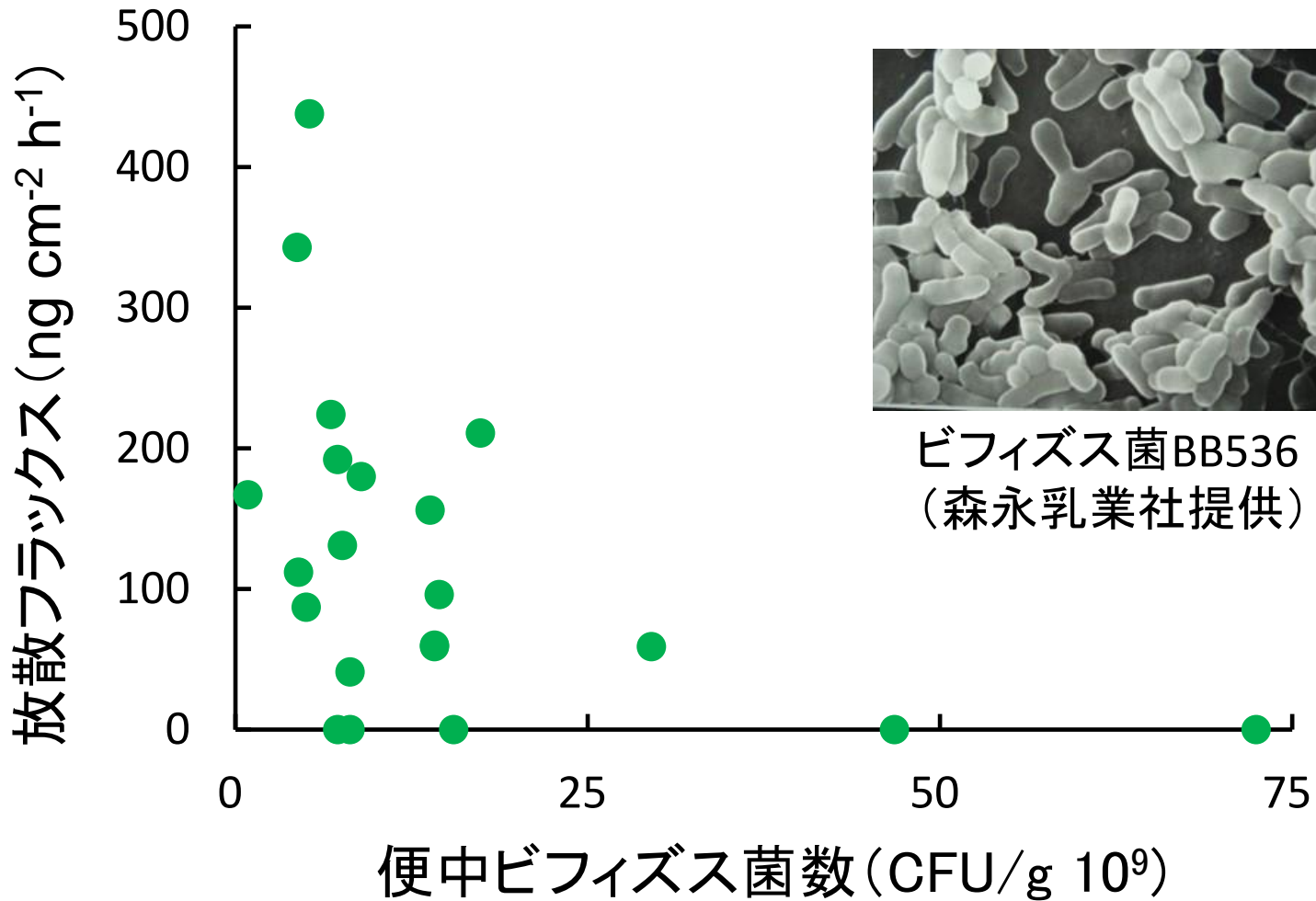
ビフィズス菌数・占有割合が有意に増加

# 皮膚アンモニア放散量

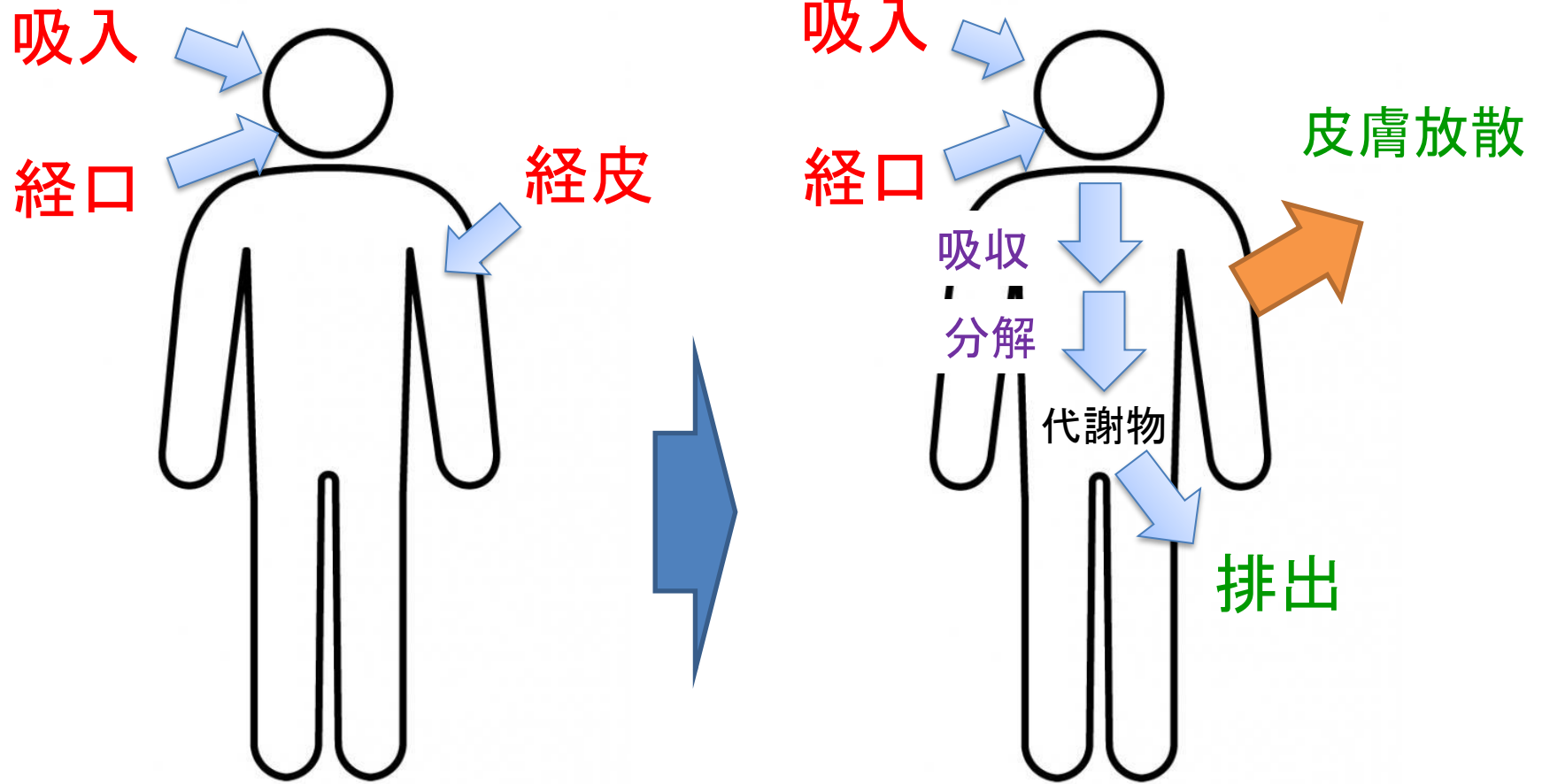


皮膚アンモニア: 8日後(4回目)から有意に減少

# アンモニアと腸内環境



# 外因性物質の皮膚からの放散



暴露量⇒リスク評価

吸入・経口 > 経皮



# バイオモニタリングへの応用



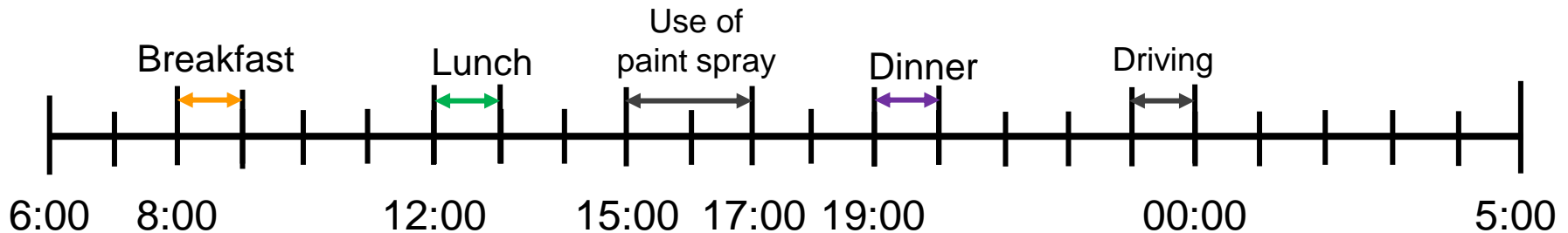
Human skin gas



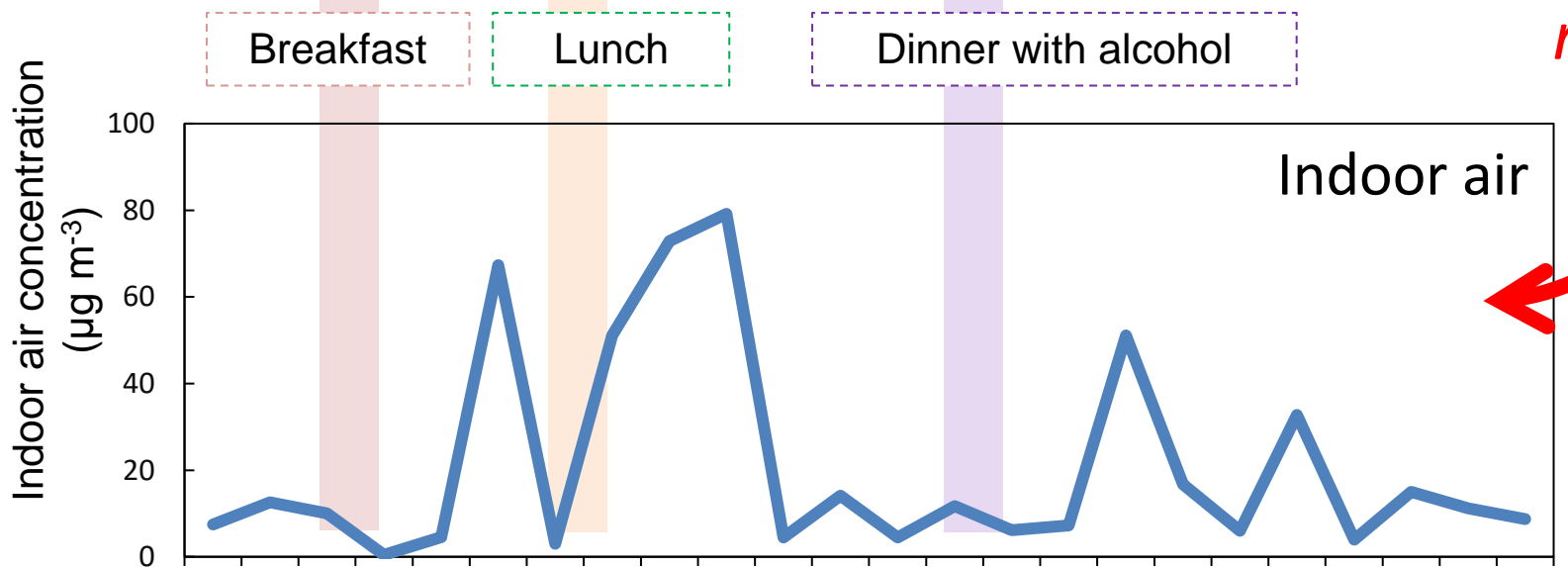
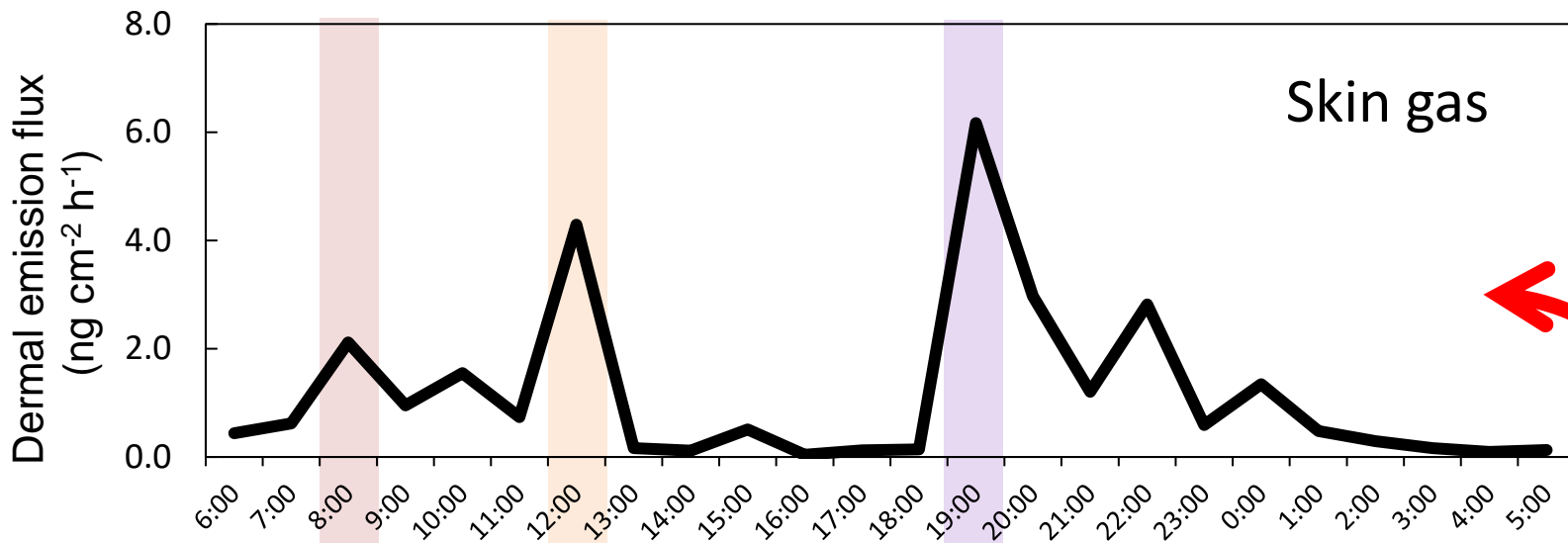
VOCs in indoor air

Subject: a male healthy volunteer, age 24

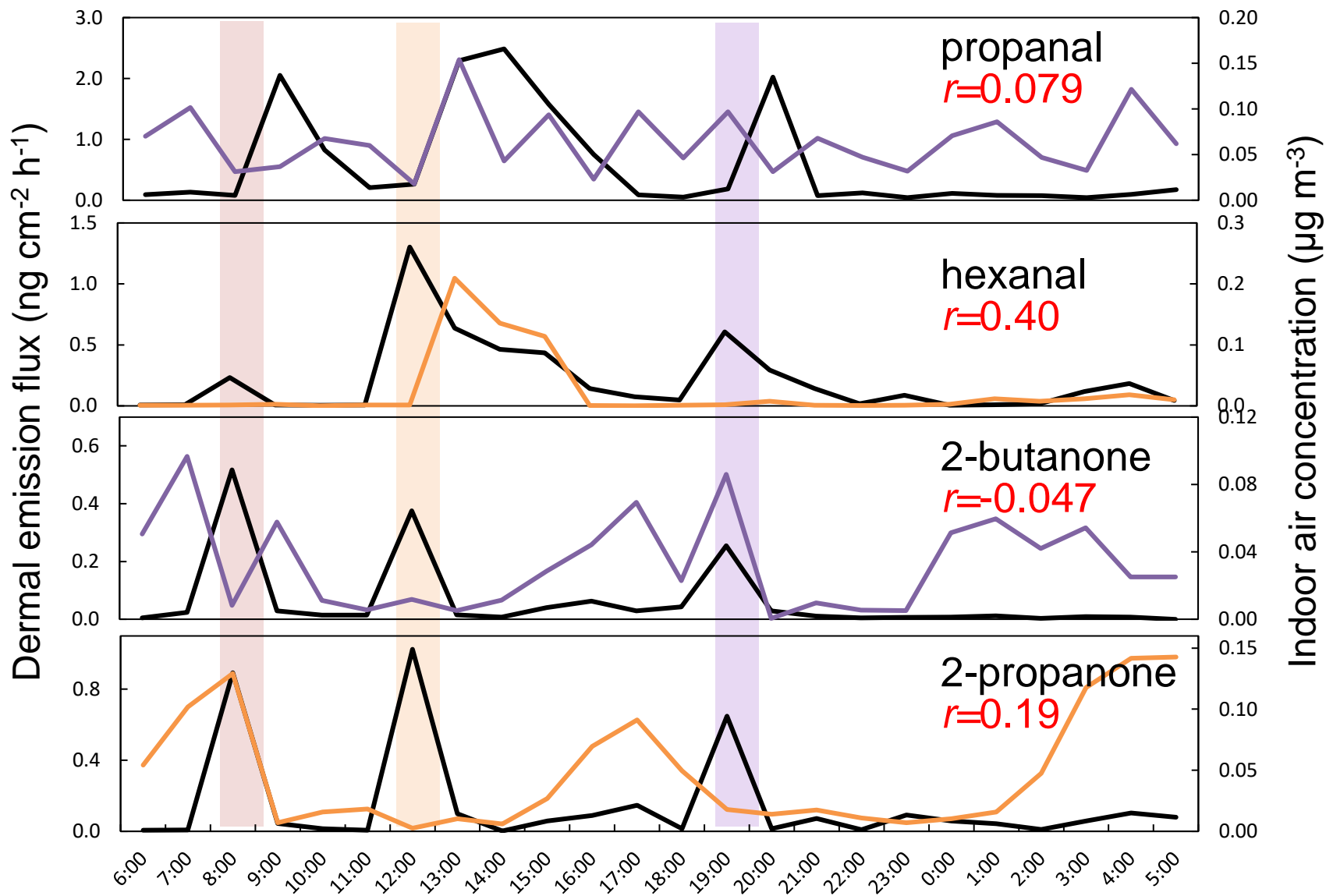
Sampling at forearm and indoor air at every 1 hour



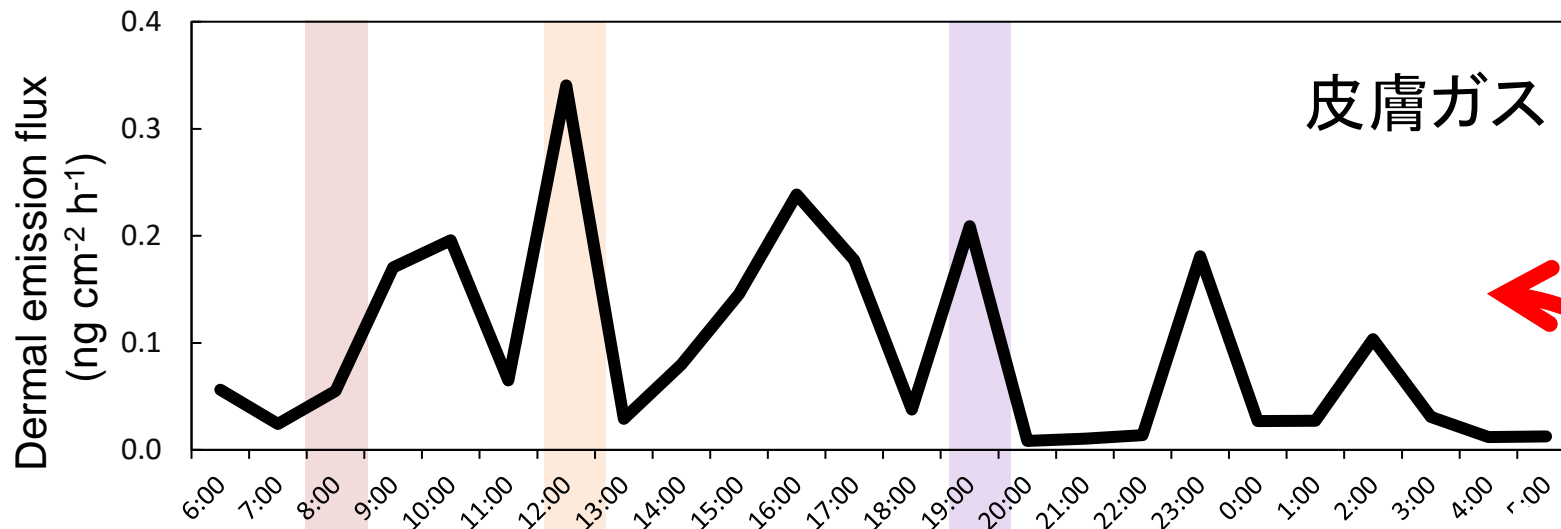
# アセトアルデヒド: 糖質等の代謝物



$r = -0.2$

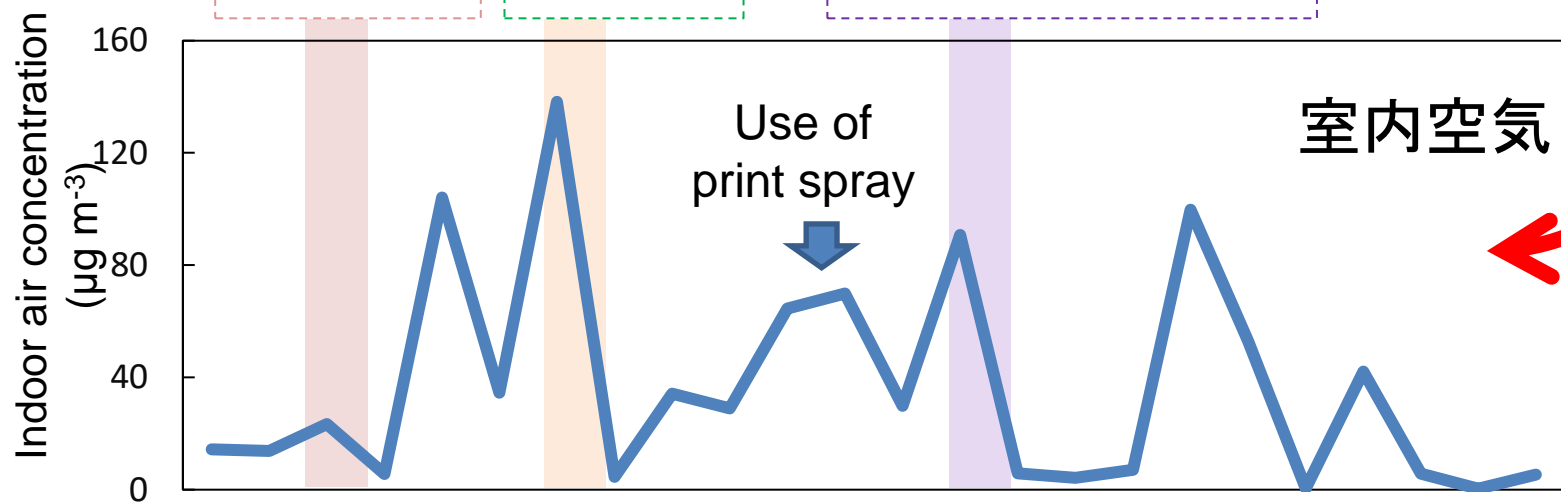


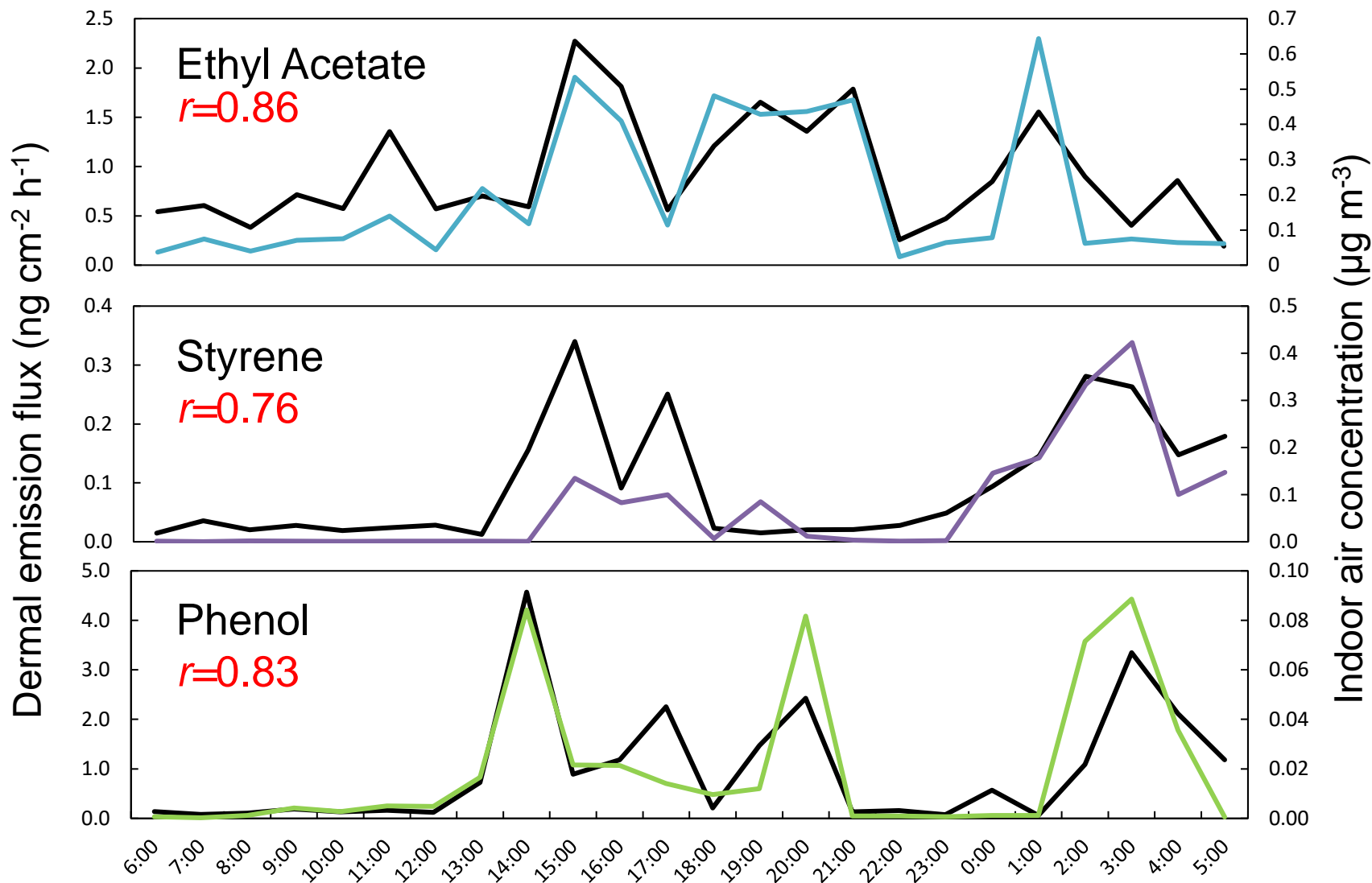
# トルエン: 人工化学物質



Breakfast Lunch Dinner with alcohol

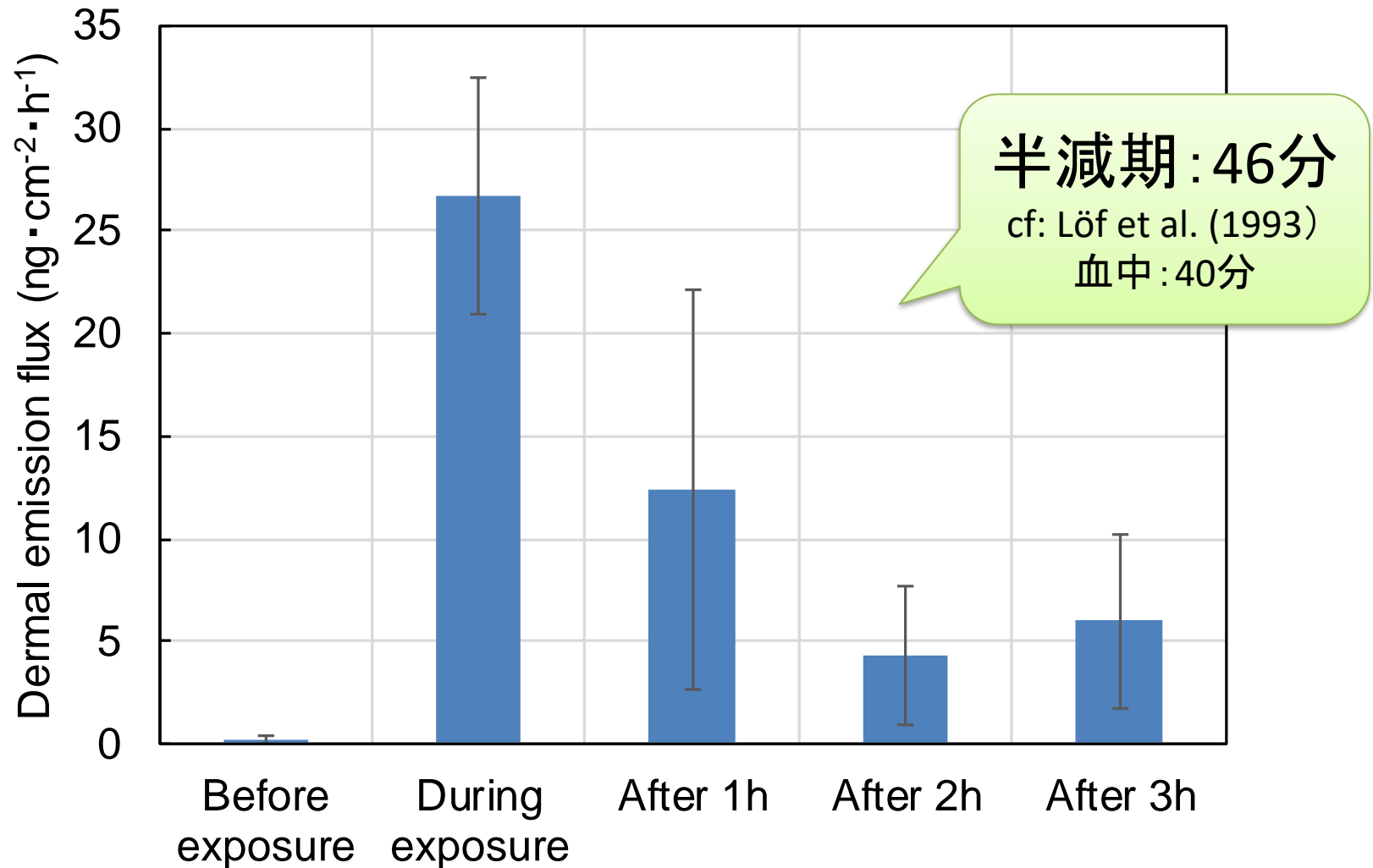
$r=0.86$



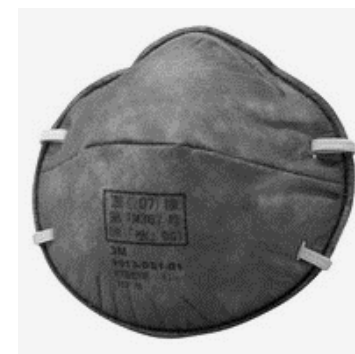
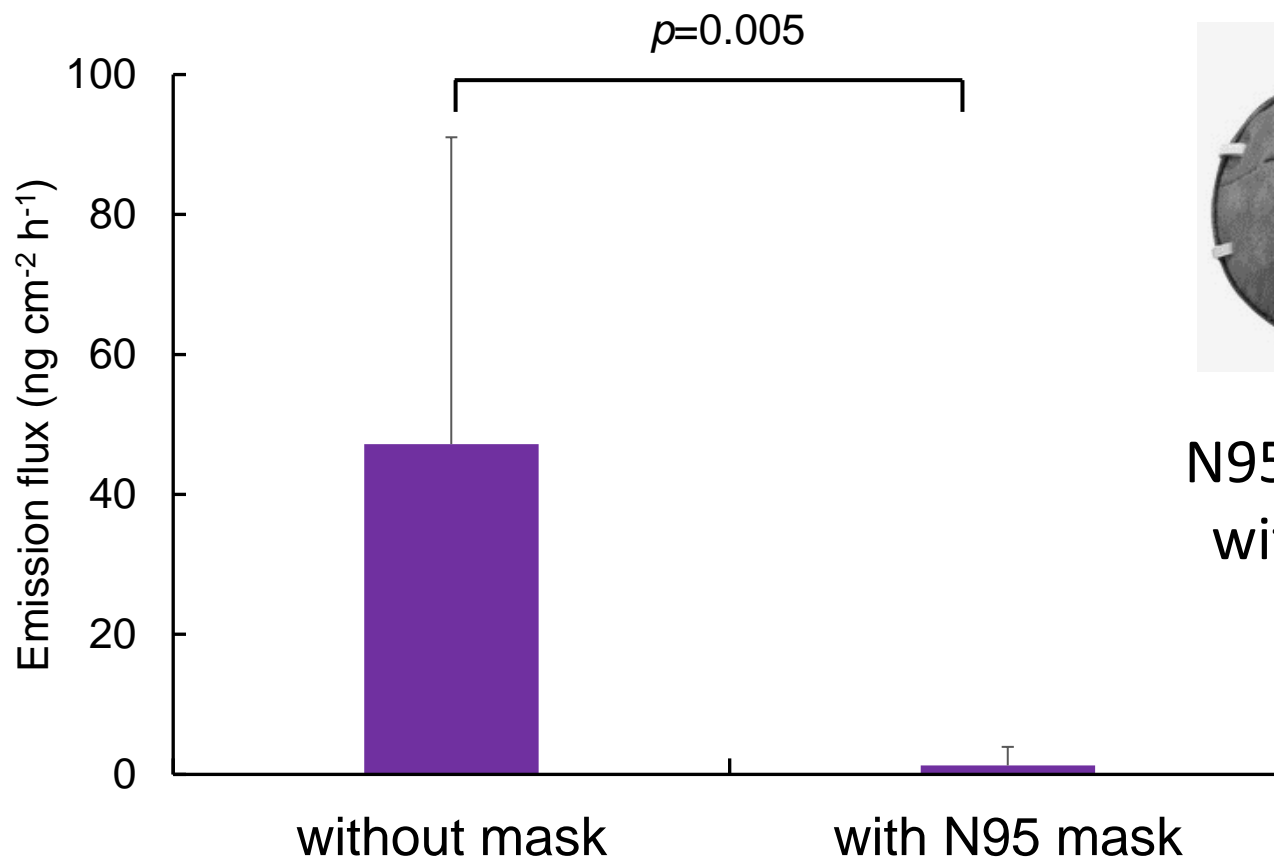


室内空気の吸入曝露⇒皮膚ガス

# トルエン曝露と皮膚放散



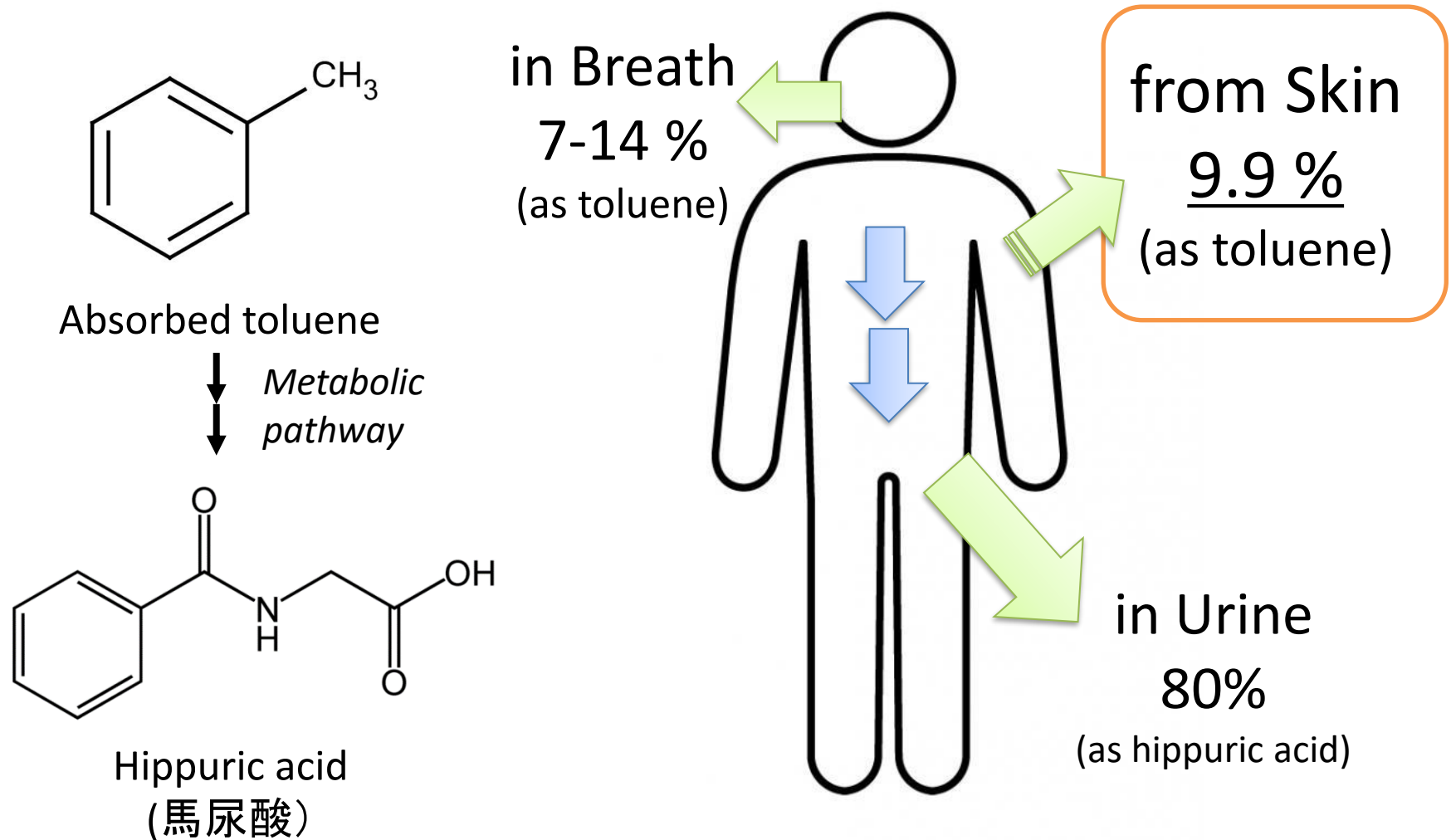
# 活性炭マスクの効果



N95 embedded with charcoal

化学実験室にて1時間曝露, 被験者9名, 前腕部捕集, 室内トルエン濃度: 1.5 mg m<sup>-3</sup>

# トルエンの排泄経路



\* Löf et al., *British J Ind Med* (1993)  
\*\* Sekine et al., *J Skin Stem Cell* (2020)



# 難治性癌の非侵襲的診断法の開発

東海大学医学部附属病院



↓ 冷凍保管・輸送

東海大学理学部・AIREX社



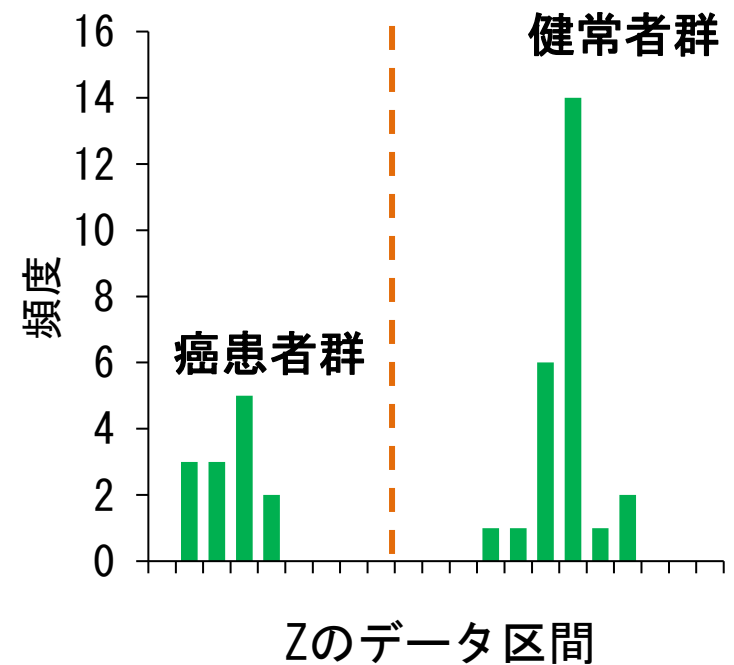
## 皮膚ガス採取

- ・消化器内科
- ・血液腫瘍内科
- ・口腔外科

## 皮膚ガス分析

- ・ガスクロマトグラフ-質量分析法
- ・皮膚ガス75成分

多変量解析による判別



判別アルゴリズム

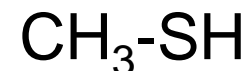
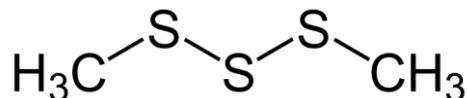
$$Z = \sum a_1 E_1 + b$$

# 癌のガス態バイオマーカー

## • 候補物質の報告例



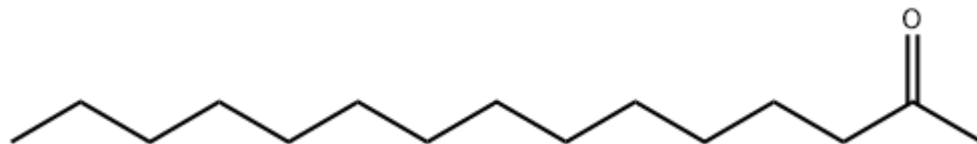
R: 炭化水素基



$\text{C}_{5,6,8,9}$  アルデヒド類<sup>1)</sup>  
肺がん患者の  
呼気

ジメチルトリスルフィド<sup>2)</sup>  
乳がん・頭頸部がんの  
患部から採取

メチルメルカプタン<sup>3)</sup>  
大腸がん患者の  
呼気・腸内ガス



2-ペンタデカノン<sup>4)</sup>  
がん細胞を用いた*in vitro*試験

1) Fuchs et al.(2010)

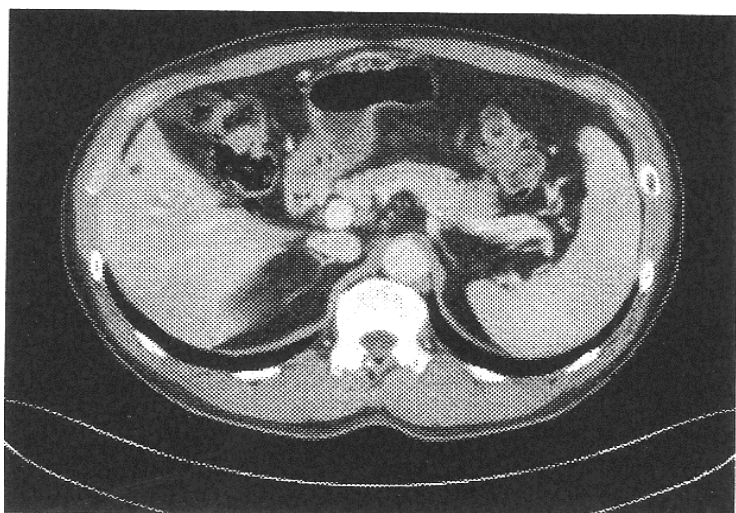
2) Shirasu et al.(2009)

3) Yamagishi et al.(2011)

4) Lee et al.(2018)

# 膵臓癌患者の皮膚ガス

- 膵臓:「**へ**」の字



- 膵液の分泌  
⇒ 三大栄養素の消化
- ホルモンの分泌  
⇒ 血糖値の調節など

- 膵臓癌\*

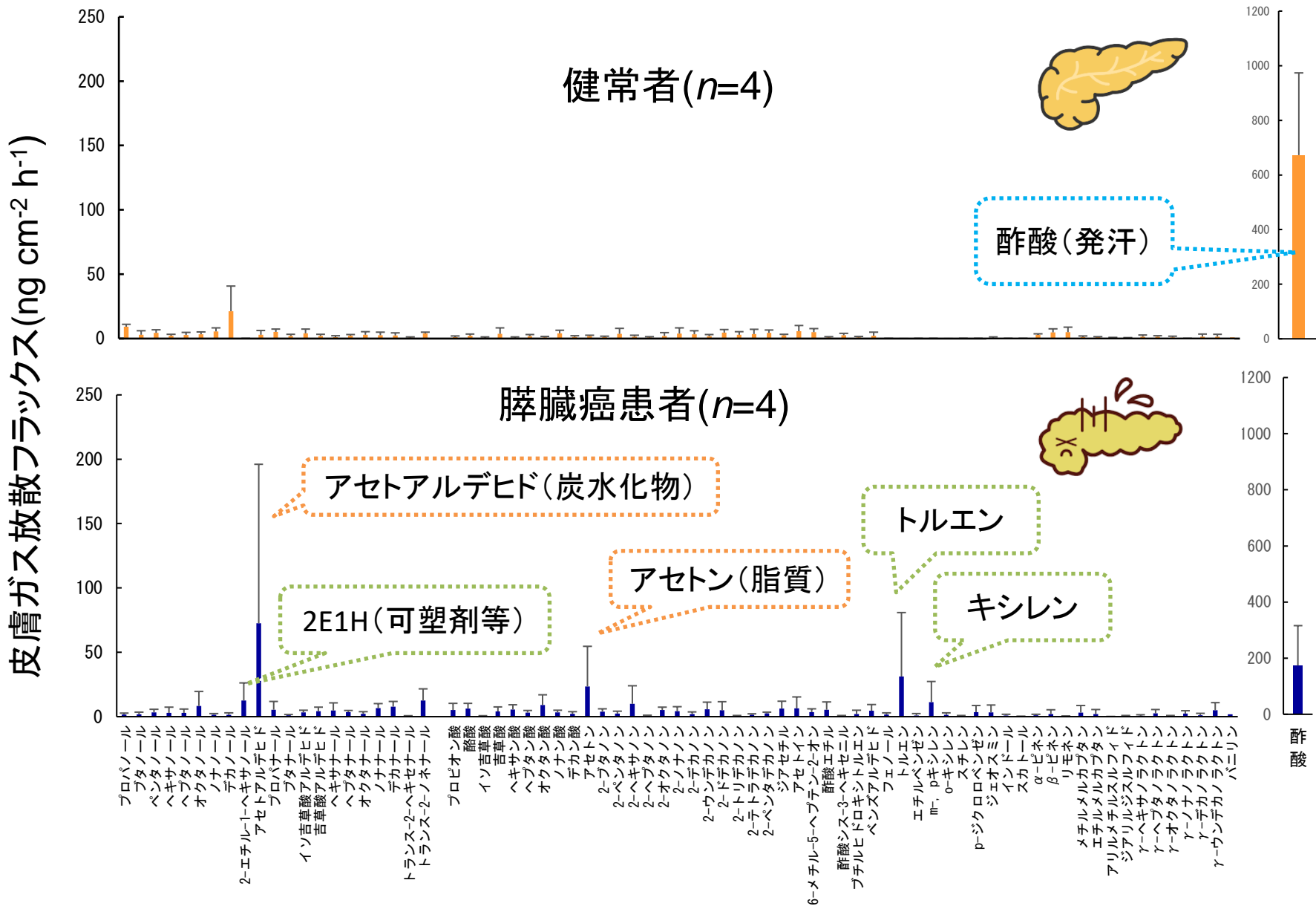
- 主に膵管に発生
- 診断数: 43,865人(2019年)
- 死亡数: 37,677人(2020年)

- 進行度

- 遠隔転移あり⇒ Stage IV
- 5年相対生存率: 1.5%\*

膵臓や他臓器の機能低下  
→ 代謝物に影響

# ● 放散フラックスの比較



# 体臭に寄与する成分

Odor Quotient (OQ)\*

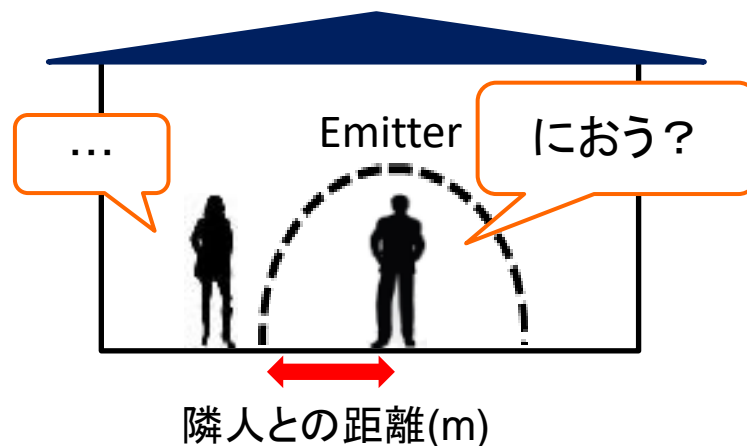
$$OQ = E / E_{OT}$$

$E$  : 放散フラックス実測値

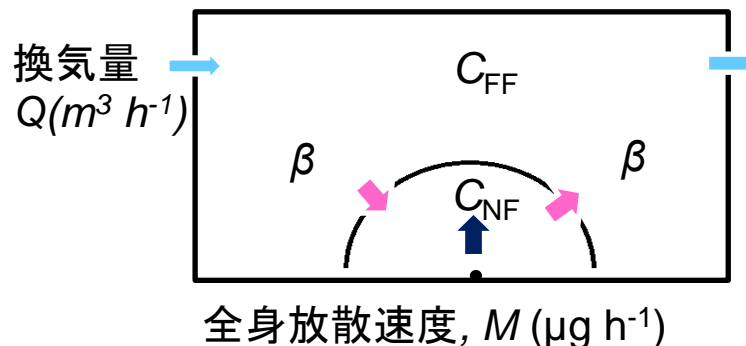
$E_{OT}$ : 拡散濃度が嗅覚閾値\*\*に相当する放散フラックス

$$OQ > 1$$

⇒ 単独でも体臭に寄与



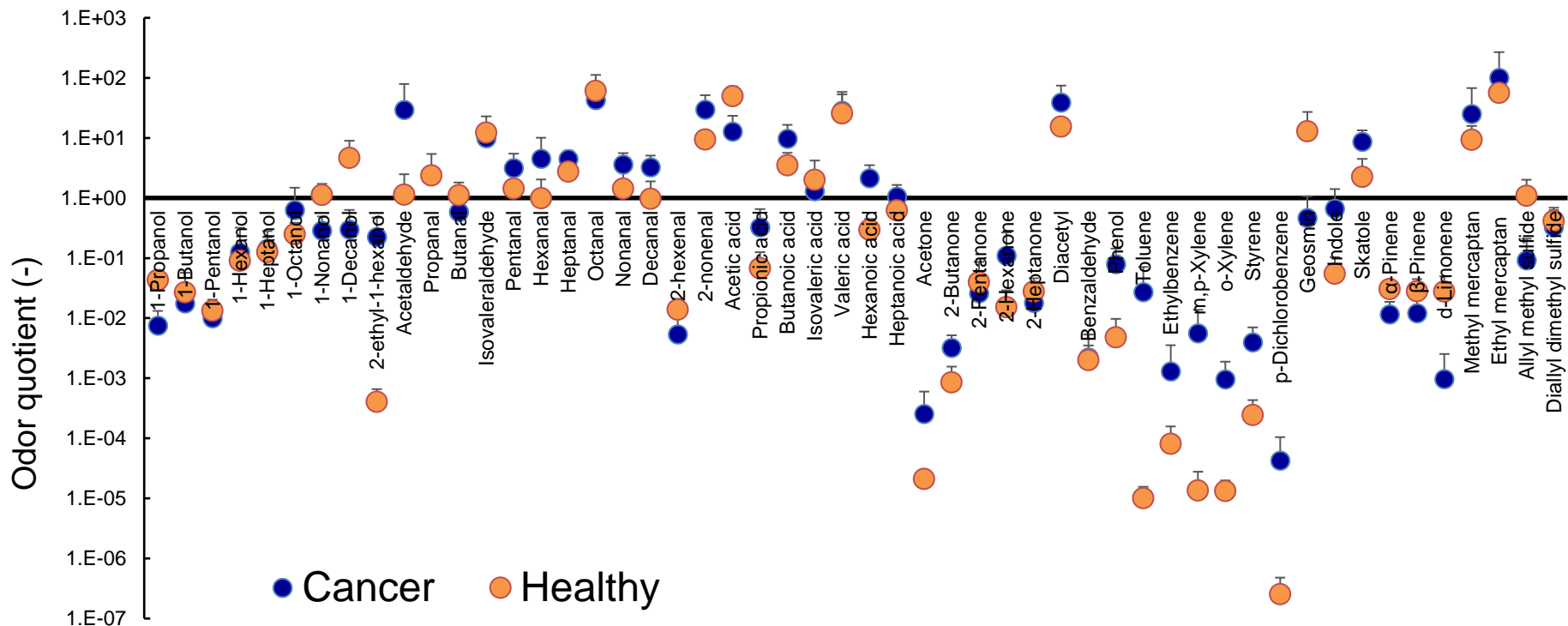
Near-Field and Far-Field model\*\*\*



皮膚ガス52成分, 一般住宅8畳間,  
体表面積 $16,000cm^2$ , 拡散距離: 0.5 m

# ●OQ>1の皮膚ガス

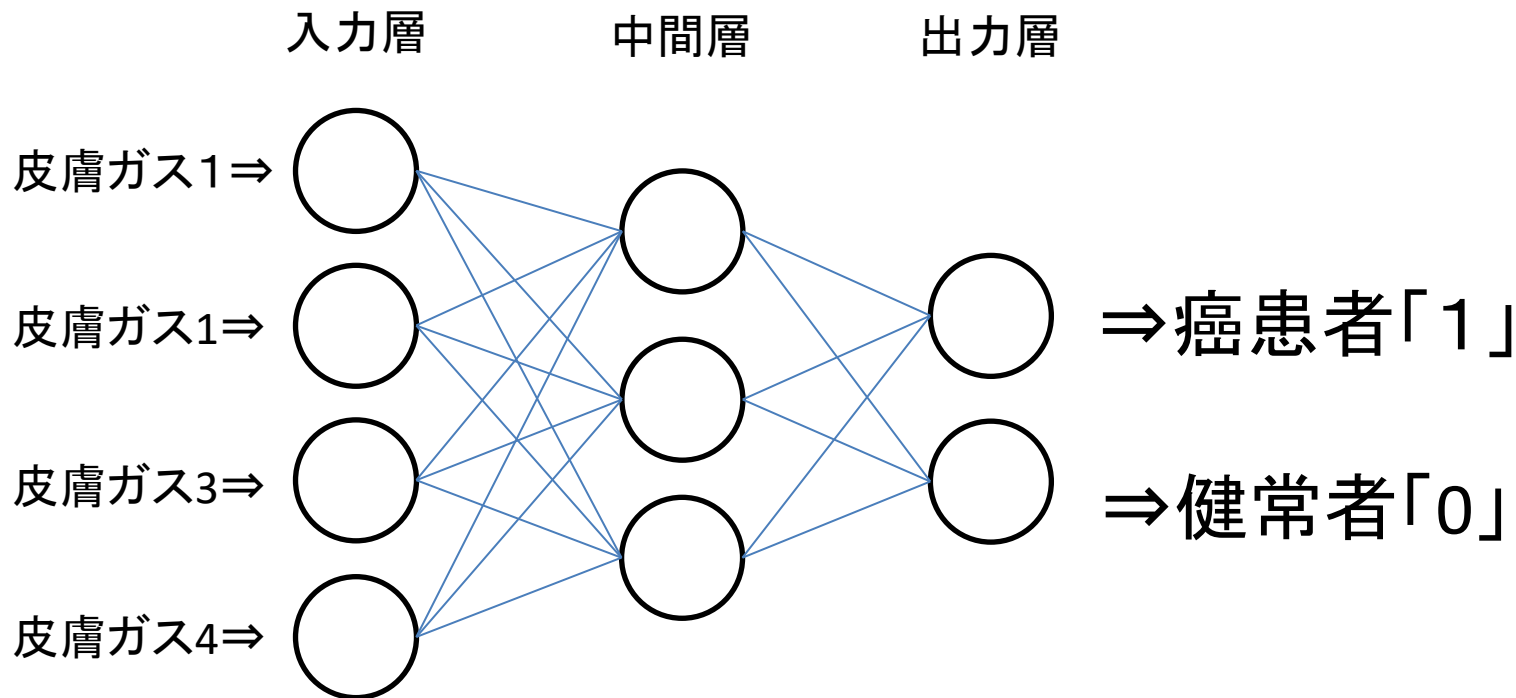
共通⇒ 皮脂由来(オクタナール, 2-ノネナール)、汗由来(酢酸、吉草酸、イソ吉草酸アルデヒド、ジアセチル)、含硫黄化合物(メルカプタン等)



膀胱癌患者

- ヘキサナール(炎症)、ヘキサン酸(血管運動)、デカナール
- 膀胱癌の発症により体臭が変化する可能性

# ニューラルネットワークによる癌の評価



対象疾患：膵がん，皮膚ガス：75成分

学習データ 膵癌患者17，健常者19

評価データ 膵癌患者 3，健常者 3

正解率  
100%

# PATM: People allergic to me

「自分の体臭によって周りの人がアレルギー反応を起こす」と主訴する人たちが存在



焦げ臭い

くしゃみ、鼻水、咳、目の痒み、  
顔面紅潮、充血、吐き気など



# PATMを訴える人

職場の会議中に  
全員が咳き込む

家の前を通る人が  
咳き込む

授業中に生徒が  
体調を崩した

火災報知器が  
作動した

転職を余儀なくさ  
れた

異臭騒動は  
自分のせい

精神的に追い詰められる

科学的・医学的に未解明

# PATM主訴者の皮膚ガス測定



PFS



前腕部1時間

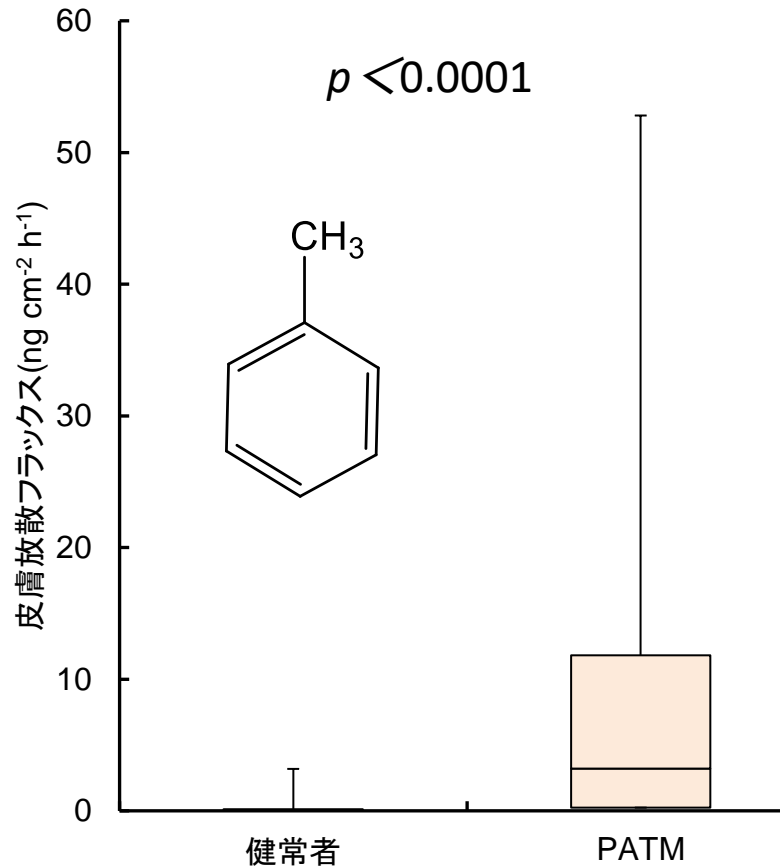


GC/MS分析

- 健常者 22名 (男13, 女9, 17-59歳)
- PATM 20名 (男12, 女8, 19-53歳)

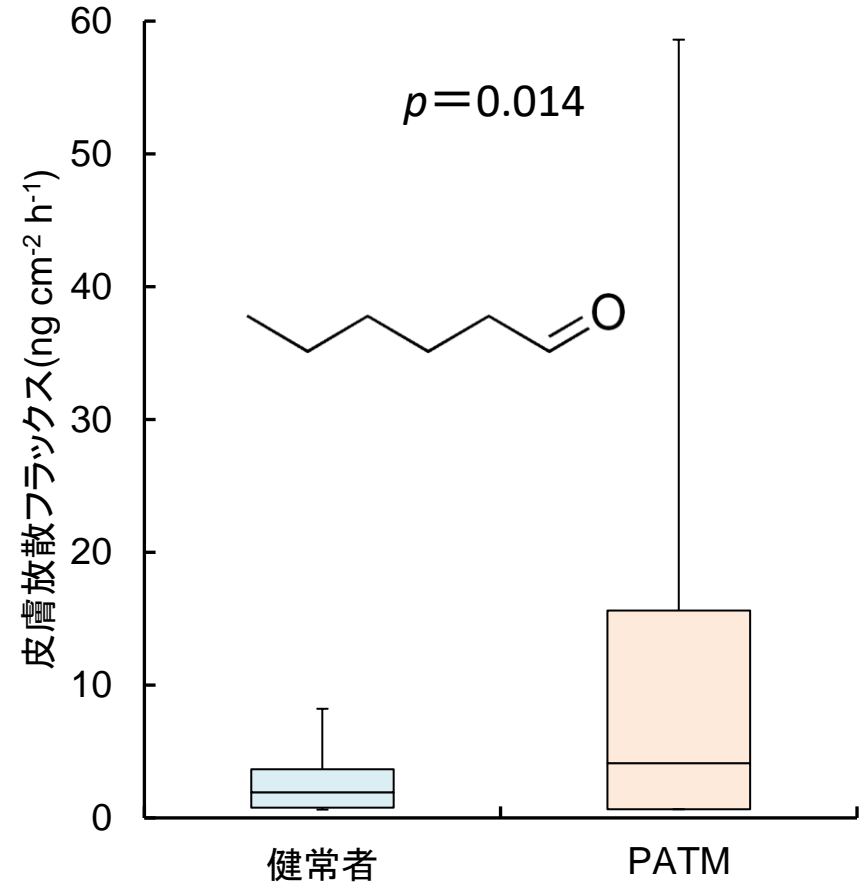
皮膚ガス  
75成分

## ●トルエン



・シックハウスの原因物質

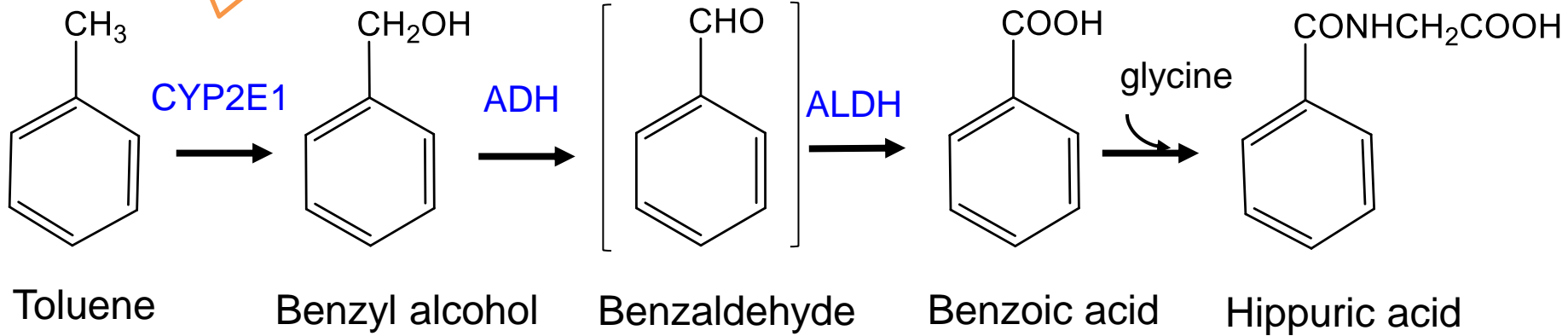
## ●ヘキサナール



・青臭い, 不安作用

# トルエンの代謝経路\*

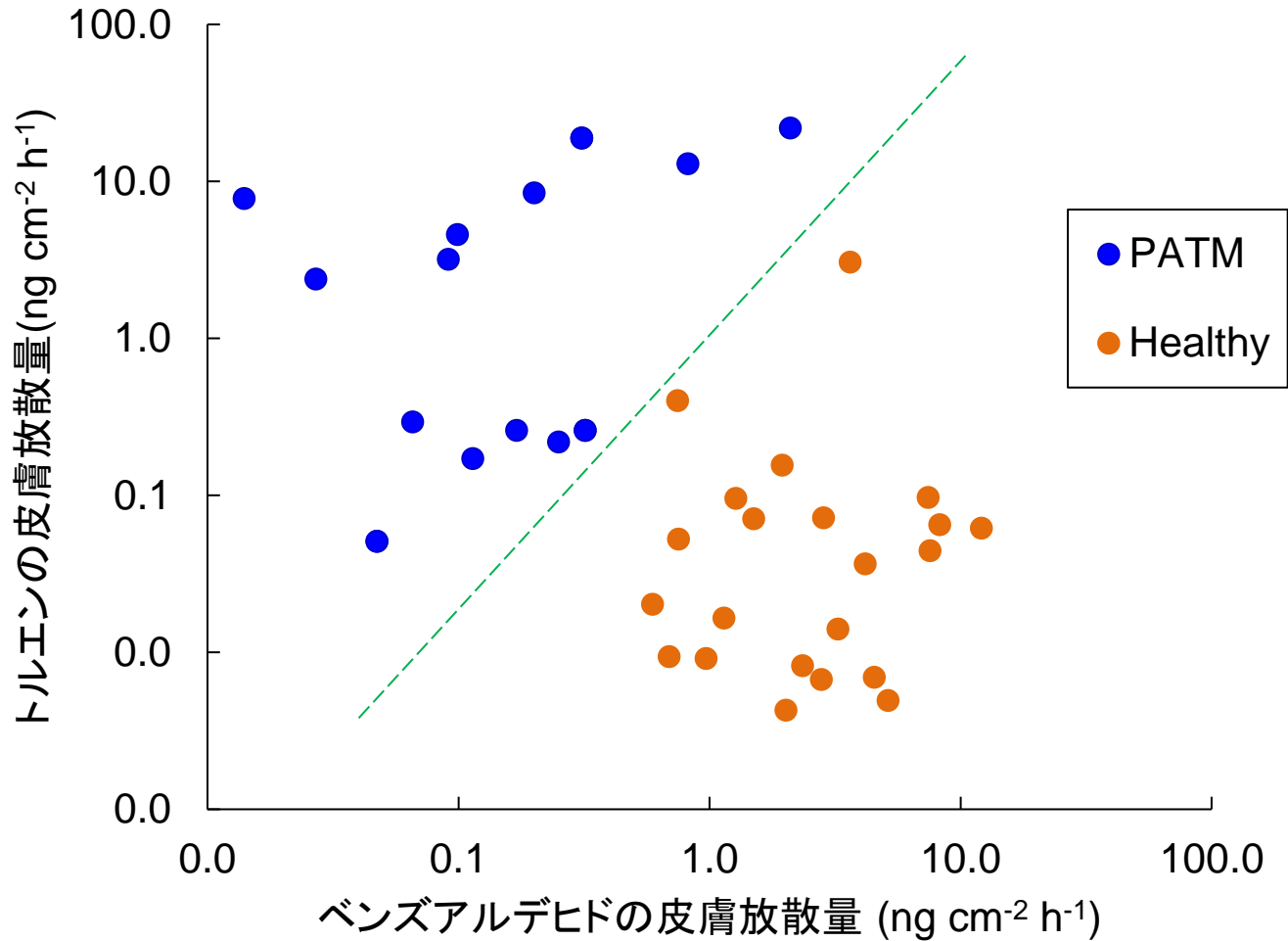
肝臓における解毒  
Cytochrome P450



P450の活性低下→皮膚ガス組成

尿中に馬尿酸  
として排泄

# What is "People allergic to me"?



PATM主訴者:トルエンに対する不耐性



# 皮膚ガス情報の活用例

女性ホルモン

飲酒検知

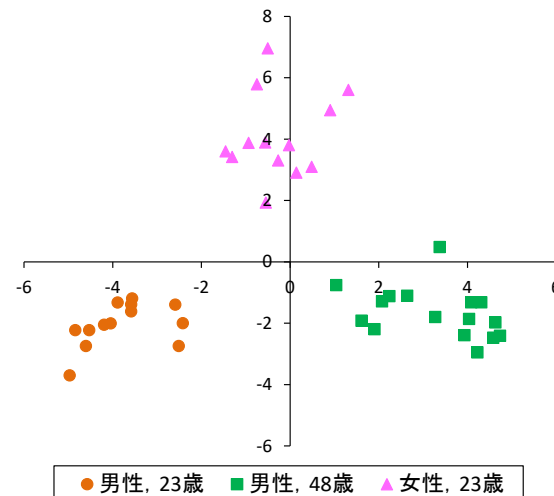
パターン  
解析



フェムテック



交通安全



個人認証

令和 5 年 IIAE 大気環境総合センター 特別セミナー  
『化学物質と健康：皮膚ガスの視点から』

主催：一般財団法人大気環境総合センター  
協賛：一般社団法人室内環境学会

本誌の無断転載を禁じます