



ホルムアルデヒド吸入に関する 毒性学的検証の評価

(CAS No. 50-00-0)

統合リスク情報システム(IRIS)の要約情報サポート

第1巻 (全4巻)

序論、背景情報、毒物動態学

2010年6月2日

注意事項

この文書は、外部審査用ドラフトです。この情報は、適用される情報品質ガイドラインに基づき、配布前のピアレビューを目的としてのみ配布されます。EPAはこの情報を正式に配布していない。本書は、いかなるEPAの決定または方針を示すものではなく、また示すと解釈されるべきではない。本情報は、その技術的正確性および科学政策への影響を検討するために配布されている。

(Stenton and Hendrick, 1994; Hendrick et al., 1982). Stenton と Hendrick (1994)は、これらの研究は「ホルムアルデヒドが喘息を誘発する能力があることを明確に証明するもの」であるが、喘息を誘発する暴露濃度については何も示していないと結論付けている。滅菌剤としてホルムアルデヒドに暴露された透析室職員の追跡調査では、8/28 人が呼吸器症状を訴え、1 人の被験者でピーク呼気流量の概日リズムの長期的増加が見られ(Hendrick and Lane, 1983)、気道反応性の増加を示唆している(Stenton and Hendrick, 1994)。しかし、ホルマリンに明確な反応があるように見えるが、その反応のどの部分がホルムアルデヒドに起因し、どの部分がメタノールに起因しているかは不明であることに注意すべきである。その他、ホルムアルデヒド喘息の症例が報告されている。

Nordmanら(1985)は12の例を記述し、他のいくつかの症例報告(Popaら, 1965; Sakula 1975; Alankoら, 1977)に言及している。ホルムアルデヒドと喘息との因果関係を示す証拠は明らかであるが、上記の研究は、集団において有害な影響が予想される濃度に関する情報を提供していない。ホルムアルデヒドへの暴露は、一般に職業環境における喘息発症の病因と考えられているが、それはまれなケースであるようだ。

多くの疫学的研究により、集団における有害作用が調査されている。ピーク呼気流量(PEFR)の低下は喘息の診断において重要な要素であり、ホルムアルデヒドによるPEFRの低下に関する広範な証拠が存在する(セクション 4.1.1.2 参照)。しかし、喘息の診断は、PEFRの低下のみよりも深刻な健康状態であり、診断上も複雑であるため、ここでは別のエンドポイントとして評価する。疫学研究では、ホルムアルデヒド暴露と肺機能から喘息に至る一連の健康への悪影響との潜在的関連性が検討されているが、非職業研究では、ホルムアルデヒド暴露が喘息の発症リスクに及ぼす潜在的影響について評価したものはほとんどない(Delfino 2002)。

しかし、住宅でのホルムアルデヒド暴露は、以下のような関連性があることが報告されています。6歳児192人を対象とした人口ベースのケースコントロール研究において、喘息の発症リスクが増加した。6ヶ月から3歳まで(Rumchev et al., 2002)。この研究は、88人の退院した子供で構成されている。オーストラリアのパーズにある小児病院の救急部門から、一次予防として喘息と診断された104人の対照者は、同じ地域社会の保健所を通じて特定された。子どもの呼吸器疾患と喘息のリスクファクターに関する情報を収集し親が作成した質問票により取得した。季節ごと(冬、夏)の家庭内リビングと寝室で測定されたホルムアルデヒドの暴露量(8時間パッシブサンプラー)測定値を用いて評価した。ホルムアルデヒド暴露レベル区分(10-29、30-49、50-59、 $>60 \mu\text{g}/\text{m}^3$)別の喘息診断リスクのオッズ比(OR)は、以下のよう調整された。

室内空気汚染物質の測定値、ハウスダストマイトのアレルギーレベル、相対湿度、室内空気汚染物質の測定値、室内空気汚染物質の測定値、体温、喘息の家族歴、アトピー、年齢、性別、社会経済的地位、喫煙、喘息の有無、ペット、エアコン、加湿器、ガス器具の有無。これらのうち、年齢、アレルギー感受性、一般的なアレルゲン、およびアレルギーの家族歴は、喘息の独立した危険因子であった(ORs それぞれ 1.09、2.57、2.66であった)。他の室内空気汚染物質(ベンゼン、トルエン、エチルベンゼンなど)への共曝露のコントロールを考慮した(Rumchev et al., 2004)。

データのカテゴリー分析によると、喘息の OR は、次の 2 つのカテゴリーで増加した。ホルムアルデヒドの暴露量が最も多いグループは、家庭での暴露量において統計的に有意になりました。60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (49 ppb) (OR of 1.39) (Rumchev et al., 2002) である。ホルムアルデヒドを連続変数とした場合、ホルムアルデヒドのリスクが統計的に有意に増加することがわかった。10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のホルムアルデヒド濃度の増加ごとに 3%リスクが増加する。この論文では、この効果は OR 1.003 (95% CI 1.002–1.004) であり、3%のリスク上昇と矛盾しているように見える。10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 毎の効果ですが、これは 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 毎の効果である必要があり、以下のように比較することによって確認することができます¹。単位当たりの効果をプロットした結果です¹。すべての分析は、他の室内空気汚染物質、アレルゲン濃度、相対湿度、室内温度、その他の危険因子を制御しています。

Rumchev ら(2002)の研究は、ホルムアルデヒドに焦点を当て、他の危険因子を制御している。室内空気汚染物質の具体的な影響については、その後の報告で述べられている。汚染物質(Rumchev et al., 2004)である。この論文では、喘息発症のリスクについて、以下のように評価している。10 種類の揮発性有機化合物。最も高いオッズ比を示したのは、喘息診断のリスク増加であった。ベンゼン、トルエン、エチルベンゼンは、統計的に有意な関連性を示した。比較するとホルムアルデヒドで観察された影響は、その関連性の強さが、より強いようである。10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりを基準としている。これらの効果の強さは、相対的なものであるため、重要な考察である。VOC の影響の強さは、ホルムアルデヒドの影響の強さより大きいようである。測定された室内空気汚染物質の影響は、ホルムアルデヒドの測定において制御された解析を行った(Rumchev et al., 2002)。しかし、これらの室内空気汚染物質が制御されているため、このような分析が可能である。報告されたホルムアルデヒドの影響は、ベンゼンや他のホルムアルデヒドの影響とは無関係であるはずである。交絡が残っていない場合には、VOC もし、2 つの要因が同じ結果を引き起こし統計的に関連している場合、相互に交絡する可能性がある。Rumchev et al 論文 (Page 750)、研究者は、VOC の影響が VOC の影響と交絡しているかどうかを評価した。ホルムアルデヒドは、VOC への曝露が依然として高い効果を持つことを示す結果であると述べている。ホルムアルデヒドをコントロールした場合でも、喘息に有意な影響を与える。この知見は、さらに相互交絡が確認されなかったため、ホルムアルデヒドの知見を実証するものである。

1 効果の大きさが暴露の単位変化あたり 1.003、単位 10 あたり 1.03 であることを確認するため、EPA は、これらの結果を Rumchev ら(2002)のプロット結果と比較検討した。プロットを横切って描かれた、曝露量 1 単位あたりの OR=1.003 の線は、非線形のカテゴリー結果をよく推定している。60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ では、外挿された線形効果は OR = 1.2 となる。

他のいくつかの非職業的研究では、ホルムアルデヒドへの暴露と子供の喘息有病率との関連性が評価されています (Garrett et al. 1999; Tavernier et al., 2006; Gee et al., 2005; Krzyzanowski et al., 1990; Palczynski et al., 1999)。

3つの研究 (Tavernier ら, 2006; Gee ら, 2005; Garrett ら, 1999) は、喘息のある子供とない子供をマッチングし、彼らのホルムアルデヒドのレベルを比較した。Gee ら(2005)は、現在喘息のある 100 人の症例と 100 人の対照者を、イギリスの社会経済的地位の低い地域の 2 箇所のプライマリーケア施設を選出した。症例は、スクリーニング質問票により特定され、その質問票には診断が記載されています。症例と対照群(4~16 歳)は年齢と性別でマッチングされた。ホルムアルデヒド中央値濃度は、リビングルームで 0.03ppm、寝室で 0.04ppm であった。単変量解析比較の結果、現在喘息であるケースと喘息でない対象群のホルムアルデヒドレベル差はなかった。危険因子として認識されている環境タバコ煙と現在の喘息との間の関係性は見られなかった。その後の研究で同じ家庭の同じ子どもたちを対象に、より徹底したリスク要因の評価が行われた (Tavernier ら(2006))。また、多変量解析では、居室または寝室のホルムアルデヒド平均濃度値と現在の喘息との間に関連性は認められなかった。呼吸可能な微粒子、タバコ特有の微粒子、揮発性有機化合物、二酸化窒素も現在の喘息とは関連がなかった。Tavernier ら(2006)は、ホルムアルデヒドの測定値を報告していないが、ホルムアルデヒドの測定値に対する OR を示している。寝室での暴露の最高三分位と最低三分位の比較は、0.99 (95% CI: 0.39-2.50) であった。第 2 の三分位と最低の三分位の比較では、オッズ比は 1.22 (95% CI: 0.49-3.07) であった。信頼区間の幅から、この研究では、低レベルのリスクを検出するのに十分な統計的検出力があり、これらの知見は、このままではリスクが 2 倍に増加することと矛盾しない。

Garrett ら(1999)は、オーストラリア、ビクトリア州農村部の 80 世帯の 7 歳から 14 歳の医師から喘息と診断された子供がいる (n = 53)、またはいない (n = 88) を対象としてホルムアルデヒド暴露による横断的調査をし、アレルギーおよび喘息様呼吸器症状のリスクについて報告している。

家庭は、学校、医療センター、地元での報道機関広告を通じて募集された。本調査では、半数の世帯に喘息児が含まれるように、そのうち医師から喘息と診断された子供が 1 人以上いる家庭 43 世帯と喘息児のいない 37 世帯となるように設計された。ホルムアルデヒドの暴露は、1994 年と 1995 年に 4 回の季節的な家庭内サンプリング(4 日間のパッシブサンプル)が参加した全児童の寝室、居間、台所、屋外で行った。室内の中央値ホルムアルデヒドの濃度は、15.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (12.6 ppb)、最大 139 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (111ppb) であった。屋外濃度の中央値は 0.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲は 0.3~15.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満であった。

前年の喘息呼吸器症状に関する情報は、サンプリング終了後、保護者へのインタビューを実施して入手した。原著論文に2つの表の列見出しが入れ替わる間違いがありました。統計の概要および1999年の報告書の結論は、発表されたままの正しいものであった。喘息児の割合は4シーズンにわたって測定されたホルムアルデヒドの最高値によって、0.16、0.39、および0.44の $<20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $20\text{--}50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 並びに $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とした(傾向の検定、 $p < 0.02$)。ロジスティック回帰モデルでは、関連性のORは統計的に親のアレルギーや喘息をコントロールした後は重要ではないと考えられる(ORと95%CIは提供されていない)。

202世帯を対象とした大規模な代表的研究(平均ホルムアルデヒド濃度26ppb)によると、環境タバコの煙にさらされた6歳から15歳の子供において、医師に診断された喘息の有病率は、45.5%でした。台所のホルムアルデヒドが60ppbを超えている($N = 11$)。レベル41-60ppb($N = 12$)の場合は喘息の有病率は0%に、レベル40ppb以下の場合には有病率15.1% ($N = 106$)に減少した(chi-squared trend test $p < 0.05$)。喘息の有病率については、喘息に環境タバコ煙に曝露されていない子どもでは、傾向は見られなかった(Krzyzanowski et al., 1990)。

Tuthill (1984)による研究では、プロキシ変数の組み合わせにより、幼稚園から小学校6年生までの子供たちのホルムアルデヒド曝露量を測定した。全体として、問題点は得られなかったが、いくつかの個別変数ではリスクの増加がみられた。例えば、報告された過去4ヶ月間に住宅を新築または改築したことのリスク比は2.5 (95% CI: 1.7-3.9)であった。家の中に新しい家具や布張りの家具がある場合のリスク比は、2.2 (95% CI: 1.2-3.9)であった。

ポーランドで行われた研究では、地10年の共同住宅(Palczynski et al. 1999)で5歳から15歳の子どもがいる120世帯を無作為に抽出した。

自己申告の喘息有病率を用いて、研究者たちは、ホルムアルデヒドのレベル(平均 $25.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 範囲 $2.0\text{--}66.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$)で24時間サンプルを用いて子供を測定したが、ホルムアルデヒドと喘息の関連性はレベルでは見つけることができなかった。成人では、ホルムアルデヒドが最も高い層でアレルギー性疾患の有病率が高かったと報告しているが、統計的に評価するには対象が小さすぎると判断される。しかしアレルギー性喘息の有病率は、 $25.1\text{--}50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と比較して)及び環境タバコの煙に曝露された成人で高かった($p = 0.03$)。

Delfinoら(2003)は、22人のヒスパニック系の子供を対象にパネル調査を実施した。医師による喘息診断歴1年、年齢10歳から16歳、ロサンゼルス在住の参加者は、非喫煙者世帯の非喫煙者であり、3マイル離れた場所にモニターを設置した。子どもたちは、喘息の症状の程度を毎日、日記で3ヶ月続けた。ホルムアルデヒドの屋外24時間平均値は、7.21ppb(範囲4.27-14.02ppb)。