

# 香料の健康影響



2010年6月6日  
渡部和男  
bandaikw@sala.dti.ne.jp

## 要約

香りの好みには個人差が大きく、全ての人が好む香水はありえない。香料には様々な種類があり、その数は 4000 種類を越す。しかし、香料は喘息を誘発する物質から神経毒物や発癌物質まで含んでいる。

化粧品は成分を容器などに記載することになっているが、香料の個々の成分は企業秘密であると見なされ、表示されていない。また香水などには香料以外にフタル酸エステルのような添加物を含む。フタル酸エステルと健康との関係は今後の別報告で述べる。

ムスクは血液脳関門を容易に通り、脳内に高濃度で残留し、その代謝も遅い。そのため高齢者の血中ムスク濃度は高い。これは高齢者がドライスキンのためにパーソナルケア製品を多用するからだと言われる。血中濃度は香水やデオドラント、シャンプーの使用頻度と関係するという。香料を添加した日用品があふれており、合成ムスクは母乳中からも検出されている。

香料はアレルゲンとして働く。香料がアレルゲンとして大きくかかわることから、過敏性を検査するパッチテスト用のアレルゲンシリーズが販売されている。アレルギーの接触皮膚炎をパッチテストで調べたところ、欧州では人口の 1%が陽性であり、皮膚科患者の調査で 10%が陽性であった。日本でも患者の陽性率はほぼ同程度の 9.2%であった。最近ではアロマセラピーの流行によると思われるラベンダーオイルへの陽性率が高くなってきた。

児童の喘息罹患率は近年常に増加し続け、5%に達している。香料は喘息を誘発したり、悪化させたりすることが知られているので、喘息患者は香料を避けるように勧められている。

アレルギー体質でなくても香料にアレルギー様の反応がおきる場合が知られている。この一因として、香料がアレルゲンとして作用する以外に、白血球に直接作用してヒスタミン放出を亢進させるメカニズムがあると報告されている。

香料には内分泌かく乱作用を持つ物質がある。合成ムスクは女性ホルモンであるエストロゲンやプロゲステロンの受容体に作用する。女性ホルモン系以外に男性ホルモン系に対しても影響を及ぼすと報告されている。

香料には変異原性を持つものがある。合成ムスクが変異原性を持つと報告されている。

香料には合成物質以外に天然由来の物質もあるが、そのどちらでも発癌性が報告されている。自然界に存在するクマリンは、マウスで肺癌や肝臓癌、胃の乳頭腫を起こす。ベンジルアルデヒドは胃癌を生じさせる。柑橘類に含まれているリモネンはラットで腎臓癌を起こす。石鹸から香水、食料まで広く使われている合成香料アリルイソバレレートは、ラットに白血病を、マウスにリンパ腫を発生させる。

生体には細胞内から異物を排出する能力があり、細胞に悪影響を与える物質を細胞内から少なくする。この能力は農薬やムスクによって妨害を受けることが知られている。変異原性や発癌性を持たないムスクが、他の物質の変異原性を強めたり、癌の発生を増加させたりすると知られている。

香料には環境中で容易に分解されない物質が存在する。合成ムスクは分解されにくく、

一般的な下水処理場に入ったムスクの約 1/3 が未分解のまま放出される。放出されなかったムスクは分解されたのではなく汚泥に吸着されたと考えられている。ムスクは河川水や海水中でしばしば検出されている。また、幼稚園やアパートの空気中からも検出されており、低レベルであるが感受性の高い未熟児や子ども、透析患者などへの影響が懸念されている。

日本では香料が何種類入っていても香料と記載すればよいことになっている。EU では健康への影響が強い一部の香料の記載が求められている。

## 提言

香料を良い感覚を生み出すとを感じる人がいる反面、不快と感じる人もいる。香料は自分や他人の鼻腔奥まで送り込んで役目を果たす化学物質である。香料は農薬などのように法的に規制すべきであるが、実行ある法が内現状では、公共の場などでの香料使用は自粛すべきである。

## 謝辞

本報告を作成するにあたって、資料収集や文章校閲等に協力して下さった各務原ワークショップ会員各位に感謝します。

2010年6月1日  
渡部 和男



## 目次

要約	I
提言	II
謝辞	II
はじめに	1
化粧品の定義	2
化粧品	
医薬部外品	
化粧品の成分表示	3
香料の代謝・体内分布・蓄積	4
健康影響	6
アレルギー	6
化粧品のアレルゲン成分	6
化粧品による接触皮膚炎の分類	7
接触性皮膚炎のパッチテストと試料	7
化粧品のアレルギー性接触皮膚炎頻度	8
香料による皮膚障害	8
喘息と香料	11
内分泌かく乱作用	14
神経毒性	15
偏頭痛	16
変異原性	17
発癌性	18
生体異物を排出する能力阻害	20
香料の残留・汚染	21
香料の規制	22
提言	22
参考文献	23

## はじめに

香料、特に香水は個人的な好みの差が大きく、全ての人が好む香水を作るという試みは成功していない（朝日新聞 2010 年 4 月 6 日）。また健康を害するという声も聞く。

米イリノイ州のイリノイ大学公衆衛生学部のカーチス氏は環境保健展望に次の投稿をした（Curtis 2004）。

### 「香料の毒性

人工フレグランスとフレーバー製品の健康影響に関するいっそうの研究が必要というバーブ・ウィルキー（2004）の重要な手紙を評価する。4000 種より多い化学物質が人工香料に使われているが、ほとんどの製品で人間への毒性に関する検査が行われていない（Ashford and Miller 1991）。低レベルから中レベルの人工香料へに曝されることにより患者の多くで喘息が非常に悪化することを、いくつかの研究は発見している（Kumar et al. 1995; Millqvist and Lowhagen 1996; Shim and Williams 1986）。香料はムスクアンブレットのような数種の神経毒化合物を長い間含んできた（Spencer et al. 1984）。空気中の中レベルの香料に曝されたマウスは重大な行動変化を起こした（Anderson and Anderson 1998）。EHP が将来の雑誌で香料の健康影響に関して研究を発表できることを願う。

著者には財政的な競合する利害関係がないと宣誓する。

リ्यूク=カーチス  
イリノイ大学公衆衛生学部  
ウィルメット、イリノイ州」

カーチスの見解の通り、香料の毒物学的所見は皮膚疾患などの一部の分野でしか集積しておらず、また香料の成分自体も香水や洗剤などの着香製品のラベルに記載されていない。この状況は消費者などの市民が製品を選ぶ場合に参考になる情報がほとんど与えられていないことを意味している。

香料に関する安全性の問題を考察するためにこのメモを作成した。本報告では、香料の健康影響、特に悪影響に焦点を合わせる。フレグランスとフレーバーの両方の成分は相当重複しており、使用目的は異なるが科学的には区別しがたいので、ここでは両者を総称的に香料と述べる。

2020年5月18日  
渡部 和男

## 化粧品の定義

### 化粧品

化粧品は薬事法で次のように定義されている。

薬事法第2条第3項

「人の身体を清潔にし、美化し、魅力を増し、容貌を変え、または皮膚もしくは毛髪をすこやかに保つために、身体に塗布、散布その他これらに類似する方法で使用されることが目的とされている物で、人体に対する作用が緩和なものをいう」

内容：シャンプー、石鹸、歯磨（皆本 2010）

法令には香料成分  
を直接規制する内  
容が見あたらない

### 医薬部外品

医薬部外品は日本特有の名称である（皆本 2010）。

薬事法第2条第2項

「この法律で「医薬部外品」とは、次に掲げる物であつて人体に対する作用が緩和なものをいう。

1. 次のイからハまでに掲げる目的のために使用される物（これらの使用目的のほかに、併せて前項第2号又は第3号に規定する目的のために使用される物を除く。）であつて機械器具等でないもの  
イ 吐きけその他の不快感又は口臭若しくは体臭の防止  
ロ あせも、ただれ等の防止  
ハ 脱毛の防止、育毛又は除毛
2. 人又は動物の保健のためにするねずみ、はえ、蚊、のみその他これらに類する生物の防除の目的のために使用される物（この使用目的のほかに、併せて前項第2号又は第3号に規定する目的のために使用される物を除く。）であつて機械器具等でないもの
3. 前項第2号又は第3号に規定する目的のために使用される物（前2号に掲げる物を除く。）のうち、厚生労働大臣が指定するもの」

## 化粧品の成分表示

「薬事法第 61 条 化粧品は、その直接の容器又は直接の被包に、次に掲げる事項が記載されていなければならない。ただし、厚生労働省令で別段の定めをしたときは、この限りでない。

1. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所
2. 名称
3. 製造番号又は製造記号
4. 厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品にあつては、その成分の名称
5. 厚生労働大臣の指定する化粧品にあつては、その使用の期限
6. 第 42 条第 2 項の規定によりその基準が定められた化粧品にあつては、その基準において直接の容器又は直接の被包に記載するように定められた事項
7. 前各号に掲げるもののほか、厚生労働省令で定める事項」

化粧品による影響は軽いことが多く、病院に行かないことが多いために見過ごされることが多い。しかし、相当多数の人が化粧品による悪影響を受けているという報告がある。

イタリアのナポリで化粧品による悪影響をインタビューにより調査した研究がある（Di Giovanni et al. 2006）。質問に回答したのは女性 2715 人と男性 812 人であった。女性の 26.5%は化粧品でトラブルがあたが、男性では 17.4%であった。その 95.9%が皮膚に起こったトラブルであったが、全身への悪影響は 4.1%を占めた。皮膚反応で灼熱感（36.2%）やかゆみ（32.9%）などが多かった。全身症状では頭痛（40.3%）は最も多く、吐き気（24.2%）がそれに次いだ。悪影響が高い頻度なので、化粧品による影響は系統的に報告し、情報を集め、評価する必要があると、Di Giovanni et al. 2006）述べている。

## 香料の代謝・体内分布・蓄積

脳障害治療にムスクが使われるという。南京中医薬大学の陳らのグループはラットでムスコン（ムスクケトン）が血液脳関門を通過するかどうか調べた。ムスコンは血液脳関門を通り、急速に最も高い濃度に達し、高濃度で残留する。他の器官と比較して脳内ではゆっくりと代謝される（Chen et al. 2004）。

人体内でムスクが検出されており、パーソナルケア製品や石けんなどの着香製品使用との関連が指摘されている

オーストリアの 50 才以上の女性で 11 種類の合成ムスクを測定し、若い女性の結果と比較した。血漿中のガラクソライド（89%、最大 6900 ng/L）が最も多く、次いでムスクキシレン（62%、最大濃度 189ng/L）が検出された。ガラクソライド濃度は香水やデオドラント、シャンプー使用頻度と有意に関連する。ムスクキシレン濃度は石けんや繊維柔軟剤使用と相関していた。また高齢者でこれらの血漿中濃度が高くなることを示した（Hutter et al. 2010）。これらの結果は高齢者の生活習慣や皮膚の老化、ドライスキンのためにパーソナルケア製品を多用するためではないかと考えた。

Müller et al. (1996) はスイスからの人体脂肪中のムスクを測定し、288ng/g 脂肪までのムスクキシレンと 171 ng/g 脂肪までガラクソライドとを検出した。これら化合物の毒性がほとんど分からないので心配であると述べている。

ニトロムスク生産減少に伴い多環式ムスク化合物生産が増加している。Hutter et al. (2009) はこれらのニトロムスク 5 種と多環式ムスク 6 種の血漿中濃度を調べた。最も検出率が高かったのはガラクソライド（91%、中央値 420 ng/L）で、次いでムスクキシレン（79%、中央値 11 ng/L）であった。若い年代で、ローションと香水使用は多環式ムスクの血中濃度を予測した。1990 年代と比較してニトロムスク検出率は低かった。ニトロムスクの起源は皮膚に使う化粧品であると思われる。

合成ムスクが母乳から検出されている（Lignell et al. 2008, Reiner et al. 2007）。

Lignell et al. (2008) は初産女性の母乳中のニトロムスク 2 種類（ムスクキシレン、ムスクケトン）および多環式ムスク 5 種（ガラクソライド、トナライド、セレストライド、トラセオライド、ガラクソライド）を分析した。最も高い中央濃度はトナライド（10.4 ng/g）で、次いでムスクキシレン（9.5 mg/g）で見られた。妊娠中に香水を良く用いる婦人には高い母乳中ガラクソライド濃度があり、高いトナライド濃度であった婦人は着香洗濯洗剤を使っていた。このことは着香製品が母親と乳児の重要なムスク被ばく源であることを示す。トナライドとムスクキシレン濃度は 1996 年から 2003 年に有意に減少しており、これらの物質を消費製品に使うことが少なくなったか、消費動向の変化があったことを示す（Lignell et al. 2008）。

Ueno et al. (2009)は日本のサンプルで母乳と脂肪組織中の多環式ムスクを分析した。母乳中のガラクソライドやトナライド濃度は湿重量を基準として<50 から 440 ng/g と<50 to 190 ng/g であった。脂肪組織中のガラクソライドとトナライド濃度はそれぞれ<10 to 33 ng/g と <10 から 13 ng/g であった。この値は米国や欧州のレベルに匹敵する。



## 健康影響

香料の環境中での挙動や毒性についてほとんど分かっていない（Luckenbach and Epel 2005）。石けん中の色素や香料などが皮膚の刺激性を高めていることが知られている（末廣 2009）。

## アレルギー

### 化粧品中のアレルゲン（皆本 2010）

香料  
染毛剤  
防腐剤  
抗酸化剤  
油剤  
保湿剤  
界面活性剤  
紫外線吸収剤  
色素  
樹脂類

## 化粧品による接触皮膚炎の分類

（皆本 2010）

**アレルギー性接触皮膚炎** allergic contact dermatitis；狭義  
一次刺激性皮膚炎 irritant contact dermatitis：界面活性剤の使い過ぎなどによる皮膚炎

香料がアレルゲンとして作用することが知られている

**光毒性皮膚炎**：光毒性物質（ソラーレンなど）を含む香水などが接触した部位に日光が当たりひどい日焼け。ベルガモットオイルなどが原因。

### 光アレルギー性皮膚炎（皆本 2010）

合成ムスクアンブレットで光接触性アレルギーが起こることが、モルモットとヒトで報告されている（Peck and Homobuckle 2004）。インドの研究でも光パッチ検査を行った場合、ムスクアンブレットなどが頻度が多い感作物質であった（Kanchan et al. 2002）。

**接触蕁麻疹** contact urticaria：免疫反応による蕁麻疹と即時型アレルギーによる蕁麻疹がある。即時型蕁麻疹によるアレルギーはアナフィラキシーショックを起こす可能性がある（皆本 2010）。

## 接触性皮膚炎のパッチテストと試料

(皆本 2010)

試料

○使用中の化粧品→クローズドパッチテスト

クリーム                      そのまま使用

シャンプーなど              1%

リンス                          1-10%

○染毛剤・揮発性物質→オープンテスト・セミオープンテスト

○サンスクリーン剤・香水→光パッチテスト

\*即時型アレルギーを疑う場合→オープンテスト、クローズドパッチテスト、プリックテスト

香料がアレルギーとして作用することが多いため、検査用のフレグランスミックス(香料)ミックスが市販されている

## 同時並行試験

日本接触皮膚炎学会標準アレルギーシリーズ 20 種類のパッチテスト

(この中で化粧品関連アレルギーは 8 種類)

その他化粧品シリーズ

例 化粧品シリーズ 26 型

No. 26-2 fragrance mix No. 1	香料	8%
cinnamic alcohol	香料	1%
cinnamic aldehyde	香料	1%
$\alpha$ -amylcinnamic aldehyde	香料	1%
eugenol	香料	1%
isoeugenol	香料	1%
hydroxycitronellal	香料	1%
geraniol SP	香料	1%
oakmoss absolute	香料	1%
fragrance mix No. 26-2	香料	5%
jasmin absolute	香料	1%
ylang-ylang oil	香料	1%
sandal wood oil	香料	1%
marucissus absolute ext	香料	1%
spearmint oil	香料	1%
No. 26-3 Balsam Peru	香料	25%
No. 26-4 methyl paraben	防腐剤	3%
No. 26-5 phenil-azo-naphthol (PAN)	色素 (不純物)	0.05%
No. 26-6 wool alcohol	乳化剤	30%

No. 26-7 ricinoleic acid	基剤	10%
No. 26-8 p-phenylenediamine (P.P-DE)	染毛剤	1%
No. 26-9 NiSO <sub>4</sub>	金属	2.5%
No. 26-10 K <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	金属	0.5%
No. 26-11 benzyl salicylate	合成香料	5%
No. 26-12 oxybenzone	紫外線吸収剤	2%
No. 26-13 pyrogallol	植物染料	1%
No. 26-14 lanolin	基剤	そのまま
No. 26-15 petrolatum	基剤	

## 化粧品のアレルギー性接触皮膚炎頻度 (皆本 2010)

欧州

.....

香料 1% (人口の)

化粧品 2-3%

欧州の皮膚科での調査 (化粧品アレルギーが疑われパッチテストをした場合) 10%

日本

化粧品による皮膚障害: 皮膚科外来を訪れた外来患者

1979-2004 1-2%

2004 1.48%

## 香料による皮膚障害

(皆本 2010)

香水がアレルギー反応を引き起こすことが以前から知られている (Bjornberg and Hellgren 1975)。

強いアレルギー性接触皮膚炎を頻繁に起こす香料が 28 種類あげられている (皆本 2010)。香料ミックスの陽性率はパラフェニレンジアミンに次いで高く、化粧品アレルギーが疑われた人の 9.2%で陽性であったという。

日本ではシナナムアルデヒド (=桂皮アルデヒド) 陽性者がフレグランスミックス陽性者の中で 31.6%であった。

天然香料ではラベンダーオイルやイランイランオイル、ジャスミンアブソリュート、カンガオイル、白檀オイルなどは陽性率が高く、要注意である (皆本 2010)。

これらの香料は色素沈着型化粧品皮膚炎を起こす。合成香料ではサリチル酸ベンジルが起こすことが知られている (皆本 2010)。

ペルーバルサムは成分が種々の香料と重複するので香料アレルギーのスクリーニングに用いられ、日本の陽性率は 4.6%である (皆本 2010)。

ゲラニオールなどでは非免疫性機序による接触蕁麻疹を起こす (皆本 2010)。

第1位	ラベンダーオイル	6.57%
第2位	パラフェニレンジアミン (ヘアダイ、毛染めの色素成分)	3.21%
第3位	ラノリン アルコール (羊毛からとった油)	2.85%
第4位	バルサム オブ ペルー (香料)	
第5位	1,3-ブチレングリコール (保湿剤)	

ラベンダーオイルの陽性率が高く、アロマセラピーの流行によるものではないかといわれている。

また EU の消費者用化粧品非食用製品科学委員会によると、次の香料が消費者のアレルゲンとして最も多く報告され、知られているという (独立行政法人環境再生保全機構 2010)。

Amyl cinnamal	Amylcinnamyl alcohol
Benzyl alcohol	Benzyl salicylate
Cinnamyl alcohol	Cinnamal
Citral	Coumarin
Eugenol	Geraniol
Hydroxycitronellal	Hydroxymethylpenty
Isoeugenol	cyclohexenecarboxaldehyde

石けん中の香料が皮膚への刺激性を高めていることが指摘されている (末廣 2009)。

アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、接触皮膚炎の青年の罹患率をデンマークのオーデン自治体の 1501 人の学生 (12-16 才) で横断研究をした。アトピー性皮膚炎は 21.3% (女子 25.7%、男子 17.5%) が経験していた。1 年間に発症したのは 6.7%、発症中であったのは 6.7%であった。吸入アレルギーは 17.7%と推定された。手の湿疹は 9.2%、1 年間の罹患率は 7.3%、発症中は 3.2%であり、女子に有意に多かった。接触皮膚炎に罹患中の人は 15.2% (女子 11.3%、男子 2.5%) であった。原因はニッケル (8.6%) と香料ミックス (1.8%) が多かった (Mortz et al. 2001)。

香料は時には重症皮膚炎を招き、死亡に至る場合もある。

ネフローゼで長期コロチコステロイド治療をしている若い女性患者は、局部に使用した香水に被ばく後、多形紅斑と中毒性上皮壊死を発症した。オーデコロンをスプレーした後に胸部と腹部に皮膚炎を起こし、中毒性上皮壊死を伴う多形紅斑となり、最後に死亡した例が Thompson and Wansker (1981)により報告されている。

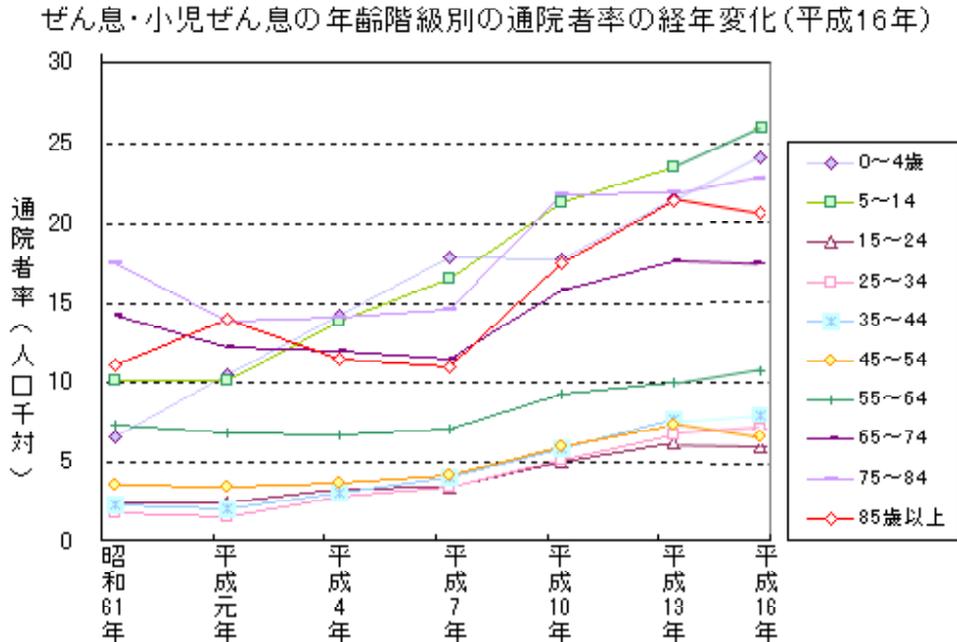
接触皮膚炎という言葉により、料に直接接触するというイメージがあるが、空中の物質により刺激やアレルギーなどによる接触皮膚炎を生じると報告されている（Dooms-Goossens et al. 1986）。

香料に直接接触しなくとも、空気中の香料によるアレルギーも報告されている

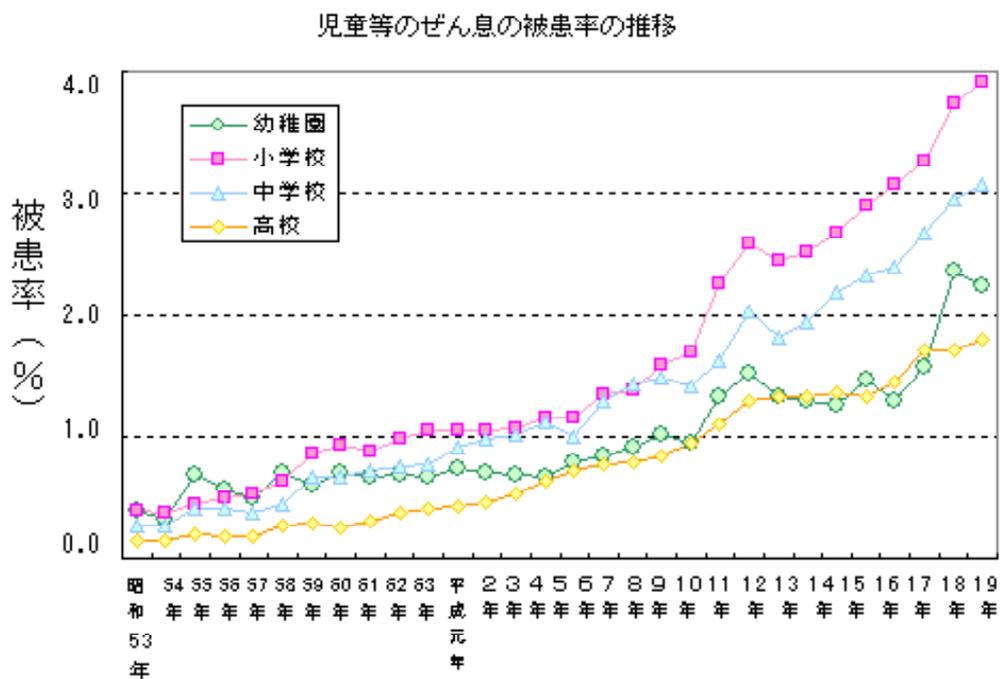


## 喘息と香料

近年、国民の喘息発生率が増加している（独立行政法人環境再生保全機構 2010）。その傾向を下図に示す。



平成16年度厚生労働省国民生活基礎調査より



平成19年度文部科学省学校保健統計調査より

また文部省調査でも喘息罹患率が増加していることが認められている。（前ページ図）

喘息患者は香料を避けるように勧められている。

「- アレルゲンを避ける-

気管支喘息という病気の発作を起こさないためには、まず第一にアレルゲンを避ける事です。

そのためには徹底的な室内、寝具、敷物、カーテン等の掃除洗濯、動物製品や余分なもの・

できるものは排除風通し、日光によく当てられるものは当て、ペットを避ける、空調・暖房への考慮、清浄化など、着衣・寝衣への配慮、床、壁、天井などできる範囲で、清浄化も必要になるかも知れません。急激な温度差を避け、乾燥を避けます。換気を充分に行い、花の強い香りや香料などにも注意が必要です。」（大田 2009）

喘息患者は香料などを避けるように勧められている。香料は喘息を誘発したり、悪化させたりすることがある

香水などは喘息を悪化させると言われている。臭いが喘息を悪化するかどうか、喘息治療薬のメタプロテノール投与などを試みながら、強制呼気量を測定して実施された研究がある。臭気は喘息悪化を招く重大な原因であると報告されている（Schlueter et al. 1979）。

一部の香料などは自然のものなので安全であると考えられることが多い。しかし、天然のものでも影響を及ぼすという報告がある。

喘息や鼻炎の成人患者 680 人にアンケート用紙に記載し

た 46 種類の花や 10 種類の一般的な非特異的誘発因子について質問した。花やカバノキの小枝が 79%患者で症状を誘発すると答え、喘息患者より鼻炎患者にやや多かった。影響を及ぼすのが多いものはカバノキの小枝とヒナギク類で、次いでヒヤシンスやユリ、スズランであった。非特異的な臭いも喘息患者 98%と鼻炎患者 67%に影響を及ぼす。タバコの煙と香水は最も厄介な原因であった（Eriksson et al. 1987）。

天然の香料であっても喘息に影響を及ぼす

香料による喘息発作誘導のメカニズムはよく分からない。通常のアレルギーとは関係がない場合があるとする見解がある。

香料が一部の人の眼や気道に症状を起こすと知られている。香料によるこの症状はアトピーとの関連がなく、IgE が仲介するアレルギーとは異なると考えられている。<sup>29</sup>

環境中にある香水に曝されることが呼吸器症状を起こしうると、喘息や香水接触アレルギー患者が良く報告する。このこととの関係を調べるため、患者の好塩基球からのヒスタミン放出が健康な人より多いか否かを *in vivo* で調べた研究がある。患者と対照の両方の好塩基球は香水濃度に伴いヒスタミン放出を増加する。高濃度では喘息患者の好中球は健康な人の好中球より多くのヒスタミンを放出することが分かった。このことは人の末梢血の好塩基球からのヒスタミン放出を IgE に関係なく濃度に依存して増やすことが分かった。香水に対する好塩基球の反応性亢進が香水に影響を受ける患者に見られている（Elberling et al. 2007）。

またアレルギーや気道閉塞がない患者でも香料の影響が調べられている。Milqvist and Lowhagen（1995）は IgE が媒介するアレルギーがないか、あるいは気管支閉塞がない非特異的刺激性後に呼吸器症状を示す患者を調べた。この場合臭いを分からなくするために鼻を塞いで香水により刺激をした。また活性炭入りマスクの予防効果を調べた。気道過敏性や喘息が気管支閉塞なしに香水によって引き起こされることと、活性炭入りマスクに予防効果がないことが分かった。この過敏性は嗅覚によって起こるのではなく、気道や眼を通じた三叉神経反射によって誘導されるだろうと、研究者は考えた（Milqvist and Lowhagen 1995）。

ヘアスプレーによって気道機能亢進者では最大呼気量が減少することが報告されている。香料と可塑剤の量が異なるヘアスプレー製品によっても差が見られ、特に香料の影響が大きいと考えられた（Schlueter et al. 1979）。

香水を染みこませたしおり（栞）からの香水吸入が喘息を悪化させるかどうか調べた研究がある。この香水は喘息患者で対照と比較して努力呼吸の 1 秒量（FEV1）の減少を起し、香水に曝した後に喘息患者の 20.7%で息苦しさや喘鳴が起こった。重症患者ほど香水被ばくで喘息が悪化しやすかった（Kumar et al. 1995）。

職業により喘息が悪化することが知られている。最近の研究をまとめた米国 CDC 研究者の報告によると、物理的因子やストレスなどと並んで香水などの臭気も喘息悪化の誘因としてあげられている（Herneberger 2007）。この一例として、ネコのトイレ用の砂に添加した香料が原因となった事例も報告されている（Jensen and Petersen 1991）。

## 内分泌かく乱作用

ムスクの一部は内分泌かく乱物質であることが知られている。

多環式ムスク（トナライド、ガラクソライド、アセチルエチルテトラメチルテトラリン、ファントライド）はエストロゲン受容体 $\beta$ やアンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体のアンタゴニストである。ファントライドとトナライドの抗プロゲステロン作用は $0.01 \mu\text{M}$ の低濃度で見られるという（Schreurs et al.2005）。

香料に内分泌かく乱作用がある。一部のムスクは産婦人科に関する障害を起こす可能性が指摘されている

多環式ムスクであるガラクソライドやトナライド、ADBA、AMHI、DAMI、トラセオライドと人間のエストロゲン受容体 $\alpha$ 、人間のアンドロゲン受容体、人間の甲状腺ホルモン受容体との相互作用を調べた。全ての多環式ムスクが人間エストロゲン受容体 $\alpha$ に作用することが分かった。ガラクソライドやトナライド、トラセオライド、セレストライド、ファントライドは人間のアンドロゲン受容体に量依存性の拮抗作用を示した。人間のアンドロゲン受容体や人間の甲状腺ホルモン受容体 $\beta$ に作用しない（Mori et al. 2007）。

ニトロムスクが生殖毒や内分泌かく乱物質として人間で作用している可能性が指摘されている。

ドイツのハイデルベルクの大学病院の産婦人科に産婦人科疾患のために相談に訪れた152人で合成ムスクの血液検査をした。特にムスクキシレンとムスクケトンが多く検出された。血中ムスクキシレン濃度とホルモンに関する血液および臨床パラメーターに有意な関係が認められた。ムスクキシレンやムスクケトンは視床下部-卵巣軸の攪乱物質として働いている可能性がある。このことはニトロムスクが生殖毒や内分泌かく乱物質として女性に作用していることを除外できない（Eisenhardt et al. 2001）。

## 神経毒性

合成ニトロムスク化合物であるムスクアンブレットは、ラットで経口投与や経皮投与で後肢の脱力を起こす。病理学的には中枢神経と末梢神経の脱髓と軸索との変性が生じた (Spencer et al. 1984)。

香料の神経毒性も  
しばらく前から知  
られるようになって

Anderson and Anderson (1998) は5種類のオーデコロン製品が急性毒作用を及ぼすか否かをマウスで調べた。オーデコロンは感覚刺激や肺刺激、呼吸速度減少、神経毒性を示した。神経毒性は香料製品に繰り返して曝した時にいっそう強かった。これらのコロンを調べたところ、刺激性や神経毒性が既に証明されている物質が存在していた。

老齢男性死亡の相当多くに、骨盤内臓やその自律神経による調節が関与する。環境からの刺激が骨盤内臓の構造と機能を障害する。シトラルはレモングラスや柑橘類、ペパーミントなどに含まれている物質で、香料としても利用される。シトラルは前立腺肥大を起こすことがラットで知られている。

Golomb et al. (2001) はシトラル局所投与の骨盤神経節への影響を雄の若い成熟ラットと老齢ラットとで調べた。投与しない老齢雄ラットで空胞がある骨盤神経節細胞が見られたが、若い成熟雄ラットでは見られない。シトラルは老齢ラットで空胞がある神経細胞の割合を (3%から 14%) に有意に増加させたが、若いラットではわずかであった (0%から 0.5-9.3%)。下頸神経節や腹腔神経節では似たような病変は見られなかった。これらのことはシトラルは骨盤神経節で加齢による神経空胞変性の進行を加速し、高齢者で骨盤内臓の機能不全の一因となるかもしれない。

アセチルエチルテトラメチルテトラリン (アセチルエチルテトラメチルテトラリン) は香水や化粧品、石けんにムスクとしてよく添加される (Look Chem 2010)。

Spencer et al. (1979) はアセチルエチルテトラリンの神経毒性を調べた。繰り返し被ばくは過刺激性と四肢脱力をラットで生じる。脳や脊髄、末梢神経は変色したブルーとなり、進行性セロイド神経変性を示し、顕著な髓鞘変性を示す。この神経毒性はアセチルエチルテトラメチルテトラリンを消費製品からアセチルエチルテトラメチルテトラリンを引き上げる生産者決定の根拠となりうると、Spencer et al. (1979) は考えた。この毒性は被ばくが長引くと強く表れる。

室内の良い香りが作業能率を高めたり、気持ちを豊かにさせると信じられている (例えば読売新聞 2010年4月13日)。これらの影響は好ましいとされ、ショッピングセンターなどで空気に香りをつけることにより客の購買意欲をかき立てようとしている。

しかし、作業能率を高めようとしてエアフレッシュナーを用いることが有効かどうか調べた研究がある。被験者に単語を思い出させるなどの検査を行ったが、香料の効果は認められず、逆に試験の一部では能率が低下したことも報告されている (Gaygen and Hedge 2009)。

## 偏頭痛

香水や臭いが偏頭痛を誘発するという報告がある。Kelman（2004）偏頭痛患者 727 人で臭いや味覚との関係を調べた。この中で香水や臭いが急性偏頭痛を誘発すると報告したのは患者の約半数であった。この現象は男性より女性で多く認められた。米国で偏頭痛の誘発因子を調べた Kelman(2007)のその後の研究によると、偏頭痛はストレス（79.7%）や女性のホルモン変化（65.1%）、食事を摂らないこと（57.3%）、天候（53.2%）、うまく眠れないこと（49.8%）に次いで、香水や臭い（43.7%）に誘発されるという。これらは首の痛みや光、アルコール、喫煙、夜更かしなどよりも多く偏頭痛を誘発する。



## 変異原性

多くの香料がサルモネラ菌で変異原性を示すと報告されている（Sivaswamy et al. 1991）。特に合成ムスクには変異原性を持つものがある。

香料自体が変異原性を持つ場合があるが、他の物質の変異原性を高めることもある

Nair et al. (1986)はムスクアンブレットが代謝活性化をした場合サルモネラ菌 TA100 で変異原性を示すことを報告した（Nair et al. 1986）。

一般に合成化学物質は危険で天然に由来する化学物質は安全であるという誤解がある。しかし天然物にも変異原性がある。サルモネラ菌で9種のモノテルペノイドの変異原性を調べた研究がある。ローズマリーや月桂樹、マジョラムの香気成分の一つであるテルペネオールは変異原性を示したと報告されている（Gomes-Carnero et al. 1998）。

ムスク化合物は生体外異物を排出するトランスポーターを阻害する性質がある。そのため、細胞内のメカニズムに影響を与え、毒性を発揮する可能性がある。

ベンツピレンの発癌性に及ぼすムスクケトンの影響を人間由来の肝細胞培養細胞を用い小核試験で調べた研究がある。ムスクケトン単独では影響を及ぼさないが、ムスクケトンで28時間全処理し、その後ベンツピレンを作用させた場合、ベンツピレンの影響を強化することが分かった。これはベンツピレンを活性化するのに重要な酵素 P450 を誘導するためと思われる（Mersch-Sundermann et al. 2001）。

## 発癌性

香料の発癌性は系統的に調べられていない。しかし香料として使われている合成化合物の発癌性が確認されている。さらに一般に安全と信じられている天然物であっても発癌性があると報告されている。

アリルケトンであるベンゾフェノン<sup>1</sup>は光重合開始剤や香料として用いられる。米国立環境衛生科学研究所

NIEHS の研究者らは、ラットとマウスでベンゾフェノンの発癌性を調べた。雄ラットで尿細管腺腫の発生と投与量とに正のトレンドが見られた。この尿細管腺腫発生は尿細管過形成の増加を伴っていた。また雌雄のラットで単核球白血球も発生した。マウスでは雌雄で肝細胞腺腫の有意な増加が見られた。嗅上皮の異形性も有意な増加がマウスで見られた。まれな組織球肉腫も雌ラットで見られた（Rhodes et al. 2007）。以上の結果から、ベンゾフェノンに発癌性があると結論した。同じ結果が米国毒物計画 NTP から報告されている（National Toxicology Program 2000）。

クマリンは天然に存在する重要な化合物の基本的構造である。数千種のクマリン化合物が記載されている。クマリンと 3,4-ジヒドロキシクマリンが香水や化粧品、その他の製品に使われ、食品フレーバーとしても使われているので、これらの物質の試験が FDA などから指定された（National Toxicology Program 1993）。

2 年間経口投与研究で雄ラットに尿細管腺腫が増加した。雌ラットでは増加はわずかであり、発癌性はあいまいであった。雌マウスで肺胞・細気管支の腺腫と癌や、肝細胞腺腫があり、クマリンの発癌性は明らかであった。雌雄マウスでクマリン投与に関係すると思われる前胃の扁平細胞乳頭腫がわずかに増加した（National Toxicology Program 1993）。

雄ラット 2 年間経口投与試験で 3,4-ジヒドロクマリンの発癌性に関する一部の証拠があった。それは尿細管腺腫発生増加と過形成による。また雄ラットで移行上皮細胞癌も生じた。雌ラットでは発癌性の証拠はなかった。雄マウスでは発癌性の証拠はなかった。雌マウスでは肝細胞腺腫および、肝細胞腺腫と癌との合計で発癌性の証拠があった（National Toxicology Program 1993b）。

ベンジルアルデヒドは食品や飲料、医薬品、香水、石鹸、色素製造に使われる。2 年間経口投与試験でラットの雌雄で発癌性の証拠はなかった。雌雄のマウス試験で、前胃の扁平細胞乳頭腫と過形成性増加による発癌性の証拠が一部あった（National Toxicology Program 1990）。

d-リモネンは柑橘類の果皮に含まれ、その香りを構成する物質である。d-リモネンは雄ラットに腎臓の尿細管過形成や腺腫、腺癌発生率増加を起し、明瞭な発癌性を示す。雌

香料の発癌性は良く検討されていない。

一部の香料に発癌性があり、また一部は他の化学物質の発癌性を高める

ラットや雌雄のマウスでは発癌性の証拠はなかった（National Toxicology Program 1990b）。

アリルイソバレレートは合成香料で 1950 年代から次の物に使われている：石鹸、洗剤、クリーム、香水、非アルコール飲料、アイスクリーム、ゼラチンなど。

アリルイソバレレートはラットやマウスで発癌性を示し、造血器の新生物（雄ラットで単核細胞白血病、マウスでリンパ腫）を発生させた（National Toxicology Program 1983）。

ムスクetonは化粧品に用いられているムスク臭がある典型的な合成化合物である。ムスクetonは広く使われ、水中や堆積物、魚などの中に見られ、人間の脂肪組織と母乳中に存在する。

Apostolidis et al.（2002）は発癌物質の形質転換活性検出のために宿主媒介アッセイ系を開発した。この系を用いてニトロムスク類、ムスクキシレンとムスクチベンテンの発癌性をマウスで調べた。この結果、両方の化合物に発癌性があることが分かった。しかし両者とも変異原性がなく、発癌メカニズムには遺伝毒性以外のメカニズムを考える必要がある（Apostolidis et al. 2002）。

これらのムスク化合物の特性に関する研究がある。ムスクキシレンが肝臓の多数の薬物代謝酵素を誘導する事が知られている。岩田ら（1993）はムスクキシレンのがマウス肝グルタチオン S-トランスフェラーゼ誘導特性を調べ、マウスの系統や性、および種による差があると報告している。ムスクキシレンの影響にはかなりの個体差がありうることを考慮する必要がある。

ムスク類は共遺伝毒性物質であることが知られ、ムスクeton被ばくは人間が発癌物質による害を受けやすくする（Schmeiser et al. 2001）。このことは生体異物を排出する能力阻害に関連する可能性がある。このことに関しては次章を参照して下さい。

## 生体異物を排出する能力阻害

生体には細胞内から体外異物を排出する能力がある。この機能を阻害すると生体異物が細胞内に蓄積し、有毒な影響を強める。この作用は抗がん剤に耐性を示す癌細胞の仕組みを解明する試みから明らかになった。

合成ムスクは細胞が外から入った異物を排出するメカニズムを妨害し、細胞内の毒物濃度を高める

一部の農薬や合成ムスクは体外の異物を排出する能力の阻害作用が極度に強く、環境中の濃度で阻害することが知られている (Smital et al. 2004)。なおこれらの研究はこの影響に敏感に反応するイガイの鰓を用いて行われた。

ニトロムスク化合物ムスクケトンとムスクキシレン、多環式ムスク化合物ガラキキソライドとセレストライド、テトラライド、トランセオリドと多種外来物耐性トランスポーターとの関連をカリフォルニアイガイで調べた。試験したムスクは輸送活性の阻害を低濃度で示した。この阻害程度は quinidine とほぼ同じで、 verapamil より約 100 倍高い。この阻害は水生生物細胞内に有毒な多種外来異物抵抗性基質の蓄積を招く (Smital et al. 2004, Luckenbach et al. 2006)。

この現象は植物でも認められる。低濃度のトナライドはコムギが土壤中カドミウムの取り込みを招く。その他コムギにクロロフィル合成阻害などの影響を及ぼす (Chen et al. 2010)。



## 香料の残留・汚染

合成ムスクは幅広いパーソナルケア製品や家庭用製品に添加されている。合成ムスクは分解されにくく、処理された排水中に存在する。

ドイツの一般的な下水処理場では、入ってくる合成ムスクであるガラクソライドや トナライドの約 35%が変化せずに工場から排水中に排出されるという。また、両物質は水中から減少するのは、分解によるも汚泥に吸着されることによると報告されている（Bester 2004）。

合成ムスクは分解されにくく、下水処理場からの排水や河川や湖沼、海、空気から検出され、生物濃縮が起こり、感受性が強い未熟児や幼児、病人への影響が懸念される

また米国でもムスクが測定されており、前述の結果と類似した報告がある。北米で多環ムスク（トナライド、ガラクソライド、トラセオライド、セレストライド、ファントライド、DPMI）とニトロムスク（ムスクキシレン、ムスクケトン）を測定した研究がある。ミシガン湖の空気と水などを調べた。DPMI 以外の全てが検出され、ガラクソライドとトナライドは最も高い濃度で検出された。水中のムスク類の発生源は排水処理施設であった。ムスクが消失するメカニズムは蒸発と流出であった（Peck et al. 2004）。

米国環境保護庁の研究者は自治体の廃水処理施設からの排水や河川などの水及びコイで合成ムスクを分析した。この結果は多環ムスク及びニトロムスクが下水や、湖水、コイなどに存在することを示した（Osemwengie and Gerstenberger 2004, Luckenbach et al. 2005）。これらはムスクケトンやムスクキシレン、ガラクソライド、セレストライド、テトラライド、トランセオライドなどであった（Osemwengie and Gerstenberger 2004）。

韓国の河川で内分泌かく乱物質や医薬品、パーソナルケア製品を調べた。ムスクケトンなども高頻度に検出されている（Yoon et al. 2009）。

欧州の北海から 0.3-3 ng/L のガラクソライドやトナライド、ムスクケトン、ムスクキシレンなどの合成ムスクが検出されている（Andersen et al. 2007）。

Nakata（2005）は日本沿岸のサメや海棲ほ乳類で多環式ムスクを分析した。この結果サメや海棲ほ乳類はムスクを濃縮しており、環境中で分解され難いと考えた。

Fromme et al.（2004）はベルリンのアパートや幼稚園で 2000 年と 2001 年に空気中のフタル酸とムスク香料の調査をした。ムスク化合物がアパートや幼稚園で検出された。最も高濃度に検出されたのはフタル酸ジブチルであった。許容量と比較すると少ないが、感受性の強い集団である未熟児や子ども、透析患者などでは、これ以外の経路、例えば使用する塩化ビニルチューブなどからのフタル酸の取り込みも考える必要がある。

## 香料の規制

「香料は日本では一般の化粧品成分として扱われず、何種類入っていても香料としか記載する必要がない。ヨーロッパでは、抗原性の強いとされる 26 種の香料が成分として記載が必要である」（皆本 2010）。

香料の個々の成分は  
含まれていても表示  
する必要がない

日本のみでなく世界的に香料製品の規制はゆるく、香料自体および製品を作るために使用するフタル酸や防腐剤などの添加物による人体や環境への影響が懸念されている。

## 提言

香料は自分や他人に良いムードを作り出したり、食品を美味しくするような効果がある。また、集中力を増したり、食品購入を促したりする効果もある。これらの効果に関しては、香料生産企業やそれを取り巻く人たちによって広く情報が提供されている。

この反面、香料の負の側面はほとんど宣伝や啓蒙がされていない。香料には健康への悪影響がありうる。香料には心地よく感じるのと逆の作用もあり、香料による不快感を訴える人たちもいる。

香料は自分自身以外に他人の鼻腔奥まで送り込むことによって、役目を果たす化学物質である。場合によっては他者の権利を侵害することもあります。例えば、私が寿司を食べていた席近くに強い香料臭を漂わせた方が着席した時、寿司が美味しく感じれなくなったことがあります。

香料は例え安全な化学物質のみが使用されていたとしても、臭いを好ましいと感じる人々の場でのみ使用すべき化学物質です。使用を法的に直ちに規制されなくとも、公共の場などで使用するのには自粛すべきである。



## 参考文献

- Andresen JA, Muir D, Ueno D, Darling C, Theobald N, Bester K., Emerging pollutants in the North Sea in comparison to Lake Ontario, Canada, data. *Environ Toxicol Chem.* 26(2007) 1081-1089.
- Anderson RC, Anderson JH., Acute toxic effects of fragrance products. *Arch Environ Health.* 53 (1998) 138-146.
- Apostolidis S, Chandra T, Demirhan I, Cinatl J, Doerr HW, Chandra A., Evaluation of carcinogenic potential of two nitro-musk derivatives, musk xylene and musk tibetene in a host-mediated in vivo/in vitro assay system. *Anticancer Res.* 22(2002):2657-2662.
- Bester K., Retention characteristics and balance assessment for two polycyclic musk fragrances (HHCb and AHTN) in a typical German sewage treatment plant. *Chemosphere.* 57(2004) 863-870.
- Björnberg A, Hellgren L., Comparison of allergenicity of a perfume in animals (guinea pig maximization test) and in humans (usage test). *Acta Allergol.* 30(1975)43-47.
- Chen WK. Huang YF. Wang HD [An experimental study on distribution of musk into the brain through blood brain barrier]. [Chinese] *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao/Journal of Chinese Integrative Medicine.* 2(2004)288-291.
- Chen CH, Zhou QX, Cai Z, Wang YY., Effects of Soil Polycyclic Musk and Cadmium on Pollutant Uptake and Biochemical Responses of Wheat (*Triticum aestivum*), *Arch Environ Contam Toxicol.* (2010) [Epub ahead of print]
- Curtis L., Toxicity of fragrances. *Environ Health Perspect.* 112(2004)A461.
- Di Giovanni C, Arcoraci V, Gambardella L, Sautebin L. Cosmetovigilance survey: are cosmetics considered safe by consumers? *Pharmacol Res.* 53(2006)16-21.
- Dooms-Goossens AE, Debusschere KM, Gevers DM, Dupré KM, Degreef HJ, Loncke JP, Snauwaert JE., Contact dermatitis caused by airborne agents. A review and case reports. *J Am Acad Dermatol.* 15(1986)1-10.
- Eisenhardt S, Runnebaum B, Bauer K, Gerhard I., Nitromusk compounds in women with gynecological and endocrine dysfunction. *Environ Res.* 87(2001)123-130.
- Elberling J, Linneberg A, Dirksen A, Johansen JD, Frølund L, Madsen F, Nielsen NH, Mosbech H., Mucosal symptoms elicited by fragrance products in a population-based sample in relation to atopy and bronchial hyper-reactivity. *Clin Exp Allergy.* 35(2005)75-81.
- Elberling J, Skov PS, Mosbech H, Holst H, Dirksen A, Johansen JD., Increased release of histamine in patients with respiratory symptoms related to perfume. *Clin Exp Allergy.* 37(2007)1676-80.
- Eriksson NE, Löwhagen O, Nilsson JE, Norrlind K, Wihl JA., Flowers and other trigger factors in asthma and rhinitis--an inquiry study. *Allergy.* 42(1987)374-381.
- Fromme H, Lahrz T, Piloty M, Gebhart H, Oddoy A, Ruden H, Occurrence of phthalates and musk fragrances in indoor air and dust from apartments and kindergartens in Berlin

- (Germany), *Indoor Air*. 14(2004)188-195.
- Gaygen DE, Hedge A., Effect of acute exposure to a complex fragrance on lexical decision performance. *Chem Senses*. 34(2009)85-91.
- Giovinazzo VJ, Ichikawa H, Kochevar IE, Armstrong RB, Harber LC, Photoallergic contact dermatitis to musk ambrette: Action spectra in guinea pigs and man. *Photochemistry and Photobiology* 3(2008)773 - 777.
- Golomb E, Scolnik M, Koren R, Servadio C, Sandbank U, Abramovici A., Effects of senescence and citral on neuronal vacuolar degeneration in rat pelvic ganglia. *Neurotoxicology*. 22(2001)73-77.
- Gomes-Carneiro MR, Felzenszwalb I, Paumgarten FJ., Mutagenicity testing (+/-)-camphor, 1,8-cineole, citral, citronellal, (-)-menthol and terpineol with the Salmonella/microsome assay. *Mutat Res*. 416(1998)129-136.
- Hutter HP, Wallner P, Hartl W, Uhl M, Lorbeer G, Gminski R, Mersch-Sundermann V, Kundi M. Higher blood concentrations of synthetic musks in women above fifty years than in younger women. *Int J Hyg Environ Health*. 2010 Mar;213(2010)124-30.
- Hutter HP, Wallner P, Moshhammer H, Hartl W, Sattelberger R, Lorbeer G, Kundi M., Synthetic musks in blood of healthy young adults: relationship to cosmetics use. *Institute of Sci Total Environ*. 2009 Aug 15;407(2009)4821-4825.
- Henneberger PK, Work-exacerbated asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 7(2007)146-51.
- Jensen OC, Petersen I., [Occupational asthma caused by scented gravel in cat litter boxes] [Article in Danish], *Ugeskr Laeger*. 153(1991)939-40.
- Kanchan PA, Sheno SD, Balachandran C., Five years experience of photopatch testing in 50 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 68(2002)86-87.
- Kelman L, Osmophobia and taste abnormality in migraineurs: a tertiary care study. *Headache*. 44(2004)1019-1923
- Kelman L, The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 27(2007)394-402.
- Kumar P, Caradonna-Graham VM, Gupta S, Cai X, Rao PN, Thompson J. Inhalation challenge effects of perfume scent strips in patients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 75(1995)429-33.
- Lignell S, Darnerud PO, Aune M, Cnattingius S, Hajslova J, Setkova L, Glynn A., Temporal trends of synthetic musk compounds in mother's milk and associations with personal use of perfumed products. *Environ Sci Technol*. 42(2008)6743-8.
- Look Chem, ACETYL ETHYL TETRAMETHYL TETRALIN (88-29-9).  
<http://www.lookchem.com/ACETYL-ETHYL-TETRAMETHYL-TETRALIN/> (2010年5月9日現在)
- Luckenbach T, Corsi I, Epel D, Fatal attraction: synthetic musk fragrances compromise multixenobiotic defense systems in mussels. *Marine Environmental Research*. 58(2005)215-219.
- Luckenbach T, Epel D., Nitromusk and polycyclic musk compounds as long-term inhibitors of

- cellular xenobiotic defense systems mediated by multidrug transporters. *Environ Health Perspect.* 113 (2005) 17-24.
- Mersch-Sundermann V, Schneider H, Freywald C, Jenter C, Parzefall W, Knasmüller S., Musk ketone enhances benzo(a)pyrene induced mutagenicity in human derived Hep G2 cells. *Mutat Res.* 495 (2001) 89-96.
- Millqvist E, Löwhagen O., Placebo-controlled challenges with perfume in patients with asthma-like symptoms. *Allergy.* 51 (1995) 434-439.
- Mori T, Iida M, Ishibashi H, Kohra S, Takao Y, Takemasa T, Arizono K, .Hormonal activity of polycyclic musks evaluated by reporter gene assay. *Environ Sci.* 14 (2007) :195-202.
- Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol.* 144 (2001) :523-532.
- Müller S, Schmid P, Schlatter C., Occurrence of nitro and non-nitro benzenoid musk compounds in human adipose tissue. *Chemosphere.* (1996) 17-28.
- Nair J, Ohshima H, Malaveille C, Friesen M, O'Neill IK, Hautefeuille A and Bartsch H, Identification, occurrence and mutagenicity in *Salmonella typhimurium* of two synthetic nitroarenes, musk ambrette and musk xylene, in Indian chewing tobacco and betel quid. *Food and Chemical Toxicology* 24 (1986) 27-31.
- Nakata H., Occurrence of synthetic musk fragrances in marine mammals and sharks from Japanese coastal waters. *Environ Sci Technol.* 39 (2005) 3430-3434.
- National Toxicology Program., Carcinogenesis Studies of Allyl Isovalerate (CAS No. 2835-39-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 253 (1983) 1-185.
- National Toxicology Program., NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Benzaldehyde (CAS No. 100-52-7) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 378 (1990) 1-191.
- National Toxicology Program., NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of d-Limonene (CAS No. 5989-27-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 347 (1990b) 1-165.
- National Toxicology Program., NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Coumarin (CAS No. 91-64-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 422 (1993) 1-340.
- National Toxicology Program., NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of 3,4-Dihydrocoumarin (CAS No. 119-84-6) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 423 (1993b) 1-336.
- National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyleugenol (CAS NO. 93-15-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 491 (2000) 1-412.
- [No authors listed], Toxicology and carcinogenesis studies of benzophenone (CAS No. 119-61-9)

- in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 533Feb;(2006) 1-264.
- Osemwengie LI, Gerstenberger SL. Levels of synthetic musk compounds in municipal wastewater for potential estimation of biota exposure in receiving waters. *Journal of Environmental Monitoring.* 6(2004) 533-539.
- Papa E, Luini M, Gramatica P., Quantitative structure-activity relationship modelling of oral acute toxicity and cytotoxic activity of fragrance materials in rodents. *SAR QSAR Environ Res.* (2009) 767
- Peck AM, Hornbuckle KC, Synthetic musk fragrances in Lake Michigan. *Environmental Science & Technology.* 38(2004) 367-372.
- Reiner JL, Wong CM, Arcaro KF, Kannan K., Synthetic musk fragrances in human milk from the United States. *Environ Sci Technol.* 41(2007) :3815-320.
- Rhodes MC, Bucher JR, Peckham JC, Kissling GE, Hejtmancik MR, Chhabra RS., Carcinogenesis studies of benzophenone in rats and mice. *Food Chem Toxicol.* 45(2007) 843-851.
- Schlueter DP, Soto RJ, Baretta ED, Herrmann AA, Ostrander LE, Stewart RD., Airway response to hair spray in normal subjects and subjects with hyperreactive airways. *Chest.* 75(1979) :544-548.
- Schmeiser HH, Gminski R, Mersch-Sundermann V., Evaluation of health risks caused by musk ketone., *Int J Hyg Environ Health.* 203(2001) 293-299.
- Schreurs RH, Sonneveld E, Jansen JH, Seinen W, van der Burg B, Interaction of polycyclic musks and UV filters with the estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR), and progesterone receptor (PR) in reporter gene bioassays. *Toxicological Sciences.* 83(2005) 264-272.
- Shim C, Williams MH Jr., Effect of odors in asthma. *Am J Med.* 80(1986) 18-22.
- Sivaswamy SN, Balachandran B, Balanehru S, Sivaramakrishnan VM., Mutagenic activity of south Indian food items. *Indian J Exp Biol.* 1991 Aug;29(1991) 730-737.
- Smital T. Luckenbach T. Sauerborn R. Hamdoun AM. Vega RL. Epel D. Emerging contaminants--pesticides, PPCPs, microbial degradation products and natural substances as inhibitors of multixenobiotic defense in aquatic organisms. [Review] [60 refs] *Mutation Research.* 552(2004) 101-117.
- Spencer PS, Bischoff-Fenton MC, Moreno OM, Opdyke DL, Ford RA., Neurotoxic properties of musk ambrette. *Toxicol Appl Pharmacol.* 75(1984) :571-575.
- Spencer PS, Sorman AB, Horoupian DS, Foulds MM., Neurotoxic fragrance produces ceroid and myelin disease. *Science.* 204(1979) 633-635.
- The Scientific committee on Cosmetic Products and Non-food Products Intended for Consumers, Opinion Concerning Fragrance Allergy in consumers. A Review of the Problem Analysis of the Needed for Appropriate Consumer Information and Identification of Consumer Allergens (1999).
- Thompson JA Jr, Wansker BA., A case of contact dermatitis, erythema multiforme, and toxic

- epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. 5 (1981) 666-669.
- Ueno D, Moribe M, Inoue K, Someia T, Ryuda N, Ichiba M, Synthetic Musk fragrances in human breast milk and adipose tissue from Japan. Interdiscipl. Studies on Envi. Chem.— Env. Res. Asia (2009) 247-252.
- Yoon Y, Ryu J, Oh J, Choi BG, Snyder SA. Occurrence of endocrine disrupting compounds, pharmaceuticals, and personal care products in the Han River (Seoul, South Korea). Sci Total Environ. 2010 Jan 1;408 (2009) 636-43.
- 岩田修永、栗岩ふみ、原修一、遠藤任彦、五十嵐隆、佐藤哲男、嶺岸謙一郎、高橋惇、発癌物質ムスクキシレンによるマウス肝グルタチオン S-トランスフェラーゼの誘導、薬物動態 8 (1993) 657-660.
- 大田健、ガイドライン外来診療 2009 喘息、2009.  
. <http://medical.nikkeibp.co.jp/inc/all/search/guideline2009/01-8.html> (2010年4月15日現在)
- 未広豊他、小児のアトピー性皮膚炎を成人にもちこさないために、日本アレルギー学会誌 23 (2009) 267-278.
- 独立行政法人環境再生保全機構、ぜん息などの有症率等：国民生活基礎調査 2009.  
<http://www.erca.go.jp/asthma2/library/statistic/life.html> (2010年4月15日現在)
- 毎日新聞、研Q・探Q：誰からも好かれる香水とは 山田理紗子さん、ミス・リサコ完成 / 大分、2010年4月6日(火)
- 皆本景子、化粧品、医薬部外品成分中の皮膚感作性物質と接触皮膚炎、日衛誌 65 (2010) 20-29.
- 読売新聞、[生活わいど] 強めの香り 好感広がる 若い世代「見えないおしゃれ」、2010年4月13日