

図 2. ホルムアルデヒド吸入期間中の雄性マウスの体重及び摂餌量の変化

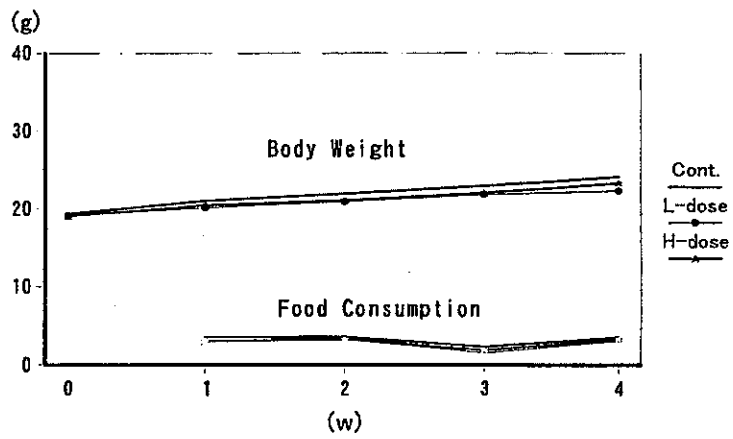


図 3. ホルムアルデヒド吸入期間中の雌性マウスの体重及び摂餌量の変化

表2. ホルムアルデヒドを28日間連続吸入暴露したマウスの血液学的検査結果

Sex	Item	Unit	Group					
			Control		L-dose		H-dose	
			Mean	± S.D. (n)	Mean	± S.D. (n)	Mean	± S.D. (n)
Male	WBC	$\times 10^2/\mu\text{l}$	30	± 8 (6)	39	± 8 (5)	44	± 22 (6)
	RBC	$\times 10^4/\mu\text{l}$	919	± 76 (6)	955	± 70 (5)	912	± 65 (6)
	HGB	g/dl	14.8	± 1.0 (6)	15.2	± 1.0 (5)	14.5	± 1.0 (6)
	HCT	%	43.5	± 3.5 (6)	44.8	± 3.1 (5)	42.8	± 2.9 (6)
	MCV	fl	47.3	± 0.4 (6)	46.9	± 0.4 (5)	47.0	± 0.5 (6)
	MCH	pg	16.2	± 0.4 (6)	15.9	± 0.2 (5)	15.9	± 0.8 (6)
	MCHC	g/dl	34.2	± 0.8 (6)	33.9	± 0.4 (5)	33.8	± 1.8 (6)
	PLT	$\times 10^4/\mu\text{l}$	96.5	± 10.4 (6)	98.3	± 4.2 (5)	107.6	± 23.7 (6)
Female	WBC	$\times 10^2/\mu\text{l}$	48	± 9 (5)	44	± 16 (6)	44	± 8 (6)
	RBC	$\times 10^4/\mu\text{l}$	850	± 59 (5)	884	± 42 (6)	924	± 73 (6)
	HGB	g/dl	14.1	± 1.0 (5)	14.1	± 0.6 (6)	14.8	± 1.0 (6)
	HCT	%	41.9	± 2.4 (5)	43.1	± 1.7 (6)	44.4	± 3.0 (6)
	MCV	fl	49.4	± 0.8 (5)	48.8	± 0.9 (6)	48.0	± 0.6 *
	MCH	pg	16.6	± 1.1 (5)	16.0	± 0.3 (6)	16.0	± 0.2 (6)
	MCHC	g/dl	33.7	± 2.3 (5)	32.7	± 0.3 (6)	33.3	± 0.3 (6)
	PLT	$\times 10^4/\mu\text{l}$	93.6	± 14.7 (5)	90.4	± 12.0 (6)	88.2	± 7.0 (6)

\* Significant at the 5% level as compared with the control group.

\*\* Significant at the 1% level as compared with the control group.

表3. ホルムアルデヒドを28日間連続吸入暴露したマウスの血清生化学検査結果

Sex	Item	Unit	Group					
			Control		L-dose		H-dose	
			Mean	± S.D. (n)	Mean	± S.D. (n)	Mean	± S.D. (n)
Male	TP	g/dl	4.85	± 0.21 (6)	4.8	± 0.4 (6)	4.69	± 0.33 (6)
	ALB	g/dl	3.64	± 0.15 (6)	3.53	± 0.3 (6)	3.51	± 0.24 (6)
	A/G		3.01	± 0.2 (6)	2.79	± 0.2 (6)	2.97	± 0.12 (6)
	BUN	mg/dl	18.6	± 2.4 (6)	17.9	± 2.2 (6)	19.9	± 3.4 (6)
	GLU	mg/dl	154	± 18 (6)	140	± 20 (6)	147	± 9 (6)
	TG	mg/dl	80	± 19 (6)	56	± 11 *	58	± 18 (6)
	CHO	mg/dl	109	± 13 (6)	105	± 21 (6)	103	± 11 (6)
	ALT	mU/ml	56	± 29 (6)	53	± 15 (6)	104	± 73 (6)
AST	mU/ml	89	± 48 (6)	109	± 68 (6)	147	± 69 (6)	
Female	TP	g/dl	4.38	± 0.22 (6)	4.54	± 0.29 (6)	4.71	± 0.43 (6)
	ALB	g/dl	3.41	± 0.31 (6)	3.44	± 0.13 (6)	3.58	± 0.09 (6)
	A/G		3.6	± 0.8 (6)	3.2	± 0.7 (6)	3.6	± 1.2 (6)
	BUN	mg/dl	17.1	± 2.0 (6)	15.6	± 0.8 (6)	15.4	± 1.8 (6)
	GLU	mg/dl	134	± 20 (6)	138	± 7 (6)	179	± 18 **
	TG	mg/dl	61	± 20 (6)	50	± 9 (6)	72	± 17 (6)
	CHO	mg/dl	75	± 10 (6)	80	± 6 (6)	72	± 7 (6)
	ALT	mU/ml	51	± 21 (6)	39	± 6 (6)	56	± 24 (6)
AST	mU/ml	133	± 50 (6)	88	± 30 (6)	125	± 26 (6)	

\* Significant at the 5% level as compared with the control group.

\*\* Significant at the 1% level as compared with the control group.

表4. ホルムアルデヒドを28日間連続吸入暴露したマウスの臓器重量測定結果

Sex	Organ	Unit	Group					
			Control		L-dose		H-dose	
			Mean ± S.D.	(n)	Mean ± S.D.	(n)	Mean ± S.D.	(n)
Male	Absolute Organ Weight							
	Body Weight	g	27.7 ± 1.2	(6)	28.2 ± 0.9	(6)	28.0 ± 1.8	(6)
	Heart	g	0.14 ± 0.01	(6)	0.15 ± 0.01	(6)	0.14 ± 0.01	(6)
	Lung	g	0.19 ± 0.02	(6)	0.19 ± 0.02	(6)	0.20 ± 0.02	(6)
	Liver	g	1.44 ± 0.10	(6)	1.39 ± 0.12	(6)	1.55 ± 0.13	(6)
	Kidney	g	0.41 ± 0.03	(6)	0.41 ± 0.03	(6)	0.40 ± 0.02	(6)
	Spleen	g	0.11 ± 0.02	(6)	0.10 ± 0.01	(6)	0.11 ± 0.02	(6)
	Testis	g	0.17 ± 0.02	(6)	0.17 ± 0.02	(6)	0.15 ± 0.03	(6)
	Thymus	g	0.05 ± 0.01	(6)	0.06 ± 0.01	(6)	0.06 ± 0.01	(6)
	Submaxillary gland	g	0.18 ± 0.01	(6)	0.18 ± 0.02	(6)	0.18 ± 0.01	(6)
	Relative Organ Weight							
	Heart	g%	0.51 ± 0.03	(6)	0.53 ± 0.04	(6)	0.50 ± 0.04	(6)
	Lung	g%	0.67 ± 0.07	(6)	0.66 ± 0.06	(6)	0.70 ± 0.11	(6)
	Liver	g%	5.18 ± 0.25	(6)	4.93 ± 0.43	(6)	5.54 ± 0.56	(6)
	Kidney	g%	1.48 ± 0.07	(6)	1.47 ± 0.12	(6)	1.44 ± 0.11	(6)
	Spleen	g%	0.39 ± 0.05	(6)	0.36 ± 0.04	(6)	0.38 ± 0.07	(6)
	Testis	g%	0.39 ± 0.05	(6)	0.36 ± 0.04	(6)	0.38 ± 0.07	(6)
	Thymus	g%	0.62 ± 0.04	(6)	0.60 ± 0.07	(6)	0.54 ± 0.08	(6)
Submaxillary gland	g%	0.19 ± 0.02	(6)	0.20 ± 0.04	(6)	0.22 ± 0.03	(6)	
Female	Absolute Organ Weight							
	Body Weight	g	24.1 ± 1.1	(6)	22.3 ± 1.4 *	(6)	23.3 ± 1.0	(6)
	Heart	g	0.12 ± 0.01	(6)	0.11 ± 0.01	(6)	0.12 ± 0.01	(6)
	Lung	g	0.16 ± 0.01	(6)	0.17 ± 0.03	(6)	0.17 ± 0.02	(6)
	Liver	g	1.23 ± 0.05	(6)	1.06 ± 0.06 **	(6)	1.20 ± 0.10	(6)
	Kidney	g	0.29 ± 0.02	(6)	0.27 ± 0.03	(6)	0.28 ± 0.03	(6)
	Spleen	g	0.12 ± 0.00	(6)	0.11 ± 0.01 *	(6)	0.11 ± 0.01	(6)
	Thymus	g	0.07 ± 0.01	(6)	0.06 ± 0.01	(6)	0.07 ± 0.00	(6)
	Submaxillary gland	g	0.15 ± 0.01	(6)	0.14 ± 0.01	(6)	0.13 ± 0.03	(6)
	Relative Organ Weight							
	Heart	g%	0.51 ± 0.02	(6)	0.51 ± 0.04	(6)	0.51 ± 0.02	(6)
	Lung	g%	0.68 ± 0.07	(6)	0.77 ± 0.18	(6)	0.73 ± 0.09	(6)
	Liver	g%	5.09 ± 0.19	(6)	4.77 ± 0.18	(6)	5.13 ± 0.29	(6)
	Kidney	g%	1.19 ± 0.09	(6)	1.20 ± 0.09	(6)	1.19 ± 0.10	(6)
	Spleen	g%	0.51 ± 0.01	(6)	0.49 ± 0.05	(6)	0.47 ± 0.03	(6)
	Thymus	g%	0.29 ± 0.02	(6)	0.27 ± 0.05	(6)	0.28 ± 0.01	(6)
	Submaxillary gland	g%	0.61 ± 0.02	(6)	0.62 ± 0.04	(6)	0.54 ± 0.14	(6)

\* Significant at the 5% level as compared with the control group.

\*\* Significant at the 1% level as compared with the control group.

表5. ホルムアルデヒド(HCHO)吸入暴露がTMA及びDNCBによる耳介リンパ節細胞(LNC)増殖反応に及ぼす影響

Chemical	HCHO concentration	Lymph node weight (mg)	LNC proliferation <sup>3</sup> HTdR incorporation (dpm)
AOO	Control	21.8	1157
	Low	18.2	789
	High	17.8	900
1% DNCB	Control	49.8	6857
	Low	56.8	8646
	High	55.6	10312
10% TMA	Control	40.6	34381
	Low	54.2	58085
	High	50.2	47308

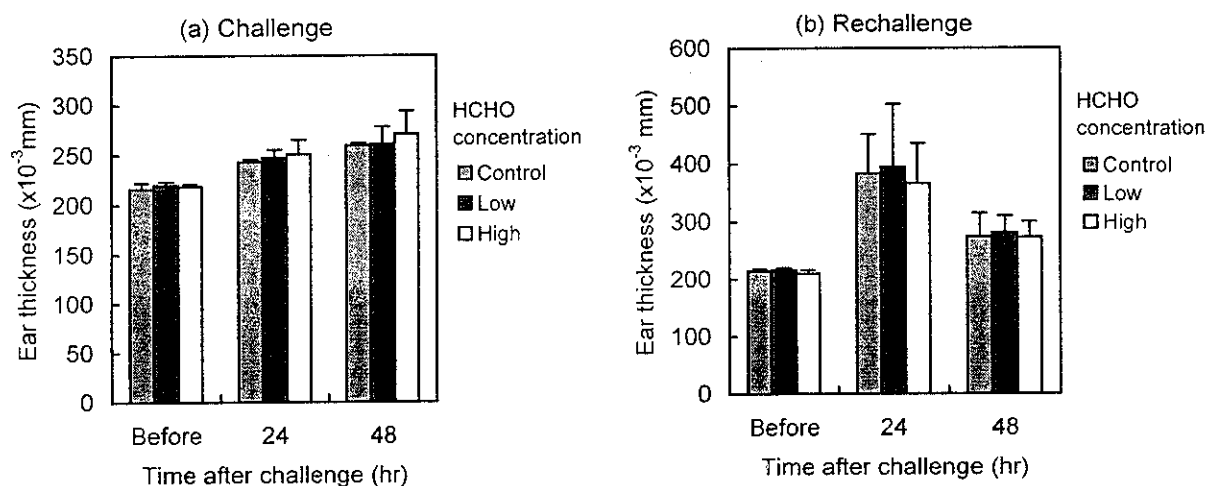


図4.ホルムアルデヒド(HCHO)吸入暴露がDNCBの惹起に伴う耳腫脹反応に及ぼす影響

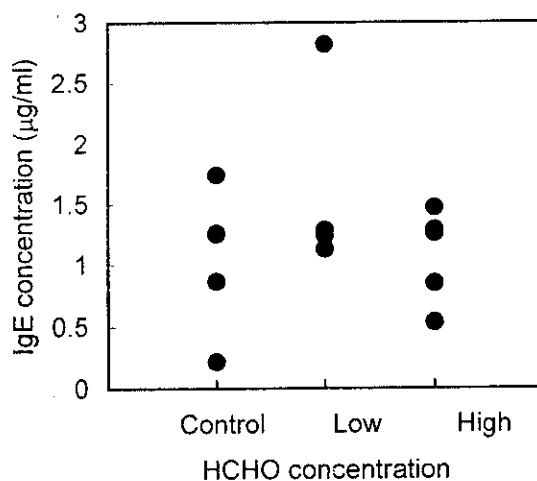


図5. ホルムアルデヒド(HCHO)吸入暴露がTMA誘導IgE抗体産生に及ぼす影響

#### D. 考察

HCHO の吸入試験は、大気中に HCHO が一定濃度で存在するように条件を設定する必要があり、これについては昨年度検討した。本年度は、この装置を用いて吸入暴露した。HCHO の発生源としてホルマリン溶液を用いているが、これには HCHO 以外にメタノールが含まれる。しかし、以前行ったホルマリン慢性吸入毒性試験を行った場合に何の毒性学的影響もなかったことから、<sup>2)</sup> 今回の結果にメタノールの効果はないと考えられる。HCHO 濃度は理論濃度に対して、動物飼育下での実測値は L、H 群とも低い値を示した。動物がいない状態ではほぼ理論値に近づくことから、動物への吸着などの影響が考えられるが、詳細な原因については不明である。

体重、臓器重量、血液学的検査及び血清生化学的検査において、有意差が HCHO 暴露 L 群及び H 群に散見されたが、用量依存性がないことから、HCHO 暴露による一般毒性に関わる項目に対して影響はないと考えられた。

本条件での吸入暴露では HCHO に対しての IV 型アレルギーは成立しなかった。また、HCHO 暴露による IgE 抗体の産生も認めなかった。HCHO は皮膚アレルギーを起こすことが知られているが、気管支興奮などの I 型アレルギーの誘導はないと考えられている。<sup>7-10)</sup>

次に、他の化学物質へのアレルギー反応に対する HCHO 暴露の効果を調べた。感作性物質として IgE 抗体が産生される I 型アレルギーを起こす TMA 及び細胞性免疫の関与する IV 型アレルギーを起こす DNCB を用いた。LLNA 法による TMA による LNC 増殖反応は、HCHO 暴露群の方が対照群よりも著しく高かった(表 5)。また、DNCB による LNC 反応も HCHO 暴露で増加した。HCHO の吸入暴露は感作誘導を増強することがわかった。Yoshida らは、B6C3F1 マウスに対し 500 ppb の HCHO を 6 週間にわたって吸入暴露させた結果、TMA による LNC 増殖は増加するが、oxazolone に対する反応はほぼ一定であったと同様な報告をしている。<sup>11)</sup>

マウスに HCHO を吸入暴露させて前処理した場合、oxazolone による感作誘発段階ではむしろ抑制的に作用したとの報告がある。<sup>12)</sup> Tarkowski と Gorski は ovalbumin で感作したマウスの IgE 価は HCHO 暴露で増加すると報告している。<sup>13)</sup> 今回の実験では、血清 IgE 抗体価及び耳腫脹反応には著しい変化はなかった(図 4,5)。2 つの試験ともかなりバラツキがあり、明確な差が出にくい状況ではあるが、アレルギーの惹起段階の反応には HCHO 吸入は影響しないと考えられた。

CD4+ T helper(Th)細胞は Th1 と Th2 の 2 つのグループに分けられ、これらは I 型と IV 型アレルギーの発症、反応性に関与する。<sup>14)</sup> これらの細胞から産生されるサイトカイン動態は免疫反応の変化のメカニズムを知る上で重要である。また、室内空気には HCHO 以外にも多種なものが検出されることから、その複合的な作用も考慮する必要がある。来年度は、HCHO とパラジクロロベンゼンの複合暴露による効果及びサイトカインの産生能について検討する予定である

## E. 結論

HCHOの28日間連続吸入暴露による一般毒性とアレルギー反応性に対する効果について、BALB/c系マウスを用いて検討した。マウスの体重及び摂餌量は暴露群と対照群とに差は見られなかった。臓器重量、血液学的検査及び血清生化学的検査では、HCHO暴露による変化は観察されなかった。吸入暴露に伴うHCHOに対しての感作の成立はなかった。TMAによって誘導される血清IgE抗体価及びDNCBの惹起による耳腫脹反応は、HCHO暴露で著しい変化はなかった。一方、感作誘導期のTMA及びDNCBによる耳介LNC増殖活性はHCHO暴露により増強された。したがって、HCHOの吸入暴露は、一般毒性を示さず、アレルギーの惹起反応を増悪させることはないものの、アレルゲンによる感作誘導については増強作用を示すことが示唆された。

## 参考文献

1. 藤巻秀和, ファルマシア, 36, 207-210 (2000).
2. E. Kamata, M. Nakadate, O. Uchida, Y. Ogawa, S. Suzuki, T. Kaneko, M. Saito and Y. Kurokawa. *J.Toxicol.Sci.*, 22, 239-254 (1997).
3. E. Grosjean, ELII. Williams, D. Grosjean. *J. Air. Manage. Assoc.*, 43, 469-474 (1993).
4. I. Kimber and C. Weisenberger. *Arch. Toxicol.*, 63, 274-282 (1989).
5. S.C. Gad, B.J. Dunn, Debbs, D.W., C. Reilly and R.D. Walsh. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 84, 93-114 (1986).
6. J. Hilton, R.J. Derman, D.A. Basketter and I. Kimber. *Toxicol. Methods* 5, 51-60 (1995).
7. J. Hilton, R.J. Dearman, D.A. Basketter, E.W. Scholes and I. Kimber. *Fd. Chem. Toxicol.*, 34, 571-578 (1996).
8. D.W. Potter and K.S. Wederbrand. *Fund. Appl. Toxicol.*, 26, 127-135 (1995).
9. J.H.E. Arts, S.C.M. Droge, S. Spanhaak, N. Bloksma, A.H. Penninks and C.F. Kuper. *Toxicology* 117, 229-237 (1997).
10. J.D. Thrasher. *Arch. Environmental Health* 42, 347-350 (1987).
11. T. Yoshida and F. Kayama. *Fund. Appl. Toxicol.*, suppl. 35, 195 (1997).
12. J.A. Kramps, L.T.C. Peltenburg, P.R.M. Kerklaan, F.T.M. Spijksma, R.M. Valentijn and J.H. Dijkman. *Clin. Exp. Allergy* 19, 509-514 (1989).
13. M. Tarkowski and P. Gorski. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 106, 422-424 (1995).
14. T.R. Mosmann, H. Cherwinski, M.W. Bond, M.A. Giedlin and R.L. Coffman. *J. Immunol.*, 136, 2348-2357 (1986).

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- 1) 五十嵐良明、鹿庭正昭、中村晃忠：マウスにおけるホルムアルデヒドの経皮暴露が化学物質に対するアレルギー反応に及ぼす影響. 第 26 回日本トキシコロジー学会学術年会 (1999.7).
- 2) 五十嵐良明、鹿庭正昭、中村晃忠：マウスにおけるホルムアルデヒドの連続塗布が免疫応答に与える影響. 第 36 回全国衛生化学技術協議会年会 (1999.11).
- 3) 五十嵐良明、鹿庭正昭、中村晃忠：マウスにおけるホルムアルデヒドの経皮暴露塗布が化学物質アレルギーの反応性に及ぼす影響. 日本薬学会第 120 年会 (2000.3).

## II. 室内空气中化学物質が起因とされる

### 疾病の臨床病理学的研究



1. 化学物質過敏症の臨床的プロフィールとその定量的方法  
北里研究所病院臨床環境医学センター 石川 哲
2. 化学物質過敏症と花粉症における化学物質の  
かかわりに関する動物実験学的研究  
北里大学医学部眼科 宮田 幹夫  
北里大学医学部 難波 龍人
3. 化学物質過敏症候群患者の精神神経科学因子の診断・治療  
ならびにこれら因子の他疾患との疫学的考察  
北里大学医学部公衆衛生学 相澤 好治  
北里大学医学部公衆衛生学 新津谷真人  
北里大学医学部公衆衛生学 遠乗 秀樹
4. 化学物質過敏症において惹起される化学物質の検討  
東京大学大学院工学部化学システム工学科 柳沢 幸雄
5. 健康に関する問診における微量化学物質の拘わりの評価に関する研究  
東北大学大学院工学研究科 吉野 博
6. 化学物質過敏症における酸化ストレスの関与に関する研究  
北里研究所病院 土本 寛二  
北里研究所病院アレルギー科 鈴木 幸雄
7. 大阪地区におけるシックハウス症候群と診断される  
患者の疫学・臨床に関する研究  
関西医科大学公衆衛生学 圓藤 陽子
8. 環境ホルモンの生体に及ぼす影響、とくにプラスチック可塑剤の  
リンパ球に及ぼす免疫学的影響に関する研究  
東海大学医学部 坂部 貢

## 室内空气中化学物質が起因とされる疾病の臨床病理学的研究

石川 哲 北里研究所病院臨床環境センター

平成 11 年度の研究を遂行するにあたって石川哲の居る北里研究所病院臨床環境センターのみでなく、全国で室内空气中の化学物質に関する調査研究を行っている研究者がいるので、この重要課題に対して、臨床と基礎を含め少なくとも3年以上「化学物質過敏症、シックハウス症候群」問題と取り組んでいる方々に御願ひして研究を遂行した。以下は今回の研究成果報告書の概要である。

### 研究概要

室内空气中の化学物質に関する調査研究のうちで問題になるものは所謂（シックハウス症候群）といわれているものと化学物質過敏性症候群（Multiple Chemical Sensitivity Syndrome 以下MCSと略）と言われているものの2つであろうと思われる。最近の米国での医学会、EPA、市民消費者連盟との1999年合意事項でも、Fibromyalgia 症候群と、慢性疲労症候群はMCSの中に包含されるとされている。

今回の研究報告書では石川哲と過去に少なくとも3年以上これらの問題につき研究を互いに行い学問的に情報交換し、かつ原因の迫及を続けてきた7名の研究者達からこれまでに行ってきた各自のデータをまとめていただくことにした。

以下そのアウトラインを簡単に述べることにする。

- ・ 石川らは1998-1999年に診察したMCSと診断した患者群の臨床的プロフィール、とくに症状、他覚的検査所見、自律神経の異常の存在とその確認方法、さらには motorfunctionの異常の存在とその確認のための定量的方法について検討した結果を報告した。
- ・ 宮田は本症のアレルギーとの関係をスギ花粉プラスアルファ（化学物質）という重要な見地から花粉モルモットにホルムアルデヒドならびに有機燐殺虫剤であるトリクロロフォン微量投与にて研究を行い、極微量接触でも明らかに結膜血管のアレルギー反応を悪化させる点について報告した。さらに患者治療の上でも必要なクリーンルームで動物を飼育すると花粉症の増悪因子と考えられる化学物質に対して抵抗力が強くなることが明らかにされた。患者治療とも関係する報告である。
- ・ 相澤は化学物質過敏症候群患者の精神・神経学的因子の診断上重要な不安・抑うつ因子について検討した。「不定愁訴と鬱病」との関係はMCSの重要鑑別因子の1つである。うつ病はA. Appearance B. Behavior C. Content つまり、表情などの外見、動

作元気がなく緩慢傾向で悲劇的なことばかり述べたがるが、うつ病の3主徴候Triasとして、1.睡眠障害 2.易疲労感 3.食欲不振がある。その他頭痛、頭重感、腹痛、便秘などを訴える。国際的にはツングの評価尺度も利用される。我々の検討したMCS患者はうつ病は上に述べた方法で除外しているので含まれないが、米国の心理学専門家でnon-MDであるStaudenmayerは少数の例でMCS患者を調べ、患者は精神的な異常が中心であったと報告している。残念ながら現在米国ではこの報告を真実と思う人は居ない。相澤らはMCSは不安と抑うつが関連して惹起されている可能性があるが、真性のうつ病とは異なり、原因除去治療により一定の改善が認められることを示した。

- ・ 柳沢は室内空気の化学物質調査を患者を用いてactive sampling法とpassive sampling法とでカルボニル類の種類と濃度について試した。この方法はMCSの症状がかなり低い濃度の時でも鋭敏に症状が悪化していることを明らかにし、さらに患者は日常比較的低ホルムアルデヒド濃度で生活しているヒトもいることが示された。
- ・ 吉野らはMiller & PrihodaらのThe environmental exposure and sensitivity inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol. & Indust. Health* (1999) 15, 370-385の論文のアンケートを石川・宮田が翻訳したものを使用して、日本人のcontrolのデータを調査した。この研究はMillerの依頼で、日本、西ドイツ、オランダ、イギリスでMCS患者に対して施行されている。吉野らの結果では、米国のcontrolの方がより低い方に分布し、日本のcontrolではそれよりやや患者に近い方にピークが近づく方向がある、汚染度が高い可能性がある。更に室内空気の化学物質濃度測定が施行され興味ある結果が得られている。
- ・ 土本はMCS室内化学物質による酸化ストレスの一つとして捉え、呼吸器症状の発現のモデル実験として酸素の血管内皮細胞への影響を検討した。高濃度の酸素により、接着分子であるICAM-1発現が増加し、ステロイドで抑制を見た。呼吸器系の症状抑制に関しては副腎皮質ホルモン投与の改善への可能性が示唆された。Supersensitive Pneumonitisは今後ますます増加するであろう疾患である。特に新築の家に引っ越してから発生する患者が多いことも重要であろう。
- ・ 圓藤らは大阪地区のいわゆるシックハウス症候群と診断される患者の疫学臨床研究を行っている。大阪地区は保険医協会のMCSに対する協力が極めて強く早期から笹川征雄氏、上原浩之他の患者治療に対する努力結束が強い。大阪市内での主にホルムアルデヒドの測定を行い患者の臨床との付き合い合わせがおこなわれた。ダニとの関連

は低かった。臨床的には呼吸器症状の重要性が指摘されている。

- ・ 坂部はMCS患者の中に時に所謂プラスチック製の食器その他に反応を示す症例が見られビスフェノールAやフタル酸エステルとの関係が推定される症例がある。我々の未発表データで、可塑剤とくに有機燐と関係する可塑剤が極めて高い気中濃度を示す家があり、その家族で不定愁訴を示す例がある。今回それらの物質が免疫系とくに末梢リンパ球のサイトカイン反応性に影響が如何に発現し得るか、各種の内分泌攪乱物質が如何に影響を与えるかについて研究した。その結果ビスフェノールAやフタル酸エステルは明らかにpositiveな影響をリンパ球に対しサイトカイン反応に影響を示すことが明らかとなった。

厚生省科学研究補助金  
分担研究報告書  
室内空気中の化学物質に関する調査研究  
分担研究者 石川 哲 北里研究所病院臨床環境センター長

研究要旨

本研究は化学物質過敏性症候群 (MCS) の臨床上的問題点を解決すべく、1998年8月1日から1999年9月1日迄の間に、北里大学医学部付属病院眼科及び森下記念病院眼科を訪れた患者125名から、詳しい病歴調査、診察、臨床検査を施行しMCSが最も考えられた81名について臨床的な見地から報告した。患者は74%が女性、26%が男性であり、40歳にピークを有した。これらは過去にMCSとして報告されているものと殆ど同一であった。一般生化学、血液、心電図、尿検査には異常なく、臨床生理学的検査：瞳孔検査、眼球運動検査に異常を有する例が多かった。この事本症発生には自律神経及び中枢性の神経学的異常が考えられた。今回はこれらのデータを中心にMCSの臨床像について報告し考察を加えた。

B.研究方法

室内空気中の化学物質に関する調査研究のためには微量の化学物質に非特異的に反応する化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity Syndrome(MCS と略) を避けて通ることは出来ない。米国では内分泌かく乱症とは必ずしも内分泌のみの障害ではなく免疫系や、神経系などにも影響を与えるので、微量化学物質による Environmental Signal と呼ぶべきではないかという議論が多い。その際、MCS も当然この中に包含されることとなると言われている。従ってMCSはその中にFibro-myalgia 症候群や、慢性疲労症候群も当然含まれることとなる。1999年米国では政府、医師会、消費者連盟は化学物質過敏症について合意事項が承認され、正式に病名が認められることとなった。その合意事項を要約する。

- 1.慢性疾患である。
- 2.再現性を持って現れる症状を有する
- 3.微量な物質暴露により、身体の反応が見られる
- 4.一度過敏性を獲得すると、関連のない多種類の化学物質に対して反応する
- 5.原因物質の除去で症状は改善または治癒する
- 6.症状がおおくの器官に亘る。

そして最後にMCSを精神的な異常と捉えず、早急に治療する必要ありと結んでいる。この合意事項が成立してから、例えばカリフォルニア州ではMCSという診断が教科書にも盛んに登場し、家庭医師らも積極的に診断をつける様になった。

本邦では、石川哲らの努力にも拘わらず一般医師の化学物質に対する知識は極めて低く米国の様に素直に本症の診断がついて行くにはまだ数年必要かもしれない。もっとも簡単に既往歴から、患者を探ることができるのは新築または改築後発症した、いわゆる

Sick House 症候群である。そこで今回、1998年8月1日から翌年9月1日までに北里大学神経眼科外来、森下記念病院を医師の紹介状またはその他の機関からの添書を持参して訪れた約200例の症例から、石川哲、宮田幹夫が診察しMCSが最も疑わしかった81名の患者の臨床所見を呈示して批判を仰ぐこととした。これら症例は合意事項の1～5までを満たした症例である。なお明らかに他の疾患が存在した症例は全て除外した。その詳細はTable I, II R & L にしめされている。患者の多くには、血液、肝機能、尿、血圧、体温その他が施行されたが、特に異常所見はみあたらなかったため、表に示した如くの検査に集約した。

左から、番号、年齢、性別、右視力、屈折矯正、乱視、その軸、左眼同一検査、瞳孔反応、音および、冷水負荷による瞳孔変化（散瞳）、眼球運動とくに滑動性追従運動 (Smooth Pursuit Movement:SPM)0.1,0.5Hz,30degrees Amplitude の垂直、水平分析データを示した。この数値はtotal amplitude を100%とした時、smoothな成分が何% Saccadic Movement に置き変わっているかを示したものである。次に、主な既往歴を記した。職業はMCSと関連があるかを念頭に置いて聴取した。趣味は園芸中心に、VDT(Visual Display Terminal) 業務の有無を記した。主要症状が患者がアンケートに記した順にしめた。患者はかなりの治療薬品を使っているのも記した。

### C.研究結果

これら結果の分析は時間の都合で十分には施行出来なかったがそのアウトラインはFigure 1 から Figure6 に記した。項目により全ての症例に同一の検査は施行できなかったため全てのけんさが81名全員が行われていないことを御断りする。さらに測定中のからだの動きなどで採用出来なかった ill data は省略した。なお81名の患者は夫々が地区の保健所と協議の上、気中濃度測定を実施中であるのでやがては殆どの例がVOCを中心に測定結果を公表出来る可能性が高い。

以下 figure 1 から 6 迄について解説する。

患者の年齢分布は30から50才にピークがある。平均値は40.0±16.1である。性別に分けると74%が女性、26%が男性でありこの傾向は世界的なものである。患者を既往歴、環境歴、症状から分類してみたのが円ヒストグラムでしめされている。ここでは、一応化学物質との接点から、5群に分けてみた。

1. 新築または改築の家に住む (S1) 2. シロアリ駆除を行った (S2) 3. その他原因追及が難しく判明しにくいもの (O) 4. 職業的に何等かの化学物質に接触のあるもの (P) 5. 医薬品と関係が疑われるもの (M) の5グループである。表には、( ) に記した記号で分類されている。Figure3 に示すように新築関係が一番多い。シロアリ駆除した家に住む住人に異常が多い。その他がこれに続き職業てきな化学物質と接点のある例は10例、医薬品と関係ある例は3例あった。

他覚的検査所見では瞳孔と眼球運動検査を行った。暗順応15分進行その直後瞳孔面積を測定すると、2. シロアリ駆除を行った例が一番小さく平均26.2mm<sup>2</sup>あった。S1とMは30mm<sup>2</sup>以上である。Mはanticholinergic drug を吞んでいる例があり、それが原因である。

冷水に手をいれてその時の瞳孔の散瞳を見ると正常は108mm<sup>2</sup>以上の散瞳があるが、

患者はすべての症例が小さく S 2 のみが正常に近かった。

眼球運動特に滑動性追従運動が障害されている例が多く、S 1、S 2 の分析データのみ記した。周知の如く、有機燐剤と関係する例 S 2 の saccadation が顕著に見られた。

以上の結果は瞳孔反応、眼球運動検査が以上検出率が高いことを示すものであることが証明されたと思われる。

#### D. 考察

今回の研究は clean room 完成以前に診察した症例であるが、この中の約半数は現在気中濃度を含めて北里研究所病院臨床環境センターにて検査がおこなわれている。従ってこれ以上の考察は今後のデータの充実にまってから報告する。今後検診その他で患者を多数診察する際に応用されるべき貴重なデータは神経眼科検査が重要であるとおもわれた。

#### E. 結論

MCS と診断できる患者の臨床データを供覧した。症状は中枢、末梢の自律神経系の障害を示す例が多く、新築、シロアリ、などがその 50% 近くの症例に含まれることが判明した。今後は気中濃度測定と神経眼科検査から、患者の他覚的所見を得ることが出来ると思われる。

## F.研究発表

### 1.論文発表

#### 発表業績：

著者氏名・ 発表論文名・ 学協会誌名・ 発表年（西暦）・ 巻号 （最初と最後の頁）

---

石川 哲

O Ishikawa, S., Miyata, M. : Chemical sensitivity and its clinical characteristics in Japan.  
Asian Med. J. , 2000, 43 (1): 00-00, printing

Ukai, K., Oyamada, H., Ishikawa, S.: Change in accommodation and vergence following 2 hours viewing through bi-ocular head-mounted display.  
Accommodation and vergence mechanism in the visual system, ed. O.Franzen et al., Birkhauser Verlag Basel, 2000, pp313-327.

Yamada, T., Ukai, K., Ishikawa, S.: Error signal detection and dynamics of accommodation.  
Accommodation and vergence mechanism in the visual system, ed. O. Franzen et al., Birkhauser Verlag Basel, 2000, pp213-224.

O Ishikawa, S., Tsuchiya, K., Otsuka, N., Namba, T., Ukai, K.: Development of myopia due to environmental problems. A possible interaction of anti-cholinesterase compounds examined by accommodative adaptation. Accommodation and vergence mechanism in the visual system, ed. O. Franzen et al., Birkhauser Verlag Basel, 2000, pp327-340.

O Ishikawa, S., Tsuchiya, K., Nakagawa, R., Ishikawa, H., Woung, L.: Increase of myopia--possible interaction of environmental chemicals.  
Myopia updates II, Proceedings of the 7th International Conference on Myopia, ed. K. Lin, et al., Springer, 1999, pp55-58.

OYoshitomi, T., Matusi, T., Tanakadate, A., Ishikawa, S.: Comparison of threshold visual perimetry and objective pupil perimetry in clinical patients.  
J Neuro-Ophthalmol , 1999, 19:89-99.

Okano, T., Uga, S., Ishikawa, S., Hara, A., Shumiya, S.: Lens reconstruction after mature cataract in SCR rat.  
Jpn J Ophthalmol, 1999, 43:363-367.

Ukai, K., Tsuchiya, K., Ishikawa, S.: Induced pupillary hippus following near vision: increased occurrence in visual display unit workers.  
Ergonomics, 1997, 40(11):1201-1211.

Kimura, S., Niida, T., Mukuno, K., Ishikawa, S.: Direct parasympathetic pathway from midbrain to ciliary muscles in cats and monkeys.  
Jpn.J.Ophthalmol., 1997, 41:203-208.

OIshikawa, S.: Non cholinergic toxicity of Sarin.  
Internal Medicine, 1997, 36(7):447.

OWakakura, M., Song, E., Ishikawa, S.: Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy.



OWakakura, M., Song, E., Ishikawa, S.: Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy.  
Jpn. J. Ophthalmol., 1997, 41:180-185.

宮田 幹夫

○ Miyata, M., Ishikawa, S., Namba, T.: Multiple chemical sensitivity (MCS) patients in Japan.  
Japan-France Joint Workshop on Health and Building Proceedings, 1999, pp47-56.

Abe, M., Itoh, M.T., Miyata, M., Ishikawa, S., Sumi, Y.: Detection of melatonin, its precursors and related enzyme activities in rabbit lens.  
Exp. Eye Res., 1999, 68: 255-262.

坂部 貢

○ Sakabe, K., Onoe, M., Okuma, M., Yoshida, T., Aikawa, H., Kinoue, T., Kayama, F. : Natural and environmental oestrogens increase expression of SS-A/Ro autoantigen in the salivary gland of ovariectomized immature rats.  
Pathophysiol., 2000, 6: 231-236.

○ Sakabe, K., Okuma, M., Karaki, S., Matsuura, S., Yoshida, T., Aikawa, H., Izumi, S., Kayama, F.:  
Inhibitory effect of natural and environmental estrogens on thymic hormone production in thymus epithelial cell culture.  
Int. J. Immunopharmacol., 1999, 21 (12): 861-868.

○ Sakabe, K., Yoshida, T., Furuya, H., Kayama, F., Chan, E.K.L.: Estrogenic xenobiotics increase expression of SS-A/Ro autoantigens in cultured human epidermal cells.  
Acta Derm. Venereol., 1998, 78: 420-423.

○ Sakabe, K., Okuma, M., Kazuno, M., Yamaguchi, T., Yoshida, T., Furuya, H., Kayama, F., Suwa, Y., Fujii, W., Fresa, K.L.: Estrogenic xenobiotics affect the intracellular activation signal in mitogen-induced human peripheral blood lymphocytes: immunotoxicological impact.  
Int. J. Immunopharmacol., 1998, 20 (4/5): 205-212.

## 2.学会発表

### G.知的所有権の取得状況

#### 1.特許取得

なし

#### 2.実用新案特許

なし

#### 3.その他

なしs

Table I R

症例No	名前	年齢	RE		LE						瞳孔										負荷試験										stair case (%)		
			VA	VA	屈折			VA			A1	T1	T3	AC	VD	T5	noise		ice		反眩量	反眩率	滑時	反眩量	反眩率	垂直線線徐	眩差	水平線徐					
					sph	cyl	ax	sph	cyl	ax							滑時	反眩量	反眩率														
																				滑時									反眩量	反眩率			
1	AA	61 m	1.0	-2.25	-0.75	85	1.2	0.25	-0.50	155	21.8	316	1034	61.73	2.10	1633.0									35		50						
2	YS	61 m	1.2	-5.25	-0.50	25	1.2	-4.00	-0.50	30	20.5	300	1066	67.41	5.95	2784.0									76		44						
3	KK	64 m	1.0	-3.50	-0.75	85	1.2	-3.00	-2.25	80	13.7	316	900	69.53	1.75	1417.0									25		33						
4	KY	56 f	1.2	0.50	0.00	0	1.2	0.50	0.00		23.4	283	1133	72.02	1.92	1650.0									47		50						
5	OM	45 f	1.2	-5.00	0.00	0	1.2	-5.00	0.00		37.4	300	1083	78.51	2.80	1350.0									42		45						
6	OY	50 f	1.2	-2.50	0.00	0	1.2	-2.50	0.00		19.5	300	750	72.02	2.13	1383.0	3.21	-1.32	94.10	4.02	0.51	102.21			33		26						
7	TM	45 f	1.0	-4.00	-0.50	60	1.0	-3.50	-1.00	150	41.4	316	750	68.74	1.78	1367.0									50		55						
8	TY	19 m	1.5	-1.25	0.00	0	1.5	-1.00	-0.50	170	13.9	300	1100	78.51	2.31	883.0									46		80						
9	AK	7 f	1.0	0.00	-0.50	140	1.0	0.00	-0.50	165	50.2	366	1084	51.29	1.75	1350.0									88		70						
10	IK	38 m	1.0	-1.50	-1.75	130	1.2	-1.50	-2.00	95	29.7	316	1250	99.30	2.27	2034.0	1.62	1.28	104.23	2.93	0.13	100.16			14		24						
11	SM	38 f	0.8	-5.00	-0.75	40	1.2	-4.25	-0.50	160	38.8	333	1100	92.60	2.62	1567.0	1.47	1.10	102.79	0.93	0.92	102.28			50		88						
12	NK	55 f	1.2	-2.00	0.00	0	1.2	-2.00	0.00		29.3	283	1050	79.17	2.45	1750.0	1.07	0.25	100.88	1.61	1.28	104.58			100		31.8						
13	TY	26 f	1.2	-9.00	-1.25	180	1.2	-6.00	-1.50	180	45.1	300	1133	74.00	2.27	1450.0	1.43	1.54	103.30	1.74	2.28	104.83			0		4.3						
14	NK	27 f	1.2	-5.75	-1.25	10	1.2	-4.50	-1.00	160	26.0	283	1150	80.33	3.15	1150.0	1.34	1.68	107.34	2.14	0.77	103.31			16.7		60						
15	KM	25 m	1.2	0.50	-0.50	180	1.2	0.75	-0.50	110	26.3	300	1166	90.42	2.27	1417.0	0.94	0.79	102.62	1.48	0.23	100.72			0		50						
16	KA	49 f	1.2	-0.25	0.00	0	1.2	0.00	-0.50	110	33.9	300	1150	82.30	2.50	2683.0	1.07	1.06	103.64	2.01	1.61	105.18			10		26.6						
17	OY	39 f	1.2	0.75	-0.50	90	1.2	0.25	-0.50	50	31.3	300	1100	61.70	2.40	1716.0	1.34	0.11	100.40	3.34	1.30	104.77			20.8		25						
18	SH	11 m	1.2	-1.75	0.00	0	1.2	-1.50	0.00		43.6	300	1133	56.30	2.80	2067.0	1.21	0.37	100.81	2.54	0.56	101.22			60		100						
19	KK	50 f	1.2	-1.50	-0.75	110	1.2	-1.50	0.00		30.6	316	867	92.60	3.00	1083.0	1.07	0.41	101.44	3.62	1.53	105.19			50		100						
20	AM	44 f	1.2	-0.50	-0.50	50	1.2	-0.25	-0.50	180	23.9	300	1150	61.73	2.10	1383.0	1.61	0.79	103.33	2.60	0.53	102.14			29		50						
21	HA	27 f	1.2	-0.75	0.00	0	1.2	-0.50	0.00		33.8	266	1117	80.33	2.84	1683.0	1.07	0.20	105.55	2.27	0.97	102.63			0		40						
22	TM	50 f	1.2	-4.25	-1.50	10	1.2	-4.00	-0.75	90	32.2	283	1150	79.67	2.49	1933.0	0.80	0.52	101.05	3.35	2.49	105.51			0		50						
23	US	26 m	1.2	-3.00	0.00	0	1.2	-2.75	0.00		14.6	300	966	58.61	1.57	1617.0	1.38	1.68	105.88	2.13	0.97	103.23			50		0						
24	SH	45 m	1.2	-1.25	-2.00	105	1.2	-1.25	-1.00	80	14.5	316	1000	61.73	2.10	1400.0	0.81	3.43	117.65	3.08	0.52	97.69			0		22.2						
25	HK	31 m	1.2	0.50	-1.00	90	1.2	0.50	-0.75	70	36.1	333	1167	317.02	2.31	1500.0	1.21	0.22	106.66	2.27	1.47	104.24			0		0						
26	TY	35 f	1.2	0.75	-1.25	90	1.2	0.75	-0.75	90	22.3	250	883	59.71	1.78	1300.0	0.27	0.02	100.08	3.89	1.77	108.15			37.5		80.9						
27	MK	53 f	1.0	0.75	-1.75	90	1.0	0.50	-1.50	90	19.9	300	916	80.40	2.30	1484.0	1.08	0.07	100.28	2.54	0.25	100.90			46.6		16.25						
28	HK	55 f	1.2	1.25	-0.50	180	1.2	1.00	-1.00	10	31.8	316	1167	92.60	2.13	92.6	0.80	0.79	102.33	2.81	0.19	100.53			25		47						
29	SH	28 f	1.2	-0.75	0.00	0	1.2	-0.25	0.00		42.4	300	1050	67.40	2.40	1483.0	1.07	0.86	102.03	3.08	2.24	105.28			0		7						
30	MY	28 f	1.2	0.00	0.50	60	1.2	0.75	0.00		22.0	283	1200	51.44	1.95	1950.0									29		36						
31	FY	37 f	1.2	1.00	-0.50	80	1.2	1.00	-0.75	90	24.1	300	1200	67.41	2.13	1500.0	1.07	0.60	101.90	3.48	0.32	100.98			6		0						
32	HN	52 f	1.2	0.00	0.75	120	1.2	1.00	-1.50	180	26.7	300	916	72.02	1.75	2034.0									44		0						
33	IT	59 f	1.2	1.50	-1.00	100	1.2	0.75	0.00		26.1	300	1050	452.70	2.62	1316.0									59		32						
34	HM	53 f	1.2	-1.00	-0.25	90	1.2	0.00	0.00		26.7	283	1150	57.47	2.10	1750.0									35		30						
35	HY	29 f	1.2	-0.50	0.00	0	1.0	-0.50	0.00		33.4	316	1167	61.73	1.95	1100.0									0		0						

Table I L

急差	既往歴	職種 (化学物質接触)	趣味 特に園芸	VDT	<主訴症状含む自律神経症状>	医薬品服用歴など 環境化学薬品歴など
	特に頭部外傷、 激打ち					
0	3年前水頭症でオペ	教員、趣味から 複写機修繕使用		(-)	発汗、立ちくらみ、めまい、不整脈、胃痛、頭痛、下痢	園芸で有機燐剤量は頻りに使用 (スミチオン、マラソン) 特になし
68.0	白内障、糖尿病、虫垂炎	教員		(-)	咽頭痛、集中力低下、吐き気	DM,HT治療中、卵、小麦、牛乳、大豆、柑橘類等にアレルギー ビタミンを錠剤時に点滴
35.0	中耳炎、肺結核、DM,HT,痛風	公務員		不明	耳鳴り	
90.0	軽い副鼻窦炎	公務員		不明	頭痛、耳鳴り、動悸、筋、関節痛	
30.0	子宮内腫瘍、子宮筋腫、産科神経痛、鼻炎	公務員		(+)	めまい、動悸、行き気入れ	アルデシン (過去に) ボルタレイン、スプレキュア、安定剤、ロキソニン等)
60.0	花粉症、染毛剤、金属アレルギー	プログラマー		(+)	背骨痛、喉の痛み、うつ	アゼブチン、ロキソニン、アレジオン、
65.0	甲状腺機能亢進、子宮筋腫	病院受付		(+)	手のしびれ、皮膚の刺激感	アゼブチン、ターゼン、メチコバール、メルカゾール
70.0	特になし	学生		(+)	やる気なし、筋肉痛	特になし
0	アトピー、卵アレルギー喘息、	小学生		不明	眼き多い、だるそう	H9 隣家新築 バスタロン、ケラチナミン、リンデロン、リドメックス、ボララミン、ペラチン、 新薬、アナクラリクス、レキリタン、アモキササン、ドグマチール、サイレル、ロラメット
35.0	HT、耳下腺腫瘍切除、きれやすい	心理療法士		(+)	集中困難、うつ、やる気なし、喉に違和感、眼精疲労	H10新薬 H10新薬住宅入居、チラジン 転職して、運動先が家わって新築ビル発症
87.0	牛乳アレルギー、アトピー	主婦	日本画	(-)	イライラ、つかれ、関節痛、頭痛	H10年新薬、発症
45.4.0	腎臓病、新浸透、ひざ平清筋腫、甲状腺機能低下、	主婦		(-)	喉のつまり、呼吸困難、手足のむくみ、下痢、	
36.3.0	肩こり	専務職		(+)	舌のしびれ、関節痛、足の痛み、咳、肩凝り、タン、	
14.3.0	花粉症、H9.マイコプラズマ肺炎	化学部大専務職		(+)	息切れ、関節痛、足がつる、味覚の変化、眼のチカチカ	
16.7.0	特になし	ビル空調関連業	園芸	(-)	喉痛、微熱、集中困難、意識朦朧、平衡感覚障害	
35.7.0	膀胱炎、乳癌症	教師		(-)	頭痛、肩こり、吐き気、動機	
45.5.0	小児期に喘息	銀行員		(-)	手足のしびれ、関節痛、鬱、めまい	
50.0	アトピー性皮膚炎、動物、肉、牛乳、卵アレルギー	小学校6年		(-)	湿疹、かゆみ、咳、視力低下	
28.6.0	妊娠中毒症、3年前より眼圧が高く運動中	主婦		(-)	涙滲、かゆみ、咳、視力低下	
78.0	しょうこう熱	専務職		(-)	頭のふらつき、吐き気、頭痛、	
17.0	特になし	主婦		(-)	頭痛、呼吸困難、眼痛、腹痛、口渇、じんましん	
80.0	腰痛、四十肩	主婦		(-)	思考、判断困難、イライラ、喉の痛み、生理不順、口臭、かゆみ、めま	
50.0	慢性副鼻腔炎にて手術	教員		(+)	頭痛、肩凝り、集中困難、記憶障害、	
18.1.0	特になし	無職		(-)	呼吸困難、胸痛、発汗、頭痛、めまい、集中困難、記憶障害、光過敏	
12.5.0	アレルギー、結核(16歳) 帯状ぼうしん	クリーニング業	園芸	(-)	頭と体のしびれ、不眠症、発汗、発熱、めまい、集中困難、記憶障害、	
39.1.0	未熟児、喘息、花粉症、	カツラ製造		(+)	頭痛、目の充血、下痢、関節痛、動悸、発汗、発熱、めまい、集中困難、	
26.6.0	副鼻腔炎、気管支喘息、アレルギー反応強い	理容、ハンダ付け		(-)	めまい、咳、胸痛、動悸、知覚異常、光刺激感、目のかゆみ、	
45.5.0	気管支拡張薬	助産師		(-)	容易に疲労、頭暈感、眼の乾き、食欲不振、味覚異常	
28.0	慢性腎盂腎炎(9歳) 日光アレルギー・花粉症(11歳)	専務職	ガーデニング	(+)	頭痛、吐気、呼吸困難、関節痛、耳鳴、光過敏、湿疹、無気力	
22.0	妊娠中、アトピー性皮膚炎	主婦		(-)	下痢、胸痛、頭痛、肩こり	
8.0	アトピー、喘息	銀行員		(-)	アトピー性皮膚炎、眼かちかちか、吐気、発汗	
0.0	ひょうそう、盲腸、骨折でオペ	銀行員		(+)	頭痛、吐気、喉のつかれ、不眠	
33.0	特になし	主婦		(-)	発熱、うつ、下痢、眼がもろちか、乾燥感	
37.0	特になし	主婦		(-)	頭痛、光がまぶしい、気分悪くなる、手足の冷え	
45.0	特になし	お花教師	園芸	(-)	のどの痛み、胸が苦しい、しめつけ、咳	