

図8. 宮城学院学生を対象とした調査結果

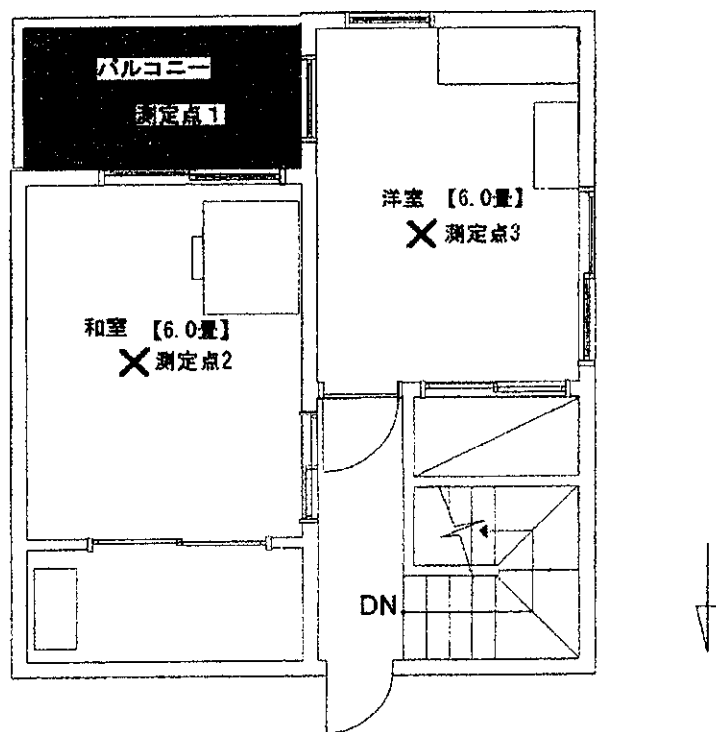


図9 住居プラン (A邸 9F)

表2 調査対象住宅概要 (A邸)

調査日	1999年8月3日～8月4日			
住宅の種類	RC造 集合住宅			
所在地	仙台市青葉区			
築年数	7年 (1年半ほど前に和室を改装)			
居住者の構成*	4人: 夫(41)、○妻(40)、長男(11)、長女(10)			
発症者の症状	妻: 頭痛、神経痛、筋肉痛、吐き気、食欲不振など			
測定箇所	和室	洋室	外気	
内装仕上	床	畳	カーペット	—
	壁	天然パルプ紙	ビニールクロス	—
	天井	杉桤目板張	ビニールクロス	—
測定結果	平均温度(°C)	31.0	32.7	28.8
	HCHO濃度(ppm)	0.07	0.07	0.05
	TVOC濃度(µg/m³)	1419.6	2883.1	191.4

\*) ○は発症者

表3 VOC化学種別濃度 (A邸)

分類	和室	洋室	外気
脂肪族炭化水素	109.1	551.2	21.9
芳香族炭化水素	517.2	523.2	66.3
ハロゲン化炭化水素	160.1	107.7	3.0
テルペン	6.5	50.1	1.1
エステル	21.1	13.2	7.2
ケトン	61.2	134.9	34.1
アルコール	56.4	15.2	4.0
未同定物質(トルエン換算)	488.0	1487.5	53.9
Total VOC	1419.6	2883.1	191.4

[µg/m³]

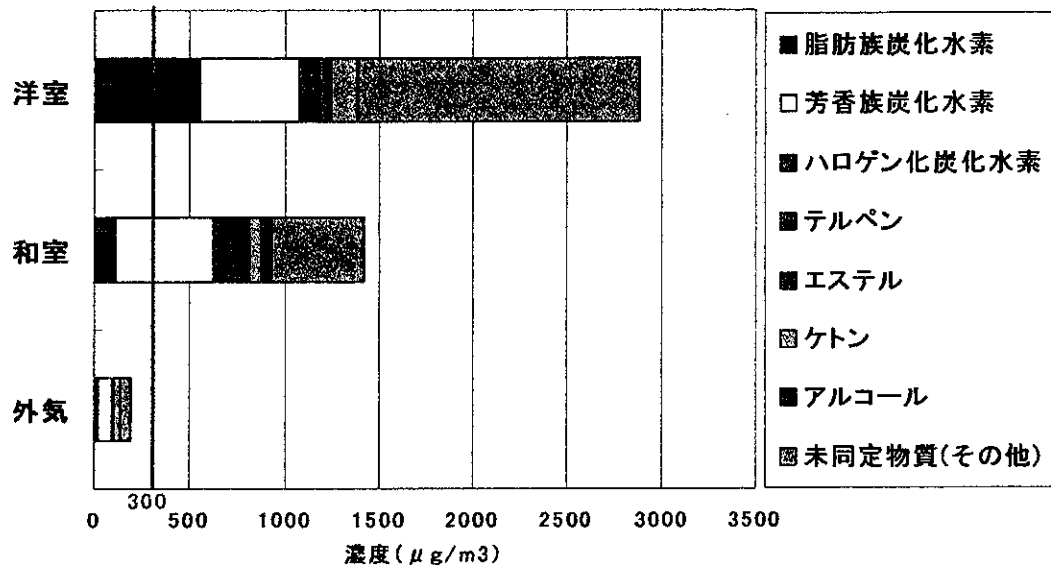


図 10 VOC 化学種別濃度 (A 邸)

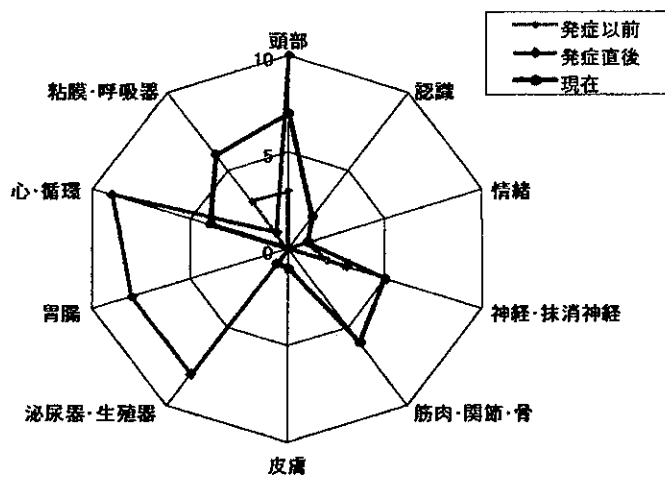


図 11 問診票の結果 (A 邸・夫人の場合)

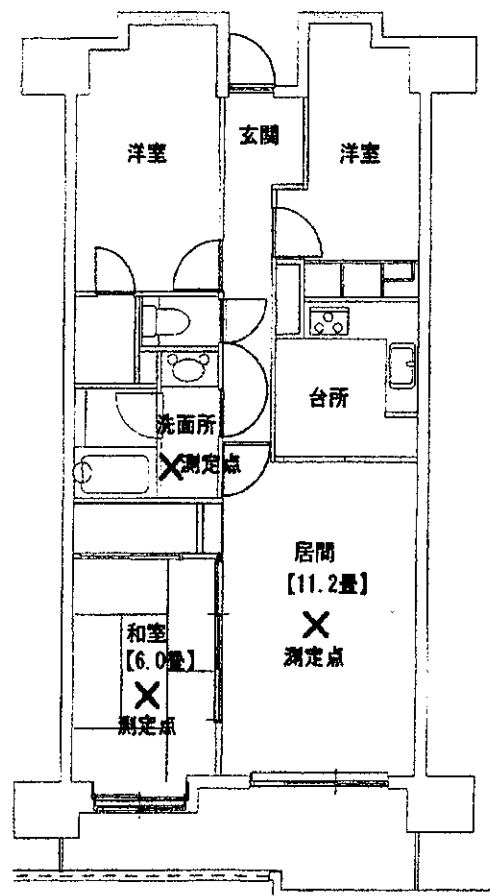


図 12 住居プラン (B 邸)

表 4 調査対象住宅概要 (B 邸)

調査日	1999年8月25日～8月26日			
住宅の種類	RC造 集合住宅			
所在地	仙台市青葉区			
築年数	1年未満			
居住者の構成*	4人：夫(46)、○妻(41)、○長女(17)、長男(10)			
発症者の症状	妻：目の異常、皮膚の異常など 長女：皮膚の異常			
測定箇所	居間	和室	洗面所	
内装仕上	床	フローリング	スタイロ畳	塩ビシート
	壁	ビニールクロス	ビニールクロス	ビニールクロス
	天井	ビニールクロス	杉証化粧石膏ボード	ビニールクロス
測定結果	平均温度(°C)	28.0	28.2	28.0
	HCHO濃度(ppm)	0.13	0.11	0.16
	TVOC濃度(μg/m <sup>3</sup> )	6236.4	6100.3	6696.1

\*) ○は発症者

表 5 VOC 化学種別濃度 (B 邸)

	居間	和室	洗面所
芳香族炭化水素	2410.3	1835.6	2103.7
脂肪族炭化水素	209.8	316.5	241.3
ハロゲン化炭化水素	438.3	357.7	502.7
テルペン	1981.4	2247.4	2405.8
エステル	98.5	105.9	74.6
ケトン	291.3	327.0	324.9
アルコール	83.6	64.1	97.6
アルデヒド	62.0	55.2	26.3
未同定物質(トルエン換算)	661.2	790.9	919.2
Total VOC	6236.4	6100.3	6696.1

【μg/m<sup>3</sup>】

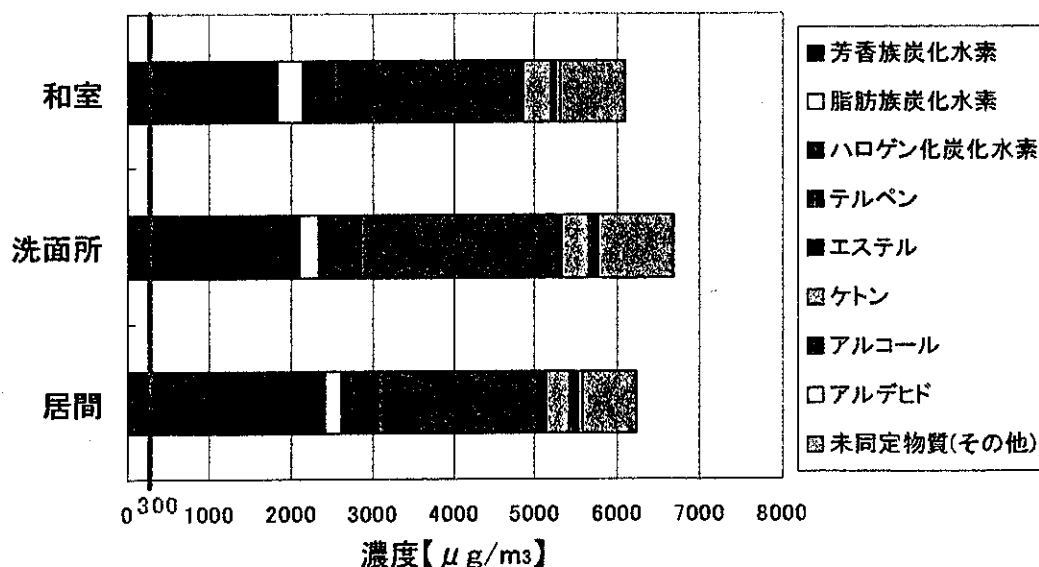


図 13 VOC 化学種別濃度 (B 邸)

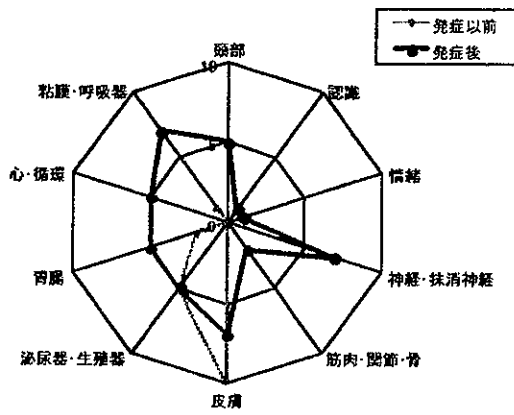


図 14 問診票の結果 (B 邸・長女の場合)

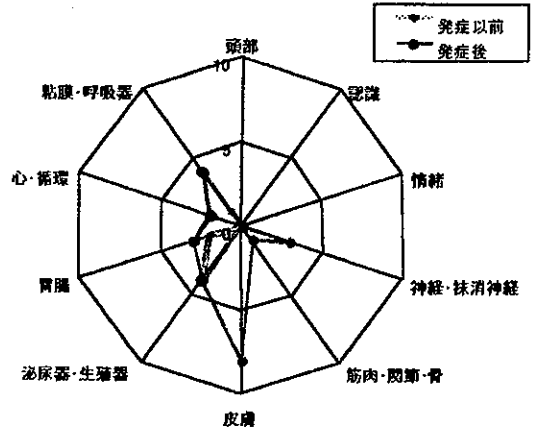


図 15 問診票の結果 (B 邸・夫人の場合)

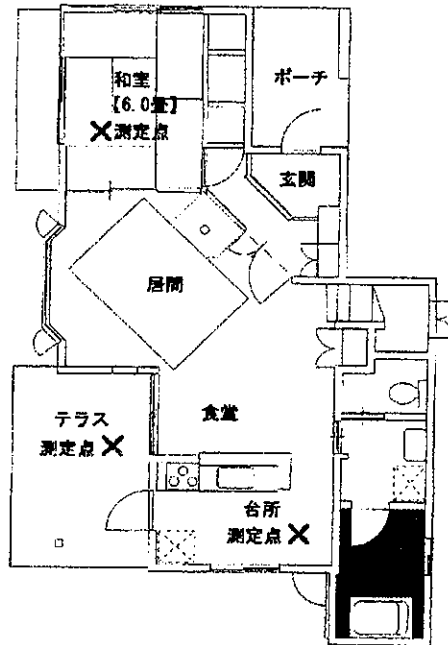


図 16 住居プラン (C 邸)

表 6 対象住宅の概要 (C 邸)

調査日	1999年9月2日～9月3日		
住宅の種類	木造2階建て 一戸建住宅 (別荘として利用)		
所在地	仙台市青葉区		
築年数	5年		
居住者の構成*	4人: データなし		
発症者の症状	妻: 頭痛、めまい、鼻・喉の異常、無気力など		
測定箇所	和室	台所	外気
内装仕上	床	畳敷込	磁気質タイル
	壁	ラスボード下地	ビニールクロス
	天井	杉柂目板張	ビニールクロス
測定結果	平均温度(°C)	24.1	23.9
	HCHO濃度(ppm)	0.03	0.05
	TVOC濃度(µg/m³)	409.1	526.9
			19.4
			0.04
			191.4

\*) ○は発症者

表7 対象住宅の概要 (C邸)

	和室	台所
芳香族炭化水素	126.2	198.9
脂肪族炭化水素	70.5	74.7
ハロゲン化炭化水素	0.0	23.5
テルペン	45.5	43.8
エステル	0.0	0.0
ケトン	100.0	96.3
アルコール	0.0	18.0
アルデヒド	40.4	35.4
未同定物質(トルエン換算)	26.5	36.3
Total VOC	409.0	526.9

【 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 】

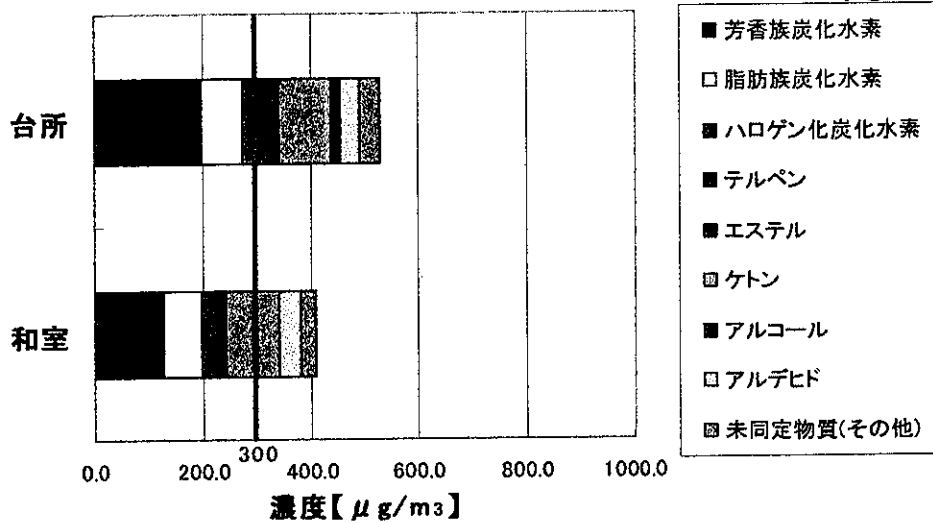


図17 VOC化学種別濃度 (C邸)

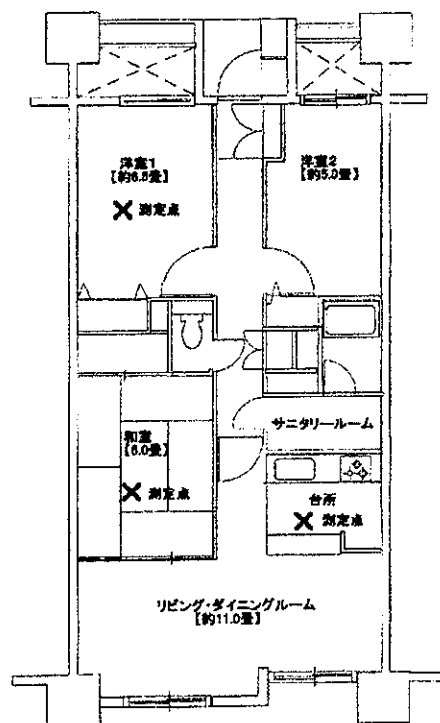


図18 住居プラン (D邸)

表 8 対象住宅の概要 (D 邸)

調査日	1999年10月14日～10月15日			
住宅の種類	RC造 集合住宅			
所在地	仙台市太白区			
築年数	2年			
居住者の構成*	3人：○夫(35)、○妻(35)、長女(1)			
発症者の症状	夫：鼻の異常、呼吸器系障害 妻：頭痛、めまい、鼻・喉の異常、無気力など			
測定箇所	和室	洋室	台所	
内装仕上	床	スタイロ畳	フェルトカーペット	フローリング
	壁	ビニールクロス	ビニールクロス	ビニールクロス
	天井	ビニールクロス	ビニールクロス	ビニールクロス
測定結果	平均温度(°C)	25.3	28.1	28.9
	HCHO濃度(ppm)	0.08	0.25	0.13
	TVOC濃度(μg/m <sup>3</sup> )	635.2	777.1	1048.0

\* ) ○は発症者

表 9 VOC 化学種別濃度 (D 邸)

	和室	洋室	台所
芳香族炭化水素	57.2	189.0	62.5
脂肪族炭化水素	1.3	13.6	2.4
ハロゲン化炭化水素	30.6	23.6	90.7
テルペン	0.0	28.3	0.0
エステル	0.0	0.0	0.0
ケトン	48.2	98.5	52.7
アルコール	425.7	346.2	761.1
アルデヒド	0.0	0.0	0.0
未同定物質(トルエン換算)	72.4	77.9	78.7
Total VOC	635.2	777.1	1048.0

[μg/m<sup>3</sup>]

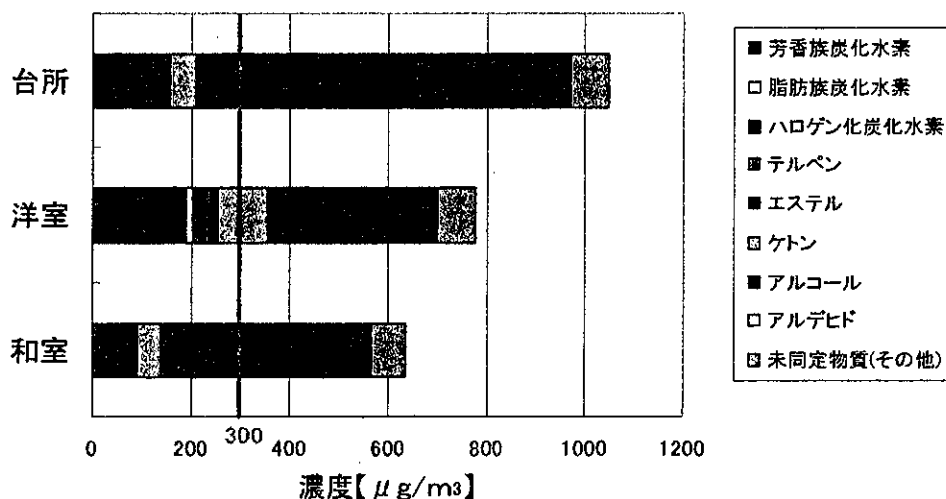


図 19 VOC 化学種別濃度 (D 邸)

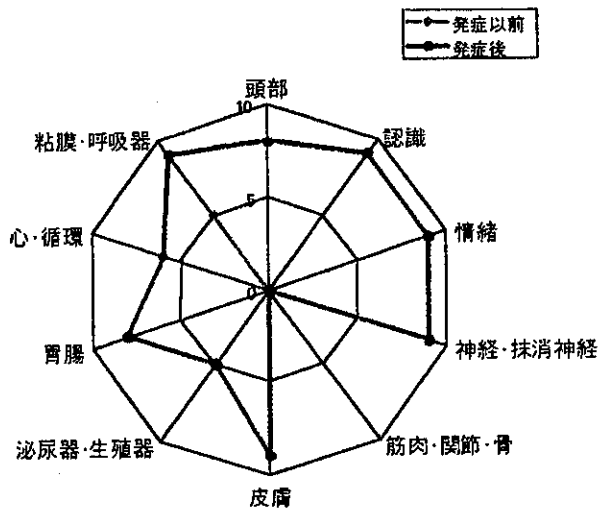


図 20 問診票の結果 (D邸・夫人の場合)

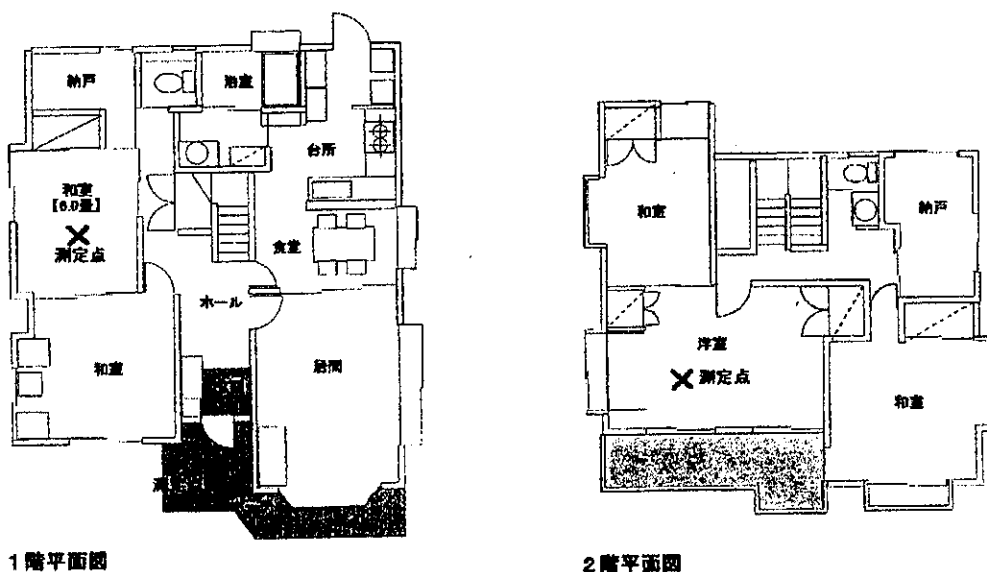


図 21 住居プラン (E邸)

表 10 調査対象住宅概要 (E邸)

調査日	1999年10月20日～10月21日			
住宅の種類	木造2階建て 一戸建住宅			
所在地	多賀城市			
築年数	13年			
居住者の構成*	3人：○夫(53)、○妻(48)、長男(16)			
発症者の症状	夫：口の乾き 妻：頭痛、湿疹、咳など			
測定箇所	和室	洋室	外気	
内装仕上	床	畳板、グラスウール	木質フローリング	
	壁	京壁、石膏ボード	ビニールクロス	
	天井	合板	ビニールクロス	
測定結果	平均温度(°C)	14.0	15.0	13.9
	HCHO濃度(ppm)	—	0.03	—
	TVOC濃度(µg/m <sup>3</sup> )	292.1	506.9	—

\*) ○は発症者



表 11 VOC 化学種別濃度 (E 邸)

	和室	洋室	外気
芳香族炭化水素	0.0	0.0	23.3
脂肪族炭化水素	0.0	0.0	0.0
ハロゲン化炭化水素	182.2	28.8	0.0
テルペン	0.0	0.0	0.0
エステル	0.0	0.0	0.0
ケトン	9.0	0.0	7.1
アルコール	33.2	298.7	0.0
アルデヒド	0.0	0.0	0.0
未同定物質(トルエン換算)	67.6	179.4	41.7
Total VOC	292.1	506.9	72.1

【 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 】

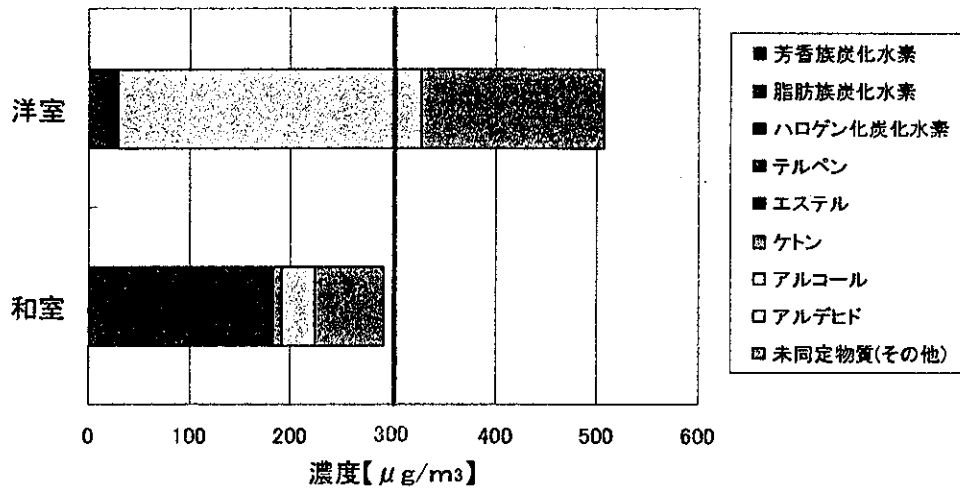


図 22 VOC 化学種別濃度 (E 邸)

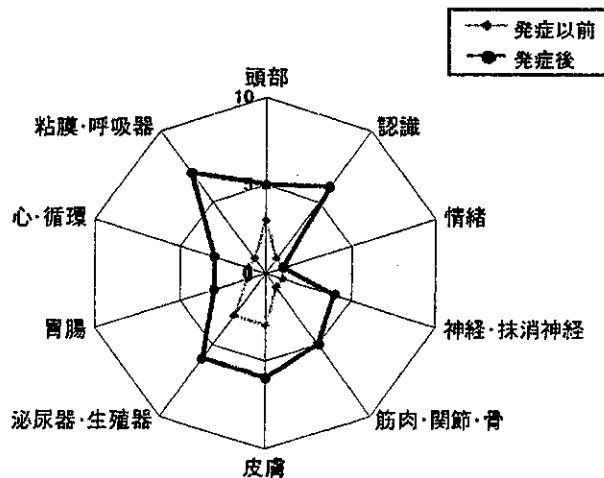


図 23 問診票の結果 (E 邸・夫人の場合)

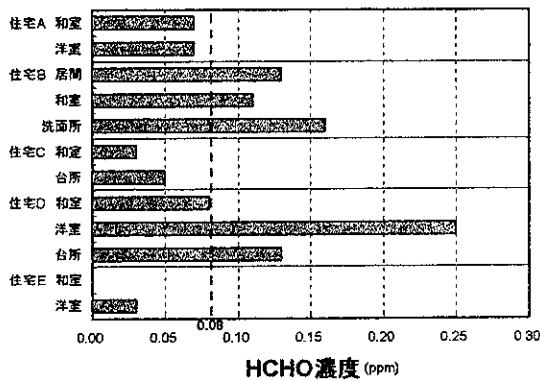


図 24 各室の HCHO 濃度

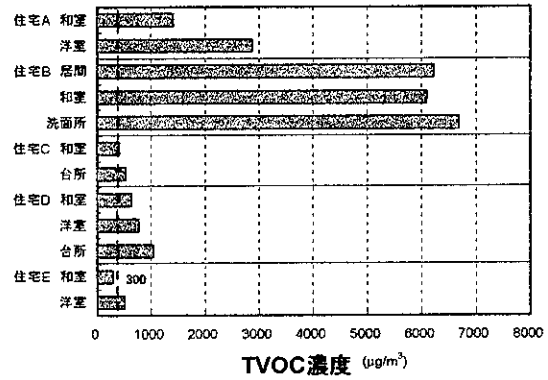


図 25 各室の TVOC 濃度

表 12 VOC 濃度測定結果

分類	VOC	A邸		B邸		C邸		D邸			E邸		指針値 (WHO)	
		和室	洋室	居間	洗面所	和室	洗面所	和室	洋室	台所	和室	洋室		
脂肪族炭化水素	n-ヘキサン	9.5	12.7	0.0	45.3	19.2	41.2	21.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	2,2,4-トリメチルペンタン	-	-	22.7	0.0	18.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	n-ヘプタン	26.3	45.8	24.8	0.0	18.2	0.0	0.0	0.0	12.2	0.0	0.0	0.0	
	n-オクタン	37.6	146.0	6.2	7.9	6.4	1.0	2.1	1.3	0.0	2.4	0.0	0.0	
	n-ノナン	19.4	188.0	79.3	79.8	115.8	2.6	7.4	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	
	n-デカン	7.5	70.6	27.0	26.3	22.1	0.0	29.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	n-ウンデカン	4.6	25.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	n-ドデカン	1.0	37.0	33.7	32.9	25.9	25.6	13.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	n-トリデカン	1.0	42.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	n-テトラデカン	0.0	0.0	16.1	16.9	15.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	n-ペンタデカン	-	-	0.0	34.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	n-ヘキサデカン	-	-	0.0	73.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
小計						70.5	74.7	1.3	13.6	2.4	0.0	0.0	100	
芳香族炭化水素	ベンゼン	23.2	35.2	11.1	13.0	5.7	7.3	6.9	3.4	12.2	2.4	0.0	0.0	
	トルエン	54.1	74.3	160.5	127.1	167.3	25.9	24.5	37.7	139.7	44.8	0.0	0.0	
	エチルベンゼン	21.9	46.7	369.5	156.0	126.7	22.5	26.0	16.1	37.1	15.5	0.0	0.0	
	m,p-キシレン	32.6	74.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	o-キシレン	15.8	24.0	82.8	87.5	86.7	21.7	20.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	1,3,5-トリメチルベンゼン	7.5	33.2	23.3	23.3	20.0	0.0	24.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	1,2,4-トリメチルベンゼン	9.0	21.7	32.6	30.4	21.6	20.7	23.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	1,2,3-トリメチルベンゼン	207.4	116.5	183.8	201.5	170.8	26.1	26.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
1,2,4,5-テトラメチルベンゼン	75.5	73.3	48.5	60.3	19.6	0.0	43.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
小計													50	
ハロゲン化炭化水素	ジクロロメタン	34.1	10.5	30.3	0.0	0.0	0.0	23.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	クロロホルム	-	-	309.7	247.0	397.9	0.0	0.0	0.0	23.6	59.3	0.0	0.0	
	1,1,1-トリクロロエタン	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	トリクロロエチレン	0.0	4.9	0.0	0.0	21.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	テトラクロロエチレン	69.1	70.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	p-ジクロロベンゼン	60.0	22.0	703.3	110.3	137.7	0.0	0.0	30.6	0.0	60.8	182.2	26.0	
小計									23.6				30	
テルペン	α-ピネン	4.1	36.6	195.4	2247.3	1392.2	23.9	20.0	0.0	26.3	0.0	0.0	0.0	
	リモネン	2.4	11.2	0.0	0.0	13.3	21.0	27.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
小計										28.3	0.0	0.0	30	
エステル	酢酸エチル	7.2	3.3	41.0	65.2	36.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	酢酸ブチル	14.0	9.9	57.3	40.7	30.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
小計													20	
ケトン	アセトン	28.0	34.3	17.5	163.5	101.7	17.7	48.5	18.2	76.3	52.7	9.0	0.0	
	メチルエチルケトン	1.6	2.7	52.5	30.3	34.6	52.2	47.8	0.0	6.3	0.0	0.0	0.0	
	メチルイソブチルケトン	1.6	4.3	10.3	74.7	69.5	0.0	0.0	0.0	6.2	0.0	0.0	0.0	
小計													20	
アルコール	エタノール	20.0	5.0	18.9	40.3	23.3	0.0	18.0	42.7	34.2	76.1	33.2	258.7	
	1-ブタノール	39.4	10.2	84.7	23.4	68.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	パラギンアルデヒド	30.0	54.9	47.4	55.1	16.2	27.4	23.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	1-デカノール	-	-	14.7	0.0	10.1	13.0	12.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
小計													-	
その他	未同定物質						40.4					33.2	-	
小計							26.5	38.3					50	
TVOC													292.1	300

■ 測定値の合計が化学物質類でWHOによるガイドラインを上回ったもの  
 ■■■ 個々の化学物質の濃度が属する化学物質類のガイドラインの50%を上回ったもの

### 研究要旨

化学物質過敏症は室内空気中の化学物質による酸化的ストレスの一つである。自律神経障害、精神障害、末梢神経障害などの神経障害以外に気道障害、消化器障害、循環障害、免疫障害などの広範な全身的症状が知られており、化学物質過敏症の発症原因として何らかの免疫学的機序の関与が強く示唆される。そこで化学物質過敏症の原因を解明する基礎的研究として、環境因子の一つである酸素の血管内皮への影響を検討した。その結果、高濃度の酸素により接着分子である ICAM-1 発現が増加し、これは抗炎症薬であるステロイドにより抑制された。以上より酸化的ストレスに対する治療の一つとして、ステロイド薬の可能性が示唆された。

#### A. 研究目的

白血球の血管内皮への接着は炎症進展の第一段階であり、接着分子は両者の接着を仲介する。そこで高濃度酸素暴露による培養血管内皮細胞上の接着分子 ICAM-1 発現の機序および ICAM-1 発現に対するステロイドの影響を検討することを目的とした。

#### B. 研究方法

ヒト肺動脈血管内皮細胞(HPAEC、クラボウ)を培養して単層とし、対照(21% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>)または高濃度酸素(90% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>)に一定時間暴露した。ICAM-1 発現はフローサイトメトリー (FACScan)、ICAM-1 mRNA は RT-PCR 法、核内転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化はゲルシフトアッセイ、抑制性蛋白 I $\kappa$ B- $\alpha$  の発現は Western blot 法により検討した。またステロイドとしてグルココルチコイドの一つであるメチルプレドニゾロン(MP)を培養上清中に添加して、ICAM-1 の発現に及ぼす影響を検討した。

#### C. 研究結果

高濃度酸素暴露により、肺血管内皮細胞上で ICAM-1、ICAM-1 mRNA 発現増加および白血球接着の増加を認めた。また高濃度酸素暴露より I $\kappa$ B- $\alpha$  発現の抑制および NF- $\kappa$ B の活性化を認めた。さらにグルココルチコイド受容体(GR)発現の増加を認めた。一方、MP により ICAM-1、ICAM-1 mRNA 発現減少および白血球接着の抑制を認め、また I $\kappa$ B- $\alpha$  発現の増強および NF- $\kappa$ B の活性化の抑制を認めた。さらに GR 発現の減少を認めた。

#### D. 考察

化学物質過敏症は室内空気中の化学物質による酸化的ストレスの一つである。化学物質過敏症の発症原因として何らかの免疫学的機序の関与が強く示唆される。そこで化学物質過敏症の原因を免疫学的機序の点から解明するための基礎的研究として、環境因子の一つである酸素の血管内皮への影響を検討した。その結果、高濃度酸素は核内転写因子である NF- $\kappa$ B を活性化して、ICAM-1 発現が増加したと考えられている。しかし、酸素が NF- $\kappa$ B を活性化する機序は未だ明らかでない。

MP は高濃度酸素暴露による ICAM-1 発現を抑制し、白血球の血管内皮細胞への接着も抑制した。従って化学物質過敏症などの酸化ストレスに対して、ステロイドが有効である可能性が示唆された。

## 結論

高濃度酸素は血管内皮細胞上の I $\kappa$ B- $\alpha$  発現を抑制して NF- $\kappa$ B を活性化し、ICAM-1 発現を増強することが示唆された。一方、メチルプレドニゾロンなどのグルココルチコイドは I $\kappa$ B- $\alpha$  発現を増強して NF- $\kappa$ B を抑制し、ICAM-1 発現を減弱することが示唆された。また GR が NF- $\kappa$ B 活性化に関与することが示唆された。化学物質過敏症などの酸化ストレスによる臓器傷害においては NF- $\kappa$ B を標的とする治療の可能性が考えられた。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

土本寛二、鈴木幸男。化学物質過敏症に対する専門機関の設立—当院における臨床環境医学センターの概要について—。臨床環境 8: 35-37(1999)

### 2. 学会報告

鈴木幸男、西尾和三、竹内 修、戸田京子、森田 稔、鈴木達夫、土本寛二。  
高濃度酸素環境が血管内皮におよぼす影響—接着分子の発現を中心に—。  
第8回 日本臨床環境医学会総会。東京。1999年6月4～5日。

厚生科学研究費補助金（生活衛生研究事業）

分担研究報告書

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

分担研究者 圓藤陽子 関西医科大学公衆衛生学教室講師

A. 研究目的

シックハウス症候群は建材に含まれるホルムアルデヒド等が主要な原因物質と考えられている。新規に年間 100 万戸以上の住宅が新規に建設されており、その多くが合板を建材として使用していることから、居住者の健康被害が危惧されている。それ故、厚生省は平成9年度にホルムアルデヒドの室内濃度指針値として WHO の基準値  $0.1 \text{ mg/m}^3$  (0.08 ppm) を用いることを提案している。一方、シックハウス症候群はハウスダストやダニによる呼吸器症状、皮膚症状との関連性も疑われている。本研究は、ホルムアルデヒドを含んだ建材を用いた住宅に不安を感じている人々の健康レベルと住宅環境レベルとの関係を明らかにすることを目的とし、大阪地区在住の市民を対象として、自己記入式アンケートによる自覚症状調査、ホルムアルデヒド濃度測定およびダニ測定による住居環境調査、および医師による臨床診断の3点からなる調査研究を実施した。

B. 研究方法

1) 対象者

「シックハウスを考える会」がホームページや新聞公募により調査に参加を希望した35家族のうち住環境中ホルムアルデヒド測定および医師受診等の調査に同意する旨を表明した27名を対象とした。

2) 住宅内環境調査

住宅内環境調査は1999年11月から12月の間に行い、測定項目は温度、湿度、ホルムアルデヒド、ダニの4項目であった。

2-1) ホルムアルデヒド測定：室内環境中ホルムアルデヒド濃度の測定は住宅見取り図および現地調査により1軒当たり2ヶ所を選定し、(a) AHMT (4-アミノ-3-ヒドラジノ-5-1,2,4-トリアゾール) 溶液捕集-吸光光度測定、(b) ホルムアルデヒド用検知管による直接測定、(c) ホルムアルデヒド用パッシブサンプラー捕集-液体クロマトグラフ測定、の3方法により実施した。(a)と(b)法におけるサンプルの捕集は窓を閉め切って8時間以上後に30分間行い、(c)法によるそれは24時間捕集した。

2-2) ダニ測定：吸引法により集めた埃中のダニ数を計測し、「少ない」、「普通」、「多い」、「特に多い」の4段階に分類評価した。

3) 問診調査票：住宅環境、居住歴、健康状態、家族構成などについての質問票に対象者が自己記入したものをデータとして集計した。

4) 医師による臨床診断：対象者は精神・神経、呼吸器、消化器、眼科、および循環器の症状についての質問票に記入をした書類を持参して医師を受診した。なお、受診する診療科は、対象者の健康質問票の結果をみて選択した。医師は、健康影響に関する質問票の記入結果、診察、検査などを総合して診断を下した。

## C. 研究結果

### 1) 対象者のプロフィール

27名の対象者の性別は、男子7名、女子20名と希望者の74%が女子であった。その年齢分布は20～69歳(平均 $36.6 \pm 10.8$ 歳)と広範囲であったが、30歳代が44%と半近くを占めていた。同居している家族の人数は平均3.6人(範囲2-5人)で、対象者以外に自覚症状などを訴える家族のいる家庭は18家族(67%)であった。

居住年数は新築または改築後2カ月から8年の範囲で平均は3.3年であり、築後1年以上経過していた住宅が70%であった。

### 2) 住居環境調査

対象家屋は一戸建てが20軒、マンションが7軒であった。

調査を実施した時期における室内温度の分布は $9 - 24^{\circ}\text{C}$ ( $18.1 \pm 3.5^{\circ}\text{C}$ )、室内湿度は40 - 77% ( $54.4 \pm 10.5\%$ )であった。屋外気温は $6 - 28^{\circ}\text{C}$ ( $15.8 \pm 5.1^{\circ}\text{C}$ )、屋外湿度は26 - 90% ( $50.5 \pm 18\%$ )であった。

AHMT 捕集-吸光光度分析による被測定室は52室でその平均ホルムアルデヒド濃度は $0.044 \pm 0.023$  ppm(範囲:0.015 - 0.155 ppm)、厚生省の指針値である0.08 ppmを越えた居室は3軒の4室(7.7%)であった。同時に実施した検知管法では27室を測定し、その平均ホルムアルデヒド濃度は0.19 ppm(範囲:0.02 - 1.2 ppm)、パッシブサンプラー法では20室を測定し、その平均ホルムアルデヒド濃度は0.05 ppm(範囲:0.02 - 0.09 ppm)であった。検知管法による測定値は吸光光度法の約4倍と有意に高く、また両値の相関値も0.254 ( $p=0.213$ )と有意ではなかった。パッシブサンプラー法と吸光光度法とによる平均濃度はほぼ一致した値を示したが、相関値は

0.305 ( $p=0.194$ )と有意ではなかった。

### 2-2) ダニ測定

ダニ測定の結果は、「少ない」が18軒と全体の2/3を占め、通常より多い家は6軒で1/4以下であった。

### 3) 問診調査票

対象者が訴えている症状について医療機関で診療を受けたことがあるものは25名と90%を超えていた。その内訳(複数回答)は内科12名、皮膚科14名、眼科8名、耳鼻科11名、神経科1名、婦人科1名で、そのうち複数科を受診しているものは14名であった。

部位別に主な訴えとその頻度を挙げる(カッコ内の数字は、新築または改築後に初めて症状を訴えた人の数である)。呼吸器系では咳が12(8)、呼吸困難が9(9)、喘息が5(3);耳鼻科系では咽喉の痛み17(11)、鼻水13(8)、咽喉の閉塞感が9(7);神経・精神系では易疲労性19(9)、手足の冷えとのぼせ12(2)、不安感11(6)、頭痛8(5);眼科では眼の易疲労感15(5)、視力減退12(5)、眼のかゆみ11(5)、眼の刺激感12(6);皮膚科では皮膚のかゆみ15(6)、皮膚炎11(6)、蕁麻疹5(3);筋骨格系では首や肩のこり18(5)、痛み7(4);消化器系では不快感9(6)、下痢6(2)であった。

これら自覚症状として訴えの多いもの5症状を表1に列挙した(カッコ内の数字は調査対象者に占める%を示す)。

表1. 訴えの多い上位5症状

症状	人数(%)
易疲労感	19 (70)
首・肩のこり	18 (67)
咽喉の痛み	17 (63)
皮膚のかゆみ	15 (56)
眼の易疲労感	15 (56)

表1の5症状はいずれも、対象者の半数以上が訴えているものであるが、不定愁訴といわれる症状が3/5を占めていた。

先述の自覚症状のうち、新築・改築後に発症した症状のうち多いものを表2に列挙した(カッコ内の数字は自覚症状の訴え数に対する新改築後に発症した訴えの%を示す)。

表2. 新築・改築後に発症した症状の上位5症状

症 状	人数 (%)
咽喉の痛み	12 (71)
呼吸困難	9 (100)
易疲労性	9 (47)
咳	8 (67)
鼻水	8 (62)

これら5症状のうち4症状は呼吸器系の症状で、呼吸困難の訴えは全てが新・改築後に発症していた。咽喉の痛み、咳、鼻水は新・改築後の訴えが約2/3であった。

それらの症状が生活に影響を与えているかとの質問に対し、ほとんどの人(26/27)が、影響ありと答えた。現在におけるその影響の程度を表3に示した。この表から、半数の人に普通の暮らしに不安があることが示された。

表3. 生活への影響の程度

生活への影響の程度	人数 (%)
症状が出るが、普段は正常	12 (46)
症状がでるので不安はあるが、何とか暮らしている	9 (35)
対策を講じないと暮らせない	5 (19)

#### 4) 医師による臨床診断

対象者を診断した医師は、自己記入された問診票には眼を通すが、ホルムアルデヒド測定値については知らされていない。

以下に総IgE、特異的IgE (IgE RAST)、パッチテスト等の測定を実施した4症例について報告する。なお、IgE RASTの環境アレルゲンはスギ、ヒノキ、カモガヤ、オオアワガユリ、ブタクサ、アキノキリンソウ、ネコ、イヌ、ヤケヒョウダニ、アスペルギルス、カンジダ、ハウスダストの12種目について実施した。

症例1) N.K、男、32歳、居住歴は新築後2年、3人家族であるが他の同居人は症状なし。ホルムアルデヒド濃度はリビングルーム0.078 ppm(検知管法0.9 ppm)および寝室0.052 ppm。主訴は咽頭痛と皮膚症状。総IgEは325 IU/ml、ホルムアルデヒドのIgE RAST(FA-IgE)は陰性(<0.34 U<sub>A</sub>/ml)。好酸球1%。ホルムアルデヒドパッチテストは48h、72hとも陰性。診断は咽頭痛。

症例2) M.U、女、36歳、4人家族であるが他の同居人は症状なし。居住歴は新築後6カ月。ホルムアルデヒド濃度は寝室0.030 ppm(検知管法1.2 ppm)および洋間0.096 ppm。主訴は鼻炎、気道乾燥感と結膜刺激症状。総IgEは45.2 IU/ml、FA-IgEは陰性。好酸球は4.5%。ホルムアルデヒドのパッチテストは48hが陰性(72hは未受診)。過去の検査でハウスダスト、花粉によるアレルギーは陰性で、アレルギー性の鼻炎および結膜炎も否定的であった。診断はシックハウス症候群の疑い。

症例3) M.T、女、43歳、4人家族で他の同居人にも症状あり。居住歴は新築後6カ月。ホルムアルデヒド濃度は3F屋根裏0.042 ppm(検知管法0.06 ppm)および和室押し入れ0.043 ppm。主訴は鼻症状と結膜刺激症状。総IgEは51 U/ml、FA-IgEは陰性、環境アレルゲンはスギのみ陽性(3.38 U<sub>A</sub>/ml)。WBC

5100 /mm<sup>3</sup>、好酸球 1.9%、ホルムアルデヒドのパッチテストは未受診。診断はスギ花粉症。

症例4) M.H、男、32歳、居住歴は改築後5年、3人家族であるが他の同居人にも症状あり。ホルムアルデヒド濃度は和室 0.036 ppm (検知管法 0.092 ppm) および寝室 0.032 ppm。主訴は咽頭異常感。総 IgE は 30.6 U/dl、FA-IgE は陰性、環境アレルゲンのうちカモガヤ (6.69 U<sub>A</sub>/ml)、オオアワガユリ (7.2 U<sub>A</sub>/ml)、ブタクサ (0.76 U<sub>A</sub>/ml) が陽性。好酸球 1.1 %。ホルムアルデヒドパッチテストは未受診。咽頭反射強。診断は季節性鼻アレルギーおよび鼻中隔湾曲症。

#### D. 考察

今回の対象者は女性が 70% を超え、しかも 30 歳代が約半分であったことから、家庭内の滞在時間が長い主婦がその訴えの主体をなしていると考えられる。

宮崎<sup>1)</sup> は大阪の住宅において春、夏および冬において同一家屋を測定した結果、室内ホルムアルデヒド濃度は、気温との相関が強いことを報告し、6.5°C の温度の上昇は 0.02 ppm 以上のホルムアルデヒド濃度の上昇をもたらすとしている。今回の平均ホルムアルデヒド濃度は 0.044 ppm で、その測定時の室内気温は平均 18°C であった。大阪の夏場の平均気温は 30°C を超しているため、締め切った部屋に入った場合のホルムアルデヒド濃度は今回の測定値より約 0.04 ppm は高濃度となるのが充分予想される。もしそうであるならば、今回測定した 52 室のうちの半数以上が厚生省の指針値である 0.08 ppm を超えると推測される。

また、検知管法による平均測定値が比色法のその 4 倍であり、10-40 倍高い検体も

あったこと、そして相関もなかったことから、NO<sub>2</sub> の影響が考えられた。しかし、測定時にストーブの使用がなかったことから、室内にホルムアルデヒド以外の有機物が存在することが推定され、VOC の測定が必要と考えられた。

対象者の 90% 以上が、今回の調査以前に既に医療機関で受診していたことは、健康への影響が大きかったことを示している。

問診結果から得られた訴えの多かった表 1 の 5 症状は調査対象者の半分以上に見られているが、そのうちの 3 症状 (易疲労感、肩こり、眼の疲労感) はいわゆる不定愁訴と見なされるものであることから、その原因が看過される要因となっていることが推定された。他方、表 2 の住居に由来する症状は表 1 の結果とは逆に、呼吸器系の訴え (咽喉の痛み、呼吸困難、咳、鼻水) がほとんどを占めていた。ホルムアルデヒドの刺激性とこれらの症状とは良く一致している。ダニにより喘息等の呼吸器症状や皮膚症状が起り得るが、今回のダニ測定結果では通常より「少ない」住居が 2/3 を占め、「特に多い」住居は 2 軒しかなかったことから、これらの症状にダニが関与する可能性は低いといえる。

4 例の臨床的調査の結果では、ホルムアルデヒドの特異的 IgE は 4 例全例で陰性であり、パッチテストを行った 2 例の結果も陰性で、ホルムアルデヒドによる感作所見は見られなかった。IARC<sup>2)</sup> もホルムアルデヒドの健康影響に関するレビューにおいて、ホルムアルデヒドによる呼吸器症状を呈する患者のほとんどに特異的 IgE が検出されていないので、その症状は感作性ではなく刺激性によるという見解を示している。

今回の 4 症例では「シックハウス症候群」



と確定診断し得た例はないものの、問診および環境アレルゲン検査より疑われる症例とそうでない症例とを判別することは可能と考えられた。更にホルムアルデヒドによる刺激症状を確定診断するには、鼻汁中の好酸球、ECP (eosinophil cationic protein)、特異的 IgG や IgG<sub>4</sub> などを測定して他覚的所見の蓄積をする必要があると考えられた。更に呼吸困難の訴えが多いことから、呼吸器の検査（気道過敏性、1 秒率、1 秒量）等の必要性もあると考えられた。

また、今回提示した症例以外でも、鼻症状を主訴とするが特異的 IgE が検出されなかった患者の室内環境を調べたところ、食器棚より 1.64 ppm という高濃度のホルムアルデヒドが検出された例を経験しており、建材だけでなく家具からのホルムアルデヒドの放散も無視できない。家具材についても調査が望まれる。

#### E 結論

- 1) 住宅新改築後に発生した愁訴の主体は、その滞在時間が長い主婦であった。
- 2) ホルムアルデヒド濃度は平均室温 18°C において平均 0.044 ppm であった。検知管法による平均測定値が比色法の 4 倍だったこと、40 倍高濃度の検体があったことなどから、VOC の共存が推定された。
- 3) 住宅新改築後に発生した症状は咽喉の痛み、呼吸困難、咳、鼻水などの呼吸器症状が主であった。
- 4) ホルムアルデヒド抗体が検出された症例はなく、感作性ではなく刺激性による症状が主体と考えられ、それらに関する検査が必要と考えられた。

- 5) 呼吸困難などの訴えが多かったことから、呼吸器の検査が必要と考えられた。

#### 謝辞

上原裕之歯科医師、笹川征雄医師、松繁寿和博士、池田浩己博士の協力に感謝いたします。

#### 参考論文

- 1) 宮崎竹二、住宅内ホルムアルデヒド濃度、生活衛生 40 (6) : 353-361, 1996
- 2) IARC, Formaldehyde., IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans., 62:217-362, 1995

#### F 研究発表

##### 論文発表

- 1) 圓藤陽子：FISH 法による遺伝子異常の検出- 影響評価-、津金昌一郎監修「環境発癌のブラックボックスをさぐるー産業分子疫学のチャレンジャー」、p171-190、労働科学研究所、東京、1999 年
- 2) 圓藤陽子：特集「シックハウス症候群」環境基準ー労働現場と住宅、大保医雑 389 : 13-16、1999
- 3) Tanabe Atsuko, Taketani Shigeru, Endo-Ichikawa Yoko, Tokunaga Rikoi, Ogawa Yutaka, Hiramoto Michikaki : Analysis of the candidate genes responsible for nonsyndromic cleft lip and palate in Japanese., Clin Sci., in press, 2000
- 4) 圓藤陽子、竹谷茂、黒田孝一、徳永力雄、圓藤吟史：化学物質取扱者における発がん早期影響評価、日衛誌 55 : 290, 2000

##### 学会発表

- 1) 圓藤陽子，竹谷茂，黒田孝一：化学物質取扱者における発がん危険性評価－FISH 法における遺伝子異常の検出－、39 回近畿産衛、奈良、1999

G 知的所有権の取得状況  
なし

厚生科学研究費補助金

(室内空气中の化学物質に関する調査研究事業)

分担研究報告書

「環境ホルモンの生体に及ぼす影響、

特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

分担研究者 坂部 貢 東海大学医学部助教授

研究要旨 ボランティアより採取した末梢リンパ球のサイトカン反応性に、各種内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）がどのような影響を与えるかについて検討した結果、以下のことが判明した。1) 末梢リンパ球のサイトカインに反応した増殖シグナルの一つとして、C-キナーゼ活性の上昇が深く関係しているが、環境ホルモンはそれを強く抑制した、また、2) S期の遂行に重要な酵素の一つである ADR 活性を、環境ホルモンは強く抑制した、さらに、3) M期の遂行に重要な酵素の一つである p34cdc2 キナーゼ活性も、環境ホルモンは強く抑制した、即ち、4) 環境ホルモンは、サイトカインに反応した末梢リンパ球の細胞内シグナル伝達のすべてのポイントで抑制作用を有することが判明したが、その抑制作用は、特に、CD8 リンパ球に対して強かった。よって、今回の実験から、ビスフェノール-Aやフタル酸エステル類など、内分泌攪乱作用を有する化学物質は、同時に免疫応答攪乱作用も有することが判明した。

#### A. 研究目的

ポリカーボネート製プラスチックの原料であるビスフェノール-Aや、フタル酸エステル類・ノニルフェノール類などのプラスチック可塑剤が、女性ホルモン様の生物活性を有し、内分泌系の正常な

システムを攪乱させることが、ここ数年来、数多く報告されている。しかしながら、生体の恒常性維持は、内分泌系に加えて、神経系と免疫系、すなわち、「神経系-内分泌系-免疫系」の機能軸が、正常に働くことにとって成立している。

よって、内分泌系が攪乱されるということは、神経系、免疫系も攪乱されるといえる。そこで本研究の目的は、未だ不明の点が多い、免疫系に対する各種内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）の作用を、末梢リンパ球の細胞内情報伝達因子の変動から検討することにある。

## B. 研究方法

実験目的・内容について、十分な説明と理解の得られた 12 名の健康な女性ボランティア（医学生：20 歳～23 歳）の血液から、常法通りリンパ球を分離し、直ちにを培養系に供した。最初の 24 時間は、RPMI 1640 のみで培養し、24 時間後に 10% AB 血清下 RPMI 1640 にサイトカン（IL-2）を添加、さらに各種濃度（1.0  $\mu$ M～10  $\mu$ M）に調整した、エストラジオール（内因性エストロゲン）、ゲニステイン（植物エストロゲン）、クメステロール（植物エストロゲン）、ビスフェノール-A（ポリカーボネートプラスチック）、ジブチルフタレート（可塑剤）、ビスフェノール・メトキシクロール（有機塩素系農薬）、または、ゼラノール（家畜餌添加物）を添加し、72 時間培養した。72 時間培養後、細胞を回収し、C-キナーゼ活性、ADR 活性、p34cdc2 キナーゼ発現量を測定し

た。C-キナーゼ活性は、超音波破碎より得られた C-キナーゼ活性分画と C1 ペプチドを反応させ、C1 ペプチドのリン酸化の量を調べることにより検討した。ADR 活性は、リンパ球より抽出した ADR 分画を、アフリカツメガエルの脾細胞と反応させ、脾細胞の TdR 取り込み量を測定することにより検討した。p34cdc2 キナーゼの発現量は、p34cdc2 に対する特異的モノクローナル抗体を用いて、イムノブロット法により検討した。

## C. 研究結果

C-キナーゼ活性は、内因性エストロゲンであるエストラジオールが最大で、75% 阻害した。以下、作用の強いものから順に、ゼラノール（47%）、クメステロール（37%）、ゲニステイン（24%）、ビスフェノール-A（30%）、ジブチルフタレート（28%）、ビスフェノール・メトキシクロール（20%）であった。ADR 活性は、エストラジオールが最大で、77% 阻害した。以下、作用の強いものから、ゼラノール（49%）、ビスフェノール-A（47%）、クメステロール（44%）、ビスフェノール・メトキシクロール（40%）、ゲニステイン（37%）、ジブチルフタレート（32%）であった。p34cdc2 キナ