

平成12年度厚生科学研究費補助金

生活安全総合研究事業

シックハウス症候群の病態解明、

診断治療法に関する研究

報告書

平成13年3月

平成12年度厚生科学研究費補助金
シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究

(順不同、敬称略)

主任研究者

石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター長

分担研究者

相澤好治 北里大学医学部衛生学公衆衛生学 教授
秋山一男 国立相模原病院臨床研究センター 部長
荒記俊一 産業医学総合研究所 理事長
荒田次郎 岡山大学医学部皮膚科学 教授
糸山泰人 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学 教授
久保木富房 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学 教授
竹内康浩 名古屋大学大学院医学研究科社会生命科学環境労働衛生学教授
西間三馨 国立療養所南福岡病院長
馬島 徹 日本大学医学部第一内科学 講師

研究協力者

宮田幹夫 北里研究所病院臨床環境医学センターアレルギー科 部長
坂部 貢 北里研究所病院臨床環境医学センターアレルギー科 医長
柳沢幸雄 東京大学大学院新領域創成科学研究科環境学 教授
吉野 博 東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻 教授
角田和彦 財)宮城厚生協会 坂総合病院 小児科科長
北條祥子 尚綱女学院短期大学 人間関係科 教授
土本寛二 北里研究所病院長
小川康恭 産業医学総合研究所 有害性評価研究部
三田晴久 国立相模原病院臨床研究センター
斉藤博士 国立相模原病院臨床研究センター
森 晶夫 国立相模原病院臨床研究センター
長谷川真紀 国立相模原病院臨床研究センター
川島 眞 東京女子医科大学皮膚科学教室 教授
竹原和彦 金沢大学医学部皮膚科学教室 教授

古江 増隆	九州大学医学部皮膚科学教室 教授
岩月 啓氏	福島県立医科大学皮膚科学教室 講師
鳥越利加子	国立療養所南岡山病院皮膚科 医長
藤原 一男	東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学 講師
武田 篤	東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学 助手
熊野 宏昭	東京大学医学部附属病院分院心療内科学 助教授
辻内 優子	東京大学医学部附属病院分院心療内科学
上島 通浩	名古屋大学大学院医学研究科社会生命科学環境労働衛生学
須貝 高	福岡大学工学部建築学科 教授

目 次

総括研究報告書	1
微量化学物質による生体反応の病態・因果関係解明（臨床・基礎）、症例集積、 診療ネットワークの作成と研究総括	

研究概要	9
-------------------	---

分担研究報告書

I. 微量化学物質による生体反応の病態・因果関係解明（臨床・基礎）、 症例集積、診療ネットワークの作成と研究総括

1. 微量化学物質による生体反応	13
2. 電子瞳孔計を用いたシックハウス症候群患者の自律神経不安定テスト	20
3. シックハウス症候群患者の NIRO (Near Infrared Oxygen Monitoring 近赤外線 酸素モニタリング) 利用によるガス負荷試験結果：他覚的判定と自覚的検査との 対比を含めて	54
4. 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	66
5. シックハウス症候群症状誘発物質の同定と定量	69
6. 室内空気中の化学物質汚染に関する研究	82

II. シックハウス症候群の中毒学的見地から呼吸器系への影響に関する研究

1. シックハウス症候群（化学物質過敏症）における嗅覚異常に関する研究	139
2. 不安と抑うつについての研究結果	154

III. 微量化学物質による呼吸器系障害・アレルギーとの 201 |

因果関係の解明をめざした研究

- [1] 微量化学物質の免疫系への影響について
- [2] シックハウス症候群の病態におけるアレルギー反応の関与

IV. 労働環境におけるシックハウス症候群の実態と	
労働衛生学的対策に関する研究	221
V. 室内環境の化学的要因による皮膚過敏症-不定愁訴を含めて-	
1. 室内環境の化学的要因による皮膚過敏症	
-不定愁訴を含めて-に関する研究	242
2. ホルムアルデヒドの経気道的曝露によるアレルギー性皮膚炎への影響について	
[特に Th1/ Th2 バランスに関して]	265
3. シックハウス症候群の可能性を秘める皮膚疾患の探索的検討	271
4. アトピー性皮膚炎患者における居住環境による	
シックハウス症候群様の症状の検討	274
5. 室内環境生物学的物質や化学物質の表皮角化細胞サイトカイン産生に及ぼす影響	280
6. ホルムアルデヒド曝露経験者における自覚症状と皮膚試験結果	282
7. アトピー性皮膚炎などの慢性湿疹、皮膚過敏症に対する化学物質の関与について	291
VI. 東北地区に於ける Sick-House 症候群患者の実態調査及び	
神経学的・免疫学的検討	305
VII. シックハウス症候群とストレス性要因の関わり	317
VIII. シックハウス症候群への有機溶剤の関与に関する研究	363
IX. アレルギー性喘息と化学物質の因果関係、とくに環境因子について	401
X. フォルムアルデヒドの気道上皮イオントランスポートに及ぼす影響	435
XI. 研究班会議議事録	
第1回班会議議事録 (08.25.2000)	455
第2回班会議議事録 (11.27.2000)	464
第3回班会議議事録 (03.05.2001) --本報告書とする。	

平成12年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

（総括）研究報告書

「シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究」

主任研究者 北里研究所病院臨床環境センター長 石川 哲

研究要旨

シックハウス症候群に対する研究はここ数年来主に建築関係の領域で研究が活発で医学系の研究は米国およびドイツの研究に比して過去数年間は非常に遅れていた。しかし平成12年度から本邦でも厚生科学研究費補助金のもとに本格的な研究が開始された。

本研究班は ○臨床家として内科、皮膚科、眼科、○アレルギー科、○中毒専門家、○疫学専門家、○労働衛生専門家、そして○工学部、理学部で主に建築学と環境を研究している専門家を集め学際的に研究が遂行されている。従来これらの横のつながりで研究されたテーマは殆どなかったので今回のシックハウス症候群の病態解明、診断治療法研究はそういう意味でも重要な意義がある。今回の研究の一部は去る平成13年1月に東京で世界のシックハウス、シックビル症候群に詳しい学者を集めた学際的な国際会議があり Harvard, MIT, UCLA, Denmark 工科大学、Sweden などの学者が集まり討議した。今回の研究班の要点が石川哲により報告された。日本の研究にたいする各国の反応は概ね一致しており、日本でのシックハウス症候群に対する研究の方向は間違っていないこと、さらに学際的に医学、工学、理学、疫学の面で総合的に研究を続けているわが国の姿は正しい道を歩んで居るという大変好意的な意見を各国の研究者から戴いた。終了時にヒトは室内環境でも新鮮かつ安全な空気を吸う権利があること、シックハウス症候群防止に国際協力することというアピールを行い終了した。

今回の研究班は結成後今日に到るまで3回の全体班会議を開催し、シックハウス症候群の医学的問題点についてかなり突っ込んだ討議を自由に行ってきた。過去2回の議事録は本報告書に綴じ込まれているのでここでの総括は第3回の発表を中心に簡単に纏めて見た。以下各班員の研究を簡単に紹介する。

分担研究者

石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター長
相澤好治 北里大学医学部衛生学公衆衛生学 教授
秋山一男 国立相模原病院臨床研究センター 部長
荒記俊一 産業医学総合研究所 理事長
荒田次郎 岡山大学医学部皮膚科学 教授
糸山泰人 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学 教授
久保木富房 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学 教授
竹内康浩 名古屋大学大学院医学研究科社会生命科学環境労働衛生学教授
西間三馨 国立療養所南福岡病院長
馬島 徹 日本大学医学部第一内科学 講師

研究協力者

宮田幹夫 北里研究所病院臨床環境医学センターアレルギー科 部長
坂部 貢 北里研究所病院臨床環境医学センターアレルギー科 医長
柳沢幸雄 東京大学大学院新領域創成科学研究科環境学 教授
吉野 博 東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻 教授
角田和彦 財)宮城厚生協会 坂総合病院 小児科科長
北條祥子 尚絅女学院短期大学 人間関係科 教授
土本寛二 北里研究所病院長
小川康恭 産業医学総合研究所 有害性評価研究部
三田晴久 国立相模原病院臨床研究センター
斉藤博士 国立相模原病院臨床研究センター
森 晶夫 国立相模原病院臨床研究センター
長谷川眞紀 国立相模原病院臨床研究センター
川島 眞 東京女子医科大学皮膚科学教室 教授
竹原和彦 金沢大学医学部皮膚科学教室 教授
古江増隆 九州大学医学部皮膚科学教室 教授
岩月啓氏 福島県立医科大学皮膚科学教室 講師
鳥越利加子 国立療養所南岡山病院皮膚科 医長
藤原一男 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学 講師
武田 篤 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学 助手
熊野宏昭 東京大学医学部附属病院分院心療内科学 助教授

辻内 優子 東京大学医学部附属病院分院心療内科学
上島 通浩 名古屋大学大学院医学系研究科社会生命科学環境労働衛生学
須貝 高 福岡大学工学部建築学科 教授

(敬称略、順不同)

石川らはシックハウス症候群の臨床特に他覚的診断法の確立に努めた。今年度は瞳孔反応の分析（正常者のデータ及び MCS, シックハウス症候群患者）と近赤外線酸素モニター法による脳循環の研究を中心に行い後者ではホルムアルデヒドを中心にガス負荷試験をクリーンルーム内で施行し、基本的には2重盲検法にてガス負荷を行い本法が患者診断上重要であるとした。

吉野らは石川、宮田、坂部と共にシックハウス症候群が疑われた患者の専門医師による検診を施行し、field survey を行なった。同時に患者宅の気中濃度測定を行った。その結果ホルムアルデヒド、total VOC などの室内化学物質の増加が小児のアレルギーの悪化や、化学物質過敏症の発症を示唆する所見を得る事ができた。北条らは疫学研究を QEESI アンケート (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory, USA by Claudia Miller 1998) を正常者、患者に施行し興味ある結果を得た。日本人の化学物質過敏症の患者は米国人に比較して症状が少し軽いこと、更に正常対照例の方は少し異常度が高い例が存在することを示した。角田は小児科・アレルギー専門医の立場から、IgE Rast の動きと新築への引越しとの臨床諸症状との因果関係を詳細に多数例で研究し、化学物質汚染が種々なるアレルギー疾患およびその悪化と関係することを示した。土本らはシックハウス症候群の特に呼吸器症状と酸化ストレスとの関係を研究し、高濃度酸素はヒト血管内皮細胞への影響があること、かつ接着分子 ICAM-1 発現が増加し、それは glucocorticoid で抑制されることを示した。柳沢は active and passive 法を用いて化学物質過敏症（主にホルムアルデヒド）を疑う患者を調査し、量と症状との関係を研究した。化学物質の過敏状態を誘発する濃度は、非患者の平均曝露濃度よりかなり低いレベルにある例もあるので、これらの患者の日常生活の困難性を示した。さらにフタル酸エステルについても触れ、被曝量がある程度あること、その量は無視できないレベルにあることを示した。

相澤らは MCS を疑う患者と対照例とを比較し、不安と抑鬱の面から検討した。両者の得点が MCS で有意に高いこと。また初診時対照例と MCS との差は認

め難かったが再診時に差がみられうること。また MCS 患者が嗅覚過敏を示す傾向があるので、その点を実験が必要であることを痛感したので、特殊な器械を開発し、幾つかの物質を用いてクリーンルーム内で研究を開始した。

糸山らは東北地区のシックハウス症候群症例につき臨床面、免疫面から検討を開始した。患者群では、免疫学的異常の存在と嗅覚過敏が認められる傾向があった。典型例では嗅覚刺激をトリガーにして副交感神経の過敏状態が出現することが特徴的であった。これらの研究をさらに次年度以降発展させる予定である。

久保木らはシックハウス症候群、化学物質過敏症の病態とストレス性要因の関わりを解明することを目途とした。化学物質過敏症と診断された群、化学物質の曝露をうけながら症状のないコントロール群とで、発症に先立つ心理社会的ストレス、発症に関わる個人差要因、発症後の状態における心身相関の3つの観点から比較検討が行われた。化学物質の曝露に加えて心理社会的ストレスが大きいものに発症する傾向があった。

荒田らは5人の協力研究者と共に室内環境と皮膚過敏症（不定愁訴を含む）、シックハウス症候群の可能性のある皮膚疾患の検討、室内環境生物学的物質および化学物質の表皮細胞サイトカイン産生に及ぼす影響、ホルムアルデヒド曝露経験者における自覚症状と皮膚試験結果、アトピー性皮膚炎などの慢性湿疹、皮膚過敏症に対する化学物質の関与について研究を開始した。

西間らは MCS とアレルギー気管支喘息との関係を調べる目的で Specific IgE を Rast 法で調べた。さらに MCS を疑われた患者の臨床症状を調査し建築面からも検討を加えた。多方面からのアプローチから研究が行われている。

秋山らは免疫学的手法で微量化学物質の免疫系への影響をホルムアルデヒドを用い研究した。ヒト好塩基球からのヒスタミン遊離能、好酸球の遊走能、Thリンパ球からのサイトカイン遊離能を指標とした *in vitro* の系で検討した。ホルムアルデヒドのT細胞からのサイトカイン産生への影響では IL4,5 ともベル型の産生亢進がみられた。その他各種抗原量の測定が特定の患者で調査された。

馬島はホルムアルデヒドの気道上皮イオントランスポートに及ぼす影響を、ハートレイ系モルモット気管を摘出し、voltage clamp 法を用いて、short circuit current 等を測定することにより検討した。ホルムアルデヒドを 1ppm 投与では変化はみられなかったが 10ppm 投与では short circuit current の増

大が認められた。次年度以降臨床的な問題も取り上げてもらいたい。

荒記らは労働環境に於けるシックハウス症候群の実態と労働衛生的見地から調査を開始した。そのために独特のアンケートを作り研究中である。内装作業者は数種のアルデヒドに曝露されていることがわかった。今後臨床症状との関係をさらに検討予定とのことである。

竹内らは有機溶剤の面からシックハウス症候群の研究を行なった。特に寝室で症状と化学物質との間で相関した。特にトルエン（酔った感じ、吐き気、目が痛い）、キシレン（体がだるい）、ホルムアルデヒド（のどの調子が悪い）が関連があった。アルデヒド類と臨床症例との関連性について、標準アレルゲンについてパッチテストを施行し、感作及び交差感作の成立の有無を検討している。慢性有機溶剤中毒の自覚症状は神経系症状である。有機溶剤と関連する疾患として、Stevens Johnson Syndrome 他が関係するようだ。特に中国で Stevens Johnson Syndrome の多発が問題になっている。この研究は日本でも難病とされるいくつかの疾患と有機溶剤との関連性を推定した貴重な研究である。

以上今年度は研究開始第一年度であり、未だ萌芽的な段階ではあるが本報告書に示された如く班員の努力が大きかった。今後更なる発展が期待できると思ふ。

研究発表

論文発表

国内誌

- 1.石川 哲:化学物質と健康(1) 化学物質過敏症.医学のあゆみ 188(2):785-788,1999
- 2.石川 哲:新興環境汚染病---臨床家も考えよう:化学物質過敏症とその臨床日本医師会雑誌:121(5)703-707,1999
- 3.石川 哲:化学物質過敏症特集:アレルギー 34:315-319、1999:化学物質過敏症(QEESI: Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory:翻訳)について Medical Journal 社、東京、pp 100-102,1999
- 4.石川哲:特集 化学物質過敏症 アレルギー・免疫 医薬ジャーナル社 6(7):964-1038,1999
- 5.阿曾香子、阿曾和哲他:環境医学の発展に向けて。臨床環境医学 8:91-95,1999
- 6.石川哲,宮田幹夫:化学物質過敏症ここまで来た診断・治療・予防法 1999.11.15 発行 か

もがわ出版(一般解説書)

- 7.石川 哲：瞳孔検査、自律神経機能検査第3版 日本自律神経学会編 文光堂、東京 pp266-271,2000
- 8.石川 哲他：微量化学物質と不定愁訴. 総合臨床 49：2963-2970, 2000
- 9.石川 哲：シックハウス症候群特に微量環境化学物質による生体反応 太陽紫外線防御研究会報告書 10：89-100, 2000
- 10.石川 哲：化学物質過敏症.アレルギー科 11：193-1298, 2000
- 11.石川 哲：Sick House Syndrome 特集、化学物質過敏症の臨床病理学的研究の現状と展望. アレルギーの臨床.21：23-28, 2001
- 12.石川 哲：化学物質過敏症とアレルギー(診断基準など)：allergy and clinical conference Medical tribune April, 2001

国外誌

1. Yoshitomi, S Ishikawa et al. : Comparison of threshold visual perimetry and objective pupil perimetry in clinical patients. J of Neuro-Ophthalmology 19:89-99, 1999
2. Ishikawa, S :Development of myopia due to environmental problems- A possible interaction of anti-cholinesterase compounds examined by accommodative adaptation, 2000, Birkhauser Verlag Basel, Swiss.
3. Ishikawa, S and Miyata, M: Chemical sensitivity and its clinical characteristics in Japan Asian Med Journal 43:715, 2000

国内学会発表

平成12年のみ

- 1.化学物質過敏症とその臨床 石川 哲 第27回建築物環境衛生管理全国大会 東京 1/21
- 2.住いによる健康障害 石川 哲 住いの健康教室 平塚保健所 平塚 2/24
- 3.化学物質と健康 石川 哲 健康住宅セミナー 鎌倉保健所 鎌倉 3/1
- 4.シックハウス研究最前線(室内環境汚染と化学物質過敏症) 石川 哲 東北文化学園大学 仙台 3/3
- 5.地球的環境劣化の健康への影響と未来的問題 石川 哲 太陽紫外線防御研究学会 浜松 3/31
- 6.化学物質過敏症 石川 哲 日本臨床皮膚科学会特別講演 福岡 4/1
- 7.化学物質過敏症とその臨床 石川 哲 ビルと環境 東京 4/13

- 8.住居内の化学物質過敏症 石川 哲 テレビ東京第 905 回医食同源 東京 4/17 収録
- 9.環境シグナルによる抗原発現増強作用 坂部 貢、石川 哲他 日本臨床環境医学会総会 東京 6/2
10. 臨床環境医学の展望 石川 哲 日本臨床環境医学会総会 東京 6/3
- 11.日本におけるシックハウス症候群及び環境ホルモンについて 石川 哲、坂部 貢 米国ダラス国際環境会議 ダラス 6/7-13
- 12.環境有害化学物質と過敏反応 石川 哲 山梨県食品技術研究会、工業技術センター 甲府 7/3
- 13.化学物質過敏症 石川 哲. シックハウスを考える会 山口 7/6
- 14.環境有害化学物質とシックハウス症候群 石川 哲 第 11 回神奈川喘息・アレルギーフォーラム特別講演 横浜 7/15
15. 日本におけるシックハウス症候群 石川 哲 日本・デンマーク室内空気汚染に関する国際ワークショップ 東京 10/30-31
16. シックハウス症候群の実態と予防対策 石川 哲 旭川医師会 旭川 11/15
- 17.シックハウス症候群の実態と予防対策 石川 哲 上川保健所 上川 11/16
- 18.シックハウス・化学物質過敏症とは? 石川 哲 第 5 回特別講演会人間関係科尚絅女子大学 仙台 11/22

国際学会発表

1. Ishikawa ,S. Myopia and Environment : International Congress of Myopia, Taipei, Taiwan 1998
- 2.第 3 6 回日本神経眼科学会：化学物質過敏症国際シンポジウム 於千葉 1998
3. Ishikawa, S . Chemical Sensitivity in Japan. Umweltsmedizin, Conil, Spain, Feb. 1999
- 4 . Ishikawa, S. Symposium of Toxic Optic Neuropathy:17th Congress of the Asia-Pacific Academy of Ophthalmology, March 17-12, 1999, Manila, Philippines.
5. Yoshitomi, K, Ishikawa S et al.: Comparison of threshold visual perimetry and objective pupil perimetry in clinical patients. NeuroOphthalmology, 1999 Sydney Australia
6. Miyata M. Ishikawa, S & Namba, T: Multiple Chemical Sensitivity Patients in Japan. Japan-France Joint Workshop on Health and Building Proceedings: pp46-55, 1999
7. Ishikawa, S: Chemical sensitivity in Japan. 18th International Congress of Man and his Environment, June 16, 2000, U.S.A., Dallas

平成12年度厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）
「シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究」
分担研究者 北里研究所病院臨床環境センター長 石川 哲

研究概要

平成12年度の動き

今回の研究班が初年時に目途とした研究の一部には「シックハウス症候群」が如何なる臨床的特徴を持つのか、「化学物質過敏症」とどう区別して行くべきかの2つの命題があった。既に厚生省アレルギー研究班が1997年に作成した診断基準が化学物質過敏症に対しては存するがシックハウス症候群ではどうかという面である。幸いシックハウス症候群は新居への入居、または改築・改修工事の有無が病歴ではっきりして居る、気中濃度測定も保健所を中心にホルムアルデヒドについてはかなりの都市で測定され、かつ私的な研究機関での測定も行なうところが増えて来たので本症候群の疑いのある患者が自宅の測定データを持参し医療機関を受診する機会が最近増えた事も事実である。また、患者を診療する側も本症を認識し理解を示す医師が1997年頃より多くなったこと、更にホルムアルデヒドのガイドライン作成後患者の側にも変化がみられ例えば外来待合室などで問題を起こす精神的に“きれる”症例が減って来ている印象が少しずつでも認められている印象がある。この1-2年後に過去に施行したアンケートと現在のものとの比較をする事により判定が可能となるであろう。その為にもこの2つの症候群に潜在する病態を他覚的に検査で証明し、理工学の立場から測定された結果と医学的検査により得られた異常を照合し、正確に異常の有無を判定することが極めて大切である。平成12年度の研究で少なくともその一部が明らかにされた事は極めて重要で今後さらに、簡易測定法が医学、工学、理学面でも発展し患者の救済が早期から可能となることを望むものである。

また化学物質過敏症(Multiple Chemical Sensitivity:MCS)の診断も1999年下記の臨床的了解事項(Consensus)が米国環境保護庁、医師会、消費者、などとの間で討議され合意に達したので化学物質過敏症に対する理解度が世界的に上昇したことも重要である。本来この条項は1-5まで1994年に提出され、米国医師会89名の専門家により確立されたものに、項目6が加えられたものである。医師の専門はアレルギー専門家36、産業医23、臨床環境医学専門医師20、内科、耳鼻科、眼科他が10名であった。参考の為そこでのコンセンサスを以下記すことにする。

- 1.症状は繰り返される化学物質による曝露により再現する
- 2.慢性の経過を示す
- 3.低レベルの化学物質（通常では一般人は何らの反応を示さない量）で症状が出現する
- 4.症状は原因となる物質の除去で改善または軽快する
- 5 化学的に無関係と考えられる多種類の化学物質に反応を示す場合がある。
- 6.症状は多種類の器官にまたがることもある（1999年追加項目）

本症には慢性疲労症候群、線維筋痛症、湾岸兵士症候群などの診断が過去につけられていても本症にして良いとされている。そして、MCSを単なる「精神的なもの」として見過ごしてはならず十分な検査と治療を施す事と結んでいる。

石川・宮田らは臨床環境センター内で厳格にマスクングを除去した環境下でガイドライン値より低い、フォルムアルデヒド、トルエン、ニコチンなどを負荷して（これは原則的に二重盲検法で施行）検査を施行した。患者の反応が厚生省ガイドライン値の半分か十分の一の量でも反応した場合この様な患者をMCSと判定するのが妥当であるとした。この件に関して平成13年1月に東京で開催された、シックハウス症候群の国際シンポジウム（会長村上周三東京大学教授）でこの様な例を石川哲が発表し、米国およびデンマーク、スエーデンの専門家の学者からも認容された。そこでの印象として、欧州系研究者達は化学物質過敏症より、シックビル症候群という名称を好み米国の研究者達はMCSかMiller & Ashfordの唱えるChemical Intoleranceという名称を好むという議論が多少あった。しかし、これらの患者が現代各国に実在する事が明らかなので出席者全員の賛同の下、2001年のアピール（安全な室内空気を吸う権利）を採択したがその中に上記3つの名称が並列して使用されている。化学物質過敏症に反論する側では本態性環境非寛容症という名称を使用した時期があったが現在この名称を使う学者は米国デンバーの心理学者Staudenmayor以外殆ど存在しない。Medlerで過去5年間のMCSに関連する文献検索すると約半数以上の文献が（多種）「化学物質過敏症」という名称を使用している。これはドイツでも同様である（Chemical Ueberempfindlichkeit が用いられている（J.Umweltsmedizin,2001））。

尚日本独特の新築・改築住宅で認められる「シックハウス症候群」という名称に関しても好意的で、特に反論は無かった。その主な理由は米国に比べて新築家屋の数の多さ、気中濃度測定結果によるVOC濃度の諸外国に比較しての検出レベルの高さにあった。

他覚的検査法

他覚的検査法として現在でも応用されているのは、脳神経機能を中心とする諸検査である。これらの方法は経済的で、非接触であり、苦痛なく、簡単である

こと、そして、精度が高いことにある。これら検査施行により、所謂心因性疾患ではデータが正常なので鑑別上極めて重要である。以下紙面の都合で主要検査だけ簡潔に記す。

1. 滑動性眼球追従運動検査

網膜 fovea centralis に入力した情報は外側膝状体をへて後頭葉に到達する。この経路は下って脳幹 PPRF、神経核を経て外眼筋を経て眼球に伝達される。この系は水平、垂直があり大脳基底核、上丘、海馬などと支配線維は関係し、速度は最大でも1秒30度位が限界である。年齢が長じると20度位になるとも言われている。この運動に薬物などで速度が減弱することはよく知られ30年以上前から Kornhuber がバルビタール投与患者で異常、Ishikawa が有機燐殺虫剤で垂直方向が先ず障害、トルエンでは micro-saccades の混入を報告した。シックハウス症候群の診断で患者が上述の系に障害を与える可能性ある薬物や化学物質により障害されると極めて微量から滑動性眼球追従運動が障害され、ぎざぎざ追従 staircase pattern を示す。フォルムアルデヒドでも辺縁系、基底核などに障害があると極めて鋭敏に異常を感知できる。定量的には速度、振幅の利得低下を測定し各年齢における正常対照者の値と比較して判定を行う。

2. 瞳孔反応検査

瞳孔反応が化学物質過敏症で変化することを最初に報告したのは Shirakawa, Ishikawa (Environmental Medicine 8:121-127, 1991) である。現在でもダラスの環境センターでは瞳孔反応を化学物質過敏症の診断のスクリーニングに利用している。受診例の約60%以上の患者が陽性を示す。今回は多数例での正常データを先ず示した。最近では瞳孔研究を MCS 患者に対して施行する医師が増えたので正常値を示した。瞳孔は、化学物質に敏感に反応し、明所、暗所での大きさ例えば○トルエンは暗所で瞳孔が大きく、○有機燐殺虫剤中毒では暗所明所共に縮瞳傾向（しかし、慢性例では正常の大きさを示す事があるので強い光で誘発してその後瞳孔径を測定すること）、○フォルムアルデヒドでは驚愕、冷水での散瞳の欠如が見られる。○有機塩素系では散瞳速度の低下、加速度の低下、時間延長が見られ交感神経系の中樞異常と Edinger-Westphal 核への抑制路の障害等が認められる。日本では化学物質過敏症と診断した患者98名の58%に副交感神経の優位が認められ抗コリンエステラーゼ剤の作用が考えられその原因はシロアリ駆除剤による有機燐またはカルバメート剤による影響が最も疑われた。

3. 脳血管を中心とする血流測定

近赤外線ヘモグロビン酸素濃度測定器による脳・末梢循環血流測定法が患者診断のために非常に役立つことがわかった。原理は近赤外線レーザー光を脳にあて

た2ヶ所の電極から照射し、その透過度を中心に脳内で拡散する光の動きをしらべることにより、主に酸化・還元ヘモグロビンおよびチトクローム a3 の動態を測定し脳内の血流の変動を追跡調査する。この技術は検診のみでなく、ブーステスト（化学物質の負荷試験）の他覚的診断にも大いに威力を発揮し現在二重盲検検査の主角をなしている。今回の研究費により2チャンネルの機器を揃えそれで研究できた。これも大きな研究の進歩を見た、尚その詳細については本報告書後半参照のこと。

4. 視覚系コントラスト感度測定(Modulation Transfer Function—MTF-- of visual system) 白と黒の縞模様の濃度を変えて視覚系コントラストを識別する感度がどの程度あるかを調べる検査である。視力検査より鋭敏である。検診用の壁掛け型のコントラスト感度測定器 Keeler 社のものは感度が弱く異常検出率が極めて低い。そこで Michigan 大学製、鶴飼・川原による改良機器は感度がよく現在でも使用している。視力測定より、精度が高く水俣病の検診にも用いられている。原理は眼から大脳後頭葉視覚中枢までの範囲が調べられる。視力正常で眼に障害のない化学物質過敏症91例（すべて視力矯正後）を調べ、その63%に視覚系コントラスト感度の低下を認めた。（難波ら報告済み）つまり中枢での視覚処理機構に何らかの障害が推定される例ではこのテストが陽性となる。

5. 微量環境化学物質負荷試験

過敏症を示す化学物質を特定するための検査である。刺激を与えて症状が発生することを調べることから誘発試験とも言う。検査法は皮内テストとブーステストとがある。我々は後者を行う。完全マスキング除去の状態 double blind で化学物質を負荷して検査し診断に応用している。米国の反論者の研究ではマスキング除去が行われていない。これでは正確なる判定は不可能である。

終わりに

今回の研究班の成果は第一年度の研究にも拘わらず別紙報告書の如き極めて有益な成果を挙げることが出来た。化学物質に対する反応の有無を自覚的・他覚的検査で証明しようとする班員の努力が認められる。次年度はさらに field work を加え今年度の成果を更に発展させる。

今年度の結果からガイドライン値より大幅に気中濃度測定結果がオーバーして発症している患者はシックハウス症候群、ガイドライン値より、遥かに微量で反応しブーステストで証明される例である場合は化学物質過敏症として現在研究を行っている。尚本報告書に記されている議論は過去3回の班会議で十分議論された結果のものである。なお協力研究者には出来るだけ専門外領域の学者の参加により研究が行われたので極めて学際的かつ広範囲に研究を推進することが出来た。

1. 微量化学物質による生体反応の病態・
因果関係解明（臨床・基礎）、症例集積、
診療ネットワークの作成と研究総括

1. 微量化学物質による生体反応

北里研究所病院臨床環境医学センター 石川 哲

2. 電子瞳孔計を用いたシックハウス症候群患者の

自律神経不安定テスト

北里研究所病院臨床環境医学センター 石川 哲

松井 孝子

北里大学医療衛生学部医療工学科

田中館明博

森 健児

3. シックハウス症候群患者の NIRO(Near Infrared Oxygen

Monitoring 近赤外線酸素モニタリング)利用による

ガス負荷試験結果：他覚的判定と自覚的検査との対比を

含めて

北里研究所病院臨床環境医学センター 石川 哲

宮田 幹夫

坂部 貢

4. 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

北里研究所病院

土本 寛二

北里研究所病院内科・アレルギー科

鈴木 幸男

5. シックハウス症候群症状誘発物質の同定と定量

東京大学大学院新領域創成科学研究科 柳沢 幸雄

6. 室内空気中の化学物質汚染に関する研究

東北大学大学院工学研究科都市建築学 吉野 博

財)宮城厚生協会坂総合病院小児科 角田 和彦

尚綱女学院短期大学人間関係科 北條 祥子

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

「シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究」

微量化学物質による生体反応の病態・因果関係解明(臨床・基礎)、症例集積、
診療ネットワークの作成と研究総括

分担研究者 石川 哲 (北里研究所病院臨床環境医学センター長)

研究協力者 宮田幹夫 (同アレルギー科部長)、坂部 貢 (同アレルギー科医
長) 柳澤幸雄 (東京大学大学院・新領域創成科学研究科環境専攻教授)、吉野 博 (東北大学
大学院工学研究科 都市・建築学専攻教授)、土本寛二 (北里研究所病院院長)

研究要旨：今年度の研究は、患者診療、仙台地区住民の検診及び北里研究所臨床環境センター内においてホルムアルデヒドを中心にガイドライン値80ppbの1/2または、1/10を負荷し、酸素・空気を対照として基本的には二重盲検法を用いその前後における瞳孔、眼球運動、視覚空間周波数測定、近赤外線・酸素モニター(NIRO)を行った。NIROによる脳血液循環及び末梢循環を測定し患者の反応を観察しつつ得られた結果を正常対照者と比較検討した。瞳孔に関しては正常者のデータを多数例で検討したこと、及びシックハウス症候群患者を中心に瞳孔の種々なる反応について別紙に詳細に記したがこの面は石川他が担当し、NIRO(Near Infrared Oxygene Monitoring)の研究とくに種々なるガス負荷による二重盲検法に関する生体の反応については、宮田、坂部が担当した。さらに他の重要分野とくに工学、理学関係の研究の発展については研究協力者として東京大学柳澤、東北大学吉野・角田・北條の技術協力を仰ぎシックハウス症候群患者と正常者との間の疫学及び化学物質による反応を気中濃度測定結果と擦り合わせを施行研究した。その各々については、協力研究者の報告書を参照されたい。尚、本報告書にはシックハウス症候群と化学物質過敏症の歴史的経緯をまず簡単に記した。

A. 研究目的

今回の研究班が初年時に目途とした研究の一部には「シックハウス症候群」が如何なる臨床的特徴を持つのか、「化学物質過敏症」とどう区別して行くべきかの2つの命題があった。既に厚生省アレルギー研究班が1997年に作成した診断基準が化学物質過敏症に対しては存するがシックハウス症候群ではどうかという面である。幸いシックハウス症候群は新居への入居、または改築・改修工事の有無が病歴ではっきりして居る、気中濃度測定も保健所を中心にホルムアルデヒドについてはかなりの都市

で測定され、かつ私的な研究機関での測定も行なうところが増えて来たので本症候群の疑いのある患者が自宅の測定データを持参し医療機関を受診する機会が最近増えた事も事実である。また、患者を診療する側も本症を認識し理解を示す医師が1997年頃より多くなったこと、更にホルムアルデヒドのガイドライン作成後患者の側にも変化がみられ例えば外来待合室などで問題を起す精神的に“きれる”症例が減って来ている印象が少しずつでも認められている印象がある。この1-2年後に過去に施行したアンケートと現在のものとの比較

をする事により判定が可能となるであろう。その為にもこの2つの症候群に潜在する病態を他覚的に検査で証明し、理工学の立場から測定された結果と医学的検査により得られた異常を照合し、正確に異常の有無を判定することが極めて大切である。平成12年度の研究で少なくともその一部が明らかにされた事は極めて重要で今後さらに、簡易測定法が医学、工学、理学面でも発展し患者の救済が早期から可能となることを望むものである。

また化学物質過敏症(Multiple Chemical Sensitivity:MCS)の診断も1999年下記の臨床的了解事項(Consensus)が米国環境保護庁、医師会、消費者、などとの間で討議され合意に達したので化学物質過敏症に対する理解度が世界的に上昇したことも重要である。本来この条項は1-5まで1994年に提出され、米国医師会89名の専門家により確立されたものに、項目6が加えられたものである。医師の専門はアレルギー専門家36、産業医23、臨床環境医学専門医師20、内科、耳鼻科、眼科他が10名であった。参考の為そこでのコンセンサスを以下記すことにする。

- 1.症状は繰り返される化学物質による曝露により再現する
- 2.慢性の経過を示す
- 3.低レベルの化学物質(通常では一般人は何らの反応を示さない量)で症状が出現する
- 4.症状は原因となる物質の除去で改善または軽快する
- 5.化学的に無関係と考えられる多種類の化学物質に反応を示す場合がある。
- 6.症状は多種類の器官にまたがることがある(1999年追加項目)

本症には慢性疲労症候群、線維筋痛症、湾岸兵士症候群などの診断が過去につけられていても本症にして良いとされている。

そして、MCSを単なる「精神的なもの」として見過ごしてはならず十分な検査と治療を施す事と結んでいる。

石川・宮田らは臨床環境センター内で厳格にマスクングを除去した環境下でガイドライン値より低い、フォルムアルデヒド、トルエン、ニコチンなどを負荷して(これは原則的に二重盲検法で施行)検査を施行した。患者の反応が厚生省ガイドライン値の半分か十分の一の量でも反応した場合この様な患者をMCSと判定するのが妥当であるとした。この件に関して平成13年1月に東京で開催された、シックハウス症候群の国際シンポジウム(会長村上周三東京大学教授)でこの様な例を石川哲が発表し、米国およびデンマーク、スエーデンの専門家の学者からも認容された。そこでの印象として、欧州系研究者達は化学物質過敏症より、シックビル症候群という名称を好み米国の研究者達はMCSかMiller & Ashfordの唱えるChemical Intoleranceという名称を好むという議論が多少あった。しかし、これらの患者が現代各国に実在する事が明らかなので出席者全員の賛同の下、2001年のアピール(安全な室内空気を吸う権利)を採択したがその中に上記3つの名称が並列して使用されている。化学物質過敏症に反論する側では本態性環境非寛容症という名称を使用した時期があったが現在この名称を使う学者は米国デンバーの心理学者Staudenmayor以外殆ど存在しない。Medlerで過去5年間のMCSに関連する文献検索すると約半数以上の文献が(多種)「化学物質過敏症」という名称を使用している。これはドイツでも同様である(Chemische Ueberempfindlichkeit が用いられている(J.Umweltsmedizin,2001)。

尚日本独特の新築・改築住宅で認められる「シックハウス症候群」という名称に関しても好意的で、特に反論は無かった。そ