

XI . 研究班会議議事録

第 1 回 班会議議事録

(08.25.2000)

第 2 回 班会議議事録

(11.27.2000)

第 3 回 班会議議事録

---本報告書とする。

(03.05.2001)

第一回議事録

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班」

8/25/2000年

北里研究所病院4F会議室

主任研究者 石川 哲

北里研究所臨床環境センター長

班長挨拶

本日は猛暑にも拘わらず第一回班会議への御参加感謝する。

これから第1回班会議を開催する。

先ず配付資料について説明する。

資料：

1. 議事
2. 班員名簿
3. 平成12年度厚生科学研究補助金申請書、その内容について
4. ある地区の大学関連病院で頑張っておられる、シックハウス症候群関連症例の検査項目他---を参考資料として提出。
5. これらの症例にどんな他覚的検査を施行するか我々の検診の一例を呈示。
(この4, 5の資料は参考として出したもので、公表は差し控えたいことを依頼)シックハウス症候群の患者に対し症例を見る、診療する、治療することに参考になるならばと思いここに示した。関連症例は28例あるが、大学医学部、工学部、理学部、の協力で研究が施行された一例である。

主任研究者 (石川 哲) :

今回の研究目的は以下の8項目である。

- ①シックハウス症候群の概念整理、②発症メカニズムの解明、③自覚的及び他覚的指標の開発、④検査法の標準化及び診断基準の策定、⑤簡易診断法の開発、⑥暴露評価及び評価基準の策定、⑦治療及び予防法の開発などを行う。また、⑧協力の得られる公的・私的の医療機関を全国的にネットワーク化することに

より、患者の支援体制を確保することが最も要求されている問題である。

自己紹介：以下に要点を示す。順不同敬称略

厚生省大森豊緑課長補佐

久保木：今まで臨床的にシックハウス症候群にあまりタッチしていなかった。

西間：クリーンルーム出来る。疫学と臨床をやる。

馬島：呼吸器と環境問題について研究と臨床を行っていた。

糸山：欠席、代理紹介2名（武田、藤原）

秋山：クリーンルーム出来る。化学物質、アレルギーを研究。

竹内：有機溶媒 症例により、量反応なく個体要因で重症例あり。要因の解明

荒田：atopy、黄色ぶどう球菌。これからシックハウス症候群という眼で検討

荒記：有機溶剤。（共同研究者：小川）

相澤：MCSには過去も色々と参加していた。労働衛生 職業病が専門。

石川：事務局員紹介

厚生省大森課長：班員の出席感謝する。現在シックハウス症候群問題は、重要課題の1つである。自民党からもシックハウス症候群対策への強い要望が、厚生、建設、通産、農林等各省庁にきた。本症に対して総合対策をとる必要がある。

「シックハウス症候群 Sick House Syndrome(SHS)」-----so called の概念は、現在明確ではないがこの名前で今後研究は行なう。MCSはこの中にも含まれる一つの特異な疾患としたい。しかし両者は並列する可能性も考えられる。

「原因は何か」：中毒、中毒とアレルギー、精神心理面の介入、各群の合体等が考えられる。

特に中毒の問題はガイドライン作成にも重要である。各物質による症状の分析、慢性で低いレベルで発症する多種化学物質過敏症 MCS との問題、鬱病との関係等を含めこれら疾患の詳細な研究は対社会的にも重要案件の一つである。

本委員会と別に、他の委員会では中毒ガイドライン、基準値の設定も行なっている。現在までにHCHOに続いてtoluen, xylen, styrene, PDP,を決めた。さらに他の物質にも拡大する考えである。

シックハウス症候群ではその防止対策も大切で、如何に化学物質を室内外の環境から減らすかが重要課題である。

対策として、さらにハード面でも工夫が必要で室内環境のみならず空調その他の問題も別の委員会で研究が行われている。

厚生省としては医学面で、疫学、臨床医学、患者の治療・対策として医療ネットワーク作り、各医療機関での受け入れ体制の整備を行ないたい。

本研究班では、病態病因解明も重要課題である。

医療研究として重要なのは、正しい診断基準、治療決定も勿論必要だが、まだ本症は完全に解明されていない新しい疾患なので、完璧な診断基準作りは現時点では出来ないと思う。しかし、本症で悩む患者も多いので一般医師に「シックハウス症候群」を認識してもらうことも極めて大切である。

汚染住宅の改修、現在ある汚染住宅のリフォーム、それを如何に改良する技術を開発するかで下記委員会を作った。

現在では、次の如く厚生科学研究では4つの班が動いている。

- 発生源、メカニズムの解明（田辺）
- 気中濃度測定（安藤）
- 疫学研究（飯倉）
- 臨床研究、診断治療法の研究及び病態解明（石川）である。

この班の班員構成として、臨床医、中毒、産業衛生、アレルギー、神経、皮膚、眼の専門家を集めた。従来から、この微量化学物質汚染に基づく疾患を長年に亘り研究している石川 哲氏に主任研究員を依頼した。

繰り返して申し上げるが今回の研究班は、Sick House syndrome（含む MCS）の研究を行なって頂く。疾患の概念が明確ではないことは了解している。しかし患者もあることなので社会的ニーズは大きい。臨床と関係する研究がぜひ必要なのでよろしく願いしたい。この研究班では、一応継続を考えているが、継続は班員の研究内容の評価で毎年行われる委員会で決定される。今後研究班員の御努力に負うこと大である。本症の実態、化学物質との因果関係、病態の解明、医療ネットワークの体制作りなどを積極的に行って頂きたい。

班員討議メモ

以下は班員個別の発表を石川がメモした要点である。詳細は各班員のレジюмеを参照頂きたい。

- 久保木

診断に使う簡易で正確なアンケートを作りたい。

シックハウス症候群 患者年齢 MCS より若いのか、50歳を越えていない。

MCS の原因追及のみでなく、患者の立場からも考えたい。

中毒的考え。

心理社会的見地に基づく考え。この両面から検討も考えている

現在の精神科学には複雑な化学物質に個々に対応する、十分なる体制が出来ていない。

MCS, SHS でもうつ病、神経症をいかに除くか。また合併している時にいかに考慮するかも追及してみたい。Somato-psycho, psychosomatic の両面あり。

中毒でも心因性症状は当然出る。

化学物質暴露量との関係も出来れば考えたい。

心理社会的ストレス、身体、行動、心理反応の明快な区別がつくか問題だがその点も考慮に入れたい。

患者への access の問題。

心理社会的 stressor との問題, 30 patients, control 30 必要数であるが、対照例の確保は難しいかもしれない。北里研究所の患者を診たい、是非よろしく。

事務局：詳細はここでは決められない、後に宮田その他と打ち合わせをして返答する。先生の施設でも患者を是非診て頂きたい。

●西間

疫学調査：小学生約35,000人のAST・DLD調査の中で実施。シックハウス症候群の質問項目を決めて頂きたい。

外来でもアレルギー関係患者は年間 asthma 4000人位いる。

環境医学センター、Clean room, mite free、はある、来年4月---chemical free（建設予定）

対象は都市、農村、その中間型の分類で調査出来ると思う。

大森課長補佐：、

学校調査：建物、自宅、文部省問題意識はある。sick school について、動き遅い。教員、教育委員会、PTA 等、慎重にしないと難しい。

西間返答：学校の了解は得ているので大丈夫と思う、20年間 allergy で調査した実績がある。ここの10年間は他の allergy についても調査票を配り、screening し検診などした。趣旨は了解した。

事務局：シックスクールの問題は極めて重要である。宜しく御願いたい。

●馬島

formaldehyde:気道上皮細胞の ion-transport の実験的研究をしている。

患者では formaldehyde による卵白アルブミンに対する抗体値の上昇などある。

ion transport Na, K, ATPase 他の生物物理化学的研究から、喘息などの病態解明を行いたい。基本的にはモルモットを用いる。

blocker の使用, Formaldehyde 100mg/l current increased

気道過敏性と Formaldehyde 動物種差、

イオントランスポートをブロックした場合、しない時薬物反応に差ありや。インターナルなどを使って臨床ケースもみている。Culture でやれる点が将来人間でも応用可能と思う

事務局：人間の症例検討も御願いたい。

●Sick house syndrome 糸山 (代：武田)

頭痛、肩凝り、めまい、耳鳴等の患者は外来で一番多い訴えである。

そこで今後はシックハウス症候群を念頭に考慮し、患者集めをする。

formaldehyde を研究すると I 型 allergy 面もある。これをさらに追及。

headache, encephalitis encepharopathy ,neuropathy ,myelitis ,cerebral infarction
-----vasculitis も含めて研究したい。

片頭痛と食物アレルギーの問題も重要であるので、その面の検討もしたい。

群発頭痛 ----- 血中 IgE elevation

解剖実習学生対象 ----- 特異的 IgE 抗体の問題調査。

めまい、頭痛などの症状との関係

事務局：formaldehyde と特異的 IgE は是非医学生で見て頂きたい。とくに医学部解剖実習学生、の問題は米国でも研究されており、formaldehyde の慢性毒性は米国では病理学教室と funeral home 職員で発見されたので、是非研究を御願いたい

Headache：外来患者とくにシックハウス症候群との検討

他の免疫因子 Chemocain, Chemotaxin, 頭痛と免疫反応の関係：frontal, mood, memory relationship, も考えている。

最後にシックハウス症候群と画像面、とくに positron CT, MRI, SPECT の面から検討したい。

事務局：

このことは Hicky Simon 他が米国では積極的に研究しているので過去の研究を参考にしてほしい。

●秋山

シックハウス症候群とアレルギーの関係を研究

IgE,Rast,Tcell, histamin の詳細研究 ----- 病態、さらに本症の定義付けを行う。
環境医学センター、クリーンルームも完成予定なので化学物質の負荷試験も可能となり、いわゆる化学物質過敏症についても研究出来ると思う。

カビ、ダニ、その他のアレルゲンの研究、例えばゴキブリ抗原 pet,glagl など、
真菌培養、血中 IgE 抗体との関係。

他に trace chemicals の respiration, immune system への影響。

adjuvant, hapten：種々なる負荷をして研究を患者、健常者比、血中抗体の検索
呼吸器への影響-----負荷試験、これには clean room を使用する。

シックハウス症候群の診断基準を決めたい。Chemical は何か、この点は今すぐには無理と思う。

(事務局回答)：

現時点で診断基準の clear cut な設定は絶対に無理、今後の研究で明らかとする
が、取り合えずは sick building syndrome WHO 報告を中心 (石川 哲すでに10年前に発表) にしたい。

その他定義、住宅に起因する健康影響、患者 entry 基準などについて質問、意見交換あった。気中濃度測定どうする-----衛生研究所、保健所と相談

●竹内

有機溶剤の研究を行っている。

健康上の問題、分析結果との付き合い合わせなどを行なう。

Stevens Johnson, Disease, Purpura, Shoenberg Syndrome,腸管囊腫

その他 Torichloro-ethylene の問題、シロアリ駆除薬、主成分と溶剤の問題、どちらが実際に影響ありやの問題もある。

HCHO, PDP, chloro, CCl₄, trichloroethylene, tetrachloroethylene,

benzene, toluene, xylene, styrene 他を研究している、その面で協力できる。

Japan and Sweden を比較すると、環境有害化学物質の認識度合に、かなりの差がある。

Dry cleaning and Sick house syndrome

Tetrachloroethylene：中国、フィリピンの中毒例を参照にしながら考える。

石油系溶剤、防水スプレー：慢性、亜急性中毒、

さらにシックハウス症候群、MCS などは Dose dependent な関係が無い症例も多

い。今回の研究班の研究ではこれらの点を追及したい。

事務局：化学物質の dose-dependency の問題は我々も多数研究しているが、直線関係ではなくもっと複雑な形をしめす。その点よろしく御願いたい。

●荒田---化学的要因を中心に皮膚科学的に診る。

疫学的検討も行いたい。

atopic dermatitis

anaphylaxis

xerosis (高齢者中心)

urticaria,

prurigo

シックハウス症候群としての皮膚疾患の epidemiology。

シックハウス症候群の中での皮膚科としての症状（自覚、他覚的）を割り出して診断基準を作ればと思う。

Allergic, non-allergic の定義が化学物質反応では漠然としているが基本的には同じかもしれない、その点も追及したい。また adjuvant 的な作用があるか知りたい。

次に patch test だが、従来の物に加えて化学物質でもやる。

clean room 的病室があるので試験的入院、そして外泊、それが皮膚疾患に及ぼす影響を観察。また、その時の T-cell profile も検討したい。

マウスの皮膚モデルで基礎的研究も行いたい。

事務局：化学物質と皮膚アレルギーの問題とくにその本態を明らかにしたい。

●荒記

計画：sick house syndrome の考え方

今後3つ研究展開を考えている。

1. 中毒の見地、
2. MCS の中には精神心理面で Depression など入るであろうこの点を明確に分けてみたい。この点は治療を考える場合大切である。地域、労働者、市民に共通な言語で接すべき疾患ではないのか、それは考えによっては、中毒、アレルギーでもなく心因性でもない何かがある新しい entity に入り得るものでは。この研究は過去の、photochemical smog の症例でもあった。迅速に反応する中枢神経症状、実際測定した化学物質は微量だった。しかしその反応を起こすなにか中間の mechanism があるだろう。

そこで、環境庁では視察団を作り、荒記、石川他で米国を調査した。

3 嗅覚の問題：この点でアリゾナ大学の Iris Bell 教授を訪ねた。

そこでは cacosmia の研究のメッカである。olfactory bulb ,autonomic center—limbic system—relationship to entire symptom---を研究しており興味ある研究であった。私の考えとしては、シックハウス症候群、MCS などは、中毒でもない、allergy でもない、心因性でもない、疾患であるだろうその中の一部には Idiopathic Environmental Illness も入ると思われる。このあたりを今後明確にして行きたい。以下共同研究者に譲る。

●小川

シックハウス症候群を労働衛生：化学物質との暴露との関係でみたい。建築資材から人はどんな影響を受けるか、建築関係者の場合でも現場、非現場、がある、その点をさらに研究し差を求めたい。内装業務および外装業務の比較、病態、どんな病気にかかりやすいか。その他を比較研究し、その上で今後どんなことをするか、シックハウス症候群があればそれを、個々のクラスターとしてまとめ病態の研究を行う等を考えている。

●相澤

嗅覚の問題は重要と考えている。

症状の発現で匂いとその引き金となる例が多い、これは MCS でも指摘されている。匂いが耐えられないという訴えの場合に、果たしてその閾値に差があるか、ないか。masking 除去がどの程度大切であるか。これら等をシックハウス症候群、MCS で研究する。

教室で行った State anxiety inventory score(whole)の研究では、MCS には不安の訴えが多い。Trait anxiety が高い、外国でも very high in MCS と記載されている。それらについて、感じ方の診断法、検査方法の開発をしたい。

動物では Iris Bell らが、kindling を研究し limbic system, paralimbic system を研究中。

医薬品でも kindling が出る。時間依存性感作、弱いストレス、それらで嗅覚、感覚系の感度上昇。雌が敏感とも言われている。その点の解明をしたい。

室内空気（環境汚染物質）-----微量作用は何か。

嗅覚閾値-----正常、患者との差、masking type は何か。

大脳辺縁系-----匂いにどう感じ反応しているか

北里の今までの研究で精神心理学的研究でも、MCS およびその対照例の差は detect されている。

今後心理テストさらにはもっと複雑なアンケート、などでさらに高度の次元から患者の感覚を研究したい。

匂いについては-----「smell identification test, cross cultural smell identification test」などを予定している。

事務局：嗅覚の問題は極めて大切なので、Iris Bell がやっているように負荷後脳波のアルファ波の増加の問題、瞳孔反応（散瞳）の問題等も興味ある、よろしく御願いたい。

以 上

次回： 第二回班会議

平成 12 年 11 月 27 日（月）午前 9：30-13：00

於 北里研究所病院会議室

以上文責 石川哲 10/27、2000 年

「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」

第2回研究会議

議事録

平成12年11月27日(月曜日)

於：北里研究所病院4F会議室

議題

1.配付資料説明

2.石川哲主任研究員挨拶

これから第2回研究会議を開催する。御多忙中の出席に感謝する。今年度班が編成されてからまだ日が浅いが、この研究班に与えられた使命は大きく2001年早々に来年度の研究計画を作成せねばならない。班員の先生方には種々なる御負担を今後もお掛けすることと思うが、何卒よろしくお願ひしたい。

尚、資料は議事次第、出席者、会計に関する資料、及び各班員の抄録である。本日相澤、荒記班員は欠席で、代理の先生に御出席をお願いした。それではこれから厚生省生活衛生局の大森課長補佐、吉田淳技官に出席を頂いているので御挨拶をお願いしたい。

3.大森豊緑課長補佐挨拶

第2回研究会議にご出席感謝する。第1回から既に3ヶ月を経過したが本課題は極めて重要な課題でもあるのでその後の進捗状況を楽しみにしていた。研究費は、大体12月末を予定しているが断言は出来ない。各班員への配付額も大きいので諸般に事情から注意して使って頂きたい。会計事務処理は極めて大切である。その使用法についてはよろしくお願ひしたい。詳細は事務局にご依頼してある。来年度の申請書の提出も間近であるのでその点もよろしくお願ひしたい。班の実績と報告書は来年度年明けに班長がまとめて提出することになっている。

現在私の手元で走っている研究班が120課題もあるので申請書が完全に揃ったものから、順次研究費の支出を行っている。新規の班への交付は継続班より遅くなる。研究費の配付も出来るだけ急ぎたい。

4.研究会議開始

●(久保木)熊野(図、表は枚数の関係で掲載なし)

「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」～心身医学からのアプローチ～

【目的】

1987年にCullenが提唱したMultiple Chemical Syndrome(MCS;多種化学物質過敏症)は、極めて微量な化学物質により多臓器にわたって臨床症状が発現すると考えられる機序不明の病態である。症状は多彩で、主にアレルギー様症状、自律神経症状、精神症状、消化・呼吸・循環症状、免疫・内分泌・感覚・運動系症状に分類されている。その発症機序は、ある物質に大量に暴露されて感作され、2度目以降はごく少量の物質でも症状が出現するというアレルギー様の反応を示すと考えられている。シックハウス症候群とはMCSの疾患概念に含まれるものであり、居住する住宅の新築によって、壁紙などに含まれるアルデヒ

ドなど、多種の化学物質に暴露されることが発症の誘因になると考えられている。近年、このシックハウス症候群はマスコミなどでも取り上げられるようになり、一般に広く知られるところとなったが、その症状が不定愁訴的なものであることから、確定診断にいたるのはいまだ困難であるといえよう。受診する診療科によって、「慢性疲労症候群」「自律神経失調症」「更年期障害」「気分障害」などと多種多様な診断名がつけられるのが現状である。また、同じ環境下において全員が発症するような中毒症状ではなく、ある個人にのみ発症することからも、ある化学物質が誘因となっていると気付くかどうかで診断が左右されているともいえる。それゆえに、「シックハウス症候群の発症原因は、化学物質の暴露である」という位置付けをし、患者の個人差問題はさておき、外的要因に原因を帰することで、身体医学的な研究が進められてきたのは自然なことであろう。しかしながら、「身体」と「心」は不可分なものであると捉える心身医学的立場からすれば、身体的要因か、心因か、という二元的な論議は不可能であり、身体が心に影響を及ぼし、心が身体に影響を及ぼす「心身相関」を論じていくことが必要であると考えられる。現在シックハウス症候群と診断される患者群は、身体面と心理面が互いに影響を及ぼしあう不均一な性格を持つ病態であると理解するのが現実的ではないだろうか。シックハウス症候群と診断するにあたり、化学物質の関与は必要条件であるが、十分条件とは言えない。ここに、同じ環境下で発症するものと発症しないものとの差に対し、心身医学的・精神神経免疫学的なアプローチが必要なことを物語っている。まず、今回の研究では発症の誘因として物理的ストレス（化学物質）のほか、心理社会的ストレスがどの程度関与しているのか、ストレス対処スタイルやパーソナリティなどの個人差要因がどの程度関与しているのか、また発症後、精神症状が身体症状にどのような影響を及ぼしているのかの検討を行う。以上によって患者群の特徴をつかみ、シックハウス症候群の病態解明の一端を担っていくことを目的とする。

【対象】A、患者群：北里大学病院を受診しシックハウス症候群と診断された患者 30 人

B、コントロール群：A 群と年齢、性別をマッチさせた健康人 30 人

【評価】1、発症に先立つ心理社会的ストレスの評価

- ・生活健康調査表（LHQ）；A.ライフイベント、B.日常の苛立ち事（daily hustle）、C.ストレス対処スタイル（問題解決、放棄・諦め、情動焦点型）、D.ソーシャルサポート、E.行動、F.喫煙、G.飲酒、H.心理状況、I.身体状況、の各項目について評価する質問紙 個人差要因 TAC-24；ストレス対処スタイル（情報収集、放棄・諦め、肯定的解釈、計画立案、回避的思考、気晴らし、カタルシス、責任転嫁） LHQ；C.D.F.G.の各項目
- ・アイゼンク人格質問紙（EPQ-R）；外向性、神経症性、精神病性、社会的望ましさ
- ・TAS-20R；失感情症（アレキシサイミア）の傾向 Somatosensory Amplitude Scale（身体感覚増幅尺度）日本語版；不快な身体感覚に対する関心の高まりを評価（頻度や程度が強くないにも関わらず特定の身体感覚へ選択的に注意が集中する傾向、出現した感覚を病的なものと感じる感情・認知面の傾向）

3、発症後の心身相関（患者群の特徴）

- ・ 心拍変動 (HF、LF/HF)；自律神経機能 (HF；副交感神経機能、LF/HF；交換神経機能)
- ・ 感情プロフィール検査 (POMS)；気分の不安定さ LHQ；E.H.I.の各項目
- ・ CMI(Cornell Medical Index)健康調査表；個人の身体的自覚症状、精神的自覚症状
- ・ 精神疾患簡易構造化面接 (M.I.N.I.)；精神疾患のレベルに達しているかを判定 (大うつ病エピソード、気分変調症、躁病エピソード、パニック障害、広場恐怖、社会恐怖、強迫性障害、精神病性障害、神経性無食欲症、神経性大食症、全般性不安障害)

討論要点

ストレスとの関連についてどの位の人数予定か：物理的要因、心理社会、個人差、身体症状、精神症状；対象として患者30人、コントロール30人、出来るだけ age matched で行なう予定、北里研究所臨床環境センターと共同で研究予定

●糸山

—東北地区に於ける Sick-House 症候群患者の実態調査と嗅覚過敏に関する研究—

研究協力者：東北大神経内科 武田 篤 同 藤原 一男 坂総合病院小児科 角田 和彦

I 実態調査

- ・ 東北地区に於ける発症疑い例の集積とそれらの患者に於ける臨床神経学的検討—これまでのスクリーニングでは明らかな臨床神経学的異常所見を認めず。(但し、間欠期における検討)
- ・ 発症疑い例に於ける各種免疫学的パラメーターの検討とタオルを用いた居住環境の簡便な検査

II 嗅覚過敏が病態に及ぼす影響の検討

背景：患者愁訴に共通して、「嗅覚刺激」が trigger となっていることが多い。また、発症後は化粧品や嗜好品などの臭いにも敏感になる例が多い。典型例では嗅覚刺激を契機に副交感神経系の過剰反応が生じる。そこで、以下の検査を行ない、病態を検討したいと考える。

- 1) 曝露検査—クリーンルームが必要。患者毎に異なった起因物質の可能性あり。
- 2) 嗅覚検査—悪臭標準液が使用できる。コントロールがしやすい。

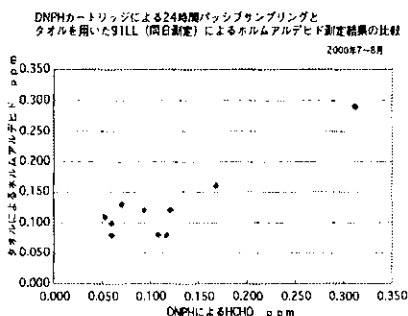
具体的方法

- ① T&T オルファクトメーターによる嗅覚過敏のスクリーニング
- ② 上記で不十分の場合。各種の悪臭標準物質を用いたスクリーニング
- ③ 機能画像検査 (fMRI や PET) を用いた検討—嗅覚

刺激に対する脳神経系の response に、健常年齢

対照との間で差異があるかを 機能画像的に検討する。

- 適切な嗅覚刺激法の開発が必要
- 嗅覚域値、activation 部位・広がり の検討
- 嗅覚刺激の種類の違いによる検討



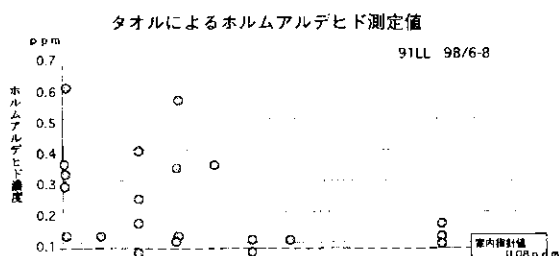
●新築家屋へ転居後の総IgE値、アレルギー性疾患の変化

タオルによるホルムアルデヒド簡易測定法を使った経過観察

アレルギー反応を誘発させる因子の一つとして、新築家屋から揮発するさまざまな化学物質が考えられています。しかし、化学物質の測定は高価で患者負担が高く、簡易で安価な方法がありません。さまざまな方法を検討した結果、どこの家庭にもあるタオルを使った測定方法を考え、1997年から毎年実施し、病状の経過と合わせて治療に利用してきました。なるべく正確に、かつ患児に影響を与える可能性がわかり、汚染が強そうであればその対策をすすめる、またはさらに精度高い測定を行うきっかけとすることが目的です。タオルの汚染があれば、患児が身につける衣類の汚染があり、室内汚染から、また、着ている衣類、使用している寝具類に吸着したホルムアルデヒドからの再揮発でも影響を受け続けることとなります。タオルを使った室内ホルムアルデヒドの簡易測定方法 2000/6月：測定器：ガステック社製GV100S（病院で1つ所有約2万円）・ホルムアルデヒド検出管No. 91LL（170円）を使用。一箇所の患者負担170円。東北大学工学部吉野教授のもとで実施の室内化学物質測定と同日に測定を開始しました。準備：タオルはタオル地の重さ73-76gのものを多数用意し、一括してコインランドリーで洗濯しました。乾燥機で乾燥後（この段階ですでにホルムアルデヒドで汚染されています）、ポリ袋に二重に密封し患者家庭に郵送または手渡ししました。測定1箇所につき、以下のものが同封してあります：タオル1枚、空気のもれがないポリ袋2枚、輪ゴム2本、ラベル1枚、返送用封筒 + 1つの家に測定状況記入表1枚。+自宅測定箇所分のハンガーを準備してもらいます。

測定法：

- ① タオルは洗って乾燥機で乾燥してありますが、すでにその段階でホルムアルデヒドで汚染されています。したがって、洗濯機か手洗いにより、十分な量の水を使って残っているホルムアルデヒドを落とします（洗剤は使いません）。脱水して、ホルムアルデヒドを測定したい部屋・場所で干します
- ① 室温計がある場合は測定中の最高室温と最低室温をはかって記入してもらいます。
- ② 測定したい部屋や場所で、ハンガーにかけて高さ1m20cm程度のところに干します（東北大工学部建築科の精密測定と同じ日から干しました）。24時間以上そのまま干して乾燥させるとホルムアルデヒドがタオルに吸着されます。必ず乾燥させるまで干してもらいました（24時間以上かかっても乾燥するまで干します）。
- ③ 24時間以上たって乾燥したら、同封した新しいポリ袋を2重にして密封します。まず1枚目のポリ袋に入れます。その際、空気を入れ過ぎないようにしてもらいます。開封前と同じ状態にしてもらいました。空気が漏れないように輪ゴムで口をしぼり、その後、もう1枚のポリ袋に入れて口を輪ゴムでしぼります。
- ④ 測定した場所の名前をラベルにペンで記載してポリ袋に貼ります（測定状況記載表に記載



したものと同じ名前を書く、化学物質過敏の場合油性マジックは使えない事が多いので必ずラベルを貼るかメモを糸か紐で縛り付ける方法をとる)。ポリ袋に孔をあけないように注意します。

⑤病院に持ってくるか、郵便、または、宅急便で送ってもらい、到着した日の夜に測定しました。回収 2-3 日後がほとんどです。

⑥タオルに吸着したホルムアルデヒドを短時間検出型検知管（9 I LL）を使って測定します。

⑧病院に届いたタオルの測定方法

タオルには干している間に室内に揮発したホルムアルデヒドが吸着されています。このホルムアルデヒドを短時間検出型検知管（9 I LL）を使って測定します。空気が漏れないように注意してポリ袋内のタオルの間に検知管の先端を差し込み、入口をしっかり針がねで縛って密封し、タオル内の空気 100ml を 5 回吸引し、測定します。

⑨結果は FAX または、E-mail で同日中に、または外来受診時にコメントをつけて返しました。

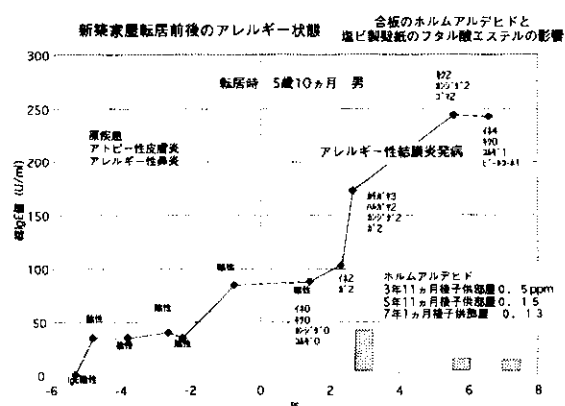
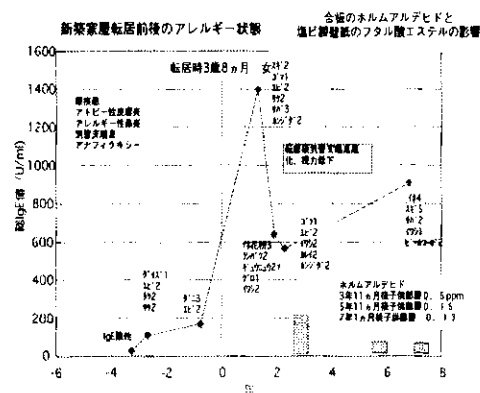
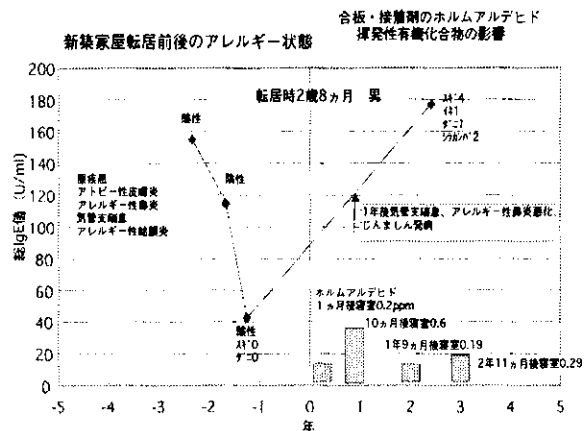
結果

今年度の結果では、まだ全例の測定結果が出ていませんが、DNPH カートリッジを使った測定結果に比べるとやや低めでしたががよい相関があるようでした。

1998 年結果では、新築後またはリホーム後の年数が長くなるほどホルムアルデヒド濃度は低下する傾向がありました。

患者家庭におけるホルムアルデヒド測定結果と IgE の変化（今年度実施者の一部の報告）

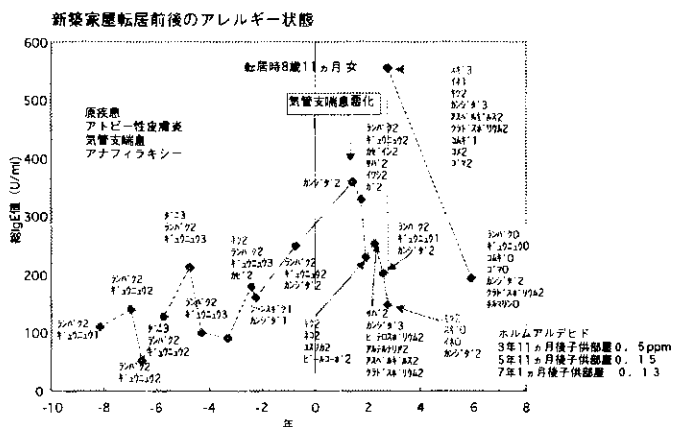
測定した家庭は寝具への掃除かけを連日から二日おきにおこなっておりその他のダニに対する対策も十分とられています。また、食物アレルギーに対する対策も充分行われています。しかし、充分に対策がとれない家屋周囲の花粉や室内汚染・大気汚染からの影響はあります。右の上段の症例（VOC・ホルムアルデヒド対策なし、白蟻駆除剤あり）のように、ホルムアルデヒド高値（最高 0.6 ppm）の家庭では転居後 2 年で IgE が上昇し、病状が悪化する傾向が見られました。下 3 例は同一家庭（VOC 対策あり、ホルムアルデヒド対策なし



最高 0.5 p p m。白蟻駆除剤なし、庭に防腐処理の木製デッキあり) です。本来 IgE の上昇は年齢の影響を受けますが、年齢が異なるにも関わらず、転居時 1-2 年で 3 例とも転居後に IgE の上昇が見られアレルギー性疾患が悪化しました。とくに対策が十分にとれない花粉に対する IgE 増加がみられました。

考案：タオルによるホルムアルデヒド測定はスクリーニング的な汚染評価に有用と思われます。今回は DNPH と比較するために同じタオルを用意しましたが、汚染のスクリーニングをするときは自宅にあるタオルを持参することで即座に結果が出せます。

新築家屋における化学物質の汚染は生活環境における自然物に対するアレルギー反応を増強させる可能性があります。経時的な測定と疾患の状態を把握し、病状改善のための有効な対策を検討する必要があると思われます。



討論要点

嗅覚誘発電図の方法論について討議、positoron CT 中心の機能画像処理を患者に施行する予定さらに fMRI、ヘモグロビンの還元～酸化になるとき映像がとれる oxidized-reduced site での映像を見る予定

MEG：fMRI を中心とする研究を行うが出来るだけ、clean room を使いたい

部位的に帯状回、limbic, paralimbic, Frontal Eye Field, 前頭葉、supra-chiasmatic nucleus, 海馬などに変化でる、右半球有意にもでる鴨知れない。視床内側部、brain 122:、feromon の使用によるデータ分析など報告がある。家に移っておかしくなった症例も確かにある。坂部氏の遠赤外線利用による functional brain circulation も是非行ないたい、遠乗：精神作用と皮質変化の画像との関連についてコメント fusso, vnyyl, teddler 素材につき討議

●荒記・小川発表(図、表は枚数の関係で掲載なし)

「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」

産業医学総合研究所 有藤平八郎、久永直見、小川康恭、毛利一平、中田光紀、菅野誠一郎

名古屋大学 柴田英治 東京労災病院 坂井公

1. 建設労働者実態調査

調査内容、対象：三重県建設労働者約 10,000 名

方法：シックハウス症候群に関連する自覚症状に関して郵送形式によるアンケート調査を行う。自覚症状アンケートに関しては、他の研究との比較可能性が保持されるように考慮して作成する。

解析方法：室内作業者と室外作業者を比較して問題点及び問題職場を掌握する。

進捗状況

●三重県建設業労働同組合にアンケート調査の可能性を打診し、好意的な回答を得る。

●質問票の作成。Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI) (Miller and Mitzel 1995) を参考とした。EESI はイベントのある症例に対する質問票となっており、我々の調査目的には必ずしも適してはいないので適宜変更した。また、作業歴及び作業に依存する化学物質の情報が非常に重要となるのでこれらに関する項目に関しては十分な検討が必要と考えられるが、本アンケートはスクリーニングを目的としており MCS 診断が目的ではないので厳密性は要求しないこととする。

2. 建設労働者作業環境調査

対象：実態調査で問題があると考えられる職場。方法：作業環境測定を行う。

進捗状況：本格的調査はアンケート調査の結果を解析しその結果に基づいて計画を立てることになる。

本年中にプレリミナリーに数カ所の内装工事作業所の作業環境調査を実施すべき適所を探している。

学歴を書かせる：日本はなじまない 職業ばくろ：職歴は可

討論要点

建材塗料、有機溶剤、接着剤、防腐剤、殺虫剤、なにを加えるか.event related or not について調査が必要。仕事内容ではどうか：10段階別、QUEESI を改良し5段階評価にしたその根拠は、簡単にしただけか。筋、眼、呼吸、心臓、胃腸、考える、気分、四肢のしびれ、眼を集中させても起こる、balance 異常などが要点である。Disturbance は常にある、または全くない人もある。将来調査票を配付して御意見をうかがうかもしれない。シックハウス症候群は出来るだけ拾いたい。業種別分類で MCS は引っ掛かるかどうか興味を持っている。辛くて、現在離職しているかも疫学では大切で、prospective study も重要だ。粉塵職場だと例えば気管支炎、喘息が多い。一般人には MCS の認識がまだないので、今後検討したい。

●馬島

テーマ1：シックハウス症候群におけるホルムアルデヒドの気道過敏性および気道上皮イオントランスポートへの影響

【はじめに】シックハウス症候群の発症に関わる有機溶剤としてホルムアルデヒド (FA) があり、気管支喘息の発作因子である非特異的刺激物質の一つとして考えられている。また、それ自体が気管支喘息の発症に関与することも示唆されている。気管支喘息は気道過敏性亢進、可逆性気道閉塞、好酸球性気道炎症を主徴とする疾患であり、ホルムアルデヒドがこれらの気道過敏性に対する影響についての報告は少ない。気道系における吸入ガスの第一作用部位は気道上皮細胞であり、気管支喘息の発症や発作誘発における重要な役割を果たしている。気道上皮細胞イオントランスポートは気道水分分泌や電気生理学的変化に伴う神経原性炎症に関与すると考えられている。我々の検討はモルモット実験喘息におけるホルムアルデヒドによる気道過敏性ならびに気道上皮イオントランスポートに対する影響についてであり、シックハウス症候群の病態解明と治療に対する示唆が得られるものと考えられる。

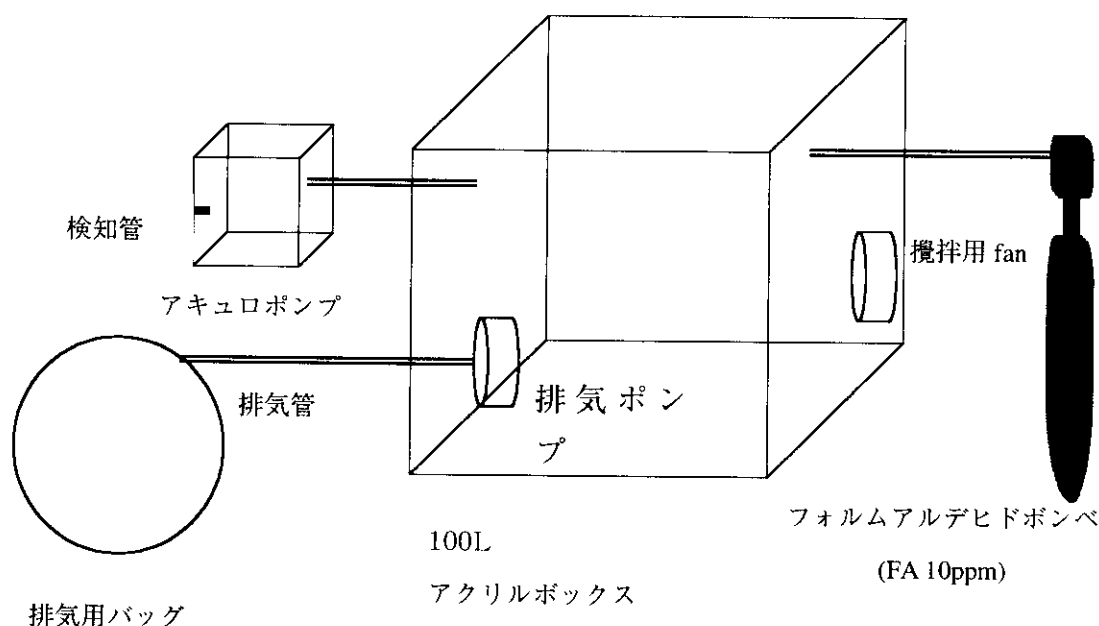
【方法】

①ハートレイ系雄モルモット(300~400g)を用いる。

モルモットは非感作群と水酸化アルミニウムゲルと卵白アルブミン(OA)にて感作した群 (OA 感作群) に分ける。②感作：ハートレイ系雄モルモット(300~400g)に水酸化アルミニウムゲル(10mg)をアジュバントとして卵白アルブミン(10 μ g)を皮下注射する。1回/2週で2回接種し卵白アルブミン感作モルモットとして用いる。<FA 吸入>

①FA 吸入装置：FA ガスボンベ (1ppm) を容積 100L アクリル製ボックスに装着し、2L/min で FA ガスを送り込む。5分間噴射後にアキュロポンプにてボックス内気体をサンプリングし、Draeger 社製 FA ガス検知管にてボックス内 FA 濃度を測定する。吸入ボックス内には攪拌用 fan を取り付け濃度の均一化がなされる。噴射時間とボックス内 FA 濃度の相関を検討し、1ppm,5ppm,10ppm 濃度を調整する。

②FA 吸入；FA 1ppm,5ppm,10ppm 濃度にモルモットを1日4時間、5日間の自発呼吸下での吸入を行う。最終FA吸入後直ちに実験動物として用いる。



<気道過敏性試験>

①気道過敏性：各群の FA 吸入前および吸入後のモルモットを麻酔後、気管内挿管し人工呼吸器に装着し調節呼吸 (1 回換気量 6 ml/kg、呼吸回数 60 回/分) を行う。プロプラノロール 1 mg/kg 投与し、気管内圧 (Pao)、気流速度 (V)、食道内圧を 30 分間測定する。Amders and Mead の方法より肺抵抗 (RL)、動肺コンプライアンス (Cdyn) を計測する。Ach を低濃度よりネブライザー投与し、RL が初期値の 2 倍になる濃度を閾値とし、それぞれの群において FA 吸入による気道過敏性の変化を検討する。

②気管支洗浄：気道過敏性測定後に気管支肺胞洗浄液を回収し、細胞分画ならびにアラキドン酸代謝産物についての測定を予定している。

③気道過敏性亢進の機序を解明するために、インドメサシン、برانルカスト、イプラトロブム、など種々

の阻害薬、受容体拮抗薬を用いる。

<気道上皮イオントランスポート>

①動物：ハートレイ系雄モルモット(300~400g)をネブタール腹腔内投与により麻酔後気管を摘出、膜様部にて縦切開する。気管を Ussing Chamber に装着し 95%O₂, 5%CO₂ で飽和した Krebs-Henseleit 溶液を循環させ、Voltage clamp 法を用いて Short Circuit Current(Isc), Potential Difference(PD), Conductance (G)を経時的に測定する。②FA のイオントランスポートに対する影響：Isc が安定した後、粘膜側にフォルムアルデヒド(FA)を 1ppm, 10ppm 濃度を添加し、Isc の変化を測定する。

③各種チャンネルブロッカーを用い FA のイオントランスポートに対する作用を検討する：

粘膜側;①Na⁺ channel blocker の Amiloride(10⁻⁴M)②Ca⁺⁺dependent Cl⁻ channel blocker の DIDS(10⁻⁴M)③cAMP dependent Cl⁻ channel blocker の DPC(10⁻³M)

漿膜側;①Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransport inhibitor の Furosemide (10⁻³M)②Na⁺-K⁺ ATPase inhibitor の Ouabain(10⁻⁴M)

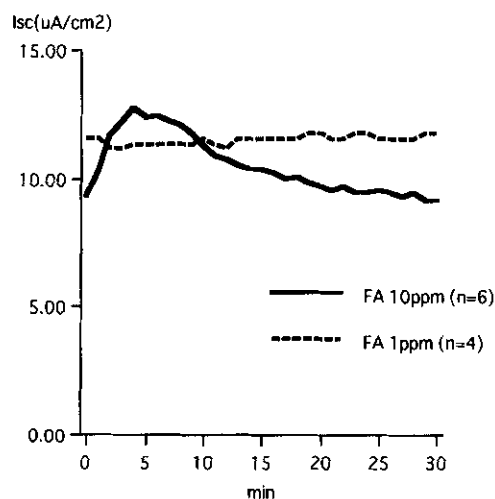
【現在の進行状況】：

<気道過敏性試験>1ppm フォルムアルデヒドポンプの作成に手間取り、11月入りに入手出来ました。

アクリルボックス特注のため今月末に完成予定です。検知管、ポンプについては発注済みで、12月より本格的実験に入れる予定です。<気道上皮イオントランスポート>

【結果】：

The effect of FA on epithelial ion transport



①Formaldehyde 1ppm 濃度では Isc に対する影響はみられず、10ppm 濃度で5分以内にみられる Isc の急峻な増加がみられた。Isc の増加は気道上皮において漿膜側から粘膜側への水分移動を促進することが考えられる。また、Isc の増加により PD の上昇も同時に起こり交感神経末端を刺激し、気道収縮や神経原性気道炎症を惹起するものと考えられる。今後は例数を増やし、FA による Isc の増加が Na イオン、

Cl イオンいずれのチャンネルによる変化であるかを確認するために、各チャンネルブロッカーを用いた実験を行う予定である。

テーマ2：シックハウス症候群におけるホルムアルデヒドによるヒト末梢血単球の LTs 受容体発現、サイトカイン (IL-4, IL-5) 産生の検討

ホルムアルデヒド吸入により気道収縮をきたし、また神経原性気道炎症を惹起することが考えられている。しかし、その反応は個人によって差が見られている。個人差はいかなる機序により生じるかを検討するために、ヒト末梢血単球のホルムアルデヒド刺激によるロイコトリエン受容体発現とサイトカインの関連を検討する。【方法】①対象：ホルムアルデヒド吸入による気道収縮が明らかにみられるシックハウス症候群患者と気管支喘息患者および健康人。②末梢血単球の分離：ヘパリン加採血後に比重遠沈法にて単核球を採取③FA 細胞毒性・細胞増殖性の検討：PBS にて単核球を洗浄後、 $1 \times 10^6/ml$ に調整する。培養末梢血単球にホルムアルデヒド 10ng/ml から 100 μ g/ml 濃度を添加し、トリパンブルー染色により細胞毒性の検討を行う。トリチウムサイミジン取り込みを検討し細胞増殖性の検討を行う。④至適濃度ホルムアルデヒドを添加し、サイトカイン産生量を EIA 法により、またロイコトリエン受容体発現を northern blotting 法にて検討し、各群の比較検討を行う予定である。

【結果】

Formaldehyde	24hrs.	%	72hrs.	%
10ng/ml	0/114	0.0%	3/103	2.9%
100ng/ml	3/102	2.9%	9/123	7.3%
1 μ g/ml	4/131	3.1%	8/143	5.6%
10 μ g/ml	8/125	6.4%	10/143	7.0%
100 μ g/ml	17/85	20.0%	15/94	17.9%

討論要点

気道上皮細胞—喘息の発生、神経原性からも起こるのでは。化学物質との受け渡しあまりやられていない。肺抵抗、methacholin 気道収縮をみる、気道上皮の ion transport をみる気道液ナトリウムイオン多い、入ると Na-K channel pass Na,K,Cl minus ion Cl-粘膜に流れる、電位差測定実験でもインターンを使ってみている。人の研究、個体差の追及、サイトカイン PBMC を見る。10microgram/ml 位がよいのでは？ formaldehyde などの使用の場合どのくらいの dose レベルでの測定か、また臓器は気管のどのあたりか。lung injury Arizona でみている、monoaneploid pattern でてくる。新築の強いシックハウス症候群の場合は、wheezing strong intal は」 chlor channel blocking action があるが、臨床的には not working の場合が結構ある。ion transport 気道内への水分の移動が起こることもありうるのでメカニズムは複雑である。

討議要点

基礎的研究も大切だが臨床ケースで呼吸器（例えば hypersensitive pneumonitis など）とシックハウス症候群、化学物質過敏症（Cullen）との関係も重要な問題なので今後検討をお願いしたい。また使用化学物質の量をさらに減らしたとき如何なる反応が生じるかも重要である。つまり low dosage exposure は