

従来の high dosage exposure のケースと異なる面が多々あるからである。今後の研究を待ちたい。

●竹内

研究テーマ：シックハウス症候群への有機溶剤の関与に関する研究

1. 有機溶剤による室内汚染とその居住者の健康状態との関連の検討

1-1. 室内の有機溶剤汚染と症状の關係の解析：対象：名古屋市内の一般家屋の室内汚染と症状

名古屋市内の16家屋の室内汚染の測定をホルムアルデヒド、パラジクロロベンゼン、クロロホルム、1,1,1-トリクロロエタン、四塩化炭素、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、ベンゼン、トルエン、キシレン、スチレン、二酸化窒素について、台所、寝室、外気で行い、同時に、問診表による健康状態および自覚症の調査を行った。曝露濃度と健康状態・自覚症については解析中、2回目の調査を数種のアルコールおよびアルデヒド類を加えて実施する予定。

1-2. 室内環境汚染物質の特徴と健康障害の特徴の国際比較：日本とスウェーデンで共同研究実施中：日本とスウェーデンの家屋内環境汚染物質の成分と症状の異同を明らかにする目的で調査中している。データを解析中であるが、スウェーデンではパラジクロロベンゼンが検出されないのが特徴的である。

2. 慢性有機溶剤中毒症とシックハウス症候群の病態との比較検討

2-1. 有機溶剤中毒症例集の解析：有機溶剤との関連性を疑われる、感受性に差のある中毒事例の解析：

HCFC-123 中毒による肝障害が最近職場で多発し、曝露後1ヶ月前後で発病すること、一旦発病した人が再度職場で曝露を受けると一回でも強い肝障害が発生すること、同じ曝露でも症状の強さに大きな相違があることから、その中毒の特徴がシックハウス症候群解明の手がかりを与える可能性がある。(事例提示)。

2-2. 中国でトリクロロエチレン曝露労働者に発生した重症の皮膚及び肝障害 (Stevens-Johnson 症候群) の解析：中国広東省のトリクロロエチレン使用職場で皮膚障害、肝障害の患者が1988年からこれまでに約100人発生し、20名が死亡した。広東省防疫治療院との協同研究で、症例の解析、症例対照研究、前向きコホート研究により、職場の環境、生活習慣等と発症との関係を解析し、危険要因、発症機序等を追求している。この研究はシックハウス症候群と危険要因、発症機序等共通性が疑われ、それらの解明に示唆を与える可能性がある。(事例提示)。

3. シックハウス症候群の疑われる症例の収集とその曝露状況の調査および免疫機能検査、パッチテストを中心に健康診断を実施している。

■討論要点

一時調査は簡単にしたいが Sick House Syndrome は複雑

慢性中毒 過敏性反応者は今回排除して研究してきた。今後含める予定

HCFC(1,1 dichloro 1-fluoroethan)：肝障害が強くなる可能性がある。その反応は dose dependent ではない、代謝物、活性物質が蛋白と接触しアレルゲンとなる。Trichlorethylene：Stevens-Johnson Disease の一部は SHS ににている金属工場で発症するが地域の病院1ヶ所に集まるので研究しやすい。Dose 的には極めて低い濃度でも発症する例があることから、genetic、つまり遺伝子などもこれから調べたい。免疫テスト、patch test

なども利用すべき、有機溶媒の総合的研究として興味深い。生体に入ってからその代謝過程で蛋白にくっついて変化が惹起されるがそのメカニズムの解明は興味深い。

●秋山（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におけるアレルギー反応の関与」国立相模原病院臨床研究センター

〔目的〕

シックハウス症候群患者におけるアレルギー学的背景因子を検索及び患者の住環境中の主要アレルゲン量を測定し、非シックハウス症候群患者と比較検討することで、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の可能性を検討する。

〔対象〕シックハウス症候群患者及び対照としてシックハウス症候群様症状を呈さぬアレルギー疾患患者。

〔方法〕1.アレルギー学的背景因子の検索：血中総IgE値、RAST、T細胞サイトカイン産生能、末梢白血球ヒスタミン遊離能 2.住環境中の主要アレルゲン量の測定：家庭中のダニ（Der 1）、ネコ（Fel d 1）、イヌ（Can f 1）、ゴキブリ（Bla g 1） 3.住環境中の真菌培養、各種真菌に対するアレルギー学的反応の検討：血中抗体価測定、T細胞サイトカイン産生能、末梢白血球ヒスタミン遊離能、今回は中間報告として、対照としてのシックハウス症候群様症状を呈さないアレルギー疾患患者（成人喘息患者）について住環境中のアレルゲン量を測定した結果を報告する。

(1)対象

国立相模原病院アレルギー科を受診中の成人気管支喘息患者の家庭内環境中のアレルゲン量を測定する。

(2)測定アレルゲン及び測定方法

ダニ：Der p 1、Der f 1をサンドイッチELISA法で測定(ug/g dust)

ペット：ネコアレルゲン（Fel d 1）及びイヌアレルゲン（Can f 1）をサンドイッチELISA法で測定(ug/g dust)、真菌：PDA培地、M40Y培地、SABOURAUD培地、DIXON培地によりそれぞれ一般菌、好乾菌、放線菌、好脂菌を培養

(3)検体採取法

1)自宅家塵：各患者宅で使用している電気掃除機を用いて収集したフロアの塵を宅急便で袋ごと送ってもらう。掃除の部屋は特定しない。 2)寝具の塵：患者使用中の敷き布団から上記家塵採取10日間の時期の最後の1日（返送の当日か前日）に採取する。

〔採取法〕専用掃除機を貸与、敷き布団：敷き布団の体と触れる面の全面を掃除機で2分間集塵する。各部位で一部よりテープ法で真菌培養用検体を採取する。

(4)建築様式、家屋構造、屋内生活環境調査：対象患者さんへのアンケート調査により、各患者宅の建築様式、家屋構造、屋内生活環境等についての資料を得る。

(5)結果：(B)成人喘息患者宅の家塵および寝具の塵中のダニ抗原（Der p 1、Der f 1）量、ペット抗原（Fel d 1、Can f 1）抗原量、真菌培養成績

1)寝具中のダニ抗原（Der 1）量は17.7ug/g dustで家塵中の7.58ug/g dustに比べて有意（ $p<0.01$ ）に

高値であった。(図1)

2)寝具中のネコ抗原 (Fel d 1) 量、イヌ抗原 (Can f 1) 量は現在飼育中の患者139ug、3.9ug/g dust、過去に飼育していた患者0.51ug、0.56g/g dust、飼育歴のない患者0.24ug、0.42ug/g dustであり、現在飼育中の患者宅において有意 (Fel d 1:p<0.01~0.001、Can f 1:p<0.01~0.05) に高値を示した。

(図2)

3)塵中と寝具中でのペット抗原量は相関したが、ダニ抗原量は相関しなかった。

4)真菌培養の結果では、好乾菌 (Aspergillus restrictus, Wallemia) は家塵中には検出率が高かったが、寝具中には検出できなかった。(図3)

5)発作患者宅と安定患者宅での家塵中、寝具中のダニ抗原量、ペット抗原量、検出真菌の種類には有意な差は認められなかった。

6)患者寝具中のDer 1量とIgE抗体価、ヒスタミン遊離反応におけるsensitivity、reactivityとの間には有意な相関は認められなかった。(図4)

(用)建築様式、生活様式と真菌数、ダニ抗原量の検討

1)建築構造：一般真菌数は、鉄骨系プレハブ>木造板張り(p<0.05)、好乾菌数は、木造板張り>鉄筋コンクリート(p<0.01)、木造モルタル>鉄筋コンクリート(p<0.05)であり、鉄筋コンクリート構造の住宅では一般、好乾菌とも少なかった。ダニ抗原量は建築構造による差は認められなかった。(図5)

2)建築後年数：建築後年数が高くなるにつれて真菌数、ダニ抗原量とも増加する傾向があるも有意ではなかった。3)ジュウタンの有無：ジュウタン有りの住宅では、好乾菌数(p<0.05)、Der 1量(p<0.05)はジュウタン無しの住宅よりも有意に高値を示したが、一般真菌数では差がなかった。(図6)

4)掃除回数：Der 1量は掃除機をかける回数が、週に一度以下(12.2ug/g dust)>2~3日に一度(5.86ug/g dust)>毎日

(12.2ug/g dust)の順に多く、好乾菌も同様の傾向であった。(図7) 5)空気清浄器の有無：空気清浄器を有する家庭は4例のみであったが、好乾菌数は有意に低く、一般真菌数、ダニ抗原量も空気清浄器の無い家庭よりも低い傾向がみられた。

[結語]

我々の施設(国立相模原病院)は我が国で最も多数例の成人気管支喘息患者を診療している施設であり、軽症から重症、難治性まで幅広い層の患者群を診療の対象としている。我々はこれまでに気管支喘息を始めとするアレルギー疾患の研究を特にアレルゲンの面から研究してきた。われわれは環境中のダニgroup 1アレルゲン (Der p 1/Der f 1)、group 2アレルゲン (Der p 2/Der f 2) 量の定量法を確立し家庭環境調査においてすでに多くの検討結果を有している。また住宅屋内環境中の真菌のアレルゲン性についてもすでに報告してきた。今回はこれまでに積み上げてきた生物関連アレルゲン定量法を用いて住宅屋内環境中の多種類のアレルゲン量を測定し、成人喘息との関連を検討することは、(田)成人喘息で初の試みであること、(用)同一試料を用いた多種類のアレルゲンについての検討であること、等を特色とする研究である。

アレルギー疾患と関連の深い代表的な室内空気汚染物質はダニに起因するもの、ペットに起因するもの、

花粉、真菌、ホルムアルデヒド、VOC（Volatile Organic Compounds揮発性有機化合物）等の化学物質などさまざまなものがあり、室内での分布状況は発生源や形状により大きく異なる。花粉症の原因となるスギ、ヒノキ、ブタクサ、カモガヤ等の花粉は粒径が数十 μm と大きく、室内に侵入したものは数分で床に沈降する。ダニに起因するものは2 μm 以上を中心に分布し、歩行やフトンの移動などで飛散したものは30分ほどで床に沈降するが生活行動により再飛散する。VOC等のガス状の物質は室温により揮発量が変わり、新築後徐々に減衰しながらも一定期間常時存在する。今回はこれまでに検討した成人喘息患者の住環境におけるアレルゲン量を測定した。これらアレルゲン及びアレルギー疾患発症、増悪に関連するであろう環境中の種々物質を測定し、シックハウス症候群患者及び一般アレルギー患者、健康人とで比較検討することでシックハウス症候群の発症病態解明の一助となることが期待される。

【討論要点】

シックハウス症候群の患者で化学物質と、ダニ、カビ、との因果例えば相加、相乗作用の関係はどうか、生物因子と化学物質との複合が増悪因子となり得るか否か重要だが、現在 IgE、その他相加、相乗との関係は考慮中、デル1カビ 建物との関係なども研究している

●西問（図、表は枚数の関係で掲載なし）

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

第2回分担研究会議（9月25日）をし、下記のように整理した

1. シックハウス症候群について症例（成人男子）の検討

換気がされていないこと、または窓ガラスからの熱がTVOC高濃度の原因と考えられる環境が改善されても症状が進んでおり、多彩なことが特徴 etc

2. シックハウス症候群の症例の検証

1) 症例収集について各々がネットワークの中から探す基本的なスタンスを確立（例：新築・改築により1年以内に症状が出た者）する。個人により症状が異なるため、判断が難しいので症例が優先される。SHS、MCSのケースのエントリー（現在4例）

疫学調査を利用する（n=500、質問事項はNo.48～56を今年度は使用。

資料参照）来春以降、国立療養所南福岡病院のクリーンルームを治療に

利用する過敏性試験を作成する（ホルマリン）

ホルマリン測定 → 吸着剤を使用する方法（1検体 ¥3,000程度で下3桁まで測定可能）

まず簡単な方法よりいくつか測定法について詳細を調べる（石田班員担当）

2) 患者への対応（案）

班員のところに相談があった場合、住環境、部屋の広さや使用建材などの建築、住環境の専門分野での具体的な聞き取りをし、そのレポートを班長に FAX で送る。そのレポートをもとに、班長が患者さんをアレルギー科で身体的側面から診療し必要とされる科に紹介する（心療内科・耳鼻咽喉科・皮膚科など）。3)

その他の検討項目日本では住宅を建てる際に基準が定められていない点についての提言北と南での気候の

違いがあることが病状が異なる要因となりうるのか

参考資料-----アンケート-----

【住居について】についての質問項目:現在、住んでいる家の居間(テレビがある部屋、茶の間、リビングルームなど)はおよそ次のどれに該当しますか。

1. 木造一戸建て、窓やガラス戸が木枠
2. 木造一戸建て、窓やガラス戸がアルミサッシ
3. 鉄筋(鉄骨)一戸建て
4. 木造の集合住宅(アパート等)
5. 鉄筋の集合住宅(アパート、マンション等)

居間の暖房に必ず使うのは、次のどれですか。

真冬でも暖房しない。電気ストーブまたは電気こたつ

エアコン、セントラルヒーティングまたはスチーム、クリーンヒーター(排気筒付:石油、ガス)

煙突つきストーブ(石油、ガス、コークス、練炭など)、煙突なしストーブ(石油、ガスなど)

ファンヒーター

台所で使っているのは、次のどれですか。

石油コンロ、ガスコンロ・ガス炊飯器、ガス瞬間湯沸かし器、電気コンロ

炊事のたびに換気扇を使っていますか。

- (1) お子さんの普段生活する部屋は建築または改築後何年ですか。(2) その部屋には、壁紙、クロス張り、合板、パーティクルボード、フローリングなどが使用されていますか。(3) 1日に1回は空気を入れかえるように努力していますか。(4) 季節によって部屋の壁に水滴がつくことがありますか。(5) 季節によって、部屋の壁にカビがつくことがありますか。動物、ペットを飼っていますか。ペットの種類は何ですか。1. 猫 2. 小鳥 3. 家の中で飼っている犬 4. 家の外で飼っている犬 5. ハムスター 6. その他()

討論要点: 化学物質と生物学的抗原との相加、相乗作用はアンケートなどでつかまるか

ペットと化学物質との関係は

●荒田(図、表は枚数の関係で掲載なし)

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-

岡山大学医学部皮膚科学教室 荒田次郎

分担研究者	荒田次郎	岡山大学医学部皮膚科学教室	教授
研究協力者	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

・ 各研究テーマ

川島 眞：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

竹原和彦：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

古江増隆：室内環境生物学的物質や化学物質の表皮細胞サイトカイン産生に及ぼす影響

岩月啓氏：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

鳥越利加子：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

・ 分担研究者の研究計画

(1)臨床的研究：近隣の病院からシックハウス症候群を疑わせる症例を集め、詳細な問診を行い原因と思われる化学物質を推定する。症状が悪化する環境の化学物質の濃度を測定し、化学物質のない部屋での症状の変化を観察し、同時に症状の増悪前後の T cell profile を測定し比較する。

(2)実験的研究：ホルマリンの低濃度の曝露による炎症性皮膚疾患に与える影響を探るため、一定濃度のホルムアルデヒドの曝露が行える環境下で以下の実験を行う。

低濃度のホルムアルデヒドの持続的な曝露が T cell profile に与える影響を調べる。

アレルギー性接触皮膚炎の惹起におけるホルムアルデヒド曝露の影響を調べる。

慢性の刺激によるアレルギー性皮膚炎に対するホルムアルデヒドの曝露の影響を調べる。

討論要点

においに敏感で screening する場合、皮膚科的な疾患との関連ではどんな所が狙いとなるか？

臨床研究 patch、cytokin profiles などを見る、HCHO TNCB 感作する、T cell 関係をさらに化学物質過敏症を含めて研究する予定。

●相澤、遠乗発表（図、表は枚数の関係で掲載なし）

嗅覚テストの方法論の解説と、control 実施データについて

1. 予定の研究

嗅覚機能について・・・マスク式嗅覚検査 → 嗅覚閾値の測定

嗅覚認知について・・・嗅覚識別検査（University of Pennsylvania Smell

Identification Test, UPSIT）→ 嗅覚認知特徴の抽出

2. マスク式嗅覚検査：pilot study を行うことで、器機の信頼性と問題点のチェック、トルエン曝露濃度の設定を当面の目標とする。

1) 方法の概略：対象：pilot study 時点では、20～30代の健常者、20～30名程度で実施嗅覚刺激物質：

トルエン、検査場所：pilot study 時点では北里大学医学部衛生学研究室内。

2) 現在の研究進行状況：某社との共同開発により、嗅覚検査装置の設計を完了している。（嗅覚検査設計図参照）。

3) 現時点での問題点：マスクと顔面との接触面に使用する材質が未定である。医療用、防毒、産業用等、現在使用されているマスクの材質では、臭いが強いことと、最初に検査予定のトルエンに反応してしまうことで使用できない。→テドラーバッグ素材（フッ化ビニル or フッ素樹脂）

が全く臭わず、トルエンにも反応しないため、現時点ではこの素材が第一候補。

實際上、曝露濃度がどの程度厳密にコントロール出来るかが未確立。今後、臨床環境医学センター等での検査を想定した場合は、排気が大気開放になっているのが問題→現在、バッグ捕集等の可能性について検討中。

3. 嗅覚識別検査 (University of Pennsylvania Smell Identification Test, UPSIT)

pilot study を行い、識別検査の問題点について検証し、同時に正常対照者のデータ収集を当面の目標とする。方法の概略：対象：10～30代の自覚的な嗅覚正常者、男女それぞれ40名程度 検査：UPSIT

検査施行場所：北里研究所病院臨床環境医学センター内、現在の研究進行状況：自覚的な嗅覚正常者4人にUPSIT施行済み。

討議要点

どんなサンプルをテストに使用するか、クリーンルームでの実験か、またその意味は何か、

国際版使用の関係上、室内汚染物質とはあまり馴染みのない例えば臭素なども含まれ、正常者でどの程度の正答が得られているか今後データを取る必要がある。クリーンルーム使用予定

●石川 哲・坂部賢・宮田幹夫 (図、表は枚数の関係で掲載なし)

シックハウス症候群患者の NIRO (Near Infrared Oxygen Monitoring) 利用によるガス負荷試験結果：他覚的判定法と自覚的検査との対比を含めて。

患者：43歳・男性・技術コンサルタント：主訴：頭痛、眩暈新築マンション入居直後より頭痛、眩暈が出現。その後、全身倦怠感、集中力低下が増強してきた。42歳時、甲状腺機能亢進指摘されメルカゾール内服開始。現在、甲状腺機能は良好にコントロールされて居り、正常、しかし入居後の上記自覚症状改善せず困り果てて当科受診。室内ホルムアルデヒド濃度：0.5ppm (500ppb)・1999年7月測定。既往歴：急性腎炎(15歳時)・経過良好、その他特記すべき既往歴なし家族歴：特記すべき事項なし 初診時所見・検査：栄養状態良好。・眼球結膜：黄疸なし。・眼瞼結膜：貧血なし。・頸部リンパ節：触知せず。・聴診所見：異常なし。・腹部所見：異常なし。・皮膚所見：胸部の広い範囲に尋常性アクネ認める。・神経学的所見：腱反射：Brachioradialis: 2+, Biceps: +, Knee: 3+, Ankle: 2+ 左右差は認めない、病的反射なし、運動・知覚障害なし、その他、特記すべき所見なし。・神経眼科学的所見：瞳孔対光反応：交感神経刺激型(緊張型)、眼球電位図：軽度の滑動性眼球追従運動異常(水平および垂直運動にて階段状波形を認める)、視覚空間周波数特性：感度低下は認めない

生化学検査所見：特記すべき所見なし。・血液学的所見：特記すべき所見なし。

- ・ブース検査：1)近赤外線酸素モニター装置(浜松ホトニクス・N300型)を用いた、ホルムアルデヒド負荷前・中・後における脳循環血流量の変化について：(次ページ参照)

検査経過：脳循環血流量が十分安定したことを確認後、ホルムアルデヒド負荷(ブース内濃度が40ppbに

なるように設定)を開始した。負荷開始約1分後より脳循環血流量の低下が認められ、負荷開始5分後にさらに顕著となり継続した。負荷開始15分後、患者の自覚症状が最大となり、本人の希望で検査中止となった。中止直前の血流量の変化は、中止告知行動によるものと考えられた。2)ホルムアルデヒド負荷前後における作業能力の変化について(次ページ参照)

結 果:

負荷前後に、2分間の作業テストを行った。負荷前スコア:90ポイントに対し、負荷直後のスコア:68ポイントであり、明らかにホルムアルデヒド負荷による作業能力の低下が認められた。

3)自覚症状の変化:以下の自覚症状が、ホルムアルデヒド負荷によって出現/増強した。筋・関節痛、動悸・息切れ、集中力低下、意欲低下、緊張感増強、頭痛、喉の乾燥感増強、発汗。

○ま と め 近赤外線酸素モニター装置(NIRO)利用をして、クリーンルーム内ブース検査室における化学物質負荷前・中・後の脳循環血流量測定の有用性を検討した。次の結果を得た。

- ・NIROを用いた、化学物質負荷前後における脳循環血流量変化の測定は、シックハウス症候群の確定診断を行う一つ手段として、極めて有用であることがわかった。
- ・また、負荷前後における作業能力テスト結果、負荷による自覚症状の出現の程度等と、合わせて評価することにより、より客観的な診断が出来るものと思われる。
- ・特に患者本人の告知をより科学的に評価するために、即ち、患者の多彩な愁訴の主たる原因が、室内化学物質汚染によるものなのか、あるいは、精神・神経科学的のものなのか(例えば自律神経失調症、月経前症候群、更年期障害、心身症等)を鑑別するための必須の検査手段であることを強調したい。
- ・**討議要点**: NIROは多覚的検査法で血液循環を測定するには非接触で優れるが、正常者のbase line undulationはどの位であるか、例えばsmoking,その中断による禁断症状、たばこのsensitivity upの症例などどうか。現在検討中。
- ・以上 文責 石川 哲(北里研究所臨床環境センター)