

20010919

平成 13 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 14 年 3 月

平成 13 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 14 年 3 月

平成13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、敬省略)

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	独立行政法人産業医学総合研究所	理事長
荒田 次郎	岡山大学名誉教授・洋友会中島病院	院長
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
木村 穰	東海大学医学部分子生命科学2遺伝情報部門	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	名古屋大学名誉教授・ 放射線医学総合研究所緊急被ばく医療センター長	
那須 民江	名古屋大学大学院医学研究科環境労働衛生学	教授
西間 三馨	国立療養所南福岡病院	院長
馬島 徹	日本大学医学部内科学講座内科一	講師
吉田 晃敏	旭川医科大学眼科学講座	教授

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	
坂部 貢	北里研究所病院臨床環境医学センター	
柳澤 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
天野健太郎	東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻	
飯田 望	東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻	
松本 麻里	東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻	
土本 寛二	北里研究所病院	院長

鈴木 幸男	北里研究所病院呼吸器科
松延 毅	北里研究所病院耳鼻咽喉科
岡田 千春	国立療養所南岡山病院アレルギー科
佐藤 敏彦	北里大学医学部衛生学公衆衛生学
遠乗 秀樹	北里大学医学部衛生学公衆衛生学
尾島 正幸	北里大学医学部衛生学公衆衛生学
井口 芳明	北里大学医学部耳鼻咽喉科学
大田 健	帝京大学医学部内科学
山下 直美	帝京大学医学部内科学
長谷川 眞紀	国立相模原病院臨床研究センター
水城 まさみ	国立相模原病院臨床研究センター
大友 守	国立相模原病院臨床研究センター
小川 康恭	独立行政法人産業医学総合研究所
平田 衛	独立行政法人産業医学総合研究所
毛利 一平	独立行政法人産業医学総合研究所
岩月 啓氏	岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚粘膜結合織学講座 教授
高橋 祥子	岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚粘膜結合織学講座
藤井 一恭	岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚粘膜結合織学講座
川島 眞	東京女子医科大学皮膚科学教室
竹原 和彦	金沢大学医学部皮膚科学講座
古江 増隆	九州大学大学院医学研究院皮膚科学
鳥越 利加子	国立療養所南岡山病院皮膚科
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
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
金森 洋子	東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学
熊野 宏昭	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
辻内 優子	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
齋藤 麻里子	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
小久保 奈緒美	東京大学大学院教育学研究科身体教育学
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
柴田 英治	名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻
羽田 明	旭川医科大学公衆衛生学

高 本 雅 哉	信州大学医学部解剖学
庄 司 俊 輔	国立療養所南福岡病院
野 上 裕 子	国立療養所南福岡病院
須 貝 高	福岡大学工学部建築学科
早 川 英 里	日本大学医学部内科学講座内科一
長岡 泰司	旭川医科大学眼科学講座

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

分担研究報告書

I. 微量化学物質による生体反応の病態・因果関係の解明

1. 分担研究概要	7
2. 近赤外線酸素モニタ装置による微量化学物質負荷の生体モニタリングの有用性	10
3. 低用量フタル酸類の免疫系に対する影響	44
4. シックハウス症候群患者の内分泌・免疫学的側面（予備的調査）	48
5. 高濃度酸素環境が細胞内 TRAF 発現におよぼす影響	53
6. 音響外傷モルモットにおける Hypoxia inducible factor-1(HIF-1)の 発現の変化についての研究	57
7. 室内空気中の化学物質汚染に関する研究	63
[1] シックハウスにおける化学物質汚染の実態調査	
[2] 近赤外線による脳内酸素モニター（NIRO-300）によるシックハウス症候群・ シックスクール症候群の診断－化学物質の短時間暴露による負荷方法	
8. 化学物質被曝量調査に関する報告書	118
9. 日本における QEESI を使った疫学的研究	134

II. シックハウス症候群における嗅覚検査の意義に関する研究及び客観的評価法の確立

1. 環境中ホルムアルデヒド暴露の嗅覚器影響	153
[1] 解剖学実習中のホルムアルデヒド暴露による嗅覚器への影響	
[2] 嗅覚識別検査の基礎的検討	
2. Olfaction and Symptoms	183
in the Multiple Chemical Sensitivities Syndrome	
多種類化学物質過敏症候群の嗅覚と症状	

III. シックハウス症候群の病態におけるアレルギーの関与及び微量化学物質の呼吸器系・免疫系への影響について	213
[1] 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	
(1) 成人アレルギー疾患患者における住まいと健康に関するアンケート調査結果	
(2) 非喘息コントロールと喘息患者における住まいと健康に関するアンケート調査比較	
[2] 微量化学物質の呼吸器系、免疫系への影響について	
(1) 環境汚染物質の喘息への影響を検討するマウスモデルの確立	
(2) マウスモデルを用いたホルムアルデヒドの気道過敏性への影響	
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	229
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-に関する研究	
1. 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	265
2. 室内環境中のホルムアルデヒドガスがアレルギー性皮膚炎へ与える影響について	281
3. アトピー性皮膚炎などの慢性湿疹、皮膚過敏症への化学物質の関与について	292
4. 微量化学物質のヒト正常表皮角化細胞のサイトカイン産生に及ぼす影響	299
5. 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の症状の検討	301
6. 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研究～第2報～	311
VI. 環境化学物質による神経免疫学的病態の解明及び神経伝達系の変調に関する研究	
1. シックハウス症候群における神経症候の特徴と嗅覚過敏・酸化ストレスの関連	315
VII. シックハウス症候群に関与する遺伝要因に関する研究	335
VIII. シックハウス症候群とストレス性要因の関わり の解明	
1. シックハウス症候群とストレス性要因との関わり の解明 1 : 質問紙・構造化面接および心拍変動による検討	347
2. シックハウス症候群とストレス性要因との関わり の解明 2 : Ecological Momentary Assessment (EMA) による日常生活中での検討	394

IX. シックハウス症候群への有機溶剤の関与に関する研究	415
X. 室内有害化学物質の代謝と毒性	449
X I. 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	479
X II. フォルムアルデヒドの気道に及ぼす影響に関する研究	511
[1] フォルムアルデヒド吸入による呼吸機能・気道過敏性への影響	
[2] フォルムアルデヒドの気道上皮イオントランスポートへの影響 (第 2 報)	
[3] シックハウス症候群におけるフォルムアルデヒドの気道上皮内伝達機構への影響 ー培養気道上皮細胞 NCI H 292 における Formaldehyde 刺激の影響ー	
X III. シックハウス症候群の眼血流動態に関する研究	537
XIV. 研究班会議議事録	
第 1 回班会議議事録 (06.25.2001)	547
第 2 回班会議議事録 (12.03.2001)	551
第 2 回班会議プログラム	555
第 3 回班会議議事録 (03.11.2002) …本報告書とする。	
第 3 回班会議プログラム	556
分担研究者会議討議ポイント	568

**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. 分担研究概要

北里研究所病院臨床環境医学センター 石川 哲

2. 近赤外線酸素モニタ装置による微量化学物質負荷の生体モニタリングの有用性

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

3. 低用量フタル酸類の免疫系に対する影響

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. シックハウス症候群患者の内分泌・免疫学的側面（予備的調査）

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

5. 高濃度酸素環境が細胞内 TRAF 発現におよぼす影響

北里研究所病院呼吸器科 鈴木 幸男
北里研究所病院耳鼻咽喉科 松延 毅
北里研究所病院 土本 寛二

6. 音響外傷モルモットにおける Hypoxia inducible factor-1(HIF-1)の発現の変化についての研究

北里研究所病院耳鼻咽喉科 松延 毅
北里研究所病院呼吸器科 鈴木 幸男
北里研究所病院 土本 寛二

7. 室内空気中の化学物質汚染に関する研究

[1] シックハウスにおける化学物質汚染の実態調査

[2] 近赤外線による脳内酸素モニター (NIRO-300) によるシックハウス症候群・シックスクール症候群の診断－化学物質の短時間暴露による負荷方法

東北大学大学院工学研究科都市建築学
財) 宮城厚生協会坂総合病院小児科

吉野 博
角田 和彦

8. 化学物質被曝量調査に関する報告書

東京大学大学院新領域創成科学研究科

柳澤 幸雄

9. 日本における QEESI を使った疫学的研究

尚綱女学院短期大学人間関係科

北條 祥子

平成13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」

（総括）研究報告書

主任研究者 北里研究所病院臨床環境医学センター長 石川 哲

シックハウス症候群(Sick House Syndrome:SHS 以下本症と略)の病態解明、診断・治療開発に関する研究は平成12年度から開始されこの度平成13年度を終了し、平成14年度に最終年度を迎える。本症に関する研究は数年前から主に建築関係を中心とする旧科技庁研究班（村上周三班長）で研究が進行していた。その際、医学系研究は米国および北欧先進諸国研究に比し非常に遅れていた。しかし平成12年度から本邦でも厚生科学研究費の援助のもと本格的な取り組みが開始され本報告書に見られる様に現時点での研究レベルは欧米に劣らない域に達している。

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、更に重要なのは工学部の参加で建築学と応用化学系の班員参加により、従来から室内空気(Indoor Air Quality)問題を研究して来た専門家を含め学際的研究が遂行されていることが大きな特徴である。これら横のつながりをつけて取り組んだシックビル症候群関係の研究は世界的にみても存在しない。その点独特な発想と研究の展開があったと考える。

さて、平成13年度研究「シックハウス症候群の病態解明、診断治療面での研究」は各班員の2年目としての努力の跡が見られる。学問的活動のみならず検診、広報活動などで一般社会にもシックハウス問題を知らしめる点で研究班の活動は重要な意義を有した。それは、一般市民の本症に対する関心の増加と、本研究班の国際活動であろう。今回の研究の一部は、既に平成13年1月に東京で開催された、世界のシックビル、シックハウス症候群に詳しい学者を集めた極めて学際的な国際会議で報告された。

招聘者としてはHarvard, MIT, UCLA, Denmark 工科大学、Sweden（カロリンスカ研究所）などシックハウス（ビル）問題に詳しい一流の学者が集まり討議が行われた。

今回の研究班の研究要点は石川哲、吉野博、柳沢幸雄らにより紹介された。我々の日本での研究に対する各国の評価は概ね一致していた。日本の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、基礎部門の面から研究を続けている日本人の研究は正しいという好意的な意見が各国の代表者から出された。2001年7月7日から12日迄ダラスで開催された第19回Annual International Symposium on Man and His Environment in Health and Disease（米国環境医学会、環境財団主催）ではトピックスがThe Environmental Aspects of Neurotoxicity（環境と神経毒性問題）であり、石川哲、坂部貢が、シンポジストとして微量化学物質による生体反応につき発表した。他覚的所見を得る為に本研究費の援助のもと、瞳孔、瞳孔視

野測定、眼球運動、contrast sensitivity 機能など中枢神経検査が施行され、更に脳・末梢循環測定法（NIRO: Near Infrared oxygen monitoring）を利用し、非接触にて患者、対照例に対し、フォルムアルデヒド、トルエン等の負荷試験を行った。研究は一部二重盲検法にてクリーンルーム(environmentally controlled unit)内で行われた。

以下、本年度に行われた研究班の活動の要点を記す。（順不動、敬称略）

平成 13 年度の研究班活動は 6 月、12 月、平成 14 年 3 月に 3 回の全体班会議が開催され、特に 3 月の会議では班員全員と厚生労働省の担当者が出席し討議が行われ最終年次に向かって各班員の有機的結合の強化と国際会議への準備、平成 14 年度終了までの研究方法の具体的な方向性について班長から各テーマに key word が示され、それを中心としてフリーな討議を行い、全員が出来るだけその方針に協力することを了承し、会を終了した。過去 2 回の関連資料はプログラム（一部討議を含む）として本報告書に綴じ込まれているので参照されたい。今回の報告書は平成 14 年 3 月に北里研究所大ホールで行われた第 3 回班会議の発表、その他を中心に纏めたものである。

石川が担当した研究はシックハウス症候群の病態、他覚的診断法の開発、化学物質の室内濃度測定、得られた結果と臨床結果との擦りあわせである。患者は白金の臨床環境医学センターのみならず東北大学の援助のもと仙台、塩竈地区住民のシックハウス症候群疑いの患者検診を綿密な計画の後行なった。とくに、成人のみならず、小児とくにシックハウスに住んでいる患者、非患者についても検討を加え学際的研究が行われた。次に低用量フタル酸類の免疫系におよぼす影響について研究をした。また予備的に患者の内科学的側面の研究として、限られた例ではあるが、内分泌、免疫学的な側面の研究が加わった。また、個々の症例で化学物質過敏症として診断された症例の中から、active, passive 法で化学物質の濃度と症状の関係を解明する方法が採用されている。3 年次に向けて患者治療の面からも検討を開始した。解毒剤の使用、サプリメント、クリーンルーム環境下での酸素治療（この基礎研究）と建築材料に対する対策研究が行われている。詳細については最終年度に報告予定であるが、重要なことは治療患者は現在まで悪化例はなく、殆どの症例が不定愁訴で悩んでいたが、本症の治療（主に薬物治療）により軽快方向に向かって行くことが明かとなった。本症に罹患している患者にとっては明るい材料になると考える。

以下各班員の研究の概略を記す。詳細は本文を参照されたい。

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ること。解剖実習中の学生に鼻粘膜嗅覚変化などが起こることがあるか、将来 MCS 患者に移行する可能性の有無、につき耳鼻科的側面から検討した。嗅覚過敏を示す傾向がある例もありうるので、その点を将来的に症例数を増やし検討する。また、MCS 患者について嗅覚識別検査を施行し、研究中である。

秋山らは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をアンケートと自己筆記式アンケート調査で喘息、非喘息患者で比較検討した。住まいと関連した各種症状の保有率は明らかに喘息患者で高い。鼻症状以外は新築、改築後の発症に関して差はなかった。その他実験的研究が追加されている。

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。ホルムアルデヒドによるT細胞からのサイトカイン産生への影響では IL4,5 とともに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ている。

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学的見地から関連する職場にて調査を開始している。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。職業性の曝露がその自覚症状の発症頻度やパターンに何らかの影響を与えていると考えられた。今後臨床症状との関係をさらに検討予定である。その他ホルムアルデヒドの DNPH 法、検知管法との比較検討をおこなっている。吉野らも以前同様な研究を行っている。

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）につき研究した。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行った。マウスを用いたホルムアルデヒドの実験では耳介の腫脹で見ると投与群では腫脹が大きい、これはホルムアルデヒドガスの存在下ではCHS（contact hypersensitivity）は増悪すること、つまり、アレルギー性の皮膚炎を有する場合それが悪化する因子となる可能性が示唆されている。

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。頭痛、めまいに関しては、転居直後ではなく、数ヶ月後に発症している。頭痛については緊張性頭痛の特徴を有した。めまいは前庭性のものとは異なり、ふらふらする自律神経系の調節失調を示唆した。T & T 嗅覚テスト結果では、嗅覚過敏傾向を示す例は多かったが、更なる検討を必要とする。免疫学的異常の存在と嗅覚過敏とが共に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。酸化ストレス反応と関連するバイオピリンを検討した。今後症例を増やす予定である。

本村は 2001 年の後半から班員に加わり、シックハウス症候群に発症しやすいか否か、の遺伝子型の違いによる感受性の差によるものであろうことを解明せんとした。今年度はその候補遺伝子として PON1 遺伝子多型との関連について明らかにすることを目的とし、患者血液から調整した DNA を用いて塩基配列の多型性を解析した。PON1

から作られる蛋白質はパラオキシナーゼ酵素であり、コレステロールの酸化を防ぐ一方バラチオン、クロルピリフォスなどの有機燐系殺虫剤の成分を分解する。これまでに得られている結果として、PON1 遺伝子産物の酵素活性に影響を与えると思われる場所で健常ヒトとの遺伝子多型パターンとの間に頻度差が検出されている。また日本人と欧米人の健常者の間でも差異が存在し、外国人データをそのまま日本人に当てはめるには無理があることも判明した。今後検査数を増やすとともに、この遺伝子が真の意味で候補となる遺伝子かどうかをゲノムワイドに解析していく事が科学的見地から重要であるとしている。

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。

2年目には症状の経時的变化を評価する Ecological Momentary Assessment(EMA)手法を用い化学物質の負荷のある生活の中で症状、心拍、体動、passive sampling, active sampling 法による化学物質曝露量の測定を1週間連続で行っている。active sampling 法で化学物質の反応が示唆された患者では症状自覚時に身体、精神症状の双方が同時に高くこの疾患が化学物質の曝露によって多様な心身の症状が引き起こされる疾患であることが示された。

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ている。特に寝室で症状と化学物質濃度との間で相関が見られた。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）が有意に関連していた。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。さらに、2-ethylhexanol による症例を詳しく検討している。症状が強い部屋では $400\mu\text{g}/\text{立方メートル}$ を越えていた。感受性の個体差が大きいと考えられる疾患、contact dermatitis, Stevens Johnson Syndrome、ペーチェット病、特発性紫斑病、多発性動脈周囲炎などを調査中。そしてトリクロロエチレンと皮膚・肝臓障害の解析も加えた。

那須は木村と同様に 2001 年の後半から班員に加わりホルムアルデヒドアルデヒドの代謝につきアルデヒド脱水素酵素 2 (ALDH2) を中心に研究している。現在 1. ALDH2 ノックアウトマウスを作成中である。2. 免疫毒性学的研究ではホルムア

ルデヒド、ビスフェノール A、フタル酸エステル類の免疫毒性研究、3. フォルムアルデヒドおよびフタル酸エステルの代謝の検討を行なっている。今後、ALDH2 ノックアウトマウスを用いてシックハウス症候群の原因となる化学物質の代謝、毒性に与える ALDH2 遺伝子型の影響およびシックハウスとの関連性を検討する。

西間らは MCS とアレルギー気管支喘息との関係を広範囲に臨床疫学的に検討している。特に Specific IgE を Rast 法で調べている。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他領域の専門家の参加で研究が行われている。HCHO 特異的 IgE 抗体が全例で陰性にでる点については、検査法、検査手技等の検討が必要かもしれないと述べた。

馬島はフォルムアルデヒド (FA) の気道上皮イオントランスポートに及ぼす影響を voltage clamp 法を用いて、short circuit current を測定している。動物はハートレイモルモットの気管である。フォルムアルデヒドを 1、10ppm 投与で 10ppm では変化があり short circuit current の増加が認められた。今年度は (FA) 吸入による呼吸機能・気道過敏性への影響、(FA) の気道上皮イオントランスポートに及ぼす影響をさらに追及、シックハウス症候群における (FA) の気道上皮内伝達機構への影響について検討している。

吉田は今年度から参加した。研究開始第一年度であるが、平成 13 年 12 月から翌年 3 月までに 4 名の女性のシックハウス症候群患者の眼血流動態をしらべた。発症原因は新築、リフォームが考えられた症例。中心視力に異常はないが、1 例はコントラスト感度の低下、涙液分泌低下を 3 例に認め、3 例中 2 例では静脈酸素飽和度は正常値 25 mmHg を大きく越えていた。レーザードップラー眼底血流計により測定された中心窩脈絡膜血流量は年齢を一致させた正常対照群に比べて統計的に有意に低下していた。つまり、シックハウス症候群患者では、中心窩脈絡膜血流量が減少している可能性が強い。本法は non-invasive な方法であり、今後患者に見られ易い中心窩を中心とした血流障害の有無の診断に本法による測定、NIRO による測定、静脈酸素飽和度測定は重要な他覚的検査法となると考えられる。

まとめ

以上初年度に比べて平成 13 年度の研究は研究内容に大きな発展が認められる。特に 2 年次から、分子生物学的研究の加入で化学物質の代謝特性、ノックアウトマウスの作成、さらに PON1 などの遺伝子特性解明の為の研究、つまり罹患しやすい体質の遺伝子レベルでのメカニズム、日本人と欧米人との差などが徐々に明らかにされつつある。次に中心窩脈絡膜血管の血流測定による患者診断への新たな応用の可能性も出てきた。NIRO 研究の進歩とくにデータの定量化、フーリエ解析法の導入などによる負荷後のゆらぎに対する分析が加わり他覚的診断法についての進歩が見られる。微量化学物質フォルムアルデヒド、トルエン、ニコチンのクリーンルーム内での challenge

test も進展している。またクリーンルームがなくても外来で負荷試験を安全に行う方法についても開発中である。

フォルムアルデヒド、クロルビリフォスなどの行政的指針値策定の結果から、センターを訪れる患者の、これらの物質によると考えられていた臨床症状は、数年前よりも軽快の方向に向かいつつある。この点も何等かの形で 3 年次の研究で明らかにしたいと考えている。

日本でのシックビル/ハウス症候群、化学物質過敏症の研究は 5 年前は米国、北欧諸国より吸収する点が多かったが、本研究班の 2 年間にわたる成果から判定すると、総てではないが一部の研究は世界的な研究レベルに追いつく所まで進歩して来たものがある。この点が評価され、2003 年に日米の国際会議が米国 NIEHS(National Institute of Environmental Health & Science)のスポンサーで東京で開催することも既に決まっており、本研究班の研究がさらに国際的に発展することを期待する。

最後に班員、協力研究者、この研究に協力して戴いた厚生労働省関連部局の諸氏に感謝する。

平成13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」

微量化学物質による生体反応の病態・因果関係の解明

分担研究概要

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

石川、宮田、坂部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。第1年度は自律神経の他覚的インデックスとして瞳孔反応の分析を中心に研究した。次に、昨年度は定性的であった近赤外線酸素モニター法利用による脳及び末梢循環血流の研究が主としてNIRO300を用いて定量的に測定され、フォルムアルデヒド、トルエン、ニコチンなどを中心に指針値の1/2-1/20量のガス吸入、舌下投与などの負荷試験をクリーンルーム内で施行した。一部の症例は2重盲検法にて行なわれている。対照例では負荷による血流変化が見られる例は極めて少ない。陽性者では血流の低下が認められる。本法によりオキシヘモグロビンの減少、稀には増加が認められるので、患者診断上重要な他覚的検査所見であるとした。これは2ヶ所の施設での研究で明かにされた。

次にシックハウス症候群、化学物質過敏症患者の内科的な病態解明研究が予報的に行われた。その内容は血液、尿、内分泌・免疫 profile を中心に検討がなされた。詳細はH14年度に報告するが、北里研究所臨床環境センターへ化学物質過敏症の疑いで紹介された患者で訴えに慢性疲労を合併している女性58症例（18-45才）では約30%では遊離トリヨードサイロニン（T3）の低下、月経周期異常、月経前緊張症が60%以上の例で認められた。免疫 profile では総リンパ球の減少（53%）、CDリンパ球の減少（59%）が認められ、何らかの内分泌・免疫軸に異常が存在する可能性が示唆される。さらに遠乗の最近のセンターでの調査では女性では尿潜血反応が（±）以上である例が多く（45.7%）40才代が最も多く若年で減少する傾向にあった。これら内科的な血液・尿成分の分析に一定の方向性が定まると本症の診断は一般医師でもある程度容易になる可能性がある。今年度は細隙灯顕微鏡利用により、患者のアレルギー性変化の追跡調査に角膜輪部血管観察、涙液分泌測定、さらに pupil cycle time の測定に利用することができた。

従来ヒトでの研究が殆ど成されていない低容量フタル酸類の免疫系に対する反応も研究された。フタル酸はヒト免疫担当細胞（末梢Tリンパ球）のプロテインキナーゼ調節因子の発現を抑制し、マイトゲンによる細胞情報伝達カスケードの遂行に必要なCキナーゼの活性を抑制することが解った。ヒトの免疫応答に関し強い攪乱作用が考えられ、アレルギー症状などの誘発等に係わる可能性が示されている。

柳澤は 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、トルエンその他）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、非患者の平均被曝濃度よりかなり低いレベルにある例もあることがわかった。最近建てられた家では、建材中のホルムアルデヒドの削減の取り組みが進んでいるが、既築の住宅の建材や、家具等は依然として大きな放散源として存在している。今回の研究では、建材、家具からのカルボニル類の放散量が測定出来る安価かつ簡便な Passive 型 Flux 測定器の開発を行い、室内におけるカルボニル類の発生源特定法を確立することを目的に研究が行われた。

吉野らは武田、角田、北條、石川、宮田、坂部、と共にシックハウス症候群が疑われた東北地方の患者に対して検診を施行、同時に気中濃度測定を行った。その結果化学物質の増加（例えば total VOC）が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。しかしながら、total VOC の値が高くても、発症しているヒト、何も症状がないヒトなどがあり個体側要因が大きいと考えられた。この件に関しては遺伝子解析が必要であろう。

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長期に亘り詳細に多くの例で研究し、化学物質汚染が種々なるアレルギー疾患を惹起すること、およびその悪化と関係することを示した。さらに、今年度は NIRO を用いクリーンルームを有しない条件下でも各種化学物質微量の負荷とその前後での起立試験による脳内血液の変動を1つの指標として、患者診断に役立つ点を報告した。対照例にはその反応が見られない点も大切である。

北條は疫学研究を QEESI (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory, USA by Claudia Miller 1998) アンケートを正常者、患者に施行した。宮城県内の一般人420名（女子大生、母親、その他の群）に対して QEESI を用いアンケート調査を施行した。Millerらの診断基準で分類すると420名の5～6%がvery suggestive に分類された21名があった。そのうち6名が北里研究所臨床環境センターを受診し専門医診断のもと検査を受け、全員が MCS と診断されていた。以上の結果は、QEESI が日本でも患者スクリーニング用問診票として役立つ可能性が考えられた。さらに新築リフォーム後の住い手の健康状態のチェック、医師による治療効果判定、MCS に関する認識度を一般人に高めるための手段として利用される可能性が強く考えられた。しかし、QEESI はあくまでアメリカ人用のアンケート調査であり今後日本人の患者の実態や生活スタイルに適した項目に一部の質問の変更が必要かもしれない。

鈴木、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。今年度は、酸化的ストレスに対する細胞内のシグナル伝達経路を明らかにするために、NF- κ B 制御因子で

ある TNF receptor-associated factor (TRAF) に注目し高濃度酸素が細胞内 TRAF 発現に及ぼす影響を検討した。その結果、高濃度の酸素曝露により血管内皮細胞において TRAF 発現が亢進することが明らかとなった。

松延らは、急性感音難聴のモデルとして急性音響外傷モルモットを用いて hypoxia-inducible factor (HIF-1) の蝸牛内における発現を音を聞かせないモルモットと比較している。強大音負荷を行なったモルモットにおいては、蝸牛感覚上皮内の外有毛細胞において明らかな HIF-1 発現の上昇を認めた。これらモデルは急性感音性難聴のメカニズムの解明と治療につながる可能性が強い。米国では化学物質過敏症患者の聴力に異常（難聴など）が見られる可能性が示唆されている研究がある。

以上が石川班で行われた平成 13 年度の研究である。平成 14 年度は引き続き検診を含めて今回の研究をさらに進める予定である。