

機能プロフィール以下の通りであった。
TSH値は、全例において基準値内(0.5～5uIU/ml)であった。fT4値は、1例において低下傾向(0.87ng/dl)を認めたが、残り36例についてはすべて基準値内(0.90～1.70ng/dl)であり、少なくともTSH値、fT4値については、本症に特徴的な所見は認めな

かった。 fT3値に関しては、25名は基準値内(2.30～4.30pg/ml)であったが、12名(32%)にfT3の低下、いわゆる低T3症候群が見出されるという特筆すべき所見が認められた。

表－1: 低T3症候群を示した12例の甲状腺プロフィール

年 齢	性 別	TSH値 uIU/ml	fT4値 ng/dl	fT3値 pg/ml
48	女 性	2.05	1.16	1.63
33	男 性	0.86	1.26	1.76
36	女 性	2.51	0.97	1.96
28	女 性	1.43	1.09	1.93
49	女 性	0.65	1.07	1.87
54	女 性	1.55	1.09	1.68
36	女 性	1.89	0.87	1.59
25	女 性	2.26	1.37	1.43
37	男 性	1.27	1.14	1.72
42	女 性	2.32	0.86	1.84
29	女 性	0.98	1.21	1.39
44	男 性	1.73	1.07	1.66

・TSH基準値:0.50～5.0 uIU/ml, ・Free-T4基準値:0.90～1.70ng/dl
・Free-T3基準値:2.30～4.30pg/ml

1. 2. 免疫プロフィール

評価対象とした患者群(76名)の免疫機

能プロフィールは以下の通りであった。
CD8リンパ球減少 (<13%) 59%、CD8リンパ球増加 (38%<) 15%、CD4リンパ球減少 (<31%) 35%、CD4リンパ球増加 (59%<) 2

1%、CD4/CD8比低下 (<0.6) 19%、CD4/CD8比上昇 (2.9<) 24%、総リンパ球減少 53%、リンパ球百分率低下 (<19.6%) 21%であり、免疫プロファイリングの有用性を認めた。なお、Double Positive-Tリンパ球、Double Negative-Tリンパ球の出現%に関しては、異常所見を認める例はなかった。

D. 考 察

シックハウス症候群において、その病態生理の解明は緊急の課題である。しかしながら、神経機能検査以外の本症に特徴的なホルモン分泌異常、通常の免疫機能検査の範囲での共通所見については、未だ詳細な検討がなされていない。そこで本年度は、シックハウス症候群の病態生理解明の一環として、神経系とともに生体の恒常性維持にきわめて重要な内分泌系および免疫系、即ち内分泌プロファイル、免疫プロファイルに焦点をあて検討した。

内分泌プロファイルでは、甲状腺機能の評価を行ったが、32%もの患者に低T3症候群が認められたことは、興味ある事実である。一般的に低T3症候群 (euthyroid sick syndrome)は、重症疾患などの際に末梢での甲状腺ホルモン代謝が変化しT3が低下する病態である。甲状腺の機能は正常であり、生理的適応反応と考えられる。より重症になるとT4の低下、TSHの上昇も認められるが、今回検討を加えた症例においては、重症例は認められなかった。本症においても、慢性疲労・易疲労性を認める例において低

T3症候群が認められたことから、T4からT3への脱ヨード化反応を抑制することにより、エネルギーの消耗・基礎代謝を抑えようとする防御的反応が認められる。また、T4からT3への変換の鍵となる脱ヨード化酵素反応は、グルタチオンの補酵素的作用によって遂行することが知られているが、生体内における微量化学物質の代謝にもグルタチオンは深く関わっており、本症の病態生理解明の一助となる興味深い研究対象であろう。

免疫プロファイルでは、主としてTリンパ球のプロファイルを中心として評価を行ったが、CD8リンパ球の減少が60%近くの患者で認められたことは特筆すべきことである。シックハウス症候群患者(化学物質過敏症も含む)の免疫プロファイルについての数少ない調査の一つであるダラス臨床環境医学センター(EHC-Dallas)とテキサス大学との研究グループの報告(7)でも、CD8リンパ球の減少は指摘されているが、その頻度は約19%であり、今回の我々の結果とはやや異なっている。その理由の一つとしては、米国と本邦における患者の質的な相違(診断方法・人種・社会的背景など)は考慮しなければならないが、米国の報告は1988年であり、微量環境化学物質汚染の状況もここ十数年で相当なる変化を遂げていること、また、免疫担当細胞のサブセットの測定技術が比較にならないほど進歩を遂げた(測定感度の飛躍的向上)ことも一因と思われ、両者を単純に比較することは困難である。いずれにせよ、CD8リンパ球の減少が60%近くの症例で認められたことは、本症における免疫プロファイリングの

有用性を強く示唆する。また、EHC-DallasのGriffiths(8)は、フローサイトメトリーによる末梢単核球のDNAヒストグラム(FCM-DNA)で、本症患者に異数性ピークが比較的高い頻度で認められることを指摘しており、本邦においてもFCM-DNAが本症の有力な補助検査項目の一つとして利用できる可能性があり、今後検討を加える予定である。

E. ま と め

本年度の結果をまとめると以下の通りである。

- 1)慢性疲労を訴えるシックハウス症候群では、その約30%に低T3症候群が認められる。
- 2)甲状腺機能プロファイルは、本症の経過を追う上で、有用な指標となる。
- 3)シックハウス症候群では、その約60%にCD8リンパ球の減少が認められ、免疫応答の攪乱が本症で認められることを示唆した。
- 4)シックハウス症候群患者の内分泌・免疫学的側面の詳細な検討は、未だ不明な点の多い本症の病態生理の解明に、極めて意味のあることと思われた。

F. 文 献

1. Shirakawa, S, et al.: Evaluation of the autonomic nervous system response by pupillographical study in the chemically sensitive patients. *Environmental Medicine* 8:121, 1991.

2. 灘波龍人:環境問題と瞳孔. *神経眼科* 10:137, 1993.
3. 坂部貢 他:化学物質過敏症の神経眼科的および神経学的所見. *日本職業・災害医学会雑誌* 48:89, 2000.
4. Sakabe, K, et al: "Hypothalamus-Pituitary-Gonad Thymus" axis and immune response. *The Cell*, 24: 486, 1992.
5. Tetsuro, H: Crosstalk between the brain and the immune system. *The Cell*, 24: 480, 1992.
6. Saito, H: A contact mechanism between immune and nervous systems. *The Cell*, 470, 1992.
7. Rea, WJ, et al.: T and B lymphocytes in chemically sensitive patients with toxic volatile organic hydrocarbons in their blood. *Clin. Ecology* 5: 167, 1988.
8. Griffiths, B: Immune evaluation in chemical sensitivity. *Proceeding of the 18th annual international symposium on man and his environment.*

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」

高濃度酸素環境が細胞内 TRAF 発現におよぼす影響

協力研究者 鈴木幸男 北里研究所病院呼吸器科部長
松延 毅 北里研究所病院耳鼻科
土本寛二 北里研究所病院院長

研究要旨

シックハウス症候群は室内空気中の微量な化学物質によって生じる酸化ストレスの一つである。我々はシックハウス症候群の発症機序を解明するため、酸化ストレスの一つである酸素が血管内皮へ与える影響を検討してきた。そしてヒト血管内皮細胞において、高濃度の酸素が転写因子 NF- κ B を活性化し、接着分子 ICAM-1 の発現を増加させ、次いで白血球の血管内皮への接着を促進して組織傷害を惹起することを明らかにした。そこで本研究では、酸化ストレスによる細胞内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 発現におよぼす影響を検討した。その結果、高濃度酸素曝露により、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。すなわち、高濃度酸素は TRAF を介して NF- κ B を活性化することが示唆された。

A. 研究目的

シックハウス症候群は、室内空気中の微量な化学物質への曝露による酸化ストレスに対する生体反応と考えられ、眼・鼻・咽喉の粘膜刺激症状（痛み、乾き、嚔声）、皮膚刺激症状（痛み、発赤、痒み）、非特異的過敏反応（鼻汁、流涙、喘息様症状）、神経系症状（頭痛、精神疲労、記憶減退、注意力・集中力の低下、めまい、嘔気）、臭覚および味覚異常など、生体の様々な臓器において炎症性反応を生じる。これらの症状が現れる機序には、化学物質の知覚神経刺激による神経原性炎症、酸化作用による接触局所における皮膚・粘膜の損傷、中

枢神経中毒作用などが複合的に働いて、多彩な症状を呈すると推測されている。

ここで、炎症の第一段階は白血球の血管内皮への接着であり、接着分子は両者の接着を仲介する蛋白質である。我々はこれまでに、高濃度酸素環境は血管内皮上に接着分子の一つである intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) および ICAM-1 mRNA の発現を増強し、白血球の血管内皮への接着を促進して組織障害を惹起することを示してきた。

また我々は血管内皮細胞において、高濃度酸素刺激により抑制性蛋白 I κ B- α が分解されて、転写因子 nuclear factor-kappa B

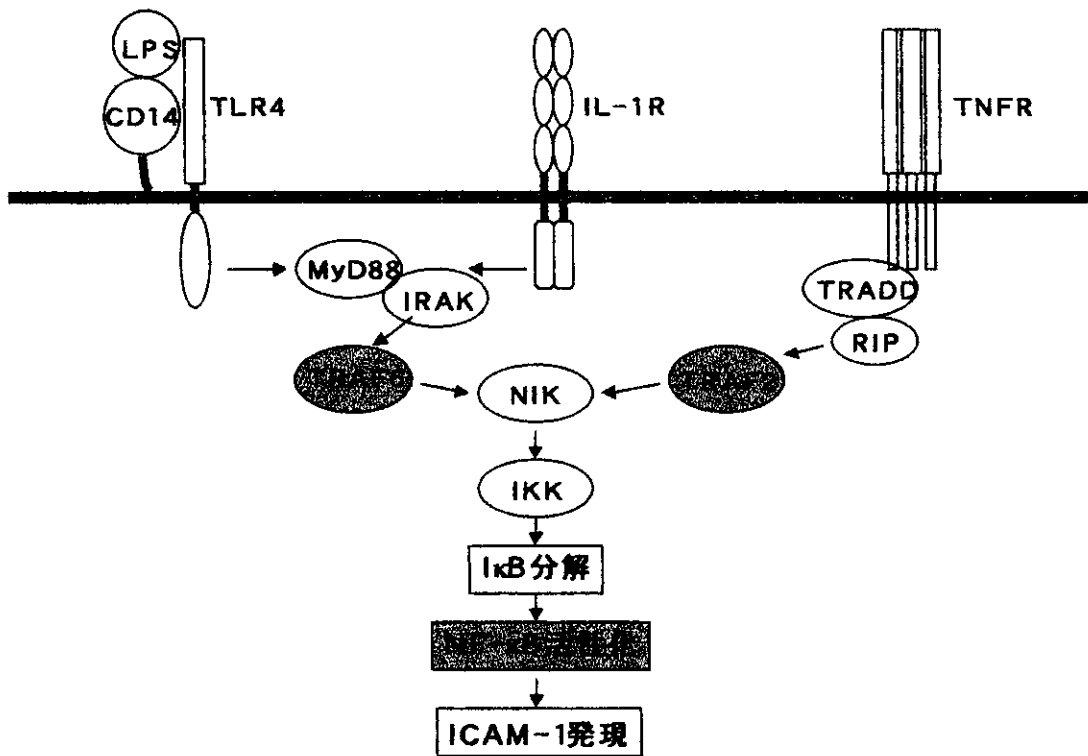


図 NF- κ B 活性化に至る主なシグナル伝達経路

(NF- κ B)が活性化されることも示した。すなわち、高濃度酸素が何らかのシグナル伝達経路を介して NF- κ B を活性化して、ICAM-1 発現を増強し、これが白血球の血管内皮への接着を促進して様々な炎症を生じると考えた。

しかし、血管内皮細胞において高濃度酸素がいかなるシグナル伝達経路を介して NF- κ B 活性化に至るかは、未だ不明である。近年、NF- κ B 活性化の制御蛋白質として TNF receptor-associated factor (TRAF) が注目されている。特に TRAF2, 5, 6 は、細胞膜上受容体と NF- κ B 活性化を誘導するキナーゼとを結ぶアダプター蛋白質であることが判明してきた。

そこで本研究では、培養ヒト肺動脈血管内皮細胞を用いて、高濃度酸素環境が TRAF2 および TRAF6 の発現におよぼす影

響について検討した。そして、グラム陰性細菌の膜構成成分であるエンドトキシン (lipopolysaccharide; LPS) や炎症性サイトカイン TNF- α 、IL-1 β が TRAF 発現におよぼす影響と対比・検討した。

B. 研究方法

正常ヒト肺動脈血管内皮細胞（クラボウ、大阪）を 10% 仔牛胎児血清（FCS）添加培養液（endothelial cell growth medium、クラボウ）を用いて継代培養した後、100mm 培養皿（Corning, New York, NY）で単層に培養してコンフルエントとした。実験には継代数 8 代から 12 代の細胞を用いた。

コンフルエントになった細胞の培養上清中に大腸菌由来エンドトキシン（LPS、serotype 955:B5, Sigma, St.Louis, MO）1 μ g/ml、リコンビナントヒト TNF- α （Genzyme,

Cambridge, MA) 100 ng/ml またはリコンビナントヒト IL-1 β (Genzyme) 10 ng/ml を添加した。その後、直ちに可変型培養器 (APM-36, ASTEC, 福岡) を用いて、培養細胞を 21%酸素、5 %二酸化炭素、1 気圧または 90%酸素、5%二酸化炭素、1 気圧に 4 時間曝露した。

血管内皮細胞の TRAF 発現は Western blot 法により検討した。対照群および高濃度酸素曝露群の各細胞を Dulbecco リン酸緩衝液 (DPBS) で洗浄したのち、蛋白分解酵素阻害剤 (protease inhibitor cocktail P-8340, Sigma) 添加 RIPA 緩衝液 (4℃) に反応させて細胞溶解液を得た。得られた検体を回収し、15,000 回転、4℃で 20 分間遠心後、上清を回収し、溶解液中の蛋白濃度を BCA 法 (Pierce, Rockford, IL) にて測定した。等量の蛋白量の各検体を 10% SDS-polyacrylamide gel (Realgel plate, バイオクラフト、東京) 上で電気泳動した (SDS-PAGE)。これを polyvinylidene difluoride (PVDF) メンブレン (Immobilon-P, Millipore, Bedford, MA) に転写した後、抗 TRAF2 抗体 (H-10, Santa Cruz, Santa Cruz, CA) または抗 TRAF6 抗体 (D-10, Santa Cruz) と反応させた。次いで HRP 標識抗マウス IgG 抗体 (Santa Cruz) と反応させ、ECL キット (RPN2106, Amersham Pharmacia Biotech, Buckinghamshire, England) を用いて化学発光させ、高感度フィルム (Hyperfilm ECL, Amersham Pharmacia Biotech) に感光させた。ゲル電気泳動画像の各バンドの量比は NIH image (National Institute of Health, Bethesda, MD) を用いて定量評価した。

実験を 4 回施行し、得られた結果を平均 $\pm$ 標準偏差で表した。群間の比較には分散分析と Scheffé 検定を行い、危険率 5% 未

満を有意とした (StatView II, Abacus Concepts, Berkeley, CA)。

C. 研究結果

高濃度酸素および LPS が TRAF2 および TRAF6 の発現に及ぼす影響を Western blot 法により検討した。高濃度酸素曝露および LPS 刺激による TRAF2 発現は、刺激後 4 時間で、各々 $505 \pm 138\%$ および $296 \pm 80\%$ であり、ともに対照 (100%) より高値であった ($P < 0.05$)。また、高濃度酸素曝露と LPS 刺激の同時刺激では、TRAF2 発現は $439 \pm 114\%$ と高値であった ($P < 0.05$)。

一方、高濃度酸素曝露および LPS 刺激による TRAF6 発現は、刺激後 4 時間で、各々 $302 \pm 64\%$ および $182 \pm 37\%$ であり、ともに対照 (100%) より高値であった ($P < 0.05$)。しかし、高濃度酸素曝露と LPS の同時刺激では、TRAF6 発現は $89 \pm 18\%$ と対照と有意差を認めず、高濃度酸素曝露単独および LPS 刺激単独よりも低値であった ($P < 0.05$)。

D. 考察

シックハウス症候群は、室内空気中の微量の化学物質が、皮膚・粘膜刺激症状、神経毒性、非特異的過敏反応、臭覚および味覚異常などの多彩な全身症状をもたらす疾患である。このためシックハウス症候群の発症原因として、化学物質の刺激に由来する何らかの免疫学的機序の関与が強く推測される。そこでシックハウス症候群の原因を、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てきた。

我々は高濃度酸素曝露がヒト血管内皮細胞において転写因子 NF- κ B を活性化して

接着分子 ICAM-1 発現を増強し、白血球の集積を促進して細胞機能障害をもたらすことを明らかにした。しかし、現在、高濃度酸素が、いかなる細胞内シグナル伝達経路を介して NF- κ B を活性化させるかは不明である。他方、NF- κ B 活性化の制御因子の一つとして、TRAF の重要性が明らかになりつつある。そこで本研究では高濃度酸素曝露が血管細胞の TRAF 発現に及ぼす影響について検討した。

高濃度酸素曝露により TRAF2 および TRAF6 とともに発現が増強した。すなわち、高濃度酸素は TRAF2 と TRAF6 の両方の経路を介して、NF- κ B を活性化することが示唆された。なお、TRAF2（平均 505%）の方が TRAF6（平均 302%）に比較して増加率は大きいことより、TRAF2 がより優位な経路ではないかと考えた。

また高濃度酸素曝露と LPS の同時刺激では、単独刺激に比べて TRAF2 の発現増強は認められず、TRAF6 では発現減少を認めた。その機序は明らかでないが、TRAF6 を介する経路では免疫寛容（tolerance）の関与が考えられた。

1994 年、TRAF1 と TRAF2 が TNF 受容体 II 型のシグナル伝達因子として同定された。その後、TRAF3 から TRAF6 ままでが報告されている。特に TRAF2, 5, 6 は細胞膜受容体と転写因子 NF- κ B 活性化を誘導するキナーゼ（NF- κ B-inducing kinase; NIK）とを仲介するアダプター蛋白質である。さらに、TRAF6 は TNF 受容体ファミリーにとどまらず、Toll / IL-1 受容体ファミリーのシグナルを伝達することも明らかになってきた。またノックアウトマウスの解析から、TRAF が免疫・炎症反応のみならず、胚発生や骨形成にも重要な働きをしている

ことが明らかになりつつある。

E. 結論

高濃度酸素曝露は血管内皮細胞において、TRAF2 および TRAF6 の発現を増強した。すなわち、高濃度酸素曝露による酸化的ストレスは TRAF2 および TRAF6 を介して NF- κ B を活性化することが示唆された。今後さらに、シックハウス症候群の病態における TRAF の機能解明が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

○鈴木幸男、西尾和三、竹内 修、戸田京子、鈴木達夫、土本寛二。

高濃度酸素環境がグルココルチコイド受容体におよぼす影響。

臨環境 2001；10(1)：28-32.

2. 学会報告

○Y. Suzuki, K. Nishio, K. Takeshita, et al.

TRAF proteins-mediated NF- κ B activation by hyperoxia in human pulmonary endothelial cells.

American Thoracic Society 2001 International Conference. San Francisco, CA. 2001/5/18-23.

○鈴木幸男、西尾和三、竹下 啓、他。

高濃度酸素暴露が TRAF 蛋白の発現および NF- κ B 活性化に及ぼす影響。

第 41 回 日本呼吸器学会総会。東京。2001 年 4 月 4～6 日。

○鈴木幸男、西尾和三、竹内 修、戸田京子、鈴木達夫、土本寛二。

高濃度酸素環境における細胞内シグナル伝達機序の解明—NF- κ B 活性化および TRAF 発現を中心に—。

第 10 回 日本臨床環境医学会総会。旭川。2001 年 6 月 29、30 日。

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」

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

研究協力者 松延 毅¹、鈴木幸男²、土本寛二³

1 北里研究所病院耳鼻咽喉科医員

2 北里研究所病院呼吸器科部長

3 北里研究所病院院長

【研究要旨】

hypoxia-inducible factor(HIF-1)はレドックス感受性遺伝子転写制御因子の一つであり、低酸素による遺伝子発現制御に幅広く関わっていることが報告されている。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、HIF-1 の蝸牛内における発現を強大音非負荷モルモットと比較した。HIF-1 発現はウエスタンブロットと免疫組織化学的手法を用いて行った。強大音負荷を行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 発現の上昇がみとめられた。

【研究目的】

原核生物から真核生物にいたるまでほとんどすべての生物にとって酸素は必要不可欠な分子である。そのため酸素分圧が低下した状態(hypoxia)になるとさまざまな適応反応を行うことによって酸素供給を改善しようとする。生体には低酸素状態に対する種々の適応反応がみられるが、こうした適応反応は酸素センサーが酸素濃度を感知し、何らかの形で転写因子にその情報を伝達し、一群の遺伝子発現を誘導することが基礎となっている。最近になり、低酸素による遺伝子の誘導的転写に必要なエレメントがさまざまな遺伝子で同定され、低酸素依存的転写に必要なエレメントに結合し作用する hypoxia-inducible factor(HIF- 1)が、多くの細胞および組織で働くことが明らかになってきている。HIF 1 は HIF 1 α と HIF 1 β のサブユニットからなるが、低酸素に応答するのは HIF1 α である。この HIF1 α はレドックス感受性遺伝子転写制御因子の一つであ

り、低酸素による遺伝子発現制御に幅広く関わっていることが報告されている。通常、酸素濃度下で HIF1 α は細胞質に存在し、プロテアソームによって分解され、低濃度で維持されているが、低酸素状態になるとタンパク質は安定し濃度が高まり、核へと移行する。一方、近年において強大音暴露による急性感音性難聴、いわゆる急性音響外傷のメカニズムとしてフリーラジカルの関与が示唆されているが、強大音暴露による急性の聴覚障害、すなわち急性音響外傷は内耳虚血を引き起こすことが示されている。すなわち虚血により蝸牛局所にフリーラジカルの急激な産生が起こるのである。しかしながら、フリーラジカルなどの酸化ストレスが聴覚路に及ぼす影響、及びそれらが聴覚路の組織を細胞傷害や細胞死に至らしめる過程、分子メカニズム等、詳細は殆ど不明である。今回、我々はモルモットの音響外傷モデルを用いて、蝸牛の音響外傷成立のメカニズムにおける HIF-1 α の関与を検討したので報告する。

【研究方法】

動物はプライエル反射正常の有色モルモット(200-250 g)を使用し、防音室内で 105 dB オクターブバンドノイズ(4 kHz 中心)を 2 時間および 5 時間曝露した。なお、我々の予備実験ではこの条件での 5 時間曝露で、約 7 日で回復する一過性聴力障害(TTS)をきたすことを確認した。強大音曝露後、ネンブタールにて麻酔後直ちに断頭し、蝸牛中耳骨胞を摘出、顕微鏡下にハックス緩衝液中にて蝸牛感覚上皮を分離した。蝸牛感覚上皮には感覚細胞としての内・外有毛細胞、およびその他のコルチ器を構成する支持細胞が含まれている。次に試料をホモジナイズし、SDS 処理し、ポリアクリルアミド電気泳動後、PVDF 膜に転写した。一次抗体としてマウス抗 HIF-1 α 抗体、および二次抗体として HRP 標識抗ウサギ IgG 抗体を使用した。免疫反応後、化学発光を施し X-ray フィルムに感光した。また、強大音5時間曝露後の蝸牛感覚上皮については免疫染色も併せて行った。中耳骨胞を取り出し、4%パラフォルムアルデヒドにて局所灌流固定し、さらに一晚4%パラフォルムアルデヒド中にて固定した。洗浄後、蝸牛を96穴マイクロタイタープレートに移し、上記と同様の抗体およびビオチン標識 IgG を二次抗体として ABC 法を行った。最後に顕微鏡下で蝸牛感覚上皮を摘出しスライドグラス上に封入した。

【倫理面への配慮】

実験は十分な麻酔下で行い、断頭時も全身麻酔下で苦痛を与えずに行った。

【研究結果】

ウェスタンブロットではコントロールに比べて強大音曝露2時間後に蝸牛感覚上皮と血管条を含む蝸牛外側壁において HIF-1 α の発現の上昇傾向が認められ、曝露5時間後には明らかな発現の増加が認められた。免疫組織化学においては強大音曝露後の蝸牛感覚上皮においては、三列の外有毛細胞において HIF-1 α の強い染色が認められた。これは、強大音曝露により蝸牛内において酸化的ストレスが加わり、外有毛細胞がターゲットとなっている可能性が示唆された。音響外傷により、初期には外有毛細胞に主な変性が認められることより、音響外傷の分子メカニズムへのレドックス感受性転写因子の関与が考えられる。

【考察】

音響外傷モデルは急性感音難聴モデルの一つとして知られているが、その機序としては次のことが考えられる。第一に強大音曝露により内耳血流の低下が惹起され、内耳虚血が引き起こされること、第二に強大音曝露により内耳組織内のフリーラジカルの産生増加が認められることが実験的に報告されている。したがって強大における内耳障害はフリーラジカル産生増加による組織障害と密接な関係があることが明らかになってきている。細胞が低酸素環境にさらされると nuclear transcription factor や HIF-1 の発現が増加し、DNA への結合が起こる。HIF-1 は解糖系酵素をコードするいくつかの遺伝子の hypoxia enhancer region やエリスロポエチンの hypoxia enhancer sequence などに結合する。低酸素環境下における細胞では、AP-1 response element への結合が促進されて、抗酸化酵素の DT-ジアフォラーゼの転写が誘導される。また、GSH（グルタチオン）合成の律速酵素 γ -グルタミルシステイン合成酵素の活性が上昇する。我々は強大音曝露により内耳組織内のレドックス感受性転写制御因子の一つである Activator protein-1(AP-1)の活性が上昇することを報告した。HIF-1 α は、低酸素環境に応答して発現が増加し、またその他の転写制御因子である AP-1 や NF-kappaB、Ref-1 などの活性を増加させて、酸化的ストレスに応答する種々の遺伝子発現を制御していると考えられている。内耳障害におけるレドックス制御機構を解明することは急性感音難聴のメカニズムの解明および治療につながるものと考えられる。実際に臨床的な環境医学的問題としては、強大音暴露環境下における騒音性難聴、および音響外傷の例があげられる。これらは感音性難聴をきたし、治療開始が遅れると難治性となる。本研究のような細胞のレドックス制御の解明はこれらの治療戦略においてきわめて重要であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Curren C., Franza B.R.Jr.: Fos and Jun, the AP-1 connection. *Cell* 55:395-397, 1988.
- 2) Ohlemiller K.K., Dungan L.L.: In vivo measurement of cochlear reactive oxygen species (ROS) in mice; effect of noise exposure and cochlear ischemia. *Assoc. Res. Otolaryngol. Abstr.* 21:518, 1998.
- 3) Yamane H., Nakai Y., Takayama M., Iguchi H., Nakagawa T., Kojima A.: Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma. *Arch. Otorhinolaryngol.* 252:504-508, 1995.
- 4) Yamasoba T., Schacht J., Shoji F., Miller J.F.: Attenuation of cochlear damage from noise trauma by an iron chelator, a free radical scavenger and glial cell line-derived neurotrophic factor in vivo. *Brain Res.* 815:317-325, 1999.
- 5) Yoneda Y., Ogita K., Inoue K., Mitani A., Zhang L., Masuda S., Higashihara M., Kataoka K.: Rapid potentiation of DNA binding activities of particular transcription factor with leucine-zipper motifs in discrete brain structures of the gerbil with transient forebrain ischemia. *Brain Res.* 667:54-66, 1994

<論文発表>

Shizuki K, Ogawa K, **Matsunobu T**, Kanzaki J, Ogita K: Expression of c-Fos after noise-induced temporary threshold shift in the guinea pig cochlea. *Neurosci Lett* 320: 73-76, 2002.

<学会発表>

第 11 回日本耳科学会

26th Midwinter Research Meeting, Association for Research in Otolaryngology, St. Peters Beach, FL, 2002

<知的所有権の取得状況>

(特許取得)

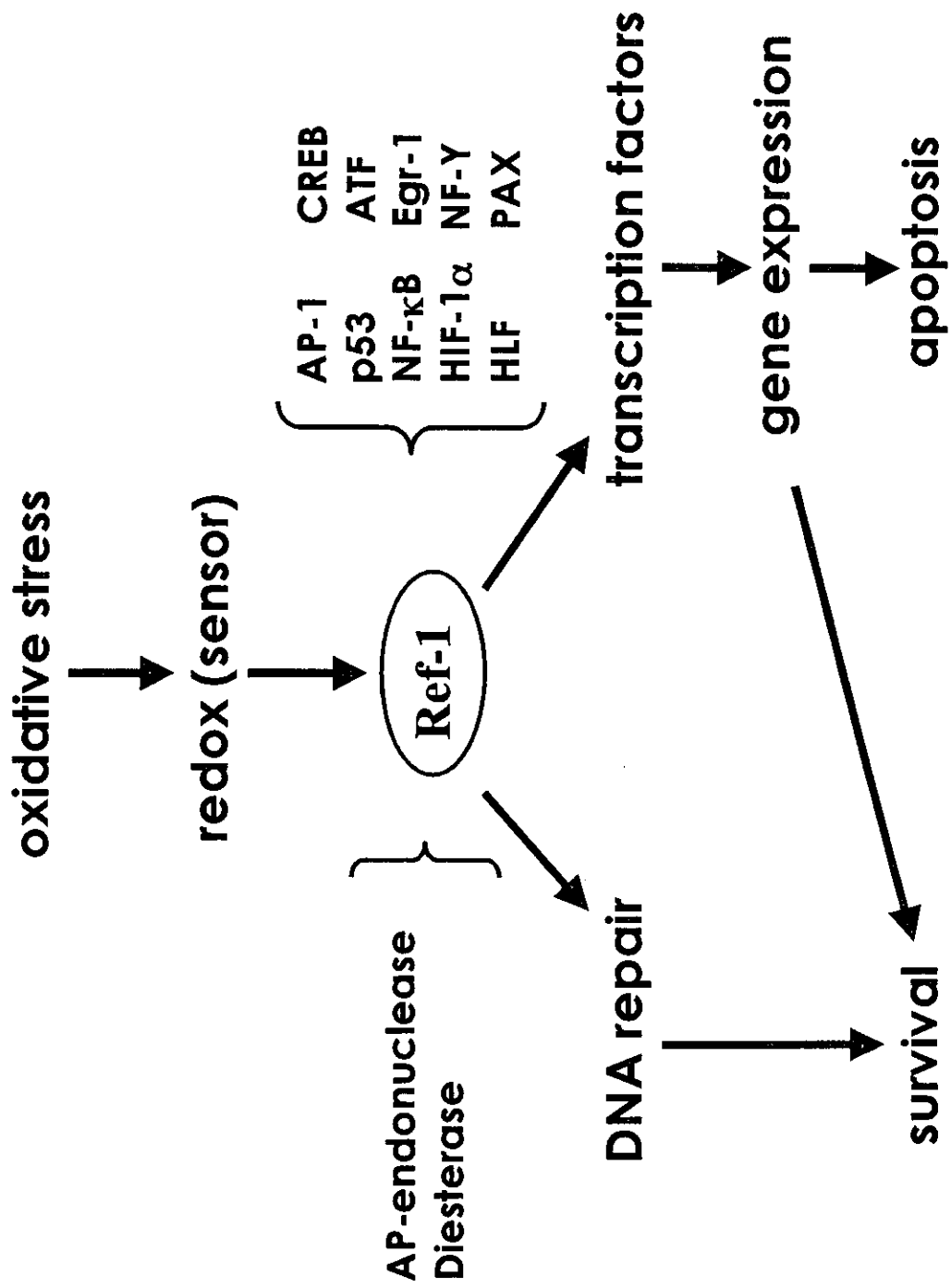
なし

(実用新案登録)

なし

(その他)

なし



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

分担研究者 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

研究要旨

[1] 医師の診察等により、居住環境において化学物質の影響を受け、健康被害を生じたと疑われる居住者のいる住宅（シックハウスと疑われる住宅）を対象として、室内空気質を詳細に測定し、健康状態や住環境に関するアンケート調査を行った。そして、居住者の中で化学物質過敏症の疑いのある患者を対象に専門医による検診を実施した。その結果、シックハウスの原因として、建材または生活に由来すると思われる汚染化学物質の発生と、換気が不十分な状況が確認された。また、化学物質の濃度は、厚生労働省による室内濃度指針値・暫定目標値を上回る部屋が多く存在した一方で、低濃度の測定室も存在した。さらに、臨床検査より、居住者は化学物質の影響によって身体に異常を示すことが推察された。以上の調査を通して、居住者の症状の状況や反応する空気質の幅には大きな個人差の存在することが改めて確認された。

[2] シックハウス症候群や化学物質過敏症の他覚的診断方法として、近赤外線による脳内酸素モニターを使った化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後における起立試験を組み合わせで実施した。労働環境基準内濃度のガスを、ポリエチレンの袋内で揮発させるという簡易な方法で吸入した。この濃度の吸入負荷試験は、極微量化学物質によって室内空気が汚染された一般の検査室でも施行可能であった。ガス吸入負荷試験では、シックハウス症候群（またはシックスクール症候群）13 例中全例が何らかの化学物質で陽性所見を呈した。また、13 例中 9 例で何らかの症状が誘発された。ガス吸入負荷前の起立試験では 13 例中 8 例が陽性で、ガス吸入負荷後には 11 例で悪化、または陽性となった。正常対照者 6 例では陽性者の頻度は少なかった。この方法は、シックハウス症候群や化学物質過敏症の他覚的診断方法として有用であった。より安全で確実に診断できる方法として施行するためには、負荷方法等に改良を加えていく必要がある。

[1] シックハウスにおける化学物質汚染の実態調査

A. 研究目的

本研究では、医師の診察等により、シックハウス症候群と疑われる居住者が存在する住宅を対象として、室内空気中の化学物質（アルデヒド類、揮発性有機化合物（以下、VOC））濃度や換気性状（気密性能、外気導入量等）

の測定調査、住環境および居住者の健康状態に関するアンケート調査、ならびに化学物質過敏症を専門としている医師による臨床検査を実施した。

各調査を通して、実際に被害の発生している住宅の化学物質汚染の現状を明らかにし、居住者の症状と室内空気質や建物性能との関係を解明することを目的としている。

B. 研究方法

1. シックハウスと疑われる住宅における化学物質汚染の実態調査

1. 1. 調査対象住宅

調査対象住宅は、宮城県内の住宅 33 軒である。いずれの住宅にも、医師の診察より、化学物質の影響で健康被害が生じたと疑われる居住者、ならびに過去のアンケート調査（1999 年に実施した女子大生とその親を対象としたアンケート調査、および講演会等の聴講者に協力してもらったアンケート調査）結果から化学物質過敏症の疑いがある居住者が含まれている。

1. 2. 調査方法

(1) 住環境に関するアンケート調査

住環境の実態に関する情報を得るために、アンケート調査を実施し、家庭の代表者 33 名に回答していただいた。アンケートの質問項目を表 1-1 に示す。また、住居の構造や平面、使用建材等の建物の概要について調査した。

(2) 室内環境の測定方法

室内環境の測定項目はアルデヒド類（ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等）、VOC（トルエン、キシレン、p-ジクロロベンゼン等）の室内空気汚染化学物質濃度と室内温度・湿度である。なお、28 軒の住宅では気密性能を測定し、そのうち機械換気システムを備えた 7 軒の住宅では併せて換気量（外気導入量）の測定を行った。

化学物質濃度の測定は、住宅毎に室内 2～3 室（居間、寝室、及びその他 1 室）と周辺外気の計 4 箇所で行った。測定期間中は、窓等の外部開口部は一日を通して、長時間にわたり閉鎖することを条件として、24 時間測定を行った。アルデヒド類は DNPH カートリッジ（Waters 社製、Sep-pak DNPH-Silica Cartridge）（写真 1-1）を用いて 24 時間パッシブサンプリングし、アセトニトリルで抽出後、高速液体クロマトグラフ（写真 1-2）により定性・定量分析を行った。VOC は粒状活性炭（柴田化学機械工業株式会社製、Charcoal Tube Jumbo）（写真 1-3）にポンプを用い、500ml/min の通気量で 24 時間アクティブサンプリングし、二硫化炭素溶媒に抽出後、ガスクロマトグラフ（写真 1-4）により定性・定量分析を行った。サンプリング位置は、床上 1.2m とした。測定風景を写真 1-5 に示す。なお、アルデヒド類の分析は国立公衆衛生院建築衛生学部・部長・池田耕一先生ら、VOC の分析は東

北文化学園大学環境計画学・助教授・野崎淳夫先生らに依頼した。

住宅の気密性能測定に関しては、気密測定器（コーナ一札幌社製、KNS-400）を用いて、減圧法により測定した（写真 1-6）。居室の窓の開口部に送風機を設置して排気を行い、その際に生ずる室内外差圧と風量を測定した。測定中、外部開口部はすべて旋錠をし、台所やトイレ等の局所ファン、および機械換気システムは運転を中止した。この結果を用いて、室内外差圧が 1mmAq 時の単位床面積あたりの隙間相当開口面積 $\alpha A'$ を算出し、気密性能を評価した。

住宅の換気量測定に関しては、一定濃度法によって各室の外気導入量を測定した。測定にはマルチガスモニターとサンプラードーザー（B&K 社製、1302、1303）を使用した。（写真 1-7、1-8）。測定の際には、注入した SF₆ トレーサーガスが、可能な限り均等に分布するように攪拌用ファンを用いた。さらに、広い部屋では SF₆ の注入チューブの分岐を行って、室内の SF₆ 濃度を 5ppm となるように発生量を制御した。この他、機械換気システムを設置している住宅（全 11 軒）では、風量測定器（コーナ一札幌社製、Swema Flow65）を用いて、システム給排気口の風量を測定した（写真 1-9）。

1. 3. 調査時期

調査期間は 2001 年 6 月～10 月である。

2. シックハウスと疑われる住宅の居住者の健康状態に関するアンケート調査及び臨床検査

2. 1. 調査対象

シックハウスと疑われる住宅の居住者の健康状態に関して、アンケート調査、ならびに化学物質過敏症を専門としている医師による臨床検査を実施した。アンケートの調査対象は、室内空気質を測定した住宅 33 軒の全居住者 137 名である。臨床検査は、希望者の中から症状等によって 20 名を選考した。なお、参加者は調査内容を十分に説明された後、参加の意志を確認し、申し込み書に署名後、調査に参加した。

2. 2. 調査内容

2. 2. 1. QEESI 問診票による調査

居住者の健康状態、ならびに化学物質に対する過敏性等に関する情報を得るために、QEESI（Quick

Environmental Exposure and Sensitivity Inventory) 問診票を用いたアンケート調査を実施した。これはテキサス大学の Miller らが考案し¹⁹⁾、アメリカのマサチューセッツ工科大学、テキサス大、アリゾナ大学医学部等で使用されている質問票を北里研究所病院環境医学センター・センター長・石川哲先生が日本人向けに改訂を加えたものである²⁰⁾。質問項目は全 5 項目で、各項目に 10 個の質問がある。「マスキング」を除く 4 つの質問項目に関しては、それぞれの質問に対して 0～10 点 (0 点: まったく反応なし、5 点: 中等度の反応、10 点: 動けなくなるほどの症状) で自己評価し、その合計点数を算出する。「マスキング」では、「はい」もしくは「いいえ」で回答する形となっている。以下に、問診票の質問内容を概説する。

① Symptom Severity (症状の程度): 化学物質過敏症患者が示す代表的な症状として、筋肉、気管粘膜、心臓・循環器、胃腸、集中力・記憶力、情緒、頭部、皮膚、泌尿器・生殖器の 10 項目に対する障害の程度を、それぞれ 0～10 点、合計点 0～100 点で評価する。Miller らは合計点に応じて、20 点未満を軽度 (Low)、20～40 点を中程度 (Medium)、40 点以上を高度 (High) の 3 段階で評価している。

② Chemical Intolerances (化学物質に対する不耐性): 化学物質に対する不耐性とは本症の原因物質として多くあげられる、車の排気ガス、タバコの煙、殺虫剤・除草剤、ペンキ・シンナー、消毒剤等、コールタール、マニキュア、新しいじゅうたん・カーテン等 10 項目に対する反応性を示すもので、各質問を 0～10 点、合計点として 0～100 点で評価する。Miller らは 20 点未満を軽度 (Low)、20～40 点を中程度 (Medium)、40 点以上を高度 (High) と評価している。

③ Other Intolerances (化学物質以外の物質に対する不耐性): 化学物質過敏症の患者は重症になると、上述のような典型的な原因物質だけでなく、水道の消毒剤、キャンディー、ピザ等の食品、カフェイン、アルコール類、薬品類、花粉等典型的なアレルギー抗原となりうるもの等にしても過敏な反応を示すようになる。化学物質以外の物質に対する不耐性はそれら 10 項目に対してそれぞれ 0～10 点、合計点として 0～100 点で評価する。Miller らは 12.5 点未満を軽度 (Low)、12.5～25 点を中程度

(Medium)、40 点以上を高度 (High) と評価している。

④ Life Impact (暮らしの障害の程度): 日常生活に対する障害の程度を評価するもので、食事、就業、着衣、ドライブ、趣味、外出、家族関係等の行動に対する障害の程度を合計点として 0～100 点で評価する。Miller らは 12.5 点未満を軽度 (Low)、12.5～25 点を中程度 (Medium)、25 点以上を高度 (High) と評価している。

⑤ Masking (症状の隠れ): マスキングとは何度も刺激を受けると適応してしまうため、化学物質の刺激がきても、本来の刺激症状は示さず、隠蔽されたような状態になってしまう現象で、本症患者の大きな特徴の 1 つである。一般的には、刺激物の摂取頻度の高い人ほどマスキングは起こりやすいと考えられており、QEESI では、マスキングの程度をタバコ、アルコール、コーヒー、香水使用、殺虫剤使用、ガス器具使用、ステロイド剤等の薬品使用の有りを 1 点、無しを 0 点として、合計 0～10 点で評価している。Miller らは 3.5 点未満を軽度 (Low)、3.5～5.5 点を中程度 (Medium)、5.5 点以上を高度 (High) と評価している。

各項目の点数によって 1 から 8 までのグループに分類され化学物質過敏症の疑いが評価される (表 1-2)。QEESI 問診結果の分析に際しては 0～20 歳未満、20～40 歳未満、40 歳以上の群に分けた。さらに、化学物質過敏症物質症例では男女差が存在することが報告されているため、各グループを男女に分けて調査した。

2. 2. 2. 化学物質過敏症検診

一般に、化学物質過敏症患者は、化学物質の曝露を受けることによって自律神経機能や視覚分野の神経系に障害を呈し、また、脳の機構に異常をきたす例が多い。そこで今回、室内空気質を測定した住宅の居住者を対象とし、医学的に化学物質曝露による健康面への影響を把握するために、化学物質過敏症専門の医師による診察と各種臨床検査を実施した。調査日は 2001 年 7 月 20 日～21 日である。以下に、主な臨床検査内容を概説する。

①専門医による診察: 石川哲先生による診察 (眼球運動、膝外腱反射等の神経反射等) を実施した。

②眼科一般検査: 眼科一般検査 (視力、眼圧等) にて眼科的基礎疾患の有無を検査した。

③滑動性眼球追従運動の検査: 眼球電位図 (EOG: Electro Oculo Graphy) により、水平および垂直方向の眼球運動

を検査し、視覚分野における神経系の異常を判定した。

④視覚のコントラスト感度の検査：壁掛け型のコントラスト感度測定器 VCTS (Vision Contrast Test System) を使用し、視覚の認識度および視覚中枢機能の状態を検査した。なお、本検診では視覚空間周波数特性 (MTF : Modulation Transfer Function) をもとに、各周波数における視覚の感度を健常者の平均値と比較した上で判定を行った。

⑤瞳孔反応の検査：赤外線電子瞳孔計 (浜松ホトニクス社製、イリスコーダ C2514) を使用し、瞳孔反応を検査した。15 分間の暗順応後に左右 1 または 2 回測定し、良好な状態で記録できた結果から得られた値を平均した。年齢によって、正常値が異なるため、得られたデータは年代ごとの正常平均値からの偏差 ($\{ \text{測定値} - \text{平均値} \} / \text{標準偏差}$) を計算した。正常値として北里大学眼科で 1992 年 5 月 7 日～11 月 26 日間に女性 556 名、男 1076 名から計測された年齢ごとの平均値と標準偏差を利用した。また、内海らの分類³⁾ に従い、交感神経優位、副交感神経優位、に分類した。

⑥脳内血流状態の測定：近赤外線組織酸素モニター⁴⁾ (浜松ホトニクス社製、NIRO - 300J) を使用して脳内の血流量を測定した (北里研究所病院臨床環境医学センター・坂部貢先生)。安静時の基線のゆらぎ (基線から $\pm 1 \mu\text{mol}$ 未満の変動を正常=0、 $\pm 1 \mu\text{mol}$ 以上の変動を軽度異常=1、 $\pm 2 \mu\text{mol}$ 以上の変動を異常=2)、頭位変換時の基線の変動 (基線より $1 \mu\text{mol}$ 未満の変化を正常=0、 $1 \mu\text{mol}$ 以上の変動を軽度異常=1、 $2 \mu\text{mol}$ 以上の変動を異常=2)、起立試験時の基線の変動 (起立時に O_2Hb が基線に戻る、もしくは $1 \mu\text{mol}$ 未満：正常=0、 O_2Hb が基線に戻らず、 $1 \sim 2 \mu\text{mol}$ 未満の変化：軽度異常=1、 $2 \mu\text{mol}$ 以上の変化：異常=2) から点数化、合計した (正常=0、軽度異常=1～3、異常=4～6)。

⑦頭痛に関する問診：シックハウス症候群では、頭痛やめまいといった神経学的症候を示す症例が多いことが特徴であるため、頭痛を感じる位置や痛みの程度等はシックハウス症候群か否かを判定する際に重要な要素となる。そこで、シックハウス症候群に特徴的な頭痛やめまい等の神経症候を抽出するために、問診票 (東北大学医学部神経内科系山ら作成) を用いた調査を行った。参加者に対して、過去および転居後の症状に関して、その性質や

頻度、継続時間等を質問した。

⑧嗅覚検査：T&T オルトファクトメーターより 5 種類の嗅素を用いて、対象者の検知閾値および認知閾値を測定し (東北大学医学部神経内科・武田篤助手、医局秘書・金森洋子氏)、一般の人の検知・認知閾値の濃度を基準として嗅覚過敏性を判定した。5 種類の嗅素に含まれる主な物質は、 β - phenylethyl alcohol (バラのにおい)、methyl cyclopentenole (カラメル・焦げたにおい)、isobaleric acid (汗臭い・古靴下のにおい)、 γ - undecalactone (甘い・桃の缶詰のにおい)、scatol (口臭・糞のにおい) である。

C. 研究結果

1. シックハウスと疑われる住宅における化学物質汚染の実態調査結果

1. 1. 住環境に関するアンケート調査結果

シックハウスと疑われる住宅 33 軒を対象とした住環境に関するアンケート調査結果を以下に示す。

(1) 調査対象住宅の建物種類と築年数の関係

対象住宅 33 軒中 28 軒 (85%) が一戸建 (木造 25 軒、軽量鉄骨 3 軒)、鉄筋コンクリート造の集合住宅が 5 軒 (15%) であった (図 1-1)。築年数は、平均 5.75 年で、40%以上が 3 年未満の比較的新しい住宅であった。このうち 5 軒の住宅では、過去 5 年以内に増改築を行っていた。その内訳は、増築をした住宅が 1 軒、床や壁等の内装仕上げを替えた住宅が 4 軒であった。

(2) シックハウスに関する知識および建材選定配慮の有無

33 軒中 27 軒 (82%) の住宅が、発症以前から「シックハウスについて詳しく知っていた」もしくは「シックハウスという言葉を知っていた」と回答した (図 1-2)。このようにシックハウスに対する意識の高さがうかがえる一方で、「住宅を新築・リフォームする際に建材等に配慮した」と回答した住宅は、その約半数の 14 軒 (42%) であった。配慮の内容としては、「床仕上に無垢材を使用する」、「ノンホルマリン仕様の壁紙用接着剤を使用する」等が挙げられた。また、業者から使用する建材に関する情報提供があったと回答したのは 12 軒 (36%) 件であった。聞き取り調査より、業者の中には、居住者がシックハウス対策を業者に依頼しても「対策を行っている」

の言葉のみで、実際にどのような配慮がなされているのか居住者に説明がないところもあった。

(3) 天井、壁、床における内装仕上材、下地材の種類

9軒(27%)の住宅で床仕上げにシックハウス対策品が使用されていた。その他の部位の仕上材、下地材に関しても、全体で20%前後の住宅において何らかの対策品が使用されていた。しかし、どのような仕上材、下地材が使用されているか不明であると回答した住宅が、全ての部位において40%前後存在していた。特に畳に関しては、畳がある住宅28軒中7軒(25%)に防虫剤が使用されており、防虫剤が使用されているか否か不明であると回答した住宅も7軒(25%)あった。以上より、仕上材、下地材、畳の防虫剤に関して、居住者が把握していない場合が多いことがうかがえ、先述の業者による情報提供の曖昧さにも通じる結果となった(図1-3、図1-4)。

(4) 住宅建設時の薬剤処理

住宅を建てる際の薬剤処理として、「防蟻処理が施されている」と回答した住宅は18軒(55%)であり、このうち現場処理が10軒(56%)と最も多かった。「木材保存処理が施されている」と回答した住宅は12軒(36%)であり、工場処理が9軒(75%)と最も多かった。一方、薬剤による健康被害を考慮し、「防蟻処理や木材保存処理を一切施さなかった」と回答した住宅も半数近くを占めた。両項目とも、仕上材や下地材の場合と同様に、どのような処理が施されているか不明であると回答した住宅が多かった。建材への配慮と比較して居住者の意識が低いことがうかがえた(図1-5)。

(5) 対象住宅の換気方式および窓開放による換気習慣

換気設備を備えていない(台所、浴室、トイレの局所換気扇を除く)、いわゆる「自然換気方式」の住宅が16軒(48%)と最も多かった。「全室24時間換気システム」を設置している住宅は11軒(33%)で、換気システムの種類は、第1種機械換気システム(機械排気)が3件(27%)、第3種機械換気システム(機械給排気)が8件(73%)であった。「一部室換気扇」を設置している住宅5軒の中には、入居後居住者に健康被害が生じたため、換気設備を設置した住宅が2軒含まれていた(図1-6)。換気習慣に関しては、窓開け換気を頻繁に行う住宅が17件(52%)であったが、残りの16件の住宅でも必要に応じて窓開け換気を行っており、換気に対する意識が高い結果となっ

た。しかし、居住者の中には花粉症を患っている方も多く存在したため、季節によっては窓をあまり開けないという回答もあった(図1-7)。

(6) 衣類用防虫剤使用の有無

「衣類用防虫剤を使用している」と回答した住宅は16軒(48%)であり、その内訳はp-ジクロロベンゼン系防虫剤使用が8軒(50%)、ピレスロイド系防虫剤使用が6軒(38%)であった(図1-8)。

(7) 居住者の症状の有無

全居住者137名中、目脂やくしゃみ等の粘膜・呼吸器症状を訴える回答が67名(49%)と最も多かった。これに次いで、発疹やアトピー性皮膚炎の悪化等の皮膚症状を訴える回答が58名(42%)と多かった。その一方で、いずれの症状もないと回答した居住者は37名(27%)であった(図1-9)。また、頭痛等の頭部の症状、無気力感等の認識に関する症状、うつ等の情緒に関する症状では、回答者の70%以上が女性であった。

(8) 居住者の症状の状況

何らかの症状を感じていると回答していた居住者100名中、「転居やリフォームにより症状が悪化した」、あるいは「新たな症状が発症した」と回答した居住者は27名であった。「換気により低減する」と回答した居住者は29名であり、症状を訴えた居住者の約3割を占めた。住居以外での症状軽減場所については屋外、アルバイト先等が挙げられた(図1-10)。

1. 2. 室内空气中化学物質濃度の測定結果

(1) 化学物質濃度の最大値、平均値、中央値

化学物質濃度の測定は、調査対象住宅33軒・94室において実施した。厚生労働省によって室内濃度に関する指針値の策定されているホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、p-ジクロロベンゼン、および暫定目標値が提案されている総揮発性有機化合物(TVOC)について、室内濃度測定値の最大値、平均値、中央値を表1-3に示す。

(2) ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン、p-ジクロロベンゼンおよびTVOC濃度の累積頻度

代表的な化学物質の濃度累積頻度分布を図1-11～図1-15に示す。なお、ホルムアルデヒドに関しては、2000年に実施したシックハウスと疑われる住宅22軒・60室の測定結果⁹⁾、ならびに2000年7月に実施した東北地

方の一般戸建住宅 59 軒・59 室の測定結果⁶⁾も併せて示し、TVOC に関しては、2000 年に実施したシックハウスと疑われる住宅 22 軒・60 室の測定結果を併せて示す。ホルムアルデヒド濃度では、62 室 (66%) で厚生労働省による室内濃度指針値 0.08ppm を超え、2000 年の測定結果 (38 室・63%) とほぼ同様の分布となった。一般戸建住宅と比較すると濃度が高い住宅の割合が多かった。アセトアルデヒド濃度では、73 室 (78%) と多くの測定室で指針値を超えており、その平均値も指針値の 4 倍の値を示していた。トルエン濃度は 6 室 (6%)、p-ジクロロベンゼン濃度は 7 室 (7%) で、各々の指針値を超えていた。TVOC 濃度では、暫定目標値の 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えた部屋は 47 室 (50%) となり、これは 2000 年の測定結果の約 3 分の 2 であった。調査対象住宅の平均築年数は 2000 年度が 2.83 年、2001 年度が 3.54 年であり、この差は経年変化に伴う TVOC の濃度減衰を反映しているといえる。

(3) 築年数と化学物質濃度の関係

代表的な化学物質の濃度と築年数の関係を図 1-16～図 1-20 に示す。ホルムアルデヒドでは、築後・改築後年数が少ない住宅ほど濃度の高い部屋が多く存在した。厚生労働省がホルムアルデヒドの室内濃度指針値を策定した 1997 年以降 (築 4 年以下) に竣工・改築した住宅の中には、高濃度の部屋がある一方、指針値以下である部屋もみられた。指針値を超えた部屋の割合を比較すると、築 4 年以下では 57% であるのに対し、築 4 年以上では 83% に及んでいた。室内測定点すべてが指針値以下であった住宅は 33 軒中 5 軒であり、そのうち 4 軒は指針値策定以後に建てられた住宅であった。アセトアルデヒドでは、濃度と築年数の間に明確な関係はみられなかった。トルエンでは、築年数の多い住宅ほど濃度が低くなる傾向がみられた。指針値 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えたのは、築後 3 ヶ月および約 1 年と、いずれも築年数の少ない住宅であった。p-ジクロロベンゼンに関して、指針値を超えた住宅は 5 軒であり、このうち 4 軒の住宅で p-ジクロロベンゼン系衣類用防虫剤の使用が確認された。TVOC では、p-ジクロロベンゼンが非常に高濃度で検出され、暫定目標値の 20 倍近い濃度の部屋があった。この部屋を除くと、TVOC では、築年数が長い住宅ほど濃度が低くなる傾向がややみられた。しかし、ホルムアルデヒド、p-ジクロロベン

ゼンに関しては、築年数と濃度の間に明確な関係はみられなかった。

(4) シックハウス対策住宅と一般住宅の比較

調査対象住宅を、現場での聞き取り調査やアンケート調査、ならびに住宅の設計図面から「シックハウス対策住宅」と「標準住宅」に分類した。その結果、シックハウス対策住宅は 17 軒 (49 室)、標準住宅は 16 軒 (45 室) であった。この分類に応じて化学物質濃度の測定結果を比較した結果を表 1-4 に示す。シックハウス対策住宅では、テルペン類、ケトン類、アルコール類を除く VOC で標準住宅と比較して濃度が低い結果となった。特に、厚生労働省が指針値を示している前述の 6 物質に関しては、すべての物質で対策住宅の方が標準住宅よりも平均濃度が低かった。TVOC では、対策住宅の方が標準住宅よりも平均濃度が高かったが、天然木材由来の成分である α -ピネンの濃度を除くと、対策住宅の方が濃度が低い結果となった。

(5) 床仕上げと VOC 濃度の関係

測定対象室の床仕上げと化学物質濃度の関係を図 1-21 に示す。脂肪族炭化水素では、カーペット仕上げの部屋において平均濃度が高く、ハロゲン類は畳仕上げの部屋において濃度が高かった。また、無垢フローリング仕上げと合板フローリング仕上げの部屋を比較すると、ハロゲン類、エステル類を除いて無垢フローリング仕上げの部屋の方が高い平均濃度を示すという結果となった。なお、ホルムアルデヒドに関して、その平均濃度は無垢フローリング仕上げ 0.103ppm、合板フローリング仕上げ 0.128ppm となり、無垢フローリング仕上げの部屋の方が濃度は低かった。

(6) 衣類用防虫剤の使用と p-ジクロロベンゼン濃度の関係

衣類用防虫剤の使用の有無と p-ジクロロベンゼン濃度の関係について図 1-22 に示す。全体では、p-ジクロロベンゼンの平均濃度は築年数が長くなるほど高くなり、p-ジクロロベンゼン系衣類用防虫剤を使用している住宅では、そうでない住宅と比較して明らかに高い値を示していた。以上より、p-ジクロロベンゼンの濃度は建材よりも生活様式に大きく起因すると考えられた。

(7) 住宅の気密性能と換気量及び室内化学物質濃度の関係

気密性能測定を実施した 28 軒の相当隙間面積と化学物質濃度の関係を図 1-23、1-24 に示す。ホルムアルデヒ

ド濃度では、気密性能が高い住宅ほど、高濃度の部屋が存在した。24 時間機械換気設備を設置している住宅と、設置していない住宅で比較した結果、濃度に明確な差異はみられなかった。この一因として、機械換気を行っていても風量が十分に得られていないことが考えられた。なお、換気量測定結果をあわせると、換気回数が必要換気量⁷⁾とされる 0.5 回/h 未満であった住宅は、それ以上であった住宅に比べ、濃度がやや高い値を示す傾向があった。TVOC 濃度では、気密性能が高い住宅で高濃度の部屋が多く存在した。24 時間換気システムを設置している住宅と設置していない住宅で濃度に明確な差異はみられなかったが、ホルムアルデヒド濃度の場合と異なり、換気回数が 0.5 回/h 以上であっても TVOC 濃度の高い住宅が存在した。なお、気密性能が低い割に濃度が高かった 2 件の住宅（図中（*）、（**）印）は、いずれも半年以内に、健康に配慮した建材を使用し建設された住宅であった。両住宅とも内装材には国産の無垢材が多用されており、木材の天然成分である α -ピネンが高い濃度で検出された。

換気量測定を実施した 7 軒の換気回数と化学物質濃度の関係について図 1-25、1-26 に示す。ホルムアルデヒド濃度の場合では、換気回数 N が 0.5 回/h 以上の 2 軒の住宅では、0.5 回/h 未満の 5 軒の住宅と比較して濃度がやや低い値となっていたが、換気量測定を実施した大部分の測定室で厚生労働省の指針値 0.08ppm を超えた。TVOC 濃度でも、換気回数 N の大小に関わらず、大部分の測定室で厚生労働省の暫定目標値である $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えた。換気量が多くても化学物質の濃度が高い住宅は、発生量自体が多いことが考えられた。

2. シックハウス症候群の疑いのある患者の問診及び臨床検査結果

2. 1. QEESI 問診票による調査結果

参加者の内訳（年齢毎）を表 1-5 に示す。

（1）QEESI 問診票による化学物質過敏症疑い症例の頻度調査

QEESI 問診票による化学物質過敏症の判定結果を表 1-6 に示す。化学物質過敏症が「非常に疑わしい」17 名（12%）、「ある程度疑わしい」1 名（0.7%）、「疑わしい」23 名（17%）であり、計 137 名中 41 名（30%）で疑い

があった。男性では 60 名中 11 名（18%）、女性では 77 名中 30 名（39%）に疑いがみられ、女性の方に化学物質過敏症と疑われる居住者の割合が多いという結果となった。年齢別に検討すると、20～39 歳の女性で頻度が高かった（25 名中 13 名、52%）。

（2）QEESI 問診結果と室内化学物質濃度との関係

全居住者のうち、アンケートおよび聞き取り調査結果から、特にシックハウス症候群を疑う居住者（現在、症状を訴えており、住居内において症状が発現し、かつ住居から離れると軽減すると回答した居住者）22 名について、QEESI 問診票による「症状」項目の合計点数と室内化学物質濃度の関係を図 1-27、1-28 に示す。ホルムアルデヒド濃度に関しては、濃度が高くなると症状が高くなる傾向がややみられた。なお、厚生労働省による指針値以下の住宅の居住者はわずか 2 名で、いずれも低得点者であった。TVOC 濃度に関しては、症状点数との間に明確な関係はみられなかったが、高濃度で得点が高い例と、厚生労働省による暫定目標値以下の低濃度でも得点が高い例がみられた。

2. 2. 化学物質過敏症検診の結果

検診参加者の内訳を表 1-7 に、既往病歴を表 1-8 に示す。検診参加者 20 名全員が何らかのアレルギー性疾患に罹患していた。特に 20 歳未満の参加者には、喘息およびアトピー性皮膚炎である方が男女問わず多かった。各検査の結果を表 1-9 に示し、以下に概説する。

（1）QEESI 問診票結果

QEESI 問診票では、参加者 20 名中 14 名（70%）に化学物質過敏症の疑いが認められた。その内訳は、「非常に疑わしい」7 名（50%）、「疑わしい」7 名（50%）である。中でも、20 歳以上の女性の参加者は、いずれも「非常に疑わしい」と判定されていた。

（2）滑動性眼球追従運動検査結果

眼球運動では、水平方向の場合において 20 名中 11 名（55%）に眼球運動（滑動性追従運動）の異常（階段状変化：stair case）がみられ、中でも、20 歳以上の女性に頻度が高かった。一方、垂直方向では、20 名中 4 名（20%）が異常を呈していた。また、水平・垂直方向ともに異常を呈した参加者は 3 名（15%）で、いずれも男性の参加者であった。「stair case」以外にも、前庭瞳眼反射に異常のみられた参加者、「micro-saccades」（かたつき）が