

みられた参加者等が存在していた。

#### (2) 視覚周波特性の検査結果

視覚のコントラスト感度が低下している参加者は 15 名 (75%) と多かった。

#### (3) 瞳孔反応の監査結果

電子瞳孔計検査では、「交感神経優位」もしくは「副交感神経優位」と判定され、瞳孔に何らかの神経異常が認められた参加者は 20 名中 7 名 (35%) であった。このうち、「交感神経優位」であった 4 名はトルエン等の曝露を、「副交感神経優位」であった 3 名は有機リン系薬剤の曝露をそれぞれ受けているものと推察される。また、「保留」と判定された 6 名は、検査中に瞬きが入ったり、固視不良であったために判定することができなかった参加者である。このような所見は子供の参加者 (10 歳代) に多くみられた。中でも、瞬きが多いという行為は化学物質による影響を示す特徴の一つとされており、「保留」であった参加者でも、交感神経あるいは副交感神経に支障をきたしている可能性が示唆された。

#### (4) 脳内血流状態の測定結果

脳内血流量の測定では、総合判定より参加者全員に異常所見がみられるという結果となった。

#### (5) 頭痛問診の結果

入居・転居後に頭痛症状が出現あるいは増悪したと回答した参加者は 11 名 (55%) で、一方、めまいの症状が出現あるいは増悪したと回答した参加者は 8 名 (40%) であった。そして、多くの参加者が入居してから数ヶ月後にこのような症状が出現したと回答していた。頭痛の性質では、頭重感、ズキズキ感等の緊張型頭痛を訴える参加者が多く、その随伴症状としては吐き気が多かった。一方、めまいの性質では、回転感や動揺感、立ちくらみ、眼前暗黒感が挙げられ、その随伴症状としては吐き気、チカチカ感、肩こり等があった。中でも特に、動揺感を訴える参加者が 5 名と多かった。

#### (6) 嗅覚検査結果

今回の検診参加者には、一般の方と比較して嗅覚が優れている方が多く、また、においに対して敏感な方が多いという結果となった。そして、これら参加者には、過敏性を示す物質と示さない物質が存在しており、特定の物質に対して嗅覚過敏性を呈している可能性が示唆された。

### D. 考察と E. 結論

シックハウスと疑われる住宅の室内空気質環境について、ホルムアルデヒドと揮発性有機化合物 (VOC) の測定を継続して実施した。多くの事例でシックハウスの原因として、建材や家具または日常生活品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認められた。化学物質の濃度には、大きなばらつきがあったが、シックハウスと疑われる住宅では、厚生省による室内濃度指針値を超える対象室が多く存在した。一方、指針値以下の濃度の低い住宅もあった。よって、発症者の反応する化学物質の濃度には大きな幅があることが考えられるが、一方、これらの住宅では、今回測定対象外であった化学物質 (有機リン系化合物やフタル酸エステル等) の影響も疑われた。また、QEESE 問診票を用いたアンケート調査と臨床検査により、居住者が化学物質の影響を受け、身体に何らかの異常を示す例が確認された。シックハウスによる居住者の症状の程度や許容できる化学物質の濃度には個人差があり、評価対象とすべき化学物質の種類も多いことが問題を難しくしているが、今後もより詳細な調査を実施し、発症者の症状を誘因する化学物質の推定を行い、症例の経過および化学物質曝露の経緯を併せて検討していく予定である。

発症者の症状と汚染化学物質との関係、特に症状誘因物質が特定されれば、実際の抑制対策がより効果的に実施可能となる。

## [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—化学物質の短時間曝露による負荷方法

### A. 研究目的

生活環境中の化学物質によって、生体内の諸反応は影響を受ける。近年、新築や改築後にシックハウス症候群を起こし化学物質過敏症に進展する症例が報告されている。現在、シックハウス症候群や化学物質過敏症は診断基準が提案され、疑い例は臨床経過を詳しく問診すること、室内化学物質を測定することで診断可能となりつつある<sup>2) 7~10)</sup>。しかし、正確な診断を、簡便かつ他覚的な指標で下すことは難しい。近赤外線による脳内酸素モニターは人体に苦痛を与えることなく繰り返し検査ができ、脳内の酸素状態を把握できる。各種化学物質のガスの吸入負荷試験をくみ合わせることで、より客観的な診断の補助方法となる可能性がある。

化学物質過敏症の診断のためにおこなわれる化学物質の吸入負荷試験は、極微量の化学物質を負荷するため、負荷前にクリーンルームやクリーンブース（極微量の化学物質しか存在しない状態に設計し運営されている部屋）に入り、化学物質過敏症を隠そうとする状態（マスキング）を取り除いておく必要がある。しかし、一般の市中病院では高価な建設費と管理・維持費が必要なクリーンブースを所有することは難しい。そこで、労働環境基準内の濃度（化学物質過敏症例にとっては比較的高濃度である）の化学物質を短時間に曝露することで、化学物質汚染が存在する一般の検査室で、被験者により少ない負担をかけるのみで検査する方法を考案した。

### B. 研究方法

#### NIRO-300 のガス吸入負荷試験方法（化学物質の短時間吸入による負荷方法）

近赤外線素組織酸素モニター（Near infrared spectroscopy）は、組織に近赤外線を照射し反射してきた近赤外線を測定することで組織内の酸素状態を観察することができる。体表下数 cm 以内の浅い部分しか評価することができないが、非侵襲性のため繰り返し検査を実施できる。この検査と化学物質吸入負荷試験を組み合

わせることで、化学物質吸入による脳内組織の酸素状態の変化を観察した。

**対象：**当院で 1997 年から 2001 年の間に経験したシックハウス症候群・シックスクール症候群の疑いがある 13 症例（11 歳から 42 歳まで平均 18.0 歳、男 8 例、女 5 例）と、症状がない正常 6 症例（11 歳から 41 歳まで平均 30.3 歳、男 2 例、女 4 例）。吸入負荷試験は、事前に患者本人、または家族に試験方法・試験内容を説明し、十分に理解し納得してもらった後に、医師によって実施された。

**測定項目：**基本的には酸素化ヘモグロビン（以下 O<sub>2</sub>Hb）を判定に使用し、総ヘモグロビン（cHb）、脱酸素化ヘモグロビン（HHb）、組織酸素化指標（TOI）、組織ヘモグロビン指標（THI）も参考にした。O<sub>2</sub>Hb、cHb、HHb は 2 μmol 以上の変化を陽性とした。

**試験方法：**室内温度はエアコンで 22℃～26℃程度に維持した。NIRO-300（浜松ホトニクス社製近赤外線脳内酸素モニター）<sup>1)</sup>を用い、プローブを右前頭（一部症例で左前頭部）に装着した。椅子に坐って測定を開始し、10 分間ほどの安静の後、波形が安定したところで負荷試験を開始した（図 2-1）。

1) **起立試験：**起立・座位の体位変化による脳内酸素状態の変化を観察した。起立後数分の状態を観察した後、座位にして変化を観察した<sup>10)</sup>。

2) **ガス吸入負荷試験：**ブランク（ガス体なしのポリ袋と脱脂綿のみの吸入）、エタノール、イソプロピルアルコール、キシレン、トルエン、ホルムアルデヒド各ガスを吸入し脳内酸素状態の変化を観察した。吸入直前に、20cm × 30cm のポリ袋に脱脂綿を 1 枚入れ、各物質溶液を脱脂綿に滴下（77～81%エタノール 3 滴、70%イソプロピルアルコール 2 滴、80%キシレン、99.5%トルエン、5%ホルマリン液各 1 滴）し、ポリ袋の口を閉じて振り、揮発させた。直径 8cm の紙製のリングを使って約 8cm の広さに開口させて左手に持ち、鼻に近づけ、少し匂いがしたところで止め、我慢できる程度の位置で約 1 分間保持してもらった。各ガスのおおよその吸入濃度はエタノール 180ppm（労働現場での許容濃度：米国産業衛生専門家会議による時間加重平均で 1000ppm）、イソプロピルアルコール 20ppm（日本産業衛生学会許容濃度 400ppm）、キシレン 8ppm（同許容濃度 100ppm）、トルエン 12ppm（同許容濃度 50ppm）、ホルムアルデヒド

0.3ppm（同許容濃度 0.5ppm）であった（ガステック社検知管で測定）（表 2-1）。また、検査室内の各化学物質濃度（ガステック社検知管で測定）は検出限界以下であった。ガス吸入時は、体位を変化させないように、また、意識して無理に匂いをかがないように、袋を鼻に近づけ過ぎないように注意した。吸入中、吸入後の脳内酸素状態の変化、症状を記録した。ガス吸入時、被験者は各ガスの吸入順序を知らされていない。最初にガス揮発がないブランクを使って吸入の動作をおこない、測定値に変化がないことを確認後、ガス吸入負荷を実施開始した。各ガスは 1 分ほど吸入し、吸入後脳内酸素状態に変化があった場合や症状が誘発された場合は、反応・症状が吸入前の状態に戻るまで待ってから次のガスの吸入を行った。また、吸入中具合が悪くなった場合は吸入を短時間で中止した。ポリ袋は吸入負荷直後に再度密封し、室内への各化学物質の揮発を最小限に抑えるようにした。

3) ガス吸入負荷後の起立試験：ガス吸入負荷後に再度起立試験をおこない、ガス吸入負荷による影響を調べた。

## C. 研究結果

NIRO-300 ガス吸入負荷試験・起立試験の結果（表 2-2、2-3-1、2-3-2）

正常者では、各ガス吸入負荷では脳内酸素状態は変化しない。シックスクール症候群・シックハウス症候群では、 $O_2Hb$  濃度が低下または上昇、低下後上昇する等変化し、頭痛等の症状を伴った（図 2-2）。

起立試験では、正常者は起立直後または座位直後に一過性に  $O_2Hb$  が低下するが、10 数秒から数十秒で以前の状態にもどり、脳内酸素状態は一定に維持される。シックハウス症候群・シックスクール症候群では起立後  $O_2Hb$  は低下したままでもとのレベルにもどらず、座位になることで前状態に回復した。この過程（起立で  $O_2Hb$  が低下した状態となり、座位になると低下した状態から回復し前レベルを超えて上昇、その後低下し前状態に戻る）で頭痛等の症状が現れた。ガス吸入負荷後の起立試験では、シックハウス症候群・シックスクール症候群ではガス吸入負荷前に比較して、 $O_2Hb$  の低下幅が大きくなる例が多かった（図 2-3）。

シックハウス症候群・シックスクール症候群 13 例中、

ガス吸入負荷試験で、エタノール 5 例、イソプロピルアルコール 5 例、キシレン 9 例、トルエン 8 例、ホルムアルデヒド 9 例が陽性だった。全体では全例が何らかの化学物質で陽性所見を呈した。症状は頭痛がエタノールで 1 例、イソプロピルアルコール 1 例、キシレン 4 例、トルエン 4 例、ホルムアルデヒド 4 例（1 例では同時に鼻の痛み、舌のしびれも訴えた）で現れ、咳がキシレンで 2 例、トルエンで 3 例に誘発された。全体では 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 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。

正常者では、ガス吸入負荷試験は 1 例でエタノール陽性（5 例中 1 例）、1 例がイソプロピルアルコールで陽性（4 例中 1 例）、とホルムアルデヒドで陽性（5 例中 1 例）であった。症状は全例で誘発されなかった。ガス吸入負荷前の起立試験では、6 例中 1 例で陽性、ガス吸入負荷後起立試験は 1 例に実施し悪化はみられなかった。イソプロピルアルコールとホルムアルデヒドで陽性になった 44 歳女性では後で詳しく聞くと、マジックインク等で具合が悪くなったことがあった。症状は全例で誘発されなかった。ガス吸入負荷前の起立試験では、6 例中 1 例で陽性であったが、他の 5 例は正常、ガス吸入負荷後起立試験は 1 例に実施し悪化はみられなかった。

## 症例提示

### 症例 1：13 歳男児

家族歴：母はアレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎、弟は気管支喘息・アレルギー性結膜炎・アレルギー性鼻炎、父方祖母に気管支喘息がある。

既往歴：3 歳ごろから気管支喘息、アレルギー性鼻炎を発病し、4 歳前から重症の気管支喘息発作を繰り返していたが、環境整備や食事療法を実施し、転居前には喘息発作を起こさなくなっていた。環境抗原（ダニ、花粉、ネコ）や食物抗原（小麦・牛乳・大豆・ピーナッツ等）に対するアレルギーがある。

現病歴：1997 年 9 月（9 歳時）、床下白蟻駆除剤使用し、換気システムは台所とトイレの換気扇のみの新築一戸建て家屋に転居した。転居直後より、頭痛・吐気・めまい、立ちくらみ、酔ったような感じ等神経系の症状が繰り返出現した。また、視力低下が急に進行した。転居後、

スギ花粉に対するアレルギー反応が陽性になったが、スギ花粉症特有の鼻炎等の症状は現れず神経系の症状が中心に出現した。母親はアレルギー性鼻炎・結膜炎等のアレルギー性疾患を有していたが、転居後にアレルギー症状や神経系症状等の悪化はみられなかった。弟は、転居後に気管支喘息の悪化、総 IgE 上昇、スギ花粉特異 IgE 上昇がみられ、スギ花粉症を発症した。

頭部 CT 検査は異常なし。赤血球コリンエステラーゼが 1.5 単位 (正常値 1.8~2.2 単位:Routh 法)<sup>12)</sup> と低値、電子瞳孔計検査では初期瞳孔面積は年齢正常値に対して -1.4 標準偏差 (縮瞳、副交感神経優位の所見) であり、床下の白蟻駆除剤 (有機リン系殺虫剤) の影響が考えられた。

NIRO-300 によるガス吸入負荷試験では、キシレン負荷で O<sub>2</sub>Hb・cHb が低下、トルエンでは cHb が低下し、ホルムアルデヒドでは O<sub>2</sub>Hb が上昇した。起立試験では O<sub>2</sub>Hb が著明に低下した。ガス負荷後にはさらに低下した。同時に実施した母親のガス吸入負荷試験・起立試験では、異常を認めなかった (図 2-4-1、2-4-2、2-4-3)。

転居 10 ヶ月後のホルムアルデヒド濃度 (ガステック社検知管 91L にて測定) は寝室で 0.6ppm もあり、3 年たっても 0.3ppm を超えていた (厚生労働省指針値 0.08ppm)。転居 2 年 8 ヶ月後の室内化学物質濃度測定結果 (DNPH カートリッジ、活性炭チューブを使用し 24 時間測定した) は、居間でトルエン 51.6 μg/m<sup>3</sup> (トルエン指針値 260 μg/m<sup>3</sup>)、2F 洋間の m-, o-, p- 総キシレン 112.3 μg/m<sup>3</sup> (キシレン指針値 870 μg/m<sup>3</sup>) と指針値以下であったが、TVOC (揮発性有機化合物の総和) は居間で 1300 μg/m<sup>3</sup> であり厚生労働省の目標値 400 μg/m<sup>3</sup> を超えていた。2F 洋間のホルムアルデヒドは 0.312ppm、アセトアルデヒドは 0.186ppm で、いずれも厚生労働省の指針値 (ホルムアルデヒド 0.08ppm、アセトアルデヒド 0.03ppm) を超えていた。揮発性有機化合物の空気中濃度は 1~2 年で低下するため、転居直後はかなりの高濃度であったと思われる。

以上より、気管支喘息、ダニ・花粉・動物・食物アレルギー、キシレン・トルエン・ホルムアルデヒドによるシックハウス症候群、起立性調節障害 (化学物質吸入後に悪化) と診断した。

十分な換気の指導、環境抗原に対する環境整備、化学

物質と食物抗原に対する食事療法を行った。

抗アレルギー剤 (ペミロラストカリウム) と整腸剤 (酪酸菌製剤)、テオフィリン製剤は継続して服用。立ちくらみに対して、メチル硫酸アメジニウム (内因性交感神経機能活性剤) を投与したが、手足の血流が悪化し中止した。塩酸ロメリジン (脳血管に対して選択的な血管収縮抑制作用を示すカルシウム拮抗薬。三叉神経の刺激によって起こる脳内血管の過剰な収縮とそれに続く過剰な血管拡張を抑制すると思われる。) の投与で一定の症状の改善をみたが、症状は持続した。

転居 4 年後 2001 年 9 月、揮発性有機化合物やホルムアルデヒド類を吸着する働きのあるエコカラット (多孔質セラミックス: Inax 社製) を室内の壁全体に施工し、その後は自宅での症状は軽減した。しかし、中学校では、女子生徒が使用した化粧品や制汗剤等の臭いで反応し、症状が現れている。

## 症例 2: 14 歳女児

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 小学校 6 年生まで副鼻腔炎で加療。

現病歴: 2000 年 4 月 (13 歳)、一戸建て新築家屋に転居。同年、7 月よりめまい、吐気出現。その後も、めまい、吐気、ふらつき、頭痛、全身倦怠感が続き、2000 年 8 月 (14 歳) 初診。ダニアレルギーがあるため、抗アレルギー剤 (ペミロラストカリウム)、整腸剤 (酪酸菌製剤) 等を投与したが、その後も、全身倦怠感、立ちくらみ、頭痛、吐気等が続いた。祖母の家 (築後 10 年以上経ている) では多少症状が改善した。立ってられない状態になり、9 月から 10 月中旬まで入院した。退院後、兄の部屋で意識を失うほどの激しい立ちくらみがあり、しばらく動けなくなり再度入院した。入院中は自宅に外泊のたびに同様の症状があった。祖母の家への外泊では症状は起きなかった。メチル硫酸アメジニウム、塩酸ロメリジン、フルトプラゼパム (ベンゾジアゼピン系精神安定剤) を服用し、換気対策や食事療法等を指導し、外泊を繰り返し、症状悪化がみられなくなったため、12 月末に退院となった。

退院直後に、意識喪失を起こす重症の立ちくらみが 1 回あり、その後も頭痛、立ちくらみ、吐気が続いた。2001 年 3 月末から、多少症状が改善、同年 4 月から麦門冬湯

(有効成分の ophiopogonin には神経ペプチドの分解酵素 neutral endopeptidase NEP 活性を低下させない作用があり、シックハウス症候群には効果が期待できる<sup>13)</sup>) の服用を開始し、5 月からは症状が軽快した。

頭部 CT、頭部 MRI は異常なし。

赤血球コリンエステラーゼ 1.8 単位は正常。IgE60.4IU/ml、IgERAST ハウスダスト (クラス 1)、ヤケヒョウヒダニ (クラス 1) と陽性。

2001 年 7 月、化学物質過敏症検診では、滑動性眼球運動で急速眼球運動が混在 (階段状運動) し、眼電位図 EOG では水平眼球運動で 97.5%、垂直眼球運動で 66.8% に異常波形が混在した。電子瞳孔計検査 (浜松ホトニクス社製電子瞳孔計イリスコード C2514) では最大散瞳速度が年齢の正常値から +1.5 標準偏差と亢進していた。

NIRO-300 ガス吸入負荷試験では、キシレン負荷で O<sub>2</sub>Hb は低下後上昇した。トルエンでも同様な変化が生じ、O<sub>2</sub>Hb が低下後上昇し、上昇時に締め付けられる感じの頭痛が誘発された。ガス吸入負荷前起立試験では、起立で O<sub>2</sub>Hb は低下したままで、座位になって前レベルに回復した。症状は誘発されなかった。ガス吸入負荷後では、起立で頭痛が誘発され、座位になったあとにキシレンやトルエンで起こったときと同様に一過性に O<sub>2</sub>Hb が上昇し、全身のだるさを伴った (図 2-5-1、2-5-2)。

2001 年 9 月、新築家屋に転居 1 年 6 ヶ月後自宅室内化学物質測定では、トルエン 170  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (寝室)、m-, o-, p- 総キシレン 19.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (寝室)、TVOC 653  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (寝室)、ホルムアルデヒド 0.176ppm (寝室) アセトアルデヒド 0.063ppm (居間) と TVOC、ホルムアルデヒドで高値であった。転居直後は測定値よりもかなりの高濃度であったと思われる。

以上より、ダニアレルギー、トルエン・キシレンによるシックハウス症候群、起立性調節障害 (化学物質吸入後悪化) と診断した。

2001 年 10 月になり、調子がよかったため、少量の香水を使用し始めた。この頃より、吐気、頭痛 (締め付けられる感じから拍動性の頭痛に変化する)、めまいが増強した。11 月になり、学校の教室で室内排気型の灯油ストーブを使用し始めてさらに症状悪化した。その後、香水を使用しないことを外来で指導。教室では換気をできるように話し合ってもらい、症状は改善した。

### 症例 3 : 11 歳男児

家族歴 : 父に気管支喘息、母にアレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎・花粉症・糸球体腎炎、姉と弟にはアトピー性皮膚炎・気管支喘息・アレルギー性鼻炎等がある。既往歴 : 3 歳から気管支喘息、5 歳からアレルギー性鼻炎、7 歳からアレルギー性結膜炎・花粉症がある。軽い気管支喘息発作はあったが、抗アレルギー剤を不定期に服用し改善していた。IgE339IU/ml、IgERAST 大豆 (クラス 1)、ピーナッツ (2)、小麦 (3)、ソバ (1)、バナナ (1)、ゴマ (2)、イネ科花粉 (4)、動物上皮 (2)、雑草花粉 (1)、ヤケヒョウヒダニ (4)、スギ (6) と陽性であった。

現病歴 : 1997 年 4 月 (7 歳時) に新築家屋に転居したが、アレルギー性疾患の悪化はなかった。2000 年 8 月、新築家屋 (転居 3 年 4 ヶ月後の自宅、アパート転居の 8 ヶ月前) の室内化学物質測定結果は、トルエン 24.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (2F 洋間)、m-, o-, p- 総キシレン 2.28  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (2F 洋間)、TVOC 361  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (2F 洋間)、ホルムアルデヒド 0.152 ppm (2F 洋間)、アセトアルデヒド 0.114 ppm (2F 洋間) とホルムアルデヒドとアセトアルデヒドがやや高めだった。

2001 年 7 月 (11 歳時) に、2000 年 4 月に新築のアパートに転居した。引越直後は、クローゼット等からかなり強い臭いがしており、室内化学物質濃度は高かった可能性がある。2001 年 9 月、二学期が始まってから、週に 1 回程度、吐気、腹痛等で、早退するようになった。9 月末からは、吐気、頭痛、めまい、立ちくらみ、鼻炎が悪化し、学校に行けなくなった。また、急に視力が低下した (裸眼で 0.1~0.2 程度)。

赤血球コリンエステラーゼは 2.0 単位と正常。頭部 CT は異常なし。

NIRO-300 ガス吸入負荷試験では、キシレンで O<sub>2</sub>Hb が低下し、頭痛が起きた。トルエンでは吸入中に O<sub>2</sub>Hb が上昇しその後一過性に低下した。起立試験ではガス吸入負荷後に悪化した (図 2-6-1、2-6-2)。

以上より、気管支喘息、ダニ・花粉・動物・食物アレルギー、トルエン・キシレンによるシックハウス症候群、起立性調節障害 (化学物質吸入後に悪化) と診断した。

2001 年 10 月より、メチル硫酸アメジニウム服用で立ちくらみの症状はやや改善した。ペミロラステカリウム、酪酸菌製剤、麻黄湯の服用を継続し、環境整備・食事療

法をおこない、2002年になってから、症状は改善し登校できるようになった。

#### 症例4：13歳男児

主訴：学校の教室での頭痛、体育館での頭痛

家族歴：父方祖父が心筋梗塞

既往歴：小学6年扁桃腺・アデノイドの摘出手術をおこなった。8歳より花粉症。

2000年4月から8月かけて自宅を改築した。塗料等は化学物質に注意して作った。学校の科学部の所属しており、溶剤はいつも使っていた。2001年5月、水槽の修理のためにラッカーパテを使って具合が悪くなったことがあった。

現病歴：2001年4月（12歳）、新設の中学校に入学した。開校式の日に体育館に入った後から頭痛がはじまり、具合が悪くなった。その後、体育館に入ると5～6分でひどい頭痛が起きた。入学後、教室に入ると、頭痛が始まった。とくに日中気温が上昇し、太陽が当たるとひどいになった。とくに体育館はひどく、入ることができなかった。帰宅すると数十分で症状は改善した。

診察上は、滑動性眼球運動に軽度の急速眼球運動が混在し（階段状運動）、上方注視がやや困難。鼻粘膜の腫脹がありアレルギー性鼻炎があった。

赤血球コリンエステラーゼは1.8単位と正常。IgE879IU/ml、IgERASTはヤケヒョウヒダニ（クラス2）、ビール酵母（1）と陽性。

NIRO-300 ガス吸入負荷試験ではキシレンとトルエンでO<sub>2</sub>Hbが低下した。起立試験では、吸入負荷前に立位でO<sub>2</sub>Hb低下と頭痛が起き、ガス吸入負荷後の起立試験ではO<sub>2</sub>Hbの低下が著明となり、立位で頭痛が生じ目の前が真っ暗になった（図2-7-1、2-7-2）。

2001年7月、中学校体育館の化学物質濃度は、トルエン0.14～0.32ppm（指針値0.07ppm）と高値だった。ホルムアルデヒドは0.05～0.07ppm（指針値0.08ppm）、キシレン0.1ppm以下（指針値0.1ppm）と低値だった。

アレルギー性鼻炎、ダニ・イーストアレルギー、トルエンによるシックスクール症候群、起立性調節障害（化学物質吸入後悪化）と診断した。

2001年秋には、体育館のトルエン濃度は前回測定の約8分の1に低下し（0.32ppm→0.04ppm）、活性炭入りの

マスクをつけることで、約1時間程度は体育館内にいることができるようになった。

環境整備や食事療法に加えて、抗アレルギー剤（ベミロラストカリウム）、酪酸菌製剤、麦門冬湯、メチル硫酸アメジニウム服用し症状やや改善し、2001年冬、建築後年数が経った古い校舎の中学校へ希望転校し、症状は改善した。

#### 症例5：13歳男児

家族歴：母にアレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎・じんましん（サバ、卵）、姉に金属アレルギー・アトピー性皮膚炎、姉はターナー症候群である。

既往歴：2歳より気管支喘息・アレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎・花粉症があり、ダニアレルギーがある。

1999年7月（10歳時）、自宅和室を増・改築工事中、壁紙を貼っている最中に具合が悪くなり、工事を中止した。その年の秋に一過性に気管支喘息悪化したが、神経症状は現れなかった。

2000年8月家屋改築1年2ヵ月後の自宅室内化学物質測定では、トルエン95.1μg/m<sup>3</sup>（居間）、m-, o-, p- 総キシレン10.1μg/m<sup>3</sup>（居間）、TVOC878μg/m<sup>3</sup>（居間）、ホルムアルデヒド0.094ppm（改築和室）とTVOCがやや高値であった。増築した祖母の和室（普段の生活では、患児はこの部屋の出入りをしない）ではp-ジクロロベンゼンが1180μg/m<sup>3</sup>と高値であった。

2000年8月の化学物質過敏症検診では、瞳孔反応（浜松ホトニクス社製電子瞳孔計イリスコーダC2514による）正常、診察による眼球運動正常、MTF正常であった。

現病歴：2001年4月より、新築4年目の中学校に入学。5月はじめころから、学校に行くと2時間目あたりから、頭痛、吐気がひどく、立っていられなくなった。学校から帰ってきて1時間ほどすると、症状は改善した。

頭部CT異常なし。IgE1745IU/ml、IgERASTヤケヒョウヒダニ（クラス5）、卵白（1）と陽性。

赤血球コリンエステラーゼは1.7単位でやや低下。

2001年7月に行われた化学物質過敏症検診では、眼球運動で滑動性眼球運動に急速眼球運動が混入し（階段状運動）、眼電位図EOGでは水平眼球運動で16.5%、垂直眼球運動で51.7%に異常運動が混入していた。MTFは両眼とも低下、電子瞳孔計では最大散瞳速度が亢進（年齢

正常値に対して+2.8 偏差)し、交感神経優位の状態が考えられた。

NIRO-300 ガス吸入負荷試験では、エタノール負荷で  $O_2Hb$  は低下した。ホルムアルデヒド負荷では  $O_2Hb$  の低下はみられなかったが、脱酸素型ヘモグロビン HHb・総ヘモグロビン cHb・組織ヘモグロビン指数 THI が低下し、頭痛・頭重・鼻の痛み・舌のしびれ等が誘発された。起立試験では、起立中は  $O_2Hb$  が低下したままで、座位で回復した。ガス吸入後には、立位で力が入らず立っていらなかった(図 2-8-1、2-8-2、2-8-3)。

中学校の各部屋のホルムアルデヒド濃度は(ガステック社製検知管 91LL)、教室 0.147ppm、図書室 0.16ppm と指針値を越えていた。

2001 年 7 月、家屋改築 2 年 1 ヶ月後の自宅室内化学物質測定では、トルエン  $85.8 \mu g/m^3$  (居間)、 $m^+$ 、 $o^+$ 、 $p^+$  総キシレン  $63.8 \mu g/m^3$  (居間)、TVOC  $1257 \mu g/m^3$  (居間)、ホルムアルデヒド 0.217ppm (子供部屋)、アセトアルデヒド 0.255ppm (子供部屋)と TVOC、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドが高値であった。 $p$ -ジクロロベンゼンが高かった改築した和室の同物質濃度は  $568 \mu g/m^3$  と依然高値だった。

以上より、気管支喘息、ダニアレルギー、エタノール・ホルムアルデヒドによるシックスクール症候群・シックハウス症候群、起立性調節障害(化学物質吸入後に悪化)と診断した。

ベミロラストカリウム、キサンチン製剤、酪酸菌製剤に加えて、2001 年 6 月、麦門冬湯を処方した。学校は 2 時間目まではなんとか我慢できたが、それ以後になると頭痛・吐気で就学できないため、7 月、塩酸ロメリジン服用開始した。

最初はシックスクール症候群の理解が教師や級友に得られず、換気等の整備ができなかったが、学校の校内弁論大会でシックスクール症候群について話した後から、理解されるようになり、対策が円滑にとれるようになった。2001 年 12 月には午前中授業までは登校できるようになり、2002 年 2 月には週 2 日は最後まで登校可能となった。

この患者の教室では、天然系の臭いがあまりしないワックスを使用するようになった。このため、同じクラスの子どもたちが廊下で使用する化学物質のワックスの

臭さと比較できるようになり、校内すべてで、天然系のワックスを使用して欲しいとの声があがり、実施することになった。

#### 症例 6：13 歳女兒(症例の同級生)

家族歴：弟、母にアレルギー歴あり。

既往歴：1 歳半よりアトピー性皮膚炎、3 歳時ドーナツでじんましんを起こした。

子供の時から臭いに敏感で気分が悪くなった。疲れやすく、寝てもだるさがなかなかとれない。ときどき、目のピントが合わなくなることがあった。自宅はマンションの 3F で、築 10 年たっている。

現病歴：2001 年 4 月築 4 年目の中学校に入学。2001 年 11 月初め、頭痛がはじまり、朝、起きるのがつらくなった。このころから教室の窓を締め切ることが多くなり、教室に入ると息苦しくなった。教室の外に出ると症状は改善した。

クラスに化学物質過敏症の子がいるため、担任より受診をすすめられて来院した。

滑動性眼球運動では水平運動で急速眼球運動が混入した(階段状運動)。

IgE は  $30.3IU/ml$  と低値、IgERAST は検査項目のすべてが陰性だった。

NIRO-300 ガス吸入負荷試験ではエタノールで  $O_2Hb$  上昇し頭痛が生じた。トルエンでは  $O_2Hb$  が低下し、拍動性の頭痛が起きた。ホルムアルデヒドで頭痛が生じ、 $O_2Hb$  が上昇後低下した。ガス吸入負荷前起立試験では起立で  $O_2Hb$  低下し、座位で回復した。ガス吸入後の起立試験では座位になっても低下した  $O_2Hb$  がなかなか改善しなかった(図 2-9-1、2-9-2)。

以上より、ホルムアルデヒド・アルコール・トルエンによるシックスクール症候群、起立性調節障害(化学物質負荷後悪化)と診断した。

2001 年 12 月より麦門冬湯を服用開始し現在も服用を続けている。12 月より立ちくらみの改善を図るため、メチル硫酸アメジニウムを使用、2002 年 1 月には症状改善し中止した。

2002 年 3 月 5 日、理科でエタノールを皮膚に塗り、揮発する経過を観察する実験を換気のない普通教室でおこなった。その最中から頭痛、吐気が出現。改善せず当院

外来受診した。来院時、拍動性の頭痛があり、コハク酸スマトリプタン（イミグラン）1.5mg 皮下注で、15 分後に拍動性がなくなり、数分後に頭痛消失、吐気も消失した。

#### 症例 7：14 歳男児

家族歴：弟にアレルギー歴あり。

既往歴：自宅は一軒家で、築後 13 年経ていた。スプレー式殺虫剤の使用・p-ジクロロベンゼン含有の防虫剤使用があった。自宅周囲の果樹園では薬剤散布を行っていた。室内で父親のタバコの喫煙がある。生後 2 ヶ月よりアトピー性皮膚炎、9 歳時、カモガヤ花粉症。12 歳時カモガヤによるアレルギー性結膜炎・アレルギー性鼻炎を起こした。2000 年 6 月ごろ集中してプラモデルを作り、揮発性接着剤を使用した。

現病歴：2001 年 4 月（13 歳時）、玉川中学校の全教室で廊下側の壁とドアに油性のペンキ塗った（患児も塗装作業を行っている）。このころより、腹痛・吐気・頭痛・めまい・肩こり・咳が持続した。近医で、風邪、自律神経失調と言われていた。7 月には頭 CT 施行したが異常なかった。症状が続くため、精査目的で 2001 年 8 月、当院受診した。

鼻粘膜の腫張あり（アレルギー性鼻炎）、滑動性眼球運動において水平運動で急速眼球運動が混入した（階段状運動）。輻輳反射が不全であった。

IgE177 IU/ml、IgERAST イネ科花粉（クラス 5）、雑草花粉（1）、スギ花粉（2）、ピーナッツ（1）、小麦（2）、ゴマ（1）とアレルギーあり。赤血球コリンエステラーゼ 1.9 単位と正常。

NIRO-300 ガス吸入負荷試験では、エタノールとイソプロピルアルコールで O<sub>2</sub>Hb が上昇した。キシレンでは負荷後に O<sub>2</sub>Hb が上昇し、このとき、いつもと同じ頭痛（締め付けられる感じ）が出現。数分で改善した。トルエンでは異常なし。ホルムアルデヒドでは負荷で O<sub>2</sub>Hb が低下し、負荷中止後 O<sub>2</sub>Hb は上昇した。上昇時締め付けられる感じの頭痛が出現した。その後、O<sub>2</sub>Hb 低下とともに頭痛は改善した。ガス吸入負荷前の起立試験は正常であったが、ガス吸入負荷後の起立試験では、O<sub>2</sub>Hb が著明に低下し、化学物質負荷前の状態とは違って、明らかな起立性調節障害の状態に変化した（図 2-10-1、

2-10-2）。

以上より、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉・食物アレルギー、キシレン・ホルムアルデヒドによるシックスクール症候群、起立性調節障害（化学物質吸入後悪化）と診断した。

2001 年 8 月よりペミロラストカリウム、酪酸菌製剤、塩酸ロメリジンを投与開始し症状軽快した。

2001 年 2 学期になり、学校の音楽室の壁もペンキで塗装したため、この部屋に入ると症状が再現したが、麦門冬湯投与開始し、症状改善した。

2001 年 11 月になり、教室内で室内排気型の灯油ストーブを使用し始めた。11 月末より締め付けられるような頭痛が出現し、自宅で改善、学校で悪化した。換気できる場所への机の移動と教室の換気を行うことで改善した。

2002 年 1 月、冬休み中に校舎の外壁のペンキ塗り替えが行われ、新学期に登校し始めてから、頭痛、立ちくらみが起きている。

#### 症例 8：14 歳女児

家族歴：特になし。

既往歴：2000 年 12 月（13 歳時）、古い家へ引越し、風呂場にペンキを塗った。2001 年 10 月には、頭痛、吐気があり、来院した。

現病歴：2001 年 12 月、学校で 30 分ほど修正液を使用し、その後学校からの帰宅中、道路で急に倒れた。意識が戻ったあと、帰宅し自宅玄関でも倒れた。30 秒から 1 分ほどで、意識は戻ったが、倒れたときの状況はよく覚えていなかった。翌日、学校で英語の授業中、吐気がはじまったため、トイレに行き、そのまま保健室で休もうとして廊下を歩いているときに急に倒れた。その翌日、音楽室でビデオを見て、泣いていたところ、急に足が震えて、息ができなくなり、再び倒れ病院を受診した。

頭部 CT、脳波、心電図異常なし。

IgE は 95.1 IU/ml、IgERAST ヤケヒョウヒダニ（クラス 1）で陽性。

NIRO-300 ガス吸入負荷試験ではイソプロピルアルコールで O<sub>2</sub>Hb が軽度上昇し拍動性の頭痛が生じ、その後 O<sub>2</sub>Hb 低下とともに眠けが起きた。トルエンでは O<sub>2</sub>Hb 上昇後低下し拍動性の頭痛が起きた。キシレン・ホルムアルデヒドでは O<sub>2</sub>Hb 上昇し頭痛が起きた。起立試験で



は、ガス吸入負荷試験前でも陽性で、吸入負荷後には頭痛を伴った（図 2-11-1、2-11-2）。

学校で修正液を長時間使用後起立性調節障害が悪化し、今回の病状を引き起こした可能性が考えられた。

ペミロラストカリウム服用し、環境整備と環境中の化学物質を避けるように指導し、2002 年 1 月には、立ちくらみ、めまい、頭痛等消失した。

#### 症例 9・10：11 歳女児 2 名（一卵性双生児）

主訴：持続する咳

家族歴：弟に気管支喘息・じんましんあり。

既往歴：妊娠 35 週未熟児で出生。生下時体重は姉が 2220g、妹 1880g であった。姉は生後 6 日間、妹は生後 9 日間、点滴を実施し、2 人とも生後 3 日間胃内に栄養チューブを留置した。2 人とも 1 歳時に気管支喘息に罹患している。

現病歴：2001 年 5 月、新築家屋に転居（防虫畳使用）。同年 6 月、台所とリビングのカウンターを塗装した。2001 年 6 月末ごろから、咳が始まり持続し、近医で投薬されたが改善しないため当院受診した。鼻粘膜の炎症があるが他は所見なし。

2 人とも赤血球コリンエステラーゼ値 1.6 単位と低値。姉は IgE13.3IU/ml、IgERAST イネ科花粉（クラス 2）と陽性。妹は IgE6.8IU/ml、RAST 陽性項目なし。

NIRO-300 ガス吸入負荷試験では、姉がイソプロピルアルコールとホルムアルデヒドで O<sub>2</sub>Hb が低下し、キシレン・トルエンで咳が誘発された。起立試験ではガス吸入負荷前後とも正常反応であった（図 2-12-1、2-12-2）。妹はホルムアルデヒドで O<sub>2</sub>Hb が上昇し、キシレン・トルエンで咳が誘発された。起立試験ではガス吸入負荷前正常であったが、負荷後は陽性となった（図 2-13-1、2-13-2）。

2001 年 7 月、検知管によるホルムアルデヒド濃度測定では、十分な換気を実施中で、居間 0.128ppm、寝室 0.16ppm、和室 0.115ppm とやや高値であった。キシレン・トルエン測定は未実施。

以上より、トルエン・キシレンの神経原性炎症による粘膜刺激で引き起こされた咳発作と思われた。キシレン・トルエンによるシックハウス症候群と診断した。新築家屋・リビングの塗装が原因と思われた。

化学物質対策として十分な換気を指導、同時に環境整備と食事療法を指導し、麦門冬湯、ペミロラストカリウム、酪酸菌製剤、キサンチン製剤投与で激しい咳は改善したが、軽い咳が持続した。学校では、2001 年 4 月に新築の中学校新校舎の臭いで咳が誘発された。

#### 症例 11：42 歳男性

主訴：首、肩、頭の圧迫感、易疲労

家族歴：母方祖母に糖尿病、母方祖父に脳出血がある。

既往歴：風邪薬でじんましん、胃の痛みを起こしたことがある。胃腸症状が起きやすい。

現病歴：1990 年、一戸建て住居に転居。1998 年秋、犬を連れて公園を散歩中血便があり、病院を受診したが原因は不明であった。1999 年 5 月ごろ、自宅で肩や首の周囲が重くなり、同時に変な匂いがして気持ちが悪くなった。近医を受診し、疲れと肝機能障害が原因と言われた。目がチカチカし、首、肩が重くなり、頭が押さえられるような圧迫感があり、玄関の鍵を開けようとすると手が震えてなかなか開けなかった。それまでは便秘気味だったが下痢気味となった。体力を消耗しやすく、疲れると臭いが敏感に現れた。とくに仙台中心部を歩いていると街路樹の周囲で農薬の臭いがして途端に気持ちが悪くなった。同時に、今まで感じなかった排気ガスの臭いで気持ちが悪くなった。疲れやすく、すぐに肩が攣り、首が重くなり、頭が圧迫される感じがした。記憶力も落ちてきている感じである。

2001 年 6 月当院受診。滑動性眼球運動は水平運動で急速眼球運動の混入あり、上方注視が困難だった。口腔粘膜、鼻粘膜の浮腫がみられた。LDL-C 142mg/dl の高脂血症があった。血清コリンエステラーゼ 327U/l、赤血球コリンエステラーゼ 1.9U と正常。

IgE 305U/ml、IgERAST は動物上皮 2.08UA/ml（クラス 2：室内犬を飼っている）、スギ花粉 18.8（クラス 4）と陽性であった。

NIRO-300 吸入負荷試験では、基線の変動が大きく、安定しなかった。エタノールで O<sub>2</sub>Hb が低下、イソプロピルアルコールは異常なし、キシレンで O<sub>2</sub>Hb 上昇し、トルエン O<sub>2</sub>Hb が低下、ホルムアルデヒドでは、O<sub>2</sub>Hb が吸入負荷中に著明に低下したが、終了と同時に改善した。ガス吸入前の起立試験は正常であったが、ガス吸入

負荷後の起立試験は  $O_2Hb$  が負荷前に比べて明らかに低下し、座位で改善した (図 2-14-1、2-14-2)。

2001 年 7 月の化学物質過敏症検診では、滑動性眼球運動で急速眼球運動が混在 (階段状運動) し、眼電位図 EOG では水平眼球運動で 13.3%、垂直眼球運動で 13.1% に異常波形が混在した。空間周波数特性 MTF は低下していた。

2001 年 6 月、新築家屋に転居 11 年後の室内化学物質測定ではトルエン  $94.6 \mu g/m^3$  (居間)、 $m$ -,  $o$ -,  $p$ - 総キシレン  $101 \mu g/m^3$  (寝室)、TVOC は  $1894 \mu g/m^3$  (寝室) と高値であった。ホルムアルデヒド 0.285ppm (寝室)、アセトアルデヒド 0.296 (居間) も指針値に比して高値であった。患者本人は隣家で散布した殺虫剤の影響を訴えたが、有機リン系殺虫剤は検出されなかった。

以上より、スギ花粉症、犬アレルギー、エタノール・キシレン・トルエン・ホルムアルデヒドによるシックハウス症候群、化学物質過敏症と診断した。

#### 症例 12 : 36 歳男性

家族歴：母に関節リウマチ、父方祖母心筋梗塞、母方祖母脳梗塞、子供は卵・大豆アレルギーがある。既往歴：子供のころからシンナーの匂いは嫌いだった。小児期、エビ・カニでじんましんがある。

現病歴：2000 年 4 月、築 15 年の一軒家に転居した。防虫剤使用は不明、床下白蟻駆除剤は使用不明、壁紙の張り替えをしたが化学物質の匂いはしなかった。2000 年職場が個室になり、スライド式の本棚を窓側に置いた。多少匂いが気になったが体調は変わらなかった。2001 年 5 月、同じ物を、自分の机の横に置いたあと、頭痛と全身疲労感、全身にかゆみあり、気分が悪くなることが繰り返したため、1 週間で撤去した。その後、油性のマジック、修正液の匂い、カラー印刷の匂いでも同様の症状が出るようになった。クリーニング後のワイシャツの匂いは気になり、湿疹がでたのですぐに脱いだ。

2001 年 6 月、当院受診。診察所見では、滑動性眼球運動は水平運動で急速眼球運動の混入あり、アレルギー性鼻炎があった。赤血球コリンエステラーゼは 1.6 単位とやや低値で、血清コリンエステラーゼ 338U/l は正常だった。IgE 297 IU/ml、イネ科花粉 4.29UA/ml (クラス 3)、動物上皮 0.40 (1)、ヤケヒョウヒダニ 15.3 (3)、ス

ギ 10.6 (3) と陽性であった。

NIRO-300 吸入負荷試験ではキシレンで  $O_2Hb$  が上昇した。トルエン・ホルムアルデヒドでは  $O_2Hb$  が低下した。起立試験ではガス吸入負荷前に陽性であったが、ガス吸入負荷後には  $O_2Hb$  がさらに低下し悪化した (図 2-15-1、2-15-2)。

以上より、ダニアレルギー、スギ花粉症・イネ科花粉症、トルエン、キシレン、ホルムアルデヒドによるシックハウス症候群 (シックビルディング症候群) と診断した。

#### 症例 13 : 29 歳男性

家族歴：アレルギー歴なし。

既往歴：15 歳からアレルギー性鼻炎・スギ花粉症、20 歳からアレルギー性結膜炎、25 歳時卵でじんましん、27 歳から気管支喘息様の症状が始まった。28 歳からアスピリン・プレドニンに過敏となった。

現病歴：1999 年 8 月、地下駐車場で働いていて、朝夕になると咳・痰が出て止まらなくなった。10 月、病院受診し気管支喘息といわれた。同年 10 月、駐車場で急に頭痛がして動けなくなり、しゃがみこんでしまった。周囲にいた人が声をかけたがそれがわからなかった。病院で点滴し改善したが、仕事が続けられず退職した。

1999 年 10 月から 11 月にかけて入院し加療したが、プレドニンで副作用がでて、体重が 10kg 低下し、苦しんだ。その後、喘息の症状は落ち着いていた。

2000 年 10 月 T 大学付属病院受診し、気管支喘息と診断され、11 月近医を紹介され通院していた。

春先から自宅の風呂場に入ると咳・痰・胸の苦しさあり。エアコンをつけると一時的に咳き込みがあった。2001 年 3 月近医で処方されたセデス G を、偏頭痛の治療ために服用したところ、夜中に 40℃ の発熱、吐き気、下痢、咳・痰がでて止まらなくなり病院受診し、アスピリン喘息といわれた。

2001 年 6 月、偏頭痛と自律神経失調の症状がひどいため当院受診した。赤血球コリンエステラーゼは 1.9 単位と正常。IgE 90.5IU/ml、IgERAST ヤケヒョウヒダニ 1.29UA/ml (クラス 2)、スギ 0.62 (1) と陽性であった。スパイログラムは 1 秒率 92.6% 正常、フローボリューム正常で、通常の気管支喘息の病態とは異なっていた。頭

部 CT では透明中隔のう胞があるが他は正常。  
LDL-C160mg/dl と高脂血症があった。

NIRO-300 ガス吸入負荷試験ではエタノール・イソプロピルアルコール・キシレン・トルエンで O<sub>2</sub>Hb 上昇した。キシレンでは拍動性頭痛、吐気、眼のかゆみ、咳が誘発された。トルエンでは拍動性頭痛と激しい咳込みが誘発された。ホルムアルデヒドでは O<sub>2</sub>Hb の上昇はみられなかったが、頭痛と眼の奥のズキズキが誘発され、吸入を途中で中止した。起立試験ではガス吸入前後とも正常であった（図 2-16-1、2-16-2）。

以上より、気道粘膜過敏状態で咳が中心の気管支喘息様の病態（Hyperreactive）であり、エタノール・イソプロピルアルコール・キシレン・トルエンによるシックハウス症候群（シックビルディング症候群）と診断した。

環境整備と食事療法指導、麦門冬湯、塩酸ロメリジン、ペミロラステカリウム、酪酸菌製剤服用で、気管支喘息様症状は改善した。化学物質過吸入後の頭痛には、コハク酸スマトリプタン（イミグラン）3mg 皮下注が著効し、皮下注後 30 分程度で症状が消失した。2001 年 10 月よりコハク酸スマトリプタン経口剤（50mg）を屯用で処方開始したが、使用回数の自己コントロールがつかず、使用しすぎるため中止し、激しい頭痛が持続する場合に、病院受診し皮下注することにした。

#### 正常対照者（44 歳女性：N-3）で NIRO-300 ガス吸入負荷が陽性になった例（図 2-2-17）

正常者として検査に協力していただいたが、NIRO-300 ガス吸入負荷試験では、イソプロピルアルコール、ホルムアルデヒドで O<sub>2</sub>Hb の低下がみられ陽性であった。試験後詳しく聞くと、マジックインキの臭い等で具合が悪くなったことがあり、まったくの正常者ではなかった。

#### D. 考案

シックハウス症候群・シックスクール症候群を疑った症例では、生活空間中の化学物質濃度が高く、濃度の高い化学物質によって NIRO-300 ガス吸入負荷試験が陽性、または、症状が誘発される例が多かった。

化学物質による神経原性炎症、アレルギー性炎症の進展は、次のように考えることができる。

微生物の感染やアレルギー性炎症、物理的刺激等によって損傷された粘膜上皮において、露出した知覚神経 C 繊維末端に環境化学物質が作用すると、物理的吸収（alkanes, alkylbenzenes, alcohols, ketones, ethers, Capsaicin）、化学的な膜の変化（formaldehyde, acrolein, chlorobenzylidene, malononitriles, chlorine, ozone, amines, isocyanates, some of aldehyde）等により知覚刺激受容体の過敏性が活性化され、知覚神経の興奮が生じる。神経興奮は軸索を求心性に伝導するが一部は軸索反射によって遠心性に進み、血管・腺組織・気管支・腸管等の各臓器で反応を起こしさまざまな症状を引き起こす<sup>14)</sup>。一方、神経刺激によって神経組織から分泌したサブスタンス P は、肥満細胞の細胞膜上にあるサブスタンス P 受容体に結合し肥満細胞からヒスタミン等の化学伝達物質を放出させ、アレルギー反応を生じる<sup>15) 16)</sup>。また、さまざまな免疫細胞からもサブスタンス P は放出され、神経原性炎症と免疫系の活性化が拡大していく<sup>17)</sup>。中枢神経系に到達した神経興奮は全身症状を起こし、自律神経系を介して各臓器に神経興奮を伝えていく。

化学物質によって引き起こされた知覚神経の興奮は、頭蓋内血管の周囲を走る三叉神経から CGRP（カルシトニン遺伝子関連ペプチド）やサブスタンス P を放出させ、血管拡張、血管透過性亢進、肥満細胞から化学伝達物質放出を引き起こし、三叉神経支配の血管周囲に浮腫や炎症を生じさせる。この反応で、頭痛が起こり、同時に吐気等の中枢神経症状を起こすと考えられる<sup>18)</sup>。化学物質によって誘発された症状をコハク酸スマトリプタンが著明に改善したシックハウス症候群・シックハウス症候群例を経験している。症例 6 の 13 歳女児は、エタノール揮発ガスの吸入で拍動性の頭痛と激しい吐気を起こした（NIRO-300 ガス吸入負荷試験でエタノール陽性）が、コハク酸スマトリプタン 1.5mg 皮下注で 15 分後には症状が全て消失した。症例 13 の 29 歳男性は、コンピューター操作指導者で、新築の小学校のコンピューター教室で起きた激しい拍動性頭痛（NIRO-300 ガス吸入負荷試験でエタノール・イソプロピルアルコール・キシレン・トルエン陽性）はコハク酸スマトリプタン 3mg 皮下注で 30 分以内に著明に症状は改善した。コハク酸スマトリプタンはセロトニン受容体（5-HT 1B/1D）の選択的作動薬であり、この薬剤が著効するという事は、化学物質

過敏症の病態にセロトニンや神経ペプチドが関与していること示唆していると思われる。また、麦門冬湯の有効例が多かったが、有効成分の *ophiopogonin* は神経ペプチドの分解酵素 *neutral endopeptidase* NEP 活性を低下させない作用があるため、このことから、神経ペプチドの関与が疑われた。塩酸ロメリジンは脳血管に対して選択的な血管収縮抑制作用を示すカルシウム拮抗薬であり、症例 1、2、5、7、13 において頭痛等の症状緩和に有効であった。三叉神経の刺激によって起こる脳内血管の過剰な収縮とそれに続く過剰な血管拡張を抑制し、血管の反応性を安定化させることで効果を発揮している可能性がある。

活性化された神経系や免疫細胞から放出された VIP (*vasoactive intestinal peptide*) や PACAP (*Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide*) はマクロファージに作用し、ヘルパー T 細胞からの Th2 系サイトカインである IL-4 や IL-5 の産生増加を促進、Th1 系サイトカインである IFN- $\gamma$  や IL-2 の産生を低下させ、アレルギー反応を Th2 に偏移させる。アレルギー児は Th2 反応を起こしやすい傾向があり、VIP 存在下ではさらに Th2 反応の過敏な傾向を生じる可能性がある。化学物質による反応が、Th1/Th2 バランスを調整する能力を崩す可能性がある<sup>19)20)</sup>。マウスを使った実験では、1 日 6 時間の高濃度のホルムアルデヒド吸入は IgE 産生を亢進させることが報告されている<sup>21)</sup>。

有機リン系殺虫剤等アセチルコリンエステラーゼ活性を障害する作用のある化学物質は神経末端から放出されたアセチルコリンの分解を障害する。胸腺由来 T 細胞にはアセチルコリン受容体の存在が報告されており<sup>22)23)</sup>、神経系に加えて免疫系にも影響をおよぼす可能性が考えられる。

以上より、環境中に存在する化学物質によって、神経原性炎症と免疫系の活性化（アレルギー性炎症活性化）が複雑に絡み合いながら進行していると思われる。

各ガス吸入負荷による症状は、吸入直後から数分で始まり、発現してから終息するまで数分から数十分程度しかかかっていないため、激しい神経原性炎症が起こったためではなく、脳内の血管の反応によって酸素化された血液の分布が変化したためと考えられる。実際の症例でも、汚染された空間にいと数分で症状が始まり、その

場からすぐに離れると数分で症状が落ち着く現象が観察される。ガス吸入負荷試験ではこの部分の反応をみている可能性が高い。化学物質をそのまま吸入し続けると、その場を離れても改善せずに持続する症状が発現してくる。この場合は、血管反応だけでなく血管周囲の神経原性炎症等、すぐには回復しない現象が起きていることが想像された。

症例 9、10、13 では化学物質吸入負荷で咳が誘発された。この 3 例は臨床症状で突発的な激しい咳を伴うが、呼吸困難がなく、気管支拡張剤が無効で、通常の気道平滑筋が収縮することによって起こる気管支喘息とは病像が異なっていた。Millqvist が提唱している気道粘膜の神経原性炎症によって引き起こされた気管支喘息様症状<sup>24)</sup>と考えられた。これらの症例でも、ガス吸入負荷試験は診断に有用であった。

化学物質から受ける影響には個人差が大きいと考えられている。症例 1 のように同じ環境下に生活していても、子と親では症状発現・化学物質に対する反応性には個体差がみられた。現在、アレルギー性疾患の発症しやすさは遺伝子多型性の関与が考えられているが、化学物質に対する反応性の個体差に関しても同様の研究が行われている。個体が持っている遺伝子情報（化学物質の無毒化に関わる酵素を作り出す遺伝子群の多型性）によって、発病、症状の程度が変わってくる<sup>25)26)</sup>。有機リン系殺虫剤の無毒化に関係する酵素 *Paraoxonase* の遺伝子には多型性があり、解毒能力に個人差のあることが分かってきている<sup>27)</sup>。

今回検討したガス吸入負荷試験は次のような点で、問題を残している。1) 「臭いがする」ことで吸入濃度を自己で調節してもらうため、「臭いがする」ことで生じる心因反応を排除できない。したがって、2 重盲検法が利用できない。2) 5 つのガスを連続して吸入しているため、試験の後半になるほど、さまざまな化学物質の影響が重なり合っている可能性がある。3) ガスの吸入負荷が終了した時点で早急にポリ袋を閉鎖してガスの拡散を減らしているが、現在の吸入負荷方法では、被験者のみならず実施者もガスを吸入してしまう。実施者が被爆しないための工夫が必要と思われた。マスクを使い、化学物質が含まれない圧縮空気を一定時間吸入後、低濃度の一定濃度のガス（ホルムアルデヒド 80ppb、40ppb）を供給できる

装置を使って吸入負荷を行うことができる装置を考案する必要がある。

## E. 結論

シックハウス症候群・シックスクール症候群ではNIRO-300 ガス吸入負荷試験は陽性例が多くみられ、正常者では変化が少なかった。起立試験はシックハウス症候群・シックスクール症候群で陽性者が多く、ガス吸入後は悪化した。NIRO-300 による化学物質短時間吸入負荷法はシックハウス症候群・シックスクール症候群の診断に有用と思われた。また、ガス吸入前後の起立試験はガス吸入による脳内酸素状態の調節力の変化を捉えていると思われ診断に有用であった。

## [謝辞]

今回の研究を進めるにあたりご尽力いただきました北里研究所病院臨床環境医学センター・センター長石川哲先生に深謝いたします。また、化学物質過敏症検診にご協力いただいた北里研究所病院臨床環境医学センター坂部貢先生、同センタースタッフの方々、東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野武田篤先生、宮城厚生協会坂総合病院スタッフの方々、実測調査およびデータ分析に携わった東北大学大学院工学研究科建築環境工学分野天野健太郎氏、飯田望氏、松本麻里氏、ならびに調査にご協力いただいた居住者の方々に厚く御礼申し上げます。

## [参考文献]

- 1) Miller CS, Prihoda TJ : The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI) : a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicology and Industrial Health* 15 : pp.370-385, 1999
- 2) 石川哲、宮田幹夫：化学物質過敏症—診断基準・診断に必要な検査法、アレルギー・免疫 6 : pp.990-998, 1999
- 3) 内海陸：Open-loop 赤外線電子瞳孔計による対光反応の基礎的分析、日眼会誌 83 : pp.1524-1529, 1979
- 4) 小林幸雄、高崎住男、尾崎健夫、石塚雅治、鈴木進：近赤外光による組織酸素モニタ装置、*Therapeutic Research* 21 : pp.1528-1531, 2000
- 5) 飯田望、吉野博、天野健太郎他：シックハウスにおける室内空気質と居住者の健康状況に関する調査研究 その1 室内空気質の実測調査結果、日本建築学会大会学術講演梗概集、D-2 : pp.933-944, 2001
- 6) 高橋奈緒子、吉野博他：東北地方を中心とした高断熱・高気密住宅における室内湿度・空気質と居住者の健康性に関する夏期調査、日本建築学会大会学術講演梗概集、D-1 : pp.1093-1094, 2001
- 7) 石川哲：化学物質過敏症、アレルギー 50 : pp.361-364, 2001
- 8) 石川哲：多種類化学物質過敏症、臨床環境医学 9 : pp.89-94, 2000
- 9) 石川哲、宮田幹夫、難波龍人、西本浩之：化学物質過敏症の診断基準について、日本醫事新報 3857 : pp.25-29, 2000
- 10) 坂部貢、宮田幹夫、石川哲：シックハウス症候群の診断・治療の現状、日本醫事新報 4047 : pp.9-14, 2001
- 11) Karsten Krakow, Stefan Ries, Michael Daffertshofer, Michael Hennerici : Simultaneous Assessment of Brain Tissue Oxygenation and Cerebral Perfusion during Orthostatic Stress, *Eur Neurol* 43 : pp.39-46, 2000
- 12) J.MacQueen, D.Plaut, J.Borges, and G.Anido : Manual Colorimetric Methods for Pseudocholinesterase and Red Cell (True) Cholinesterase. *Clinical Chemistry* 17 : pp.481-485, 1971
- 13) 宮田健ら：鎮咳・去痰の漢方治療の分子生物学、漢方と最新治療 6 : pp.223-231, 1997
- 14) Rebecca Bascom, William J. Meggs, Mark Frampton, Kenneth Hudnell, Kaye Killuburn, Gerd Kobal, Michelle Medinsky, and William Rea : Neurogenic Inflammation-With Additional Discussion of Central and Perceptual Integration of Nonneurogenic Inflammation, *Environmental Health Perspectives* 105 : pp.531-537, 1997
- 15) Suzuki, T.Furuno, D.M.McKay, D.Wolvers, R. Teshima, M.Nakanishi, and J.Bienenstock : Direct Neurite-Mast Cell Communication In Vitro Occurs Via

- the neuropeptide Substance P. The Journal of Immunology 163 : pp.2410-2415, 1999
- 16) William J. Meggs : Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. Toxicology and Industrial Health 15 : pp.331-338, 1999
- 17) Guy F. Joos and Romain A. Pauwels : Pro-inflammatory effects of substance P : new perspectives for the treatment of airway diseases?, TIPS 21 : pp.131-133, 2000
- 18) Michael A. Moskowitz : Neurogenic versus Vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine, TIPS 13 : pp.307-311, 1992
- 19) David Pozo, Mario Delgado, Carmen Martínez, Juan M. Guerrero, Javier Leceta, Rosa P. Gomariz and Juan R. Calvo : Immunobiology of vasoactive intestinal peptide (VIP), IMMUNOLOGY TODAY 21 : pp.7-11, 2000
- 20) Delgado M, Leceta J, Sun W, Gomariz RP, Ganea D. : VIP and PACAP induce shift to a Th2 response by upregulating B7.2 expression. Ann N Y Acad Sci : 921 : pp.68-78, 2000
- 21) Maciej Tarkowski, Pawel Gorski : Increased IgE Antiovalbumin Level in Mice Exposed to Formaldehyde. Int Arch Allergy Immunol 106 : pp.422-424, 1995
- 22) S.Tanabe et al : Identification of nicotinic acetylcholine receptors on lymphocytes in the periphery as well as thymus in mice, Immunology 92 : pp.201-205, 1997
- 23) 安保徹 : 複雑系としての免疫系、医学のあゆみ 197 : pp.829-832, 2001
- 24) E.Millqvist : Cough provocation with capsaicin is an objective way to test sensory hyperreactivity in patients with asthma-like symptoms. Allergy 55 : pp.546-550, 2000
- 25) N.S.Prang, V.von Baehr, W.P.Bieger : Erhöhte genetische Suszeptibilität gegenüber Umweltgiften bei schadstoffbelasteten Patienten mit chronischem Erschöpfungssyndrom, Zeitschrift für Umweltmedizin 9 : pp.38-45, 2001
- 26) 石川哲、宮田幹夫、坂部貢翻訳 : 多種類化学物質過敏症および慢性疲労症候群患者の環境化学物質に対する遺伝的感受性の亢進、臨床環境 10 : pp.93-102, 2001 (文献 20 の紹介)
- 27) R.F.Mueller, S.Hornung, C.E.Furlong, J.Anderson, E.R.Giblett, and A.G.Motulsky : Plasma Paraoxonase Polymorphism : A New Enzyme Assay, Population, Family, Biochemical, and Linkage Studies. Am J Hum Genet 35 : pp.393-408, 1983

表 1-1 住環境に関するアンケート質問項目

| 質問項目         |         | 内容                   |
|--------------|---------|----------------------|
| 居住者の属性に関する情報 | 家族の属性   | 年齢、家族構成、アレルギーの有無等    |
|              | 家族の習慣   | 喫煙者の有無               |
| 居住環境に関する情報   | 建物周囲環境  | 立地場所、周辺地域、近隣施設、農薬散布等 |
|              | 建築・設備仕様 | 築年数、構造、下地・仕上げ材、換気方式等 |
|              | 室内状況    | 室内環境、生活における薬品の使用等    |
| 生活意識に関する情報   | 生活意識    | シックハウスに関する知識、対策等     |

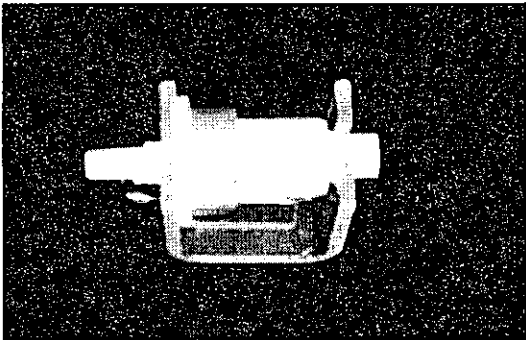


写真 1-1 DNPH カートリッジ

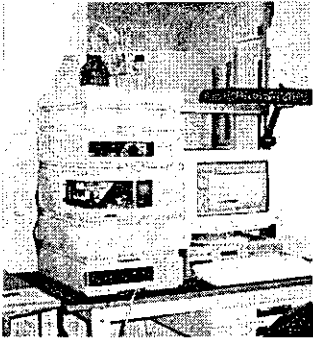


写真 1-2 高速液体クロマトグラフ

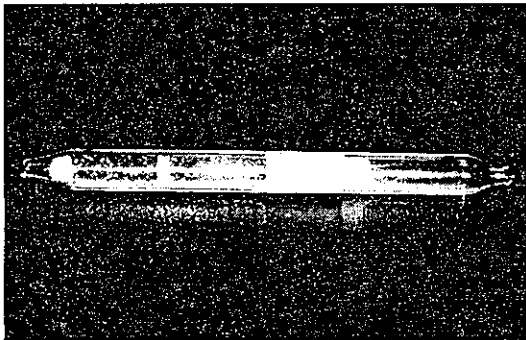


写真 1-3 粒状活性炭チューブ

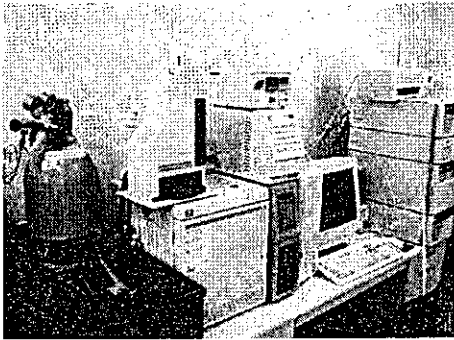


写真 1-4 ガスクロマトグラフ

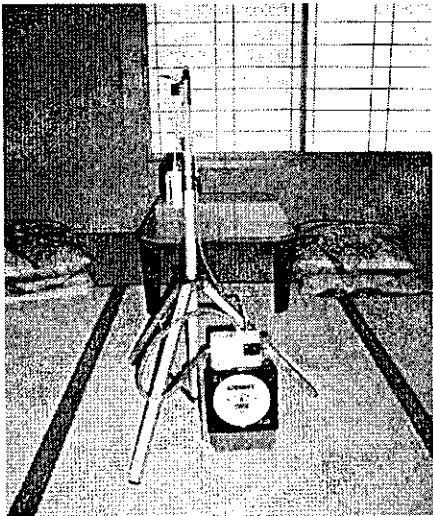


写真 1-5 室内空気質測定の様子



写真 1-6 気密性能測定の様子

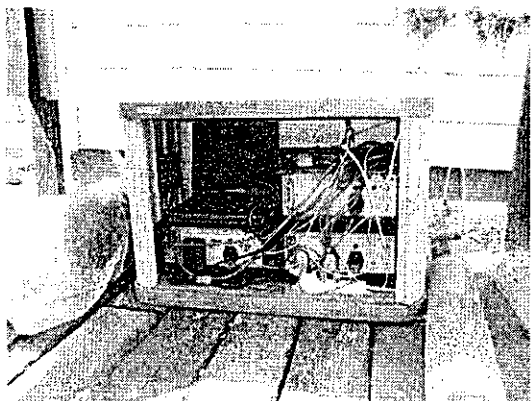


写真 1-7 換気量測定機器（マルチガスモニター、サンプラードーザー）

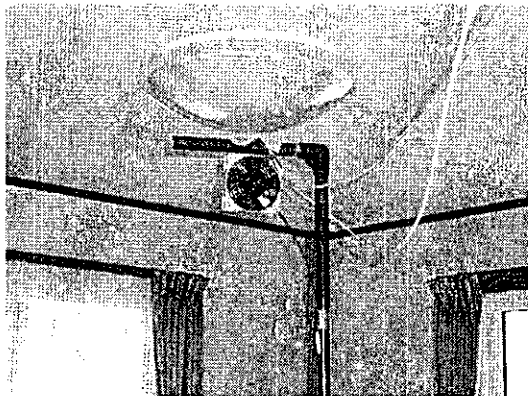


写真 1-8 換気量測定の様子

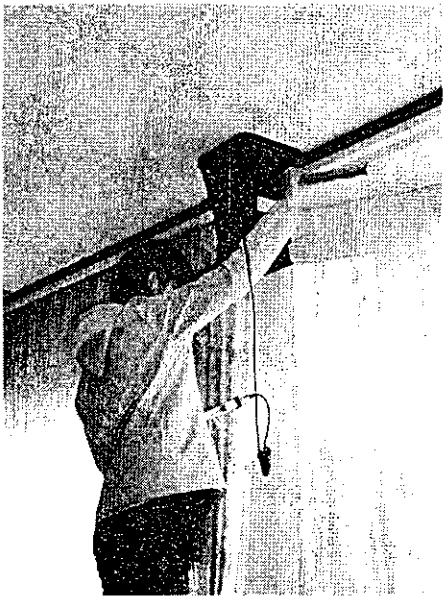


写真 1-9 風量測定の様子

表 1-2 QEESI による点数と化学物質過敏症疑いの評価

| 単位：点数 |                |        |              |          |
|-------|----------------|--------|--------------|----------|
| グループ  | 多種化学物質過敏症を疑う程度 | 症状の重症度 | 化学物質に対する不耐症状 | マスキングの状態 |
| ①     | 非常に疑わしい        | ≥40    | ≥40          | ≥4       |
| ②     | 非常に疑わしい        | ≥40    | ≥40          | <4       |
| ③     | ある程度疑わしい       | ≥40    | <40          | ≥4       |
| ④     | 疑いはない          | ≥40    | <40          | <4       |
| ⑤     | 疑わしい           | <40    | ≥40          | ≥4       |
| ⑥     | 疑わしい           | <40    | ≥40          | <4       |
| ⑦     | 疑いはない          | <40    | <40          | ≥4       |
| ⑧     | 疑いはない          | <40    | <40          | <4       |

Miller CS, Prihoda TJ: The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory(EESI):a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications.Toxicology and Industrial Health15:370-385,1999



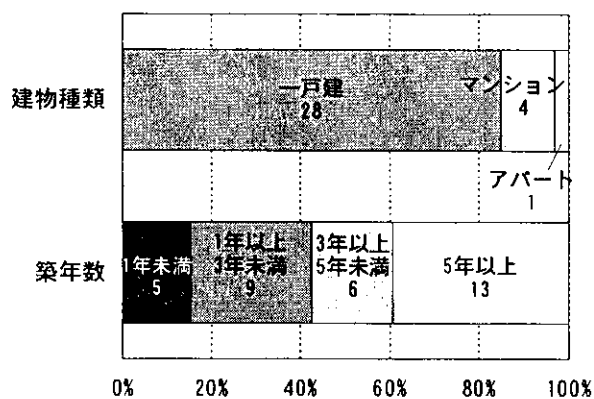


図 1-1 調査対象住宅の概要

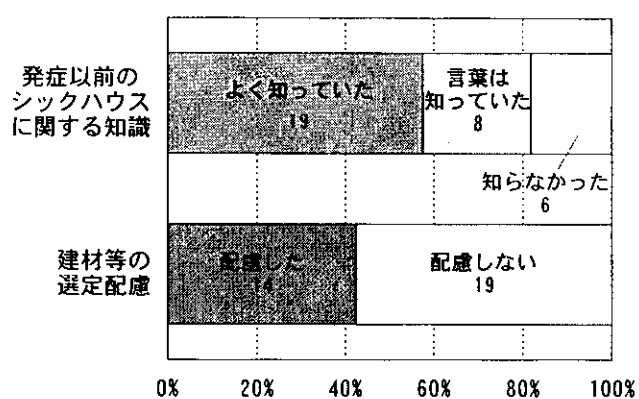


図 1-2 シックハウス等に関する知識と建材選定配慮の有無

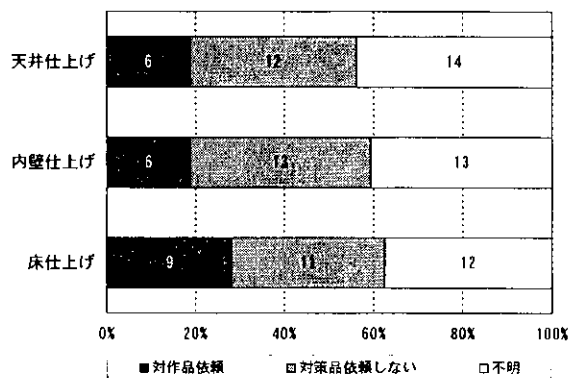


図 1-3 天井、壁、床における内装仕上材の種類

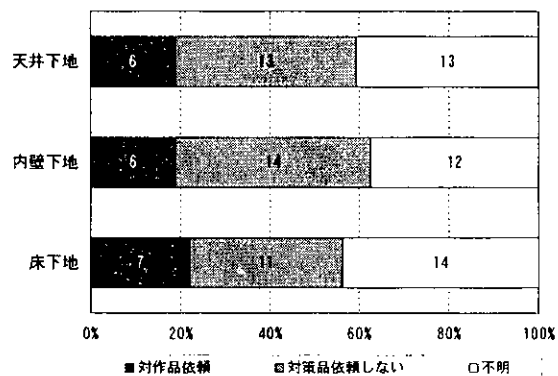


図 1-4 天井、壁、床における内装下地材の種類

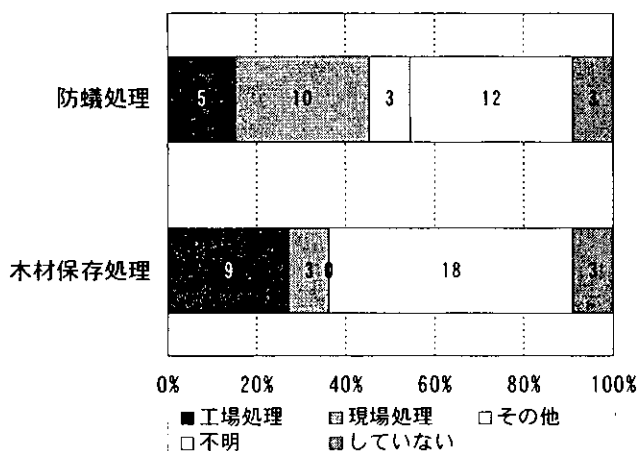


図 1-5 住宅建設の際の薬剤処理

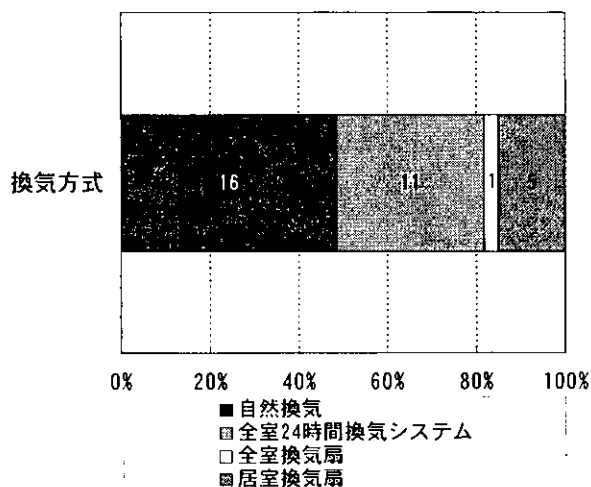


図 1-6 調査対象住宅の換気方式

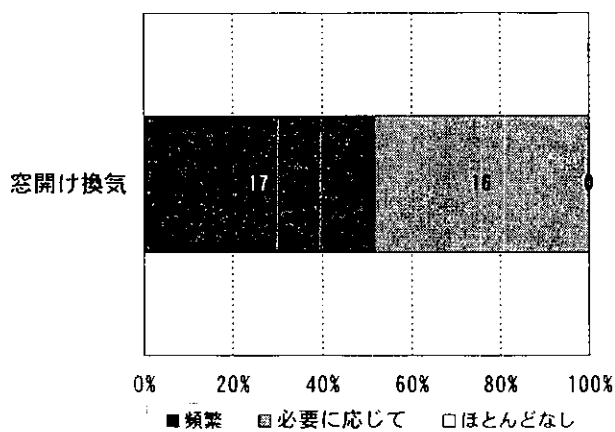


図 1-7 窓開け換気の習慣

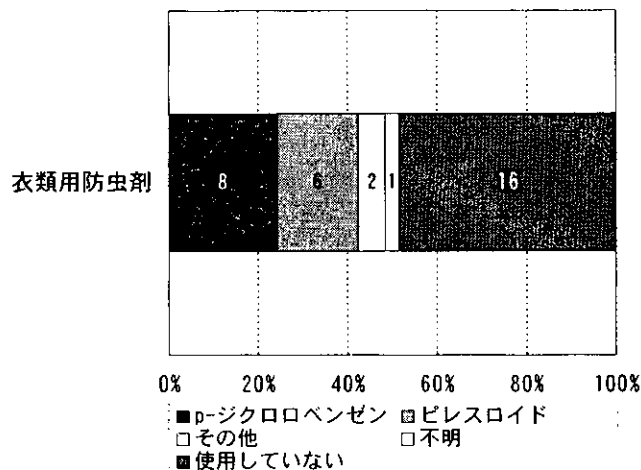


図 1-8 衣類用防虫剤の使用の有無

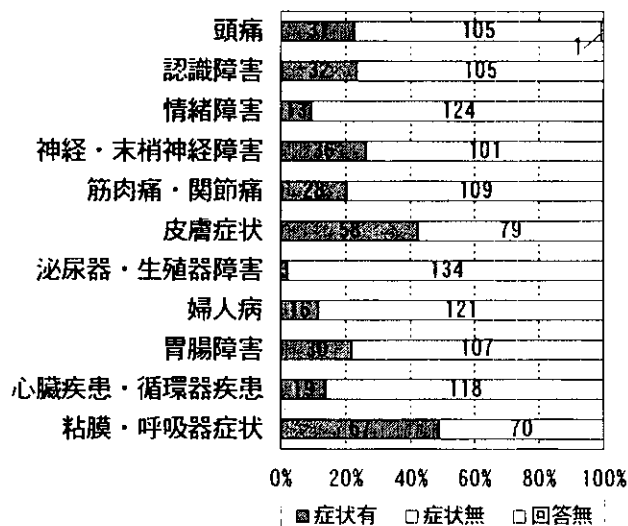


図 1-9 居住者の症状の有無

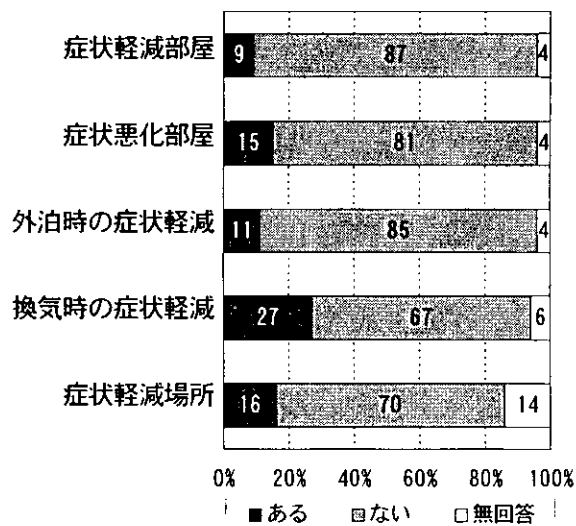


図 1-10 発症者の症状の状況

表 1-3 代表的な化学物質における室内濃度測定値の最大値、平均値、中央値  
ならびに厚生省室内濃度指針値（TVOC は暫定目標値）

| 物質名（濃度単位）                              | 室内濃度  |       |        | 指針値<br>目標値 | 指針値超過<br>検出データ数 |
|----------------------------------------|-------|-------|--------|------------|-----------------|
|                                        | 平均値   | 中央値   | 最大値    |            |                 |
| ホルムアルデヒド（ppm）                          | 0.12  | 0.11  | 0.41   | 0.08       | 62/94           |
| アセトアルデヒド（ppm）                          | 0.12  | 0.10  | 0.38   | 0.03       | 73/94           |
| トルエン（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）       | 62.2  | 34.1  | 402.2  | 260        | 6/94            |
| キシレン（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）       | 14.4  | 4.8   | 124.2  | 870        | 0/94            |
| エチルベンゼン（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）    | 18.3  | 16.4  | 60.5   | 3800       | 0/94            |
| p-ジクロロベンゼン（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ） | 261.5 | 65.0  | 7364.7 | 240        | 7/94            |
| TVOC（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）       | 689.3 | 412.7 | 7506.2 | 400        | 47/94           |

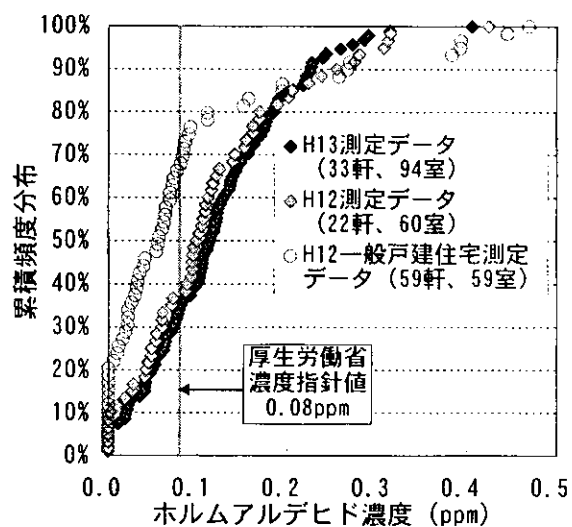


図 1-11 ホルムアルデヒド濃度の累積頻度

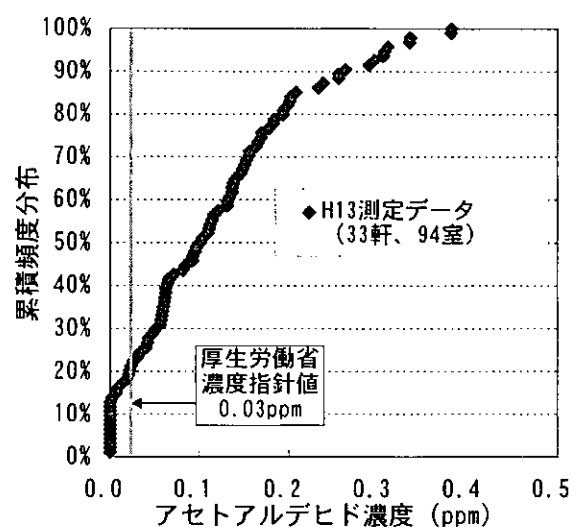


図 1-12 アセトアルデヒド濃度の累積頻度

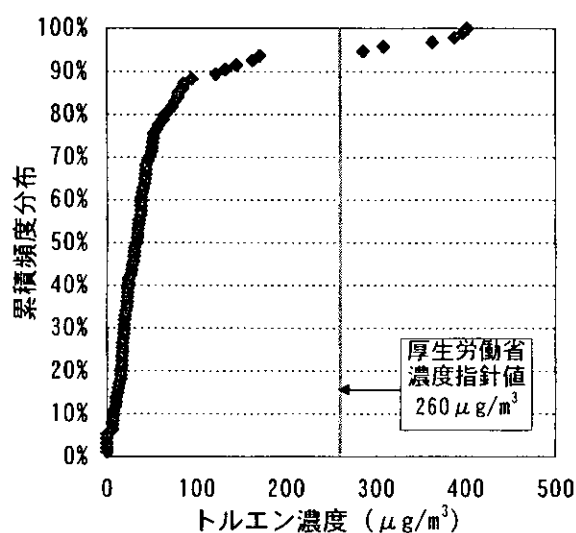


図 1-13 トルエン濃度の累積頻度

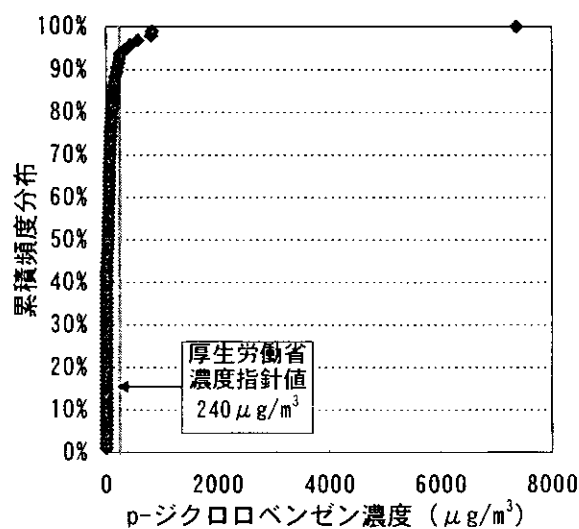


図 1-14 p-ジクロロベンゼン濃度の累積頻度

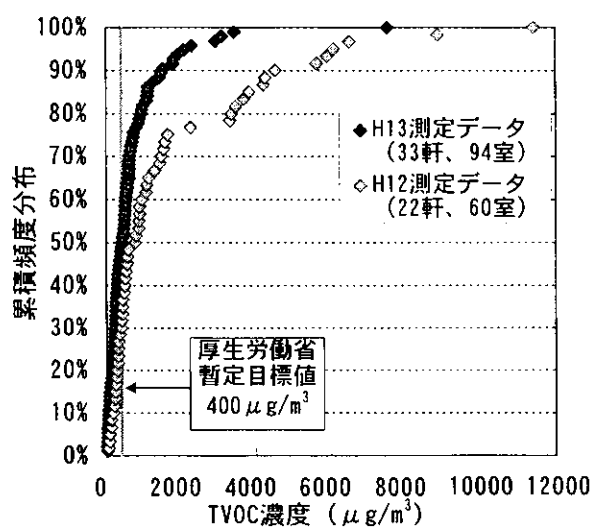


図 1-15 TVOC 濃度の累積頻度

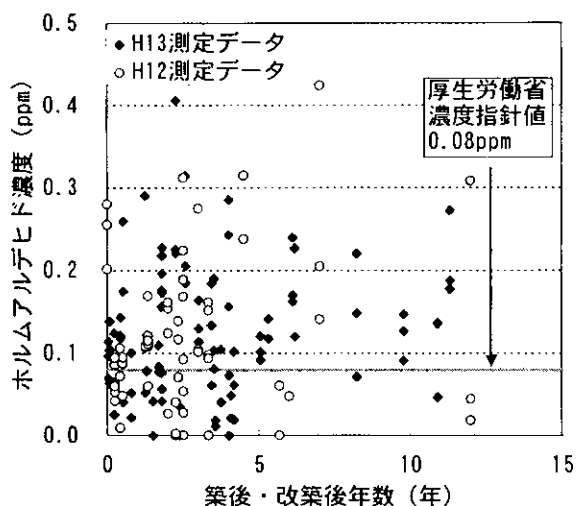


図 1-16 新築・改築後の経過年数とホルムアルデヒド濃度の関係

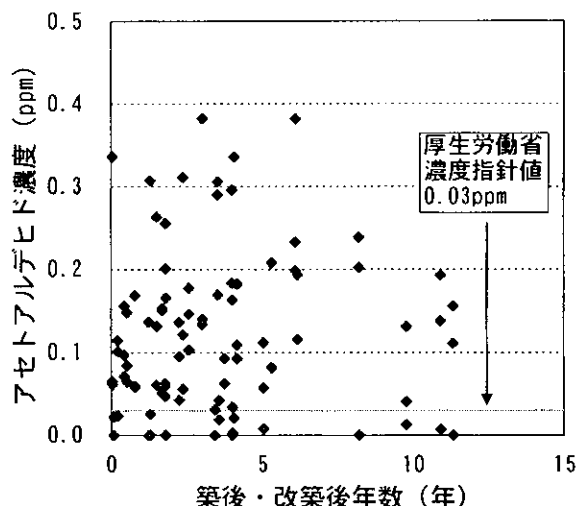


図 1-17 新築・改築後の経過年数とアセトアルデヒド濃度の関係

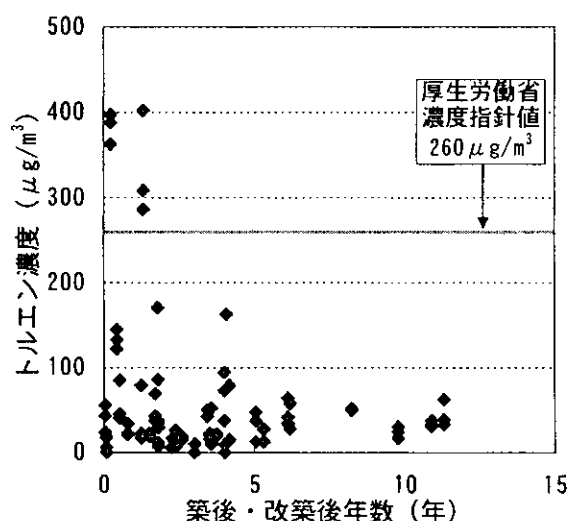


図 1-18 新築・改築後の経過年数とトルエン濃度の関係

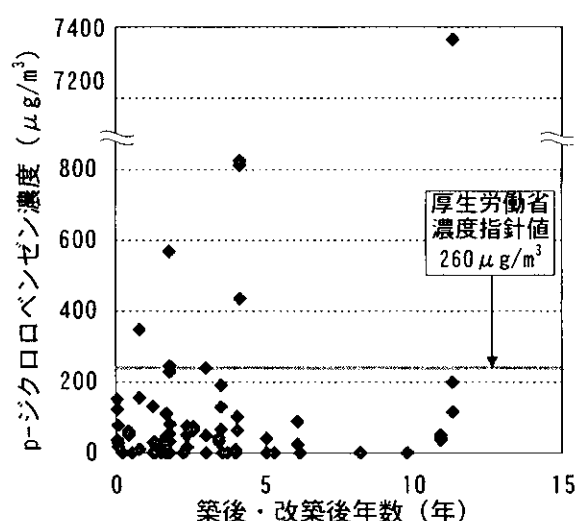


図 1-19 新築・改築後の経過年数とP-ジクロロベンゼン濃度の関係

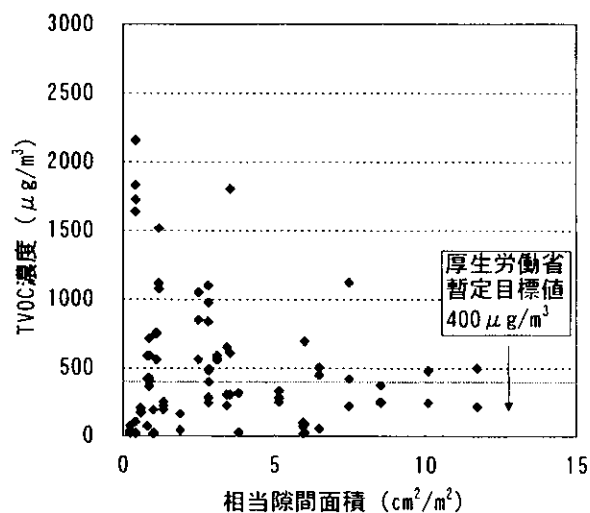


図 1-20 新築・改築後の経過年数とTVOC 濃度 ( $\alpha$ -ピネンを除く) の関係