

97. Ford RA, Api AM, Letizia CS. Monographs on fragrance raw materials. Food Chem Toxicol 1992; 30 Suppl: 1S-137S.
98. Schottenfeld RS. Workers with multiple chemical sensitivities: a psychiatric approach to diagnosis and treatment. Occup Med 1987; 2(4): 739-53
99. Cometto-Muiz JE, Cain WS. Relative sensitivity of the ocular trigeminal, nasal trigeminal, and olfactory systems to airborne chemicals. Chem Sens 1995; 20(2):191-8.
100. Meggs WJ. Neurogenic switching: a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. Environ Health Perspect 1995; 103(1): 54-6.
101. Antelman SM. Time-dependent sensitization in animals: a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. Toxicol md Health 1994; 10(4-5): 335--42.
102. Gilbert ME. The phenomenology of limbic kindling. Toxicol md Health 1994; 10: 343-58.
103. Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, Amend D. Self-reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. Arch Environ Health 1993; 48:6-13
104. Bell IR, Schwartz GE, Amend D, Peterson ,TM, Stini WA. Sensitization to early life stress and response to chemical odors in older adults. Biol Psychiatry 1994; 35:857-63.
105. Emmett EA. Parosmia and hyposmia induced by solvent exposure. Br J Ind Med 1976;33(3): 196-8.
106. Bell IR, Peterson JM, Schwartz GE. Medical histories and psychological profiles of middle-aged women with and without self-reported illness from environmental chemicals. J Clin Psychia-try 1995; 56:151-60.
107. Weiss SRB, Post RM. Caveats in the use of the kindling model of affective disorders. Toxicol md Health 1994; 10(4-5): 421-47.
108. Bowler RM, Rauch SS, Becker CH, Hawes A, Cone JE. Three patterns of MMPI profiles following neurotoxin exposure. Am J Forensic Psychiatry 1989; 7:15-31.
109. Fiedler N, Kipen H, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B. Neuropsychology and psychology of MCS. Toxicol md Health 1994; 10(4-5): 545-54.
110. Morrow LA, SteinhauerSR, Ryan CM. The utility of psychophysiological measures in assessing the correlates and consequences of organic solvent

- exposure. *Toxicol md Health* 1994; 10(4- 5):537-44.
111. Long TS. EEG and ERP studies of low-level odor exposure in normal subjects. *Toxicol md Health* 1994; 10(4-5): 579-86.
 112. White RF. The role of the neuropsychologist in the evaluation of toxic central nervous system disorders. *Semin Occup Med* 1986; 1(3): 191-6.
 113. Spyker DA. Multiple chemical sensitivities-syndrome and solution. *Clin Toxicol* 1995; 33(2): 95-9
 114. Ontario Ministry of Health. Report of the ad hoc committees on environmental hypersensitivity disorders report to the province of Ontario, Canada. Toronto: Office of the Minister of Health, 1985.
 115. Corrigan FM, MacDonald S, Brown A, Armstrong K, Armstrong EM. Neurasthenic fatigue, chemical sensitivity and GABA_A receptor toxins. *Med Hypoth* 1994;43:195-200
 116. Moses M, Johnson ES, Anger WK, Burse VW, Horstman SW, Jackson RJ, et al. Environmental equity and pesticide exposure. *Toxicol md Health* 1993; 9(5): 91359
 117. Cooper SD, Raymer JH, Pellizzari ED, Thomas KW. The identification of polar organic compounds found in consumer products and their toxicological properties. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 1995; 5(1): 57-75
 118. Bronstein AC. Multiple chemical sensitivities-new paradigm needed. *Clin Toxicol* 1995; 33:93-94
 119. Kline NA, Rausch JL. Olfactory precipitants of flashbacks in posttraumatic stress disorder: case reports. *J Clin Psychiatry* 1985; 46(9): 383-4
 120. Frances A, First MB, Pincus HA. The DSM-IV guidebook. 4th ed. Washington: Am Psychiatric Press, 1995:87-94, 237-281, 419-420.
 121. Schottenfeld RS, Cullen MR. Occupation-induced posttraumatic stress disorders. *Am J Psychiatry* 1985; 142(2): 198-202
 122. Schottenfeld RS, Cullen MR. Recognition of occupation-induced Posttraumatic stress disorders. *J Occup Med* 1986; 28(5): 365-72.
 123. Friedman MJ. Neurobiological sensitization models of post-traumatic stress disorder: their possible relevance to multiple chemical sensitivity syndrome. *Toxicol md Health* 1994; 10(4- 5):449-62.
 124. Staudenmayer H, Selner ME, Selner JC. Adult sequelae of childhood abuse presenting as environmental illness. *Ann Allergy* 1993; 71:538-46.
 125. Pennebaker JW. Psychological bases of symptom reporting: perceptual and

- emotional aspects of chemical sensitivity *Toxicol Ind Health* 1994; 10(4-5): 497-511
126. Kurt TL. Multiple chemical sensitivities. a syndrome of pseudotoxicity manifest as exposure perceived symptoms. *Clin Toxicol* 1995; 33(2): 101-5.
 127. Deese J, Hulse SH. The psychology of learning. New York: McGraw-Hill, 1967:170-207.
 128. Bolla-Wilson K, Wilson RJ, Bleeker ML. Conditioning of physical symptoms after neurotoxic exposure. *J Occup Med* 1988; 30(9): 684-6.
 129. Ehrlichman H, Bastone L. Olfaction and emotion. In: Serby MJ, Chobor KL, editors. *Science of olfaction*. New York: Springer-Verlag, 1992:410-38.
 130. Staudenmayer H, Selner JC. Failure to access psychopathology in patients presenting with chemical sensitivities. *J Occup Environ Med* 1995; 37(6): 704-9
 131. Bell IR, Wyatt JK, Bootzin RR, Schwartz GE. Slowed reaction time performance on a divided attention task in elderly with environmental chemical odor intolerance. *Int J Neurosci* 1996; 84:127-34.
 132. Black DW, Rathe A, Goldstein RB. Environmental illness: a controlled study of 26 subjects with "20th century disease." *JAMA* 1990; 264(24): 3166-70
 133. Brodsky CM. Allergic to everything: a medical subculture. *Psychosomatics* 1983;24:731-42
 134. Pearson DJ, Rix KJ, Bentley SJ. Food allergy: how much in the mind? A clinical and psychiatric study of suspected food hypersensitivity *Lancet* 1983; 1:1259-61.
 135. Stewart DE, Raskin J. Psychiatric assessment of patients with "20th century disease" ("total allegry syndrome"). *Can Med Assoc J* 1985; 133:1001-6
 136. Gothe CJ, Odont CM, Nilsson CG. The environmental somatization syndrome. *Psychosomatics* 1995; 36(1): 1-11.
 137. Kennedy WP. The nocebo reaction. *Med World* 1961;91:203-5.
 138. Wynder EL. Introduction: the American Health Foundation's Nocebo Conference. *Prey Med* 1997; 26:605-6.
 139. Ader R. Conditioned responses in pharmacotherapy research. *Psychol Med* 1993;23(2): 297-9.
 140. Hahn RA. Expectations of sickness and symptoms: concept and evidence of the nocebo phenomenon. In: Kirsch I, editor. *Expectancy, experience and behavior*. Washington: Am Psychological Assoc. In press.

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

- [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

国立相模原病院臨床研究センター 秋山 一男
長谷川真紀、水城まさみ、大友 守、東 憲孝、
東 愛、関根健太郎、橋本 直方、釣木澤尚実、
森 晶夫、谷口 正実、前田 裕二
帝京大学医学部内科 大田 健
山下 直美
中野 純一

ー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ー

「微量化学物質による呼吸器系障害・アレルギーとの因果関係の解明をめざした研究」

平成 13 年度研究

[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

分担研究者：秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター部長）

研究協力者：大田 健、山下直美、中野純一（帝京大学内科）長谷川真紀、水城まさみ

大友 守、東 憲孝、東 愛、関根健太郎、橋本直方、釣木澤尚実

森 晶夫、谷口正実、前田裕二（国立相模原病院臨床研究センター）

要旨

- [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：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検討するために、アレルギー疾患患者群における住居関連健康影響について自己筆記式アンケート調査でその頻度、症状等について検討し、さらに非アレルギー健常人と比較することによりシックハウス症候群とアレルギー疾患との関連を明らかにすること目的として、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、及び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、を実施した。住まいに関連した各種症状の保有率は明らかに気管支喘息患者群で高かった。有症状者における新築・改築後の発症・増悪については、男女とも非喘息群と喘息群とで鼻症状以外には有意な差はみられなかった。
- [2] 微量化学物質の呼吸器系、免疫系への影響について：シックハウス症候群病態機序解明のための基礎研究として、マウスの気管支喘息モデルを用いて、ホルムアルデヒド等の微量化学物質の呼吸器系、免疫系への影響を検討するために、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、及び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、を実施した。OA 感作喘息マウスモデルにおいて、0.37ppm 相当のホルムアルデヒド点鼻により BALF 中の好酸球は上昇傾向を認めたが、気道過敏性及び気道上皮の形態については、差が認められなかった。

A. 研究目的

いわゆるシックハウス症候群については、その発症機序はもとより、定義・診断基準もまだ確立していない。住宅やオフィスビルの新建材から屋内環境中へ放出される化学物質に対する過敏症であろうと漠然と考えられている。しかし、その病態がいわゆる化学物質過敏症（multiple chemical sensitivity; MCS）と同一なのか、また微量化学物質等がハプテンあるいはアジュバントとして関わるアレルギー免疫反応なのか、さらにはそれらに対する何らかの中毒反応なのか等々不明の点が多い。本研究では微量化学物質による呼吸器系障害・アレルギーとの因果関係の解明をめざした基礎・臨床研究とともに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。本年度は、[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、及び[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、についての研究を実施した。

[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

A. 研究目的

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検討するために、アレルギー疾患患者群における住居関連健康影響について自己筆記式アンケート調査でその頻度、症状等について検討し、さらに非アレルギー健康人と比較することによりシックハウス症候群とアレルギー疾患との関連を明らかにし、未だ病態はおろか疾患概念が確立していないシックハウス症候群の病像を明らかにすることとした。

B. 研究方法

(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

国立相模原病院アレルギー外来受診中の成人患者さん（主として気管支喘息）に対する岡山大学吉良尚平先生作成の「住まいと健康に関するアンケート調査票」を用いての自己筆記式アンケート調査。回答患者数 196名（男78名、女118名；10歳代 1名、20歳代 8名、30歳代 22名、40歳代 33名、50歳代 47名、60歳代 52名、70歳代 25名、80歳以上 7名、不明 1名）

(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

非喘息コントロール群：国立相模原病院に勤務する職員（常勤、パート職員）及び看護学校学生の合計 427名。（回収率 63.8%[427/669 配布]）厚生科学研究「シックハウス症候群に関する疫学的研究」班作成のアンケート用紙を用いた自己筆記式アンケート調査

喘息患者群：上記(1)調査対象患者群[国立相模

原病院アレルギー科受診中の成人患者（主として気管支喘息）196名]

比較検討：両群 30-59 歳で比較検討した。統計学的検討：Mann-Whitney U 検定

非喘息コントロール群[女性 142 名、男性 37 名]、喘息群[女性 64 名、男性 38 名]

C. 研究結果

(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

1. 対象患者群の罹患アレルギー疾患・原因アレルゲン：複数疾患の合併があるため、気管支喘息 166 名(84.7%)、アレルギー性鼻炎 81 名(41.3%)、アレルギー性結膜炎 40 名(20.4%)、蕁麻疹 33 名(16.8%)、アトピー性皮膚炎 32 名(16.3%)等であった。また、これらアレルギー性疾患の原因アレルゲン/悪化因子としては、ハウスダスト(100 名[51.0%])、花粉(58 名[29.6%])、真菌(48 名[24.5%])等であり、12 名[6.1%]がストレスを挙げていた。

(表 1)

2. 各疾患の発症・悪化と住居との関連：新改築・転居後の発症が気管支喘息で 25 名[12.8%]、アレルギー性鼻炎で 11 名[13.6%]、アレルギー性結膜炎で 8 名[20%]、蕁麻疹で 8 名[24.2%]、アトピー性皮膚炎で 7 名[21.9%]、接触性皮膚炎では 7 名[70%]であった。特に接触性皮膚炎は、悪化も加えると 10/10 名全てが、住居と関連して発症・増悪を訴えた。(表 2)

3. シックハウス症候群関連症状の発現率：皮膚症状(12.7-48.5%)、眼症状(14.2-46.9%)、鼻症状(16.8-58.7%)、耳症状(23.0-28.6%)、のどの症状(12.7-47.0%)、胸の症状(29.6-47.9%)、精神・神経症状(17.4-46.0%)、体温・汗症状(10.2-

24.5%)、泌尿・生殖器症状(8.6-13.2%)、筋・関節症状(11.7-63.8%)、消化器症状(6.6-26.6%)であり、既罹患アレルギー疾患関連症状以外の精神・神経症状、筋・関節症状を訴える患者さんが既知アレルギー疾患関連症状と匹敵するほど多かった。(表 3)

4. 自宅での症状悪化場所：居間 56 名[28.6%]、寝室 40 名[20.4%]、衣類収納ケースを開けた時 12 名[6.1%]、クローゼットを開けた時 10 名[5.1%]等であり、居間、寝室との関連を訴える患者さんが多かった。また、38 名[18.9%]に同居家族にも同じ症状が見られるとの回答があった。(表 4)

(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

非喘息群と喘息群のアンケート調査は別々に実施したために、非喘息群では若年助成が多く、喘息群では高齢者が多いという偏倚が見られたため、適切な比較を行うために、性・年齢を一致させて 30-59 歳の喘息群と非喘息群での住宅環境関連健康状態を比較検討した。その結果 30-59 歳女性は非喘息群で 142 名、喘息群で 64 名、男性は非喘息群で 37 名、喘息群で 38 名での比較を行った。

1. 女性[非喘息群 142 名：喘息群 64 名]：喘息群が非喘息群より有意に多かったのは、症状の有無では、目の症状、鼻の症状、のどの症状、気道の症状、皮膚の症状、不定愁訴、心理状態、筋肉・関節症状、消化器症状(以上、 $p < 0.001$)、及び泌尿・生殖器症状($p < 0.05$)であった。また、新築・改築後の発症/増悪については、有意な差があったのは、鼻の症状($p < 0.05$)のみであった。(表 5)

2. 男性[非喘息群 37 名、喘息群 38 名]：喘息群が非喘息群より有意に多かったのは、症状の有無で

は、目の症状、のどの症状、気道の症状、心理状態、筋肉・関節症状（以上、 $p < 0.001$ ）、鼻の症状、皮膚の症状（以上、 $p < 0.01$ ）、消化器症状（ $p < 0.05$ ）であり、不定愁訴、泌尿・生殖器症状については、両群間で差は認められなかった。また、新築・改築後の発症/増悪については、有意な差があったのは、女性度同様 鼻の症状（ $p < 0.05$ ）のみであった。（表 6）

D. 考察と E. 結論

(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

既知のアレルギー疾患とシックハウス症候群との関連を探るための一助としてアレルギー外来受診中の成人気管支喘息を主とするアレルギー疾患患者群における住居関連の健康状況を自己筆記式アンケートを用いて調査した。現在受診原因となっている既知アレルギー疾患発症が住居に関連していると思われる症例が 10-20%、悪化との関連があると思われる症例が 5-10%に認められた。既知アレルギー疾患とは無関係でシックハウス症候群を疑わせる症状を訴える症例が精神・神経症状 17.4-46.0%、体温・汗症状 10.2-24.5%、筋・関節症状 11.7-63.8%、消化器症状 6.6-26.6%に認められた。訴えは多い順に、①肩こりあるいは腰痛：63.8%、②夜間不眠または夜間覚醒：46.0%、③疲れやすい：45.9%、④体がだるい：39.3%、⑤物忘れがひどい：37.2%、⑥集中力が無い：32.2%、⑦頭痛：31.7%、⑧イライラして怒りっぽい：30.6%、等であった。これら症状の出現場所は自宅が多く（9.1-37.6%）、新改築や転居に関連がある症例は高々 3%程度であった。37 名（18.9%）は同居家族に同じ症状を訴える人がいると回答した。今回のアン

ケート回答者の中にシックハウス症候群を合併（？）する患者がいるか否かについては、今後の症例数の増加、環境医学センター業務開始後の諸種検査の結果を加えて検討する予定である。

(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

30-59歳の女性の住宅環境関連の諸症状の項目別出現率は、非喘息群で 16.2%-39.5%、喘息群で 29.7%-84.4%であり、男性では非喘息群で 5.4%-32.4%、喘息群で 10.5%-79.0%であった。また、有症状者における項目別新築・改築後の発症・増悪率は女性の非喘息群で 8.7%-26.0%、喘息群で 15.8%-31.7%、男性の非喘息群で 0%-16.7%、喘息群で 26.7%-50.0%であった。30-59歳の喘息患者群においては、男女とも住宅環境に関連する諸症状の頻度は非喘息群に比べて有意に高かったが（男性の不定愁訴、泌尿・生殖器症状を除く）、有症状者における新築・改築後の発症・増悪については、男女とも鼻の症状以外には非喘息群と喘息群では差はみられなかった。今回の非喘息群と喘息群の比較に用いたアンケート用紙は、厳密には異なったアンケート用紙であった。当初の予定では、平行して進行しているシックハウス症候群関連研究班である「シックハウス症候群に関する疫学的研究」班作成の共通疫学調査用紙を両群とも使用する予定であったが、作成の遅延のため、まず喘息患者群に対しては、これまでに既に種々調査を実施してこれら疫学研究班の班員でもあり、共通疫学調査用紙作成の土台となるアンケート用紙でもある岡山大学公衆衛生学教室吉良尚平先生作成の「住まいと健康に関するアンケート調査票」を用いざるを得なかった。一方、非喘息群に対しては、その後疫学班におい

て配布された共通アンケート調査票の初回版を用いて調査を実施した。その為に、厳密な意味での比較にはやや問題が残るが、同一項目に関しての比較であり、基本的には十分評価に耐えるものと考えられる。シックハウス症候群関連有症状率は、大項目別にみると男女とも喘息群で非喘息群に比べて2倍を超える高率であった。これは、非喘息群に用いたアンケート用紙は大項目毎の内容は示されてはいるが、回答欄は大項目のみに対する回答を求めているのに対して、喘息群に用いたアンケート用紙は、大項目中の個別の症状に対する回答を求め、最終的に大項目毎に集計したため、喘息群の大項目としての有症状率が高くなった可能性が考えられる。また、非喘息群は病院職員を対象としたため、アンケート回答者全体に占める若年女性の割合が高いこと、また喘息群は喘息患者疫学調査で示されているように60、70歳代の患者さんが多いこと等から、回答者全員での比較では年齢による偏倚が大きいことが考えられたため、両群である程度のN数が得られる30-59歳までの回答者群での比較検討を行った。そのため、年齢による偏倚は是正されていると考える。

[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

A. 研究目的

近年、注目されているシックハウス症候群につ

いて原因解明、また対策を考案するための基礎検討を行なうため、マウスのモデルを用いて、気道過敏性に対する影響およびIgE抗体産生に対する影響を検討することを目的とした。

B. 研究方法

(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

生来気道過敏性を有するA/Jマウスを用いて、ディーゼル排気微粒子(DEP)及び環境中のホルムアルデヒド(FA)濃度に暴露し、アセチルコリン(ACH)吸入に対する気道反応性を検討した。気道抵抗はプレシスモボディボックス法を用いて測定した。気道抵抗は次の式で算出される $penh$ で表現した。

$$Penh = (Te/RT-1) \times (PEF/PIF)$$

Penh: enhanced pause Te:expiratory time

RT:relaxation time PEF: peak expiratory flow

PIF: peak inspiratory flow

(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

Balb/cマウスをOA+アラムで免疫し、特異的IgEを誘導する。このIgE誘導後に、ホルムアルデヒド0.37ppm相当を40 μ l x 2回点鼻した。コントロールマウスには生理食塩水を同量点鼻した。隔日点鼻投与を2週間繰り返し、その後に気道過敏性を測定した。気道過敏性は、buxco社製プレシスモグラフィボックスを用いて気道抵抗をアセチルコリン吸入前後で、測定し評価した。さらに肺胞洗浄を行い、浸潤細胞を検討した。

C. 研究結果

(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

1. A/J マウスに順次 ACH を低濃度から吸入後、気道抵抗を測定すると 1.25mg/ml の ACH 吸入から気道抵抗が上昇を認めた。この気道抵抗の上昇は可逆性で、 β 刺激薬の投与により前値に復帰した。DEP0.25mg/ml 40 μ l をエーテル麻酔下に経気道投与し、2 週間後の気道過敏性を検討した。DEP 投与により有意に気道抵抗の上昇が認められた。その気道抵抗の上昇は DEP 経気道投与 13 日後までも持続した。

2. A/J マウスに対する DEP 単独投与では血清中総 IgE 値は非投与群比較して差異を認めなかった。

3. サイトカイン mRNA の発現を検討すると、DEP 単独投与により炎症性サイトカイン GM-CSF 及び TNF- α が誘導されたが、IL-4 及び IL-5 の mRNA は誘導されなかった。

4. DEP 単独投与により誘導される気道過敏性の亢進は、抗 GM-CSF 中和抗体投与により抑制されたが、抗 IL-4 中和抗体は作用を認めなかった。

5. BALF 中の細胞の検討では、DEP 投与によりマクロファージ及び好中球の増加を認めた。この増加はデキサメタゾン前処置にて抑制できた。DEP 投与による気道過敏性亢進もデキサメタゾン前処置で抑制可能であった。

(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

0.37ppm 相当のホルムアルデヒド点鼻により BALF 中の好酸球は上昇傾向を認めた (図 1)。気道過敏性については差異を認めなかった (図 2)。また病理所見には気道上皮の形態に差異をみとめなかった。

D. 考察と E. 結論

昨年度の基礎研究では、ホルムアルデヒドのヒト免疫系への影響を検討するために、各種免疫細胞である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。ホルムアルデヒドはヒト好塩基球からのヒスタミンの自然遊離を引き起こし、抗原刺激によるヒスタミン遊離を抑制した。好酸球遊走はホルムアルデヒドの低～中濃度では影響が見られず高濃度でわずかに抑制された。また CCR3 と eotaxin との結合への影響も軽度の亢進はみられたものの濃度依存性はなく、非特異的効果と思われた。ホルムアルデヒドの T 細胞からのサイトカイン産生は、ホルムアルデヒド添加で IL-4、IL-5 とともにベル型の産生亢進が認められた。

今年度は、気道系へのホルムアルデヒドの影響を検討するために、マウスの喘息モデルを用いた気道過敏性への影響を *in vivo* で検討した。今年度は実験系の確立を中心に検討したため、使用濃度を固定して検討したこともあり、気道過敏性への影響や病理所見上の気道上皮の形態変化等は認められなかった。また、今年度は IgE 誘導後に点鼻によりホルムアルデヒドを投与した。ホルムアルデヒド暴露により眼鼻刺激症状が出現することはよく知られた事実であるが、どの程度の濃度で暴露することにより気道にどのような影響を与えるかを明らかにする系である。次年度の計画としては、感作の段階でどのような影響を及ぼすかについても明らかにできる実験系を組み立てる予定である。また、このような実験をする場合、まず実際にヒトが新築環境下で暴露が予測されるホルムアルデヒド濃度を中心に高濃度まで検討を進める。さら

に、サイトカイン産生、IgE 産生に及ぼす影響についても検討する。また、ホルムアルデヒドを人での曝露の状態に近い形で、ガス成分としてマウスに曝露すること、さらに共同研究により明らかにされていくホルムアルデヒド以外の他の因子についても同様な検討を進める予定である。

(表 1)

(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

診断病名（複数回答）		(名)
気管支喘息		166
アレルギー性鼻炎		81
アレルギー性結膜炎		40
蕁麻疹		33
アトピー性皮膚炎		32
接触性皮膚炎		10

原因アレルゲン等（複数回答）		(名)
ハウスダスト		100
花粉		58
真菌		48
ペット		23
ストレス		17
薬物		16
食物		13

(表 2)

(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

各疾患の発症・悪化と住居との関連							
疾患名	n	発症			悪化		
		新築後	改築後	転居後	新築後	改築後	転居後
気管支喘息	166	10	4	11	5	1	5
アレルギー性鼻炎	81	5	1	5	1	2	3
アレルギー性結膜炎	40	2	0	6	0	0	1
蕁麻疹	33	1	2	5	2	0	1
アトピー性皮膚炎	32	3	0	4	1	0	2
接触性皮膚炎	10	3	0	4	1	0	2

(表3)

(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

シックハウス症候群様症状発現率と場所、時期(%)						
症状	発現率	自宅	学校・職場	新築後	改築後	転居後
皮膚症状	12.7-48.5	11.1-29.3	1.0-4.0	0.9-3.9	0.0-2.3	1.8-6.1
眼症状	14.2-46.9	13.6-25.4	2.9-16.7	1.0-3.5	0.7-4.2	0.9-3.9
鼻症状	16.8-58.7	18.6-35.8	1.3-8.8	2.3-3.4	0.0-0.8	2.3-3.4
耳症状	23.0-28.6	19.8-24.2	4.2-5.3	1.1-2.3	1.1-2.3	2.1-5.3
のどの症状	12.7-47.0	8.4-20.0	1.1-5.3	0.0-1.1	1.1-1.1	1.1-4.2
胸の症状	29.6-47.9	12.5-21.0	0.8-3.3	0.0-2.4	0.7-1.7	0.8-2.8
精神・神経症状	17.4-46.0	16.7-37.6	0.7-7.1	0.0-2.4	0.7-2.5	1.4-2.9
体温・汗症状	10.2-24.5	16.7-22.0	0.0-5.2	0.0-3.1	0.0-0.0	0.9-1.8
泌尿・生殖器症状	8.6-13.2	5.8-10.5	0.0-0.0	0.0-0.0	0.0-0.0	0.8-1.0
筋・関節症状	11.7-63.8	11.6-22.6	0.9-6.3	0.0-2.8	0.9-2.0	1.9-2.6
消化器症状	6.6-26.6	9.1-18.4	0.0-1.9	0.0-1.3	0.0-2.1	0.0-2.0

(表4)

(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

自宅での症状の悪化場所（件数）	
居間	56
寝室	40
衣類収納ケースを開けた時	12
納戸・クローゼットを開けた時	10
台所	9
北側の部屋	9
押し入れ	9
物置	8
玄関	4
トイレ	3
洗面所	3
タンスのある部屋	3
その他	5

同居者（家族）に同じ症状の有無		
いる	いない	不明
37(18.9%)	113(57.7%)	46(23.5%)

(表5)

(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

女性 [30-59歳：n = 非喘息群 142名、喘息群 64名]

症状		非喘息	喘息	有意差
目の症状（目がチカチカする・まぶしい、疲れやすい、かゆくなる、赤くなる、乾く、視力が落ちた）	あり（いつも・時々）	56 (39.5%)	54 (84.4%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	11 (19.6%)	14 (25.9%)	NS
鼻の症状（鼻がむずむずする、鼻づまり、鼻みず、においに敏感、においの感じが変わった）	あり（いつも・時々）	56 (39.5%)	46 (71.9%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	10 (17.9%)	10 (21.7%)	NS
のどの症状（のどがヒリヒリする、のどがつかえる、痛い、かゆい、のどがかわく）	あり（いつも・時々）	38 (26.7%)	38 (26.7%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	9 (23.7%)	7 (15.2%)	NS
気道の症状（せき込みやすい、タンがからむ、息がしにくい、胸がヒューヒューいう）	あり（いつも・時々）	29 (20.4%)	43 (67.2%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	9 (31.0%)	11 (25.6%)	NS
皮膚症状（顔や手・からだの皮膚が痒い、チクチクする、湿疹がある、じんましんがでる、赤い、はれる、かわく）	あり（いつも・時々）	37 (26.0%)	41 (64.1%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	6 (16.2%)	13 (31.7%)	NS
不定愁訴（頭痛がする、頭が重い、耳鳴りがする、めまい・立ちくらみがする、疲れやすい、体がだるい、微熱がある、動悸がする、手足がほてる、手足が冷える、汗をかきやすい、耳が痒い、聞こえにくい）	あり（いつも・時々）	45 (31.7%)	37 (57.8%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	7 (15.6%)	6 (16.2%)	NS
心理状態（眠れない、夜中に目がさめる、イライラする、気分が沈んで憂鬱である、集中力がない、何事もおっくうである、さびしく泣きたい気分になる、よく不安になる、将来に希望が持てない、孤独でさびしい気分になる、物忘れがひどい）	あり（いつも・時々）	34 (23.9%)	54 (84.4%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	3 (8.8%)	12 (22.2%)	NS
筋肉・関節症状（筋肉や関節がいたい、手足がしびれる、手足がふるえる、脱力感がある）	あり（いつも・時々）	30 (21.1%)	54 (84.4%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	4 (13.3%)	11 (20.4%)	NS
消化器症状（吐き気がある、腹痛がある、下痢する、便秘する、胸やけがある、味がわかりにくい、口内炎がある）	あり（いつも・時々）	29 (20.4%)	38 (59.4%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	3 (10.3%)	7 (18.4%)	NS
泌尿・生殖器症状（生理時疼痛あるいは月経過多、陰部が痒い）	あり（いつも・時々）	23 (16.2%)	19 (29.7%)	p<0.05
	新改築後の発症・増悪	2 (8.7%)	3 (15.8%)	NS

(表6)

(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

男性 [30-59 歳: n = 非喘息群 37 名、喘息群 38 名]

症状		非喘息	喘息	有意差
目の症状 (目がチカチカする・まぶしい、疲れやすい、かゆくなる、赤くなる、乾く、視力が落ちた)	あり (いつも・時々)	11 (29.7%)	30 (79.0%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	1 (9.1%)	8 (26.7%)	NS
鼻の症状 (鼻がむずむずする、鼻づまり、鼻みず、においに敏感、においの感じが変わった)	あり (いつも・時々)	12 (32.4%)	26 (68.4%)	p<0.01
	新改築後の発症・増悪	0 (0%)	10 (38.5%)	p<0.001
のどの症状 (のどがヒリヒリする、のどがつかえる、痛い、かゆい、のどがかかわく)	あり (いつも・時々)	4 (10.8%)	22 (57.9%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	0 (0%)	8 (36.4%)	NS
気道の症状 (せき込みやすい、タンがからむ、息がしにくい、胸がヒューヒューいう)	あり (いつも・時々)	3 (8.1%)	24 (63.2%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	0 (0%)	8 (33.3%)	NS
皮膚症状 (顔や手・からだの皮膚が痒い、チクチクする、湿疹がある、じんましんがでる、赤い、はれる、かわく)	あり (いつも・時々)	7 (18.9%)	21 (55.3%)	p<0.01
	新改築後の発症・増悪	1 (14.3%)	7 (33.3%)	NS
不定愁訴 (頭痛がする、頭が重い、耳鳴りがする、めまい・立ちくらみがする、疲れやすい、体がだるい、微熱がある、動悸がする、手足がはてる、手足が冷える、汗をかきやすい、耳が痒い、聞こえにくい)	あり (いつも・時々)	10 (27.0%)	17 (44.7%)	NS
	新改築後の発症・増悪	1 (10.0%)	6 (35.3%)	NS
心理状態 (眠れない、夜中に目がさめる、イライラする、気分が沈んで憂鬱である、集中力がない、何事もおっくうである、さびしく泣きたい気分になる、よく不安になる、将来に希望が持てない、孤独でさびしい気分になる、物忘れがひどい)	あり (いつも・時々)	6 (16.2%)	25 (65.8%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	1 (16.7%)	7 (28.0%)	NS
筋肉・関節症状 (筋肉や関節がいたい、手足がしびれる、手足がふるえる、脱力感がある)	あり (いつも・時々)	3 (8.1%)	21 (55.3%)	p<0.001
	新改築後の発症・増悪	0 (0%)	6 (28.6%)	NS
消化器症状 (吐き気がある、腹痛がある、下痢する、便秘する、胸やけがある、味がわかりにくい、口内炎がある)	あり (いつも・時々)	7 (18.9%)	17 (44.7%)	p<0.05
	新改築後の発症・増悪	1 (14.3%)	6 (35.3%)	NS
泌尿・生殖器症状 (生理時疼痛あるいは月経過多、陰部が痒い)	あり (いつも・時々)	2 (5.4%)	4 (10.5%)	NS
	新改築後の発症・増悪	0 (0%)	2 (50.0%)	NS

Fig 1 BALF cell analysis

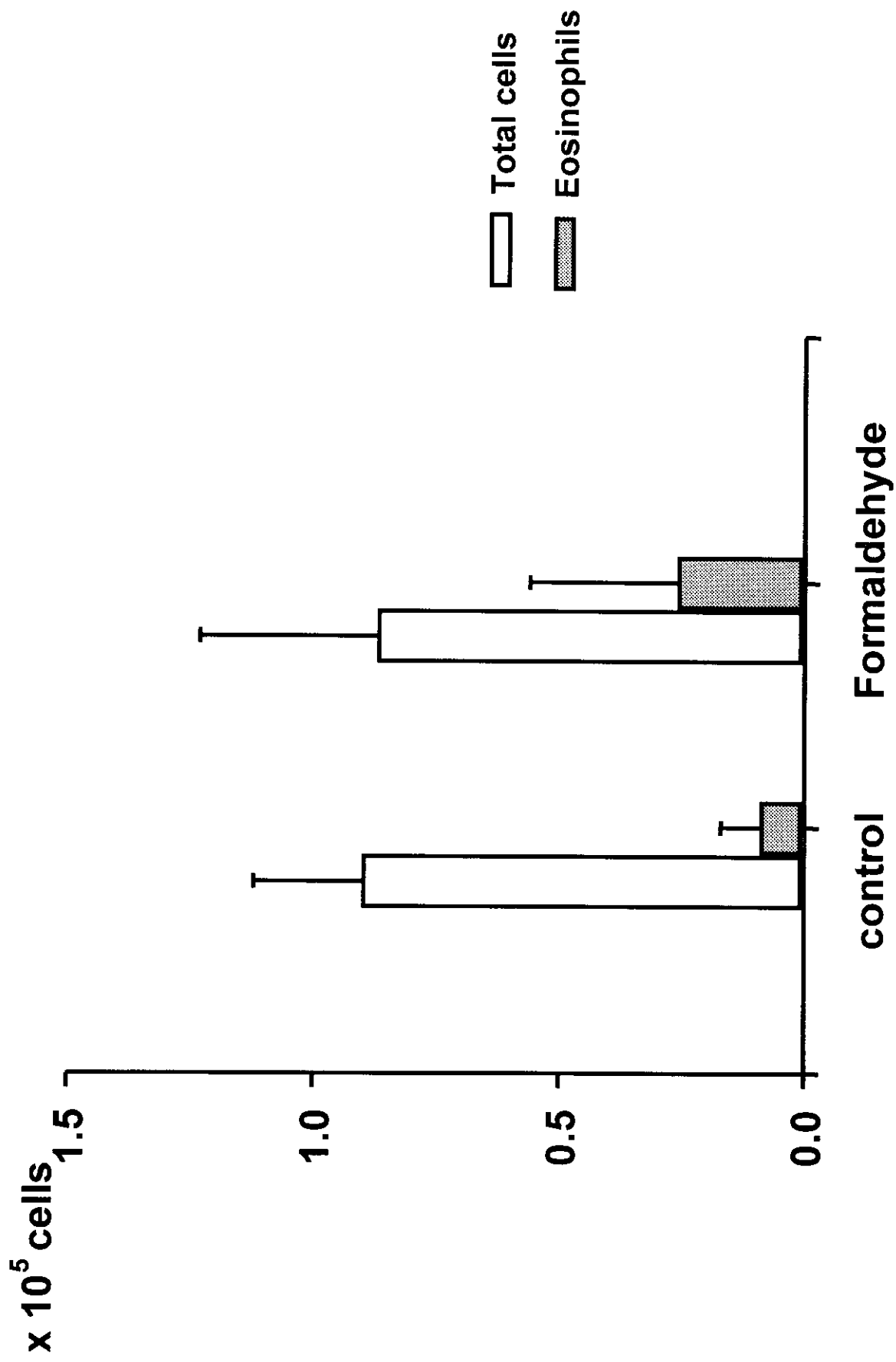
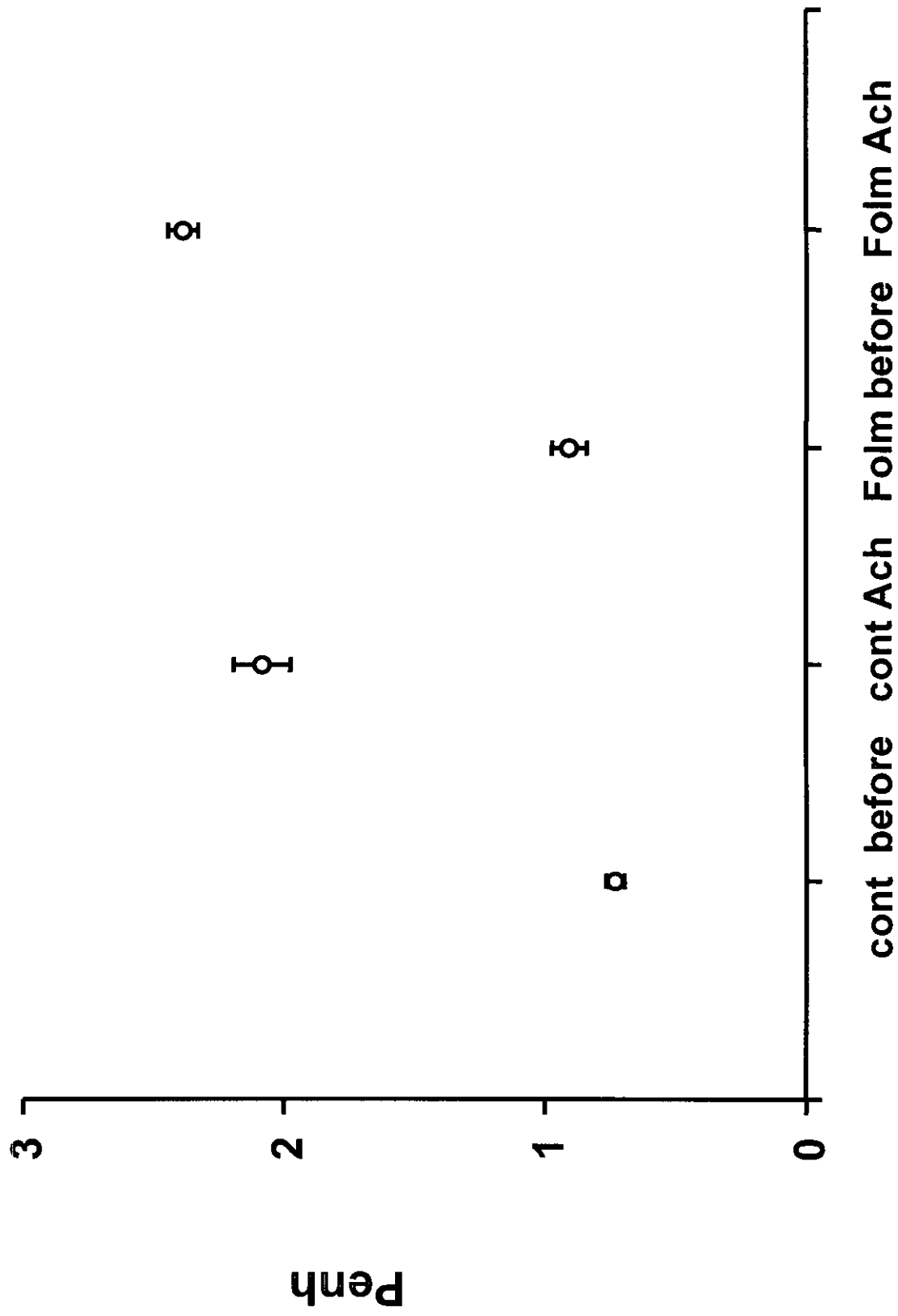


Figure 2 Airway hyperresponsiveness



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

産業医学総合研究所

荒記 俊一
小川 康恭
平田 衛
毛利 一平

関西医大・公衆衛生
名大医保健検査技術
中災防大阪総合センター

圓藤 陽子
柴田 英治
河合 俊夫