

所は貼付の 48 時間後にパッチテストをはがし、その時点での皮膚反応および貼付 72 時間後の皮膚反応を観察する。皮膚反応の判定は ICDRG(International Contact Dermatitis Research Group)基準で(表 1) 行う。皮膚反応が 24 時間をピークとして日ごとに消退し、貼付部位を越えて皮膚反応を生じない場合には、一次刺激性皮膚炎、48, 72 時間まで皮膚反応が継続するか、日ごとに皮膚反応が強くなる場合にはアレルギー性と判定する。さらに、ホルムアルデヒドが体内に吸収されて発現すると思われる全身症状が誘発されたかどうかも観察する。

C.解析の目標

アンケート調査と皮膚貼付試験から以下の項目についての解析を進める。

- 1) 本症の皮膚症状の病型
 - 2) 皮膚症状発現機序(アレルギー性か刺激性か)の解析
 - 3) 自覚症状と他覚的検査での再現性の差異
 - 4) 皮膚過敏症におけるホルムアルデヒドの原因としての意義
 - 5) 皮膚試験と関連する症状の抽出
 - 6) 有症状群におけるアレルギー素因の有無
 - 7) 皮膚症状の再現性を含めた皮膚試験の診断的意義
- prospective study より
- 8) ホルムアルデヒド曝露による感作能の有無
 - 9) シックハウス症候群における職業的要因
- を検討する。

D. 調査の進行状況

平成 13 年 4 月から平成 14 年 1 月にかけて、A 大学、B 大学、C 大学、D 大学で、皮膚科の臨床実習中の医学生にアンケート調査を施行、加えて A 大学の学生に関してはホルムアルデヒドの皮膚試験を実施した。また、平成 13 年 5 月から 7 月まで A 大学で実施された解剖実習に参加した学生については、実習前後でアンケート調査と皮膚試験を行った。平成 13 年 10 月から 12 月まで E 大学で実施された解剖実習に参加した学生についてはアンケート調査を行った。A,E 両大学では実習室のホルムアルデヒド濃度の測定も行った。

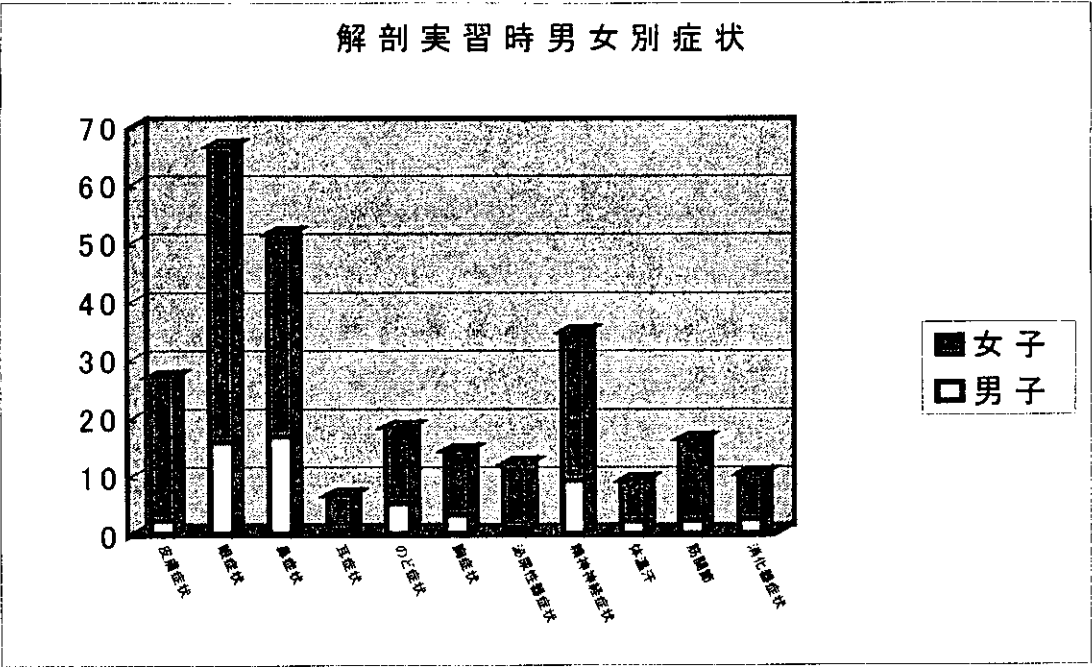
E. これまでの調査結果

1.Retrospective study

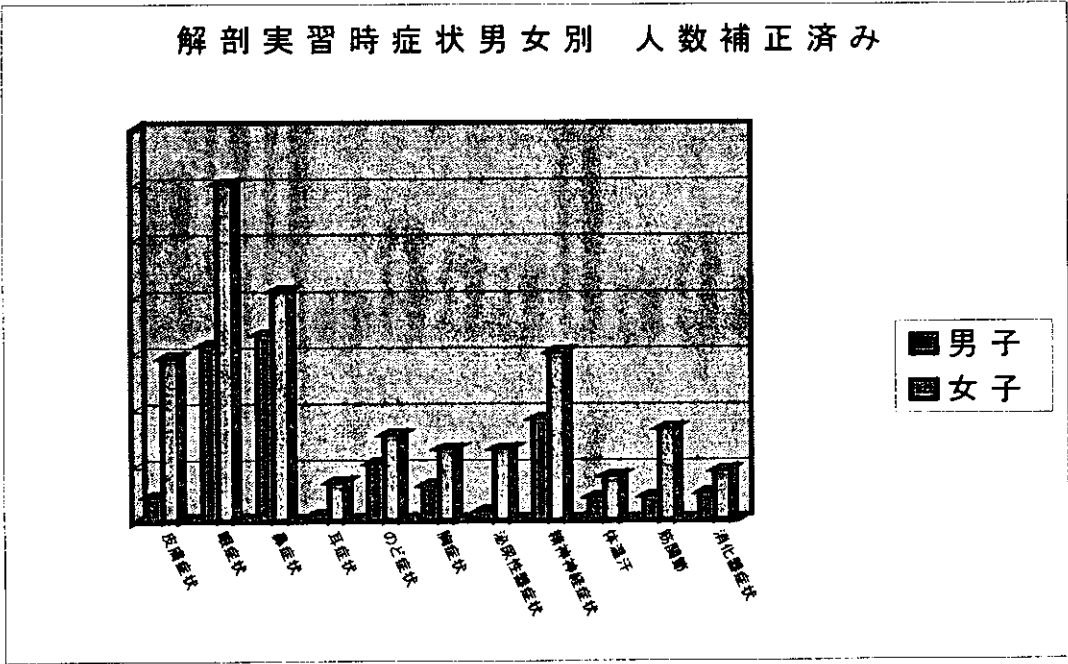
対象は解剖実習を終えている医学生で A 大学 64 名、B 大学 12 名、C 大学 30 名、D 大学 95 名の計 207 名である。201 名の内訳は 25 歳以上の男子 19 名、25 歳未満男子 57 名、25 歳以上女子 9 名、25 歳未満女子 116 名であり、基礎疾患にアトピー性皮膚炎を持つものが 23 名、喘息を持つものが 17 名であった。

全体の傾向としては、眼、鼻、精神神経、皮膚症状が多い（グラフ 1）。女性の割合が多いため、男女の人数で補正して比べると、女子のほうが男子よりさまざまな症状を訴える率が高く、また皮膚症状に関しては女子に優位に訴えが多く認められた（グラフ 2）。

グラフ 1



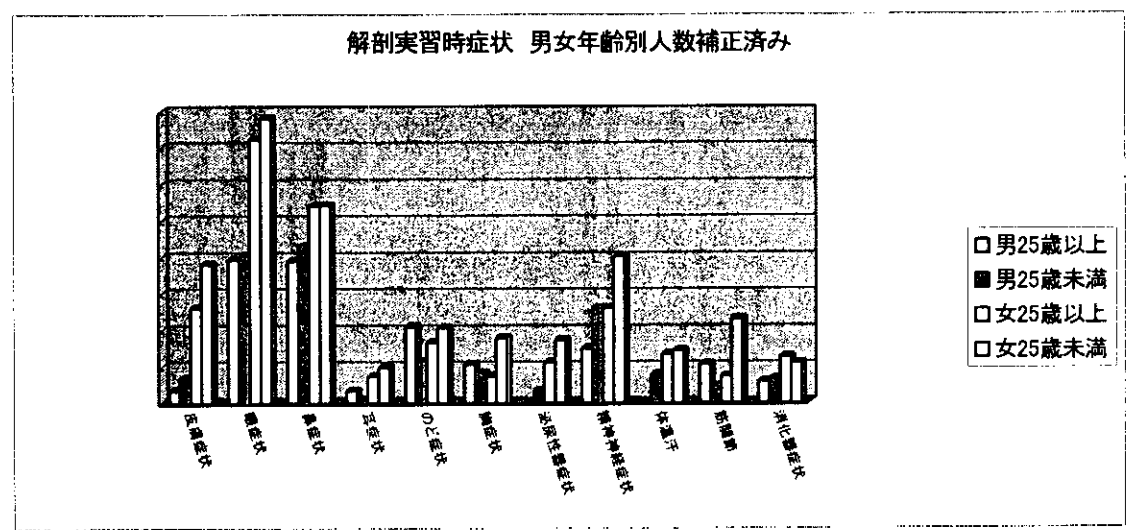
グラフ 2



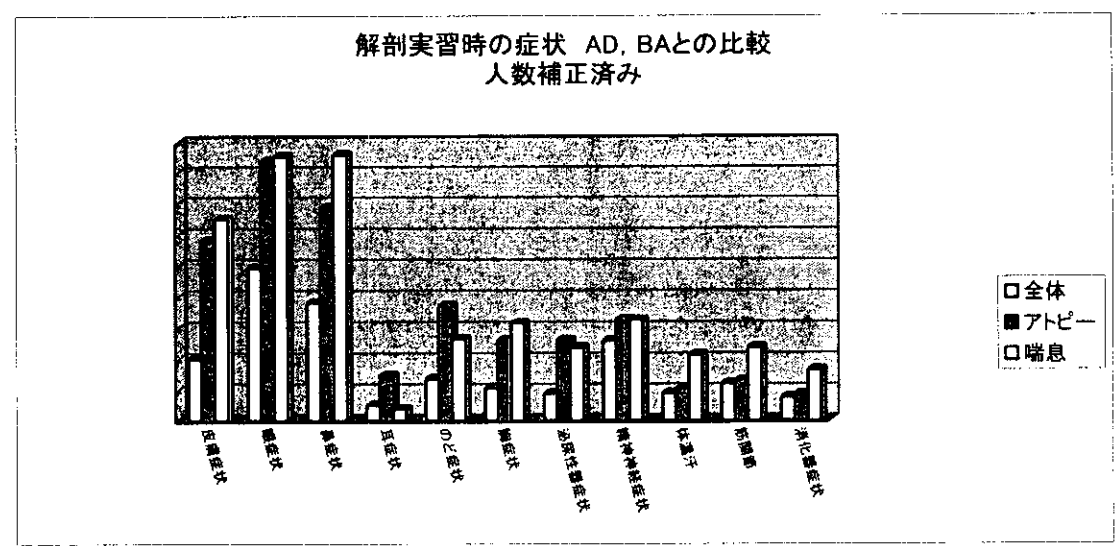
アトピー性皮膚炎、喘息を持つものではあきらかに、それらの基礎疾患のない者より個々の症状が激しく見られたが、アトピー性皮膚炎に皮膚症状、喘息にのど症状が多いというわけではなかった（グラフ 4）。

パッチテストは A 大学の学生に行ったが、陽性を示す者はいなかった。

グラフ 3



グラフ 4

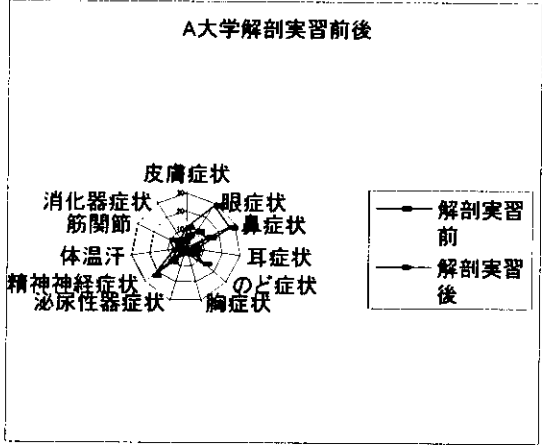


2. Prospective study

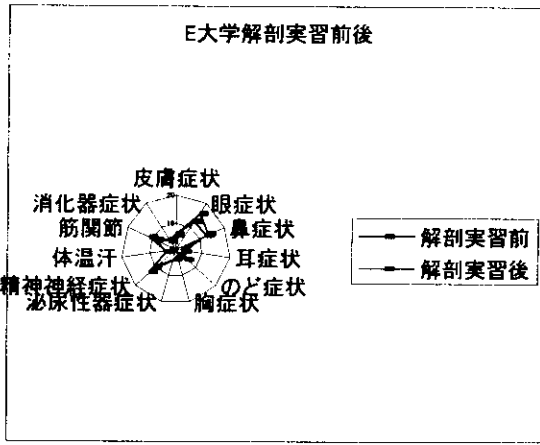
対象は解剖実習前後の医学生で A 大学 78 名(内訳：男子 57 名、女子 21 名、男子 25 歳以上 5 名、男子 25 歳未満 52 名、女子 25 歳以上 2 名、女子 25 歳未満 19 名、アトピー性皮膚炎 12 名、喘息 12 名)、E 大学 60 名で行った。

実習前後で、諸症状の出現を見ているが、E 大学ではほとんど症状に差がない（グラフ 6）が、A 大学では実習後に眼、鼻、のど、精神神経症状などがかなり悪化しているのが見られる（グラフ 5）。A 大学では実習室を換気しておらず、指針値上限（ $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）の 30 から 50 倍のホルムアルデヒド値があった。また、マスクの着用も義務付けられてなかった。E 大学では毎時間 20 回の換気が行われ、ホルムアルデヒド値は指針値上限の 2.5 倍で、学生は活性炭入りのマスク、ビニル手袋を着用していた。また、総実習時間は双方とも 150 時間ほどと変わらないが、A 大学では夏に冷房して、実習は **week day** に連日行われていたが、E 大学では秋に暖房の中で施行され、実習は土、日、水、が休みであった。男女年齢別では 25 歳以上の学生数が少ないことから評価は難しかった。アトピー性皮膚炎の場合アンケート上皮膚症状が新たに増悪したという訴えはなかったが、既存の皮膚症状がより増悪したというものが多かった。喘息をもつ者は前の症状は皮膚、眼、鼻、以外はあまり訴えなかった。

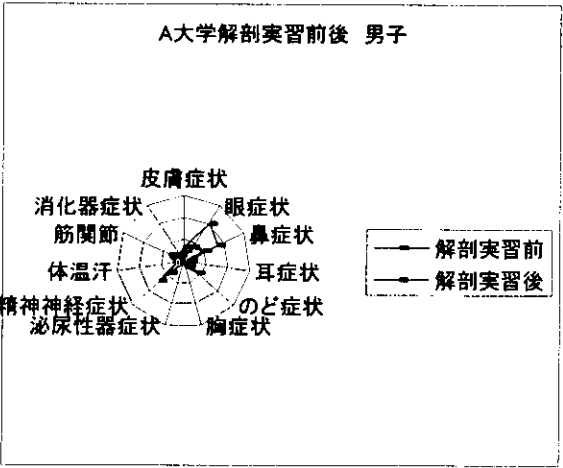
グラフ 5



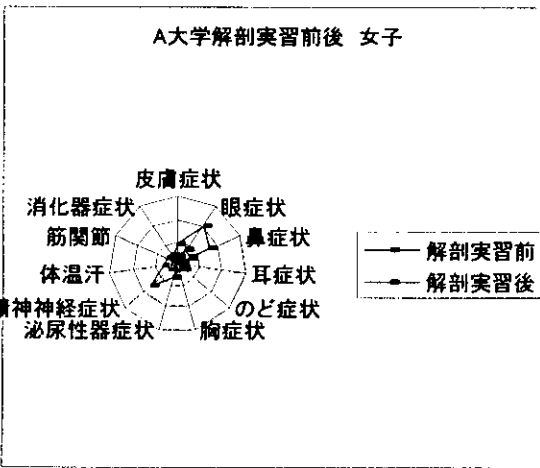
グラフ 6



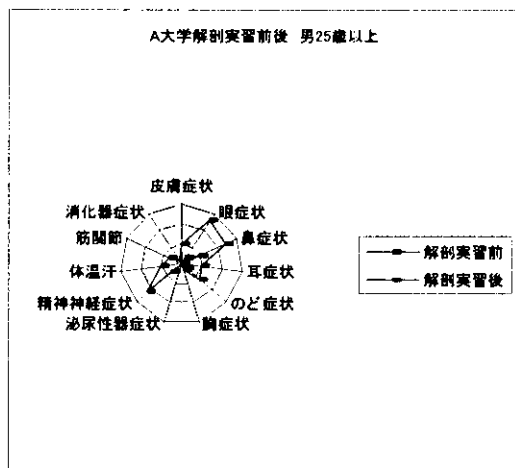
グラフ 7



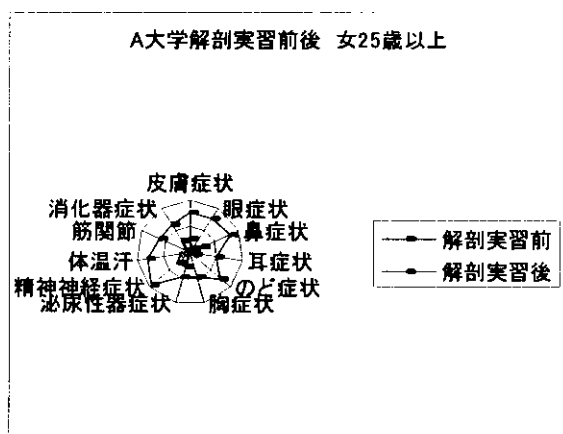
グラフ 8



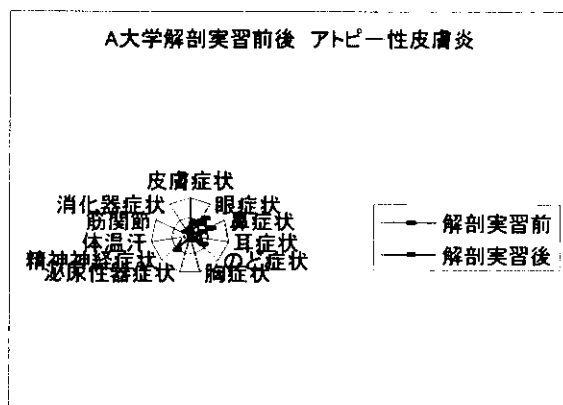
グラフ 9



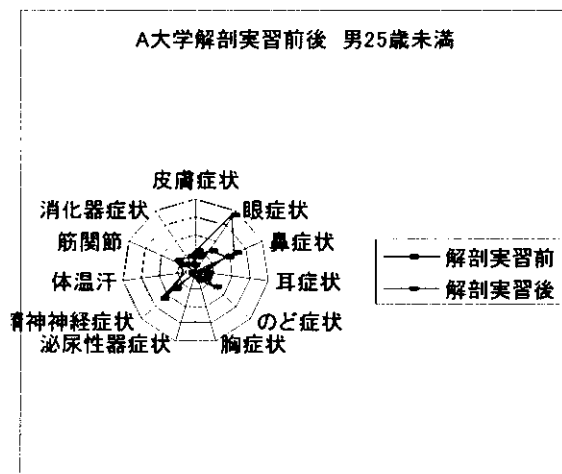
グラフ 11



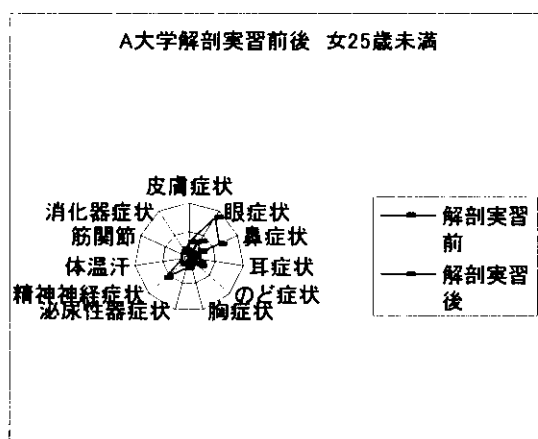
グラフ 13



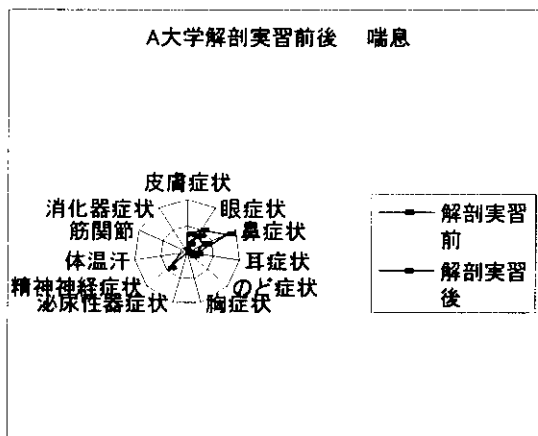
グラフ 10



グラフ 12



グラフ 14



アトピー性皮膚炎の女子が一人、基礎疾患のない男子が一人、実習後、皮膚テストで遅延型アレルギーを示すようになった。後者は、手湿疹があり、あきらかなホルムアルデヒドによる接触皮膚炎であり、シックハウス症状は訴えなかった。前者は、激しいシックハウス様症状、実習室での気分不良、皮膚掻痒感、鼻閉を訴えたが、実習が終了するとともに消退し、症状の再燃はなかった。

F. 考察

ホルムアルデヒドの皮膚試験結果は、パイロットスタディの結果から予想されたよりも、陽性者が少数で、解剖実習前後で、2 名に陽転が見られただけであった。その皮膚反応は 48、72 時間後とも陽性で、15 分後は陰性であったことより、アレルギー性の接触皮膚炎であると考えられた。そのうちの 1 名に関しては、ホルムアルデヒドが原因と考えられる手の接触皮膚炎を生じたが、シックハウス症候群様症状は認められなかった。すなわち、アレルギー性接触皮膚炎の発症機序と、シックハウス症候群に認められる多様な臨床症状には直接的な因果関係がないものと考えられる。実習中にホルムアルデヒドに感作されたもう 1 名は、実習室に入ると気分不良、皮膚掻痒感、鼻閉などが生じ、実習の継続は不能であると訴えていた。1%ホルムアルデヒド皮膚貼付で、アレルギー性接触皮膚炎は陽性であったが、全身症状が誘発されるということとはなかった。この皮膚試験の結果から、実習中の皮膚症状については、ホルムアルデヒドの **airborne contact dermatitis** で説明できる。しかし実習が終了すると、全症状は消退しており、日常生活における化学物質過敏症ではなく、すなわち、実習中に訴えたシックハウス症候群様症状は、高濃度のホルムアルデヒドによって発症した濃度依存性反応であり、アレルギー検査に用いた 1%ホルムアルデヒドに対するアレルギー反応ではないことを示唆する。解剖実習中のホルムアルデヒド以外の化学物質が症状の発現に関与していたことは否定できない。

アンケート調査の結果では、アトピー性皮膚炎、喘息を持つ学生に、解剖実習時に諸症状を訴える割合が明らかに高率であった。

また、実習室の換気、学生の実習時の防備などにより明らかに諸症状に差異が見られた。A 大学に限って言えば、ホルムアルデヒドの換気が悪く、学生は大量のホルムアルデヒド (2429~4719 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) を吸入しながら実習を行っていたと考えられる。**Retrospective study** において必ずしも諸大学が同様の環境下で実習を行っていたとは限らず、アンケートの結果の解析にあたってはその点を考慮しなくてはならない。また、学生は実習中には様々の症状を訴えるが、数年後になって、シックハウス症候群を訴える者はいなかったというのも現状であり、大量曝露が必ずしもシックハウス症候群の誘引にはならないと考えられた。

G. 来年度の目標

アンケート調査の学生数を増やし、また各大学の実習室の環境も調査し、統計の助けに

したい。

別紙1

シックハウス症候群研究班アンケートならびにパッチテストのお願い

公衆衛生学教室
皮膚科学教室

1. 調査の背景

最近、社会的問題になっている「シックハウス症候群」の病態と診断基準および治療法は、いまだに確立されていません。この度、平成13年度厚生労働省厚生科学研究費「シックハウス症候群に対する疫学的研究」(班長 飯倉洋司先生)の公衆衛生班(班長 岡山大学公衆衛生 吉良尚平教授)、「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(主任研究者 石川 哲博士)の皮膚科班(班長 岡山大学皮膚科 荒田次郎名誉教授)が設置され、シックハウス症候群の調査を担当することになりました。

2. 調査の目的

シックハウス症候群の原因の一つと考えられているホルムアルデヒド(ホルマリン)に曝露された経験者(おもに医学部解剖実習経験者)を対象に、眼、頭痛、鼻、上気道、呼吸器、皮膚などの自覚症状の発現率を調査し、皮膚試験(貼布試験)における皮膚症状(接触じんましん、接触皮膚炎など)の陽性率と比較します。この調査により、1)自覚症状と他覚的検査での再現性の差異、2)本症候群におけるホルムアルデヒドの原因としての意義、3)皮膚試験と関連する症状の抽出や、4)本症候群における皮膚試験の診断的意義、などを検討します。

3. 調査の方法

1) 系統講義およびベッドサイド実習の学生、病理標本作製者を対象に、ホルムアルデヒド曝露時の眼、鼻、上気道、呼吸器、皮膚などの自覚症状の発現の有無、頻度、持続期間、転帰、治療などについてアンケート調査します。また、対象者のなかで、シックハウス症候群様症状の訴えの有無を調査します。

2) 自覚症状を有する群と有しない群において、ホルムアルデヒド希釈溶液を用いた皮膚貼布試験(密封および解放試験)で、接触じんましん、接触皮膚炎などの皮膚症状の発現を検討します。

3) 皮膚試験の陽性反応と相関の強い臨床症状および相関の少ない症状を抽出し、アレルギー機序に基づく症候と、そうでない症候のグループ化を行ないます。

4) パッチテストには、日本接触皮膚炎学会の定めた標準濃度(1%)の検査用ホルムアルデヒド溶液を用います。この濃度は、アレルギー性皮膚反応の有無を調べるもので、健常人皮膚刺激や新たな皮膚症状を起こすことは極めて稀と考えられています。しかし、予期せぬ皮膚症状の発現は否定できませんので、検査法について十分、御承知の上、参加に御同意ください。

4. プライバシーの保護と調査結果の取り扱い

本アンケートに回答した個人が特定できるような形での情報の公表はありません。調査結果は統計処理後に厚生労働省への報告書として提出する予定です。アンケート回答者への調査結果の通知は行ないません。

調査担当者 公衆衛生学教室 宇佐神雅樹 (内線 7184)
皮膚科学教室 高橋 祥子 (内線 7282)

付記) シックハウス症候群の診断基準はいまだに確立していませんので、このアンケートの回答によって本症の診断が決まるわけではありません。

別紙 2

解剖学実習生の自覚症状等に関するアンケート調査票

本調査は、解剖学実習をしている学生の方々の自覚症状を調査するものです。本調査はシックハウス（シックビルディング）症候群を学問的にとらえ、その対策を考える資料とすることを目的としており、それ以外の目的で使用されることはありません。また、ご記入いただいた内容は、個人が特定できるような形で外部に公表されることは決してありません。

ご協力よろしくお願いいたします。

記入年月日		平成 年 月 日	
年齢	歳	性別	男 ・ 女
学籍番号	—	氏名	

（注）シックハウス症候群とは

住居の気密化が進み、建材などに含まれるホルムアルデヒドを代表とする揮発性有機化合物による室内空気汚染が問題になってきています。新築や転居を契機として頭痛、咽頭痛、吐き気、めまいなどの症状を訴える、いわゆるシックハウス症候群の疑われる患者が増加してきていると言われていています。しかし、その実態や発生機序、原因と疑われる化学物質との因果関係は、まだ十分に明らかになっていません。

調査責任者

岡山大学医学部公衆衛生学講座	教授	吉良	尚平
岡山大学医学部皮膚科学講座	教授	岩月	啓氏
岡山大学医学部第二解剖学講座	助教授	大塚	愛二

この調査票に関するお問い合わせは、

岡山大学医学部公衆衛生学講座 Tel (086) 235-7184 宇佐神

同 皮膚科学講座 Tel (086) 235-7282 高橋

までお願いいたします。

1.解剖学の実習中下記の症状がありますか。それぞれの症状について当てはまる欄に○を入れて下さい。

症状		実習室に入ると				入室後発症まで			退室後症状持続時間			
		ない	殆どない	時々ある	いつもある	15分以内	15 ― 60分	1時間以上	1時間以内	1―12時間	半日―1日	1日以上
皮膚症状	しっしんがしやすい											
	ヒフがかゆい											
	ヒフが赤くなる											
	ヒフがはれる											
	ヒフがかわく											
	ヒフがチクチクする											
眼症状	目がかゆい											
	目がチカチカする											
	目がかわく											
	まぶしい											
	目が疲れやすい											
	目が赤くなる											
	涙がでる											
	視力がおちた											
鼻症状	くしゃみ											
	鼻水又は鼻づまり											
	鼻がムズムズかゆい											
	刺激臭がする											
	においがわかりにくい											
	においに敏感になった											
	においの感じが変わった											
耳症状	耳がかゆい											
	聞こえにくい											
	耳鳴り											
のどの症状	のどが痛い											
	のどがかゆい											
	のどがかわく											
	のどがつまる感じ											
	声がかすれる											
	のどがヒューヒューいう											
	カゼをひきやすい											
	せきこみやすい											
胸の症	いきがしにくい											
	痰がからむ											
	どうきがする											

症状		実習室に入ると	入室後発症まで	退室後症状持続時間

		ない	殆どない	時々ある	いつもある	15分以内	15 — 60分	1時間以上	1時間以内	1—12時間	半日—1日	1日以上
生殖器・泌尿	生理時疼痛あるいは月経過多											
	陰部がかゆい											
精神・神経症状	体がだるい											
	疲れやすい											
	頭痛											
	めまい											
	立ちくらみ											
	何となく不安である											
	夜なかなか眠れないあるいは夜中に目がさめる											
	気分がめいる・落ち込む											
	なにごともおっくうである											
	イライラしておこりっぽい											
	物忘れがひどい											
	集中力がない											
体温・汗	体がほてる											
	尿がでにくい											
	手足が冷える											
	び熱がある											
	汗をかきやすい											
筋・関節	肩こりあるいは腰痛											
	関節痛											
	筋肉痛あるいは筋肉の不快感											
	脱力感がある											
	手足がふるえる											
	手足がしびれる											
消化器症状	便秘											
	下痢											
	腹痛											
	はきけやおうと											
	食欲がない											
	味がわかりにくい											
	口内炎											
その他	()											
	()											

2. 解剖学実習室内で生じる症状についてお尋ねします。

(1)治療を受けていますか。はいと回答された方はその治療内容もお答え下さい。

1	はい 治療内容 ()	2	いいえ
---	-------------	---	-----

(2)実習期間中、日を追うごとに症状はどのように変化していきますか。下記の1～3に当てはまる症状をそれぞれ記入して下さい。

	1	次第に増悪	2	同程度に繰り返す	3	次第に軽快
症状						

3.現在、下記のアレルギーがありますか（医師に診断されたものであること）。（複数回答可）

1	アレルギー性鼻炎	2	アトピー性皮膚炎	3	アレルギー性結膜炎
4	花粉症	5	気管支喘息	6	接触性皮膚炎
7	じんま疹	8	その他()		

(1)医師にアレルギーの原因は何と言われましたか。（複数回答可）

1	食べ物	2	ペット	3	家のほこり（ハウスダスト）
4	ダニ	5	ストレス	6	原因不明と言われた
7	カビ	8	季節性	9	原因は言われていない
10	花粉	11	薬	12	その他()

4.あなたは1日に煙草を何本吸いますか。

1	吸わない	2	1～5本	3	5～10本	4	10～20本	5	20本以上
---	------	---	------	---	-------	---	--------	---	-------

※ご協力ありがとうございました。

表 1 パッチテスト判定の ICDRG 基準

－	反応なし
＋？	紅斑のみ
＋	紅斑＋浸潤、丘疹
＋＋	紅斑＋浮腫＋丘疹小水疱
＋＋＋	大水疱
IR	刺激反応
NT	施行せず

分担研究報告書

「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

分担研究者 荒田次郎 岡山大学医学部皮膚科学教室 教授

研究要旨

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

分担研究者氏名 荒田次郎

所属施設名 岡山大学医学部皮膚科学教室

医師 藤井一恭

背景:

近年、室内環境の悪化に伴い、様々な環境汚染物質の人体への影響が報告されている。皮膚科領域では、生活様式の変化によりアトピー性皮膚炎患者の病勢が変化することがあるが、環境中の化学物質の炎症性皮膚疾患に与える影響については不明な点が多い。

アレルギー性接触皮膚炎(かぶれ)は遅延型アレルギーの 1 種で、皮膚科診療において最も頻繁に遭遇する炎症性皮膚疾患のひとつである。動物実験レベルにおいては接触過敏反応(contact hypersensitivity, CHS)と呼ばれ、マウスの耳介に皮膚炎を誘発してその厚さを測ることにより、炎症の程度を測るというモデル(ear swelling test)が確立され、薬剤の与える影響やサイトカインの発現パターンなど様々な観点から研究が進められている。われわれは今回マウスをホルムアルデヒドガスの曝露下で飼育したマウスを用いて CHS を検討することにより、環境中のホルムアルデヒドガスのアレルギー性接触皮膚炎に与える影響が調べられるのではないかと考えた。

アレルギー性皮膚炎が起こるには抗原が体内で認識され(感作)、抗原特異的な T

細胞が形成され、再度抗原にさらされることにより炎症が引き起こされる(誘発)(図 1)。そこで今回の実験でも先ず感作層に対する影響と誘発層に対する影響の両者を調べた。

方法:

動物: Balb/c mice, female, 8week を使用した。

ホルムアルデヒドの曝露: 常に陰圧で換気をされているボックスの中に、マウスを入れたケージとともにホルムアルデヒド液の原液を入れたビンを置き飼育した。ガステック及びパッシブサンプラーにてチャンバー内のホルムアルデヒドの濃度を数回測定したところ、0.2~0.3ppm であった。誘発層への影響を調べる実験では感作と同時に曝露を開始した(図 2: プロトコール A)。感作層に対する影響を調べる実験では感作の 4 週前から曝露を行い、その後感作を行った(図 3: プロトコール B)。

皮膚炎の誘発: 2,4,6- trinitrochlorobenzene(TNCB)を使用。アセトンにて 2%及び 0.5% に希釈した。Day0 に 2%の TNCB で右耳介に感作し、Day7に 0.5%の TNCB で左耳介に皮膚炎を誘発した。

解析: 皮膚炎誘発の 0,12,24,36,48,60,72 時間後に左耳介の厚さを測定し、0 時間の厚さとの差で耳介がどれだけ腫脹しているかを調べた。

コントロール: 対照として、ホルムアルデヒドガスの曝露を行わずに同様に TNCB により皮膚炎を誘発したものをを用いた。非曝露群の飼育環境中のホルムアルデヒド濃度をガステックにて数回測定したが、いずれも検出下限以下であった。

統計学的処理: 曝露群及び非曝露群におけるそれぞれのデータを student の t-test で処理した。 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結果:

プロトコール A(図 4)

ホルムアルデヒドの非存在下で飼育したマウスでは耳介の腫脹は誘発の 24 時間

後をピークとし、その後徐々に収まっていく傾向を示した。しかしホルムアルデヒドの存在下で飼育していた群では耳介の腫脹のピークが 24 時間後でその後徐々に収まっていくという傾向は同じであったが、36、48 時間後において耳介の厚さが有意に抑制されていた($p < 0.05$)。しかし 72 時間後にはその差は認めなくなった。

プロトコール B (図 5)

一方感作前からホルムアルデヒドの曝露を行っていた群では誘発の 24 時間後を耳介の腫脹のピークとする点は一致するが、腫脹の程度も有意に激しく、また 36 時間後以降も耳介の腫脹はおさまることなく遷延した($p < 0.01$: 24, 48, 60, 72 時間後, $p < 0.05$: 36 時間後)。

以上のことから室内環境中のホルムアルデヒドガスはマウスの TNCB による CHS のモデルにおいて誘発層においては炎症を抑制するが、感作層においては炎症を遷延させることが示唆された。

それでは実際のアレルギー性皮膚炎患者においては、室内環境中のホルムアルデヒドガスはどのような影響を与えているのであろうか。実際の患者においてはいつ抗原の感作が成立し、いつからホルムアルデヒドの曝露が始まり、いつ抗原によるアレルギー反応の惹起がおこったかに関して不明なことのほうが多い。また炎症反応の誘発も 1 回のみではなく、誘発を何回も繰り返し慢性皮膚炎となり、段々増悪していくというケースも多い。また動物実験モデルにおいても ear swelling test は誘発を繰り返すことにより、耳介の腫脹のピークが早くなることや、浸潤している細胞の Th1/Th2 バランスが Th2 に傾くことなどが知られており、病態が変化していくことが推測されている。

そこで次に誘発を繰り返し行うモデルの場合には、室内環境中のホルムアルデヒドガスはどのような影響を与えるか調べた。

方法:

上述のプロトコールと同様に Balb/c mice, female, 8week を用いた。2%TNCB で右耳介に感作後ホルムアルデヒドガスの曝露を開始し、その後 1 週ごとに 0.5%TNCB で右耳介に誘発を計 5 回行った(図 6)。5 回目の誘発の 0,1,2,4,6,9,12,24,36,48,72 時間後に耳介の厚さを測定した。

結果:

耳介の腫脹はそのピークが誘発を 1 回のみ行った群と比較して前(誘発後早期)にシフトする傾向が認められ、どちらの群においても 6~9 時間でピークとなり、その後徐々に腫脹がおさまっていった。しかし誘発の 4 時間後以降、ホルムアルデヒドガス曝露下で飼育していたマウスのほうが有意に耳介が腫脹していた(6, 9, 24, 36, 48 時間後: $p<0.01$, 12, 72 時間後: $p<0.05$)(図 7)。すなわち繰り返し同一の抗原で誘発を繰り返した場合、ホルムアルデヒドガスの存在下では CHS は増悪するということが示された。

この結果から、室内環境中のホルムアルデヒドガスはアレルギー性皮膚炎において悪化因子となりうるということが示唆された。

アレルギー性接触皮膚炎

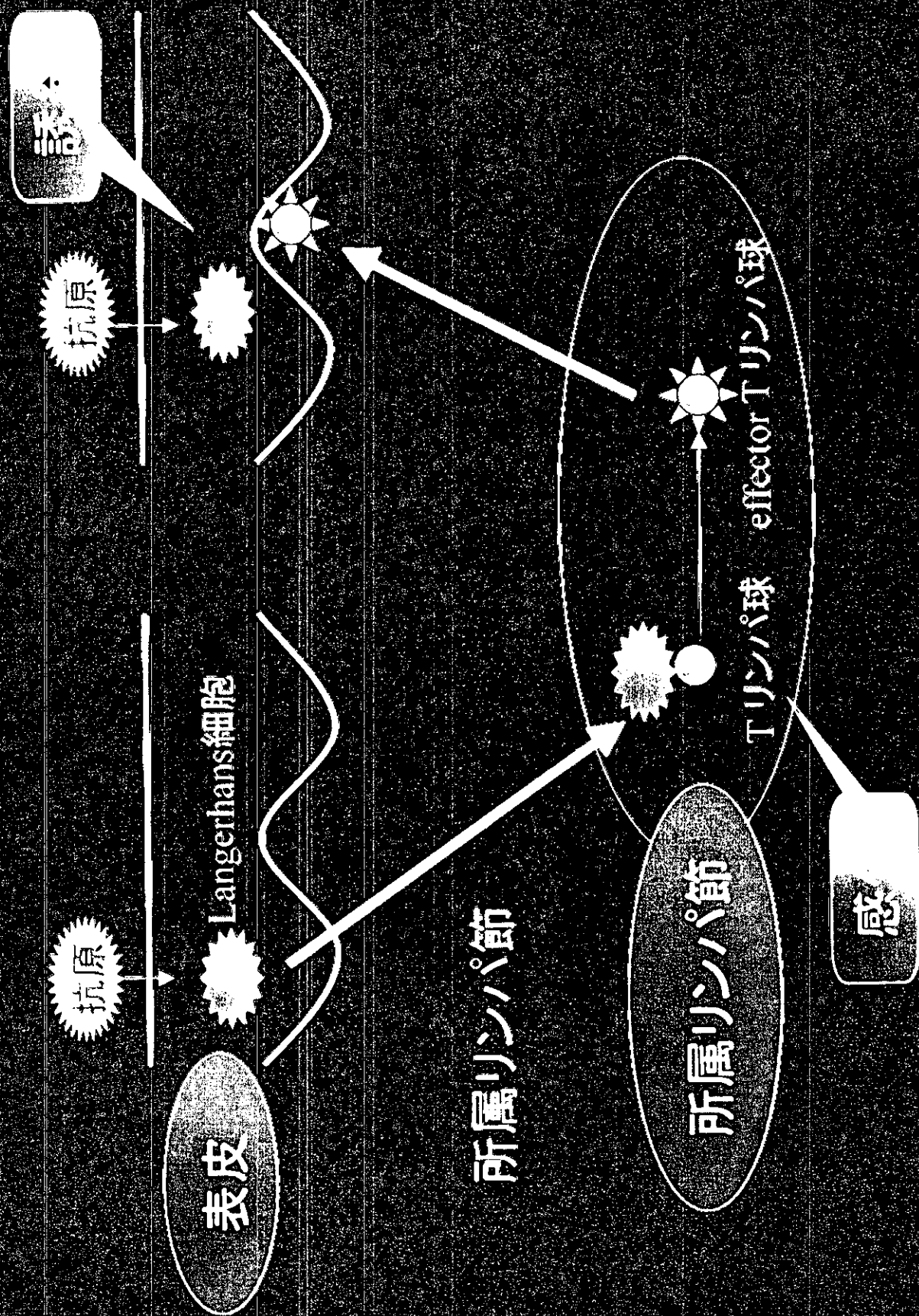


図2:プロトコールA

