

サビペルオキシダーゼ(HRP)標識した抗マウスIgMおよび抗マウスIgGを加え、最後に基質として過酸化水素を含む o-フェニレンジアミン溶液と反応させた。反応終了後、4 N 硫酸で酸性とし、490 nm の吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した。

サイトカインの定量

IL-4, IL-5, IFN- γ の定量はサンドイッチ ELISA 法によりおこなった。96-ウェルプレートに $3\mu\text{g/ml}$ の capture 抗体(抗 IL-4 (BVD4-1D11), IL-5 (TRFK-5), IFN- γ (R4-6A2)) $50\mu\text{l}$ を加え4°Cで1晩結合させた。PBS-0.1% Tween20 で洗浄後、10% FCS でブロッキングを行い、さらに上清と標準物(リコンビナント体)を加え4°Cで1晩静置した。さらに洗浄後、検出抗体(ビオチン化抗 IL-4 (BVD6-24G2), IL-5 (TRFK-4), IFN- γ (XMG1.2))を加えた後、avidin-peroxidase を結合させ、最後に基質として過酸化水素を含む o-フェニレンジアミン溶液と反応させた。反応終了後、4規定硫酸で酸性とし、490 nm の吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した。

【結果】

抗体産生に及ぼすホルムアルデヒドの影響

免疫後の抗 KLH IgM 抗体価は4つの群とも非免疫マウスに比べ上昇していた。KLH のみで免疫した Group 4 でやや低かったものの、グループ間で有為な差は認められなかった(図1A)。抗 KLH IgG 抗体価についても4つの群とも非免疫マウスに比べ上昇していたが、IgM 抗体価の場合と違って大きな差が見られた。KLH 単独で免疫した Group 4 においてほとんど抗体産生は認められなかったが、CTB をアジュバントとして用いた group 2 において有意に抗体価の上昇が認められた。さらに、1%のホルマリンを加えて免疫を行った Group1 と Group 3 においては、非常に高い抗 KLH IgG 抗体の産生が認められた。Group1 と Group 3 の間には、差は認められなかった(図1B)。

T細胞からのサイトカイン産生に及ぼすホルムアルデヒドの影響

Th2 サイトカインである IL-4, IL-5 産生は Group 2 と Group 4 においてはほとんど見られなかった。それに対してホルマリンを加えて免疫を行った Group1 と Group 3 にお

いて KLH 特異的なサイトカイン産生の上昇を認めた。Th1 サイトカインである IFN- γ の産生は Group1 においてのみ見られ、それ以外のいずれの群においてもほとんど見られなかった(図2)。

【結論】

以上の結果より、一部例外はあるもののB細胞からの抗体産生やT細胞からのサイトカイン産生がホルムアルデヒド暴露により飛躍的に増大する事が明かとなった。B細胞からの IgG 抗体産生の増大はT細胞機能の上昇の結果であると考えられる。ホルムアルデヒドの作用機序については、T細胞表面の受容体や接着分子の構造を変化させてT細胞に刺激を与えたり、ただ単に KLH の構造を変化させて認識され易くしているといった理由が考えられる。今後さらに検討をすすめて、シックハウス症候群に関与が考えられる免疫機能の変化を明らかにしたい。

2. 内分泌攪乱化学物質の免疫系におよぼす影響の検討法の開発とDEHPの免疫バランスに及ぼす影響の検討

【目的】

近年、ヒトのみならず生物の内分泌系に微量で作用し、その生殖能力に影響を及ぼす化合物による環境汚染が注目を集めている。これら内分泌攪乱物質による環境の汚染が、人体や環境への影響はここ20年で急速に顕著となっている。近年、エストロゲンが Th1/Th2 バランスを変化させることにより、様々な自己免疫疾患に影響を及ぼすことが明らかにされてきた。また、アレルギー疾患患者数の増加が同時期に起こっていることから、内分泌攪乱物質による免疫系の攪乱がアレルギー疾患増加の1つの要因となっていることが考えられる。そこで、内分泌攪乱物質による免疫系の影響を Th1/Th2 バランスの面から解析し、内分泌攪乱物質による汚染とアレルギー疾患の増加の間に関連があるかどうか検討した。

【方法】

マウスの免疫

BALB/c マウス(オス8週齢)を実験に用いた。非感作マウスの脾細胞をナイーブT細胞、旋毛虫筋肉内幼虫 400 隻を経口感染させたマウスの腸間膜リンパ節細胞を Th2 細胞、フロイントの完全アジュバント(FCA)を用いて旋毛虫抗原で免疫したマウスの脾細胞を Th1 細胞として用いた。

脾細胞の培養

400 万個の脾細胞または 200 万個の腸間膜リンパ節細胞を 10%FCS、ペニシリン、ストレプトマイシンを含む RPMI 1640 medium 1ml 中で 5%CO₂ 存在下 37°C48 時間培養した。細胞を刺激する目的で、抗 CD3モノクローナル抗体(ナイーブの場合)または旋毛虫抗原(Th1、Th2 の場合)を加えて培養した。また培養の際に、ビスフェノール Aなどの内分泌攪乱物質を 10 nM〜100・M 加え、何も加えないものとの比較をおこなった。培養終了後、遠心により上清を分離し、サイトカイン産生量の測定にもちいた。また、培養後の細胞数は Cell counting kit (和光)を用いて決定した。

サイトカインの定量

IL-4, IL-5, IFN- γ の定量はサンドイッチ ELISA 法によりおこなった。96-ウェルプレートに 3 μ g/ml の capture 抗体(抗 IL-4 (BVD4-1D11), IL-5 (TRFK-5), IFN- γ (R4-6A2)) 50 μ l を加え 4°C で 1 晩結合させた。PBS-0.1% Tween20 で洗浄後、10% FCS でブロッキングを行い、さらに上清と標準物(リコンビナント体)を加え 4°C で 1 晩静置した。さらに洗浄後、検出抗体(ビオチン化抗 IL-4 (BVD6-24G2), IL-5 (TRFK-4), IFN- γ (XMG1.2))を加えた後、avidin-peroxidase を結合させ、最後に基質として過酸化水素を含む o-フェニレンジアミン溶液と反応させた。反応終了後、4N 硫酸で酸性とし、490 nm の吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した。

【結果】

ナイーブT細胞からのサイトカイン産生に対するビスフェノールAの影響

非感作マウスの脾細胞を Th1 サイトカインである IFN- γ や Th2 サイトカインである IL-4、

IL-5 の産生は、それぞれのサイトカインによって多少の濃度の差はあるもののビスフェノールAの添加により濃度依存的に激減した。また、カルシウムイオノフォアと PMA で刺激を行った場合もビスフェノールAの添加により濃度依存的なサイトカイン産生の減少を Th1 サイトカイン、Th2 サイトカイン双方において認めた。高濃度のビスフェノールAの添加による細胞のバイオアベイラビリティの低下が原因でサイトカイン産生の低下をまねいたと考えられる(図3)。

Th2 細胞からのサイトカイン産生に対するビスフェノールAの影響

旋毛虫感染マウスの腸間膜リンパ節T細胞からの旋毛虫抗原 (*Trichinella spiralis* somatic antigen、以下 TsSA と略す) 刺激による IL-5 の産生はビスフェノールAの添加量を 30 マイクロモル (μ M) まで増やしてもほとんど影響を受けなかった。ところが、TsSA 刺激による IL-4 産生はビスフェノールAの添加量が増えるに従って増大し、 10^{-30} M で最大となった。TsSA 刺激を加えない場合でも、30 μ M 程度のビスフェノールA添加による IL-4 産生の増加が認められた。このことから、ビスフェノールAが Th2 細胞に分化したT細胞のみを刺激している可能性を示唆した(図4)。

Th1 細胞からのサイトカイン産生に対するビスフェノールAの影響

FCA を用いて犬蛔虫分泌排泄抗原で免疫したマウス脾細胞をからの Th1/Th2 サイトカイン産生はどちらも、ナイーブT細胞で見られた結果と同様に、高濃度のビスフェノールA添加によって濃度依存的に減少した(図5)。

他の内分泌攪乱物質の影響

以上の結果から、ビスフェノールAは Th2 細胞に働き Th2 サイトカイン産生の増加を促していると考えられたので、フタル酸ジ-2-エチルヘキシル(DEHP)についても同様の検討を行った。DEHP は高い濃度において IL-4産生をやや増加させ、ビスフェノールAと同様の作用を持つと考えられた(図6)。

【結論】

ビスフェノールAをもちいて内分泌攪乱化学物質が免疫系におよぼす影響の検討方法を確立した。ビスフェノールAは Th2 サイトカイン産生を増強させる方向に働いた。至適濃度は異なるものの DEHP も Th2 サイトカイン産生を増強させると考えられる。内分泌攪乱物質の免疫系への影響は物質ごとに違っているように思われるので、作用機序の違い等について今後検討をすすめたい。

3. 抗原特異的 IgE 抗体検出法の開発

【目的】

ホルマリンなどの化学物質に対する過敏症の免疫学的研究を行うに当たり抗原特異的免疫グロブリンの定量を行うことは非常に重要である。ところが、IgE は産生量も少なく、通常の ELISA 法では IgG など他の免疫グロブリンの影響により測定することが困難となる。そこで、なるべく簡便な方法で、抗原特異的 IgE 抗体を検出する方法を開発することを目的として、新しい ELISA 法の検討を行った。

【方法】

寄生虫感染マウス血清の採取

寄生蠕虫に感染すると宿主体内では IgE が大量に産生される。特に幼虫移行症を起こす線虫は持続的に宿主免疫系を刺激するために、IgE 産生の亢進が見られる。寄生蠕虫の1種である犬蛔虫はマウスやヒトなどの非固有宿主体内で幼虫移行症を起こす事が知られている。犬蛔虫の虫卵は、感染仔犬便より沈澱法と数種類のメッシュによる濾過を組み合わせでおこなった。得られた虫卵は、1N 硫酸中で空気と接触させ、感染力を持つ幼虫包蔵卵に発育させた。マウス1匹あたり400個の幼虫包蔵卵を経口感染させ、42日後に尾静脈より採血し血清を得た。

抗原の採取とビオチン化

幼虫包蔵卵より第3期幼虫をベールマン装置を用いて遊出させた。第3期幼虫をMEM中で培養し1週間おきに上清を交換し-20℃で保存した。集められた上清は濃縮器を用いて濃縮しES抗原として用いた。5 mg/ml のES抗原を室温でN-hydroxysuccinimide ester-water soluble (Vector)と反応させ、ビオチン化した。グリシンを加えて反応を停止し、透析により未反応の試薬を除去した。ビオチン化によりES抗原の抗原性は失われなかった。

抗原特異的 IgE 抗体の定量

抗マウスIgEモノクローナル抗体(6HD5)を96-ウェルプレートに加え4℃で1晩結合させた。PBS-0.1% Tween20で洗浄後、10%FCSでブロッキングを行い、さらにPBSで希釈した血清を加え4℃で1晩静置した。さらに洗浄後、3 μ g/mlのビオチン化ES抗原を加えた後、avidin-peroxidaseを結合させ、最後に基質として過酸化水素を含むo-フェニレンジアミン溶液と反応させた。反応終了後、4規定硫酸で酸性とし、490 nmの吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した。

【結果】

犬蛔虫(Tc)感染マウス血清の2倍希釈系列を作成し、本法で犬蛔虫特異的IgE抗体産生を検討したところ1/800から1/25まで直線的に吸光度が上昇した(図7)。同様の傾向は旋毛虫感染マウスや卵白アルブミンで免疫したマウスにおいても認められた。IgGやIgM抗体は産生されるもののIgE抗体をまったく産生しないSJA/9マウス血清では吸光度の上昇は認められなかった(データ示さず)。したがって、IgE以外のクラスの抗原特異的抗体はIgE抗体の定量に影響しない事がわかった。また、高濃度の旋毛虫(Ts)感染マウス血清は犬蛔虫特異的IgE抗体価の測定値を低下させた。このことは、プレートに結合しうるIgEに上限のある事を示しており、その上限値以下のIgE抗体を含むサンプルを測定に用いればよい(もしそれ以上の濃度であれば希釈して測定に用いる)事がわかった(図8)。

【結論】

モノクローナル抗体とビオチン化抗原を用いる事により、抗原特異的IgE抗体を

ELISA 法を用いて簡便に定量する新しい ELISA 法を開発した。さらに現在ホルマリン特異的 IgE 抗体の定量について検討をすすめている。

－業績－

原著論文

Masaya Takamoto, Zhao-Xia Wang, Naohiro Watanabe, Kazuo Sugane:
Study on measurement of parasite antigen-specific IgE level using
anti-IgE monoclonal antibody and biotinylated antigens. Parasitol. Res.
87(11):919-23. 2001 Nov

学会発表

1. 高本雅哉、上松一永、菅根一男：好酸球増多ラットにおける旋毛虫感染防御能の検討 第31回日本免疫学会大会、2001 年 12 月
2. 田暁麗、高本雅哉、菅根一男：BALB/c マウスにおける Th1/Th2 バランスへのビスフェノール A の影響 第4回日本内分泌攪乱化学物質学会大会、2001 年 12 月

図1 抗体産生に及ぼすホルムアルデヒドの影響

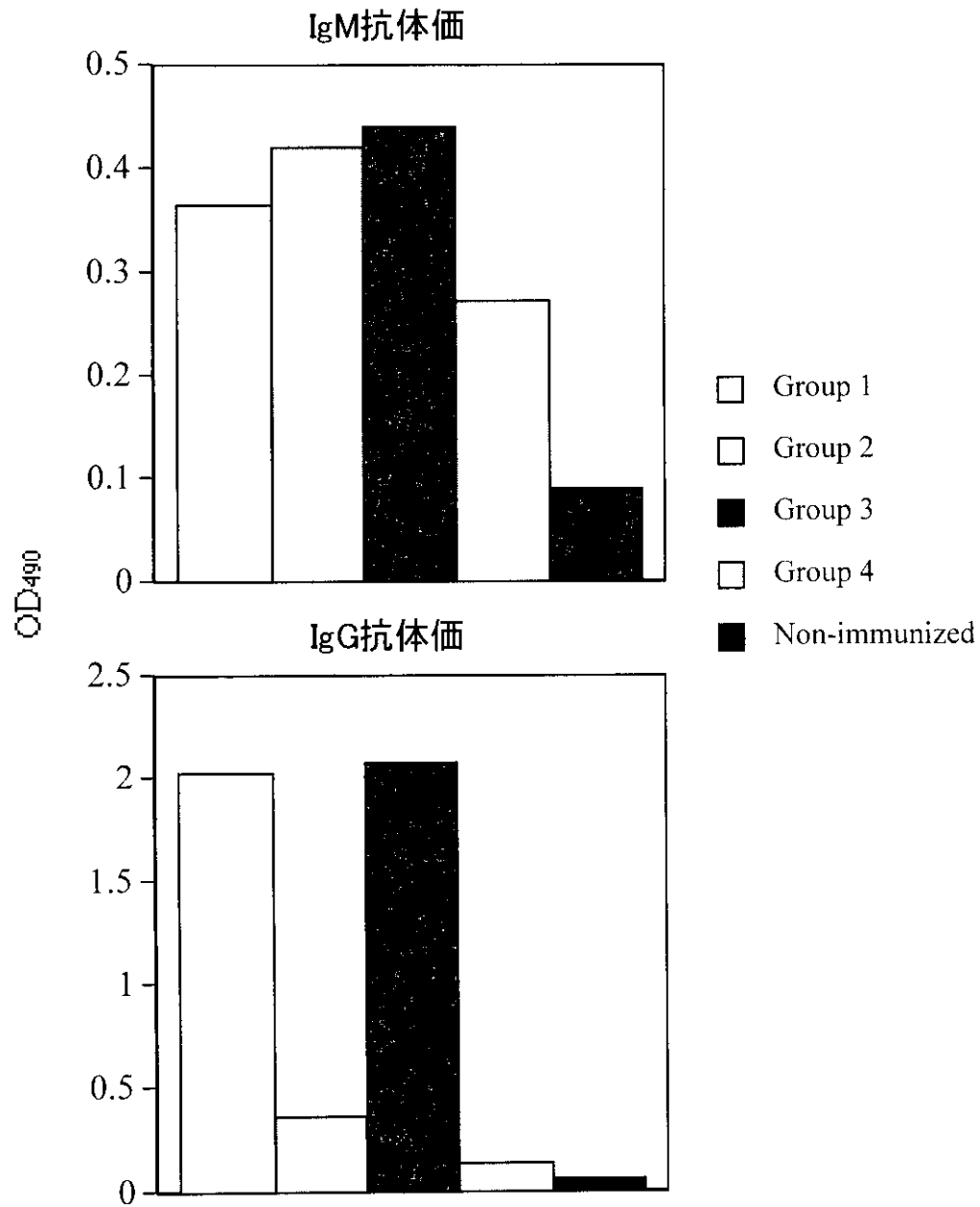


図2 T細胞からのサイトカイン産生に及ぼすホルムアルデヒドの影響

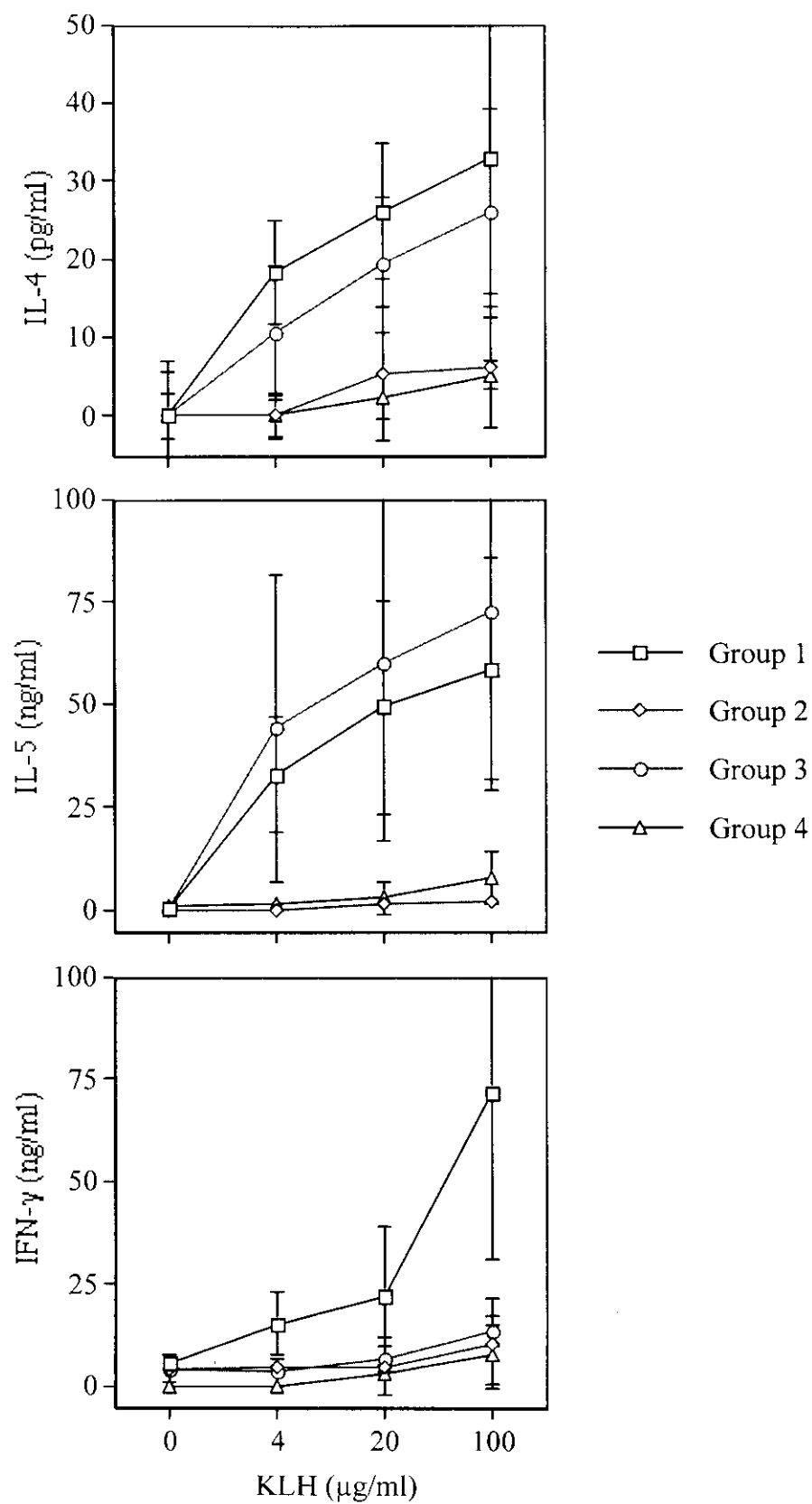


図3 ナイーブT細胞からのサイトカイン産生に対するビスフェノールAの影響

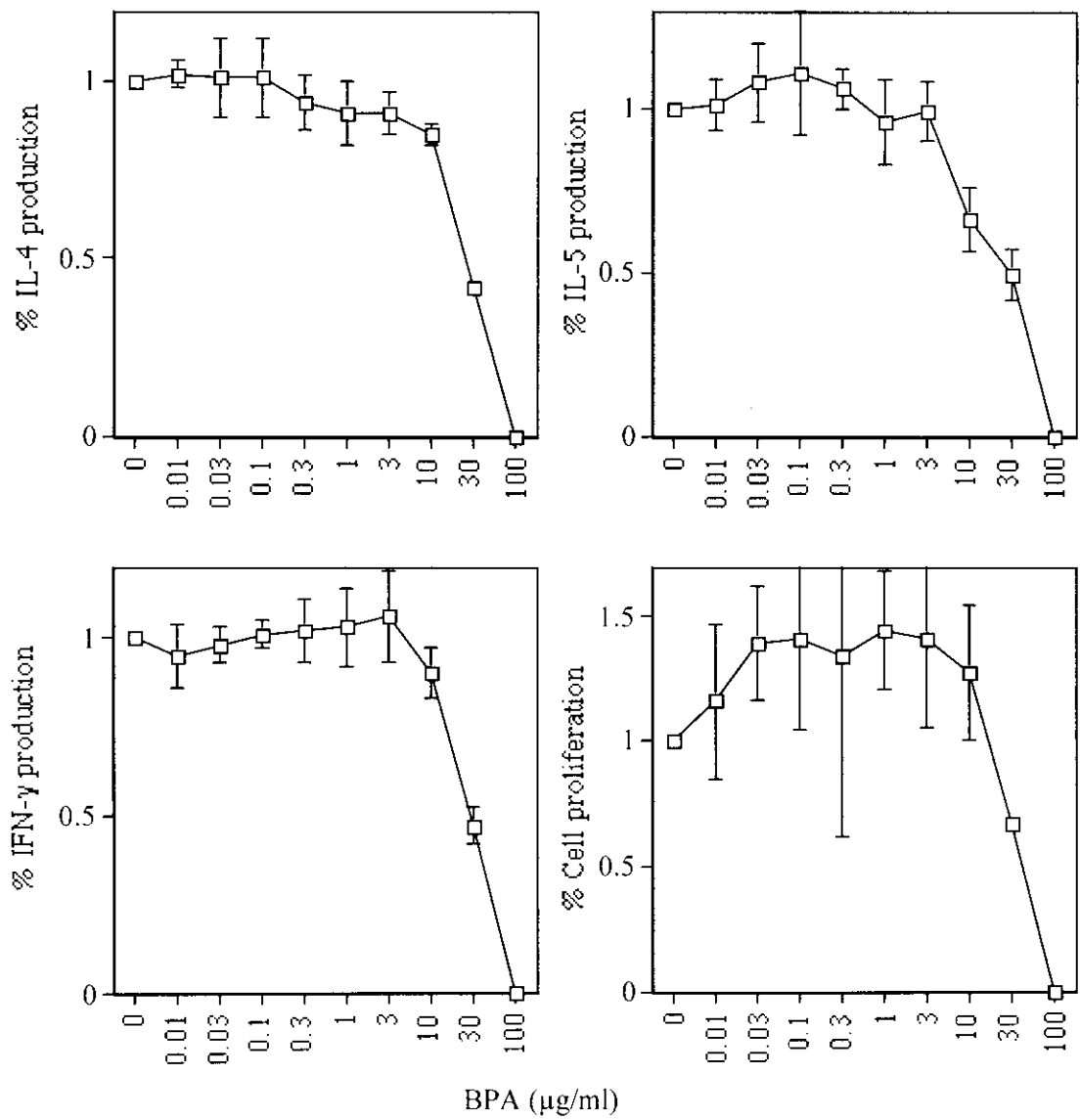


図4 Th2細胞からのサイトカイン産生に対するビスフェノールAの影響

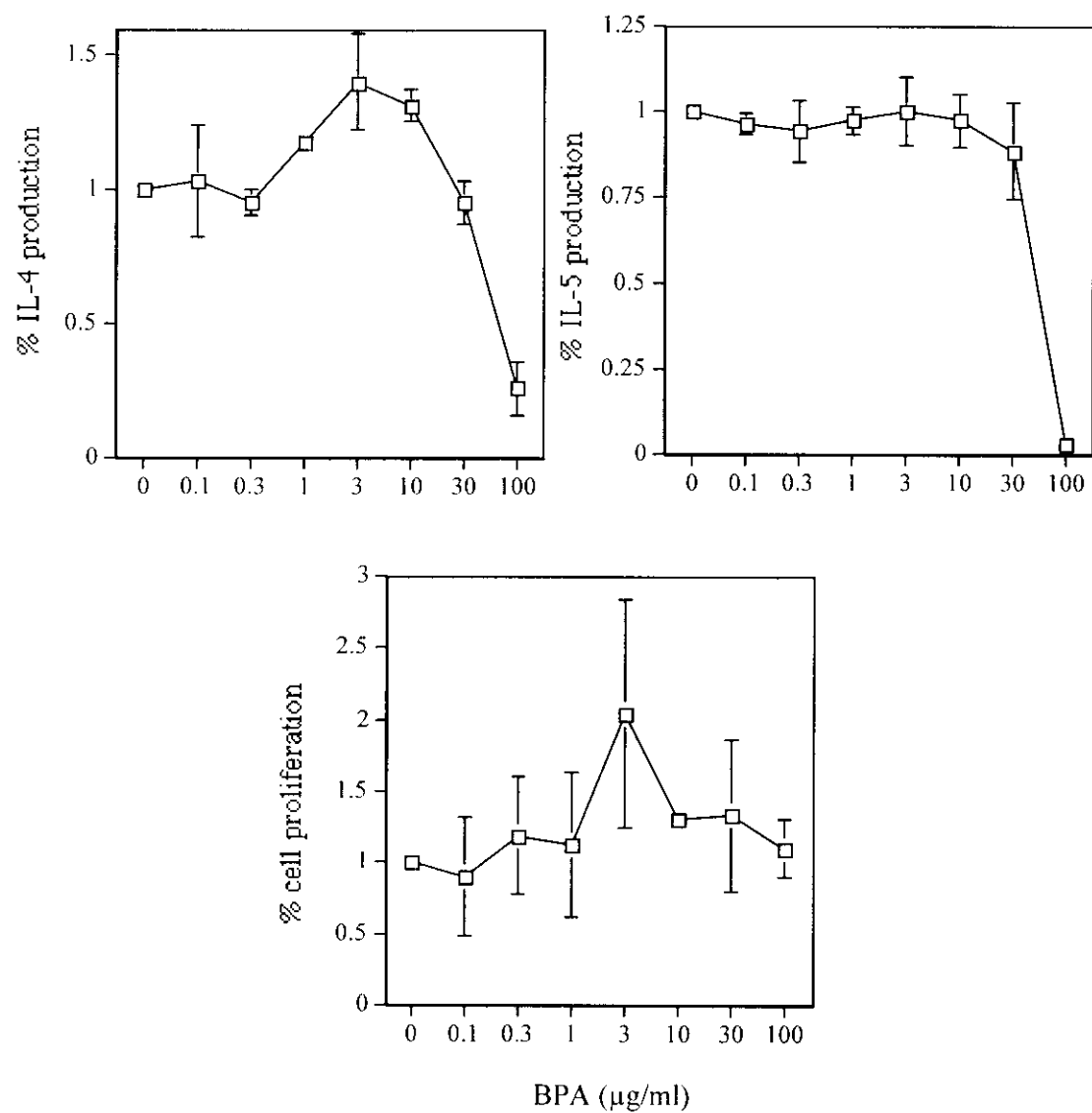


図5 Th1細胞からのサイトカイン産生に対するビスフェノールAの影響

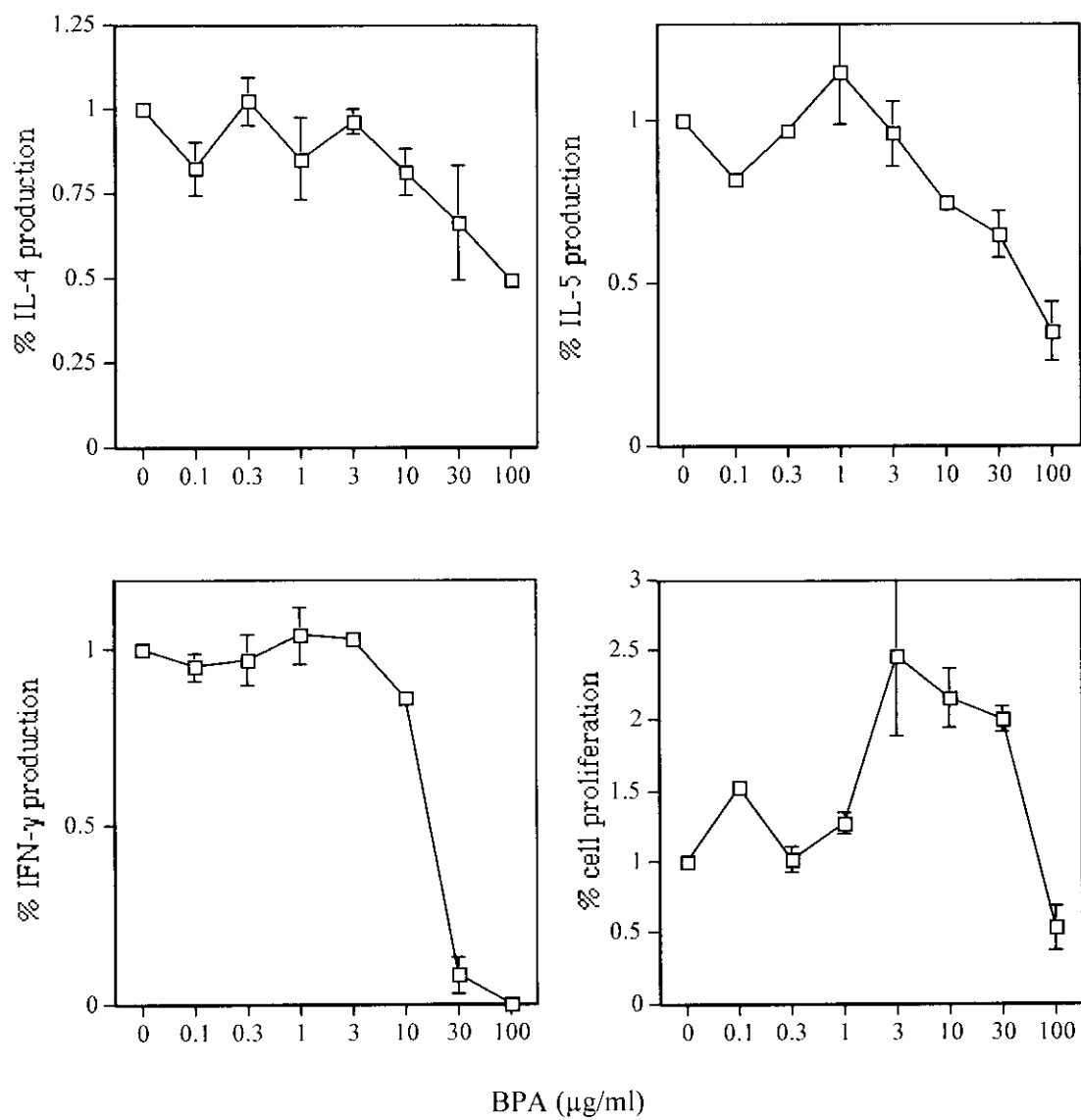


図6 DEHPがTh2細胞からのIL-4産生に及ぼす影響

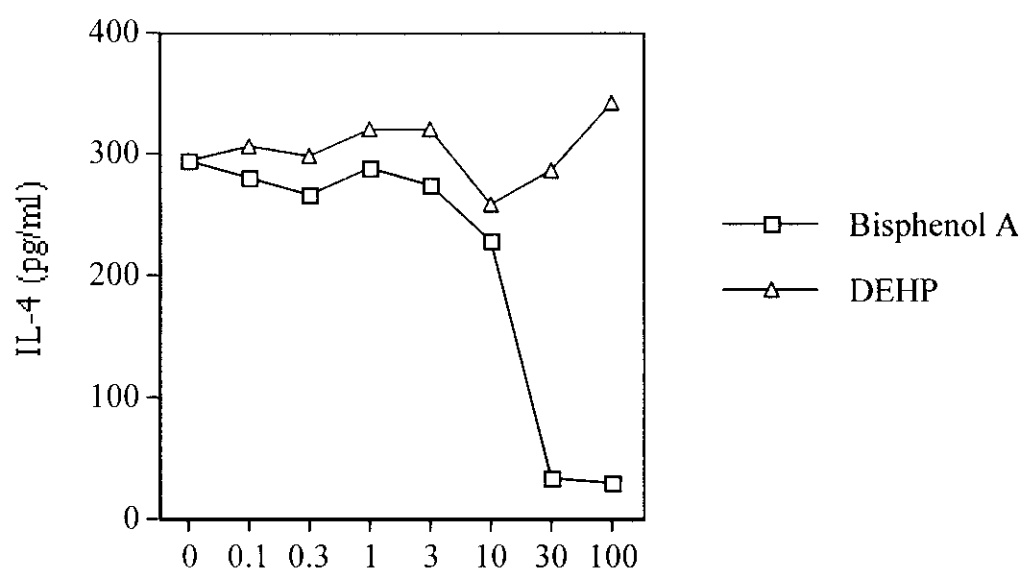


図7 犬蛔虫抗原特異的IgEの測定

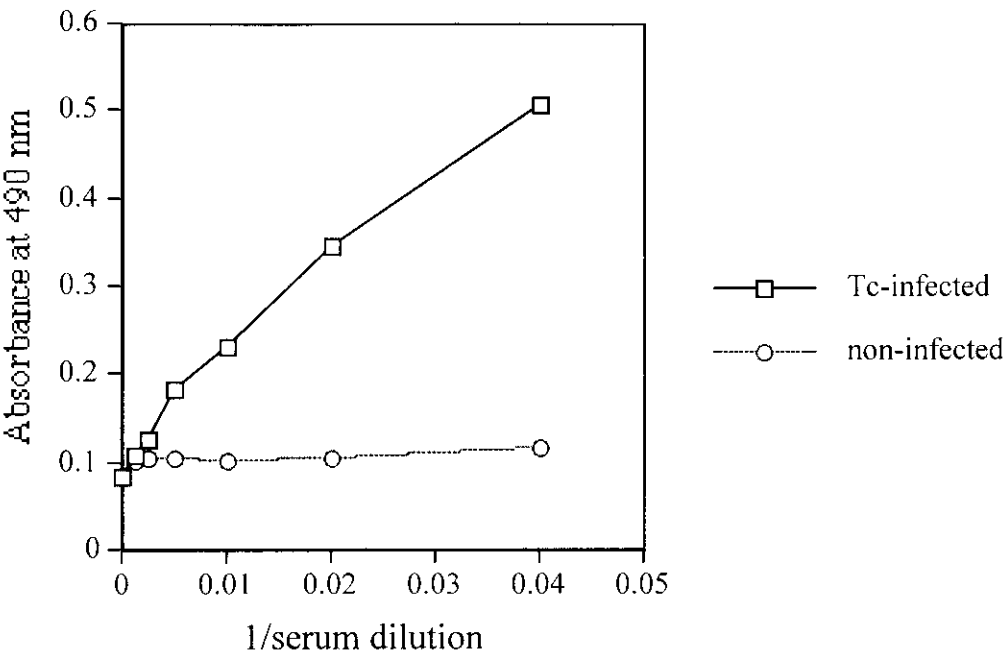
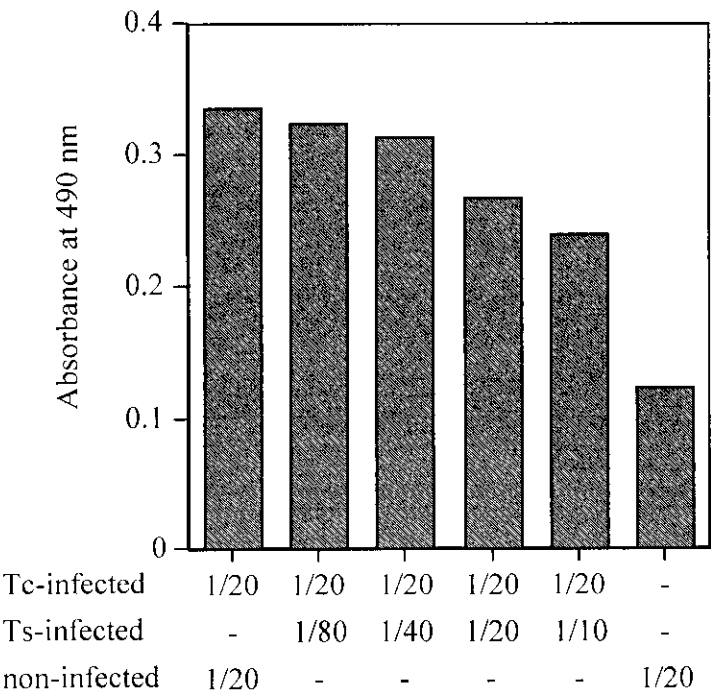


図8 犬蛔虫特異的IgEの測定における他の寄生線虫感染血清の影響



XI.アレルギー性喘息と化学物質の因果関係、 とくに環境因子について

国立療養所南福岡病院

西間 三馨

庄司 俊輔

下田 照文

小田嶋 博

横田 欣児

岸川 禮子

野上 裕子

寺尾 浩

宗 信夫

武田 正義

須貝 高

石田 卓

高木 直美

松井 裕康

宗耳鼻咽喉科

武田設計

福岡大学工学部建築学科

株) サードステージ

大島眼科病院

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）
（分担研究報告書）

アレルギー性喘息と化学物質の因果関係、とくに環境因子について

（分担）研究者 西間三馨 国立療養所南福岡病院長

研究要旨

初年度に引き続き、MCS（multiple chemical sensitivity syndrome）患者のエントリーを進め 31 例となった。その、①アレルギー学的、②呼吸器学的、③眼科的、④皮膚科的、⑤耳鼻科的検討と、⑥室内環境調査を順次、行っている。

現在、①では有意なものは検出されていない。②はカプサイシン吸入誘発試験の基礎検討が終わった。③はアコモドメーターによる検査が開始された。④は HCHO のパッチテストが開始された。⑤は具体的方針が見つけれない。⑥は健常者 7 家庭、MCS 4 家庭で測定が終了した。引き続き行う予定である。

その他、MCS 患者と外来アレルギー患者（喘息が主）との臨床症状、家屋環境等の比較、MCS に関する情報収集、建築材料と工法の検討を行った。分析の途中経過でも MCS 患者とアレルギー患者では異なる点がいくつかみられた。

研究者

分担研究者：西間三馨（国立療養所南福岡病院 院長）

研究協力者：庄司俊輔（国立療養所南福岡病院 副院長）、下田照文（国立療養所南福岡病院 臨床研究部長）、小田嶋博（国立療養所南福岡病院 小児科医長）、横田欣児（国立療養所南福岡病院 心療内科医長）、岸川禮子（国立療養所南福岡病院 アレルギー科医長）、野上裕子（国立療養所南福岡病院 内科医員）、寺尾 浩（国立療養所南福岡病院 皮膚科科長）、宗 信夫（宗耳鼻咽喉科 院長）、武田正義（武田設計 代表）、須貝 高（福岡大学工学部建築学科 教授）、石田 卓（福岡大学工学部建築学科 助手）、高木直美（（株）サードステージ 編集長）、松井裕康（大島眼科病院 外来医長）

A. 研究目的

シックハウス症候群（SHS）や化学物質過敏症（multiple chemical sensitivity, MCS）とアレルギー疾患との関係は明らかではない。一方、小児の気管支喘息（BA）はその 90%以上が、アトピー型、アレルギー型であるので小児の BA における MCS の頻度、環境因子、formaldehyde（HCHO）等の揮発性有機物質（volatile organic compounds, VOC）との相関をみることにより、MCS とアレルギー性喘息の関係に一定の見解が得られる可能性がある。これらのことを小児を対象に検討する。

また、外来に受診する MCS 患者の臨床的所見、検査所見ならびに VOC 等の環境因子についても調査し、住環境に関わる多分野の専門家で検討し、MCS の病態解明に努めることを目的とする。

B. 研究方法

MCS の研究ならびに診断・治療ができるためのチームを医学分野（内科、小児科、アレルギー科、心療内科、耳鼻咽喉科、皮膚科、眼科）、建築分野（建築工学、設計）、情報収集分野等の専門家により構成し、各々の分野で MCS の検討を行う。具体的には、①アレルギー疾患の疫学調査における居住関係の質問項目の追加による MCS との相関関係の検討と、BA 患者における HCHO specific IgE の測定、②外来受診の MCS 患者のエントリー、③MCS 症例の居住環境を VOC を中心に検討、④最近の住宅における現状分析と MCS に配慮した環境作りの検討を建築の面からする。

（倫理面への配慮）

疫学調査においてはプライバシー保護の観点から個人特定ができないように統計処理をする。MCS 患者の室内外環境調査については十分な IC のとりつけと個人情報の保護を行う。

C, D. 研究結果と考察

I. 初年度研究結果（要旨）

化学物質過敏症とアレルギー性気管支喘息との関

係を調べる目的で、気管支喘息及び喘鳴症状を呈する 219 名の小学児童の血清 IgE と、ダニ、スギ、HCHO の 3 種の specific IgE を RAST 法で測定した。IgE 値、RAST score に関係なく全ての患者の HCHO specific IgE は 0 であった。また、外来受診の 14 名の MCS 患者中、アレルギー疾患合併者は 1 人のみで、10 例の測定された HCHO specific IgE はすべて 0 であった。その臨床症状は多彩であった。

その他、心理社会的、アレルギー学的、皮膚科的な面からの論文検討、及び建築の面からの実態分析を行った。

II. 本年度研究結果

1. 一般フィールドで気管支喘息ならびに喘鳴を呈する小学児童における HCHO specific IgE 値

初年度、219 名の呼吸器症状を有する小学児童はすべて negative であったので、外来のアレルギー性気管支喘息患者で測定中であるが、平成 13 年 12 月までに HCHO specific IgE 陽性者はいない。

小児アレルギー外来における MCS 関連アンケートを実施中であり、研究 3 年度にまとめる予定である。

2. MCS 症例のエントリーとそのアレルギー学的背景

現在 31 例がエントリーされている。うち 1 例は気管支喘息との同異が議論された過去の 1 例で、他は 1999 年 10 月以後の症例である。内訳は男 10 例、女 21 例、2~84 歳（平均 43.5 ± 21 歳）となっている。中高年者がほとんどで、20 歳以下は 2 名しかいない。喘息の合併は 3 例であった。HCHO specific IgE は測定 22 例ではすべて score 0 であった。総 IgE が 300 IU/mL 以上を示したのは 26 例中 5 例 19.2% であった。

3. アレルギー科受診中のアレルギー疾患患者と MCS 症例の比較

アレルギー科受診のアレルギー患者（3/4 は BA）39 名（男 21 名、女 18 名、年齢 16~91 歳、平均 50 ± 18 歳）と比較すると次のようにまとめられた。

MCS 患者は症状が多彩で、目・耳・喉・呼吸器・消化器・泌尿生殖器・神経症状・精神症状・全身症状を訴える者が、アレルギー科患者よりも有意に多かった。IgE（MCS：アレルギー、以下同 169：942 IU/mL）と RAST 値 2 以上（55：79%）、新築、住所変更（73%）が多く、一部シロアリ駆除（9%）

もあった。また室内ビニールクロス使用率が有意に高く（77：41%）、喫煙率は低く、ペット飼育では差がなかった。MCS とアレルギー患者の精神状態の比較では、不安・焦躁・過敏・抑うつ・自律神経失調の項目でみると有意差はなかった。調査時期の関係で MCS の患者の回答者が 10 人余りと少なかったが、MCS 患者では、光が眩しい（33：5%）・いつも眠い（42：5%）・胸の圧迫感（58：0%）を訴える率がアレルギー患者に比して有意に高かった。

4. 住環境に関する調査

ホルムアルデヒド、ベンゼン、トルエン、キシレンの汚染実態をアンケート調査、室内および個人曝露の濃度で把握した。研究方法としては、室内の濃度は、受動式サンプラーをサンプルホルダーに装着し、床上 1m 付近に設置し、24 時間曝露（平均値）で測定した。なお、室内の温・湿度は濃度と同じ位置でデータロガーを有するセンサーで測定した。家具類の場合は内部の中央に設置した。個人曝露の濃度はサンプラーを個人の襟元や肩などに取り付け、24 時間曝露（平均値）で測定した。但し、受動式サンプラーは睡眠中は枕元などに、入浴中は脱衣した場所などに置き、雨天の外出時や水使用時などには水分が当たらないように心掛けてもらった。

健常者 7 家屋と MCS 3 家屋の結果は、1) 指針値以上となったのは密閉度の高い空間（食器棚内、本棚内、プレハブ倉庫、洗面化粧台内）であった。2) 個人曝露濃度は健常者および化学物質過敏症者のいずれの場合も 0.04ppm 以下の低濃度であり、不定愁訴と呼ばれているような様々な症状がみられる中、「鼻が痛い」、「頭痛がある」、「目・喉が痛い」、「下痢」などの共通の症状がみられた。3) 夏季の測定では指針値以上であるのに対して冬季の測定では指針値以下となり、測定時期によっては濃度がかなり異なることが明らかであった。

今後、MCS 患者を主な対象として測定調査を行いつつ、建築学的見地と共に医学的見地からみて総合的に検討していく必要があると思われる。

4. 咳閾値測定による MCS の診断の可能性について

MCS の臨床症状のうち、呼吸器症状、特に咳に注目し、咳閾値測定に用いられているカプサイシン吸入テストが本疾患の診断に有用であるかどうかを検討するものである。

具体的には咳閾値測定装置（アストグラフ法）を用いて、カプサイシンの吸入テストを施行した。0.12 μM より倍々希釈したカプサイシン（最高濃度 62.5 μM ）をコンプレッサーで 15 秒間吸入、45 秒間間隔をあけて 5 回の咳が出たところで終了し、その濃度を咳閾値とした。現在健常者を対象にして正常値の検討を行っている。今までに 10 例（男性 6 例、女性 4 例、平均年齢 37.3 歳）に施行し、咳閾値は 3.9~62.5 μM 以上であり、62.5 μM 以上であったのはすべて男性であった。正常値は 31.3~62.5 μM になると考えられる。

今後は MCS の患者にこのカプサイシン吸入テストを施行していく予定である。もし咳閾値の亢進（過敏）が認められれば、C-fiber を介した経路の関与が考えられ、MCS の診断、さらに病態解明の一助になるとと思われる。

5. 眼科、皮膚科、耳鼻科的検討

いずれも計画中である。皮膚科は 1%ホルマリンによるパッチテストを行う体制が整い、現在 2 例の MCS 症例で 1 例、陽性であった。

眼科は、SHS の病態解明に対する眼科学的アプローチとして、アコモドメーターを用いた調節検査を開始した。今年度は機器購入、検査スタッフのトレーニングを終え、健常者 2 例および対象者 1 例の検査を行った。今まででは positive な所見は得られていない。来年度は引き続き症例数を増やして検査を行い、健常者と対象者の比較、検討を行う予定である。

6. その他

マスメディアの報道した情報の調査・検証をし、MCS 患者への情報提供方法を検討中である。

建材のサンプルや資料の収集をし、住宅構成部位別に検討し情報提供等を行っている。

E. まとめ

最終年度には、①外来におけるアレルギー性気管支喘息患者の住環境、室内汚染度、健康度をさらに例数を増して検討し、MCS との同異をみる。②MCS と思われる患者群は、個別に経過を詳細に検討することによりグループ分けを試みる。③呼吸器学的、皮膚科的、耳鼻科的、眼科的な客観的検査法の可能性の有無を検討する。④マスメディアによる MCS 関連情報の整理。⑤建築材料、工法等の分別等をす

る。

以上のように多角的に検討し、MCS の実態に迫り、信頼性の高い有用な情報は逐次、提供していく予定である。

F. 個別研究報告

1. 南福岡病院における化学物質過敏症（MCS）患者の実態調査－化学物質過敏症患者とアレルギー患者の比較－

要旨 MCS 患者 31 名（疑診例を含む、男 10 名、女 21 名、年齢 43 ± 21 ）の特徴を明らかにするため、アレルギー科受診患者 39 名（主に気管支喘息患者、男 21 名、女 18 名、年齢 50 ± 18 ）と比較した。

MCS 患者は女性が男性の 2 倍であった。また症状が多彩であり、目・耳・喉・呼吸器・消化器・循環器・泌尿生殖器・神経症状・精神症状・全身症状を訴える者が、アレルギー科患者よりも有意に多かった。IgE と RAST 値では、アレルギー科受診患者の方が有意に高かった。ホルマリン RAST 値は MCS の 22 名で検査し、全員陰性だった。MCS 患者では、発症のきっかけとして改新築、住所変更が多く、一部シロアリ駆除もあった。また家屋の構造では差がなかったが、室内ビニールクロス使用率が際だって高かった。喫煙率は低く、ペット飼育では差がなかった。MCS とアレルギー科患者の精神状態の比較では、不安・焦躁・過敏・抑うつ・自律神経失調の項目で有意差はなかった。調査時期の関係で MCS の患者の回答者が 10 人余りと少なかったが、MCS 患者では、光が眩しい・いつも眠い・胸の圧迫感、を訴える率が有意に高かった。

緒言 化学物質過敏症（MCS）は、Sick Building Syndrome (SBS) をもじって、Sick House Syndrome (SHS) とも言われるが、微量の科学物質により全身の臓器に種々の多彩な症状をきたすと考えられる、未だ機序不明の病態である。近年合成され、建築素材として使用頻度の増した多種類の揮発性化学物質に対して、アレルギー様、自律神経失調様、神経様、耳鼻眼舌皮呼吸器消化器疾患様の全身に渡っての不定愁訴様症状を示す(1)(2)(3)。主観的症状による診断以外には、客観的診断方法が確立していないため、他の疾患との異同も明らかでなく、鑑別方法も確立していないところから、当院受診の MCS 患者の実態調査を行なった。

研究目的 MCS 患者が実際にどのような状況で発生し、どのような症状を訴え、どのような形で医療機関を受診しているのかなど、未だ明らかでない。まずは MCS 患者の実態を把握し、更に類似した症

状を訴えるアレルギー患者との比較から、その特徴をより明らかにする事を目標とした。

方法と対象 当院受診の MCS 患者（疑診例を含む）全例の患者診療録と、喘息並びにアレルギー疾患用の病歴調査表を基に、MCS 患者の実態調査を試みた。次に同様に当院アレルギー科受診患者についても調査し、これと比較して MCS の特徴を浮き彫りにした。MCS 患者は 31 名（男性 10 名、女性 21 名）年齢は 43 歳±21 歳（2～84 歳）である（図 1）。

アレルギー科患者数は 39 名（男性 21 名、女性 18 名）年齢は 50±21 歳（16～91 歳）である。30 名は気管支喘息患者、その他はアレルギー性鼻炎・花粉症・アトピー性皮膚炎である。

結果 MCS 患者は平成 4 年から当院を受診し始め、受診数は図 2 のように経過している。

その性別は男 10、女 21 人であり、女性が男性の約 2 倍であった。

MCS 患者では全身的に多彩な症状があった。目・鼻・喉の粘膜の症状、頭痛・胸痛・臭い過敏・眩暈・しびれ・疲労倦怠等の症状を訴える患者が多かった（図 3）。アレルギー科患者では大多数に咳・息苦しさの症状があり、また約 6 割が目・鼻・皮膚の症状を訴えたが、その他の症状は少なかった。

MCS 患者の検査成績では、IgE 値は平均 169 IU/ml（0.6～1457）、中央値は 66 IU/ml であった。一方アレルギー科患者の IgE 値は平均 942 IU/ml（2.2～23050）、中央値は 225 IU/ml で、MCS より有意に高値であった（図 4）。5～10 種類について検査した RAST 値については、MCS 患者では全てに陰性の者が 45%おり、21%のアレルギー科患者より陰性者の率が有意に高値だった（表 1）。ホルマリン RAST を MCS の 22 名検査し、すべて陰性だった。ホルマリンパッチテストを行なった 2 名では、共に陽性だった。

発症のきっかけとしては、MCS 患者では改築新築が 29%、転居が 22%、白蟻駆除が 6%、不明 42%であった。アレルギー科患者では一部がストレス、気候の変化、風邪等を疑われたが、ほとんどはきっかけ不明であった。

本人と同様の症状を訴える家族の有無では、MCS とアレルギーに差は見られなかった。飲酒喫煙の有無では、MCS 患者の 68%が両者なし、25%が喫煙、9%が飲酒していた。一方アレルギー科患者では 39%

が両者なし、53%が喫煙、14%が飲酒していた。MCS 患者ではアレルギー科患者より有意に飲酒喫煙率が低かった。ペットの飼育者は、MCS は 47%、アレルギーは 62%で、両者に差は伺われなかった（表 2）。

食物・薬物・ペットアレルギーを示す患者は MCS で 26%、アレルギー 41%でアレルギーの方が多かった（表 3）。

精神状態では、MCS 患者は不安・焦躁・自律神経失調・過敏を訴える者が多かったが、アレルギー科受診患者と比較して、いずれにも有意差はなかった（図 5）。調査時期の関係で MCS の患者の回答者が 10 人余りと少なかったが、MCS 患者では、光が眩しい・いつも眠い・胸の圧迫感を訴える率が有意に高かった（図 6）。

住環境を比較してみると、建築年数・換気設備・換気の習慣・家具においては MCS とアレルギーとで差がなかったが、MCS では室内のほとんどがビニールクロスに被覆されているとする者が有意に多く、鼻・目・喉に刺激を感じる者が多かった（表 4）。

考察 MCS 患者の当院受診は平成 4 年が最初で、以後なくて平成 11 年の後半から年に 10 人程受診している（図 2）。この疾患の存在がそろそろ衆知されるようになり、当院への紹介が増加したと思われる。性別では女性が男性の約 2 倍であった。

MCS 患者は全般的に症状が全身に渡って多彩であった(4)。すなわち、目のちらつき・かゆみ・結膜充血、鼻汁・鼻粘膜腫脹・臭い過敏・耳鳴、咽頭痛、動悸・苦しさ・咳、嘔気・下痢、頭痛・眩暈・背部痛、不眠・苛々、全身倦怠・微熱、皮膚の乾燥などであった。一方アレルギー科患者では喘息が多いので、大多数に咳・息苦しさの症状があったが、その他の症状では約 6 割が目・鼻・皮膚の症状を訴えた。アレルギー科患者の症状が特定の器官と関連しているのに対して、MCS では器官を越えて多彩というのが特徴と思われる。

IgE と RAST 値では、アレルギー科受診患者の方が有意に高かった。化学物質に対するアレルギー反応の機序が想定されるが、ホルマリンの RAST 値は測定 22 名の全員が陰性であり、少なくともホルマリンに対する一型アレルギーの関与は考えられなかった。物理的刺激そのものの直接作用か、一型以外のアレルギーが関連している可能性がある。2 名で

ホルマリンの皮膚パッチテストを施行して陽性であったが、これに関しては今後の検討課題と思われる。

MCS 患者では、22 名が発症のきっかけを述べている。それとして改築新築、入転居が多く、2 名にシロアリ駆除もあった。家屋の建築年数、室内換気設備、換気習慣、家具の合板の使用状況は、それぞれ MCS 患者とアレルギー科受診患者とで差が見られなかった。しかし MCS では室内ビニールクロス使用率が非常に高く、アレルギー科受診患者と際だった。MCS では室内環境に対して神経質になり、ビニールクロスに気付きやすかったのか、実際にそれほど多いのか、今後実際に調査する必要がある。

女性が多いためか、環境に注意深いためか、喫煙率は低かったが、ペット飼育では差がなかった。

精神状態の比較では、不安症状・焦躁感症状・過敏症状・抑うつ症状・自律神経失調症状を訴える者の頻度に有意差はなかった。MCS では回答者が 10 人余りと少なかったが、MCS 患者では、光が眩しい・いつも眠い・胸の圧迫感、を訴える率は有意に高かった。

今後の課題 1) MCS 患者では詳細なアンケート調査のできてない者がいる。郵送による等の調査が必要。

2) ホルマリンパッチテスト試行の 2 名が陽性だったが、非特異的な反応か、特異的な反応かの検討が必要。

参考文献

- (1) Cullen MR : The worker with multiple chemical sensitivities : an overview. *Occup Med*, 2:655-661, 1987.
- (2) Cullen MR : Workers with multiple chemical sensitivities. *Occup Med*. 2(4):State of Art Review 1989, Hanley & Belfus, Philadelphia.
- (3) Horvath EP : Building-related illness and sick building syndrome: from the specific to the vague. *Cleveland Clin J Med*, 64(6):303-309, 1997.
- (4) Crawford JO, Bolas SM : Sick building syndrome, work factors and occupational stress. *Scand J Work Environ Health*, 22:243-250, 1996 (横田欣児、西間三馨)。

2. 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—その 1 住環境に関する調査測定—

要旨 ホルムアルデヒド・BTX 濃度の汚染実態を把握した。その結果、ホルムアルデヒドが指針値以上となったのは密閉度の高い空間であり、個人曝露濃度は健常者および化学物質過敏症者のいずれの場合も 0.04ppm 以下の低濃度であり、不定愁訴と呼ばれているように様々な症状がみられる中、「鼻が痛い」、「頭痛がある」、「目・喉が痛い」、「下痢」などの共通の症状がみられ、夏季の測定では指針値以上であるのに対して冬季の測定では指針値以下となり、測定時期によっては濃度がかなり異なることを明確にした。

A. 研究目的

近年、化学物質や薬剤などが原因とされる住宅の室内空気汚染による健康障害が大きな社会的な問題にまで発展している。健康障害の中でも化学物質過敏症（広域ではシックハウス症候群）と診断されるケースも多くなってきており、建設業界での早急な対応が求められている。

そこで本論文では、ホルムアルデヒド・BTX（ベンゼン、トルエン、キシレン）濃度の汚染実態（アンケート調査、室内および個人曝露の濃度）を把握した。ここでは、特にホルムアルデヒドについて述べた。

B. 研究方法

室内の濃度は、受動式サンプラーをサンプルホルダーに装着し、床上 1 m 付近に設置し、24 時間曝露（平均値）で測定した。なお、室内の温・湿度は濃度と同じ位置でデータロガーを有するセンサーで測定する。家具類の場合は内部の中央に設置した。個人曝露の濃度は個人の襟元や肩などに取り付け、24 時間曝露（平均値）で測定した。但し、受動式サンプラーは睡眠中は枕元などに、入浴中は脱衣した場所などに置き、雨天の外出時や水使用時には水分が当たらないように心掛けてもらった。

（倫理面への配慮）

1) プライバシー保護の観点から個人が特定できないように個人の情報を保護した。

2) 調査対象者に対する不利益が生じないように、分からない点や困っている点などがあった場合にはできる限り相談に応じるように努めた。

C. 研究結果

汚染実態の調査対象者としては、健常者（MA 邸、OM 邸、TA 邸、OK 邸、TU 邸、ON 邸、EC 邸の