

D 断内	・塗料	リボスカラー（リボス社）	溶剤：水系 又はリガリナー（石油系）	ホ・ト・キ・バ	塗料業界での化学薬品に対する関心度は高いが、溶剤に問題。	自然塗料
		オウロカラー（オウロ社）	溶剤：シリコーン（シリコーン油）	ホ・ト・キ・バ		自然塗料
		セシグー（武田薬品）	セシグー樹脂 溶剤：ミネラルスピリット（石油系）	ホ・ト・キ・バ・I・ク・ス・フ		化学塗料
		フロータクリン（ヤナギタ工業）		ホ・ト・キ		化学塗料
	・左官材	ビエロがV・O（ロッパイナ）	溶剤：水系	ホ・ト	左官材の関心度、需要度は高いが、価格の面で供給は限られている。	化学塗料
		オスモカラー（オスモ社）	溶剤：植物油	ホ		自然塗料
		内装用珪藻土（富士川建設）	珪藻土、天然ゼオライト 塩酸消石灰、チタン顔料	ホ		珪藻土建材
		UM珪藻パウダー（梅彦）		ホ		
		BL・ISSA（グー） （シリコーン樹脂）	珪藻土、増粘剤（和ゼ） 樹脂A-1000、顔料不使用	ホ		
		シルタッチ（フジ化学）	珪藻土、樹脂、液体顔料 アクリル樹脂、シリコーン	ホ		
D 断内	・断熱材	中露断熱（高千穂ハイニックス）	白州、石膏	ホ・ト・キ	流通量の多い材料。 シリコーン系はVOC（揮発性有機化合物）の問題がある。 シリコーン系に比べ繊維が大きいため安全である。	JASのE0規格 （成形に若干の接着剤使用） 発火、不燃、耐火性あり （発火和温入） 発火性を疑われている。 発火性を疑われている。 スチレンの発散
		エコイク（日本ケイ化建設）	岩綿（玄武岩、高炉スラグ等）	ホ・ト・キ・ス・バ		
		断熱材（旭化成・グラス等）				
		押出発泡（旭化成・豊洲化学工業等） 硬質ウレタン				
	・その他断熱材	バネパネ（エダパネ）	ポリイソシアナート （ポリイソシアナート） =PET樹脂	ホ・ト・キ・ス・バ	バネパネの再利用により生成。燃焼しても水と炭酸ガスしか放出しない。 接着剤未使用、VOCを発散しない。	環境ホルモンの問題 バネパネからの揮発性有機化合物（VOC）としても使用。 発火点が480℃と低く、燃焼時に強い酸が生成する。
	・その他断熱材					
	・その他断熱材					

E		天井		E-1・下地		E-2・仕上	
断熱材のポイントとして、以下の内容が検討されている。 1. 防虫性 2. 撥水性 3. 呼吸（吸湿）性とその容量 4. 施工後の経年的充満度の変化 5. 室内へ発散される物質による健康障害 6. 耐燃性 7. 燃焼時に発散される物質 8. 施工性 9. 価格	セロース断熱材（シリヒター）						
	麻繊維断熱フェルト （ドゥ・ラックオス社）						
	ウルト木質繊維ボード （ドゥ・ラックオス社）						
	麻繊維断熱材 ラネ＝ハフ （欧・ビ・スィリア＋独・DGA社）						
	セロースファイバー断熱材 ダハッパ（王子製紙） ジエクトアパル（十條木材）						
	アイネンホルム（カリンバ）						
	ライプヴール （TALOイタリヤ社）						
	羊毛断熱材 羊くん（自然の住まい） ウルトロク（立共イタリヤ社）						
	ハアレリホルム（三井化学産業）						
	・気密処理						
断熱材のポイントとして、以下の内容が検討されている。 1. 防虫性 2. 撥水性 3. 呼吸（吸湿）性とその容量 4. 施工後の経年的充満度の変化 5. 室内へ発散される物質による健康障害 6. 耐燃性 7. 燃焼時に発散される物質 8. 施工性 9. 価格	・バークボード ・合板（FCO）			→「B、床」に同じ			
	・石膏ボード			→「C、内壁」に同じ			
	・壁紙・布貼り			→「C、内壁」に同じ			
	・塗料			→「C、内壁」に同じ			
	・左官材			→「C、内壁」に同じ			
	・化粧石膏板						
	・化粧合板						
	・木板（無垢）						
		木		ウレタン		珪藻土を混ぜて調湿性を高めたものが出ている。 FCO規格の特殊加工化粧合板が出てきている。 無垢材が見直されてきている。	
		ウレタン系樹脂？		天然木質（パイン材）からの セロース		ノンフロンのスプレータイプで細かい作業に適したものがある。	
		吹付時の防湿及び接着剤の成分が難燃性の再利用の面では評価		吹付発泡		防虫防炎の効果が吹付防湿に継ぎ処理	
		吹付発泡		助剤にホルムアルデヒドが含まず 連続気泡でリサイクルも		(呼吸する)	

F	・取柄 ・じゅうたん ・ベッド ・カーテン ・ソファ	ポリスチレン（川島織物）	木	EO、Fcoの材料、接着剤等を使うメーカーが増えている。 ホルムアルデヒドを吸着し、無害な物質に変化させ、再放出しないものが出来ている。 塗料、接着剤、接着材にホルムアルデヒドを含まないものも出てきている 光触媒加工により空気中のVOCを吸着、分解し、再放出しないものも出てきている 接着材に含まれる化学物質と共にダニによる問題がある。	
	・扉 ・ふすま ・障子			木材、接着剤、塗料にVOCを含まないものも出てきている。 手すり和紙にはホルムアルデヒドを繊維内に吸着する効果がある。	
	・家具・器具 F-1. 器具				
	F-2. 器具				

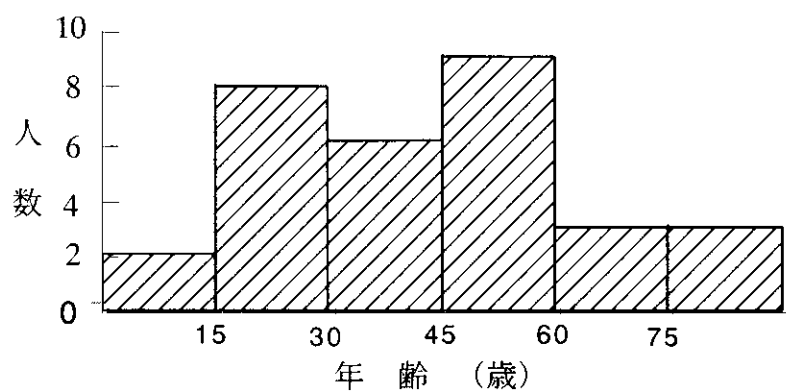


図1 MCS患者の年齢分布

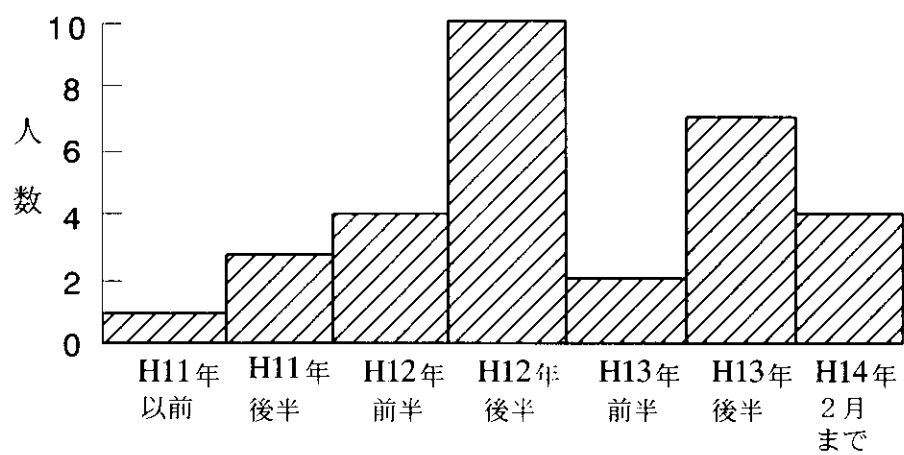


図2 MCS患者の初診年月

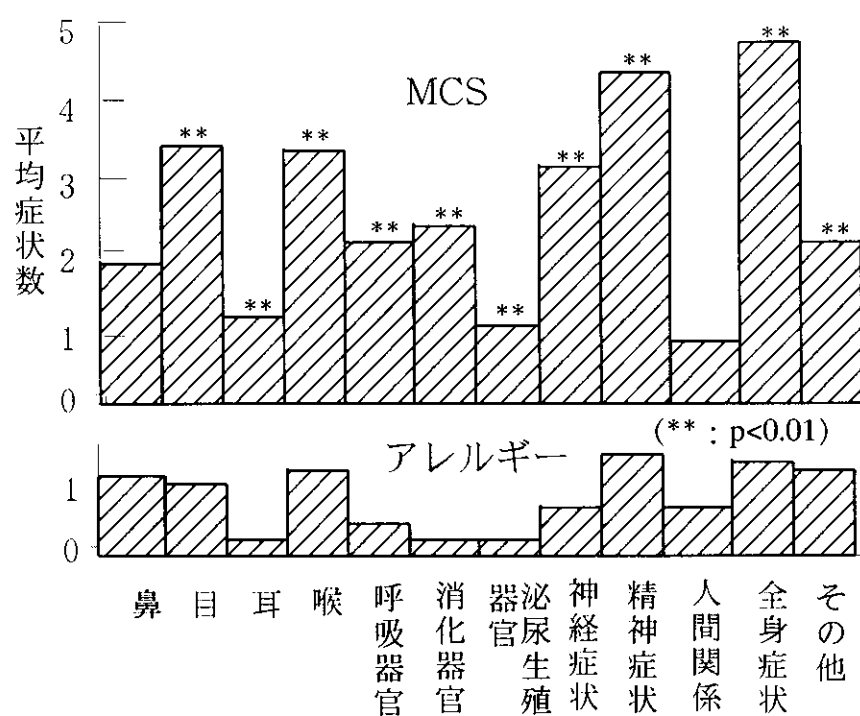


図3 器官別症状数

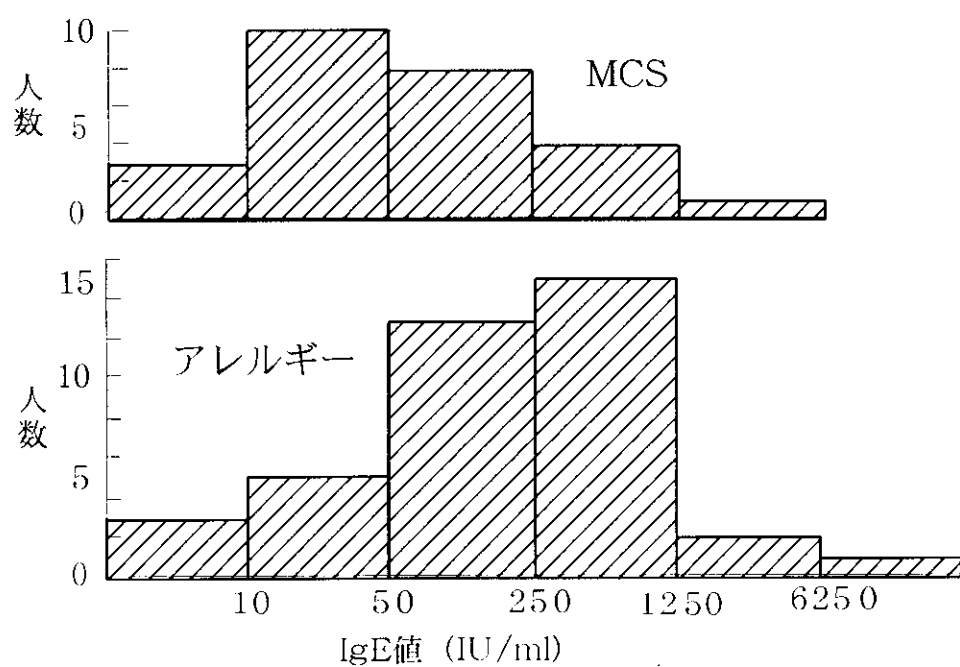


図4 IgE値分布

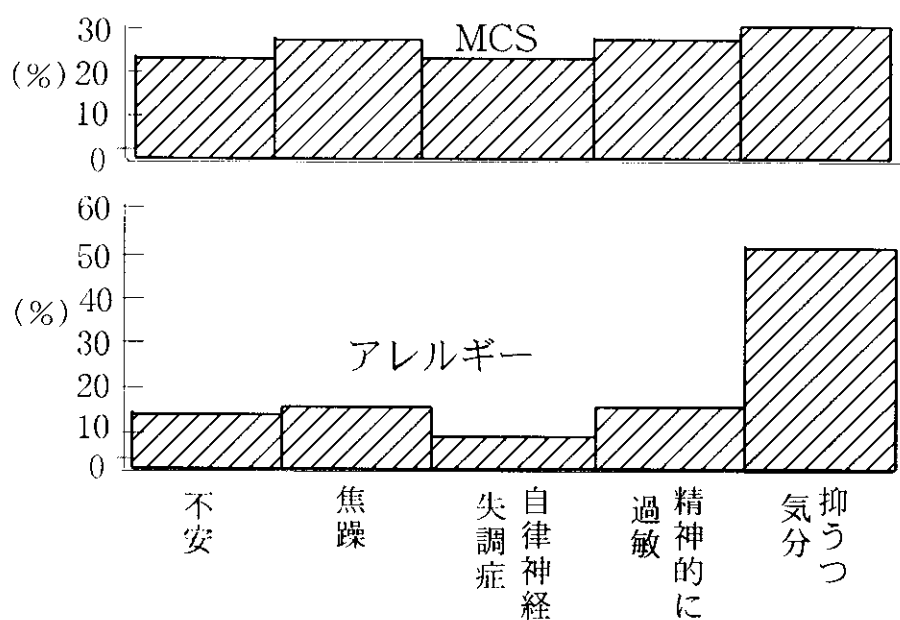


図5 精神状態

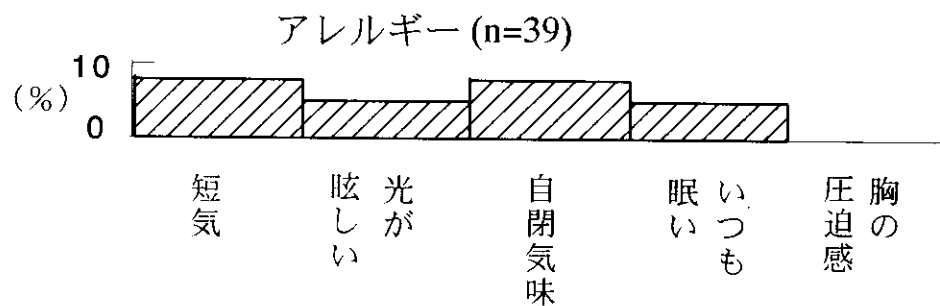
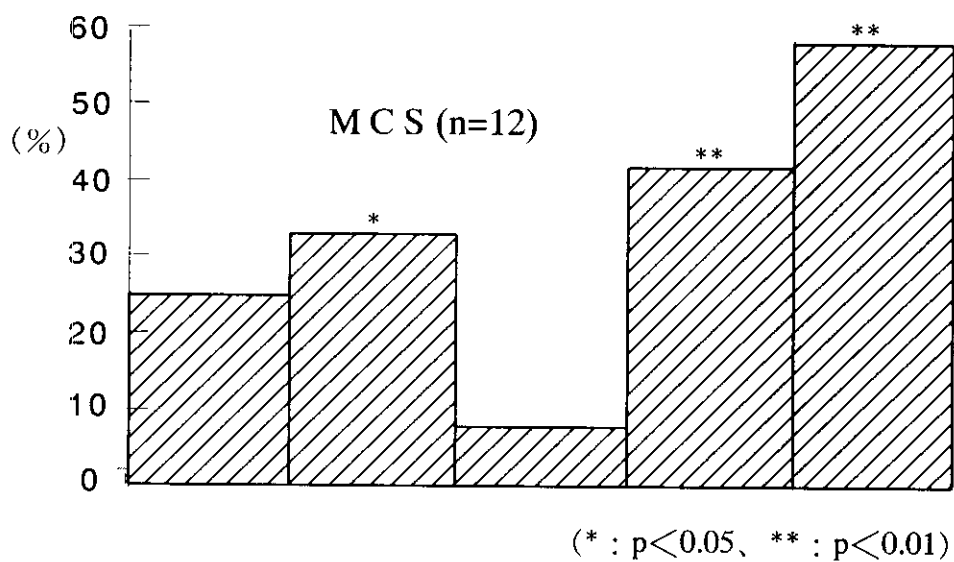
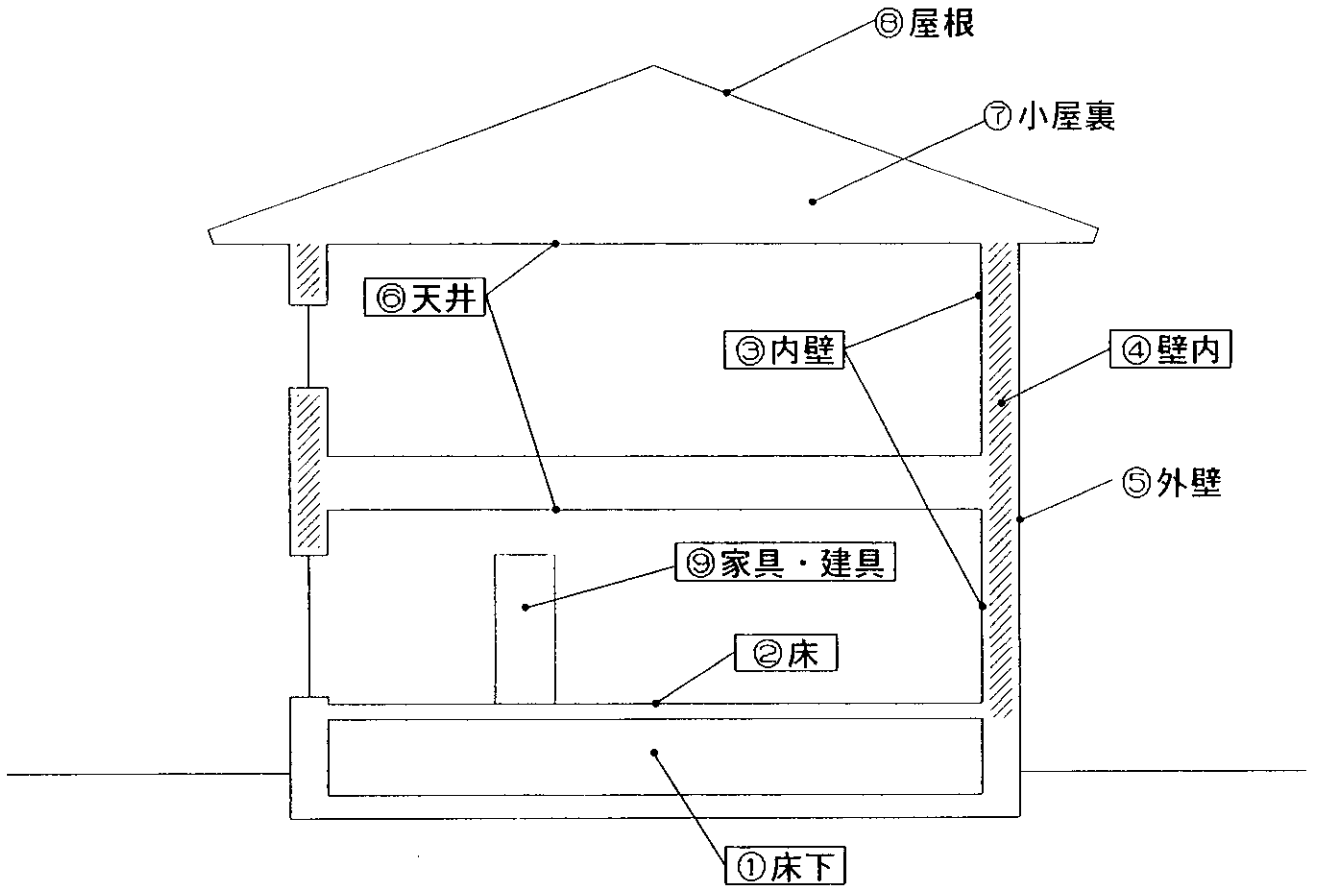


図6 精神症状

住宅を構成する部位



- | | |
|--------|--|
| ①床下 | 防蟻処理、防虫処理、防腐処理 |
| ②床 | 下地（パネティックボード、合板）
仕上（複合フローリング、化学畳、畳、単層フローリング、コルクタイル） |
| ③内壁 | 下地（合板、石膏ボード、パネティックボード）
仕上（ビニルクロス、壁用塩ビシート、壁紙・布貼り、接着剤、塗料、左官材） |
| ④壁内 | 断熱材、気密処理 |
| ⑤外壁 | 下地、仕上 |
| ⑥天井 | 下地（パネティックボード、合板、石膏ボード）
仕上（壁紙・布貼り、塗料、左官材、化粧石膏板、化粧合板、木板） |
| ⑦小屋裏 | 断熱材、気密処理、通気処理 |
| ⑧屋根 | 下地、防水材、仕上 |
| ⑨家具・建具 | 家具（収納、じゅうたん、ベッド、カーテン、ソファ）
建具（扉、ふすま、障子） |

図7

XII. フォルムアルデヒドの気道に及ぼす

影響に関する研究

[1] フォルムアルデヒド吸入による呼吸機能・気道過敏性への影響

[2] フォルムアルデヒドの気道上皮イオントランスポートへの影響

(第2報)

[3] シックハウス症候群におけるフォルムアルデヒドの

気道上皮内伝達機構への影響

—培養気道上皮細胞 NCI H292 における Formaldehyde 刺激の影響

日本大学医学部内科学講座内科一

馬島 徹
伊藤 玲子
早川 英里
福田 理子
山口 賢二
服部 知洋
勝呂 元
野村奈津子
堀江 孝至

1 3 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」
分担研究報告書

フォルムアルデヒドの気道に及ぼす影響に関する研究

- 1) フォルムアルデヒド吸入による呼吸機能・気道過敏性への影響
- 2) フォルムアルデヒドの気道上皮イオントランスポートへの影響
(第2報)
- 3) シックハウス症候群におけるフォルムアルデヒドの気道上皮内伝達機構への影響
—培養気道上皮細胞NCI H292におけるFormaldehyde刺激の影響—

分担研究者 馬島 徹 日本大学医学部内科学講座内科一 講師

伊藤玲子、早川英里、福田理子、山口賢二、服部知洋、勝呂元、野村奈津子、
日本大学医学部内科学講座内科一 助手
堀江孝至
日本大学医学部内科学講座内科一 教授

【研究要旨】

シックハウス症候群(Sick House Syndrome; SHS)の発症に関わる揮発性有機化合物(Volatile Organic Compound: VOC)のなかで主に配慮すべき物質としてフォルムアルデヒド(Formaldehyde; FA)がある。FA 吸入により、眼・鼻・咽頭粘膜の刺激症状、皮膚の紅斑、蕁麻疹、湿疹、易疲労感、頭痛、呼吸困難感、喘鳴などの呼吸器症状、めまい、悪心・嘔吐などの多彩な症状を呈する。FA は気管支喘息の増悪因子や発作に関与する刺激物質の一つと考えられている。動物実験において気道収縮や気道炎症を引き起こすことが報告されている。

今回、我々はFAの気道に与える影響をヒト気道に与える呼吸機能の検討を行い、その病態を検討するために動物実験、培養細胞に与える効果について以下の検討を行った。1) フォルムアルデヒド吸入による呼吸機能・気道過敏性への影響、2) フォルムアルデヒドの気道上皮イオントランスポートへの影響、3) シックハウス症候群におけるフォルムアルデヒドの気道上皮内伝達機構への影響—培養気道上皮細胞NCI H292におけるFormaldehyde刺激の影響—

について検討した。

FA 吸入による呼吸機能・気道過敏性への影響について、本学医学部2年生の6週間の解剖実習における FA 吸入の呼吸機能に及ぼす影響について検討した。結果は解剖実習日の FA 暴露により健常人のピークフロー(Peak Flow: PEF)は入室時と退出時では 0.8%の有意な低下をみとめた。喘息の既往を有する群での PEF は入室前と退出時では 1.1%の有意な低下を認めた。健常群では実習期間中では経時的な PEF の低下はみとめられなかった。喘息の既往のある群では実習期間中に PEF が有意に低下した。気管支喘息既往を有する学生の気道過敏性は実習期間の前後で8例中4例に亢進がみられた。以上の結果から健常者においては実習時間のみ FA 暴露による呼吸機能の低下がみとめられたが、長期的には問題のないと考えられた。一方、喘息の既往のある学生については実習期間前後で PEF の低下および気道過敏性が亢進がみられ、十分な予防対策の検討が必要であることが示唆された。

FA 吸入による呼吸機能の低下の機序を解明するために、FA の気道上皮イオントランスポートへの影響について検討した。ハートレイ系雄モルモットをウレタン腹腔内投与により麻酔し、気管を摘出、Ussing Chamber に装着、95%O₂,5%CO₂ で飽和した 37℃Klebs-Henseleit 液を環流させ、Voltage Clamp 法を用いて Short Circuit Current(Isc)を経時的に測定した。FA 1.25mg/m³、12.5mg/m³、125mg/m³ 濃度を粘膜側に投与し、Isc の変化を測定した。FA による Isc に対する増加は 12.5mg/m³>125mg/m³>1.25mg/m³であった。Cl⁻チャンネルブロッカーである DPC, Na-K ATPase 阻害薬の Ouabain の前投与により Isc の増加を有意に抑制した。また、抗アレルギー薬の DSCG の前投与でも Isc の増加を有意に抑制した。細胞内 Protein Kinase A(PKA) 阻害薬の H-89 前投与にても Isc の増加を抑制した。以上の結果から FA は cAMP および PKA の活性化し、Cl⁻チャンネルを活性化することが示唆された。Protein Kinase A inhibitor にて Isc の増加を抑制することから、FA は protein kinase A を介する反応で Cl⁻チャンネルを活性化することも示唆された。また、DSCG が Isc の増加を抑制することから、臨床における FA 吸入による気道収縮に有効であることが考えられた。

FA 刺激による細胞内伝達機構に及ぼす影響を検討するために培養ヒト気道上皮細胞を用い、細胞内 cAMP 濃度の変化、PKA の活性化について検討した。刺激後に細胞内 cAMP を EIA にて測定した。Protein kinase A (PKA)活性は Western Blotting 法にて測定した。cAMP は FA 刺激により 60 分をピークとする上昇を認めた。FA 刺激による PKA substrate バンド発現は、PKA 阻害剤である H-89 の投与にて抑制された。以上の結果から FA はその刺激により細胞内 cAMP の増加、PKA を活性化することが認められた。

以上の検討から FA 吸入により気道収縮および気道過敏性が亢進することが認められ、気道収縮の機序として、FA 刺激により細胞内 cAMP 増加、PKA 活性化がみられ、それにより気道上皮粘膜側 Cl⁻チャンネルが活性化され、電気生理学変化を来し気道収縮、ならびに神経原性気道炎症を惹起することが考えられた。今後、さらに動物実験により FA 吸入による気道過敏性の亢進について検討し、気道における FA の気道への影響を検討する予定である。

フォルムアルデヒド吸入による呼吸機能・気道過敏性への影響

A. 研究目的

シックハウス症候群 (Sick House Syndrome; 以下 SHS) の発症に関わる揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compound; 以下 VOC) のなかで主に配慮すべき物質としてフォルムアルデヒド (Formaldehyde; 以下 FA) がある。この FA 吸入により、眼・鼻・咽頭粘膜の刺激症状、皮膚の紅斑、蕁麻疹、湿疹、易疲労感、頭痛、呼吸困難感、喘鳴などの呼吸器症状、めまい、悪心・嘔吐などの多彩な症状を呈する。また、動物実験において気道収縮や気道炎症を引き起こすことが報告されている。

そこで、我々は、短期間に、高濃度 FA に暴露される環境である解剖実習に注目し、本学医学部 2 年生の解剖実習における FA 吸入の呼吸機能に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

対象は当大学医学部 2 年生 121 名男 83 名、女 38 名、(うち喘息の既往のある生徒は 8 名で男 5 人女 3 人であった) 平均年齢は 21.4 才で、あらかじめ、ピークフローメーター (英国クレメント・クラーク社 ミニライト・ピークフローメータ) を配布した。実習日に実習開始前と実習終了時に peak flow (PEF) を測定してもらった。また、室内の FA 濃度をドレーゲル社のアキュロ 2000 を用いて、一定の場所で測定した。気管支喘息既往のある学生 8 名は、実習期間前後にスパイロメトリー (VC, FEV1.0, Flow Volume Curve) による呼吸機能検査、およびアスト

グラフによる気道過敏性検査を実施した。解剖実習は 1 日 3 時間、週 3 日、6 週間にわたり約 20 回行われた。実習期間中のその他の症状についても毎回アンケート調査を行った。

C. 研究結果

解剖実習室の FA 濃度は実習前は 0.1ppm であり、実習時では 0.5ppm 前後であった。実習中に鼻汁、頭痛、眼の刺激症状を訴える者も数名みられたが、いずれも実習後には症状が消失した (表 1)。

解剖実習日の FA 暴露により健常人の PEF は図 1 に示すように入室時は 533.63 ± 2.14 l/min、退室時では 529.07 ± 2.17 l/min 約 0.8% の有意な低下をみとめた。一方喘息の既往を有する群での PEF は入室時は 485.48 ± 5.67 l/min、退室時では 479.78 ± 6.00 l/min と約 1.1% の有意な低下を認めた (表 2)。

実習期間中の経時的変化では、図 2 に示すように、健常群では入室時は実習開始日 527.45 ± 9.38 l/min、実習終了日 534.02 ± 9.97 l/min であった。退室時は実習開始日 518.71 ± 6.20 l/min、実習終了日 527.39 ± 10.32 l/min であった。実習期間中では経時的な PEF の低下はみとめられなかった。一方、喘息の既往のある群では入室時は実習開始日 503.125 ± 21.96 l/min、実習終了日 482.13 ± 22.60 l/min であった。退室時は実習開始日で 496.63 ± 24.11 l/min、実習終了日で 475.50 ± 23.91 l/min であり、実習期間中の経時的変化でも PEF が有意に低下する

ことがわかった(表3)。気管支喘息既往を有する学生の気道過敏性は図3に示すように、実習期間の前後で8例中4例に亢進がみられた。

D.考察

SHS は住居が原因となって現れる愁訴や疾病の総称である。1970 年代より欧米各地のビルで、住居者から眩暈、吐き気、頭痛、平衡感覚の失調、眼、鼻、咽頭痛、粘膜や皮膚の乾燥感、咳、喘鳴などの呼吸器系の諸症状を訴える苦情がみられるようになり、これらが Sick Building Syndrome と提唱されるようになった。Sick House Syndrome はこれから派生した和製英語と思われる。この住宅の室内汚染によって生じる不快感や健康障害を指す SHS が、近年我が国においても社会的にも問題となり注目をあびている。人体に影響のある化学物質の使用が直接の原因だが、背景には住宅の高気密化があると指摘されている。眼・鼻・咽頭粘膜の刺激症状、口唇などの粘膜感想、皮膚の紅斑、蕁麻疹、湿疹、易疲労感、頭痛、呼吸困難感・喘鳴などの呼吸器症状、めまい、悪心・嘔吐など多彩な症状を呈する。

室内空気を汚染する化学物質としては、合板の糊の防腐剤とした使われる FA が有名だが、その他にも塗料や接着剤から出る有機溶媒、殺虫・防虫剤、防炎加工剤等がある。人によって感受性が異なり、従来は安全とされた濃度で症状が出る「化学物質過敏症」も問題になっている。臭いとして人に感知できない物質も多数あるが、新築の室内に入ったときに感じる「臭い」はその端的な例である。こうした揮発性物質を総称して揮発性有機化

合物 (Volatile Organic Compound; 以下 VOC)と呼んでおり、室内の VOC 濃度は換気の度合いにより大きく変わるが、気密性の高められた住宅やビルなどでは、こうした VOC による眼や鼻、のどの痛み、喘息などのアレルギーが引き起こされ、これが「シックハウス症候群」として問題になっている。

VOC には多数種類があり、明確な定義がないが、一般に WHO に夜沸点に基づく分類で、沸点 50 度から 260 度の有機物質をさす。VOC について厚生労働省、国土交通省、農林水産省など関係機関がガイドラインを検討しており、[財]住宅・建設省エネルギー機構では専門家からなる「健康住宅研究会」を設置し、これら VOC のなかで当面優先的に配慮すべき物質として、1) フォルムアルデヒド、2) トルエン、3) キシレン、4) 木材保存剤、5) 可塑剤、6) 防蟻剤を取り上げ、ガイドラインを作成している。極めて多種類の揮発性有機物質が健康への影響を強く疑われているが、大部分の有機物質のそれに関しては未だよく解明されていない。1996 年、大気汚染防止法の一部改正があり対策も強化されている。最も大きな改正点は、本邦では初めて低濃度の化学物質による長期暴露の影響からの規制の強化が促進されたことである。現在、SHS においてはフォルムアルデヒドの関与がもっとも強く考えられている。

FA は刺激臭を有し、低濃度においても検知され、その蒸気と溶液はヒトの皮膚及び眼の刺激剤として知られている。FA 暴露の一般的影響は、眼および上部気道の粘膜刺激により生ずる各種の症状である。FA は最小炭素数の脂肪族アルデヒドで分子量 30.03、純度の高いものでは無色のガスで刺激臭を有す

る。比較的安価、高純度で化学反応性が高いため、工業的にも研究上でも重要な試薬の一つである。市販の FA-アルコール溶液は透明で、16~21℃では安定であり、所定のアルコールに高濃度の FA を溶解して作る。HCHO は通常ホルマリンとして様々な形で使用され、SHS の大きな要因の一つである。FA は尿素系やフェノール系の FA 合成樹脂の生産に用いられる重要な化学物質で、合板、パーティクルボード、集成材、フローリング材、カーテン、カーペット、断熱材、接着剤、でんぷん糊、脱臭剤、消毒剤、防カビ剤などに含まれている。濃縮した尿素 FA はコーティングや紙の生産過程で使用される他、発砲断熱材にも用いられる。また、FA は光化学スモッグ反応物質の一つであり、タバコ煙や燃焼排気ガス中にも含まれており、長期暴露によって発癌原因となりうるものがかんこくされているが、明確な結論はでていない。

FA 濃度と症状については個人差が大きい。0.05-0.06ppm が臭気閾値とされている。0.1ppm では目への刺激、催涙性、上部気道への刺激で感じられる。1.0ppm では臭いを感じ、10~20ppm では咳や呼吸苦、頭重、心悸亢進がみられ、呼吸数の減少、気道抵抗の増加、コンプライアンスの減少が認められる。50ppm 以上の濃度では肺の組織障害として肺胞肺炎、肺水腫を招来し死亡することもある。今回当大学での解剖学実習での FA 濃度は 0.5ppm 前後であったが、鼻汁、咽頭痛、目への刺激症状を訴える他、頭痛を訴える生徒も見られた。このことから、FA 濃度に対する感受性については個人差があることがうかがえる。また、短期間の反復暴露(7~25mg/m³)は、細胞変性、炎症、壊死、

扁平上皮化生、細胞増殖などの鼻腔上皮内組織の変化をもたらす。喘息患者では 0.25-0.5ppm の濃度で発作を起こし得ると言われている。今回当大学の喘息をもつ生徒においては、解剖学実習中に喘鳴や呼吸苦を訴える者はいなかった。FA の室内空気中の濃度基準は国によって異なるが、0.05~0.4ppm であり、WHO のガイドラインは 0.08ppm(30 分平均)とされている。本邦においては厚生労働省による「30 分平均で 1 m³あたり 0.1 mg 以下」とするもの、労働衛生における許容濃度 0.5ppm といったものがある。今回の当大学における解剖学実習室の FA 濃度は実習前は 0.1ppm、実習後は 0.5ppm であり、これらの基準値の上限に値するものであった。

FA の生体に及ぼす影響については様々な報告がなされている。

Alexandersson ら¹⁾は職場で FA 被曝しても喘息症状を示さない労働者に FA0.36ppm を数時間吸入させたところ、1 秒量が有意に 2%の減少を示し、FA 暴露を回避すると速やかに回復したことを報告している。

Kriebel ら²⁾は 10 週間の解剖実習期間の医学部学生 24 名を対象に実習前後で PEF を測定している。解剖実習では FA 濃度は 0.49-0.93ppm であり、週に 3 時間の実習を行い PEF は 2%の有意な低下を認め、FA 濃度を回避すると PEF は速やかに回復したことを報告している。我々の調査においても、学生のピークフロー変化で実習前後において、0.8%の低下をみている。また、健常人より喘息素因を有する学生の方がより大きく PEF が低下することがわかった。また、Kriebel らの調査と異なり、PF の低下率が小さい理

由としては、当大学の解剖学実習室においては、FA 濃度が平均 0.5ppm と、Kriebel らのものより低いことに起因すると思われる。また、我々の調査でも健常者の実習期間前後においては、PF の変化がなかったことから、FA 暴露を回避すると PF が回復したということと一致する結果であった。つまり、健常者においては実習時間のみ FA 暴露による呼吸機能の低下がみとめられたが、長期的には問題のないことが判明した。一方、喘息の既往のある学生については半数の者が、実習期間前後で、気道過敏性が亢進しており、PEF の低下も認められている。これに関しては今後十分な予防対策の検討が必要である。

また、Schachter ら³⁾は、健常人に対する FA2ppm の 40 分間の吸入では上気道症状はみとめられたものの肺機能には影響を及ぼさなかったことを報告している。このことから、肺機能に影響を及ぼすにはある一定時間以上の暴露時間を要するということがいえる。我々の大学の学生における実習時間は平均 3 時間前後であったが、この時間の暴露では PEF の低下があり肺機能に影響があることを示唆している。

そして、医療関係でも FA を取り扱う機会が多く、Kilburn ら⁴⁾は病理部門で FA を扱う技官の肺機能検査を調査し緩徐であるが経年的に低下し、FA を扱わない対照群と比べ有意に肺機能検査所見が低下したことを報告している。これについては、今回我々は調査していないが当大学の解剖学実習教室の教職員においても、毎年一定期間、FA 暴露を受けているため、当然肺機能に影響を及ぼしている可能性も否定できない。今後はこれらのことについても検討する必要があるであろう。

E. 結論

以上の結果から健常者においては実習時間のみ FA 暴露による呼吸機能の低下がみとめられたが、長期的には問題のないと考えられた。一方、喘息の既往のある学生については実習期間前後で PEF の低下および気道過敏性が亢進がみられ、十分な予防対策の検討が必要であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 学会発表

第 14 回日本アレルギー学会春期臨床大会、平成 14 年 3 月 22 日、千葉（幕張）にて発表した。

G. 文献

- 1) Alexandersson R, Hedenstierna G, Kolmoein-Hedmn B: Exposure to formaldehyde: effects on pulmonary function. Arch Environ Health 37:279-283 1982.
- 2) Kriebel D, Sama SR, Cocanour B: Reversible Pulmonary responses to formaldehyde. A study of clinical anatomy students. Am Rev Respir Dis 148: 1509-1515 1993.
- 3) Schachter EN, Witek TJ Jr, Tosun T, et al: A study of respiratory effects from exposure to 2ppm formaldehyde in healthy subjects. Arch Environ Health 41: 229-239,1986.
- 4) Kilburn KH, Warshaw R, Thornton JC: Pulmonary function in histology

technicians compared with women
from Michigan: effects of chronic low
dose formaldehyde on a national

sample of women. BR F Ind Med 46:
468-472.1989

表 1 解剖実習中の自覚症状

n=121

症状	例数	%
鼻汁	14例	11.7
眼痛	13例	10.7
頭痛	7 例	5.8
鼻痛	6 例	5.0
嘔気	6 例	5.0
咽頭痛	3 例	2.5
呼吸困難感	2 例	1.7
咳	1 例	0.8
皮膚炎	1 例	0.8
しびれ	1 例	0.8
めまい	1 例	0.8

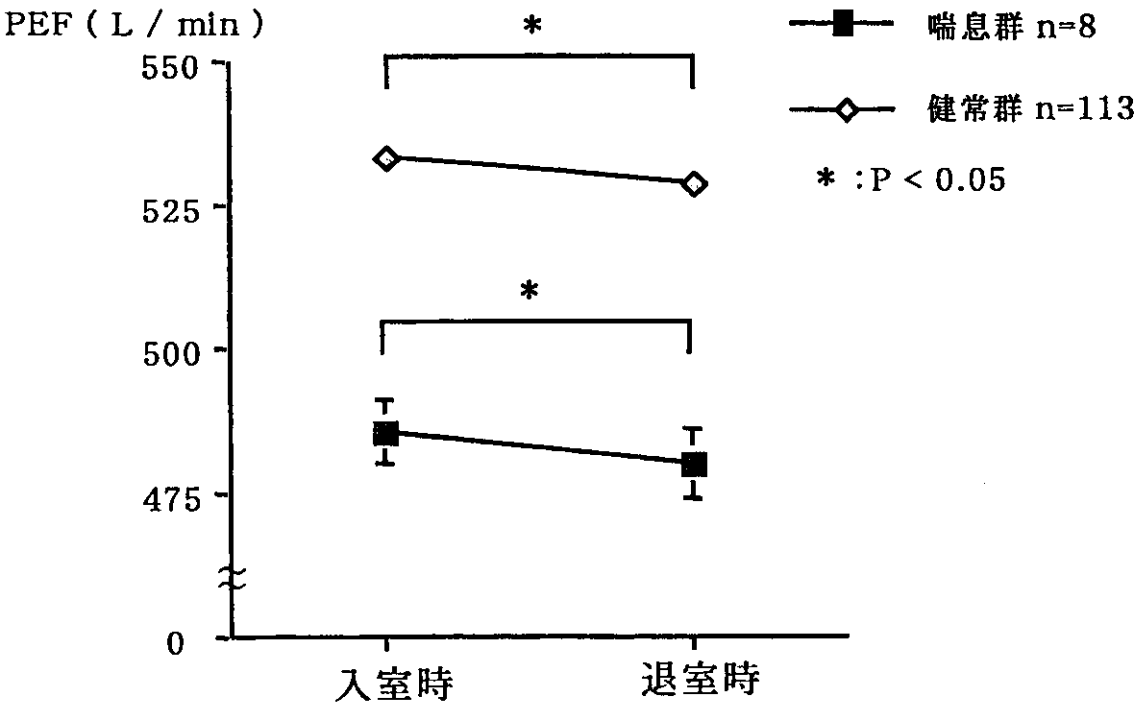


図 1 解剖実習日一日におけるPEF 変化

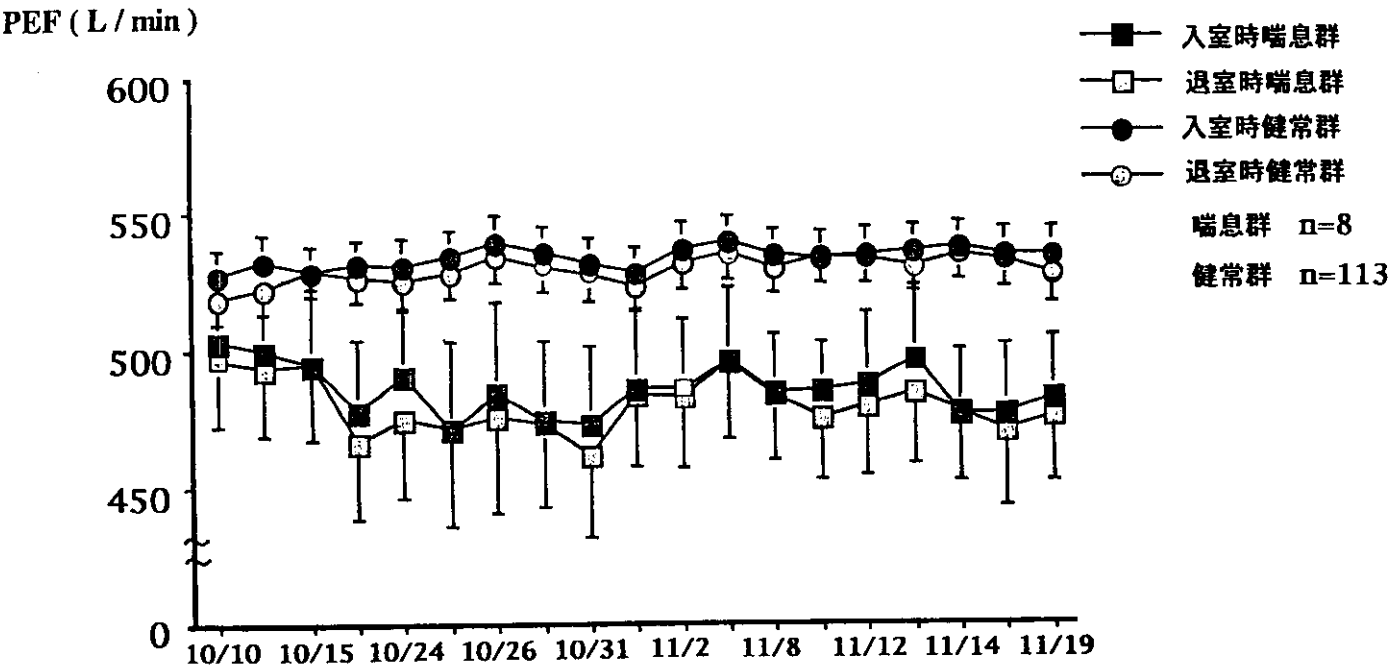


図 2 解剖実習中の健常群、喘息群のPEF経時的変化

表 2 解剖実習一日前後のPEF変化 (L/min)

	入室時	退室時	
健常群	533.63±2.1	529.07±2.2	*
喘息群	485.48±5.7	479.78±6.0	*

* : P < 0.05

表 3 解剖実習期間前後におけるPEF変化 (L/min)

	実習開始前	実習終了後	
健常群入室時	527.45±9.4	534.02±9.9	
退室時	518.71±9.2	527.39±10.3	
喘息群入室時	503.13±21.9	482.13±22.6	*
退室時	496.63±24.1	475.50±23.9	*

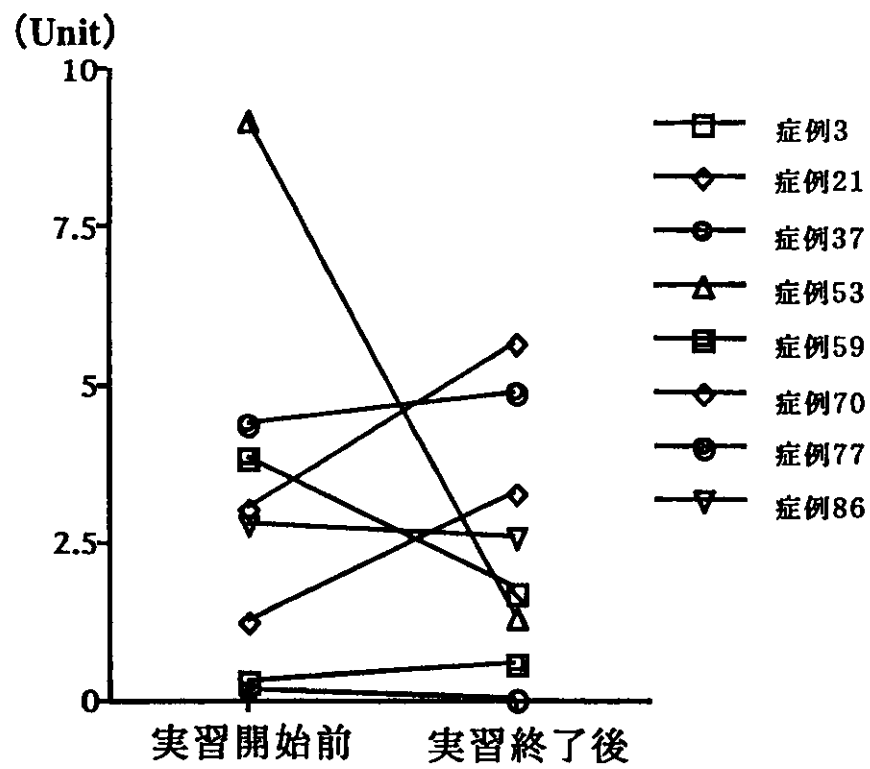


図3 喘息群における気道過敏性変化(Dmin)

フォルムアルデヒドの気道上皮イオントランスポートへの影響 (第2報)

A. 研究目的

ホルムアルデヒド(FA)は、シックハウス症候群の発症に関わる有機溶媒として知られており、また、気管支喘息の増悪因子や発作に関与する刺激物質の一つと考えられている。

FAによる気道収縮作用の報告

(Swiecichowski ら¹⁾や、Itoら²⁾はFAにより神経原性気道炎症が惹起されることを報告している。気道炎症や気道水分分泌、気道収縮に伴う炎症に気道上皮細胞のイオントランスポートが関与すると考えられている。これまでにFAの気道上皮細胞への作用に関する報告は見られない。今回、病態解明のために、FAによる気道上皮イオントランスポートに対する影響について検討した。

B. 研究方法

①ハートレイ系雄モルモットをウレタン腹腔内投与により麻酔し、気管を摘出、Ussing Chamber に装着、95%O₂,5%CO₂ で飽和した 37℃ Klebs-Henseleit 液を環流させ、Voltage Clamp 法を用いて Short Circuit Current(Isc), Potential Difference (PD), Conductance(G)を経時的に測定した。

②フォルムアルデヒド溶液(FA) 1.25mg/m³、12.5mg/m³、125mg/m³濃度を粘膜側に投与し、Isc の変化を測定した。また、各イオンチャネルブロッカーを投与し、10分後にFA 12.5mg/m³を投与、その影響について検討した。

i) Na⁺チャネルブロッカー：粘膜側投与

Amiloride (1×10⁻¹M)

ii) Cl⁻チャネルブロッカー：粘膜側投与
Diphenylamine-2-carboxylate(DPC) (1×10⁻³M)

4,4-Diisothiocyanatostilbene-2,2'-Disulfonic Acid(DIDS) (5×10⁻¹M)

iii) Furosemide(Na-Cl-K cotransport 阻害薬)：10⁻³M(漿膜側投与)

iv) Ouabain (Na-K-ATPase 阻害薬)：10⁻¹M(漿膜側投与)

v) DSCG (インターール/抗アレルギー剤) 10⁻³M(粘膜側投与)

vi) Protein Kinase A inhibitor：(H-89) 30 μM(粘膜側投与)

C. 研究結果

FA 投与前の Isc は 125mg/m³ 投与群は 10.08±1.17 μA/cm²、12.5mg/m³ 投与群は 9.42±2.84 μA/cm²、1.25mg/m³ 投与群は 10.80±2.02 μA/cm² であった。12.5mg/m³ 投与群では Isc の緩徐な増加を認めた。(図1)

FA粘膜側投与によるIscの変化(ΔIsc)を図2に示す。1.25mg/m³では2.50±1.00 μA/cm² 12.5mg/m³では9.42±2.84 μA/cm²、125mg/m³では3.98±0.80 μA/cm²で、FAによるIscに対する増加は12.5mg/m³>125mg/m³>1.25mg/m³であった。

イオンチャネルブロッカーの 12.5mg/m³投与におけるイオントランスポートに対する作用を粘膜側投与による各チャネルブロッカーの効果を図3に示す。漿膜側投与による

各チャンネルブロッカーの効果を図4に示す。

Na⁺チャンネルブロッカーである Amiloride 前投与により Isc は $13.00 \pm 2.62 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ から $12.87 \pm 2.73 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ に低下した。Isc が安定したあとに FA12.5mg/m³ を粘膜側に投与したところ、Isc は緩徐な増加をみとめた。

Cl⁻チャンネルブロッカーである DPC 前投与により Isc は $10.58 \pm 2.05 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ から $10.69 \pm 2.11 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ に低下した。Isc が安定したあとに FA12.5mg/m³ を粘膜側に投与したところ、Isc は 7 分後に $12.06 \pm 2.56 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ まで増加したが、その後徐々に低下し 20 分後には $11.26 \pm 2.54 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ となった。そしてその後また徐々に再び増加し、30 分後には $12.40 \pm 2.30 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ となった。また、DIDS 前投与により Isc は $11.81 \pm 3.54 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ から $12.21 \pm 3.54 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ に増加した。Isc が安定したあとに FA12.5mg/m³ を粘膜側に投与したところ、Isc は緩徐な増加をみとめた。

Na-Cl-K cotransport 阻害薬である Furosemide 前投与により Isc は $8.63 \pm 1.21 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ から $8.76 \pm 1.16 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ に増加した。Isc が安定したあとに FA12.5mg/m³ を漿膜側に投与したところ、Isc は緩徐な増加をみとめた。

Na-K-ATPase 阻害薬である Ouabain 前投与により Isc は $5.84 \pm 0.64 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ から $5.57 \pm 0.68 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ に低下した。Isc が安定したあとに FA12.5mg/m³ を漿膜側に投与したところ、Isc は 4 分後に $6.50 \pm 0.63 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ まで増加したが、その後徐々に低下し 30 分後には $2.79 \pm 1.33 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ となった。。

インターール（抗アレルギー剤）である DSCG 前投与において Isc は $13.27 \pm 2.11 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ から $13.27 \pm 2.24 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ となった。Isc が安定したあとに FA12.5mg/m³ を粘膜側に投与したところ、Isc は 24 分後に $14.99 \pm 2.39 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ まで増加した。その後徐々に低下し 30 分後には $14.60 \pm 2.46 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ となった。

Protein Kinase A inhibitor(H-89) 前投与群において Isc は $12.61 \pm 1.40 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ となった。Isc が安定したあとに FA12.5mg/m³ を粘膜側に投与したところ、Isc は緩徐な増加をみとめた。

FA12.5mg/m³ 投与および各イオンチャンネルブロッカー前処置後の Isc の変化量 (Δ Isc) を図5に示す。

Amiloride 前投与では Isc の増加に影響を与えなかった。DPC 前投与による Δ Isc は $3.30 \pm 0.64 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ で Isc の増加を有意に抑制した。

Furosemide 前投与では Isc の増加に影響を与えなかった。Ouabain 前投与による Δ Isc は $1.06 \pm 0.27 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ で Isc の増加を有意に抑制した。

DSCG 前投与による Δ Isc は $2.52 \pm 0.52 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ で Isc の増加を有意に抑制した。

Protein Kinase A inhibitor(H-89) 前投与による Δ Isc は $1.59 \pm 0.29 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ で Isc の増加を有意に抑制した。

D. 考察

FA やその他の塗料などから出る有機溶媒、殺虫剤、防虫剤などの室内空気を汚染する化学物質を総称して揮発性有機化合物(Volatile Organic Compound;以下 VOC)と呼び、こ