

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・ピーナッツなど）に対するアレルギーがある。

現病歴：1997年9月（9歳時）、床下に白蟻駆除剤を使用した新築一戸建て家屋に転居した。転居直後より、頭痛、吐き気、立ちくらみ、酔ったような感じなど神経系の症状が繰り返し出現し、視力低下が急に進行した。赤血球コリンエステラーゼは1.5単位と低下し（正常1.7～2.2単位）（6）、有機リン系殺虫剤の影響を受けていると思われた。換気指導や化学物質吸着材の施工などを行ったが、症状は改善しなかった。2001年冬からは、極微量の化学物質でも症状が出るようになり、化学物質過敏症へ進展した。母親はアレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患があったが、転居後にアレルギー症状や神経系症状などはみられなかった。しかし、2002年になって心室性期外収縮が多発するようになった。弟は、転居後に気管支喘息の悪化があったが2002年秋からは喘息発作は起こさなくなった。しかし、転居後、入眠時に眠くならないためすぐに眠れず夜更かしとなり、日常生活でも多動が目立つようになった。ホルムアルデヒド濃度は転居1年以内では0.6ppm（ガステック社検知管法による簡易測定）もあり、転居後3年目でも0.312ppm、5年後でも0.304ppmと高値であった。トルエン濃度は、5年目の測定で122.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と高めであった。

ホルムアルデヒド吸入負荷試験ではO₂Hbが上昇し陽性であった。キシレン吸入ではO₂Hb、cHbが低下、トルエン吸入ではcHbが低下し陽性であった。同時に、実施した母親の吸入負荷試験は、正常だった(Fig 11)。

起立試験ではO₂Hbが著明に低下した(Fig 12)。ガス吸入負荷後にはさらに低下し悪化した。同時に、実施した母親の起立試験では、異常を認めなかった。

気温が低くなり換気回数が減少すると病状は悪化した。赤血球コリンエステラーゼが低値であるため副交感神経遮断剤である臭化メペンゾラートを投与開始したが、軽度の症状改善をみたのみであった。2002年11月20日朝から、立ちくらみがひどくなり、起きることができなくなった。翌日には、拍動性の頭痛、吐き気が出現し改善せず、立ちくらみがさらに悪化した。全身にコリン性じんましん様の発疹が著明に現れたため、外来を受診した。スマトリプタン（イミグラン）1.5mg皮下注で、15分後に頭痛・発疹は軽減し、30分後、頭痛、発疹、立ちくらみは消失し、吐き気は軽減した(Fig 13)。スマトリプタンが頭蓋内血管や皮膚血管のセロトニン受容体に作用して血管収縮が起こり、症状が改善したと考えられた。この結果からセロトニンが病態に関係あると思われたため、選択的セロトニン取り込み阻害剤（SSRI）であるマレイン酸フラボキサミンの投与を開始した。その後、症状は急速に改善した。

2ヶ月間投与した後、起立試験におけるO₂Hb濃度の変化は正常となった(Fig 14 中段)。

2003年1月30日放課後、教室で机の上の汚れをとるため、ペンキ落とし用クリーニング剤（高級アルコールエステル洗剤・天然油脂洗剤・無機粉粒物含有）を使った。粉を撒き濡れ雑巾で机を拭いた。鼻が詰まっていたため臭いに気づかず、揮発したガスを吸い込んでしまった。その後帰宅したが、めまい、吐き気、立ちくらみがひどくなった。頭痛は軽度であった。その後、同症状が改善せず、1月31日朝も、軽度の吐き気と立ちくらみが持続するため、外来を受診した。

起立試験では、起立時に著明にO₂Hbが低下し、立ちくらみを生じた。スマトリプタン0.6mg皮下注で25分後一時的に改善したが、30分後には再度悪化した。0.9mg皮下注を追加して、25分後O₂Hb変化は改善したが、50分後、起立を続けると1分半後からO₂Hbは低下し始めた(Fig 15)。

本症例は脳内セロトニンが常に低値の状態にあり、平常時はSSRIによって健康状態が維持できるが、何らかの化学物質刺激が加わるとセロトニンは枯渇状態に陥り、スマトリプタンを補充しないと症状が改善しなくなると考えられた。

その後、症状は改善したが、2003年3月、自宅に父親所有のパラジクロロベンゼン使用の衣類を持ち込み始めた。2003年3月16日のホルムアルデヒド吸入負荷試験では前回（2001年6月）同様O₂Hbが上昇し（Fig16）、吸入負荷後の起立試験は悪化した（Fig14 下段）。

症例2は自宅改築時に使用された有機化合物（トルエン）によって感作され、新築中学校に入学後、体育館の高濃度のトルエンによって発病したと考えられる13歳男児である(Fig 17)。主訴は学校の教室や体育館での頭痛。

既往歴では8歳時にアレルギー性鼻炎がある。2000年4月から8月かけて自宅を改築した。

現病歴：2001年4月（12歳）、新設の中学校に入学した。開校式の日には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。また、教室でも、頭痛が起きた。とくに日中気温が上昇すると症状がひどくなり、体育館では症状が強く誘発されるため入ることができなくなった。学校から離れると数十分で症状は改善した。2001年7月に測定した中学校体育館のトルエン濃度（前日より換気中止し、活性炭チューブに50リットルのサンプルを30分で捕集して測定）は、0.14

～0.32ppm (指針値 0.07ppm) と高値であった。2001 年秋の測定では、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。しかし、症状が続くため、古い校舎の中学校に転校し、2002 年夏以後、症状はほぼ消失した。2002 年 9 月、自宅の化学物質測定では、寝室のトルエン濃度が 270.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、和室のパラジクロロベンゼンも 229.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と高値であった。

ガス吸入負荷試験ではシレンとトルエンで O_2Hb が低下し陽性であった(Fig 18)。ガス吸入負荷前の起立試験では O_2Hb 低下と頭痛が誘発された。ガス吸入負荷後の起立試験では O_2Hb の低下が著明となり、起立によって頭痛、立ちくらみが誘発された(Fig 19)。

1 年後、臨床症状改善後のトルエン吸入負荷試験では、 O_2Hb 低下はみられなくなり、症状は誘発されなかった(Fig 20)。起立試験では、ガス吸入負荷前は前回と同様陽性であったが、トルエン吸入負荷後の悪化はみられなくなった(Fig 21)。座位で O_2Hb が一過性に上昇し、拍動性の頭痛が生じたが、すぐに改善した。

症例 3 の 14 歳女兒はトルエンによるシックハウス症候群と考えられた症例で、新築家屋転居数ヶ月後から、自宅で吐気・めまい・頭痛・全身倦怠感・立ちくらみが起こるようになり、症状が激しいときは意識喪失を起こした(Fig 22)。トルエン吸入負荷試験では、 O_2Hb 低下とそれに続く急激な上昇が見られ、頭痛が誘発された。1 年後、臨床症状改善後はトルエン吸入で O_2Hb の変化と症状はみられなくなった(Fig 23)。最初の起立試験では、ガス吸入負荷前には起立によって O_2Hb 低下がみられ、ガス吸入負荷後は起立による O_2Hb 低下と頭痛の誘発、座位による O_2Hb 上昇がみられた。臨床症状改善後は、起立時の O_2Hb 低下は同様であったが、ガス吸入負荷後の起立試験で座位後の O_2Hb 上昇がみられなくなった(Fig 24)。2002 年 9 月、自宅のトルエン濃度は 265.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と高値であった。

症例 4 の 13 歳女兒は、自宅のホルムアルデヒドとアセトアルデヒドで感作され、学校の化学物質で発病した(Fig 25)。学校での頭痛と息苦しさを訴えて来院した。エタノールとホルムアルデヒド吸入負荷で陽性であった。1 年後のホルムアルデヒド吸入負荷では軽度の O_2Hb の上昇がみられるだけとなった(Fig 26)。起立試験では、来院時には起立時の O_2Hb 低下がみられたが、1 年後臨床症状改善後には正常となった。しかし、ホルムアルデヒド吸入負荷後には O_2Hb 低下がみられた(Fig 27)。2002 年 7 月、自宅のホルムアルデヒド 0.150ppm、アセトアルデヒド 0.458ppm と高値であった。

この症例は、症例 1 と同様エタノール吸入による頭痛・吐き気にスマトリプタン皮下注が著効した(Fig 28)。2002 年 3 月 5 日、中学校の換気システムのない普通教室で、エタノールを皮膚に塗り揮発する経過を観察する理科実験が行われた。その最中から頭痛、吐気が出現した。その場を離れても改善せず、当院外来を受診した。来院時、拍動性の頭痛があり、スマトリプタン 1.5mg 皮下注で、15 分後には頭痛の拍動性がなくなり、数分後に頭痛消失、吐気も消失した。

症例 5 の 14 歳男児は、自宅改築時に使用した建材から揮発するホルムアルデヒドで感作され、学校の化学物質で発病した(Fig 29)。中学校入学後、学校に行くと頭痛、吐き気、立ちくらみが起きた。自宅では、2001 年、子供部屋でホルムアルデヒドが 0.217ppm と高値であった。ガス吸入負荷試験ではホルムアルデヒドが陽性であった。起立試験では吸入負荷前に O_2Hb が低下し、吸入負荷後は症状が誘発された。1 年後も同様の症状が持続した。ホルムアルデヒド吸入負荷後は O_2Hb 低下が悪化し、前回より程度が強くなった(Fig 30)。

5 症例をまとめると(Fig 31)、これらの症例において起立試験結果は病状をよく反映していた。また、ガス吸入負荷試験結果は環境中の化学物質濃度の変化を反映していると思われた。したがって、シックハウス症候群の経過観察に近赤外線脳内酸素モニターを使ったガス吸入負荷試験と起立試験は有用と思われた。

C-3. スマトリプタン皮下注による急性増悪症状改善例

症例 1 と症例 4 以外にも、一例のスマトリプタン著効例を経験した。

症例は 29 歳男性。頭痛と気道粘膜過敏に起因する気管支喘息様の症状があり受診した。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_2Hb が上昇した。キシレンでは拍動性頭痛、吐き気、眼のかゆみ、咳が誘発され、トルエンでは拍動性頭痛と激しい咳込みが誘発された。2001 年 8 月、コンピュータールームで吸入した化学物質によって生じた拍動性の頭痛が改善せずに来院した。ス

マトリプタン 3mg 皮下注によって 30 分後には頭痛は消失した。その後も、4 回の化学物質吸入によって生じたと思われる拍動性の頭痛は、マトリプタン 3mg 皮下注で 30 分以内に改善した。

C-4. 漢方薬の麦門冬湯の効果

症例 2、3、4、5 においては、漢方薬の麦門冬湯投与によって症状が緩和された。

D. 考察

微生物の感染やアレルギー性炎症、物理的刺激など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 繊維末端に化学物質が作用すると、物理的吸収、化学的な膜の変化など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 (Fig 32)。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・腸管などの各臓器で反応を起こしさまざまな症状を引き起こす (7)。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などの化学伝達物質を放出させ、アレルギー反応を生じさせる。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 (8)。

頭蓋内血管でも同様な状態が起こると思われる。化学物質による刺激によって神経から神経ペプチドが放出され、血管拡張、血管透過性亢進が生じる。神経ペプチドは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が起こり、頭痛が起こると考えられる (Fig 33)。

症例 1、4、6 において、化学物質過敏症症状の急性増悪時におけるマトリプタン皮下注の効果は即効的で、注射後約 20-30 分程度化学物質によって生じた頭痛、立ちくらみ、発疹などの症状が改善した。同時に、症例 1 において、マトリプタン皮下注は起立試験における O₂Hb 濃度の自己調節力を回復させた。この O₂Hb 濃度の変化は総ヘモグロビン (cHb) 濃度の変化とほぼ同様の变化であるため、脳内血流量が変化していると考えられた。マトリプタンによって脳内血管の収縮調節力が増強され、即効的に臨床症状が改善したと考えられた (9)。また、マトリプタンが有する神経ペプチドの遊離抑制作用も症状改善に寄与していると思われた。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るため、シックハウス症候群や化学物質過敏症の病態にはセロトニンが関与していることが示唆された (2)。

以上の神経原性炎症の発生機序とマトリプタンの効果から考えると、次のようなメカニズムが推測できる。粘膜表面に露出した知覚神経が化学物質によって刺激されて、神経細胞から脳内血管周囲に神経ペプチドが放出される。血管は拡張しようとするが分泌されたセロトニンによって、異常な拡張が抑制される。しかし、シックハウス症候群・化学物質過敏症患者ではセロトニンの過剰な分泌が起こり、血管が収縮しすぎてしまう (O₂Hb の低下)。この状態が続くとセロトニンは枯渇し、血管収縮の調節ができなくなり血管は拡張し (O₂Hb の上昇)、頭痛などの症状が誘発される。セロトニンが枯渇またはそれに近い状態では、起立時に脳内の血流量を調節できなくなり O₂Hb が低下してしまう。セロトニンの枯渇により神経ペプチドの放出も抑制できなくなり、症状が悪化していく。

さらに、症例 1 では、SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) であるマレイン酸フラボキサミン投与によって、長期にわたって患児を悩ませていた神経症状が改善された。SSRI は偏頭痛の予防に有効であったという報告 (10) がある、一方、化学物質過敏症に投与してその臨床症状が改善されたという報告もみられる (11、12)。SSRI は化学物質過敏症の類縁疾患である慢性疲労症候群患者の多くの例で疲労感の改善に有効であることが報告されている (13)。SSRI は神経細胞内へのセロトニン再取り込みを抑制し、脳内細胞外液中のセロトニン濃度を増加させる。その結果、脳内のセロトニン利用率が増大し、セロトニン神経伝達が促進され、抗不安作用を起こさせることが示唆されている (14)。今回の症例の経験から推測すると、シックハウス症候群や化学物質過敏症の一部の症例では、SSRI によってセロトニン受容体 (5-HT_{1B/1D}) を介した血管収縮作用や神経ペプチド遊離抑制作用などを増強させることで、症状改善を期待できる可能性が示唆された。

前述の化学物質過敏症患者に SSRI を投与して症状改善をみた報告 (11、12) の著者らは、SSRI が化学物質過敏症の症状改善に有効であったことから、これらの化学物質過敏症例はパニック障害類似の精神的な疾患であると推測している。しかし、今回の我々が経験した SSRI およびマトリプタン有効例 (精神医学的な治療は行っていない) の近赤外線脳内酸素モニター所見から考えると、化学物質過敏症患者は環境中の微量な化学物質によって神経系の興奮を生じ、血管収縮の調節障害、神経ペプチドの過剰分泌、免疫反応の異常、セロトニン動態の異常が引き起こされ、化学物質過敏症特有の症状を生じると考えられた。SSRI の

使用によってセロトニン動態が改善されることで、化学物質によって引き起こされた症状が改善されると思われた。したがって、化学物質過敏症は単に精神的な異常に起因する疾患でないことは明らかである。

また、症例2、3、4、5においては、漢方薬の麦門冬湯（有効成分：ophiopogonin）投与が症状改善に効果的であった。Ophiopogoninは炎症を起こした気道粘膜で分泌されたサブスタンスPなどのタキキニンを分解する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や化学物質過敏症の病態に即した治療法として効果が期待できると思われた(15)。

症例の臨床症状の変化はガス吸入負荷時、及び起立試験の結果とよく一致していた。特に、起立試験結果の改善は臨床症状改善をよく反映していると思われた。

今回検討したガス吸入負荷試験には問題点がいくつかある。

- 1) 「臭いがする」ことで吸入濃度を自己調節してもらうため、心因反応を排除できない。また、2重盲検法は利用できない。
- 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、化学物質の影響が重なり合っている可能性がある。ただし、日常生活環境では多種の化学物質が混在しており、混在した状態によって起こる症状を誘発できる可能性もある。
- 3) ガスの吸入負荷が終った時点で早急にポリ袋を閉鎖しているが、ガスの多くは室内に拡散し、被験者のみならず実施者もガスを吸入してしまう。したがって、実施者が被曝しないための工夫が必要である。揮発したガスを含む室内空気を浄化する方法（空気清浄機や換気など）などを考案する必要がある。

E. 結論

以上より、今回の研究の内容をまとめると以下のごとくである。

- 1) シックハウス症候群ではガス吸入負荷試験で13例全例が何らかの化学物質に対して陽性となった。対象群では6例中2例のみが陽性であった。
- 2) シックハウス症候群では13例中9例で症状が誘発され、対象群で症状が誘発された例はいなかった。
- 3) シックハウス症候群ではガス吸入負荷前の起立試験は13例中8例で陽性、ガス吸入負荷後の起立試験では8例の陽性者に加えて3例がガス吸入負荷前の正常から陽性に変わり、全体では11例で陽性となった。
- 4) 近赤外線酸素モニター所見はシックハウス症候群の臨床経過をよく反映していた。
- 5) 臨床症状の急性増悪時にスマトリプタン皮下注が著効した3症例を経験した。また、1例では、スマトリプタン皮下注による起立試験時のO₂Hb所見の改善を確認した。また、同症例ではマレイン酸フラボキサミン投与による臨床症状予防効果と起立試験時のO₂Hb所見改善を確認することができた。以上よりシックハウス症候群の病態に脳内のセロトニン動態が影響している症例の存在が示唆された。また、治療薬剤の効果判定には近赤外線酸素モニターによる起立試験が有用であった。

以上の結果から、近赤外線脳内酸素モニターを使った化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後の起立試験は、極微量化学物質によって室内空気が汚染された一般の検査室でも施行可能であり、シックハウス症候群の他覚的診断方法及び経過観察、さらに薬剤の効果判定に有用であった。

今後、症例を増やすことによって、シックハウス症候群・化学物質過敏症の病態をより詳細に研究し、治療方法を開発する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 角田和彦、北條祥子、吉野博、石川哲：アレルギー児が思春期に受ける化学物質の影響。神経眼科 19-2：176-187、2002
- 2) 角田和彦、吉野博、天野健太郎、北條祥子、武田篤、石川哲：近赤外線脳内酸素モニターによるシックハウス症候群の診断－ポリ袋を用いた化学物質の短時間吸入負荷試験と吸入負荷前後の起立試験－。J Clin Ecol (臨床環境医学)：投稿中

2. 学会発表

- 1) 2002年7月5,6日 第11回日本環境医学会総会発表
近赤外線脳内酸素モニター (NIR0300) 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－高濃度短時間吸入によるガス負荷試験とガス負荷前後の起立試験－

かくたかずひこ 角田和彦¹ 吉野博² 北條祥子³ 石川哲⁴ (1:宮城厚生協会坂総合病院小児科、2:東北大学大学院工学研究科都市建築学専攻、3:尚絅女学院短期大学人間関係科、4:北里研究所病院臨床環境医学センター)
抄録掲載:角田和彦、吉野博、北條祥子、石川哲:近赤外線脳内酸素モニター(NIRO300)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—高濃度短時間吸入によるガス負荷試験とガス負荷前後の起立試験—。Jpn J Clin Ecol (臨床環境医学) 11:126, 127

2) 2002年6月28,29日 第33回日本環境職業アレルギー学会総会発表
シンポジウム—環境ホルモン(内分泌攪乱化学物質)と免疫アレルギー
子供の発達成長における環境ホルモンの影響

角田和彦 坂総合病院 小児科

3) 2003年1月8~11日 Proceedings of 2003 International Symposium on Indoor Air Quality and Health Hazardsにて発表

シックハウス症候群の診断と経過観察—クリーンルームではない一般検査室で実施した近赤外線脳内酸素モニターによるガス吸入負荷試験と起立試験の有用性

角田和彦¹、吉野博・天野健太郎・飯田望・高田美紀・松本麻里・片桐寿美²、北條祥子³、武田篤⁴、石川哲⁵

1:宮城厚生協会坂総合病院小児科、2:東北大学大学院工学研究科都市建築学専攻、3:尚絅女学院短期大学人間関係科、4:東北大学医学部神経内科、5:北里研究所病院臨床環境医学センター

抄録掲載:Kazuhiko Kakuta, Hiroshi Yoshino, Kentaro Amano, Nozomi Iida, Miki Takada, Mari Matumoto, Sumi Katagiri, Sachiko Hojo, Atushi Takeda, Satoshi Ishikawa:Diagnosis and Follow-up of Sick house syndrome(using chemical gas inhalation load test and orthostatic stress test before and after gas inhalation using near-infrared spectroscopy NIRO300). Proceedings of 2003 International Symposium on Indoor Air Quality and Health Hazards: 69-90, 2003

参考文献

1) Kakuta K et al: Influence of the chemical materials on adolescent children with allergic diseases. Neuro-ophthalmol Jpn19: 176-187, 2002

角田和彦、北條祥子、他:アレルギー児が思春期に受ける化学物質の影響。神経眼科 19-2: 176-187、2002

2) Kakuta K et al: A chemical gas short time inhalation examination and an orthostatic stress test before and after gas inhalation using near infrared spectroscopy in order to diagnosis of sickhouse syndrome. Japanese Journal of Clinical Ecology (in press), 2003

角田和彦、吉野博、天野健太郎、北條祥子、武田篤、石川哲:近赤外線脳内酸素モニターによるシックハウス症候群の診断—ポリ袋を用いた化学物質の短時間吸入負荷試験と吸入負荷前後の起立試験—。臨床環境医学(投稿中)

3) Kobayashi Y et al: Tissue Oxygenation Monitor with New Features Using NIR Spatially Resolved Spectroscopy, Therapeutic Reserch 21: 1528-1531, 2000

小林幸雄、高崎住男、他:近赤外光による組織酸素モニタ装置。Therapeutic Research20:1528-1532, 2000

4) Krakow K, Ries S et al: Simultaneous Assessment of Brain Tissue Oxygenation and Cerebral Perfusion during Orthostatic Stress, Eur Neurol 43:39-46, 2000

5) Iida N, Yoshino H, Amano K, Kakuta K, Hojo S, Ishikawa S: Field survey about residential environment and health condition in sick houses. Japanese Journal of Clinical Ecology11:77-87, 2002

飯田望、吉野博、天野健太郎、角田和彦、北條祥子、石川哲:シックハウスにおける居住環境の実態と健康に関する調査研究。臨床環境医学 11: 77-87、2002

6) MacQueen J, Plaut D, Borges J, and Anido G: Manual Colormetric Methods for Pseudocholinesterase and Red Cell (True) Cholinesterase. Clinical Chemistry 17:481-485, 1971

7) Bascom R, Meggs WJ, et al: Neurogenic Inflammation—With Additional Discussion of Central and Perceptual Integration of Nonneurogenic Inflammation, Environmental Health Perspectives105: 531-537, 1997

- 8) Meggs WJ: Mechanisms of allergy and chemical sensitivity, *Toxicology and Industrial Health*15:331-338, 1999
- 9) Moskowitz MA: Neurogenic versus Vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *TIPS*13:307-311, 1992
- 10) Bank J: A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache* 34:476-478, 1994
- 11) Stenn P, Binkley K: Successful outcome in a patient with chemical sensitivity. Treatment with psychological desensitization and selective serotonin reuptake inhibitor. *Psychosomatics*39:547-550, 1998
- 12) Andine P, Ronnback L, Jarvholm B: Successful use of a selective serotonin reuptake inhibitor in a patient with multiple chemical sensitivities. *Acta Psychiatr Scand* 96:82-83, 1997
- 13) Okudo N: Serotonin and chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Medicine* 204: 330-333, 2003
岡戸信夫：セロトニンと慢性疲労症候群. *医学のあゆみ* 204:330-333、2003
- 14) Hashimoto S: Anxiolytic effects of serotonin reuptake inhibitors and their mechanism of action. *Hokkaido Igaku Zasshi* 75:421-436, 2000
橋本伸二：セロトニン再取り込み阻害薬の抗不安作用とそのメカニズム. *北海道医誌* 75 : 421-436、2000
- 15) Miyata T, Takahama K, Kai H, Isohama Y: Molecular Pharmacology of Kampo-Medicine (Mai-Men-Dong-Tang) as an Antitussive-Expectorant for Chronic Inflammatory Airway Diseases. *Kampo & Newest Therapy* 6:223-231, 1997
宮田健、高濱和夫、甲斐広文、磯濱洋一郎：鎮咳・去痰の漢方治療の分子薬理学. *漢方と最新治療* 6 :223-231、1997

Fig. 1 Near infrared spectroscopy

Near infrared spectroscopy irradiate near infrared ray to the tissue. And it has be able to measure decrement of the near infrared ray which reflected from a tissue and can observe a change of oxygen state (the change of the density oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin)

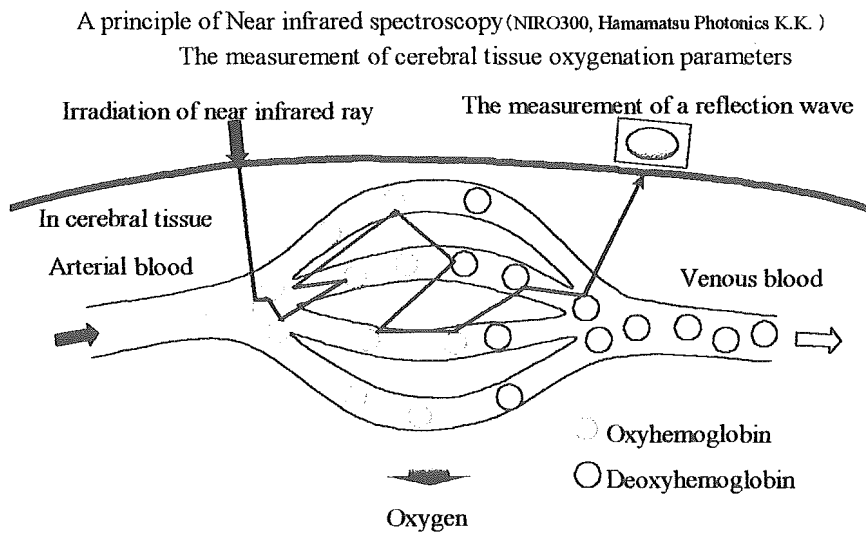


Fig. 2 Measuring methods of Near infrared spectroscopy

We used Niro-300(produced by Hamamatsu Photonics K.K.) for Near infrared spectroscopy . The probes were mounted at the right forehead and the right upper arm, and subject sat down on a chair. After rest for approximately 10 minutes, when a wave pattern was stable, we started orthostatic stress test (before and after gas inhalation test) and gas inhalation load test. Just before inhalation, we put one piece of cotton in a polyethylene bag of 20cm×30cm, and dropped each material solution(77-81%Ethanol 3drops, 70% Isopropyl alcohol 2drops, 80%Xylene 1drop, 99.5%Toluene 1drop, 5%Formaldehyde 1drop) into cotton by a filler. A mouth of a polyethylene bag was closed and the bag was swung around for gases to be volatilized. It was maintained at the position that he could endure for about one minute.

Measuring methods of Near infrared spectroscopy

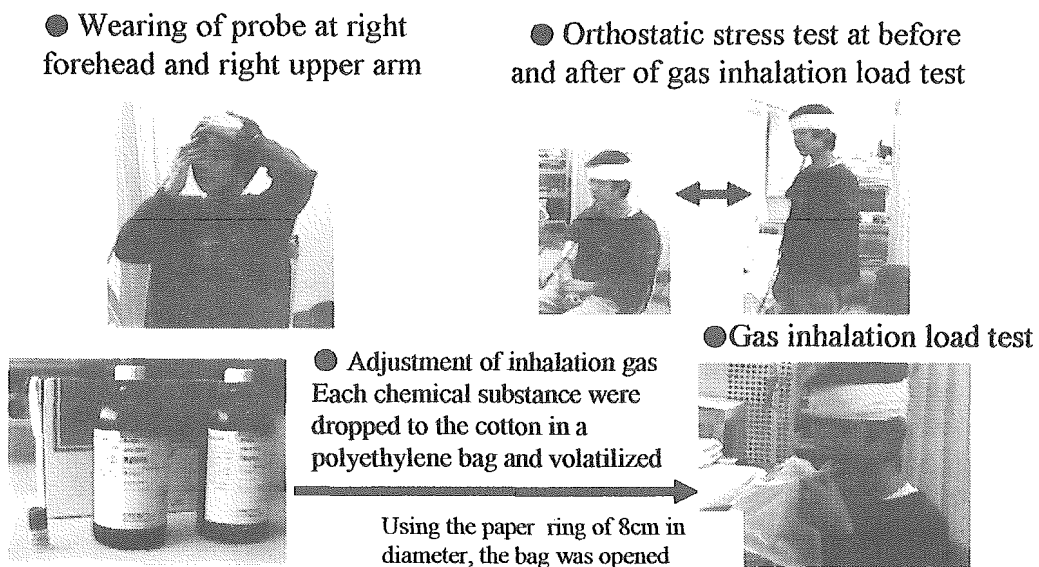


Fig. 3 A time schedule of Gas inhalation load test & Orthostatic stress test and the density of gas .

The approximate inhalation density of each gas was measured by detector tube (produced by Gastec Company K.K.).

Gas inhalation load test & Orthostatic stress test

| | Orthostatic stress test | No gas | Ethanol 3drops | Isopropyl alcohol 2drops | Xylene 1drop | Toluene 1drop | Formaldehyde 1drop | Orthostatic stress test |
|---|-------------------------|------------------|----------------|--------------------------|--------------|---------------|--------------------|-------------------------|
| | ↓ ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ ↓ |
| Stand up | | ┌┐ | ┌┐ | ┌┐ | ┌┐ | ┌┐ | ┌┐ | Stand up |
| Sit down | | About one minute | | | | | | Sit down |
| Density of inhaled gases ppm | (-) | | 180 | 20 | 8 | 12 | 0.3 | |
| A labor circumstances standard ppm | (-) | | 1000 | 400 | 100 | 50 | 0.5 | |
| | | | (TWA in ACGIH) | | | | | |
| An indoor indicator value(Ministry of Health, Labour and Welfare) ppm | | | | | 0.20 | 0.07 | 0.08 | |

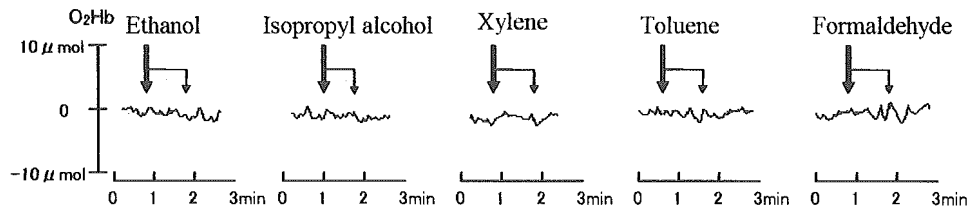
A subject was not taught an order of inhalation gases

Fig. 4 The result of O₂Hb change of normal subject in gas inhalation load test

O₂Hb in a brain does not change by each gas inhalation load in a normal subject. In sick house syndrome, O₂Hb and/or total hemoglobin (cHb) fell or rose and symptoms were induced.

Gas inhalation load test

41years old Female Normal subject : There was no change



An inhalation load judgment: Positive was that O₂Hb change more than 2 μmol than base line
HHb, cHb, Tissue hemoglobin index (THI), Tissue oxygenation index (TOI) were referred to judgment

Fig. 5 The result of O₂Hb change of normal subject in orthostatic stress test

In a normal subject, O₂Hb fell temporarily just after standing or sitting in orthostatic stress test, but it returned to a previous state in ten several seconds. In sick house syndrome, O₂Hb did not return to a level before standing. It recovered after sitting. While, by sitting, O₂Hb that fell by standing rose to an ahead of base line and came back to a previous value, and symptoms i.e. headache etc. were induced. Subjects with sick house syndrome had a greater change of O₂Hb after gas inhalation load test than a change before gas load. We thought that blood flow of tissue in a brain changed because cHb did a similar change with O₂Hb simultaneously.

**Orthostatic stress test
Normal subject**

When sitting, O₂Hb fell once, and then rose to an ahead of base line and came back to a previous value.

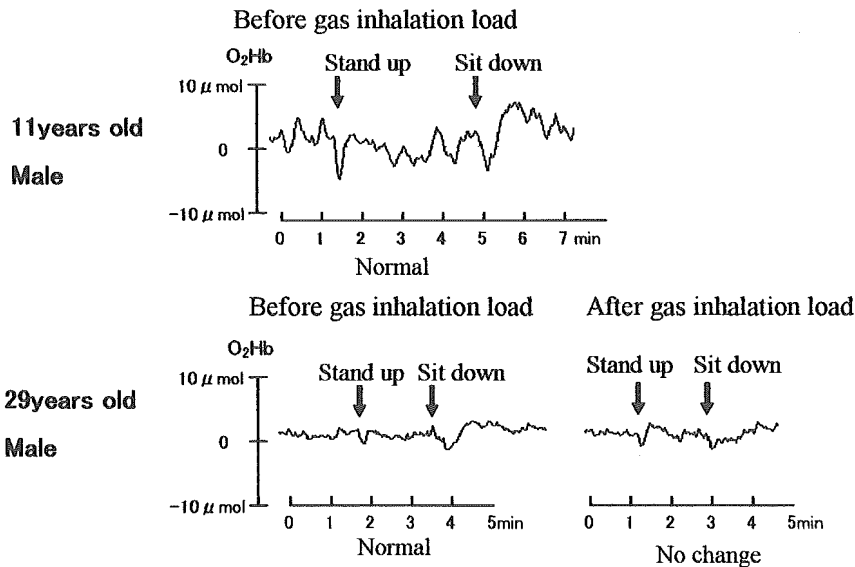
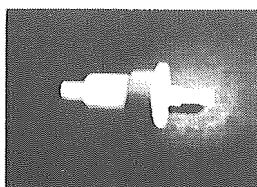


Fig. 6 Methods of measurement of the chemical substance in the patient house

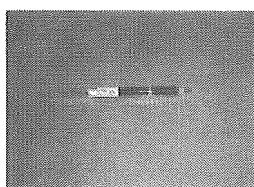
The chemical substance in the patient house was measured by the next method. The measurement was performed at 1.2m above the floor and at the center of room. Aldehyde genera were measured using a DNPH cartridge (produced by Waters Company, Sep-pak DNPH - Silica cartridge) that sampled the passive voice for 24 hours and we did qualitative analysis / quantitative analysis by a high-speed liquid chromatography graph after extraction in acetonitrile. VOC (Volatile organic Compounds) were measured using a pump for a granular active carbon tube (produced by Shibata chemical instruments industry Co. Ltd. Charcoal Tube Jumbo) and did active sampling in quantity of airflow of 500ml/min for 24 hours and we did qualitative analysis / quantitative analysis by gas chromatograph after extraction to a carbon disulfide solvent.

Methods of measurement

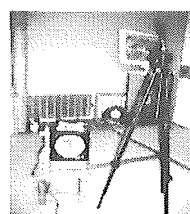
| Items | Formaldehyde (HCHO) | Volatile Organic Compounds (VOC) |
|-----------------|---|--|
| Sampler | DNPH-Silica cartridge (Waters Sep-Pak XpoSure) | Charcoal absorption tube (SIBATA Scientific Technology) |
| Sampling Method | Passive sampling (24 hours) | Active sampling (500ml/min×24 hours) |
| Analyze Method | DNPH-HPLC | Gas chromatography (FID) |



DNPH-Silica cartridge
(formaldehyde)



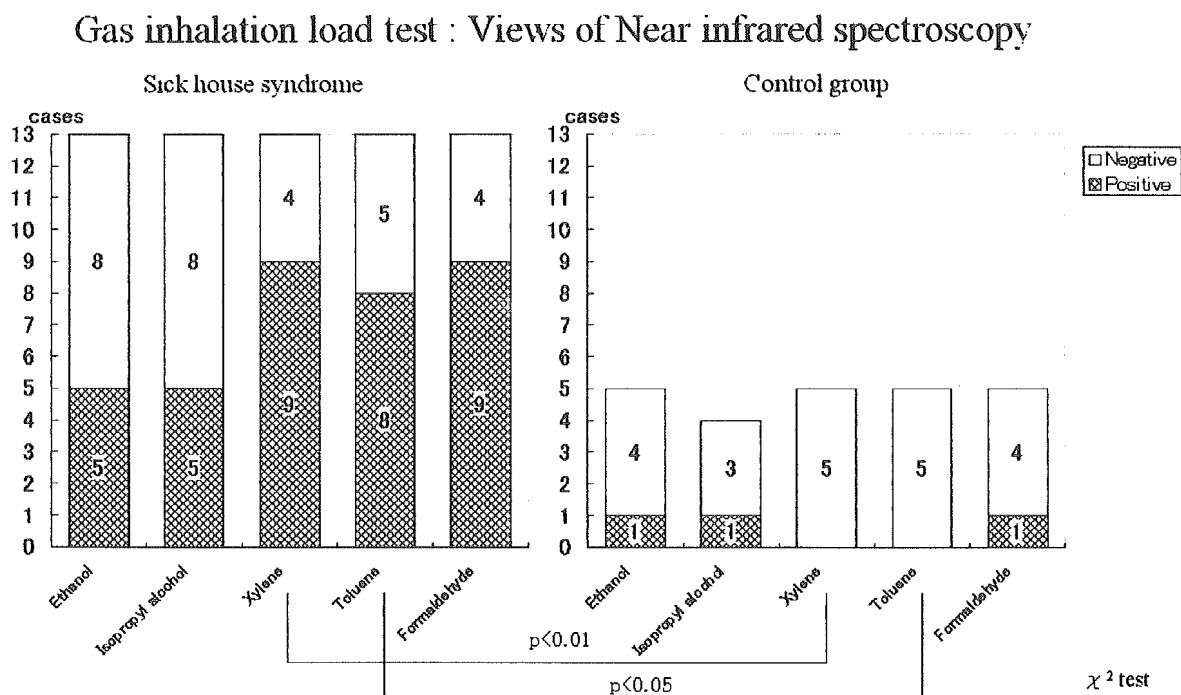
Charcoal sorption tube
(VOC)



Scene of the measurement

Fig. 7 Gas inhalation load test : views of Near infrared spectroscopy

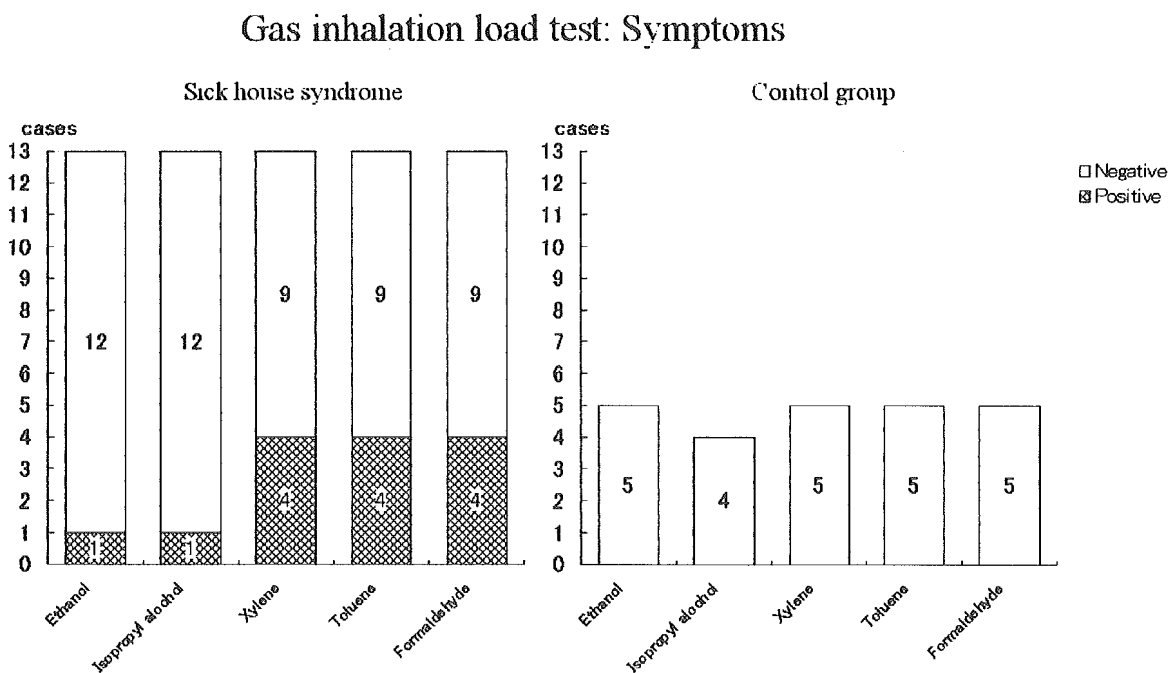
In 13 subjects with sick house syndrome, there were positive in 5 subjects by ethanol inhalation, 5 subjects by isopropyl alcohol inhalation, 9 subjects by xylene inhalation, 8 subjects by toluene inhalation, 9 subjects by formaldehyde inhalation. All subjects presented positive in some chemical substance. In 7 subjects, we measured the chemical substance density in life space. In 6 subjects, gas inhalation load test was positive in the chemical substance that the density in environment was high (formaldehyde 4 subjects, toluene 2 subjects). By gas inhalation load test in normal subjects, one of 5 subjects was positive in ethanol load test, one of 4 subjects was positive in isopropyl alcohol load test, one of 5 subjects was positive in formaldehyde load test. In total, 2 subjects of 6 normal subjects were positive. By χ^2 test, there was the significant statistical difference between positive number of normal subjects and subjects with sick house syndrome in xylene ($p < 0.01$) and toluene ($p < 0.05$).



All 13 cases presented positive signs in chemical inhalation load test more than one kind out of five chemicals

Fig.8 Symptoms in Gas inhalation load test

In sick house syndrome, headache was induced in one subject by ethanol inhalation, one subject by isopropyl alcohol inhalation, 4 subjects by xylene inhalation, 4 subjects by toluene inhalation, 4 subjects by formaldehyde inhalation (one case simultaneously appealed for a pain of a nose, numbness of a tongue). A cough was induced in 2 subjects by xylene inhalation, and it was induced in 3 subjects by toluene inhalation.

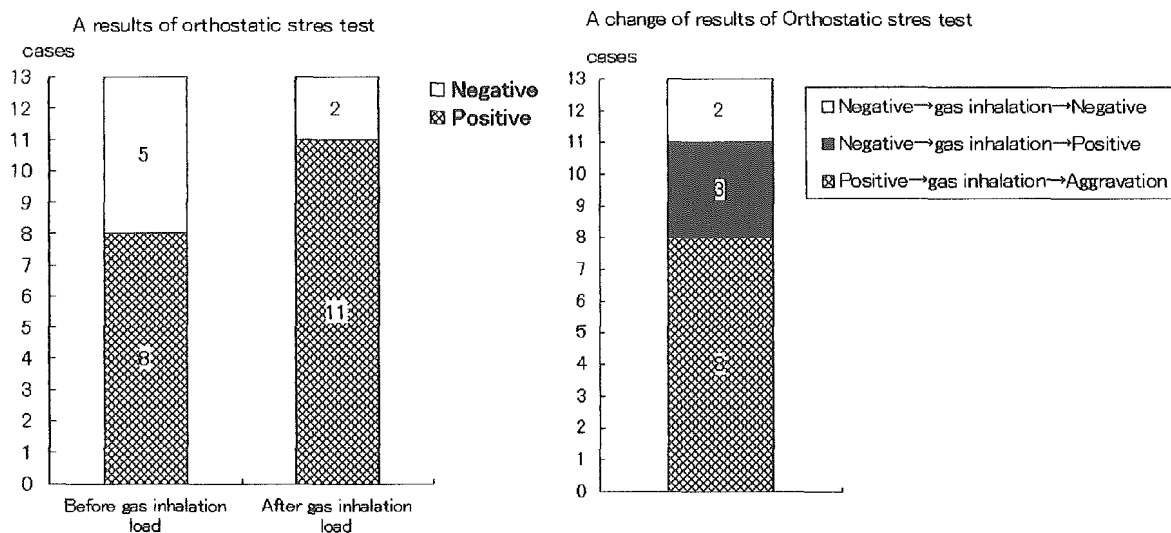


In 9 subjects of all subjects, symptom was induced. In normal subjects, symptom was not induced.

Fig. 9 The results of orthostatic stress test in Sick house syndrome

In sick house syndrome, 8 subjects were positive in orthostatic stress test before gas inhalation load test. After gas inhalation load, 8 positive subjects were worse, 3 negative subjects became positive. Finally, 11 subjects with sick house syndrome were positive in orthostatic stress test. In normal subjects, one of 6 subjects was positive before gas inhalation load test, one subject that carried out this test after gas inhalation load was not worse.

Orthostatic stress test in Sick house syndrome



After gas inhalation load test , 3 cases became positive and 8 cases turned worse.

Fig. 10 Clinical course of case I

Case I Clinical course

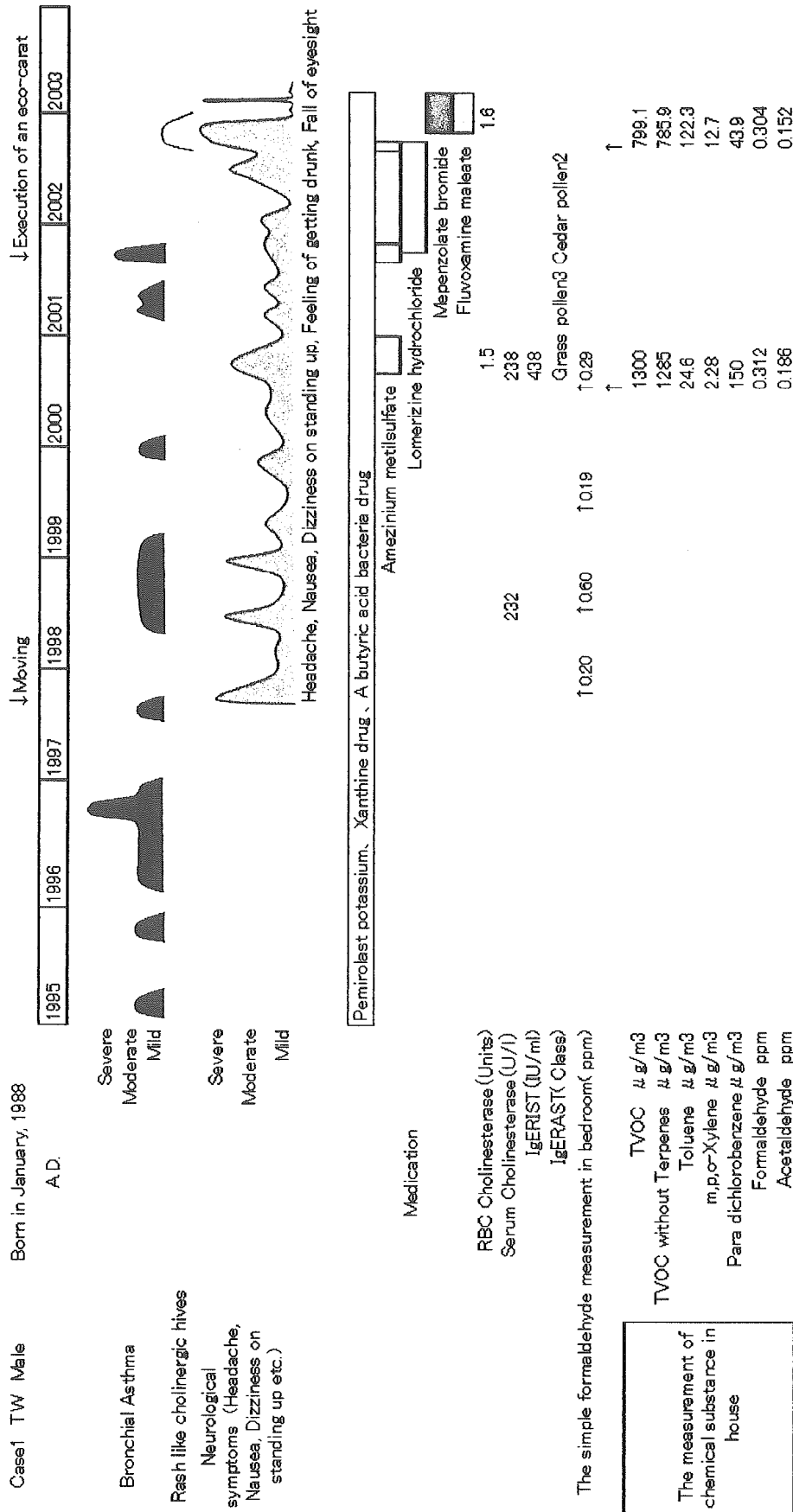


Fig. 11 The result of gas inhalation test in case 1 and his mother (1)

O₂Hb rose by formaldehyde inhalation load. In the inhalation test of mother, an abnormality was not recognized. O₂Hb and cHb fell by xylene inhalation and cHb fell by toluene inhalation.

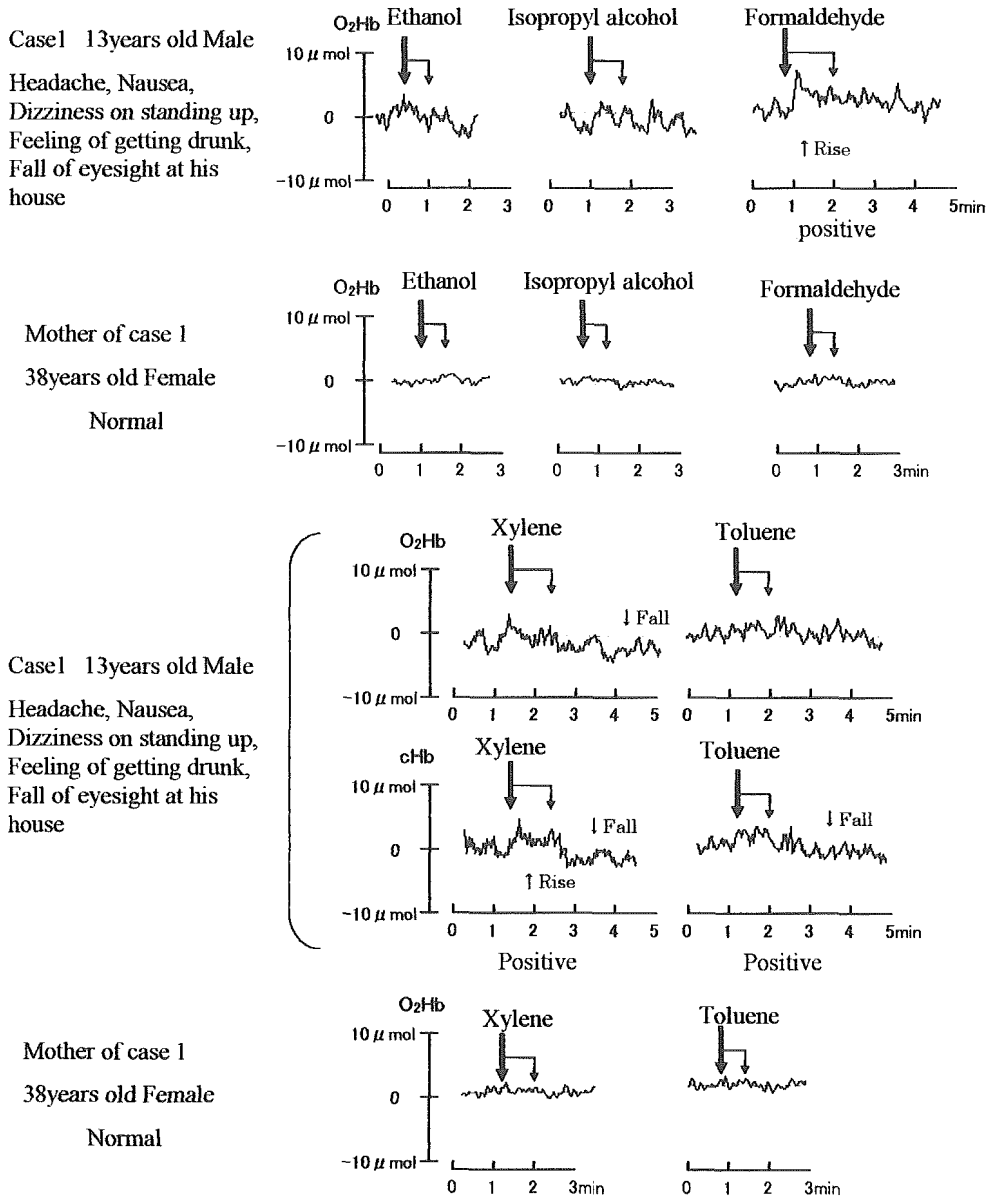


Fig. 12 The result of orthostatic stress test in case 1 and his mother
 In orthostatic stress test, O₂Hb fell. After gas inhalation load test, O₂Hb fell more. In orthostatic stress test of mother, an abnormality was not recognized.

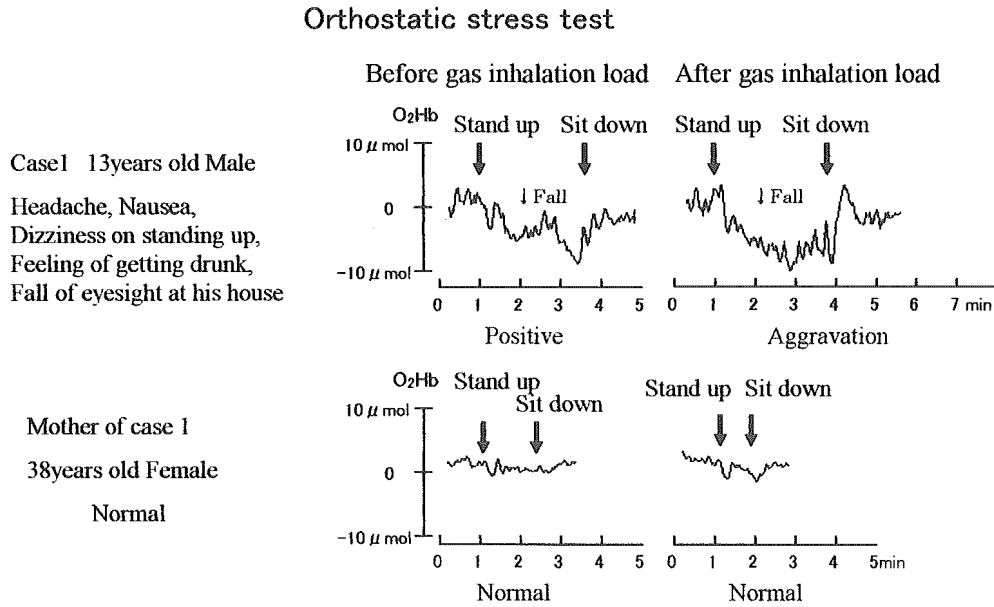


Fig. 13 The efficacy of Sumatriptan in headache, nausea, dizziness on standing up and rash in case 1

When temperature became low and the ventilation number of times decreased, his condition turned worse. From morning, November 20, 2002, he was not able to wake up owing to pulsating headache and nausea. He had severe dizziness on standing up and rash like cholinergic hives. Sumatriptan 1.5mg was injected subcutaneously. Headache and rash were reduced 15 minutes later. 30 minutes later, headache, rash and dizziness were disappeared, and nausea was reduced. From the result, we considered the serotonin to be related to his condition.

Case 1 Sumatriptan did higher efficacy in headache, nausea, dizziness on standing up and rash

November 21, 2002

From yesterday, he was not able to wake up due to pulsating headache and nausea. He had dizziness on standing up and rash like cholinergic hives

After 30minutes
Headache and rash disappeared
Dizziness disappeared
Nausea decreased

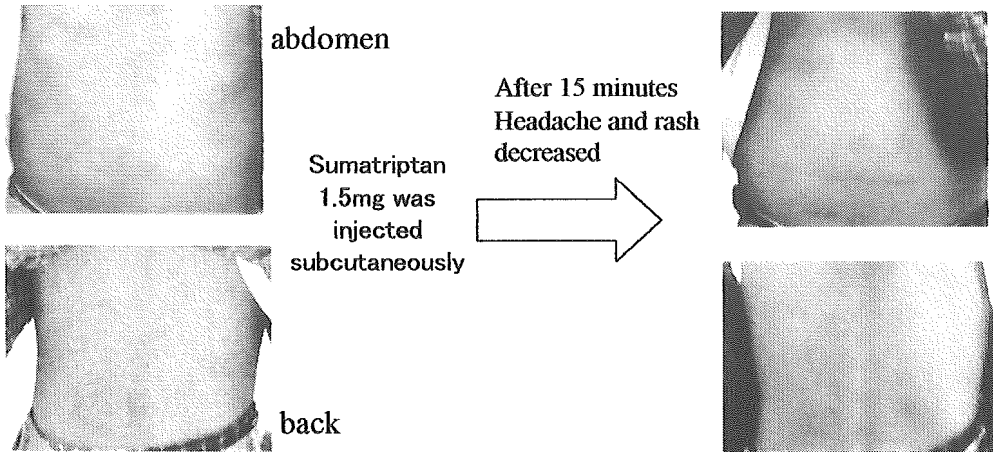


Fig. 14 The change of the views of orthostatic stress test in case 1

His clinical manifestation was improved after the medication of fluvoxamine for 2 months. The views of O₂Hb in orthostatic stress test were normalized.

