

表11-1 主要な職務における皮膚粘膜刺激症状等のパターン(職場での発症)

	全対象者(n=4747)							内装工(n=229)			塗装工(n=151)			住宅設備工(n=111)			配管工(n=206)			左官(n=292)			大工(n=1395)			
	人数	1.8%	5.2%	12	5.2%	5	3.3%	1	0.9%	3	1.5%	5	1.7%	30	2.2%	12	5.2%	5	3.3%	1	0.9%	3	1.5%	5	1.7%	30
湿疹がでやすい	85	1.8%	12	5.2%	5	3.3%	1	0.9%	3	1.5%	5	1.7%	30	2.2%	12	5.2%	5	3.3%	1	0.9%	3	1.5%	5	1.7%	30	2.2%
皮膚がかゆい	264	5.6%	28	12.2%	11	7.3%	4	3.6%	11	5.3%	14	4.8%	95	6.8%	28	12.2%	11	7.3%	4	3.6%	11	5.3%	14	4.8%	95	6.8%
皮膚が赤くなる	103	2.2%	13	5.7%	3	2.0%			1	0.5%	3	1.0%	48	3.4%	13	5.7%	3	2.0%			1	0.5%	3	1.0%	48	3.4%
皮膚がはれる	38	0.8%	2	0.9%	1	0.7%			1	0.5%	1	0.3%	17	1.2%	2	0.9%	1	0.7%			1	0.5%	1	0.3%	17	1.2%
皮膚が乾く	76	1.6%	11	4.8%	1	0.7%	2	1.8%	4	1.9%	4	1.4%	29	2.1%	11	4.8%	1	0.7%	2	1.8%	4	1.9%	4	1.4%	29	2.1%
皮膚がチクチクする	199	4.2%	23	10.0%	3	2.0%	9	8.1%	7	3.4%	4	1.4%	88	6.3%	23	10.0%	3	2.0%	9	8.1%	7	3.4%	4	1.4%	88	6.3%
眼がかゆい	244	5.1%	28	12.2%	4	2.6%	5	4.5%	12	5.8%	13	4.5%	103	7.4%	28	12.2%	4	2.6%	5	4.5%	12	5.8%	13	4.5%	103	7.4%
眼がチカチカする	127	2.7%	14	6.1%	4	2.6%	1	0.9%	5	2.4%	4	1.4%	49	3.5%	14	6.1%	4	2.6%	1	0.9%	5	2.4%	4	1.4%	49	3.5%
眼が乾く	73	1.5%	9	3.9%	1	0.7%	2	1.8%	5	2.4%	6	2.1%	19	1.4%	9	3.9%	1	0.7%	2	1.8%	5	2.4%	6	2.1%	19	1.4%
白眼やまぶたの充血	109	2.3%	13	5.7%	5	3.3%	1	0.9%	5	2.4%	5	1.8%	32	2.3%	13	5.7%	5	3.3%	1	0.9%	5	2.4%	5	1.8%	32	2.3%
过かぬのに涙がでる	101	2.1%	7	3.1%	5	3.3%	1	0.9%	3	1.5%	9	3.1%	46	3.3%	7	3.1%	5	3.3%	1	0.9%	3	1.5%	9	3.1%	46	3.3%
くしゃみ・鼻水・鼻づまり	631	13.3%	42	18.3%	15	9.9%	12	10.8%	15	7.3%	27	9.2%	314	22.5%	42	18.3%	15	9.9%	12	10.8%	15	7.3%	27	9.2%	314	22.5%
鼻がムズムズかゆい	364	7.7%	30	13.1%	7	4.6%	9	8.1%	11	5.3%	15	5.1%	154	11.0%	30	13.1%	7	4.6%	9	8.1%	11	5.3%	15	5.1%	154	11.0%
耳が痒い	85	1.8%	7	3.1%	1	0.7%	1	0.9%	3	1.5%	4	1.4%	38	2.7%	7	3.1%	1	0.7%	1	0.9%	3	1.5%	4	1.4%	38	2.7%
のどが痛い	123	2.6%	16	7.0%	4	2.6%	4	3.6%	1	0.5%	6	2.1%	47	3.4%	16	7.0%	4	2.6%	4	3.6%	1	0.5%	6	2.1%	47	3.4%
のどが痒い	51	1.1%	5	2.2%	2	1.3%	3	2.7%	2	1.0%	2	0.7%	18	1.3%	5	2.2%	2	1.3%	3	2.7%	2	1.0%	2	0.7%	18	1.3%
のどが渇く	171	3.6%	13	5.7%	5	3.3%	6	5.4%	4	1.9%	8	2.7%	60	4.3%	13	5.7%	5	3.3%	6	5.4%	4	1.9%	8	2.7%	60	4.3%
のどがヒューヒューいう	35	0.7%	3	1.3%	1	0.7%			1	0.5%	1	0.3%	13	0.9%	3	1.3%	1	0.7%			1	0.5%	1	0.3%	13	0.9%
咳き込みやすい	168	3.5%	16	7.0%	4	2.6%	5	4.5%	5	2.4%	4	1.4%	70	5.0%	16	7.0%	4	2.6%	5	4.5%	5	2.4%	4	1.4%	70	5.0%
発がからむ	204	4.3%	21	9.2%	3	2.0%	4	3.6%	6	2.9%	5	1.7%	73	5.2%	21	9.2%	3	2.0%	4	3.6%	6	2.9%	5	1.7%	73	5.2%
まぶしく感じる	122	2.6%	11	4.8%	4	2.6%	2	1.8%	6	2.9%	7	2.4%	37	2.7%	11	4.8%	4	2.6%	2	1.8%	6	2.9%	7	2.4%	37	2.7%
眼が疲れやすい	321	6.8%	19	8.3%	9	6.0%	4	3.6%	11	5.3%	17	5.8%	111	8.0%	19	8.3%	9	6.0%	4	3.6%	11	5.3%	17	5.8%	111	8.0%
臭いの感じが変わった	24	0.5%	3	1.3%	2	1.3%					3	1.0%	11	0.8%	3	1.3%	2	1.3%					3	1.0%	11	0.8%
聞こえにくい	287	6.0%	6	2.6%	7	4.6%	4	3.6%	5	2.4%	17	5.8%	142	10.2%	6	2.6%	7	4.6%	4	3.6%	5	2.4%	17	5.8%	142	10.2%
耳鳴りがする	199	4.2%	10	4.4%	7	4.6%	1	0.9%	6	2.9%	14	4.8%	91	6.5%	10	4.4%	7	4.6%	1	0.9%	6	2.9%	14	4.8%	91	6.5%
のどがつまる感じ	70	1.5%	7	3.1%			1	0.9%	1	0.5%	6	2.1%	26	1.9%	7	3.1%			1	0.9%	1	0.5%	6	2.1%	26	1.9%
声がかすれる	69	1.5%			4	2.6%	1	0.9%	1	0.5%	7	2.4%	26	1.9%			4	2.6%	1	0.9%	1	0.5%	7	2.4%	26	1.9%
息がしにくい	24	0.5%	5	2.2%	1	0.7%			1	0.5%	1	0.3%	7	0.5%	5	2.2%	1	0.7%			1	0.5%	1	0.3%	7	0.5%
息苦しい	23	0.5%	3	1.3%	1	0.7%			1	0.5%	2	0.7%	6	0.4%	3	1.3%	1	0.7%			1	0.5%	2	0.7%	6	0.4%
息切れ	92	1.9%	6	2.6%	2	1.3%	4	3.6%	4	1.9%	7	2.4%	30	2.2%	6	2.6%	2	1.3%	4	3.6%	4	1.9%	7	2.4%	30	2.2%
動悸がする	83	1.7%	8	3.5%	4	2.6%	1	0.9%	3	1.5%	4	1.4%	33	2.4%	8	3.5%	4	2.6%	1	0.9%	3	1.5%	4	1.4%	33	2.4%

網掛け部は全対象者の有訴率よりも大きな値を示したものを示す

表11-2 主要な職務における皮膚粘膜刺激症状等のパターン

	全対象者(n=4732)	内装工(n=229)	塗装工(n=151)	住宅設備工(n=111)	配管工(n=206)	左官(n=292)	大工(n=1395)							
湿疹がでやすい	319	6.7%	20	8.7%	10	6.6%	7	6.3%	19	9.2%	16	5.5%	112	8.0%
皮膚がかゆい	613	13.0%	36	15.7%	23	15.2%	8	7.2%	28	13.6%	41	14.0%	198	14.2%
皮膚が赤くなる	204	4.3%	15	6.6%	4	2.6%	3	2.7%	9	4.4%	13	4.5%	81	5.8%
皮膚がはれる	57	1.2%	2	0.9%	1	0.7%			2	1.0%	6	2.1%	20	1.4%
皮膚が乾く	241	5.1%	15	6.6%	9	6.0%	4	3.6%	8	3.9%	19	6.5%	71	5.1%
皮膚がチクチクする	165	3.5%	13	5.7%	4	2.6%	3	2.7%	5	2.4%	7	2.4%	67	4.8%
眼がかゆい	385	8.1%	29	12.7%	14	9.3%	7	6.3%	14	6.8%	19	6.5%	135	9.7%
眼がチカチカする	192	4.1%	13	5.7%	4	2.6%	2	1.8%	8	3.9%	10	3.4%	70	5.0%
眼が乾く	156	3.3%	10	4.4%	5	3.3%	3	2.7%	10	4.9%	6	2.1%	42	3.0%
白眼やまぶたの充血	251	5.3%	22	9.6%	15	9.9%	2	1.8%	18	8.7%	19	6.5%	66	4.7%
泣かないのに涙がでる	201	4.2%	9	3.9%	9	6.0%	2	1.8%	6	2.9%	16	5.5%	85	6.1%
くしゃみ・鼻水・鼻つまり	866	18.3%	46	20.1%	22	14.6%	18	16.2%	35	17.0%	51	17.5%	320	22.9%
鼻がムズムズかゆい	426	9.0%	34	14.8%	10	6.6%	13	11.7%	12	5.8%	22	7.5%	154	11.0%
耳が痒い	250	5.3%	9	3.9%	11	7.3%	2	1.8%	9	4.4%	18	6.2%	99	7.1%
のどが痛い	188	4.0%	10	4.4%	6	4.0%	8	7.2%	6	2.9%	14	4.8%	60	4.3%
のどが痒い	70	1.5%	3	1.3%	2	1.3%			4	1.9%	2	0.7%	29	2.1%
のどが濁く	320	6.8%	14	6.1%	7	4.6%	9	8.1%	11	5.3%	18	6.2%	110	7.9%
のどがヒューヒューいう	104	2.2%	4	1.7%	3	2.0%	3	2.7%	3	1.5%	6	2.1%	35	2.5%
咳き込みやすい	329	7.0%	17	7.4%	9	6.0%	10	9.0%	13	6.3%	14	4.8%	111	8.0%
痰がからむ	455	9.6%	34	14.8%	15	9.9%	11	9.9%	21	10.2%	25	8.6%	129	9.2%
まぶしく感じる	244	5.2%	17	7.4%	7	4.6%	7	6.3%	9	4.4%	14	4.8%	69	4.9%
眼が疲れやすい	735	15.5%	40	17.5%	18	11.9%	17	15.3%	34	16.5%	43	14.7%	235	16.8%
臭いの感じが変わった	47	1.0%	5	2.2%			1	0.9%	1	0.5%	2	0.7%	17	1.2%
聞こえにくい	647	13.7%	16	7.0%	11	7.3%	11	9.9%	24	11.7%	39	13.4%	299	21.4%
耳鳴りがする	496	10.5%	18	7.9%	11	7.3%	7	6.3%	11	5.3%	43	14.7%	207	14.8%
のどがつまる感じ	128	2.7%	5	2.2%	2	1.3%	1	0.9%	5	2.4%	5	1.7%	52	3.7%
声がかすれる	144	3.0%	3	1.3%	4	2.6%	2	1.8%	5	2.4%	16	5.5%	51	3.7%
息がしにくい	48	1.0%	5	2.2%	1	0.7%	1	0.9%	2	1.0%	2	0.7%	16	1.1%
息苦しい	60	1.3%	3	1.3%			1	0.9%	5	2.4%	3	1.0%	17	1.2%
息切れ	137	2.9%	5	2.2%	5	3.3%	2	1.8%	7	3.4%	7	2.4%	44	3.2%
動悸がする	144	3.0%	7	3.1%	6	4.0%	5	4.5%	6	2.9%	5	1.7%	63	4.5%

網掛け部は全対象者の有訴率よりも大きな値を示したものを示す

表12 過去一年間に使用した建材の種類ごとにみた平均症状得点

症状得点(刺激反応)	壁紙使用(ある=450)		クロス接着剤(ゼロFA)(ある=335)		クロス接着剤(ある=161)			
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		
ない	1.7	2.8	1.7	2.8	1.8	2.9		
ある	3.0	4.1	2.8	4.0	3.0	3.8		
ない	0.9	2.0	0.9	2.1	0.9	2.2		
ある	2.0	3.5	2.0	3.6	2.4	3.7		
ない	2.4	3.0	2.5	3.1	2.5	3.1		
ある	3.8	4.1	3.5	3.8	3.9	4.0		
パテ(ある=592) 木工ボンド(ある=1618) コーキング剤(ある=1993)								
症状得点(刺激反応)	平均値		標準偏差		平均値		標準偏差	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ない	1.7	2.7	1.5	2.5	1.4	2.5	1.4	2.5
ある	2.8	4.0	2.5	3.5	2.4	3.4	2.4	3.4
ない	0.8	2.0	0.6	1.7	0.6	1.6	0.6	1.6
ある	1.9	3.5	1.6	2.9	1.5	2.8	1.5	2.8
ない	2.4	3.0	2.1	2.8	2.1	2.8	2.1	2.8
ある	3.5	3.9	3.4	3.6	3.2	3.5	3.2	3.5
合板(ある=2070) 国内産杉(ある=1508) 米杉(ある=571)								
症状得点(刺激反応)	平均値		標準偏差		平均値		標準偏差	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ない	1.4	2.5	1.5	2.6	1.7	2.8	1.7	2.8
ある	2.3	3.3	2.4	3.4	2.8	3.7	2.8	3.7
ない	0.6	1.7	0.7	1.8	0.8	2.0	0.8	2.0
ある	1.4	2.7	1.5	2.8	1.9	3.3	1.9	3.3
ない	2.1	2.8	2.2	2.9	2.4	3.0	2.4	3.0
ある	3.1	3.5	3.2	3.5	3.6	4.0	3.6	4.0
ラワン(ある=560) ヒノキ(ある=1534) モアビ(ある=565)								
症状得点(刺激反応)	平均値		標準偏差		平均値		標準偏差	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
ない	1.7	2.8	1.5	2.6	1.7	2.8	1.7	2.8
ある	2.8	3.8	2.4	3.4	2.6	3.5	2.6	3.5
ない	0.8	2.0	0.7	1.9	0.9	2.1	0.9	2.1
ある	2.1	3.4	1.5	2.7	1.7	2.8	1.7	2.8
ない	2.4	3.1	2.2	2.9	2.5	3.1	2.5	3.1
ある	3.5	3.7	3.2	3.6	3.2	3.4	3.2	3.4

□は曝露の有無による平均得点差が1点以上の場合

表12 過去一年間に使用した建材の種類ごとにみた平均症状得点(続き)

	石膏ボード(ある=2028)		ケイカル板(ある=1456)		フレキシブル板(ある=237)	
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
症状得点(刺激反応)	ない	1.4	2.5	1.5	2.5	1.7
	ある	2.3	3.4	2.6	3.6	3.3
症状得点(刺激反応-仕事場)	ない	0.5	1.6	0.6	1.7	0.9
	ある	1.5	2.8	1.7	3.0	2.2
症状得点(心身)	ない	2.1	2.8	2.2	2.9	2.5
	ある	3.1	3.5	3.3	3.6	4.4
パルプセメント板(ある=85)						
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
症状得点(刺激反応)	ない	1.8	2.9	1.5	2.6	1.7
	ある	4.3	4.7	2.6	3.7	2.9
症状得点(刺激反応-仕事場)	ない	0.9	2.2	0.7	1.8	0.9
	ある	3.2	3.9	1.7	3.0	2.2
症状得点(心身)	ない	2.5	3.1	2.3	2.9	2.5
	ある	4.8	4.5	3.4	3.7	3.6
スレート平板(ある=154)						
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
症状得点(刺激反応)	ない	1.8	2.8	1.8	2.9	1.7
	ある	3.3	4.4	4.5	5.0	2.7
症状得点(刺激反応-仕事場)	ない	0.9	2.1	0.9	2.2	0.9
	ある	2.4	4.0	3.5	5.0	1.8
症状得点(心身)	ない	2.5	3.1	2.5	3.1	2.5
	ある	3.8	4.3	5.2	5.3	3.4
スラグ石膏板(ある=59)						
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
症状得点(刺激反応)	ない	1.8	2.8	1.8	2.9	1.7
	ある	3.3	4.4	4.5	5.0	2.7
症状得点(刺激反応-仕事場)	ない	0.9	2.1	0.9	2.2	0.9
	ある	2.4	4.0	3.5	5.0	1.8
症状得点(心身)	ない	2.5	3.1	2.5	3.1	2.5
	ある	3.8	4.3	5.2	5.3	3.4
平形屋根板(ある=414)						
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
症状得点(刺激反応)	ない	1.8	2.8	1.8	2.9	1.7
	ある	3.3	4.4	4.5	5.0	2.7
症状得点(刺激反応-仕事場)	ない	0.9	2.1	0.9	2.2	0.9
	ある	2.4	4.0	3.5	5.0	1.8
症状得点(心身)	ない	2.5	3.1	2.5	3.1	2.5
	ある	3.8	4.3	5.2	5.3	3.4
解体時吹付け石棉曝露(ある=207)						
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
症状得点(刺激反応)	ない	1.6	2.6	1.7	2.7	1.8
	ある	3.8	4.7	4.2	5.2	1.8
症状得点(刺激反応-仕事場)	ない	0.8	1.9	0.9	2.0	1.0
	ある	2.7	4.1	3.3	4.6	1.0
症状得点(心身)	ない	2.4	3.0	2.4	3.0	2.5
	ある	4.4	4.3	4.9	4.9	2.6
解体時石棉建材曝露(ある=395)						
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
症状得点(刺激反応)	ない	1.6	2.6	1.7	2.7	1.8
	ある	3.8	4.7	4.2	5.2	1.8
症状得点(刺激反応-仕事場)	ない	0.8	1.9	0.9	2.0	1.0
	ある	2.7	4.1	3.3	4.6	1.0
症状得点(心身)	ない	2.4	3.0	2.4	3.0	2.5
	ある	4.4	4.3	4.9	4.9	2.6

□は曝露の有無による平均得点差が1点以上の場合
 網掛けは曝露の有無による差が2点以上の場合
 平均値の差は喫煙を除きいずれもp=0.000で有意

V. 環境化学物質による神経免疫学的病態 の解明及び神経伝達系の変調に関する研究

1. シックハウス症候群と嗅覚過敏：fMRIを用いた検討

東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学

糸山 泰人

武田 篤

金森 洋子

藤原 一男

東北大学大学院医学系研究科システム生理

斎藤 尚宏

平成14年度 厚生労働科学研究費補助金 健康科学総合研究事業
分担研究報告書

シックハウス症候群と嗅覚過敏：fMRI を用いた検討

分担研究者 糸山 泰人（東北大学大学院医学系研究科神経科学講座
神経内科学分野教授）

研究協力者 武田 篤（同助手）、金森洋子（同技術補佐員）、藤原一男（同講師）
斎藤尚宏（東北大学大学院医学系研究科システム生理）

研究要旨： これまでのシックハウス症候群（SHS）患者検診とアンケート調査から、多くの症例で発症後に人工的な臭い（芳香剤、殺虫剤、化粧品など）に対する過敏感覚を自覚することが判明していたが、一般的な嗅覚検査では域値の違いを指摘することはできなかった。そこで嗅覚刺激による脳内反応をfMRIを用いて検討できる系を構築し、バニラとトルエンを刺激物質として、患者・正常者間で比較した。結果、バニラでは両群間で顕著な差異を認めなかったが、トルエンによる刺激では患者群でのみ、主にテント下の中枢神経系で広範な異常反応を認めた。反応部位はほぼ左右対称に、小脳、中脳、視床下部、側頭葉内側部、頭頂葉皮質下まで及んでいた。以上の結果は、SHSにおける特定の化学物質に対する異常な反応性亢進を示しており、これまで仮説として挙げられてきた Neuronal sensitization の過程を直接画像として捉えたものと言える。本研究の結果は、SHSの客観的診断法の確立とその病態の理解について極めて重要な意義を持つと考えられた。

A 研究目的

前年までのシックハウス症候群（SHS）患者検診の結果から、発症後に嗅覚過敏の自覚を持つに至った例が極めて多いことが判明したが、一方で自覚的な嗅覚検査では明らかな域値の低下を指摘することができなかった。発症後気になる臭いとして挙げられたものは芳香剤、殺虫剤、石鹼、化粧品などの人工的な香りを挙げる例が多く、患者間でかなり一致した結果となった。一方で、食物の臭いに対する不快感を訴えた例はないなど、こうした嗅覚過敏現象は

有る程度共通の病態基盤を反映したものと推定された。

以上、本年度は昨年までの調査結果を踏まえて、特に嗅覚過敏の病態基礎を検討すべくfMRIによる嗅覚刺激試験のシステム構築に務めた。さらに同意の得られたSHS症例について実際に、食物の代表としてバニラの香りを、人工的な香りの代表としてトルエンを用いて嗅覚刺激によるfMRI検査を施行し以下の結果を得た。

B 研究方法

患者背景

SHS 患者 6 名（女性 4 名、男性 2 名、年齢 37-64 才、全員右利き）、正常ボランティア 9 名（女性 6 名、男性 3 名、年齢 31-49 才、一名左利きを含む）について文書による同意を得た後に以下の検査を行った。検査内容については予想される危険と検査の意義を十分に説明し理解を得られた場合のみに限定した。本研究内容は東北大学医学部倫理委員会の承認を得たのちに遂行された。患者診断はおおむねこれまでのコンセンサスに依った¹⁾。利き手は Chapman テストで検討された²⁾。

嗅覚刺激の方法

バニラとトルエンを刺激物質として用いた。バニラは 10%ポリプロピレンに希釈、トルエンは 0.1ml を綿球に染み込ませて、それぞれ刺激マスクに至るラインに三方活栓を介して接続されたボトルに入れた（図 1、2）。別室に設置された空気ボンベからの空気は毎分 2ℓ で被検者マスクに送られた。マスクは活性炭フィルター付きのものを用品、検査毎の使い捨てとした。マスクの対側には吸引ラインを接続し、検査室内が嗅覚刺激物質で汚染されることを予防した。一種類の刺激物質につき、30 秒間の嗅覚刺激を 30 秒間の休止を挟んで 6 回繰り返す、fMRI 撮影を施行した。トルエンとバニラによる刺激の順序番は被検者毎にランダムに変えた。被検者は目を閉じて、臭いがあるかどうかだけに集中する様に説明されて、臥位のまま安静を保った。マスク内のトルエン濃度は、Gastec 社のトルエン検知管を用いて計測した。

fMRI 撮影

撮影は医療用に認可された MRI 装置を用いて行われた。機種は Siemens 社の 1.5T の静磁場を持つ MRI 装置 (Symphony) であり、標準の whole-head coil を使用した。頭部の運動をできるだけ制限するために、頭部をスポンジや布で外部指示装置から軽く圧迫し、頸部にはカラーを装着した。機能画像は T2-weighted gradient echo echo-planar imaging で撮影された。この方法で得られるシグナルは特に血液中酸素レベルに依存する (BOLD 強調、blood oxygenation level-dependent contrast)。さらに詳細な条件は以下の通りである。

AC-PC plane に並行な軸位撮影

Repetition Time (TR) = 3000 msec

Echo Time (TE) = 50 msec

Flip Angle (FA) = 90°

Field of view (FOV) = 192 x 192 mm²

Matrix = 64 x 64

slice 幅 = 5 mm

Interslice gap : なし

slice 枚数 : 30 枚

T1 equilibration effect を避ける目的で実際の撮影に先立って 4 枚の dummy volumes が施行された。

撮影トータルで 120 volumes

高解像度の 3 次元撮影は以下の条件で撮影した。

T1-weighted images

TR = 14.3 msec

TE = 7 msec

FA = 10°

FOV = 192 x 192 mm²

matrix = 128 x 128

thickness = 1 mm

Interslice gap なし

160 axial slices

データ解析

解析に使用したソフトウェアは MRIcro (Rorden C and Brett M, 2000) と SPM99 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) である。120 image volume の機能画像は一次画像に変換され、各種の補正後に EPI template (12 parameter affine and nonlinear cosine basis function transformation) に従って標準座標軸に変換された。スムージングは Gaussian kernel (10 mm, full-width at half-maxima) に依った。それぞれのセッションはシグナル平均値が 100 になる様に調整された。Statistical parametric map (SPM) 法による t-検定は box-car 波型を規範として行われた。

本研究では被検者の数が少なかったため、まずそれぞれの群内で conjunction analysis を行い一般的にみられる activation 陽性部位を確認した。統計学的に有意な域値は $p < 0.05$ (corrected for multiple comparisons) に設定された。次いで two-sample t-test により、嗅覚刺激 ON 時の陽性シグナルを患者群とボランティア群で比較した。有意差 ($p < 0.001$, uncorrected) を示した voxels が 5 個以上連続している場合を陽性領域と定義した。

C 研究結果

バニラを刺激とした場合、両群間で大き

な差異は認めなかった (図 3, 4)。しかしトルエンを刺激物質として用いた場合、患者群で極めて広範な脳内領域で反応が亢進していた (図 5)。亢進部位は主にテント下に分布していた。主な場所は小脳、中脳、視床下部、側頭葉内側部、頭頂葉皮質下などであった (図 6)。刺激 ON 時のマスク内トルエン濃度は、実測の結果、バラツキはあるもののおおよそ 4-20ppm と推定された。OFF 時には検出限界以下まで低下した。

D 考察

シックハウス症候群 (SHS) とは、気密性が極めて高い一方で、最新の工業化建材を多用して建築されるわが国の一般住居で発生した化学物質過敏症 (MCS, Multiple Chemical Sensitivity) や特発性環境不耐性症 (IEI, Idiopathic Environmental Intolerance) であると捉えることにはこれまでの議論からも既に異論がないと思われる¹⁾。実際、これまでの我々の検討からも明らかな通り、シックハウス症候群患者の症候と MCS / IEI で報告されている症状は、発症後嗅覚過敏を訴える点も含めて、極めて類似しており、両者は同一概念でとらえることのできる症候群であるといえる。

SHS 患者の多くが、発症後特定の臭いをきつく感じる様になるとの現象は広く知られているが、一方で一般的な嗅覚検査での嗅覚過敏は検出できないことも我々を含めて報告されて来た³⁾。今回の我々のバニラ刺激に対する反応が健常者と大きく異ならなかったことはこうした事実と矛盾しない。一方、トルエンに対する反応性は患者群で

異常亢進を示した。活性化した脳内部位は一般的に嗅覚刺激後の活性化される部位⁴⁵⁾とは異なっており、また単なる快・不快の反映とも考えにくかった⁶⁷⁾。分布はほぼ対称性で、テント下の系統発生的に比較的古い部位に集中しており、有機溶剤中毒により侵されやすい場所とも重なっていた⁸⁾。これらの部位のうち、側頭葉内側面（～辺縁系）は特に情動に、視床下部は自律神経機能に関与していることがよく知られている。もしSHS患者において、微量の室内汚染物質によりこれらの脳内部位の異常興奮が継続するとすれば、精神機能や自律神経機能に極めて重大な変調を来たしたとしても不思議ではないであろう。

これまでの調査結果から、興味深いことに、SHSの発症時期は、転居・入居直後ではなく、大多数の症例で数週～数ヶ月後であった。このことは、本症候群が化学物質曝露に対する単純な急性毒性反応ではなく、ある「感作」期間を経て反応様式が形成されることにより初めて発症することを示唆する。すなわち、嗅覚を介した低濃度の化学物質刺激が繰り返された結果、中枢神経系での信号処理過程での異常な反応が生じ、こうした活性化亢進を来たしていると考え、一般的な嗅覚過敏（域値の変化）はないとするこれまでの結果とも矛盾せず今回の結果を説明できる。以上から、こうした異常な脳内信号処理系が、外界からの刺激（外因）によって生じたと考えるのが自然であるが、もともと患者群ではそうした反応性を獲得しやすい素因（遺伝を含む）があるかどうかについては今後検討されるべき問題である。

E 結論

シックハウス症候群はわが国の住宅事情の特異性により特に発生率が上昇したMCS / IEIの一つの表現形であると考えられる。主要症候は、入転居後、数ヶ月を経て生じ、しかも同時に出現した嗅覚過敏症状により、必ずしも当初の住居環境のみでなく、複数の嗅覚刺激を受ける環境下で再現される。こうした調査結果は、特定の住宅環境での建材等から放出された化学物質の曝露を繰り返されるうちに、類似の有機系芳香物質に対する過敏反応が生じ、異常な中枢神経系の反応性が獲得され一連の症候が生じていることを示唆する。こうした、中枢神経系が特定の化学物質により感作され、過敏反応を獲得する（neuronal sensitization）と言う考え⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾は、これまで仮説として提出されていたものの、実際にそれを裏付ける証拠に乏しかった。のみならずSHSを含めたMCS / IEI一般を精神疾患や心身症の一型であると捉える考え方も根強く残っている¹²⁾。こうした中で今回の我々の結果は、患者群における化学物質過敏を初めてクリアに示すことのできた画期的な結果であり、今後の本症候群の病態解明のみならず、診断法・治療法の確立に大きな寄与となることと思われる。

謝辞

東北大学工学部・吉野 博先生、天野健太郎先生、松本麻里先生には、被検者となって頂いた患者さんをご紹介頂き、さらに

検査に用いた刺激用マスク内のトルエン濃度の測定について、御指導御協力頂きました。深謝致します。

SHS 患者検診についてご協力を頂いた坂病院小児科・角田和彦先生、尚綱女子短大・北條祥子先生に深く感謝致します。

fMRI の施行にあたっては中江病院院長・泉山昌洋先生の全面的な御協力を頂きましたことを併せて感謝致します。

参考文献

- 1) Bolt H.M. and Kiesswetter. Is multiple chemical sensitivity a clinically defined entity? *Toxicology letters* **128**:99-106, 2002.
- 2) Chapman L.J. and Chapman J.P. The measurement of handedness. *Brain and Cognition* **6**: 175-183, 1987.
- 3) Dalton P. and Hummel T. Chemosensory function and response in idiopathic environmental intolerance, pp539-556. Multiple chemical sensitivity/idiopathic environmental intolerance edited by Sparks P.J. *Occupational medicine: State of the art reviews* **15**, 2000.
- 4) Sobel N., Prabhakaran V., Desmond J.E., et al. Sniffing and smelling: separate subsystems in the human olfactory cortex. *Nature* **392**:282-286, 1998.
- 5) Sobel N., Prabhakaran V., Hartley C.A., et al. Blind smell: brain activation induced by an undetected air-borne chemical. *Brain* **122**:209-217, 1999.
- 6) Zald D.H. and Pardo J.V. Emotion, olfaction and the human amygdale: amygdale activation during aversive olfactory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**:4119-4124, 1997.
- 7) Zatorre R.J., J-Gotman M. and Rouby C. Neural mechanisms involved in odor pleasantness and intensity judgments. *NeuroReport* **11**:2711-2716, 2000.
- 8) Haga S., Haga C., Aizawa T., et al. Neuronal degeneration and Glial cell-responses following trimethyltin intoxication in the rat. *Acta Neuropath.* **103**:575-582, 2002.
- 9) Rogers W.R., Miller C.S. and Bunegin L. A rat model of neurobehavioral sensitization to toluene. *Toxicology & Industrial health* **15**:356-369, 1999.
- 10) Bergh O.D., Devriese S., Winters W., et al. Acquiring symptoms in response to odors: a learning perspective on multiple chemical sensitivity, pp278-290. The role of neuronal plasticity in chemical intolerance edited by Sorg B.A. & Bell I.R. *Ann. New York Acad. Sci.* **933**, 2001.
- 11) Otto T. and Giardino N.D. Pavlovian conditioning of emotional responses to olfactory and contextual stimuli, pp291-309. The role of neuronal plasticity in chemical intolerance edited by Sorg B.A. & Bell I.R. *Ann. New York Acad. Sci.* **933**, 2001.
- 12) Bornschein S., Förstl H. and Zilker T. Idiopathic environmental intolerances (formerly multiple chemical sensitivity) psychiatric perspectives. *J. Intern. Med.* **250**:309-321, 2001.

図 1

Apparatus system

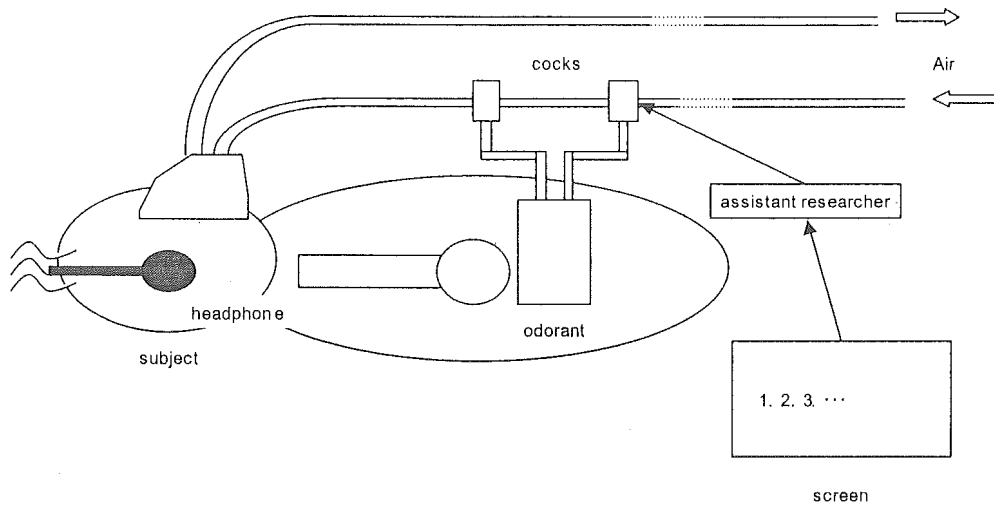


図 2

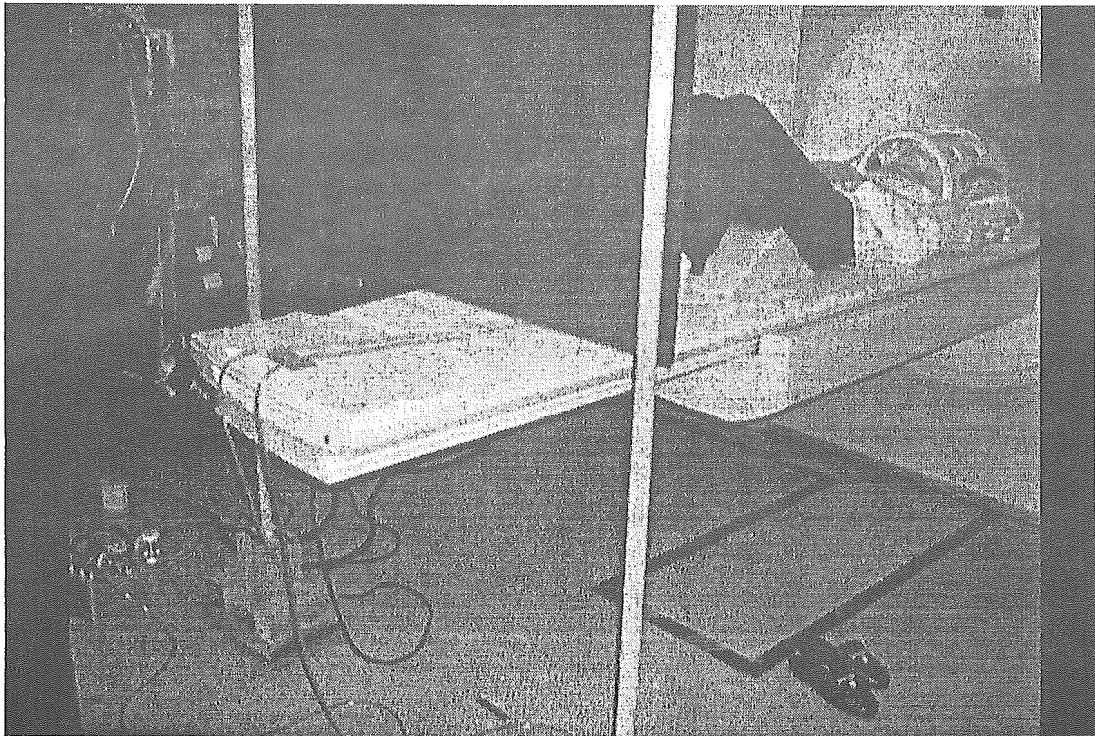


図 3

Vanilline-correct $p < 0.05$

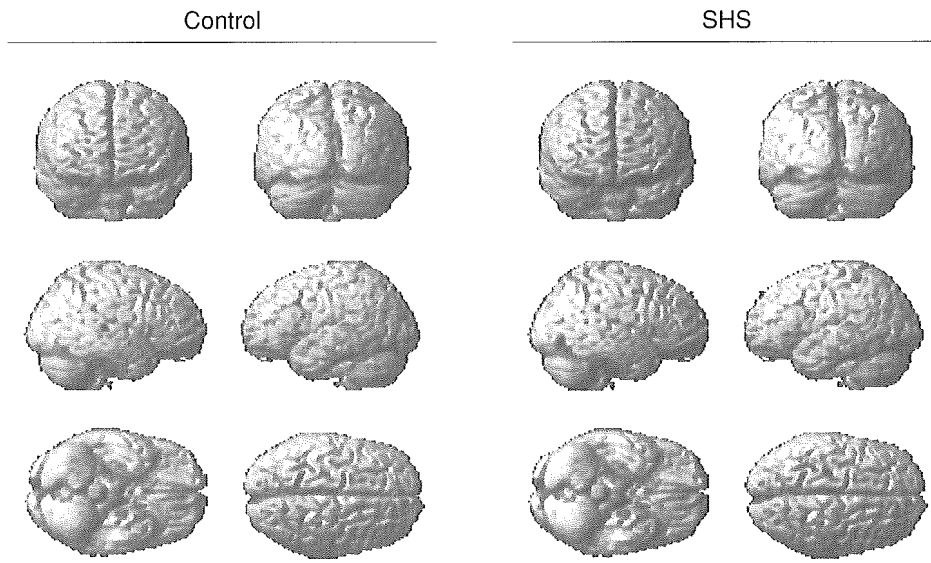
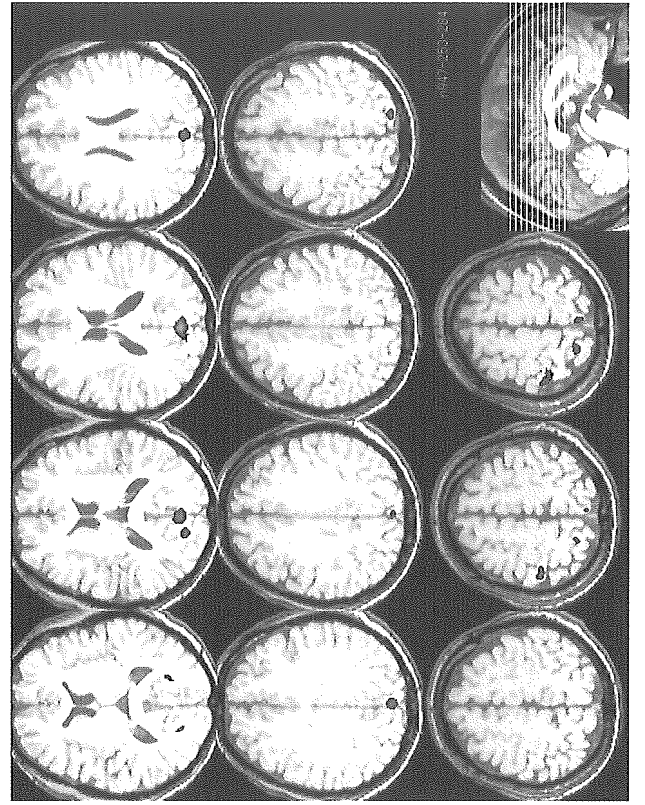
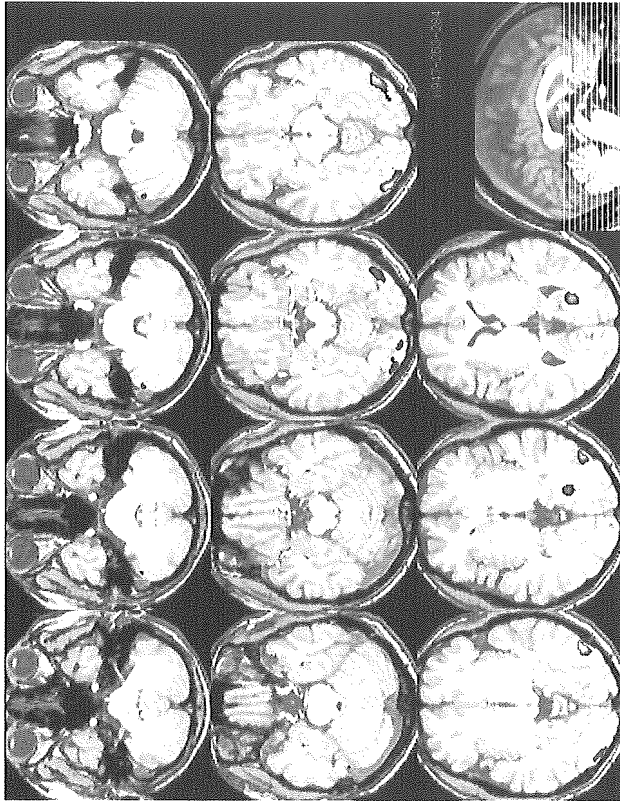


图 4

SHS



Control

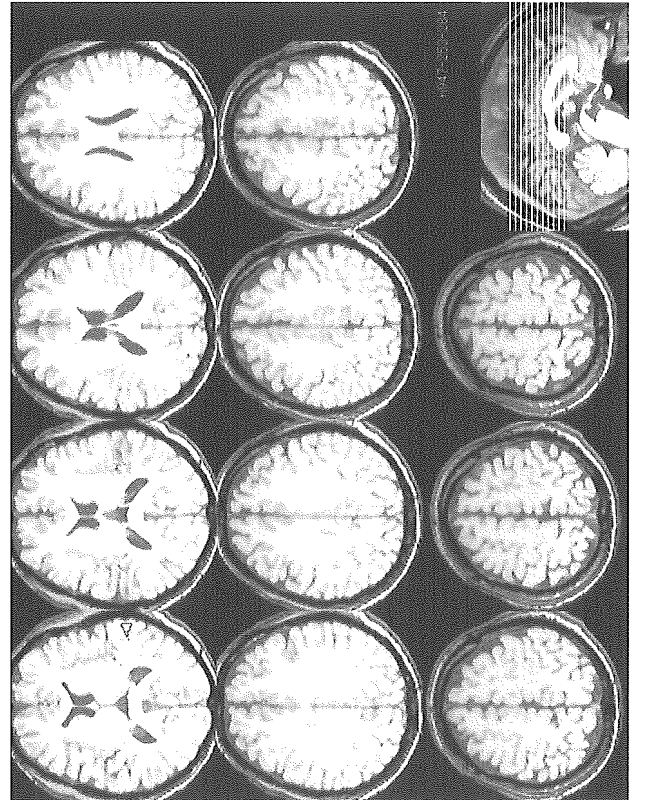
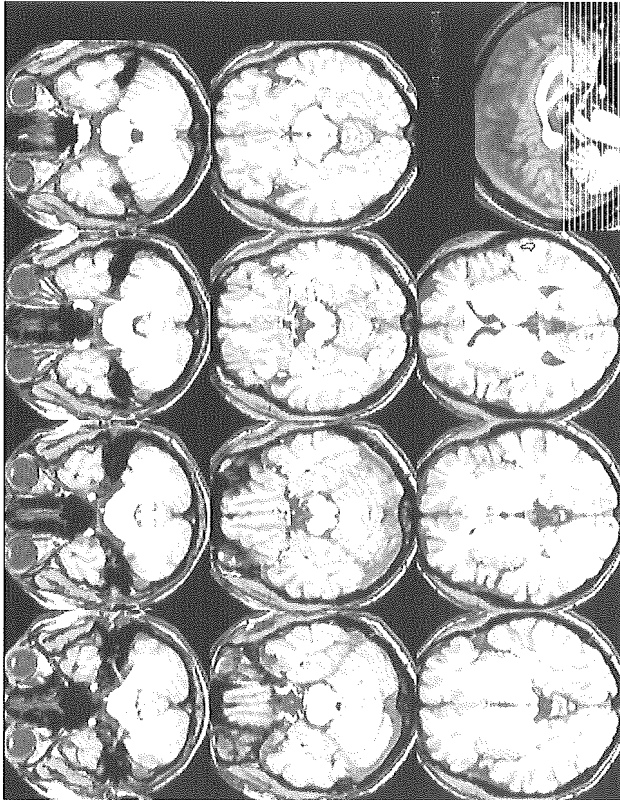


図 5

Toluene-correct $p < 0.05$

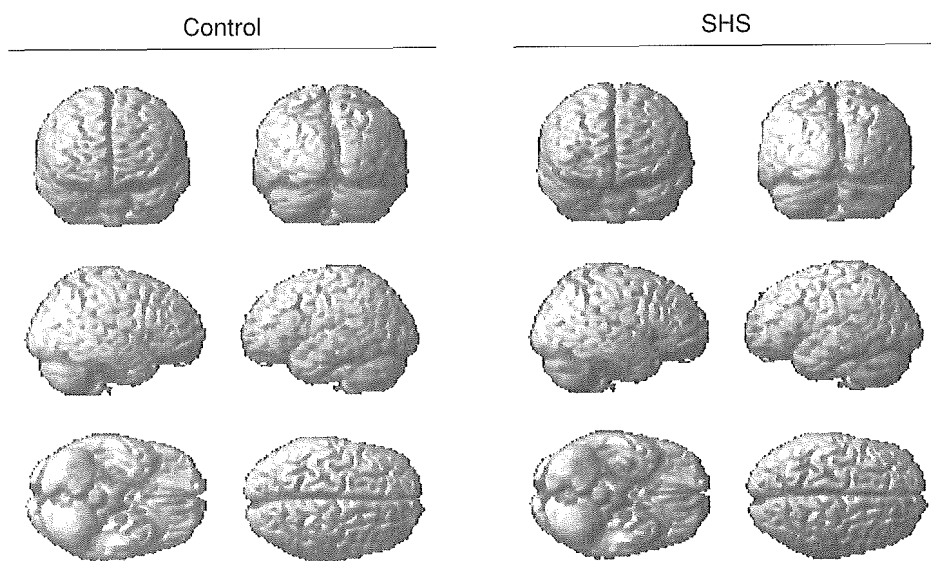
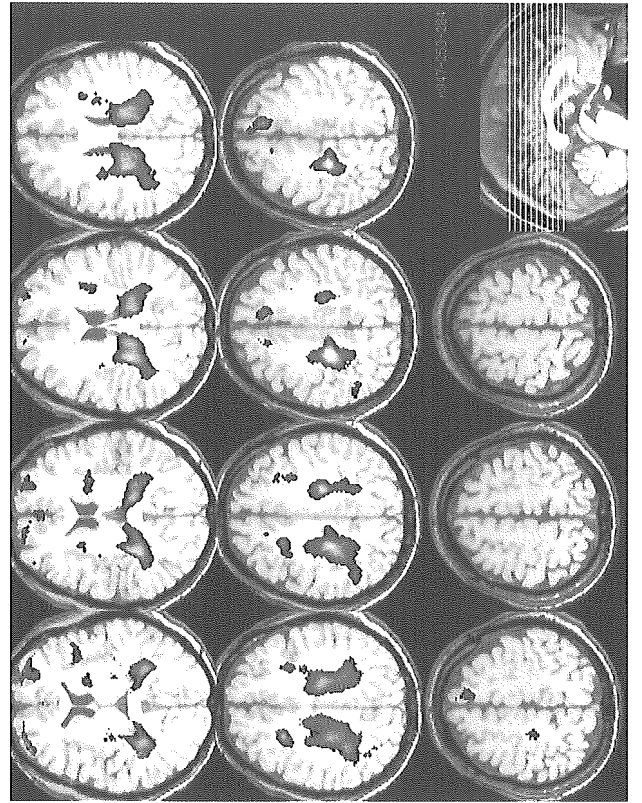
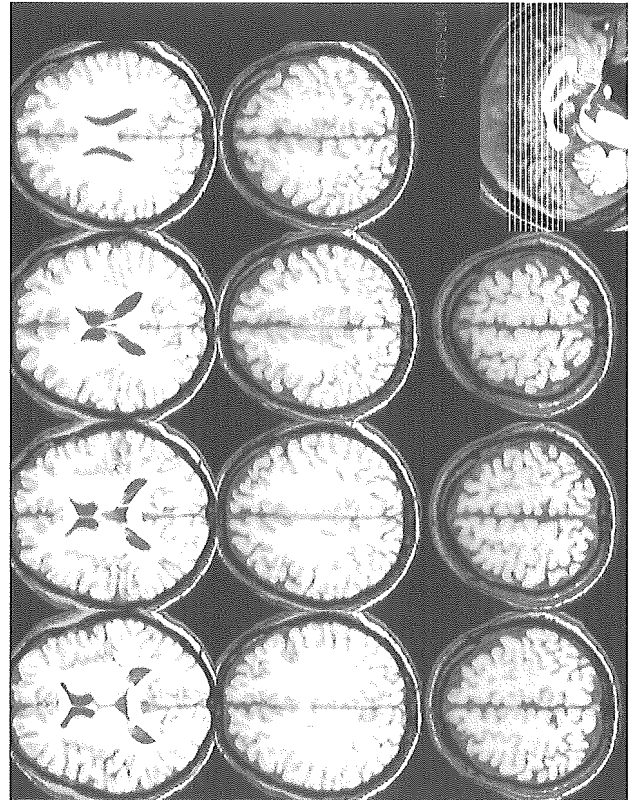
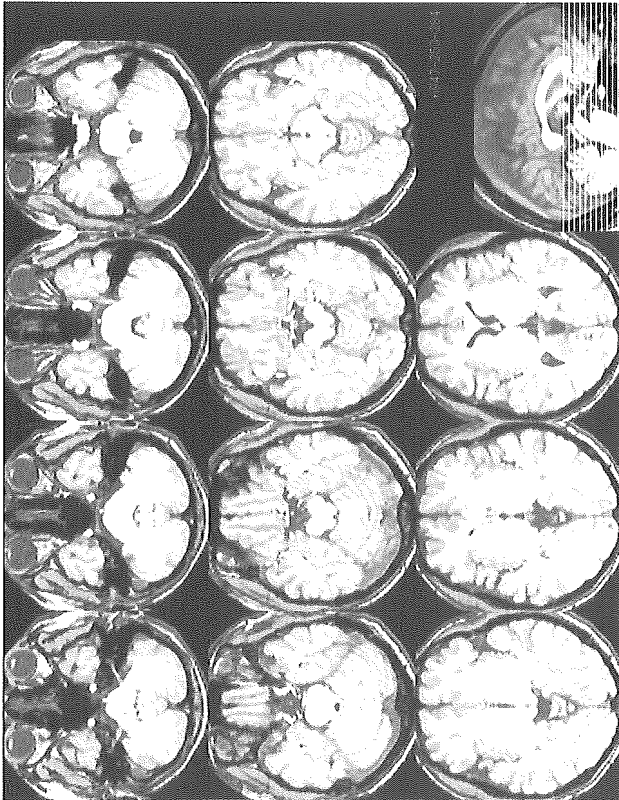


图 6

SHS



Control



VI. 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

1. アトピー性皮膚炎患者における居住環境による
シックハウス症候群の症状の検討
金沢大学医学部皮膚科学 竹原 和彦

2. ホルムアルデヒド曝露経験者における自覚症状と
皮膚試験結果
岡山大学大学院医歯学総合研究科 岩月 啓氏
皮膚粘膜結合織学講座
東京女子医科大学皮膚科学 川島 眞
岡山大学大学院医歯学総合研究科 高橋 祥子
皮膚粘膜結合織学講座

3. 化学物質のアトピー性皮膚炎患者由来表皮細胞株のサイト
カイン産生に及ぼす影響
九州大学大学院医学研究院皮膚科 古賀 哲也
古江 増隆
陳 其潔

4. 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
岡山大学大学院医歯学総合研究科 岩月 啓氏
皮膚粘膜結合織学講座
藤井 一恭

平成14年度 厚生労働科学研究費補助金 健康科学総合研究事業
“シックハウス症候群の病態解明、診断治療に関する研究”
分担研究報告書

「アトピー性皮膚炎患者における居住環境によるシックハウス症候群の症状の検討」
(平成14年度)

研究協力者 竹原 和彦 金沢大学医学部皮膚科学講座 教授

【目 的】

これまでの調査で、アトピー性皮膚炎患者において、新築・改築や転居を契機に皮膚炎が悪化し、眼・鼻・神経症状を同時に訴える患者が多いことが示された。今回は、身の回りのどのような化学物質が、どのようなシックハウス症候群様症状に関連しているかを調査した。

【方 法】

アトピー性皮膚炎患者に対し、居住環境や身の回りの化学物質の曝露による、皮膚炎症状あるいはシックハウス症候群(居住している環境物質によって起こされる健康障害)様症状の出現の有無についてアンケート調査した。アンケートに際しては、情報の漏れがないよう配慮した。

【対 象】

金沢大学医学部附属病院皮膚科外来に通院中のアトピー性皮膚炎患者成人例、計44例

【アンケート内容】

アトピー性皮膚炎にて通院中の患者さんへ

金沢大学医学部附属病院皮膚科
竹原 和彦

金沢大学医学部附属病院皮膚科では、厚生労働省研究班事業の一環として「アトピー性皮膚炎」と「シックハウス症候群(居住している環境物質によって起こされる健康障害)」との関連を調査しております。

つきましては、アトピー性皮膚炎にて通院中の

皆様にご協力いただき、調査を進めて参りたいと存じます。何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

① 次の1～10の身の回りの化学物質に対する反応をお尋ねします。下の(a)～(k)感じられる場合は、その記号を下線部にお書き下さい。

1. 車の排気ガス

2. たばこの煙

3. 殺虫剤, 除草剤

4. ガソリン臭

5. ペンキ, シンナー

6. 消毒剤, 漂白剤, バスクリナー, 床クリナー

7. 特定の香水, 芳香剤, 清涼剤

8. コールタールやアスファルト臭

9. マニキュア, その除去液, ヘアスプレー, オーデオロン

10. 新しいじゅうたん, カーテン, シャワーカーテン, 新車の臭い

(a) 皮膚が痒くなる・アトピーの症状が悪化する。

- (b) 眼がかゆい・チカチカする・眼が乾く・涙が出る。
- (c) 鼻がムズムズした・鼻がつまった・くしゃみが出る。
- (d) 耳がかゆい・聞こえにくい・耳鳴りがする。
- (e) のどが痛い・のどが詰まる・せき込みやすい・声がかすれる。
- (f) 息がしにくい・痰がからむ・動悸がする。
- (g) 体がだるい・疲れやすい・頭痛・めまい・立ちくらみがする。
- (h) イライラする・物忘れしやすい・集中力低下・眠れない。
- (i) 体がほてる・手足が冷える・汗をかきやすい・微熱がある。
- (j) 肩こり・関節痛・腰痛・筋肉痛・手足が振るえる・しびれる。
- (k) 便秘・下痢・腹痛・吐き気・食欲低下・味がわかりにくい。

② 次の1～10の食生活等における身近な物質に対する反応をお尋ねします。下の(a)～(k)た症状が感じられる場合は、その記号を下線部にお書き下さい。

1. 水道のカルキ臭

2. 牛乳, 油, 肉, タマネギ, ニンニク, 香辛料等の特定の食物

3. 習慣性になっていたり、食べないと体調不良となる特別な食べ物

4. 食後一定時間何か症状が現れる

5. コーヒー, 紅茶, 日本茶, コーラ, チョコレートで症状が現れる

6. コーヒー, 紅茶, 日本茶, コーラ, チョコレートを食べないと症状が現れる

7. 少量のビール, ワインのような軽いアルコール飲料

8. 皮膚に触れる線維もの, メタルの装飾品, 化粧品類

9. 抗生物質, 麻酔薬, 鎮痛剤, 精神安定剤, 造影剤, 入れ歯

10. 樹木, 草, 花粉, ハウスダスト, かび, 動物の垢

- (a) 皮膚が痒くなる・アトピーの症状が悪化する。
- (b) 眼がかゆい・チカチカする・眼が乾く・涙が出る。
- (c) 鼻がムズムズした・鼻がつまった・くしゃみが出る。
- (d) 耳がかゆい・聞こえにくい・耳鳴りがする。
- (e) のどが痛い・のどが詰まる・せき込みやすい・声がかすれる。
- (f) 息がしにくい・痰がからむ・動悸がする。
- (g) 体がだるい・疲れやすい・頭痛・めまい・立ちくらみがする。
- (h) イライラする・物忘れしやすい・集中力低下・眠れない。
- (i) 体がほてる・手足が冷える・汗をかきやすい・微熱がある。
- (j) 肩こり・関節痛・腰痛・筋肉痛・手足が振るえる・しびれる。
- (k) 便秘・下痢・腹痛・吐き気・食欲低下・味がわかりにくい。

③ 最近、転居・改築をされた方にのみお尋ねします。

(a) 転居後にアトピー性皮膚炎の症状の悪化がありましたか?

- A. はい
- B. いいえ
- C. わからない

(b) 転居後にかゆみを感じる事が多くなりましたか?

- A. はい
- B. いいえ
- C. わからない

(d) 転居後に体調の変化がありましたらお書き下さい。

()

④ その他、住居等の環境とあなたのアトピー性

皮膚炎の症状との関係について気付いたことなど、ご意見があれば何でもお書き下さい。

()

ご協力有り難うございました。

【結 果】

① 次の1～10の身の回りの化学物質に対する反応をお尋ねします。下の(a)～(k)感じられる場合は、その記号を下線部にお書き下さい。

1. 車の排気ガス
計1人(2%), (c)1人
2. たばこの煙
計9人(20%), (b)3人, (c)1人,
(d)1人, (e)3人, (f)1人, (g)2人
3. 殺虫剤, 除草剤
計2人(5%), (b)1人, (c)1人
4. ガソリン臭
計1人(2%), (f)1人
5. ペンキ, シンナー
計5人(11%), (a)3人, (e)1人,
(g)1人
6. 消毒剤, 漂白剤, バスクリーナー, 床ク
リーナー
計4人(9%), (a)3人, (c)1人
7. 特定の香水, 芳香剤, 清涼剤
計5人(11%), (b)1人, (c)2人,
(f)1人, (g)2人,
8. コールタールやアスファルト臭
計0人(0%)
9. マニキュア, その除去液, ヘアスプレー,
オーデコロン
計3人(7%), (a)2人, (c)1人,
(g)1人,
10. 新しいじゅうたん, カーテン, シャワー
カーテン, 新車の臭い
計3人(7%), (a)1人, (b)1人,
(e)1人, (g)2人, (k)1人

- (a) 皮膚が痒くなる・アトピーの症状が悪化する。
(b) 眼がかゆい・チカチカする・眼が乾く・涙が出る。
(c) 鼻がムズムズした・鼻がつまった・くしゃみが出る。

- (d) 耳がかゆい・聞こえにくい・耳鳴りがする。
(e) のどが痛い・のどが詰まる・せき込みやすい・声がかすれる。
(f) 息がしにくい・痰がからむ・動悸がする。
(g) 体がだるい・疲れやすい・頭痛・めまい・立ちくらみがする。
(h) イライラする・物忘れしやすい・集中力低下・眠れない。
(i) 体がほてる・手足が冷える・汗をかきやすい・微熱がある。
(j) 肩こり・関節痛・腰痛・筋肉痛・手足が振るえる・しびれる。
(k) 便秘・下痢・腹痛・吐き気・食欲低下・味がわかりにくい。

② 次の1～10の食生活等における身近な物質に対する反応をお尋ねします。下の(a)～(k)た症状が感じられる場合は、その記号を下線部にお書き下さい。

1. 水道のカルキ臭
計3人(7%), (a)2人, (e)1人
2. 牛乳, 油, 肉, タマネギ, ニンニク, 香
辛料等の特定の食物
計1人(2%), (a)1人
3. 習慣性になっていたり, 食べないと体調
不良となる特別な食べ物
計0人(0%)
4. 食後一定時間何か症状が現れる
計2人(5%), (a)2人
5. コーヒー, 紅茶, 日本茶, コーラ, チョ
コレートで症状が現れる
計6人(14%), (a)3人, (g)2人,
(i)1人, (j)1人
6. コーヒー, 紅茶, 日本茶, コーラ, チョ
コレートを食べないと症状が現れる
計0人(0%)
7. 少量のビール, ワインのような軽いアル
コール飲料
計10人(23%), (a)9人, (i)1人
8. 皮膚に触れる線維もの, メタルの装飾品,
化粧品類
計9人(20%), (a)9人
9. 抗生物質, 麻酔薬, 鎮痛剤, 精神安定剤,
造影剤, 入れ歯
計1人(2%), (a)1人