

10. 樹木, 草, 花粉, ハウスダスト, かび, 動物の垢

計 21 人(48%), (a)12 人, (b)11 人, (c)16 人, (d)2 人, (f)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。

③ 最近, 転居・改築をされた方にのみお尋ねします。(該当者 13 名)

(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 4 人
- B. いいえ 6 人
- C. わからない 3 人

(b) 転居後にかゆみを感じるが多くなりましたか?

- A. はい 4 人
- B. いいえ 7 人
- C. わからない 1 人

(d) 転居後に体調の変化がありましたらお書き下さい。

- ・ 1LDK のマンションに住み始めたとき, 10 年来出ていなかったアトピーが悪化した。しかし, 住み始めて 4 ヶ月後のことなので住居に関するかは分からない。
- ・ 独特な匂いがあった。2 年過ぎればそれもな

くなり落ち着いた。

- ・ 目がクラクラしたりアトピーが悪化したり, シックハウスと似た症状が現れた。
- ・ 元々アレルギー体質だったが, 結婚後, 急にアトピーがひどくなった。
- ・ 以前はコンクリートの打ちっ放しの住宅に住み, 壁にはペンキを塗っていたが, ペンキ・クロスなどを使わないようにし, 天井・床・壁には, 「ヒバ」の板を使用したところ, 症状が少しずつ落ち着いてきた。

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。

- ・ 埃が自分にはかなり悪い気がする。
- ・ 身につけるものや洗剤などできるだけ刺激の少ない環境にやさしいものを使うようにしている。
- ・ 新築マンションへ移ってからアトピーが悪化。風通しをよくしたら改善した気がする。
- ・ 今まで特に環境が変わってアトピーが悪化したことはありません。
- ・ 猫。
- ・ 日当たりの悪さ。
- ・ 犬に触るとアトピーの症状が悪化する。
- ・ リンゴ・なしなど, 柑橘系以外の果物を食べると必ず喉がかゆくなります。
- ・ ハウスダストは良くないと思うが, 余り気にしすぎるのも良くないと思う。
- ・ ストレスと水道水が関係ありそうな気がする。
- ・ ほこりの多い所や動物のいる所へ行くと痒くなる。目や鼻にも影響する。
- ・ 環境物質の他に環境変化によるストレスもアトピーと関係あるかもしれないと思う。
- ・ 昼やじゅうたんをこまめに掃除すれば症状は出ないし, ペットもきちんと管理すれば症状をコントロールできる。怠けるとすぐに症状が現れるので分かる。
- ・ とにかくカビの生えにくい, 空気がまわる家の方が症状が落ち着く。

【考 察】

① 居住環境に関連する化学物質, また②それ以外の日常生活に関連する物質に対する不耐性に

ついて調査した。

居住環境に関連する化学物質については、たばこの煙に 9 人(20%)、ペンキ、シンナーと特定の香水、芳香剤、清涼剤に対しそれぞれ 5 人(11%)ずつが症状を感じたという回答が得られた。たばこの煙については、眼症状、咽頭症状にそれぞれ 3 人ずつ、神経症状に 2 人の回答があったが、皮膚症状の回答はなかった。たばこの煙は接触する機会が多く、症状出現の頻度が高くなるため、患者の意識が高まると考えられる。ペンキ、シンナーについては、皮膚症状が出現すると 3 人の回答があった。特定の香水、芳香剤、清涼剤については、鼻症状、神経症状にそれぞれ 2 人ずつの回答があったが、皮膚症状の回答はなかった。総じて皮膚症状の回答については揮発性の物質に対して回答する割合が高かった。揮発性の物質による皮膚症状については、他の全身的な症状を伴わず皮膚症状のみが出現するという回答が多く、全身的な反応の一部と考えるより、物質が気化することにより直接的に皮膚を刺激したりアレルギー反応を起こしていると考えられる。

それ以外の日常生活に関連する物質については、樹木、草、花粉、ハウスダスト、かび、動物の垢に 21 人(48%)、少量のビール、ワインのような軽いアルコール飲料に 10 人(23%)、皮膚に触れる線維もの、メタルの装飾品、化粧品類に対し 9 人(20%)が症状を感じたという回答が得られた。樹木、草、花粉、ハウスダスト、かび、動物の垢については、鼻症状に 16 人、皮膚症状に 11 人、眼症状に 11 人の回答があった。少量のビール、ワインのような軽いアルコール飲料については、皮膚症状に 9 人の回答があった。皮膚に触れる線維もの、メタルの装飾品、化粧品類については、9 人全てが皮膚症状と回答した。

居住環境に関連する化学物質に対しては 8 人(18%)が、それ以外の日常生活に関連する物質に対しては 28 人(64%)が皮膚症状が出現すると回答した。皮膚症状の悪化因子としては、居住環境に関連する化学物質よりそれ以外の日常生活に関連する物質の方がアトピー性皮膚炎の悪化因子に関連する割合が高いと考えられた。

また、居住環境に関連する化学物質に対して、神経症状が現れると回答したものが 5 人(11%)にみられた。一般にシックハウス症候群の診断には神経症状が重要とされており、シックハウス症候群の原因・悪化因子となる物質としては居住環境に関連する化学物質の方をより注意する必要が

あると考えられた。

最近転居・改築した患者のうち、アトピー性皮膚炎の症状の悪化を感じたものが 13 人中 4 人、痒みを感じるようになったと感じたものが 4 人にみられた。これは昨年度までのアンケート調査と同様の結果で、仕事や学業のストレス、生活のスタイル、気候の変化なども関与していると考えられるが、居住環境や建築材料に含まれる化学物質が中毒性あるいはアレルギー性に皮膚を刺激しアトピー性皮膚炎の症状を悪化させている可能性があると考えられる。

シックハウス症候群の合併の有無にかかわらず、アトピー性皮膚炎において居住環境や身の回りの化学物質が悪化因子として関与していることが示された。今後のアトピー性皮膚炎の診療の中で、必要に応じて化学物質の曝露に関する問診・検索を行っていく必要があると考える。

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

“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 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚粘膜結合織学講座 教授

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  
(平成14年度)

研究協力者 川島眞 東京女子医科大学皮膚科学 教授  
高橋祥子 岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚粘膜結合織学講座

**研究要旨** シックハウス症候群に関連した皮膚症状の病態はいまだ明確ではない。本症候群における皮膚病変の病態、診断法および治療法を解析する手がかりとして、原因のひとつとされているホルムアルデヒドに解剖実習中に曝露された経験を持つ医学生を対象に調査を行ってきた。今年度は研究協力者が所属する3大学の医学生まで対象を広げた **retrospective study** を実施した。また、昨年に引き続き、ホルムアルデヒドに曝露経験のない者がそれにはじめて曝露されることを契機に生じる症状と、その後の経過を明らかにするために、解剖実習の前後でアンケート調査と皮膚テストを施行した。さらに、各大学の解剖実習中のホルムアルデヒド曝露量を測定した。

**A. 研究目的**

シックハウス症候群ではしばしば皮膚症状が認められるが、その頻度や、病型、病因は十分に解明されていない。シックハウス症候群の原因のひとつとして考えられて

いるホルムアルデヒドは空气中に揮発し、しばしばアレルギー性接触皮膚炎などの皮膚症状を起こすことが知られているが、シックハウス症候群における皮膚症状がアレルギー性機序で発症するという証拠はない。そこで、昨年度に引き続き、これまでにホルムアルデヒドに曝露された経験者（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解剖実習中における発現率などの調査を実施し、さらに、ホルムアルデヒドの皮膚試験（貼付試験）における皮膚症状（接触蕁麻疹、接触皮膚炎など）の発現を検査し、アンケートでの自覚症状と実際の皮膚試験結果との比較を行った。この **retrospective study** は、これらの結果を解析することによって、空气中のホルムアルデヒドによって起こされる **airborne contact dermatitis**（空気を媒体とする接触皮膚炎）や **contact urticaria** と、本症において認められる皮膚症状との類似性ととも、それとの違いを明確にし、さらに、本症の皮膚病変の診断

法としての貼付試験の意義について検証することを目標としている。今年度は対象の医学生をさらに増やした。

また、ホルムアルデヒドによるシックハウス症候群のうち、アレルギー機序によって発症する病型は、医療従事者や病理組織標本作成者など、職業的に大量のホルムアルデヒドに曝露されうる者に発症しやすいことが推測される。この仮説を証明するためには、**prospective study** によって、ホルムアルデヒドに曝露されていない群が、その曝露を受けた後にホルムアルデヒドに対して感作が成立することを明らかにする必要がある。そこで、アンケート調査の対象として、解剖実習前の医学部学生を選び、実習終了後に再度、アンケート調査を実施した。また、実習中には、ホルムアルデヒド曝露濃度を測定した。

## B. 研究方法

### 2) 研究の対象

**Retrospective study** の対象として、ホルムアルデヒドに曝露経験を有する医学部学生、つまり解剖実習を数年前に終えている学生を対象とした。また、**prospective study** の対象として、ホルムアルデヒドに曝露されておらず、これから曝露されるという医学部解剖実習前の学生を対象とした。

### 2) アンケート調査趣旨説明文の作成と調査の実施法

アンケート調査を実施する際に、インフォームドコンセントを得るために、別紙 1 のような説明文を作成した。口頭での趣旨説明とともに、この用紙を対象者に配布する。実習がすすんでいる医学生には、臨床実

習（いわゆるポリクリ）で皮膚科を研修中に 1%ホルムアルデヒド水溶液の貼付試験を実施した。

### 3) アンケート用紙の作成

シックハウス症候群において認められる自覚症状を選択し、なるべく諸症状が網羅できるように配慮した。さらに、アレルギー性素因の有無や、実際に新築住宅に居住または訪問した場合の症状発現の有無を質問項目に含めた（別紙 2）。

### 4) 皮膚試験の実際の方法

皮膚貼付試験は、日本で新たな感作を起こさないと規定されている、1%濃度のホルムアルデヒド水溶液を用いて行った。**Finn chamber on Scanpor tape**（大正製薬）に、一滴（約 50  $\mu$ l）を滴下し、前腕内側皮膚に一ヶ所、上腕内側皮膚に二ヶ所貼付する（コントロールとして蒸留水を同時に貼付した）。前腕に貼付した一ヶ所は貼付 15 分後にはがし、接触蕁麻疹の有無を観察する。上腕のうち、1ヶ所は 24 時間後にパッチテスターをはがし、その時点での皮膚反応および貼付 48, 72 時間後の皮膚反応を観察する。上腕の残りの 1ヶ所は貼付の 48 時間後にパッチテスターをはがし、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した。皮膚反応の判定は **ICDRG(International Contact Dermatitis Research Group)** 基準で行った。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し

た。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を観察した。

### 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た。

- 1) 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
- 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
- 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した。

### D. 調査の進行状況

平成13年4月から平成15年1月にかけて、A大学、C大学、D大学で、皮膚科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、14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、実習前後でアンケート調査を行った。B、C大学では平成14年7月に、解剖実習直後の学生を対象にアンケート調査を行った。E大学では平成13年10月から12月まで実

施された解剖実習に参加した学生について実習前後でアンケート調査を行った。A、B、D、E大学では実習中のホルムアルデヒド曝露濃度の測定も行った。

### E. 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76名（男性53名、女性24名）、C大学13名（男性11名、女性2名）、D大学32名（男性22名、女性10名）の計121名（男性86名、女性36名）である。121名の内訳は25歳以上の男子18名、25歳未満男子67名、25歳以上女子5名、25歳未満女子31名であり、基礎疾患にアレルギー性鼻炎を持つものが33名、アトピー性皮膚炎を持つものが11名、アレルギー性結膜炎を持つものが11名、喘息を持つものが5名であった。このうち、A大学の学生58名（男性36名、女性22名）に皮膚試験を実施した。

1%ホルムアルデヒド水溶液に24、72時間で疑陽性を呈する者が33歳の男性1名、72時間判定で疑陽性を呈するものが24歳男性で1名見られた。両者とも基礎疾患にアレルギー疾患はない。アンケートでは、この2名とも解剖実習時には特に症状はなかったと報告している。皮膚試験で陽性者はいなかった。

121名のアンケートでは、アレルギー性鼻炎を有する23歳の女性1名が、実家の改築後に眼痛、流涙を認めていたが、ホルムアルデヒドの皮膚試験は陰性であった。実習後の生活でシックハウス症候群様症状を訴える者は他にいなかった。

また、各大学の解剖実習中に、学生にホ

ホルムアルデヒド用パッシブサンプラー（柴田科学）を装着してもらい、曝露されているホルムアルデヒドの量をHPLCで測定した(図1)。被験者はA大学28名、B大学15名、D大学20名、E大学20名であり、各大学の学生その日の実際に解剖実習室に滞在していた時間はA大学平均2.83時間(標準偏差0.28)、B大学平均3時間(標準偏差0)、D大学平均2.34時間(標準偏差0.54)、E大学平均5.71時間(標準偏差0.98)であった。

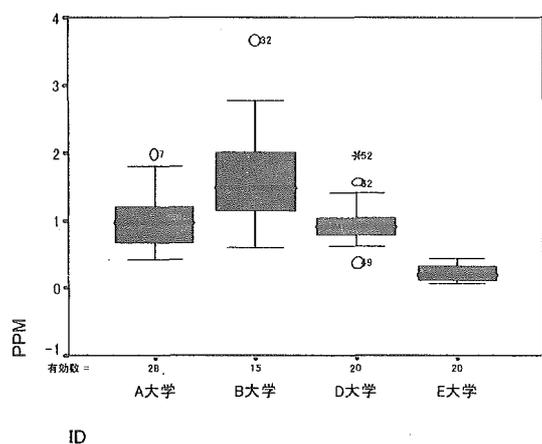


図1. 4大学の解剖実習中における学生ホルムアルデヒド曝露濃度

大学ごとに、かなり曝露されているホルムアルデヒドの量が異なることがわかった。解剖実習室はホルムアルデヒドを使用している職域と考え、0.25ppmを基準値とした。E大学は昨年度に引き続き、曝露量は低値を示し、またその散らばりも少なかった。E大学では毎時間20回の強制換気が行われている。B大学は濃度の平均が高い上、曝露時間が全員同じだが、個人差が大きかった。曝露量はA,B,D大学において、基準値を大きく上回った。

## 2. Prospective study

対象は解剖実習直後の医学生で全377名(男性194名、女性183名)(A大学144名、B大学91名、C大学74名、E大学68名)で、男子25歳以上19名、男子25歳未満175名、女子25歳以上16名、女子25歳未満167名、アレルギー性鼻炎を基礎疾患に持つ者93名、アトピー性皮膚炎を基礎疾患に持つ者51名、アレルギー性結膜炎を基礎疾患に持つ者45名、喘息を基礎疾患に持つ者12名)であった。実習中の症状についてのアンケートの結果を以下に示す。

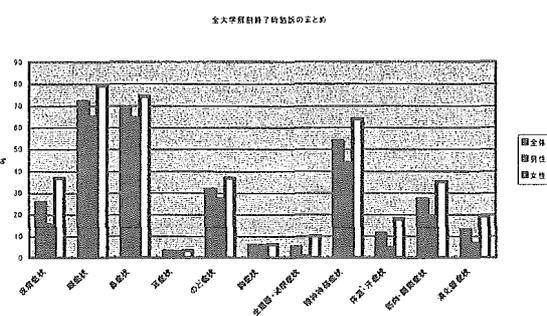


図2. 症状の発現頻度

全体の訴えの傾向としては、眼症状、鼻症状、精神神経症状が多い(図2)。性別では女性の方が症状の訴えの頻度が多い。5%有意水準でのt検定では皮膚、眼、鼻、生殖器・泌尿、精神神経、体温・汗、筋肉・関節、消化器症状が男性より女性が訴えが多いと証明された。また、年齢別に見ると、女性では年齢が高い方が症状を訴える率が高い(図3)。しかし5%の有意水準でのt検定によると、眼症状のみ差があり、他症状は年齢による違いはなかった。男性では眼の症状以外では年齢の低い方が症状を多く訴えていたが、年齢での差はあまり見ら

れなかった。

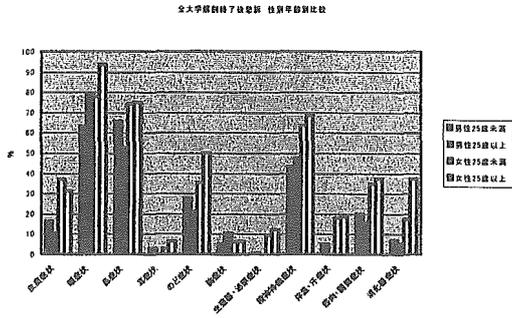


図3. 年齢による症状発現頻度

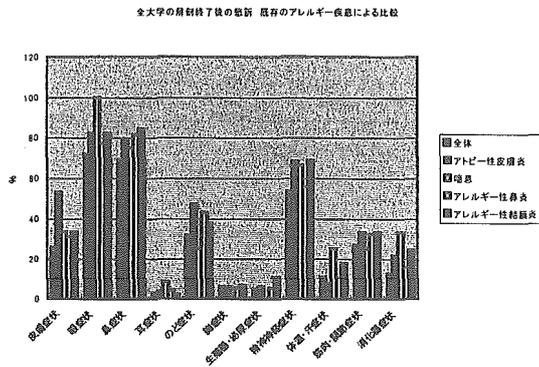


図4. アレルギー素因を背景とする症状発現頻度

既存のアレルギー疾患による比較では、アレルギーを有する者が明らかに諸症状の訴えが多かった(図4)。皮膚症状はアトピー性皮膚炎を持つものが訴えが多かった。眼の症状については喘息を有する者が全員訴えた。喘息を持つものに、のど・胸症状が多いということではなかった。アレルギー性結膜炎を有する者が眼の症状が多いというわけではなかった。

F.考察

Retrospective study では、ホルムアルデヒドの大量曝露経験者である、解剖を数年前に終了している学生でのホルムアルデヒ

ド1%水溶液の皮膚試験結果は、58名のうち陽性者が少数で、2名に偽陽性が見られたただけであった。皮膚反応は男性1名が48、72時間後とも擬陽性で、もう1名の男性は72時間後に擬陽性であった。2名とも15分後判定は陰性であったことより、弱いが、ホルムアルデヒドに対するアレルギー性接触皮膚炎の可能性があると考えられた。2名とも解剖実習中にはさして諸症状に悩まされておらず、またシックハウス症候群様症状をその後も生じていない。既存のアレルギー疾患もなかった。疑陽性であるため確定はできないが、皮膚試験はシックハウス症候群様症状を反映しないといえる。

また、ホルムアルデヒドの大量曝露経験者である、解剖を数年前に終了している学生に対するアンケートで、121名のうち女性1名のみ、実習終了後に、実家の改築で激しい眼症状を訴えている。彼女はアレルギー性鼻炎を基礎疾患として持っている。ホルムアルデヒド1%水溶液の皮膚試験は陰性であった。解剖実習中は諸症状が出現したと報告しているが、実習を休まなければいけないほどではなかった。実家で起こった症状がホルムアルデヒド以外の物質による症状の可能性はある。

解剖実習終了後のアンケート調査の結果では、女性に症状を訴える率が高い。眼症状以外は女性の年齢による差はなかった。アレルギー疾患を有するものは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。アトピー性皮膚炎を持つ者が皮膚症状を、喘息を持つ者が眼症状を強く訴えた。喘息を持つものがのどや胸の症状を特に訴えず、アレルギー性鼻炎を持つものが鼻の症状を特に訴えず、アレルギー性結膜炎を

持つものが眼の症状を特に訴えるというわけではなかった。

おしなべて見ると、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。

また、大学によって実習中の環境の違いで、ホルムアルデヒド曝露量に大きな違いがあり、環境の改善に大学が取り組まなくてはならないと思われる。

## 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											
状胸の症	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
泌尿・生殖器	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、日を迫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。

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

“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

「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」

(平成14年度)

研究協力者 古江増隆 九州大学大学院医学研究院皮膚科 教授

古賀哲也 九州大学大学院医学研究院皮膚科 助教授

陳其潔 九州大学大学院医学研究院皮膚科 訪問研究員

A. 研究目的

シックハウス症候群発症の起因の一つとして疑われている室内微量環境物質である化学物質（ホルマリン、キシレン、トルエン）が、皮膚免疫系を活性化することにより皮膚障害を誘発している可能性が考えられる。ところで、皮膚での病態形成には浸潤してくる免疫担当細胞はもちろんのこと、表皮角化細胞、樹状細胞、線維芽細胞、肥満細胞など皮膚に局在する種々の細胞が総合的に複雑に関与し、最近ではこうした相互反応パターンの相違によっていろいろな臨床型の皮膚炎が形成されるのではないかと考えられている。表皮角化細胞は種々の外来性刺激に反応して炎症性サイトカインを産生し、これらのサイトカインを介して皮膚炎症反応を惹起することが知られている。

今回、ジュネーブ大学との共同研究で得られたアトピー性皮膚炎患者由来の表皮角化細胞株（GEDA細胞）を用い、その炎症性サイトカイン産生に対する微量の化学物質（ホルマリン、キシレン、トルエン）の

影響を明らかにすることを目的として、以下の検討を行った。

B. 研究方法

アトピー性皮膚炎患者由来の表皮角化細胞株（GEDA細胞）の培養液中に、室内微量環境物質の一つであるホルマリン、キシレン、トルエンをごく微量（0.1, 1, 10 ppm）添加し、これによる炎症性サイトカインの産生が誘導されるかどうかを検討した。

1)  $4 \times 10^5$ /ml の細胞濃度の GEDA 細胞に最終濃度 0.1, 1, 10 ppm のホルマリン、キシレン、トルエンを加え、5%CO<sub>2</sub> インキュベーターで加湿下で培養した。キシレンとトルエンは水に不溶性であるため、エタノールを溶媒に用いて段階希釈した後、培養液の100分の1容量のキシレン/エタノール、またはトルエン/エタノール希釈液を培養液に添加し、エタノールのみを100分の1容量添加した培養をコントロールとした。

2) 24時間培養後、培養上清を回収し、上清中のサイトカイン（IL-1 $\alpha$ , IL-8, GM-CSF）濃度をELISA法で測定した。

3) 培養後の生細胞数のカウントをトリパンブルー染色で行って、各濃度でのホルマリン、キシレン、トルエンの細胞への傷害性を調べた。

### C. 研究結果

1) ホルマリン、キシレン、トルエンの細胞への傷害性

ホルマリン、キシレン、トルエンをごく微量 (0.1, 1, 10 ppm) 添加した場合、細胞傷害は認められなかった。

2) ホルマリン、キシレン、トルエン添加のサイトカイン産生に及ぼす影響

IL-8 産生：ホルマリン (10 ppm)、キシレン (0.1, 1 ppm)、トルエン (1, 10 ppm) の添加で IL-8 産生の上昇作用が認められた。

IL-1 $\alpha$  産生：ホルマリンの添加による変化が認められなかった。キシレン (1 ppm)、トルエン (0.1, 1 ppm) の添加で IL-1 $\alpha$  産生の上昇が認められた。

GM-CSF 産生：ホルマリン (0.1, 1, 10 ppm) の添加により GM-CSF 産生が上昇した。

キシレンとトルエンの添加では、変化が認められなかった。

### D. 考察

アトピー性皮膚炎患者由来の表皮細胞株 (GEDA 細胞) を用い、細胞傷害性に働かない程度の微量 (0.1, 1, 10 ppm) の室内環境化学物質 (ホルマリン、キシレン、トルエン) が、細胞からの IL-1 $\alpha$ 、IL-8、GM-CSF の産生におよぼす影響について ELISA 法を用いて検討した。ホルマリンを添加した場合、GM-CSF と IL-8 の産生が増強され、キシレンとトルエンを添加した場

合は、IL-1 $\alpha$  と IL-8 の産生が増強された。

ところで、アトピー性皮膚炎において表皮角化細胞が GM-CSF を過剰に産生していることが知られている。この GM-CSF によりランゲルハンス細胞の IL-12 産生が抑制され、その結果 Th2 反応の免疫反応が誘導され、アトピー性皮膚炎を起こす原因の一つとなっていると推測されている。

今回、アトピー性皮膚炎患者由来の表皮細胞株 (GEDA 細胞) をホルマリンで刺激した場合、GM-CSF の産生が増強されたことは、アトピー性皮膚炎の素因がある人では環境中に存在する微量ホルマリンの皮膚への曝露により GM-CSF 産生が高まり、Th2 反応の免疫反応が誘導され、アトピー性皮膚炎の発症あるいは増悪を惹起する可能性が考えられた。

今後、シックハウス症候群発症の起因とアトピー性皮膚炎の関連について、表皮角化細胞からの炎症性サイトカイン産生の側面だけでなく、さらに樹状細胞も含めてその活性化に対する影響も詳細に調べることが重要である。

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

“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 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚粘膜結合織学講座 教授

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

藤井一恭 岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚粘膜結合織学講座 大学院生

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。我々はこれまでにアレルギー性接触皮膚炎の動物モデルである接触過敏反応(Contact hypersensitivity, CHS)において，ホルムアルデヒドガス曝露の誘発相及び感作相に与える影響について検討した。その結果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(図1，図2)。

ホルムアルデヒドガスの曝露によるCHSに対する影響

I. 誘発層に対する影響

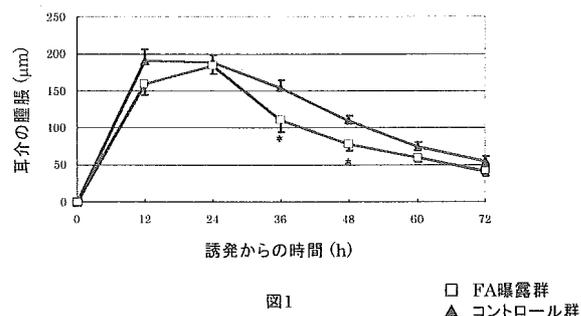


図1

ホルムアルデヒドガスの曝露によるCHSに対する影響

II. 感作層に対する影響

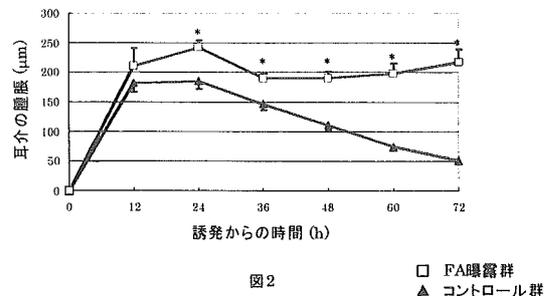


図2

CHS 反応においては抗原を繰り返し塗布することによりそれまでの T リンパ球による delayed-type の反応から mast cell の局所への蓄積に関連した immediate-type の反応に変わることが知られている。またこれまでの報告 (Fujimaki H, Imai T, Befus D. Int Arch Allergy Immunol 1992;98:332-338. Mast cell response to formaldehyde.) によると、低濃度のホルムアルデヒドはヒスタミンの分泌の亢進など mast cell の機能にも影響を与えることが示されている。

そこで TNCB による刺激を繰り返した場合にホルムアルデヒドガスの曝露がどのような影響を与えるか、炎症反応の経時的な変化と炎症局所に浸潤している mast cell の数について調べた。

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。チャンバー内のホルムアルデヒドの濃度はガステック及びパッシブサンプラーを用いて定期的に測定したが、0.2~0.3ppm に保たれていた。なおマウスはこの濃度では呼吸器などへの中毒症状は起こらないとされている。

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。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。

解析：

① 最終の皮膚炎の誘発の直前、及び 1, 2, 4, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 72 時間後に耳介の厚さを計測し、誘発直前との差を求めた。

② 最終の皮膚炎誘発の直前及び 4 時間後に右耳介の皮膚を切除した。ホルマリン固定後、トルイジンブルー染色で mast cell を染色し、顕微鏡下 (x200) で 1 視野あたりの mast cell の数を計測した。各群 6 匹のマウスから検体を採取した。

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 (0.05ppm) 以下であった。

倫理面への配慮

本動物実験は岡山大学医学部付属動物実験施設において、National Research Council guidelines に基づいて審査を受け、許可を得た。

統計学的処理：各々のデータを student の t-test で処理し、 $p < 0.05$  をもって有意差ありとした。

結果：

① これまでの誘発を 1 回のみ行った群と比較すると、腫脹のピークが誘発後早期にシフトする傾向が認められ、ホルムアルデヒド曝露群においてもコントロール群においても 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の曝露により耳介の腫脹が亢進した ( $p < 0.05$ ) (図 3)。

ホルムアルデヒドガスによるCHSIに対する影響

III. 繰り返し刺激群に対する影響

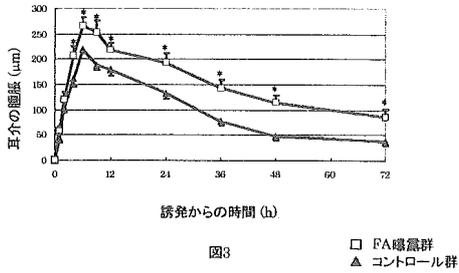


図3

□ FA曝露群  
△ コントロール群

- ② 最終の皮膚炎を誘発する直前では両群間に mast cell の数に違いは認められなかったが, 誘発の 4 時間後には両群間に有意な差が認められた (図 4)。

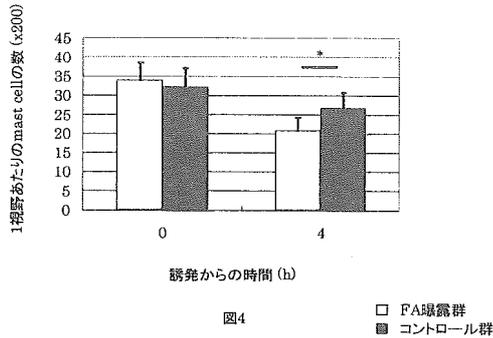


図4

□ FA曝露群  
■ コントロール群

結論

環境中の低濃度のホルムアルデヒドガスの存在により mast cell からのヒスタミンの分泌の亢進など機能の変化だけではなく, 皮膚炎局所の mast cell の数も増加し, その結果即時型のアレルギー反応が亢進するものと考えられた。

## VII. シックハウス症候群に関与する

### 遺伝要因に関する研究

東海大学医学部分子生命科学2 遺伝情報部門	木村 穰
	猪子 英俊
北里研究所病院臨床環境医学センター	石川 哲
	坂部 貢
青山内科小児科医院	青山 美子
財) 宮城厚生協会坂総合病院小児科	角田 和彦

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に關与する遺伝要因に關する研究

分担研究者	東海大学医学部	木村 穰
研究協力者	東海大学医学部	猪子英俊
研究協力者	北里研究所病院	石川 哲
研究協力者	北里研究所病院	坂部 貢
研究協力者	青山内科小児科医院	青山美子
研究協力者	坂総合病院	角田和彦

研究要旨

シックハウス症候群の遺伝要因を追究するために、本年度は昨年度に引き続き、パラオキシナーゼ遺伝子 *PON1* をその感受性を規定する候補遺伝子の一つとして選定し、*PON1* 遺伝子多型と疾患感受性の相関関係を検討した。

本年度は昨年度とは異なる地域の患者群および健常者群の試料を加え、昨年度に確立した *PON1* 遺伝子多型部位の塩基配列決定法に基づいて個々の遺伝子型を判定した。その結果、これまでに知られる文献との比較から、欧米人とは異なった、日本人に特有の遺伝子多型を検出すると共に、*PON1* 構造遺伝子部分において、アミノ酸変化を伴う統計遺伝学的には有意な、日本人患者群特有の遺伝子型も検出することができた。

また一方で、*PON1* 遺伝子付近のマイクロサテライトマーカールをもとに、*PON1* 遺伝子付近が本当に疾患感受性遺伝子の存在部位であるかどうかの追加検討を行ったが、こちらは現時点での統計的に有意な証拠は得られていない。

さらに、上記2つの検討において検査試料がこのような統計的解析に値する集団であるかどうかの検証を行ったが、どの部位においても Hardy-Weinberg の平衡を満たしていた。

A. 研究目的

シックハウス症候群はホルムアルデヒドや有機リン系の殺虫剤等々、

様々な揮発性有機化合物がその発症のきっかけとなっていることは疑いが無いが、一方で、発症しやすい人、