

一の要因の少ない集団といえる。

4. 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

国立療養所南福岡病院には年間平均 13 名程の MCS 患者の受診がある。そこで、MCS 患者 42 名（疑診例を含む、男 13 名、女 29 名、年齢 42 ± 20 ）の実態を明らかにするために、アレルギー科受診患者 49 名（主に気管支喘息患者、男 26 名、女 23 名、年齢 47 ± 17 歳）と比較検討した。

その結果、MCS 患者は全身臓器にわたり症状が多岐で、鼻・目・喉・呼吸器・消化器・泌尿生殖器・神経症状・精神症状・人間関係の不具合・全身症状を訴える者がアレルギー科受診患者よりも有意に多かった。MCS 発症のきっかけとしては、改新築・住所変更が多く、一部シロアリ駆除もあった。MCS 患者ではアレルギー患者と比較して、室内ビニールクロス使用率が有意に高く、室内での目・鼻・喉の過敏も目立った。また、喫煙率・飲酒率は有意に低かった。精神状態の比較では、焦燥感・自律神経失調症状・精神的過敏・抑うつ項目は有意差はなかったが、不安を訴える患者が有意に多かった。さらに、MCS 患者では、短気・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。総 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。HCHO specific IgE は認められなかった。

5. 住環境の VOCs に関する調査

—ホルムアルデヒド・BTX の揮発による室内空気汚染—

前年に引き続き、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。測定した住宅は、健常者 1 件、化学物質過敏症患者 10 件、新築住宅 3 件の合計 14 件である。結果は、1) MCS 患者に対するアンケート調査では、さまざまな症状が見られたが、ホルムアルデヒドによる症状が多く見られた。2) 室内濃度は指針値の濃度よりも低く、ホルムアルデヒド濃度の汚染の割合が高い住宅は、3 件であった。とくに 1 件においては、トイレ、洋室（3 箇所）でホルムアルデヒドの指針値の濃度をはるかに超えた。3) 物入、クローゼット、システムキッチン吊戸などの密閉空間においては、ホルムアルデヒドの測定濃度および補正濃

度は危険域であることがわかった。4) 個人曝露濃度はいずれもホルムアルデヒド・BTX は指針値よりも低い濃度であった。調査・測定する中で MCS の方々の話を十分に聞きつつ住まい方の助言をした。

6. 咳閾値測定による MCS の診断の可能性について

MCS は、その本体、病態についてはいまだ解明されておらず、従って有用な診断方法が確立されていない。本研究では SHS の臨床症状のうち、主として呼吸器症状（喘鳴、咳など）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した。FVC, FEV_{1.0} を測定後、アストグラフを用い、カプサイシンの吸入テストを施行し、咳閾値 (C5) を測定した。昨年度はカプサイシン吸入の方法を確立するために健康人コントロールを用いてカプサイシンの吸入濃度の検討を行ったが、本年度は確立された方法を用いて、以下の対象者に吸入テストを施行した。MCS 患者 15 例（男性 4 例、女性 11 例、平均年齢 38.3 ± 16.3 歳）、慢性咳嗽患者 (Chronic cough: CC) 29 例（男性 10 例、女性 19 例、平均年齢 46.4 ± 15.9 歳）、健常者 21 例（男性 14 例、女性 7 例、平均年齢 34.1 ± 8.3 歳）。結果として、FVC, FEV_{1.0} は 3 群間で有意差を認めなかった。LogC5 は、MCS 0.150 ± 0.630 、CC 0.611 ± 0.691 、コントロール 1.264 ± 0.617 であり、MCS、慢性咳嗽はコントロールに比して有意に LogC5 が低値であった。また MCS と CC の間にも有意差を認めた (Fig.3)。

MCS の患者は、慢性咳嗽、健常者に比較して有意にカプサイシンによる咳誘発閾値が低く、この吸入テストは MCS の診断に有用である可能性を示唆している。

7. 眼科、皮膚科、耳鼻科的検討

1) シックハウス症候群における内眼筋機能の検討

アコモドメーターを使用して、調節緊張速度、調節弛緩速度および遠見時と調節刺激時の瞳孔面積を健常眼 6 眼、SHS 眼 14 眼について測定し比較した。また近見作業負荷を行った後にも測定を行い、負荷の前後での調節刺激に対する反応の変化を調べた。健常眼 6 眼における調節緊張速度は 0.19 ± 0.06 D/秒であり、調節弛緩速度は 0.16 ± 0.05 D/秒であった。これに対し、SHS 眼 14 眼では調節緊張速度は 0.02 ± 0.01 D/秒であり、調節弛

緩速度は 0.01 ± 0.01 D/秒と、調節緊張速度においても弛緩速度においても有意($p < 0.01$)に低い値を示した。瞳孔面積の測定では、 -8.00 D の調節刺激による縮瞳が両群にみられたが、遠見時の瞳孔面積に対する割合をみると、健常眼では $23.7 \pm 3.1\%$ まで縮瞳が見られたのに対し SHS 眼では $50.1 \pm 7.8\%$ と調節刺激による縮瞳が有意($p < 0.05$)に不良であった。この縮瞳の割合について近見作業負荷後の値より負荷前の値を減じた差をみると、健常眼では $+11.2 \pm 5.0\%$ であるのに対し SHS 眼では -7.7 ± 7.1 であったが有意差はなかった。

2) 皮膚科的検討

SHS の発症に対してホルムアルデヒドが遅延型過敏反応として関与しているかをパッチテストにて検討した。結果は 2 例の MCS 患者に対してホルムアルデヒドのパッチテストを施行したがいずれも陰性であった。

3) シックハウス症候群における耳鼻咽喉科関連疾患の有無と頻度

平成 14 年は、1 例の患者を診察した。症例は低音障害型感音難聴であった。症例が少ないが、平成 12 年からの症例を含めた 5 例中、今のところ、シックハウス症候群に特徴的といえる症状、合併頻度が高い耳鼻咽喉科疾患はなかった。

8. シックハウス症候群に関する社会的環境、社会的啓発状況の確認とそれに伴う調査

2 年度に引き続き、シックハウス症候群に関する社会的環境及び社会的啓発状況を確認するため、それをとりまく現状が如何に問題視されているか、またどのように対策活動が行われているかを調査研究した。

1) 第 2 年度に続き、九州地区に強い購読数を持つ西日本新聞に焦点を当て、掲載記事の追跡調査を行い、シックハウス症候群に関する状況把握をした。収集状況 10 件 (西日本新聞)、本年度状況 5 件 (西日本新聞)、5 件 (読売新聞)。

2) 新聞記事をたよりに、プライベート確保を重視しつつ、シックハウス症候群の疑いを持たれる人々に接触した。接見調査 4 件。

3) 2) の方や患者と疑われている方の室内の調査を、分担研究者に依頼した。同研究班の専門研究員に依頼 1 件。

4) 民間の行うシックハウス症候群に関する勉強会・

研究会・セミナー・シンポジウムなどに積極的に参加した。見学会 2 件 (公 1・民 1)、勉強会 8 件 (公 1・民 7)、セミナー 3 件 (公 1・民 2)、シンポジウム 1 件 (民 1)。

5) シックハウス症候群に関する情報のネットワークづくりを行う。大阪・福岡市・北九州市・熊本市・田川郡・春日市・八女市・小郡市などの在住者と情報交換をした。10 件。

9. 建材調査ならびに相談窓口としてのギャラリー設置

住宅の内部を構成する建材の化学物質含有等の調査を行った。書籍、雑誌、情報機関、建材メーカーへのヒアリング等にて資料の収集を行った。その結果、化学物質について、各分野とも建材は質的、量的に改善されつつあり、特にホルムアルデヒドについては、全ての分野において既に規制値以下となっていることが明らかであった。一般に開放したギャラリー・アデカッツを設置し、建材や工法の情報公開を行い、且つアンケート調査を行った。相談内容をみるとユーザーが正確なシックハウスに対する知識を持ち合わせず、従って、日常生活における対処方法もいまだ解決されておらず、幅広く情報提供していくことが必要であると思われた。健康材料・工法をはじめ、風土、安全性、間取り、ライフサイクルを含めた健康住宅のモデルハウス (ウェルハウス) を計画し、現在工事中であり、完成後は MCS の原因究明の一助として内容を公開する予定である。

D. 考察

最終年度は特に、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、健康度を小児科の新患喘息患者で検討し、MCS との同異をみる。

2. MCS と思われる患者群は、さらに症例を増して詳細に検討する。

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 関連情報の整理をする。

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 の実態に迫った。

外来の小児気管支喘息の新患患者 569 名の分析では、MCS 群に比して室内汚染度も MCS 関連の身体症状も明らかに低かった。また、総 IgE、特異的 IgE も MCS 群では低く、少なくとも群間比較では MCS

と小児のアレルギー性気管支喘息との相似点は見出せなかった。HCHO 特異的 IgE はすべて score 0 であり、MCS 患者にも陽性者はいないことから、この測定には有用性はないと考えられた。

MCS 患者 42 名の検討ではアレルギー疾患患者の disease control 49 名と比較した結果は多彩な症状を訴える者が有意に多く、精神症状では不安を訴える者が多かった。喫煙率、飲酒率、IgE 陽性率は低く室内ビニールクロス使用率が高いという結果であった。自律神経失調症、慢性疲労症候群、不安障害、気分障害、更年期障害との鑑別が問題であると考えられた。一方、室内での目、鼻、喉の過敏が目立っており、知覚神経異常の面からの検討が重要と思われる。

初年度から行っているカプサイシン吸入による咳閾値検査は MCS 群は明らかに異常を示した。MCS は咳、喘鳴などの気管支喘息様症状を呈する例においても、閉塞性換気障害はなく、アレルギーの関与も否定的であり、MCS の病態は喘息とは異なると考えられる。それにもかかわらず咳閾値は正常コントロール群のみならず慢性咳嗽群より低かった。VOCs の一つであるホルムアルデヒドは MCS 様症状を引き起こす物質と考えられているが、低濃度で知覚神経 (C-fiber) を刺激して神経原性炎症を引き起こすことが考えられている。またスウェーデンの Millqvist らは、気道過敏性のない患者に対してカプサイシン吸入負荷テストを施行し、濃度依存性に咳が発現する結果を得ている。彼らはこの結果より MCS の本質として Sensory Hyperreactivity という概念を提唱し、咳発現のメカニズムとして C-fiber 刺激による感覚神経の関与を示唆した。C-fiber 刺激によりいかなる経路で咳が誘発されるのかは今後の研究によるが、この吸入テストで咳閾値を測定することは、MCS の診断に有用であると考えられる。また咳閾値の測定は診断のみならず、薬物療法など治療効果判定にも重要な役割を果たすと考えられる。

室内の VOCs 測定では多くの MCS 家庭は正常域を示した。すでに発症して時間がたっており、室内換気への対応もしている、季節が異なる、などの要因があるので、それだけで因果関係は言えない。住居が変わって早期に気付いた患者では転居や、住まい方の指導により軽快していることから、国民に住居内環境整備の重要性を分からせる啓発活動が必

要である。

我々は図 4 に示すような SHS または MCS 患者に対する診療・援助体制を構築し、最終年度はかなり有機的に動けるようになった。このことは、本件研究の大きな成果の 1 つと思われる。

E. 結論

1. 小児の外来、及び一般フィールドの気管支喘息患者と MCS 患者の相似性はアレルギー学的、室内環境、身体症状などの面では認められなかった。
2. ホルマリン特異的 IgE は喘息患者、MCS 患者ともすべてスコア 0 で有用性はなかった。
3. MCS 患者は訴えが多臓器にわたって多彩であり、成人のアレルギー疾患患者とも異なり、自律神経失調症、慢性疲労症候群等との同異、鑑別を要する。
4. 室内 VOCs 値は全般的に低値であり、発症後の時間経過、住まい方や季節を勘案する必要がある。発症早期の治療介入は有効なケースがあった。
5. 医療チーム (アレルギー科、呼吸器科、心療内科、小児科、耳鼻咽喉科、皮膚科、眼科)、建築・設計分野、マスコミ、行政が連携した体制を組まなければ MCS 患者が満足できるようなよりよい対応は困難である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 石田卓, 須貝高, 田中隆一, 桜井誠, 関口博史: ホルムアルデヒド・BTX の揮発による室内空気汚染その 3, 福岡大学工学集報, 第 69 号, 平成 14 年 9 月, pp.75-83.
2. 学会発表
 - 1) Hiroko Nogami, Shunsuke Shoji, and Sankei Nishima: Capsaicin provocation test as the diagnostic method for the multiple chemical sensitivity, 2003 International Symposium on Indoor Air Quality and Health at Tokyo, 10th January, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

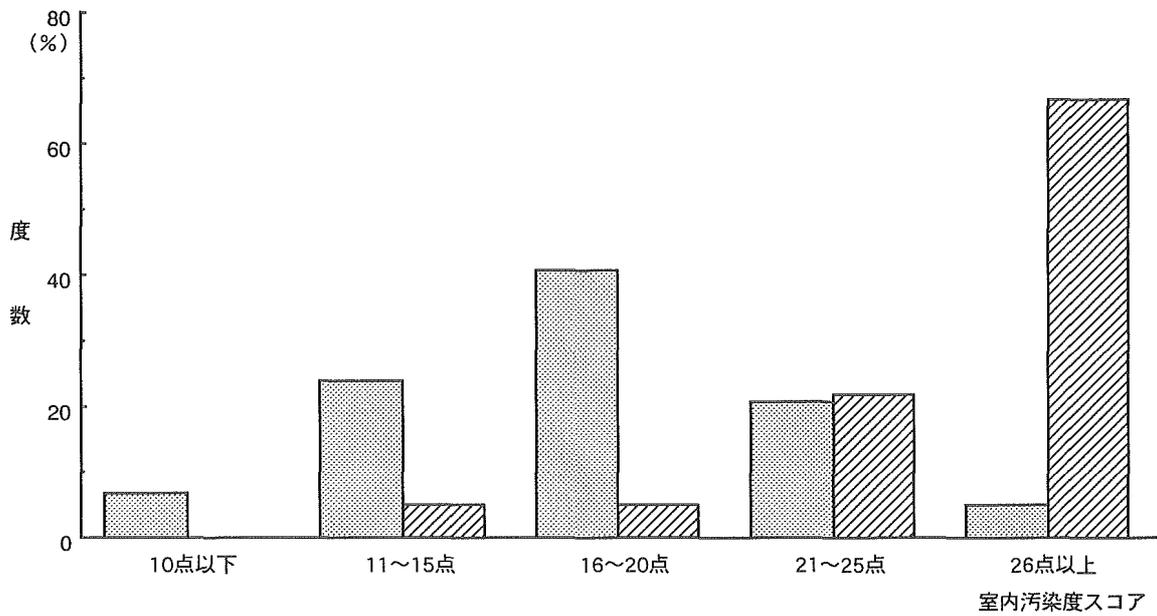


図1 室内汚染度の程度

■ 小児気管支喘息、 ■ MCS

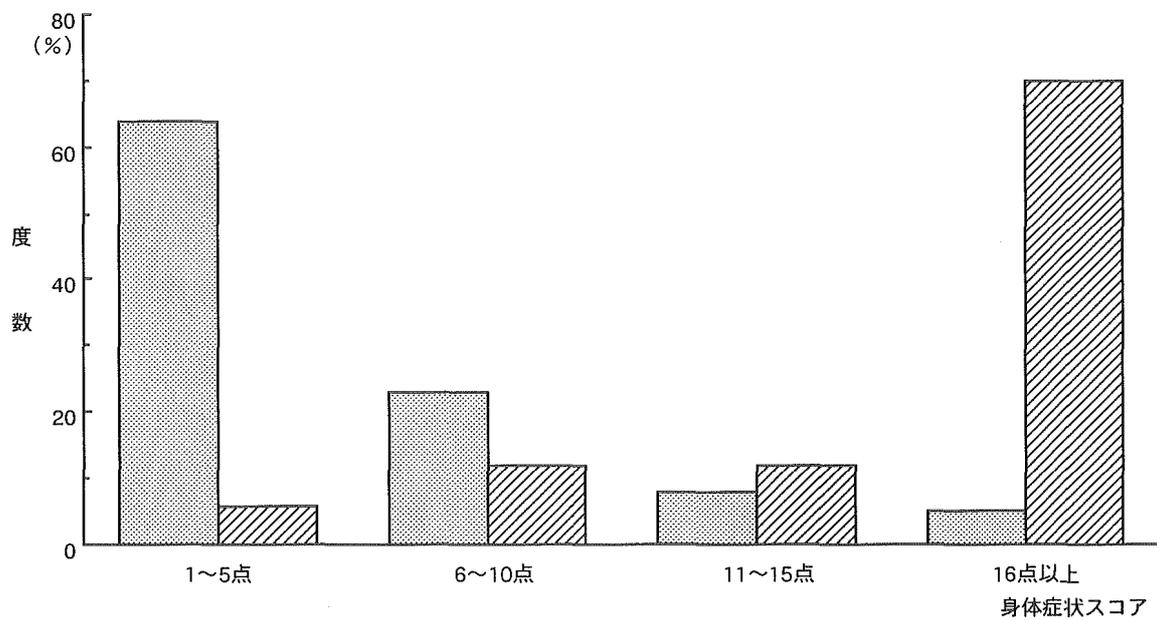


図2 身体症状のスコアリング

■ 小児気管支喘息、 ■ MCS

log (C5) mol

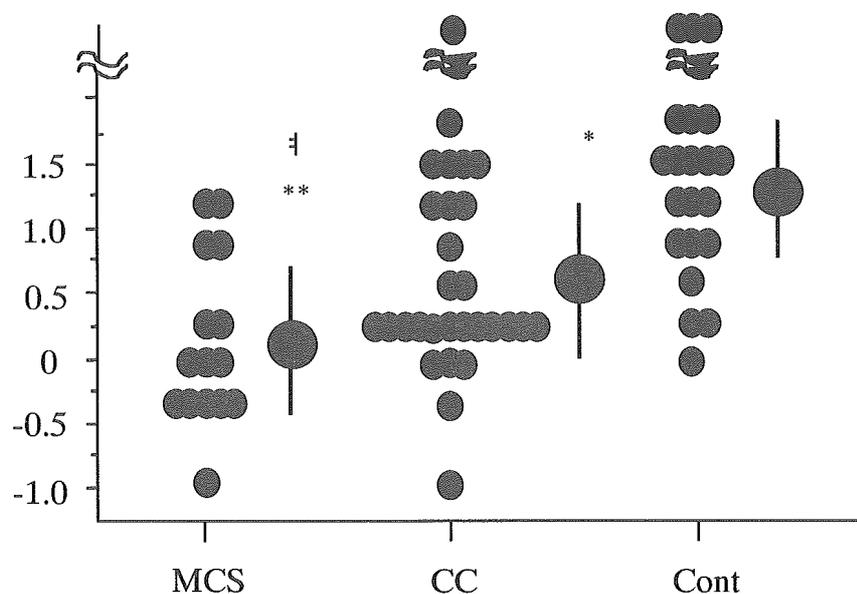


Figure 3 The log of the capsaicin concentration causing five or more coughs (C5) were 0.150±0.630 in MCS, 0.611±0.691 in CC, and 1.264±0.617 in Cont, respectively.

*p<0.003, **p<0.0001 compare to Cont

‡ p<0.03 compare to CC

MCS: multiple chemical sensitivity, CC: chronic cough, Cont: control

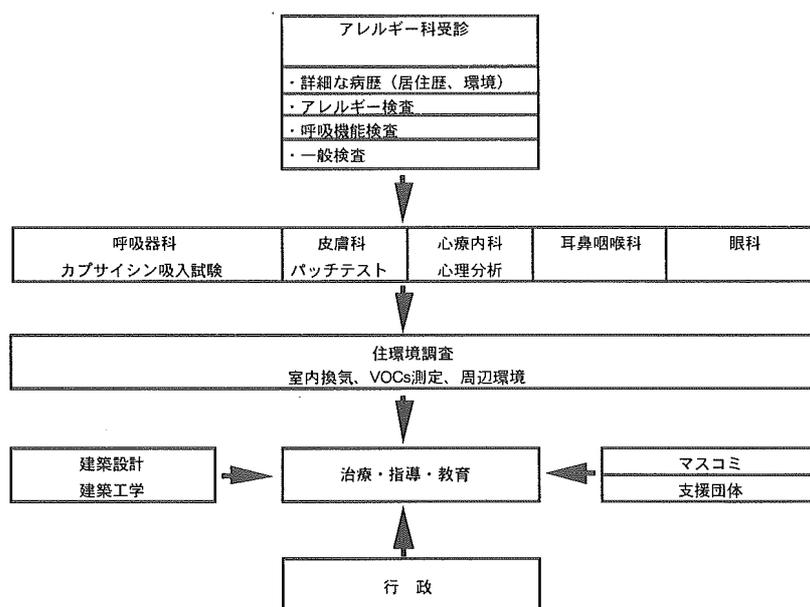


図4 国立療養所南福岡病院における化学物質過敏症患者の診療・管理体制

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

—基礎的および臨床的検討—

1. フォルムアルデヒドの動物実験における気道収縮・気道過敏性への影響
2. 解剖実習に伴う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
—第2報— Cromolyn Sodium の効果

日本大学医学部内科学講座内科一

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

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、診断治療法に関する研究」
分担研究報告書

主題

ホルムアルデヒドの気道に及ぼす影響に関する研究
—基礎的および臨床的検討—

副題

- 1) ホルムアルデヒドの動物実験における気道収縮・気道過敏性への影響
- 2) 解剖実習に伴うホ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 —第2報— Cromolyn Sodium の効果

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

服部 知洋、伊藤 玲子、福田 理子、
山口 賢二、木邨 英里、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

フォルムアルデヒドの動物実験における気道収縮・ 気道過敏性への影響

【研究要旨】

昨年までフォルムアルデヒド(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結果から、FAは気道上皮細胞のcAMPおよびProtein kinase A(PKA)の活性化し、Cl⁻チャンネルを活性化することを報告した。また、FA刺激による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を活性化することを報告した。以上の検討からFA吸入による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とし気道収縮、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。

今回、我々はモルモット実験喘息モデルによるFAの気道収縮ならびに気道過敏性亢進に及ぼす機序と薬剤効果を検討した。ハートレー系雄モルモットを麻酔後、自発呼吸下に気管切開し、気管内にカニューレを挿管し人工呼吸器に装着し調節呼吸を行った。肺抵抗(RL)および動肺コンプライアンス(Cdyn)を算出した。FA 10ppm吸入にてRLは有意に増加した。Na channel blockerのAmiloride前処置ではRLの増加に影響を与えなかった。Cl channel blockerのDPC、DSCG前処置では有意にRLの増加を抑制した。FA吸入後の気管支肺胞洗浄液および血液細胞分画ではコントロールに対しMacrophage, WBC, Epithelial cell, thromboxane B2に有意な変化はみられなかった。以上の結果から、FAは細胞内cAMP, PKAの活性化を来とし、Cl channelを活性化することにより電気生理学的変化による気道irritant受容体を刺激し、Ach, SP, NKAなどの神経伝達物質を介する反応で気道を収縮させることが示唆された。

A. 研究目的

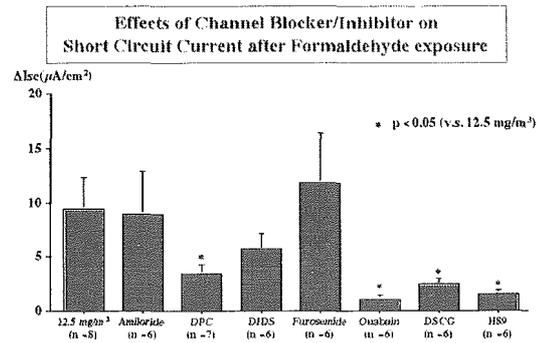
我々は昨年までに、FA吸入による呼吸機能・気道過敏性への影響について、6週間の解剖実習におけるFA吸入の呼吸機能に及ぼす影響について検討した。解剖実習日のFA暴露により健常人群、喘息の既往を有する群のピークフロー(Peak Flow: PEF)は入室時と退出時で有意な低下をみとめた。健常群では実習期間中では経時的なPEFの低下はみとめ

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。

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

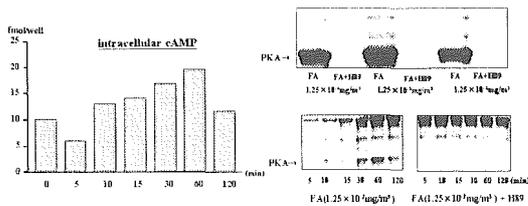
レイ系雄モルモット気管を摘出、Ussing Chamber に装着、Voltage Clamp 法を用いて Short Circuit Current (Isc) を経時的に測定した。FA 粘膜側投与で Isc は有意に増加した。Cl⁻チャンネルブロッカー、Na-K ATPase 阻害薬、DSCG 前投与により Isc の増加を有意に抑制した。細胞内 Protein Kinase A (PKA) 阻害薬にて Isc の増加を抑制した。以上の結果から FA は cAMP および PKA の活性化し、Cl⁻チャンネルを活性化することが示唆された。

FA 刺激による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。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。

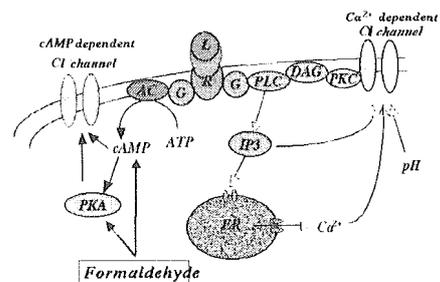


以上の検討から FA 吸入により気道収縮および気道過敏性が亢進することが考えられ、気道収縮の機序として、FA 刺激により細胞内 cAMP 増加、PKA 活性化がみられ、それにより気道上皮粘膜側 Cl⁻チャンネルが活性化され、電気生理学変化を来し気道収縮、ならびに神経原性気道炎症を惹起することが考えられた。以上の結果からモルモット実験喘息モデルによる FA の気道収縮ならびに気道過敏性亢進に及ぼす機序と薬剤効果を検討した。

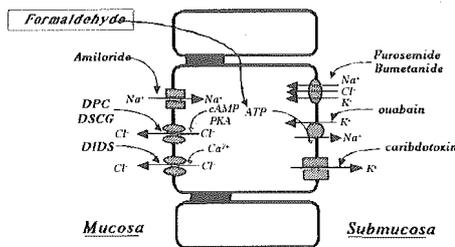
Serial changes of intracellular cAMP and effect of Protein Kinase A inhibitor(H-89) on PKA substrate expression after Formaldehyde (1.25x10⁻²mg/m³) exposure



Cl⁻ channel of airway epithelial cell



Ion transport of airway epithelial cell



B. 研究方法

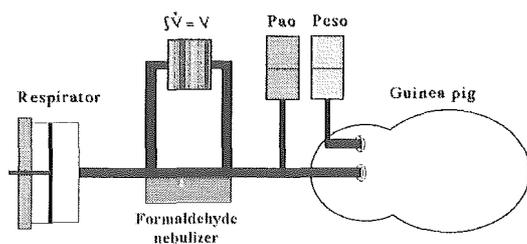
1. 実験装置

1.1 動物と呼吸抵抗測定

ハートレー系雄モルモットをウレタン (1.5mg/kg) 腹腔内投与にて麻酔後、頸静脈を確保し、自発呼吸下に気管切開し、気管内にカニューレを挿管し人工呼吸器に装着し調節呼吸を行った。たま、蒸留水を満たしたカテーテルを食道内に挿入し、圧トランスデュ

ーサー（日本光電、LPU-01-350-0-11）に接続して、食道内圧(Pes)を測定した。同時に頸静脈にベニユーラを挿入し生食水を1ml/hrの速度で点滴静注した。プロプラノロール 2mg/kg、ミオブロック 2mg/kg を静脈内投与し自発呼吸を抑制し、動物用レスピレーター(Harvard apparatus, 655DE)を気管カニューレに接続し、1回換気量 6ml/kg、60回/分で人工換気を行った。気管カニューレの一端はニューモタコグラフ（日本光電、TV-241）に直結し、換気量ユニット（日本光電、AQ-600G, AR-600G）で気流速度と換気量を測定した。また、気管カニューレの他端は圧トランスデューサー（日本光電、TP-603T）に接続して気管内圧(Pa0)を測定した。得られた気流速度、換気量、気管内圧、食道内圧のシグナルをMac Laboに入力し、Amudur-Meadの方法¹⁾で肺抵抗(RL)および動肺コンプライアンス(Cdyn)を算出した。

Experimental apparatus



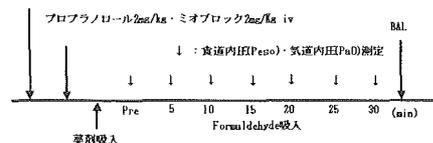
2. FA 吸入による呼吸抵抗測定

回路中にホルムアルデヒド発生させるため、1%ホルマリンを入れたネブライザーを装着した。1%ホルマリンから発生したFA濃度は Draeger 社製 FA ガス検知管にてFA濃度を測定し、挿管チューブ気管直前濃度は10ppmであった。

FA吸入前値を測定後、FAを連続吸入し、肺抵抗(RL)および動肺コンプライアンス(Cdyn)を5分、10分、15分、20分、30分後に測定した。その後、1回5mlで3回気管支洗浄を行い、細胞分画を測定した。気管支肺胞洗浄液はTXB2, LTsを測定した。

<薬剤の抑制効果の検討>

ウレタン 1.5/kg ip, 頸静脈確保, 気道確保人工換気
換気条件: Room air: 6ml/kg, 60回/min



- ①Amiloride (Na⁺ channel blocker) : (1×10⁻⁶M)
- ②Diphenylamine-2-carboxylate (DPCA) (Cl⁻ channel blocker) : (1×10⁻³M)
- ③Protein Kinase A inhibitor (H-89) : 30μM
- ④Disodium Cromoglycate (DSCG: IntalTM) : 10⁻³M

3. 薬剤の抑制効果の検討

プロプラノロール、ミオブロック投与後に下記の各薬剤を前投与する。気道収縮の機序を解明するために、イオンチャンネルブロッカー、インドメサシン、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗コリン薬など種々の阻害薬、受容体拮抗薬を用いる。

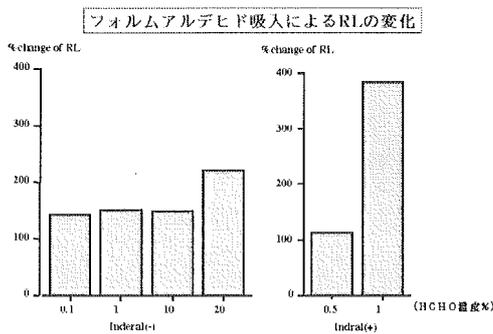
- ①Amiloride (Na⁺チャンネルブロッカー) ; (1×10⁻⁶M)
- ②Diphenylamine-2-carboxylate (DPCA) (Cl⁻チャンネルブロッカー) ; (1×10⁻³M)
- ③Protein Kinase A inhibitor (H-89) ; 30μM
- ④Disodium Cromoglycate (DSCG: IntalTM) ; 10⁻³M

C. 結果

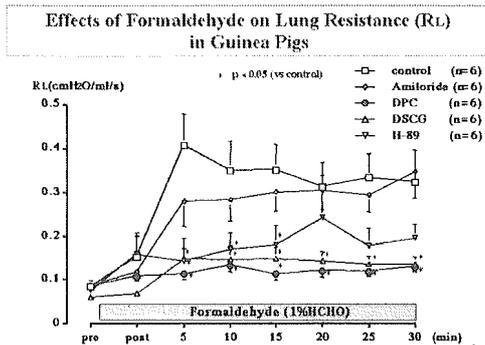
1. FA発生にはホルマリンをネブライザーにて攪拌し気化させ、挿管チューブ内のFA濃度を測定した。0.1%ホルマリンからのFA濃度はほぼ1ppmであり、1%ホルマリンは

FA10ppm であった。

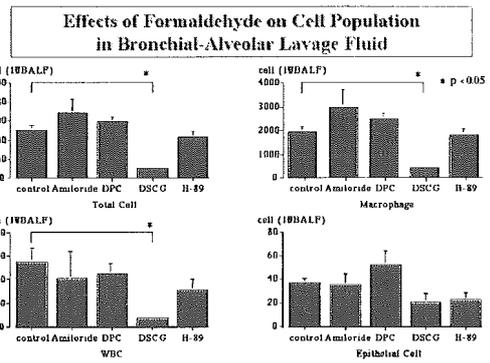
- 1) 無処置モルモットでは FA1ppm, 5ppm, 10ppm 吸入では気道収縮は約 130%の RL の増加が見られ、各濃度に差はみられなかった。
- 2) β 遮断薬であるプロプラノロール前投与により FA5ppm 吸入で約 20%の呼吸抵抗の増加がみられ、10ppm 吸入では約 400%の呼吸抵抗の増加がみられた。



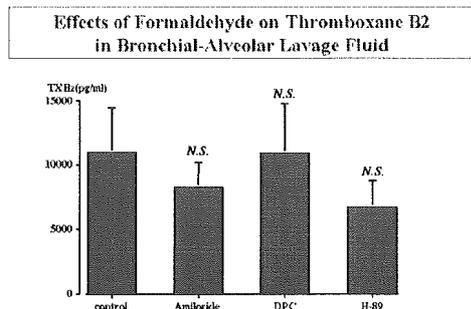
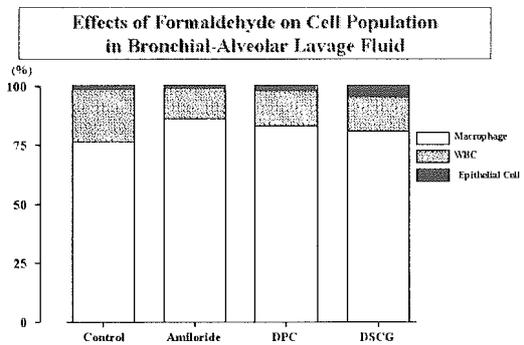
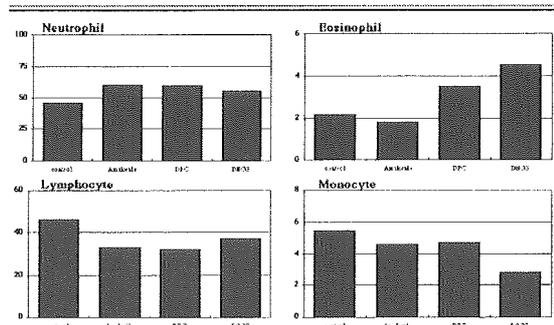
4. FA 10ppm 吸入にて RL は有意に増加した。Na channel blocker の Amiloride 前処置では RL の増加に影響を与えなかった。Cl channel blocker の DPC、DSCG 前処置では有意に RL の増加を抑制した。



5. FA 吸入後の気管支肺胞洗浄液および血液細胞分画ではコントロールに対し Macrophage, WBC, Epithelial cell に有意な変化はみられなかった。



BLOOD 分画 (%)



D. 考察

FA 吸入は健常人の肺機能にも影響を及ぼすことが知られている。Franklin ら²⁾は6歳か

ら 13 歳の小児を対象に FA 暴露と呼気中 NO 濃度を測定し、家庭での FA 濃度と相関し気道炎症をおこすことを報告している。Alexandersson ら³⁾は職場で FA に被爆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。これらの報告から、FA 吸入は気道収縮をきたすことが多くの報告でみられている。しかし、FA 吸入による気道収縮のメカニズムに関する報告はみられていない。FA の気道傷害に関する動物実験として、Ito ら⁴⁾は全身麻酔、人工換気下のラット下気道に FA ガスを直接吸入させると、FA が強力に気道壁の血管透過性を亢進させることを報告している。機序として、FA が気道知覚神経末端からサブスタンス P、ニューロキニン A などの神経ペプチドを遊離し、これらの物質が血管内皮細胞に分布するタキキニン NK1 受容体を刺激して血漿漏出が惹起されたと考察、また、FA による気道内腔への好中球浸潤と血漿漏出も知覚神経刺激を介して惹起されること、及び FA は非特異的に気道上皮を剥離、傷害することを報告した。加えて、FA の反復暴露は FA による気道反応を有意に亢進させたことも実験の上確認し、FA の反復暴露の危険性を指摘している。Swiecichowski ら⁵⁾はモルモットに 3ppm の FA を 2 時間吸入させると気道収縮が起き、また、1ppm 以下の FA を数時間吸入させると気道収縮が惹起されると述べている。今回我々の実験では FA 0.1ppm, 1ppm, 10ppm, いずれの吸入にても気道収縮は認められた。

β 遮断薬の propranolol 前処置により気道収縮は増強された。FA 10ppm 吸入による気道収縮は Cl channel blocker である DPC の前処置により有意に抑制され、Na channel blocker の Amiloride 前処置では RL の増加に影響を与えなかった。このことは、我々が以前に報告したが、FA が気道上皮イオントランスポートに対して Cl チャンネルを活性化することによる電気生理学的変化を惹起させる結果を支持するものであった。また、抗アレルギー薬である DSCG (インターール) の前処置によって DPC と同等の抑制効果がみられた。DSCG には気道上皮細胞における Cl channel blocker の作用があることが報告されている⁶⁾。本実験に用いたモルモットは非感作モルモットであり、DSCG の抗アレルギー薬作用は関与していないものと考えられる。したがって、FA 吸入による気道収縮を DSCG が抑制したメカニズムについては Cl channel blocker としての作用によるものと考えられた。気管支肺胞洗浄液の細胞分画はコントロールと比べ有意な変化はみられず、今回の FA 吸入では気道上皮傷害はみられないものと考えられた。したがって、FA 吸入による気道収縮は気道上皮細胞のイオントランスポートを介する反応であることが示唆された。FA 吸入による気道収縮は以上の結果から、FA は細胞内 cAMP, PKA の活性化を来し、Cl channel を活性化することにより電気生理学的変化による気道 irritant 受容体を刺激し、Ach, SP, NKA などの神経伝達物質を介する反応で気道を収縮させることが示唆された。

E. 文献

- 1) Amudur MO and Mead AJ : Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs. *Am. J. Physiol.* 192:364-368, 1958.
- 2) Franklin P, Dingle P, Stick S : Raised exhaled nitric oxide in healthy children is associated with domestic formaldehyde levels. *Am. J. Res. Crit. Care Med.* 161:1757-1759, 2000.
- 3) Alexandersson R, Hedenstierna G, Kolmodin-Hedman B : Exposure to formaldehyde: effects on pulmonary function. *Arch. Environ. Health* 37:279-283, 1982.
- 4) Ito K, Sakamoto T, Hayashi Y, et al. : Role of tachykinin and bradykinin receptors and mast cells in gaseous formaldehyde-induced airway microvascular leakage in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 307:291-298, 1996.
- 5) Swiecichowski AL, Long KJ, Miller ML, et al. : Formaldehyde-induced airway hyperreactivity in vivo and ex vivo in guinea pigs. *Environ. Res.* 61:185-199, 1993.
- 6) Heinke S, Szucs G, Norris A, Droogmans G, Nilius B. : Inhibition of volume-activated chloride currents in endothelial cells by chromones. *Br. J. Pharmacol.* ; 115:1393-1398, 1995.

解剖実習に伴う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 —第2報— Cromolyn Sodium の効果

【研究要旨】

昨年までに我々は、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。我々の基礎的検討では、モルモットを用いたFA吸入実験でも、吸入による気道収縮はCl channel Blocker, DSCGで抑制効果を示した。以上のことは、FA吸入による気道収縮、気道過敏性亢進に対しDSCGが有効である可能性を示している。

今回の検討では、解剖実習におけるFA吸入の呼吸機能・気道過敏性に及ぼす影響について検討し、DSCG吸入群との比較検討した。

解剖実習日のFA暴露によりPEFは入室時と退出時では1.2%の有意な低下をみとめた。解剖実習5週目終了時点でPEF5%以上の低下を認め、DSCG吸入に同意した学生は5名であった。PEFは実習室入室時と退室時で8.9%の低下がみられた。DSCG吸入後は2.7%の低下と有意にPEF低下を抑制した。気道過敏性は喘息群は実習前後で気道過敏性の亢進がみられた。DSCG吸入群では6週目以降はDSCGを吸入した結果、気道過敏性を抑制した。

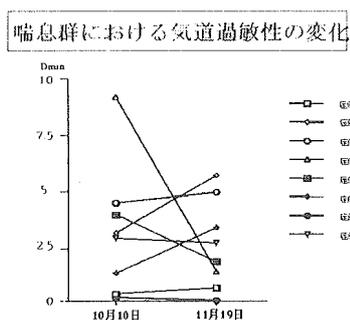
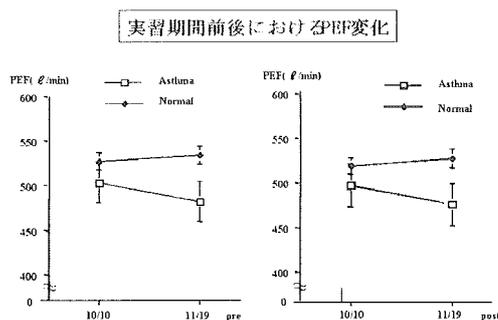
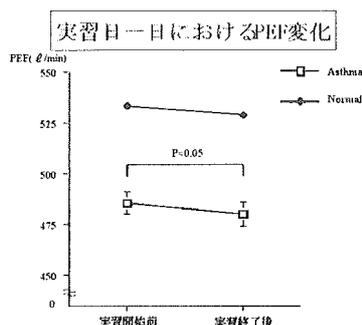
我々の基礎的実験においても、FA負荷による気道上皮イオントランスポートの短絡電流の増加をDSCGは抑制し、モルモットFA吸入実験においてもDSCG前処置によって気道収縮を有意に抑制したことを報告している。以上の基礎的検討からも今回の解剖実習によるPEFの低下をDSCGが抑制し、喘息群においては気道過敏性の亢進を抑制したことを支持するものであると考えられた。

A. 研究目的

昨年までに我々は、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。



我々の基礎的検討では、FA は気道上皮細胞の C1 チャンネルを活性化し、電気生理的変化から気道収縮、気道炎症を惹起すると考えられている。電気生理的変化は抗アレルギー薬の DCSG (インタール) にその抑制効果があることが認められた。他の文献にても DCSG

に C1 チャンネルブロッカーとしての作用があることが証明されている。また、モルモットを用いた FA 吸入実験でも、吸入による気道収縮は C1 channel Blocker, DSCG で抑制効果を示した。以上のことは、FA 吸入による気道収縮、気道過敏性亢進に対し DSCG が有効である可能性を示している。

今回の検討では、解剖実習における FA 吸入の呼吸機能・気道過敏性に及ぼす影響について検討し、DSCG 吸入群との比較検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は本大学医学部 2 年生、126 名である。気管支喘息の現病歴、既往歴を有するものは 13 名であった。学生には本研究の趣旨を説明し、承諾書を得た。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、一定の場所で測定する。気管支喘息既往のある学生は、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施行した。解剖実習は 1 日 4 時間、週 3 日、11 週間にわたり 114 時間行われた。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。症状は眼症状、鼻症状、皮膚症状、呼吸器症状をそれぞれ Borg 係数で点数化した。5 週間終了時点で PEF が入室時と退出時で 5%以上低下した学生、気

管支喘息既往のある学生は6週目以降、入室時にDCSG（インターバル）を毎実習前に吸入し、同様にPEFを測定した。

C. 結果

- 1) 本大学医学部2年生126名を対象とし、同意を得られた124名にピークフローメーターを配付した。気管支喘息の既往あるいは現症のある学生（以下喘息群）は13名であった。喘息群ではアストグラフによる気道過敏性検査で13名中8名に気道過敏性亢進がみられた。
- 2) 解剖実習室内のFA濃度は実習開始前は0.1ppmであり、実習中濃度は0.8ppmであった。しかし、今回の実習では8週目までは室内換気扇の不動作があり濃度は高くなっていた。換気扇改善後は0.5ppmであった。
- 3) 実習中の症状は各実習でBorg係数1以上をみとめた学生数を有症状者とした。124名中眼症状を自覚した学生は49例(39.5%)と最も多く、次いで鼻症状は25例(20.2%)、呼吸器症状は24例(18.5%)、皮膚症状は20例(16.1%)であった。その他頭痛が11例(8.9%)みられた。

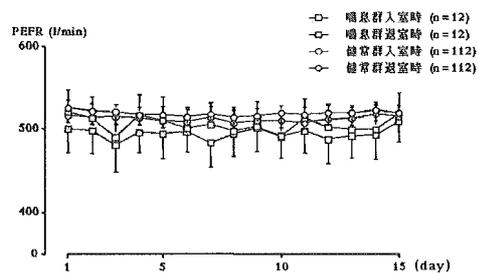
実習中の自覚症状(Borg Score>1)

| 症状 | 例数 | % |
|------|----|------|
| 眼 | 49 | 39.5 |
| 鼻 | 25 | 20.2 |
| 呼吸器 | 23 | 18.5 |
| 皮膚 | 20 | 16.1 |
| 頭痛 | 11 | 8.9 |
| 脱毛 | 1 | 0.8 |
| 髪が傷む | 1 | 0.8 |

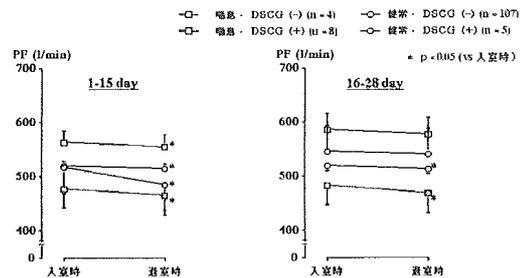
- 4) 解剖実習5週目終了時点でPEF5%以上の

低下を認め、DCSG吸入に同意した学生は10名であった。そのうちDCSGを吸入した学生は5名であった。実習室入室時のPEFは503.8L/minであり、退室時は460.8L/minと8.9%の低下がみられた。DCSG吸入後は入室時520.1L/minで退室時505.6L/minと2.7%の低下と有意にPEF低下を抑制した。

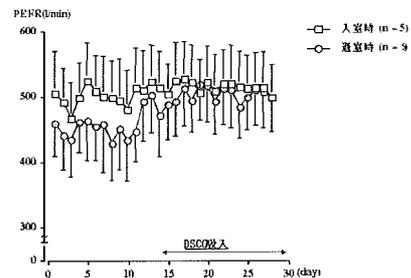
実習室入室時と退出時のPeak Flow値の変動



実習室入室時と退出時のPeak Flow値の変動



フォルムアルデヒド吸入によるPEF低下群に対するDCSGの効果



ホルムアルデヒド吸入によるPEFR低下に対するDSCGの効果

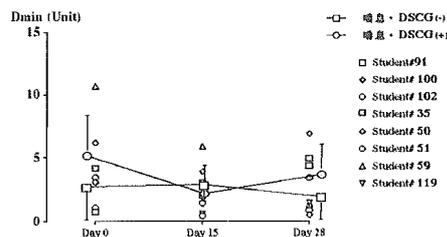
| DSCG(-) | PEFR(ml/min) | 1-15 day | | 16-28 day | |
|---------|--------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 入室時 | 退室時 | 入室時 | 退室時 |
| | | 398.1±47.0 | 373.5±44.8 | 406.1±40.0 | 396.6±40.2 |
| | | P<0.01 | | P<0.05 | |
| | %change PEFR | -6.1±0.5 | | -2.5±0.7 | |
| DSCG(+) | PEFR(ml/min) | 1-15 day | | 16-28 day | |
| | | 入室時 | 退室時 | 入室時 | 退室時 |
| | | 503.8±55.9 | 460.8±55.7 | 517.5±53.4 | 505.6±52.8 |
| | | P<0.01 | | N.S. | |
| | %change PEFR | -8.9±1.2 | | -2.3±1.0 | |

喘息群におけるホルムアルデヒド吸入の呼吸機能と気道過敏性に対する影響とDSCGの効果

| Dmin (unit) | DSCG(-) | Day 0 | Day 15 | Day 28 |
|-------------|---------|----------|----------|-----------|
| | | DSCG(+) | 2.7±3.1 | 2.8±1.3 |
| PEFR(l/sec) | DSCG(-) | 5.1±3.2 | 2.1±2.2 | 3.6±2.4 |
| | DSCG(+) | 8.4±0.5 | 8.9±1.2 | 8.9±1.4 |
| FEV1.0(%) | DSCG(-) | 7.8±1.9 | 8.9±2.5 | * 9.1±2.1 |
| | DSCG(+) | 79.8±9.9 | 78.8±9.3 | 79.1±8.0 |
| | DSCG(+) | 84.9±7.6 | 86.7±6.3 | 85.5±9.2 |

DSCG (-) : n=4 DSCG (+) : n=6 (* P<0.05 vs day0)

ホルムアルデヒド吸入による気道過敏性に対するDSCGの影響



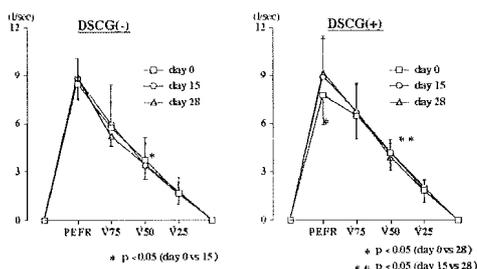
5) 喘息群 8 名中 5 名が DSCG を吸入した。吸入前後の VC, FEV1.0, Flow Volume に変化はみられなかった。気道過敏性は喘息群は実習前は 2.26±3.07U であり実習 5 週目では 2.78±1.12U、実習終了時は 1.87±2.13U と気道過敏性の亢進がみられた。DSCG 吸入群では実習前は 5.12±3.16U であり、実習 5 週目では 2.10±2.22U と気道過敏性の亢進がみられたが、6 週目以降 DSCG を吸入し実習終了時は 3.61±2.38U と気道過敏性を抑制した。

D. 考察

シックハウス症候群 (Sick House Syndrome: 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。SHS はこれから派生した和製英語と考えられている。SHS の原因物質として揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compound; 以下 VOC) の中でも FA が重要な物質として考えられている。

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。0.05-0.06ppm

喘息群におけるホルムアルデヒド吸入の Flow Volume に対する影響とDSCGの効果



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隔炎、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示唆される。

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。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数名いた。。Alexandersson ら¹⁾は職場で FA 被爆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、PEF の低下率が小さい理由としては、当大学の解剖学実習室の 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、我々の結果でも健常者の実習期間前後においては、PEF の変化がなかったことから、FA 暴露を回避すると PEF が回復したということと一致する結果であった。つまり、健常人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。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考えられる。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。

医療関係でも FA を取り扱う機会は多く、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。今回我々が検討した解剖学実習の FA 濃度では実習前は 0.1ppm, 実習中は 0.5ppm であり基準値の上限に値する。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。

DSCG はアトピー型気管支喘息の予防薬として非常に一般的に用いられている薬剤である。その作用機序には肥満細胞膜の安定化作用であり、抗原抗体反応による化学伝達物質遊離抑制作用を有している。また、運動誘発喘息などの非特異的刺激に対しても気道収縮を抑制することが報告されている⁵⁾。非特異的刺激として高張食塩水負荷による気道収縮反応も DCSG が抑制する報告⁶⁾もあり、DCSG はアレルギー反応を抑制することのみだけではなく、非特異的適刺激による気道収縮も抑制することが知られている。非特異的刺激に対

する DSCG の作用機序の一つとして Cl channel blocker としての作用を有していることが報告されている⁷⁾。我々の基礎的実験においても、FA 負荷による気道上皮イオントランスポートの短絡電流の増加を DSCG は抑制し、モルモット FA 吸入実験においても DSCG 前処置によって気道収縮を有意に抑制したことを報告している。以上の基礎的検討からも今回の解剖実習による PEF の低下を DCSG が抑制し、喘息群においては気道過敏性の亢進を抑制したことを支持するものであると考えられた。

E. 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.
- 5) Morton AR, Ogle SL, Fitch KD: Effects of nedocromil sodium, cromolyn sodium, and a placebo in exercise-induced asthma. Ann Allergy; 68:143-148. 1992.
- 6) Kano S, Hirose T, Nishima S.: Change in osmolarity of disodium cromoglycate solution and protection against exercise-induced bronchospasm in children with asthma. Eur Respir J. 9:1891-1895, 1996.
- 7) Heinke S, Szucs G, Norris A, Droogmans G, Nilius B.: Inhibition of volume-activated chloride currents in endothelial cells by chromones. Br. J. Pharmacol. ; 115:1393-1398, 1995.

XIII. シックハウス症候群の

眼血流動態に関する研究

旭川医科大学眼科学講座

吉田 晃敏
長岡 泰司
佐藤 栄一