
平成15年度

厚生労働科学特別研究事業

室内空気環境における健康影響因子に関する研究

研究報告書

主任研究者：宮本昭正

厚生労働省

はじめに

近年居住環境が人々の健康に種々の影響を与えることについて関心が高まっている。居住環境といっても種々の因子が考えられ、室内の塵、ダニ、カビはもちろんであるが、その他、室内空気中の化学物質（特にホルムアルデヒド、有機燐、NO_x、CO₂など）4,000種以上に及ぶとされ、さらに温熱、光、音、振動などが生体に色々な影響を与える可能性が指摘されている。また、職業関係での金属曝露なども無視できない。ただ、どの程度の濃度で、どのような条件があれば、生体に有害な作用が現れるのかについては、個人の感受性の問題もあり、なかなか複雑である。

前述の如く、室内環境の汚染物質中の各種の化学物質は4,000種以上に及ぶが、特に受動喫煙、二酸化窒素とホルムアルデヒドが、健康リスクに悪影響を及ぼすことは確立されている。ホルムアルデヒドは、動物実験から室内環境中のアレルゲンが皮膚や呼吸器疾患の発症原因となることは衆知のことではあるが、温熱の影響については、生体リズムの点から考慮が必要である。本研究により室内空気質のホルムアルデヒドは、指針値を下回る濃度であっても皮膚症状や精神症状惹起し得ることを確立し得た。持続する慢性的な嗅刺激（化学刺激）は、動物実験から、末梢神経細胞のみならず、中枢神経細胞にも影響を及ぼすことが示唆された。その他、騒音や振動作用によっても頭痛や、嘔気、めまいなどの多彩な症状を発症し得るが、現在の生活環境では、生体影響を与えるほどには、大きくない。

本研究では、この分野のエキスパートにお願いし、それぞれの専門分野から居住環境の人への健康影響について、文献的な考察も含め、研究成果をまとめていただいた。分担研究者並びに研究協力者の方々に、心より御礼を申し上げたい。

宮本 昭正

<目 次>

・はじめに

- ① 室内空気環境における健康影響因子に関する研究
日本臨床アレルギー研究所 宮本 昭正 1
- ② 嗅覚刺激（化学刺激）の嗅覚に及ぼす影響
金沢大学大学院医学系研究科感覚運動病態学 教授 古川 侑, 他 5
- ③ 空气中化学物質による皮膚症状の解析と病態から見た疾患の層別化
岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚・粘膜・結合織学 教授 岩月 啓氏 10
- ④ 室内空気環境における健康影響因子
東京女子医科大学 名誉教授 香川 順 15
- ⑤ 温熱環境因子, 照度
秋田大学医学部社会環境医学講座 教授 本橋 豊 21
- ⑥ 音, 振動について
高知大学医学部環境医学 教授 中村 裕之 28
- ⑦ 皮膚の生体防御と外的刺激
東北大学医学部皮膚科 菊地 克子, 他 37
- ⑧ 職業性アレルギー・金属アレルギーなど
福井大学医学部国際社会医学環境保健学 教授 日下 幸則, 他 42
- ⑨ ホルムアルデヒドの動物実験における気道過敏性およびアレルギー反応における影響
日本大学医学部内科学講座内科一 講師 馬島 徹, 他 53
- ⑩ 室内空気環境における健康影響因子に関する研究
東京歯科大学眼科 教授 坪田 一男 59
- ⑪ 有機リン中毒ークロスピリホスを中心としてー
香川大学医学部人間社会環境医学講座 教授 實成 文彦, 他 61
- ⑫ 培養心筋細胞の研究からー低濃度ー酸化炭素は虚血細胞死を抑制するー
東京大学大学院法医学 吉田 謙一 74

室内空気環境における健康影響因子に関する研究

主任研究者 宮本 昭正 日本臨床アレルギー研究所所長

研究要旨

室内環境の汚染物質中の各種の化学物質は、4,000種以上に及ぶ。特に受動喫煙、二酸化窒素とホルムアルデヒドが健康リスクに悪影響を及ぼすことが確立されている。

ホルムアルデヒドは、動物実験から室内環境中のアレルゲンにより皮膚や呼吸器疾患の発症原因となることは衆知のことではあるが、温熱の影響については、生活リズムの点から考慮が必要である。

室内空気質のホルムアルデヒドは、指針値を下回る濃度であっても、皮膚症状や精神症状を惹起し得ることを確立し得た。持続する慢性的な嗅刺激(化学刺激)は、動物実験から、末梢神経細胞のみならず、中枢神経細胞にも影響を及ぼす事が示唆された。

その他、騒音や振動作用によっても頭痛や、嘔気、めまい等の多彩な症状を発症し得るが、現在の生活環境では、生体影響を与えるほどは、大きくないことを明らかにした。

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)

古川 仍

(金澤大学大学院医学系研究科感覚運動病態学)

A. 研究目的

昨今、室内空気環境の健康への影響に対する社会的な関心が高まっており、「シックハウス症候群」という用語がすでに定着している。「シックハウス症候群」は、「シックビル症候群」から転じた和製英語であるが、必ずしも医学的に確立された疾病概念ではなく、研究者やマスコミ等で様々な定義付けがなされ、社会的混乱が生じている状況にある。

すなわち、室内環境において、健康に影響を及ぼす恐れのある因子としては、ホルムアルデヒドや揮発性有機化合物(VOC)のみならず、粒子状物質や一酸化炭素、各種アレルゲン、温熱環境因子、照明、音や振動など様々な因子が想定される。しかし、この概念が独り歩きして、例えば、居住者が皮膚粘膜症状や不定愁訴を訴えた場合に、十分な科学的評価や鑑別診断を行うことなく、ホルムアルデヒドやVOCが原因として指摘される傾向にあり、国民の間に誤解が広まるとともに、不安が強まっている状況にある。

本研究では、

- (1) 室内環境中の各種の健康影響因子に関する文献学的検討
- (2) 空気中化学物質による皮膚への影響についての検討
- (3) 持続的嗅覚刺激が嗅覚系に及ぼす影響についての検討

を実施することにより、室内環境において健康に影響を及ぼす環境因子についての整理を行い、有効な予防や対策の方策の確立を図ることを目的とする。

B. 研究方法

国内のこの分野の研究者11名(分担研究者を含む)に依頼して、下記の方法で研究を推進した。

(1)室内環境中の各種の健康影響因子に関する文献学的研究

皮膚・粘膜が、様々な外的刺激の曝露により、どのような生体防御反応が生じるのか、また、生態防御の破綻により、どのような症状が生じるのか、について、皮膚科、耳鼻咽喉科、眼科の専門的観点から、組織学・生理学・免疫学的視点で主として文献学的に検討した。

また、粒子状物質や窒素酸化物、一酸化炭素、タバコ煙、各種アレルゲン、温熱環境因子、照明、音や振動等、ホルムアルデヒドやVOC以外の各種の環境因

子が人の健康へ及ぼす影響について主として文献学的に検討した。

(2) 空气中化学物質による皮膚への影響についての検討

解剖実習により、ホルムアルデヒドの高濃度曝露を受けた医学生の皮膚等への影響について検討するとともに、空气中化学物質の作用を接触皮膚炎の動物モデルを用いて解析した。さらに、皮膚科学的観点から、いわゆる化学物質過敏症の仮説の妥当性を検討した。

(3) 持続的嗅覚刺激が嗅覚系に及ぼす影響についての検討

持続する嗅覚刺激(化学刺激)による末梢及び中枢を含む嗅覚路における組織学的変化を実験動物により観察し、嗅細胞傷害後の新生嗅細胞軸索の嗅球への投射経路を検討し、中枢におけるニオイの抑制と興奮に係る中枢細胞の変化を評価するとともに、いわゆる化学物質過敏症の仮説の妥当性を検討した。

(倫理面の配慮)

臨床的研究については、インフォームドコンセントに十分配慮した上で、実施した。また、研究で知り得た個人情報等については、プライバシー保護に最大限の配慮を行うとともに、資料の管理を厳重に行い、また、動物実験については、各施設における倫理委員会の方針に従って実施した。

C. 研究結果

(1) 室内環境中の各種の健康影響因子に関する研究

室内空気環境における化学物質は、室内の建築資材・家具・衣類など、また防虫剤、防カビ剤、殺菌剤なども使用され、これらから排出される化学物質で室内空気は汚染され、一般的な部屋の空気を分析すると、約900種類の化学物質が同定され、さらにタバコ煙や暖房・燃焼器具等からの排出ガスが加わると、4000種以上の化学物質で汚染されている事になる。しかし、現実の室内環境で室内化学物質による健康リスクに関する多くの情報は不確かなものが多い。証拠として確立されているものは、受動喫煙、二酸化窒素とホルムアルデヒドである。

本研究では、窒素酸化物、粒子状物質、オゾン、タバコ煙および二酸化硫黄について室内の大気環境規準が設定されたものクライテリア(判断条件)を調べ、室内環境で記録される濃度による健康リスクの判断のためのクライテリアを示し、室内空気中の数ある汚染物質の中での意義を示した。

職業性アレルギーは職業に関係した特定の物質が抗原となってアレルギー機序により誘起される点が、シックハウス症候群とは異なる。同時に職業性という意味で予防可能な数少ないアレルギー疾患である。職業性アレルギーの成因・原因物質・診断・管理と予防についても検討した。また、2003年7月に国際連合より勧告された、化学物質の有害性を分類しラベルや安全性データシート(MSDS,SDS)という形で情報提供するための国際調和システム(GHS)の呼吸器皮膚感作性の分類基準に準拠した感作性化学物質57種類を提案した。

温熱条件が関与する健康問題として、冷房病、高齢者保健福祉施設における温熱環境の制御についてふれた。また、湿度環境については、ダニやカビやウイルスの繁殖との関係で考慮されるべき規準、さらにはシックハウス症候群との関連で考慮すべき条件について言及した。照度条件については、高齢者の生体リズム同調を強化する因子として重要である。

動物実験を通じ、ホルムアルデヒドが気道過敏性及びアレルギー反応にどのような作用を及ぼすかを検討した。その結果、ホルムアルデヒドは、細胞内cAMP, Protein kinase A(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的变化による気道irritant受容体を刺激し、Ach, substance P(SP)、NKAなどの神経伝達物質を介する反応で気道を取縮させ、好中球および好酸球性気道炎症を引き起こし、アレルギー反応も増悪させることが示された。

(2) 空气中化学物質による皮膚への影響についての研究

室内空気質によって皮膚症状や身体・精神症状を訴える患者を診察し、また、解剖実習中に高濃度ホルムアルデヒドガスに曝露される医学生を対象とした調査を実施した結果、室内空气中化学物質に関連した皮膚症状の病態は以下の4群に分類できる。

第1群：アレルギー機序による皮膚症状を呈する群、第2群：アトピー性皮膚炎などの既存の皮膚炎が曝露により増悪する群、第3群：原因化学物質の用量依存的に症状を呈する群、第4群：多種類の化学物質に対して、指針値をはるかに下回る濃度において非アレルギー機序で症状が発現する群。いわゆる「シックハウス症候群」をこのように層別化することは、診断的検査の意義を確立し、病態を明らかにし、医学的診断名の混乱を避け、従来の疾患概念との整合性を保つ上で有用と思われる。このデータは、社会問題になっているいわゆる「シックハウス症候群」の対応についての基

礎的データになると思われる。

外的刺激や抗原、あるいは病原体から生体を守るという皮膚の防御機構には、①角層を主体とする物理的バリア機能、②表皮角化細胞、ランゲルハンス細胞など免疫担当細胞の働きによる免疫、炎症のバリア、③その後角化細胞が増殖しターンオーバーが更新することによる排除という数段階の機構がある。アトピー性皮膚炎患者や美容師の職業的手湿疹などのように、慢性に皮膚炎が続くことによって皮膚のバリア機能が低下している人は、皮膚の外界物質に対して易刺激性がある。さらにアトピー性皮膚炎患者は、アトピー素因を持つことにより、皮膚の刺激性、感受性が高まるばかりでなく、皮膚炎が遷延しやすい。洗剤を使った水仕事をするなど一時刺激性皮膚炎を起こしやすい環境にいる人は、そうでない環境にいる人に比べて、皮膚炎を起こす危険が高まることを明らかにした。

(3) 持続的嗅覚刺激が嗅覚に及ぼす影響についての研究

持続する慢性的な嗅覚刺激(化学刺激)による慢性刺激ラットでは、嗅細胞のアポトーシスが観察される頃から徐々にその発現細胞は低下した。さらにアポトーシス細胞が減少する頃からPCNA発現細胞の増加傾向が観察された。一方中枢では嗅球の糸球体層ではドーパミン生合成酵素であるtyrosine hydroxylase発現陽性細胞の減少が観察され、末梢神経細胞のみならず中枢神経細胞にも影響を及ぼすことが示唆された。

(4) その他の研究

騒音の生体影響としては、聴覚への物理的影響以外に、視床下部-下垂体-副腎皮質系をはじめとする内分泌系への影響や、交感神経系の亢進によって唾液、胃液の分泌減少、胃腸運動抑制、瞳孔の散大などが生じる。また情動ストレスの作用の結果、生活習慣の変化、例えば、食生活の乱れ、飲酒量の増大、運動習慣の低下、喫煙量の増大、睡眠障害などが生じ、様々な生活習慣病が生じる。これが、慢性の間接的な影響として位置付けられるものである。しかしながら、これらの影響が生じるレベルは、職場環境での騒音レベル以上のものと理解されている。

また、現行の生活環境における騒音と振動レベルがともに規準以内であっても、その相加作用によってパフォーマンスへの影響が生じることもあり得るが、職場でのレベルによる慢性影響があったとしても、生活環境レベルでの複合曝露によって生活環境で障害が生じることはあり得ない。

20kHz以上の周波数を有する超音波は、温熱作用や振動作用によって血液、リンパ液等体液の循環を促進し、新陳代謝を活発にさせる作用がある。いずれの場合にも過剰な曝露は聴覚を通じて耳鳴り、耳内痛を引き起こす。さらには全身性の影響として頭痛、嘔吐、嘔気、めまい、全身疲労感が生じるが、これは、聴覚に加え振動覚、温度覚に影響を与えた結果と考えることができる。ただ、生活環境における超音波のレベルは、このような生体影響を与えるほど大きくはない。

角膜上皮細胞株を用いて、内分泌攪乱物質の影響を検討した。ヒト角膜上皮細胞株を10 μ Mフタル酸ジエチルヘキシル(フタル酸モノエチルヘキシル)フルタミド。ビスフェノールA、エストラジオールで72時間刺激した。マイクロアレイ法により、mRNAの発現変動を測定し、得られた結果をクラスター解析した。その結果、顕著な発現変動は見出されなかったが、各添加刺激間の相関係数は大きく異なっていた。

D. 考察

室内空気環境には、種々の多彩な汚染物質が含まれていて、健康に影響を与える可能性がある。また、温熱、騒音や振動などによる生体影響も無視できない。確かにホルムアルデヒド、タバコの煙、二酸化窒素の高濃度が生体に種々の悪影響を及ぼすことは知られている。また、動物実験の結果からもこれを裏付ける結果が出ている。しかし、現在の生活環境では、上記の物質以外の多彩な汚染物質が生体に大きな影響を与えるとは考え難いのではないだろうか。

E. 結論

室内空気環境における健康影響因子について、室内環境に存在する種々の化学物質について文献を検索するとともに、実験的にも検証してみたところ、明らかに問題があると指摘できるのは、ホルムアルデヒド、窒素酸化物、タバコの煙であるが、他の物質の人体への影響について確定できなかった。

騒音、超音波、振動、嗅覚刺激の人体影響も無視できないが、現状での生活環境におけるレベルでは生体に影響を与えるほど大きくはないと考えられる。

結論として、最近とみに関心の高まりを見せている「シックハウス症候群」や「シックビル症候群」の診断については慎重であるべきであると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 岩月啓氏, 他:「室内環境の化学的要因による皮

- 皮膚過敏症—不定愁訴を含めて—に関する研究。
平成14年度厚生労働省科学研究費補助金 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」(主任研究者, 石川 哲), pp263-298, 2003.
2. 岩月啓氏: シックハウス症候群. 日本皮膚科白書 pp274-279, 2003.
高橋祥子, 藤井一恭, 辻 和英, 岩月啓氏: シックハウス症候群—皮膚科学の見地から—. アレルギー・免疫 10: 1585-1594, 2003.
3. Kazuyasu Fujii, Kazuhide Tsuji, Hironori Matsuura, Okazaki Fusako, Sachiko Takahashi and Keiji Iwatsuki: The effect of formaldehyde gas exposure in a murine allergic contact hypersensitivity model. Contact Dermatitis, submitted.

2. 学会発表

1. 岩月啓氏: シックハウス症候群—その病態と皮膚科医の対応—イントロダクション. 第33回日本アレルギー学会・学術大会(ワークショップ), 東京, 7月5日~6日, 2003.
2. 岩月啓氏: いわゆるシックハウス症候群をどう考えるか. 日本皮膚科学会 第326回福岡地方会(ランチョンセミナー), 小倉, 9月14日, 2003.
3. 上村公一, 吉田謙一: Carbon monoxide (CO) protects cardiogenic cells against ischemic death. 第76回日本生化学会大会, 横浜, 2003.10.16.
4. 樋口明弘, 坪田一男, 小宮山政敏, 森 千里: 眼角膜上皮細胞株に対する環境ホルモンの影響. 日本内分泌撓乱科学物質学会第6回研究発表会, 仙台, 平成15年12月2日.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

嗅覚刺激（化学刺激）の嗅覚系に及ぼす影響

—嗅上皮における Na^+ 、 K^+ -ATPase、ナトリウム・プロトン交換輸送体、
グルココルチコイドレセプターの発現—

古川 侑、三輪高喜、塚谷才明

金沢大学大学院医学系研究科感覚運動病態学

研究要旨

嗅粘膜上に存在する粘液（嗅液）組成がニオイ感度のモデュレーターの一つと考えることができることから、微量化学物質が原因と思われる健康障害患者の症状の一つである嗅覚過敏について、嗅液電解質の立場から検証し考察することを試みた。今回は、嗅液の電解質濃度の維持、調整に関与し嗅上皮のイオン恒常性維持機構に関与すると考えられるナトリウムポンプの発現やナトリウム・プロトン交換輸送体(sodium-proton exchanger, NHE)の発現をラット嗅上皮で調べた。前者は Na^+ K^+ -ATPase(sodium, potassium-adenosine triphosphatase)の存在を免疫組織化学染色法により、またNHEは定量的PCR法により検索した。また、グルココルチコイドレセプターの発現についても免疫組織化学染色法を用いて調べ、グルココルチコイドの嗅覚に及ぼす影響について考察した。その結果、正常ラットでは Na^+ 、 K^+ -ATPaseはBowman腺の腺管で最も強く発現が見られた。またNHEの発現ではNHE-1が嗅上皮でその生理的役割を期待できる量のmRNAの発現が確認された。また、グルココルチコイドレセプターは支持細胞の鼻腔側の細胞質で最も強く見られた。嗅覚障害モデルでは、嗅上皮の回復過程において嗅上皮の再生とともに Na^+ 、 K^+ -ATPaseやグルココルチコイドレセプターも再生することが観察され、これは行動学的な観点でも嗅刺激性行動観察法により嗅覚障害の改善が確認された。これらの結果から、嗅粘液の電解質の維持や調節に Na^+ 、 K^+ -ATPaseやNHE-1が関与し、さらにグルココルチコイドレセプターの制御を受けている可能性が示唆された。

A. はじめに

嗅覚が味覚と異なるところは、味覚は水溶性化学物質を感受するのに対して人では嗅覚は気化した化学物質を感受する。しかし、嗅覚と味覚の差を単に水溶性刺激か、気化刺激かで定めることはできない。気化したニオイ分子も嗅上皮に分泌される粘液（嗅液）中に溶け込んで初めて感受されるからである。その証拠にメタン、エタン、プロパンなど水に溶けない物質にはニオイはない。しかし水に溶けやすいほどニオイが強いわけではない。むしろ、水に溶けにくい疎水性の高い物質ほど、低濃度でニオイがする。ヒトがニオイを感じる最小濃度（域値濃度）と疎水度はよく相関する。この嗅液は嗅粘膜に存在するBowman腺から分泌されるが、その性状（粘稠度、電解質組成）や脂溶性ニオイ物質と嗅液との結合に必要なリポカリン濃度などは嗅覚の感受性に影響をもたらす。言葉を換えれば、嗅液組成がニオイ感度のモデュレーターの一つと考えることができる。

ところで、微量化学物質が原因と思われる健康障害患者の症状の一つに嗅覚過敏が特記されることから嗅覚過敏に関連する諸因子について、嗅覚の立場から検

証し考察する必要がある。つまり、嗅覚過敏症の病態としては嗅覚域値の低下による場合と嗅覚障害による嗅覚低下の結果もたらされる場合とが考えられることから、その本質を見極める必要がある。この嗅覚過敏に関連する検討項目としてはすでに報告(表1)¹⁾済みである。その中でも、例えばアドレナリンの分泌異常と低濃度刺激時のニオイ・インパルス²⁾の発生やアジソン病と嗅覚域値の低下(過敏)に関しては、嗅覚域値低下に伴う嗅覚過敏の存在を示唆しているだけに、その機序を解明することは重要なことである。

表1 嗅覚過敏に関連する項目

- | |
|-----------------------------------|
| I 嗅覚について |
| 1 嗅覚の特異性 |
| 2 嗅覚域値を変える因子について
(検査法、個人差) |
| 3 嗅上皮の特性
(解剖学的特徴、異嗅症) |
| II 三叉神経の関与
(三叉神経反射、選択的変性) |
| III 嗅覚受容とホルモンの影響 |
| IV その他の要因
(鼻粘膜過敏症、身近なニオイ刺激の関与) |

そこで今回は、その解決の糸口を探る目的で、嗅粘膜上の嗅液の電解質濃度の維持、調整に関与し、嗅上皮のイオン恒常性維持機構に関与すると考えられるナトリウムポンプの発現やナトリウム・プロトン交換輸送体(sodium-proton exchanger, NHE)の発現を調べた。前者は $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase(sodium, potassium-adenosine triphosphatase)の存在を免疫組織化学染色法により、またNHEは定量的PCR法により検索した。また、ラット嗅上皮でのグルココルチコイドレセプターの発現についても免疫組織化学染色法を用いて調べ、グルココルチコイドの嗅覚に及ぼす影響について考察することにした。

B. 対象および方法

1. 対象

生後4~5週齢の体重100~150 gのWistar系雄性ラットを各群4匹、対象4匹の計24匹を使用した。

2. 免疫組織学化学的検討

免疫染色はデキストランポリマー法にてスライドガラス上で行った。パラフィン切片は脱パラフィンした後、3%過酸化水素水にて10分間内因性ペルオキシダーゼ活性を阻止した。非特異的反応を阻止するために1%ウシ血清アルブミン加Tris-HClを24時間反応させた後、一次抗体を24時間反応させた。一次抗体はウサギ抗ラット $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase β -1抗体、ウサギ抗ヒトグルココルチコイドレセプター抗体をそれぞれ100倍、200倍希釈で使用した。二次抗体として、パーオキシダーゼ標識デキストラン結合ヤギ抗ウサギIgG抗体を使用し、30分反応させた後、30%3, 3'ジアミノベンチジン四塩酸塩(3, 3'-diaminobenzidine)過酸化水素水加Tris-HClにて3~10分間発色反応を行った。対比染色として、マイヤーヘマトキシリン溶液にて30秒間後染色した。

3. 嗅刺激性行動観察法

嗅覚障害の評価のために、行動学的方法としてシクロヘキシミド(cycloheximide)を利用した嗅刺激性行動観察法を行った。シクロヘキシミド水溶液は、ラットにとって特有のニオイと不快な味を持つとされ、ラットは一度その味を経験するとシクロヘキシミドの持つニオイを記憶し、その後はそのニオイを嗅いただけでシクロヘキシミド水溶液を忌避するようになるため、駆鼠剤として用いられている薬剤である。ラットは12時間毎の昼夜周期で通常の固形資料を任意に与えたが、ラットを渴の状態にするために48時間絶飲させ

た後、ラット飼育ケージに0.01%シクロヘキシミド水溶液の入った給水瓶と蒸留水を入れた給水瓶を備えた。このケージにラットを1匹ずつ入れ、ラットがどちらの給水瓶から飲水するかを10分間以内の観察期間で各ラット、最高10試行ずつ調べた。観察中も渴の状態を維持するために給水瓶の先端に口を付けるとすぐに給水瓶を取り外して、ラットには1回の極少量の水分しか飲めないようにした。1回毎にGellermann系列に従って規則性のないような順序でシクロヘキシミド水溶液の入った給水瓶の位置を替えた。蒸留水を飲んだ場合を正解とし、シクロヘキシミド水溶液を飲んだ場合を誤りとした。理論的には嗅覚脱失した動物での正解率は50%になる。

4. 嗅覚障害モデルの作製

シクロヘキシミド水溶液による学習終了後24時間に、5%硫酸亜鉛水を点鼻した。点鼻にあたっては、ラットを仰臥位にして頭部を固定し、1ml注射器に20ゲージ留置針の外套針を接続し、両側鼻腔にそれぞれ0.2mlずつ点鼻した。硫酸亜鉛水が十分に嗅上皮に達するために、10分間仰臥位のままとした。

5. 定量的PCR法による嗅上皮におけるNHE発現の検討

ラット嗅上皮の採取は、麻酔後開胸して経心的に灌流固定後、頭部を切断して正中で離断し、鼻中隔面から嗅上皮を摘出した。また嗅上皮の確認は通常のHE染色を行った。同時に、腎臓、小腸、大腸、脳、心臓、脾臓も摘出した。

保存された組織は、それぞれ20~50mgをQuick Prep Micro mRNA Purification Kitを用いてmRNAを抽出した。ここで得られた溶液はDNAの混入を防ぐため、DNAase Iで処理した。そのmRNA溶液はFirst-Strand cDNA Synthesis KitにてcDNAに逆転写した。

6. 定量的PCR法

先に得られたcDNA溶液は β -アクチンのプライマーにて通常のPCR法を40サイクル行い、体細胞DNAの混入によるバンドが出現しないことを確認した上で使用した。定量的PCR法は、ABI Prism 7700 sequence detection systemを用いた。遺伝子発現の内在性コントロールとしては、グリセロアルデヒドリン酸脱水素酵素(GAPDH)の発現を指標とした。

C. 成績

1. 正常ラットにおける観察

(1) Na⁺ K⁺-ATP ase抗体の発現様式

正常ラットの嗅上皮を、Na⁺ K⁺-ATP ase抗体を一次抗体とする免疫染色にて観察した。嗅上皮の中で最も強く発現を認めたのは、Bowman腺の腺管であった。そのほかにBowman腺の腺房や上皮下の嗅神経束で発現を認めた。

(2) グルココルチコイドレセプター抗体の発現様式

正常ラットの嗅上皮をグルココルチコイドレセプター抗体を一次抗体とする免疫染色にて観察した。嗅上皮の中で最も強く発現を認めたのは支持細胞の鼻腔側の細胞質で、支持細胞の側面でもそれより弱い発現を認めた。

(3) 嗅上皮におけるNHEの発現

各計測において良好なPCR反応が計測された。これらの増幅曲線から腎のmRNAを希釈して便宜的に作成した標準曲線は、Ct値と初期量との間に良好な相関関係を示した。これより得られた各部位毎の計測値を表2示す(表2)。NHE-1は心臓において最も発現が高く、腎の7.3倍で最低の嗅上皮の0.51倍に比して14倍であった。NHE-2は最高が小腸で腎の180倍、最低が嗅上皮の0.57倍で320倍の差があった。NHE-3では最高が小腸で腎の5.0倍、最低が嗅上皮の0.0089倍で560倍の差であった。NHE-4は最高が脾臓の30倍で、最低が大腸の0.022倍でその差は1,400倍であった。NHE-5は最高が脾臓の410倍で、最低が腎で1倍であり、その差

は410倍であった。

以上の結果から、NHE-1は比較的発現の差が少なく各臓器における差が最低であった。NHE-2、3、4、5は最高と最低の差が大きく、臓器特異的な発現様式が観察された。嗅上皮においてはNHE-1以外のNHE-2、3、4、5の発現は非常に低く、積極的な生理的役割を果たしているとは考えにくい結果であった。

2. 嗅覚障害モデルにおける嗅刺激性行動観察

硫酸亜鉛水溶液点鼻前は学習により100%の正答率であったが、点鼻によりどのラットでも正答率の低下が見られ嗅覚障害が引き起こされていた。点鼻後2日目では平均66.5%と最も悪い正答率であったが、その後は4日目に80.0%、6日目に83.3%、8日目に90.8%、10日目に93.8%と徐々に正答率が上昇し、14日目には97.5%、16日目に100%と、嗅覚は硫酸亜鉛点鼻前の状態とほぼ同様のレベルにまで回復した。

3. 嗅覚障害モデルにおける所見

(1) 免疫組織科学所見

Na⁺ K⁺-ATPase抗体は正常群ではBowmann腺の腺管で強く染色されていたが、嗅上皮の脱着した硫酸亜鉛水溶液点鼻後2日目では残存した基底細胞の他上皮下の嗅神経束で染色が見られた。点鼻後5日目で再生嗅細胞が見られるようになると、再生嗅上皮細胞でも染色された。点鼻後8日目で支持細胞が見られるようになってくると、Bowmann腺の腺管で染色が認められるようになった。点鼻後14日目以降でも腺管への染色は認められた。

表2 嗅上皮におけるNHEの発現

Site	NHE-1	NHE-2	NHE-3	NHE-4	NHE-5
Olfact	0.51±0.053	0.57±0.27	0.0089±0.00011	0.27±0.13	4.3±1.0
Kidney	1.0±0.045	1.0±0.20	1.0±0.19	1.0±0.04	1.0±0.36
Small int.	3.8±0.23	180±2.7	5.0±1.1	0.44±0.070	160±5.0
Colon	5.0±0.53	40±4.0	0.16±0.046	0.022±0.015	33±4.7
Brain	1.3±0.16	4.0±1.1	0.047±0.00061	12±0.46	290±31
Heart	7.3±2.0	1.3±0.84	0.028±0.014	4.4±2.7	230±38
Spleen	3.5±0.22	3.6±0.89	0.11±0.036	30±0.8	410±16

GAPDH ; glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.
Olfact : olfactory epithelium. Small int ; small intestine.
Values are x ± SD of 3 independent observations.

(2) グルココルチコイドレセプター抗体

グルココルチコイドレセプター抗体は正常群で支持細胞に強く染色されていたが、支持細胞の脱落している硫酸亜鉛水溶液点鼻後2日目では残存基底細胞に染色が見られ、5日目ではほとんど染色陽性細胞は観察されなかった。点鼻後8日目では支持細胞が再生されるようになると支持細胞遊離面で染色されるようになった。点鼻14日目、21日目では染色傾向は正常群と同じであった。

D. 考察とまとめ

臨床的に、鼻汁分泌過多とともに嗅覚が低下することはしばしば経験され、嗅上皮を覆う粘液(嗅粘液)の量的な変化とともに粘液の性状の変化による嗅覚障害(嗅粘液性嗅覚障害)の存在の可能性が推察される。嗅粘液の維持や調整の機構については、従来ほとんど報告されていない。本研究では、その嗅粘液の電解質濃度の維持や調整の機構について検討を加えた。その理由は嗅上皮において、ナトリウムイオン濃度は50~60mMで呼吸上皮を覆う粘液の128~150mMとは大きく異なっていること³⁾、またこの濃度は内耳蝸牛の内リンパ液と同様の性格であるところから、低ナトリウム、高カリウムイオン濃度であることは嗅覚受容に何らかの役割を果たしている可能性が推測できるからである。

そこで、ラット嗅上皮においてナトリウム・カリウムアデノシントリフォスファターゼ(sodium, potassium-adenosine triphosphatase, Na⁺, K⁺-ATPase)を免疫組織化学的染色法により、またナトリウム・プロトン交換輸送体(sodium-proton exchanger, NHE)を定量的PCR法により検索した。さらに、唾液腺や腎臓においては唾液や尿の電解質調節にNa⁺, K⁺-ATPaseが重要な役割を果たしており、ステロイドがその活性を制御していると見られていること、また臨床的にもステロイド投与は嗅覚障害に対する重要な治療法であることから、グルココルチコイドレセプターの発現を免疫組織化学的染色法により検索をした。さらに、硫酸亜鉛を点鼻した嗅覚障害モデルでも同様に検討した。得られた結果は次のように要約される。

正常ラットでは、Na⁺, K⁺-ATPaseはBowman腺の腺管で最も強く発現が見られた。またNHEの発現ではNHE-1が嗅上皮でその生理的役割が期待できる量のmRNAの発現が確認された。また、グルココルチコイドレセプターは支持細胞の鼻腔側の細胞質で最も強く見られた。嗅覚障害モデルでは、嗅上皮の回復過程において嗅上皮の再生とともにNa⁺, K⁺-ATPaseやグ

ルココルチコイドレセプターも再生することが観察され、これは行動学的な観点でも嗅刺激性行動観察法により嗅覚障害の改善が確認された。これらの結果から嗅粘液の電解質の維持や調節にNa⁺, K⁺-ATPaseやNHE-1が関与し、さらにグルココルチコイドレセプターの制御を受けている可能性が示唆された。

ところで、アジソン病は副腎皮質の90%以上系が機能不全となった原発性副腎皮質機能低下症である。通常、不定愁訴で特徴的なものが少なく、ストレス時のみ症状が悪化することが多く、時には意識障害や精神障害を来すが気づかれないこともある。糖質コルチコイド欠乏症状(脱力感、無気力、食欲不振、低血圧、体重減少)、女性においては、副腎性男性ホルモン欠乏症状(脇毛脱落、体毛低下、月経異常)、色素沈着(フィードバックによるACTHの増加によりメラニン細胞が刺激されて手の爪周囲や口唇、歯肉などに)を認める。この疾患において、しばしば嗅覚域値の低下が指摘されている。その機序の詳細は不明であるが、本症では正常嗅粘膜を覆う粘液(嗅粘液)の電解質組成に強く影響していることが推測できる。嗅粘液の生理学的役割は嗅上皮にかかる滲透圧調整やウイルス感染を防ぐ免疫作用であるが、その電解質濃度はほぼ一定に保たれている。そのNa⁺イオン濃度は50~60mMで呼吸上皮を覆う粘液の128~150mMとは大きく異なっている。したがって、アジソン病では低Na血症、高K血症であることから、この状態は嗅細胞の膜抵抗を高め(脱分極させ)、活動電位が発生しやすい状況(細胞内伝達系が活性化された状態)にあると考えられる。このためアジソン病患者が、わずかなニオイ(化学物質)刺激に対しても反応し嗅覚過敏であると説明される。

一般にイオンの恒常性維持機構としてはイオンポンプやイオン交換輸送体(ion exchanger)が知られているが細胞内環境を維持するのに最も重要なイオンポンプはナトリウムポンプであり、Na⁺イオンとK⁺イオンの能動輸送を行っている。Na⁺, K⁺-ATPaseはナトリウムポンプに存在しその細胞内イオン環境(低ナトリウム、高カリウム)を維持する機能を担っている酵素である。今回の実験からそれらのイオンポンプやイオンの恒常性維持に働く酵素が嗅粘膜ではBowman腺の腺管、腺房細胞、嗅細胞で発現していることが証明できた。

E. 参考論文

1) 古川 侃, 三輪高喜, 塚谷才明, 達富真司: 嗅覚

過敏に関する報告。室内空気質健康影響研究会報告書—シックハウス症候群に関する医学的知見の整理—室内空気質健康影響研究会 354-359, 2004.

- 2) Kawai F., Kurahashi T. and Kaneko A. : Adrenalin enhances odorant contrast by modulating signal encoding in olfactory receptor cells. *Nature Neuroscience* 2 : 133-138, 1999.
- 3) Bronstein AA. : Leont'ev VG. Sodium and potassium content in the mucus of the olfactory lining of vertebrates. *Zh Evol Biokhim Fiziol* 8 : 580-585, 1972.

空气中化学物質による皮膚症状の解析と病態からみた疾患の層別化

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・教授

研究要旨

われわれは室内空気質によって皮膚症状や身体・精神症状を訴える患者を診察し、また、解剖実習中に高濃度ホルムアルデヒドガスに曝露される医学生を対象とした調査を実施した結果、室内空气中化学物質に関連した皮膚症状の病態は以下の4群に分類できると考えた。

第1群：アレルギー機序による皮膚症状を呈する群、第2群：アトピー性皮膚炎などの既存の皮膚炎が曝露により増悪する群、第3群：原因化学物質の用量依存的に症状を呈する群、第4群：多種類の化学物質に対して、指針値をはるかに下回る濃度において非アレルギー機序で症状が発現する群。いわゆる「シックハウス症候群」をこのように層別化することは、診断的検査の意義を確立し、病態を明らかにし、医学的診断名の混乱を避け、従来の疾患概念との整合性を保つ上で有用と思われる。また、われわれのデータは、社会問題になっているいわゆる「シックハウス症候群」の対応についての基礎的データになるとと思われる。

共同研究者

辻 和英

岡山大学医学部皮膚科

藤井一恭、高橋祥子

岡山大学大学院医歯学総合研究科

A. 研究目的

室内空气中化学物質による健康への影響は、病態解明がされず、診断基準や治療法が確立されないままにいわゆるシックハウス症候群として疾患概念だけが一般市民に浸透した。その結果、各地でシックハウス症候群やそれに類似の症状を訴える患者が増加し、社会的混乱を招いている。

われわれは、1)ホルムアルデヒドに曝露された個体の皮膚・粘膜症状の臨床的解析と、2)質問用紙による発現頻度調査、3)ホルムアルデヒド曝露が既存のアレルギー性疾患に与える影響、4)アレルゲンとしての感作能と後遺症を明らかにすることを目的に研究を実施してきた。

今回の調査においては、室内空気環境に起因する身体・精神症状のなかで、特に皮膚症状に注目して、どの群をいわゆる「シックハウス症候群」としてとられるのが妥当であるかを考える予備的なデータを集積し、適切な診断基準策定に向けての第一歩とすることを目標とした。

B. 研究方法

1. 臨床例の解析

岡山大学医学部附属病院皮膚科を受診した患者のうち、室内環境に関連して症状を発現したと思われる症例について臨床的検討を行った。明らかなアレルギー機序で生じた皮膚症状と、空气中化学物質曝露をきっかけにして非アレルギー機序で生じる多様な身体・精神症状を訴える群についての解析を実施した。

2. ホルムアルデヒドに曝露経験を有する医学生を対象にした解析

医学生は解剖実習に際して、必ずホルムアルデヒドに対して曝露される。そこで、解剖実習の開始前・後で質問紙による調査とホルムアルデヒドの貼付試験を実施した。さらに、実習後の後遺症を追跡するために医学部5、6年生を対象にして同様の調査(4大学、総計377名)を行なった。

3. アトピー性皮膚炎などの増悪因子として空气中ホルムアルデヒドの作用

医学生を対象とした質問紙調査結果からアトピー性皮膚炎やアレルギー性疾患を有する症例を抽出して臨床的解析を実施した。さらに、TNCB感作マウスモデルを用いて、ホルムアルデヒドがアレルギー性皮膚炎に及ぼす影響について解析した。

C. 研究結果

1. ホルムアルデヒド過敏症の臨床的解析

今回の調査期間中(平成12～15年)に、当科皮膚科外

来を受診したホルムアルデヒド過敏症患者は2名(男性1名、女性1名)であった。両名とも接触皮膚炎を生じ、1%ホルムアルデヒドを用いた皮膚貼付試験にて遅延型免疫反応を示し、皮膚以外の粘膜・身体・精神所見はなかった。女性例の職業は看護師であり、ホルムアルデヒドによる手指の接触皮膚炎を主訴に来院したが、その発症には職業的背景があると考えられた。この症例では居住環境による皮疹の増悪は訴えていなかった。

一方、男性例(29歳)は顔面を中心とする露出部を中心にairborne contact dermatitisと考えられる広範囲の左右対称性に分布する皮疹をとっていた(図1)。この男性例の職業は歯科医であり、新築住宅に居住を始めてから症状が発現し、増悪してきた。小児期にアトピー性皮膚炎があったが、発症前の10年以上にわたって治療を必要としない状態であった。自宅室内空気中ホルムアルデヒド濃度は、0.014~0.048ppm(指針値：0.08ppm)であった。同居している妻、娘には症状は見られなかった。一般血液検査には異常なく、ホルムアルデヒドIgE-RASTは陰性であった。副腎皮質ステロイド軟膏の外用で皮疹は改善したが、軽度の皮膚炎を繰り返している。この症例は、アトピー素因と歯科医という職業を背景にもち、ホルムアルデヒドに対して遅延型免疫反応(アレルギー性接触皮膚炎)を有することが証明され、湿疹型皮疹の分布や新築を契機に発症した事実から、空気中ホルムアルデヒドによるairborne contact dermatitisと診断した。今後も歯科医としてホルマリン含有の医療材料や日常用品に接触することによって新たな接触皮膚炎を生じる可能性があると思われる。本症例では、新築住宅の居住が発症の契機になっているが、それを理由に「シックハウス症候群」と診断すると、上記のような病因・病態が不明瞭になり、いかにも住居だけに原因を帰属させる結果になり不適當と考え、診断名には既知の病名であるair-

borne contact dermatitisを用いた。

多種類の化学物質に対して多様な身体・精神症状を訴えた症例については後述する。

2. アトピー性皮膚炎などの既存の皮膚炎に対するホルムアルデヒドの影響

医学生は解剖実習に際して、必ずホルムアルデヒド(4大学の実習室内ホルムアルデヒド濃度：平均0.23~1.68ppm)に対して曝露される。そこで、解剖実習の開始前・後で質問紙による調査とホルムアルデヒドの貼付試験を実施した。さらに、実習後の後遺症を追跡するために医学部5、6年生を対象にして同様の調査(4大学、総計377名)を行った。その結果、アトピー性皮膚炎を有する者は同じホルムアルデヒド濃度の曝露条件において、健常人に比べて2倍の皮膚症状の発現頻度であったが、眼、鼻、呼吸器系の症状に関する訴えは健常人と大きな差は認められなかった(図2)。すなわち、アトピー性皮膚炎を有する群では、特徴的にホルムアルデヒドの曝露による皮膚・粘膜症状が増幅されて出現した。しかし、この2倍の増加分がホルムアルデヒドに対するアレルギー性機序によって生じているとは考えられなかった。なぜならば、ホルムアルデヒド皮膚貼付試験結果では、2例に疑陽性の遅延型反応が見られたのみであり、回答にあった皮膚・粘膜症状をホルムアルデヒドに対するアレルギー反応では説明することができないからである。

外来および入院中のアトピー性皮膚炎患者を対象とした質問紙調査から、アトピー性皮膚炎患者では、新築・改築や転居を機に皮膚炎が増悪する例があることが判明した。その内容を調査してみると、室内空気質に関連して増悪する場合もあるが、空気中以外の環境に存在する物質による増悪のほうが3~4倍多いと推測された。

そこで、ホルムアルデヒドがアレルギー性皮膚炎を

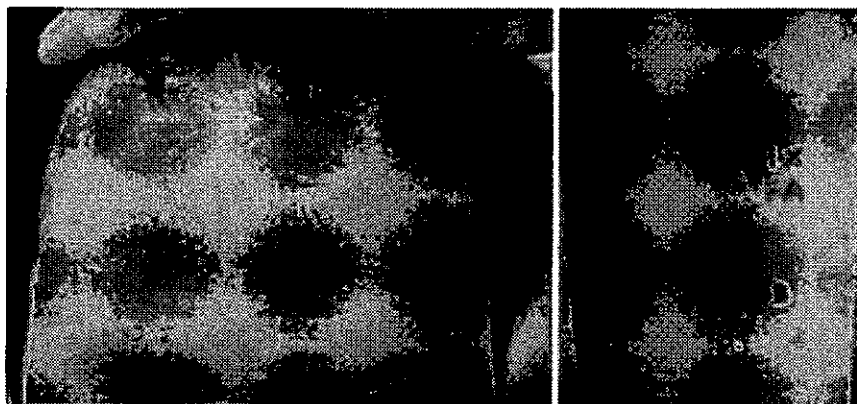


図1 29歳 男。新築住居に入居して2~3週間して、皮膚炎が生じてきた。他の愁訴なし。既往歴にアトピー性皮膚炎があるが、全く治療の必要がない状態であった。同居する家族(妻、娘)は、全く症状はない。1%ホルムアルデヒド貼付試験陽性。ホルマリンIgE-RASTは陰性。自宅ホルムアルデヒド気中濃度；0.014~0.048ppm。(左：皮膚所見、右：1%ホルムアルデヒド貼付試験、B；blank)

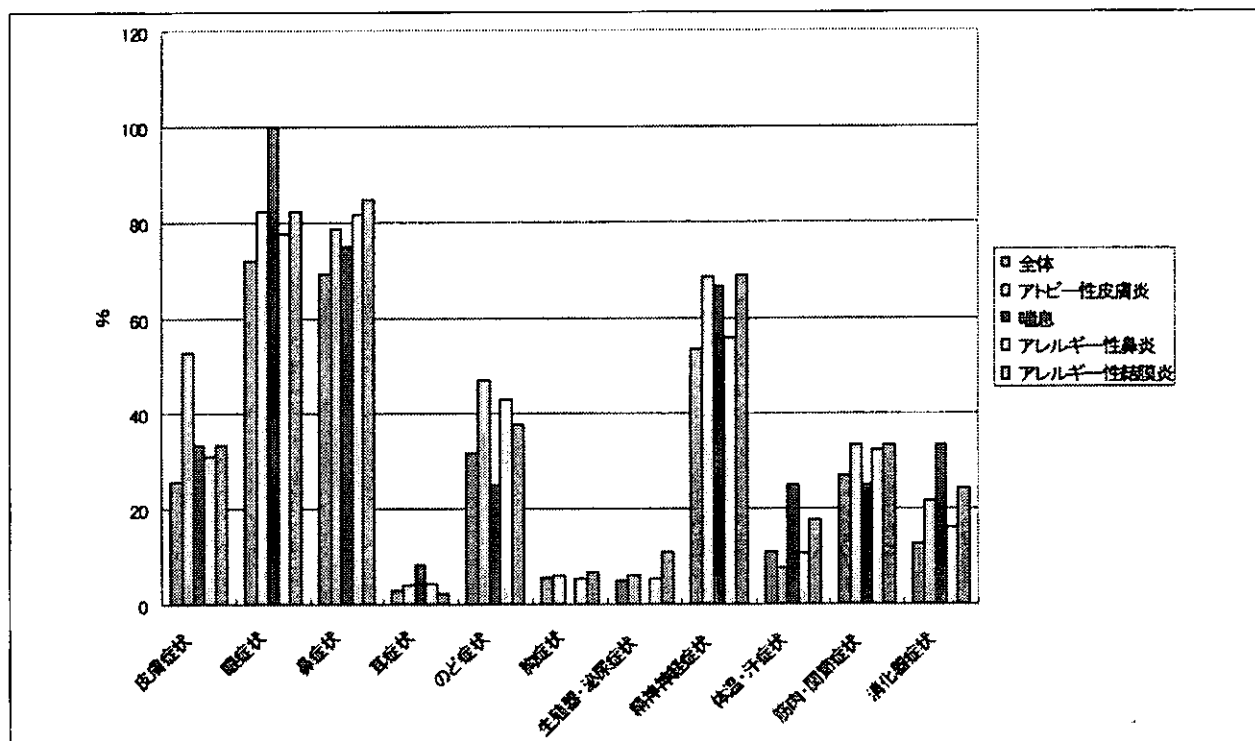


図2 解剖実習中(ホルムアルデヒド曝露)の身体・精神症状の発現頻度
アレルギー素因をもつ医学生ホルムアルデヒド曝露時の身体・精神症状の回答率

増悪させるメカニズムを明らかにするためにマウスのアレルギー性接触皮膚炎モデルを用いて検討した。われわれはマウスをホルムアルデヒド(0.2ppm)の存在下で飼育し、TNCB(トリニトロクロロベンゼン)で感作したあと、TNCB誘発アレルギー接触皮膚炎の強さを観察した。その結果、TNCB感作前からホルムアルデヒド存在下で飼育したマウスは、TNCB誘発アレルギー性接触皮膚炎が増強し、炎症が長く持続することを見出した。また、感作マウスに、TNCBで繰り返し皮膚炎を誘発し、アトピー性皮膚炎に類似の反応を誘導した。その結果、ホルムアルデヒド存在下で飼育していたマウスは、TNCBに対してより強い皮膚炎を生じ、しかも皮膚炎が持続することが観察された。これらの現象の詳細なメカニズムについてはさらに検討中であるが、ホルムアルデヒドがハプテンとしてではなく、他のメカニズムを介する増悪因子として既存の皮膚炎を増悪させるように働くことを裏付ける実験データと考えられた。

3. 高濃度ホルムアルデヒド曝露によって生じる臨床症状の解析

解剖実習中に医学生が訴える身体・精神症状は多彩で、症状の数や程度は個人差が大きかった。アレルギー性疾患を有する医学生は、全般的に身体各部の症状

を訴える率が高かった(図2)。特に、アトピー性皮膚炎を有する医学生では、皮膚・粘膜症状を訴えることが多く、喘息を有する医学生では呼吸器症状ではなく眼症状を高頻度に回答した。これらの事実は、室内空气中ホルムアルデヒドが吸入ではなく、直接、皮膚・粘膜を刺激する可能性が高いことを示唆していると考えられた。回答のあった症状の診断には皮膚アレルギー試験(貼付試験)は有用ではなかった。

原因物質濃度の測定はその物質の存在を示すうえで重要な検査であるが、症状発現には個人差が大きいため、指針値は絶対的な基準とはいえなかった。A大学における医学生121名の調査の中に、激しい皮膚掻痒、鼻閉と気分不良のため解剖実習を継続できない学生が1名いたが、実習が終了するとともに症状は改善し、多種類化学物質過敏症(MCS)へは進展していない。したがって、原因物質の曝露から回避できればほとんどの例では後遺症を残すことなく症状が改善し、解剖実習(2~3か月)という限定された期間であれば、いわゆる多種類化学物質過敏症(MCS)への移行例はほとんどないと考えられた。

解剖学実習後にホルムアルデヒドに対する遅延型免疫反応が陽性になった症例が58名中2名に認められた。すなわち、原因物質の曝露によってその物質に感作(アレルギー)が成立する危険性が認められた。今回の

調査では、年余にわたる繰り返しの曝露については検討しておらず、その条件でのホルムアルデヒド感作能や症状発現に関わる閾値低下(kindling現象)についてはさらに検討が必要と思われた。

4. 多種類化学物質に対して過敏症を訴える症例の検討

アトピー性皮膚炎のために皮膚科外来を訪れた症例に対する調査で、皮膚症状以外の多様な身体・精神症状を訴えた患者をリエゾン外来で追跡すると、その発症の基盤に、心理・情緒・精神的要因が存在する例が認められた。当科において、居住環境に関する多様な訴えを主訴に来院された症例を4例経験したが、いずれの症例も客観的に評価できる皮膚症状がなく、診断については皮膚科的アプローチが困難であった。このうち1例(34歳、男性。薬品会社勤務)は、日常生活や職場で多彩な身体・精神症状を訴え、しばしば脱力発作を繰り返したため当科に紹介された。環境クリーンルーム(国立南岡山病院)において40ppb(0.04ppm)ホルムアルデヒドの誘発試験を施行し、異常は認められなかった。1%ホルムアルデヒド水溶液の皮膚貼付試験を実施したところ、15分後に患者は床に倒れ込んだ。意識消失はなく、バイタルサインと酸素飽和度は正常であった。後日、再度施行した同様の試験では症状発現はなく、再現性を確認できなかった。トルエン、キシレンと患者が持参した増粘剤の誘発試験を用いた誘発試験でも、自覚症状を訴えることはあったが、医学的再現性をもって原因物質であると特定できるものはなかった。

D. 考察

いわゆるシックハウス症候群は社会通念上の概念としてその名前が普及してきたが、医学的診断名としては、いまだに疾患概念や病態の理解が不十分である。われわれは、室内空気質中のホルムアルデヒドに起因する皮膚・粘膜症状という広い視点から、臨床例および解剖実習を経験する医学生を対象にした調査・研究を進めてきた。さらに、TNCBマウス接触皮膚炎モデルを用いて、ホルムアルデヒドの影響を検討した。その結果、ホルムアルデヒドに起因する疾患群は大きく4群に分類できることが分かった。すなわち、1)アレルギー機序による皮膚症状を呈する群、2)アトピー性皮膚炎などの既存の皮膚炎が曝露により増悪する群、3)原因化学物質の濃度依存的に症状を呈する群、4)多種類化学物質に対して指針値をはるかに下回る濃度において非アレルギー機序で症状が発現する群である。

このうち、第1～3群は既知の疾患概念や病態の範囲で理解が可能な群であり、あえて「シックハウス症候群」と呼ぶのは医学的見地からは妥当とは思えない。しかし、第1～3群の症例にあっても、疾患感受性の違い、症状の重症度や、必要とされる治療の質と量には個人差が大きく、重症例については医療機関での治療の以外にも、環境にも配慮した対応が必要となるので、社会的見地から病名にとらわれない対応が必要になるであろう。第4群は既知の疾患としての病態把握ができない多種類化学物質不耐症(multiple chemical sensitivity; Cullen)²⁾と考えられ、心理・情動・精神的アプローチが必要と思われる。

E. 結論

われわれは、室内空気質によって皮膚症状や身体・精神症状を訴える患者を診察し、また、解剖実習中に高濃度ホルムアルデヒドガスに曝露される医学生を対象とした調査を実施した結果、室内空气中化学物質に関連した皮膚症状の病態は以下の4群に分類できると考えた。

第1群：機序による皮膚症状を呈する群。

第2群：アトピー性皮膚炎などの既存の皮膚炎が曝露により増悪する群。

第3群：原因化学物質の用量依存的に症状を呈する群。

第4群：多種類の構造上無関係な化学物質によって、指針値をはるかに下回る濃度で、多様な身体・精神症状を訴える群。

F. 参考文献

- 1) 岩月啓氏 ほか：「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。平成14年度厚生労働省科学研究費補助金 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」(主任研究者 石川哲)。pp263-298, 2003.
- 2) Cullen MR: The worker with multiple chemical sensitivities. *Occup Med* 2: 655-661, 1987.

G. 健康危険情報

医学部解剖実習(あるいは1%ホルムアルデヒド貼付試験によって、ホルムアルデヒドに対して感作が成立し、遅延型免疫反応(アレルギー性接触皮膚炎)を生じる可能性がある。

H. 研究発表(平成15年度)

1. 論文発表

1. 岩月啓氏, 他:「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. 平成14年度厚生労働省科学研究費補助金 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」(主任研究者 石川哲), pp263-298, 2003.
2. 岩月啓氏: シックハウス症候群. 日本皮膚科白書 pp274-279, 2003.
高橋祥子, 藤井一恭, 辻 和英, 岩月啓氏: シックハウス症候群-皮膚科学の見地から-. アレルギー・免疫 10: 1585-1594, 2003.
3. Kazuyasu Fujii, Kazuhide Tsuji, Hironori Matsuura, Okazaki Fusako, Sachiko Takahashi and Keiji Iwatsuki: The effect of formaldehyde gas exposure in a murine allergic contact hypersensitivity model. Contact Dermatitis, submitted.

2. 学会発表

1. 岩月啓氏: シックハウス症候群-その病態と皮膚科医の対応-イントロダクション. 第33回日本アレルギー学会・学術大会(ワークショップ), 東京, 7月5日~6日, 2003.
2. 岩月啓氏: いわゆるシックハウス症候群をどう考えるか. 日本皮膚科学会第326回福岡地方会(ランチョンセミナー), 小倉, 9月14日, 2003.

I. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

なし。

室内空気環境における健康影響因子

香川 順 東京女子医科大学名誉教授

研究要旨

室内空気環境における健康影響因子には、物理的・化学的・生物学的因子があるが、本稿では化学的因子について述べる。室内空気環境における化学物質は、室内の建築資材・家具・衣類など、また防虫剤、防カビ剤、殺菌剤なども使用され、これらから排出される化学物質で室内空気は汚染され、一般的な部屋の空気を分析すると約900種類の化学物質が同定され、さらにタバコ煙や暖房・燃焼器具等からの排出ガスが加わると、4,000種以上の化学物質で汚染されていることになる。しかし、現実の室内環境で室内化学物質による健康リスクに関する多くの情報は、証拠として不確かなものが多い。証拠として確立されているものは、受動喫煙、二酸化窒素とホルムアルデヒドである。

本稿では、窒素酸化物、粒子状物質、オゾン、タバコ煙および二酸化硫黄についての室内または屋外の大気環境基準などが設定されたものクライテリア(判断条件)を調べ、室内環境で記録される濃度による健康リスクの判断のためのクライテリアを示し、室内空気中の数ある汚染物質のなかでの意義を示した。

A. NO_x(窒素酸化物)

空気中には、7種類の窒素酸化物(NO、NO₂、N₂O、NO₃、N₂O₃、およびN₂O₅)が存在する。これらのうちNOとNO₂は、下層対流圏で最も高い濃度で存在し、窒素酸化物(NO_x)の名称で一括される場合が多い。NOよりNO₂が強い毒性をもっている。NO_xは、燃料中の窒素の酸化により発生するFuel NO_xと燃焼時に空気中の窒素と酸素が反応して発生するThermal NO_xがあり、発生量としては後者の寄与が大きく、主にNOの形で発生し、空気中で酸化されてNO₂になる。NO₂は光化学的に分解されて、NOを再び発生し活性酸素原子を産生し、分子状酸素と反応し、O₃を形成する。この光化学過程では、O₃のみならず、HNO₃やHONOなどの酸性物質も形成される。HNO₃は、空気中のNH₃と反応してエアロゾル状の硝酸塩を形成する。

1. 環境中濃度と環境基準など

NO₂は健康に有害な化学物質なので、環境基本法で、「人の健康を保護し及び生活環境を保全するうえで維持されることが望ましい基準」としての環境基準が定められており、1時間値の1日平均値が0.04~0.06ppmのゾーン内またはそれ以下であることと定められている。米国の大気質基準(National Ambient Air Quality Standard)は、年平均値0.053ppmと定められている。EU(European Community: 欧州共同体)は、1時間値200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、年平均値40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、WHOは、長期曝露に

関しては、40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.023ppm)の年ガイドライン値を、短期曝露に関しては、毎日の1時間平均最高濃度として200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.11ppm)を推奨している。

一般に、都市大気中の1時間値、日平均値と年平均値の間の関係は、1時間値を1とすると日平均値は0.5、年平均値は日平均値の半分になり0.25となるので、わが国の環境基準は、WHOのガイドライン値と類似しているが、米国の基準に比べると2倍近く厳しくなっている。

室内汚染では、換気のない部屋で開放型の燃焼器具(暖房器具など)を使用すると、数十分以内に0.3~0.5ppmに達し、燃焼器具のNO_x発生量が大い器具だと、1.0ppm又はそれ以上に達することもある。

2. 環境基準などの設定に際し注目したNO₂の健康影響

NO₂の健康影響の質は、短期間曝露の影響として、急性呼吸器疾患の罹患、慢性呼吸器疾患患者の病態の増悪、健康者の肺機能への影響など、長期間曝露の影響として、急性および慢性呼吸器疾患の罹患と増悪、肺機能への影響などである。他の汚染物質に比し、特徴的なことは、NO₂の毒性は、主に酸化作用によるものであり、水に低溶解性のために、吸入されたNO₂の60%以上は主に末梢気道領域に到達し、末梢気道~肺胞に影響を与えやすいこと、高濃度曝露では肺気腫が発生すること、細菌感染に罹りやすくなること等である。

(1)呼吸器疾患の罹患

従来、持続性咳痰症状の有症率への影響面から主に調査されてきたが、地域における大気汚染は複合汚染であるため、その中でNO₂の影響を単独に評価することは困難である。そこで、暖房器具に電気を使用する家庭とガス・ストーブを使用する家庭の子供の健康影響調査が多く行われている。ガス・ストーブ研究は、屋外調査に比し、他の汚染物質は低濃度で家庭間での差が少なくNO₂濃度に差がみられるので、NO₂の影響を検出するのによいと考えられ、また子供は室内での生活時間が多いため室内汚染の影響を受けやすいと考えられ子供の健康影響への疫学調査が数多く行われている。WHO¹⁾は、これらの報告の中から量-反応関係が評価できる9つの研究を選択し、メタ分析を行った結果、寝室の週平均濃度が0.008~0.065ppmの家庭の5~12歳の小児の下気道の症状や疾患のリスクがNO₂濃度に関連して増加し、odds比は1.2(95%信頼区間は1.1~1.3)と評価された。しかし、2歳以下の幼児に関する研究のメタ分析(7つの研究)では、NO₂曝露と呼吸器症状の有症率や疾患の罹患との間に一貫した関係は見いだされなかった(寝室の週平均濃度は0.005~0.050ppm、odds比は1.09で、95%信頼区間は0.95~1.26)。この年齢に関連した差の理由は明確にされていない。

(2)喘息患者への影響

NO₂は気道刺激作用があるので、気道過敏性のある喘息患者は健康者よりも低い濃度で反応する。健康者や喘息患者を対象にした実験室でのNO₂曝露研究は、疫学調査と異なりNO₂の影響を特異的に検出するために数多く行われており、WHO¹⁾は、これらの報告を検討した結果、肺機能への影響(気道抵抗の増加など)は、健康者では1ppm以上の濃度に1時間以上曝露されると観察されるが、喘息患者では0.2~0.3ppmで観察されていると総合評価した。しかし、NO₂の肺機能の変化に関する量-反応関係は、明確でなく、それより高い濃度の2ppmや4ppmでは、肺機能の変化が観察されないという報告もあり、このような一見、量-反応関係がみられないことに対する再確認と妥当な説明は今のところなされていない。一方、気道収縮剤に対する気道反応性は、健康者では、一般に、1.0ppm以下では反応性の亢進は認められないが、気管支喘息患者では、20の研究のメタ分析では、400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.2ppm)以上で反応性の亢進を示す割合がわずかに増加する傾向が見られた。WHO¹⁾は、これに安全係数をかけてNO₂の毎日の1時間平均最高濃度として200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

(0.11ppm)を推奨した。

(3)感染抵抗性の減弱

気道感染は呼吸器疾患の発症~増悪因子となる。動物実験では、0.2~0.5ppmのNO₂曝露は、肺の感染性疾患に対する感受性を増強させることがマウスで明確に示され、確立された証拠²⁾である。このことが、疫学調査で観察される子供の呼吸器疾患の罹患率の増加機構の説明に使用されているが、人では実験的には確認されていない。

(4)NO₂は気道反応性に遅延効果をもたらし、またアレルギーに対する気道反応性を増強させる

最近、我々が曝露されている濃度のNO₂曝露がアレルギーに対する気道反応性を増強させるのではないかという報告が目されている。Strandらは、軽症の喘息患者を488 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.26ppm)のNO₂に間欠的運動下で30分間曝露後、ヒスタミンに対する気道反応性を30分後、5時間後、27時間後及び7日後に測定したところ、5時間後に有意な亢進が見られ、遅延効果をもたらすこと³⁾、490 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のNO₂に30分曝露し、4時間後にアレルギー(シラカンバなど)を吸入させると、アレルギー誘発性の遅延効果を増強させること⁴⁾、500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のNO₂に30分間曝露後、4時間後にイネ科の花粉など吸入させることを繰り返すと夜間の喘息症状の増加傾向がみられること⁵⁾を報告している。Rusznakら⁶⁾は、400ppbNO₂+200ppbSO₂に6時間曝露させるとFEV₁を20%低下させるに必要なヤケヒョウヒダニのアレルゲン量が有意に減少することを報告している。

以上、NO₂による汚染の現状と健康影響の概要を述べた。主要大気汚染物質のなかでNO₂は、COと並んで重要な室内汚染物質であり、換気のない部屋で開放型ストーブを使用すると室内濃度は室外大気濃度よりもはるかに高い濃度になる。このような状況下では子供の下気道症状や疾患の罹患の危険率が高まり、喘息患者の気道反応性の亢進の可能性、また、最近の報告では我々が曝露されている濃度でアレルギーとの複合効果も示されているので、特に燃焼器具使用時には室内換気に気を付けなければならない。

文献

- 1) WHO: Nitrogen Oxides(Second Edition), Environmental Health Criteria 1888, WHO, 1997.
- 2) U.S. Environmental Protection Agency: Air

Quality Criteria for Oxides of Nitrogen, EPA600/8-91-049aF, August 1993.

- 3) Strand, V, Salomonsson, P, Lundahl, J, Bylin, G : Immediate and delayed effects of nitrogen dioxide exposure at an ambient level on bronchial responsiveness to histamine in subjects with asthma, Eur.Respir.J. 9 : 733-740, 1996.
- 4) Strand, V, Rak, S, Svartengren, M, Bylin, G : Nitrogen dioxide exposure enhances asthmatic reaction to inhaled allergen in subjects with asthma. Am J Respir Crit Care Med 155 : 881-887, 1997.
- 5) Strand, V, Svartengren, M, Rak, S, Barck, C, Bylin, G : Repeated exposure to an ambient level of NO₂ enhances asthmatic response to a non-symptomatic allergen dose, Eur.Respir.J. 12 : 6-12, 1998.
- 6) Rusznak,C, Devalia,JL, Davies,RJ : Airway response of asthmatic subjects to inhaled allergen after exposure to pollutants, Thorax 51 : 1105-1108, 1996.

B. 粒子状物質

1. 環境基準など

浮遊粒子状物質(粒径が10 μ m以下)の環境基準は、わが国では、1時間値の1日平均値が0.10mg/m³以下で、かつ、1時間値が0.20mg/m³以下と定められている。米国では、PM₁₀(粒径が10 μ m以下)に関して24時間平均値が150 μ g/m³、年平均値が50 μ g/m³、PM_{2.5}(2.5 μ m以下の粒子)は24時間平均値が65 μ g/m³、年平均値が15 μ g/m³と定められている。EUは、PM₁₀について24時間値50 μ g/m³、年平均値40 μ g/m³と定めている。WHOでは、現状では、特異的なガイドライン値を決めることはできないとしている。

建築物における衛生的環境の確保に関する法律(一般にビル管理法)では、浮遊粉じん量0.15mg/m³以下と定められている。

2. 粒子状物質の健康影響

気温逆転により高濃度の粒子状物質(particulate matter : PM)を含む大気汚染が数日から1週間くらい持続し、顕著な死亡率と罹患率の増加をもたらした事件が、ベルギーのミューズ渓谷、ペンシルバニア州のドノラおよび英国のロンドン事件で見られた。ミューズ渓谷やドノラ事件では、大気汚染濃度が測定されていなかったが、ロンドン事件では二酸化硫黄とPMを

Black Smoke(BS)として濃度が測定されていたため、一連のロンドンのエピソードから汚染物質濃度と死亡率に関する量-反応関係が評価され、BSが500~1,000 μ g/m³以上になると死亡率が因果的に増加するということが、PMと健康影響の総合評価¹⁾で述べられている。ロンドンの一連のエピソードの分析では、当時は石炭燃焼に伴う二酸化硫黄と煤煙煤塵が主要汚染物質で、二酸化硫黄との組み合わせでPMの影響レベルが評価されていたが、決定的ではないが、PMは二酸化硫黄よりも健康影響により強く関係していることが示唆²⁾されている。さらに、Mazumudarら³⁾の解析ではBSとして150 μ g/m³くらいの低いレベルでも健康影響に関連するという結果が示され、米国の都市で観察されるレベルに近い濃度でも影響が見られることが示された。この結果は、米国のPM₁₀の24時間の基準レベルの選択に影響を与えることになった。

PMの健康影響に関する最も重要な新しい知見は、ハーバード大学の六都市調査³⁾を含む多くの疫学調査結果である。これらの知見に基づいて、米国の環境保護庁(Environmental Protection Agency : EPA)のクライテリア・ドキュメント⁴⁾は、“死亡率、慢性疾患の病状の増悪、入院の増加など深刻な健康影響が、現行のPMの環境基準以下の濃度でも、PMの大気レベルへの曝露に関連して発生している証拠がある”と述べている。この中で強調されている情報を要約すると以下のようになる。

- (1)大気中のPMに関連して報告されている影響の質には、早期死亡や平均余命の短縮、呼吸器および心臓血管系疾患の増悪(入院および救急外来受診の増加、授業の欠席、欠勤日数および活動制限日数の増加で示されるような)、肺機能の変化と呼吸器症状の増加、肺組織と構造の変化、および呼吸器防御機構の変化が含まれる。
- (2)そのような影響に対してより大きなリスクがあるように見える敏感な集団は、特に、呼吸器疾患や心臓血管系疾患のある人々と高齢者(早期死亡と入院)、小児(呼吸器症状の有症率の増加、授業の欠席や肺機能の低下)、および小児と成人の喘息患者(症状の増悪)である。

上記の影響は、現行のPM₁₀の基準に適合している地域でも観察されている。これらの影響の相対危険度の増加は、一般に数%から数十%であるが、EPA⁴⁾は、公衆の健康保護の観点から見ると、意義があると考え、PMによる健康リスクの保護を強化することが適当であると考えた。

上記の研究は、ほとんどがPM₁₀で評価がなされたも