

## 結 語 1

---

1. アンケート調査票の信頼性分析から、Q1～Q6は症状の頻度とともに再現性があり、調査票として問題はない。症状との関連については再現性が乏しかったため、症状の頻度を用いた。  
症状の頻度、関連は測定目的を正確に測定でき、評価尺度の信頼性は満足できる結果であった。（中間報告会資料）
2. Q1からQ6の回答がWHOの定義に当てはまらない症例を除き、診断名SHS、MCSを従属変数として症状の発現の差を検討したが有意な変数は見出すことができなかった。その理由として、施設ごとに診断に重視される症状が異なることおよび差が僅かであり、症例数が少ないこと、診断基準が統一されていないことが考えられた。（中間報告会資料）

## 結 語 2

---

3. SHS、MCSはアレルギーと考えられる。アレルギー歴の有無を従属変数に検討した。アレルギー歴1つでは症状を説明する変数が選ばれた。アレルギー歴2つでは多くの症状が有意となったが、SHS、MCSを説明するに到らなかった。（中間報告会の指摘事項）
4. アンケート調査票のQ1～Q6の回答がWHOの定義に当てはまる“D群”と当てはまらない“Non-D群”の症状の発現の違いに有意な変数を検出できた。WHOの症状が把握できれば、今後SHS及びMCSの診断の参考となろうと考えられた。  
現状では、差が僅かで、意味のある変数は少ないが、今後、症例数が増えると共に有意な変数が増えるものと期待された。（本最終報告書）

### 結 語 3

---

5. 今回調査対象の 64 例中WHOの基準を満たしていない“Non-D群”は26例 (40%) WHOの基準を満たす“D群”は38例 (60%) で、いわゆるシックハウス症候群、多種化学物質過敏症といわれる患者のうち約 40% はWHOの定義に合わない症例であった。(本最終報告書)  
中間報告会で報告したごとくSHSは17例 (42%) MCSは23例 (58%) であった。症状の発現の有無により診断名を区分することを試みたが、現状では、p値から差は僅かで、今後、症例数が増えると共に有意な変数が増え、本アンケート調査票は診断基準作成に参考になると考えられた。
6. 次年度の症例の集積により、診断に必要な情報を集め、医療現場で、症状発現状況等からSHS, MCS群とそうでない群、及びSHS, MCSの違いを区分できるよう症例の収集に努めたい。

資料4 頻度の分布の解析 Mann-Whitney検定

従属変数 n	なし	時々ある	よくある	想定 SHS, MCS Non-SHS, MCS
一致する D				
一致しないNon-D				

WHOの定義に一致しないことで、約40%除外

従属変数 n	診断名	なし	時々ある	よくある
一致する D	SHS			
	MCS			
従属変数 n	診断名	なし	時々ある	よくある
一致しないNon-D	SHS			
	MCS			

WHOの定義により分割、診断名で差があるか

頻度の分布の解析 Mann-Whitney検定

12種の従属変数ごとに“一致するD群”と“一致しないNon-D群”比較

従属変数 1	なし	時々ある	よくある
一致する D			
一致しないNon-D			

従属変数 2	なし	時々ある	よくある
一致する D			
一致しないNon-D			

### SHS, MCS別に、D群、Non-D群の比較

従属変数 1	SHS	なし	時々ある	よくある
	一致する D			
	一致しないNon-D			

従属変数 2	SHS	なし	時々ある	よくある
	一致する D			
	一致しないNon-D			

従属変数 1	MCS	なし	時々ある	よくある
	一致する D			
	一致しないNon-D			

従属変数 2	MCS	なし	時々ある	よくある
	一致する D			
	一致しないNon-D			

### D群、Non-D群別にSHS, MCSの比較

WHO一致しない Non-D 上の行		なし	時々ある	よくある
	SHS			
	MCS			

一致する D 下の行		なし	時々ある	よくある
	SHS			
	MCS			

## WHOの定義一致するしない別SHS、MCS群間で有意な変数

WHO定義の一致と診断名間の比較で有意な変数

変数	群間比較	くしゃみ頻度	筋肉痛筋肉不快感頻度
1	Non-D群	SHSとMCS 0.550	0.312
	D群	SHSとMCS 0.069	0.031
2	Non-D群	SHSとMCS 0.295	0.439
	D群	SHSとMCS 0.022	0.022
3	Non-D群	SHSとMCS 0.582	0.400
	D群	SHSとMCS 0.029	0.027
4	Non-D群	SHSとMCS 0.528	0.083
	D群	SHSとMCS 0.112	0.114
5	Non-D群	SHSとMCS 0.492	0.122
	D群	SHSとMCS 0.108	0.108
6	Non-D群	SHSとMCS 0.428	0.110
	D群	SHSとMCS 0.117	0.177
7	Non-D群	SHSとMCS 0.478	0.208
	D群	SHSとMCS 0.072	0.052
8	Non-D群	SHSとMCS 0.424	0.333
	D群	SHSとMCS 0.024	0.031
9	Non-D群	SHSとMCS 0.738	0.381
	D群	SHSとMCS 0.032	0.042
10	Non-D群	SHSとMCS 0.488	0.088
	D群	SHSとMCS 0.124	0.171
11	Non-D群	SHSとMCS 0.582	0.221
	D群	SHSとMCS 0.075	0.033
12	Non-D群	SHSとMCS 0.518	0.175
	D群	SHSとMCS 0.081	0.050

## 有意となるためのサンプルサイズの計算結果

現状の p 値は0.05に近く、差が僅かである。

従属変数 1 1 (WHO定義)

一致する D

	くしゃみ	なし	あり	合計
MCS	8	15	23	
SHS	9	7	16	
				49

現状 P=0.184、検出力 27% でパワー不足です。

検出力を 80% で、有意となるサンプルサイズは

従属変数 1 1 (WHO定義)

一致する D

	くしゃみ	なし	あり	合計
MCS	34	63	97	
SHS	39	29	68	
				165

OR=(29/39) / (63/34) =0.40 でMCSの方がリスクが高い。

WHOの定義に一致する“D群”のSHS、MCS間の症状の頻度“なし”“時々ある”“よくある”で、筋肉・関節不快感が有意な変数として検出された。

以下に単変量のオッズ比であらわした。

WHOの定義に一致する“D群”のSHS、MCSの筋肉・関節不快感“なし”“あり”のORはMCSのリスクが高い。

WHOの定義に一致する部分がある従属変数の種類	従属変数	なし	あり	合計	症状I	有意率	Exp (β)	95.0% 信頼区間	検出力%
1	MCS	4	18	20	80.0			1	
	SHS	8	5	13	38.5	0.020	0.156	0.033	0.747
7	MCS	4	16	20	30.0			1	
	SHS	7	4	11	38.4	0.021	0.143	0.028	0.741
2	MCS	8	18	25	78.0			1	
	SHS	14	8	22	36.4	0.008	0.180	0.051	0.839
8	MCS	6	19	25	76.0			1	
	SHS	13	7	20	35.0	0.008	0.170	0.048	0.823
3	MCS	4	18	22	81.8			1	
	SHS	12	8	20	40.0	0.008	0.148	0.038	0.804
9	MCS	4	18	22	81.8			1	
	SHS	11	7	18	38.9	0.008	0.141	0.034	0.596

例えば、 $\exp(\beta)$  0.156 の逆数  $1/0.156=6.41$  倍 MCS群はSHS に比べ筋肉・関節不快感“あり”と回答した患者数が多かった。検出力(パワー)は80%以下で、差が僅かであり、有意な変数を検出するためにさらに症例数を増やすことが必要である。

WHOの定義に一致する“D群”のSHS,MCSの筋肉・関節不快感“なし”“あり”のORはMCSのリスクが高い。

WHOの定義に一致する部分がある従属変数の種類	従属変数	なし	あり	合計	症状%	有意確率	Exp (D)	95.0%信頼区間	検出力%
4	MCS	6	17	23	73.9			1	34.3
	SHS	9	7	16	43.8	0.062	0.275	0.071 1.066	
10	MCS	6	17	23	73.9			1	33.3
	SHS	8	6	14	42.9	0.085	0.285	0.085 1.084	
5	MCS	4	16	20	80.0			1	38.2
	SHS	8	7	15	46.7	0.046	0.219	0.049 0.974	
8	MCS	4	16	20	80.0			1	37.0
	SHS	7	6	13	46.2	0.051	0.214	0.046 1.005	
11	MCS	6	17	23	73.9			1	49.8
	SHS	9	5	14	35.7	0.026	0.188	0.047 0.824	
12	MCS	6	17	23	73.9			1	50.2
	SHS	8	4	12	33.3	0.025	0.178	0.039 0.808	

WHOのSBSの定義11のMCS群は、筋肉・関節不快感“あり”のORは5.1倍で、ホルムアルデヒドによる皮膚知覚神経C繊維を介し、刺激を受け、筋肉・関節不快感の症状が確認できた。

### 有意となるためのサンプルサイズの計算結果

現状のp値は0.05に近く、差が僅かである。

従属変数 1 1 (WHO定義)

一致する D

くしゃみ	なし	あり	合計
MCS	8	15	23
SHS	9	7	16

49

現状P=0.184、検出力27%でパワー不足です。

検出力を80%で、有意となるサンプルサイズは

従属変数 1 1 (WHO定義)

一致する D

くしゃみ	なし	あり	合計
MCS	34	63	97
SHS	39	29	68

165

OR=(29/39) / (63/34)=0.40でMCSの方がリスクが高い。

## アンケート調査協力をお願い

近年、一般住宅の室内環境汚染に起因する健康被害が注目されるようになり、シックハウス症候群と呼ばれています。わが国でも厚生労働省を中心にシックハウス症候群や化学物質過敏症の調査研究が進められ、その実態と疾患概念の解明が進められています。しかし、その実態の解明は十分ではなく、また、その病態や疾患概念についても十分なコンセンサスが得られるような研究成果があげられていません。

そこで、私たち厚生労働科学研究班では、シックハウス症候群の疾患概念や診断基準を統一するため、シックハウス症候群や化学物質過敏症にお悩みの患者様にご協力をいただき、あらためて種々の調査を実施したいと考えています。アンケートへのご協力をよろしくお願いいたします。もちろん、この調査でわかったあなたのプライバシー（秘密）は厳守します。

アンケート調査に対して協力いただけるかどうかをお答え下さい。  
どちらかに○をつけて下さい。

「調査に協力します」

「調査に協力できません」

ここに○をつけた方は、次ページ以下のアンケートにお答え下さい。

生年月日	大正 昭和 平成	年 月 日	年齢	歳	男・女
ご氏名		記入日	年 月 日		

厚生労働科学研究「シックハウス症候群の疾患概念に関する臨床的・基礎医学的研究」  
鳥居研究班（主任研究者 愛知学泉大学家政学部教授 鳥居新平）



あてはまる項目に○をつけて下さい

1. 現在なんらかの体調不良がありますか？

- a. なし      b. あり

「あり」と答えられた方は、

現在の症状について → P.5~6 の質問表にご記入下さい。

症状がでたのはいつ頃からですか ( )

2. 上記の症状が出現しやすい場所や状況がありますか？

- a. なし      b. あり

「あり」と答えられた方は、該当する場所や具体的な状況をご記入下さい(複数回答可)。

a. 自宅内の特定の部屋 (具体的に )

b. 新築や改築後の建物

c. 学校や職場

d. デパートやスーパー

e. 自動車やバス、電車などの公共交通機関

f. その他 (具体的に )

3. 症状が始まったきっかけと思われた出来事がありますか？

- a. なし      b. あり

「あり」と答えられた方は、具体的な状況をご記入下さい。

a. 転居 (具体的に )

b. 建物の増築や室内の広範な改装

c. 塗装、防虫剤散布、畳替えなどの建物の処理

d. 家具の購入

e. 芳香剤・防カビ剤などの特定の生活用品の使用

f. 特定の冷暖房器具の使用開始

g. 職場などでの化学物質に大量曝露を受けるような機会

h. その他 (具体的に )

4. 問題になった場所や状況から離れると、症状はどのようになりますか？

- a. 全くなくなる      b. 軽くなる      c. 変わらない      d. わからない

5. 問題になった場所や状況に出会うと、症状は繰り返しおこりますか？

a. 必ずおこる (10回中10回)

b. 起こることが多い (10回中5回以上)

c. 時々起こる (10回中2~3回)

d. これまで1~2回経験したのみ

e. わからない



あてはまる項目に○をつけて下さい

11. ご本人および同居中のご家族に喫煙者はいますか？

- a. いない
- b. いる（具体的に \_\_\_\_\_ )

12. あなたのご自宅についてお尋ねします。

- a. タイプ： 集合住宅、 一戸建て
- b. 築後（ \_\_\_\_\_ ）年 / 入居後（ \_\_\_\_\_ ）年 / 改築・リフォーム後（ \_\_\_\_\_ ）年
- c. 家屋構造： 鉄筋コンクリート、 木造住宅、 軽量鉄骨
- d. 窓枠： アルミサッシ、 木枠
- e. 壁面： クロス張り、 土壁、 合板使用
- f. 風通し： よい、 普通、 悪い
- g. 日当たり： よい、 普通、 悪い
- h. 湿気： 多い、 普通、 乾燥気味
- i. 目にみえるカビの付着： ない、 少しある、 目立つ
- j. ペット飼育： あり（種類 \_\_\_\_\_ ）、 なし

アンケートのご協力ありがとうございました。

5～6ページの現在の症状に関するアンケートにもご回答下さい。

各症状の頻度と関連性についてあてはまる数字を○で囲って下さい

項目	症状	頻度・おこり方について			特定の場所や環境との関連		
		ない	時々ある	よくある	ない	疑わしい	ある
眼の症状	目がチカチカする	0	1	2	0	1	2
	まぶしい	0	1	2	0	1	2
	目がかゆくなる	0	1	2	0	1	2
	目が赤くなる	0	1	2	0	1	2
	目が乾く	0	1	2	0	1	2
	涙が出る	0	1	2	0	1	2
	目やにが出る	0	1	2	0	1	2
鼻の症状	鼻がムズムズする	0	1	2	0	1	2
	くしゃみが多い	0	1	2	0	1	2
	鼻づまり	0	1	2	0	1	2
	鼻汁	0	1	2	0	1	2
	においに敏感	0	1	2	0	1	2
	においの感じが変わった	0	1	2	0	1	2
のどの症状	のどがヒリヒリする	0	1	2	0	1	2
	のどがつかえる	0	1	2	0	1	2
	のどが痛い	0	1	2	0	1	2
	のどがかゆい	0	1	2	0	1	2
	のどが乾きやすい	0	1	2	0	1	2
	声がかすれる	0	1	2	0	1	2
耳の症状	耳がかゆい	0	1	2	0	1	2
皮膚の症状	皮膚がかゆくなる	0	1	2	0	1	2
	皮膚がチクチクする	0	1	2	0	1	2
	皮膚が赤くなる	0	1	2	0	1	2
	皮膚がもりあがってはれる	0	1	2	0	1	2
	皮膚がかさかさする	0	1	2	0	1	2
	元々の発疹が悪化する	0	1	2	0	1	2
下気道症状	咳込みやすい	0	1	2	0	1	2
	たんがからむ	0	1	2	0	1	2
	息がしにくい	0	1	2	0	1	2
	胸がヒューヒューする	0	1	2	0	1	2
神経症状	視力がおちた	0	1	2	0	1	2
	耳鳴がする	0	1	2	0	1	2
	音が聞こえにくい	0	1	2	0	1	2
	どうきがする	0	1	2	0	1	2

各症状の頻度と関連性についてあてはまる数字を○で囲って下さい

項目	症状	頻度・おこり方			特定の場所や環境との関連		
		ない	時々ある	よくある	ない	疑わしい	ある
体の不調	何となく体調がくずれる	0	1	2	0	1	2
	頭痛がする	0	1	2	0	1	2
	頭が重い	0	1	2	0	1	2
	めまい、たちくらみ	0	1	2	0	1	2
	疲れやすい	0	1	2	0	1	2
	体がだるい	0	1	2	0	1	2
	微熱がある	0	1	2	0	1	2
	体がほてる	0	1	2	0	1	2
	体が冷える	0	1	2	0	1	2
	汗をかきやすい 汗がでにくい	0	1	2	0	1	2
心理状態	眠れない	0	1	2	0	1	2
	夜中に目覚める	0	1	2	0	1	2
	イライラする	0	1	2	0	1	2
	気分が沈みがち	0	1	2	0	1	2
	集中力がない	0	1	2	0	1	2
	何事もおっくうである	0	1	2	0	1	2
	さびしく泣きたい	0	1	2	0	1	2
	気分になる						
	よく不安になる	0	1	2	0	1	2
	将来に希望がもてない	0	1	2	0	1	2
孤独で寂しい気分 物忘れがひどい	0	1	2	0	1	2	
筋肉・関節症状	筋肉痛あるいは筋肉の 不快感	0	1	2	0	1	2
	肩こりがひどい	0	1	2	0	1	2
	腰が痛い	0	1	2	0	1	2
	手足がしびれる	0	1	2	0	1	2
	手足がふるえる	0	1	2	0	1	2
	脱力感がある	0	1	2	0	1	2
消化器症状	吐き気または嘔吐	0	1	2	0	1	2
	腹痛	0	1	2	0	1	2
	下痢	0	1	2	0	1	2
	便秘	0	1	2	0	1	2
	胸やけ	0	1	2	0	1	2
	味がわかりにくい	0	1	2	0	1	2
	口内炎がでやすい	0	1	2	0	1	2
泌尿・生殖器 症状	夜中に何度もトイレ	0	1	2	0	1	2
	排尿時の痛み	0	1	2	0	1	2
	頻尿	0	1	2	0	1	2
	生理痛※	0	1	2	0	1	2
	月経過多※	0	1	2	0	1	2
	おりもの※	0	1	2	0	1	2
	陰部がかゆい※	0	1	2	0	1	2
	※女性の方のみお答え下さい						

### 担当医師記入用紙

患者氏名

--

診 断 名

(主なものを1つチェックして下さい)

シックハウス症候群

多種化学物質過敏症

その他 (具体的に

)

※診断が決定していない場合は、可能性の高い診断名を上段から順にご記入下さい

1	
2	
3	

合 併 症


担当医(記入医)氏名

所属

(専門科名)

分担研究者

氏名

## 「シックハウス症候群の疾患概念に関する臨床的・基礎的研究」

分担研究者 秋山一男（国立相模原病院臨床研究センター長）

研究協力者 長谷川真紀（国立相模原病院臨床環境医学センター）

大友守（国立相模原病院臨床環境医学センター）

西山晃好（国立相模原病院臨床環境医学センター）

**研究要旨** 当院に設置された臨床環境医学センターは、外部に比べて化学物質濃度を低減させた清浄空間に、診察室、検査室を持っている。その設備を使って平成14年4月からシックハウス症候群、とくに化学物質過敏症を疑われる患者の診療を開始した。これまでに100余名の患者が来院したがその中でシックハウス症候群の可能性があると判定されたのは55名、うち化学物質過敏症の可能性があると判定されたのは44名である。55名中女性が39名、男性が16名であった。何らかのアレルギー疾患の合併、または既往のある患者が46名（84%）にみられ、とくにアレルギー性鼻炎の合併が多く39名（71%）にみられた。シックハウス症候群がアレルギー的機序によって惹起されているとは考えにくい、既存のアレルギー症状を増悪させる、あるいはアレルギー性疾患を持った患者に起こりやすい等の可能性が考えられた。また静脈血酸素分圧の高い患者が多くみられ、末梢組織における酸素利用の低下あるいは障害を示唆した。

### A 研究目的

シックハウス症候群は室内環境に起因する体の不調を総称する概念で、いまだ disease entity も確立していないが、家屋の新築、増改築、あるいは新しい家具の購入などに伴って起こることが多く、社会問題化している。なかでも化学物質によって起こる症状を化学物質過敏症として捉え、その対策として居住環境の化学物質濃度の基準値が設けられている。我々の施設に設置された臨床環境医学センター（以下センター）は、建築資材、内部什器に化学物質を出しにくい材料を使い、なかに入れる空気は活性炭フィルターを通すことによって化学物質を低減させ、外部よりも化学物質の低い清浄空間を作り出している。この設備を利用して、化学物質過敏症の disease entity を提言し、診断クライテリアを定め、診療のための客観的指標を見いだすことが期待されている。まずセンターを受診した患者の特徴を捉え、その背景因子を明らかにすることから始めた。

### B 研究方法

当センターを受診した患者について、化学物質

過敏症の仮のクライテリアとして 1.化学物質曝露の既往があること、2.多臓器に症状があること、3.症状を説明しうる多の疾患が除外されること、4.慢性の経過があることの4つを定めてスクリーニングを行った。なお喫煙者は除外した。この中の1条件、あるいは2条件が欠けても室内環境によって体の不調を訴えるときはシックハウス症候群とした。問診票を作成して詳細な病歴、生活歴を聴取した。また丁寧な理学所見をとった。他疾患を除外する意味も含めて胸・腹部レ線写真、心電図、呼吸機能、血液、尿検査を施行した。また希望する患者については化学物質負荷試験、居住環境調査を行った。以上のことについてデータベースを作り、この疾患の特徴を洗い出すことにした。

#### （倫理面への配慮）

当センターにおけるルーチンの検査は医療保険で認められているものである。また、化学物質負荷試験、居住環境調査は希望者のみとし、十分なインフォームド・コンセントを得ている。

### C 研究結果

センターを受診した 100 名余の患者のうち、上記のクライテリアによって化学物質過敏症の possible patients と判定されたのは 44 名であり、また化学物質過敏症を含めてシックハウス症候群の possible patients と判定されたのは 55 名であった。55 名のうち女性が 39 名、男性が 16 名、また何らかのアレルギー性疾患（花粉症を含むアレルギー性鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、湿疹）の合併、または既往を持つ患者が 38 名（86%）みられた。その中ではアレルギー性鼻炎が多く、アレルギー性鼻炎単独例が 22 名、他のアレルギー性疾患との合併例が 17 名、合計 39 名（71%）にみられた。

静脈血酸素分圧の高値を示す患者が多く PvO<sub>2</sub> 30torr 以上を高値と見た場合 26 名(47%)が相当し、当院職員をコントロールした場合の 22% (27 名中 6 名) より高率であった。特に 45torr 以上を示す例はコントロールには見られなかったのに対し、possible patients では 16 名にみられた。化学物質負荷試験は 17 名に延べ 18 回施行し、ホルムアルデヒド負荷 14 回中 11 回に、トルエン負荷 4 回中 3 回に症状誘発が見られた。

#### D 考察

シックハウス症候群の患者の訴えはいわゆる不定愁訴に近く、通常の臨床検査では異常が見られない。そのため診断には苦慮することが多く、診断クライテリアの確立が待たれるところである。われわれの施設を受診した患者については先に述べた仮のクライテリアを用いて possible cases を判定し、その臨床像を調べた。従来報告、又他施設からの報告と同様、女性に多く、30 歳台から 50 歳台に多かった。負荷試験は現時点では診断の最大の決め手であるが、当センターで行っているのはオープン試験であり、厳密な検証に耐えられるものではない。しかし医療保険で認められていない化学物質負荷試験は患者の自己負担を求めざるを得ず、プラシーボ負荷のときにも同じ負担がかかることを考えるとなかなかブラインド試験に

は踏み切れない。アレルギー疾患、特にアレルギー性鼻炎の合併、既往を持つ患者が多かったのは、化学物質過敏症がアレルギー的機序で起こるとは考えにくいので、アレルギー体質を持つヒトに起こりやすい、あるいは既存のアレルギー症状を増悪させる等の機序があるのではないかと推測させる。特に鼻炎が多いのは化学物質を吸入した場合最初に接触する粘膜が鼻粘膜であることを考えると興味深いことと思われる。静脈血酸素分圧が高値であることは、末梢組織における酸素利用が障害されていることを推測させるが、その機序は不明である。

#### E 結論

シックハウス症候群の患者は女性が多く、アレルギー疾患、とくにアレルギー性鼻炎を合併またはその既往がある患者が多かった。ルーチンの一般臨床検査には異常が見られず、静脈血酸素分圧にコントロールと比較して高値の患者が多かった。化学物質負荷試験では 18 回中 14 回に症状誘発がみられたがブラインドではないため確診には至らなかった。シックハウス症候群の疾患概念を確立し、一般の医療機関で診断できる基準を作成する必要がある。

#### F 健康危険情報 なし

#### G 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 (予定)

第 16 回日本アレルギー学会春期臨床大会、シンポジウム 8 化学物質過敏症の診断・治療と問題点－アレルギーの見地から－長谷川真紀、西山晃好、大友守、秋山一男

#### H 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし



## ホルムアルデヒド暴露にみられるアトピー性皮膚炎の悪化機序の検討

分担研究者 池澤善郎 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教授  
協力者 高橋一夫 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学講師  
協力者 吉岡直也 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学大学院生  
協力者 内田敬久 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学大学院生

### 研究要旨

アトピー性皮膚炎患者におけるホルムアルデヒド (FA) の増悪因子としての重要性について動物モデルを用いて検討した。コントロールマウスとしてBALB/c、アトピー性皮膚炎自然発症マウスとしてDS-Nhマウスを用いた。FAを0.10~0.30 ppmの濃度で4週間曝露し、屠殺して脾臓採取後リンパ球浮遊液を調整し、各種表面マーカー染色後FACSで解析した。またConA刺激後にINF- $\gamma$ 、IL-4の細胞内サイトカイン陽性細胞数を測定した。その結果、FA曝露群でT細胞におけるサイトカイン産生の増加傾向を認め、さらにINF- $\gamma$ 産生性のCD8陽性T細胞の有意な増加を認めた。さらにNS/DhマウスをFA曝露し、皮疹の悪化がみられるか検討した。その結果曝露当初はFA非曝露群で皮疹スコアが悪かったのに、曝露を続けるうちにFA曝露マウスの皮疹スコアが有意に高くなった。アトピー性皮膚炎病態への関与は今後解析していかなくてはならないが、少なくともアトピー性皮膚炎様病態をFA曝露が悪化させたと解釈され今後有用なモデルになると考えられる。

### A. 研究目的

アレルギー疾患の急増、重症化が社会問題化して久しい。近年のアレルギー疾患の増加の要因を環境因子に求めることに異論を唱える人はいないと思われるが、遺伝子解析などに比べなかなか研究が進んでいないのもまた事実である。一口に環境因子といってもその詳細は不明の点が多く、この分野の研究成果はまだまだ少ない。大胆な切り口が必要となる所以である。そこで臨床環境医学的立場から、樹医が木の病を診て森の様子をうかがい知るように、最近のアレルギー

一疾患の変容を、その背景としての環境中のおびただしい化学物質の増加の結果として引き起こされたのではないかと考えた。そのように考えることは一つの切り口として重要なことではないかと考えている。今回は、アトピー性皮膚炎 (AD) 患者におけるホルムアルデヒド (FA) の増悪因子としての重要性について検討した。臨床報告では、FAの曝露でADの増悪が観察されているが確証がなく、動物モデルでの報告はわずかに散見できるに過ぎない。そこで、AD自然発症モデル (DS-Nhマウス) 等において

FA の曝露における影響を検討した。

## B. 材料と方法

・動物：6週令の BALB/c マウス, 雌と8週令の DS-Nh マウス, 雌を使用した。

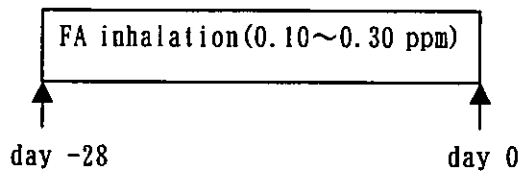
・FA 曝露：陰圧換気されたチャンバー内にマウスを入れたケージと共に FA 液の入った瓶を一緒において飼育した。検知管式気体測定器と FA 用検知管を用いてチャンバ

ー内の FA 濃度を測定したところ 0.10～0.30 ppm であった。

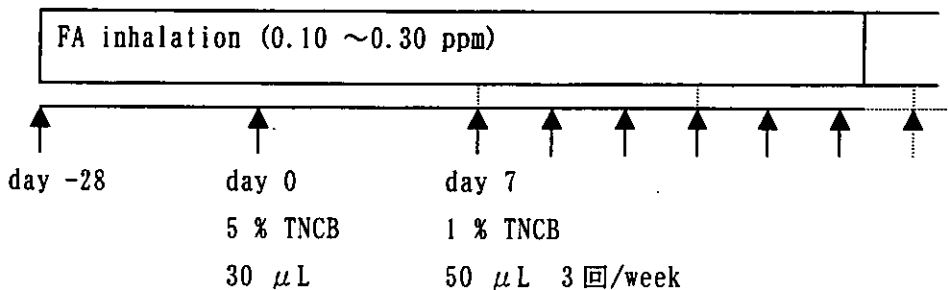
・皮膚炎の誘発：

2,4,6-trinitrochlorobenzene (TNCB) を使用した。FA 曝露 28 日後に 5 % TNCB 溶液を腹部に感作した。さらに 7 日経過した後、1 % TNCB 溶液を後頸部に 3 回/週で繰り返し塗布した。

・BALB/c プロトコール



・DS-Nh プロトコール



・コントロール：対照として FA の曝露を行わずに同様のプロトコールで行った。非曝露群の飼育環境中の FA 濃度を数回測定したがいずれも検出限界 (0.05 ppm) 以下であった。

・リンパ球数およびサイトカイン産生能の変化：FA 曝露 4 週間後、BALB/c から脾臓、リンパ節、胸腺を取り出し、それぞれのリンパ球の細胞表面マーカーを Pc5-CD4、FITC-CD8、PE-CD25、Pc5-CD3、FITC-NK1.1、PE-CD4、Pc5-CD11c、FITC-CD86、PE-CD80 抗体でラベルし FACS を用いて解析した。またサイトカイン産生能を解析するため、脾

細胞を 5 μg/mL の ConA で 12 時間刺激後、表面マーカーを Pc5-CD4、FITC-CD8 で細胞内サイトカインを PE-IFN-γ または PE-IL-4 でラベルし FACS で解析した。細胞内サイトカインのコントロールとして PE-rat-IgG<sub>1</sub> を用いた。

・皮疹の評価（皮疹スコア）：DS-Nh の顔面と体表面にあるドライスキン、発赤、糜爛を 0～3 point でスコア化しそれらを合計した。（最大 18 points）

## C. 研究結果

1. リンパ球数およびサイトカイン産生能

の変化

各細胞の表面マーカーにおいてFACSで解析したがFA曝露群とコントロール群ではほぼ変化は無く、有意差はなかった(data not shown)。細胞内サイトカインではFA曝露群が非曝露群より全体的にサイトカインを産生するCD4<sup>+</sup>T cell、CD8<sup>+</sup>T cellの割合が上昇していた。特にIFN- $\gamma$ 産生CD8<sup>+</sup>T cellで有意差が示された(図1)。

## 2. 皮疹の評価

TNCB感作後、30日頃までFA非曝露群のほうに皮疹の悪化が認められた。日が経つにつれ徐々にFA曝露群で皮疹の悪化が著しくなり、50日を過ぎたころからFA曝露群と非曝露群での皮膚症状の差が認められた(図2)。

## D. 考察

曝露条件はおおざっぱであることは否めない。温度や湿度によって揮発の程度は異なり、FA曝露を4週間ほぼ一定に保つことは特別の施設を備えない限り通常の実験室ではできない。従って、一定期間、あるレンジでFAは曝露されており、結果として揮発したFA量の一定期間の総曝露量が一定になるようにした。季節によって曝露量が相当異なることも今後予想されデータの解析には慎重を要する。

FA曝露により免疫担当細胞の数的変化があるかをまず検討したが、脾臓・リンパ節・胸腺の細胞浮遊液を用いたFACS解析ではFA曝露、FA非曝露に関わらず有意な変化はなかった。一方、同じ条件で曝露した時のConA刺激後のIL4、IFN- $\gamma$ 産生性のCD4陽性T細胞の割合を検討したところいずれも上昇する傾向にあり、CD8陽性

T細胞のIFN- $\gamma$ 産生細胞数が有意に上昇していた。以上の結果はFA曝露ではT細胞等の数には変化をもたらさないが、機能の面での変化をもたらす事が予想される。これがADの病態と関連するかが今後の重要な鍵となると思われる。

FA曝露にてADが増悪するか否かが本研究の重要なテーマである。このため、AD自然発症マウスであるNS/DhマウスをFA曝露し、皮疹の悪化がみられるか検討した。その結果興味深いことに曝露当初はFA非曝露群で皮疹スコアが悪かったのに、曝露を続けるうちにFA曝露のNS/Dhマウスの方の皮疹スコアが有意に高くなった。このメカニズム、病態の関与は今後解析していかなくてはならないが、少なくともAD様病態をFA曝露が悪化させたことは大変意味深いと考えられる。

## E. 結論

FA曝露がヒトのADの増悪に関与することがモデルマウスの系で示唆された。今後はこの機序が解明されることが期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

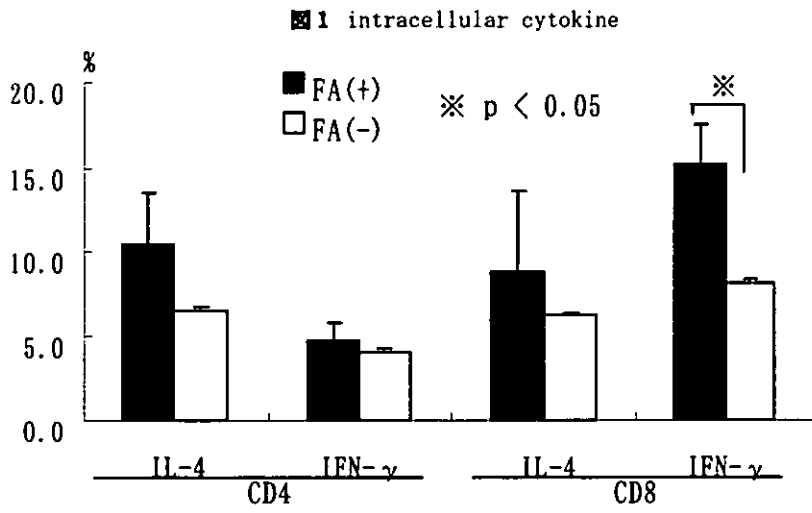
山川有子, 高橋一夫, 池澤善郎: シックハウス症候群とアトピー性皮膚炎の関係. 臨床と薬物治療 22 117-120, 2003

### 2. 学会発表

高橋一夫, 山川有子, 大砂博之, 池澤善郎: 当科アレルギー患者における化学物質過敏症の検討. 日本アレルギー学会春季臨床大会. 2003.5 東京

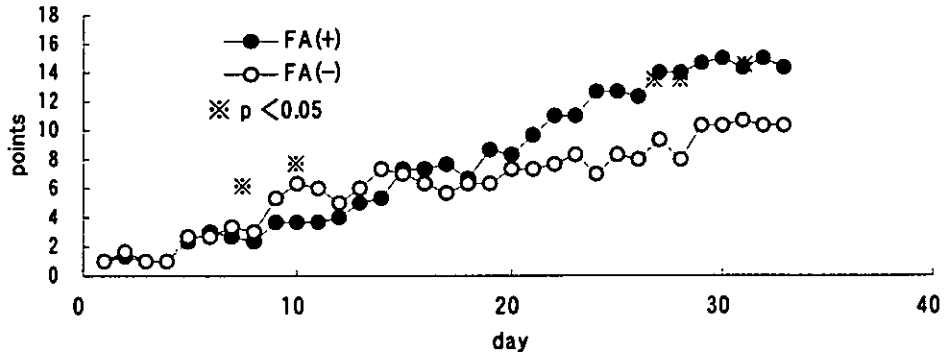
## G. 知的所有権の出願・登録状況

なし



BALB/c マウスを FA で 4 週間暴露したマウスより脾細胞を調整し ConA で 12hr 刺激後 intracellular staining し FACS で解析

図2 皮疹スコア



DS-Nh マウスを FA で 4 週間暴露  
TNCB で感作、チャレンジして皮疹を誘発した際の皮疹スコアの推移