

Ⅲ. シックハウスと嗅覚過敏

fMRI を用いた新しい嗅覚検査法の開発

東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学

糸山 泰人

武田 篤

藤原 一男

東北大学大学院医学系研究科システム生理

斎藤 尚宏

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

シックハウスと嗅覚過敏
fMRI を用いた新しい嗅覚検査法の開発

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

研究協力者 武田 篤（同助手）、藤原一男（同助教授）
斎藤尚宏（東北大学大学院医学系研究科システム生理）

研究要旨：

シックハウス症候群で、嗅覚過敏を訴える症例が多いことに注目し、これまで fMRI を用いた嗅覚検査系の構築を目指して予備的結果を得てきた。これらについてはこれまでの班会議報告書に記載して来た通りであるが、トルエン刺激に対して患者群の脳の異常反応を認める結果となり、嗅覚を介した発症機序を示唆するものであった。しかし、これまでの結果は患者間の個体差が多いなどの欠点があり、検査法としての安定性に多くの改良の余地があった。そこで本年度はまず fMRI に用いることのできる安定した嗅覚刺激系の構築を目指した。主な改良点として、刺激生成系にパーミエーターを用いて、調節可能な汎用性のある刺激系の構築を可能としたこと、刺激切り替えを被検者マスク近くの空気弁（PC 制御の電磁弁で遠隔操作）で行うことにより反応の迅速性・正確性を高めたこと、刺激・非刺激系を常に解放系とすることによりガス流濃度の安定を図ったこと、が挙げられる。これらの改良点により、fMRI に正確に同期した安定した刺激ガス流が得られ、かつ on/off タイムラグも最少にできるものと思われる。今後、検査の再現性、安定性の検討から開始し、更に刺激閾値の問題、多種化学物質過敏の問題などを検討して行きたい。本研究の結果は、シックハウス症候群・化学物質過敏症の客観的診断法の確立とその病態の理解について極めて重要な意義を持つと考えられる。

A これまでの研究経過と本研究の目的

ここ数年大きな社会問題となっているシックハウス症候群（SHS）であるが、その病態機序には大きく分けて二種類が存在すると考えられている。一つは、明らかに高濃度の化学物質に暴露された結果生ずる急性中毒症状としての SHS であり、この場合は同一環境で暴露された大部分の例に暴露物質に応じた症状が出現する。一方でもう一つ、比較的低濃度の暴露水準下に、一部の症例に出現するある症候のまとまりを示す一群があり、これらは化学物質過敏症と呼ばれる（図1）。前者についてはこれまでの中毒学で理解できる経過をたどり、その対策としては室内空気汚染をできるだけ予防することが最大の対策となる。しかしながら、後者については、暴露レベルと症状の重症度が必ずしも関連しないなど古典的中毒学の概念では捉えきれない発症様式をとる。同一環境に居住する家族内でも発症者と未発症者が存在することから、その基礎として何等かの化学物質に対する過敏性が想定されている。近年欧米では、こうした症候群を化学物質一般に対する過敏症候群（Multiple chemical sensitivity, MCS）あるいは特発性環境耐性不良症（Idiopathic environmental intolerance, IEI）として捉える考えが提出されて来ている。これらの化学物質に対する過敏性を規定している個体因子は何か？が最大の解明されるべき命題であると言える。

これまでの研究過程で我々はシックハウス症候群患者における嗅覚過敏の自覚に注目し、以下の検討を行った。

1) 嗅覚過敏に関する実態調査

これまで行ってきたシックハウス症候群患者調査から、75%の症例で入居・転居後に嗅覚過敏が生じ、日常生活で接するそれまでは気にならなかった種々の匂いが不快に感じるようになったことが判明している。またそうした匂いの暴露により頭痛・吐き気・めまい・息苦しさが生じると答えており、症状発現の誘因として重要であることが示唆される。具体的に気になる様になった匂いとして以下の項目が挙げられた。

具体的な気になる匂い

（重複回答あり）

- ・ 自動車などの排気ガス、タバコ、各種の芳香剤、塗装剤・・・各3名
- ・ 香水・・・2名
- ・ 以下各一名: 電車やタクシーの車内臭、お線香、生コン、ドライクリーニング後の衣類、床屋・パーマ屋の匂い、酢酸臭、ゴム臭、マジックペン、シャンプー、殺虫剤、農薬、ガソリン

そこで、わが国で開発され、主に耳鼻科領域で広く用いられている定量的嗅覚検査法であるT&Tオルファクトメーターの標準試薬・試験紙を用いて、標準的な方法で嗅覚検査を施行し、検知閾値と認知閾値を求めた。しかしながら、患者群と非患者群との間に差異を認めることはできなかった。

2) fMRI による嗅覚検査

以上の結果からシックハウス症候群発症の一因として、嗅覚が関連することが示唆された。しかしその機序としては、知覚閾

値の変化を伴う真の意味での「過敏」状態ではなく、嗅覚刺激に対する脳内信号処理過程での変調が存在するものと思われた。そこで患者9名、正常ボランティア9名について文書による同意を得た後に嗅覚刺激下でのfMRIによる脳血流評価を行った。

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

結果、バニラを刺激とした場合、両群間で大きな差異は認めなかったが、トルエンを刺激物質として用いた場合、患者群で極めて広範な脳内領域で反応が亢進していた。亢進部位は主にテント下に分布していた。主な場所は小脳、中脳、視床下部、側頭葉内側部、頭頂葉皮質下などであった。

以上、1) 2) については既述(平成12-14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(班

長：石川哲先生)」班報告書)の通りであるが、特にfMRIを用いた研究は、原因不明の機序で多種類の化学物質暴露に対して過敏症を示す、化学物質過敏症の病態を説明し得るデータとして興味深いものであった。

しかしこのfMRIを用いた嗅覚検査法には以下の様ないくつかの欠点があった。

a) 嗅覚刺激が安定しない

嗅覚刺激のon/offを回路途中の刺激物質を入れたボトルからの三方活栓の開閉で行っていたため、on直後の刺激濃度が必然的に高くなり、その後低下していくと言う経過を辿っていた。実測でon時のトルエン刺激は概ね4-20ppm程度の間で変化していた。

b) on/offを手動で行うことによる誤差

三方活栓の開閉はMRI室内の研究助手がMRI撮影タイミングに併せて手動で行っていたが、必然的に誤差が伴っていた。

c) 刺激濃度が調節できない

刺激は綿球に染み込ませた刺激物質からの自然放散に依ったが刺激濃度を調節する系を持たないため、閾値など基本的な検討が出来なかった。

d) 刺激切り替え部とマスク間のチューブに存在するdead spaceにより刺激切り替えとマスク内ガス濃度の変化の間にタイムラグが生じてしまう。

e) 刺激のon/offが必ずしも吸気呼気のタイミングと合致しない

こうした欠点も一因として、患者群全体としてはトルエンに対する過敏反応を示したものの、結果の個体差が非常に大きく、

測定法としての信頼性にはやや不十分な部分があった。そこで本研究ではこれらの欠点を改良してより信頼性の高い嗅覚刺激系を確立し、応用可能とすることを目的とした。

B 方法

これまでの嗅覚刺激系の欠点を克服するために以下の改善を行った。

a) 刺激生成系としてパーミエーター（ガステック社）を用いる。

パーミエーターは基準ガス発生装置としても広く用いられる装置であるが、基本的には恒温装置と空気流量調製装置からなる。恒温槽の温度と拡散チューブの口径変更、空気流量の調節により、揮発性物質について目的とする濃度の基準ガスを作成することが出来る。ガス濃度は以下の式で規定される。

$$C \text{ (ppm)} = (K \times D_r \times 10^3) \div F \text{ (l/min)}$$

ここで C は生じるガス濃度、K と D_r は目的とする希発物質と拡散チューブで規定される定数、F は空気流量を示す。

パーミエーターと標準的な拡散チューブを用いることにより、トルエンの場合、概ね 1 ~ 50 ppm の濃度の刺激ガスを 1 ~ 4 ml/min の流量で連続して得ることができる。

b) 刺激の on/off を MRI 室内の被検者マスク近くの空気弁で切り替える。さらにその空気弁は MRI 室外の電磁弁を介した圧縮空気により遠隔操作する。電磁弁は最終的に

PC で制御されるが、この PC は MRI 装置と接続することにより、撮影との誤差のない刺激タイミングの同期を保証できる。直接のガス刺激切り替えを極力、被検者マスクの近くに持っていくことにより、マスクとの間の **dead space** を細小にして刺激タイミングのずれを防ぐ。

c) 嗅覚刺激 on の空気と off の空気ともに常に解放系として、マスクへの接続の有無により圧変化が生じて、回路内ガス濃度に変動が生じない様にする。

C 結果

図 2・3 に作製中の嗅覚刺激装置のブロックダイアグラムおよび概略を示す。ボンベから供給される空気的一方は、パーミエーターにより嗅覚刺激物質を含んだ空気流に変化させる。もう一方はそのまま MRI 室内に供給される。両者は MRI 室内のマスク近くの空気弁により切り替えられるが、on/off に関わらず、両者の回路は常に排気系へと解放される。MRI 室内では強い磁場のため金属を含んだ機器は正常に動作できないため、2箇所刺激ガス切り替え用空気弁は MRI 室外の電磁弁から供給される圧縮空気により動作するようにする。最終的に電磁弁は MRI 装置に接続された PC により制御される。またこうした電磁機械系を MRI 室外に遮断することにより、fMRI 撮影時のノイズ発生も最小限にできる。

回路内の空気流に対する抵抗軽減のためチューブはすべてテフロン製の内径 4 mm（外径 6 mm）のものを用いる。空気弁部

もガス流に直接触れる部分についてはテフロン性を用いることにより、極力余分の化学物質による回路内汚染を防ぐとともに、刺激ガスによる侵食に対する耐性を高める。

D 考察

これまでの研究からも明らかな通り、シックハウス症候群患者の症状は化学物質過敏症 (MCS, Multiple Chemical Sensitivity) や特発性環境不耐性症 (IEI, Idiopathic Environmental Intolerance) で報告されている症候と、発症後嗅覚過敏を訴える点も含めて、極めて類似しており、両者は同一概念でとらえることのできる症候群であるといえる。すなわちシックハウス症候群とは、気密性が極めて高い一方で、最新の工業化建材を多用して建築されるわが国の一般住居で発生した MCS / IEI であると捉えることには異論がないと思われる。わが国で特に多発し問題となっている理由は、1) 新築住宅が多い、2) 工業化住宅が多い、点が挙げられるであろう。

同一環境でも発症者と非発症者が存在する一方で、非常に高い VOC 濃度の暴露下ではすべての個体で急性毒性症状を示すこと、また VOC 濃度がある程度以下の環境でのシックハウス症候群発生は稀であることから、シックハウス症候群とは、環境 VOC 濃度と個人の感受性との相対関係で生じていると考えられる。すなわちシックハウス症候群の対策には、建材や居住環境の整備と言った環境因子の改善とともに、個体側に MCS / IEI を生じる機序が解明されなければ真の解決をもたらすことはできないことが容易に予想される。

本症候群患者の大多数で発症後の嗅覚過敏の自覚が認められた。嗅覚過敏症状は MCS / IEI で広く見られる愁訴である。過敏を示す嗅覚刺激物質の対象は、必ずしも発症原因となった化学物質のみではなく、日常生活でそれまで何等問題なく接してきた嗅覚刺激物であることが多い。実際の回答をみると、実に幅広い対象が過敏対象になっていることがわかり、特定の原因物質を特定することは困難である。しかしながら一般的には有機溶媒に関連した芳香物質が多い様に思われる。T & T オルファクトメーターの結果は、患者群と非患者群との間に明らかな差異を見出せなかったことから、少なくとも患者に特異的な嗅覚過敏は確認できなかったと結論される。

そこで fMRI を用いて脳内の嗅覚情報処理系を直接検討することを試みた。バニラ刺激に対する反応が健常者と大きく異ならなかったことは嗅覚域値そのものは差異がないと言う事実³⁾と矛盾しない。一方、トルエンに対する反応性は患者群で異常亢進を示した。活性化した脳内部位は一般的に嗅覚刺激により活性化される部位⁴⁾⁵⁾とは異なっており、また単なる快・不快の反映とも考えにくかった⁶⁾⁷⁾。分布はほぼ対称性で、テント下の系統発生的に比較的古い部位に集中しており、有機溶剤中毒により侵されやすい場所とも重なっていた⁸⁾。これらの部位のうち、側頭葉内側面 (~辺縁系) は特に情動に、視床下部は自律神経機能に関与していることがよく知られている。もし SHS 患者において、微量の室内汚染物質によりこれらの脳内部位の異常興奮が継続するとすれば、精神機能や自律神経機能に極めて重大な変調を来たしたとしても

不思議ではないであろう。

今回の改善により、更に安定した嗅覚刺激系の確立がなされることが期待される。この fMRI に特化したこの嗅覚刺激系はパーミエーターと言う汎用性の基準ガス発生装置と組み合わせることにより様々な化学物質に応用可能である。今後、結果の安定性ととともに、刺激閾値の問題、多種化学物質に対する過敏性の問題を検討していく予定である。本研究によりこれまでと全く異なったアプローチによるシックハウス症候群・化学物質過敏症の病態理解が進むものと思われる。嗅覚刺激系は現在作成中であり、次年度には実際に fMRI と組み合わせて嗅覚検査法として系を確立していく予定である。

E 結論

シックハウス症候群はわが国の住宅事情の特異性により特に発生率が上昇した MCS / IEI の一つの表現形であると考えられる。主要症候は、入転居後、数ヶ月を経て生じ、しかも同時に出現した嗅覚過敏症状により、必ずしも当初の住居環境のみでなく、複数の嗅覚刺激を受ける環境下で再現される。こうした調査結果は、特定の住宅環境での建材等から放出された化学物質の暴露を繰り返されるうちに、類似の有機系芳香物質に対する過敏反応が生じ、異常な中枢神経系の反応性が獲得され一連の症候が生じていることを示唆する。こうした、中枢神経系が特定の化学物質により感作され、過敏反応を獲得する (neuronal sensitization) と言う考え⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾は、これまで仮説として提出されていたものの、実際

にそれを裏付ける証拠に乏しかった。のみならず SHS を含めた MCS / IEI 一般を精神疾患や心身症の一型であると捉える考え方も根強く残っている¹²⁾。こうした中で今後、嗅覚の脳内信号処理系に着目した我々の検討は新たな局面からの病態解明の一助となるものと思われる。

謝辞

東北大学工学部・吉野 博先生、天野健太郎先生、松本麻里先生には、被検者となって頂いた患者さんをご紹介頂き、さらに検査に用いた刺激用マスク内のトルエン濃度の測定について、御指導御協力頂きました。東北大学流体科学研究所・佐藤岳彦先生には嗅覚刺激装置の作成にあたって多くの御指導を頂きました。併せて深謝致します。

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

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

参考文献

- 1) Winder C. Mechanisms of multiple Chemical sensitivity. *Toxicology letters* 128:85-976, 2002.
- 2) Chapman L.J. and Chapman J.P. The measurement of handedness. *Brain Cogn.* 6: 175-183, 1987.
- 3) Dalton P. and Hummel T. Chemosensory function and response in idiopathic

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

図 1



図2 嗅覚刺激装置フローシート

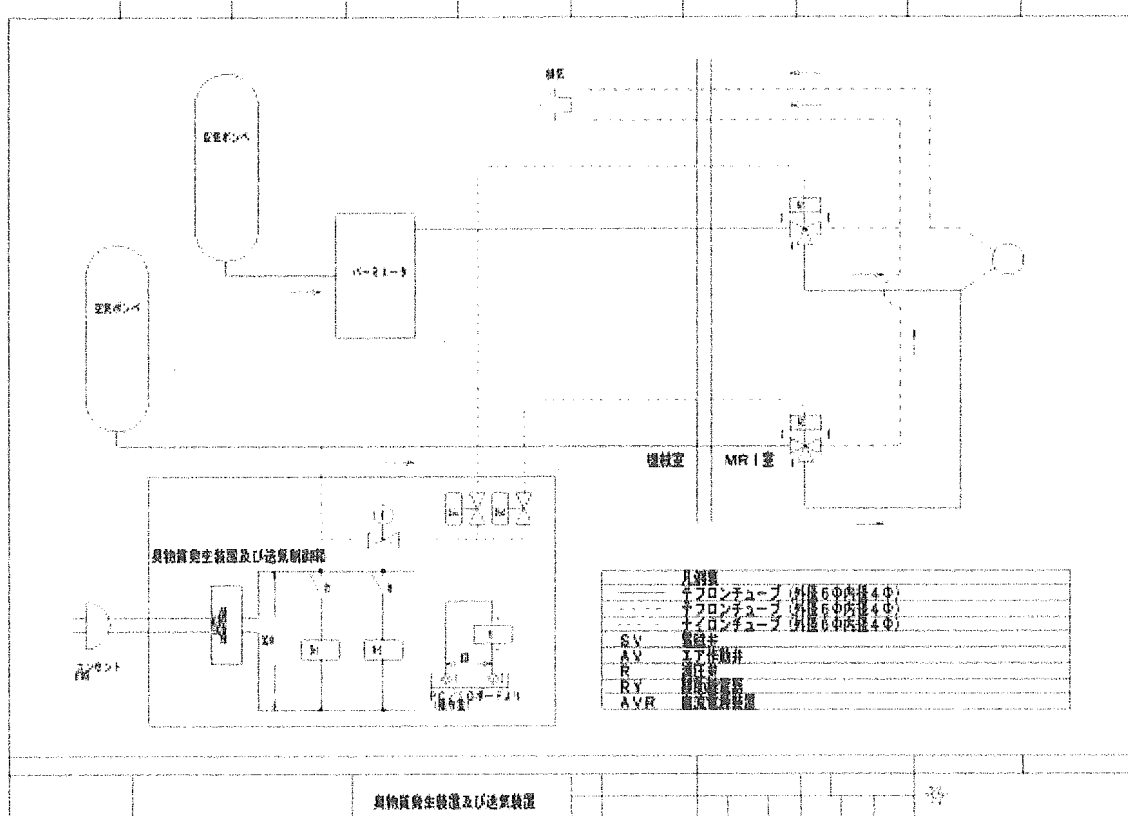
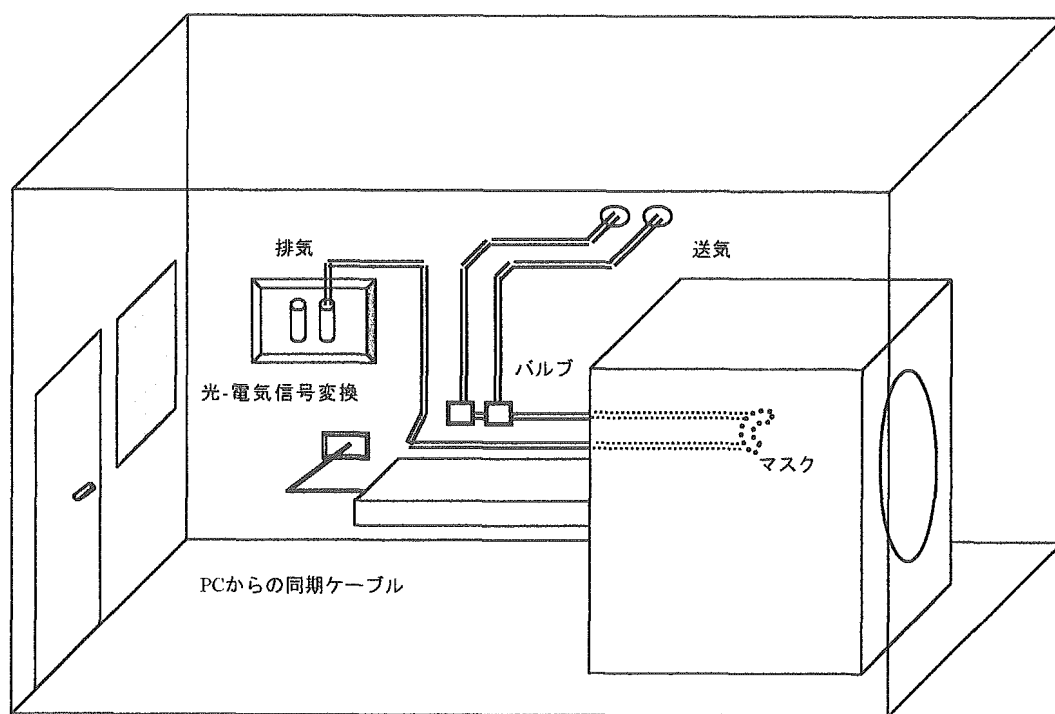


図3 嗅覚刺激装置（全体図）

MRI シールド



IV. 室内化学物質が知能・認知能力、行動
に及ぼす影響の評価方法に関する研究
—微量化学物質によるシックハウス症候群
が疑われる児童・生徒の心身の発達に関する
調査研究—

宮城厚生協会坂総合病院小児科
山形大学教育学部
宮城厚生協会坂総合病院小児科

東北大学大学院工学研究科都市建築学
尚綱学院大学生生活創造学科

角田 和彦
上山真知子
渡辺端香子
白井 真理
吉野 博
北條 祥子

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防健康科学総合研究事業）
「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、診断・治療対策に関する研究」
分担研究報告書（平成 15 年度）

研究テーマ： 室内化学物質が知能・認知能力、行動に及ぼす影響の評価方法に関する研究-微量化学物質によるシックハウス症候群が疑われる児童・生徒の心身の発達に関する調査研究

分担研究者 角田和彦 宮城厚生協会坂総合病院小児科医長
協力研究者 上山真知子 山形大学教育学部教授 臨床心理士
渡辺瑞香子 宮城厚生協会坂総合病院小児科医長
白井真理 宮城厚生協会坂総合病院小児科臨床心理士
吉野博 東北大学大学院工学研究科都市建築学専攻教授
北條祥子 尚綱学院大学生生活創造学科教授

研究要旨

目的：化学物質が神経発達に及ぼす影響を評価するため、新築家屋転居後、または改築後にシックハウス症候群を生じた児童・生徒の知能発達を調査研究した。方法：自宅室内化学物質濃度を測定したシックハウス症候群 11 例（男 7 例、女 4 例、WISC-III 実施時年齢 5 歳 2 ヶ月～15 歳 6 ヶ月、平均 10 歳 10 ヶ月）において、ウエクスラー式児童用知能検査第 3 版（WISC-III）を実施した。結果：言語性 IQ (VIQ) は全例正常範囲であり、全体的には 1 例を除いて 100 を超えており平均より高値であったが、VIQ に比べて動作性 IQ (PIQ) が統計学的な有意差をもって低下していた ($p < 0.01$)。PIQ 低下の一因として、動作性下位検査である絵画完成の「オレンジ」図版に注目したところ、図形の中から一定の図形を見つけ出す能力（視知覚機能）が低下している可能性が示唆された。「オレンジ」図版に正答できない症例は、室内空气中パラジクロロベンゼン濃度が高値であった。PIQ は室内空气中パラジクロロベンゼン、ホルムアルデヒド、脂肪族炭化水素と逆相関していた。シックハウス症候群発病前からの PIQ 低下のリスク因子として、アルミニウム、鉛、カドミウム汚染が考えられた。結論：小児のシックハウス症候群では WISC-III 知能検査による動作性 IQ の低下があり、パラジクロロベンゼンなどの室内化学物質濃度、毛髪中重金属濃度と関係していた。今後、症例を重ねると同時に、視知覚能力低下の責任部位を特定する必要がある。さらに問題になった状態を回復させるための方法（室内空気質の改善、訓練的な発達支援のあり方かなど）を模索していく必要がある。

Summary

Purpose: In order to evaluate the influence of certain chemical substances on the

development of the nervous system, we measured the mental development of a group of primary and secondary school-age children who had the sickhouse syndrome after either moving to a new house, or renovation of an existing house.

Method: Wechsler Intelligence Scale for Children -Third Edition (WISC-III) was conducted on 11 subjects (7 boys, 4 girls; average age 10y 10m, minimum age 5y 2m, maximum age 15 y 6m) with sickhouse syndrome. The indoor concentration of chemical substances in the subjects' homes was measured.

Results: The Performance Intelligence Quotient (PIQ) was significantly lower than the Verbal Intelligence Quotient (VIP) ($p < 0.01$).

One possible explanation for the PIQ scores was identified in the "orange" task in the picture completion subset test. We found that the ability to identify a missing pattern within a picture was significantly low, due possibly to a problem in visual perception. The inability to provide a correct answer to the "orange" picture test showed a relationship with the concentration of paradichlorobenzene in indoor air. PIQ scores showed an inverse relationship with the concentration of paradichlorobenzene, formaldehyde, and fat group hydrocarbons in indoor air. Aluminum, lead, and cadmium were considered risk factors of a PIQ fall before developing the sickhouse syndrome.

Conclusion: A fall of PIQ as measured by WISC-III for children with sickhouse syndrome, and this fall was related to the concentration in indoor air in certain chemical substances (paradichlorobenzene etc) and the concentration of heavy metals in the subjects' hair. In future research, it will be necessary to determine the site of the impediment of the visual organs and to accumulate further cases. It will also be necessary to consider methods to remove the environmental impediments to development, and to develop habilitation programs for existing developmental impediments.

A. 研究目的

2000年から開始した我々の調査研究は、新築・リフォームに伴って室内で使用された化学物質が小児のアレルギー性疾患の病態を悪化させること^{1, 2)}、室内の化学物質は知覚神経を刺激して脳内血流を変化させること、それらの変化は神経ペプチドやセロトニンに関係する可能性があること^{3, 4, 5)}を報告した。室内に存在

する化学物質が、神経の興奮性を変化させる作用を有していることは、小児の神経発達にも影響を及ぼす可能性を示唆する。それゆえ、化学物質に曝露された小児の神経系の発達を評価することは重要なことと考えられる。今回、我々は、微量化学物質によってシックハウス症候群を発病した児童・学童の知能的な発達を調査研究した。

B. 研究方法

調査、及び検査内容は患者本人、または家族に十分説明し、十分に理解・納得し、承諾書にサインした後に実施された。

対象者は、新築家屋に転居後、または、改築後にシックハウス症候群を起こした小児、およびその兄弟 23 例である。

2004 年 3 月 13 日までに 23 名の WISC-III を実施した。胎児期に異常があった 6 例、双胎未熟児の 2 例、知的障害の 1 例、抗てんかん剤服用で症状改善した 1 例、脳波異常がみられた 1 例、転居後改善例 2 例、高校生 3 例(影響が複雑化している)、心因の影響が強い 1 例、転居で症状悪化なく化学物質に反応が低い 2 例、計 12 例(除外理由は重複あり)を除き、11 例で検討した。この 11 例は、新築家屋に転居後、または、改築後にシックハウス症候群を起こし、室内化学物質測定から WISC-III 実施時まで同じ家屋に居住している。

シックハウス症候群の診断基準は①発病前に、繰り返し化学物質に曝露された、または、短期間に大量の化学物質に曝露された経験がある(新築家屋・改築後家屋への転居、新しい家具の購入後、仕事や趣味での化学物質使用など)、②その場を離れる、または、原因化学物質の曝露がなければ症状は一定改善される、③その場に行く、または、原因化学物質を曝露されると症状は再燃する、④いったん発病すると、他の場所や他の化学物質でも症状が誘発される、⑤症状は全身の臓器に広がり、多種の症状に進展していく、⑥症状は慢性的に経過する、以上の 5 項目を中心に表 1 の事項によって行なった。

11 例の内訳は、男 7 例女 4 例で、3 例は転居後出生、他の 8 例は転居時年齢 2 歳 11

ヶ月～12 歳 0 ヶ月、平均 5 歳 10 ヶ月、WISC-III 実施時年齢 5 歳 2 ヶ月～15 歳 6 ヶ月、平均 10 歳 10 ヶ月、転居後または出生時から WISC-III 実施時まで 3 年 4 ヶ月～11 年 0 ヶ月、平均 6 年 6 ヶ月経ている。

B-1 知能評価

知能評価は、ウエクスラー式児童用知能検査第 3 版 Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition(WISC-III)

(日本文化科学社製日本版 WISC-III 知能検査)を使用した。WISC-III は 5 歳 0 ヶ月～16 歳 11 ヶ月の児童・生徒を対象とした知能検査で、言語性 IQ(Verbal Intelligence Quotient: VIQ)、動作性 IQ(Performance Intelligence Quotient: PIQ)、全検査 IQ(Full Scale Intelligence Quotient: FIQ) から成り立っている。点数は標準化されており、その年齢の各 IQ の平均は 100、標準偏差は 15 になるように作られている。実施者である臨床心理士が、以下のようなテストを行う(所要時間: 60 分～70 分)。知的発達の状態を評価点プロフィールで表示することで「個人内差」という観点から分析的に診断し、LD(学習障害)児や知能の遅れのある子どもの指導に有効な資料を提供することができる。

動作性検査は次の下位検査を行う。1- 絵画完成、3- 符号、5- 絵画配列、7- 積木模様、9- 組合せ、11- 記号探し、13- 迷路。言語性検査は 2- 知識、4- 類似、6- 算数、8- 単語、10- 理解、12- 数唱からなる。下位検査を組み合わせて 4 つの指数(言語理解: 知識・類似・単語・理解、知覚統合: 絵画完成・絵画配列・積木模様・組

合せ、注意記憶：算数・数唱、処理速度：符号・記号探し）を評価することができる。

検査は、シニアレベルの臨床心理士が行った。臨床心理士は、事前に被験者についての情報は知らされていない。また、検査中の様子を評価するため、被験者および保護者の了承を得た上で、テスト中の状態をVTRに記録した。

2003年9月、WISC-IIIを実施する発達相談室内の空気中化学物質を、後述する方法にて測定し、各化学物質とも低値であることを確認した（表2）。

B-2 生育歴の調査

各被験児が知能テストを受けている間に、保護者の記入による形式で胎生期からの生育歴の調査を行った。項目は、以下の通りである。

①胎生期、周産期の経過、②乳児期の発達（定額、寝返り、始歩、夜泣きの有無、乳児健診での指導の有無など）、③乳児期の発達（3歳児健診での指導の有無、社会性の発達、熱性けいれんの有無などの既往について）、④学童期の発達（学習傾向、社会性、日常生活の様子など）、⑤中学生以上（学習傾向、日常生活の様子など）。

B-3 室内化学物質測定方法（図1）

自宅の室内化学物質測定は2000年から2003年にかけて施行した。室内空気中の化学物質サンプリングは、部屋の中央約1.2mの高さで行なった。アルデヒド類については、2000-2002年ではサンプラーにDNPHカートリッジ（Waters社製、Sep-Pak XPoSure Aldehyde Sampler）を用いて100ml/minの通気量で24時間アクティブサンプリング、2003年はサンプラーにDNPHカートリッジ

（Waters社製、Sep-pak DNPH-Silica cartridge）を用いて24時間パッシブサンプリングし、アセトニトリルで抽出後、高速液体クロマトグラフにより定性・定量分析を行った。VOCは粒状活性炭チューブ（柴田化学機械工業株式会社製、Charcoal Tube Jumbo）にポンプを用いて、2000-2002年では300ml/min、2003年では500ml/minの通気量で24時間アクティブサンプリングし、二硫化炭素溶媒に抽出後、ガスクロマトグラフにより定性・定量分析を行った。測定した約40種類のVOC濃度の総和を総揮発性有機化合物（以下TVOC）とした⁶⁾。

測定は各家屋2-3室で行い、最高値をその家庭の代表値として統計解析に使用した。複数回測定している場合は、WISC-III検査実施に一番近い時期に測定したデータを使用した。化学物質測定からWISC-III検査実施までは、最短で6ヶ月、最長で2年6ヶ月を経ていた。

B-4 毛髪中重金属測定

神経発達に影響及ぼす可能性がある重金属の影響を評価するため、毛髪中の重金属を測定した。2003年11月から2004年3月にかけて、後頭部付近の毛髪を根元から約3cm採取、ら・べるびい予防医学研究所に依頼しICP-MS（誘導結合プラズマ質量分析計）にて測定した。

B-5 赤血球コリンエステラーゼ

有機リン系殺虫剤の影響を評価するため、赤血球コリンエステラーゼを測定した。有機リン系殺虫剤やカーバメイト系殺虫剤はコリンエステラーゼの働きを阻害し自律神経機能を攪乱する。神経コリンエステラーゼの状態を反映するといわれる赤血球コリンエステラーゼ値を検査し、有機リン化合

物の曝露状態を判断できる。赤血球コリンエステラーゼは有機リン化合物に接触してから約1ヵ月程度は低下している。赤血球コリンエステラーゼの正常値は1.8-2.2単位だが⁷⁾、日本人では1.2-2.0単位とされている。しかし、この値は1988年に有機リン系殺虫剤含有の防虫畳や白蟻駆除剤を床下に使用した人たちのデータが元になっており、1.8-2.2単位が日本人においても正常値と考えられる。

B-6 頭部CT、脳波検査を実施し、異常所見を有する症例は検討対象から除外した。

B-7 統計処理は、SPSSバージョン12を用いた。

C. 研究結果

C-1 生育歴と日常生活

11例について、発達上に所見は認められなかった。就学後の学校への適応には問題なく、不登校などの所見もなかった。生活状況も年齢相応で、就寝、起床時間共に極端な逸脱はなかった。

C-2 学習傾向

11例の、苦手な科目と得意科目について、表3に示した。小学校高学年以上になると、6名中5名が、漢字の書字、識字、英語の綴り、地図の読み取りを苦手として答えた。就学前(年長クラス)の1名は、入学前でもまったく文字を読もうとしないという訴えがあった。

C-3 WISC-IIIの結果

検査の所要時間は、60分±10分前後で、標準的な時間の範囲内であり、各質問項目に対する理解や実施能力に問題はみられなかった。テストに対する集中は良好で、著

明な多動傾向は認められなかった(詳細な体動の調査は未実施)。

VIQは 107.3 ± 6.9 (平均±標準偏差)であり、VIQの結果は、全員正常範囲で、1名を除きVIQ値100を越えており、高値であった。一方、PIQは 93.5 ± 13.6 と低値であった。11名中9名で、PIQはVIQに対して低く、PIQ平均値とVIQ平均値には統計学的有意差が認められた(t検定、 $p < 0.01$) (図2)。

5名の被験者では、VIQとPIQとの差異が18、20、26、31、35となり、学習障害と診断され得る程度の格差がみられた(VIQ-PIQ格差15以上で学習障害が考慮される)。

動作性IQ検査で低得点であった下位検査項目は、符号、組み合わせ、記号探し、迷路であった(図3)。絵画完成(絵カードを見せ、絵の中で欠けている重要な部分を指差しか言葉で答えさせる)は、平均値には、大きな落ち込みが見られなかったが、質問図版のうち、「オレンジ」の図版(オレンジの輪切りの図を見せ、部屋の境が1つないことが正答となる: オレンジの房の模様の中から境界線を見つけだす)への正答が少なく、11人中3名が正答をだしたのみであった。また、「オレンジ」の正答例3例は全例「格子」の図版(斜めに組み合わされた格子の1本が抜けていることを見つけると正答: 草が絡んでいるため見つけにくい)に正答したが、「オレンジ」に正答できなかった例では、「格子」の図を実施した5例中2例しか正答できなかった(表4)。「散歩」(子供の足跡がないことを見つけて回答する)や「家」(家の影があるのに木の陰がないことを回答する)など、図形の中に隠れている図形を見つけ出す必要がない図版

にまで質問が到達した高学年以上の被験者は正答した。

「オレンジ」の図版の結果と記号探しの得点の関係をみると（表4）、「オレンジ」誤答の場合には、記号探しの得点も低くなる傾向があった（図4）。テスト中の言語反応の中に、オレンジは色が薄いと訴える例があったが、境界がぼやける図版の識別に困難さを感じている様子が観察された。

「オレンジ」の正答例は正答を出せなかった例に比べてPIQが高かった（図5）。

C-4 WISC-III検査結果と室内化学物質濃度との関係

シックハウス症候群 11 症例の WISC-III 検査結果と室内化学物質濃度との関係を精査した。今回の調査では、症例の多くでPIQが低下しており、「オレンジ」の正答と関係が認められたため、「オレンジ」の正答/誤答で差がある化学物質を検査したところ、室内パラジクロロベンゼン濃度と関係が認められた。「オレンジ」の正答例では室内パラジクロロベンゼン濃度は低値であるが、「オレンジ」に正答できなかった例の中には室内パラジクロロベンゼン濃度高値例が多く認められた（図6）。

また、PIQ と室内パラジクロロベンゼン濃度との関係をみると、町内会の害虫駆除行事で床下に有機リン系殺虫剤であるジクロロボス（DDVP）を散布され、赤血球コリンエステラーゼが 1.5 単位まで低下（その後、1.9 単位まで回復）した症例（室内パラジクロロベンゼンは検出されず、パラジクロロベンゼンの影響は明らかにならないと思われる）を除くと、PIQ と室内パラジクロロベンゼン濃度には優位の相関が認められた（相関係数： -0.655 、 $p<0.05$ ）（図7）。

PIQ と室内ホルムアルデヒド濃度（図8）との間には、相関係数： -0.719 （ $p<0.05$ ）の関係があった。PIQ と脂肪族炭化水素（ベンゼン、トルエン、エチルベンゼンなど）合計濃度との間には、相関係数： -0.606 、 $p<0.05$ の関係があった（図9）。

PIQ と TVOC（図10）には相関係数= -0.600 （ $p=0.051$ ）の関係があり、TVOCが高いほどPIQが低くなる傾向があった。

C-5 WISC-III検査結果と赤血球コリンエステラーゼ値との関係

PIQ と赤血球コリンエステラーゼ値との関係（図11）をみると、赤血球コリンエステラーゼ値に関わらずPIQが正常である症例群と、赤血球コリンエステラーゼ値が低いほどPIQが低下する症例群の2群の存在が示唆された。有機リン系化合物に対する感受性（遺伝子多形性など）に個人差があるグループの存在が疑われた。

C-6 WISC-III検査結果と毛髪中重金属の関係

水銀、鉛などの重金属類は小児の神経発達を障害すると考えられている。また、アルミニウムはアルツハイマーやパーキンソン病との関連が疑われている。カドミウムは多くの酵素や栄養素の働きを障害する。今回の11例のPIQとこれらの金属類との関係では、カドミウムは相関係数： -0.798 （ $p<0.05$ ）（図12）、アルミニウムは相関係数： -0.888 （ $p<0.01$ ）（図13）、鉛は相関係数： -0.798 （ $p<0.05$ ）（図14）の関係が見られた。

D. 考察

我々の今までの調査結果では、室内化学物質が免疫学的な影響を及ぼすことや

知覚神経を介する影響を及ぼす可能性が示唆されたが^{1, 2, 3, 4, 5)}、室内化学物質の影響はこれらに限定されず、子供たちの発達にさらにさまざまな影響を与える可能性が考えられた。今回の調査研究では、室内化学物質は WISC-III によって測定された PIQ に影響する可能性が示唆された。この中でも、特に、視知覚認知に関わる項目に落ち込みがみられた。VIQ が正常に保たれ PIQ が低下する傾向は ADHD (注意欠陥/多動性障害) の症例でもみられるという報告もあるが⁸⁾、今回のシックハウス症候群例では短時間で WISC-III 検査も実施されており、観察上著明な多動はみられなかった。

PIQ はパラジクロロベンゼン、ホルムアルデヒド、脂肪族炭化水素 (ベンゼン、トルエン、エチルベンゼンなど) と有意の逆相関係数があり、TVOC とは逆相関の傾向があった。

PIQ の低下の原因のひとつとして、絵画完成検査における「オレンジ」の図版の読み取りに注目した。「オレンジ」の図版の誤答例は PIQ が低く、図形識別の困難さが、PIQ 低値と関係している可能性が示唆された。こうした識別課題に対する困難さは、学習面での、漢字、スペル、地図の認知など、図形や図版を見分ける課題を不得手とする傾向と関連する可能性が示唆される。また、「オレンジ」の図版の誤答例は室内パラジクロロベンゼン濃度が高い例が多かった。

パラジクロロベンゼンは経口投与で 100%、吸入量の 60% が吸収される脂溶性の有機塩素化合物である。脂肪組織に蓄積する。フェノール体に代謝されグルクロン

酸、または、硫酸抱合体として排泄される。急性・亜急性毒性として知覚過敏、興奮、筋肉のけいれん、ふるえ、腎機能障害、肝機能障害などが、亜慢性・慢性毒性として肝臓、脾臓、胸腺に影響し、発ガン性 (マウス肝臓、雄ラット腎臓の腫瘍発生) が疑われている⁹⁾。また、アレルギー悪化作用を有する¹⁰⁾。しかし、神経系への作用機序の最近の報告は少なく、室内で大量のパラジクロロベンゼンを使用し Ataxia を起こした症例の報告があるのみである¹¹⁾。

DDT を中心とする有機塩素系殺虫剤は神経細胞膜に存在する Na チャネル機能を障害し、Na の細胞内流入を持続させ神経興奮を持続させる¹²⁾ (図 15)。他の有機塩素系殺虫剤の詳細な研究は少ないが作用機序は同様と考えられている。パラジクロロベンゼンもベンゼン環に塩素が結合した脂溶性化学物質であり、同様な作用機序を有していると思われる^{13, 14)}。また、有機塩素系殺虫剤は GABA 受容体に 2 峰性の影響 (初期は興奮を、後に抑制を生じる) を起こす¹⁵⁾。また、有機塩素系殺虫剤の Na チャネル障害はピレスロイド系殺虫剤 (ピレスロイド系殺虫剤は臭いのしない防虫剤として衣類や電気掃除機紙パック、床下白蟻駆除剤などに使用されている) でも起こる。ピレスロイド系殺虫剤はエステラーゼで分解されるため、エステラーゼを障害する有機リン系殺虫剤の存在によって、作用が増強する可能性がある。対象の 23 症例中、1 例のみが衣類にピレスロイド系殺虫剤を使用していた (知的障害が疑われた症例で VIQ、PIQ ともに低下していた) が、今回検討し 11 例中に使用者はいなかった。

PIQ に及ぼす有機リン系化合物の影響を

赤血球コリンエステラーゼ値によって推測したが、過敏性に個人差がある可能性が示唆された。遺伝子解析を併用して、代謝・解毒酵素の遺伝的多形性を確認する必要性がある。

図形を認識するためには、正確に図形をスキャンできる視覚器とそれらを調節できる神経系の発達が必要である。パラジクロロベンゼンが Na チャンネル、GABA 受容体を障害すること、「オレンジ」の図版の読み取りの障害があることから考察すると、パラジクロロベンゼンなどの化学物質が視覚機能を障害している可能性が考えられた。ホルムアルデヒドなどのアルデヒド類やトルエンをはじめとする脂肪族炭化水素も知覚神経を介して神経系の障害をもたらすと考えられる。

DDT、アルドリル、クロルデンなどの有機塩素系殺虫剤は、魚、卵、牛乳、獣肉油脂などにも汚染が続いており、空気中からの影響と同時に食品からも影響を受けている可能性がある。これらの有機塩素系殺虫剤はヒトの臍帯から検出されており、子供たちは胎児期から影響を受けている¹⁶⁾。

毛髪中のカドミウム（タイヤの粉塵、自動車排気ガス、タバコ煙、飲料水、缶詰、石油、魚介類、下水などが汚染源）、アルミニウム（調理器具、食器、アルミ缶、タバコ煙、殺虫剤、制酸剤、消化剤、大気汚染、酸化土壌などから）、鉛（水道鉛管、缶詰、毛染め、印刷、鉛筆、タバコ煙、自動車排気ガス、塗料、大気汚染、汚染された土壌などが汚染源：ら・べるびい発刊のミネラルガイドより）が PIQ と逆相関関係を有していたが、これらの金属類は、シックハウス症候群発病以前

（胎児期）からのリスク因子として存在していると思われた。

E. 結論

シックハウス症候群 11 例において、WISC-III を実施した。統計学的な有意差をもって VIP に比べて PIQ が低下していた。PIQ 低下の一因として、動作性下位検査である絵画完成の「オレンジ」図版に注目したところ、図形の中から一定の図形を見つけ出す能力（視覚器機能）が低下している可能性が分かった。「オレンジ」図版に正答できない症例は、室内空気中パラジクロロベンゼン濃度が高値であった。PIQ は室内空気中パラジクロロベンゼン、ホルムアルデヒド、脂肪族炭化水素と逆相関していた。

シックハウス症候群発病前からの PIQ 低下のリスク因子として、アルミニウム、鉛、カドミウム汚染が考えられた。

今後、症例を重ねると同時に、眼球運動などを検査して視覚器の障害の部位を特定する必要がある。さらに機能低下を生じた状態を回復させるための方法（室内空気質を改善させることによって回復が望めるか、低下した能力を改善させるための訓練的な発達支援方法の開発など）を模索していく必要がある。

文献

1) 角田和彦ら：新築・リフォームに伴って室内で使用された化学物質が小児のアレルギー性疾患の病態に及ぼす影響、平成 12 年度～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-総括・分担研究報告書（主任