

- (24)安枝浩. ダニアレルゲンの測定法. アレルギ-の臨床. 2001; 21: 572-576.
- (25)中島孝江, 東恵美子, 橋本正史, 豊島協一郎, 林田道昭, 小町喜男. 都市域における小児気管支喘息の発症要因(II) アトピー, 血清脂肪酸の関与と都市型居住環境との相互作用について. 日本公衆衛生雑誌 1998; 45: 423-436.
- (26) Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Champman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. J Allergy Clin Immunol. 1992; 89: 1046-60.
- (27)安枝浩. ダニアレルゲンの定量法について. アレルギ-の臨床. 1993; 13: 464-467.
- (28)秋山一男, 安枝浩, 齊藤明美. 気管支喘息の原因としての吸入アレルゲンと空気中ダニアレルゲン濃度測定の意義. 臨床環境医学. 2004; 13: 11-16.
- (29)Sakaguchi M, Inouye S, Yasueda H, Irie T, Yoshizawa S, Shida T. Measurement of allergens associated with dust mite allergy. II. Concentrations of airborne mite allergens (Der I and Der II) in the house. Int Arch Allergy Appl Immunol. 1989; 90: 190-3.
- (30)Sakaguchi M, Inouye S, Yasueda H, Shida T. Concentration of airborne mite allergens (Der I and Der II) during sleep. Allergy. 1992; 47: 55-7.
- (31)Chapman MD, Wood RA. The role and remediation of animal allergens in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: S414-21.
- (32)Konieczny A, Morgenstern JP, Bizinkauskas CB, Lilley CH, Brauer AW, Bond JF, Aalberse RC, Wallner BP, Kasaian MT. The major dog allergens, Can f 1 and Can f 2, are salivary lipocalin proteins: cloning and immunological characterization of the recombinant forms. Immunology. 1997; 92: 577-86.
- (33)de Blay F, Heymann PW, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne dust mite allergens:

comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat-allergen Fel d I. J Allergy Clin Immunol. 1991; 88: 919-26.

厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）
分担研究報告書

シックハウス症状とその他の住居要因
(化学物質, 生物学的要因, 住居構造, 換気を除く)

分担研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野 教授

研究要旨

シックハウス症候群に関連すると考えられる, 化学物質, 生物学的要因, 住居構造, 換気以外の要因, 湿度, CO, NO₂, 環境中のタバコ煙, 騒音等について述べる。

低湿度はシックビル症候群の原因として報告されている。高湿度を維持すると, 逆に dampness の原因となるので留意する必要がある。CO は最近の報告ではシックビル症状に関連が無かった。CO₂ はシックビル症候群の研究では, 症状に関連するが, 換気不足のマーカークと考えられるとしている。NO₂ はメタアナリシスにより, 5 歳から 12 歳児の住居の寝室の評価により下気道症状に関連すると報告されている。環境中のタバコ煙は眼, 鼻, 喉の刺激症状, 喘鳴, 気管支炎, 呼吸機能の低下に関連する。交通量の多い道路の近くに住む人とアレルギーの関連が報告され, 自覚症状との関連についての報告として, 吹田市の学童の検討で, 頭痛, 腹痛, 倦怠感に関連したとの報告がある。飛行場周辺では騒音が強いほど, 耳の症状, めまい, 易疲労感, 肩こり, 腰痛, 動悸, 消化器症状が有意に多いことが報告され, 騒音はシックハウス症候群の増悪因子となる可能性があると考えられる。

(研究協力者)

西條 泰明 北海道大学大学院医学研究科

A. 研究目的

シックハウス症候群に関連すると考えられ, 他の報告で述べられている, 化学物質, 生物学的要因, 住居構造, 換気以外の要因について知見をまとめることを目的としている。

B. 研究方法

温度・湿度, 一酸化炭素(CO), 二酸化炭素(CO₂), 二酸化窒素(NO₂), 環境中のタバコ煙, 交通量の多い道路, 騒音とシックハウス症候群の関係について文献的レビューを行った。

C.D. 研究結果・考察

1. 温度・湿度

「建築物における衛生環境の確保にかんする法律」(いわゆるビル管理法)では, 基準の温度として「17℃以上 28℃以下」, 湿度は「40%以上 70%以下」となっている。現在の住宅においては, 地域にあわせて冷房・暖房が備えられているので, 最近の住宅の温度管理は, あまり問題ないと考えられる。一方, 低湿度はシックビル症候群の原因として報告されている (1, 2)。低湿度も加湿器を用いれば改善は可能であるが, 高湿度を維持すると逆に湿気 (dampness) の原因となるので留意する必要がある (3, 4)。

2. 一酸化炭素(CO), 二酸化炭素(CO₂), 二酸化窒素(NO₂)

CO はビル管理法では, 基準として 10ppm 以下としている。もちろん, 高濃度では中毒となるが, 低濃度域でシックビル症候群の原因かどうかについては, 最近の 2 つの報告では関連が無かったとしている (5, 6)。

CO₂ はビル管理法では, 基準として 0.1% 以下としている。これも, 高濃度では中毒となる。シックビル症候群の研究では, 症状に関連するが, 換気不足のマーカークとしている (7, 8)。

NO₂ は環境基本法で, 「人の健康を保護し及び生活環境を保全する上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と定められている。住宅では開放型の燃焼器具, 特に石油温風ヒーター (ファンヒーター) が, 室内濃度を大きく高めるとされる (9)。

WHO (10) は住宅での NO₂ 曝露の影響について, メタアナリシスを行っている。5 歳から 12 歳児の住居の寝室での評価により (曝露濃度: 0.008~0.065ppm), 下気道症状に対するが 0.015ppm 上昇した場合のオッズ比は 1.2 (95%信頼区間: 1.1~1.3) と有意であったと報告している。しかし, 2 歳以下を対象としたメタアナリシスでは (曝露濃度: 0.005~0.050ppm), 下気道症状に対するが 0.015ppm 上昇した場合のオッズ比は 1.09 (95%信頼区間: 0.95~1.26) と有意ではなく, 先の解析との差の理由は不明であるとしている。また, 0.4ppm の NO₂ を 4 時間曝露すると吸入アレルギーに対する反応が増幅されるとの報告もある (11, 12)。

3. タバコ煙

環境中のタバコ煙(Environmental Tobacco Smoke: ETS)は、肺がんのリスクのみでなく、眼、鼻、喉の刺激症状、喘鳴、気管支炎、呼吸機能の低下に関連している(13)。さらに、オフィスビルにおけるETSとシックビル症候群の報告では、4時間以上のETSのオッズ比は、シックビル症状2.7(95%信頼区間:1.6~4.8)、全身症状1.7(1.1~2.6)、眼の症状2.8(1.5~5.2)、鼻の症状3.1(1.8~5.4)、喉の症状・咳3.0(1.8~5.0)、皮膚の症状1.9(1.2~3.2)と有意に関連していたと報告されている(14)。

4. 幹線道路、ディーゼル排気微粒子(Diesel exhaust particles: DEP)

スギ花粉症についての日本の検討では、スギ花粉の飛散のレベルを同一にしているが、交通量の多い道路の近くに住んでいる人にスギ花粉症の頻度が高かったとしている(15)。

また、交通量の多い道路の近くに住んでいる人は喘息での入院の増加、呼吸機能の低下、喘鳴の罹患や重症度の増加、アレルギー性鼻炎の増加が認められている(16)。

その他、気道への影響については、DPEの曝露がウイルスや細菌への感染性を増やすことが報告されている(17, 18)。また、マウスの実験ではDPEが T_H2 サイトカインの産生を増加することが示されている(19)。

自覚症状との関連についての報告として、吹田市の5652人の学童の検討で、住宅が幹線道路に近いことが、頭痛、腹痛、倦怠感に関連したとの報告がある(20)。

5. 騒音

これ自体は、空気質ではないが、騒音がストレス要因となることは報告されている(21, 22)。住宅と自覚症状に関する報告では、飛行場周辺では騒音が強いほど、耳の症状、めまい、易疲労感、肩こり、腰痛、動悸、消化器症状が有意に多いことが報告され(23)シックハウス症候群の増悪因子となる可能性があると考えられる。さらに、一般住宅での検討が必要である。

文献

- (1) Fang L, Wyon DP, Clausen G, Fanger PO. Impact of indoor air temperature and humidity in an office on perceived air quality, SBS symptoms and performance. *Indoor Air*. 2004; 14 Suppl 7: 74-81.
- (2) Brasche S, Bullinger M, Schwab R, Gebhardt H, Herzog V, Bischof W. Comparison of risk factor profiles concerning self-reported skin

complaints and objectively determined skin symptoms in German office workers. *Indoor Air*. 2004; 14: 137-43.

- (3) Bornehag CG, Blomquist G, Gyntelberg F, Jarvholm B, Malmberg P, Nordvall L, Nielsen A, Pershagen G, Sundell J. Related Articles, Links Dampness in buildings and health. Nordic interdisciplinary review of the scientific evidence on associations between exposure to "dampness" in buildings and health effects (NORDDAMP). *Indoor Air*. 2001; 11: 72-86.
- (4) Bornehag CG, Sundell J, Bonini S, Custovic A, Malmberg P, Skerfving S, Sigsgaard T, Verhoeff A; EUROEXPO. Dampness in buildings as a risk factor for health effects, EUROEXPO: a multidisciplinary review of the literature (1998-2000) on dampness and mite exposure in buildings and health effects. *Indoor Air*. 2004; 14: 243-57.
- (5) Hodgson MJ, Frohlinger J, Permar E, Tidwell C, Traven ND, Olenchock SA, Karpf M. Symptoms and microenvironmental measures in nonproblem buildings. *J Occup Med*. 199; 33: 527-33.
- (6) Menzies D, Tamblyn RM, Nunes F, Hanley J, Tamblyn RT. Exposure to varying levels of contaminants and symptoms among workers in two office buildings. *Am J Public Health*. 1996; 86: 1629-33.
- (7) Apte MG, Fisk WJ, Daisey JM. Related Associations between indoor CO2 concentrations and sick building syndrome symptoms in U.S. office buildings: an analysis of the 1994-1996 BASE study data. *Indoor Air*. 2000; 10: 246-57.
- (8) Seppanen OA, Fisk WJ, Mendell MJ. Association of ventilation rates and CO2 concentrations with health and other responses in commercial and institutional buildings. *Indoor Air*. 1999; 9: 226-52.
- (9) 南珠恵, 松本浩, 近藤文雄, 山田靖治, 松村年郎, 安藤正典, 宮崎豊. 新築住宅における室内空気汚染物質濃度の経時的変化について. *日本公衆衛生雑誌* 2002; 49: 211-221.
- (10) WHO: Nitrogen Oxides (Second Edition), Environmental health criteria 188, WHO, 1997.
- (11) Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet*. 1994; 344: 1733-1736.
- (12) 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*. 1997; 155: 881-887.

- (13) Jinot J, Bayard S. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Rev Environ Health*. 1996; 11: 89-100.
- (14) Mizoue T, Reijula K, Andersson K. Environmental tobacco smoke exposure and overtime work as risk factors for sick building syndrome in Japan. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 803-8.
- (15) Ishizaki T, Koizumi K, Ikemori R, Ishiyama Y, Kushibiki E. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann Allergy* 1987; 58: 265-270.
- (16) Diaz-Sanchez D, Proietti L, Polosa R. Diesel fumes and the rising prevalence of atopy: an urban legend? *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3: 146-152.
- (17) Harrod KS, Jaramillo RJ, Rosenberger CL, Wang SZ, Berger JA, McDonald JD, Reed MD. Increased susceptibility to RSV infection by exposure to inhaled diesel engine emissions. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003; 28: 451-463.
- (18) Yin XJ, Dong CC, Ma JYC, Antonini JM, Roberts JR, Stanley CF, Schafer R, Ma JKH. Suppression of cell-mediated immune responses to *Listeria* infection by repeated exposure to diesel exhaust particles in Brown Norway rats. *Toxicol Sci*. 2004; 77: 263-271.
- (19) Finkelman FD, Yang M, Orekhova T, Clyne E, Bernstein J, Whitekus M, et al. Diesel exhaust particles inhibit Interferon- γ production by inhibiting cytokine effects on NK and NKT cells. *J Immunol* 2004; 172: 380 x 8-3838.
- (20) Miyake Y, Yura A, Iki M. Relationship between Distance from Major Roads and Adolescent Health in Japan. *J of Epidemiology*. 2002; 1: 418-423.
- (21) Peterson EA, Haselton CL, Augenstein JS. Daily noise duration influences cardiovascular responses. *J Aud Res*. 1984; 24: 69-86.
- (22) van Raaij MT, Dobbe CJ, Elvers B, et al. Hormonal status and the neuroendocrine response to a novel heterotypic stressor involving subchronic noise exposure. *Neuroendocrinology*. 1997; 65: 200-209.
- (23) 服部 真. 航空自衛隊小松基地周辺住民の航空機騒音による健康影響調査(1998). *日本公衛誌* 2000; 47: 20-31.

厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）
分担研究報告書

室内環境の諸測定結果と自覚症状の関連

分担研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野 教授

研究要旨

化学物質：ホルムアルデヒドの急性影響について、WHO では、臭覚閾値は、 0.18 mg/m^3 (0.14 ppm)としている。また、喉や鼻の刺激は $0.1 \sim 3.1 \text{ mg/m}^3$ ($0.08 \sim 2.5 \text{ ppm}$)、眼の刺激は $0.6 \sim 1.2 \text{ mg/m}^3$ ($0.5 \sim 1.0 \text{ ppm}$)で生じるとしている。しかし、住宅でのシックハウス症状との関連についての疫学研究は見られなかった。揮発性有機化合物 (Volatile organic compound; VOC)については、欧米のオフィスビルに関する研究において、多くの研究がシックビルディング 症状は室内の VOC 濃度と関連すると報告している。我々の 2001 年に実施した 96 軒の築年数 4 年以内の戸建住宅の調査では、いくつかの VOC と症状との間に関連がみられた。

湿気(dampness)；スウェーデンの集合住宅において湿気 (dampness) の指標である「窓の結露」、「バスルームの湿度が高いこと」、「建物内のカビ臭さ」、「水漏れ」は有意に自覚症状の増加に関連していた。我々の北海道の一般住宅 555 軒の検討でも、「結露」、「カビ」の発生と症状との関連がみられた。

真菌：住宅の真菌は呼吸器症状の原因と結論されると、2つのレビューで結論されている。しかし、直接測定した気中の総真菌濃度と関連があるとは結論できないとしている。また、特定の真菌の気中濃度、喘息や呼吸器疾患との関係は報告されているが、住宅のシックハウス症状との関連についての症状に関連した報告はみられなかった。

真菌由来物質：マイコトキシン、 $1 \rightarrow 3\text{-}\beta\text{-D}$ -グルカン、微生物由来揮発性有機化合物 (Microbial Volatile Organic Compounds; MVOC)が、シックビル症候群との関連で報告されているが、一般住宅での曝露と生体影響の疫学調査の報告はみられない。

ダニ・ペットアレルゲン：アレルゲンであるのでアレルギーを介して人の健康に影響すると考えられる。他の気中の汚染物質との交互作用があるのか検討課題と考える。

(研究協力者)

西條泰明 北海道大学大学院医学研究科

A. 研究目的

ここでは、シックハウス症状と室内環境の生物学的要因との関連の知見をまとめることを目的としている。

B. 研究方法

シックハウス症状と室内環境の生物学的要因との関連についての文献的レビューを行った。

C.D. 研究結果・考察

1. はじめに

ここでは、シックハウス症候群について住宅での環境測定と自覚症状の関連について、これまでの知見をまとめる。シックハウス症候群では、アルデヒド類、揮発性有機化合物 (Volatile organic compound; VOC)等の化学物質の生体影響に関心が高いが、生物学的要因のセクションでも扱った、湿気(dampness) 、

真菌についても述べる。アレルゲンについては、シックハウス症候群に一部関連すると考えられるが、臨床診断に至るものはシックハウス関連病として区別するべきと考えられるので、ここでは一部を紹介するのみとする。

2. 室内化学物質濃度とシックハウス症状

(1)アルデヒド類

ホルムアルデヒドの急性影響について、WHO air quality guidelines 2nd Edition (Regional Office for Europe, 2000)では、臭覚閾値について、 0.18 mg/m^3 (0.14 ppm) (10パーセンタイル値； 0.03 mg/m^3 (0.02 ppm)) ~ 90 パーセンタイル値； 0.6 mg/m^3 (0.48 ppm))としている。また、喉や鼻の刺激は $0.1 \sim 3.1 \text{ mg/m}^3$ ($0.08 \sim 2.5 \text{ ppm}$)、眼の刺激は $0.6 \sim 1.2 \text{ mg/m}^3$ ($0.5 \sim 1.0 \text{ ppm}$)、眼や鼻への強い刺激は $2.5 \sim 3.7 \text{ mg/m}^3$ ($2 \sim 3.0 \text{ ppm}$) で生じるとしている。

ホルムアルデヒドと症状の関連を検討した疫学研究では、職域において、トレーラーハウス内で曝露した

群 (0.12~1.6 ppm) は対照群に比べて、眼、鼻、喉の刺激症状、倦怠感、頭痛、嘔気が有意に多かったと報告している (1)。また、スウェーデンのオフィスビルにおいて、0.031 mg/m³ 以上の場合、粘膜症状のオッズ比が 3.1、皮膚症状のオッズ比が 7.1、何らかの症状を訴えるオッズ比が 4.6 と報告している (2)。しかし、これらは他の化学物質等の影響を調整していないので、他の要因が関連している可能性がある。

住宅については、症例対照研究や横断研究等の疫学研究で、症状のある住宅と症状の無い住宅の濃度の比較をしたものは認めなかった。

アセトアルデヒドの急性影響について 241 mg/m³ (134 ppm) を 30 分曝露したところ、上気道に中程度の刺激を生じるとの報告がある。また、90mg/m³ (50 ppm) を 15 分曝露により眼刺激性を生じ、感受性の高い被験者では 45mg/m³ (25 ppm) 15 分曝露でも生じることが報告されている (ICGIH 1991)。

住宅やオフィスビルでも、症例対照研究や横断研究等の疫学研究で、症状のある住宅と症状の無い住宅の濃度の比較をしたものは認めなかった。

(2) 揮発性有機化合物 (Volatile organic compound; VOC)

欧米のオフィスビルに関する研究では、多くの研究がシックビルディング 症状は室内の VOC 濃度と関連すると報告している (3-6)。しかし、一般住居に関しては VOC と症状の関連についての報告はほとんどない。我々は、築 5 年以内の住宅 96 軒において、アルデヒドと VOC 濃度を測定し、その居住者 317 名の自覚症状の関連を報告した (7)。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、VOC の濃度を表 1 に示した。トルエンは GCMS 測定のための技術的な問題のために測定は全家屋実施したもののデータの解析は 42 軒のみの結果となった。そのため、総 VOC は、測定しえた合計の VOC (Total VOCs1) とトルエンをのぞいた合計の VOC (Total VOCs2) で評価した。ホルムアルデヒドの日本の厚生労働省の指針値を超えた家は 13 軒 (80 ppb)、アセトアルデヒド が 3 軒 (30 ppb)、トルエンは 42 軒中 19 軒 (260 µg/m³)、パラジクロロベンゼンは 2 軒 (240 µg/m³)、ノナール も 2 軒 (42 µg/m³) であった。エチルベンゼン、スチレン、キシレンに関しては、指針値を超えたものはなかった。(それぞれ、

3800µg/m³, 220 µg/m³, and 870 µg/m³)。

ホルムアルデヒドとアセトアルデヒド濃度は症状との関連を認めなかった。一方、VOC には症状と関連が有意に認められたものがいくつかあった(表 2)。

これまで室内の VOC 濃度の上昇は喘息に関連することが報告されている (8)。しかし、先に述べたように、VOC と住居に起因するさまざまな症状との関連を調査した報告はほとんどない。我々の調査では、いくつかの VOC と症状との間に関連がみられ、それらのオッズ比は 1.60 から 5.57 であった。総 VOC と症状に関しても、トルエンを除いた総 VOC はのど・呼吸器の症状のオッズ比が 2.38 から 2.48 であり、トルエンを測定できた 42 軒に限ると Total VOCs は症状と強く関連し、オッズ比は 5.08 から 11.91 であった。なお、今回 VOC は常用対数変換したのでオッズ比は濃度が 10 倍になったときの症状が増加する相対危険度を示している。しかし、濃度を層別した上で、群にわけて濃度反応関係を検討するには対象人数が少なすぎなかった。従って一般住宅の環境基準値に対応させた議論には十分なデータではない。また今回、測定しなかった化学物質との複合的な影響も考えられるが、サンプルサイズの問題があり、検討できなかった。従って今後、対象人数を増やして検討することが必要である。

なお、デンマークにおいて Molhave らは VOC 濃度の上昇はシックビルディング 症状の原因としている (9) が Nordic Scientific Consensus Meeting において Lehmann らは個々の室内空気環境中の VOC の健康への影響を認めながらも、文献的な根拠の不足から Total VOC (TVOC) はリスクの指標として有効とは結論できないとしている (10)。

3. 湿気 (dampness)

Nordic interdisciplinary review of the scientific evidence on associations between exposure to "dampness" in buildings and health effects (NORDDAMP) により 2001 年に報告されたレビューでは、建物の dampness により咳、喘鳴、喘息のオッズ比が 1.4~2.2 になると報告している (11)。また 2004 年に報告された EUROEXPO では、アトピー性、非アトピー性ともに健康影響のリスクファクターであると結論している (12)。住宅の報告に限定しても、喘

息や喘鳴との関連を示すものは多い(13-16)。

住宅の報告については、スウェーデン・ストックホルムの様々な築年数の集合住宅において、居住者への質問紙票調査により、眼の刺激症状、鼻の症状、喉の症状、咳嗽、顔面の皮膚刺激、頭痛、倦怠感の症状と dampness の関連を検討している (17)。dampness の指標である「窓の結露」のオッズ比は 2.1~3.3, 「バスルームの湿度が高いこと」のオッズ比は 1.9~3.2, 「建物内のカビ臭さ」のオッズ比は 2.4~3.8, 「水漏れ」のオッズ比は 1.3~1.6 といずれも有意に症状の訴えに関連していたとしている。また、それらの指標が一つのみ、二つ、三つ、すべてありの場合のオッズ比はそれぞれ、1.2~1.7, 1.8~3.1, 2.8~5.3, 6.9~19.9 と、dampness の指標とそれぞれの症状には、量-影響関係を認めたとしている。

我々の北海道の一般住宅555軒の検討では、「結露」、「カビ」の発生と症状との関連がみられた(18)。結露・カビの発生があるほうが症状あり群、多訴群(症状あり群の中で多彩な症状を持つ群)とも有意に多く、結露では症状あり群のオッズ比と95%信頼区間(カッコ内)は2.98(1.88~4.72)、多訴群では3.32(1.88~5.85)であった。一方、カビでは症状あり群のオッズ比は3.12(1.85~5.24)、多訴群では3.24(1.57~6.06)であった。更に、湿気の指標(カビと結露)について、どちらか一方が存在する場合、両方ある場合のオッズ比を図1に示した。症状あり群、多訴群とも湿気の指標が1つよりも両方あるほうの相対危険度が高くなり、湿気の指標について相加的な関係を認めた。

4. 真菌

住宅の真菌は呼吸器症状の原因と結論されると、2つのレビューで結論されている(19, 20)。しかし、直接測定した気中の総真菌濃度と関連があるとは結論できないとしている。また、特定の真菌の気中濃度、例えば *Cladosporium* と喘息や呼吸器疾患との関係は報告されている(21, 22)。

オフィスビルにおける検討では、一つの研究で気中の総真菌濃度とシックビル症状と関連を認めたとしているが(23)、その他のいくつかの報告では関連がなかったとしている(24-26)。特定の真菌については、学校の報告において、*Penicillium* や *Stachybotrys* の気中濃度とシックビル症状が関連したとの報告もある(27)。

一般住宅において、シックハウス症状と気中真菌の関連については、我々が新築住宅で検討し、症状のある住宅において *Cladosporium* と *Ulocladium* の検出率が高かったことを報告している(28)。しかし、少数例の検討で、そのほかには報告が無いことから、今後、一般住宅でのシックハウス症状との関連の検討が必要であると考えられる。

5. 真菌由来物質

(1) マイコトキシン

農業での曝露や著しく真菌に侵食された建物内で、健康影響が報告されている。症状としては、咳嗽、鼻炎、咽頭痛、鼻出血、発熱、下痢、頭痛、皮膚炎、全身倦怠感が報告されている(29, 30)。一般住宅では室内空気中や室内塵からは検出されないとされ、一般住宅での曝露と生体影響の疫学調査の報告はみられない。

(2) 1→3-β-D-グルカン

Raylanderのレビューにて、真菌汚染のある建物で、気中の1→3-β-D-グルカンの濃度が高く、呼吸器症状、全身倦怠感、頭痛と関連するとしている。しかし、気中の1→3-β-D-グルカン濃度が、症状に関連するのか、真菌汚染の指標となるのみなのか不明である(31)。これも、一般住宅での曝露と生体影響の疫学調査の報告はみられない。

(3) 微生物由来揮発性有機化合物(Microbial Volatile Organic Compounds: MVOC)

VOCであるので、濃度が上昇した場合シックビルディング症状の原因となると考えられる(30)。また、MVOCに特徴的なものとして、dimethyldisulfide, 2-methyl-1-butanol, 1-octen-3-ol, isobutyl ether等があげられている。それらは、かび臭さにも関連していると考えられる(32, 33)。具体的には、<35 ng/m³ではにおいを感じないが、50~1720 ng/m³で軽度のおいを感じ、160~12300 ng/m³で強いにおいを感じたとしている(32)。これも、一般住宅での曝露と生体影響の疫学調査の報告はみられない。

6. ダニ・ペットアレルギー

アレルギーであるのでアレルギーを介して人の健康に影響すると考えられる。

ダニアレルギーについては、室内塵のDer 1量が、2 μg/g dust以上で感作が成立し、10 μg/g dust以上で喘

息症状が誘発されると報告されている (34)。また、ネコアレルゲンやイヌアレルゲンはダニアレルゲンよりも10から1000倍高い濃度で気中に存在すると報告されている (35)。これらはアレルギーと認識される前 (例えば、血液中の特異抗体が偽陰性の場合) における役割や、他の気中の汚染物質との交互作用があるのか検討課題と考える。

文献

- (1) Main DM, Hogan TJ. Health effects of low-level exposure to formaldehyde. *Occup Med.* 1983; 25: 896-900.
- (2) Sundell J, Andersson B, Andersson K, Lindvall T. Volatile organic compounds in ventilating air in buildings at different sampling points in the buildings and their relationship with the prevalence of occupant symptoms. *Indoor air.* 1993; 3: 82-93.
- (3) Norback D, Torgen M, Edling C. Volatile organic compounds, respirable dust, and personal factors related to prevalence and incidence of sick building syndrome in primary schools. *Br J Ind Med* 1990; 47: 733-41.
- (4) Norback D, Michel I, Widstrom J. Indoor air quality and personal factors related to the sick building syndrome. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 121-8.
- (5) Hodgson MJ, Frohlinger J, Penmar E, et al. Symptoms and microenvironmental measures in nonproblem buildings. *J Occup Med* 1991; 33: 527-33.
- (6) Menzies, D, Tamblyn RM, Nunes F, et al. Exposure to varying levels of contaminants and symptoms among workers in two office buildings. *Am J of Public Health; Washington* 1996; 86: 1629-1633.
- (7) Saijo Y, Kishi R, Sata F, Katakura Y, Urashima Y, Hatakeyama A, Kobayashi S, Jin K, Kurahashi N, Kondo T, Gong YY, Umemura T. Symptoms in relation to chemicals and dampness in newly built dwellings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004; 77: 461-70.
- (8) Norback D, Bjornsson E, Janson C, et al. Asthmatic symptoms and volatile organic compounds, formaldehyde, and carbon dioxide in dwellings. *Occup Environ Med* 1995; 52: 388-95.
- (9) Molhave L. Controlled experiments for studies of the sick building syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 641: 46-55.
- (10) Lehmann I, Rehwagen M, Diez U, et al. Enhanced in vivo IgE production and T cell polarization toward the type 2 phenotype in association with indoor exposure to VOC: results of the LARS study. *Int J Hyg Environ Health* 2001; 204: 211-21.
- (11) Bornehag CG, Blomquist G, Gyntelberg F, Jarvholm B, Malmberg P, Nordvall L, Nielsen A, Pershagen G, Sundell J. Related Articles, Links Dampness in buildings and health. Nordic interdisciplinary review of the scientific evidence on associations between exposure to "dampness" in buildings and health effects (NORDDAMP). *Indoor Air.* 2001; 11: 72-86.
- (12) Bornehag CG, Sundell J, Bonini S, Custovic A, Malmberg P, Skerfving S, Sigsgaard T, Verhoeff A; EUROEXPO. Dampness in buildings as a risk factor for health effects, EUROEXPO: a multidisciplinary review of the literature (1998-2000) on dampness and mite exposure in buildings and health effects. *Indoor Air.* 2004; 14: 243-57.
- (13) Peters JM, Avol E, Navidi W, London SJ, Gauderman WJ, Lurmann F, Linn WS, Margolis H, Rappaport E, Gong H, Thomas DC. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 760-7.
- (14) Norback D, Bjornsson E, Janson C, Palmgren U, Boman G. Current asthma and biochemical signs of inflammation in relation to building dampness in dwellings. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999; 3: 368-76.
- (15) Nicolai T, Illi S, von Mutius E. Related Articles, Links
- (16) Effect of dampness at home in childhood on bronchial hyperreactivity in adolescence. *Thorax.* 1998; 53: 1035-40.
- (17) Engvall K, Norrby C, Norback D. Sick building syndrome in relation to building dampness in multi-family residential buildings in Stockholm. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 270-8.
- (18) 西條泰明, 岸玲子, 佐田文宏, 片倉洋子, 浦嶋幸雄, 畠山亜希子, 向原紀彦, 小林智, 神和夫, 飯倉洋治: シックハウス症候群の症状と関連する要因—北海道の一般住宅を対象にした実態調査. 日本公

- 衆衛生雑誌 2002; 49: 1169-83.
- (19) Verhoeff AP, Burge HA. Health risk assessment of fungi in home environments. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997; 78: 544-54.
- (20) Peat JK, Dickerson J, Li J Effects of damp and mould in the home on respiratory health: a review of the literature. *Allergy.* 1998; 53: 120-8.
- (21) Stark PC, Burge HA, Ryan LM, Milton DK, Gold DR. Fungal levels in the home and lower respiratory tract illnesses in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 232-7.
- (22) Li CS, Hsu LY. Airborne fungus allergen in association with residential characteristics in atopic and control children in a subtropical region. *Arch Environ Health* 1997; 52: 72-9.
- (23) Harrison J, Pickering CA, Faragher EB, Austwick PK, Little SA, Lawton L. An investigation of the relationship between microbial and particulate indoor air pollution and the sick building syndrome. *Respir Med* 1992; 86: 225-35.
- (24) Skov P, Valbjorn O, Pedersen BV. Influence of indoor climate on the sick building syndrome in an office environment. The Danish Indoor Climate Study Group. *Scand J Work Environ Health* 1990; 16: 363-71.
- (25) Teeuw KB, Vandenbroucke-Grauls CM, Verhoef J. Airborne gram-negative bacteria and endotoxin in sick building syndrome. A study in Dutch governmental office buildings. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2339-45.
- (26) Menzies D, Tamblyn RM, Nunes F, Hanley J, Tamblyn RT. Exposure to varying levels of contaminants and symptoms among workers in two office buildings. *Am J Public Health* 1996; 86: 1629-33.
- (27) Cooley JD, Wong WC, Jumper CA, Straus DC. Correlation between the prevalence of certain fungi and sick building syndrome. *Occup Environ Med* 1998; 55: 579-84.
- (28) Saijo Y, Sata F, Mizuno S, Yamaguchi K, Sunagawa H, Kishi R. Indoor airborne mold spores in newly built dwellings. *Environmental Health and Preventive Medicine.* (in press)
- (29) Assoulin-Daya Y, Leong A, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Studies of sick building syndrome. IV. Mycotoxicosis. *J Asthma.* 2002; 39: 191-201.
- (30) Fischer G, Dott W. Relevance of airborne fungi and their secondary metabolites for environmental, occupational and indoor hygiene. *Arch Microbiol.* 2003; 179: 75-82.
- (31) Rylander R. Indoor air-related effects and airborne (1 → 3)-beta-D-glucan. *Environ Health Perspect.* 1999; 107 Suppl 3: 501-3.
- (32) Fischer G, Dott W. Relevance of airborne fungi and their secondary metabolites for environmental, occupational and indoor hygiene. *Arch Microbiol.* 2003; 179: 75-82.
- (33) 朴俊錫. シックハウス. 微生物由来化学物質による室内空気汚染. *空気清浄* 2002; 39: 385-388.
- (34) Platts-Mills TA, Thomas WR, Aalberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mite allergens and asthma: report of a second international workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 1992; 89: 1046-60.
- (35) de Blay F, Heymann PW, Chapman MD, Platts-Mills TA. Airborne dust mite allergens: comparison of group II allergens with group I mite allergen and cat-allergen Fel d I. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 88: 919-26.

表1 居間の化学物質濃度 (96軒)

| | | Mean | Min | Max |
|----------------------|------------------------------|-------|-------|----------|
| HCHO | (ppb) | 56.0 | 6.5 | - 146.9 |
| CH3CHO | (ppb) | 10.2 | <7.3 | - 45.8 |
| 2,4-dimethylpentane | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 4.4 | <4.2 | - 48.0 |
| Butanol | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 15.3 | <4.6 | - 190.2 |
| Heptane | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 2.3 | <4.1 | - 8.3 |
| Methylisobutylketone | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 5.9 | <3.8 | - 44.1 |
| Toluene (42軒) | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 325.5 | <3.0 | - 3104.7 |
| Tetra-chloroethylene | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 5.1 | <3.9 | - 46.9 |
| Butylacetate | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 14.8 | <4.4 | - 142.8 |
| Ethylbenzene | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 18.7 | <3.9 | - 278.1 |
| Styrene | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 13.1 | <4.7 | - 171.3 |
| Nonane | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 9.7 | <4.8 | - 85.5 |
| Alpha-pinene | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 27.5 | <4.6 | - 218.9 |
| P-dichlorobenzene | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 26.7 | <3.8 | - 1028.9 |
| Limonene | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 25.0 | <4.0 | - 138.8 |
| Undecane | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 7.2 | <5.3 | - 48.2 |
| Nonanal | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 5.7 | <4.6 | - 45.4 |
| Xylene | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 26.0 | <8.2 | - 180.0 |
| Trimethylbenzene | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 14.5 | <12.2 | - 97.8 |
| Total VOCs1†(42軒) | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 482.6 | 43.0 | - 3277.7 |
| Total VOCs2†† | ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 221.9 | 41.5 | - 1211.0 |

†VOCs の合計

††d VOCs の合計 (Toluene を除く)

(Saijo et al. Int Arch Occup Environ Health, 2004)

表 2 症状と VOC の関連

| | モデル Toluene (42 dwellings) | | Butyl acetate | | Ethylbenzene | | Alpha-pinene | | P-Dichlorobenzene | | Nonanal | | Xylene | | Total VOCs1 ^a (42 軒) | | Total VOCs2 ^b | |
|-----------|----------------------------|------------------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------------|----------------|----------------------|----------------------|------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|
| | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) | オッズ比 (95%信頼区間) |
| 皮膚の症状 | A | 2.95 (1.18-7.36)* | 2.02 (1.11-3.71)* | | | | | | | | | | | | | 7.47 (1.73-32.35)** | | |
| | B | 5.57 (1.38-22.56)* | 2.07 (1.12-3.86)* | | | | | | | | | | | | | 14.09 (2.41-82.20)** | | |
| 眼の症状 | A | | 2.1 (1.07-4.10)* | | | | | | | | | | | 2.29 (1.11-4.69)* | 9.79 (1.67-57.47)* | | | |
| | B | | ns | | | | | | | | | 2.97 (1.01-7.20)* | 2.18 (1.03-4.59)* | 11.91 (1.71-82.95)* | | | | |
| 鼻の症状 | A | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | B | | | | | | | | | | | ns | | | | | | |
| のど・呼吸器の症状 | A | | | | | | | 2.02 (1.18-3.48)* | | | | 2.94 (1.17-7.40)* | 2.23 (1.25-4.42)* | | | | | 2.48 (1.08-5.69)* |
| | B | | | | | | | 1.84 (1.07-3.17)* | | | | 2.79 (1.10-7.07)* | 2.22 (1.10-4.46)* | | | | | 2.38 (1.03-5.48)* |
| 全身症状 | A | | | | | | | 2.02 (1.06-3.85)* | | | | | | | | | | |
| | B | | | | | | | 1.95 (1.02-3.76)* | | | | | | | | | | |
| いずれかの症状 | A | 2.37 (1.38-4.05)** | | | | | | 1.68 (1.11-2.53)* | | 1.61 (1.05-2.46)* | | | | | | 5.08 (1.93-13.41)** | | |
| | B | 4.17 (1.45-12.00)** | | | | | | 1.60 (1.06-2.42)* | | ns | | | | | | 5.86 (2.09-16.42)** | | |

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001

モデルA：性，年齢，ペット，家の平均滞在時間，家族数，アレルギー・喘息の既往で調整

モデルB：性，年齢，ペット，家の平均滞在時間，家族数，アレルギー・喘息の既往，結露の発生，カビの発生で調整

常用対数変換しているためオッズ比は濃度が10倍になったときの相対危険度となる。また，VOC で有意なもののみを示している。

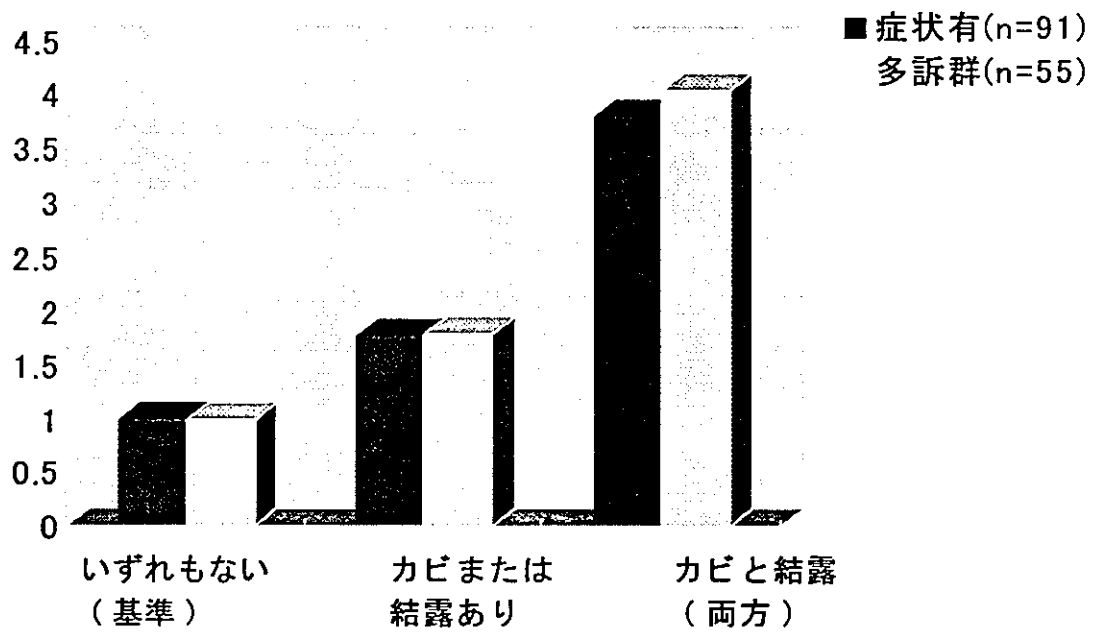
a:すべての VOC の合計 (42軒)

b: toluene を除いた VOC の合計

(Saijo et al: Int Arch Occup Environ Health, 2004)

図1 カビまたは結露が1つと両方の場合のオッズ比 (N=564)

オッズ比



(西條泰明ら ; 日本公衆衛生雑誌, 2002)

化学物質過敏症の病態・診断・治療法等に関する医学的知見の整理

分担研究者 坂部 貢（北里大学薬学部 公衆衛生学 教授）

研究要旨

化学物質過敏症は、従来の医学的概念では説明が困難な極微量の化学物質によって多彩な不定愁訴を呈する症候群として、アレルギー疾患的な特徴と中毒的な要素を兼ね備えた後天的なものとして国内外の一部の研究者によって指摘されている病態である。しかしながら、そのような病態の存在自体や化学物質による影響の有無を含めて未解明な点が多く、医学的概念の確立のための検証が急がれている。そこで本研究では、本症の病態・診断・治療法等に関する最新の医学的知見を整理しまとめた。

その結果、欧米ではすでに1980年代の半ばより、本症の病態に関する臨床基礎研究の報告が認められ、ホルムアルデヒドに過敏症状を示す患者におけるホルムアルデヒド皮内反応および気中負荷試験の有用性について述べられている。また、本症患者に特徴的なリンパ球サブセットの変動に関する詳細な報告も認められる。発症機構の概念のモデルとしては、2段階説が提唱され、その発症メカニズムについて、2001年以降、興味ある報告が相次いでいる。特に低濃度化学物質の反復曝露が大脳辺縁系への影響として抑制性ニューロンのGABA受容体を阻害し、この部位における局所的ニューロンの興奮性を誘導、結果的にいわゆる「化学キンドリング」を引き起こし種々の大脳辺縁系症状をもたらすことなどが報告されている。

本症が同一居住環境においてすべての住人に発症することはまれであり、化学物質に対する感受性の遺伝的個人差が指摘されている。国内外において、複数の薬物代謝酵素系の遺伝子多型と本症発症との関連性の有無について調べられているが、化学物質過敏症を発症した患者群は、第1相の薬物代謝酵素系CYPファミリーの過剰発現による酸化ストレス状態にあることを報告している。また、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ酵素群(GSTP1)の遺伝子多型が健常人と比して2.5倍高率に認められることも報告されている。さらに、Neuropathy Target Esterase (NTE)の遺伝子多型が、有機リン化合物過敏性反応の結果としての多動症と深く関連することがマウスのモデルで報告され、環境化学物質曝露に伴う行動異常のメカニズム解明に関して、遺伝学的解析が鍵になることが提唱されている。

極微量の化学物質曝露によって誘発するとされる自覚症状の発症機構については、神経原性炎症説が現在有力であり、化学物質過敏症状を訴える集団では、極微量の揮発性有機化合物の曝露であっても、血中サブスタンス-P、神経成長因子(NGF)活性が上昇、さらにヒスタミンによる血管拡張が増強され、いわゆる神経原性炎症の存在が強く示唆されている。

また化学物質濃度と自覚症状の誘発に関して、WHOや厚生労働省ガイドライン値よりも遥かに微量で自覚症状は誘発されることを示す報告も認められている。

さらに、本症の発症・経過・転帰に、心理社会的ストレスによる心身相関が強く影響している可能性が示唆されており、心身医学の見地から、本症の病態には、身体面と心理面の間に密接な関連が認められると結論づけられている。

本症の診断・治療に関しては、本症が未だ医学的に確立された概念でないため、診断に関しては、自覚症状と生活環境調査に関する詳細な問診が主として行なわれている。治療に関しては、自覚症状改善に向けた対症療法が中心となっているが、化学物質濃度をコントロールした居住空間、生活環境での有害化学物質の排除は、90%以上の患者に有効であったとする報告が認められている。

ここ数年来の病態解明・診断治療法に関する研究の進歩は目をみはるものがある。さらにこ

の数年以内に、トキシコジェノミクスなど遺伝子発現やタンパク発現を利用した最先端の研究手法が、本症の臨床研究に応用されるようになって考えられ、より本質に迫る臨床基礎データが得られるようになることが期待されるが、疾患としての評価のための指標が確立するために、より横断的、学際的な研究が必要で今後とも相当の年月が必要だと思われた。

特に本症は、「アレルギー疾患の合併が高い頻度で認められるとの報告もあり、アレルギーの見地から本症の病態に迫る研究にも期待が持たれる。

さらに、本症発症の個人差要因に関わるとされる薬物代謝酵素の遺伝子多型性に関する研究も重要な課題であり、本症発症に関連する「候補遺伝子」の同定にも期待が持たれる。

研究協力者 石川 哲（北里研究所 臨床環境医学センター）

宮田幹夫（北里研究所 臨床環境医学センター）

川上智史（北里大学大学院医療系研究科環境医科学群）

各種研究報告書もレビューした。

A. 研究目的

化学物質過敏症は、従来の医学的概念では説明が困難な極微量の化学物質によって多彩な不定愁訴を呈するアレルギー疾患的な特徴と中毒的な要素を兼ね備えた後天的な症候群として国内外の一部の研究者によって指摘されている病態である。ここ数年来は、本症に関する産官学共同での国際シンポジウムの開催等、国際研究交流も盛んになり、その研究成果には一定の評価が与えられているが、未だそのような病態の存在自体や化学物質による影響の有無を含めて未解明な点が多く、医学的概念の確立のための検証が急がれている。よって本研究では、特に病態・診断・治療法に関して、これまでに国内外で報告された本症に関する医学的知見を整理し、病態解明に向けた現段階での研究成果を概説する。

B. 研究方法

医学的知見の整理には、2005年1月までの国内外の研究報告について、特に病態解明に有益な情報を提供しているものを用いた。欧文研究報告に関しては主として「Medline」をデータベースとして用い、補助的データベースとして「Biomedical Abstracts」を用いた。また邦文研究報告に関しては、主として「医学中央雑誌」を用い、さらに本症に関するこれまでの厚生労働科学研究も含めた

C. 研究結果

1. 臨床研究の歴史に関する整理

化学物質過敏症の病態に関する有益な臨床研究報告は、文献調査上1983年にWHOからSick Building Syndrome (SHS)の定義（文献1）が発表された以降、SHSよりさらに極微量の化学物質による化学物質過敏状態を有する症候群として、1986年頃から散見されるようになってきている。1986年には、すでに化学物質過敏状態を呈する104名の患者群における詳細な末梢リンパ球サブセットの解析がされており、患者群ではCD8リンパ球サブセットが、健常者と比して有意に抑制されていることなどが報告されている（文献2）。また1989年には、極微量ホルムアルデヒド曝露により過敏性反応を有すると考えられた49名の患者群に対してホルムアルデヒド皮内テストを施行した結果、63%にあたる31名にホルムアルデヒドによる皮膚膨疹が認められ、その中の11名は、ホルムアルデヒド負荷試験も陽性（ホルムアルデヒド気中負荷により自覚症状の誘発が認められた）所見を呈した研究報告も見られる（文献3）。さらに同年、333名の化学物質過敏状態を呈する患者群において、ビタミンB群の血中濃度を評価した結果、57.8%

に pyridoxine (B6)が, 34.9%に riboflavin(B2)の欠乏が認められたとの報告(文献4)もあり, ビタミンB群欠乏と本症との関連性が示唆されている。これらの研究報告が示すごとく, 欧米では1980年代半ばには, いわゆる「化学物質過敏症」に関する臨床基礎研究報告と議論とその評価がすでになされており, 本邦における化学物質過敏症に関する医学的・社会的議論とその評価は, 欧米より約20年は歴史が浅いと言わざるを得ない状況である。

2. 発症機構に関する最新知見の整理

本症を「極微量化学物質曝露による過敏性反応」と限定した場合の発症メカニズムに関する最近の知見を整理する。従来より, 発症機構の概念のモデルとして2段階説が提唱されている(文献5)。即ち, 初期の段階で“Sensitization”という化学物質に感作される状態, 次いで曝露が継続されることにより“Triggering”と呼ばれる過敏性症状が誘導される状態を指すアレルギー反応と類似の概念である。その発症メカニズムについて, 2001年以降, 興味ある報告が相次いでいる。その一例として, Gilbert(文献6)は, 低濃度化学物質の反復曝露が脳辺縁系(パーペッツ回路)への影響として抑制性ニューロンのGABA受容体を阻害し, この部位における局所的ニューロンの興奮性を誘導, 結果的にいわゆる「化学キンドリング」を引き起こし, 種々の脳辺縁系症状をもたらすことを提示した。「反復性曝露」が化学物質過敏症発症に最も重要であり, 「反復性曝露」によるNeural Plasticity(シナプスの可塑性変化), Neural Conditioning(ニューロンの条件づけ)の結果としてSickness Behaviorが生じるという考え方が主流となりつつある(文献7)。Takedaら(文献8)は, Functional MRI(fMRI)を用いて, トルエン負荷を行った健常群と患者群との脳内血流量の変動を検討した結果, 健常群では, 負荷前後で有意な変化は認められなかったが, 患者群では負荷前後で脳内の特定部位における血流が有意に変動したことを提示して

おり, 患者群における「ニューロンの条件づけ」の考え方を示唆している。

3. 発症の個人差要因に関する最新知見の整理

本症が同一居住環境においてすべての住人に発症することはまれであるとされており, その理由として, 化学物質に対する感受性の遺伝的個人差が指摘されている。本邦においてもこれまでに複数の薬物代謝酵素系の遺伝子多型と本症発症との関連性の有無について調べられているが(文献9), 欧米では2001年にPrangら(文献10)が, 化学物質過敏症を発症した患者群の第1相薬物代謝酵素系の要であるチトクロームP-450系(CYP)酵素量を測定した結果, CYP1A2, CYP2D6のいずれも高値を示す例が多く, 患者は, CYPの過剰発現による酸化ストレス状態にあることを報告している。さらにPrangらは, 同じ研究報告の中で, 第2相薬物代謝酵素の一つであるグルタチオン-S-トランスフェラーゼ酵素群(GST)のGSTP1遺伝子多型が健常人と比して2.5倍高率に認められることも報告している。2003年には, Winrowら(文献11)が, Neuropathy Target Esterase(NTE)の遺伝子発現(遺伝子多型)が, 有機リン化合物過敏性反応の結果としての多動症と深く関連することをマウスのモデルを用いて報告し, 環境化学物質曝露に伴う行動異常のメカニズム解明に関して, 遺伝学的解析が鍵になることを提唱した。事実, Ruckartら(文献12)は, ミネソタ州における小児環境神経行動調査(PENTB)の調査において, 微量有機リン曝露群では, 短期記憶, 注意力を伴う作業困難が認められ, 小児では, 微量有機リンの過敏性反応が, 神経学的行動異常として表現されることを示した。

4. 症状誘発に関する最新知見の整理

極微量の化学物質曝露によって誘発するとされる自覚症状の発症機構については, 神経原性炎症説が現在有力である(文献13)。Kimataら(文献14)は, 化学物質過敏症状を訴える集団では, 極微量の揮発性有機化合物の曝露で

あっても、血中サブスタンス-P、神経成長因子 (NGF) 活性が上昇、さらにヒスタミンによる血管拡張が増強され、いわゆる神経原性炎症の存在を強く示唆した。またこの現象は、健常者、アトピー性皮膚炎患者では観察されず、本過敏状態に特徴的な現象であることを報告した。化学物質濃度と自覚症状の誘発に関して、Shinohara ら (文献15) は、化学物質過敏症状を呈する15名について、揮発性有機化合物およびカルボニル化合物の曝露調査を行なった結果、WHO や厚生労働省ガイドライン値よりも遥かに微量で自覚症状は誘発されることを示し、化学物質過敏症患者の存在を支持している。

5. 心身医学から見た本症に関する最新知見の整理

本症の発症・経過・転帰に、心理社会的ストレスによる心身相関が強く影響している可能性が示唆されており、ライフイベントが患者にとってどれほどストレスフルなのかを客観的に評価し病態を把握する必要性が指摘されている。心身医学の見地から、化学物質過敏症と診断された約30症例を詳細に検討し、「化学物質過敏症の発症には、化学物質の曝露の他に心理社会的ストレスが関与している可能性が示唆されるが、発症および経過に関わる特徴的なパーソナリティやストレス対処スタイルなどの個人差要因は認められず、特別な傾向を持たない誰もが本症を発症している。しかしながら、発症後には身体症状を主とする様々な自覚症状が認められ、精神疾患の合併も多いことがわかった。即ち、発症後の病態には、身体面と心理面の間に密接な関連が認められる。」と辻内ら (文献16) および Saito ら (文献17) は、結論づけている。また、Tonori ら (文献18) も本症に多い DSM-IV の I 軸診断の「不安障害」および「気分障害」における中心的症状である「不安」と「抑うつ」について調査しているが、本症と年齢・性別をマッチさせた対照群とを比較すると本症における不安得点の平均は、初診が51.3点、再診が45.9点、対照群

はそれぞれ44.9点と38.2点であり、本症では有意に高いことを示している。

6. 診断・治療に関する最新知見の整理

本症の診断・治療に関して、本症が未だ医学的に確立された概念でないため、診断においては、自覚症状と生活環境調査に関する詳細な問診票 (文献19) が広く用いられている。自覚症状改善に向けた対症療法が中心となっている (文献20)。2003年にGibson ら (文献21) は、917名の化学物質過敏症と判断された患者について、受けた治療の有効性について調査した。その結果、「社会復帰できた患者は、23%のみで、58%の患者は、働くことに困難を感じているか、全く働けなかった。その他は、客観的評価が困難であった。化学物質濃度をコントロールした居住空間は、94%に有効、生活環境での有害化学物質の排除は、94.5%の患者に有効であり、有害と評価されたものは、いずれも1%以下であった。薬剤、酸素投与、空気清浄機の使用などは、比較的有効であった。」と報告している。

D. 考察

化学物質過敏症の病態・診断・治療法等に関して、臨床環境医学的立場から今後重要と考えられる項目に関して最新知見を整理した。化学物質過敏症は、「低用量作用によって生じる」点から、従来の毒性学的概念、即ち明瞭な「量-反応関係」を前提として、発症メカニズムについて誰もが納得できるように科学的に説明することが極めて困難であった。よってこのことが、「化学物質過敏症問題」の出口を不明瞭にさせてきた最大の要因である。しかし今回示したように、ここ数年来の病態解明・診断治療法に関する研究の進歩は目をみはるものがある。さらにこの数年以内に、トキシコジェノミクスなど遺伝子発現やタンパク発現を利用した最先端の研究手法が、本症の臨床研究に応用されるようになると考えられ、より本質に迫る臨床基礎データが得られるようになることが期待される。

E. 今後の課題

疾患としての評価のための指標が確立するために、より横断的、学際的な研究が必要で今後とも相当の年月が必要だと思われる。特に本症は、「アレルギー疾患の合併が83%と高い頻度で認められる」との報告(文献22)もあり、アレルギーの見地から本症の病態に迫る研究にも期待が持たれる。

さらに、本症発症の個人差要因に関わるとされる薬物代謝酵素の遺伝子多型性に関する研究も重要な課題であり、本症発症に関連する「候補遺伝子」の同定に期待が持たれる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

- (1) 坂部 貢ら: 化学物質過敏症の見方・考え方 (3) - 心身医学からみた化学物質過敏症 - . 神経眼科 21(1):59-62, 2004
- (2) 坂部 貢ら: 化学物質過敏症の見方・考え方 (4) - 化学物質過敏症 - オーバービュー - . 神経眼科 21(2):198-201, 2004
- (3) 坂部 貢: 化学物質過敏症. *Medicina* 41(3):452-453, 2004
- (4) 坂部 貢: ビル環境とシックビル症候群. *ビルと環境* 106:40-43, 2004
- (5) 坂部 貢: 化学物質過敏症発現のメカニズムと個体差. *ストレス科学* 19(2):20, 2004 (第20回日本ストレス学会学術総会 Proceeding)

引用参考文献

- (1) World Health Organization (WHO): Indoor air pollutants; exposure and health effects assessment, Working Group Report, Nordlingen, Euro reports and studies No.78, WHO, Copenhagen, Denmark, 1983.
- (2) W.J. Rea et al.: T & B lymphocyte parameters measured in chemically sensitive patients and controls. *Clin. Ecol.* 4(1):11-14,

1986.

- (3) Y. Pan et al.: Formaldehyde sensitivity. *Clin. Ecol.* 6(3):79-84, 1989.
- (4) G.H. Ross et al.: Evidence for vitamin deficiencies in environmentally-sensitive patients. *Clin. Ecol.* 6(2):60-66, 1989.
- (5) C. S. Miller: The compelling anomaly of chemical intolerance. *Ann. New York Acad. Sci.* 933:1-23, 2001.
- (6) M.E. Gilbert: Does the kindling model of epilepsy contribute to our understanding of multiple chemical sensitivity? *Ann New York Acad. Sci.* 933:68-91, 2001.
- (7) A. Barbara et al.: Repeated formaldehyde effects in an animal model for multiple chemical sensitivity. *Ann New York Acad. Sci.* 933:57-67, 2001.
- (8) A. Takeda et al.: Sick-house/building syndrome :its relationship with olfaction. *Proceeding 2003 International Symposium in Indoor Air Quality and Health Hazards*:242, 2003.
- (9) M. Kimura et al.: Relationship between polymorphisms of the *PON1* gene and sick building syndrome. *Proceeding of 2003 International Symposium in Indoor Air Quality and Health Hazards*:213, 2003.
- (10) N.S. Prang et al.: Genetische susceptibilitaet gengenuber umweltgifen. *Zeitschrift für umweltmedizin* 9:38-45, 2001.
- (11) C.J. Winrow et al.: Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity. *Nature Genetics.* 33:477-485, 2003.
- (12) H. Ruckart et al.: Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi. *Environ. Health Perspect.* 112:46-51, 2004.
- (13) W.J. Meggs: Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. *Toxicol. Ind. Health* 15:331-338, 1999.
- (14) H. Kimata: Effect of exposure to VOCs

on plasma levels of neuropeptides, nerve growth factor and histamine in patients with self-reported MCS. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207:159-163, 2004.

- (15) Shinohara: Identification of responsible VOCs that induce hypersensitive reactions to MCS patients. *J. Exp. Anal. Environ. Epidemiol.* 14(1):84-91, 2004.
- (16) 辻内優子ら: 心身医学の見地から. アレルギー・免疫 10(12):36-42, 2003.
- (17) M.Saito et al.: Symptom profile of multiple chemical sensitivities in actual life. *Psychosoma Med*, 2005, *in press*.
- (18) H.Tonori et al.: Anxiety and depression in multiple chemical sensitivity. *Tohoku J. Exp. Clin. Med.* 193:115-126, 200.1
- (19) 坂部 貢ら : 化学物質過敏症の治療と対策. アレルギー科 16(2):163-165, 2003.
- (20) C.S. Miller et al.: The environmental exposure and sensitivity inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerance for research and clinical applications. *Toxicol. Ind. Health* 15:370-385, 1999.
- (21) P. Gibson et al.: Perceived treatment efficacy for convent and alternative therapies reported by persons with MCSs. *Environ. Health Perspect.* 111:1498-1504, 2003.
- (22) 長谷川真紀 : アレルギーの見地から. アレルギー・免疫 10(12):20-25, 2003.

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

化学物質アレルギーについての研究の整理
-シックハウス症候群の病態における免疫学的機序（炎症・アレルギーを含む）-

分担研究者 鳥居 新平（愛知学泉大学家政学部管理栄養士専攻 教授）

研究要旨

Sick Building Syndrome の代表的な揮発性有機化合物の中でもホルムアルデヒド（FA）は IgE 抗体を産生，IV型アレルギーの原因アレルゲンとなるが，FA 特異 IgE 抗体は臨床症状との関連は明らかでない場合が多い。またIV型アレルギーが成立しても接触性皮膚炎の原因にはなるが，Sick Building Syndrome との関連は明らかでない。室内空気質汚染物質について生物因子の重要性を指摘している文献が多いが，その機序に関しては明らかでない。

研究協力者 坂本 龍雄 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 助教授

研究目的

ヒトの健康に影響を及ぼす室内空気質の汚染物質は化学物質ばかりでなく，生物因子も重要である。そこでその代表的な健康被害であるシックハウス症候群の発症機序に化学物質に対するアレルギーがどのように絡んでいるかについて最近の医学的知見を整理する。

研究方法

化学物質過敏症，Sick Building Syndrome，アレルギーのキーワードで Medline で文献を検索，シックハウス症候群とアレルギー疾患で医学中央雑誌を検索した。その中から適当な文献を選び，アレルギーと Sick Building Syndrome に関する文献を中心に医学的知見をまとめた。

研究結果

Sick Building Syndrome（SBS）患者では過去現在を含めアレルギー疾患に罹患している頻度が高い（1, 2）。

またアレルギー疾患が思春期になり軽快後，シックハウス症候群（SHS）を発症したという

10 例の報告があり，小児ではアレルギー疾患の加療中または軽快後に，転居が引き金となり，SHS と思われる症状を起こす思春期例が目立つという指摘もある（3）。

また混同しやすい疾患カテゴリーとして疾患概念がすでに確立されているアレルギー疾患が VOC により悪化する場合がある（4, 5, 6）。

SHS の特徴は多臓器にわたる多彩な訴えであり，その背景に免疫学的機序が関与するとすれば先ずその原因として注目されている揮発性有機化合物（VOC）に対する IgE 抗体が産生され，これが症状発現になんらかの関与をしているという証拠が必要である。

これらの VOC の中でもこれまでに IgE 抗体が産生されることが明らかにされているのが建築物由来 VOC として最も注目されているホルムアルデヒド（FA）のみである。

ウィーンの小学校の学童を対象とした調査では，教室の FA 濃度が 0.075-0.043 ppm の部屋にいる学童で鼻炎，咳，頭痛，眼の充血，鼻粘膜乾燥感などの症状を訴える者が有意に多く，これらの症状の数と教室の FA 濃度には相関がみられたが，特異 IgE 抗体価と症状の重症