

## 表 2 3

TABLE 3 Case-control comparison of prevalence of psychosocial stress<sup>a</sup> with corresponding unadjusted odds ratios

Factor	Cases n = 437	Controls n = 1485	Odds ratio <sup>b</sup>
Climate of co-operation at work			
High stress levels	90	129	2.73 (2.01-3.70)
Moderate stress levels	185	521	1.36 (1.09-1.70)
Low stress levels	162	835	0.46 (0.37-0.57)
Physical stress experience at work			
High stress levels	99	132	3.00 (2.23-4.04)
Moderate stress levels	157	438	1.34 (1.06-1.69)
Low stress levels	181	915	0.44 (0.35-0.55)
Mental stress experience at work			
High stress levels	183	306	2.78 (2.20-3.51)
Moderate stress levels	174	552	1.12 (0.89-1.40)
Low stress levels	80	627	0.31 (0.23-0.40)

<sup>a</sup> Self-reported scores of 0-3 on a 10-point scale were arbitrarily classified as low stress levels; 4-6, moderate stress levels; and 7-10, high stress levels (see text).

<sup>b</sup> 95% confidence intervals are provided in parentheses.

## 表 2 4

TABLE 4 Logistic regression model of independent variables predicting the sick building syndrome among office workers

Significant variable	Adjusted odds ratio <sup>a</sup>	95% confidence limits	P-value
High self-reported stress experience (physical, mental, climate of co-operation)	2.56	2.02-3.24	0.0001
Low thermal comfort (extreme cold requiring extra clothing for comfort, stuffiness, insufficient air movement)	2.54	2.00-3.22	0.0001
History of medical condition (sinus problems, migraine, allergies)	2.25	1.78-2.85	0.0001
Poor acoustics (too much noise)	1.86	1.44-2.41	0.0001
Poor lighting (too much light, too little light)	1.84	1.29-2.63	0.0008
Age 16-25 years	1.92	1.40-2.64	0.0001
Age 26-35 years	1.62	1.24-2.11	0.0004

<sup>a</sup> Adjusted for mutual confounding between significant independent variables.

Ooi PL, Goh KT. Int J Epidemiol. 1997; 26(6): 1243-1249.

表 2 5

Table 4. Variables independently associated with summary symptoms, tiredness and headache, multiple logistic regression model with dichotomous independent variables

Outcome	Independent variable	Odds ratio	95% CI	Improvement $\chi^2$	P
<i>Building A</i>					
Musculoskeletal	Psychological*	2.21	1.04-4.73	15.080	0.000
	VDU work†	3.40	1.73-6.67	4.296	0.038
Skin	Psychological*	1.87	0.94-3.70	11.619	0.001
	Odours*	2.63	1.35-5.14	3.294	0.070
Lower respiratory	Sex‡	2.39	1.18-4.82	9.385	0.002
	VDU work§	3.00	1.35-6.67	6.607	0.010
	Psychological*	2.15	0.99-4.65	3.871	0.049
Mucosal irritation	VDU work†	3.69	1.32-10.30	6.049	0.002
	Sex‡	2.39	1.18-4.82	9.385	0.014
Headache	Sex‡	11.80	3.14-44.60	20.290	0.000
	Fatigue*	5.68	2.30-14.0	18.437	0.000
	VDU work†	3.03	1.22-7.53	5.737	0.017
Tiredness§	Psychological*	3.68	1.81-7.50	13.913	0.000
<i>Building C</i>					
Musculoskeletal	Psychological*	3.06	1.80-5.18	52.469	0.000
	Sex‡	2.75	1.45-5.22	19.150	0.000
	Fatigue*	3.27	1.89-5.66	11.012	0.001
	Odours*	2.42	1.36-4.32	8.979	0.003
Skin	Sex‡	4.11	2.40-7.06	34.093	0.000
	Humidity/temperature*	2.28	1.32-3.94	11.577	0.001
	Fatigue*	2.26	1.28-4.00	7.873	0.005
Lower respiratory	Psychological*	2.16	1.19-3.93	22.716	0.000
	Fatigue*	3.02	1.65-5.53	6.395	0.011
Mucosal irritation	Fatigue*	4.18	2.19-7.99	38.266	0.000
	Sex‡	2.19	1.31-3.67	17.531	0.000
	Age > 30 yr*	0.43	0.26-0.73	9.165	0.002
	Psychological*	2.23	1.29-3.86	8.491	0.004
Headache	Fatigue*	3.60	1.82-7.26	29.206	0.000
	Sex‡	4.18	2.09-8.38	24.446	0.000
	Humidity/temperature*	2.14	1.07-4.28	6.828	0.009
	Psychological*	2.06	1.01-4.20	3.984	0.046
Tiredness*	Psychological*	3.00	1.79-5.02	33.721	0.000
	Sex‡	2.22	1.33-3.69	13.175	0.000
	Odours*	2.36	1.28-4.35	7.404	0.007
	Age > 30 yr*	0.57	0.34-0.96	4.494	0.034

\*High score vs low score: cutpoint at median.

†>50% of time at VDU vs <50% time.

‡Female vs male.

§Fatigue was not used as an independent variable.

表 2 6

Table 5. Variables independently associated with symptom score: multiple linear regression model, with continuous independent variables (except for sex\* and VDU work†)

Independent variable	Coefficient	SE (COEFF)	t	P	R <sup>2</sup> (%)	Increase R <sup>2</sup> (%)
<i>Building A</i>						
Psychological	0.330	0.122	2.73	<0.01	15.1	15.1
Fatigue	0.462	0.175	2.64	<0.01	19.4	4.3
Sex	1.067	0.455	2.35	<0.02	22.4	3.0
VDU work	1.160	0.524	2.21	<0.05	24.6	2.2
<i>Building C</i>						
Psychological	0.351	0.077	4.56	<0.01	18.5	18.5
Sex	0.744	0.219	3.40	<0.01	22.1	3.6
Odours	0.314	0.103	3.05	<0.01	24.6	2.5
Passive smoke	-0.438	0.167	2.64	<0.01	27.0	2.4
Age	-0.034	0.013	2.62	<0.02	28.7	1.7
Fatigue	0.277	0.124	2.23	<0.05	30.0	1.3

\*Male = 0, female = 1.

†<50% time at VDU = 0, >50% time at VDU = 1.

Bachmann MO, Myers JE. Soc Sci Med. 1995; 40(2): 245-251.

## 表 2 7

Table 2 Prevalence seen according to the life style in adult

Sleeping hours (hr)	SHS group	6.4 ± 1.0	(mean ± SD)	
	Not SHS group	6.5 ± 1.0		P < 0.0001
Stress	Sever	15.2%	335/2204	
	Moderate	6.8%	373/5507	
	Mild	2.8%	26/916	P < 0.0001
Smell	Sensitive	10.0%	533/5345	
	Not sensitive	4.9%	81/1641	P < 0.0001
Ventilation	Often	9.1%	534/5876	
	Season	7.4%	182/2450	
	Sometime	5.2%	19/365	P = 0.0023

## 表 2 8

Table 4 Prevalence seen according to the life style in child

Sleeping hours (hr)	SHS group	8.6 ± 0.9	(mean ± SD)	
	Not SHS group	8.7 ± 0.9		P = 0.1123
Stress	Sever	10.4%	69/665	
	Moderate	4.8%	294/6097	
	Mild	2.7%	67/2508	P < 0.0001
Smell	Sensitive	5.5%	348/6283	
	Not sensitive	2.6%	74/2815	P < 0.0001
Ventilation	Often	5.1%	312/6157	
	Season	3.7%	94/2257	
	Sometime	3.7%	15/409	P = 0.0137

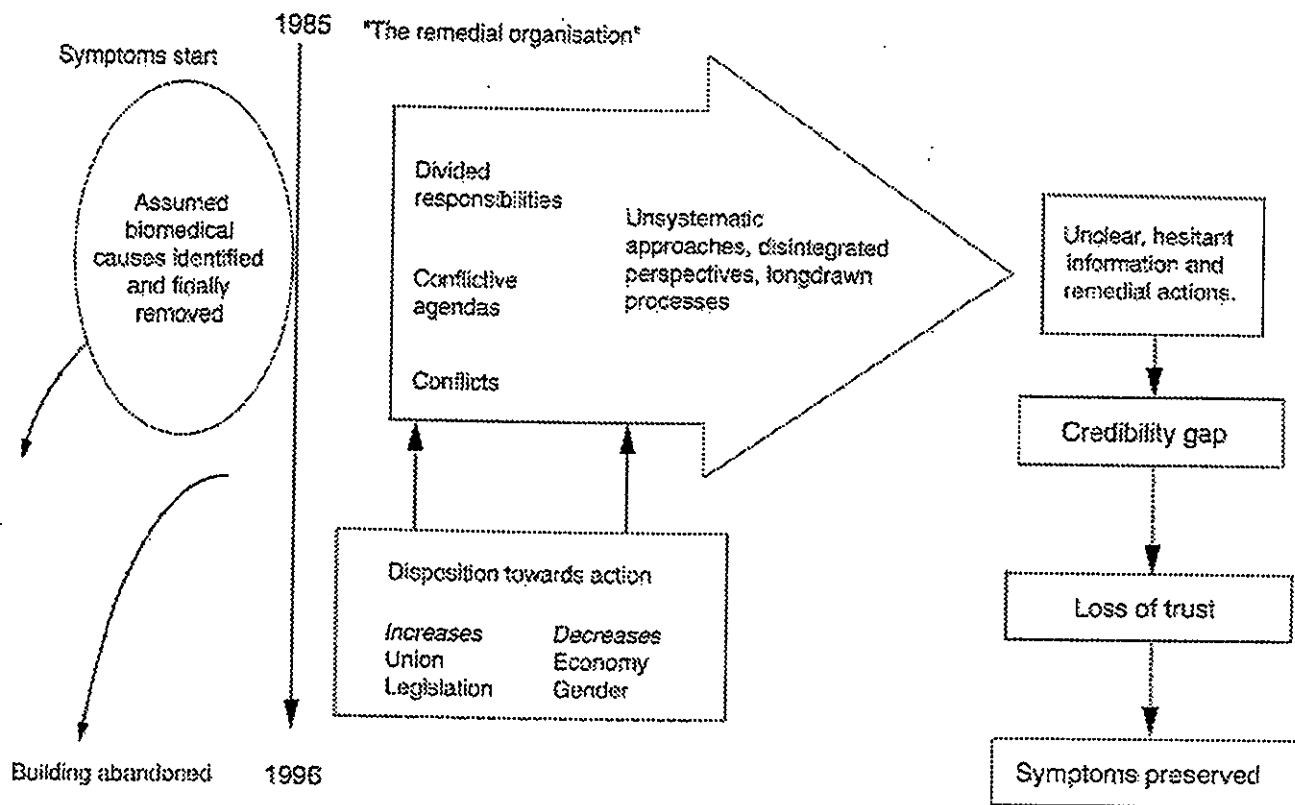
子安ゆうこ, 酒井菜穂, 今井孝成, 神田晃, 川口毅, 小田島安平. アレルギー. 2004 ;  
53 (5) : 484-493

## 表 2 9

### Internet 検索

シックハウス症候群	Yahoo (Web)	72200
	Google (Web)	16800
	Infoseek (Web)	4698
	Excite (Web)	16800

1



Thorn A. J Epidemiol Community Health. 2000; 54(7): 552-556.

☒ 2

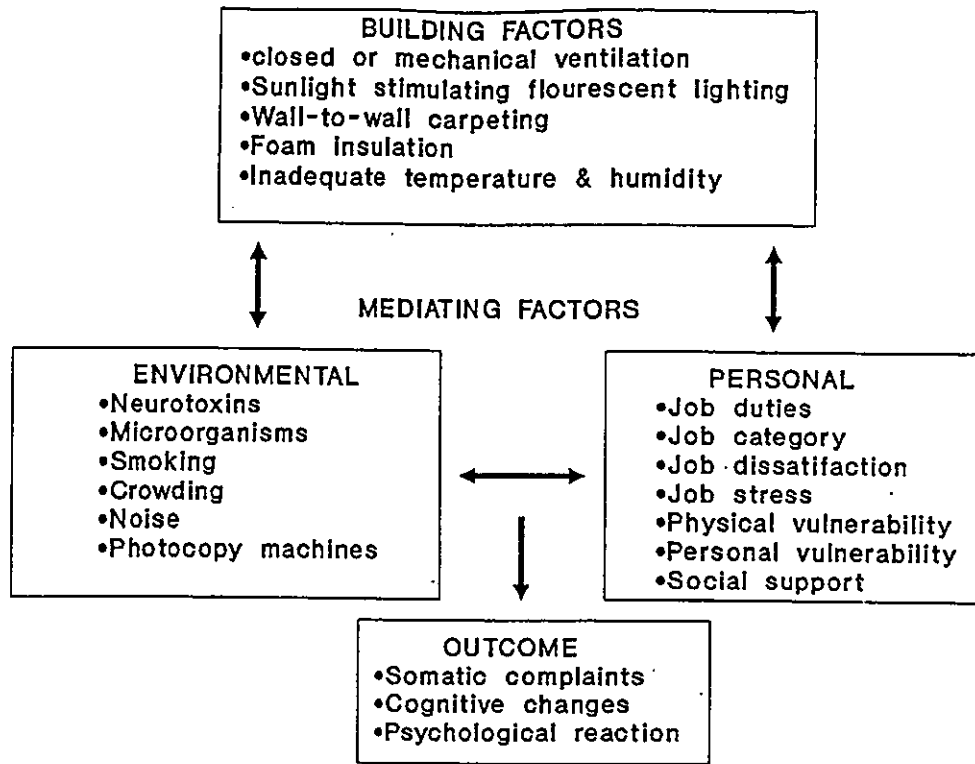


Fig. 1. Factors associated with sick building syndrome.

Morrow LA. Otolaryngol Head Neck Surg. 1992; 106(6): 649-654.

☒ 3

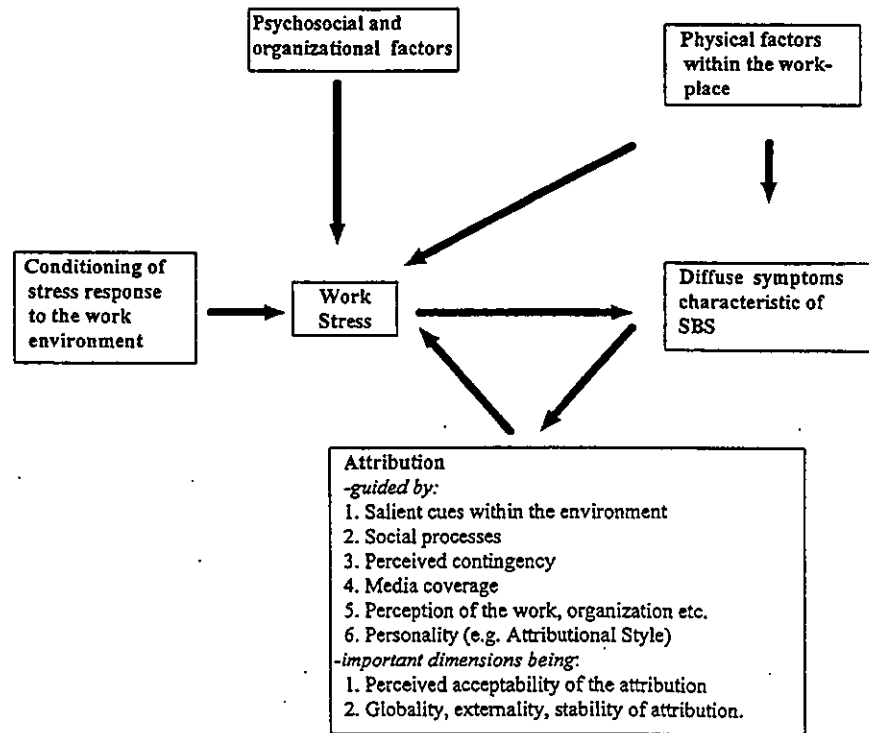


Figure 2. Model proposed for the sick building syndrome (SBS).

Crawford JO, Bolas SM. Scand J Work Environ Health. 1996; 22(4): 243-250.

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

室内空気質の健康影響に係わる医学的知見の整理

分担研究者 加藤 貴彦 (宮崎大学医学部 衛生・公衆衛生学講座 教授)

研究要旨

室内空気中の化学物質による健康障害に関し、1) 中毒 2) 免疫学的機序 3) 心因的機序 そして病態が明らかにされていない4) MCS (Multiple Chemical Sensitivity) の4つの病態に関し、ヒトの感受性要因に関する最近の知見について整理した。1) 中毒: 化学物質の直接的な作用によることもあるが、代謝生成物とも密接に関連している。従って代謝能力の個人差が毒性作用を修飾している可能性がある。本分担研究では室内空気質への影響が推測されている代表的な化学物質、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、クロルピリフォスの代謝に関与する代謝酵素の遺伝的個体差と生体影響について概説した。2) 免疫学的機序: 室内中化学物質と免疫系感受性に関する研究報告は少ないが、喘息、アトピー反応についてはいくつかの遺伝的要因に関する報告がある。機能解析まで行われているアレルギー一病因関連遺伝子研究について概説した。3) 心因的機序: 些細なことに動揺しやすく、自分の身体変化に敏感なヒトは、室内空気質の変化に対して心理的高感受性であるとの報告がある。4) MCS: 代謝酵素に注目した症例・対照研究が報告されている。Cytochrome P450 (CYP) 2D6 と N-acetyltransferase (NAT) 2 の頻度に有意差が認められ、CYP2D6 のホモ活性型はホモ非活性型と比較しオッズ比 3.36, NAT 2 迅速型は遅延型と比較しオッズ比 4.14 と統計学的に有意なリスクの上昇が報告された。

昨今の行政活動、マスメディア報道により、一般の人々の室内空気質に関する興味は高まってきている。早急に一般診療家が使えようような“明確で判定しやすい診断基準”を設定するとともに、大規模で適正な研究デザイン下で行われたゲノム疫学研究を実施することが、実態把握と個人差を含めた病態解明のブレークスルーになると考える。

A. 研究目的

身近に存在する化学物質の種類増加やオフィス・住宅の建材の変化・気密性の増加などによって種々な症状を訴える人が増加している。本分担研究では、主に化学物質の視点から、シックハウス症候群、シックスクール症候群、そして多種化学物質過敏状態 (MCS (Multiple Chemical Sensitivity)) などについての発症因子・病態について整理し、ヒトの感受性要因に関する最近の知見について概説する。

B. 研究方法

研究資料として、PubMedによって得られた

文献、過去の厚生科学研究費補助金によって実施された研究報告書、厚生労働省 室内空気質健康影響研究会報告書 (平成16年) を用いた。

C. 研究結果

1. はじめに

平成16年12月現在でケミカルアブストラクトに登録されている化学物質は2490万種を超え、身近の化学物質の種類は増加の一途である。さらに、オフィス・住宅の建材が天然素材から変化し、また高気密性・高断熱の住宅への変化へとあいまって、種々な症状を訴えるヒトが増加している。特に化学物質に大量ないし

長期間曝露された後、極微量の化学物質曝露により生じる非特異的な多彩な症状を呈する人の存在が指摘され、その対応が緊急に迫られている。その症状は多彩であり、局所の刺激症状から全身症状に至るものまで様々であり、全身症状としては、自律神経症状、中枢神経症状を推測させる不定愁訴までである。また、喘息様呼吸困難、皮膚湿疹などのアレルギー疾患と共通する症状も含まれている。本分担研究では、化学物質の視点から、シックハウス症候群、シックスクール症候群、そして多種化学物質過敏状態（MCS（Multiple Chemical Sensitivity））などについての発症因子・病態について整理し、ヒトの側の感受性要因に関する最近の知見について概説する。なお、化学物質によって引き起こされる過敏な状態と考えられている MCS（Multiple Chemical Sensitivity：多種化学物質過敏状態）については、本態性多種化学物質過敏状態、化学物質過敏症本態性環境非寛容状態（Idiopathic Environmental Intolerance, IEI）などとも呼ばれているが、本稿では国際的に広く用いられている MCS という名称を用いることにする。

## 2. 室内空气中化学物質に起因すると考えられている症状

これまでに報告されている室内環境中化学物質によると考えられる症状は、以下のようである。

- 頭： 頭痛、頭重感
- 顔： 目が痛い・視覚異常・耳鳴り・顔がほてる
- 喉： 喉がつまる
- 肩： 肩が凝る
- 胸： 息苦しい・胸がつまる・心臓がドキドキする
- 腹： 悪心、嘔吐、食欲低下・腹満感、下痢、便秘
- 腰： 腰痛
- 手足： 手足先がしびれる・下半身が冷える

このように特異的な症状がなく、自律神経系の不定愁訴や精神神経症状をはじめとする多様な症状を呈するが、アレルギー、呼吸、消化器、免疫、内分泌、感覚器、運動系症状も呈する。精神神経症状では、不眠、集中力低下、近方視困難、倦怠感、思考力低下、頭痛、肩こり、易興奮性、うつ状態などの症状を呈する。また、症状には個体差があり、同一患者でも時間経過によって異なった症状の訴えがあるといわれる。

上記症状を侵入経路から考えると、空气中の化学物質は経気道的に体内に侵入するため、経口曝露と異なり肝臓での代謝を受けることなく、中枢神経系に直接的に影響を与える可能性が大きいこと。また、化学物質の直接的な気道、気管支へ刺激があり、この刺激影響が嗅神経を通じ大脳辺縁系に影響を与え、種々の症状を引き起こしている可能性がある。

これらの症状のうち、頭重感、目が痛いなどは、ホルムアルデヒドやトルエンなどの有機溶剤による典型的な刺激症状と考えられる。特にホルムアルデヒドは水溶性であり、粒子に付着した状態では、刺激物質としてだけではなく、抗原としても注目されており、皮膚感作性の刺激物質に分類されている。

視覚異常、息苦しい、手足先がしびれるなどは中枢・末梢神経、自律神経症状である。これらの症状の一部は、クロルピリフォスなどの有機リン系化学物質の中毒症状として説明が可能である。

発生頻度に関しては、東京都内で 10 年以内に新築、転居、改装を経験した 91 名の専門学生およびその家族を対象とした調査によれば、心身不調をきたしたものは、33 名(35.1%)にのぼったと報告されている (1)。

## 3. 曝露量と病態による分類

室内空气中の化学物質による健康障害の病態機序として、大きく 2 つにわけることができる。1 つは、高濃度の化学物質に一過性に曝露されるか、比較的低濃度の化学物質の長期間曝露を受けた結果として発症する従来の“中毒”の概念にあてはまる健康障害である。2 つめは、比

較的低濃度曝露の結果と考えられるが、曝露レベルと症状の重度が必ずしも一致せず、従来の中毒の枠にあてはまらないグループである。そして、この2つ目のグループはさらに、免疫学的な機序の関与が推定されるグループと心因的な機序が推定されるグループ、さらにいずれにもあてはまらない MCS と大きく3つのグループに分類される(表1)。ただし、実際にはこれらの分類項目がオーバーラップしているケースもあると考えられる。

## 4. 化学物質による中毒

### 4.1 概念

多くの化学物質は、一定量以上が生体に曝露されると有害な影響をもたらす、これを中毒と呼んでいる。中毒成立の条件として、曝露または吸収量と生体影響の発現率との間に、①閾値の存在、②用量・反応関係が成立することである。

短期間に十分量の化学物質が生体に作用し、生体機能が一過性あるいは永久的に障害を受けて停止した状態を急性中毒という。一方、比較的微量の化学物質に対し、長時間曝露され、生体機能の変化とそれに対する種々の反応がみられるものを慢性中毒と呼んでいる。むしろ、慢性中毒は、急性中毒の延長にあるというより、繰り返し曝露による生体反応・適応過程の病的状態と考えるべきであり、室内空気質汚染に想定される微量化学物質の持続曝露では重視される病態である。

中毒による化学物質の生体影響は動物種、個体、性別、臓器、細胞、および分子レベルで異なることが多い。

### 4.2 化学物質の有害性評価

化学物質の急性毒性の強さを実験的に表す指標として50%の動物が死亡する量および濃度である50%致死量(LD<sub>50</sub>)と50%致死濃度(LC<sub>50</sub>)が使われる(図1)。医薬品では、治療効果が50%の個人に現れるレベルが50%有効量(ED<sub>50</sub>)である。また、それ以下では全く影響がない量が無影響量(No observed effect level,

NOEL)である。一生涯摂取してもこの量までの摂取は許容される判断される量を耐容一日摂取量(Tolerable Daily Intake: TDI)と呼ぶ。

表2に主要な室内化学物質を含めた化学物質のLD<sub>50</sub>を示す。

### 4.3 ヒトの感受性に関する研究

中毒をひき起こす化学物質の毒性は、物質の直接的な作用によることもあるが、代謝生成物とも密接に関連している。すなわち、生体内に入った化学物質は、生体内でさまざまな生化学的変化を受けるが、その活性代謝物(活性中間体)が生成され、中毒作用の発現につながることを示されている。生体内で生成された反応性の高い物質の毒性発現は、基本的には標的臓器に到達し、その部位での生体成分との相互作用や生理的変化をひき起こすことによる。この代謝的活性化反応に関与する酵素が薬物代謝酵素という範疇に属する酵素であり、本来は生体内基質や生体外化学物質の代謝に関与し、生物学的活性を失活させ、水溶性化学物質へ変換し生体外で排泄しやすくする働きを担っている。一般的には、多くの化学物質の代謝は第1相酵素であるcytochrome P450(CYP)による活性化代謝と第2相酵素である抱合体酵素による解毒化反応によって構成されており、この代謝的バランスが酵素障害、変異原性、発癌感受性に重要な役割をはたしていると考えられている(図2)。近年の研究で、ヒトの薬物代謝酵素には著しい個人差があることが明らかになり、その遺伝子レベルでのメカニズムに関しても次々と新しい知見が加えられている。これらの事実は、薬物代謝酵素のレベルが、環境中から生体内に入る化学物質の代謝能力の個体差をうみだし、毒性作用を修飾している可能性を示唆している。そこで、室内空気質への影響が推測されている代表的な化学物質であるホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、クロルピリフォスの代謝に関与する主な代謝酵素と遺伝的個体差について概説する。



#### 4.3.1 ホルムアルデヒド代謝

ホルムアルデヒドは、水溶性であるため鼻腔粘膜に作用することが知られており、IARC のランク 2A に属する発癌物質である。ホルムアルデヒドはまずグルタチオン (GSH) 抱合により、ヒドロキシメチルグルタチオンに変換され、その後 NAD および NADH を補酵素とするホルムアルデヒド脱水素酵素により代謝され、最終的に蟻酸塩となり、一部が尿中に排泄される。蟻酸はさらに二酸化炭素と水に分解されるが、一部は本物質とともにタンパク質と核酸の生合成に関係している 1 炭素経路に取り込まれる (図 3)。ノックアウトマウスをもちいた実験において、アルデヒドデヒドロゲナーゼ 3 欠損マウスはホルムアルデヒドに対し感受性が高いことが明らかとなっている。

ホルムアルデヒド代謝の第一段階に関与する GSH を抱合体とするグルタチオン S-トランスフェラーゼ (glutathione S-transferase, GST) は、生体外化学物質、薬剤の抱合、解毒に関与する代表的な代謝酵素である。GST には多数 ( $\mu$ ,  $\theta$ ,  $\pi$ ,  $\alpha$  クラス等) の分子種があることが知られ、現在までに多数の遺伝子多型の存在が明らかとなっている。しかし、現在のところ GST のどの分子種がホルムアルデヒドの代謝に関与しているのかは明確ではない。しかし、ここでは、GST の代表的な分子種とその個体差に関与する遺伝子多型について紹介する。

$\mu$  クラスの GSTM1 の遺伝子には遺伝子欠損型である GSTM1 null タイプと 173 残基目のアミノ酸が Lys (GSTM1A) から Asn (GSTM1B) へ置換した多型が知られている (2)。GSTM1 null タイプは酵素活性がないことから、この酵素によって代謝される Benzo[a]pyrene 等芳香族炭化水素の活性代謝産物の代謝能が欠損していることが推測され、これまでに様々な疾患との関連について研究が行われている。GSTM1 null タイプの頻度は、日本人、白人とも約 50% である。

$\theta$  クラスの GSTT1 はハロゲン化メチル類の代謝に関与しており、GSTM1 同様に遺伝子欠損型が報告されている (3)。GSTT1 は赤血球中

に主に発現していることから、血液中に吸収された化学物質の代謝に関与していることが推測される。しかも monohalomethanes, dichloromethane, ethylene oxide 等の作業現場、医療現場で用いられているアルキル化物質の代謝に関与していることから、産業保健上重要な代謝酵素である。また、GST が通常第 1 相酵素によって活性化された化学物質の解毒に働くのに対して、GSTT1 は dichloromethane 等の二価のハロゲン化物質には活性化に働くという特徴をもっている。この遺伝子の欠損型の頻度は、白人では約 18% に対し、日本人では 44% と人種差が認められる (4)。

$\pi$  クラスに属する GSTP1 には 105 残基目 (Ile から Val への置換) と 114 残基目 (Ala から Val) のアミノ酸が置換した遺伝子多型の報告がある (2)。GSTP1 は、GSTM1 と同様に Benzo[a]pyrene の活性化中間代謝産物の解毒代謝に関与するが、GSTM1 が主に肝臓で発現しているのに対して、GSTP1 は肺、消化器官、腎臓の上皮組織に発現している。

近年、ヒト肝臓中に最も大量に存在する  $\alpha$  クラスに属する GSTA1 に関しても遺伝子多型が報告され、GST1\*A (-567T, 69C, -52G), GST1\*B (-567G, 69T, -52A) には酵素活性に差があることが報告されている (5)。GSTA1 はヘテロサイクリックアミンの代謝に関与している。

#### 4.3.2 トルエン代謝

トルエンはまず P450 によってベンジルアルコールと  $\sigma$  クレゾール、 $p$  クレゾールに代謝される。ベンジルアルコールはアルコール脱水素酵素とアセトアルデヒド脱水素酵素の代謝をうけて安息香酸に代謝され、さらにグリシン抱合をうけ、馬尿酸になり尿中に排出される (6)。トルエンの主な代謝経路はほぼ 90% 以上、馬尿酸に代謝される。また、吸収されたトルエンのうち約 1% は、酸化されて、 $\sigma$  クレゾールになり、硫酸またはグルクロン酸抱合されて、尿中に排出される。トルエンの生物学的半減期は数時間であると考えられる。この間に作用する CYP の代謝における代謝回転の最も大きいアイソザ

イムは CYP2B1 であり, CYP2C11 と CYP2C6 が続いて活性が高い。CYP2C12 と CYP2A1 の関与は少ない(図 4)。

トルエンの代謝に関与するセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) は, アルコールの中間代謝産物であるアセトアルデヒドを代謝する酵素でもある。日本人には, アルコールに対する感受性が高いヒトが存在する事が知られ, この原因として, アセトアルデヒドの代謝に関与する ALDH1, ALDH2 のなかで, 低い  $K_m$  値 (ミカエル定数) を有する ALDH2 が重要な役割を果たしていることが報告された (7)。そして, エクソン 12, 487 残基目アミノ酸の Glu から Lys への置換 (ALDH2\*2) が, その酵素活性低下の原因であることが明らかにされている (8)。この遺伝子型をホモで持ったヒト (ALDH2\*2 / ALDH2\*2) は顔面紅潮, 悪酔いをおこしやすいため, ほとんど飲酒ができないことが知られている。Kawamoto らによれば, ALDH2 の遺伝子多型によって, トルエン代謝に差が生じることが報告されており (9), ALDH2 の代謝能力とトルエンの毒性が関連する可能性が示唆される。

#### 4.3.3 キシレン代謝

ヒトにおいてメタキシレンを  $430 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) の濃度で 5~10 分間吸入した後は, 肺より体内へ 64% が吸収される。それぞれの異性体の吸収率はオルト, メタ, パラキシレンで 62.4%, 64.2%, 64.3% とほぼ同じである (9)。吸入されたキシレンは主に尿中に代謝される。吸収されたキシレンのうち 4~5% のキシレンが代謝されず, 呼気にて排出される。糞便として排出される量はほとんどない。体内に吸収されたキシレンのうち, 95% は肝臓においてメチル馬尿酸へと代謝される。その主な代謝は, 側鎖を酸化しメチルベンズアルデヒドを形成しグリシン抱合され, 尿中にメチル馬尿酸として排泄する経路である。通常尿中フェノール値は上昇しない。吸収されたキシレンの 70~80% は 24 時間以内に尿中に排泄される。Ring hydroxylation され キシレノールへと代謝されるのは 5% 以下である (minor pathway) (10)

(図 5)。

キシレンの第 1 相反応は, 主としてシトクローム P450 の一種である CYP2E1 が担っており, この CYP はエタノールによって誘導され, キシレンのほか, N-nitrosodimethylamine などの癌原性ニトロサミン, Benzene の代謝活性化に関与していることが知られている。CYP2E1 の遺伝子多型として, 制限酵素 DraI, RsaI, TaqI の 3 つが報告されている。しかし, これらの多型と酵素活性との関連性についてはまだコンセンサスが得られていない。

#### 4.3.4 クロルピリフォス代謝

脊椎動物では, クロルピリフォスの代謝は肝細胞内で行われ, 複数の CYP が関与していると考えられている。ヒトのリンパ芽球に発現させた研究では, CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 がクロルピリフォスの代謝に関与していた (13)。クロルピリフォスは, 肝ミクロゾームの CYP によって約 3 倍以上高いコリンエステラーゼ抑制作用をもつクロルピリフォスオクソンへ代謝される (図 6)。この酸化反応の中間体として phosphooxythiiran が考えられている。中間体 phosphooxythiiran から chlorpyrifos-oxon に代謝される経路は脱硫黄化と呼ばれ, ヒトにおいては CYP2B6 が強い活性を示す (13, 14)。肝以外では, paraoxonase が生体内のクロルピリフォスオクソンの加水分解に関わっている (15)。

代謝に関与する酵素について述べる。CYP1A2 は肝臓で主に発現されており, 食事・環境中の芳香族アミン, ヘテロサイクリックアミンの N-水酸化を触媒することによって, 癌原性物質を活性化する酵素である。CYP1A2 遺伝子は第 15 番染色体に位置し, 現在まで 13 の遺伝子多型が報告されている。そのなかで酵素活性に影響を及ぼすと考えられている遺伝子多型は 2 つあり, 酵素活性を減少させるといわれている CYP1A2\*1C と, 喫煙による酵素誘導によって発現量が多くなるといわれている CYP1A2\*1F がある (16-19)。

CYP2B6 は, 肝および肺, 消化管に存在し,

7-ベンゾイルオキシゾルフィンの代謝活性を持つ。これまでに、少なくとも8つの遺伝子多型が発見されているが、機能との関連性については研究中である(20)。

CYP2C9は臨床的に重要な薬剤であるワーファリン、フェニトインや芳香族炭化水素の代謝に関与し、これまでに多数の研究者によってcDNAが単離されている。このなかで、コドン144残基目(ArgからCysへの置換)と359残基目のアミノ酸(IleからLeuへの置換)の多型が白人でそれぞれ約10%存在し、酵素活性へ影響を与える置換として重要だと考えられている(21, 22)。

CYP2C19は、抗てんかん薬であるS-メフェニトインの代謝欠損に関する研究から遺伝的個人差があることが明らかにされた。白人では2%が代謝遅延型(Poor Metabolizer: PM)である。この多型には人種差が存在し、日本人における欠損型の頻度は15%である(23)。ヒト肝にはCYP2C19よりもはるかに含量が多いCYP2C9が存在し、S-メフェニトイン代謝欠損を補っていると考えられる。薬剤としては、オメプラゾール、イミプラミンの代謝に関与している。

CYP2D6は、デブリンソキン、スパルテインの代謝酵素として知られ、現在までに临床上重要な50種類以上の三環系抗うつ剤、循環器系薬剤の代謝を特異的に触媒することが明らかとなっている(24)。白人では6-10%のヒトが代謝遅延型(Poor Metabolizer: PM)を示すが、日本人では約0.8%と著しい人種差が存在する。

CYP2D6はニトロサミンの一種である4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butano (NNK)の代謝活性化に関与することから、PMは肺癌の発癌リスクが低いという報告がある(25)。最近、代謝能がPMよりは高いが、通常の代謝能を示すタイプに比べると活性が低い中間型(J型)が見いだされ、日本人の約30%がこのタイプのホモまたはヘテロ型であることが報告されている(26)。この中間型と疾患との関連性についての研究報告はない。

パラオキシナーゼ(Paraoxonase)は、コドン192番目の遺伝子多型があり、Arg, Glnの2

分子種が知られている。地下鉄サリン事件の原因であったサリンに対する加水分解能は、Glnのホモ接合対保有者がArgのホモ接合体保有者と比較し、約10倍高いことが報告された(27)。また、Yamazakiらは、サリン代謝活性の低いArgアレルの保有者が日本人では66%を占め、米国人31% フランス人24%と比較し、低活性型が多いことを報告している(28)。

#### 4.3.5 その他の個人差の原因

ヒトにおける化学物質の代謝能力は、成長、加齢に伴い変化する。代謝の最も大きな場である肝の代謝能力を決定するのは、体重あたりの肝重量と肝重量当たりの酵素活性レベルである。成人の肝重量は体重の2.5%であるが、新生児では約5%であり、成長とともに減少していく。ただし、酵素活性のレベルが成人の20%以下であることが多く、新生児期は一般成人と比較し著しく低いことが多いが、乳幼児期以降は酵素活性が成人レベルに達するため、小児期の代謝能力は成人よりも高いことになる。一方、高齢者の化学物質のクリアランスは加齢とともに低下していくが、成人の50%以下にはなりにくいといわれる。ただし、CYP19は加齢による影響を受けやすいCYPといわれる。

一方、ヒトの代謝酵素の性差はラットなどの実験動物と異なり、これまで少ないと考えられてきた。しかし、最近チリラザドの薬剤効果を通じ、CYP3A4の活性に関しては、女性のほうがクリアランスが早いことが報告された(29)。また、CYP1A2やCYP2C19については、男性のほうは酵素活性が高いとする報告がある(30)。

## 5. 化学物質によっておきるアレルギー性の健康障害

### 5.1 概念

アレルギーという言葉はギリシア語で「変化した反応」という意味であり、生体に接触または侵入した物質が非自己と認識されて、過剰な免疫反応が成立して発症する過敏症である。簡単にいえば、最初身体に入ったときには何の反

応もないのに、時間の経過によって体質が変化し、同じ物質が身体に入ったときに反応が現れることをいう。

このアレルギー反応をひき起こす物質をアレルゲンと呼び、タンパク質を含むものは何でもアレルゲンとなり、室内では、ダニ、カビ、動物の毛やフケなどが代表的なものである。化学物質の場合、室内のタンパク質と結合した複合体として直接アレルゲンになる場合や、アレルギー反応を誘発・増悪させるものがあると考えられる。中毒と同様にアレルギーの場合も、用量・反応関係が成立するが、一度感作されると以後は少ない量で用量・反応関係が成立するのが特徴である。一般的に化学物質は抗原性が低く、アレルギー症状をひき起こしにくいと考えられるが、薬剤によって誘発される薬剤過敏症の例を参考にすると以下のような可能性が考えられる。①ハプテンとして生体内のタンパク質と結合した状態、②化学物質の代謝産物が生体内タンパク質と結合し、抗原性を発揮する、③化学物質による免疫システムを攪乱といった可能性が示唆される。

客観的指標としてアレルギーでは、血漿中のIgE抗体の増加やそれに伴うインターロイキン等のサイトカインの上昇、ヒスタミンの過剰放出など客観的な指標が存在する。

## 5.2 ヒトの感受性に関する研究

これまでの研究結果から、喘息、アトピー反応においては、環境要因のみならず遺伝要因も重要であることが示唆されている。例えば、喘息を一人の親が持っていた場合、その子供の約25%が、両親ともに喘息の場合はその子供の約50%が喘息になるといわれている(31)。また、ノルウェーの双子研究によれば、喘息発症に関する一卵性双生児の相対危険度は17.9倍に対し、二卵性双生児では、2.3倍と報告されている(32)。

室内空気中化学物質と免疫系感受性に関する研究報告は少ないが、いくつかの遺伝子や染色体がアトピーや喘息の発症に関与が考えられている。このうち機能解析なども行われているア

レルギー病因関連遺伝子について概説する。これらの遺伝子の多型は、感受性の個人差に関与することが推測される。

### 5.2.1 高親和性IgEレセプター(FcεRI)β鎖

Cookson, Shirakawaら(33, 34)は、アトピー遺伝子が染色体11q13近傍に存在すること、さらに高親和性IgEレセプター(FcεRI)β鎖分子をコードする遺伝子の極めて近傍にあることを示した。特に、Shirakawaら(35)はFcεRIβ鎖をコードする遺伝子の第6エクソンのValからLeuへの遺伝子多型をいくつかの家系内に存在することを報告している。しかし日本人のアトピー患者では、同様な遺伝子多型は確認されていない。

### 5.2.2 IL-4レセプターα鎖遺伝子変異

近年、アレルギー炎症の中心的なメディエーターであるIL-4が注目されている。IL-4はTh2細胞によって産生され、IL13と共にIgEの産生に重要な役割を担っている。IL-4とIL13は共に、それぞれのレセプターシステムの一部としてIL-4Rのα鎖(IL-4α)を使用している。IL-4Rα遺伝子はアトピー感受性の候補遺伝子でもある。その根拠として、①IL-4とIL13のシグナリングにおいて重要なこと、②IgE産生やTh2細胞発生にとってアレルギー炎症の鍵となっていること、③喘息とリンクしているとされる染色体16番目に位置することが考えられている。報告されている多くの遺伝子多型のなかで、これまでにQ576R, S786Pの2つの多型と喘息やアトピーとの関連性があることが報告されている(36, 37)。

### 5.2.3 IL-13遺伝子変異

最近、気管支平滑筋に強く発現されているIL-13遺伝子の変異がアトピー型気管支喘息と強い関連を有することが報告された(38)。

### 5.2.4 ADAM33遺伝子変異

最近、気管支喘息の白人家系を用いたゲノムワイドな研究結果から、染色体20q13上に気管

支喘息および気管支過敏症と強く関連する領域が同定された (39)。その領域から ADAM33 遺伝子が同定され、この遺伝子は肺繊維芽細胞、気管支上皮細胞によく発現されが、気管支上皮には発現されず、気道モデリングや気道過敏症に重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

### 5.2.5 その他

その他、ロイコトリエン合成酵素や $\beta$ 2アドレナリンリセプター遺伝子の多型が喘息の治療との関連性において研究されている。また、室内ではないが大気中のディーゼル排気ガス化学物質より呼吸器アレルギーを発症するリスクは、遺伝子型によって異なることが報告された (40)。その結果によれば、ブタクサ花粉とディーゼル排気ガス粒子の両方に曝露されると、ブタクサ花粉単独よりもアレルギー反応が生じやすいこと。さらに、ディーゼル排気ガスは、中毒の項目で述べた GSTM1 遺伝子欠損型保持者において、有意にアレルギー反応が生じやすいことが明らかにされた。

## 6. 化学物質による心因反応

### 6.1 概念

家屋内空気質による健康障害を、すべて中毒やアレルギー反応と短絡的に結びつけることには慎重な研究者も多い (41, 42)。すなわち、転居、改装などによる新しい環境変化への適応の問題があり、焦燥感などの不安症状、抑うつ症状が出現することがあるからである。また、心理的反応と中毒、アレルギー反応との関連性についても考慮する必要がある。これまでにも、シックハウス症候群や MCS では、うつ病性障害や、不安障害、身体表現性障害、外傷後ストレス症候群 (Posttraumatic stress disorder: PTSD)、慢性疲労症候群の合併や既往があるといわれている。

近年、Barsky ら (43) は、身体組織の異常よりもその症状、苦痛や障害によって特徴づけられるいくつかの症候群に対して機能性身体症状症候群 (Functional Somatic Syndromes: FSS)

の概念を提唱している。それには、MCS、シックハウス症候群、湾岸戦争症候群、慢性疲労症候群、過敏性大腸症候群、線維筋症候群などが含まれるとしている。これらの症候群の患者は、いずれも慎重に行われた自己診断を既に保持しており、説明説得あるいは通常の治療は困難であるとしている。彼らは、このような症候群の発生機序として4つの要因をあげている。一つは“身体の病気に違いないという思いこみ”，二つ目には“病気の将来の予後に対するネガティブな期待”，3つ目には“訴訟や休業補償など病気がもつ役割”，4つ目は、“ストレスフルなイベント”である。さらに、機能性身体症候群を成立させる環境要因として、マスメディアによる煽情的な報道、医療従事者の心理社会的要因を軽視した対応などをあげている。

以上のような指摘から、室内空気質による健康障害を訴える患者の中には、化学物質曝露による中毒やアレルギーだけではなく、心理社会的な要因によって症状をきたしているものや、心理社会的な要因がその症状出現に関与していたりするものが含まれていると考えられる。

### 6.2 ヒトの感受性に関する研究

坪井ら (1) は、新築、転居、リフォームによって不調をきたした群 (不調有り群)、不調無し群、健常者のなかでシックハウス症候が疑われた群 (シックハウス群)、そして身体表現性障害患者群 (基本的には、身体的には異常やその根拠がないのもかかわらず、多彩な症状を訴えるものを包括する疾患概念) に対して、GHQ、心気傾向を示すと考えられる Whitely index を実施した結果を報告している。GHQ のサブスケールの身体症状、不安症状、Whitely index に関し、いずれのスコアも“不調無し群”と比較した場合、“不調有り群”、“シックハウス群”、“身体表現性障害患者群”で高い傾向がみられた。特に“シックハウス群”と“身体表現性障害患者群”は、そのサブスケールに関し類似したプロフィールを示し、両群とも些細な変化で動揺をきたしやすく、身体症状に対して敏感であることを意味していた。以上の研究結果から、

心理的な要因に関し、些細なことに動揺しやすく自分の身体変化に敏感なヒトは、室内空気質の変化に対して心理的高感受性であると考えられる。

## 7. 多種化学物質過敏状態 (MCS (Multiple Chemical Sensitivity))

### 7.1 概念

化学物質に大量ないし長期間曝露された後、極微量の化学物質曝露により生じる非特異的な多彩な症状を呈する人の存在が指摘され、これらの病像に関し、MCS (Multiple Chemical Sensitivity)、本態性多種化学物質過敏状態、化学物質過敏症などと呼ぶことが提唱されている。しかし、概念・名称について統一した見解が得られておらず、その病態についても明らかにされていない。本来は過敏症という言葉はアレルギーをイメージし、原因が明らかではないMCSに用いることは適当ではない。

MCSの定義は、Cullenによると、「過去に大量の化学物質に一度に曝露されたあと、または長期間慢性的に化学物質の曝露を受けた後、非常に微量の化学物質に再接触した際にみられる不快な臨床症状」とされている。その発症の特徴をまとめると、原因はすべての化学物質であり、背景として①個体差が大きい、②中年(40歳代)の女性(男女比1:4)に多い、③化学物質中毒の既往、アレルギー疾患の合併が多いといわれる(44)。また、症状としては自覚症状が主体であり、他覚症状に乏しく、多様な自律神経症状、精神神経系の異常が認められる。これらをまとめ、Cullenは以下の7項目を満たすものがMCSの定義として提言した。

#### Cullenの提唱した7項目の定義

① 証明可能な環境由来の曝露、傷害、または疾病に関連して発現する後天性の障害である。

・この基準は、不都合な環境に遭遇した後初めて症状を呈する患者を対象を限定し、特に長期の健康問題があり、その後化学物質の曝露により特定の症状が生じた患者を除外するものである。

② 複数臓器に症状が発現する。

・この基準は、複数の症状を呈する患者を対象を限定し、例えば様々な刺激により頭痛もしくは咳を繰り返す患者を除外するものである。

③ 原因と思われる刺激に反応して症状が再発及び軽減する。

・この基準は、症状が持続する、もしくは曝露と関係なく症状が変化する患者を除外するものである。

④ 化学構造と中毒作用が多様な化学物質の曝露により症状が誘発される。

・特定の化合物や、密接に関連のある物質、例えばイソシアネート類や穀物などに対し古典的なアレルギー反応を示す患者は除外される。

⑤ (低レベルであるが) 証明可能な化学物質曝露により症状が生じる。

・「証明可能」とは、患者以外の者が、「臭う」など、不快に感じないまでも化学物質の存在を認知することである。この基準は、明らかに妄想を抱いている患者と、気分が悪い時に“化学物質が存在するに違いない”と推測する(臭うことや、特定することはできない)者を除外するものである。

⑥ 非常に低い、即ち人体に有害な反応を起こすことが知られている“平均”曝露量より数標準偏差値以上も低い曝露により症状が生じる。

・“正常”反応の範囲に関するデータはしばしば入手困難であるので、経験則によると、確立している値の通常1%未満の曝露であろうことが知られている。

⑦ 広く使われているいずれの身体機能検査でも症状が説明できない。

・この基準は、例えば症状が同定され、特定の治療を行うことができる気管支痙攣、血管収縮、痙攣疾患、その他の可逆性の病変に帰せられる者を除外するものである。症状のみがある患者、あるいは生化学的もしくは免疫学的異常がある者は、関連する可逆性の身体機能の存在が同様に示されるのでなければ除外するものではない。

1996年にベルリンで開催された、世界保健

機関 (WHO), 国連環境計画 (UNEP), 国際労働機関 (ILO) などによる合同の国際化学物質安全性計画 (IPCS, International Programme on Chemical Safety) の MCS に関するワークショップでは, 「MCS といわれる病態は確立していない」との観点から「本態性環境非寛容状態 (Idiopathic Environmental Intolerance, IEI) 」と呼ぶことを提唱し, これを次のように定義した。

- ①多発性・再発性症状をもつ後天的疾患
  - ②一般の人では問題とならない多様な環境的因子により発症する
  - ③既知の医学的・精神的疾患によって説明ができない
- (②における「多様な環境的因子」とは, 化学要因のみではなく, 物理的, 精神的因子も含んでいる。)

この提唱の理由は, MCS という名称が, ①証明されていないにもかかわらず環境中化学物質との因果関係を示している, ②臨床的に定義された疾患ではない, ③認められた病態を基盤としておらず, 有用な診断基準もないためである。しかし, この定義に対しては, MCS を専門としている研究者からの反発があり広く受け入れられてはいない。このように, 研究者の間でも MCS の概念には相違があるが, あえて共通部分を評価すると, 「MCS とは, 化学物質に曝露されて一度過剰反応を獲得すると, その後一般的な毒性作用をひき起こす濃度以下の化学物質に曝露されただけで, 種々の症状が出現する病態」と言える。

## 7.2 ヒトの感受性に関する研究

2004年 Eyssen ら (45) が, MCS の症例・対照研究を実施し, 代謝酵素の遺伝子多型との関連性を報告した。対象は女性白人 (症例 203 人, 対照 162 人) であり, 症例はトロント大学健康調査によって MCS に関する過去 6 つの論文によって提示された症状とリンクした 171 症候と 85 曝露情報, そして 9 つの特徴に関する質問票にもとづき定義されている。分析対象とした遺伝子は, 降圧剤デブリソキン等の代謝酵素であ

る, Cytochrome P4502D6 (CYP2D6), アリルアミン代謝酵素 N-acetyltransferase (NAT) 1, NAT2, 有機リン系農薬の代謝酵素 Paraoxonase (PON)1, そして Methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) である。その結果, CYP2D6 と NAT 2 の頻度に有意差が認められ, CYP2D6 のホモ活性型はホモ非活性型と比較し, オッズ比 3.36, NAT 2 迅速型は遅延型と比較し, オッズ比 4.14 と統計学的に有意なリスクの上昇が観察された。また, PON1 (L55M) と PON1 (Q192R) に関しては, それぞれヘテロ型の軽度のリスク上昇 (オッズ比 2.05, 1.57) が認められた。一方, NAT1, MTHFR の遺伝子型頻度に有意差は認められなかった。

以上の結果を日本人で検討してみたい。CYP2D6 非活性型の頻度は, 白人においては 5~10% に対し, 日本人では 1% 以下である。従って, 本研究で分析対象とした CYP2D6 の非活性型と MCS との関連性に関する検索は日本人では困難である。ただ, 最近アジア人に CYP2D6 低活性型 (allele 頻度約 0.4) の存在が報告されている (23)。この allele 頻度から計算するとホモ低活性型の頻度は約 16% なり, 今後は CYP2D6 低活性型と日本における MCS との関連性については検討すべき課題であろう。一方, NAT2 遅延型の頻度は白人で約 60% に対し, 日本人では 10% 程度と日本人の方が頻度は低い。これまでの報告によれば, MCS の頻度は, 欧米に比較し日本人に低いとされている。診断基準の違い等の課題はあるにしても, 本研究の結果は日本人における MCS の頻度と遺伝子型ハイリスク者の頻度とが相反する結果であることを示している。この点は, 今後曝露因子を含めて検討が必要であろう。

MCS とパニック障害の症状が類似していることから, コレチストキニン (Cholecystokinin: CCK) 系に焦点をあわせた研究が報告されている。CCK は, 脳・消化管神経ペプチドであり, パニック誘発物質として知られ, CCK-A と CCK-B の 2 つのレセプターが同定されている。これまでの研究報告によれば, CCK-B のアゴニ

ストは不安を引き起こし、アンタゴニストは不安を打ち消す作用があるといわれている (46)。また、パニック障害の患者は、CCK のアゴニストである CCK-4 に対して過敏となっており、健常者と比較し、脊髄液、リンパ球中の CCK の濃度が低いことも報告されている (47)。近年、CCK-B リセプター遺伝子のアリアル 6, 7 とパニック障害との関連性が報告された (48)。そこで、カナダの Binkley ら (47) は、MCS と診断された 11 名と対照者 11 名で CCK-B リセプター遺伝子アリアル 7 のタイピングを行った。その結果、アリアル 7 の頻度は MCS 診断症例群で 40.9%、対照群で 9.1%と統計学的に有意差が認められたと報告している。この結果は、パニック障害で報告されている結果と同様であり、MCS とパニック障害の神経学的機序に類似性があると結論している。一方、ドーパミン D4 リセプター エクソン 3 の遺伝子多型との関連性はなかった報告している。

日本人における MCS の感受性研究はほとんどない。特に心身医学的な研究は、辻内らの報告のみである (50)。彼女らは、同じ環境下でも発症する人とならない人がいるという事実から、“化学物質の曝露の他に心理社会的ストレスやパーソナリティ、ストレス対象スタイルなどの個人差が関与し、発症後の病態には身体面・精神面の間に密接な関連がある”という仮説をたて、症例・対照研究を行った。症例は北里大学研究所病院臨床環境医学センターで MCS と診断された患者 15 名、対象は 3 年以内の自宅新改築があった 20~70 歳の健康な男女 35 名である。その結果、発症および経過には心理社会的ストレスの関与が認められたが、パーソナリティや対処ストレスなどの個人差要因は関与していなかった。また、発症後の状態として、患者群は多くの身体症状と精神症状を自覚しており、精神疾患の合併が 83%で、身体表現性障害・気分障害・不安障害が多く認められた。以上より、限定されたケースで精神疾患の発症が MCS の発症に先立つ可能性はあるとしても、MCS は概ね心理社会的に健康で飲酒や喫煙習慣が少ない人に、化学物質の曝露と同時に大きな社会的スト

レスが加わった時に発症すると報告している。

#### E. 今後の課題

室内空气中化学物質による健康障害は主観的な症状が多く、症状から原因病態を明確に分類することは困難である。実際、健康障害は単一の原因ではなく、いくつかの原因・病態がオーバーラップしている可能性も否定できない。また、MCS については病態等について未解明な点が多く、発生頻度などの基本的な疫学情報も不足している。昨今の行政活動、マスメディア報道により、一般の人々の室内空気質に関する興味は高まってきている。早急に一般診療家が見えるような“明確で判定しやすい診断基準”を設定するとともに、大規模で適正な研究デザイン下で行われたゲノム疫学研究を実施することが、実態把握と個人差を含めた病態解明のブレークスルーになると考える。

#### 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：なし

#### 参考文献

- (1) 坪井康次, 波多野美佳, 鈴木聡子. シックハウス症候群における精神症状の評価. 室内空気質研究会編, 室内空気質と健康影響. 東京: ぎょうせい, 2004: 265-269.
- (2) Hayes JD, et al. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol* 1995; 30: 445-600.
- (3) Pemble S, et al., Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 1994;300: 271-276.
- (4) Katoh T, et al, Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic



- polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1855-1859.
- (5) Coles BF, Morel F, Rauch C, Huber WW, Yang M, Teitel CH, Green B, Lang NP, Kadlubar FF. Effect of polymorphism in the human glutathione S-transferase A1 promoter on hepatic GSTA1 and GSTA2 expression. *Pharmacogenetics*. 2001; 11: 663-9.
- (6) Nakajima T, Wang RS. Induction of cytochrome P450 by toluene. *The International of Biochemistry*. 1994; 26: 1333-1340.
- (7) Harada S, et al. Aldehyde dehydrogenase polymorphism and alcohol metabolism in alcoholics. *Alcohol* 1985; 2: 391-392.
- (8) Takeshita T, et al. Characterization of the three genotypes of low Km aldehyde dehydrogenase in a Japanese population. *Hum Genet* 1994; 94: 217-223.
- (9) Kawamoto T, Matsuno K, Kodama Y, Murata K, Matsuda S. ALDH2 polymorphism and biological monitoring of toluene. *Arch Environ Health*. 1994; 49: 332-6.
- (10) Wallen M, Holm S, Byfalt Nordqvist M. Coexposure to toluene and p-xylene in man: Uptake and elimination. *British Journal of Industrial Medicine*. 1985; 42: 111-116.
- (11) Tassaneeyakul W, Birkett DJ, Edwards JW, Veronese ME, Tassaneeyakul W, Tukey RH, Miners JO. Human cytochrome P450 isoform specificity in the regioselective metabolism of toluene and o-, m- and p-xylene, *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 276: 101-8.
- (12) Miller MJ, Edwards JW. Possible preferential metabolism of xylene isomers following occupational exposure to mixed xylenes. *International archives of occupational and environmental health*. 1999; 72: 89-97.
- (13) Tang J, Cao Y, Rose RL, Brimfield AA, Dai D, Goldstein JA, Hodgson E. Metabolism of chlorpyrifos by human cytochrome P450 isoforms and human, mouse, and rat liver microsomes. *Drug Metab Dispos*. 2001; 29: 1201-4.
- (14) Chambers JE, Chambers HW. Oxidative desulfuration of chlorpyrifos, chlorpyrifos-methyl, and leptophos by rat brain and liver. *J Biochem Toxicol*. 1989; 4: 201-3.
- (15) Costa LG, McDonald BE, Murphy SD, Omenn GS, Richter RJ, Motulsky AG, Furlong CE. Serum paraoxonase and its influence on paraoxon and chlorpyrifos-oxon toxicity in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1990; 103: 66-76.
- (16) Chevalier D, Cauffiez C, Allorge D, Lo-Guidice JM, Lhermitte M, Lafitte JJ, Broly F. Five novel natural allelic variants-951A>C, 1042G>A (D348N), 1156A>T (I386F), 1217G>A (C406Y) and 1291C>T (C431Y)-of the human CYP1A2 gene in a French Caucasian population. *Hum Mutat*. 2001; 17: 355-6.
- (17) Chida M, Yokoi T, Fukui T, Kinoshita M, Yokota J, Kamataki T. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-flanking region and intron 1 of human CYP1A2 in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res*. 1999; 90: 899-902.
- (18) Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M, Kinoshita M, Funayama M, Kamataki T. Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *J Biochem (Tokyo)*. 1999; 125: 803-8.
- (19) Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 47: 445-9.
- (20) Jacob RM, Johnstone EC, Neville MJ, Walton RT. Identification of CYP2B6 sequence variants by use of multiplex PCR with allele-specific genotyping. *Clin Chem*. 2004; 50: 1372-7.
- (21) Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus.

- Pharmacogenetics. 1996; 6: 429-39.
- (22) Gill HJ, Tjia JF, Kitteringham NR, Pirmohamed M, Back DJ, Park BK. The effect of genetic polymorphisms in CYP2C9 on sulphamethoxazole N-hydroxylation. *Pharmacogenetics*. 1999; 9: 43-53.
- (23) Ozawa S, Soyama A, Saeki M, Fukushima-Uesaka H, Itoda M, Koyano S, Sai K, Ohno Y, Saito Y, Sawada J. Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6, CYP2C19, CYP3As and MDR1/ABCB1. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2004; 19: 83-95.
- (24) Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism--clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 1990; 46: 377-94.
- (25) Ayesh R, Idle JR, Ritchie JC, Crothers MJ, Hetzel MR. Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer. *Nature*. 1984; 312: 169-70.
- (26) Yokota H, Tamura S, Furuya H, Kimura S, Watanabe M, Kanazawa I, Kondo I, Gonzalez FJ. Evidence for a new variant CYP2D6 allele CYP2D6J in a Japanese population associated with lower in vivo rates of sparteine metabolism. *Pharmacogenetics*. 1993; 3: 256-63.
- (27) Davies HG, Richter RJ, Keifer M, Broomfield CA, Sowalla J, Furlong CE. The effect of the human serum paraoxonase polymorphism is reversed with diazoxon, soman and sarin. *Nat Genet*. 1996; 14: 334-6.
- (28) Yamasaki Y, Sakamoto K, Watada H, Kajimoto Y, Hori M. The Arg192 isoform of paraoxonase with low sarin-hydrolyzing activity is dominant in the Japanese. *Hum Genet*. 1997; 101: 67-8.
- (29) Kassell NF, Haley EC Jr, Apperson-Hansen C, Alves WM. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand. *J Neurosurg*. 1996; 84: 221-8.
- (30) Parkinson A, Mudra DR, Johnson C, Dwyer A, Carroll KM. The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004; 199: 193-209.
- (31) Neddenriep D, Schumacher MJ, Lemen RJ. Asthma in childhood. *Curr Probl Pediatr*. 1989; 19: 325-85.
- (32) Harris JR, Magnus P, Samuelsen SO, Tambs K. No evidence for effects of family environment on asthma. A retrospective study of Norwegian twins. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 156: 43-9.
- (33) Cookson WO, Sharp PA, Faux JA, Hopkin JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet*. 1989; 1: 1292-5.
- (34) Shirakawa T, Mao XQ, Sasaki S, Kawai M, Morimoto K, Hopkin JM. Association between Fc epsilon RI beta and atopic disorder in a Japanese population. *Lancet*. 1996; 347: 394-5.
- (35) Shirakawa T, Li A, Dubowitz M, Dekker JW, Shaw AE, Faux JA, Ra C, Cookson WO, Hopkin JM. Association between atopy and variants of the beta subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet*. 1994; 7: 125-9.
- (36) Mitsuyasu H, Izuhara K, Mao XQ, Gao PS, Arinobu Y, Enomoto T, Kawai M, Sasaki S, Dake Y, Hamasaki N, Shirakawa T, Hopkin JM. Ile50Val variant of IL4R alpha upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nat Genet*. 1998; 19: 119-20.
- (37) Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA, Thomas ML, Chatila TA. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1720-5.
- (38) Shirakawa I, Deichmann KA, Izuhara I, Mao I, Adra CN, Hopkin JM. Atopy and asthma:

- genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunol Today*. 2000; 21: 60-4.
- (39) Van Eerdeewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, Torrey D, Pandit S, McKenny J, Braunschweiger K, Walsh A, Liu Z, Hayward B, Folz C, Manning SP, Bawa A, Saracino L, Thackston M, Benchekroun Y, Capparell N, Wang M, Adair R, Feng Y, Dubois J, FitzGerald MG, Huang H, Gibson R, Allen KM, Pedan A, Danzig MR, Umland SP, Egan RW, Cuss FM, Rorke S, Clough JB, Holloway JW, Holgate ST, Keith TP. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature*. 2002; 418: 426-30.
- (40) Gilliland FD, Li YF, Saxon A, Diaz-Sanchez D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomised, placebo-controlled crossover study. *Lancet*. 2004; 363: 119-25.
- (41) Redlich CA, Sparer J, Cullen MR. Sick-building syndrome. *Lancet*. 1997; 349: 1013-6.
- (42) Rothman AL, Weintraub MI. The sick building syndrome and mass hysteria. *Neurol Clin*. 1995; 13: 405-12.
- (43) Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 910-21.
- (44) Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: An overview. *Occup Med* 1987; 2: 655-661.
- (45) McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DE, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, Jazmaji V. Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol*. 2004; 33: 971-8.
- (46) Bradwejn J, Koszycki D. The cholecystokinin hypothesis of anxiety and panic disorder. *Ann N Y Acad Sci*. 1994; 713: 273-82.
- (47) Bradwejn J, Koszycki D, Shriqui C. Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. Clinical and behavioral findings. *Arch Gen Psychiatry*. 1991; 48: 603-10.
- (48) Kennedy JL, Bradwejn J, Koszycki D, King N, Crowe R, Vincent J, Fourie O. Investigation of cholecystokinin system genes in panic disorder. *Mol Psychiatry*. 1999; 4: 284-5.
- (49) Binkley K, King N, Poonai N, Seeman P, Ulpian C, Kennedy J. Idiopathic environmental intolerance: increased prevalence of panic disorder-associated cholecystokinin B receptor allele 7. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107: 887-90.
- (50) 辻内優子, 熊野宏昭, 吉村一浩, 辻内琢也, 中尾睦広, 久保木富房, 岡野禎治. 化学物質過敏症における心身医学的検討. *心身医* 2002; 42: 205-216.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)  
該当せず

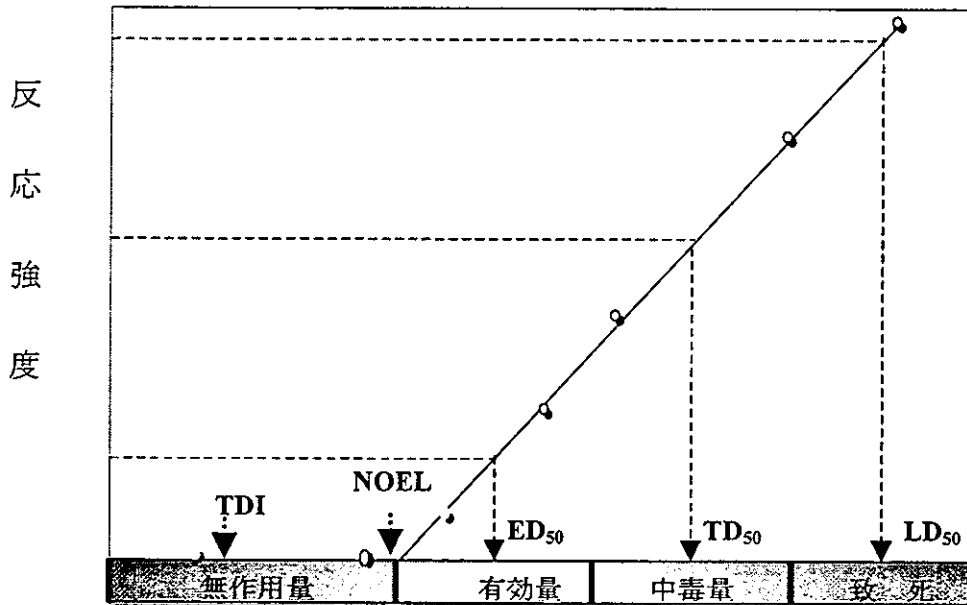
表1 室内空気化学物質による健康影響 —病態分類—

古典的中毒：特徴 ①閾値の存在 ②用量—反応関係が成立

- 1) 一過性高濃度曝露による障害（急性中毒）
- 2) 慢性比較的低濃度による障害（慢性中毒）

それ以外

- 1) アレルギー：慢性比較的低濃度曝露による障害
- 2) 心因反応：慢性比較的低濃度曝露による障害
- 3) その他：MCS（Multiple Chemical Sensitivity）一過性高濃度あるいは慢性比較的低濃度曝露による障害



TDI：耐容1日摂取量，NOEL：無影響量  
 ED<sub>50</sub>：50%有効量，TD<sub>50</sub>：50%中毒量，LD<sub>50</sub>：50%

図1 用量・反応関係