



写真3 典型的非石灰化胸膜プラーク例
(両側側胸部)



写真4 結核性石灰化胸膜病変

『作業関連疾患としての睡眠時無呼吸症候群
—某大手私鉄会社の動力車（電車）運転士全員を対象とした睡眠時無呼吸症候群
に関する疫学的調査・研究—』

研究者 阿部 直¹、横場 正典²、高田 信和³、小林 弘祐³、片桐 真人³、斎藤 菜²、
山本 倫子²、矢内原 智子²、今崎 貴生²、久保田 勝²、益田 典幸²、相澤 好治⁴
1. 北里大学医学部医学教育研究部門、2. 北里大学医学部内科学V
3. 北里大学医療衛生学部、4. 北里大学医学部公衆衛生学

研究要旨：

作業自体が肥満を介して睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome : SAS）を増悪させることが考えられ、また、他の作業関連疾患と多くの要因を共有していることから、SAS も 1 つの作業関連疾患と考えることができる。SAS は眠気により作業能率を低下させ、作業中の事故を誘発させることが知られている。そのため患者が公共機関の運転手などであれば、社会的影響も甚大であるが、その実態は充分には明らかにされていない。そこで、本研究では作業関連疾患としての睡眠時無呼吸症候群に注目し、某大手私鉄会社の動力車（電車）乗務員を対象とした睡眠時無呼吸症候群に関する疫学的調査および研究を行った。対象は 1056 名で肥満者は 254 名（24.0%）であった。アンケート調査により医師による問診の対象となった乗務員は 279 名（26.4%）、精密検査の結果 SAS と診断された乗務員は 10 名（0.95%）で、CPAP による治療を開始された乗務員は 3 名（0.28%）であった。健康診断の結果より、高コレステロール血症を伴う者は 82 名で、うち 32 名（3.0%）が肥満であった。また、高中性脂肪血症を伴う者は 285 名で、うち 121 名（14.5%）は肥満であった。精密検査の結果 SAS と診断された 10 名（0.95%）の乗務員と、その同僚を対象に SAS「職業性ストレス簡易調査票」を用いてアンケート調査をした結果、SAS 群は非 SAS 群よりも「活気が高く」、「イライラ感が少なく」、「疲労感が少なく」、「抑うつ感が少なく」、「身体愁訴が少ない」という結果を得た。本調査研究においては職場でのストレスに対する過剰反応の結果、代理摂食による肥満となり、睡眠時無呼吸症候群を発症するという一連の連鎖反応の存在は否定的であった。

A. 研究目的

睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome : SAS）とは無呼吸あるいは低換気が睡眠中に何度も繰り返され、睡眠が障害される疾患である。その結果、睡眠中に良質な睡眠が得られず、日中の極度な眠気（Excessive daytime sleepiness: EDS）や作業効率の低下を生じさせる^{2, 3, 4, 5}。睡眠時無呼吸症候群が他の疾患と異なり、高血圧や脳血管障害といった患者個人の問題だけでなく、周囲を巻き込んだ居眠り運転事故などといった甚大な損害を生じさせることがある。特に、患者が

公共機関の運転手などであれば、社会的影響も多大である。SAS の主たる原因は、遺伝的あるいはその他の要因により解剖学的に上気道が狭いことであり、肥満が重要な増悪因子である。肥満は作業に伴うストレスによる過食・過飲といった代理摂食や食行動の認知異常⁶、また、運動量の少ない作業による運動不足によっても生じることが知られている⁶。また、SAS には高脂血症を伴うことが多い。すなわち、ストレス、肥満、高脂血症など、SAS は様々な作業関連疾患と要因を共通にし、SAS を作業関連疾患の 1 つと考えることがで

きる。平成 15 年 2 月 26 日、山陽新幹線岡山駅で SAS である運転士が居眠り運転のためにブレーキをかけられず、自動停止装置で列車が緊急停止した。しかしながら、現在も未だに公共交通機関の乗務員における SAS の重大性が社会的に十分に認識されておらず、有効な対策が取られていない。そこで、本研究では、某大手私鉄会社の動力車運転士における SAS に対して有効な対策がとれるようにするために、作業関連疾患としての SAS の可能性を調査することを目的とした。このため、1) 動力車運転士における高脂血症ならびに肥満者の割合と、SAS の罹患率を調査し、さらに、2) SAS である動力車運転士における、肥満と職場でのストレスとの関連を調査した。

B. 研究方法

某大手私鉄会社の動力車（電車）乗務員全員 1009 名を対象に 1) 身体計測値および健診時の検査データを収集し、2) 全員に SAS に関するアンケート調査を実施した（図 1）。調査項目は、仕事中・会議中・乗り物に乗車中などにおける日中の眠気、起床時の気分、いびきの大きさ・呼吸の停止・夜間睡眠中の覚醒などの夜間の睡眠に関するものなどである。次に、3) SAS を疑わせる有症状者に対する問診を行い、4) SAS の疑いが強い乗務員に対して簡易検査を 2 晩連続して自宅で実施した（図 2）。これは、夜間睡眠中の動脈血酸素飽和度をパルスオキシメータにて記録するもので、酸素飽和度の低下が 1 時間あたり平均 15 回以上の対象者を北里大学病院に受診させた（図 3、4、5）。北里大学病院にて、5) 簡易型スクリーニング検査を再施行し、酸素飽和度の低下が確認されれば、ポリソムノグラフィーによる精密検査を行った（図 6）。SAS と診断された症例については治療を開始した（図 7）。6) SAS 確定診断例（SAS 群）ならびにその同僚（非 SAS 群）に対して、「職業性ストレス簡易調査票」を用いて職場でのストレスに関するアンケート調査を行った⁷⁾。

職業性ストレス簡易調査票は、旧労働省委託研究班のストレス測定研究グループにより、労働者

の職業性ストレスを総合的に判定するために開発された。調査票は 1) 仕事のストレス要因 17 項目（量的労働負荷、質的労働負荷、身体的労働負荷、対人葛藤、職場環境、仕事の裁量度、技能の活用度、仕事の適性）、2) ストレス反応 29 項目（心理的ストレス反応、身体的ストレス反応）、3) ストレス緩和要因（上司、同僚からの支援、家族・友人からの支援、仕事や生活の満足度）から成る。本調査票は労働現場で簡便に測定・評価でき、かつ信頼性があり妥当歳の高い質問票として開発されている。

統計：健診時の検査データのうち、高コレステロール、高脂血症、低 HDL 血症と肥満との関連性については χ^2 乗検定で有意差を検定した。職業性ストレス簡易調査票の各項目における点数については、SAS 群と非 SAS 群間において Wilcoxon 検定を行った。

倫理面への配慮：①対象者のプライバシーに配慮し、個人のデータが外部に漏れないように万全の注意をした。②睡眠時無呼吸症候群が強く疑われる症例については、診断が否定されるまで電車に乗務しないように本人と会社に指示し、診断が確定した症例については、治療を開始後症状が消失するまで同様に対処した。

C. 研究結果

1056 名の対象者のうち、BMI>25 の肥満者数は 254 名（全体の 24%）であった。また、鼾がひどい者が 179 名（16.9%）、鼾が止まることを指摘されている者が 77 名（7.3%）であった。

アンケートの結果、医師の問診が必要と考えられた対象者は 279 名（26.4%）であった。北里大学病院での精査の結果、肥満ではあるが SAS ではなかった者が 244 名（23.3%）であったのに対し、SAS と確定診断された 10 名は全例が肥満であった（100%）。そのうち 3 名（0.28%）がポリソムノグラフによる検査が必要と判断された。その 3 名は全例が閉塞型 SAS であり、nasal-CPAP による治療を受けている。n-CPAP 治療を必要とし

た3名は皆、n-CPAP治療の導入によく順応し、症候の改善を認めた。

健康診断で高コレステロール血症を指摘されたのは82名で、肥満を伴っていたのは32名(3.0%)であった。HDLコレステロールの低値を指摘されたのは13名で、肥満を伴っていたのは5名(0.5%)であった。高中性脂肪血症を指摘されたのは285名で、肥満を伴っていたのは121名(14.5%)であった。肥満者は高コレステロール血症、高中性脂肪血症との関連が有意に($p < 0.05$)強かった。

SASと診断された10名と、その同僚に対して「職業性ストレス簡易調査票」を用いてアンケート調査を行ったところ、外的因子である「ストレスの原因と考えられる因子」および「ストレス反応に影響を与える因子」は、SAS群と非SAS群との間で有意差が認められなかった(図8、9)。一方、内的因子である「ストレスによっておきる心身の反応」に関してはSAS群の方が、非SAS群と比較して、有意に($p < 0.05$)少なかった。即ち、SAS群は非SAS群よりも「活気が高く」、「イライラ感が少なく」、「疲労感が少なく」、「抑うつ感が少なく」、「身体愁訴が少なかった」(図10)。

D. 考察

一般の中年男性を対象とした疫学的調査の結果では、治療を必要とするSAS患者の割合は数%と報告されていることに比べて、今回の調査研究では1%未満であった。また、香港におけるバス運転手を対象とした調査では、40%の運転手が日中の眠気を自覚していること、および13.4%の運転手が運転中の居眠りを経験していることが報告されている¹⁾。今回の研究では、年齢、Body Mass Indexをマッチさせてはいないが、一般人に比べて治療を必要とするSASの罹患率が少なかった。この原因として、以下の様な要因が考えられる。すなわち、1) 電車の乗務員は普段から健康管理に配慮する人が多く、肥満者が少ない可能性があること、2) SAS患者は電車に乗務できないとの噂が一部で広まり、医師の問診に正直に答えなかつ

た可能性があること、3) スクリーニングを目的とした酸素飽和度の検査は自宅で実施したため、本人以外の他人のデータが記録された可能性があることが考えられる。平成11年に施行された国民栄養調査結果に基づく「国民栄養の現状」によれば、男性30~60歳における肥満の頻度は30%程度であり⁸⁾、今回の調査対象となった会社の電車の乗務員は普段から健康管理に配慮して肥満者が少ない可能性が示された。2) および3)の可能性を除外するには、SAS患者の発見と治療は、電鉄会社のみでなく本人のためにもなることを本人によく説明し、またSASは治療可能な疾患であることを十分に十分に啓蒙する必要があったと考えられる。

今回の研究では、肥満者が閉塞型SAS患者に占める割合が大きいことが確認された。また、肥満者は高コレステロール血症、高中性脂肪血症と関連が大きいことが確認された。肥満症とは、肥満、すなわち脂肪組織の過剰沈着と脂肪分布の異常により健康障害を来すものをいうが、肥満症発症には、エネルギーの過剰摂取やエネルギーの消費低下が関係していると考えられている。須永ら⁹⁾は、肥満症の要因として①遺伝的に規定された「代謝因子」、②生活の都市化や豊饒化などの生活環境因子や、勤務形態、家庭、地理的環境などが含まれる「環境因子」、③エネルギー摂取に直接つながる認知や、食行動とエネルギー消費に関わる日常の体動様式、および運動などが含まれる「行動因子」などを挙げている。なかでも食行動の認知異常が肥満の病態には密接に関係していると考えられている。例えば、肥満者の食習慣として早食い、間食、ながら食い、気晴らし食い、無茶食い、夜間の固め食いなどが認められる¹⁰⁾。また、肥満者は規則正しい生活をしていないことが多いとの報告もある¹¹⁾。「イライラしたり、心配事があると、満腹であるかどうかとは関係なく、つい食べてしまう。」などといった「気晴らし食い」や「やけ食い」などの過食行動は、空腹に伴う摂食ではなく、解決できない日常行動の代償として起こる。このように、日常の行為や行動を解消する手段として食行動が代用されることを代理摂食といい⁹⁾、職場

でのストレスも代理摂食を生じる原因の一つであると考えられた。

しかし今回の調査研究では、SASである動力車運転士における肥満と職場でのストレスとの関連性を、職業性ストレス簡易調査票を用いて調査したところ、外的因子である「ストレスの原因と考えられる因子（仕事のストレス要因）」ならびに「ストレス反応に影響を与える他の因子（ストレス緩和要因）」は、SASを伴う肥満患者と非SAS群の間で有意差は認められなかった。以上より、SAS患者において、職場でのストレスに対する過剰反応の結果、代理摂食による肥満となり、睡眠時無呼吸症候群を発症するという、一連の連鎖反応の存在は否定的と考えられた。一方、内的因子を表す「ストレスによっておきる心身の反応（ストレス反応）」はSAS群で有意に少なかった。すなわちSAS群は非SAS群よりも「活気が高く」、「イライラ感が少なく」、「疲労感が少なく」、「抑うつ感が少なく」、「身体愁訴が少ない」という結果を得た。これらの結果からは、肥満に伴うSAS群では、物事を楽観的に捉え、摂食量や体重のコントロールなどの自己管理が厳格にできにくいタイプであることが推測される。しかし、今回用いた職業性ストレス簡易調査票は個人のパーソナリティまでは把握できない。また、同調査票では家庭生活上のストレスは測定されておらず、家庭生活上ストレスと肥満の関連についても不明である。患者との面談時には、パーソナリティや家庭生活上のストレスなどにも注意が必要と考えられる。

引用文献

1. Hui,D.S., Chan,J.K., Ko,F.W., Choy,D.K., Li,T.S., Chan,A.T., Wong, K.K., and Lai,C.K. Prevalence of snoring and sleep-disordered breathing in a group of commercial bus drivers in Hong Kong. *Intern.Med.J.* 32: 149-157, 2002.

2. Horne,J.A. and Reyner,L.A. Vehicle accidents related to sleep: a review. *Occup Environ Med* 56: 289-294, 1999.
3. Lyznicki,J.M., Doege,T.C., Davis,R.M., Williams,M.A. Sleepiness, driving, and motor vehicle crashes. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA* 279: 1908-1913, 1998.
4. Scharf,M.B., Stover,R., McDannold,M.D., Spinner,O., Berkowitz,D.V. and Conrad,C. Outcome evaluation of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *Am.J.Ther.* 6: 293-297, 1999.
5. Ulfberg,J., Carter,N., Talback,M. and Edling,C. Excessive daytime sleepiness at work and subjective work performance in the general population and among heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 110: 659-663, 1996.
6. 井上修二. 肥満の疫学. 成人病と生活習慣病 32: 1267-1272, 2002.
7. 加藤正明. 労働省平成 11 年度「作業関連疾患の予防に関する研究」労働の場におけるストレス及びその健康影響に関する研究報告書.117-164,2000.
8. 健康・栄養情報研究会編：国民栄養の現状、平成 11 年国民栄養調査結果、第一出版、東京,2001.
9. 須永健一郎、黒川 衛. 肥満症と生活習慣. 診断と治療 87: 477-483, 1999.
10. 福土 審、鈴木仁一. 食行動異常に対する小集団生活療法. 心身医学 24: 309-317, 1984.
11. 宮武伸行、西河英隆、黒瀬恵深、国橋由美子、藤井昌史. 肥満に及ぼす生活習慣関連因子の検討. 診断と治療 89: 1179-1182, 2001.

平成15年4月10日

各位

健康管理センター所長
 運転車両部課長（運転担当）

以下の問にお答えください。問1については最近の日常生活を思い出し、問2については各自計算し、ご記入ください。

所 属	コード番号	氏 名
■■■■ 車掌区	■■■■	■■■■■■■■■■

記

問1 睡眠時無呼吸症候群のチェックシート（該当するところに○を付けてください）

状 況		回 答 欄
日中の眠気他	仕事中でも強い眠気を感じる	(頻繁にある・時々ある・ <u>殆ど無い</u>)
	会議中等に居眠りをしたことがある	(頻繁にある・時々ある・ <u>殆ど無い</u>)
	乗り物等で座るとすぐ居眠りをする	(頻繁にある・時々ある・ <u>殆ど無い</u>)
	体がだるく疲れ易いと感じる	(頻繁にある・時々ある・ <u>殆ど無い</u>)
起床時の気分	グッスリ眠れた感じがしない	(頻繁にある・時々ある・ <u>殆ど無い</u>)
	頭痛ないし頭重感がある	(頻繁にある・時々ある・ <u>殆ど無い</u>)
夜間の睡眠	いびきがひどいと言われている	(<u>は</u> い・い い え)
	睡眠中に、呼吸(いびき)がよく止まると言われている	(は い・ <u>い い え</u>)
	夜間に2回以上、小便に起きることが多い	(は い・ <u>い い え</u>)
	夜間の眠りが浅く、何度も目が覚める	(は い・ <u>い い え</u>)
そ の 他	記憶力・集中力が(年齢不相応)に落ちてきたように思う	(<u>は</u> い・い い え)
	現在、高血圧や心臓病、糖尿病で治療を受けている	(は い・ <u>い い え</u>)

問2 肥満の状況（各自計算して、右欄に記入ください）

BMI = 29.8

$$BMI = \frac{\text{体重 (kg)}}{\text{身長 (m)}^2} = \frac{61.0}{1.73^2} = \frac{61.0}{2.99} = 20.4$$

例) 体重 80.0kg、身長 170cm の人の場合は、 $BMI = 80.0 \text{ kg} \div 1.70 \text{ m} \div 1.70 \text{ m} = 27.7$

BMI とは、体格指数を表します。(大体 20 ~ 40 の範囲になるはずです)

BMI	状 況
25未満	正常 (やせを含む)
25以上30未満	肥満 (軽度)
30以上35未満	肥満 (中等度)
35以上40未満	肥満 (高度)
40以上	肥満 (重度)

以上

図1 アンケート用紙と記入例

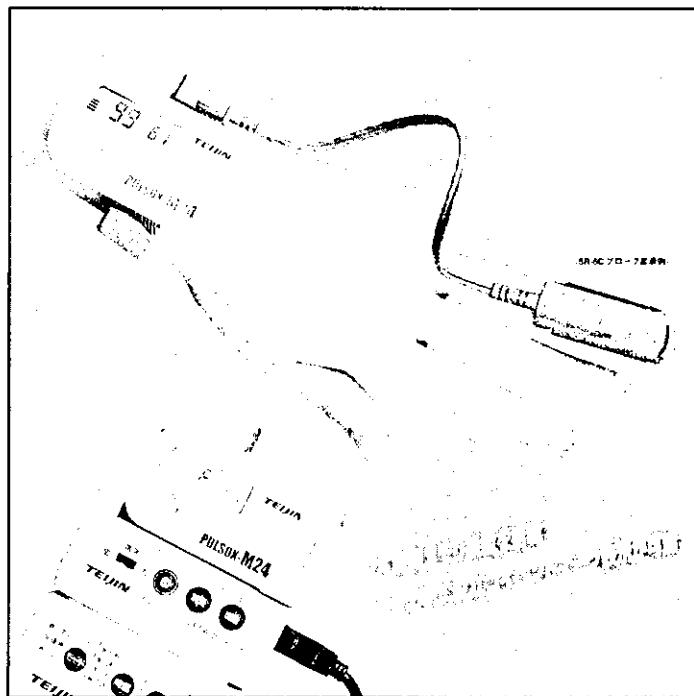


図2 簡易検査に用いたパルスオキシメータ：パルスソックス（ミノルタ製）

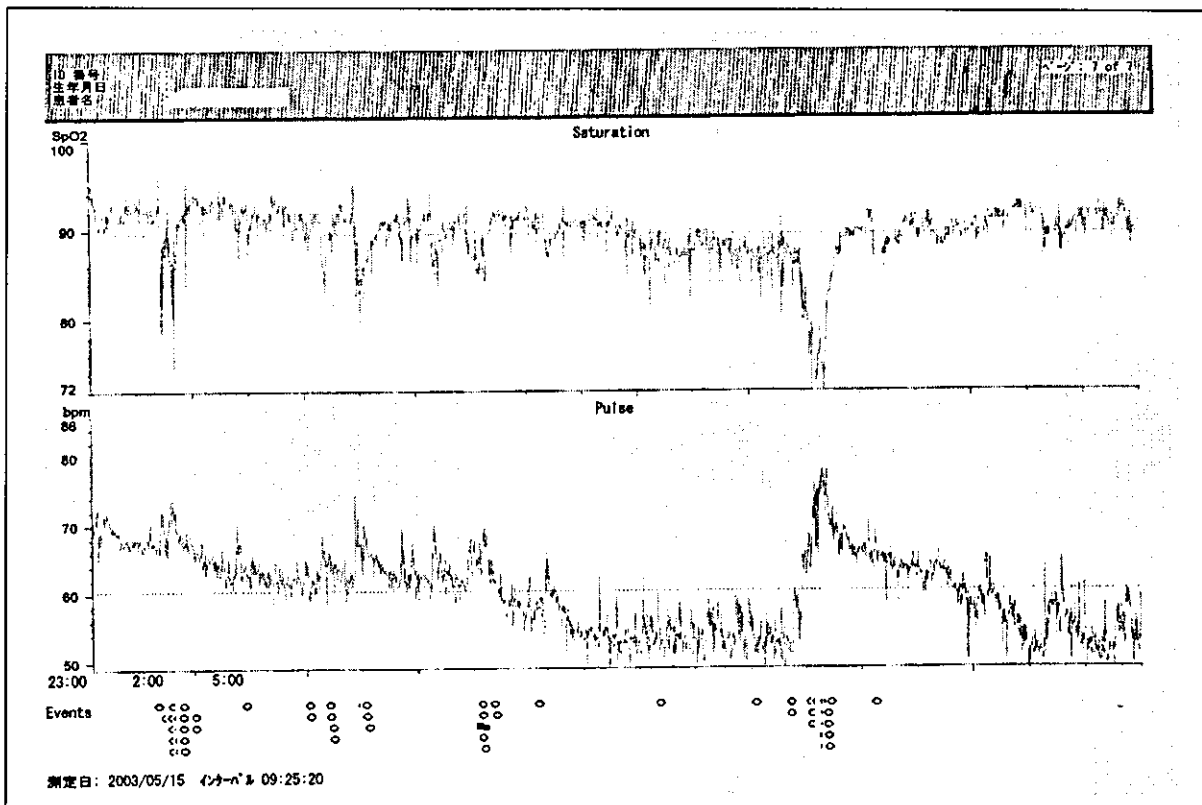


図3 1晩の解析結果の例（上段：動脈血酸素飽和度、下段：脈拍数）

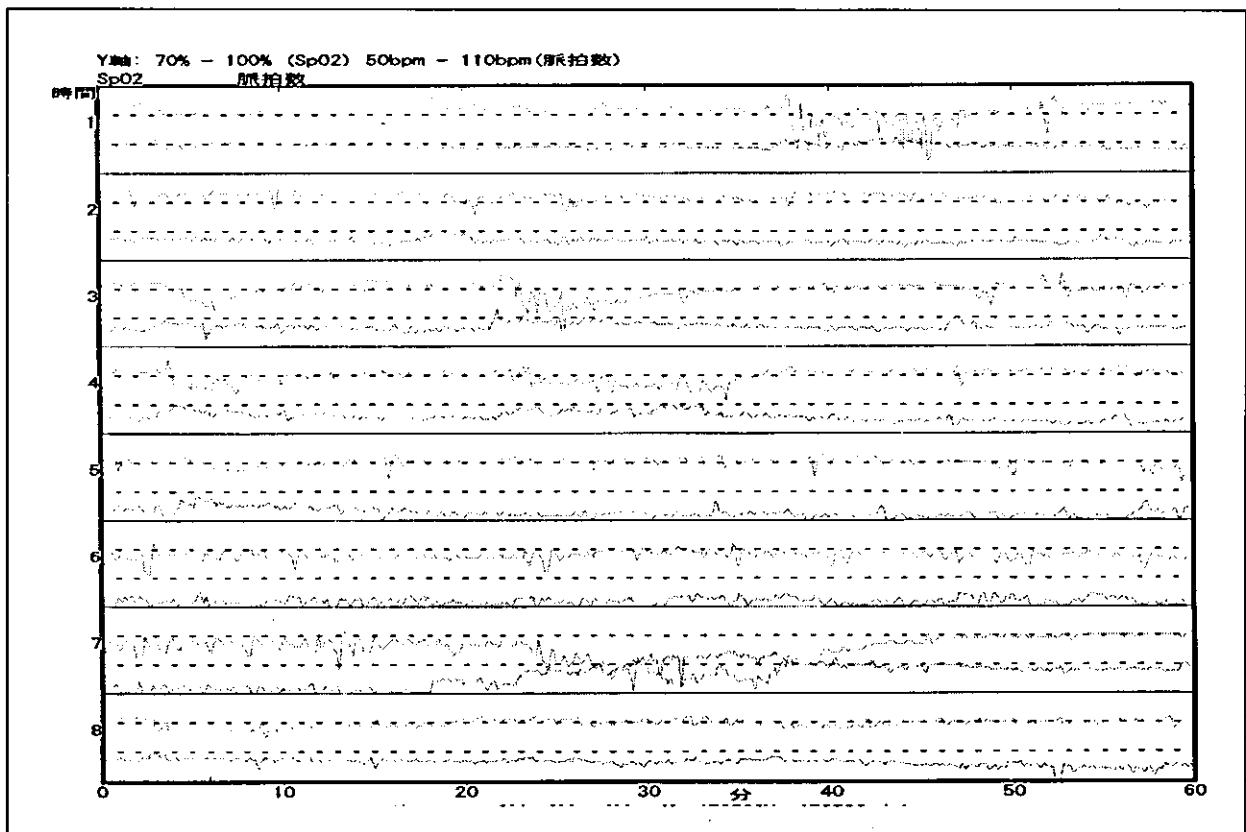


図4 1時間毎に表示した1晩の解析結果、約8時間の例。(上段と下段は図3と同じ)

PULSOXIによる解析結果:		
SpO2:	ODI 4%	9.34
SpO2:	SpO2 平均値	89.57
脈拍数:	6% bpm 脈拍数上昇回数/Hour	8.81
脈拍数:	脈拍数平均値	60.39
脈拍数:	標準偏差	5.96

図5 解析結果の例 (数値データ)

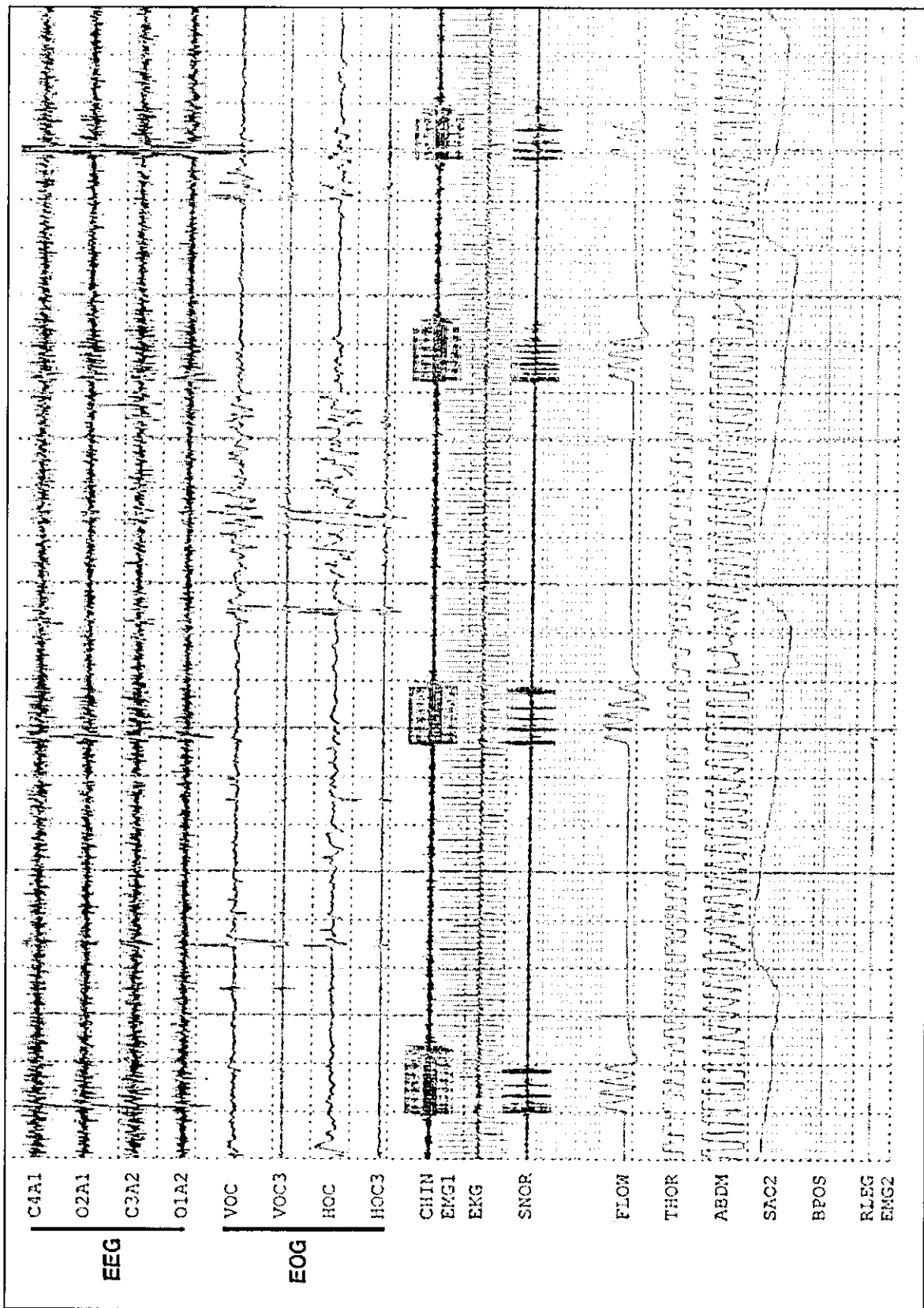


図6 ポリソノグラム の例

EEG : 脳波、EOG : 眼電図、CHINEMG : 顎筋電図、EKG : 心電図、SNOR : いびき音、FLOW : 気流、THOR : 胸壁運動、ABDM : 腹壁運動、SAC2 : 動脈血酸素飽和度

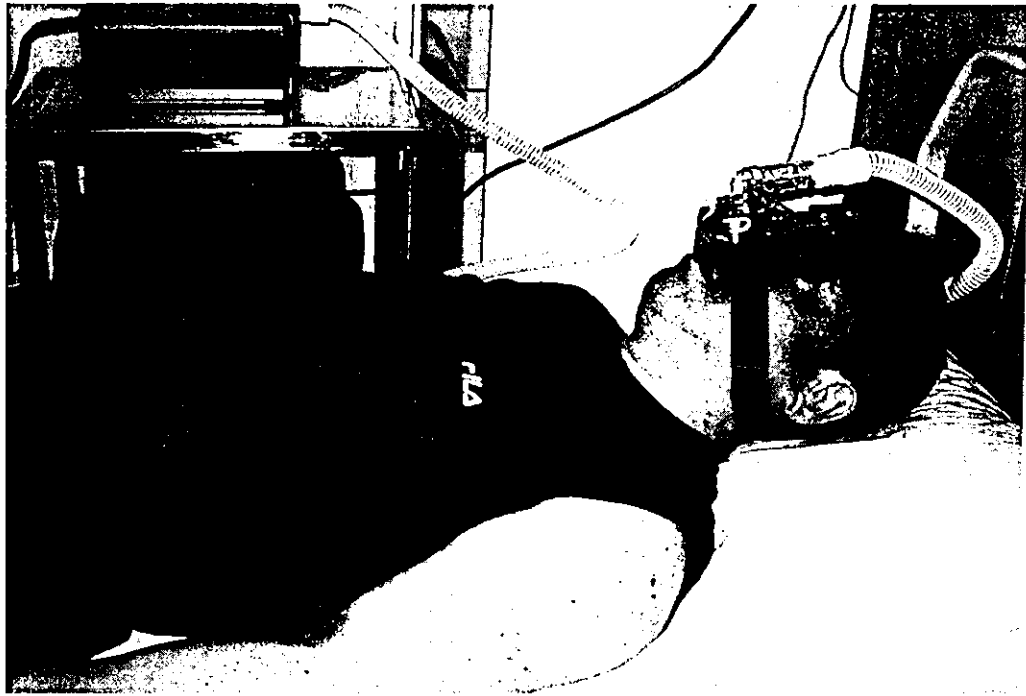


図7 Nasal CPAP による治療

ストレスの原因と考えられる因子

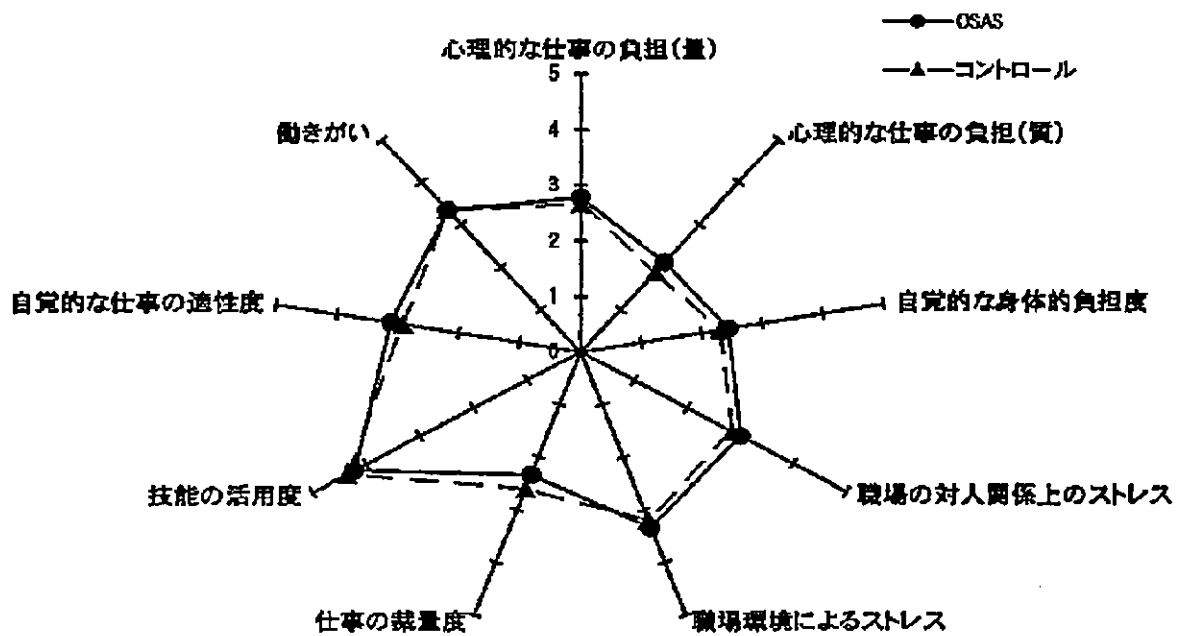


図8 ストレス反応に影響を与える因子

ストレス反応に影響を与える他の因子

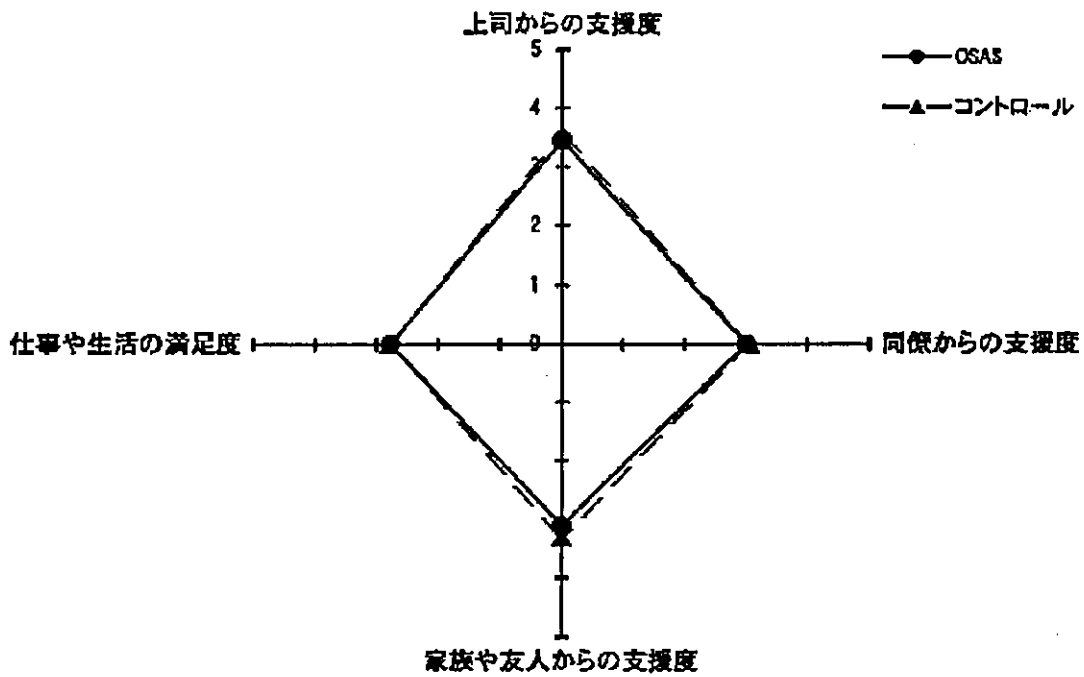


図9 ストレス反応に影響を与える因子

ストレスによっておこる心身の反応

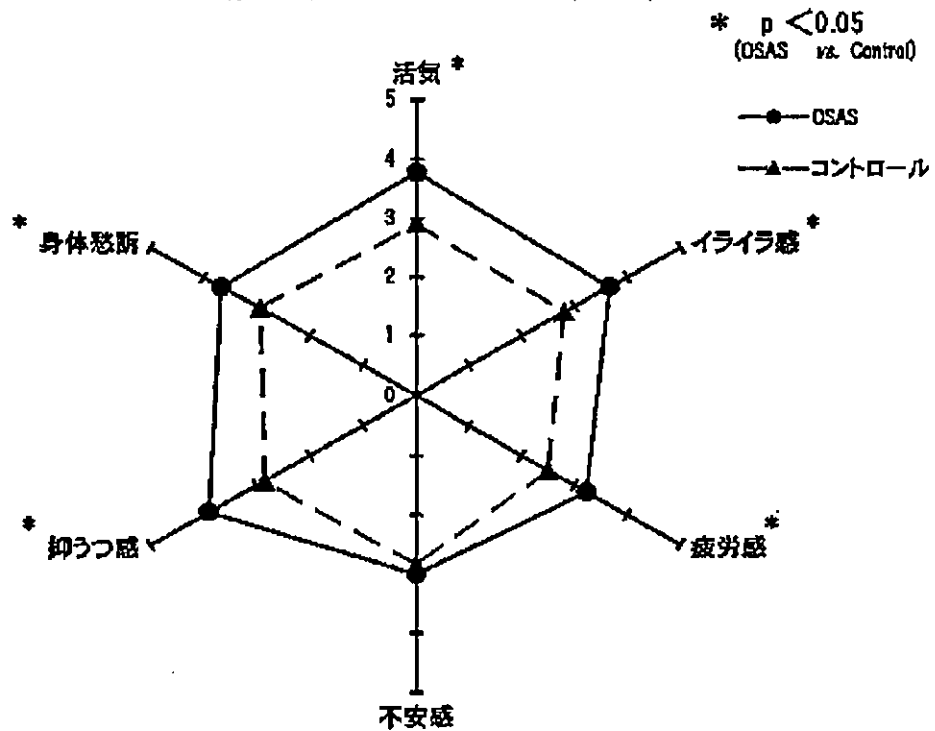
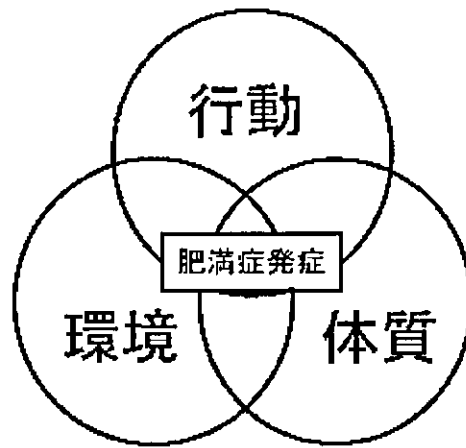


図10 ストレスによっておこる心身の反応

睡眠時無呼吸の患者は対照者に比較して、活気が高く、イライラ感が少なく、疲労感が少なく、抑うつ感が少なく、身体愁訴が少ない。



行動

食行動
過食、間食
代理摂食
夜間大食
偏食

活動

行動の不活化
運動不足

環境

都市化社会
高カロリー食品過多
モータリゼーション
ストレス社会

体質

栄養の吸収、利用
基礎代謝 (UCPs)
インスリン感受性
脂肪組織のホルモン感受性
 β 3レセプター活性

図 11 肥満発症の要因 (文献9より引用)

職域における低用量暴露症候群の現状について

研究協力者 坂部 貢 北里大学・薬学部・公衆衛生学・教授
北里研究所病院・臨床環境医学センター・センター長

研究要旨：

平成 14 年度

シックハウス症候群は、新築の住宅、改築・改装した住宅などに引っ越した後、室内に入ると目がチカチカする、喉が痛む、咳が出る、だるい、気分が悪くなるなど、有害化学物質の微量室内空気汚染に起因する多彩な自覚症状を訴えることで問題となっている比較的新しい環境病の一つである。職場領域においても、職場が新しいオフィスに移動した、オフィスを改装した、OA 機器を大量に導入した等、職場環境における低用量暴露影響が問題となっている。その背景には、1) 新しい建材からの有害化学物質の発生量が増加したこと、2) 換気量が減少したこと、3) 日用品の多様化に伴い、建材以外からの化学物質の総量も爆発的に増加したこと、などがあげられる。本年度の研究では、職場におけるシックハウス症候群の現状について、その客観的診断法も含めて、臨床環境医学的立場から検証した。

平成 15 年度

平成 15 年度の研究では、職域における環境化学物質感受性の個人差要因について、特に遺伝的感受性を中心として検証した。その結果、第 2 相化学物質代謝酵素群（薬物代謝酵素群）であるグルタチオン-S-トランスフェラーゼ群の遺伝子多型性（欠損・ホモタイプ・ヘテロタイプなど）評価は、職域における環境化学物質に対する個々の影響度、即ち、感受性を評価する指標として有用な情報を与えてくれることが分かった。

平成 16 年度

職域におけるシックハウス症候群の比較的簡便に施行できる補助診断法の開発が望まれているため、最終年度である平成 16 年度は、補助診断法としての重心動揺検査の有用性について検証した。

その結果、職域においてシックハウス様症状を訴える者では、その 48% に重心動揺検査異常が認められ、対照群の 7% と比して高い頻度で異常所見を呈することが分かった。また、異常所見を呈した集団の部位別障害の内訳は、中枢神経機能障害によるものが 79%、内耳系障害によるものが 21% であった。よって重心動揺検査は、職域における本症候群の簡易的補助診断検査として有用である事が分かった。

平成 14 年度

A. 研究目的

省エネルギー対策の一つとして高気密・高断熱を住宅建築の基準としたこと、それと平行して森林破壊の防止・経済性の追及という観点から、天然木材の代替として新建材（合板等）が頻用されるようになったことも加わり、住宅等の室内環境

の悪化（有害化学物質の微量摂取）による健康障害が表面化し、低用量暴露症候群としての「シックハウス症候群」として社会的関心が集まっている。シックハウス症候群は、新築の住宅、改築・改装した住まい、また職場が新しい建物に移転したこと等を契機に、居住者・作業者が眼の不快感、咽頭痛、咳、頭痛、倦怠感などのきわめて多彩な

自覚症状を訴える症候群で、いわゆる化学物質過敏症と類似の不定愁訴を呈する。シックハウス症候群と化学物質過敏症は類似する点が多く、それゆえに二つを臨床上明確に分けることはそれほど意味のあることではないが、シックハウス症候群では原因となる居住空間・職場を離れることで上記症状が消失あるいは軽快することが化学物質過敏症と異なる点である。そこで本年度の研究では、職場領域・作業関連疾患としての「シックハウス症候群」の現状について、北里研究所における診断・治療・症例を通して、臨床環境医学的立場から検証した。

B. 主な原因物質と厚生労働省指針値

最近のオフィスは、有害化学物質を含む壁や床などの材料や防虫剤の使用など、オフィス全体が多量の化学物質によって作られているといっても過言ではない。さらに、オフィス機器・システムオフィス家具からも大量の揮発性有機化合物が揮発・放散する。即ち、建築材料とその関連品などから放散するホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、パラジクロロベンゼン、有機リン化合物などが中心的な原因汚染物質である。1997年には、厚生省（現厚生労働省）から一般住宅室内におけるホルムアルデヒドの指針値が設定された。2000年には、トルエン、キシレン、パラジクロロベンゼン、エチルベンゼン、スチレン、クロルピリフォス、フタル酸-n-ブチルについても指針値が設定され、また2001年にはテトラデカン、フタル酸・2-エチルヘキシル、ダイアジノン、ノナナール、アセトアルデヒドおよびフェノブカルブが追加されている。今後さらに指針値の設定される物質は拡大していくものと思われる。また、2002年7月5日には、シックハウス症候群予防のための初の法規制を盛り込んだ改正建築基準法が衆議院本会議で可決・成立し、7月12日に公布された。本年7月12日に施行される。今回の改正建築基準法で規制されるのは、ホルムアルデヒドとクロルピリフォスの2物質だけであり、現実的には十分とは言えないが、指針値に実効性を持たせたことは評価できるものである。表-1に、主な室内空

気汚染物質の厚生労働省指針値をあげた。

表-1 主な室内空気汚染物質の構成労働省指針値

揮発性有機化合物	室内濃度指針値	主な発生源・使用目的
ホルムアルデヒド	100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.08ppm)	建材・家具の接着剤・防霉剤など
トルエン	260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07ppm)	壁装材の可塑剤・塗料など
キシレン	870 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.20ppm)	壁装材の可塑剤・防腐剤など
パラジクロロベンゼン	240 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04ppm)	家庭用防虫剤
エチルベンゼン	3800 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.04ppm)	希釈剤など
スチレン	220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.05ppm)	合成樹脂・合成ゴムなど
クロルピリフォス	1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.07ppb) 但し、小児の場合は、 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.007ppb)	殺虫剤（防アリ剤）・農薬など
フタル酸ジ-n-ブチル	220 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.02ppm)	塩化ビニール・顔料など
揮発性有機化合物総量 (TVOC)	400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 暫定目標値	

上記の指針値は、現在一般住宅に適用されるものであり、職場領域には適用されていない。しかしながら、一日の大半を職場で過ごす労働者にとっては、職場が普段の居住場所と同じ意味をもつものであり、有害化学物質の製造等、これらを取り扱う職場以外の一般職域（例えば事務関係）では、近い将来、上記の指針値が適応されることとなっている。

C. 症状・診断・治療の現状と症例

オフィスの新築・改築・OA機器の大量搬入等を機に、その直後から遅くとも数ヶ月以内に不定愁訴が出現し、その場を離れると軽快するのが一般的である。室内空気汚染によらない他の急性・慢性疾患が除外されていることが大前提である。一般的に多く認められる症状は、表-2の通りである。

表-2 シックハウス症候群の主な症状

- 1) 眼不快感、2) 咽頭痛、3) 頭痛、4) 筋関節痛、
 5) 疲労・倦怠感、6) 鼻汁・鼻出血、7) 呼吸困難、
 8) 喘息様発作、9) 集中力低下、10) 記憶力低下、
 11) 思考力低下、12) 抑うつ・不安、
 13) めまい、14) 睡眠障害、15) 吐き気、
 16) 便通異常、17) 皮膚のかゆみ、
 18) 月経周期異常・月経前緊張症など

表-2のごとく、自覚症状はきわめて多彩であるが、主として中枢神経系・自律神経系の機能障害に基づく愁訴、粘膜刺激症状が認められる。また、抑うつ、不安など精神神経学的な症状をあわせ持つケースも多数認められる。さらに、学校における住環境の悪化（新築・改築だけではなく、床に使用するワックス、殺虫剤、授業で使用する揮発性有機溶剤で、アレルギー性疾患の悪化、うつ状態などの症状が認められるケースも報告されている（シックスクール症候群と呼ばれている）。いずれにせよ、職場住環境の悪化をきっかけとして、上記のような症状が出現したら、まず、室内の空気測定を考慮し、原因を特定することが重要と思われた。

1. シックハウス症候群の診断

1-1. 問診

多彩な自覚症状とその原因としての室内空気汚染を一つの線でむすびつけるために、詳細な問診がもっとも重要である。我々は居住空間およびそれ以外の場所でも、意図的・非意図的を問わず、ほぼ無数とも言えるほどの有害化学物質に曝されているわけであり、本症発症の最大の引き金が、新築・改築・大量機器導入に伴う室内空気汚染であっても、有害化学物質曝露に関する「生活の様子」全般について情報を得ることが必要である。特に生活習慣（食生活、飲料水、趣味、嗜好品を含む）に関する情報は主たる原因の究明に役立つことが多かった。

1-2. 検査所見

本症は中枢神経系・自律神経系の機能異常を主

体とした症候群であり、神経機能検査はきわめて重要な検査項目である。シックハウス患者では、何らかの中枢神経機能障害が認められる。即ち、眼球電位図（EOG）による眼球運動の評価では、本症（一般住宅・職場含む 221 名）の 82% に滑動性追従運動の障害が認められた。また、高位視覚中枢の機能検査の一つである視覚空間周波数特性検査（コントラスト感度評価）では、本症の 57% にコントラスト感度低下が認められた。さらに電子瞳孔計による瞳孔対光反応検査では、本症の 81% が自律神経機能障害（自律神経機能の不安定性）を呈した。推定される原因化学物質を微量負荷し、生体の反応を観察する誘発試験（チャレンジテストと呼んでいる）も本症の診断をより確実なものにするための有用な情報を与えてくれることがわかり、現在検討中である。

2. シックハウス症候群の治療

原因となっている有害化学物質の存在している場所から離れる、滞在する時間・取り扱う時間を短くするということがもっとも重要であるが、社会生活を営んでいる以上、それが可能なケースはむしろ稀で困難な場合が多く、原因に対応する対策を講じることにならざるを得なかった。即ち、有害化学物質の発生は、その発生源を絶つことが最も効果の高い方法であり、「何がどう悪いのか」を明確にし、出来る限り安全な材料に交換する→発生源対策による発生総量の減少。また、元来有害化学物質を取り扱うことを前提とした職場ではない一般のオフィスでは、換気システムが不完全な場合が多く、発生した有害化学物質を希釈するために、十分な換気システムを設け、正しく使用することが重要であった→換気効率の向上。そして対策後は、室内空気汚染が改善されたかどうかを確認するために有害化学物質の気中濃度測定が有益であった→空気汚染改善の確認。また、体内に取り込まれた有害化学物質は、主として水溶性の代謝産物として体外に排泄されるため、運動・入浴などによって汗をかくことは症状の改善に有効である。さらに、栄養補助、代謝（解毒）促進等を目的として、マルチビタミン剤（特に、アス

コルビン酸、ビタミンB群、ビタミンEなどの酸化ストレス除去剤)、マルチミネラル剤(亜鉛、セレン、マグネシウムなど)、グルタチオン製剤、アミノエチルスルホン酸(タウリン)製剤等を補給させる。一般的にはこのような指導・助言を行うことで半数以上の患者に何らかの症状の改善が認められた。

3. 症 例

作業関連性のあったシックハウス症候群の中で、平均的な職場で比較的生じうる可能性のある1症例を以下に示す。

症 例：56歳・女性・ビル清掃員

経 過：2002年9月より、改装終了から14日後の会議室(大会議室2つ、小会議室4つ)の清掃に従事。当初は、一般的な有機溶剤独特の臭気を感じたが、特に気になることもなく作業を続けていた。清掃を担当してから4日目頃より、作業中に鼻水・咽喉部の違和感を自覚した。6日目からは、上記の症状に加え、作業中の軽い頭痛、耳鳴りを自覚するようになったが、作業を終えると症状は軽快した。しかし8日目からは、帰宅後も耳鳴りは継続し、11日目からは、その他の症状も作業中増強したため、職場の健康管理室に相談、同時期に会議室を使用した職員数名も眼・鼻の刺激感を訴えていたため、産業医は会議室内空気汚染による健康障害を強く疑い、大小会議室の空気測定を依頼、その結果、2つの大会議室のホルムアルデヒド濃度の平均値は、0.24ppm、4つの小会議室の平均値は、0.32ppmといずれも厚生労働省の指針値である0.08ppmを大きく上回っていたため、当科紹介受診となった。なお、トルエン、キシレンは指針値以下、揮発性有機化学物の総量(TVOC)は、720 μ g/m³であった。

初診時検査所見：

作業開始から21日目(作業中止から10日目)に受診。EOGによる眼球運動検査により中枢性眼球運動障害(特に垂直方向の強い階段状波形の検出)を認めた。視覚コントラスト感度検査では、

高周波数領域における感度低下を認めた。瞳孔対光反応は、交感神経緊張型の自律神経機能異常を認めた。

免疫プロファイルにおいては、CD4/CD8比の軽度上昇、CD8リンパ球の低値を認めた。血液生化学、尿一般、心電図等、その他の検査項目では、特記すべき所見を認めなかった。

診断・治療：

多彩な自覚症状の発症経過、空気汚染の証明、上記神経学的所見より、会議室におけるホルムアルデヒド曝露による「シックハウス症候群」と診断した。

作業を中止したことにより、初診以降は自覚症状の悪化は認められなかった。還元型グルタチオン、アスコルビン酸、ビタミンB群等の経口投与を開始、現在も継続処方を行いながら神経機能障害の経過を観察中である。2003年3月の時点で、自覚症状はほぼ消失、眼球運動は軽度の階段状波形を認めるが、視覚コントラスト感度、自律神経機能共に正常範囲内までに回復している。

会議室におけるホルムアルデヒドの気中濃度が指針値を超えた理由として、壁紙に用いた接着剤が比較的大量のホルムアルデヒドを含有していたこと、新しく設置した合板製パーティションの使用にあったことが後日明らかとなった。さらに会議室使用時以外は、常時換気システムを働かせていなかったことも、空気汚染を助長したものと考えられた。

D. 考 察

本研究では、職場領域におけるシックハウス症候群に関して、臨床環境医学的立場から検討を加えた。本症は主として新築・改築に伴う微量有害化学物質の発生により生じた中枢神経・自律神経機能障害を中心とする多彩な自覚症状を呈する複雑な症候群であり、症状が誘発される室内空気汚染の分析資料から、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン、有機リン化合物、スチレンなどの有機溶剤が高く、これらが発症の大きな因子となっている。また最近では、学校における有害化学物質

の発生による学童・教諭の健康障害も報告されており、いわゆる「シックスクール症候群」として、今後の動向に注目する必要がある。

人体に対する環境化学物質の影響度を決定する因子として以下のことがあげられるが、これらはシックハウス症候群を論じるときにも必ず考慮しなければならない項目である。1) 総身体負荷量、2) 遺伝的・生化学的個人差、3) 栄養状態、4) 基礎疾患の有無、5) 性別・年齢、の五項目が特に重要である。特に、2) の遺伝的・生化学的個人差においては、薬物代謝酵素群（解毒酵素群）の遺伝子多型とシックハウス症候群発症リスクとの関連性（シックハウス症候群発症を決定づける候補遺伝子の存在）も指摘されており、予防原則の見地から、近い将来、職域におけるシックハウス症候群対策も遺伝子レベルまで考慮する必要性が出てくると思われる。即ち、シックハウス症候群には遺伝的な「成り易さ」「成り難さ」が存在するということを意味するものであり、そのような意味においても職業選択・職場に置ける適材適所が存在するといえよう。

E. 結論

一般住居で問題となっている「シックハウス症候群」は、職域においても同様に問題とされるべきであり、これまで有害化学物質の取り扱い作業者に対してのみ施行されてきた各種予防的処置に加えて、一般職域においても、新しく予防的対策を施す必要性があると思われた。

平成 15 年度

A. 研究目的

アルコール不耐症に代表されるように、化学物質に対する感受性に、遺伝的に規定された個人差要因が関与することは周知の事実である。よって、職域における環境化学物質の影響度も個々で異なることは容易に想像できる。即ち、化学物質感受性遺伝子の遺伝子型の違いによるものと理解できる。本研究では、環境化学物質に対する感受性の違いについて、第 2 相の化学物質代謝酵素としてグルタチオン抱合による解毒・排出機構にもっと

も重要な役割を演じているグルタチオン-S-トランスフェラーゼ群 (GSTs) の遺伝子多型との関連について明らかにすることを目的とし、研究協力者から調整した DNA を用いて、分子生物学的手法を用いて解析した。

B. 研究方法

(倫理面への配慮) DNA 解析の試料は、ヒトの血液であるため、3 省庁の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、北里研究所・倫理委員会にて研究目的・内容・結果より得られる科学的意義について十分な討議を行い、承認を得た上で遂行した。倫理委員会で承認されたインフォームドコンセントの書式での研究協力依頼に同意を得た常時揮発性有機化合物を使用している研究者・大学院生の血液を用いた。1) 血液 3・10ml 100 μ l を DNA 調整カートリッジを用いた簡便法により調整した。DNA 調整以降は、サンプルはすべてコード番号化し、特定の個人情報とは連結出来ないように配慮した。2) プライマー設定の後、PCR 法にて DNA を増幅*し、常法通り電気泳動を行い解析を行った。

- * PCR の条件 :
- * denature : 94 $^{\circ}$ C (20sec)、
- * annealing : 60 $^{\circ}$ C (20sec)、
- * extension : 72 $^{\circ}$ C (20sec)、
- * PCR cycles : 35 cycles

C. 結果

表および図 (最終ページ) のごとく、GSTM1、GSTP1、GSTT1、いずれの酵素遺伝子についても、個々でその発現に差のあることが分かった。

表 1 PCR 法による GST 酵素群の発現パターン

協力者番号 酵素種類	GSTM1	GSTT1	GSTP1
B902	欠損	欠損	ヘテロ
B903	欠損	欠損	ホモ
B904	欠損	発現あり	ヘテロ
B905	欠損	欠損	ヘテロ
G329	発現あり	欠損	ホモ
B597	発現あり	欠損	ヘテロ
C27	欠損	発現あり	ホモ
F237	欠損	発現あり	ヘテロ
G507	発現あり	発現あり	ホモ
G642	欠損	発現あり	ヘテロ
G643	欠損	欠損	ヘテロ
G644	欠損	欠損	ヘテロ
G645	発現あり	欠損	ヘテロ
G646	発現あり	欠損	ヘテロ
G647	発現あり	発現あり	ヘテロ
G648	発現あり	欠損	ヘテロ
H265	欠損	発現あり	ヘテロ
D198	欠損	欠損	ヘテロ

D. 考 察

人体に対する環境化学物質の影響度を決定する因子として以下のことがあげられるが、これらはシックハウス症候群を論じるときにも必ず考慮しなければならない項目である。1) 遺伝的・生化学的個人差、2) 栄養状態、3) 基礎疾患の有無、4) 性別・年齢、の四項目が重要である。特に、1) の遺伝的・生化学的個人差に関連して、化学物質代謝酵素群（解毒酵素群）の遺伝子多型とシックハウス症候群の発症リスクとの関連性（シックハウス症候群発症を決定づける候補遺伝子の存在）を特定することは、極めて有意義な研究と考えられ、「予防原則」の見地から、職域におけるシックハウス症候群対策も遺伝子レベルまで考慮する必要性が出てくると思われる。そこで本研究では、環境化学物質に対する個人々の感受性を評価する目的で、化学物質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群（GSTs）の遺伝子発現・多型性を解析した。周知の通り、各種経路で体内に取り込まれた化学物質は、各種の代謝反応を受けるが、それらは大きく 2 段階のステップに分けられる。第一段階目は、酸化・還元・加水

分解・などによって、水酸基、カルボキシル基、アミノ基などの極性基が生成・導入される酵素反応で、第 1 相酵素反応と呼ばれている。第 1 相の酵素反応を受けた一次代謝物は、例えば酸化作用を受けた代謝物に代表されるように、生体にとっては酸化ストレスの原因となる。よって通常は、第 1 相の酵素反応に引き続き次の酵素反応に迅速にバトンタッチされる。即ち、グルタチオン、グルクロン酸、硫酸、アミノ酸などが導入される抱合反応であり第 2 相の酵素反応と呼ばれている。これらの酵素反応は、体内に侵入したいわゆる「xenobiotics」を体外に排出しやすいうにする生体防御反応と捉えることも出来る。今回の結果は、主として揮発性有機化合物に日常的に曝されているヒトにおいて、グルタチオン抱合を触媒する GSTs 酵素群の遺伝子発現・多型が、高い頻度で認められることを示しており、欠損している個体あるいは多型性のある個体では、有害化学物質の曝露後に、何らかの酸化ストレスが体内に生じていることを示唆している。また、シックハウス症候群患者に多く認められる、嗅覚過敏との関連性では、鼻粘膜嗅部（嗅粘膜）にも GSTs が存在し、「におい分子」の代謝に深く関わっていることも知られており、興味もたれる。

環境化学物質の影響度は、同じ曝露量においても、個人々の感受性に左右されることが、今回の研究において再確認され、微量化学物質によるシックハウス症候群には遺伝的な「成り易さ」「成り難さ」が存在するというを示唆している。そのような意味においても職業選択・職場に置ける適材適所が存在するといえる。平成 16 年の研究では、これらの遺伝子発現・多型性と症状・臨床検査との関連性を検討したいと考えている。

E. 結 論

有害化学物質の取り扱い作業員に対して、化学物質の感受性を検討することは、有害化学物質による健康障害を未然に防ぐ新しい予防的処置として今後検討する必要性がある。

平成 16 年度

A. 研究目的

身体の平衡機能を客観的に評価する重心動揺検査は、視覚・前庭系、脊髄固有反射系などを制御する神経機能検査である。今回我々は、重心動揺検査を施行し、職域におけるシックハウス症候群患者にどのような特徴が見られるか、また重心動揺検査が本症の補助診断法として労働衛生学的意義があるかについて検討した。

B-1. 研究方法：装置

1. 重心動揺計装置

1) 重心動揺検査について

重心動揺検査は、被検者を直立させるのみで、被検者の身体に装置をつけることなく、直立姿勢に現れる身体動揺を重心動揺として記録、自動分析できる利点がある。重心動揺検査は、a) 面積・軌跡長検査、b) パワー・ベクトル検査および c) 姿勢反射誘発を加えた重心動揺検査の 3 段階に分けられている。今回実験に用いた検査は、a) 面積・軌跡長検査であり、これは重心動揺検査の基本となるものである。

2) 重心動揺計 (EGG) の測定原理

重心動揺計は、被検者の直立時の足圧中心の動きを測定する。重心動揺計は、その足圧の検出器から水平面における二等辺三角形、正三角形または矩形の各頂点に設置された 3 ないし 4 個の圧力変換器に与えられる垂直荷重の中心点を求め、足圧中心の動揺を電気信号変化として出力する検出器と記録処理器から成り立っている足検出装置である。装置は体重などによる割り算回路などで体重の差による動揺の大きさの違いは自動的に補正されている。重心動揺の記録法は被検者を検査台の上に直立させ、直立姿勢に現れる重心動揺を記録する。記録・各種パラメータの計測・解析は装置により自動的に行われ、結果はグラフおよび数値として記録される。

3) 測定に用いた重心動揺計について

本研究では、アニマ株式会社製・重心動揺計、グラフィコーダ GS-11 を用いた。グラフィチャー

トは重心動揺計による検査データを簡略化したもので、面積・軌跡長値と比較する。また重心動揺計内ではニューラルネット解析 (コンピューター障害部位解析) を行った。

B-2. 研究方法：対象

今回測定対象とした患者は、職域においてシックハウス様症状を訴えた患者で、平成 15 年 7 月から平成 15 年 9 月までの期間に北里研究所病院臨床環境医学センターを受診した 29 名 (男性 12 名、女性 17 名) である。

C. 結果：重心動揺検査の評価

重心動揺検査において、機器が測定データを正常か異常か判定した結果、シックハウス症候群では、48%が異常と判定された。異常と判定されたケースにおいてその障害部位は、脳性障害性が 79%、迷路障害性が 21%であった。

また、異常女性患者と健常者の総軌跡長の比較シックハウス症候群において機器判定で異常と判定された女性患者の開閉眼時の総軌跡長の値を年齢別に健常者と比較すると、開眼時は 4 名が健常者の範囲を越えているに対し、閉眼時には 2 名認められた。シックハウス症候群の異常女性患者総軌跡長ロンベルグ率については、シックハウス症候群では一名のみ大きく健常範囲を越えていたが、それ以外はほぼ健常範囲内であった。

さらに、異常女性患者障害性分類からみた総軌跡長の比較すると、開眼時での脳性障害の総軌跡長の範囲は 45~100cm であった。迷路性障害では患者は 1 名のみで、110cm だった。脳性障害と迷路性障害の総軌跡長の長さには差は認められなかった。閉眼時では脳性障害は 90~130cm の範囲であった。シックハウス症候群異常女性患者の障害性分類と外周面積の比較については、開眼時の脳性障害は約 4~9cm² の範囲内であり、迷路性障害では 6cm² であった。閉眼時は脳性障害は 4~15cm² の範囲であり、開閉時とも脳性障害が迷路性障害より外周面積は大きくなった。

D. 考 察

今回われわれは、シックハウス症候群の補助診断法の一つとして、重心動揺検査を施行し、本症に特徴的な所見が得られるか否かについて検討した。その結果、異常と判定されたのはほぼ50%であった。シックハウス症候群では中枢神経系に異常を認める頻度が高いが、同様に「中枢神経系検査としての重心動揺検査においても約半数に異常が確認された。異常と判定された患者のなかで脳性障害と判定された患者は、シックハウス症候群では79%であった。統計学的基盤に基づいた機器判定によるものではあるが、脳性障害と判定した結果は、中枢神経系機能を反映した結果と考えられ、重心動揺検査の有用性を示す結果となった。迷路性障害と判定されたのは、シックハウス症候群で21%であり、迷路性障害の判定は末梢神経系機能を反映していると判断できる。シックハウス症候群は、脳性障害すなわち中枢神経系機能に異常が出現する頻度が高いことが、重心動揺検査でも確認することが出来た。また、迷路性障害に関しても、シックハウス症候群の患者で20%以上存在し、今後検討を重ねる必要がある。総軌跡長については、異常と判定された女性患者（異常と判定された男性患者が少数であったため女性のみとした）の開閉時を評価したが、開閉時は半数以上が健常者の範囲を越えていた。35～50歳代の患者は開閉時の総軌跡長が長く、身体の揺れが大きく認められた。このことは、総軌跡長を補助診断に利用する場合、閉眼時の評価を省いても異常と判定することができる可能性が示された。障害部位の評価に関しては、シックハウス症候群では、脳性障害の方が迷路性障害よりも開閉時ともに総軌跡長が長いことから、身体の揺れが大きく、平衡を保つことが困難であることがわかった。これらの結果より、シックハウス症候群の患者では総軌跡長が比較的長い場合に脳性障害を、短い時には迷路性障害を疑う特徴が認められた。これは中枢神経系に障害が認められると、重心動揺は前後左右に同様するため、全身平衡が取りにくく、揺れは大きく、距離は長くなる。また末梢神経系に障害が認められる場合は、重心動揺は回転性の揺れ

を生じるので揺れが一定しており、大きな揺れを生じることはなく、距離が短くなるためと考えられる。外周面積に関する評価も同様で、脳性障害では外周面積は大きく、迷路性障害では小さかった。よって、シックハウス症候群では、脳性障害すなわち中枢神経系機能に何らかの障害がある場合に、眼球運動検査におけるサッケード値は高出現率で現れ、その値も高く、開閉時の総軌跡長も長い、また総軌跡長で囲まれる外周面積も大きくなることが示された。

E. 結 論

職域においてシックハウス様症状を呈した者に重心動揺検査を同時に実施することは、本症の補助的診断法、スクリーニング法の一つとして、有益だと考えられた。

平成14年度～平成16年度の本研究に関連した学術研究発表

- 1) Saito M, Kumano H, Yoshiuchi K, Kokubo N, Ohashi K, Yamamoto Y, Shinohara N, Yanagisawa Y, Sakabe K, Miyata M, Ishikawa S, Kuboki T: Symptom profile of multiple chemical sensitivity in actual life. *Psychosom. Med.* 67(2):318-325, 2005.
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 坂部 貢：化学物質過敏症. *Medicina* 41(3):452-453, 2004
- 5) 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
- 6) 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 (Proceeding)
- 7) 坂部 貢, 宮田幹夫, 石川 哲：化学物質過敏症の見方・考え方(1)－環境化学物質感受性のジェネティクスとエピジェネティクス－, *神経*