

厚生労働科学研究費補助金
健康科学総合研究事業

環境中微量化学物質に対する感受性の動物種差、
個人差の解明に関する研究

平成14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 加藤 貴彦

平成17(2005)年3月

目 次

I. 総合研究報告

環境中微量化学物質に対する感受性の動物種差、個人差の解明 1	1
—高精度リスク評価法の開発—	
加藤 貴彦（宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学講座）	

（資料1） シックハウス症候群と化学物質過敏症 11	11
----------------------------------	----

（資料2） 化学物質への過敏反応に関する質問票 17	17
----------------------------------	----

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 25	25
-----------------------------	----

III. 研究成果の刊行物・別冊 29	29
---------------------------	----

厚生科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
（総合）研究報告書

環境中微量化学物質に対する感受性の動物種差、個人差の解明
—高精度リスク評価法の開発—

主任研究者 加藤貴彦 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学 教授

研究要旨 近年、身近に存在する化学物質の種類が増加やオフィス・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ヒトが増加している。これらの症状は、シックハウス症候群、多種化学物質過敏状態（MCS）などの名称で呼ばれているが、その概念・病態については十分に解明されておらず、有効な健康影響の指標も見つかっていない。本研究では、化学物質によってこれらの病態を引き起こす人々を“化学物質高感受性集団”（Chemical Hyper susceptible Population: 以下 CHP と略）と定義し、その病態を明らかにし、室内環境中化学物質に対する健康影響マニュアルの作成を最終目的とした。そこで、まず文献レビューによって概念・定義を分析・整理するとともに、動物実験と疫学研究の2つの方法を用いて病態を明らかにすることを試みた。

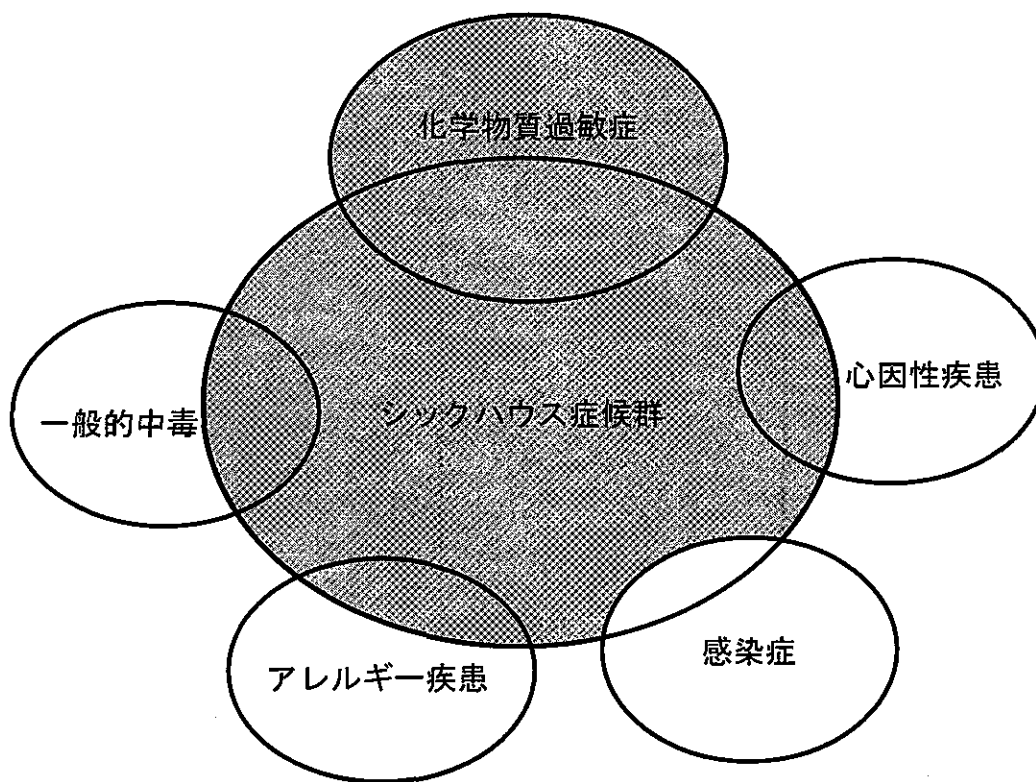
動物実験: マウスを用いた低濃度ホルムアルデヒド経気道暴露系を確立し、3ヶ月間の暴露実験を行った。2000ppb 暴露終了時点でくしゃみ回数の若干増加の傾向を認めたが、T細胞系、B細胞いずれにおいても、暴露による有意な変化は認めなかった。また、病態機序として大脳辺縁系の関与を考え、海馬のスライス標本を用いて神経細胞群の応答性を電気生理学的に検討した。海馬 CA1 領域の錐体細胞の刺激-応答曲線とシナプス長期増強を調べたところ、刺激-応答曲線が暴露群で有意に異なる結果を得た。海馬 DNA チップを用いて関連チャンネル・受容体や酵素系などを検討したが、伝子発現に関して暴露の影響は見られなかった。

疫学研究: QEESI を基に作成した調査票を用いて、事業所職員(総計 2201 名: A社 1310 名、B社 891 名)を対象として疫学調査を行った。“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人はA社 0.3%、B社 0.5%であり、“シックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は、それぞれ 0%、0.1%であった。また、Miller らの設定したカットオフ値（症状 \geq 40、化学物質暴露による反応 \geq 40、その他の化学物質暴露による反応 \geq 25）を満たし、化学物質に対し高感受性を示す人の割合は、A社 0.3%、B社 1.1%であった。次に CHP の個体感受性要因の同定を目的としてホルムアルデヒド、アセトアルデヒドの代謝に関与する (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 2、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (glutathione S-transferase, GST) M1、GSTT1 の遺伝子多型を分析した。遺伝子解析を実施した対象数は総計 1028 名である。質問表による調査は、3種類の質問項目をハイスコア群、ミドルスコア群、ロースコア群の3群に分け、ALDH2、GSTM1、GSTT1 の遺伝子多型の頻度を比較検討した。その結果、3種類の遺伝子多型頻度のいずれについ

ても、3種類の質問項目のハイスコア群、ミドルスコア群、ロースコア群の間に有意な差は認められなかった。

以上3年間の研究成果をもとに、保健所において住民相談に対応する“室内環境中微量化学物質に対する相談回答マニュアル”を作成した（別冊成果資料とした）。

■: 化学物質高感受性集団 (CHP)



分担研究者

黒田 嘉紀・宮崎大学・医学部
衛生・公衆衛生学講師
中尾 裕之・宮崎大学・医学部
衛生・公衆衛生学・助手
平野靖史郎・独立行政法人国立環境研究所
環境研究領域 室長
嵐谷 奎一・産業医科大学 産業保健学部
教授
樺田 尚樹・産業医科大学 産業保健学部
助教授
笛田由紀子・産業医科大学 産業保健学部
助手
関 直彦・千葉大学・医学部 助教授

研究協力者

小林 弥生・長寿科学振興財団
・リサーチレジデント
小宮 康裕・宮崎大学・医学部
衛生・公衆衛生学講座
中原 愛 ・宮崎大学・医学部
衛生・公衆衛生学講座

A. 研究目的

近年、身近に存在する化学物質の種類が増加やオフィス・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。これらの症状は、シックハウス症候群、多種化学物質過敏状態 (MCS) などの名称で呼ばれているが、その概念・病態については十分に解明されておらず、有効な健康影響の指標も見つかっていない。我々は、これら病態を引き起こす人々を“化学物質高感受性集団 (Chemical Hyper susceptible Population: 以下 CHP と略)”と定義し、その病態と概念を検討した。そして、文献調査、動物実験、疫学研究によって得られた結果をもとに、保健所における住民や建築業界への指導の際に使用する室内環

境中微量化学物質に対する“相談回答マニュアル”の作成を最終目的とする。

B. 研究方法

1. CHP に関与する病態の文献調査

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健康影響研究会報告書 (平成16年) を用いた。

2. 動物実験：微量ホルムアルデヒド暴露による化学物質過敏症の病態解明・生体指標の発見

(2-1) 低濃度ホルムアルデヒド経気道慢性暴露系の開発

ホルムアルデヒドは、パラホルムアルデヒドからの昇華によるホルムアルデヒドガス発生装置を作成し、これを動物暴露チャンバーに誘導し、室内空気希釈し設定濃度を暴露する系を作成した。暴露濃度として 2000ppb (2ppm) 単独を設定し、これに対する対照群として室内空気だけのコントロール群を設けた。暴露時間は夕方 17 時から翌朝 9 時までの夜間帯 16 時間暴露とし、週 5 日間、12 週間の継続暴露を実施した。暴露期間中のチャンバー内濃度は、空気中のホルムアルデヒド濃度の標準的な評価法である、2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) を含浸したシリカゲルカラム (Waters Sep-Pak DNPH Cartridge) に気中ホルムアルデヒドを捕集し、アセトニトリルで溶出後、高速液体クロマトグラフィーにて分離・定量を行う化学分析法によって実施した。

(2-2) 動物について

動物は、BALB/c 雄性マウスを使用し、10 週齢より暴露開始した。また、動物実験の実施にあたっては、産業医科大学・動物実験お

よび飼育倫理委員会に申請し許可を得たうえで実施した。実験動物倫理規定を考慮してマウス数を最小限にし、暴露群5匹、対照群5匹を用いた。

(2-3) 海馬スライス標本の作製

ホルムアルデヒド (2000ppb) を12週間暴露後、海馬スライス標本を作製した。ジエチルエーテル麻酔下で断頭した後、両側の海馬を脳より速やかに取り出し、McIlwain tissue chopper で450 μ Mの厚さで海馬スライスを作成した。スライスは、O₂/CO₂混合ガス (95%/5%)で飽和した人工脳脊髄液を灌流したインターフェイス型チャンバーで1時間インキュベートした後、実験に用いた。人工脳脊髄液の組成は、124mM NaCl、2mM KCl、1.25 mM KH₂PO₄、2mM CaCl₂、2mM MgSO₄、26mM NaHCO₃、10mM グルコースであった。

(2-4) CA1 放線層からの細胞外記録

CA1 錐体細胞層に微小ガラス電極を置き、CA3 細胞の軸索である Schaffer の側枝が走行する放線層に刺激電極を配置した。20秒間隔で刺激強度を大きくして、刺激強度と応答との関係を調べた。その後最大応答の半分の応答を誘起する刺激強度をテスト刺激の強度に設定した。1分間隔でテスト刺激を10分間あてて応答が安定していることを確認した後、 θ バースト刺激を与えた。テタヌス刺激以外に LTP を誘導できる刺激プロトコルがあり、本実験では、5Hz をベースとした θ バースト刺激 (100Hz X 5 を 5Hz で 5回) を用いた。 θ バースト後のテスト刺激は、1分間隔で40分間与えた。

刺激-反応曲線は sigmoid 曲線に近いので、増分に注目して解析するためにはフラットな部分を除外して増分を検討する必要がある。そのために、各スライスにおける刺激値

-シナプス前線維斉射の曲線において、シナプス前線維斉射の max を 100%として、20~80%の大きさの測定データについて下記の解析を行った。

ホルムアルデヒド (2000ppb) の暴露が、シナプス前線維斉射とシナプス後電位の変動の有意な要素であるか否かを調べるために、シナプス前線維斉射とシナプス後電位それぞれを従属変数、刺激電流値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。また、ホルムアルデヒド (2000ppb) 暴露群と対照群間で、シナプス前線維斉射とシナプス後電位との線形関係に差があるかどうかを検討するため、シナプス後電位を従属変数、シナプス前線維斉射と暴露を独立変数とした ANCOVA を用いて解析した。P<0.05 を統計的有意と判断した。統計解析には、JMP Software (version 5.0.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

(2-5) マイクロアレイを用いた発現解析

ホルムアルデヒド暴露群および暴露後12日回復群の海馬より RNA を抽出し、マウス cDNA マイクロアレイを用いて遺伝子発現解析を行った。解析に使用したマウスアレイは、マウス脳由来 2700 クローン、海馬由来 3200 クローンを搭載したアレイである。対照群マウスの海馬から得られた RNA を解析のリファレンスとした。暴露群-対照群、12日目回復群-対照群についてそれぞれ2回行った。

マイクロアレイ解析は2色蛍光法 (蛍光色素 Cy3 および Cy5、アマシャムバイオサイエンス社) を用いて行った。暴露群 (Cy3) -対照群 (Cy5)、12日目回復群 (Cy3) -対照群 (Cy5) で解析した後、色素を入れ替えて、暴露群 (Cy5) -対照群 (Cy3)、12日目回復群 (Cy5) -対照群 (Cy3) で解析した。マイクロアレイの検出には ScanArray4000

(PerkinElmer, Inc)、解析ソフトウェアは QuantArray (PerkinElmer, Inc) を用いた。我々のアレイ解析においてはリファレンスに対して、2倍以上のシグナル値を有効と判断した。

3. 環境中微量化学部室の人への健康影響に関する疫学研究

(3-1) 化学物質の人への暴露・影響評価に関する調査票の作成

Miller らが作成した「Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI)」は、カレンらによって提唱されたMCSのスクリーニングのための調査票として開発されたものである。我々は、CHPの研究のために、QEESIを石川らが日本向けに翻訳したものを参考に作成した。

(3-2) CHPの原因とされる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、ジクロロベンゼンの人への健康影響に関するエビデンスの検討

ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの代謝酵素マップを作成、代謝酵素の遺伝子多型を検索した。

(倫理面への配慮)

文献レビューのため、倫理的な問題はない。

(3-3) 調査票による企業従業員を対象とした実態調査と感受性遺伝子の検討

質問票による調査は九州内の2つの企業、IC基盤を主な生産品とするA社1310名(男936名、女374名)、紙パルプ製品を生産品とするB社(紙・パルプ製造業)891名(男778名、女113名)を対象とした。調査は平成15年8月から10月に行った。また、遺伝子解析に関する同意が得ることができ、解析可能なゲノムDNAが得られた対象数は、総計1028名、A社449名(男性348名、女性101名)、B社579名(男性576名、女性3名)

であった。

解析した遺伝子は、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン代謝に関与し、かつ機能との関連性が明らかなアセトアルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase, ALDH)2、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (glutathione S-transferase, GST) M1、GSTT1 の遺伝子多型分析である。統計解析にはロジスティック回帰分析を行った。解析にはSPSS II for Windows software (version 11.0J, SPSS JAPAN, Tokyo, Japan) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究では、質問票による調査に加え、調査協力を得た社員からはゲノムDNAも収集している。従って、本疫学研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従うことを表明記述した書類を宮崎医科大学倫理委員会に申請し、平成13年9月6日(受付番号30)、平成15年4月9日(受付番号82)に承認されている。そして記述内容に基づき、すべての研究協力者から、遺伝子解析に関する文書による研究協力の同意を得ている。調査票を使用するにあたっては、調査に関し同意を得ること、その解析は集団で行い個人情報保持されることを表明している。

4. “室内環境中微量化学物質に対する相談回答マニュアル”の作成

3年間の我々の研究成果と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。

(倫理面への配慮)

文献レビューのため、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

1. CHPに関連する文献調査

MCSの疾患概念は国際的にはいまだ混沌としており、その存在に関する議論が活発に行われている状況である。シックハウス症候群、MCSを中心に疾患概念の変遷と各国の研究状況の調査を行い、問題点を整理した。

2. 動物実験：微量ホルムアルデヒド暴露による化学物質過敏症の病態解明・生体指標の発見

(2-1) 暴露中体重変化

12週間暴露期間中のマウスの体重変化は2000ppb群、コントロール群ともに順調な体重増加を認め、両群に相違は認めなかった。また外見上の大きな変化も認めなかった。

(2-2) くしゃみ症状

以前に別系統マウスで行った実験で、ホルムアルデヒドの長期低濃度経気道暴露により濃度依存的なくしゃみの増加が観察されたので、本実験でも12週間暴露終了時点でくしゃみの回数を測定した。各マウスを、目視で15分間、くしゃみ回数を観察した。その結果、コントロール群は、ほとんどすべてが15分当たり0~1回であったのに対し、2000ppb群では、一部のマウスでかなり多くのくしゃみを観察し、Mann-Whitney's U testで有意な増加を認めた。

(2-3) 暴露終了後の解剖時臓器重量

12週間暴露終了時点で解剖した際に、胸腺、両側肺、肝臓、脾臓、精巣の臓器重量を測定し、単位体重当りの相対重量で比較した。その結果、コントロール群と2000ppb暴露群のあいだに、上記臓器重量に差は認めなかった。一方、12週間暴露後2週間の回復期間を置いた群において肝臓重量のみ他群より高値を示したが、この理由は不明である。

(2-4) 免疫学的検索

脾細胞中の免疫担当細胞分画について比較検討した。T細胞系、B細胞いずれにおいても、暴露による有意な変化は認めなかった。

(2-5) 海馬のスライス標本を用いた神経細胞群の応答性の電気生理学的検討

海馬CA1領域の錐体細胞について、刺激-応答曲線とシナプス長期増強を調べたところ、刺激-応答曲線が暴露群で有意に異なる結果を得た。 θ バーストで誘導される長期増強には暴露の影響はみられなかった。

(2-6) マイクロアレイを用いた発現解析

対照群に対して2倍以上変動した遺伝子を検索したが、2回の実験共に2倍以上変動した遺伝子は検索できなかった。

再度1.5倍以上を有意として再度解析を進めたが、2回実験で共に1.5倍以上変動した遺伝子は検出できなかった。

3. 環境中微量化学物質の人への健康影響に関する疫学研究

(3-1) 化学物質の人への暴露・影響評価に関する調査票の作成

Millerらによって開発された調査票は「Chemical Exposures」、「Other Exposures」、「Symptoms」、「Masking Index」、「Impact of Sensitivity」の5項目、各10問から成っている。今回我々は、「Masking Index」、「Impact of Sensitivity」を除きかつ職域で利用しやすい形式にした。ただし、Millerらの結果や他の調査結果と比較するため、調査票の骨格は保持した。

(3-2) CHPの原因とされる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、ジクロロベンゼンの人の健康影響に関するエビデンスの検討

CHPの原因とされる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、ジクロロベンゼンの物理特性、

毒性、代謝マップ、代謝酵素の遺伝子多型を検索しまとめた。

(3-3) 企業従業員を対象としたQEESIによる調査と感受性遺伝子の検討

(3-3-1) 化学物質過敏症やシックハウス症候群の診断の有無

実際に化学物質過敏症と診断されたことがあると回答した人は、A社 1011名中3名(0.3%)、B社 888名中4名であり、シックハウス症候群と診断されたことがある人は、A社 1011名中0名(0.0%)、B社 888名中1名(0.1%)であった。このうち、化学物質過敏症とシックハウス症候群の両方の診断を受けた人はいなかった。また、“気管・呼吸器・皮膚・目・鼻・のど等のアレルギー性疾患”の診断されたことがある人は、A社 1011名中321名(31.8%)、B社 888名中4名(24.8%)であった。

(3-3-2) 化学物質過敏症に関連する調査結果

“症状”に関しては、0～5のスコアを示す人は、A社 30.7%、B社 33.8%であり、全く症状の無いと回答した人(スコア0)は、A社 12.5%、B社 16.7%であった。

“化学物質暴露”に関しては、0～5のスコアを示す人は、A社 48.6%、B社 48.2%であり、全く症状の無いと回答した人(スコア0)は、A社 30.8%、B社 33.0%であった。

“その他の化学物質暴露”に関しては、0～5のスコアを示す人は、A社 67.1%、B社 70.3%であり、全く症状の無いと回答した人(スコア0)は、A社 34.8%、B社 43.6%であった。

Millerらは、本調査に用いた“化学物質暴露(Chemical Exposure)”、“その他の化学物質暴露(Other exposure)”、“症状(Symptoms)”の3項目を用いて、各項目の合

計スコアについてそれぞれ、 ≥ 40 、 ≥ 25 、 ≥ 40 を high cutoff point (以下カットオフ値とする)と設定し、このカットオフ値を満たした人を化学物質に対して感受性の高い群としてスクリーニングし得るとした。今回の我々の調査では、3つの基準を満たしていた人は、A社 0.2%、B社 1.1%であった。また、2つの基準を満たしていた人は、A社 2.1%、B社 2.7%であった。

(3-3-3) 感受性遺伝子に関する検討

質問表による調査は、“症状”、“化学物質暴露”の2つの質問項目はハイスコア群(≥ 40)、ミドルスコア群($1 \leq$, < 40)、ロースコア(0)群の3群、“その他の化学物質暴露”に関しては、質問項目をハイスコア群(≥ 25)、ミドルスコア群($1 \leq$, < 25)、ロースコア(0)群の3群に分け、ALDH2、GSTM1、GSTT1の遺伝子多型の頻度を比較検討した。その結果、3種類の遺伝子多型頻度のいずれについても、3種類の質問項目のハイスコア群、ミドルスコア群、ロースコア群の間に有意な差は認められなかった。

4. “室内環境中微量化学物質に対する相談回答マニュアル”の作成

主に医学的な視点から保健所の職員が住民からの相談へ対応できる“室内環境中微量化学物質に対する相談回答マニュアル”を作成した。

D. 考察

シックハウス症候群、MCSに関し、歴史的変遷をたどりながら、定義・概念について整理をした。しかし、いまだその内容は明確ではなく、一般の人々のみならず、医療関係者でさえも混乱がある。早急に一般診療家が使えるような“明確で判定しやすい診断基準”を設定し、同時に学

会等を中心に啓発活動を行っていく必要性がある。

石川らが作成した日本の MCS の診断基準は人の自覚・他覚症状と中枢神経の検査法を主体としたものである。そのため動物を用いた実験結果の評価は困難であり、たとえ何らかの変化が認められたとしても、それを MCS の症状と評価してよいのかという問題が残る。しかし、人の研究実施の困難性と比較し、実験条件の設定が容易な動物実験には、詳細な機序を検討できるという利点がある。我々は低濃度(2000ppb以下)を維持できるホルムアルデヒドの微量吸入暴露装置を作成し、本装置を用いマウスのホルムアルデヒド暴露実験を実施した。しかし、ホルムアルデヒド 2000ppb の微量暴露では、マウスの体重変化は認めず、臓器重量、免疫系へ顕著な異常は認められなかった。また、これまでに報告のある MCS の症状から、発症機序として大脳辺縁系の関与を考え、海馬のスライス標本を用いた電気生理学的なアプローチと海馬 DNA チップを用いた遺伝子発現解析を行った。その結果、海馬 CA1 領域の錐体細胞について、刺激-応答曲線が暴露群で有意に変化を得たが、遺伝子発現に関して暴露の影響は見られなかった。これらの結果については、今後再現性を確認していく必要があるが、CHP の原因として、mRNA レベルで変化をとらえるのは難しく、まずは電気生理学的なアプローチが選択していく必要性が推測された。

これまでに室内環境物質による健康障害に関する疫学調査はアメリカを中心に行われている。QEESIによる調査によれば、MCSが非常に疑わしい人の割合は7.1%であったと報告されている。また、Kreutzerらに調査によれば、1995年米カリフォルニア州での4046人(>17歳)を対象とした電話による無作為調査の結果、“医師によって環境病あるいはMCSという診

断をうけた人”は6.3%であり、“日常の化学物質に対してアレルギー様あるいは異常に過敏である”と答えた人は15.9%にであったと報告されている。一方、日本人における疫学調査の報告は少なく、特に高感受性集団(CHP)の特定につながるような分子疫学研究はみあたらない。我々はまずMillerらの調査票をふまえ、日本人に適した調査票を作成し、企業において調査を実施した。その結果、Millerら設定した3つの基準を満たしていた人は、2つの企業それぞれで0.2%、1.1%であった。日本で実施されたその他の調査としては、2000年の内山らと2002年の北条らの報告がある。内山らは全国の20歳以上の男女4000人以上(有効回答数2851(71.3%))を対象にMillerらの調査票を石川らが翻訳した質問票による調査を行っている。その報告によれば、設定したカットオフ値を満たし、化学物質に対して高感受性を持つと考えられる人は全体で0.74%であり、米国における頻度の10分の1であった。また、北条ら是一般人420名(女子大生、母親、その他群)に対し同様の調査を行い、各項目の合計スコアが1.7%、3.7%、2.8%と報告している。以上の結果から、カットオフ値の問題、質問票の日本人への適正性の問題はあるものの、我々日本人が米国人と比較し化学物質高感受性を有する人の頻度が低いと推察される。ただ、化学物質過敏症、シックハウス症候群と診断された割合が低いことは、単純に頻度が低いことと同一ではなく、化学物質過敏症、シックハウス症候群に関して、診断する医師、住民の病気の存在に関する認識の差を反映している可能性も否定できず、この視点からも一般診療家が使えるような“明確で判定しやすい診断基準”を設定し啓発活動を行っていく必要性を感じた。

その他、アメリカとの頻度の違いの要因として、化学物質に対する代謝系の人種差の存在が

考えられる。すなわち、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエンといった代表的な原因化学物質の代謝能力に個体差があり、健康影響の個体差を生み出すという仮説である。しかしこの仮説に関しては、我々の研究結果では、ALDH2、GSTM1、GSTT1 の遺伝子多型の調査票の結果への影響は認められなかった。今後は、トルエン、キシレンの代謝に関与する Cytochrome P450 等の第1相酵素と有機リン系農薬の代謝酵素 Paraoxonase (PON) 1 の遺伝子多型に関する分子疫学的解析も加えて、継続的かつ詳細な研究が必要である。また、化学物質に対する訴えは、中年女性に多いことが報告されており、性別にわけた詳細な解析も必要であろう。

シックハウス問題に対し、2001年厚生労働省から「シックハウス総合対策概要」が提言された。この総合対策は、「原因分析」、「基準設定」、「防止対策」、「相談体制整備」、「医療・研究対策」、「汚染住宅の改修」の6つの柱によって推進されている。その重要な柱の一つとして、「相談体制の整備」がある。住民にとって最も身近な公的相談機関として考えられるものが保健所である。こうした流れにのって、2003年7月、厚生労働省に設置されたシックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会によって、保健所等の職員を対象とした「室内空気中化学物質についての相談マニュアル作成の手引き」がまとめられ、2004年3月、実際のマニュアルの一例として、住宅環境の視点から「シックハウス相談回答マニュアル（財団法人住宅リフォーム・紛争処理支援センター）が公開された。3年間の研究結果をふまえ、主に医学的な視点から保健所の職員が住民からの相談へ対応できる“室内環境中微量化学物質に対する相談回答マニュアル”を作成した。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おり、保健所等の現場でも今後相談件数が増加していくことが考えられる。今回のマニュアルは第1版である。可能であれば、今後も研究と情報収集を継続し、バージョンアップをしていきたいと考えている。

E. 結論

室内空気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使えるような“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

Munaka M., Kohshi K., Kawamoto T., Takasawa S., Nagata N., Itoh H., Oda S., Katoh T., Genetic polymorphisms of tobacco and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma, *J. Cancer Res. Clin. Oncology* 129, 355-360 (2003)

Tsukino H., Kuroda Y., Nakao H., Imai H.,

Inatomi H., Osada Y., Kato T.,
Cytochrome P450 (CYP) 1A2,
sulfotransferase (SULT) 1A1, and
N-acetyltransferase (NAT) 2
polymorphisms and susceptibility to
urothelial cancer. J Cancer Res Clin Oncol.
130, 99-106 (2004)

Kobayashi Y, Cui X, Hirano S., Stability of
arsenic metabolites, arsenic triglutathione
[As(GS)₃] and methylarsenic diglutathione
[CH₃As(GS)₂], in rat bile, Toxicology, in
press (2005).

著書：

加藤貴彦, 室内空気質と健康影響～解説シ
ックハウス症候群、室内空気質健康影響研
究会編、2004.

2. 学会発表

小林弥生、崔星、早川享、山元恵、菅野さな
枝、平野靖史郎，ヒ素化合物とグルタチオン
との反応性の検討，第 14 回日本微量元素学
会，大阪，2003.

小林弥生、早川享、菅野さな枝、崔星、山元
恵、加藤貴彦、平野靖史郎，ヒトヒ素メチル
化酵素 Cyt19 の遺伝子発現，第 124 回日本
薬学会年会，大阪，2004.

小林弥生、平野靖史郎，胆汁中ヒ素代謝物
As(GS)₃ と CH₃As(GS)₂ の安定性におけるグ
ルタチオンの役割，第 14 回金属の関与する
生体関連反応シンポジウム，静岡，2004.

Kobayashi Y, Hayakawa T, Hirano S.,
Arsenic methyltransferase CYT19

expression and activity in rat tissues,
44th Annual Meeting of Society of
Toxicology, New Orleans, 2005.

加藤貴彦、環境中化学物質のヒトへの健康
影響に関する疫学的研究、第14回日本臨床
環境医学会総会で発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
該当せず

[資料 1]

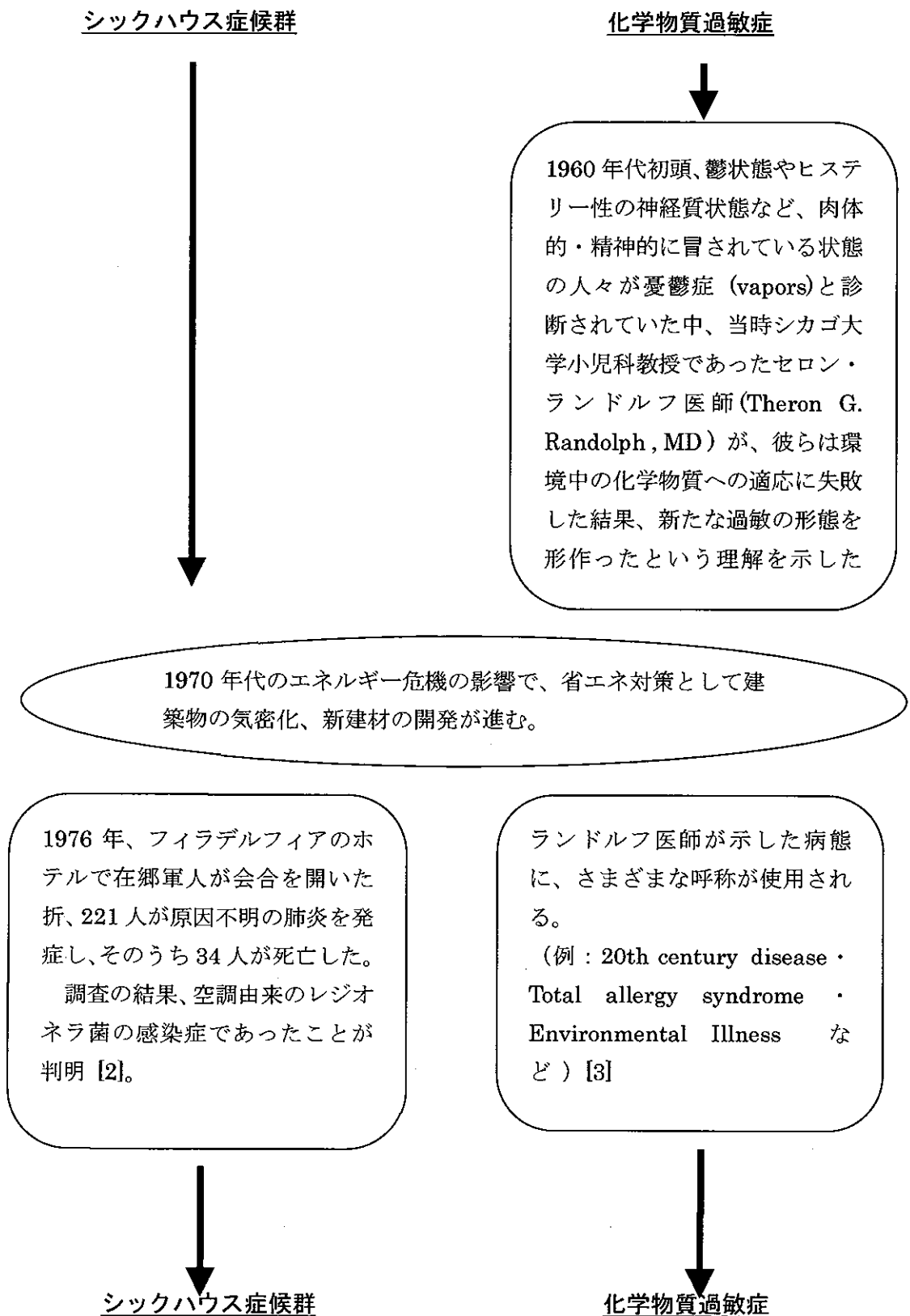
a. 化学物質の室内濃度指針値

化学物質	毒性指標	室内濃度指針値	
		$\mu\text{g}/\text{m}^3$	ppm
ホルムアルデヒド	ヒト吸入暴露における鼻咽頭粘膜への刺激	100	0.08
トルエン	ヒト吸入暴露における神経行動機能及び生殖発生への影響	260	0.07
キシレン	妊娠ラット吸入暴露における出生児の中樞神経系発達への影響	870	0.20
パラジクロロベンゼン	ビーグル犬経口暴露における肝臓及び腎臓への影響	240	0.04
エチルベンゼン	マウス及びラット吸入暴露における肝臓等への影響	3,800	0.88
スチレン	ラット吸入暴露における脳や肝臓への影響	220	0.05
クロルピリホス	母ラット経口暴露における新生児の神経発達への影響及び新生児脳への形態学的影響	1	0.00007
		小児 0.1	小児 0.000007
フタル酸ジ-n-ブチル	母ラット経口暴露における新生児の生殖器の構造異常等への影響	220	0.02
テトラデカン	C ₈ -C ₁₆ 混合物のラット経口暴露における肝臓への影響	330	0.04
フタル酸ジ-2-エチルヘキシル	ラット経口暴露における清掃への病理組織学的影響	120	0.0076
ダイアジノン	ラット吸入暴露における血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性への影響	0.29	0.00002
アセトアルデヒド	ラットに対する経気道暴露による鼻腔嗅覚上皮への影響	48	0.03
フェノルカルブ	ラットに対する経口混餌反復投与毒性におけるコリンエステラーゼ活性阻害等への影響	33	0.0038
総揮発性有機化合物量(TVOC)	国内の室内 VOC 実態調査の結果から、合理的に達成可能な限り低い範囲で決定	暫定目標値 400	—

出典) 厚生労働省医薬局審査管理課化学物質安全対策室：室内空気汚染問題に関する検討会中間報告—第8回～第9回のまとめ, February 8, 2002

[Online at : <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2002/02/h0208-3.html>]

b. シックハウス症候群 (Sick House Syndrome) と
化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity : MCS)の変遷フローチャート



↓

1976年の在郷軍人事件以来、室内環境への関心が高まり、1982年にWHO（世界保健機構）の室内空気汚染についての会議で、シックビルディング(Sick Building)の用語が使われた。そして、“ひとつのビル内で多くの人々が異常を訴える現象”を「シックビルディング症候群(Sick Building Syndrome)」と呼ぶようになった。

↓

日本において「引越し病」「新築病」と呼ばれていた体の変調は、シックビルディング症候群の概念に取り込まれ、1996年頃から和製英語であるシックハウス症候群(Sick House Syndrome)と呼ばれるようになった。

↓

1997年、厚生労働省は「快適で健康的な住宅に関する検討会議」において、ホルムアルデヒドの室内濃度指針値を0.08ppmと策定した。2002年2月8日現在ホルムアルデヒドを含め13物質の室内濃度指針が策定されている(添付資料 a)

↓

1987年、エール大学のカレン(Cullen)が、中毒の発現閾値以下の微量かつ多種類の化学物質により、複数臓器に臨床症状が誘発される病態不明の過敏状態を Multiple Chemical Sensitivity (MCS: 多種化学物質過敏症)と概念化した [4]。

↓

1996年に、世界保健機構(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)がベルリンで開催され、Multiple Chemical Sensitivity を Idiopathic Environmental Intolerances (IEI:本態性環境不寛容状態)と呼ぶことを提唱した。[5]

↓

1998年、アメリカのミラー(Miller C.)らにより、世界共通に化学物質過敏症者のスクリーニングテストを行うための質問用紙である QEESI (Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory) が考案された。

シックハウス症候群




2002年6月、大阪府の市立保育所でアルバイトをしていた女性保育士4人に対し、シックハウス症候群での労働災害が認定された。

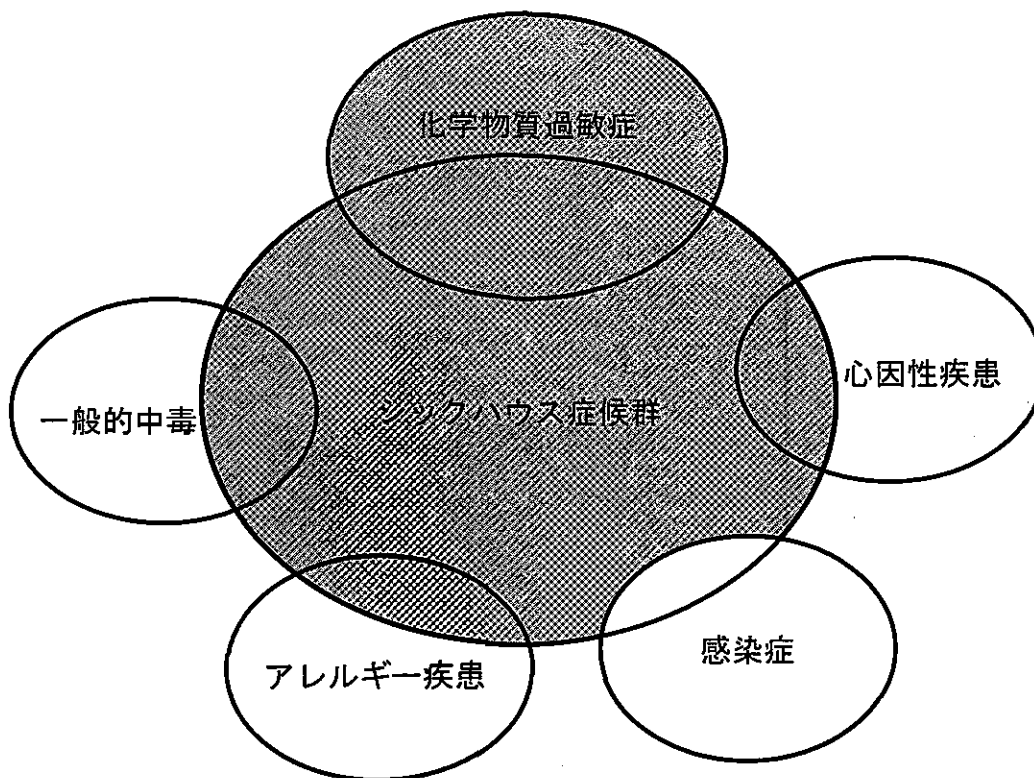
化学物質過敏症



1999年、米国立衛生研究所(NIH, National Institutes of Health)主催のアトランタ会議において、MCSを定義するための6項目が示され(表1)、臨床環境医の間での合意事項として決議された。

c. シックハウス症候群と化学物質過敏症および関連疾患の相関図

: 化学物質高感受性集団 (CHP)



d. 化学物質曝露者における免疫学的異常を想定した研究

報告者(年, 報告誌)	対象者群	人数	評価対象	結果
Terr AI. (1986, Arch.Intern.Med)	化学物質曝露由来の体調不良患者群	50名	総リンパ球数, Tヘルパー, Tサブプレッサー細胞, T, B, Null細胞, IgE, IgA, IgM, IgG	<ul style="list-style-type: none"> ・50名を、症状なし、一症状、多症状の3群に分けて検討 ・検査指標によってデータ数にばらつきがある
Dykewicz MS. (1991, J.Allergy.Clin.Immunol)	職業的ホルムアルデヒド曝露者群 喫煙者群 コントロール群	34名 11名 10名	IgE-F-HAS, IgG-F-HSA (HSA: ヒト血清アルブミン, F:ホルムアルデヒド)	<ul style="list-style-type: none"> 3人に IgE-F-HAS, 5人に IgG-F-HAS が観察されたが、ホルムアルデヒドとの関係は確かめられなかった
Simon GE. (1993, Ann.Intern.Med)	化学物質過敏症患者群 骨筋系傷害患者 (コントロール)群	41名 34名	自己抗体 6種 (抗-平滑筋, 壁細胞, 刷毛縁, ミトコンドリア, 核, その他), 総リンパ球数, B, T細胞, IL1, IL2, CD4, CD8, TAI+細胞	<ul style="list-style-type: none"> 過敏症患者群の IL1値が有意に低かった (p=0.003)が、実験室での測定手続きに起因していると考えられる

[資料2]

化学物質への過敏反応に関する質問票

- ・これらの質問票は、化学物質で過敏反応を示す方々の環境要因を調査、整理する目的でおこなわれるものです。
 - ・この質問票の結果は、化学物質に苦しむ患者さんの診断・治療に役立つのみでなく、国際比較にも使われ、治療法の進歩に役立ちます。ぜひ、空欄を残すことなく、お答えください。
 - ・なお、各個人の秘密は厳守されます。
- よろしく願いいたします。

調査票

職業

- | | | | | | | | |
|----------------------------|--------------------------------|----------|----------|-----------------|----------------|---------|----------------|
| 1
農林漁業
〔家族従業
を含む〕 | 2
商工・サービス業
〔家族従業を
含む〕 | 3
事務職 | 4
労務職 | 5
自由業
管理職 | 6
無職の
主婦 | 7
学生 | 8
その他
無職 |
|----------------------------|--------------------------------|----------|----------|-----------------|----------------|---------|----------------|

性別

- | | |
|---|---|
| 1 | 2 |
| 男 | 女 |

年齢

--	--

 歳

氏名

Q1. ここ1年間についてお聞きします。あなたは、(A)～(J)にあげたものに反応して、頭痛、胃の不調、呼吸が苦しくなる、体がふらふらする、ものが考えられなくなるなどの症状を感じたことがありますか。それぞれについて、その程度を0～10の数字でお答えください。

全く何とも ない	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	動けなくなったり 寝込むほどの症状
	-----					-----						
	-----					-----						

回答例:

0

- (A) 車の排気ガス -----

--
- (B) タバコの煙 -----

--
- (C) 殺虫剤・除草剤 -----

--
- (D) ガソリン -----

--
- (E) ペンキ・シンナー -----

--
- (F) 洗剤類（消毒剤・漂白剤・風呂用洗剤・床用洗剤） -----

--

- (G) 香水、芳香剤、清涼剤 -----

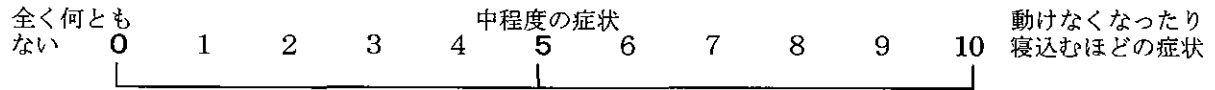
--
- (H) コールタール、アスファルト -----

--
- (I) マニキュア・マニキュアの除光液・整髪剤・オーデコロン -----

--
- (J) 新しいじゅうたんや新しいカーテンなどの新しい家具、または新車とその内装など -----

--

Q2. あなたは、この1年くらいの間に、次にあげた (A) ~ (J) のようなことを経験されたことがありますか。それぞれについて、その程度を0~10の数字でお答えください。



回答例:

	0
--	---

- (A)水道のカルキ臭などで体調が悪くなる(シャワー、お風呂、お湯の使用時など) -----

--	--
- (B)特定の食品を食べると体調が悪くなる -----

--	--
- (C)ある食品が異常なほど食べなくなったり、または食べてしまったりする。
あるいはその食品がないと体調不良になる -----

--	--
- (D)食後、一定時間体調が悪い -----

--	--
- (E)コーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、チョコレートなどを食べると体調が悪くなる ----

--	--
- (F)コーヒー、紅茶、日本茶、コーラ、チョコレートなどを食べないと体調が悪くなる ----

--	--
- (G)ハンバーガー、カップラーメンなどを食べると体調が悪くなる -----

--	--
- (H)ハンバーガー、カップラーメンなどを食べないと体調が悪くなる -----

--	--
- (I)少量のビールやワインのような少量のアルコールでも体調が悪くなる -----

--	--
- (J)皮膚に触れる布製品、金属の装飾品、化粧品などで体調が悪くなる -----

--	--
- (K)医薬品、インプラント(人口品の体への埋め込み)、入れ歯、避妊器具などで
体調が悪くなる -----

--	--
- (L)樹木、草、花粉、家の塵(ちり)、カビ、動物のあか、虫さされ、特定の食物などで
ぜん息、鼻炎、じんましん、湿しんのようなアレルギー反応が起きる -----

--	--