

厚生労働科学研究費補助金
健康科学総合研究事業

シックハウス症候群の疾患概念に関する
臨床的・基礎医学的研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 鳥居新平

平成17（2005）年3月

目 次

I、総括研究報告

| | |
|-----------------|---|
| 愛知学泉大学家政学部 鳥居新平 | 1 |
|-----------------|---|

II、研究報告

| | |
|-----------------------------|---|
| 愛知学泉大学家政学部 鳥居新平 ①伊藤浩明、平山耕一郎 | 4 |
|-----------------------------|---|

| | |
|-------|----|
| ②山崎 貢 | 16 |
|-------|----|

| | |
|-----------------------------------|----|
| 独立行政法人 国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター 秋山一男 | 24 |
|-----------------------------------|----|

| | |
|------------------------------|----|
| 独立行政法人 国立病院機構 南岡山医療センター 高橋 清 | 28 |
|------------------------------|----|

| | |
|-------------------------------|----|
| 独立行政法人 国立病院機構 高知病院 臨床研究部 中村陽一 | 38 |
|-------------------------------|----|

| | |
|-------------------------|----|
| 独立行政法人 国立病院機構 福岡病院 西間三馨 | 52 |
|-------------------------|----|

| | |
|------------------------------|-----|
| 横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター眼科 内尾英一 | 110 |
|------------------------------|-----|

| | |
|-------------------------------|-----|
| 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 岡本美孝 | 113 |
|-------------------------------|-----|

| | |
|-------------------------------|-----|
| 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 池澤善郎 | 116 |
|-------------------------------|-----|

| | |
|------------------|-----|
| 岐阜薬科大学薬理学教室 永井博式 | 124 |
|------------------|-----|

| | |
|-------------------------|-----|
| 名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 坂本龍雄 | 127 |
|-------------------------|-----|

| | |
|-------------------|-----|
| III、研究成果の刊行に関する一覧 | 134 |
|-------------------|-----|

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

総括研究報告書

シックハウス症候群の疾患概念に関する臨床的・基礎医学的研究

主任研究者 鳥居新平（愛知学泉大学家政学部）

研究要旨 調査票の成績の解析からその疾患概念の概要が把握でき、SHS の診断に役立つ調査票作成のための資料がかなり集まった。

生物因子について本年度はエンドトキシンを取り上げたが、SHS との関連は明らかに出来なかった。

多くの臨床的研究から SHS では特異的 IgE 抗体陽性率が高いこと、アレルギー疾患合併率が比較的高いこと（高橋ほか）、またカプサイシン吸入咳誘発閾値から SHS では知覚神経 C-fiber の過敏性亢進（西間ほか）があることを示唆する成績が昨年度に引き続き報告された。

また SHS ではアレルギー性結膜炎に極めて類似した結膜所見がみられることも内尾らにより報告されている。

また坂本らは一部の VOC は知覚神経 C-fiber を刺激して神経原性炎症を引き起こし、二次的に皮膚の反応性を高めることをラットの皮膚を用いて明らかにしている。

要するに本年度の研究からは SHS の病態にはアトピー性疾患と類似の機序と知覚神経の過敏性亢進がみられることが一層明らかになった。

ホルムアルデヒド反復塗布により永井らにより作成された動物モデルは IgE、IL-4 産生亢進などから推測される TH2 系活性化（アトピー性疾患の主要な病態）と神経成長因子、C-fiber の重要な受容体であるパニロイド受容体の増加（神経原性炎症が起こりやすくなる）などにみられる過敏性の出現などがみられるので化学物質曝露により誘発される SHS の動物モデルとして極めて有用ではないかと考えられる。

研究目的

シックハウス症候群（SHS）欧米ではシックビルディング症候群（SBS）としてその疾患概念に関しても統一見解が WHO あるいは学会レベルでも出されているが、わが国の SHS に関しては現在に至るもその概念については混沌とした状況である。

そこで日本における SHS 患者の病態の特徴、発症機序、などの関する研究を進めながら SHS の疾患概念に関する統一見解をまとめ、その予防・治療法の開発に貢献することにある。

研究方法

班構成メンバーの疾患概念を統一するため、またわが国における SHS の病態を把握するため、調

査票を作成し、多施設の患者（SHS や MCS やアレルギー疾患患者）を対象とした回答結果に関する統計的解析を実施した。

臨床的研究を進めるために内科系、眼科、耳鼻科、皮膚科領域の医師ならびに基礎的な研究者として疾患動物モデル作成を手がけている薬理学者を分担研究として班を構成した。基礎的研究は生理学的機序、免疫学的機序に重点をおき、臨床医はアレルギー専門医により構成されている。

本年度の成果

1) SHS の特徴をとらえるための調査票を用いた研究

本年度は昨年度までに実施してきた SHS や MCS

患者を対象とした調査ばかりでなく、合併することが多いアレルギー疾患に罹患している患者も対象として昨年度その妥当性、信頼性等を確認した調査票を用い検討した。その結果、アレルギー疾患、SHS、MCS に特異的な症状がある程度把握出来るようになり、疾患概念を明らかにするためのかなりの手がかりがえられた。

2) 生物因子として注目されている室内環境中のエンドトキシン (LPS)濃度と SHS の関連について

欧米では既に検討され、LPS と SHS の関連を示唆する報告も散見されるが、わが国ではこのような研究はみられない。そこでわが国における LPS 汚染の実態と SHS との関連を SHS 患者宅と対照群の住宅の家屋塵中の LPS を測定し比較検討した。

SHS 患者宅、喘息患者宅、喘息を除いたアレルギー疾患患者宅、健常者宅で比較すると統計学的に有意差はみられなかったが、SHS 患者宅と喘息患者宅で測定値のバラツキが大きい傾向がみられた。また LPS 濃度が健常者宅の 10 倍近い住宅で「眼がチカチカ」、「体のホテリ」「呼吸困難」などの症状があらわれる SHS 患者の 1 例を経験した。

3) 過敏症状の重症度の指標としての静脈血酸素分圧の意義

相模原病院の秋山らは SHS、MCS 患者で静脈血酸素分圧亢進がみられることを昨年度から報告しており、これが化学物質曝露の客観的な指標になりうるかどうかの検討をおこなった。過敏症状の重症と分圧亢進の程度とは関連がなかったが、患者では静脈血酸素分圧が不安定である傾向がみられた。

4) SHS の眼病変について

昨年度の研究に引き続き例数を増やして検討を重ねてきた。その結果結膜局所の病変がアレルギー性炎症と類似性が高い所見を示すことがさらに例数を増やし、検討の幅を広げることにより確認された。さらにアレルギー性結膜炎に効果がある抗アレルギー点眼薬が有効であることからアレルギー性炎症の関与が裏づけられた。

5) SHS の鼻所見

鼻所見については昨年度は FA 長期間大量曝露することが多い解剖実習担当教官を対象に検討されたが、本年度は FA 曝露が比較的短期間ですむ解剖実習に従事する医学生について検討された。実習直後に 47 名中 213 名に嗅覚認知閾値の低下がみられたが、昨年度の長期にわたり曝露されていた実習担当教官の場合とは異なり、短期間の場合医学部実習生では解剖実習終了 5 カ月後には約半数が改善した。

またヒスタミンに対する鼻粘膜過敏性の亢進が実習直後 9 人にみられたが、5 カ月後には約 7 割に改善がみられた。

6) SHS 患者における知覚神経 C-fiber の過敏性亢進

西間らの報告では昨年度の研究に引き続き、カプサイシンによる咳誘発閾値を測定した。SHS 患者では健常者、慢性咳嗽患者に比較して閾値の低下がみられた。これは SHS 患者には知覚神経 C-fiber の過敏性亢進がみられることを意味している。ところが重症度との関係はみられなかった。

7) チャレンジブースにおける VOC 負荷試験について

高知病院（国立病院機構）では比較的経済的な簡易チャレンジブースを設置し、その性能を評価した。

ガスを注入していない状態ではトルエンについては厚生労働省指針値の 1/40 以下、ホルムアルデヒドについては指針値の 1/50 以下に維持されている。

曝露濃度の制御は目標濃度の±10%以内に抑えられているし、曝露濃度は注入開始後 5 分後に目標濃度に達し、その後の安定した濃度が維持されることが明らかになった。

負荷試験が実施された症例は 1 例に過ぎないが、イリコーダーによる対光反応により観察しているが、負荷前より短縮していた回復時間が負荷後にはさらに増強されることがわかったという報告をしている。

また高橋らの報告では負荷テストの判定は臨床

症状で判定しているが、この際の利点や問題点について指摘している。またその成績のまとめから化学物質過敏症状を訴える者の中で家屋が原因になるものは約半数（49%）であり、IgE 抗体は一部の IgE 高値の症例があり、RAST 陽性は 72%有ったと報告、アレルギー疾患の合併は 51%と報告している。この 2 施設の研究からはこれまでのかなりの設備を要する経済的にも負担が大きい化学物質負荷試験を可能な限り、一般臨床の場でも行えるレベルまで持ってゆこうとする努力がうかがえる。

8) FA が接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎の悪化因子となる可能性について

池澤らはマウスを用い、FA が接触性皮膚反応を増強することを明らかにした。また FA 曝露した局所の所属リンパ節の細胞分画では樹状細胞と思われる細胞の増殖と LPS 刺激によるリンパ球からの IF- γ と TNF- α の産生亢進がみられ、免疫系では Th1 系の反応が亢進している可能性が示唆され、接触性皮膚炎やアトピー性皮膚炎の悪化因子になる可能性が明らかになった。

9) 知覚神経 C-fiber を刺激する VOC について

分担研究者の坂本らは昨年度の研究では FA 塗布がカプサイシン塗布と同様に C-fiber を介する血漿漏出による神経原性炎症を惹起することを報告したが、本年度は種々の VOC を用い同様な効果の有無を検討した。芳香族類（キシレン、トルエン、ベンゼン、エチルベンゼン）では同様な効果がみられたが、脂肪族類（ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン）やカルボニル化合物のアセトン、エーテル類のジエチルエーテルではこのような反応はみられなかった。

またキシレン塗布は FA の皮内注射による血漿漏出を有意に増強したが、カプサイシン塗布ではこのような効果はみられなかった。

このことより一部の VOC は C-fiber を介して神経原性炎症を引き起こし、二次的に皮膚の反応性を高める効果を生じうる可能性を明らかにした。

言い換えればこのような現象が化学物質による

SHS の発症・増悪になんらかの役割を果たしている可能性が考えられる。

10) FA 曝露により IgE の産生亢進と各種神経成長因子の産生亢進がみられる SHS 動物モデルの作成

SHS の動物モデルを作成中の分担研究者の永井らはホルムアルデヒドの反復塗布により、塗布回数に依存したアレルギーの抗体である IgE の産生の亢進がみられること、アレルギー疾患の最も重要な病態の 1 つである TH2 系の免疫システムが活性化されることをサトカイン IL-4 の発現増強などから明らかにした。アレルギー疾患の合併が SHS には比較的多いという事実の背景にはこのような現象が関与しているのかもしれない。

さらに同時に各種神経成長因子（NGF、BDNF および NT-3）およびこれまで SHS の病態との関連で注目されてきた C-fiber の重要な刺激受容体であるパニロイド受容体-1 の発現亢進がみられることから神経分布密度の増加や神経原性炎症の起こりやすい状態が過敏症状の発現に大きな役割を果たしている可能性を示唆している。

また FA 塗布後に興奮状態が観察されたので FA 塗布後の全脳における遺伝子発現プロファイルを DNA マイクロアレイにより、溶媒塗布群、FA1%ならびに 10%群の 3 群間で比較検討したところ、FA の濃度依存的に 2 倍以上発現が亢進する遺伝子として約 20 遺伝子が、発現が低下する遺伝子として 2 遺伝子がそれぞれ同定された。

これらの遺伝子が発現する機能分子の同定から SHS の中枢性の病態を疑わせる愁訴の背景にある病態を解明出来る可能性が期待される。

高橋の臨床的研究の結果でも化学物質に過敏な症例は IgE が高値を示したり、RAST 陽性率も高いなど TH2 系の活性化がみられるし、一方西間らのカプサイシンを用いた咳誘発試験の成果は化学物質に過敏に反応する症例では C-fiber の過敏性亢進があることを示唆している。このような意味からこの動物モデルは化学物質に過敏な SHS 患者の疾患モデルとして極めて意義あるものと思われる。

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

調査票の解析からシックハウス症候群の特徴を把握し、診断基準を統一するための問診票作成の試み

平成16年度 調査票解析資料から

主任研究者 鳥居 新平 愛知学泉大学家政学部
研究協力者 伊藤 浩明 あいち小児保健医療総合センター
解析担当者 平山耕一郎 (株) クリニカルデータケアジャパン

研究要旨 初年度作成したシックハウス症候群(SHS)対象の調査票を用い、さらに例数を増やして検討し、同じ調査票を用い、アレルギー疾患患者についても調査した。

その結果建物に関連した症状のみからなる診断名は SHS と多種化学物質過敏 (MCS) の違いは見いだせなかったため、化学物質に関連するという項目を診断基準に加えた (代替診断名) とし、SHS と MCS に症状の違いみられるようになったが、臨床的な診断名との一致性がまだ十分でなかった。

またアレルギー疾患に特異的な症状、SHS、MCS に特異的な症状が多変量ロジスティック回帰の変数減少法を用い明らかになった。

研究背景・目的

シックハウス症候群病態の研究、疫学調査もこれまでも少なからずなされているが、その成果があまり得られないのは診断基準が統一されていないということにも大きな原因があるかと思われる。

そこで SHS や MCS さらに合併することが多いアレルギー疾患患者に対して同じ調査票を用いることにより、調査解析し、SHS に特異的な症状、訴えを見だし、診断票を作成する資料をあつめることを目的とする。

対象ならびに方法

分担研究者に依頼し、昨年度報告書に資料として添付した調査票を用い、SHS、MCS、アレルギー疾患患者を対象 (表 1) に調査し、主治医の臨床的診断名と代替診断名の関係は相関係数で、アレルギー疾患と診断名 SHS、MCS との比較はアレルギー疾患をコントロール側とし、SHS や MCS をリスク側 (従属変数) として、各項目ごとの症状の頻度を「時々ある」と「よくある」を「症状

あり」として (独立変数) を多変量ロジスティック回帰で変数減少法 (尤度比) によりスクリーニングし、有意 ($P < 0.05$) であった変数を単変量のオッズ比で示した。

オッズ比 ($\text{Exp } \beta$) が 1 以上は SHS、MCS の症状の発現頻度が高く、オッズ比が 1 未満はアレルギーの症状発現頻度が高いと判定した。

結果

発現場所が自宅か住居を含む公共の場所で必ず症状があらわれるか、10 回中 5 回以上症状が誘発されるあるいは問題の場所を離れると症状が全くなくなるか、軽くなる場合を SHS とし、問題の場所 (自宅か公共の場所を含む住居) に入っても離れても症状が変わらない場合を MCS とし、これを代替病名案 1 (表 1、表 3) とした。この診断名は臨床的診断名との一致率は 0.85 と高かったが (表 4)、平成 15 年度と平成 16 年度の調査を比較してみると平成 16 年度の方が一致率が高かった (表 5)。この理由は平成 15 年度に SHS と SHS の間の鑑別についてよく話し合った結果であり、

分担研究者間の疾患概念が比較的統一されてきたと解釈できるのではないかと思われる。

代替病名案1では SHS と MCS との間に症状の違いはみられなかった。

そこで化学物質に関連した項目（とくに印刷インクと洗剤のにおい）を加えると SHS と MCS の違いが認められるようになった（表6、7、8、9）。

そこでこれを代替病名案3としたが、臨床的診断名との一致率が0.55と低下した（表10）。以下の解析は以下の解析は代替病名案3に基づいて実施した。

アレルギー疾患と比較して SHS や MCS の発現頻度が高い症状は表11から表16に示す。

MCS と比較して SHS に出現頻度が高い症状としては皮膚がチクチク、吐き気、嘔吐、便秘がみとめられた（表17）。

SHS と比較するとアレルギー性結膜炎では SHS に比べ「眼のかゆみ」、「眼の赤み」、「目やに」症状が多く、気管支喘息では「鼻づまり」、「胸がヒューヒュー」を訴える症例が多く、MCS と比較するとアレルギー性結膜炎で「眼の赤みが」が多く、喘息では「胸がヒューヒュー」が多かった（表18）。アレルギー疾患で MCS、SHS とのいずれかあるいは両者より出現頻度が高い症状をまとめると表19のようになる。

以上をまとめてみると SHS では頭痛、汗をかきやすい、汗がでにくい、よく不安になる、眠れない、手足のしびれ、脱力感、吐き気、嘔吐、便秘症状などがアレルギー疾患より頻度が高かった。

MCS に対しては、微熱、物忘れ、イライラの症状の頻度が高かった。

アレルギー疾患に多い訴えは「眼のかゆみ」、「眼の赤み」、「胸がヒューヒュー」などアレルギー疾患に特有な症状であった。

考察

SHS の疾患概念には症状の出現・悪化、軽快・消失と問題の住宅との関連の有無が重要な手がかりになる。確かにこの診断名（仮に代替診断名1）

と臨床的診断名との一致率は良好であったが、これのみでは MCS との鑑別には不十分であることがわかった。

そこで化学物質に関連する項目を加えるとその差がはっきりしてくるようであるが 臨床的診断名との一致性が十分でないので、さらに今後検討を重ねる必要がある。

今後症例を増やして検討するとともにアレルギー疾患の中でも合併することが最も多いアレルギー性鼻炎、花粉症の調査件数が少なく、統計処理が十分出来なかったためこれらの調査件数を増やしさらに検討を重ねたい。

まとめ

SHS の診断基準に関してはその訴えと建築物との関わりがより明らかかどうかのみでは MCS との鑑別には不十分であり、化学物質との関連を項目に加えることが必要ではないかと思われた。

このような基準でアレルギー疾患、SHS、MCS の診断をするとそれぞれに特異的な症状をとらえることが出来た。

アレルギー疾患より SHS に発現頻度が高い症状として「まぶしい」、「眼のチカチカ」、「匂いに敏感」、「匂い感の変化」、「動悸がする」、「頭が重い」、「体の冷え」、「集中力がない」「肩こり」の症状が SHS と MCS に共通してみられ、SHS と MCS との鑑別には困難な症状と考えられる。

表 1

報告症例数

| | SHS | MCS | BA | AC | AR | その他 |
|----------------|-----|-----|----|----|----|-----|
| 横浜市大大学院環境免疫病態 | 1 | 1 | | | | |
| 横浜市大市民総合医療センター | | | | 35 | | |
| 高知病院 | 1 | 3 | | | | 4 |
| 千葉大学耳鼻咽喉科 | | | | | 8 | 4 |
| 相模原病院 | 23 | 15 | 27 | | | 7 |
| 総合上飯田第一病院 | 39 | 14 | | | | |
| 南岡山医療センター | 8 | 3 | 23 | | | 1 |
| 福岡病院 | 10 | 17 | | | | |
| 合計 | 82 | 53 | 50 | 35 | 8 | 16 |

表 2

症状発現状況調査による代替病名案 1 と診断名の関係

目 的

診断名決定の過程を再現する目的で、Q2 症状発現場所、Q3 きっかけ、Q4 発現の状況、Q5 再発の調査結果を診断名に一致するように再分類、再構成し、診断名との一致性を検討。

方 法

Q2とQ3を「住居と関連」「住居と公共の場」「該当しない」の3分類
 Q4とQ5を症状が「一過性」「確実」「慢性的」「該当しない」の4分類
 しQ23×Q45により代替病名案1として「SHS」「MCS」「該当しない」
 に分類し診断名との一致性を検討した。

表 3

診断名に一致させるための再分類した代替病名案 1

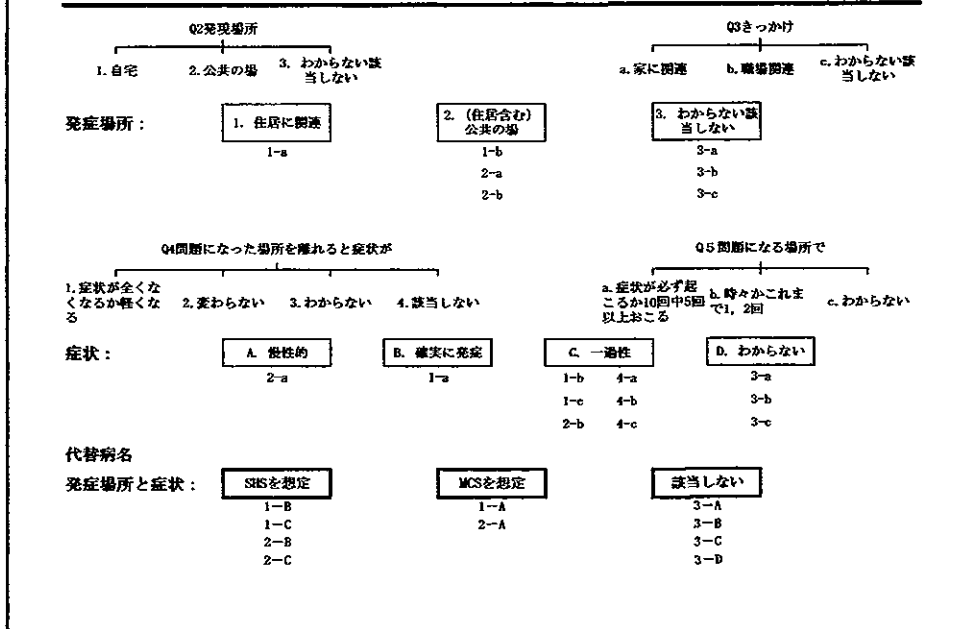


表 4

15、16年度 PCによる代替病名案 1 と診断名の相関係数

| Spearmanのr- | Q2 | Q3 | Q2×Q3 | Q4 | Q5 | Q4×Q5 | Q23×Q45 |
|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Q2 | 1 | | | | | | |
| Q3 | .752 (**) | 1 | | | | | |
| Q2×Q3 | .932 (**) | .700 (**) | 1 | | | | |
| Q4 | .372 (**) | .457 (**) | .355 (**) | 1 | | | |
| Q5 | .380 (**) | .484 (**) | .331 (**) | .677 (**) | 1 | | |
| Q4×Q5 | .696 (**) | .658 (**) | .718 (**) | .410 (**) | .262 (**) | 1 | |
| Q23×Q45 | .667 (**) | .622 (**) | .733 (**) | .381 (**) | .261 (**) | .856 (**) | 1 |
| 診断名 | .649 (**) | .601 (**) | .713 (**) | .319 (**) | .273 (**) | .722 (**) | .859 (**) |

Q2、Q3、Q4、Q5 単独よりも、併合したカテゴリーの方が診断名と相関する。Q23×Q45は代替病名で、診断名と相関係数が 0.86 である。

表5 年度別 PCによる代替病名案1と診断名の相関係数

| 平成16年度 | Q2 | Q3 | Q2×Q3 | Q4 | Q5 | Q4×Q5 | Q23×Q45 |
|---------|----------|----------|----------|----------|-----------|----------|----------|
| Q2 | 1 | | | | | | |
| Q3 | .816(**) | 1 | | | | | |
| Q2×Q3 | .918(**) | .736(**) | 1 | | | | |
| Q4 | .445(**) | .529(**) | .417(**) | 1 | | | |
| Q5 | .444(**) | .568(**) | .374(**) | .772(**) | 1 | | |
| Q4×Q5 | .768(**) | .749(**) | .794(**) | .526(**) | .453(**) | 1 | |
| Q23×Q45 | .689(**) | .641(**) | .766(**) | .368(**) | .283(**) | .843(**) | 1 |
| 診断名 | .699(**) | .659(**) | .779(**) | .372(**) | .309(**) | .782(**) | .949(**) |
| 平成15年度 | | | | | | | |
| Q2 | 1 | | | | | | |
| Q3 | .316(*) | 1 | | | | | |
| Q2×Q3 | .964(**) | .386(**) | 1 | | | | |
| Q4 | 0.028 | 0.05 | 0.052 | 1 | | | |
| Q5 | 0.087 | 0.026 | 0.131 | 0.168 | 1 | | |
| Q4×Q5 | 0.171 | -0.009 | 0.107 | 0.078 | -.573(**) | 1 | |
| Q23×Q45 | 0.103 | -0.024 | 0.092 | .506(**) | -0.167 | .652(**) | 1 |
| 診断名 | 0.017 | -0.153 | -0.011 | -0.03 | -0.074 | 0.023 | -0.108 |

16年度の診断名の相関係数0.95で、診断名の解析は16年度のデータ使用

表6

SHS MCS症状の違い (平成16年度)

| 項目 | 症状 | | なし | あり | p value | Exp ^B | 95.0%CI | |
|-----|---------|-----|----|----|---------|------------------|---------|-------|
| 皮膚 | 皮膚がチクチク | MCS | 14 | 5 | | | 1 | |
| | | SHS | 21 | 28 | 0.027 | 3.73 | 1.16 | 12.00 |
| 消化器 | 吐き気嘔吐 | MCS | 16 | 3 | | | 1 | |
| | | SHS | 24 | 25 | 0.013 | 5.56 | 1.43 | 21.52 |
| | 便秘 | MCS | 15 | 4 | | | 1 | |
| | | SHS | 25 | 24 | 0.042 | 3.60 | 1.04 | 12.40 |

16年度の診断名によるSHSとMCSの症状の違いは、「皮膚チクチク」「吐き気嘔吐」「便秘」であった(再表示)。

PCによる代替病名案1で、SHS、MCSの症状の違いは見出せなかった。

表 7 代替病名案 3 (平成15、16年データ)

4. 診断名と代替病名案 3 は、

発現状況として「建物に関連」「化学物質に関連」

問題の場所で症状が「問題の場所を離れても症状が変わらない」「問題の場所にてあうと発症する」に分類し、

- ①「建物に関連」し、「問題の場所にてあうと発症する」問題場所で症状の発現が「わからない」は代替病名SHSとし、
- ②「化学物質に関連」し、「問題の場所を離れても症状が変わらない」「問題の場所にてあうと発症する」「わからない」を代替病名MCSとした。また、「建物に関連」で「問題の場所を離れても症状が変わらない」はSHSの症状が悪くなったとして、MCSとした。
- ③発現状況、発現場所で症状が「わからない」はシックハウス症候群でないとした。

表 8

代替病名案 3 によるアレルギーとSHS、MCSの症状の違い

以下は平成15年16年度のデータの結果

1. アレルギー症状との違いは診断名により見出した症状と殆ど一致した。
2. 代替病名案 3 によるSHS、MCSの症状の違いは「目の赤み」「においに敏感」「におい感の変化」「体の冷え」「筋肉痛・筋肉不快感」「吐き気嘔吐」の症状発現数がMCSで高かった。(下線は診断名に一致する)

表 9 PCによる代替病名案3の分類

| | | | |
|--------------|--|------------------------------------|--------------------------------------|
| Q1 症状の発現状況： | 1. 建物に関連 | 2. 化学物質に関連 芳香剤、殺虫剤共に悪化、その他の化学物質 | 3. わからない |
| Q2 問題場所で症状は： | A. 問題の場所を離れても症状は変わらない | B. 問題の場所であろうと症状が発現する | C. わからない |
| PC代替病名案3： | PC3MCS 1-A*(SHSの重症化) 2-A 2-B 2-C | PC3SHS 1-B 1-C | Non-SH Syndrome 3-A 3-B 3-C |

- ① 「建物に関連」し、「問題の場所であろうと発症する」問題場所で症状の発現が「わからない」は代替病名SHSとし、
- ② 「化学物質に関連」し、「問題の場所を離れても症状が変わらない」「問題の場所であろうと発症する」「わからない」を代替病名MCSとした。また、「建物に関連」で「問題の場所を離れても症状が変わらない」はSHSの症状が悪くなったとして、MCSとした。
- ③ 発現状況、発現場所で症状が「わからない」はシックハウス症候群でないとした。

表 10 診断名と代替病名案3の一致性評価

| | 診断名 | | | | |
|-----------------|-----|-----|--------|-------|-------|
| | MCS | SHS | Non-SH | | |
| PC3 MCS | 34 | 43 | 23 | | |
| PC3 SHS | 16 | 31 | 18 | 症例一致率 | 0.557 |
| Non-SH syndrome | 0 | 0 | 61 | kappa | 0.355 |

年度：平成15年、16年

診断名とは関係なく、建物と化学物質に基づく「症状の発現状況」と「問題場所での症状」によりPC3 MCS、PC3 SHS、Non-SH syndromeに分類した一致性は低い。

(平成16年度と15年度の症例一致率は0.57であった)

表 1 1

アレルギー疾患より代替病名 3 のSHS、MCSの頻度が高い症状

| 項目 | 症状 | なし | あり | p value | Exp ^B | 症状 | なし | あり | p value | Exp ^B |
|-------|---------|--------|----|---------|------------------|----------|-------|--------|---------|------------------|
| 皮膚の症状 | 皮膚の赤み | AC | 34 | 1 | | 皮膚がチクチク | BA | 20 | 1 | |
| | | PC3SHS | 36 | 28 | 0.002 | | 26.44 | PC3MCS | 60 | 40 |
| | 発疹の悪化 | AC | 34 | 1 | | 咳込みやすい | AC | 32 | 3 | |
| | | PC3SHS | 41 | 23 | 0.005 | | 19.07 | PC3MCS | 46 | 54 |
| BA | 皮膚がチクチク | BA | 20 | 1 | | どうきがする | AC | 32 | 3 | |
| | | PC3SHS | 37 | 27 | 0.011 | | 14.59 | PC3MCS | 46 | 54 |
| 下気道症状 | 咳込みやすい | AC | 32 | 3 | | 頭痛 | AC | 31 | 4 | |
| | | PC3SHS | 34 | 30 | 0.001 | | 9.41 | PC3MCS | 26 | 74 |
| | どうきがする | AC | 32 | 3 | | 汗をかきやすい | AC | 33 | 2 | |
| | | PC3SHS | 38 | 26 | 0.002 | | 7.30 | PC3MCS | 61 | 39 |
| 体の不調 | 頭痛 | AC | 31 | 4 | | めまいたちくらみ | AC | 32 | 3 | |
| | | PC3SHS | 18 | 43 | p<0.001 | | 18.51 | PC3MCS | 38 | 62 |
| | 汗をかきやすい | AC | 33 | 2 | | だるい | AC | 26 | 9 | |
| | | PC3SHS | 33 | 28 | 0.001 | | 14.00 | PC3MCS | 24 | 76 |

表 1 2

アレルギー疾患より代替病名 3 のSHS、MCSの頻度が高い症状

| 項目 | 症状 | なし | あり | p value | Exp ^B | 症状 | なし | あり | p value | Exp ^B |
|----------|----------|--------|----|---------|------------------|----------|-------|--------|---------|------------------|
| 体の不調 | 体のほてり | AC | 32 | 3 | | 体の冷え | AC | 33 | 2 | |
| | | PC3MCS | 63 | 37 | 0.004 | | 6.26 | PC3MCS | 44 | 56 |
| | 体の冷え | AC | 33 | 2 | | 体調の崩れ | AC | 21 | 14 | |
| | | PC3MCS | 44 | 56 | p<0.001 | | 21.00 | PC3MCS | 19 | 81 |
| BA | 疲れやすい | BA | 13 | 8 | | 疲れやすい | BA | 13 | 8 | |
| | | PC3SHS | 14 | 47 | 0.002 | | 5.46 | PC3MCS | 17 | 83 |
| 頭痛 | 頭痛 | BA | 14 | 7 | | 体の冷え | BA | 19 | 2 | |
| | | PC3SHS | 18 | 43 | 0.004 | | 4.78 | PC3MCS | 44 | 56 |
| 心理状態 | 何もおっくく | AC | 29 | 6 | | 集中力がない | AC | 25 | 10 | |
| | | PC3SHS | 23 | 38 | p<0.001 | | 7.99 | PC3MCS | 28 | 72 |
| | 将来へ希望がない | AC | 34 | 1 | | よく不安 | AC | 33 | 2 | |
| | | PC3SHS | 36 | 25 | 0.003 | | 23.61 | PC3MCS | 40 | 60 |
| 将来へ希望がない | 将来へ希望がない | AC | 34 | 1 | | 将来へ希望がない | AC | 34 | 1 | |
| | | PC3SHS | 36 | 25 | 0.003 | | 23.61 | PC3MCS | 53 | 47 |
| 物忘れ | 物忘れ | AC | 31 | 4 | | 物忘れ | AC | 31 | 4 | |
| | | PC3MCS | 40 | 60 | p<0.001 | | 11.62 | PC3MCS | 40 | 60 |

表 1 3

PCによる代替病名案3のSHS、MCSとアレルギー症状

| 代替病名案3 SHSとアレルギー性結膜炎 | | | | | 代替病名案3 MCSとアレルギー性結膜炎 | | | | | |
|----------------------|--------|--------|----|---------|----------------------|------|--------|--------|---------|------------------|
| 項目 | 症状 | なし | あり | p value | Exp ^b | 症状 | なし | あり | p value | Exp ^b |
| 眼の症状 | 目のかゆみ | AC | 3 | 32 | 0.012 | 0.19 | 目のかゆみ | AC | 3 | 32 |
| | | PC3SHS | 21 | 43 | | | | PC3MCS | 38 | 62 |
| | 目の赤み | AC | 7 | 28 | p<0.001 | 0.17 | 目の赤み | AC | 7 | 28 |
| | | PC3SHS | 38 | 26 | | | | PC3MCS | 42 | 58 |
| 目やに | AC | 10 | 25 | 0.001 | 0.21 | 目やに | AC | 10 | 25 | |
| | PC3SHS | 42 | 22 | | | | PC3MCS | 61 | 39 | 0.001 |

診断名ではアレルギー性結膜炎は「目のかゆみ」「目の赤み」「目やに」

気管支喘息は「鼻づまり」「胸がヒューヒュー」であったが、代替病名案3はBAを除き一致した。

表 1 4

アレルギー疾患より代替病名3のSHS、MCSの頻度が高い症状

| 代替病名案3 SHSとアレルギー | | | | | 代替病名案3 MCSとアレルギー | | | | | | | |
|------------------|-----------|--------|----|---------|------------------|-------|-----------|--------|---------|------------------|---------|-------|
| 項目 | 症状 | なし | あり | p value | Exp ^b | 症状 | なし | あり | p value | Exp ^b | | |
| 眼の症状 | AC 眼のチカチカ | AC | 28 | 7 | 0.001 | 5.48 | まぶしい | AC | 32 | 3 | | |
| | | PC3SHS | 27 | 37 | | | | PC3MCS | 54 | 46 | 0.001 | 9.09 |
| | BA 眼のチカチカ | AC | 32 | 3 | 0.003 | 6.84 | BA 眼のチカチカ | BA | 18 | 3 | | |
| | | PC3SHS | 39 | 25 | | | | PC3MCS | 48 | 52 | 0.004 | 6.50 |
| | BA 目の乾き | BA | 18 | 3 | 0.002 | 8.22 | 目の乾き | BA | 18 | 3 | | |
| | | PC3SHS | 32 | 32 | | | | PC3MCS | 57 | 43 | 0.021 | 4.53 |
| 鼻の症状 | AC 鼻ムズムズ | AC | 24 | 11 | 0.001 | 4.17 | 鼻ムズムズ | AC | 24 | 11 | | |
| | | PC3SHS | 22 | 42 | | | | PC3MCS | 35 | 65 | 0.001 | 4.05 |
| | BA におい | BA | 17 | 4 | 0.003 | 6.21 | におい | BA | 17 | 4 | | |
| | | PC3SHS | 26 | 38 | | | | PC3MCS | 22 | 78 | p<0.001 | 15.07 |
| のどの症状 | AC どの乾き | AC | 33 | 2 | | | AC | 33 | 2 | | | |
| 耳の症状 | AC 耳のかゆみ | AC | 33 | 2 | p<0.001 | 17.56 | 耳のかゆみ | PC3MCS | 46 | 54 | p<0.001 | 19.37 |
| | | PC3SHS | 31 | 33 | | | | PC3MCS | 60 | 40 | 0.002 | 11.00 |

表 15

アレルギー疾患より代替病名 3 のSHS、MCSの頻度が高い症状

| 項目 | 症状 | なし | あり | p value | Exp ^B | 症状 | なし | あり | p value | Exp ^B |
|---------|--------|--------|----|---------|------------------|-------|--------|--------|---------|------------------|
| 心理状態 | イライラ | BA | 16 | 5 | 0.002 | 6.10 | イライラ | BA | 16 | 5 |
| | | PC3SHS | 21 | 40 | | | | PC3MCS | 33 | 67 |
| 筋肉・関節症状 | 手足のしびれ | AC | 34 | 1 | 0.008 | 16.59 | 手足のしびれ | AC | 34 | 1 |
| | | PC3SHS | 41 | 20 | | | | PC3MCS | 52 | 48 |
| | 肩こり | BA | 17 | 4 | 0.008 | 5.01 | 肩こり | BA | 17 | 4 |
| | | PC3SHS | 28 | 33 | | | | PC3MCS | 36 | 64 |
| 消化器症状 | 吐き気嘔吐 | BA | 19 | 2 | 0.004 | 9.13 | 吐き気嘔吐 | BA | 19 | 2 |
| | | PC3SHS | 28 | 33 | | | | PC3MCS | 51 | 49 |

P < 0.01 の症状を示した。青はSHS、MCSともに頻度が高い症状で、SHSとMCSの区別がつかない症状と考えられる。黒色の片方に出る症状はSHS、MCSで違いの可能性が考えられる。

表 16

アレルギー疾患よりSHS又はMCSの頻度が高い症状

| 診断病名SHSとアレルギー | | | | 診断病名MCSとアレルギー | | | | | |
|---------------|----|---------|---------|---------------|--------|----|---------|---------|-------|
| 体の不調 | AC | 頭痛 | P<0.001 | 35.56 | 体の不調 | AC | 頭痛 | P<0.001 | 9.31 |
| | | 汗をかきやすい | 0.001 | 8.96 | | | 汗をかきやすい | 0.004 | 5.66 |
| | | 頭が重い | P<0.001 | 9.94 | | | 頭が重い | 0.002 | 10.00 |
| | BA | 体の冷え | P<0.001 | 6.21 | | BA | 体の冷え | 0.002 | 10.00 |
| 心理状態 | AC | 集中力がない | P<0.001 | 16.29 | 心理状態 | AC | 集中力がない | 0.001 | 8.52 |
| | | よく不安 | P<0.001 | 27.50 | | | 物忘れ | P<0.001 | 17.36 |
| | | 眠れない | P<0.001 | 5.21 | | | イライラ | 0.002 | 6.63 |
| | BA | 集中力がない | P<0.001 | 9.49 | | BA | 物忘れ | 0.005 | 5.18 |
| 筋肉関節症状 | AC | 手足のしびれ | 0.001 | 30.96 | 筋肉関節症状 | BA | 肩こり | 0.008 | 4.67 |
| | BA | 肩こり | 0.008 | 3.08 | | | 脱力感 | 0.001 | 4.90 |
| | | 脱力感 | 0.001 | 4.90 | | | 便秘 | 0.003 | 4.21 |
| 消化器症状 | BA | 吐き気嘔吐 | 0.001 | 4.90 | 消化器症状 | BA | 便秘 | 0.003 | 4.21 |
| | | 便秘 | 0.003 | 4.21 | | | | | |

P < 0.01 の症状を示した。黒色の片方に出る症状はSHS、MCSで違いの可能性が考えられる。

表 17

診断名SHS、MCSの症状の違い

| 診断病名SHS MCS症状の違い (平成16年度) | | | | | | | |
|---------------------------|---------|-----|----|----|---------|------------------|---------|
| 項目 | 症状 | | なし | あり | p value | Exp ^B | 95.0%CI |
| 皮膚 | 皮膚がチクチク | MCS | 14 | 5 | 0.027 | 3.73 | 1 |
| | | SHS | 21 | 28 | | | 1.16 |
| 消化器 | 吐き気嘔吐 | MCS | 16 | 3 | 0.013 | 5.56 | 1 |
| | | SHS | 24 | 25 | | | 1.43 |
| | 便秘 | MCS | 15 | 4 | 0.042 | 3.60 | 1 |
| | | SHS | 25 | 24 | | | 1.04 |

SHSをリスク側とし、MCSをコントロール側としたときの症状の違いはいずれもオッズ比 (Exp^B) が1以上であり、SHSの症状発現頻度が高い。

表 18

SHS又はMCSよりアレルギー症状の頻度が高い症状

| 診断病名SHSとアレルギー | | | | | | 診断病名MCSとアレルギー | | | | | | | |
|---------------|----------|-----|----|----|---------|------------------|----------|----------|-----|----|---------|------------------|----|
| 項目 | 症状 | | なし | あり | p value | Exp ^B | 症状 | | なし | あり | p value | Exp ^B | |
| 眼の症状 | 目のかゆみ | AC | 4 | 32 | 0.002 | 0.15 | 目の赤み | AC | 8 | 28 | 0.026 | 0.26 | |
| | | SHS | 22 | 27 | | | | MCS | 10 | 9 | | | |
| | 目の赤み | AC | 8 | 28 | 0.005 | 0.25 | | 目やに | AC | 11 | | | 25 |
| | | SHS | 26 | 23 | | | | | SHS | 30 | | | 19 |
| 鼻の症状 | 鼻づまり | BA | 14 | 29 | 0.048 | 0.43 | 胸がヒューヒュー | BA | 18 | 25 | 0.005 | 0.17 | |
| | | SHS | 28 | 25 | | | | MCS | 17 | 4 | | | |
| 下気道の症状 | 胸がヒューヒュー | BA | 18 | 25 | 0.007 | 0.31 | | 胸がヒューヒュー | BA | 18 | | | 25 |
| | | SHS | 37 | 16 | | | | | MCS | 17 | | | 4 |

アレルギー性結膜炎は「目のかゆみ」「目の赤み」「目やに」症状が多く
気管支喘息は「鼻づまり」「胸がヒューヒュー」を訴える症例が多かった。

表 19

アレルギー疾患よりSHS又はMCSの頻度が高い症状

| 項目 | SHSとアレルギー | | | MCSとアレルギー | | |
|-------|------------|---------|------------------|-----------|---------|------------------|
| | 症状 | p value | Exp ^B | 症状 | p value | Exp ^B |
| 眼の症状 | AC まぶしい | p<0.001 | 11.46 | まぶしい | 0.002 | 9.90 |
| | BA 眼のチカチカ | p<0.001 | 5.32 | 眼のチカチカ | 0.005 | 5.04 |
| 鼻の症状 | BA におい | P<0.001 | 12.51 | におい | P<0.001 | 17.45 |
| | におい感の変化 | 0.007 | 4.05 | におい感の変化 | 0.005 | 5.61 |
| | AR におい | 0.002 | 35.87 | におい | 0.004 | 37.33 |
| のどの症状 | BA のどのヒリヒリ | 0.001 | 4.93 | | | |
| | のどのつかえ | p<0.001 | 10.12 | | | |
| 皮膚の症状 | AC 皮膚がチクチク | P<0.001 | 46.67 | | | |
| | BA 皮膚がチクチク | P<0.001 | 14.93 | | | |
| 神経症状 | AC どうきがする | P<0.001 | 14.67 | どうきがする | P<0.001 | 15.12 |
| | BA どうきがする | 0.005 | 3.52 | | | |

P<0.01の症状を示した。青はSHS、MCSともに頻度が高い症状で、SHSとMCSの区別が付き難い症状と考えられる。

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

シックハウス症候群患者宅の原因生物因子の1つと考えられる室内塵中のエンドトキシン（LPS）濃度についての調査とLPSが症状悪化の要因の1つと考えられる1例について

主任研究者 鳥居新平 愛知学泉大学家政学部
研究協力者 山崎 貢 愛知県衛生研究所

研究要旨 シックハウス症候群患者宅と対象として喘息患者宅、喘息を含まないアレルギー疾患患者宅、健常者宅の寝室、今の床塵、寝具（敷布団など）の塵に含まれるLPSを測定した。それぞれのグループ間にはLPS濃度に関しては差はみられなかった。LPS濃度は動物飼育環境では増加するといわれているが、家庭内でのペットの飼育程度では影響があまりみられなかった。また調査中にLPSにより症状の悪化をきたしたと思われる1症例を経験したので報告した。

研究目的

環境中のLPS濃度の高い室内環境ではシックビルディング症候群（SBS）発症頻度が高いという報告もあり、SBSの発症・悪化因子の1つとしてLPSが注目されている。

ところがわが国では室内環境中のLPS濃度を測定し、シックハウス症候群（SHS）との関連を検討した報告はない。そこで室内塵中のLPSを測定し、わが国におけるSHSの発症・悪化因子としての意義を検討するためにこの研究を進めた。

対象ならびに方法

対象は愛知県下に有る57名の一般住民宅（平成12～16年）、18名のSHS患者宅（平成16年）および1名のSHS患者の実家宅について家屋塵中のLPS含有量を測定した。室内塵採取法は資料1、その際に記載を依頼したアンケートは資料2に示す。

検体は寝具（敷布団等）71件及び居間等（畳、フローリング等）11件及び猫飼育テラス1件の床面から採取した室内細塵を材料として、日本薬局方に準拠したエンドポイントアッセイ法（エンドスペシー：生化学工業（株））により、エンドトキシン濃度（EU/mg）を測定した。

測定結果

図1は床塵についてSHS宅25検体、喘息患者宅25検体、喘息を除くアレルギー疾患患者宅39検体、健常者宅12検体についてのLPS測定結果とペット飼育状況を調査した成績である。

SHS患者宅や喘息患者宅の家屋塵では測定値にバラツキが多かったが、その理由は明らかに出来なかった。

一部の検体でLPSと同時にグラム陰性桿菌数を測定したが、一定の関係はみとめられなかった。

SHS患者宅の測定値の中の*印は訪問するとからだのホテリ、眼がチカチカ、呼吸困難等の愁訴がみられるSHS患者の実家宅の測定値であり、*が1回目の測定、**が換気等の指導1年後の2回目の測定値である。

SHS患者宅群、喘息患者宅群、喘息以外のアレルギー患者宅群、健常者群の間に統計的に有意差は認められないが、SHS患者宅群、喘息患者宅群ではいずれも測定値のバラツキが大きかった。

LPSがSHS症状の悪化因子であることを疑わせる症例は資料5に示す。

考察

LPS の汚染濃度が高くなる環境条件としてはおそらく多湿、有機塵が多い条件などカビが増えやすい条件が関与している可能性がある。

これまでの SHS の疫学調査でも多湿、室内塵中の有機塵が多いことなどが指摘されており、LPS との関連を指摘している報告もある。

今回の調査では SHS と LPS 汚染との関連は明らかに出来なかったが、喘息群とならんで測定値のバラツキが目立った。

このあたりの解釈については測定した住居の環境条件をもう少し詳細に調査する必要があるのではないかと思われる。

実家を訪問すると SHS 症状があらわれる患者の実家宅は LPS 濃度が強い症状があらわれた初回の調査には 21 EU/mg であり、健常人宅塵に比べおよそ 10 倍近くの高濃度であった。VOC 濃度はホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、スチレンさらに総 VOC 濃度は環境基準内で実家と患者宅の間に差はみられなかった。

患者宅で検出されなかったパラジクロロベンゼンが実家では環境基準以下であったが、検出された。

実家の症状誘発の原因が LPS 以外にもパラジクロロベンゼンである可能性もあるが、LPS の可能性もかなり高いのではないかと考えられる。

まとめ

SHS 患者宅の LPS 濃度は対照群に比べ、室内塵中の LPS 濃度に有意差は認めなかった。

LPS が SHS 患者の愁訴を誘発した可能性がある SHS 患者の 1 例を報告した。

敷布団、床のほこりの採取法 (LPS 検査)

- ① 家庭用掃除機のノズル (T字型) のゴミをよく除き清浄にしてください。
布団専用のノズルがご自宅にあれば布団にご利用ください。
- ② 小袋から 'ゴミ取り袋' を取り出します。
- ③ 小袋に添付したラベルに検査年月日、採取対象 (敷布団、床の別に○印) を記入して下さい。(検体数が3件以上の場合は、備考欄に採取対象を区別してご記入下さい。)
- ④ 'ゴミ取り袋' 1枚 (残り一袋は床用) を下図のように掃除機にセットし、敷布団一枚の表全面を2分間かけて吸引します。
- ⑤ 'ゴミ取り袋' を掃除機から取り出します。
- ⑥ 'ゴミ取り袋' の内部のゴミの集まり具合を見て下さい。先端 ('ゴミ取り袋' の絵の下側) に細塵がまったく見えない場合は、同じ布団をさらに2分間吸引して下さい。
- ⑦ 'ゴミ取り袋' を元の小袋にもどしてチャックをして下さい。
- ⑧ 同様に、もう一枚の 'ゴミ取り袋' に床1畳分の全面を2分間吸引しゴミを集めて下さい。細塵がまったく見えない場合は、隣接する1畳分を2分間吸引して下さい。
- ⑨ 調査票に必要事項を記入して 'ゴミ取り袋' 等と共に早めに送り返して下さい。

