

A) は、ホルムアルデヒドの負荷試験途中より、眼のチカチカ感を訴えた。また、自律神経機能検査として実施したイリスコーダによる対光反応においても、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し、交感神経系の緊張が明らかであった。配偶者(対照者)においては異常所見はみられなかった。しかしながら、負荷試験の前後で実施した末梢静脈血の一般検血、白血球分類、一般生化学、血糖、甲状腺ホルモン、コルチゾール、総 IgE 抗体、ホルムアルデヒド特異 IgE 抗体、CD4/8 比、静脈血ガス分析、心電図(R-R 間隔)、呼吸機能検査(フローボリューム曲線)等には有意の変化はみられなかった。

D. 考察(今後の予定)

引き続き、平成15年度に登録した患者群および新規受診患者より対象となる2群(患者群と対象群)を選択し、負荷試験を実施していく予定である。

E. 結論

今回設置した簡易化学物質負荷試験システムは、化学物質過敏症の病態解析・治療法開発の目的において有用であると考えられる。この証明にはさらに負荷試験の症例数を増やし検討する必要があるが、方向性に問題は無いものとする。

F. 健康危険情報

揮発性化学物質による負荷試験を実施するが、その濃度は厚生労働省の指針値濃度であり、日常的に存在する環境と大差がないため、安全性は高い。本研究においては、前室におけるアンマスキングの後に負荷試験をすることが有意義なものであり、負荷そのものの濃度に危険がないことは、患者同意書の中にも述べてある。

G. 研究発表

未発表。ただし、本研究に関連して実施した基礎実験の結果すなわち「化学物質による気道炎症の惹起に関する研究」について学会発表予定である(資料3)。

H. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では予定なし

I. 文献

- 1) Miller CS, Prihoda TJ: The environmental exposure and sensitivity inventory (EEI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicology and Industrial Health* 15: 370-385, 1999

資料1

簡易チャレンジブース性能評価

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

1. 測定目的

独立行政法人国立病院機構高知病院殿納入簡易チャレンジブースシステムの清浄度およびチャレンジテスト時の曝露濃度を検証することを目的とする。

2. 測定概要

2.1 測定対象物質と測定機器

測定は、チャレンジテストに用いるトルエンとホルムアルデヒドを対象物質とし、厚生労働省の室内空气中化学物質濃度の標準的な測定方法に準じて行った。

測定項目及び測定機器を表1に示す。

表1 測定項目と測定機器

測定項目	測定機器		
	分析機器		捕集機器など
トルエン	GC/MS	GC/MSD 6890/5973N (Agilent 製)	Tenax TA 充填捕集管 +GSP-250FT 型エアポンプ (GASTEC 製)
ホルムアルデヒド	HPLC	HP1050 (Hewlett-Packard 製)	DNPH 捕集管 +ESCORT ELF [®] 型エアポンプ (MSA 製)

2.2 測定点

測定場所は簡易チャレンジブース内、ブース外及び外気の3ヶ所とする。

簡易チャレンジブース内測定点は、吹き出し面中央から100mm離れた1点とし、ブース外測定点はガス発生装置から水平300mm離れてFL+1200mm高さの1点とする。外気測定点は簡易チャレンジブース設置室外のプレイロット・遊び場において外壁から2m以上離れGL+1200mm高さの1点とした。

2.3 採取空気量と測定回数

採取空気量(サンプリング流量×サンプリング時間)、測定回数を表2に表す。

トルエンとホルムアルデヒドの採取空気量は、厚生労働省の基準測定法では新築住宅の場合30分間採取し、それぞれ1~5リットル、30リットル(1~5L、30Lと表記する)と規定されている。外気、ブース外、注入していない場合のブース内測定は上記採取時間、採取空気量とするが、注入時の測定は曝露濃度の経時変化を把握するために、5分間と短時間のサンプリングとした。

表2 採取空気量と測定回数、測定日

測定項目	採取空気量 (流量)	測定回数	測定日
トルエン	5L or 1L (約 0.2L/min)	2回	2004.7.9, 2004.7.21
ホルムアルデヒド	30L or 7.5 (1.5L/min)	2回	

3. 測定結果

3.1 トルエンについて

外気、ブース内外および、曝露濃度の測定結果を表3に示す。

ブース内のトルエン濃度はブース外の約 1/2 程度で、目標とした厚生労働省指針値 1/10 以下を大きく下回り、高い清浄度が維持されている。

曝露濃度測定では、同指針値の 0.5 倍、1 倍の目標濃度に対し制御誤差が 10% 以内に抑えられ、良好な制御性が確認された。なお経時変化については、注入開始 5 分後には既に目標濃度に到達し、その後の濃度もほぼ一定に維持されていることが分かった。

表3 トルエンの測定結果 (単位: $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

注入速度 μl/min	測定場所	測定濃度	目標濃度	制御誤差 %	濃度経時変化 (注入開始: 0分)		
		$\mu\text{g}/\text{m}^3$			5~10分	10~15分	15~20分
—	外気	2	—	—	—	—	—
0	ブース外	11	—	—	—	—	—
	ブース内	6	<26	—	—	—	—
0.177	ブース内	138	130	6.2%	143	136	135
0.354	ブース内	283	260	8.7%	285	279	285

注記: 1. 制御誤差 = (測定濃度 - 目標濃度) / 目標濃度 × 100

2. 使用トルエン原液純度: 99.5% (特級試薬)

2. 測定時ブース外温湿度条件: 25.3°C · 52.5%RH

3.2 ホルムアルデヒドについて

表4 ホルムアルデヒドの測定結果 (単位: $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

注入流量 ml/min	測定場所	測定濃度	目標濃度	制御誤差 %	濃度経時変化 (注入開始: 0分)		
		$\mu\text{g}/\text{m}^3$			5~10分	10~15分	15~20分

—	外気	4	—	—	—	—	—
0	ブース外	11	—	—	—	—	—
	ブース内	2	<10	—	—	—	—
30	ブース内	79	73	8.2%	73	85	欠測
60	ブース内	144	146	-1.4%	145	146	142

注記：1. 制御誤差 = (測定濃度 - 目標濃度) / 目標濃度 × 100

2. 注入時目標濃度はマニュアル記載計算式「注入流量 = 注入係数 × 曝露濃度」による予測値

3. 測定時ブース外温湿度条件：25.3℃・52.5%RH

ホルムアルデヒドの測定結果を表4に表す。

注入していない場合、ブース内ホルムアルデヒド濃度はブース外の1/5以下、厚生労働省指針値の約1/50と高い清浄度が維持されている。

曝露濃度については注入流量を30、60ml/minにして測定した結果、目標濃度に対し制御誤差が±10%以内に抑えられ、注入流量計算式の有効性が確認された。なお経時変化については、注入開始5分後に目標濃度に到達し、その後もほぼ一定に維持されていることが分かった。

4. まとめ

- ① 注入しない場合、簡易ブース内の清浄度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同指針値の1/50以下に高く維持されている。
- ② 曝露濃度の制御は目標濃度の±10%以内に抑えられている。
- ③ 曝露濃度は注入開始5分後に目標濃度に達し、その後も安定に維持されていることが実証できた。

資料2

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

表1 負荷試験結果(症状と理学所見)

	化学物質過敏症患者			同環境下正常対照者	
	負荷前	負荷後	4日後	負荷前	負荷後
性別	女性			男性	
年齢	46			45	
負荷物質	ホルムアルデヒド			ホルムアルデヒド	
濃度	指針値			指針値	
負荷時間	30分			30分	
症状誘発	眼のチカチカ感			なし	
血圧の変化	120/70	116/60	114/60	106/70	110/72
脈拍の変化	86	78	76	60	61
SpO2の変化	98	98	97	98	98
NIRO	特記すべき所見なし			特記すべき所見なし	
対光反応(イリスコーダ)	表2 参照			表2 参照	

表2 負荷試験結果(イリスコーダによる対光反応)

		化学物質過敏症患者		正常対照者	
		負荷前	負荷後	負荷前	負荷後
瞳孔直径	右瞳孔刺激右瞳孔反応	5.8	5.7	6.4	6.8
	左瞳孔刺激右瞳孔反応	5.9	5.9	6.8	6.8
	左瞳孔刺激左瞳孔反応	5.7	5.1	7.0	6.8
	右瞳孔刺激左瞳孔反応	5.3	5.5	7.1*	6.7
縮瞳率	右瞳孔刺激右瞳孔反応	0.3	0.3	0.2	0.2
	左瞳孔刺激右瞳孔反応	0.2	0.14**	0.3	0.3
	左瞳孔刺激左瞳孔反応	0.3	0.3	0.2	0.3
	右瞳孔刺激左瞳孔反応	0.3	0.2	0.3	0.3
反応までの時間	右瞳孔刺激右瞳孔反応	333*	316*	233.0	333*
	左瞳孔刺激右瞳孔反応	366*	350*	316*	316*
	左瞳孔刺激左瞳孔反応	200**	316*	333*	316*
	右瞳孔刺激左瞳孔反応	333*	333*	333*	333*
回復時間	右瞳孔刺激右瞳孔反応	983**	917**	1667.0	1350.0
	左瞳孔刺激右瞳孔反応	816**	767**	2200*	2683*
	左瞳孔刺激左瞳孔反応	983**	667**	1483.0	2584*
	右瞳孔刺激左瞳孔反応	1367.0	1166.0	2116.0	1000.0
縮瞳速度	右瞳孔刺激右瞳孔反応	5.7*	5.8*	4.0	4.3
	左瞳孔刺激右瞳孔反応	3.9	4.8*	4.1	3.7
	左瞳孔刺激左瞳孔反応	5.1*	4.5	4.4	4.8*
	右瞳孔刺激左瞳孔反応	4.8*	4.4	4.4	4.3
散瞳速度	右瞳孔刺激右瞳孔反応	2.3*	2.0	1.7	1.4
	左瞳孔刺激右瞳孔反応	1.7	1.2	2.3*	2.5*
	左瞳孔刺激左瞳孔反応	1.9	1.9	1.6	1.8
	右瞳孔刺激左瞳孔反応	1.4	1.7	2.0	2.0

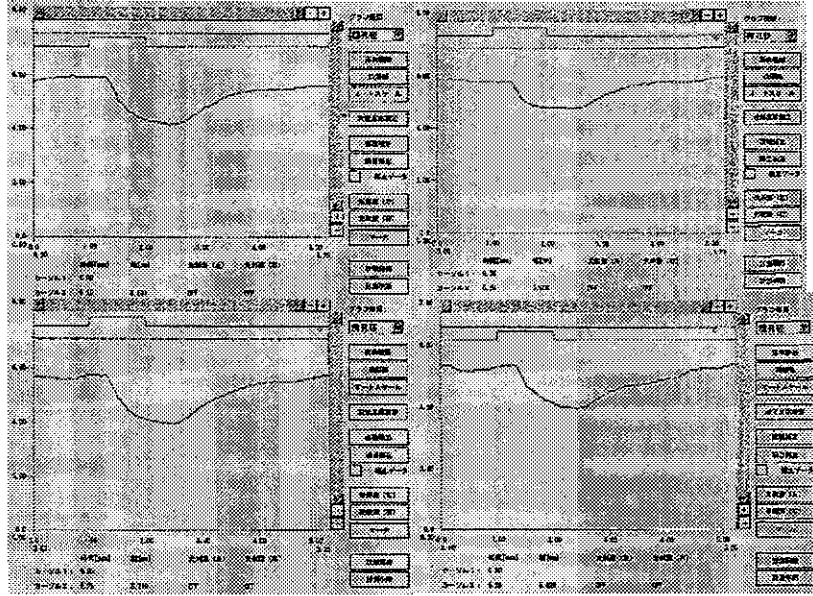
* 亢進 ** 減弱

表3 負荷試験結果(血液検査)

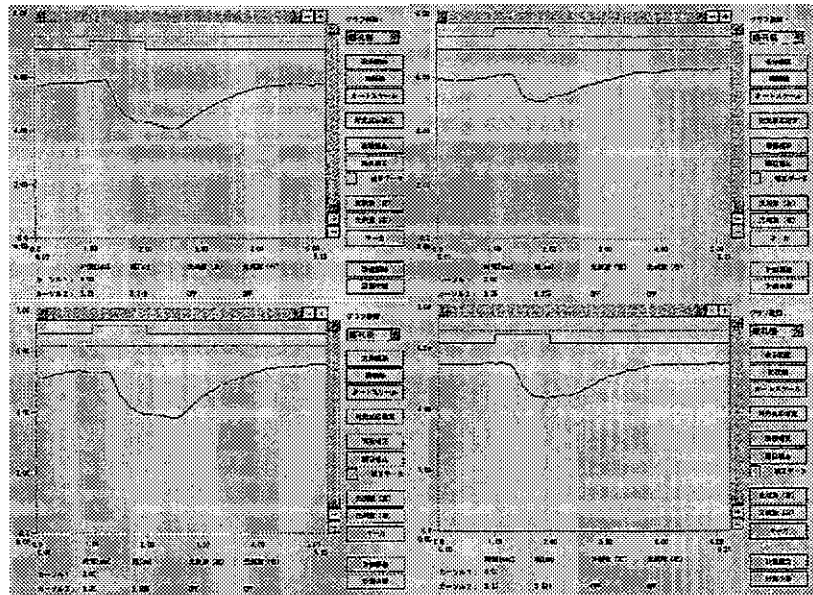
検査項目	化学物質過敏症患者		正常対照者	
	負荷前	負荷後	負荷前	負荷後
WBC	7900	8200*	56	55
RBC	468	468	478	483
Hb	11.7**	11.7**	14.8	14.9
Ht	36.8	36.5	43.8	44.3
MCV	78.6**	78**	91.6	91.7
MCH	25**	25**	31.0	30.8
MCHC	31.8**	32.1	33.8	33.6
Plt	48.8*	49.7*	21.8	21.5
Neut	61.6	57.0	51.5	45.1
Lym	31.1	34.4	38.3	44.0
Eos	1.8	1.8	2.5	3.7
Bas	0.5**	0.6**	0.4	0.2
Mon	5.0	8.4*	7.3	7.0
GOT	16	17	21	22
GPT	30	32	26	27
ALP	224	228	170	170
CHE	341	378	286	284
CK	55	56	62	61
血糖	125	101	107	2
T-Bil	0.4	0.4	0.7	0.6
Cre	0.4	0.4	0.8	0.8
Na	141	141	142	141
K	4.0	4.1	4.2	4.2
Cl	108	107	107	106
Ca	10.0	9.8	10.0	9.9
P	4.0	4.4	3.1	3.2
Mg	2.3	2.4	2.2	2.3
FT3	2.9	3.0	3.3	3.3
FT4	1.2	1.2	1.3	1.3
TSH	0.5	0.7	2.2	2.2
pH	7.4	7.4	7.4	7.4
PvCO2	46.1	44.8	48.7	47.8
PvO2	33.0	29.8	48.9	45.7
HCO3	24.8	24.5	27.2	26.8
IgG	1525	1598	1105	1083
IgA	565	624	182	183
IgM	197	209	206	203
IgE	22	25	12	12
FA-RAST	0	0	0	0
Cortisol	8.5	15.6	6.9	19.7

* 上昇 ** 低下

対光反応(化学物質過敏症患者:負荷前)



対光反応(化学物質過敏症患者:負荷後)



資料3

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

化学物質による気道炎症の惹起に関する研究

トルエンジイソシアネート(TDI-HSA conjugate)刺激による
気道上皮のサイトカイン産生能

分担研究者	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
研究協力者	アレルギー科	小川 博久	
	呼吸器外科	日野 弘之	
	小児(アレルギー)科	小倉 英郎	

目的

- TDIと血清アルブミン(HSA)との化合物により気道上皮を刺激し、サイトカイン産生への影響を検討する。
- ステロイドによる抑制効果、EGFRの関与についても検討する。

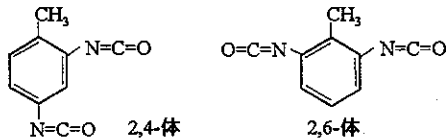
気道炎症をおこす化学物質

タバコ煙抽出液	ホルマリン	HDI
ディーゼル粒子 metal	TDI	MDI
		など

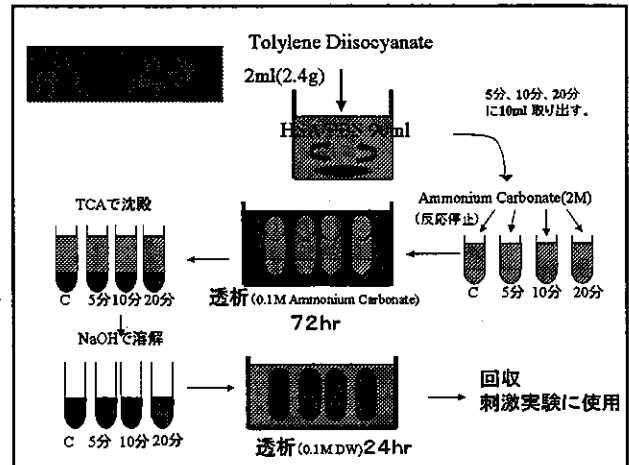
トルエンジイソシアネート Toluene Diisocyanate (TDI)

分子式: $C_9H_{10}N_2O_2$

分子量: 174.2



トルエンジイソシアネート(TDI)はウレタンや建材の接着剤などの原料として多く使用されている。



トルエンジイソシアネート(TDI)の人体への影響

- 過敏性肺臓炎や職業性喘息の原因物質と考えられている。
- 最近ではシックハウス症候群の原因になることも報告されている。
- 気道上皮へのTDIの直接的な影響についてはほとんど報告がない。

Lee YM et al. J.Korean Med Sci. 2003 18(6) 809-812

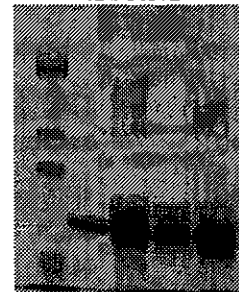
- TDI-HSA conjugateとPBMCの刺激により気道上皮細胞からのIL-8産生が増加。
- dexamethasone, 抗TNF- α , 抗IL-1 β 抗体により抑制
- 機序は不明

Mattoli et al. J.Cellular Physiol. 1991 149 260-268

- TDI暴露後48時間から6日に気道上皮細胞からIL-6産生が増加。
- TDI暴露後6日にIL-1 β mRNAが発現。

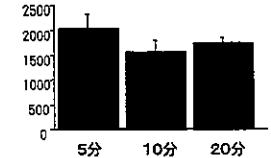
TDI-HSA Conjugateの解析

SDS-PAGE

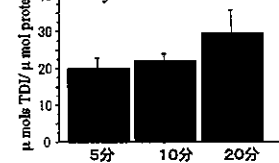


HSA 5分 10分 20分

ng/ml Protein content



μ mole TDI / μ mole protein Isocyanate total bound



方法

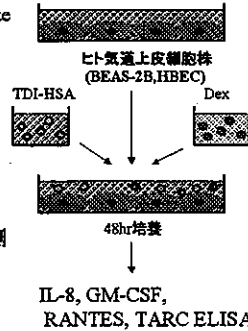
BEAS2B:ヒト気道上皮細胞株
HBEC:初代培養ヒト気道上皮細胞
(primary human bronchial epithelial cell)

BEAS2B(またはHBEC)を24well-plateに培養

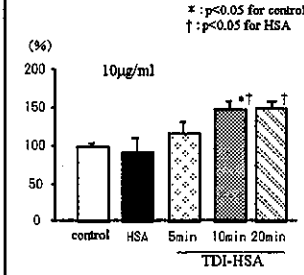
5 μ g-50 μ g/mlのTDI-HSA conjugateを加え48時間培養した。

上記にDexamethasone (Dex)を10⁻⁷M, 10⁻⁹Mを加え48時間培養した。

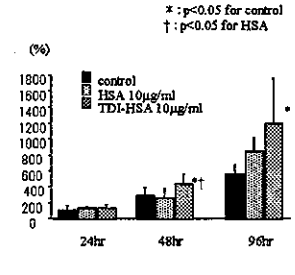
上清中のサイトカインはELISA法で測定した。



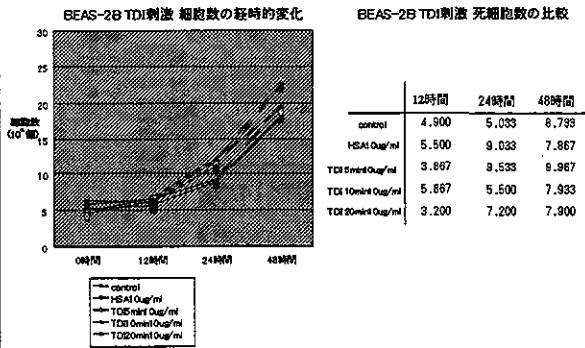
TDI刺激によるIL-8産生
TDI-HSA作成時間での比較
(BEAS2B)



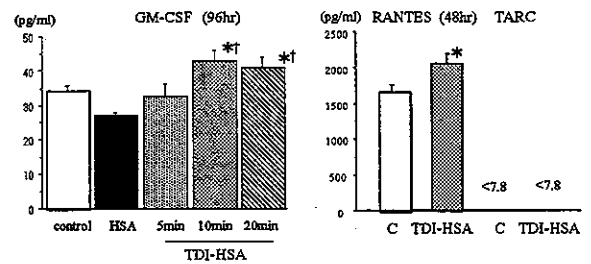
TDI刺激によるIL-8産生
の経時的変化 (BEAS2B)



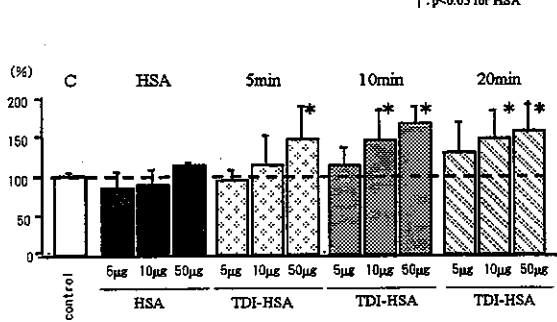
BEAS-2BのTDI刺激による細胞数の比較



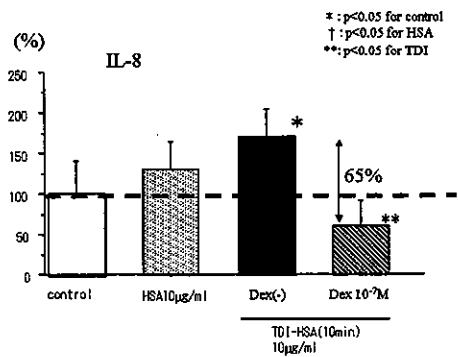
TDI刺激によるGM-CSF,
RANTES, TARC産生 (BEAS2B)



TDI刺激によるIL-8産生 (BEAS2B)



Dexamethasoneによる抑制効果



結果のまとめ

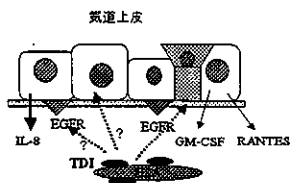
1. TDI-HSA刺激により気道上皮からのIL-8産生は用量依存性、TDI-HSA作成時間に依存して増加した。
2. GM-CSF産生もTDI-HSA作成時間に依存して増加する傾向がみられた。
3. RANTES産生もTDI-HSA刺激により増加傾向がみられた。TARCは産生が認められなかった。
4. Dexamethason添加によるIL-8、GM-CSF産生の抑制はTDI-HSA刺激においても同様であった。

考察

TDI-HSAにより気道上皮からのIL-8,GM-CSF産生が増加した。



TDI-HSAは気道上皮を刺激し炎症性サイトカイン産生を増加させ、職業性喘息やシックハウス・シックビルディング症候群などの症状発現、増悪に関与している可能性がある。



厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 西間三馨 国立病院機構福岡病院長

研究要旨

シックハウス症候群のアレルギー学的・呼吸器学的検討、ならびに新規患者の自宅、職場（学校）の VOCs (volatile organic compounds) を測定し症例を追加した。アレルギーの面では中高年患者ではその要素は少なく、逆に学童では多かった。呼吸器学的にはカプサイシン吸入試験による咳閾値がコントロールに比して有意に亢進していたが、他の呼吸機能は疾患特異的なものは見出せなかった。VOCs は全体的に正常範囲のものが多く受診時には改善されていたと考えられた。一方、職場、または新築家屋内の明らかな VOCs 高値による発症例もあり、いずれも環境からの離脱により改善した。以上は、前年度に見られたものと同様で新たな知見は検出できなかった。

研究協力者：庄司俊輔（国立病院機構福岡病院 副院長）、下田照文（国立病院機構福岡病院 臨床研究部長）、小田嶋博（国立病院機構福岡病院 統括診療部長）、横田欣児（国立病院機構福岡病院 心療内科医長）、野上裕子（国立病院機構福岡病院 呼吸器科医長）、加藤真理子（国立病院機構福岡病院 皮膚科）、宗 信夫（宗耳鼻咽喉科 院長）、武田正義（武田設計 代表）、須貝 高（福岡大学工学部 建築学科 教授）、石田 卓（福岡大学工学部 建築学科 助手）、高木直美（(株) サードステージ 取締役社長）、松井裕康（大島眼科病院 副院長）

A. 研究目的

シックハウス症候群 (SHS)、化学物質過敏症 (MCS) と考えられる患者群の発症要因、臨床症状、検査所見、環境中の VOCs 測定、臨床経過を内科的（アレルギー、呼吸器、心身医学）、耳鼻咽喉科的、眼科的、皮膚科的、建築学的に総合的に検討し、症例を蓄積する。

また、主任研究者（鳥居新平）によるアンケート調査に症例を提供する。

以上により、SHS、MCS の疾患定義を明らかにし、病因解明、治療法の開発に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

SHS の研究ならびに診断・治療ができるためのチームを医学分野（呼吸器科、小児科、アレルギー科、

心療内科、耳鼻咽喉科、皮膚科、眼科）、建築分野（建築工学、設計）、情報収集分野等の専門家により構成し、各々の分野で SHS の検討を行う。具体的には、①外来受診の SHS 患者のエントリーと分析、②カプサイシン吸入試験による咳閾値測定症例の追加、③SHS 症例の居住環境を VOCs を中心に検討する。

研究 2 年目は新規患者を追加し研究を継続する。（倫理面への配慮）

吸入試験、及び室内外環境調査については十分なインフォームド・コンセントのとりつけと個人情報の保護を行う。

C. 研究結果

1. 症例背景

SHS、または MCS と考えられる、または疑いの症例は表 1 の MCS 症例一覧に示すように、現在 76 例である。性別は男：20 例 (26.3%)、女：56 例 (73.7%) と女性に多い。年齢は 1～86 歳（平均 38±21 歳）で 40 歳以上が 33 例、10 歳以下が 10 例となっている。2004 年 1～12 月の 1 年間の 8 例では、すべて女性であった。年齢は 1 例を除き 40 歳以上（平均 56.7 歳）と高齢であった（表 2-6、図 1-7）。

2. シックハウス症候群 (SHS) 患者のアンケートから推定した SHS 重症度と、同患者のカプサイシン閾値との間の相関性の検討

研究目的：建築物の室内空気汚染因子による健康障害と定義される SHS は MCS ともいわれ、近年注

目を集めている。しかし、その本体、病態についてはいまだ解明されておらず、従って有用な診断方法が確立されていない。本研究では SHS の臨床症状のうち、主として呼吸器症状（喘鳴、咳など）に注目し、咳閾値測定に用いられているカプサイシン吸入テストが本疾患の診断に有用であるかどうかを検討した。

方法：対象は、SHS 患者 48 例（男性 9 例、女性 39 例、平均年齢 39.0 ± 17.5 歳）、慢性咳嗽(CC)患者 103 例（男性 34 例、女性 69 例、平均年齢 50.8 ± 17.8 歳）、健常者(Cont)31 例（男性 14 例、女性 17 例、平均年齢 37.0 ± 9.8 歳）とした。

慢性咳嗽患者とは、8 週間以上乾性咳嗽が続き、レントゲンで異常を認めず、喘鳴を聴取しない患者で、健常コントロールは慢性の肺心疾患を有せず、6 ヶ月間上気道感染のない者とした。

これらの対象に、FVC、 $FEV_{1.0}$ 、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} を測定後、アストグラフを用い、カプサイシンの吸入テストを施行した。吸入方法は、生理食塩水を 60 秒間吸入、咳がでなければ、カプサイシン $0.12 \mu\text{M}$ から 15 秒間吸入、45 秒間間隔をあけて咳がでなければ、倍の濃度のカプサイシンを吸入させる。これを順次行い、咳が 5 回以上でたところで中止し、その濃度を咳閾値 (C_5) とした。カプサイシンの最高濃度は $62.5 \mu\text{M}$ である。最後に FVC、 $FEV_{1.0}$ を測定した。

さらに SHS 患者について、罹病期間、咳症状の有無、血清 IgE 値、喀痰好酸球、呼気中一酸化窒素濃度(eNO)を測定し、咳閾値との関連を調べた。

結果：FVC、 $FEV_{1.0}$ 、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} は 3 群間で有意差を認めなかった (表 7)。

LogC5 は、SHS 0.364 ± 0.756 、CC 0.680 ± 0.701 、Cont 1.132 ± 0.605 であり、SHS は、CC、Cont に比して有意に LogC5 が低値 ($p < 0.05$ 、 $p < 0.0001$) であった。また CC と Cont の間にも有意差 ($p < 0.01$) を認めた (図 8)。

罹病期間と C5 の相関は認めず、咳症状の有無で、C5 には差を認めなかった (表 8)。同様に喀痰好酸球数との関係も認めなかった (表 9)。また血清 IgE 値、eNO との有意な相関はなかった。

考察：今回の研究の結果、SHS の患者は、CC、Cont に比較して有意にカプサイシンによる咳誘発閾値が低く、この吸入テストは SHS の診断に有用である可能性を示唆している。

シックハウス症候群の病態に関しては不明な部分が多く、従って有用な診断法も、クリーンルームにおける揮発性有機化合物の負荷誘発試験以外は確立していない。臨床的には粘膜刺激症状をはじめとして、皮膚症状、頭痛、興奮、めまいなどの精神神経症状、動悸などの循環器、関節筋肉症状、また消化器症状など全身にわたり多彩である。また発症に関しては心理社会的要因の関与も考えられている。

SHS は咳、喘鳴などの気管支喘息様症状を呈する例においても、閉塞性換気障害はなく、アレルギーの関与も否定されており、気管支拡張薬、ステロイド薬などの効果も認められない。これらのことより SHS の病態は喘息とは異なると考えられる。

揮発性有機化合物の一つであるホルムアルデヒドはこのような症状を引き起こす物質と考えられているが、低濃度で知覚神経 (C-fiber) を刺激して神経原性炎症を引き起こすことが知られている。またスウェーデンの Millqvist らは、気道過敏性のない患者に対してカプサイシン吸入負荷テストを施行し、濃度依存性に咳が発現する結果を得ている。彼らはこの結果より MCS の本質として Sensory Hyperreactivity という概念を提唱し、咳発現のメカニズムとして C-fiber 刺激による感覚神経の関与を示唆した。

C-fiber 刺激によりいかなる経路で咳が誘発されるのかは今後の研究によるが、この吸入テストで咳閾値を測定することは、SHS の診断に有用であると考えられる。また咳閾値の測定は診断のみならず、咳嗽に対する薬物療法など治療判定にも重要な役割を果たすと考えられる。

学会発表：

- 1) Hiroko Nogami, Shunsuke Shoji, and Sankei Nishima. Capsaicin provocation test as the diagnostic method for the multiple chemical sensitivity. 2003 International Symposium on Indoor Air Quality and Health at Tokyo. 10th January, 2003
- 2) Hiroko Nogami, Nobuhiro Kamikawaji, Terufumi Shimoda, Hiroshi Odajima, Shunsuke Shoji, and Sankei Nishima : Sensitivity of the Cough Reflex in Patients with Chronic Cough and Sick House Syndrome, 99 ATS international conference in Seattle USA, 2003

論文

1) Hiroko Nogami, Hiroshi Odajima, Shunsuke Shoji, Terufumi Shimoda, and Sankei Nishima : Capsaicin provocation test as a diagnostic method for determining multiple chemical sensitivity. Allergology International ; 53: 153-157, 2004

3. 自宅のVOCs測定

研究要旨：福岡病院との連携によりアレルギーの調査を行うと共に、ヒアリングによる調査、健康度・汚染度による調査、問診票、化学物質の測定などを行った。

研究目的：前論文¹⁾に引き続き本論文では、ホルムアルデヒド（以下、HCHOと称す）、VOCsの一つである芳香族

炭化水素のBTX（ベンゼン（以下、Bzと称す）、トルエン（以下、Tlと称す）、キシレン（以下、Xyと称す）などの濃度を化学物質過敏症と診断された患者の住宅の実態調査を行った。また、安心して居住できる化学物質過敏症の患者のための建築的対策を見出した。なお、図9に建材からの化学物質の放散モデルを示す。

研究方法：研究方法は、前論文¹⁾と同様の方法である。化学物質の捕集法と分析方法として、HCHO濃度はトリエタノールアミン添着シリカゲル充填管にて水抽出のAHMT吸光光度法であり、VOC（BTX、パラジク

ロロベンゼン、エチルベンゼン）濃度は粉状活性炭充填管にて二流化炭素抽出のガスクロマトグラフである。さらに、電磁波（米国F.W.BELL社製、4080型ガウスメーター（3軸測定器、測定範囲：0.1～511mG）で、①密着した状態、②10cm離れた状態、③50cm離れた状態、をYW邸で測定した。なお、スウェーデン政府（MPRⅡ、VDT規制値、50cm）では2.5mGが上限値である³⁾。

表10に測定した住宅の概要（2004年4月～2005年3月）、表11に測定した住宅の外観（集合住宅、戸建住宅を示す。国立病院機構福岡病院で化学物質過敏症と診断された患者の住宅（KT邸、OK邸、KW邸、MY邸、HI邸、YW邸の6件）を測定した。また、化学物質過敏症の患者のために対策を講じた住宅（ST邸、福岡県糸島郡二丈町、調査日：2004年12月11日）から得られた結果と比較しながら、化

学物質に汚染されないための住宅を提案した。

研究結果：

1) 化学物質過敏症の患者の住宅

1) -1. ヒアリングによる調査（表12～14）

・車から排出される排気ガス工場煤煙近隣での農薬散布による外気汚染が気になるという患者がいた（KT邸、OK邸、KW邸、HI邸）。

・防虫剤の臭いが気になるという患者がいた（KT邸、KW邸）。・現在の住宅には住むことができず、以前、住んでいた住宅やその他の住宅に転居した（MY邸、HI邸）。

1) -2. 汚染度チェックと健康度チェックによる調査

・汚染度チェックによる調査から、多かったのは、合板類の家具の使用（KT邸、OK邸、KW邸、MY邸、YK邸）であり、次はビニールクロスの使用（KT邸、OK邸、HI邸）であった（図10）。・健康度チェックによる調査から、多かったのは、HCHOが要因で引き起こされている可能性があった（図11、表15）。

1) -3. 問診票による調査（表17）

問診票は、住まい手情報（①～③、⑩、⑪、上半分）と建物情報（⑤～⑨、下半分）に区分できる。

①個人の属性：・アレルギーの方がいる住宅である（KT邸、OK邸、YW邸）。・化学物質に過敏な方がいる住宅である（HI邸）。・アレルギーの方および化学物質に過敏な方がいる住宅である（KW邸、MY邸）。

②個人の習慣：・換気扇の下あるいは屋外で喫煙する方がいる住宅である（OK邸、KW邸、MY邸、YW邸）。

③周囲環境：・雑草地・雑木材地がある（KT邸、KW邸）。・工場煤煙がある（OK邸）。・近くの公園・農地で農薬の散布がある（OK邸、MY邸）。・車通りの多い道路沿いで、近くに高圧線があり、ゴミの集積場、粉塵・埃の量が多い（KW邸）。・自動車の排気ガスが多い（KT邸、KW邸、HI邸）。・近く（500m以内）に池がある（YW邸）。

⑩症候・アレルギー（表16）：・特記すべき症状としては、新聞や粉状石鹸の臭いで、嚏の出る症状である（YW邸）。

⑪症候の状況：・現在の住宅に引越し・リフォーム後に悪化・新たに発症した症状があった（KT邸、OK邸、KW邸、MY邸、HI邸、YW邸）。・症状が軽減する場所は、戸外と公園であった（KT邸）。・症状が軽減する場所は、換気をした場合であった（KW邸、YW邸）。・症候のみられる季節は、春季や夏季に、特に症状

が悪化する (MY邸, HI邸)。

⑤建物仕様：・仕上材や仕上材などが不明であった (KT邸, OK邸, KW邸)。・床下に防蟻処理 (白蟻対策) を使用していた (KW邸, MY邸)。

備仕様：・暖房器具としては石油ファンヒーターの使用であった (KT邸, OK邸, HI邸)。

⑦室内状況：・必要に応じて、台所の換気扇を使用していた (KT邸, OK邸, HI邸)。・常時、台所の換気扇を使用していた (YW邸)。・24時間換気システムを行っているため、窓を開けての習慣はない (MY邸)。

・室内での粉塵が多い (OK邸, KW邸)。・刺激臭が室内で時々する (OK邸, KW邸, YW邸)。

⑧使用状況：・症状が悪化する部屋は、長時間滞在している台所であった (KT邸)。・症状が悪化する部屋は、和室であった (YW邸)。・測定した住宅で以前は、ペットを飼っていた (MY邸)。・室内にファックス、プリンターがあった (HI邸, YW邸)。

⑨行動スタイル：・日常生活用品に注意する必要がある (KT邸, OK邸, KW邸)。

1) -4. アレルギー (RAST法) の検査の結果の分析

ホルマリンに対してのアレルギーの検査は全ての患者で陰性であった。このことから、HCHOだけでなく、様々なアレルギー等の要因が絡み合い、患者の体調を悪くしていることが考えられた (表18)。

1) -5. 化学物質の測定

・個人暴露濃度はそれぞれ低濃度であった。HCHO濃度が0.02ppm^{註1)}以上の0.029ppmの個人暴露濃度であった (KT邸, OK邸, 図12のb)。但し、MY邸, HI邸, YW邸では測定した住宅には居住できないため、個人暴露濃度の測定は行わなかった。

・HCHO濃度は指針値を超える室内があった (MY邸, 図13のa))。その他の3つの化学物質は全ての住宅の室内で指針値を超えなかった (図13のc) d))。

・前回 (MY邸では2年前, HI邸では1年前) と今回のデータを比較すると、平均温度 (図14のa)) と平均相対湿度 (図14のb)) から算出した気中濃度補正係数 (図14のc))^{註2)}に僅かに違いが見られた。その結果、HCHO濃度に大幅な減少はなかった (MY邸, HI邸, 図14のd))。しかし、BTX濃度は大幅に減少した (MY邸, 図14のe))。これは、HCHOは内部拡散支配型放散 (長期揮発型, 図9のa)) であるのに対して、BTXは蒸散支配型放散 (短期揮発型, 図9のb)) であることによる。

・気中濃度補正係数が低いにも拘わらず前回に比べて今回の方が濃度が高くなる室内 (MY邸, 図14のd), 写真1, 2) があった。逆の場合もあった (図14のd), 写真3, 4)。指針値の濃度を超える室内もあった (MY邸, 図14のd), 写真2)。

・後から持ち込んだ家具や備え付けられている家具等の内部の濃度が高かった (KT邸, KW邸, MY邸, 写真5~9)。

・HCHO濃度の補正後^{註2)}に高くなる家具類の内部 (KT邸, 写真5, 6) があった。

・前回に比べて今回は、T1濃度が低下すると共に、約2~3倍近いHCHO濃度の上昇があった (MY邸, 写真7)。

・衣類を収納する家具 (KW邸, 写真9) はHCHO濃度が高かった。つまり、使用上の注意 (図15) のように、ホルムアルデヒドの衣類等への移染によるアレルギー症状の悪化が危惧された。

・家具類の内部はBTX濃度と共にHCHO濃度が低い場合もあった (KW邸, MY邸, YW邸, 写真10~12)。

・床下収納コンクリート型枠用合板、換気口なしの状態, 写真13, 14) から10階の洋室② (写真15) と10階の主寝室 (写真16) にHCHOが流入している可能性が考えられた (HI邸, 写真13~16)。

・患者より指摘があった部屋のHCHO, BTX濃度は低かった (KT邸, YW邸, 写真17~21)。

・集成材からのHCHOの揮発が危惧されたが、集成材を密閉したビニール袋に入れて測定した結果、検出限界以下で問題はないと思われた (YW邸, 写真22)。

・測定した4つの化学物質の他に、パラジクロロベンゼンの検出された室内があった (OK邸, 写真23)。

・今回の測定では、エチルベンゼンの検出された室内はなかった。

電磁波の測定1) -6.

・オープンレンジは、通電のOFF状態でもかなり高い電磁波が発生していた (表19のa))。

・冬季でも住宅の全ての窓を全部開放の上で使用しているレンジフードは、10cm離れた状態でも2.5mG以上であった。10cm離れた状態というのは、人の頭の付近となり危険性が高いと思われた (表19のa))。

・暖房器具として使用している遠赤外線ヒーターは、10cm離れた状態でも2.5mG以上の箇所が大半であった。実際には患者の子供は、寒さの余りに密着した状態で使用しており、かなり危険性が高いと思われ

た(表19のb))。

・安全な暖房器具は、リモコン部分を除く電気カーペットとルームエアコンであった(表19のc, d)。ルームエアコンでは2.5mG以上を示すこともあったが、実際には50cm以上離れて生活していることから安全であると判断した。

2) 化学物質過敏症の患者のために対策を講じた住宅

図16に化学物質過敏症の患者のために対策を講じた住宅(ST邸)の平面、表20に測定をした住宅の問題点とST邸との比較、表21にST邸の写真の説明を示す。ST邸は、埼玉県にあるT建築士事務所のS氏により設計され、福岡の地元の工務店との共同作業にて福岡県糸島郡二丈町に建設中であった。

考察

表22, 23に各住宅における問題点の対策と考察を示す。濃度が高濃度であった住宅には、患者は現在、居住できないでいる。しかし、低濃度の住宅に患者が居住している場合もあり、対策を行わずに暴露され続けた場合は、症状が重度になる可能性がある。また、患者の不安を取り除けるように話を傾けることも大事であると思われた。

まとめ

本論文では、ホルムアルデヒド、BTXなどの濃度を化学物質過敏症と診断された患者の住宅の実態調査を行った。その結果、室内のHCHO濃度は一部の室内と大半の家具類の内部を除くと低く、BTX濃度はいずれの場合も低かった。

また、安心して居住できる化学物質過敏症の患者のための建築的対策としては、次のようである。

- ①密閉空間(システムキッチン, 食器棚, 床下収納)から室内に流入してくることにの対策(天然系塗料によるマスクング, 使用している建材の変更)
- ②24時間換気システムの換気扇の塵埃の堆積・付着の問題への対策(メンテナンスしやすい換気扇の構造とフィルターの開発)
- ③室内に発生した化学物質を除去するために使用していたレンジフードからの電磁波汚染への対策(低い電磁波の器具の開発)
- ④日常生活で使用される防虫剤からの揮発への対策(具体的には、パラジクロロベンゼンは測定したが、一部の室内からは発生していた。それ以外にナフタリン、ピレスロイド剤などからの化学物質が発生す

るので、表24のような対策が必要である)。

今後の課題としてはHCHO濃度を0.02ppm未満(著しい影響はない、表25)^{註1)}を可能とするために、低濃度であっても発生がどこから出てきているのかを把握する必要がある。さらに、化学物質過敏症の悪化を防ぐためにも、換気と電磁波の関係、他の化学物質やダニ類やハウスダストなどからの影響を検討することが必要である。

健康危険情報

特になし。

研究発表

- 1)横田直人, 南里大作: シックハウス症候群による健康障害についての測定調査—化学物質過敏症患者における建築的対策—, 福岡大学工学部建築学科, 平成16年度卒業論文【環境工学系】, 平成17年1月17日, 総頁209

知的財産権の出願・登録状況

特になし。

注

1) 表25に室内HCHO濃度による臨床影響⁴⁾を示す。これは、五洋建設(株)と三重大学医学部皮膚科科学講座の水谷仁教授との共同研究で得られた結果であり、化学物質過敏症の患者にとってはHCHO濃度が0.02ppm未満でないと発症することを意味している。

2) ホルムアルデヒドの放散に対する温度・相対湿度の影響を補正するには次の式(1), (2)が用いられている(農林水産省森林総合研究所木材化工部接着研究室長井上明生の式)⁷⁾。つまり、補正気中濃度は、温度または相対湿度、あるいは気中濃度係数が高いほど高くなることを意味している。また、厚生労働省では温度25℃に満たない時には、式(3)によりHCHO濃度の補正を行うことを推奨している。

$$C = C_0 \times A \quad \dots (1)$$

$$= C_0 \times 1.09(t-23) \times (55+h) \div 100 \quad \dots (2)$$

$$C = C_0 \times (25-t) \times 100 \div (55+h) \quad \dots (3)$$

ここで、

C: 気中濃度補正 [ppm], Co: 気中濃度 [ppm], A: 気中濃度補正係数 [-] (温度23℃, 相対湿度45%の時の基準を1とした時の係数), t: 温度 [℃], h: 相対湿度 [%]

3) セメント, 石英, セルローズファイバー, メチルセルロース(天然木材の接着成分)からなる接着剤。

4) ネパールの高地2000mで採取した高山植物。

参考文献

- 1) 石田卓, 須貝高, 田中隆一, 桜井誠, 関口博史: ホルムアルデヒド・BTXの揮発による室内空気汚染その6, 福岡大学工学集報, 第73号, 平成16年9月, pp. 79-104.
- 2) 石田卓, 須貝高: 電磁波に関する基礎的研究その1 住宅内で使用する電化製品の文献調査, 福岡大学工学集報, 第71号, 平成15年9月, pp. 107-120.
- 3) 石田卓, 須貝高, 田中隆一, 桜井誠, 関口博史: ホルムアルデヒド・BTXの揮発による室内空気汚染その5, 福岡大学工学集報, 第70号, 平成15年3月, pp. 345-361.
- 4) 末永義明, 上森弘恵, 小座野貴弘, 水谷仁: ホルムアルデヒドによる低濃度室内空気汚染(その1) 健康影響, 日本建築学会学術講演梗概集, 2004年8月, pp. 1047-1048.
- 5) <http://www.rinnesha.com/syounou.html> ((株) りんねしゃのホームページ, 2005年2月1日現在)
- 6) <http://www.gettou.co.jp/001gettoutoha/index.html> (日本月桃(株)のホームページ, 2005年2月1日現在)
- 7) (財)日本住宅・木材技術センター: ホルムアルデヒドと木質建材, (株)太平印刷社, 1999年6月, 総160頁
- 8) <http://www.namie-koumuten.jp/> (浪江工務店のホームページ, 2005年2月1日現在)

謝辞

本研究に際して, 実験に当たり平成16年度の建築学科の卒業計画の学生である南里大作君および横田直人君の多大なる協力を得た。ここに記して謝意を表す。

4. シックハウス症候群(SHS)患者のアンケートから推定したSHS重症度と、同患者のカプサイシン閾値との間の相関性の検討

要旨: 国立病院機構福岡病院(以下:福岡病院と略す)にて、シックハウス症候群(以下:SHSと略す)と診断された患者について、福岡病院にて作成された患者の症状に関するアンケートにより推定されたSHS重症度と、カプサイシン吸入テストより得られた咳閾値の間に相関があるかどうかを検討した。結果は神経症状など一部の症状の重症度と、咳閾値の

間には非常に弱い相関が見られたが、ほとんどの症状とは無関係であった。今後はより広く用いられている米国テキサス大学作成の問診票であるQEESIなど他のSHSに関するアンケートを利用してさらに咳閾値との相関を検討する必要があると考えられる。

研究目的:福岡病院においては、野上らの研究により、SHS患者においては、健常者および慢性咳嗽患者に比して、有意に、カプサイシン咳閾値が低下していることが確認されている(本研究報告書の別項参照のこと)。今回の研究の目的は、このSHS患者における咳閾値が、SHSの重症度と相関を有するかどうかを検討することである。

研究方法:福岡病院においては、今年度までに76名の患者がSHS患者として登録され、多角的に検討が行われてきている(SHS患者の総リストについては、本報告書に添付されている)。今回の検討に用いたのは、福岡病院の横田らにより作成されたSHS症状についてのアンケート結果と、野上より提供を受けたカプサイシン吸入テストの結果で、登録患者のうち、アンケート記入とカプサイシン吸入テストの双方を行ったものを抽出して、統計的解析を行った。解析方法としては、アンケートにより得られたSHS症状の個数を、症状を呈した臓器ごとに算定したものと、同患者のカプサイシン咳閾値の間の相関を見たものである。相関係数としては、ピアソンの積率相関係数を用いた。全部の結果を表26に示した。今回用いたアンケートを表27として添付した。

(カプサイシン吸入テストおよび咳閾値の詳細は別項参照のこと)

研究結果:表26は、SHS患者でアンケート記入とカプサイシン吸入テストの双方を行った28名の患者のリストである。記載された項目は、左より右に、患者番号(No.)、イニシャル(Initial)、年齢(Age)、性別(Sex)、咳閾値(Th.)、鼻症状(nose)、目の症状(eye)、耳の症状(ear)、喉の症状(throat)、呼吸器官症状(resp.)、消化器官症状(digest)、泌尿生殖器官症状(uro)、神経症状(nerve)、精神症状(psychol.)、人間関係(human)、全身症状(general)、その他の症状(others)の順である(表2参照)。

今回の解析結果は、咳閾値(Th.)と各臓器症状の陽性項目数の相関をそれぞれ統計処理し、表1最下段の「相関係数」として記載した。ピアソンの相関係数においては、その絶対値を $|r|$ とすると、 $|r|$

が0.2以下ではほとんど相関が無く、0.2以上で0.4以下では弱い相関があるとされているが、結果的には、ほとんど相関はなく、僅かに「神経症状」と「全身症状」に弱い相関ありとの結果を得たのみであった。

考察と今後の予定：SHS 患者の症状の重症度と、カプサイシン吸入テストでの咳閾値との相関が認められれば、この疾患の病態の解明が進むと考えて行った検討であるが、残念ながら今回の研究では非常に有意と言える結果は得られなかった。そもそも、SHS 患者の爺焦土を客観的に測定する方法は、万人が認めるものは存在せず、それなら、当院のものをまず使用してみることを考えたわけであるが、やはり、症状の重症度を個数で判定するのは無理があると思われる。とりあえず来年度には、アンケートとしてその有効性が国際的にある程度認知されている、米国テキサス大学作成のアンケートである QEBSI(Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory)の和訳したものを入手し、当院で協力の得られる登録患者に郵送し、それを回収した症例で、カプサイシン咳閾値との相関を検討したいと考えている。可能であれば、野上の研究でデータの得られている慢性咳嗽患者、および健常者にも同アンケートをお願いして、検討を加えたいと考えている。

5. 化学物質過敏症の母子症例の報告

要旨：化学物質過敏症（MCS）は、微量の化学物質により全身の臓器に種々の多彩な主として過敏な症状をきたす病態である。今回同一の化学物質曝露により MCS を来した 86 歳と 51 歳の母娘症例を報告する。業者による殺虫剤の噴霧以来、きつさ、息苦しさ、知覚異常、発疹等を来すようになり、その後種々の微量の化学物質に接触する度に、くり返し同様の自覚症状を引き起こした。母では接触性皮膚炎との違いが不明確であったが、その他では MCS に起因すると思われる理学所見、検査所見の異常は見られなかった。抑うつ不安状態が入院前にはあったが、化学物質を極力除いた MCS 用特別室に入院すると改善してきた。アレルギー検査正常、ホルマリンパッチテスト正常、気道過敏性は亢進、咳閾値テストは母のみ軽度陽性だった。Acomodometer 検査は娘は陰性、母は不明だった。抗うつ薬、精神安定薬を使用した効果が不明確だった。困難な状態に共感し解

決法を模索し、大型空気清浄機をつけるなど自宅を改造して退院し、今でも軽くなっているが症状に悩まされながら自宅で生活している。

緒言：化学物質過敏症（MCS）は、微量の化学物質により全身の臓器に種々の多彩な主として過敏な症状をきたす、未だ機序不明の病態である。MCS 患者は、近年合成され建築素材として使用頻度の増した多種類の揮発性化学物質に対して、アレルギー様、自律神経失調様、神経症様、耳鼻眼舌皮呼吸器消化器疾患様の全身に渡っての不定愁訴様症状を示す。現在のところ、患者の化学物質との接触歴を中心に把握される病歴と、種々の多彩な主観的症状による診断以外には、客観的診断方法が確立していない。他の疾患との異同も明らかでなく、鑑別方法も確立していないところから、確定診断に苦慮する例も少なくない。今回当院で入院治療を行った母子の MCS 患者の症例を報告し考察を加える。

症例 1 AH 86 歳 女性 娘と 2 人暮らし

主訴：湿疹、きつさ、ふらつき、息苦しさ、頭痛、眼のかすみ、胸痛

診断：MCS、不整脈、狭心症、心不全、接触性皮膚炎

病歴：某年 5 月、自宅の外壁塗装をし、その後 1 か月間頭痛と気分不良があった。同年 8 月自宅の畳替えを行い、その後ダニが大発生したので、業者に頼んで殺虫剤の噴霧によるダニ駆除を行った。家中に刺激臭が蔓延し、外部から訪れた者も臭いの強さを指摘した。ダニ駆除直後から主訴の症状が出始め、自宅に住めなくなり、息子や娘夫婦の家を泊まり歩いた。12 月当院を受診し、MCS 患者用に化学物質を極力除いた特別室に入院した。

検査所見：血球数正常。好酸球数正常。CRP (0)、肝腎機能正常。CEA 2.0。総 IgE 46、RAST 値は HD(0)、ダニ(0)、Candida(0)、スギ(0)、ホルマリン(0)。ホルマリンパッチテスト陰性（但し絆創膏負けあり）。心電図：心室性不整脈、左脚ブロックあり、ST、T 変化無し、左室肥大。尿潜血++、カプサイシンによる咳閾値軽度低下。気道過敏性軽度陽性。Acomodometer 検査は白内障により不明。心理テスト：SDS 43、STAI 特性不安 39、状態不安 44。心理テスト（入院 1 ヶ月前想定）：SDS 59、STAI 特性不安 49、状態不安 62。

入院後経過：MCS 用特別室入室後、部屋のカーテ