

表 25 室内 HCHO 濃度による臨床影響<sup>4)</sup>

室内濃度	臨床影響	備考
0.12ppm	5分以内に発症	被験者：男性，51歳， 発生源：ノート型パソコン（5時間暴露）， 症状：首の痛みを伴う尋常癩の紅癩の発症， 白血球数 - 8500 / mm <sup>3</sup> ，好酸球 - 1.5%， 肝臓と腎臓値：正常，血清 IgE 抗体：251U / ml， HCHO および特定抗原に対する特異 IgE 抗体：陰性， HCHO のオープンパッチテスト：陽性
0.08ppm	15分で軽微な影響が発生	
0.04ppm	30分以内に発疹を誘発させた	
0.02ppm未満	著しい影響はない	

表26

No.	Initial	Age	Sex	Th.	nose	eye	ear	throat	resp.	digest	uro	nerve	psychol.	human	general	others
1	K·T	51	2	3	4	7	0	6	5	8	3	8	3	0	6	2
2	H·T	56	1	4	4	6	1	2	1	4	1	6	3	0	8	2
3	S·A	53	2	1	2	9	3	8	7	5	1	11	9	4	11	6
4	K·T	4	1	4	2	2	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1
5	Y·O	29	2	4	2	4	1	3	0	1	0	5	0	0	3	0
6	Y·M	37	2	3	1	3	0	0	1	0	0	2	7	0	3	0
7	R·K	55	2	5	0	1	0	1	1	1	1	2	2	1	4	2
8	M·U	35	2	7	4	8	2	9	6	6	0	6	14	6	10	0
9	Y·T	24	2	5	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	3	2
10	M·W	32	1	3	6	3	2	6	1	1	0	4	12	5	2	0
11	M·A	18	2	5	2	5	1	0	0	2	0	4	5	2	7	1
12	R·A	20	2	4	3	4	0	4	1	2	1	5	4	0	7	2
13	K·M	8	1	3	1	1	0	2	0	0	0	0	4	2	4	3
14	E·K	63	2	6	3	7	1	1	1	2	1	3	4	1	5	0
15	D·M	11	1	8	3	2	1	4	0	0	0	4	3	1	2	3
16	K·M	41	1	9	2	4	3	4	2	4	2	5	10	4	4	2
17	N·U	36	2	4	4	1	0	3	0	3	0	2	1	0	6	3
18	Y·Y	36	2	9	2	3	0	1	0	0	0	0	3	3	3	0
19	M·N	38	2	5	1	4	4	2	2	1	0	4	9	1	9	2
20	M·N	8	2	9	4	0	0	2	0	1	0	0	1	1	0	4
21	N·M	9	2	11	4	3	2	4	3	3	0	1	3	0	4	3
22	T·K	51	2	3	3	5	0	1	1	1	1	4	4	2	6	1
23	Y·M	47	2	6	1	2	1	5	5	7	3	7	9	2	8	0
24	M·N	49	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	3	1
25	K·K	61	2	5	2	5	1	4	0	3	1	4	3	1	9	2
26	K·M	55	2	7	2	8	3	6	5	5	1	7	14	3	8	4
27	Y·O	31	2	6	1	0	1	2	0	2	0	1	2	1	2	1
28	A·K	63	2	8	0	1	0	3	2	1	1	0	7	3	5	2

平均

36.46

5.32

2.29

3.50

0.96

2.96

1.61

2.29

0.64

3.46

4.93

1.61

5.07

相關係數

0.0862

-0.1515

0.17316

0.0639

-0.0107

0.02326

-0.06619

-0.3082

0.09534

0.12548

-0.2109

0.03337

参考資料 1

木質系ボード

ほとんどがF☆☆☆☆に対応している。幅木、窓枠等にいたるまで実用化しつつある。  
告示対象外建材の使用が増えているが、薬剤などに注意が必要である。

塗料

ホルムアルデヒドの他、シックスクールが要因となり、トルエン、キシレンにも対応している。  
水性化への対応が重要である。

断熱材

繊維系断熱材の対応済みである。告示対象外に発泡プラスチック系がある。

換気

24時間換気の法改正に伴い、換気装置の増加、改良、薄型、小型、省エネ、低価格が推し進められている。

家具（置き家具）

家具は規制外であるが、木質系家具はほとんどF☆☆☆☆である。  
「室内環境配慮マーク」の採用をしているポリ合板の家具は、未だ問題が残っている。

東京都千代田区では、竣工時のVOC温度測定を要綱に入れたり、横浜では公共建築ガイドラインをつくるなど、各地方行政体で独自の規制を設けはじめている。

表 室内空気中の化学物質の調査結果推移

化学物質		'00年度	'01年度	'02年度	'03年度
ホルムアルデヒド 指針値=0.08ppm	A	0.073	0.050	0.043	0.040
	B	28.7	13.3	7.1	5.6
トルエン 指針値=0.07ppm	A	0.041	0.023	0.017	0.017
	B	13.6	6.4	4.8	2.2
キシレン 指針値=0.20ppm	A	0.006	0.009	0.005	0.004
	B	0.2	0.3	なし	0.1
エチルベンゼン 指針値=0.08ppm	A	0.010	0.005	0.003	0.004
	B	なし	なし	なし	なし
スチレン 指針値=0.05ppm	A	実施せず	0.002	0.001	0.000
	B		1.1	なし	0.1
アセトアルデヒド 指針値=0.03ppm	A	実施せず	実施せず	0.017	0.015
	B			9.2	9.5

凡例 A:平均濃度(ppm)、B:超過住宅の割合(%)

(建築知識 2004年10月号より)

● 厚生労働省が指針値を定めた化学物質 13 種類が使用されている主な材料

化学物質	使用されている主な材料	室内濃度指針値 ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	気注濃度 (ppm)
ホルムアルデヒド	合板、パーティクルボード、壁紙用接着剤等に用いられる尿素系、メラミン系フェノール系の合成樹脂、接着剤、防虫剤	100	0.08
トルエン	接着剤、塗料	260	0.07
キシレン	接着剤、塗料	870	0.20
パラジクロロベンゼン	衣類の防虫剤、トイレの芳香剤	240	0.04
エチルベンゼン	接着剤、塗料	3800	0.88
スチレン	ポリスチレン樹脂等を使用した断熱材	220	0.05
クロルピリホス	防蟻剤	1 但し小児は0.1	0.77 ppb 但し小児は0.07 ppb
フタル酸-n-ブチル	塗料、接着剤等の可塑剤	220	0.02
テトラデカン	灯油、塗料	330	0.04
フタル酸-2-エチルヘキシル	壁紙、床材等の可塑剤	120	7.6 ppb
ダイアジノン	殺虫剤	0.29	0.02 ppb
アセトアルデヒド	接着剤、防虫剤	48	0.03
フェノブカルブ	防蟻剤	33	3.8 ppb

アセトアルデヒドについては、WHO が定めた指針値  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3 (=0.03\text{ppm})$  が誤っている可能性が高いため、 $300 \mu\text{g}/\text{m}^3 (=0.17\text{ppm})$  に修正する検討に入った。

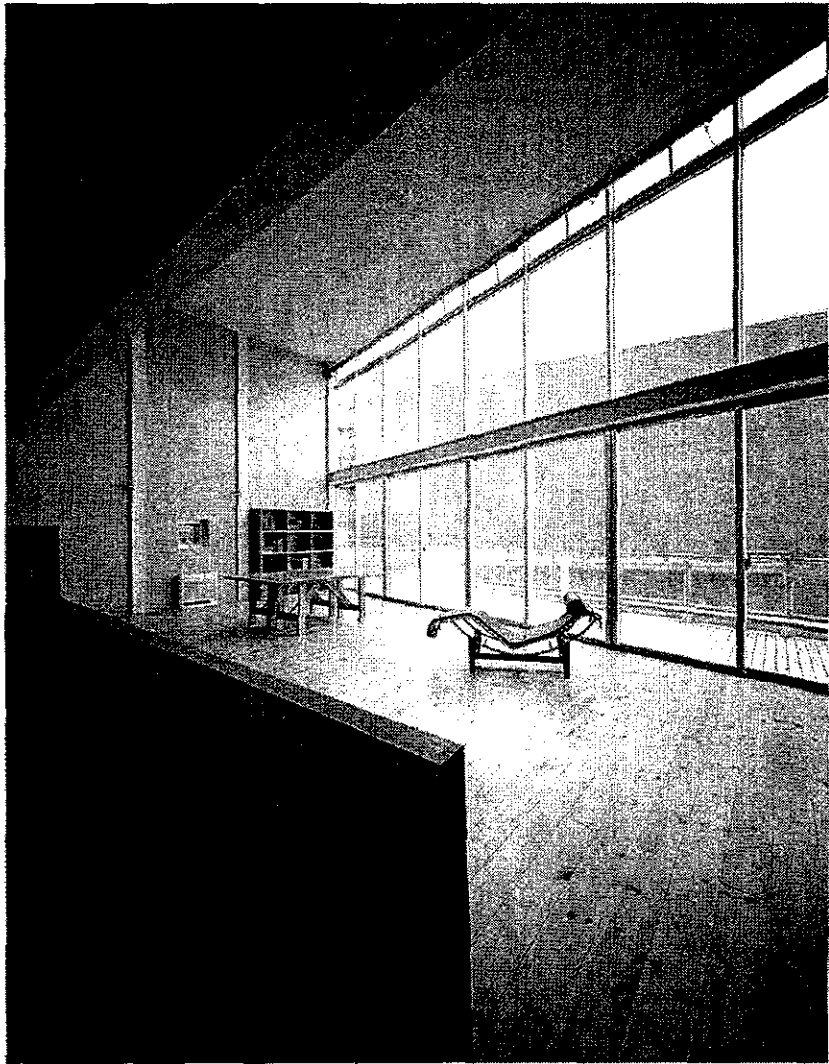
(日経アーキテクチュア 2004.10.18 号より)

表 横浜市シックハウス対策ガイドラインの主な内容

<p>1. 建築設計・工事施工管理時(建設部局・施設管理者)</p> <p>(1) 使用建材などの配慮と適正換気量の確保：公共建築物の新築・改築。改修する場合は、建築基準法、横浜市建築局建築工事特記仕様書などに準拠し、ホルムアルデヒド、トルエンなどの放散量が少ないものを使用し、適正な換気量を確保する設計をする</p> <p>(2) 室内濃度測定の実施など：引き渡しまでの間に室内濃度測定と、必要な措置を講ずるための費用と時間的余裕を事前に見込む</p> <p>(3) 施工時は材料受け入れ検査を実施し、実際の使用材料が適正かつ安全な材料であるかMSDSなどにより確認する</p> <p>(4) 施工、竣工、引き渡しまでの間に、積極的な通風換気に努める</p> <p>(5) 工事完成後引き渡しまでの間に、「揮発性有機化合物の室内濃度測定マニュアル※」により室内濃度測定を実施する</p>
<p>2. 器の選定 (施設管理者)</p> <p>施設管理者は、新たに什器を購入する場合は、ホルムアルデヒドなどの化学物質の放散量が少ない仕様のものを選定するように配慮</p>
<p>3. 揮発性有機化合物 (VOC) 等の室内濃度測定 (施設管理者)</p> <p>居室内の空気質の安全確認のため、次の場合に、VOC等の室内濃度測定を実施する</p> <p>(1) 引き渡し後 (新築・増築・改築・改修工事) の什器搬入時</p> <p>(2) 新築・増築・改築・改修工事の後に、最初に訪れる夏期</p> <p>(3) 什器を大幅に入れ替えたとき</p> <p>上記測定で厚生労働省指針値を越えた場合は、原因究明・改善措置・安全確認、健康被害への対応などの適切な措置を行う</p>
<p>4. 日常管理 (施設管理者)</p> <p>(1) 化学物質の使用は配慮：殺虫剤、床ワックス、トイレの芳香剤などの薬剤や日用品を使用する場合、シックハウス症候群の原因物質として濃度指針値を定めた物質 (厚生労働省) を含むものは、原則使用しない。</p> <p>(2) 適正な換気量の確保：自然換気では通風のため窓の開放を行う。機械換気設備は、適正な換気量が確保されていることを確認し、換気設備の常時運転を行うなど十分な換気を行う</p>

※横浜市建築局建築工事特則仕様書別紙 13

(建築知識 2004年8月号より)



ハウス「T」

## ハウス「T」概要

建物名称／ハウス「T」  
所在地／福岡県福岡市中央区  
主要用途／専用住宅  
家族構成／主婦＋子供（2人 中学生＋幼稚園児）

### 設計

意匠 武田設計／武田正義、満生晃  
構造 草場構造／草場基成  
設備 蟻設備  
照明 松下電工／小林和夫

### 施工

仮設工事・土工事・コンクリート工事／古賀組  
鉄骨工事／ミツヤ工業  
補強コンクリートブロック工事／田川産業商事  
サッシ・ガラス工事／仲野賢司産業  
防水工事／安藤工事  
外壁金属板工事／三金建材工事  
木工事／ヤマト建装  
木製建具工事／マルエイ  
左官工事／原田左研  
塗装工事／桜木塗装  
家具工事／田中製作所  
外構工事（フェンス）／安武興業  
電気設備工事／サダモト電工  
給排水衛生・空調設備工事／野崎工業所

### 構造・構法

主体構造／鉄骨造一部RC造  
基礎／RCベタ基礎

### 規模／地下1階、地上2階

軒高 9,650mm 最高高さ 9,950mm

敷地面積／161.39㎡

建築面積／96.36㎡（建ぺい率 59.71%許容 60%）

延床面積／288.74㎡（容積率 111.27%許容 150%）

### 工程

設計期間／2002年6月～2002年12月

工事期間／2003年1月～2003年7月

### 敷地条件

第1種中高層住宅地域、22条地域

道路幅員／4.5m

駐車場／2台

### 外部仕上げ

屋根／塩ビ樹脂系シート防水

アーキヤマデ リベットルーフ

外壁／亜鉛合金板 素地 t=0.6

小波及び平板(三井金属)、コンクリート打放し、  
型枠コンクリートブロック

開口部／アルミ製サッシ 複層ガラス (YKK)

駐車場／たたき

### 内部仕上げ

#### 玄関

床／三和土、無垢フローリング 730の上オスモ塗装

壁／土壁（竹ざり下地）730

天井／デッキプレート

#### 書庫

床／コンクリート金コテ押え

壁／コンクリート打放し、

シナ合板 75.5の上オスモウッドワックス塗装

型枠コンクリートブロック 7200

（太陽セメント工業）

天井／デッキプレート

#### プライベートスペース・台所

床／無垢フローリング 730の上オスモ塗装

シナ合板 75.5の上オスモウッドワックス塗装

壁／土壁（竹ざり下地）730

天井／デッキプレート

#### 洗面所・便所

床／無垢フローリング 730の上オスモ塗装

壁／シナ合板 75.5の上オスモウッドワックス塗装

天井／デッキプレート

#### 浴室

床／25角モザイクタイル (INAX)

壁／25角モザイクタイル (INAX)

天井／25角モザイクタイル (INAX)

#### パブリックスペース

床／無垢フローリング 730の上オスモ塗装

壁／土壁（竹ざり下地）730

シナ合板 75.5の上オスモウッドワックス塗装

天井／PB 79.5 EP 塗装（日本ペイント）

### 設備システム

#### 空調

冷暖房方式（補助的に使用）

プライベートスペース、パブリックスペース  
／床置形 冷暖房ルームエアコン（ダイキン）

倉庫／天井吊形 空冷ヒートポンプエアコン、  
ルームドライヤー（ダイキン）

#### 給湯

給湯方式／電気温水器 550L（三菱電機）

#### 給排水

給水方式／上水道直結

排水方式／公共下水道直接放水

### 主な使用機器

衛生機器／TOTO

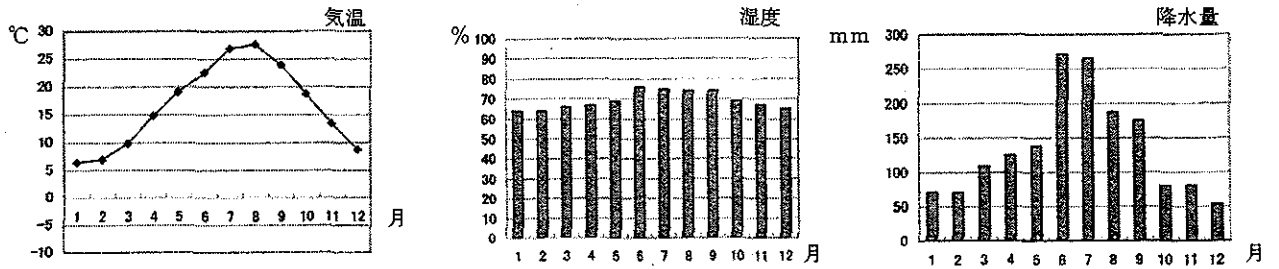
空調設備／ダイキン

照明／松下電工、遠藤照明

## 1. 風土を考える

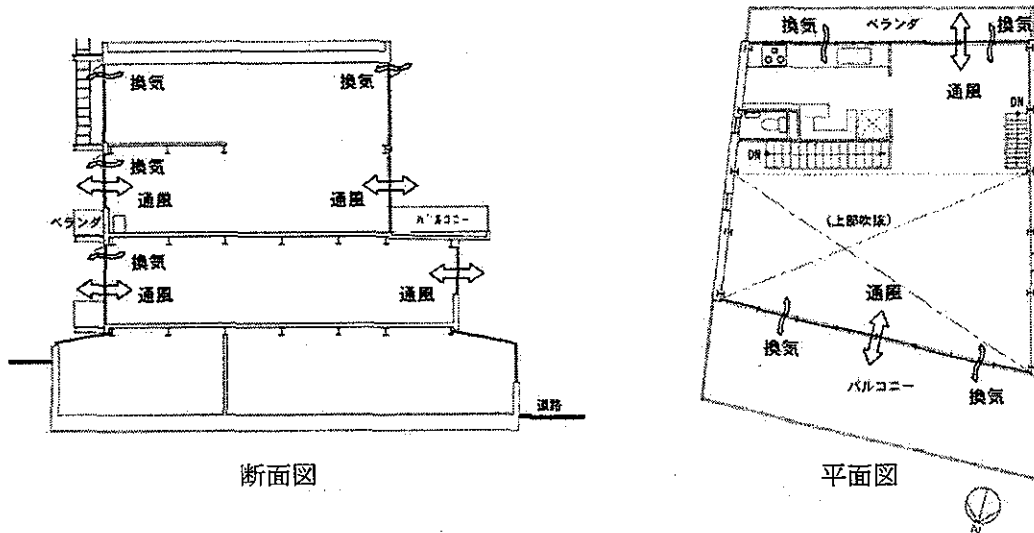
風土を重んじた住まいは、気候、地勢などに折り合うことで可能となる。  
それは心地よく暮らすための基本である

### 福岡の気候

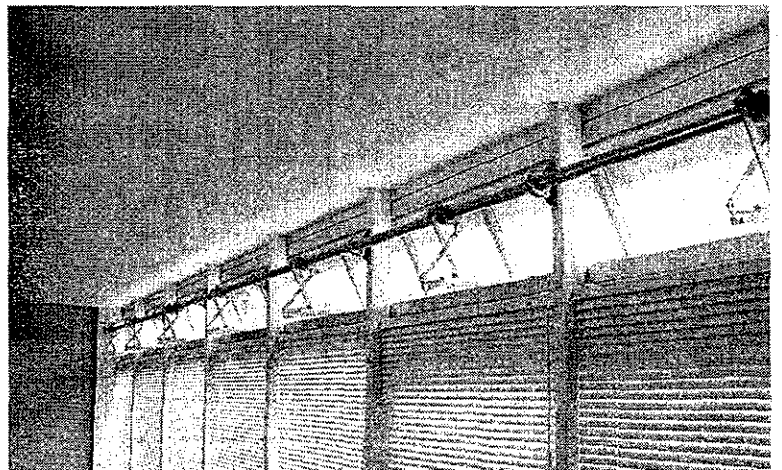


北部九州に位置する福岡は、夏は南東の方向から吹く高温多湿の季節風の影響で、酷暑と多雨の気候となる。また、冬は北西の季節風が強く、曇天が多い。降雨は比較的少ない気候となる。

### 通風・換気



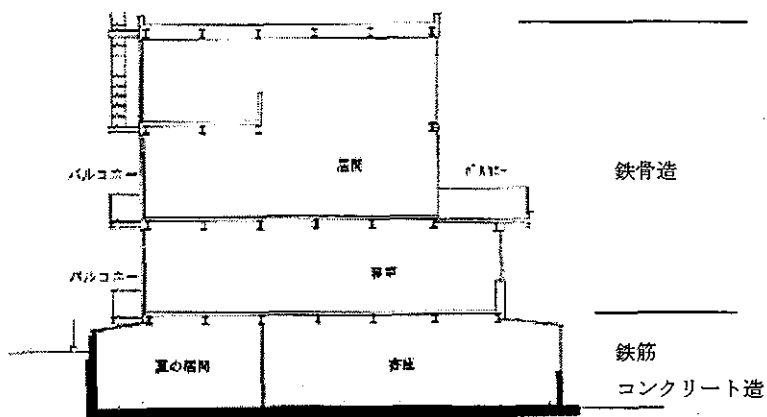
ハウス「T」では、気候・風土を考慮して、「通風」と「換気」を重視している。室内の空間を個室として区切るのではなく、一体型の大きな空間構成としている。南北に大きな開口を設け、風が通り抜ける空間構成となっている。風が通り抜けることで夏場でも涼しさを感じることが出来る。また、開口上部に横長に設けられた換気窓は、冬場や雨の日でも開口率を調節でき、一年を通して換気出来る。上部の連続した換気窓は減速機のチェーンを引くことで横に伸びた回転軸を回し、アームが伸び縮みし開口できる仕組みとなっている。





## 2. 安全を考える

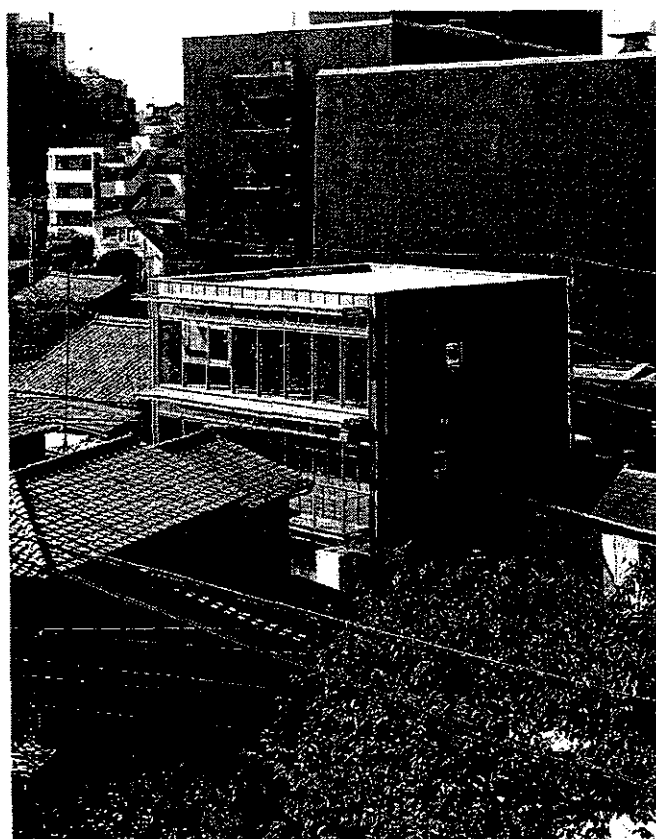
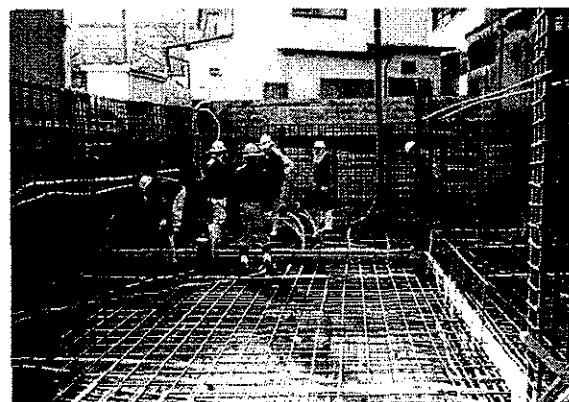
防災や防犯を考えた安全で安心できる住まいづくりは、外部からのストレスを排除し、内部に安らぎを与える。



ハウス「T」の構造は  
地下1階・・・鉄筋コンクリート造  
地下1,2階・・・鉄骨造

耐久性がよく、上部構造を軽くすることで耐震性に優れた構造となっている。また、全ての開口部及び内部に、防犯システムを採用している。

断面図



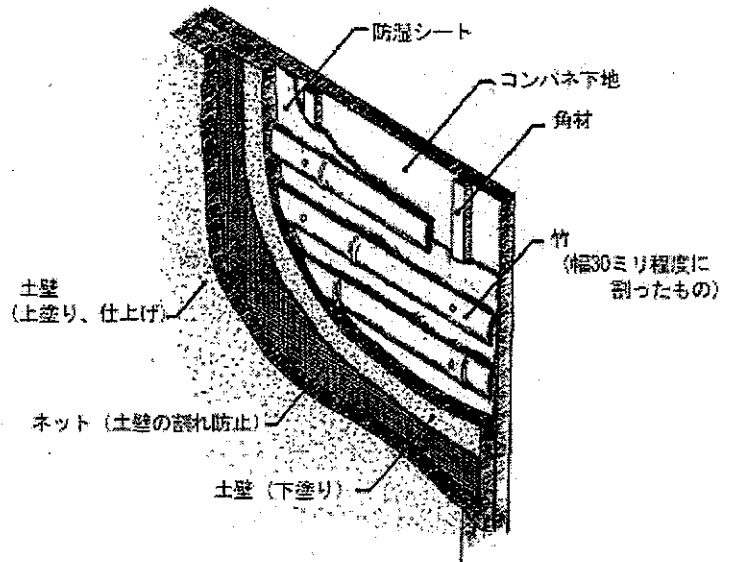
### 3. 健康な材料・工法を考える

シックハウスにならないためにも、材料・工法は、健康で安全なものを使うことが、通風、換気を含めて「健康な住環境」への最短アプローチである。

#### 土 壁

土には、室内の湿度を調節する機能がある。空気中の水分が多すぎるときは吸収し、乾燥しすぎるときは吸収した水分を放出して快適な湿度の状態にする。九州のような高温多湿の地域では、より効果的な材料である。ハウス「T」では、内壁に下地板に防湿シートを張り、幅 30mm 程度に割った竹を横並びに打ち付けて、その上から土を下塗りし、さらに割れ防止ネットをはさんで、上塗りをしている。下塗りから上塗りまで合計約 30mm の厚さである。土の構成は、地元の土 3 に対し漆喰 6、白セメント 0.5 の割合にもみすさを加えて調合したものである。

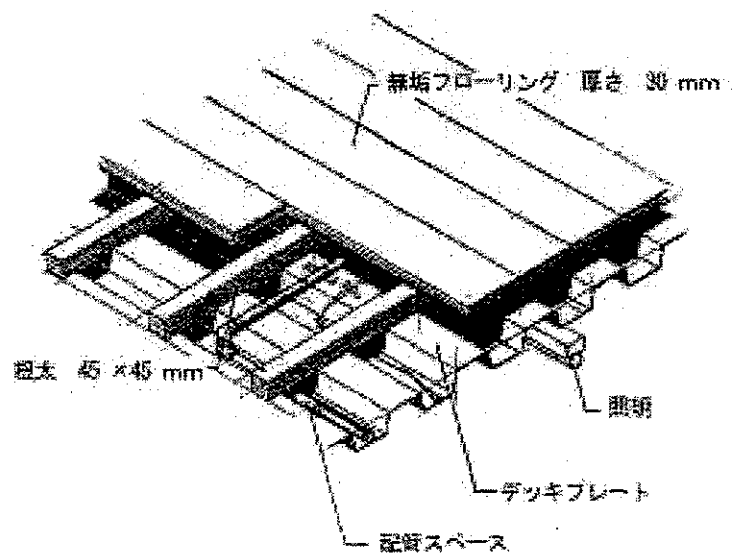
土壁を塗るときは多くの水を使用する。施工後は水分が抜けて硬化するため、土壁内部には小さな隙間がたくさんできている。土の厚みの分だけ調湿性に優れる。



#### フローリング・デッキプレート

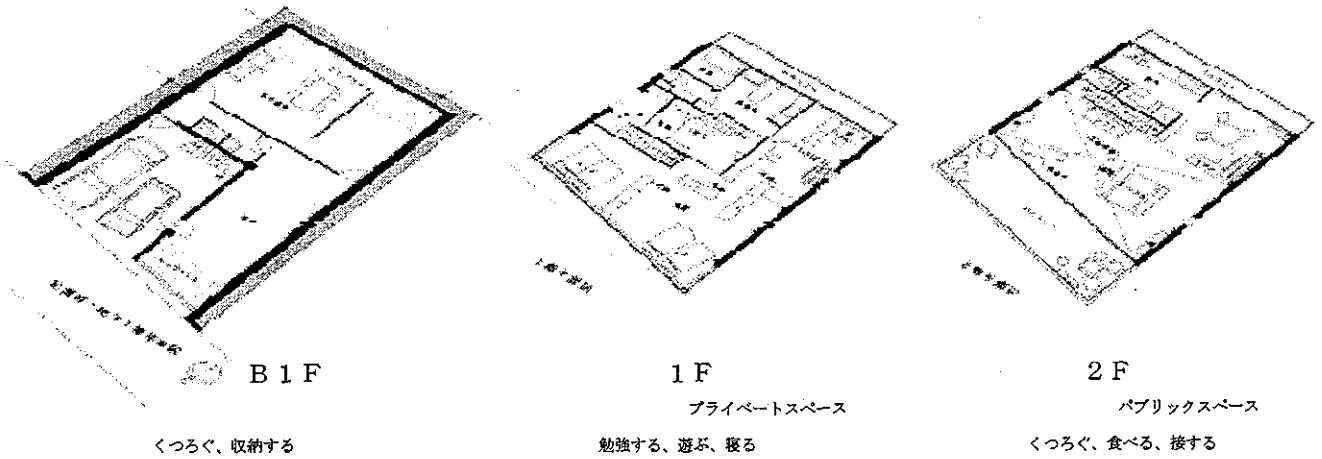
室内の化学物質等による空気汚染の原因のうち約 70% が床からの汚染である。ハウス「T」では、床に無垢板 30mm のフローリングを下部の根太に直接ビス止め打ちする方法をとり、材料、構法の両面で化学物質を排除した。無垢板は素足にやさしいパイン材を使用し、含水量を 8 ~ 10% とすることで割れや縮みの問題に対処している。30mm 厚の板は空気中の湿気を吸ったりはいたりして室内環境を整えるのに一役かっている。

配水管は天井であるデッキプレートの下部に露出配管となっておりメンテナンスが容易に出来る。天井のデッキプレートはその形状を利用して、照明器具の傘の役目を果たしている。



#### 4. 間取りを考える

住宅に必要なパブリックな面とプライベートな面を機能的に使い分け、夏・冬による住みかえなどフレキシブルな対応のプランニングをする。



ハウス「T」の間取りは、室の用途を固定してしまうのではなく、必要に応じて移動家具などで仕切る。水廻りのみ固定部分として区切り、他の部分は一体型の広いスペースとしている。南北につながった間取りは明るく、風通しが良い。また、夏・冬において場所を住み替えることでよりフレキシブルな使い方ができる。

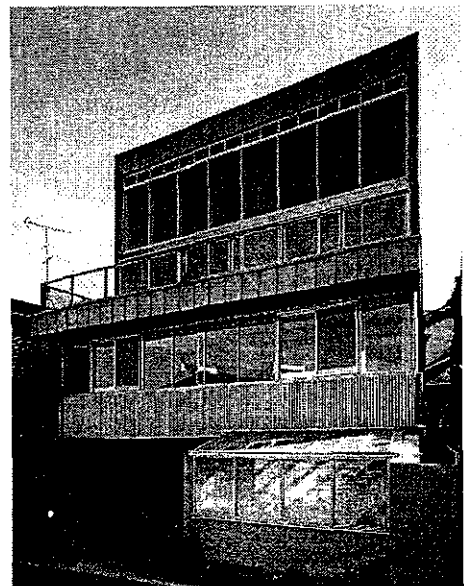
#### 5. ライフサイクルを考える

家族の年齢を共に変わる生活スタイルに柔軟に対応し、また建築年数と共に必要となるメンテナンスを容易になる。

住宅を構成する要素は環境の変化により変わる。子供の成長や勉強環境、家族構成の変化などの要素による長期的変化と、季節や生活行動などの要素による日常的变化とに分けられる。



外壁に使用している0.6mm厚の亜鉛合金板は、外気中で保護皮膜をつくり、年平均3ミクロンのわずかな消耗量で50年以上の耐食性がある。外部には、ガラス、コンクリート、ブロックといったメンテナンスフリーの材料を使用している。



シックハウス症候群の疾患概念に関する臨床的・基礎的医学研究

分担研究者

内尾英一

横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター眼科助教授

研究要旨

シックハウス症候群の結膜には、マスト細胞、好酸球の浸潤が有意に見られるが、もっとも大きな特徴は好中球の有意な増加であり、多核白血球による炎症がその主体をなしているといえる。サイトカイン産生パターンでは、Th2 細胞はむしろ重症のアレルギー性結膜疾患よりも有意に少なく、抗アレルギー点眼薬による予防的投与も有効性が少ないなどの特徴を呈していた。

A. 研究目的

眼症状はシックハウス症候群(SHS)の粘膜刺激症状の代表的なもののひとつであるが、今まで眼合併症の臨床的な解析は十分に行われていなかった。昨年度の研究では、シックハウス症候群の眼病変を臨床的に解析すると、軽度のアレルギー性病変の特徴を有し、一般のアレルギー性結膜疾患と比較し、結膜病変は軽度で、角膜病変が強い傾向が見られた。特に小児例では成人例より重症な傾向が見られ、輪部病変が強く、角膜病変と自覚症状の相関が考えられた。また、患者涙液サイトカインを、インターフェロン $\gamma$ 、インターロイキン(IL)-2, -4, -5, -6, -8, -13 について解析した結果、IL-4 のみ、正常に比して有意な上昇が見られた。以上からシックハウス症候群の眼病変がアレルギー性炎症である可能性は否定できない結果であった。本年は、SHS 眼合併症のアレルギー学的解析をさらに進め、眼局所の炎症細胞の種類やサイトカインの解析や、抗アレルギー治療の予防効果があるかどうかの検討を行った。

B. 研究方法

1. シックハウス症候群(SHS)眼合併症例の結膜および末梢血リンパ球のサイトカイン産生プロファイルの解析

Cytobrush®にて採取した結膜細胞および採血によって得られた末梢血単核細胞(PBMC)を 2-color flow cytometry にて細胞内サイトカインを解析した。実際には、RPMI1640 細胞浮遊液で 24 時間培養した後、モノニン添加し、FITC 標識マウス抗ヒト CD3 モノクローナル抗体(mAb)と PE-Cy5-conjugated 抗ヒト CD8mAb を反応させ、さらに 0.1%サポニン含有 PBS で洗浄し、PE 標識マウス抗ヒト IFN- $\gamma$ mAb ないし抗ヒト IL-4mAb を反応させ、FACScan で解析した。

CD4+ IFN- $\gamma$ +細胞を Th1, CD4+ IL-4+細胞を Th2 と考えた。なお、結膜擦過によって得られた細胞の内訳を光学顕微鏡 1 視野あたりの細胞数で比較した。

2. SHS 眼合併症例に対する抗アレルギー点眼治療の有効性の検討

SHS の眼症状は曝露によって急性に出現するために、発症後の点眼治療が中心であるが、季節性アレルギー性結膜炎でしばしば行われ、有効性が示されている抗アレルギー点眼薬による初期療法が有効かどうかを検討した。患者を抗アレルギー点眼薬治療群(イブジラスト, 4 回/日)と人工涙液点眼群とに分け、それぞれ 4 週間以上の治療後に症状発現の際の臨床所見に差が生じるかを prospective に検討した。患者日記による自覚症状と外来における臨床スコアによって比較した。

3. 対象

SHS は 15 例(男:女=4:11)で、平均年齢 $\pm$ SD は 39.7 $\pm$ 15.7 歳であった。WHO1983 年のシックビル症候群の症状のうち、眼粘膜刺激症状を含む複数の症状が、特定の建物内で出現する症例であり、検体採取にはインフォームドコンセントを得て行った。また、アレルギー性結膜疾患として、アレルギー性結膜炎(AC)が 14 例(6:8)、アトピー性角結膜炎(AKC)14 例(6:8)、春季カタル(VKC)21 例(16:5)および正常対照 13 例(5:8)を比較対象とした。

C. 研究結果

結膜細胞については、単核細胞は正常対照と有意差はなかったが、マスト細胞(図 1)、好酸球(図 2)および好中球(図 3)は有意に増加していた。中でも好中球数はアレルギー性結膜疾患に比して増加がみられた。

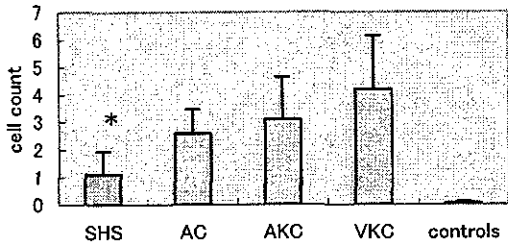


図 1. 結膜マスト細胞 \* P<0.05

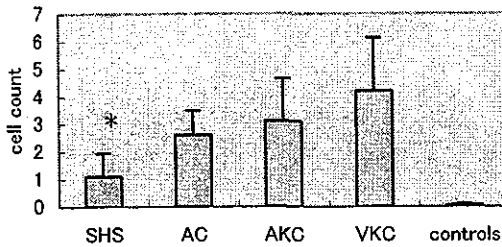


図 2. 結膜好酸球\* P<0.05

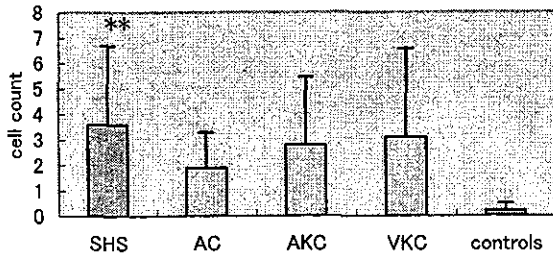


図 3. 結膜好中球

\*\* P<0.01

PBMC CD4+T 細胞産生サイトカインは SHS で、正常対照との間に特に差はみられなかったが、結膜 CD4+T 細胞産生サイトカインでは、SHS で、IL-4 産生細胞数が AKC, VKC よりも有意に少なかった(図 4)

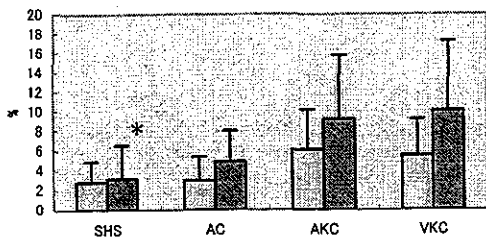


図 4. 結膜 CD4+T 細胞産生サイトカイン

\* P<0.05 SHS vs AKC および SHS vs VKC

抗アレルギー一点眼薬予防治療群と非治療群の間では、他覚所見では有意差はみられなかったが、自覚症状の中で、眼癢痒感を有意に抑制していた。

#### D. 考察

SHS の眼病変においては炎症性病変がその主体をなすことは確実であるが、アレルギー性炎症の特徴であるマスト細胞や好酸球の活性化は見られるが、好中球の関与が大きいことや、抗アレルギー一点眼薬の予防的投与の有効性が大きくないことは、別の機序による炎症性病態が関与している可能性を大きく示唆している

#### E. 結論

SHS の眼局所における反応は、多核白血球中心であり、リンパ球の関与は少なかった。アレルギー性病態の関与は、マスト細胞、好酸球などを介して存在するが、中心的な位置を占めるかどうかは、検討の余地がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Matsuura N, Uchio E, Nakazawa M, Yago T, Matsumoto S, Ohno S, Minami M : Predominance of infiltrating IL-4 producing T cells in conjunctiva of patients with allergic conjunctival disease. Curr Eye Res 29 : 235-243, 2004

##### 2. 学会発表

伊藤由起, 小豆澤美香子, 佐藤貴之, 亀澤比呂志, 野村英一, 西出忠之, 門之園一明, 内尾英一: アレルギー性結膜疾患における涙液サイトカイン濃度相互の相関. 第 108 回日本眼科学会総会, 2004 年 4 月, 東京都

大野智子, 山根真, 佐藤貴之, 伊藤由起, 亀澤比呂志, 和田浩卓, 中谷弥生, 門之園一明, 内尾英一: アレルギー性結膜疾患の疾患分布および重症度に関する疫学. 第 58 回日本臨床眼科学会総会, 2004 年 11 月, 東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

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：岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学教授

研究協力者：久満 美奈子 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科医員

茶菌 英明 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科医員

堀口 茂俊 千葉大学医学部附属病院耳鼻咽喉・頭頸部外科助手

森 千里 千葉大学大学院医学研究院環境生命医学教授

松野 義晴 千葉大学大学院医学研究院環境生命医学講師

研究要旨

ホルムアルデヒドのヒト鼻粘膜及び血中 IgE 値に及ぼす影響を明らかにするために、ホルムアルデヒドにより保存が行われている遺体による人体解剖実習に従事する医学生を対象に嗅覚検査、鼻粘膜ヒスタミン過敏性検査、血中 IgE 検査とシックハウス症候群に関連したアンケート調査を行った。その結果、シックハウス症候群が疑われる学生が 13%にみられたが、実習後には全例改善、消失していた。一方、血中 IgE 値に対する影響は明らかではなかったが、鼻アレルギー鼻炎患者での鼻粘膜過敏性亢進に作用する可能性、嗅覚障害の誘導の可能性が示唆され、長期に残存する可能性もあり、追跡調査が必要と考えられた。

A.研究目的

シックハウス症候群の主要な原因物質の一つとされるホルムアルデヒドは、自然発生源からの産生以外に、食物、化粧品、家庭洗剤などの保存剤、あるいは建築物の寄木フローリングの接着剤に含まれており、これらからの産生が問題となっている。シックハウス症候群以外にも咽頭癌、肺癌、消化器癌、白血病などの発生との関連も強く指摘されている。しかし、発症やシックハウス症候群との因果関係については、十分には明らかになってはいない。シックハウス症候群では、鼻粘膜刺激症状、鼻内乾燥、嗅覚過敏、嗅覚障害など鼻を含めた上気道の症状の出現頻度は非常に高いが、症状の詳細な検討や鼻粘膜の病態についての検討はほとんど行われてこなかった。一方、人体解剖実習は医学教育に不可欠なものであるが、遺体保存にはホルムアルデヒドが用いられている。現在のところ、ホルムアルデヒドによる遺体保存に優る方法はない。人体解剖実習に従事する実習生は長期間にわたり、ホルムアルデヒドの曝露を受けることになる。しかし、実習中のホルムアルデヒドの人体への影響についても明らかにはなっていない。

そこで、本研究ではホルムアルデヒドのヒト鼻粘膜への影響を解明することを目的に、解剖実習に従事する医学生を対象に検討を行った。

B.研究方法

解剖実習に従事する医学生のうち、本研究参加に同意した 47 名を対象にして、解剖実習（平成 16 年 4 月～6 月）前後、実習後 5 ヶ月以上経過した 10 月～12 月の計 3 回以下に挙げる調査を行った。（3 回目の検査まで受けた医学生は 41 名）鼻内診察、鼻汁細胞診、血清中特異的 IgE 抗体値（CAP-RAST による抗ホルムアルデヒド、抗ダニ、抗スギ、抗カモガヤ、抗ヨモギ）、永島式ジェット噴霧式嗅覚検査、鼻粘膜ヒスタミン過敏性検査、本研究班により作製されたアンケート調査。

（倫理面への配慮）

本研究に参加した医学生からは文書による同意を得た。また、調査計画は千葉大学医学研究院内の倫理審査委員会の許可を得た。

### C. 研究結果

解剖実習により頭痛、めまい、咳といった実習と関連したと考えられる症状は6名の学生にみられた。実習終了後の3回目の調査では全員改善、消失していた。血中抗ホルムアルデヒド IgE 抗体は1名で実習前に疑陽性がみられたが、実習後にも変動は認められなかった。他の医学生では実習前後、経過中も抗ホルムアルデヒド IgE 抗体の検出はみられなかった。また、血中総 IgE 値にも変化は認められなかったが、抗ダニ IgE 値陽性者では第2回目（実習前後）と第3回目の調査で上昇が認められた。嗅覚検査は実習終了後には47名中14名で認知閾値の低下が認められた。この14名は全員アレルギー性鼻炎を合併していたが、花粉飛散の影響などの関与については、影響は少ないと考えられた。14名中11名で認知閾値と検知閾値に解離がみられた。実習後の3回目の調査では半数で改善していたが、残りは不変、1名に悪化がみられた。鼻粘膜のヒスタミン過敏性検査では花粉アレルゲンの影響を考慮しなければならないが、実習前後の6月に4月と比較してスギ陰性・ダニ陽性のアレルギー性鼻炎疑いの7名中4名で悪化、ダニ陽性・スギ陽性のアレルギー性鼻炎が疑われる17名中6名悪化、ダニ陰性・スギ陽性のアレルギー性鼻炎が疑いの5名中1名で悪化、と本来過敏性に改善のみられると考えられる者でも悪化がみられた。3回目の調査では実習後に悪化していた11名中9名で検査が可能で、このうち6名で改善、3名では改善が認められなかった。

### D. 考察

昨年度の調査で人体解剖実習では、厚生労働省の指針値を超える高い濃度のホルムアルデヒドが終日検出された。3ヶ月の解剖実習に従事する医学生について実習直前、実習直後、実習終了後5-7ヶ月の3回、鼻粘膜の過敏性、嗅覚、血中 IgE 値の調査を行った。シックハウス症候群の実習中の出現が47名中6名に疑われたが、全員実習後には改善、消失していた。血中の総 IgE 値には変化がみられず抗ホルムアルデヒド

IgE 抗体の出現も明らかではなかった。ダニに対する IgE 抗体値が実習直後の6月に比較して10-12月の調査で上昇がみられたが、ダニの8-9月に繁殖増加による影響が考えられた。一方、嗅覚検査では約30%で実習後に認知閾値の低下がみられたが、5-7ヶ月後の調査では約5割に改善がみられた。また、鼻粘膜のヒスタミン過敏性についても約23%に過敏性亢進がみられたが5-7ヶ月後には7割で改善がみられた。解剖実習により特にアレルギー性鼻炎を合併するもので嗅覚障害、ヒスタミン過敏性の亢進がみられやすいが、5-7ヶ月後には半数以上で改善がみられた。

### E. 結論

高い濃度のホルムアルデヒドに暴露される人体解剖実習生の実習前後、さらに実習後5-7ヶ月後の調査から、実習により47名中6名でシックハウス症候群を疑う症状発現が認められた。ただ全員実習後には改善、消失していた。一方、IgE 値への影響は明らかではないものの、嗅覚障害、ヒスタミン過敏性亢進が特にアレルギー性鼻炎を合併している医学生で認めた。半数以上はその後の調査で改善していたが改善していない医学生については追跡調査が必要と考えられる。

### F. 健康危険情報

結論を出すためには継続的調査が必要である。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

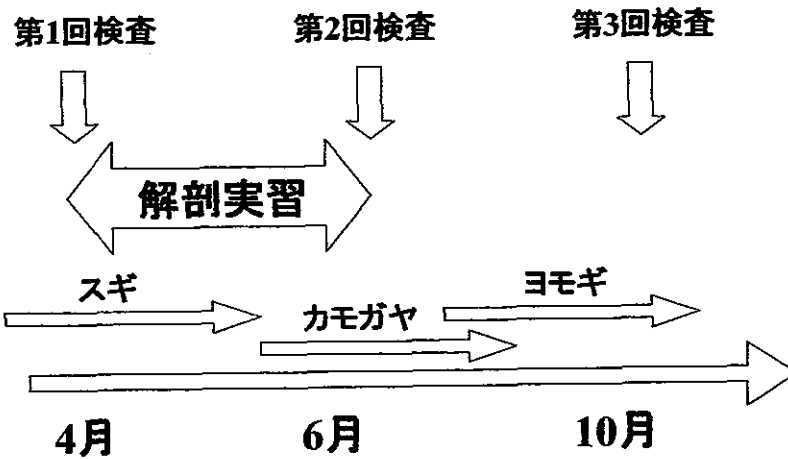
第43回日本鼻科学会総会（平成16年9月、東京）ホルムアルデヒドのヒト鼻粘膜に及ぼす影響についての検討。久満美奈子、茶菌英明、堀口茂俊、岡本美孝、森千里、松野義晴 他。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## 検査の流れ



## 調査項目

- ・アンケート
- ・鼻内診察
- ・嗅覚検査(ジェット式)
- ・鼻汁好酸球検査
- ・血中総IgE値
- ・血中アレルゲン特異的IgE値(CAP-RAST)  
(スギ、カモガヤ、ヨモギ、ダニ)
- ・血中ホルムアルデヒド特異的IgE値(CAP-RAST)

厚生労働科学研究費助成金 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・基礎的研究」

接触過敏反応やアトピー性皮膚炎モデルマウスに対するホルムアルデヒドの影響について

分担研究者 池澤善郎 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教授  
協力者 高橋一夫 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学講師  
協力者 吉岡直也 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学大学院生  
協力者 内田敬久 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学大学院生  
協力者 大砂博之 ひろクリニック院長、横浜市立大学非常勤講師

研究要旨

ホルムアルデヒド(FA)がアトピー性皮膚炎(AD)に影響するかどうかをマウスモデルを用いて検討した。まずADモデル動物であるDS-Nhマウスを使ってFA曝露で皮疹の悪化がみられるかどうか検討したところ、0.1~0.3ppmのFA曝露で2ヶ月後に非暴露群に比して有意な皮疹スコアの上昇が認められた。また、C57BL/6マウスにTNCBを塗布し感作・惹起する接触過敏(CHS)反応を誘導する系で惹起前にFAを反復塗布しその影響を解析したところ、FA処置はCHS反応を増強しこれは所属リンパ節での樹状細胞の活性化を介したものであることが示唆された。以上のことからFA曝露がヒトのADの増悪に関与することがモデルマウスの系で示唆された。FAのADへの関与を通じてシックハウス症候群とはどんな疾患なのかが解明されることが望まれる。

A. 研究目的

私たちは化学物質に大きな恩恵を受けてきた。しかし、生物の適応能力をはるかに上回るスピードで身のまわりに化学物質が蔓延し、その結果として様々な影響が出はじめていると考えられる。とりわけ、問題となるのは室内化学物質曝露で、建築材料から揮発する化学物質によって、不定な愁訴を呈するシックハウス症候群が知られるようになった。一方で、アレルギー疾患の急増、重症化が社会問題化して久しい。アレルギー疾患は遺伝素因と環境要因で生じるが、昨今の急増、重症化には環境の変化が重要と思われる。一口に環境因子といってもその詳細は不明の点が多く、この分野の研

究成果はいまだ少ない。そこで臨床環境医学的立場から、樹医が木の病を診て森の様子をうかがい知るように、最近のアレルギー疾患の変容を、その背景としての環境中のおびただしい化学物質の増加の結果として引き起こされたのではないかと考えた。この様にグローバルな視点をもちつつ、一つ一つの化学物質や個々の病態に目を向けることが重要と思われる。今回は、アトピー性皮膚炎(AD)モデルマウスや接触過敏反応(DTH)に対するホルムアルデヒド(FA)の増悪因子としての重要性について検討した。

B. 材料と方法

## FA 吸入曝露実験 (昨年度からの継続)

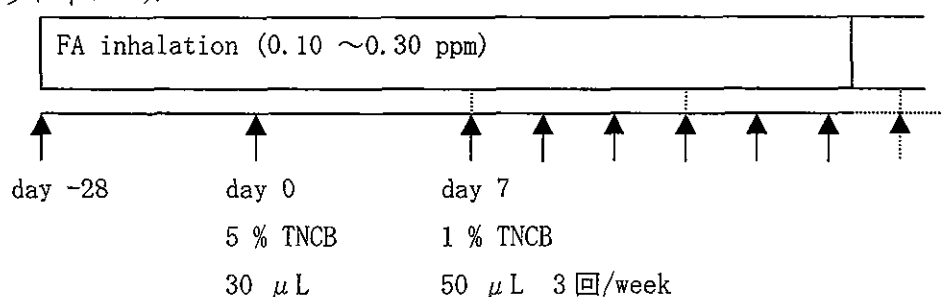
- ・動物：8週令の DS-Nh マウス (AD 発症モデルマウス) , 雌
- ・FA 曝露：陰圧換気されたチャンバー内にマウスをいれたケージと共に FA 液の入った瓶を一緒において飼育した。検知管式気体測定器と FA 用検知管を用いてチャンバー内の FA 濃度を測定したところ 0.10～

0.30 ppm であった。

### ・皮膚炎の誘発：

2,4,6-trinitrochlorobenzene (TNCB) を使用した。FA 曝露 28 日後に 5 % TNCB 溶液を腹部に感作した。さらに 7 日経過した後、1 % TNCB 溶液を後頸部に 3 回/週で繰り返し塗布した。

### ・DS-Nh プロトコール



・皮疹の評価 (皮疹スコア) : DS-Nh マウスの顔面と体表面にあるドライスキン、発赤、糜爛を 0~3 point でスコア化しそれらを合計した。(最大 18 points)

・コントロール：対照として FA の曝露を行わずに同様のプロトコールで TNCB 塗布を行った。非曝露群の飼育環境中の FA 濃度を数回測定したがいずれも検出限界 (0.05 ppm) 以下であった。

### FA の接触曝露実験 (図 1)

・動物：6週令の C57BL/6 雌マウス

・接触過敏反応の誘導と FA 接触曝露：2%TNCB で腹部に感作し、その 1 週間後に 0.5%TNCB で耳介にチャレンジした。5%FA を感作前、あるいはチャレンジ前に 5 日間同側耳介に塗布し、0.5%TNCB で耳介にチャレンジした後、耳介腫脹反応を経時的に測定した。

・リンパ球サブセットおよびサイトカイン

産生能の検討：図 1 に示すように TNCB でチャレンジ 24 時間後に屠殺し、所属リンパ節を取り出し、細胞浮遊液を調整後、細胞表面マーカー (Pc5-CD4, FITC-CD8, PE-CD25, Pc5-CD3, FITC-NK1.1, PE-CD4, Pc5-CD11c, FITC-CD86, PE-CD80, 抗 Class II 抗体) でラベルし FACS を用いて解析した。またサイトカイン産生能を解析するため、同じ細胞浮遊液を用いて 5 μg/mL の ConA あるいは LPS で 48 時間刺激後、その培養上清を用いて各種サイトカインを ELISA 法で測定した。さらに同様な処置をして調整された細胞浮遊液を MACS で CD11c 陽性細胞を回収し活性化マーカーの発現や LPS 刺激によるサイトカイン産生能を ELISA 法にて測定した。

## C. 研究結果

### 1. 皮疹の評価

TNCB 感作後、30 日頃まで FA 非暴露群で皮疹の悪化が認められた。時間の経過と共に徐々に FA 暴露群で皮疹の悪化がみられ、50 日を過ぎた頃から FA 暴露群と非暴露群での皮膚症状に差が認められた (図 2)。これは昨年度も報告したデータの続きであるが、再現性を取るため、繰り返し実験を行ったが、ばらつきが多い結果となった。曝露条件にしても、湿度・気温によっても FA 曝露は変化しうる事が推察された。NC/Nga マウスは皮疹上にブドウ球菌が付着することで、皮疹の悪化をきたしてくるので、FA 曝露により飼育環境がより無菌的になり、ブドウ球菌を押さえてしまい、そのことが皮疹をむしろ軽快させてしまっていることも想像された。

## 2. TNCB による DTH への FA の影響

図 3 に示すように 4 群に分けて実験を進めた (FA 未処置、感作前に FA 塗布、惹起前に FA 塗布、感作前・惹起前共に FA 塗布)。図 3-A では、実測した耳介腫脹反応を示し、図 3-B では腫脹反応測定開始日を 0 とし、その後の腫脹反応の変化を示している。図 3-B にみるように、腫脹反応の変化を最もよく捉えるにはチャレンジ前に FA を塗布した時であることが判明した。従って、以後の実験はチャレンジ前に FA を塗布することで行われた。

## 3. FA を接触曝露した際の所属リンパ節でのリンパ球サブセットおよびサイトカイン産生能

各種リンパ球の表面マーカーを用いて FACS で解析したが FA 接触曝露群とコントロール群で、有意差を認めなかった (図 4)。次に ConA/LPS 刺激後のサイトカイン産生 (IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-4) では LPS

刺激下での IFN- $\gamma$  産生が FA 暴露群で有意に上昇していた。FA の樹状細胞 (DC) への影響が考えられたため、前述の細胞浮遊液を MACS で CD11c 陽性細胞を Positive selection して MHC class II、CD80、CD86 といった表面マーカーを用いて FACS 解析した。図 6 に示すように MHC Class II<sup>high</sup> の細胞が多く認められ、活性化した樹状細胞が増加していることが明らかとなった。次に、CD11c 陽性細胞を LPS 添加で培養した際の上清でサイトカイン産生能をみたところ曝露群では IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  が有意に上昇していた。(図 7)

## D. 考察

今回の曝露実験では DS-Nh マウスというブドウ球菌が付着することで皮疹を悪化させるようなマウスを用いたため、再現性を取るため、繰り返し実験を行ったが、ばらつきが多い結果となった。曝露条件が、湿度・気温によっても変化しうる事が推察された。FA 曝露により飼育環境がより無菌的になり、ブドウ球菌を押さえてしまい、そのことが皮疹をむしろ軽快させてしまっていることも想像された。FA の曝露実験をする場合、曝露濃度を安定させるために特別な機器をそろえて厳密に行った実験室が必要であると共に FA 感受性動物の様なものを開発する以外、FA 吸入曝露での検討は難しいと考えられた。

古典的な DTH の系に対して FA の接触曝露を組み合わせた時、DTH がどのように影響を受けるかを検討した。その結果、FA をチャレンジの前に処置すると DTH を増強させることが判明した。さらに所属リンパ節を用いて FACS 解析や上清中のサイトカ