

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金  
健康科学総合研究事業

微量化学物質によるシックハウス症候群の  
病態解明、診断、治療対策に関する研究

総括・分担研究報告書  
主任研究者 石川 哲

平成 17 年 3 月

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金  
微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、  
診断、治療対策に関する研究

(順不同、敬省略)

**主任研究者**

石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター長

**分担研究者**

相澤好治 北里大学医学部衛生学公衆衛生学 教授  
糸山泰人 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学 教授  
角田和彦 宮城厚生協会坂総合病院小児科  
かくたこども&アレルギークリニック 院長  
木村 穰 東海大学医学部基礎医学系 教授  
久保木富房 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学 教授  
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 部長  
吉田晃敏 旭川医科大学眼科学講座 教授  
吉野 博 東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻 教授

**研究協力者**

宮田幹夫 北里研究所病院臨床環境医学センター客員部長  
北條祥子 尚絅学院大学生生活創造学科教授  
中井里史 横浜国立大学大学院環境情報研究院助教授  
中村陽一 独立行政法人国立病院機構高知病院臨床研究部長  
石川 均 北里大学医学部眼科講師  
田中館明博 北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学専攻助教授  
和田耕治 北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学  
石橋美生 北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学  
三木 猛 北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学  
小林和也 北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学  
遠乗秀樹 北里大学医学部衛生学公衆衛生学  
井上葉子 北里大学医学部衛生学公衆衛生学

|       |                             |
|-------|-----------------------------|
| 杉浦由美子 | 北里大学医学部衛生学公衆衛生学             |
| 角田正史  | 北里大学医学部衛生学公衆衛生学             |
| 菅 信一  | 北里大学医学部放射線科学                |
| 藤原一男  | 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学    |
| 武田 篤  | 東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学    |
| 斎藤尚宏  | 東北大学大学院医学系研究科システム生理学        |
| 上山真知子 | 山形大学教育学部教授 臨床心理士            |
| 栗山進一  | 東北大学医学部公衆衛生学                |
| 渡辺端香子 | 宮城厚生協会坂総合病院小児科              |
| 松坂恭成  | 東海大学医学部基礎医学系                |
| 猪子英俊  | 東海大学医学部基礎医学系                |
| 津田道雄  | 東海大学医学部基礎医学系                |
| 大久保朋一 | 東海大学医学部教育研究支援センター           |
| 青山美子  | 青山内科小児科医院                   |
| 熊野宏昭  | 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学助教授 |
| 吉内一浩  | 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学    |
| 齊藤麻里子 | 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学    |
| 石澤哲郎  | 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学    |
| 辻内優子  | 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学    |
| 鈴木勝己  | 千葉大学大学院社会文化研究科              |
| 辻内琢也  | 早稲田大学人間科学学術院健康福祉学科          |
| 長岡泰司  | 旭川医科大学眼科学講座                 |
| 衿津紘司  | 東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻       |
| 池田耕一  | 国立保健医療科学院建築衛生部              |
| 野崎淳夫  | 東北文化学園大学大学院健康社会システム研究科      |

# 目 次

|  |    |
|--|----|
| 総括研究報告書 .....  | 1  |
| 低用量環境化学物質による生体反応の病態・因果関係解明（臨床・基礎）、症例集積、<br>診療ネットワークの作成と研究総括                |    |
| <br>   |    |
| 分担研究報告書  |    |
| I. 微量化学物質による生体反応の病態・因果関係の解明  |    |
| 1. シックハウス症候群と VDT 業務に関する予報的研究 .....  | 9  |
| 2. 有機リン化合物慢性毒性最近の知見に関する研究（展望） .....  | 15 |
| 3. シックハウス症候群における化学物質過敏症発症者と非発症者の免疫機能に関する<br>比較研究 .....                     | 20 |
| 4. 化学物質過敏症患者転地療養 ―伊豆・脱化学物質コミュニティー .....                                    | 30 |
| 5. 日本人に対する QEESI 応用の試み<br>シックハウス症候群患者に対する QEESI 使用事例 .....                 | 34 |
| <br>   |    |
| II. シックハウス症候群における臨床分類に基づく疫学的研究   |    |
| ・トルエン吸入による脳血流変化  |    |
| 1. シックハウス症候群の臨床分類 .....  | 53 |
| 2. シックハウス症候群の患者における微量トルエン吸入曝露による fMRI を<br>用いた脳血流変化についての検討 .....           | 62 |
| <br>   |    |
| III. シックハウス症候群における嗅覚異常：<br>fMRI を用いた新しい嗅覚検査法の開発 .....                      | 73 |
| <br>   |    |
| IV. シックハウス症候群患者の長期追跡による神経系合併症発症者の継続調査                                      |    |
| ・神経系心理テスト実施と結果分析、治療に関する研究  |    |
| 1. シックハウス症候群の診断と経過観察<br>―近赤外線脳内酸素モニターによるガス吸入負荷試験と起立試験による長期観察の<br>研究― ..... | 83 |

|   |     |
|---|-----|
| 2. 室内化学物質が知能・認知能力、行動に及ぼす影響の評価方法に関する研究<br>—微量化学物質によるシックハウス症候群が疑われる児童・生徒の心身の発達に<br>関する調査研究— ..... | 105 |
| V. シックハウス症候群に関する遺伝要因に関する研究 .....  | 129 |
| VI. シックハウス症候群は心身医学的にどのような病気か .....  | 145 |
| VII. 曝露負荷検査における有用な生理学的パラメーターの検討<br>—2チャンネル近赤外線酸素モニター装置を用いた脳血流量の変動とその評価について—<br>.....            | 163 |
| VIII. シックハウス症候群の眼血流動態に関する研究 .....   | 173 |
| IX. シックハウスの実態解明と防除対策に関する実証的研究<br>微量化学物質による室内空気汚染の実態と発症要因に関する調査研究 .....                          | 183 |
| X. 研究班会議議事等   |     |
| 第1回班会議議事・プログラム (1.14.2005) .....  | 197 |
| 第2回班会議議事・プログラム (3.26.2005) .....  | 199 |
| XI. シックハウス防止対策研究会議事録  |     |
| 第1回研究会議事録 (06.23.2004) .....  | 201 |
| 第2回研究会議事録 (12.22.2004) .....  | 204 |

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金

健康科学総合研究事業

微量化学物質によるシックハウス症候群の  
病態解明、診断、治療対策に関する研究

**総括研究報告書**

主任研究者 石川 哲

平成16年度厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）  
「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、  
診断、治療対策に関する研究」  
（総括研究報告書）

主任研究者 北里研究所病院臨床環境医学センター 石川 哲

厚生労働科学研究班「シックハウス症候群（SHS）」の病態解明・診断・治療法に関する研究は、平成12年から開始され現在に至っている。平成16年度から本研究班はこれ迄よりコンパクトな研究班で「低用量環境化学物質による人体影響」に関して臨床研究を中心に行なわれた。以下その概略につき記す。

フォルムルデヒド、クロルピリフォスの規制により全国的に異常に高い濃度を示すハウス内の測定結果はほとんど見られなくなった。外来を訪れる患者症状が5年前より徐々に変化してきた。症状はかえって複雑となり診断も難しくなり更に治療に反応しにくい症例も出現してきた。一例を挙げるとシックハウス問題がある学校に行き、症状が発現し家に帰されると患児の気分が悪化し、症状が長時間継続して治らない等の訴えが小児患者で増加している。この原因としては、まだ断定出来ないが、従来測定をほとんど行なっていなかった物質によるか、例えばフタル酸エステルによるか、それ以外の何等かの他の因子が背後に隠れて存在する可能性がある。今年度は心理学的テストを加え、負荷試験の対象薬物を増やし、リン酸トリエステルなど有機リン物質などの測定対象を広げて研究することを狙いとした。しかし、測定技術も難しく正常値の報告もスウェーデン、ドイツなどに限られているので今後さらに検討を必要とするであろう。

以下班員の研究概要を記す。

○相澤らは、シックハウス症候群の疑いで受診した患者の調査票を通じて疾病概念確立のため、次の研究をした。**1型**（化学物質による中毒症状の後、シックハウス症候群症状が出現）、**2型**（化学物質曝露の可能性が大きい）、**3型**（化学物質曝露は考えにくい）、**4型**（アレルギー疾患その他の疾患という）

の臨床分類を提案し、熟練医師と一般医師とで独立して判定した。更に**1、2型**を「化学物質によるシックハウス症候群」、**3、4型**を「その他」とし、それぞれについて Miller らの Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory で判定した化学物質過敏症 (MCS) の可能性の大小について検討した。シックハウス症候群の分類について、熟練医師、一般医師とも複数の意見を集約すると両者の一致率は 73.7% であり、分類が可能であることは示唆されたが、全員一致例は少なかった。「化学物質によるシックハウス症候群」と MCS の可能性大とが有意に関連するのは男性のみで、女性では関連がなく、より明確な判定基準が必要であろうとした。次に、シックハウス症候群の病態解明、診断研究の 1 つとしてシックハウス症候群と診断された患者と健常対照者に対して、一般の健常人では反応を起こさない程度の微量揮発性有機化合物 (トルエン) と、通常は芳香と感じられる化学物質 (フェニルエチルアルコール) を曝露させ、脳の局所的血流の変化を磁気共鳴撮像 (functional magnetic resonance imaging, 以下 fMRI) で観察した。健常対照者においても個人差があり、被験者によっては小脳、前頭葉、側頭葉、脳幹、視床などで曝露に同期した信号の増加を認めた。患者では、トルエン 25ppb の曝露で両側頭葉に血流の増加を明らかに認めた。

○糸山、武田らは、fMRI を用いた新しい嗅覚検査装置を開発した。これまでマニュアルに頼っていた嗅覚刺激を MRI 装置に接続した PC 制御下に完全に自動的に行える様に改良した。また、また電磁シールドルーム内でも的確に作動する高圧空気制御による切り替え弁を開発することにより、被検者マスクの近くでの刺激オン・オフが可能となる装置を実現させた。バニラ・トルエンによる嗅覚刺激ガスを作成するためにこれまでのトラップボトル法からパーミエーターを用いる方法に改良した。刺激濃度の調節性・再現性を向上させた。また回路網の検討により、刺激がパルス状に投与される様にした。以上の改良を加えた結果、正常被検者による嗅覚刺激下のシグナル検出力は向上し、これまで不可能であった一例毎での確実な脳賦活状態の検出も可能となった。これまでの所、シックハウス症患者 5 名と年令対照 5 名の結果が得られているが、微量のトルエン負荷刺激では SHS 患者群と対照群との間で大きな差異がなく、バニラでは患者群に於いて脳血流反応性が低下している可能性が示唆された。現時点ではまだ検査症例数が少なく確定的なことは言えないが、以上の結果は、シックハウス症候群に於いて嗅覚の選択的受容が脳内で生じている可能性を示



唆するものと考えた。

○角田らは、シックハウス症候群患者の診断と経過観察において、近赤外線脳内酸素モニター（NIRO と略）による化学物質吸入負荷試験前後の起立試験の NIRO 曲線の軌跡の有用性を研究した。この方法によりシックハウス症候群 4 例を長期に亘り観察した。得られた結果は以下の如くである。1) 室内化学物質を人為的に低下させる。例えば転居・転校・進学等、空気清浄機の採用、成長することつまり加齢などにより臨床症状及び上述、NIRO 起立試験の所見が改善の傾向を示した。2) 男児 2 例は、起立試験は継続的に陽性結果を示した。正常化、男児 1 例、女児 1 例は起立試験陽性が続いていた。今後さらに検討する必要がある。以上の結果から、3) NIRO を用いた化学物質負荷による起立試験は、他覚的データが得られ、治療による薬剤効果の判定、臨床症状の他覚的把握に有用であった。より安全で確実に診断できる方法として一般的に採用するためには、負荷方法など更に改良を加えていく必要があるかもしれない。

○角田、上山らは、化学物質が神経発達に及ぼす影響を評価するため、新築家屋転居後、または改築後にシックハウス症候群を生じた児童・生徒の知能の発達を研究した。自宅の室内化学物質濃度が測定され臨床的にシックハウス症候群と診断された 11 例、男 7 例、女 4 例、知能検査実施時の年齢は、5 歳 2 ヶ月～15 歳 6 ヶ月、平均年齢 10 歳 10 ヶ月であった。ウエクスラー式児童用知能検査第 3 版（WISC-III）を実施した。言語性 IQ (VIQ) は全例正常範囲であった。全体的には 1 例を除いて 100 を超えており平均より高値であった。VIQ に比べて動作性 IQ (PIQ) が統計学的な有意差をもって低下していた ( $p < 0.01$ )。PIQ 低下の一因として、動作性下位検査である絵画完成の「オレンジ」図版に注目したところ、図形の中から一定の図形を見つけ出す能力（視知覚機能）が低下している可能性が示唆された。「オレンジ」図版に正答できない症例は、室内空气中パラジクロロベンゼン濃度が高値であった。PIQ は室内空气中パラジクロロベンゼン、ホルムアルデヒド、脂肪族炭化水素と逆相関していた。PIQ の値は滑動性眼球運動の異常と逆相関しており、視覚系の運動発達の機能異常と関係している可能性が強く示唆された。シックハウス症候群発病前からの PIQ 低下のリスク因子として、ある種の重金属汚染が考えられた。今後問題になった異常状態を回復させるための方法として室内空気質の改善、訓練的な発達支援のあり方などを検討していく必要がある。

○木村らは、シックハウス症候群の遺伝要因追求のため、平成15年度に引き続き NTE 遺伝子を疾患感受性候補遺伝子とし、その遺伝的多型箇所の検索および遺伝マーカーとしての有用性の検討を行った。このようにして設定された遺伝マーカーの一部を用いて遺伝学的相関解析を行った。検討した多型箇所は合計で 81 箇所であり、これらの多型箇所に関して解析法方を確立し、66 箇所について多型性を確認した。さらに、遺伝的多型マーカーとして有用であると予想される Minor allele frequency が 0.2 以上の多型箇所を 55 箇所見出した。このようにして見出された多型箇所のうち 45 遺伝子座について、シックハウス症候群患者集団および健常者集団を用いて有意差検定を行ったが、検索した限り患者集団において統計的有意差を示す対立遺伝子や遺伝子型は見出されなかった。しかし 2004 年 7 月にトロント大学の遺伝学、公衆衛生学教室の Mckeown-Eyssen らの MCS に関する case-control study では患者は明らかに遺伝的な素因を有するものに発症しやすい事実が発表されている。それらは、CYP2D6、NAT1、NAT2、PON1、PON2 及び MTHFR である。

○久保木、熊野らはシックハウス症候群の主要な基礎疾患の一つと考えられている化学物質過敏症 (MCS; Multiple Chemical Sensitivity) に関して、心身医学的にどのような病気であるかを明らかにすることを目的として Ecological Momentary Assessment (EMA) による日常生活での自覚症状・化学物質負荷・体動・心拍変動の数量的研究と、「質的研究」による患者自身の「MCS という病気」の体験の心理・社会・文化的側面からの解析を行っている。方法としては、EMA による数量的研究：本年度は、心拍変動の解析を Smoothed Pseudo-Wigner-Ville distribution (SPWVD) 法と Coarse Graining Spectral Analysis (CGSA, 粗視化スペクトル解析) 法の 2 つによって行い、症状出現時の自律神経系の特徴と、症状非出現時の心拍の長期相関 (ホメオスタシス維持傾向) の特徴を検討した。グラウンデッド・セオリー・アプローチによる質的研究 (計画段階)：EMA 研究に参加した 14 名を対象に、聞き取り調査の同意が得られたもの 10 名~20 名を対象にし、1 対 1 による直接面接法で半構造的インタビュー方式による聞き取り調査を行なう。得られた結果として、SPWVD 法による解析：症状非自覚時では、患者群とコントロール群の間で有意差を認めた項目はなかった。症状自覚時では非自覚時と比べて、呼吸数が低下し交感神経系も副交感神経系もともに賦活されたが、特に後者の賦活が大きかった。CGSA 法による解析：LF、HF などの周期成分で、患者群とコントロール群の間で有意差を認め

たものはなかった。その一方で、フラクタル指数 $\beta$ は、日中、夜間を通して患者群の方で大きな値となっていた。結論として、SPWVD 法により「多様な症状が、低濃度の多様な化学物質に反応して多臓器に起こり、化学物質を回避することによって症状が消失する」という本病態の定義が、自律神経の面からも確認された。

○坂部らは、微量化学物質に対して過敏性を有すると判断された被験者に対して、二重盲検法による微量化学物質曝露負荷試験を施行、主として施行時の自覚症状の変動・脳血流量の変動について評価した。混合負荷曝露前後の自覚症状の解析では、7名中、プラセボ負荷では、負荷前後における自覚症状スコアの有意な差が認められず、曝露1回目、曝露2回目のみで、自覚症状スコアの有意な差が認められる「Type1」に相当するものは、0名であった。また、プラセボ負荷では、負荷前後における自覚症状スコアの有意な差が認められず、曝露1回目あるいは曝露2回目のどちらかで、自覚症状スコアの有意な差が認められる、いわば「不完全な Type 1」が3名、プラセボ負荷のみで自覚症状スコアの有意な差が認められる「Type 4」に相当したものは0名、いずれの負荷においても自覚症状スコアに有意な差が認められない「Type 3」に相当したものが4名であった。以上の結果から、プラセボ負荷においては、症状の出現・悪化は認めないが、混合負荷においてのみ自覚症状の出現・悪化が認められた症例が存在したものの（曝露1回目・曝露2回目の再現性に乏しい不完全な症例も含めて）、日常的に化学物質に対して過敏性を有すると自覚している被験者の特徴を捉えるのに、ホルムアルデヒド単独負荷と比較して、ホルムアルデヒド+トルエン混合負荷が、より有利であるという結果を得ることは出来なかった。前述の曝露負荷に対する自覚症状の解析結果は、曝露の有無と自覚症状の変動に、一定の相関を認めることが困難であることを示していたが、曝露負荷前、曝露中における脳血流量の変動に関しては、前頭部ならびに後頭部の2部位において脳血流量の変動を解析することにより、曝露負荷に伴う生理変動をある程度評価することが可能であると判断された。即ち、複数の部位を測定する事により、1部位のみでは、見逃される可能性の生理変動をより捉えやすくなることが示唆された。

○吉田らは、シックハウス症候群患者の眼科的所見として充血、眼刺激症状、結膜炎などに加え、視力低下などが報告されているが、病因は未だ未解明である。これまで眼循環動態の臨床研究を進め、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性など

の発症・進展に眼循環の異常が関与していることを明らかにしてきた。そこで彼等は、シックハウス症候群患者における眼循環動態、とくに網膜循環と中心窩脈絡膜循環を評価し、シックハウス症候群の眼症状に眼循環障害が関与しているかを検討した。シックハウス症候群の主要な原因物質の一つであるホルムアルデヒドの高濃度曝露の眼循環への影響も調べるため、承諾を得て医学部学生解剖実習の眼循環への影響も併せて検討した。さらに、シックハウス症候群患者における眼循環動態に影響を与える因子として、血管作動性物質である一酸化窒素 (Nitric oxide: NO) と、レニンの前駆体であるプロレニンに着目し、血中濃度を測定して検討を加えている。

○吉野らは、過去 4 年間のシックハウスを疑う家の調査に引き続き、県内のシックハウス症候群が疑われた症例を対象として、居住環境ならびに健康状態に関する実態調査を実施し、それらのデータをもとに発症要因に関する統計解析を行った。その結果、過去 4 年間の調査と同様、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、TVOC が指針値・暫定目標値を超過する住宅が多かった。室内汚染化学物質は、駆体内部の構造材や仕上げ材由来の化学物質と、内装材表面や家具・生活用品由来の化学物質、大きく 2 種類に分けられた。クロルピリホスが過去と同じ住宅で検出され、竣工時の防蟻処理剤が未だ微量ながら残存していることが明らかとなった。発症要因解析の結果、1,2,4-トリメチルベンゼンと p-ジクロロベンゼンの濃度は多くの症状の点数と正の相関があった。追跡調査の結果、化学物質濃度の低減に伴い見事に症状も改善した住宅がある一方で、長期曝露等によって症状が継続している住宅や、一部化学物質濃度の上昇により症状が再発、悪化した住宅も存在した。

○宮田らは、室内空気汚染物質の中でも微量で毒性が高いと考えられる有機リン化合物について、2004 年を中心として世界の慢性微量毒性研究の現状を検索した。その結果、神経、免疫、内分泌、発達のすべてにわたり、微量有機リン化合物が発症に関係する悪影響を及ぼしていることが明らかになった。欧州、カナダおよび米国では、すでに厳しく規制を始めていることも明らかになった。(REACH: Registration Evaluation and Authorization of Chemicals) 今後本邦でも、欧州と同様の規制が必要な段階に来ている。

○石川均らは、現代のオフィス労働者にとってシックハウス症候群・VDT 症候群に関する問題を追求した。この両者の問題を共通に採り上げて研究した論文は非常に少ない。平成 15 年度に両者の合併例と考えられる症例は、近見

瞳孔反応、眼球運動を同時記録可能な機器 (Tri Iris, Hamamatsu Photonics Company) を用い調節刺激による誘発瞳孔反応を測定するとその所見は、正常ではないことを報告した。今回同じ装置を用い眼電位図 (EOG) を用い上記患者の VDT 作業後の水平衝動性眼球運動、滑動性追従運動を記録した。衝動性眼球運動は潜時、速度ともに異常はほとんど検出されなかった。滑動性眼球追従運動はすべての例で階段状の波形を呈した。昨年度の報告では近見反応時の瞳孔反応障害について報告した。今回の結果では、衝撃性眼球運動に影響は認められなかった。滑動性眼球追従運動に関しては、化学物質過敏症患者が示すように異常を示す症例が多いことを報告している。

○北條らは、入居または転居後に症状が発現または悪化した人で、複数の調査員が現地での聞き取り調査を行い、主要因が住居内にあると推定された人を“シックハウス症候群患者 (SHS)”、SHS 患者と同居しているが SHS を発症していない人を“同居者群”と定義した。これらの定義による SHS 患者群 79 名と同居者群 35 名を対象にして QEESI 問診票を用いたアンケート調査を行い、その結果を健常者群 (231 名) と比較しながら SHS 患者の症状や不耐性の特徴を検討した。上記 SHS 患者群 79 名中 39 名が北里研究所病院臨床環境医学センターの MCS 専門医による問診と客観的臨床試験を受診し、34 名 (87.2%) が日本の MCS 診断基準に基づき MCS 患者であると診断された。SHS 患者は複数の臨床試験で異常または軽度異常が認められ、ことに NIRO では全体の 72.2%が異常だった。滑動性眼球運動検査では全体の 69.2%に異常が認められた。要因解析のための重回帰分析では、女性は男性より高得点を示す、高年齢ほど高得点を示す、アレルギー既往歴では花粉症とアトピー性皮膚炎が多くの症状や不耐性と正の相関を示すことがわかった。室内空気汚染物質では 1,2,4-トリメチルベンゼンと p-ジクロロベンゼンが多くの症状や不耐性と正の相関を示し、SHS 発症の主要因である可能性が示唆された。

○中井らは、静岡県伊豆市にある脱化学物質コミュニティー「あいあい姫之湯」、化学物質過敏症患者のための転地療養施設について調査結果を報告している。化学物質をできるだけ減らした環境下での転地療養を継続することにより症状の軽減を目途として建設された施設を調査した。建材などへの化学物質の使用を避けた。これにより化学物質汚染は可能な限り少なく抑えられた。風通しも極めて良く、しかも在来工法による木造アパートとなっている。本研究はこの施設の化学物質濃度がどの程度検出されるか、また転地療養を希望して入居する患者の症状快復はどのようになるかを、新築時から継続的に調べるこ

とを目的とした。ベースライン調査として竣工直後、かつ患者の入居前に行ったアルデヒド類、VOC類の濃度測定結果を含めて報告している。

○中村らは、シックハウス症候群患者が、将来、化学物質過敏症を発症する可能性があるかを研究した。患者の予後を決定する因子として重要である。その病態解明を目的として、揮発性化学物質による負荷試験を施行し、患者群と対照群における相違点をアレルギー・免疫学の立場から検討している。方法としては、簡易型の化学物質負荷試験室を作成し、化学物質過敏症を発症した患者と同居者にホルムアルデヒドの負荷試験を実施した。患者は試験途中より眼のチカチカ感を訴えると共に、電子瞳孔計による対光反応において負荷前より短縮していた縮瞳後、散瞳するまでの回復時間が、負荷後にさらに増強し、交感神経系の緊張が明らかであった。対照者ではこのような異常所見は認められなかった。クリーンルーム内ホルムアルデヒド負荷試験は、診断設定上有用であることを報告した。さらに症例数を増やし検討することにより、化学物質過敏症の自律神経系の異常を定量することにより、病態解明・予防法開発に応用する可能性があると考えしている。

以上の研究が平成16年4月～平成17年3月までに行われた研究の主なるポイントである。本症の社会的重要性に鑑み日夜努力を惜しまずこの難解な疾患にチャレンジして成果を上げていただいた研究班員、研究協力者全員に心から御礼申し上げます。また、種々なる助言を頂いた厚生労働省健康局生活衛生課諸氏に御礼申し上げます。

平成17年3月31日

主任研究者 石川 哲

I. 微量化学物質による生体反応の病態・  
因果関係の解明（臨床・基礎）

## 1. シックハウス症候群と VDT 業務に関する予報的研究

|                   |       |
|-------------------|-------|
| 北里大学医学部眼科         | 石川 均  |
| 北里大学医療衛生学部医療工学科   | 田中館明博 |
| 宮城厚生協会坂総合病院小児科    | 角田 和彦 |
| かくたこども&アレルギークリニック |       |
| 北里研究所病院臨床環境医学センター | 宮田 幹夫 |
|                   | 石川 哲  |

## 2. 有機リン化合物慢性毒性最近の知見に関する研究(展望)

|                   |       |
|-------------------|-------|
| 北里研究所病院臨床環境医学センター | 宮田 幹夫 |
|                   | 石川 哲  |
| 北里大学薬学部公衆衛生学      | 坂部 貢  |

## 3. シックハウス症候群における化学物質過敏症発症者と非発症者の免疫機能に関する比較研究

|                      |       |
|----------------------|-------|
| 国立高知病院臨床研究部 (アレルギー科) | 中村 陽一 |
|----------------------|-------|

## 4. 化学物質過敏症患者転地療養 —伊豆・脱化学物質コミュニティー

|                  |       |
|------------------|-------|
| 横浜国立大学大学院環境情報研究院 | 中井 里史 |
|------------------|-------|

## 5. 日本人に対する QEESI 応用の試み

### シックハウス症候群患者に対する QEESI 使用事例

|                         |       |
|-------------------------|-------|
| 尚綱学院大学生生活創造学科           | 北條 祥子 |
| 東北大学大学院工学研究科都市建築学       | 吉野 博  |
| 宮城厚生協会坂総合病院小児科          | 角田 和彦 |
| かくたこども&アレルギークリニック       |       |
| 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御心身医学 | 熊野 宏昭 |
|                         | 武田 篤  |
| 東北大学大学院医学研究科神経内科学       | 武田 篤  |
| 東北大学大学院工学研究科都市建築学       | 祢津 紘司 |



平成16年度厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）

「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、診断、治療対策に関する研究」

### シックハウス症候群と VDT 業務に関する予報的研究

石川 均<sup>1)</sup>、田中館 明博<sup>2)</sup>、角田和彦<sup>3)</sup>、宮田 幹夫<sup>4)</sup>、石川 哲<sup>4)</sup>

1) 北里大学眼科講師 2) 北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学専攻助教授 3) 坂総合病院小児科医長 4) 北里研究所病院臨床環境医学センター

**研究要旨** 現代のオフィス労働者にとってシックハウス症候群、さらに VDT 症候群は避けて通れない重要な問題である。しかし、この両者の問題を共通に採り上げて研究した論文は非常に少ない。昨年我々はこのような合併例に対し近見瞳孔反応、眼球運動を同時記録可能な機器を用い瞳孔反応の異常が生ずる事を報告した。今回電気眼位図 (EOG) を用い上記患者の VDT 作業後の水平衝動性眼球運動、滑動性追従運動を記録した。衝動性眼球運動は潜時、速度ともに異常は検出されなかったが活動性追従運動はすべての例で運動が階段状になっていた。昨年の報告では近見反応時の輻湊眼球運動には影響は無かったが今回の結果からは眼球運動に関しても全く正常ではないことが判明した。

#### A. 研究目的

昨年、我々は瞳孔反応及び輻湊、開散が同時測定可能な機器を利用して VDT 症候群、シックハウス症候群を同時に有する症例を検討し報告した。すなわち正常者では調節刺激による縮瞳率は年齢により減少するが 50 歳までは縮瞳率は約 50%～30%に分布した。これに反してシックハウス症候群合併をしている VDT 患者は縮瞳率がさらに減少し、その分布が 30%～25%に減少していた。輻湊は正常であったが眼瞼痙攣を思わせる波形が検出された。このように眼球運動、特に輻湊に関しては正常な結果を得ているが、今回電気眼位図 (electro-oculogram: EOG) を用い滑動性追従運動、衝動性眼球運動を記録した。

#### B. 研究方法

被検者はコントロール群に屈折異常以外に眼疾患のない矯正視力 1.0 以上、両眼視機能 100sec 以上 (Titmus Stereo Test) の 25～30 歳、健常男性 18 名、女性 10 名 (平均年齢 27.3 歳) とした。また疾患群は VDT 業務に従事しさらにシックハウス症候群が疑われた患者 8 名 (男性 3 名、女性 5 名) 25～33 歳、平均年齢 29.5 歳であった。これら患者のすべてが新しいビルに移り業務を行って 2 年以上が経過した症例である。すべての症例に気中濃度測定は行われていないがそのうちの 5 例についてはホルムアルデヒド、トルエンが基準値より上昇し他の症例同様頭痛、吐き気、めまい、筋肉痛、疲れ、集中力困難、眼精疲労を訴えていた症例である。両群ともインフォームドコンセントを充

分にとつた後測定した。方法は照度約 350lux の部屋に 5 分間前順応し、オートレフラクトメータによる屈折検査、視力検査後、遠方完全屈折矯正下にて小型の携帯電話を用い 30 分間電子メールを眼前 20 cm の位置にて、なるべく多くの文字を打ってもらい負荷作業（以下作業）とした。作業直後に電気眼位図（EOG）を用い眼球運動を記録した。EOG は被検者の両眼の内、外眼角部の皮膚を清拭した後、皮膚に電極糊を塗り、銀皿電極をテープにて固定した。また接地電極も確保し、今回は水平の眼球運動のみ測定した。EOG にて滑動性追従運動（0.5Hz 正弦波）、衝動性眼球運動を記録し波形の分析と共に衝動性眼球運動の潜時、速度（velocity）を計測した。

### C. 研究結果

第 1 図は衝動性眼球運動の記録で上から 27 歳コントロール男子、症例 1、2 はそれぞれ 29 歳、31 歳女性の測定結果である。コントロール、疾患群共にほぼ正常な衝動性眼球運動を呈している。しかし詳細に検討すると症例 2 では glissade パターンを呈しているようにも観察される。この症例はホルムアルデヒド、トルエンの値が基準値の約 2 倍以上を示した症例である。血液のとくに血球コリンエステラーゼ値も低下していた。

一方図 2 は水平性滑動性追従運動を示す。コントロール例（26 歳女性）と比較し症例 1（28 歳男性）、症例 2（31 歳女性）共に眼球運動が階段状なのが観察される。すなわち滑動性追従運動で視標の追従が不可能な分を衝動性眼球運動

で代償している。このような変化は疾患群のすべての例で観察された。尚、症例 2 は図 1 の症例 2 と同一症例である。図 3、4 は衝動性眼球運動の速度ならびに潜時を示す。コントロール群、疾患群ともに両者に有意差は認められなかった。

以上をまとめると VDT 業務に従事しさらにシックハウス症候群が疑われた患者では衝動性眼球運動はほぼ正常に働いているものの滑動性追従運動では波形の乱れが生じることが考えられた。我々は日常オフィス内では種々なる化学物質に囲まれて生活している。その中には室内汚染物質、什器よりの汚染物質、電子部品よりのものさらに難燃剤からの汚染物質などさまざまなものがある。これら物質が同一の部屋で多数用いられるとそこに極めて微量な物質でも機器の集合により汚染レベルは上がってくる。そのため外部からのフレッシュエアーを吸いながら業務を行う必要があるかもしれない。

### D. 考察

1843 年眼精疲労という疾患概念が初めて報告され、以来眼精疲労は眼の疾患の 1 つとして捉えられてきた。その後 20 世紀後半になりコンピューターディスプレイ使用に関係した眼の疲れが産業医に注目されるようになり、これは視覚疲労・身体的疲労・精神的疲労の 3 者があいまって生じるものであると認識されてきた。眼科領域ではコンピューターをはじめとする VDT（Visual display terminals）作業による眼の疲労に関する研究報告が多数なされ、VDT 作業に伴う眼の疲労は VDT 症候群、テクノストレス眼

症と命名された。現在ではコンピューターディスプレイを用いた作業のみならず、テレビゲーム、今回実験に用いた携帯メールなど種々の機器からも眼精疲労が生ずるようになり、生理的な眼の疲れである眼疲労、病的な疲れである眼精疲労、さらにこれらに関係したドライアイなど色々な症状を含み IT (Information Technology:情報技術) 眼症という言葉が使用されるようになってきた<sup>1)</sup>。さらに近年シックハウス症候群の研究は日本でもかなり進歩してきた。またシックビルディング症候群にはじまりシックハウス症候群、化学物質過敏症などと病名が変化してくるのも現代疾患の1つの流れであるかもしれない。

シックハウス症候群患者の眼球運動を記録した報告は過去にも見られる。それによると水平、垂直とも 0.3, 0.5, 0.7 Hz、振幅 40 度で滑動性追従運動を記録すると水平、垂直両方とも異常が認められるものが 89%、垂直のみ異常を示すものが 8%と実に 97%で異常が出現する<sup>(1)</sup>。今回の症例も例外ではなく、携帯メールという作業付加を加えると水平の滑動性追従運動は全例、すなわち 100%で障害されていた。ところが興味深いことに衝動性眼球運動は潜時、速度共に全く異常をきたさなかった。滑動性追従運動は視標が瞬間ではなく滑らかに移動する場合、黄斑からのズレを常に認識し、眼球を向けるための滑らかな動きである。視覚入力のうち運動に関する情報は、主に側頭後頭葉にある middle temporal 野で処理されこの情報は medial superior temporal 野で滑動性眼球運動

の運動指令信号となり frontal eye field 等を介して脳幹に投射する。さらに小脳を経て内側前庭核に至り、最終的に動眼神経核、外転神経核、に投射する<sup>(2)</sup>。一方衝動性眼球運動は視線を目標とする視対象へ向けるための眼球の素早い動きであり後頭葉、頭頂葉、前頭葉などの皮質の障害で潜時の延長を認める。いずれの眼球運動も脳内の複雑な回路を介しているがシックハウス症候群、VDT 症候群合併患者では特に上述の滑動性追従運動の経路、神経伝達に障害がでるものと考えられる。

#### E. 結論

VDT 症候群、シックハウス症候群合併障害がもたらす危険は主に自律神経系の問題と考えられてきた。しかしコンピュータ作業のみならず、携帯メール打ち込みと言う小児でも行っている作業を負荷することにより運動系、すなわち眼球運動の障害も出現することを念頭に入れねばならない。

#### [文献]

- 1) 坂部貢、宮田幹夫、石川哲：科学物質過敏症としてのシックハウス症候群。アレルギー科 12(6), 609-614, 2001
- 2) 大塚賢二：活動性眼球運動障害。神経眼科(8)、田野保雄、pp. 114, メジカルビュー社、東京 1998

## 図の説明

図 1 : 電気眼位図 (EOG) にて記録した水平衝動性眼球運動

図 2 : 電気眼位図 (EOG) にて記録した水平滑動性追従運動

図 3 : 電気眼位図 (EOG) にて記録した水平衝動性眼球運動の速度

図 4 : 電気眼位図 (EOG) にて記録した水平衝動性眼球運動の潜時

F. 健康危険情報 ; 特になし

G. 研究発表 ; 特になし

H. 特になし