

図3

衝動性眼球運動結果(速度 deg/sec)

	コントロール	疾患群
内転	252.5	242.9
外転	267	263.7

Wilcoxon符号付順位和検定にて、  
コントロール、疾患群に有意差無し

(deg/sec)

図4

衝動性眼球運動結果(潜時 msec)

	コントロール	疾患群
内転	0.27	0.26
外転	0.27	0.28

(sec)

Wilcoxon符号付順位和検定にて、  
両群に有意差無し

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）  
研究報告書

有機リン化合物慢性毒性最近の知見に関する研究(展望)

協力研究者 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  
坂部 貢 北里大学薬学部公衆衛生学教授  
石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター長

研究要旨

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悪影響を及ぼしていることが明らかになった。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。今後本邦でも、同様の規制が必要な段階に来ていると思われた。

A. 研究目的

シックハウス症候群および化学物質過敏症患者の日常診療で、推定発症原因物質は有機リン化合物、ホルムアルデヒド、有機溶媒が 3 大主要物質である。この中でも極めて微量で、しかも長期に症状を残し、精神症状を呈しやすいのは有機リン化合物である。また有機リン化合物は、測定の違いから、測定が可能な機関も限られている。一方有機リン化合物の薬理作用が、いまだにコリンエステラーゼ阻害作用のみにしか関心が払われていないのが、一般的である。世界の有機リン化合物慢性毒性研究を概観して、今後の患者救済に役立てるために、本研究を行った。

B. 研究方法

有機リン化合物の毒性についての主として 2004 年の文献と、過去数年の主要文献を Med line および Current Contents を中心に検索する。体のホメオスターシス維持のための 3

本柱である、神経、免疫、内分泌に分けてまとめる。また発達障害は大きな問題であるために、項を分ける。ただし、いずれも合い補完し合う関係であるために、分類の境界線は不鮮明である。また、有機リン化合物に対する社会的対応についても検索した。

C. 研究結果

1. 精神・神経毒性

アセチルコリンエステラーゼ阻害作用も重要であるが、神経障害標的エステラーゼの阻害作用も重要である。この酵素の阻害により、リゾレシチンが蓄積して、神経線維の脱髄を引き起こす。有機リン酸化合物の神経の変成作用の中心はこの神経障害標的エステラーゼの阻害作用によるものと思われる。また虚血性心疾患や小児の多動を引き起こす可能性も指摘されている 1)。

脂肪酸アミド加水分解酵素 (fatty acid amide hydrolase FAAH と略) が阻害される

ことが明らかになった。この FAAH 阻害により、脳高次機能に深く関与する物質代謝に影響することが判明している。アナンダミド(アラキドン酸エタノールアミド)は一種の内因性の cannaminoid (大麻様物質)である。この蓄積で、記憶力低下、思考力低下、知力低下、うつ、統合失調症類似症状、低体温、無痛覚症状、運動の協調性喪失などが出現する。このアナンダミドは NMDA(N-methyl-D-aspartate)受容器と関連して作動する。NMDA 受容器の過剰反応も精神症状を発現する。オレイン酸アミド蓄積では傾眠(ナルコレプシー)が、オレイン酸エタノールアミド蓄積では摂食障害(過食や拒食)が生じる。

その他、有機リン化合物はムスカリン受容器を刺激しての酸化窒素(NO)の増加から過酸化窒素の増加を招き、NMDA 受容器の過剰反応を引き起こす。この面でも精神症状は必発となる。

アポトーシスが有機リン化合物により引き起こされるとする論文は多い(2)、(3)。DDVP は Fas-ligand/Fas 経路を介して細胞死を誘導していることの報告もある(4)。パーキンソン病との因果関係はほぼ証明されており、アルツハイマー病との関連は議論が続いている。

ラット新生児にパラオキシソンを投与すると、海馬神経細胞の樹状突起や棘密度の低下が証明されている。このことは情緒発達に大きな関わりを有する問題を提出している(5)。

ソマン低量曝露でラットの睡眠は破壊される(6)。

神経毒性が薬剤投与(分娩時に使用される Terbutaline)で増悪する可能性も提出されている(7)。

## 2. 免疫毒性

微量有機リン化合物によりヒスタミンが白血球から遊出することは以前よりよく知られている。当然気管支喘息と関係してくる(8)。マラチオンの実験では、0.018mg/kg で T リンパ球依存性の抗体産生に影響を示している(9)。この量はヒト許容量 0.02mg よりも微量である。成熟ラット投与では影響のないクロロピリホス 1 mg/kg を新生児ラットに投与すると、その動物の成熟後に T リンパ球に影響が生じる(10)。ぶどう膜炎では古くから言われていたが、最近サルコイドーシスにも殺虫剤の影響が提出されている。

## 3. 内分泌毒性

クロロピリホスはラットに女性ホルモン作用は示さないが、抗男性ホルモン作用を示す(11)。フェニトロチオンについても同様の報告があり、当然業者側からは反論が出された。しかし、殺虫剤は一般に抗アンドロゲン作用を示すとの報告もある。本邦男性殺虫剤撒布者では、夏季殺虫剤繁用期には精子の活動意欲の低下が報告されている。睾丸体積の縮小も報告されている(12)。

## 4. 生殖・発達毒性

身長および頭囲と妊婦尿中有機リン代謝産物との間に相関がある(13)。また DDVP では体重には差が認められなくとも、運動異常が実験で認められている。メキシコ農業者では曝露歴と胎内発育遅延との間に相関が認められている(14)。また小児への神経毒性が成人より強いのではないかと観点から、ラットで調べられた結果、1.8~5.1 倍感受性が高いことが証明された(15)。一方ドイツ小児の尿中代謝産物測定からは、有機リン化合物曝

露量が ADI 値を越えていると思われた 16)。

農業従事者の有機リン化合物曝露では、精子数では差がなくとも、未熟精子数の増加を示していた 17)。

一方若年動物ほどダイアジノンに耐性が低いことも証明されてきている 18)。

メチルパラチオンはミシシッピやオハイオで非合法的に使用されている。同地区の 6 歳以下の小児について調査した。曝露群では、短期の記憶や注意力を伴う作業困難が認められた。両親の聞き取りでも、行動や運動能力により多くの問題を生じていた 19)。

## 5. 社会的対応

米国では、1996 年に食品品質保護法 (Food Quality Protection Act FQPA) は殺虫剤の総量と蓄積効果の両作用についての健康障害性を明らかにすることを要求している (FFDCA 408 (b) (2) (D) (v) および (vi).)。2001 年 3 月の米国疾病コントロールと予防センター (CDC) の有機リンの 6 種類の尿中アルキル燐酸代謝産物の生体測定資料をまとめ“環境化学物質に対するヒト曝露についての国家報告書を、“米国環境保護局 (EPA) の Registration Eligibility Decision documents (REDs) ”、“中間報告 REDs” および“EPA の有機リン殺虫剤の蓄積毒性の危険性評価”に記載されている蓄積曝露量が出されている。これらの比較研究が示すところは、多くの種類の有機リン殺虫剤についての EPA の総加算量 (食品、飲料水および非食品性居住曝露) は CDC のアルキル燐酸量を基礎とした有機リン化合物総量を超えていることであった 20)。

2000-2001 米国 EPA 住宅環境殺虫剤禁止法以前の出生児について、臍帯血クロロピリホ

ス、ダイアジノンは、体重および身長と逆相関を示していた。2001 年 1 月以降に生まれた新生児について調査すると、臍帯血の濃度は低下しており、体重、身長との相関も認められなくなった 21)。行政の力の力の大きさである。

室内空気の可塑剤、難燃剤汚染も社会的問題として浮上している。tris (2-chloropropyl) リン酸は  $0.8 \mu \text{g}/\text{m}^3$  に達していた 22)。有機リン化合物曝露歴を毛髪分析から行う方法も検討されており、今後の結果が待たれる 23)。

ドイツの青少年 673 名の調査では、20% が ADI 水準を超えていたが、居住地域の殺虫剤撒布によるものであった。食品を有機栽培に変更することにより、劇的に改善された 24)。

トロントでは 2004 年 4 月から市立公園での殺虫剤を廃止する。また個人財産への殺虫剤使用も規制が加わる予定である 25)。またニューヨーク州は「個人財産に殺虫剤撒布を行う者は事前に近隣居住者に通告を要す」という条例を通過させた。その法令では、殺虫剤撒布業者は使用予定線から 150 フィート内の居住者に 48 時間前に書面で撒布を告知しなければならない。居住者が自己の所有地に 100 平方フィート (約 2.5m 角四方) 以上に殺虫剤を撒布する際には、撒布予定地の外周に当日に殺虫剤使用の掲示しなければならないとするものである。26)。

米国全土の 1,949 名の調査では、53% から 71% の範囲で、有機リン代謝産物が 6 種類検出された。尿中有機リン代謝産物の量は、小児の方が大人よりも多かった。小児は大人よりも体重当たりでより大量の水、食物、空気、ダストを取り入れているためである。27)。

#### D. 考察

上記のように、微量有機リン化合物の生体障害の研究は間違いなく進捗してきていると同時に、非常に広範囲に影響を及ぼしていることが明らかになってきている。太陽光線や土壌中の微生物により有機リン剤は容易に分解されるが、室内に使用された有機リン剤は長期に存続する。可塑剤についても注意を払うべき時期に来ていると考えられる。すでに一部優良電気企業では可塑剤を使用しないプラスチックを開発し終えている。屋外使用さえ規制が行われてきている現在、住宅周辺や室内環境から有機リン化合物は全廃すべき時期に来ていると考えられる。

#### E. 結論

有機リン化合物は神経、免疫、内分泌と広範に障害をもたらすことは、世界共通の認識事項となってきた。特に小児や妊娠初期への影響は、未来に重大な問題を引き起こす可能性を有している。多くの研究者が関わって、その作用機序を明らかにする努力が続けられている。しかし、その機序がすべて解明されるまで待つ必要はない。有機リン化合物の室内使用、住宅地での撒布は規制すべき時期にきていると考えられた。

#### 文献

- 1) Christopher JW, et al: Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity. *ature Genetics* 33: 477-485, 2003.
- 2) Wang YP. et al: Spinal cord neuronal apoptosis induced by triorthocresyl phosphate poisoning in hens. *Chinese Journal of Industrial Hygiene & Occupational Diseases*. 22:19-21, 2004.
- 3) Caughlan A. et al.: Chlorpyrifos induces apoptosis in rat cortical neurons that is regulated by a balance between p38 and ERK/JNK MAP kinases. *Toxicological Sciences*. 78:125-34, 2004.
- 4) Li Q. et al.: Dimethyl 2,2-dichlorovinyl phosphate (DDVP) markedly inhibits activities of natural killer cells, cytotoxic T lymphocytes and lymphokine-activated killer cells via the Fas-ligand/Fas pathway in perforin-knockout (PKO) mice. *Toxicology*. 204:41-50, 2004.
- 5) Santos HR. et al.: Spine density and dendritic branching pattern of hippocampal CA1 pyramidal neurons in neonatal rats chronically exposed to the organophosphate paraoxon.. *Neurotoxicology*. 25:481-94, 2004.
- 6) Crouzier D. et al. : Disruption of mice sleep stages induced by low doses of organophosphorus compound soman. *Toxicology*. 199:59-71, 2004 1.
- 7) Rhodes MC. et al. : Does pharmacotherapy for preterm labor sensitize the developing brain to environmental neurotoxicants? Cellular and synaptic effects of sequential exposure to terbutaline and chlorpyrifos in neonatal rats. *Toxicology & Applied Pharmacology*. 195:203-17, 2004.
- 8) Fryer AD. et al. : Mechanisms of organophosphate insecticide-induced airway hyperreactivity. *American Journal of Physiology - Lung Cellular & Molecular Physiology*. 286:L963-9, 2004.
- 9) Johnson VJ. et al. : Increased T-lymphocyte dependent antibody production in female SJL/J mice following exposure to commercial grade malathion. *Toxicology*. 170:119-29, 2002.
- 10) Navarro HA. et al. : Neonatal chlorpyrifos administration elicits deficits in immune function in adulthood: a neural effect?. *Brain Research. Developmental Brain Research*. 130:249-52, 2001.
- 11) Kang HG. et al. : Chlorpyrifos-methyl shows anti-

- androgenic activity without estrogenic activity in rats. *Toxicology*. 199:219-30, 2004.
- 12) Kamijima M. et al.: A survey of semen indices in insecticide sprayers. *Journal of Occupational Health*. 46:109-18, 2004.
- 13) Eskenazi B. et al: Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environmental Health Perspectives*. 112:1116-24, 2004.
- 14) Levario-Carrillo M. et al: Relation between pesticide exposure and intrauterine growth retardation. *Chemosphere*. 55:1421-7, 2004.
- 15) Vidair CA. : Age dependence of organophosphate and carbamate neurotoxicity in the postnatal rat: extrapolation to the human. *Toxicology & Applied Pharmacology*. 196:287-302, 2004.
- 16) Heudorf U. et al: Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. *International Archives of Occupational & Environmental Health*. 77:67-72, 2004.
- 17) Sanchez-Pena LC. Et al: Organophosphorus pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicology & Applied Pharmacology*. 196:108-13, 2004.
- 18) Padilla S. et al.: Further assessment of an in vitro screen that may help identify organophosphorus pesticides that are more acutely toxic to the young. *Journal of Toxicology & Environmental Health Part A*. 67:1477-89, 2004.
- 19) Ruckart PZ. et al.: Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environmental Health Perspectives*. 112:46-51, 2004.
- 20) Duggan A. et al. : Di-alkyl phosphate biomonitoring data: assessing cumulative exposure to organophosphate pesticides. *Regulatory Toxicology & Pharmacology*. 37:382-95, 2003.
- 21) Whyatt RM. et al.: Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort. *Environmental Health Perspectives*. 112:1125-32, 2004.
- 22) Bjorklund J. et al.: Selective determination of organophosphate flame retardants and plasticizers in indoor air by gas chromatography, positive-ion chemical ionization and collision-induced dissociation mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*. 18:3079-83, 2004.
- 23) Tsatsakis A. Tutudaki M.: Progress in pesticide and POPs hair analysis for the assessment of exposure. *Forensic Science International*. 145:195-9, 2004.
- 24) Heudorf Ursel et al: Current internal exposure to pesticides in children and adolescents in Germany: urinary levels of metabolites of pyrethroid and organophosphorus insecticides. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 77: 67-72, 2004.
- 25) Mooney P: City's pesticide ban takes root. *Toronto Star*, December 21 2003.
- 26) New York State, Office of the Attorney General, October 2003. <http://www.oag.state.ny.us/environment/neighbor-notification-repor.pdf>/The Human Ecologist Spring p12, 2004.
- 27) Barr Dana et al: Concentrations of dialkyl phosphate metabolites of organophosphorus pesticides in the USA. *Environmental Health Perspectives* 112: 186-200 2004

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

宮田幹夫、石川哲、坂部貢：有機リン中毒。眼科 47 卷 141-148, 2005.

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  
協力研究者 中村 陽一 国立高知病院・臨床研究部長（アレルギー科）

研究要旨

シックハウス症候群を研究する上で化学物質過敏症発症の有無は疾患予後を決定する重要な因子である。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する。方法として、簡易式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が、対照者では異常所見はみられなかった。同負荷試験システムは本研究に有用であり、さらに負荷試験の症例数を増やし検討することにより、化学物質過敏症の病態解明と予防法開発が期待できる。

A. 研究目的

シックハウス症候群の発症原因である環境増悪因子が除去された後でも、「アレルギーの感作」に類似した「化学物質に対する過剰反応」を呈する者が少なからず存在する。しかしながら、その本態は未だ不明であり、信頼に値する予防法や治療法がない現状である。その理由として、今日、神経内科学、内分泌学、生理学、心身医学等の様々な観点からこれらの化学物質過敏症患者を対象とした臨床的・基礎医学的データが蓄積されつつあるが、科学的に共通の環境条件での非発症者との厳密な比較検討をした研究が存在しないことが挙げられる。本研究では、これらの化学物質過敏症患者群と対照群における、アレルギー学的、免疫学的相違点を見いだし、病態解明と発症予防法、治療法開発への足がかりとする。

B. 研究方法

1. シックハウス症候群と化学物質過敏症の診断  
病歴とQEESI問診票（改訂版）を用いる。
2. 対象者の選択  
第1群：シックハウス症候群あるいはシックビルディング症候群を契機として発症した多種化学物質に対する過敏症の患者群、第2群：第1群の患者と同じ住居あるいは事業所で生活している同姓、年齢が近い者のうち、全く化学物質過敏症と考えられる症状を呈さない群。
3. 負荷試験システム  
空気清浄機を設置した簡易式の清浄空間を隣室で2部屋作成し、その一方を負荷の前室として使用し、他方に負荷試験ユニットを設置する。対象者をアンマスキングの目的で、負荷試験の

1時間前より前室で待機させた後に負荷試験を実施する。負荷試験用の揮発性化学物質としては、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン（各々、厚生労働省の指針値の10分の1の濃度）を用いる。

4. 解析項目

負荷試験の前後で2回実施するもの：末梢静脈血採取（一般検血、白血球分類、蛋白分画、総IgE抗体、特異IgE抗体）、フローサイトメトリーによる末梢血CD4/8比、末梢血単核球培養上清の作成および後日のインターロイキン5、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子濃度等の測定、電子瞳孔計（イリスコーダ）

負荷試験中にモニターするもの：血圧、脈拍、経皮的動脈血酸素飽和度、脳内血流ヘモグロビン濃度（NIRO）

（倫理面への配慮）

上記の研究実施に際し、研究内容を文書で説明し、参加への同意確認を文書で得る。説明文書には、同意がいつでも撤回できること、個人情報他へ漏れることがないことが記載されている（資料1）。

C. 平成16年度の研究成果

平成16年度は、化学物質過敏症外来を設置し、簡易式負荷試験システムを完成させた（資料2）。平成15年度より登録を続行中の、化学物質過敏症患者のうち、発症の前後を通して共通の環境条件にあるにも関わらず発症しなかった同居者・同僚が存在するケースを抽出し、負荷試験を実施中である。但し、この条件で両者の同意のもとに負荷試験を実施できたのは未だ1例のみである。結果として、化学



物質過敏症患者は、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（資料3）。これに対し、対照健常者である配偶者においては自覚症状、他覚所見ともに異常はみられなかった。また、本例の患者と対照者については、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

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。さらに負荷試験の症例数を増やし検討する必要がある。

#### 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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では予定なし

## 「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」へのご参加のお願い

国立高知病院（担当医師 中村陽一）

### [研究の目的]

シックハウス症候群は住宅・事業所等の環境事情に直結した重大な社会問題であり、その対策は行政上の法整備により進められています。しかしながら、行政のみでは解決できない問題が、シックハウス症候群をきっかけとして発症する化学物質過敏症です。即ち、シックハウス症候群の発症原因である揮発性化学物質の濃度が低い状態でも「アレルギーの感作」に類似した「化学物質に対する過剰反応」が持続する患者さまがおられます。しかしながらその原因は未だ不明であり、信頼に値する予防法や治療法がない現状です。その理由として、今日様々な視点からこれらの化学物質過敏症の患者さまを対象とした臨床的・基礎医学的データが蓄積されつつありますが、全く同じ環境条件で生活をされている化学物質過敏症の患者さまと健康な方とで厳密な比較検討をした研究がなされていないことが挙げられます。本研究ではこれらの化学物質過敏症の患者さまと、同条件で症状がない方との比較検討を行うことにより、その相違点を見だし、病態解明と発症予防法、治療法を開発することを目的としております。皆様のご理解とご協力をお願い致します。

### [実施方法]

#### 5. 対象となる方

第1群：シックハウス症候群あるいはシックビルディング症候群を契機として発症した様々な化学物質に対する過敏症の患者さま。第2群：過敏症の患者さまと同じ住居あるいは事業所で生活をしている同姓、年齢が近い方のうち、全く化学物質過敏症と考えられる症状を呈さない健康な方。

#### 6. 負荷検査

ごくわずかですがどこにでも存在している化学物質の影響を除くため、負荷試験の1時間前より空気のきれいな部屋で待機していただいた後に負荷試験を実施します。負荷試験用の揮発性化学物質としては、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンを用います。その濃度は厚生労働省が安全と定めている指針値のさらに10分の1の濃度であり、日常的な環境中に存在する濃度であるため、安全性には問題がありません。

#### 7. 解析項目

負荷試験の前後で2回実施するもの：末梢静脈血採取（一般検血、白血球分類、蛋白分画、総IgE抗体、特異IgE抗体）、フローサイトメトリーによる末梢血CD4/8比、末梢血単核球培養上清の作成および後日のインターロイキン5、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子濃度等の測定、電子瞳孔計（イリスコーダ）

負荷試験中にモニターするもの：血圧、脈拍、経皮的動脈血酸素飽和度、脳内血流ヘモグロビン濃度（NIRO）

#### [本研究参加への同意、あるいは同意の撤回について]

本研究に参加するかしないかは、あなたが自由に判断して全く差し支えありません。また、この研究への参加に同意した後でも、たとえ研究が開始された後であっても、いつでも同意を撤回することができます。

本研究参加に同意しなくても、あるいは途中で同意を撤回されても、あなたが不利益を得ることは決してありません。ただ、撤回されるまでのデータを使用させていただく場合があります。

#### [プライバシーの保護]

本研究に参加された患者さまのデータの確認のためにカルテを調べさせていただくことがあります。また、研究班の会議で患者さまから得られた検査データ等を集計の上、検討させていただくことがあります。これらの場合でも患者さま個人を特定する情報は漏れることがないよう匿名化を行ない、プライバシーは完全に保護されます。学会や学術雑誌等において研究成果を発表する場合も患者さまの名前や個人的な秘密、患者さま個人を特定する情報が公表されることは決してありません。

#### [おわりに]

皆様のご協力により、本研究の成果がシックハウス症候群や化学物質過敏症の診断と治療法の開発に明確な科学的証拠として採用されることにより、これらの疾患の重要性、必要性が認識され、今後の医療水準の向上につながることを期待されます。

## 同意文書

担当医師殿

「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」に参加するに当たり、本研究の目的、内容、方法、期間等につき説明を受け、了解しました。

また、本研究参加に同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、プライバシーの保護について十分に配慮されていること、また本研究参加中においても本研究参加を取りやめることができること等を確認しましたので、私の自由意志により本研究に参加することに同意します。

説明者（署名）

説明日 平成 年 月 日

同意者（署名）

代諾者（署名）

（続柄） 同意日 平成 年 月 日

## 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気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 _l/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)		
		_g/m <sup>3</sup>				%	5~10分	10~15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℃・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	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
—	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 3-1 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
S p O 2 の変化	98	98	97	98	98
N I R O	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-ダ）	資料 3-2 参照			資料 3-2 参照	

資料3-2 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



資料 3-3 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

## 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 --

（協力）研究者 中井 里史 横浜国立大学大学院 助教授

**研究要旨** 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は化学物質過敏症患者のための転地療養施設であり、化学物質をできるだけ減らした環境での転地療養により化学物質を主な原因とした症状の軽減を目指している。建物は化学物質濃度を低減させるために建材などへの化学物質の使用・汚染を可能な限り避け、風通しが良い、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であるのか、また転地療養される患者の快復との関係はどうなっているのかを、新築時から継続的に調べることを目的としているが、ベースライン調査として竣工直後、かつ入居前に行ったアルデヒド類、VOC類の濃度測定結果を報告する。

### A. 研究目的

静岡県伊豆市に化学物質過敏症患者のための療養住宅（脱・化学物質コミュニティー、あいあい姫之湯）が新たに建設された。この住宅は、NPO 化学物質過敏症支援センター（CS支援センター）が主体となって作った永住可能な療養住宅である。このコミュニティーのポリシーや概要などの紹介、および今後転地療養の効果を探ることを目的として、各室内、および入居者を対象として実施していく環境測定調査および健康調査の概要を紹介するとともに、ベースライン調査として竣工直後、かつ入居前に行ったアルデヒド類、VOC類の濃度測定結果を報告する。

### B. 研究方法

#### 1. 脱化学物質コミュニティーの概要

まず脱化学物質コミュニティーおよび入居の条件などの概要について記しておく。

##### （1）目的

転地療養：化学物質をできるだけ減らした環境での転地療養により、化学物質過敏症などの症状の軽減をはかること。

化学物質に依存しない生活にあり方の実践：化学物質過敏症発症者、および発症していない者が協力して化学物質に頼りすぎない暮らし方を探り、実践すること。

##### （2）建物

建材などへの化学物質の使用・汚染を可能な限り避け、風通しが良い在来工法による木造アパート（図1）



（あいあい姫之湯）

##### （3）部屋数・内装など

一人用4室（洋室約8畳、物入れ、湯沸室、シャワー室、脱衣・洗面所、トイレ、別棟の厨房棟）

家族用4室（洋室約6畳×2、洋室約5畳×1、台所、シャワー室、脱衣・洗面室、トイレ、物入れ）

内装はイタヤカエデのフローリング、漆喰塗りの壁、杉版の天井。なお、一人用、家族用ともに、“洗える”タイプの部屋を一室用意してある（大理石の床、ホーロー鋼板の壁と天井。家族用は居室の一室のみ）（図2、3）。

なお、この他に共用温泉棟1棟、自費建設住宅4棟もある。

##### （4）入居資格

- あいあい姫之湯の目的に賛同できる
- 症状改善、または症状悪化防止へ意欲的に取り組む意志がある
- 診断書を持っている
- ご家族や親類等の同意がある
- 他の居住者と協力できる
- 契約と利用規則を守れる

図1 脱化学物質コミュニティー

- ・ 症状の記録などに協力できる

共同住宅A棟平面図

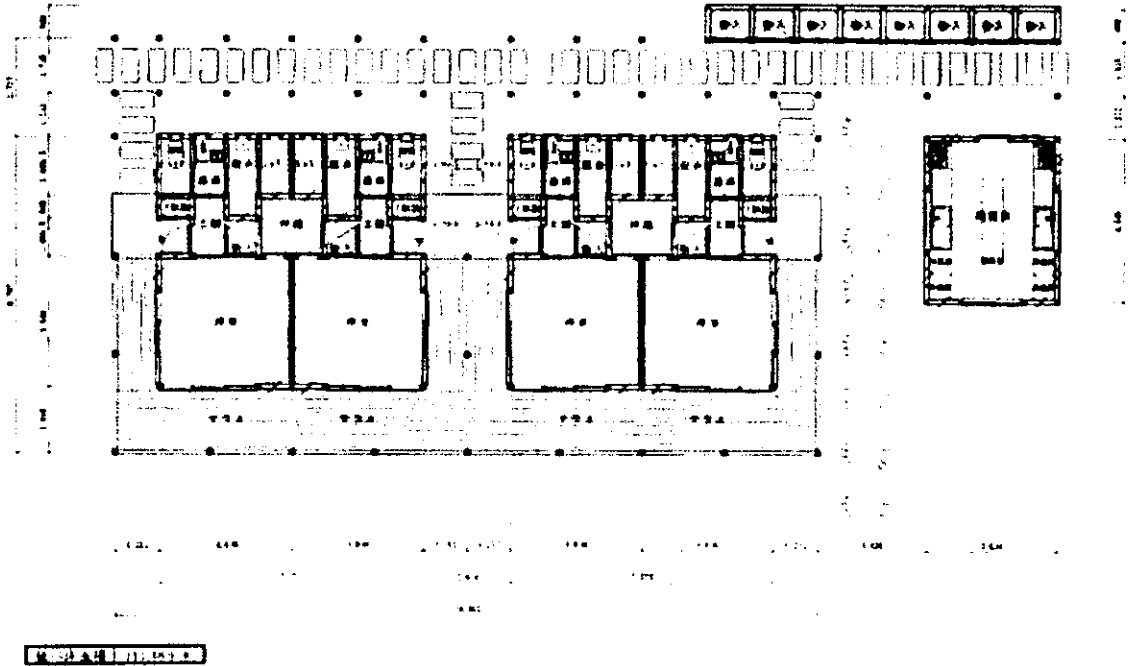


図2 一人用居室

共同住宅B棟平面図

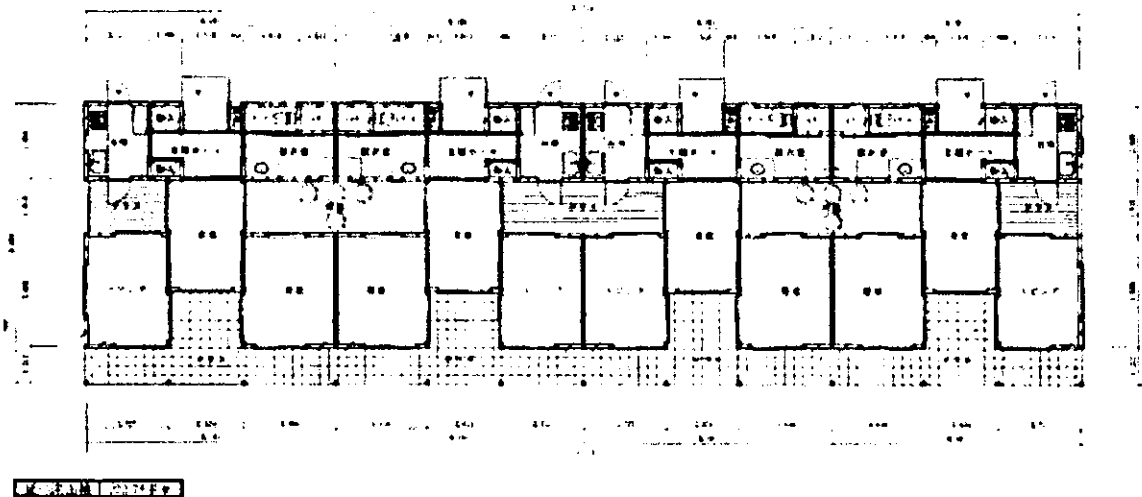


図3 家族用居室

## 2. 調査概要

各室内、および入居者を対象として、転地療養の効果を探ることを目的として、以下のような測定を行う。

### (1) 入居前自宅室内環境調査

入居する前の自宅の室内環境測定を行う。

測定項目：アルデヒド、VOC

測定方法：パッシブ法により、連続1週間の

測定を実施する  
測定箇所：寝室、屋外、個人曝露量（希望者のみ）

その他の項目：  
自宅の室内環境などに関する質問紙調査  
QEESI 質問票  
フェーススケールシート

## （2）入居時調査票調査

入居直後の住宅および周辺の第一印象を、質問票により調べる。

## （3）入居後室内環境等調査

入居中の室内環境および健康状況の変化を調べる。

### 環境測定

測定項目：アルデヒド、VOC、温湿度  
測定期間：1 ヶ月に一回、パッシブ法により連続一週間の測定を実施する  
測定箇所：居室（家族用は2室）、個人曝露量（希望者のみ）、屋外（コミュニティで1カ所）

### 健康調査

調査項目：フェーススケール、QEESI 質問票（簡易版）、重心動揺  
調査期間など：フェーススケールおよび質問票は、環境測定期間中に実施する。重心動揺検査は、アニマ株式会社製グラビコーダを用い、2 ヶ月に一度実施する。

## （4）退去時調査

途中で退去された方に関しては、退去時に住宅や周辺環境に関する退去時までの印象に関する質問票調査を行う。さらに、退去後も、療養効果の維持の程度などを把握するために、入居者と同じスケジュールにて自宅環境測定、フェーススケール、QEESI 質問票を用いた調査を実施する。

## （5）竣工直後調査

また、竣工直後の室内および屋外環境測定を行っている。この測定の目的は、もっとも濃度が高い時期の濃度状況を把握し、今後の室内環境メンテナンスに役立てることにある。これ以降に濃度が高くなることがあれば、季節変動の影響も無視はできないものの、持ち込みの影響と考えることができると考える。

測定は、2004年6月26日から一人用4部屋、2004年7月10日から家族用2部屋のアルデヒ

ド類、VOC 類の濃度測定および温湿度測定を行った。サンプリング方法は以下の通りである。

### サンプリング方法

#### アルデヒド類：

濃度測定前に建物を24時間閉めきった。Waters 社製アルデヒドサンプラーである Sep-Pak XpoSure の先端にオゾンスクラバーをつけ、SKC 社製の Air Check2000 を用いて流量約2 L/min で30分間のアクティブサンプリングおよびSKC 社製の Pocket Pump を用いて流量約0.08 L/min で24時間のアクティブサンプリングをおこなった。その後、建物の閉め切りには制約を求めず1週間のパッシブサンプリングを行った。

#### VOC 類：

アクティブサンプリングではSKC 社製 Anasorb CSC を、パッシブサンプリングでは柴田科学社製 Passive gas tube を用いた。

濃度測定前に建物を24時間閉めきり、SKC 社製の Air Check2000 を用いて流量約1.8 L/min で30分間のアクティブサンプリング、SKC 社製の Pocket Pump を用いて流量約0.08 L/min 24時間のアクティブサンプリングを行った。

その後、建物の閉め切りには制約を求めず1週間のパッシブサンプリングを行った。

#### その他：

なお、ONSET 社製の HOBO H8 および HOBO H8 Pro Series を用いて濃度測定期間中の温湿度測定を行った。

### 分析方法

#### アルデヒド類：

アセトニトリルで抽出し、HPLC(HP1100 HP 社製)を用いて分析した。標準物質は Supelco 社製 Mix 標準液（15種）を使用した。

#### VOC 類：

二硫化炭素で抽出し、GC/MS(GC6890、MS5973 HP 社製)を用いて分析した。標準物質は関東化学社製 VOCs 混合標準液（45種）を使用した。

## C. 研究結果

以下では、現時点で結果が得られている竣工直後の濃度等測定結果を示す。

### （1）温湿度測定結果

30分、24時間、1週間サンプリング時の平均温湿度を表1に示す。測定期間中、かなり高