

## 1. シックハウス症候群の臨床分類

北里大学医学部衛生学公衆衛生学	相澤	好治
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
北里大学医学部衛生学公衆衛生学	遠乗	秀樹
	角田	正史
北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学	和田	耕治
	三木	猛
北里大学薬学部公衆衛生学	坂部	貢
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. 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を用いた脳血流変化についての検討

北里大学医学部衛生学公衆衛生学	相澤	好治
北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学	和田	耕治
	三木	猛
	石橋	美生
	小林	和也
北里大学医学部衛生学公衆衛生学	井上	葉子
	杉浦	由美子
	角田	正史
北里大学医学部放射線科学	菅	信一
北里大学薬学部公衆衛生学	坂部	貢
北里研究所病院臨床環境医学センター	宮田	幹夫
	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）  
分担研究報告書

シックハウス症候群の臨床分類

分担研究者 相澤好治（北里大学医学部衛生学公衆衛生学）  
研究協力者 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）  
遠乗秀樹（北里大学医学部衛生学公衆衛生学）  
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）  
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）  
角田正史（北里大学医学部衛生学公衆衛生学）  
坂部 貢（北里大学薬学部公衆衛生学教室）  
宮田幹夫（北里研究所病院臨床環境医学センター）  
石川 哲（北里研究所病院臨床環境医学センター）

研究要旨 シックハウス症候群の概念は、未だ明確に確立していない。疾病概念を確立するため、シックハウス症候群の疑いで受診した患者の調査票から、1型（化学物質による中毒症状の後シックハウス症候群の症状が出現）、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）の臨床分類を提案し、熟練医と一般医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 Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory で判定した化学物質過敏症（MCS）の可能性の大小との関連について検討した。

シックハウス症候群の分類について、熟練医、一般医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、全員一致の例は少なかった。「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る。

A. 研究目的

1970年代前半におけるオイルショック（エネルギー危機）を契機に、省エネルギーのための空調設備の開発と建物の気密化が行われた。そのため職場での室内環境の変化がもたらされ、それによりオフィスビルで働く人々の間に不定愁訴を自覚する作業

者が増加した。このような健康問題は、シックビル症候群と名付けられた<sup>1)2)</sup>。しかし、その原因については完全には解明されておらず、化学物質<sup>3)4)</sup>やダニ、真菌<sup>5)</sup>などの生物学的要因、働く人々の心理的要因などの複合要因により生じるとされている。

シックハウス症候群とはシックビル症候群から転じた日本特有の概念

である<sup>16)</sup>。広義には建物内に居住することに由来する様々な体調不良の総称として便宜的に用いられている。一方、狭義には建材や内装材などから放散するホルムアルデヒドやトルエンなどの揮発性有機化合物の吸入曝露による健康影響のことを指している。しかし、シックハウス症候群は未だ医学的に確立した概念ではなく、研究者やマスコミにより様々な定義付けがなされている<sup>1)</sup>。近年、シックハウス症候群への関心が高まり、厚生労働省は、シックハウス(室内空気汚染)問題に対処するため、ホルムアルデヒドなど13物質に関して室内物質濃度指針値と採取測定法の策定を行い、室内化学物質濃度を低減するための対策を促している<sup>7)</sup>。しかしながら、シックハウス症候群と診断された集団に対して、化学物質の関与がどの程度あるかは不明であり、対策、治療のためにも疾病概念の確立は必須である。

日本特有の概念であるシックハウス症候群と従来から存在するシックビル症候群は、病態的に同一と考えられるので、これらがどのような場所で発生しているかを明らかにする必要がある。

また、シックハウス症候群が疑われる患者は均一な集団ではなく、化学物質が原因であるものから、アレルギーの機序や心理的影響の大きなものまで様々な病態を持っているとされる<sup>1)</sup>。化学物質によるものと、心理的なもの、

アレルギー疾患は当然、対処・治療法が異なる。そこでシックハウス症候群を疑う受診者を化学物質によるもの、心理的な影響によるもの、アレルギー疾患を基にするものに分類できれば非常に有益と考えた。すなわち、シックハウス症候群の疾病概念を明確にし、治療に結びつけるためには、その原因を明らかにするとともに、臨床分類を確立する必要があると考えた。

一方、化学物質に大量ないし長期曝露された後、ごく微量の化学物質曝露により生じる非特異的な多臓器症状を化学物質過敏症(multiple chemical sensitivities, MCS)と呼んでいる<sup>8)</sup>。シックハウス症候群の分類を化学物質に着目して行った場合に、MCSとの関連を検討する必要がある。また喫煙はアレルギーと関連するとされており<sup>9)</sup>、交絡要因となる可能性がある。そこでシックハウス症候群の分類を行う場合には、その分類と喫煙との関連の検討も必要である。

今回我々はシックハウス症候群の概念の確立のため、まず発生の場など起因性の分類を行った。そして疾病概念を確立するための第一歩として、シックハウス症候群の新たな分類を提案し、患者の調査票を基に実際に分類を試みた。その際、臨床環境医学の臨床に従事している医師(熟練医)と一般医とで分類が一致するか検討した。またシックハウス症候群の分類、MCSおよび喫煙の相関関係を検討した。

表1 起因性に関する判定(発生の場)

発生の場	例
住宅環境	新築、改築、改修、白蟻駆除など
職場環境	職場の改装など
生活環境	化粧品など
地域環境	野焼きなど

## B. 研究方法

### B-1. 対象と調査内容

対象は2001年5月から2003年6月の約2年間にシックハウス症候群の疑いで北里研究所病院を受診した222人（男性62人・平均年齢±標準偏差40.5±15.8歳、女性160人・平均年齢±標準偏差40.8±13.8歳）である。それらの初診時の調査票（性別、アレルギー歴を含む既往歴、生活歴、病状、職業関連情報、生活状況、周辺地域情報等）の内容を集計した。

### B-2. 起因性に関する判定

起因性に関する判定は熟練医1名で行い、住宅環境起因、職場環境起因、生活環境起因、地域環境起因の4つに判定した（表1）。住宅環境起因と判定したものは、家の新築、改築、改修、白蟻駆除等である。職場環境起因の例として、職場の改装などがあり、生活環境起因は、化粧品、洗剤などとした。地域環境起因の例として、近所で野焼きなどを行っていた例があった。また、今回の判定にあたり、起因が単一に絞れないものは複合起因（例えば職場＋生活環境起因）とし、不明なものは起因不明とした。

表2 シックハウス症候群の臨床分類

型	分類の基準	例
1型	中毒症状の後出現	農薬などの中毒
2型	化学物質曝露の可能性が大きい	新築、改築、改修後
3型	化学物質曝露は考えにくい	心理的要因
4型	アレルギー疾患や他の疾患が出現	喘息、皮膚炎

### B-3. 臨床分類

今回提案した、シックハウス症候群の4つの臨床分類を表2に示した。この分類はRöss HL<sup>10)</sup>による「化学物質による行動影響の分類」を参考にした。化学物質による中毒症状出現後、シックハウス症候群の症状が出現したものを1型、化学物質曝露の可能性が大きいものを2型、化学物質曝露よりも、心理的要因が考えられるものを3型、アレルギー疾患その他の疾患を4型とした。1型の例は農薬などの中毒の後にシックハウス症候群の症状が出現した場合、2型の例は新築、改築、改修等があり、化学物質曝露の可能性が高いものである。3型の例は心理的

要因等により症状が出現したものの、4型の例は喘息、皮膚炎等のアレルギー疾患が室内環境要因で発症したり、アレルギー疾患が室内要因により悪化したものである。

受診者を以上の臨床分類の4つの型に調査票のデータを基に分類した。臨床環境医学の熟練医（3人）と一般医（3人）とで独立して判定した。熟練医の多数決を基準の判定とし、3つに分かれた場合には一般医の多数決を基準の判定にした。判定につき、両者の多数決が一致しているか、また個々の判定が一致しているか検討を行った。

### B-4. MCSの可能性について

MCS との関連についてみるために、MCS の可能性の判定に用いる、Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI) の日本語版を使用した<sup>11)12)13)</sup>。QEESI における症状と化学物質不耐性の質問項目を表 3 に示した。各項目は最大 10 点で、本人が記載し、点数の目安として 0 点が全く反応無し、5 点が中等度の反応、10 点が動けなくなるほどの反応である。つまり、点数が高いほど症状が強い。症状、化学物質不耐性共に 10 点×10 項目で 100 点が最高点である。

#### B-5. MCS の可能性、シックハウス症候群、喫煙の関連

以上から判定される MCS の可能性とシックハウス症候群の分類との関連を調べるために、まず、臨床分類の 1 型と 2 型を「化学物質によるシック

ハウス症候群」としてまとめ、3 型と 4 型を「その他」とした (表 4)。そして、MCS の可能性については、先に示した QEESI の症状 $\geq 40$  点と、化学物質不耐性 $\geq 40$  点の両者を満たすものを MCS の可能性大とし<sup>11)</sup>、それ以外を可能性小とした。MCS の可能性大小と、「化学物質によるシックハウス症候群」との関連を男女別に $\chi^2$  検定で検討した。また、男女別に喫煙の有無と「化学物質によるシックハウス症候群」、MCS との関連も合わせて検討した。

(倫理面への配慮)

北里研究所病院倫理委員会の承諾を得た。

表 3 QEESI のスコア計算に用いる症状・不耐性項目<sup>12)</sup>

症状 (10項目)	化学物質不耐性 (10項目)
●筋・関節	●車の排気ガス
●眼・鼻・呼吸器	●タバコの煙
●循環器	●殺虫剤
●消化器	●ガソリン臭
●認知・思考	●ペンキ、シンナー
●感情・情緒	●消毒剤、漂白剤、バスクリナー、床クリナー
●末梢神経・平衡感覚	●特定の香水、芳香剤、清涼剤
●頭痛・頭部症状	●コールドールやアスファルト臭
●皮膚	●マニキュア、その除去剤、ヘアースプレー、オーデオロン
●泌尿・生殖器	●新しい絨毯、カーテン、シャワーカーテン、新車の臭い

注) 各10点、全く反応なし=0~動けなくなるほどの反応=10

表 4 シックハウス症候群と化学物質

● 1型	} 化学物質によるシックハウス症候群
● 2型	
● 3型	} その他
● 4型	
● 化学物質過敏症の可能性について、QEESI の症状 $\geq 40$ 点と、化学物質不耐性 $\geq 40$ 点の両者を満たすものを大とし、それ以外を小とする (Miller CS and Prihoda TJ 1999)。	

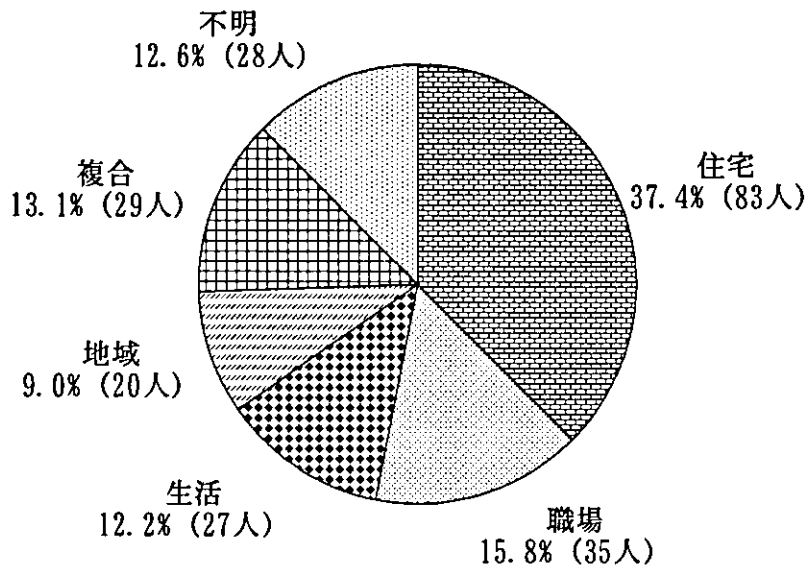


図1 起因性に関する判定

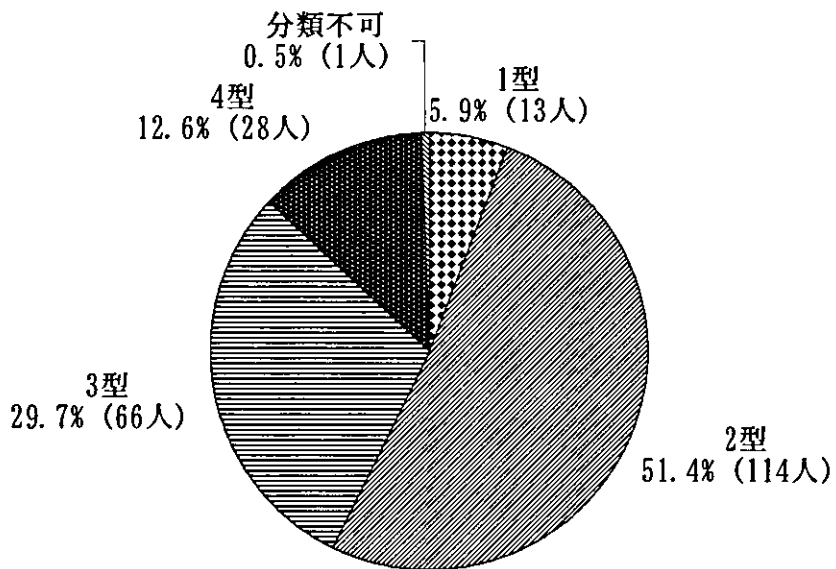


図2 シックハウス症候群の臨床分類結果

## C. 研究結果

### C-1. 起因性に関する判定

起因性に関する判定では、住宅環境起因が37.4%と最も多く、次いで職場、生活、地域の順であった。複合起因は13.1%であり、起因が不明であった例も12.6%あった(図1)。

### C-2. 臨床分類結果

シックハウス症候群を熟練医の多数決を基準に1から4型に臨床分類を行った結果を図2に示した。2型が51.4%と型別では最多で、1型と合わせると57.3%となった。1名の患者が熟練医、一般医共に判定が3つに分かれたために分類不可となった。

### C-3. 判定結果の一致

臨床環境医学の熟練医の多数決の判定に一般医の多数決の判定が一致したのは、73.7%であった(表5)。なお、判定医6人が全員一致した症例は21.6%(48例)であった。また、熟練医の間の一一致率を見ると、3人全員が一致したのは84例(37.8%)、2人一一致は128例(57.7%)であった。

### C-4. MCSの可能性とシックハウス症候群

MCSの可能性との関連について比較したところ、男性ではMCSの可能性大の群の中で「化学物質によるシックハウス症候群」の割合が、MCSの可能性小の群の中での同群の割合より有意に高かった。しかし女性ではMCSの可能性大、小の群の間で「化学物質によるシックハウス症候群」の割合に差はなかった(表6)。

### C-5. 喫煙とシックハウス症候群、MCSの可能性

喫煙との関連については、男性では「化学物質によるシックハウス症候群」に分類された喫煙者は14.5%(9/62)、「その他」に分類された喫煙者は8.1%(5/62)、女性では「化学物質によるシックハウス症候群」に分類された喫煙者は3.1%(5/159)、「その他」に分類された喫煙者は1.3%(2/159)であった。同じく男性ではMCSの可能性大に分類された喫煙者は4.8%(3/62)、MCSの可能性小に分類された喫煙者は17.7%(11/62)、女性ではMCSの可能性大に分類された喫煙者は1.9%(3/160)、MCSの可能性小に分類された喫煙者は3.1%(5/160)であり、いずれも有意差はなかった。

表5 判定結果の一致

		一般医				計
		1型	2型	3型	4型	
熟練医	1型	4	6	0	0	10
	2型	2	89	5	10	106
	3型	0	19	40	4	63
	4型	0	5	3	18	26

n=205 (17例は意見が分かれたため除外)

表6 QEESIによるMCSの判定別化学物質曝露の可能性

性	MCSの可能性	1型、2型	3型、4型	計	p値*
男	大	85.0% (17人)	15.0% (3人)	20	0.02
	小	54.8% (23人)	45.2% (19人)	42	
女	大	52.1% (38人)	47.9% (35人)	73	0.53
	小	57.0% (49人)	43.0% (37人)	86	
計		57.5% (127人)	42.5% (94人)	221	

\*有意水準5%

1型、2型：化学物質曝露によるシックハウス症候群

3型、4型：その他

## D. 考察

### D-1. 分類の提案に関して

シックハウス症候群は、シックビル症候群から転じた日本特有の概念であり、医学的に確立していない。シックハウス症候群では発生の方が住宅、職場などに分けられ、それぞれ対処法が異なると考え、主として発生の方を起因性として分類した。また、対策、治療のためには化学物質の曝露、心理面、アレルギー疾患の有無に着目した分類は必須であると考え、臨床分類を試みた。4つの病型分類を提案し、症例に対して複数の医師が個々に分類を行った。起因性の分類、臨床分類を行うことにより、疾病概念が確立すると考えた。

今回調査を行った初診時の問診票、カルテ記載内容から、起因性を住宅、職場、生活環境、地域環境に分類した。屋外で発生した要因が室内環境に影響する場合もあるので、本研究では地域環境起因も加えた。シックハウス症候群では住宅起因性が最多であり、職場起因性を上回った。シックビル症候群は、ある特定の建造物において働くことと関連した、粘膜（目、鼻、喉）および皮膚症状、一般症状（頭痛や無気力）と定義されている<sup>2)</sup>。日本では、これらも含めてシックハウス症候群

と呼んでいるが、実態としても住居に起因するものが多いことが示唆された。

現代の日本家屋はコンクリートや断熱材の使用で断熱性が高く、省エネルギーとしては好都合である。しかし一方で通気性が悪く、湿気や建材から放出した化学物質が屋内にたまりやすく、真菌やダニも増殖しやすい環境であり、シックハウス症候群の発生要因となっているとされている<sup>14)</sup>。このようなことが日本において特有なシックハウス症候群という概念が現れた理由となっていると考える。

Ross HL<sup>10)</sup>は、室内空気汚染による行動影響は、「量依存影響」と「量非依存影響」により生じるとした。このRossの分類を参考に我々はシックハウス症候群を4つの病型、つまり化学物質の中毒によるもの、中毒ではないが曝露の可能性が大きいもの、化学物質の曝露は考えにくいもの、アレルギー疾患に起因するものに分けるのが適当と考えた。分類することにより、心理的反応、アレルギー疾患を区別し、それぞれに適切な治療を行いうる。熟練医の結果を基にした基準の判定では2型が51.4%と最多であったが、3型も29.7%と多く、心理的な要素から症状を訴える患者も多い。従来より、



引越しや家族構成の変化などの生活環境の変化や経済的負担の発生などにより、ストレス状況が強くなることで非特異的な症状が現れることが指摘されている<sup>6)</sup>。今回の結果からは心理的要因もシックハウス症候群に関連することが示唆された。この問題への対処も今後の課題と考えられる。

熟練医、一般医の判定の一致については、熟練医、一般医それぞれの多数意見を「判定」とすると、両者の一致は7割を超えた。つまり複数意見を集約すればコンセンサスは得られ、分類は可能であると考えられる。しかし現状では6人の判定医を個々に評価したときの判定の一致は21.6%と少なく、また熟練医の間でも全員一致は37.8%と判定は分かれている。現時点では明確な分類は難しく、判定を共通にできるようにするには、判定条件などを更に加えて明確に判定できるようにすることが必要である。

#### D-2. MCS との関連

MCS との関連については、男性で「化学物質によるシックハウス症候群」の割合が、MCS の可能性小の群より可能性大の群で有意に高かったため、MCS の可能性が大きい男性では1、2型である可能性が高いといえる。女性ではMCS と「化学物質によるシックハウス症候群」に有意な関連が得られなかったのは、一般に女性の方が有訴率が高く、QEESI の点数が高く出てしまったためと考えられる。QEESI は女性ではより慎重に使用する必要があると思われる。

#### D-3. 喫煙との関連

今回の分類の結果から、喫煙の有無と、「化学物質によるシックハウス症候群」およびMCS の可能性の大小とで比較したが、いずれの場合も男女とも有意差はなく、喫煙はシックハウス

症候群、MCS のいずれとも関連性が認められなかった。

#### E. 結論

現時点では、今回提案したシックハウス症候群の分類の明確な診断基準は作成していないが、複数意見の集約での診断はより共通性が図られ有効と考えられる。分類の確立には診断基準が必要であり、今後更に複数の医師で判定を積み重ねていき、分類の判定基準を明確にする必要がある。分類が確立し疾病概念が明確になれば、治療法の確立に結びつくと考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

石橋美生、遠乗秀樹、三木猛生、和田耕治、角田正史、坂部貢、宮田幹夫、石川哲、相澤好治：シックハウス症候群の臨床分類。臨床環境医学, 2005.

##### 2. 学会発表

第13回日本臨床環境医学会総会(2004年7月、旭川)  
「シックハウス症候群の臨床分類の試み」

## 文献

- 1) 相澤好治：シックハウス症候群の総論. 生活と環境 49: 9-13, 2004.
- 2) Burge, P.S.: Sick building syndrome. *Occup. Environ. Med.* 61:185-190, 2004.
- 3) Bako-Biro, Z., Wargocki, P., et al.: Effects of pollution from personal computers on perceived air quality, SBS symptoms and productivity in offices. *Indoor Air* 14:178-187, 2004.
- 4) Pommer, L., Fick, J., et al.: Class separation of buildings with high and low prevalence of SBS by principal component analysis. *Indoor Air* 14:16-23, 2004.
- 5) Wilson, S.C., Carriker, C.G., et al.: Culturability and toxicity of sick building syndrome-related fungi over time. *Occup. Environ. Hyg.* 1:500-504, 2004.
- 6) 室内空気質健康影響研究会：室内空気質と健康影響：解説 シックハウス症候群. ぎょうせい, 東京, 2004
- 7) 国民衛生の動向, 厚生 の 指 標 臨 時 増 刊 51: pp.283, 厚生統計協会, 2004.
- 8) Cullen MR: The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med State Art Rev* 2:655-661, 1987
- 9) Ulrik CS, Lange P: Cigarette smoking and asthma. *Monaldi Arch Chest Dis* 56:349-353, 2001.
- 10) Ross HL: The behavioral effects of indoor air pollutants. *Occup Med State Art Rev*:147-166, 1995.
- 11) Miller CS, Prihoda TJ: The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health* 15:370-385, 1999.
- 12) 北條祥子：日本における MCS 患者のスクリーニング用問診票としての QEESI の使用. *神経眼科* 19:169-175, 2002.
- 13) Sachiko Hojo, Hiroaki Kumano, et al.: Application of Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI©) for Japanese population: study of reliability and validity of the questionnaire. *Toxicol Ind Health* 19:41-49, 2003.
- 14) 相澤好治：空気環境と健康. *ビルと環境* 103:5-15, 2003.

「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、治療に関する研究」

分担研究報告書

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 を用いた脳血流変化についての検討

分担研究者： 相澤 好治（北里大学衛生学公衆衛生学 教授）

研究協力者： 和田 耕治（北里大学大学院医療系研究科労働衛生学）  
三木 猛（北里大学大学院医療系研究科労働衛生学）  
石橋 美生（北里大学大学院医療系研究科労働衛生学）  
小林 和也（北里大学大学院医療系研究科労働衛生学）  
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 助教授）  
菅 信一（北里大学医学部放射線科学 教授）  
坂部 貢（北里大学薬学部公衆衛生学 教授）  
宮田 幹夫（北里研究所病院臨床環境医学センター）  
石川 哲（北里研究所病院臨床環境医学センター）

研究要旨

シックハウス症候群の病態解明、診断にあたって我々はシックハウス症候群と診断された患者と健常対照者に健常人では反応を起こさない程度の微量の揮発性有機化合物（トルエン）と、通常は芳香と感ずる化学物質（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認めた。

A. 研究目的

近年、シックハウス症候群として診察や治療を受ける患者が増加するなかで、未だ病気の解明に至っておらず、診断法や治療法が確立されていない。最近では、シックハウス症候群の患者において微量の有害化学物質曝露により局所の脳血流が増加したと

いう報告がある。

そこでわれわれはシックハウス症候群と診断された患者と健常対照者に、健常人では何の反応も起こさない程度の微量の揮発性有機化合物（トルエン、代表的なシックハウス症候群の原因物質）と、対照物質として通常は芳香と感ずる化学物質（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。本手法がシックハウス症候群の診断として有用であるかを検証し、さらにシックハウス症候群の病態解明することを本研究の目的とした。

## B. 研究方法

### a) 曝露の方法の確立

曝露に用いるガスの作成に関して重松製作所との共同開発により超低濃度ガス希釈装置を作成した。

#### 装置の概要

超低濃度ガス希釈装置は、純空気 (G-3) を 2 流路に分け、一方をパーミエーターに送り、一定濃度の有機溶剤蒸気を生じさせ、その後他方の流路に合流させ、混合器で希釈させるという原理である。希釈の調整はマスフローコントローラーで切り換えを行なうようにした。(図 1.2)

装置の構成部分としてパーミカルパーミエーター (ガステック社製 PD-1B 型) を搭載している。トルエンをパーミエーターのディフュージョンチューブに入れて、恒温槽内に保持し、30°C に保つと、単位時間に管壁を浸透拡散するガス量および管内のトルエンが蒸発拡散する量が一定となる。そこに純空気を一定量送ることにより、長時間安定した任意の低濃度の標準ガスを発生させることができる。

・設定値を以下のように定めた。

K: ガス重量を容積変換するための係数

$$K = (22.4/M) \times ((273+T)/273) \times (760/P)$$

M=92.14 (トルエン分子量)

T=30°C

P=760mmHg

従って、K=0.2698 となる。

D<sub>R</sub>: 拡散速度 9.4 μg/ml (30°C の場合)

F: 希釈ガス量 9000mL/min

・パーミエーターによるトルエン蒸気発生濃度 C<sub>G</sub> の算出

$$C_G = (K \times D_R \times 10^3) / F = 0.2818 \text{ ppm}$$

・試験ガスの調製

希釈のために混合器へ送気する純空気の流量は 0.50L/min と設定した。パーミエーターからの含トルエン空気の流量切り換えをすることにより、3種類の超低濃度トルエン蒸気を得られる。

$$C_T = C_G \times (0.50 / (0.50 + Q_0))$$

Q<sub>0</sub>: 純空気の流量

より以下のごとく濃度 C<sub>T</sub> が得られる。

Q <sub>0</sub>	C <sub>T</sub>	
5L/min	0.025ppm	25ppb
13L/min	0.010ppm	10ppb
25L/min	0.005ppm	5ppb

調製したトルエンのガスの濃度について活性炭に吸着させ、二硫化炭素で脱着し、ガスクロマトグラフィー (FID) で測定した。

### b) MRI 室の環境測定

fMRI の検査を行う部屋の気中に本研究で使用するトルエンの発生がないことを確認するために環境測定を行った。アクティブサンプラーを用いて 24 時間の空気捕集を行った。このサンプルに関しても活性炭に吸着させ、二硫化炭素で脱着し、ガスクロマトグラフィー (FID) で測定した。

### c) 曝露と fMRI について

実施方法 (図 3, 4, 5)

前述のトルエン微量発生装置により発生

させた低濃度トルエン（濃度は 5ppb, 10ppb, 25ppb とした。厚生労働省が定める室内基準値 (70ppb) よりも低い値である。）を臭いがないことが確認されているフッ素樹脂バッグ 100L（クローバルチェンジ、東京）に充填し、fMRI 撮影装置に臥する被験者の鼻部にガラス管を当てて送気を行った。被験者は視覚、及び聴覚刺激をできるだけ避けるため耳栓とアイマスクを装着し、また頭部の移動を防ぐため頸部を固定した。

曝露の時間は、各濃度で 30 秒間の曝露、30 秒間の休止（純空気）を 5 回繰り返すよう設定した。濃度については低濃度から高濃度へと行き、それぞれの間には 5 分間の休憩とした。

またフェニルエチルアルコールとコントロールとして通常の空気を同様の方法にて曝露を行った。フェニルエチルアルコールについては、当初 100ppm で 3 名の健常対照者に行ったが、臭いが強いため 10ppm に変更した。

トルエン、フェニルエチルアルコール、空気の曝露の順は被験者にはランダムとすると説明を行い、物質を特定などすることなくリラックスするように説明した。

曝露に同期して、fMRI にて頭部（主に小脳、海馬、嗅球の断面を 4 つのレベルにて）を撮影した。

#### 倫理面、安全対策、緊急時の対策

この研究を行うにあたっては、北里大学と北里研究所病院の倫理委員会にて審議され承認を得た。また、担当医師が被験者に説明し、文章にて同意を得て行った。

本研究において万一の不慮の事故、症状の発現などに対する安全性には十分注意を払って行った。曝露の際には医師が待機し、緊急時ならびにその後の経過にも対応することとした。

#### 使用した fMRI について

fMRI の撮影は医療用に認可された MRI 装置を用いて行った。機種は General Electric 社の Signa CV/I 1.5T Ver9.1 であり、Q/D HeadCoil を使用した。詳細な撮影条件を表 1 に示した。

#### 解析

解析に使用したソフトは GE 社の Advantage Workstation Ver 4.0 を用いた。血流増加部位を検出し、曝露に同期して増加した部分を血流増加とした。

#### 参加者について

患者は北里研究所病院を受診し、シックハウス症候群という診断を専門医に受け、化学物質曝露による発症が明らかな者より選定した。対照は公募により選定した。

対照者、患者とも除外基準としては、

- ①生活習慣病などで治療中である。
  - ②シックハウス症候群の症状が重篤であると考えられる。
  - ③擬似シックハウス症候群症例
  - ④アレルギー疾患で治療中である。
- とした。

#### C. 研究結果

曝露するトルエンのフッ素樹脂バッグ内での濃度の測定結果は、想定した濃度が 5ppb のもので 5.3ppb、同様に 10ppb を想定したバッグでは 8.6ppb、25ppb を想定したバッグでは 19.5ppb であった。

MRI 室の環境測定では、室内空気に含まれるトルエンの濃度はおおよそ 2ppb であった。（表 2）

2005 年 3 月 5 日までにシックハウス症候群患者 1 名（男性 1 名）、健常対象者として 7 名（男性 2 名、女性 5 名）に検査を行っ

た。各曝露群の fMRI により脳血流変化を調べた結果のまとめを表 3 に示した。fMRI で様々な変化が認められた。コントロール群においても曝露により小脳、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（血流の増加）を認めた。患者では 25ppb 曝露で両側頭葉にて血流の増加が見られた。

代表的な対照者の fMRI の検査の結果を図 6 に示した。

#### D. 考察

調製したトルエンの曝露ガスは概ね目標濃度が得られた。また、検査室の気中濃度は約 2ppb であり、本研究に支障のないほどの低濃度であった。以上により本研究の曝露装置及び環境は低濃度曝露を行う上で適当であると判断した。

fMRI による脳血流の測定について空気を曝露した際にも血流の増加が見られたのは曝露の開始や休止による精神的な影響が考えられた。今後は、常に空気を流すといったように曝露の方法の再検討が必要である。

患者では 25ppb の曝露で両側頭葉で変化が見られた。しかし対照でもより低濃度で別の部位を含めて血流の増加が見られた。患者も 1 例のみであり、対照の数も少ないため、今後患者、対照の数を増加し、さらなる検討が必要であると考えられる。

患者における側頭葉の血流増加についての意義については明らかではない。今後はさらにその意義や定量的な評価が必要であると考えられる。

#### 謝辞

松井孝子視能訓練士（北里研究所病院）、小沢学看護師（北里研究所病院）、秦放射線技師（北里大学病院）、相澤放射線技師（北里

大学病院）、山田比路史氏（重松製作所）の各氏の研究協力に感謝する。

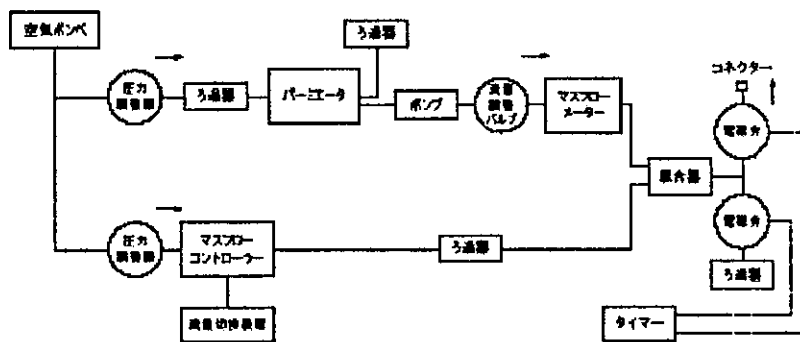


図 1. 超低濃度ガス希釈装置の模式図

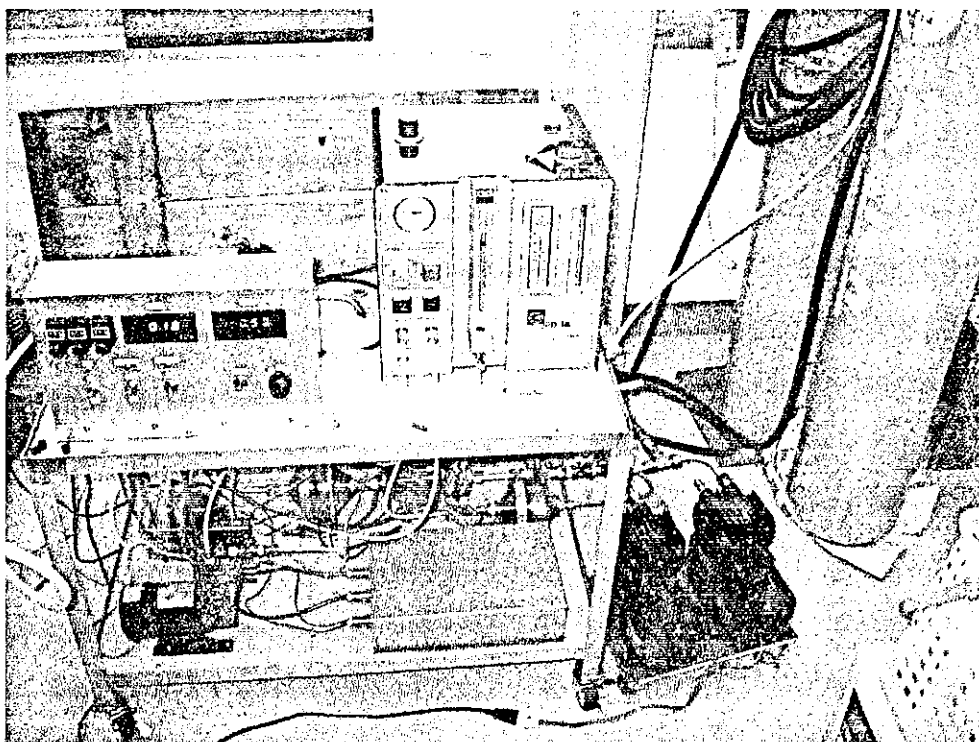


図 2. 超低濃度ガス希釈装置の写真

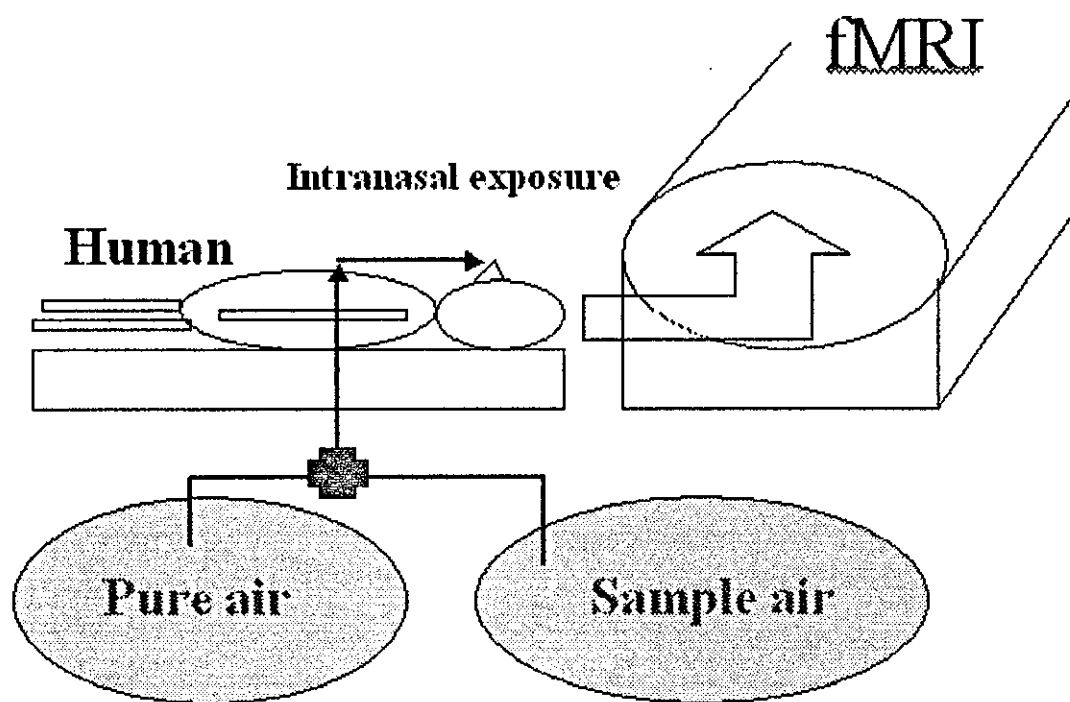


図 3. 曝露検査の模式図



図 4. 曝露の写真



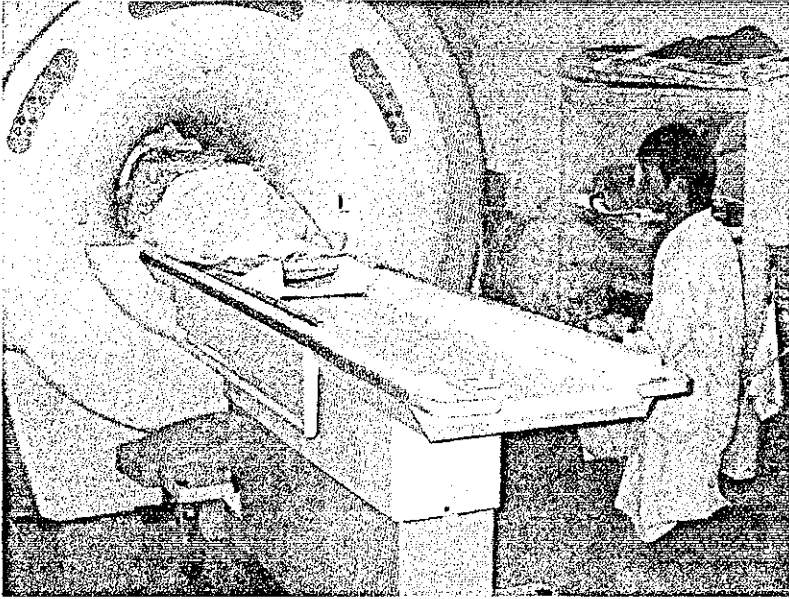
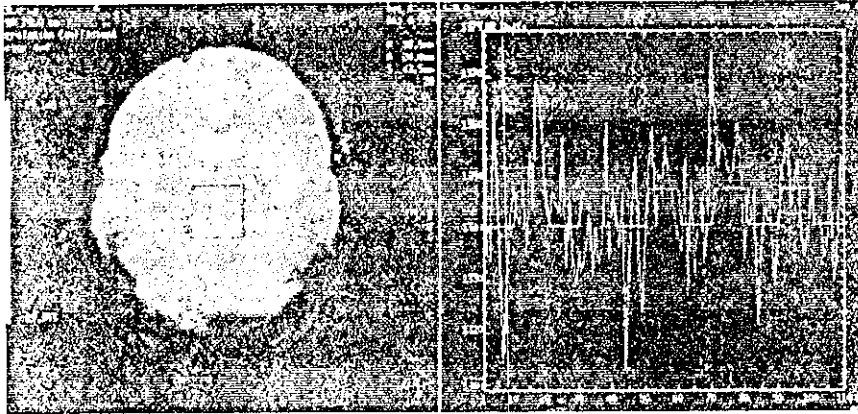
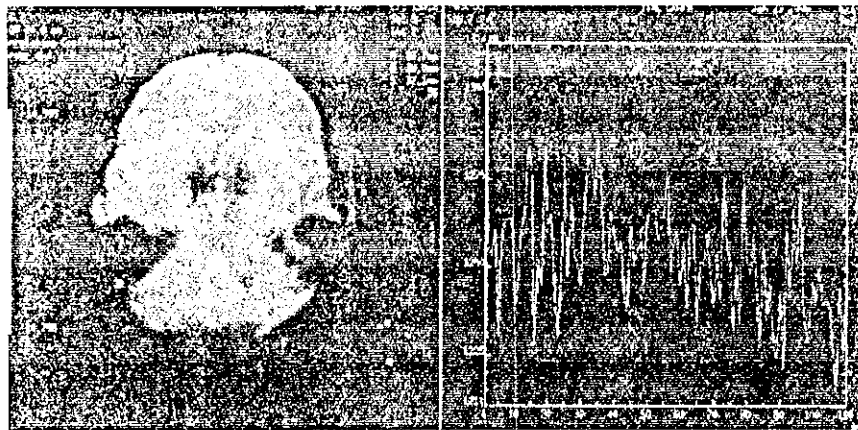


図 5. 超低濃度ガス希釈装置で作成したガスをトレーニングした技師により被験者の鼻部  
へ一定した圧力で送る。

A. 空気曝露時



B トルエン 5ppb 曝露時



C トルエン 10ppb

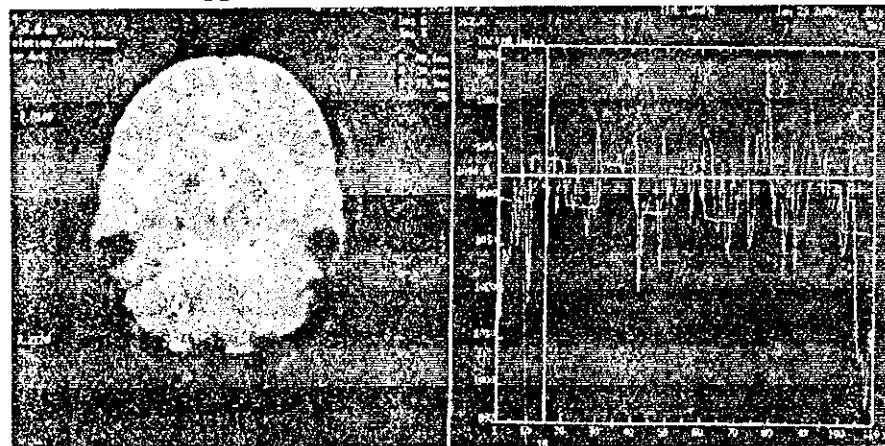


図 6. 40代女性（対照者）の fMRI の例

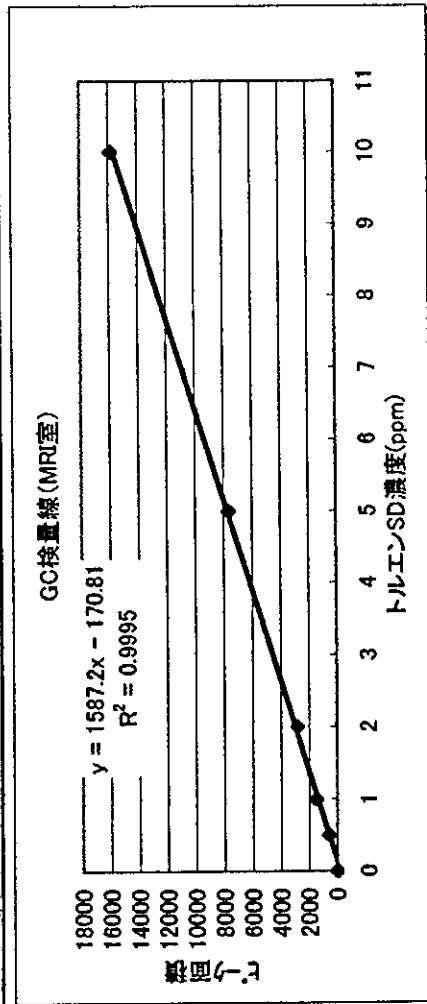
赤い部分において、曝露に同期した信号の増加（血流の増加）を認めた。

表1. 検査に用いたfMRIの条件

パルスシーケンス	Single shot gradient echo planar imaging
Repetition Time (TR)	3000msec
Echo Time (TE)	50msec
Flip Angle (FA)	90°
Number of exactation (NEX)	1
Field of view (FOV)	240 X 240mm <sup>2</sup>
Matrix	128 X 128
Slice thickness	5mm
Slice gap	1.5mm
Slice 枚数	4X110

表2. MRI室の環境測定

検量線	0	0.5	1	2	5	10
SD濃度(ppm)	0	611	1481	2818	7627	15802
ピーク面積						



測定結果	control	1	2	3	4	5	6	7 平均
サンプルNO								
ピーク面積	0	1359	1487	1823	1923	1055	3106	503
トルエン濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )(ppm)	0.107617	0.963842	1.0444871	1.2561807	1.3191847	1.0933923	2.0645224	0.42452747
トルエン濃度( $\text{ng}/\text{ml}$ )(ppb)	107.6	963.8	1044.5	1256.2	1319.2	1093.4	2064.5	424.5
全量( $\text{ng}/2\text{ml}$ )	215.2	1927.7	2089.0	2512.4	2638.4	2186.8	4129.0	849.1
流量( $\text{ml}/\text{min}$ )	0	160.4	178.2	188.4	184	165.2	202.4	216.7
24時間値( $\text{mL}$ )	0	230976	256608	271296	264960	237888	291456	312048
24時間値(L)	0	231.0	256.6	271.3	265.0	237.9	291.5	312.0
24時間値( $\text{m}^3$ )	0	0.23	0.26	0.27	0.26	0.24	0.29	0.31
トルエン絶対量( $\text{ng}$ )	215.234	1927.684	2088.974	2512.361	2638.369	2186.785	4129.045	849.055
トルエン絶対量( $\mu\text{g}$ )	0.215	1.928	2.089	2.512	2.638	2.187	4.129	0.849
気中濃度変換(ppb)*	0	2.2	2.2	2.5	2.6	2.4	3.8	0.7

気中濃度変換式  $\text{ppm} = \text{mg}/\text{m}^3 \times 24.47/\text{M}$

気中濃度変換式  $\text{ppb} = \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 24.47/\text{M}$

MIは分子重 トルエン:92.14

基準値  $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (0.07ppm) 学校環境衛生基準

産業衛生学会では、作業環境として50ppmを勧告値としている。