

表3. 曝露に同期して血流増加を認めた部位

年齢	性別	空気				
		トルエン5ppb	トルエン10ppb	トルエン25ppb	フェニルエチルアルコール	
健康対照者						
20代	女性	視床、小脳、側頭葉	特になし	特になし	視床と小脳 (100ppm)	
20代	女性	視床	中脳と小脳 特になし	特になし	特になし (10ppm)	
40代	女性	基底核	側頭葉と視床	小脳	特になし (10ppm)	
40代	女性	小脳と両前頭葉、左側頭葉、島、前頭葉	両側頭葉、両側頭葉、島、前頭葉	側頭葉	両前～側頭葉 (10ppm)	
20代	男性	特になし	特になし	特になし	前頭葉 (100ppm)	
40代	男性	特になし	前頭葉、中脳、小脳、基底核、視床	特になし	特になし (100ppm)	
患者						
30代	男性	左前頭葉	特になし	特になし	左前頭葉 (10ppm)	
				両側頭葉		

Ⅲ. シックハウス症候群における嗅覚
異常：fMRI を用いた新しい嗅覚検査法の
開発

東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学

糸山 泰人

武田 篤

藤原 一男

東北大学大学院医学系研究科システム生理

斎藤 尚宏

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における嗅覚異常：
fMRIを用いた新しい嗅覚検査法の開発

分担研究者 糸山 泰人（東北大学大学院医学系研究科神経科学講座
神経内科学分野教授）

研究協力者 武田 篤（同助手）、藤原一男（同助教授）
斎藤尚宏（東北大学大学院医学系研究科システム生理）

研究要旨： 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用いることにより、被検者マスクの近くでの刺激オン・オフを実現した。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て、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が可能となった。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、トルエン刺激では 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られる。今後さらに検討を進めていく予定である。

A 研究目的

シックハウス症候群（SHS）の病態機序については不明の点が多いが、同一環境に居住する家族内でも発症者と未発症者が存在することから、その基礎として何等かの

化学物質に対する過敏性が想定されている。近年欧米では、こうした症候群を化学物質一般に対する過敏症候群（MCS; Multiple Chemical Snsitivity）あるいは特発性環境耐性不良症（Idiopathic Environmental

Intolerance) として捉える考えが提出されて来ている。これらの化学物質に対する過敏性を規定している個体因子は何か? が最大の解明されるべき命題であると言える。

我々は以前の調査に於いて、本症患者に多い訴えである嗅覚過敏を定量的に検討し、発症メカニズムに嗅覚系が関与しているかどうかについて検討したが、患者群と正常対照群との間で明らかな差異を指摘できなかった。これは以前の他施設からの報告とも一致する。そこで特に建材等から発生する一連の嗅覚刺激により、脳内の異常な反応が生じている可能性を検討するために fMRI による脳機能画像を検討した。preliminary な検討として、マニュアル刺激調節による簡便な検査装置 (図 1) を開発し検査を行った結果、バニラを刺激とした場合、両群間で大きな差異は認めなかったが、トルエンを刺激物質として用いた場合、広範な脳内領域での異常な血流増加を患者群で認めた。しかしこのマニュアル刺激による fMRI を用いた嗅覚検査法には以下のようないくつかの欠点があった。

a) 嗅覚刺激が安定しない

嗅覚刺激の on/off を回路途中の刺激物質を入れたボトルからの三方活栓の開閉で行っていたため、on 直後の刺激濃度が必然的に高くなり、その後低下していくと言う経過を辿っていた。実測で on 時のトルエン刺激は概ね 4-20ppm 程度の間で変化していた。

b) on/off を手動で行うことによる誤差

三方活栓の開閉は MRI 室内の研究助手が MRI 撮影タイミングに併せて手動で行っていたが、必然的に誤差が伴っていた。

c) 刺激濃度が調節できない

刺激は綿球に染み込ませた刺激物質からの自然放散に依ったが刺激濃度を調節する系を持たないため、閾値など基本的な検討が出来なかった。

d) 刺激切り替え部とマスク間のチューブに存在する dead space により刺激切り替えとマスク内ガス濃度の変化の間にタイムラグが生じてしまう。

e) 刺激の on/off が必ずしも吸気呼気のタイミングと合致しない

こうした欠点も一因として、患者群全体としてはトルエンに対する過敏反応を示したものの、結果の個体差が非常に大きく、測定法としての信頼性にはやや不十分な部分があった。そこで本研究ではこれらの欠点を改良してより信頼性の高い嗅覚刺激系を確立し、症例毎に本検査法を用いた新しい SHS 診断法を開発することを目的とした。

B 方法

以前の実験系では、刺激物質としてバニラとトルエンを用いたが、バニラは 10% ポリプロピレンに希釈、トルエンは 0.1ml を綿球に染み込ませて、それぞれ刺激マスクに至るラインに三方活栓を介して接続されたボトルに入れた。別室に設置された空気ボンベからの空気は毎分 2_l で被検者マスクに送られた (図 1)。しかしマニュアルによる刺激タイミングには必然的に誤差を含むなどの欠点があった。また嗅覚刺激物

質の濃度が一定しないのは最大の欠点であった。これまでの嗅覚刺激系の欠点を克服するために以下の改善を行った（図 2～4）。

a) 刺激生成系としてパーミューター（ガステック社）を用いる。

パーミューターは基準ガス発生装置としても広く用いられる装置であるが、基本的には恒温装置と空気流量調製装置からなる。恒温槽の温度と拡散チューブの口径変更、空気流量の調節により、揮発性物質について目的とする濃度の基準ガスを作成することが出来る。ガス濃度は以下の式で規定される。

$$C \text{ (ppm)} = (K \times D_r \times 103) \div F \text{ (l/min)}$$

ここで C は生じるガス濃度、K と D_r は目的とする希発物質と拡散チューブで規定される定数、F は空気流量を示す。

パーミューターと標準的な拡散チューブを用いることにより、トルエンの場合、概ね 1～50 ppm の濃度の刺激ガスを 1～4 ml/min の流量で連続して得ることができる。

b) 刺激の on/off を MRI 室内の被検者マスク近くの空気弁で切り替える。さらにその空気弁は MRI 室外の電磁弁を介した圧縮空気により遠隔操作する。電磁弁は最終的に PC で制御されるが、この PC は MRI 装置と接続することにより、撮影との誤差のない刺激タイミングの同期を保証できる。直接のガス刺激切り替えを極力、被検者マスクの近くに持っていくことにより、マスクとの間の dead space を細小にして刺激

タイミングのずれを防ぐ。

c) 嗅覚刺激 on の空気と off の空気ともに常に解放系として、マスクへの接続の有無により圧変化が生じて、回路内ガス濃度に変動が生じない様にする。

マスクは活性炭フィルター付きのものを使い、検査毎の使い捨てとした。マスクの対側には吸引ラインを接続し、検査室内が嗅覚刺激物質で汚染されることを予防した。一種類の刺激物質に付き、30 秒間の嗅覚刺激を 30 秒間の休止を挟んで 6 回繰り返し、fMRI 撮影を施行した。トルエンとバニラによる刺激の順序は被検者毎にランダムに変えた。被検者は目を閉じて、臭いがあるかどうかだけに集中する様に説明され臥位のまま安静を保った。

以上の改良を加えた検査系を作成し、以下の fMRI の条件設定を行った。試行錯誤の上で、以下の様な条件設定を行い、比較的安定した結果を得ることができた。機種は Siemens 社の 1.5T の静磁場を持つ MRI 装置 (Symphony) であり、標準の whole-head coil を使用した。頭部の運動をできるだけ制限するために、頭部をスポンジや布で外部指示装置から軽く圧迫し、頸部にはカラーを装着した。機能画像は T2-weighted gradient echo-planar imaging で撮影された。この方法で得られるシグナルは特に血液中酸素レベルに依存する (BOLD 強調、blood oxygenation level-dependent contrast)。さらに詳細な条件は別に示す通りである (表)。

解析に使用したソフトウェアは MRICro (Rorden C and Brett M, 2000) と SPM99 software (Wellcome Department of Cognitive

Neurology, London)である。120 image volume の機能画像は一次画像に変換され、各種の補正後に EPI template (12 parameter affine and nonlinear cosine basis function transformation) に従って標準座標軸に変換された。スムージングは Gaussian kernel (10 mm, full-width at half-maxima) に依った。それぞれのセッションはシグナル平均値が 100 になる様に調整された。Statistical parametric map (SPM) 法による検定は HDF (hemodynamic delay function) を規範として行われた。

C 研究結果

刺激のオン・オフ時間、繰り返し回数などを様々検討したが、結局のところ、これまでの条件が一番再現性良くシグナル検出を可能とすることが判明した。改良された本刺激装置を用いることにより、これまでの検査法と異なり、被検者毎に嗅覚刺激による確実なシグナル捕捉が可能となり、嗅覚検査法としての精度は明らかに向上していた。また同一被検者における再現性も良好であった。検査装置が安定して稼動することを確認した上で、症例での検討を始めた。

SHS 患者 5 例と健常対照者 5 例における結果を示す (図 5・6)。今回は限られた症例数だったこともあり、有意の結果とは言えないが、トルエンでは対照群との間で明らかな差異を認めず、バニラでは SHS 患者群において反応性が低下している傾向が示された。トルエンにおける反応性に差

異を見出せなかったことは、これまでの結果と矛盾するが、バニラでの反応性が患者群で低下していたことは、嗅覚受容の選択性が脳内の情報処理系で生じていることを示唆するものかもしれない。

D 考察

これまでの研究からも明らかな通り、シックハウス症候群患者の症状は化学物質過敏症 (MCS, Multiple Chemical Sensitivity) や特発性環境不耐性症 (IEI, Idiopathic Environmental Intolerance) で報告されている症候と、発症後嗅覚過敏を訴える点も含めて、類似している面が多く、両者の少なくとも一部は同一概念でとらえることのできる症候群である可能性がある。すなわちシックハウス症候群の少なくとも一部は、気密性が極めて高い一方で、最新の工業化建材を多用して建築されるわが国の一般住居で発生した MCS / IEI であると捉えることには異論がないと思われる。わが国で特に多発し問題となっている理由は、1) 新築住宅が多い、2) 工業化住宅が多い、点が挙げられるであろう。

同一環境でも発症者と非発症者が存在する一方で、非常に高い VOC 濃度の暴露下ではすべての個体で急性毒性症状を示すこと、また VOC 濃度がある程度以下の環境でのシックハウス症候群発生は稀であることから、シックハウス症候群とは、環境 VOC 濃度と個人の感受性との相対関係で生じていると考えられる。すなわちシックハウス症候群の対策には、建材や居住環境

の整備と言った環境因子の改善とともに、
個体側に MCS / IEI を生じる機序が解明されなければ真の解決をもたらすことはできないことが容易に予想される。

本症候群患者の大多数で発症後の嗅覚過敏の自覚が認められた。嗅覚過敏症状は MCS / IEI で広く見られる愁訴である。過敏を示す嗅覚刺激物質の対象は、必ずしも発症原因となった化学物質のみではなく、日常生活でそれまで何等問題なく接してきた嗅覚刺激物であることが多い。実際の回答をみると、実に幅広い対象が過敏対象になっていることがわかり、特定の原因物質を特定することは困難である。しかしながら一般的には有機溶媒に関連した芳香物質が多い様に思われる。通常の嗅覚テストによるこれまでの検討では我々を含めて、患者群と非患者群との間に明らかな差異を見出せなかったことから、少なくとも患者に特異的な嗅覚過敏は確認できなかったと結論される。

そこで fMRI を用いて脳内の嗅覚情報処理系を直接検討することを試みたところ、トルエンに対する反応性は患者群で異常亢進を示した。もし SHS 患者において、微量の室内汚染物質によりこれらの脳内部位の異常興奮が継続するとすれば、精神機能や自律神経機能に極めて重大な変調を来たしたとしても不思議ではないであろう。しかしながら以前の検査法では症例毎の安定した検査結果を得ることが困難であった。

今回の改善により、更に安定した嗅覚刺激系の確立がなされた。fMRI に特化したこの嗅覚刺激系はパーミエーターと言う汎用性の基準ガス発生装置と組み合わせることにより様々な化学物質に応用可能である。

今後、結果の安定性とともに、刺激閾値の問題、多種化学物質に対する過敏性の問題を検討していく予定である。本研究によりこれまでと全く異なったアプローチによるシックハウス症候群・化学物質過敏症の病態理解が進むものと思われる。今回は限られた症例数ではあったが、実際に本症患者に於いて脳内嗅覚処理系の変調が生じていることを示唆することができた。今後症例を重ねてさらに検討を進める予定である。

E 結論

シックハウス症候群はわが国の住宅事情の特異性により特に発生率が上昇した MCS / IEI の一つの表現形であると考えられる。主要症候は、入転居後、数ヶ月を経て生じ、しかも同時に出現した嗅覚過敏症状により、必ずしも当初の住居環境のみでなく、複数の嗅覚刺激を受ける環境下で再現される。こうした調査結果は、特定の住宅環境での建材等から放出された化学物質の暴露を繰り返されるうちに、類似の有機系芳香物質に対する過敏反応が生じ、異常な中枢神経系の反応性が獲得され一連の症候が生じていることを示唆する。こうした、中枢神経系が特定の化学物質により感作され、過敏反応を獲得する (neuronal sensitization) という考えは、これまで仮説として提出されていたものの、実際にそれを裏付ける証拠に乏しかった。のみならず SHS を含めた MCS / IEI 一般を精神疾患や心身症の一型であると捉える考え方も根強く残っている。こうした中で今後、嗅覚の

脳内信号処理系に着目した我々の検討は新たな局面からの病態解明の一助となるものと思われる。

謝辞

嗅覚刺激装置の開発に御指導御協力頂きました。東北大学流体科学研究所・佐藤岳彦先生に深謝致します。

SHS 患者検診についてご協力を頂いた東北大学工学部・吉野 博先生、かくた子どもクリニック・角田和彦先生、尚絅女子大学・北條祥子先生に深く感謝致します。

fMRI の施行にあたっては中江病院院長・泉山昌洋先生の全面的な御協力を頂きましたことを併せて感謝致します。

図 1

Apparatus system

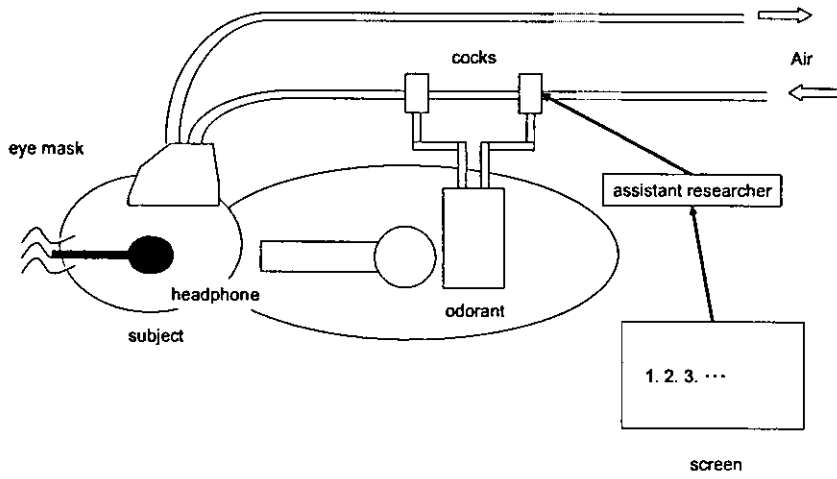


図 2

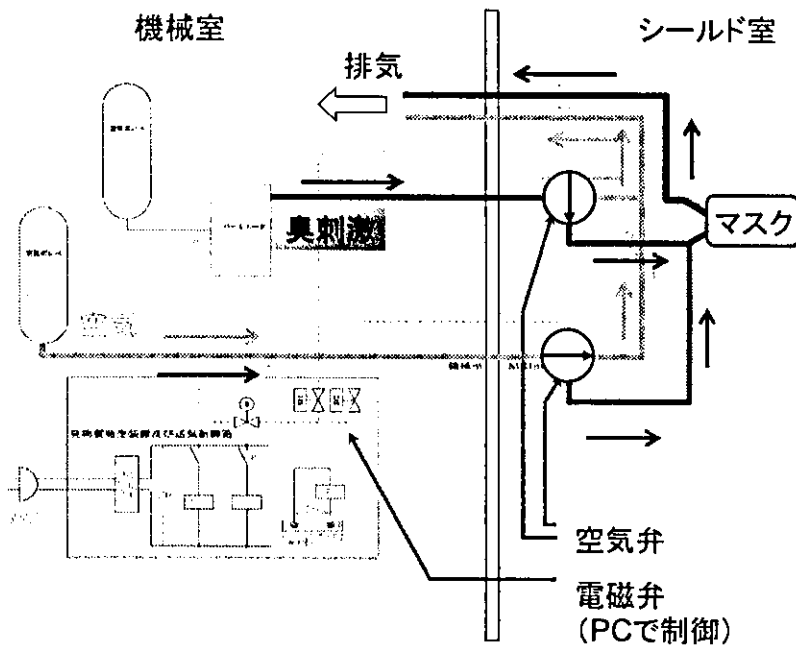


図 3

MRIシールド室

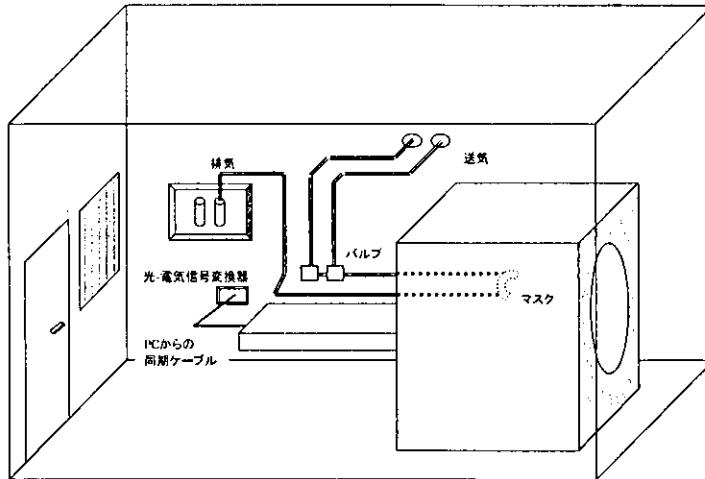
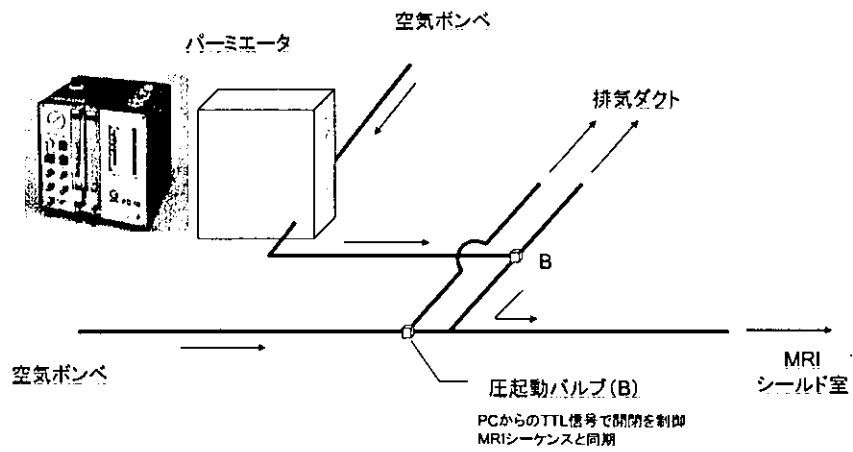
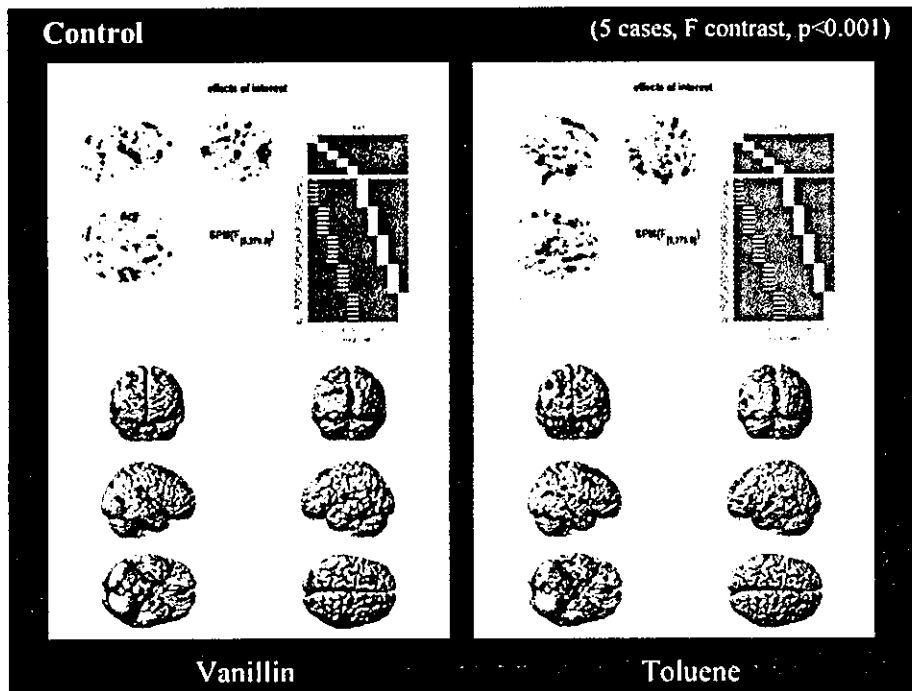


図 4

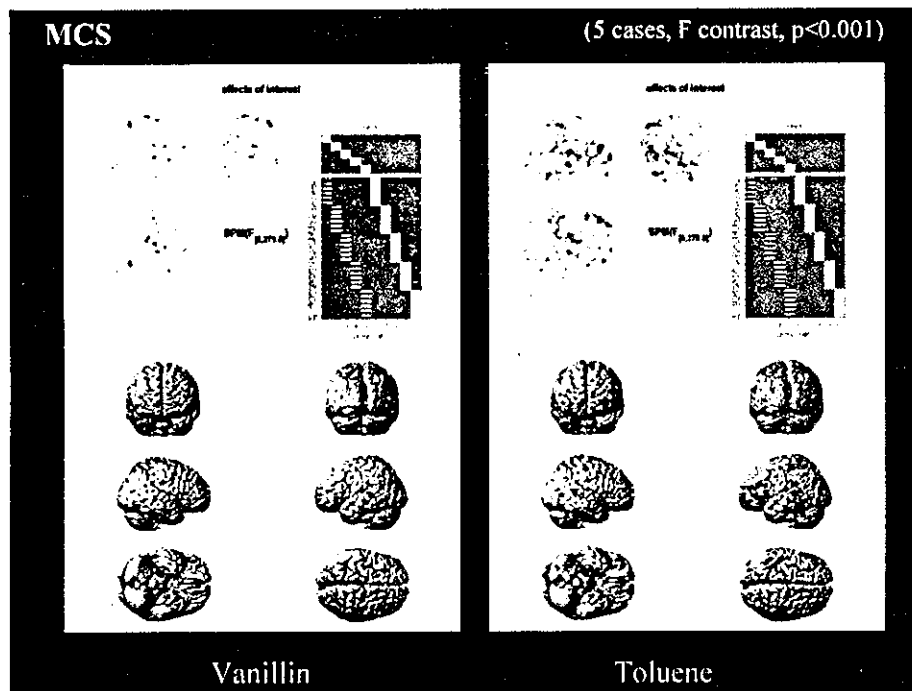
臭物質発生装置および送気装置



☒ 5



☒ 6



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—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研究

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	
東北大学大学院工学研究科都市建築学	吉野 博
尚綱学院大学生生活創造学科	北條 祥子
北里研究所病院臨床環境医学センター	石川 哲

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—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関する調査研究

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	
宮城厚生協会坂総合病院小児科	渡辺瑞香子
山形大学教育学部	上山真知子
東北大学医学部公衆衛生学	栗山 進一
東北大学大学院工学研究科都市建築学	吉野 博
北里研究所病院臨床環境医学センター	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」
分担研究報告書

研究テーマ：シックハウス症候群の診断と経過観察—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研究

分担研究者 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)

協力研究者

吉野博 東北大学大学院工学研究科都市建築学専攻教授

北條祥子 尚絅学院大学生生活創造学科教授

石川哲 北里研究所病院臨床環境医学センター

研究要旨：H12年からH14年の厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）「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」では、シックハウス症候群の診断と経過観察において、近赤外線脳内酸素モニター（NIRS）による化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後の起立試験の有用性を研究した。この方法によってシックハウス症候群4例を長期に観察した。結果：1）室内化学物質の低下（転居・転校・進学も含む）、空気清浄機使用、加齢などによって臨床症状・NIRO起立試験の所見が変動した。2）男児2例は、起立試験正常化、男児1例、女児1例は起立試験陽性が続いていた。3）NIROを用いた起立試験は、薬剤効果判定、臨床状態の把握に有用であった。

NIRSを使った化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後の起立試験は、シックハウス症候群の他覚的診断及び経過観察、さらに薬剤の効果判定に有用であった。より安全で確実に診断できる方法として施行するためには、負荷方法などに改良を加えていく必要がある。今後も、経過観察を続け症例の蓄積を行う必要がある。

Keyword: Sickhouse syndrome, Chemical hypersensitivity, Near infrared spectroscopy, Orthostatic stress test, Chemical gas inhalation load test

A. 研究目的

シックハウス症候群や化学物過敏症の病状を評価し経過を観察するためには他覚的な検査方法が必要である。H12年からH14年までの厚生労働科学研究費補助金

(健康科学総合研究事業)「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」では、近赤外線脳内酸素モニター（NIRS）による化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後の起立試験を考案し(1、2)、診断・経過観察に有用であること報告

した。今年度は、同方法を利用してシックハウス症候群症例の数年以上にわたる長期観察を行い、シックハウス症候群の経過観察における NIRS の有用性を研究した。

B. 研究方法

対象は当院で詳細な問診、臨床症状と臨床経過、諸検査からシックハウス症候群と診断した4症例である。

近赤外線酸素モニター (Near infrared spectroscopy) は (図 1)、組織に近赤外線を照射し反射してきた近赤外線の減衰を測定し、脳組織内の酸素化ヘモグロビン (以下 O₂Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (以下 HHb) 濃度の変化を計測することにより組織内の酸素状態を経時的に観察することができる (3)。体に対する負担がほとんどないため、繰り返し検査することが可能である。

吸入負荷試験は、事前に患者本人、または家族に試験方法・試験内容を説明し、十分に理解し納得してもらった後に、医師によって実施された。

近赤外線酸素モニターは浜松ホトニクス社製 NIRO-300 を使用した。室内温度はエアコンで 22℃～26℃程度に維持した。プローブを右前頭と右上腕に装着し、椅子に坐って測定を開始した。約 10 分間の安静後、波形が安定したところで起立試験、ガス吸入負荷試験を開始した (図 2) (4)。

1) ガス吸入負荷前の起立試験：起立・座位の体位変化による O₂Hb、HHb 濃度の変化を観察した。起立後数分間の状態を観察した後、座位にし、変化を観察した。

2) ガス吸入負荷試験：ブランク (ガス体なしのポリ袋と脱脂綿のみの吸入)、エタノール、

イソプロピルアルコール、キシレン、トルエン、ホルムアルデヒドなどの各ガスを吸入し O₂Hb、HHb 濃度の変化を観察した。吸入直前に、20cm×30cm のポリ袋に脱脂綿を1枚入れ、各物質溶液を脱脂綿にスポイトで滴下 (77～81%エタノール3滴、70%イソプロピルアルコール2滴、80%キシレン、99.5%トルエン、5%ホルマリン液各1滴) し、ポリ袋の口を閉じて振り、揮発させた。直径 8cm の紙製のリングを使って約 8cm の広さに開口させて左手に持ち、鼻に近づけて少し匂いがしたところで止め、我慢できる程度の位置で約 1 分間保持してもらうことで、吸入濃度を自己調節してもらった (図 3)。

ガステック社検知管で測定した各ガスのポリ袋直上 10cm でのおおよその濃度は、エタノール 180ppm (労働現場での許容濃度：米国産業衛生専門家会議による時間加重平均で 1000ppm)、イソプロピルアルコール 20ppm (日本産業衛生学会許容濃度 400ppm)、キシレン 8ppm (同許容濃度 100ppm)、トルエン 12ppm (同許容濃度 50ppm)、ホルムアルデヒド 0.3ppm (同許容濃度 0.5ppm) であり、実際の吸入濃度はこれらの濃度以下と思われた。また、ガステック社検知管で測定したガス吸入負荷前の検査室内の各化学物質濃度は検出限界以下であった。

ガス吸入時は、体位を変化させないように、また、意識して無理に匂いがかがないように、袋を鼻に近づけ過ぎないように注意した。吸入中、吸入後の脳内酸素状態の変化、症状を記録した。ガス吸入負荷時、被験者は各ガスの吸入順序を知らされていない。最初にガス揮発がないブランクを使

って吸入の動作をおこない、測定値に変化がないことを確認後、ガス吸入負荷を実施開始した。各ガスは1分ほど吸入し、吸入後 O₂Hb 濃度に 2 μmol 以上の変化があった場合や症状が誘発された場合は、反応・症状が吸入前の状態に戻るまで待ってから次のガスの吸入を行った。また、吸入中具合が悪くなった場合は直ちに吸入を中止した。ポリ袋は吸入負荷直後に再度密封し、室内への各化学物質の揮発を最小限に抑えるようにした。

3) ガス吸入負荷後の起立試験：ガス吸入負荷後に再度起立試験を実施し、O₂Hb、HHb 各濃度の変化を観察し、ガス吸入負荷が起立試験に及ぼす影響を調べた。

各ガス吸入負荷試験によって、正常者では O₂Hb 濃度の変化はみられなかった(図 4)。シックハウス症候群では、O₂Hb 濃度や HHb 濃度が低下または上昇し、症状が誘発された。起立試験では、正常者は起立直後または座位直後に一過性に O₂Hb が低下したが、十数秒で以前の状態にもどり、O₂Hb 濃度は一定に維持された(図 5)。シックハウス症候群では起立後 O₂Hb 濃度は低下したままで、もとのレベルにもどらず、座位になることで前状態に回復した。起立によって低下した O₂Hb が、座位で回復し前レベルを超えて上昇、その後低下し前状態に戻る過程で頭痛などの症状が誘発された。シックハウス症候群では、ガス吸入負荷後の起立試験で、ガス吸入負荷前に比較して O₂Hb の変動幅が大きくなる例が多くみられた。O₂Hb と同時に cHb (総ヘモグロビン：O₂Hb+HHb 合計) も同様の変動をして

いる事から、脳組織内の血流が変化しているものと考えられた(4)。

経過観察には、主に起立試験を行い、病状の変化を把握した。

患者家庭室内の化学物質は、患者家庭各部屋の中央約 1.2m の高さで測定した(5)。アルデヒド類については、サンプラーに DNPH カートリッジ (Waters 社製、Sep-pak DNPH-Silica cartridge) を用いて 24 時間パッシブサンプリングし、アセトニトリルで抽出後、高速液体クロマトグラフにより定性・定量分析を行った。揮発性有機化合物 (以下 VOC) は粒状活性炭チューブ (柴田化学機械工業株式会社製、Charcoal Tube Jumbo) にポンプを用いて、500ml/min の通気量で 24 時間アクティブサンプリングし、二硫化炭素溶媒に抽出後、ガスクロマトグラフにより定性・定量分析を行った(図 6)。測定した約 40 種類の VOC 濃度の総和を総揮発性有機化合物 (以下 TVOC) とした。各部屋での測定値中、最高値を代表値として使用した。

C. 研究結果

C-1. 2年から3年半の間経過観察した4症例の臨床経過と近赤外線酸素モニター結果

症例 1 :

症例 1 は新築家屋の揮発性有機化合物、トルエン・キシレン、ホルムアルデヒド、白蟻駆除剤によって症状が誘発された 13 歳男児である。アレルギーの家族歴がある。既往歴では 3 歳ごろから気管支喘息、アレルギー性鼻炎を発病し、4 歳前から重症の気管支喘息発作を繰り返していたが、転居

前には喘息発作を起こさなくなっていた。環境抗原（ダニ、花粉、ネコ）や食物抗原（小麦・牛乳・大豆・ピーナッツなど）に対するアレルギーがある。

現病歴：1997年9歳時、床下に白蟻駆除剤を使用した新築一戸建て家屋に転居した。転居直後より、頭痛、吐き気、立ちくらみ、酔ったような感じなど神経系の症状が繰り返し出現し、視力低下が急に進行した。赤血球コリンエステラーゼは1.5単位と低下し（正常1.7～2.2単位）（6）、有機リン系殺虫剤の影響を受けていると思われた。換気指導や化学物質吸着材の施工などを行ったが、症状は改善しなかった。2001年冬からは、極微量の化学物質でも症状が出るようになり、化学物質過敏症へ進展した。

ホルムアルデヒド濃度は転居1年以内では0.6ppm（ガステック社検知管法による簡易測定）もあり、転居後3年目でも0.312ppm、5年後でも0.304ppmと高値であった。トルエン濃度は、5年目の測定で122.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と高め、パラジクロロベンゼン濃度も140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と高めであった。

ホルムアルデヒド吸入負荷試験では、 O_2Hb が上昇し陽性であった。キシレン吸入では O_2Hb 、 cHb が低下、トルエン吸入では cHb が低下し陽性であった。同時に、実施した母親の吸入負荷試験は、正常だった。

起立試験では O_2Hb が著明に低下した（図7）。ガス吸入負荷後にはさらに低下し悪化した。同時に実施した母親の起立試験では、異常を認めなかった。

2002年11月朝から、立ちくらみがひどくなり、起きることができなくなった。翌日には、拍動性の頭痛、吐き気が出現し改

善せず、立ちくらみがさらに悪化した。全身にコリン性じんましん様の発疹が著明に現れたため、外来を受診した。スマトリプタン（イミグラン）1.5mg皮下注で、15分後に頭痛・発疹は軽減し、30分後、頭痛、発疹、立ちくらみは消失し、吐き気は軽減した（図8）。スマトリプタンが頭蓋内血管や皮膚血管のセロトニン受容体に作用して血管収縮が起こり、症状が改善したと考えられた。この結果からセロトニンが病態に関係あると思われたため、選択的セロトニン取り込み阻害剤（SSRI）であるマレイン酸フラボキサミンの投与を開始した。その後、症状は急速に改善した。

2ヶ月間投与した後、起立試験における O_2Hb 濃度の変化は正常となった（図9）。

2003年1月放課後、教室で机の上の汚れをとるため、ペンキ落とし用クリーニング剤（高級アルコールエステル洗剤・天然油脂洗剤・無機粉粒物含有）を使った。粉を撒き濡れ雑巾で机を拭いた。鼻が詰まっていたため臭いに気づかず、揮発したガスを吸い込んでしまった。その後帰宅したが、めまい、吐き気、立ちくらみがひどくなった。頭痛は軽度であった。その後、同症状が改善せず、翌日朝も、軽度の吐き気と立ちくらみが持続するため、外来を受診した。

起立試験では、起立時に著明に O_2Hb が低下し、立ちくらみを生じた。スマトリプタン0.6mg皮下注で25分後一時的に改善したが、30分後には再度悪化した。0.9mg皮下注を追加して、25分後 O_2Hb 変化は改善したが、50分後、起立を続けると1分半後から O_2Hb は低下し始めた（図10）。

本症例は脳内セロトニンが常に低値の状態にあり、平常時はSSRIによって健康状

態が維持できるが、何らかの化学物質刺激が加わるとセロトニン枯渇状態に陥り、スマトリプタンを補充しないと症状が改善しなくなると考えられた。

その後、症状は改善したが、2003年3月、自宅に父親所有のパラジクロロベンゼン使用の衣類を持ち込み始めたところ起立試験は悪化した(図11)。

16歳時、SSRI投与中止し、セロトニン、ドパミン、GABAなどの脳内アミン合成に関わるビタミンであるB6の合剤(VB6、VB2、VB12、VB1の合剤)を投与したところ、NIRS起立所見は改善した(図11)。

中古のアパートに転居し、空気清浄機を使用後、神経症状は改善し、薬剤投与を中止しても起立試験は正常となった(図12)。

症例2：

14歳男児は、自宅改築時に使用した建材から揮発するホルムアルデヒド、パラジクロロベンゼンで感作され、学校の化学物質で発病した。中学校入学後、学校に行くと頭痛、吐き気、立ちくらみが起きた。自宅では、2001年、子供部屋でホルムアルデヒドが0.217ppmと高値、パラジクロロベンゼン濃度は2000年1180 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、2001年568 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と高値であった。ガス吸入負荷試験ではホルムアルデヒドが陽性であった。起立試験では吸入負荷前にO₂Hbが低下し、吸入負荷後は症状が誘発された(図13)。1年後も同様の症状が持続し、ホルムアルデヒド吸入負荷後はO₂Hb低下が悪化し、前回より程度が強くなった(図13)。

さらに1年後も起立試験は陽性であったが、高校入学後、症状は改善し、起立試験結果も正常化し、各種眼科的検査も正常化した(図14)。

症例3：

症例3の主訴は学校の教室や体育館での頭痛である。自宅改築時に使用された有機化合物(トルエン)によって感作され、新築中学校に入学後、体育館の高濃度のトルエンによって発病した13歳男児である。既往歴では8歳時にアレルギー性鼻炎がある。2000年4月から8月かけて自宅を改築した。

現病歴：2001年4月(12歳)、新設の中学校に入学した。開校式の日体育館に入った後から頭痛がはじまり、具合が悪くなった。その後、体育館に入ると5~6分でひどい頭痛が起きた。また、教室でも、頭痛が起きた。とくに日中気温が上昇すると症状がひどくなり、体育館では症状が強く誘発されるため入ることができなくなった。学校から離れると症状は改善した。2001年7月に測定した中学校体育館のトルエン濃度は、0.14~0.32ppm(指針値0.07ppm)と高値であった。2001年秋の測定では、体育館のトルエン濃度は前回測定の約8分の1に低下し(0.32ppm→0.04ppm)、活性炭入りのマスクをつけることで約1時間程度は体育館内にいることができるようになった。しかし、症状が続くため、古い校舎の中学校に転校し、2002年夏以後、症状はほぼ消失した。2002年9月、自宅の化学物質測定では、寝室のトルエン濃度が270.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、和室のパラジクロロベンゼンも229.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と高値であった。

ガス吸入負荷試験ではキシレンとトルエンでO₂Hbが低下し陽性であった(図15)。ガス吸入負荷前の起立試験ではO₂Hb低下と頭痛が誘発された。ガス吸入負荷後の起

立試験では O_2Hb の低下が著明となり、起立によって頭痛、立ちくらみが誘発された(図 16 上段)。

1 年後、臨床症状改善後のトルエン吸入負荷試験では、 O_2Hb 低下はみられなくなり、症状は誘発されなかった。起立試験では、ガス吸入負荷前は前回と同様陽性であったが、トルエン吸入負荷後の悪化はみられなくなった(図 16 下段)。座位で O_2Hb が一過性に上昇し、拍動性の頭痛が生じたが、すぐに改善した。

高校入学後、症状は改善していたが、ベンジンを使用した教室で授業を行い、頭痛、吐き気が出現した。起立試験では、無症状時も起立によって O_2Hb は低下し、起立試験は陽性であった(図 17)。

症例 4 :

13 歳女兒は、自宅のホルムアルデヒドとアセトアルデヒドで感作され、学校での頭痛と息苦しさを訴えて来院した。エタノールとホルムアルデヒド吸入負荷で陽性であった(図 18)。1 年後のホルムアルデヒド吸入負荷では軽度の O_2Hb の上昇がみられるだけとなった。起立試験では、来院時には起立時の O_2Hb 低下がみられたが、1 年後臨床症状改善後には正常となった。しかし、ホルムアルデヒド吸入負荷後には O_2Hb 低下がみられた。2002 年 7 月、自宅のホルムアルデヒド 0.150ppm、アセトアルデヒド 0.271ppm と高値であった。

この症例は、症例 1 と同様エタノール吸入による頭痛・吐き気にスマトリプタン皮下注が著効した。2002 年 3 月 5 日、中学校の換気システムのない普通教室で、エタノールを皮膚に塗り揮発する経過を観察する理科実験が行われた。その最中から頭痛、

吐気が出現した。その場を離れても改善せず、当院外来を受診した。来院時、拍動性の頭痛があり、スマトリプタン 1.5mg 皮下注で、15 分後には頭痛の拍動性がなくなり、数分後に頭痛消失、吐気も消失した。

2003 年 4 月の症状悪化時、起立試験陽性所見はスマトリプタン皮下注で改善した(図 19)。

その後も、起立試験は陽性であったが、SSRI 投与後約 1 ヶ月で起立試験は正常化した(図 20)。その後、SSRI の投与は中止し、頭痛発症時にスマトリプタンを少量使うことで症状をコントロールしている(図 21)。

以上の 4 症例をまとめると、1) 室内化学物質の低下(転居・転校・進学も含む)、空気清浄機使用、加齢などによって臨床症状・NIRS 起立試験の所見は変動した、2) 男児 2 例は、起立試験正常化、男児 1 例、女児 1 例は起立試験陽性が続いている、3) NIRS を用いた起立試験は、薬剤効果判定、臨床状態の把握に有用であり、これらの症例において起立試験結果は病状をよく反映しており、シックハウス症候群の経過観察に近赤外線脳内酸素モニターを使ったガス吸入負荷試験と起立試験は有用と思われた。

D. 考察

微生物の感染やアレルギー性炎症、物理的刺激などによって損傷された粘膜上皮において、露出した知覚神経 C 繊維末端に化学物質が作用すると、物理的吸収、化学的な膜の変化などにより知覚刺激受容体の過敏性が活性化され、知覚神経の興奮が生じる(図 22)。神経興奮は軸索を求心性に伝導するが一部は軸索反射によって遠心性に進み、血管・腺組織・気管支・腸管などの各

臓器で反応を起こしさまざまな症状を引き起こす(7)。一方、神経刺激によって神経組織から分泌したサブスタンス P は、肥満細胞の細胞膜上にあるサブスタンス P 受容体に結合し肥満細胞からヒスタミンなどの化学伝達物質を放出させ、アレルギー反応を生じさせる。また、さまざまな免疫細胞からもサブスタンス P は放出され、神経原性炎症と免疫系の活性化が拡大していくと考えられる(8)。

頭蓋内血管でも同様な状態が起こると考えられる。化学物質による刺激によって神経から神経ペプチドが放出され、血管拡張、血管透過性亢進が生じる。神経ペプチドは肥満細胞から化学伝達物質放出を引き起こし、三叉神経支配の血管周囲に浮腫や炎症が起こり、頭痛が起こると考えられる(図23)。

スマトリプタン皮下注は起立試験における O₂Hb 濃度の自己調節力を回復させた。スマトリプタンはセロトニン受容体(5-HT_{1B/1D})の選択的作動薬であるため、シックハウス症候群や化学物質過敏症の病態にセロトニンの関与のあることが示唆された。また、スマトリプタンが有する神経ペプチドの遊離抑制作用も症状改善に寄与していると思われた。

脳内で起こる神経原炎症とスマトリプタンの効果から考えると、シックハウス症候群例の症状の発現には次のようなメカニズムが推測できる。粘膜表面に露出した知覚神経が化学物質によって刺激されて、神経細胞から脳内血管周囲に神経ペプチドが放出される。血管は拡張しようとするが分泌されたセロトニンによって、異常な拡張が抑制される。しかし、シックハウス症候群・

化学物質過敏症患者ではセロトニンの過剰な分泌が起こり、血管が収縮しすぎてしまう(O₂Hbの低下)。この状態が続くとセロトニンは枯渇し、血管収縮の調節ができなくなり血管は拡張し(O₂Hbの上昇)、頭痛などの症状が誘発される。セロトニンが枯渇またはそれに近い状態では、起立時に脳内の血流量を調節できなくなり O₂Hb が低下してしまう。セロトニンの枯渇により神経ペプチドの放出も抑制できなくなり、症状が悪化していく。

SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) であるマレイン酸フラボキサミン投与によってシックハウス症候群の神経症状が改善され、起立試験結果が改善した。SSRI は偏頭痛の予防に有効であったという報告(10)がある、一方、化学物質過敏症に投与してその臨床症状が改善されたという報告もみられる(11、12)。SSRI は神経細胞内へのセロトニン再取り込みを抑制し、脳内細胞外液中のセロトニン濃度を増加させる。その結果、脳内のセロトニン利用率が増大し、セロトニン神経伝達が促進され、抗不安作用を起こさせることが示唆されている(14)。今回の症例の経験から推測すると、シックハウス症候群や化学物質過敏症の一部の症例では、SSRI によってセロトニン受容体(5-HT_{1B/1D})を介した血管収縮作用や神経ペプチド遊離抑制作用などを増強させ、起立試験所見を改善させることが示唆された。

また、ビタミン B6 投与によって、起立試験の結果が改善した症例を経験したが、ビタミン B6 は、セロトニン、ドパミン、GABA などの脳内アミン合成に関わるビタミンであり、自閉症の中のあるタイプの症例では