

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

化学物質過敏症の病態解明を目的とした同患者と健常者の臨床的・基礎医学的比較検討に関する研究

分担研究者	独立行政法人国立病院機構高知病院臨床研究部	副院長	小倉英郎
研究協力者	横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター		中村陽一
	独立行政法人国立病院機構高知病院視能訓練士		真鍋亜希子
	独立行政法人国立病院機構高知病院臨床工学士		林 博英

研究要旨 当院化学物質過敏症外来を受診した 53 例を症候学的に検討し、シックハウス症候群（SHS）を伴う化学物質過敏症（CS）38 名、SHS を伴わない CS 13 名、CS を伴わない HSH 2 名に分類した。年齢構成に関する検討では 30 歳代にピークがあり、性比は圧倒的に女性が多かった。アレルギー疾患の合併率は 56.7%と高率であり、特にアレルギー性鼻炎あるいは花粉症の合併率は 32.1%であった。約 80%の症例が、発症に関連した何らかの化学物質暴露を経験していた。SHS の大部分は家屋の新築や改装の際に発症していたが、SHS のない CS には、殺虫剤、洗剤、ヘアカラー、接着剤、排気ガスなどによる比較的高濃度、短時間の暴露を契機に発症した症例や特別のエピソードを認めず、慢性の経過で発症した症例が含まれた。両群の症状の比較では、SHS 群は頭痛、咳嗽・喀痰の頻度が有意に高かったが、SHS(-)群ではにおい過敏・鼻粘膜の刺激感の頻度（76.9%）および四肢・体幹の疼痛が有意に高率であった。電子瞳孔計による検討では、両群とも交感神経緊張型が多いことが明らかになった。ホルムアルデヒド負荷試験を 6 名に行い 1 名が陽性であった。負荷前後の電子瞳孔計検査所見および負荷中の脳内酸化ヘモグロビン濃度モニターには何らかの変化が見られたが、一定の所見は得られなかった。CS 51 例の改善率は 54.9%で、SHS 群がやや良好な傾向が見られたが、有意ではなかった。

A. 研究目的

化学物質過敏症は近年増加の傾向にあるが、未だ診断基準が確立されてなく、その病態も不明である。一方、シックハウス症候群は室内環境に起因する健康障害全般をさすため、化学物質によるもののみならず、ダニ、カビ等のアレルギーによるアレルギー疾患やレジオネラ等の病原微生物による感染症も含まれる。しかし、後 2 者に関しては従来のアレルギー学、感染症学で診断可能であり、本研究では化学物質に起因すると考えられるシックハウス症

候群および必ずしもシックハウス症候群とはいえない化学物質過敏症を主として対象とした。そして、両者を症候学的に比較検討し、また、簡易負荷試験を実施することにより、本症の診断および病態に関する基礎的知見を得ることを目的とした。

B. 対象および方法

当院では平成 13 年 11 月に化学物質過敏症外来を開設し、化学物質過敏症（以下 CS）およびシックハウス症候群（以下 SHS）の診療を行っている。

当外来を受診した患者を対象とし、病歴と QEESI 問診票の改訂版により本症本症の概診を行うとともに神経内科、眼科、耳鼻咽喉科の協力を得て、合併疾患の診断および除外診断を行なった。CS の可能性例の基準として、1) 化学物質の暴露により特定の症状が誘発され、回避により、症状の軽減が見られること、2) 他の疾患では症状の全てを説明できないこと 3) 慢性の経過を呈すことの 3 点を最低条件とした。そして 1) の条件に見合う症状の 1 つ以上が家屋に関わる場合を SHS とした。初診時に全例末梢血一般、生化学的検査、静脈血ガス、血圧、心電図 (R-R 間隔) を実施し、一部の症例には呼吸機能、電子瞳孔計による瞳孔反応を検査した。

<簡易負荷試験>

希望患者に対しては、簡易チャレンジブース (図 1, 資料参照) による負荷試験を行った。当チャレンジブースはホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの負荷が可能であるが、今回はホルムアルデヒドの負荷を行った。1 時間のアンマスキングの後にホルムアルデヒド $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度で 30 分間負荷した。

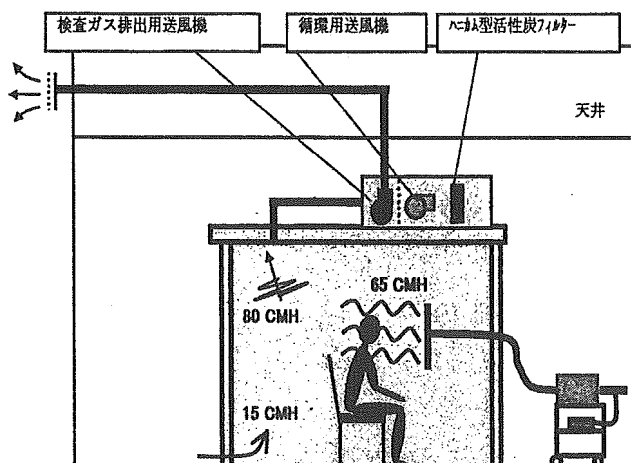


図 1 簡易チャレンジブース

負荷前後で、電子瞳孔計を用いて瞳孔反応検査を実施し、負荷中は脳内酸化ヘモグロビンモニターにより、脳内血流酸化ヘモグロビン濃度を測定した。

なお、負荷中は血圧、脈拍、 SpO_2 をモニターした。

〔倫理面への配慮〕

負荷試験は、希望者に対し十分なインフォームド・コンセントを取得した上で実施した。その他の検査は医療保険で認められているものである。

C. 研究結果

1) 病型分類 (図 2)

53 例が前述の 3 つの条件を満たした。このうち CS によると考えられる SHS が 38 名であった。屋外での殺虫剤散布、排気ガス等が発症の契機になっていたり、屋内の方が症状が軽減する場合は SHS のない CS と考えられ、このような症例は 13 名であった。また、新築に入居して家族の大部分が発症したが、比較的短期間で改善した症例が 2 例あり、CS というよりも中毒に近い例と考えられた。

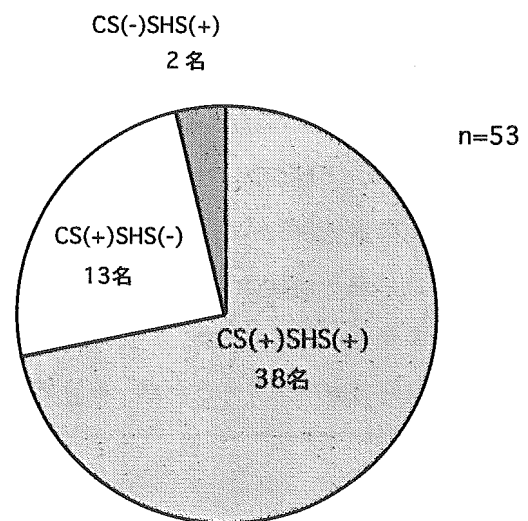


図 2 対象の病型分類

2) 年齢構成および性比 (図 3)

今回の対象では 30 歳代がピーク (30.2%) であった。男女比は男 22.6%、女 77.4% で、圧倒的に女性が多く、30 歳代以上は各年齢とも同様の傾向であったが、20 歳代は男性の方が多い傾向が見られた。

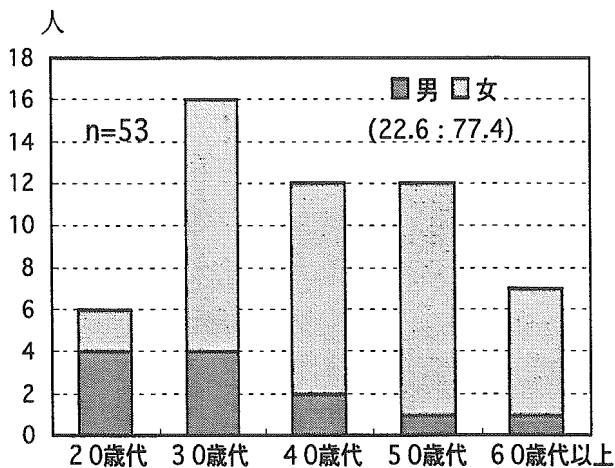


図3 対象の年齢構成および性比

3) 合併アレルギー疾患

何らかのアレルギー疾患を合併している頻度は56.7%と高率であった。その内訳を図4に示した(重複あり)。アレルギー性鼻炎が最も高率に合併しており、花粉症もあわせると32.1%の合併率であった。また、症例数が少なく、一般の頻度と比べて有意の差はなかったが、薬物アレルギー、金属アレルギーの頻度が高率の傾向があった。なお、“その他”の内訳は食物アレルギーと日光過敏であった。

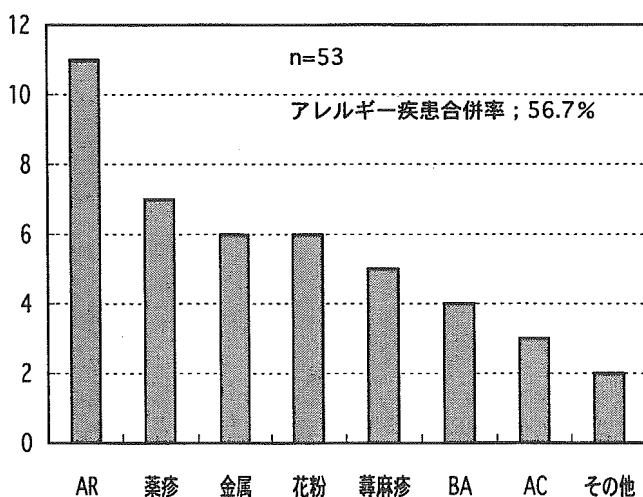


図4 合併アレルギー疾患

4) 発症の契機となった化学物質暴露 (図5)

発症に関連して何らかの化学物質暴露のエピソ

ードを経験していた症例が約80%あった。自宅あるいは職場の新築やリフォームが契機となった例が約50%、仕事や買い物で新築の建物に行って発症した例が13%であった。これらは典型的なSHSと言える。殺虫剤が発症の契機となった5例中4例はシロアリ駆除剤によるものであり、この内SHSと考えられるものは2例であった。洗剤、接着剤、

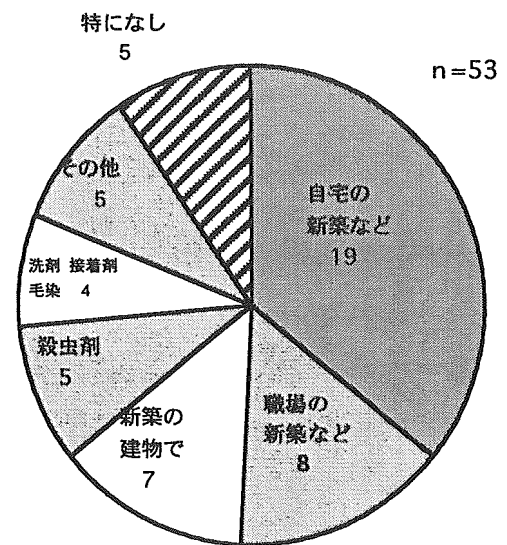


図5 発症の契機となった化学物質暴露

ヘアカラーによる4例中、SHSは1例であった。

“その他”の内訳は、排気ガス、プールの塩素、浄化槽の消毒薬、インフルエンザワクチン接種によるショック、静脈麻酔によるショック後に発症した例が含まれる。これらの内SHSは1例であった。

5) SHSの有無による症状の比較

CS 51例を対象として、SHSの有無で症状の頻度を比較検討した。多くの患者は複数の症状を訴えていたが、それらのすべてを取り上げて類型化し、患者数を母数とした頻度を算出した。SHS(+)群では、頭痛、結膜症状、咳嗽・喀痰の順に多く、SHS(-)群ではにおい過敏、鼻粘膜の刺激症状、その他、四肢・体幹の疼痛の順に高率であった。特ににおい過敏・鼻粘膜の刺激感はSHS(-)群の76.9%と高率に

認められた。これらの症状のうち、両群間で有意の差を認めたのは、頭痛、咳嗽・喀痰、におい過敏・鼻粘膜の刺激感、四肢・体幹の疼痛であった。

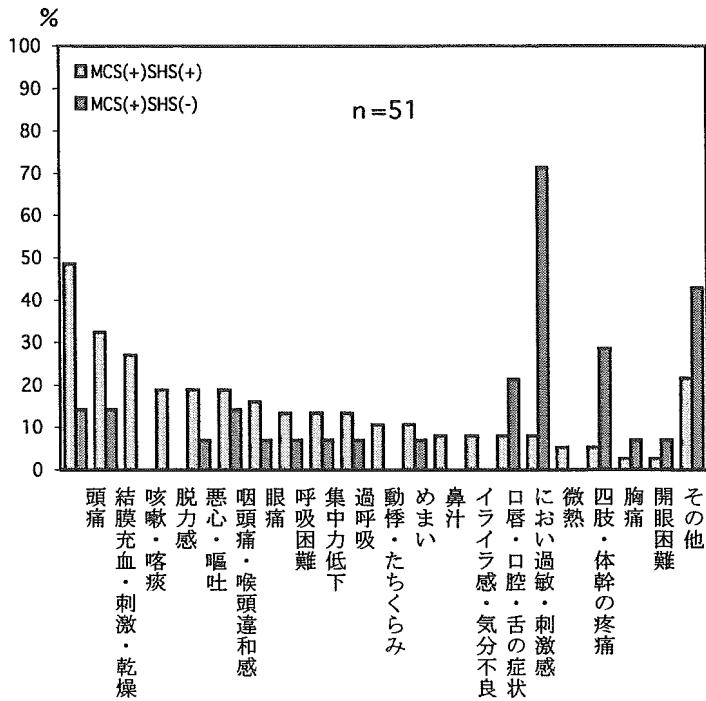


図6 SHSの有無による症状の比較

“その他”の内訳はSHS(+)群では、くしゃみ、さ声、目がかすむ、耳が詰まる、筋力低下、排尿困難、発疹、意識障害であり、SHS(-)群では、顔面紅斑、食道痛、耳鳴り、悪寒、意識障害、アナフィラキシーであった。

6) 両群における心理要因の関与について

図6に見られるようにCS 51例中6例(11.8%)に過呼吸症候群を認めており、本症における心理要因の関与が考えられた。そこで、結果として神経内科通院等心理要因の関与が考えられ症例の頻度を両群において検討した(図7)。

過呼吸症候群を含めた心理要因の関与する症例の頻度は、SHS(+)群 24.3%、SHS(-)群 42.9%であり、SHS(-)群が高率の傾向を認めたが、有意では

なかった。

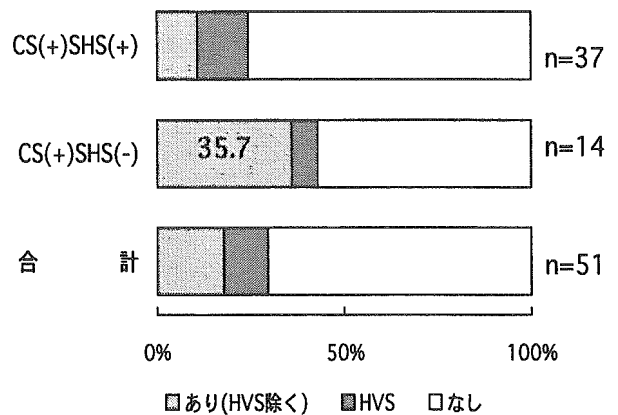


図7 両群における心理要因の関与について

7) 電子瞳孔計による瞳孔反応の測定

患者 29 名において電子瞳孔計を用いて瞳孔反応を検討した。瞳孔直径、縮瞳率、縮瞳開始までの時間、縮瞳速度、散瞳速度、縮瞳からの回復時間等を測定し、年齢別正常値との比較において、自律神経異常の有無について検討した。その結果、図9に示したように患者では交感神経緊張型がやや多い傾向を認めた。なお、交感神経緊張型はSHS(-)群がSHS(+)に比較してやや多い傾向を認めたが、有意ではなかった。

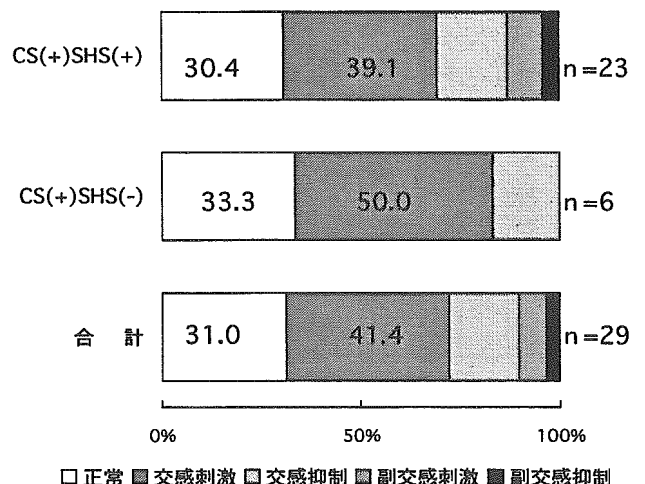


図9 電子瞳孔計による測定結果

8) 簡易負荷試験

ホルムアルデヒド負荷試験を患者 5 名、健康ボランティア 1 名に行った。患者 1 名が頭痛を訴え、陽性と判定された。瞳孔反応には負荷前後で差が見られる項目もあったが、一定の傾向は見られなかった。また、負荷中の脳内酸化ヘモグロビン濃度は多くの症例で変動が見られたが、一定の結果は得られなかった。

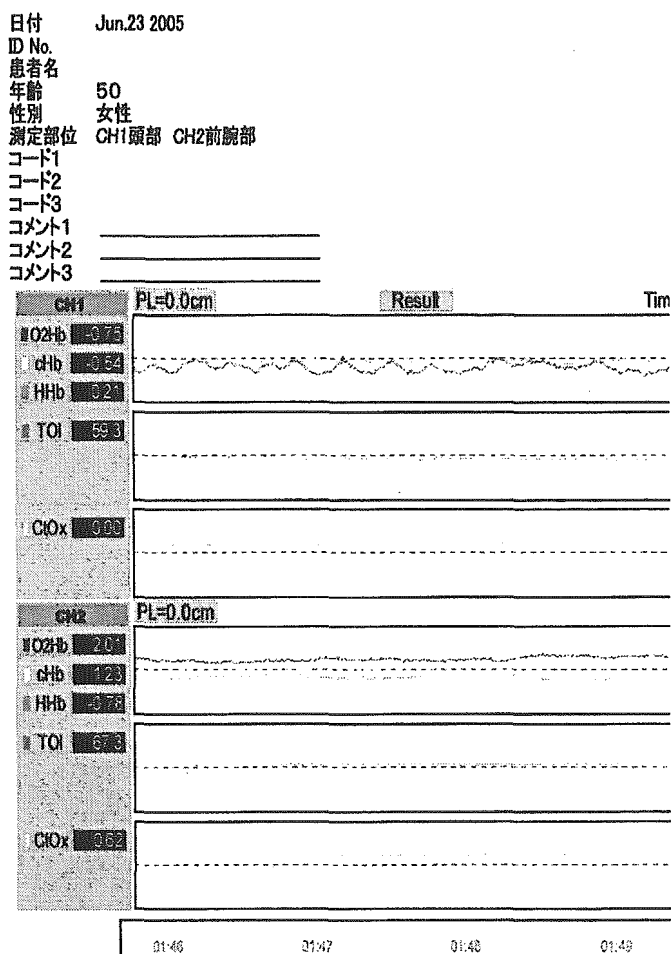


図 8 脳内酸化ヘモグロビンモニターによる記録

(頭痛を来す。この後、頭部端子 (CH1) の O₂Hb が軽度だが、持続的に低下)

9) 両群における予後の比較

両群の予後を図 10 に示した。軽快を含む改善以上の改善率は、SHS(+)群 62.2%、SHS(-)群 35.7%

であり、SHS(+)群がやや良好であったが、統計学的には有意ではなかった。CS 全例での改善率は 54.9%であった。

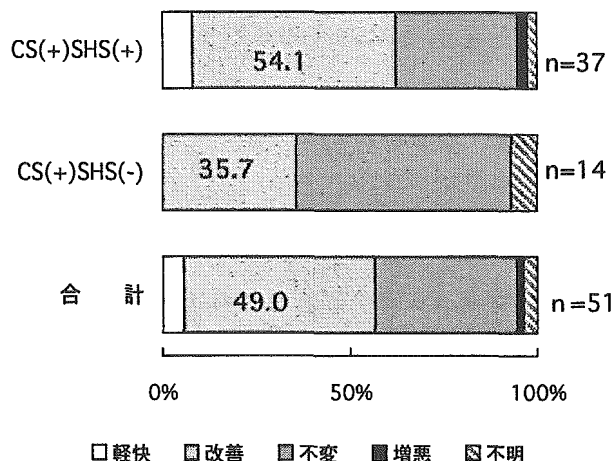


図 10 両群における予後の比較

D. 考察

今回の対象とした 51 例を SHS の有無で 2 群に分けて検討した。いずれの群にも CS が存在するのでその臨床像はあまり大きくは異ならないと考えることもできたが、実際には両群の好発症状には統計学的に有意の差がみられた。この理由を説明することは現時点では困難であるが、若干の考察を加えてみたい。

まず、SHS の大部分は家屋の新築やリフォームの数日後～数ヶ月以内に発症していた。一方、SHS のない CS の場合は殺虫剤、洗剤、接着剤、ヘアカラー等の比較的短時間、高濃度の暴露を契機に発症しているケースと特別のエピソードを認めず、慢性の経過で発症しているケースが見られた。しかも、これらの化学物質は日常的に比較的使用していたものであり、過去には何の症状も呈さなかったものであった。従って、SHS のない CS には、一見発症のパターンの異なる 2 つのサブグループがあるかのように見えるが、当該化学物質の暴露は、いずれも長期間にわたって反復されたものであった可能性

が考えられた。

一方、SHS の場合は、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンのように、一般の患者にはあまりなじみのない化学物質に比較的低濃度で、長期間、連続的に暴露されることによって発症したと考えられた。このように化学物質の種類と暴露のパターンの異なりが、両群の臨床像の差、とりわけ症状の差に関与しているのではないかと推測された。

今回は CS として矛盾のない症状を呈する症例でも室内で症状が悪化したり、他の症状が惹起される症例および典型的な SHS の経過で発症したが、CS の症状も合わせ持つようになった症例は、すべて SHS として分類した。将来、症例数が増えればこのような中間型も含めて 3 群に分類すべきではないかと考えられた。

次に、アレルギー疾患、特にアレルギー性鼻炎を高率に合併した点は、鼻粘膜は揮発性有機化合物が吸気とともに直接吸入・接触される所であり、また中枢神経とも近い場所であるだけに興味を持たれた。CS にアレルギー疾患と共通する何らかの遺伝的素因が存在する可能性も否定はできないが、病歴ではアレルギー疾患の方が先行していた。鼻粘膜でのアレルギー炎症の存在が化学物質の鼻粘膜への侵襲を助長している可能性は否定できないであろう。

最後に本症の予後であるが、数ヶ月程度の短期の経過観察では、改善率 54.9%と予想以上に良い結果であった。従って、化学物質の暴露を回避することができれば比較的予後は良いように考えられた。しかし、SHS の場合は実家に帰らざるを得ないケースや会社に出勤できないケースも決して少なくなく、会社や家族の理解が不十分な場合もあった。また、SHS のない CS で、原因化学物質が明らかでない場合はノイローゼ状態に陥ってしまうことや症状が過大に自己評価されてしまっているケースもあった。このような疾患特性を反映して、SHS のない CS

の方が心理的要因が関与する可能性が高く、予後もやや悪い傾向が示されたが、有意の差ではなかった。今後症例を増やし、本症の臨床像を更に明らかにしていく必要があると考えられた。

E. 結論

化学物質過敏症の症状と臨床経過を解析し、本症を SHS の有無により分類することが臨床上有用であることを指摘した。簡易負荷試験前後の瞳孔反応検査と負荷中の脳内血流酸化ヘモグロビンモニターを行い、両者に何らかの変化を認めたと、一定の所見は得られなかった。今後、本症の症候学的研究を行うとともに客観的な診断方法を確立することが急務と考えられた。

F. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では特に予定していない。

資 料

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气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、同上指針値の 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 μl/min	測定場所	測定濃度 μg/m ³	目標濃度 μg/m ³	制御誤差 %	濃度経時変化 (注入開始: 0分)		
					5~10分	10~15分	15~20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°C · 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 ml/min	測定場所	測定濃度 μg/m ³	目標濃度 μg/m ³	制御誤差 %	濃度経時変化 (注入開始: 0分)		
					5~10分	10~15分	15~20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。

化学物質過敏症の病態解明を目的とした同患者と健常者の臨床的・基礎医学的比較検討に関する研究
—研究協力者による他施設での関連研究—

研究協力者 中村 陽一 横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター

研究要旨

シックハウス症候群において臨床的に問題となるのは化学物質過敏症の発症である。その病態の解明を目的として、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臨床的・基礎医学的な相違点を検討する。方法は、①室内環境により化学物質過敏症を発症した患者群より比較対照となる同居者が存在する患者を選択し、それらの化学物質過敏症患者群と対照群を選定する。②簡易式化学物質負荷装置を作成し、前述の対象者に実施する。これらの実施により、化学物質過敏症発症における遺伝的背景、環境的背景、免疫学的背景等を明らかにし、発症予防法、治療法への展開を試みる。

A. 研究目的

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る。しかしながら、行政のみでは解決できない問題が、通常は問題とされないほど低濃度の化学物質で症状をきたす「化学物質過敏症」であり、その発症契機の大半は住居や事業所の環境因子にあることが知られている。即ち、シックハウス症候群を発症したとしても、「化学物質過敏症」の非発症者は原因の屋内化学物質濃度が低下した後に症状が消失するが、一部の「化学物質過敏症」発症者のみが、屋内のみならずあらゆる環境内でのごく低濃度の化学物質にも反応して症状が持続する。しかしながら、その本態は未だ不明であり、信頼に値する診断基準、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、免疫学、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研究と基礎研究が進められているが、科学的に共通の環境条件での発症者と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を選定すると共に、現実的に普及が可能な比較的安価な揮発性化学物質の簡易式負荷試験装置を作成することを試みる。これらの実施により、「化学物質過敏症」発症における遺伝的背景、環境的背景、免疫学的背景等を明らかにし、発症予防法、治療法への展開を試みる。

平成16年度には国立病院機構高知病院に設置した揮発性化学物質の負荷試験システムを設置したが、前述の研究対象である2群（共通の環境条件での発症者と非発症者）の確保に難渋した。今回は本研究の研究協力者の転任先医療施設が平成17年4月開

設の新築建造物であることに注目し、同施設内に勤務する職員を対象としたシックビルディング症候群と化学物質過敏症に関する経時的な調査を開始し、前述の2群の対象を確保すると共に、簡易式の負荷試験システムも設置することにより本研究の進展を図る。

B. 研究方法（図1）

1. 施設内の揮発性化学物質濃度測定

横浜市立みなと赤十字病院の院内7部署で測定を実施した。すなわち、外来部門（呼吸器病センター）、中央材料部門（仕分洗浄室）、手術部門（準備ホール奥の通路）、臨床検査部門（採血採尿室）、病棟部門（前日に空室を確保）、事務部門（カルテ室）、屋上（対照）であり、測定時期は、同施設の開院時、1年後、3年後の計3回とした。原則として、測定は休日に実施した。測定項目は、TENAX吸着剤により捕集される揮発性有機化学物質類、DNPH法により吸着捕集されるアルデヒド類とした。

2. 問診と血清保存

対象者は、横浜市立みなと赤十字病院の全職員のうち、本研究に同意を得られた196名であり、化学物質過敏症の有無に関するQEESI問診票（日本語版）を同施設の開院時、1年後、3年後の計3回実施する。血清保存は、職員検診時（開院時、1年後、3年後の計3回）に、少なくとも3ml以上の余剰血清を採取し、1mlづつ-80℃以下で分注保存する。保存時に、血清は無記名化（コード化）され、血清中物質の測定者はコード番号のみでの扱いとする。

3. 比較研究

比較研究の時期は、同施設の開院1年後、3年後の計2回であり、対象者は、第1群：問診結果にて、化学物質過敏症の発症が強く疑われる職員、第2群：

第1群の職員と同じ部署で同性かつ年齢が近い非発症の職員とする。検査項目は、職員検診のデータから一般検血、一般生化学、職員検診以外の項目としては、総IgE、特異IgE（HD、ダニ、スギ、ホルムアルデヒド、TDI、MDI、HDI）とした。

4. 負荷試験システム

横浜市立みなと赤十字病院内にも、空気清浄機を備えた簡易式の清浄空間を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、トルエンを用いる。

5. 解析項目

負荷試験の前後で実施するもの：末梢静脈血採取（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、CD4/8比、血液ガス）、動脈血ガス、呼吸機能検査（フローボリューム曲線）、瞳孔反応（電子瞳孔計）

（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。

C. 平成17年度の研究結果

平成17年度は、研究協力者の転任先での新たな関連研究として開始したため、目的とする2群（第1群：問診結果にて、化学物質過敏症の発症が強く疑われる職員、第2群：第1群の職員と同じ部署で同性かつ年齢が近い非発症の職員）における比較研究は早く未実施であり、今回は調査研究開始時点での対象者の問診結果の解析にとどまった。

結果として、新棟内の空気質調査では、ホルムアルデヒドをはじめとする揮発性化学物質の濃度は指針値内であったが、TVOCは部署により高い値を示した（図2，3）。対象者への問診で得られた開院時点での自覚症状は、頭痛、粘膜刺激症状、倦怠感など多彩であった（図4）。部署別のTVOC濃度と各種自覚症状の程度は相関を示さなかった。問診票による化学物質過敏症点数と症状点数の間に、強くはないが相関があり、症状出現に過敏症素因の関与が疑われた（図5）。アレルギー歴を持つ群はそうでない群に比べて、過敏症点数、症状点数共に高かった（図6，7）。その他の因子についても検討したが、過敏症点数、症状点数に有意差を示す因子は今回の問診結果からは得られなかった（図8-13）。

D. 考察

本研究は今後も継続する予定であり、1年後に比較研究の対象となる2群（患者群と対象群）を選択し、負荷試験を実施する。今後の検討課題としては、拡大研究としての、新築・リフォームの多施設における同様の検討を実施することによる対象者数の確保と地域差の検討や血清サンプルのプロテイン解析、遺伝子解析等が考えられる。

E. 結論

当初からの基本計画である簡易化学物質負荷試験システム（国立病院機構高知病院に設置、横浜市立みなと赤十字病院に設置準備中）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。この証明には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

第41回日赤医学会（平成17年10月7日、松江）で発表した。誌上発表はなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では予定なし

I. 文献

- 1) Miller CS, Prihoda TJ: The environmental exposure and sensitivity inventory (EEI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicology and Industrial Health* 15: 370-385, 1999

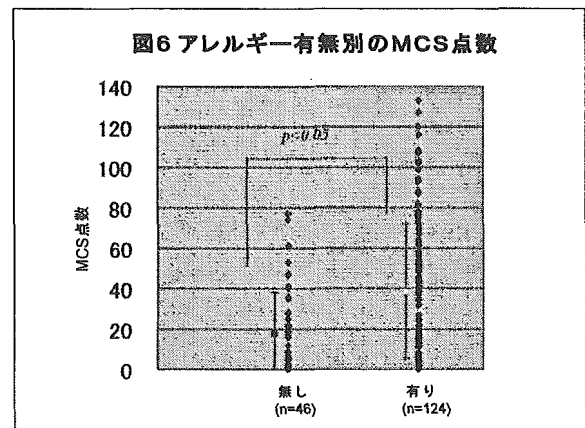
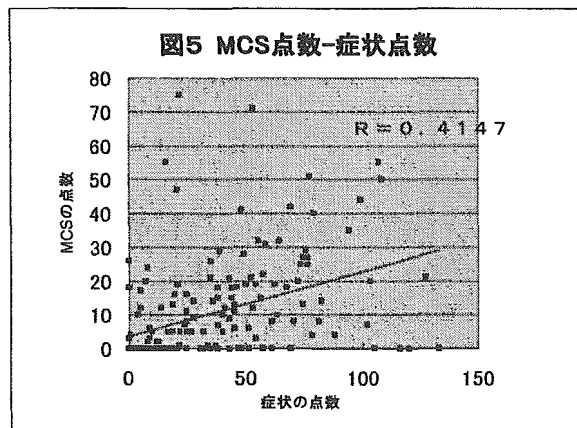
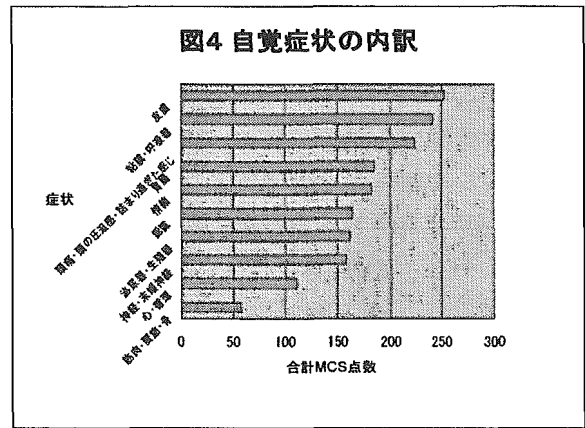
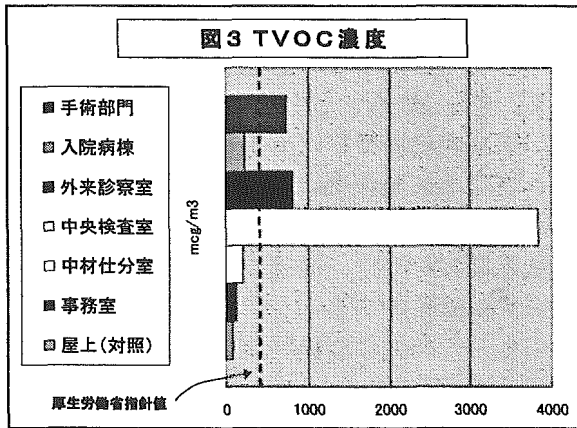
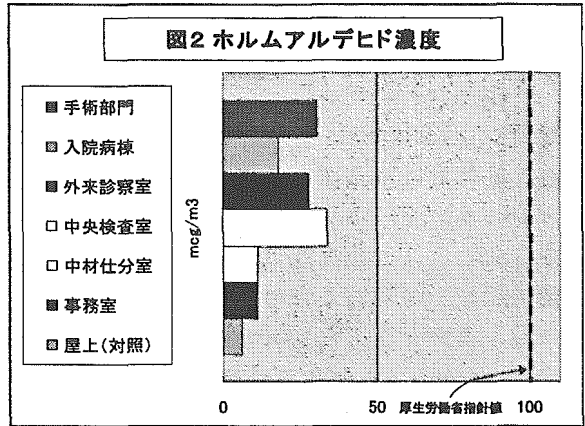
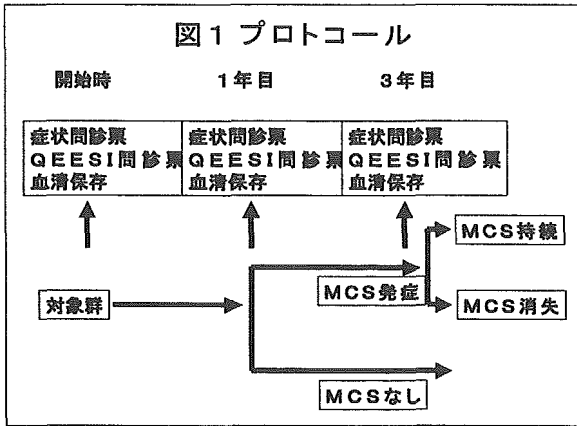


図7 アレルギー有無別の症状点数

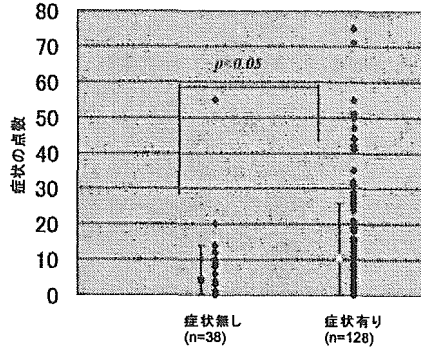


図8 部署別のMCS

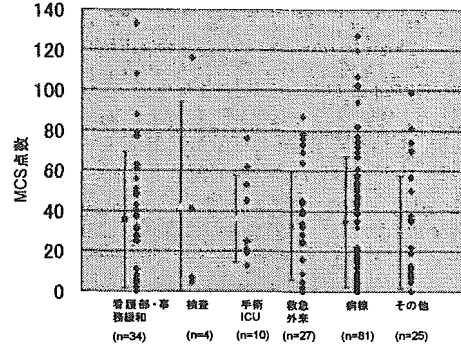


図9 部署別の症状点数

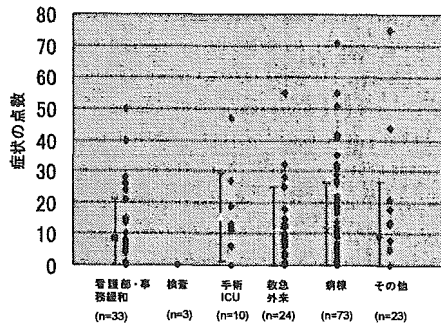


図10 男女別のMCS点数

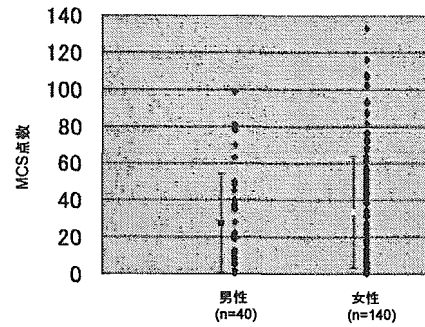


図11 男女別の症状点数

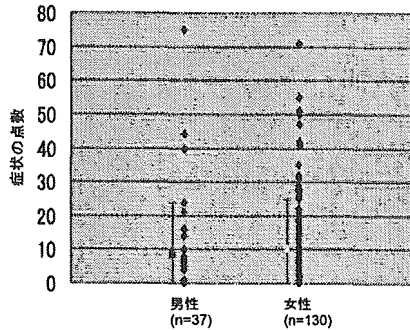


図12 喫煙有無別のMCS点数

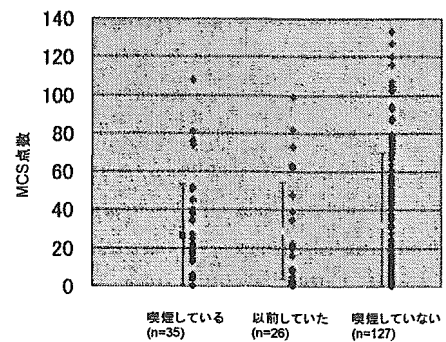
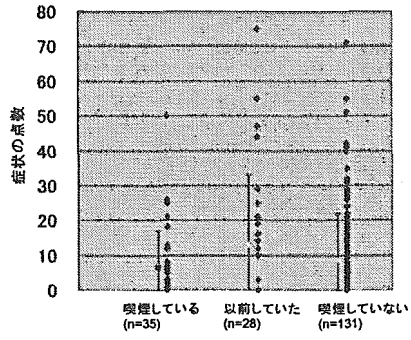


図13 喫煙有無別の症状点数



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

福岡大学医学部眼科学教室教授

研究要旨

シックハウス眼病変症例において、局所ケモカインおよび細胞外マトリックスについてアレルギー性結膜疾患と比較検討した。シックハウス症候群において、涙液ケモカイン Eotaxin-1 および-2 濃度の有意な上昇が見られ、特に Eotaxin-1 はアレルギー性結膜疾患と比較しても高い傾向が見られた。しかし、涙液 MMP-1 および-9, TIMP, 活性化 MMP-1 および-9 濃度の上昇は見られなかった。

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り、SHS の病態形成メカニズムの解析の上で重要な症状を呈する部位といえる。今まで、分担研究者は眼病変の臨床像、涙液サイトカイン、結膜リンパ球サイトカイン産生パターンによる分析などを通して、SHS 眼合併症のアレルギー性結膜疾患と臨床的な類縁関係ないし相違点を解析、検討してきた。その結果、アレルギー性病変としての免疫学的特徴と考えられるものはあるが、従来の軽症から重症(非増殖性から増殖性)という、幅のある疾患分布に属さない臨床的、免疫学的特徴についてさらなる検討が必要と考えられた。

その上で、本年は、アレルギー性炎症の重症化を示すパラメータと考えられる、局所ケモカインおよび細胞外マトリックスについてSHSとアレルギー性結膜疾患などの比較検討を行うことにした。SHS 眼合併症例の涙液中ケモカインの eotaxin-1 および eotaxin-2 濃度ならびに、涙液中 pro-MMP (matrix metalloproteinase)-1 および MMP-9 濃度、そしてこれらの組織阻害因子である tissue inhibitor-1 (TIMP-1)濃度の測定を行い、アレルギー性結膜疾患ならびに化学眼外傷症例において比較するとともに MMP-1/TIMP-1 および MMP-9/TIMP-1 比から、MMP-1 および-2 の活性化についても検討したので、報告する。

B. 研究方法

1. 対象

SHS は、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、15例(男:女=4:11)、平均年齢±SDは39.7±15.7歳であった。アレルギー性結膜疾患は、アレルギー性結膜炎(AC)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)、化学眼外傷は6例(5:1)であった。アレルギー性結膜疾患および化学眼外傷とSHSの間に平均年齢の有意な差はみられなかった。化学眼外傷は角膜輪部障害を来すような重症アルカリ外傷をのぞく症例とした。また、正常対照は13例(5:8)であった。

2. 方法

涙液はマイクロピペットを用いて、無刺激で1症例あたり、50μl以上採取した。採取した涙液は解析を行うまで、-80℃のディープフリーザで凍結保存を行った。涙液中ケモカインおよびMMP関連パラメータ測定はELISA法で行った。測定項目は、Eotaxin-1 および Eotaxin-2, Pro-MMP-1, Pro-MMP-9 および TIMP, MMP-1 および-9 活性を測定した。測定にはそれぞれのELISA法キットを使用し、測定マニュアルに基づいて実施した。眼病変臨床スコアによって、結膜病変、角膜病変および輪部病変をそれぞれ、各々0~3にスコア化し、合計を重症度スコアとしたものを参考に、測定データとの比較検討を行った。

C. 結果

1. 涙液ケモカイン

Eotaxin-1 は、SHS 126(pM), AC 20, AKC 240, VKC 144, 化学眼外傷 34 および正常対照 0 であった(図1)。また eotaxin-2 濃度は、SHS 241 (pM), AC 108, AKC 866, VKC1220, 化学眼外傷 87 および正常対照 26 であった(図2)。いずれも、SHS は対照に対して有意に上昇していた(Eotaxin-1 は $p<0.05$, Eotaxin-2 は $p<0.01$)。なお、eotaxin-1 は AKC が最も高値であったのに対し、eotaxin-2 は VKC が最も高値で、増殖性病変については eotaxin-2 の方がより強く反映することが示唆された。SHS

の eotaxin-1 濃度は VKC に近い値であったことも注目された。

2. 涙液 MMP および関連パラメータ

涙液 pro-MMP-1 および-9 濃度はいずれも SHS は低く、対照との間に有意差はみられなかった(図 3 および 4)。VKC ではいずれも最も高く、AKC と化学眼外傷でも対照より有意な上昇がみられた。TIMP 濃度は各疾患と正常対照には明らかな差はみられなかった(図 5)。そして、pro-MMP-1/TIMP および pro-MMP-9/TIMP 比さらに、活性化 MMP-1 および MMP-9 濃度も SHS では、正常対照よりもやや高かったが、AC とほぼ同レベルの結果を示していた。

D. 考察

眼アレルギーの発症から重症化に至る免疫学的、アレルギー学的機序に関する研究は近年進展が著しく、その中で好酸球、マスト細胞の関与については多くの新しい知見が蓄積されている。ケモカインは主として炎症細胞の走化性を促進させるが、サイトカインとは異なって、細胞増殖には関与しない炎症性因子と考えられている。好酸球だけでなく好中球にも遊走活性を有するインターロイキン-8 なども含め、様々なものがある。眼アレルギーに関与すると考えられているケモカインには eotaxin-1, eotaxin-2, RANTES, MCP-1, MCP-3 などが知られている。その中でも重要な eotaxin-1, eotaxin-2 について、今回は検討を行った。過去の研究では eotaxin-1 は VKC や AKC の涙液好酸球数だけでなく角膜障害とも相関すると報告されているが、eotaxin-2 は涙液好酸球数との相関はあるものの重症度とは相関せず、眼のアレルギー病変に最も関与するケモカインは CC ケモカインである eotaxin-1 と考えられてきた。今回の結果では、SHS 涙液中の eotaxin-1, eotaxin-2 ともに正常対照に比して有意な上昇がみられたことは、SHS の眼病変の形成において好酸球を介する炎症反応が重要な部分を占めていることを示すものと考えられたが、他のアレルギー性結膜疾患と比較して eotaxin-2 がむしろ eotaxin-1 よりも高い傾向を示していたことの原因は不明であるが、好酸球性炎症の継続性、反復性を示唆している可能性があり、SHS が重症眼アレルギーとやや異なる病態であることを反映していることが

推測された。

このことは MMP およびその関連パラメータの後半の解析によっても明らかになった。つまり、VKC や重症型 AKC はアレルギー炎症のリモデリングとして認識されるようになっており、線維芽細胞などによって産生される細胞外マトリックスの過剰産生が血管新生などと複雑に形成され病態と考えられている。その意味で、I, III および V 型コラーゲンに関与する MMP-1, 基底膜およびその構成要素である MMP-9 は VKC ではリモデリングの中心的な役割を担っていると考えられ、いずれも涙液中濃度の上昇や活性化 MMP も高値を示していることが報告されている。今回の結果も、VKC および AKC については、これらの報告を支持するものと考えられたが、SHS ではいずれも有意な上昇がみられなかった。アレルギー性炎症ではないが、リモデリングと考えられる化学眼外傷と比較しても、その傾向の相違は著しく、SHS は慢性、反復性の病態をとるが、組織の不可逆性変化や増殖性変化といったアレルギー炎症にみられるような病態とは機序が大きく異なることが考えられた。

E. 結論

SHS の眼病変においては、好酸球を解する反応が強く、組織障害性反応が病態の形成に関与していると考えられた。VKC に見られるような組織リモデリングによる病態は SHS には見られず。SHS の病態形成においては、慢性アレルギー性炎症の要素は少ないと考えられた。また、化学物質起因性という共通点はあるが、SHS と化学眼外傷とは免疫学的には異なる病態であることも示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

内尾英一、伊藤由起、永瀬聡子、野村英一、西出忠之、門之園一明：春季カタルの重症化に関与するアレルギー学的要因の多変量解析。臨床眼科 59: 187-192, 2005

内尾英一：アレルギー性結膜疾患の診断と治療。日本

の眼科 76 : 337-341, 2005

内尾英一 : アレルギー科診療における眼病変. アレルギー 54 : 1250-1253, 2005

2. 学会発表

内尾英一 : 春季カタルの臨床の現状-リモデリングと長期管理-. 第 59 回日本臨床眼科学会総会, 2005 年 10 月, 札幌市

内尾英一 : アレルギー科診療における眼病変. 第 17 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2005 年 6 月, 岡山市

内尾英一 : 眼科医から見た花粉症. 厚生労働省花粉症シンポジウム. 2005 年 1 月, 東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1 涙液 eotaxin-1 濃度

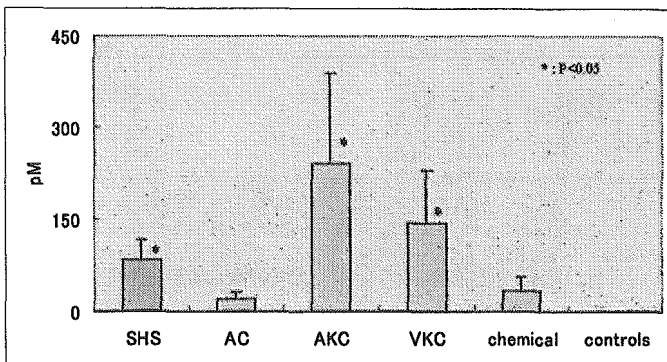


図 2. 涙液 eotaxin-2 濃度

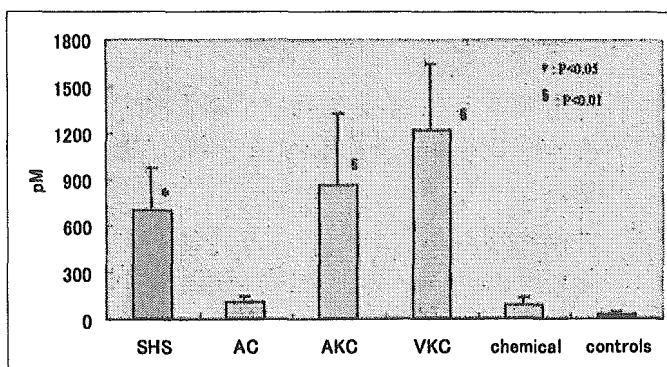


図 3. 涙液 pro-MMP-1 濃度

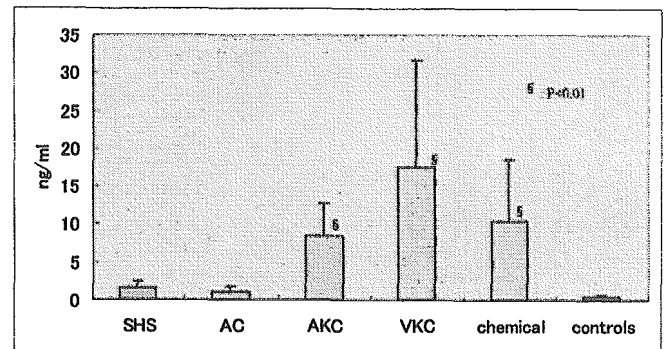


図 4. 涙液 pro-MMP-9 濃度

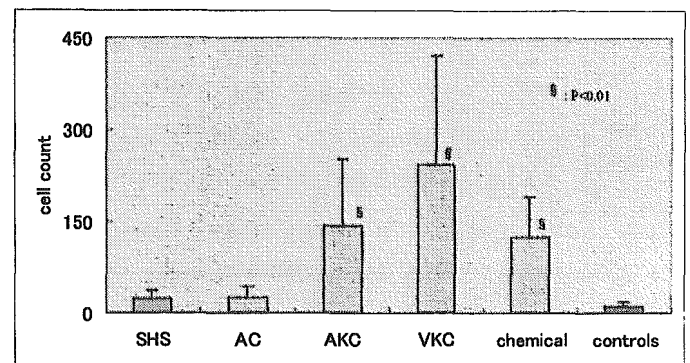
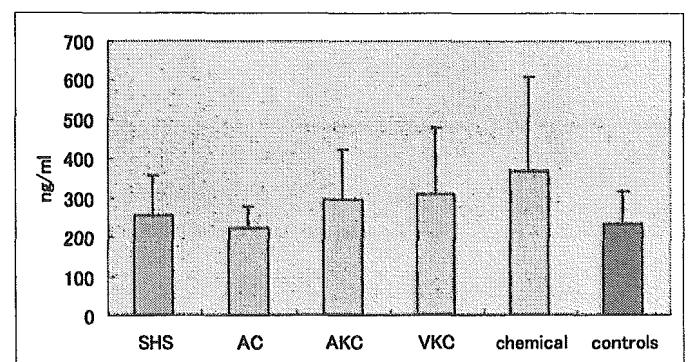


図 5. 涙液 TIMP 濃度



以上のグラフにおいて, SHS : シックハウス症候群, AC : アレルギー性結膜炎, AKC : アトピー性角結膜炎, VKC : 春季カタル, chemical : 化学眼外傷, controls: 正常対照をそれぞれ示す。

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

戸高 恵美子 千葉大学大学院医学研究院環境生命医学助手

山本 正二 千葉大学医学部附属病院放射線部講師

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、人体解剖実習に従事する医学生を対象に検討を行ったところ、実習中のシックハウス症候群が疑われる実習生が 15%にみられたが、実習後には症状は早期に改善、消失していた。血中 IgE 検査、嗅覚検査、ヒスタミン過敏性検査で異常がみられた実習生の長期経過を検討したが、血中 IgE 値に対する影響は明らかではなく、嗅覚障害、ヒスタミン過敏性亢進も一過性のもので、多くは 1 年以内に改善していた。また、実習中の体調不良の訴えと検査結果とは一致していなかった。一方、ホルムアルデヒド鼻腔吸入後の脳血流の変化についてボランティアを対象に functional MRI を用いた基礎検討を行ったが、今後客観的診断法として有用性が期待される。さらにアレルギー性鼻炎患者の長期経過の検討から、アレルギー性鼻炎とシックハウス症候群との関連を検討したが、シックハウス症候群発症の危険因子になるかは明らかではなかった。

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実習生を対象に検討を行った。その結果、3 ヶ月の解剖実習中に 15%の実習生でシックハウス症候群が疑われる症状の出現がみられたが、実習終了後には消失していた。一方、鼻粘膜過敏性や嗅覚障害出現がみられ、半年後の調査でも改善が明らかでない実習生もいた。そこで、本年度はさらにこれらの実習生の追跡継続調査を行った。また、ホルムアルデヒドの脳活動への影響を脳活動の画像評価法とし

て用いられている functional MRI を用いて検討し、客観的評価法としての可能性、嗅覚刺激との関連についても明らかにすることを目的とした。一方、昨年度までの検討で、ホルムアルデヒド曝露が IgE 産生亢進に作用することは明らかではなかったが、アレルギー性鼻炎症状の増悪に作用することが示唆された。そこで、本年度は、長期にアレルギー性鼻炎で経過を迫えている患者のシックハウス症候群の罹患の有無についても検討を行い、アレルギー性鼻炎の存在がシックハウス症候群発症の危険因子になるかどうかについても検討を行った。

B.研究方法

- 1) 平成 16 年度に解剖実習に従事した実習生で、本研究参加に同意し、これまで嗅覚低下や IgE 値に変動が疑われた実習生を対象に解剖実習終了後 12 ヶ月経過した本年 7 月に鼻内診察、血清中特異的 IgE 抗体検査 (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を行った。
- 2) シックハウス症候群を認めないボランティア 22 名、シックハウス症候群が疑われるボランティア 3 名を対象として環境基準値以下の低濃度ホルムアルデヒド (0.04ppm) 及び嗅覚検査用臭素を酸素と共に鼻カメラで鼻腔に送り込み、30 秒毎にホルムアルデヒドまたは臭素とこれらを含まない酸素のみの送気を繰り返して吸入させ、270 秒間 MRI を撮影し、ホルムアルデヒドや臭素刺激による脳賦活活動の有無を検討した。撮影範囲は OM line に平行で後交連に接するスライスを中心として、そこから上下 2 スライスずつの計 5 スライスを撮影した。データの解析にあたっては、最初のホルムアルデヒドや臭素刺激において刺激開始直後の不安定要素を除くため、クロスコリレーション法を用いて賦活部位を解析した。
- 3) 当科アレルギー外来にて 1970～1995 年に受診、治療を行った患者のうち、本年度再診が可能であった 216 名の患者について

シックハウス症候群の有無について詳細な問診を行った。

(倫理面への配慮)

本研究に参加した解剖実習生、ならびに functional MRI 研究に被験者として参加したボランティアには、十分な説明を行い文書による同意を得た。また、いずれの研究も千葉大学医学研究院の倫理審査委員会へ申請を行い、許可を得た。ホルムアルデヒド吸入は環境基準値以下の濃度 (0.04ppm) で行い、健康への影響を防いだ。

C.研究結果

- 1) 解剖実習生の調査：血清中総 IgE 値については有意な変動はなく、ホルムアルデヒド特異的 IgE 抗体陽性者の出現もみられなかった。ダニ特異的 IgE 値は解剖実習終了後 5 ヶ月の検査では上昇していたが、本年度 7 月の調査では減少していた。嗅覚検査については解剖実習直後には、実習前と比較して 30% の実習生で認知閾値の低下が認められたが全員アレルギー性鼻炎を合併していた。本年度の調査では有意に改善していた。
- 2) functional MRI 検査：25 名のボランティアのうち環境基準値以下の濃度のホルムアルデヒド吸入により 4 名で脳血流の増加が認められ、ホルムアルデヒドの on, off に合わせて血流が増減していた。この賦活部位は後頭葉を中心に様々な部位でみられた。この 4 名のうち 3 名ではシックハウス症候群が疑われていた。一方、残りの 21 名のボランティアでは血流増加の反応が認められなかった。25 名中 2 名に嗅覚低下がみられたが、臭素 (バラの強い香り) 吸入の検討では functional MRI では嗅覚低下を認めない 23 名中 3 名にのみ臭素の on/off に一致した脳血流の増加が明らかであった。ホルムアルデヒドに反応した 4 名のうち臭素に同様に反応した方は 1 例認めた。
- 3) アレルギー性鼻炎患者の長期経過から：当科でアレルギー性鼻炎と診断、治療を受け 10～30 年経過している患者で本年

受診可能であった216名についてシックハウス症候群の有無を詳細に問診したが、1例も認められなかった。

D. 考察

これまでの研究で人体解剖実習室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、3ヶ月間の解剖実習に従事した医学生についての調査で、実習中のシックハウス症候群が47名中7名に疑われた。しかし全員実習後早期に改善、消失していた。血液中の総IgE値については有意な変動はみられず、ホルムアルデヒド特異的IgE値の産生も認められなかった。ダニ特異的IgE値は解剖実習終了後の10月の検査で増加が認められたが、本年度7月には減少しており、ダニ投与量が8-9月にピークとなることを考えると、このダニ特異的IgE値の増加は抗原量の増減を反映したものと判断される。また、嗅覚検査でも解剖実習後にホルムアルデヒド曝露が原因と考えられる実習生の低下例も存在したが、本年度の調査では改善がみられていた。鼻粘膜ヒスタミン過敏性検査でも、実習後はアレルギー性鼻炎を合併している実習生で過敏性増強がみられたが、その後改善しており、ホルムアルデヒド曝露は嗅覚障害、鼻粘膜ヒスタミン過敏性亢進を生ずる可能性があるが、あくまで一過性と考えられる。ただ、嗅覚障害を認めるものが本年度の調査でも3名おり、検査時風邪罹患などの訴えもあり、必ずしもホルムアルデヒド曝露の影響かどうかは不明であるが、今後も慎重な経過観察が必要と判断される。しかし、実習中のシックハウス症候群様の症状出現とこれらの検査の結果に関連は認められなかったことから、これらの症状発現について、今回の検討項目以外のマーカーを明らかにする必要があると考えられた。

一方、Functional MRIによる検査は鼻粘膜を介したホルムアルデヒドの脳活動への影響の検討だけでなく、シックハウス症候群に対する客観的評価法としても期待される。今回、functional MRIを用いた検

討を行ったボランティアの中には、シックハウス症候群を疑われる3名が含まれていたが、いずれも低濃度でかつ自覚症状の出ないホルムアルデヒド吸入にて脳血流の増加が認められた。一方、シックハウス症候群を認めない22名のボランティアのうち1名でホルムアルデヒド吸入にて脳血流の増加が認められたが、嗅覚検査では異常を認めなかった。これら方については、今後の長期経過を追う必要があると考えられる。臭素に対しては今回の検査法では3名のみが臭素のon/offに対応した反応を示した。嗅覚刺激に対する今回のfunctional MRI検査法の感度が高くないことを示すが、同時に嗅覚反応とホルムアルデヒド曝露に対する生体の受容体が異なっていることを示すものと考えられる。今後は、シックハウス症候群の発現を疑われた解剖実習生、シックハウス症候群の患者を対象に詳細な検討を進めていく予定である。

他方、アレルギー性鼻炎患者の10-30年の長期経過を追ってもシックハウス症候群の発症は明らかではなかった。解剖実習生の調査ではホルムアルデヒド曝露による嗅覚障害や鼻粘膜ヒスタミン過敏性亢進がアレルギー性鼻炎合併者で多く認められたが、アレルギー性鼻炎がシックハウス症候群発症の危険因子となるかについては積極的に支持するものではなかった。

E. 結論

高い濃度のホルムアルデヒドに曝露される人体解剖実習生の調査から、実習中に15%にシックハウス症候群を疑う症状発現がみられたが、実習後は早期に全員消失していた。ホルムアルデヒド特異的IgE値も含め、血清中IgE値に及ぼす影響は認められなかった。アレルギー性鼻炎合併者を中心に嗅覚低下、鼻粘膜ヒスタミン過敏性亢進を認めるものがみられたが、多くは一過性であり、実習中の症状発現との関連も認めなかった。Functional MRI検査はシックハウス症候群の客観的評価に有用性が期待される。アレルギー性鼻炎はシックハ