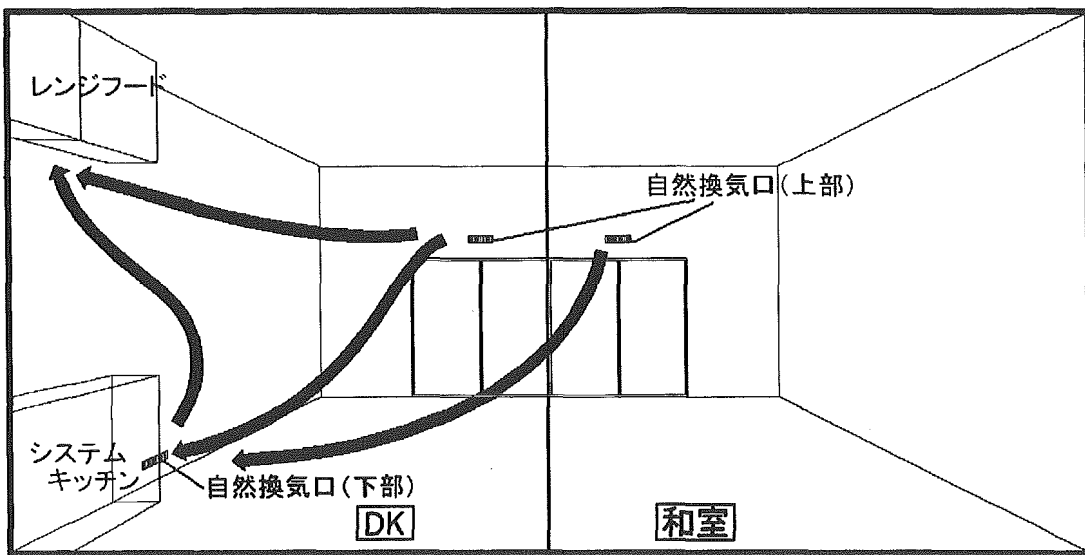
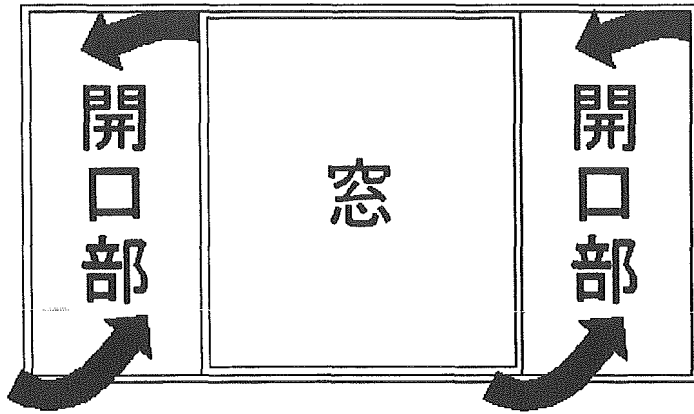


a) 室内と外気に温度差がある場合の換気

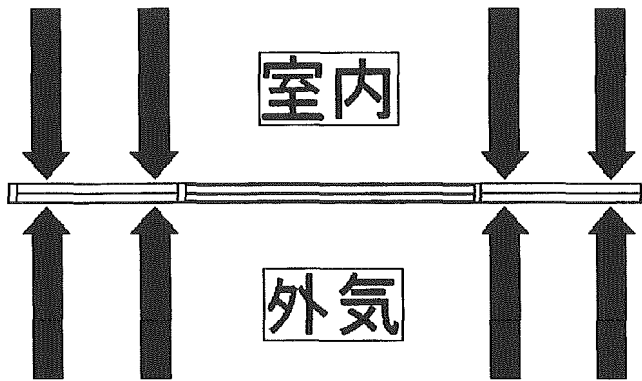


b) 換気口(上部)に風圧が当たった場合の換気

図 27 自然換気による空気の流れ



a) 立面図



b) 平面図

図 28 窓の開け方の工夫

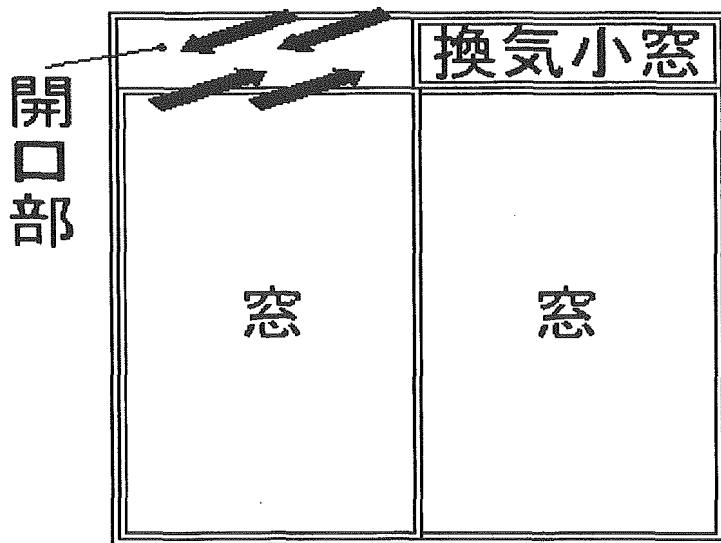


図 29 換気小窓を利用した換気

表28

No.	Initial	Age	Sex	Th.	nose	eye	ear	throat	resp.	digest	uro	nerve	psychol.	human	general	others
1	K·T	51	2	3	4	7	0	6	5	8	3	8	3	0	6	2
2	H·T	56	1	4	4	6	1	2	1	4	1	6	3	0	8	2
3	S·A	53	2	1	2	9	3	8	7	5	1	11	9	4	11	6
4	K·T	4	1	4	2	2	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1
5	Y·O	29	2	4	2	4	1	3	0	1	0	5	0	0	3	0
6	Y·M	37	2	3	1	3	0	0	1	0	0	2	7	0	3	0
7	R·K	55	2	5	0	1	0	1	1	1	1	2	2	1	4	2
8	M·U	35	2	7	4	8	2	9	6	6	0	6	14	6	10	0
9	Y·T	24	2	5	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	3	2
10	M·W	32	1	3	6	3	2	6	1	1	0	4	12	5	2	0
11	M·A	18	2	5	2	5	1	0	0	2	0	4	5	2	7	1
12	R·A	20	2	4	3	4	0	4	1	2	1	5	4	0	7	2
13	K·M	8	1	3	1	1	0	2	0	0	0	0	4	2	4	3
14	E·K	63	2	6	3	7	1	1	1	2	1	3	4	1	5	0
15	D·M	11	1	8	3	2	1	4	0	0	0	4	3	1	2	3
16	K·M	41	1	9	2	4	3	4	2	4	2	5	10	4	4	2
17	N·U	36	2	4	4	1	0	3	0	3	0	2	1	0	6	3
18	Y·Y	36	2	9	2	3	0	1	0	0	0	0	3	3	3	0
19	M·N	38	2	5	1	4	4	2	2	1	0	4	9	1	9	2
20	M·N	8	2	9	4	0	0	2	0	1	0	0	1	1	0	4
21	N·M	9	2	11	4	3	2	4	3	3	0	1	3	0	4	3
22	T·K	51	2	3	3	5	0	1	1	1	1	4	4	2	6	1
23	Y·M	47	2	6	1	2	1	5	5	7	3	7	9	2	8	0
24	M·N	49	2	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	3	1
25	K·K	61	2	5	2	5	1	4	0	3	1	4	3	1	9	2
26	K·M	55	2	7	2	8	3	6	5	5	1	7	14	3	8	4
27	Y·O	31	2	6	1	0	1	2	0	2	0	1	2	1	2	1
28	A·K	63	2	8	0	1	0	3	2	1	1	0	7	3	5	2

36.46

5.32

2.29

3.50

0.96

2.96

1.61

2.29

0.64

3.46

4.93

1.61

5.07

1.75

相關係數

0.0862

-0.1515

0.17316

0.0639

0.02326

-0.06619

-0.3082

0.09534

0.12548

-0.2109

0.03337

表 29

項目	点数 □は1点、◇は10点	得点
鼻	<input type="checkbox"/> 家に入ると刺激臭がある <input type="checkbox"/> 鼻が痛い <input type="checkbox"/> 鼻が詰まる <input type="checkbox"/> 鼻炎に悩む <input type="checkbox"/> 臭いに敏感 <input type="checkbox"/> 鼻水が出る <input type="checkbox"/> 臭いが分からない	
目	<input type="checkbox"/> 目がチカチカする <input type="checkbox"/> 目が痛い <input type="checkbox"/> 涙が出る <input type="checkbox"/> 充血している <input type="checkbox"/> 焦点がピンぼける <input type="checkbox"/> 目が疲れやすい <input type="checkbox"/> 世間が暗く見える <input type="checkbox"/> ものにつまづきやすい <input type="checkbox"/> 読書が辛い <input type="checkbox"/> 視力が低下した <input type="checkbox"/> 幻覚が見える <input type="checkbox"/> 通路や街頭で人にぶつかる <input type="checkbox"/> 光が眩しく感じられる	
耳	<input type="checkbox"/> 耳が痛い <input type="checkbox"/> 耳鳴りがする <input type="checkbox"/> 聞き取りにくい <input type="checkbox"/> 耳に閉塞感 <input type="checkbox"/> 幻聴	
喉	<input type="checkbox"/> いがらっぽい <input type="checkbox"/> 喉が痛い <input type="checkbox"/> 咳が出る <input type="checkbox"/> 舌がこわばっている <input type="checkbox"/> 話しにくい <input type="checkbox"/> 喉が渇く <input type="checkbox"/> 口の中に嫌な味がある <input type="checkbox"/> 味覚がおかしい <input type="checkbox"/> ロレツがまわらない <input type="checkbox"/> 声がかすれる <input type="checkbox"/> 口の中がただれる <input type="checkbox"/> 口内炎で出やすい <input type="checkbox"/> 喘息気味	
呼吸器官	<input type="checkbox"/> 直ぐにゼイゼイする <input type="checkbox"/> 息苦しい <input type="checkbox"/> 息切れがする <input type="checkbox"/> のぼせやすい <input type="checkbox"/> 胸が詰まる <input type="checkbox"/> 呼吸困難 <input type="checkbox"/> 胸の圧迫感	
消化器官	<input type="checkbox"/> 腹が張った感じ <input type="checkbox"/> 打った覚えがないのに腹や足に紫の斑点が出る <input type="checkbox"/> 食欲がない <input type="checkbox"/> 吐き気がある <input type="checkbox"/> 下痢 <input type="checkbox"/> 便秘 <input type="checkbox"/> いつも空腹感 <input type="checkbox"/> 腹が痛い <input type="checkbox"/> 胃重感	
泌尿生殖器官	<input type="checkbox"/> 生理不順 <input type="checkbox"/> 不妊 <input type="checkbox"/> インポテンツ <input type="checkbox"/> トイレに行く回数が多い <input type="checkbox"/> 尿をするのが苦痛 <input type="checkbox"/> 尿がきれない <input type="checkbox"/> 生理痛がひどい	
神経症状	<input type="checkbox"/> 手足が痙攣(ケレ)する <input type="checkbox"/> 手足が冷える <input type="checkbox"/> よく眠れない <input type="checkbox"/> 寝汗をかく <input type="checkbox"/> 汗が出る <input type="checkbox"/> 頭痛がある <input type="checkbox"/> めまいがする <input type="checkbox"/> 立ちくらみする <input type="checkbox"/> いつも眠い <input type="checkbox"/> 手足が痛い <input type="checkbox"/> 車酔いしやすい <input type="checkbox"/> 指先が震える	
精神症状	<input type="checkbox"/> イライラする <input type="checkbox"/> 落ち着きがない <input type="checkbox"/> 怒りっぽい <input type="checkbox"/> 不安が強い <input type="checkbox"/> 無気力になる <input type="checkbox"/> 落ち込みやすい <input type="checkbox"/> 集中力がない <input type="checkbox"/> 物忘れしやすい <input type="checkbox"/> 記憶力の低下 <input type="checkbox"/> 怖い夢を見る <input type="checkbox"/> 家に帰るのが億劫 <input type="checkbox"/> 出不精 <input type="checkbox"/> 家事・調理が億劫 <input type="checkbox"/> 人生が面白くない	
人間関係	<input type="checkbox"/> 人と付き合うのが億劫 <input type="checkbox"/> 一人で居たい <input type="checkbox"/> イジメにあいやすい <input type="checkbox"/> 嫌いな人が多い <input type="checkbox"/> 人に当たり散らす <input type="checkbox"/> 癩癩(カシヤク)を起こす <input type="checkbox"/> 短気になった <input type="checkbox"/> 自閉気味	
全身症状	<input type="checkbox"/> 慢性疲労 <input type="checkbox"/> 疲れやすい <input type="checkbox"/> 身体がだるい <input type="checkbox"/> 肩がこる <input type="checkbox"/> 腰が痛む <input type="checkbox"/> 関節が痛い <input type="checkbox"/> 身体がかゆい <input type="checkbox"/> 湿疹 <input type="checkbox"/> 蕁麻疹(ジマシ)が出る <input type="checkbox"/> 皮膚がカサカサする <input type="checkbox"/> 肌が荒れる <input type="checkbox"/> 白髪が増える	
その他	(自分だけでなく、家族の誰かにあればレを入れて下さい。) <input type="checkbox"/> アレルギーがある <input type="checkbox"/> アトピー性皮膚炎 <input type="checkbox"/> 花粉症 <input type="checkbox"/> 自己免疫疾患 <input type="checkbox"/> 慢性疲労 <input type="checkbox"/> 喘息 <input type="checkbox"/> 気管支炎 <input type="checkbox"/> 自律神経失調症 <input type="checkbox"/> ホルモン異常	

※該当する項目(□あるいは◇)にレを入れて下さい。

厚生労働科学研究費補助金(健康科学総合研究事業)

総合研究報告書

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
	徳島大学医学部		小川博久
	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SHS 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5名に行い2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。

新築病院において調査を行い、各部署の空気質調査と職員の自覚症状の関係を検討した。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以下であったが、総揮発性有機化合物量(TVOC)は部署により指針値を上回った。職員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が、TVOC 濃度と相関はなかった。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。

トルエンジイソシアネート(TDI)は建材の接着剤などに使用され、最近ではシックハウス症候群の原因にもなることが報告されている。そこで、TDI と血清アルブミン(HSA)との化合物により気道上皮を刺激し、サイトカイン産生への影響を検討した。TDI-HSA conjugate の刺激により IL-8、GM-CSF、RANTES の産生が容量依存性に増強した。IL-8、GM-CSF の産生は AG1478 (EGF レセプター リン酸化阻害剤)により有意に抑制されたが、RANTES は抑制されなかった。全てのサイトカイン産生が dexamethasone 濃度依存性に有意に抑制された。TDI 刺激による気道上皮からのサイトカイン産生とその制御機構が明らかにされた。

A. 研究目的

シックハウス症候群(以下 SHS)は近年増加の傾向にあり、職場の環境が問題となる場合は、労働災害として問題視される可能性もある。また、自宅の

新築やリフォームに際して発症した場合は、建築業者とその補償をめぐるトラブルとなるケースも決して少なくない。しかし、わが国においては SHS 診断基準が確立されてなく、その病態についても不明である。一方、化学物質過敏症

(以下 CS)は SHS の病因の大部分を占めると考えられるが、SHS のない CS も当然のことながら存在する。本研究では CS を対象として、その病型および臨床像の解析と診断のための簡易負荷試験を行い、合わせて、化学物質による気道炎症の病態について研究し、本症の臨床的・基礎医学的研究に寄与することを目的とした。

B. 対象および方法

国立病院機構高知病院では平成13年11月に化学物質過敏症外来を開設し、CS および 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¹⁾の改訂版により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、一部の症例には甲状腺ホルモン、コーチゾール、呼吸機能、電子瞳孔計による瞳孔反応を検査した。

1. 簡易負荷試験

希望患者に対して、簡易チャレンジブース(図1)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。前室において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。

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(NIRO)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。

2. トルエン/イソシアネート刺激による気道上皮細胞からのサイトカイン産生

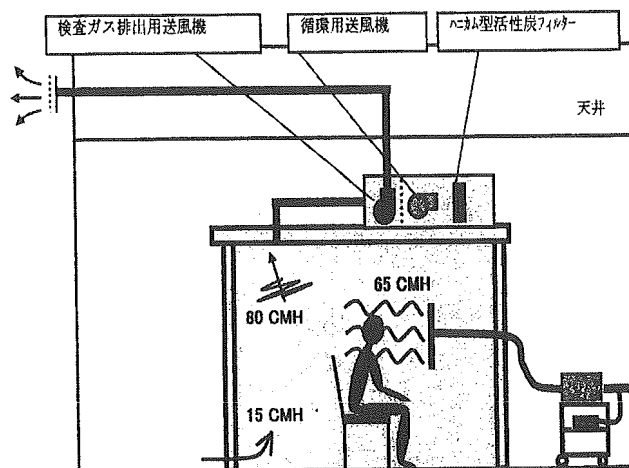


図1 簡易チャレンジブース

TDIとHSAを混合し、5、10、20分で反応を停止させ、conjugateを作成した。ヒト気道上皮細胞株であるBEAS-2Bに $5\text{--}50 \mu\text{g}/\text{ml}$ の TDI-HSA conjugate を加え48時間培養し、培養上清中のIL-8、GM-CSF、RANTES濃度をELISAで測定した。その制御機構としてのEGFレセプターの関与を検討するため、阻害剤であるAG1478を、また、ステロイドの抑制効果を検討するためdexamethasone (10^{-7} M , 10^{-9} M)を培養系に加え、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の TDI-HAS conjugate で刺激し、サイトカイン濃度をELISAで測定した。

3. 新築病院における化学物質過敏症に関する調査

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問診票による調査を実施した。

揮発性有機化学物質の測定は、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)7箇所であり原則として、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。

[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. 簡易負荷試験システム(平成 15 年度)

新菱冷熱工業株式会社に依頼して、簡易チャレンジブースを完成した。トルエンおよびホルムアルデヒドの暴露試験を行い以下の結果を得た。

- 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 以下に維持されていた。
- ② 曝露濃度の制御は目標濃度の±10%以内に抑えられていた。
- 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。

2. 患者および健常者に対する負荷試験前後の瞳孔反応および血液生化学的検査の比較検討 (平成 16 年度)

SHS をともなう CS 患者および同居の正常対照者、各 1 名を対象とした。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

表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
SpO ₂ の変化	98	98	97	98	98
脳内酸化Hb	特記すべき所見なし			特記すべき所見なし	

感を訴えた。また、自律神経機能検査として実施した電子瞳孔計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短縮し、交感神経系

の緊張が明らかであった。配偶者(対照者)には異常所見はみられなかった。また、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

表2 負荷前後の瞳孔反応の変化

		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

糖、甲状腺ホルモン、コルチゾール、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。

3. トルエンジイソシアネート刺激による気道上皮細胞からのサイトカイン産生とその制御機構に関する研究(平成 16 年度)

TDI-HSA conjugate の刺激により IL-8、GM-CSF、RANTES の産生が容量依存性に増強した。IL-8、GM-CSF の産生は AG1478 (EGF レセプター リン酸化阻害剤)により有意に抑制されたが、RANTES は抑制されなかった。全てのサイトカイン産生が dexamethasone 濃度依存性に有意に抑制された。

4. 化学物質過敏症およびシックハウス症候群の臨床医学的研究(平成 17 年度)

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 によると思われる 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。

2) 年齢構成および性比 (図 3)

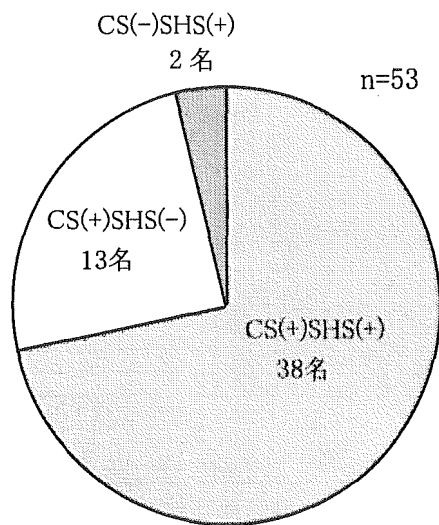


図 2 対象の病型分類

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く傾向が見られた。

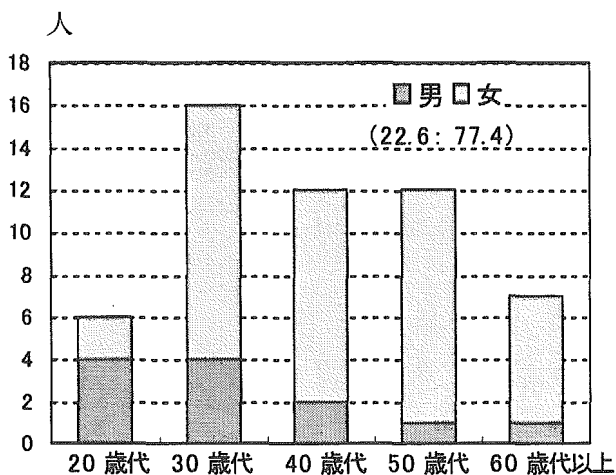


図 3 対象の年齢構成および性比

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)。アレルギー性鼻炎を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。

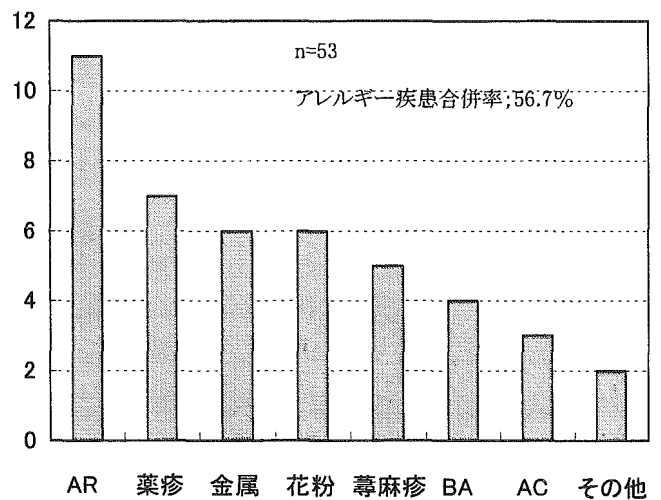


図 4 合併アレルギー疾患

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

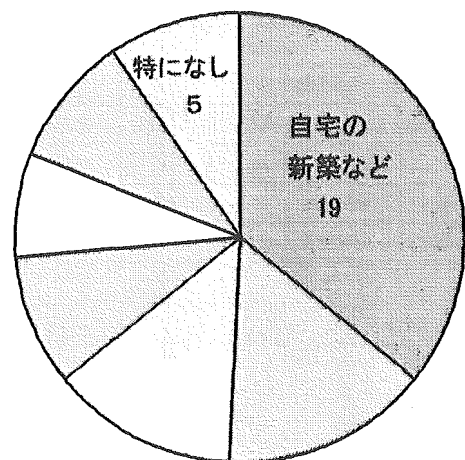


図 5 発症の契機となった化学物質暴露

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つて発症した例が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つた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、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。

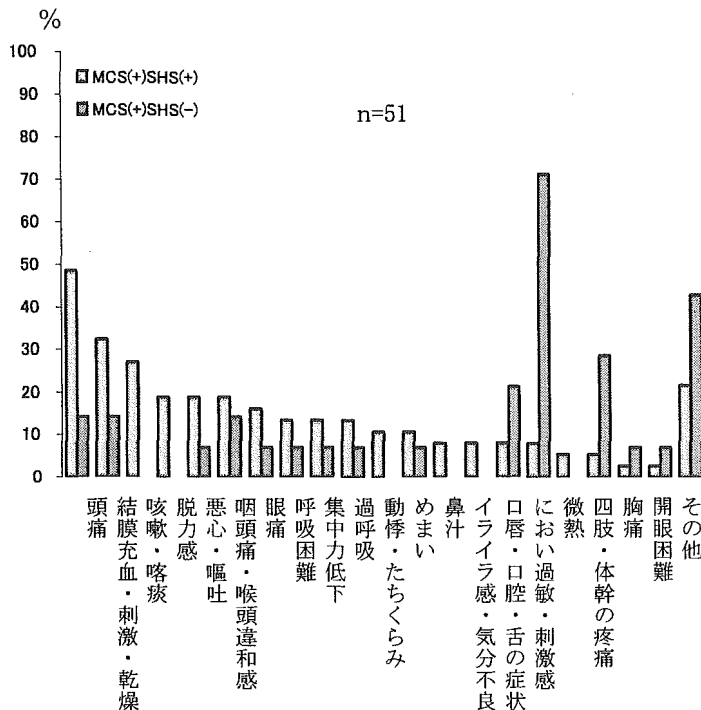


図6 SHSの有無による症状の比較

“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。

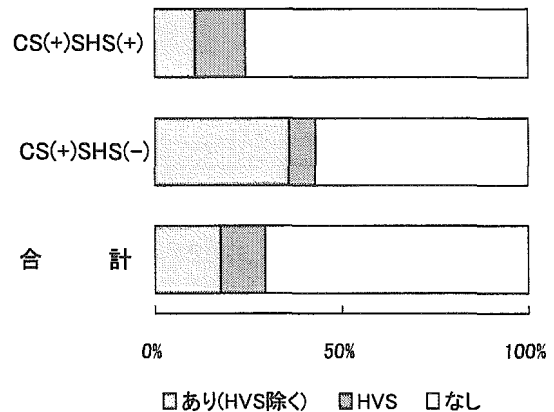


図7 両群における心理要因の関与について

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(+群)に比較してやや多い傾向を認めたが、有意ではなかった。

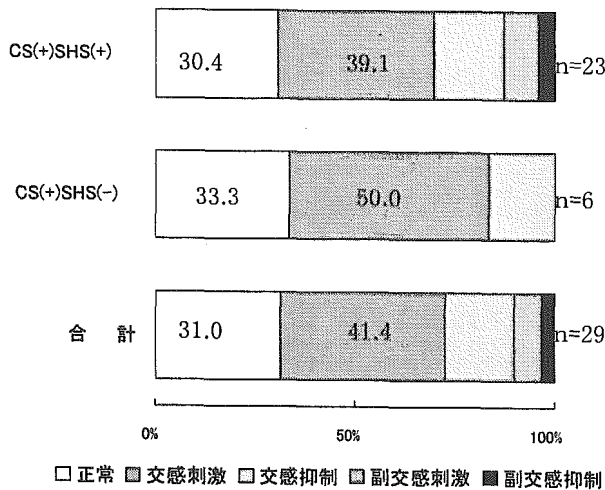


図9 電子瞳孔計による測定結果

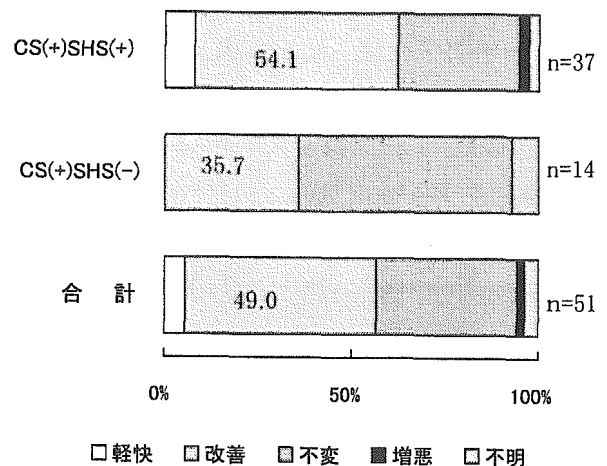


図10 両群における予後の比較

8) 簡易負荷試験

日付 Jun.23 2005
 ID No.
 患者名
 年齢 50
 性別 女性
 測定部位 CH1頭部 CH2前腕部
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

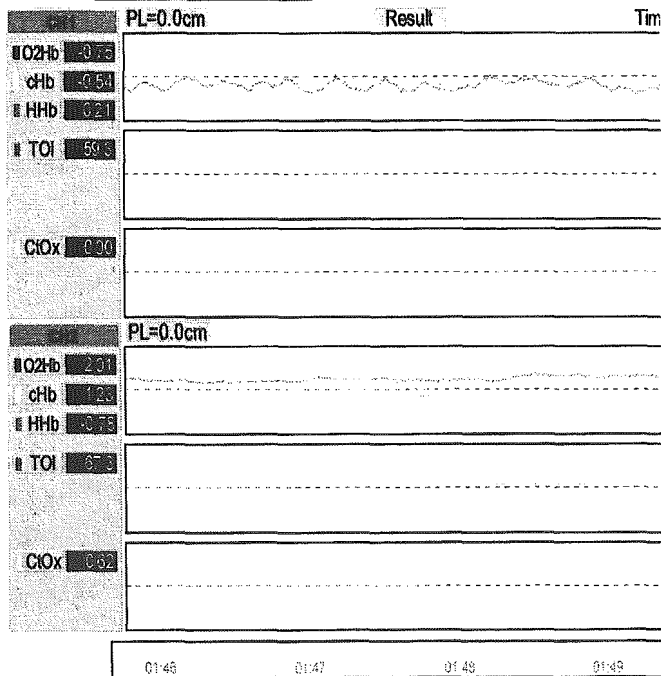


図8 脳内酸化ヘモグロビンモニターによる記録

(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)

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2名が目のチカチカ感および頭痛を、それぞれ訴え、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。

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。

5. 新築病院における化学物質過敏症に関する調査

(平成17年度)

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。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11)。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12)。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。

D. 考察

1. トルエンジイソシアネート刺激による気道上皮細胞からのサイトカイン産生とその制御機構に関する研究
 トルエンジイソシアネート(TDI)は建材の接着剤などに使用され、職業性喘息の原因物質と考えられている他、

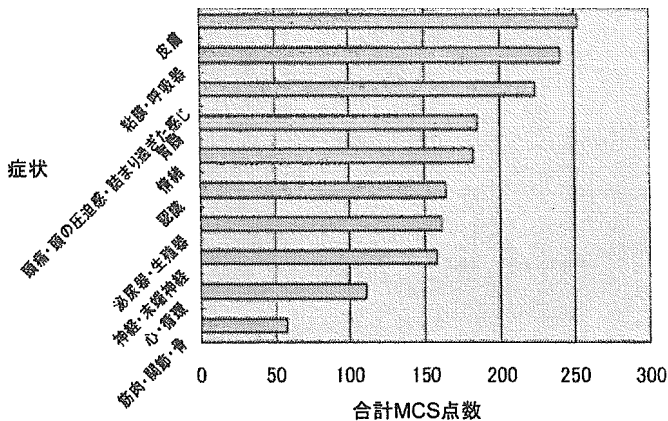


図 11 自覚症状の内訳

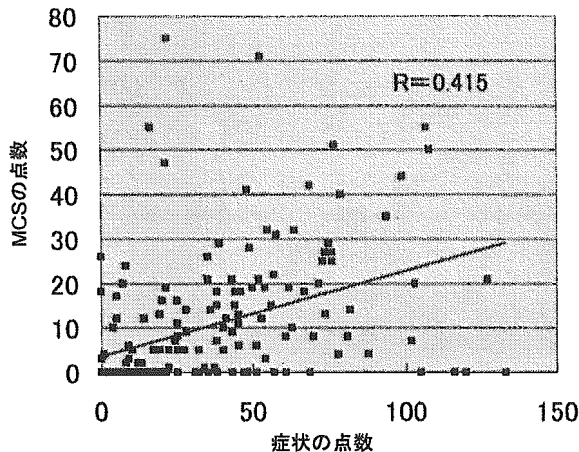


図 12 MCS 点数と症状点数の関係

最近ではシックハウス症候群の原因にもなることが報告されている。しかし、気道上皮への TDI の直接的な影響についてはほとんど報告がない。そこで、我々は TDI と血清アルブミンとの化合物により気道上皮を刺激し、IL-8、GM-CSF、RANTES の産生が容量依存性に増強することを明らかにした。さらに、IL-8、GM-CSF の産生は AG1478 (EGF レセプターリン酸化阻害剤) により有意に抑制され、全てのサイトカイン産生が dexamethasone 濃度依存性に抑制されることを明らかにした。

これらの刺激は機序の一つとして EGF レセプターを介しており、ステロイドにより抑制される可能性が考えられた。今後、これらのサイトカイン産生と症状発現の関係についての研究が必要である。

2. 化学物質過敏症およびシックハウス症候群の

臨床医学的研究

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られたが、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一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 SHS のない 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、SHS のない CS 同様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。

3. 新築病院における化学物質過敏症に関する調査

新棟内の空気質調査では、TVOC は部署により高い値を示したが、職員への問診で得られた自覚症状の程度とは相関を示さなかった。これは今回の対象が CS ではない健常者を多く含むためと考えられた。また、問診票による化学物質過敏症点数と症状点数の間には、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。今後、1 年後、3 年後の調査を実施する予定であるが、過敏症点数の高い職員の場合は、特に経過観察が非鉄用であろう。

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が、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。

G. 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 applica-

tions. Toxicology and Industrial Health 15: 370-385, 1999

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

シックハウス症候群の眼病変について、臨床的およびアレルギー学的な解析を行った。シックハウス症候群の眼病変は臨床的には軽度のアレルギー性病変の特徴を有し、アレルギー性結膜疾患と比較して、結膜病変は軽度で、角膜病変が強い傾向が見られた。小児例では成人例より重症な傾向が見られ、輪部病変が強かった。角膜病変と自覚症状の相関が考えられ、涙液サイトカインにおけるIL-4の有意な上昇が見られた。また結膜における炎症細胞の解析では、マスト細胞、好酸球、好中球が正常より有意に増加していたが、単核細胞は増加していなかった。末梢血におけるTh1/Th2比は正常と変化が見られなかった。結膜におけるCD4陽性細胞はTh1、Th2のいずれもアトピー性角結膜炎、春季カタルより有意に少なかった。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を行うと、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。病理組織学的には、角膜にECP陽性所見が見られた。以上の結果から、シックハウス症候群の眼病変は、アレルギー性炎症としての側面を有するものの、典型的な眼アレルギー疾患とは臨床的、アレルギー学的に異なる面があり、病態形成において、アレルギー性炎症の関与はあるが、アレルギー性炎症単独で説明できるものではないと考えられた。しかし、そのメカニズムには不明な点が多く、さらなる研究が必要と考えられた。

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るが、今まで眼合併症の臨床的な解析は十分に行われていなかった。本研究ではSHS眼合併症の病態を解析し、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の検討を、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、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通して、総合的に行うことを目的として進めた。

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。比較対象として、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)であった。さらに化学眼外傷6例(5:1)についても一部の項目について比較を行った。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

(1) 臨床的解析

SHS眼合併症を日本眼科アレルギー研究会のアレルギー性結膜疾患臨床評価基準に従って分類、評価し、従来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。

(2) 全身のアレルギー学的検討

患者から採取した検体から、血清総IgE値、末梢血中好酸球数等を測定しアレルギー性結膜疾患および正常対照等との比較検討を行った。

(3) 眼局所アレルギー学的パラメータの解析

インフォームドコンセントを得た上で患者涙液を採取し、涙液中サイトカイン(インターフェロン γ , インターロイキン(IL)-2, -4, -5, -6, -8, -13)および、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。MMP 関連パラメータは、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。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、50 μ l 以上採取した。採取した涙液は解析を行うまで、-80 $^{\circ}$ Cのデュープフリーザで凍結保存を行った。

(4) 結膜リンパ球の免疫学的解析

Cytobrush[®]を用いて患者結膜を擦過し、採取した結膜単核細胞 2-color flow cytometry にて細胞内サイトカインを解析した。要約すると、RPMI1640 細胞浮遊液で 24 時間培養→モノニン添加→FITC 標識マウス抗ヒト CD3mAb と PE-Cy5-conjugated 抗ヒト CD8mAb 反応→0.1%サポニン含有 PBS で洗浄→PE 標識マウス抗ヒト IFN- γ mAb ないし抗ヒト IL-4mAb を反応させ、CD4⁺IFN- γ ⁺細胞を Th1, CD4⁺IL-4⁺細胞を Th2 として、検討した。

C. 結果

1. 臨床的解析

眼病変は軽度のアレルギー性病変であり、アレルギー性病変と比較して、結膜病変は軽度で、角膜病変が強い傾向が見られた。臨床的にはアレルギー性病変の病像を呈するものが多かった。中でも、小児例では輪部病変が見られ、成人例より重症な傾向があった。自覚症状の出現する建物を出た状態においても、眼表面の病態である、角膜病変の残存が特徴的であった。

2. 全身のアレルギー学的検討

血清総 IgE 値は低く、末梢血好酸球数ともにアレルギー性病変と同レベルであった。涙液サイトカインでは IL-4 が正常対照に比して有意な上昇が見られた。しかし、その他のサイトカインでは上昇は見られなかった。

3. 涙液サイトカイン

涙液サイトカインでは SHS で対照と比較して、IL-4の有意

な上昇が見られた(図 1)。しかし、それ以外のインターフェロン γ , IL-2, -5, -6, -8 および-13 は対照より有意に高値であるものは見られなかった。

4. 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 2)。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 3)。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。

5. 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 4 および 5)。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。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

SHS の臨床像を詳細に解析した結果からは、アレルギー性病変ととらえることは可能であるが、通常のアレルギー性病変とは異なるカテゴリーと考えるべきといえた。ただ小児例の臨床像は成人とは異なっており、小児に多い春季カタルないしその前駆病態との関係、また角膜病変形成におけるアレルギー学的機序と化学物質過敏性要因の重複については、さらに検討を要すると考えられた。眼局所サイトカインの結果からは、IL-4 濃度のみが涙液中で対照よりも有意に上昇していたが、重症病型である AKC, VKC はもとより軽症型の AC と比較しても有意に高いものはなく、IL-4 に関しても、アレルギー炎症としての変化と結論できるか明らかではない。ただ、何ら

かの炎症性変化であることは確実である。

眼アレルギーにおける好酸球、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、サイトカイン濃度はアレルギー学的機序の関与を部分的に支持することが示唆された。また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むしろ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。以上をまとめると、SHS の眼病変はアレルギー病変の特徴を呈している部分はあるといえるため、眼局所におけるアレルギー学的病態形成メカニズムはさらに検討を要すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

内尾英一：今月の話題－眼アレルギーのリモデリングとこれからの治療戦略－. 臨床眼科 57: 399-404, 2003

Uchio E : Possibilities of non-steroidal treatment in allergic conjunctival diseases . Allergol Int 53:315-319, 2004

内尾英一：アレルギー性結膜疾患の最近の動向. アレルギーの臨床 24:881, 2004

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:アレルギー性結膜疾患における非ステロイド系消炎点眼薬. 第 57 回日本臨床眼科学会総会, 2003 年 11 月, 名古屋市

伊藤由起, 小豆澤美香子, 佐藤貴之, 亀澤比呂志, 野村英一, 西出忠之, 門之園一明, 内尾英一:アレルギー性結膜疾患における涙液サイトカイン濃度相互の相関. 第 108 回日本眼科学会総会, 2004 年 4 月, 東京都

内尾英一, 小豆澤美香子, 佐藤貴之, 伊藤由起, 亀澤比呂志, 野村英一, 西出忠之, 門之園一明:春季カタルの長期管理における非ステロイド系抗炎症点眼薬の治療効果. 第 108 回日本眼科学会総会, 2004 年 4 月, 東京都
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 涙液インターロイキン-4 濃度

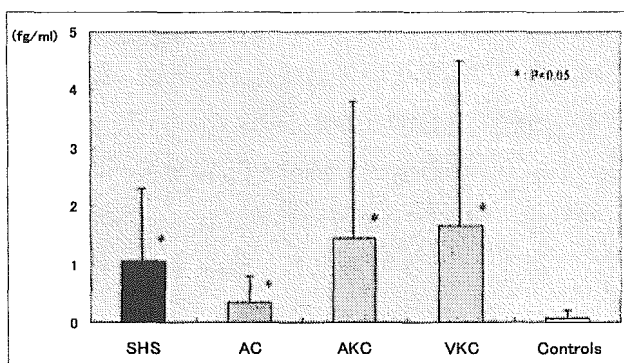


図 2 涙液 eotaxin-1 濃度

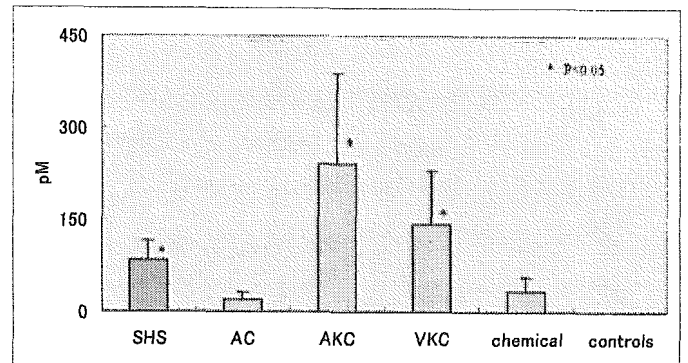


図 3. 涙液 eotaxin-2 濃度

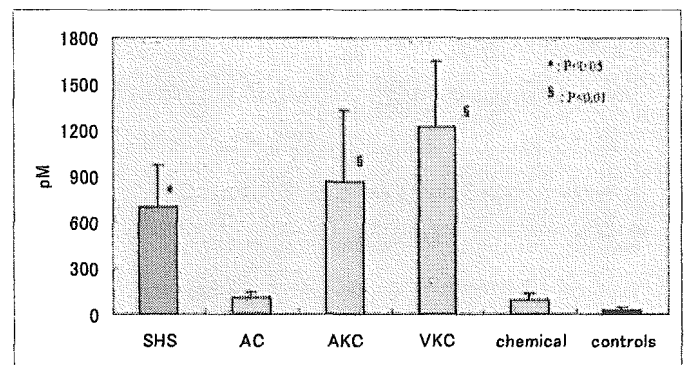


図 4. 涙液 pro-MMP-1 濃度

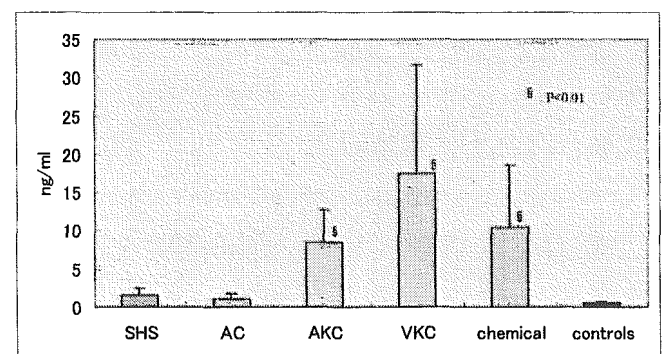
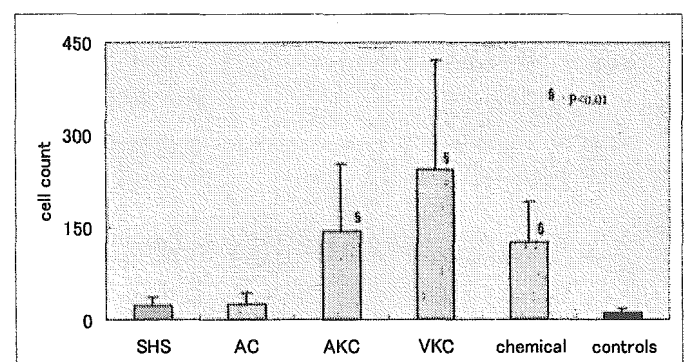


図 5. 涙液 pro-MMP-9 濃度



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
茶藪 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
松野 義晴 千葉大学大学院医学研究院環境生命医学講師
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、ホルムアルデヒドにより保存が行なわれている遺体による人体解剖実習に従事する医学生を対象に嗅覚検査、ヒスタミン過敏性検査、IgE検査などの検討を行った。また、解剖実習室のホルムアルデヒド濃度を詳細に測定した。その結果、解剖実習室内のホルムアルデヒド濃度は高く、厚生労働省の指針値を超える値が終日検出された。医学生では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。他方、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つ

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、これまでの検討で、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、長期にアレルギー性鼻炎の経過を追っ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) 解剖実習中の実習室内のホルムアルデヒド濃度を、理研型簡易測定器により種々の条件下で測定した。また、衣服に取り付けたDSD-DNPHサンプラーを用いたpassive法、および30分6Lの吸引によるactive法により得たサンプル中のホルムアルデヒドを高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。
- 2) 解剖実習に従事する医学生のうち、本研究参加に同意した47名を対象にして、解剖実習(平成16年4月～6月)前後、実習後5ヶ月以上経過した10月～12月の計3回以下に挙げる調査を行った。(3回目の検査まで受けた医学生は41名):鼻内診察、鼻汁細胞診、血清中特異的IgE抗体値(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、鼻粘膜ヒスタミン過敏性検査、本研究班により作製されたアンケート調査。
- 3) 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ヌ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。

- 4) 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) 解剖実習室(15×25×3m、1125m³、実習体51体)のホルムアルデヒド濃度は、passive法では実習室の中央での値(0.51～0.97、平均0.67ppm)は、実習室隅での値(0.22～0.70、平均0.44ppm)より高値であったが、いずれも厚生労働省指針値(一般室内環境下0.08ppm、特殊作業環境下0.25ppm)より高い値であった。実習室内での日内変動は明らかではなかった。測定部位の高低による違いは、低い所(25cm)では、高所(75～200cm)に比べて低値を示した。
- 2) 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(平成16年10月)の検査では上昇していたが、15ヵ月後(平成17年7月)の追加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3

0%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。

3) 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。

4) 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

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た。このような現状の中で実習生、指導教官の調査は意義が高いものと考えられた。

また、3ヶ月間の解剖実習(平成16年4月~6月)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41名中6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平成16年10月の検査で増加が認められたが、平成17年度7月には減少しており、ダニ抗原量が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暴露が原因と考えられる実習生の嗅覚低下例も存在したが、平成17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平成17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客観的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、嗅覚検査ではむしろ中等度の低下を認めた。これらの方については、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。このことは嗅覚刺激に対する今回のfunctional MRI検査法の感度が高くはないことを示すが、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