

平成17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

総括・分担研究報告書  
主任研究者 石川 哲

平成18年3月

平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金  
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

(順不同、敬省略)

主任研究者

石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター・北里研究所 顧問

分担研究者

相澤好治 北里大学医学部衛生学公衆衛生学 教授  
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 教授  
上山真知子 山形大学地域教育文化学部 教授  
木村 穰 東海大学医学部基礎医学系 教授  
熊野宏昭 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学 助教授  
坂部 貢 北里大学薬学部公衆衛生学講座 教授  
吉田晃敏 旭川医科大学眼科学講座 教授  
吉野 博 東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻 教授

研究協力者

宮田幹夫 北里研究所病院臨床環境医学センター客員部長  
北條祥子 尚絅学院大学生生活創造学科教授  
角田和彦 かくたこども&アレルギークリニック院長  
中井里史 横浜国立大学大学院環境情報研究院教授  
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部長  
石川 均 北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授  
田中館明博 北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学専攻助教授  
榊原七重 神奈川歯科大学附属横浜クリニック眼科  
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  
三木猛生 北里大学医学部衛生学公衆衛生学  
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  
小林和也 北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学  
拝野貴之 北里大学特別研究生 厚木保健福祉事務所  
宮島江里子 北里大学特別研究生 いすゞ自動車株式会社

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
菅 信一	北里大学医学部放射線科学
武田 篤	東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学
斎藤尚宏	東北大学大学院医学系研究科システム生理学 ・ペンシルバニア大学精神神経科
栗山進一	東北大学医学部公衆衛生学
渡辺瑞香子	宮城厚生協会坂総合病院小児科
松坂恭成	東海大学医学部基礎医学系
猪子英俊	東海大学医学部基礎医学系
津田道雄	東海大学医学部教育支援センター
大久保朋一	東海大学医学部基礎医学系
青山美子	青山内科小児科医院
松井孝子	北里研究所病院臨床環境医学センター
小沢 学	北里研究所病院臨床環境医学センター
久保木富房	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
吉内一浩	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
齊藤麻里子	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
石澤哲郎	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
赤林 朗	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
大橋恭子	東京大学大学院教育学研究科身体教育学
山本義春	東京大学大学院教育学研究科身体教育学
長岡泰司	旭川医科大学眼科学講座
佐藤栄一	旭川医科大学眼科学講座
高橋淳士	旭川医科大学眼科学講座
柘津紘司	東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻
吉田真理子	東北大学工学部建築学科
吉野秀明	東スリーエフ株式会社研究開発分析室
天野健太郎	竹中工務店技術研究所
池田耕一	国立保健医療科学院建築衛生部
野崎淳夫	東北文化学園大学大学院健康社会システム研究科

# 目 次

## 総括研究報告書…………… 1

主任研究者 石川 哲（北里研究所病院臨床環境医学センター・北里研究所 顧問）

## 分担研究報告書

### 1. シックハウス症候群患者における抗酸化能の評価と治療への応用……………9

分担研究者 坂部 貢（北里大学薬学部公衆衛生学講座 教授）

### 2. 日本の MCS 患者の特性（自覚症状・他覚的臨床検査・推定発症要因）の解析…………… 14

協力研究者 北條祥子（尚絅学院大学生生活創造学科 教授）

### 3. 電磁波過敏症（Electromagnetic Hypersensitivity EHS）が初発症状と考えられた7症例… 30

主任研究者 石川 哲（北里研究所病院臨床環境医学センター）

### 4. 電磁波と生体：文献的考察—最近の研究を中心として—…………… 46

主任研究者 石川 哲（北里研究所病院臨床環境医学センター）

### 5. シックハウス症候群と VDT 業務に関する予報的研究…………… 53

協力研究者 石川 均（北里大学医療衛生学部視覚機能療法学 教授）

### 6. 化学物質過敏症患者転地療養—伊豆・脱化学物質コミュニティー

一年間の追跡結果……………64

協力研究者 中井里史（横浜国立大学大学院環境情報研究院 教授）

### 7. シックハウス症候群における化学物質過敏症発症者と非発症者の

免疫機能に関する比較研究…………… 68

協力研究者 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 部長）

### 8. 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による検討…… 75

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）

### 9. シックハウス症候群の臨床分類と fMRI 脳画像解析～MCS 脳画像解析～…………… 84

分担研究者 相澤好治（北里大学医学部衛生学公衆衛生学 教授）

### 10. シックハウス症候群は心身医学的にどのような病気か…………… 97

分担研究者 熊野宏昭（東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学 助教授）

11. シックハウスの実態解明と防除対策に関する実証的研究	
—シックハウス追跡調査と発症要因に関する統計的解析—	110
分担研究者 吉野 博 (東北大学大学院工学研究科都市・建築学専攻 教授)	
12. 一般市中病院でのシックハウス症候群の診断と治療方法を研究	
前頭部と後頭部の2個のセンサーを使った近赤外線脳内酸素モニターによる	
起立試験とガス吸入負荷試験の有用性に関する研究	146
協力研究者 角田和彦 (かくたこども&アレルギークリニック 院長)	
13. 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	157
分担研究者 上山真知子 (山形大学地域教育文化学部 教授)	
14. シックハウス症候群に関する遺伝要因に関する研究	170
分担研究者 木村 稔 (東海大学医学部基礎医学系 教授)	
15. シックハウス症候群の眼血流動態に関する研究	190
分担研究者 吉田晃敏 (旭川医科大学眼科学講座 教授)	
16. 研究会議議事録	
平成17年度 第1回研究会議議事・プログラム (10.07.2005)	197
平成17年度 第2回研究会議議事・プログラム (02.17.2006)	199
17. シックハウス防止対策研究会議事録	
平成17年度 第1回研究会議議事 (07.13.2005)	201
平成17年度 第2回研究会議議事 (11.30.2005)	206
18. あとがき	211
主任研究者 石川 哲 (北里研究所病院臨床環境医学センター)	

平成 17 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

総括研究報告書

主任研究者 石川 哲

平成17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」  
(総括研究報告書)

主任研究者 北里研究所病院臨床環境医学センター 石川 哲

厚生労働科学研究班「シックハウス症候群（SHS）」の病態解明、診断、治療対策法に関する研究は平成15年度から開始され、17年度最終年次を迎える。研究内容は「低用量曝露環境化学物質による過敏反応」を中心に研究が施行された。

行政的にホルムアルデヒド、クロルピリフォスの規制及び他物質の基準値策定により全国的にSHSは減少した。SHSと診断される北里外来患者（7-8月）も1998年（88人）と2004年（28人）と明らかに減少した。最近の患者の症状はかえって複雑となり、診断も難しくなり、治療に反応しにくい症例も出てきた。その1つの理由として、従来未測定であった物質例えばフタル酸系、リン酸トリエステル系などの物質が背後に存在する可能性がある。第2に電磁波過敏症という痛みを中心とする症状を有する患者も出現した。検査としては、コントラスト感度、脳循環測定法、心理学テスト（WISCIII）、QEESI及び気中濃度の長期追跡などを行った。長期に亘る調査の結果、小児期にシックハウスに住み成長し思春期に到達する前後まで追跡したSHS患者で、QEESIの神経系点数の増加及び脳循環の調節機構、動作性IQ、眼球運動、瞬目、近見反応などに異常を示す例が散見された。今後極めて重要な問題なので更に追跡調査を行う必要がある。これらの結果は今回の研究で明らかとなった。また、今迄取り上げなかった電磁波過敏症の臨床例についても触れた。将来的には、上述の患者診断をより簡単に一般医師が的確に患者の選別を行えるチェックリストなどの開発が必要である。

以下班員の研究概要を記す。

○坂部らは、シックハウス症候群(SHS)患者ではグルタチオン-s-トランスフェラーゼなど第2相薬物代謝酵素の活性に問題がある例があり、酸化代謝物の還元が遅延化し日常的に酸化ストレス状態にあることに興味を持っている。その報告は、本邦並びに諸外国に見られる(Prang 他, 2001)。我々は患者治療面でビタミンC、E、葉酸、ミネラルでMg、Zn、Se、Ca、アミノ酸では、グルタチオン、タウリンなどが用いられ成功している。

そのためには患者の採取出来る体液成分の分析から簡単に診断出来る方法を確率する必要がある。平成 17 年度は SHS 患者の病態を把握し、治療への道筋を速やかに開くために総合的な抗酸化能力 (PAO) を評価・検討した。研究主旨を十分に理解し、同意の得られた北里研究所病院臨床環境医学センター受診の初診患者 41 名 (男性 5 名 : 女性 36 名) から得られた尿を使用した。対照群として、健康成人 40 名 (男性 18 名 : 女性 22 名) の尿を用いた。PAO の測定は、銅還元法 (J. Internal Medicine, 256:308-315, 2004; FEBS Letters, 579:2759-2766, 2005) により行った。その結果、健常者群、患者群共にそれぞれ男女間で統計学的に有意な差は認められなかった。しかし健常者群と患者群では、患者群とでは PAO 値が低く、統計学的な有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。以上のことから、シックハウス症候群患者では、健常者と比して抗酸化能力が低いために、日常的な酸化ストレス状態が生じやすいことが推察される。以上から有機リンなどの解毒作用もある還元型グルタチオン、抗酸化ビタミン類、ミネラル類、クエストランなどの投与は、治療の一環として必要である。

○北條らは、2001 年～2004 年 3 月の 3 年間に北里研究所病院臨床環境医学センターの外来を訪れた初診患者で米国 1999 年合意および厚生労働省の診断基準に適合するとして 3 人の専門医が一致して MCS と診断した患者 106 名の推定発症要因、発症前と発症後の症状の変化、他覚的臨床検査結果などを解析した。発症要因が推定できたのは 106 名中 95 名で、その中で最も多かったのが新築リフォーム (自宅、職場) で全体の 63.1% を占めていた。次いで多かったのが殺虫剤・防カビ剤使用 (27.3%)、仕事・趣味での化学物質曝露 (26.3%) であった。発症後の症状変化では思考能力、粘膜・呼吸器、頭部、神経・感覚など神経系の症状の増加を訴えた患者が多かった。化学物質不耐性では殺虫剤・防虫剤、ペンキ・シンナー、消毒剤・クリーナーなどで QEESI 得点が高い人が多かった。その他の不耐性では生物学的アレルギー反応得点が突出して高得点を示していた。日常生活障害では仕事・学校とともに新しい・家具調度品、化粧品・防臭剤など他の疾患ではみられない障害の得点が高かった。他覚的臨床検査の陽性率をみると、滑動性眼球運動 (垂直) が 85.8%、瞳孔反応が 69.8%、神経反射亢進または異常が 51.9%、視覚周波数特性 (コントラスト感度) が 48.2% と、陽性率が高かった。これら 4 つの検査のうち 2 つ以上が陽性、ことに瞳孔反射と滑動性眼球運動 (垂直) が陽性であれば、MCS 患者である確率が極めて高いと思われた。逆に、これら 4 つの臨床検査の内 3 つがいずれも陰性の患者は、例え QEESI 得点が高くても MCS 患者ではない可能性が高く精神的異常がある可能性がある。日本の MCS 患者も何らかのアレルギー疾患を有するものが全体の 84% を占めており、特に花粉症 (50.0%)、ハウスダスト・アレルギー (40.6%) および薬物アレルギー (32.1%) と有症率は高かった。



○石川、宮田らは、新しく電磁波に関係すると考えられた症例を報告している。電磁波が生体に及ぼす影響については、北欧諸国で詳しい研究がなされている。最近ではWHOの後援による専門家による国際会議も開催され、その議事録なども手に入れることができる。わが国ではこの問題には、多くの医師が無関心を装い興味があっても公の場で症例を提示して議論する機会は殆ど皆無の状態である。今回、我々は初診時に最も電磁波過敏が疑われ精神科領域には問題のない症例を集めることが出来た。他覚的検査の駆使により、電磁波過敏症がいかなる症例かどのような検査が必要かを理解するために、ここに症例を紹介した。文献的考察は後で述べた。

○石川均らは、汚染された室内で業務を行うVDTオペレーターを研究した。室内では種々なる化学物質（室内汚染物質、什器よりの汚染物質、機器から放散する難燃剤などの汚染物質など）に囲まれて長時間IT作業を行っている人達があり不定愁訴増加傾向にある。SHS、VDT共に頭痛、めまい、眼のかすみ、しびれ、筋肉痛、吐き気、動悸、咳、感覚異常、集中力困難、対人恐怖、極端なシャイ、など共通症状がある。これらは基本的に自律神経失調症状に属する。神経眼科的検査、すなわち瞳孔反応、眼球運動、脳血流測定などの異常が存在する。我々は両者の合併症例に対し近見時の瞳孔反応、眼球輻湊・開散運動、調節刺激指標位置を同時記録可能な新しく開発した機器（トライイリス、浜松ホトニクス）を用いさまざまな測定条件下で調節系への負荷を与え近見反応を測定した。その結果両眼開放下では10D負荷に対してもほぼ正常に近方調節、瞳孔反応、輻湊が生じるものの片眼遮閉下では正常対象者と比較し近見反応機能が著しく低下することが判明した。このような反応の低下は調節力の減衰した老視者でしばしば認められる現象に酷似する。これよりVDT症候群、SHSを同時に有する症例では調節力の減衰、輻湊の脆弱性が危惧され近方視は両眼加算により辛うじて維持されているものの単眼視ではその機能が低下する。すなわちオフィスワーカーの中にはすでに同疾患に罹患しているもののその代償作用により症状は潜伏し、かろうじて反応が保持されている例が存在している。室内環境の整備、外部からのフレッシュエアー導入を行いながら業務を行うことが必要である。更にVDT業務の時間制限など具体的な労務対応が必要と思われる。

○中井らは、昨年度から静岡県伊豆市にある脱化学物質コミュニティーあいあい姫之湯において、化学物質濃度がどの程度存在するのか、また転地療養される患者の快復との関係はどうなっているのかを、新築時から継続的に調べている。一年間にわたる継続調査の結果、さらなる検討は必要であるが、症状さらには臨床的な重心動揺検査の結果は、転地療養者の健康状態が快復傾向にあることを示していると示唆された。

○中村は、SHSと化学物質過敏症合併患者につき研究している。両者の有無は疾患予

後を決定する重要因子である。その病態解明を目的として、揮発性化学物質による負荷試験をクリーンルーム内で施行し、患者群と対照群における相違点を明らかにすることを目的として研究している。方法はクリーンルーム内で負荷試験を行う。室内環境により化学物質過敏症を発症した患者群と比較対照となる同居者あるいは同僚が存在するグループを選択し、化学物質過敏症患者群と対照群とで負荷試験を実施する。その前後で各種因子を比較検討することにより、病態への寄与因子も見いだせる様に努力する。このことにより、シックハウス症候群から化学物質過敏症発症への移行機序の解明と予防法・治療法の開発を期待し現在研究している。

○糸山、武田らは、fMRI を用いた新しい嗅覚刺激による正確な化学物質負荷検査装置を開発した。これまで手動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改良した。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。

この新しい fMRI システムを用いてシックハウス症患者 7 名と年令マッチした対照 10 名について嗅覚刺激による脳賦活の違いを検討した。その結果、バニラでは患者群でむしろ賦活の程度が少ない以外、大きな相違を認めなかったが、トルエン刺激では健常者ではバニラ刺激と類似の大脳皮質主体の賦活パターンが得られたのに対して、患者群に於いては大脳皮質賦活の程度が少ない一方で、脳幹、小脳、間脳、大脳辺縁系付近で強い賦活が見られた。これらは最近の報告でパニック障害などの疾患における恐怖反応の責任病巣として報告されている部位にも近い。現時点では未だ検査症例数が限られており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、特定の物質による嗅覚刺激が強い不安を生じさせる結果上述中枢部位刺激により、一連の症状を引き起こす可能性を示す。シックハウス症候群の病態を理解する上で極めて興味深い

○相澤らは、fMRI につき研究した。対象はシックハウス症候群・化学物質過敏症（以下 MCS）と診断された患者と健常対照者に健常者では匂いを感じない程度の微量の揮発性有機化合物（トルエン）と、通常は芳香と感じる化学物質（フェニルエチルアルコール）を吸入してもらい、脳の局所賦活を磁気共鳴撮像（functional magnetic resonance imaging, 以下 fMRI）にて観察した。トルエンでは 5ppb では変化がなく 10 及び 25ppb では MCS 群で反応が高い傾向があった。今後更なる症例の追加が望まれる。

○熊野らは、シックハウス症候群の主要な基礎疾患の一つと考えられている化学物質過敏症(MCS)に関して、Ecological Momentary Assessment (EMA)による日常生活での自覚症状・化学物質負荷・体動・心拍変動の検討を行った。本年度は、これまでよりも多くの症例を用いて体動及び心電図データの蓄積・検討を行い、化学物質過敏症患者の身体活動パターンと自律神経活動を研究した。

北里研究所病院臨床環境医学センターを受診した MCS 患者 19 名を研究に導入した。コントロール群としてデータは未だ不足しているが、健常大学院生 4 名のデータを参考値として用いた。腕時計型の小型活動度計を用い、19 名中 15 名で体動の測定を、ホルター心電図を用いて、19 名中 16 名で心拍変動を測定した。体動の解析は、Detrended Fluctuation Analysis (DFA) 法によるフラクタル成分の解析を、心拍変動の解析は、Coarse Graining Spectral Analysis (CGSA, 粗視化スペクトル解析) 法による周期成分とフラクタル成分による解析を行った。その結果、体動の DFA 解析ではコントロール群(参考値)では睡眠中にフラクタル指数  $\alpha$  の低下を認めるのに対し、患者群ではその低下が少ない傾向を認めた。これは患者群では睡眠中不規則な体動が持続していることを示唆している。心拍変動の周期成分では、患者群の睡眠中の HF 成分低値・LF/HF 比上昇の傾向がうかがわれた。このことは、患者群で夜間の自律神経機能異常が認められる可能性を示唆している。またフラクタル指数  $\beta$  では、昨年までの研究と同様患者群の方で大きい(心拍のホメオスタシスを維持しにくい)傾向を認めたが、個人間のばらつきもある程度大きかった。

○吉野らは、過去 5 年間の調査に引き続き、宮城県内の SHS が疑われる症例を対象として、居住環境ならびに健康状態に関する追跡調査を実施し発症要因に関する解析を行った。一部の住宅では長期追跡調査が実施され、室内環境及び医学的診断による検診が行われ建築面と医学面から検討を加えた。建築改善効果及び治療効果についても継続的に観察を行った。対象住宅の室内空気は、一般住宅よりも高濃度のホルムアルデヒドや p-ジクロロベンゼンなどによって汚染されていた。更に換気量不足が室内空気汚染の原因の 1 つであることも明らかになった。VOC は経年に伴い大きな減衰がみられ、カルボニル化合物もやや減衰がみられた。その傾向は、内装材や換気設備に対策を実施した住宅の方が顕著であった。対象住宅の居住者の約半数(46%)が SHS に該当し、女性、低年齢、気管・粘膜と皮膚のアレルギー疾患の既往歴があるといった特徴が QEESI の分析結果から明らかになった。また、「SHS」「non-SHS」の 2 群間において住宅の化学物質濃度を比較した結果、「SHS」群の方が明らかにホルムアルデヒド、トルエン、p-ジクロロベンゼンなどの濃度が高かった。

○角田らは、一般市中病院でのシックハウス症候群の診断と治療方法を研究する目的

で前頭部と後頭部領域に新しく 2 個のセンサー付電極を石川及び浜松ホトニクスと共同で開発し今回応用した。脳循環は近赤外線脳内酸素モニター (NIRO) を利用して起立試験とガス吸入負荷試験の有用性の両者を検討した。

今回の装置は、脳表の 2 箇所と同時に脳循環の測定が可能となった。近赤外線による脳内酸素モニターにより、シックハウス症候群・化学物質過敏症の他覚的診断を行えたが前頭部のみでなく後頭部の酸素化ヘモグロビン濃度の変化をも同時測定が可能となった。これにより診断能力が向上した。SHS・MCS 疑いと診断された 7 名において、ガス吸入負荷試験、及び起立試験実施時に前頭部と後頭部にセンサーをおき、酸素化ヘモグロビン濃度の変化を測定した。起立試験では 7 例中、前頭部では 4 例が陽性、後頭部では 4 例が陽性、前頭部か後頭部での所見のいずれかまたは両方が陽性であった例は 5 例であった。3 例は前頭部、後頭部とも陽性所見であったが、前頭部の所見が明らかな例、後頭部の所見が明らかな例がいた。前頭部が正常であったが後頭部だけが陽性であった例が 1 例あり、この症例は、前頭部だけの起立試験では陽性所見を把握できなかったと思われる。結論：前頭部のみでの測定では把握できなかった複雑な脳血管系の微妙な変化が把握・定量できるので診断能力が今迄より向上した。この方法は、シックハウス症候群や化学物質過敏症の他覚的診断方法・経過観察に有用であると考えられた。

○上山らは、化学物質が小児の神経発達に及ぼす影響を評価するため、新築家屋転居後、または改築後に SHS を生じた児童・生徒の知能発達を調査研究した。方法として自宅室内化学物質濃度を測定したシックハウス症候群 27 例 (男 14 例、女 13 例) に心理学的テストを実施した。その時の平均年齢：男 11 歳 6 ヶ月 ± 3 歳 9 ヶ月、女 11 歳 9 ヶ月 ± 3 歳 2 ヶ月) において、ウェクスラー式児童用知能検査第 3 版 (WISC-III) を実施した。結果：全体平均では知能 (FIQ)、言語性 IQ (VIQ)、動作性 IQ (PIQ) は全例正常範囲であったが、VIQ に比べて PIQ が統計学的な有意差をもって低下していた ( $p < 0.01$ )。対象者を、経過不良群 (A 群) と経過良好群 (B 群) に分けて検討したところ、A 群は B 群に対して全体的に IQ、VIQ、PIQ すべてにわたり知能が低くなる傾向にあった ( $P < 0.01$ )。また、経過不良群では、VIQ と PIQ の差がみられ ( $P < 0.01$ )、学習障害と類似した傾向を示している可能性が示唆された。一方、経過良好群は、IQ のレベルはいずれも 100 を超えており、VIQ と PIQ に差はみられなかった。さらに、経過不良群では、半数で不登校などの学校への不適応がみられた。以上から小児の SHS では、経過が不良な場合、長期的には WISC-III 知能検査による動作性 IQ の低下傾向がみられ、学校での適応にも影響する可能性が示唆された。検診の結果から、視覚器症状に伴う視知覚能力の低下が考えられ、こうした能力の低下は、発達途上にある子どもにとっては、深刻な影響をもたらす可能性が示唆された。今後、症例を増やし、さらに経過観察を続けながら、生活

全般への指導や支援のあり方（室内空気質の改善、発達支援、コンサルテーションなど）を模索していく必要がある。

○木村らは、SHS の遺伝要因を追求するために、本年度は昨年度に引き続き NTE 遺伝子を疾患感受性候補遺伝子とし遺伝学的相関解析を行った。53 遺伝子座について、シックハウス症候群集団および健常者集団を用いて有意差検定を行った結果、エクソン 2 において統計学的有意差を示す対立遺伝子や遺伝子型が見出された。さらにこの遺伝子座の上流に存在する 2 つの遺伝学的多型部位を含む領域においてハプロタイプ解析を行った結果、対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度において相関の得られた対立遺伝子を含むハプロタイプ TCC の頻度が健常者集団に比べ患者集団において統計学的に有意に増加していた ( $P=0.000005$ )。さらに、リンパ球における NTE 酵素活性を測定した結果、健常集団に比べて患者集団における NTE 酵素活性が有意に増加していた。 ( $P=0.0005$ )

○吉田らは、眼球内への血液循環すなわち眼循環を研究した。血流を考えるとその 90% は脈絡膜への循環、残りの 10% が網膜への循環である。眼循環異常で起こる眼所見は、血管の形態異常、網膜出血、硬性白斑、軟性白斑、毛細血管の閉塞、網膜血管新生など多彩である。そこで我々は、キャノン（株）と共同で従来のレーザードップラー速度計を改良し、血管計の同時測定により網膜血流量を測定でき、眼球の動きを補正する血管トラッキング装置を兼ね備えたレーザードップラー眼底血流計を開発した。これにより短時間で非侵襲的に、網膜血流量を測定し、循環動態を評価することが可能となった。

シックハウス症候群患者の眼科的所見として、充血、眼刺激症状、結膜炎、眼精疲労に加え視力低下などがある。これまで眼循環動態の臨床研究を進め、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性などの発症・進展に眼循環の異常が関与していることを明らかにしてきた。

SHS 患者に網膜動脈血流測定、中心窩脈絡膜血流測定を行った所、SHS 患者では、正常者に比べ中心窩脈絡膜血流量が有意に低下していることを報告した。

網膜血流量は、SHS 患者と正常者との間に有意差はみられなかった。今回は、網膜動脈における収縮期/拡張期血流速度比を求め健常者と比較検討した。また平成 16 年度研究においてシックハウス症候群の主要な原因物質の一つであるホルムアルデヒドの高濃度曝露の眼循環への影響を調べるため、医学部学生における人体解剖実習時の眼循環変化を検討した。Heidelberg Retina Flowmeter (HRF) を用いて解剖実習前後では網膜組織血流量は有意な変化は認められなかった。しかし視神経乳頭の血管の血流量は、平均 12.2% 減少したことを報告した。

本年度は、人体解剖実習によって頭痛、めまい、吐き気、粘膜症状、精神的不安定などの SHS 患者様症状を呈した学生と、呈さなかった学生の 2 群において、SHS 患者に用

いた網膜動脈血流測定、中心窩脈絡膜血流測定を人体解剖実習前後で施行し、SHS患者とホルムアルデヒド暴露との類似性または差を検討した。網膜動脈血流量を調べると全身症状あり群の解剖実習後の網膜血流量は、全身症状なしの群に比べ低値であったが有意差がなかった。ところが中心窩脈絡膜血流量は解剖実習前に比べ 29.4%の低下を認め全身症状なしに比べて有意に低下していた。全身症状なしの群ではその傾向はなかった。以上からホルムアルデヒドは自律神経失調を有するような学生に対しては、高濃度に吸引させることは十分に注意をする必要がある。ちなみに実習中のホルムアルデヒド濃度は解剖実習体から 30cm の地点で第 1 日目 0.30ppm、第 2 日目 0.27ppm、第 3 日目 0.26ppm (室温 21-22℃) 以上の値は、厚生労働省指針値 0.08ppm をいずれも超過している。

以上の研究が平成 17 年 4 月-18 年 3 月までに行われた研究の主なるポイントである。本症の社会的重要性に鑑み日夜努力を惜しまずこの難解な疾患の解明にチャレンジして大きな成果を上げて頂いた研究班員、研究協力者、パラメディカル諸氏、事務職員、事務局秘書諸氏全員に心から御礼申し上げる。

また種々なる助言と援助を頂いた厚生労働省健康局生活衛生課諸氏に御礼申し上げます。

平成 18 年 3 月 31 日

主任研究者 石川 哲

平成 17 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

## シックハウス症候群患者における抗酸化能の評価と治療への応用

分担研究者 坂部 貢（北里大学・薬学部・公衆衛生学講座・教授）

研究協力者 石川 哲（北里研究所・顧問）

宮田幹夫（北里研究所病院・臨床環境医学センター・客員部長）

### 研究要旨

シックハウス症候群患者では、グルタチオン-s-トランスフェラーゼ(GSTs)などの第2相薬物代謝酵素の活性に問題があり、酸化代謝物の還元が遅延化し、日常的に酸化ストレス状態にあることが、諸外国の報告で指摘されている。

そこで平成 17 年度は、シックハウス症候群患者の病態を把握し、治療への道筋を開くために、総合的な抗酸化能力 (PAO) を評価・検討した。本研究の主旨を十分に理解し、同意の得られた北里研究所病院臨床環境医学センター受診の初診患者 41 名（男性 5 名：女性 36 名）から得られた尿を使用した。対照群として、健康成人 40 名（男性 18 名：女性 22 名）の尿も用いた。PAO の測定は、銅還元法(J. Internal Medicine, 256:308-315,2004;FEBS Letters,579:2759-2766,2005)によった。

その結果、健常者群、患者群共にそれぞれ男女間で統計学的に有意な差は認められなかったが、健常者群と患者群では、患者群で PAO 値は低く、統計学的な有意差( $p<0.01$ )が認められた。

以上のことから、シックハウス症候群患者では、健常者と比して抗酸化能力が低いために、日常的な酸化ストレス状態が生じやすいことが推察される。よって、酸化ストレス状態の除去=抗酸化療法が、多彩な自覚症状の改善に有効であることが、強く示唆され、還元型グルタチオン、抗酸化ビタミン類の投与は、治療の一環として十分に考慮すべきであると考えられた。

### A. 研究目的

生体内では、代謝産物としての酸化物質が常に産生され、これが酸化ストレスとなって、組織・細胞、さらには遺伝子までも傷害し、さまざまな病態を形成する大きな要因となるが、通常は還元して、酸化物の強い生体反応性を鎮める抗酸化物質が産生され、酸化と還元バランスが保たれている。抗酸化物質とは、スーパーオキシドジスム

ターゼ (SOD) やペルオキシダーゼなどの酵素、SH 基を含むグルタチオンなどのアミノ酸、フラボノイドやビタミン E、C などの還元物質を統合したものである。

一方、微量化学物質によるシックハウス症候群では、グルタチオン-s-トランスフェラーゼ(GSTs)などの第2相薬物代謝酵素の活性に問題があり、酸化代謝物の還元が遅延化し、日常的に酸化ストレス状態にあるこ



とが、諸外国の報告で指摘されている (NS Prang et al., Zeitschrift für Umweltmedizin 9:38-45,2001)。よって、患者の抗酸化能を評価することは、本症患者の病態把握にきわめて有用な情報となるばかりではなく、遺伝子レベル、細胞・組織レベルでの酸化ストレスによって生じるさまざまな傷害に対する治療法の開発にもつながると考えられる。

そこで本研究班最終年度である平成 17 年度は、シックハウス症候群患者の病態を把握し、治療への道筋を開くために、総合的な抗酸化能力 (PAO) を評価・検討した。

## B. 研究方法

本研究の主旨を十分に理解し、同意の得られた北里研究所病院・臨床環境医学センター受診の初診患者 41 名 (男性 5 名 : 女性 36 名) から得られた尿を使用した。対照群として、健康成人 40 名 (男性 18 名 : 女性 22 名) の尿も用いた。

PAO の測定原理は、銅還元法 (J. Internal Medicine, 256:308-315,2004; FEBS Letters, 579: 2759-2766,2005) によった (図-参照)。以下に簡単な手順を示す。

スタンダードの調整

標準物質を倍々希釈して、 $2\text{mM} \rightarrow 1\text{mM} \rightarrow 0.5\text{mM} \rightarrow 0.25\text{mM} \rightarrow 0.125\text{mM} \rightarrow 0.063\text{mM}$  と希釈系列を作成

サンプルの調整 : 患者および健常者の尿 : 蒸留水にて 4 倍希釈して使用

測定

各試験管にサンプル希釈液  $390\mu\text{l}$  を分注、スタンダードもしくはサンプルを加え攪拌。96 穴マイクロプレートに  $200\mu\text{l/well}$  となるように分注。

$490\text{nm}$  にて吸光度測定。

$\text{Cu}^{++}$  試薬を  $50\mu\text{l/well}$  加え、攪拌。室温にて 3 min 反応。

反応停止液を  $50\mu\text{l/well}$  加え攪拌。

$490\text{nm}$  にて吸光度測定

## C. 結果 : 抗酸化能の評価 (図-2)

健常者男性の平均値は、 $3876 \pm 362 (\mu\text{mol/L})$ 、健常者女性の平均値は、 $4111 \pm 396 (\mu\text{mol/L})$  であり、男女間に統計学的有意差は認められなかった。また、シックハウス症候群男性患者は、 $2670 \pm 301 (\mu\text{mol/L})$ 、同女性患者は、 $2890 \pm 297 (\mu\text{mol/L})$  であり、健常者群と同様、男女間に統計学的有意差は認められなかった。しかし、健常者群とシックハウス症候群患者群との 2 群間比較では、統計学的有意差 ( $P < 0.01$ , T 検定) が認められ、患者群では、健常者群と比して、酸化ストレスの度合いが強いことが推察された。

## D. 考察

シックハウス症候群患者 41 名について、酸化ストレス脆弱性の指標となる、抗酸化能 (PAO) を検討した。結果、シックハウス症候群患者では、健常者と比して 70% 程度の抗酸化能しか有しておらず、日常的に高い酸化ストレス状態にあることが推察された。患者において、抗酸化能が低いことが、何らかのシックハウス症候群の発症と関連するの否か、あるいは、シックハウス症候群に罹患した結果として抗酸化能は低くなったのかを今回の結果のみでは判断は難しいが、欧米の報告 (NS Prang et al., Zeitschrift für Umweltmedizin 9:38-45, 2001) では、シックハウス症候群患者におけるグルタチオン-S-トランスフェラーゼ P1 (GSTP1) の遺伝子多型性が 42% (健常人

では 28%) と高い頻度で認められ、蛋白レベルにおいても酵素活性が低下していることが認められており、抗酸化能の低下に何らかの遺伝要因が関連することが示唆された。

今回検討した患者数は 41 名であり、一定の傾向を評価するには、十分な数とは言えず、今後さらなる検討が必要であるが、患者個人々々について抗酸化能を評価することは、個々の病態把握には極めて有用と考えられ、本症発症の有力な危険因子の一つとして、また病態把握の有用な指標として、直接治療対策へつながるパラメーターと考えられた。

## E. 結論

シックハウス症候群患者では、健常者と比して抗酸化能力が低いために、日常的な酸化ストレス状態が生じやすいことが推察される。よって、酸化ストレス状態の除去＝抗酸化療法が、多彩な自覚症状の改善に有効であることが、強く示唆され、還元型グルタチオン、抗酸化ビタミン類の投与は、治療の一環として十分に考慮すべきであると考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 本研究に関連した研究発表

M. Saito, H. Kumano, K. Yoshiuchi, N. Kokubo, K. Ohashi, Y. Yamamoto, N. Shinohara, Y. Yanagisawa, K. Sakabe, M. Miyata, S. Ishikawa, T. Kuboki: Symptom profile of multiple chemical sensitivities in actual life, *Psychosoma Med*, 67:318-325, 2005.

N. Narita, S. Murakami, T. Ikaga, K. Sakabe, N. Itubo, T. Mizuishi: Life cycle impact assessment on the human health damages and internal/external expenses concerned with air change rate, *J Environ Eng*, 595:129-134, 2005.

N. Narita, S. Murakami, T. Ikaga, K. Sakabe, N. Itubo, T. Mizuishi: Development of life cycle impact assessment methods for the indoor air pollution, *J Environ Eng*, 592:83-88, 2005.

K. Sakabe: Sensitization studies in chemically sensitive individuals: implication for individual difference research, *Jap J Stress Sci*, 20:47-52, 2005.

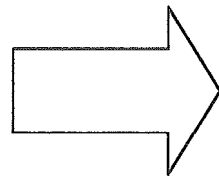
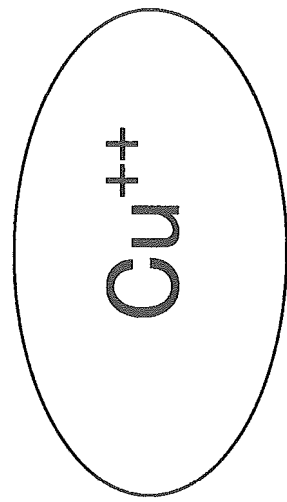
## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

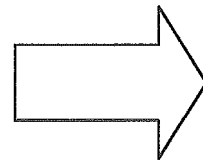
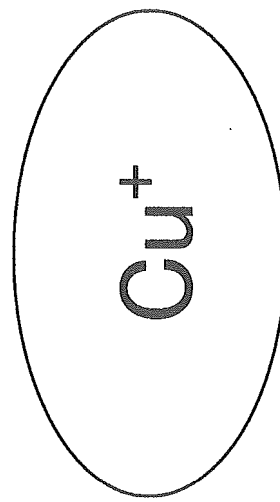
図-1

J. Internal Med. 256,308-315,2004

FEBS Letters 579, 2759-2766, 2005



サンプルによる  
還元反応



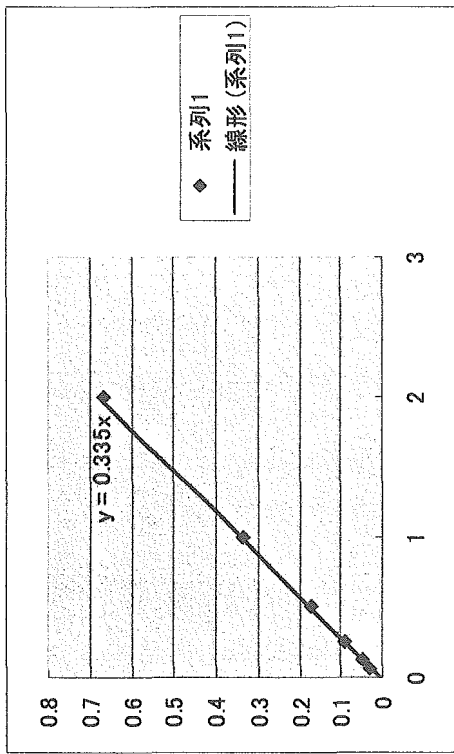
発色試薬  
Bathocuproine

発色 490nm

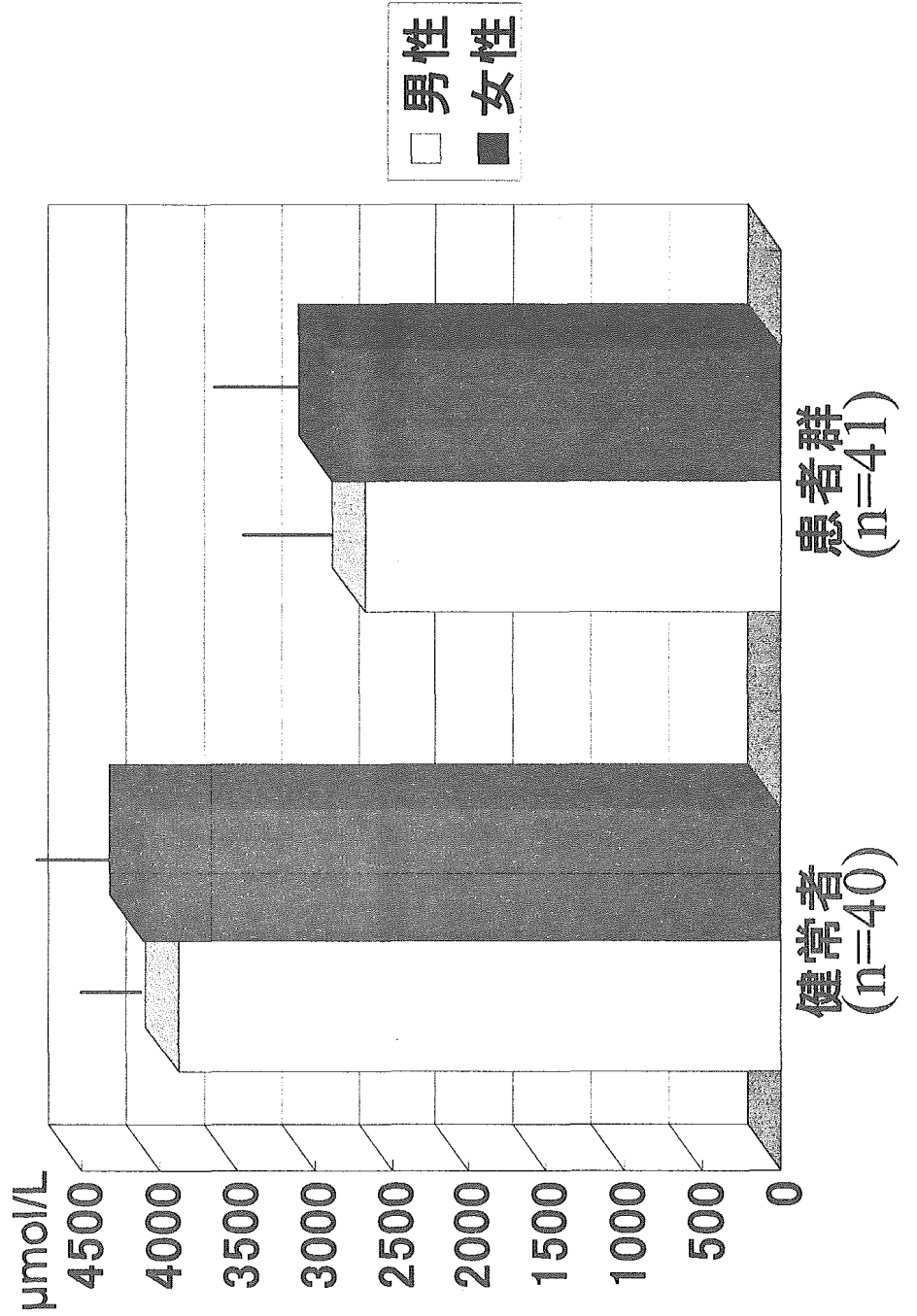
Sample 吸光度から尿酸  
相当濃度(mmol/L)を算  
出し、さらに2189を掛け  
てCu還元力を算出する

尿酸1mM=2189 $\mu$ mol/L  
Cu reducing power

PAO測定原理



ID	性別	年齡	PAO	尿酸(mM)	抗酸化力
3685XX	F	29		0.78209	1711.994
3695XX	F	40		1.18806	2600.663
3700XX	F	33		1.050746	2300.084
3706XX	F	56		0.614925	1346.072
3610XX	F	41		0.979104	2143.26



図一2