

平成15年度～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・総合研究報告書
主任研究者 石川 哲

平成18年3月

平成 15 年度～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 尚綱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
尾島 正幸	北里大学医学部衛生学公衆衛生学
遠乗 陽子	北里大学医学部衛生学公衆衛生学
遠乗 秀樹	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	東海大学医学部基礎医学系
大久保朋一	東海大学教育・研究支援センター
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
辻内 優子	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
辻内 琢也	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
小久保奈緒美	東京大学大学院教育学研究科身体教育学
青柳 直子	東京大学大学院教育学研究科身体教育学
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
衿津 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

総括総合研究報告書	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）	
総合研究報告書	
1. 有機リン系殺虫剤が影響したと思われる症例の経過に関する調査研究	15
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）	
2. 有機リン慢性神経毒性研究に関する文献的考察	27
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）	
3. シックハウス症候群の客観的評価法に有用な生理学的パラメーター抽出と標準化	46
分担研究者 坂部 貢（北里大学薬学部公衆衛生学講座教授）	
4. 日本の MCS 患者に対する QEESI 問診票の有効性に関する検討	75
協力研究者 北條祥子（尚絅学院大学生生活創造学科教授）	
5. 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—近赤外線酸素モニターによるシックハウス症候群の診断・経過観察：化学物質吸入負荷試験と起立試験—6年間のまとめ	116
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）	
6. 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	137
分担研究者 上山真知子（山形大学地域教育文化学部教授）	
7. 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	162
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）	
8. 「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」3年間のまとめ	172
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）	
9. シックハウス症候群は心身医学的にどのような病気か	178
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）	
10. 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	215
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）	

11. シックハウス症候群に関する遺伝要因に関する研究.....	273
分担研究者 木村 稔 (東海大学医学部基礎医学系教授)	
12. シックハウス症候群の眼血流動態に関する研究.....	306
分担研究者 吉田晃敏 (旭川医科大学眼科学講座教授)	
13. 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.....	319
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)	
14. 化学物質過敏症患者の転地療養に関する研究 (旭川と伊豆).....	330
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)	
15. あとがき.....	341
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 15 年度～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

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）（H16-健康-054）

「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」

平成15年度～17年度

（総括）総合研究報告書

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

研究要旨

室内空気汚染により発症する健康障害の病態解明、診断及び治療に関する研究は、平成12年度から14年度まで旧厚生科学研究費の援助で活発に行われた。平成15年度から17年度は、よりコンパクトな研究班に再編され臨床研究を中心に研究が行われ今日に至った。班員は医学、建築学、疫学、化学分野の専門家であり学際的メンバーにより行われた。シックハウス症候群（SHS）は、毒物による急性中毒とは異なり慢性摂取で主に室内での化学物質による長期接点がある。「低用量曝露過敏性症候群」の範疇に入り、我々はこれを2002年に Low-dosage Exposure Sensitivity Syndrome :LESS としてまとめた。（平成12年～14年度通年研究報告書；あとがき p546, 2003）本症は訴えが多彩で自覚症状のみで直ちに診断を下すのは難しく、化学物質過敏症（MCS）との重複もある。後者については C. Miller 及び N. Ashford らの提唱による MCS 患者発見のための調査票 QEESI（石川・宮田日本語版 1999 年）を利用し、患者診察の際使用し基本的な診断上有用である。本報告書に記したが、日本の QEESI データの研究は、国際的にも評価され、海外の雑誌に採用され出版された。この班の研究は極めて多岐に渡るが総括として、北里研究所病院臨床環境医学センターおよび検診で仙台・塩竈地区で行われた長期追跡例の結果を一部記す。SHS 患者は明らかに室内の化学物質濃度が対照に比べ高値を示していた。症状は家の対策と共に医師による治療により改善する例が多いことも判明した。今回の長期経過観察から、乳児期に SHS を発症し、その後家の改善に余り熱心でない家庭の子供の若干名は発育し、思春期に近づくと共にサブクリニカルレベルで、心理テスト WISC III, 他覚的検査法等で神経系のトラブルが発生している症例もあった。今後更なる長期追跡調査による検討を要することを強調しておく。

○石川・角田らは、有機リン系殺虫剤が SHS の発症に影響したと考えられる 3 症例の経過に関する調査研究を紹介した。有機リン以外の室内化学物質濃度にも高値を示すものがあり、経過に影響した可能性もあるが、根本はシロアリ駆除を基本とする室内汚染の結果生じた可能性が強い。他覚的検査として脳内酸素モニター利用の起立、起座試験及び異常、ガス負荷前後の同様の検査の異常、眼球追従運動、ウエクスラー式児童用知能検査第 3 版 WISC -III を用い長期追跡を行った。幼児期発症例は、思春期前後に症状改善はなく悪化する例がある。それらの例が紹介された。

○坂部らによると SHS の診断には異常所見を捉えやすい眼球運動検査が不可欠である。眼球運動測定は動く視標を注視する追従性眼球運動検査 (SPM) で、その神経伝達経路である視覚-大脳-小脳-中脳-脳幹といった中枢神経機能を反映する検査である。本症では眼球運動測定検査において患者の約 90%以上に SPM に異常が見られるとの報告がある。一方、重心動揺計は直立姿勢での身体のバランスを調べる検査で視覚系、前庭・半規管系、脊髄固有反射系などを制御する中枢神経機能検査である。本研究では、重心動揺検査を施行し、SHS 患者にどのような検査上の特徴がみられるか、また眼球運動測定検査の裏付けとしての重心動揺計による検査が診断において有効か検討した。

SHS 患者において滑動性眼球追従運動がサッケードに置換された出現率は 97%であった。重心動揺計による自動判定で異常有りと分類された中で脳性障害異常の疑いに属したシックハウス症候群患者は 79%、迷路性障害異常の疑いに属した SHS 患者は 21%であった。これら検査は、SHS 患者の客観的・総合的な評価につながると考えられた。平成 16 年度には、微量化学物質に対して過敏性を有すると判断された被験者に対して、二重盲検法による微量化学物質曝露負荷試験を施行した。主として施行時の自覚症状の変動と単極誘導による脳血流量の変動について評価した。その結果自覚症状の変動と脳血流量とは有意差がなかった。この実験は症例により化学物質に対する反応に差があり、常に一定量で負荷試験を行うことは難しい。今後、投与量についての検討と自覚症状の数値化に関して更なる検討を要する。更に今後は、多極電極を利用する近赤外線利用による脳血流量の変動を検査する必要がある。この件は、角田らが紹介しているので参照されたい。

平成 17 年度は、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指摘されている。そこで SHS 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。その結果、患者群で PAO

値は低く対照群との間に有意差($p < 0.01$)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。治療には抗酸化剤を必要とする。

○相澤らは、SHSの疾病概念確立を目指してSHS疑いで受診した患者についての調査票から臨床分類を試みた。分類を1型から4型までとし、1型(化学物質による中毒症状出現の後シックハウス症候群の症状が出現)、2型(化学物質曝露の可能性が大きい)、3型(原因として化学物質曝露は考えにくく、心理・精神神経反応が主として考えられるもの)、4型(アレルギー疾患その他の疾患)と提案した。これにより熟達した専門医師と一般医師との間で診断の確実性につき点数評価したところ両者にほとんど差はなかった。次の研究として、磁気共鳴撮像(functional magnetic resonance imaging, 以下fMRI)を用いて、トルエン、フェニルエチルアルコールなどの化学物質曝露に起因する画像診断の可否についてSHS患者と対照群につき撮像された脳画像を検討し、病態解明及び診断法に用いられるかどうかを検討した。

○吉野らは、2000年から2005年の6年間にわたり、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。一部の住宅では追跡調査を実施し、室内環境および医学的治療による効果について継続的な観察を行った。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、TVOC、p-ジクロロベンゼンなどによって汚染されており、換気量不足が室内空気汚染の原因の1つであることが判明した。対象住宅の居住者の約半数(46%)がSHSに該当し、「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。その後、内装材や換気設備に対策を実施した住宅では、経年に伴う化学物質濃度の減衰効果が顕著であり、その半数では室内環境の改善に伴い自覚症状や他覚的所見が快方へと向かった。重症者は検診の際医学的治療を勧めコンプライアンスの良い症例は回復した。ただし一部の住宅では、年齢の上昇とともに精神神経系のトラブルへと発展する児童の症例も観察されたことから、出来るだけ早期の治療および室内環境の清浄化が非常に重要であることがわかった。

○北條らは、QEESI問診票を日本のMCS患者の診断補助またはスクリーニングに使用する場合の診断決定に重要な**Cutoff Point**、マスキング尺度の評価などを検討するため、MCS患者群103名(北里研究所病院臨床環境医学センター

で MCS と診断された患者) と年齢性別がマッチングした健常者群 309 名に対し QEESI を用いたアンケート調査を行い、QEESI データは、多変量解析法を用いて比較した。ROC 分析では **Cutoff Point** は Q1 化学物質不耐性: 38 点、Q2 その他の不耐性: 12 点、Q3 症状: 22 点、Q5 日常生活障害は 10 点と算定された。これは Miller が算定した米国の **Cutoff Point** である Q1: 40 点、Q2: 25 点、Q3: 40 点と比べるとかなり低い値であった。日本では Q1 化学物質不耐性 ≥ 38 点、Q3 症状 ≥ 22 点、Q5 日常生活障害 ≥ 10 点のどれか 2 つに該当する人を患者である確率が非常に高い (Very Suggestive) と評価してよいと考える。マスキング尺度のロジスティック回帰分析では、Q4.6 仕事での化学物質曝露、Q4.5 殺虫剤・防カビ剤使用のオッズ比は、それぞれ 14.2、4.7 と非常に高く、これらは日本の MCS 患者の大きな発症要因となっていることが示唆された。

QEESI 問診票の簡略化を検討した。マスキング以外の 4 尺度はオッズ比が高い 5 項目、マスキングはオッズ比が 1 以上の 4 項目の全 24 質問に簡略化しても、識別能力が低下しないことが確認された。その際は Q1・5 項目 ≥ 18 点、Q3・5 項目 ≥ 10 点、Q5・5 項目 ≥ 3 点の 2 つ以上に該当する人は、患者の確率が非常に高い (Very Suggestive の人) としてスクリーニングしてよいと考える。

○角田・上山らは、SHS や化学物質過敏症の他覚的診断方法として、近赤外線による脳内酸素モニターを使った化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後における起立試験を組み合わせ、できる限り室内空気を清浄化した一般病院の検査室で研究を行った。SHS・化学物質過敏症を疑った 65 症例 (男性 28 例: 8 歳から 69 歳まで、平均 33.2 歳、女性 37 例: 5 歳から 68 歳まで、平均 24.9 歳) と、SHS・化学物質過敏症の疑いがない対照群 20 例 (男性 6 例: 10 歳から 35 歳まで、平均 18.0 歳、女性 14 例: 4 歳から 60 歳まで、平均 26.8 歳) を用いた。化学物質をポリエチレンの袋内で揮発させ吸入する簡易な方法で実施した。その結果ガス吸入負荷試験では、シックハウス症候群・化学物質過敏症疑い例の多くが陽性所見を呈し、症状が誘発された。SHS・化学物質過敏症の疑いがない対照例では、所見・症状とも誘発されなかった。起立試験では、SHS・化学物質過敏症疑い例の多くが陽性であり、トルエン、ホルムアルデヒド、2-エチル-1-ヘキサノール吸入負荷試験によって正常所見が陽性化、または陽性所見が悪化した例がみられた。ホルムアルデヒド吸入負荷試験で正常所見が陽性化、または、陽性所見が悪化した例では、室内ホルムアルデヒド濃度、パラジクロロベンゼン濃度の高値例が多かった。近赤外線による脳内酸素モニター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、脳内の血管拡張血管収

縮の調節能力を判定することができると思われ、SHS と化学物質過敏症の他覚的診断及び経過観察に有用であった。

○上山・角田らは、化学物質が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。自宅室内化学物質濃度を測定したシックハウス症候群 19 例（男児 11 例：最低 5 歳、最高 16 歳、平均 12.0 歳、女児 8 例：最低 6 歳、最高 15 歳、平均 10.5 歳）において、ウエクスラー式児童用知能検査第 3 版（WISC-III）を実施した。動作性 IQ は平均 92.4 ± 12.0 （標準偏差）点で、言語性 IQ 平均 100.1 ± 13.3 （標準偏差）点に比べて統計学的な有意差をもって低下していた（ $p < 0.05$ ）。動作性 IQ 低下の一因として、動作性下位検査である絵画完成の「オレンジ」図版に注目したところ、図形の中から一定の図形を見つけ出す能力（視知覚機能）が低下している可能性が示唆された。「オレンジ」図版に正答できない症例は、室内空气中芳香族炭化水素類合計濃度が高値であった。動作性 IQ は毛髪中ベレリウム Be、カドミウム Cd、アルミニウム Al などの重金属や、室内化学物質であるホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、パラジクロロベンゼン、脂肪族炭化水素類、香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、テルペン類、エステル類、ケトン類、TVOC 濃度と負の相関を呈した。重回帰解析の結果からは、ホル

ムアルデヒドが動作性 IQ 系の検査結果に負の影響を与えている可能性が示唆された。動作性 IQ の低下は滑動性眼球運動の異常と負の相関を呈しており、視覚系の運動発達の異常と関係している可能性が考えられた。以上から小児の SHS では WISC-III 知能検査による動作性 IQ の低下があり、室内化学物質濃度、滑動性眼球運動の異常、毛髪中重金属濃度と関係していた。

○熊野らは、SHS 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；Multiple Chemical Sensitivity）に関して、日常生活下での特徴を明らかにすることを目的として次の研究を行った。MCS 患者 14 名とコントロール群 12 名を対象にして、（1）小型コンピュータ及びホルター型心電図・体動記録装置による Ecological Momentary Assessment（EMA）を用いて、MCS 患者の実生活中の自覚症状とそれに伴う心拍変動のプロフィールを明らかにする。

（2）Active sampling-Passive sampling（AS-PS）法を用いて、MCS 患者の多様な化学物質に対する反応性を明らかにする。（3）両者の測定を同時に行い、自覚症状及び自律神経系反応と化学物質への暴露の対応関係を明らかにする。（4）さらに、体動と心拍の連続測定を行い、1 日を通した MCS 患者の体動と心拍変動の特徴を明らかにする。MCS 患者 19 名を対象にして、上記（4）の結果をさらに検討する。自覚症

状の解析では、自覚症状出現時に、腹痛と皮膚のかゆみ・異常以外の15身体症状と、不安気分、抑うつ気分などの4つの気分指標が有意に悪化していた。また、心拍変動の解析では、自覚症状出現時に、呼吸数が低下し、交感神経系も副交感神経系もともに賦活されたが、特に後者の賦活が大きかった。その一方で、症状非自覚時には、自覚症状、心拍変動解析ともにコントロール群との間に有意差を認められた項目は一つもなく、1日のうち大部分を占める自覚症状が無い時間では、コントロール群と何ら変わりがなかった。体動の解析では、睡眠中でもだらだらと動いている特徴を持つことが独立した2つの研究で示唆された。1日を通した心拍変動の特徴では、ホメオスタシスを維持する力が弱いことが示唆されたが、さらなる検討が必要である。以上からEMA研究により「多様な症状が、低濃度の多様な化学物質に反応して多臓器に起こり、化学物質を回避することによって症状が消失する」という本病態の定義が確認された。なお、1日を通したMCS患者の体動と心拍変動の特徴に関しては、3年度で19名の患者データの収集が出来たが、健常者のデータ収集がこれからであり、結論はそのデータとの比較を待つ考えである。

○糸山・武田らは、fMRIを用いた新しい嗅覚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

に改良した。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SHS患者7名と年齢対照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広範な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。以上の結果は、SHS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、一連の症状を引き起こすことを示唆する。

○木村・松坂らは、平成15年度は、SHSの遺伝要因を追求するためNTE (Neuropathy Target Esterase) 遺伝子を候補遺伝子としてその遺伝的多型箇所

の検索および遺伝マーカーとしての有用性の検討を行い、このようにして設定された遺伝マーカーの一部を用いて遺伝学的相関解析を行った。検討した多型箇所は合計で27箇所あり、これらの多型箇所に関して解析方法を確率し20箇所について多型性を確認した。さらに、遺伝的多型マーカーとして有用であると予想される Minor allele frequency が 0.2 以上の多型箇所を11箇所見出した。このようにして見出された多型箇所のうち5遺伝子座について、SHS 患者集団及び健常者集団を用いて有意差検定を行ったが、患者集団において統計的有意差を示す対立遺伝子や遺伝子型は見出されなかった。平成16年度は、引き続き NTE 遺伝子の遺伝的多型箇所の検索および遺伝マーカーとしての有用性の検討を行い、このようにして設定された遺伝マーカーの一部を用いて遺伝学的相関解析を行った。検討した多型箇所は合計で81箇所あり、これらの多型箇所に関して解析方法を確立し66箇所について多型性を確認した。さらに、遺伝的多型マーカーとして有用であると予想される Minor allele frequency が 0.2 以上の多型箇所を55箇所見出した。このようにして見出された多型箇所のうち45遺伝子座について SHS 患者集団および健常者集団を用いて有意差検定を行ったが患者集団において統計的有意差を示す対立遺伝子や遺伝子型は見出されなかった。また NTE 遺伝子 3' flanking 領域に存在するマイクロサ

テライトマーカーのタイピングを行った結果、8個の対立遺伝子を見出した。これらの対立遺伝子の頻度について、SHS 患者集団及び健常者集団における遺伝学的相関解析を行った。その結果1つの対立遺伝子について統計学的有意差が得られた。また SHS の他の候補遺伝子として CYP1A1 遺伝子および GSTP1 遺伝子を選定した。それぞれの遺伝子について3個および2個の遺伝的多型部位において対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度についての相関解析を行った。その結果、対立遺伝子頻度については、GSTP1 遺伝子のエクソン7における多型部位において、ヘテロ接合体の個体が患者集団において有意に増加していることを見出した。

(P=0.034) 平成17年度は、平成16年度までに NTE 遺伝子領域において見出された Minor allele frequency が 0.2 以上の多型箇所55箇所のうち53遺伝子座について、SHS 患者集団および健常者集団を用いて有意差検定を行った。その結果、エクソン2における非翻訳領域に存在する遺伝マーカーrs604959において、統計学的有意差を示す対立遺伝子が見出された。さらにこの遺伝子座含む領域においてハプロタイプ解析を行った結果、相関の得られた対立遺伝子とその上流に存在する2つの遺伝的多型部位を含むハプロタイプ TCC の頻度が健常者集団に比べて SHS 集団において統計学的に有意に増加していた。さらにリンパ球における NTE 酵素活性が有意に増加していた。また、

SHS のもう 1 つの候補遺伝子として PON1 遺伝子を選択し、この PON1 タンパク質の酵素活性の測定系を確立し、SHS 患者集団および健常者集団における PON1 活性を測定し有意差を行ったが、両群間に統計学的有意差は見られなかった。

○吉田らは、化学物質の眼内循環につき研究した。従来の網膜循環測定法は同時に血管径が測定できないことや被検者の眼球の動きによって測定が不正確になるなどの問題点があった。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。欧米での成人失明原因の第一位である加齢黄斑変性において中心窩脈絡膜血流量が低下していることが報告されている。眼循環異常により引き起こされる疾患としては、糖尿病網膜症、高血圧性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、未熟児網膜症などがある。SHS 患者の眼科的所見として、充血、眼刺激症状、結膜炎などに加え、視力低下などが報告されているが、病因は未だ未解明である。SHS 患者における眼循環動態、とくに網膜循環と中心窩脈絡膜循環を評価し、SHS の眼症状に眼循環障害が関与しているかを検討してきた。SHS 患者に網膜動脈血流測定、中心窩脈絡膜血流測定を行い、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初めて報告した。網膜循環への影響の検討においては、正常者との有意な差はみられず、さらに施行した成ネコ眼における高濃度短期ホルムアルデヒド曝露実験においても有意な変化は認められなかったが、SHS 患者の網膜動脈における収縮期/拡張期血流速度比を行い、健常者と比較検討したところ、SHS 患者の Pulsatility Ratio は、有意に増大しており、網膜より中枢側、つまり全身循環にも異常がある可能性が考えられた。SHS 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が、視神経乳頭血流量は平均 12.2%減少したことを報告した。そこで人体解剖実習によって SHS 患者様症状を呈した学生と呈しない学生の 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を検討したところ、網膜動脈血流量は、変化せず、中心窩脈絡膜血流量は減少していた。これは、SHS 患者の研究から網膜血流量には変化はないが神経支配の豊富な脈絡膜血流量は減少するという結果と一致していた。

○中村は、最近国立高知病院から横浜市立みなと赤十字病院に研究の場を移しSHSを研究している。化学物質過敏症とアレルギーとの関係を長年に亘り研究してきた。本症の発症有無は予後を決する重要な因子である。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、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あるいは同僚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、病態への寄与因子を見いだす。このことにより、SHSから化学物質過敏症発症への機序の解明と予防法・治療法の開発が期待できる。

○中井は、化学物質過敏症患者対応の一つとして一時転地療養を重要視している。しかし、どのような施設を建てればよいのか、どのようなサポート体制を敷けば良いのかと言ったノウハウの蓄積が今後必要とされる。本研究では、化学物質過敏症一時転地住宅（旭川市）および脱化学物質コミュニティーあいあい姫之湯（伊豆市）において、主に化学物質過敏症患者の転地療養に適した環境条件を探ること、さらには転地療養の効果を探ることを最終的な目的とし、新築時から家屋および入居

患者を継続的に調べている。その結果転地療養によって、自覚症状や他覚的検査結果は、転地療養患者の健康状態が快復傾向にあることを示唆していると考えられる。しかし、必ずしもすべての療養所に共通した傾向は認められていない。家屋環境についても総体的には化学物質濃度は押さえられているが、その他にも問題が生じてきており、解決のためにはさらなる検討が必要である。

論文発表（主要なもののみ）

1. S Ishikawa and M Miyata : Chemical sensitivity and its clinical characteristics in Japan. Asian Medical Journal 43:7-15, 2000
2. K Ukai, H Oyamada and S Ishikawa : Change in accommodation and vergence following 2 hours of movie viewing through bi-ocular head-mounted display. Accommodation and Vergence Mechanisms in the visual system Ed. by H. Franzen. Birkhauser Verlag 313-326, 2000
3. H Tonori, Y Aizawa, M Ojima, M Miyata, S Ishikawa, K Sakabe : Anxiety and depressive states in multiple chemical sensitivity. Tohoku

- J. Exp. Med 193:115-126, 2001
4. A Poonyathalang, M Wakakura, T Yoshitomi, S Ishikawa : Pupil perimetry and humphrey field analysis in leber hereditary optic neuropathy compared with optic neuritis. Neuro-Ophthalmology 26:157-162, 2001
 5. S Hojo, H Kumano, H Yoshino, K Kakuta, S Ishikawa : Application of Quick environmental exposure sensitivity inventory (QEESI) for Japanese population. : Study of reliability and validity of the questionnaire. Toxicology & Industrial Health 19:41-49, 2003
 6. N Shinohara, A Mizukoshi, Y Yanagizawa : Identification of responsible volatile chemicals that induce hypersensitive reactions to multiple chemical sensitivity patients. J of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology 14: 84-91, 2004
 7. N Shinohara, K Kumagai, N Yamamoto, Y Yanagisawa : Field validation of an active sampling cartridge as a passive sampler for long-term carbonyl monitoring. Journal of the air & management association 54: 419-424, 2004
 8. 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 sensitivity in actual life. Psychosomatic medicine 67:318-325, 2005.
 9. S Hojo, H Yoshino, H Kumano, K Kakuta, M Miyata, K Sakabe, T Matsui, K Ikeda, A Nozaki, S Ishikawa : Use of QEESI questionnaire for a screening study in Japan. Toxicology & Industrial Health 21:113-124, 2005
 10. K Taira, Y Aoyama, M Kawamata : Long QT and ST-T change associated with organophosphate exposure by aerial spray. Environmental Toxicology and Pharmacology. 22:40-45, 2006.
 11. S Ishikawa, M Miyata, K Sakabe : Hazardous health effects due to elevated level of indoor chemical -Present status of Chemical Sensitivity: Sick House Syndrome. Indoor Air 2006 in press. (accepted No. INA-06-04-089)
 12. 石川 哲 化学物質過敏症とその臨床 . 日本医師会雑誌 121:703-707, 1999
 13. 石川 哲、宮田幹夫 化学物質過敏症 -診断基準・診断に必要な検査

- 法一. アレルギー・免疫 6:34-42, 1999
14. 石川 哲、宮田幹夫、坂部 貢、遠乗秀樹、松井孝子 微量化学物質と不定愁訴 . 総合臨床 49:2963-2970, 2000
 15. 石川 哲 新瞳孔計シンポジウム、序論、正常瞳孔反応データ 神経眼科 18:137-156, 2001
 16. 坂部 貢、宮田幹夫、石川 哲 シックハウス症候群の診断・治療の現状. 日本医事新報 4047:9-14, 2001
 17. 石川 哲 医学的側面から見たシックハウス症候群. 浦和市医師会 第39回医学会特集 2-18, 2001
 18. 石川 哲 化学物質過敏症. アレルギー科 11:193-198, 2001
 19. 石川 哲 化学物質過敏症. アレルギー50:361-364, 2001
 20. 石川 哲編 環境医学と神経眼科 19:153-200, 2002
 21. 石川哲、坂部貢、宮田幹夫、鈴木幸男 Sick house syndrome. 呼吸器科 4:363-368, 2003
 22. 石川 哲 シックハウス症候群・化学物質過敏症の診断に関する合意事項 . 日本臨床環境医学 12:96-100, 2003
 23. 石川 哲 化学物質過敏症に携わってーその後の発展など. 自律神経 41:7-10, 2004
 24. 石川 哲 シックハウス症候群・化学物質過敏症と健康影響 とくに有機リン剤の神経系への影響 ー低用量・連続曝露および反復曝露の危険性の再評価に向けてー. 自律神経 41:485-489, 2004
 25. 石川 哲、宮田幹夫、坂部 貢 化学物質過敏症 . 日本臨床:179-184, 2005
 26. 石川 哲、坂部 貢、宮田幹夫、吉野 博、角田和彦、北條祥子 シックハウス症候群・化学物質過敏症 眼科 47:149-160, 2005
 27. 石川 哲、角田和彦、石川 均、平岡満理、鈴木武敏、袴田直俊 Tri-Irisorder 利用による VDT 業務とシックハウス症候群に関する予報的研究. 神経眼科 22:393-400, 2005
 28. 宮田幹夫、石川 哲、坂部 貢 有機燐中毒. 眼科 47:141-148, 2005
 29. 石川 哲 シックハウス症候群・化学物質過敏症. 日本視能訓練士協会誌 34:1-9, 2005
 30. 石川 哲、宮田幹夫、坂部 貢 臨床免疫学 (下巻) アレルギーの臨床免疫学: 化学物質過敏症. 日本臨床 63:179-184, 2005
 31. 石川 哲 わが国におけるシックハウス症候群の現状. 日本気管食道科学会会報 56:106-109, 2005
 32. 石川哲、吉野博、角田和彦 シックスクール症候群. こどもと発育発達 3:39-43, 2005
 33. 石川 哲、角田和彦、石川 均、鈴木武敏、田中館明博、宮田幹夫、平岡満理、袴田直俊 VDT 業務とシッ

クハウス症候群に関する予報的研究、日本眼科医会 IT 眼症と環境因子研究班業績集 2002-2004, 日本の眼科特別講演 83-87, 2005

34. 石川 哲、坂部 貢、宮田幹夫
室内空気汚染と関連する有機リン化合物. 日本眼科医会 IT 眼症と環境因子研究班業績集 2002-2004, 88-93

学会発表 (石川 哲発表のみ)

1. 平成 14 年度学校薬剤師研修会、低用量環境化学物質曝露による生体の反応、埼玉市民会館、02. 09. 2003
2. 第 31 回臨床アレルギー講習会 室内環境に関わる病気、シックハウス症候群・化学物質過敏症-臨床面より-、浜松市フォルテビルホール、02. 23. 2003
3. 第 2 回シックハウス症候群と子供たちの健康 (パネルディスカッション)、シックハウス対策、横浜市技能文化会館、05. 15. 2003
4. 第 12 回日本臨床環境医学会総会、演題多数につき省略…、北里大学薬学部 コンベンションホール、06. 20-21. 2003
5. 第 78 回日本医科器械学会大会 医科器械史研究賞受賞者記念講演、赤外線電子瞳孔計の開発とその臨床応用-とくに有機リン剤中毒患者の判定 (医科器械史研究賞受賞)、名古屋国際会議場第一会場、06. 05. 2003
6. NPO 消費者住宅フォーラム研究会、住まいと健康、狛江市エコルマホール、06. 15. 2003
7. 揮発性有機化合物の人体への影響 (化学物質過敏症・シックハウス症候群の問題-海外の情勢と今後の動向) 日本自動車工業会、自動車工業会第 2 会議室、06. 17. 2003---米国で日本メーカーが化学物質規制 (厚生労働省基準値以下) に乗り出したことが詳細に報告された。The human ecologist 108:6, 2005. Japanese automakers to reduce chemicals inside vehicles.
8. 第 23 回住総研シンポジウム、医学の立場から見たシックハウス症候群、建築会館ホール、07. 28. 2003
9. NPO 法人建築ネットワークセンター研究会、シックハウス症候群・化学物質過敏症とは何か---それを明かし対策を考える、BIZ 新宿 (区立産業会館)、07. 09. 2003
10. 日本神経眼科学会、環境医学と神経眼科-とくに検査法、蓼科パークホテル、蓼科、08. 24. 2003
11. 厚生労働科学研究成果発表会 (長寿科学振興財団)、シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究、虎の門パストラル 8 階、10. 17. 2003
12. 第 100 回神奈川県眼科集談会記念講演、シックハウス症候群とくに低用量環境化学物質の生体反応、ホテル

- キャメロットジャパン、10.26.2003
13. 日本自律神経学会総会特別講演、シックハウス症候群と健康安全、朱鷺メッセ（新潟コンベンションセンター）、10.30.2003
 14. 空気質から室内環境を考える会「生活衛生」研究集会第1部第1分科会、室内微量化学物質による体の反応とその対策、ピアザ淡海・県民交流センター、11.11.2003
 15. シックハウス問題を考える県民講座、シックハウス症候群、滋賀県長寿社会福祉センター、12.01.2003
 16. 茨城県建築住宅センター研究会、シックハウス症候群の症状と生活環境について、茨城県総合福祉会館、03.06.2004
 17. INAX 研究会、建築家に対する化学物質過敏症研究最前線、東京国際フォーラム D-5 ホール、05.26.2004
 18. 日本視能訓練士協会 第20回総会、VDT 症候群とシックハウス症候群、北里大学薬学部コンベンションホール、06.06.2004
 19. 公共建築物シックハウス対策研修会（主催：横浜市）、シックハウス症候群について、横浜市開港記念会館、06.21.2004
 20. 青森県健康福祉部保健衛生課講演会（生活衛生グループ）シックハウス症候群-症状とそのメカニズム及びその予防-、ラ・プラス青い森、06.22.2004
 21. 第13回日本臨床環境医学会総会、演題多数につき省略…、旭川市民文化会館小ホール、07.02-03.2004
 22. 山形県小児アレルギー・ぜんそく研究会、低用量環境化学物質生体反応、ホテルメトロポリタン山形、07.30.2004
 23. ヒューマンストレス産業技術研究会第4回講演会 生活環境とストレス、シックハウスと健康障害、大阪大学工学部内（独立行政法人）産業技術総合研究所関西センター、10.04.2004
 24. 法科学会平成16年度専門研究会第2回現代社会と環境、低用量環境化学物質による健康への影響、国立法科学大学院講堂、和光市、10.05.2004
 25. 山口県光市アレルギー講演会、シックハウス症候群とアレルギー、山口県光市総合福祉センター、10.22.2004
 26. 日本気管食道科学会総会、気管食道領域における環境とアレルギー 我が国におけるシックハウス症候群の現状-、都市センターホテル 11.25-26.2004
 27. 全科展 in 東京 2004・科学技術総合展室内環境学会、シックハウス症候群 診療・医学研究の現場で-、東京ビッグサイト 東展示棟、12.02.2004
 28. 第54回臨床アレルギー研究会、シッ