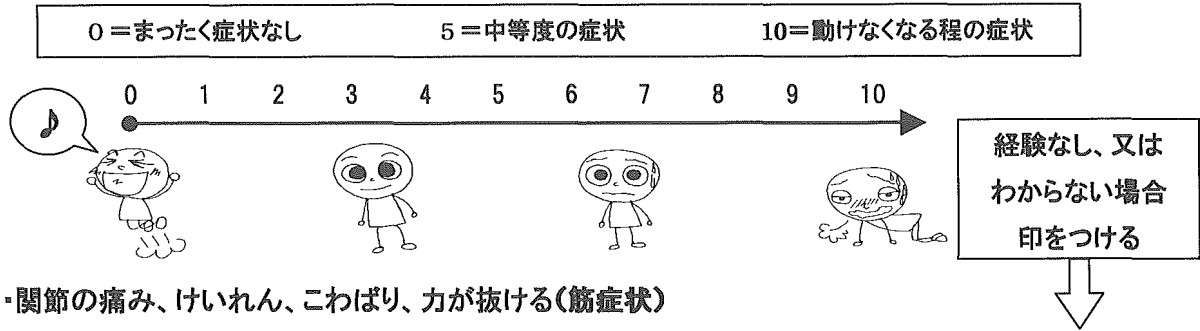




Q3 症状

あなたのお子様の現在の健康状態（症状）についてお聞きする質問です。いくつか例のあるものは一番反応・症状がひどいものの点数に○印をつけてください。要領は前ページと同じです。



1. 筋肉・関節の痛み、けいれん、こわばり、力が抜ける(筋症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
2. 眼がちかちかする、ひりひりするなどの眼の症状。
咳、たん、鼻汁などの気管粘膜症状(気管粘膜症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
3. どうき、不整脈、胸の不安感などの心臓や胸の症状(心・循環症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
4. お腹の痛み、胃けいれん、膨満感、吐き気、下痢、便秘などの胃腸症状(胃腸症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
5. 集中力、記憶力、決断力低下、無気力、思考力低下などの症状(認識症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
6. 緊張しすぎ、上がりやすい、刺激されやすい、うつ、泣きたくなったり激情的になったりするなどの情緒症状(情緒症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
7. めまい、立ちくらみなどの平衡感覚の不調、手足の協調運動の不調、手足のしびれ、手足のチクチク感、眼のピントが合わないような神経症状(神経・末梢神経症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
8. 頭痛、頭の圧迫感、頭が一杯に詰まった感じなどの頭部症状(頭部症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
9. 発疹、じんましん、アトピー、皮膚の乾燥感などの皮膚症状(皮膚症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
10. トイレが近い、尿が出にくい、尿失禁、外陰部のかゆみ、または痛みなど
(女児の場合には生理の不快感、苦痛など)の泌尿器や生殖器の症状(泌尿・生殖器症状)
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

合計 (0~100)



Q4 マスキング (症状の偽装・化学物質曝露に対する1つの適応)

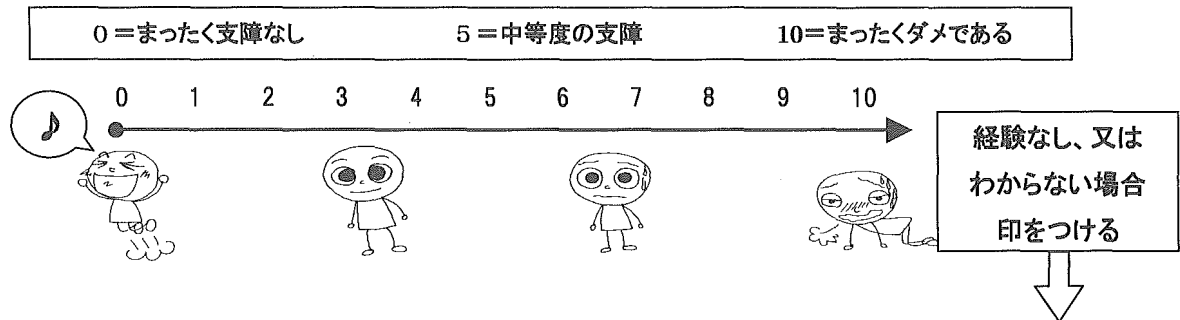
お子様が日常的に取り込む可能性のある化学物質に関する質問です。シックハウス症候群や化学物質過敏症患者では、常時に微量の化学物質曝露をしていると、一種の適応現象として症状の偽装(マスキング)が起こることがあるのでそれを知るための質問です。以下の項目の質問に対して、当てはまる方に○印をつけてください。

1. コーヒー系(カフェインを含むもの)の飲み物を飲みますか (はい・いいえ)
「はい」の方: (1日に_____を_____杯くらい_____年間飲んでいる)
2. 香料入りのシャンプー、石鹸、クリームなどを使用しますか (はい・いいえ)
「はい」の方: (種類と使用頻度_____)
3. 過去数年以内に自宅や学校・幼稚園・保育所で、殺虫剤、防かび剤処理を行いましたか (はい・いいえ・わからない)
「はい」の方: (具体的に_____)
4. 最近、学校・幼稚園・保育所で週1回以上化学物質やガス、煙に曝されたことがありますか (はい・いいえ・わからない)
「はい」の方: (具体的に_____)
5. お子様の周りには、いつもタバコを吸うご家族や同居人はいますか (はい・いいえ)
「はい」の方: 喫煙者は(父・母・その他)で、
その方々がお子様の周りで吸う本数は、合計で1日約_____本
6. 冬季、お子様の自宅や学校・幼稚園・保育所のいずれかで、ガスが部屋の中に出る暖房器具を使いますか (はい・いいえ・わからない)
「はい」の方: (暖房の種類_____ 1日の平均使用時間_____)
7. お子様の衣類を洗濯する時、柔軟剤を使いますか (はい・いいえ)
8. お子様は医薬品(ステロイド剤、鎮痛剤、抗生物質、胃腸薬、他)をよく使いますか (はい・いいえ)
「はい」の方: (種類と使用頻度_____)

* 「はい」の数をご記入下さい。合計 (0~8)

Q5 日常生活の支障の程度

お子様の日常生活の中で、お子様の体調が主な原因で生ずると考えられる支障の程度についてお聞きする質問です。前のページと同じ要領で丸を付けて下さい。いくつか例のあるものは一番支障の程度の大きいものの点数に○印をつけてください。



1. お子様は食事をするとき支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
2. お子様は支障なく毎日学校へ通えていますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
3. お子様は新しい家具・調度品(机・タンス・カーテンなど)を使う場合支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
4. お子様は衣類の使用に支障(皮膚のかゆみ・湿疹など)がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
5. お子様は旅行や車のドライブに支障(車酔いなど)はありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
6. お子様は化粧品や防臭剤などの臭いで身体に支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
7. お子様は人前に出たり課外活動に参加することに支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
8. お子様は趣味やスポーツなど好きなことをするのに支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
9. お子様は友達や家族とのコミュニケーションに支障がありますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
10. お子様は日々の家庭内での生活が支障なく普通に出来ていますか
(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

合計 (0~100)

どうもおつかれさまでした。ご協力ありがとうございました。

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（平成 15-17 年度）

研究テーマ：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

分担研究者 上山真知子 山形大学地域教育文化学部 教授
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
吉野 博 東北大学大学院工学研究科都市建築学専攻 教授
北條祥子 尚綱学院大学生生活創造学科 教授
石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター

研究要旨：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として、近赤外線による脳内酸素モニター（NIRS）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、できる限り空気を清浄化した一般病院の検査室で実施した。対象：シックハウス症候群・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、シックハウス症候群・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）。方法：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。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。シックハウス症候群・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、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。結論：NIRS を使った化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後の起立試験は、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、シックハウス症候群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。

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

A. 研究目的

シックハウス症候群や化学物過敏症の病状を評価し経過を観察するためには他覚

的な検査方法が必要である。H12 年から H16 年までの厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）「シックハウス症候群の病態解明、診断・治療対策に関する研究」

および「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」では、クリーンルームを持っていない一般病院においてシックハウス症候群や化学物質過敏症を診断するための近赤外線酸素モニター（Near infrared spectroscopy :NIRS）による化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後の起立試験を考案し¹⁾、診断・経過観察に有用であること報告してきた。H12年からH17年までに実施した本検査結果をまとめ、シックハウス症候群の診断・経過観察におけるNIRSの有用性を研究した。

B. 研究方法

B-1 研究対象

対象は2001年から2006年1月の間に詳細な問診、臨床症状と臨床経過から、シックハウス症候群・化学物質過敏症診断基準（表1）に従ってシックハウス症候群・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、シックハウス症候群・化学物質過敏症の疑いがない対照群（患者家族またはボランティア）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）である。

B-2 NIRSによるガス吸入負荷試験・起立試験方法

NIRSは（図1）、組織に近赤外線を照射し反射してきた近赤外線の減衰を測定し、脳組織内の酸素化ヘモグロビン（以下 O_2Hb ）と脱酸素化ヘモグロビン（以下 HHb ）濃度

の変化を計測することにより組織内の酸素状態を経時的に観察することができる（2）。体に対する負担がほとんどないため、繰り返し検査することが可能である。

吸入負荷試験は、事前に患者本人、または家族に試験方法・試験内容を説明し、十分に理解し納得してもらった後に、医師によって実施された。未熟な脳に影響を与えることを避けるため、思春期に達しない小児では基本的には吸入負荷試験を実施せず、起立試験のみを実施した。

NIRSは浜松ホトニクス社製NIRO-300を使用した。室内温度はエアコンで22℃～26℃程度に維持した。プローブを右前頭と右上腕に装着し、椅子に坐って測定を開始した。約5-10分間の安静後、波形が安定したところで起立試験、ガス吸入負荷試験を開始した（図2）¹⁾。

1) ガス吸入負荷前の起立試験：起立・座位の体位変化による O_2Hb 、 HHb 濃度の変化を観察した。起立後数分間の状態を観察した後、座位にし、変化を観察した。

2) ガス吸入負荷試験（図3）：ブランク（ガス体なしのポリ袋に脱脂綿のみを入れて吸入）、エタノール、イソプロピルアルコール、キシレン、トルエン、ホルムアルデヒドなどの各ガスを吸入し O_2Hb 、 HHb 濃度の変化を観察した。吸入直前に、20cm×30cmのポリ袋に脱脂綿を1枚入れ、各物質溶液を脱脂綿にスポイトで滴下（77～81%エタノール3滴、70%イソプロピルアルコール2滴、80%キシレン、99.5%トルエン、5%ホルマリン液、DEHP、98%2-エチル-1-ヘキサノール、N-ヘキサン各1滴）し、ポリ袋の口を閉じて振り、揮発させた。直径8cmの紙製のリングを使って約8cmの広さに開口させ

て左手に持ち、鼻に近づけて少し匂いがしたところで止め、我慢できる程度の位置で約1分間保持してもらうことで、吸入濃度を自己調節してもらった。

ガステック社検知管で測定した各ガスのポリ袋直上10cmでのおおよその濃度は、エタノール180ppm（労働現場での許容濃度：米国産業衛生専門家会議による時間加重平均で1000ppm）、イソプロピルアルコール20ppm（日本産業衛生学会許容濃度400ppm）、キシレン8ppm（同許容濃度100ppm）、トルエン12ppm（同許容濃度50ppm）、ホルムアルデヒド0.3ppm（同許容濃度0.5ppm）であり（DEHP、2-エチル-1-ヘキサノール、N-ヘキサンは測定未実施）、実際の吸入濃度は、自らが耐えられる範囲で近づけて調節しているため、これらの濃度以下と思われた。また、検査実施前の検査室内の各化学物質濃度測定結果は厚生労働省の指針値以下であった。

ガス吸入時は、体位を変化させないように、また、意識して無理に匂いがかがないように、また、袋を鼻に近づけ過ぎないように注意した。吸入中、吸入後の脳内酸素状態の変化、症状を記録した。ガス吸入負荷時、被験者は各ガスの吸入順序を知らされていない。最初にガス揮発がないブランクを使って吸入の動作をおこない、測定値に変化がないことを確認後、ガス吸入負荷を実施開始した。各ガスは1分ほど吸入し、吸入後 O_2Hb 濃度に $2\mu mol$ 以上の変化があった場合や症状が誘発された場合は、反応・症状が吸入前の状態に戻るまで待つてから次のガスの吸入を行った。また、吸入中具合が悪くなった場合は直ちに吸入を中止することを伝えた（実際に吸入を中止し

た症例はいなかった）。ポリ袋は吸入負荷直後に再度密封し、室内への各化学物質の揮発を最小限に抑えるようにした。

3) ガス吸入負荷後の起立試験：ガス吸入負荷後に再度起立試験を実施し、 O_2Hb 、HHb各濃度の変化を観察し、ガス吸入負荷が起立試験に及ぼす影響を調べた。

4) 本研究の初期の20例(2001年度)では、起立試験後4~5種類のガスを連続で吸入し、その後再度起立試験を行ったが、2002年以降の研究では、起立試験後、1化学物質を吸入し、再度起立試験を実施。所見がない場合は、次の化学物質を吸入負荷し、再度起立試験を繰り返す方法で行った。

5) 所見

各ガス吸入負荷試験によって、正常者では O_2Hb 濃度の変化はみられなかった(図4)。シックハウス症候群では、 O_2Hb 濃度やHHb濃度が低下または上昇し、症状が誘発された。起立試験では、正常者は起立直後または座位直後に一過性に O_2Hb が低下したが、十数秒で以前の状態にもどり、 O_2Hb 濃度は一定に維持された(図5)。シックハウス症候群では起立後 O_2Hb 濃度は低下したままで、もとのレベルにもどらず、座位になることで前状態に回復した。起立によって低下した O_2Hb が、座位で回復し前レベルを超えて上昇、その後低下し前状態に戻る過程で頭痛などの症状が誘発された。シックハウス症候群では、ガス吸入負荷後の起立試験で、ガス吸入負荷前に比較して O_2Hb の変動幅が大きくなる例が多くみられた。 O_2Hb と同時にcHb（総ヘモグロビン： O_2Hb +HHb合計）も同様の変動をしていることから、脳組織内の血流が変化しているものと考えられた¹⁾。

B-3 室内化学物質測定

患者家庭室内の化学物質は、患者家庭各部屋の中央約 1.2m の高さで測定した（図 6）⁴⁾。アルデヒド類については、サンプラーに DNPH カートリッジ（Waters 社製、Sep-pak DNPH-Silica cartridge）を用いて 24 時間パッシブサンプリングし（2003 年からは 24 時間アクティブサンプリング）、アセトニトリルで抽出後、高速液体クロマトグラフにより定性・定量分析を行った。揮発性有機化合物（以下 VOC）は粒状活性炭チューブ（柴田化学機械工業株式会社製、Charcoal Tube Jumbo）にポンプを用いて、500ml/min の通気量で 24 時間アクティブサンプリングし、二硫化炭素溶媒に抽出後、ガスクロマトグラフにより定性・定量分析を行った。測定した約 40 種類の VOC 濃度の総和を総揮発性有機化合物（以下 TVOC）とした。各部屋での測定値中、最高値を代表値として使用した。

C. 研究結果

2001 年から 2006 年 2 月までの間に、NIRS 検査をシックハウス症候群・化学物質過敏症疑い 65 例に 112 回、シックハウス症候群・化学物質過敏症の疑いが無い 20 例では 22 回実施した（表 2）。

起立試験は、化学物質過敏症・化学物質過敏症疑い例 112 回中 65 回が陽性で、陽性率は 58.0%、化学物質過敏症の疑いが無い例では 21 回中 1 回が陽性で、陽性率 4.8% であった（表 3）（ χ^2 乗検定： $p < 0.001$ で有意差あり）。

ガス吸入負荷試験実施例における負荷前後の起立試験では、化学物質過敏症・化学物質過敏症疑い例においてガス吸入負荷試

験前には 64 例中 35 例が陽性であったが、ガス吸入負荷試験後には 9 例で陽性化し、44 例が陽性となった（表 4）。シックハウス症候群・化学物質過敏症の疑いが無い例では、起立試験陽性者は 18 例中 1 例のみであり、吸入負荷試験後も変化はなかった。

ガス吸入負荷試験（図 7）では、シックハウス症候群・化学物質過敏症疑い例においてエタノールで 44.4%、イソプロピルアルコール 42.9%、キシレン 60.0%、トルエン 55.0%、ホルムアルデヒド 65.6%、2-エチル-1-ヘキサノール 87.5% の陽性率であった。アセトアルデヒドと DEHP は実施例が少ないが、アセトアルデヒドで 4 例中 2 例、DEHP 1 例中 1 例が陽性であった。キシレン、トルエン、ホルムアルデヒド、2-エチル-1-ヘキサノールで高い陽性率を呈した。シックハウス症候群・化学物質過敏症の疑いが無い対照群では陽性者はいなかった。

ガス吸入負荷試験時症状（図 8）では、キシレン 35%、トルエン 44.4%、ホルムアルデヒド 37.5%、2-エチル-1-ヘキサノール 62.5% に頭痛を中心とした症状が誘発された。トルエン、2-エチル-1-ヘキサノールで高い陽性率を呈した。シックハウス症候群・化学物質過敏症の疑いが無い対照群では症状を呈した例はいなかった。

ガス吸入負荷試験後に起立試験の陽性化または悪化を引き起こした化学物質は、シックハウス症候群・化学物質過敏症疑い例において、エタノール 2 回中正常→陽性 1 回（50%）、キシレン 5 回中陽性→悪化 1 回（20%）、トルエン 5 回中正常→陽性 1 回、陽性→悪化 2 回（計 60%）、ホルムアルデヒド 16 回中正常→陽性 5 回、陽性→悪化 5

回（計 62.5%）、アセトアルデヒド 4 回中陽性→悪化 1 回（20%）、DEHP1 回中正常→陽性 1 回（100%）、2-エチル-1-ヘキサノール 9 回中、正常→陽性 1 回、陽性→悪化 6 回（計 77.8%）であった（図 9）、トルエン、ホルムアルデヒド、2-エチル-1-ヘキサノールの吸入負荷で起立試験悪化例が目立った。シックハウス症候群・化学物質過敏症の疑いがない対照群では 2-エチル-1-ヘキサノール吸入負荷で 1 例が正常→陽性化した。

イソプロピルアルコール 1 例、N-ヘキサン 1 例、アセトアルデヒド 1 例、2-エチル-1-ヘキサノール 1 例で、ガス吸入負荷試験前に陽性であった起立試験が、吸入負荷後には正常化した（図 9）。おそらく、化学物質刺激によって起きた神経興奮によって血管反応が刺激され反応性が正常化したものと考えられた（マスクング）。4 例とも、化学物質過敏症状が軽度か、改善後の症例であった。この状態が繰り返されると本格的なシックハウス症候群・化学物質過敏症の病態に移行するものと考えられた。

室内化学物質測定を実施したシックハウス症候群・化学物質過敏症疑い例において、ガス吸入負荷試験後の起立試験結果悪化と室内化学物質濃度との関係を考察した。負荷試験実施が多く、結果が分かれたホルムアルデヒド吸入負荷試験（図 10）でみると、室内ホルムアルデヒド濃度が高い例では、ホルムアルデヒド吸入負荷前に起立試験は陽性で、吸入負荷後は悪化する傾向がみられた（図 11）。また、ホルムアルデヒド吸入負荷で起立試験が悪化する例では、室内パラジクロロベンゼン濃度が高い傾向がみられた（図 12）。

D. 考察

NIRS を使った化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後の起立試験は、シックハウス症候群・化学物質過敏症を疑う例では、ガス負荷試験前でも起立試験陽性例が多く、ガス吸入負荷試験でも陽性例、症状誘発例、起立試験悪化例が多く診断と経過観察に有用であった。

微生物の感染やアレルギー性炎症、物理的刺激などによって損傷された粘膜上皮において、露出した知覚神経 C 繊維末端に化学物質が作用すると、物理的吸収、化学的な膜の変化などにより知覚刺激受容体の過敏性が活性化され、知覚神経の興奮が生じる（図 13）。神経興奮は軸索を求心性に伝導するが一部は軸索反射によって遠心性に進み、血管・腺組織・気管支・腸管などの各臓器で反応を起こしさまざまな症状を引き起こす⁵⁾。一方、神経刺激によって神経組織から分泌したサブスタンス P は、肥満細胞の細胞膜上にあるサブスタンス P 受容体に結合し肥満細胞からヒスタミンなどの化学伝達物質を放出させ、アレルギー反応を生じさせる。また、さまざまな免疫細胞からもサブスタンス P は放出され、神経原性炎症と免疫系の活性化が拡大していくと考えられる⁶⁾。

頭蓋内血管でも同様な状態が起これると考えられる。化学物質による刺激によって神経から神経ペプチドが放出され、血管拡張、血管透過性亢進が生じる。神経ペプチドは肥満細胞から化学伝達物質放出を引き起こし、三叉神経支配の血管周囲に浮腫や炎症が起こり、頭痛が起これると考えられる（図 14）。

これまでの研究から、スマトリプタンはセロトニン受容体 (5-HT_{1B/1D}) の選択的作動薬であるため⁷⁾、シックハウス症候群や化学物質過敏症の病態にセロトニンの関与のあることが示唆されている⁸⁾。また、スマトリプタンが有する神経ペプチドの遊離抑制作用も症状改善に寄与していると思われる。

脳内で起こる神経原炎症とスマトリプタンの効果から考えると、シックハウス症候群例の症状の発現には次のようなメカニズムが推測できる。粘膜表面に露出した知覚神経が化学物質によって刺激されて、神経細胞から脳内血管周囲に神経ペプチドが放出される。血管は拡張しようとするが分泌されたセロトニンによって、異常な拡張が抑制される。しかし、シックハウス症候群・化学物質過敏症患者ではセロトニンの過剰な分泌が起こり、血管が収縮しすぎてしまう (O₂Hb の低下)。この状態が続くとセロトニンは枯渇し、血管収縮の調節ができなくなり血管は拡張し (O₂Hb の上昇)、頭痛などの症状が誘発される。セロトニンが枯渇またはそれに近い状態では、起立時に脳内の血流量を調節できなくなり O₂Hb が低下してしまう。セロトニンの枯渇により神経ペプチドの放出も抑制できなくなり、症状が悪化していくと思われる。

SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor) であるマレイン酸フラボキサミン投与によってシックハウス症候群の神経症状が改善され、起立試験結果が改善した例も報告した⁸⁾。SSRI は偏頭痛の予防に有効であったという報告⁹⁾がある、一方、化学物質過敏症に投与してその臨床症状が改善されたという報告もみられる^{10, 11)}。SSRI

は神経細胞内へのセロトニン再取り込みを抑制し、脳内細胞外液中のセロトニン濃度を増加させる。その結果、脳内のセロトニン利用率が増大し、セロトニン神経伝達が促進され、抗不安作用を起こさせることが示唆されている。今回の症例の経験から推測すると、シックハウス症候群や化学物質過敏症の一部の症例では、SSRI によってセロトニン受容体 (5-HT_{1B/1D}) を介した血管収縮作用や神経ペプチド遊離抑制作用などを増強させ、起立試験所見を改善させることが示唆された。

また、ビタミン B6 投与によって、起立試験の結果が改善した症例を経験しているが⁸⁾、ビタミン B6 は、セロトニン、ドパミン、GABA などの脳内アミン合成に関わるビタミンであり、自閉症の中のあるタイプの症例では多量の投与で臨床症状の改善が見られたとの報告もあり¹²⁾、効果の有無を検討する必要があると思われる。

NIRS による化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後の起立試験は、これら脳内の神経原性炎症の状態の一部を反映しており、脳内血管の状態を他覚的に判断できる検査方法と考えられた。

2-エチル-1-ヘキサノールの吸入負荷では多くの例で起立試験の悪化が観察された。2-エチル-1-ヘキサノールはヨーロッパやアメリカにおいて1990年初期から、室内空気汚染化学物質として検出され、粘膜を刺激し、気管支喘息を悪化させる化学物質として認識されている。2-エチル-1-ヘキサノールは、建築材として使用された塩化ビニール製の床剤などに可塑剤として含まれるフタル酸ジエチルヘキシル DEHP が、湿ったコンクリートに接触することによってアル

カリ分解されてできるといわれている。したがって、湿度が高いコンクリートを使った床構造と DEHP を含んだ塩化ビニール製の床材との組み合わせで発生する可能性があり、さまざまな生活環境において汚染が広がっていると考えられる。

上島らの症例報告では¹³⁾、シックハウス症候群を起こした症例の環境中の 2-エチル-1-ヘキサノールの室内濃度は 469 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と高濃度であるが、過去のシックビルディングの報告では、最低 2-最大 32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度で気管支喘息症状が多くなり¹⁴⁾、平均 9.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最高 17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で鼻症状の悪化がみられている¹⁵⁾。塩化ビニール製の建材から揮発する DEHP の代謝産物である 2-エチル-1-ヘキサノールは、シックハウス症候群や化学物質過敏症の原因となる可能性がある。2-エチル-1-ヘキサノールは環境中に汚染が拡大している可能性があり、対策が必要と考えられた。

吸入負荷及び起立試験で化学物質吸入によって起立試験が正常化した例が 4 例いた。ガス吸入負荷によって生じた起立試験所見の正常化は、化学物質過敏症例で経験するマスキングや、治療のために一定濃度の化学物質の負荷をすることより症状を改善させる中和療法と同様の病態が起きたと考えられた。化学物質刺激により、脳内血管が拡張し症状が誘発されると考えられるが、この状態は内因性のセロトニンによる血管収縮作用によって改善される。化学物質刺激が過度に持続的に生じている場合は、内因性のセロトニンが枯渇し、軽度の化学物質刺激で血管が容易に拡張し、激しい症状が起こるようになると思われる。ガス吸入により起立試験が正常化した例は、病態が

初期の段階にあり（セロトニンの枯渇が起きていない状態）、ガス吸入による刺激で内因性セロトニン増加の誘導が起こり、起立試験所見が正常化したと考えられた。

兄がトルエンによるシックスクール症候群である小学生 6 年生女兒の例では、現在はシックハウス症候群の症状はないが、2-エチル-1-ヘキサノール吸入によって起立試験所見は悪化した。この症例は、今後、化学物質刺激によってシックハウス症候群・化学物質過敏症に進展していく可能性が考えられた。本検査は、まだシックハウス症候群を発病していないが、今後起こす可能性があるシックハウス症候群予備軍の診断にも有用であった。

E. 結論

以上の結果から、NIRS を使った化学物質吸入負荷試験とガス吸入負荷前後の起立試験は、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こと、また、疑いのある化学物質を吸入負荷することで原因物質を判断でき、シックハウス症候群・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。

今後も、症例を増やすことによって、シックハウス症候群・化学物質過敏症の病態をより詳細に研究し、診断・治療方法を開発する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 角田和彦、北條祥子、吉野博、石川哲：アレルギー児が思春期に受ける化学物質の影響。神経眼科 19-2 : 176-187、2002
- 2) 角田和彦、吉野博、天野健太郎、北條

祥子、武田篤、石川哲：近赤外線脳内酸素モニターによるシックハウス症候群の診断。臨床環境医学 12：15-26、2003

3) 角田和彦、吉野博、天野健太郎、松本麻里、北條祥子、石川哲：子供のシックハウス症候群。臨床環境医学 13：85-92、2004

4) 角田和彦：シックハウス症候群とシックスクール症候群：小児科の見地から。アレルギー・免疫 10 巻：1595-1604、2003

2. 学会発表

1) 2002 年 7 月 5, 6 日 第 11 回日本環境医学会総会発表

近赤外線脳内酸素モニター (NIRO300) によるシックハウス症候群・シックスクール症候群の診断—高濃度短時間吸入によるガス負荷試験とガス負荷前後の起立試験—

角田和彦¹ 吉野博² 北條祥子³ 石川哲⁴
(1: 宮城厚生協会坂総合病院小児科、2: 東北大学大学院工学研究科都市建築学専攻、3: 尚絅女学院短期大学人間関係科、4: 北里研究所病院臨床環境医学センター)

抄録掲載：角田和彦、吉野博、北條祥子、石川哲：近赤外線脳内酸素モニター (NIRO300) によるシックハウス症候群・シックスクール症候群の診断—高濃度短時間吸入によるガス負荷試験とガス負荷前後の起立試験—。Jpn J Clin Ecol (臨床環境医学) 11:126, 127

2) 2002 年 6 月 28, 29 日 第 33 回日本環境職業アレルギー学会総会発表

シンポジウム—環境ホルモン (内分泌攪乱化学物質) と免疫アレルギー

子供の発達成長における環境ホルモンの影響

角田和彦 坂総合病院 小児科

3) 2003 年 1 月 8~11 日 Proceedings of 2003 International Symposium on Indoor

Air Quality and Health Hazards にて発表
シックハウス症候群の診断と経過観察—クリーンルームではない一般検査室で実施した近赤外線脳内酸素モニターによるガス吸入負荷試験と起立試験の有用性

角田和彦¹、吉野博・天野健太郎・飯田望・高田美紀・松本麻里・片桐寿美²、北條祥子³、武田篤⁴、石川哲⁵

1: 宮城厚生協会坂総合病院小児科、2: 東北大学大学院工学研究科都市建築学専攻、3: 尚絅女学院短期大学人間関係科、4: 東北大学医学部神経内科、5: 北里研究所病院臨床環境医学センター

抄録掲載：Kazuhiko Kakuta, Hiroshi Yoshino, Kentaro Amano, Nozomi Iida, Miki Takada, Mari Matumoto, Sumi Katagiri, Sachiko Hojo, Atushi Takeda, Satoshi Ishikawa: Diagnosis and Follow-up of Sick house syndrome (using chemical gas inhalation load test and orthostatic stress test before and after gas inhalation using near-infrared spectroscopy NIRO300). Proceedings of 2003 International Symposium on Indoor Air Quality and Health Hazards: 69-90, 2003

4) 2003 年 6 月 20, 21 日 第 12 回日本環境医学会総会発表

近赤外線脳内酸素モニターを使ったシックハウス症候群・シックスクール症候群の経過観察

角田和彦¹ 吉野博² 北條祥子³ 石川哲⁴
(1: 宮城厚生協会坂総合病院小児科、2: 東北大学大学院工学研究科都市建築学専攻、3: 尚絅女学院短期大学人間関係科、4: 北里研究所病院臨床環境医学センター)

5) 2004 年 5 月 12-14 日 第 16 回日本アレ

ルギー学会春季臨床大会シンポジウム8
化学物質過敏症の診断・治療と問題点
演題名：化学物質過敏症の診断・治療と問題点—小児科の見地から

坂総合病院小児科 角田和彦

6) 2004/7/2/-3 第13回日本臨床環境医学会総会 シンポジウム 子供と環境—子供のシックハウス症候群 角田和彦

7) 2005/3/27 厚生労働科学研究費健康科学総合研究事業成果発表会一般向けフォーラム日常生活と健康「シックハウス症候群と化学物質過敏症最近の研究成果」 小児のSHS・MCSの長期追跡調査(アレルギーを含んで)かくたこども&アレルギークリニック 角田和彦

8) 2006/2/18 厚生労働科学研究費健康科学総合研究事業成果発表会一般向けフォーラム「あなたの健康を考えるフォーラム—シックハウス症候群・化学物質過敏症—最近の研究成果」 小児科学からみたシックハウス症候群、かくたこども&アレルギークリニック 角田和彦

参考文献

1) 角田和彦、他：近赤外線脳内酸素モニターによるシックハウス症候群の診断. 臨床環境医学12:15-26, 2003
2) 小林幸雄、高崎住男、他：近赤外線による組織酸素モニタ装置. Therapeutic Research20:1528-1532, 2000
3) Krakow K, Ries S et al: Simultaneous Assessment of Brain Tissue Oxygenation and Cerebral Perfusion during Orthostatic Stress, Eur Neurol 43:39-46, 2000

4) 飯田望、吉野博、天野健太郎、角田和彦、北條祥子、石川哲：シックハウスにおける居住環境の実態と健康に関する調査研究. 臨床環境医学11:77-87, 2002

5) Bascom R, Meggs WJ, et al: Neurogenic Inflammation—With Additional Discussion of Central and Perceptual Integration of Nonneurogenic Inflammation, Environmental Health Perspectives105: 531-537, 1997

6) Meggs WJ: Mechanisms of allergy and chemical sensitivity, Toxicology and Industrial Health15:331-338, 1999

7) Moskowitz MA: Neurogenic versus Vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. TiPS13:307-311, 1992

8) 角田和彦他：シックハウス症候群の診断と経過観察—近赤外線脳内酸素モニターによるガス吸入負荷試験と起立試験による長期観察の研究、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(平成16年度)

9) Bank J: A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. Headache 34:476-478, 1994

10) Stenn P, Binkley K: Successful outcome in a patient with chemical sensitivity. Treatment with psychological desensitization and selective serotonin reuptake inhibitor. Psychosomatics39:547-550, 1998

- 11) Andine P, Ronnback L, Jarvholm B: Successful use of a selective serotonin reuptake inhibitor in a patient with multiple chemical sensitivities. Acta Psychiatr Scand 96:82-83, 1997
- 12) Kuriyama S, Kamiyama M, Watanabe M, Tamahashi S, Muraguchi I, Watanabe T, Hozawa A, Ohkubo T, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I, Hisamichi S.:Pyridoxine treatment in a subgroup of children with pervasive developmental disorders. Dev Med Child Neurol. 44:284-286, 2002
- 13) Kamijima M, Sakai K, Shibata E, et al: 2-Ethyl-1-hexanol in indoor air as a possible cause of sick building symptoms. J Occup Health 44: 186-191, 2002
- 14) Norback D, Wieslander G, Nordstrom K, Walinder R. : Asthma symptoms in relation to measured building dampness in upper concrete floor construction, and 2-ethyl-1-hexanol in indoor air. Int J Tuberc Lung Dis. 4(11):1016-25, 2000
- 15) Walinder R, Norback D, Wessen B, Venge P. :Nasal lavage biomarkers: effects of water damage and microbial growth in an office building. Arch Environ Health. 56(1):30-6, 2001
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

表 1

シックハウス症候群・シックスクール症候群、化学物質過敏症診断基準（案）

シックハウス症候群研究班検診時使用

- 1) 以下の状態であり、かつ、他の慢性疾患が除外されていること
 - ①発病前に、繰り返し化学物質に曝露された、または、短期間に大量の化学物質に曝露された経験がある
(新築家屋・改築後家屋への転居、新しい家具の購入後、仕事や趣味での化学物質使用など)
 - ②その場を離れる、または、原因化学物質の曝露がなければ症状は一応改善される
 - ③その場に行く、または、原因化学物質に曝露されると症状は再燃する
 - ④いったん発病すると、他の場所や他の化学物質でも症状が誘発される
 - ⑤症状は全身の臓器に広がり、多種類の症状に進展していくことがある
 - ⑥症状は慢性的に経過する
- 2) 症状（以下のようなものを中心にあらゆる症状が起こる）
 - ①末梢神経・中枢神経系の症状：頭痛、筋痛、吐き気、めまい、立ちくらみ、視力低下、精神的な不安定、集中力困難、不眠、全身疲労感など
 - ②アレルギー性疾患の悪化または発病：気管支喘息、アトピー性皮膚炎、じんましん、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎 など
 - ③粘膜刺激症状：目のちかちか、目の痛み、鼻水、鼻閉、鼻粘膜の痛み、喉の痛み、咳、痰など
- 3) 上記に加えて、以下で所見があれば確実
 - ①症状出現場所では、環境中化学物質測定で化学物質濃度が高値である
(シックハウス症候群・シックスクール症候群)
 - ②近赤外線脳内酸素モニターNIRO300による化学物質吸入負荷試験で陽性
(化学物質吸入負荷試験、起立試験)
- 4) 以下で所見があれば疑いが濃厚
 - ①QEESI 問診票で化学物質過敏症の疑いが持たれること
 - ②滑動性眼球運動、瞳孔反応に異常がある、コントラスト感度異常、重心動揺計検査で異常がある
 - ③赤血球コリンエステラーゼが低値 (1.7 単位未満)、
血清コリンエステラーゼが低値または高値
- 5) 以上の状態が
 - ①新築家屋・改築後家屋に関連して起きた場合はシックハウス症候群・シックスクール症候群
 - ②極微量の化学物質 (指針値以下の微量) でも症状が誘発され、末梢神経・中枢神経系の症状を伴う場合は化学物質過敏症とする
- 6) 全員にQEESI 施行

図1 NIRS (Near infrared spectroscopy) NIRO-300

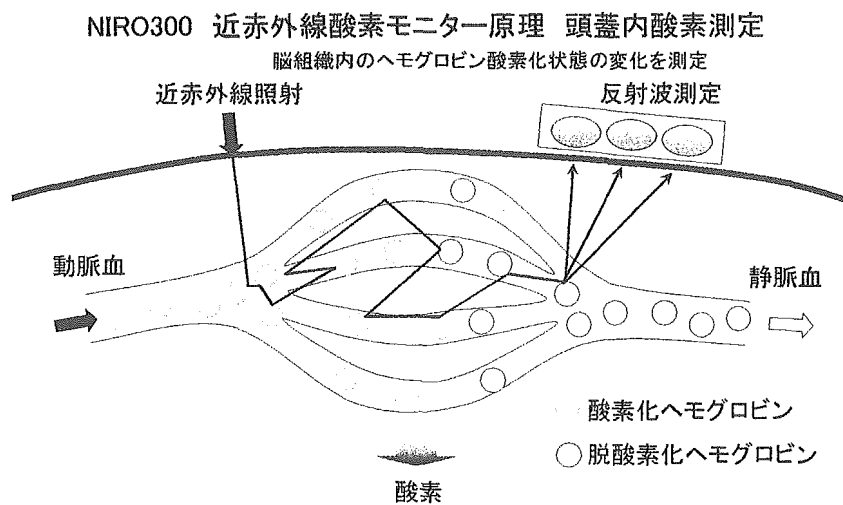


図2 近赤外線酸素モニターNIRS 測定方法

近赤外線脳内酸素モニター測定方法 プローブ装着・起立試験・ガスの調整・吸入負荷

●プローブ装着

(右前頭部・右上腕)

●起立試験 吸入負荷試験前後で実施

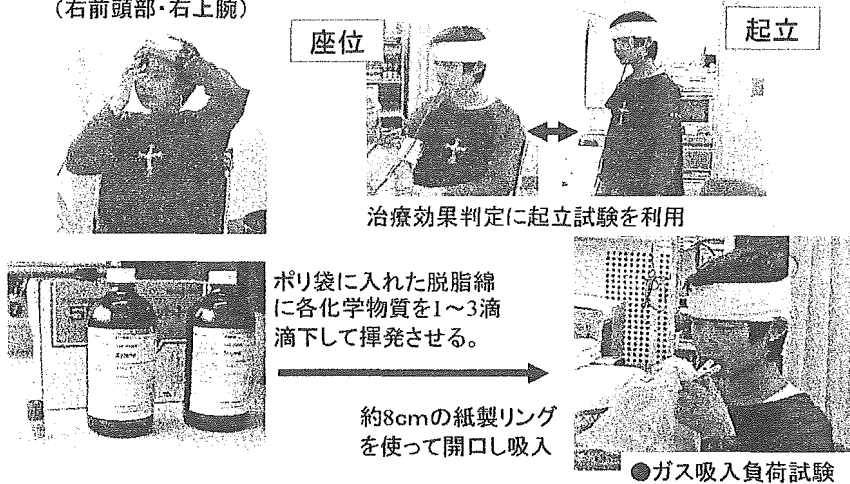
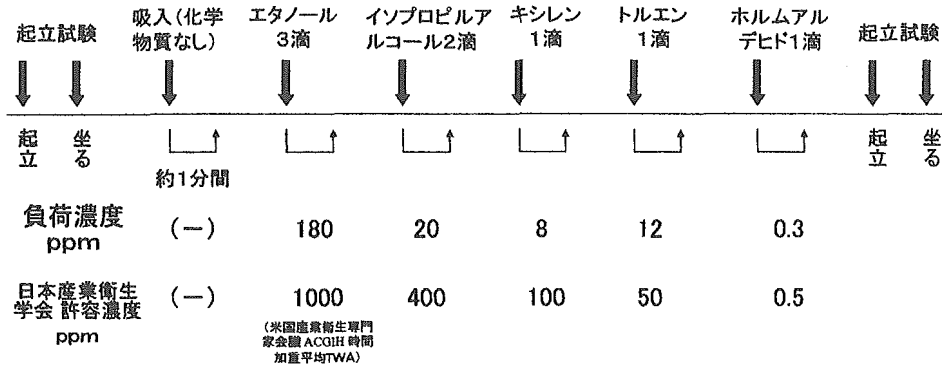


図3 ガス吸入負荷試験と起立試験方法

1) 初期の20例(2001年度)の負荷方法



2) その後の負荷方法

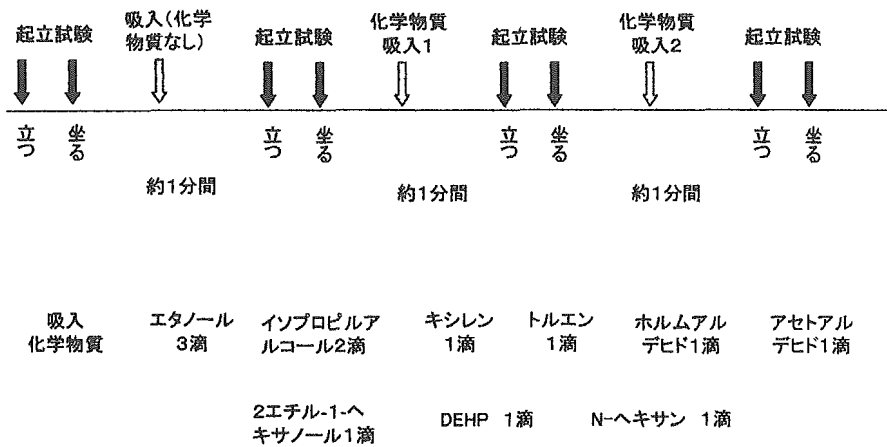
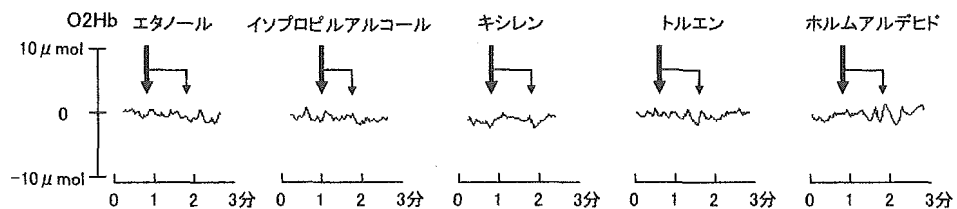


図4 吸入負荷試験による酸素化ヘモグロビンの変化

ガス吸入負荷判定は O_2Hb が基線より $2\mu mol$ 以上の変動で陽性とした。

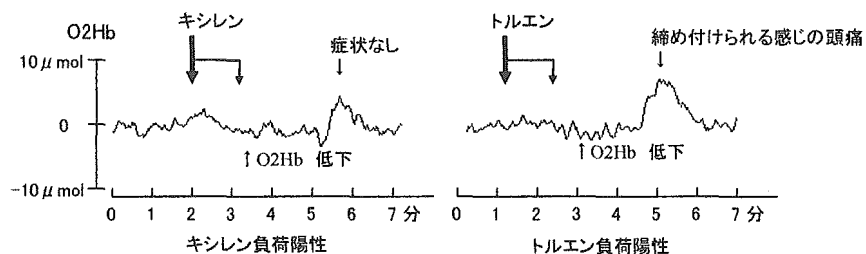
1) シックハウス症候群・化学物質過敏症の疑いがない例では O_2Hb は変化しない。

ガス吸入負荷試験 41歳 女性 正常例



2) シックハウス症候群・化学物質過敏症疑い例では O_2Hb が変化し陽性所見を呈する。

● 14歳女性：新築家屋転居後、吐き気、立ちくらみ、頭痛、全身倦怠、失神を繰り返した



● 44歳女性 マジックの匂いで不快感あり

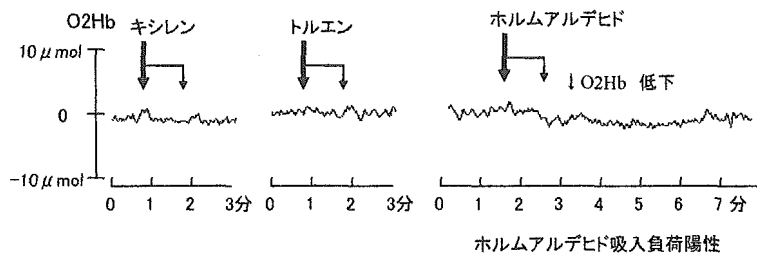
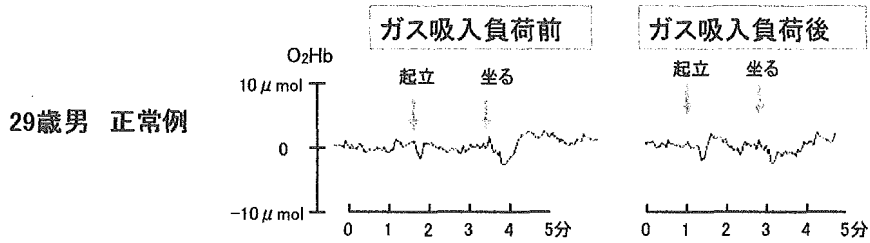


図5 起立試験

起立試験判定基準：起立時 O₂Hb が基線に戻らず 2 μmol 以上の変化で陽性

1) 起立試験正常例

正常では脳の血流が調節されて O₂Hb は起立時でも座位時と同じ程度に維持される。

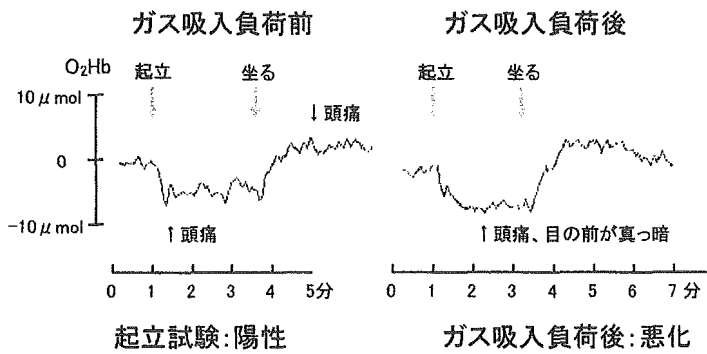


O₂Hbは起立・座位で一時的に低下するが、自己調節されて、前の値に戻る

2) 起立試験陽性例

シックハウス症候群・化学物質過敏症疑い例では起立によって O₂Hb が低下してしまう。

症例 13歳男 シックスクール症候群 症状:頭痛 体育館トルエン濃度 0.32ppm

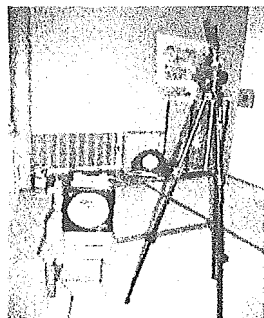


起立試験:陽性

ガス吸入負荷後:悪化

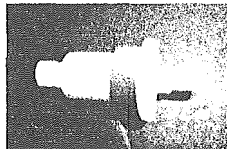
図6 症例自宅での化学物質測定方法

**室内化学物質
測定方法**



Scene of the measurement

	アルデヒド類	揮発性有機化合物 (VOC)
捕集方法	DNPHカートリッジ (Waters社製) 使用 24時間パッシブサンプリング	粒状活性炭チューブ (柴田化学社製) 使用 24時間アクティブサンプリング (通気量: 500ml/min)
分析方法	アセトニトリル (4ml) を溶媒として抽出 高速液体クロマトグラフ (HPLC) に導入	二硫化炭素 (2ml) を溶媒として抽出 ガスクロマトグラフに導入
分析条件	国立公衆衛生院建築衛生学部にて分析 分析機器: HPLC (高速液体クロマトグラフ) 検出器: DAD (Diode Array Detector) カラム: Eclipse XDBカラム (ポアサイズ80, 5μm×250mm) 移動相: 水:アセトニトリル=35:65 移動相の流速: 1.0ml/min カラム温度: 35°C 検出波長: 365nm (Ref. 600nm) 輸送圧力: 78~81bar	東北文化学園大学環境計画工学科にて分析 分析機器: GC (ガスクロマトグラフ) 検出器: FID, FID感度10 (水素炎イオン化検出器) カラム: CP-Sil18cb (100m×530μm×5.0μm) 移動相: 窒素 移動相の流速: 18ml/min カラム温度: 40°C-320°C DET: 280°C インジェクション: 280°C



DNPH-Silica cartridge (formaldehyde)



Charcoal sorption tube (VOC)

表2 2001-2006年近赤外線脳内酸素モニターNIRS 検査実施状況(2006/2/10 まで)
シックハウス症候群・化学物質過敏症疑い例

性別	延べ回数	実施人数	平均年齢 (歳)	最低年齢 (歳)	最高年齢 (歳)
女	54	37	33.2	8	69
男	58	28	24.9	5	68
計	112	65			

シックハウス症候群・化学物質過敏症の疑いが無い例

性別	延べ回数	実施人数	平均年齢 (歳)	最低年齢 (歳)	最高年齢 (歳)
女	14	14	26.8	4	60
男	8	6	18.0	10	35
計	22	20			

計 134回 85例

表3 起立試験結果 化学物質過敏症・化学物質過敏症疑い例では陽性率が58.0%、化学物質過敏症の疑いがない例では4.8%であった。

	化学物質過敏症・化学物質過敏症疑い例(回数)	化学物質過敏症の疑いがない例(回数)
陽性	65	1
陰性	47	20
計	112	21

表4 ガス吸入負荷試験実施例における負荷前後の起立試験結果

シックハウス症候群・化学物質過敏症疑い例

ガス吸入前は64例中35例(54.7%)で陽性であったが、ガス吸入負荷後には9例が陽性化した(陽性率68.8%)。

	ガス負荷前(人数)	ガス負荷後(人数)
陽性	35	44
陰性	29	20
計	64	64

シックハウス症候群・化学物質過敏症の疑いがない例

起立試験陽性者は18例中1例のみであった。

	ガス負荷前(人数)	ガス負荷後(人数)
陽性	1	1
陰性	17	17
計	18	18