

表7 室内化学物質とWISC-IIIとの相関

		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 合計	芳香族炭化 水素類合計	ハロゲン化 炭化水素 合計	テルペン類 合計	エステル 類合計	ケトン類 合計	アルコール 類合計	TVOC
全検査IQ	Pearsonの相関係数	-0.755	-0.458	-0.359	-0.287	-0.451	-0.366	-0.709	-0.411	-0.421	0.068	-0.791
	有意確率(両側)	**0.0002	*0.048	0.131	0.233	0.053	0.123	**0.0007	0.081	0.073	0.789	**0.00006
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
動作性IQ	Pearsonの相関係数	0.723	0.513	0.530	0.067	0.335	0.545	0.574	0.002	0.410	0.379	0.642
	有意確率(両側)	**0.0005	*0.025	*0.020	0.785	0.161	*0.016	**0.010	0.995	0.081	0.121	**0.0003
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
知覚統合IQ	Pearsonの相関係数	-0.705	-0.557	-0.563	-0.111	-0.413	-0.577	-0.542	-0.063	-0.450	0.386	-0.650
	有意確率(両側)	**0.0007	*0.013	*0.012	0.651	0.079	**0.010	*0.017	0.799	0.053	0.114	**0.0003
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
処理速度IQ	Pearsonの相関係数	0.551	0.344	0.013	0.162	0.049	0.012	0.378	0.328	0.114	0.160	0.233
	有意確率(両側)	*0.014	0.150	0.958	0.509	0.844	0.961	0.110	0.170	0.641	0.525	0.338
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
1絵画完成	Pearsonの相関係数	-0.513	-0.361	-0.233	-0.003	-0.335	-0.241	-0.676	-0.254	-0.367	0.171	-0.552
	有意確率(両側)	*0.025	0.128	0.337	0.991	0.161	0.321	**0.002	0.294	0.122	0.497	*0.014
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
3符合	Pearsonの相関係数	0.180	0.049	0.055	0.195	0.276	0.046	0.254	0.285	0.106	0.142	0.054
	有意確率(両側)	0.462	0.811	0.823	0.424	0.252	0.850	0.295	0.237	0.665	0.575	0.827
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
5絵画配列	Pearsonの相関係数	-0.384	-0.338	-0.533	-0.061	-0.510	-0.537	-0.320	0.054	-0.553	0.498	-0.339
	有意確率(両側)	0.115	0.170	*0.023	0.811	*0.031	*0.021	0.196	0.831	*0.017	*0.042	0.168
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	17	18
7積木模様	Pearsonの相関係数	-0.757	-0.534	-0.489	-0.246	-0.513	-0.498	-0.573	-0.244	-0.443	0.372	-0.702
	有意確率(両側)	**0.0002	*0.018	*0.034	0.311	*0.025	*0.030	**0.010	0.314	0.058	0.128	**0.0006
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
9組合せ	Pearsonの相関係数	-0.267	-0.360	-0.377	-0.020	-0.086	-0.377	0.165	0.127	-0.257	-0.077	-0.012
	有意確率(両側)	0.268	0.130	0.111	0.937	0.725	0.112	0.498	0.605	0.287	0.760	0.960
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
11記号探し	Pearsonの相関係数	-0.585	-0.496	-0.066	0.060	-0.152	-0.059	-0.292	-0.633	-0.234	-0.293	-0.258
	有意確率(両側)	**0.008	*0.031	0.789	0.807	0.534	0.812	0.225	**0.004	0.335	0.238	0.287
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
13迷路	Pearsonの相関係数	-0.207	-0.026	-0.516	-0.003	-0.392	-0.519	-0.401	0.151	-0.595	0.206	-0.453
	有意確率(両側)	0.410	0.917	*0.028	0.989	0.107	*0.027	0.099	0.550	**0.009	0.429	0.059
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	17	18
言語性IQ	Pearsonの相関係数	-0.574	-0.304	-0.124	-0.336	-0.401	-0.124	-0.613	-0.620	-0.314	-0.186	-0.668
	有意確率(両側)	**0.010	0.205	0.613	0.160	0.089	0.614	**0.005	**0.005	0.191	0.460	**0.002
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
言語理解IQ	Pearsonの相関係数	-0.538	-0.322	-0.019	-0.300	-0.338	-0.016	-0.553	-0.604	-0.291	-0.203	-0.533
	有意確率(両側)	*0.017	0.179	0.938	0.213	0.157	0.947	*0.014	**0.006	0.227	0.420	*0.019
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
注意記憶IQ	Pearsonの相関係数	-0.450	0.001	-0.342	-0.554	-0.513	-0.348	-0.428	-0.208	-0.248	-0.009	-0.778
	有意確率(両側)	0.053	0.997	0.152	*0.014	*0.025	0.144	0.067	0.394	0.305	0.973	**0.00009
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
2知識	Pearsonの相関係数	-0.263	-0.135	-0.068	-0.185	-0.355	-0.054	-0.364	-0.354	-0.444	-0.271	-0.234
	有意確率(両側)	0.276	0.580	0.782	0.448	0.135	0.826	0.125	0.137	0.057	0.277	0.335
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
4類似	Pearsonの相関係数	-0.519	-0.443	0.015	-0.124	-0.021	0.006	-0.457	-0.465	-0.043	-0.135	-0.459
	有意確率(両側)	*0.023	0.058	0.951	0.613	0.934	0.981	*0.049	*0.045	0.863	0.594	*0.048
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
6算数	Pearsonの相関係数	-0.564	-0.131	-0.273	-0.465	-0.459	-0.280	-0.538	-0.408	-0.177	-0.010	-0.811
	有意確率(両側)	*0.012	0.594	0.259	*0.045	*0.048	0.246	*0.018	0.083	0.469	0.968	**0.00003
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
8単語	Pearsonの相関係数	-0.344	-0.172	-0.139	-0.255	-0.414	-0.136	-0.446	-0.464	-0.393	-0.176	-0.507
	有意確率(両側)	0.150	0.482	0.571	0.292	0.078	0.579	0.056	*0.045	0.096	0.484	*0.027
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
10理解	Pearsonの相関係数	-0.437	-0.236	-0.028	-0.216	-0.268	-0.025	-0.473	-0.598	-0.152	-0.173	-0.477
	有意確率(両側)	0.061	0.330	0.910	0.375	0.268	0.919	*0.041	**0.007	0.534	0.493	*0.039
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19
12数唱	Pearsonの相関係数	-0.107	0.257	-0.225	-0.544	-0.499	-0.219	-0.265	-0.019	-0.314	-0.080	-0.445
	有意確率(両側)	0.662	0.288	0.354	*0.016	*0.029	0.368	0.272	0.939	0.190	0.751	0.056
	N	19	19	19	19	19	19	19	19	19	18	19

* : 相関係数は5%水準で有意(両側)

** : 相関係数は1%水準で有意(両側)

表 8-1 毛髪中ミネラル・室内化学物質と WISC-III 各検査の相関まとめ

有害ミネラルとWISC-III		Be	Cd	Hg	Al	Pb	As											
全検査IQ	正の相関						全検査IQ**											
	負の相関																	
動作系IQ検査	正の相関						動作性IQ*											
	負の相関	3符合**	動作性IQ** 知覚統合IQ* 3符合*	動作性IQ* 知覚統合IQ* 9組合せ** 8単語**	動作性IQ** 知覚統合IQ* 9組合せ** 8単語**	動作性IQ* 知覚統合IQ* 9組合せ** 8単語**	動作性IQ*											
	正の相関						言語性IQ*											
言語系IQ検査	正の相関						言語理解IQ**											
	負の相関						4類似**											
必須ミネラルとWISC-III																		
全検査IQ	正の相関	全検査IQ**	全検査IQ*															
	負の相関																	
動作系IQ検査	正の相関	1絵画完成* 11記号探し**		5絵画配列*														
	負の相関																	
言語系IQ検査	正の相関	言語性IQ** 言語理解IQ** 2知識* 4類似*	言語性IQ** 言語理解IQ* 2知識* 6算数* 8単語**		注意記憶IQ* 6算数* 8単語**													
	負の相関																	

* : 相関係数は 5% 水準で有意 (両側)
 ** : 相関係数は 1% 水準で有意 (両側)

表 8-2 毛髪中ミネラル・室内化学物質とWISC-III各検査の相関まとめ

必須性が想定されるミネラルとWISC-III		Li	V	Co	Ni	B	Ge	Br	I			
全検査IQ	正の相関											
	負の相関											
動作系IQ検査	正の相関		1絵画完成*									
	負の相関											
言語系IQ検査	正の相関						4類似*					
	負の相関											
室内化学物質とWISC-III												
全検査IQ	正の相関	ホルムアルデヒド	アセトアルデヒド	ハジクロロベンゼン	脂肪族炭化水素類合計	香族炭化水素類合計	ハロゲン化炭化水素類合計	テルペン類合計	エステル類合計	ケトン類合計	アルコール類合計	TVOC
	負の相関	全検査IQ**	全検査IQ*					全検査IQ**				全検査IQ**
動作系IQ検査	正の相関	動作性IQ**	動作性IQ*	動作性IQ*		5絵画配列*	動作性IQ*	動作性IQ**	11記号探し**	5絵画配列*		動作性IQ**
	負の相関	知覚統合IQ**	知覚統合IQ*	知覚統合IQ*		7積木模様*	知覚統合IQ**	知覚統合IQ*		5絵画配列*		知覚統合IQ**
		処理速度IQ*	7積木模様*	5絵画配列*			5絵画配列*	1絵画完成**				1絵画完成*
		1絵画完成*	11記号探し*	7積木模様*			7積木模様*	7積木模様**				7積木模様**
		7積木模様**		13迷路*				13迷路*				
		11記号探し**										
言語系IQ検査	正の相関	言語性IQ**				注意記憶IQ*		言語性IQ**	言語性IQ**			言語性IQ**
		言語理解IQ*			注意記憶IQ*	6算数*		言語理解IQ*	言語理解IQ**			言語理解IQ*
		4類似*			6算数*	12数唱*		4類似*	4類似*			注意記憶IQ**
		6算数*			12数唱*			6算数*	8単語*	10理解**		6算数**
												8単語*
												10理解**

* :相関係数は 5% 水準で有意 (両側)
 ** :相関係数は 1% 水準で有意 (両側)

図3 動作性 IQ 点数と室内ホルムアルデヒド濃度

動作性 IQ 点数と室内ホルムアルデヒド濃度は負の相関があった ($p < 0.01$)

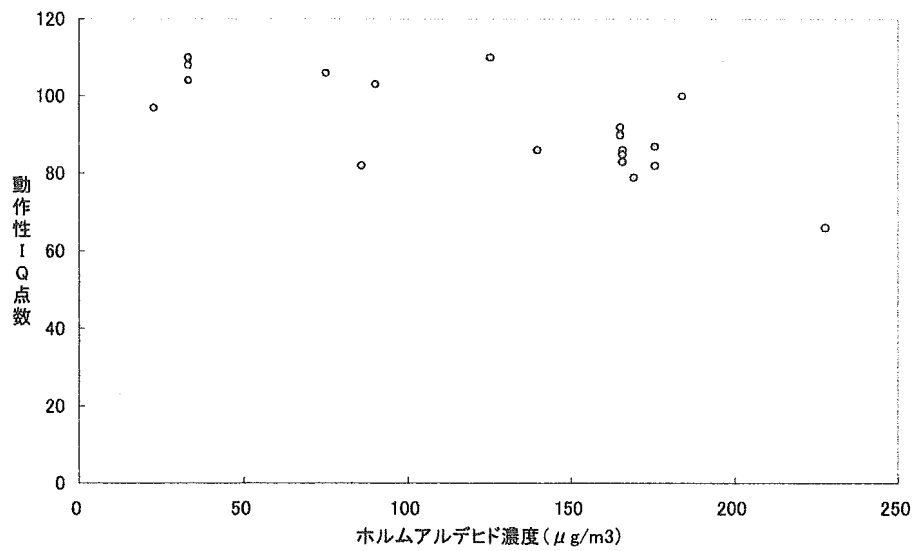


表9 毛髪中ミネラル・室内化学物質とWISC-III各検査の相関 (P<0.01) の項目

有害ミネラルとWISC-III

	Be	Cd	Hg	Al	Pb	As
全検査IQ						全検査IQ**
動作系IQ検査	3符合**	動作性IQ**		動作性IQ**		7積木模様**
言語系IQ検査				9組合せ** 8単語**		言語理解IQ** 4類似**

必須ミネラルとWISC-III

	Mg	Ca	Cr	Mo	Fe	Zn	P	Se	Na	K	Mn	Cu
全検査IQ	全検査IQ**						全検査IQ**	全検査IQ**				
動作系IQ検査	11記号探し**											
言語系IQ検査	言語性IQ** 言語理解IQ**	言語性IQ**		8単語**			言語性IQ** 言語理解IQ** 注意記憶IQ** 6算数** 8単語**	言語性IQ** 言語理解IQ** 10理解**				

必須性が想定されるミネラルとWISC-III

	Li	V	Co	Ni	B	Ce	Br	I
全検査IQ								
動作系IQ検査								
言語系IQ検査								

室内化学物質とWISC-III

	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	脂肪族炭化水素類合計	芳香族炭化水素類合計	ハロゲン化炭化水素類合計	テルペン類合計	エステル類合計	ケトン類合計	アルコール類合計	TVOC
全検査IQ	全検査IQ**						全検査IQ**				全検査IQ**
動作系IQ検査	動作性IQ** 知覚統合IQ** 7積木模様** 11記号探し**					知覚統合IQ**	動作性IQ** 1絵画完成** 7積木模様**	11記号探し**	13迷路**		動作性IQ** 知覚統合IQ** 7積木模様**
言語系IQ検査	言語性IQ**						言語性IQ**	言語性IQ** 言語理解IQ** 10理解**			言語性IQ** 注意記憶IQ** 6算数**

** : 相関係数は1%水準で有意(両側)

表 10 重回帰分析結果

重回帰分析結果

	Be	Cd	Hg	Al	Pb	As	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	脂肪族炭化水素類合計	芳香族炭化水素類合計	テルペン類合計	エステル類合計	ケトン類合計	アルコール類合計	TVOC
動作性IQ													0.031(+)			
知覚統合IQ																
処理速度IQ							0.028(-)									
1絵画完成																
3符合																
5絵画配列																
7積木模様						0.045(+)										
9組合せ				0.016(-)												
11記号探し							0.009(-)									
13迷路		0.047(+)	0.034(+)													
言語性IQ																
言語理解IQ																
注意記憶IQ																
2知識	0.034(-)	0.025(+)		0.022(-)			0.017(-)								0.007(-)	
4類似																
6算数							0.018(-)	0.037(+)								
8単語																
10理解																
12数唱																

各数字はP値 (＋)は正の関連、(-)は負の関連。

図4 「オレンジ」の図の解答と室内芳香族炭化水素類合計濃度

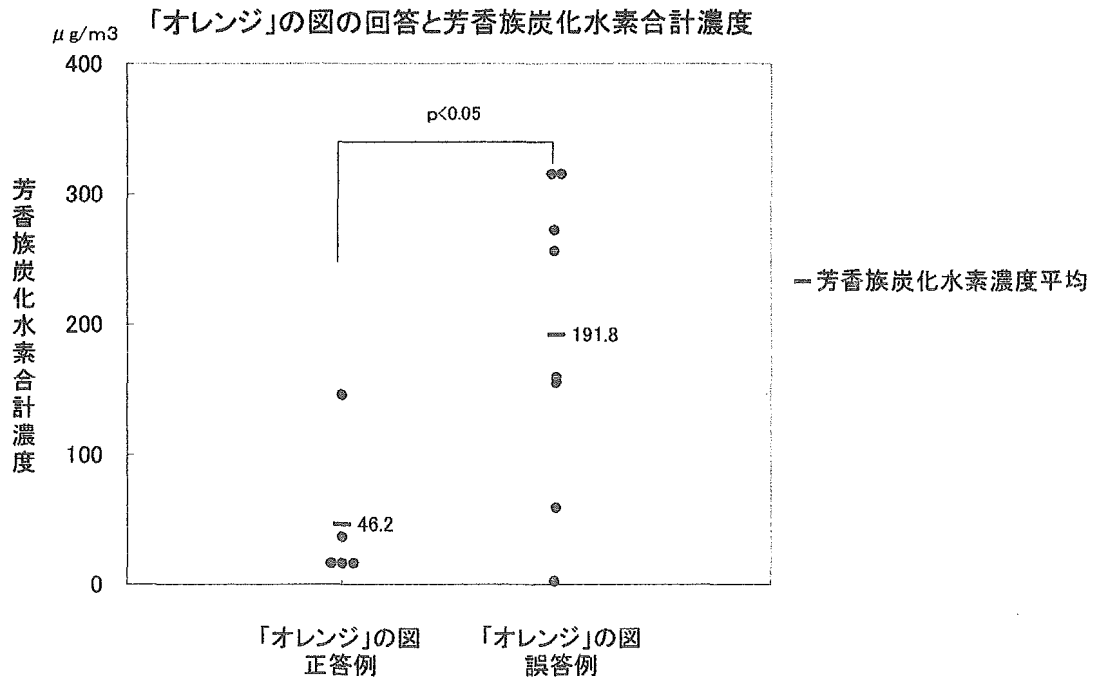


表 11 WISC-III検査結果と滑動性眼球運動

眼球運動とWISC-III検査点数との相関		全検査IQ												
		動作性IQ	知覚統合IQ	処理速度IQ	1絵画完成	3符合	5絵画配列	7積木模様	9組合せ	11記号探し	13迷路			
滑動性眼球運動(水平) Saccade出現率%	Pearsonの相関係数	-0.663	-0.803	-0.796	-0.891	-0.801	-0.415	-0.751	-0.653	-0.647	-0.641	-0.138		
	有意確率(両側)	0.073	0.016*	0.018*	0.003**	0.017*	0.306	0.052	0.079	0.083	0.087	0.768		
	N	8	8	8	8	8	8	7	8	8	8	7		
滑動性眼球運動(垂直) Saccade出現率%	Pearsonの相関係数	-0.237	-0.590	-0.505	-0.538	-0.488	-0.739	-0.339	-0.450	-0.128	-0.152	-0.697		
	有意確率(両側)	0.572	0.124	0.202	0.169	0.220	0.036	0.457	0.263	0.763	0.720	0.082		
	N	8	8	8	8	8	8	7	8	8	8	7		

		言語性IQ											
		4類似	6算数	8単語	10理解	12数唱							
滑動性眼球運動(水平) Saccade出現率%	Pearsonの相関係数	-0.238	-0.254	0.427	-0.091	0.147	0.309	-0.496	0.773				
	有意確率(両側)	0.570	0.543	0.291	0.831	0.728	0.456	0.212	0.024				
	N	8	8	8	8	8	8	8	8				
滑動性眼球運動(垂直) Saccade出現率%	Pearsonの相関係数	0.182	0.234	0.376	0.340	0.152	0.522	-0.046	0.852				
	有意確率(両側)	0.666	0.577	0.359	0.410	0.718	0.184	0.914	0.007**				
	N	8	8	8	8	8	8	8	8				

**：相関係数は 1% 水準で有意 (両側)
*：相関係数は 5% 水準で有意 (両側)

図5 動作性IQと滑動性眼球運動（水平）Saccade出現率

動作性IQ低下例では、滑動性眼球運動（水平）Saccade出現率が高く、滑らかな眼球運動ができない傾向があった（ $p < 0.05$ ）

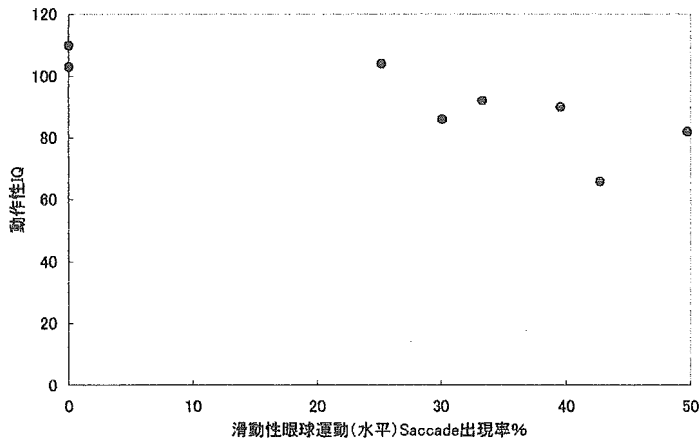


表12 男児症例のWISC-III結果の経過

1回目のWISC-III検査で動作性IQが低値であった男児の症例は、換気など家庭内化学物質の低減、食事中の化学物質の排除、生活中的活動・遊びなどの指導で改善してきている。（知能水準の分類：90-110点が平均、80-89平均の下、70-79境界線、69以下精神遅滞）

実施年齢	言語性IQ	動作性IQ	全検査IQ	言語理解IQ	知覚統合IQ	注意記憶IQ	処理速度IQ
5歳2ヶ月	101	66	83	108	67	79	89
6歳1ヶ月	94	90	91	92	87	103	75
7歳1ヶ月	101	97	99	102	89	103	108

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」

総合研究報告書（平成 15-17 年度）

**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**

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）

研究協力者 武田 篤（同講師）
斎藤 尚宏（東北大学大学院医学系研究科システム生理
現：ペンシルバニア大精神神経科）

研究要旨： 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 システムを用いてシックハウス症患者 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。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、一連の症状を引き起こすことを示唆する。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結果であると考えられた。

A 研究目的

大きな社会問題となっているシックハウス症候群（SHS）であるが、その病態機序には大きく分けて二種類が存在すると考えられている。一つは、明らかに高濃度の化学物質に暴露された結果生ずる急性中毒症状としてのSHSであり、この場合は同一環境で暴露された大部分の例に暴露物質に応じた症状が出現する。一方でもう一つ、比較的low濃度の暴露水準下に、一部の症例に出現するある症候のまとまりを示す一群があり、これらは化学物質過敏症と呼ばれる

（図1）。前者についてはこれまでの中毒学で理解できる経過をたどり、その対策としては室内空気汚染をできるだけ予防することが最大の対策となる。しかしながら、後者については、暴露レベルと症状の重症度が必ずしも関連しないなど古典的中毒学の概念では捉えきれない発症様式をとる。同一環境に居住する家族内でも発症者と未発症者が存在することから、その基礎として何等かの化学物質に対する過敏性が想定されている。近年欧米では、こうした症候群を化学物質一般に対する過敏症候群（Multiple chemical sensitivity, MCS）あるいは特発性環境耐性不良症（Idiopathic environmental intolerance, IEI）として捉える考えが提出されて来ている。これらの化学物質に対する過敏性を規定している個体因子が最大の解明されるべきポイントであると言える。

これまでの研究過程で我々はシックハウス症候群患者における嗅覚過敏の自覚に注目し、以下の検討を行った。

1) 嗅覚過敏に関する実態調査

これまで行ってきたシックハウス症候群患者調査から、75%の症例で入居・転居後に嗅覚過敏が生じ、日常生活で接するそれまでは気にならなかった種々の匂いが不快に感じるようになったことが判明している。またそうした匂いの暴露により頭痛・吐き気・めまい・息苦しさが生じると答えており、症状発現の誘因として重要であることが示唆される。具体的に気になる様になった匂いとして以下の項目が挙げられた。

具体的な気になる匂い

（重複回答あり）

- ・ 自動車などの排気ガス、タバコ、各種の芳香剤、塗装剤・・・各3名
- ・ 香水・・・2名
- ・ 以下各一名：電車やタクシーの車内臭、お線香、生コン、ドライクリーニング後の衣類、床屋・パーマ屋の匂い、酢酸臭、ゴム臭、マジックペン、シャンプー、殺虫剤、農薬、ガソリン

そこで、わが国で開発され、主に耳鼻科領域で広く用いられている定量的嗅覚検査法であるT&Tオルファクトメーターの標準試薬・試験紙を用いて、標準的な方法で嗅覚検査を施行し、検知閾値と認知閾値を求めた。しかしながら、患者群と非患者群との間に差異を認めることはできなかった。

2) fMRIによる嗅覚検査

以上の結果からシックハウス症候群発症の一因として、嗅覚が関連することが示唆された。しかしその機序としては、知覚閾

値の変化を伴う真の意味での「過敏」状態ではなく、嗅覚刺激に対する脳内信号処理過程での変調が存在するものと思われた。そこで患者9名、正常ボランティア9名について文書による同意を得た後に嗅覚刺激下でのfMRIによる脳血流評価を行った。

刺激物質としてバニラとトルエンを用いた。バニラは10%ポリプロピレンに希釈、トルエンは0.1mlを綿球に染み込ませて、それぞれ刺激マスクに至るラインに三方活栓を介して接続されたボトルに入れた。別室に設置された空気ボンベからの空気は毎分2ℓで被検者マスクに送られた。マスクは活性炭フィルター付きのものを使い、検査毎の使い捨てとした。マスクの対側には吸引ラインを接続し、検査室内が嗅覚刺激物質で汚染されることを予防した。一種類の刺激物質に付き、30秒間の嗅覚刺激を30秒間の休止を挟んで6回繰り返し、fMRI撮影を施行した。トルエンとバニラによる刺激の順序は被検者毎にランダムに変えた。被検者は目を閉じて、臭いがするかどうかだけに集中する様に説明され臥位のまま安静を保った。

結果、バニラを刺激とした場合、両群間で大きな差異は認めなかったが、トルエンを刺激物質として用いた場合、患者群で極めて広範な脳内領域で反応が亢進していた。亢進部位は主にテント下に分布していた。主な場所は小脳、中脳、視床下部、側頭葉内側部、頭頂葉皮質下などであった。

以上、1) 2) については既述(平成12-14年度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、診断治療法に関する研究(班

長:石川哲先生)」班報告書)の通りであるが、特にfMRIを用いた研究は、原因不明の機序で多種類の化学物質暴露に対して過敏症を示す、化学物質過敏症の病態を説明し得るデータとして興味深いものであった。

しかしこのfMRIを用いた嗅覚検査法には以下の様ないくつかの欠点があった。

a) 嗅覚刺激が安定しない

嗅覚刺激のon/offを回路途中の刺激物質を入れたボトルからの三方活栓の開閉で行っていたため、on直後の刺激濃度が必然的に高くなり、その後低下していくと言う経過を辿っていた。実測でon時のトルエン刺激は概ね4-20ppm程度の間で変化していた。

b) on/offを手動で行うことによる誤差

三方活栓の開閉はMRI室内の研究助手がMRI撮影タイミングに併せて手動で行っていたが、必然的に誤差が伴っていた。

c) 刺激濃度が調節できない

刺激は綿球に染み込ませた刺激物質からの自然放散に依ったが刺激濃度を調節する系を持たないため、閾値など基本的な検討が出来なかった。

d) 刺激切り替え部とマスク間のチューブに存在するdead spaceにより刺激切り替えとマスク内ガス濃度の変化の間にタイムラグが生じてしまう。

e) 刺激のon/offが必ずしも吸気呼気のタイミングと合致しない

こうした欠点も一因として、患者群全体としてはトルエンに対する過敏反応を示したものの、結果の個体差が非常に大きく、測定法としての信頼性にはやや不十分な部

分があった。そこで本研究ではこれらの欠点を改良してより信頼性の高い嗅覚刺激系を確立し、症例毎に本検査法を用いた新しいSHS診断法を開発することを目標とした。

B 方法

以前の方法では、刺激物質としてバニラとトルエンを用いたが、バニラは10%ポリプロピレンに希釈、トルエンは0.1mlを綿球に染み込ませて、それぞれ刺激マスクに至るラインに三方活栓を介して接続されたボトルに入れた。別室に設置された空気ポンプからの空気は毎分2ℓで被検者マスクに送られた。しかし手動による刺激タイミングには必然的に誤差を含むなどの欠点があった。また嗅覚刺激物質の濃度が一定しないのは最大の欠点であった。これまでの嗅覚刺激系の欠点を克服するために以下の改善を行った(図2~4)。

a) 刺激生成系としてパーミエーター(ガステック社)を用いる。

パーミエーターは基準ガス発生装置としても広く用いられる装置であるが、基本的には恒温装置と空気流量調製装置からなる。恒温槽の温度と拡散チューブの口径変更、空気流量の調節により、揮発性物質について目的とする濃度の基準ガスを作成することが出来る。ガス濃度は以下の式で規定される。

$$C(\text{ppm}) = (K \times D_r \times 103) \div F(\text{l/min})$$

ここでCは生じるガス濃度、KとDrは目的とする希発物質と拡散チューブで規定される定数、Fは空気流量を示す。

パーミエーターと標準的な拡散チューブを用いることにより、トルエンの場合、概ね1~50ppmの濃度の刺激ガスを1~4ml/minの流量で連続して得ることが出来る。

b) 刺激のon/offをMRI室内の被検者マスク近くの空気弁で切り替える。さらにその空気弁はMRI室外の電磁弁を介した圧縮空気により遠隔操作する。電磁弁は最終的にPCで制御されるが、このPCはMRI装置と接続することにより、撮影との誤差のない刺激タイミングの同期を保証できる。直接のガス刺激切り替えを極力、被検者マスクの近くに持つていくことにより、マスクとの間のdead spaceを細小にして刺激タイミングのずれを防ぐ。

c) 嗅覚刺激onの空気とoffの空気ともに常に解放系として、マスクへの接続の有無により圧変化が生じて、回路内ガス濃度に変動が生じない様にする。

マスクは活性炭フィルター付きのものを用い、検査毎の使い捨てとした。マスクの対側には吸引ラインを接続し、検査室内が嗅覚刺激物質で汚染されることを予防した。一種類の刺激物質につき、30秒間の嗅覚刺激を30秒間の休止を挟んで6回繰り返し、fMRI撮影を施行した。トルエンとバニラによる刺激の順序は被検者毎にランダムに変えた。被検者は目を閉じて、臭いがするかどうかだけに集中する様に説明され臥位の

まま安静を保った。

以上の改良を加えた検査系を作成し、以下の fMRI の条件設定を行った。試行錯誤の上で、以下の様な条件設定を行い、比較的安定した結果を得ることができた。機種は Siemens 社の 1.5T の静磁場を持つ MRI 装置 (Symphony) であり、標準の whole-head coil を使用した。頭部の運動をできるだけ制限するために、頭部をスポンジや布で外部指示装置から軽く圧迫し、頸部にはカラーを装着した。機能画像は T2-weighted gradient echo-planar imaging で撮影された。この方法で得られるシグナルは特に血液中酸素レベルに依存する (BOLD 強調, blood oxygenation level-dependent contrast)。さらに詳細な条件は別に示す通りである (表)。

解析に使用したソフトウェアは MRIcro (Rorden C and Brett M, 2000) と SPM99 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London) である。120 image volume の機能画像は一次画像に変換され、各種の補正後に EPI template (12 parameter affine and nonlinear cosine basis function transformation) に従って標準座標軸に変換された。スムージングは Gaussian kernel (10 mm, full-width at half-maxima) に依った。それぞれのセッションはシグナル平均値が 100 になる様に調整された。Statistical parametric map (SPM) 法による検定は HDF (hemodynamic delay function) を規範として行われた。

C 研究結果

刺激のオン・オフ時間、繰り返し回数などを様々検討したが、結局のところ、これまでの条件が一番再現性良くシグナル検出を可能とすることが判明した。改良された本刺激装置を用いることにより、これまでの検査法と異なり、被検者毎に嗅覚刺激による確実なシグナル捕捉が可能となり、嗅覚検査法としての精度は明らかに向上していた。また同一被検者における再現性も良好であった。検査装置が安定して稼動することを確認した上で、症例での検討を始めた。

SHS 患者 7 例と健常対照者 10 例における結果を示す (図 5・6)。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。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 (NeuroReport 16:927, 2005) 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、一連の症状を引き起こす様な発症メカニズムの存在を示唆する。こうした仮説は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と思われた。

D 考察

これまでの研究からも明らかな通り、シックハウス症候群患者の症状は化学物質過敏症（MCS, Multiple Chemical Sensitivity）や特発性環境不耐性症（IEI, Idiopathic Environmental Intolerance）で報告されている症候と、発症後嗅覚過敏を訴える点も含めて、類似している面が多く、両者の少なくとも一部は同一概念でとらえることのできる症候群である可能性がある。すなわちシックハウス症候群の少なくとも一部は、気密性が極めて高い一方で、最新の工業化建材を多用して建築されるわが国の一般住居で発生した MCS / IEI であると捉えることには異論がないと思われる。わが国で特に多発し問題となっている理由は、1) 新築住宅が多い、2) 工業化住宅が多い、点が挙げられるであろう。

同一環境でも発症者と非発症者が存在する一方で、非常に高い VOC 濃度の暴露下ではすべての個体で急性毒性症状を示すこと、また VOC 濃度がある程度以下の環境でのシックハウス症候群発生は稀であることから、シックハウス症候群とは、環境 VOC 濃度と個人の感受性との相対関係で生じていると考えられる。すなわちシックハウス症候群の対策には、建材や居住環境の整備と言った環境因子の改善とともに、個体側に MCS / IEI を生じる機序が解明されなければ真の解決をもたらすことはできないことが容易に予想される。

本症候群患者の大多数で発症後の嗅覚過敏の自覚が認められた。嗅覚過敏症状は MCS / IEI で広く見られる愁訴である。過敏を示す嗅覚刺激物質の対象は、必ずしも

発症原因となった化学物質のみではなく、日常生活でそれまで何等問題なく接してきた嗅覚刺激物であることが多い。実際の回答をみると、実に幅広い対象が過敏対象になっていることがわかり、特定の原因物質を特定することは困難である。しかしながら一般的には有機溶媒に関連した芳香物質が多い様に思われる。通常の嗅覚テストによるこれまでの検討では我々を含めて、患者群と非患者群との間に明らかな差異を見出せなかったことから、少なくとも患者に特異的な嗅覚過敏は確認できなかったと結論される。

そこで fMRI を用いて脳内の嗅覚情報処理系を直接検討することを試みたところ、トルエンに対する反応性は患者群で異常亢進を示した。もし SHS 患者において、微量の室内汚染物質によりこれらの脳内部位の異常興奮が継続するとすれば、精神機能や自律神経機能に極めて重大な変調を来したとしても不思議ではないであろう。しかしながら以前の検査法では症例毎の安定した検査結果を得ることが困難であった。

今回の改善により、更に安定した嗅覚刺激系の確立がなされた。fMRI に特化したこの嗅覚刺激系はパーミエーターと言う汎用性の基準ガス発生装置と組み合わせることにより様々な化学物質に応用可能である。今後、結果の安定性ととも、刺激閾値の問題、多種化学物質に対する過敏性の問題を検討していく予定である。本研究によりこれまでと全く異なったアプローチによるシックハウス症候群・化学物質過敏症の病態理解が進むものと思われる。今回は限られた症例数ではあったが、特にトルエンの刺激により、患者群では健常者と異なり、

脳幹、辺縁系、小脳、間脳などが賦活される傾向が示された。この結果は最近報告されたパニック障害患者に於いて脳代謝が亢進している脳部位とも類似している。すなわち、シックハウス症の病態メカニズムの一つの仮説として、建材等の臭い刺激により、パニック障害類似の不安発作が惹起されている可能性が示唆され極めて興味深いと結果であると思われた。

E 結論

シックハウス症候群はわが国の住宅事情の特異性により特に発生率が上昇した MCS / IEI の一つの表現形であると考えられる。主要症候は、入転居後、数ヶ月を経て生じ、しかも同時に出現した嗅覚過敏症状により、必ずしも当初の住居環境のみでなく、複数の嗅覚刺激を受ける環境下で再現される。こうした調査結果は、特定の住宅環境での建材等から放出された化学物質の暴露を繰り返されるうちに、類似の有機系芳香物質に対する過敏反応が生じ、異常な中枢神経系の反応性が獲得され一連の症候が生じていることを示唆する。こうした、中枢神経系が特定の化学物質により感作され、過敏反応を獲得する (neuronal sensitization) という考えは、これまで仮説として提出されていたものの、実際にそれを裏付ける証拠に乏しかった。のみならず SHS を含めた MCS / IEI 一般を精神疾患や心身症の一型であると捉える考え方も根強く残っている。こうした中で今後、嗅覚の脳内信号処理系に着目した我々の検討は新

たな局面からの病態解明の一助となるものと思われる。

謝辞

嗅覚刺激装置の開発に御指導御協力頂きました。東北大学流体科学研究所・佐藤岳彦先生に深謝致します。

SHS 患者検診についてご協力を頂いた東北大学工学部・吉野 博先生、かくた子どもクリニック・角田和彦先生、尚絅女子大学・北條祥子先生に深く感謝致します。

fMRI の施行にあたっては中江病院院長・泉山昌洋先生の全面的な御協力を頂きましたことを併せて感謝致します。

図 1

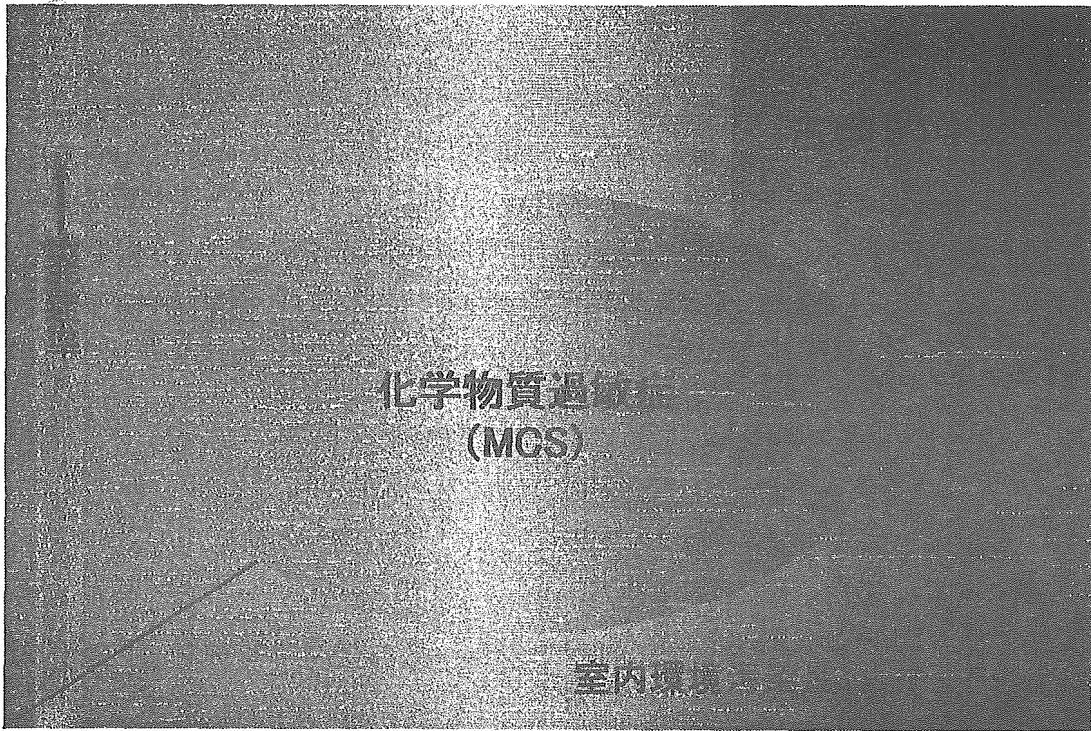


図 2

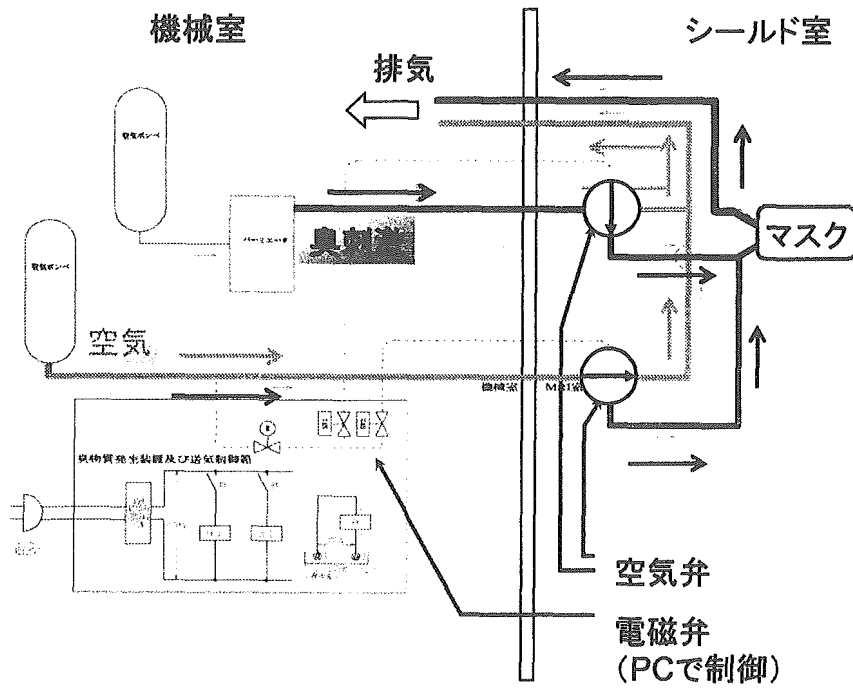


図 3

MRIシールド室

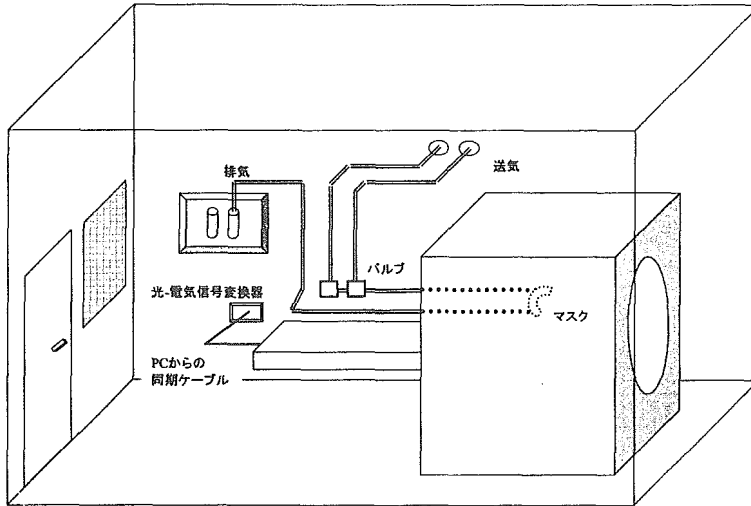
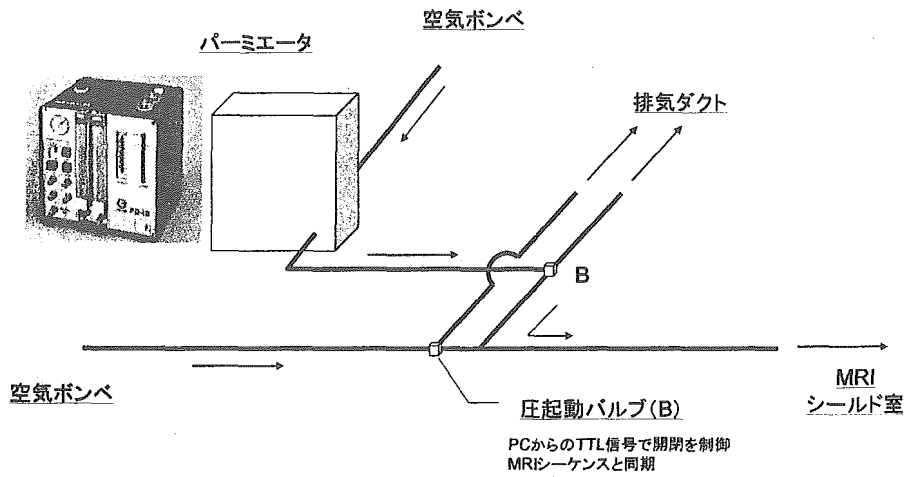


図 4

臭物質発生装置および送気装置

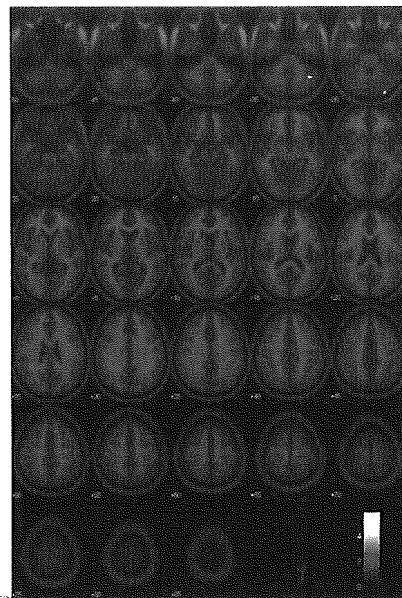
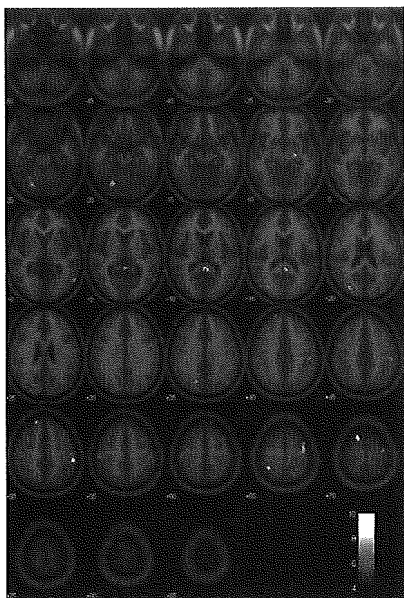


☒ 5

Vanillin

Control

MCS



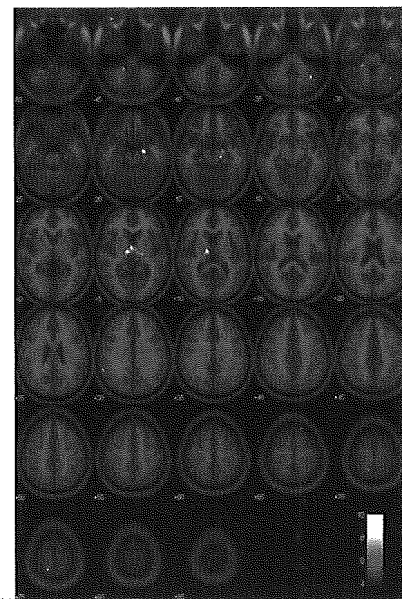
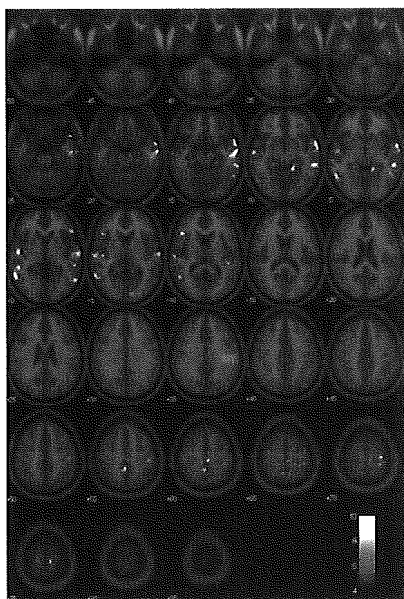
$P < 0.001$ (uncorrected)

☒ 6

Toluene

Control

MCS



$P < 0.001$ (uncorrected)

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」
総合研究報告書（H15-17年度）

「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

分担研究者 相澤好治（北里大学医学部衛生学公衆衛生学）
研究協力者 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）
宮島江里子（北里大学特別研究生、いすゞ自動車株式会社）
拝野貴之（北里大学特別研究生、厚木保健福祉事務所）
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）
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）
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）
坂部 貢（北里大学薬学部公衆衛生学教室）
宮田幹夫（北里研究所病院臨床環境医学センター）
石川 哲（北里研究所病院臨床環境医学センター）

はじめに

シックハウス症候群の概念やメカニズムは明確に確立しておらず、疾病概念の確立を目指し、客観的検査方法を模索した。まずシックハウス症候群の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。

磁気共鳴撮像（functional magnetic resonance imaging, 以下fMRI）を用いて、化学物質曝露に起因するのシックハウス症候群と対照群について撮像された脳画像を検討し、病態解明と診断法に用いられるかどうか検討した。