

III シックハウス症候群患者における 眼循環動態への血中作動性物質の 関与

A. 研究目的

我々はこれまで網膜循環動態における血管作動性物質の役割について検討を重ねてきた。特に、重要な血管拡張因子である一酸化窒素(NO)、また血管収縮物質であるアンギオテンシン II を司るレニンの前駆物質であるプロレニンに着目し、解析を行ってきた。そして、糖尿病患者では網膜症の進行に伴って一酸化窒素化合物(NOx)およびプロレニンが上昇し、さらに血中プロレニン濃度と中心窩脈絡膜血流との間に有意な負の相関を認めた。これより、糖尿病患者では網膜症発症前から中心窩血流量が低下しており、この低下に NO あるいはプロレニンが関与していることを報告した。

本研究 I より、シックハウス症候群患者では眼循環障害が引き起こされていることが明らかとなった。そこで我々はこの循環障害に血管作動性物質が関与しているか否か検討した。

B. 対象と方法

対象は当科外来を受診したシックハウス症候群患者のうち採血に同意していただいた女性患者 11 名を対象とした。循環動態測定後、前腕静脈より静脈血 5cc を採取し、以下の分析に用いた。

* ENO-20 (エイコム社製)

NO は生体において数秒以内に不活性化され、その濃度を直接測定することは極めて困難である。NO は酸化されると NO₂⁻、さらに NO₃⁻、になるが、この NO₂⁻+NO₃⁻濃度を測定することにより、生体における NO の動態を推測することが可能である。近年市販された ENO-20 により Griess 法に基づく高速液体クロマトグラフィーで NO の安定した代謝産物である NO₂⁻+NO₃⁻濃度を分離測定することができる。我々は本装置を用いて、糖尿病患者では血漿 NOx 濃度が上昇することを報告した。

* 抗体活性化直接プロレニン測定

我々は常盤工業(株)との共同研究から、従来の測定法より精度の高い抗体活性化直接プロレニン測定を行うことにより、糖尿病患者では網膜症の病期が進むにしたがって血清プロレニン濃度が上昇することを報告した。

C. 結果

- ・シックハウス症候群患者(n=11)における血漿 NOx 濃度および血清プロレニン濃度はそれぞれ $2.2 \pm 1.7 \mu\text{mom/L}$ および $74.3 \pm 53.8\text{pg/mL}$ であり、正常群におけるそれらの平均値 $2.0 \pm 0.8\mu\text{mom/L}$ および $102.1 \pm 61.6\text{pg/mL}$ と比べ有意差は認めなかった。

D. 考案

本研究からは重要な血管作動静物質である NO あるいはレニンの前駆体である prorenin 濃度とシックハウス症候群患者の眼循環動態との間には有意差は認められなかった。

E. 結論

今回の少数例における検討ではシックハウス症候群患者における眼循環障害と血中 NO_x およびプロレニン濃度との関連は明らかではなかった。

F. 研究発表

論文発表：なし
学会発表：なし。

知的所有権の取得状況
未取得

IV. ホルムアルデヒド短期曝露による ネコ網膜血流への影響の検討

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にホルムアルデヒドが挙げられる。我々はこれまでの研究から、シックハウス症候群患者では眼循環障害が引き起こされている可能性があることを報告している。そこで今回、ネコを用いて高濃度短期ホルムアルデヒド曝露による眼循環動態、特に網膜循環への影響を検討した。

B. 対象と方法

成ネコ 4 眼を用いた。エンフルレンで非動化し、人工呼吸にて管理した。3%ホルムアルデヒド 20ml とそれをしみ込ませた瓶を人工呼吸器の吸気に接続し、10 分間曝露した。レーザードップラー眼底血流計 (CLBF model 100, キヤノン) を用いて網膜血管径、血流速度を同時に測定、網膜血流量を算出した。なお、実験動物に対しては苦痛を与えないよう十分に配慮した。

C. 結果

ホルムアルデヒド曝露前後で、平均血圧、心拍数に有意な変化は認められなかった。網膜血管径、網膜血流速度は曝露中の 10 分間及び曝露後 5 分までで、それぞれ最大 $2.2 \pm 1.0\%$ (平均 \pm 標準誤差)、 $6.2 \pm 3.3\%$ の増加を示したが、有意な差は認めなかった。同様に網膜血流量は $8.4 \pm 3.2\%$ の増加傾向はあるものの有意な差はなかった。

D. 考案

網膜の眼循環に対して、今回の高濃度ホルムアルデヒド負荷は影響を及ぼさなかった。我々は健常成人における医学生の解剖実習による高濃度ホルムアルデヒド曝露の眼血流の検討で、網膜組織血流量は不変、視神経乳頭血流量は減少すると報告した。今回の結果はこれと網膜血流に関しては一致するものである。網膜血管には神経支配がほとんどないとされ、

網膜血流に対する神経性の調節が影響しなかった可能性があると考えられる。

E. 結論

短期ホルムアルデヒド高濃度負荷によりネコ網膜血流量は障害されなかった。今後は同様に脈絡膜血流への影響を検討する必要がある。

F. 研究発表

論文発表：なし。

学会発表：なし。

知的所有権の取得状況

未取得

V シックハウス症候群患者の網膜動脈—収縮期/拡張期血流速度比

A. 研究目的

これまでに我々は、シックハウス症候群患者の脈絡膜血流量は正常者に比べ減少している事、網膜血流量は正常者に比べ差はなかったことを報告してきた。今回は、網膜血流速度、収縮期/拡張期血流速度比に着目し、シックハウス症候群患者における網膜循環動態を評価し、検討を加えた。

B. 研究方法

1) 対象

平成13年12月から平成17年度9月までに、旭川医科大学化学物質過敏症外来を受診し、シックハウス症候群の診断基準を満たし、シックハウス症候群と診断され、旭川医科大学付属病院眼科に紹介された女性患者21名を対象とした。シックハウス症候群と年齢および性別をマッチさせた健常人21名を対照とした。

2) 方法

＜血压、心拍数測定＞

自動血压測定器により、血压と心拍数を測定。

＜眼循環測定＞

キャノンのレーザードップラー血流計 CLBF model 100 を用いて、非侵襲的に網膜動脈の血管径、血流速度、血流量を計測した。また、心拍周期における血流速度波形から、収縮期/拡張期血流速度比(Pulsatility Ratio)を算出した。一般に、Pulsatility Ratio は血管抵抗の指標の一つで、測定部位よりも末梢側の血管抵抗を反映すると考えられている。

C. 研究結果

血压、心拍数は両群で差はなかった。以前、我々が報告したのと同様に、シックハウス症候群患者の網膜血流量は、正常者に比べ有意差は認められなかった ($11.6 \pm 3.4 \mu\text{l}/\text{min}$ vs $11.9 \pm 2.5 \mu\text{l}/\text{min}$, unpaired t-test, $P=0.70$)。シックハウス症候群患者の血管径 ($108 \pm 14.7 \mu\text{m}$)、平均血流速度 ($42.6 \pm 9.6 \text{mm}/\text{sec}$)、は正

常者の血管径 ($113.2 \pm 9.3 \mu\text{m}$)、平均血流速度 ($39.6 \pm 6.8 \text{mm/sec}$) に比べ有意差は認められなかった ($P=0.18$, $P=0.25$)。

シックハウス症候群患者の網膜血流速度波形は、正常者に比べ振幅が増大しており、Pulsatility Ratio は、正常者に比べ有意に増加していた。 (3.47 ± 0.5 vs 2.58 ± 0.5 , $P < 0.001$)

D. 考察

シックハウス症候群患者の網膜血管径、網膜動脈平均血流速度、網膜血流量は正常者に比べ、有意差はなかった。しかしながらシックハウス症候群患者の Pulsatility Ratio は、有意に増大していた。一般に、Pulsatility Ratio の増大は、測定部位よりも末梢側の血管抵抗増大を示唆し、血流量の減少が予測される。しかしながら、本研究のシックハウス症候群患者では、Pulsatility Ratio の増大にも関わらず、血流量の減少はなかった。このことは、シックハウス症候群患者における Pulsatility Ratio の増大は、末梢側の血管抵抗増大によるのではなく、測定部位よりも中枢側、つまり、全身循環の異常によることが推測された。過去に、シックハウス症候群患者では、神経支配のない網膜の血流量は変化がなく、神経支配の豊富な脈絡膜の血流量は減少していたことを報告した。さらに本研究では、網膜循環動態の解析により、シックハウス症候群患者での全身循環の異常が推測され

た。シックハウス症候群患者では自律神経系の異常が指摘されており、眼循環の異常、全身循環の異常は自律神経の異常によって引き起こされている可能性が考えられた。

E. 結論

シックハウス症候群患者では、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。

F. 研究発表

論文発表：投稿予定

学会発表：発表予定

H. 知的所有権の取得状況

未取得

VI 医学部学生人体解剖実習前後における網膜及び脈絡膜循環動態の検討

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にホルムアルデヒドが挙げられる。我々はこれまでの研究から、シックハウス症候群患者では眼循環障害が引き起こされていることを報告した。そこで平成16年度研究において、医学部学生における人体解剖実習（高濃度ホルムアルデヒド曝露）による眼循環動態への影響を検討した。人体解剖実習開始前および実習終了後（実習時間：午後1時～5時）に

Heidelberg Retina Flowmeter (HRF)を用いて網膜組織血流量と、大部分が脈絡膜循環に支配される視神経乳頭の血流量を測定した。その結果、解剖実習前後では網膜組織血流量には有意な変化を認めなかったが、視神経乳頭血流量は平均12.2%減少していた。そこで本年度は、シックハウス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によってシックハウス患者様症状を呈した学生と呈しない学生の2群に分け、人体解剖実習前後で施行し、シックハウス患者とホルムアルデヒド暴露との類似性を検討する。

B. 対象と方法

対象は旭川医科大学医学部医学科2年生9名9眼（男性5名、女性4名）であった。以前の人体解剖学実習で頭痛、めまい、蕁麻疹、吐き気、腹痛、胸焼けなどの全身症状のいずれかを自覚した者の4名を症状あり群、いずれの全身症状を自覚しなかった者の5名を症状無し群とした。約1ヶ月の冬季休暇後の人体解剖実習の開始日前日と実習3日間実習終了60分後（実習時間：午後1時～5時）で眼循環測定を行った。眼循環測定は、シックハウス患者に用いて測定した網膜動脈血流測定、中心窩脈絡膜血流測定を測定した。

眼科一般的検査終了後、散瞳下で眼循環測定を以下の方法を用いて施行した。

<眼循環測定>

- ・レーザードップラー血流計
- ・レーザードップラー眼底血流計（キヤノン CLBF model 100）

（倫理面への配慮）

* 検査に際しては倫理面に配慮し、患者に十分な説明をし、書面による同意を得てから検査を施行した。

C. 研究結果

実習中のホルムアルデヒド暴露濃度は、解剖実習体から30cmで第一日目が、0.30 ppm、第2日目が、0.27 ppm、第3日目が、0.26 ppm（いずれも室温は21-22度）と高濃度であった。

厚生労働省による有害科学物質指針値は、ホルムアルデヒド 0.08 ppm である。

<眼循環測定の結果>

* 網膜動脈血流量（レーザードップラー眼底血流計）

全身症状あり群の実習後の網膜血流量は、症状なし群に比べ低値ではあったが、有意差は認められなかった。（ $9.0 \pm 3.5 \mu\text{l}/\text{min}$ vs $12.3 \pm 2.5 \mu\text{l}/\text{min}$ unpaired t test, $P = 0.37$ ）

* 中心窩脈絡膜血流量（レーザードップラー眼底血流計）

全身症状あり群の実習後の中心窩脈絡膜血流量は、実習前に比べ平均29.4%の低下あり、全身症状なし群に比べ有意に低下していた（unpaired t test, $P = 0.02$ ）。

全身症状なし群の実習後のそれは、実習前に比べ平均 106%であった。

D. 考察

本研究からも、高濃度ホルムアルデヒド曝露によって眼循環障害が引き起こされることが示唆された。とくに、網膜動脈血流量が変化せず、中心窩脈絡膜血流量が減少した結果はシックハウス症候群患者における研究から得られた知見、すなわちシックハウス症候群患者では網膜血流量は変化し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る。視神経乳頭は大部分が脈絡膜循環に支配されていることから、昨年度の人体解剖学実習における検討とも結果が一致している。本研究は、あくまでも急性曝露実験であり、検討しなければならぬ点も多いが、とくに原因物質がホルムアルデヒドである場合には、シックハウス症候群の病態を考える際にホルムアルデヒドによる眼循環障害の可能性も考慮しなければならないことを示唆すると考えられる。シックハウス患者とホルムアルデヒド曝露との眼循環における類似性を初めて報告した。

E. 結論

ホルムアルデヒド高濃度曝露により眼循環障害が引き起こされる可能性が示唆された。

F. 研究発表

論文発表：投稿予定

学会発表：発表予定

H. 知的所有権の取得状況

未取得

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

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

研究要旨

シックハウス症候群を研究する上で化学物質過敏症発症の有無は疾患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が重要である。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、シックハウス症候群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。

A. 研究目的

シックハウス症候群の発症原因である環境増悪因子が除去された後でも、「アレルギーの感作」に類似した「化学物質に対する過剰反応」を呈する者が少なからず存在する。しかしながら、その本態は未だ不明であり、信頼に値する予防法や治療法がない現状である。その理由として、今日、神経内科学、内分泌学、生理学、心身医学等の様々な観点からこれらの化学物質過敏症患者を対象とした臨床的・基礎医学的データが蓄積されつつあるが、科学的に共通の環境条件での非発症者との厳密な比較検討をした研究が存在しないことが挙げられる。本研究では、これらの化学物質過敏症患者群と対照群における、背景因子と免疫学的相違点を見だし、病態解明と発症予防法、治療法開発への足がかりとする。

なお、平成17年度は協力研究者が転任となったが、転任先医療施設が平成17年4月開設の新築建造物であることに注目し、同施設内に勤務する職員を対象としたシックビルディング症候群と化学物質過敏症に関する経時的な調査を開始し、前述の2群の対象を確保すると共に、簡易式の負荷試験システムも設置することにより本研究の進展を図ることとした。

B. 研究方法

【平成15、16年度】

1. シックハウス症候群と化学物質過敏症の診断

病歴とQEESI問診票（改訂版）を用いる（文献1）。

2. 対象者の選択

第1群：シックハウス症候群あるいはシックビルディング症候群を契機として発症した多種化学物質に対する過敏症の患者群、第2群：第1群の患者と同じ住居あるいは事業所で生活をしている同姓、年齢が近い者のうち、全く化学物質過敏症と考えられる症状を呈さない群。

3. 負荷試験システム

空気清浄機を設置した簡易式の清浄空間を隣室で2部屋作成し、その一方を負荷の前室として使用し、他方に負荷試験ユニットを設置する。対象者をアンマスキングの目的で、負荷試験の1時間前より前室で待機させた後に負荷試験を実施する。負荷試験用の揮発性化学物質としては、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン（各々、厚生労働省の指針値の10分の1の濃度）を用いる。

4. 解析項目

負荷試験の前後で2回実施するもの：末梢静脈血採取（一般検血、白血球分類、蛋白分画、総IgE抗体、特異IgE抗体）、フローサイトメトリーによる末梢血CD4/8比、末梢血単核球培養上清の作成および後日のインターロイキン5、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子濃度等の測定、電子瞳孔計（イリスコーダ）

負荷試験中にモニターするもの：血圧、脈拍、経皮的動脈血酸素飽和度、脳内血流ヘモグロビン濃度（NIRO）

【平成17年度】

1. 施設内の揮発性化学物質濃度測定

横浜市立みなと赤十字病院の院内7部署で測定を実施した。すなわち、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）であり、測定時期は、同施設の開院時、1年後、3年後の計3回とした。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。

2. 問診と血清保存

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（資料1-3）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問診票を同施設の開院時、1年後、3年後の計3回実施する。血清保存は、職員検診時（開院時、1年後、3年後の計3回）に、少なくとも3ml以上の余剰血清を採取し、1mlづつ-80℃以下で分注保存する。保存時に、血清は無記名化（コード化）され、血清中物質の測定者はコード番号のみでの扱いとする。

3. 比較研究

比較研究の時期は、同施設の開院1年後、3年後の計2回であり、対象者は、第1群：問診結果にて、化学物質過敏症の発症が強く疑われる職員、第2群：第1群の職員と同じ部署で同性かつ年齢が近い非発症の職員とする。検査項目は、職員検診のデータから一般検血、一般生化学、職員検診以外の項目としては、総IgE、特異IgE（HD、ダニ、スギ、ホルムアルデヒド、TDI、MDI、HDI）とした。

4. 負荷試験システム

横浜市立みなと赤十字病院内にも、空気清浄機を備えた簡易式の清浄空間を2部屋作成し、その一方を負荷の前室として使用し、他方に負荷試験ユニットを設置する。対象者をアンマスキングの目的で、負荷試験の1時間前より前室で待機させた後に、負荷試験を実施する。負荷試験用の揮発性化学物質としては、ホルムアルデヒド、トルエンを用いる。

5. 解析項目

負荷試験の前後で実施するもの：末梢静脈血採取（一般検血、白血球分類、一般生化学、血糖、甲状腺ホルモン、コルチゾール、総IgE抗体、CD4/8比、血液ガス）、動脈血ガス、呼吸機能検査（フローボリューム曲線）、瞳孔反応（電子瞳孔計）

（倫理面への配慮）

上記の研究実施に際し、研究内容を文書で説明し、参

加への同意確認を文書で得る。説明文書には、同意がいつでも撤回できること、個人情報他へ漏れることがないことが記載されている。

C. 研究結果

【平成15、16年度】

平成15年度は負荷試験システムが未完成であったため、研究対象となるシックハウス症候群、化学物質過敏症およびその疑い患者の確保にとどまった。問診票による内訳としては、シックハウス症候群・シックビルディング症候群を契機として発症した化学物質過敏症群（48.5%）、シックハウス症候群・シックビルディング症候群だが化学物質過敏症を発症していないと考えられる群（15.5%）、シックハウス症候群・シックビルディング症候群とは無関係に発症した化学物質過敏症群（36%）であった（資料2）。平成16年度は、上記の化学物質過敏症患者のうち、発症の前後を通して共通の環境条件にあるにも関わらず発症しなかった同居者・同僚が存在するケースを抽出した。但し、この条件で両者の同意のもとに負荷試験を実施できたのは1件（2例）のみであり、結果として、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、眼のチカチカ感を訴えた。また、自律神経機能検査として実施したイリスコーダ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増強し、交感神経系の緊張が明らかであった。これに対し、対照健常者である配偶者においては自覚症状、他覚所見ともに異常はみられなかった。また、本例の患者と対照者については、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、血糖、甲状腺ホルモン、コルチゾール、総IgE抗体、ホルムアルデヒド特異IgE抗体、CD4/8比、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。

【平成17年度】

平成17年度は、研究協力者の転任先での新たな関連研究として開始したため、目的とする2群（第1群：問診結果にて、化学物質過敏症の発症が強く疑われる職員、第2群：第1群の職員と同じ部署で同性かつ年齢が近い非発症の職員）における比較研究は未実施であり、今回は調査研究開始時点での対象者の問診結果の解析にとどまった。

結果として、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(資料4)。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(資料5)。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(資料6)。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(資料7)。その他の因子についても検討したが、過敏症点数、症状点数に有意差を示す因子は今回の問診結果からは得られなかった。

D. 考察(今後の予定)

本研究は今後も継続する予定であり、1年後に比較研究の対象となる2群(患者群と対象群)を選択し、負荷試験を実施する。今後の検討課題としては、拡大研究としての、新築・リフォームの多施設における同様の検討を実施することによる対象者数の確保と地域差の検討や血清サンプルのプロテイン解析、遺伝子解析等が考えられる。

E. 結論

簡易化学物質負荷試験システムは、化学物質過敏症の病態解析・治療法開発の目的において有用であると考えられる。さらに負荷試験の症例数を増やし検討する必要がある。

F. 健康危険情報

揮発性化学物質による負荷試験を実施するが、その濃度は厚生労働省の指針値濃度であり、日常的に存在する環境と大差がないため、安全性は高い。本研究においては、前室におけるアンマスキングの後に負荷試験をすることが有意義なものであり、負荷そのものの濃度に危険がないことは、患者同意書の中にも述べてある。

G. 研究発表

第41回日赤医学会(平成17年10月7日、松江)で発表した。誌上発表はなし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では予定なし

I. 文献

- 1) Miller CS, Prihoda TJ: The environmental exposure and sensitivity inventory (EEL): a standardized approach for measuring chemical

新病院開院より勤務をされている職員の皆様へ**「職場環境における化学物質過敏症発症に関するアンケート調査」への協力をお願い**

アレルギーセンター 中村 陽一 他

[アンケート調査の目的]

近年、シックハウス症候群やシックビルディング症候群が住宅・事業所等の環境事情に直結した重大な社会問題として認識されるようになり、その対策が行政上の法整備により進められています。しかしながら、行政のみでは解決できない問題が、シックハウス症候群やシックビルディング症候群をきっかけとして発症する化学物質過敏症です。即ち、シックハウス症候群の発症原因である揮発性化学物質の濃度が低下・正常化した状態でも「アレルギーの感作」に類似した「化学物質に対する過剰反応」が持続する方がいます。しかしながらその原因は未だ不明であり、信頼に値する予防法や治療法がない現状です。その理由として、今日様々な視点からこれらの化学物質過敏症の患者さんを対象とした臨床的・基礎医学的データが蓄積されつつありますが、全く同じ環境条件で生活をされている化学物質過敏症の患者さんと健康な方で厳密な比較検討をした研究がなされていないことが挙げられます。そこで今回、新病院として新築開院致しました当院全職員の皆様に経時的な（現在、1年後、3年後の予定です）アンケート調査を実施することにより、同じ職場環境における潜在的な化学物質過敏症の素因を持つ方と全く素因の無い方を抽出し、そのアレルギー歴や生活習慣を比較検討することにより、化学物質過敏症の病態解明および発症予防や治療法開発への足がかりとしたいと考えております。ご多忙中恐れ入りますが、アンケート用紙をご自宅に持ち帰り、もれのないよう記載をしていただきたいと思います。なお、各職員の皆様のご自宅の環境条件による影響を避けるため、可能な限り同じアンケート用紙を持ち帰って、同居のご家族の皆様にも同様にアンケート調査をお願いしたいと思います。全職員の皆様のご理解とご協力をお願い致します。

[アンケート調査への参加について]

本調査に参加するかしないかは、皆様ご自身で自由に判断して下さって全く差し支えありません。また、本調査に参加されなくても不利益を得ることは決してありません。

[プライバシーの保護]

本アンケート調査に参加された皆様の調査結果を集計の上、検討させていただきますが、その場合も個人を特定する情報は漏れることはなく、プライバシーは完全に保護されます。学会や学術雑誌等において調査結果を発表する場合も皆様の名前や個人的な情報が公表されることは決してありません。

[おわりに]

皆様のご協力により、本アンケート調査の結果がシックハウス症候群や化学物質過敏症の診断と治療法の開発に明確な科学的証拠として採用されることにより、これらの疾患の重要性、必要性が認識され、今後の医療水準の向上につながることを期待されます。ぜひともご理解とご協力を重ねてお願い致します。

「化学物質過敏症の発症寄与因子」アンケート調査にご協力いただいた職員の皆様へ

「同研究における血液データ使用」への協力をお願い

アレルギーセンター 中村 陽一 他

【血液データ使用の目的】

先日は「化学物質過敏症の発症寄与因子に関する研究」を目的としたアンケート調査にご協力いただき、大変ありがとうございました。今後はこのアンケート調査を1年後、3年後に繰り返し実施させていただくことにより、同じ職場環境における潜在的な化学物質過敏症の素因を持つ方と全く素因の無い方を抽出し、そのアレルギー歴や生活習慣を比較検討することにより、化学物質過敏症の病態解明および発症予防や治療法開発への足がかりとしたいと考えております。さて、この目的達成のためには、アンケート調査以外に、一般的な血液検査のデータやアレルギー・免疫学的な検査データの解析が非常に重要となります。そこで、今回の職員健診に際して2つのお願いがあります。①今回、1年後、3年後のあなたの職員健診データ（血液学、肝機能、腎機能など）を研究に使用させていただきたいと思っております。②今回、1年後、3年後のあなたの職員健診の採血時に少し余分の量を採らせていただき（3ccの血清保存）、1年後あるいは3年後に、あなたやあなたと同じ職場の方が化学物質過敏症を発症した場合に、保存されたあなたの血清を用いてあなたのアレルギー体質についての検査を実施させていただきたいと思っております。以上、アンケートと同様、臨床検査につきましても、皆様のご理解とご協力をお願い致します。

【本研究計画への参加について】

この研究（血液データの解析）に参加するか否かは、皆様ご自身で自由に判断して下さって全く問題ありません。また、本調査に参加されなくても不利益を得ることは決してありません。

【プライバシーの保護】

この研究（血液データの解析）に参加された皆様のデータ解析結果を集計の上、検討させていただきますが、その場合も個人を特定する情報は漏れることはなく、プライバシーは完全に保護されます。学会や学術雑誌等において調査結果を発表する場合も皆様の名前や個人的な情報が公表されることは決してありません。

【おわりに】

皆様のご協力により、本研究の結果がシックハウス症候群や化学物質過敏症の診断と治療法の開発に明確な科学的証拠として採用されることにより、これらの疾患の重要性、必要性が認識され、今後の医療水準の向上につながることを期待されます。ぜひともご理解とご協力を重ねてお願い致します。

説 明 文

今回の職員健診で採取されるあなたの血液の一部を本研究（化学物質過敏症の発症寄与因子に関する研究）のために使用させていただきたいと考えております。これを用いた研究は、化学物質過敏症の医療を進歩させるためにかげがえのない貴重なものです。なお、あなたの血液が他の用途に使用されることは一切ないこと、今後の勤務の継続、中途退職にかかわらず本研究の開始5年後には最終的に全ての血清が廃棄されることを申し添えます。

あなたの血液を本研究に用いる場合、本病院は、お名前などあなた個人を特定できる情報が一切明らかにならない形で行うことをお約束します。またあなたの血清を用いる本研究は、倫理面で十分な配慮をもってこれを行うことをお約束します。ここでいう配慮の中には、あなたのプライバシーを完全に保護すること、あなたの尊厳、人権、利益を完全な形で尊重すること、本研究の目的と手段が科学的に理にかなったものであることを病院として確認すること、などが含まれます。このお約束を確実なものにするために、本病院では、研究計画が守るべき倫理面での条件を逸脱していないかどうかを審査いたします。

あなたが今回、血液を本研究のために使用されることに同意されなくても、それによって不利益をうけることは一切ありません。また、ここで同意された後も、いつでも同意を撤回することをによって計画を中止させることができます。

アレルギーセンター長 中村 陽一

同 意 書

横浜市立みなと赤十字病院長殿

私は上記説明文を熟読した上で、今回の研究（化学物質過敏症の発症寄与因子に関する研究）のために提供します私の血液を化学物質過敏症の研究のために用いることについて、十分に説明を受けました。また、今回の協力については、ここで同意をしたあと、いつでも同意を撤回できることを確認しましたので、本研究のために使用されることに同意いたします。

平成 年 月 日

氏名（自 筆 印）

【資料3】

同 意 撤 回 文 書

横浜市立みなと赤十字病院

殿 平成 年 月 日

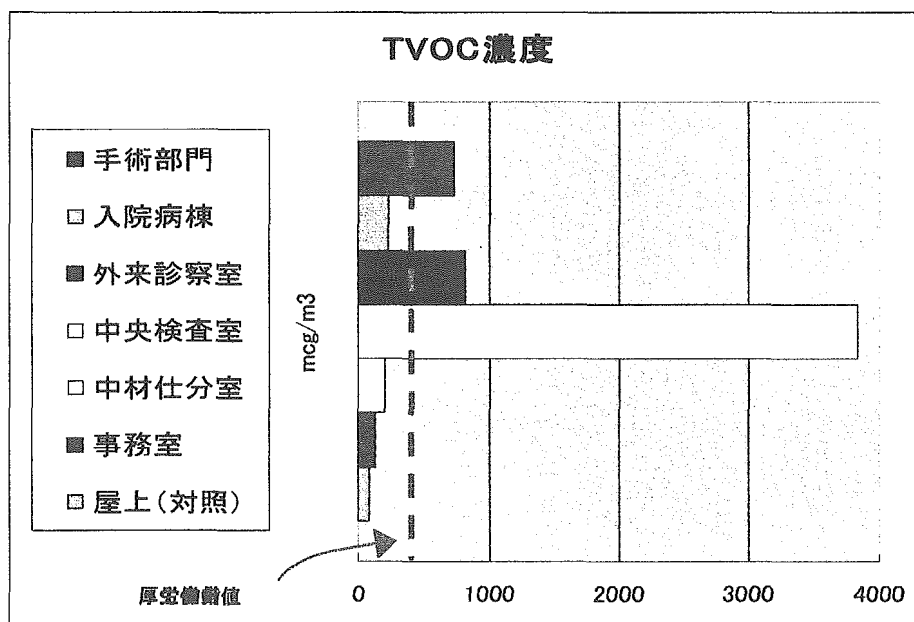
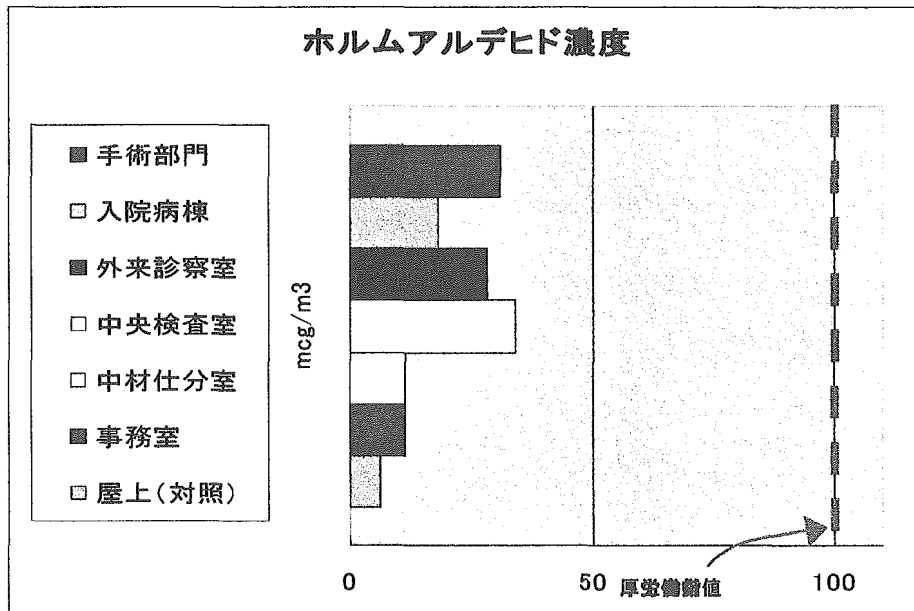
私は先般、化学物質過敏症の発症寄与因子に関する研究への協力に同意致しましたが、この度、本同意を撤回したく、速やかに対処してください。

平成 年 月 日

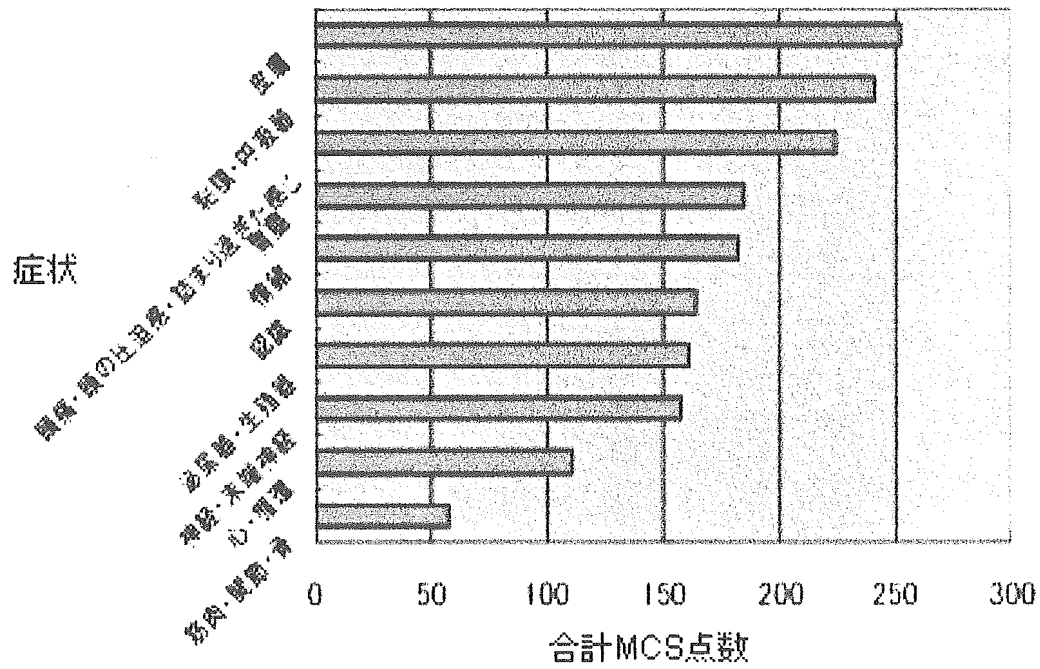
氏名（自 筆 印）

撤回文書受け取り者 医師 印

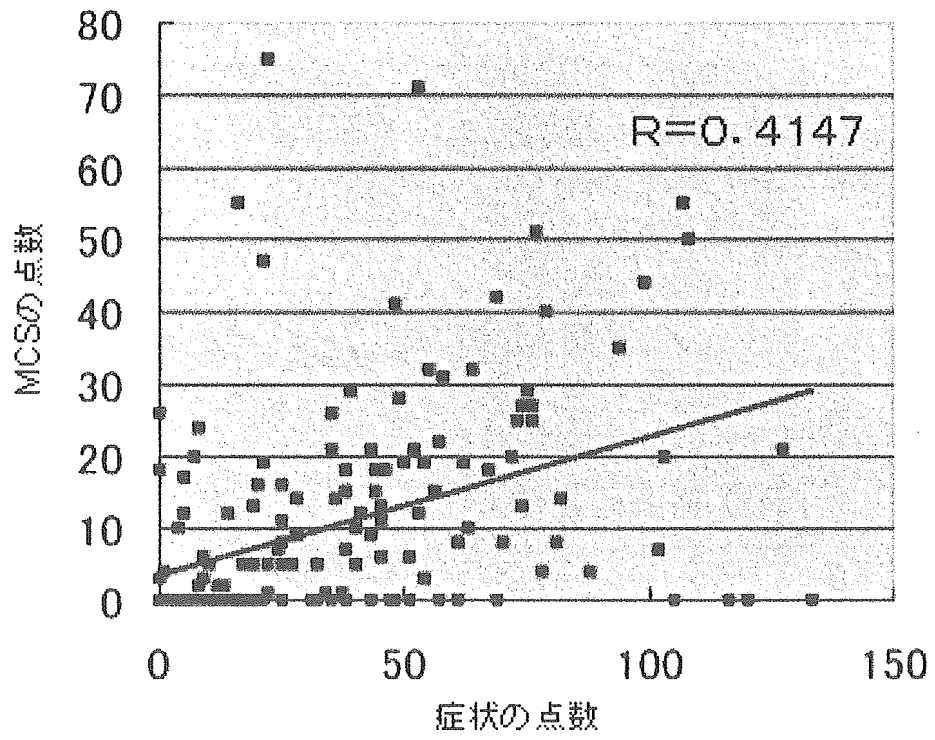
なお、研究責任者は、該当する血清を速やかに廃棄しなければならない。



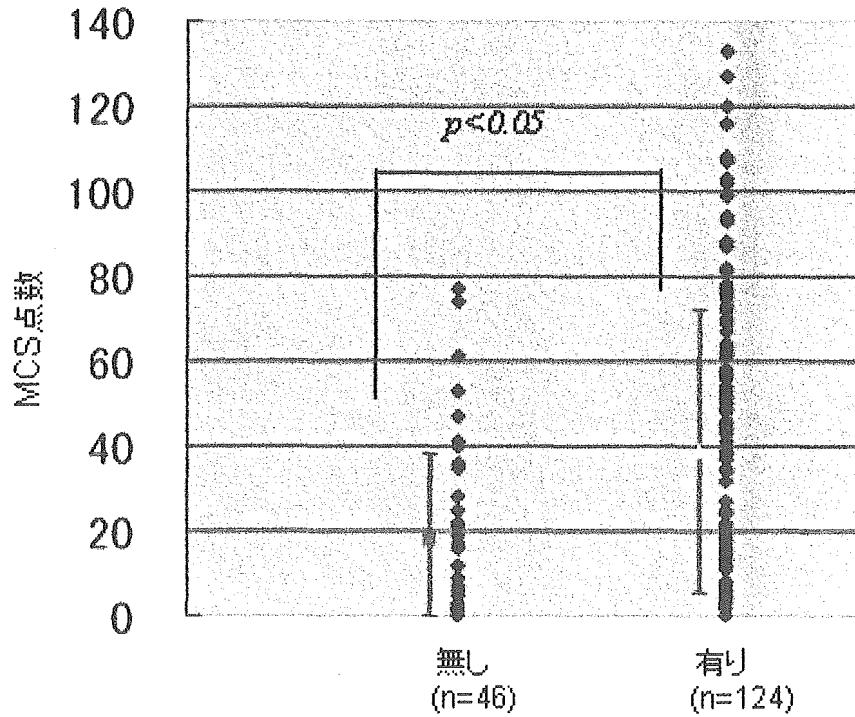
自覚症状の内訳



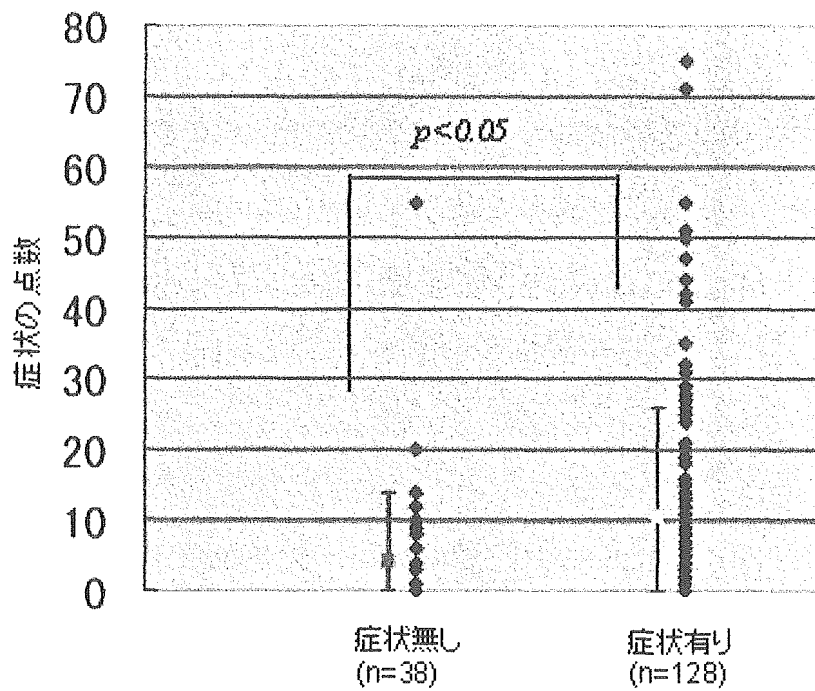
MCS点数-症状点数



アレルギー有無別のMCS点数



アレルギー有無別の症状点数



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）

協力研究者 中井 里史 横浜国立大学大学院 教授

研究要旨 化学物質過敏症患者対応の一つとして一時転地療養が重要視されている。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まだまだ必要とされる。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共通した傾向は認められておらず、また家屋環境についても総体的には化学物質濃度を押さえられているが、その他にも問題が生じてきており、まだまだ解決のためにはさらなる検討が必要であるとされる。

A. 研究目的

化学物質過敏症患者対応の一つとして転地療養の重要性が指摘されている。しかし現時点では、このような転地住宅を建てるための環境面での基準や指針の策定のみならず、その方針、さらには生活サポートのノウハウもまだまだ確立されてはおらず、種々のデータを蓄積していくことが重要となっている。

本研究ではこれらの点を鑑み、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する。

旭川に建設された化学物質過敏症患者一時転地住宅、および伊豆市に建てられた化学物質過敏症患者のための療養住宅（脱・化学物質コミュニティあいあい姫之湯）を対象に、転地療養事業の概要と併せて、経時的に行ってきたCS患者を対象とした健康調査や環境測定の結果、さらにはこれらの研究を通して認められた課題などを報告する。

B. 研究方法

1. 旭川一時転地住宅

（1）一時転地住宅等の概要

旭川一時転地住宅は、転地療養に加えて、この住宅（一棟）に居住する患者の療養生活を通して、今日まで科学的知見が十分とはいえない化学物質過敏症について様々な側面（転地療養の効果、室内環境と症状緩和の関係など）からの研究を進めていくことをも目的として建てられた。また研究的側面からだけでなく、生活面などに関するサポート体制の検討なども行われている。

建設された住宅は、壁パネル軸組構法による3階建ての住宅で、延べ床面積は172.16m²、隙間相当面積は6.27 cm²/m²である。この住宅が竣工したのは2001年1月5日であり、1月11日に北海道立衛生研究所により築直後の室内環境測定が実施された。ホルムアルデヒドの濃度はすべての測定箇所でも20 ppb以下、またVOCも含めてすべての項目について指針値をはるかに下回っていた。

竣工後は、住宅に不具合がないかなどを確認

してから、2002年6月から一時転地療養を開始した。入居患者に際しては以下のような条件が置かれている。

- ・ 女性であること（アパートのような独立した構造になっていないことによる）
- ・ 北里研究所病院等による「化学物質過敏症」の診断書を持っていること（入居者の定義を明確にしておくことによる）
- ・ ご家族や親類等の同意があること
- ・ 食事の準備等、自立して生活できること（住宅内では炊事・掃除・洗濯など身の回りのことはすべて自分で行うことが前提となっているため）
- ・ 他の慢性疾患がないこと
- ・ 他の患者と共同生活ができること
- ・ 契約と入居規則を遵守できること
- ・ 研究に協力できること

また療養入居期間は2ヶ月（現在では2ヶ月または3ヶ月に変更）と定められている。

（2）継続室内環境測定

室内環境レベルおよびその変化を調べるために、毎月1週間ずつの室内環境測定を実施する。測定項目は、温湿度（オンセット社 HOB0）、アルデヒド類（Waters 社 SepPak XPosure）、VOC（柴田科学パッシブガスチューブ）であり、パッシブ法により測定した。なお、窓の開閉なども含む日常生活に特に制約は設けていない。

（3）患者調査

患者住宅に対する印象や不快感の有無などに関する自記式調査票を作成し、入居時及び退去時に記載してもらう。入居時および退去時の状況を把握し住宅改善や、今後必要となる室内環境基準策定等の資料とするとともに、各患者の不快感等の変化、さらには室内環境等との関連性を探ることとした。なお記載に際しては、できるだけ患者本人の率直な意見を得るために、入居時調査は入居した直後（遅くとも翌日まで）に、また退去時調査は退去直前に記載してもらい、書き直しは認めなかった。

2. 伊豆脱化学物質コミュニティ

（1）伊豆脱化学物質コミュニティの概要

伊豆脱化学物質コミュニティは、NPO 化

学物質過敏症支援センター（CS支援センター）が主体となって作った永住可能な療養住宅であり、その目的は、①化学物質をできるだけ減らした環境での転地療養により、化学物質過敏症などの症状の軽減をはかること、さらには②化学物質過敏症発症者、および発症していない者が協力して化学物質に頼りすぎない暮らし方を探り、実践すること、となっている。

（2）建物

建材などへの化学物質の使用・汚染を可能な限り避け、風通しが良い在来工法による木造アパートで、

一人用4室（洋室約8畳、物入れ、湯沸室、シャワー室、脱衣・洗面所、トイレ、別棟の厨房棟）

家族用4室（洋室約6畳×2、洋室約5畳×1、台所、シャワー室、脱衣・洗面室、トイレ、物入れ）

となっている。内装はイタヤカエデのフローリング、漆喰塗りの壁、杉版の天井。なお、一人用、家族用ともに、“洗える”タイプの部屋を一室用意してある（大理石の床、ホーロー鋼板の壁と天井。家族用は居室の一室のみ）。

なお、この他に共用温泉棟1棟、短期滞在用住宅2室、また自費建設住宅もある。

入居患者の入居資格は以下の通りである。

- ・ あいあい姫之湯の目的に賛同できること
- ・ 症状改善、または症状悪化防止へ意欲的に取り組む意志があること
- ・ 診断書を持っていること
- ・ ご家族や親類等の同意があること
- ・ 他の居住者と協力できること
- ・ 契約と利用規則を守れること
- ・ 症状の記録などに協力できること

（3）調査概要

各室内、および入居者を対象として、転地療養の効果を探ることを目的として、以下のような測定を行う。

1) 入居前自宅室内環境調査

測定項目：アルデヒド、VOC

測定方法：パッシブ法により、連続1週間の測定を実施する

測定箇所：寝室、屋外、個人曝露量（希望者のみ）

その他の項目：

自宅の室内環境などに関する質問紙調査

QEESI 質問票

フェーススケールシート

2) 入居時調査票調査

入居直後の住宅および周辺の第一印象を、質問票により調べる。

3) 入居後室内環境等調査

入居中の室内環境および健康状況の変化を調べる。

環境測定

測定項目：アルデヒド、VOC、温湿度

測定期間：1 ヶ月に一回、パッシブ法により連続一週間の測定を実施する

測定箇所：居室（家族用は2室）、個人曝露量（希望者のみ）、屋外（コミュニティで1カ所）

健康調査

調査項目：フェーススケール、QEESI 質問票（簡易版）、重心動揺

調査期間など：フェーススケールおよび質問票は、環境測定期間中に実施する。重心動揺検査は、アニマ株式会社製グラビコーダを用い、2 ヶ月に一度実施する。

4) 退去時調査

途中で退去された方に関しては、退去時に住宅や周辺環境に関する退去時までの印象に関する質問票調査を行う。さらに、退去後も、療養効果の維持の程度などを把握するために、入居者と同じスケジュールにて自宅環境測定、フェーススケール、QEESI 質問票を用いた調

査を実施する。

3. 倫理面への配慮

本研究は、患者の療養と、療養を行うために必要な各種の要件を科学的に検討するという2つの側面を持つ。そのため、研究実施の際には入居患者の同意はもとより、患者の協力が必要不可欠となる。入居患者には、入居前に研究目的や入居中に行ってもらふこと（調査票への記入および環境測定の手伝い）などの点に関して書面により説明して同意をいただくとともに、入居後も再度説明を行うことで、倫理面への配慮をしている。

C. 研究結果

1. 旭川一時転地住宅

(1) 一時転地療養に関する経緯

表1にこれまでの一時転地療養に関する経緯を示す。2005年末までに26名の患者が入居した（再入居は除く）。しかし、2ヶ月間の療養を全うしたのは16名で、残りの患者は中途退去している。退去理由としては、最近の中途退去者には木材を中心とした住宅内の化学物質に反応する人も見受けられるが、患者同士の軋轢、夏期に発生してしまったカビによるカビ臭（現在ではカビの問題はほぼ解決）、化学物質持ち込み（患者の衣類についてのパラジクロロベンゼンと推察）も多かった。

表1 化学物質過敏症一時転地住宅（旭川）のこれまでの経緯

竣工（2001年1月）以降	定期的に室内環境測定を継続（アルデヒド、VOC、温湿度） 何らかの問題が生じた際にはただちに臨時測定等の対応 入居規則や、生活サポート体制などの整備（問題点：慢性的な水不足）
2002年6月	最初の療養患者（2名）入居 → 2名途中退去 （問題点：患者間の人間関係、夏期のカビ汚染）
2002年9月	患者（2名）入居 → 1名途中退去（問題点：化学物質の持ち込み、汚染物質の除去）
2002年12月	患者（1名）入居（水不足のため2003年2月から入居中断）
2003年5月	患者（1名）入居、水不足ほぼ解消