

厚生労働科学研究費補助金

地域健康危機管理研究事業

# シックハウス症候群の診断・治療法及び 具体的対応方策に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 相澤好治

平成19(2007)年3月

# 目 次

## 総括研究報告書

- シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的対応方策に関する研究…………… 1  
相 澤 好 治

## 分担研究報告書

1. MCS 脳画像解析 ……………11  
三 木 猛 生
2. シックハウス症候群の機序による分類に関する研究  
—専門医師と一般医師による分類—……………25  
石 橋 美 生
3. シックハウス症候群の室内環境における発生メカニズムの解明と防止対策技術の検討 ……………39  
池 田 耕 一
4. 有機リン剤の虹彩、眼血流に与える影響とそのメカニズム解明……………47  
石 川 均
5. シックハウス症候群における嗅覚異常の客観的評価：  
脳磁図を用いた新しい嗅覚検査法の可能性……………67  
糸 山 泰 人
6. 環境中微量化学物質の健康影響に関する分子疫学研究……………75  
加 藤 貴 彦
7. シックハウス症候群に関する遺伝要因に関する研究……………89  
木 村 讓
8. 化学物質過敏症患者における心拍変動・体動の解析 ……………101  
熊 野 宏 昭
9. シックハウス症候群の病型分類と眼球運動検査の有用性に関する研究 ……………113  
坂 部 貢
10. ケミレストアウンを用いたシックハウス症候群の対応（治療）：  
システムの構築と予防医学的対応を行う人材育成プログラムの作成 ……………145  
森 千 里
11. シックハウスにおける継続観察と症状改善手法に関する実証的研究 ……………147  
吉 野 博

平成18年度厚生労働科学研究費補助金  
地域健康危機管理研究事業

シックハウス症候群の診断・治療法及び  
具体的対応方策に関する研究

総括研究報告書  
主任研究者 相澤好治

## シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的対応方策に関する研究

主任研究者 相澤 好治 北里大学医学部衛生学公衆衛生学

### 1. 研究目的

シックハウス症候群については、患者や一般医療機関での理解度が十分でなく、適切な診療を受けにくいとの指摘があるので、これを改善するため、①現病歴、生活歴、自覚症状、室内環境要因、臨床検査結果、他疾患除外により、総合的に本症を診断する基準を作成する。②機序未解明なシックハウス症候群の診断法の開発および病態解明を行う。③一般医療機関向け本症の治療、環境対策マニュアルを作成する。

### 2. 研究成果の概要

#### 1) シックハウス症候群の概念整理

シックハウス症候群の定義は「問題のある住宅にみられる健康障害」とされ極めて広範である。そこで、中毒症状が出現した1型、化学物質曝露の可能性が大きい2型、化学物質曝露は考えにくく、心理・精神的関与が考えられる3型、アレルギー疾患等の発症・増悪と考えられる4型にシックハウス症候群を分類した。この分類が一般臨床医でも可能であるか検証するため、臨床環境医学の臨床に従事している医師（専門医師）5人と従事していない医師（一般医師）5人に依頼し、生活歴、病歴などの臨床データを基にした上記4分類が一致するか検討した（相澤主任研究者）。その結果、シックハウス症候群の専門医および一般医の判定による臨床分類とも、2型が最も多く次いで、3、4、1型の順であった。それらの割合は専門医と一般で同様であった。専門医師、一般医師の判定には大きな違いはなく、分類が可能であることが示唆された。

したがって下記の分類が可能であるが、3型を除外疾患とするか今後検討する必要がある。

#### シックハウス症候群（広義）の臨床分類

[ 型 ]	[ 分類の基準 ]	[ 例 ]
1型	中毒症状	殺虫剤などによる中毒
2型※	化学物質曝露の可能性が大きい	新築、改築、改修後
3型	化学物質曝露は考えにくい	心理的・精神的要因
4型	アレルギー疾患や他の疾患※※が出現	喘息、皮膚炎

※ 2型を狭義のシックハウス症候群とする。

※※ 他の疾患：マイコトキシン等の生物由来物質などによる疾患

秋山班との共同班会議で合意したシックハウス症候群の定義・診断基準（案）は、下記の

通りである。

- (1) 症状発症のきっかけが、転居、建物の増築、広範な改築、新しい家具の使用などによる。
- (2) 自宅内の特定の部屋、新築や改装後の建物内で症状が出現する。
- (3) 問題になった場所から離れると症状が全くなくなるか軽くなり、問題になった場所や状況に出会うと症状が発現する。

## 2) 機序未解明なシックハウス症候群の病態研究

病態解明を図るため、脳画像、体動、化学物質不耐性の遺伝子解析を行った。2型シックハウス症候群例で、トルエン低濃度曝露時のfMRIによる脳画像解析により、シグナル増強部位の増加が観察された(相澤主任研究者)。これより高い濃度のトルエン曝露では、左側頭葉内側面や両側視床下部の活性化が示唆された(糸山分担研究者)。化学物質過敏症13人に腕時計型の小型体動計を1週間着用し、対照8人より睡眠中に不規則な体動が断続的に現れる特徴が示された(熊野分担研究者)。シックハウス症候群では、追従性眼球運動の検査において、階段状の波形(衝動性眼球運動:サッケード)の混入が多く見られることから、健常者群と患者群のサッケード率の値を比較すると、患者群の値は健常者群より各周波数でそれぞれ高く、有意差( $p < 0.01$ )が認められた。(坂部分担研究者)。シックハウス症候群では瞳孔・調節異常、脳血流異常が出現するが、摘出白色家兎瞳孔括約筋、毛様動脈条片を作成し灌流槽中に固定し、有機りんに曝露させ当尺性収縮を記録した。家兎瞳孔括約筋はフィールド刺激により早い成分の収縮(コリナージック)とゆっくりした成分の収縮(Substance P-ergic)の2相性の収縮を示した(石川分担研究者)。

化学物質過敏症42人の末梢血液中リンパ球のneuropathy target esterase(NTE)活性は健常対照52人より有意に高く、NTE遺伝子のエクソン2における非翻訳領域内において有意差を示すSNPを見出した(木村分担研究者)。遺伝的に決定される解毒・代謝の個人差(遺伝子型)が化学物質に対する感受性の個人差を生み出すことが予測され、アルデヒド代謝に関与するALDH2多型と疫学的に化学物質過敏症を診断するQuick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory(QEESI)スコアの関連性を検討したが、有意な関連性は見られなかった(加藤分担研究者)。

## 3) 環境対策

シックハウス症候群対策に関する環境対策立案のため、シックハウス症候群の発生した住宅の室内環境有害物質の測定を継続的に行った。また化学物質濃度の低い住宅を建設して有効性評価の基礎研究を行った。その他マニュアル作成のための資料収集を行った。住環境については、継続的に宮城県内のSHSが疑われる症例を対象に居住環境と健康状態に関する解析を行っている(吉野分担研究者)。また室内空気環境中のホルムアルデヒドおよびアセトアルデヒドの測定・分析における定量評価の精度について各社カートリッジの測定精度のばらつきを検討し、さらにSHSに関する意識調査を行った(池田分担研究者)。また、環境改善型予防医学の実践的対応としてケミレスタウン(化学物質削減住環境)を提唱し実証実験施設の整備とともにその啓蒙活動と実験評価法の検討などを行った(森分担研究者)。

### 3. 研究者別研究成果概要

○相澤主任研究者は、SHS の新たな分類を提案し、患者の調査票を基に分類を試み、臨床環境医学の臨床に従事している医師（専門医師）と従事していない医師（一般医師）とで分類が一致するか検討した。また、MCS との関連を検討した。同症候群およびMCSの疑いで受診した214名の患者の調査票を基に機序による分類を試みた。化学物質による中毒症状が出現した1型、化学物質曝露の可能性が大きい2型、化学物質曝露は考えにくく、心理・精神的関与が考えられる3型、アレルギー疾患等の発症・増悪と考えられる4型とし、臨床環境医学の専門医師5名と一般医師5名とで独立して判定した。専門医師、一般医師それぞれの判定とその相違について検討した。結果として、専門医師による判定では、2型が最も多く、専門医師、一般医師両群の一致率は77.1%、 $\kappa$ 係数は0.631であり分類が可能であることが示唆された。またSHSとアレルギー既往の関連、MCSとの関連について検討したところ、SHSの4型とアレルギー疾患の既往には関連のあることが示唆された。また男性のみ、化学物質によるSHSである1型および2型では、3型、4型に比べてMCS可能性例の割合の大きいことが示唆された。専門医師、一般医師の判定には大きな違いはなく、分類は可能であると考えられる。しかし、専門医師間、一般医師間ともに全員一致の判定は30%未満であり、専門医師と一般医師合計10人の判定の全員一致は10.3%と低かった。従って判定条件などを更に加えることが必要である。このSHSの機序による分類を一般臨床に広く使用できるようにするためには、この分類に役立つ診断基準を作成する必要があると考えられると考察している。

また、引き続きシックハウス症候群の病態解明、診断にあたってシックハウス症候群のなかで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、脳の局所賦活化を磁気共鳴撮像（functional magnetic resonance imaging,以下fMRI）にて観察し、トルエン25ppbとPEAの吸入によりfMRIでの脳画像においてシグナル増強が対照群に対してMCS群の方が出やすいと考えられたとしている。また、同時に行ったQEESI質問票との関連性についても検討している。

○池田分担研究者は室内空気中のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドの測定・分析における定量評価の精度に関する基礎的な調査を行った。カートリッジの違い（メーカー間）によるばらつきについて検討を行い、DNPHカートリッジの測定精度に関し、カートリッジによってはそのばらつきが大きいものも存在し、実空間における測定空気濃度のばらつきは、カートリッジのブランクのばらつきと共に、分析時の誤差要因はあるものの、ある程度存在することを認識して、測定値の評価を行うことが重要であると考えられた。また、一般医療機関向けのマニュアル作成に向けて、環境衛生監視員を中心に保健所職員にシックハウス症候群に関する意識とこのマニュアルに対する要望を収集するために、アンケート調査を行った。その結果、建物と医療との両面でのアプローチが必要となるので、他の部署、機関と連携する上で、医療機関との連携が重要であることがわかった。

### 3. 研究者別研究成果概要

○相澤主任研究者は、SHS の新たな分類を提案し、患者の調査票を基に分類を試み、臨床環境医学の臨床に従事している医師（専門医師）と従事していない医師（一般医師）とで分類が一致するか検討した。また、MCS との関連を検討した。同症候群および MCS の疑いで受診した 214 名の患者の調査票を基に機序による分類を試みた。化学物質による中毒症状が出現した 1 型、化学物質曝露の可能性が大きい 2 型、化学物質曝露は考えにくく、心理・精神的関与が考えられる 3 型、アレルギー疾患等の発症・増悪と考えられる 4 型とし、臨床環境医学の専門医師 5 名と一般医師 5 名とで独立して判定した。専門医師、一般医師それぞれの判定とその相違について検討した。結果として、専門医師による判定では、2 型が最も多く、専門医師、一般医師両群の一致率は 77.1%、 $\kappa$  係数は 0.631 であり分類が可能であることが示唆された。また SHS とアレルギー既往の関連、MCS との関連について検討したところ、SHS の 4 型とアレルギー疾患の既往には関連のあることが示唆された。また男性のみ、化学物質による SHS である 1 型および 2 型では、3 型、4 型に比べて MCS 可能性例の割合の大きいことが示唆された。専門医師、一般医師の判定には大きな違いはなく、分類は可能であると考えられる。しかし、専門医師間、一般医師間ともに全員一致の判定は 30% 未満であり、専門医師と一般医師合計 10 人の判定の全員一致は 10.3% と低かった。従って判定条件などを更に加えることが必要である。この SHS の機序による分類を一般臨床に広く使用できるようにするためには、この分類に役立つ診断基準を作成する必要があると考えられると考察している。

また、引き続きシックハウス症候群の病態解明、診断にあたってシックハウス症候群のなかで 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、脳の局所賦活化を磁気共鳴撮像（functional magnetic resonance imaging, 以下 fMRI）にて観察し、トルエン 25ppb と PEA の吸入により fMRI での脳画像においてシグナル増強が対照群に対して MCS 群の方が出やすいと考えられたとしている。また、同時に行った QEESEI 質問票との関連性についても検討している。

○池田分担研究者は室内空気中のホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドの測定・分析における定量評価の精度に関する基礎的な調査を行った。カートリッジの違い（メーカー間）によるばらつきについて検討を行い、DNPH カートリッジの測定精度に関し、カートリッジによってはそのばらつきが大きいものも存在し、実空間における測定空気濃度のばらつきは、カートリッジのブランクのばらつきと共に、分析時の誤差要因はあるものの、ある程度存在することを認識して、測定値の評価を行うことが重要であると考えられた。また、一般医療機関向けのマニュアル作成に向けて、環境衛生監視員を中心に保健所職員にシックハウス症候群に関する意識とこのマニュアルに対する要望を収集するために、アンケート調査を行った。その結果、建物と医療との両面でのアプローチが必要となるので、他の部署、機関と連携する上で、医療機関との連携が重要であることがわかった。

○石川分担研究者は、シックハウス症候群を引き起こす代表的なもののひとつである有機リンに注目した。シックハウス症候群では瞳孔・調節異常、脳血流異常が出現するので、摘出白色家兎瞳孔括約筋、毛様動脈条片を作成し灌流槽中に固定し当尺性収縮を記録した。家兎瞳孔括約筋はフィールド刺激により早い成分の収縮（コリナージック）とゆっくりした成分の収縮（Substance P-ergic）の2相性の収縮を示した。抗アセチルコリンエステラーゼ剤投与によりコリナージックな収縮のみ増強し、Substance P-ergic な収縮はむしろ減少した。さらに外因性に投与したカルバコールの収縮へは影響を及ぼさなかった。一方ヒスタミンにより前収縮した毛様動脈条片はフィールド刺激により一酸化窒素（NO）によると考えられる弛緩を生じた。抗アセチルコリンエステラーゼ剤投与により弛緩は若干増強した。以上の結果より抗アセチルコリンエステラーゼ剤は瞳孔括約筋においては神経末端より放出されたアセチルコリンの作用を増強させるが、毛様動脈においては神経末端より分泌されるアセチルコリンを増強させ血管内皮のムスカリン受容体に結合し NO 放出を増強させる、もしくは家兎に存在している NO を神経伝達物質とする神経系へ直接働きかけ弛緩を増強させていると考えられた。さらに今後、白色、有色両家兎を用い有機リンの慢性中毒モデルを作成し実験を行う必要があると思われると考察している。

○糸山分担研究者は、シックハウス症候群の嗅覚異常の評価に脳磁図を用いることで、fMRI で得られた知見の信頼度を高めることが出来ると考えた。脳磁図の臨床応用の一例として、てんかんを発症した海綿状血

管腫患者における病変と発作焦点との位置関係の検討を行った。てんかんを発症した単発性の海綿状血管腫患者 17 例（男性 8 例、平均 29.6 歳）の脳磁図解析を行い、発作間欠時の棘波分布から 4 群に分類することが出来た。海綿状血管腫症例におけるてんかん原性焦点と血管腫病変の位置関係を正確にとらえるのに脳磁図が有用であった。シックハウス症候群の嗅覚異常を評価する際にも等価電流双極子を用いた信号源推定を応用できる可能性があると考えられている。

○加藤分担研究者は、化学物質によって中毒、アレルギー疾患、心因反応、多種過敏状態などの病態を引き起こす人々を“化学物質高感受性集団”（Chemical Hypersusceptible Population: 以下 CHP と略）と定義し、CHP の実態把握を目的として、九州内の 3 つの企業社員（総計 2618 名：A 社 1310 名、B 社 891 名、C 社 417 名）を対象として Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory（QEESI）による質問表調査を行った。また、同意の得られた調査対象者からゲノム DNA を抽出し、個体の感受性要因の同定を目的としてグルタチオン S-トランスフェラーゼ（glutathione S-transferase, GST）M1、GSTT1 の遺伝子多型を分析した。遺伝子解析を実施した対象数は、総計 1028 名、A 社 449 名（男性 348 名、女性 101 名）、B 社 579 名（男性 576 名、女性 3 名）であった。質問表による調査結果を、“症状”、“化学物質曝露”の 2 つの質問項目はハイスコア群（ $\geq 40$ ）、ミドルスコア群（1-39）、ロースコア群（0）の 3 群、“その他の化学物質曝露”に関しては、質問項目をハイスコア群（ $\geq 25$ ）、ミドルスコア群（1-24）、ロースコア群（0）の 3 群に分け、GSTM1、GSTT1 の遺伝子多型の頻度を比較



検討した。その結果、いずれの遺伝子多型頻度も、3種類の質問項目のハイスコア群、ミドルスコア群、ロースコア群のあいだに統計学的に有意な差は認められなかったと報告している。

○木村分担研究者は、昨年度に引き続き *NTE* (Neuropathy Target Esterase) 遺伝子を疾患候補遺伝子とし遺伝学的相関解析を行った。*NTE* 遺伝子の下流領域に存在するマイクロサテライト繰り返し多型のタイピングを患者数 180 名および健常者数 370 名に検体数を増やして行い、シックハウス症候群患者集団および健常者集団における対立遺伝子頻度についての有意差検定を行った。その結果、このマイクロサテライト繰り返し配列は、9-19 回繰り返しを示す 11 個の対立遺伝子が存在しており、さらに、17 回繰り返しを含む対立遺伝子について、その頻度が患者集団において有意に低下していることが判明した ( $P=0.041$ )。次いで、*NTE* 遺伝子領域内に存在する 58 個の SNPs についてシックハウス症候群患者集団および健常者集団における対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度に関する有意差検定を行った。その結果、イントロン 21 (rs480208) 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、遺伝子型頻度については、患者集団において有意にその頻度が低下している遺伝子型をプロモーター領域に 1 カ所、イントロン 21 領域に 4 カ所見出した。これらの SNP のうち、イントロン 21 における SNP (rs480208) の遺伝子型 A/A は、他の遺伝子型と比べて有意に *NTE* 活性が低い値を示したと報告している。

○熊野研究分担者は、MCS の病態の基盤となる身体的異常として、症状出現時に限ら

ず体動や心拍変動に異常が認められかどうか観察し、健常者と鑑別するための簡便な指標を見出すことを検討した。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 21 名と、健常者 11 名に対し、体動の記録を 1 週間、心拍変動の記録を 24 時間連続で行い、体動の解析結果では、睡眠中のフラクタル指数  $\alpha$  が MCS 群で有意に大きく ( $p = 0.016$ )、睡眠時間が MCS 群で有意に長かったが、体動量、睡眠効率、睡眠潜時には差はなかった。そこで、睡眠時間を共変量にした共分散分析を行ったところ、 $\alpha$  の有意差はさらに大きくなった ( $p = 0.006$ )。心拍変動の解析結果では、日中の  $\alpha 2$  で MCS 群の方が有意に大きかった ( $p = 0.038$ ) が、LF、HF、LH/HF、 $\beta$ 、 $\alpha 1$  には差を認めなかった。結論として、体動の解析からは、MCS 患者では睡眠中に不規則な動きが断続的に現れる特徴が示され、総睡眠時間で補正した結果、両群間の有意差が大きくなったことから、 $\alpha$  の群間差には、睡眠時間とは関連のない脳神経系の調節異常が背景にあると推定された。心拍変動の解析からは、MCS 患者では日中活動中の心拍のホメオスタシス維持機能が弱まっている可能性が示唆された。以上より、MCS の病態の基盤には、症状非出現時にも何らかの生物学的異常が関与していることが示唆されたと報告した。

○坂部分担研究者は、シックハウス症候群では、動いている視標を注視する、いわゆる追従性眼球運動の検査において、階段状の波形(衝動性眼球運動: サッケード)の混入が多く見られることから、この階段状波形の出現頻度や振幅などについて詳しく分析することにより、病勢の程度や治療効果が評価できると考えた。「シックハウス症候群

の臨床分類」に則して患者を分類し、眼球運動検査の病型別評価を行なった。測定対象は学生を中心に18歳～45歳までの健常者50名、100眼(眼科的な疾患を有さず、明らかな化学物質曝露歴のない非患者)(男性30名；21.37±1.94歳、女性20名；23.90±6.50歳)、北里研究所病院・臨床環境医学センターを受診した9歳～63歳までの患者60名、120眼(男性19名；40.37±12.91歳、女性41名；41.34±14.17歳)とした。健常者群と患者群のサッケード率の値を比較すると、患者群の値は健常者群より各周波数でそれぞれ高く、有意差( $p < 0.01$ )が認められた。さらに健常者群の値は一般に正常の指標とされる25%以下であった。異常値の検出能力が高いことから、眼球運動検査は臨床的に極めて有用であることが確認された。

○森研究分担者は、環境改善型予防医学の実践的対応として、ケミレスタウン(化学物質削減住環境)を用いてシックハウス症候群の対応・治療するシステムの構築を目指し、さらに、このシステムを効率的に稼働させるための環境予防医学の知識と技術を持った人材の育成を試みることを目的として、(1)ケミレスタウンプロジェクトにおける実証実験施設の整備と平行して、実証実験施設の評価判定に用いる化学物質の測定方法の検討を進めた。また、(2)室内におけるホルムアルデヒド等の鼻汁・唾液のIgEへの影響検討を行い、(3)ケミレスタウンプロジェクトの認知向上活動として、市民講座や国内外での学会においてパンフレットやビデオ等を用いた普及活動を試行し、社会的認知度の上昇を導いた。さらに(4)予防医学的対応を行う人材育成プログラムの検討も進めた。

○吉野研究分担者は、これまでの調査に引き続き、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。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。カルボニル類は、例年の傾向とは異なり、指針値の超過率は50%以下であった。VOCの超過率は依然として81%と高いが、指針値が策定された物質については、指針値を超過する物質はなかった。追跡調査事例では、積極的に換気を励行し、症状が軽減した住宅が多かった。しかし、建材からの化学物質の発生は減少しているが、持ち込み品によるものと思われる化学物質の濃度が増加する傾向が見られた。2000年～2005年度の調査に基づき、継続調査を行った47名のシックハウス症候群患者を症状が「軽減・軽度」群と、「悪化・持続」群の2群に分けて、それぞれの群で曝露しているホルムアルデヒド、トルエン、TVOC濃度の初回調査時の濃度と初回調査から最終回調査にかけての濃度の増減量を比較した。ホルムアルデヒドは、初回調査時の濃度、濃度の増減量ともに「悪化・持続」群のほうが大きく、初回調査時に高濃度のホルムアルデヒドに曝露することで、その後濃度が減少しても、症状の改善には至らない可能性がある。トルエン、TVOCについては、「軽減・軽度」群のほうが濃度の減少しており、室内空気質の改善が症状の改善に効果があることが示唆された。低年齢群における、化学物質濃度と症状の関係、自覚症状と住環境の関係について統計的に解析した。皮膚症状に関しては、キシレン・TVOCによる影響が

考えられ、乳幼児が、キシレンの発生源として考えられるワックスが塗装された床付近で生活していることが影響していると考えられると考察している。

<分担研究者>

池田 耕一 国立保健医療科学院  
建築衛生部  
石川 均 北里大学医療衛生学部  
視覚機能療法学  
糸山 泰人 東北大学大学院医学系研究科  
神経・感覚器病態学講座  
神経内科学分野  
加藤 貴彦 宮崎大学医学部社会医学講座  
公衆衛生学分野  
木村 譲 東海大学医学部基礎医学系  
分子生物学  
熊野 宏昭 東京大学医学部附属病院  
心療内科  
坂部 貢 北里大学薬学部  
公衆衛生学教室  
森 千里 千葉大学大学院医学研究院  
環境生命医学  
吉野 博 東北大学大学院工学研究科  
都市・建築学専攻

<研究協力者>

北條 祥子 尚綱学院大学生生活創造学科  
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  
清水みどり 鶴川第三小学校  
川上 智史 北里大学医学部  
衛生学公衆衛生学  
宮島江里子 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  
遠乗 秀樹 北里大学医学部  
衛生学公衆衛生学  
鍵 直樹 国立保健医療科学院  
建築衛生部  
柳 宇 国立保健医療科学院  
石川 哲 北里研究所病院  
臨床環境医学センター  
浅川 賢 北里大学大学院  
医療系研究科  
武田 篤 東北大学大学院医学系研究科  
神経・感覚器病態学講座  
神経内科学分野  
神 一敬 東北大学大学院医学系研究科  
神経・感覚器病態学講座  
神経内科学分野  
黒田 嘉紀 宮崎大学医学部社会医学講座  
公衆衛生学分野  
中原 愛 宮崎大学医学部社会医学講座  
公衆衛生学分野  
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 東海大学伊勢原研究推進部  
青山 美子 青山内科小児科病院  
角田 和彦 かくたこども&アレルギー  
クリニック  
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  
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  
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

柳沢 幸雄 東京大学新領域創成科学研究  
科環境システム学

水越 厚史 東京大学新領域創成科学研究  
科環境システム学

宮田 幹夫 北里研究所病院  
臨床環境医学センター

松井 孝子 北里研究所病院  
臨床環境医学センター

松野 善晴 千葉大学大学院医学研究院  
環境生命医学

戸高恵美子 千葉大学環境健康フィールド  
科学センター

吉田真理子 東北大学大学院工学研究科  
都市・建築学専攻

中村 安季 東北大学工学部建築学科

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

吉野 秀明 東スリーエス株式会社  
研究開発分析室

天野健太郎 竹中工務店技術研究所

平成18年度厚生労働科学研究費補助金

地域健康危機管理研究事業

シックハウス症候群の診断・治療法及び  
具体的対応方策に関する研究

分担研究報告書

シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的対応方策に関する研究  
～MCS 脳画像解析～

主任研究者：相澤好治（北里大学医学部衛生学公衆衛生学 教授）

研究協力者：三木猛生（北里大学医学部衛生学公衆衛生学 助手）  
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）  
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 助教授）  
菅 信一（北里大学医学部放射線科学 教授）  
坂部 貢（北里大学薬学部公衆衛生学 教授）  
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）

#### 研究要旨

シックハウス症候群の病態解明、診断にあたって我々はシックハウス症候群のなかで化学物質過敏症（multiple chemical sensitivities, 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、脳の局所賦活化を磁気共鳴撮像（functional magnetic resonance imaging, 以下 fMRI）にて観察した。

#### A. 研究目的

近年、シックハウス症候群や MCS として、診療や治療を受ける患者が数多くみられているが、未だこれらの病態解明に至っておらず、明確な診断方法や治療法が確立されていないのが現状である。

われわれはシックハウス症候群の中で MCS と診断された患者と健常対照者に、通常では匂いを感じない程度の微量濃度の揮発性有機化合物（トルエン）と、対照物としてフェニルエチルアルコール（phenylethyl alcohol, 以下 PEA）を吸入してもらい、脳の賦活化を

fMRI で観察し、MCS では化学物質曝露により情動反応が亢進しているという作業仮説を立て、病態解明への糸口を見つけることを研究目的とした。

#### B. 研究方法

##### a) 曝露方法の確立

曝露に用いるガスの作成に関して、重松製作所との共同開発した低濃度ガス希釈装置を用いた。（図 1）

##### b) MRI 室の環境測定

fMRI の検査を行う部屋の内部に本研究で使用するトルエンの発

生がないことを確認するために環境測定を行った。アクティブサンプラーを用いて 24 時間の空気捕集を行い、ガスクロマトグラフィーにて分析したところトルエンの濃度は 2ppb であり、本実験を行うにあたっては問題がないことを確認した。

#### c) 曝露と fMRI について

##### 1) 実施方法 (図 2, 3, 4)

前述の低濃度ガス希釈装置により発生させた低濃度トルエン (5ppb, 10ppb, 25ppb,) を、においのないことが確認されているフッ素樹脂バッグ 100L (グローバルチェンジ、東京) に充填し、テフロンチューブとガラス鼻管を用いて、fMRI 装置に臥する被験者の鼻部に用手的に送気した。(図 5)

被験者にはその他の感覚刺激による脳画像への影響が軽減されるように目隠しと耳栓の着用をお願いした。

曝露の時間については、各濃度において 30 秒間の曝露、30 秒間の休止を 5 回繰り返すよう設定した。曝露順序については盲検法を用い、コントロールから始まり、低濃度から高濃度へと行き、それぞれの間には 5 分間の休憩取った。また、各濃度での最初と最後は純空気を送気することにより、チューブ内の曝露物質をチューブ内に残さない様にした。

また 10ppm の PEA とコントロールとして通常の空気を同様の方法にて曝露を行った。トルエン、PEA、空気の曝露の順はランダムとすると説明を行い、被験者は物質を特定などすることなくリラックスするように説明した。

##### 2) 実験設備

fMRI の撮像は医療用に認可された MRI 装置を用いて行われた。

機種は General Electric 社の Signa CV/I 1.5T Ver9.1、Q/D HeadCoil を使用した。頭部の動きを可能な限り制限するために頭部をスポンジや布で軽く圧迫し、頸部にはカラーを装着した。詳細な条件は以下の通りである。

パルスシーケンス: Single shot gradient echo planar imaging  
Repetition Time (TR) = 3000msec  
Echo Time (TE) = 50msec  
Flip Angle (FA) = 90°  
Number of excitation (NEX) = 1  
Field of view (FOV) = 240 X 240mm<sup>2</sup>  
Matrix = 128 X 128  
Slice thickness = 5mm  
Slice gap = 1.5mm  
Slice 枚数 = 4X110

脳画像解析に使用したソフトは GE 社の Advantage Workstation Ver 4.0 を用いた。

統計処理は SPSS Ver. 13.0J を用いた。

曝露に同期して、fMRI にて頭部を撮影した。画像は一人の放射線専門医によって読影され、タスク (曝露負荷) に対応してシグナル増強した部位を個々に確認し細静脈の影響を排除したものを脳賦活化と判断した。

#### d) 参加者について

対象者は北里研究所病院にて熟練医に 2006 年 8 月 5 日までに MCS と診断された患者の中から実験協力に同意を得た 6 名 (男性 5 名、女性 1 名) と、原則として公募により得た非喫煙健常者 13 名 (男性 6 名、女性 7 名) を対照群とした。

対照者、患者とも除外基準としては、

- ①生活習慣病などで治療中である。
- ②MCS の症状が重篤であると考えられる。
- ③アレルギー疾患で治療中である。

とした。

#### e) 倫理的配慮

本研究内容は北里大学医学部倫理委員会ならびに北里研究所病院の倫理委員会にて承認を得た後に行われた。

### C. 研究結果

各曝露群の脳賦活化されたfMRIによる脳画像の結果のまとめを表2に示した。上段から13名が対照群で、残り13名がMCS群である。横軸に曝露物質を示し、患者ごとに物質により賦活化された部位を示した。

気体別に、脳賦活化の見られた部位を特定せずに反応の有無のみで得られた人数を算出し、それらを各群の総人数で割ることで、気体別反応率(表3)を算出しグラフとした。(図6)

$$\text{気体別反応率(\%)} = \frac{\text{反応のみられた人数}}{\text{各群総人数}} \times 100$$

空気では対照群53.8%、MCS群76.9%、トルエン5ppbでは対照群76.9%、MCS群69.2%、トルエン10ppbでは対照群53.8%、MCS群76.9%、25ppbでは対照群が46.2%、MCS群では84.6%、PEAでは対照群53.8%、MCS群92.3%の反応率であった。トルエン25ppbでは対照群とMCS群ではMCS群が曝露によりfMRIで多くシグナル増強が見られた( $p < 0.05$ )。また、PEAでも同様にMCS群の方が対照群に比べて曝露による脳シグナル増強が見られた( $p < 0.05$ )。

表4はロジスティック回帰分析を用いて、各気体曝露でのMCS群と対照群でのfMRIの反応を比較した表である。

トルエン25ppbでは $p < 0.05$ 、でオッズ比8.160であり、PEAで

は $p < 0.05$ で、オッズ比19.966であった。症例数が少なく95%信頼区間が大きい、トルエン25ppbではMCS群の患者の方がコントロール群に比べて8.160倍脳fMRIで反応が見られ、PEAでは19.966倍fMRIで反応が見られたことになる。

図7はトルエン25ppbを暴露時のMCS群と対照群の脳部位別反応率をグラフにしたものである。

$$\text{部位別反応率(\%)} = \frac{\text{反応箇所数}}{\text{全箇所数}(8 \times n)} \times 100$$

曝露に反応して脳賦活化が見られた部位1箇所につき1点とし、異なる3部位で同時に賦活化が見られたとする場合を3点、同じ部位で3箇所同時に賦活化が見られた場合は1点とした。

MCS群では前頭葉、側頭葉、小脳、被核、基底核で46.2%、53.8%、53.8%、7.7%、23.1%であった。対照群では前頭葉、側頭葉、小脳、中脳に23.1%、15.4%、30.8%、7.7%であった。

図8は同様にPEAの暴露時でMCS群と対照群の脳部位別反応率をグラフにしたものである。

MCS群で前頭葉69.2%、側頭葉15.3%、小脳30.7%、中脳7.7%、視床15.3%、被核7.7%、基底核7.7%であった。対照群では前頭葉、側頭葉、小脳、中脳、視床、に46.2%、23.1%、30.7%、7.7%、15.3%であった。

また、同時行ったQEESI(Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory)の質問票での結果とfMRIの反応との関係では、トルエン25ppbでのfMRIで反応のあった脳部位とQEESI質問票の「化学物質の反応」の点数の関連性において、重回帰分析にて小脳と基底核に関連が認められた。またトルエン25ppbでのfMRIで



反応のあった脳部位と同質問票の「その他の化学物質曝露による反応」の点数では被核部と基底核で関連が認められた。(表5, 6)PEA曝露においてfMRIでの脳反応とQEESI質問票の点数とでは「化学物質による反応」の項目で関連性が認められた( $p < 0.05$ )。

#### D. 考察

今回の実験結果でトルエン25ppbとPEAの鼻部暴露によって脳画像解析上、シグナル増強がMCS群に見られやすいと考えられたが、症例数が少なく信頼性の向上にはさらに症例数を増やす必要がある。

また、25ppbとPEAでは図7、図8を検討することにより、その反応部位のパターンに違いが存在するのではないかと考えられる。匂いの物質として用いられたPEAは主に前頭葉で反応率が高いのに比べ、トルエン25ppbは側頭葉、小脳、ついで来て被核周囲、前頭葉で高い反応率が認められる。嗅覚神経系経路ではその経路に前頭葉を含むが、小脳を含むことは考えにくい。このことはMCS患者においては匂いの感受性が高まり興奮が伝導することで症状が出現するというよりはトルエン自身に対する感受性が亢進し、微量なトルエンの暴露により嗅覚神経路を超えた範囲の脳で興奮が起こったとも考えられる。いずれもまだ想像の域を超えないが、側頭葉や核周囲での反応が情動脳刺激を起こすことも想定に入れる要因となりえる。加えてこれまで臨床診療に用いられてきたQEESI質問票との関連性を検討したところ、この質問票の5つの大項目「化学物質による反応」「その他の化学物質による反応」「症状」「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)に対する質問」「日常生活の障害の程度の質問」のうち、トルエン25ppb曝露での脳反応とでは、重回帰分析で有意に関連があるとはでなかったが、「化学物質による反応」と「その他の化学物質曝露による反応」の項目でその傾向があるように考えられた。またPEA曝露での反応と「化学物質による反応」で関連性が認められたことは先行研究でのQEESIの化学物質過敏症のスクリーニング調査への応用の検討に大きく異を唱えない結果と考える。

反応率について、空気で対照群が高く、5ppbトルエンではほぼMCS群と変わらないことは、送気方法や条件(他の思考刺激やsniffingなどの要因の削減)の改善を考慮すべき結果である。

#### F. 結論

今回われわれは微量化学物質曝露時のfunctional MRIによる脳画像解析を行った。トルエン25ppbとPEAの吸入によって脳fMRIのシグナル増強反応がMCS群の方が対照群よりも反応しやすかったが、その反応パターンには相違がある。結果の信頼性を向上させるためには今後も被験者数を増やし検討することが必要であると考えられた。また、QEESI質問票と吸入による脳fMRIの反応との間に一部関連性が示唆された。

#### 8. 参考文献

- 1) Ojima M, Tonori H, Ssto T, Sakabe K, Miyata M, Ishikawa S, Aizawa Y: Odor perception in patients with multiple chemical sensitivity. *Tohoku J Exp Med* 198:163-173, 2002.
- 2) Tonori H, Aizawa Y, Miyata M,

Ishikawa S, Sakabe K: Anxiety and depressive states in multiple chemical sensitivities. *Tohoku J Exp Med* 193:115-126, 2001.

3) Ross HL: The behavioral effects of indoor air pollutants. *Occup Med State Art Reviews* 10: 147-166, 1995.

4) Miller CS and Prihoda TJ: The environmental exposure and sensitivity inventory (QEESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Indust Health* 15:370-385, 1999.

5) 熊野宏昭、斉藤麻里子、久保木富房、柳沢幸雄ら：シックハウス症候群とは心身医学的にどのような病気か。平成15年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防等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」報告書、2004.

6) Fiedler N and Kipen H: Chemical sensitivity: the scientific literature. *Environ Health Perspect* 105:409-415, 1997.

7) Zatorre RJ, James-Gotman M, Evans AC, et al: Functional localization and lateralization of human olfactory cortex. *Nature* 360:339-340, 1992.

8) Onoda N, Imamura K, Obata E, et al: Response selectivity of neocortical neurons to specific odors in the rabbit. *J Neurophysiol* 52:638-652, 1984.

9) 北條 祥子：日本における MCS 患者のスクリーニング用問診票としての QEESI の使用。 *神経眼科* 19(2) : 169-175, 2002.

表 1

$Q_D$	$C_T$	
5 L/min	0.025 ppm	25 ppb
13 L/min	0.010 ppm	10 ppb
25 L/min	0.005 ppm	5 ppb

表2 fMRI シグナル増強部位

	age	sex	空気	5ppb	10ppb	25ppb	PEA
対照群	28	F	小側視	中小	np	np	小視
	26	F	視	np	np	小	np
	44	F	基	側視	小	np	np
	40	F	小前側	前側島	側	np	前側
	27	M	np	np	np	np	前
	42	M	np	前中小基視	np	橋	np
	31	F	np	基側	np	np	np
	30	M	前小	側前小	前小	np	np
	30	F	前側	側	小	小	前
	59	M	np	np	np	np	np
	30	M	np	小前側	側小	小前	前小
	36	F	np	側	中	前、側	前、側、小
	49	M	前	前、側、小	側、基	前、側、小、中	前、側、小、中、視
MCS群	55	M	np	基	前小	小	前
	37	M	前	np	np	側	前
	54	M	側小	np	np	np	np
	39	M	np	前側基中	np	np	前
	34	M	前	前	前側小	小	前
	33	F	np	np	前小中	側	側
	37	M	前小被	前側	側視	前小側被	前視
	44	F	視	np	前小	前基	小
	50	F	視	側小	前側	小側基	前
	49	M	前小	小	側小	前小側	側小
	24	F	前側小	前側小	前小	前側小内	前
	36	F	小	前側視小	基	前	前側中小視基
54	F	前側小被視	前小視	前側小	側小	前小視内	

前:前頭葉、側:側頭葉、小:小脳、中:中脳、、視:視床、内:内包、被:

被核、基:基底核、島:島