

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

分担研究者 池田耕一 国立保健医療科学院 部長
研究協力者 鍵 直樹 国立保健医療科学院 研究員
研究協力者 柳 宇 国立保健医療科学院 室長

研究要旨

本研究では、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うことを目的とし、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った。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。

結果として、DNPH カートリッジの測定精度については、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た。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る。また、保健所職員に対しアンケートの結果、他の部署、機関とも連携を行うことが想定されるが、医療機関との連携も行うことが、シックハウス症候群解決のためには、建物の問題と医療との両面で必要となる。

A 研究目的

室内空気中のホルムアルデヒドについて、室内濃度の指針値及び建築物衛生法では基準値として示されるほど社会的影響は大きいですが、その測定・分析の精度及び信頼性が指針値と評価する際に問題となってくると考えられる。既往の研究^{1,2)}では、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として、実空気捕集サンプルと濃度調整サンプルを作成し、各分析機関により分析値をそれぞれ求め、その値から現状での分析機関毎の精度の現状を確認した。

本研究では、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うことを目的とし、上記の研究では1種類のDNPH カートリッジを対象として、11分析機関の精度に関する検討を行ったのに対し、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った。

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。

B 研究方法

B-1. DNPH カートリッジの測定精度

DNPH カートリッジの測定精度の調査方法としては、ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドを対象に、DNPH カートリッジにそれぞれ既知量含んだ試料及び室内空気採取試料について、その分析値を収集することとした。試料は、表1に示す5種類のカートリッジを対象とした。試料Dのみ外装はガラス管であるほかは、樹脂製であった。

各カートリッジに対して、ブランク試料、標準添加試料及び室内空気捕集試料を各4, 12, 8検体、計120検体作成し、2機関において抽出・分析を行った。ブランク試料は、カートリッジを個包装から取り出し、付属のアルミラミ袋等に入れて配布試料とした。標準添加試料は、DNPH カートリッジに、ホルムアルデヒド-DNPH 誘導体およびアセトアルデヒド-DNPH 誘導体の0.1mg/mL標準溶液（関東科学製）をマイクロペットで添加し、清浄空気を吸引して標準溶液の溶媒（アセトニトリル）を乾燥させて作成した。標準液の添加量は10, 20, 30 μ Lの3水準作成した。添加量を正確に把握するため、マイクロペットで純水分取、秤量し、その重量から添加量を求めた。表2に示すよ

うにそれぞれのホルムアルデヒド添加量は、室内空気を0.5 L/minで30分吸引した場合(15 L捕集)に、ホルムアルデヒドの室内空気指針値(100 µg/m³)の0.6, 1.2, 1.8倍に相当する濃度である。また、アセトアルデヒドの場合には、室内濃度指針値(48 µg/m³)の1.2, 2.4, 3.6倍に相当する濃度となる。室内空気捕集試料は、千葉県袖ヶ浦市内の実際の某事務所室内において、0.5 L/minの流量で30分捕集を2回に分けて捕集を行った。

作成した試験体については、アセトニトリルで溶出し、5 mLとした。なお、試料Cについては、ガラスを切断し、内容物を取り出し、15分間の超音波抽出を行った。

表1 試験体の種類

Sample ID	Amount of DNPH	Amount of silica gel	Diameter [µm]	Mesh
A	1mg	300mg	120	
B	1mg	350mg		
C		150/300mg		
D	1mg	350mg	150-250	60/100
E	5µmol	350mg	500-1000	

表2 所定の容量の純水の重量測定 (単位:mg)

	10µL	20µL	30µL
No.1	9.5	19.6	29.2
No.2	9.3	19.4	29.2
No.3	9.7	20.0	29.3
Mean	9.5	19.7	29.2
DNPH additive amount[ng]	950	1967	2923

B-2. シックハウス症候群に関するアンケート調査

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。

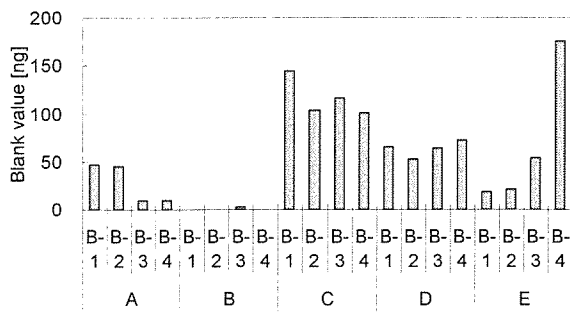
アンケートについては、表3に示すように、所属、シックハウス症候群の知識、解決方法、対策の要望、自由意見としてマニュアルに望むことなどを項目に入れ、医療機関と保健所との連携を提案して頂く形とした。

配布は、第34回建築物環境衛生管理全国大会における配布及び国立保健医療科学院の平成17,18年度短期課程「住まいと健康」コースに参

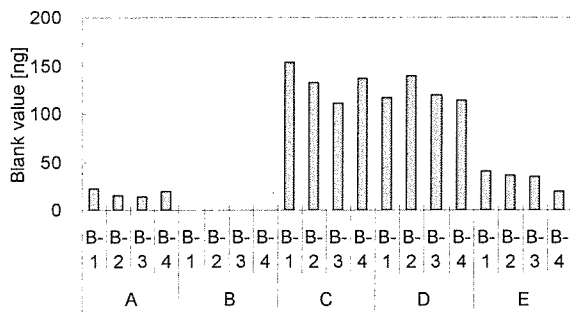
加した職員並びにその職場に回答を求めた。

表3 アンケートの概要

Q1	所属についてお伺いします。
1-1	地域について。
1-2	行政区分について。
1-3	職種について
Q2	シックハウス症候群について
2-1	シックハウス症候群に関する相談を受けられたことはありますか？
2-2	保健所職員向けの住民からの相談への対応に関する「室内環境中微量化学物質に対する相談回答マニュアル(2005年3月発行)」について。
Q3	シックハウス症候群の解決方法について(相談等の経験のない方は、予想される方法について)
3-1	シックハウス症候群の住民に対して、何を頼りに解決しましたか、又は解決しますか？
3-2	実際に連携された又は連携すると思われる部署は(複数回答可)？
Q4	今後のシックハウス症候群の対策について
4-1	シックハウス症候群の簡便な(医療機関以外でもできる)診断基準は必要と考えますか？
4-2	特定建築物に対する「建築物衛生法」のように、住宅にも環境衛生に関する法律は必要と考えますか？
Q5	シックハウス症候群対策に関するマニュアルについて(記述式)
5-1	シックハウス症候群の医療機関向けマニュアルに保健所として求めることについてお書き下さい。
5-2	医療機関とのスムーズな連携に必要なことについて、アイデアがありましたらお書き下さい。
5-3	シックハウス症候群に関して、今後必要があると思われる情報についてお書き下さい。
5-4	シックハウス症候群対応マニュアルの情報の配信方法について、便利なものはどれですか？



(a) ホルムアルデヒド



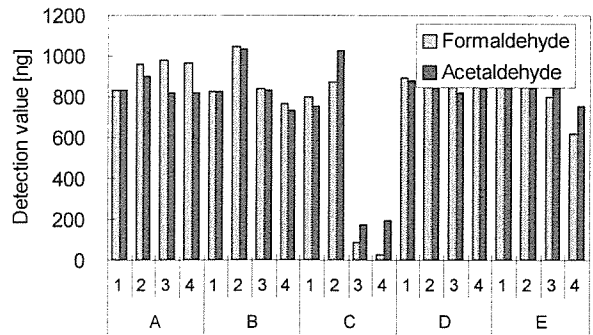
(b) アセトアルデヒド

図1 ブランク試料の測定結果

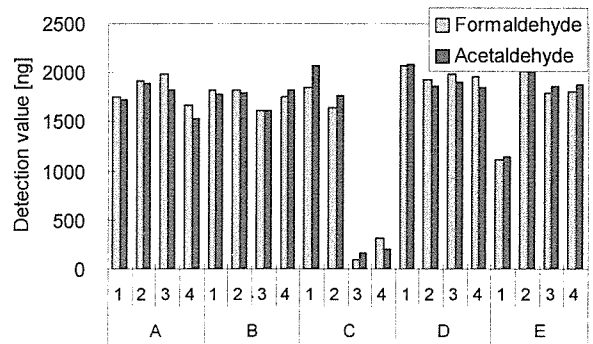
C 研究結果

C-1. DNPH カートリッジの測定精度

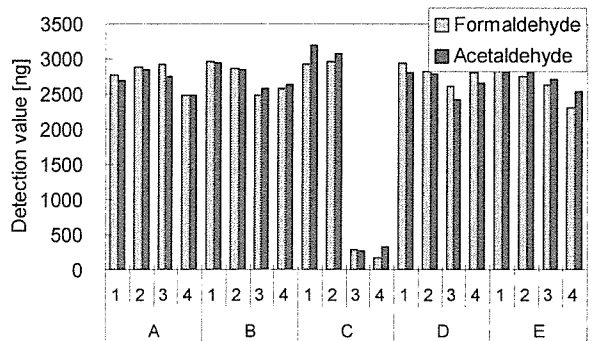
図1にブランク試料に関する測定結果を示す。ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒド共に試料C, D, Eで比較的高い値を示した。試料Cについては、ガラスを切断し、内容物を取り出し、超音波抽出を行うことによるブランクも発生しているものと考えられる。図2に標準試料について、図3に空気捕集試料についてカートリッジ毎のブランク試料の平均値を差し引いた検出量及び空気濃度に換算した濃度について示す。標準添加の試料Cについては、標準液をガラス管内に添加したため、ガラス管内面にも多く付着していたものと考えられるため、検出量が非常に低くなっているものもある。それ以外については、添加量である950, 1967, 2923 ngに近い値となっている。また、室内空気捕集試料については、ブランクを差し引いているため、低く検出されるもの、非常に多く検出されるものと、カートリッジによって違いが見られた。比較的濃度の低い室内空気であったために、見た目はばらつきも大きく読み取れる。図4に標準物質添加量に対する検出量の割合即ち回収率の統計データを示す。どの試験体もばらつきはあるものの、100%近くの回収率が得られ、変



(a) 低濃度標準試料



(b) 中濃度標準試料



(c) 高濃度標準試料

図2 標準試料の測定結果

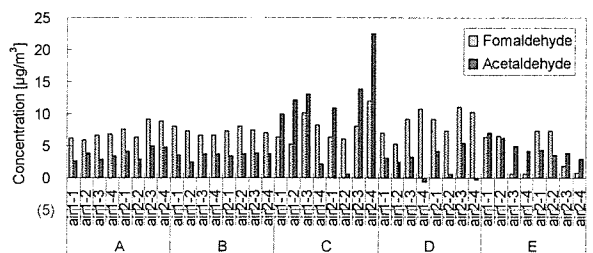
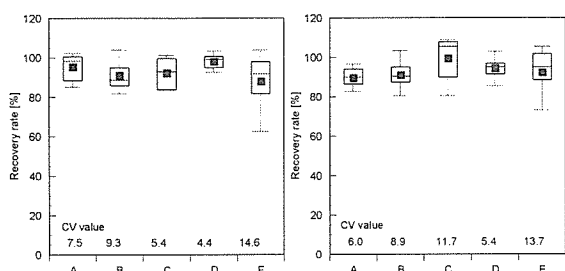


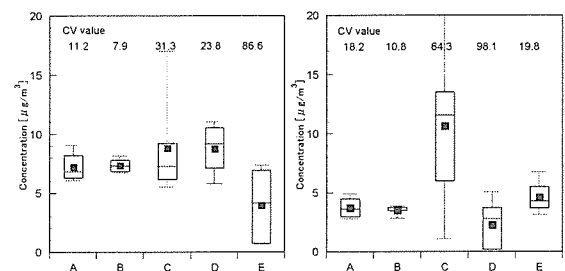
図3 空気捕集試料の測定結果

動係数 (CV 値) も 4.4 から 14.6% といずれも 20% 以下であり、必ずしも大きい値とはいえない。図5に室内空気捕集試料の統計データを示す。試料A, Bについては、ばらつきも少ないものの (CV 値 7.9~18.2%), その他の試料は、ブランク試料のばらつきにも関係するが、CV 値が 19.8~98.1%

となった。



(a) ホルムアルデヒド (b)アセトアルデヒド
図4 標準試料の回収率の統計値



(a) ホルムアルデヒド (b)アセトアルデヒド
図5 空気濃度結果の統計値

C-2. シックハウス症候群に関するアンケート調査

シックハウス症候群に関する保健所職員を対象としたアンケート結果について示す。アンケート回答総数は、102件であり、図6に地域及び図7に担当行政について示すが、関東・東京を中心であった。回答は、図8に示す通り環境衛生監視員を主体とし、保健師、衛生研究所、薬事監視員などであり、比較的シックハウスの事例を扱っている方であると考えられる。

シックハウス症候群の相談経験については、図9に示す通り、保健所内も含めると9割近くに上っている。また、保健所職員向けの住民からの相談への対応に関する「室内環境中微量化学物質に対する相談回答マニュアル（2005年3月発行）」の認知度については、図10に示すように半数が一読した・知っていると答えた。これは環境衛生監視員以外の職員も含まれているため、環境衛生監視員のみだと、6割以上の認知度になった。また、シックハウス症候群の解決方法としては、図11に示すように上記のマニュアルを参考とした又はするのが3割、他の行政部署との連携が2割、

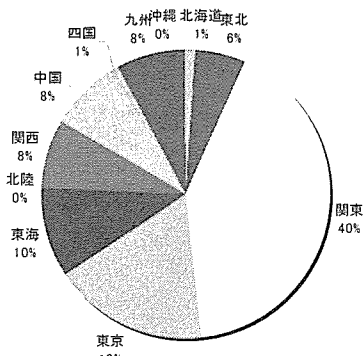


図6 アンケート回答者の所属地域

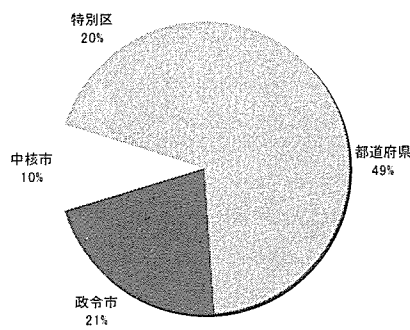


図7 回答者の所属

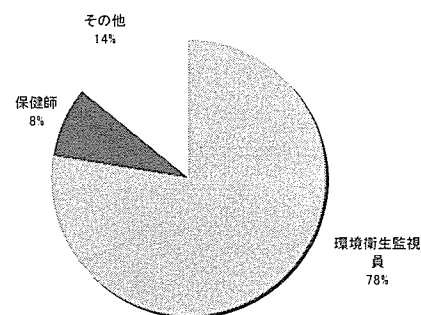


図8 回答者の職種

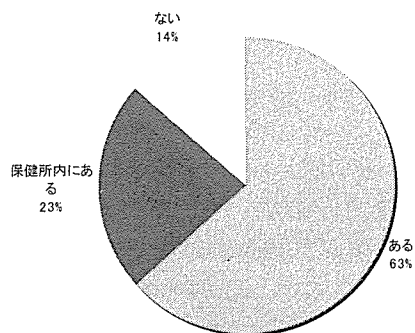


図9 シックハウスの相談経験

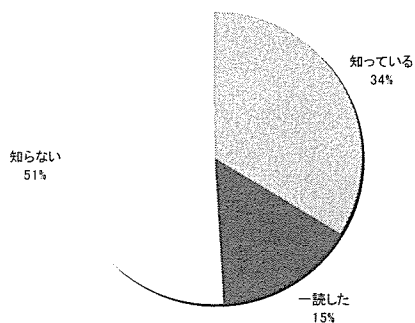


図10 相談回答マニュアルの認知

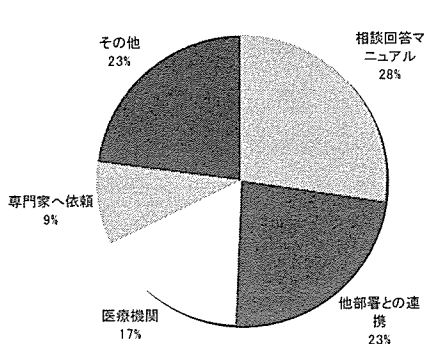


図 11 シックハウス症候群の解決方法

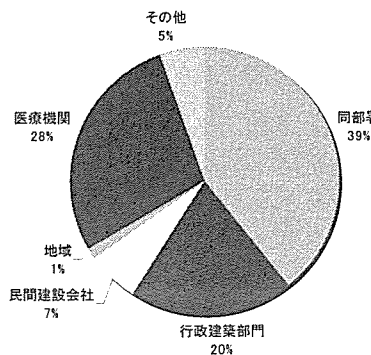


図 12 解決に係わる連携先

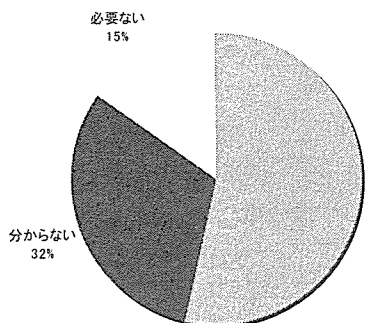


図 13 簡便な診断方法の必要性

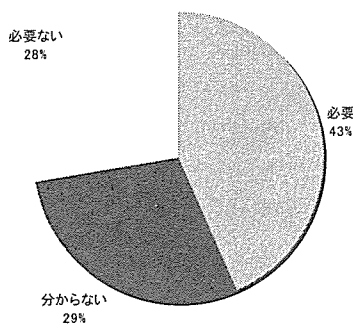


図 14 住居法の必要性

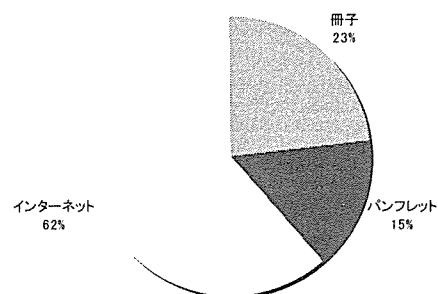


図 15 情報の配信方法

医療機関へ依頼が17%となっており、その他に所属行政のマニュアル、厚生労働省の通知、研修資料などの情報、実際に現場調査・測定に行き解決する、過去の事例・個人の知識によるもの、解決できないなどの回答があった。また、他の部署・機関との連携先としては、図12のように同部署・行政建築部門が6割を占め、医療機関との連携も28%に上った。その他には、測定会社となっていた。

今後のシックハウス症候群の対策として、医療機関以外にもできる簡便な診断基準の必要性については、図13の通り半数が必要と回答したが、分からないも多い。この理由としては、診断が困難である、医療機関での診断に頼ることが有効であるなどのコメントがあった。また、特定建築物には、建築物衛生法があり、シックビル症候群の顕在化に効果があったとされているが、それに対する住宅版の住居法が必要かとの問いには、図14のように4割以上が必要と答えた。

また情報の発信方法としては、図15に示すようにインターネットの活用が多くを占めたもの

の、冊子の要望も多いことが分かる。

D 考察

D-1. DNPH カートリッジの測定精度

カートリッジによって、ブランク値及び室内空気捕集量にばらつきが生じていることが判明した。室内空気捕集量のばらつきの要因であるが、ブランクのばらつき、空気捕集量のばらつき、捕集効率の違い(カートリッジのDNPH量、メッシュの違いなどによるもの)、トラベルブランクのばらつき、抽出の際のばらつき、分析上のばらつきなどが考えられる。ブランクについても、少量とはいえ、低濃度の環境を測定するときには、ブランクのばらつきが大きいことによって、測定結果に大きな影響を与えることがある。また、例えば試料Cについては、筆者が初めて扱うカートリッジであったことから、抽出に慣れれば、抽出作業によるばらつきは抑えられるものと考えられる。

比較的ばらつきの少なかったカートリッジA及びBを用いて、病院待合室を同時に捕集を行い、

同条件で分析した結果を図 16 に示す。この測定でも、比較的低濃度の環境であったため、若干ばらつきは見られるものの、比較的良好な相関であった。また、アセトアルデヒドについては、カートリッジ A の方が若干高い値を示した。

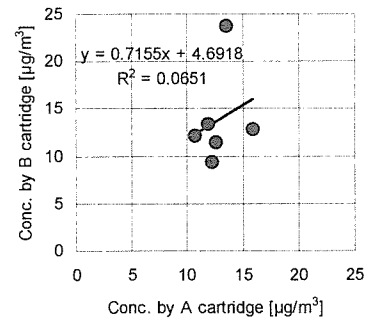
以上のように、カートリッジの違いによる測定結果のばらつきは、カートリッジのブランクのばらつきと共に、分析時の誤差要因はあるものの、ある程度存在することを認識して、測定値の評価を行うことが重要であると考えられる。

D-2. シックハウス症候群に関するアンケート調査

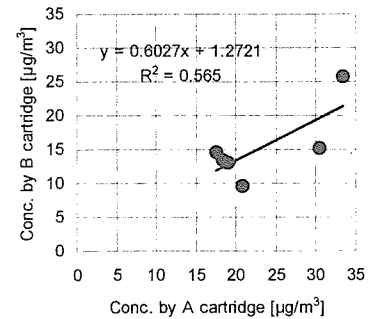
アンケート調査では、シックハウス症候群の保健所での対応については、マニュアルの参照や他の行政部署との対策がある。同部署との連携としては、例えば環境衛生監視員は保健師等との連携から、保健所内の連携、また住宅の対策からは行政建築部門との連携も重要である。更に、当然医療機関への相談も医学的な見地から必要不可欠となる。この際に、他の部署、機関とも連携を行うことが想定されるが、行政部署との連携もさることながら、医療機関との連携も行うことが、シックハウス症候群解決のためには、建物の問題と医療との両面で必要となる。

自由記載で、シックハウス症候群の医療機関向けマニュアルに保健所として求めることについては、以下のような 1)対応できる医療機関の情報について、2)医療機関内での情報提供、3)患者自身による対処方法、4)医療機関と他の機関との連携のほかに、5)保健所からの要望があった。特に一般医療機関でのシックハウスの対応については、保健所からどの医療機関へ紹介すればよいのか、身近な医療機関で対応できるのかに焦点が集まっているように思える。また、患者自身ができる対処方法、及び医療機関から行政への情報の提供を望んでいることもわかる。逆に地域差はあると考えられるが、保健所が必ずしも対応できるとは言えない事情もあるようであり、あらかじめ行政と医療機関との連絡も必要であるように予想される。

医療機関とのスムーズな連携に必要なことについては、1)医療機関への要望と共に、2)医療機関から行政、又は3)行政から医療機関への情報の提供が挙げられ、4)保健所等の環境衛生に関する



(a) ホルムアルデヒド



(b) アセトアルデヒド

図 16 同一空間の測定によるカートリッジ比較

活動内容の周知を行うことが重要であるように思える。また、両者の情報を共有することとして、シックハウス症候群を届出制として情報を共有するシステムを確立し、医療と環境の両面から対策を行うことによる有効性について意見があった。

最後にシックハウス症候群に関して、今後必要があると思われる情報については、1)医療に関する情報、2)建築・建材に関する情報提供、3)測定については測定の精度及び簡便な方法について、4)届出制などの制度に関すること、そして5)最新の事例紹介を要望していた。

以下記述式アンケートの回答内容

5-1 シックハウス症候群の医療機関向けマニュアルに保健所として求めることについてお書き下さい。

1)対応できる医療機関の情報について

- ・ 専門医療機関、各地域の拠点病院の一覧表
- ・ 相談者に正確な情報を提供する。相談者がどこに受診するべき。
- ・ 一般の医療機関に関しては、シックハウス症候群の視点から診療し、専門機関につなげるシステムにする。
- ・ 最寄りの診療所のリスト
- ・ 医療機関の紹介（受け入れ可能状況）。

2)医療機関内での情報提供

- ・全ての医師に周知。
- ・診断に必要な検査のフローチャート、医師の専門知識の向上。医療の管理者に理解してもらうためのスライドの提供。
- ・診断だけでなく、改善方法など長期間対応できる熱意と体制を。
- ・事例研究の共用。
- ・シックハウス症候群だけでなく MCS 患者も広義でシックハウス患者同様に対処。
- ・シックハウスとアレルギーの違いが医療機関で区別できるように。
- ・他の疾病の検証。
- ・シックハウス症候群の疾病としての定義、化学物質過敏症との違い。
- ・化学物質測定の実際、指針値の医療での取り扱い

3)患者自身による対処方法

- ・患者自身で実行可能な対処法
- ・患者毎の測定すべき化学物質。
- ・患者が日常生活で留意すること。
- ・物質毎の治療方法。日常生活の注意点
- ・情報のフィードバック
- ・具体的な治療や食事療法。

4)医療機関と他の機関との連携

- ・行政機関の窓口，連絡先，問い合わせ先。
- ・行政機関のできる範囲。

5)保健所からの要望

- ・「保健所で化学物質の測定を行う」の記述はさけてください。
- ・行政の分担の明確化が必要。
- ・保健所にも医療機関向けマニュアルが必要。
- ・保健所で対応できるとの表現は配慮。各地で温度差あり。
- ・保健衛生行政と医師の連携を想定したもの。
- ・同一ビル，住居の発症者に留意
- ・患者と建設会社の争いに保健所を巻き込まない。
- ・どの医療機関でも受診できるよう保健所より情報提供したい。ポスター，パンフの設置，合同の勉強会・報告会の実施。経過観察の相互の情報交換。
- ・保健所が測定してくれるは，さける。個人差が大きいこと，治療の方法を説明。換気の重要性（保健所も教育必要）。
- ・ケースによっては保健所で測定できるとの情報提供。

5-2 医療機関とのスムーズな連携に必要なことについて

て，アイデアがありましたらお書き下さい。

1)医療機関への要望

- ・医療機関でのシックハウス症候群の理解を深めて頂きたい
- ・原因物質と発生源のリストを医療機関へ周知
- ・診療所単位の対応。医師のレベルアップ。
- ・医師の理解が必要。
- ・シックハウス症候群の専門医療機関の設置。
- ・指針値を超過していなくても，症状が出ている場合にも，医療の立場から治療の必要か否かを優先（受け入れ先との連携）。
- ・専門医を増やし，いつでも対応できるように。
- ・症例報告の研究会。医療機関にパンフレットの設置。

2)医療機関の情報の提供について

- ・対応できる施設の情報提供のみで，他の情報が欲しい。
- ・事前に協力できる医療機関のリスト
- ・シックハウス症候群を診断できる医師のリスト。
- ・行政窓口の対応状況についての情報提供
- ・医療機関（医師）のリスト。
- ・医療機関から保健所へ気軽にアプローチ。
- ・身近な医療機関の情報。集中相談室などの設置。
- ・紹介できる近くの病院。環境衛生だけではなく，他の要因もあるため，スムーズな連携が必要。

3)保健所の情報の提供について

- ・医療機関から各行政機関へ相談するように斡旋。
- ・保健所での活動内容の理解。
- ・保健所への過大な期待（測定など）があるため，保健所相談業務の紹介。

4)情報の共有

- ・測定値にコメントして受診を促す。
- ・法律として医療機関から届け出の制度とする。
- ・双方のコミュニケーション，情報不足
- ・情報を共有できる紹介システム。
- ・保健所（予防課）と医療機関の連絡会。
- ・行政と医療をリンクする部署が必要。
- ・各自自体の住民向けサービス。責任の丸投げにならないシステム。
- ・保健所が窓口になることの周知。
- ・医療機関から担当保健所へ情報通知（個人情報保護に問題あるか）。
- ・連絡協議会の設置。

5-3 シックハウス症候群に関して，今後必要があると思われる情報についてお書き下さい。

1)医療に関する情報

- ・効果的な対処法
- ・シックハウス症候群を専門的に対応できる医療機関の情報
- ・シックハウス症候群を診断できる医師の育成。
- ・現在の患者の数、その原因の事例など。
- ・専門病院の紹介。検査方法の確立。
- ・外国での情報。
- ・他のアレルギーとの関連性
- ・化学物質過敏症に関する詳しい情報。
- ・受信可能な専門医療機関の情報。
- ・専門医療機関・専門医の情報提供。民間療法について。
- ・患者が。精神的に追いつまれない情報の提供。
- ・指針値の発症の関係
- ・アンケート方式による自己診断法

2)建築に関する情報

- ・原因物質を含む接着剤、塗料の情報など。
- ・住まい選びのポイント周知、住まい方のPR。義建設業界のモラル向上。
- ・換気以外の有効な対策。
- ・家具などからの放散。
- ・建築基準法改正後の症例、室内環境の変化。
- ・リフォーム、家具による情報。自治体HPの充実。ホルムアルデヒド除去製品の効果。13物質以外の放散物質。
- ・アレルギーに関する住環境との情報提供。
- ・化学物質と使用実態

3)化学物質の測定について

- ・測定できる体制を整備する。
- ・安価な測定方法
- ・診断可能な医療機関。シックハウス症候群の可能性がわかるチェックシート。
- ・原因物質の簡便な特定方法。
- ・測定の再現性。

4)制度の改善

- ・建築に対する指導はできないため、届出制度を活用する。
- ・アセトアルデヒドの指針値。
- ・材料に「シックハウス症候群の恐れ」などの表記。

5)事例紹介

- ・解決の事例。未知の物質が原因となった事例と検査体制。
- ・改善事例の情報提供。
- ・実際の症例や生活状況の事例

E 結論

DNPH カートリッジの測定精度については、5種類のカートリッジを使用し、その測定精度に関する検討を行った結果、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、実空気捕集測定の場合は、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る。標準試料による評価では、CV値がどのカートリッジでも20%以下となった。

また、保健所職員に対し、一般医療機関向けマニュアルについての要望に関するアンケートを実施したところ、他の部署、機関とも連携を行うことが想定された。行政部署同士との連携はもちろん、医療機関との連携も行うことが、シックハウス症候群解決のためには、建物の問題と医療との両面で必要不可欠となる。それには、お互いの情報の共有が必要となり、それを基にして連携を行っていく足がかりにしていくことが重要であると考えられる。

F 健康危険情報

なし。

G 研究発表

なし。

H 知的財産権の出願・登録状況

なし。

参考文献

- 1) 環境分析技術協議会：第23共同実験部会第8回共同実験結果報告書，No.153，2004
- 2) 池田耕一，鍵直樹，長谷川あゆみ，竹田菊男，藤井修二：DNPH カートリッジによる室内空気の分析精度の実態調査，日本建築学会学術講演梗概集，pp. 863-864，2006.9

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）

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」

『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』

分担研究者 石川 均（北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授）

協力研究者 石川 哲（北里研究所・顧問）

浅川 賢（北里大学大学院医療系研究科感覚・運動統御医科学群
視覚情報科学）

研究要旨

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は殺虫剤、農薬など我々の身近で使用されている。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、今回我々は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。

A. 研究背景と目的

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はサリン、ソマン、ブタンという化学物質からなる。有機リンは殺虫剤、農薬など我々の身近で用いられており薬理的には不可逆性アセチルコリンエステラーゼ阻害薬に分類される。有機リンは急性暴露後、また慢性中毒初期には瞳孔は極端に縮瞳し、調節は近視化、眼球運動、特に滑動性追従運動の gain の低下、強い角膜乱視の発生、周辺視野狭窄などが眼科的中毒症状として知られている。

一方、シックハウス症候群患者では脳循環の自動調節障害を認める場合が多く起立に伴う脳循環の低下が健常人と比べ大きく、また起立前値に復帰するまでに時間を要する¹⁾。頭位変換による脳血流の変動も健常人と比較し大きい。有機リン剤同様のアセチルコリンエステラーゼ阻害

薬のひとつであるカーバメート付加試験にて付加後脳血流の変動が認められた。シックハウス症候群患者のこれらの脳血流異常は SPECT(single photon emission computed tomography)、NIRO 型近赤外線酸素モニター装置（浜松ホトニクス社）を用いて検討されている。これらの脳循環異常はサブスタンス P の分泌、さらにそれに連動して放出されるタキキニンの分泌が血管透過性の変化をもたらすことが異常を生ずる一因として考えられているが詳細は不明である¹⁾。

以上の背景を踏まえ、今回我々はシックハウス症候群患者、特に有機リン剤の（１）瞳孔異常発生のメカニズム、（２）脳血流 / 眼血流異常のメカニズムを解明し、今後の予防、治療に役立てることを目的とし、可逆性抗コリンエステラーゼ阻害薬であるエゼリンを用い摘出白色家兎瞳孔括約筋および毛様動脈へ対する作用を検討した。

B. 研究方法

実験は北里大学医学部実験動物ガイドラインに沿って行った。白色雄性家兎（体重2～3 Kg）を用い、過剰量のペントバルビタールナトリウム（ネンブタール[®]）を耳静脈から注射し屠殺後、眼球および球後組織を摘出。摘出した眼球は直ちに95%O₂、5%CO₂にて通気され37°Cに保温されたクレブス液（NaCl 94.8, KCl 4.7, MgSO₄ 1.2, CaCl₂ 2.5, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25.0, Glucose 11.7 単位：mM）中に保存した。

(1) 瞳孔括約筋条片作成

顕微鏡下で角膜を除去した後、幅2～3 mmのリング状瞳孔括約筋条片を作成した（図1）。これらの標本の両端を絹糸で結び、一端を灌流槽に固定、他端を mechanotransducer（Nippon Korden CO、EF-601 G）に接続し、当尺性収縮記録法を用いて機械的応答を測定した（図2）。作製

した筋条片は容量1.5 mlのクレブス液で満たされた灌流槽に縦方向に設置した。灌流槽は常に酸素（95% O₂、5% CO₂）で通気し、37°Cに保温したクレブス液を持続的に（0.3 ml / sec）灌流した。瞳孔括約筋には100 mgの初期張力を加え、矩形波パルス通電を灌流槽中の一対の塩化銀電極を通して行いフィールド刺激とした。用いた矩形波パルスの強さは100 V、パルス幅は0.1～0.8 msecで、20Hzで頻回刺激を行った。刺激間隔は通常5分に設定した。安定した収縮が得られることを確認した後、実験を開始した。結果は全く前処置を行わない状態で得られたフィールド刺激による収縮を100%として計算した。

(2) 毛様動脈条片作成

顕微鏡下で視神経組織周辺の脂肪組織を剥離し視神経に沿った毛様動脈（写真1）を分離した。分離した血管組織（写真2）は微小血管収縮測定装置（JP Trading, Denmark）に懸

垂し当尺性収縮を記録した (図 3)。灌流槽の容積は 10ml で 37°C に保温され 95%O₂, 5%CO₂ にて通気された Krebs 液中で満たされ、試薬は累積的 (cumulative) に灌流槽中へ投与した。また組織の周囲に白金板を設置しフィールド刺激とした。用いた矩形波パルスの強さは 50 V、パルス幅は 0.8 msec で、20Hz で頻回刺激を行った。刺激間隔は通常 5 分に設定した。結果は全く前処置を行わない状態で得られたヒスタミンによる収縮を 100% として計算した。

C. 結果

(1) 瞳孔括約筋

灌流槽中へ固定された瞳孔括約筋条片 (以下、括約筋) は初期張力を与えた後、徐々に弛緩し平衡状態となった。括約筋は外因性に投与したカルバコールにて用量依存的に収縮した (図 4)。さらに括約筋はフィールド刺激により一過性の早い収縮と

それに続くゆっくりとした収縮を示した (図 5)。このフィールド刺激による収縮はテトロドトキシン (1μM) 前投与により消失するため標本に残存する神経末端を刺激し神経伝達物質を放出させ収縮するものと考えられている (図 5)。さらに詳細に検討すると早い収縮はアトロピン (10μM) により抑制され、ゆっくりとした収縮は Substance P の拮抗薬である spantide (100nM) により抑制された (図 6)。ここに 1μM のエゼリン (副交感神経遮断薬: アセチルコリンエステラーゼ阻害剤)、すなわち有機リン様試薬を投与すると一過性の早い収縮すなわちコリナージックな反応が増大した。増加量は $193.2 \pm 1.5\%$ (n=3) であった。また投与直後より Substance P による収縮は消失した (図 7)。しかし抗コリンエステラーゼ阻害薬投与前後にて外因性に投与したカルバコールには影響を与えなかった (結果示さず)。

(2) 毛様動脈

灌流槽中へ固定された毛様動脈条片は初期張力を与えた後、徐々に弛緩し平衡状態となった。フィールド刺激を加えると一過性の収縮が生じた。この収縮は α 受容体拮抗薬であるブナゾシン ($1\mu\text{M}$) の前投与にて消失した。さらに $10\mu\text{M}$ のヒスタミンを外因性に投与すると持続性の収縮が惹起された。次にヒスタミンにて前収縮後同じ条件でフィールド刺激を加えると逆に一過性の弛緩が生じた (図8)。この弛緩は一酸化窒素合成酵素阻害薬 (NOS) にて抑制された。この状態で抗コリンエステラーゼ剤 (エゼリン $1\mu\text{M}$) を投与すると弛緩は徐々に大きくなった。抗コリンエステラーゼ剤投与前のフィールド刺激による弛緩はヒスタミンの最大収縮に比較し $15.5\pm 2.7\%$ であり、投与後 1 時間後の弛緩は $33.3\pm 3.6\%$ に増大した ($n=3$)。

D. 考察

今回の実験からは瞳孔括約筋は抗コリンエステラーゼ剤の投与によりフィールド刺激による収縮のみを増大させ外因性に投与したカルバコールによる収縮には影響を与えなかった。これは有機リンのような物質は抗コリンエステラーゼ作用により神経筋接合部に放出された内因性アセチルコリンにのみ作用し、瞳孔括約筋のムスカリン受容体そのものへの影響は低いと考えられた。家兎の瞳孔括約筋は副交感神経以外 Substance P を神経伝達物質とした神経支配が存在している^{2, 3)}。今回の実験から抗コリンエステラーゼ剤は Substance P による収縮を抑制している。坂部らの報告によるとシックハウス症候群患者では脳循環異常がサブスタンス P の過剰分泌とそれに連動して放出されるタキキニンの分泌による血管透過性の変化が一因として考察している¹⁾。今回のわれわれの実験ではそ

これらの推測と一致した結果となっており興味深い。

一般に、ヒト瞳孔の神経支配に関しては、副交感神経に支配されている瞳孔括約筋の収縮によって縮瞳が、交感神経支配を受けている瞳孔散大筋の収縮によって散瞳が発現すると考えられてきた。しかし近年散大筋はアドレナリン作働性興奮、コリン作働性抑制の二重神経支配を受けていることが明らかとなっている⁴⁻⁶⁾。すなわち副交感神経の興奮は括約筋の収縮と散大筋の弛緩によって縮瞳を引き起こす。さらに前述したごとく1979年Billらは三叉神経を刺激することによってウサギの前房中に substance P とと思われる物質が増加すると共に縮瞳、血液房水関門の破綻などが起こることを報告した²⁾。すなわち痛み刺激や眼内の炎症がこの物質を通して瞳孔径に影響を与えていることが示唆された。その他にもたくさんさんの生体内活性物質が瞳孔平滑筋に影響を与えることが報告されて

いる。炎症に関与する物質として prostaglandin、histamine、bradykinin、その他の神経ペプチドとして VIP、endothelin が瞳孔径に影響を与えている⁷⁻¹⁰⁾。

また瞳孔への薬物の作用、言い換えれば副作用を検討するうえで瞳孔に存在するメラニン色素の存在は非常に重要である。すなわち瞳孔はメラニン色素に覆いかぶさっているため薬物は色素に沈着して平滑筋自体に有効濃度が達しにくいといわれている。さらにひとたび薬物の効果が現れると色素に沈着した薬物はゆっくりと作用が持続する。特に有機リン系の薬剤は色素親和性が強いいためある程度蓄積されるまでは症状が出ないものの、ひとたび中毒症状が出現すると長期にわたり持続するという性質がある。そのため今後の実験では白色、有色両方の家兎を用いての実験が必要と考えられる。

今回の実験で特記すべき点はむしろ血管の反応にある。家兎の毛様動

脈は吉富によるとノルエピネフリンを神経伝達物質とする交感神経により収縮がまた一酸化窒素 (NO) を神経伝達物質とする神経 (NO-ergic Nerve) により内皮非依存性の弛緩が生じることが判明している¹¹⁾。すなわち今回の結果からフィールド刺激による弛緩は NOergic Nerve の神経末端から放出される NO によるものと考えられる。一方、抗コリンエステラーゼ剤投与によりこの弛緩反応が増強した。この詳細なメカニズムは不明であるがフィールド刺激によりいずれかの神経末端からアセチルコリンが分泌され内皮のムスカリン受容体に結合し弛緩の増強を生じたものと思われる。冒頭にのべたシックハウス症候群の脳血流異常のメカニズムもこのあたりに手がかりがあるように考察される。

本実験系は抗コリンエステラーゼ剤の急性中毒実験に他ならないが、次年度は白色、有色両家兎に微量の fenthion を注射し有機リンの慢性モデ

ルを作成し組織学的検討を加え同様の薬理実験を行う予定である。

E. 結論

抗コリンエステラーゼ剤は家兎瞳孔括約筋の神経末端からのアセチルコリンの放出ならびに毛様動脈標本のフィールド刺激による弛緩を増強させた。これらは有機リンによるシックハウス患者の瞳孔異常、脳、眼血流異常発症の一因と考えられた。

文献

1. 坂部貢, 宮田幹夫, 石川哲, 角田和彦. シックハウス症候群と脳循環. 神眼 19: 162-168, 2002
2. Bill A, Stjernschantz J, Mandahl A, Brodin E and Nilsson G. Substance P: release on trigeminal nerve stimulation, effects in the eye. *Acta Physiol. Scand.*, 106: 371-373, 1979.

3. Ueda N, Muramatsu I, Sakakibara Y and Fujiwara M. Noncholinergic, nonadrenergic contraction and substance P in rabbit iris sphincter muscle. *Jpn. J. Pharmacol.*, 31: 1071-1079, 1981.
4. Yoshitomi T, Ito Y, and Inomata H. Adrenergic excitatory and cholinergic inhibitory innervations in the human iris dilator. *Exp. Eye Res.*, 40: 453-459, 1985.
5. Yoshitomi T and Ito Y. Double reciprocal innervations in dog iris sphincter and dilator muscles. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 27: 83-91, 1986.
6. Yoshitomi T, Ito Y and Inomata H. Functional innervation and contractile properties of the human iris sphincter muscle. *Exp. Eye Res.*, 46: 979-986, 1988.
7. Yoshitomi T and Ito Y. Effects of indomethacin and prostaglandins on the dog iris sphincter and dilator muscles. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 29: 127-132, 1988.
8. Yoshitomi T, Ishikawa H, Haruno I and Ishikawa S. Effect of histamine and substance P on the rabbit and human iris sphincter muscle. *Graefe's Arch Clin Exp. Ophthalmol.*, 233: 181-195, 1995.
9. Ishikawa H, Yoshitomi T, Harada Y, Katori M and Ishikawa S. The presence of two sites of action of endothelins in the isolated rabbit iris sphincter and dilator muscles. *Curr Eye Res.*, 12: 1049-1055, 1993.
10. Haruno I, Yoshitomi T, Harada Y, Katori M and Ishikawa S. Calcitonin gene-related peptide induced relaxation of the rabbit iris dilator muscle. *Curr Eye Res.*, 15: 105-110, 1996.
11. Yoshitomi, T., Ishikawa, H. and Hayashi, E.: Pharmacological effects of pilocarpine on rabbit ciliary artery. *Curr. Eye Res.*, 20:254-259,2000.

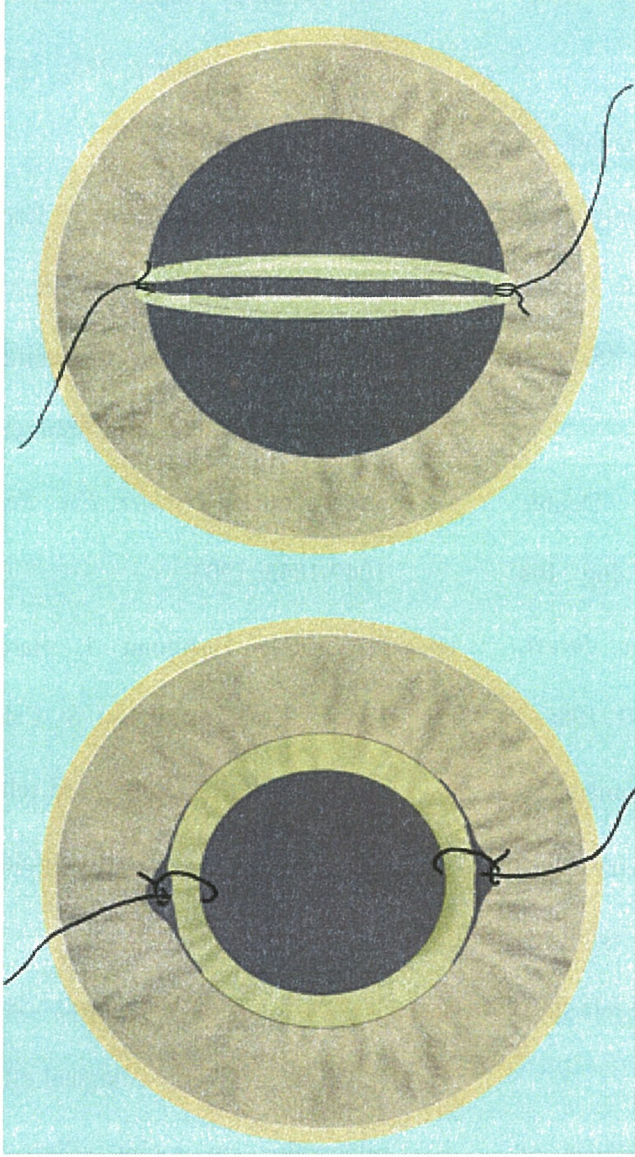


图1：瞳孔括约筋条片作成

塩化銀電極

瞳孔平滑筋条片
容量: 1.5 ml

クレブス液
(0.3ml/sec)

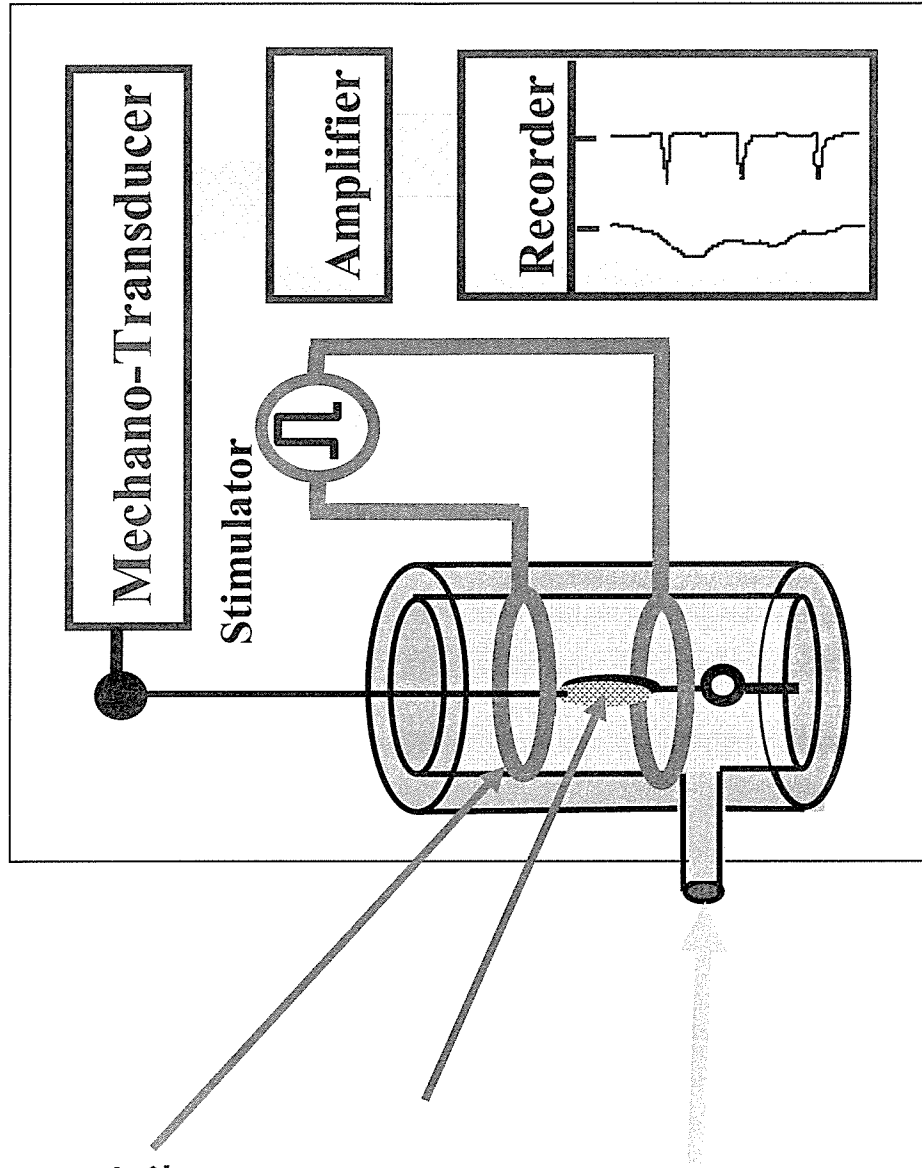


図2: 瞳孔括約筋条片懸垂

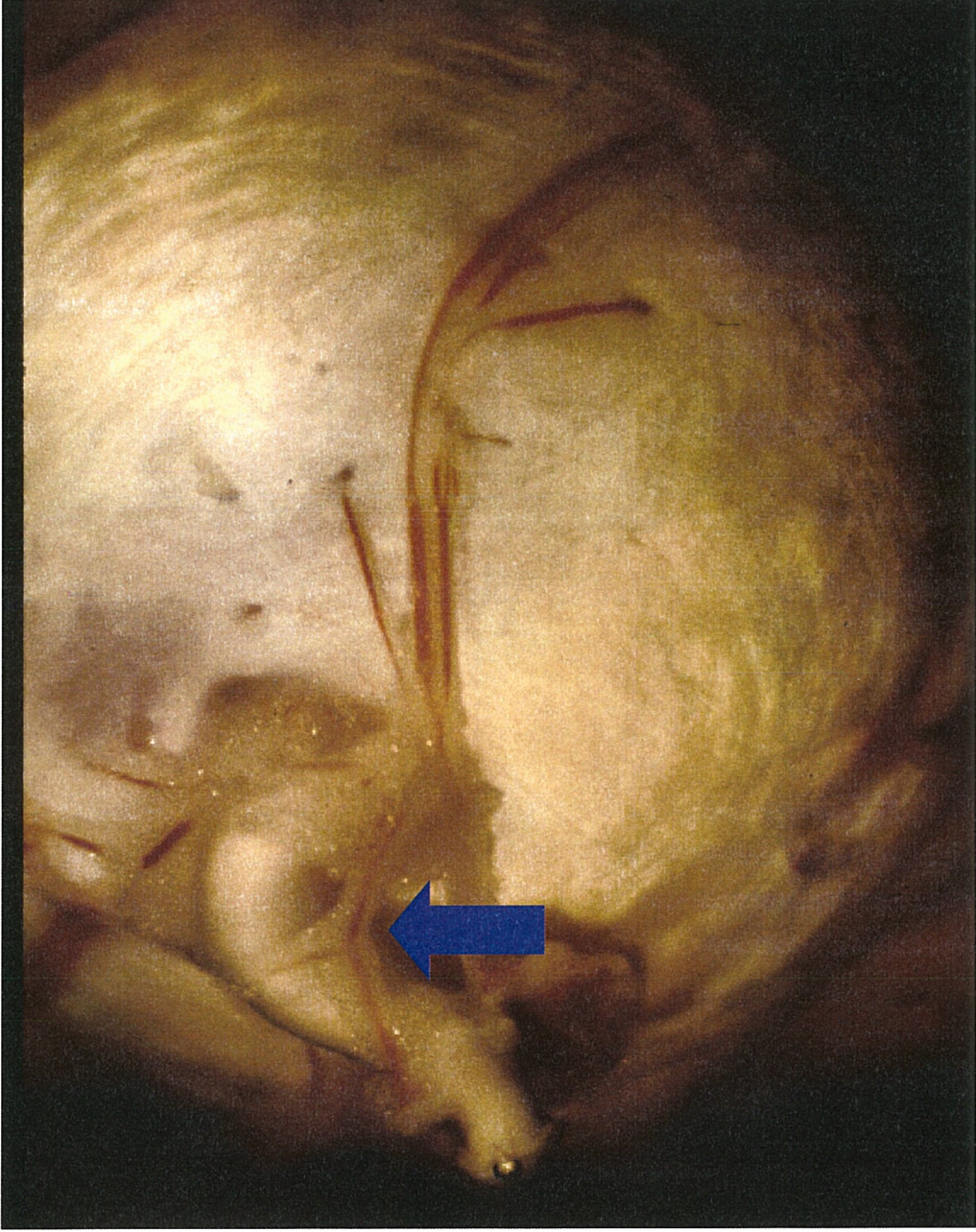


写真1:家兔視神経・毛様動脈(矢印)
直径: 120~160 μ m