

2007 38021A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 相澤好治

平成20(2008)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 9
三木 猛 生
2. シックハウス症候群の臨床分類 21
宮 島 江里子
3. QEESI を用いた日本のシックハウス症候群患者のスクリーニング用カットオフ値の設定
および常時曝露化学物質の影響の検討 33
北 條 祥 子
4. 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
MVOC 発生量測定方法の検討と発生特性 49
池 田 耕 一
5. 有機リン剤の摘出家兎瞳孔平滑筋に対する作用と眼内移行 59
石 川 均
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 67
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 79
木 村 穰
8. 化学物質過敏症患者における VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリング 91
熊 野 宏 昭
9. シックハウス症候群の客観的評価法の標準化に関する研究
—電子瞳孔計を用いた推定原因化学物質別評価結果を中心として— 101
坂 部 貢
10. ケミレストア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 111
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 115
吉 野 博

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19年度 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

研究要旨

1. 研究目的

シックハウス症候群は、その名称は一般市民に認知されつつあるものの、未だ患者や一般医療機関で十分な理解を得るに至らず、適切な診療を受けにくいとの指摘がある。これらを改善するため、本研究では以下の3項目を主軸とし、シックハウス症候群の診断と病態解明、治療及び具体的な対応策を確立することを目的とした。①本症の概念整理を行い、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

本症の概念整理と診断基準（案）作成が成果として挙げられる。また機序未解明なシックハウス症候群の診断法の開発と病態解明を実施し、一般医療機関向け治療、環境対策マニュアルの作成の準備を行った。

1) シックハウス症候群の概念整理と診断基準の作成

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、1型：中毒症状（明らかな中毒）、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：心理・精神的関与（化学物質曝露は考えにくい）、4型：アレルギー疾患や他の疾患（喘息、皮膚炎など）に分類した臨床分類を行った。その結果半数は2型であったが、3型が3割、4型も1割認められた。秋山班との共同班会議で、シックハウス症候群の定義（案）と診断基準（案）を下記のように合意し、通常は狭義の定義を使用することが望ましいと考えた。

○シックハウス症候群定義（案）

- ・広義：在室者の健康を維持するという観点から問題のある建物内において見られる健康障害の総称
- ・狭義：建物内環境における、化学物質の関与が想定される皮膚・粘膜症状や、頭痛・倦怠感等の多彩な非特異的症状群で、明らかな中毒、アレルギーなど、病因や病態が医学的に解明されているものを除く。

○狭義（化学物質による）シックハウス症候群の診断基準（案）

1. 発症のきっかけが、転居、建物※の新築・増改築・改修、新しい日用品の使用等である。
2. 特定の部屋、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る。
4. 室内空気汚染が認められれば、強い根拠となる。

（※ 建物とは、個人の住居の他に職場や学校等を含む）

2) 機序未解明なシックハウス症候群の診断法の病態研究

病態解明を図るため、脳画像、心拍変動、電子瞳孔計、摘出家兎瞳孔平滑筋、化学物質不耐性の遺伝子解析を用いた研究を行った。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が患者群において対照群に比べてトルエン 25ppb とバラの匂い物質(フェニルエチルアルコール) で反応が出やすいことが観察され、またその 2 物質では反応する脳の部位に差があることが示唆された(相澤主任研究者)。被験者 7 名による VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリングによる研究では、化学物質への曝露の経時的な調査を行い、TVOC 濃度の変化により副交感神経活動の抑制と交感神経活動の賦活が起こることが示唆され、VOC への曝露が自律神経活動に何らかの影響を及ぼしていると考えられた(熊野分担研究者)。電子瞳孔計を用いた研究では、シックハウス症候群と診断された患者 26 名を原因物質別に分けて、対光反応による縮瞳からの戻り率を検討したところ、原因物質の相違による特徴的な所見が示された(坂部分担研究者)。また、有機リン剤の摘出家兎瞳孔平滑筋に対する作用と眼内移行の研究において、有機リンが摘出した家兎の瞳孔括約筋の神経末端からのアセチルコリン活性を増加させ収縮を増強させるが、実際に生体に有機リンを負荷した場合には、眼内への移行、房水動態などに左右されるため、シックハウス症候群患者における瞳孔異常、眼内平滑筋の以上を診断の指標とする際には注意が必要であると考えられた(石川分担研究者)。

遺伝要因に関する研究からは、一塩基多型(rs480208)の遺伝子型 AA と NTE 遺伝子の発現量との関連性を定量的 PCR によって解析し、データが少ないものの発現量との相関傾向が観察された(木村分担研究者)。一方、一般企業社員を対象とした CYP2E1、グルタチオン、GSTP1 の遺伝子多型と QEEESI による質問票調査結果との関連性を検討した結果、いずれの遺伝子多型頻度も、3 種類の質問項目(化学物質曝露、症状、その他の化学物質曝露)のスコア(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有意差を認めなかった(加藤分担研究者)。

居住環境ならびに健康状態に関する追跡調査においては、過去 7 年間の調査に引き続き、宮城県内の SHS が疑われる症例を対象として実施し、発症要因に関する解析を行った(吉野分担研究者)。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。その結果、施設における揮発性化学物質の濃度パターンの解析ができ、体感評価試験において TVOC 濃度の削減にて症状の改善が見られた(森分担研究者)。また、生育環境による真菌の成長過程と MVOC の発生量との関係を明らかにすることを目的に、室内環境中における MVOC の対象物質の選定および発生量測定方法について文献調査を行い、MVOC 小型チャンバー法の適用法について検討した(池田分担研究者)。

3) 一般医療機関向け治療、環境対策マニュアルの作成

秋山班との合同会議においてマニュアル作成に向けて、以下の構成案を作成した。

第 1 章 本マニュアルの活用法：活用法と診断フロー

第 2 章 室内化学物質に起因する健康障害：現時点での知見整理

1) シックハウス症候群 2) 化学物質過敏症

3) 鑑別診断が必要な疾患

第 3 章 対応可能な専門医療機関

第 4 章 原因となる可能性の高い室内化学物質

第 5 章 対策の具体例：対人と環境対策

第 6 章 行政の相談窓口

3. 研究者別研究成果概要

○相澤主任研究者は、研究の総括を行うと共に、秋山班と合同班会議を行い、シックハウス症候群の概念整理、定義、診断基準の作成を行った。

三木研究協力者らはシックハウス症候群の病態解明、客観的診断のため、引き続きシックハウス症候群(SHS)のなかで化学物質過敏症と診断された患者と健常対照者に健常者において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, PEA)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)を用いて観察した。その結果、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 SHS 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認められた。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や、曝露物質を変えての実験も必要であると考えた。

宮島研究協力者らは相澤班で行ってきた研究結果の続きとして、昨年度、石橋らが提案した SHS の臨床分類基準(以下旧基準)について、さらに検討を加え、詳細に記した新臨床分類基準(以下新基準)を提案する。また、各診断基準を用い、SHS や化学物質過敏症の診断の有無と、臨床分類との関連についても検討した。その結果新分類基準は、SHS の可能性大と診断された群については、より多くの医師が一致して判定することができ、有効であることが分かった。SHS の診断の時点で、2 型と判定される人が多く選ばれ、明らかな 1 型や 3 型の人除外されており、新分類基準は、さらに SHS と診断された人を 2 型か、それ以外かについての鑑別し、治療に繋げるために有用であると考えられた。

また、SHS 可能性小と診断された群についても、1 型と 3 型で一般医と熟練医の一致率が高かったことから、今後、SHS と診断されない群について検討するのに、新臨床分類が有用な情報となるであろうと考えられた。

北條研究協力者らは Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI[®])を用いて日本の化学物質によるシックハウス症候群または化学物質過敏症(SHS・MCS)の診断補助やスクリーニングに使う場合の日本独自のカットオフ値を設定すること、また、喫煙などの常時曝露化学物質曝露が患者の発症に及ぼす影響について検討した。その結果、SHS・MCS の自覚症状は、化学物質不耐性、症状、日常生活障害の 3 下位尺度で評価でき、カットオフ値は、夫々 40、20、10 点と設定された。3 下位尺度中いずれか 2 尺度がカットオフ値以上の人は、患者群では 88.4%、健常者群では 14.5%であった。そこで、日本では、化学物質不耐性 40 点以上、症状 20 点以上、日常生活障害 10 点以上のいずれか二つに該当する人を“SHS・MCS の疑いがある”としてスクリーニングできることが示唆された。

○池田分担研究者は本研究では、室内における VOC の発生源として新たに注目されている微生物由来揮発性有機化合物(Microbial Volatile Organic Compounds: MVOC)の発生機構について、生育環境による真菌の成長過程と MVOC の発生量との関係を明らかにすることを目的とした。室内環境中における MVOC の対象物質の選定及び発生量測定方法について、文献調査を行った。また、MVOC 小形チャンバー法の適用性について検討を行い、実際に培地に真菌を生育させ、発生する VOCs の測定を行った。ここでは、真菌種類による発生物質の違い、培地に単体を培養した場合と混合した場合による違いについて検討することとした。

結果として、菌糸の成長段階では、Acetaldehyde 及び 3-methyl-1-butanol が検出された。また、胞子の成長と共に 1-Octen-3-ol, 2-Octanone, 3-Octanol などの物質が検出された。Aspergillus niger は、2-methyl-1-Propanol 及び 3-methyl-1-Butanol が 3 日目にピークを持った。いずれも、各真菌の色づく段階と一致し、成長が止まると MVOC の発生もなくなる傾向となった。

○石川分担研究者は殺虫剤、農薬など我々の身近で使用されており、シックハウス症候群の原因物質と考えられている有機リンの毒性を検討した。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がそのメカニズムは明らかでない。今回我々は有機リンの作用を検討するため摘出白色、有色家兎瞳孔括約筋、散大筋の筋収縮（当尺性収縮）を記録しその影響を検討した。また有機リンを実際に家兎結膜下に注射しその前後で瞳孔径を計測した。オーガンバス中に懸垂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。有機リン（DDVP）投与によりコリナージックな収縮は増強したが Substance P-ergic な収縮へ影響はなかった。さらに瞳孔散大筋はフィールド刺激により一過性の早い収縮が惹起されたが DDVP はその収縮には影響を及ぼさなかった。一方、結膜下に投与した DDVP (0.2mg) は瞳孔径に変化を及ぼさなかった。以上の結果より DDVP は瞳孔括約筋においてアセチルコリンエステラーゼ抑制作用により収縮を増強させることが判明した。しかし実際に生体の結膜下注射では瞳孔の縮瞳は誘発されなかった。この結果は有機リンの眼内移行の低さ、眼球に存在する血管・網膜関門（バリア）、血管・房水関門機能、眼内での房水の流れ、色素への沈着、有機リンの性質（水溶性、脂溶性）などが関与しているものと考えられた。今後、瞳孔、瞳孔反応もしくは調節を用いてのシックハウス症候群の診断には注意を要すると考えられた。

○加藤分担研究者は、個人の化学物質感受性について遺伝子学的に検討した。微量化学物質によるとされる病態として中毒、アレルギー疾患、心因反応、多種化学物質過敏状態（MCS）がある。本研究では、化学物質によってこれらの病態を引き起こす人々を“化学物質高感受性集団”（Chemical Hyper susceptible Population: 以下 CHP と略）と定義し、その実態把握と病態を明らかにすることを目的とした。

CHP の実態把握を目的とし、新たに有機溶剤取扱い作業に従事する九州北部の企業社員

男性345名を対象として Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) による質問票調査を行った。Millerらの設定した3項目すべてのカットオフ値を満たしていた人の割合は2.3%であった。この値は、昨年度報告した九州南部のA社 0.3%、B社 1.1%と比較し、約2倍であった。

また遺伝子解析の同意の得られている九州南部2つのA・B企業社員を対象とし、個体の感受性要因の同定を目的として Cytochrome P4502E1 (CYP2E1)、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (Glutathione S-transferase, GSTP1) の遺伝子多型を分析し、QEESIによる質問票調査結果との関連性に関し検討した。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。質問票による調査結果を、“症状”、“化学物質曝露”の2つの質問項目はハイスコア群（ ≥ 40 ）、ミドルスコア群（ $1 \leq$, < 40 ）、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（ ≥ 25 ）、ミドルスコア群（ $1 \leq$, < 25 ）、ロースコア群（0）の3群に分け、CYP2E1、GSTP1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。

○木村分担研究者は本年度は昨年度に引き続き *NTE* (Neuropathy Target Esterase) 遺伝子とシックハウス症候群との遺伝学的な相関について *NTE* 遺伝子発現を中心に調べた。昨年度までに、シックハウス症候群患者集団および健常者集団を用いた一塩基多型の出現頻度に関する有意差検定の結果、*NTE* 遺伝子領域のイントロン 21 に位置する一塩基多型 (rs480208) について、その対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度に統計学的な有意差を見出し、さらにリンパ球における *NTE* は一塩基多型 (rs480208) の遺伝子型 A/A をもつ人が、他の遺伝子型 (A/G または G/G) をもつ人に比べて、統計学的に有意に低い酵素活性を示すことを報告した。本年度はさらに一塩基多型

(rs480208)の遺伝子型 AA と NTE 遺伝子の発現量との関連性を定量的 PCR によって解析した。その結果、まだデータは少ないが発現量との相関傾向が観察され、酵素活性測定の困難さが定量的 PCR 法で解消される可能性が示された。また、モデル生物系として線虫 (*C.elegance*)を用いた有機リン暴露による表現型への影響解析を開始した。

○熊野研究分担者は化学物質過敏症 (MCS) 患者に対して、日常生活下での症状の経時的なプロフィールを検討し、症状出現時に限らず体動や心拍変動に異常が認められ、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を示してきた。そこで本研究では、日常生活下での症状や心拍変動に加えて、化学物質への曝露の経時的な調査を行い、曝露と症状の関係をより詳細に解析することにより、病態の把握や診断及び具体的な対応方策のための手法として、本調査法が有効かどうかを検討した。その結果、健常者の結果では、TVOC と心拍変動の指標の相関が確認される例があり、VOC への曝露が自律神経活動に何らかの影響を及ぼすことが示唆された。一方、患者への適用例では、TVOC 濃度と自覚症状、心拍変動の間に傾向が確認された。以上より、本調査法は、患者に対して行い、健常者の結果と比較、あるいは個人の属性やその他の検査所見を考慮することにより、病態を把握し、診断や対策を立てるのに役立つ可能性があると考えられた。

○坂部分担研究者は今年度は、電子瞳孔計を用いた一連の瞳孔対光反応の中でも、測定終了時の瞳孔径に着目し、新たな客観的指標となりえるかについて検討を試みた。

内服薬を過去 1 ヶ月以上服用していないシックハウス症候群患者 26 名。これらの対象者を、有機リン化合物が原因の可能性が高いグループ (①群) 8 名 (男性 5 名 35.8±3.56 歳、女性 3 名 37.33±6.60 歳)、有機リン化合物曝露が原因とは考え難く、その他の有機溶剤、ホルムアルデヒド曝露などから発症した可能性が高いグループ (②群) 18 名 (男性 8 名 32.25

±8.17 歳、女性 10 名 36.2±2.94 歳) に分類した結果、①群は②群にくらべ初回測定から瞳孔径の戻り率が低く、測定を繰り返したことにより平均戻り率が 2.41%低下していたことから、原因物質の相違による特徴的な所見が示され、臨床的上有用な客観的指標に成り得ると考えられた。

○森分担研究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」を目指した。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た。

本年度は 3 年間の研究期間の 2 年目のため、(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、実証実験施設の化学物質の測定と体感評価検討を行った。(2) シックハウス症候群に関する相談を受ける立場の保健所・自治体職員対象の教育プログラムを試行した。(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。(4) 化学物質に敏感な人達 (ハイリスク・グループ) を見出し環境改善型予防医学を効率的に実践するための自己診断方法の開発を試みた。

○吉野分担研究者は過去 7 年間の調査に引き続き、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。一部の住宅では追跡調査を実施し、室内環境および医学的治療による効果について継続的な観察を行った。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、指針値の超過率は年々減少し、本年は 0%であった。VOC の超過率も 30%と低い値となった。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、今後とも注意が必要である。

<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
加藤 貴彦 熊本大学大学院医学薬学研究部
公衆衛生・医療科学分野
木村 穰 東海大学医学部基礎医学系
分子生物学
熊野 宏昭 東京大学大学院医学系研究科
ストレス防御・心身医学
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
生活環境学科
三木 猛生 北里大学医学部
衛生学公衆衛生学
石橋 美生 北里大学医学部
衛生学公衆衛生学
川上 智史 北里大学医学部
衛生学公衆衛生学
宮島江里子 北里大学大学院
医療系研究科
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
日吉沙千代 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
宮田 幹夫 北里研究所病院
臨床環境医学センター
和田 耕治 北里大学医学部
衛生学公衆衛生学
尾島 正幸 北里大医学部衛生学
公衆衛生学
遠乗 秀樹 北里大学医学部
衛生学公衆衛生学
遠乗 陽子 北里大学医学部
衛生学公衆衛生学
小沢 学 北里研究所病院
臨床環境医学センター
西中川秀太 東京労災病院
環境医学研究センター
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
眞下紀美代 北里大学医学部眼科
浅川 賢 北里大学大学院
医療系研究科
辻 真弓 熊本大学大学院医学薬学研究部
公衆衛生・医療科学分野
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
教育支援センター
大久保朋一 東海大学医学部基礎医学系
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
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
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
松井 孝子 北里研究所病院
臨床環境医学センター
吉田真理子 東北大学大学院工学研究科
都市・建築学

中村 安季 東北大学大学院工学研究科
都市・建築学
瀧原 直也 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 前・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

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 19 年度 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 助教
宮島江里子 北里大学大学院医療系研究科 研究生
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
日吉沙千代 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 准教授
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

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を行い、それぞれの間には 5 分間の休憩を取った。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 CVI 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 240mm²

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 2007 年 12 月 30 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 13 名 (男性 5 名、女性 6 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 を曝露時の 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。

$$\text{部位別反応率(\%)} = \frac{\text{反応個所数}}{\text{全個所数}(8 \times n)} \times 100$$

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 の曝露時で 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。

対照群と患者群に分けて、トルエン 25ppb と PEA で細分化した脳図譜に fMRI で反応した部位を累積プロットした (図 9)。プロッ

ト枠内の数字は累積数である。

また、被験者に実験中に各気体の匂いの有無を確認した結果、対照群では空気で 7 割近く匂いを感じたと答え、トルエンに濃度依存性に匂いを感じた者はいなかった。患者群では空気で匂いがあると答えた者は 1 割であった (表 5)。トルエンの臭気閾値は 48ppb である。匂い識別検査では、対照群は平均 8.3 (12 点満点) 点であり、患者群では 9.0 点であった。正答率は対照群 69.3%、患者群 75.8% であった (表 6)。

D. 考察

これまでの実験結果でトルエン 25ppb と PEA の鼻部曝露によって脳画像解析上、シグナル増強が患者群に見られやすく、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た。さらに図 9 から、対照群ではトルエン 25ppb と PEA の反応部位に特徴的な変化は認められなかったが、患者群ではトルエン 25ppb に比べ PEA は嗅覚神経経路に沿った前頭葉底眼窩回や乳頭体周囲、海馬傍回に集中して反応部位が認められる。一方、患者群でのトルエンの反応部位は PEA に比べ彌漫性で海馬周囲と小脳にやや集簇しているように見える。嗅覚神経路は解剖学的に小脳を介さず、かつ本実験のトルエン濃度は臭気閾値である 0.48ppm を下回る濃度であるため、小脳でのシグナル増強は、トルエン自身の化学特性の可能性や患者に特有の反応である可能性も残す。小脳の機能については近年多くの報告がなされており、従来の脊髄・脳幹の運動・自律・行動機能を補助する以外に汎用的な学習機能や大脳運動野の随意運動機能や認知機能を補助するとも言われている⁹⁾。その中に追従眼球運動やサッケード眼球運動も複合運動として小脳で行われている。また、追従眼球運動について滑動性眼球追従運動検査ではシックハウスや化学物質過敏症の患者ではサッケードが認められるとの報告もある¹⁰⁾。小脳損傷によるうつ状態の発生などから小脳と視床下部(情動中心)間の相互結合が存在し生得的行動に対する小脳の関与も想定されている¹¹⁾。

また一方で、単純に匂いによる小脳の関与も

示唆されており、小脳の匂いに対する応答は被験者の知覚的分別と注意力に関連しているとの報告もある^{12)、13)}。以上より、トルエン自体の中枢神経障害ではなく、患者での特有な反応であると仮定すると、何らかの影響により情動脳に機能的障害を来し、キンドリングによる辺縁系発作 (limbic seizure) が相互結合をもつ小脳に影響し同部での過剰な反応を惹起することで血流が増加し、シグナル増強を示している可能性も否定できない。今後この点について、トルエン以外の MCS、シックハウスの起因物質と思われる物質での同様の実験や、匂いの快・不快の明確に区別可能な物質を用いた fMRI 実験などが検討される。

気体別反応率 (表 3) において空気での反応が対照群で 59.8%、患者群で 76.9%であった点については、①鼻部送気による鼻腔粘膜刺激の可能性、②管内の残存気体による刺激、③実験に伴う被験者の緊張・興奮などが挙げられるが、①についてタスクオン・オフにあわせた鼻腔送気と、連続送気の 2 方法にて対照群 2 名に追実験を行ったが両名とも両方法にて MRI でのシグナル増強は認めなかった。②について各実験にて空気のみ 2 回連続にて行ったが、2 回目に fMRI で反応を認める者も複数あり残存気体による刺激の可能性は低いと考えられた。また、③についても同様に空気曝露 2 回目に 1 回目よりも反応を認めるものがありその可能性は低いと考えるが、緊張に伴う fMRI 画像への経時的影響についての報告はなく可能性の否定はできない。ただ、表 5 の如く対照群において空気で匂いがあると答えた者の割合が 70%であるのに対し患者群で 10%であったことは前述の空気での反応率とに乖離がある。また、表 6 の匂い識別検査結果からも、単に緊張や精神的興奮から画像上のシグナル増強が描出されたとは考えにくい。あえて仮説を立てるとするならば、空気での反応は匂いが無いがゆえにその知覚的分別と注意力が強く小脳に反映され、かつより鋭敏に患者群で機能することで同群での匂いの有無は 10%と低いとも考えられる。いずれにせよこの課題は今後も検討する必要がある。

E. 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認められた。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や、曝露物質を変えての実験も必要であると考えた。

F. 参考文献

- 1) Ojima M, Tonori H, Sato 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 Kippen 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) Ito M. Bases and implications of learning in the cerebellum adaptive control and internal model mechanism. Progress in Brain Research. 148: 95-109. 2004.
- 10) 松井孝子、小沢学、他：北里研究所病院・臨床環境医学センターにおける化学物質過敏症患者の現状、平成17年度室内環境学会総会講演集：86-87、2005.
- 11) 伊藤正男：小脳とその障害・update, Clinical Neuroscience vol.23 no.12 1350-1352.2005.
- 12) Allen G, Buxton RB, Wong EC and Courchesne E: Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. Science 275, 1940-1943.1997.
- 13) 平野好幸ら：ニオイ刺激によって賦活される脳部位：機能的磁気共鳴画像法による解析、日本味と匂学会誌 vol.9 no.3,643-646.2002.

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
MCS群	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
	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

表3 気体別反応率

	空気	5ppb	10ppb	25ppb	PEA
対照群	59.8	76.9	53.8	46.2	53.8
MCS群	76.9	69.2	76.9	84.6	92.3

*数字は%

表4 MCS群と対照群での各気体別の脳賦活反応の比較

【空気】

説明変数	オッズ比 (信頼区間)
MCS 診断	3.448 (0.536-22.199)
年齢	0.999 (0.908-1.100)
性別	0.292 (0.45-1.871)

【トルエン 5ppb】

説明変数	オッズ比 (信頼区間)
MCS 診断	0.701 (0.113-4.339)
年齢	0.998 (0.908-1.096)
性別	0.700 (0.115-4.268)

【トルエン 10ppb】

説明変数	オッズ比 (信頼区間)
MCS 診断	3.136 (0.498-19.834)
年齢	1.021 (0.39-1.727)
性別	0.259 (0.039-1.727)

【トルエン 25ppb】

説明変数	オッズ比 (信頼区間)
MCS 診断	<u>8.160</u> (1.056-63.083)
年齢	0.974 (0.880-1.077)
性別	0.636 (0.98-4.112)

【PEA】

説明変数	オッズ比 (信頼区間)
MCS 診断	<u>19.959</u> (1.294-307.866)
年齢	0.930 (0.825-1.050)
性別	0.688 (0.085-5.560)

- 従属変数：各気体での fMRI シグナル増強有無 (有=1 無=0)
- 説明変数：MCS の診断 (MCS 群=1 対照群=0)、年齢、性別 (男=1 女=0)

表5 各気体で匂いを感じた者の割合 (%)

	空気	5ppb	10ppb	25ppb	PEA
対照	70	60	90	80	100
患者群	10	40	40	50	90

表6 匂い識別検査

	平均点(12点満点)	正答率
対照	8.3点	69.3%
患者群	9.0点	75.8%

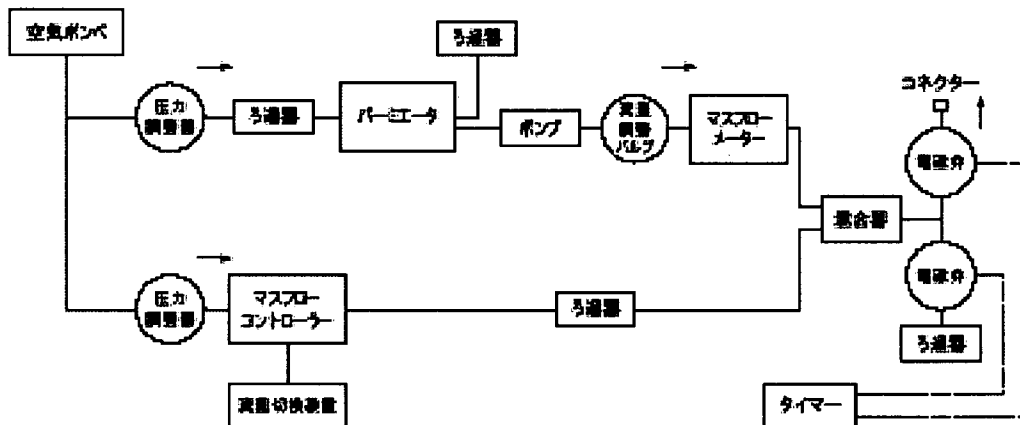


図1 トルエン微量発生装置の模式図

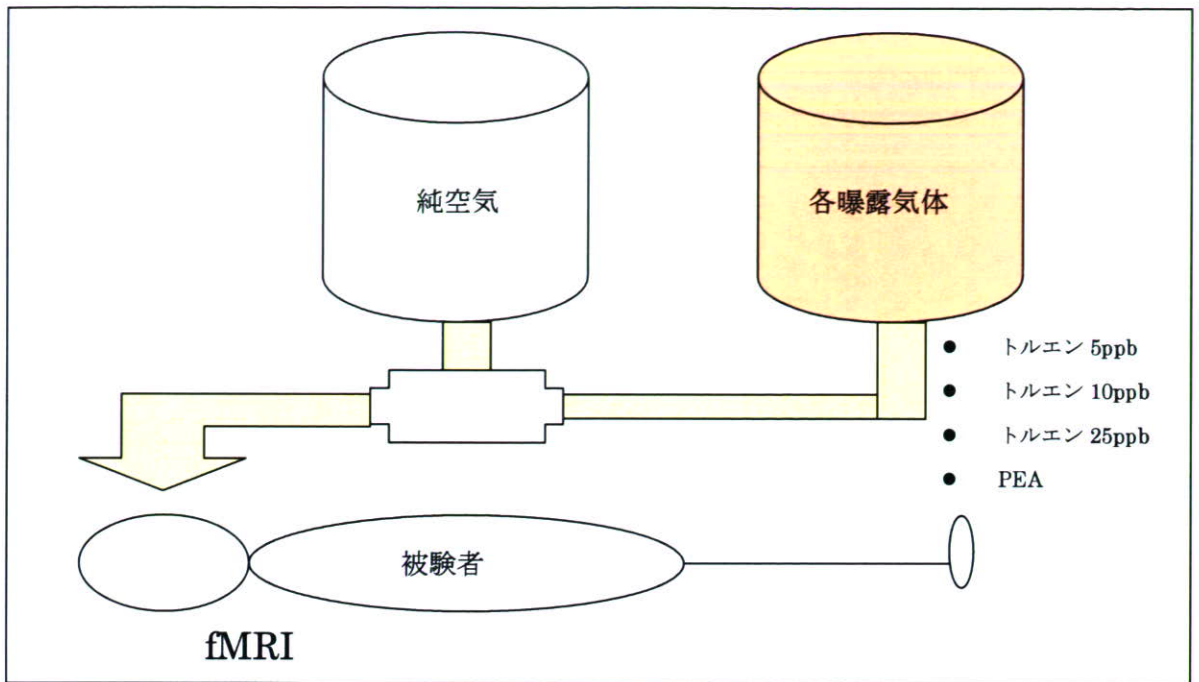


図2 曝露検査の模式図



図3 曝露の写真



図5a ガラス鼻管

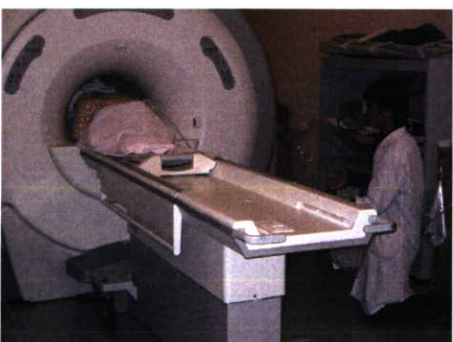


図4 曝露の様子

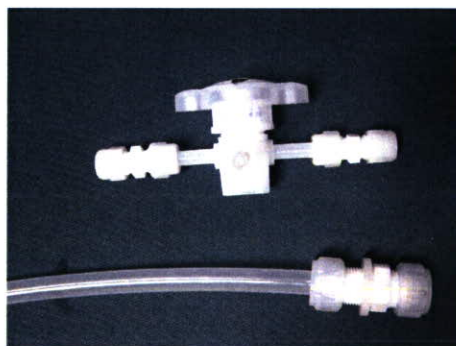


図5b テフロンチューブ