

図6 気体別反応率

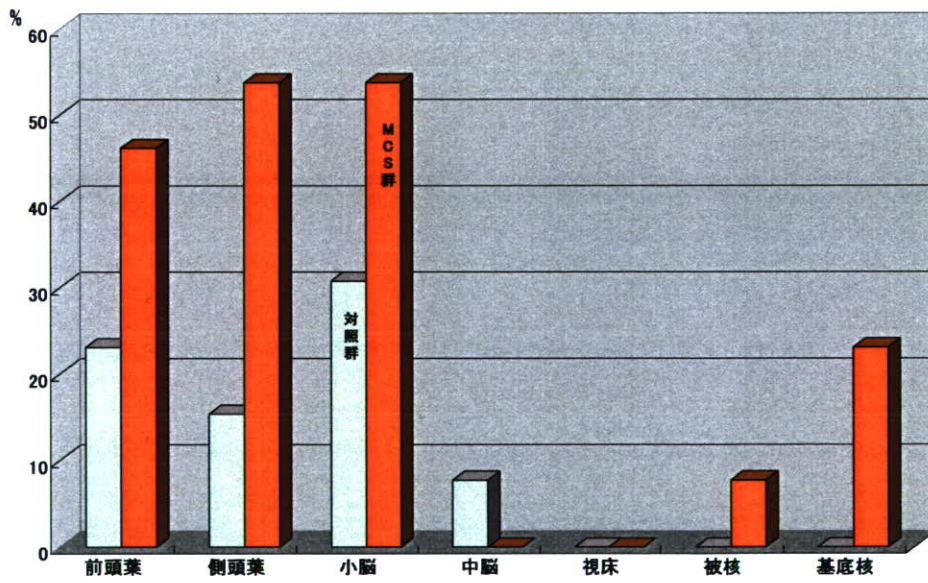


図7 部位別反応率-25ppb-

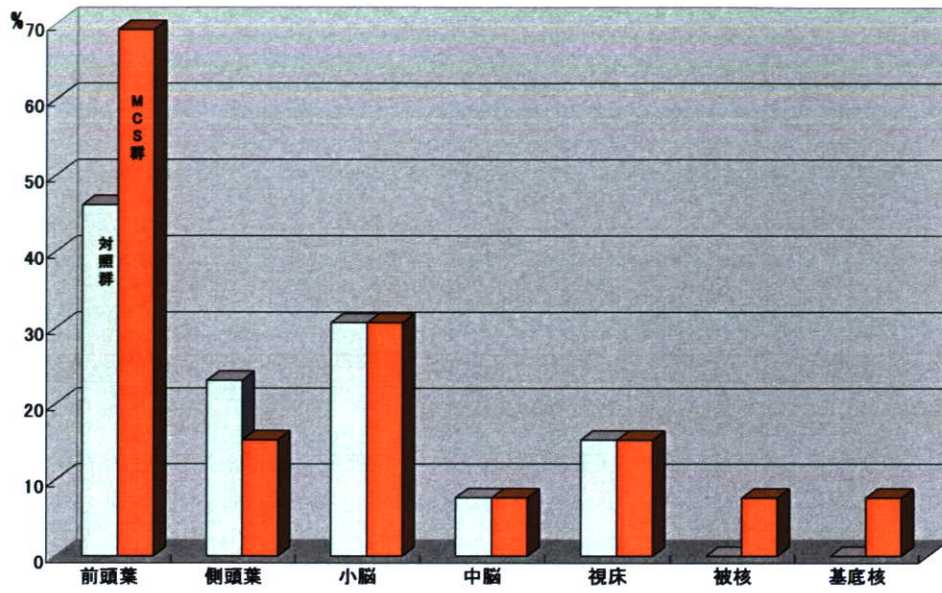
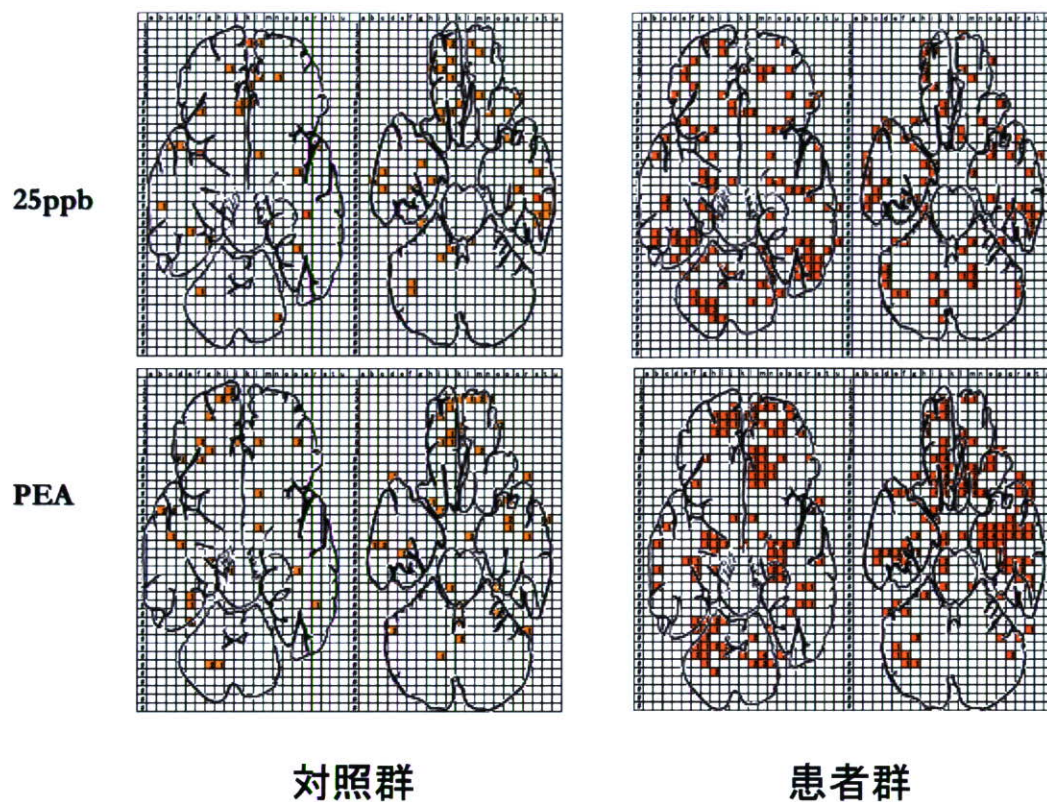


図8 部位別反応率-PEA-

図9 トルエン 25ppb と PEA の fMRI 反応部位プロット図



謝辞

松井孝子視能訓練士（北里研究所病院）、小澤学看護師（北里研究所病院）、相澤真・秦博文・尾崎正則（北里大学病院放射線科技師）の各氏の研究協力に感謝する。

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

～シックハウス症候群の臨床分類～

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：宮島江里子 北里大学大学院医療系研究科 研究生
角田 正史 北里大医学部衛生学公衆衛生学 准教授
三木 猛生 北里大医学部衛生学公衆衛生学 助教
和田 耕治 北里大医学部衛生学公衆衛生学 助教
遠乗 秀樹 北里大医学部衛生学公衆衛生学 非常勤講師
尾島 正幸 北里大医学部衛生学公衆衛生学 非常勤講師
遠乗 陽子 北里大医学部衛生学公衆衛生学 特別研修生
石橋 美生 北里大医学部衛生学公衆衛生学 特別研修生
川上 智史 北里大医学部衛生学公衆衛生学 特別研修生
坂部 貢 北里大医学部薬学部公衆衛生学 教授
北里研究所病院臨床環境医学センター センター長
松井 孝子 北里研究所病院臨床環境医学センター 視能訓練士
小沢 学 北里研究所病院臨床環境医学センター 看護師
西中川秀太 東京労災病院環境医学研究センター 副部長

研究要旨

今回私たちは、相澤斑で行ってきた研究結果の続きとして、昨年度、石橋らが提案したシックハウス症候群の臨床分類基準（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、シックハウス症候群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。

A. 研究目的

シックハウス症候群（sick house syndrome 以下 SHS）の病因、病態は、化学物質不耐性やアレルギー、心理的要因など複数の要因、或いは複合的要因が指摘されており、未だ明らかになっていない〔1〕。

SHS のこのような現状において、診断基準や治療法を確立することが重要である。

今回私たちは、臨床環境熟練医と一般医の両者が統一した判定ができるよう、前回提案した旧基準をさらに詳細にした新基準を提案し、その有効性について検討した。

また、患者（対象者）を SHS や MCS として診断し、診断の有無と分類のされ方との関連についても検討した。

これにより、私たちは、SHS を診断し、有効な分類を用いることによって、より効果的な治療へ結びつける手がかりを探ること目的とした。

B. 研究方法

a) 対象者について

対象は 2001 年 5 月から 2003 年 6 月の約 2 年間に SHS ないし MCS の疑いで北里研究所病院を受診した 16 歳以上の 214 人で男性は 59 人（平均年齢±標準偏差 42.1

±14.4 歳)、女性は 155 人 (平均年齢±標準偏差 41.5±12.7 歳) である。16 歳未満の受診者は対象から除いた。

b) データ

対象者のデータとして、初診時の調査票 (性別、年齢、アレルギー歴を含む既往歴、生活歴、症状、職業関連情報、生活状況、周辺地域情報等) と受診時の問診内容を用いた。

c) 分類方法

臨床環境医学の熟練医師 5 人と一般医師 5 人が独立して、受診者を調査票のデータを基に 4 つの型に分類した。熟練医師とは臨床環境医学の専門知識を持ち、定期的に診療している医師である。一般医師とは SHS や MCS 患者の診療経験のない医師である。

最初の判定 (旧基準による判定) は、石橋らの分類基準を使用し判定してもらった、また新基準による判定は私たちの新分類基準を基に判定してもらった。どちらの判定も、同一の臨床環境医学熟練医師 5 人と一般医師 5 人に判定してもらった。

石橋らの分類基準は Ross の分類「化学物質による行動影響の分類」を参考にしてあり、SHS の病因によって 4 つの型から成っている (表 1) [2] [3]。

今回私たちの提案する新分類基準は、石橋らの分類基準をより詳細にしたものである。新分類基準を表 10 に示す (表 2)。

臨床環境医学熟練医も、一般医も、5 人中 3 人以上が判定した型を有効な判定とした。それぞれ、決定された判定を、“熟練医判定”、“一般医判定”とした。判定が 3 人に満たなく、判定できなかった場合は、“分類不能判定”とした。

d) SHS の診断

SHS の可能性のある人を診断するため、厚生労働省科学研究班で検討した SHS の診断基準 (仮) を使用した (表 3) [4]。

診断基準では、表 3 の①から④のすべての条件の満たす人を、SHS と定義している。本研究では、初診時の調査票ま

たは再診時の問診データから判定可能な、①～③の全てを満たす人を SHS の可能性大の人とし、それ以外の人を可能性小の人とした。

e) MCS の診断

MCS については、QEESI (日本語版) の質問項目を用いた (表 4) [5] [6] [7]。本研究では、Miller と Prihoda が提案した簡易方法を用い、表 4 に示した 5 つの項目のうち、症状、化学物質不耐性について点数化した。共に 10 点×10 項目で 100 点が最高点であるが、QEESI の症状≥40 点と、化学物質不耐性≥40 点の両者を満たすものを MCS の可能性大とした [5]。

f) 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。

h) 統計解析

旧基準、新基準における一般医判定と熟練医判定の一致率、一般医判定と熟練医判定の新基準と旧基準の一致率の検討についても、それぞれの κ 係数を求めた。 κ 係数の解釈として、>0.8 をほぼ完璧、0.6~0.8 を満足できる satisfactory、0.4~0.6 を許容範囲 acceptable、0.2~0.4 を要す、<0.2 を全く不可でおそらく改善不可能、とした。

SHS の可能性大小や MCS の可能性の大小と医師の分類判定との関連性について検討する目的で、 χ^2 検定を行った。統計解析は、SPSS(11.0)を用いた。

C. 研究結果

a) 旧基準と新基準における分類判定

一般医師、熟練医師それぞれの、旧基準と新基準における判定で 3 人以上が一致した対象者を、一致した医師別に数と割合を表 5 に示す。一般医師判定、熟練医師判定両方において、3 人以上一致し判定に至った人数は、旧基準よりも新基準の方が多かった。5 人全員の医師が一致した数も、各々旧基準に比べ新基準の方が多く、その割合も増加していた。さら

に、10人全員の医師の判定が一致した数は、旧基準（19人 8.9%）に比べ、新基準（41人 19.2%）の方が多かった。

b) SHS の可能性大小に分けた検討

1) 一般医、熟練医の判定一致率の比較

SHS の可能性大、小の群において、一般医と熟練医の一致率を、旧基準と新基準で比較した。結果を表 6 に示す。

SHS 可能性大の群では、旧基準での一般医と熟練医の一致は、 κ 係数 0.436、一致率 80.30%であった。新基準では、一般医と熟練医の一致は、 κ 係数 0.703、一致率 92.19%であり、旧基準の判定に比べると、より一致していた。新基準では、一般医に 2 型と判定された人の 96.3%が、熟練医の判定と一致しており、最も高率であった。

SHS 可能性小の群では、旧基準では、 κ 係数 0.634、一致率 75.00%であった。新基準では、一般医と熟練医の一致は、 κ 係数 0.562、一致率 70.27%であった。旧基準の判定に比べ、一般医と熟練医の一致率は、やや低下していた。新基準では、一般医に 1 型と判定された人の 100%、3 型と判定された人の 97.4%が熟練医の判定と一致しており、高率であった。

2) シックハウス症候群の可能性大小と各判定型の分布

一般医師の結果をグラフ 1-1 に示す。

一般医師では、SHS 可能性大の群と可能性小の群両方とも、旧基準、新基準において、全ての型の中で 2 型と判定される割合が最も高かった。

各型で見ると、2 型では、旧基準、新基準両方において、SHS 可能性大の群の方が 2 型と判定される割合が有意に高かった（旧基準： $p < 0.001$ 、新基準 $p < 0.001$ ）。3 型では旧基準、新基準判定両方において、SHS 可能性大の群のほうが、3 型と判定される割合が有意に低かった（旧基準： $p = 0.003$ 、新基準： $p < 0.001$ ）。4 型では、旧基準では、SHS の可能性大小で有意な差を認めたが（ $p < 0.05$ ）、新基準では、認めなかった。

熟練医師の結果をグラフ 1-2 に示す。

熟練医師では、SHS 可能性大の群では、旧基準、新基準両方とも、2 型と判定される割合が最も高かった。また、SHS 可能性小の群では、新基準では、3 型と判定された割合が全ての型の中で、最も高かった。

各型で見ると、旧基準、新基準判定とも、2 型と判定された割合は、SHS 可能性大の群の方が、有意に高かった（旧基準： $p < 0.001$ 、新基準： $p < 0.001$ ）。3 型と判定された割合は、SHS 可能性大群の方が有意に低かった（旧基準： $p < 0.001$ 、新基準： $p < 0.001$ ）。分類不能群では、旧基準では有意な差を認めなかったが、新基準では有意な差を認めた（新基準： $p < 0.05$ ）。

c) SHS/MCS 両方を考慮に入れた検討結果を表 7 に示す。

SHS 可能性大の群、小の群両方で、一般医師、熟練医師の判定とも、MCS 合併ありの群と合併なしの群で、判定型との間に有意な関連は認めなかった。

D. 考察

a) 旧分類基準と新分類基準の比較

今回の調査では、分類基準をより詳細にすることによって、3人以上で判定された人の数と 5人全員一致の判定数、割合が増加した。また、一般医と熟練医の合計 10人全員一致で判定された数も、新基準では約 2 倍に増加していた。

旧基準よりも、分類基準を詳細に記した新基準を使用することで、より多くの医師の一致を得られたためと考えられる。また、熟練医の方が、一般医に比べ、増加した人数は少なかったが、これは、熟練医のほうが、もともと判定に慣れていたためと考えられる。

b) SHS の可能性大小を考慮に入れた検討

SHS 可能性大の群では、旧基準よりも新基準で、一般医と熟練医の判定が一致していた。SHS 可能性大の人を鑑別することによって、一般医も熟練医も、分類するのに医師の一致を得やすい人が選ばれたためと考えられる。

一般医と熟練医の判定を各々検討した
ものでは、どちらの医師も、SHS 可能性
大の群は小の群に比べ、2型と判定され
る割合が高く、3型と判定される割合が低
くなっていた。また、SHS 可能性大の
人では、2型での一般医と熟練医の一致率
が最も高かったことから、その診断の
時点で、どの医師が判定しても2型と判
定される人が多く選ばれ、3型と判定され
る人が除外されたと考えられる。

SHS 可能性小の群では、SHS の診断の
時点で、2型に分類される人の多くが除外
されていたため、SHS 可能性大の群に比
べ有意に少なくなっていたと考えられる。
しかし、明らかに1型や3型の基準に当
てはまる人は、逆に、SHS の診断の時点
で、SHS 可能性大から除外され、SHS 可
能性小の群に選ばれたため、判定が一致
しやすくなり、一般医と熟練医の判定が
高率に一致したものと考えられる。

Burge や Hodgson は、シックビル症候
群 (sick building syndrome 以下 SBS)
について、症状の発現には揮発性有機化
合物(volatile organic compounds:VOCs)
を含む建物内環境が関与し、自然換気が
大切であると記している。また、仕事の
ストレスも心理社会的要因、アレルギー
体質も要因の一つとして挙げている [8]
[9]。今回の研究でも、SHS について、
診断の時点で、大部分が化学物質などの
室内環境要因が関与し、換気などの環境
改善が重要であると考えられた。また、
SHS と診断された人の中にも、SBS
同様、心理的要因やアレルギーが関与し
ている人が含まれていると考えられた。

c) MCS の合併を考慮した検討

SHS 可能性大の群でも、可能性小の群
でも、MCS の合併の有無と判定型には、
有意な関連は認めなかった。SHS の分類
では、MCS の合併の影響は受けなかつた
ためとも考えられる。ただし、今回は、対
象者が限定されており、4つの群に分けた
場合、1つの群の人数が少なかったため、

有意な関連を認めなかった可能性もある。
また、MCS についても、病因や病態につ
いては未だ明らかになっていない [10]。
MCS と SHS との関連については、今後、
MCS の病態解明を含め、さらなる検討が
必要と考えられる。

E. 結論

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型の人には除外されており、
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、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
らうと考えられた。

F. 参考文献

[1] 相澤好治：室内空気質の健康影響
に関わる医学的知見の整理。厚生労働科
学特別研究事業 総括研究報告書
2005：p1-8 p27-33

[2] Ross HL: The behavioral effects of
indoor air pollutants. Occup Med
State Art Rev:147-166, 1995

[3] Ishibashi M, Tonori H, Miki T,
Miyajima E, Kudo Y, Tsunoda M,
Sakabe K and Aizawa Y.: Classification
of Patients Complaining of Sick House
Syndrome and/or Multiple Chemical
Sensitivity. The Tohoku J Exp Med
211:223-233, 2007

[4] 鳥居新平, 平山耕一郎, 秋山一男,
池澤善郎, 内尾英一, 岡本美孝, 小倉英
郎, 高橋清, 西間三馨: シックハウス症
候群と未分類の多種化学物質過敏症の分

類の試みーシックハウス症候群の定義および症状ー. アレルギー 55: 1515-1530, 2006

[5] Miller CS, Prihoda TJ: The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. Toxicol Ind Health 15: 370-385, 1999.

[6] 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: 169-175, 2002

[7] Hojo S, Kumano H, et al.: Application

of Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI®) for Japanese population: study of reliability and validity of the questionnaire. Toxicol Ind Health 19: 41-49, 2003.

[8] Burge P S : Sick building syndrome. Occup. Environ. Med 61: 185-190, 2004

[9] Hodgson M : The sick-building syndrome. Occup Med State Art Rev 10: 167-175, 1995

[10] Cullen MR : The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. Occup. Med. State Art Rev 2: 655-662, 1987

表1 旧臨床分類

型	分類の基準	例
1型	化学物質による中毒症状	農薬などの中毒
2型	化学物質曝露の可能性が大きい	新築、改装、改築、身の回りの化学物質
3型	化学物質曝露は考えにくい	精神・心理的要因
4型	アレルギー疾患や他の身体的疾患が出現	喘息・皮膚炎

表2 新臨床分類 criteria for classification

下記の項目を参考に分類してください。各型においていずれかが該当すればすべてそろふ必要はありません。

<p>1型</p> <p>中毒が起きた後に、当該症状以外にも多様な症状が出現した。 中毒の原因物質が同定された。 中毒のために受診した。 主として急性中毒であった。</p>
<p>2型</p> <p>化学物質に曝露した可能性がある。 住宅・職場の新築・改築、改装、およびそれらに転居・移転後に発症 家具の設置後に発症 発症場所における濃度測定により検出された場合は、より強固 その他の曝露（車、環境汚染、生活用品、殺虫剤などを使用し始めた後の発症）</p>
<p>3型</p> <p>1, 2, 4型でないもの 明らかな精神疾患を持つ。 心理的要因が強く作用していると考えられる 他人から受診を勧められたり、健診目的での受診</p>
<p>4型</p> <p>アレルギーの既往歴があり、当該疾患が新築・改築、改装などを契機に悪化したもの アレルゲンが同定されている。 特異的 IgE が高値 カビによる症状</p>

表3 SHS の定義 (仮)

- ①症状発症のきっかけが、転居、建物の増築、広範囲な改築による
- 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問題と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問題になった場所や状況に出会うと症状が10回中5回以上出現する。

SHS の診断

SHS の可能性大と診断:①～③すべてを満たす人

SHS の可能性小と診断:上記以外の人

表4 MCS の可能性

QEEISI

(Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory)

症状、化学物質不耐性、その他の不耐性、日常生活障害、マスクングの質問項目からなる。前4者は、各々10項目に対して0～10点(合計0～100点)で評価する。マスクングは、計10項目を2択(無=0 有=1)で答え、合計0～10点で評価する。

→ 判定 (Miller and Prihoda 1999)

・症状:

<20点:軽度 20～39点:中等度 ≥40:高度

・化学物質不耐性:

<20点:軽度 20～39点:中等度 ≥40:高度

・その他の不耐性:

≤11点:軽度 12～24点:中等度 ≥25 高度

・日常生活障害:

<12点:軽度 12～23点:軽度、≥24点:高度

・マスクング:

≤3点:軽度 4～5点:中等度 ≥6点:高度

MCS の診断

MCS 可能性大と診断:QEEISI の症状、化学物質不耐性両者とも 40 点以上を満たす人

MCS の可能性小と診断:上記以外の人

表5 各型の一般医師/専門医師(1回目・2回目)による判定一致医師数

一般医師

判定時	判定の一致した一般医師数別人数 n(%)				
	5	4	3	合計	
旧基準	1型	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (66.7)	6 (100)
	2型	26 (22.2)	50 (42.7)	41 (35.0)	117 (100)
	3型	17 (33.3)	17 (33.3)	17 (33.3)	51 (100)
	4型	6 (28.6)	6 (28.6)	9 (42.9)	21 (100)
小計	50 (25.6)	74 (37.9)	71 (36.4)	195 (100)	
新基準	1型	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.00)	3 (100)
	2型	40 (30.8)	48 (36.9)	42 (32.3)	130 (100)
	3型	24 (57.1)	7 (16.7)	11 (26.2)	42 (100)
	4型	9 (30.0)	10 (33.3)	11 (36.7)	30 (100)
小計	74 (36.1)	67 (32.7)	64 (31.2)	205 (100)	

熟練医師

判定時	判定の一致した熟練医師数別人数 n(%)				
	5	4	3	合計	
旧基準	1型	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	6 (100)
	2型	37 (31.4)	48 (40.7)	33 (28.0)	118 (100)
	3型	11 (20.8)	21 (39.6)	21 (39.6)	53 (100)
	4型	7 (28.0)	9 (36.0)	9 (36.0)	25 (100)
小計	57 (28.2)	79 (39.1)	66 (32.7)	202 (100)	
新基準	1型	0 (0.00)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)
	2型	48 (44.4)	30 (27.8)	30 (27.8)	108 (100)
	3型	17 (23.3)	33 (45.2)	23 (31.5)	73 (100)
	4型	5 (25.0)	6 (30.0)	9 (45.0)	20 (100)
小計	70 (34.3)	71 (34.8)	63 (30.9)	204 (100)	

表6 シックハウス症候群の可能性大小における一般医、専門医の判定一致率の比較
SHS 可能性大の群

		一般医師判定 n(%)								
判定時	型	1	2	3	4	分類不能	合計	kappa	一致率 (%)	
熟練医師判定 n (%)	旧基準	1	1 (50.0)	—	—	—	—	1 (1.5)	0.436	80.30
		2	1 (50.0)	48 (96.0)	5 (71.4)	—	2 (40.0)	56 (84.8)		
		3	—	—	2 (28.6)	—	—	2 (3.0)		
		4	—	2 (4.0)	—	1 (50.0)	2 (40.0)	5 (7.6)		
		分類不能	—	—	—	1 (50.0)	1 (20.0)	2 (3.0)		
		小計	2 (100)	50 (100)	7 (100)	2 (100)	5 (100)	66 (100)		
	新基準	1	—	—	—	—	1 (50.0)	0 (0.0)	0.703	92.19
		2	—	52 (96.3)	1 (33.3)	2 (28.6)	1 (50.0)	56 (84.8)		
		3	—	2 (3.7)	2 (66.7)	—	—	5 (7.6)		
		4	—	—	—	5 (71.4)	—	5 (7.6)		
分類不能		—	—	—	—	—	0 (0.0)			
小計		0 (100)	54 (100)	3 (100)	7 (100)	2 (100)	66 (100)			

* SHS の可能性大については、統計処理上 κ 係数を求めるため、分類不能群を除いて検討した。

SHS 可能性小の群

		一般医師判定 n(%)								
判定時	型	1	2	3	4	分類不能	合計	kappa	一致率 (%)	
熟練医師判定 n (%)	旧基準	1	3 (75.0)	1 (1.5)	—	—	1 (7.1)	5 (3.4)	0.634	75.00
		2	1 (25.0)	50 (74.6)	3 (6.8)	2 (10.5)	6 (42.9)	62 (41.9)		
		3	—	11 (16.4)	39 (88.6)	—	1 (7.1)	51 (34.5)		
		4	—	2 (3.0)	1 (2.3)	15 (78.9)	2 (14.3)	20 (13.5)		
		分類不能	—	3 (4.5)	1 (2.3)	2 (10.5)	4 (28.6)	10 (6.8)		
		小計	4 (100)	67 (100)	44 (100)	19 (100)	14 (100)	148 (100)		
	新基準	1	3 (100)	—	—	—	—	3 (2.0)	0.562	70.27
		2	—	47 (61.8)	1 (2.6)	1 (4.3)	3 (42.9)	52 (35.1)		
		3	—	26 (34.2)	38 (97.4)	1 (4.3)	3 (42.9)	68 (45.9)		
		4	—	—	—	15 (65.2)	—	15 (10.1)		
分類不能		—	3 (3.9)	—	6 (26.1)	1 (14.3)	10 (6.8)			
小計		3 (100)	76 (100)	39 (100)	23 (100)	7 (100)	148 (100)			

グラフ1 SHSの可能性大小と分類判定との関連

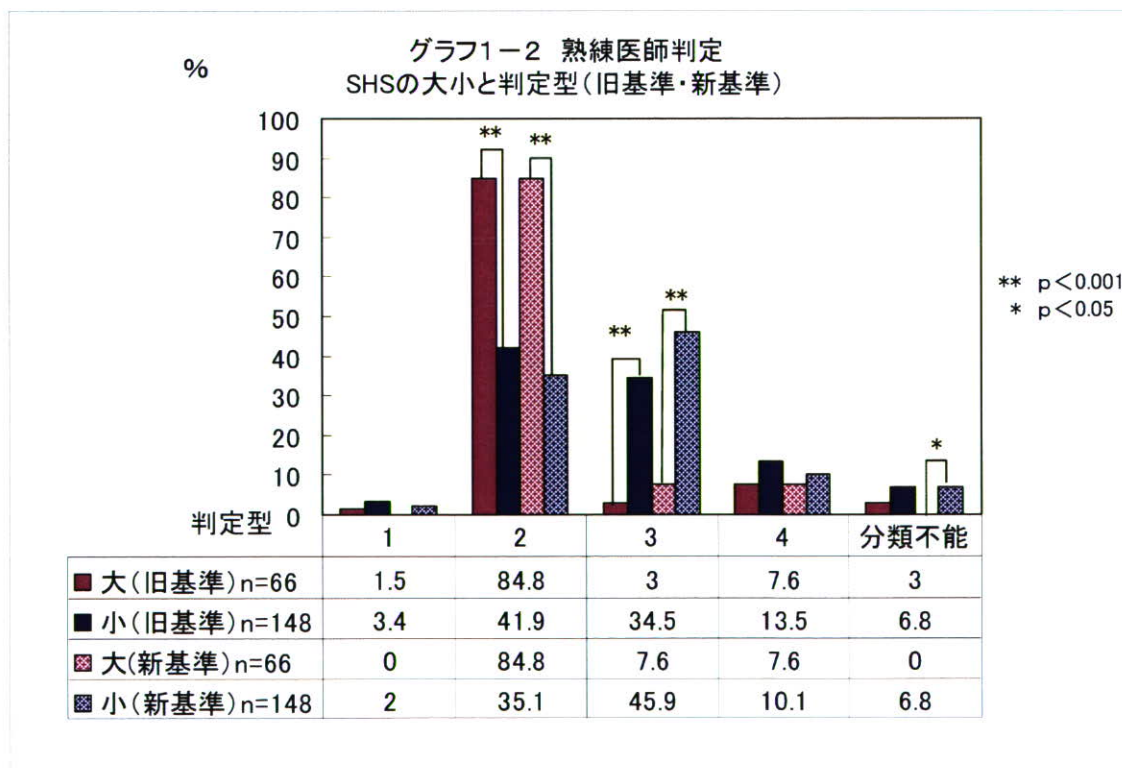
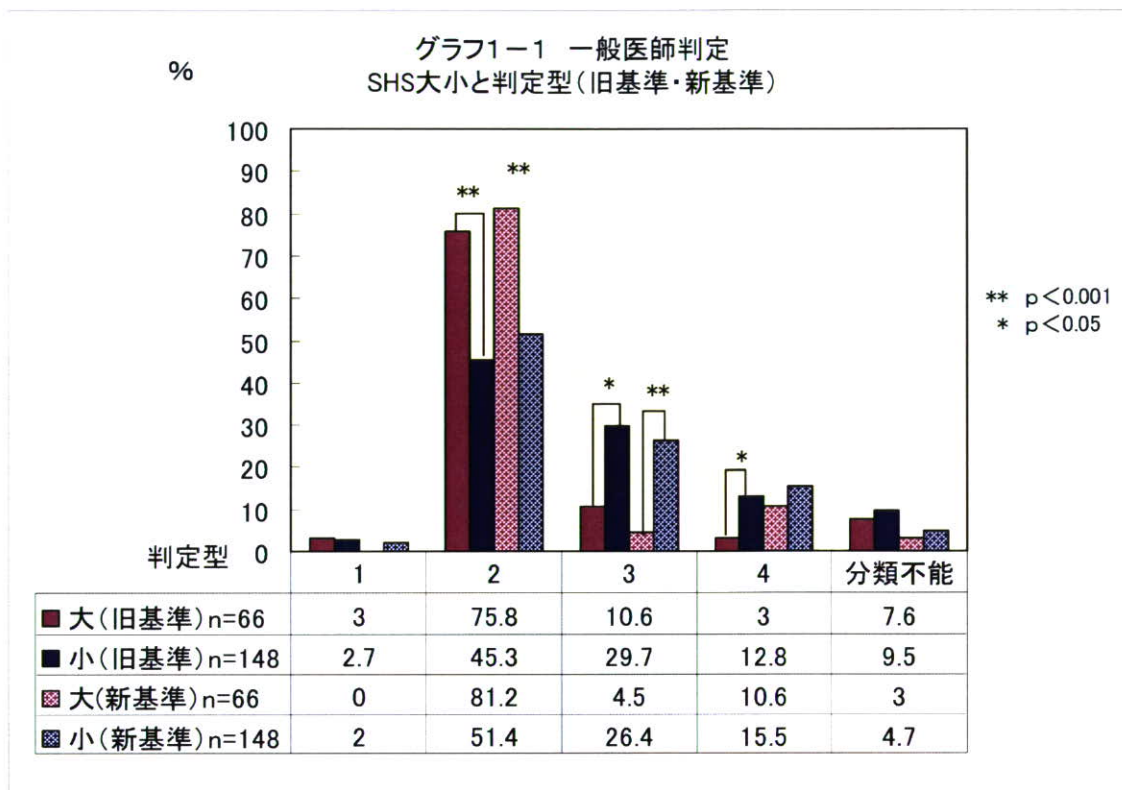


表7 新基準を使用したときの、SHS、MCS 両方を考慮に入れた検討

		診断 n (%)						
		SHS 可能性大			SHS可能性小			
判定	型	MCS可能性大	MCS可能性小	p	MCS可能性大	MCS可能性小	p	合計
一般 医師	1	—	—		1 (1.4)	2 (2.5)		3 (1.4)
	2	21 (87.5)	33 (78.6)		36 (52.2)	40 (50.6)		130 (60.7)
	3	2 (8.3)	1 (2.4)	0.266	19 (27.5)	20 (25.3)	0.980	42 (19.6)
	4	1 (4.2)	6 (14.3)		10 (14.5)	13 (16.5)		30 (14.0)
	分類不能	—	2 (4.8)		3 (4.3)	4 (5.1)		9 (4.2)
熟練 医師	1	—	—		1 (1.4)	2 (2.5)		3 (1.4)
	2	22 (91.7)	34 (81.0)		21 (30.4)	31 (39.2)		108 (50.5)
	3	2 (8.3)	3 (7.1)	0.213	36 (52.2)	32 (40.5)	0.658	73 (34.1)
	4	—	5 (11.9)		6 (8.7)	9 (11.4)		20 (9.3)
	分類不能	—	—		5 (7.2)	5 (6.3)		10 (4.7)
小計		24 (100)	42 (100)		69 (100)	79 (100)		214 (100)

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

主任研究者 相澤 好治 北里大学医学部衛生学公衆衛生教授
研究協力者 北條 祥子 尚綱学院大学生生活環境学科教授
熊野 宏昭 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学准教授
石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター名誉教授
宮田 幹夫 北里研究所病院臨床環境医学センター名誉教授
坂部 貢 北里大学薬学部公衆衛生教授

要旨

本研究の目的は 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することである。

北里研究所病院臨床環境医学センターで SHS・MCS と診断された 103 名とこれらの患者群と年齢性別がマッチングした対照群（健常者）309 名に対し、QEESI[®]を用いたアンケート調査を行った。患者群と対照群の自覚症状は、QEESI[®]の 4 下位尺度 40 項目得点をロジスティック回帰分析および受信者動作特性曲線を用いて比較した。常時曝露化学物質の影響はマスキング尺度 10 項目のロジスティック回帰分析で検討した。

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。常時曝露化学物質 10 項目のロジスティック回帰分析では、オッズ比 1 以上、すなわち、患者群が対照群より割合が多いものと、オッズ比 1 以下、すなわち患者群が対照群より割合が少ないものに明白に分類された。オッズ比が 1 以上の仕事・趣味での化学物質使用 (15.0)、殺虫剤・防虫剤 (4.7) は、日本の MCS の発症要因の一つである可能性がある。一方、オッズ比 1 以下の 5 項目（喫煙、受動喫煙、飲酒、カフェイン摂取、柔軟剤使用）は患者の多くが発症後に回避する項目だと考えられる。

A. 緒言

米国の Miller と Prihoda^{1,2)}は世界共通の化学物質過敏症 (MCS) 患者の研究、診断の補助、スクリーニングに役立つ問診票として、Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI[®])を開発し、石川らは³⁾その日本語訳版を作成した(石川、宮田、1998)。

QEESI[®] (日本語訳版) は MCS や SHS の患者用問診票として、日本の多くの医療機関で使われている。

筆者ら⁴⁾は日本人を対象として QEESI[®] (日本語訳版) を用いたアンケート調査を行い、問診票の信頼性と妥当性について検討した。その結果、QEESI[®]の 3 下位尺度 (症状、化学物質

不耐性、日常生活障害)は因子分析で尺度としてまとまった挙動を示し、因子付加量も大きく、信頼性および妥当性が高く国際比較に使えることを確認した。しかし、“その他の物質不耐性尺度”は因子分析でまとまった挙動を示さず、因子負荷量も小さく、そのままでは使えないことが示唆された。また、筆者ら⁹⁾は、日本の一般人で MCS や SHS と診断されたことがない人 498 名を対象にして、QEESI[®](日本語訳版)を用いたアンケート調査を行い、Miller と Prihoda¹⁾の設定したカットオフ値で“Very suggestive(症状 \geq 40&化学物質不耐性 \geq 40)”に分類された 17 名に対し詳細な聞き取り調査を行った。17 名全員何らかの化学物質曝露経験を有しており、MCS が疑われた。そこで、MCS 専門医の診察を受けることを薦めたところ、17 名中 7 名が北里臨床環境医学センターの専門医の診察を受け、7 名全員が MCS と診断された。これらの結果から、QEESI[®](日本語訳版)は日本の MCS 患者のスクリーニングに有効なことが確認された。しかし、その後、筆者ら⁹⁾は、厚生労働省の MCS 基準⁷⁾および 1999 年合意⁸⁾の両方を満たすとして、北里研究所病院臨床環境医学センターの専門医が MCS と診断した患者の QEESI[®]得点を、Miller と Prihoda¹⁾が報告している米国の 4 つの MCS 患者の QEESI[®]得点と比較した。その結果、日本の MCS 患者の得点は米国の患者の得点より低く、QEESI[®]を日本の MCS 患者のスクリーニングに用いる場合には、日本の MCS 患者の実態に即した日本独自のカットオフ値の設定が必要なことを明らかにした。

QEESI[®]の作成者である Miller と Prihoda¹⁾は QEESI[®]で MCS 患者の自覚症状を評価する時には、常時曝露化学物質(喫煙、カフェイン摂取、殺虫剤・防虫剤使用など)による症状の隠蔽(マスキング作用)を考慮すべきだとして、QEESI[®]にマスキング尺度を設けている。しかし、日本の患者でも同様な作用を考慮する必要があるかどうかについては検討されていない。

そこで本研究では、QEESI[®]を日本の MCS 患者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検討するとともに QEESI[®]のマスキング尺度を用いて MCS の

発症や症状に及ぼす常時曝露化学物質の影響についても検討した。

B. 研究方法

2-1. 調査対象

MCS 患者群:(男 24 名:平均年齢 36.2 ± 9.9 歳、女 79 名:平均年齢 42.9 ± 13.8 歳)。2001 年~2004 年 3 月の 3 年間に北里研究所病院臨床環境医学センターの外来を訪れ、厚生労働省の診断基準⁷⁾および米国 1999 年合意⁸⁾に適合し、3 人の専門医が一致して MCS (化学物質によるシックハウス症候群も含む)と診断した患者 106 名の中で QEESI[®]問診票に未記入事項のない患者 103 名。

対照群:患者群と年齢性別がマッチングした健常者 309 名(男 72 名、女 227 名。)アンケート調査は、2003 年 4 月~2005 年 3 月に行った。北海道、宮城県、神奈川県、栃木県、埼玉県、大分県、愛知など日本の 26 都道府県に居住する一般人 4000 名に対してアンケート用紙を送付し、回収された 2,500 名の中から問診票に未記入がある人を除外し、さらに医師に診断された疾患(MSC、SHS、糖尿病、循環器障害、心疾患、自律神経失調症、うつ病など)を有するものも省き、健康状態良好と記載した人 1,857 名を健常者とした。その中から患者群と年齢性別がマッチング(± 5 歳)した 309 名を選んだ。

2-2. 調査に用いた問診票

本調査で用いたのは、QEESI[®]の 5 下位尺度 50 の質問項目である(表 1)。

2-3. 統計解析

患者群と対照群の自覚症状は、QEESI[®]の 4 下位尺度(化学物質不耐性、その他の物質不耐性、症状、日常生活障害)各 10 項目得点を Windows 版 SPSS (Ver.13) を用いて、ロジスティック回帰分析および受信者動作特性曲線(ROC 分析、Receiver operating characteristic)を行い比較した。常時曝露化学物質の影響は、QEESI[®]のマスキング尺度 10 項目得点を、「はい」を 1 点、「いいえ」を 0 点として、単変数ロジスティック回帰分析を行い検討した。

2-4. データの個人情報の取り扱いおよび除外データの処理

本研究は北里研究所病院の倫理委員会の承認に基づいてデータの個人情報の管理を行った。年齢、性別などの記載もれ、QEESI®のすべての項目の記載がそろっていないデータは解析から除外した。

C. 研究結果

3-1. QEESI®の4下位尺度合計得点の頻度分布比較

図1に患者群と健常者群のQEESI®の4下位尺度合計得点の頻度分布図を示した。対照群は、4下位尺度とも、最頻度0の右肩下がりの低得点分布をしていたのに対し、SHS・MCS患者群は非常に幅広い得点分布を示していることが特徴だった。ただし、化学物質不耐性だけは、対照群も幅広い点数分布をし、高得点者もかなりの割合で存在していた。

3-2. 患者群と健常者群のレーダーチャート

患者群と対照群の自覚症状のパターンを比較するため、QEESI®の下位尺度別10質問項目の平均得点をレーダーチャートで比較した(図2a-d)。その他の物質不耐性以外の3下位尺度は10項目すべてが、患者群は対照群と比べ有意($P<0.001$)に高かった。その他の物質不耐性と生物学的アレルゲンのみが突出した高得点を示したが、習慣性食物、食後の不快感、カフェイン摂取の反応、カフェイン中毒などは患者群でも得点が低く、両群間に有意差が認められなかった。

3-3. 4下位尺度の単変数ロジスティック回帰分析

自覚症状ではどのような症状が最も識別能力があるかを調べるため、化学物質不耐性、症状、日常生活障害の3下位尺度別各10質問項目、計30項目の単変量のロジスティック回帰分析を行った(表2)。

1) 化学物質不耐性：オッズ比は1.318~1.568と項目による差は小さかった。オッズ比が高い順にみると、q1.9化粧品(1.568) > q1.10新車臭い(1.559) > q1.7香料(1.516) > q1.6消毒剤・クリーナー(1.510) > q1.5ペンキ・シンナー(1.432)であった。

2) その他の物質不耐性：オッズ比は0.590~1.461と4下位尺度の中で最も低かった。オッズ比が1.3以上のものはq2.5カフェイン摂取反応(1.461) > q2.2食後の不快感 > q2.9医薬品反応(1.303)だけであった。カフェイン中毒反応は40項目中唯一、オッズ比が1以下であった。

3) 症状：オッズ比は1.461~1.951であり、q3.9皮膚(1.465)以外は、すべてオッズ比が1.5以上であった。特にq3.5思考能力(1.952) > q3.2粘膜・呼吸器(1.897) > q3.3心臓・胸部(1.879) > q3.7神経・末梢神経(1.857) > q3.8頭部(1.839) > q3.6情緒(1.747)などはオッズ比1.7以上と識別能力が高かった。

4) 日常生活障害：オッズ比は1.514~2.734と、3下位尺度の中で最もオッズ比が高かった。特に、q5.2仕事学校(2.734) > q5.7社会活動(2.629) > q5.8趣味(2.314) > q5.3新家具・調度(2.031) > q5.1食事(1.871) > q5.10家事(1.863) > q5.6化粧品・防臭剤使用障害(1.704)は、オッズ比が1.7以上と高かった。

3-4. カットオフ値の設定

QEESI®を用いて、簡便的にMCS患者をスクリーニングするために、ROC分析を行った(図2)。カットオフ値としては、感度と特異度の和が最大となるような値を選んだところ、Q1化学物質不耐性：40点、Q2その他の物質不耐性：12点、Q3症状：20点、Q5日常生活障害は10点と設定された。Q3症状は感度84.8%、特異度85.7%、ROC曲線下面積0.935と高く、最も識別能力が高かった。Q5日常生活障害も感度86.4%、特異度85.8%、ROC曲線下面積が0.928と症状とほぼ同じ位の高い識別能力を示した。Q1化学物質不耐性は、ROC曲線下面積が0.779、感度70.90%、特異度70.2%と、他の2つの下位尺度と比べると若干識別能力は低かった。その他の物質不耐性尺度は感度および特異度が低く、日本のSHS・MCS患者の自覚症状の評価には使えないと判断した。

3-5. カットオフ値を用いた分類

そこで3下位尺度(症状、化学物質不耐性、日常生活障害)のカットオフ値で患者群と対照群を分類したところ、Q1化学物質不耐性 ≥ 40

点、Q3 症状 \geq 20 点、Q5 日常生活障害 \geq 10 点の3つの輪が重なった人は、患者群では62名(60.2%)、対照群で10名(3.2%)であった。また、どれか2つがカットオフ値以上の人は、患者群では88.4%を占めていたが、対照群では14.5%であった(図3)。

3-6. マスキング尺度のロジスティック回帰分析

QEESI[®]のマスキング尺度は、表1と表3に示したように日常的な常時化学物質曝露10項目(喫煙、飲酒、コーヒーなど嗜好品摂取、香水使用、殺虫剤使用、開放型暖房器具使用、ガス器具使用、医薬品服用)の有無を、「はい」「いいえ」の2択で質問している。「はい」を1点、「いいえ」を0点として、単変数ロジスティック回帰分析を行った。その結果、表3に示したように上限・下限も含めてオッズ比が1以上と1以下のものに分類された。

1)オッズ比が1より大きい項目(患者群の方が「はい」と回答する割合が多い項目) q4.6 仕事・趣味での化学物質使用、q4.5 殺虫剤・防カビ剤使用、q4.10 服薬の3項目。特に q4.6 仕事・趣味での化学物質使用と殺虫剤・防虫剤使用はオッズ比は、それぞれ15.0、4.7と著明に高かった。

2)オッズ比が1より小さい項目(患者群の方が「はい」と回答する割合が少ない項目) q4.9 柔軟剤使用、q4.1 喫煙、q4.2 飲酒、q4.3 カフェイン摂取、q4.7 受動喫煙の5項目。Q4.4 香料入り化粧品使用以外は両群間で有意差が認められた。

3) 混在型：q4.8 型暖房器具使用と q4.4 香料入り化粧品使用は、上限や下限をみるとオッズ比1以上と1以下が混在していた。

3-7. マスキング尺度を考慮した多変数ロジスティック回帰分析

Miller Prihoda (1999ab)¹⁾は、Q1 化学物質不耐性はマスキング合計の交互作用を考慮した上で3下位尺度の多変数ロジスティック回帰分析を行うことでより識別能力があがると報告している。

そこで、本研究でも、Q1 化学物質不耐性とマスキングの交互作用を考慮した多変数ロジスティック回帰分析を行った。ただし、日本の

場合は、マスキング項目をオッズ比が1以上の項目(1以上項目)とオッズ比1以下の項目(1以下項目)とに分けて合計し交互作用を検討した。すなわち、Q1 化学物質不耐性合計、Q1 化学物質不耐性合計 by (1以上項目)、Q1 化学物質不耐性合計 by (1以下項目)、Q3 症状合計、Q5 日常生活障害合計を共変数としたステップワイズ法による多変数ロジスティック回帰分析を行った。その結果、以下のような回帰式が求められた。

$$\ln(p/1-p) = [0.102 \times \text{症状合計}] + [0.084 \times \text{日常生活障害合計}] + [0.028 \times \text{化学物質不耐性合計} \times (1 \text{以上項目合計})] - [0.016 \times \text{化学物質不耐性合計} \times (1 \text{以下項目合計})] - 4.041$$

この回帰式による分類の正分類率は、患者群が82.2%、対照群が96.8%であった。また、この分類の予想確率のROC分析を行うと、ROC下面積も0.969と大きくなった(図5)。

D. 考察

本研究では、QEESI[®](日本語訳版)を日本のSHS・MCS患者のスクリーニング用問診票として使う場合は、Q1 化学物質不耐性、Q3 症状、Q5 日常生活障害3下位尺度だけで評価できることを確認し、カットオフ値をQ1 化学物質不耐性：40点、Q3 症状：20点、Q5 日常生活障害：10点と設定した。このカットオフ値で患者群と対照群を分類してみたところ、3つの下位尺度がすべてカットオフ値以上の人は、患者群では60.2%、対照群では3.2%であった。また、2つ以上の下位尺度がカットオフ以上の人は、患者群では88.4%、対照群では14.5%であった(図3)。これらの結果から、日本でQEESI[®]を用いる場合は、2つ以上の下位尺度がカットオフ値以上の人を、“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。

上記の日本のカットオフ値をMillerとPrihoda¹⁾が設定した米国のカットオフ値(Q1 化学物質不耐性：40点、Q3 症状：40、その他の不耐性：25)と比較すると、化学物質不耐性は同一の値であったが、症状のカットオフ値は米国の2分の1の値であった。米国の患者群

の症状の頻度分布は高得点分布に局限していた。一方、日本の患者群の症状得点は低中高が混在した幅広い分布をしている点の特徴であり、この分布の差がカットオフ値の差となつたと推測される。ただし、本研究の MCS 患者群は、調査当時日本で唯一の MCS 専門医療機関の北里研究所病院臨床環境医学センターの患者、すなわち、全国から集まった MCS 重症患者集団であった。筆者ら⁶⁾が既報で述べているように、このような重症患者集団にもかかわらず、症状得点が低いことは、日本の MCS 患者は米国の患者より軽症であることを示唆する。なお、対照群は日米間で QEESI[®]得点に大きな差はなかったことから、日米間の患者の症状得点の差は日本人と米国人のアンケートに対する回答傾向の差ではなく、実際に日本の患者の症状は米国の患者と比べ症状が軽いことを支持する。

米国と異なるもう1点は、日本では“Q2その他の物質不耐性尺度(食品などから曝露される物質の影響を評価する尺度)”は識別能力が低く使えないことであった。筆者らはすでに、日本の一般人を対象とした調査で“その他の物質不耐性”は他の3つの下位尺度と異なり因子分析でもまとまった挙動を示さないことを報告している⁴⁾。本研究で行ったロジスティック回帰分析や ROC 分析でもこの下位尺度は、識別能力は低く日本では使えないことが再確認された。以上のような理由から、日本で QEESI[®]を用いて MCS 患者の自覚症状を評価する時は、“その他の物質不耐性”は省き、その代わりに、日本では識別能力が高い“日常生活障害”尺度を加えて、“症状”、“化学物質不耐性”、“日常生活障害”の3つの下位尺度を用いて評価するのがよいと考える。

マスクング尺度に関しては、Miller と Prihoda¹⁾は患者群と対照群のマスクング得点の平均値を比較すると、10項目すべてで患者群は対照群より有意に低かったと報告している。しかし、日本で QEESI[®]のマスクング尺度10項目のロジスティック回帰分析を行ったところ、米国のようにオッズ比が1以下の項目ばかりでなく、オッズ比が1以上の項目も存在した。すなわち、患者群は対照群と比べ仕事・趣

味での化学物質曝露は15倍、殺虫剤・防カビ剤使用は4.7倍、服薬は3.4倍高かった。患者が服薬の割合が高いのは要因でなく結果である可能性がある。しかし、仕事・趣味での化学物質曝露と殺虫剤・防カビ剤使用は日本の MCS 患者の主要な発症要因の一つである可能性が示唆された。ただし、日本でも重症患者になると、仕事・趣味での化学物質曝露や殺虫剤・防カビ剤使用は回避せざるを得なくなることが報告されている。仕事・趣味での化学物質曝露や殺虫剤・防カビ剤使用は発症要因ではあるが、重症化すると最終的には回避せざるを得なくなると考えられる。

一方、米国と同様にオッズ比が1以下の項目は、カフェイン摂取、飲酒、柔軟剤使用、喫煙、受動喫煙の5項目であった。一般的に MCS 患者は症状悪化に伴い、喫煙、飲酒、カフェイン摂取を控えるようになることはよく知られた事実である。そこで、オッズ比が1以下の5項目に関しては、日本の患者が重症化する前に容易に回避できる項目であると推測される。今後は、初診時に発症前と発症後の常時曝露化学物質状況を区別して回答してもらい、中止の理由も回答してもらおうと、この関係をより明確にすることができるだろう。

MCS 患者の自覚症状の中で他の疾患にない特異的な症状は QEESI[®]の化学物質不耐性で評価できる嗅覚過敏反応である⁹⁻¹²⁾。しかし、化学物質不耐性は3下位尺度の中で最も識別能力が低かった。Miller と Prihoda¹⁾は化学物質不耐性は常時曝露化学物質の影響を考慮した上で多変数ロジスティック解析を行うと、識別能力が向上すると報告している。そこで本研究でも、同様の試みをした。その結果、予想確率の ROC 曲線の ROC 下面積は 0.969 と若干高くなった(図 5)。カットオフ値だけを用いて簡易的にスクリーニングする場合でも、仕事・趣味での化学物質使用や殺虫剤・防カビ剤使用している人は MCS 患者である確率が高くなり、逆に、喫煙、飲酒、カフェイン摂取や柔軟剤使用を回避していない人は MCS 患者である確率が低いと考えてよいだろう。以上のように、日本では QEESI[®]のマスクング尺度は常時曝露化学物質に関する情報を得る尺度として

使えばよいが、その際はオッズ比 1 以上と 1 以下の項目に分けて解析した方がよいと考える。さらに、喫煙本数などの定量性を加味すると、より定量的な解析も可能となると思われる。

今後、無作為抽出した一般人や、アレルギー、シックハウス症候群、精神疾患などの他の疾患を有する症例を対象として QEESI[®]を用いた調査を行い、本研究で求めた QEESI[®]のカットオフ値および常時曝露化学物質を考慮した多変量解析の回帰式の妥当性をさらに検証していきたい。

なお、QEESI[®]でスクリーニングされた SHS・MCS 患者の診断に際しては他覚的な検査が不可欠であるが、筆者ら¹³⁾は、滑動性眼球追従運動、視空間周波数特性、瞳孔反応、神経反射などの他覚的臨床検査が診断に有効であることを報告している。

E. 結論

- 1) 日本の SHS・MCS 患者の自覚症状は QEESI[®]問診票の 3 下位尺度（化学物質不耐性、症状、日常生活障害）で評価できる。
- 2) 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。
- 3) QEESI[®]マスキング尺度は、日本でも常時曝露化学物質の影響を評価するのに有効である。
- 4) 仕事・趣味の化学物質使用、殺虫剤・防虫剤曝露は、日本の MCS の発症要因の一つである可能性が高い。一方、喫煙、受動喫煙、飲酒、カフェイン摂取、柔軟剤使用は患者が回避するようになった項目だと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sachiko Hojo, Hiroaki Kumano, Satoshi, Miko Miyata, Takako Matsui and Kou Sakabe: Indoor air contaminants as the most common onset factor of multiple chemical sensitivity in Japan. Proceedings of the 6th International Conference on Indoor Air

Quality, Ventilation and Energy Conservation in Buildings. pp.563- 568, 2007

- 2) Aki Nakamura, Hiroshi Yoshino, Mariko Yoshida, Koichi Ikeda, Atsuo Nozaki, Kazuhiko Kakuta, Sachiko Hojo, Hideaki Yoshino, Kentaro Amano and Satoshi Ishikawa: Field survey and statistics analysis on IAQ, building performance and occupant'S health of 60 houses in Japan, Proceedings of the 6th International Conference on Indoor Air Quality, Ventilation and Energy Conservation in Buildings. pp. 535-pp.540, 2007
- 3) Sachiko Hojo, Satoshi Ishikawa, Hiroaki Kumano, Mikio Matsui and Kou Sakabe: Clinical characteristics of physician-diagnosed patients with multiple chemical sensitivity in Japan. International Journal of Hygiene and Environmental Health (in press, 2007)
- 4) 北條祥子, 石川 哲, 熊野宏昭, 宮田幹夫, 松井孝子, 坂部 貢: 日本の化学物質過敏症患者の臨床的特徴、日本臨床環境医学会誌、第 16(2)、104-116, 2007.

2. 学会発表

- 1) 中村安季, 吉野博, 吉田真理子, 池田耕一, 野崎淳夫, 角田和彦, 北條祥子, 吉野秀明, 天野健太郎, 石川哲: シックハウスにおける室内空気質と居住者の健康状況に関する調査研究 (その 12) -6 年間の長期追跡調査の統計的解析-, 建築学会東北支部研究報告会予行集, pp.75- p p.78, 2007
- 2) 中村安季, 吉野博, 吉田真理子, 池田耕一, 野崎淳夫, 角田和彦, 北條祥子, 吉野秀明, 天野健太郎, 石川哲: 化学物質・微生物等の住環境と居住者の症状に関する実態調査、第 16 回日本臨床環境医学会総会, pp.42, 2007
- 3) 北條祥子, 熊野宏昭, 吉野博, 角田和彦, 石川哲: QEESI を用いた住環境と居住者の健康に関する全国調査、第 16 回日本臨床環境医学会総会, pp.50, 2007