

B. 研究方法 (図1)(図2)(図3)(図4)

平成13年4月から平成19年8月までに当院を化学物質に対する過敏性を主訴に受診したシックハウス症候群、化学物質過敏症の214人に症状の経過に関する質問票を郵送した。214名のうちわけは、対象は、化学物質に過敏であるとの訴えがあり、診察、臨床検査上、症状が他疾患によるものではないと考えられた症例とした。質問票はアンケートへの同意書と返信用封筒とともに郵送し、同意した場合、記名した同意書とともに返信する形式とした。質問票の項目は、1) 当院初診時の症状、2) 症状の原因と感ずる因子、3) それぞれの症状の経過、4) 全体としての症状の経過、5) 症状悪化の原因、6) 症状改善の原因、7) 症状改善は、回避による改善か、過敏性そのものの改善か、8) 季節による症状変化についての8項目とした。項目3) 4) は初診時と現在の症状の変化を「とても悪化」「悪化」「やや悪化」「変わらない」「やや改善」「改善」「なくなった」の7段階から選択する形式とした。項目2) 6) は選択肢から選び、追加記入も可とした。その他の項目は、単語、文章を自由に書き込む形式とした。

(倫理面への配慮) (図2)

往信の封筒には、このアンケートの目的、解析方法、個人情報保護についての説明書と同意書を同封した。参加は自由意志で行ってもらい、参加しないことで、診療上の不利益がないことを説明書に明記し、同意する場合のみ、同意書と回答を返信用封筒で、返送してもらうこととした。

C. 研究結果

郵送した214名のうち、24名は、転居先不明で返却され、190名には配達された。返送数は、52名で、転居先不明を除外すると返送率は、27.3%であった。内訳は、男13名、女39名で、うち家屋が原因(シックハウス症候群)44名、84.6%。他の原因は、医薬品、家具、職業上の化学物質曝露等であった。

(初診時から現在までの症状全般の経過)

症状全般の経過については、52名の回答があり、「症状がなくなった」0%、「改善」26.9%、「やや改善」42.3%、「変わらない」15.4%、「やや悪化」9.6%、「悪化」3.8%、「とても悪化」1.9%の結果であった(図5)。「やや改善」以上は、合計69.2%であり、昨年度調査(図6)の66.7%とほぼ同様であった。昨年度より「変わらない」が増加し、「やや悪化」「悪化」が減少傾向であるのは、今年度調査は、外来受診のみの人が含まれ、比較的軽症の人の割合が多いことが影響している可能性がある。

(初診からの期間と症状改善度)

今回の対象の初診からの経過期間は、数ヶ月から6年以上であり、初診からの期間と症状改善度の関係を検討したが、長期経過の人にも、悪化症例は、一定の割合で存在し、明らかな傾向は認められなかった。(図10)

(症状改善の内容)

症状が「やや改善」以上の人に対する質問で、症状が初診時に比べて改善しているのは、(1)「悪いものをさけているから」か、(2)「同じように暴露されても反応しにくくなっているから」かを問う質問には、(1)と答えた人は76.1%、(2)と答えた人は、23.1%で、「自分にとって悪いものをさけているから改善したのであって、過敏性そのものが改善してはいない」と感じている人が、過半数であった。具体的には、症状が改善していても、転居、転職、退職、などの犠牲をはらっている人が多く、日常生活でも、外出を控えたり、特定の場所への出入りを控えたりして、生活が制限されていた。(図9)

(季節による症状の変化)

季節による症状の変化については、「季節は関係ない」または「わからない」と回答した人は52例中25例(48%)であった。症状が改善する季節としては、春0例、夏4例、秋4例、冬5例

であり、改善する理由として夏は、換気回数の増加、冬は、気温の低下による化学物質の揮発の低下が挙げられていた(図8)。一方症状が悪化する季節としては、春12例、夏12例、秋8例、冬6例となっており、悪化する理由として、春は、農薬の使用、花粉、黄砂などの大気の変化、夏は、気温上昇による化学物質の揮発の増加、秋冬は、暖房器具の使用と換気の減少による室内気の汚染などが挙げられていた(図7)。季節による症状の変化を自覚している人は、約半数であったが、改善要因よりも悪化要因として捉えている人が多かった。春に改善すると回答した人はおらず、他の季節は、改善、悪化の両方の回答がみられた。

D. 考察

シックハウス症候群は、現在のところ、問題のある家屋に居住することによって引き起こされる健康障害とされており、かならずしも一定の症状や経過を示す症候群ではない。そして問題のある家屋や室内環境を改善したり、その環境から離れることにより、その症状は、改善するはずであると推測されるが、実際の臨床上、それらの対処によっても症状の改善が見られない場合も存在する。とくにその症状の長期の経過は、不明であり、昨年度は、入院経験症例を中心に質問紙郵送による症状経過調査を実施した。その結果症状全般の改善度は、66.7%であり、今年度さらに外来受診のみの人に対象を広げて行った調査でも69.2%とほぼ同様の結果が確認された。また、今年度調査で、昨年度より「変わらない」が増加し、「やや悪化」「悪化」が減少傾向であったが、今年度調査では、外来受診のみの人が含まれ、比較的軽症の人の割合の増加が影響している可能性があった。

症状経過については、このようにある程度の自覚的改善が認められることが確認されたが、今回は、患者にとって、過敏性は変わらないが、原因と考えられる環境から離れているから改善しているのか、過敏性そのものが改善していると感じられているのかについても調査をおこなった。結

果は、76.1%の人は、過敏性は変わらないが、悪い環境を改善することによって、症状の改善が得られていると感じており、転居、転職、生活の場や使用できるものの制限を余儀なくされていた。しかし、一部ではあるが、23.1%の人は、過敏性の改善を自覚しており、今後、治療法の改善のため、過敏性改善の要因をさらに検討していく必要がある。

季節による症状の変化については、「関係ない」または「わからない」との回答が48%であり、必ずしも症状に強い影響は与えていないと思われた。同じ季節でも、悪化すると感じる人と改善すると感じる人とは別れており、一概には評価できないが、季節を悪化要因として捉えている人が、改善要因として捉えている人より多かった。また春については、改善と回答した人はおらず、悪化すると回答した人が多かった。季節的な症状の変動の理由は、黄砂、花粉などの大気汚染の要因や、高温による化学物質の揮発性の増加、農薬、殺虫剤の使用、換気回数の季節による変動、などが挙げられており、室内気の状況のみでなく、室外気についても注意を払っている人が多いと考えられた。これらの点は、日常の診療においても今後注意していくべき点と考えられる。

E. 結論

シックハウス症候群および化学物質過敏症状を主訴とする患者への質問票郵送法による経過、予後調査を行った。昨年度の調査と同様に症状の初診時からの全般改善率は、69.2%と、比較的良好であった。症状は「やや改善」程度が多く、症状消失はわずかである点も同様であったが、外来受診のみの患者も含まれたためか、昨年度より、「悪化」は減少し、「変わりなし」が増加する傾向であった。症状改善についての意識では、過敏性が改善したというよりも、環境改善をはかり、転居、転職や日常生活の制限などをつづけながらの症状改善(過敏性は変わっていない)と感じている人が多かった。季節的変動については、季節を悪化要因と捉えている人が多く、その中では、

春は悪化し、花粉や黄砂、農薬など家屋外の要因も症状に影響すると思われる人が多かった。

これらの結果は、症状経過や悪化、改善の要因についての患者の意識を示すものであり、シックハウス症候群の診療を進める上で、有用な資料となるものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)木村五郎、岡田千春、宗田 良、高橋 清.
シックハウス症候群. 総合臨床 2007; 56:
1845-1847.
- 2)木村五郎、高橋 清. IV.アレルギー性疾患 22.
シックハウス症候群. 臨床アレルギー学 (改訂
第3版) 宮本昭正監修, 南江堂, 東京, 2007.
- 3)木村五郎 シックハウス症候群の診断—負荷テ
ストの現状と問題点. 臨床免疫・アレルギー科,
2006; 46 : 170-174.
- 4)木村五郎. 屋内化学物質と過敏症状. アレル
ギー科 2003; 16: 450-455.
- 5)岡田千春. 化学物質過敏症.アレルギーの臨床
2004 ; 24 : 50-54.
- 6) 岡田千春 宗田 良. 化学物質過敏症 日本内

科学会雑誌 2004; 93 巻, 10 号, 2153-2158.

2. 学会発表

- 1) 木村五郎, 岡田千春, 高橋 清他:ホルムアル
デヒド負荷テストで咳嗽を認めたシックハウス
症候群の3例. 第17回日本アレルギー学会春
季臨床大会, 岡山, 2005.6
- 2) 木村五郎, 岡田千春, 高橋 清 : 職場環境に
よる発症と考えられ, 化学物質負荷テストを施
行し得たシックハウス症候群の2例. 第
54回日本アレルギー学会総会, 横浜, 2004.11
- 3) Kimura G, Hirano A, Takahashi K et. Al:
Two cases of formaldehyde hypersensitivity
presenting cough variant asthma-like
symptoms. The 6th Asia Pacific Congress of
Allergology and Clinical Immunology(第6回
アジア太平洋アレルギー臨床免疫学会), Tokyo,
2004.10
- 4) 岡田千春, 木村五郎, 高橋 清: 職場におけ
る微量暴露が原因と測定された化学物質過敏症
の症例. 第34回日本職業・環境アレルギー学会
総会, 宇都宮, 2003.6

H. 知的財産権の出願・登録

なし

(図1)

シックハウス症候群・化学物質過敏症の症状経過調査
(平成19年度)

(方法)

質問紙による郵送法。

(対象)

当院に入院歴、外来通院歴があり、家屋または化学物質による健康障害が疑われ、症状を説明できる他疾患を除外しうる患者。

214人(2001/4/1から2007/8/31に受診された方)

(結果)

返送52人(27.3%)(住所不明者を除外した結果)

男13名、女39名

うち家屋が原因(シックハウス症候群)44名,84.6%

他は、医薬品、家具、職業上の化学物質曝露、不明

(図2) 質問紙説明文

国立病院機構南岡山医療センターアレルギー科から、シックハウス症候群や化学物質に過敏な症状で当院を受診された方に、アンケートのお願いをさせていただきます。

当院では、平成13年4月以来、シックハウス症候群や化学物質に過敏な方の診療を始めて、6年目になります。その間多くの方々に受診いただきましたが、その後、継続して受診されている方や、相談のみの方などさまざまです。しかし、その後それらの方々が、どのような対策をとられ、症状の変化があったか、十分に把握できていないのが現状です。今後の診療を改善するためには、症状の経過の研究も必要と考えております。この研究は、厚生労働科学研究費の補助を受けています。

回答されなかった場合も、今後のあなたの診療にとって不利益になることはありません。自由意志で御回答ください。今回お答え頂いた内容は、カルテ上の記録と比較して、症状の変化を検討させていただく場合がございます。それ以外の目的で個人情報を使用することは一切ございません。質問紙の解析の結果や、寄せられたご意見は、個人の特定ができない形で、厚生労働科学研究報告書や学術誌に報告する予定です。

•同意書に記名式で返送。

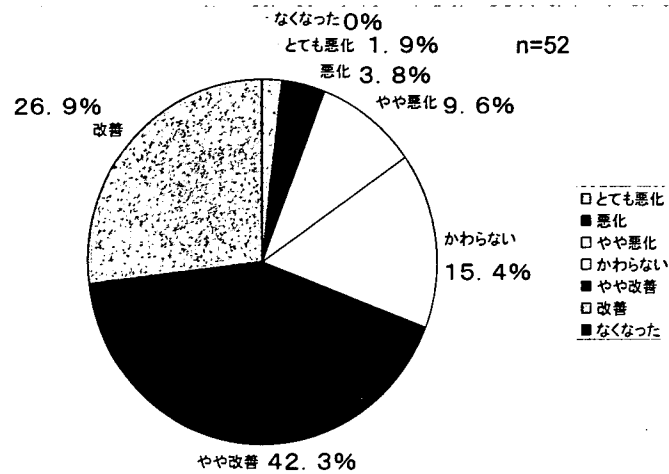
(図3) 質問紙本文(1)

- アンケート記入日 平成 年 月 日
- 症状、経過について、大変お手数ですが、以下の項目にお答えください。
- 当院初診時の症状を挙げて下さい。(複数でも可)
- a. ()
- b. ()
- c. ()
- d. ()
- e. ()
- f. 追加、コメント等あれば、
()
- 上記1)の症状がおこった最初の原因は何であったとお考えでしょうか。
(該当項目に○を)
- (新築した自宅、新築した職場、リフォームした自宅、リフォームした職場、
自宅と職場以外の新築した建物、自宅と職場以外のリフォームした建物、近くの工事、
職業上曝露された化学物質や薬剤、新車、たばこの煙、ゴミなどの焼却の煙、
その他())
- 3) 上記1)の症状は、それぞれ現在は、どのように変化しているでしょうか。
- a. の症状は、
(とても悪化、悪化、やや悪化、変わらない、やや改善、改善、無くなった)
- b. の症状は、
(とても悪化、悪化、やや悪化、変わらない、やや改善、改善、無くなった)
- c. の症状は、
(とても悪化、悪化、やや悪化、変わらない、やや改善、改善、無くなった)
- d. の症状は、
(とても悪化、悪化、やや悪化、変わらない、やや改善、改善、無くなった)
- e. の症状は、
(とても悪化、悪化、やや悪化、変わらない、やや改善、改善、無くなった)

(図4) 質問紙本文(2)

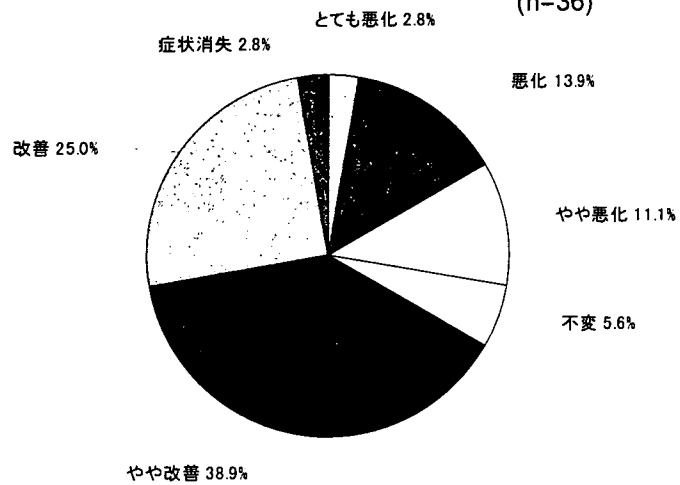
- 4) 上記1)の症状が複数あった方のみお答え下さい。
- 症状全体として考えると現在のあなたの症状は、
(とても悪化、悪化、やや悪化、変わらない、やや改善、改善、無くなった)
- 5) 現在症状が悪化している場合、原因は、何とお考えでしょうか。(複数回答可)
()
- 6) 現在症状が改善している場合、原因は、何とお考えでしょうか。(複数回答可)
(該当するものに○)
- (転居、家の悪い部分のリフォーム、辞職や転職、職場の配置転換、
その他自分にとって悪いものを避ける、病院で処方された薬、薬以外の病院での治療、
病院以外での治療、その他())
- もし具体的に薬の名前、治療の内容などわかれば、(またはコメントがあれば、)
()
- 7) 現在、症状が改善している場合、それは、自分にとって悪いものを避けているからだけ
でしょうか。または、同じものに暴露されても以前より反応しにくくなっているからでしょうか。
(該当するものに○)
- (悪いものをさけているから、同じように暴露されても反応しにくくなっているから、わから
ない)
- 8) 症状の改善または悪化が季節と関係あるでしょうか。
(該当するものに○)
- よくなる季節(春、夏、秋、冬、季節は関係なし、わからない)
- 悪くなる季節(春、夏、秋、冬、季節は関係なし、わからない)
- 上記の理由は何か考えられるでしょうか。
- (温度、湿度、その他()、不明)

(図5) 症状全般の変化(平成19年度調査)

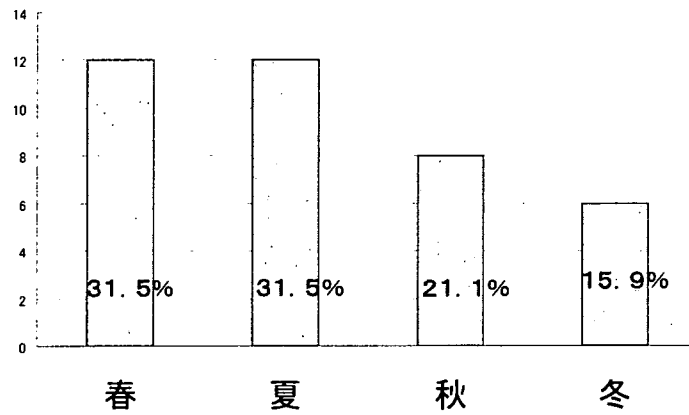


(図6) 症状全般の変化(平成18年度調査)

初診時から現在までの症状全般の変化(7段階評価)
(n=36)

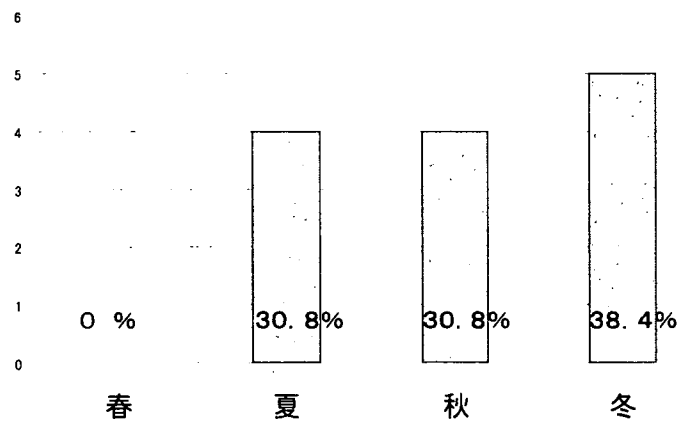


(図7) 症状の悪化する季節



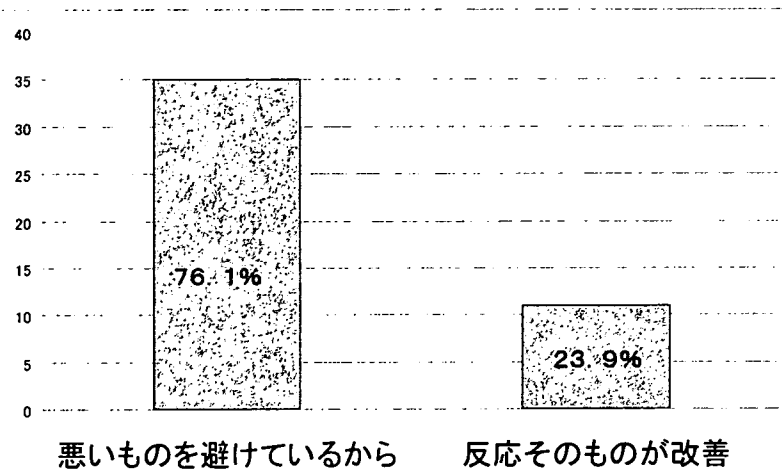
農薬、殺虫剤の散布される季節は、症状が悪化する
冬は換気が減少し、暖房が使われるので室内気が汚染される
季節は関係なし、または、わからない:25/52(48%)

(図8) 症状の改善する季節

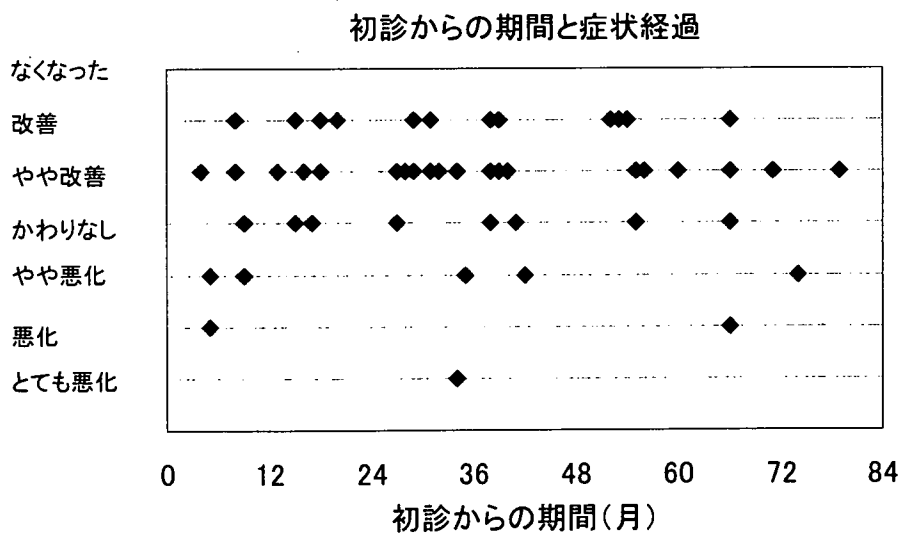


冬は低温のため揮発が少ない。
季節は関係なし、または、わからない:25/52(48%)

(図9) 症状改善の理由



(図10) 初診からの期間と症状改善度



シックハウス症候群の臨床的研究:化学物質過敏症の実態とその診断方法に関する研究

分担研究者 小倉英郎 国立病院機構高知病院副院長
研究協力者 真鍋亜希子 国立病院機構高知病院視能訓練士
林 博英 国立病院機構高知病院臨床工学士

研究要旨 シックハウス症候群及び化学物質過敏症患者、各 2 例に高脂血症治療薬コレステミドを投与した。有害事象として、腹満、便秘を各 1 例認めたが、1 例は内服継続可能であり、他の 1 例は半量に減量し、投与した。投与期間は 10～18 ヶ月であった。投与前の血清コレステロール値は 165～239mg/dl であり、全例投与後低下した。QEESI 問診表 4 尺度の点数は投与後低下する傾向を示したが、特に「症状」及び「日常生活への障害」の低下が著明であった。4 尺度の平均点数が有意に低下したのは、4 例中 2 例であった。

以上から本剤の化学物質過敏症への有効性が示唆された。

A. 研究目的

シックハウス症候群(SHS)及び化学物質過敏症(CS)は近年、増加の傾向にあるが、本症に対する薬物療法は確立されておらず、対策の基本は化学物質の暴露からの回避であるが、回避困難例およびある程度の回避が出来ても慢性的に症状が持続する症例も少なからず存在する。このような症例に対して高コレステロール血症治療薬であるコレステミドの症状軽減効果について検討することを目的とした。

B. 研究方法

十分な病歴を聴取し、当該化学物質からの回避困難例あるいはある程度の回避が出来ても慢性的に症状が持続する症例を対象とした。また、便秘を起こしやすい患者は対象から除

外した。コレステミド(3g/日、分 2)投与開始後、腹満、便秘気味となった場合は投与を中止するか減量することとした。内服開始前に末梢血一般、生化学検査、静脈血液ガス、血圧等の検査および残余血清の保存、QEESI 問診票の記載を行った。

QEESI 問診票は「吸入化学物質」(排気ガス、タバコの煙、殺虫剤、ペンキなど 10 項目に対する反応)「その他の化学物質」(水道のカルキ、食品添加物、特定の食物に対する嗜癖、カフェインなど 10 項目に対する反応)、「症状」(筋肉・関節・骨、気管粘膜、心臓・循環器、胃腸症状など 10 項目の症状)、「日常生活への障害」(食事、仕事・通学、家具・調度品、衣類、旅行・車の運転など 10 項目の障害)の 4 尺度における反応、症状、障害の程度を 10 点満点

で自己評価するようになっている。

投与開始 3 ヶ月後に、上記検査を行い、効果判定し、最終効果判定は投与 6-12 ヶ月後とした。

(倫理面の配慮)

コレステミドの投与は希望者に対し十分なインフォームド・コンセント取得した上で実施した。本研究は当院倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

投与前の血清コレステロール値は 165-239mg/dl であり、全例投与後低下した。有害事象として、腹満、便秘を各 1 例認めたが、1 例は内服継続可能であり、他の 1 例は半量に減量し、投与した。投与期間は 10-18 ヶ月であり、QEESI 問診表 4 尺度の点数は投与後低下する傾向を示したが、特に「症状」及び「日常生活への障害」の低下が著明であった。4 尺度の平均点数が有意に低下したのは、症例 2 と 4 であった(図)。

図 対象症例

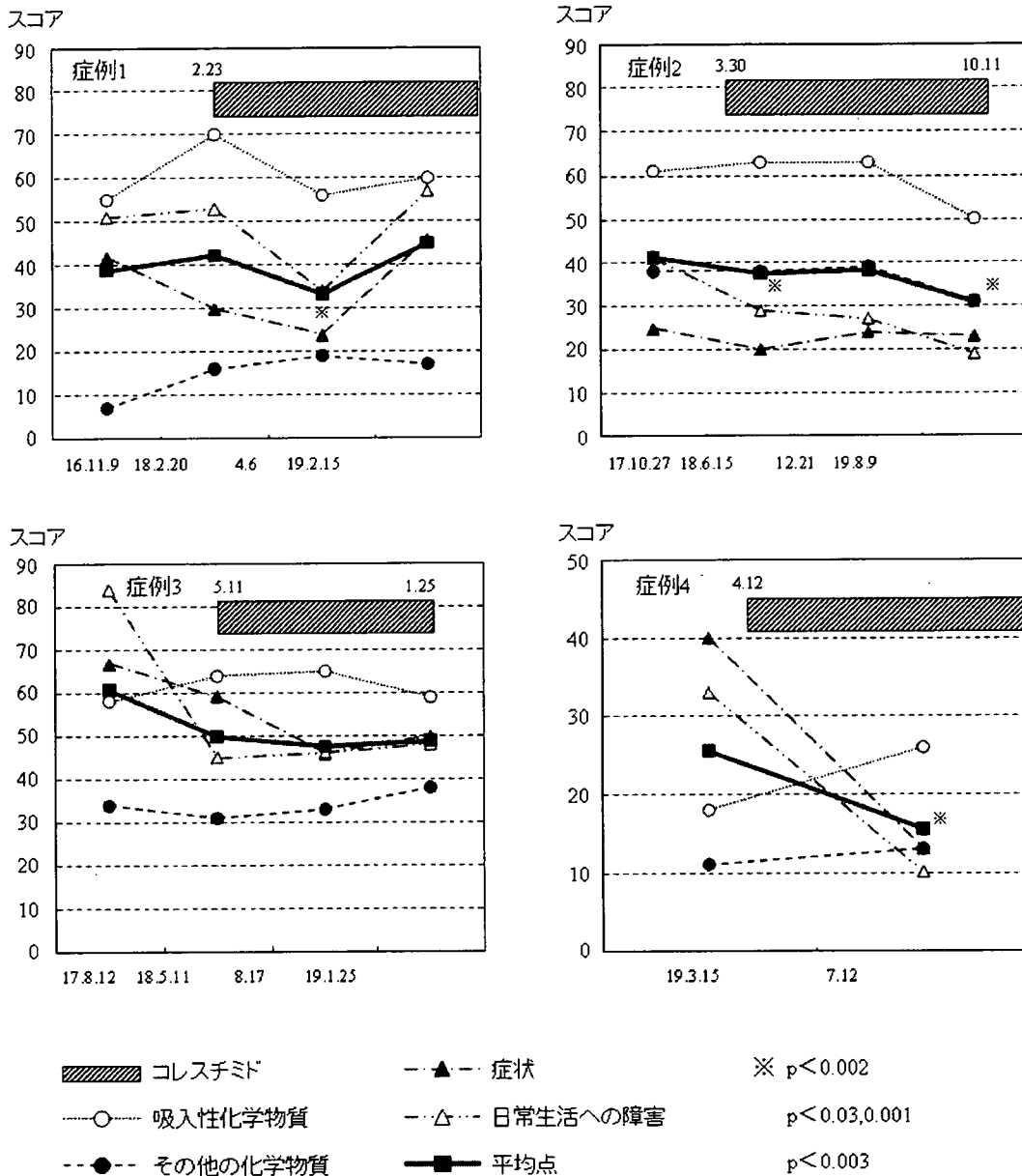
	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4
年齢	36歳	58歳	46歳	44歳
性別	男	女	女	女
原因物質	接着剤, インク, 洗剤	胡椒, 唐辛子, 洗剤, 消毒薬	のど飴, 湿布薬, 接着剤, 洗剤, 殺虫剤	新築の家, 防虫剤
症状	頭痛, 結膜, 舌のピリピリ感, 思考力低下	口唇の腫脹, ピリピリ感, 顔面, 手掌の紅斑	眼瞼腫脹, 結膜充血, 皮膚疼痛, 寒気, 息苦しさ	倦怠感, 関節痛, 筋肉痛, 皮膚疼痛, 排尿困難
合併症	スギ花粉症 脂肪肝	スギ花粉症, 薬剤アレルギー, 日光過敏, 蕁麻疹	慢性関節リウマチ, 掌蹠膿疱症, 薬剤アレルギー	前骨髄性白血病, スギ花粉症
コレステミド投与量	2包/日	2包/日→1包/日	2包/日	2包/日
有害事象	腹満	便秘	なし	なし
コレステロール	223→199mg/dl	239→194mg/dl	208→177mg/dl	165→158mg/dl

対象症例は表の 4 例である。症例 1 は会社のタイルの張り替えが発症の契機となっており、SHS として発症しているが、現在は休職中で、CS の症状を呈している。症例 2、3 は特に家庭に関連した症状は呈していない CS である。症例 4 は以前に軽度の SHS の症状を認めていたが、職場での防虫剤の使用により本格的に発症した SHS である。

D. 考察

コレステミドは胆汁酸の便中排泄を促進し、腸肝循環を阻害することにより、血清コレステロール値を低下させる作用があるが、2005 年、米国でシックビル症候群の症状改善に有効であることが報告された¹⁾。また、わが国では、ダイオキシン等の有害化学物質の体外排泄促

図 QEESI 問診表 4 尺度点数の経過



進に有効であることが報告された²⁾。今回の QEESI 問診表を用いた検討では 4 例中 2 例が有効であることが示唆された。今後、症例数を増やすとともに、より客観的な指標の設定を検討したい。

E. 結論

CS と SHS の各 2 例に高脂血症治療薬コレ

スチミドを投与した。投与後 QEESI 問診票の平均点数が有意に低下したのは、CS と SHS の各 1 例であった。

F. 研究発表

(学会発表)

小倉英郎, 中村陽一: 化学物質過敏症及びシックハウス症候群の検討. 第 56 回日本アレルギー学会

ギー学会, 11. 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では特に予定していない。

文献

- 1) Shoemaker RC, House DE : A
time-series study of sick building
syndrome : chronic, biotoxin-associated
illness from exposure to water-
damaged building. Neurotoxicol
Teratol. 27:29-46,2005
- 2) 櫻井健一, 齋藤 康, 森 千里:ヒト体
内に蓄積されたダイオキシン類の削減法
の検討. 第5回環境ホルモン学会, 2002

シックハウス・シックビルディング症候群における化学物質過敏症発症者と非発症者の比較研究

分担研究者 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長

研究要旨

シックハウス症候群において臨床的に問題となるのは化学物質過敏状態（MCS）の出現である。MCSの臨床研究における対象者は「VOCに過剰に反応する者」であることが客観的に証明されるべきであり、簡易VOC負荷試験装置の普及とその有用性の検証が必要である。本年度は、①昨年度に作成した比較的安価なVOC負荷試験装置の有用性検証、②同試験装置による有用な客観的臨床的指標の検出、③新築建造物における勤務者から問診票により抽出した潜在的なMCS素因者および共通の環境にありながら素因を有さない者を対象とした比較試験の有用性検討を目的とした。結果として、MCS素因群4名、非MCS素因群4名、計8名と数は少なかったが、上記の目的においてこれらの方法は有意義であると考えられた。

A. 研究目的

シックハウス・シックビルディング症候群は住宅・事業場等の環境事情に直結した重大な社会問題であり、その対策は行政上の法整備により進められている。しかしながら、行政のみでは解決できない問題が、微量の揮発性有機化合物（VOC）で症状をきたす「多種化学物質過敏状態（MCS）」である。本症の発症契機の大半は住居や事業場の環境因子にあることが知られている。即ち、シックハウス症候群を発症した場合でも、通常は原因の室内VOC濃度が低下した後には症状が消失するが、一部のMCS発症者のみが、発症の契機となった室内のみならずあらゆる環境中で微量のVOCに反応して症状が持続する。そして、臨床現場で問題となるのはこのようなMCS疑いの患者であり、早急に解明すべきはMCSの病態解明である。その際、基礎・臨床を問わずMCSの研究においては「対象者」を正確にMCSと診断された者に限るべきであるが、厳密な診断基準の設定が困難な現時点では、「VOCに過剰な反応を示す者」を客観的に選定することは不可能である。そこで、本研究は、「MCSの病態解明に向けた研究を展開する際の対象者としてのMCS患者を客観的に選定するための方策を見いだす」ことを主目的とする。

この目的においては、VOC負荷試験が最低限必要であるが、数少ないMCS診療の専門施設で実施されている負荷試験システムは高価であり一般普及が難しい。そこで、本研究では、①MCSの臨床研究拡大を目的として、比較的安価なVOC負荷試験装置を作成し、その有用性を検証する、②同負荷試験を通して、VOC負荷により「MCSが強く疑われる者」のみで反応し、「MCSが否定できる者」で無反応となる客観的な臨床的指標を見いだす、ことを主目的とする。

また、同負荷試験の実施にあたり、「MCSが強く疑われる者」と「MCSが否定できる者」の比較検討が必要であるが、これらの対象者は共通の環境条件下で選定すべきであり、MCS疑いとしての受診患者とその家族や職場同僚であるべきである。しかしながらこれらの条件を満たす対象群の選定は容易ではないため、それ以外に、③新築建造物における勤務者から、問診票により、潜在的なMCS素因者とそうでない者（非MCS素因者）を抽出してVOC負荷試験を実施することの有用性についても検討する。

B. 研究方法

【対象】

新築建造物（横浜市立みなと赤十字病院）内で平成17年度の開院時より勤務を継続中の職員51名に対して開院時と1年後に実施したQ E E S I問診票（文献1）の結果を解析した。「化学物質暴露による反応」点数（表1）と「症状」点数（表2）が明らかに高い4名をMCS素因群、この4名の各人と同部署で勤務する同姓かつ年齢差が±5歳以内で問診票の点数が低かった4名を対照の非MCS素因群として抽出した。結果として、8名全員が女性、年齢はMCS素因群が平均34歳（29～37歳）、非MCS素因群が平均34歳（30～36歳）、部署は両群とも病棟看護師2名、外来看護師1名、事務職員1名であった。

【VOC負荷試験装置】

平成18年度に横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター内に簡易VOC負荷試験装置を設置済みである（図1）。

【VOC負荷試験手順】

VOC負荷の前にアンマスキング目的に前室クリーンルーム内で1時間待機後に負荷室に入室し、経時的モニター（脈拍、血圧、経皮的動脈血酸素飽和度）を開始した。試験開始の合図後に15分間の室内空気のみを注入により、自覚症状出現やモニター上の変化等のプラセボ効果が無いことを確認した。明らかなプラセボ効果が出現した場合は試験を中止することとした。プラセボ効果がない場合には、厚生労働省安全指針値濃度（0.08 ppm）のホルムアルデヒド（FA）注入を開始し、引き続き自覚症状とモニターを続けることとした。FA負荷によりその継続に問題があると思われる変化が出現した場合は試験を中断し前室のクリーンルーム内で安静保持あるいは必要に応じて対症療法を実施することとした。問題となる症状や変化がみられなかった場合はFA注入を30分で終了した。以上の負荷前後で、FAに対する反応を評価する目的の検査を実施した。①粘膜（特に気道粘膜）刺激反応の評価項目として、呼気中の一酸化窒素（NO）（文献2、3）と呼気凝縮液中酸化ストレス（文献4、5）、呼吸機能（フローボリュームカーブ）、②自律神経機能の評価項目として、電子瞳孔計（浜松ホトニクス社製自律神経機能モニタ装置：イリスコーダ）による対光反応（文献6）、③中枢神経機能の評価項目として、Trail Making Test（文献7、8）および重心動揺計（アナムグラビコーダGS31）を実施した（文献9、10）。その他の検査として静脈血ガス分析を実施した。

（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た。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

1) 呼気中NO（図2）

FA負荷前後の呼気中NO平均値は、MCS素因群（4名）で負荷前21.5（parts per billion）、負荷後26.1、非MCS素因群（4名）で負荷前22.8、負荷後25.9と2群での変化の程度に差異はみられなかったが、MCS素因群4名中の1名では負荷前後の変化が39.8から56.4と明らかに上昇した。

2) 呼気水中の酸化ストレス（図3、4）

FA負荷前後におけるd-ROM（活性酸素代謝物）の平均値は、MCS素因群（4名）で負荷前1.88

（U.CARR）、負荷後5.92、非MCS素因群（4名）で負荷前2.675、負荷後1.32と、統計学的有意差はないもののMCS素因群のみで上昇傾向が認められた。そのうちわけとしては、MCS素因群4名のうち1名で3.66から18.29と著明な上昇がみられた（この1名は前述の呼気NOが負荷前後で明らかに上昇した1名とは別の対象者である）。なお、同時に測定した末梢血中のd-ROM平均値は、MCS素因群（4名）で負荷前124.8（U.CARR）、負荷後117.5、非MCS素因群（4名）で負荷前114.3、負荷後117.3と、両群共に負荷前後で変動はみられなかった。

3) 呼吸機能（フローボリュームカーブ）

MCS素因群、非MCS素因群共に、負荷前の呼吸機能は正常であり、FA負荷による有意の変動はみられなかった。

4) 電子瞳孔計による対光反応（表1）

非MCS素因群4名でのFA負荷前の各種検査値は一定の傾向はみられず、4名共負荷後にほとんど変化もみられなかった。これに対し、MCS素因群4名中3名では、負荷前より或いは負荷により縮瞳相の賦活誘導（交感神経系の抑制の傾向）がみられた。

5) Trail Making Test（図5、6）

同テストでFA負荷前に8名に個人差はあったものの、FA負荷後の実施は2回目となるので、非MCS素因群4名では全体に達成時間が不変あるいは短縮される傾向であった。これに対してMCS素因群4名では不変あるいは延長の傾向があり、特に数字とひらがなの組み合わせで著明であった。

6) 重心動揺計

重心動揺計による内耳障害および中枢性障害の評価については、MCS素因群、非MCS素因群共に、負荷前後で有意の変動はみられなかった。

7) 末梢静脈血酸素分圧（図7）

末梢静脈血酸素分圧は、MCS素因群、非MCS素因群いずれも負荷前には正常範囲であったが、MCS素因群の4名中3名、非MCS素因群の4名中1名でFA負荷により上昇がみられた。両群で有意差はなかったが、MCS素因群で上昇傾向が強かった。

D. 考察

本研究の3つの目的のうち、①比較的安価なVOC負荷試験装置の有用性を検証することは基本的な確認事項であった。本装置の性能として問題がないことは前もって確認済みであるが、今回のVOC負荷試験への実際の使用についても特に問題はなかった。ただし、今回は対象がMCS疑いの症状を呈する患者では

なく、「MCS素因を有する者」であったことより、来年度のMCS疑い患者を対象とした負荷試験の実施により何らかの問題点が出現する可能性はある。

②VOC負荷により「MCSが強く疑われる者」のみで反応し、「MCSが否定できる者」で無反応の客観的な臨床的指標を見いだすことは最も重要な課題である。臨床的指標としての候補の選定は難しいが、MCS患者の症状の多くが、粘膜刺激症状、自律神経失調様症状、精神症状のいずれかに属することより、今回のようないくつかの検査項目について検討した。

粘膜刺激症状の評価指標として実施した呼気中NO、呼気凝縮液中酸化ストレス、呼吸機能（フローボリュームカーブ）のうち、前2者については有意差こそなかったもののMCS素因群で変化率が高い傾向がみられ、今後2者の組み合わせで検討することにより有用な指標となる可能性がある。呼吸機能については変化がなかったが、MCSの症状として咳嗽や喘息様の症状を呈する患者については今後も実施を試みる予定である。その他の臨床的指標としての検査として、眼結膜刺激症状や鼻粘膜刺激症状を主訴とするMCS患者に対しては負荷前後で涙液分泌検査、鼻汁分泌検査や鼻腔通気度検査の実施も検討中である。

自律神経失調症状の評価指標としては電子瞳孔計による対光反応を実施した。結果として、非MCS素因群4名でのFA負荷前の各種検査値は一定の傾向はみられなかったものの、4名共負荷後においてほとんど変化がみられなかった。これに対し、MCS素因群では、負荷前より或いは負荷により交感神経系の抑制傾向の誘導が明らかであった。これらの結果より、本検査は単独の検査結果で病態を評価できるものではないが今回のようなVOC負荷により誘導される変化を評価するという目的では有用な指標であり、以前より専門施設で使用されてきた実績を裏付けるものであると考えられる。

中枢神経系の評価指標としてはTrail Making Testと重心動揺計を実施した。Trail Making Testは、統計学的有意差はなかったものの、今回検討した検査の中では、最もMCS素因群、非MCS素因群の間で負荷前後の変化に差異がみられたことより、今後は他の類似の「集中力・注意力に関する」前頭前野機能に関する記載式検査を試みる予定である。重心動揺計については、今回の検討では有用性は見出せなかった。末梢静脈血酸素分圧は、以前より専門施設でMCS患者に実施されている検査であるが、他の報告と同様に今回の検討でも一定の傾向はないものの、MCS素因群では非MCS素因群に比べて、FA負荷による変動が

大きい傾向がみられた（文献6）。

③新築建造物における勤務者から問診票により、潜在的なMCS素因者とそうでない者を抽出し、VOC負荷試験を実施することの意義については、今回はまだ症例数が少なく検証の段階ではないが、前述のようにFA負荷前後で実施したいくつかの検査ではMCS素因群で比較的变化が大きかったことや、MCS素因群では負荷検査中には症状の誘発はなかったものの、負荷検査後、前室（クリーンルーム）を退室した際に「異質な臭い」を感じるなどの感想が多かったことより、Q E E S I問診票により抽出されたMCS素因者とその対照者を臨床研究の対象とすることは有用である可能性が高いと考える。

E. 結論

①今回作成した比較的安価なVOC負荷試験装置はMCSの診断目的の使用において十分に有用である可能性が高い。

②同装置を用いたVOC負荷試験により「MCSが強く疑われる者」のみで反応し、「MCSが否定できる者」で無反応の客観的な臨床的指標を見いだす作業は、MCSの診断目的で有用な方法であると考えられた。

③新築建造物で勤務者から問診票により、潜在的なMCS素因者とそうでない者を抽出し、VOC負荷試験を実施することは同試験を用いた臨床研究に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

VOCによる負荷試験を実施するに際しての濃度は厚生労働省の指針値以下の濃度であり、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

- 1) 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会にて関連研究を発表済、平成19年11月20日、横浜
- 2) 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会にて発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では予定なし

1. 文献

- 1) Miller CS, Prihoda TJ: The environmental exposure and sensitivity inventory (EEI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicology and Industrial Health* 15: 370-385, 1999
- 2) 粒来崇博、他：呼気一酸化窒素濃度測定におけるオフライン方の実際と問題点の検討 測定法の実際. *日本呼吸器学会雑誌* 45 巻第2号：160-165、2007
- 3) 戸蒔雅文：非侵襲的気道炎症モニタリング. *呼吸* 22 巻第7号：649-655、2003
- 4) 南方良章：気道、肺炎症における呼気ガス・凝縮液の有用性. *アレルギーの臨床* 27 巻第3号：239-244、2007
- 5) 川山智隆、他：呼吸器疾患のバイオマーカー—呼気凝縮液—. *呼吸と循環* 54 巻第6号：599-606、2006
- 6) 日本自律神経学会編：自律神経機能検査第4版. 文光堂、276-281、2007
- 7) 安部光代、他：前頭葉機能検査における中高年健常日本人データの検討 Trail Making Test、語列挙、ウイスコンシンカード分類検査. *脳と神経* 56 巻第7号：567-574、2004
- 8) 梶本修身：疲労の客観的評価—疲労の定量化法—. *医学のあゆみ* 204 巻第5号：377-380、2003
- 9) 大野洋美、他：不安と重心動揺. *自律神経* 42 巻第2号：135-137、2005
- 10) 出村慎一、他：健常者のための重心動揺測定とその評価. *教育医学* 51 巻第3号：223-233、2006

表 1 ホルムアルデヒド負荷前後における電子瞳孔計(イリスコーダ)による対光反応

		ホルムアルデヒド負荷前	ホルムアルデヒド負荷による変化
MCS素因群	症例 1	縮瞳率、最高縮瞳速度、最高縮瞳加速度の上昇(縮瞳相の賦活)	有意の変化なし
	症例 2	縮瞳開始までの時間、1/2瞳孔までの時間、最小瞳孔までの時間の上昇(縮瞳相の抑制)	項目により不定の変化
	症例 3	項目により一定傾向なし	縮瞳率、最高縮瞳速度、最高縮瞳加速度の上昇(縮瞳相の賦活)
	症例 4	縮瞳率、最高縮瞳速度の上昇(縮瞳相の賦活)	最高縮瞳速度、最高縮瞳加速度の上昇(縮瞳相の賦活)
非MCS素因群	症例 5	項目により一定傾向なし	有意の変化なし
	症例 6	項目により一定傾向なし	有意の変化なし
	症例 7	項目により一定傾向なし	有意の変化なし
	症例 8	項目により一定傾向なし	有意の変化なし

図1 簡易式VOC負荷検査装置

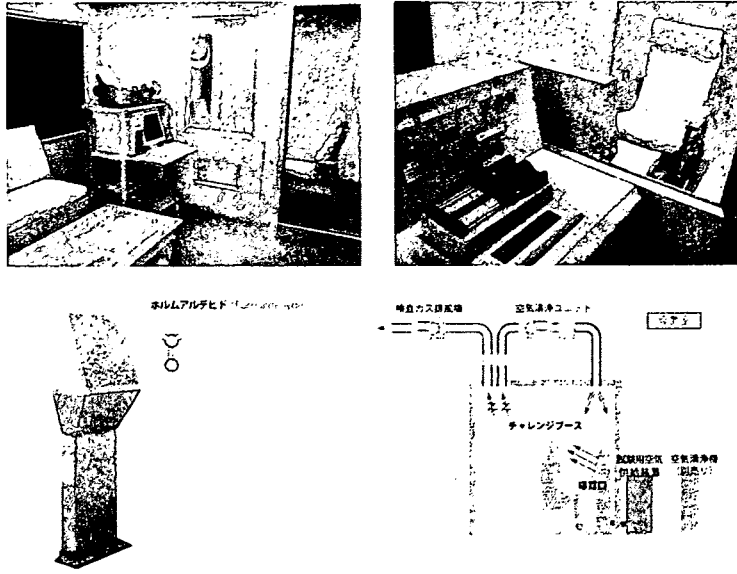


図2 VOC負荷前後の呼気中NO分析

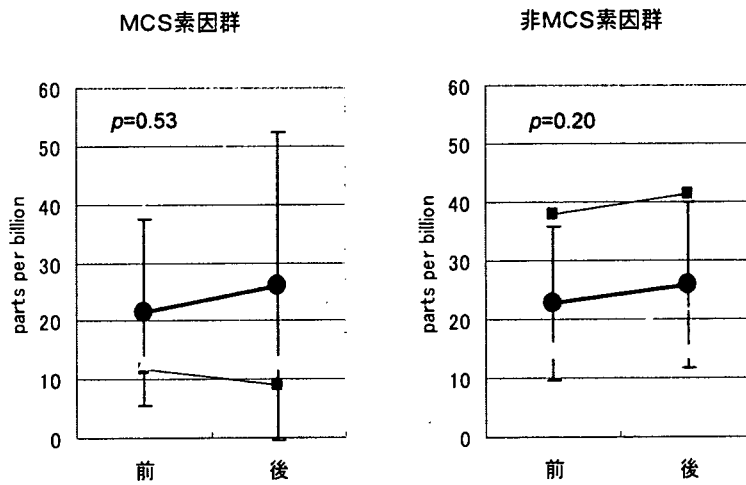


図3 VOC負荷前後の呼気水中酸化ストレス測定

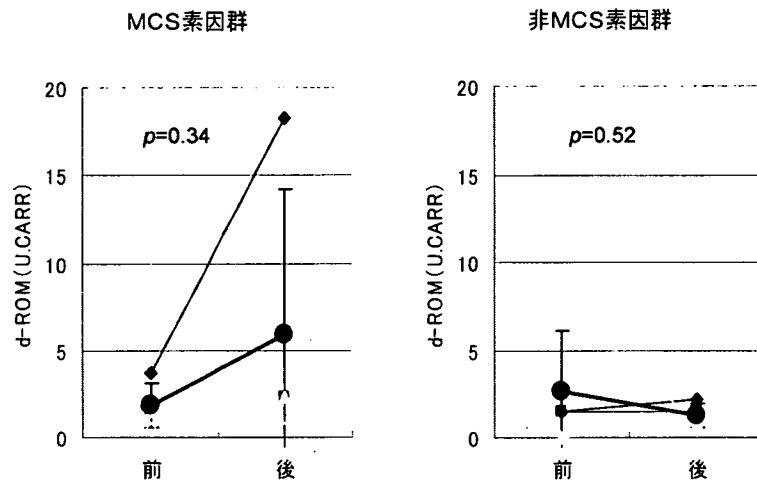


図4 VOC負荷前後の末梢血中酸化ストレス測定

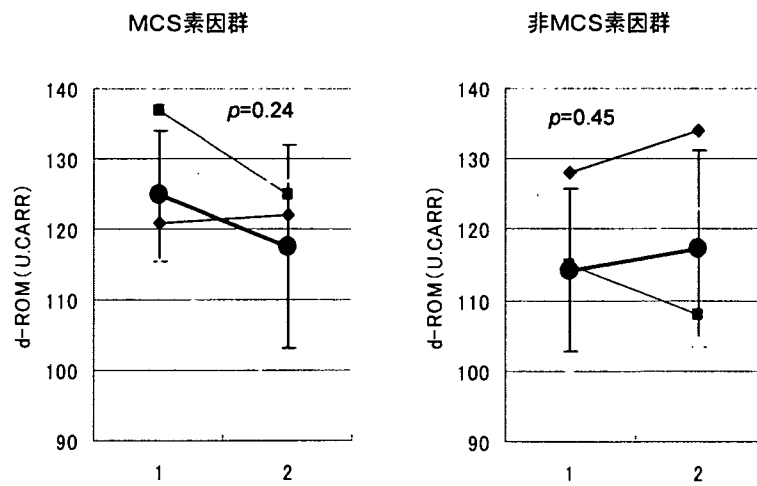


図5 VOC負荷前後のTrail Making Test (数字のみ)

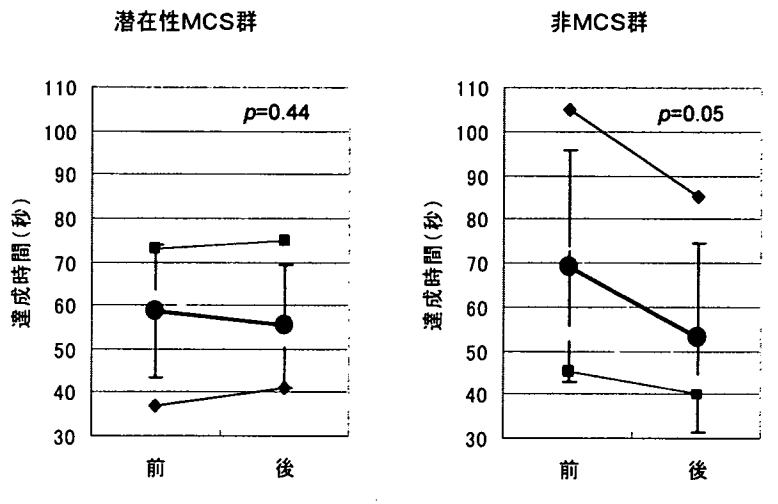


図6 VOC負荷前後のTrail Making Test (数字とひらがな)

