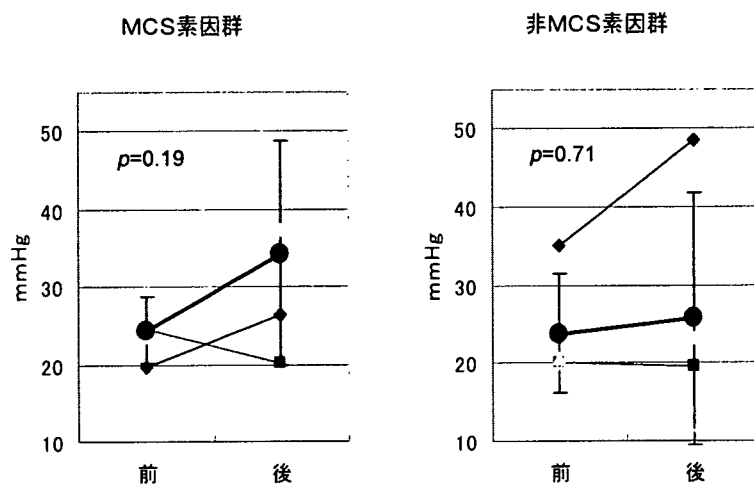


図7 VOC負荷前後の末梢静脈血酸素分圧測定



化学物質負荷試験の標準化について

分担研究者 長谷川 眞紀（国立病院機構相模原病院統括診療部長）

研究協力者 大友 守（国立病院機構相模原病院臨床環境医学センター）

研究要旨 化学物質過敏症は診断の決め手となるような客観的な所見に乏しく、病歴、QEESI 点数、臨床検査（他の疾患を除外するため）、経過、等から総合的に診断していることが多い。そのため同一患者の診断についても施設毎、あるいは医師毎に異なることも珍しくない。診断のゴールドスタンダードは化学物質負荷試験であるが、これも客観的な検査所見の変化ではなく、自覚症状の変化を陽性、陰性の判定基準に使わなければならない。それを少しでも補うためにブランドテストが推奨されるが、医療保険でカバーされない化学物質負荷試験を複数回受けなければならず、患者の負担は大きい。我々の施設でこれまで実施した負荷試験はオープン試験 40 名、シングル・ブラインド試験 7 名である。オープン試験では 18 名が、シングル・ブラインド試験では 2 名が陽性と判定された。

A. 研究目的

化学物質過敏症診断のゴールドスタンダードである負荷試験について、これまで我々の施設で施行した症例をまとめ、とくに診断に有用と考えられるブランド試験について、試験方法を提案する。

B. 研究方法

化学物質負荷試験は当院に設置された臨床環境医学センター内の負荷試験用ブースにて施行した。負荷物質はホルムアルデヒド、またはトルエンである。オープン試験は、居住環境指針値の 1/10 の濃度で 10 分間、続いて 1/2 の濃度で 10 分間、最終的には居住環境指針値の濃度で 10 分間を目安とした。途中で症状が誘発されたときは、その濃度で終了とした。判定は自覚症状の有無であり、症状が誘発されなかった場合、または有効な負荷が始まる前に症状が誘発された場合を陰性とした。シングル・ブライ

ンド試験は患者からわからないように実薬、または air を負荷し、症状誘発の有無を見た。実薬負荷は居住環境指針値の 1/2 の濃度を 10~15 分、指針値濃度を 10~15 分行った。

（倫理面への配慮） 負荷試験は患者に十分な説明を行い、同意を得た上で施行した。また負荷濃度は最大でも居住環境指針値とした。負荷試験中は絶えず医師が付き添い、負荷試験が続行可能かどうかを観察した。

C. 研究結果

オープン試験：40 名に施行し、陽性 18 名、陰性 22 名であった。負荷物質はホルムアルデヒドが 33 名、うち陽性例が 14 名、トルエン負荷が 10 名、うち陽性例が 4 名であった。両物質を負荷した例が 1 名で陰性と判定された。陰性と判定された理由は症状誘発がなかった例が 11 名、有効な負荷が

始まる前に症状を訴えた例が 11 名であった。

ブラインド試験：7 名に施行し、陽性が 2 名、陰性が 5 名であった。負荷物質は

全員ホルムアルデヒドであった。陰性例のうち 2 名は air 負荷のみで症状が誘発され、実薬負荷は行わなかった。(表)

シングル・ブラインド負荷試験症例

陽性例

性	年齢	暴露経路	QEESI 症状スコア	負荷物質	負荷試験の判定
M	22	新築レ스토랑での アルバイト	70	ホルムアルデヒド	Air 負荷でも無症状 HCHO 負荷で悪化し、粘膜炎症状、頭痛出現。
M	39	職場のリフォーム	52	ホルムアルデヒド	Air 負荷でも無症状 HCHO 負荷で頭痛、粘膜炎症状、胸部呼吸器感 覚気出現。

陰性例

性	年齢	暴露経路	QEESI 症状スコア	負荷物質	負荷試験の判定
M	32	カーボックス購入	15	ホルムアルデヒド	Air 負荷でも HCHO 負荷でも同症状(頭の中を血液が流れる感)が 出現。
M	33	職場環境(研究職 で化学物質を扱う)	60	ホルムアルデヒド	Air 負荷の方で冷え、肩、耳集中力の低下が出現 HCHO ではほとんど 無症状。
F	55	カーボックス購 入	63	ホルムアルデヒド	Air 負荷でも動悸、めかみの痛み等の症状が出現 HCHO 負荷とま わりなかった。
F	17	学校の PC ルーム で HCHO 高値 (120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	11	air	負荷テストに入り直前までの合図(5分)で頭痛が出現、4分で中止 HCHO 負荷は施行せず。
F	14	カーボックス購入	42	air	Air 負荷時に頭痛、32分で中止 HCHO 負荷は施行せず。

D. 考察

化学物質負荷試験は化学物質過敏症の診断のゴールドスタンダードである。しかし負荷試験用の設備は日本においては少数の施設にしかなく、また医療保険でカバーされる検査ではないため、気軽に行える検査ではない。それだけに当院での結果は貴重なものと考えられる。化学物質過敏症を疑う患者のうち、負荷試験まで希望する患者はかなり強く自分でも疑っていると考えられる。そういう患者を対象にしても陽性率は半分以下である。また陽性と判定された

患者の中でも、ブラインド試験で明らかになったように負荷されるという心理的な影響で症状が誘発された可能性も捨てきれない。また陰性例でもこの濃度で、この負荷時間で本当にいいのかという問題が残る。しかし負荷試験に勝る診断法はないと言ってよく、本邦での共通のプロトコールを作成し、さらに例数を増やしていくべきと考えられる。

E. 結論

化学物質過敏症の診断においては負荷試

験がゴールドスタンダードであり、その陽性、陰性を臨床症状から予見することはできない。化学物質負荷試験の方法をさらに検討し共通のプロトコールを作成すべきである。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

長谷川真紀、大友守、秋山一男：シンポジウム7 化学物質過敏症の実態と対策

1. 化学物質過敏症の臨床像 第19回日本アレルギー学会春期臨床大会
2007.6.11 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

ホルムアルデヒドの鼻粘膜への影響

分担研究者： 岡本 美孝 千葉大学大学院医学研究院 耳鼻咽喉科・頭頸部腫瘍学 教授

研究協力者： 久満 美奈子 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 医員

茶園 英明 千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助手

研究要旨

シックハウス症候群の主要な原因物質の一つであるホルムアルデヒドの鼻粘膜を介したヒト生体への影響を明らかにするために、脳機能の客観的評価として知られる functional MRI (f-MRI)を用いて低濃度のホルムアルデヒドの吸入による脳血流変化の検討を行った。低濃度ホルムアルデヒド吸入による f-MRI の反応はキシロカインによる鼻粘膜麻酔後には減弱がみられたが、一方臭素吸入による f-MRI 反応は変化がなく、低濃度ホルムアルデヒドの作用は嗅覚ではなく知覚を介したものであると考えられた。他方、f-MRI による脳血流変化は 75 名の被験者のうち 29%に認められたが、この中にはシックハウス症候群ではない健常人も含まれており、本検査の特異性と共にシックハウス症候群の診断法に対する更なる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

シックハウス症候群の原因物質のひとつであるホルムアルデヒドの鼻粘膜への影響、さらに病態、診断法を明らかにするために、ホルムアルデヒド暴露のヒト IgE 産生、嗅覚障害、鼻粘膜ヒスタミン過敏性について検討を行ったが、いずれもシックハウス様症状との関連は明らかではなかった。そこで、脳機能の客観的評価として知られる functional MRI (f-MRI)を用いてホルムアルデヒド吸入の生体への影響の検討を開始した。本年度は、低濃度ホルムアルデヒド吸入による脳血流反応が嗅覚を介したのか、粘膜知覚を介したのかについて明らかにすること、ならびにこの f-MRI 検査のシックハウス症候群の客観的診断法としての意義についてさらに検討を行った。さらに、高濃度ホルマリン暴露を受けた医学部解剖実習生にアンケート調査を行い、症状の発現についての検討、さらに末梢血の活性酸素産生能について調査を行った。

B. 研究方法

- シックハウス症候群様症状を訴えるボランティア 6 名と訴えない健常人ボランティア 69 名に参加していただき、低濃度ホルムアルデヒド (0.04ppm)、および臭素を酸素と共に鼻カヌラで鼻腔に送り込み、その前後に MRI 画像を撮影した。データの解析にあたっては、非特異的反応、特に開始後の不安定要素を除くため、クロスコリレーション法を

用いて脳賦活部を解析した。健常人で f-MRI による脳血流変化が認められた場合には、日を改めて再検討を行った。

- f-MRI にて脳血流反応が認められたボランティア 3 名に鼻粘膜をキシロカインにて十分浸潤麻酔を行い、その後低濃度ホルマリンあるいは臭素吸入を同様に行って、脳血流変化について再検討を行った。
- 医学部解剖実習生 104 名を対象に、解剖実習前 (2007 年 4 月) と後 (6 月) の 2 度、鳥居らが作成したシックハウス症候群診断調査票を用いたアンケート調査を行った。
- 実習生 5 名の末梢血より PBMC を分離し、活性酸素測定をルミノールによる化学発光法により行った。

倫理面への配慮

研究計画は千葉大学医学部倫理委員会へ申請し、許可を得た。実際の検査では参加ボランティアに研究の目的、方法について十分説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

75 名中 22 名で低濃度ホルムアルデヒド吸入後に f-MRI にて脳血流変化が確認された。内訳はシックハウス症候群様症状を訴える 6 名中では 3 名、健常人 69 名中では 19 名であった。健常人で脳血流変化が認めら

れた6名に再検査を実施したが4名で再陽性が認められた。鼻粘膜へのキシロカイン浸潤麻酔後には検査実施中3例で低濃度ホルムアルデヒド吸入後の脳血流変化の減少が認められたが、臭素による影響は明らかではなかった。

医学部解剖実習生104名へのアンケート調査から、解剖実習室に行くと体調が悪くなる、行く度に反復する、実習室を離れてもしばらく続くという実習生は11名(男7名、女4名)みられ、その内容としては(延べ数)、眼のチカチカ、痛み4名、においが敏感3名、においが変1名、頭痛1名、嘔気2名、脱力感2名、息がしにくい1名、腹痛1名、臆病になる1名であった。

末梢血の活性酸素産生能については明らかな影響はみられなかった。

D. 考察

シックハウス症候群では、鼻粘膜刺激症状、鼻内乾燥、嗅覚障害、嗅覚過敏など鼻を含めた上気道の様々な症状出現の頻度が非常に高いとされるが、症状の詳細な検討や鼻粘膜の病態についての検討はほとんど行われていない。シックハウス症候群の主要原因物質の一つであるホルムアルデヒドがヒトの鼻粘膜にどのような影響を与えるのか、病態、診断法とも関連した検討を行ってきた。f-MRI検査を用いた低濃度のホルムアルデヒド鼻内刺激による脳血流変化の解析から、この脳への刺激が嗅覚系を介したのではなく、知覚系を介したものであることが示唆された。嗅覚の直接の関与は否定的であり、今後ヒトを対象とした検討結果であることから知覚受容体、伝達物質の研究進展に意味がある結果と考えられる。

一方、環境基準以下の低濃度ホルムアルデヒド吸入により75名の被験者のうち29%にf-MRIによる脳血流変化が確認された。この中にはシックハウス症候群様症状を訴える被験者も含まれていたが、全くこのような症状を訴える事が無い健常人も含まれていた。このことから、低濃度ホルムアルデヒドの鼻粘膜刺激によるf-MRIでの脳血流変化の出現は、シックハウス症候群の診断の必要条件になり得ても十分条件にはならないと考えられた。シックハウス症候群患者の客観的診断に対する本検査の有用性について更なる検討が必要であるが、同時にシックハウス症候群の症状発現の客観的評価の難しさ、また、診断そのものについても

より検討が必要であることを示唆している。

E. 結論

低濃度ホルムアルデヒド吸入後の脳血流変化は粘膜の知覚系を介したものである。f-MRIによる脳血流量の変化をみる評価法はシックハウス症候群診断のための十分条件をみたすものではない。

F. 研究発表

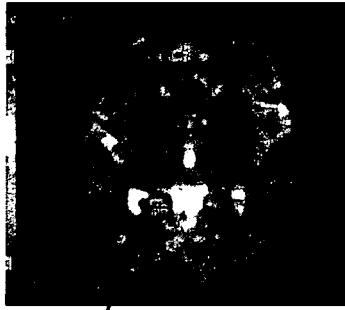
1. 論文発表
欧文誌投稿中

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

鼻内キシロカイン麻酔下のFAに対する反応

キシロカイン麻酔 (-)



血流の増減がFAのon-off
と同期した部位

キシロカイン麻酔 (+)



血流増加がみられなくなった

f-MRI 陽性者

SHS様症状のある方の50%で反応あり。

特異度： 72%
感度： 50%

	f-MRIの反応	
	+	-
正常ボランティア	19	50
SHS様症状ある ボランティア	3	3

(単位：人)

シックハウス症候群患者を対象とし窓口相談業務のサポートを介した
シックハウス症候群への皮膚科学的アプローチ(中間報告)

分担研究者 池澤善郎 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教授
協力者 高橋一夫 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学準教授
協力者 大砂博之 ひろクリニック院長、横浜市立大学医学部非常勤講師
協力者 広田しのぶ NPO 化学物質過敏症支援センター理事

研究要旨

シックハウス症候群(SHS)の定義・概念が、本研究班において合意され、さらにその皮膚症状についてもそれを重視したSHSの層別化が試案として提案された。しかし、SHSにおける皮膚症状の頻度やその診断における位置づけが不明確であり、系統的なものはまだ提案されていない。そこで、SHSの問題点を洗い出し、SHSにおける皮膚科学的所見を整理することを計画した。NPO 化学物質過敏症支援センター(理事長：横田克巳)の相談窓口事業に問い合わせのあった228名、計478件について発症要因、相談内容、皮膚症状を中心に解析した。その結果、問い合わせ者が患者本人であること、家族の中で有症者は1人であることが多いこと、相談内容がカウンセリング的なものが多いこと、隣人関係の相談が多いことより、患者がともすると孤立して、やり場のない不安な日々を送っている事が示唆された。皮膚症状は、従来言われている通りピリピリ、チクチクという症状が主体であることはわたったが、皮膚発疹学的にはとても特異であり、その機序はサブスタンスP、タキキニンなどを介するものなのではないかと推測された。更に解析を進め、診断の手引き等の作成に役立ててゆく予定である。

A. 研究目的

シックハウス症候群(SHS)は医学的に確立した単一の疾患ではなく、未だに一般医には理解しがたい疾患である。SHSは症状として皮膚粘膜症状が重要であるが、その頻度や診断における位置づけが不明確である。そこで、SHSにおける皮膚科学的所見を整理し、SHS診断の手引き作成に向けて、役立つようなデータを取ることを目的とした。

B. 材料と方法

NPO 化学物質過敏症支援センター(理事長：横田克巳)の相談窓口事業に問い合わせのあった228名、

計478件を解析対象とした。男女比は26:198であった。更に23名については皮膚症状の詳細な問診が可能であったので、好発部位、自覚症状につき検討した。

C. 研究結果

1. 各相談者の相談回数

相談者のうち131名(57.5%)が1回のみで、47名(20.6%)が2回で、あわせて78.3%の方が1, 2回の相談ですんでいることがわかった。

2. 家族に人数と家族中の患者人数別人数

2人以上の家族がいても1人だけの発症が、18%と多く、複数人数の発症は少ないことがわかった(図1)。SHS感受性個体が存在することを示唆するデータと考えられた。

3. 相談者とアクセス者の関係別件数

患者とアクセス者別人数の検討では、89.5%が患者本人からのものであった。

4. 発症要因の検討

自宅の新築改築が契機になった例が49.1%と圧倒的に多く、農薬、ホルマリン以外の化学物質、医薬品と続くが、いずれも10%以下であった(図2)。従来の報告と同様な結果と考えられる。

5. 相談内容別件数

内容を大きく問い合わせ的相談とカウンセリング的相談に分けて比をとると31:69であり、悩み相談の相手をする形が多かった(図3)。内容をみると多岐に及ぶが、転地・引っ越し相談と商品の紹介が15.7%と多く、その他10%を超えるものとしては、治療の基礎知識を得ようとするもの、患者からの情報提供、悩み苦しみの訴え、対人問題(近隣)、日用品に対する苦情が上がってきた。対人問題は、近隣・家族・医師に対するものを合計すると21.5%におよび、周囲の理解に悩む患者増が浮き彫りになった。

6. 皮膚症状の検討

23名につき、皮膚症状につき詳細に聴取できた。

(ア) 好発部位

いわゆる露出部と言われる顔、手背、耳はそれぞれ46%、32%、14%であった。全身と答えたのは45%であり、症例により重複はあるが、暴露局所の症状ばかりでなく、経皮あるいは経気道的に吸収されて全身の皮膚に症状が出現する症例があることが確認できた。

(イ) 自覚的皮膚症状

ピリピリ、チクチクといった訴えが60%以上でみられ、腫れる、ふくれるとの訴えも45%、25%にみられた(図4)。

(ウ) 他覚的皮膚症状

自覚的な症状は、皮膚科発疹学的には、通常理解しがたいものであり、異常感覚・皮膚刺激感としか言いようがなく、ここにSHSの症状の特殊性が伺われた。二次的にドライスキン、皮膚掻痒感の訴えもみられた(図5)。

D. 考察

問い合わせ者が患者本人であること、家族の中で有症者は1人であることが多いこと、相談内容がカウンセリング的なものが多いこと、隣人関係の相談が多いことより、患者がともすると孤立して、やり場のない不安な日々を送っている事が示唆された。このことより、少なくとも現場の医師には、SHSの疾患概念や症状を啓蒙することが必要であることがあらためて理解できた。

皮膚症状は、従来言われている通りピリピリ、チクチクという症状が主体であることはわかったが、皮膚発疹学的にはとても特異であり、その機序の解明が待たれる。おそらくヒスタミン受容体は関係なく、サブスタンスP、タキキニンなどを介するものなのではないかと推測される。

SHSでは他覚所見として蕁麻疹様反応がみられた。しかし、これは従来の蕁麻疹の反応とは異なるものと推察される。それは、痒みでなくチクチク、ピリピリと言った異常感覚ととれるからである。新規な疾患概念を導入してSHSの皮膚症状を捉えないといけないと思われる。

除外(鑑別)すべき疾患は、アスピリン不耐症、凍傷やシェーグレン症候群などの循環障害を呈する疾患、ホルマリンによる真のI型アレルギーとIV型アレルギーが重要と考えられた。これには十分な問診、膠原病関連の検査、プリックテスト

や貼付テストを施行することが重要と思われた。

E. 結語

SHS の概念を整理したり、診断基準作成の助けになるようにと皮膚病変を 1 から整理することを考えた。一般内科医・皮膚科医が理解し運用できるよう分類基準が作成されることが望まれる。

E. 研究発表

1. 学会発表

なし

2. 論文発表

Yoshioka N, Nakazawa M, Takahashi K, Hirasawa T, Minami M, Ikezawa Z: The effect of Formaldehyde exposure on mouse models of atopic dermatitis. (原著投稿準備中)

F. 知的所有権の出願・登録状況

なし

図1、家族の人数・家族中の患者人数別人数

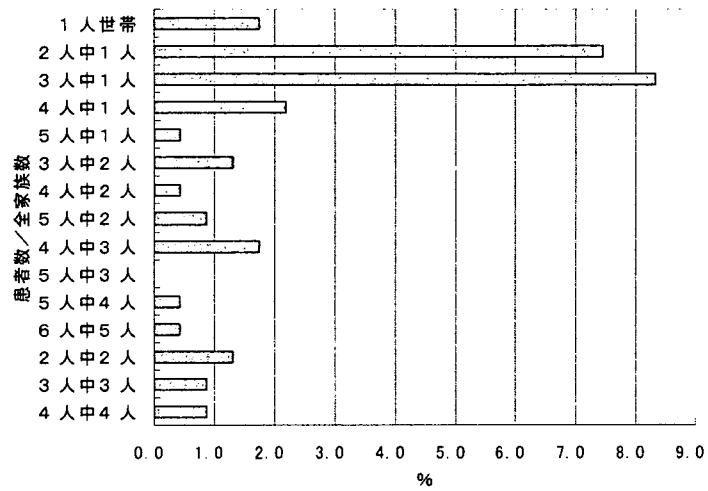


図2、発症要因別人数

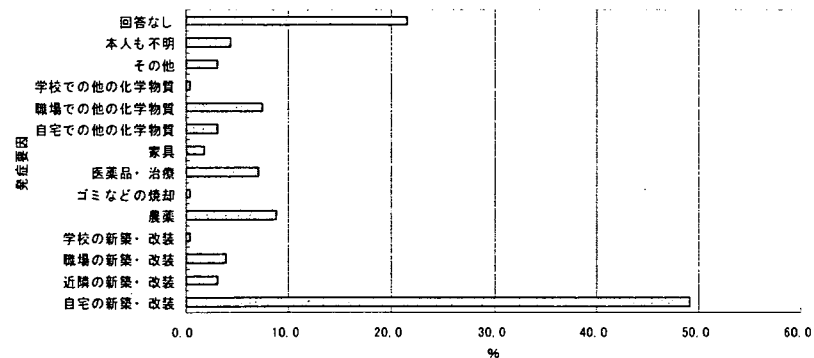


図3、相談内容別件数
 問い合わせ相談:カウンセリング= 31:69

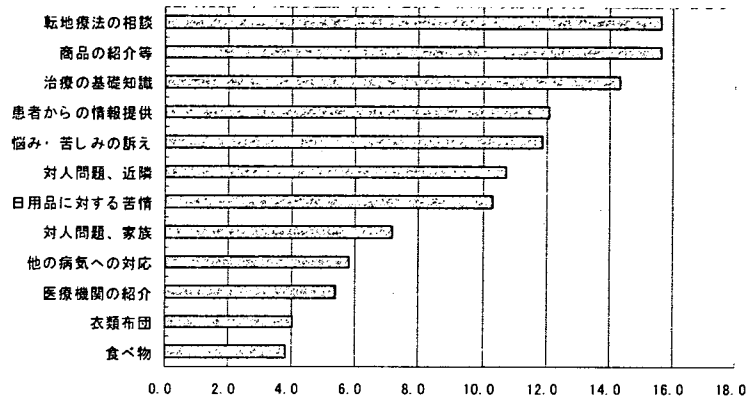


図4、自覚的皮膚症状

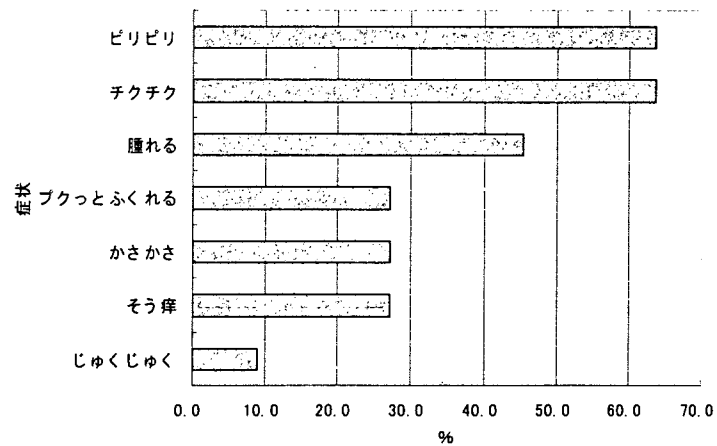
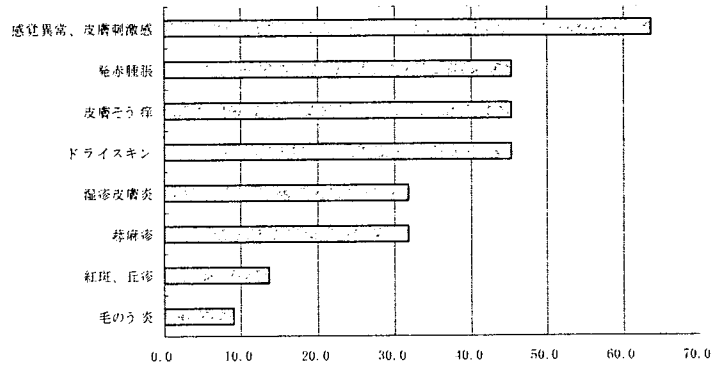


図5、他覚的皮膚症状



シックハウス症候群の眼病変に関する臨床的・アレルギー学的解析

分担研究者 内尾英一（福岡大学医学部教授）

研究要旨

シックハウス症候群(SHS)において、眼刺激感、流涙などの眼症状は主要な症状であり、動物においても、観察、評価が比較的容易にできる所見である。昨年度のラットモデルに引き続いて、本年度はより詳細な眼病変が臨床的に観察可能なモルモットモデルを用いて、眼症状の出現するホルムアルデヒド閾値濃度や前感作の症状発現との関連、臨床症状の特徴、予防点眼の時期、至適回数などを解析した。モルモットを用い、ホルムアルデヒド濃度を変化させて、曝露実験用装置内に全身曝露した。前感作(卵白アルブミン(OVA)+水酸化アルミニウム腹腔内投与)の有無についても検討した。予防点眼治療には、プラノプロフェンおよびデキサメタゾン点眼薬を用いた。観察は眼引っ掻き行動数、結膜充血および流涙を計測、観察した。眼引っ掻き行動は、0.64ppm 以上で著しい増加が見られたが、結膜充血、流涙などの眼局所所見はほぼ濃度依存性に増加していた。OVA 前感作は眼引っ掻き行動を有意に増加させたが、結膜充血、流涙への影響は見られなかった。デキサメタゾン点眼薬は結膜充血、流涙を 0.64ppm 以上の濃度で有意に抑制させた。しかし予防点眼治療は眼所見の発症自体を抑制することはできなかった。今回の結果により、SHS の重要な原因物質とされるホルムアルデヒドによる、眼症状の実験モデルがより詳細に再現され、モルモットにおいては、0.64ppm という濃度が症状発現の閾値として推測された。曝露時間など今後の検討の余地はあるが、モルモット実験モデルは SHS 眼症状を解析する上で有用なモデルであると考えられた。この結果を踏まえて今後もさらに SHS について検討していく必要がある。

A. 研究目的

眼症状はシックハウス症候群(SHS)の粘膜刺激症状の代表的なもののひとつであるが、今まで眼合併症の動物を用いた臨床的な解析は十分に行われていなかった。動物において、流涙、眼引っ掻き行動などは外形的にも観察、評価が容易にできる所見である。昨年度はラット動物モデルにおける、症状発現に関するホルムアルデヒド閾値濃度、感作方法による相違、予防点眼の時期とその有効性などを解析した。ラットは小動物であるが、ある程度の臨床所見や行動を観察することが可能である。しかし、結膜局所の状態などの観察は困難なモデルである。そこで、本年度は、より詳細な眼病変が臨床的に観察可能なモルモットを用いて、眼症状の出現するホルムアルデヒド閾値濃度や前感作の症状発現との関連、臨床症状の特徴、予防点眼の時期、至適回数など眼科的なSHSの病態を解析したので、その結果を報告する。

B. 研究方法

1. 対象および方法

動物はモルモット(Slc:Hartley)雄性、感作時 5~6 週

齢のものを用いた。揮発性有機化合物としては、ホルムアルデヒドを 0~1.28ppm の範囲でチャンバー内で変化させた。曝露実験用装置には、有機溶剤曝露チャンバー(ステンレス・ガラス製全身曝露用吸入チャンバー(トキワ科学器械株))を使用した。

前感作は卵白アルブミン(OVA)25mg に水酸化アルミニウム 100mg を加えた溶液を腹腔内注射した。予防点眼治療としては、プラノプロフェン(ニフラン®)点眼薬を 1 日 4 回ないしデキサメタゾン(オルガドロン 0.1%®)点眼薬を 1 日 4 回行った。観察項目は眼引っ掻き行動数(/分)、結膜充血および流涙で行った。

気体曝露方法は、吸入チャンバーへの空気供給量は 320 L/分(換気回数約 13 回/時)で、空気またはガス化したホルムアルデヒドを全換気方式で曝露させ、各設定濃度に達した後、一定濃度を 30 分間維持した。チャンバー排気中ガス濃度を炭化水素計(HCM-1B, 株式会社島津製作所)で連続測定した(図 1)。気体曝露は前感作後 14 日目に行った。動物は 3 群とし、1 群は OVA 感作+空気曝露、2 群は OVA 感作+ホルムアルデヒド曝露、3 群は OVA 非感作+ホルムアルデヒド曝露とした。

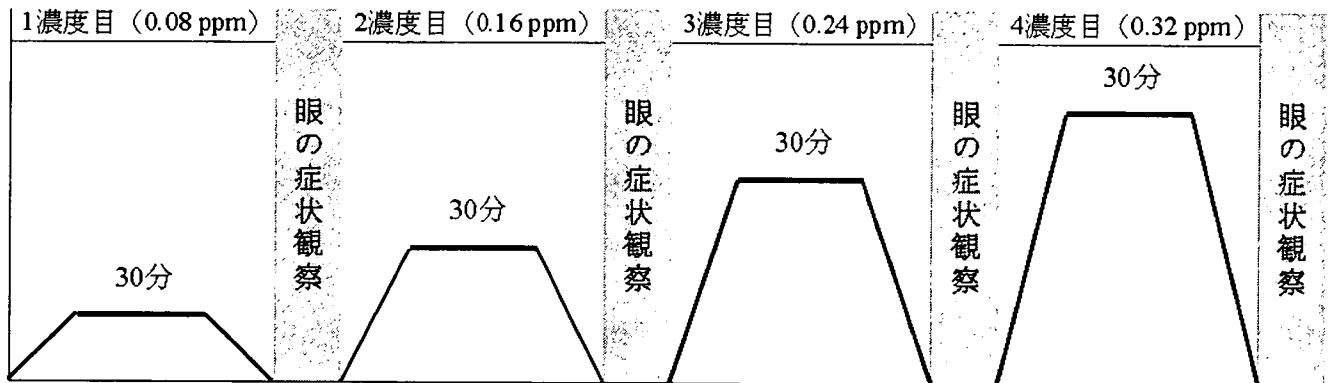


図 1. 気体曝露のスケジュールは増加していた。0.64ppm 以上の範囲ではそれ以下、0.64 ppm, 1.28 ppm についても引き続き行った

臨床所見の観察に関しては、眼引っ掻き行動数を計測するとともに、結膜充血と流涙について、表 1 に示す方法で記録した。

結膜充血
なし(0)
軽度(1) 眼球結膜の 1/3 までの血管拡張
中等度(2) 1/3 から 2/3 までの血管拡張
重度(3) 2/3 以上の範囲の血管拡張
流涙
なし(0)
軽度(1) 涙液が眼瞼の 1/2 以下の範囲に付着
中等度(2) 眼瞼の 1/2 以上付着するが不連続
重度(3) 連続的に流出

表 1. 臨床所見の重症度グレーディング法

予防点眼治療時は前述の第 2 群 (OVA 感作/ホルムアルデヒド曝露) に投与し、臨床観察項目は前述と同様に行った。

C. 結果

1. ホルムアルデヒド濃度と眼引っ掻き行動数

ホルムアルデヒド吸引下のモルモットは、0.16ppm 以上から徐々に眼引っ掻き行動が見られるようになったが、著しく増加を見たのは、0.64ppm 以上であり、0.32ppm と 0.64ppm の間には大きな差が見られた。OVA 前感作あり群が眼引っ掻き行動は、OVA 前感作なし群よりも多かったが、両群間に有意差はなかった(図 2)。

2. ホルムアルデヒド濃度と結膜充血

ホルムアルデヒド濃度 0.08ppm から結膜充血は見られるようになり、眼引っ掻き行動数よりはその閾値が低いようであった。全体としてはほぼ濃度依存性に、結膜充血

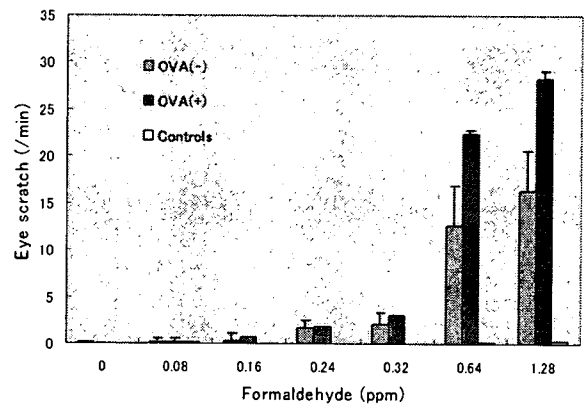


図 2. ホルムアルデヒド濃度と眼引っ掻き行動数

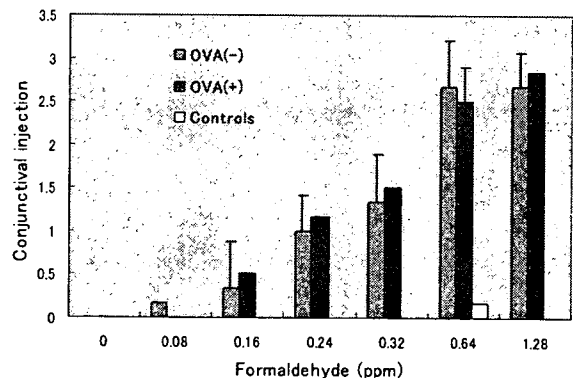


図 3. ホルムアルデヒド濃度と結膜充血

以上の増加傾向は見られなかった。また前感作との関係では、眼引っ掻き行動数と異なり、前感作の有無では全く差は見られなかった。

3. ホルムアルデヒド濃度と流涙

流涙も結膜充血とほぼ同様の傾向を示していた。全体的には濃度依存性の傾向は見られたが、0.32ppm と 0.64ppm の濃度間に飛躍があり、0.64ppm という濃度に

達すると臨床的な影響が著しくなることが考えられた。OVA 前感作については同様であった(図 4)。

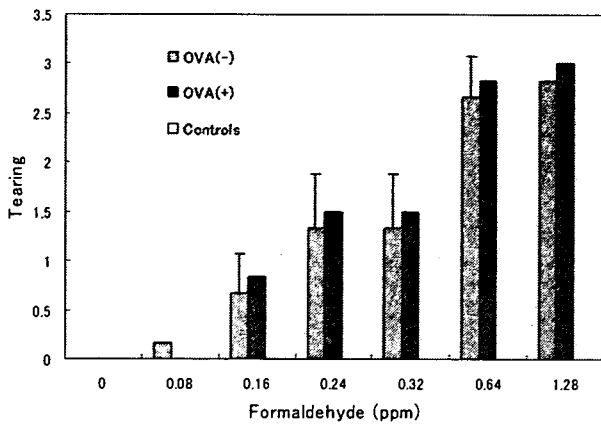


図 4. ホルムアルデヒド濃度と流涙

4. 予防点眼効果の検討

予防点眼の有無と臨床所見との関係を解析したが、眼引っ掻き行動数については、いずれの点眼治療を行っても、その減少は見られず、効果は確認できなかった。詳細に見ると、プラノプロフェン点眼群でやや眼引っ掻き行動が増加している結果であった(図 5)。

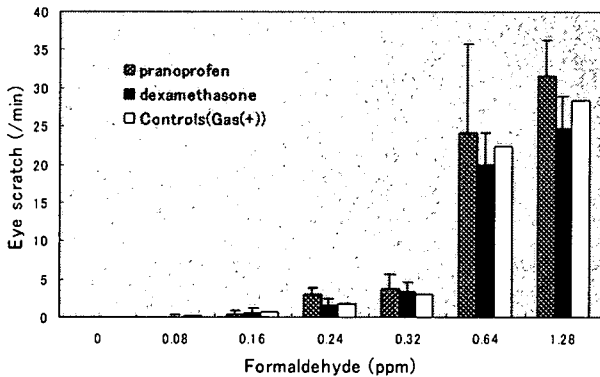


図 5. 予防点眼効果(眼引っ掻き行動)

一方、流涙については傾向が異なっていた。図 6 に見られるように、プラノプロフェン点眼群では、対照群と同じように、濃度依存性の増悪傾向が見られたが、デキサメタゾン点眼群では、0.32ppm 以上の濃度では悪化傾向が鈍化し、この範囲では対照群に対してデキサメタゾン点眼群の結膜充血は有意に抑制されていた。流涙についても結膜充血とほぼ同様に、プラノプロフェン点眼群における抑制作用は見られなかったが、0.64 および 1.28ppm の高濃度曝露域においては、デキサメタゾン点眼

群は流涙が有意に対照群よりも少ない結果であった(図 7)。

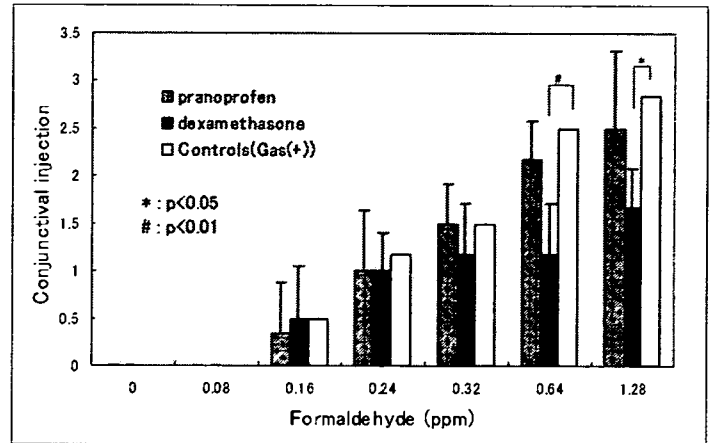


図 6. 予防点眼効果(結膜充血)

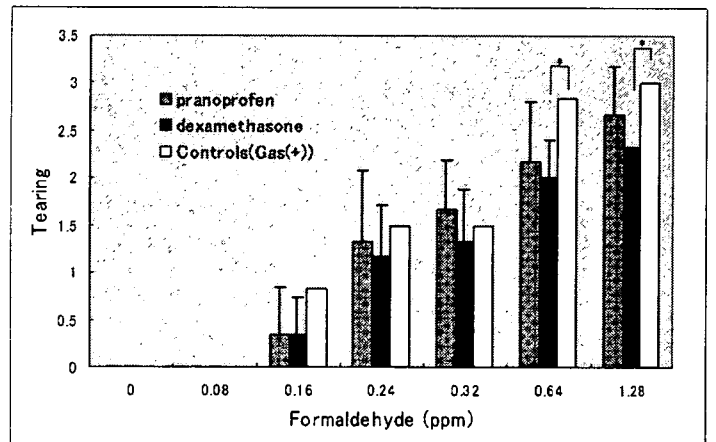


図 7. 予防点眼効果(流涙)

ただ重要なことは、ステロイド点眼薬であるデキサメタゾンに症状抑制作用は見られたが、それ以下の低濃度では効果はなく、眼症状そのものの発症を抑制することはできなかったことは今回の結果から明らかになった。

D. 考察

SHS の病変は全身にわたって、複合的な症状が同時あるいは多発的に出現する特徴があるが、それぞれの症状は非特異的なものが多く見られる。しかし特定の建物内でそれらの症状、臨床所見が出現するというのが、本疾患を特徴づける最も重要な要素である。SHS の眼症状について、筆者らはこれまでの研究を通して、アレルギー性炎症としての側面を有するものの、典型的な眼アレルギー疾患とは臨床的、アレルギー学的に異なる面があり、病態形成において、アレルギー性炎症の関与はある

が、アレルギー性炎症単独で説明できるものではないと考えられことを報告した。しかし、そのメカニズムには不明な点が多いことから、動物実験モデルの確立の必要性が考えられたために、昨年度はラット実験モデルによって症状発現の閾値、予防点眼の可能性などを解析し、報告した。ラットでは、ホルムアルデヒド非曝露と比較して、0.08ppm で、眼引っ掻き行動の有意な上昇が見られ、現在の環境濃度基準におけるホルムアルデヒド濃度0.08ppm が、動物においてもひとつの重要な指標濃度であることを示していた。しかし0.48ppm 以上の高濃度域ではさらに眼引っ掻き行動数の増加が見られたことから、臨床症状の発現や自覚所見の出現などを考える上では、環境濃度以上の濃度に臨床的な意義を考える必要があることが推測された。ラットモデルでは眼刺激感によると考えられる眼引っ掻き行動が、全身曝露条件下で見られたが、これはラットにおいても SHS 臨床所見を再現する実験モデルを作ることが可能であることを示すと考えられたが、全身曝露であったので、眼以外の臓器、皮膚、耳鼻咽喉領域、呼吸器において、どのような臨床所見が生じているかについては、さらに検討して行かなくてはならず、眼引っ掻き行動以外の眼所見もモデル動物の限界から解析できなかったため、今年度はモルモットを用いた動物モデルを新たに構築して、ホルムアルデヒド曝露によって SHS の検討が可能かどうかを研究した。

OVA による前感作はラットモデルにおける完全フロイントアジュバントと同様に、モルモットでも結膜充血と流涙に影響を及ぼさなかったが、このことは免疫学的な感作を行わなくても、SHS 症状が出現しうることを示しており、SHS 眼症状がアレルギー炎症によるものではない可能性を支持する結果であった。しかし、眼引っ掻き行動数は OVA 前感作によって有意に増加しており、動物モデルによる差がその理由である可能性はあるが、免疫反応を基盤として SHS の眼刺激感が生じていることは完全には否定できないと考えられた。

臨床所見とホルムアルデヒド濃度については、眼引っ掻き行動は 0.64ppm 以上で著しい増加が見られたのに対し、結膜充血、流涙などの眼局所所見はほぼ濃度依存性に増加しており、異なる傾向が見られた。濃度の上昇の過程で、症状に飛躍が見られたのはラットにおいても眼引っ掻き行動と同様の結果があり、眼引っ掻き行動

と眼局所所見はそれぞれの機序において、異なる背景があることが推測された。眼引っ掻き行動は全身症状を反映するものと考えられる面もあり、鼻、口腔などを介して全身的に吸収される気体によるものと、眼局所すなわち結膜から入る気体ではその症状発現のメカニズムが異なることは、SHS の病態と予防や治療を考える上で重要なことと考えられる。

発症の予防手段として、今回は消炎薬の NSAID に属するプラノプロフェン点眼薬とステロイド薬であるデキサメタゾン点眼薬を曝露前に点眼投与することによる予防治療を行って解析した。プラノプロフェンはラットモデルと同様に今回も治療効果も認めることができなかった。この理由としては、プラノプロフェンの抗炎症効果自体が弱かったことがその理由であると考えられる。それに対し、デキサメタゾン点眼薬は眼引っ掻き行動は抑制できなかったが、結膜充血と流涙 0.64ppm 以上の高濃度環境下では有意な抑制作用が見られた。これから考えられることは、第一にはステロイド薬が NSAID よりもその抗炎症作用が強力であることによるということであるが、点眼という局所治療を行ったことを併せて考えると、前もって眼局所の免疫系をステロイド薬で抑制しておけば、SHS の眼症状が抑えられることを意味しており、SHS の症状がアレルギー反応など広義の免疫反応によって生じていることを示唆すると考えられた。同様の作用は最近臨床応用された免疫抑制点眼薬でも得られることが考えられる。その一方で、低濃度域も含めて、ステロイド点眼薬治療群では発症そのものを抑制することはできなかったため、点眼治療だけでは予防作用の限界があることも示唆していた。従って、さらにステロイド薬ないし免疫抑制薬などを内服などの方法で全身投与して使用すれば、予防・治療効果は生じることが可能性としてあることが推測された。今後引き続き検討していく必要があるといえる。また、ホルムアルデヒドを今回対象としたが、キシレン、トルエンなどによって同様のモデルが成立しうるかについても、さらに検討を要すると考えられる。

E. 結論

SHS の眼病変の実験モデルとして、ホルムアルデヒドを閉鎖ケージ内に投与する全身曝露形式でモルモットに SHS 眼症状に類似した眼引っ掻き行動や結膜充血、

流涙などの眼アレルギー症状を主な特徴とする実験モデルを作成することができた。眼局所所見については、濃度依存性の傾向が見られたが、眼引っかけ行動数の明らかな増加は 0.64ppm で観察された。非ステロイド消炎点眼薬によっては SHS 眼所見の抑制は見られなかったが、ステロイド点眼予防治療では眼引っかけ行動以外の眼局所所見に対する予防作用が見られた。以上から SHS 動物実験モデルとして、ホルムアルデヒド吸入によるモルモット実験系はその病態や予防、治療を検討する上で有用なことが確認され、これを用いて、眼局所における SHS の病態形成メカニズムはさらに検討を要すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Uchio E, Itoh Y, Kadonosono K : Topical bromfenac sodium for long-term management of vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmologica* 221: 153-158, 2007

内尾英一 : 臨床眼科学会・専門別研究会「オキユラーサーフェス(日本眼科アレルギー研究会)」。臨床眼科 61: 428-430, 2007

大野重昭, 内尾英一, 高村悦子, 西田輝夫, Jones RL, Kurata F, Abelson M : 日本人のアレルギー性結膜炎に対する 0.1%塩酸オロパタジン点眼液の有効性と使用感の検討。臨床眼科 61: 251-255, 2007

内尾英一 : アレルギー性結膜疾患。総合臨床 56: 1939-1944, 2007

小沢昌彦, 山口晃生, 淵上あき, 門之園一明, 内尾英一 : 春季カタルに対するトリアムシノロンアセトニド眼瞼皮下注射の治療成績。臨床眼科 61: 739-743, 2007

2. 学会発表

内尾英一 : 眼アレルギーの新しい治療戦略ー春季カタルを中心にー。第 36 回栃木県眼科医会研究会, 2007 年 1 月, 宇都宮市

内尾英一 : 春季カタルを中心とした眼アレルギーの新しい治療戦略。京都府眼科医会冬季集談会, 2007 年 2

月, 京都市

内尾英一 : 眼のアレルギーの病態と治療。第 6 回アレルギー・臨床免疫医を目指す人達の為の研修会, 2007 年 3 月, 福岡市

海老原伸行, 内尾英一, 岡本茂樹, 熊谷直樹, 庄司純, 高村悦子, 中川やよい, 南場研一, 福島敦樹, 藤島浩, 大橋裕一 : 春季カタル治療薬パピロックミニ点眼液 0.1%全例調査 春季カタル治療研究会報告。第 111 回日本眼科学会総会, 2007 年 4 月, 大阪市

小沢昌彦, 野田美登里, 内尾英一 : 乳頭切除術とタクロリムス軟膏が著効を示した春季カタルの重症例。第 59 回臨床アレルギー研究会, 2007 年 6 月, 東京都

井上浩利, 門之園一明, 内尾英一 : シックハウス症候群の眼症状の臨床的・アレルギー学的解析。第 45 回六大学合同眼科研究会, 2007 年 9 月, 福岡市

小沢昌彦, 野田美登里, 内尾英一 : 重症型春季カタルに対しタクロリムス軟膏を併用した一例。第 45 回六大学合同眼科研究会, 2007 年 9 月, 福岡市

内尾英一 : パピロックミニ 小児症例への効果と安全性。第 61 回日本臨床眼科学会総会, 2007 年 10 月, 京都市

井上浩利, 門之園一明, 内尾英一 : シックハウス症候群の眼症状の臨床的, アレルギー学的解析。第 61 回日本臨床眼科学会総会, 2007 年 10 月, 京都市

小沢昌彦, 野田美登里, 内尾英一 : 重症型春季カタルに対しタクロリムス軟膏を併用した一例。第 61 回日本臨床眼科学会総会, 2007 年 10 月, 京都市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

神経原性炎症の起こりやすさにおける加齢差と揮発性有機化合物(VOCs)の影響
—動物モデルを用いた基礎研究—

(分担研究者)坂本龍雄(名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 准教授)

研究要旨 幼若(2週齢)および成熟(8週齢)のWistar雄性ラットに全身麻酔・人工換気を施し、ホルムアルデヒドガス(1.5-45ppm)吸入(10分間)およびサブスタンスP(0.5-100nmol/kg)の静注による下部気管支への血漿漏出量をエバンスブルー法により測定した(ホルムアルデヒド吸入は、カプサイシンと同様、神経原性の気道血漿漏出を惹起する)。幼若ラットでは、いずれの気道反応とも成熟ラットよりも反応の程度が小さく、また反応閾値も高かった。蛍光免疫染色法を用いて知覚神経C線維の分布・NK1受容体の発現を比較すると、発現レベルは幼若ラットで明らかに低かった。

ホルマリン(1%)またはホルマリン希釈液を30分間吸入し、その1週間後にカプサイシン(75μg/kg)静注による下部気管への血漿漏出量を比較検討した。その結果、ホルマリン吸入群では有意に血漿漏出量が増大した。また、蛍光免疫染色法を用いた検討では、神経栄養因子NGF・BDNFの発現、C線維の分布、NK1受容体の発現のいずれもホルマリン吸入群で増強していた。

ラット気道では幼若から成熟への加齢とともに神経原性炎症が起きやすくなると思われる。また、ホルムアルデヒド吸入は神経原性炎症の起こりやすさを増強する可能性がある。

(共同研究者)

三宅美緒(名古屋大学大学院医学系研究科小児科学 実験助手)、武田将典(同大学院生)、大島美穂子(同大学院生)

研究目的

シックハウス症候群の診断・治療を向上させるためには、この症候群が包含する多様な病態をひとつひとつ基礎的に解明することが必要である。本年度は、神経原性炎症の起こりやすさを規定すると思われる知覚神経C線維の分布、タキキニンNK1受容体の発現、神経栄養因子の発現などに着目し、ラット気道におけるこれらの要因の加齢差を生理学的・組織学的に検討した。また、シックハウス症候群の原因のひとつであるホルム

アルデヒド吸入曝露が気道の神経原性炎症の起こりやすさに及ぼす影響についても検討した。

【研究1】

研究目的

幼若および成熟ラット気道における神経原性血漿漏出の起こりやすさを比較し、その差異の原因を検討する。

研究方法

幼若(2週齢)および成熟(8週齢)のWistar雄性ラットを用い、全身麻酔下(チトゾール腹腔内投与)に人工換気(1回換気量8ml/kg、90回/分)を施行した。神経原性血漿漏出を惹起することが知られているホルムアルデヒドガス(1.5~45ppm)を10分間吸入し、10分後に下部気管を摘出してエバンスブルー法にて血漿漏出量を測定した。同様にサブスタンスP(0.5-100nmol/kg)を静注し、10分間反応させ、下部気管を摘出してエバンスブルー法にて血漿漏出量を測定した。NEP活性の加齢差を調べるため、前処置としてNEP阻害薬であるホスホラミドン(2.5mg/kg)またはその希釈液である生理食塩水を静注した。幼若ラットには15ppmホルムアルデヒドガスを、成熟ラットには1.5ppmホルムアルデヒドガスを10分間吸入し、エバンスブルー法にて下部気管における血漿漏出量を測定した。

組織学的解析のため、幼若および成熟ラットの下部気管を摘出し、ホルマリン固定・パラフィン包埋後にヘマトキシリン・エオジン染色を行った。また、C線維の分布・分枝およびNK1受容体の発現の加齢差を比較するため、前者の検出のためにはサブスタンスP抗体とTRPV1抗体、後者の検出のためにNK1受容体抗体を用いて蛍光免疫染色を行った。

研究結果

■ホルムアルデヒド吸入後の下部気管における血漿漏出(図1):成熟ラットでは1.5ppm以上のホルムアルデヒドで有意な血漿漏出が引き起こされた。一方、幼若ラットでは45ppmのホルムアルデヒドでも有意な血漿漏

出は惹起されなかった。5ppmホルムアルデヒドによる血漿漏出量を両群間で比較したが、当然ながら、成熟ラットにおける血漿漏出量は著しく高かった。

■サブスタンスP静注後の下部気管における血漿漏出(図2):成熟ラットでは、2nmol/kg以上のサブスタンスPで有意な下部気管における血漿漏出が引き起こされた。幼若ラットでは5nmol/kg以上のサブスタンスPで有意な血漿漏出が引き起こされた。いずれの反応も用量依存性を示した。また、幼若ラットにおける反応レベルは成熟ラットに比較すると著しく低かった。

■NEP阻害薬ホスホラミドンの効果(図3):ホスホラミドン(2.5mg/kg)をホルムアルデヒド吸入前に静注すると、生理食塩水前処置群に比較して、幼若および成熟ラットともに下部気管の血漿漏出が有意に増強した。増加率は幼若ラットで大きかった。

■知覚神経C線維の分布(図4):一次抗体としてサブスタンスPおよびTRPV1抗体を用い、蛍光発色した線維をC線維と評価した。幼若・成熟ラットともC線維は主に気道上皮およびその直下に観察された。分布密度は成熟ラットでより濃密であった。

■タキキニンNK1受容体の分布(図5):NK1受容体は主に気道粘膜下の血管内皮細胞に一致して観察された。明らかに成熟ラットでその分布は密であった。

考察・結論

幼若ラットでは、成熟ラットよりも気道の神経原性血漿漏出が惹起されにくい。その要因として、幼若ラットでは知覚神経C線維の分布とタキキニンNK1受容体の発現が未成熟であることが今回の研究で明らかとなった。