

200840008A

厚生労働科学研究費補助金

健康安全・危機管理対策総合研究事業

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 相澤好治

平成21(2009)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 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

II. 分担研究報告

1. 微量化学物質曝露における functional MRI を用いた脳画像の検討 7
相澤好治 三木猛生
2. シックハウス症候群の臨床分類 17
相澤好治 宮島江里子
3. 日本の異なった MCS・SHS 群患者群の症状・反応性の比較 27
相澤好治 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
実材料からの MVOC 発生量測定 37
池田耕一
5. 慢性有機リン中毒の瞳孔組織所見 43
石川均
6. 大型店舗内の空気汚染及び個人曝露調査 51
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 61
木村讓
8. シックハウス症候群患者における VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリング 69
熊野宏昭
9. シックハウス症候群に共通の客観的診断法に関する研究
—神経学的手法を用いた総合評価— 81
坂部貢
10. シックハウス症候群対応の都市近郊型短期転地療養施設（ケミレストタウン）を用いた
診断・治療システムの構築およびシックハウス症候群の予防医学的対応を推進する
人材の育成 91
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 95
吉野博

厚生労働科学研究費補助金
健康安全・危機管理対策総合研究事業

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

総括研究報告書
研究代表者 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

研究代表者 相澤 好治 北里大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

研究要旨

【目的】

シックハウス症候群は居住者の健康を維持するという観点から問題のある住宅において見られる健康障害の総称とされており、中毒、アレルギーなど既存の疾患と、未解明の機序である狭義のシックハウス症候群の病態が含まれる。そのため適切な診療が困難であるとの指摘もある。この状況を改善するため本研究では、①シックハウス症候群の概念整理・診断基準の作成、②医療機関で利用しうるシックハウス症候群の診断・治療対応マニュアルの作成、③機序未解明なシックハウス症候群の診断法の開発、病態解明を目的とした。

【研究結果】

1. シックハウス症候群の概念整理、定義・診断基準の作成（秋山班と合同）

機序未解明なシックハウス症候群の定義（狭義）を秋山班と合同班会議で協議し、同意に至った。定義を「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」とし、診断基準を下記の4項目とした。①発症のきっかけが、転居、建物の新築・増改築・改修、新しい備品、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、症状が改善する。④室内空気汚染が認められれば、強い根拠となる。

2. 一般医療機関向けマニュアル作成（秋山班と合同）

シックハウス症候群の概念と合意事項（定義、診断基準）、診断の手順（検査法、日常曝露評価、鑑別疾患）、対応（医学的対応、診断書の対応、行政的対応）、Q & A の各項目について、一般医療機関向けにわかりやすく解説した。

3. シックハウス症候群診断法の検討および病態解明（個別的研究）

各個研究として、シックハウス症候群概念整理のための外来患者の臨床分類が行われ、判定基準付の臨床分類が、判定基準のない臨床分類より一致率を高めた（宮島研究協力者）。

微量化学物質曝露時の fMRI 画像の解析によりバラの匂い曝露で、患者群のシグナル増強反応が見られた（三木研究協力者）。

臨床分類の各型別に質問票 QEESI の臓器別症状を検討すると、型による相違が見られた（北條研究協力者）。

神経眼科学的検査の評価で、サッケード率（眼球の滑動性追従運動異常の程度）は、患者群で高く、またサッケード率の程度は、自覚症状の程度（QEESI スコア）とある程度の相関が認められ、シックハウス症候群の客観的検査指標として有用であることが確認された。（坂

部分担研究者)。

VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリングを行った結果、TVOC 濃度の変化が、増加あるいは減少にかかわらず、引き続き自律神経活動と関連していることが示唆された (熊野分担研究者)。

シックハウス症候群における個人の感受性を検討するため、NTE (Neuropathy Target Esterase) 遺伝子を疾患候補遺伝子とする遺伝学的相関解析を行い、患者集団において有意にその活性が上昇していることを明らかにした (木村分担研究者)。

大型店舗内空気測定調査を行った結果、室内空気中から VOCs 等 31 物質が検出され、各物質は幅広い濃度を示したが、検出された室内の総揮発性有機化合物は、厚生労働省が定めたガイドライン値よりも低かった (加藤分担研究者)。

慢性有機リン中毒の瞳孔について動物実験を行った結果、瞳孔径に問題となる経時的な変動はなく、電子顕微鏡による観察では、虹彩の色素上皮細胞の核は変性、色素顆粒は大小不同であった (石川分担研究者)。

シックハウス症候群が疑われる症例を対象として追跡調査を実施し、居住者の症状と化学物質濃度の変化の観察およびそれらに影響を与える要因の検討をした結果、芳香族炭化水素類は症状とともに減少している例が多く、ホルムアルデヒド濃度は年数が経っても減衰が少ないため、症状が持続・悪化しているケースが確認された。化学物質の変化量に影響を及ぼす要因を検討したところ、換気システムの有無や換気回数、窓開け換気の励行、居住者の持ち込み品への配慮が濃度減少に影響していることが確認された (吉野分担研究者)。

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検討した結果、カビ胞子を塗布した壁紙については、真菌の成長が 4 週間程度では認められず、MVOC の発生も確認することができなかったが、加湿器由来の *Rhodotorula* からは、Acetaldehyde 及び Acetone が大量に発生し、その他にも 3-methyl-1-butanol の発生が確認され、加湿器構成材料以外の発生が示唆された (池田分担研究者)。

ケミレストア (化学物質削減住環境) を用いたシックハウス症候群の対応・治療するシステムの構築が行われ、これまで得られた知見を啓発すると共に、化学物質に敏感な人 (ハイリスク・グループ) を見出す「ケミレス必要度テスト (自己診断テスト)」を保健師および行政関係者に紹介した (森分担研究者)。

研究分担者

池田耕一	国立保健医療科学院	研究員
石川 均	北里大学	教授
加藤貴彦	熊本大学	教授
木村 穰	東海大学	教授
熊野宏昭	東京大学	准教授
坂部 貢	北里大学	教授
森 千里	千葉大学	教授
吉野 博	東北大学	教授

研究者別研究成果概要

○これまでシックハウス症候群は、居住者の健康を維持するという観点から問題のある住宅に

おいて見られる健康障害の総称とされており、中毒、アレルギーなど既存の疾患も含まれていたため、実態の把握が困難であり、診断・治療など診療上の混乱が指摘されていた。相澤研究代表者は、研究の総括を行うと共に秋山班との合同班会議を行い、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。機序未解明なシックハウス症候群の定義 (狭義) を秋山班と合同班会議で協議し、同意に至った。

その結果、定義を「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」とし、診断

基準を下記の4項目とした。①発症のきっかけが、転居、建物の新築・増改築・改修、新しい備品、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、症状が改善する。④室内空気汚染が認められれば、強い根拠となる。

宮島研究協力者は、2007年に石橋らが提案したシックハウス症候群の臨床分類について、さらに検討を加え、判定の基準を詳細に記した基準付臨床分類を提案した。この基準付臨床分類と研究班で提案された狭義のSHSの診断基準を双方用い、SHSが疑われる患者から、室内環境の化学物質に関連したSHS患者をより選択的に選び出すことを試み、一般医では特に基準付臨床分類の判定一致率が高い値を示した。

三木研究協力者は、シックハウス症候群や化学物質過敏状態と診断された患者と対照者に、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、芳香物質としてフェニルエチルアルコール（phenylethyl alcohol, 以下PEA）をMRI室内で鼻部吸入曝露し、脳をfMRIで観察することで、患者群では対照者に比べ臭気検知閾値以下の濃度の化学物質曝露を曝露することにより脳に何らかの反応が出現していると仮説を立て研究に望んだ。

実験対象として患者群14名と対照群17名にそれぞれコントロール気体としての「純空気」と微量化学物質としての「トルエン」5ppb・10ppb・25ppb、また、PEA10ppmを盲検法にて曝露しその脳画像をMRIにて撮像し解析した。

その結果、各曝露気体別における脳シグナル増強部位数の平均値では患者群と対照群の2群間での比較ではPEAにおいて患者群の方が有意差をもって多かった。また、各脳部位反応において、トルエン10ppbでは「帯状回」で患者群の方が反応した人数が多かった。トルエン25ppbの曝露では脳部位別で患者群と対照群の有意差は認めなかった。匂いの物質PEA曝露では「眼窩回」、「上前頭回」、「内包後脚」、「島」、「小鉗子・前頭鉗子」、「海馬傍回」、「下丘」で患者群の方が対照群より反応した人数が多い傾向にあった。患者では対照者に比べ臭気検知閾値以下の濃度の化学物質曝露を曝露することに

より、情動脳を含む大脳辺縁系でのなんらかの変化がある可能性を示唆した。

北條研究協力者は、異なった医療機関で診断されたシックハウス症候群（SHS）または化学物質過敏症患者（MCS）の自覚症状（症状、化学物質不耐性、日常生活障害）の程度をQEESI問診票により比較した。また、患者群間のアレルギー疾患の有症率および他覚的臨床検査（滑動性眼球運動、視覚周波数特性、瞳孔反応、神経反射、心電図）陽性率も比較した。

臨床分類I型（中毒型）は、頭部、神経・感覚、情緒、認識、思考能力など神経症状得点が著しく高く、IV型（アレルギー）は神経症状よりも皮膚や呼吸器・粘膜症状得点が高出して高いという特徴を示した。MCS、II型、IV型は症状得点もパターンも類似していた。何らかのアレルギーを有する患者はMCS患者群とIV型が83%以上と他のグループと比べ著しく高かった。

○坂部研究分担者は、シックハウス症候群の客観的診断において、神経系の異常所見は有用な指標となると考え、平成18年度の研究では、本症の病型分類と中枢性眼球運動障害との関連性について検討した。平成19年度の研究では、推定原因物質と自律神経機能障害との関連性について検討した。さらに3年目となる本年度は、本研究班で作成中の診断ガイドラインを意識し、本症に共通の客観的指標としての神経学的所見を中心に総括的検討を行った。

その結果、健常者と患者群（狭義のシックハウス症候群患者）のサッケード率（眼球の滑動性追従運動異常の程度）は、患者群で高く、統計学的有意差が認められた。またサッケード率の程度は、自覚症状の程度（QEESIスコア）とある程度の相関が認められた。さらに、自覚症状の出現が化学物質曝露によるものでなく、主として精神的要因によって生じていると判断される群では、サッケード率の程度は低く、狭義のSHS患者群との鑑別が眼球運動検査によってある程度可能であることがわかった。重心動揺検査におけるニューラルネット分析では、異常識別とその割合は、末梢神経の異常成分を含む迷路障害性、中枢神経異常成分を含む脳障害性の割合が検討されたが、化学物質過敏

症群、アレルギー疾患群において脳障害性の割合が高いことがわかった。高位視覚検査の一つである視覚空間周波数特性検査（視覚コントラスト感度検査）では、特に高周波数領域において患者群では感度低下が認められ、健常者群と統計学的有意差が認められた。

以上より、神経学的検査、特に神経眼科学的検査は、異常値の検出能力が高いことから、シックハウス症候群の客観的検査指標として有用であることが示唆された。

○池田研究分担者は、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、実壁紙上において増殖したカビ及び使用済みの加湿器エレメントから発生する MVOC について小形チャンパーを用いて測定を行った。その結果、カビ胞子を塗布した壁紙については、本実験条件においては、目視及び顕微鏡による真菌の成長が 4 週間程度では認められず、MVOC の発生も確認することができなかった。また、加湿器エレメントからの VOCs 発生量について測定では、フィルタを構成するトルエンなど芳香族炭化水素の他に、シール材などで使用されている低分子シロキサン類が検出された。また加湿器由来の *Rhodotorula*、*Cladosporium Sp.* からの MVOC の発生量の測定を行い、*Rhodotorula* からは、Acetaldehyde 及び Acetone が大量に発生し、その他にも 3-methyl-1-butanol の発生があり、MVOC と加湿器エレメントの両者では、Acetone 及び dimethyl disulfide（二硫化ジメチル）の発生が確認され、加湿器構成材料以外の発生が示唆された。

○石川研究分担者は、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主な原因物質と考えられている有機リン剤を動物に曝露して影響を検討した。有機リンの急性中毒ではサリン同様 pin-hole pupil と称される極端な縮瞳を呈する。ところが長期にわたる微量の暴露、すなわちシックハウス症候群では瞳孔径、瞳孔反応異常が出現するもののその発生メカニズムは明らかではない。今回慢性的な有

機リン暴露による瞳孔異常を検討するため長期にわたり有色家兎に有機リンを投与し、慢性中毒モデルを作成し瞳孔径、反応異常出現のメカニズムを検討した。

有色家兎中毒モデルは以下のように作成した。

① dichlorvos = DDVP：（水溶性有機リン）：臀部に筋注 0.2 mg/kg × 44 回 Total 26.4 mg

② fenitrothion（脂溶性有機リン）： 10^{-4} M（ $100 \cdot \text{M}$ ）を 12 回右眼結膜下注射

瞳孔径は注射前・終了時、さらに経時的に同一時間に計測し、注射終了後、眼球、肝臓を摘出し電子顕微鏡にて組織を観察した。

その結果、瞳孔径に臨床的に問題となる経時的な変動はなく、両眼とも 5.2 ± 0.6 mm であった。電子顕微鏡による観察では有機リンの長期間投与にて肝臓内の滑面小胞体が増加した。瞳孔括約筋には特記すべき所見はなく虹彩の色素上皮細胞の核は変性、色素顆粒は大小不同となった。またそれに伴い瞳孔散大筋の空胞変性、萎縮が明らかとなった。

以上の結果より有機リンの慢性中毒時の瞳孔異常はアセチルコリンエステラーゼ活性の低下や神経原性反応というよりむしろ解剖学的特長から散大筋の萎縮が瞳孔径、瞳孔反応に影響を及ぼしている可能性が高かった。

○加藤研究分担者は、大型店舗内の化学物質による室内空気汚染の実態を調査した。生活環境内における建築物の建材や内装材などの材料から発生した多数の化学物質は、健康に影響を与えることが知られているが、現在までに、大型建築物の調査報告は少ない。本年度は、大型店舗内の化学物質による室内空気汚染の実態を把握し、従業員の個人曝露レベルと健康障害との関係を明らかにした。

南九州に位置し、用途が店舗である築 2 年の大型ショッピングセンター（以下 S. C）を対象とし、平成 18 年 6 月 9 日から平成 18 年 6 月 10 日に調査を実施した。S. C は隔壁が無く、オープンなスペースに様々な売場がブロックごとに分布していた。また VOCs 等 34 物質を測定対象とし、室内濃度を厚生労働省が標準的方法として示したパッシブサンプラー法を用いて

24時間の平均濃度を測定した。TVOCsはアルデヒド及びアセトアルデヒドを除くVOCs等32物質について検出された濃度を合計した。個人曝露濃度は室内濃度に用いたものと同種のサンプラーを従業員の襟元などに装着し、S. C内での勤務時間中（工作中）、自宅生活中（仕事外）について化学物質を捕集した。

室内空気中からVOCs等31物質が検出された。各物質は幅広い濃度を示し、最大値と最小値の濃度差が100倍以上のものも見られた。また測定箇所により室内空気中の汚染状況は様々であった。しかし、検出された室内の総揮発性有機化合物は、厚生労働省が定めたガイドライン値（暫定目標値 $400\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）よりも低かった。化学物質の濃度は売場ごとに異なり、室内は室外に比べ明らかに高値であった。

今回の調査では、大型ショッピングセンター店舗内で測定対象としたVOCs等34物質に問題となる値は認められなかった。これは調査対象としたような特定建築物では、「建築物における衛生的環境確保に関する法律」により、以前から強制換気や定期環境測定が導入されており、また、化学物質の含有が少ない建材の使用等の結果として良好な環境が維持されているためと考えられた。また、QEESIの調査結果と個人曝露濃度とのあいだに明確な関連性は認められなかった。

○木村研究分担者は、化学物質感受性の遺伝子学的検討を行った。シックハウス症候群および化学物質過敏症は、ホルムアルデヒドや有機リン系の殺虫剤等の様々な揮発性有機化合物がその発症に関与していることは疑いが無いが、この疾患のかかりやすさ（感受性）に個人差があることも事実である。このような疾患感受性を分子生物学的観点からアプローチした。その結果、Neuropathy Target Esterase (NTE) 活性をシックハウス症候群患者集団（42名）および健常者集団（52名）において測定したところ、患者集団において有意にその活性が上昇していることを明らかにした。また、NTE遺伝子の下流領域に存在するマイクロサテライト繰り返し多型のタイピングを患者数188名および年齢分布が対応する健常者数401名に検体数を増やして行い、シックハウス症候群患者集団

および健常者集団における対立遺伝子頻度についての有意差検定を行った結果、このマイクロサテライト繰り返し配列は、9～19回繰り返しを示す11個の対立遺伝子が存在しており、さらに、17回繰り返しを含む対立遺伝子について、その頻度が患者集団において有意に低下していることが判明した（ $P = 0.041$ ）。次いで、NTE遺伝子領域内に存在する58個のSNPsについてシックハウス症候群患者集団および健常者集団における対立遺伝子頻度および遺伝子型頻度に関する有意差検定を行った。その結果、イントロン21（rs480208）において統計学的有意差を示す対立遺伝子が見出された。

さらに、遺伝子型頻度については、患者集団において有意にその頻度が低下している遺伝子型をプロモーター領域に1カ所、イントロン21領域に4カ所見出した。これらのSNPのうち、イントロン21におけるSNP（rs480208）の遺伝子型A/Aは、他の遺伝子型と比べて有意にNTE活性が低い値を示した。

NTE遺伝子は生物種間で非常に良く保存されていることから、NTE遺伝子とシックハウス症候群発症の関係を調べるために線虫を用い、その相同遺伝子をクローニングした。また低いながらも線虫における酵素活性を確認し、有機リンに暴露した場合のLD50を求めた。

以上の結果は、シックハウス症候群および化学物質過敏症の患者の診断、予防にNTE活性あるいはその遺伝子解析が有効である可能性を示している。

○熊野研究分担者は、シックハウス症候群および化学物質過敏症患者に対して、日常生活下での症状や心拍変動に加え、化学物質への曝露の経時的な調査を行い、病態の把握や診断及び具体的な対応方策のための客観的なデータを得ることを目的として、患者8名に日常生活下でHolterモニタとVOCモニタを携帯してもらい、心拍変動とTVOC個人曝露濃度を24時間記録した。また同時に行動・症状記録表に滞在した場所と活動の種類、自覚症状の種類を記入を依頼した。心拍変動はRR間隔の時系列データをwavelet解析して10秒間毎のHFとLF/HFの平均値を求め、5分間の平均値とした。TVOCは、20秒～1分間毎の平均値、最

大値、最小値を記録し、5分間隔の値とした。また、変化量の指標として最大値と最小値の差 (Δ TVOC)、5分前からの濃度増加量 ($d+$ TVOC) と減少量 ($d-$ TVOC) を求めた。これらの指標について交絡因子となる活動時のデータを除去後、解析を行った。その結果、すべての指標に関して健常者7名の結果と比較したところ、有意な差は確認されなかった。TVOCと心拍変動の指標の相関を確認したところ、TVOC濃度の変化量とHFの間に負の相関、LF/HFの間に正の相関が見られる例が多く、TVOC濃度の変化が、増加あるいは減少にかかわらず、引き続き自律神経活動と関連していることが示唆された。症状自覚時と通常時で比較すると、1名を除く全ての患者において、統計的に有意ではないがTVOC濃度または Δ TVOCが症状自覚時に高値を示し、患者はTVOC濃度が高いか、変化量が大きいときに症状を自覚する可能性が示唆された。また、症状自覚時にHFが低下する被験者が多かった(8名中6名)。個々の患者のTVOC濃度と心拍変動の時系列データをみると、症状と心拍変動が良く関連しているようにみえる患者とそうでない患者がいたことから、VOCの曝露を避けたほうが良いのか、副交感神経の働きを高める治療を心がけたほうが良いのか等、それぞれの結果を基に、症状の予防対策を提言することができると考えられた。

○吉野研究分担者は、過去8年間の調査に引き続き、宮城県内のシックハウス症候群が疑われる症例を対象として追跡調査を実施し、居住者症状と化学物質濃度の変化の観察およびそれらに影響を与える要因の検討をした。

化学物質曝露による影響を受けやすいとされる低年齢群について症状への影響を検討したところ、p-ジクロロベンゼンと関連性が確認された。居住者の症状重度と化学物質濃度の経過

観察を行ったところ、濃度と症状の経過は対応していることが確認され、物質毎にみると比較的短期間で放散される芳香族炭化水素類は症状とともに減少しているケースが多く、持続・悪化に影響しているケースは少なかった。逆に、ホルムアルデヒド濃度は年数が経っても減衰が少ないため、それとともに症状が持続・悪化しているケースが多く確認された。化学物質の変化量に影響を及ぼす要因を検討したところ、換気システムの有無や換気回数、窓開け換気の励行、居住者の持ち込み品への配慮が濃度減少に影響していることが確認された。

○森研究分担者は、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」を目指すとともに、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た。

本年度は、平成18年度における予防医学的対応を行なう人材育成プログラム内容と平成19年度における「シックハウス症候群の予防医学的対応を行なう人材育成講座」の開催内容を踏まえ、主に保健師の方を対象に「シックハウス症候群を知っていますか?～基礎知識から人材育成まで～」と題した講座を千葉大学柏の葉キャンパス(柏市)内のシックスクール対応の教室において開催し、これまで本研究事業において得られた知見を啓発することを目的に、シックハウス症候群に対応する人材への環境改善型予防医学の重要性について公開した。また、化学物質に敏感な人(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「ケミレス必要度テスト(自己診断テスト)」についても一般人に認知して貰うことを目的に、まず保健師および行政関係者に紹介した。

厚生労働科学研究費補助金
健康安全・危機管理対策総合研究事業

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

分 担 研 究 報 告 書

微量化学物質曝露における functional MRI を用いた脳画像の検討

研究代表者	相澤 好治	北里大学医学部衛生学公衆衛生学
研究協力者	三木 猛生	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
	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
	宮島 江里子	北里大学医学部衛生学公衆衛生学
	工藤 安史	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
	坂部 貢	北里大学薬学部公衆衛生学

研究要旨

われわれはシックハウス症候群や化学物質過敏状態と診断された患者と対照者に、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、臭気物質としてフェニルエチルアルコール（phenylethyl alcohol、以下 PEA）を MRI 室内で鼻部吸入曝露し、脳を fMRI で観察することで、患者群では対照者に比べ臭気検知閾値以下の濃度の化学物質曝露を曝露することにより脳に何らかの反応が出現していると仮説を立て研究に望んだ。

実験対象として患者群 14 名と対照群 17 名にそれぞれコントロール気体としての「純空気」と微量化学物質としての「トルエン」5 ppb・10ppb・25ppb、また、PEA10ppm を盲検法にて曝露しその脳画像を MRI にて撮像し解析した。

その結果、各曝露気体別における脳シグナル増強部位数の平均値では患者群と対照群の 2 群間での比較では PEA において患者群の方が有意差をもって多かった。また、各脳部位反応において、トルエン 10ppb では「帯状回」で患者群の方が反応した人数が多かった。トルエン 25ppb の曝露では脳部位別で患者群と対照群の有意差は認めなかった。匂いの物質 PEA 曝露では「眼窩回」、「上前頭回」、「内包後脚」、「島」、「小鉗子・前頭鉗子」、「海馬傍回」、「下丘」で患者群の方が対照群より反応した人数が多い傾向にあった。

患者では対照者に比べ臭気検知閾値以下の濃度の化学物質曝露を曝露することにより、情動脳を含む大脳辺縁系でのなんらかの変化がある可能性を示唆した。

A. 研究目的

われわれは狭義のシックハウス症候群および化学物質過敏状態と診断された患者群と対照群として通常では匂いを感じない臭気閾値未満の微量濃度の揮発性有機化合物（トルエン）と、臭気物質としてフェニルエチルアルコール（PEA）を MRI 室内で鼻部吸入曝露し、脳を fMRI で観察することで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) 対象

2005 年 9 月から 2008 年 8 月まで、北里研究所病院臨床環境医学センターを受診し、狭義のシックハウス症候群あるいは化学物質過敏症と診断された人の中から実験に参加協力の同意を得た 14 名（男性 9 名、女性 5 名、平均年齢 40.6 ± 10.6 歳）と、対照として原則公募にて募った 17 名（男性 9 名、女性 8 名、平均年齢 36.9 ± 13.7 歳）を曝露実験の被験者とした（表 1）。被験者の中に明らかな脳外科手術の既

往歴を持つ者や嗅覚障害者を認めなかった。

対照者は、日常生活に支障の無い健康な男女で、これまでに中毒、シックハウス症候群、線維筋痛症、慢性疲労症候群、そのほかアレルギー疾患や脳外科手術や脳疾患既往が無く、非喫煙者とした。

b) 装置

fMRIの撮像は医療用に認可されたMRI装置を用いて行った。機種はGeneral Electric社のSigna CV/I 1.5T Ver9.1、Q/D HeadCoilを使用した。

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 = 5 mm

Slice gap = 1.5mm

Slice 枚数 = 4 X 110

トルエン微量発生装置は重松製作所と共同で作製した。これにより通常では定常的に発生させることが難しいppbレベルのトルエンを発生させることが可能となった。

c) 実験材料

曝露に使用する気体には、微量化学物質としてトルエン5ppb、10ppb、25ppb、匂いの刺激物質としてPEA10ppm、対照とタスクオフ時の送気気体として純空気を使用した。

トルエン微量発生装置（重松製作所）：これにより5ppb、10ppb、25ppbのトルエンを一定条件の下で定常的に発生させた。

曝露器具：フッ素樹脂バッグ100Lを用いて、上述のトルエン発生装置により発生させた微量トルエンおよび純空気、PEAをMRI室まで移動し曝露した。同バッグにテフロン加工した送気管を接続しその先端にガラス製オリブ管を装着し被験者鼻部に曝露した（図1）。

d) 曝露方法

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、個々にバッグに充填し、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。また10ppmのPEAを同様に鼻部曝露した。

被験者は、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を着用した。

各気体曝露の時間については、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（図2）。曝露順序については盲検法を用い、それぞれの間には5分間の休憩取った。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。

なお、本研究は北里大学医学部B倫理委員会の承認を得て、被験者の健康安全と個人情報保護に十分考慮し、被験者一人一人に実験の危険性と意義を説明し、納得し承諾を得た上で行われた。

e) 解析方法

脳画像解析にはGE社のAdvantage Workstation Ver. 4.0を使用し、描出された個々のシグナル増強部位について放射線科医師により再度確認された。

描出された脳部位と疾患の関係や統計学的処理にはMicrosoft Office (R) Excel 2003統計を使用した。

C. 研究結果

fMRIによって得られた脳画像から、シグナル増強部位を、脳図譜を基に110の部位に分けて特定し反応の有無を0と1で数値化した。得られたデータから曝露気体別に患者群と対照群についてそれぞれ平均値を用いて2群間を比較した（図3）。PEA曝露において有意差をもって(P < 0.05)患者群でシグナル増強が見られた。

更に、トルエンの各濃度とPEAの気体別に分けてコントロール群と患者群でfMRIのシグナル増強の有無が脳部位でどのような差があるかを検討した。110に分けた脳部位の内、全被験者において反応が確認できた部位は58箇所であった。この58箇所での2群間の反応の違

いを、縦軸に反応数、横軸に58の脳部位としグラフで示した。トルエン5 ppbでは図4に示すように「上前頭回」、「側頭葉（他の項に記載されている、上側頭回や中側頭回、下側頭回、扁桃体や海馬傍回などを除いた部位）」「小脳後葉半球」で対照群の方が反応した人数が多かった。トルエン10ppbでは「帯状回」で患者群の方が反応した人数が多かった（図5）。トルエン25ppbの曝露では脳部位別で患者群と対照群の有意差は認めなかった（図6）。PEA曝露では「眼窩回」、「上前頭回」、「内包後脚」、「島」、「小鉗子・前頭鉗子」、「海馬傍回」、「下丘」で患者群の方が対照群より反応した人数が多い傾向にあった。

我々は同時に、各気体の曝露に際して被験者に「匂いの有無」および「不快の有無」を調査した。「匂いの有無」はどの気体においても患者群と対照群で差を認めていない。また、「不快の有無」ではトルエン5 ppbで患者群の方が不快だと答えた数が多い傾向があったが、その他の気体でも有意差は認めなかった（図7）。

D. 考察

シックハウス症候群や化学物質過敏状態の病態生理学的機序は不明確であるが1) 2)、その病因論は大別して身体因と心因に分けられて論じられることが多い。初期には食物アレルギーや環境素因が病因として提唱されていたが3) 4)、現在では循環性免疫複合抗体 Circulating immune complexes (auto-) antibodies5) などの関与など多くの免疫学的理論が唱えられている。他にもフリーラジカルによる炎症反応説6) やT細胞サブセットの不均衡説7) などもあり多方面からの研究が進んでいるが、これまでのところ免疫学的なパラメーターの異常は無く科学的根拠にまで至ってはいない。その他にも身体因として嗅覚神経刺激による大脳辺縁系の神経過敏 (neuronal irritation) の可能性を指摘するものもある8) 9)。また、心因性としては、抑うつ状態である患者が自分の身体的な原因による病気であると信じ込んでいる間はいかなる客観的な検査をしても説明のつかない不定愁訴を訴える可能性から、抑うつ状態からくる身体表現性障害説などもある10)。

今回の研究結果での詳細な脳部位での検討で

は、トルエン10ppbの曝露で患者が対照群に比べて高い反応を見せる傾向がある部位は「帯状回」であった、帯状回は解剖学的位置的に前部と後部に分類され、さらに前部は吻側部と背側部に分けられる11)。この実験での解析に用いた部位は吻側部帯状回にあたり、情動系に関係していると考えられている。この部位の刺激は、血圧、脈拍数、血管拡張度の程度、呼吸数などの変化をきたし12)、吻側部は痛覚刺激経路の終点であり痛みの認知や幻影痛の発生部位でもある。また、同部は帯状回背側部に隣接しており視床-海馬を中心とする認知系と相互関係を持つとされている。今回の実験で使用したトルエンガスは3種類とも臭気閾値を下回る値であり、曝露直後のインタビューでも患者群と対照群での「匂いの有無」や「不快の有無」に有意差を認めなかった。したがって、患者群において嗅覚神経系の感度上昇もしくは臭覚閾値の低下により脳賦活化に伴う反応がシグナル増強として描出された可能性より、むしろ他の原因情動系の上位神経調節機構での反応に影響が出ている可能性があると考えられた。しかし、今回の実験ではトルエン25ppbの曝露での詳細な脳部位別の反応について両群の差を認めていない。このことは一般的な化学物質の容量反応関係を崩していると考えられるが、今後、症例数の増加による検討が期待される。匂いの物質として使用したPEAでは、「眼窩回」、「上前頭回」、「内包後脚」、「島」、「小鉗子・前頭鉗子」、「海馬傍回」、「下丘」で反応した人数が多い傾向があり、また、図1に示す平均反応数でも優位に患者群の方が多かった。しかし「匂いの有無」や「不快の有無」については有意差を認めず、患者群も対照群もほぼ全員が匂いを感じており、「不快の有無」についても両群同様の結果であったことから、「匂い」の感じられる物質の曝露では、患者群の方が対照群に比べてfMRIで反応が出やすく、またその反応の部位も多い。PEAでの患者群で反応の多い傾向のある部位で、「眼窩回」、「上前頭回」、「島」、「海馬傍回」は情動系に関係しておりこれはまた同時に嗅覚刺激に対する情動処理を行っている部位である。シックハウス症候群やMCSの患者の中には匂いに敏感である1) 2) という症状に一致する結果であった。fMRIでの「扁

桃体」の特定は固体差が大きく困難であるが、「不快の程度」に関するインタビューとともにfMRIでの「不快な匂い」の気体曝露による反応は今後の検討課題である。

「下丘」については聴覚神経経路に関与しており今回の実験に直接の関係性は指摘できないが、患者群における情動系処理の影響で検査に不安を感じた被験者が色々な感覚器による情報の収集を無意識にしていた可能性もある。「内包後脚」および「小鉗子・前頭鉗子」は様々な神経線維の集まりであり今回の実験での直接の関係性は指摘が困難である。

トルエン 5 ppb ではこれまでとは逆に、対照群の方が患者群より「上前頭回」や「側頭葉（他の項に記載されている、上側頭回や中側頭回、下側頭回、扁桃体や海馬傍回などを除いた部位）」「小脳後葉半球」について反応した人数が多い傾向をみたが、コントロール（純空気曝露）と似通った反応数および脳部位の反応を示しておりその意義はコントロールに等しいと考えた。また、全体を通して小脳での反応が認められていた。小脳は嗅覚神経経路との関連性は低いが自律神経系との関係を含め、大脳の順モデリングを行いその認知機能を助けるとも言われており¹³⁾、運動野以外でもメンタルモデルを作成して脳内部での世界の構築に関与しているとも言われている¹⁴⁾。このことより、患者群と対照群での有意差は無いが小脳がトルエンやPEAの曝露によって嗅覚神経経路とは別に認知機能の一部を担い情報処理を行っている可能性があり、今後の検討課題となりうると考えた。

今後の課題としては、症例数を増やし、二重盲検法を採用し、各被験者に気体の曝露順番を変えた複数実験を行うことでより実験の精度を上げることができると考えた。また、fMRIでは還元型ヘモグロビンの増加に伴う血流量の増加を示唆する陽性反応を描出することに長けているが陰性反応を描出できないことは、負荷に伴う機能抑制を否定できない。この点について脳SPECTなど他の手法を併用することも検討する余地があると考えた。

E. 結論

匂いの物質PEAの曝露により狭義のシックハウス症候群や化学物質過敏状態患者群が対照

群に比べて脳fMRIにおいて多くの部位で反応を示した。また、患者では対照者に比べ臭気検知閾値以下の濃度の化学物質曝露を曝露することにより、情動脳を含む大脳辺縁系でのなんらかの変化がある可能性を示唆した。多種類の微量化学物質を用いた実験と症例数の増加によりさらなる病態の解明と客観的診断補助への応用の可能性が考えられた。

研究対象の病態は多様であるため、今回提案したシックハウス症候群の定義と診断基準により選択された対象者での検討が今後必要であると考えられる。

参考文献

1. Cullen MR. Multiple chemical sensitivities: summary and directions for future investigators. *Occup Med*. 1987 Oct-Dec; 2 (4): 801-4.
2. Miller CS, Mitzel HC. Chemical sensitivity attributed to pesticide exposure versus remodeling. *Arch Environ Health*. 1995; 50 (2): 19-29.
3. Randolph TG. The specific adaptation syndrome. *J Lab Clin Med* 1956; 48: 934-9.
4. Randolph TG. *Human Ecology and Susceptibility to the Chemical Environment*. Springfield, IL: Thames Publishing Co. 1962.
5. McGovern JJ, Lazaroni JA, Saifer P. Clinical evaluation of the major plasma and cellular measures of immunity. *Orthomol Psychiatry* 1983; 12: 60-71.
6. Levine SA, Reinhardt JH. Biochemical Pathology initiated by free radicals, oxidant chemicals and therapeutic drugs in the etiology of chemical hypersensitivity diseases. *Orthomol Psychiatry* 1983; 12: 166-183.
7. Thrasher JD, Broughton A, Madison R. Immune activation and autoantibodies in humans with long term inhalation exposure to formaldehyde. *Arch Environ Health* 1990; 45: 217-223.
8. Adamec RE, Stark-Adamec C. Limbic kindling and animal behavior-implications for human psychopathology associated with complex partial seizures. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 269-293.

9. Bell IR, Miller CS, Schwartz GE. An olfactory limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 1997; 32: 218-242.
10. S. Bornshein, H. Forstl and T. Zilker. Idiopathic environmental intolerances (formerly multiple chemical sensitivity) psychiatric perspectives. *J Internal Medicine* 2001; 250: 309-321.
11. Bush G, Luu PG, Ponsner GI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trend Cog Sci.* 2000; 4 : 215-22.
12. Powell DA, Watson K, Maxwell B. Involvement of subdivisions of the medial prefrontal cortex in learned cardiac adjustments in rabbits. *Behav Neurosci.* 1994; 108: 294-307.
13. Wolpert DM, Kawato M: Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Netw:* 1998; 11: 1317-1329.
14. Ito M: Bases and implications of learning in the cerebellum — adaptive control and internal model mechanism. *Prog Brain Res* 2005; 148: 95-109.

謝辞

本研究を進めるにあたり、北里大学病院放射線科 技師 相澤、秦、医療衛生学部医療工学助教 佐藤英介 北里研究所病院環境医学センター宮田幹夫教授他多数の方がたにご協力を頂きました。ここに、心より感謝の意を表します。

表1. 対象

	Male	Female	Total	Age (yrs)
Patients¹⁾	9	5	14	40.6±10.6
Controls²⁾	6	7	17	36.9±13.7

- 1) 2005年10月から2008年8月まで北里研究所病院臨床環境医学センターを受診された患者で重症例を除き、実験参加に協力が得られた方
- 2) 原則として公募で参加。除外例として喫煙者である。アレルギー疾患で治療中である。生活習慣病で治療中である。化学物質過敏症やシックハウス症候群と診断された。

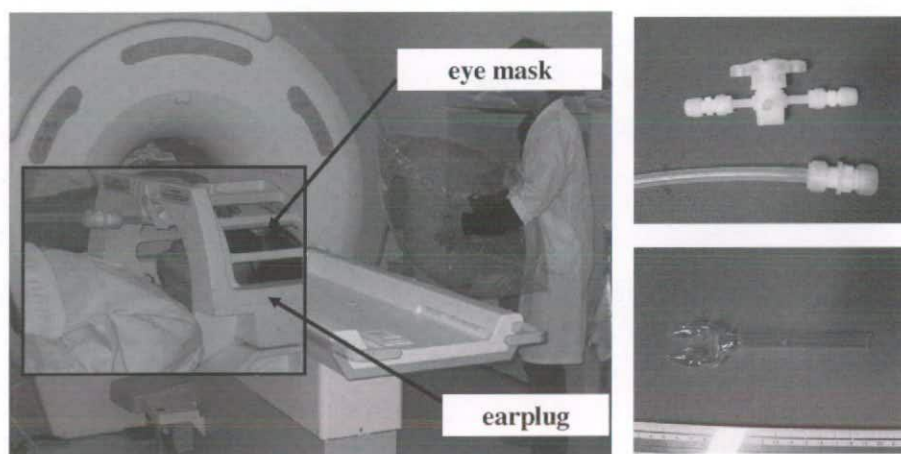


図1. functional MRI

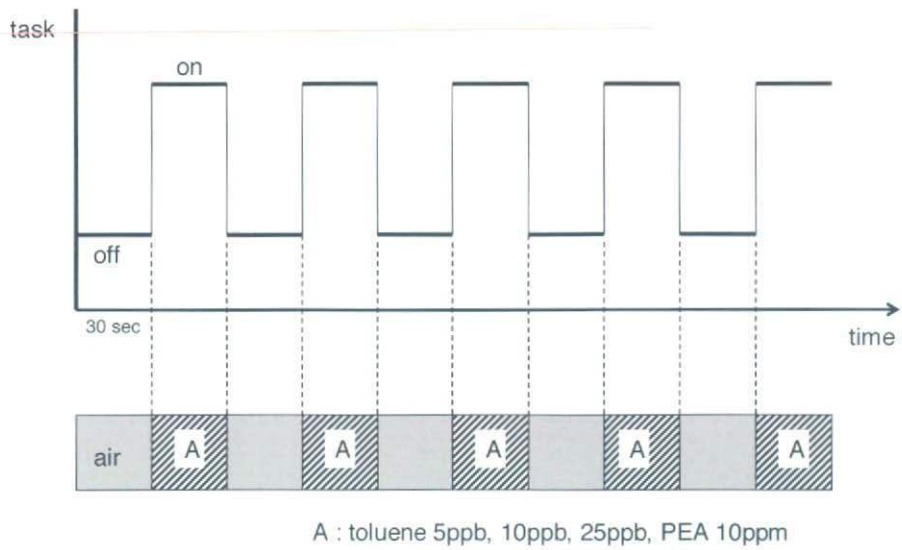


図2. 曝露手順

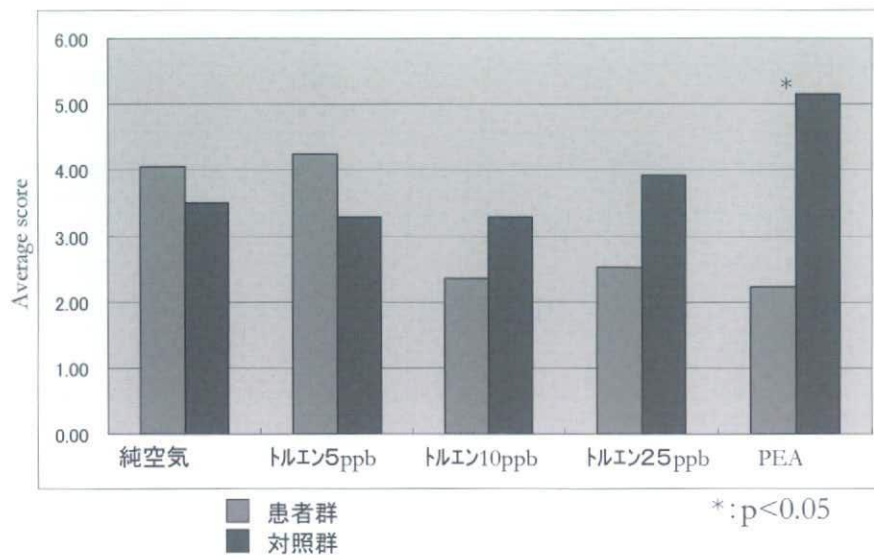


図3. 気体別反応

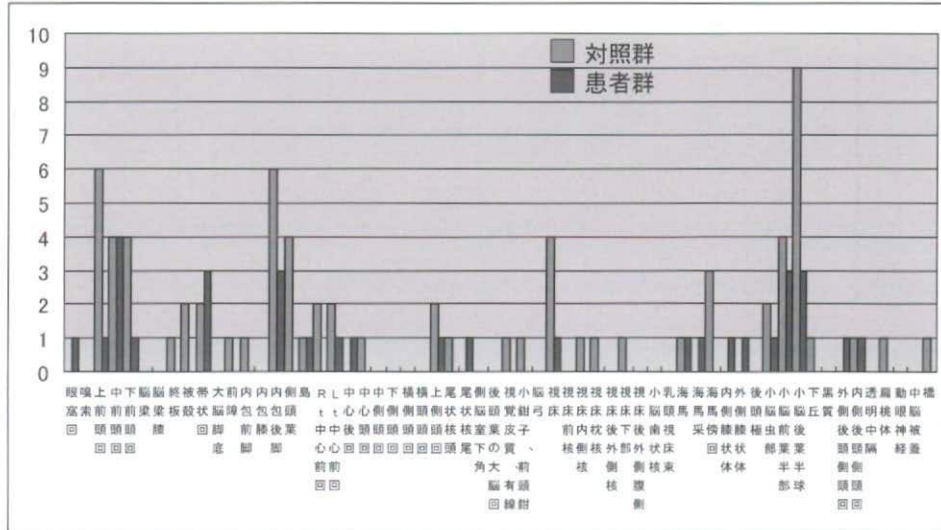


図4. 部位別反応(トルエン5ppb)

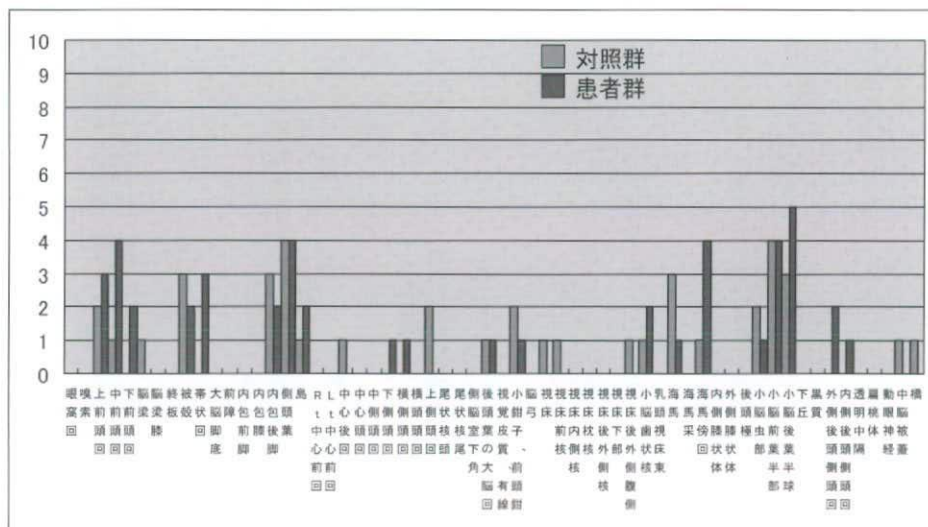


図5. 部位別反応(トルエン10ppb)

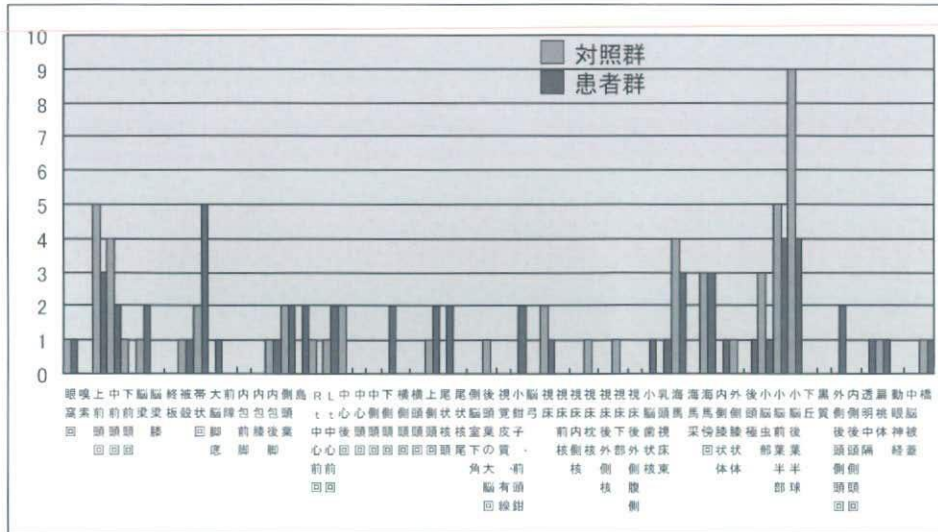


図6. 部位別反応(トルエン25ppb)

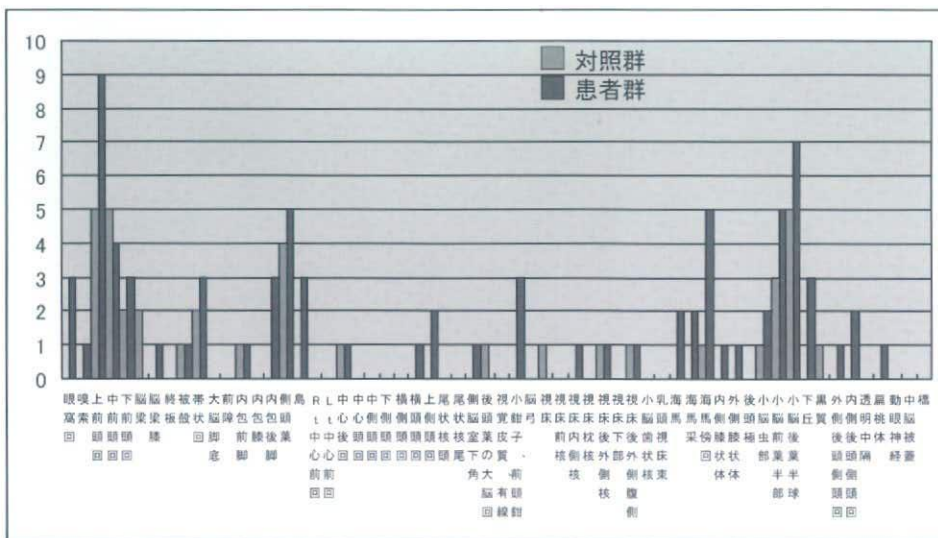


図7. 部位別反応(PEA)

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～

研究代表者：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
坂部 貢	北里大医学部薬学部公衆衛生学教室 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

研究要旨

今回私たちは、相澤班で行ってきた研究結果の続きとして、2007年に石橋らが提案したシックハウス症候群の臨床分類について、さらに検討を加え、判定の基準を詳細に記した基準付臨床分類を提案した。この基準付臨床分類と研究班で提案された狭義のSHSの診断基準を双方用い、SHSが疑われる患者から、室内環境の化学物質に関連したSHS患者をより選択的に選び出すことを試みた。

A. 研究目的

シックハウス症候群（sick house syndrome 以下SHS）の広義の概念は、「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」であるが、その病因、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含まれていると指摘されている〔1〕。このため、広義のSHSには、広範囲の疾患が含まれるためSHSの実態把握は困難であり、診療上の混乱も見られている。SHSのこのような現状において、分類方法や診断基準を確立し、SHS患者を適切な治療に結びつけることが重要である。特に、広義のSHS患者の中から、特定の建物内の化学物質に関連した患者を選択できれば、問題となる建物内の化学物質低減に

よる治療効果が大きく期待できる。

今回私たちは、より有効な臨床分類を確立するため、前回提案した臨床分類（表1）にさらに判定の基準を詳細に記した基準付臨床分類（表2）を提案し、その有効性について検討した。また、基準付臨床分類と狭義のSHSの診断基準の併用を提案するため、患者（対象者）を狭義のSHSの診断基準に当てはまる「狭義のSHS群」とそれ以外の「その他のSHS群」に分け、各群の基準付臨床分類での2型の割合を算出し比較した。さらに、狭義のSHS群のうち、2型以外の3型や4型と判定された症例について、その詳細を記述し、なぜ2型と判定されず3型や4型と判定されたかについて考察した。

私たちは、基準付臨床分類と狭義のSHSの