

200840008B

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18年度～20年度 総合研究報告書

研究代表者 相澤好治

平成21(2009)年3月

目 次

I. 総合研究報告

- 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 …………… 11
相澤好治 三木猛生
2. シックハウス症候群の臨床分類 …………… 21
相澤好治 宮島江里子
3. 微量化学物質によるシックハウス症候群患者の診断補助・スクリーニング用
問診票としての QEESI[®] …………… 33
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 …………… 45
池田耕一
5. 慢性有機リン中毒と瞳孔 …………… 49
石川均
6. 環境中微量化学物質の健康影響 大型店舗内における空気汚染及び個人曝露調査 …………… 55
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 …………… 63
木村 譲
8. シックハウス症候群患者が日常生活下で示す身体的異常と、
VOC 曝露との関連性の検討 …………… 75
熊野宏昭
9. シックハウス症候群の客観的評価法に有用な診断学的指標の抽出と標準化 …………… 91
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 …………… 125
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 …………… 133
吉野 博

III. 付録

- シックハウス症候群診療マニュアル目次 …………… 167

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

総合研究報告書
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

【背景】

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。そのため患者の実態把握が難しく、受診する際に適切な医療機関を選択しにくく、また医療機関でもシックハウス症候群に関する理解が十分でないとも言われている。適切な医療や健康指導に困難を伴うという指摘もある。

【目的】

この状況を改善するため本研究では、3年間計画で①シックハウス症候群の概念整理、診断基準の作成（秋山班との合同）、②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、対策の検討、③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（秋山班との合同）を目的とした。

【研究結果】

3年間にわたり、シックハウス症候群の概念整理、定義・診断基準の作成、一般医療向けマニュアル作成を秋山班と合同で行い、診断法の検討および病態解明については、本研究班で個別的研究を行い、下記の所見が得られた。

1) 概念整理

相澤研究代表者・宮島研究協力者は、シックハウス症候群の臨床分類と診断基準についてまとめた。シックハウス症候群の定義は広範であり、臨床分類（1型；化学物質による中毒症状が出現したもの、2型；化学物質曝露の可能性が大きいもの、3型；化学物質曝露は考えにくく、心理・精神的関与が考えられるもの、4型；アレルギー疾患や他の疾患による症状）を提案した。

これらの解析を踏まえて、機序未解明なシックハウス症候群の定義（狭義）を秋山班と合同の会議で協議し同意に至った。すなわち「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」とした。また診断基準を下記の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。室内空気汚染が認められれば、強い根拠となる。

2) 機序未解明なシックハウス症候群の病態解明、対策の検討

(1) 微量化学物質曝露時の fMRI 画像の解析

相澤研究代表者・三木研究協力者は、バラの匂いがするフェニルエチルアルコール（PEA）曝露により、患者群が対照群に比べて脳 fMRI において多くの部位でシグナル増強反応を示した。また詳細な脳部位別での検討では情動脳とも言われる大脳辺縁系を中心とした部位での反応で PEA 曝露による反応が多い傾向を示した。無害で匂いのある物質を嗅がせることによってシックハウス症候群（臨床分類2型）患者の補助的診断方法となる可能性が考えられた。

(2) 質問票 QEESI による診断

相澤研究代表者・北條研究協力者は、シックハウス症候群の診断補助およびスクリーニン

グ用問診票としての QEESI について検討した。シックハウス症候群患者群と年齢性別がマッチングした対照群（健常者）に対し、QEESI[®]を用いたアンケート調査を行い、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（ROC 曲線）を用いて比較した。QEESI の化学物質不耐性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“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) 神経学的検査

坂部研究分担者は、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、特に神経学的所見について検討した。健常者と患者群（狭義のSHS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。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。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、SHSの客観的検査指標として極めて有用であることが確認された。

(4) VOC曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリング

熊野研究分担者は、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について検討し、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。また、症状自覚時にTVOC濃度と心拍変動の変化が確認されたため、本測定法は、患者の病態を把握して診断や対策をするための有益な情報となると考えられた。

(5) 遺伝要因

木村分担研究者は、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さらに詳細に調べるとともに、実験動物として線虫を用い、シックハウス症候群の発症メカニズム解明に利用できるかどうかの検討を行った。その結果、シックハウス症候群患者集団および健常者集団の比較の結果、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た。また線虫でNTE酵素活性を検出することができ、かつ有機リンの一種DDVPに対する線虫の感受性はLD50 = 約2.5mg/ml程度であることが判明した。

(6) 大型店舗内空気測定調査

加藤研究分担者は、大型店舗内の空気汚染及び個人曝露調査について検討した。その結果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。これは特定建築物においては、「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。

(7) 慢性有機リン中毒の瞳孔について

石川研究分担者は、慢性有機リン中毒の瞳孔について検討した。2年間有色家兎にfenitrothion (smithion)、DDVP (ジクロロボス) を注射し慢性中毒家兎を作成、組織学的検討を行った。その結果、瞳孔括約筋の障害は認められず、瞳孔散大筋と上皮細胞色素顆粒の大小不同が目立ち、瞳孔散大筋の萎縮が明らかであった。有機リンは色素親和性が強く、そのため色素顆粒の大小不同が生じ、その後前上皮細胞の核が障害し、その結果突起である散大筋にも変性が生じ、最終的に空胞変性、散大筋の萎縮へと進展するものと考えられる。

(8) 真菌から発生するVOC測定

池田研究分担者は、空気汚染物質に関する問題の1つにカビによるものが挙げられ、増殖と代謝の生産物として、微生物由来揮発性有機化合物 (Microbial VOC ; MVOC) を発生す

るものがあるので、この確認を試みた。室内に存在するカビの中から、*Cladosporium cladosporioides*, NBRC 6348、*Penicillium pinophilum*, NBRC 6345、*Aspergillus niger*, NBRC 6341 を対象とし、それぞれ及び混合のカビ胞子を用意し、実建材（壁紙、フローリング）に PDA 培地を塗布した建材又は塗布していない建材を用い、カビ溶液を建材一面に塗抹した。温度 25℃、相対湿度 80% の恒温恒湿装置内で増殖させ、これら建材からの MVOC の発生量の測定を行ったが、壁紙単体からの発生量と変わらず、カビが成長していないことによって、MVOC として検出されていないことがわかった。

(9) 化学物質削減住環境を用いた人材育成

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、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ている。本年度は（1）ケミレスタウン内に、シックスクール症候群対応のモデル講義室をつくり、一年間の化学物質の測定と体感評価検討、（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の試行、（3）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（ケミレス必要度テスト）の開発と有効性の検討を試みた。その結果、環境改善型予防医学の適応によりシックハウス症候群の予防が可能である事が判明した。

(10) シックハウスにおける継続観察

吉野研究分担者は、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について検討した。2000 年から調査を開始した、宮城県内の 62 軒の住宅のうち、2008 年までに 31 軒について継続的な追跡調査を行った。QEESI 問診票を用いた自覚症状に関する初回調査と最終回調査時の変化では、初回・最終回調査時の平均点算出結果では、症状点数が減少している症状もあれば逆に上昇している症状も見られる。また、濃度の減衰が有意に症状の改善に効果がある化学物質がある一方で、初期に高濃度の化学物質に曝露してしまうと、その後濃度が減衰してもなかなか症状が改善しないという分析結果も得られた。化学物質濃度は経年に伴い減少傾向を示していたが、防虫剤や家具などの居住者の持ち込み品による濃度上昇や、部屋の閉め切りによりなかなか濃度が低減しない住宅も見られた。この結果より、建築する際の配慮に加え、居住者による生活上の配慮の重要性が示された。

3) 診断・治療マニュアル作成

シックハウス症候群対策に関する医療・対策の有効性を確保するため、一般臨床医向けのマニュアルを秋山班と共同執筆した。内容を広く医療界に認知せしめ、利用を行いやすくするため、ネット上で公開することとした。また今後の研究により改変される可能性もあり、その都度改訂を図る予定である。

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

○シックハウス症候群にはアレルギー疾患などが含まれるため病態が多様で、実態把握が困難であり、診断上の混乱も指摘されている。相澤研究代表者は、研究の総括を行うと共に、秋山班と合同班会議を開催し、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)を秋山班と合同の会議で協議し同意に至った。すなわち「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」とした。また診断基準を下記の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。室内空気汚染が認められれば、強い根拠となる。

今後は本基準を用いて選別した対象の臨床研究および疫学調査が行なわれることが望まれる。

宮島研究協力者は、広義のシックハウス症候群の患者を、発症機序によって分類するため、臨床分類を作成したが、この分類のみでは判定に曖昧さが残るため、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。臨床環境医学熟練医師と一般医師それぞれ5人が独立して、受診者調査票の記載内容を読んで、基準付臨床分類を行い、合同研究班で提案された狭義のシックハウス症候群の診断基準を双方用い、シックハウス症候群が疑われる患者から、室内環境の化学物質に関連したシックハウス症候群患者をより選択的に選び出すことを試みた。その結果、臨床分類に判定基準を加えることにより、一般医師全員一致、判定医師全員一致率は、高率となり、判定しやすくなると考えられた。

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。

米国のMillerとPrihodaは化学物質過敏症(MCS)の診断補助や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、石川らはその日本語訳版を作成した。北條研究協力者は、日本人を対象としたQEESI[®]（日本語訳版）を用いた種々のアンケート調査を行い、QEESI[®]が日本のMCSや微量化学物質によるシックハウス症候群患者の診断補助やスクリーニングにも使えるかを検討した。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）は信頼性と妥当性が高く、日本のMCSや微量化学物質によるシックハウス症候群の診断補助やスクリーニング用問診票として有効なことを確認した。さらに、スクリーニングのためのカットオフ値は、化学物質不耐性：40、症状：20、日常生活障害：10と設定された。日本では、QEESIの化学物質不耐性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“MCSの疑いがある”としてスクリーニングし、専門医の診察を受けることを勧めるのがよいと思われる。また、QEESI[®]のマスキング尺度も喫煙などの常時曝露化学物質がMCSやSHSの発症に及ぼす影響を評価するために有効なことがわかった。ただし、“その他の物質に対する不耐性”だけは、このままでは日本では使えないことがわかった。

○池田研究分担者は、室内空気中のホルムアル

デヒド及びアセトアルデヒドの測定・分析における定量評価の精度に関する基礎的な調査を行うことを目的とし、カートリッジの違い（メーカー間）によるばらつきについて検討を行った。また、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し、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バーを用いて測定を行った。

結果として、DNPH カートリッジの測定精度については、カートリッジによってはそのばらつきが大きいものも存在した。実空間における測定空気濃度のばらつきは、カートリッジのブランクのばらつきと共に、分析時の誤差要因はあるものの、ある程度存在することを認識して、測定値の評価を行うことが重要であると考えられる。また、MVOC の発生挙動については、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。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。更に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 VOC の他に Acetone 及び dimethyl disulfide（二硫化ジメチル）など、加湿器由来の *Rhodotorula*, *Cladosporium Sp.* からの MVOC と同様の物質が検出された。

○石川研究分担者は有機リン剤暴露の動物モデルを用いて形態学的検討を行った。シックハウス症候群では瞳孔異常を呈し、それが診断の一助となることは良く知られている。しかしシックハウス症候群の主要原因である有機リンの急性中毒では極端な縮瞳を呈するが長期にわたる微量の暴露では瞳孔径、瞳孔反応異常が出現するものの一定の所見は得られていない。我々は急性、慢性的な有機リン暴露による瞳孔異常とその発生メカニズムを動物実験にて検討した。急性中毒は摘出家兎瞳孔括約筋、散大筋標本に有機リンを負荷しその反応を薬理的に測定し

た。一方、慢性中毒モデルは有色家兎に有機リンを長期間投与し作成しその組織所見を電子顕微鏡にて検討した。*In vitro*（急性中毒）：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（dichlorvos : 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。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活性抑制作用により収縮を増強させることが判明した。

有色家兎中毒モデル (*In vivo*) は以下のように作成した。① DDVP : (水溶性有機リン) : 臀部に筋注 0.2mg/kg × 44 回 Total 26.4mg ② fenitrothion (脂溶性有機リン) : 10^{-4} M (100・M) を 12 回右眼結膜下注射

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。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薬物代謝の亢進が示唆された。瞳孔括約筋には特記すべき所見はないものの虹彩色素上皮細胞の核は変性、色素顆粒は大小不同となった。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。

○加藤研究分担者は化学物質高感受性集団の遺伝子多型を検討し、3 年目には大規模店舗の室内空気質を検討した。九州南部の 2 社（A 社・B 社）の工場作業員及び九州北部の C 社の工場内有機溶剤取扱作業員を対象に Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) による質問票調査を行なったところ、化学物質過敏症もしくはシックハウス症候群の診断歴を持つ人は、いずれの企業においても 1% 以下であった。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 A 社 0.3%, B 社 1.1%, C 社 2.3% となり、C 社のみ、約 2 倍であった。

化学物質に対し高い感受性を示す“化学物質

高感受性集団” (Chemical Hyper susceptible Population : 以下 CHP と略) の個体感受性要因の同定を目的としてホルムアルデヒド、トルエンの代謝に参与する GSTM1, GSTT1, CYP2E1, GSTP1 の遺伝子多型と QEESI のスコアとの関連性について検討した。しかし、統計学的に有意な関連性は認められなかった。

平成 20 年度には、大型店舗内における空気汚染及び個人曝露調査を行い、建材や内装材などの建築材料の他、家具や日用品からも発生している室内空気中の化学物質の存在実態や挙動の観点から調査を行った。CHP の原因となっている物質として、揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds, 以下 VOCs), アルデヒド類、フタル酸エステル類などが室内空気中に多数存在しているものが挙げられる。特定建築物については報告が少なく早急な対処が必要である。よって、これらの物質の健康影響について検討するため、用途が店舗である特定建築物 (Shopping Center, 以下 SC) について化学物質濃度及び物理的因子を測定し、同時にそこで働く従業員の個人曝露濃度を調査した。調査対象項目は VOCs32 物質, TVOCs, ホルムアルデヒド及びアセトアルデヒドとした。また健康影響調査として従業員に対し、QEESI による質問票調査を行った。

ここで述べる特定建築物とは、「『建築物における衛生的環境確保に関する法律』によって、興行場、百貨店、店舗、事務所、共同住宅等の用に供される床面積が 3000m² 以上の建築物」と定義されているものを指す。

VOCs 等 34 物質を対象とし、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。個人曝露濃度は室内濃度測定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、SC 内での勤務時間中 6～9 時間 (仕事外)、自宅生活中の 16～24 時間 (仕事外) についてそれぞれ別々に捕集した。物理的因子の測定項目は、温湿度、照度、騒音、風速、粉じん濃度、一酸化炭素含有率、二酸化炭素含有率である。室内、室外合計 13 箇所において、測定を行った。

QEESI 調査結果と個人曝露濃度の関連性を調査するため、Miller らが提唱した MCS のス

クリーニングのための調査票として開発したものを使用した。

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、物理的因子ともに問題となる値は認められなかった。これは特定建築物においては、「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。

○木村研究分担者は、NTE 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さらに詳細に調べるとともに、実験動物として線虫を用い、シックハウス症候群の発症メカニズム解明に利用できるかどうかの検討を行った。まず前者は、シックハウス症候群患者集団および健常者集団の比較の結果、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した。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、発現量との相関傾向が観察された。また、後者は相同遺伝子のクローニングを行うとともに、線虫における有機リンの感受性を求めた。その結果、線虫の相同遺伝子は約 7Kb におさまり、ヒトやマウスの 5 分の 1 程度であったが、タンパク質のドメイン構造はよく保存され、NEST ドメインにおけるアミノ酸相同性は約 90% であった。一方、マウスやニワトリより低いものの、線虫で NTE 酵素活性を検出することができ、かつ有機リンの一種 DDVP に対する線虫の感受性は LD50 = 約 2.5mg/ml 程度であることが判明した。

○熊野研究分担者は心拍変動と化学物質の曝露の関連を検討した。研究 1 では、シックハウス症候群患者の病態の基盤となる身体的異常とし

て、症状出現時に限らず体動や心拍変動に異常が認められるかどうかを検討し、健常者と鑑別するための簡便な指標を見出すことを目的にした。研究2では、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うことで両者の関連を検討し、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を得ることを目的とした。体動のパターンを調べるため、Detrended Fluctuation Analysis (DFA) により α を算出した。心拍変動に関しては、RR 間隔の変動パターンを調べるため、DFA により α ($\alpha 1$: 心拍数 11 拍以下、 $\alpha 2$: 11 拍以上) を算出した。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、体動では、睡眠中の α が MCS 群で有意に大きく、MCS 患者では睡眠中に不規則な動きが断続的に現れる特徴が示された。心拍変動では、日中の $\alpha 2$ で MCS 群の方が有意に大きく、日中活動中の心拍のホメオスタシス維持機能が弱まっている可能性が示唆された。TVOC と心拍変動の指標の相関を確認したところ、患者、健常者とも 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。

○坂部研究分担者は神経眼科的検査の検証を行った。平成 18 年度には、シックハウス症候群では、動いている視標を注視する、いわゆる追従性眼球運動の検査において、階段状の波形(衝動性眼球運動: サッケード)の混入が多く見られることから、この階段状波形の出現頻度や振幅などについて詳しく分析することにより、病勢の程度や治療効果が評価できるか検討した。シックハウス症候群の臨床分類に則して

患者を分類し、サッケード率を年齢、性別、疾患別に分類し、比較検討をおこなった。

健常者群と患者群のサッケード率の値を比較すると、患者群の値は健常者群より各周波数でそれぞれ高かった ($p < 0.01$)。異常値の検出能力が高いことから、眼球運動検査は臨床的に有用であることが示唆された。

平成 19 年度には、電子瞳孔計を用いた一連の瞳孔対光反応の中で、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。シックハウス症候群患者 26 名のうち、有機リン化合物が原因の可能性が高いグループと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に分類した。1 分間隔で対光反応測定(光刺激 1 秒間、測定時間 5.25 秒間)を実施した。機器より得られる測定値の他、測定終了(5.25 秒)時の瞳孔径を D3 と定め、戻り率を算出し解析に用いた。測定終了時の戻り率は有機リン群で、初回測定から、その他群より戻り率が低く、測定を繰り返すことにより平均戻り率が 2.41 % 低下していた。したがって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。

平成 20 年度には、本症に共通する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。健常者と患者群(狭義の SHS 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、サッケード率の程度は、自覚症状の程度とある程度の相関した。さらに、自覚症状の出現が化学物質曝露によるものではなく、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。

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、SHS および MCS の客観的検査指標として有用であることが示唆された。

○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し、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。

本研究事業の初年度にあたる平成 18 年度は、(1) 実証実験施設の整備と平行して、実証実験施設の評価判定に用いる化学物質の測定方法の検討を進めた。(2) 室内におけるホルムアルデヒド等の鼻汁・唾液の IgE への影響検討を行った。(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) 予防医学的対応を行う人材育成プログラムの検討も進めた。

平成 19 年度は、(1) 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。

平成 20 年度には、「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講座を開催した。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)」についても一般の方に対して認知していただくことを目的に専門職にある保健師および行政関係者に紹介した。

○吉野研究分担者は、9 年間にわたり、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。化学物質濃度は経年に伴い減少傾向を示していたが、防虫剤や家具などの居住者の持ち込み品による濃度上昇や、部屋の閉め切りによりなかなか濃度が低減しない住宅も見られた。濃度の減衰が有意に症状の改善に効果がある物質がある中、初期に高濃度の化学物質に曝露してしまうと、その後濃度が減衰してもなかなか症状が改善しない例も見られた。シックハウス対策としては、換気の励行、持ち込み品の配慮により、濃度の低減と症状の緩和が認められた家庭が多かった。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有意に濃度減少に影響していることが確認された。

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

総合研究報告書

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	北里大学病院放射線科
	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」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がみられた。

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、シックハウス症候群あるいは化学物質過敏状態と診断された方の中から実験に参加協力の同意を得た方の中から 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MCSや中毒、シックハウス症候群、繊維性筋症、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 1.5 T Ver 9.1、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) = 3000 msec

Echo Time (TE) = 50 msec

Flip Angle (FA) = 90°

Number of excitation (NEX) = 1

Field of view (FOV) = 240 × 240 mm²

Matrix = 128 × 128

Slice thickness = 5 mm

Slice gap = 1.5 mm

Slice 枚数 = 4 × 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レベルのトルエンガス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のトルエンガス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(グローバルチェンジ、東京)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室まで移動と曝露。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ー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[®] 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5ppb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5ppb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MCS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-) antibodies 5) 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気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 5ppb 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 の曝露によりシックハウス症候群や MCS 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。本研究の対象は病態が多様であり、今後提案された診断基準により選択された対象について検討する必要があると考えられる。

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。

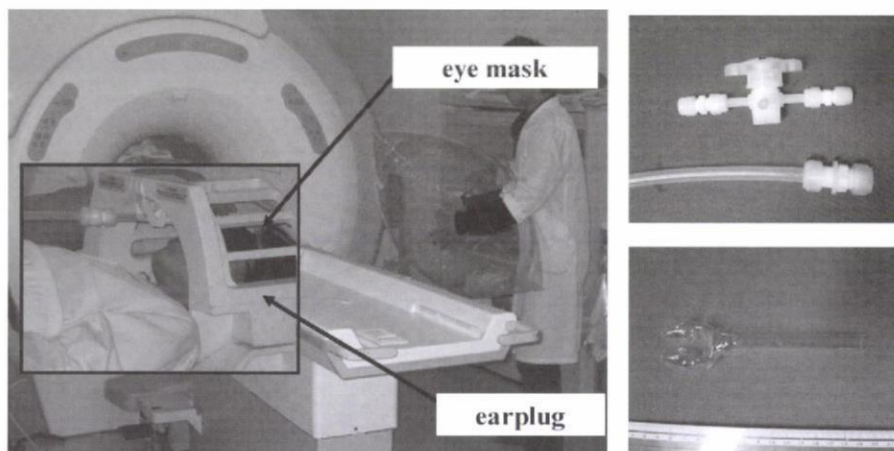


図1. functional MRI

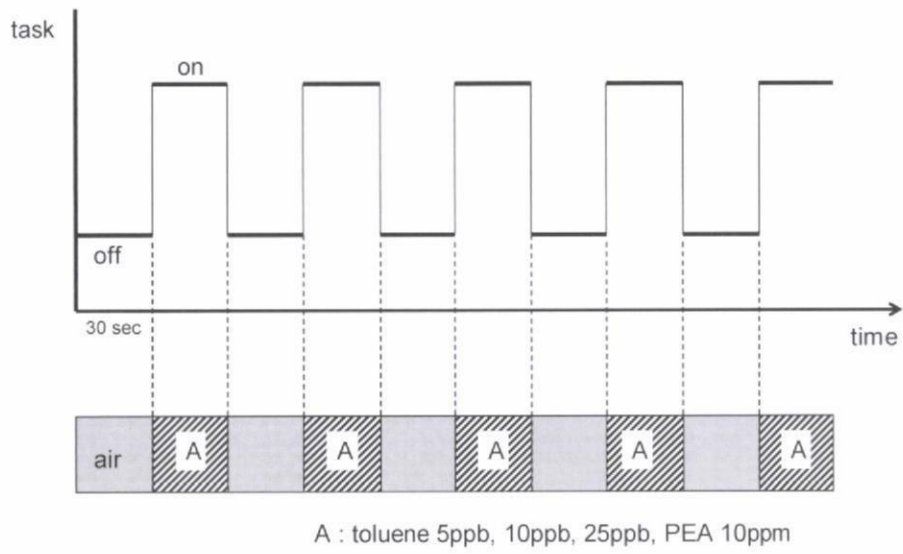


図2. 曝露手順

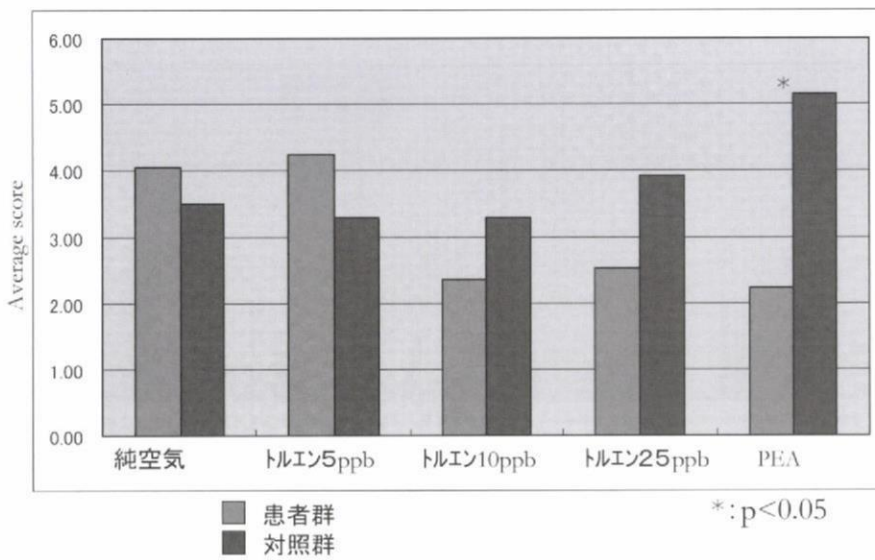


図3. 気体別反応

