

200840009A

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 秋山 一男

平成21(2009)年3月

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 秋山 一男

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(SHS)の診断・治療法及び具体的方策に関する研究 ..... 1  
秋山 一男

### II. 分担研究報告書

#### 【共同研究】

- 医療経済学的研究 —SHS 患者実態調査— ..... 11  
(文責:秋山 一男)

#### 【分担研究】

1. SHS 患者の呼吸器・アレルギー学的特徴と、環境中の VOCs 及び予後について ..... 42  
西間 三馨
2. SHS に対するクリーンルームを用いた揮発性有機化合物負荷テストの検討 ..... 74  
木村 五郎
3. SHS 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 ..... 93  
小倉 英郎
4. 簡易式VOC負荷試験装置による化学物質過敏症診断の試み ..... 98  
中村 陽一
5. 化学物質負荷試験の標準化について ..... 104  
長谷川 眞紀
6. ホルムアルデヒドの鼻粘膜への影響 ..... 107  
岡本 美孝
7. フィールドワークやアンケート調査を介した SHS 患者に対する発疹学的調査 ..... 110  
池澤 善郎
8. SHS の眼病変に関する臨床的・アレルギー学的解析 ..... 119  
内尾 英一
9. ホルムアルデヒドおよびリポ多糖吸入曝露による神経原性気道炎症の  
増幅機構構築における神経栄養因子の役割に関する研究 ..... 123  
—動物モデルを用いた基礎研究—  
坂本 龍雄
10. 揮発性有機化合物の反復塗布によるマウス皮膚に及ぼす影響 ..... 130  
田中 宏幸

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 137

# I. 総括研究報告

# シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的方策に関する研究

## H20年度総合報告書

研究代表者 秋山一男（国立病院機構相模原病院臨床研究センター）

### 研究要旨

SHS 患者に対する臨床研究を中心に基礎研究、医療経済学的研究を実施した。医療経済学的研究では、班員施設の診療状況及び患者実態調査が行われ、経営上の採算の面とともに患者側の経済面、心理面における阻害状況など、日常診療上の問題点が浮き彫りになった。これらの研究を基盤として、相澤班との合同班研究の成果として、定義・診断基準が策定され、一般の医療施設でもシックハウス症候群診療を可能とするべく診療マニュアルを作成した。

**研究分担者** 西間三馨(国立病院機構福岡病院)、木村五郎(国立病院機構南岡山医療センター)、中村陽一(みなと赤十字病院アレルギーセンター)、小倉英郎(国立病院機構高知病院)、長谷川真紀(国立病院機構相模原病院)、岡本美孝(千葉大学耳鼻咽喉科)、池澤善郎(横浜市立大学皮膚科)、内尾英一(福岡大学眼科)、坂本龍雄(名古屋大学小児科)、田中宏幸(岐阜薬科大学)

**研究協力者** 鳥居新平(総合上飯田第一病院)、下田照文、小田嶋博、横田欣児、岸川禮子、今岡通徹(国立病院機構福岡病院)、宗信夫(宗耳鼻咽喉科)、武田正義(武田設計)、須貝 高、石田 卓(福岡大学工学部)、高木直美((株)サードステージ)、松井裕康(大島眼科病院)、高橋 清、宗田 良、岡田千春、平野 淳(国立病院機構南岡山医療センター)、真鍋亜希子、林 博英(国立病院機構高知病院)、大友 守(国立病院機構相模原病院臨床研究センター)久満美奈子、茶藪英明、山本正二(千葉大学耳鼻咽喉科)、高橋一夫(横浜市立大学皮膚科)、大砂博之(ひろクリニック)、広田しのぶ(NPO 化学物質過敏症支援センター)、三宅美緒、武田将典、大島美穂子、木村量子、武藤太一郎(名古屋大学)稲垣直樹、白田春樹、遠藤拓未(岐阜薬科大学)

### A. 研究目的

厚生労働科学研究事業の中で、シックハウス症候群(SHS)に関しての臨床医学的視点からの研究としては、平成12年度から平成14年度にかけての疫学研究(飯倉洋治班)と化学物質過敏症としての視点からの研究(石川哲班)さらに平成15年度から平成17年度にかけての疾患概念に関する臨床的・基礎医学的研究(鳥居新平班)と化学物質過敏症としての継続研究班(石川哲班)及び疫学班(岸玲子班)とによる研究が行われてきた。しかしながら、これまでの研究の流れを概観するに未だシックハウス症候群の定義、診断基準が万人の合意を得る状況に至っていないことは、認めざるを得ない。現在日常診療においていわゆるSHSの診断を求めて受診される患者さんの中に、いわゆるアレルギー疾患とは類似するも異なり、また精神疾患とは類似するも異なる疾患群が存在することは、多くの診療医の認めるところである。しかしながら、明確な確定診断、有効な治療法の確立には至らず、未だ疾患概念の統一がなされていないのが現実である。そのような中で、社会的関心の高まりにより、ホルムア

ルデヒドをはじめとした建築物から発出される化学物質による過敏症として SHS を捉え、建築物内の暴露許容濃度基準を超えるか否かによる保証等の社会的問題が先行し、基礎医学・臨床医学的病態解明が未だ後手にまわっているのが現状である。また、現在 SHS 診療を行っている施設においては、SHS の疾患概念の不明確さに起因する診療報酬上の制限から医療経営の面では、採算性において多くの負担が強いられている。そのような中で、患者さんの SHS 診断、治療を適切に行い得る施設の拡充はもとより、それ以前に SHS 疑い患者さんの診療を受け入れる施設の拡充を望む声はますます高くなっている。本研究において、SHS の診断基準の統一を図り、SHS としての健康障害の発症病態機序に関して基礎・臨床医学的研究を進め、診断・治療の手引きを作成し、一般臨床医でも SHS 患者の診断・治療等の診療を可能にするとともに、医療経済学的視点・社会医学的視点からの検討も行うことで、SHS の疾患概念の確立を図る。

## B. 研究方法

本研究では、日常臨床の場で、SHS と自己診断で受診される患者さんや診断・治療を求めて受診される患者さんを多数診療しているアレルギー専門医(内科、小児科、耳鼻科、皮膚科、眼科)が直接診療している当該患者群を研究対象として各分野から多角的に疾患の分析・比較を行う臨床研究に加え、動物モデルを用いて SHS の臨床上的特徴である粘膜刺激症状の病態機序に関する基礎研究を実施した。また、これまで SHS 関連研究では必ずしも取り扱われなかった患者さん側の QOL 及び経済的な問題点についても調査検討した。

(1) 医療経済学的研究としての共同調査研究：シックハウス症候群・化学物質過敏症患者実態調査では、班員施設で日常臨床の場で、診療している、あるいは過去に受

診していた当該患者及び NPO 化学物質過敏症支援センターに登録している SHS 患者を対象として、アンケートによる患者実態調査を実施した。

(2) 個別研究(臨床研究)：各研究分担者が、各施設において日常診療している SHS 患者を対象として、診断及び治療法に関連した個別研究を実施した。①シックハウス症候群の患者の呼吸器・アレルギー学的特徴と、環境中の VOCs 及び予後について、②シックハウス症候群患者の皮疹の層別化の試み、③シックハウス症候群患者における症状誘発環境の化学物質濃度の測定及び化学物質負荷試験による診断の試み、④簡易式の揮発性有機化合物(VOC)負荷試験装置による化学物質過敏症診断の試み、⑤アンケートによるシックハウス症候群、化学物質過敏症の症状経過調査、および化学物質負荷テストの検討、⑥ホルムアルデヒドの鼻粘膜への影響、⑦シックハウス症候群患者に対するコレスチミドの症状軽減効果及び本症の予後についての検討。

(3) 個別研究(基礎研究)：シックハウス症候群の病態解明のために、下記のような動物モデルを用いて主要症状発現臓器である皮膚、気道、眼における免疫学的、炎症学的機序についての検討を行った。①揮発性有機化合物の反復塗布によるマウス皮膚に及ぼす影響、②ホルムアルデヒド(FA)およびリポ多糖(LPS)吸入暴露による神経原性気道炎症の増幅機構構築における神経栄養因子の役割に関する研究—動物モデルを用いた基礎研究—、③シックハウス症候群の眼病変解析のための動物モデルの作成。

(4) 合同班研究[相澤班、秋山班]：①シックハウス症候群診断基準の一部改訂：相澤班との合同班研究として昨年度に提示した診断基準を両班の合同班会議で再度検討し、一部を改訂した。②シックハウス症候

**群診断マニュアルの作成：**本研究班の最終目標である一般医療施設で実施可能な診断マニュアルを当班と相澤班の研究者の分担執筆により作成した。

#### (倫理面への配慮)

臨床的研究については患者からのインフォームドコンセントに十分配慮し、一定の様式の説明文書と承諾書を作成し、承諾を得た後に研究を実施した。個人情報等については、プライバシー保護に最大限の配慮をするとともに、資料の管理を厳重に行った。動物実験に関しては、各施設の動物実験倫理委員会に届け出て、許可を得てから行った。

### C. 研究結果

#### (1) 医療経済学的研究

**患者実態調査 (n=302)：**①平均年齢 46.58 歳 (40 歳代 > 50 歳代 > 30 歳代)、②男女比 60 名 / 242 名、③症状発現場所 自宅 > その他 > 不特定 > 職場 > 学校、④該当症状 頭痛 > 倦怠感、疲労感 > 咽喉頭痛 > 眼痛、痒み > 集中力・記憶力低下、その他多彩な症状、⑤同居家族の同様症状の有無 あり 85 / なし 198、⑥転居・改築・転校・転職等回数 (合計) 4 回以上 25、3 回 22、2 回 47、1 回 170、⑦特別な対処の有無 あり 231 / なし 59、⑧診療費以外の費用 1,000 万円以上 28、500 万円～1000 万円 18、100 万円～500 万円 61、100 万円以下 162、⑨医療・行政に期待すること：(別紙参考資料 1 参照)

#### (2) 個別研究 (臨床研究)：

①シックハウス症候群の患者の呼吸器・アレルギー学的特徴と、環境中の VOCs 及び予後について：シックハウス症候群 (SHS) あるいは化学物質過敏症 (MCS) の 157 例の臨床症状、アレルギー学的・呼吸器学的検討を継続して行った。今年度の主な結果は、

1. 最近では室内の VOCs 濃度は異常値が検出されなくなり、室内空気環境は改善している。2. 最近の受診者は発症から受診までの期間が長くなっている。3. 狭義の SHS (2 型) は全患者の 54.8% であった。4. カプサイシン吸入試験では、SHS・MCS 群は慢性咳嗽群やコントロール群に比して有意に低い濃度で反応する。また、新分類 (1 型～4 型) の比較では、2 型と 3 型の間では有意に 3 型が低いという差がみられた。sensitivity と specificity をみると、cut off 値は 4～5 管 ( $\text{LogC}_5 = -0.01 \sim 0.29$ ) と考えられた。

②フィールドワークやアンケート調査を介したシックハウス症候群患者に対する発疹学的調査：シックハウス症候群 (SHS) の定義・概念が、本研究班において台意され、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 患者の皮疹は従来の皮疹とは全く異なるものとして理解し直すべきで、発疹学的にどういうものか、どう一般化するかを考える必要性がまだ残っていた。そこで、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約 1000 名を対象に、アンケート用紙を送付したところ 475 名から回答が寄せられこれを解析した。結果は次のようにまとめられる。1. SHS 患者における皮疹の有症率は 69% と比較的高いものであった。2. 皮疹の分布は顔面、頸部、手に多く 60% の症例露出部の症状を認めた。3. 皮疹の性状としては紅斑や dry skin が多く、膨疹もわずかに認めた。4. 自覚症状はそう痒が多く、チクチクビリビリといった刺激症状は少なかった。5. 皮膚科受診症例では、アトピー性皮膚炎や湿疹と診断され、ステロイド外用剤を処方されて

いる例が多く、皮膚科医の目には湿疹皮膚炎群と映っている事が推察された。これらの結果から、SHS に生じる皮疹というものをより客観的に把握出来るようになった。また、これらの症状は多種化学物質過敏症 (MCS) 患者群との差異があり、SHS と MCS の区別に役立つことが示唆された。皮膚科受診の際のデータは、見慣れない刺激性の湿疹皮膚炎に遭遇したら SHS も鑑別に挙げるように注意しようというような啓蒙につながり貴重なデータになった。

これらのデータが不可解と思っている SHS の概念の解釈に役立ち、一般内科医、皮膚科医に認識され、結果的に SHS 患者診療の向上につながる事が期待される。

**③シックハウス症候群患者における症状誘発環境の化学物質濃度の測定及び化学物質負荷試験による診断の試み：**狭義のシックハウス症候群は室内気中の化学物質によって惹起される不快な症状を指す。しかし、客観的に室内気中の化学物質を測定し、その動向と症状の関係を調べることができる症例は少ない。我々の施設では passive sampling 法により室内気中の化学物質を測定し、症状の惹起される場所(部屋)とされない部屋の濃度を比較することにより、どの程度の化学物質濃度で症状が惹起されるのかを調べている。その結果ではたとえばホルムアルデヒドは 81 軒、170 カ所を調べたところ、環境指針値 (100 $\mu$ g/? ) を超えたのは 8 軒、14 カ所であったが指針値の 2 倍を超える箇所はなく、また個々の患者においても症状の有無と室内気中のホルムアルデヒド濃度と明確な関連を指摘できる症例はみられなかった。化学物質による体調不良の診断のゴールド・スタンダードは化学物質負荷試験であるが、その前に環境中の化学物質を測定することは、負荷濃度を決める上からも、必要なことと考えられる。

**④簡易式の揮発性有機化合物 (VOC) 負荷試験装置による化学物質過敏症診断の試み：**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、簡易式 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当施設の化学物質過敏症外来受診者からの MCS 疑い症例の抽出、②協力を得られた MCS 疑いの 10 例を対象とした簡易式 VOC 負荷試験装置による負荷試験、③プラセボを含めた負荷試験による MCS 診断に有用な検査項目の検索、を実施した。結果として、①MCS 疑い症例は、受診患者 81 例中 43 例であった。②協力を得られた MCS 疑い 10 例において簡易式 VOC 負荷試験を実施した、③プラセボを含めた負荷試験の結果、粘膜刺激症状の評価項目として呼気中一酸化窒素、その他に、末梢静脈血酸素分圧が有用である可能性が示された。

**⑤シックハウス症候群に対するクリーンルームを用いた揮発性有機化合物負荷テストの検討：**シックハウス症候群および化学物質に対する過敏症状を示す症例に、原因物質の特定や過敏性の確認の目的で、化学物質を低減したクリーンルームにおいて、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンによる負荷テストを行ってきたが、今回その解析を行い、負荷テストの意義と問題点を検討した。平成 13 年から平成 20 年までに、63 名に負荷テストを行った。方法は約 15 分の入室で、室内濃度指針値以下の暴露を行い、急性期の症状を評価した。検査は、盲検で行い、対照と揮発性有機化合物暴露時との症状の差で評価した。陽性と判定した率は、ホルムアルデヒドで 31.0%、トルエンで 45.9%、キシレンで 37.5%であった。負荷テストにより、室内濃



度指針値以下で明らかに症状が認められる場合がある一方、対照検査でも症状が認められる場合があり、62.5%の被験者は、対照検査でも何らかの症状の訴えが認められた。このように負荷テストの評価法は自覚症状が中心であり、判定が困難な場合が認められた。そのため現在のところ、診断の手段としては補助的手段の一つと考えられる。しかし、ガスの有無を指針値の10分の1濃度まで区別できた症例や、これまで咳喘息と考えられていた症例で、負荷テストで咳の原因物質が特定できた症例もあり、一部の例では原因特定や病態の解明に有用であった。

#### ⑥ホルムアルデヒドの鼻粘膜への影響：

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、嗅覚脱出者でも脳血流変化は見られたことから、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。一方、シックハウス症候群が疑われたが、前年度の f-MRI の検査では明らかな陽性反応が認められなかった被験者での再検査を行ったが、やはり低濃度ホルムアルデヒド吸入による脳血流の変化は明らかではなかった。

⑦化学物質過敏症の実態とその診断方法に関する研究：シックハウス症候群(SHS)および化学物質過敏症(CS)27例の発症、6.0±

3.6年後のアンケートによる予後調査をおこなった。対象の初診時診断はシックハウス症候群(SHS)及び化学物質過敏症(CS)が最多で、SHS単独例は少なく、SHSとして発症し、CSの症状を併せ持つようになる症例が多く認められた。症状の増悪する季節は特に「ない」が48.1%、次いで夏が22.2%であった。症状軽減のための対策は「化学物質の回避」が20.0%と最多であった。全般的改善度では「やや改善」以上が63.0%であった。しかし、化学物質回避のために多くの犠牲を余儀なくされた症例も認められた。自由記載欄では、家族や社会および医師の本症に対する理解・認識を要望する意見が多く認められた。

#### (3)個別研究(基礎研究)：

##### ①揮発性有機化合物の反復塗布によるマウス皮膚に及ぼす影響：

VOCsが皮膚へ曝露された際の影響を明らかにするため、これまでにマウスの両耳介にホルムアルデヒド(FA)を反復塗布した際に生じる皮膚反応について検討を行ってきた結果、FA(2-10%)塗布群では、塗布濃度に依存した耳介腫脹の増大が観察された。また、RT-PCR法を用いた検討から、FA反復塗布後の耳介においてTh2サイトカインであるIL-4、NGFをはじめとする神経栄養因子および侵害受容体として知られるTRPV1のmRNA発現の亢進が認められた。

そこで本検討では、より定量性の高いreal time RT-PCR法を用いて耳介組織における種々の機能分子の発現を再度解析した。さらに、これらの機能分子が本反応の表現型に及ぼす影響を明らかにするために、IL-4およびIL-13、NGF低親和性受容体であるp75<sup>NTR</sup>あるいはTRPV1の遺伝子を欠損(KO)させたマウスにおける皮膚反応の観察を行うとともに

に、NGF の高親和性受容体である *trkA* の tyrosine kinase 阻害薬および TRPV1 受容体拮抗薬が FA 誘発皮膚炎に及ぼす影響について検討を行った。また、シックハウス症候群の治療的側面から、種々の免疫抑制薬を用いた検討も併せて行った。その結果、耳介局所において IL-4、神経栄養因子ならびに侵害受容体である TRPV1 の mRNA 発現亢進が認められ、さらに、IL-4 KO マウスおよび IL-13 KO マウス、p75<sup>NTR</sup> KO マウスならびに TRPV1 KO マウスいずれにおいても耳介腫脹反応の減弱が認められたことから、FA 反復塗布による皮膚炎には Th2 優位な免疫反応ならびに神経栄養因子や TRPV1 を介した神経原性炎症が関与していることが推察された。また、*trkA* のチロシンキナーゼ阻害剤および capsazepine が FA 反復塗布による耳介腫脹反応を抑制したことから、NGF および TRPV1 が本反応に重要な役割を果たしていることが裏付けられた。一方、prednisolone および FK506 が FA 反復塗布による耳介腫脹を抑制したことから、これら免疫抑制剤は FA によって生じる皮膚炎に有効であることが示された。さらに、FK506 投与群では vehicle 投与群に比し、FA 塗布後の耳介における NGF および TRPV1 の mRNA 発現の減弱が認められたことから、FK506 は NGF や TRPV1 を介した神経原性炎症を抑制することが推察される。

**②ホルムアルデヒド (FA) およびリポ多糖 (LPS) 吸入暴露による神経原性気道炎症の増幅機構構築における神経栄養因子の役割に関する研究—動物モデルを用いた基礎研究—** 【研究 1】リポ多糖 (LPS) は気道炎症や気道反応性亢進を惹起・増悪させる。今回、幼若ラットを用いて LPS 吸入が気道の神経原性血漿漏出を増強させるか否かを

検討した。2 週齢の Wistar ラットに大腸菌由来 LPS (0.1mg/ml) を 30 分間ネブライザー吸入し、7 日、14 日、21 日後のホルムアルデヒド吸入による下部気管の神経原性血漿漏出を、エバンスブルー法にて測定した。また、蛍光免疫染色法を用いて下部気管の知覚神経 C 線維 (サブスタンス P 抗体結合線維) の分布と、神経栄養因子 (NGF・BDNF) の発現を観察した。LPS 吸入は、7~21 日間にわたり下部気管の神経原性血漿漏出を有意に増強した。また、7 日後をピークに気道上皮細胞に NGF・BDNF の発現増強が観察された。C 線維の増生は 7 日後から観察され、14 日後がピークで、さらにその 7 日後も認められた。健常の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のが、LPS 吸入は幼若ラットにおいても気道の神経原性血漿漏出を著しく増強し、その効果は少なくとも 2 週間持続した。

【研究 2】成熟 (8 週齢) の Wistar 雄性ラットにホルマリリン (1%) を 30 分間吸入し、その 1 週間後にカプサイシン (75 $\mu$ g/kg) 静注による下部気管への血漿漏出量を測定した。その結果、ホルマリ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、タキキニン NK1 受容体の発現のいずれもホルマリリン吸入群で増強していた。

**③シックハウス症候群の眼病変解析のための動物モデルの作成**：シックハウス症候群において、眼症状は動物においても、観察、評価が比較的容易にできる所見である。今回はラット及びモルモットを用いて、全身曝露下で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。ラットはホルムアルデヒド0.16ppm以上の曝露により明らかな眼引っ掻き行動数の増加が見られた。プラノプロフェン点眼による予防作用は見られなかった。モルモットでは、眼引っ掻き行動は、0.64ppm以上で著しい増加が見られ、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。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。これらの結果により、シックハウス症候群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た。曝露時間など今後の検討の余地はあるが、ラット、モルモット実験モデルはシックハウス症候群の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検討していく必要がある。

#### (4) 合同班研究[相澤班、秋山班]：

①シックハウス症候群診断基準の一部改訂(下線部が改訂部分)：シックハウス症候群の診断基準(狭義)[相澤班との合意事項]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。(※ 建物とは、建築基準法上の個人の住居の他に職場や学校等を含む)

②シックハウス症候群診断マニュアルの作成：作成の目的：一般医療機関において、シックハウス症候群患者さんの診療をする際に参考にできるマニュアル。規模：総ページ数として約100ページ。構成：1)マニュアルの目的と概要、2)シックハウス症候群の概念[①シックビル症候群、②シックハウス症候群対策・研究の歴史的背景、③概念合意事項(定義、診断基準)2)診断の手順(①問診・アンケート、②検査法：臨床

検査・日常生活曝露評価、③鑑別疾患：アレルギー疾患(内科・小児科、耳鼻科、皮膚科、眼科)、中毒、精神疾患、感染症、3)対応(①医学的対応：初診時の対応、専門外来への紹介/専門外来医療機関名簿、診断書の対応、②行政的対応)、4)Q&A

#### D. 考察

本研究班には、SHS患者の診療を行っている臨床医を中心にアレルギー疾患診療・研究を専門としている臨床医・研究者が参加している。そのような背景から本研究では、アレルギー専門医・研究者の視点から、臨床症状がアレルギー疾患に類似しているSHSに関して、その病態を既知のアレルギー疾患と対比しつつ、その異同を検討してきた。これまでの研究からは、SHSがアレルギー疾患と類似する点がありつつも異なる疾患であることは班員全体のコンセンサスとなってきた。本研究班の最終目標としては、北里研究所受診患者を主たる対象としてSHS病態研究を進めている相澤班との共同作業として、一般臨床の場で、SHS診療を行うための診断・治療マニュアルを作成することである。そのための種々のエビデンスを蓄積することが本研究班に与えられた使命と考えている。

本年度の研究として、これまで取り上げてこれなかったSHS患者の実態調査を班員施設に受診中あるいはかつて受診していた患者を対象に昨年度から開始し、症例数の増加を図り、最終結果をまとめた。対象とした患者は各施設で基本的に本研究でのSHS診断基準に則って診断したSHS患者である。その中で、SHS患者群は中年の女性に多いことが判明し、患者の約80%が、転居・改築等を含めた特別の対策が必要であった。また、診療費以外にSHS対策のために1,000万円以上を必要とした患者が9%を超えていた。自由記載とした医療・行政に望むことでは、SHSの疾患としての

医療者の認知及び社会的認知を望む声が多く、環境対策についての要望が多かった。

共同研究として、これまでの SHS 診断の不整合性を是正し、分担研究者間および他班との診断の整合性を図るため、昨年(暫定的)診断基準を策定したが、本年度は、さらに相澤班との合同班会議で検討し、結果の項に記載した定義、診断基準を確定した。しかしながら、これらは、現時点での確定版であり、今後の研究の進展によっては、また改訂することがあると思われる。今後は、この基準を用いての患者調査等の疫学研究や一般診療医での診断の役に立つことを期待したい。

個別研究は、これまで2年間実施してきた各研究の進展を図り、最終年度として、各研究毎にその総括を行い、全体の研究をまとめて、マニュアルの内容にエビデンスを与えることを目標とした。しかしながら、SHS の発症要因、病態機序については、未だ解決したとは言い難く、今後の臨床例の蓄積とその背景因子及び原因物質の特定に向けて、更なる研究の推進が望まれる。

## E. 結論

シックハウス症候群(狭義)は、アレルギー疾患と症状は類似するもアレルギー疾患とは異なる病態機序により発現している独立した疾病分類とすべき疾患である。シックハウス症候群については、疾患としての disease entity の確立と病態機序の解明、さらに治療法から予防法の確立等の医学としての研究の推進とともに、現在社会問題ともなっているシックハウス症候群患者に対する環境対策、援助対策等が重要な課題となっているが、そのためにも、一般診療医が本疾患を診療可能とするための診療マニュアルの普及とできる限り多くの患者の方々の実態を調査することが必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

長谷川真紀、大友守、水城まさみ、秋山一男：化学物質過敏症の診断－化学物質負荷試験 51 症例のまとめ アレルギー 2009 2月号掲載予定

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. 臨床眼科 62: 719-722, 2008

Uchio E, Kimura R, Migita H, Kozawa M, Kadonosono K : Demographic aspects of allergic conjunctival diseases and evaluation of new criteria for clinical assessment of ocular allergy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 246: 291-296, 2008

内尾英一：抗ヒスタミン薬(眼科領域). 医薬ジャーナル 44: 133-136, 2008

内尾英一：小児結膜アレルギーの病態とは？. Q&A でわかるアレルギー疾患 4: 460-461, 2008

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)

Futamara M, Goto S, Kimura R, Kimoto I, Miyake M, Sakamoto T. Differential effects of topically applied formalin and aromatic compounds on neurogenic-mediated microvascular leakage in rat skin. Toxicol 255; 100-106: 2009

Morii S, Kondo F, Ikai Y, Miyake M, Futamura M, Ito K, Sakamoto T. Tacrolimus hydrate ointment inhibits skin plasma extravasation in rats induced by topical *m*-xylene but not capsaicin. *Eur J Pharmacol* (in press)

久満 美奈子、茶藪英明、岡本美孝. ホルムアルデヒド暴露の影響の functional MRI を用いた検討. アレルギーの臨床 28, 482-485, 2008.

Hisamitsu M, Okmamoto Y, Chazono H, Yonekura S, Sasaki T, et al. The influence of formaldehyde exposure on human nasal mucosa. *In submitted*

## 2. 学会発表

長谷川真紀、大友守、秋山一男：化学物質負荷試験のまとめ 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2008

河野徹也、中村陽一 他：化学物質過敏症の診断法に関する研究 - 素因の有無による 2 群を対象とした負荷試験の試み - 第 20 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2008.6.14 東京

河野徹也、中村陽一 他：簡易式の揮発性有機化合物負荷試験装置による化学物質過敏症診断の試み 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2008.11.29 東京

遠藤拓未、田中宏幸、下内鮎美、臼田春樹、齋藤朝香、稲垣直樹、永井博式：ホルムアルデヒド (FA) 反復塗布誘発マウス皮膚炎モデルにおける侵害刺激受容体の影響 第 58 回日本アレルギー学会秋季学術大会 一般演題 179 2008. 11. 28.

東京

菅原万理子、大砂博之、高橋一夫、池澤善郎：アンケート調査を介した SHS 患者の発疹学的検討、第 21 回日本アレルギー学会春季臨床大会、2009 年 6 月、岐阜（発表予定）

小倉英郎、他：ホルムアルデヒド暴露による甲状腺腫が疑われた化学物質過敏症の 1 例. 第 20 回日本アレルギー学会春季, 6. 2008

小倉由紀子、他：新築医療機関に入院して悪化し、転地療養で軽快した気管支喘息を伴う化学物質過敏症患者の 1 例. 第 20 回日本アレルギー学会春季, 6. 2008

井上浩利、門之園一明、内尾英一：シックハウス症候群における結膜炎細胞の免疫学的解析. 第 42 回日本眼炎症学会, 2008 年 7 月, 福岡市

Huang JY, Uchio E, Kadonosono K : The epidemiology and the evaluation of the new criteria for clinical assessment in allergic ocular diseases. 79<sup>th</sup> ARVO, 2008 年 4 月, 米国 Fort Lauderdale

鈴木岳人、門之園一明、内尾英一：小児におけるアレルギー性結膜疾患の臨床像と疾患別比較. 第 62 回日本臨床眼科学会総会, 2008 年 10 月, 東京都

Sakamoto T, Takeda M, Muto T, Oshima M, Miyake M.

Formaldehyde causes a dense network of sensory C-fibers in rat airway, resulting in exaggerated neurogenic airway

microvascular leakage.  
13<sup>th</sup> Congress of the Asian Pacific Society of  
Respirology, Bangkok 2008, 11, 19-22.

Sakamoto T, Kimura R, Muto T, Takeda M,  
Oshima M, Ito K. Montelukast reduces  
neurogenic-mediated indomethacin in the rat  
airway.

American Academy of Allergy Asthma &  
Immunology Annual Meeting, Washington  
DC 2009, 3, 13-17.

Muto T, Takeda M, Miyake M, Oshima M,  
Ito K, Sakamoto T.  
Effect of procaterol, a  $\beta$ 2- adrenoceptor  
agonist, on proliferation of airway sensory  
C-fibers after lipopolysaccharide inhalation  
in rats.

American Academy of Allergy Asthma &  
Immunology Annual Meeting, Washington  
DC 2009, 3, 13-17.

武田将典、三宅美緒、木村量子、大島美穂子、  
二村昌樹、伊藤浩明、坂本龍雄  
ホルムアルデヒド吸入曝露はラット気道の神経  
原性炎症を増強する  
第21回日本アレルギー学会春季臨床大会  
2009.6.4-6(発表予定)

#### 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

## II. 分担研究報告書

**医療経済学的研究**  
**シックハウス症候群患者実態調査**

共同研究 （文責：秋山一男）

**A. 研究目的**

シックハウス症候群患者の症状、QOL への阻害状況、医療経済的状况等につき、患者の実態を明らかにすることは、今後のよりよいシックハウス症候群診療のために必要かつ重要な情報である。シックハウス症候群診療を担当する医療者として必要な患者情報を得るためにアンケート調査を実施した。

**B. 研究方法**

シックハウス症候群診療を行っている臨床系班員施設に受診中あるいは過去に受診していたシックハウス症候群患者に対して、患者への説明と同意を文書で得た上で、アンケート調査を実施した。アンケート用紙（別紙参照）は、直接の手渡し及び郵送で送付・回収を行った。

**C. 研究結果**

(1) 回収状況

| 施設名                          | 件数  |
|------------------------------|-----|
| 横浜市立みなと赤十字病院                 | 31  |
| 国立病院機構南岡山医療センター              | 67  |
| 国立病院機構高知病院                   | 3   |
| 総合上飯田第一病院                    | 6   |
| 横浜市立大学<br>(NPO化学物質過敏症支援センター) | 113 |
| 国立病院機構福岡病院                   | 34  |
| 国立病院機構相模原病院                  | 48  |
| 合計                           | 302 |

(2) 患者年齢分布

平均年齢：46.6歳（40歳代＞50歳代＞30歳代）

| 現年齢        | 件数    |
|------------|-------|
| 20歳未満      | 15    |
| 20歳以上30歳未満 | 15    |
| 30歳以上40歳未満 | 55    |
| 40歳以上50歳未満 | 94    |
| 50歳以上60歳未満 | 69    |
| 60歳以上70歳未満 | 41    |
| 70歳以上      | 13    |
| 合計         | 302   |
| 平均年齢       | 46.58 |

(3) 性別

性比：

男／女 60名（19.9%）／242名（80.1%）

| 性別 | 件数  |
|----|-----|
| 男性 | 60  |
| 女性 | 242 |
| 合計 | 302 |



(4)症状

該当症状： 頭痛>眼痛、痒み>倦怠感、疲労感>集中力・記銘力低下=咽喉頭痛、

その他多彩な症状

(国立病院機構福岡病院と他施設では、設問の該当症状内訳が異なったため別集計)

| 該当症状（福岡以外）       | 件数  |
|------------------|-----|
| 1. 眼の痛み・かゆみ      | 166 |
| 2. 喉のいたみ         | 169 |
| 3. 鼻みず・鼻づまり      | 116 |
| 4. 頭痛            | 185 |
| 5. 吐き気           | 111 |
| 6. 筋肉痛及び関節症状     | 108 |
| 7. 持続する倦怠感・疲労感   | 181 |
| 8. 動悸・息切れ        | 129 |
| 9. 下痢・腹痛・腹部膨満    | 100 |
| 10. 集中力・記銘力の低下   | 163 |
| 11. めまい          | 112 |
| 12. しびれ          | 72  |
| 13. 皮膚のかゆみ       | 114 |
| 14. 微熱           | 74  |
| 15. 興奮・精神的不安定・不眠 | 137 |
| 16. 排尿困難         | 26  |
| 17. 月経異常         | 34  |
| 18. その他          | 122 |

| 該当症状（福岡）  | 件数 |
|-----------|----|
| 眼の症状      | 26 |
| 鼻の症状      | 30 |
| 耳の症状      | 10 |
| 皮膚の症状     | 22 |
| 気道症状      | 28 |
| 神経症状      | 24 |
| 体の不調      | 32 |
| 心理状態      | 29 |
| 筋肉・関節症状   | 31 |
| 消化器症状     | 25 |
| 泌尿器・生殖器症状 | 20 |

(5)症状が出やすい場所

症状発現場所： 自宅>職場>その他>不特定>学校

| 症状が出やすい場所 | 件数  |
|-----------|-----|
| 1 自宅      | 151 |
| 2 職場      | 78  |
| 3 学校      | 19  |
| 4 その他     | 107 |
| 5 不特定     | 93  |

(6)同居家族数

| 同居家族数   | 件数  |
|---------|-----|
| 0人～1人   | 100 |
| 2人～4人   | 180 |
| 5人以上    | 16  |
| 不明（無記載） | 6   |

(7)同居家族に同様症状がある場合

同居家族の同様症状の有無： あり 85(28.1%) / なし 198(65.6%)

| 同居家族に同様症状 | 件数  |
|-----------|-----|
| 有り        | 85  |
| 無し        | 198 |
| 不明（無記載）   | 19  |

(8)転居・改築・転校・転職の回数

転居・改築・転校・転職等回数（合計）：  
4回以上 25、3回 22、2回 47、1回 170

| 転居等の回数 | 0回  | 1回 | 2回 | 3回 | 4回以上 | 平均   |
|--------|-----|----|----|----|------|------|
| 1 転居   | 163 | 76 | 28 | 15 | 20   | 0.96 |
| 2 改築   | 239 | 49 | 8  | 5  | 1    | 0.30 |
| 3 転校   | 294 | 7  | 1  | 0  | 0    | 0.03 |
| 4 転職   | 248 | 38 | 10 | 2  | 4    | 0.29 |

(9)特別な対処の有無

特別な対処の有無： あり 231(76.5%) / なし 59(19.5%)

| 症状出現後転居等以外の特別な対応・処置の有無 | 件数  |
|------------------------|-----|
| 有り                     | 231 |
| 無し                     | 59  |
| 不明（無記載）                | 12  |

(10)診療費以外の費用

診療費以外の費用： >1,000万円 28, 500万円～1000万円 18, 100万円～500万円 61, 100万円以下 162

| 診療費以外の費用          | 件数 |
|-------------------|----|
| 10万円未満            | 79 |
| 10万円以上～50万円以下     | 46 |
| 50万円以上～100万円以下    | 37 |
| 100万円以上～500万円以下   | 61 |
| 500万円以上～1,000万円以下 | 18 |
| 1,000万円以上         | 28 |
| 不明（無記載）           | 33 |

(11)SHS 関連医療費の概算

1回当たりの平均金額 7503.27円  
1ヶ月当たりの平均金額 10174.16円

## (12)医療・行政に期待すること(自由記載)

- ・ シックハウスの診断ができる医師を多く(多数)
- ・ 多種情報を一元的に管理してほしい
- ・ 医療費の補助が必要
- ・ 治療法、治療薬の開発、確立(多数)
- ・ 化学物質に関する衣料・寝具、電化製品の表示の規制
- ・ シックハウス診療医の推薦
- ・ 禁煙(多数)
- ・ シックハウス症候群を病気と認めてほしい、一般への周知、認知(多数)
- ・ 原因の解明
- ・ 職場や乗り物環境の改善・住居と同等の基準の設定
- ・ 患者に対して行政として職場異動、環境改善命令を出す
- ・ 防虫剤の影響を周知させてほしい
- ・ ICSでも働ける場所を提供してほしい
- ・ 農薬散布の規制
- ・ 労災・難病の認定(多数)
- ・ 医療担当者は化粧をしないでほしい
- ・ 高気圧療法の保険適用
- ・ 公共の場での強い香水使用の禁止
- ・ 行政には全く期待しない(自分も行政で働いているが無理と思う)
- ・ 家具や電化製品の抗菌加工の禁止
- ・ 他、多数

→詳細は別紙参照

## D.考察

本年度の研究として、これまで取り上げてこられなかった SHS 患者の実態調査を実施した。すなわち日常臨床の場で、SHS と自己診断で受診される患者や診断・治療を求めて受診される患者を多数診療しているアレルギー専門医(内科、小児科)が直接診療している、あるいは過去に受診していた当該患者群(302名)を対象として、QOL や医療関連

費用に関するアンケートによる患者実態調査を実施した。その中で、SHS患者群は中年の女性に多いことが判明し、患者の約80%が、転居・改築等を含めた特別の対策が必要であった。また、診療費以外に SHS 対策のために1,000万円以上を必要とした患者が9%を超えていた。自由記載とした医療・行政に望むことでは、SHSの疾患としての医療者の認知及び社会的認知を望む声が多く、環境対策についての要望が多かった。SHS については、疾患としての disease entity の確立と病態機序の解明、さらに治療法から予防法の確立等の医学としての研究の推進とともに、現在社会問題ともなっている SHS 患者に対する環境対策、援助対策等が重要な課題となっている。今後は、これら患者の声を十分に汲み取り、行政としての対策をとる必要があると思われる。

## E.結論

SHS 患者の実態調査として、班員施設に通院中あるいは通院歴のある患者を対象に症状、QOL 状況、医療経済状況、等についてのアンケート調査を実施した。症状面、経済面等において QOL 阻害の状況が明らかになった。

(H19 年度作成調査票：その 1)

シックハウス症候群の患者の皆様へ

この調査は、厚生労働科学研究地域健康危機管理研究事業「シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的方策に関する研究」班におきまして、実施させていただく研究の一部としての調査です。現在「シックハウス症候群」という診断を受けて、受診中の患者様に本疾患による“日常生活への影響”、“診療費用や日常生活上、特別に必要な経費”等に関しまして差し支えない範囲でのご回答をいただきたくお願い申し上げます。本調査の結果は、匿名化し、集計させていただきますので、ご回答いただいた患者様の個人が特定されることはありません。今後のシックハウス症候群患者様の診療に役立つような研究の重要な資料とさせていただきます。どうかご協力のほど、お願い申し上げます。

厚生労働科学研究地域健康危機管理研究事業

「シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的方策に関する研究」班

主任研究者：秋山一男 [国立病院機構相模原病院]

分担研究者：〇〇〇〇 [△△△△△△]

### 承 諾 書

厚生労働科学研究地域健康危機管理研究事業「シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的方策に関する研究」班によるアンケート調査に協力します。

ご 署 名 [ ]

署名年月日 [ 平成 年 月 日 ]

説明者氏名 [ ]