

5. アレルギー性結膜炎 6. 花粉症 7. その他( )

⑭ あなたが、現在シックハウス症候群に関して、医療(当院を含む)、行政等に期待することをご記載ください。

アンケート記載日:平成 年 月 日 ご協力ありがとうございました。

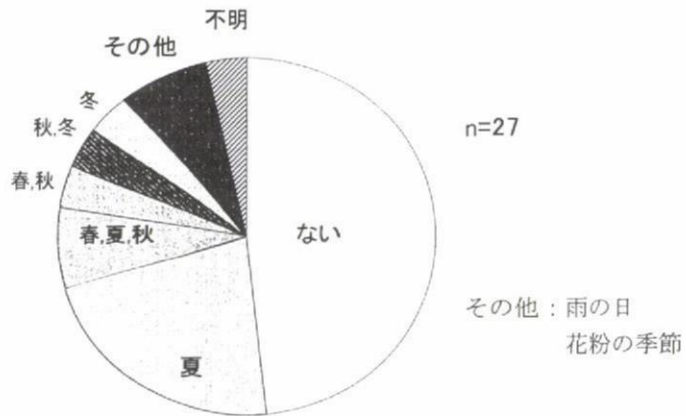


図1 症状が増悪する季節

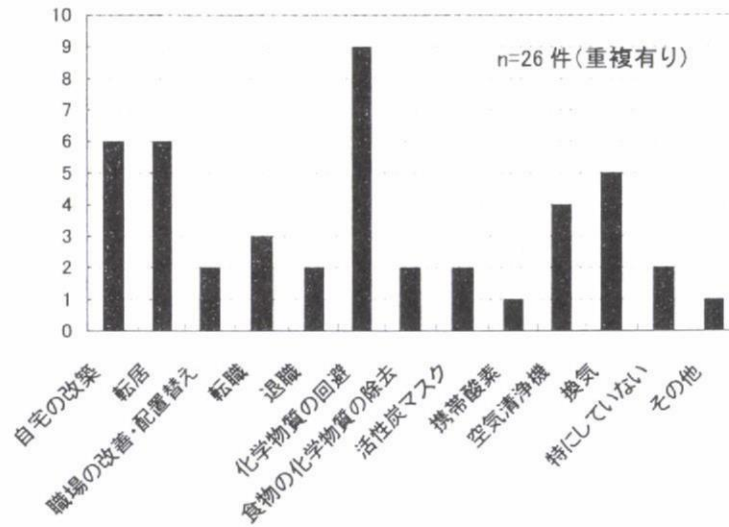


図2 症状軽減のための対策

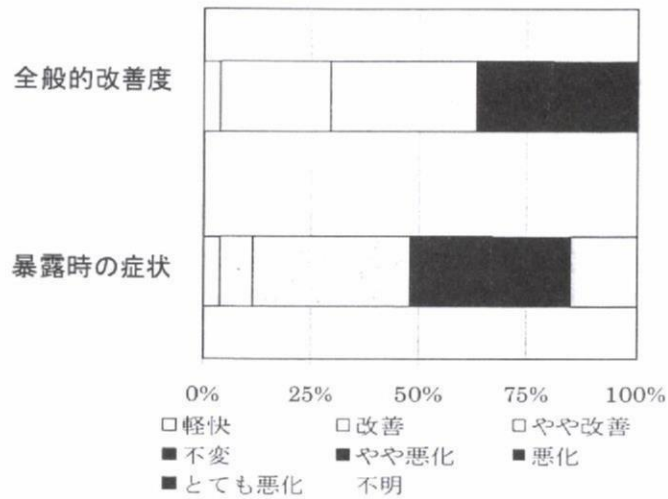
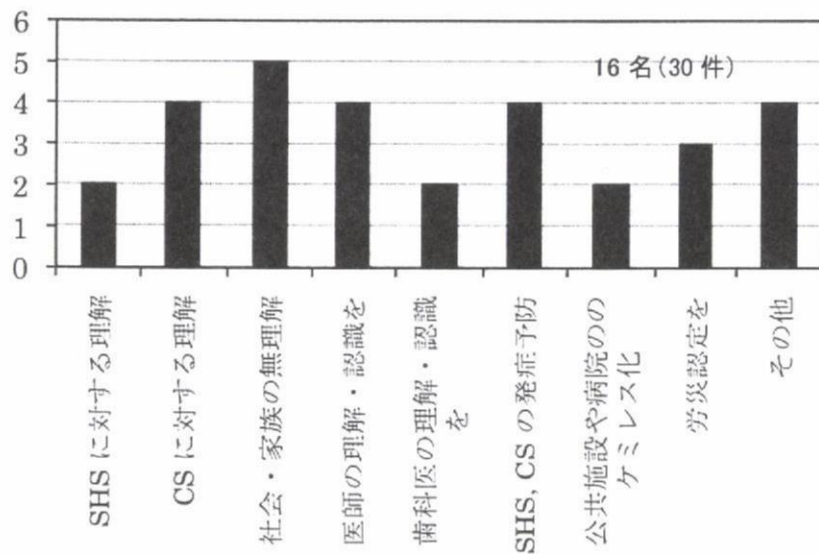


図3 シックハウス症候群、化学物質過敏症の予後



その他:CSの研究 治療薬の開発 歯科金属除去の保険適応 電磁波過敏症の認定

図4 医療機関・行政への要望

## 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

研究分担者 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。

### A. 研究目的

シックハウス・シックビルディング症候群(SHS)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(文献1)。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。

18年度、19年度は、簡易式VOC負荷試験装置を作成し、新築建造物の職員(健康人)から問診票により抽出した潜在的MCS素因者と非素因者を対象とした負荷試験により同装置の有用性を検証した。また、ホルムアルデヒド(FA)負荷前後の呼気中一酸化窒素(NO)、呼気凝縮液中の酸化ストレス、電子瞳孔計による対光反応、集中力テスト、末梢静脈血酸素分圧等を負荷試験における診断指標の候補として選定した。

本年度は、当施設の化学物質過敏症外来の受診者からMCS疑い症例を抽出し、協力を得られた患者にFA負荷試験を実施し、負荷前後に前述の検査を実施した。また、可能な限り負荷試験にはプラセボを併せて実施した。

### B. 研究方法

#### 【対象】

平成17年4月の当施設開院から20年11月までにアレルギーセンターの化学物質過敏症外来を受診した患者のうち、明らかにSHSやMCSとは無関係と考えられた症例を除いた患者群を対象とした。SHS(狭義)の診断は、19年度の当研究班合意事項に基づき、①発症の契機が新築、転居、増改築、改装、新たな日用品の使用である、②特定の室内で症状が出現・再現し、離れると消失ないし改善する、③中毒・アレルギーなどの病因・病態が医学的に解明されているものを除く、の条件で、MCSは、「室内空気質健康影響研究会報告書:～シックハウス症候群に関する医学的知見の整理～」(文献2)による「環境中の種々の低濃度化学物質に反応し、非アレルギー性の過敏状



態の発現により、精神・身体症状を示す」を参考に仮診断した。

#### 【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設置済みの簡易VOC負荷試験装置を使用した。

#### 【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時間待機の後に負荷室に入室し、経時的バイタルモニター（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10分間の室内空気のみを注入により、自覚症状出現やバイタル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バイタルモニターを続けた。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した。問題となる症状やバイタルモニター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（FeNO）（文献3、4）と呼気凝縮液中酸化ストレスと抗酸化力（文献5、6）、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7）、③中枢神経機能の評価項目として、Trail Making Test（文献8、9）およびWeis-IIIを実施した。その他の検査として末梢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) 外来受診患者

平成17年4月の当施設開院から20年11月までに当施設を受診した患者のうち、明らかにSHSやMCSとは無関係と考えられた症例を除いた81例について検討した。その内訳として臨床的にMCSが

疑われた症例は43例であった（図1）。

#### 2) MCS疑い症例の特徴

MCS疑い症例43例の性別・年齢構成は、外来受診者全体と同様に男性14例、女性29例と女性が多く、年齢も30～40歳代であった（図2）。職業は、事務職、専門・技術職が多かった（図3）。また、65%の症例でアレルギー疾患の合併がみられた（図4）。症状発症の原因が自宅あるいは職場に存在した症例は全体の67%であり、SHSを契機としてMCSが発症したものと考えられた（図5）。MCSの初発症状は、鼻・眼・呼吸器・咽頭・口唇の粘膜刺激症状と皮膚刺激症状、および頭痛・めまいのような神経症状に集約され、女性では特に神経症状が多かった（図6）。

#### 3) 簡易式VOC負荷試験の対象患者

原則として、MCSが疑われた症例全員にVOC負荷試験の意義を説明し、文書で同意を得られた10例に対して同試験を実施した。また、FA負荷により症状誘発あるいは前後の数種類の検査で変化がみられた5例に対して、後日に室内気のみをプラセボ負荷試験を実施しFA負荷試験結果との結果について比較検討した。

なお、平成19年度に負荷試験を実施した、非MCS素因の健常人（HV）データを比較対照として用いた。

#### 4) FA負荷による自覚症状の誘発

FA負荷により何らかの自覚症状が誘導されたのは、10例中5例であった。しかし、これら5例の中でプラセボも実施した4例のうち3例ではプラセボでも症状が誘導された。

#### 5) FeNO

FA負荷前後のFeNOは、MCS疑い患者10例（平均±標準偏差 負荷前：27.6±15.7、負荷後：25.4±14.9 ppb）と非MCS素因HV3例（負荷前：22.8±13.2、負荷後：25.9±14.0）ともに、一定の傾向を示さなかった（図7）。

しかしながら、FA負荷前後とプラセボ負荷前後でのFeNOを比較できた5例のみで解析したところ、軽度ではあるが3例でFA>プラセボの増加傾向を認めた（図8）。

#### 6) 呼気水中の酸化ストレスと抗酸化力

MCS疑い患者10例のFA負荷前後における酸化ストレスd-ROM（負荷前：2.23±1.04、負荷後：2.71±0.93 μEq/L）と抗酸化力 Biological Antioxidant Potential（負荷前：515.2±83.7、負荷後：512.4±132.7 μEq/L）は共に一定の傾向を示さなかった（図9）。

FA負荷前後とプラセボ負荷前後での酸化ストレス（5例）と抗酸化力（4例）を比較したが、FAとプラセボの間に差はなかった（図10、11）。

#### 7) 呼吸機能（フローボリュームカーブ）

肺活量、一秒量をはじめとする全ての評価項目が、負荷前はほぼ正常であり、FA負荷による有意の変動はみられなかった。

#### 8) 電子瞳孔計による対光反応

MCS疑い10例のFA負荷前後の対光反応における各種評価項目に一定の傾向はみられず、また、5例において実施したプラセボでもFA負荷との間に差はなかった。

#### 9) Trail Making Test（集中力テスト）

非MCS素因HV4例ではFA負荷前後の数字のみのTrail Making Test（負荷前：69.3±26.5、負荷後：53.0±21.4秒）と数字と平仮名による同テスト（負荷前：63.5±20.6、負荷後：54.0±4.2秒）が負荷後に時間短縮傾向であったのに対して、MCS疑い患者10例では、負荷前値（所要時間）が大きく、かつ数字のみ（負荷前：83.3±22.6、負荷後：84.2±24.9秒）、数字と平仮名（負荷前：91.4±24.4、負荷後：107.1±51.2秒）いずれも負荷前後での時間短縮傾向がみられなかった（図12）。

しかし、10例中5例において、FA負荷前後とプラセボ負荷前後での同テストを比較したが、FAとプラセボの間に差はなかった（図13、14）。

同様の目的で実施されたWeis-IIIテストでも結果は同様であった。

#### 10) 末梢静脈血酸素分圧（PvO<sub>2</sub>）

FA負荷前後のPvO<sub>2</sub>は、非MCS素因HV3例では変化がなかったが（負荷前：23.8±7.6、負荷後：25.7±16.1mmHg）、MCS疑い患者10例では有意差はないものの上昇傾向がみられた（負荷前：36.8±13.1、負荷後：44.0±18.2mmHg）（図15）。

10例中5例において、FA負荷前後とプラセボ負荷前後でのPvO<sub>2</sub>を比較したところ、3例でFA>プラセボの上昇傾向を認めた（図16）。

### D. 考察

当施設の化学物質過敏症外来受診者81例を対象とした臨床的診断では、過半数の43例でMCSが疑われた。MCSの診断は、「室内空気質健康影響研究会報告書：～シックハウス症候群に関する医学的知見の整理～」（文献2）による「環境中の種々の低濃度化学物質に反応し、非アレルギー性の過敏状態の発現により、精神・身体症状を示す」に従ったが、現実的には環境中のVOC濃度を測定できる症例は少なく、

患者が症状誘発を訴える場所と同じ環境にある同居者や同僚に症状がなく患者のみが症状を訴えることからMCSを疑う場合がほとんどである。しかしながら、MCSの診断を確定する目的で、環境中のVOC測定と共に最も信頼性の高い方法は科学的方法論に基づいたVOC負荷試験であると考えられる。さらに、今回の検討でも明らかになったように、自覚症状の誘導のみによる判定ではプラセボ効果を避けることはできない。したがって、少なくともシングルブラインドでの室内気による負荷試験も同様に実施する必要がある。本研究においては、最初にFAによる負荷試験を実施し、結果が明らかに陰性であった場合は終了とし、症状と各種検査結果より擬陽性あるいは陽性と考えられた場合にのみ、本人に「再現性をみる必要がある」との説明で協力が得られた場合にプラセボ試験を実施するという方法を用いた。

MCSの症状は粘膜刺激症状と精神・神経症状に集約される。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、FeNOはFA負荷前後で一定の傾向を示さなかったが、併せてプラセボを実施できた5例のみで解析したところ、軽度ではあるが3例でプラセボに比しFA負荷でFeNOは上昇していた。呼気凝縮液中酸化ストレスおよび抗酸化力は昨年度のMCS素因者での検討ではFA負荷により変化率が高い傾向であったが、今回のMCS疑い症例を対象とした検討ではその変動に一定の傾向はみられなかった。呼吸機能検査（フローボリューム曲線）では有意の変化はみられなかった。

自律神経症状の評価項目として実施した電子瞳孔計による対光反応も、昨年度のMCS素因者での検討では、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が、今回のMCS疑い症例での検討では、FA負荷前後の対光反応における各種評価項目に一定の傾向はみられず、また、5例において実施したプラセボでもFA負荷との間に差はなかった。FAによる集中力への影響を検討したTrail Making TestとWeis-IIIテストでは、MCS患者で負荷による集中力の低下がみられたがプラセボでも同様の傾向がみられたことより、MCS患者に特有の現象であった可能性はあるものの、VOCにより誘発されたものではなかった。

その他の検査としては、FA負荷によるPvO<sub>2</sub>の上昇がMCS患者において観察された。その機序は不明であるが、末梢組織での酸素利用障害が生じているとすれば自律神経系の異常として評価できるかもしれない。



以上の如く、今回の検討ではMCS患者においてFA負荷により有意な変化を示した検査は、FeNO、集中力テスト、PvO<sub>2</sub>の3つであり、プラセボ効果を除外した上での有意の変化ありと考えられたのは、FeNOとPvO<sub>2</sub>の2者のみであった。今後の方向性としては、これらの検査のみに絞ったスケジュールで負荷試験の時間短縮化と症例数の拡大が重要と考える。

#### E. 結論

- ①3年半の間に当施設の化学物質過敏症外来を受診した81例のうち、臨床診断では過半数の43例でMCSが疑われ、確定診断をめざしたVOC負荷試験の必要性が強く示唆された。
- ②MCS疑い症例は、年齢30～40歳代の女性が多く、職業は、事務職、専門・技術職が多かった。65%の症例でアレルギー疾患の合併がみられた。SHS関連の発症は67%であり、初発症状は粘膜皮膚刺激症状と神経症状に集約された
- ③FA負荷により何らかの自覚症状が誘導されたのは10例中5例であったが、プラセボ効果の関与が大きく自覚症状だけでは判定が困難であった。
- ④実施した6種類の客観的検査のうち、FA負荷により有意な変化を示した検査は、FeNO、集中力テスト、PvO<sub>2</sub>の3つであり、プラセボ効果を除外した上でも有意の変化と考えられたのは、FeNOとPvO<sub>2</sub>の2者のみであった。
- ⑤MCSの確定診断には引き続きVOC負荷試験による検討が不可欠と考えられる。

#### 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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況  
現時点では予定なし

#### I. 参考文献

- 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) 厚生労働省健康局生活衛生課:室内空気質健康影響研究会報告書:～シックハウス症候群に関する医学的知見の整理～, 厚生労働省ホームページ, 2004
- 3) 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
- 4) 戸時雅文:非侵襲的気道炎症モニタリング, 呼吸22巻第7号: 649-655, 2003
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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

図1 化学物質過敏症外来受診者 81 例の臨床診断

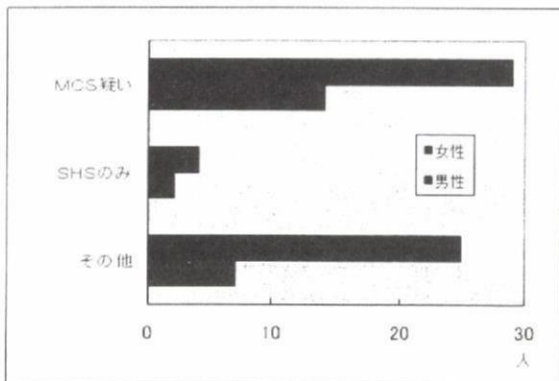


図5 化学物質過敏症疑い 43 例の発症契機

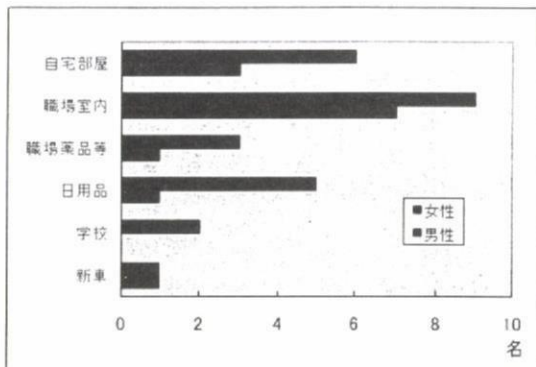


図2 化学物質過敏症外来受診者の年齢  
全症例 (81 例) MCS 疑い (43 例)

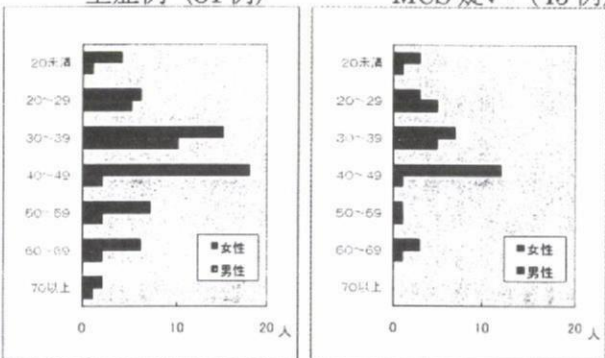


図6 化学物質過敏症疑い 43 例の初発症状

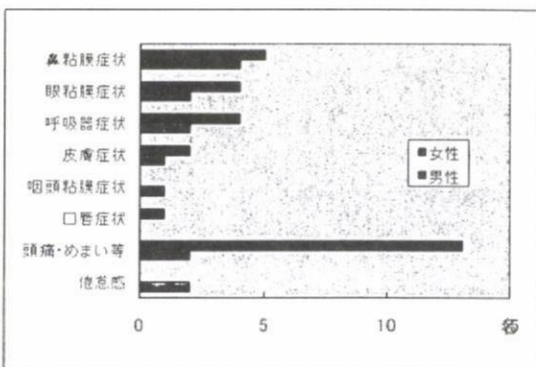


図3 化学物質過敏症外来受診者の職業  
全症例 (81 例) MCS 疑い (43 例)

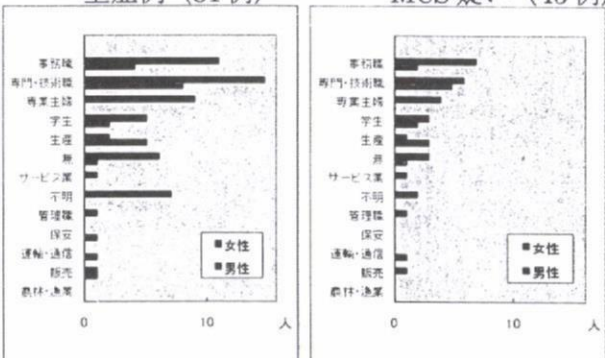


図7 ホルムアルデヒド負荷前後の呼気NO  
MCS 疑い (10 例) 健康人 (3 例)

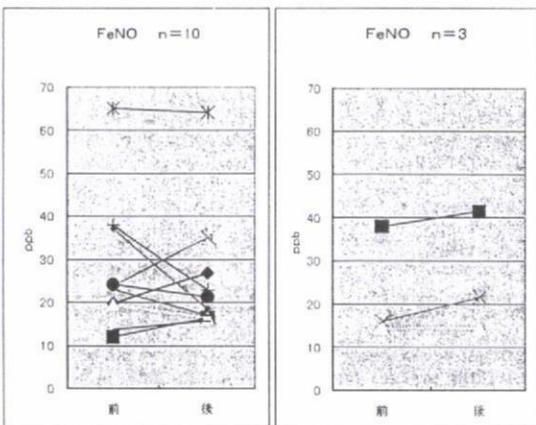


図4 化学物質過敏症外来受診者のアレルギー歴  
全症例 (81 例) MCS 疑い (43 例)

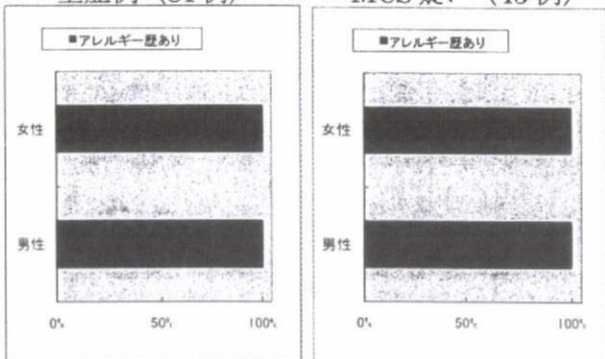


図8 負荷前後の呼気NO  
ホルムアルデヒドとプラセボとの比較

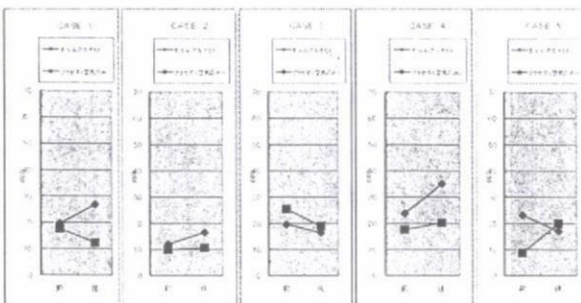




図9 MCS疑い症例における負荷前後の呼気凝縮液中の酸化ストレスと抗酸化力

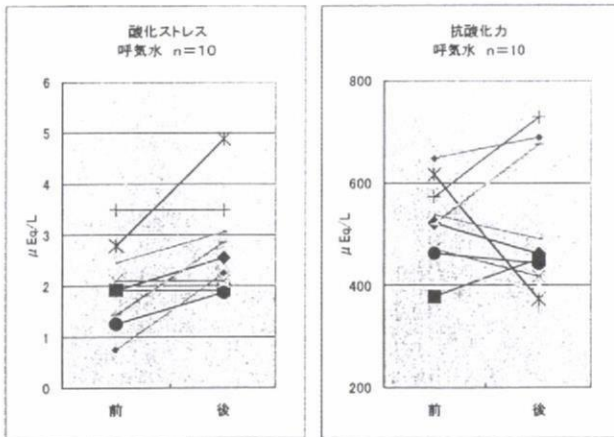


図10 負荷前後の呼気凝縮液中の酸化ストレスホルムアルデヒドとプラセボとの比較

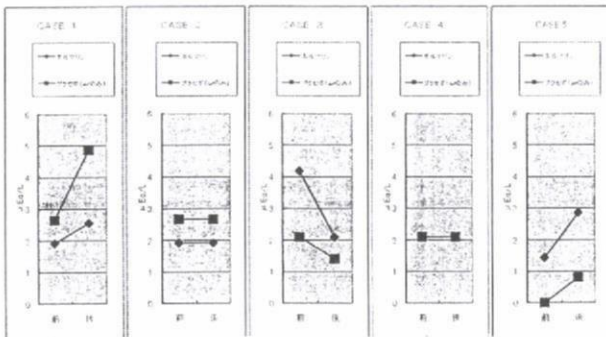


図11 負荷前後における呼気凝縮液中の抗酸化力ホルムアルデヒドとプラセボとの比較

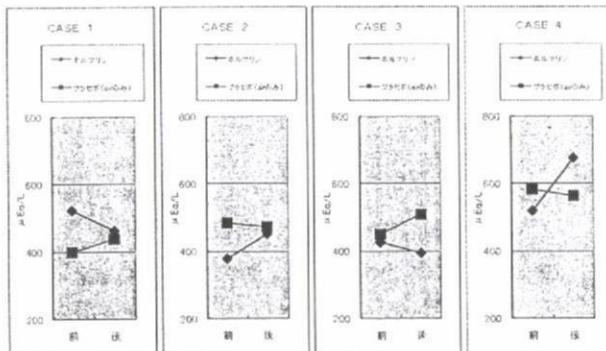


図12 負荷前後における集中カテスト 数字のみ 数字とひらがな

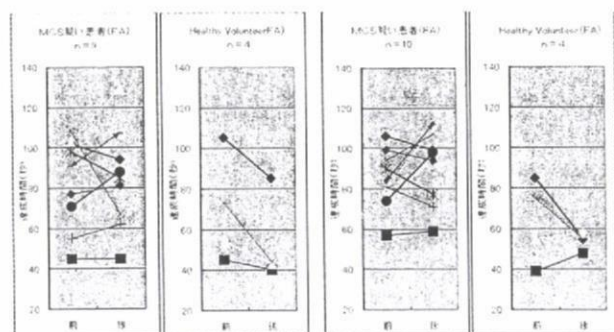


図13 負荷前後における集中カテスト (数字のみ)ホルムアルデヒドとプラセボとの比較

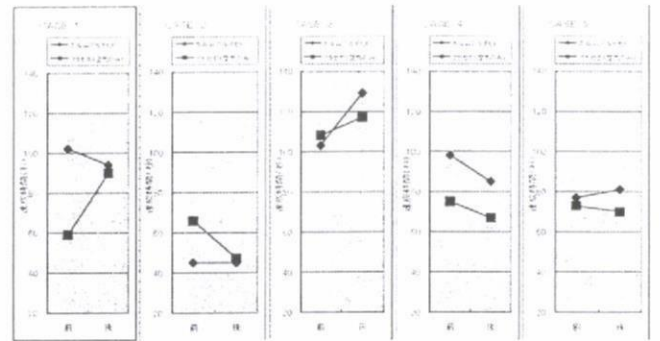


図14 負荷前後の集中カテスト (数字とひらがな)ホルムアルデヒドとプラセボとの比較

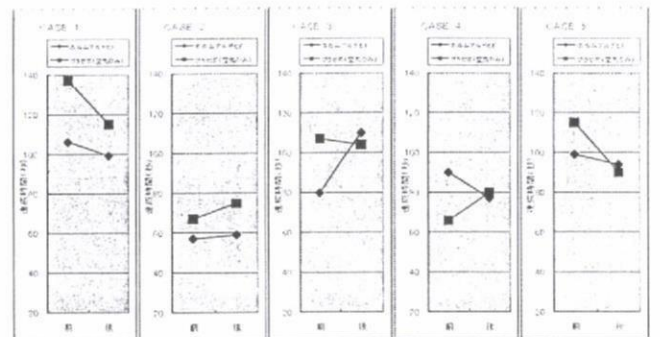


図15 ホルムアルデヒド負荷前後のPvO2 MCS疑い (10例) 健康人 (4例)

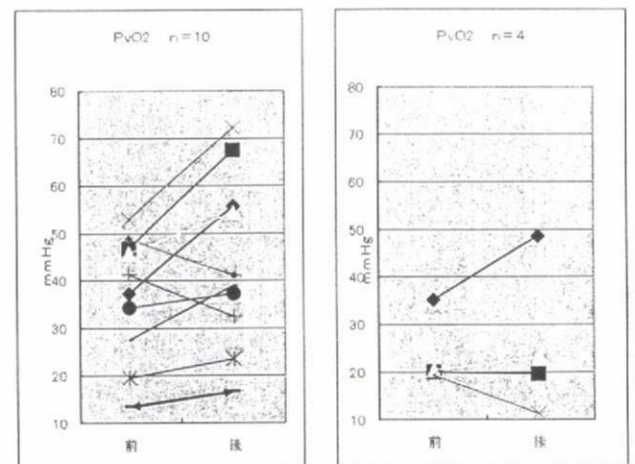
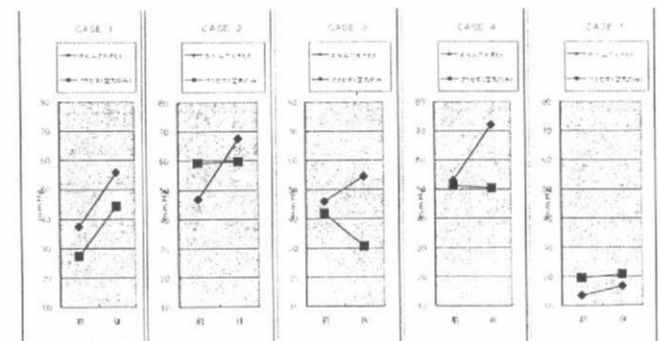


図16 負荷前後におけるPvO2ホルムアルデヒドとプラセボとの比較





## 化学物質負荷試験の標準化について

研究分担者 長谷川 真紀（国立病院機構相模原病院副臨床研究センター長）

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** 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 ( $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) 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、負荷濃度を定める上からも、必要なことと考えられる。

### A. 研究目的

シックハウス症候群の患者において、室内気中の化学物質の関与を知るために、また化学物質負荷試験の前段階として、患者が体調不良を訴える場所(部屋)とそうではない場所(部屋)の化学物質濃度を測定し、比較する。体調不良を訴える場所の化学物質濃度がそうではない場所の化学物質濃度に比し明らかに高ければ化学物質の関与が示唆され、濃度に差がない場合、あるいは逆転している場合は少なくとも測定された化学物質の関与は否定的となる。また体調不良を訴える場所の化学物質濃度が分かれば化学物質負荷試験のときの負荷濃度の決定に寄与する。

### B. 研究方法

化学物質濃度測定は *passive sampling* 法によった。アルデヒド類はシグマアルドリ

ッチ製の DSD-DNPH を用い、目的の場所で 24 時間 *sampling* して、高速液体クロマトグラフィーにより測定した。他の VOC はシグマアルドリッチ製の VOC-SD を用い、同じく 24 時間 *sampling* の後、ガスクロマトグラフィーにより測定した。Sampler の設置、回収は患者あるいは家族によってなされた。

### C. 研究結果

・ホルムアルデヒド 81 軒、170 カ所にて測定した。居住環境指針値 ( $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) を超えたのは 8 軒、14 カ所であり、最高値は  $191 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。また平成 19 年 10 月以降に測定した家屋で指針値を超えることはなかった。

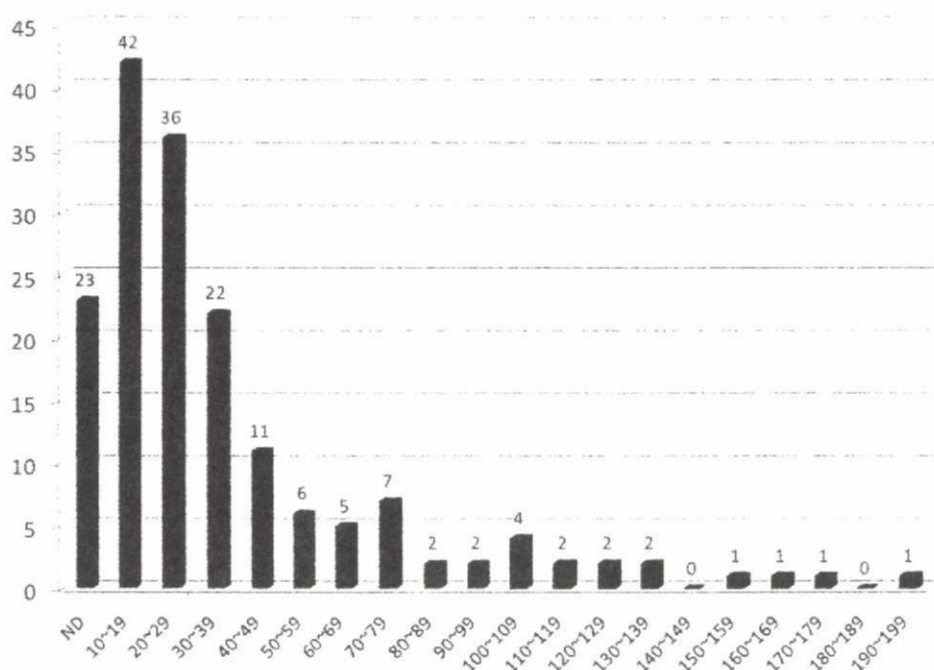
・アセトアルデヒド 平成 15 年 11 月以降に、63 軒、133 カ所の測定を行った。居住環境指針値  $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$  を超えたのは 4 軒、11

カ所であった。最高値は  $162 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。

・p-ジクロロベンゼン 79 軒で測定、濃度が測定限界以上であったのは 27 軒、指針値  $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$  を超えたのは 11 軒 18 カ所であり、そのうち 5 軒は複数箇所で指針値を超えていた。最高濃度は 3,680  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、他

の VOC に比べて非常に高い箇所がみられた。

・その他の VOC (トルエン、キシレン、エチルベンゼン、スチレン) 86 軒の家屋で測定したが指針値を超える場所は 1 カ所もみられなかった。



ホルムアルデヒド測定結果

測定箇所 81 軒 170 カ所、居住環境指針値以上の値が測定されたのは 8 軒 14 カ所、最高濃度は  $191 \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。

#### D. 考察

化学物質過敏症患者においても、またシックハウス症候群患者においても体調不良の原因とされる化学物質と症状の関連を客観的に証明できる場合は少ない。その関連を証明する第 1 歩は患者が体調不良を起こす場所の環境測定 (化学物質濃度測定) である。この場合、体調不良を起こす場所 1 カ所のみでの測定では、不足であり、体調不

良を起こす場所と起こさない場所の少なくとも 2 カ所は測定して比較する必要がある。1 カ所の測定ではその値が居住環境指針値を超えているかどうかは分かっていても、指針値はあその値で本当に体調不良を起こすかどうかは不明のままである。なぜなら環境指針値は慢性毒性指標から導かれたものであり、その値を超えれば即急性症状を引き起こすというものではなく、また化学物



質過敏症患者においても、過敏を引き起こす閾値ではないからである。複数箇所を測定し、その値を比べることによって化学物質の関与の可能性があるかどうか分かる。体調不良を起こす場所の濃度がそうではない場所の濃度より明らかに高ければ可能性があり、濃度に差がみられない、あるいは逆転している場合は少なくとも測定された化学物質による可能性は少なくなる。また体調不良を起こさない場所の化学物質濃度を測定しておくことは環境改善の指標、つまり体調不良を起こす場所の化学物質濃度を低減させる目標を決めることにも役立つと思われる。今回かなり広範な患者の家屋の環境測定を行ったが、p-ジクロロベンゼンを除いて、極端に濃度が高いというところはみられなかった。また症状の有無と化学物質濃度の関連が明確にあると考えられた家屋はなかった。

#### E. 結論

化学物質と疾患の関係を立証するためには症状を惹起する場所の化学物質濃度を測定することが第1歩である。体調不良を起こす場所と起こさない場所の濃度を比較することにより化学物質の関与の可能性が推定でき、また化学物質負荷試験の参考となる。しかし、明確にそれを証明できる患者は少ないと考えられる。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### 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期臨床大会 2008

#### 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

研究分担者： 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)  
茶藪 英明 (千葉大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科 助教)  
山本 正二 (千葉大学医学部附属病院 放射線科 講師)

### 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、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。

### 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を明らかにすることで、シックハウス症候群の病態を明らかにし、さらに客観的な診断法を明らかにすることを目的に、脳機能の客観的評価として知られる functional MRI (f-MRI)を用いてホルムアルデヒド吸入の脳活動への影響の検討を開始した。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があるのかについて検討を行い、さらに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もののなのか、あるいは粘膜知覚を介したものののかについて明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

健康人ボランティアに低濃度ホルムアルデヒド (0.04ppm)、および臭素を酵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。ホルムアルデヒド吸入にて明らかな脳血流反応が認められたボランティア4名に鼻粘膜をキシロカインにて十分浸潤麻酔を行い、その後に再度検査を実施した。また、f-MRIにてホルマリン吸入後に脳血流変化が認められていたボランティアのうち、急性上気道炎の罹患により

嗅覚脱出を生じた1名にも再度ホルマリン吸入の検査を行った。

また、シックハウス症候群が疑われながら昨年度ホルムアルデヒド吸入による f-MRI 検査で明らかな脳血流変化を認めなかった被験者に再度同様の検討を行った。

### 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

鼻粘膜へのキシロカイン浸潤麻酔後には検査実施中4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、臭素に対する同様な検討では影響は明らかではなかった。急性上気道炎後に嗅覚脱出を生じた後の検討では脳血流の変化、減少は明らかではなかった。

シックハウス症候群様の症状を有し、昨年度の f-MRI 検査で明らかな脳血流変化が認められなかった被験者を対象とした同様の再検査でも脳血流変化はやはり不明であった。



## 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。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。

一方、シックハウス症候群様症状を訴える被験者において再検査にてもホルムアルデヒド吸入による脳血流変化は明らかではなかった。これら被験者がホルムアルデヒド以外の化学物質を原因としている可能性、あるいは、いわゆるシックハウス症候群とは診断されるものではない可能性がある。シックハウス症候群の診断のために f-MRI 検査は十分条件を満たすものではないか、必要条件になり得るのかどうかについて曝露室と密接に関連した検討が必要と考えられる。

## E. 結論

低濃度ホルムアルデヒド吸入後の脳血流変化は嗅覚ではなく粘膜の知覚系を介したものであるが、ヒスタミン受容体以外の知覚受容体が関与することが想定される。ただ、F-MRI による脳血流量の変化による評価法は、シックハウス症候群診断のための必要条件になるかどうか今後の検討が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・久満 美奈子、茶藷英明、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*

## 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

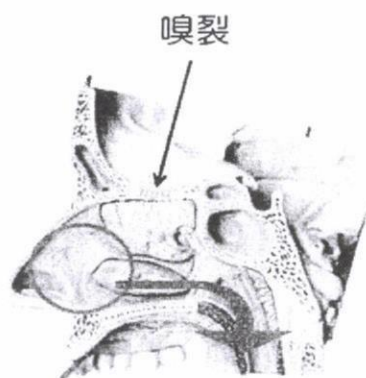
なし

4%キシロカイン綿球麻酔により、  
知覚は麻酔されるが嗅覚は麻酔されない。

両側前鼻孔に4%キシロ  
カイン綿球を留置し、  
仰臥位になり5分間麻酔  
する。

嗅裂はほとんど麻酔され  
ず、知覚のみ麻酔される。

この方法による麻酔の前  
後で嗅覚検査を行うと、  
嗅覚の減弱は認められな  
かった。



前鼻孔から下鼻甲介、鼻腔底、  
咽頭にかけて麻酔される。

### FA刺激に対する f-MRIでの反応

4%キシロカインに  
よる鼻粘膜麻酔 → 減弱する (4人中4人)  
= 知覚鈍麻

感冒による嗅覚鈍麻 → 減弱しない (1人中1人)

f-MRIで観察される反応は、  
知覚を介したものである可能性が高い



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

研究分担者	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	(横浜市立大学医学部皮膚科学 准教授)
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 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、発疹学的にどのようなものか、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。

### A. 研究目的

シックハウス症候群(SHS)の疾患概念は専門医にとっては共通のコンセンサスが得られて来つつあるものの、確立した疾患とは言い難く、未だに一般医には理解しがたい疾患と思われる。

SHS の症状としては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は不明確である。そこで、SHS における皮膚科学的所見を皮膚科医の目線で整理し、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。また、皮膚科医にとって SHS の皮疹はどうか見えるのかという点も今後の啓蒙活動の資料として重要と考え併せて調査した。

## 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 1000 名に対してアンケート用紙を郵送で送付し、調査研究に同意の得られた 475 名から回答を得た。その際にこれまでのフィールドワークによる面談や任意の聞き取り調査での解析では、十分に SHS 患者に限ってまとめられていないとの懸念があり、その点を解決するために、アンケートの入り口のところで、以下のように 3 群に分類した。

1 群: 狭義の SHS といえる患者

2 群: SHS で始まり、あるインターバルの後に多種化学物質過敏症 (MCS) を発症した患者

3 群: 狭義の SHS とは関係のうすい MCS 患者

このように分類することで、より SHS に特異的な皮膚症状を抽出できるのではないかと考えた。

調査項目としては、皮疹の頻度、分布、性状を調べた。また、皮膚科受診をしたことがある人については、皮膚科では何と診断されたか、また治療内容、反応性を尋ねた。

## C. 研究結果

1 群は 16 名、2 群が 91 名、3 群が 368 名であった。今回は SHS の皮疹を解析することが目的のため、1 群と 2 群をあわせた 107 名を解析対象とした。男女比は 1:9 で平均年齢 49.4 歳 (20 歳-74 歳) であった。皮膚の自覚症状の有無は 69% に認められ、一般に考えられているより高いものであった。

### 1. 症状発生部位

皮疹が非露出部にでると答えた症例が 40% であったのに対し、露出部にでると答えた症例が 60% と高く、全体的にでる症例が 25% であったので、結果として非露出部のみに出現する人は 15% 程度しかいなかった。従って、皮疹の多くは顔、頸、手といった露出部にでるものと考えられる (図 1)。また、種化学物質過敏症 (MCS) と考えられる症例では、露出部、非露出部に関係なくでる傾向があり、両者の違いを皮膚症状の出方の違いとして認識できる可能性がある。

### 2. 自覚症状

そう痒を訴えた方が 50% 弱で、ピリピリチクチクと訴えた症例が各 20 数% に認めた。ピリピリチクチクという訴えは、生書等ではよく記載されているわりにそれほど率は高くない事が判明した。重要なことは、MCS と思われる患者では、ピリピリチクチクといった訴えが 60% 以上に認められ、MCS と SHS の違いが自覚症状においても認められる可能性がある。

### 3. 自覚された皮膚症状

赤くなる 47%、かさかさ 30%、ぶくっと膨れる 24%、ブツブツ 7% という結果であった。他覚所見の皮膚症状を皮膚科学的に類推すると、紅斑、Dry Skin、膨疹が主要な症状と考えられた。また、MCS では SHS に比べて、膨疹や腫脹が高率であった。この点においても MCS と SHS を鑑別する要点になる可能性がある。さらに、症例は少ないが 1 群に限って同様に解析したが、1 群のみの傾向と 1 群と 2 群をあわせた傾向は類似していた。このことは 2 群患者の解析が SHS の症状を十分反映したものになっていると考えられる。

### 4. 皮膚科受診の有無および受診時の診断

皮疹を主訴に皮膚科を受診したのは 55% にのぼり、受診機会が多いことが判明した。その際に付けられた診断名としては、アトピー性皮膚炎と



不明が各 20%で、湿疹、アレルギー性皮膚炎、蕁麻疹が各々13%、10%、7%みられ、全体として湿疹皮膚炎に属する診断が多かった。SHS の症状と診断されるケースはわずか 3%であった。

#### 5. 治療内容と治療効果

治療薬としてはステロイド外用薬が約 50%で用いられていた。また、最終的な治療効果は改善が 42%で、50%は不変と回答された。

#### D. 考察

これまで SHS の症状として皮膚粘膜症状が重要であると認識されてきたが、その頻度がいったいどの程度なのか調査されてこなかった。今回それが 70%にのぼる事が判明した。今回の調査はあくまでアンケート調査で、医師の目というものがなく、信憑性は十分担保されているとは言えないが、過去にフィールドワークを介して患者の問診をした経験や以前の聞き取り調査とのすりあわせ結果は良好であり、十分信頼される結果と考えられる。問題の建物から離れてもどの程度持続するかと言った点も病態からは重要と思われるが残念ながら今回は調査していない。

皮疹の好発部位は露出部に多いことが判明した。このことはやはり経皮暴露が重要でホルムアルデヒド等は経皮的に吸収されていることを端的に示すものであると考えられる。また、皮疹が非露出部のみに認められる例もある事から眼結膜や経気道的に吸収されたものが体循環を介して皮膚に到達し、症状をもたらす機序もある事が想定される。

経皮的に吸収されるという事は新しい皮膚テストの開発に手がかりを与えるものでもある。従来から行われている皮膚テストは I 型アレルギーの検査としては特異的 IgE 抗体を検出するものではあるが、手技は同じにして、機序は違うホル

マリン特有な反応を検出する方法として応用する事が可能かもしれない。

皮膚症状としてチクチクピリピリといった症状は、普段の皮膚科診療では経験しない症状である。同研究班の班員である坂本らのラットを用いた実験データも併せて、背景となる病態が神経原性炎症であることを示唆するものと思われる。

SHS と MCS との関連がしばしば問題になる。われわれは、両者は一戦を画すものとの立場であるが、同一の概念に包含すべきとの考えもある。いずれにしても、今回の解析すなわち、皮疹の分布、症状の程度は両者にある程度の差があることを示唆していた。つまり、MCS の方が、皮疹が全身にでて、末梢神経への刺激性が強いと想像される。SHS に比し MCS の方がより低濃度で症状が出る過敏な状態と言えるかもしれない。

皮疹を主訴に皮膚科を受診した際の診断名や治療、その効果を調査した研究はこれまで見あたらない。告げられた診断名はアトピー性皮膚炎や湿疹が多く、治療としてステロイド剤が使われているケースが多いのでこれらの結果からうかがい知ることとして、皮膚科医の目にはいわゆる湿疹皮膚炎群と映っていると想像される。SHS の存在を想定して鑑別していくことは、現状では難しく、雑駁な言い方をすると多くの皮膚科医にとっては SHS の皮疹というものは見ただけではピンとこないやっかいな皮疹という印象なのではないかと想像される。

#### 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整理する事にエネルギーを振り向けた。一般内科医・皮膚科医が SHS を理解し運用できるように啓蒙していく事が今後重要となってくると思われる。



## E. 研究発表

### 1. 学会発表

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

### 2. 論文発表

Yoshioka N, Nakazawa M, Takahashi K, Hirasawa  
T, Minami M, Ikezawa Z: The effect of

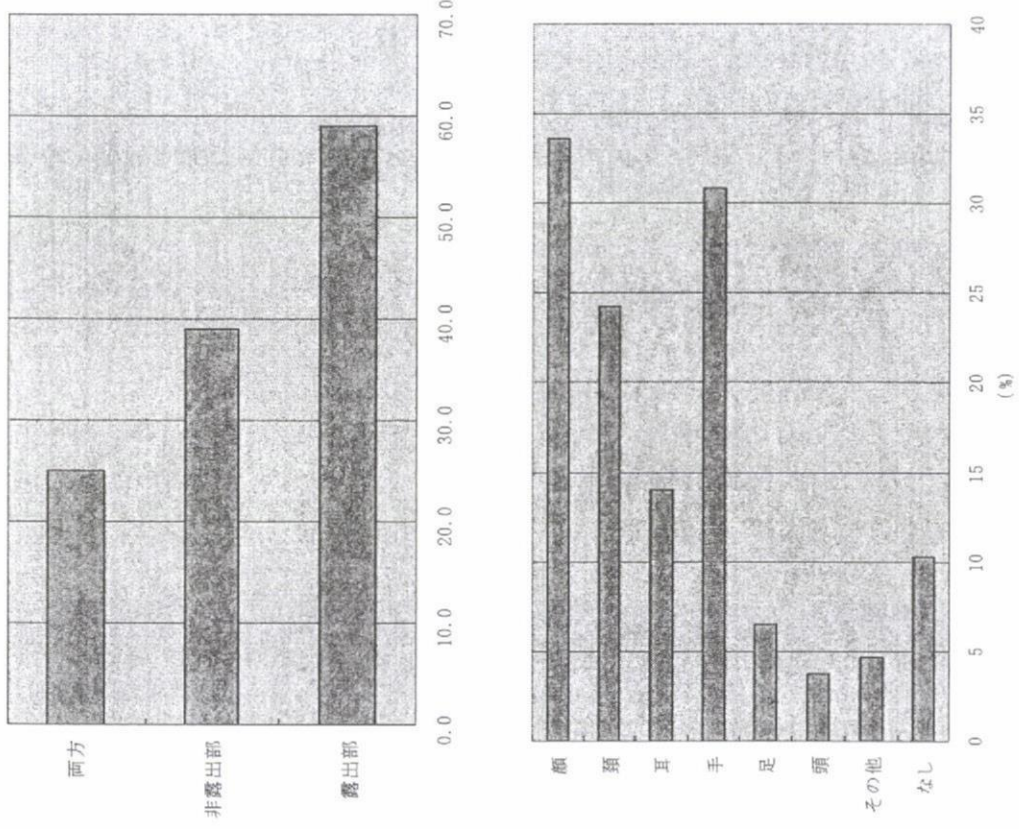
Formaldehyde exposure on mouse models of  
atopic dermatitis. (原著投稿準備中)

## F. 知的所有権の出願・登録状況

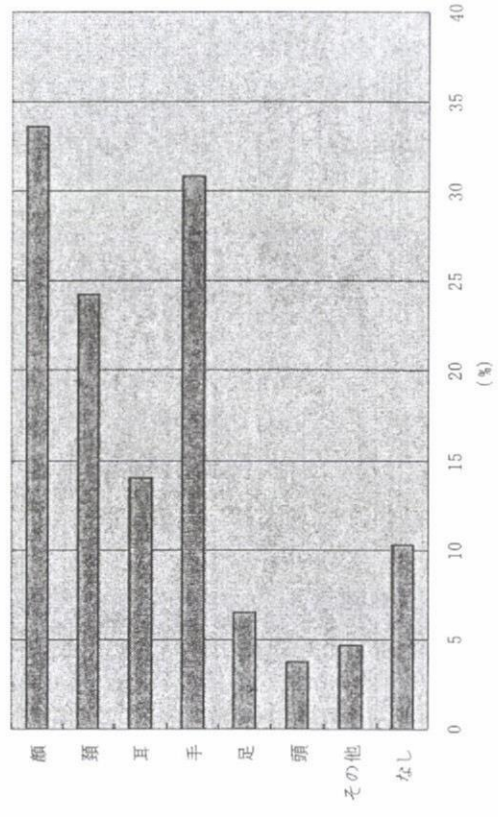
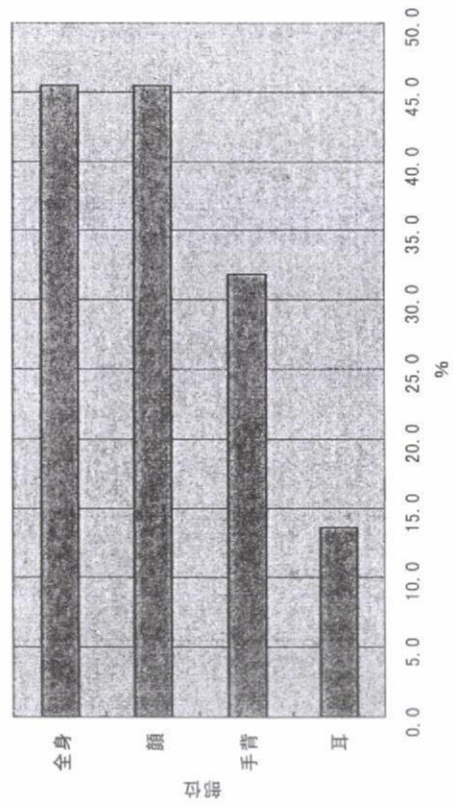
なし

# 図1: 症状発生部位

よりSHSに絞り込んだ集団



MCSと思われる集団



# 図2: 自覚的皮膚症状

