

200840009B

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18～20年度 総合研究報告書

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18～20年度 総合研究報告書

研究代表者 秋山 一男

平成21(2009)年3月

目 次

I. 研究代表者総合研究報告

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

秋山 一男 1

II. 研究分担者総合報告書

【共同研究】文責:秋山 一男 17

【分担研究】

西間 三馨 48

木村 五郎 (H18, H19度:高橋清) 82

小倉 英郎 109

中村 陽一 118

長谷川 眞紀 134

岡本 美孝 138

池澤 善郎 143

内尾 英一 159

坂本 龍雄 168

田中 宏幸 (H18, H19度:永井博弐) 183

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 195

I. 研究代表者

総合研究報告書

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

H18～20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

本研究班では、「シックハウス症候群はアレルギー疾患であろうか?」という命題を基礎に掲げつつ、日常診療で対象としている患者さん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てきた。そして、3年間の本研究班の研究の結果としては、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ということで班全体の合意が得られた。未だ明確な病態機序は不明ではあるが、動物実験を中心とした基礎研究により、ホルムアルデヒドを中心とする化学物質曝露により、各種免疫系関連サイトカイン、ケモカインの関与が明らかになってきた。また、個別臨床研究としては、日常診療の場からの情報の蓄積、診断法の実施、治療法の実施等の積み重ねにより、カプサイシン負荷試験、静脈血酸素分圧測定、functional MRI、化学物質負荷試験、皮疹の層別化、環境化学物質濃度の測定、等の診断法としての可能性や高脂血症治療薬であるコレステリドによる治療の可能性、等について検討され、今後の方向性を示すことができた。一方、これまで実施されることがなかった医療経済学的共同研究として、医療施設の診療状況及び患者実態調査が行われ、医療者側の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)、高橋 清、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)、永井博弐、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、今岡通厳(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、茶菌英明、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。現在シックハウス症候群診療を行っている施設においては、シックハウス症候群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、患者のシックハウス症候群診断、治療を適切に行い得る施設の拡充はもとより、それ以前にシックハウス症候群疑い患者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。本研究においては、シックハウス症候群の診断基準の統一を図り、シックハウス症候群としての健康障害の発症病態機序及び診断・治療法に関して基礎・臨床医学的研究を進め、診断・治療の手引きを作成し、一般臨床医でもシックハウス症候群患者の診断・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、シックハウス症候群の疾患概念の確立を図る。平成20年度には、医療経済学的研究として、共同調査研究である

患者実態調査及び個別研究の3年間のまとめを行うとともに、相澤班との合同班研究として、過去2年間及び前期3年間の個別研究及び全体研究の結果の検討を踏まえ、一般臨床医の日常シックハウス症候群患者診療に役立つ診断マニュアルを作成する。

B. 研究方法

(1) 医療経済学的研究としての共同調査研究：①シックハウス症候群を診療している施設における診療実態調査では、班員の所属する7SHS診療施設における診療収支調査を実施した。②シックハウス症候群・化学物質過敏症患者実態調査では、日常臨床の場で、シックハウス症候群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(172名)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、症状の内容や発現場所、家族状況、対処方法、さらには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。

(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下記の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[西間三馨研究分担者]、②皮膚粘膜病変からみたホルマリン等による影響とシックハウス症候群に対する発疹学的調査[池澤善郎研究分担者]、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[長谷川真紀研究分担者]、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[中村陽一研究分担者]、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 [木村五郎研究分担者]、⑥ホルムアルデヒドの鼻粘膜への影響 [岡本美孝研究分担者]、⑦化学物質過敏症の実態とその診断方法に関する研究 [小倉英郎研究分担者]

（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 [田中宏幸研究分担者]、②シックハウス症候群の疾患概念に関する基礎的動物研究 [坂本龍雄研究分担者]、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 [内尾英一研究分担者]

（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作成：相澤班との合同班研究としてシックハウス症候群診断基準を作成した。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員の分担執筆により作成した。

（倫理面への配慮）

本研究は各研究分担者施設に受診中のシックハウス症候群患者へのアンケート調査、検体測定、各種臨床データの解析等を必要とするため、臨床的研究についてはとくに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、自発的な承諾を得た後に研究を実施した。研究で知り得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

①シックハウス症候群を診療している施設における診療実態調査（7施設）：①年間の新規受診 SHS 患者は、数名～100 名、②年間通院患者数は、5 名～200 名、③SHS を扱う特別の診療科があるのは、3 施設、④専用部門のある施設での年間維持費用 71 万円～1000 万円、⑤SHS 診療に関わる医師は 1～3 名、専任医師配置は 2 施設で 1 名のみ、⑥入院診療可能施設 3 施設、⑦負荷試験実施 4 施設、⑧保険診療 5 施設、一部自費 2 施設、⑨全施設が現状は病院経営上採算性でマイナス評価、⑩問題点として、診断基準の未確立、治療法の未確立、一人当たりの長い診療時間、保険での査定。

②シックハウス症候群・化学物質過敏症患者実態調査（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[西間三馨研究分担者]: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。

1. 最近に至り室内の 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おり、狭義の SHS (2 型) は少なくなってきた。3. 新分類における狭義の SHS (2 型) は全患者の 54.8% であった。4. カブ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。5. 新分類 (1 型～4 型) での比較では、2 型と 3 型 (VOC_s 曝露は考えにくい症例) の間では有意に 3 型が過敏であるという差がみられた。6. sensitivity と specificity をみると、cut off 値は 4～5 管 (LogC₅ = -0.01～0.29) と考えられた。7. アンケートによる予後調査では狭義の SHS (2 型) は比較的良好な予後であった。

②皮膚粘膜病変からみたホルマリン等による影響とシックハウス症候群に対する発疹学的調査[池澤善郎研究分担者]: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を重視した SHS の層別化が試案として提案された (平成 12 年度～14 年度の厚労省健康科学総合研究事業「シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究 (石川 哲班)」で岩月ら)。これをたたき台として、実際の症例を通じて、この分類の有用性を検討した。その結果、皮膚粘膜症状を扱う機会の多い皮膚科医には理解しやすいものであり、SHS を早期に発見し早期に対策をとることに役立つと思われた。

また、この分類は私たちに改変を提案した。

次に 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。

SHS の症状としては皮膚粘膜症状が重要であるが、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。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。再び NPO 化学物質過敏症支援センターの協力を得て、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、475 名から回答が寄せられこれを解析した。結果は次のようである。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れる事が期待される。

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[長谷川真紀研究分担者]: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体調不良を指すが、症状と化学物質の関係は必ずしも客観的に立証できるとは限らない。我々の施設では患者の体調不良を起こす場所の環境調査(化学物質濃度測定)を行い、また化学物質負荷試験を行うことにより、シックハウス症候群・化学物質過敏症の診断を試みた。環境調査では passive sampling 法によりホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、トルエン、キシレン、p-ジクロロベンゼン、スチレン、エチルベンゼンの濃度を測定し、体調不良を起こす場所の濃度とそうではない場所の濃度を比較した。また化学物質負荷試験を行うことにより化学物質の関与をより厳密に行うことを試みた。環境調査では p-クロロベンゼンを

除き、極端に化学物質濃度の高い場所はなかった。化学物質負荷試験ではオープン試験で40例中18例、シングルブラインド試験で11例中4例の陽性例をみた。

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[中村陽一研究分担者]:シックハウス症候群において臨床的に問題となるのは多種化学物質過敏状態(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」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。18年度は、①新築開院2年目の医療施設に勤務する職員のうち、開院時と1年目に実施した48名の化学物質過敏症に関する問診結果より、何らかの症状や潜在的な化学物質過敏状態の進展が疑われる群とそうでない群を抽出すると共に、②簡易式VOC負荷試験装置を作成設置した。19年度は、①前年度に抽出した潜在的なMCS素因者および共通の環境にありながら素因を有さない者を対象として、②前年度に設置された同装置を用いた負荷試験を実施し、有用な客観的検査の検出を試みた。結果として、MCS素因群4名、非MCS素因群4名、計8名と数は少なかったが、これらの方法によりMCSの診断を目的とした負荷試験を実施することの有用性が示唆された。20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。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られた。

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 [木村五郎研究分担者]：H18年度および19年度は、シックハウス症候群及び化学物質過敏症状を主訴とする患者に対して質問票の郵送による、症状経過調査を行った。初診時からの症状全般の改善率は、69.2%と、比較的良好であり、症状は「やや改善」程度が多く、症状消失はわずかであった。症状改善が化学物質をさけているためなのか、過敏性そのものが改善しているかについては、76.1%の人が、前者であり、後者は、23.9%のみであった。また、季節による症状の変化については、春夏秋冬の順に悪化が多く、理由は、殺虫剤、農薬の散布、換気不足などであり、改善する季節は冬、夏、秋であった。夏は、換気しやすく、冬、秋は低温のため揮発が少ない事が理由であった。改善の内容は、過敏性そのものが改善したというよりも、化学物質をさけているための改善であるという意識が強く、転居や転職、生活範囲の制限などによって症状の改善が得られている場合が多いと考えられた。H20年度は、化学物質を低減したクリーンルームにおける、ホルムアルデヒド、トルエン、キシレンによる負荷テストの解析を行い、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い、急

性期の症状を評価した。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った。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、負荷テストで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 [岡本美孝研究分担者]：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。ただ、ヒスタミン受容体以外の知覚受容体を介していることが示唆された。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多く含まれており、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。

⑦化学物質過敏症の実態とその診断方法に関する研究 [小倉英郎研究分担者]：シックハウス症候群(SHS)および化学物質過敏症

(CS)患者、各2例に高脂血症治療薬コレステリドを投与した。有害事象として、腹満、便秘を各1例認めたが、1例は内服継続可能であり、他の1例は半量に減量し、投与した。投与期間は10～18ヵ月であった。投与前の血清コレステロール値は165～239mg/dlであり、全例投与後低下した。QEESI問診表4尺度の点数は投与後低下する傾向を示したが、特に「症状」及び「日常生活への障害」の低下が著明であった。4尺度の平均点数が有意に低下したのは、4例中2例であった。

当院受診SHSおよびCS患者27例を対象に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SHSおよびCS例が14名と最も多く、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。発症後の期間は6.0±3.6年であった。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[田中宏幸研究分担者]: これまでに分担研究者らは、シックハウス症候群の発症ならびに病態形成の機序の解明を目的とし、ホルムアルデヒド(FA)に対するマウス皮膚反応について検討を行ってきた。その結果、FA(2・10%)の反復塗布により耳介腫脹が生じることを明らかにした。そこで、本研究ではFA誘発皮膚炎の病態形成におけ

る機能分子の探索を行った。すなわち、マウスの耳介の表裏に1%あるいは5%のFA(溶媒: アセトン)を週1回、計5回反復塗布し、最終塗布24時間後の耳介組織における各種機能分子のmRNA発現をreal time RT-PCR法を用いて解析したところ、FAの濃度に依存したinterleukin-4(IL-4)、および各種神経栄養因子ならびに侵害刺激の受容体であるtransient receptor potential vanilloid 1(TRPV1)のmRNA発現の亢進が認められた。そこで、これら機能分子の病態形成における意義を検討する目的で、NGFの低親和受容体p75^{NTR}、IL-4、IL-13またはTRPV1いずれかの遺伝子を欠損(KO)させたマウスおよびそれぞれの野生型(WT)マウスにFAを反復塗布し、生じた耳介腫脹の程度を比較したところ、WTマウスに比し、いずれのKOマウスにおいても耳介腫脹の減弱が認められた。さらに、NGFの高親和性受容体であるtrkAのtyrosine kinase阻害薬であるAG879およびk252aまたはTRPV1受容体拮抗薬であるcapsazepineをマウスへ処置することによって、FA反復塗布による耳介腫脹が有意に抑制された。以上の成績より、FA反復塗布によって誘発される皮膚炎にはTh2優位な免疫反応ならびに神経栄養因子、TRPV1を介した神経原性炎症が関与している可能性が推察された。一方、シックハウス症候群の治療的観点から免疫抑制剤であるプレドニゾンおよびFK506がFA反復塗布による皮膚炎に及ぼす影響について検討を行ったところ、両薬物は本反応を用量依存的且つ有意に抑制した。さらに、FK506投与群ではvehicleのみを投与した群に比し、NGFおよびTRPV1のmRNA発現の減

弱が認められた。したがって、FK506 は、NGF や TRPV1 を介した神経原性炎症を抑制することで薬効を発揮することが示唆された。

②シックハウス症候群の疾患概念に関する基礎的動物研究[坂本龍雄研究分担者]：シックハウス症候群の診断・治療を向上させるためには、この症候群の病態解明をいっそう進める必要がある。本研究では、シックハウス症候群の病態のひとつである知覚神経刺激に対する過剰反応(いわゆる知覚神経過敏)を有する動物モデルの作成を試みた。

【研究 1】ラットにホルマリン塗布及びインドメタシン全身投与を行うと、皮膚の知覚神経 C 線維から遊離されるタキキニンによる神経原性皮膚血漿漏出が増強される(予備実験結果)が、このような神経原性炎症の増強は主に C 線維の増生によって引き起こされると推定される。そこで、ホルマリン塗布及びインドメタシン腹腔内投与により皮膚の神経栄養因子(NGF・BDNF)の産生が増加し、その結果、C 線維の増生が誘導される可能性について検討した。Wistar ラットの腹部を剃毛し、片側にホルマリン(10%)またはカプサイシン(10mM)を塗布し、反対側にそれぞれの溶解液を塗布した。1 週間後、全身麻酔下にエバンスブルーを静注し、剃毛したラット腹部皮膚にカプサイシン(10mM)を塗布し、40 分後に皮膚標本を採取した。皮内に漏出したエバンスブルーをホルマミドで抽出し、血漿漏出量の指標とした。次に、ホルマリン塗布またはインドメタシン腹腔内投与 28 時間後または 1 週間後に腹部皮膚を採取し、皮膚組織中の NGF およびサブスタンス P(C 線維)を蛍光免疫染色法を用いて検出した。ホルマリン塗布及びインドメタシン腹腔内投与のいずれにおいてもカプサイシン塗布によ

る皮膚血漿漏出を増強した。また、いずれの刺激も 28 時間後の真皮層における NGF の産生増加、1 週間後の真皮層の C 線維の増生を引き起こした。一方、カプサイシン塗布はこれらの皮膚反応を著しく減弱した。ホルマリン塗布及びインドメタシン腹腔内投与は皮膚の C 線維の増生を促進し、カプサイシンによる神経原性炎症を亢進させたと考えられた。

【研究 2】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。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 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、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。また、成熟の Wistar 雄性ラット(8 週齢)にホルマリン(1%)を 30 分間吸入し、その 1 週間後にカプサイシン(75 μ 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ン吸入群で増強した。

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[内尾英一研究分担者]:シックハウス症候群(SHS)において、眼症状は観察、評価が比較的容易にできる所見である。今回はまず、ラット及びモルモット動物モデルを用いて、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、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た。また、臨床例についても、その病態のアレルギー性炎症パラメータの中から、涙液IgEおよびECP(eosinophil cationic protein)濃度を検討した。対象としてSHS症例で、13例と通年性アレルギー性結膜炎(PAC)16例とした。涙液総IgE定性検査は免疫クロマトグラフィー法(アレロウオッチ[®]涙液IgE(日立化成))、涙液ECP値は濾紙採取した涙液から、AlaSTAT microplate ECPキット(Diagnostic Products Corporation, USA)で測定した。発症早期の臨床重症度はSHS、PAC間に差はなかったが、経過後の軽症化はSHSが早かった。涙液総IgE陽性率はSHS

がPACより有意に低かった。涙液ECP濃度は、day7およびday14において、SHSがPACより有意に低値であった。

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。また、涙液総IgEと涙液ECPについては、これまでの研究と同様に、SHSはアレルギー性眼疾患とは異なる病態に基づくことが示唆され、症状発現時に全身アレルギー性パラメータの変動も少ないことが示された。

(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作成:相澤班との合同班研究としてシックハウス症候群診断基準を作成した。初年度作成の暫定基準をその後の数回の合同班会議での検討を経て、最終的な診断基準を確定した。

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: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。[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・日常生活暴露評価、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

本研究班の特徴は、構成研究者の基本研究・診療分野がアレルギー疾患であることである。シックハウス症候群は、眼・鼻・皮膚・気道系臓器における各種症状を訴えるため、アレルギー疾患との類似性が考えられてきた。本研究班及び前任研究班である鳥居班では、「シックハウス症候群はアレルギー疾患であろうか?」という命題を基礎に掲げつつ、日常診療で対象としている患者さん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てきた。そして、3年間の本研究班の研究の結果としては、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ということ班全体の合意が得られた。

医療経済学的研究としては、シックハウス症候群を診療している7施設における診療実態から、本疾患の診療報酬上の取り扱いの不十分さによる医療経営上の困難さが浮き彫りにされたことは、今後の医療政策上に何らかの対処法を求めることの必要性が明らかになった。また、SHS患者の実態調査では、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。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。これら医療経済学視点からの調査で明らかになったのは、シックハウス症候群の医学的認知度と社会的認知度において未だ不十分な点が多いことと、行政としての対応の必要性が高いことが示されたと思われる。

シックハウス症候群については、未だ明確な病態機序は不明ではあるが、動物実験を中心とした基礎研究により、ホルムアルデヒドを中心とする化学物質曝露により、各種免疫系関連サイトカイン、ケモカインの関与が明らかになってきた。また、個別臨床研究としては、日常診療の場からの情報の蓄積、診断法の実施、治療法の実施等の積み重ねにより、カプサイシン負荷試験、静脈血酸素分圧測定、functional MRI、化学物質負荷試験、皮疹の層別化、環境化学物質濃度の測定、等の診断法としての可能性や高脂血症治療薬であるコレステミドによる治療の可能性、等について検討されてきた。まだ、確立とまではいかないが、今後の方向性は示すことができたと考える。一方、これまで実施されたことがなかった医療経済学的共同研究として、医療施設の診療状況及び患者実態調査が行われ、医療者側の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、シックハウス症候群診療についての中心的施設である北里

研究所病院受診患者を主たる対象として研究を進めてきた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べく診療マニュアルが作成されたことは、大きな成果である。マニュアルの構成は、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・日常生活暴露評価、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、である。

今後は、病院経営上、我が国の保険診療の中で、十分実施可能な診療報酬の配慮を望むところである。

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

長谷川真紀：化学物質過敏症（杉本恒明、矢崎義雄編）内科学 1973-1976, 2007

長谷川真紀：シックハウス症候群とアレルギーの関連 臨床免疫・アレルギー科 46: 165-169, 2006

長谷川真紀：シリーズ・アレルギー疾患及び関連疾患 シックハウス症候群・化学物質過敏症 医療の広場 46:10-13, 2006

長谷川真紀：特集「環境と皮膚アレルギー」化学物質過敏症 皮膚アレルギーフロンティア 4:135-139, 2006

長谷川真紀：シックハウス症候群・化学物質過敏症研究の現状と今後の展望 アレルギーの臨床 28:237-238, 2008

長谷川真紀：シックハウス症候群・化学物質過敏症の診療 医療 63: 11-17, 2009

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

Fujishima H, Fukagawa K, Takano Y, Okamoto S, Nakagawa Y, Uchio E, Yokoi N, Fukushima A, Takamura E: The early efficacy of topical levocabastine in

patients with allergic conjunctivitis. *Allergol Int* 55: 301-303, 2006

内尾英一：アレルギー性結膜炎のリモデリングーサイトカインの面からー。アレルギー・免疫 13: 1148-1153, 2006

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

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

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)

田中宏幸, 稲垣直樹, 永井博式: シック

ハウス症候群の発症 - マウス皮膚炎モデル - *臨床免疫・アレルギー科* 46: 188-192, 2006

Futamura 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*

木村五郎, 岡田千春, 宗田 良, 高橋 清. シックハウス症候群. *総合臨床* 2007; 56: 1845-1847.

木村五郎, 高橋 清. IV.アレルギー性疾患 22.シックハウス症候群. *臨床アレルギー* (改訂第3版)宮本昭正監修, 南江堂, 東京, 2007.

木村五郎 シックハウス症候群の診断一負

荷テストの現状と問題点. 臨床免疫・アレルギー科, 2006; 46: 170-174.

木村五郎. 屋内化学物質と過敏症状. アレルギー科 2003; 16: 450-455.

岡田千春. 化学物質過敏症. アレルギーの臨床 2004; 24: 50-54.

岡田千春 宗田 良. 化学物質過敏症 日本内科学会雑誌 2004; 93 巻, 10 号, 2153-2158.

2. 学会発表

長谷川眞紀、大友守、秋山一男：天然化学物質（ α -ピネン）によるシックハウス症候群の1例（ミニシンポジウム4）第18回日本アレルギー学会春季臨床大会 2006

長谷川眞紀、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季臨床大会 2007

大友守、長谷川眞紀、秋山一男：シックハウス症候群の最大原因物質としてのパラジクロロベンゼン 第20回日本アレルギー学会春季臨床大会 2008

長谷川眞紀、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

中村陽一 他：当院の化学物質過敏症外来受診者に関する検討 第57回日本アレルギー学会秋季学術大会 2007.11.2 横浜

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春季学術大会 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

東 明香、齋藤朝香、田中宏幸、稲垣直樹、永井博式：ホルムアルデヒド（FA）反復塗布マウス皮膚炎モデルの解析 第56回日本アレルギー学会総会 一般演題 11 2006. 11. 2. 東京

田中宏幸、稲垣直樹、永井博式：揮発性有機化合物の反復塗布によるマウス皮膚炎モデルの解析 第57回日本アレルギー学会総会 シンポジウム7 2007. 6. 11. 横浜

下内鮎美、田中宏幸、齋藤朝香、稲垣直樹、永井博式：ホルムアルデヒド（FA）反復塗布マウス皮膚炎モデルの解析 第57回日本アレルギー学会総会 一般演題 95 2007. 11. 1. 横浜

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、岐阜、2009 年 6 月 (発表予定)
- 小倉英郎、中村陽一：化学物質過敏症及びシックハウス症候群の検討。第 56 回日本アレルギー学会、11. 2006
- 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. 79th 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, Miyake M, Kimura R, Morii S, Ito K.
Exaggerated neurogenic and allergic inflammation in the skin of rats treated with systemically administered indomethacin. American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Asthma & Immunology annual Meeting, San Diego 2007, 2, 23-27.
- Morii S, Kondo F, Ikai Y, Miyake M, Futamura K, Ito K, Sakamoto T.
Tacrolimus hydrate ointment inhibits skin plasma extravasation induced by topically applied *m*-xylene but not capsaicin in rat. American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting, San Diego 2007, 2, 23-27.
- 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. 13th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 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 β_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.

坂本龍雄、三宅美緒、森井志歩、木村量子、広瀬 泉、二村昌樹、伊藤浩明

ミニシンポジウム「アトピー性皮膚炎」

ラット皮膚へのホルマリン塗布は内因性タキキニンによる皮膚血漿漏出反応を増強する

第56回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2006.11.2-4.

三宅美緒、坂本龍雄、森井志歩、木村量子、広瀬 泉、二村昌樹、伊藤浩明

ミニシンポジウム「アトピー性皮膚炎」

ラット皮膚へのホルマリン塗布は内因性タキキニンによる皮膚血漿漏出反応を増強する—その機序の解明

第56回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2006.11.2-4.

坂本龍雄、三宅美緒、森井志歩、木村量子、広瀬 泉、二村昌樹、伊藤浩明、森下雅史

ラット皮膚へのホルマリン塗布は皮膚知覚神経C線維を増生させる—薬物制御の試み

第43回日本小児アレルギー学会、幕張、

2006.11.25-26.

森井志歩、三宅美緒、木村量子、広瀬 泉、二村昌樹、伊藤浩明、近藤文雄、猪飼誉友、坂本龍雄

タクロリムス軟膏はラット皮膚へのキシレン塗布による血漿漏出を制御するがカプサイシン塗布による血漿漏出を抑制しない

第43回日本小児アレルギー学会、幕張、2006.11.25-26.

武田将典、木村量子、大島美穂子、三宅美緒、二村昌樹、伊藤浩明、坂本龍雄

気道の神経原性炎症における加齢変化—動物モデルを用いた基礎研究

第44回日本小児アレルギー学会総会、名古屋、2007.12.8-9.

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. 研究分担研究者 総合研究報告書