

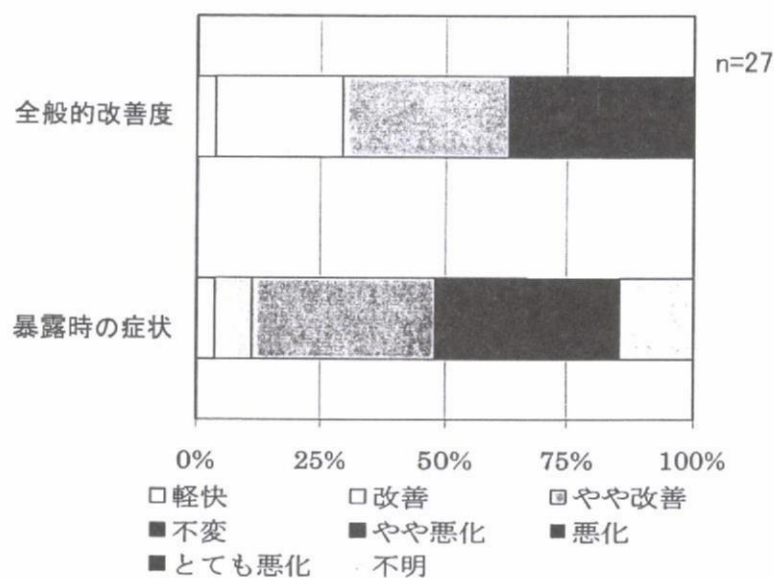
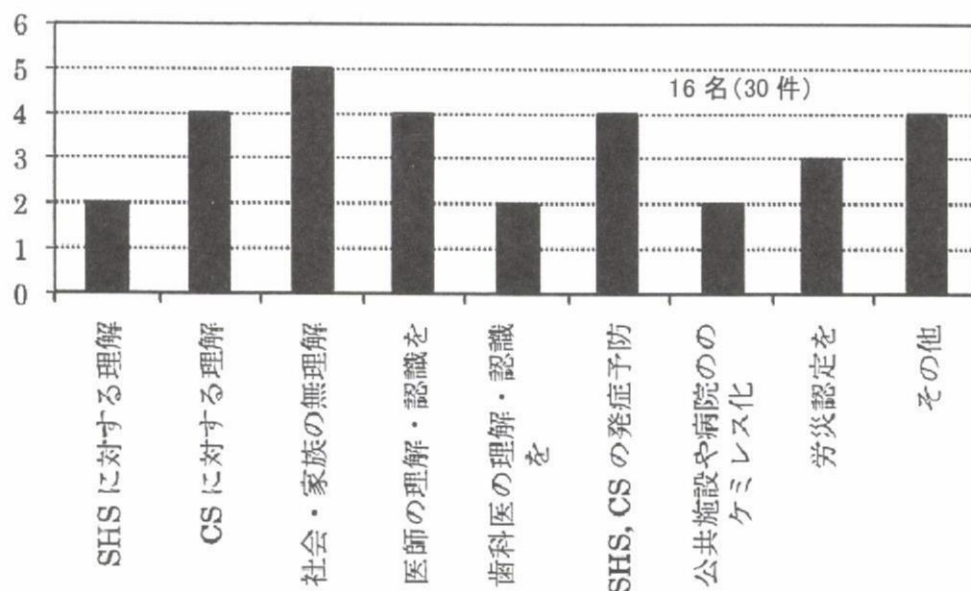


図4 シックハウス症候群、化学物質過敏症の予後



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5 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。

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年度は、新築建造物内で勤務に従事する者を対象とする問診を経時的に実施し、共通の環境条件下で潜在性化学物質過敏状態の進展が疑われる群とそうではない対照群を抽出し、背景因子を比較検討する、化学物質過敏状態の診断補助を目的とした比較的安価な簡易式のVOC負荷試験装置を作成し、その有用性を検討する、の2項目を目的とした。

19年度は、①昨年度に作成した比較的安価なVOC負荷試験装置の有用性検証、②同試験装置による有用な客観的臨床的指標の検出、③新築建造物における勤務者から問診票により抽出した潜在的な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

者を対象とした比較試験の有用性検討を目的とした。

20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

【18年度】

1) 潜在性化学物質過敏状態に関する解析

横浜市立みなと赤十字病院の全職員のうち、平成17年の開院直後(5月)に化学物質過敏状態に関するQEESI問診票日本語版実施に協力を得られた196名のうち開院2年目(平成18年5月)にも同じ問診票を実施できたのは48名であった。同問診票の項目内にある、「化学物質暴露による反応」、「その他の化学物質暴露による反応」、「症状」の質問に対する回答(資料1)より得られた点数を、各々「MCS点数1」、「MCS点数2」、「症状点数」として、開院時の結果と1年後の結果で比較検討した。具体的には、これらは各々合計0点～100点の間の点数で表現されるものであり、総合点数が10点以上増加した者を「上昇群」、10点以上低下した者を「低下群」、それ以外の者を「不変群」として群別化した。

2) 簡易式VOC負荷試験装置の作成

横浜市立みなと赤十字病院アレルギーセンター内に2部屋よりなる簡易式のクリーンルームを作成し、その一つを負荷試験の前室(アンマスキングと各種検査の実施場所)に、他方をVOC暴露室とした(資料2)。

【19年度】

1) VOC負荷試験の健常対象者

18年度に実施したQEESI問診票の結果より「化学物質暴露による反応」点数(表1)と「症状」点数(表2)が明らかに高い4名をMCS素因群、この4名の各人と同部署で勤務する同姓かつ年齢差が±5歳以内で問診票の点数が低かった4名を対照の非MCS素因群として抽出した。結果として、8名全員が女性、年齢はMCS素因群が平均34歳(29～37歳)、非MCS素因群が平均34歳(30～36歳)、部署は両群とも病棟看護師2名、外来看護師1名、事務職員1名であった。

2) 簡易式VOC負荷試験

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時間待機後に負荷室に入室し、経時的モニター(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15分間の室内空気

のみの注入により、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ることとした。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(NO)(文献2、3)と呼気凝縮液中酸化ストレス(文献4、5)、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6)、③中枢神経機能の評価項目として、Trail Making Test(文献7、8)および重心動揺計(アニマグラビコーダGS31)を実施した(文献9、10)。その他の検査として静脈血ガス分析を実施した。

【20年度】

1) VOC負荷試験の対象MCS疑い患者

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11)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。

2) 簡易式VOC負荷試験

平成19年度と同様の手順により負荷試験を実施したが、重心動揺計は実施せず、中枢神経機能評価試験としてTrail Making Testに加えてWeis-III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

【18年度】

開院時の結果と1年後での「症状点数」、「MCS点数1」、「MCS点数2」各々について、「上昇群」、「低下群」、「不変群」に群別化して、「性別」、「年齢別」、「部署別」、「喫煙の有無別」、「アレルギーの有無別」等について検討したが、統計学的有意差は認められなかった(図1-15)。また、「性別」、「年齢別」、「部署別」、「喫煙の有無別」、「アレルギーの有無別」に「症状点数」、「MCS点数1」、「MCS点数2」の変化についても検討したが、有意差は認められなかった。また、開院時と1年後での「症状点数」、「MCS点数1」、「MCS点数2」の各々の10項目の変化を個別にみると、症状点数については上昇した項目と低下した項目が混在したが(図16)、潜在性の化学物質過敏状態を示すと考えられる「MCS点数1」、「MCS点数2」については、項目別でも変化がみられなかった(図17、18)。

【19年度】

1) 呼気中NO(図19)

FA負荷前後の呼気中NO平均値は、MCS素因群(4名)で負荷前21.5(parts per billion)、負荷後26.1、非MCS素因群(4名)で負荷前22.8、負荷後25.9と2群での変化の程度に差異はみられなかったが、MCS素因群4名中の1名では負荷前後の変化が39.8から56.4と明らかに上昇した。

2) 呼気水中の酸化ストレス(図20、21)

FA負荷前後におけるd-ROM(活性酸素代謝物)の平均値は、MCS素因群(4名)で負荷前1.88(U.CARR)、負荷後5.92、非MCS素因群(4名)で負荷前2.675、負荷後1.32と、統計学的有意差はないもののMCS素因群のみで上昇傾向が認められた。そのうちわけとしては、MCS素因群4名のうち1名で3.66から18.29と著明な上昇がみられた(この1名は前述の呼気NOが負荷前後で明らかに上昇した1名とは別の対象者である)。なお、同時に測定した末梢血中のd-ROM平均値は、MCS素因群(4名)で負荷前124.8(U.CARR)、負荷後117.5、非MCS素因群(4名)で負荷前114.3、負荷後117.3と、両群共に負荷前後で変動はみられなかった。

3) 呼吸機能(フローボリュームカーブ)

MCS素因群、非MCS素因群共に、負荷前の呼吸機能は正常であり、FA負荷による有意の変動はみられなかった。

4) 電子瞳孔計による対光反応(表1)

非MCS素因群4名でのFA負荷前の各種検査値は一定の傾向はみられず、4名共負荷後にほとんど変化もみられなかった。これに対し、MCS素因群4名中3名では、負荷前より或いは負荷により縮瞳相の賦活誘導(交感神経系の抑制の傾向)がみられた。

5) Trail Making Test(図22、23)

同テストでFA負荷前に8名に個人差はあったものの、FA負荷後の実施は2回目となるので、非MCS素因群4名では全体に達成時間が不変あるいは短縮される傾向であった。これに対してMCS素因群4名では不変あるいは延長の傾向があり、特に数字とひらがなの組み合わせで著明であった。

6) 重心動揺計

重心動揺計による内耳障害および中枢性障害の評価については、MCS素因群、非MCS素因群共に、負荷前後で有意の変動はみられなかった。

7) 末梢静脈血酸素分圧(図24)

末梢静脈血酸素分圧は、MCS素因群、非MCS素因群いずれも負荷前には正常範囲であったが、MCS素因群の4名中3名、非MCS素因群の4名中1名でFA負荷により上昇がみられた。両群で有意差はなかったが、MCS素因群で上昇傾向が強かった。

【20年度】

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25)。

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26)。職業は、事務職、専門・技術職が多かった(図27)。また、65%の症例でアレルギー疾患の合併がみられた(図28)。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29)。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30)。

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、後日に室内気のための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31)。

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32)。

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 ? Eq/L)と抗酸化力 Biological Antioxidant Potential(負荷前:515.2±83.7、負荷後:512.4±132.7 ? Eq/L)は共に一定の傾向を示さなかった(図33)。

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34, 35)。

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36)。

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37, 38)。

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(PvO₂)

FA負荷前後のPvO₂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±16.1 mmHg)、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±18.2 mmHg)(図39)。

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PvO₂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40)。

D. 考察

MCSの本態は未だ不明であり、信頼に値する診断基準、予防法や治療法がない現状である。その理由として、共通の環境条件での発症者と非発症者との厳密な比較検討が難しいことがあげられる。18年度は、新築建造物内で勤務に従事する者を対象とする問診を経時的に実施し、共通の環境条件下で潜在性化学物質過敏状態の進展が疑われる群とそうではない対照群を抽出し、背景因子を比較検討した。問診票で群別化した「症状点数」、「MCS点数1」、「MCS点数2」各々についての「上昇群」、「低下群」、「不変群」の3群間に背景因子の違いは見出せず、「化学物質過敏状態」の潜在的な進展を一般的な背景因子から予測することは困難であった。

本研究の主たる目的の一つである、「比較的安価なVOC負荷試験装置の有用性を検証する」ことは基本的な確認事項であった。本装置の性能として問題がないことは前もって確認済みであるが、今回のVOC負荷試験への実際の使用についても特に問題はなかった。また、もう一つの重要な目的は、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」で無反応の客観的な臨床的指標を見いだすことである。臨床的指標としての候補の選定

は難しいが、MCS患者の症状の多くが、粘膜刺激症状、自律神経失調様症状、精神症状のいずれかに属することより、今回のようないくつかの検査項目について検討した。

2年目の19年度は、MCS疑い患者ではなく、18年度に実施したQEESI問診票の結果より抽出されたMCS素因群および同部署で勤務する同姓かつ年齢差が±5歳以内で問診票の点数が低かった非MCS素因群を対象とした。

その結果、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、前2者については有意差こそなかったもののMCS素因群で変化率が高い傾向がみられた。呼吸機能については変化がなかった。自律神経失調症状の評価指標として実施した電子瞳孔計による対光反応では、非MCS素因群4名でのFA負荷前の各種検査値は一定の傾向はみられなかったものの、4名共負荷後においてほとんど変化がみられなかった。これに対し、MCS素因群では、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。中枢神経系の評価指標としてはTrail Making Testと重心動揺計を実施した。Trail Making Testは、統計学的有意差はなかったものの、今回検討した検査の中では、最もMCS素因群、非MCS素因群の間で負荷前後の変化に差異がみられた。重心動揺計については、有用性は見出せなかった。末梢静脈血酸素分圧(PvO₂)は、以前より専門施設でMCS患者に実施されている検査であるが、MCS素因群と非素因群では一定の傾向はみられなかった。

以上の結果を踏まえて、最終の20年度は当施設の化学物質過敏症外来受診者81例を対象として検討した。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PvO₂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、PvO₂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PvO₂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

1) 新築建造物内という共通の環境条件において実施

した QEEI 問診による、MC S 素因群と非素因群の解析では、「化学物質過敏状態」の潜在的な進展についての背景因子を検出することはできなかった

2) 簡易式 VOC 負荷試験装置は MC S の診断目的の使用において十分に有用である可能性が高く、同装置を用いた VOC 負荷試験により「MC S が強く疑われる者」のみで反応し、「MC S が否定できる者」で無反応の客観的な臨床的指標を見いだす作業は、MC S の診断目的で有用な方法であると考えられた。

3) 当施設の化学物質過敏症外来受診患者の過半数で MC S 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。

4) MC S 疑い症例は、年齢 30～40 歳代の女性が多かった。職業は、事務職、専門・技術職が多く、アレルギー疾患の合併が多かった。SHS を契機とした発症が多く、初発症状は粘膜皮膚刺激症状と神経症状に集約された。

5) 簡易式 VOC 負荷試験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。

6) 実施した 6 種類の客観的検査のうち、負荷試験により有意な変化を示した検査は、FeNO、集中力テスト、PvO₂ 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 PvO₂ の 2 者のみであった。

7) MC S 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ものであり、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

1) 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

2) 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

3) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

現時点では予定なし

I. 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) 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 測定法の実験。日本呼吸器学会雑誌 45 巻第 2 号：160-165、2007
- 3) 戸蒔雅文：非侵襲的気道炎症モニタリング。呼吸 22 巻第 7 号：649-655、2003
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 大野洋美、他：不安と重心動揺。自律神経 42 巻第 2 号：135-137、2005
- 10) 出村慎一、他：健常者のための重心動揺測定とその評価。教育医学 51 巻第 3 号：223-233、2006
- 11) 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

化学物質暴露による反応

様々な化学物質やにおいに対するあなたの反応を質問します。これらの化学物質、においに暴露されたときあなたが反応するかどうか、例えば頭痛がある、思考が困難になる、具合が悪くなる、呼吸が苦しくなる、胃がおかしくなる、めまいがする、などがあるかどうかお答えください。症状の強さを 0 から 10 までの数値でお答えください。症状がなければ 0、最も強い症状を 10 として当てはまる数値を一つだけ選んでください。すべての質問にお答えください。

0 = 全く問題はない

5 = 中程度に症状がでる

10 = これ以上ないほど強い症状がでる

1. 車の排気ガス (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
2. タバコの煙 (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
3. 殺虫剤、除草剤 (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
4. ガソリン臭 (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
5. ペンキ、シンナー (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
6. 消毒剤、漂白剤、バスクリーナー、床クリーナーなど (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
7. 特定の香水、芳香剤、清涼剤 (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
8. コールタール、アスファルト臭 (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
9. マニキュア、マニキュア除去液、ヘアスプレー、オーデコロン (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)
10. 新しいじゅうたん、カーテン、シャワーカーテン、新車のにおい (0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

化学物質不耐性点数 合計 _____ 点 (センターが記入)

その他の化学物質暴露による反応

前のページと同じ要領でお願いします。

0 = 全く問題はない

5 = 中程度に症状がでる

10 = これ以上ないほど強い症状がでる

1. 水道のカルキ臭、その他のにおい

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

2. キャンディー、ピザ、牛乳、油、天ぷら、肉、バーベキュー、タマネギ、ニンニク、香辛料、およびグルタミン酸ソーダ（味の素など）のような添加物などの特定の食物に対する反応

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

3. 何か習慣性になってしまっていたり、食べないと体調不良になるような特別な食物への反応

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

4. 食後一定時間気持ちが悪い

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

5. コーヒー、紅茶、日本茶、その他清涼飲料水、コーラ、ココア

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

6. コーヒー、紅茶、日本茶、その他清涼飲料水、コーラ、ココアを飲まないと、あるいはいつも飲んでいる量まで飲まないと気持ちが悪くなる

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

7. 少量のアルコール飲料（ビール、ワインなど）

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

8. 衣料品、金属装飾品、化粧品、スキンケアなど直接肌に触れるもの

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

9. 抗生物質、麻酔薬、鎮痛剤、精神安定剤、X線造影剤、ワクチン、経口避妊薬、インプラント（人工品の体内埋め込み）、入れ歯、避妊器具、その他の医学的材料または処置

(0 1 2 3 4

5 6 7 8 9 10)

10. 樹木や雑草の花粉、ハウスダスト（室内塵）、真菌（カビ）、動物の毛やふけ、虫さされ、食物に対する喘息、鼻炎、じんましん、湿疹などのアレルギー反応

(0 1 2 3 4

5 6 7 8 9 10)

その他不耐性点数 合計 _____ 点（センターが記入）

症 状

あなたの症状についての質問です。現在の症状を黒でシックハウス症候群、または化学物質過敏症になる前の症状を赤で記入してください。

0 = 全く問題はない

5 = 中程度に症状がでる

10 = これ以上ないほど強い症状がでる

1. 筋肉や関節の痛み、けいれん、こわばり、脱力：筋肉・関節・骨

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

2. 眼への刺激、やける感じ、しみる感じ、息切れ・咳・痰のような呼吸器症状、鼻汁がのどの奥の方に流れる感じ、風邪にかかりやすい：粘膜・呼吸器

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

3. 動悸（脈が速い、乱れる、とぶ）、胸部不快感、胸痛：心・循環

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

4. おなかの痛み、胃痙攣、膨満感、吐き気、下痢、便秘：胃腸

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

5. 集中力、記憶力、決断力低下、無気力などの思考力低下：認識

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

6. 緊張しすぎ、あがりやすい、刺激されやすい、うつ、泣きたくなったり激情的になりやすい、以前は興味があったものに興味がもてない、などの気分の変調：情緒

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

7. めまい、立ちくらみなどの平衡感覚の不調、手足の協調運動の不調、手足のしびれ、手足のチクチクする感じ、眼の焦点が合わない：神経・末梢神経

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

8. 頭痛、頭の圧迫感、詰まりすぎた感じ：頭部

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

9. 発疹、じんましん、アトピー性皮膚炎、皮膚の乾燥感：皮膚

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

10. 外陰部の痒み・痛み、トイレが近い、尿失禁、排尿困難、(女性は生理時の不快感、痛みなど)：泌尿器・生殖器

(0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10)

症状点数 合計 _____ 点 (センターが記入)

図 1

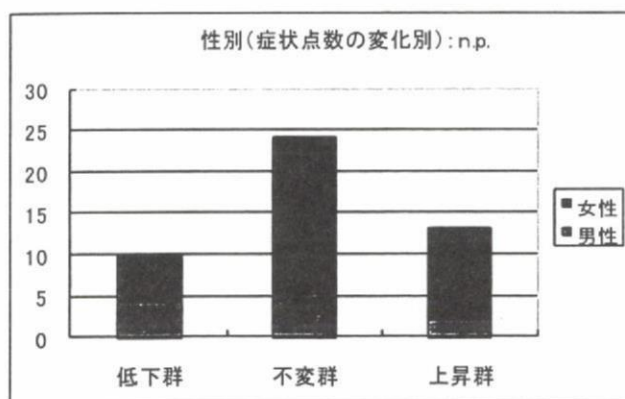


図 5

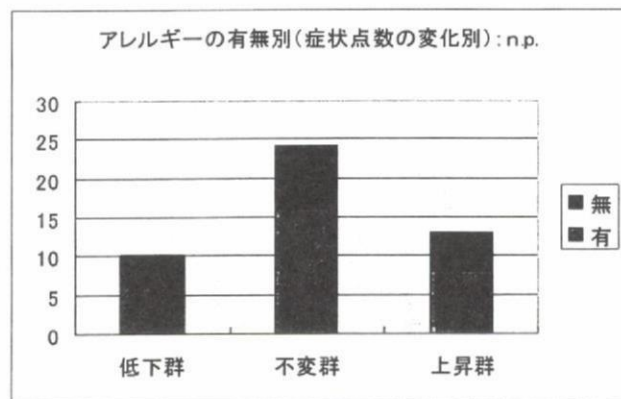


図 2

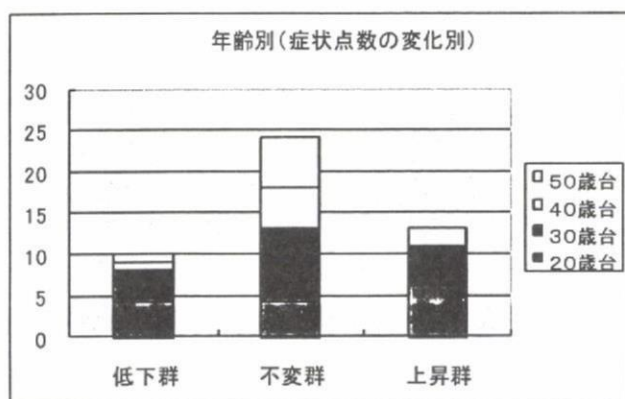


図 6

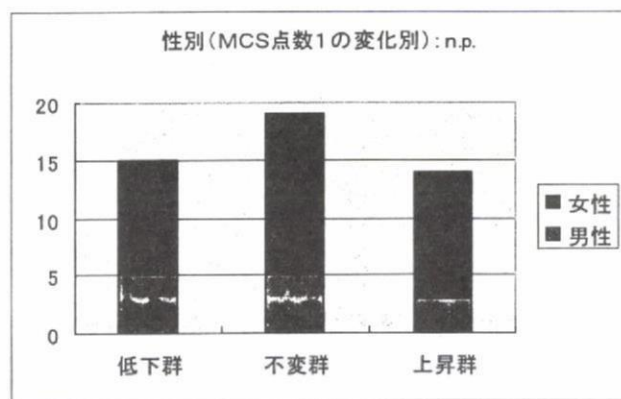


図 3

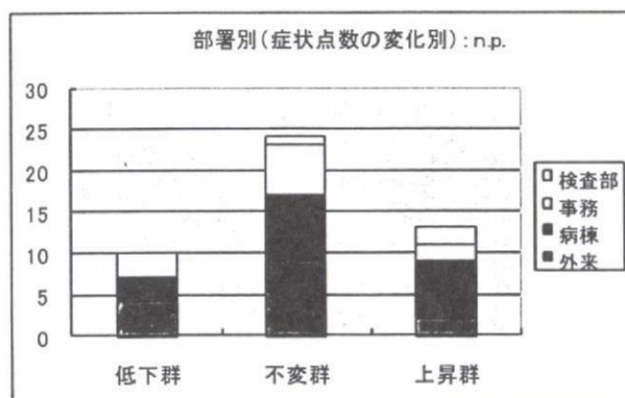


図 7

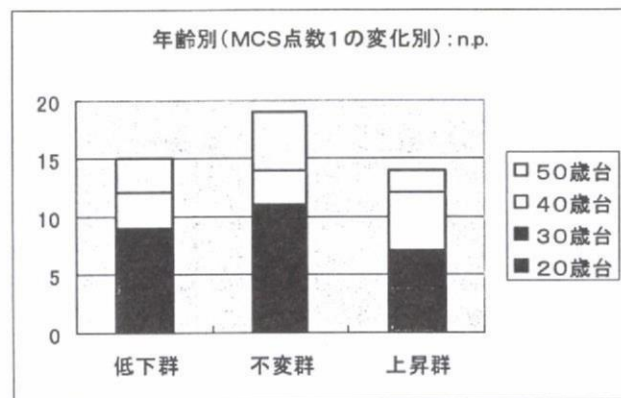


図 4

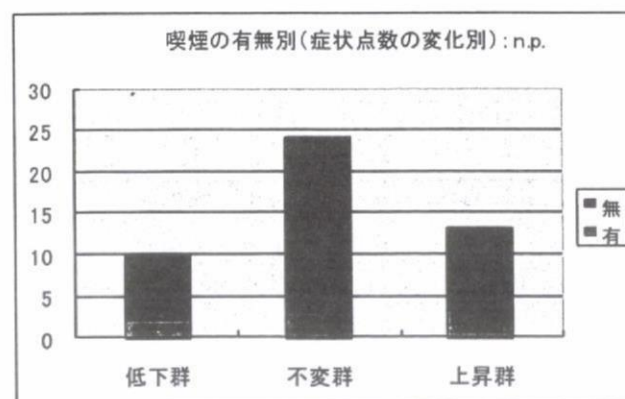


図 8

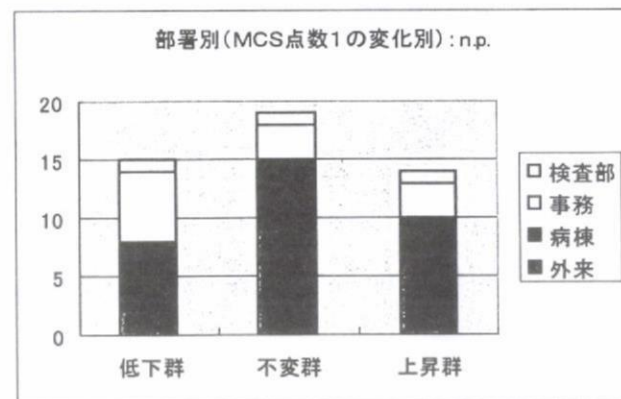


図 9

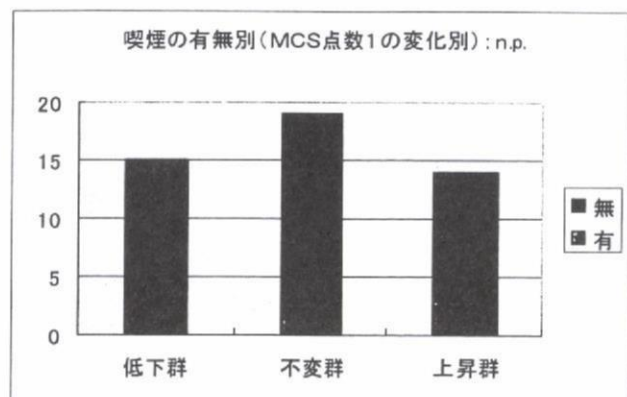


図 13

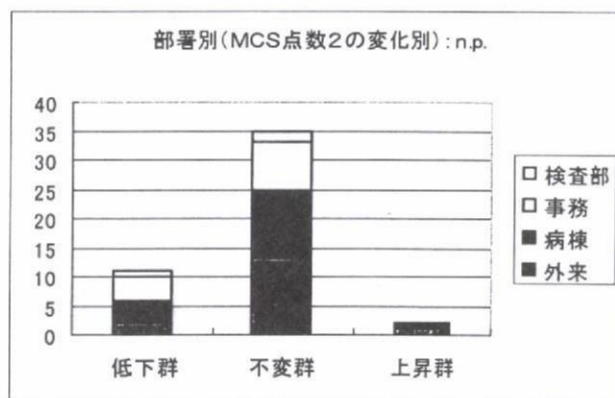


図 10

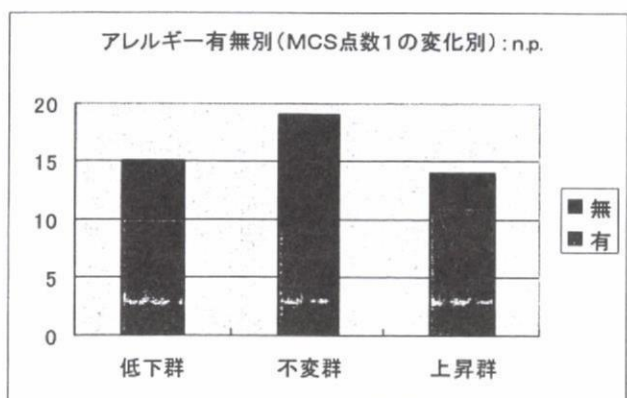


図 14

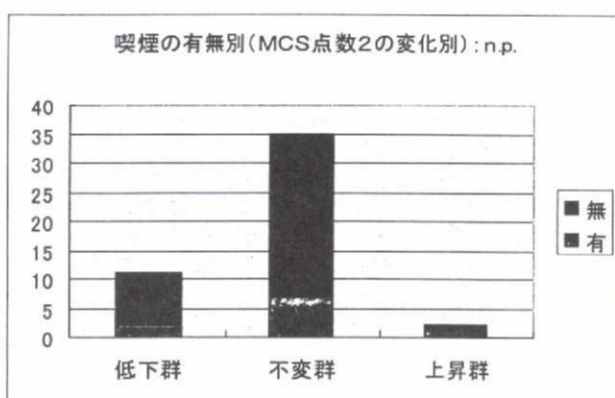


図 11

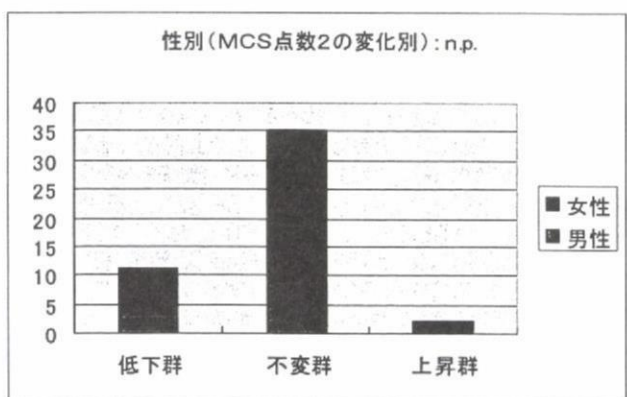


図 15

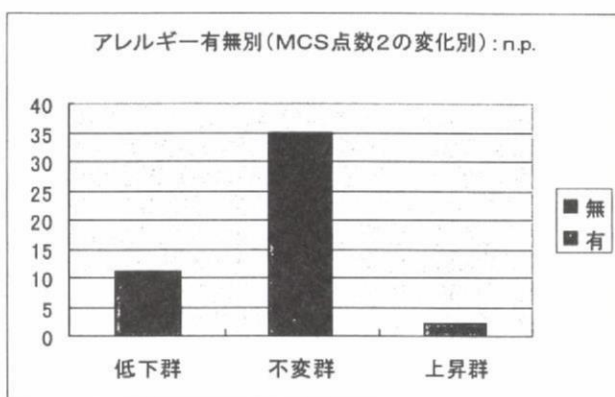


図 12

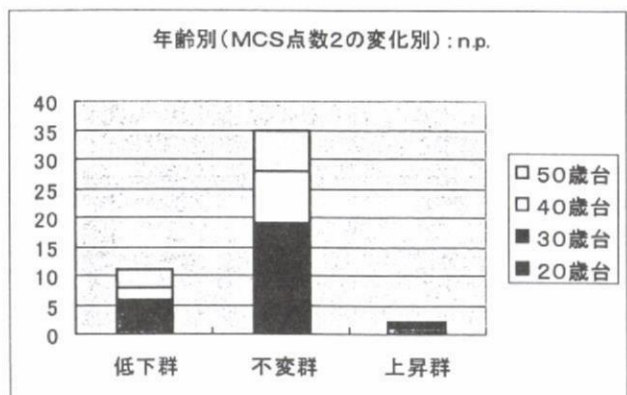


図 16

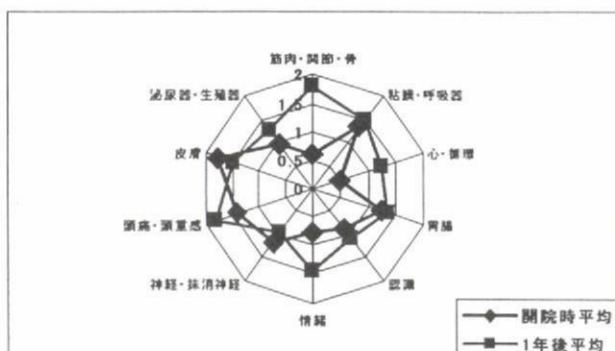


図 1 7

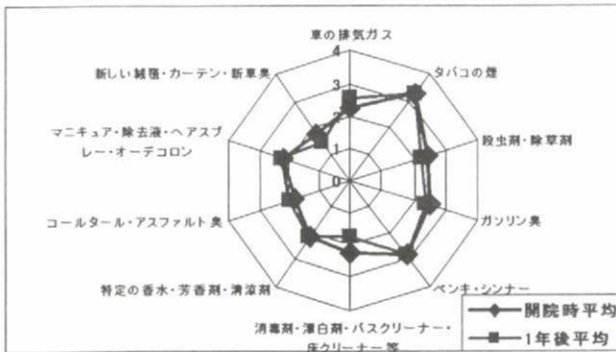


図 1 8

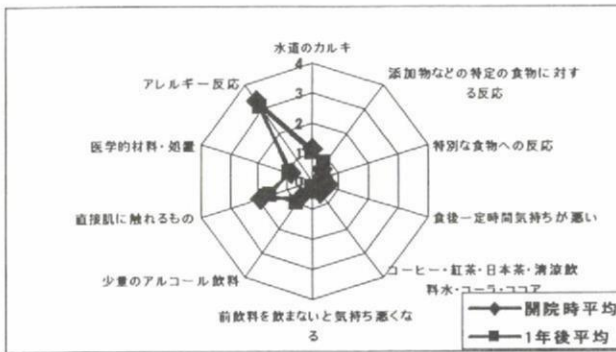


図 1 9 F A 負荷前後の呼気一酸化窒素 (NO)

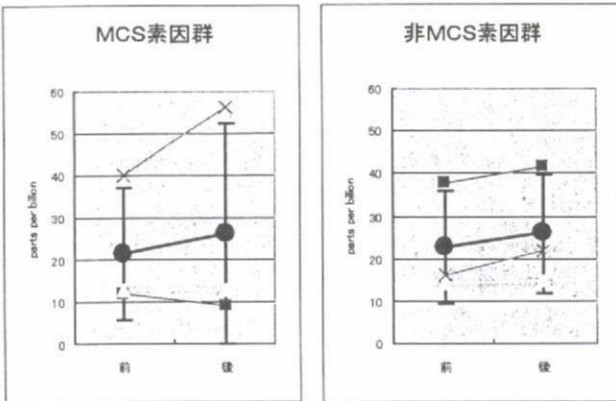


図 2 0 F A 負荷前後の呼気凝縮液中酸化ストレス

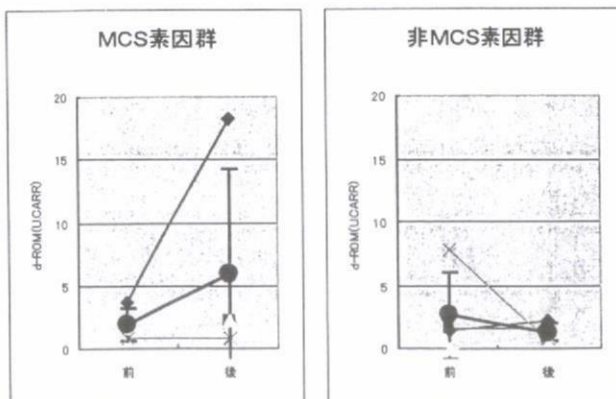


図 2 1 F A 負荷前後の末梢血中酸化ストレス

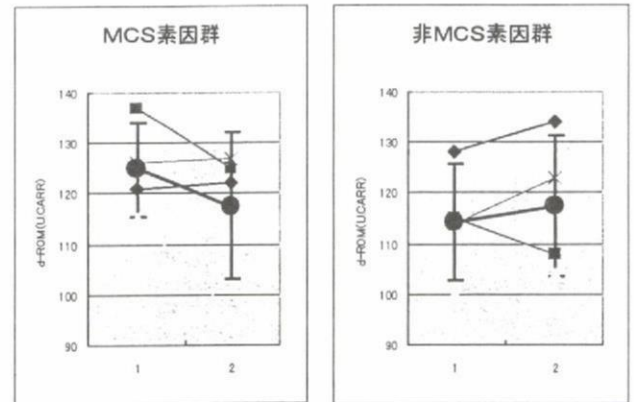


図 2 2 負荷前後の Trail making test (数字のみ)

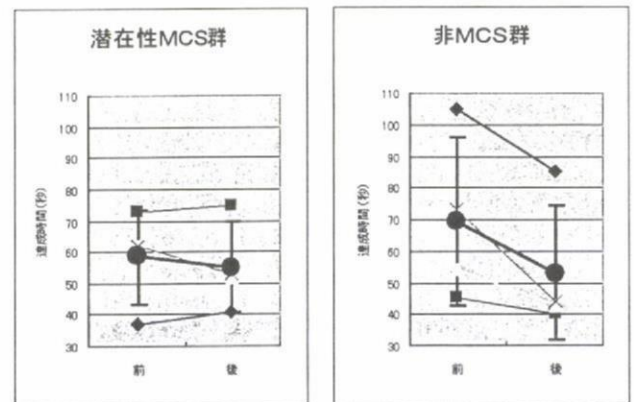


図 2 3 負荷前後の Trail making test (数字とかな)

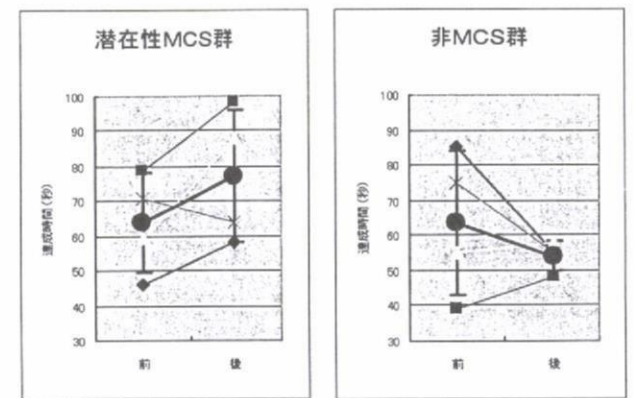


図 2 4 F A 負荷前後の末梢血 P v O 2

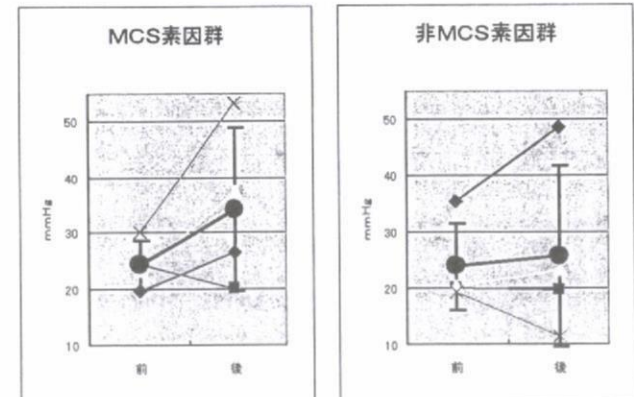


表 1 ホルムアルデヒド負荷前後における電子瞳孔計（イリスコーダ）による対光反応

		ホルムアルデヒド負荷前	ホルムアルデヒド負荷による変化
MCS素因群	症例 1	縮瞳率、最高縮瞳速度、最高縮瞳加速度の上昇(縮瞳相の賦活)	有意の変化なし
	症例 2	縮瞳開始までの時間、1/2瞳孔までの時間、最小瞳孔までの時間の上昇(縮瞳相の抑制)	項目により不定の変化
	症例 3	項目により一定傾向なし	縮瞳率、最高縮瞳速度、最高縮瞳加速度の上昇(縮瞳相の賦活)
	症例 4	縮瞳率、最高縮瞳速度の上昇(縮瞳相の賦活)	最高縮瞳速度、最高縮瞳加速度の上昇(縮瞳相の賦活)
非MCS素因群	症例 5	項目により一定傾向なし	有意の変化なし
	症例 6	項目により一定傾向なし	有意の変化なし
	症例 7	項目により一定傾向なし	有意の変化なし
	症例 8	項目により一定傾向なし	有意の変化なし

図 2 5 化学物質過敏症外来受診者 81 例の臨床診断

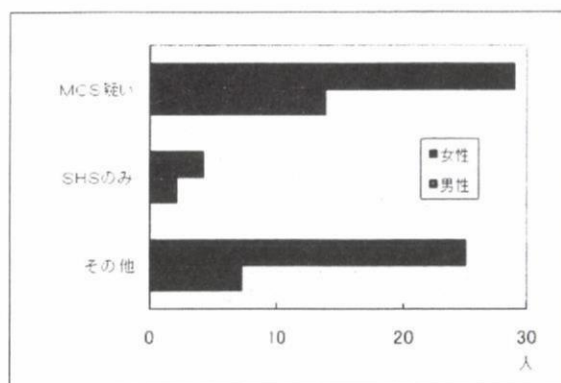


図 2 9 化学物質過敏症疑い 43 例の発症契機

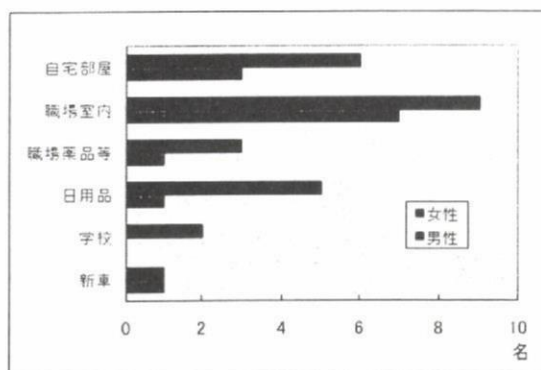


図 2 6 化学物質過敏症外来受診者の年齢

全症例 (81 例)

MCS 疑い (43 例)

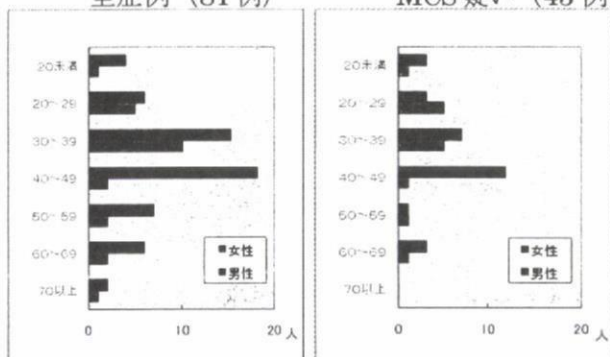


図 3 0 化学物質過敏症疑い 43 例の初発症状

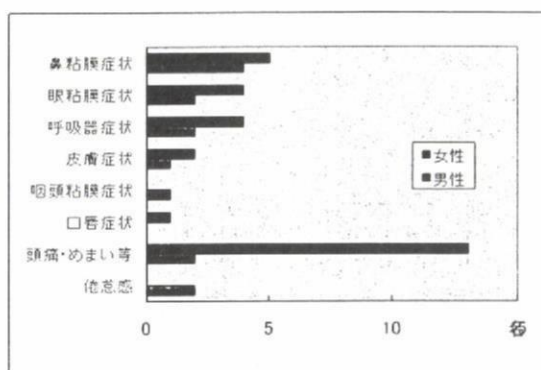


図 2 7 化学物質過敏症外来受診者の職業

全症例 (81 例)

MCS 疑い (43 例)

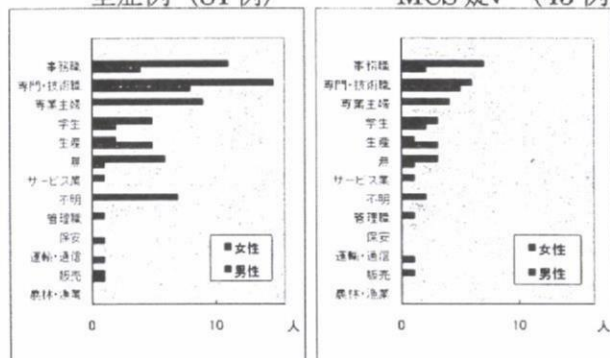


図 3 1 ホルムアルデヒド負荷前後の呼気NO
MCS 疑い (10 例) 健康人 (3 例)

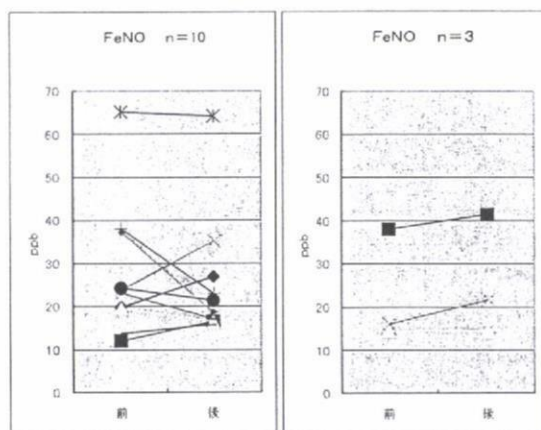


図 2 8 化学物質過敏症外来受診者のアレルギー歴

全症例 (81 例)

MCS 疑い (43 例)

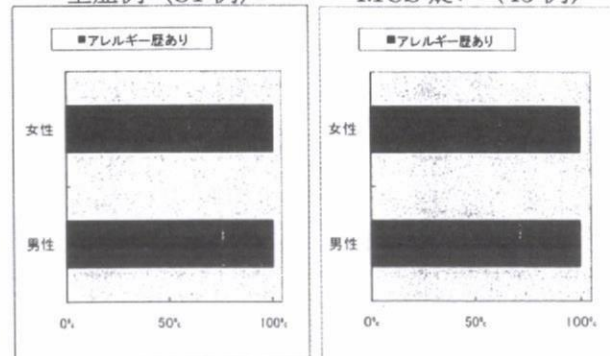


図 3 2 負荷前後の呼気NO
ホルムアルデヒドとプラセボとの比較

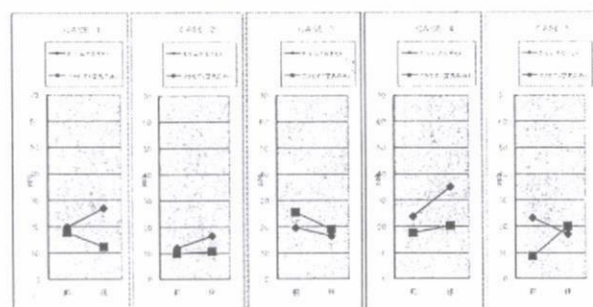


図33 MCS疑い症例における負荷前後の
呼気凝縮液中の酸化ストレスと抗酸化力

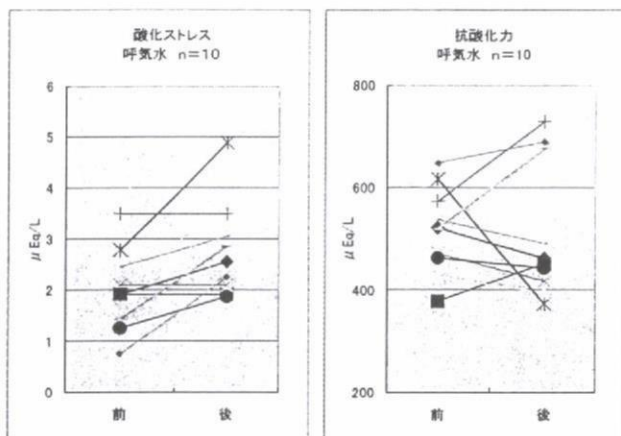


図34 負荷前後の呼気凝縮液中の酸化ストレス
ホルムアルデヒドとプラセボとの比較

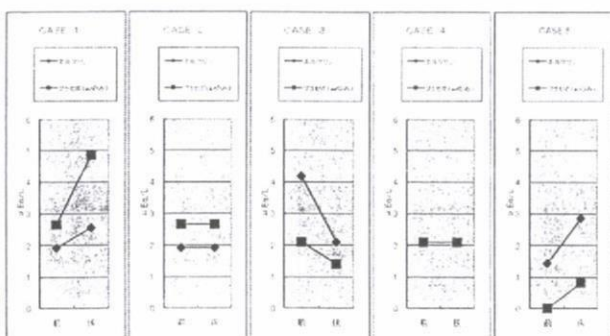


図35 負荷前後における呼気凝縮液中の抗酸化力
ホルムアルデヒドとプラセボとの比較

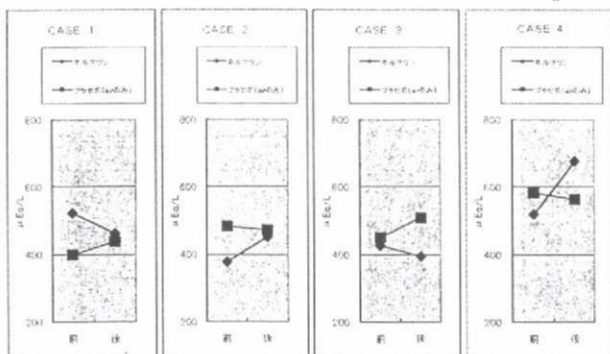


図36 負荷前後における集中力テスト
数字のみ 数字とひらがな

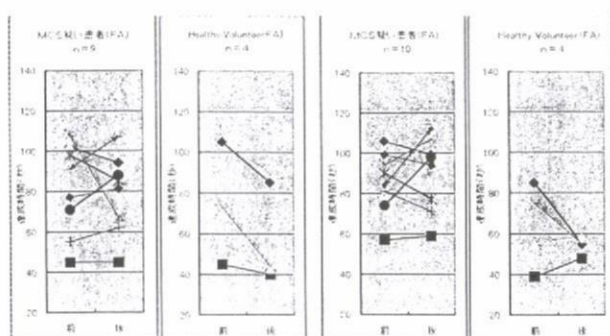


図37 負荷前後における集中力テスト (数字のみ)
ホルムアルデヒドとプラセボとの比較

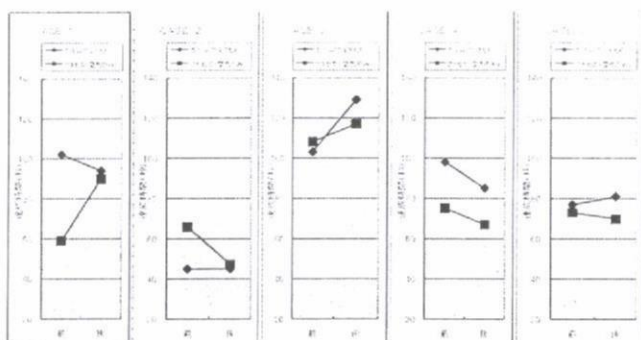


図38 負荷前後の集中力テスト (数字とひらがな)
ホルムアルデヒドとプラセボとの比較

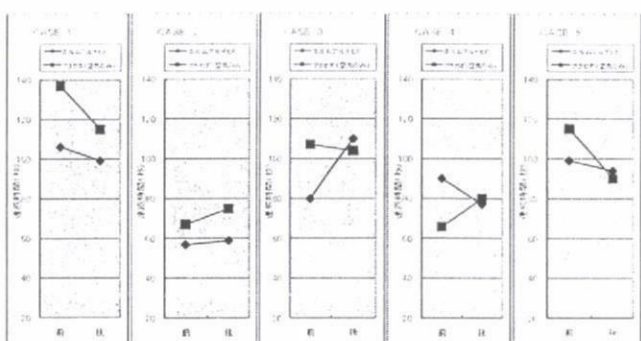


図39 ホルムアルデヒド負荷前後のPvO₂
MCS疑い (10例) 健康人 (4例)

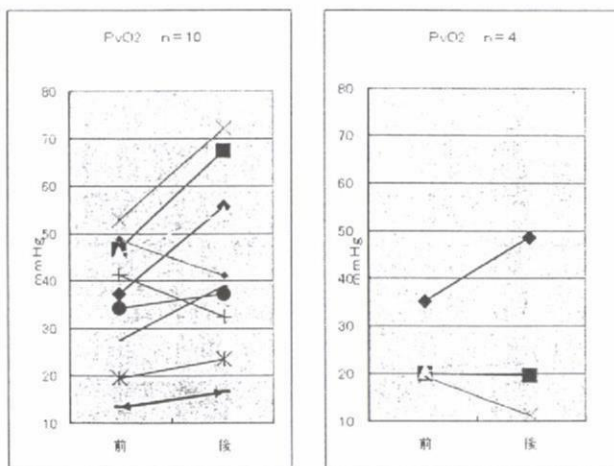
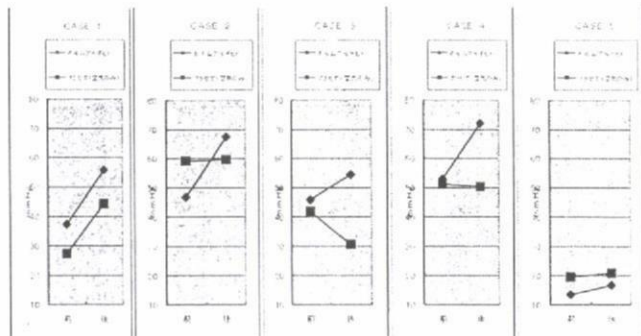


図40 負荷前後におけるPvO₂
ホルムアルデヒドとプラセボとの比較



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
総合研究報告書

研究分担者 長谷川 眞紀（国立病院機構相模原病院臨床研究センター 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医学センター / 臨床研究センター治験管理室長）

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。

A. 研究目的 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、化学物質の関与を客観的に立証できる症例は必ずしも多くない。患者の家屋の環境調査、また化学物質負荷試験により、化学物質とシックハウス症候群との関係を客観的に診断することを試みた。

B. 研究方法

1. 環境調査 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。
2. 化学物質負荷試験 化学物質負荷試験は当院に設置された環境医学センター内の負荷試験用ブースにて施行した。負荷物質はホルムアルデヒド、またはトルエンである。オープン試験は、居住環境指針値の 1/10 の濃度で 10 分間、続いて 1/2 の濃度で 10 分間、最終的には居住環境指針値の濃度で 10 分間を目安とした。途中で症状が誘発されたときは、その濃度で終了とした。判定は自覚症状の有無であり、症状が誘発されなかった場合、または有効な負荷が始まる前に症状が誘発された場合を陰性とした。シングル・ブラインド試験は患者からわからないように実薬、または air を負荷し、症状誘発の有無をみた。実薬負荷は居住環境指針値の 1/2 の濃度を 10~15 分、指針値濃

度を 10~15 分行った。

（倫理面への配慮） 負荷試験は患者に十分な説明を行い、同意を得た上で施行した。また負荷濃度は最大でも居住環境指針値とした。負荷試験中は絶えず医師が付き添い、負荷試験が続行可能かどうかを観察した。

C. 研究結果

1. 化学物質負荷試験 オープン試験を 40 名に施行し、陽性 18 名、陰性 22 名であった。負荷物質はホルムアルデヒドが 33 名、うち陽性例が 14 名、トルエン負荷が 10 名、うち陽性例が 4 名であった。両物質を負荷した例が 1 名で陰性と判定された。陰性と判定された理由は症状誘発がなかった例が 11 名、有効な負荷が始まる前に症状を訴えた例が 11 名であった。ブラインド試験を 11 名に施行し、陽性が 4 名、陰性が 7 名であった。負荷物質は全員ホルムアルデヒドであった。陰性例のうち 2 名は air 負荷のみで症状が誘発され、実薬負荷は行わなかった。（表 1）
2. 環境調査
 - ・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軒は複数箇所で見出された。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。（図1）

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も、指針値はあその値で本当に体調不良を起こすの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。また、化学物質負荷試験は化学物質過敏症の診断のゴールドスタンダードである。しかし

負荷試験用の設備は日本においては少数の施設にしかなく、また医療保険でカバーされる検査ではないため、気軽に行える検査ではない。それだけに当院での結果は貴重なものと考えられる。化学物質過敏症を疑う患者のうち、負荷試験まで希望する患者はかなり強く自分でも疑っていると考えられる。そういう患者を対象にしても陽性率は半分以下である。また陽性と判定された患者の中でも、ブラインド試験で明らかになったように負荷されるという心理的な影響で症状が誘発された可能性も捨てきれない。従って、負荷試験はブラインドをかけて行うことが、客観性を担保する上でも必要と考えられる。陰性例でもこの濃度で、この負荷時間で本当にいいのかという問題が残る。しかし負荷試験に勝る診断法はないと言ってよく、本邦での共通のプロトコルを作成し、さらに例数を増やしていくべきと考えられる。

図2に我々が考えている診断手順を示す。

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、さらに診断を確実なものにするためには化学物質負荷試験をブラインドで行う必要がある。また負荷試験のプロトコルを標準化する必要がある。

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：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期臨床大会 2006

長谷川真紀、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期臨床大会 2007

大友守、長谷川真紀、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期臨床大会 2008
 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

表 1 シングル・ブラインド負荷試験結果

陽性例

性	年齢	暴露歴	Q E E S I 点数	負荷物質	負荷試験の判定
M	22	新築レストランでのアルバイト	70	ホルムアルデヒド	air 負荷で無症状、HCHO 負荷で息苦しさ、粘膜刺激症状、頭痛出現。
M	39	職場のリフォーム	52	ホルムアルデヒド	air 負荷で無症状、HCHO 負荷で頭痛、粘膜刺激症状、胸部圧迫感、眠気出現。
F	40	職場の新築	50	ホルムアルデヒド	air 負荷で無症状、HCHO 負荷で頭痛、粘膜刺激症状、咳、腹痛出現。
F	58	新居への引っ越し	88	ホルムアルデヒド	負荷が始まる前にすでに咳があった。負荷が始まって胸苦しさ、頭痛出現。air 負荷は施行せず。

陰性例

性	年齢	暴露歴	Q E E S I 点数	負荷物質	負荷試験の判定
M	32	カラーボックス購入	15	ホルムアルデヒド	air 負荷でも HCHO 負荷でも同じ症状（頭の中を血液が流れる感じ）が出現。
M	33	職場環境（化学物質を扱う）	60	ホルムアルデヒド	air 負荷の方で冷え、肩こり、集中力の低下が出現、HCHO ではほとんど無症状。
F	55	コーナーボード購入	63	ホルムアルデヒド	air 負荷でも動悸、こめかみの痛み、等の症状が出現、HCHO 負荷と変わらなかった。
F	17	学校の PC ルームで HCHO 高値($120 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	11	air	負荷ブースに入り、はじめの合図をただけで頭痛が出現、4 分で中止、HCHO 負荷は施行せず。
F	14	カラーボックス購入	42	air	air 負荷時に頭痛、32 分で中止、HCHO 負荷は施行せず。
F	23	医学生（解剖実習）	21	ホルムアルデヒド	HCHO 負荷で症状誘発なし、air 負荷は施行せず。
F	46	職場の害虫駆除（殺虫剤）	23	ホルムアルデヒド	HCHO でも air でも症状誘発なし。