

図1 ホルムアルデヒド測定結果

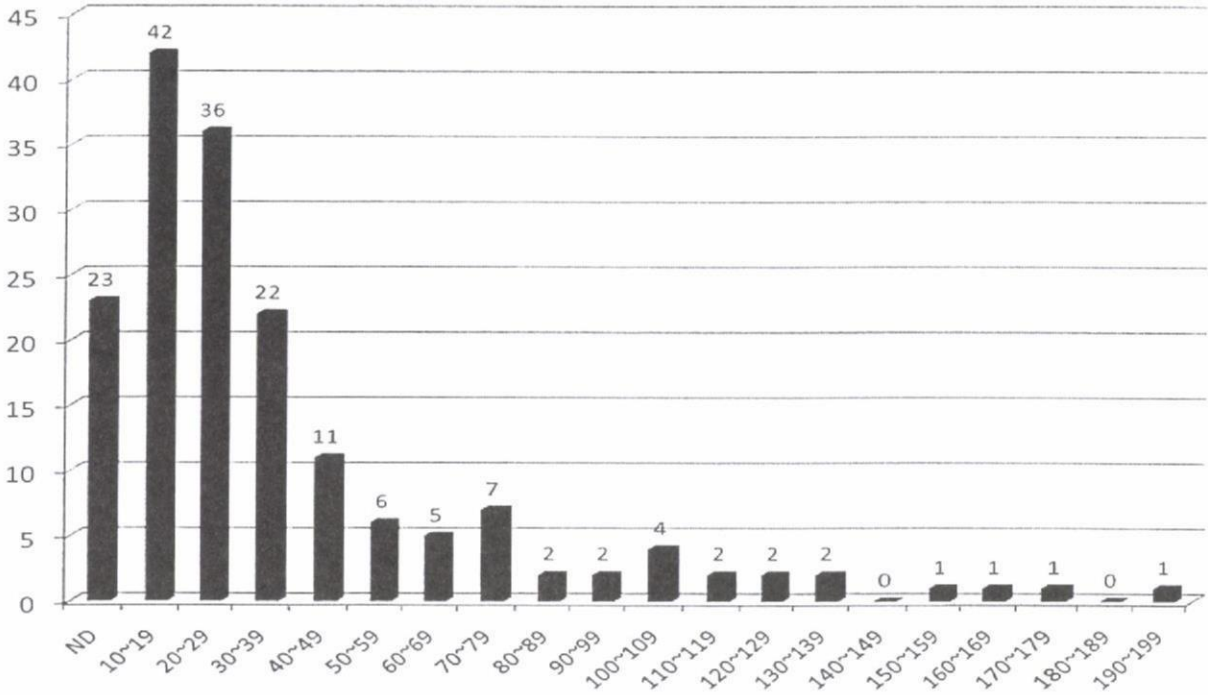
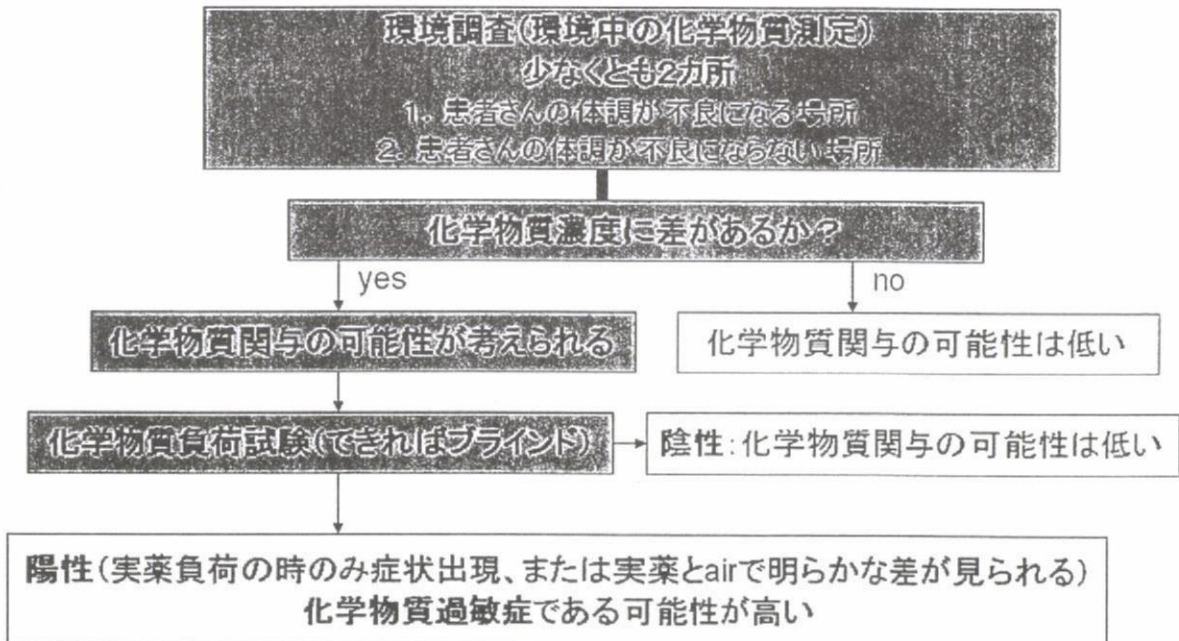


図2 診断基準



## 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)  
茶菌 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。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康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。

### 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、高濃度のホルムアルデヒド暴露によるヒト IgE 産生、嗅覚障害、鼻粘膜ヒスタミン過敏性について検討を行ったところ、一過性の嗅覚障害、ヒスタミン過敏性亢進が認められたが、シックハウス様症状発現との関連は明らかにすることは出来なかった。そこで、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、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かについて明らかにすること、さらに、高濃度ホルマリン暴露を受けた医学部解剖実習生にシックハウス症候群診断調査票によるアンケート調査を行い、症状の発現についての調査票の意義の検討を行った。また、ホルムアルデヒド吸入の末梢血の活性酸素産生能について調査を行った。

### B. 研究方法

- シックハウス症候群様症状を訴えるボランティア6名と訴えない健康人ボランティア69名、計75名に参加していただいて、低濃度ホルムアルデヒド(0.04ppm)、および臭素を酸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。健康人でf-MRIによる脳血流変化が認められた場合には、日を改めて再検討を行った。
- f-MRIにて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、その後低濃度ホルマリンあるいは臭素吸入を同様に行って、脳血流変化について再検討を行った。また、やはり、f-MRIにて脳血流反応が認められ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名にも再度検査を行った。
- 医学部解剖実習生104名を対象に、解剖実習前と後の2度、鳥居らが作成したシックハウス症候群診断調査票を用いたアンケート調査を行った。
- 実習生5名の末梢血よりPBMCを分離し、活性酸素測定をルミノールによる化学発光法により行った。



## 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

・75名中22名で低濃度ホルムアルデヒド吸入後にf-MRIにて脳血流変化が確認された。内訳はシックハウス症候群様症状を訴える6名中では3名、健常人69名中では19名であった。健常人で脳血流変化が認められた6名に再検査を実施したが4名で再陽性が認められた。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。

・医学部解剖実習生104名へのアンケート調査から、解剖実習室に行くと体調が悪くなる、行く度に反復する、実習室を離れてもしばらく続くという実習生は11名(男7名、女4名)みられ、その内容としては(延べ数)、眼のチカチカ、痛み4名、においが敏感3名、においが変1名、頭痛1名、嘔気2名、脱力感2名、息がしにくい1名、腹痛1名、臆病になる1名であった。

・末梢血の活性酸素産生能については明らかな影響はみられなかった。

## 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。シックハウス症候群の主要原因物質の一つであるホルムアルデヒドがヒトの鼻粘膜にどのような影響を与えるのか、さらにその検討からシックハウス症候群の病態解析、客観的診断法の確立を目標に検討を行ってきた。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。ただ、以前行った高濃度ホルムアルデヒド暴露時に見られたヒスタミン刺激による鼻粘

膜の知覚過敏の発現はシックハウス様の症状発現と関連は認められなかったことから、どのような知覚受容体を介しているのか、神経伝達物質の解明も含めて研究の進展が望まれる。

一方、環境基準以下の低濃度ホルムアルデヒド吸入により75名の被験者のうち29%にf-MRIによる脳血流変化が確認された。この中にはシックハウス症候群様症状を訴える被験者も含まれていたが、全くこのような症状を訴える事が無い健常人も含まれていた。低濃度のホルムアルデヒドに脳が反応がしていても症状発現とは多くの場合に結びつかない。このことから、低濃度ホルムアルデヒドの鼻粘膜刺激によるf-MRIでの脳血流変化の出現は、シックハウス症候群の診断の必要条件になり得ても十分条件にはならないと考えられた。シックハウス症候群患者の客観的診断に対する本検査の有用性について更なる検討が必要であるが、同時にシックハウス症候群の症状発現の客観的評価の難しさ、また、診断そのものについてもより検討が必要であることを示唆している。

## 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十分条件をみたすものではなく、その意義は不明な点が多い。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

・久満 美奈子、茶園英明、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, Okamoto 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

・Hisamitsu K., Yonekura S., Okamoto Y., Influence of formaldehyde on nasal mucosa of medical students in the dissection draining room. 11<sup>th</sup> Asian Research Symposium in Rhinology. Seoul, 2006.

## 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

## 対象

千葉大学学生 医療従事者	正常ボランティア	69名 (男37 女38)
	SHS様症状を示すボランティア	6名 (男1 女5)
		合計 75名

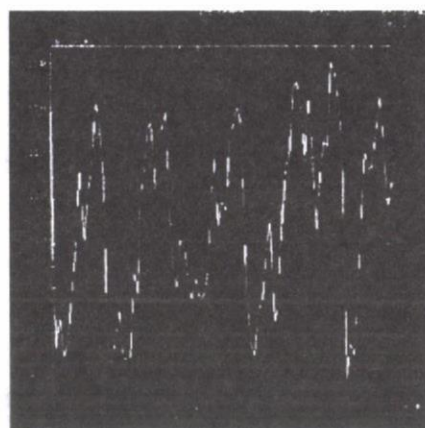
## 方法

低濃度FA (0.04ppm)を酸素とともに鼻カヌーで鼻腔に送り込み、functional MRI画像を撮影。

撮影範囲はOMlineに平行で後交連に接するスライスを中心とした5スライス。270秒間撮影した。

## functional MRI 反応陽性例

(0.04ppm FA吸入時)



- ・ FA吸入時
- ・ O2のみ吸入



- ・ 血流増加
- ・ 血流減少

## f-MRI 陽性者とSHS症状との関連

SHS様症状のある方の50%で反応あり。

	f-MRIの反応	
	+	-
正常ボランティア	19	50
SHS様症状ある ボランティア	3	3

(単位：人)

## functional MRI 反応部位

(0.04ppm FA)

22名 (30%) で反応陽性 (男9 女13)

反応部位	右	左
後頭葉	7	6
側頭葉	2	2
内包	1	3
前頭葉	1	0

(単位：人)

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<br>よる鼻粘膜麻酔<br>＝ <u>知覚鈍麻</u> | → | 減弱する (4人中4人)  |
| 感冒による <u>嗅覚鈍麻</u>                     | → | 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



## 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

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準教授)
協力者	大砂博之	(ひろクリニック院長、横浜市立大学非常勤講師)
協力者	広田しのぶ	(NPO 化学物質過敏症支援センター理事)
協力者	山川有子	(山川皮ふ科院長、横浜市立大学非常勤講師)
協力者	内田敬久	(横浜市立大学医学部皮膚科学助教)

### 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。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。

## A. 研究目的

私たちは化学物質に大きな恩恵を受けてきた。しかし、生物の適応能力をはるかに上回るスピードで身のまわりに化学物質が蔓延し、その結果として様々な影響が出はじめていると考えられる。このような背景によって、起こってきたものの一つにシックハウス症候群 (SHS) がある。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、診断における位置づけやその頻度・性状は不明確である。そこで、この3年間で我々は、まず、ホルマリン等の皮膚粘膜への影響を整理するために、既存のアレルギー疾患をふくめ SHS と診断しうるような病態まで原因別に皮膚病変を分類・層別化した (この原型は岩月らの研究報告による)。また、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 に役立つようなデータを出すこと計画した。さらに、皮膚科医にとって SHS の皮疹はどう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

### FA 等の皮膚粘膜への影響の分類整理

皮膚病変から SHS を層別化しようとした研究には、岡山大学皮膚科岩月教授のグループが平成 12 年・14 年にかけて厚労省の SHS 班研究でなされた研究成果がある。それらをふまえて、それぞれにつき、臨床症例や動物実験でのデータを蓄積し、皮膚病変の理解に有用か一般医に汎用可能か検討した。

皮膚症状からみたシックハウス症候群の層別化

(岩月ら、皮膚病診療、2004 一部改変)

**第 1 群** アレルギー機序による皮膚症状を呈する群

**第 2 群** アトピー性皮膚炎 (AD) などの既存の皮膚炎が曝露により増悪する群

**第 3 群** 原因化学物質の濃度依存的に症状を呈する群

**第 4 群** 多種化学物質に対して指針値をはるかに下回る濃度において非アレルギー機序で症状が発現する群 (狭義の多種化学物質過敏症; MCS)  
**窓口相談業務のサポートによる SHS 患者のプロファイル**

横浜に拠点をもつ 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 件を解析対象とした。男女比は 26:19 であった。その中の 23 名について皮膚症状の詳細な問診が可能であったので、好発部位、自覚症状につき検討した。

### SHS 患者に対する発疹学的調査

前項の調査は症例数が少なく、SHS に特異性のある皮疹がつかめてない可能性があった。そこで、同センターに登録している約 1000 名全員にアンケート用紙を送付し、その際、明らかに SHS で発症していて、SHS の関与が大きいかどうかをアンケートの入り口で振りわけることによって化学物質過敏症 (MCS) の要素を除き、より SHS に特異性がある皮疹を抽出できるようにした。回答は 475 名から得られたが、SHS の症状として解析できたのは 107 名であり、これらを対象に、皮疹の性状や分布、皮膚科受診の有無、その際の診断、治療につき調査した。便宜的に以下の 3 群に分けた。

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



## C. 研究結果

### FA等の皮膚粘膜への影響の分類整理

各群に相当する症例を検討する。

#### 第1群 アレルギー機序による皮膚症状を呈する群

これには、アナフィラキシー、蕁麻疹、接触蕁麻疹、接触皮膚炎があり、アナフィラキシーでは蕁麻疹を伴うこともそうでないこともある。機序としては1型アレルギーである。接触蕁麻疹は希ではあるが、接触部位に一致して蕁麻疹が形成される。また、接触皮膚炎は接触部位に一致して皮膚炎（湿疹）が形成され、機序としては4型アレルギーである。更に揮発したホルマリンが触れた部位に皮膚炎が生じる（Air borne contact dermatitis）ケースもある。

具体的な症例検討を試みる。アナフィラキシー症例としては、歯科治療後に30分ほどで全身に紅斑出現し息苦しさ、手足のしびれを自覚した。1%のホルマリン溶液を用いたブリックテストで膨疹が形成され診断し得た。また、別の例として、歯科治療後に数十分した後、蕁麻疹のみ出現する例もあり、アレルギーのレベルは個体によってかなり異なる事が示唆された。この例もブリックテストで陽性反応を得た。更に、接触皮膚炎の例としては、寮の清掃作業をするようになってから手に湿疹病変が出現し、貼付テストで陽性反応を得、最終診断された。これら第1群に相当する群は、アレルギー疑序で起こるため、SHSの範疇からはズれるのは言うまでもないが、鑑別診断ができてはじめて診断可能になるため、アナフィラキシーや蕁麻疹、接触皮膚炎に精通した皮膚科医が診断することが望ましい。

#### 第2群 ADなどの既存の皮膚炎が曝露により増悪する群

自験のAD症例では、新築のマンションに移って生活するたびにADの悪化がみられ、台所のFA

濃度が0.8ppmであることや貼付テストは陰性であったことより、アレルギー機序を介さないADの悪化と考えられた（図1）。加えて、ADモデル動物であるDS-Nhマウスを使ってFA曝露で皮膚の悪化がみられるかどうか検討したところ、0.1~0.3ppmのFA曝露で2ヶ月後に非曝露群に比して有意な皮膚スコアの上昇が認められた。従って、FAは既存の皮膚炎の増悪因子となる事が示唆された。石橋、相澤らによる、臨床分類によれば4型に属し、広義のSHSに含めて考えることが可能である。

#### 第3群 原因化学物質の濃度依存的に症状を呈する群

中毒症状ととれる群で石橋、相澤らの臨床分類の1型に相当する。従って、FA曝露から遠ざかると症状が消える傾向が強い。しかも症状発現の種類や重症度に個人差はあるが、大多数の健常人がある濃度以上の原因化学物質の曝露で自覚する症状と考えられる。しかしSHSにも濃度依存的な要素もあり基準値の10分の1で症状がでるようではSHSを疑わざるを得ない。従って、前者を純粋な3群として、後者を4群に入れ新たに4aとし、症状発現のきっかけが、転居、増改築により、自宅内の特定の場所で症状が出現し、問題のあった場所から離れると症状がなくなるか軽くなるという、いわゆるSHSの定義に当てはまる群とした。

#### 第4群

4a群: 大多数の人はほとんど気にならないか一過性の症状にとどまる程度の濃度であっても(0.08ppm?) 種々の症状を呈し、生活に支障をきたすような群  
石橋、相澤らの臨床分類によれば2型に分類され、狭義のSHSでに相当する。主な症状としては露出部中心にそう痒性の紅斑があげられる。ピリピリ、チクチクといった症状は少ない。従来型の皮膚の観察や皮膚テストでは診断がつかない。診断

には負荷テストが有用である。

#### 4b 群: 多種化学物質に対して指針値をはるかに下回る濃度において非アレルギー機序で症状が発現する群

これは狭義のいわゆる多種化学物質過敏症 (MCS) と言うべき群である。SHS とオーバーラップし、ある意味で SHS の延長線上に位置し、他種類の化学物質にしかも鋭敏に反応し、より重篤な病態と捉えることができる。診断には負荷テストが有用である。ほとんどの皮膚症状は従来型の皮疹の観察や皮膚テストでは診断し得ない非特異的な皮疹ではあるが、ピリピリ、チクチクといった自覚症状と紅斑、膨疹といった他覚的所見が特徴である。

以上皮膚症状から FA 関連の病態を分類すると図 2 のようになる。あくまで、皮膚症状を理解するためのものであり、皮膚科医の中で SHS の概念を広めるには有用と思われる。

#### 窓口相談業務のサポートによる SHS 患者のプロファイル

##### 1. 各相談者の相談回数

相談者のうち 131 名 (57.5%) が 1 回のみで、47 名 (20.6%) が 2 回で、あわせて 78.3% の方が 1, 2 回の相談ですんでいることがわかった。

##### 2. 家族に人数と家族中の患者人数別人数

2 人以上の家族がいても 1 人だけの発症が、18% と多く、複数人数の発症は少ないことがわかった (図 3)。SHS 感受性個体が存在することを示唆するデータと考えられた。

##### 3. 相談者とアクセス者の関係別件数

患者とアクセス者別人数の検討では、89.5% が患者本人からのものであった。

##### 4. 発症要因の検討

自宅の新築改築が契機になった例が 49.1% と圧倒的に多く、農薬、ホルマリン以外の化学物質、

医薬品と続くが、いずれも 10% 以下であった (図 4)。従来の報告と同様な結果と考えられる。

##### 5. 相談内容別件数

内容を大きく問い合わせ的相談とカウンセリ  
ング的相談に分けて比をとると 31:69 であり、悩み相談の相手をする形が多かった (図 5)。内容をみると多岐に及ぶが、転地・引越し相談と商品の紹介が 15.7% と多く、その他 10% を越えるものとしては、治療の基礎知識を得ようとするもの、患者からの情報提供、悩み苦しみの訴え、対人問題 (近隣)、日用品に対する苦情が上がってきた。対人問題は、近隣・家族・医師に対するものを合計すると 21.5% におよび、周囲の理解に悩む患者像が浮き彫りになった。

#### SHS 患者に対する発疹学的調査

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 6)。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 (図 7)。



ビリビ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、ビリビ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%、ふくっと膨れる24%、ブツブツ7%と言う結果であった(図7)。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(図8)。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(図9)。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(図10)。

## D. 考察

窓口相談業務のサポートを介して認識し得た点は、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。このことより、少なくとも現場の医師には、SHSの疾患概念や症状を啓蒙することが必要であることがあらためて理解できた。

SHSの皮疹の特徴は、簡単に一言で言えば、露出部中心のそう痒性紅斑で、ビリビリ、チクチクといった感覚異常は、狭義のSHSでは頻度は高くなく、広範な化学物質に鋭敏に反応する(多発)化学物質過敏症といえる患者における症状であることが示唆された。皮疹の層別化と付き合わせると、4aの皮疹がそう痒性紅斑、4bが感覚異常(ビリビリ、チクチク)を伴う紅斑、膨疹であること一応の差別化が図れたことになり、既存の皮膚炎の悪化(2群)と鑑別すべきアレルギー性の皮膚疾患(1群)を独立させており、図1に示す層別化は皮膚科医にとっては理解しやすい分類と推察された。石橋、相澤らの臨床分類との符合も可能であり、今後、SHSの認識を一般皮膚科医に啓蒙していくに際して、貴重なツールになることが期待される。

除外(鑑別)すべき疾患は、アスピリン不耐症、凍傷やシェーグレン症候群などの循環障害を呈する疾患、ホルマリンによる真のI型アレルギーとIV型アレルギーが重要と考えられた。これには十分な問診、膠原病関連の検査、ブリックテストや貼付テストを施行することが重要と思われた。

今後の課題としては、SHSに特異的な皮膚テストの開発が望まれるが、これまでのI型アレルギーの検出を目的としたブリックテストやスクラッチテストの手技を応用することで可能かもしれない。そう考え得る背景としては、今回の結果からも類推可能なように、暴露化学物質は経皮吸収され、皮下では神経原性炎症のメディエーターが動いているであろうと推察されることが挙げら



れる。もし、そういった皮膚テストが開発出来れば、診断には大変有用となるはずである。

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の概念における皮膚病変が整理され、診断

の助けになるような結果を得た。これらが一般内科医・皮膚科医への啓蒙の資料の一助になり、SHSが広く理解されるようになることが望まれる。

## F. 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、岐阜、  
2009年6月

### 2. 論文発表

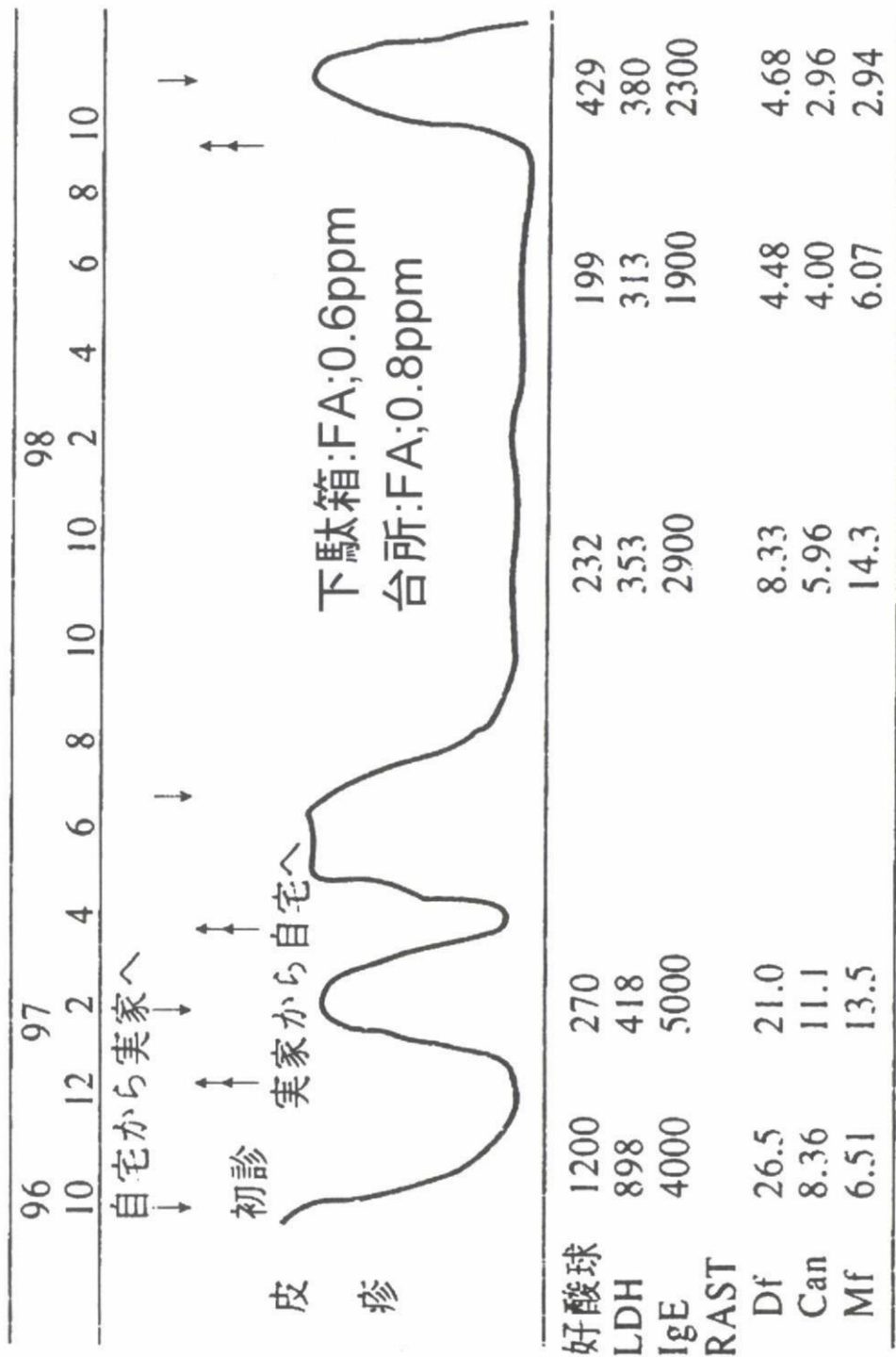
高橋一夫：環境化学物質とアトピー性皮膚炎、皮膚の科学 5 24-28 2006.

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)

## G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

# 図1、症例(29歳女、アトピー性皮膚炎)

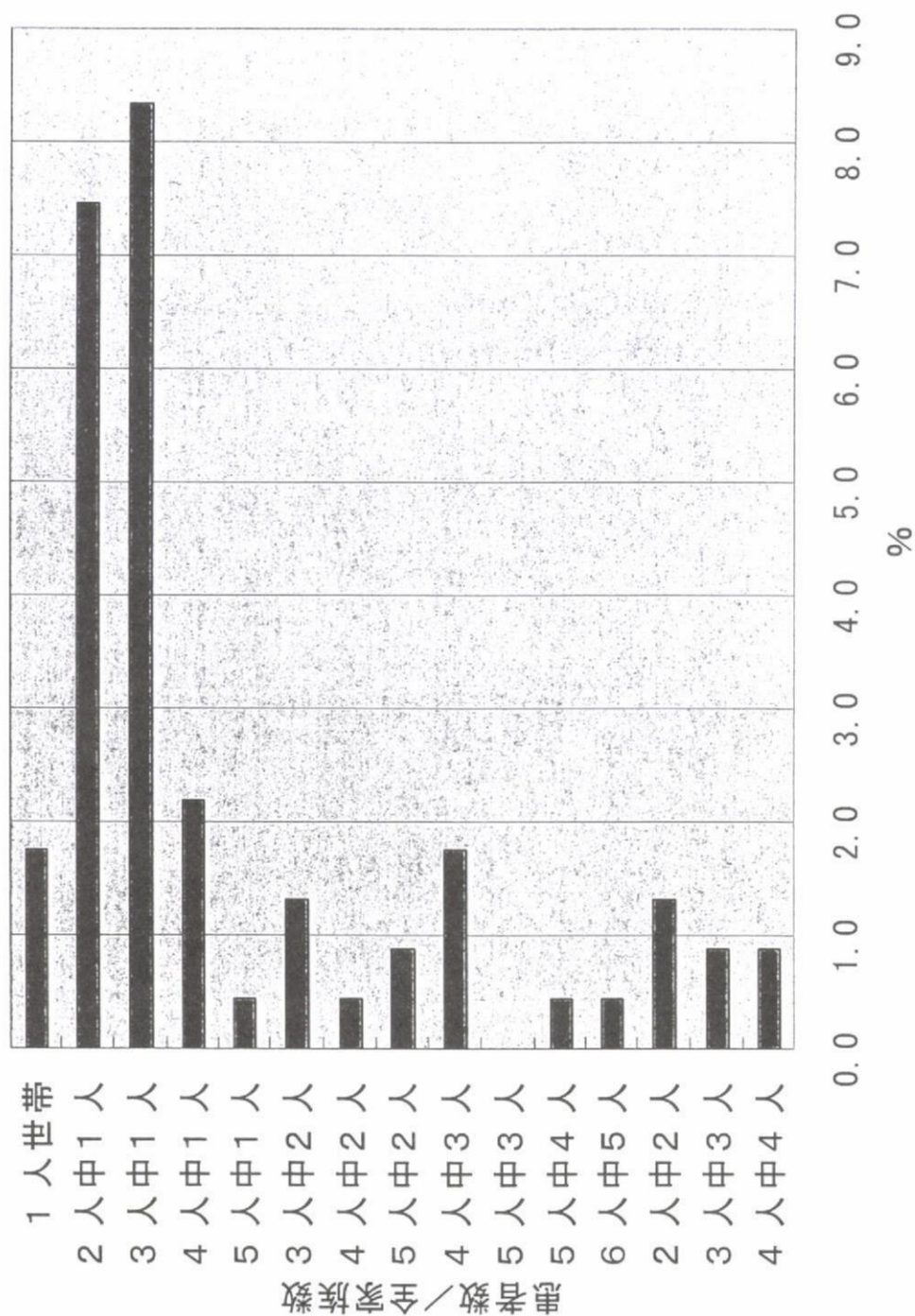


## 図2、皮膚症状からみたシックハウス症候群の層別化

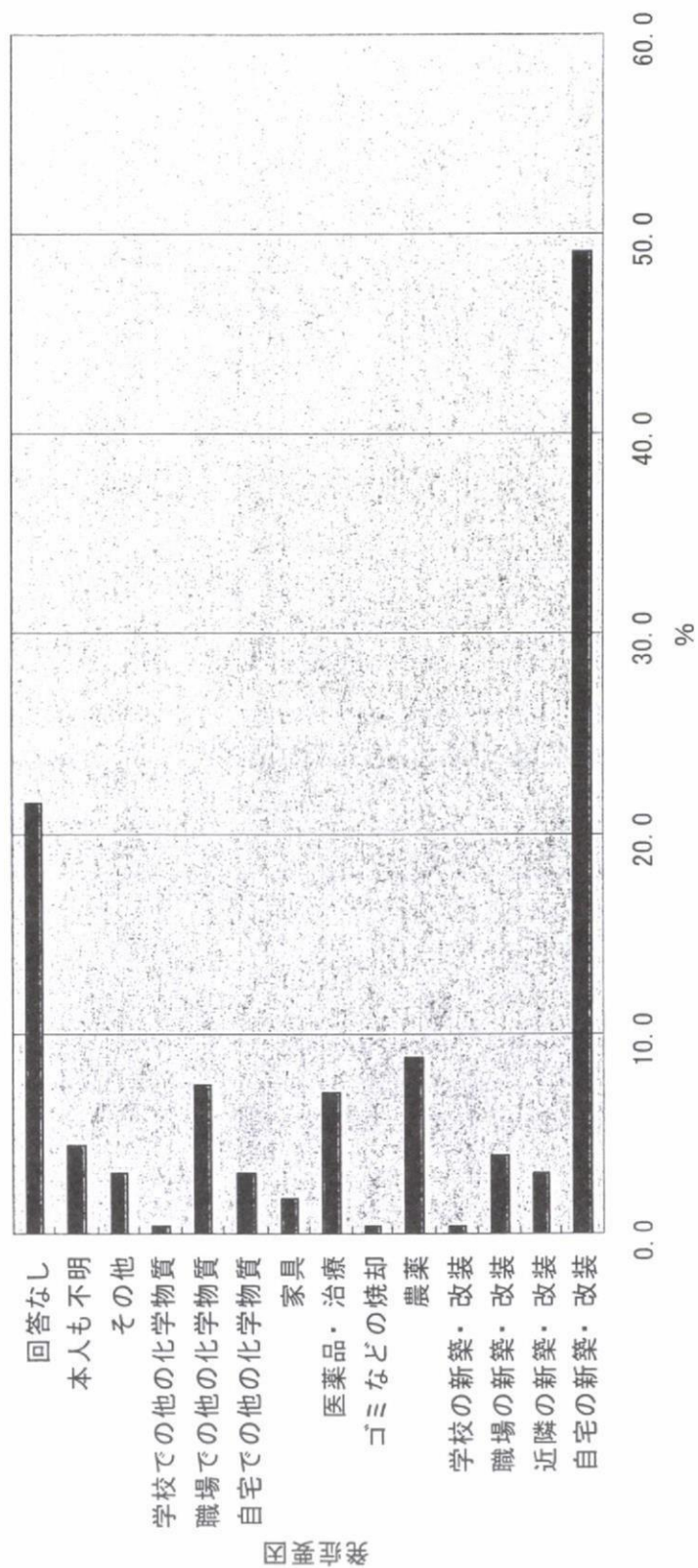
- 第1群 アレルギー機序による皮膚症状を呈する群（プリックテスト、貼付テストが陽性）
- 第2群 既存の皮膚炎が曝露により増悪する群（貼付テストが陰性）
- 第3群 原因化学物質の濃度依存的に症状を呈する群（一種の中毒症状、特異疹なし）
- 第4a群 大多数の人はほとんど気にならないか一過性の症状にとどまる程度の濃度であっても(0.08ppm?)種々の症状を呈し、生活に支障をきたすような群（狭義のSHS）
- 第4b群 多種化学物質に対して指針値をはるかに下回る濃度において非アレルギー機序で症状が発現する群（狭義の多種化学物質過敏症;MCS）



# 図3、家族の人数・家族中の患者人数別人数

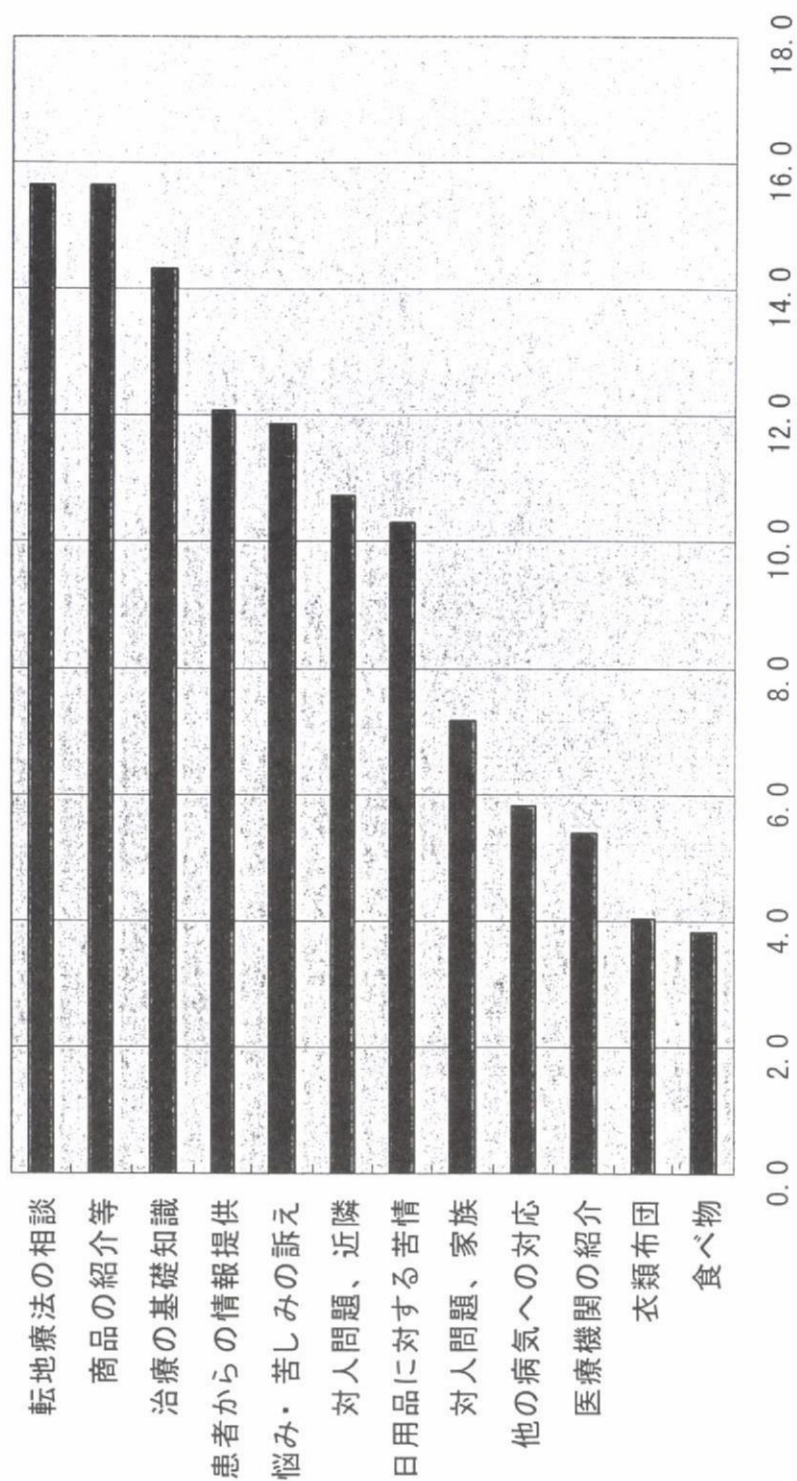


# 図4、発症要因別人数



# 図5、相談内容別件数 問い合わせ相談：カウンセリング＝

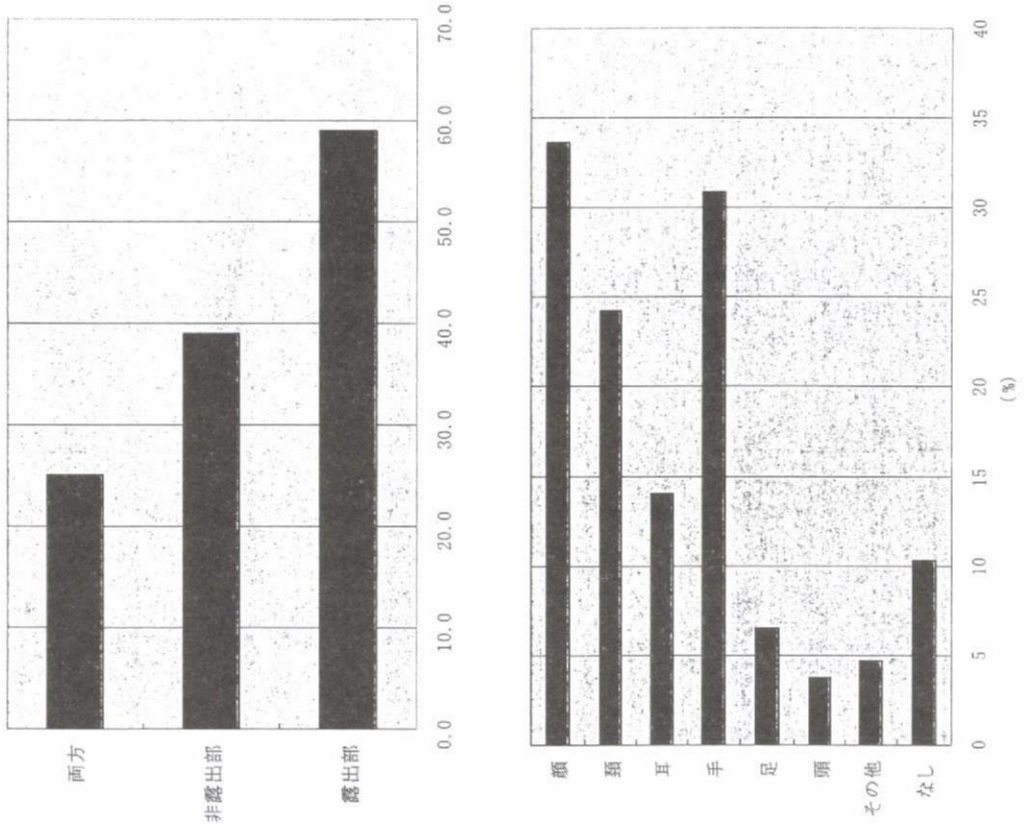
31:69



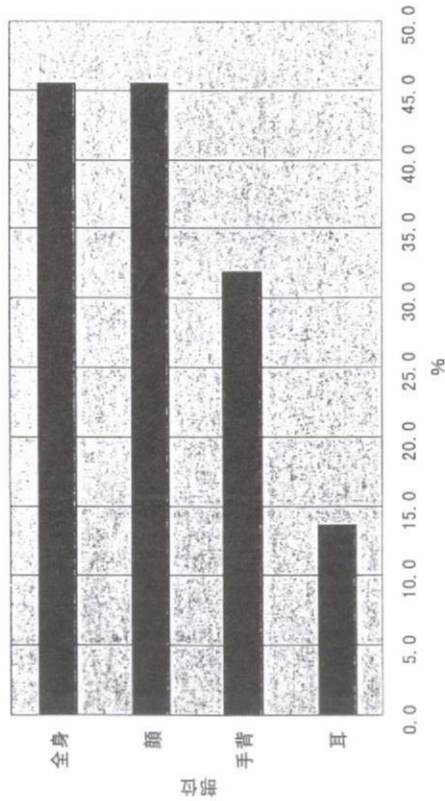


# 図6：症状発生部位

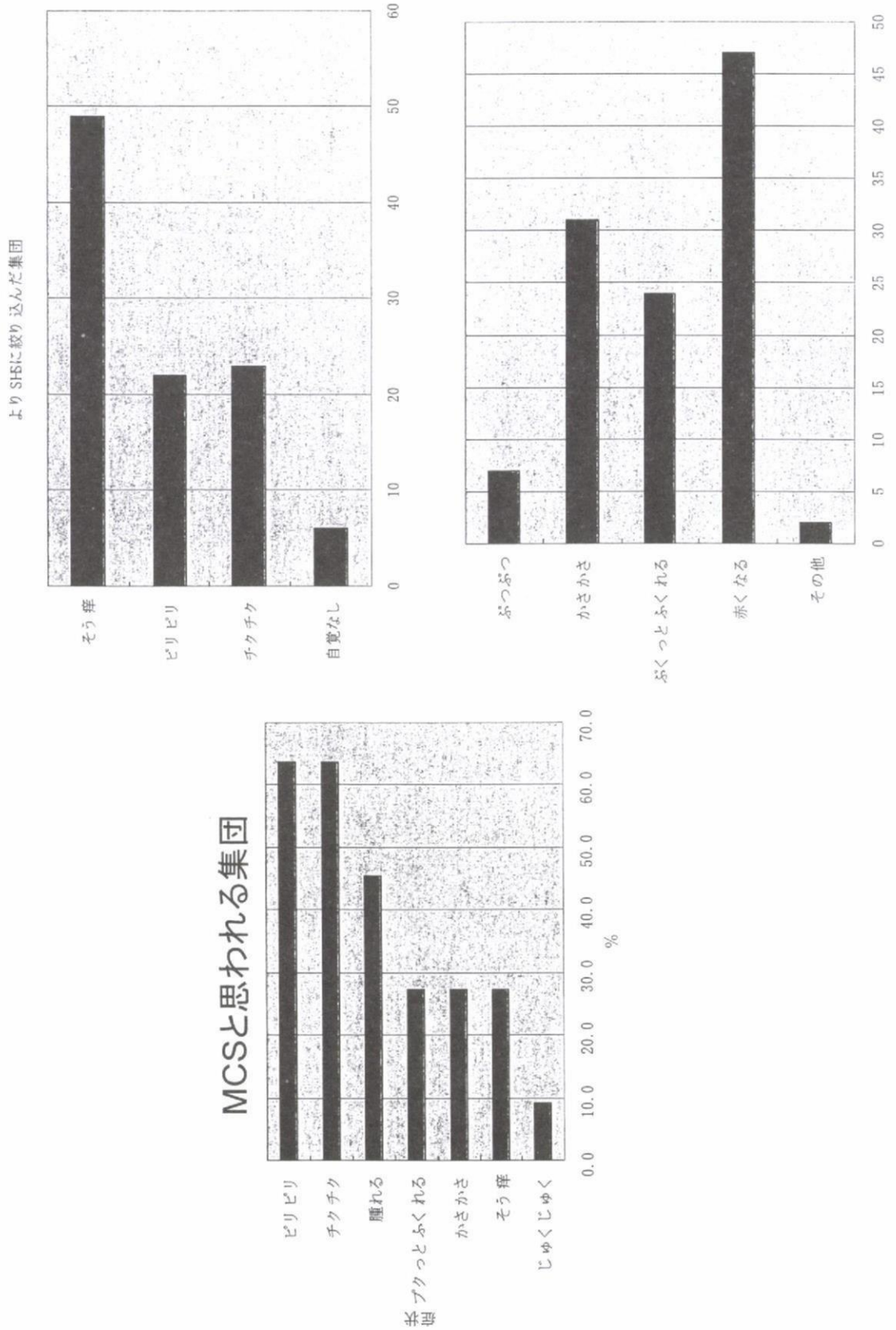
よりSHSに絞り込んだ集団



MCSと思われる集団

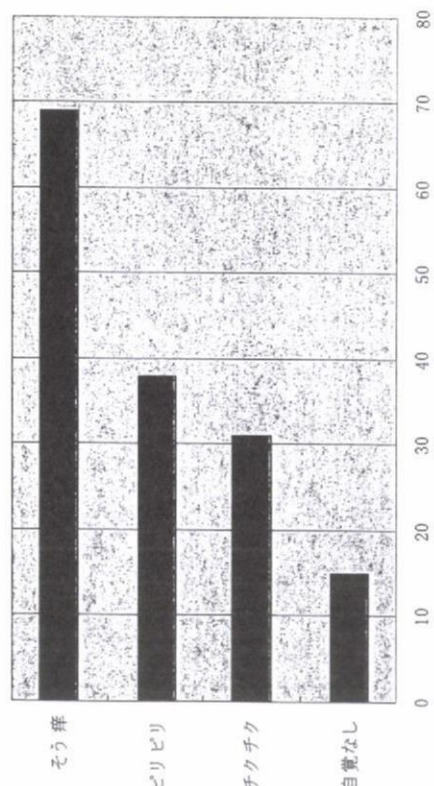


# 図7：自覚的皮膚症状



# 図8：自覚的皮膚症状

狭義のSHSと思われる集団



よりSHSに絞り込んだ集団

