

図1. シックハウス症候群に関する知識

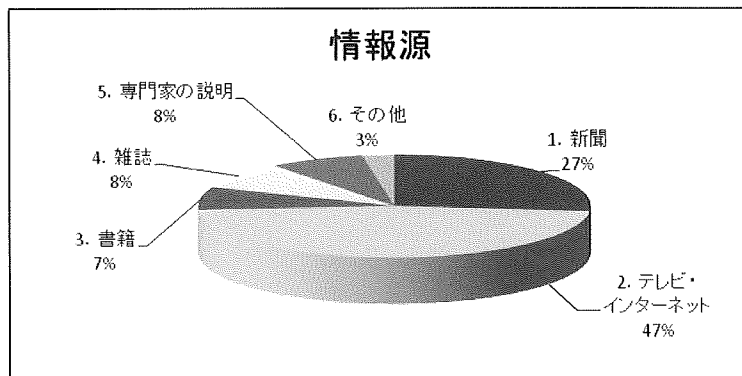
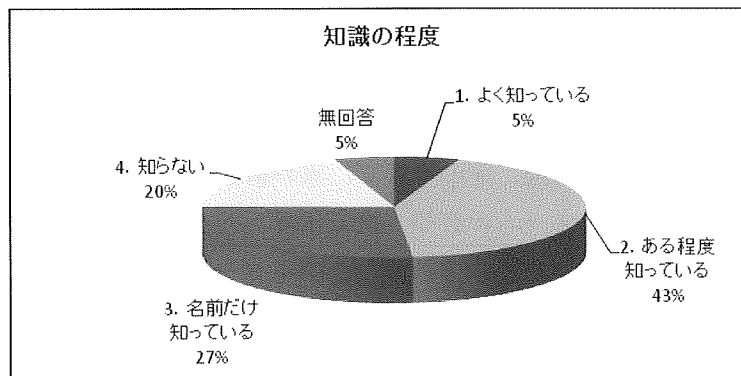


図2. MCSに関する知識

表3. 医師により診断された疾患の有症率

項目	全体 (2458 名)	
	n	(%)
化学物質過敏症	16	(0.7%)
シックハウス症候群	8	(0.3%)
アレルギー性鼻炎	613	(25.0%)
花粉症	608	(24.7%)
アトピー性皮膚炎	334	(13.6%)
じんましん	283	(11.5%)
アレルギー性結膜炎	233	(9.5%)
気管支喘息	220	(9.0%)
偏頭痛	123	(5.0%)
食物アレルギー	104	(4.2%)
かぶれ	101	(4.1%)
その他	99	(4.0%)
扁桃腺肥大	19	(0.7%)
アナフィラキシー	5	(0.2%)
立ちくらみ	4	(0.2%)
アレルギー総合所見	1291	(52.6%)

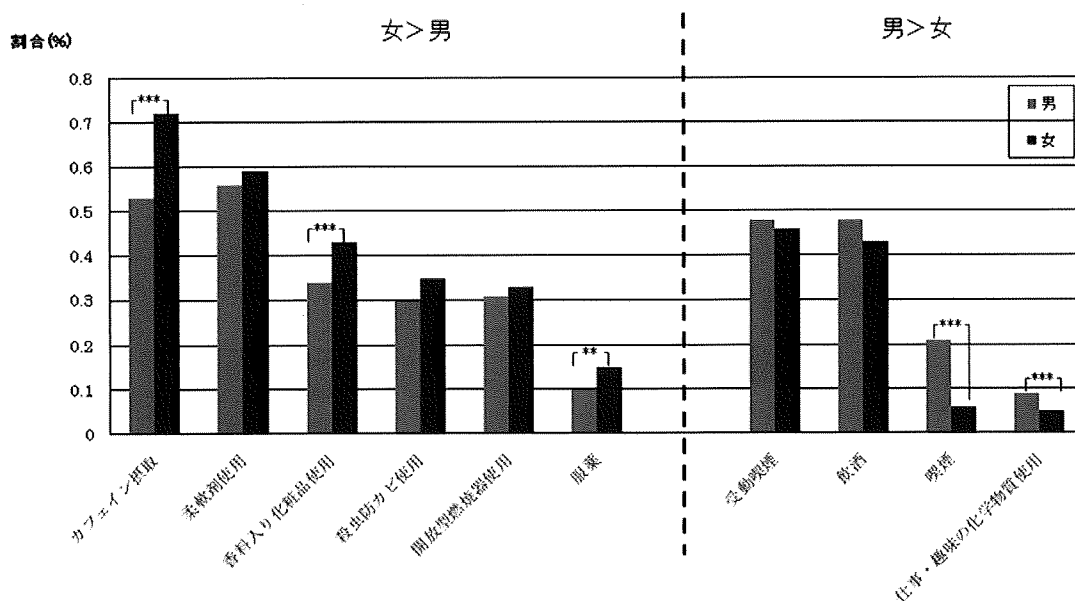


図5. 常時曝露化学物質に関する男女比較

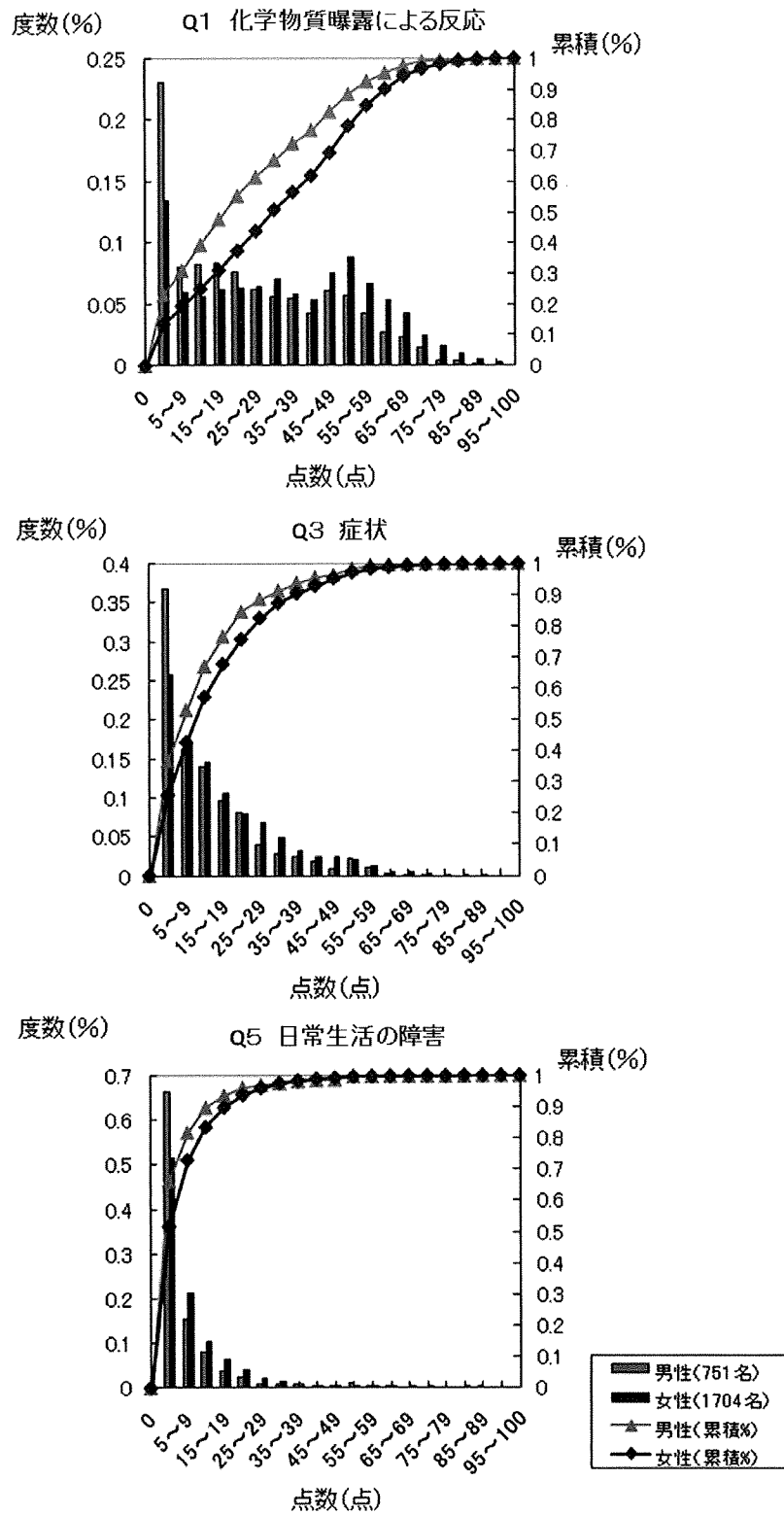
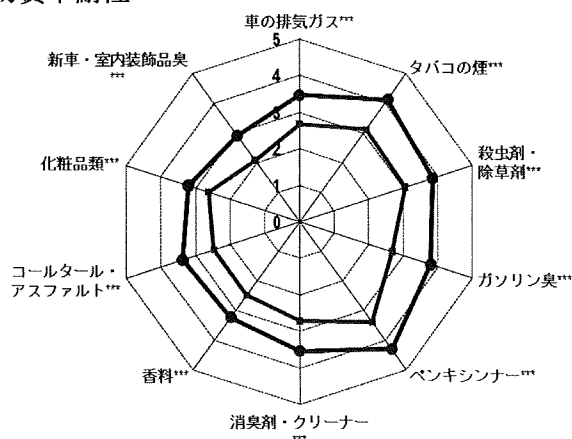
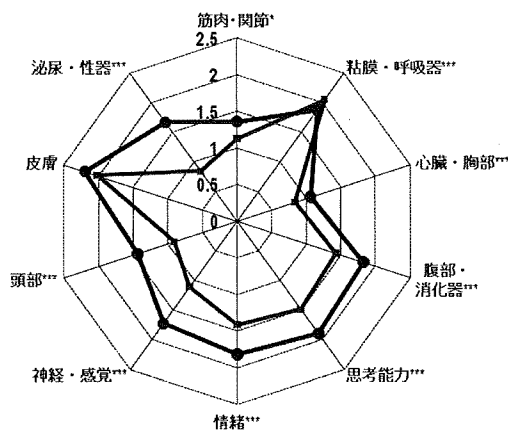


図3. QEESI の 3 下位尺度合計得点の男女別頻度分布

Q1 化学物質不耐性



Q3 症状



Q5 日常生活障害

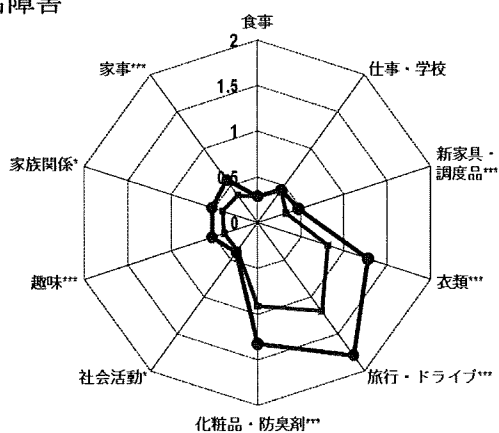
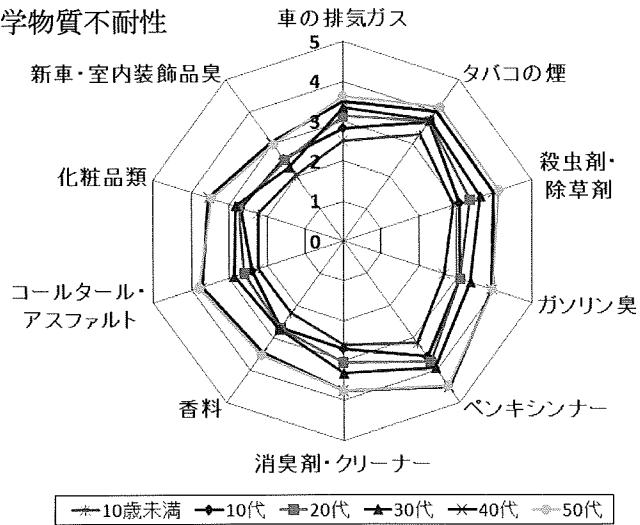
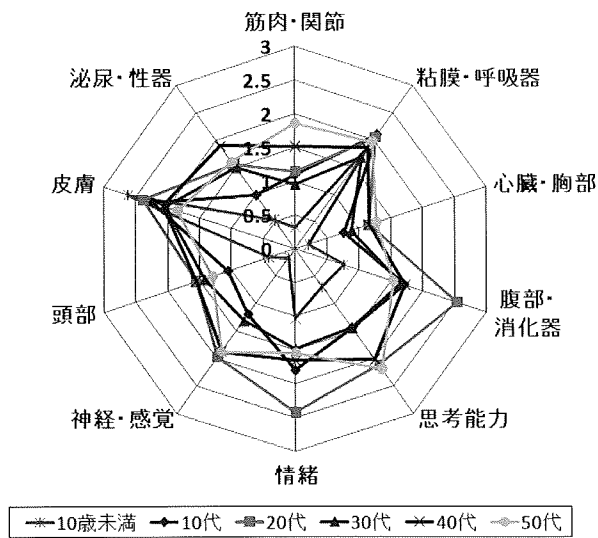


図4. 男女別 QEESI 得点比較

Q1 化学物質不耐性



Q3 症状



Q5 日常生活障害

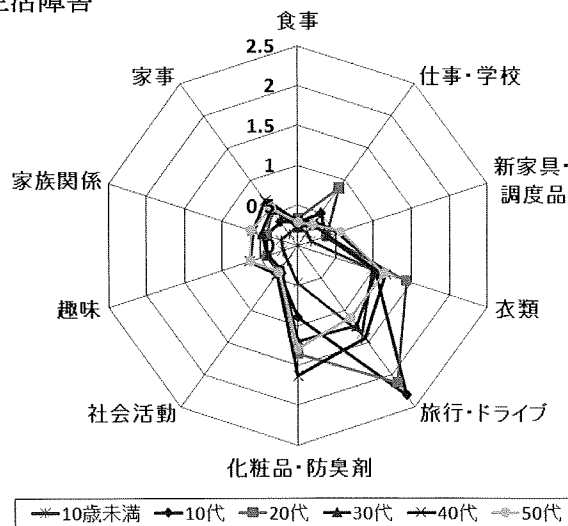


図6. 年齢別 QEESI 得点比較

表4. 常時曝露化学物質、ライフスタイル、住環境などを QEESI 得点との単相関

		Q1合計		Q3合計		Q5合計	
		相関係数	有意確率	相関係数	有意確率	相関係数	有意確率
常時化学物質曝露	q4_1 喫煙	-0.068 **	0.001	0.068 **	0.001	-0.007	0.721
	q4_2 飲酒	0.069 **	0.001	0.096 ***	0.000	0.007	0.739
	q4_3 カフェイン摂取	0.178 ***	0.000	0.162 ***	0.000	0.076 ***	0.000
	q4_4 香料入り化粧品使用	-0.1 ***	0.000	0.016	0.441	-0.011	0.585
	q4_5 殺虫防カビ使用	0.066 *	0.011	0.124 ***	0.000	0.089 **	0.001
	q4_6 仕事・趣味の化学物質	0.044 *	0.045	0.092 ***	0.000	0.084 ***	0.000
	q4_7 受動喫煙	-0.017	0.394	0.065 **	0.001	0.015	0.450
	q4_8 開放型燃焼器使用	0.023	0.277	0.016	0.456	0.016	0.465
	q4_9 柔軟剤使用	-0.061 **	0.005	-0.031	0.146	-0.047 *	0.030
	q4_10 服薬	0.019	0.345	0.157 ***	0.000	0.141 ***	0.000
	合計	0.075 ***	0.000	0.184 ***	0.000	0.072 ***	0.000
ライフスタイル尺度	自宅の滞在時間	0.063 **	0.003	-0.067 **	0.002	-0.004	0.860
	睡眠時間	-0.164 ***	0.000	-0.237 ***	0.000	-0.114 ***	0.000
	朝食	0.035	0.099	-0.04	0.059	-0.011	0.595
	栄養バランス	0.066 **	0.002	-0.101 ***	0.000	-0.052 *	0.013
	ストレスの程度	0.078 ***	0.000	0.282 ***	0.000	0.212 ***	0.000
	運動・スポーツ	-0.118 ***	0.000	-0.175 ***	0.000	-0.121 ***	0.000
	についての敏感度	0.179 ***	0.000	0.083 ***	0.000	-0.134 ***	0.000
健康状態尺度	化学物質過敏症	0.062 **	0.002	0.07 ***	0.000	0.172 ***	0.000
	シックハウス症候群	0.064 **	0.002	0.061 **	0.002	0.153 ***	0.000
	アトピー性皮膚炎	-0.011	0.592	0.098 ***	0.000	0.097 ***	0.000
	気管支喘息	-0.009	0.656	0.051 *	0.011	0.074 ***	0.000
	アレルギー性鼻炎	0.048 *	0.017	0.08 ***	0.000	0.081 ***	0.000
	アレルギー性結膜炎	0.017	0.393	0.108 ***	0.000	0.103 ***	0.000
	じんましん	0.03	0.138	0.109 ***	0.000	0.095 ***	0.000
	花粉症	0.028	0.159	0.055 **	0.006	0.02	0.328
	アナフィラキシー	-0.002	0.931	0.024	0.228	0.039	0.055
	扁桃腺肥大	-0.013	0.512	-0.038	0.061	-0.025	0.221
	立ちくらみ	-0.009	0.647	0.009	0.650	-0.001	0.952
	偏頭痛	0.073 ***	0.000	0.198 ***	0.000	0.128 ***	0.000
	かぶれ	0.048 *	0.018	0.124 ***	0.000	0.097 ***	0.000
	食物アレルギー	0.042 *	0.036	0.072 ***	0.000	0.096 ***	0.000
職場・学校での体調不良	0.181 ***	0.000	0.261 ***	0.000	0.269 ***	0.000	
	アレルギー総合所見	0.035	0.081	0.124 ***	0.000	0.099 ***	0.000
住環境尺度	家の周辺環境	0.05 *	0.015	0	0.985	0.025	0.232
	家のタイプ	-0.007	0.736	-0.034	0.105	-0.031	0.134
	家の構造	0.01	0.643	0.031	0.134	0.051	0.378
	内装	0.044 *	0.035	0.027	0.195	0.038	0.071
	家の構造と内装	-0.029	0.159	-0.057 **	0.006	-0.039	0.064
	築年数	-0.029	0.160	-0.016	0.451	-0.008	0.686
	リフォームの有無	0.05 *	0.016	0.044 *	0.035	0.03	0.150
	換気(夏)	0.012	0.563	-0.036	0.083	0.003	0.900
	換気(冬)	-0.003	0.874	-0.051 *	0.015	-0.003	0.889
		ペットの飼育	0.035	0.093	0.062 **	0.003	0.024
個人特性尺度	MCS知識	0.116 ***	0.000	0.019	0.371	0.072 **	0.001
	シックハウス知識	0.103 ***	0.000	0.003	0.879	0.043 *	0.038
	年齢	0.235 ***	0.000	0.139 ***	0.000	0.044 *	0.031
	性別	0.185 ***	0.000	0.111 ***	0.000	0.097 ***	0.000
	合計	1 ***	0.000	1 ***	0.000	1 ***	0.000

\*\* . 相関係数は 1% 水準で有意(両側)です。

\* . 相関係数は 5% 水準で有意(両側)です。

表5. 重回帰分析の結果

		症状	化学物質 不耐性	日常生活 障害
常時化学 物質曝露	喫煙		-0.091 *	
	カフェイン摂取	0.103 ***		
	香料入化粧品使用		-0.086 *	
	殺虫防カビ使用	0.091 **	0.114 **	
	服薬	0.099 **		0.091 *
ライフスタイル	自宅の滞在時間		-0.121 **	
	ストレス	0.255 ***		0.118 **
	においの敏感度		0.188 ***	0.117 **
他の疾患	職場・学校で体調不良	0.201 ***	0.121 ***	0.241 ***
	アレルギー性鼻炎	0.096 **		
	偏頭痛	0.104 **		
住環境	食物アレルギー	0.114 ***		0.104 **
	1年以内にリフォーム	0.091 **		
個人特性	ペットの飼育	0.077 *		
	年齢		0.168 ***	
	性別		0.158 ***	
重相関係数		0.508	0.372	0.359

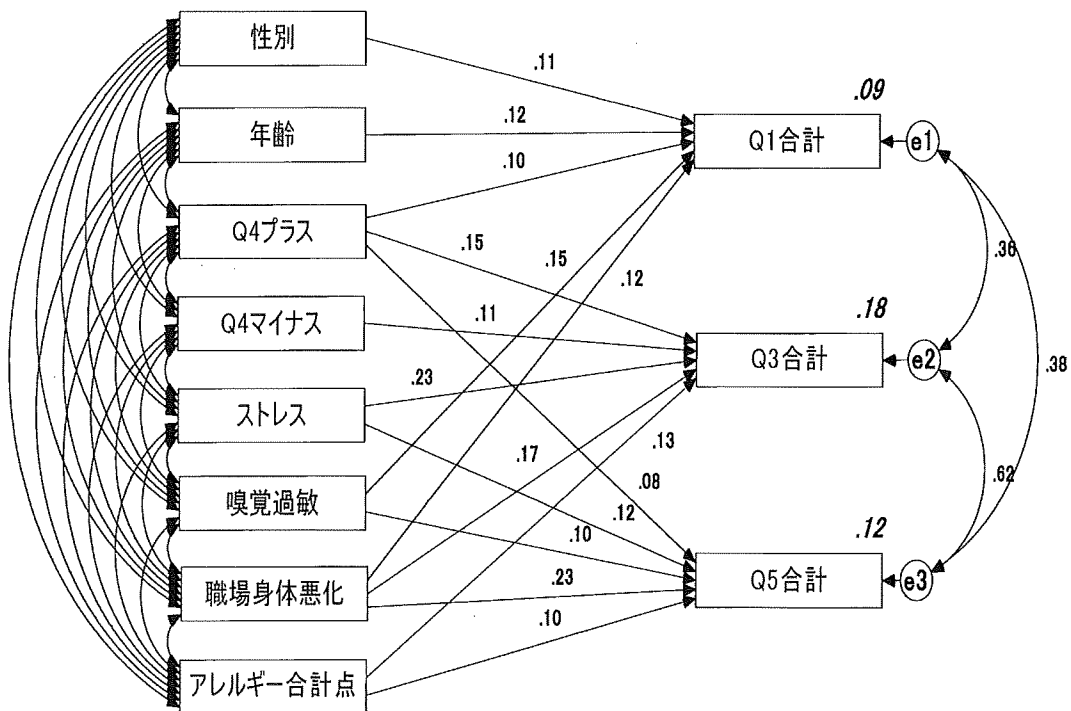


図7. パス解析による構造方程式パス図

Q4 プラス：殺虫防カビ使用、仕事・趣味の化学物質使用、服薬

Q4 マイナス：喫煙、飲酒、カフェイン摂取、香料入り化粧品使用、受動喫煙、柔軟剤使用

シックハウス症候群の被害係数に関する研究  
Study on Damage Factor for Indoor Air Pollution

研究分担者	坂部 貢	東海大学医学部生体構造機能学・北里大学薬学部公衆衛生学
研究協力者	村上 周三	独立行政法人 建築研究所
同	伊香賀俊治	慶応義塾大学理工学部システムデザイン工学科
同	伊坪 徳宏	東京都市大学環境情報学部環境情報学科
同	成田 菜採	慶応義塾大学大学院・(株)東京ガス
同	木村 穰	東海大学医学部分子生命科学
同	相澤 好治	北里大学医学部衛生学公衆衛生学

研究要旨

シックハウス症候群の被害係数に関する研究は未だ不明な点が多い。本分担研究では医学、建築環境工学、LCA 工学の専門家による横断的な学際共同研究を行い、医学的知見を交えながら室内化学物質によるシックハウス症候群の被害係数の開発を可能とし、室内化学物質濃度とシックハウス症候群の用量反応関係を初めて算定した。結果は以下の通りである。

室内空気汚染の被害係数ダメージ関数 DF を算定した結果、ホルムアルデヒドによるシックハウス症候群の被害係数は戸建住宅で  $1.73 \times 10^{-3}$  [DALY/kg]、集合住宅で  $6.71 \times 10^{-3}$  [DALY/kg]、室内トルエンによるシックハウス症候群は戸建住宅で  $1.33 \times 10^{-3}$  [DALY/kg]、集合住宅で  $5.17 \times 10^{-3}$  [DALY/kg] と計算された。屋外へホルムアルデヒドが排出された場合の人間健康の被害係数（LIME の有害化学物質）は  $6.20 \times 10^{-6}$  [DALY/kg] であり、今回算定した室内ホルムアルデヒドの影響のほうが 1000 倍程度大きく、室内空気汚染の影響は予想以上に大きいことがわかった。

ABSTRACT

The health damage caused by indoor air pollution has become serious nowadays, and studies of this problem are widely improving in medical science and building science respectively. To solve it fundamentally, however, comprehensive and quantitative assessments, from generation of pollutants to onset of symptoms, are needed. In this study, the damage factor for indoor air quality is calculated with Disability Adjusted Life Year (DALY). Originally developed by the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology in Japan, this damage factor is an assessment tool to evaluate several environmental issues, but this study is the first time it has been used on indoor air quality. It becomes possible to quantitatively assess the health damages from indoor air pollution, and a number of other environment issues can also be assessed at the same time, with the damage factor. The development of this system has a great meaning in practical environment design.

A. 研究目的

我々はこれまでに、日本版被害算定型影響

評価手法 LIME ( Life-cycle Impact Assessment Method based on Endpoint mod-



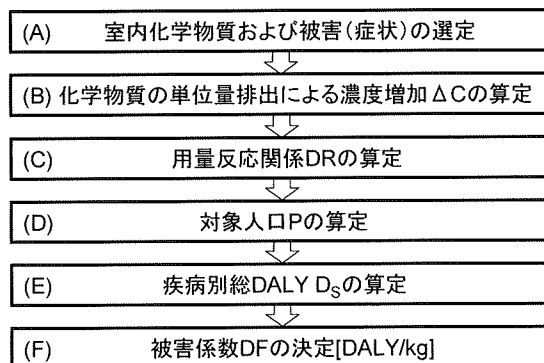
eling) に倣い、ヒト健康への影響 (被害) を評価する指標 DALY (Disability Adjusted Life Year : 障害調整生存年) を用いて、室内空気汚染がヒトの健康に及ぼす影響 (被害) を包括的かつ定量的に評価する手法を開発してきた (表 SI 1)。中でも室内空気汚染物質 (ホルムアルデヒドやトルエン) によるシックハウス症候群は感受性の個人差が大きく、評価が大変難しい。本分担研究では建築環境工学、医学、LCA 工学の専門家による横断的な共同研究を行い、医学的知見を交えながらシックハウス症候群の被害係数の開発を可能とすることを目的とした。

## B. 研究方法

### 1. 室内空気汚染の被害係数の算定

図 1 に室内空気汚染の被害係数 DF (Damage Factor、ダメージ関数とも呼ばれる) の算定手順を示す。また被害係数の算定式は (1) 式のように定義される。

#### 1.1 室内化学物質および被害 (症状) の決定



$$DF = \underbrace{\Delta C}_{(F)} \times \underbrace{DR}_{(B)} \times \underbrace{P}_{(C)} \times \underbrace{D_S}_{(E)} \quad (1)$$

図 1 室内空気汚染の被害係数の算定手順

本研究ではシックハウス症候群の主要な原因物質とされるホルムアルデヒドおよびトルエンを評価の対象とした。シックハウス症候群にはめまい、頭痛、吐き気等、多彩の症状が報告されているが、医学的判断に基づき粘膜系と精神神経系の 2 大症状群に大別して検討することとした。

#### 1.2 化学物質の単位量排出による濃度増加 $\Delta C$ の算定

瞬時一様拡散に基づく室内濃度式を用いて、濃度増加は戸建住宅で  $3.78 \times 10^2 [\mu\text{g}/\text{m}^3]$ 、集合住宅で  $1.47 \times 10^3 [\mu\text{g}/\text{m}^3]$  と計算された (表 SI 2)。

#### 1.3 用量反応関係 DR の算定 (図 2、表 1、表 SI 6、7)

##### 1.3.1 用量反応関係の新たな定義

ホルムアルデヒドおよびトルエン濃度に対するシックハウス症候群の用量反応関係を明確に定義した既往研究は見当たらない。通常用量反応関係は、用量 (濃度) に対する発症率で表される。しかし、シックハウス症候群は個人の感受性が大きいことが特徴であり、濃度に対する発症率を定義するのは医学的に困難である。また濃度増加に伴い症状が悪化する特徴を持つため、本研究では新たな用量反応関係を定義した。始めに、シックハウス症候群の重度を示す QEESI (Quick Environmental Exposure Sensitivity Inventory) 問診票を用いて、室内濃度と症状の重度の関係を検討する。それに統計から求めたシックハウス症候群患者数を発症割合として掛け合わせる。

##### 1.3.2 患者データの分析 (図 2)

図 2 に実際のシックハウス症候群の患者データ (室内ホルムアルデヒド濃度とシックハウス症候群の粘膜症状の重度 (QEESI 点数)、97 名) を示す。相関分析を行った結果、室内濃度と症状の重度には中程度の相関が見られた (図 2)。更に他の物質・症状においても相関を確認できた (図 SI 1 ~ 3)。

##### 1.3.3 回帰式の作成・閾値の有無の検討 (図 2、表 1)

本研究では既往研究に倣い直線の回帰式を用いている。厚生労働省による室内濃度指針値はシックハウス症候群が原則として発症しないであろうという考えに基づいて定められているため、その値を閾値に用いる場合と閾値なしの場合を検討した。回帰式の適合性の判断には統計学でよく用いられている AIC (赤池情報量基準) を利用した。その結果、ホルムアルデヒド、ト

ルエンとも閾値なしの回帰式のほうが、濃度に対する症状の重度をよりよく予測できることがわかった（表1、表SI 3～5）。これより、本研究では閾値なしの回帰式を選択する（図2、①）。

### 1.3.4 シックハウス症候群の発症割合

1.3.3で検討した患者データはシックハウス症候群を発症した人のみが対象である。そのため、日本におけるシックハウス症候群の患者数を調査した内山ら（京都大, 2000）の研究より、総人口に対する発症患者の割合 0.56%<sup>3)</sup> を乗じ補正した。

### 1.4 対象人口Pの算定

一般的な住宅内に日常的に滞在している人数を示す日本の平均世帯人数 2.58 人（平成 17 年度国勢調査）を用いた。

### 1.5 疾病別総 DALY D<sub>S</sub> の算定（表 SI 8）

シックハウス症候群の被害の程度を DALY を用いて定量化する。DALY は障害と早死による生命損失年数の和によって求められるが、シックハウス症候群の疾病と死亡の因果関係を医学的に証明することは難しいため、本研究では障害による損失年数のみを考慮した。

#### 1.5.1 シックハウス症候群の障害の重度と持続期間

障害による損失年数は“疾病の障害の重度”と“障害の持続期間”の積で求められる。シックハウス症候群の障害の重度を算定した既往研究はないため、すでに算出されている他の症状の障害の重度を参考にした。また障害の重度は生活の質（QOL：Quality Of Life）の低下からも算出できる（障害の重度 = 1 - QOL）。このため熟練医により算出した QOL の低下量も参考にしながら新しいシックハウス症候群の障害の重度は粘膜症状 0.096、精神症状 0.220 と算定された。障害の持続期間は一般的な症状より 2 年間とした。

#### 1.5.2 発症数から QEESI 点数への単位換算

本研究ではシックハウス症候群の用量反応関係を発症率ではなく症状の重度 QEESI により

定義した。このため（1）式において疾病別 DALY DS [DALY/case] を、疾病別 QEESI 平均点 [QEESI/case] で除すことにより、QEESI 1 点に対する DALY [DALY/QEESI] に置き換えた。

### 1.6 被害係数 DF の算定（表 SI 9）

室内空気汚染の被害係数 DF を算定した結果、室内ホルムアルデヒドによるシックハウス症候群の被害係数は戸建住宅で  $1.73 \times 10^{-3}$  [DALY/kg]、集合住宅で  $6.71 \times 10^{-3}$  [DALY/kg]、室内トルエンによるシックハウス症候群は戸建住宅で  $1.33 \times 10^{-3}$  [DALY/kg]、集合住宅で  $5.17 \times 10^{-3}$  [DALY/kg] と計算された。

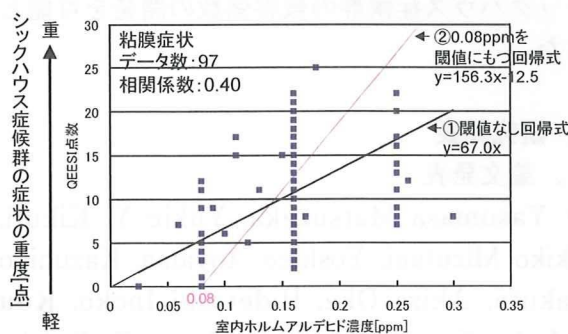


図 2 室内ホルムアルデヒド濃度とシックハウス症候群の粘膜症状の患者データおよび回帰式

表 1 室内ホルムアルデヒド濃度とシックハウス症候群の粘膜症状の回帰式とAIC

	①閾値なし	②閾値あり (0.08ppm)
回帰式	y=67.0x	y=156.3x-12.5
AIC (値が小さいほどよい)	325	419

## C. まとめ

- 1) 室内化学物質濃度とシックハウス症候群の用量反応関係を、本研究で初めて算定した。
- 2) 医学、建築環境工学、LCA 工学の横断的な共同研究により、これまで困難であった室内化学物質によるシックハウス症候群の被害係数を開発した。

### （倫理面への配慮）

本研究は、北里研究所病院・倫理委員会の承認を得て実施した。患者に対して本研究の目的・データの取り扱い（匿名化）・データの管

理方法・研究成果の公表等について十分な説明を行い、同意の得られた者についてのみ研究に使用した。

#### D. 考察

屋外へホルムアルデヒドが排出された場合の人間健康の被害係数（LIMEの有害化学物質）は $6.20 \times 10^{-6}$  [DALY/kg]であり、今回算定した室内ホルムアルデヒドの影響のほうが1000倍程度大きいと、室内空気汚染の影響は相当に深刻であることがわかった。

#### E. 結論

本分担研究では建築環境工学、医学、LCA工学の専門家による横断的な共同研究を行い、シックハウス症候群の被害係数の開発を可能とした。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yasumasa Matsuzaka, Yukie Y. Kikuti, Akiko Mizutani, Yoshiko Aoyama, Kazuhiko Kakuta, Akira Oka, Hidetoshi Inoko, **Kou Sakabe**, Satoshi Ishikawa, Jerzy K. Kulski, Minoru Kimura: Association study between sick building syndrome and polymorphisms of seven human detoxification genes in the Japanese. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2010, in press
- 2) Masako Kiyono, Kiyomi Miyahara, Yuka Sone, Hidemitsu Pan-Hou, Shinpei Uraguchi, Ryosuke Nakamura, **Kou Sakabe**: Engineering expression of the heavy metal transporter MerC in *Saccharomyces cerevisiae* for increased cadmium accumulation. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 86: 753-759, 2010
- 3) Masako Kiyono, Yuka Sone, Ryosuke Nakamura, Hidemitsu Pan-Hou, **Kou Sakabe**: The MerE protein encoded by transposon Tn21 is a broad mercury transporter in *Escherichia coli*. *FEBS letters*, 583: 1127-1131, 2009
- 4) Sachiko Hojo, **Kou Sakabe**, Satoshi Ishikawa, Mikio Miyata, Hiroaki Kumano: Evaluation of subjective symptoms of

Japanese patients with multiple chemical sensitivity using QEESI. *Environ. Health Prev. Med.* 14:267-275, 2009

5) Eriko Miyajima, Yasushi Kudo, Mio Ishibashi, Takeo Miki, Masashi Tsunoda, **Kou Sakabe**, Yoshiharu Aizawa: Classification with detailed criteria for sick house syndrome which help to determine chemically affected patients. *Kitasato Med. J.* 39:31-43, 2009

##### 2. 学会発表

1) **Kou Sakabe**: Clinical classification with detailed criteria for sick house syndrome which help to determine chemically affected patients.

Taiwan-Japan Joint Symposium on Indoor Environmental Quality and Health, 2010

2) 木村穰、津田道雄、大久保朋一、割田貴之、安田良佳代、松坂恭成、青山美子、坂部貢、石井直明、石川哲：シックハウス症候群に関連すると思われるNeuropathy Target Esterase測定法の開発と遺伝子変異線虫の解析. 第18回日本臨床環境医学会学術集会, 2009

3) 中村亮介、清野正子、曾根有香、坂部貢：リンパ管内皮細胞長寿命株の樹立. 第18回日本臨床環境医学会学術集会, 2009

4) 曾根有香、中村亮介、芳生秀光、坂部貢、清野正子：Tn21由来MerEのメチル水銀輸送機能の解析. フォーラム2009：衛生薬学・環境トキシコロジー、日本薬学会, 2009

##### 参考文献

- 1) 成田菜採, 村上周三, 伊香賀俊治, 坂部貢, 伊坪徳宏, 水石仁：室内空気汚染のライフサイクルインパクト評価手法の開発, 日本建築学会環境系論文集第592号, 83-88, 2005
- 2) 成田菜採, 村上周三, 伊香賀俊治, 坂部貢, 伊坪徳宏, 水石仁：換気回数の変化が人間健康被害と内部・外部費用に与える影響のライフサイクルインパクト評価, 日本建築学会環境系論文集第595号, 129-134, 2005

参考図表 Supporting Information

表 SI 1 本研究で開発してきた室内空気汚染の被害係数（太字を本分担研究で報告した）

対象とした汚染物質	対象とした症状	被害係数 [DALY/kg] 【居住時】		被害係数 [DALY/kg] 【施工時】	
		戸建住宅	集合住宅	戸建住宅	集合住宅
ホルムアルデヒド	シックハウス症候群	<b><math>1.73 \times 10^{-2}</math></b>	<b><math>6.71 \times 10^{-2}</math></b>		
	鼻咽頭のガン	$8.28 \times 10^{-4}$	$3.21 \times 10^{-3}$	$6.49 \times 10^{-5}$	$2.52 \times 10^{-4}$
トルエン	シックハウス症候群	<b><math>1.33 \times 10^{-2}</math></b>	<b><math>5.17 \times 10^{-2}</math></b>		
	中毒症状	$5.69 \times 10^{-5}$	$4.70 \times 10^{-4}$	$4.45 \times 10^{-6}$	$3.68 \times 10^{-5}$
NO <sub>x</sub>	呼吸器系疾患	$1.86 \times 10^{-3}$	$7.21 \times 10^{-3}$		
SO <sub>x</sub>	呼吸器系疾患	$3.93 \times 10^{-3}$	$1.52 \times 10^{-2}$		
PM10	呼吸器系疾患	$1.33 \times 10^{-1}$	$3.49 \times 10^{-1}$		
PM2.5	呼吸器系疾患	$5.16 \times 10^{-1}$	1.35		

表 SI 2 化学物質の単位量排出による室内濃度増加ΔCの算定 計算方法

室内濃度増加ΔC【戸建住宅】

$$= \text{汚染物質の年間単位排出量(1[kg])} \div \text{年間換気量[m}^3\text{]}$$

$$= 1[\text{kg}/\text{年}] \div (1.0[\text{回}/\text{h}] \times 302[\text{m}^3] \times 24[\text{h}/\text{日}] \times 365[\text{日}/\text{年}])$$

$$= 3.78 \times 10^{-7}[\text{kg}/\text{m}^3] = 3.78 \times 10^2[\mu\text{g}/\text{m}^3]$$

（室容積（一住戸）：302m<sup>3</sup>（建築学会標準モデル）、換気回数：1.0回/h）

室内濃度増加ΔC【集合住宅】

$$= \text{汚染物質の年間単位排出量(1[kg])} \div \text{年間換気量[m}^3\text{]}$$

$$= 1[\text{kg}/\text{年}] \div (0.7[\text{回}/\text{h}] \times 111[\text{m}^3] \times 24[\text{h}/\text{日}] \times 365[\text{日}/\text{年}])$$

$$= 1.47 \times 10^{-6}[\text{kg}/\text{m}^3] = 1.47 \times 10^3[\mu\text{g}/\text{m}^3]$$

（室容積（一住戸）：111m<sup>3</sup>（日本全国平均値）、換気回数：0.7回/h）

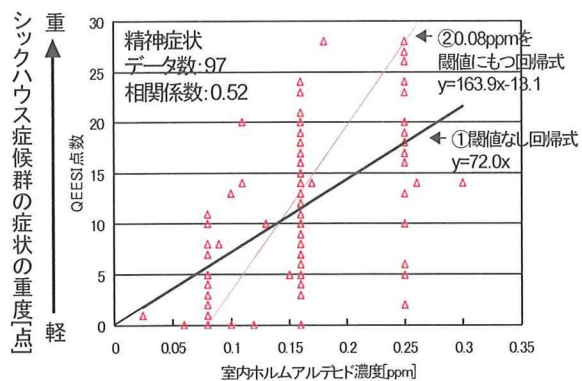


図 SI 1 室内ホルムアルデヒド濃度とシックハウス症候群の精神症状の患者データおよび回帰式

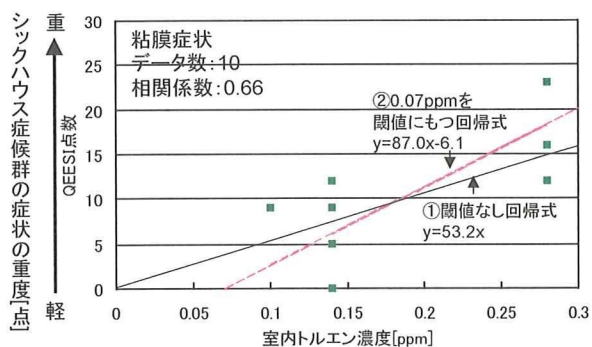


図 SI 2 室内トルエン濃度とシックハウス症候群の粘膜症状の患者データおよび回帰式

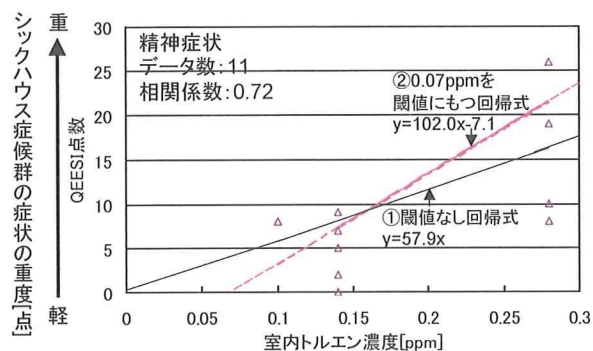


図 SI 3 室内トルエン濃度とシックハウス症候群の精神症状の患者データおよび回帰式

表 SI 3 室内ホルムアルデヒド濃度とシックハウス症候群の精神症状の回帰式と AIC

	①閾値なし	②閾値あり (0.08ppm)
回帰式	$y=72.0x$	$y=163.9x-13.1$
AIC (値が小さいほどよい)	355	417

表 SI 4 室内トルエン濃度とシックハウス症候群の粘膜症状の回帰式と AIC

	①閾値なし	②閾値あり (0.07ppm)
回帰式	$y=53.2x$	$y=87.0x-6.1$
AIC (値が小さいほどよい)	33	39

表 SI 5 室内トルエン濃度とシックハウス症候群の精神症状の回帰式と AIC

	①閾値なし	②閾値あり (0.07ppm)
回帰式	$y=57.9x$	$y=102.0x-7.1$
AIC (値が小さいほどよい)	56	61

表 SI 6 ホルムアルデヒドの用量反応関係 DR

ホルムアルデヒドの用量反応関係 [QEESI / ppm] (発症割合 0.56% を考慮)	
(1)粘膜症状	$66.98 \times 0.0056 = 3.78 \times 10^{-1}$
(2)精神症状	$71.96 \times 0.0056 = 4.06 \times 10^{-1}$

表 SI 7 トルエンの用量反応関係 DR

トルエンの用量反応関係 [QEESI / ppm] (発症割合 0.56% を考慮)	
(1)粘膜症状	$53.16 \times 0.0056 = 3.00 \times 10^{-1}$
(2)精神症状	$57.88 \times 0.0056 = 3.27 \times 10^{-1}$

表 SI 8 シックハウス症候群の DALY D<sub>s</sub>

[DALY/case]	(1)粘膜症状	(2)精神症状
(a)障害の重度	0.096	0.220
(b)障害の持続期間	2 (年)	
(a) × (b)(DALY D <sub>s</sub> )	<b>0.192</b>	<b>0.440</b>

表 SI 9 室内ホルムアルデヒド・トルエンのシックハウス症候群の被害係数 (居住時)

住宅	健康態様 (疾病)	(F) 汚染物質の 単位量排出 による 濃度増加 ΔC [ppm]	(G) 用量反応関係 DR [QEESI/人/年/ppm]	(H) 対象 患者数 P [人]	(I) 疾病の 被害の程度 DALY D <sub>s</sub> [DALY/QEESI]	(F)×(G)×(H)×(I) ダメージ関数 [DALY/kg]	濃度あたり ダメージ 関数 [DALY/ppm]
ホルムアルデヒド							
戸建	シックハウス 症候群	$3.06 \times 10^{-1}$	$3.78 \times 10^{-1}$	2.58	$1.72 \times 10^2$	$1.73 \times 10^3$	$5.66 \times 10^2$
集合	シックハウス 症候群	1.19	$4.06 \times 10^{-1}$	2.58	$3.81 \times 10^2$	$6.71 \times 10^3$	
トルエン							
戸建	シックハウス 症候群	$3.06 \times 10^{-1}$	$3.00 \times 10^{-1}$	2.58	$1.72 \times 10^2$	$1.33 \times 10^3$	$4.36 \times 10^2$
集合	シックハウス 症候群	1.19	$3.27 \times 10^{-1}$	2.58	$3.81 \times 10^2$	$5.17 \times 10^3$	



狭義のシックハウス症候群をその他の疾患と鑑別するための  
揮発性有機化合物負荷試験に関する研究

研究分担者 中村 陽一 横浜市立みなの赤十字病院 アレルギーセンター長

研究要旨

シックハウス症候群（SHS）研究の主たる対象は狭義の SHS（2 型）であるが、心理・精神的要因（3 型）との鑑別は難しい。また 2 型 SHS の病態は未解明であり、その診断には「揮発性有機化合物（VOC）に過剰に反応する」化学物質過敏状態の患者（CS）との区別が重要である。CS の診断には簡易式 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。① FA 負荷試験にプラセボ負荷試験も追加した CS 疑い 10 例から得られた各種検査結果を解析したが、有用性の高い検査項目を抽出することはできなかった。②唾液中クロモグラニン A は「負荷試験」による変動の再現性を有したが、今回の検討では「VOC 負荷」に特異的なものではなく「ストレスの度合い」を示したのみであった。③ SHS の鑑別診断には引き続きプラセボを加えた VOC 負荷試験による検討が不可欠と考えられる。

A. 研究目的

狭義のシックハウス症候群（SHS）、すなわち「新・改築などによる揮発性有機化合物（VOC）暴露による健康障害」（2 型）を診断する際に、VOC による中毒（1 型）やアレルギー疾患（4 型）との鑑別は比較的容易であるが、心理・精神的要因（3 型）との鑑別は、研究班の診断基準（2008.12 秋山・相澤合同班会議合意）をもってしても容易ではない。その理由は、SHS の症状は不定愁訴に近く、それらが建物と無関係であった場合でもその患者が SHS によるものと「思い込んだ」場合には問診や理学所見・一般的な検査所見からは鑑別できない場合が多いからである。狭義の SHS（2 型）と分類される例においても、室内環境汚染が考えにくい、つまり室内 VOC 濃度が指針値より十分に低い場合は、その患者は化学物質過敏状態（CS）と表現される状態が混在する可能性があり、それらの病態との鑑別も必要になる。臨床現場で最も難渋する問題は、2 型 SHS、CS と精神・心理的要因による症状の鑑別である。したがって、2 型 SHS 診断の信頼性の確保には、この問題の解決が不可避であり、CS を疑う場合に実施すべき客観的な VOC 負荷試験方法の確立が必要である。我々は以前よ

り臨床現場で CS と精神・心理的要因による症状の鑑別をめざした VOC 負荷試験の方法に関するエビデンスの集積に努めており、引き続き対象症例を増やして研究を継続中である。今回はプラセボを実施できた 10 症例についてのみ解析を実施した。

B. 研究方法

【対象】

平成 17 年 4 月の当施設開院から 22 年 1 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、狭義（化学物質による）の SHS 診断基準、すなわち①発症のきっかけが転居、建物の新築・増改築・改修、新しい備品の使用などである、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、症状が全くなくなるか軽くなる、④室内空気汚染が認められれば強い根拠となる、の条件に基づいて狭義 SHS（2 型）患者を選択し、そのうち「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 CS 疑い例を研究対象者として抽出した。

## 【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 時間待機の後には負荷室に入り、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。試験開始の合図後の「実際には開始していない」10 分間の空白時間に、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。明らかに苦痛を伴うプラセボ効果が出現する場合は試験を中止した。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（0.08ppm）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）と呼気水中酸化ストレスと抗酸化力（文献 5、6）、スパイログラム、②神経系の評価項目として、Trail Making Test、Weis-Ⅲ（文献 7、8）、血清中酸化ストレスと抗酸化力（文献 5、6）および唾液中クロモグラニン-A（文献 9）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) 簡易式 VOC 負荷試験の対象患者

CS 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 16 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 10 例に対して、後日に室内気のみプラセボ負荷試験を実施し FA 負荷試験結果と比較検討した。

平成 19 年度に負荷試験を実施した、非 CS 素因の健常人（HV）データを一部比較対照として用いた。

### 2) 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、16 例中 6 例であった。

### 3) プラセボ（正常室内気の負荷）試験

FA 負荷により自覚症状が誘導された前述の 6 例および症状誘発がなくても各種検査結果で陽性の可能性があった 4 例の合計 10 例にプラセボ試験を実施した。

### 4) 呼気一酸化窒素（FeNO）

負荷前の FeNO 値を 100 %とした場合の負荷後の FeNO 値、すなわち負荷後値/負荷前値×100 (%) を FA 負荷とプラセボ負荷と比較したが、一定の傾向はみられなかった（図 1）。

### 5) 呼気水中の酸化ストレスと抗酸化力

負荷前の酸化ストレスあるいは抗酸化力の値を 100 %とした場合の負荷後の酸化ストレスあるいは抗酸化力の値、すなわち負荷後値/負荷前値×100 (%) を FA 負荷とプラセボ負荷と比較したが、一定の傾向はみられなかった（図 2）。

### 6) 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について FeNO や酸化ストレスと同様に、負荷後値/負荷前値×100 (%) を FA 負荷とプラセボ負荷で比較したが、一定の傾向はみられなかった（図示せず）。

### 7) Trail Making Test（集中力テスト）

「数字のみ」と「数字のひらがな混在」の Trail Making Test について、負荷前の値を 100 %とした場合の負荷後の値、すなわち負荷後値/負荷前値×100 (%) を FA 負荷とプラセボ負荷で比較したが、一定の傾向はみられなかった（図 3）。「数字のひらがな混在」では 9



例中 6 例でプラセボ負荷よりも FA 負荷での本指標の上昇、すなわち集中力の低下がみられ、実測値での健常者との比較 (図 4) でもそのような傾向がみられたが、統計学的有意差はなかった。

もう一つの集中力テストである Weis III の結果でも同様に一定の傾向はみられなかった。

#### 8) 血清中の酸化ストレスと抗酸化力

負荷前の酸化ストレスあるいは抗酸化力の値を 100%とした場合の負荷後の酸化ストレスあるいは抗酸化力の値、すなわち、負荷後値/負荷前値×100(%)をFA負荷とプラセボ負荷で比較したが、呼気水の場合と同様に一定の傾向はみられなかった (図 6)。

#### 9) 唾液中クロモグラニン A (CG-A)

CG-A は、負荷前、30 分間の負荷終了時、負荷終了後約 1 時間後の計 3 回測定した。負荷前の CG-A 値を 100%とした場合の負荷終了時および負荷終了 1 時間後の CG-A 値、すなわち負荷終了時の値/負荷前値×100(%)および負荷終了 1 時間後の値/負荷前値×100(%)をFA負荷とプラセボ負荷で比較すると、負荷終了 1 時間後の値/負荷前値×100(%)においては、9 例全例でプラセボ負荷よりもFA負荷での本指標の低下、すなわち CG-A 値の低下傾向がみられたが (図 7)、実測値でのFA負荷とプラセボ負荷を比べると、低下様式が類似しており (図 8)、プラセボ負荷の方が後日に実施されていることによる「慣れ」現象によるものと考えられた。一方、実測値での健常者との比較では、健常者は 3 例ではあるが、負荷終了時点での CG-A 値の上昇がみられていないのに対して、2 型 SHS 疑い患者群では、FA 負荷・プラセボ負荷にかかわらず負荷終了時の軽度上昇傾向がみられた (図 9)。

#### 10) 末梢静脈血酸素分圧 (PvO2)

負荷前の PvO2 値を 100%とした場合の負荷後の PvO2 値、すなわち負荷後値/負荷前値×100(%)をFA負荷とプラセボ負荷で比較したところ (図 10)、10 例中 8 例でプラセボ負荷よりもFA負荷での本指標の上昇、すなわち、PvO2 値の上昇傾向がみられたが、健常者でもそのような変動がみられ、また統計学的有意差はみられなかった (図 11)。

## D. 考察

当施設で以前から実施中である簡易式 VOC 負荷試験装置を用いた本研究において、最近ではFA負荷の結果、自覚症状の誘導や負荷前後での客観的指標の変動が疑われた症例には可能な限り、後日にプラセボ負荷も実施することを原則としている。今回はプラセボを実施できた 10 例 (検査内容によっては全例では実施できていないものもあるが) の検査結果を対象として解析した。

SHS 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は、FeNO、呼気水中酸化ストレス、呼吸機能 (フローボリュームカーブ) を実施したがプラセボ効果を差し引くと有意の変動はみられなかった。

神経系の評価項目として実施した、Trail Making Test、Weis-III、血清中酸化ストレスと抗酸化力においてもプラセボ効果を差し引くとFA負荷に特有の変動はみられなかった。唾液中クロモグラニン-A 測定は最近取り入れた検査項目であり、症例数が少ないながらも健常者に比べて負荷試験による上昇がみられる傾向であったが、プラセボ負荷でも同様の変動を示したことから、「2 型 SHS 疑い患者群では健常者群に比べて、VOC ではなく負荷試験そのものによるストレスの度合いが大きい」ことが示唆されたのみであった。しかしながら、今後さらに健常者の数や他疾患患者も加えて検討する余地は残されている。

なお、今回示したような全体像ではなく、各症例における検査結果を個別に検討はしたが、プラセボ効果を除外した上でも「大半の検査項目において」有意の変動を示した症例は存在しなかった。しかしこの点については、2 型 SHS 疑い症例は訴えが多彩であり、今後とも個々の症例毎に検討することが必要であることに変わりはないと考えられる。

以上の如く、今回のプラセボ効果を除外する形での検討ではCS疑い患者においてFA負荷により有意な変化を示した検査を明らかにすることはできなかったが、今後の方向性としては、対象症例を増やすことと、明らかに有用性がないと考えられる検査を除去することにより、実地診療で可能な検査システムを見出すことが必

要と考えられる。

## E. 結論

① FA 負荷試験にプラセボ負荷試験を追加した CS 疑いの 10 例から得られた各種検査結果を解析したが、有用性の高い検査項目を抽出することはできなかった。

②新規に実施中の唾液中クロモグラニン A は「負荷試験」による変動の再現性を有したが、今回の検討では「VOC 負荷」に特異的なものではなく「ストレスの度合い」を示したのみであった。

③ SHS の鑑別診断には引き続き VOC 負荷試験による検討が必要と考えられる。

## F. 研究発表

第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会にて関連研究を発表予定、京都

## 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
- 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) 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) 中根英雄：新規精神的ストレス指標としての唾液中クロモグラニン A。 *豊田中央研究所 R&D レビュー* 34 巻第 3 号：17-22、1999

図1 負荷前後の呼気一酸化窒素変化(n=9)

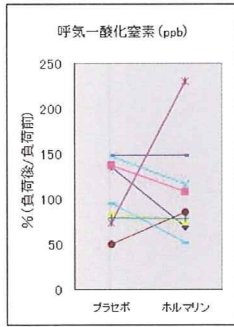


図4 負荷前後の集中カテスト(Trail Making Test)成績の変化(健常者との比較)

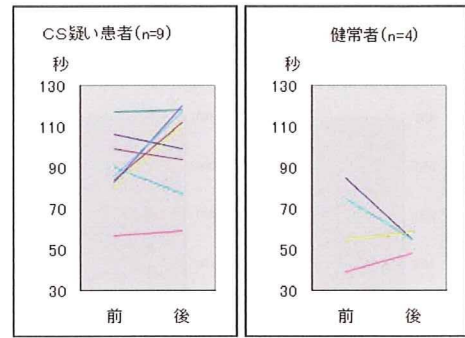


図2 負荷前後の呼気水中酸化ストレス・抗酸化力の変化(n=9)

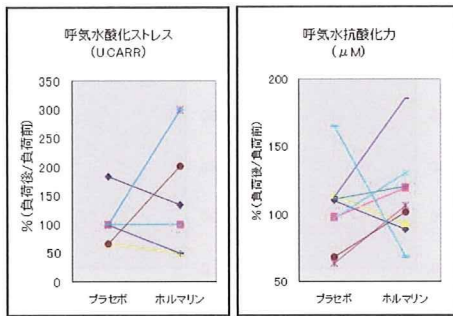


図5 負荷前後の集中カテスト(Wais III)成績の変化(n=9)

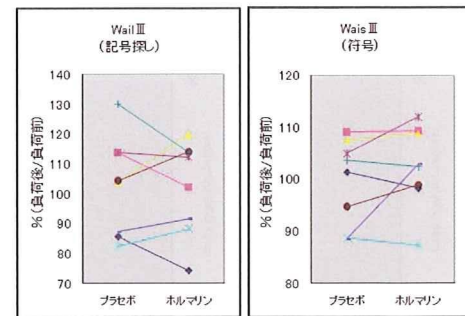


図3 負荷前後の集中カテスト(Trail Making Test)成績の変化(n=9)

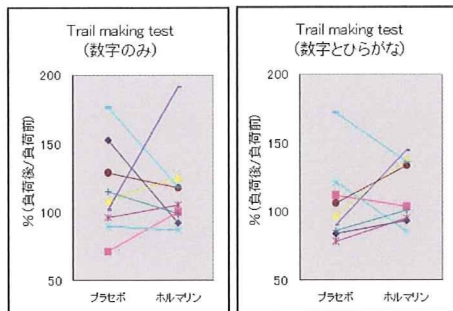


図6 負荷前後の血清中酸化ストレス・抗酸化力の変化(n=9)

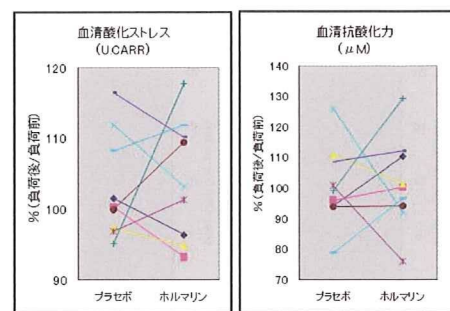


図7 負荷前後のクロモグラニンAの変化  
(n=7)

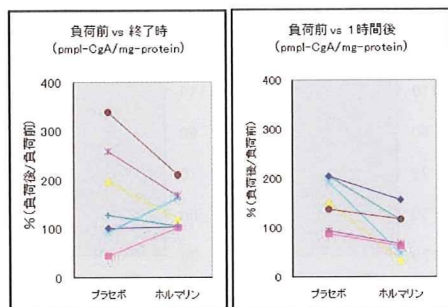


図10 負荷前後の静脈血酸素分圧(PvO2)の変化(n=10)

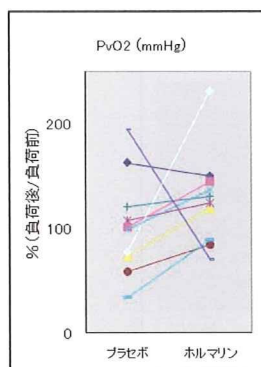


図8 負荷前後のクロモグラニンAの変化  
(ホルムアルデヒドとプラセボの比較)

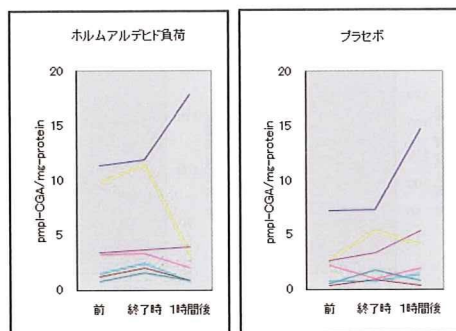


図11 負荷前後の静脈血酸素分圧(PvO2)の比較

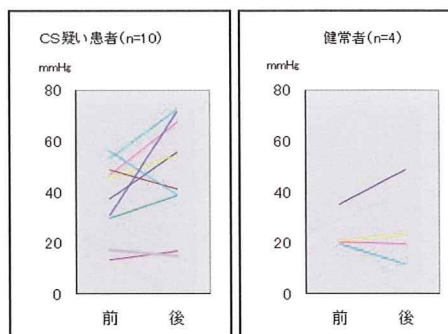


図9 負荷前後のクロモグラニンAの変化  
(健常者との比較)

