

原 著

近赤外線脳内酸素モニターによるシックハウス症候群の診断 － ポリ袋を用いた化学物質の短時間吸入負荷試験と吸入負荷前後の起立試験 －

角 田 和 彦¹⁾ 吉 野 博²⁾ 天 野 健太郎²⁾
北 條 祥 子³⁾ 武 田 篤⁴⁾ 石 川 哲⁵⁾

- 1) 宮城厚生協会坂総合病院小児科
- 2) 東北大学大学院工学研究科都市建築学専攻
- 3) 尚絅女学院短期大学人間関係科
- 4) 東北大学医学部神経内科
- 5) 北里研究所病院臨床環境医学センター

A chemical gas short time inhalation examination and an orthostatic stress test before and after gas inhalation using near infrared spectroscopy in order to diagnosis of sickhouse syndrome

Kazuhiko Kakuta¹⁾ Hiroshi Yoshino²⁾ Kentaro Amano²⁾
Sachiko Hojo³⁾ Atsushi Takeda⁴⁾ Satoshi Ishikawa⁵⁾

- 1) Pediatrics, Saka General Hospital
- 2) Graduate School of Engineering, Tohoku University
- 3) Shokei Woman's Junior College
- 4) Department of Neurology, Tohoku University
- 5) Environmental Health Center, the Kitasato Institute Hospital

要約

シックハウス症候群や化学物質過敏症の他覚的診断方法として、一般の検査室において近赤外線脳内酸素モニターを使った化学物質吸入負荷試験と吸入負荷前後の起立試験を組み合わせ実施した。負荷は、ポリエチレンの袋内で揮発させた労働環境基準内濃度のガスを約1分間吸入し行った。ガス吸入負荷試験では、シックハウス症候群13例中全例が何らかの化学物質で陽性所見を呈した。また、13例中9例で何らかの症状が誘発された。対照群では6例中2例が陽性所見を呈し、全例で症状は誘発されなかった。ガス吸入負荷前の起立試験ではシックハウス症候群13例中8例が陽性で、ガス吸入負荷後には3例がガス吸入

受付：平成14年11月11日 採用：平成15年2月7日

別刷請求宛先：角田和彦

〒985-0024 塩釜市錦町16-5 坂総合病院小児科

Received: November 11, 2002 Accepted: February 7, 2003

Reprint Requests to Kazuhiko Kakuta, Department of Pediatrics, Saka General Hospital, 16-5, Nisiki-cho, Shioyamasi, Miyagi 985-0024, Japan

負荷前の正常から陽性になり、11例で陽性となった。対照群6例ではガス吸入負荷前の起立試験では、6例中1例で陽性であったが、他の5例は正常、ガス吸入負荷後起立試験は1例に実施し悪化はみられなかった。この方法は、極微量の化学物質によって室内空気が汚染された一般の検査室でも施行可能であり、シックハウス症候群や化学物質過敏症の他覚的診断方法として有用であった。より安全で確実に診断できる方法として施行するためには、負荷方法などに改良を加えていく必要がある。

(臨床環境12:15~26, 2003)

Abstract

In a purpose to remove masking that reduce symptoms of chemical hypersensitivity, a chemical gas inhalation examination for a diagnosis of chemical hypersensitivity is necessary to remove the trace chemical substance before a gas inhalation. In order to achieve this condition, a clean room and a clean booth is necessary. In general hospital, however, it is difficult to own a clean booth that is necessary the expensive construction costs and management / maintenance costs. In order to diagnose as sickhouse syndrome, we carried out a chemical gas inhalation examination and an orthostatic stress test before and after gas inhalation in general inspection room polluted by trace chemical substance using near-infrared spectroscopy (NIRO 300). The inhalation method was set up so that the chemicals (ethanol, isopropylalcohol, xylene, toluene, formaldehyde) were volatilized in a bag of polyethylene and the gases were inhaled. The inhalation time was about one minute. The density of inhaled gases was below a labor circumstances standard.

In gas inhalation examination, all subjects were found to have positive sign in some chemical substance. In addition, some symptom was induced in 9 subjects in 13 subjects. 8 subjects in 13 subjects were positive by an orthostatic stress test before gas inhalation load and turned worse in these 8 subjects and 3 subjects became positive after gas inhalation load. There was a little frequency of positive in normal control 6 subjects (only one subject was positive before gas inhalation load).

This method was useful as a diagnosis method of the sickhouse syndrome and chemical hypersensitivity in general inspection room polluted by trace chemical substance. It is necessary to add improvement to load methods in order to make a safer and to more certainly method.

(Jpn J Clin Ecol 12:15~26, 2003)

《Key words》 sickhouse syndrome, chemical hypersensitivity, near infrared spectroscopy, orthostatic stress test, chemical gas inhalation examination

I. 緒言

生活環境中の化学物質によって、生体内の諸反応は影響を受ける。近年、新築や改築後にシックハウス症候群を起し化学物質過敏症に進展する症例が報告されている。現在、シックハウス症候群や化学物質過敏症は診断基準が提案され、疑い例は臨床経過を詳しく問診すること、室内化学物質を測定することで診断可能となりつつある^{1~5)}。しかし、正確な診断を、簡便かつ他覚的な指標で下すことは難しい。近赤外線による脳内酸素モニ

ターは人体に苦痛を与えることなく繰り返し検査ができ、脳内の酸素状態を把握できる。各種化学物質のガスの吸入負荷試験をくみ合わせることで、より客観的な診断の補助方法となる可能性がある。化学物質過敏症の診断のためにおこなわれる化学物質の吸入負荷試験は、極微量の化学物質を負荷するため、負荷前にクリーンルームやクリーンブース(極微量の化学物質しか存在しない状態に設計し運営されている部屋)に入り、化学物質過敏症を隠そうとする状態(マスクング)を取り除いて

おく必要がある。しかし、一般の市中病院では高価な建設費と管理・維持費が必要なクリーンブースを所有することは難しい。そこで、労働環境基準内の濃度（化学物質過敏症例にとっては比較的高濃度である）の化学物質を短時間に暴露することで、化学物質汚染が存在する一般の検査室で、被験者に少ない負担をかけるのみで検査する方法を考案した。

II. 方法

1. 近赤外線素組織酸素モニターによるガス吸入負荷試験方法

近赤外線素組織酸素モニター（Near infrared spectroscopy）は、組織に近赤外線を照射し反射してきた近赤外線の減衰を測定し、組織内の酸素化ヘモグロビン濃度と脱酸素化ヘモグロビン濃度の変化を計測することにより組織内の酸素状態を経時的に観察することができる⁶⁾（図1）。体表下数cm以内の浅い部分しか評価することができないが、非侵襲性のため繰り返して検査を実施できる利点がある。この装置を使って化学物質吸入負荷試験を行なうことで、化学物質吸入による脳内組織の酸素状態の変化を観察した。

対象：当院で1997年から2001年の間に詳細な問診、臨床症状と臨床経過からシックハウス症候群を疑った13症例（11歳から42歳まで平均18.0歳、男8例、

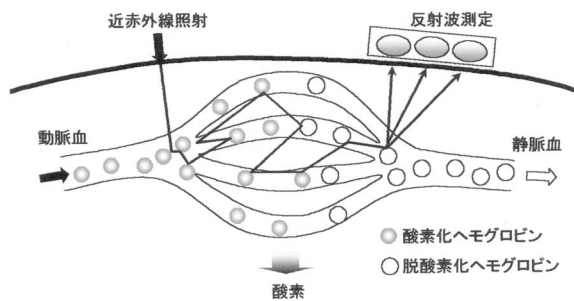


図1 近赤外線酸素モニターによる脳組織内のヘモグロビン酸素化状態の変化の測定

体表面から照射された近赤外線は組織内を通過・反射し、センサー装置に達する。光の減衰からヘモグロビン濃度の変化を測定、複数のセンサーで検出した光量の差から TOI（組織酸素飽和度）、THI（総ヘモグロビンインデックス）を計算する。

女5例）と、シックハウス症候群様の症状がない対照群（患者家族またはボランティア）6症例（11歳から41歳まで平均30.3歳、男2例、女4例）。吸入負荷試験は、事前に患者本人、または家族に試験方法・試験内容を説明し、十分に理解し納得してもらった後に、医師によって実施された。

2. 測定項目：基本的には酸素化ヘモグロビン（以下 O₂Hb）濃度を判定に使用し、総ヘモグロビン（cHb）濃度、脱酸素化ヘモグロビン（HHb）濃度、組織酸素化指標（TOI）、組織ヘモグロビン指標（THI）も参考にした。O₂Hb、cHb、HHb 各濃度は2μmol 以上の変化を陽性とした。

3. 方法：吸入負荷試験および起立試験は坂総合病院生理検査室において実施した。室内温度はエアコンで22℃～26℃程度に維持した。近赤外線脳内酸素モニター NIRO-300（浜松ホトニクス社製）を用い、プローブを右前頭（一部症例で左前頭部）に装着した。椅子に坐って測定を開始し、約10分間の安静の後、波形が安定したところで負荷試験を開始した。

1) 起立試験：起立・座位の体位変化による O₂Hb、cHb、HHb の変化を観察した。起立後1～4分間の状態を観察した後、座位にして変化を観察した⁷⁾。

2) ガス吸入負荷試験（図2）：ブランク（ガス体なしのポリ袋と脱脂綿のみの吸入）、エタノール、イソプロピルアルコール、キシレン、トルエン、ホルムアルデヒド各ガスを吸入し O₂Hb、cHb、HHb、cHb の変化を観察した。吸入直前

起立試験	吸入(化学物質なし)	エタノール 3滴	イソプロピルアルコール 2滴	キシレン 1滴	トルエン 1滴	ホルムアルデヒド 1滴	起立試験
↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
起立	坐る	↑	↑	↑	↑	↑	起立
		約1分間					坐る
負荷濃度 ppm	(-)	180	20	8	12	0.3	
日本産業衛生学会 許容濃度 ppm	(-)	1000	400	100	50	0.5	

(※国産産業衛生専門
家会議 ACCIET 時間
加重平均TWA)

図2 ガス吸入負荷試験・起立試験方法

各ガスを、約1分間ずつ、図に記載してある程度の濃度で吸入負荷した。ガスの吸入負荷試験前後で起立試験をおこなった。ガス吸入負荷前に、被験者には吸入順序は教えなかった。

に、20cm×30cmのポリ袋に脱脂綿を1枚入れ、各物質溶液を脱脂綿に滴下（77～81%エタノール3滴、70%イソプロピルアルコール2滴、80%キシレン、99.5%トルエン、5%ホルマリン液各1滴）し、ポリ袋の口を閉じて振り、揮発させた。直径8cmの紙製のリングを使って約8cmの広さに開口させて左手に持ち徐々に鼻に近づけた。少し匂いがするが我慢できる程度の位置で約1分間保持してもらったことで、吸入濃度を自己調節してもらった。各ガスのポリ袋直上10cmでのおおよその濃度はエタノール180ppm（労働現場での許容濃度：米国産業衛生専門家会議による時間加重平均で1000ppm）、イソプロピルアルコール20ppm（日本産業衛生学会許容濃度400ppm）、キシレン8ppm（同許容濃度100ppm）、トルエン12ppm（同許容濃度50ppm）、ホルムアルデヒド0.3ppm（同許容濃度0.5ppm）であり、実際の吸入濃度はこれらの濃度以下と思われた（ガステック社検知管で測定）（表1）。また、検査開始前の検査室内の各化学物質濃度（ガステック社検知管で測定）は検出限界以下であった。ガス吸入時は、体位を変化させないように、また、意識して無理に匂いがかがないように、袋を鼻に近づけ過ぎないように注意した。吸入中、吸入後のO₂Hb、cHb、cHb、HHb各濃度の変化、症状を記録した。ガス吸入時、被験者は各ガスの吸入順序を知らされ

ていない。最初にガス揮発がないブランクを使って吸入の動作をおこない、測定値に変化がないことを確認後、ガス吸入負荷を実施開始した。各ガスは1分間吸入し、吸入後、O₂Hb濃度に2μmol以上の変化があった場合や症状が誘発された場合は、反応・症状が吸入前の状態に戻るまで待つてから次のガスの吸入を行った。また、吸入中具合が悪くなった場合は直ちに吸入を中止した。ポリ袋は吸入負荷直後に再度密封し、室内への各化学物質の揮発を最小限に抑えるようにした。

3) ガス吸入負荷後の起立試験：ガス吸入負荷後に再度起立試験をおこない、ガス吸入負荷によるO₂Hb、cHb、cHb、HHb各濃度の変化を調べた。

Ⅲ.結果

1 ガス吸入負荷試験・起立試験の結果

正常例では、各ガス吸入負荷ではO₂Hb、cHb濃度は変化しなかった（図3）。シックハウス症候群では、O₂Hb濃度が低下または上昇、低下後上昇するなど変化し、頭痛、立ちくらみ、咳などの症状を伴った。起立試験では、正常例では起立直後または座位直後に一過性にO₂Hb、cHb濃度が低下するが、10数秒から数十秒で以前の状態にもどり、O₂Hb濃度は一定に維持されるが（図3）、シックハウス症候群では起立後O₂Hb、cHb濃度は低下したままで、もとのレベルにもどらず、座

表1 ガス吸入負荷試験時の各ガス使用薬剤と吸入濃度

ガス	使用薬品	滴数	測定値ppm (26°C)	使用検知管	日本産業衛生学会許容濃度 (ppm)
エタノール	日本薬局方消毒用エタノール (76.9-81.4%含有) 健栄製薬	3滴	180	ガステック社112L	1000 (米国産業衛生専門家会議 ACGIH 時間加重平均 TWA)
イソプロピルアルコール	日本薬局方消毒用イソプロパノール (70%含有) 白十字社	2滴	20	ガステック社113L	400
キシレン	和光特級キシレン (80%含有) 和光純業工業	1滴	8	ガステック社123L	100
トルエン	和光特級キシレン (99.5%含有) 和光純業工業	1滴	12	ガステック社122L	50
ホルムアルデヒド	パッチテスト試薬 J.P.ホルマリン (5%) 鳥居薬品	1滴	0.3	ガステック社91LL	0.5
備考		20cm×30cmのポリ袋に脱脂綿1枚を入れ溶液を滴下	口径8cm、約10cm離す。		

位になることで前状態に回復した。この過程（起立でO₂Hb、cHb濃度が低下した状態となり、座位になると低下した状態から回復し前レベルを超えて上昇、その後低下し前状態に戻る）で頭痛などの症状が現れた。ガス吸入負荷後の起立試験では、シックハウス症候群ではガス吸入負荷前に比較して、O₂Hb濃度の低下幅が大きくなる例が多かった。O₂Hb濃度と同時にcHb濃度も同様の変化を起こしている事から、脳内組織の血流が変化しているものと考えられた。

シックハウス症候群13例中、ガス吸入負荷試験で、エタノール5例、イソプロピルアルコール5例、キシレン9例、トルエン8例、ホルムアルデヒド9例が陽性だった（図4）。 χ^2 検定では、キ

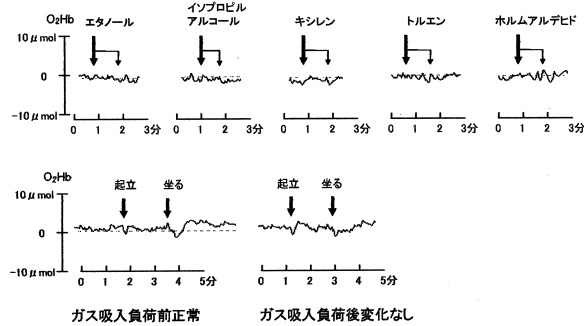


図3 ガス吸入負荷試験、起立試験正常例

正常例ではガス吸入負荷によってO₂Hb濃度は変化しない。起立試験では、正常例は起立直後または座位直後に一過性にO₂Hb濃度が低下するが、10数秒から数十秒で以前の状態にもどり、脳内酸素状態は一定に維持された。

シレン (p<0.01)、トルエン (p<0.05) で、対照群の陽性数との間に統計学的な有意差があった。全体では全例が何らかの化学物質で陽性所見を呈した。13例7例において生活空間中の化学物質濃度を測定しているが、6例では環境濃度高値の化学物質がガス吸入負荷試験で陽性になった（ホルムアルデヒド4例、トルエン2例）。

症状は頭痛がエタノールで1例、イソプロピルアルコール1例、キシレン4例、トルエン4例、ホルムアルデヒド4例（1例では同時に鼻の痛み、舌のしびれも訴えた）で現れ、咳がキシレンで2例、トルエンで3例に誘発された（図5）。全体では13例中9例で何らかの症状が誘発された。

ガス吸入負荷前の起立試験では8例が陽性であった。ガス吸入負荷後には3例がガス吸入負荷前の正常から陽性になり、11例で陽性となった。負荷試験・起立試験を中止した例はなかった（図6）。

対照群では、ガス吸入負荷試験は1例でエタノール陽性（5例中1例）、1例がイソプロピルアルコールで陽性（4例中1例）、とホルムアルデヒドで陽性（5例中1例）であり、全体では6例中2例が陽性であった。症状は全例で誘発されなかった。ガス吸入負荷前の起立試験では、6例中1例で陽性、ガス吸入負荷後起立試験は1例に実施し悪化はみられなかった。イソプロピルアルコールとホルムアルデヒドで陽性になった44歳女性は後で詳しく聞くと、マジックインクの臭いで具合が悪くなったことがあり、まったくの正常者ではなかった。

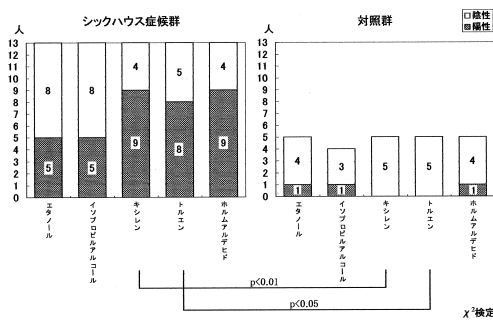


図4 ガス吸入負荷所見

13例中全例が5種中1種以上の化学物質で陽性所見を呈した。

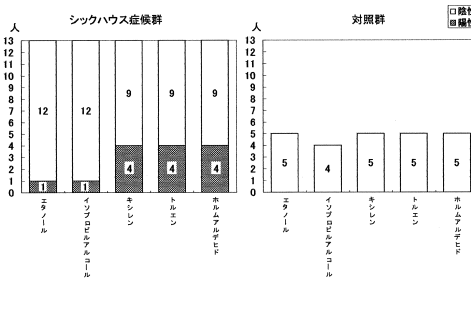


図5 ガス吸入負荷症状

シックハウス症候群では13例全例で何らかの症状が誘発された。

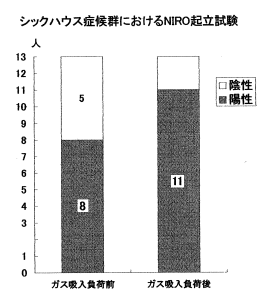


図6 起立試験

ガス吸入前には8例で陽性であった。ガス吸入負荷後に3例が正常から陽性となった。

2. 症例提示

症例1：13歳男児

家族歴：母はアレルギー性鼻炎・アレルギー性結膜炎、弟は気管支喘息・アレルギー性結膜炎・アレルギー性鼻炎、父方祖母に気管支喘息がある。

既往歴：3歳ごろから気管支喘息、アレルギー性鼻炎を発病し、4歳前から重症の気管支喘息発作を繰り返していたが、環境整備や食事療法を実施し、転居前には喘息発作を起こさなくなっていた。環境抗原（ダニ、花粉、ネコ）や食物抗原（小麦・牛乳・大豆・ピーナッツなど）に対するアレルギーがある。

現病歴：1997年9月（9歳時）、床下白蟻駆除剤使用し、換気システムは台所とトイレの換気扇の

みの新築一戸建て家屋に転居した。転居直後より、頭痛・吐気・めまい、立ちくらみ、酔ったような感じなど神経系の症状が繰り返し出現した。また、視力低下が急に進行した。転居後、スギ花粉に対するアレルギー反応が陽性になったが、スギ花粉症特有の鼻炎などの症状は現れず、前述の神経系の症状が出現した。母親はアレルギー性鼻炎・結膜炎などのアレルギー性疾患を有していたが、転居後にアレルギー症状や神経系症状などの悪化はみられなかった。弟は、転居後に気管支喘息の悪化、総IgE上昇、スギ花粉特異IgE上昇がみられ、スギ花粉症を発症した。

頭部CT検査は異常なし。赤血球コリンエステラーゼが1.5単位（正常値1.8-2.2単位：Routh法⁸⁾）と低値、電子瞳孔計検査では初期瞳孔面積は年齢正常値に対して-1.4標準偏差（縮瞳し、副交感神経優位の所見）であり、床下の白蟻駆除剤（有機リン系殺虫剤）の影響が考えられた。

ガス吸入負荷試験では（図7）、キシレン負荷でO₂Hb、cHb濃度が低下、トルエンではcHb濃度が低下し、ホルムアルデヒドではO₂Hb、cHb濃度が上昇した。起立試験ではO₂Hb、cHb濃度が著明に低下した。ガス吸入負荷後にはさらに低下した。同時に実施した母親のガス吸入負荷試験・起立試験では、異常を認めなかった（図8）。

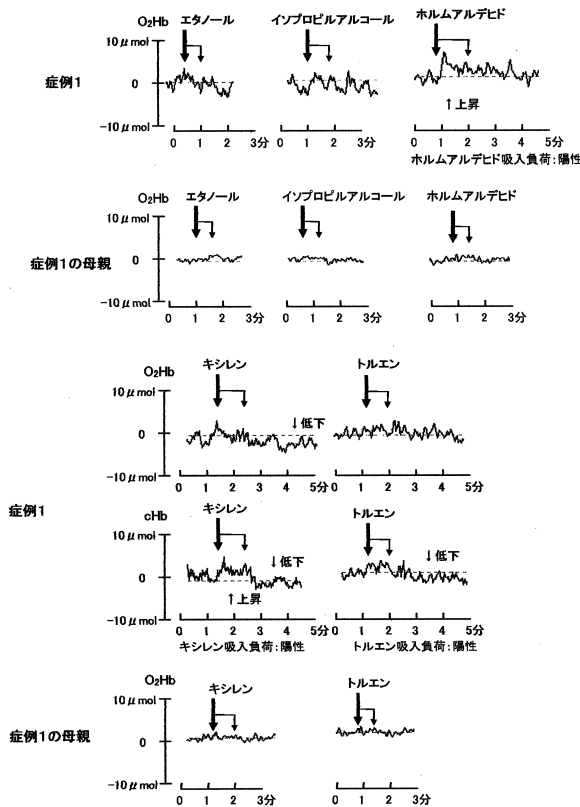


図7 症例1および母親のガス吸入負荷試験

ホルムアルデヒドではO₂Hb濃度が上昇した。キシレン負荷でO₂Hb濃度・cHb濃度が低下、トルエンではcHb濃度が低下した。同時に、実施した母親の負荷試験では、異常を認めなかった。

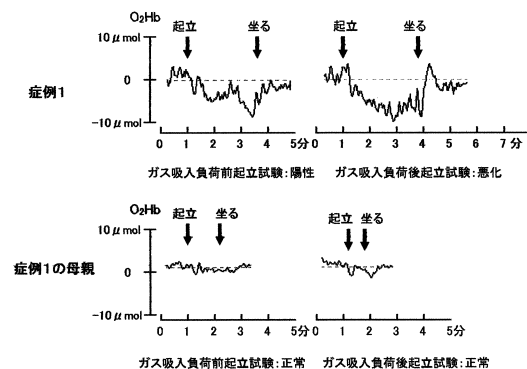


図8 症例1およびその母親の起立試験

起立試験ではO₂Hb濃度が著明に低下した。ガス負荷後にはさらに低下した。同時に、実施した母親の起立試験では、異常を認めなかった。

転居10ヶ月後のホルムアルデヒド濃度(ガステック社検知管91Lにて測定)は寝室で0.6ppmもあり、3年たっても0.3ppmを超えていた(厚生労働省指針値0.08ppm)。転居2年8ヶ月後の室内化学物質濃度測定結果(DNPHカートリッジ、活性炭チューブを使用し24時間測定した¹⁰⁾)は、居間でトルエン $51.6\mu\text{g}/\text{m}^3$ (トルエン指針値 $260\mu\text{g}/\text{m}^3$)、2F洋間のm,o,p総キシレン $112.3\mu\text{g}/\text{m}^3$ (キシレン指針値 $870\mu\text{g}/\text{m}^3$)と指針値以下であったが、TVOC(揮発性有機化合物の総和)は居間で $1300\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり厚生労働省の目標値 $400\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えていた。2F洋間のホルムアルデヒドは0.312ppm、アセトアルデヒドは0.186ppmで、いずれも厚生労働省の指針値(ホルムアルデヒド0.08ppm、アセトアルデヒド0.03ppm)を超えていた。揮発性有機化合物の空气中濃度は1~2年で低下するため、転居直後はかなりの高濃度であったと思われる。

以上より、気管支喘息、ダニ・花粉・動物・食物アレルギー、キシレン・トルエン・ホルムアルデヒドによるシックハウス症候群、起立性調節障害(化学物質吸入後に悪化)と診断した。

十分な換気の指導、環境抗原に対する環境整備、化学物質と食物抗原に対する食事療法を行った。抗アレルギー剤(ペミロラストカリウム)と整腸剤(酪酸菌製剤)、テオフィリン製剤は継続して服用。立ちくらみに対して、メチル硫酸アメジニウム(内因性交感神経機能活性化剤)を投与したが、手足の血流が悪化し中止した。塩酸ロメリジン(脳血管に対して選択的な血管収縮抑制作用を示すカルシウム拮抗薬。三叉神経の刺激によって起こる脳内血管の過剰な収縮とそれに続く過剰な血管拡張を抑制すると思われる。)の投与で一定の症状の改善をみたが、症状は持続した。

転居4年後2001年9月、揮発性有機化合物やホルムアルデヒド類を吸着する働きのあるエコカラット(多孔質セラミックス:Inax社製)を室内の壁全体に施工し、その後は自宅での症状は軽減した。しかし、中学校では、女子生徒が使用した化粧品や制汗剤などの臭いで反応し、症状が現れている。また、2002年8月には、殺虫剤による燻蒸

直後の映画館に入り、頭痛、嘔気が激しくなり加療するなど、化学物質過敏症を起し始めていると思われた。

症例2:13歳男児

主訴:学校の教室での頭痛、体育館での頭痛

家族歴:父方祖父が心筋梗塞

既往歴:小学6年扁桃腺・アデノイドの摘出手術をおこなった。8歳より花粉症に罹患した。

2000年4月から8月かけて自宅を改築した。塗料などは化学物質に注意して作った。学校の科学部に所属しており、溶剤はいつも使っていた。2001年5月、水槽の修理のためにラッカーパテを使って具合が悪くなったことがあった。

現病歴:2001年4月(12歳)、新設の中学校に入学した。開校式の日には体育館に入った後から頭痛がはじまり、具合が悪くなった。その後、体育館に入ると5~6分でひどい頭痛が起きた。入学後、教室に入ると、頭痛が始まった。日中気温が上昇し、太陽が当たると症状はひどくなった。とくに体育館では症状が強くなることができなかった。帰宅すると数十分で症状は改善した。

診察上は、滑動性眼球運動に軽度の急速眼球運動が混在し(階段状運動)、上方注視がやや困難。鼻粘膜の腫脹がありアレルギー性鼻炎があった。

赤血球コリンエステラーゼは1.8単位と正常。IgE879IU/ml、IgERASTはヤケヒョウヒダニ(クラス2)、ビール酵母(1)が陽性であった。

ガス吸入負荷試験ではキシレンとトルエンで O_2Hb 、 cHb 濃度が低下した(図9)。起立試験では、吸入負荷前に立位で O_2Hb 、 cHb 濃度低下と頭痛が起きた。ガス吸入負荷後の起立試験では O_2Hb 、 cHb 濃度の低下が著明となり、立位で頭痛、立ちくらみが生じ目の前が真っ暗になった(図10)。

2001年7月に活性炭チューブを用いてガスクロマトグラフで測定した中学校体育館の化学物質濃度は、トルエン0.14~0.32ppm(指針値0.07ppm)と高値だった。ホルムアルデヒド(DNPHカートリッジ使用し測定)は0.05~0.07ppm(指針値0.08ppm)、キシレン0.1ppm以下(指針値0.1

ppm) と低値だった。

アレルギー性鼻炎、ダニ・イーストアレルギー、トルエンによるシックハウス症候群(シックスクール症候群)、起立性調節障害(化学物質吸入後悪化)と診断した。

2001年秋には、体育館のトルエン濃度は前回測定約8分の1に低下し(0.32ppm→0.04ppm)、活性炭入りのマスクをつけることで、約1時間程度は体育館内にいることができるようになった。

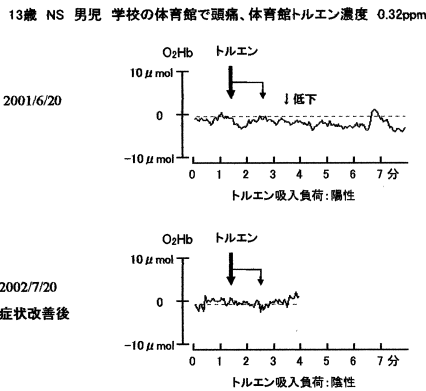


図9 症例2

2001年のガス吸入負荷試験ではキシレンとトルエンでO₂Hb濃度が低下した。2002年、症状改善後のトルエン負荷試験では変化が見られなくなった。

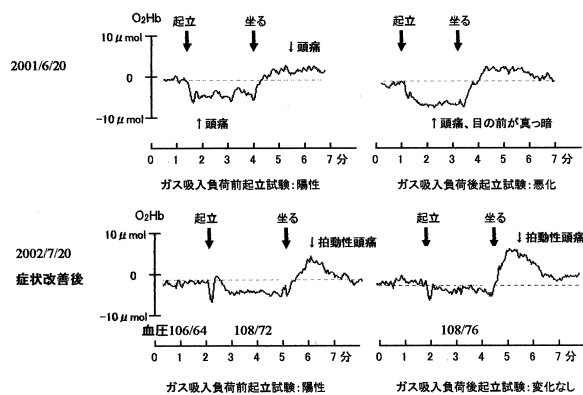


図10 症例2

2001年の起立試験では、吸入負荷前に立位でO₂Hb濃度低下と頭痛が起き、ガス吸入負荷後の起立試験ではO₂Hb濃度の低下が著明となり、立位で頭痛が生じ目の前が真っ暗になった。2002年の起立試験では、トルエン吸入前は昨年と同様だったが、吸入負荷後は悪化がみられなかった。

環境整備や食事療法に加えて、抗アレルギー剤(ペミロラストカリウム)、酪酸菌製剤、麦門冬湯、メチル硫酸アメジニウム服用し症状やや改善し、2001年冬、建築後年数が経った古い校舎の中学校へ希望転校し、症状は軽快した。

2002年7月、トルエン吸入負荷試験ではO₂Hb、cHb濃度の低下はみられなくなり、症状の発現はなかった。吸入負荷前の起立試験は前回と同様陽性であったが、トルエン吸入負荷後の悪化はみられなかった。起立から座位への体位変換でO₂Hb、cHb濃度が一過性に上昇し、拍動性の頭痛が生じたが、数分後に改善した。

Ⅲ. 考按

室内化学物質を原因として発病するシックハウス症候群は潜在的に多数存在すると思われるが、現時点では診断するための簡便な検査手段がない。本研究では、病院の一般検査室において、化学物質吸入負荷と起立試験を組み合わせ、シックハウス症候群診断の可能性を追求した。

シックハウス症候群を疑った症例では、生活空間中の化学物質の吸入負荷試験・起立試験が陽性であり、症状が誘発された。吸入負荷や起立負荷による脳内酸素状態の変化がなぜ起こるのか未解明な部分が多いが、その一因は、化学物質によって引き起こされた神経原性炎症・アレルギー性炎症によると思われる⁹⁾。

微生物の感染やアレルギー性炎症、物理的刺激などによって損傷された粘膜上皮において、露出した知覚神経C繊維末端に環境化学物質が作用すると、物理的吸収、化学的な膜の変化などにより知覚刺激受容体の過敏性が活性化され、知覚神経の興奮が生じる。神経興奮は軸索を求心性に伝導するが一部は軸索反射によって遠心性に進み、血管・腺組織・気管支・腸管などの各臓器で反応を起こしさまざまな症状を引き起こす¹¹⁾。一方、神経刺激によって神経組織から分泌したサブスタンスPは、肥満細胞の細胞膜上にあるサブスタンスP受容体に結合し肥満細胞からヒスタミンなどの化学伝達物質を放出させ、アレルギー反応を生じる^{12,13)}。また、肥満細胞以外の免疫細胞か

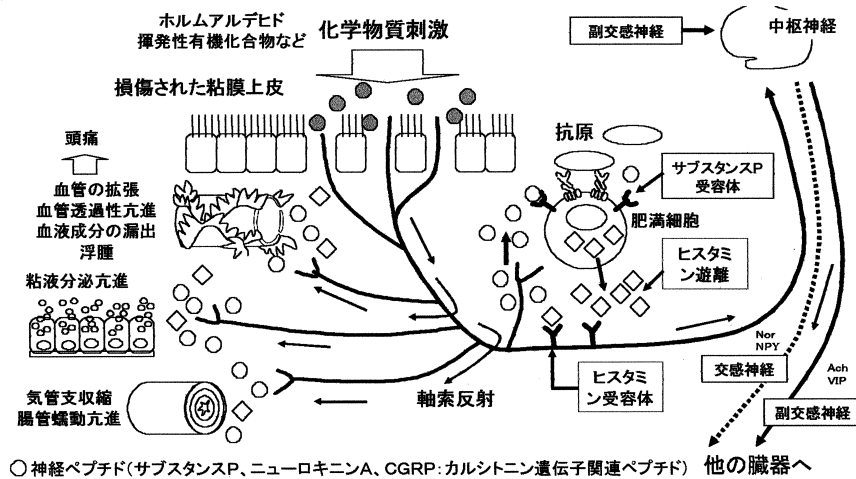


図11 神経原性炎症・アレルギー性炎症の進行

損傷された粘膜上皮に露出した知覚神経が刺激され興奮が生じる。神経興奮は軸索を求心性に伝導すると同時に、軸索反射によって遠心性に進み、血管・腺組織・気管支・腸管などの各臓器で諸反応を起こす。一方、神経刺激によって神経組織から分泌したサブスタンス P は、肥満細胞の細胞膜上にあるサブスタンス P 受容体に結合し肥満細胞からヒスタミンなどの化学伝達物質を放出させ、アレルギー反応を引き起こさせる。また、肥満細胞以外の免疫細胞からもサブスタンス P は放出され、神経原性炎症と免疫系の賦活が拡大していく。中枢神経系に到達した神経興奮は全身症状を起こし、自律神経系を介して各臓器に神経興奮を伝えていく。

らもサブスタンス P は放出され、神経原性炎症と免疫系の活性化が拡大していく¹⁴⁾。中枢神経系に到達した神経興奮は全身症状を起こし、自律神経系を介して各臓器に神経興奮を伝えていく(図11)。

化学物質によって引き起こされた知覚神経の興奮は、頭蓋内血管の周囲を走る三叉神経から CGRP (カルシトニン遺伝子関連ペプチド) やサブスタンス P を放出させ、血管拡張、血管透過性亢進、肥満細胞から化学伝達物質放出を引き起こし、三叉神経支配の血管周囲に浮腫や炎症を生じさせる。この反応で、頭痛が起こり、同時に吐気などの中枢神経症状を起こすと考えられる¹⁵⁾。

化学物質によって誘発された症状をコハク酸スマトリプタンが著明に改善したシックハウス症候群例を経験している。13歳女兒は、エタノール揮発ガスの吸入で拍動性の頭痛と激しい吐気を起こした(ガス吸入負荷試験でエタノールが陽性)が、コハク酸スマトリプタン1.5mg 皮下注で15分後には症状が全て消失した。29歳男性は、コンピューター操作指導者で、新築の小学校のコンピューター教室で起きた激しい拍動性頭痛(ガス吸入負荷試験でエタノール・イソプロピルアルコール・キシ

レン・トルエン陽性)がコハク酸スマトリプタン3mg 皮下注で30分以内に著明に改善した。コハク酸スマトリプタンはセロトニン受容体(5-HT_{1B}/1D)の選択的作動薬であり、この薬剤が著効するという事は、化学物質過敏症の病態にセロトニンや神経ペプチドが関与していること示唆していると思われる。また、症状緩和に麦門冬湯の有効例が多かった。有効成分の ophiopogonin は神経ペプチドの分解酵素 neutral endopeptidase NEP 活性を低下させない作用がある¹⁶⁾。このことから、神経ペプチドの関与が疑われた。

活性化された神経系や免疫細胞から放出された VIP (vasoactive intestinal peptide) や PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide) はマクロファージに作用し、ヘルパー T 細胞からの Th2系サイトカインである IL-4 や IL-5 の産生増加を促進、Th1系サイトカインである IFN- γ や IL-2 の産生を低下させ、アレルギー反応を Th2に偏移させる。一般に、アレルギー児の多くは Th2反応を起こしやすい傾向があり、VIP 存在下ではさらに Th2反応の過敏な傾向を生じさせる。つまり、化学物質が、Th1/Th2バ

ランスを調整する能力を崩す可能性がある^{17,18)}。マウスを使った実験では、1日6時間の高濃度ホルムアルデヒド吸入はIgE産生を亢進させることが報告されている¹⁹⁾。

その他、化学物質刺激が嗅粘膜→嗅神経→嗅球→嗅索→大脳辺縁系→自律神経への経路、肺胞から呼気ガスとして吸収され全身に循環して自律神経への経路、第二の嗅覚神経である鋤鼻神経（ヤコブソン器官）を介した反応などが考えられている²⁰⁾。

有機リン系殺虫剤などアセチルコリンエステラーゼ活性を障害する作用のある化学物質は神経末端から放出されたアセチルコリンの分解を障害する。胸腺由来T細胞にはアセチルコリン受容体の存在が報告されており^{21,22)}、神経系に加えて免疫系にも影響をおよぼす可能性が考えられる。

以上より、環境中に存在する化学物質によって、神経原性炎症と免疫系の活性化（アレルギー性炎症活性化）が複雑に絡み合いながら進行していると思われる。

各ガス吸入負荷による症状は、吸入直後から数分で始まり、発現してから終息するまで数分から数十分程度しかかかかっていないことから、激しい神経原性炎症が起こったためではなく、脳内の血管の反応によって酸素化された血液の分布が変化したためと考えられる。実際の症例でも、汚染された空間にいと数分で症状が始まり、その場からすぐに離れると数分で症状が落ち着く現象が観察される。ガス吸入負荷試験ではこの部分の反応をみている可能性が高い。化学物質をそのまま吸入し続けると、その場を離れても改善せずに持続する症状が発現してくる。この場合は、血管反応だけでなく血管周囲の神経原性炎症・アレルギー性炎症など、すぐには回復しない病態が起きていると思われる。また、ガス吸入前後の起立試験はガス吸入による脳内酸素状態の調節力の変化、脳内血流調節力の変化を捉えていると思われ、診断に有用であった。

3症例では化学物質吸入負荷で咳が誘発された。この3例は臨床症状で突発的な激しい咳を伴うが、呼吸困難がなく、気管支拡張剤が無効で、通常の

気道平滑筋が収縮することによって起こる気管支喘息とは病像が異なっていた。Millqvistが提唱している気道粘膜の神経原性炎症によって引き起こされた気管支喘息様症状²³⁾と考えられた。これらの症例でも、ガス吸入負荷試験は診断に有用であった。

化学物質から受ける影響には個人差が大きいと考えられている。症例1のように同じ環境下に生活していても、子と親では症状発現・化学物質に対する反応性には個体差がみられた。現在、アレルギー性疾患の発症しやすさは遺伝子多型性の関与が考えられているが、化学物質に対する反応性の個体差に関しても同様の研究が行われている。個体が持っている遺伝子情報（化学物質の無毒化に関わる酵素を作り出す遺伝子群の多形性）によって、発病、症状の程度が変わってくる²⁴⁾。有機リン系殺虫剤の無毒化に関係する酵素Paraoxonaseの遺伝子には多形性があり、解毒能力に個人差のあることが分かっている²⁵⁾。

今回検討したガス吸入負荷試験は次のような点で、問題を残している。1)「臭いがする」ことで吸入濃度を自己で調節してもらおうため、「臭いがする」ことで生じる心因反応を排除できない。したがって、二重盲検法が利用できない。2)5つのガスを連続して吸入しているため、試験の後半になるほど、さまざまな化学物質の影響が重なり合っている可能性がある。3)ガスの吸入負荷が終わった時点で早急にポリ袋を閉鎖してガスの拡散を減らしているが、現在の吸入負荷方法では、被験者のみならず実施者もガスを吸入してしまう。実施者が被曝しないための工夫が必要と思われた。

IV. 結論

近赤外線素組織酸素モニターを使ったガス吸入負荷試験はシックハウス症候群で陽性例が多くみられ、正常者では変化が少なかった。起立試験はシックハウス症候群で陽性者が多く、ガス吸入後は悪化した。ポリ袋内の揮発ガスを吸入するという簡便な方法によって微量化学物質で汚染されている一般検査室で実施した化学物質短時間吸入負荷法と起立試験はシックハウス症候群の診断に有

用と思われた。

本研究は厚生科学研究「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：主任研究者石川哲」の一部としておこなわれた。

文献

- 1) 石川哲：化学物質過敏症. アレルギー50：361-364, 2001
- 2) 石川哲、宮田幹夫：化学物質過敏症－診断基準・診断に必要な検査法－. アレルギー・免疫 6：990-998, 1999
- 3) 石川哲：多種類化学物質過敏症. 臨床環境医学 9：89-94, 2000
- 4) 石川哲、宮田幹夫、他：化学物質過敏症の診断基準について. 日本醫事新報 3857：25-29, 2000
- 5) 坂部貢、宮田幹夫、他：シックハウス症候群の診断・治療の現状. 日本醫事新報 4047：9-14, 2001
- 6) 小林幸雄、高崎住男、他：近赤外光による組織酸素モニタ装置. Therapeutic Research 20：1528-1532, 2000
- 7) Krakow K, Ries S, et al: Simultaneous Assessment of Brain Tissue Oxygenation and Cerebral Perfusion during Orthostatic Stress. Eur Neurol 43:39-46, 2000
- 8) MacQueen J, Plaut D, et al：Manual Colorimetric Methods for Pseudocholinesterase and Red Cell (True) Cholinesterase. Clinical Chemistry 17：481-485, 1971
- 9) 角田和彦、北條祥子、他：アレルギー児が思春期に受ける化学物質の影響. 神経眼科19-2：176-187, 2002
- 10) 吉野博、天野健太郎、他：シックハウスの現状：室内空気質と健康との関係. 神経眼科19-2：188-200, 2002
- 11) Bascom R, Meggs WJ, et al: Neurogenic Inflammation-With Additional Discussion of Central and Perceptual Integration of Nonneurogenic Inflammation, Environmental Health Perspectives105：531-537, 1997
- 12) R. Suzuki R, Furuno T, et al: Direct Neurite-Mast Cell Communication *In Vitro* Occurs Via the neuropeptide Substance P. The Journal of Immunology 163：2410-2415, 1999
- 13) Meggs WJ: Mechanisms of allergy and chemical sensitivity. Toxicology and Industrial Health 15：331-338, 1999
- 14) Joos GF, Pauwels RA: Pro-inflammatory effects of substance P: new perspectives for the treatment of airway diseases?. TiPS 21：131-133, 2000
- 15) Moskowitz MA: Neurogenic versus Vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine, TiPS 13：307-311, 1992
- 16) 宮田健、他：鎮咳・去痰の漢方治療の分子生物学、漢方と最新治療6：223-231, 1997
- 17) Pozo D, Delgado M, et al: Immunobiology of vasoactive intestinal peptide (VIP). IMMUNOLOGY TODAY 21:7-11,2000
- 18) Delgado M, Leceta J, et al: VIP and PACAP induce shift to a Th2 response by upregulating B7.2 expression. Ann N Y Acad Sci: 921：68-78, 2000
- 19) Tarkowski M, Gorski P: Increased IgE Antiovalbumin Level in Mice Exposed to Formaldehyde. Int Arch Allergy Immunol 106：422-424,1995
- 20) 坂部貢、宮田幹夫、他：シックハウス症候群と脳循環、神経眼科19：162-168,2002
- 21) Tanabe S, et al: Identification of nicotinic acetylcholine receptors on lymphocytes in the periphery as well as thymus in mice. Immunology 92：201-205, 1997
- 22) 安保徹：複雑系としての免疫系、医学のあゆみ 197：829-832, 2001
- 23) Millqvist M: Cough provocation with

- capsaisin is an objective way to test sensory hyperreactivity in patients with asthmalike symptoms. *Allergy* 55 : 546-550, 2000
- 24) Prang NS, von Baehr V, et al: Erhohte genetische Suszeptibilitat gegenüber Umweltgiften bei schadstoffbelasteten Patienten mit chronischem Erschofungssyndrom, *Zeitschrift fur Umweltmedizin* 9 : 38-45, 2001
- 25) Mueller RF, Hornung S, et al: Plasma Paraoxonase Polymorphism: A New Enzyme Assay, Population, Family, Biochemical, and Linkage Studies. *Am J Hum Genet* 35 : 393-408, 1983