

表4.1.6 患者の間接対光反応の測定結果

	初期状態の 瞳孔径 (mm)	光刺激後の 瞳孔最小径 (mm)	縮瞳率	初期状態の 瞳孔面積 (mm ²)	潜時 (ms)	瞳孔が最小になる までに要した時間 (ms)	縮瞳速度の 最高値 (mm/sec)	散瞳速度の 最高値 (mm/sec)	縮瞳の加速度 最高値 (mm/s ²)
患者1	4.8	2.8	0.41	18.0		1417	4.7	1.6	61.7
患者2	5.6	3.3	0.42	26.0	316	1150	7.3	1.6	92.6
患者3	6.9	4.2	0.38	26.4	316	1150	6.3	3.5	61.0
患者4	6.5	3.9	0.40	34.1	300	1066	6.3		
患者5	8.3	5.5	0.34	53.7	283	1183	5.0	2.1	68.9
患者6	5.3	3.5	0.34	21.1		917	5.9	2	58.0
患者7	5.1	2.7	0.46	23.0		1350	6.7	2.4	57.5
患者8	5.6	3	0.47	23.3	300	1066	5.4	2.1	80.3
患者9	8.4	5.5	0.35	56.2	266	1234	6.0	3	82.3
患者10	6.8	3.8	0.45	41.6	300	1216	7.1	2.5	82.3
患者11	6.5	3.8	0.42	34.7	300	1216	6.5	2.4	79.0
患者12	5.6	3.6	0.35	30.5	266	934	5.8	2.1	61.7
患者13	8.0	5.5	0.31	51.8	333	1133	7.1	2.7	90.1
患者14	6.8	4.9	0.27	35.6	333	1033	4.5	2.7	92.6
患者15	5.1	3.1	0.39	19.2		1400	3.7	2.1	82.3
患者16	5.8	3.4	0.41	26.3	216	1184	4.5	1.2	61.7
患者17	6.0	3.7	0.38	28.5		1317	5.0	2.1	69.8
患者18	4.8	2.8	0.42	16.7		1516	4.7	2.6	82.3
患者19	6.6	3.8	0.43	31.0	300	1200	5.6	1.7	59.2
患者20	6.9	4.5	0.35	36.4	133	1317		1.7	
患者21	7.5	4.1	0.45	42.2	283	1133	6.8	2.3	68.1
患者22	5.8	4.5	0.23	27.8	284	950	3.6	1.4	41.2
患者23	5.9	3.7	0.38	24.6	316	1050	5.2	2.1	79.7
患者24	7.3	3.9	0.47	41.4		1467	6.5	2.3	90.8
患者25	7.5	5.0	0.34	45.1	266	1150	5.1	2.3	58.9
患者26	4.4	2.3	0.49	14.3	300	1050	5.1	2	69.5
患者27	7.5	3.8	0.50	41.7	300	1250	9.4	2.6	107.6
平均(男性)	6.04	3.72	0.38	30.70	294.80	1100.00	6.32	2.43	80.46
偏差(男性)	1.28	0.90	0.04	12.73	23.62	173.38	1.36	0.50	15.13
平均(女性)	6.01	3.75	0.39	30.46	314.58	1115.54	5.78	2.07	80.04
偏差(女性)	1.35	0.93	0.07	10.50	23.17	171.23	1.81	0.43	24.20
平均(全体)	6.03	3.73	0.39	30.58	305.98	1108.08	6.04	2.24	80.24
偏差(全体)	1.29	0.90	0.06	11.38	24.93	168.82	1.60	0.49	19.95

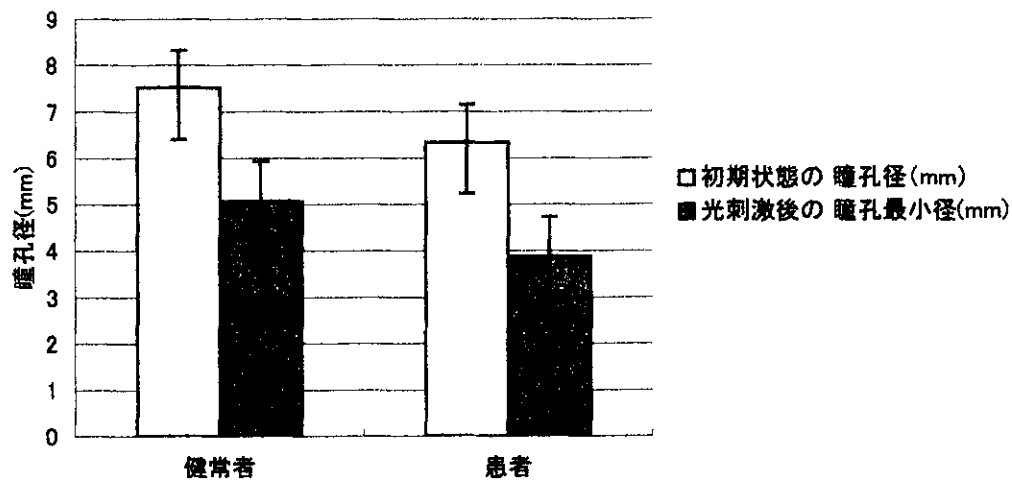
表 12-D

要した時間(msec)、縮瞳速度の最高値(mm/sec)、散瞳速度の最高値(mm/sec)、縮瞳の加速度最高値(mm/sec²)の各検討項目において差が見られている。さらに、患者ではデータを示すSDの値が大きい事が分かった。

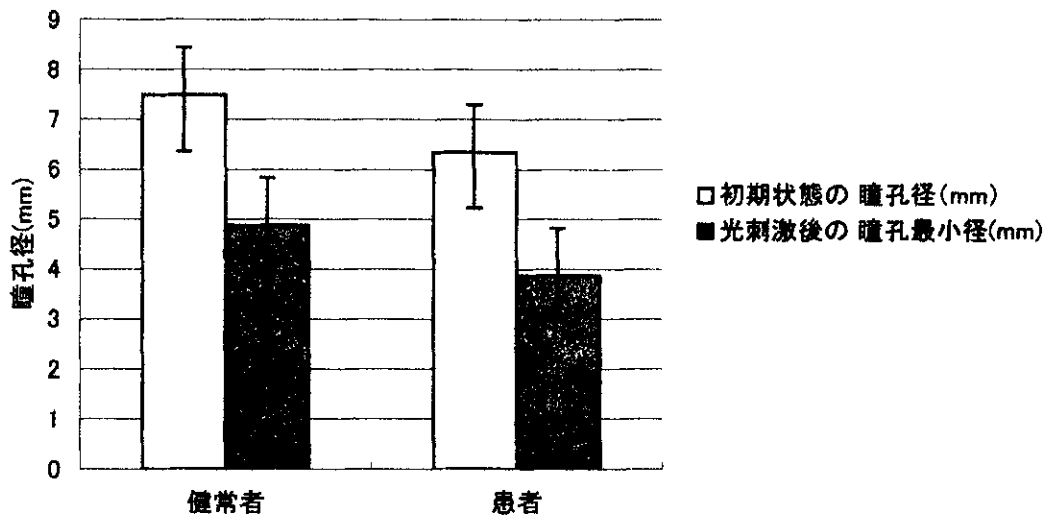
健常者群・患者群における男女間の性差を見るために、刺激前瞳孔面積等の各検討項目において検討した結果、男女間にそれほど大きな差は見られない。直接反応と間接反応を比較すると、わずかではあるが間接対光反応の潜時の測定において多少遅くなる傾向が見られた。

①初期状態の瞳孔径・光刺激後の瞳孔最小径、②初期状態の瞳孔面積、③縮瞳速度及び散瞳速度の最高値、④縮瞳率の各項目において男女間の差は、先に行った検討で明らかな差を呈さなかった為、今回は健常被験者群と患者群における差をより詳しく検討する為、それぞれの項目を分かりやすくグラフ化する事とした。

① 初期状態の瞳孔径・光刺激後の瞳孔最小径



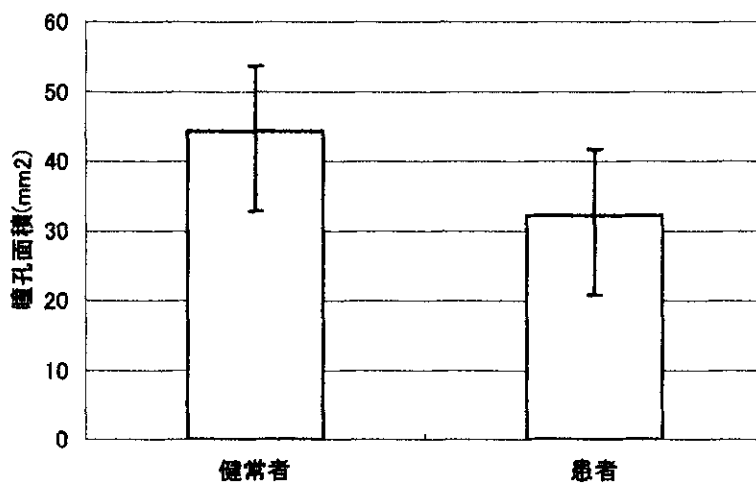
グラフ 4.1.1 直接対光反応における健常者群と患者群の反応量の比較



グラフ 4.1.2 間接対光反応における健常者群と患者群の反応量の比較

この2つの図からは、瞳孔径が健常者群の方が全体的に大きく、患者群では健常者群に比べて、直径にして約1.5mm程度小さくなっていることが分かる。また両者の反応量に、それほど差は見られない。

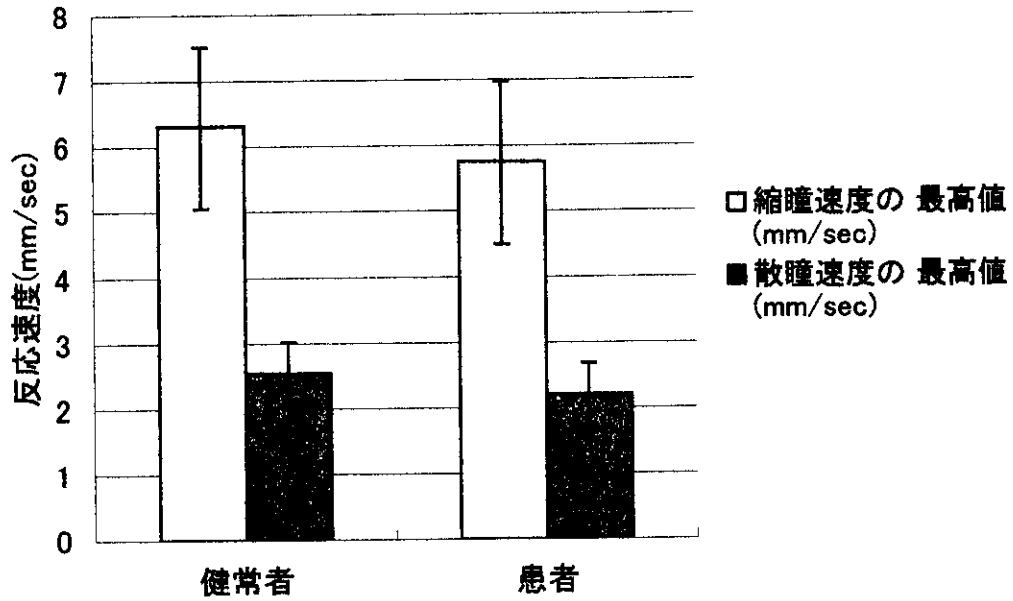
② 初期状態の瞳孔面積



グラフ 4.1.4 初期状態の瞳孔面積の比較

健常者群の方が、患者群よりも瞳孔面積が大きいことがわかる。

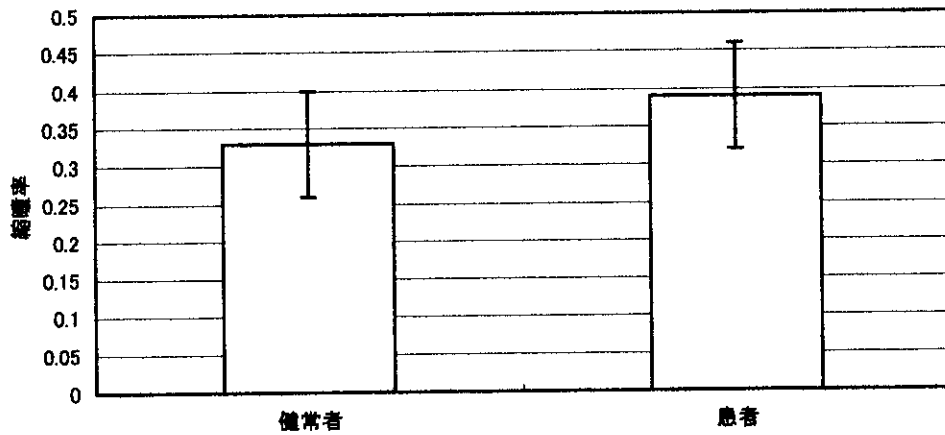
③ 縮瞳速度及び散瞳速度の最高値



グラフ 4.1.5 健常者群・患者群の縮瞳速度と散瞳速度の比較

健常者群は、患者群に比べて縮瞳速度及び散瞳速度が共に速い。

④ 縮瞳率の比較



グラフ 4.1.5

健常者群に比べて患者群の縮瞳率が大きい事がわかる。これは縮瞳量は同じであるが、刺激前瞳孔径が患者群の方が小さいために大きな縮瞳率として現れたものである。

4.3 冷水試験

瞳孔の検査は、糖尿病、緑内障、眼内レンズ移植後、Fuchs 症候群、小脳変性症、Parkinson 病、その他各種の神経変性疾患、また求心路障害を動的に定量的に見る事ができる。

また広く精神心理学的応用、pattern 刺激、色刺激に対する反応、五感のうちの痛み、音、香りに対する反応など生体における自律神経の働きを直接的に捉える事もできる。つまり、瞳孔は生体における自律神経の異常を直接的に反映しやすい器官の一つなのである。

そこで今回の実験では、これらの異常を検出する目的で、神経内科領域で用いられている自律神経機能評価の一つである寒冷昇圧試験を参考に、独自の冷水試験を行い、自律神経の働きを観察しようと考えた。以下に、神経内科領域で実際に行われている寒冷昇圧試験についての簡単な説明をする。

寒冷昇圧試験とは、身体の一部を寒冷にさらすと血圧が上昇することを利用して心・血管系の検査の一つである。主として交感神経遠心系の機能検査である。

目的：延髄血管中枢以下の交感神経機能を、頸動脈受容器を介さないで見る方法として、手を冷水に浸して寒冷刺激を利用する方法である。

原理：手を4℃の冷水中に一分間入れ、手の冷覚刺激により延髄血管運動中枢を介して、反射性に末梢血管を収縮せしめ、その際の血圧の変動を測定する。これは手の感覚神経を求心路とし、血管運動神経を遠心路とする反射弓からなる。手の冷覚に関する障害がなければ、求心路の交感神経障害を示すものである。

方法：1) 被検者を10分以上安静にし、血圧を測定する。

2) 一側の上肢を手関節まで4℃の氷水中に浸し、15秒毎に対側の上肢で血圧を測定する。

3) 1分後に氷水中から手を出し、その後以前の血圧に戻るまで一分毎に血圧を測定する。

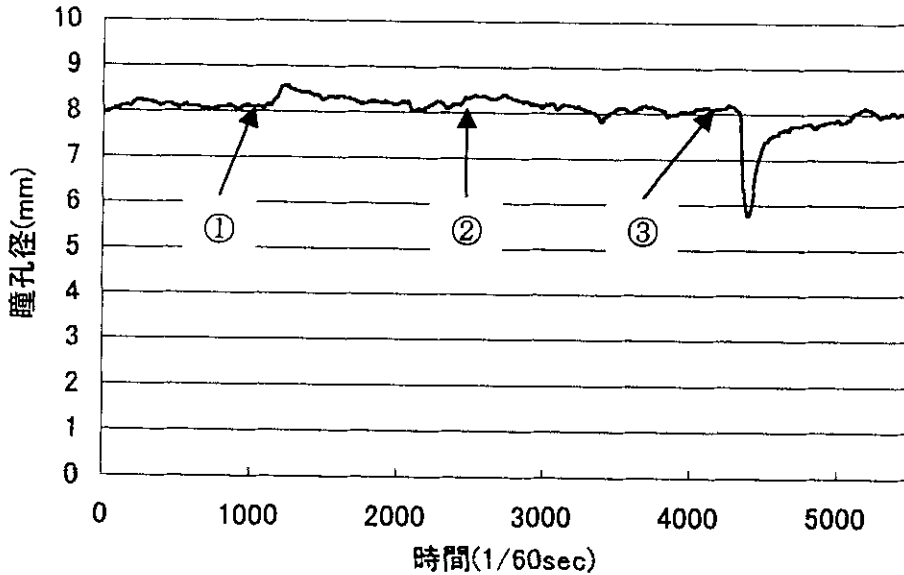
判定：正常では血圧は収縮期、拡張期とも軽度上昇し、反応性昇圧は10～20 mmHgとされている。手を氷水から出した後は3分以内に以前の値に戻る。交換神経遠心路（血管運動神経）の障害がある場合は昇圧反応が見られず、昇圧が10 mmHg以下を異常とする。また、収縮期血圧20 mmHg以上、拡張期血圧15 mmHg以上の上昇も異常である。本態性血圧症、甲状腺機能亢進症、レイノー病などで異常に高い昇圧反応が見られる。1) 2)

今回行う冷水試験は、以上の原理を元に考えたものだが、前述したように、冷水に1分間手を入れ続けていることによって、本来の目的以外の影響（寒冷ストレス等）が生じる恐れがあり、1分間もの間冷水に浸しておくことは困難であった。そこで我々の実験では20秒の設定でこの試験を行った。冷水に手を入れた時・冷水から手を出した時それぞれにおける瞳孔の反応量（散瞳量 or 縮瞳量）、また冷感刺激前と冷感刺激中の瞳孔径の比較、さらに通常（刺激を与えない場合）に行った対光反応の反応速度と、冷感刺激後に行った場合の反応速度の違いを検討することとした。

ここからは、今回の研究で行った冷水試験結果の実例を挙げて説明することにする。

健常被験者の症例

健常被験者の症例



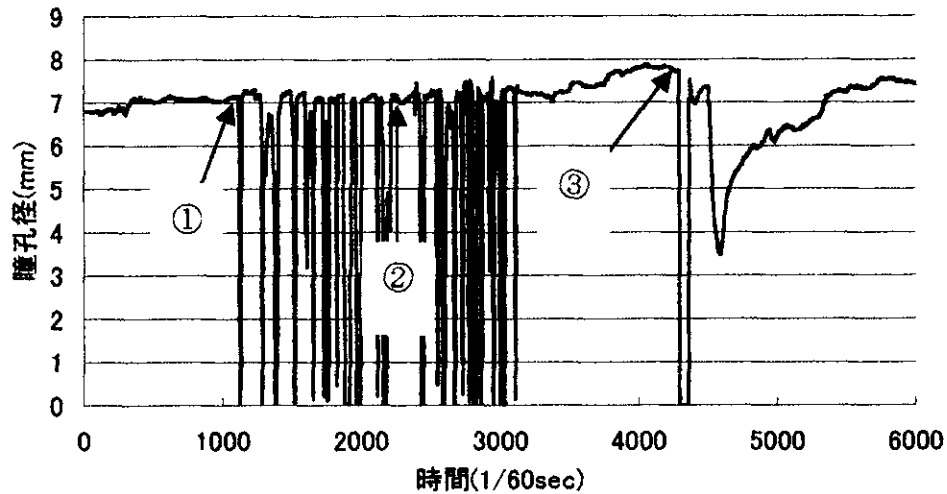
グラフ 4.3.1 健常被験者の冷水試験測定結果

- ①：冷水に手を入れる
- ②：冷水から手を出す
- ③：光刺激を与える

上記のグラフからも読み取れるように、①（冷水に手を入れた時）には交感神経の働きによって瞳孔が散瞳（大きくなっている）しているが、数秒後には副交感神経の働きによって元の大きさに戻っている（縮瞳）。また②（冷水から手を出した時）は、①と比べると反応量（縮瞳量 or 散瞳量）は小さいが、多少反応している。さらに③の地点では、光刺激を与えることによる瞳孔の対光反応の結果を得ている。上に示したグラフは、健常被験者の最も一般的な検査結果の例であり、それぞれの刺激（①・②・③）に対して何らかの瞳孔の変化が見られる。

これに対して、患者群中で最も多く見られた特異的な結果が次の二例である。

症例 1 (患者)

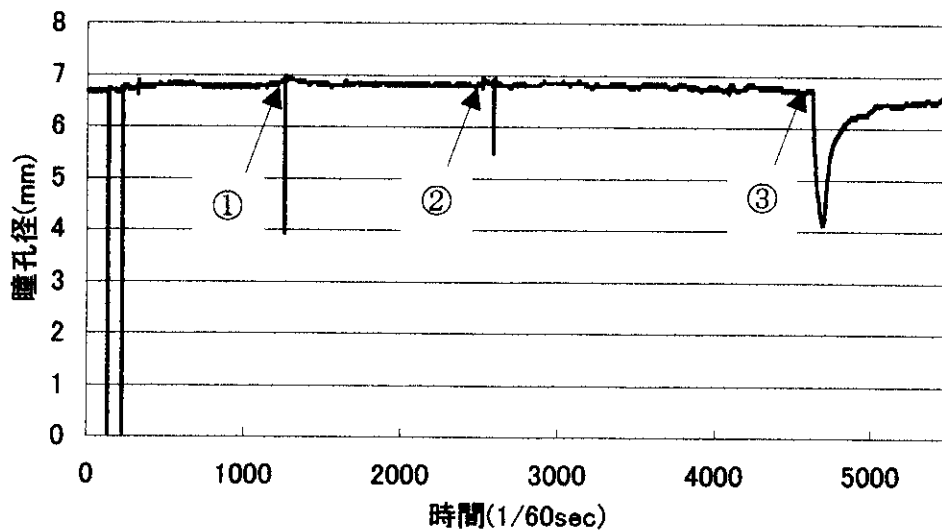


グラフ 4.3.2 患者の冷水試験測定結果

- ①: 冷水 (4℃) に手を入れる
- ②: 冷水 (4℃) から手を出す
- ③: 光刺激を与える

上に記したように患者の大半は、① (冷水に手を入れた時) において健常被験者ほど大きな瞳孔の変化は見られない。また、検査前に瞬目は我慢するように伝えているにも関わらず、冷水に手を入れている間は頻繁に瞬目が見られ、冷水から手を出してしばらくすると再び瞬目が消えている。そして、② (冷水から手を出した時) は瞳孔に何も変化が見られていない。さらに③の対光反応では、健常者に比べて最小瞳孔径が小さくなっていることの2点の相違点があるといえる。

症例 2 (患者)



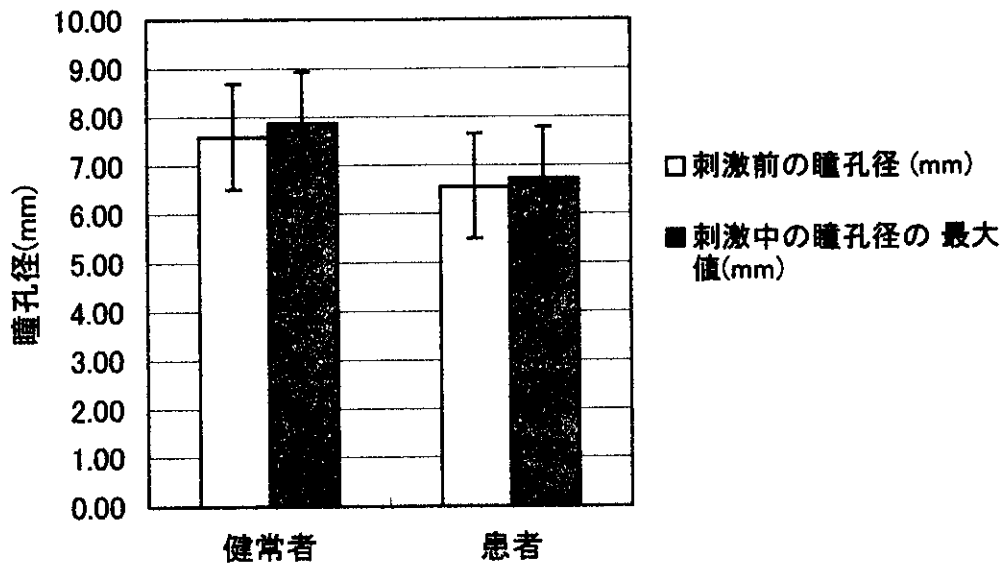
グラフ 4.3.3 患者の冷水試験測定結果

- ① : 冷水 (4℃) に手を入れる
- ② : 冷水 (4℃) から手を出す
- ③ : 光刺激を与える

この症例 2 は、症例 1 と異なり瞬目はほとんど見られないが、① (冷水に手を入れた時) の冷感刺激に対して、瞳孔が全く反応していない。また② (冷水から手を出した時) においても、瞳孔の変化は全く見られず、交感神経および副交感神経の働きが非常に弱いことが考えられる。③の光刺激に対しては、患者群に見られがちな縮瞳率の増加が見られる。

これらの波形から冷水の刺激による瞳孔の反応量、さらに微分波形から縮瞳速度と散瞳速度の比較を行った。

ここまでに述べた健常者・患者の 3 例を含めた全ての結果をより詳しく検討するため、各項目ごとの内容をグラフ化したものを次頁から示す。

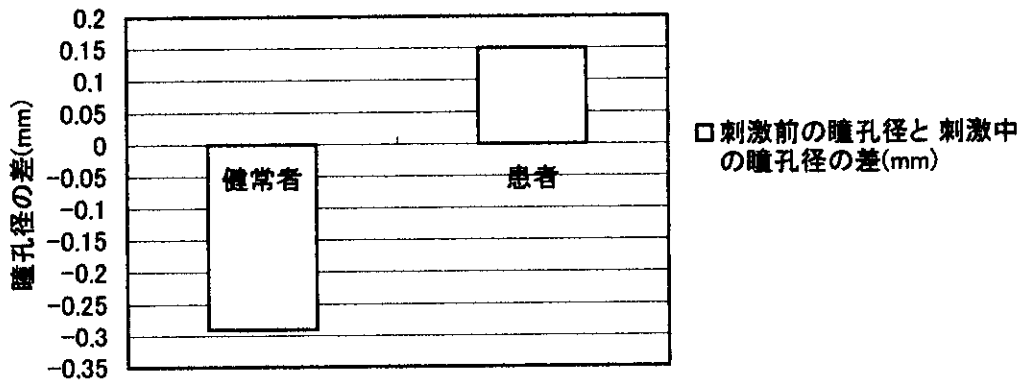


グラフ 4.3.4 健常者と患者における冷感刺激前・刺激中の瞳孔径の比較

この図からは、冷感刺激前の瞳孔径と冷感刺激中の瞳孔径は共に健常者群の方が大きい事が分かる。この事は、通常対光反応を行った場合に見られた結果と同様である。

グラフ 4.3.5 健常者と患者における瞳孔の反応量の違い

この図から読み取れることは、健常者の反応量が患者と比べると大きいという事である。この事からも分かるように健常者の交感神経・副交感神経の働きが活発であると考えられる。

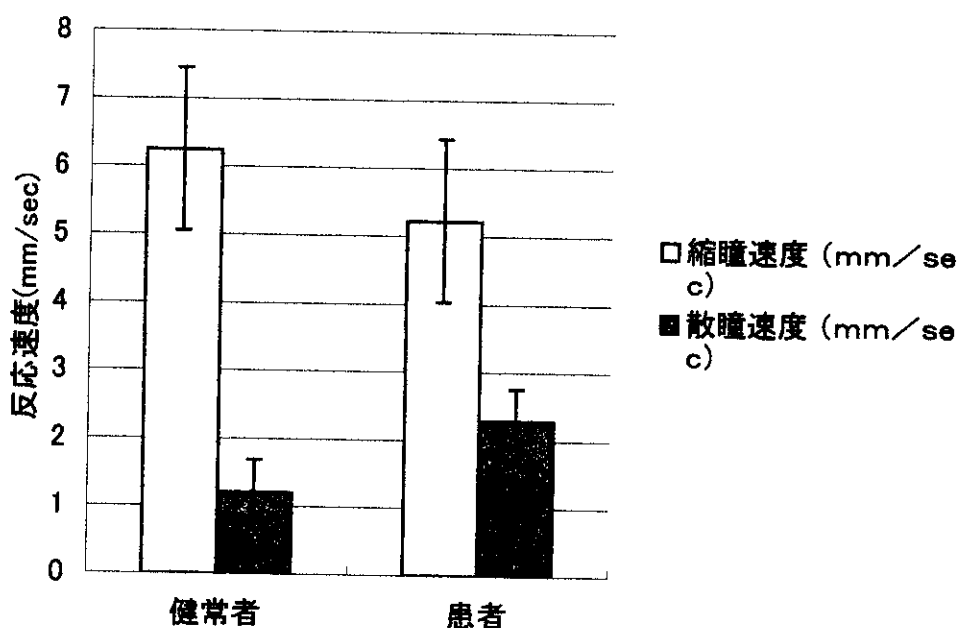


グラフ 4.3.6 健常者と患者の瞳孔回復程度の比較

—は刺激前瞳孔径に比べて多く縮瞳し、瞳孔径が小さくなったことを表す。

+は刺激前瞳孔径に比べて縮瞳が小さく、瞳孔径が元の大きさに戻っていないことを表す。

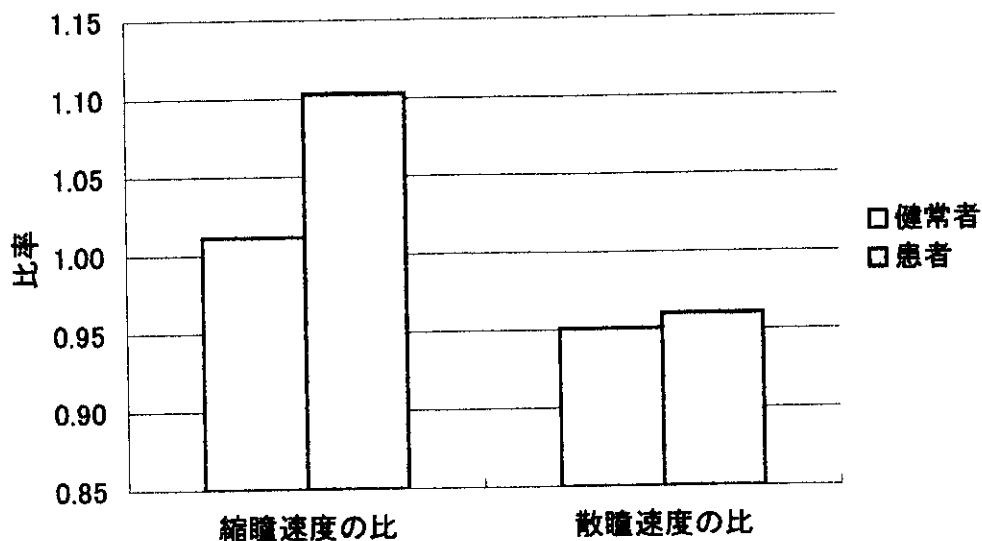
この図は、冷感刺激を与える前の瞳孔径と、冷水から手を出す寸前の瞳孔径を比較したものである。冷感刺激によって散瞳した瞳孔が、時間の経過につれて縮瞳し、脱水寸前には元の瞳孔径に戻っているかどうかを分かりやすく表したもので、ゼロの線は冷感刺激前の瞳孔径を示す。この図によると、健常者は脱水寸前には元の瞳孔径よりもさらに瞳孔径が小さくなっているのに対し、患者は元の瞳孔径の大きさにも戻っていない事がはっきり分かる。この結果から副交感神経の働きが活発な健常被験者群に比べ、患者群は副交感神経の働きが弱いと考えられる。



グラフ 4.3.7 健常者群と患者群の反応速度の比較

このグラフからは以下の事が読み取れる。

- ・ 健常者群の縮瞳速度が患者群より速い
- ・ 患者群の散瞳速度が健常者群よりも速い



グラフ 4.3.8 直接対光反応と冷水試験後の
対光反応における反応時間比の比較

これは直接対光反応における瞳孔の反応時間を 1 とした場合に、冷水試験後の対光反応の時間を比率で表したものである。つまり、比率=1.0 が直接対光反応における反応時間（縮瞳時間、散瞳時間）を示しており、1 に近いほど反応時間が元（冷水による刺激を受ける前）に戻っていることを表している。よって、患者群は冷感刺激によって対光反応の時間（縮瞳速度）が遅くなっている事が分かる。

このように、今回行った冷水試験では健常被験者群と患者群それぞれに特有の違いが現れていた。

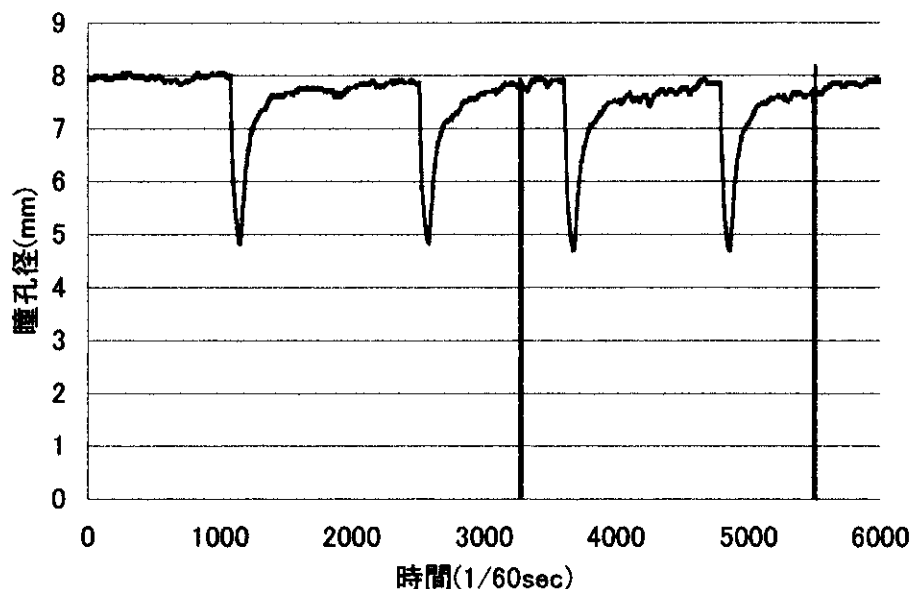
4.4 連続対光反応

臨床的に、「有機リン系の殺虫剤を長期に渡って曝露した化学物質過敏症患者の瞳孔は縮瞳傾向にあり、トルエンなどのシンナー曝露では散瞳傾向になる」という過去の報告がある。³⁾

この実験ではその報告を参考に、瞳孔に与える光刺激間隔を20秒として、連続的に1秒間の光刺激を3回ないし4回与えた。この場合に刺激毎における瞳孔の径、縮瞳速度、散瞳速度の変化をとらえることで、健常被験者群と患者群に何らかの違いが現れるか否かを調べた。

以下に、健常者群、患者群におけるそれぞれの代表的な測定結果の波形を示す。

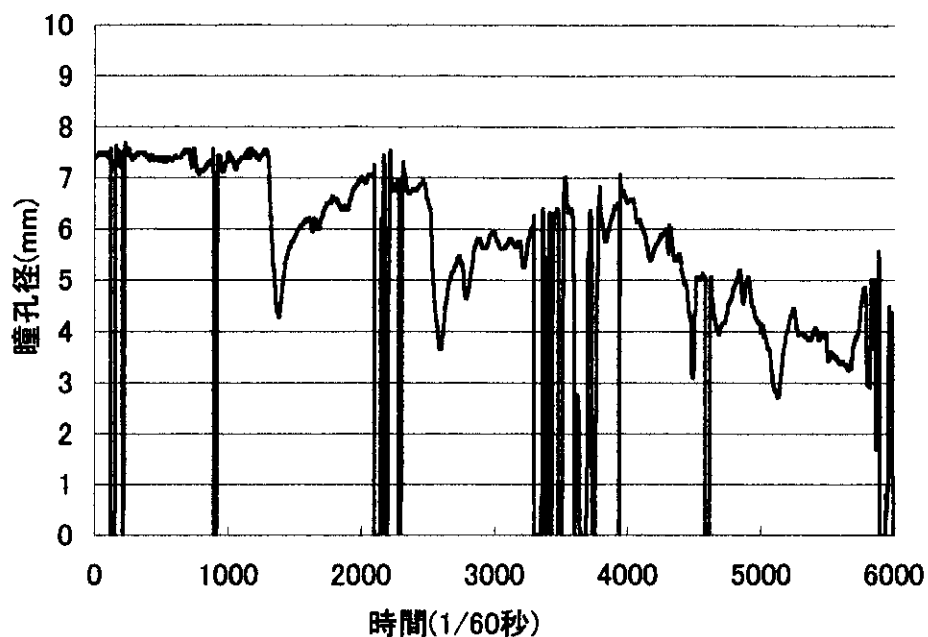
症例1：健常者群中の代表的な波形



グラフ4.4.1 健常者の代表的な波形

このグラフからも分かるように、健常者群においては約20秒間隔で与えた光刺激に対して瞳孔径が元に戻っている。

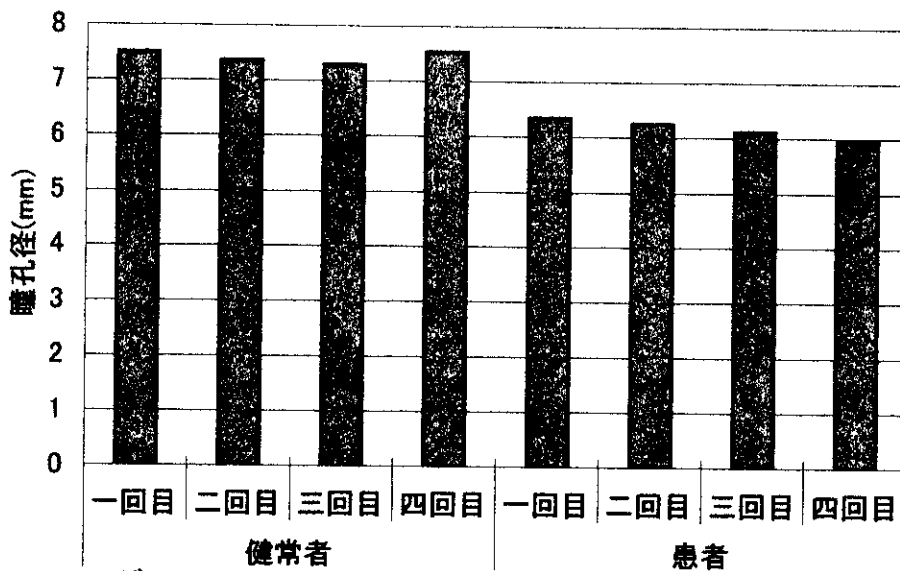
症例 2：患者群中の代表的な波形



グラフ4.4.2 患者群の代表的波形

このグラフは症例 1 と異なり、連続的に光刺激を与えることによって徐々に瞳孔径が小さくなっていっていることが分かる。さらに途中からは光刺激を与えていないにも関わらず縮瞳が起こっており、縮瞳傾向が見られる。

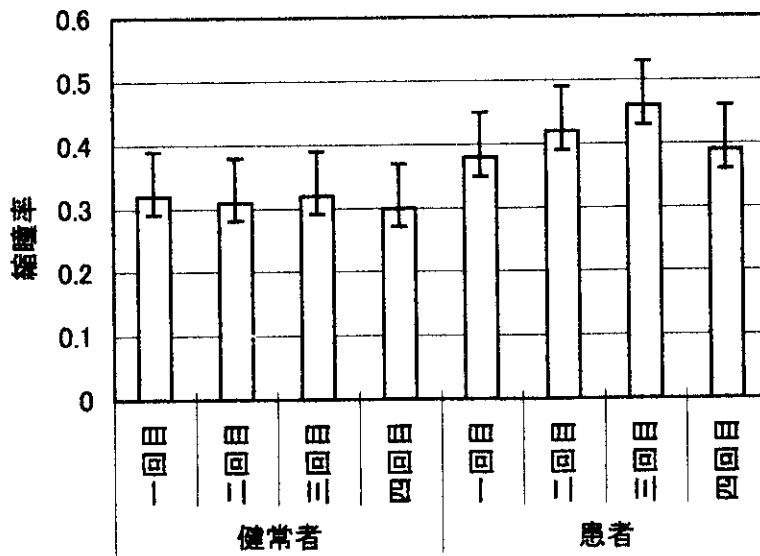
これ以降に示すのは、それらの結果を分かりやすくグラフ化したものである。



グラフ4.4.3 刺激毎における刺激前瞳孔径の比較

このグラフからは、上述した通りの結果が得られている。つまり、光刺激を繰り返して行っていくことによって、瞳孔が徐々に小さくなってく縮瞳傾向が見られる。この現象は、健常被験者群においても1回目から3回目の刺激で見られる事ではあるが、4回目の刺激前には一回目の刺激前の瞳孔径よりも大きくなっている。しかし、患者群の結果からはこのような現象は見られていない。1回目から4回目の光刺激につれて、刺激前の瞳孔径は小さくなる一方なのである。これが、健常被験者群と患者群との大きな違いであるといえる。

また縮瞳率として表すと次のような結果を得ることができた。



グラフ4.4.3 刺激毎の健常者と患者の縮瞳率の比較

このグラフからは、健常者群に比べ患者群の縮瞳率が大きい事がわかる。この事からも図4.3.1に記した結果が信頼できるものであると考えられる。つまり、健常被験者・患者共に光刺激によって縮瞳する量（縮瞳量）は、刺激頻度によってそれほど変化しないが、刺激前の瞳孔が小さくなっている為に、縮瞳率（縮瞳量／刺激前瞳孔径）は患者群で大きくなっているのである。

D. 考察

自律神経系の機能評価として現在まで行われている研究内容は、電子瞳孔計を用いた測定によって得られた各測定パラメータを解析し、その形態をいくつかに分類したパターン（内海分類）にあてはめる事によって診断を行うといったものが多かった。

しかし、今回研究の対象者として扱ったのはシックハウス症候群またはMCSが多いことである。現在までの研究でMCSの瞳孔反応に関する報告は副交感神経が優位であると言われてきた。そこで、この副交感神経優位の診断は対光反応によって得られる各パラメータ（刺激前瞳孔径、刺激後の瞳孔最小径、潜時）を、副交感神経刺激、副交感神経抑制、交感神経刺激、交感神経抑制の4種類に分類する事により診断が行われた。しかし今回の研究で行った直接・間接対

光反応の結果をこの分類に当てはめようと試みたところ、患者ごとの症例によって必ずしも clear cut に分類できない例も少なくなかった。そこで今回は直接・間接対光反応のみでなく、瞳孔反応をさらに細かく検討するために、①神経内科などで用いられる寒冷昇圧試験を応用した冷水試験や、②過去の研究で明らかとなっている有機リン系殺虫剤の曝露患者は瞳孔径がトルエン接触などでは大きくなる・散瞳傾向を示すと言われていた事から経時に長い連続反応測定を応用し、その検査を施行した。

その中でも特に驚くべき検査データが得られたのは石川哲らが開発した冷水散瞳試験であった。1)冷水に手を入れた時、2)冷水から手を出した時、3)光刺激を与える、という測定の各ポイントにおいて、化学物質過敏症の患者では図 4. 3. 2、図 4. 3. 3 に示したように、冷水に手を入れた瞬間、あまりの冷たさにびっくりし正常者では瞳孔が大きくなるが、冷水に手を入れ続けるという一定の環境にある場合、正常者ではその環境に適応するために自律神経が作用し身体のバランス(homeostasis)を保とうとする。しかし、化学物質過敏症患者ではもともとが副交感神経系が優位のためであろうか、もしくは自律神経のアンバランスのためであろうか、冷水に手を入れる前後における瞳孔径の変化が極めて少なく、また持続した冷水刺激によってもその後の瞳孔径が例えば散瞳する例でも大きなままが継続するという新知見を確認できた。

また冷水試験後の対光反応に見られた化学物質過敏症患者群の縮瞳速度の低下は交感神経が刺激された為に縮瞳を基線方向に引っ張るために起こることを示すとする所見も考えられるが、この点に関しても前例のない新知見であるため原因となりうる化学物質おそらく、フォルムアルデヒド、トルエン、有機燐殺虫剤などを詳しく測定し検診を重ねて発表を行いたいと考えている。

連続測定では化学物質過敏症の患者に刺激毎に瞳孔面積が時々刻々変化する反応がある例が見られた。過去の報告で有機リン系殺虫剤の曝露患者は瞳孔が縮瞳傾向を示すといった報告はあるが往年の研究は今回用いた器機（電子瞳孔計）ではなく、1分毎に別々に測定を行って、その時の瞳孔変化を評価したものであった。しかし今回の器機では連続測定が可能で、瞳孔を経過観察できた事が重要であったと思われる。有機燐殺虫剤 中毒の患者で急性期を過ぎると瞳孔は正常か場合により、中枢性交感神経系抑制除去散瞳する例すら存する。今後は flame photometric detector chromatography を使用し化学物質過敏症患者の発症の原因となった有機燐化合物を限定することによって smithion、ならばこの反応、dipterex ならこういう反応である、という証明研究にすこしずつ近づいている。将来さらに詳しい事実を把握することが可能であると思う。生体は自律神経のバランスそのものが不安定であり旧式な自律神経検査ではそ

の異常を発見することはきわめて難しい。電子瞳孔計の検査によって得られた結果は、「通常の自律神経疾患の分類パターンには必ずしも当てはまらないケースが存する」という事実の存在が化学物質過敏症患者の散瞳試験、冷水負荷試験の結果判明した。この事は逆に今回の検査法で我々がここに提案している検査方法（冷水試験、連続対光反応、暗黒散瞳反応など）は化学物質過敏症またはシックハウス症候群患者の自律神経系の機能評価に診断的価値のある極めて重要な検査法であるものと考えられる。

今後の課題としては、さらに多くの患者・健常者を対象として検査を行うと共に冷水試験時の対光反応の反応時間（縮瞳速度・散瞳速度）が、通常の対光反応（刺激を与えない場合）の反応時間に戻るまでの時間を測定するなど、さらに細かい検討を行い、化学物質過敏症患者特有の結果を更に詳しく見出すこと、化学物質との因果関係を考究することが必要であると考えられる。

E. 結論

新しい電子瞳孔計を使用してシックハウス症候群、化学物質過敏症患者の散瞳機能を冷水負荷による散瞳現象を捉え、長時間観察することにより、正常対照例と明らかに異なる変化を観察する事が出来た。本検査法は極めて正確で他覚的判定が可能で今後患者診断の一つに加えられるであろうと考えた。

また、多数例による正常者の瞳孔反応の各種パラメーターの測定値を今後の研究者のために初めて公表した。今後の利用に期待している。

F.参考文献

- 1) Shirakawa, S, Ishikawa, S et al.: Evaluation of the autonomic nervous system response by pupillographical study in the chemically sensitive patient. *Environmental Medicine* 8:121-127, 1991
- 2) 平山恵造: TEXTBOOK OF CLINICAL NEUROLOGY 臨床神経内科学, 南山堂, 662, (2000).
- 3) 市邊義章: 新しい眼科 17 特集; 薬物中毒と眼科 微量薬物と過敏反応 (化学物質過敏症), 43-47, (2000).
- 4) Ishikawa, S et al.: Development of myopia due to environmental problems. A possible interaction of anti-cholinesterase compounds examined by accommodative adaptation. *Accommodation and Vergence Mechanisms in the Visual System*. Ed. By Franzen, O. 2000 BirkhaeuserVerlag, Basel Swiss
- 5) 石川哲、宮田幹夫: 化学物質過敏症? ここまできた診断・治療・予防法、かもがわ出版(1999).
- 6) Yoshitomi, T, Ishikawa, S et al. Comparison of threshold visual perimetry and objective pupil perimetry in clinical patients. *Journal of Neuro-ophthalmology* 19:89-99, 1999
- 7) Ishikawa, S et al. Evaluation of the autonomic nervous system response by pupillographical study in the chemically sensitive patient. *Environmental Medicine*. 4:121-127, 1991.
- 8) Ishikawa, S et al. Chemical sensitivity and its clinical characteristics in Japan. *Asian Medical J.* 43:7-15, 2000

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

シックハウス症候群患者のN I R O（Near Infrared Oxygen Monitoring: 近赤外線酸素モニタリング）利用によるガス負荷試験結果:他覚的判定と自覚的検査との対比を含めて

主任研究者 石川 哲 北里研究所病院・臨床環境医学センター長

研究協力者 宮田幹夫、坂部 貢 北里研究所病院臨床環境医学センター

研究要旨：

シックハウス症候群の診断には、客観的所見を得るのが望ましく、異常所見検出のための特異性の高い検査法を確立する事は極めて有用なことである。本症では、中枢神経系、特に大脳辺縁系症状が高い頻度で出現し、過敏反応を示す化学物質の室内濃度変化に依存してそれらの症状の程度には増減が認められる。主任研究者らは、化学物質曝露中の生体反応、特に中枢神経系における反応をリアルタイムで捉える方法を用いることにより、病態の客観的評価が出来るものと考え、シックハウス症候群患者に微量化学物質負荷試験を行ない、曝露前・中・後における脳血流量を近赤外線酸素モニタリング（N I R O）装置を利用して測定した。

その結果、微量負荷（ホルムアルデヒド8 p p b）でも脳血流量が変動するケースが認められ、本検査がシックハウス症候群の客観的評価法として極めて有意義な情報を与えてくれることがわかった。