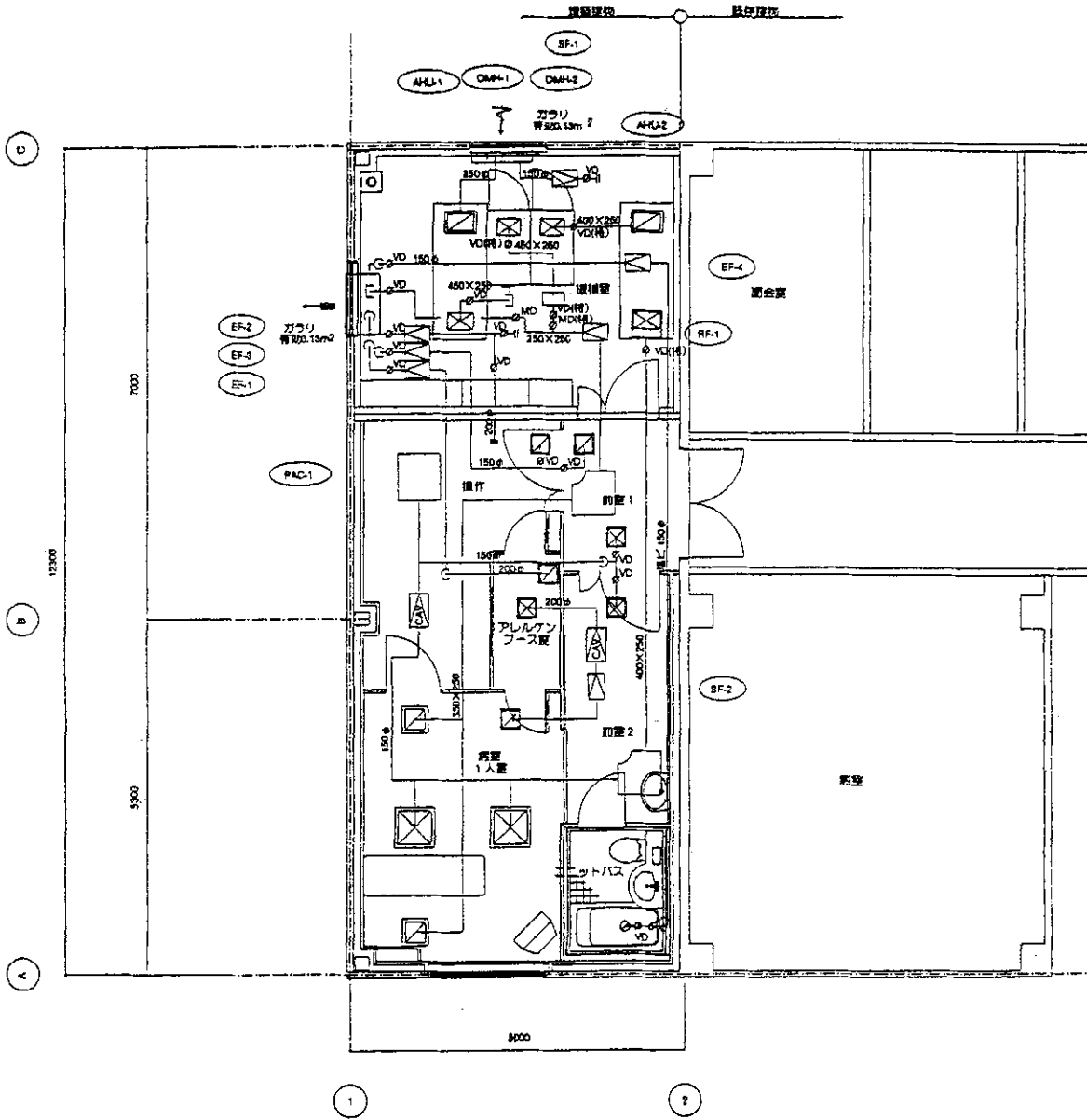


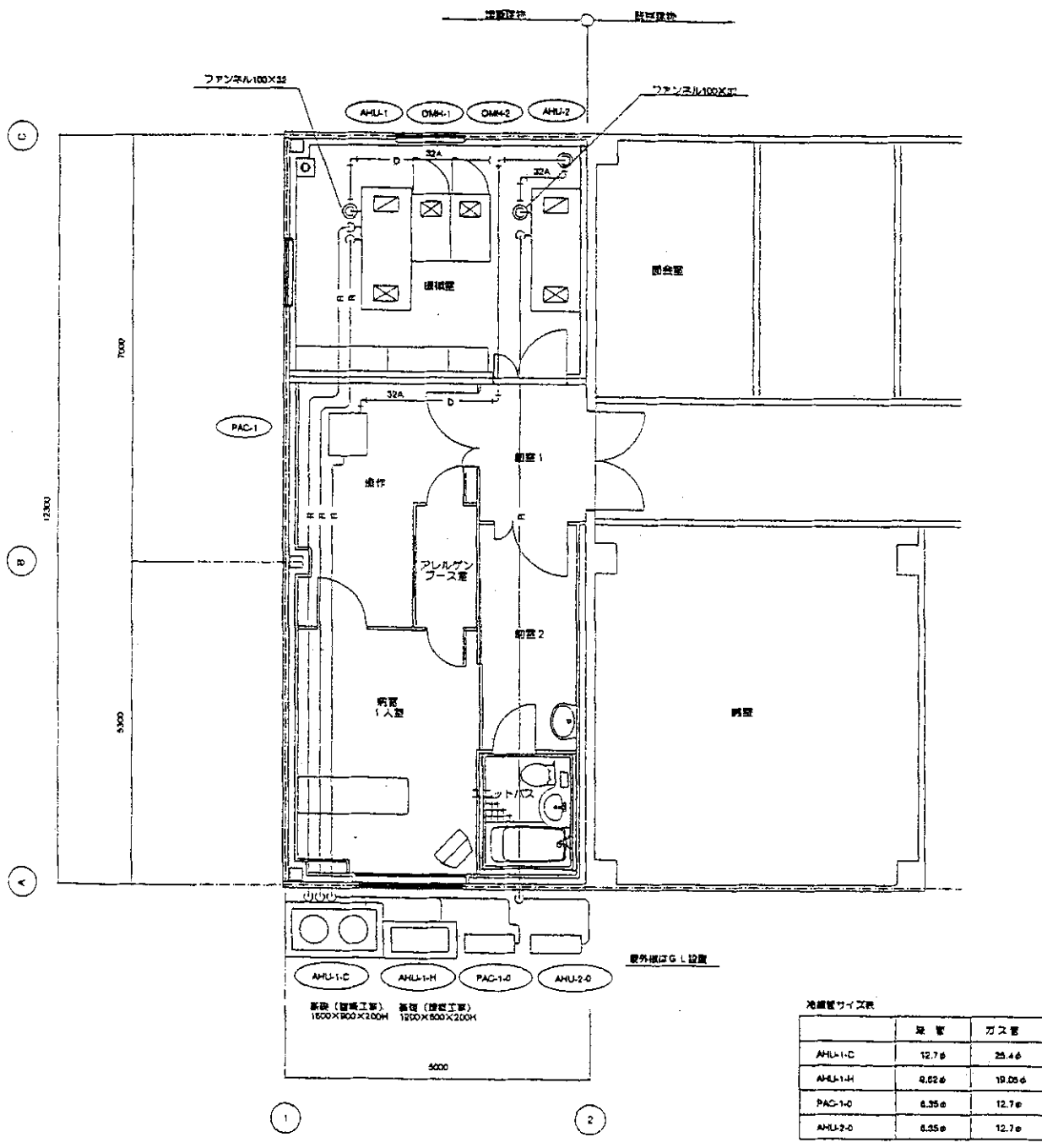
ダクト平面図



制気口リスト

製名	形式	寸法	個数	風量(m³/h)	製名	形式	寸法	個数	風量(m³/h)
作業	VHS	500X500	2	600	作業室	HS	150X150	1	100
作業	HS	300X300	2	350	作業1	VHS	150X150	1	50
作業	HS	250X250	1	300	作業1	HS	150X150	1	50
アレルゲン ブース室	VHS	250X250	1	300	作業2	VHS	150X150	1	50
アレルゲン ブース室	HS	250X250	1	300					

配管平面図



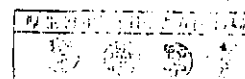
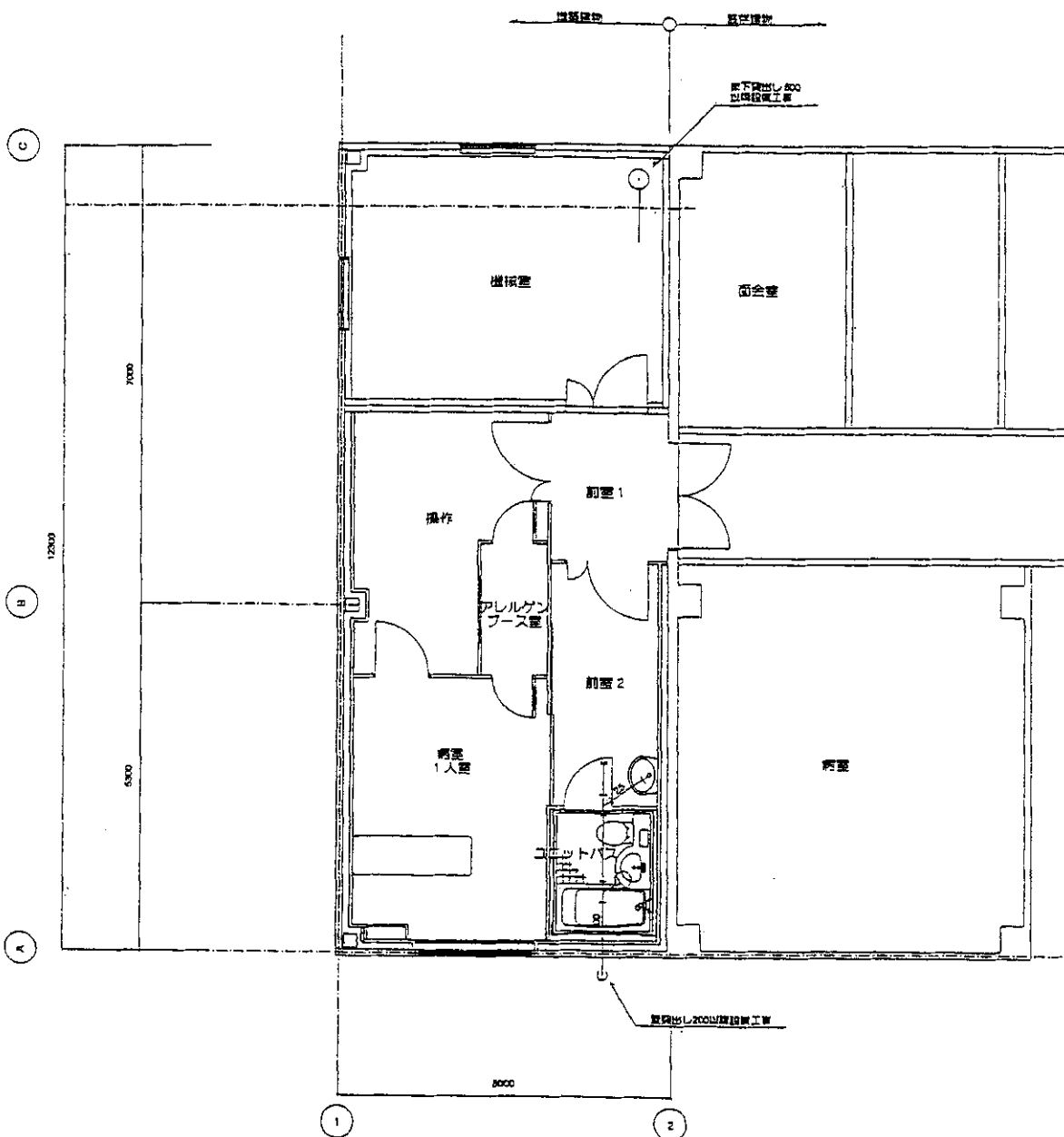
冷媒管サイズ表

	冷 管	ガ ス 管
AHU-1-C	12.7φ	25.4φ
AHU-1-H	6.35φ	19.05φ
PAC-1-O	6.35φ	12.7φ
AHU-2-O	6.35φ	12.7φ

設計者	Task	No.	Scale	No.
	国立聖隷静岡山形病院増改築関係その他工事	アレルミー・リウマチ膠原病 循環器科 多科医局 配管平面図	1:50	概 算
NO	Date	PL	Dr.	
一般建築士事務所	相互設計株式会社	一般建築士登録第206451号	石尾 隆	22



排水平面図



設計者	Title	№	Scale	No.
	国立京大附属岡山病院病棟増改築整備その他工事	アレルギー・リウマチ科検査室 手術室 給水・給湯平面図 排水平面図	1:50	機 械
NO.	Date	PL	Dr.	
一般建築士事務所	栄 和五設計株式会社	一般建築士登録第204841号	石 尾 浩	20





# VI. 東北地区に於ける Sick-House 症候群患者 の実態調査及び神経学的・免疫学的検討

東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学

糸山 泰人

藤原 一男

武田 篤

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

東北地区に於ける Sick-House 症候群患者の実態調査  
及び神経学的・免疫学的検討

分担研究者 糸山 泰人 （東北大学大学院医学系研究科神経科学講座  
神経内科学分野教授）

研究協力者 藤原 一男 （同講師）、 武田 篤 （同助手）

研究要旨：本年度はまず東北地区に於ける Sick-House 症候群発症例について、その臨床像を特に神経学的症候に着目して検討した。その結果免疫学的異常が背景に示唆される症例とともに、発症後の嗅覚過敏症状を訴える例の多いことが判明した。典型例では嗅覚刺激を trigger として副交感神経の過敏症状が出現することが特徴的であった。そこで次年度以降、症例の蓄積とともに、各種の免疫学的パラメーターの異常検出を試みるとともに嗅覚系の客観的な検査を施行することとし、その準備を進めた。

#### A. 研究目的

Sick-house 症候群の診断基準は未だ確立されておらず、その病態機序には不明の点が多い。発症者は建築物に関連した化学物質に対して過敏反応を示すが、その症候は多彩で、特に頭痛やめまいなどの神経学的症候を示す症例が多いことが特徴とされる。そこで今年度はまず東北地区における症例について神経学的症候を中心に実態調査をし、その臨床像を臨床神経学的に考察した。更にその結果を踏まえて、発症の key と考えられる嗅覚過敏について調査を進めるべく準備を進めた。

また、Sick-house 症候群発症例ではアレルギー性疾患の既往を示すことが多く、その基礎に何らかの免疫学的異常の存在が示唆されている。そこで、Sick-house 症候群患者での免疫異常を検出するための適切なパラメーターをスクリーニングする目的で、特に免疫原性神経疾患を中心に、末梢血リンパ球サブセットの検討を行った。

以上の研究を通じて、Sick-house 症候群の

疾患概念と適切な診断基準の確立に向けた基礎的な情報の収集を目指した。

#### B. 研究方法

居住環境における VOC の異常高値が確認されている Sick-house 症候群患者 5 例（15～45 歳、全員女性）について、病歴、臨床症候の聞き取り調査と臨床神経学的検討を含めた身体徴候の診察をした。

また神経学的症候に関連した免疫学的パラメーター異常をスクリーニングする目的で以下の研究を進めた。

最近、様々な免疫疾患をヘルパー T 細胞 1 型(TH1)及び 2 型(TH2)のバランスによって解析する試みが行われている。サイトカインとしては Th1 細胞はインターフェロン $\gamma$ を、Th2 細胞はインターロイキン 4 を放出して免疫系の調節に重要な役割を演じている。これらのサイトカインは現在細胞内サイトカインとして測定可能であり、一つの Th1/Th2 バランスの評価法となっている。



もう一つの Th1/Th2 バランスの解析法として近年注目されているのは、ケモカイン受容体の発現解析である。ケモカインは特定の白血球サブセットの遊走を促進することにより炎症や免疫反応に大切な働きをするヘパリン結合性サイトカインの一群であり、各々のケモカインに対して特定の受容体が存在することが知られている。Th1/Th2 に関しては、CCR5 及び CXCR3 は主として活性化 Th1 細胞に、CCR3 及び CCR4 は Th2 に発現していることを利用して、生体内におけるそのバランスをより直接的に検出することができる。

また従来リンパ球の解析は T 細胞及び B 細胞に関するものが主流であったが、最近では他のリンパ球亜集団である NK(natural killer) 細胞、NKT(natural killer-T) 細胞、NT(natural T)細胞などの機能が注目されている。NK 細胞は当初、がん細胞やウイルス感染細胞などの異常細胞に対する細胞障害性の面から注目されていたが、その後上記のような Th1 及び Th2 関連サイトカインの放出により免疫反応の調節していることが知られるようになり、免疫病態における新たな側面として注目されるようになってきた。

本年度は Sick-house 症候群患者における解析の基礎データとするべく、2 つの免疫性神経疾患すなわち多発性硬化症(MS)及び HTLV-I 関連脊髄症(HAM)における T 細胞サブセット、NK 細胞、NKT 細胞 NT 細胞サブセットの解析とケモカイン受容体の発現及び細胞内サイトカインの測定による Th1/Th2 バランスの検討を行った。

#### (1) MS における T 細胞サブセット及びケモカイン受容体の解析

MS は、再発時にインターフェロンを中心とする Th1 系が優位な炎症を起こすことが報告され、Th1/Th2 バランスを中心とした病態の解析が急がれている。また最近、

炎症におけるケモカインの役割が注目され、欧米からは MS においても再発時に Th1 系のケモカイン受容体である CXCR3 や CCR5 の発現が増強しているとの報告が見られる。本研究では、日本人多発性硬化症患者の急性期の血液、髄液中の CD4 陽性細胞における各種ケモカイン受容体の発現をフローサイトメトリー法にて比較解析した。

MS 患者 21 名 (男性 6 名、女性 15 名。臨床病型は、視神経脊髄型 MS(OS-MS)6 例、通常型 MS(C-MS)15 例 (平均年齢は 34 才)の再発時治療前の血液および髄液を用いた。血液は、2 倍希釈後 Ficoll-Paque を用いてリンパ球を分離し、EDTA および牛血清加 PBS に浮遊させた。髄液は、遠心分離の後、同様に牛血清加 PBS を加えた。また、必要に応じて Lysis Buffer を用いて溶血し、また非働化血清を用いた。抗体は、PE-CD4、PerCP-CD4 と各種 CR 抗体を組み合わせた 2 カラー分析 (FACSCalibur) を行い、血液ではリンパ球を  $10^4$  個カウントし、また髄液ではカウント数が  $3 \times 10^2$  個以上のものを有効として解析を行った。抗体は以下のものを使用した。PE-CD4 (Leu-3a) PerCP-CD4, Biotin-mouse IgG, Streptoavidin-PerCP, CFS-CXCR3, CCR1-biotin, CCR2-biotin, PE-CCR5, CCR3, CCR4, CCR6。negative control として CMG115 (human IgG1)-PerCP, IgG1-PE, IgG1-CFS, Biotin mouse IgG を用いた。2 次抗体を用いたものでは、negative control のカウントを差し引いて算出した。

#### (2) MS における NK 細胞、NKT 細胞 NT 細胞サブセット、そのケモカイン受容体の発現及び細胞内サイトカインの解析

MS 患者 25 名 (男性 5 名、女性 20 名) および正常対照 20 名の血液および髄液を用いた。血液は 2 倍希釈後 Ficoll-Paque を用いてリンパ球を分離し、EDTA および牛血清加 PBS に浮遊させた。髄液は遠心分離の後、

同様に牛血清加 PBS を加えた。また、必要に応じて Lysis Buffer を用いて溶血し、また非働化血清を用いた。抗体は CD3 に対して、(CD56, CD16)、(V $\alpha$ 24, V $\beta$ 11)、(V $\alpha$ 24, CD161) の各抗体を組み合わせて用いた。3 カラー分析 (FACSCalibur) を行い、血液ではリンパ球を  $1 \times 10^4$  個カウントし、また髄液ではカウント数が  $10^3$  以上のものを解析した。また、末梢血中の NT, NK, T 細胞のサイトカイン産生能を比較するため、Intracellular cytokine の測定を、既報のごとく CD3/CD56 と各種抗サイトカイン抗体を組み合わせて 3-color 解析を行った。

### (3) HAM における T 細胞サブセット、NK 細胞、NKT 細胞 NT 細胞サブセット、ケモカイン受容体の発現及び細胞内サイトカインの解析

HTLV-I associated myelopathy (HAM)では、プロウイルス量の増加とともに、活性化リンパ球や helper inducer T 細胞の増加がみられ、また Th1 優位の免疫反応が起こっており病態に深く関わっているものと思われる。インターフェロン  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )は抗ウイルス作用と種々の免疫調整作用を持っており、HAM の臨床症候の改善に有効であることが報告され、最近新たな治療薬として認可された。IFN- $\alpha$ の投与により HAM 患者においてどのような免疫学的変化が起こるかは、治療効果の機序を考えるうえで興味深い。我々は治療前後における末梢血及び髄液中のリンパ球サブセットと Th1/Th2 関連ケモカイン受容体の発現及び末梢血 T 細胞における細胞内サイトカインを同時に検討した。

HAM 患者 5 名 (女性 4 名、男性 1 名、年齢 59~72 歳) に IFN- $\alpha$  を 300 万単位、4 週間連日筋注した。治療前後の末梢血および髄液を採取した。血液は 2 倍希釈後 Ficoll-Paque を用いてリンパ球を分離し、EDTA および牛血清加 PBS に浮遊させた。髄液は遠

心分離の後、同様に牛血清加 PBS を加えた。また、必要に応じて Lysis Buffer を用いて溶血し、また非働化血清を用いた。リンパ球サブセット及びケモカイン受容体の解析は、CD4、及び CD8 に CD25, HLA-DR, CD29, CD45RA, CD45RO, CCR5, CXCR3, CCR3 のモノクローナル抗体を組み合わせて 3 カラー分析 (FACSCalibur) を行った。血液ではリンパ球を  $1 \times 10^4$  個カウントし、また髄液ではカウント数が  $6 \times 10^2$  以上のものを解析した。natural T (NT, CD3+CD56+), natural killer (NK, CD3-CD56+), natural killer T (NKT, CD3+V $\alpha$ 24+)細胞サブセットでは、CD3, CD16, CD56, V $\alpha$ 24, CD161 の各抗体を組み合わせて 3 カラー解析を行った。末梢血 T 細胞の Th1/Th2 関連細胞内サイトカインの測定は、既報のごとく細胞を処理し CD3 と抗 interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )抗体及び抗 IL-4 抗体を組み合わせて 3 カラー解析を行った。

## C. 研究結果

調査した全例に於いて、上気道や眼球結膜の過敏症状と共に、めまい感や頭痛と云った神経学的症候が見られた。めまいの性状は漠然としたふらつき感が中心で回転性のめまい発作を呈した症例は認めなかった。頭痛については頭頂・後頭部を中心とする重苦しさと言った、筋収縮性頭痛の特徴を示すものが多いが、中には拍動性の血管性頭痛を思わせる症状を示す症例も有った。重症例では発作時に、視野が暗くなる、唾液分泌の亢進、腹痛、便意・尿意を催すなどの自律神経、特に副交感神経系の興奮症状を示すことが特徴的であった。全体の半数以上の症例で、アトピー、花粉症などのアレルギー性疾患の既往が確認されたが、そうした既往の無い症例も少なからず認められた。特にそうした症例では、原因となった居住空間の特有の臭いを苦痛と訴える

例が多く、中には発症を契機として、原因物質以外の化学物質（化粧品やたばこなど）の臭いも耐え難いものに変化した例も有った。今回は非発作時の検討であったが、神経学的診察では、全例に異常所見を認めなかった。

リンパ球サブセットの検討結果は以下の通りであった。

(1) 髄液中CD4<sup>+</sup> T細胞では、末梢血CD4<sup>+</sup>と比較して、(a) Th1関連のCCR5, CXCR3, CCR1の発現が著明に増加し、(b) Th2関連のCCR4の発現は減少を示した(表1)。CD8に関して、同様の傾向がみられた(表2)。

MS患者髄液中のT細胞サブセットはCD4<sup>+</sup>が優位であった(表3)。

ステロイドパルス治療後には、髄液中CXCR3は不変であったのに対して、CCR5の発現は優位に減少した(図1)。

(2) NK細胞サブセットは、再発時には減少する傾向が見られたが、寛解時にはコントロールとほぼ同程度であった(表4)。髄液中には、再発時にごくわずかに見られたのみで、さらに末梢血中に存在するNK(CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>)と異なり、CD56<sup>+</sup>CD16<sup>dim+</sup>の分画であった。また、CD56<sup>bright+</sup>NK細胞がMS患者髄液中では末梢血、コントロールに比して有意に高かった。

NKT細胞サブセットは、再発時にはコントロールと比してVa24<sup>+</sup>Vb11<sup>+</sup>、CD161<sup>+</sup>Va24<sup>+</sup>、CD56<sup>+</sup>Va24<sup>+</sup>細胞が有意な減少を示したのに対し、Va24<sup>+</sup>Vb11<sup>-</sup>は有意に上昇していた(表5)。寛解時はさらにVa24<sup>+</sup>Vb11<sup>-</sup>が高かった。

NT細胞サブセットは、寛解時に最も高く、再発時には有意に減少したが、コントロールよりは高かった(表4)。また、再発時には髄液中に浸潤していた。1例のMS患者における経時的解析では、NK細胞、NT細胞ともに、再発時に最も減少し、再発直前に上昇している。また、ステロイドパルス治療直後は

主にCD4陽性細胞の急激な減少によりNK細胞、NT細胞サブセットは増加する。(CD3+CD56<sup>+</sup>)NTは、(CD3+CD56<sup>-</sup>)T細胞や(CD3-CD56<sup>+</sup>)NK細胞に比して、IFN $\gamma$ やTNF $\alpha$ 陽性細胞の割合が高かった。一方、NKはIL-4陽性細胞の割合が高い傾向が見られた。MS患者は、寛解時からTh1サイトカイン陽性細胞が減少傾向であり、再発時には明らかに減少した(図2)。

(3) 治療後の末梢血中では、CD4<sup>+</sup>細胞におけるCD29陽性率が低下し、CD8<sup>+</sup>細胞のCD29及びCD45ROの陽性率も低下した(表6)。リンパ球活性化マーカー(CD25, HLA-DR)には治療前後で変化はみられなかった。Th1関連ケモカイン(CCR5, CXCR3)発現T細胞は、治療後に末梢血、髄液いずれにおいても減少する傾向がみられた(表7)。

末梢血中では、治療前後でNT、NK細胞サブセットには著明な変化はみられなかった。NKT関連サブセットではCD3<sup>+</sup>V $\alpha$ 24<sup>+</sup>CD161<sup>+</sup>細胞は変化がみられなかったが、CD3<sup>+</sup>V $\alpha$ 24<sup>+</sup>CD161<sup>-</sup>細胞及びCD3<sup>+</sup>V $\alpha$ 24<sup>-</sup>細胞は治療後に減少した(表8)。

末梢血T細胞におけるIFN- $\gamma$ +IL-4<sup>+</sup>比は、4例で治療後に低下した(図3)。

#### D. 考察

今回の調査から、Sick-house 症候群の症例では神経学的症候が高率に認められることが確認された。発作間欠期の検討では明らかな神経学的異常を認めなかったものの、そうした神経学的症候の基礎に、自律神経系、特に副交感神経系の過剰興奮が示唆されたことは興味深い。また必ずしも全例で免疫学的機序により発作が誘発される訳ではなく、特に嗅覚を介した神経系への刺激がこうした過敏反応を引き起こしている可能性が示唆されたことから今後、患者における嗅覚過敏の客観的評価法の確立が、

Sick-house 症候群の病態解明のみならず、診断法の確立に重要であることが強く示唆された。

また、免疫原性神経疾患に於けるリンパ球サブセットの検討から以下の傾向が見られた。これまで欧米の報告では、免疫組織化学的研究から、MS 患者脳の前炎症局所において CXCR3 とそのリガンドである IP-10、CCR5 とそのリガンドである MIP-1  $\alpha$ 、および CCR1 の発現がみられると報告されている。またこれまでに、髄液中の CD4 陽性細胞に於いて末梢血と比較して CXCR3 や CCR5 の発現が優位に増加することも示されているが、これらはいずれも MS 患者の中脳神経内において Th1 系細胞が優位な病態を起していることを示している。本研究により日本人 MS においても、再発時に髄液中において有意に CXCR3 および CCR5 陽性 CD4 細胞が上昇することが示され、また、CCR1 に関しても複数の症例で髄液中のみで上昇が見られた。一方で Th2 系関連の CCR4 は中脳神経内では抑制されていたことから、中脳神経内では Th1 系の免疫反応が優位になっていることが明らかになった。また、ステロイドパルス治療後には、髄液中の CCR5 発現細胞は優位に減少しており、病勢判定の良いマーカーになるとともに、再発時の免疫病態を明らかにするうえでこの CCR5 発現 T 細胞の解析が重要であると考えられる。

NK 細胞は、再発時に NK 活性や NK 細胞数が低下し治療後に上昇すること、EAE で NK の除去が病態を悪化させることなどから MS の病態に抑制的に働くと考えられている。今回の検討では、既報の如く再発時に NK 細胞サブセットの低下が認められたが寛解時にはコントロール群と差がなかった。髄液中には、ほとんど浸潤が見られず、また IL-4 産生細胞の割合が比較的高く、病態への関与は抑制的である可能性が高いと考えられ

た。

NKT細胞は、IDDM、SLE、RAなどの自己免疫疾患で減少することが報告されている。また、MSでは中枢神経に浸潤して病態に関与する可能性が報告されている。今回の検討では、Va24+Vb11+、CD161+Va24+はMSで減少していたのに対し、Va24+Vb11-はMSで高い傾向があり、MSの病態に影響を及ぼしていると考えられる。またVa24+NKTの一部はCD56陽性でありNTの極一部はNKTであると考えられる。

NT細胞サブセット(CD3+CD56+)は、寛解時に最も高く、特に再発時直前に高くなっており、再発時に血中で減少するが、コントロールよりは高く、また再発時の髄液中ではNK細胞に比して高いため、再発時にある程度選択的に中枢神経内に浸潤していることが示唆された。MSの病態にNTに関与している可能性が高いと考えられる。

NT細胞(CD3+CD56+)は、T細胞(CD3+CD56-)やNK細胞(CD3-CD56+)に比してIFN $\gamma$ やTNF $\alpha$ 産生細胞が多い傾向がみられた。MS患者では、コントロールに比して寛解時にサイトカイン産生細胞の割合は低下し、再発時はさらに低下していた。MSなどの臓器特異的な疾患では、活性化リンパ球は標的臓器に浸潤するため、末梢血では逆に活性化リンパ球が減少すると考えられ、サイトカイン産生細胞も減少すると考えられる。MSの病態において、脱髄の機序に中心的に働くと考えられるIFN $\gamma$ やTNF $\alpha$ を多量に産生可能なNT細胞が、CD56を発現するオリゴデンドロサイトに対して抗原提示なしに活性化し(homophilic adhesion)、細胞障害を起こしうることが示され、今後のMSの病態を考える上でも興味深いと考えられる。

今回の検討では、治療4週間経過時に helper inducer 及び memory T細胞サブセットの減少がみられた。HAMの helper inducer T細胞の増加は、リンパ球の spontaneous proliferation

や血清 IgG 値とも相関しており、この細胞サブセットの低下は HAM における他の免疫異常の改善につながる可能性もある。なお治療を 4~6 ヶ月間継続した少数例の検討では、CD8+DR+細胞の増加が報告されている。

HAM では Th1 関連サイトカインの upregulation について多くの報告があるが、今回のケモカイン受容体及び細胞内サイトカインの結果は、IFN- $\alpha$ が HAM の Th1 優位な反応に抑制的に作用することを示唆しており、治療効果の重要なメカニズムと考えられる。

#### E. 結論

Sick-house症候群の病態には、免疫学的な異常反応とともに、嗅覚を介した自律神経系、特に副交感神経系の過剰反応が関与している可能性がある。すなわち今後、Sick-house症候群の病態解明と診断基準の確立のために、免疫学的パラメーターの異常検出と共に、患者における自律神経系の機能異常と嗅覚機能の検討が重要であることが示唆された。

スクリーニングとして行った免疫原性神経疾患におけるリンパ球サブセットの検討から以下の結果を得た。Th1 関連受容体(CCR5, CXCR3)の発現はコントロール血液や患者血液に比べ患者髄液中で有意に上昇した。またステロイドパルス治療後は髄液中のCCR5の発現は低下したのに対し、CXCR3は不変であった。また、Th2関連のCCR4は髄液中で血液に比べて有意に低下していた。

したがって、再発時の日本人MSの中枢神経内はTh1 優位(Th1 上昇と Th2低下)であり、髄液中のCCR5と病勢との相関が推定された。

MSの再発時には、NKは減少するが、中枢にはほとんど浸潤せず、またIL-4を産生する傾向があり、抑制的に働いている可能性が示された。

MS の 再 発 時 に は 、  
V $\alpha$ 24+V $\beta$ 11+(CD161+)NKTは減少するが、  
V $\alpha$ 24+V $\beta$ 11- 細胞は増加しており、MS の病態に関与している可能性がある。

NT は、MS 患者で有意に増加しており、再発時には減少して髄液中に認められること、Th1 系 サイトカイン産生能が高いことなどから、疾患促進性に働いていることが示唆される。

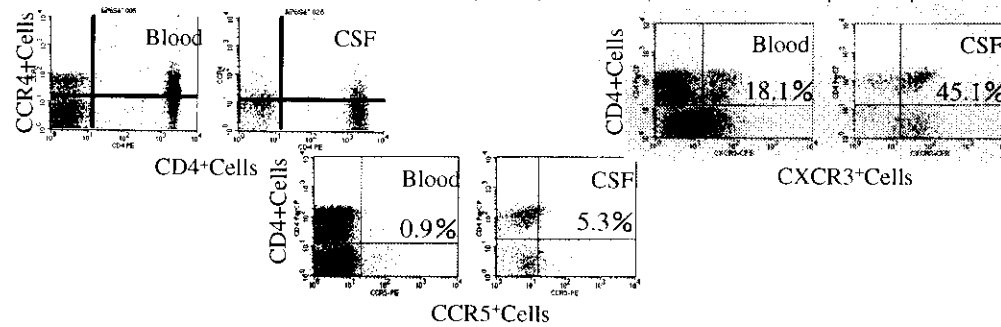
HAM 患者では、IFN- $\alpha$ 療法により helper inducer 及び memory T 細胞サブセットが減少し、Th1 優位の免疫反応が是正されることにより治療効果を示すものと考えられる。

以上の結果は、今後 Sick-house 症候群における免疫異常を検索する上で有用な基礎データになると考えられた。

**表 1. Chemokine receptor expression on CD4<sup>+</sup> cells in blood & CSF of MS patients.**

		CCR1 <sup>+</sup>	CCR2 <sup>+</sup>	CCR3 <sup>+</sup>	CCR4 <sup>+</sup>	CCR5 <sup>+</sup>	CXCR3 <sup>+</sup>
Control	blood (%)	0.6±0.6	0.9±0.5	6.2±8.3	15.6±13.6	0.3±0.4	21.5±4.9
Multiple Sclerosis	blood (%) Pre IVMP	1.4±1.7	2.9±2.3 <sup>a</sup>	1.3±2.2	12.7±10.1 <sup>a</sup>	1.4±1.1 <sup>a</sup>	26.9±9.1
	Post IVMP	1.4±1.1	3.4±3.7	0.2±0.2	7.6±9.2	0.4±0.2	29.3±5.9
	cerebrospinal fluid (%)	5.8±6.6 <sup>a</sup>	2.8±2.2	1.7±1.7 <sup>a</sup>	6.8±11.2 <sup>a</sup>	6.5±4.5 <sup>a</sup>	74.4±6.1 <sup>a</sup>

Percent CD4<sup>+</sup> cells, that are CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, or CXCR3-positive, in blood or cerebrospinal fluid from control healthy donors, relapsing-remitting multiple sclerosis pre- and post- intravenous methylprednisolone (IVMP) therapy.  
 Mean values ± SD. <sup>a</sup> p<0.05 pre- or post- IVMP vs control; <sup>b</sup> p<0.05, <sup>c</sup> p<0.01, <sup>d</sup> p<0.001 cerebrospinal fluid vs blood of multiple sclerosis patients.



**表 2. Chemokine receptor expression on CD8<sup>+</sup> cells in blood & CSF of MS patients.**

		CCR1 <sup>+</sup>	CCR4 <sup>+</sup>	CCR5 <sup>+</sup>	CXCR3 <sup>+</sup>
Control	blood (%)	0.4±0.4	8.5±8.9	0.8±1.1	45.3±9.2
Multiple Sclerosis	blood (%) Pre IVMP	0.7±0.7	2.0±3.4 <sup>a</sup>	1.6±1.4 <sup>a</sup>	57.2±15.0
	Post IVMP	1.4±1.7	2.4±4.2	1.6±1.5	51.6±13.8
	CSF (%)	10.1±12.7 <sup>a</sup>	2.7±5.1	5.4±5.2 <sup>a</sup>	86.9±6.8 <sup>a</sup>

Percent CD8<sup>+</sup> cells, that are CCR1, CCR4, CCR5, CXCR3-positive, in blood or cerebrospinal fluid from control healthy donors, relapsing-remitting multiple sclerosis pre- or post- intravenous methylprednisolone (IVMP) therapy.  
 Mean values ± SD. <sup>a</sup> p<0.01 pre- or post- IVMP vs control; <sup>b</sup> p<0.01 cerebrospinal fluid vs blood of multiple sclerosis patients.

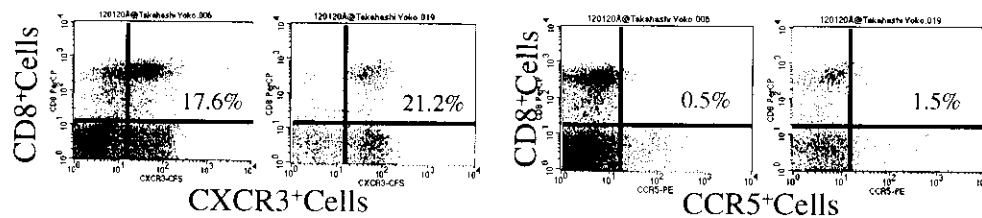


表3.T cell subsets (CD3, CD4, CD8) of Blood and CSF in MS Relapses

(n=16)	CD3	CD3+CD4+	CD3+CD8+	CD4/CD8
(Mean%±SD)				
MS blood	71.7±8.3	44.8±7.7	26.5±8.7	1.9±0.9
		***	**	***
MS CSF	78.5±11.3	60.1±9.6	19.1±5.6	3.5±1.2
Control blood	74.6±5.4	44.8±6.5	29.5±6.9	1.6±0.5
		*: p<0.05	**: p<0.01	***: p<0.001

表4.NK Subsets Analysis of Multiple Sclerosis and Control

		CD3+			CD3-		
		CD56+CD16-	CD56+CD16dim+	CD56-CD16+	CD56+CD16-	CD56+CD16+	CD56-CD16+
control (n=22)	blood	2.7±1.1	0.9±1.3	0.6±0.7	0.7±0.3	13.6±6.9	0.7±0.5
MS remission (n=15)	blood	6.2±4.5	0.8±0.9	0.4±0.6	1.1±1.2	14.4±7.1	0.5±0.4
MS relapse (n=22)	blood	4.1±2.8	1.1±2.1	0.6±0.7	0.5±0.3	9.4±5.1	0.6±0.5
MS relapse (n=19)	CSF	1.8±1.7	0.5±0.6	0.5±0.6	1.9±1.3	0.6±0.3	0.3±0.3

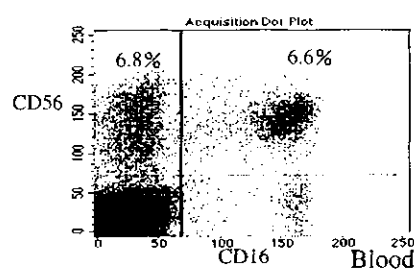
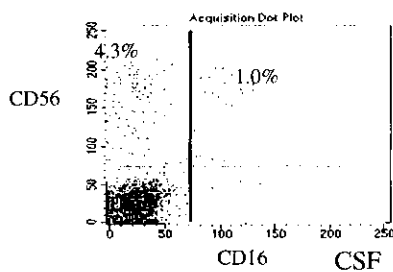


表5. Va24-positive Natural killer T cell Subsets  
in CD3-positive Blood cells of Multiple Sclerosis and Control

	Va24+	Va24+Vb11+	Va24+Vb11-	Va24-Vb11+	CD161+Va24+	CD161-Va24+	CD56+Va24+
control (n=7)	0.16±0.11	0.10±0.08	0.05±0.03	0.41±0.08	0.10±0.07	0.05±0.03	0.06±0.05
MS relapse (n=18)	0.12±0.05	0.04±0.04	0.08±0.03	0.38±0.13	0.06±0.05	0.08±0.03	0.03±0.03
MS remission (n=9)	0.18±0.07	0.07±0.06	0.12±0.06	0.44±0.13	0.09±0.04	0.11±0.05	0.06±0.04

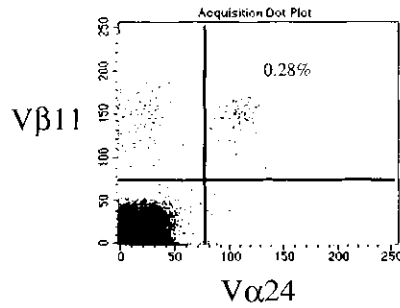
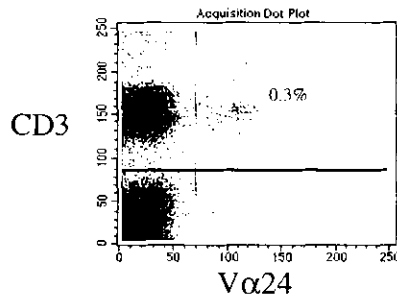


表6. Changes of T Cell Subsets in HAM/TSP Patients with IFN-α

n=5		CD4CD25 /CD4	CD4HLA-DR /CD4	CD4CD29 /CD4	CD4CD45RO /CD4
		(Mean±SD%)			
Blood	Pre-treatment	50.2 ± 15.0	24.4 ± 12.9	82.2 ± 9.80	72.9 ± 12.8
	Post-treatment	51.6 ± 18.7	23.6 ± 11.5	73.6 ± 13.6	68.6 ± 13.3
CSF	Pre-treatment	60.3 ± 9.80	50.8 ± 5.6	99.1 ± 0.9	97.8 ± 1.8
	Post-treatment	55.3 ± 12.2	40.6 ± 13.4	95.5 ± 0.8	94.3 ± 7.0
n=5		CD8CD25 /CD8	CD8HLA-DR /CD8	CD8CD29 /CD8	CD8CD45RO /CD8
Blood	Pre-treatment	18.1 ± 20.2	39.8 ± 15.6	86.8 ± 6.0	51.2 ± 20.2
	Post-treatment	20.1 ± 23.2	38.8 ± 9.11	79.7 ± 9.9	46.6 ± 17.8
CSF	Pre-treatment	9.50 ± 10.6	73.6 ± 7.4	94.4 ± 3.3	89.9 ± 6.9
	Post-treatment	9.80 ± 3.9	75.3 ± 3.5	92.6 ± 5.7	90.2 ± 7.4

\* P<0.05



**表7.Changes of Th1/Th2 Associated Chemokine Receptor Expression on T Cells in HAM/TSP Patients with IFN- $\alpha$**

n=5		CD4CCR5 /CD4	CD4CXCR3 /CD4	CD4CCR3 /CD4
		(Mean $\pm$ SD%)		
Blood	Pre-treatment	1.40 $\pm$ 1.1	27.5 $\pm$ 14.8	0.4 $\pm$ 0.2
	Post-treatment	1.00 $\pm$ 1.1	27.2 $\pm$ 4.7	0.2 $\pm$ 0.2
CSF	Pre-treatment	19.4 $\pm$ 7.0	88.1 $\pm$ 4.7	3.3 $\pm$ 1.3
	Post-treatment	13.6 $\pm$ 6.3	78.8 $\pm$ 19.1	
n=5		CD8CCR5 /CD8	CD8CXCR3 /CD8	CD8CCR3 /CD8
Blood	Pre-treatment	2.80 $\pm$ 2.2	50.0 $\pm$ 17.3	0.79 $\pm$ 0.5
	Post-treatment	1.50 $\pm$ 1.1	37.8 $\pm$ 17.7	0.50 $\pm$ 0.2
CSF	Pre-treatment	25.5 $\pm$ 5.4	96.0 $\pm$ 0.8	4.14 $\pm$ 0.2
	Post-treatment	13.4 $\pm$ 4.9	86.5 $\pm$ 12.7	3.70 $\pm$ 3.9

\* P<0.05

**表8.Changes in NT, NK and NKT Cell Subsets in Blood of HAM/TSP Patients Treated with IFN- $\alpha$**

Blood		Pre-treatment	Post-treatment
n=5		(Mean $\pm$ SD%)	
NT	CD3+CD56+CD16-	4.26 $\pm$ 4.75	3.38 $\pm$ 3.34
	CD3+CD56+CD16+	1.03 $\pm$ 0.71	0.89 $\pm$ 0.60
	CD3+CD56-CD16+	1.08 $\pm$ 1.17	0.94 $\pm$ 1.03
NK	CD3-CD56+CD16+	13.0 $\pm$ 7.69	12.1 $\pm$ 4.17
	CD3-CD56+CD16-	0.48 $\pm$ 0.29	0.52 $\pm$ 0.20
NKT	CD3+V $\alpha$ 24+CD161+	0.07 $\pm$ 0.04	0.04 $\pm$ 0.03
	CD3+V $\alpha$ 24+CD161-	0.19 $\pm$ 0.08	0.14 $\pm$ 0.06*
	CD3+V $\alpha$ 24+	0.26 $\pm$ 0.10	0.19 $\pm$ 0.09*

\* P<0.05

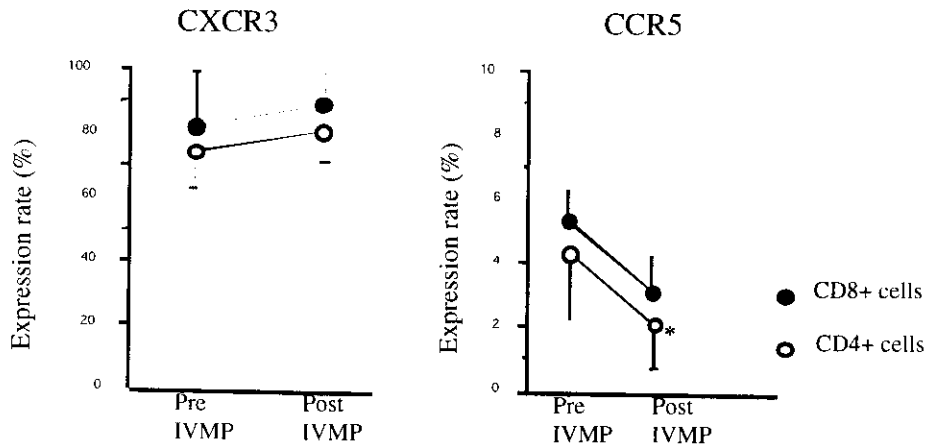


Figure 1

Percent CXCR3 and CCR5 expression on CD4<sup>+</sup> or CD8<sup>+</sup> T cells in cerebrospinal fluid at pre- and post- intra venous methylprednisolone therapy (IVMP). Although CXCR3 expression on T cells remained unchanged after IVMP, CCR5 positive T cells decreased after IVMP. Mean values  $\pm$  SD, \* ; p<0.05

Figure 2. Intracellular Cytokine Analysis on NT, T, and NK cells of Multiple Sclerosis and Control

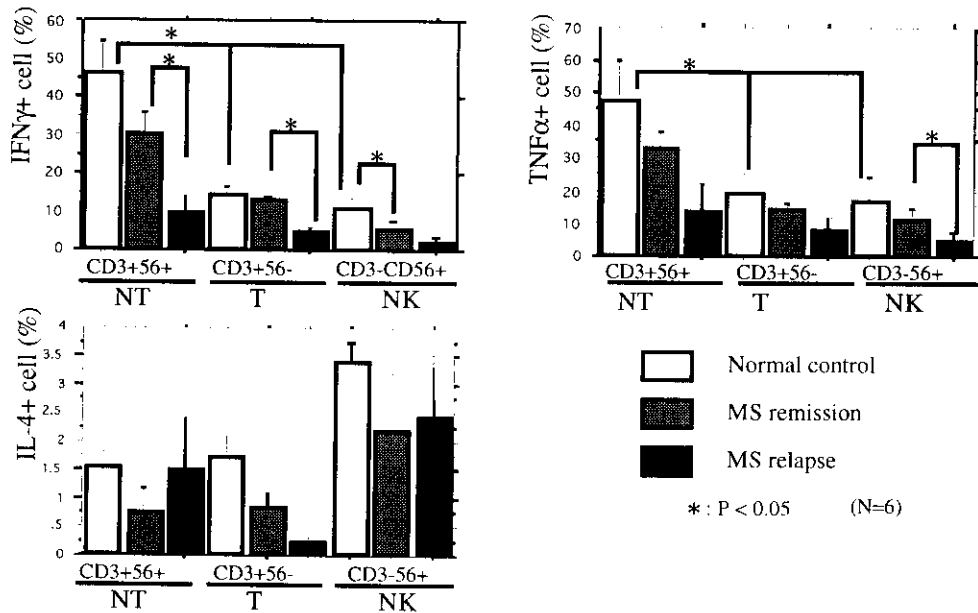
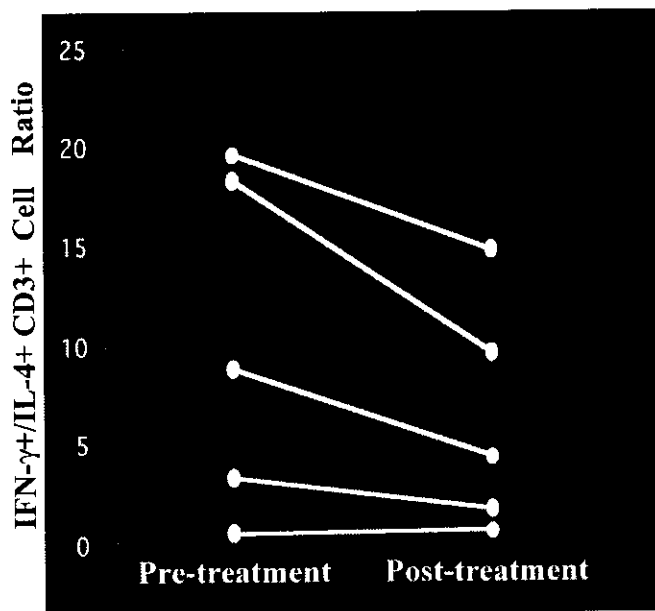


Figure 3. Changes in IFN- $\gamma$ + /IL-4+ Ratio of CD3+ Cells in HAM/TSP Patients Treated with IFN- $\alpha$



## VII. シックハウス症候群と

### ストレス性要因の関わりの解明

東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学  
久保木 富房