

れらにより目、鼻、喉の痛みや喘息などが引き起こされる。FA は 0.05-0.06ppm が臭気閾値とされており、喘息患者では 0.25-5ppm で発作が誘発されることが知られている。

さまざまな呼吸器疾患の病態において気道分泌が亢進することは良く知られている。気道粘膜の構成の 95%以上は水分で、気道による水分移動は気道上皮細胞によるイオントランスポートによる電気生理学的変化により行われている。図 6 に気道上皮のイオントランスポートを示す。管空粘膜側には Na^+ チャンネル、 Cl^- チャンネルがあり、漿膜側面には Na^+-Cl^- ATPase、 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送体、 K^+ チャンネルがあり、これらの働きにより Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- が移動し電気化学的勾配 (electrochemical potential gradient)が生じ、水分の移動が起こる³⁾。Ito ら²⁾は FA をラットに吸入させると神経ペプチドが遊離され血管透過性亢進を来すことや、気道内空への好中球浸潤が知覚神経刺激を介して惹起されること、FA が非特異的に気道上皮を剥離、障害することを報告した。気管支喘息における気道上皮細胞の機能のイオントランスポートについての報告はみられておらず FA が気道上皮に及ぼす影響について検討した。

FA の気道上皮イオントランスポートに対する影響は、FA12.5mg/m³で緩徐な Isc の増加が見られたが、FA1.25mg/m³、FA125mg/m³では Isc の著明な変化は見られなかった。各イオンチャンネルブロッカーの FA12.5mg/m³によるイオントランスポートに対する影響では、 Cl^- チャンネルブロッカーである DPC、DSCG は FA 負荷による Isc の増加を抑制した。 Cl^- チャンネルは、cyclic-AMP dependent の Cl^- チャンネルと Ca^{2+} -

dependent の Cl^- チャンネルがあり、DPC は主に前者、DIDS は主に後者のチャンネルブロッカーであるとされている。cyclic-AMP dependent の Cl^- チャンネルは、cyclic-AMP 及びリン酸化された Protein kinase A より活性化されることが明らかになっている。Protein Kinase A inhibitor(H-89) は FA 負荷による Isc の増加を抑制した。

以上より、イオントランスポートにおいて、FA 負荷による Isc の増加を DPC,DSCG などの Cl^- チャンネルブロッカーにて抑制する事から、FA は Cl^- チャンネルを活性化することが示唆された。

Protein Kinase A inhibitor(H-89)にて Isc の増加を抑制することから、FA は、protein kinase A を介する反応で Cl^- チャンネルを活性化することが示唆された。また、DSCG が Isc の増加を抑制することから、臨床における FA 吸入による気道収縮に有効であることが考えられた。

E. 結論

FA は cAMP および PKA の活性化し、 Cl^- チャンネルを活性化することが示唆された。Protein Kinase A inhibitorにて Isc の増加を抑制することから、FA は、protein kinase A を介する反応で Cl^- チャンネルを活性化することが示唆された。また、DSCG が Isc の増加を抑制することから、臨床における FA 吸入による気道収縮に有効であることが考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

第 51 回日本アレルギー学会総会、平成

13 年 10 月 29 日、福岡にて発表した。

G. 文献

- 1) Swiecichowski A L, Long K J, Miller ML,
et al. : Fomaldehyde-induced airway
hyperreactivity in vivo and ex vivo in
guinea pigs. *Envion. Res.* 61 : 185-
199,1993
- 2) Ito K, Sakamoto T, Hayashi Y, et al:
Role of tachykinin and bradykinin
receptors and mast cells in gaseous
fomaldehyde -induced airway
microvascular leakage in rats. *Eur.J.*
Pharmacol. 307: 291-298,1996
- 3) Welsh MJ : Electrolyte transport by
airway epithelia. *Physiol. Rev.* 67: 1143
-1184,1987

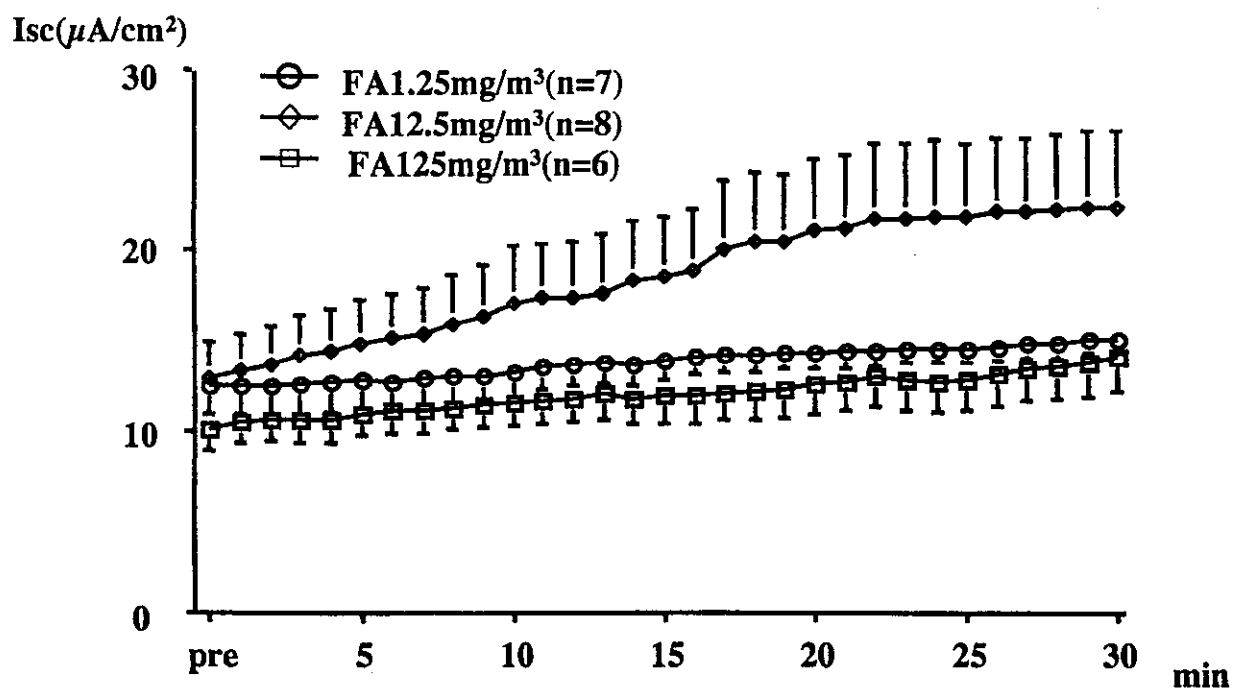


図1 Formaldehydeの気道上皮イオントランスポートに対する影響

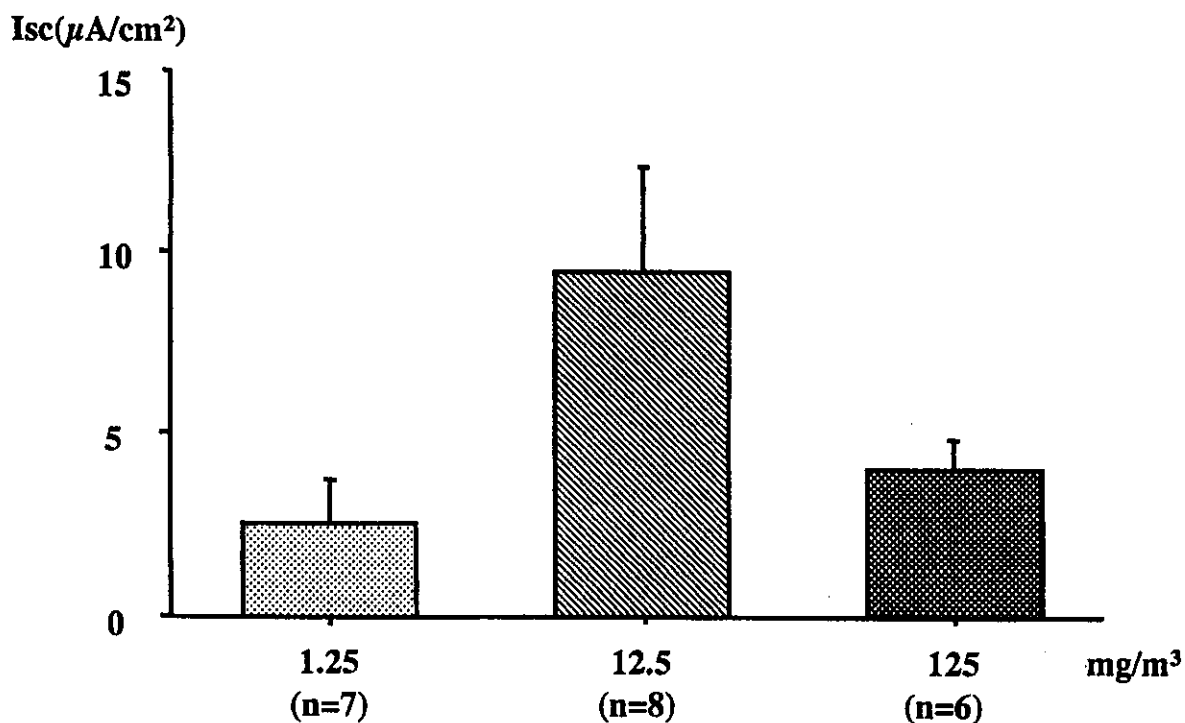


図2 Formaldehyde粘膜側投与によるShort circuit current の変化

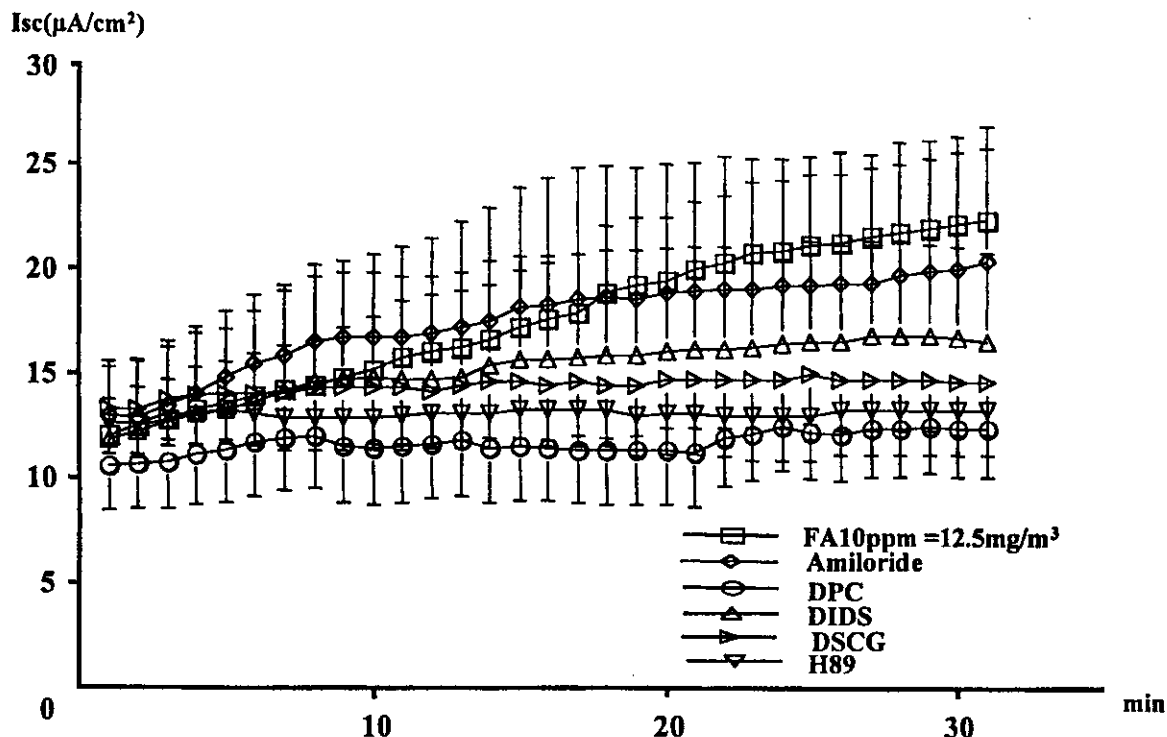


図3 Formaldehydeの粘膜側投与の各チャンネルブロッカーによる気道上皮イオントランスポートに対する影響

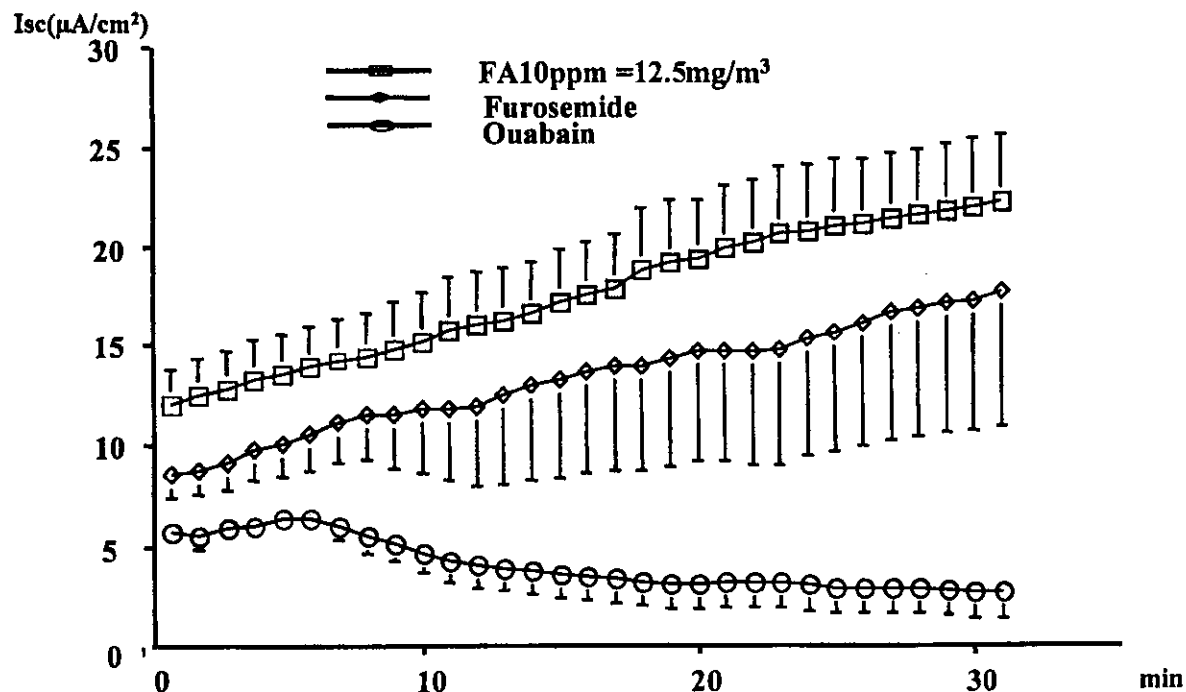


図4 Formaldehydeの漿膜側投与による各チャンネルブロッカーによる気道上皮イオントランスポートに対する影響

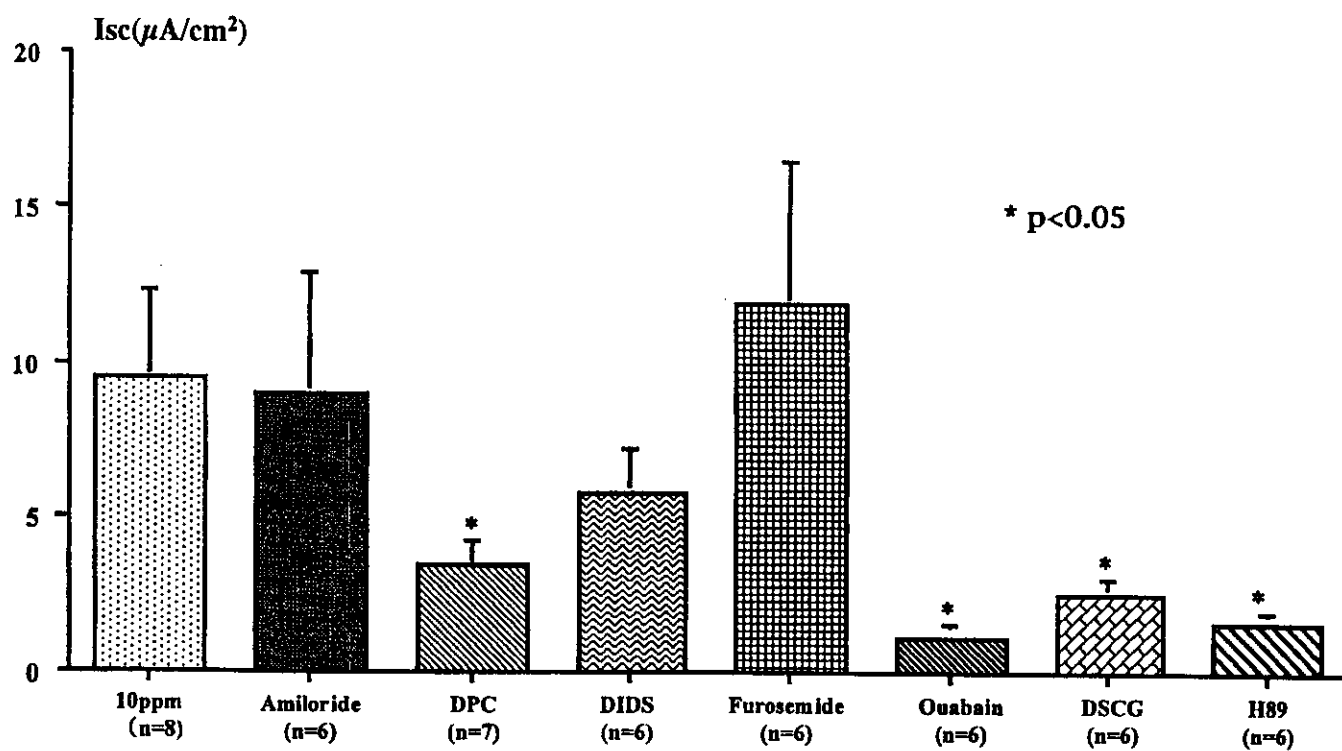


図5 各チャンネルブロッカーのFormaldehyde投与による Short circuit current の影響

シックハウス症候群におけるホルムアルデヒドの 気道上皮内伝達機構への影響 -培養気道上皮細胞 NCI H292 における Formaldehyde 刺激の影響-

A. 研究目的

ホルムアルデヒド (Formaldehyde ; 以下 FA) は化学式 HCHO で表される水溶性の気体である。我々の身の回りには合板用接着剤や新繊維、フェノール樹脂、タバコの煙にも含まれており一般にごく低濃度 (厚生労働省の住宅室内におけるガイドライン値では 0.08ppm 以下) での日常生活内での暴露が考えられている。今回、化学物質過敏症の一つとしてのシックハウス症候群には様々な症状が報告されているが^{1),2),3)}、呼吸器症状としても喘息様の症状をはじめ咳や呼吸困難感、咽頭違和感等がある。しかし、ガイドライン値以下の暴露であってもシックハウス症候群を呈するといわれている。

我々は気道上皮イオントランスポートにおける実験の結果からモルモット気道上皮への FA 刺激が Cl^- チャンネルに参与し活性化させることが示唆されたのを受け、ヒト気道上皮細胞における FA 刺激が Cl^- チャンネルにどのように関与するかを培養気道上皮細胞 NCI H292 を用いて検討した。

B. 研究方法

1. 細胞培養に関する方法

American Type Culture Collection より NCI-H292 を用いた。

培養液は 10 % heat-inactivated FCS (Mitsubishikasei, Co., Ltd.) streptomycin and penicillin (Meiji Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan) を含む RPMI1640 (Nissui Co. LTD., Tokyo, Japan) を用いた。

NCI-H292 を tissue culture plate に上記培養液 RPMI1640 とともに散布、37℃5%の CO_2 インキュベーター内で培養した。細胞密度が底面積の 80 % 程度に増殖したところで RPMI1640 (serum free) に培養液を交換、細胞調整を行って以下の実験に用いた。

2. 細胞毒性に関する方法

細胞毒性は MTS アッセイにて測定した。

上記の培養気道上皮細胞 NCI H292 を RPMI1640 (serum free) にて $1 \times 10^4/\text{ml}$ に調整した細胞浮遊液を作成し 96 アッセイプレートに $100 \mu\text{l}$ ずつ分注した。37℃5% CO_2 インキュベーター内で一晩培養。PBS に細胞上清を交換して 4 時間静置した。FA による刺激は、RPMI1640 (serum free) にて濃度調整を行った FA $1.25 \times 10^{-1} \text{mg/l}$ 、 $1.25 \times 10^{-2} \text{mg/l}$ 、 $1.25 \times 10^{-3} \text{mg/l}$ 、 $1.25 \times 10^{-4} \text{mg/l}$ をそれぞれ $100 \mu\text{l}$ 添加し 37℃5% の CO_2 インキュベーター内でそれぞれ 24 時間、72 時間おこなった。

FA 刺激終了後 RPMI1640 にて各ウェル

を2回ずつ洗浄した。洗浄後 Cell Titer 96_A Aqueous One Solution Reagent (Promega Co.Ltd.) を20 μ l ずつ添加し15分静置したのち96ウェルプレートリーダーを使って490nmの吸光度を測定した。

3. 細胞内 cAMP 測定に関する方法

上記の培養気道上皮細胞 NCI H292 を RPN11640 (serum free) にて 1×10^5 /ml に調整した細胞浮遊液を作成し96マイクロタイタープレートに100 μ l ずつ分注した。37 $^{\circ}$ C 5 %CO₂ インキュベーター内で一晚培養。FA 1.25×10^{-1} mg/l、 1.25×10^{-2} mg/l、 1.25×10^{-3} mg/ml、 1.25×10^{-4} mg/l、を60分間刺激した群、刺激前1時間に protein kinase A (PKA)阻害剤 H-89 (Saikagaku, Co, Ltd)30 μ M を負荷した群、培養液のみの群に分類して刺激を行った。

また、FA 1.25×10^{-2} mg/l 刺激と、FA 1.25×10^{-2} mg/l に H-89 前処置を行った群での5分、10分、15分、30分、60分、120分間の刺激も行った。刺激終了後 Biotrak cAMP enzyme immunoassay (EIA) system (Amersham Pharmacia Biotech, UK)を用いて細胞内 cAMP の測定を行った。

4. Protein kinase A (PKA) 活性測定に関する方法

上記の培養気道上皮細胞 NCI H292 を RPN11640 にて 1×10^5 /ml に調整した細胞浮遊液を作成し35mm cell culture plate に1ml ずつ分注、37 $^{\circ}$ C 5 %CO₂ インキュベーター内で一晚培養後上清を RPN11640

(serum free) に交換して4時間清置した。

4時間後上清を取り除いてPBSにて2回ずつ洗浄した後 RPN11640 (serum free) にて希釈した FA 1.25×10^{-1} mg/l、 1.25×10^{-2} mg/l、 1.25×10^{-3} mg/l、 1.25×10^{-4} mg/l、にてそれぞれ5分、10分、15分、60分、120分間の刺激を行った。また、FA 1.25×10^{-1} mg/l、 1.25×10^{-2} mg/l、 1.25×10^{-3} mg/l、 1.25×10^{-4} mg/l、を60分間刺激した群、刺激前1時間に protein kinase A (PKA)阻害剤 H-89 30 μ M を負荷した群、培養液のみの群に分類して刺激を行った。

刺激後細胞は氷上にて50mM Tris-HCl pH8.0, 150mM NaCl, 1%NonidetP-40, 0.5% deoxycholate, 0.1%SDS, 1mM PMSF, 150単位/ml aprotinin を添付した後回収し、遠心分離を行って抽出物を得た。

Bio Red protein assay を用いて回収検体の蛋白量を測定し蛋白調整を行った。

SDS-PAGE にて電気泳動を行い、PVDF (polyvinylidene difluoride) membrane にブロッティングした後TBS-T (50mM Tris-HCl pH8.0, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20)で希釈した5% skim milk にてブロッキングを行った。ブロッキング終了後1次抗体 Phospho-PKA Substrate Antibody 処理し2次抗体 Anti Rabbits HRP で標識した。プロットはECL(Amersham Pharmacia Biotech,UK)を用いて現像した。

C. 研究結果

1. 細胞毒性

FA による NCI-H292 への細胞毒性は今回

行った濃度 (1.25×10^{-1} mg/l、 1.25×10^{-2} mg/l、 1.25×10^{-3} mg/l、 1.25×10^{-1} mg/l) の間に統計的な差はなく、全ての濃度で生存率 95%以上であった。(表 1)

2. 細胞内 cAMP

濃度による変化では 1.25×10^{-1} mg/l の FA 濃度刺激での値が最も低く 7.306 fmol/well であった。 1.25×10^{-3} mg/l の FA 濃度刺激での値が最も高く 11.556fmol/well であった。この値は 1.25×10^{-1} mg/l での 11.291fmol/well, 無刺激での 12.087fmol/well との間に明らかな差はなかった。FA 濃度の高い刺激でより cAMP 値の低い傾向が認められた。

時間による変化では刺激後 5 分に 5.978 fmol/well で最低値であった。刺激後 5 分はコントロールとした無刺激 (10.095 fmol/well) よりも低い値となった。刺激後 60 分で最高値 19.531 fmol/well となった。刺激後 60 分をピークとする上昇を認め 120 分後では刺激後 10 分のレベルに低下した。

3. PKA 活性

濃度による変化では実験を行った全ての濃度 (1.25×10^{-1} mg/l、 1.25×10^{-2} mg/l、 1.25×10^{-3} mg/l、 1.25×10^{-1} mg/l)FA 刺激にて PKA substrate の発現を認めた。濃度依存性の反応の増強は認められずいずれの濃度に於いてもほぼ同様のバンド発現であった。 25×10^{-2} mg/l、 1.25×10^{-1} mg/l の FA 刺激では 60 分をピークとする PKA substrate 発現を認めた。 1.25×10^{-3} mg/l、 1.25×10^{-1}

mg/l の FA 刺激では 5 分と 60 分をピークとする 2 峰性の反応を認めた。この反応は 30 分と比べ 60 分の方が強く発現していた (図 3)。

各濃度の FA 刺激による PKA substrate 発現は H-89 の前投与にて抑制された。(図 4) 時間による変化では、FA 刺激による PKA substrate バンド発現は、PKA 阻害剤である H-89 の投与にて抑制された。(図 5)

D. 考察

イオントランスポートは気道炎症における気道内水分分泌に様々なメディエーターを介して影響を与えている。今回われわれは、モルモット気道上皮における FA 刺激でのイオントランスポートの結果を受けて、FA 刺激が Cl⁻チャンネルを開口させ、Cl⁻分泌亢進をおこしていることが考えられた。

気道上皮細胞のイオントランスポートでは Cl⁻チャンネルは管腔側粘膜面に存在し、イオントランスポートや水分分泌の中心となる働きを持っている。よく知られている 2 つのタイプの Cl⁻チャンネルがあり、一つは cAMP 依存性プロテインキナーゼによりチャンネルタンパクのリン酸化が起こって開口するチャンネルである。もう一つは細胞内 Ca²⁺ 濃度によって制御されているチャンネルである。そのほかにも細胞容積の変化によって開口するチャンネル^{4),5)}、脱分極により活性化される outward rectifier Cl⁻チャンネル^{6),7),8)}、G 蛋白により活性化される Cl⁻チャンネル⁹⁾、細胞外ヌクレオチドにより直接制御される Cl⁻チャンネル等¹⁰⁾が報告されている。

cAMP 依存性プロテインキナーゼにより活性化される Cl⁻チャンネルは、細胞内 cAMP 濃度の上昇によって開く。このチャンネルは cystic fibrosis (CF)に関与する cystic fibrosis transmembrane regulator(CFTR)であり¹¹⁾、cAMP の刺激で Protein kinase A (PKA)の活性化が起こり CFTR の持つ2つのドメインの内チャンネルの gate の役割を果たす R ドメインがリン酸化され、この状態で2つのATP 結合ドメインであるNBDにATP が結合できるようになる。結合した ATP が加水分解されることによるエネルギーによって gate が開き Cl⁻の受動的な動きが生じる。細胞内分 cAMP は FA 刺激によって 60 分をピークとした上昇を認めた。この動きは PKA substrate 発現と連動しており、刺激後 60 分頃に起こる Cl⁻チャンネルの変化は、cAMP、PKA 活性化を介する経路を刺激するものと考えられた。この PKA の発現は PKA 阻害剤である H-89 の投与にて刺激時間、刺激濃度に関係なく抑制され、少なくとも cAMP のみによる Cl⁻チャンネル開口ではないことが示唆された。

しかし、刺激後 60 分後の反応だけではイオントランスポートにおける刺激直後からの I_{sc} の増加は説明できない。また、PKA substrate 発現においても $1.25 \times 10^{-3} \text{mg/l}$ 、 $1.25 \times 10^{-1} \text{mg/l}$ の FA 刺激では刺激後 5 分くらいの早い段階で規模の小さな発現のピークを認めている。これには CFTR 以外の Cl⁻チャンネルの関与が想像される。その中でも CF の気道上皮細胞にも存在することが証明されている^{12)、13)} 細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇

により活性化される Cl⁻チャンネルの関与についての検討が今後の課題である。

E. 結論

FA はその刺激により細胞内 cAMP の増加、PKA を活性化することが認められた。以上の検討から FA 吸入により気道収縮および気道過敏性が亢進することが認められ、気道収縮の機序として、FA 刺激により細胞内 cAMP 増加、PKA 活性化がみられ、それにより気道上皮粘膜側 Cl⁻チャンネルが活性化され、電気生理学変化を来し気道収縮、ならびに神経原性気道炎症を惹起することが考えられた。

F. 文献

1. Carrie A Readlich, Judy Sparer, Mark R Cullen; Sick-building syndrome Lancet, 349; 1013-1016, 1997.
2. Joanne O Crawford, Seam M, Bolas; Sick building syndrome, work factors and occupational stress. Scand J Work Environ Health, 22; 243-250, 1996.
3. St Dick Menzies, Joe Pasztor; Effect of a new ventilation system on health and well-being of office workers. Archives Environ Health, 52; 360-367, 1997
4. Solc CK, Wine JJ; Swelling-Induced and depolarization-Induced Cl^- channels In normal and cystic fibrosis epithelial cells. Am J Physiol 261; C 658-674. 1991
5. Chan HC, Goldstein J, Nelson DJ; Alternate pathways for chloride conductance activation In normal and cystic fibrosis airway epithelial cells. Am J Physiol 262; C1273-1283, 1992.
6. Egan M, Flotte T, Afione S, et al; Defective regulation of outwardly rectifying Cl^- channels by protein kinase A corrected by Insertion of CFTR. Nature 358; 581-584, 1992
7. Krick W, Disser J, HAZAMA A, et al; Evidence for a cytosolic Inhibitor of epithelial chloride channels. Pflugers Arch 418; 491-499 1991
8. Tabcharani JA, Hanrahan JW; On the activation of outwardly rectifying anion channels In excised patches. Am J Physiol 261; G992-999, 1991
9. Tilly BC, Kansen M, Van-Gageldonk PG, et al; G-proteins mediate Intestinal chloride channel activation. J Biol Chem 266; 2036-2040, 1991
10. Stutts MJ, Chinnet TC, Mason SJ, et al; Regulation of Cl^- channels In normal and cystic fibrosis airway epithelial cells by extracellular ATP. Proc Natl Acad Sci USA 89; 1621-1625, 1992
11. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B et al; Identification of the cystic fibrosis gene; chromosome walking and jumping. Science 245; 1059-1065, 1989.
12. Cliff WH, Frizzell RA ; Separate Cl^- conductances activated by cAMP and Ca^{2+} In Cl^- secreting epithelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 87; 4956-4960, 1990
13. Anderson MP, Welsh MJ ; Calcium and cAMP activate different chloride channel In the apical membrane of normal and cystic fibrosis epithelia. Proc Natl Acad Sci USA 87 ; 6003-6007, 1991

表 1 FA 刺激による細胞生存率

FA 濃度 (mg/ml)	2 4 時間	7 2 時間
1.25×10^{-4}	95.5%	102.9%
1.25×10^{-3}	103.1%	96.2%
1.25×10^{-2}	97.3%	100.8%
1.25×10^{-1}	102.3%	98.7%

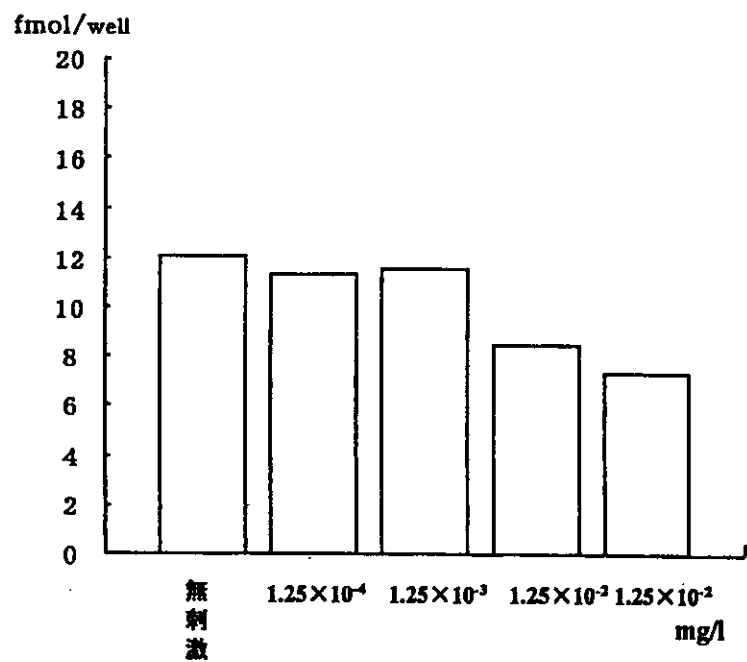


図1 FA刺激による細胞内cAMP値

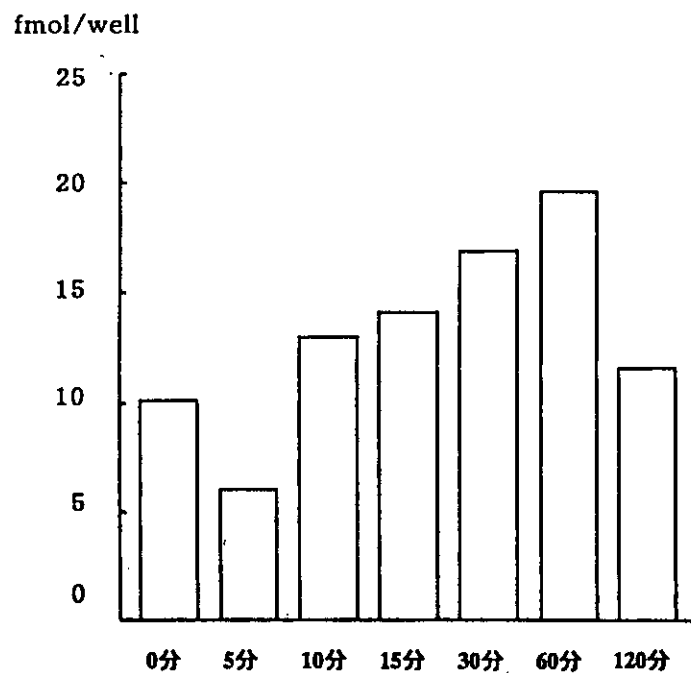


図2 1.25×10^{-2} mg/l FA 刺激による細胞内cAMP値

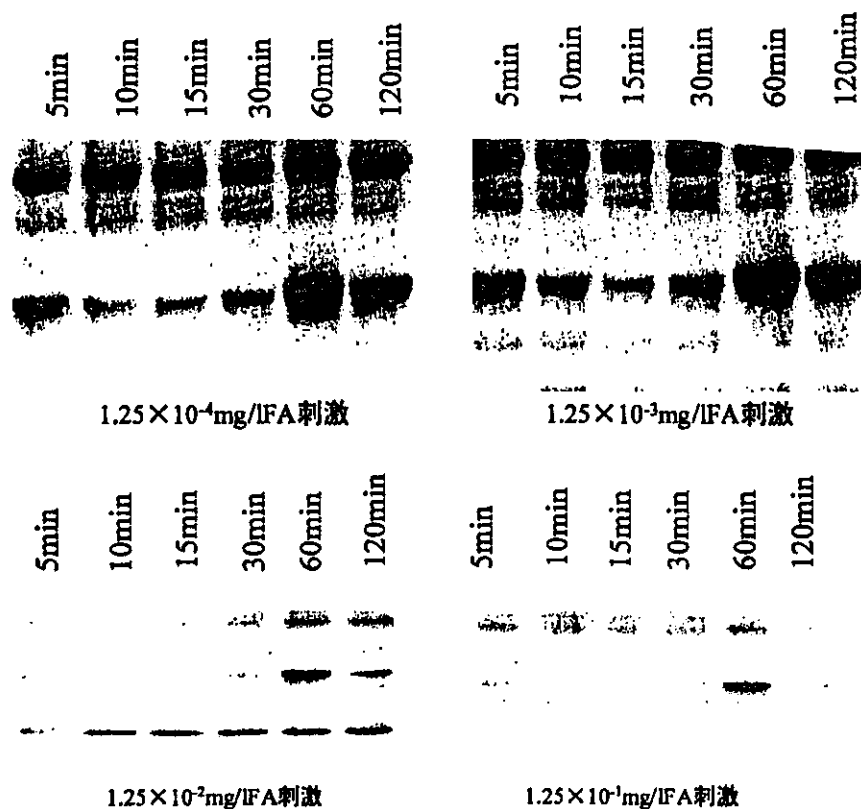


図3 各濃度FA刺激によるPKA substrate時間による変化

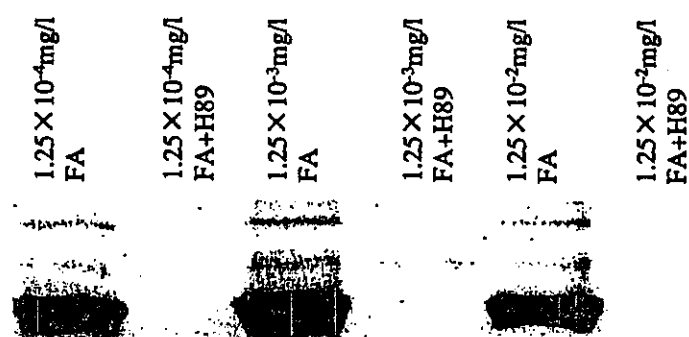


図4 PKA substrateに対するH89投与によるFA刺激の抑制

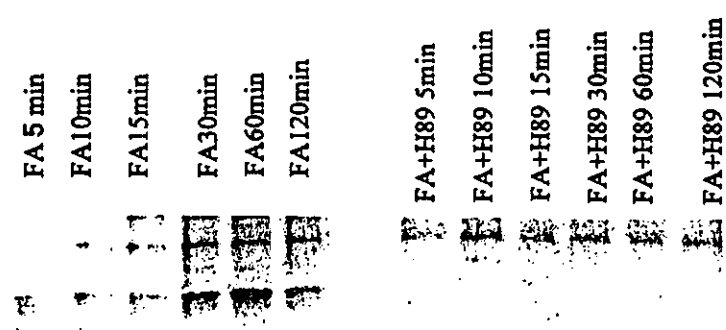


図5 FA(1.25×10^{-2} mg/l)およびFA+H89刺激によPKA substrateの発現

XIII. シックハウス症候群の

眼血流動態に関する研究

旭川医科大学眼科学講座

吉田 晃敏

シックハウス症候群の眼血流動態に関する研究

(分担研究者) 吉田晃敏 (旭川医科大学眼科学講座教授)

研究要旨

シックハウス症候群患者の眼科的所見として、充血、眼刺激症状、結膜炎などに加え、視力低下などが報告されているが、病因は未だ未解明である。我々の施設ではこれまで眼循環動態の臨床研究を進め、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性などの発症・進展に眼循環の異常が関与していることを明らかにしてきた。そこで今回我々は、シックハウス症候群患者における眼循環動態を評価し、シックハウス症候群の眼症状に眼循環障害が関与しているかを検討した。

A. 研究目的

眼循環とは、眼動脈と眼静脈によって構成される血液循環である。眼循環によって引き起こされる眼所見は、血管の形態異常、網膜出血、硬性白斑、軟性白斑、毛細血管無灌流領域、網膜新生血管など多彩である。しかも眼循環異常をきたす疾患には放置すれば中得な転帰をとるものが多く、鑑別診断には迅速性と確実性が要求される。さらに治療効果の評価にも、眼循環の評価が重要である。

眼循環を評価する方法としては、これまで多くの循環測定法が報告されている。とくに、網膜は生体で唯一非侵襲的に血管を直視できる組織であるという特徴を生かし、1958年にChaoらによる色素希釈法が、1972年にはRivaらによりレーザードップラー網膜血流速度計が報告された。我々の教室でもボストン・スケペンス眼研究所と共同で開発初期からこの研究に携わっており、1983年Yoshidaらは糖尿病網膜症の発症進展に網膜循環異常が関与していることを報告した。また、1996年当教室のKonnoらが網膜症発症前あるいは網膜症初期には網膜血流量が低下するが、網膜症が進行すると血流量が増加に転じることが報告した。しかしこの従来の網膜循環測定法には、同時に血管径が測定できないことや被検者の眼球の動きによって測定が不正確になるなどの問題点があった。そこで我々は、キャノン（株）と共同で従来のレーザードップラー速度計を改良し、血管計の同時測定により網膜血流量を測定でき、眼球の動きを補正する血管トラッキング装置を兼ね備えたレーザードップラー眼底血流計を開発した。これにより短時間で非侵襲的に、網膜血流量を測定し、循環動態を評価することが可能となった。我々の施設では眼循環測定機器を数多く有しており、眼循環動態の観点から眼科疾患を評価し、これまで数多くの学会発表・論文発表を行ってきた。

眼循環異常により引き起こされる疾患としては、糖尿病網膜症、高血圧性網膜症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈閉塞症、未熟児網膜症などがある。また、最近では正常眼圧緑内障や加齢黄斑変性症などの疾患にも眼循環異常が関与している可能性が示された。これらの疾患の病態の評価、あるいは治療効果の判定に、眼循環測定が有用であることを我々は報告してきた。今後眼循環研究がさ

らに発展すれば、その他多くの眼科疾患に眼循環の異常が関与していることが明らかになるであろう。そして、眼循環評価の重要性がますます高まると予想される。

近年、住宅の高断熱高気密化、新建材の導入、生活用品に使用される化学物質の増加に伴い、化学物質による室内空気汚染（シックハウス）が社会問題化しているが、化学物質の人体への影響のメカニズムに関してはいまだ解明されていないことが多い。シックハウス症候群には充血、眼刺激症状、結膜炎などに加え、視力低下や視覚のコントラスト感度、瞳孔反応の異常など、多くの眼科的所見が報告されているが、病因あるいは発症のメカニズムに関してはいまだ解明されていない。我々の施設ではこれまで眼循環動態の臨床研究を進め、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性などの発症・進展に眼循環の異常が関与していることを明らかにしてきた。そこで今回我々は、シックハウス症候群患者における眼循環動態を評価し、シックハウス症候群の眼症状に眼循環障害が関与しているかを検討することを目的とする。

B. 研究方法

シックハウス症候群の診断基準を満たし、シックハウス症候群と診断され、旭川医大付属病院眼科を受診した患者を対象に、以下の検査を実施した。

（１）一般的検査

- ・ 視力（裸眼、矯正）検査
- ・ 眼圧測定
- ・ 細隙灯顕微鏡検査（前眼部および後眼部）
- ・ 精密眼底検査
- ・ 視覚コントラスト感度測定
- ・ 静脈血採血（静脈血酸素分圧、二酸化炭素分圧）

（２）眼循環測定検査（レーザードップラー血流計、レーザードップラー眼底血流計）

（１）の一般的検査終了後、眼循環測定を以下の方法を用いて施行した。

* レーザードップラー血流計

網膜は、外層 2/3 を脈絡膜循環から栄養されている。さらに、網膜の中でも中心窩は視力を司る部位であり、欧米では成人中途失明原因の第一位となっている加齢黄斑変性は中心窩の異常により重篤な視力障害を引き起こす疾患である。この部位の脈絡膜循環を評価する方法として、レーザードップラー血流計が 1994 年 Riva らによって開発された。この方法を用いて、加齢黄斑変性の発症に中心窩脈絡膜循環異常が関与していることが報告されている。我々の施設では国内では唯一この測定機器を有しており、現在この方法を用

いて様々な疾患における中心窩脈絡膜循環動態を評価している。

レーザードップラー血流計で算出される中心窩脈絡膜血流量は基本的には相対値であり arbitrary unit (A.U.)で示される。しかしこれまでの報告から、この値は正常人ではおおよそ 10-15A.U.であるとされ、同じ機械を用いれば正常者と患者の測定値の直接比較も可能であるとされる。またこの方法で測定される中心窩脈絡膜血流量は、脈絡膜のなかでも網膜のすぐ下に存在する脈絡毛細血管の血流量を反映するとされており、網膜に与える脈絡膜循環の影響を評価するには非常に有用な方法であると考えられる。

*レーザードップラー眼底血流計（キャノン CLBF model 100）

1972年 Riva らにより網膜血管中の血流を直接非侵襲的に測定するレーザードップラー法が開発され、されに2方向からドップラー信号を解析することで血流速度の絶対値を解析し、測定した血管径を用いて、血流量の絶対値が算出できるようになった。本装置ではこの血流速度測定法に加え、眼球の固視微動に対応できる血管の自動トラッキング装置が備わり、データ解析も自動化し、短時間で手軽に網膜血流量を測定できるようになり、臨床での応用が初めて可能になった。

なお検査に際しては倫理面に配慮し、患者に十分な説明をし、書面による同意を得てから検査を施行した。

C. 研究結果（表 1）

- ①平成 13 年 12 月より平成 14 年 3 月まで当科眼科外来を受診し、上記検査を行うことのできた患者は 4 名で、いずれも女性であった。
- ②発症原因はいずれも家屋の新築・改築と推定された。
- ③いずれの患者でも視力は良好、眼圧も正常であった。
- ④前眼部、中間透光体、眼底いずれも異常を認めなかった。
- ⑤視覚コントラスト感度検査はより鋭敏な視覚検査である。視力異常は認めなかったが、視覚コントラスト感度検査を施行したところ、一例に軽度低下認めた。
- ⑥涙液分泌機能検査では、4 例中 3 例(75%)に異常を認めた。
- ⑦採血に同意していただいた 3 例中 2 例(67%)で、静脈酸素飽和度は正常値（25mmHg）を大きく越えていた。
- ⑧レーザードップラー血流計により測定された中心窩脈絡膜血流量は、年齢を一致させた正常対照群に比べ、シックハウス症候群患者で有意に低下していた（図 1）。
- ⑨レーザードップラー眼底血流計による網膜循環測定を行うことができた症例は 1 例のみであった。原因は軽度の皮質白内障によるレーザー光の光量不足と、固視微動が大きくトラッキング装置によっても補正ができない症例であった。測定できた一例では、網膜血流量は正常値に比べ軽度低下していた。