

厚生労働科学研究費補助金

がん予防等健康科学総合研究事業

シックハウス症候群の疾患概念に関する

臨床的・基礎医学的研究

平成15年度

総括・分担研究報告書

平成16（2004）年3月

主任研究者 鳥居 新平

目 次

I、総括研究報告書

シックハウス症候群の疾患概念に関する臨床的・基礎医学的研究

アンケート調査によるシックハウス症候群の特異的所見の検討

鳥居新平 1

(資料) シックハウス症候群 (SHS) 診断チェックリスト

II、分担研究報告

1、シックハウス症候群の臨床的研究：臨床環境医学センター（化学的清浄空間）を活用した診療、およびアレルギーとの関連について

秋山一男 33

2、ホルムアルデヒド暴露にみられるアトピー性皮膚炎の悪化機序の検討

池澤善郎 35

3、シックハウス症候群の眼症状の臨床的・アレルギー学的解析

内尾英一 39

4、花粉症のQOLからみた各種治療法評価と新しい治療法開発の基礎的研究

岡本美孝 40

5、シックハウス症候群の臨床的研究：その実態とアレルギー疾患や下気道疾患との関連についての研究

高橋 清 43

6、化学物質過敏症の病態解明を目的とした同患者と健常者の臨床的・基礎医学的比較検討に関する研究

中村陽一 54

7、シックハウス症候群の患者背景の検討ーとくに呼吸器・アレルギー学的検査所見、環境中のVOCsについてー

西間三馨 58

8、免疫学的機序と神経生理学的機序の関わりについての基礎的研究

永井博式 66

9、①ホルムアルデヒドによる知覚神経刺激及び神経原性炎症におけるパニロイド受容体 (VR1) の役割ー動物モデルを用いた検討 68

②ホルムアルデヒド吸入暴露がラットの気道知覚神経C繊維に及ぼす傷害作用について

坂本龍雄 73

III、研究成果の刊行に関する一覧 81

シックハウス症候群の疾患概念に関する臨床的・基礎医学的研究

主任研究者 鳥居新平（愛知学泉大学家政学部）

研究要旨

シックハウス症候群（SHS）の疾患の概念を統一し、典型的な SHS を抽出するばかりでなく、特徴的な症状から典型的な SHS を判別することが可能かどうかを検討するためのチェックリストの作成を WHO が示しているシックビルディング症候群の特徴を参考にして試みた。信頼性、妥当性に関してほぼ満足がえられる調査票が得られたが、その判別に必要な特徴を明らかにするためにはさらに例数を増やして検討する必要があるという結論がえられた。

SHS における眼病変、臭覚異常などの特徴的な病態の一部が明らかになった。

アレルギー歴との関連を示唆する成績がえられたが、この点についてはさらに検討を重ねる必要がある。

SHS では C-fiber の過敏性亢進を思わせる所見が臨床的にもみとめられ、動物実験でもこれを示唆する成績もあるので、臨床的、基礎医学的観点から免疫学的機序も含めて検討を進める準備が整った。

化学物質負荷のためのチャレンジブースにおける条件の設定についても検討が進められつつある。

末梢血酸素分圧が高い例が SHS に多いという結果から末梢組織における酸素利用の低下あるいは障害を示唆する成績が得られたが、これがその病態にどのように関わっているかについては今後の検討課題である。

A 研究目的

シックハウス症候群（SHS）の疾患概念あるいは病態については現在に至るもコンセンサスが得られた見解がでていない。

そこでその発症機序、病態に関する研究を進めながら、SHS の疾患概念に対する統一見解をまとめ、その予防・治療法の開発に貢献することにある。

B 研究方法

班構成メンバーの疾患概念を統一するための WHO の定義に基づいた質問票の信頼性、妥当性の検討を多施設の患者を対象とした回答結果から解析した。

患者を対象に臨床的特徴を捉えるために内科的、眼科的、耳鼻科的な検討を実施した。

動物実験を用い各種有機化合物の知覚神経伝達経路の明らかにするなど、神経生理学的機序の解明を進めるばかりでなく免疫学的機序についても検討を加え、過敏性獲得の機序を明らかにする。一方さらに疾患動物モデルを作成する。

C 本年度の成果

(1)SHS の特徴的な所見をとらえるための調査票の信頼性、妥当性を含めた検討

鳥居らは研究対象とする SHS の疾患概念を統一するために SHS チェックリスト案を作成し、多施設で検討し、その調査票の再現性、妥当性、信頼性について検討した。

背景、罹病歴等、症状の頻度の再現性はあったが、症状と特定の場所や環境との関連に関する回答は再現性に乏しかった。

また評価尺度の信頼性はほぼ満足できる結果であった。

このような結果からこの質問票としての信頼性、妥当性についてはほぼ満足できるものであることが明らかになった。

アレルギー歴の有無を従属変数とした解析では単一のアレルギー歴では、すべての症状の頻度で有意な変数は「眼のかゆみ」「のどのかゆみ」でいずれもアレルギー歴と関連する症状であった。アレルギー歴を2つ組合せすべてを従属変数にし、すべての症状の頻度を独立変数として解析すると有意な変数が増えた。鼻アレルギー歴ありが関連する症状が有意であった。

WHO の定義に当てはまる SHS 群と MCS 群を対象にロジスティック回帰分析で症状の頻度の違いを検討したが、両者間に明らかな違いが見いだせなかった。

これは症例数の不足よることを示唆する成績がえられ、今後さらに例数を増やし検討を進める予定である。

(2)アレルギー素因の関与についての臨床的検討

①分担研究者秋山らの報告では、シックハウス症候群と判定されたものは55名であり、なんらかのアレルギー疾患の合併、または既往のある患者が46名(84%)にみられ、とくにアレルギー性鼻炎の合併が39名(71%)にみられた。

また静脈血酸素分圧が高い患者が多くみられ、末梢組織における酸素利用の低下あるいは障害の可能性を示唆するものと思われる。

②分担研究者内尾らの研究では合併する眼病変は軽度のアレルギー性病変であるが、アレルギー性結膜炎と比較して結膜病変は軽度であり、角膜病変が強い傾向がみられた。涙液サイトカインではIL-4が正常対照にくらべて有意に上昇していた。

(3)FA 大量曝露の鼻粘膜への影響及びアレルギーとの関連に関する臨床的検討

岡本らの研究では医学部の解剖実習に従事する

教官14名を対象にホルムアルデヒド(FA)大量曝露の影響を調査したところ、SHSは1例みとめられ、FAに対するIgE抗体は1名にのみ陽性であった。また11名に臭覚認知閾値の低下が高率にみとめられ、とくに解剖実習勤務の長い男性では、アレルゲン感作率、アレルギー性鼻炎発症率が女性や一般成人に比較して高かった。

本年度は解剖実習に参加する学生を対象に実習前後の健康状態の変化について耳鼻咽喉科的検査により検討する。

(4)本症候群における知覚神経 C-fiber 過敏性亢進についての臨床的研究および学童期におけるアトピー素因関与の重要性について

西間らの報告では患者の自宅職場のVOCを測定した結果多くは正常値を示した。発症から経過が長い患者では環境調整に注意しているために発症早期に測定し、介入する必要がある。

患者ではカプサイシン吸入による咳誘発閾値の低下がみられ、知覚神経 C-fiber の過敏性亢進が示唆された。最近学童例も増加傾向にあり、学童例では中高年層に多いSHSとは異なり、アトピー素因を有するものが多かった。

(5)チャレンジブースにおける化学物質負荷の成績ならびに誘発条件や判定法に関する検討

①高橋らは微量化学物質に対する過敏性の関与に関する情報を得るために行われるクリーンルームにおけるチャレンジブースにおける誘発条件、判定法に関する検討を行った。

さらに負荷試験によりFA、トルエン、キシレンによって誘発される症状の特徴についても観察した。

②中村らは化学物質曝露のための簡易のチャレンジブースを作成した。

(6)本症候群の神経生理学的や免疫学的機序に関する動物実験ならびに動物モデル作成の試み

①坂本らはすでにラットを用い、FAによる刺

激が C-fiber の神経伝達物質であるタキキニンの受容体である NK1 受容体拮抗剤による検討から FA が C-fiber を介して神経原性炎症をひきおこすことを明らかにした。

本年度は最近その遺伝子がクローニングされた C-fiber の受容体（バニロイド受容体）を特異的に刺激するカプサイシンを用い、その拮抗剤カプサゼピンがこれを拮抗する条件を明らかにした。これは FA やトルエンなどが C-fiber を介する刺激となるかどうかの確認をするための条件設定のためである。

西間らの報告のように C-fiber 活性化を示唆するカプサイシン吸入咳閾値の低下の発現の機序を動物実験を通して明らかにすることにある。

これは SHS の特徴の 1 つである過敏性獲得機序の解明につながる。

また FA の大量曝露は C-fiber を障害することを明らかにした。

②永井らは FA 反復曝露動物モデルを用い SHS における免疫学的機序と神経生理学的機序の関わりを明らかにするための動物モデル作成に着手した。

(7)自然発症アトピー性皮膚炎動物モデルを用いた FA 曝露の影響に関する検討

自然発症アトピー性皮膚炎モデル（Ds/Nh マウス）を用い FA(平均 0.25 ppm 4 週曝露) の影響を検討し、FA 曝露がアトピー性皮膚炎増悪する可能性を示唆した。

アンケート調査によるシックハウス症候群の特異的所見の検討

主任研究者 鳥居 新平（愛知学泉大学家政学部）

研究協力者 伊藤 浩明（あいち小児保健医療総合センター）

平山耕一郎（クリニカルデータケア ジャパン）

研究要旨

1. 平成 15 年度はアンケート調査票の再現性、症状の頻度、関連を正確に測定できたかの信頼性を検討し、本調査票は統計処理に耐えられるものであると判定された。
2. 平成 15 年度は WHO のシックビルディング(SBS)、多種化学物質過敏症(MCS)の定義に関するアンケート調査の質問（Q1～Q6）の回答により、いわゆるシックハウス症候群(SHS)と多種化学物質過敏症(MCS)と診断された患者の WHO 定義の適合性を検討した結果、40%は WHO の定義に当てはまらない症例であった。
3. WHO の定義を満たす症例の SHS、MCS 比は 4 : 6 で、両者間に筋肉・関節不快感の症状の“あり、なし”に有意差が認められた。MCS は SHS に比べ、5 倍の筋肉・関節不快感の発現の頻度が高いことが、アンケート調査で確認された。
4. 施設間で診断に重視される症状が異なることにより SHS、MCS 間の差が僅かとなり、検出力が低下し、有意な変数は少なかったため、16 年度は症例数を増し、SHS と MCS の症状の違いおよび診断の参考となる症状を選択する予定。

A 目的

- 1) アンケート調査票の信頼性を評価する。
- 2) 探索的にシックハウス症候群（SHS）と多種化学物質過敏症（MCS）の症状における症状発現の違い、
- 3) アレルギーの有無における各種症状発現の違い、
- 4) WHO の定義による、症状発現の違い、
- 5) WHO の定義以外に不安神経症、自立神経失調症を考慮した場合の症状発現の違いを多変量ロジスティック回帰により、有意な症状を検索し、診断の参考になる症状発現の違いを検出する。

B 対象ならびに方法

対象

解析対象は国立相模原病院臨床研究センター（秋山一男）、国立療養所南福岡病院（西間三馨）、国立高知病院臨床研究部（中村陽一）、総合上飯田第一病院アレルギー科（鳥居新平）、横浜市立大学医学部（池澤善郎）を受診した症例に別紙の調査票に対する回答をもとめ、有効回答がえられた症例につき解析した。

方法

1) データの信頼性分析
再現性は症状が安定しているときに 2 回測定し、その再現性を Cohen の kappa 係数により評価した。評価尺度の信頼性分析として、クロンバックの α により、部位ごとに症状の頻度の α を求めた。

2) 中間報告会では、診断名がシックハウス症候

群 (SHS) または多種化学物質過敏症 (MCS) と診断され、WHO の定義に当てはまる (アンケート調査 Q2~Q6 で、問題の場所を離れると症状が軽くなるか症状が消失する等の症例) 40 例を対象に、SHS あり、なしは MCS を従属変数として、症状の頻度 (独立変数は“なし”を 0、“時々ある”と“よくある”を併せ“あり”を 1) をロジスティック回帰により解析した。

3) 中間報告会で、アレルギーの有無で解析の検討という意見に従い、調査票 Q7 のアレルギー歴、それぞれの有無別にロジスティック回帰を行った。また、アレルギー歴の 2 つを組み合わせ、2 個のアレルギーの有無を従属変数として検討した。

4) 中間報告会后、症例が 4 例追加され、WHO の定義に“当てはまる D 群”と“当てはまらない Non-D 群”を従属変数として、症状の頻度を独立変数とした解析を提案された。合併症として不安神経症、自立神経失調症を“Non-D 群”にする等 12 種類の従属変数として解析した。

統計解析

従属変数は“SHS、MCS”、アレルギー歴“あり、なし”、WHO 定義に当てはまる“D 群”と当てはまらない“Non-D 群”を従属変数とし、独立変数は各種の症状の頻度を症状の発現“あり、なし”として (症状の頻度の“なし”を 0、“時々ある”と“よくある”を併せ“あり” 1 とした) 2 項ロジスティック回帰により、各部位 (眼、鼻、のど、下気道ごと) について多変量解析し、変数減少法 (尤度比) により有意の変数を単変量のオッズ比で示した。解析ソフトプログラムは SPSS ver.12.0 をもちいた。

C 結果

1) アンケート調査票の信頼性分析として、再現性の評価より、アンケート調査の Q1~Q12 および症状の頻度は再現性があったが、症状との関連

は再現性が乏しかった。関連の再現性が悪かった理由として、患者さんに症状との関連を調査することに難しさがあるものと考えられた。従って解析は、症状の頻度について解析した。測定目的とした症状の頻度、関連は評価尺度として正確に測定できるものであり、アンケート調査票として症状発現頻度は信頼性があり、統計解析に耐えるものと判断された。(中間報告会資料参照)

2) アンケート調査票の Q1 から Q6 で、WHO の定義に当てはまらない症例を除き、シックハウス症候群 (SHS) および多種化学物質過敏症 (MCS) 40 症例を対象に、SHS/MCS を従属変数として、症状の発現を独立変数としてロジスティック回帰により検討した結果、症状の発現と診断名とは関連が認められなかった。

データがランダムで意味のないデータかを確認するために、感覚器官にたいする一次刺激の症状の有無を従属変数にし、それぞれの症状を独立変数として検討した結果、1 次刺激にたいする 2 次的な症状を説明できることからデータは意味のあるデータと考えられた。診断名は施設ごとに重視される症状が異なることから、現状では、症状の頻度により解析することは症例数の問題で、困難であると考えられた。(中間報告会資料参照)

3) 調査票 Q7 の各種アレルギー歴の有無を従属変数としたロジスティック回帰の結果はアレルギー症状によるものと考えられる症状の発現が有意であった。

また、アレルギー歴の 2 つを組み合わせ、2 個のアレルギー歴の有無を従属変数として検討し表に示した。

結果はアレルギー症状を説明する症状が有意で、SHS、MCS の違いは説明できなかった。

4) WHO の SBS の定義により、アンケート調査票の Q1 から Q6 に該当する回答が定義に当てはまる群を“D 群” (SHS、MCS と想定)、当てはま

らない群は“Non-D 群”として（SHS,MCS でないと想定）、及び自律神経失調症、不安神経症を加えた場合の 12 種類の従属変数により、症状の発現を独立変数とし検討した結果、有意な症状が検出できた。今後、SHS および MCS の“D 群”とそうでない群“Non-D 群”の区分の基準となるものと考えられた。

5) 今回調査対象の 64 例中 WHO の基準を満たしていない“Non-D 群”は 26 例(40%)、WHO の基準を満たす“D 群”は 38 例(60%)で、いわゆるシックハウス症候群、多種化学物質過敏症といわれる患者のうち約 40%は WHO の定義に合わない症例であった。両者間に筋肉・関節不快感の症状の有無に有意差がみられた。中間報告会で、WHO の基準に合う 40 例中 SHS は 17 例(42%)、MCS は 23 例(58%)（症例追加のため、正確に症例数が合わない）であった。症状の発現有無で、診断名を区別することを試みたが、現状では、差は僅かで検出力が低く、今後、症例数が増えると共に有意な変数が増え、診断基準作成に参考になると考えられた。

6) 次年度の症例の集積により、診断に必要な情報を集め、医療現場で、症状の発現状況等から SHS、MCS 群とそうでない群、および SHS、MCS 群の違いを区分できるよう症例の収集に努めたい。

資料2 アレルギー歴の有無を従属変数にした解析結果

目的

中間報告会で、SHSはアレルギーと考えられるので、アレルギーの有無で解析との意見によりSHS、MCSの関係を推測するため検討した。

方法

Q1～Q6の回答がWHOの定義に当てはまらない症例を除き、アレルギー歴を従属変数に、すべての症状の頻度（“なし”は0、“時々あるとよくある”を“あり”の1）を独立変数としてロジスティック回帰によりオッズ比を求めた。

アレルギー歴の単変量解析結果

単変量					
アレルギー歴	有意な変数	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間	
アレルギー性鼻炎	眼のかゆみ2	0.014	15.167	1.7	133.5
アレルギー性鼻炎	のどのかゆみ2	0.032	5.750	1.2	28.6
アレルギー性結膜炎	のどのかゆみ2	0.051	7.250	1.0	53.2
花粉症	便秘2	0.004	0.040	0.0	0.4

アレルギー歴2つの組み合わせの単変量解析結果

アレルギー2つの組み合わせ単変量解析結果

部位	2つのアレルギー	症状	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間	
眼の症状	喘息または鼻	眼の赤み2	0.019	6.000	1.343	26.808
	喘息または食物	まぶしい2	0.036	6.600	1.128	38.604
	アトピーまたは鼻	眼のかゆみ2	0.010	17.818	2.020	157.158
	鼻または食物	まぶしい2	0.021	5.000	1.270	19.685
	鼻または食物	眼の赤み2	0.002	14.000	2.539	77.208
	鼻または結膜炎	眼のかゆみ2	0.014	15.167	1.723	133.526
	鼻または薬物	眼の赤み2	0.019	6.000	1.343	26.808
	アレルギー1以上	眼の赤み2	0.007	6.800	1.680	27.622
のどの症状	喘息または鼻	のどのヒリヒリ感2	0.169	0.393	0.104	1.489
	アトピーまたは花粉	のどのヒリヒリ感2	0.039	0.206	0.046	0.926
	アトピーまたは鼻炎	のどのかゆみ2	0.050	4.889	0.999	23.929
	鼻または結膜炎	のどのヒリヒリ感2	0.277	0.476	0.126	1.815
	鼻または薬物	のどのかゆみ2	0.050	4.889	0.999	23.929
	アレルギー3以上	のどのヒリヒリ感2	0.100	0.236	0.042	1.318

アレルギー歴2つの組み合わせの単変量解析結果

部位	2つのアレルギー	症状	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間	
鼻の症状	喘息または鼻	鼻ムズムズ2	0.006	21.000	2.372	185.930
	アトピーまたは鼻	鼻ムズムズ2	0.006	21.000	2.372	185.930
	花粉または鼻	鼻ムズムズ2	0.010	7.222	1.607	32.464
	食物または結膜炎	鼻汁2	0.022	13.364	1.453	122.877
	アレルギー1以上	鼻汁2	0.005	8.750	1.926	39.754
	アレルギー2以上	鼻ムズムズ2	0.015	15.000	1.701	132.251
下気道症状	喘息または鼻	たんがからむ2	0.047	4.125	1.021	16.667
体の不調	喘息または薬物	めまいたちくらみ2	0.081	7.286	0.782	67.895
	喘息または食物	微熱2	0.021	8.250	1.373	49.574
	鼻または薬物	めまいたちくらみ2	0.045	4.278	1.036	17.663
	アレルギー2以上	めまいたちくらみ2	0.038	5.000	1.096	22.820

アレルギー歴2つの組み合わせの単変量解析結果

部位	2つのアレルギー	症状	有意確率	Exp (R)	95.0% 信頼区間
心理状態	喘息または結膜炎	孤独で寂しい2	0.033	6.933	1.173 40.981
	喘息または薬物	さびしくなきたい気分2	0.019	9.000	1.446 55.022
	喘息または食物	さびしくなきたい気分2	0.004	15.000	2.328 96.666
	食物及び結膜炎	さびしくなきたい気分2	0.593	2.000	0.158 25.342
泌尿器	喘息または花粉	便秘2	0.005	0.086	0.015 0.480
	アトピーまたは花粉	便秘2	0.004	0.040	0.004 0.368
	花粉または結膜炎	便秘2	0.011	0.136	0.029 0.632
	花粉または薬物	便秘2	0.005	0.085	0.015 0.480
	アレルギー1以上	便秘2	0.012	0.156	0.037 0.659

結 果

1. 単一のアレルギー歴では、すべての症状の頻度で有意な変数は“眼のかゆみ” “のどのかゆみ” でいずれもアレルギー歴と関連する症状であった。
2. アレルギー歴を2つの組み合わせすべてを従属変数にし、すべての症状の頻度を独立変数に解析すると有意な変数が増えた。鼻アレルギー歴ありが関連する症状が有意であった。
3. 2の結果より、症状の差が僅かで、症例数が不足していることが原因として考えられた。

資料3 平成15年度アンケート調査解析報告書

まえがき

中間報告会で、Q1からQ6の回答がWHOの定義に当てはまらない症例を除き、シックハウス症候群（SHS）と多種化学物質過敏症（MCS）と診断された症例を対象にSHSをリスク側、MCSをコントロール側とし、ロジスティック回帰分析により、症状の頻度の違いを検討したが、両者間に明らかな違いを見出せなかった。

目的

WHOの定義に基づくQ1～Q6の回答により、定義に一致する（D群）と一致しない（Non-D群）を従属変数として、SHS、MCSを対象として、すべての症状の頻度を独立変数としたロジスティック回帰分析で検討した。

方法

WHOの定義に基づき、Q1～Q6の回答が以下に該当する場合は一致しないNon-D群とした。

-
- Q1 体調が“体調不良なし”（6例）
 - Q2 出現場所が“なし”“わからない”（6例）
 - Q3 発現のきっかけが“なし”“わからない”（7例）
 - Q4 問題の場所から離れると症状は“変わらない”または“わからない”（12例）
 - Q5 症状の繰り返しが“10回中2から3回”の頻度、これまで“1回経験した”“わからない”（11例）
 - Q6 問題になった場所で自分以外に体調不良を訴える人は“他の誰もおこらない”（1例）

以上の回答をした症例は、Q1～Q6の組み合わせで、6種類の従属変数とした。

Q1～Q6をWHOの定義の内容により6分類し、さらに自律神経失調症、不安神経症の合併症を加えた場合も含め12種の従属変数を検討した。

従属変数の違い	従属変数1	従属変数7	従属変数2	従属変数8	従属変数3	従属変数9	従属変数4	従属変数10	従属変数5	従属変数6	従属変数11	従属変数12
Q4問題の場所から離れると	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Q1体調不良	○	○			○	○			○	○		
Q6症状の繰り返し	○	○					○	○	○	○	○	○
Q3発現のきっかけ	○	○									○	○
Q2出現場所	○	○									○	○
Q6同じ場所で自分以外の人は	○	○					○	○			○	○
自律神経失調症不安神経症		○		○		○		○		○		○

従属変数の6～10は1～5に自律神経失調症、不安神経症を加えた。
従属変数11はWHOのSBSの定義による。

Q1～Q6の回答に従って、従属変数のNon-D群を0とした。

Q1体調不良	Q2出現場所	Q3発現のきっかけ	Q4問題の場所から離れると	Q5同じ場所で自分以外の人は	従属変数1	従属変数2	従属変数3	従属変数4	従属変数5	従属変数6	従属変数7	従属変数8	従属変数9	従属変数10	従属変数11	従属変数12	WHOの定義以外のもの
なし		変わらない	わからない		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	うつ状態
		変わらない			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	不安神経症
		変わらない			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		変わらない			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		変わらない			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		変わらない			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		なし	わからない		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		わからない	わからない		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	シナスケール 異常群
	なし	わからない	わからない		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
体調不良なし	未記入				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	自律神経失調症
体調不良なし					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
体調不良なし					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
体調不良なし					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
体調不良なし	なし				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
体調不良なし	なし				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			10問中2～3回		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			10問中2～3回		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			10問中2～3回		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			10問中2～3回以上で1回以上		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			未記入 ほとんどもはわからない		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		わからない	わからない		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		わからない	わからない		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		わからない	わからない		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	自律神経失調症
	なし				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
					0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	自律神経失調症 不安神経症 不安神経症、うつ状態

ロジスティック回帰の方法

解析データセット

独立変数はすべての症状の発現頻度で、“なし”は0、“時々ある、よくある”を“あり”を1とした症状発現データとした。

解析方法

症状の部位ごとに、多変量ロジスティック回帰を行い、変数減少法で、有意な変数を選択、単変量のオッズ比を結果として示した。

解析ソフトウェア

SPSS ver.12.0を用いた。

従属変数1ですべての症状の発現の解析結果

従属変数	症状の頻度	従属変数	症状なし	症状あり	合計	症状 (%)	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間
	におい2	Non-D	10	16	26	61.5		1	
		D	5	33	38	86.8	0.024	4.125	1.2 14.1
1	頭が重い2	Non-D	10	16	26	61.5		1	
		D	5	31	36	86.1	0.031	3.875	1.1 13.3
	吐き気嘔吐2	Non-D	16	10	26	38.5		1	
		D	12	24	36	66.7	0.030	3.200	1.1 9.2

Odds ratio Exp (β) > 1は“D群”のSHS、MCSのリスクを示す。

1 > Exp (β)は“Non-D群”のリスクが高いことを示す。

従属変数1はQ2～Q6すべてWHOの定義に当てはまらない群及びMCSの定義のQ1をコントロール側とした。

D群の頻度の“においに敏感”がNon-D群に比べ4.1倍、体の不調として“頭が重い”3.87倍、“吐き気または嘔吐”3.2倍リスクが高かった。

従属変数7ですべての症状の発現を解析した結果

従属変数	症状の頻度	従属変数	症状なし	症状あり	合計	症状 (%)	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間
7	におい2	Non-D	11	19	30	63.3		1	
		D	4	30	34	88.2	0.025	4.342	1.2 15.6
	将来へ希望なし2	Non-D	13	17	30	56.7		1	
		D	22	10	32	31.3	0.046	0.348	0.1 1.0
	吐き気嘔吐2	Non-D	18	12	30	40.0		1	
		D	10	22	32	68.8	0.025	3.300	1.2 9.4
	生理痛2	Non-D	10	12	22	54.5		1	
		D	16	6	22	27.3	0.070	0.313	0.1 1.1

従属変数7は従属変数1に自律神経失調症、不安神経症の症例をWHOの定義に当てはまらない群に加えコントロール側とした。D群の症状の頻度、“においに敏感”がNon-D群に比べ4.3倍、“吐き気または嘔吐”が3.3倍リスクが高かった。自律神経失調症等を加えることにより、“将来への希望”“生理痛”のORが1より小さく、Non-D群のリスクが高かった。

従属変数5ですべての症状の発現を解析した結果

従属変数	症状の頻度	従属変数	症状なし	症状あり	合計	症状 (%)	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間
5	におい2	Non-D	10	13	23	56.5		1	
		D	5	36	41	87.8	0.007	5.538	1.6 19.3
	視力がおちた2	Non-D	15	8	23	34.8		1	
		D	15	26	41	63.4	0.031	3.250	1.1 9.5
	頭が重い2	Non-D	9	14	23	60.9		1	
		D	6	33	39	84.6	0.040	3.536	1.1 11.8

従属変数5はQ1、Q4、Q5を満足しない群をコントロール側とした。D群の症状の頻度“においに敏感”がNon-D群に比べ5.5倍、体の不調として、“頭が重い”が3.5倍、“視力がおちた”が3.2倍リスクが高かった。

Q1～Q6すべての条件を加味した従属変数1に比べ“吐き気または嘔吐”の代わりに“視力がおちた”の変数が検出された。p値から差が僅かで、症例数の関係で生じたものと考えられた。Q1、Q4、Q5により、D群とNon-D群の違いを示すことができる重要な質問と考えられた。

従属変数6ですべての症状の発現を解析した結果

従属変数	症状の頻度	従属変数	症状なし	症状あり	合計	症状 (%)	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間
6	におい2	Non-D	11	17	28	60.7		1	
		D	4	32	36	88.9	0.012	5.2	1.4 18.7431
	視力がおちた2	Non-D	18	10	28	35.7		1	
		D	12	24	36	66.7	0.016	3.600	1.3 10.2
	吐き気嘔吐2	Non-D	17	11	28	39.3		1	
		D	11	23	34	67.6	0.028	3.231	1.1 9.2

従属変数5に自律神経失調症、不安神経症を加えた（従属変数6）は“におい”“視力”は同じであるが、“頭が重い”の代わりに“吐き気嘔吐”が有意で、D群がNon-D群に比べリスクが高かった。

自律神経失調症等を加えることにより吐き気嘔吐が抽出されたが、差が僅かであることに起因すると考えられた。

従属変数2,8ですべての症状の発現を解析した結果

従属変数	症状の頻度	従属変数	症状なし	症状あり	合計	症状 (%)	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間
2	孤独で寂しい2	Non-D	4	7	11	63.6		1	
		D	39	12	51	23.5	0.014	0.176	0.0 0.7
	夜中のトイレ2	Non-D	2	9	11	81.8		1	
		D	32	19	51	37.3	0.015	0.132	0.0 0.7
8	声のかすれ2	Non-D	8	8	16	50.0		1	
		D	37	11	48	22.9	0.046	0.297	0.1 1.0
	孤独で寂しい2	Non-D	7	9	16	56.3		1	
		D	36	10	46	21.7	0.013	0.216	0.1 0.7

従属変数2はQ4（問題の場所から離れる）および自律神経失調症、不安神経症を加えた従属変数8とともにOR（Odds ratio）が1より小さく、Non-Dのリスクが高く、例えば、孤独で寂しいは（OR 0.176）の逆数から、D群の5.7倍であった。Non-D群は問題の場所から離れると、症状のリスクが高くなることから従属変数としてQ4のみで、D群を診断するために、適切でないと考えられた。

従属変数 3,9 ですべての症状の発現を解析した結果

従属変数	症状の頻度	従属変数	症状なし	症状あり	合計	症状 (%)	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間
3	頭痛2	Non-D	6	10	16	62.5		1	
		D	5	41	46	89.1	0.023	4.920	1.3 19.4
9	月経過多2	Non-D	9	7	16	43.7		1	
		D	25	3	28	10.7	0.018	0.154	0.3 0.7

従属変数 3 は Q1 (体調不良)、Q4 (問題の場所から離れる) を満足しない群をコントロール側とした。Q5 (症状の繰り返し) を除くことにより、従属変数 5 (Q1,Q4,Q5) と比べ、症状の頻度を十分に把握できなくなった。

従属変数 4,10 ですべての症状の発現を解析した結果

従属変数	症状の頻度	従属変数	症状なし	症状あり	合計	症状 (%)	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間
4	におい2	Non-D	9	10	19	52.6		1	
		D	6	39	45	88.7	0.005	5.850	1.7 20.3
	視力がおちた2	Non-D	13	6	19	31.6		1	
		D	17	28	45	62.2	0.029	3.569	1.1 11.2
夜中のトイレ2	Non-D	6	13	19	68.4		1		
	D	28	15	43	34.9	0.018	0.247	0.1 0.8	
10	におい2	Non-D	10	14	24	68.3		1	
		D	5	35	40	87.5	0.011	5.000	1.4 17.3
	夜中のトイレ2	Non-D	8	16	24	66.7		1	
		D	26	12	38	31.6	0.008	0.231	0.1 0.7

従属変数 4 は、Q4 (問題の場所から離れる) Q5 (症状の繰り返し) を満足しない群をコントロール側とした。Q1 (体調不良) を除くことにより、従属変数 5 (Q1,Q4,Q5) と比べ、“頭が重い”症状の頻度が把握できなくなった。夜中のトイレは高齢者が交絡因子とおもわれる。

従属変数11,12ですべての症状の発現を解析した結果

従属変数	症状の頻度	従属変数	症状なし	症状あり	合計	症状%	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間
11	におい2	Non-D	9	13	22	59.1			1
		D	6	36	42	85.7	0.021	4.2	1.2 14.0
	夜中のトイレ2	Non-D	8	14	22	63.6			1
		D	26	14	40	35.0	0.033	0.3	0.1 0.9
12	将来へ希望なし2	Non-D	10	16	26	61.5			1
		D	25	11	36	30.6	0.017	0.3	0.1 0.8
	夜中のトイレ2	Non-D	10	16	26	61.5			1
		D	24	12	36	33.3	0.030	0.3	0.1 0.9

従属変数 11 は、Q1（体調不良）を除いたWHO の SBS の定義である。

従属変数 1 Q1（体調不良）を加えた場合と比べ、“頭が重い” “吐き気嘔吐” が欠けた。夜中のトイレは高齢者が交絡因子とおもわれる。

SHS、MCS 別の症状発現の解析結果

以上は、WHOの定義に従うD群（SHSとMCSを想定）と、そうでない Non-D群の症状の発現の違いを検討した。

以下は診断名SHSとMCSに分けて、WHOの定義に基づくQ1～Q6の回答により、定義に一致する“D群”と一致しない“Non-D群”を従属変数として、すべての症状の発現を独立変数としたロジスティック回帰分析で検討した。

SHSの有意な単変量一覧

従属変数	症状の頻度	従属変数	症状なし	症状あり	合計	症状%	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間
4	眼の乾き2	Non-D	8	2	10	20.0			1
		D	7	11	18	61.1	0.047	6.3	1.0 38.7
	におい2	Non-D	6	4	10	40.0			1
		D	2	16	18	88.9	0.012	12.0	1.7 83.5
	視力がおちた2	Non-D	9	1	10	10.0			1
		D	7	11	18	61.1	0.022	14.1	1.5 137.3
5	におい2	Non-D	6	5	11	45.5			1
		D	2	15	17	88.2	0.023	9.0	1.4 59.8
	のどのヒリヒリ2	Non-D	9	2	11	18.2			1
		D	6	11	17	64.7	0.024	8.2	1.3 51.3
	視力がおちた2	Non-D	9	2	11	18.2			1
		D	7	10	17	58.8	0.044	6.4	1.1 39.3
	体のほてり2	Non-D	9	2	11	18.2			1
		D	6	9	15	60.0	0.043	6.7	1.1 42.8
	10	におい2	Non-D	6	6	12	50.0		
D			2	14	16	87.5	0.041	7.0	1.1 45.2
視力がおちた2		Non-D	10	2	12	16.7			1
		D	6	10	16	62.5	0.023	8.3	1.3 51.7
11	生理痛2	Non-D	2	7	9	77.8			1
		D	9	4	13	30.8	0.039	0.1	0.0 0.9

MCSの有意な単変量一覧

従属変数	症状の頻度	従属変数	症状なし	症状あり	合計	症状%	有意確率	Exp (B)	95.0% 信頼区間
11	おりもの2	Non-D	2	3	5	60.0			1
		D	11	1	12	8.3	0.043	0.1	0.0 0.9

WHOの定義による従属変数11はSHS、MCS別で、SHSに“眼の乾き”

“のどのヒリヒリ”がはじめて有意な変数として見出された。

MCSの“おりもの”はORが1より小さくNon-D群のリスクが高かった。

2群に分割したため、症例数が少なくなり、有意な変数が減ったが、

WHOの定義に一致する40症例のみで、SHS、MCS群を従属変数とした

解析で見出せなかった（中間報告書）。

今後、症例の収集に努め、さらに検討が必要である。

まとめと考察 1

Q1～Q6をWHOの定義の内容により6種の従属変数に加えて、自律神経失調症、不安神経症の合併症を加えた12種類の従属変数で検討した。

- 1) 従属変数1および5はWHOのSBSの症状すべてを満足していないが、差が僅かであり、今後症例数が増加することにより、有意な変数が増えるものと期待される。
- 2) 従属変数2はQ4（問題の場所から離れる）のみではD群を診断するためには適切でないと考えられた。
- 3) 従属変数3はQ1（体調不良）、Q4（問題の場所から離れる）を満足しない群をコントロール側とした。Q5（症状の繰り返し）を除くことにより、従属変数5（Q1,Q4,Q5）と比べ、症状の頻度を十分に把握できなくなったことよりQ1、Q4、Q5はSHS,MCSの診断に有効な質問であると考えられた。

まとめと考察 2

- 4) 従属変数4は、Q4（問題の場所から離れる）Q5（症状の繰り返し）を満足しない群をコントロール側とした。
Q1（体調不良）を除くことにより、従属変数5（Q1,Q4,Q5）と比べSBSの症状“頭が重い”の頻度を把握できなくなった。
- 5) 従属変数11はWHOのSBSの定義（Q1体調不良を除く）では、Q1を加えた従属変数1と比べ“頭が重い”“吐き気嘔吐”が欠けたが、今後症例の増加で明確になるものと考えられる。
- 6) 自律神経失調症、不安神経症を従属変数に組み入れた場合、症状の差が僅かであるため、評価は今後の問題である。