

平成 15 年度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

微量化学物質によるシックハウス症候群の
病態解明、診断・治療対策に関する研究

総括・分担研究報告書
主任研究者 石川 哲

平成 16 年 3 月

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金
微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、
診断・治療対策に関する研究

(順不同、敬省略)

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

分担研究者

相澤 好治 北里大学医学部衛生学公衆衛生学 教授

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 教授

角田 和彦 宮城厚生協会坂総合病院小児科 医長

木村 穰 東海大学医学部分子生命科学 2 遺伝情報部門 教授

久保木 富房 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学 教授

坂部 貢 北里研究所病院臨床環境医学センター 部長

吉田 晃敏 旭川医科大学眼科学講座 教授

吉野 博 東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻 教授

研究協力者

宮田 幹夫 北里研究所病院臨床環境医学センター客員部長

北條 祥子 尚絅学院大学生生活創造学科教授

位田 忍 大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科長

岡田 千春 国立療養所南岡山病院アレルギー科医長

中井 里史 横浜国立大学大学院環境情報研究院助教授

中村 陽一 独立行政法人国立病院機構高知病院臨床研究部長

鈴木 幸男 北里研究所病院内科・呼吸器科部長

田中 館明博 北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学専攻助教授

石川 均 国際医療福祉大学眼科助教授

吉村 文一 大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科

窪田 満	北海道大学医学部小児科
天野健太郎	東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻
松本麻里	東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻
趙 俊宏	東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻
柘津紘司	東北大学大学院工学研究科 都市・建築学専攻
石橋美生	北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学
遠乗秀樹	北里大学医学部衛生学公衆衛生学
尾島正幸	北里大学医学部衛生学公衆衛生学
遠乗陽子	北里大学大学院医療系研究科環境医科学群労働衛生学
藤原一男	東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学
武田 篤	東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経内科学
斎藤尚宏	東北大学大学院医学系研究科システム生理学
上山真知子	山形大学教育学部教授臨床心理士
渡辺端香子	宮城厚生協会坂総合病院小児科
白井真理	宮城厚生協会坂総合病院小児科
松坂恭成	東海大学医学部基礎医学系
猪子英俊	東海大学医学部基礎医学系
青山美子	青山内科小児科医院
熊野宏昭	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学助教授
齊藤麻里子	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
吉内一浩	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
辻内優子	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
辻内啄也	東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
小久保奈緒美	東京大学大学院教育学研究科身体教育学
青柳直子	東京大学大学院教育学研究科身体教育学
大橋恭子	東京大学大学院教育学研究科身体教育学
山本義春	東京大学大学院教育学研究科身体教育学
長岡泰司	旭川医科大学眼科学講座

目 次

総括研究報告書	1
低用量環境化学物質による生体反応の病態・因果関係解明（臨床・基礎）、症例集積、 診療ネットワークの作成と研究総括	
分担研究報告書	
I. 微量化学物質による生体反応の病態・因果関係の解明	
1. VDT 業務とシックハウス症候群に関する予報的研究	7
2. リン酸エステル類の多様で複雑な神経・精神毒性	18
一低容量・連続曝露および反復曝露の危険性の再評価に向けて一	
3. 最近の有機リン研究（2002-2003）（翻訳と解説）	25
4. 室内空気と関連する有機リン化合物及び殺虫剤の慢性毒性	36
一とくに神経毒性などを中心とした文献的考察一	
5. 小児の化学物質過敏症における消化管機能障害とくに胃食道逆流症（GERD） 発症機序の検討 一臨床的検討およびモデルマウスを用いた検討一	49
6. 環境クリーンルームを使用したシックハウス症候群の負荷テストを中心とした検討	52
7. シックハウス症候群における化学物質過敏症発症者と非発症者の免疫機能に 関する比較研究	55
8. 化学物質過敏症患者療養の経緯・経験と課題	60
9. シックハウス症候群・MCS患者の診断・スクリーニング用問診票の開発	65
一QEESIの問診票としての信頼性、妥当性の検討一	
II. シックハウス症候群の臨床分類の試み	79
III. シックハウスと嗅覚過敏 fMRIを用いた新しい嗅覚検査法の開発	91

IV. 室内化学物質が知能・認知能力、行動に及ぼす影響の評価方法に関する研究 —微量化学物質によるシックハウス症候群が疑われる児童・生徒の心身の 発達に関する調査研究	101
V. シックハウス症候群に関する遺伝要因に関する研究	121
VI. シックハウス症候群は心身医学的にどのような病気か	137
VII. シックハウス症候群の補助診断法としての眼球運動検査と重心動揺検査の 臨床的意義	161
VIII. シックハウス症候群の眼血流動態に関する研究	181
IX. シックハウスの実態解明と防除対策に関する実証的研究 微量化学物質による 室内空気汚染の実態と濃度変動に関する調査研究	195
X. 研究会議事等	
第1回研究会議事・プログラム (10.20.2003)	221
第2回研究会議事録・プログラム (01.19.2004)	223
第3回研究会議事・プログラム (03.22.2004)	230
XI. シックハウス防止対策研究会議事録	233

平成 15 年度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

微量化学物質によるシックハウス症候群の
病態解明、診断・治療対策に関する研究

総括研究報告書
主任研究者 石川 哲

平成 16 年 3 月

平成15年度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）

「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、

診断・治療対策に関する研究」

（総括研究報告書）

主任研究者 北里研究所病院臨床環境医学センター長 石川 哲

厚生労働科学研究班「シックハウス症候群（SHS）」の病態解明・診断・治療法に関する研究は、平成12年より3年間行われその成果は、平成12、13年、及び14年度の報告書に記載されている。さらに平成12～14年度総括研究報告書にも研究班の業績が報告されている。

これら研究成果は、平成15年1月7日～11日まで日本、米国、欧州の医学及び建築学その他の専門家が一堂に会して東京にて会合を開いた。研究テーマはNIEHS：National Institute of Environmental Health and Sciences と日本の各大学研究者及び欧州のシックビルディング症候群の研究者であった。米国側が特に興味を示したのは、1. 日本におけるシックハウス症候群、化学物質過敏症患者に対する診断及び治療にクリーンルームが如何に役立ち実地に応用されているか。 2. 日本における環境化学物質の指針値設定に関する討議。 3. さらに他覚的診断法に関する自律神経、中枢神経を中心に行われている方法論の学習。 4. 一部の学者達は旭川で建設された療養施設の見学もプログラムに加え視察旅行を行なった。海外学者のシックハウス症候群に関する興味を中心は大体以上の如きものであった。

今年度の研究班はこれ迄よりコンパクトな研究班で「低用量環境化学物質による人体影響に関して臨床研究を中心に行なう」よう指示があったのでいくつかのテーマに絞り現時点で問題とされている研究を遂行した。以下その概略につき記す。

外来を訪れる患者の症状が若干5年前より変化している。日本では、シックハウス症候群患者は全体的にホルムアルデヒド、total VOC レベルなどは平成12年前後よりはるかに低下しているが、症状はかえって治りにくく診断も難しい症例が出て来た。例えばシックハウスとして問題がある学校に行き、家

に帰るとかえって気分が悪くなり、長時間継続する等の訴えが最近小児患者で増加している。この原因としては、従来測定を行なっていなかった物質によるか、それ以外の何等かの他の因子が背後にマスクされて存在する可能性がある。今年度は化学物質測定範囲を有機リンを含め測定物質の範囲を広げることに研究を拡大した。

○神経機能を中心に、異常所見を描写する画像診断法の開発は極めて重要で、ある程度の成果を糸山、武田らが取り組みそれぞれ9名の正常者及び患者に対してf-MRIを利用してトルエン負荷による患者の反応の画像化を試みている。両者には、明瞭な差がトルエン負荷により見出されている。その異常反応は正常者に見られないが、患者では大脳深部、基底核付近に明らかな差を見出している。この方法は、化学物質負荷の時点において如何にパルス状の物質負荷を行なうことが出来るかが必要で現在負荷装置の開発を行なっている。

○次に嗅神経や視覚系を含む知覚・運動系の入力は辺縁系を構成する海馬や扁桃核、大脳基底核等と連絡し自律、免疫、内分泌の中樞にfeed backされている。伝達物質は主にアセチルコリン、ドーパミン系ニューロンが主役で、眼球運動、瞳孔反応、視覚空間周波数、脳循環、functional MRIなどが利用されている。これらの系を検査することによりSHSのサブクリニカルの異常を他覚的に検出する事が、可能であることが徐々にわかってきた。

○シックハウス症候群には多動を有する患者も含まれる。とくに母親や姉等がシックハウス症候群患者である場合、その兄弟に多動を見る症例が存在した。多動患者の検査は極めて難しい。それは検査に非協力的であるからである。MCSの患者では、久保木らの一部の小児でも睡眠時無呼吸発作や多動が起こることが報告されている。それが正しいか否かを知るため、携帯用睡眠時無呼吸検査装置を導入し、シックハウス症候群を有し、多動がある時に不眠症または睡眠障害を有する患者に本法を応用し、次年度に研究が続けば詳しい内容を報告することが可能であろう。

○Near Infrared Oxygen Monitoring(NIRO)による、赤血球の酸化・還元ヘモグロビン測定を行った研究はシックハウス症候群の診断に非常に役立っている。最近、浜松ホトニクスとの共同研究で2つの技術上の改良を行なった。1つは側頭部小型センサー電極の開発である。従来は毛髪のない前頭葉の測定のみであったが今回はセンサーを小型化することにより側頭部、後頭部の測定も可能となった。他の1つは可視光酸素モニタリング法である。従来、近赤外

線がヘモグロビンの酸素モニタとして使われたが今回は可視光線で同じ測定が行なえる装置を開発した。これらの方法は以前の装置から得られた研究の正否を明らかにし装置により得たデータの確認が可能となった。脳血流のフォルムアルデヒド、その他の化学物質負荷前後の変化、トルエン、キシレン負荷による患者と正常者の変化の差異は診断上、重要な他覚的所見となった。

○殺虫剤及びある種の有機溶剤は、一酸化窒素 NO とその酸化物 peroxy nitrite が増加し、NMDA (N-methyl-D-aspartate) の脳内での活動を助長する。それが、脳活動に positive feed back をかけ高次の脳機能賦活を起こし、ADHD などを発来させている可能性があるという一部で言われている。

○角田、上山らは、臨床面ではシックハウス症候群の心理学的側面の研究を VISC III を中心に行ないシックハウス症候群患者で異常を確かめている。病態生理学的研究では、シックハウス症候群で片頭痛がある患者の治療上極めて重要な serotonin reuptake inhibitor などを利用しつつ therapeutic trial により臨床研究が行われた。

○相澤、石橋らはシックハウス症候群の臨床的分類を正確に分類する方法論につき研究している。過去に石川らが報告した MCS 診断基準以外、本邦には MCS に関する分類の研究は殆どないので今回、その臨床分類にアプローチする研究を行った。分類基準として次の4項目につき基準を作った。1. 中毒症状の後出現。2. 化学物質曝露の可能性大。3. 化学物質曝露は明らかでない。4. アレルギー疾患や他の疾患が出現。MCS の可能性があるか(大)少ないか(小)について患者数222名につき検討し分類を試みている。

○北條、吉野らは、QEESI (日本語版) を用い宮城県で一般人498名を対象とし研究した。マスク以外の40質問項目得点を因子分析を行い因子構造を検討した。QEESI の日本語版を用いてシックハウス症候群・発症者群と非発症者群の下位3尺度得点比較を行なった所、両群間の各尺度得点に有意差 ($p<0.001$) を認めている。これらの結果は QEESI による患者分析はスクリーニング問診用として妥当であり信頼性があることがわかった。

○久保木、熊野らはシックハウス症候群は、心身医学的にどのような病気かにつき研究している。特に化学物質過敏症の心理・社会・文化的背景に関して詳細な調査を行っている。今回特に化学物質負荷時と非負荷時における自覚症状の他覚化を調査する目的でラピュータを用いて症状自覚時の場所、活動症状、気分、認知機能を数値化することを試みた。また心拍変動と体動につき

AMX-720 を用いて研究した。ガスサンプラーを用いて Active 及び Passive サンプルング法を応用し研究した。その結果症状自覚時には腹痛、かゆみを除いた全自覚症状項目が有意に高かった。非自覚時にはコントロール群と差はなかった。微量化学物質反応による遅延反応として症状が出現する場合、パニック障害の患者が混入している可能性が考えられた。MCS 群では夜間は急に動き出したり、だらだらと動いている患者が存在することがわかった。この点は大変重要である。

○診断面の研究では、負荷試験の更なる簡略化、正確化に努め診断精度を上げるよう努力した。(坂部、角田)

○中井らは難治の症例に対して、転地療法を行っている旭川施設における社会医学的報告を行っている。得られた結果としては患者印象はおおむね良好で症状は改善する。但し測定器で測れないような低用量環境化学物質にも反応する患者がいることもわかった。集団的生活であるため持ち込み荷物等による他人への影響があることなどを予め教育しておく必要がある。今後これらのノウハウを蓄積し患者治療を積極的に行う必要性を感じると共に今後十分な患者療養住宅供給の必要性が強調されている。現在、他の地区として、民間企業の協力で猪苗代、中伊豆、福島県塙町などに建設中である。それと共に現代医療の適応を考えている。

○病因解明として各種化学物質による神経・内分泌及び免疫学的な異常を来たすと考えられるサイトカインの追究、空気質測定を平行して行ないシックハウス患者の長期追跡、反応依存性を追及中である。吉野らは、患者治療のために工学的手法を随時採り入れ換気その他に配慮した安全な健康住宅に改築させることにより成功例を見ている。坂部らは、神経内分泌免疫機能軸の検索、特に Dehydro-epiandrosteron などについても現在研究中である。代謝面では MCS の化学物質に対する代謝酵素誘導閾値はかえって高く、Xenobiotics を正常者よりも多量摂取し易い。それが MCS を起こす原因ではないかという意見もあるのでこの面についても検討する考えである。

○木村、松阪らは、患者の遺伝学的研究を行っている。最近の研究では Barlow, C (Nature Genetics, 2003) などによれば CS の神経症状は NTE (Neuropathy-Target Esterase) 遺伝子の発現量に左右される。NTE 遺伝子が 40% 減じた動物では、海馬、大脳皮質、一部脊髄の活動が初期に異常な facilitation を来とし、後に末梢神経麻痺(遅発性麻痺)を来たすことを証明し

た。この遺伝子の発現量が少し減じている場合 CS を発症し易いことが知られている。さらに多動 ADHD (Attention Deficit/Hyper Activity Disorders) を来し易いという研究が出た。我々もこの研究を追試したいと考え、先ず NTE の遺伝子解析がヒトではどうなっているかにつき検討を開始した。シックハウス症候群の疾患感受性候補の遺伝子として、前述 NTE、チトクロム・グルクロン酸抱合酵素 (CYP1A1)、グルタチオン(S)-トランスフェラーゼの研究では患者と健常者に差が見られる。今後更に症例を増やして検討をする。

○欧州での話題の一つに難燃剤による健康被害有無に関する研究がある。特に OA 機器が狭い空間でひしめき合いによる、室内空気汚染と VDT(Visual Display Terminal)症候群の重累化の懸念が報告されている。今回設置出来たオートレフラクトメータは、業務前後の屈折、角膜曲率半径の微妙な変化を 1/100mm の誤差で正確に定量可能である。更に VDT 障害の生体影響を知るために、室内気中濃度測定と computer 機器に長時間携わる可能性がある職業的 operator を中心に作業前後で比較している。眼の反応では最も鋭敏とされる、調節性輻輳、開散、調節性縮瞳、散瞳を正確に記録する機器を開発しギリシャの国際瞳孔学会に報告し大きな反響を得ることが出来た。VDT 業務を 1. 清浄空間で行なう、2. シックハウス内で行う職業的 VDT operator と非職業的 operator の眼機能を比較することにより研究が展開出来る。その際、現在安全とされているリン酸トリエステルの中でも有害である物質が考えられるので、今後研究し、operator の安全を期したい。最後に有機リン剤の慢性毒性に関する研究は日本の研究者に情報が極めて伝わりにくい状況にある。そこで必要と考えられる重要文献を選び一部に翻訳を加え紹介した。

○次に米国で失明率のトップは、加齢性黄斑変性症である。患者では合併症として加齢性黄斑変性症の疑いを有する例がある。その初期症状は中心部の眼のボケである。吉田、長岡らは、網膜・脈絡膜の血流をレーザードップラー方式で詳しく測定し SHS 患者には黄斑部支配の脈絡膜血管に血流の異常を示す例がある事を見出している。今後さらに、研究を進め本症の原因解明と治療の開発に繋げたい。

以上の研究が平成 15 年 4 月～平成 16 年 3 月までに行われた研究の主なるポイントである。本症の社会的重要性に鑑み日夜努力を惜しまずこの難解な疾患にチャレンジして成果を上げていただいた研究班員、研究協力者全員に心か

ら御礼申し上げます。また、種々なる助言を頂いた厚生労働省健康局生活衛生課
諸氏に御礼申し上げます。

主任研究者 石川 哲

I. 微量化学物質による生体反応の病態・
因果関係の解明（臨床・基礎）

1. VDT 業務とシックハウス症候群に関する予報的研究

北里大学医療衛生学部医療工学科	田中館明博
宮城厚生協会坂総合病院小児科	角田 和彦
国際医療福祉大学眼科	石川 均
北里研究所病院臨床環境医学センター	宮田 幹夫
	石川 哲

2. リン酸エステル類の多様で複雑な神経・精神毒性 —低容量・連続曝露および反復曝露の危険性の再評価に 向けて—

北里研究所病院臨床環境医学センター	石川 哲
-------------------	------

3. 最近の有機リン研究 (2002-2003) (翻訳と解説)

北里研究所病院臨床環境医学センター	石川 哲
	坂部 貢
	宮田 幹夫

4. 室内空気と関連する有機リン化合物及び殺虫剤の 慢性毒性—とくに神経毒性などを中心とした文献的考察—

北里研究所病院臨床環境医学センター	石川 哲
	坂部 貢
	宮田 幹夫

5. 小児の化学物質過敏症における消化管機能障害とくに 胃食道逆流症 (GERD) 発症機序の検討 —臨床的検討およびモデルマウスを用いた検討—

大阪府立母子保健総合医療センター消化器・内分泌科	位田 忍
	吉村 文一
北海道大学小児科	窪田 満
北里研究所病院臨床環境医学センター	坂部 貢

6. 環境クリーンルームを使用したシックハウス症候群の
負荷テストを中心とした検討

国立療養所南岡山病院アレルギー科 岡田 千春

7. シックハウス症候群における化学物質過敏症発症者と
非発症者の免疫機能に関する比較研究

国立高知病院臨床研究部（アレルギー科） 中村 陽一

8. 化学物質過敏症患者療養の経緯・経験と課題

横浜国立大学大学院 中井 里史

9. シックハウス症候群・MCS患者の診断・スクリーニング
用問診票の開発 –QEESIの問診票としての信頼性、
妥当性の検討–

尚絅学院大学生生活創造学科 北條 祥子

東北大学大学院工学研究科都市建築学 吉野 博

東京大学大学院医学研究科ストレス防御心身医学

熊野 宏昭

宮城厚生協会坂総合病院小児科

角田 和彦

平成15年度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）
「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、診断・治療対策に関する研究」
分担研究報告書

VDT 業務とシックハウス症候群に関する予報的研究

石川 哲1)、田中館 明博2)、角田和彦3)、宮田 幹夫4)、石川 均5)

1) 北里研究所病院臨床環境医学センター長 2) 北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学専攻助教授 3) 坂総合病院小児科医長 4) 北里研究所病院臨床環境医学センター客員部長 5) 国際医療福祉大学眼科助教授

研究要旨

目的：新築ビルに勤務するオフィス労働者にとってシックビル／ハウス症候群（SHS と略）と Visual Display Terminal 症候群（VDT と略）との関りは避けにくい重要な問題である。この両者の問題を共通に採り上げて研究した論文は現在まで非常に少ない。石川らは ERGONOMICS 33:787-798,1990 にその可能性を指摘し、Sundell は、Indoor Air 4:1-12,1994 に Sick & Damp-Building の職業的 VDT オペレーターの皮膚疾患、眼の乾燥、疲労問題につき報告している。VDT 症候群の典型例は 1.眼精疲労 2.頰肩腕症 3.精神的変化などを有する。その業務がシックハウス／ビル内で行なわれると、SHS の一種の負荷試験となり得る。

方法：従来の VDT 研究は患者のアンケート調査のみであり、信頼性が乏しかったので、これを他覚的表示が出来る方法を考案した。それは患者の近見反応：調節、輻湊、縮瞳記録である。過去に報告した装置は莫大で、実験室使用でこれを用いて外部で健診することは不可能であった。今回、浜松ホトニクスと共同で健診にも利用可能であり、かつ容易な「トライイリス」：両眼の調節刺激による、輻湊・調節性縮瞳を記録する装置を新たに開発した。

結果：「トライイリス」を用いて労働者の VDT 作業前後の調節性縮瞳変化を中心に研究した。今回の結果は予報的ではあるが、空気質の清浄な空間で VDT 労働する場合と、ホルムアルデヒド、トルエンなどが高値を示す可能性が考えられた条件下での VDT 作業者と比較したところ、その応答に差が見られる可能性が示唆された。

考察：調節・縮瞳は自律神経の機能と密接に関係している。この系に今回の症例は、まず最初に異常を来すことが考えられるので今後症例追加を行いその対策を講じたい。

A. 研究目的

Visual Display Terminal(VDT)業務は、空気質の control された空間にて行われるのが理想である。連続した業務でも一定の休養時間（1 時間の連続業務で 10 分程度の休息）を取る事が法的に推奨されている。しかし、一般家庭ではこの原則は殆ど遵守されていない。連続して業務を続け極端な眼精疲労を訴えたり、精神神経的な症状（対人恐怖、うつ症状）や、頸・肩・腕の痛み、しびれなどの症状を訴える症例もある。

もしも、VDT オペレーターの家がいわゆるシックハウスの場合、問題はさらに複雑になる事を知っていた。

Sundell,J(Karolinska 研究所)はこの問題の重要性を知り、1994 年に「Sick-building syndrome in office workers and facial skin symptoms among VDT workers in relation to building and room characteristics:two case-referent studies」と題する論文を Indoor Air に報告している。本邦においては、これまでこの問題に着目した総合的研究は皆無である。しかしシックハウス問題と VDT 業務（家庭内で VDT 業務に専念している者も含む）は共存する可能性があり両者の関係を研究することは今後の個人の健康保持のために研究しておかなければならない問題である。とくに両者共、症状は自律神経系を中心とする不定愁訴から始まる。他覚的所見からこれを捉えないと精神的な訴えではないかと処理されてしまう事が多い。眼

は感覚器の代表として、生体の外界入力 of 80%以上を司どっている。瞳孔括約筋、毛様体筋、毛様神経節そして中枢の Edinger-Westphal 核は豊富なコリン作動性支配で微量なコリンエステラーゼ抑制剤の作用でアセチルコリン蓄積がおこる。最も鋭敏なのは、調節、縮瞳、調節性輻輳であり、これが、シックハウス症候群などで、有機リンと接点がある患者の場合その異常を急性期、慢性期とも捉えることができる。これらは、有機リン剤が点眼薬として盛んに使用された 1980 年代に我々の研究を含め主に米国 New York 大学眼科教室に多くの研究がある。

今回新しく眼機能から、自律神経系の異常を検出可能な新装置を用い若干名の患者を検索し興味ある所見が得られたのでここに報告する。尚、装置の詳細はギリシャで開催された第 25 回国際瞳孔学会で約 30 分間にわたる討議が行われ国際的評価がなされた。そして日本では、第 78 回医科器械史研究学会で発表し、赤外線電子瞳孔計関連研究が平成 15 年度の研究賞を受賞する事が出来た。

B. 研究方法

検査には赤外線電子瞳孔計（浜松ホトニクス）と両眼開放屈折近点計 D'ACOMO（ワック社）を組み合わせた装置を使った。これは調節刺激による瞳孔反応、眼球運動の輻湊・開散が同時記録可能な装置である。

以下トライイリス（２）と称する。被検者は屈折異常以外に眼疾患のない矯正視力 1.0 以上、両眼視機能 100sec 以上（Titmus Stereo Test）の 20～30 歳、1. 健常男性 48 名（平均年齢 25.3 歳）でインフォームドコンセントを充分にとった後調節性縮瞳散瞳および誘発される眼球運動即ち輻輳・解散を記録した。方法は照度約 350 lux の部屋に 5 分間前順応し、オートレフラクトメータによる屈折検査、視力検査後、遠方完全屈折矯正下にてダコモイリスの指標を調節近点と遠方視 50cm 間で 0.3D/sec（準静的刺激）にて 3 往復させ、瞳孔反応、眼球運動を計測した。検査に習熟させるため、最初の検査は採用せず、2 回目のデータを出来るだけ採用した。

2. VDT 業務に 1 日 4 時間以上従事し、眼精疲労を中心に身体の異常を訴える 12 名、平均年齢 29.0 歳女性（内 3 名はシックハウス症候群が疑われた患者）、を測定した。これら患者のすべてが新しいビルに移り業務を行って 1 年以上経過した症例である。3 症例の気中濃度測定は行われている。3 例共新築、リフォームが行われ、ホルムアルデヒド(0.08ppm 以上)、トルエン(0.07ppm 以上)で基準値より上昇し、臨床的に頭痛、吐き気、めまい、肩、手を中心とする筋肉痛時に手、指先のしびれ感があり、全身の疲れ、集中力困難があった。これら症状は 1 日 4 時間以上の VDT 業務で強度の眼精疲労が出現し、瞬目過多を訴え業務が出来ない時もあった。現在ドライアイ、眼精疲労にて近くの眼科に通院治療を受けていた。

C. 研究結果

正常典型例の測定結果を記す。第 1 図は 25 歳男子 control の測定結果である。上から指標（Target）、右及び左の瞳孔反応（Pupil）及び眼球運動（Eye Movement）右及び左を示す。この症例では調節刺激は眼前 7.0cm から 50cm の間を 3 往復させ測定が行われている。左右の瞳孔は揃って指標が近付くと縮瞳し（下向き）、遠ざかると上向きのカーブを描いている。眼球運動は右左指標及び瞳孔の動きとバランスしながら輻湊・開散運動が得られている。縦の細かい線は本検査中に見られる瞬目（16 回）状態を示す。この症例（第 2 図）はホルムアルデヒドの値が夏の測定時には、基準値約 2.0 倍以上でトルエンも 1.5 倍以上を示した症例で床のシロアリ対策も行っている家に居住している。徹底した換気、改築等の対策をとったため冬期にはほとんどホルムアルデヒド、トルエンが基準値以下に低下した症例の検査結果である。本人は Computer プログラマーを志向している。血液のとくに血球コリンエステラーゼ値が低下していた症例である。第 2 図に示すように夏の測定では極めて瞬目が多く同じ調節刺激を与えても瞳孔反応の縮瞳振幅が小さい（縮瞳率 34%）。輻湊開散反応は正常に認められるので瞳孔を中心とする副交感神経系の自律神経障害であることがわかった。Computer 業務は、毎日数時間多忙時は 10 時間以上行っていた。その後同様の測定を試みたが瞬目が多く検査不可能で

あった。第3図は種々なる室内対策を打ち、症状が改善された室内条件のもとに測定された結果でほぼ正常に近い反応が記録されている。第2図及び3を比較すれば明らかのようにほとんど正常と区別出来ないカーブに戻っている。このように波形特に調節性縮瞳がVDTとSHS症候群の両方を有すると考えられる3症例の変化はかなり強いと考えられた。以下3回の縮瞳率を平均し%で表し図表にプロットし正常者と比較した。その結果を図4に示した。縮瞳率を(3回平均)縦軸に%でとり、横軸に年齢を示した。各年齢ごとに11~13名の正常者を測定し縮瞳率の年齢別カーブを示した。縦線は平均値及び標準偏差を示している。図中大きな丸(●)はシックハウスまたはシックビルディングに住みVDT症候群が考えられた症例の瞳孔縮瞳率である。図中小さな(●)はVDT症候群のみが疑われた例である。縮瞳率は年齢により正常者でも約48%~32%まで低下するがVDT症候群を合併する症例では、27%~約19%まで低下し他のVDT症候群のみの症例に比して、この差は有意な低下であった($P<0.01$)。

以上をまとめて模式的に示したものが第5図右、左、である。本報告書の有機リンのReviewで別に記したが、我々の日常オフィス内では多種類の化学物質に囲まれて生活している。その中には建築と関連する室内汚染物質、什器よりの汚染物質、電子部品よりの汚染物質さらに難燃剤からの汚染物質などさまざまなものがある。これら物

質が同一の部屋で多数同時に用いられると個々には極めて微量な物質しか発生させない機器でも多数の機器が同時に使用される職場環境の場合、室内の汚染レベルは必然的に上昇する。図左。最近欧州でリン酸トリエステルなどを問題とし始めたのはこのためである。これらの人体毒性は、Triorthocresyl Phosphate(TOCP)以外その詳細は不明である。しかしReviewで記した通り、Acetylcholine esterase抑制以外に有機リン剤は生体の脳内伝達物質を変調させる作用を有することは当然考慮されねばならない。従ってそれらの職場では、広く窓を開けるか、換気を十分に必要がある。慢性かつ微量な接触で特に小児に何等かの神経毒性を発現させる可能性が考えられる。第5図右に示すように過敏性反応を有する患者の産業能率を向上させるためにデンマーク工科大学で行われているように外部からのフレッシュエアーをオペレーターに常時吸引させながらcomputer業務を行うと産業能率が上昇し、企業収益が上がる可能性がある」と指摘している。日本でもそろそろ、その時期に来ているかもしれない。

D. 考察

近年VDT症候群、シックハウス症候群の研究は日本でもかなり進歩してきた。同時にIT関連技術・機器の進歩も目覚ましくそれらによる健康影響も懸念されるようになってきた。コンピュータの出現と共に我々は新たな時代に入り、種々なる現代病

と向き合うこととなった。コンピュータ画面を見続けることにより生ずる VDT 症候群では、眼が 1 極集中し最も負荷の大きな器官となっているが、それを通じて種々な全身症状が出現する。それらは手先のしびれ、こわばり肩の痛みなどの頸肩腕症候群、胃のもたれ、胃液の逆流、下痢などの消化器系異常、循環器症状である胸部圧迫感、動悸、さらに精神神経症状として対人の不安、抑うつ、集中力困難（テクノストレス症候群）などの症状も出現する。眼症状としてはドライアイ、涙液分泌低下、眼痛、角膜障害、眼圧上昇などの症状も報告されている。一般臨床家は第一線でこれら患者と接することとなる。コンピュータ関連の疾患名も VDT 症候群、テクノストレス症候群、IT 症候群などと機器進歩と共に病名変化が見られる。シックビルディング症候群にはじまりシックハウス症候群、化学物質過敏症、低用量化学物質過敏反応云々と病名が次々と変化して行くのも現代疾患の 1 つの傾向を示しているかもしれない。これは米国でも同様である。これら患者で、自律神経系の反応を正確に反映し定量可能な系が近見反応系である。つまり、調節、瞳孔、輻輳系に異常が出現することが重要である。我々は上述の症状をより定量化する試みを企て今回の機器が開発された。本装置は数値で正常・異常かを表すことが出来る。勿論世界にはまだこの機種はない。少し専門的になるが、従来から調節、瞳孔反応の障害程度を定量化するため赤外線オプトメータと赤外線電子瞳孔計を組み合わ

せた機器が用いられてきた。本機器は内部指標の準静的刺激を用いその際に生じる調節、瞳孔径の変化を同時に測定するものである。（1）土屋らは同機器を用い調節負荷後の瞳孔の戻り方を基準にして、瞳孔反応を正常、散瞳遅延、縮瞳保持型に分類し重症の VDT 症候群では、しばしば散瞳遅延、縮瞳保持のタイプが出現することを報告した。（3）。また中村らは同様の測定機器で調節安静位の近方化、近方調節時の過剰調節、遠方調節時の調節弛緩の遅れを報告している（4）。これに P-EOG（Photoelectric-Oculography）を用い眼球運動、すなわち輻輳、解散を同時記録し近見反応すべてを測定した報告を石川、小嶋らが行っている（5）（6）。しかし現在まで報告された論文のほとんどは内部指標であり、測定が片眼性である点、近見反応のうちの調節、瞳孔の同時測定が出来ても、同時に輻輳反応が加味されていない点が問題であった。同じ患者でも眼が疲れた時 1. 輻輳が障害される 2. 瞳孔が障害される 3. 両者が障害される患者があり、各々を、区別することが必要であったが、不可能であった。この度ダコモ定屈折近点計に赤外線電子瞳孔計を組み合わせることで、両眼開放しかも外部指標を用いてほとんど日常視に近い状態で調節を刺激し、調節による瞳孔反応、輻輳反応を正確に測定することが可能となり、広範囲な臨床応用が期待出来る。今回の実験からデータは示さなかったが VDT 患者では、症例により、指標に先んじて縮