

- ①検査の目的。
- ②検査の内容。
- ③安全性及び考えられる不都合。
- ④参加の同意や中途での中止は本人の自由であり、それによって何ら不利益は受けないこと。ただし、器材は中断した場合にも返却してもらうこと。
- ⑤本検査は研究段階のものであるため、検査に係る費用は研究者が負担すること。
- ⑥名前や個人が特定できる情報は、本研究結果の報告の際にも公表しないこと。
- ⑦結果は本人に知らせ、治療にも役立てること。

## 2. 装置

ホルター心電図型の記録装置 (AMX720、日本光電) を用いて、心拍変動 (心電図)・体動 (アクチグラフ) を評価した (ただし、今回解析対象にしたのは心拍変動のみ)。一週間連続で電極を装着するが、シックハウス症候群の患者はアレルギー性皮膚炎を合併していることが多いため、2種類の電極シールを用意した。電極、電極固定用テープともに匂いはないわけではないが、電極とテープの匂いのために測定を中断せざるを得なかった患者はいなかった。

## 3. 評価手順

### 〔患者群〕

機材の装着に先立ち、精神疾患の合併の有無を評価するため、精神疾患簡易構造面接法 (M.I.N.I.; Mini International Neuropsychiatric Interview) [17]を行った。

1週間のうちに機材を装着するのが困難となるような行事が特になくことを確認したあ

と、機材の装着を依頼した。これは旅行に行くなど、日常と違う環境で測定すると、暴露する化学物質や症状の出方に違いがあると思われることと、正装をする場合などは機材を装着するのがふさわしくないためである。

1週間、入浴時以外は常に AMX-720 を携帯するよう依頼し、心拍と体動の記録を行った。なお、電子日記では、午前午後 1 回アラーム音が鳴った時 (症状非自覚時) と症状出現時に、すべての項目に回答してもらったが、今回の SPWVD 法による心拍変動の解析では、電子日記に回答した直後のデータを用いた。

### 〔コントロール群〕

患者群と同様に M.I.N.I.を行った後、AMX-720 を装着し、1週間の心拍と体動の記録を行った。電子日記へは、すべての症状項目に 1 日 4~5 回答してもらった。

## 4. データ解析

### 〔SPWVD 法〕

R-R 間隔データの処理と解析を以下の通り実施した。患者群 11 名、コントロール群 11 名を対象にして、電子日記記録開始前 1 分から開始後 10 分までのデータ (実際は、開始後約 9 分間のデータ) を解析。

- ①R-R 間隔の時系列データを 2Hz で再サンプリングした後、線形トレンドを除去した。
- ②128 の周波数区間にわたって、0.5 秒おきにパワースペクトラムを計算し、64 秒ごとにその平均を計算。
- ③低周波領域 (LF、0.04-0.15 Hz) と高周波領域 (HF、0.15-0.40 Hz) のパワーと、交感神経活動との関連が報告されている LF/HF を

計算した。

④さらに、以下の2つのパラメータによって評価した。(1) Instant center frequency (ICF) in LF: LF領域で、パワーで重み付けをした平均周波数で、低くなると交感神経の賦活を意味する。(2) Local maximum power and frequency in LF and HF: LF及びHF領域の中で最もパワーが大きくなる区間とその周波数。

⑤統計解析に関しては、線形混合モデルによる解析を行い、患者群内で症状自覚時とアラーム時、患者群とコントロール群間でアラーム時同士を比較。

#### 〔CGSA法〕

R-R間隔データの処理と解析を以下の通り実施した。患者群12名、コントロール群9名で、覚醒している日中の連続した6時間と睡眠中の連続した3時間のRR間隔時系列データを対象として解析を行った。

- ① R-R間隔の時系列データを4Hzで再サンプリング後、線形トレンドを除去。
- ②粗視化スペクトル解析で周期成分とフラクタル成分に分解した。
- ③周期成分については、低周波領域(LF、0.04-0.15 Hz)と高周波領域(HF、0.15-0.40 Hz)のパワーを求め、交感神経活動との関連が報告されているLF/HFも計算した。
- ④フラクタル成分については2つのパラメータによって評価した。(1)心拍変動のパワーの総和におけるフラクタル成分の割合(%Fractal)。(2)スペクトルパワーと周波数を両対数プロットして得た直線回帰の傾きの絶対値であるスペクトル指数 $\beta$ 。

⑤統計解析に関しては、反復測定分散分析を行い、グループの主効果、時間帯の主効果および両者の交互作用を検討した。

#### D. 研究結果

##### 1. M.I.N.I.の現在および過去の診断 (Table 2)

患者群のA-1においてパニック障害、A-8で社会不安障害、A-9で大うつ病、A-12で大うつ病と強迫性障害、A-13でパニック障害の既往が認められた。パニック障害とは突発的な不安発作を繰り返す病態である。また、A-2、A-5~9とA-11、A-14~18の12名は、パニック障害の既往のない広場恐怖の診断基準を満たした。

##### 2. SPWVD法による解析結果

症状非自覚時(アラーム時)では、患者群とコントロール群の間で有意差を認めた項目はなかった。症状出現時の結果は以下の通りであり、それぞれカッコ内が考えられる自律神経系の変化である。

Fig.1 心拍数: ↑ (交感系↑、副交感系↓)

Fig.2 HF: 時間とともに↑ (副交感系)

Fig.3 LF/HF: ↓ (副交感系↑)

Fig.4 LFの瞬間中心周波数: 最初は↓だが、時間とともに↑ (副交感系↑)

Fig.5 LFの局所最大パワー: 時間とともに↑ (交感系↑、副交感系↑)

Fig.6 HFの局所パワーの周波数: 最初はやや↑だが、時間とともに↓ (呼吸数↓)

##### 3. CGSA法による解析結果

LF、HFなどの周期成分で、患者群とコントロール群の間で有意差を認めたものはなかった (Table 3)。

フラクタル指数 $\beta$ は、日中、夜間を通して患者群の方で大きな値であった (Fig.7)

#### E. 考察

SPWVD 法による解析では、以下の結果が得られた。症状非自覚時 (アラーム時) では、患者群とコントロール群の間で有意差を認められた項目はなかった。症状自覚時では非自覚時と比べて、呼吸数が低下し、交感神経系も副交感神経系ともに賦活されたが、特に後者の賦活が大きかった。これらは、自覚症状の解析結果と共通するものであり、「多様な症状が、低濃度の多様な化学物質に反応して多臓器に起こり、化学物質を回避することによって症状が消失する」という本病態の定義が、自律神経の面からも確認されたことになる。

CGSA 法による解析では、以下の結果が得られた。LF、HF などの周期成分で、患者群とコントロール群の間で有意差を認めたものはなかった。このことは、平均的な自律神経系の状態には患者群と健常者群で大きな違いがないことを示唆しており、1日の大部分を占める症状非自覚時の SPWVD 法による解析結果と一致している。しかし、その一方で、フラクタル指数 $\beta$ は、日中、夜間を通して患者群の方で大きな値を取り、長期的に見て心拍のホメオスタシスを維持する力が弱いことが示唆された。

#### 【質的研究による検討】

#### F. 目的

以前、われわれは、ストレスモデルに則って、MCS 患者と健常者のコントロールを対象

にした質問紙と面接による調査研究を実施した[8]。その結果、以下が明らかになった。

- ①発症および経過に関わる特徴的なパーソナリティやストレス対処スタイルなどの個人差要因は認められなかったが、「喫煙・飲酒の習慣が少ない」という個人差要因の関与が認められた。
- ②発症後は、診断基準と矛盾しない身体・精神症状のほか、自覚するストレスが明らかに高かった。
- ③精神疾患の合併は 89%あり、身体表現性障害、不安障害、気分障害が多く認められた。
- ④化学物質の暴露と発症との因果関係の有無で分けられるサブグループの存在が示唆された。

しかし、その一方で、以下の問題点が未解決のまま残った。

- ①発症前のストレス度は患者群で高い傾向は見られたものの、有意差は認めなかった。しかし、ストレス評価が過去1年間に限っており、発症前の包括的なストレス評価は出来ていないため、心理社会的ストレスが発症に関与しないとは言い切れない。
- ②精神疾患の合併は 89%と多かったが、これは身体表現性障害の診断をする際、MCS を既知の身体疾患としないという前提で診断したためであり、MCS をどう捉えていくかという問題が残っている。
- ③化学物質の暴露と発症との因果関係の有無で分けられるサブグループの存在が示唆されたが、その実態は明らかにされていない。そこで、これらの問題点に取り組む一つの方法として、文化や社会、それを構成する人

間、その活動など、複雑で曖昧な存在を理解するための方法として近年（1990年代～）評価されてきており、「文化人類学・社会学・歴史学・教育学・心理学・看護学・心身医学」などの領域で積極的に用いられるようになってきている質的研究法を活用したい。

諸変数の測定に基づく量的研究における研究計画・仮説の立て方・データの解釈には、研究者の利害関心や社会文化的な背景などさまざまな影響が及ぼされ、実は厳密な客観性を持つとはいえない面がある。すなわち、研究対象を統制した上で注目する変数を測定しようとする量的研究には、その方法論自体が内包する限界があるが、以下のような基本的特徴によって、その限界が生じる前提を一度取り払おうとするのが質的研究である。

- ①研究対象に対する方法と理論の適切性。
- ②研究対象者の視点と、その多様性。
- ③研究者による自己と研究に関する反省。
- ④アプローチと方法の多様性。

質的研究には以下の利点があるとされ、これらによって、既存の量的研究の限界を超えることが可能になる。しかし、その目的は新たな作業仮説の構築であり、その構築がなされた後は、新たな観点からの量的研究に進むことになる。

- ①研究者と研究対象者との“常識”が異なるような場合に威力を発揮する。
- ②「イーミックな見方」すなわち「対象とする人々自身の経験のリアリティー、内部者の視点」を重視する。
- ③対象を深く理解してから仮説理論を生成する手続きをとるため、量的研究では得られ

ない詳細な情報が得られる。

- ④研究者が推測したり仮定しうる状況を超える（研究者の常識を超える）仮説生成が出来る。
- ⑤文化や社会、それを構成する人間、その活動など、複雑で曖昧な存在を理解するための方法である。

本研究では、心身医学的観点から MCS とストレス性要因との関わりの解明を試みた量的研究の限界を自覚し、MCS と診断された患者がその「病い」をどのように経験しているか、心理・社会・文化的側面から検討し、以下の点を明らかにする。(1)発症前の化学物質の暴露、心理社会的ストレスをどのように経験し、どのような意味付けをしているか。(2)発症および経過について、どのような「病い」を経験し、どのような説明モデルを持っているか。(3)量的研究で示唆されたサブグループの違いによって、「病い」の経験はどのように異なるか。

## G. 研究方法

現時点での計画の概略を以下に書き記す。

対象：EMA 研究の対象にした MCS 患者 14 名のうち、聞き取り調査の同意が得られた者。

調査方法：自由会話方式を取り入れた、1対1による直接面接法で、半構造的インタビュー方式による聞き取り調査。予め研究同意書と QEESI の質問を郵送し、記入後返送してもらう。

場所：自宅あるいはクリーンルーム以外の喫茶店など（患者の日常生活の場に近い所で、対象者の指定する場所に研究者が出向く）。

時間：一人あたり 60 分～180 分、謝金：5 千円程度。

期間：2005 年 4 月～9 月。

インタビュアー：鈴木勝己（医療人類学専攻）・辻内優子（心療内科医）

分析方法：グラウンデッド・セオリー・アプローチを用いる[18]。

グラウンデッド・セオリーの特徴は以下の通りである。

- ①主な特徴は、データからの理論の生成。
- ②理論的感受性：データに含まれる意味を見出す、研究者の敏感さと気づき。
- ③理論的对象選択：引き出され関連付けられる概念に基づいて、あるいは発展していく理論に導かれて選ばれる、対象選択。
- ④コード化とカテゴリー化。
- ⑤継続比較：それぞれのデータが他のデータのすべてと比較されるような、質的データ分析。
- ⑥データとしての文献の使用。
- ⑦理論への統合。
- ⑧理論メモとフィールド記録を書くこと。

## H. 来年度の計画

来年度は、最終年度として、まず、20～30 人の MCS 患者を対象に体動のデータを収集・解析するとともに、5～10 人の MCS 患者を対象に心拍変動のデータを収集・解析する。そして、これまでに得られた健常者には見られない体動や心拍変動（フラクタル指数  $\beta$ ）の所見が、条件付けによる病態とする主張の反証となりうる程度のものかどうかを確認する。そして、その一方で、上記の質的研究の

計画にしたがって、患者が体験する病としての MSC をもう一度掘り下げる。そして、それによって、本病態の疾患概念自体をさらに洗練していくことができないかどうかを検討するとともに、本症患者の援助に関しても有用な情報を得ることを目標としたい。

## I. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Saito M, Kumano H, Yoshiuchi K, Kokubo N, Ohashi K, Yamamoto Y, Shinohara N, Yanagisawa Y, Sakabe K, Miyata M, Ishikawa S, Kuboki T: Symptom Profile of Multiple Chemical Sensitivity in Actual Life. *Psychosom Med* 67:318-325, 2005

2) Hojo S, Kumano H, Yoshino H, Kakuta K, Ishikawa S: Application of Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory (QEESI©) for Japanese population: study of reliability and validity of the questionnaire. *Toxicol Ind Health* 19:41-49, 2003

3) Hojo S, Yoshino H, Kumano H, Kakuta K, Miyata M, Sakabe K, Matsui T, Ikeda K, Nozaki A, Ishikawa S: Use of QEESI© questionnaire for a screening study in Japan. *Toxicol Ind Health*, in press

### 2. 学会発表

1) Yoshiuchi K, Saito M, Kumano H, Kikuchi H, Ishizawa T, Ohashi K, Yamamoto Y, Kuboki T: Fractal analysis of heart rate variability in natural settings in patients with multiple chemical sensitivity syndrome. 7th International Conference on Chronic Fatigue Syndrome,

Fibromyalgia and Other Related Illnesses (Madison), October, 2004

2) 熊野宏昭, 齊藤麻里子, 吉内一浩, 久保木富房: 化学物質過敏症患者の日常生活の症状プロフィールの検討. 第16回日本アレルギー学会春季臨床大会, 2004

#### 謝辞

今回の研究を進めるにあたり御尽力頂きました北里研究所病院臨床環境医学センター長・石川哲先生、北里研究所病院アレルギー科化学物質過敏症外来前部長・宮田幹夫先生、同外来視機能訓練士・松井孝子様、北里大学薬学部公衆衛生学・坂部貢教授、東京大学大学院教育学研究科身体教育学・山本義春教授、大橋恭子様、青柳直子様、小久保奈緒美様、東京大学大学院新領域創成科学研究科環境学・柳沢幸雄教授、篠原直秀様に深謝いたします。

#### 参考文献

1. Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 1987;2:655-61.
2. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Arch Environ Health* 1999;54:147-9.
3. Miller CS, Prihoda TJ. The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol Ind Health* 1999;15:370-85.
4. Stone AA, Shiffman S. Ecological momentary assessment (EMA) in a behavioral medicine. *Ann Behav Med* 1994;16:199-202.
5. Stone AA, Broderick JE, Shiffman SS, Schwartz JE. Understanding recall of weekly pain from a momentary assessment perspective: absolute agreement, between- and within-person consistency, and judged change in weekly pain. *Pain* 2004;107:61-69.
6. Tsujiuchi Y, Kumano H, Yoshiuchi K, Tsujiuchi T, Nakao M, Kuboki T, Okano T. A study on multiple chemical sensitivities from psychosomatic perspectives. *Jpn J Psychosom Med* 2002;42:205-216.
7. Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 1996;58:38-49.
8. Black DW, Okiishi C, Gabel J, Schlosser S. Psychiatric illness in the first-degree relatives of persons reporting multiple chemical sensitivities. *Toxicol Ind Health* 1999;15:410-4.
9. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient non-compliance with paper diaries. *BMJ* 2002;324:1193-4.
10. Staudenmayer H, Selner JC, Buhr MP. Double-blind provocation chamber challenges in 20 patients presenting with "multiple chemical sensitivity". *Regul Toxicol Pharmacol* 1993;18:44-53.
11. Leznoff A. Provocative challenges in patients with multiple chemical sensitivity. *J Allergy*

- Clin Immunol 1997;99:438-42.
12. Hummel T, Roscher S, Jaumann MP, Kobal G.  
Intranasal chemoreception in patients with multiple chemical sensitivities: a double-blind investigation. Regul Toxicol Pharmacol 1996;24(1 Pt 2):S79-86.
  13. Shinohara N, Mizukoshi A, Yanagisawa Y.  
Identification of responsible volatile chemicals that induce hypersensitive reactions to multiple chemical sensitivity patients. J Expo Anal Environ Epidemiol 2004;14:84-91.
  14. Novak P, Novak V. Time/frequency mapping of the heart rate, blood pressure and respiratory signals. Med Biol Eng Comput 1993;31:103-110.
  15. Yamamoto Y, Hughson RL: Extracting fractal components from time series. Physica D 1993;68:250-264.
  16. 石川哲他:【化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity; MCS)】 化学物質過敏症 診断基準・診断に必要な検査法. アレルギー・免疫, 6(7): 990-998,1999.
  17. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
  27. 木下康仁: グラウンデッド・セオリー・アプローチの実践—質的研究への誘い. 弘文堂, 東京, 2003.

**Table 1. Demographic Data of MCS Subjects and Controls Who Underwent the One-week Measurement of Symptoms and Chemical Exposure**

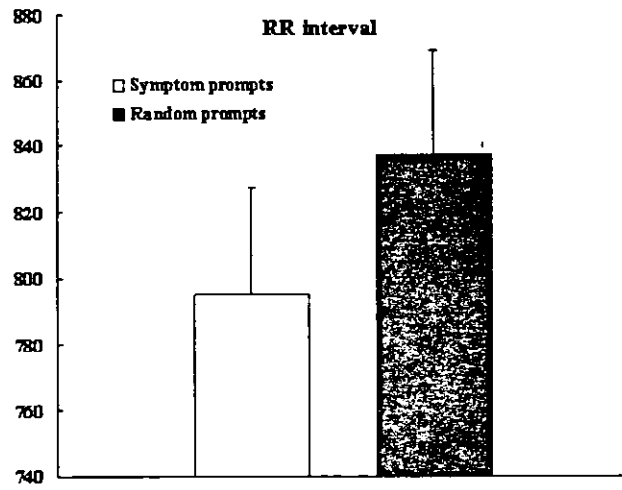
		MCS subjects (n=14 )	Controls (n=12)
Gender	Male	7	2
	Female	7	10
Education	≤ 16 years	6	6
	12-16 years	4	4
	≥ 12 years	4	3
Occupation	(+)	9	8
	(-)	5	4
Marriage	(+)	10	9
	(-)	4	3
Age	mean ± SD	38.2±7.6	36.2±6.5
	range	23 - 53	26 - 48



**Table 2. Profiles of the MCS Subjects, Including Identifiable Onset, Psychiatric Comorbidity, and Participation in One-week Measurement**

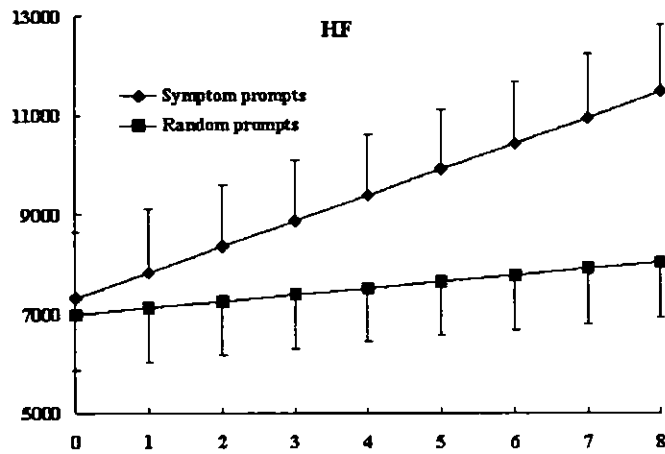
Patient	Identifiable Onset	Psychiatric Comorbidity	Participation
A1	(-)	Panic disorder with agoraphobia	(-)
A2	Moving into a new house	Agoraphobia	(+)
A3	Use of chemicals in the office	(-)	(+)
A4	Use of chemicals in the office	(-)	(+)
A5	Moving into a new house	Agoraphobia	(+)
A6	Use of chemicals in the office	Agoraphobia	(+)
A7	(-)	Agoraphobia	(+)
A8	(-)	Social anxiety disorder, Agoraphobia	(+)
A9	Use of chemicals in the office	Major depression, Agoraphobia	(+)
A10	(-)	(-)	(+)
A11	Moving into a new office	Agoraphobia	(+)
A12	Moving into a new office	Major depression, Obsessive compulsive disorder	(-)
A13	Moving into a new office	Panic disorder (lifetime) with agoraphobia(+)	
A14	Moving into a new house	Agoraphobia	(+)
A15	Moving into a new office	Agoraphobia	(+)
A16	Moving into a new house	Agoraphobia	(+)
A17	Use of chemicals in the office	Agoraphobia	(-)
A18	Moving into a new house	Agoraphobia	(-)

**Fig.1 SPWVD法(1)**



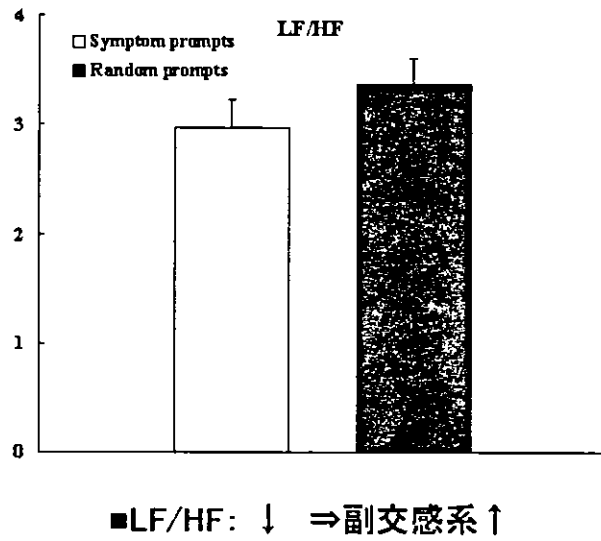
■心拍数: ↑ ⇒交感系↑、副交感系↓

**Fig.2 SPWVD法(2)**

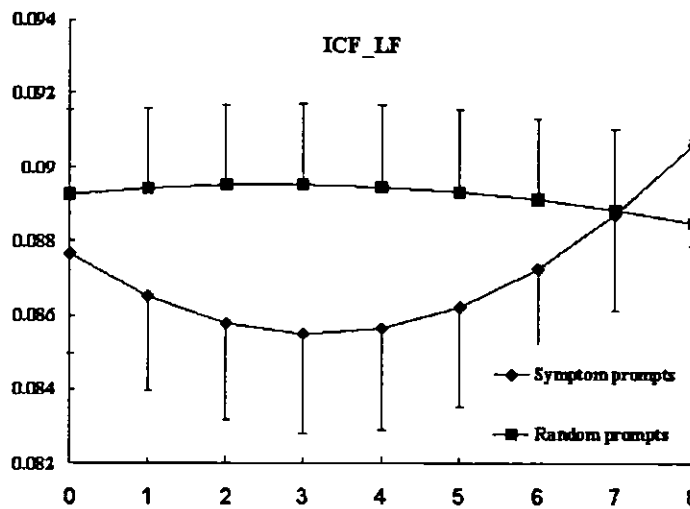


■HF: 時間とともに↑ ⇒副交感系↑

**Fig.3 SPWVD法(3)**

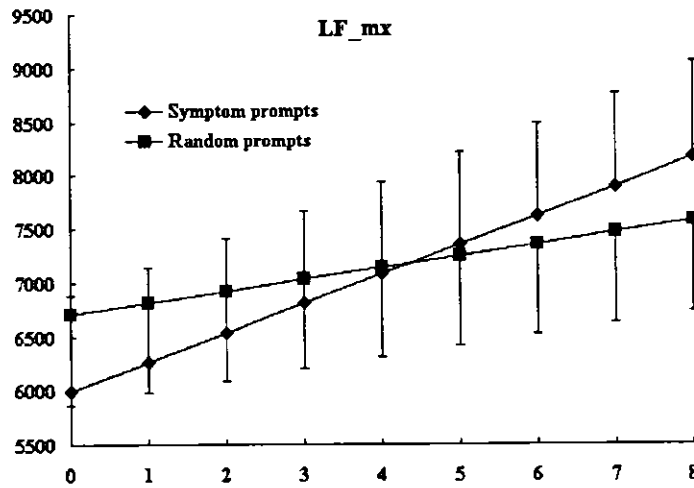


**Fig.4 SPWVD法(4)**



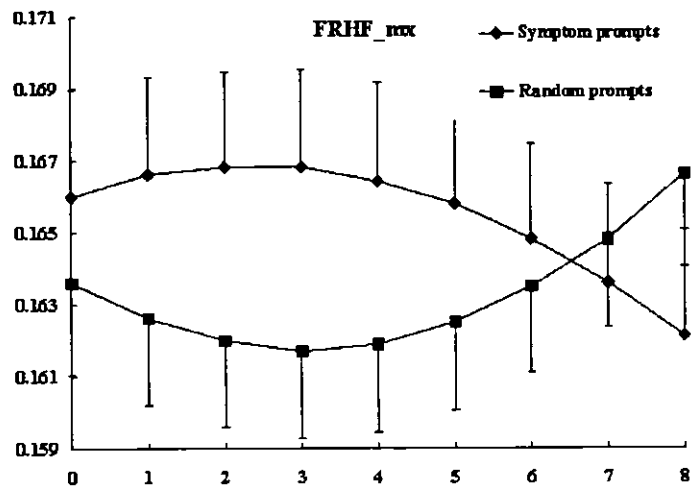
■ LFの瞬間中心周波数: 時間とともに ↑ ⇒ 副交感系 ↑

**Fig.5 SPWVD法(5)**



■LFの局所最大パワー: 時間とともに↑ ⇒交感系↑、副交感系↑

**Fig.6 SPWVD法(6)**



■HFの局所パワーの周波数: 時間とともに↓ ⇒呼吸数↓

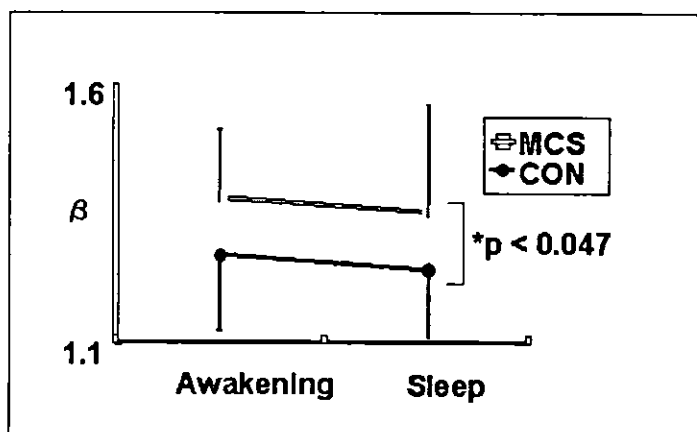
### Table 3 CGSA法(1)

	MCS		Control	
	awake Mean (SD)	sleep Mean (SD)	awake Mean (SD)	sleep Mean (SD)
RRI (msec)	750.7 (94.7)	989.1 (159.9)	752.0 (152.1)	971.9 (186.4)
LF power (msec <sup>2</sup> )	100.4 (84.0)	77.8 (84.9)	113.1 (84.31)	156.5 (175.0)
HF power (msec <sup>2</sup> )*	38.6 (43.2)	236.4 (316.5)	64.0 (101.4)	371.4 (653.5)
Total power (msec <sup>2</sup> )	4601.8 (1484.2)	7912.5 (8631.0)	8867.6 (9811.5)	8793.8 (8230.5)
%Fractal	79.2 (85.9)	79.2 (74.8)	85.2 (99.8)	80.6 (85.1)
$\beta$ #	1.38 (0.13)	1.35 (0.20)	1.27 (0.15)	1.24 (0.13)

# p < 0.05 for the main effect of group.

\* p < 0.01 for the main effect of awakening or sleep.

### Fig.7 CGSA法(2)



患者群とコントロール群の覚醒時と睡眠時のスペクトル指数  $\beta$ 。

# VII. 曝露負荷試験における有用な生理学的 パラメーターの検討

北里大学薬学部公衆衛生学  
北里研究所病院臨床環境医学センター

坂部 貢

分担研究報告書

曝露負荷検査における有用な生理学的パラメーターの検討

—2 チャンネル近赤外線酸素モニター装置を用いた脳血流量の変動とその評価について—

分担研究者 北里大学・薬学部・公衆衛生学・教授

北里研究所病院・臨床環境医学センター・部長

坂 部 貢

研究要旨

微量化学物質に対して過敏性を有すると判断された被験者に対して、二重盲検法による微量化学物質曝露負荷試験を施行、主として施行時の自覚症状の変動・脳血流量の変動について評価した。

混合負荷曝露前後の自覚症状の解析では、7名中、プラセボ負荷では、負荷前後における自覚症状スコアの有意な差が認められず、曝露1回目、曝露2回目のみで、自覚症状スコアの有意な差が認められる「Type1」に相当するものは、0名であった。また、プラセボ負荷では、負荷前後における自覚症状スコアの有意な差が認められず、曝露1回目あるいは曝露2回目のどちらかで、自覚症状スコアの有意な差が認められる、いわば「不完全なType1」が、3名、プラセボ負荷のみで、自覚症状スコアの有意な差が認められる「Type4」に相当したものは、0名、いずれの負荷においても自覚症状スコアに有意な差が認められない「Type3」に相当したものが4名であった。以上の結果から、プラセボ負荷においては、症状の出現・悪化は認めないが、混合負荷においてのみ自覚症状の出現・悪化が認められた症例が存在したものの(曝露1回目・曝露2回目の再現性に乏しい不完全な症例も含めて)、日常的に化学物質に対して過敏性を有すると自覚している被験者の特徴を捉えるのに、ホルムアルデヒド単独負荷と比較して、ホルムアルデヒド+トルエン混合負荷が、より有利であるという結果を得ることは出来なかった。

前述の曝露負荷に対する自覚症状の解析結果は、曝露の有無と自覚症状の変動に、一定の相関を認めることが困難であることを示していたが、曝露負荷前、曝露中における脳血流量の変動に関しては、前頭部ならびに後頭部の2部位において脳血流量の変動を解析することにより、曝露負荷に伴う生理変動をある程度評価することが可能であると判断された。即ち、複数の部位を測定する事により、1部位のみでは、見逃される可能性の生理変動をより捉えやすくなることが示唆された。

日常的に化学物質に対して過敏性を有すると自覚している多種多様な愁訴を呈する集団から、それらの愁訴が、微量化学曝露がどの程度関与しているかについて、高い信頼性をもって評価するのは、曝露負荷前後における自覚症状の比較のみでは、困難であることを今回の結果は示していると判断できる。よって、曝露負荷による生体の過敏性応答を定量的かつ科学的に評価する必要性があると考えられ、今回の2チャンネルNIROによる脳血流量の変動評価に期待が持たれた。

## A. 研究目的

微量化学物質によるシックハウス症候群における化学物質過敏状態に対する客観的評価法について、平成 12 年度より開始された本研究班において検討が重ねられてきた。これまで、微量化学物質に対して過敏性を有すると判断された被験者に対して、二重盲検法による微量ホルムアルデヒド曝露負荷試験を施行、施行時の脳血流量の変動、各種バイタルの変動について、年度毎に結果を評価し検討を重ねてきた。その理由は、曝露負荷中、負荷後の自覚症状の変動（主として増強）のみの評価では、医学統計学的評価に耐えうる一定の傾向を示さなかったことから、自覚症状の評価だけではなく、他覚的検査において曝露前・中・後の生理学的変動を捉えることが必要と判断されたからである。

そこで平成 12 年度より開始された本研究では、微量化学物質に対する過敏性を有する患者では、SPECT、PET などの画像上、脳血流量の大きな変動が認められることが、本邦・諸外国から報告されていることを踏まえ、近赤外線酸素モニター装置（NIRO）を用いて負荷前・中・後における脳血流量の変動について評価を行ってきた。そこで本年度は、これまでの研究結果・班会議において今後の課題としてあげられた種々の指摘・示唆を踏まえ、まず曝露のデザインを 1 物質負荷ではなく、より現実の空気環境・空気質に近い複数化学物質混合同時負荷とし、また負荷時間の延長も行った。同時にこれまでの研究と同様、負荷前・中・後における脳血流量変動は NIRO を用いて評価したが、これまでの前頭部における脳血流量の変動評価だけではなく、後頭部の血流変動も同時に記録し、より詳細な検討を行った。

## B. 研究方法

微量化学物質による過敏性状態を自覚している被験者に微量曝露負荷試験を、化学的に清浄な空間（クリーンルーム）で二重盲検法により施行し、それによって引き起こされる脳血流量の変動、その他のバイタル所見の変動を検討した。

### (1) 施設

研究を実施した施設はこれまでと同様、化学的清浄空間の準備が可能な社団法人北里研究所・北里研究所病院内に設置されている臨床環境医学センターとした。

### (2) 対象

被験者は、何らかの居住環境の悪化によりシックハウス症候群と診断された 7 名（以下、患者という）とした。

また被験者の年齢は、曝露負荷試験が侵襲性検査であることから、本研究に対して十分な理解と同意が可能な 20 歳以上とし、また加齢性要素を比較的考慮する必要性の少ない 50 歳代までとし、本症候群によって社会生活が極めて制限されている者は対象としなかった。本症候群の診断は、北里研究所病院臨床環境医学センターに所属する複数の医師が行い、第三者の医師による被験者としての妥当性について判定を得て選択した。この第三者の医師としての判断は、アレルギー科専門医に委任した。

また心療内科あるいは精神神経科の対象となる患者を除外するために、複数の心療内科・精神神経科の専門医の診察を受けた。すなわち、研究開始時の対象選定にあたり、精神疾患の有無についての判定を行い、精神疾患を除外した。

またすべての被験者に、本微量曝露負荷試験の目的と方法を詳しく説明し、十分なインフォームドコンセントを得た後に曝露負荷試験を行うこととした。被験者は、負荷試験後の体調等によっては、任意に本研究から離脱出来る事とした。また本研究の実施については、事前に北里研究所病院倫理委員会において研究内容について説明がなされ、十分な審議を経て承認を得た。

### (3) 負荷ガス条件

負荷物質はホルムアルデヒドおよびトルエンの混合負荷とした。

負荷濃度は下記の通りである。

・ホルムアルデヒド 20ppb およびトルエン 18ppb、プラセボ：0ppb

ホルムアルデヒドおよびトルエンの設定濃度は、室内における揮発性有機化合物に関する厚生労働省ガイドライン値の 1/4 の濃度に設定し



た。これらの物質負荷は1日1回とした。負荷条件は、曝露負荷室入室後5分間安静、20分間負荷、さらに5分間の観察とした。ホルムアルデヒドおよびトルエンの混合ガス負荷については、再現性の評価のため、曝露1回目、曝露2回目として、計2回の負荷試験を施行した。

ガス負荷は、0レベルから徐々にガス濃度を上げ、約8分後に設定濃度に到達する。徐々にガス濃度を上げるために、この濃度では被験者がガス臭を感じることはない。負荷の順序は第三者の立会い医師によるコンピューター乱数表により決定した。このガス負荷試験では、被験者、および診療および検査を施行する医師にはまったく負荷の順序は知らされず、立会い医師のみが内容を知り、ガス負荷装置を操作した。

また、曝露負荷室の汚染の影響を防ぐために、ガス濃度変更の前には必ず曝露負荷室のオゾン薫蒸を行い、壁材への負荷ガスのシンク効果除去を図った。薫蒸時間は2時間とし、薫蒸後はオゾンの消失を待つために、さらに2時間の換気時間を置くこととした。

#### (4) 調査・検査項目

##### 自覚症状

自覚症状の記入方式は、国内外で報告されている自覚症状を参考に、25項目を選定し、曝露前後で被験者が「ない」から「最も強い」まで直線上に自由にプロットできるように設定し、その症状の程度を直線上の長さからスコア化した。

##### 検査項目

- ・ 脈拍数
- ・ 血圧
- ・ 体温
- ・ 指先の酸素飽和度
- ・ 重心動揺検査
- ・ 呼吸機能検査

#### (5) 検査実施手順

化学的清浄空間を有する病室に入院する期間は、6日間とした。マスキング（汚染環境に馴化し、汚染物質負荷により症状が誘発されにく

い状態）除去のために、入院第1日目、2日目はガス負荷検査を施行しなかった。

##### 第1日目：マスキング除去

##### 第2日目：マスキング除去

- ・ 問診
- ・ 一般検査
- ・ 脈拍
- ・ 体温 鼓膜温度を測定
  - ・ 血圧 座位で測定
  - ・ sPO<sub>2</sub>測定
- ・ 自覚症状票記入
- ・ 担当医による一般診察および胸部X線検査
- ・ アレルギー科医、心療内科医、精神神経科医による診察および自覚症状記入票の自己記入と実際の症状の一致性と精神疾患除外のための確認作業

##### 第3日目：ガス負荷

- ・ 負荷前問診
- ・ 負荷前一般検査（脈拍、体温、血圧、sPpO<sub>2</sub>）
- ・ 負荷前自覚症状票記入
- ・ ガス負荷（プラセボまたは混合ガス）
- ・ 負荷後一般検査（脈拍、体温、血圧、sPO<sub>2</sub>）
- ・ 負荷後自覚症状票記入
- ・ 負荷後問診
- ・ 病室に帰室

##### 第4日目：ガス負荷

- ・ 第3日目と同じ

##### 第5日目：ガス負荷

- ・ 第3日目と同じ。

##### 第6日目：退院前検査

退院前検査として以下の検査を行った。

- ・ 一般検査（脈拍、体温、血圧、sPO<sub>2</sub>検査を含む）

- ・症状票記入
- ・問診
- ・退院

## (6) 測定機器・測定方法

### 1. 測定機器の概要

本研究では浜松ホトニクス社製・近赤外線酸素モニター装置・NIRO-300を用いた。

NIRO-300は、ベアーランバート法とSRS法(空間分解分光法)の2つの測定法を集約した装置である。ベアーランバート法は、光の吸光度を計測することでヘモグロビン濃度を測定する方法で、変化量を測定するのに優れている。生体に入射した光がどのくらい減衰して出てくるかを測定してヘモグロビン濃度を測定する。SRS法は、複数のセンサーに入ってくる光量の差からヘモグロビン濃度を測定する方法で、平均光路長の入力が必要とせず、ある程度の絶対値量を計測することが出来る。TOI(組織酸素飽和度)、THI(総ヘモグロビンインデックス)はこの方法から算出する。これらの2つの測定方法を同時に使用し反応の早い変化量と再現性の高い測定を可能としている。

### 2. 測定方法

クリーンルームの環境に馴化の後、気密性が保たれた曝露負荷室に被験者を入室させた。照射・検出プローブをホルダーにセットし、照射・検出間の距離は、前頭洞の解剖学的部位を考慮して前頭部位では約5cm、後頭部位では約3cmとした。光照射面や光検出面が見えるようにセットし、プローブホルダーの上から、弾力包帯で頭部に固定した。また、測定中は、頭頸部の前屈・背屈などの動きによる生理的脳血流の変動を避けるために、頭頸部は動かさないように安静にさせた。前頭部と後頭部の2CH同時表示にして、サンプルタイムを0.5secに設定した。サンプルタイムは、内部データの積算時間で、データは、サンプルタイムごとに平均化した値が表示される。測定を開始し、別室でコンピューターの送られてくる酸化ヘモグロビン・還元ヘモグロビン・総ヘモグロビン・酸化還元チトクロムオキシダーゼ濃度変化の観察をした。血流が安定するのを確認し、

安定した状態で約5分間測定した後、曝露負荷室に対象物質を注入した。この時、精神的な影響を出来る限り取り除くため、被験者には、注入内容、注入を開始した時間は知らされていない。

### (8) 被験者の要約

被験者7名の概要をまとめて次に示す。

#### 被験者概要

症例	年齢・性	主要発症推定原因・場所
1	22才女	新築家屋。アレルギーあり。
2	57歳女	新築家屋。
3	58歳男	新築家屋。アレルギー歴あり。
4	56歳女	改築家屋。アレルギー歴あり。
5	39歳女	新築マンション。
6	34歳女	新築ビル。
7	43歳男	新築ビル。アレルギー歴あり。

### (9) 解析方法

#### ・自覚症状スコア

プラセボあるいはホルムアルデヒド+トルエン混合負荷(1回目・2回目)した前後で、症状に差が認められるかどうかを、QEESIを簡略化した自覚症状スコアを用いて検討した。曝露検査は、前術の通り、微量化学物質に対して過敏性を有し、シックハウス症候群と診断された被験者7名で施行した。

#### ・解析方法は以下の通りである

##### 1) 被験者ごとの検討

各被験者のスコアは、以下の方法で解析した。

- (1) 曝露条件ごとに、曝露直前と曝露直後の自覚症状のスコアを、症状ごとに対応させた上で比較する(Wilcoxon signed-rank test)。(以下、曝露前後比較)

- (2) 全条件での曝露後の症状スコアを、症状ごとに対応させて上で、3群間比較する (Freidman test)。  
(以下、3群比較)
- (3) 曝露前後の自覚症状を比較した解析の結果をもとに7名の被験者を以下の4型に分類した。

Type 1: プラセボでは自覚症状の増強がなく、混合曝露 (1回目・2回目) のみで自覚症状増強が認められた者

Type 2: プラセボ、混合曝露 (1回目・2回目) とともに、自覚症状増強が認められた者

Type 3: プラセボ、混合曝露 (1回目・2回目) とともに、自覚症状増強が認められなかった者

Type 4: プラセボのみで自覚症状の増強が認められた者

## C. 研究結果

### C-1: 自覚症状スコア

#### 1) 被験者 1 について

負荷の順序は：曝露 1 → 曝露 2 → プラセボとした。

曝露 1 負荷前後では、プラセボと比べて、有意な症状の変化は認められなかった。曝露 2 負荷前後では、負荷後に有意な症状の増強が認められた ( $p < 0.05$ ) (不完全 Type 1)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、Freidman 検定では、3 群間に差が認められていたが、ボンフェローニの不等式で訂正した場合、3 群間の症状に差は認められなかった。

#### 2) 被験者 2 について

負荷の順序は：曝露 1 → プラセボ → 曝露 2 とした。

プラセボ負荷前後、曝露 1 負荷前後および曝露 2 負荷前後で、症状の強さに有意な差は認められなかった。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。Type 3 と判断された。

#### 3) 被験者 3 について

負荷の順序は：プラセボ → 曝露 1 → 曝露 2 とした。

プラセボ負荷試験、曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後の全てで、症状の強さに有意な差は認められなかった。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。Type 3 と判断された。

#### 4) 被験者 4 について

負荷の順序は：曝露 1 → 曝露 2 → プラセボとした。

プラセボ負荷試験、曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後の全てで、症状の強さに有意な差は認められなかった。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。Type 3 と判断された。

#### 5) 被験者 5 について

負荷の順序は：プラセボ → 曝露 1 → 曝露 2 とした。

プラセボ負荷前後では、曝露 1 負荷前後では有意な症状の変化は認められなかった。曝露 2 負荷前後では、有意な症状の増強が認められた ( $p < 0.05$ )。この被験者では、プラセボに反応せず、曝露 2 で症状が強くなるパターンを呈していた。(不完全 Type 1)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間の症状に強さの違いは認められなかった。

## 6) 被験者 6 について

負荷の順序は：曝露 1 → 曝露 2 → プラセボとした。

プラセボ負荷試験、曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後の全てで、症状の強さに有意な差は認められなかった。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。Type 3 と判断された。

## 7) 被験者 7 について

負荷の順序は：プラセボ → 曝露 1 → 曝露 2 とした。

曝露 1 前後のみ、負荷後、有意な症状の増強が認められた ( $p < 0.05$ )。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。不完全 Type 1 と判断された。

## 8) 自覚症状スコアに対するまとめ

混合負荷曝露前後の自覚症状の解析では、7 名中、プラセボ負荷では、負荷前後における自覚症状スコアの有意な差が認められず、曝露 1 回目、曝露 2 回目のみで、自覚症状スコアの有意な差が認められる「Type 1」に相当するものは、0 名であった。また、プラセボ負荷では、負荷前後における自覚症状スコアの有意な差が認められず、曝露 1 回目あるいは曝露 2 回目のどちらかで、自覚症状スコアの有意な差が認められる、いわば「不完全な Type 1」が、3 名、プラセボ負荷のみで、自覚症状スコアの有意な差が認められる「Type 4」に相当したものは、0 名、いずれの負荷においても自覚症状スコアに有意な差が認められない「Type 3」に相当したものが 4 名であった。

以上の結果から、プラセボ負荷においては、症状の出現・悪化は認めないが、混合負荷においてのみ自覚症状の出現・悪化が認められた症例が存在したものの（曝露 1 回目・曝露 2 回目の再現性に乏しい不完全な症例も含めて）、日常的に化学物質に対して過敏性を有すると自覚し

ている被験者の特徴を捉えるのに、ホルムアルデヒド単独負荷と比較して、ホルムアルデヒド + トルエン混合負荷が、より有利であるという結果を得ることは出来なかった。

即ち、日常的に化学物質に対して過敏性を有すると自覚している多種多様な愁訴を呈する集団から、それらの愁訴が、微量化学曝露がどの程度関与しているかについて、高い信頼性をもって評価するのは、曝露負荷前後における自覚症状の比較のみでは、困難であるということを今回の結果は示していると判断できる。よって、曝露負荷による生体の過敏性応答を定量的かつ科学的に評価する必要があると考えられ、今回の 2 チャンネル NIRO による脳血流量の変動評価に期待が持たれた。

## C-2 バイタル所見、および呼吸機能検査 (ピークフロー)

すべてのバイタル検査は入室 30 分間を過ぎて、安定化した後に実施した。

### (1) 脈拍数

プラセボを含めて、ガス負荷後に脈拍数の変動は被験者間で一定の傾向は認めず、負荷後の脈拍数の変動について、t 検定を用いて比較したが、各群間には有意差は認められなかった。ガス負荷による自覚症状の出現は、この負荷に対する緊張よりも高いときに、初めてスコアに表現される可能性が示唆された。

### (2) 血圧

プラセボを含めてすべてのガス負荷で、負荷後に血圧の低下を示している傾向が認められたが、その血圧の変動値を t 検定で比較を行ったが有意差が認められなかった。被験者がガス負荷に対して緊張感をもって臨んでいることが分かるものの、統計学的には、評価の対象とはならなかった。

### (3) 体温

負荷後体温の変動を示す傾向が認められたが、t 検定で有意差が認められなかった。これらは統計学上、一般生理学的変動の範囲内