

C-1. 結果：眼球運動の評価

- ・ シックハウス症候群患者の測定結果

表-3 シックハウス症候群患者の眼球運動の測定結果

疾患(略)	性別	年齢	眼球運動							
			水平サッケード (%)			平均	垂直サッケード (%)			平均
	男性=1女性=2									
シック1	2	22	63.60	90.90	74.50	76.33	43.90	77.10	55.70	58.90
シック2	1	24	37.50	31.70		34.60	50.00	86.00		68.00
シック3	2	26	16.00	12.50	13.80	14.10	20.50	39.10	33.30	30.97
シック4	1	28	27.30	45.80	54.20	42.43	65.40	53.30		59.35
シック5	2	29	51.00	121.40		86.20	55.80	79.00		67.40
シック6	2	30	45.70	73.10		59.40	64.40	81.50		72.95
シック7	1	31	20.60	25.80	30.60	25.67	16.70	20.30		18.50
シック8	2	32	45.80	42.60	35.80	41.40	38.80	86.70		62.75
シック9	2	34	11.50	16.20	21.30	16.33	47.10	11.80		29.45
シック10	2	34	34.40	34.30	33.30	34.00	43.10	29.60	21.80	31.50
シック11	2	34	46.40	62.50		54.45	99.00	104.30		101.65
シック12	2	35	25.60	15.40	25.00	22.00	50.00	34.20		42.10
シック13	2	35	14.97	0.00		7.49	5.60	11.80	25.60	14.33
シック14	1	36	37.80	70.80	56.10	54.90	85.70	82.70	96.70	88.37
シック15	1	36	44.40	33.30	73.80	50.50	101.00	20.60	102.40	74.67
シック16	2	37	53.20	46.70	50.00	49.97	35.00	19.50	38.60	31.03
シック17	1	38	34.10	38.10		36.10	131.20	100.00		115.60
シック18	2	39	23.90	35.70	31.80	30.47	47.40	54.30	35.30	45.67
シック19	2	39	52.60	7.90		30.25	55.30	105.60		80.45
シック20	1	41	16.30	19.40	28.10	21.27	66.70	42.30	23.30	44.10
シック21	1	42	0.00	0.00		0.00	32.10	34.20		33.15
シック22	2	48	41.90	94.80	97.90	78.20	63.30	50.00		56.65
シック23	1	51	18.80	10.30	26.50	18.53	77.80	48.40		63.10
シック24	2	54	90.00			90.00	17.80	14.60	62.10	31.50
シック25	1	55	21.70	13.40		17.55	38.30	87.80		63.05
シック26	2	56	59.40	43.80	48.40	50.53	95.10	106.90	113.30	105.10
シック27	2	59	35.00	40.70		37.85	25.90	26.50		26.20
シック28	1	59	41.90	76.60	85.00	67.83	61.10	70.60		65.85
シック29	1	61	30.60	79.30		54.95	82.80	85.00		83.90
平均(男性)		41.85				35.36				64.80
SD(男性)		12.17				19.64				25.62
平均(女性)		37.82				45.82				52.27
SD(女性)		10.52				25.59				26.70
平均(全体)		39.83				41.49				57.46
SD(全体)		11.20				23.52				26.55

サッケード値の評価：眼球運動測定において、シックハウス症候群において、水平（72%）もしくは垂直（93%）眼球運動時のそれぞれのサッケード値が25以上であった患者の割合を比較したところ、サッケード値が25以上である患者の割合は、水平72%、垂直93%であった。即ち、サッケード値が25以上となる患者の割合すなわち異常検出率は極めて高値であった。

・サッケード値の散布図

図6：サッケード値をとった散布図

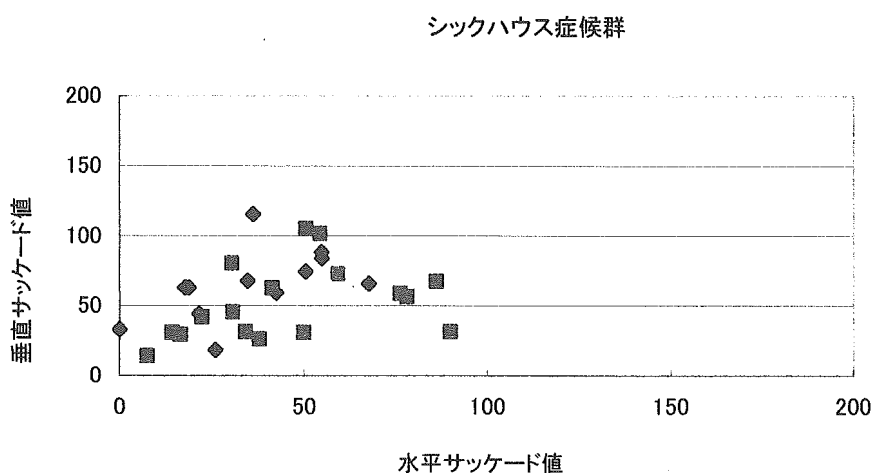


図6は横軸に水平運動のサッケード値をとり、縦軸に垂直運動のサッケード値をとった散布図である。シックハウス症候群ではサッケード値が水平より垂直の方が大きい。

C-2. 結果：重心動揺検査の評価

・シックハウス症候群患者におけるロンベルグ率の測定結果を示す。

表-4 シックハウス症候群患者のロンベルグ率測定結果

総軌跡長 (男性：開眼)						総軌跡長 (男性：閉眼)					
年齢 (歳)	人数 (人)	平均 +SD	平均	平均 -SD	SD	年齢 (歳)	人数 (人)	平均 +SD	平均	平均 -SD	SD
20~24.9	1	136.41	136.41	136.41	0.00	20~24.9	1	337.29	337.29	337.29	0.00
25~29.9	1	78.73	78.73	78.73	0.00	25~29.9	1	118.31	118.31	118.31	0.00
30~34.9	1	79.69	79.69	79.69	0.00	30~34.9	1	106.42	106.42	106.42	0.00
35~39.9	3	137.80	99.29	60.78	38.51	35~39.9	3	180.55	126.62	72.69	53.93
40~44.9	2	146.44	115.81	85.18	30.63	40~44.9	2	262.77	189.41	116.05	73.36
45~49.9	0	0.00	0.00	0.00	0.00	45~49.9	0	0.00	0.00	0.00	0.00
50~54.9	1	63.01	63.01	63.01	0.00	50~54.9	1	125.26	125.26	125.26	0.00
55~59.9	2	90.32	78.41	66.49	11.91	55~59.9	2	147.99	128.15	108.30	19.85
60~64.9	1	102.34	102.34	102.34	0.00	60~64.9	1	182.17	182.17	182.17	0.00

ロンベルグ率 (男性: 外周面積)						ロンベルグ率 (男性: 総軌跡長)					
年齢 (歳)	人数 (人)	平均+SD	平均	平均-SD	SD	年齢 (歳)	人数 (人)	平均+SD	平均	平均-SD	SD
20~24.9	1	3.14	3.14	3.14	0.00	20~24.9	1	2.47	2.47	2.47	0.00
25~29.9	1	1.68	1.68	1.68	0.00	25~29.9	1	1.50	1.50	1.50	0.00
30~34.9	1	1.45	1.45	1.45	0.00	30~34.9	1	1.33	1.33	1.33	0.00
35~39.9	3	1.86	1.18	0.49	0.68	35~39.9	3	1.49	1.26	1.03	0.23
40~44.9	2	2.16	1.59	1.02	0.57	40~44.9	2	1.80	1.59	1.38	0.21
45~49.9	0	0.00	0.00	0.00	0.00	45~49.9	0	0.00	0.00	0.00	0.00
50~54.9	1	1.89	1.89	1.89	0.00	50~54.9	1	1.98	1.98	1.98	0.00
55~59.9	2	1.65	1.34	1.02	0.32	55~59.9	2	1.63	1.63	1.63	0.00
60~64.9	1	1.01	1.01	1.01	0.00	60~64.9	1	1.78	1.78	1.78	0.00

外周面積 (女性: 開眼)						外周面積 (女性: 閉眼)					
年齢 (歳)	人数 (人)	平均+SD	平均	平均-SD	SD	年齢 (歳)	人数 (人)	平均+SD	平均	平均-SD	SD
20~24.9	1	4.90	4.90	4.90	0.00	20~24.9	1	5.69	5.69	5.69	0.00
25~29.9	2	3.86	3.73	3.59	0.13	25~29.9	2	16.74	9.62	2.49	7.12
30~34.9	5	4.67	3.49	2.32	1.17	30~34.9	5	5.66	3.50	1.35	2.15
35~39.9	5	5.48	3.43	1.37	2.05	35~39.9	5	7.21	4.10	1.00	3.10
40~44.9	0	0.00	0.00	0.00	0.00	40~44.9	0	0.00	0.00	0.00	0.00
45~49.9	1	4.88	4.88	4.88	0.00	45~49.9	1	9.55	9.55	9.55	0.00
50~54.9	1	1.33	1.33	1.33	0.00	50~54.9	1	3.42	3.42	3.42	0.00
55~59.9	2	9.21	7.50	5.79	1.71	55~59.9	2	12.50	8.03	3.55	4.48

総軌跡長 (女性: 開眼)						総軌跡長 (女性: 閉眼)					
年齢 (歳)	人数 (人)	平均+SD	平均	平均-SD	SD	年齢 (歳)	人数 (人)	平均+SD	平均	平均-SD	SD
20~24.9	1	75.96	75.96	75.96	0.00	20~24.9	1	111.51	111.51	111.51	0.00
25~29.9	2	57.88	51.67	45.45	6.22	25~29.9	2	121.03	101.13	81.22	19.91
30~34.9	5	79.32	68.06	56.79	11.26	30~34.9	5	110.71	86.66	62.61	24.05
35~39.9	5	85.58	68.00	50.43	17.58	35~39.9	5	110.32	89.07	67.83	21.24
40~44.9	0	0.00	0.00	0.00	0.00	40~44.9	0	0.00	0.00	0.00	0.00
45~49.9	1	75.22	75.22	75.22	0.00	45~49.9	1	120.13	120.13	120.13	0.00
50~54.9	1	51.41	51.41	51.41	0.00	50~54.9	1	92.88	92.88	92.88	0.00
55~59.9	2	111.62	103.18	94.73	8.45	55~59.9	2	127.83	122.86	117.88	4.97

ロンベルグ率 (女性: 外周面積)						ロンベルグ率 (女性: 総軌跡長)					
年齢 (歳)	人数 (人)	平均+SD	平均	平均-SD	SD	年齢 (歳)	人数 (人)	平均+SD	平均	平均-SD	SD
20~24.9	1	1.16	1.16	1.16	0.00	20~24.9	1	1.46	1.46	1.46	0.00
25~29.9	2	4.62	2.61	0.60	2.01	25~29.9	2	2.61	1.99	1.37	0.62
30~34.9	5	1.33	0.94	0.56	0.38	30~34.9	5	1.52	1.28	1.03	0.25
35~39.9	5	1.36	1.11	0.86	0.25	35~39.9	5	1.52	1.32	1.11	0.20
40~44.9	0	0.00	0.00	0.00	0.00	40~44.9	0	0.00	0.00	0.00	0.00
45~49.9	1	1.95	1.95	1.95	0.00	45~49.9	1	1.59	1.59	1.59	0.00
50~54.9	1	2.57	2.57	2.57	0.00	50~54.9	1	1.80	1.80	1.80	0.00
55~59.9	2	1.39	1.03	0.66	0.36	55~59.9	2	1.34	1.20	1.05	0.15

重心動揺検査において、機器が測定データを正常か異常か判定した結果、シックハウス症候群では、48%が異常と判定された。異常と判定されたケースにおいてその障害部位は、脳性障害性が79%、迷路障害性が21%であった(図-7)。

シックハウス症候群の異常分類

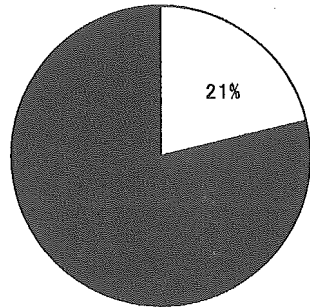


図-7 シックハウス症候群の部位別異常

・異常女性患者と健常者の総軌跡長の比較

シックハウス症候群において機器判定で異常と判定された女性患者の開閉眼時の総軌跡長の値を年齢別に健常者と比較した。図-8(a), (b)はシックハウス症候群の比較である。開眼時は4名が健常者の範囲を越えているに対し、閉眼時には2名認められた。

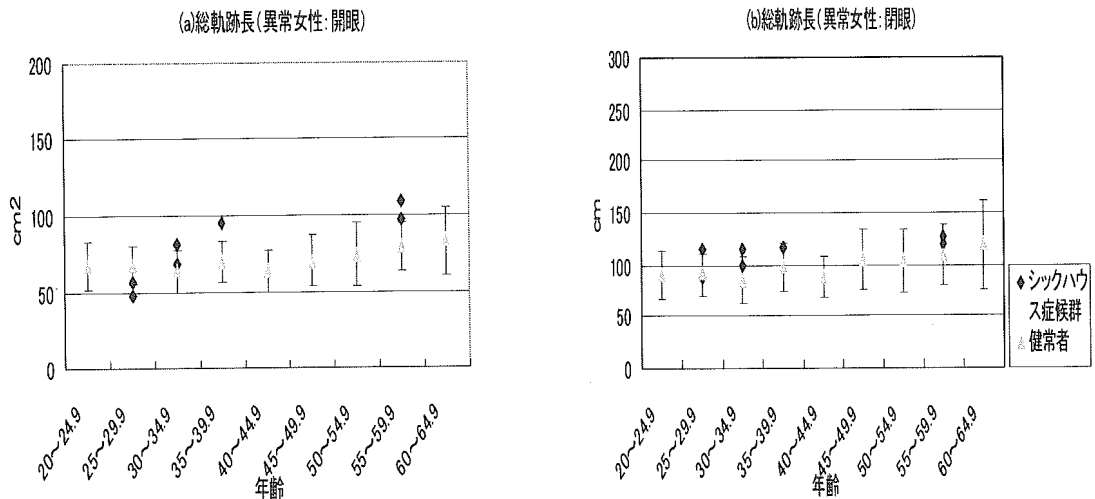


図-8 シックハウス症候群異常女性患者と健常者の総軌跡長の比較

・シックハウス症候群の異常女性患者総軌跡長ロンベルグ率

図-9は、シックハウス症候群女性患者の総軌跡長開閉時のロンベルグ率を示したものである。シックハウス症候群では一名のみ大きく健常範囲を越えていたが、それ以外はほぼ健常範囲内であった。

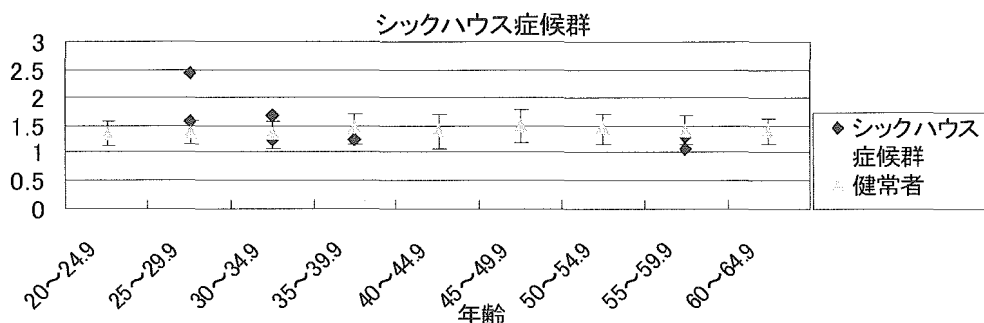


図-9 シックハウス症候群患者の異常女性患者総軌跡長ロンベルグ率

・異常女性患者障害性分類からみた総軌跡長の比較

図-10は異常と判定されたシックハウス症候群女性患者における総軌跡長の開閉時を各疾患群別に比較したものである。図のごとく、開眼時での脳性障害の総軌跡長の範囲は45~100cmであった。迷路性障害では患者は1名のみで、110cmだった。脳性障害と迷路性障害の総軌跡長の長さには差は認められなかった。閉眼時では脳性障害は90~130cmの範囲であった。

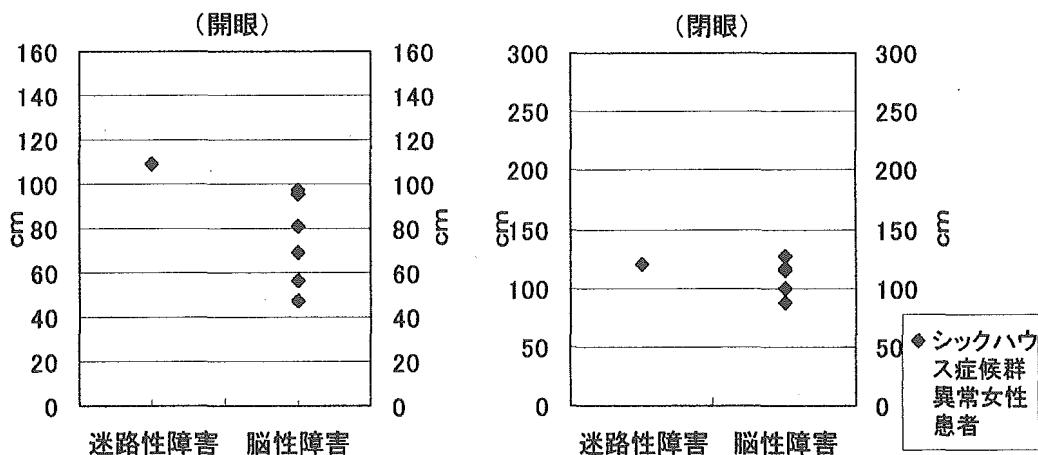


図-10 シックハウス症候群異常女性患者の障害性分類と総軌跡長の比較

・異常女性患者障害性分類からみた外周面積の比較

図-11に、外周面積を障害性別に比較した。開眼時の脳性障害は約4~9cm²の範囲内であり、迷路性障害では6cm²であった。閉眼時は脳性障害は4~15cm²の範囲であり、開閉時とも脳性障害が迷路性障害より外周面積は大きくなった。

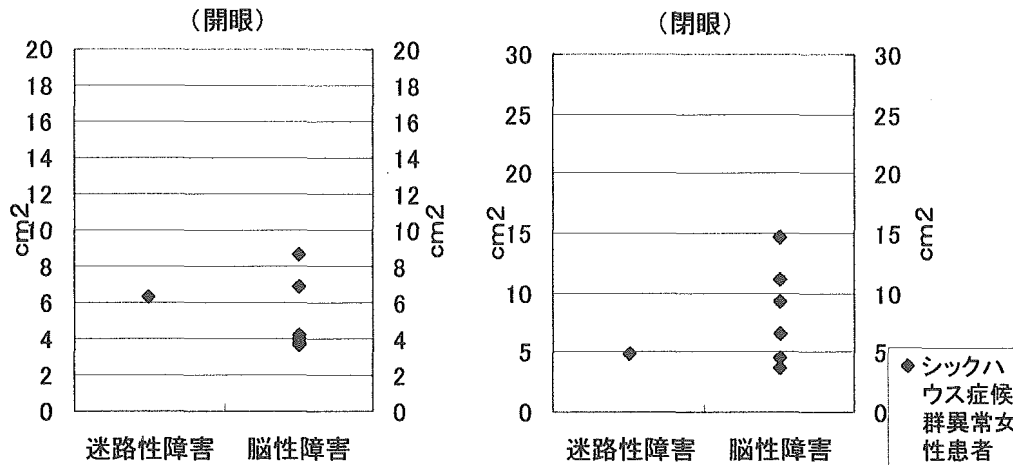
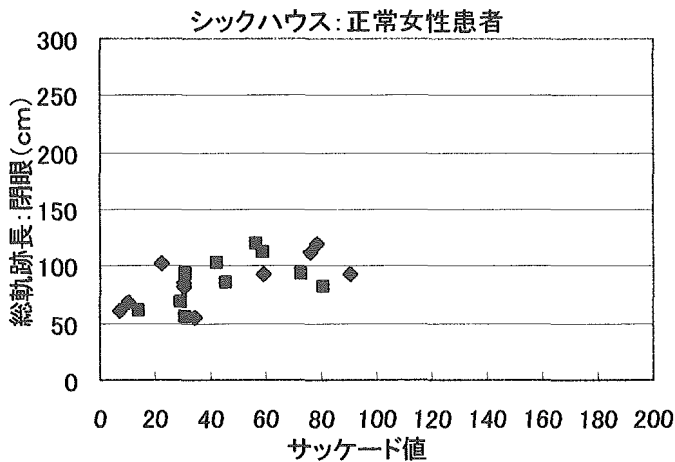


図-11 シックハウス症候群異常女性患者障害性分類と外周面積の比較

C-3. 結果：眼球運動測定と重心動揺測定の各群の比較

・ サッケード値と総軌跡長：閉眼時

図-12は横軸にサッケード値、縦軸に閉眼時の総軌跡長 (cm) をとり、眼球運動と重心動揺とを両面から見た図である。正常と判定された女性患者、迷路性障害女性患者、脳性障害患者の3つに分類し、それぞれ比較した。



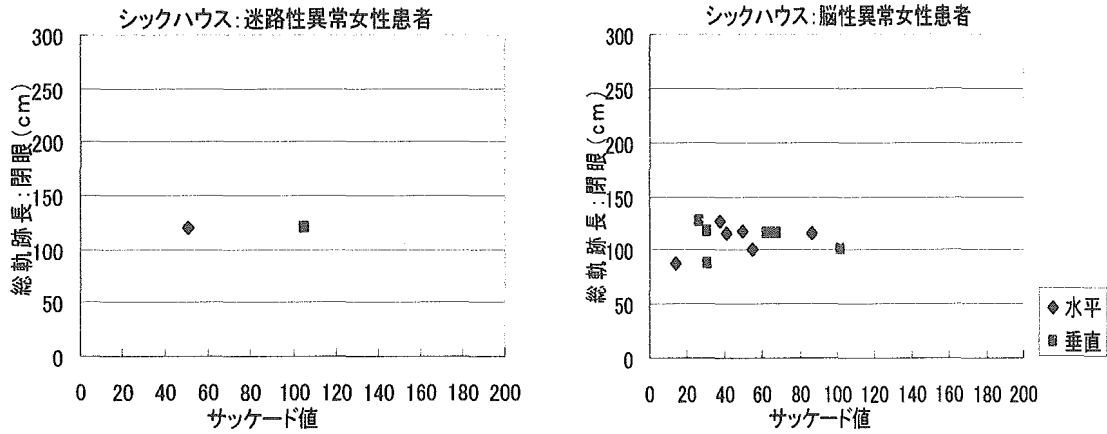
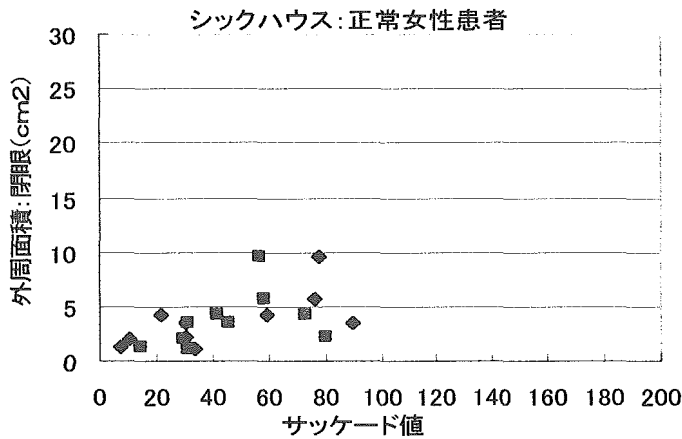


図-12 サッケード値と総軌跡長（閉眼）の関係<シックハウス症候群女性患者>

シックハウス症候群重心動揺正常女性患者の総軌跡長は50~100cmで、サッケード値も100以下であった。脳性障害女性患者は、総軌跡長は約2/3が100cmを越えたのに対してサッケード値は水平、垂直とも100以下で、サッケード値が大きく総軌跡長も長いことがわかった。

・サッケード値と外周面積：閉眼時

図-13は、シックハウス症候群女性患者において、横軸にサッケード値、閉眼時外周面積 (cm²) をとり眼球運動と重心動揺とを両面からみた図である。



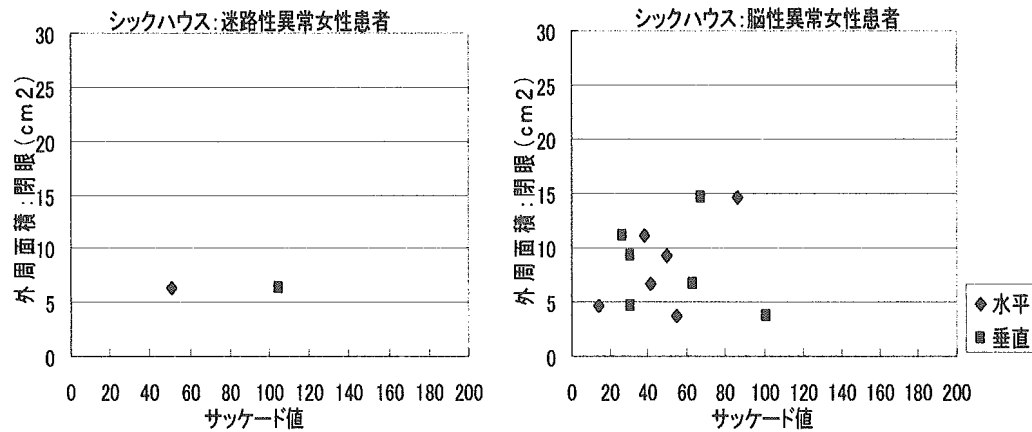


図-13 サッケード値と外周面積（閉眼）の関係<シックハウス症候群女性患者>

正常女性患者は、外周面積はほぼ 5cm^2 以下になりサッケード値も半数は 40 以下であった。脳性障害女性患者は、外周面積は $5\sim 15\text{cm}^2$ と正常女性患者より大きかった。サッケード値と合わせた場合、外周面積は $5\sim 10\text{cm}^2$ でサッケード値は 20~60 の患者が多数を占めた。迷路性障害女性患者ではサッケード値は高値を示すが、外周面積は 5cm^2 と脳性と比べて小さかった。

D. 考 察

今回われわれは、シックハウス症候群の補助診断法の一つとして、眼球運動検査と重心動揺検査を施行し、本症に特徴的な所見が得られるか否かについて検討した。シックハウス症候群患者では、垂直サッケード値が異常とされた人は 93% と高い確率であった。また、水平・垂直どちらか一方が異常となる確率は、97% と高出現率であった。過去の報告（臨床環境医学, Vol. 9(1):22-27, 2000）と同様の結果で、シックハウス症候群患者は、眼球運動測定検査で異常となる確率は非常に高く、中枢神経系に何らかの障害があることが示唆される。シックハウス症候群ではサッケード値は高値で、特に女性患者では垂直サッケード値がほとんど 50 以上であり、正常値 25 未満に対して 2 倍以上となった。

女性患者にサッケード値が高い傾向を認めたことは、サッケード値の大きさが、視標に対して追従出来ていない程度を示していることから、シックハウス症候群の患者には、強い追従運動障害が生じていることがわかる。重心動揺検査の結果では、異常と判定されたのはほぼ 50% であった。シックハウス症候群では中枢神経系に異常を認める頻度が高いが、同様に「中枢神経系検査としての重心動揺検査においても約半数に異常が確認された。異常と判定された患者のなかで脳性障害と判定された患者は、シックハウス症候群では 79% であった。統計学的基盤に基づいた機器判定によるものではあるが、脳性障害と判定した結果は、中枢神経系機能を反映した結果と考えられ、重心動揺検査の有用性を示す結果となった。迷路性障害と判定されたのは、シックハウス症候群で 21% であり、迷路性障害の判定は末梢神経系機能を反映していると判断できる。シックハウス症候群は、脳性障害すなわち中枢神経系機能に異常が出現する頻度が高いことが、重心動揺検査でも確認することが出来た。これは過去に報告（臨床環境医学, Vol. 9(1):22-27, 2000）されている中枢神経機能を評価するための眼球運動測定検査と同様の結果となったが、迷路性障害に関しても、シックハウス症候群の患者で 20% 以上存在し、今後検討を重ねる必要がある。総軌跡長については、異常と判定された女性

患者（異常と判定された男性患者が少数であったため女性のみとした）の開閉時を評価したが、開眼時は半数以上が健常者の範囲を越えていた。35～50歳代の患者は開閉時の総軌跡長が長く、身体の揺れが大きく認められた。このことは、総軌跡長を補助診断に利用する場合、閉眼時の評価を省いても異常と判定することができる可能性が示された。障害部位の評価に関しては、シックハウス症候群では、脳性障害の方が迷路性障害よりも開閉時ともに総軌跡長が長いことから、身体の揺れが大きく、平衡を保つことが困難であることがわかった。これらの結果より、シックハウス症候群の患者では総軌跡長が比較的長い場合に脳性障害を、短い時には迷路性障害を疑う特徴が認められた。これは中枢神経系に障害が認められると、重心動揺は前後左右に同様するため、全身平衡が取りにくく、揺れは大きく、距離は長くなる。また末梢神経系に障害が認められる場合は、重心動揺は回転性の揺れを生じるので揺れが一定しており、大きな揺れを生じることはなく、距離が短くなるためと考えられる。外周面積に関する評価も同様で、脳性障害では外周面積は大きく、迷路性障害では小さかった。よって、シックハウス症候群では、脳性障害すなわち中枢神経系機能に何らかの障害がある場合に、眼球運動検査におけるサッケード値は高出現率で現れ、その値も高く、開閉時の総軌跡長も長い、また総軌跡長で囲まれる外周面積も大きくなることが示された。また迷路性障害においては、脳性障害に比して眼球運動検査におけるサッケード値は小さく、開閉時の総軌跡長も短い、また総軌跡長で囲まれる外周面積も小さくなることが示された。

E. 結論

眼球運動検査と重心動揺検査を同時に実施することは、本症の特徴が捉えやすく、今後更なる検討が必要ではあるが、補助診断の一つとして臨床上有益だと考えられた。

平成 16 年度

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

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
 - ・ sPO₂ 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、sPpO₂）
- ・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、sPO₂）
- ・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、sPO₂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、プラセボと比して、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。Type3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。Type3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。

Type3 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。Type3 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 Type1 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「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 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分間を過ごして、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であり、本負荷試験において体温解析が有用であるという結果は、今回得られなかった。

（4）経皮的動脈酸素飽和度（SPO₂）

各群間のt検定ではまったく有意差が認められなかった。しかし、本態性多種化学物質過敏状態（MCS）の患者に負荷試験を行い、肺機能、PCO₂、PO₂を測定した結果では、過換気が生じ、PCO₂が減少したが、PO₂は変化を示さなかったとの報告（Leznoff A: Provocative challenges in patients with multiple chemical sensitivity. J Allergy & Clinical Immunol 99: 438-442, 1997）があり、不安からの過換気によるものとしているが、本年度の結果では過換気を呈したと判断できる例は認めなかった。

（5）呼吸機能検査（ピークフロー）

ガス負荷前後における気道抵抗変動の評価としてピークフロー値を評価した。プラセボ負荷も含め負荷後低下する傾向が認められたが、統計学的群間比較では（t検定）、有意な差は認めなかった。

MCSの上気道症状に関しては、reactive airway dysfunction syndrome や reactive upper airway dysfunction syndrome と本態性多種化学物質過敏状態が重なり合うところが多い疾患であることが報告されている（Meggs WJ: Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. Environ Health Perspective 105: Suppl 2: 473-478, 1997）。上気道の粘膜上皮の障害、末梢神経線維の増殖などを報告している。その他にも、本態性多種化学物質過敏状態の呼吸器障害に関する展望もなされている（Bascom R: Multiple chemical sensitivity: a

respiratory disorder. Toxicol & Indust Health 8: 221-228)。

C-3 NIROによる脳血流量検査

すべての被験者について、負荷前・負荷中における脳血流量の平均値の差を t 検定により評価した。

1) 被験者 1 について

	負荷前・負荷中 前頭部比較	負荷前・負荷中 後頭部比較
プラセボ	有意差なし	有意差なし
曝露 1	P<0.05	有意差なし
曝露 2	P<0.05	有意差なし

プラセボ負荷では、曝露前・曝露で、前頭部、後頭部共に変動は認められなかったが、曝露 1 および曝露 2 の前頭部において有意な変動が認められた。

2) 被験者 2 について

	負荷前・負荷中 前頭部比較	負荷前・負荷中 後頭部比較
プラセボ	有意差なし	P<0.05
曝露 1	有意差なし	有意差なし
曝露 2	P<0.05	有意差なし

プラセボ負荷において、後頭部で有意な変動が認められた。曝露 1 負荷では、いずれも有意差は認められなかった。曝露 2 負荷で、前頭部において有意差が認められた。

3) 被験者 3 について

	負荷前・負荷中 前頭部比較	負荷前・負荷中 後頭部比較
プラセボ	有意差なし	有意差なし
曝露 1	P<0.01	P<0.05
曝露 2	P<0.01	有意差なし

プラセボ負荷において、いずれも有意差は認めなかった。曝露 1 負荷では、前頭部、後頭部共に有意差が認められた。曝露 2 では、前頭部において有意差が認められた。

4) 被験者 4 について

	負荷前・負荷中	負荷前・負荷中
--	---------	---------

	前頭部比較	後頭部比較
プラセボ	P<0.05	有意差なし
曝露 1	P<0.05	有意差なし
曝露 2	P<0.01	有意差なし

プラセボ負荷において、前頭部で有意差が認められた。曝露 1、曝露 2 共に前頭部において有意差が認められ、いずれの負荷も後頭部では、有意差を認めなかった。

5) 被験者 5 について

	負荷前・負荷中 前頭部比較	負荷前・負荷中 後頭部比較
プラセボ	有意差なし	有意差なし
曝露 1	有意差なし	P<0.01
曝露 2	P<0.05	P<0.01

プラセボ負荷においては、いずれの部位も有意差は認めなかった。曝露 1 では、後頭部において有意差が認められ、曝露 2 では、前頭部、後頭部共に、有意差が認められた。

6) 被験者 6 について

	負荷前・負荷中 前頭部比較	負荷前・負荷中 後頭部比較
プラセボ	有意差なし	有意差なし
曝露 1	P<0.01	有意差なし
曝露 2	P<0.05	有意差なし

プラセボ負荷では、いずれも有意差を認めなかった。曝露 1 では、前頭部において有意差が認められた。曝露 2 においても、前頭部において有意差が認められたが、後頭部はいずれの負荷においても有意差は認めなかった。

7) 被験者 7 について

	負荷前・負荷中 前頭部比較	負荷前・負荷中 後頭部比較
プラセボ	有意差なし	P<0.05
曝露 1	P<0.01	P<0.05
曝露 2	P<0.05	有意差なし

プラセボ負荷では、後頭部において有意差が認められた。曝露 1 では、前頭部、後頭部共に有意差が認められた。曝露 2 については、前頭部について有意差が認められた。

8) 脳血流量の変動に関するまとめ

曝露負荷前・中・後における脳血流量の変動について検討した。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、今回の結果は、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。また、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。

D. 考察

本年度は、シックハウス症候群と診断された7名について、混合曝露負荷による脳血流量の変動について検討した。本年度は、これまで検討されていなかった2部位における脳血流量の測定、またホルムアルデヒド・トルエンの混合曝露負荷試験としたところが、研究デザインの特徴である。

自覚症状の単純な総スコアの集計・統計学的解析では、これまでのホルムアルデヒド単独負荷と同様、混合曝露負荷が、プラセボ負荷に比べて被験者の自覚症状を悪化させているという十分な証拠を提出するには十分な結果を得ることは出来なかった。即ち、これらの結果は、多種化学物質に対して過敏状態を有すると自覚している集団では、個々において精神的に不安定な状態にあり、自覚症状の群間比較から一定の傾向・知見を得ることが困難であることを示している。

一方、負荷前後における他覚的検査においては、これら被験者の状況に多くの示唆を示す情報が得られたものの、今回の結果が示すように、微量化学物質曝露により脈拍・体温・血圧等のバイタルのパラメータが有意に変動するという解釈は困難であった。即ち、生理的変動の範囲であると解釈された。負荷前後の気道抵抗値の変動（ピークフロー検査）に関しては、負荷後に気道抵抗の増加が認められる傾向は存在したものの、統計学的有意差は見出せなかった。しかし、今後の病態解析の一助となる検査項目ではあると判断された。

化学物質に対して過敏状態を有すると自覚している被験者の身体的多様性と精神的不安定性のために、混合曝露負荷においても、各自覚症状スコアの変動に関しては、科学的に有意な結論は見出せなかったが、曝露負荷による、2部位脳血流量の変動を評価結果は、プラセボにおいても脳血流量の変動の認められるケース、曝露1と曝露2での再現性の問題等、基本的今後さらに検討を必要とする結果であり、次年度に課題を残す結果ではあったが、一定傾向を示す生理学的パラメータとなりうる可能性を示した。

E. 結論

本年度の研究は、ごく微量の混合化学物質曝露による症状誘発の有無と、脳血流量の変動を評価するために施行した。

本研究の被験者のごとく、化学物質過敏状態を自覚している集団の中には、身体的にも精神的にも様々な状態の者が混在し、均一な集団ではなく、今回の結果からも、ごく微量（混合曝露でガイドライン値の半分以下）のホルムアルデヒド+トルエンの曝露と被験者の症状誘発との間には、統計学的に有意差をもった関連性は、確認出来なかった。しかしながら、他覚的評価法としての脳血流量の変動に関する評価については、ある程度の傾向を示し、本症における有力な生理学的パラメーターとなりうることが示唆された。

平成 17 年度

シックハウス症候群患者における抗酸化能の評価と治療への応用

A. 研究目的

生体内では、代謝産物としての酸化物質が常に産生され、これが酸化ストレスとなって、組織・細胞、さらには遺伝子までも傷害し、さまざまな病態を形成する大きな要因となるが、通常は還元して、酸化物の強い生体反応性を鎮める抗酸化物質が産生され、酸化と還元のバランスが保たれている。抗酸化物質とは、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) やペルオキシダーゼなどの酵素、SH 基を含むグルタチオンなどのアミノ酸、フラボノイドやビタミン E、C などの還元物質を統合したものである。

一方、微量化学物質によるシックハウス症候群では、グルタチオン-s-トランスフェラーゼ (GSTs) などの第 2 相薬物代謝酵素の活性に問題があり、酸化代謝物の還元が遅延し、日常的に酸化ストレス状態にあることが、諸外国の報告で指摘されている (NS Prang et al., Zeitschrift für Umweltmedizin 9:38-45, 2001)。よって、患者の抗酸化能を評価することは、本症患者の病態把握にきわめて有用な情報となるばかりではなく、遺伝子レベル、細胞・組織レベルでの酸化ストレスによって生じるさまざまな傷害に対する治療法の開発にもつながると考えられる。

そこで本研究班最終年度である平成 17 年度は、シックハウス症候群患者の病態を把握し、治療への道筋を開くために、総合的な抗酸化能力 (PAO) を評価・検討した。

B. 研究方法

本研究の主旨を十分に理解し、同意の得られた北里研究所病院・臨床環境医学センター受診の初診患者 41 名 (男性 5 名 : 女性 36 名) から得られた尿を使用した。対照群として、健康成人 40 名 (男性 18 名 : 女性 22 名) の尿も用いた。

PAO の測定原理は、銅還元法 (J. Internal Medicine, 256:308-315, 2004; FEBS Letters, 579: 2759-2766, 2005) によった。以下に簡単な手順を示す。

1 スタンドアードの調整

標準物質を倍々希釈して、2mM→1mM→0.5mM→0.25mM→0.125mM→0.063mM と希釈系列を作成

2 サンプルの調整

患者および健康者の尿 : 蒸留水にて 4 倍希釈して使用

3 測定

- 1) 各試験管にサンプル希釈液 390 μ l を分注、スタンダードもしくはサンプルを加え攪拌。
- 2) 96 穴マイクロプレートに 200 μ l/well となるように分注。
- 3) 490nm にて吸光度測定。
- 4) Cu⁺⁺試薬を 50 μ l/well 加え、攪拌。室温にて 3 min 反応。
- 5) 反応停止液を 50 μ l/well 加え攪拌。
- 6) 490nm にて吸光度測定

C. 結果 : 抗酸化能の評価

健康者男性の平均値は、3876 \pm 362 (μ mol/L)、健康者女性の平均値は、4111 \pm 396 (μ mol/L) であり、男女間に統計学的有意差は認められなかった。また、シックハウス症候