

表 6. PCR oligonucleotide primers used for sequencing analysis of the human *CYP1A1* and *GSTP* genes

Gene	Location	Forward sequences (5' to 3')	Reverse sequences (5' to 3')	product (bp)	annealing temperature (°C)
<i>CYP1A1</i>	intron 1	TTATTCTCTGCTCTCTGGTAAACCTGC	AATGAGGCTCAGAGAAGGTAAGTAAC	833	56
	exon 7	AGCAAAACTGCAGCCAGATCA	TCAGAGATGCAGAGGAAAAGGC	601	56
	3' flanking region	AGTTCCCTCAACCAATTTGGG	GGGAGGAAGAAGAGGAGGTAGC	501	56
<i>GSTP</i>	exon 5	CAGTGACTGTGTGTGATCAGGCGC	CCGTTACTTGGCTGGTTGATGTCC	379	56
	exon 7	ATGAGTTGGCAGCTGAAGTGGACAGG	CCACTGACTGTGCTGGAGGAGCTG	817	58

表 7 . Nucleotide variations within the human CYP1A1 and GSTP genes and the significance of their association with Sick house syndrome

Gene	dbSNP Accession No.	Location	Allele ^a	Patients (2n=120)		Controls (2n=262)		OR (90% CI)	χ^2	P -value
				Allele frequency	Allele frequency	Allele frequency	Allele frequency			
CYP1A1	rs4646421	intron 1	C/t	0.68	0.60	1.37 (0.87 - 2.15)	1.82	0.177		
	rs1048943	exon 7	A/g	0.80	0.76	1.27 (0.75 - 2.15)	0.77	0.381		
	rs5030838	3' flanking region	T/c	0.64	0.60	1.20 (0.77 - 1.87)	0.62	0.429		
GSTP	rs1695	exon 5	A/g	0.20	0.15	1.39 (0.79 - 2.42)	1.322	0.250		
	rs4891	exon 7	T/c	0.20	0.15	1.46 (0.83 - 2.58)	1.684	0.194		

^aIn the allele column, a nucleotide on the left-hand side of the slash is a more frequent allele in the controls; each allele is represented by the nucleotide sequence of the sense strand of each gene. Listed frequencies are higher in the patients than in the controls.

表 8. Genotype frequencies of the human CYP1A1 and GSTP genes and the significance of their association with Sick house syndrome

Gene	dbSNP Accession No.	Location	Genotype ^a	Genotype frequency		OR (90% CI)	χ^2	P -value
				Patients (2n=120)	Controls (2n=262)			
CYP1A1	rs4646421	intron 1	C/C	0.48	0.37	1.57 (0.85 - 2.90)	2.03	0.154
			C/T	0.38	0.46	0.74 (0.39 - 1.37)	0.93	0.334
			T/T	0.13	0.17	0.76 (0.32 - 1.82)	0.37	0.542
			A/A	0.65	0.56	1.43 (0.76 - 2.69)	1.23	0.267
			A/G	0.30	0.39	0.67 (0.35 - 1.29)	1.42	0.233
			G/G	0.05	0.05	-	-	-
GSTP	rs5030838	3' flanking region	C/C	0.17	0.17	-	-	-
			C/T	0.38	0.47	0.71 (0.38 - 1.33)	1.13	0.287
			T/T	0.45	0.37	1.41 (0.76 - 2.63)	1.21	0.272
			A/A	0.65	0.72	0.72 (0.38 - 1.36)	1.04	0.308
			A/G	0.34	0.26	1.46 (0.76 - 2.81)	1.29	0.255
			G/G	0.02	0.02	-	-	-
rs4891	exon 7	T/T	0.00	0.02	-	1.35	0.245	
		T/C	0.40	0.24	2.03(1.06 - 3.91)	4.52	0.034	
		C/C	0.60	0.73	0.55 (0.29 - 1.06)	3.16	0.075	

^aEach genotype is represented by the nucleotide sequence of the sense strand of each gene.

表 9 . Haplotype association between SNPs in the *NTE* gene and Sick house syndrome.

Block	No.	Haplotype	Haplotype frequency		χ^2	P-value	Pc-value
			Patients (2n=120)	Controls (2n=304)			
		2-3					
1	1	CA	0.508	0.639	6.12	0.013	0.080
	2	TC	0.392	0.357	0.43	0.512	1.000
	3	CC	0.083	0.003	21.53	0.000003	0.000021
		4-5-6					
2	1	GCT	0.483	0.500	0.098	0.755	1.000
	2	ATC	0.424	0.388	0.449	0.503	1.000
	3	GCC	0.093	0.102	0.073	0.788	1.000
		7-8					
3	1	CC	0.534	0.562	0.281	0.596	1.000
	2	GT	0.398	0.434	0.448	0.503	1.000
	3	CT	0.059	0.003	14.308	0.0002	0.004
		10-13					
4	1	AGGA	0.450	0.411	0.529	0.467	1.000
	2	GGCG	0.358	0.372	0.066	0.797	1.000
	3	AAGA	0.133	0.197	2.398	0.122	1.000
	4	GGGA	0.042	0.013	3.357	0.067	1.000
		14-25					
5	1	TCCAGAGTCCG	0.431	0.354	2.154	0.142	1.000
	2	CTGGCTCGAGA	0.226	0.242	0.121	0.728	1.000
	3	TTCGCTCGAGA	0.108	0.146	1.027	0.311	1.000
	4	CTCGCTCGAGA	0.112	0.087	0.609	0.435	1.000
	5	TTGGCTCGAGA	0.020	0.044	1.393	0.238	1.000
	6	TTCAGAGTCCG	0.034	0.017	1.206	0.272	1.000
		26-27					
6	1	GC	0.491	0.446	0.693	0.405	1.000
	2	GT	0.259	0.284	0.264	0.608	1.000
	3	TT	0.250	0.270	0.176	0.675	1.000
		28-43					
7	1	GGCCACCCAAAAGCT	0.396	0.389	0.021	0.885	1.000
	2	ACTTGGGTGAAGATC	0.198	0.245	1.063	0.303	1.000
	3	AGTCACCCACGGATC	0.203	0.232	0.407	0.524	1.000
	4	GGTCACCCACGGATC	0.041	0.027	0.602	0.438	1.000
	5	ACTTGGGTGAAGATC	0.017	0.013	0.081	0.776	1.000
		44-46					
8	1	GTC	0.559	0.579	0.134	0.715	1.000
	2	ACA	0.415	0.391	0.201	0.654	1.000
	3	ATC	0.009	0.023	0.964	0.326	1.000
		47-52					
9	1	TGCCTT	0.448	0.408	0.562	0.453	1.000
	2	CGTTCC	0.293	0.319	0.264	0.607	1.000
	3	CATTCC	0.259	0.263	0.009	0.925	1.000

表 1 0. Haplotype association between SNPs in the *NTE* gene and Sick house syndrome.

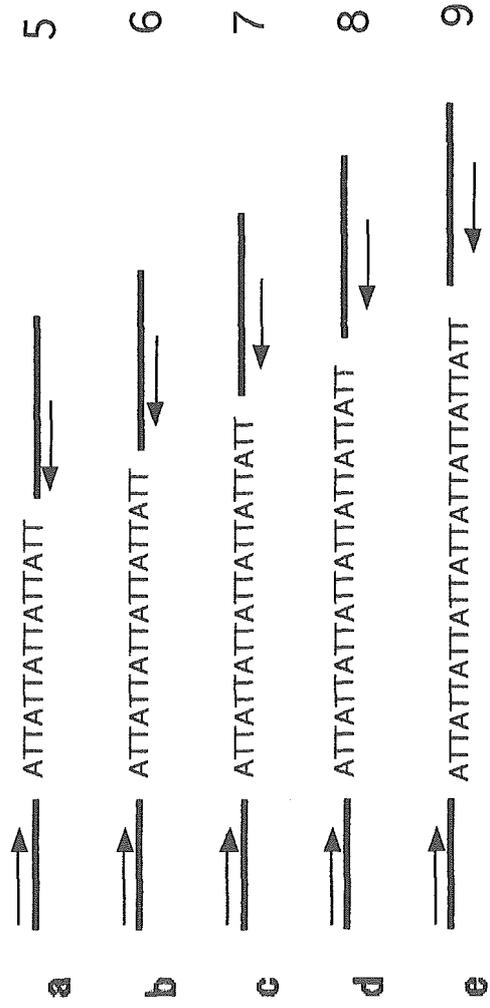
No.	Haplotype	Haplotype frequency			χ^2	P-value	Pc-value
		Patients (2n=120)	Controls (2n=304)				
1-2-3							
1	TCA	0.417	0.553	6.38	0.012	0.108	
2	CTC	0.392	0.357	0.43	0.512	1.000	
3	CCA	0.092	0.086	0.03	0.855	1.000	
4	TCC	0.083	0.003	21.52	0.000004	0.000036	
1-2							
1	TC	0.500	0.556	1.10	0.295	1.000	
2	CT	0.408	0.358	0.95	0.331	1.000	
3	CC	0.092	0.086	0.03	0.855	1.000	
2-3							
1	CA	0.508	0.639	6.12	0.013	0.080	
2	TC	0.392	0.357	0.43	0.512	1.000	
3	CC	0.083	0.003	21.53	0.000003	0.000021	

マイクロサテライト繰り返し配列

Microsatellite repeats are short DNA sequences (1-6 bp) that are repeated in tandem. They are highly polymorphic and are used in DNA fingerprinting and genetic mapping.

繰り返し数

マイクロサテライト繰り返し配列



マイクロサテライト繰り返し配列とSNPs

SNP

マイクロサテライト

一塩基置換

繰り返し配列

約1kbに1個

約30kbに1個

2個

数個以上

約3kb

約100kb

ゲノム上の分布

対立遺伝子

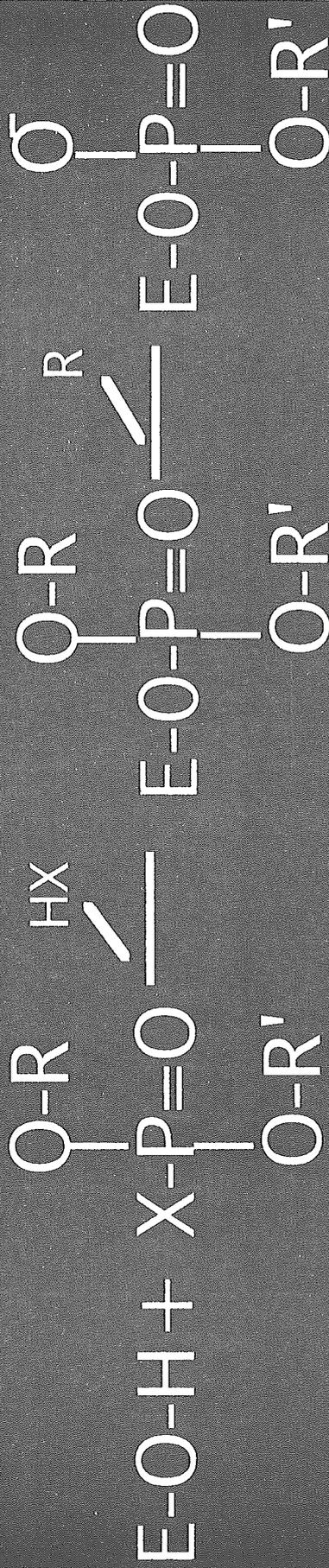
連鎖不平衡の範囲

シックハウス症候群感受性遺伝子のマッピング

遺伝学的相関解析
(マイクロサテライト)

遺伝学的相関解析
(SNPs)

感受性遺伝子の機能解析
(酵素活性)



Esterase

OP

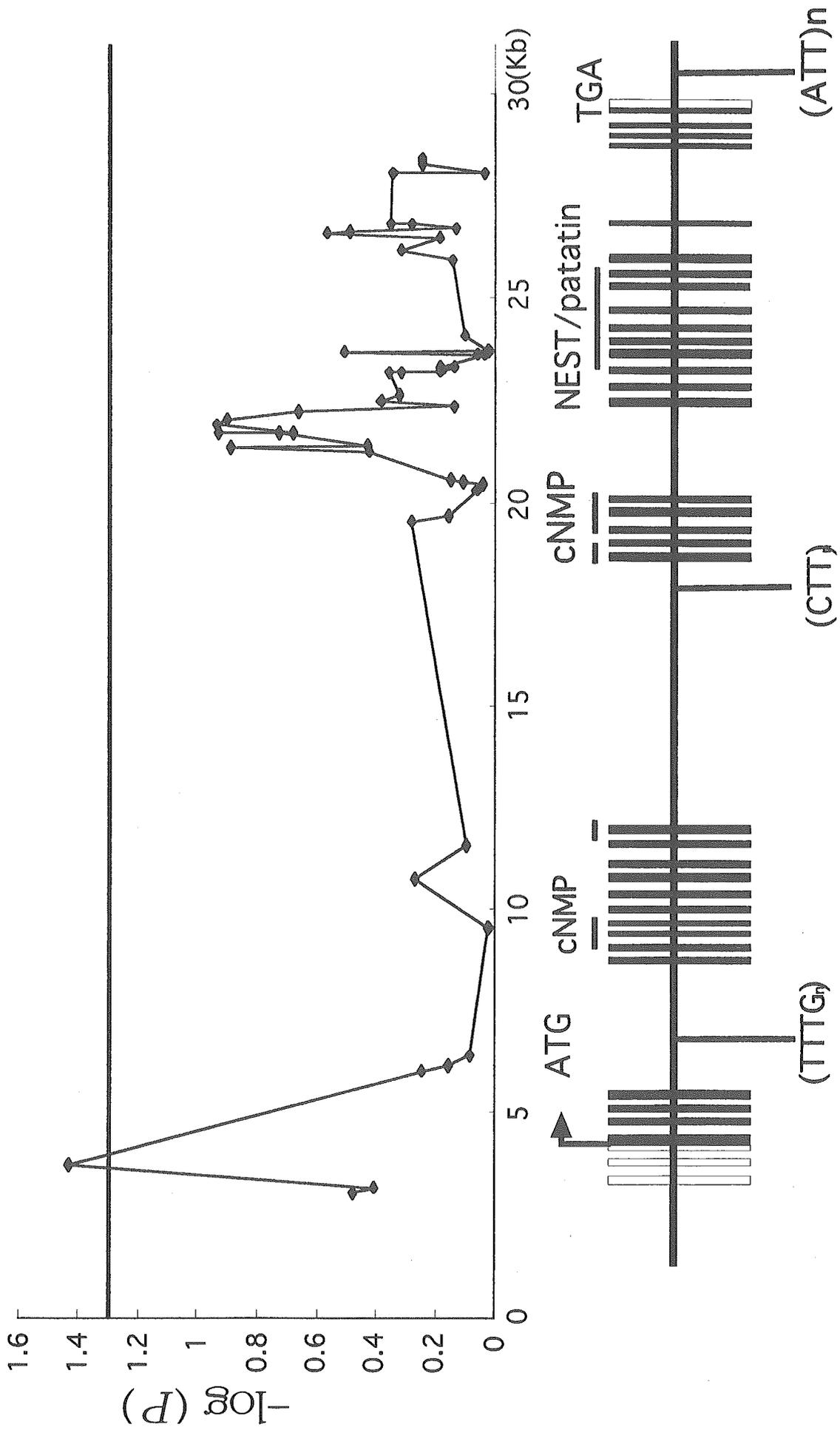
inhibited
esterase

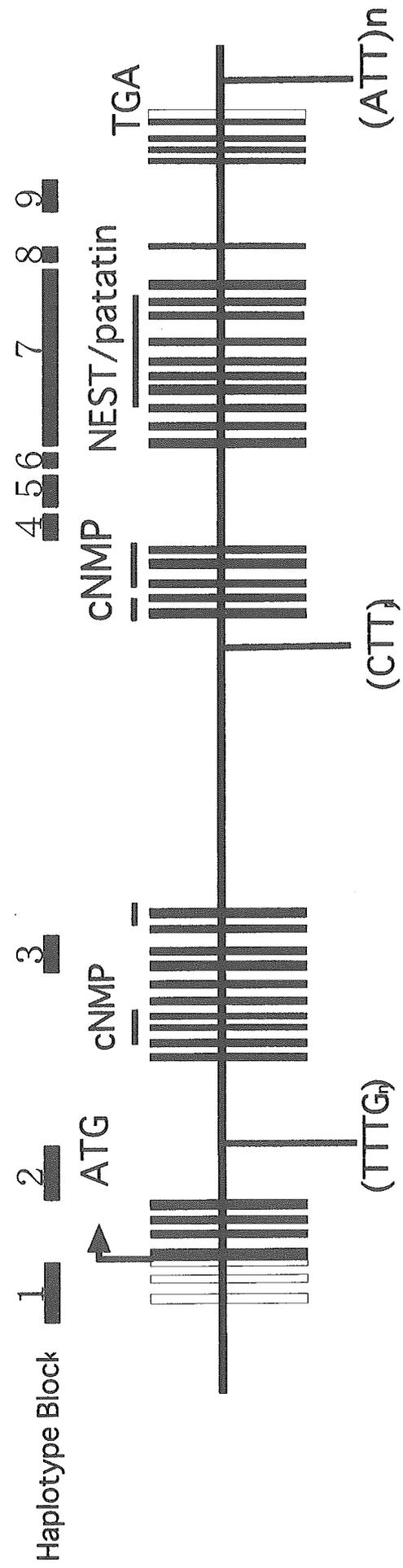
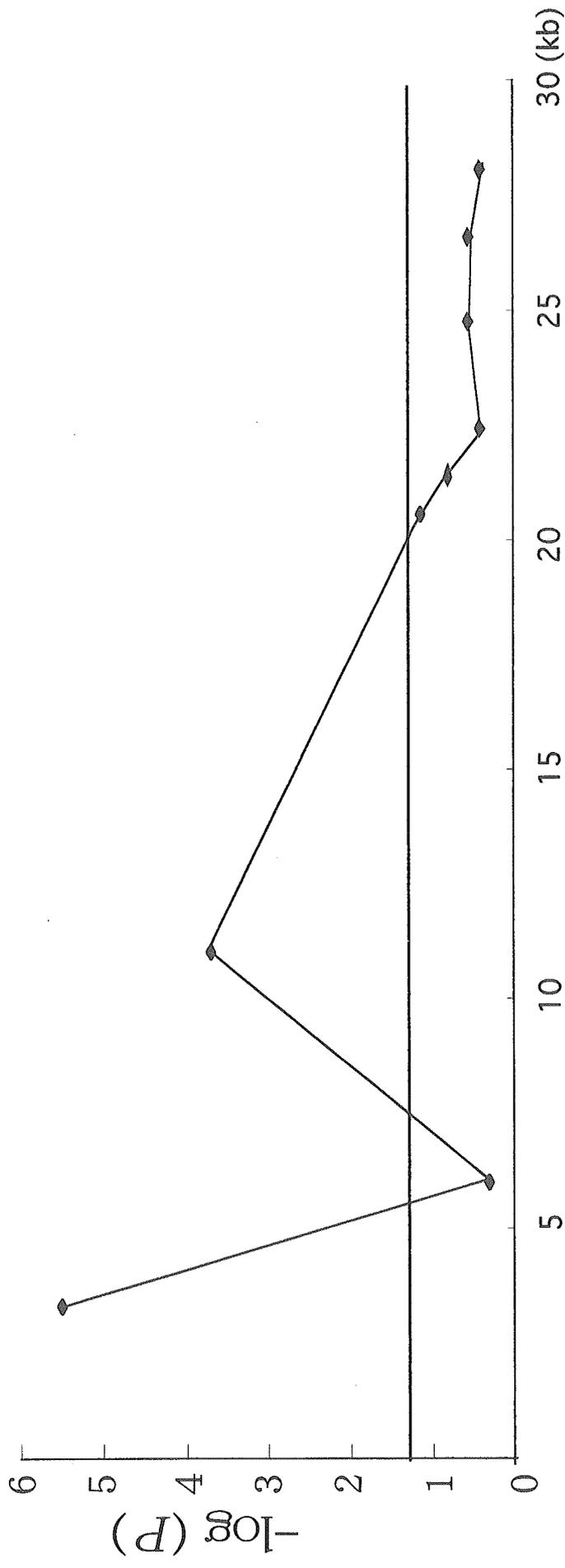
Aged
esterase

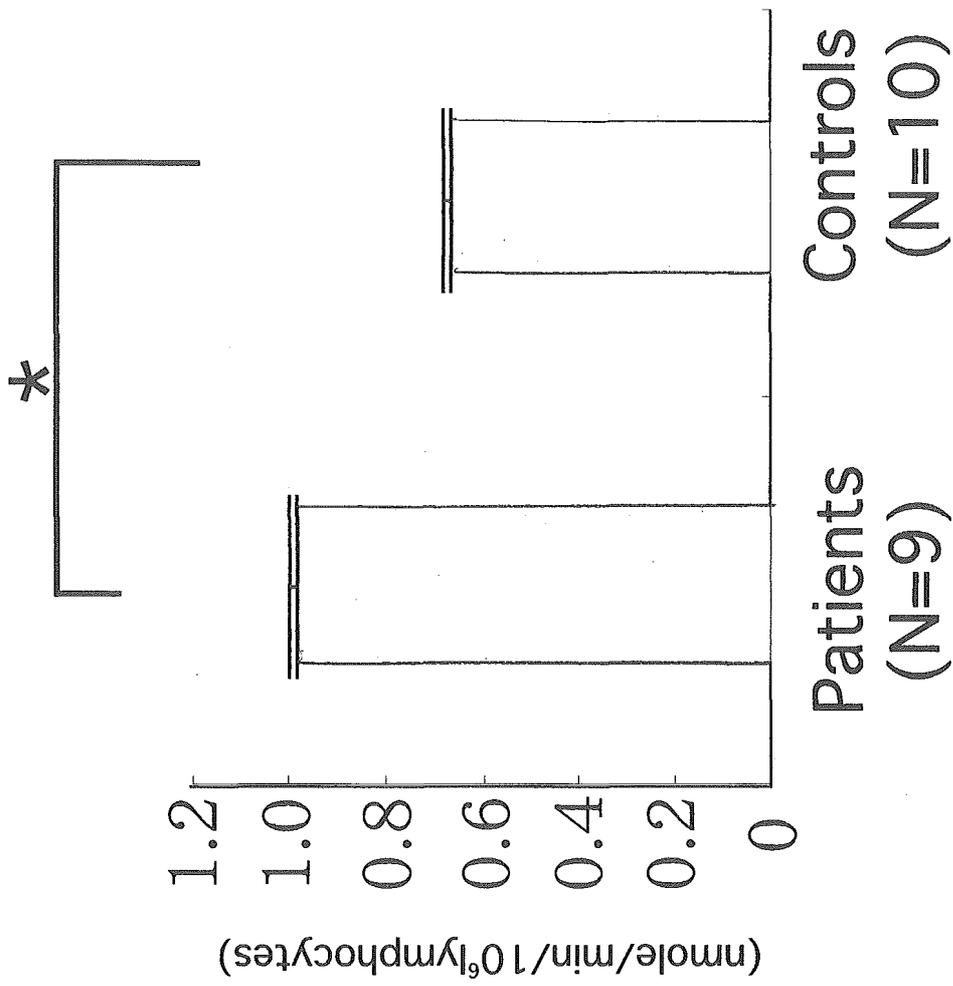
(Glynn P. BioEssays 25:742-745, 2003引用)

Preparation of peripheral blood lymphocytes

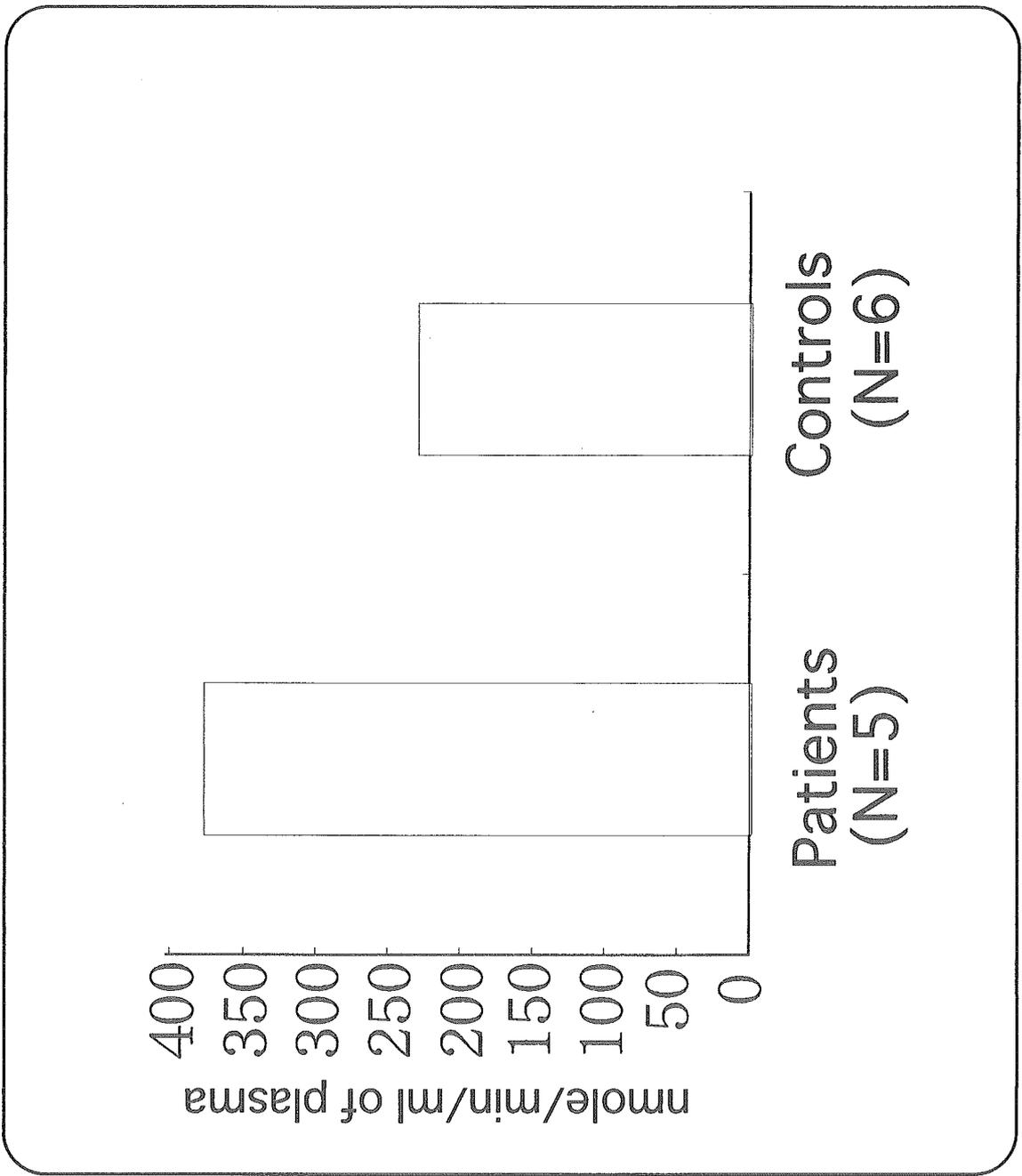
- fresh anti-coagulated blood (heparinized blood 10ml)
↓
- 5ml mono-poly resolving medium to 15ml tubes and layer 10ml undiluted blood onto medium.
↓
- centrifuge at 1,850rpm at RT for 30min.
↓
- draw plasma off with Pasteur pipette, with new pipette draw off mononuclear leukocytes fraction and polymorphonuclear leukocytes fraction into individual new tubes.
↓
- wash cell fractions with PBS.
↓
- centrifuge at 1,500rpm at RT for 7min. (twice)
↓
- staining with Turk and counting with metallized counting chamber.
↓
- resuspend in 50mM Tris-HCl (pH 8.0), 0.2mM EDTA and sonicated







*: P=0.0005



厚生労働科学研究費補助金（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」

総合研究報告書（平成 15-17 年度）

—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）

（研究協力者）長岡泰司（同・助手）

（研究協力者）佐藤栄一（同・医員）

（研究協力者）高橋淳士（同・医員）

研究要旨

眼球への血液循環、眼循環の分布をみると、その 90%は脈絡膜への循環、残りの 10%が網膜への循環である。眼循環異常で起こる眼所見は、血管の形態異常、網膜出血、硬性白斑、軟性白斑、毛細血管の閉塞、網膜血管新生など多彩である。しかも眼循環異常をきたす疾患には放置すれば重篤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、眼循環の評価は有用である。

眼循環を評価する方法は、これまで多く報告されている。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開発された。我々の教室でもボストン・スケペンス眼研究所と共同で早く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を報告した。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。我々の施設ではその他の部位の眼循環の測定が出来る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。さらに最近では、レーザードップラー血流計によって視力に重要な影響を与える中心窩脈絡膜血流量の測定が可能となった。この方法を用いた研究から、欧米での成人失明原因の第一位である加齢黄斑変性において中心窩脈絡膜血流量が低下していることが報告されている。また、ハイデルベルク・レチナ・トモグラフ(Heidelberg Retina Tomograph; HRF)が開発・市販されるようになり、網膜の組織血流量と視神経乳頭の組織血流量の測定も可能となり、主に緑内障患者の視神経乳頭循環の研究に用いられている。このように眼科領域では近年いろいろな部位を測定する装置が相次いで開発され、その進歩はめざましい。我々は20年前からこの眼循環研究に着目し、キャノン（株）と共同開発した前述のレーザードップラー眼底血流計をはじめ、現在入手可能な眼循環測定装置をほとんど備えており、日本はもちろん世界でも有数の眼循環研究施設であり、現在も多

くの学会発表・論文発表を行っている。

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。我々はこれまでに、先に述べた眼循環測定法を用い、糖尿病網膜症患者では網膜血流量ならびに中心窩脈絡膜血流量が網膜症発症前から低下していること、さらにそれが黄斑浮腫の発症に関与していることを明らかにした。さらに加齢黄斑変性や中心性漿液性網脈絡膜症では脈絡膜血流が低下していること、透析患者でも透析前後で全身循環の変動に伴って網膜循環も変動すること、また、最近、眼球を温めることにより網膜循環は増加し脈絡膜血流は低下することを報告した。現在も我々は従来の循環測定法を改良し、眼科疾患あるいは動脈硬化性疾患の評価を試みており、今後眼循環研究がさらに発展すれば、多くの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。

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。

そこで我々は、シックハウス症候群患者における眼循環動態、とくに網膜循環と中心窩脈絡膜循環を評価し、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。シックハウス症候群患者に網膜動脈血流測定、中心窩脈絡膜血流測定を行い、シックハウス症候群患者では、正常者に比べ中心窩脈絡膜血流量が有意に低下していることを初めて報告した。《シックハウス症候群の眼血流動態 長岡泰司、佐藤栄一、高橋淳士、吉田晃敏 臨床環境医学 13 巻 1 号 Page51-54 (2004.06)》。

網膜循環への影響の検討においては、正常者との有意な差はみられず、さらに施行した成ネコ眼における高濃度短期ホルムアルデヒド曝露実験においても有意な変化は認められなかったが、シックハウス症候群患者の網膜動脈における収縮期/拡張期血流速度比を行い、健常者と比較検討したところ、シックハウス症候群患者の Pulsatility Ratio は、有意に増大しており、網膜より中枢側、つまり全身循環にも異常がある可能性が考えられた。

また、シックハウス症候群の主要な原因物質の一つであるホルムアルデヒドの高濃度曝露の眼循環への影響を調べるため、医学部学生における人体解剖実習時の眼循環変化を検討した。Heidelberg Retina Flowmeter (HRF)を用いて解剖実習前後では網膜組織血流量は有意な変化は認められなかったが、視神経乳頭血流量は平均 12.2%減少したことを報告した。そこで人体解剖実習によってシックハウス患者様症状を呈した学生と呈しない学生の 2 群において、シックハウス患者に用いた網膜動脈血流測定、中心窩脈絡膜血流測定を人体解剖実習前後で施行し、シックハウス患者とホルムアルデヒド曝露との類似性を検討したところ、網膜動脈血流量は、変化せず、中心窩脈絡膜血流量は、減少していた。これは、シックハウス症候群患者における研究から得られた知見、網膜血流量は変化しないが神経支配の豊富な脈絡膜血流量は減少するという結果と一致していた。

I、シックハウス症候群患者の 網膜循環と脈絡膜循環

A. 研究目的

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。そこで我々は、シックハウス症候群患者における眼循環動態の研究に着手し、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。

B. 研究方法

1) 対象

平成13年12月から平成15年10月までに、旭川医科大学化学物質過敏症外来を受診し、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に紹介された女性患者16名を対象（SHS群）とした。また、シックハウス症候群患者と年齢および性別をマッチさせた健常人16名を対照群（control群）とした。

2) 方法

<一般的眼科検査>

- ・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

眼科一般的検査終了後、散瞳下で眼循環測定を以下の方法を用いて施行した。

<眼循環測定>

- ・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

***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。

* さらに同意を得られた場合のみ、静脈血採血（静脈血酸素分圧、二酸化炭素分圧）を行った。

* 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

＜発症原因＞：すべて家屋・職場の新築・改築

＜症状＞

- ・眼、鼻、咽喉刺激症状：10/16 (63%)
- ・頭痛・めまい：10/16 (63%)
- ・皮膚症状：4/16 (25%)
- ・喘息・非特異的症状：8/16 (50%)

＜眼科的検査の結果＞

・いずれの患者でも視力は良好、眼圧も正常であった。

・前眼部、中間透光体、眼底いずれも異常を認めなかった。

・視覚コントラスト感度検査（鋭敏な視覚検査）：4例（25%）で軽度低下

・涙液分泌機能検査：7例（44%）で機能低下

＜眼循環測定の結果＞

・中心窩脈絡膜血流量（レーザードップラー眼底血流計）

シックハウス症候群患者では、正常者に比べ中心窩脈絡膜血流量は有意に低下していた。（ 8.3 ± 4.4 [A.U] vs 15.3 ± 4.6 [A.U], Mann-Whitney U test, $P = 0.0003$ ）

・網膜循環（レーザードップラー眼底血流計）

シックハウス症候群患者の網膜血流量は、正常者のそれに比べ有意差は認められな

かった。(10.1 ± 2.8 μl/min vs 11.4 ± 2.8 μl/min Mann-Whitney U test, P = 0.15)

＜静脈血酸素飽和度の結果＞

・採血に同意していただいた12例の静脈血酸素飽和度の平均は 32.1 ± 8.6 mmHg で、12例中9例(75%)で静脈酸素飽和度は正常値(同大学検査部基準値: 25mmHg)を越えていた。

D. 考察

(1) シックハウス症候群患者における中心窩脈絡膜血流量の減少

本研究から、シックハウス症候群患者では中心窩脈絡膜血流量は減少している可能性が初めて示された。レーザードップラー血流計により算出される血流量は、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、今回観察された血流量の低下は、シックハウス症候群患者における脈絡毛細血管の血流量を主に反映していると考えられる。本研究においては、すべての患者において視力低下はみられなかったものの、この脈絡膜血流量の低下は、subclinical に視覚に影響を与えている可能性がある。シックハウス症候群患者では、より鋭敏な視覚検査である視覚コントラスト感度に異常があることが報告されており、今回の症例においても3例(19%)ではあるがコントラスト感度が低下していた。

(2) 中心窩脈絡膜血流量の減少のメカニズムについて

中心窩は網膜の中でも視力を司る重要な部位であり、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性の研究から、この部位の血流量の低下は重篤な視力障害をもたらすことが知られている。ここには網膜血管はなく、その外層にある脈絡膜から主に酸素供給を受けている。また、自律神経支配が強く、さらに血流の自己調節機構も存在しないとされている。我々は今回自律神経の評価を行ってはいないが、シックハウス症候群では自律神経系の異常が指摘されており、今回得られた中心窩脈絡膜血流量の低下は自律神経の異常によって引き起こされたと考えられる。

(3) 網膜血流量の結果について

網膜循環には、重要臓器を栄養する脳循環や冠循環などと同じく、さまざまな生理学的変化に対して生体に必要な血流量を一定に保つよう循環を調節する機構 (autoregulation 機構) が存在しており、網膜細動脈の収縮反応が重要であることを我々はすでに報告している。また、網膜循環は自律神経系の支配を受けないとされている。つまり脈絡膜循環とは対照的に、シックハウス症候群患者で多いとされる自律神経系に異常にもあまり影響を受けないと考えられ、また血流量を常に一定に保とうとする働き (autoregulation 機構) が発達しているため、結果的に今回の症例においては健常

群と比べて差がなかったと考えられる。

(4) これらの結果の臨床的な意義について

今回の症例はすべて眼科疾患を有していなかったが、眼循環に異常をきたすとされる糖尿病網膜症、加齢黄斑変性、緑内障などの眼疾患を有している患者がシックハウス症候群を発症した場合、今回観察された程度の眼循環障害でも重篤な視力障害を引き起こす可能性があり、より詳細な眼循環動態の評価が必要であると考えられる。

(5) 静脈血酸素飽和度と眼循環異常の関連

今回、我々が循環測定を行った患者で同意が得られた 12 例において静脈血採血を行い、12 例中 9 例 (75%) で静脈血酸素分圧は正常値より高値であった。シックハウス症候群患者における静脈血酸素飽和度の上昇はこれまでも報告があるが、その臨床的意義はいまだ明らかではない。眼循環は血中酸素分圧に鋭敏に反応することが知られており、とくに酸素分圧上昇により網膜・脈絡膜血管は収縮して血流量が低下する。今回の脈絡膜血流量の低下と静脈血酸素飽和度の増加には何らかの関連性があると考えられ、これも今後検討を要する重要な課題であろう。

E. 結論

シックハウス症候群患者においては、中心窩脈絡膜血流量が減少している可能性が示唆された。

F. 研究発表

論文発表：シックハウス症候群の眼血流動態 長岡泰司，佐藤栄一，高橋淳士，吉田晃敏 臨床環境医学 13 巻 1 号 Page51-54 (2004.06)

学会発表：日本臨床環境医学会にて学会発表 (平成 15 年)。

知的所有権の取得状況

未取得

II 医学部学生人体解剖学実習前後における眼循環動態の検討

A. 研究目的

シックハウス症候群の主要な原因物質の一つにホルムアルデヒドが挙げられる。我々はこれまでの研究から、シックハウス症候群患者では眼循環障害が引き起こされている可能性があることを報告した。そこで今回は、医学部学生解剖実習における高濃度ホルムアルデヒド曝露による眼循環動態への影響を検討した。

B. 対象と方法

対象は旭川医科大学医学部医学科 2 年生

8名8眼であった。最も実習室内のホルムアルデヒド濃度が上昇するとされる胸腔開放を行う実習日に、実習開始30分前および実習終了後30分（実習時間：午後1時～5時）に眼循環測定を行った。眼循環測定は、これまで用いてきたレーザードップラー眼底血流計とレーザードップラー血流計は散瞳を要するため、実習への影響を考慮して、今回の研究では散瞳の必要がない Heidelberg Retina Flowmeter (HRF)を用いて網膜組織血流量と、大部分が脈絡膜循環に支配される視神経乳頭の血流量を測定した。

*** Heidelberg Retina Flowmeter (HRF, ハンフリー社製)**

本装置はレーザードップラー血流計と走査レーザー検眼鏡の手法を組み合わせることによって、眼底の任意の部位における組織血流量を定量的に測定するものである。780nmのダイオードレーザーを用いて測定を行うため、散瞳する必要がなく、測定時間も短く、簡便な測定法である。

C. 結果

- ・解剖実習前後では網膜組織血流量は有意な変化は認められなかったが、視神経乳頭血流量は平均12.2%減少した。

D. 考案

本研究から、高濃度ホルムアルデヒド

曝露によって眼循環障害が引き起こされる可能性が示唆された。とくに、網膜組織血流量が変化せず、視神経乳頭組織血流量が減少したが、視神経乳頭は大部分が脈絡膜循環に支配されていることから、この結果はシックハウス症候群患者における研究から得られた知見、すなわちシックハウス症候群患者では網膜血流量は変化しないが脈絡膜血流量は減少するという結果に良く一致している。本研究はこれはあくまでも急性曝露実験であり、検討しなければならない点も多いが、とくに原因物質がホルムアルデヒドである場合には、シックハウス症候群の病態を考える際にホルムアルデヒドによる眼循環障害の可能性も考慮しなければならないことを示唆すると思われる。

G. 結論

ホルムアルデヒド高濃度曝露により眼循環障害が引き起こされる可能性が示唆された。

H. 研究発表

論文発表：投稿予定

学会発表：日本臨床環境医学会にて学会発表(平成16年)。

知的所有権の取得状況 未取得