

表3. Genotype association between SNPs in the *NTE* gene and Sick House Syndrome.

No.	rs No.	Location	Genotype	Genotype number (frequency)		OR (90% CI)	χ^2	P-value
				Patients	Controls			
1	rs560849	Promoter	C/C	33(0.26)	77(0.20)	1.44 (0.90 - 2.30)	2.351	0.125
			C/T	54(0.43)	209(0.53)	0.65 (0.44 - 0.97)	4.364	0.037
			T/T	40(0.31)	107(0.27)	1.23 (0.80 - 1.90)	0.863	0.353
2	rs473899	intron 21	A/A	45(0.43)	64(0.38)	1.25 (0.76 - 2.06)	0.783	0.376
			A/G	36(0.35)	80(0.47)	0.59 (0.36 - 0.97)	4.264	0.039
			G/G	23(0.22)	25(0.15)	1.64 (0.88 - 3.05)	2.382	0.123
3	rs2432110	intron 21	C/C	20(0.29)	31(0.21)	1.55 (0.81 - 2.96)	1.742	0.187
			C/T	19(0.27)	63(0.42)	0.52 (0.28 - 0.96)	4.356	0.037
			T/T	31(0.44)	57(0.38)	1.31 (0.74 - 2.33)	0.853	0.356
4	rs480208	intron 21	A/A	32(0.34)	93(0.48)	0.55 (0.33 - 0.91)	5.315	0.021
			A/G	39(0.41)	61(0.32)	1.52 (0.92 - 2.53)	2.621	0.105
			G/G	23(0.24)	38(0.20)	1.31 (0.73 - 2.36)	0.822	0.364
5	rs581698	intron 21	C/C	25(0.34)	40(0.20)	2.00 (1.11 - 3.60)	5.361	0.021
			C/G	24(0.32)	93(0.47)	0.54 (0.31 - 0.94)	4.787	0.029
			G/G	25(0.34)	64(0.32)	1.06 (0.60 - 1.87)	0.041	0.840

シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的対応方策に関する研究 化学物質過敏症患者における心拍変動・体動の解析

分担研究者 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
研究協力者 石澤哲郎 吉内一浩 赤林 朗
東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
水越厚史、柳沢幸雄 東京大学新領域創成科学研究科環境システム学
坂部 貢 北里大学薬学部公衆衛生学
松井孝子、宮田幹夫、石川 哲 北里研究所病院臨床環境医学センター

研究要旨

【目的】われわれは、化学物質過敏症（MCS）患者に対して、日常生活下での自覚症状の経時的なプロフィールを検討し、化学物質の負荷があると考えられる状況のみで多彩な症状が出現していることを示してきた。本研究では、MCS の病態の基盤となる身体的異常として、症状出現時に限らず体動や心拍変動に異常が認められるかどうかを検討し、それと同時に健常者と鑑別するための簡便な指標を見出すことを目的にした。【方法】北里研究所病院臨床環境医学センターを受診した MCS 患者 21 名と、健常者 11 名に対し、体動の記録を 1 週間、心拍変動の記録を 24 時間連続で行った。体動に関しては、Cole のアルゴリズムに基いて解析し、日中活動時と夜間睡眠時に分け、体動量、睡眠指標を算出した。また体動のパターンを調べるため、DFA により α を算出した。心拍変動に関しては、日中活動時と夜間睡眠時に分け、RR 間隔の時系列データを対象に粗視化スペクトル解析で HF、LF/HF、スペクトル指数 β を算出。RR 間隔の変動パターンを調べるため、Detrended Fluctuation Analysis (DFA) 解析を行いフラクタル指数 α ($\alpha 1$: 心拍数 11 拍以下、 $\alpha 2$: 11 拍以上) を算出した。【結果】体動の解析結果では、睡眠中の α が MCS 群で有意に大きく ($t(22) = 2.606, p = 0.016$)、睡眠時間が MCS 群で有意に長かったが、体動量、睡眠効率、睡眠潜時には差はなかった。そこで、睡眠時間を共変量にした共分散分析を行ったところ、 α の有意差はさらに大きくなった ($F(1,21) = 9.27, p = 0.006$)。心拍変動の解析結果では、日中の $\alpha 2$ で MCS 群の方が有意に大きかった ($t(22) = 2.20, p = 0.038$) が、LF、HF、LH/HF、 β 、 $\alpha 1$ には差を認めなかった。【結論】体動の解析からは、MCS 患者では睡眠中に不規則な動きが断続的に現れる特徴が示された。総睡眠時間で補正した結果、両群間の有意差が大きくなったことから、 α の群間差には、睡眠時間とは関連のない脳神経系の調節異常が背景にあると推定された。心拍変動の解析からは、MCS 患者では日中活動中の心拍のホメオスタシス維持機能が弱まっている可能性が示唆された。以上より、MCS の病態の基盤には、症状非出現時にも何らかの生物学的異常が関与していることが示唆された。

A. 研究の目的

近年、化学物質過敏症（MCS）に関する研究が数多く行われてきている。しかしこれまで、本疾患の診断及び病態把握に不可欠と考えられる、日常生活における症状出現や行動変化については、診療場面での自己報告あるいは日記型式による記録しかなかった。これらの方法では、記憶によるバイアスや症状をすぐに記載しないなどのコンプライアンスの問題が避けられず、信頼性に乏しいものであった。

これに対しわれわれは、携帯型コンピューターによる電子日記、微量ガスサンプリング、及び活動度計付きホルター心電図を用い、さらにはデータの解析法を工夫することにより、日常生活下での自覚症状・化学物質負荷・体動パターン・自律神経機能の解析を行った[1]。その結果様々な知見が得られたが、体動解析では MCS 患者において日中体動が持続しない一方、夜間は急に動き出したりだらだらと動いていることが伺われた。また心拍変動解析では、患者群で日中・夜間を通じ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。しかしいずれも症例数が少なかつたため、更なるデータの蓄積が必要と考えられた。

本研究の目的は、より多くの症例を用いて体動及び心電図データの蓄積・検討を行い、MCS 患者の身体活動パターンと自律神経活動に対する考察を深めることである。

B. 研究方法

1. 対象

〔患者群〕

平成 17 年 6 月 28 日より平成 18 年 3 月 14 日までに、北里研究所病院臨床環境センターのアレルギー科 MCS 外来を受診し、石川らの診断基準と 1999 年コンセンサス[2]によって、MCS と診断された患者を対象とした。書面にて研究に関する詳細な説明を行い、同意の得られた 21 名を研究に導入した。うち 2 名は中途脱落、4 名は心電図記録のみ測定に同意し、1 名は体動の研究のみ測定に同意した。その結果、体動の解析は 15 名（表 1）、心電図の解析は残り 18 名から精神疾患の合併のあった 3 名（全般性不安障害・広場恐怖、社会不安障害、広場恐怖のないパニック障害）を除いた 15 名で行った（表 2）。なお、化学物質への暴露歴が特定できない患者は、厳密には MCS の定義を満たさない可能性もあるため、あらかじめ除外した。

〔コントロール群〕

コントロール群として、自覚的に MCS の症状を認めていない健常者 12 名を対象にした。うち、1 名は心電図のみ、他の 1 名は睡眠中ホルターのデータ記録時間が短かつたため解析対象から除外した。したがって、体動の解析も心電図の解析もどちらも 11 名の健常者がコントロール群の対象になった（表 1・2）。

〔倫理面への配慮〕

本研究の実施に際しては、北里研究所病院倫理委員会および東京大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得、参加者本人からはインフォームドコンセントを得た。すな

わち、本研究の参加に先立ち、研究担当医師が研究参加への同意を説明文付きの同意書を用いて得た。説明項目は、以下のものであった。

- 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、治療にも役立つこと。

2. 装置

本研究では2種類の装置を使用した。体動の記録については、腕時計型の小型活動度計(八角型アクティグラフ、米国AMI社製)を用いた。ゴムバンドに対し接触性皮膚炎を来す可能性を考慮し、オーガニックコットン製のバンドも用意した。バンドの刺激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。またホルター心電図(FM-100、フクダ電子)を用いて、心拍変動(R-R間隔の変動)を測定した。MCS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や刺激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〕

まず研究内容についての詳細な説明を行った上、研究への参加を依頼した。同意が得られた患者に対しては、一般的な情報(年齢・既往歴など)およびMCSの発症の経過を問診した後、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)を行った[3]。同時に抑うつや不安症状を評価するために、標準的な質問紙であるPOMS(今回は解析対象にせず)を、またMCSの程度を把握するために、北條らが作成した日本語版QEESI[4]をあわせて行った。器材については、小型活動度計は1週間、ホルター心電図計は24時間、入浴時以外は常に着用するよう依頼し、心拍と体動の記録を行った。

〔コントロール群〕

上記健常者を対象に、患者群と同様に心拍と体動の記録を行った。

4. データ解析

〔体動の解析〕

体動データは小型活動度計に付属の統計ソフト(AW2、米国AMI社製)にて体動量の解析及びColeのアルゴリズムに基づく睡眠時間の測定を行った。また体動の平均値や標準偏差では表されない体動パターンの特徴を抽出するため、フラクタル解析と呼ばれる手法を用いた。長期相関(フラクタル指数)については、今回はDetrended Fluctuation Analysis (DFA)法を用いて解

析を行った[5]。DFA 法は単位時間あたりの体動をその前後の体動の値との自己相関を計算することによって、活動が持続しているかどうかを見ることができる。フラクタル指数 $\alpha=0.5$ がまったく相関がなく、それより大きければ正の相関が高いとみなす。

〔心拍変動の解析〕

覚醒している日中および睡眠中の、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。時間帯によって自律神経機能の変動が予想されるため、日中は 12 時から 15 時、夜間は 2 時から 5 時(一部就寝時間の遅い患者は 3 時から 6 時)のデータを用いた。

具体的な R-R 間隔データの処理と解析の手順は以下の通りである。

1. Coarse Graining Spectral Analysis (CGSA, 粗視化スペクトル解析) 法による解析[6]

⇒心拍変動の周波数分析結果から、呼吸や血圧の変動に関連する周期的成分を除いた非周期的成分を求める。長期相関(フラクタル指数)による検討が可能であり、症状非出現時の特徴を解析できる。

- ① R-R 間隔の時系列データを 4 Hz 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;今回は解析対象にせず)。(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 β 。

2. 体動の解析同様、RR 間隔の時系列データの長期の変動パターンを調べるため、DFA 法によるフラクタル解析を行い、フラクタル指数 α ($\alpha 1$:心拍数 11 拍以下、 $\alpha 2$:11 拍以上)を算出した。

C. 研究結果

1. 解析対象者の基礎データ

表 1・2 に、対象者の基礎データを示す。コントロール群の 1 名で、睡眠時間が 197 分と極端に短かったため、解析対象から除外した。また、ID14 の患者では、QEESI 得点の 3 下位尺度(化学物質不耐性、自覚症状、生活障害度)のいずれも、健常者と弁別するためのカットオフ値以下であったため、寛解状態にあるものと考え除外した。

いずれの患者も発症初期のような強い自覚症状は認めず、ある程度自立した日常生活が可能な状態であった。また発症の契機は自宅(新築・リフォームなど)と職場での暴露が大部分であり、原因と考えられた化学物質が同定されている患者では、そのほぼ半数がホルムアルデヒドによるものだった。

2. 体動の解析結果

体動の解析結果では、睡眠中の α が MCS 群で有意に大きく ($t(22) = 2.606, p =$

0.016)、睡眠時間が MCS 群で有意に長かったが、体動量、睡眠効率、睡眠潜時には差はなかった(表 3、図 1)。そこで、睡眠時間を共変量にした共分散分析を行ったところ、 α の有意差は大きくなった($F(1,21) = 9.27, p = 0.006$)。また、睡眠中の α と睡眠指標との相関を見ると、睡眠効率との間に強い負の相関が認められた(表 4)。そこで、睡眠効率を共変量にした共分散分析を行ったところ、 α の有意差はさらに大きくなった($F(1,21) = 11.44, p = 0.003$)。

4. 心拍変動の解析結果

心拍変動の解析結果では、睡眠中の LF に、 $t(22) = 2.10, p = 0.047$ の有意差を認められたが、各群とも 1 名ずつ外れ値を含めたため、Mann-Whitney 検定を行ったところ、 $p = 0.053$ と有意ではなくなった。さらに、HF、LH/HF、 β 、 $\alpha 1$ にも差を認めなかったが、日中の $\alpha 2$ では MCS 群の方が有意に大きかった($t(22) = 2.20, p = 0.038$) (図 2)。

D. 考察

体動の解析では、体動の量については、患者群と健常群で大きな違いはなかった。しかしその一方で、睡眠中のフラクタル指数 α が患者群で有意に高い値を取っていた。過去の先行研究より日中でも極端に体動を制限するとフラクタル指数 α が低下することが知られており[7]、このことと考え合わせると、患者群では睡眠中にも不規則な体動が持続し、十分な休息が取れていないことが示唆された。また、両群で有意差が認められた睡眠時間、各群内で α と高い負の

相関が認められた睡眠効率のそれぞれで補正をした共分散分析を行うと、睡眠中の α の有意差はさらに際立つ結果となった。このことは、睡眠時間や睡眠効率といった基本的な睡眠の特質とは関連のない脳神経系の調節異常が、患者群における夜間の体動異常の背景にあることを窺わせる結果である。将来的には、ポリソムノグラフィとともに体動の解析を行うことができれば、MCS の病態の神経学的メカニズムに迫ることができるかもしれない。

心拍変動解析では、自律神経系の変動を表す HF や LF/HF などには有意差は認められなかったが、日中の $\alpha 2$ が MCS 群の方で有意に大きいという結果が得られた。このことから、MCS 患者では日中活動中の心拍のホメオスタシス維持機能(ホワイトノイズの特徴を持つ $\alpha=0.5$ の時、ホメオスタシスを維持する力が最も強いと考えられる)が弱まっている可能性が示唆された。

われわれは、化学物質過敏症(MCS)患者に対して、日常生活下での自覚症状の経時的なプロフィールを検討し、化学物質の負荷があると考えられる状況のみで多彩な症状が出現していることを示してきた[1]。しかし、この症状出現が化学物質に伴った臭いなどに対する古典的条件付けで説明できる可能性もある。しかし、今回、症状出現時に限らず心拍変動や体動に異常が認められるという結果が得られたことは、MCS の病態が古典的条件付けのみでは説明できないという立場を支持するものである。また、体動のように比較的簡便に測定できる

指標によって、健常者との間に強い有意差を認めたことから、今回の指標（睡眠中の α ）が、健常者と MCS 患者を鑑別するために役立つ可能性を示唆している。

E. 今後の予定

来年度以降は、今年度予備的に報告した、MCS 患者の日常生活下でのポータブル VOC 連続モニタとホルター心電図による同時測定によって、化学物質曝露濃度と心拍変動の経時変化の関係を調査することにより、曝露濃度の変化と症状の関係を明らかにする予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Kumano H: The impact of stress-related factors on multiple chemical sensitivity. The 24th Annual International Symposium on Man and His Environment (Dallas), June, 2006

2) Kumano H: The symptom profile of multiple chemical sensitivity in actual life. The 24th Annual International Symposium on Man and His Environment (Dallas), June, 2006

参考文献

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. Psychosomatic Medicine. 67(2):318-25, 2005.

2. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. Arch Environ Health 1999;54:147-9.

3. 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.

4. 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. Toxicology & Industrial Health. 19(2-6):41-9, 2003.

5. Peng CK. Havlin S. Stanley HE. Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. Chaos. 5(1):82-7, 1995.

6. Yamamoto Y, Hughson RL. Coarse-graining spectral analysis: new method for studying heart rate variability. *Journal of Applied Physiology*. 71(3):1143-50, 1991.
7. Amaral N, Soares B, Silva D, Lucena S, Saito M, Kumano H, Aoyagi N, Yamamoto Y. Power law temporal auto-corrrelations in day-long records of human physical activity and their alteration with disease. *Europhysics Letters*. 66(3):448-454, 2004.

表 1 体動の解析対象者の基礎データ

		A.患者群	B.コントロール群
人数		15 [14]*	11 [10]*
性別	男性	6 [5]	5
	女性	9	6 [5]
年齢	レンジ	21-57 [25-57]	26-48 [23-60]
	mean ± SD	39.0 ± 10.0 [40.3 ± 9.1]	36.4 ± 12.1 [34.1 ± 10.3]

* 患者群の1名は、QEESI得点の3下位尺度が全てカットオフ値以下であったため除外し、コントロール群の1名は、睡眠時間の短さから外れ値と見なされたため除外した。

ID	発症のきっかけ	精神疾患の合併	QEESI (Q1, Q3, Q5)		
1	リフォーム	全般性不安障害、広場恐怖	61	63	49
2	新築	-	68	58	58
3	職場での暴露	-	19	22	39
5	職場での暴露	-	64	49	45
6	職場での暴露	-	46	27	45
8	職場での暴露	-	77	80	57
9	新築	-	46	54	23
11	農薬暴露	-	79	76	56
12	新築	-	71	29	73
14	ストーブの臭い	-	12	2	4
16	職場での暴露	-	29	14	47
17	職場での暴露	-	42	40	35
18	新築	-	73	62	51
20	整髪料	-	28	6	32
21	防虫剤	-	88	65	57

表 2 心拍変動の解析対象者の基礎データ

		A.患者群	B.コントロール群
人数		15 [14]*	11 [10]*
性別	男性	5 [4]	5
	女性	10	6 [5]
年齢	レンジ	21-57 [25-57]	23-60 [23-60]
	mean ± SD	37.1 ± 10.0 [38.3 ± 9.3]	35.0 ± 12.0 [32.6 ± 9.8]

* 患者群の1名は、QEESI得点の3下位尺度が全てカット オフ値以下であったため除外し、コントロール群の1名は、睡眠時間の短さから外れ値と見なされたため除外した。

ID	発症のきっかけ	精神疾患の合併	QEESI (Q1, Q3, Q5)
2	新築		68 58 58
3	職場での暴露		19 22 39
4	引っ越し		68 84 56
5	職場での暴露		64 49 45
6	職場での暴露	精神疾患を合併した3名を除外 全般性不安障害・広場恐怖 社会不安障害 広場恐怖のないパニック障害	46 27 45
7	エアコンの洗浄		88 78 63
8	職場での暴露		77 80 57
9	新築		46 54 23
11	農業暴露		79 76 56
14	ストーブの臭い		12 2 4
16	職場での暴露		29 14 47
17	職場での暴露		42 40 35
18	新築		73 62 51
20	整髪料		28 6 32
21	防虫剤		88 65 57

表 3 体動解析の結果

		MCS (n=14)	CON (n=10)
日中	Activity count	165.0±24.0	170.3±17.7
	α	1.03±0.08	0.99±0.06
睡眠時	Sleep duration (min)	422.8±57.3	365.9±48.6 ^{*,a}
	% Sleep (%)	94.3±2.4	93.6±4.1
	Sleep latency (min)	11.1±4.6	10.3±5.9
	Activity count	10.2±3.4	9.5±2.8
	α	0.79±0.13	0.66±0.11 [*]

*p < 0.05 (t test, Mann-Whitney U test)

^a CON12のSleep durationは、197分

表 4 DFA の α (睡眠中) と睡眠指標との相関

	Activity count	Sleep duration	% Sleep	Sleep latency
MCS				
Pearson				
相関係数	0.65	-0.22	-0.75	0.13
有意確率	0.01 [*]	0.45	0.002 ^{**}	0.67
N	14	14	14	13
Spearman				
相関係数	0.50	-0.24	-0.71	0.27
有意確率	0.07	0.40	0.004 ^{**}	0.37
N	14	14	14	13
CON				
Pearson				
相関係数	0.29	-0.48	-0.44	0.56
有意確率	0.42	0.16	0.20	0.09
N	10	10	10	10
Spearman				
相関係数	0.39	-0.58	-0.75	0.39
有意確率	0.26	0.08	0.01 [*]	0.26
N	10	10	10	10

* p < 0.05, ** p < 0.01

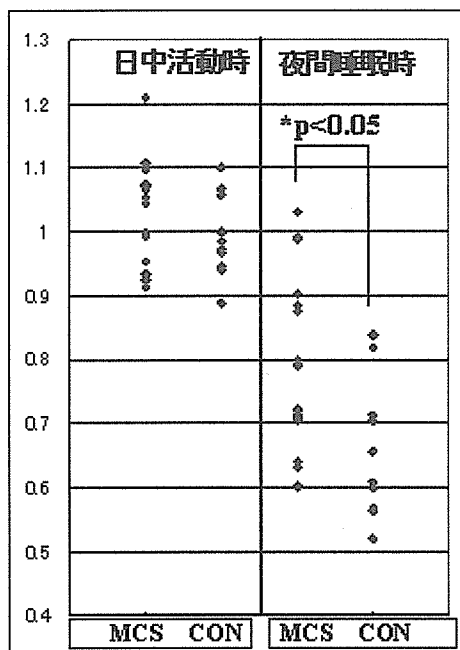


図 1 体動の DFA 解析の結果

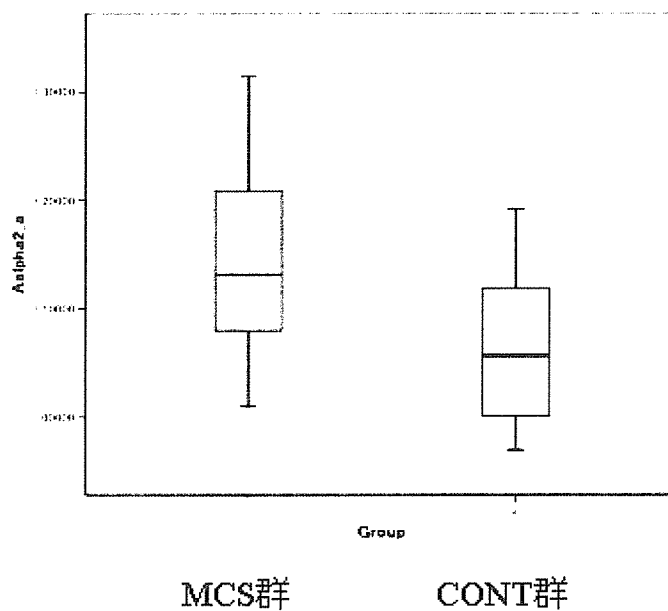


図 2 心拍変動の DFA 解析の結果

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（地域健康危機管理研究事業）
分担研究報告書
「シックハウス症候群の診断・治療法及び具体的対応方策に関する研究」

シックハウス症候群の病型分類と眼球運動検査の有用性に関する研究

分担研究者 坂部 貢（北里大学大学院薬学研究科公衆衛生学教授、北里研究所病院
臨床環境医学センター長）

研究協力者 石川 哲（北里研究所病院臨床環境医学センター）
宮田幹夫（北里研究所病院臨床環境医学センター）
松井孝子（北里研究所病院臨床環境医学センター）
小沢 学（北里研究所病院臨床環境医学センター）
田中館明博（北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学）
江連洋位（北里大学医療衛生学部医療工学科臨床工学）
相澤好治（北里大学医学部衛生学公衆衛生学）

研究要旨

【目的】

シックハウス症候群の客観的診断において、神経系の異常所見を捉えやすい眼球運動検査は重要な検査の一つである。本症では、動いている視標を注視する、いわゆる追従性眼球運動の検査において、階段状の波形(衝動性眼球運動：サッケード)の混入が多く見られることから、この階段状波形の出現頻度や振幅などについて詳しく分析することにより、病勢の程度や治療効果が評価できる。

そこで本年度の研究では、平成 15 年～17 年度に施行された厚生労働科学研究・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班（主任研究者：石川哲・北里大学名誉教授）の中で、分担研究として相澤らのグループ（北里大学医学部衛生学公衆衛生学）により提唱された「シックハウス症候群の臨床分類」（参照：表-1）に則して患者を分類し、眼球運動検査の病型別評価を行なった。

【方法】

測定対象は学生を中心に 18 歳～45 歳までの健常者 50 名、100 眼(眼科的な疾患を有さず、明らかな化学物質曝露歴のない非患者) (男性 30 名； 21.37 ± 1.94 歳、女性 20 名； 23.90 ± 6.50 歳)、北里研究所病院・臨床環境医学センターを受診した 9 歳～63 歳までの患者 60 名、120 眼(男性 19 名； 40.37 ± 12.91 歳、女性 41 名； 41.34 ± 14.17 歳)とした。内訳は下表に示すとおりであり、略語は SHS・SBS(シックハウス・シックビル症候群)、MCS(化学物質過敏症)である。

方法は視標を水平、垂直方向にそれぞれ 0.2、0.3、0.4、0.6Hz の周波数で動かし、眼球運動を各測定

時間 15s で記録した。この記録した波形によりサッケード率(全体の振幅に対する階段状波形の割合)を求めた。また慣れによるサッケード率の変化を見るために、健常者の一部で 0.2Hz を 2 回測定した後、同様に 0.2~0.6Hz を測定し、最後にもう一度 0.2Hz について測定した。以上の実験データからのサッケード率を年齢、性別、疾患別に分類し、比較検討をおこなった。

【結果と考察】

健常者群と患者群のサッケード率の値を比較すると、患者群の値は健常者群より各周波数でそれぞれ高有意差($p<0.01$)が認められた。さらに健常者群の値は一般に正常の指標とされる 25%以下であった。

周波数別に見ると、0.3、0.4Hz での健常者群のサッケード率の値は 25%付近に集まった。0.2Hz でのサッケード率の値は 25%付近に多くが集まるものの、大きく外れるものが多くあり、0.6Hz では健常者群・患者群ともに値の分布が大きく広がった。サッケード率の値について左右の目で比較すると、右がやや高い値をとる傾向があったが、垂直 0.6Hz 以外の周波数では有意差は認められなかった。よって今回のデータより 0.3Hz、0.4Hz で診断するのが適切ではないかと考えられた。病型別の比較においては、特に評価をしたい SHS・SBS、MCS の患者群と健常者群のサッケード率の値を比較すると、周波数の変化に伴う値の増減においては同様な傾向があり、患者群の値は各周波数において高かった。

以上のように異常値の検出能力が高いことから、眼球運動検査は臨床的に極めて有用であることが確認された。次年度は、標準化に向けて、健常者群のもっと幅広い年齢層のデータを集め、さらに詳しく比較検討していく必要があると考えられる。

A. 研究目的

我々はこれまでに、シックハウス症候群患者において、動いている視標を注視させる追従性眼球運動負荷による眼球運動検査上、階段状の波形(衝動性眼球運動)が健常人と比して高い頻度で認められることを報告してきた。また、これらの衝動性運動は、垂直方向に著明であり、波形の上端と下端がいわゆる「頭打ちの波形」を呈することが多く認められる。これは眼球運動のみでは指標を滑らかに追従することが不可能となるために、頭位を変化させることで視標を追跡しようとすることによる(参考:図-1)。よって、シックハウス症候群の客観的評価に、神経眼科的手法を用いた眼球運動検査、即ち、滑動性追従運動の検査は非常に有効な TOOL となっている。しかしながら、実際の医療現場では、多彩な病態生理学的特徴を有する患者を「シックハウス症候群」と一括りにして評価している一面があり、シックハウス症候群の診断における眼球運動検査の標準化には、いくつものハードルが残されている。そこで本年度の研究では、平成 15 年~17 年度に施行された厚生労働科学研究・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班(主任研究者:石川哲・北里大学名誉教授)の中で、分担研究として相澤らのグループ(北里大学医学部衛生学公衆衛生学)により提唱された「シックハウス症候群の臨床分類」(参照:表-1)に則して患者を分類し、眼球運動検査の病型別評価を行なった。

図-1 シックハウス症候群患者に認められる滑動性追従運動異常

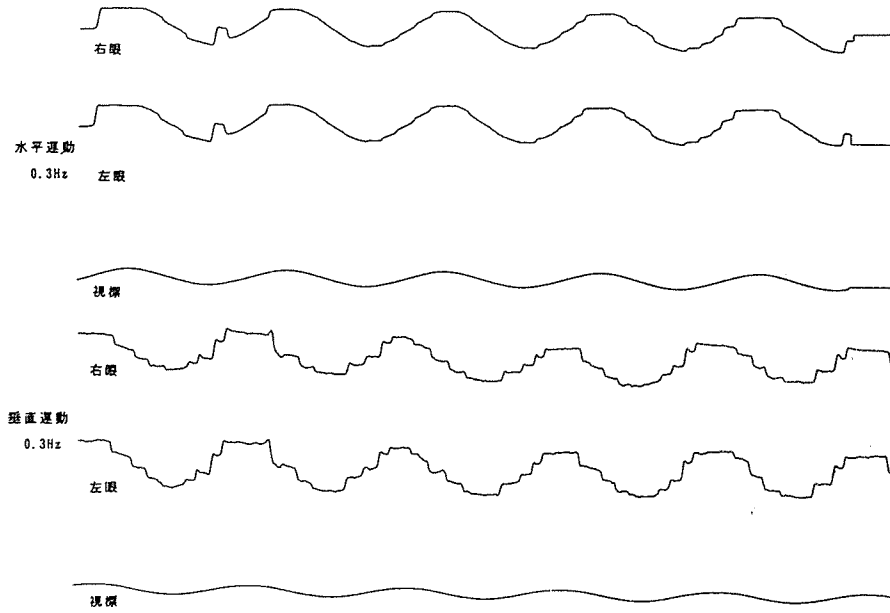


表-1 シックハウス症候群の臨床分類（相澤ら）

型	分類の基準	例
1 型	中毒症状の後出現	農薬などの中毒
2 型	化学物質曝露の可能性が大きい*	新築、改築、改修後
3 型	化学物質曝露は考えにくい	心理的・精神的要因
4 型	アレルギー疾患や他の疾患が出現	喘息、皮膚炎

*QEESI[®]問診票上化学物質不耐スコアが 40 ポイント以上の場合 MCS に分類した

B. 研究方法

B-1 眼球運動の測定

眼球運動測定装置の直線性測定の結果より、水平方向は中心から±25°程度、垂直方向は±20°程度の直線性が確保されていると考えられた。まず、シックハウス症候群の臨床分類別測定を施行する前に、キャリブレーション等の装置調節を正確に行なうため、予備的に測定を試行した。測定対象者はシックハウス症候群と診断された患者 4 名(男性 1 名、女性 3 名)、健常者 10 名(男性 7 名、女性 3 名)である。測定方法は以下のとおりとした。

- ・被験者の眼球位置がゴールセンサー基盤の中央となるように基盤の位置を調節。
- ・装置の有効測定範囲を考慮し、視標を振らせたときに中心から±20°程度の範囲になるようにディスプレイと被験者の距離を合わせる。
- ・被験者がモニターの中心を視た時に、ゼロアジャスト調節用インストスイッチを押す。キャリ

ブレーション用の視標を提示し、視標の方向を向けさせ、任意の増幅度になるようにフォトアン
プの増幅度を調節する。

- ・ 0.2、0.3、0.4、0.6Hz を順に水平・垂直方向共に測定し、データの解析を行った。

＊測定時の注意点＊

＜被験者について＞

- ・ 頭の位置を固定し、目の動きだけで視標を追うようにする。
- ・ 瞬きをできるだけ我慢する。

＜測定者について＞

- ・ 同じ位置で階段状の波形が出ていれば、異常である。再現性のないものは予測しているために現れる。予測をしている場合、正しい検査が行えないため、被験者に注意を促す。

垂直方向 0.3Hz における健常者の測定点結果例を図 2. 1 に、シックハウス症候群患者の測定結果例を図 2. 2 に示す。

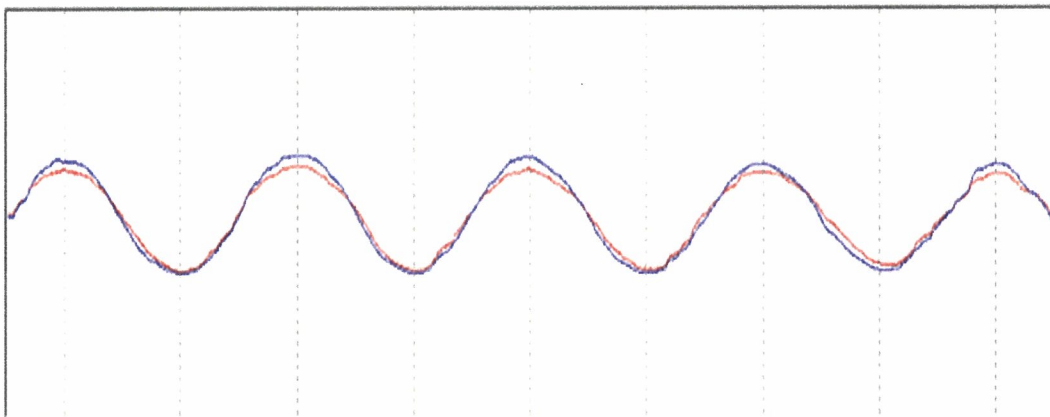


図 2.1 垂直方向 0.3Hz における健常者の測定例

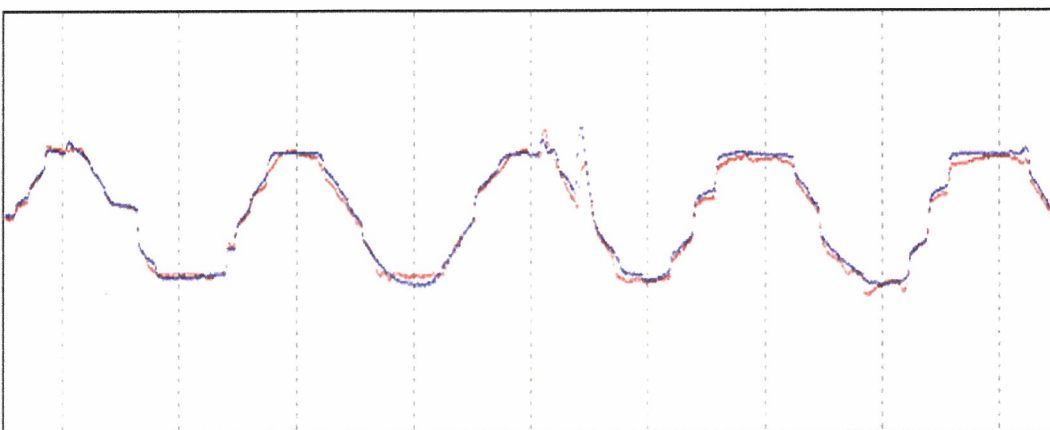


図 2.2 垂直方向 0. 3 Hz におけるシックハウス症候群患者の測定例

図 2.1 より、健常者はほぼ視標に追従した正弦波が再現できていることがわかる。それに比べ図 2.2 のシックハウス症候群患者の測定例は、階段状波形が 6 箇所出現しており、視標を滑らかに追従できていないことがわかる。また、3 つ目の波形では瞬きが混入していて、その部分が突出していることがわかる。即ち、予備検討において十分な測定精度が得られることが再確認出来た。

B-2 対象

測定対象は 18 歳～45 歳までの健常者 50 名、100 眼(眼科的な疾患を有さず、明らかな化学物質暴露歴のない者)(男性 30 名； 21.37 ± 1.94 歳、女性 20 名； 23.90 ± 6.50 歳)、北里研究所病院・臨床環境医学センターを受診した 9 歳～63 歳までの患者 60 名、120 眼(男性 19 名； 40.37 ± 12.91 歳、女性 41 名； 41.34 ± 14.17 歳)とした患者。患者内訳は以下の表 2-1 に示すとおりである。

表 2-1 患者 病型内訳

疾患名・型	合計 (平均年齢)	男性 (平均年齢)	女性 (平均年齢)
SHS・SBS・2 型	17 名(38.00 ± 13.92 歳)	7 名(38.86 ± 14.09 歳)	10 名(37.40 ± 14.54 歳)
MCS・2 型	18 名(45.89 ± 11.72 歳)	5 名(39.60 ± 7.57 歳)	13 名(48.31 ± 12.35 歳)
アレルギー疾患・4 型	5 名(22.40 ± 14.15 歳)	1 名(14.00 ± 0 歳)	4 名(25.00 ± 15.42 歳)
中毒・1 型	3 名(46.67 ± 17.90 歳)	1 名(57.00 ± 0 歳)	2 名(41.50 ± 21.92 歳)
精神疾患・3 型	10 名(44.40 ± 8.90 歳)	4 名(47.00 ± 11.63 歳)	6 名(42.67 ± 7.23 歳)
その他・4 型	7 名(42.00 ± 12.36 歳)	1 名(38.00 ± 0 歳)	6 名(42.67 ± 13.40 歳)
合計	60 名(41.03 ± 13.68 歳)	19 名(40.37 ± 12.91 歳)	41 名(41.34 ± 14.17 歳)

評価は指標を水平、垂直方向にそれぞれ 0.2、0.3、0.4、0.6Hz の周波数で動かし、各測定時間を 15 秒として記録した。この記録した波形データから解析プログラムを用いてサッケード率(全体の振幅に対する階段状波形の割合)を求めた。また慣れ(練習効果)によるサッケード率の変化を見るために、健常者の一部で 0.2Hz を 2 回測定した後、同様に 0.2～0.6Hz を測定し、最後にもう一度 0.2Hz について測定した。測定した健常者で一定の間隔後(初回より約三ヶ月後)に再度測定、比較することで再現性を評価した。

以上の実験データからのサッケード率を病型別に分類し、比較検討を行なった。

〔倫理面への配慮〕

本研究は、北里研究所病院臨床研究審査委員会および同倫理委員会の承認に基づいて施行された。本研究の協力を先立ち、研究担当医師が研究趣旨、研究により得られた結果の取扱、個人情報の取扱に関して研究協力者に十分な説明を行い、同意を得た後、施行された。

C. 研究結果

C.1.慣れ(練習効果)によるサッケード率の変化

表 3. 1 健常者 慣れ(練習効果)によるサッケード率の変化 水平方向 0.2Hz

水平	年齢	性別	左目				右目				左右平均			
			1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	2回目	3回目	4回目
健常者46	22	M	27.04	24.76	18.40	11.81	17.23	41.96	34.92	17.16	22.14	33.36	26.66	14.49
健常者44	21	F	12.73	12.64	10.15	17.40	5.14	6.32	6.14	13.01	8.94	9.48	8.15	15.21
健常者47	20	M	7.74	8.18	8.74	22.40	10.77	7.24	6.98	17.77	9.26	7.71	7.86	20.09
健常者48	21	M	13.49	7.59	14.01	16.79	13.66	8.44	16.64	14.40	13.58	8.02	15.33	15.60
健常者1	22	M	25.82	25.51	22.14	16.58	30.05	25.51	20.76	15.00	27.94	25.51	21.45	15.79
健常者50	22	M	7.65	13.50	14.05	9.81	10.93	13.16	13.07	12.76	9.29	13.33	13.56	11.29
健常者29	19	M	5.15	18.97	46.82	19.40	13.39	24.16	41.19	22.31	9.27	21.57	44.01	20.86
健常者12	20	M	4.53	16.10	10.41	18.03	5.97	4.03	14.52	13.20	5.25	10.07	12.47	15.62
平均	20.875		13.02	15.91	18.09	16.53	13.39	16.35	19.28	15.70	13.21	16.13	18.68	16.11
STDEV	1.126		8.88	6.82	12.45	4.02	7.82	13.14	12.64	3.26	7.79	9.56	12.05	3.06

表 3. 2 健常者 慣れ(練習効果)によるサッケード率の変化 垂直方向 0.2Hz

垂直	年齢	性別	左目				右目				左右平均			
			1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	2回目	3回目	4回目	1回目	2回目	3回目	4回目
健常者46	22	M	20.04	12.15	16.41	3.21	19.54	18.33	8.92	8.44	19.79	15.24	12.67	5.83
健常者44	21	F	0.00	2.07	2.30	11.89	4.60	4.85	2.78	10.66	2.30	3.46	2.54	11.28
健常者47	20	M	14.30	6.33	4.99	11.76	15.33	8.06	9.14	12.41	14.82	7.20	7.07	12.09
健常者48	21	M	17.17	7.98	6.25	5.35	22.57	19.25	6.97	7.35	19.87	13.62	6.61	6.35
健常者1	22	M	7.09	9.57	1.74	3.03	7.01	7.77	3.90	7.27	7.05	8.67	2.82	5.15
健常者50	22	M	13.81	9.13	20.04	12.62	11.69	10.89	18.11	17.95	12.75	10.01	19.08	15.29
健常者29	19	M	11.54	25.02	22.35	10.78	20.05	32.38	23.30	10.78	15.80	28.70	22.83	10.78
健常者12	20	M	13.15	5.65	17.14	14.73	13.93	16.59	11.56	13.04	13.54	11.12	14.35	13.89
平均	20.875		12.14	9.74	11.40	9.17	14.34	14.77	10.59	10.99	13.24	12.25	10.99	10.08
STDEV	1.126		6.20	6.87	8.42	4.59	6.37	8.89	7.00	3.55	6.03	7.59	7.49	3.85

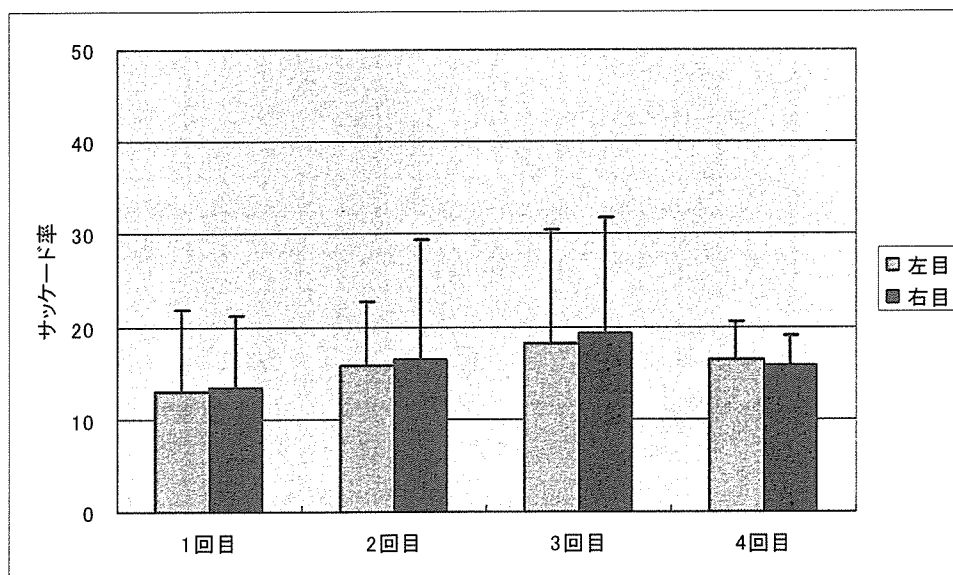


図 3. 1 健常者 水平方向のサッケード率 0.2Hz

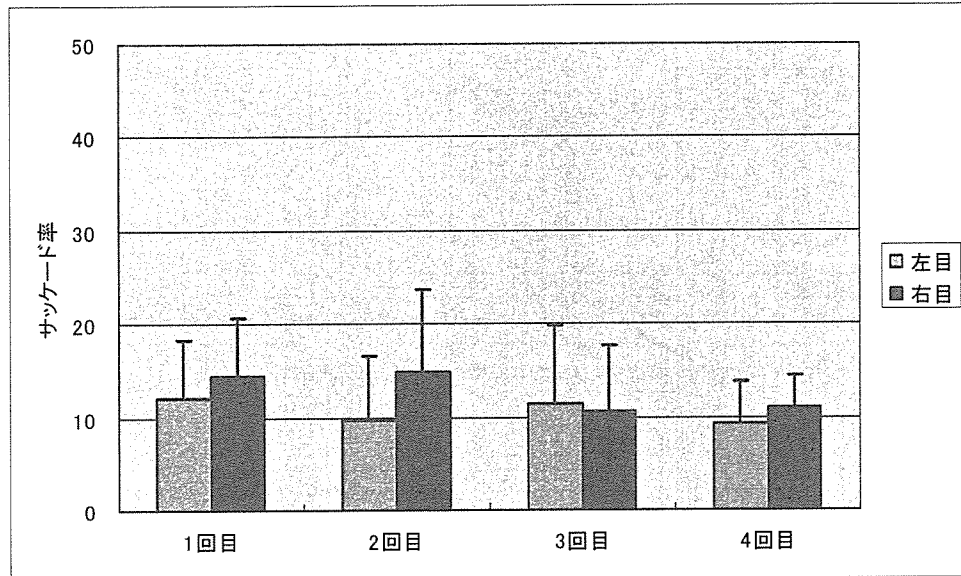


図 3.2 健常者 垂直方向のサッケード率 0.2Hz

回数におけるサッケード率には水平方向、垂直方向それぞれに有意な差はなかった ($p > 0.05$) (二元配置の分散分析)。また水平方向の 4 回目、垂直方向の 2 回目以外は右目のサッケード率が大きくなる傾向があるが、左右の目の有意差は無かった ($p > 0.05$) (二元配置の分散分析)。

C.2.再現性評価

表 3.3 健常者 1 回目と 2 回目の比較 水平方向

水平			左目				右目				左右平均			
1回目	年齢	性別	0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz	0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz	0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz
健常者33	21	M	25.21	23.70	19.92	20.43	38.27	15.69	19.99	15.81	31.74	19.70	19.96	18.12
健常者50	21	M	11.42	2.92	16.79	23.49	23.16	2.45	24.41	27.38	17.29	2.69	20.60	25.44
健常者31	20	F	38.98	40.98	19.37	23.31	52.56	28.85	29.49	25.80	45.77	34.92	24.43	24.56
健常者1	22	M	33.34	32.04	32.58	48.53	16.16	31.09	30.79	17.16	24.75	31.57	31.69	32.85
健常者12	20	M	13.60	2.32	12.76	13.32	15.63	16.24	11.11	11.17	14.62	9.28	11.94	12.25
健常者40	20	F	25.46	27.69	40.11	46.49	34.51	34.55	33.79	56.26	29.99	31.12	36.95	51.38
健常者29	19	M	21.04	21.80	16.80	37.73	34.65	18.09	25.90	34.27	27.85	19.95	21.35	36.00
平均	20.43		24.15	21.64	22.62	30.47	30.71	20.99	25.07	26.84	27.43	21.32	23.84	28.65
STDEV	0.98		9.92	14.42	9.90	13.73	13.30	11.18	7.64	15.18	10.29	12.13	8.24	12.88

水平			左目				右目				左右平均			
2回目	年齢	性別	0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz	0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz	0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz
健常者33	21	M	5.80	0.00	0.00	7.76	10.06	0.00	10.35	11.94	7.93	0.00	5.18	9.85
健常者50	21	M	7.65	2.58	13.97	13.54	10.93	11.83	12.67	16.00	9.29	7.21	13.32	14.77
健常者31	20	F	13.18	14.80	14.94	20.10	13.95	22.54	10.17	15.00	13.57	18.67	12.56	17.55
健常者1	22	M	25.82	22.35	23.81	26.39	30.05	20.70	29.29	36.54	27.94	21.53	26.55	31.47
健常者12	20	M	4.53	20.24	12.83	21.52	5.97	9.00	13.01	19.09	5.25	14.62	12.92	20.31
健常者40	20	F	19.05	31.81	45.80	36.15	21.06	45.36	64.32	57.42	20.06	38.59	55.06	46.79
健常者29	19	M	5.15	17.89	22.83	24.23	13.39	10.57	23.84	28.54	9.27	14.23	23.34	26.39
平均	20.43		11.60	15.67	19.17	21.38	15.06	17.14	23.38	26.36	13.33	16.41	21.27	23.87
STDEV	0.98		8.18	11.17	14.12	9.13	8.06	14.55	19.48	16.18	8.02	12.14	16.54	12.39

表 3. 4 健常者 1回目と2回目の比較 垂直方向

垂直	1回目	年齢	性別	左目				右目				左右平均			
				0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz	0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz	0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz
	健常者33	21	M	6.24	13.47	17.03	37.70	7.81	29.25	24.95	29.32	7.03	21.36	20.99	33.51
	健常者50	21	M	24.27	4.63	36.05	27.58	14.68	14.30	26.65	35.72	19.48	9.47	31.35	31.65
	健常者31	20	F	59.81	25.97	29.24	44.23	45.46	30.84	26.45	45.96	52.64	28.41	27.85	45.10
	健常者1	22	M	1.64	14.51	16.20	0.00	8.54	24.07	22.57	0.00	5.09	19.29	19.39	0.00
	健常者12	20	M	23.15	0.00	2.96	8.23	12.82	15.34	15.85	24.42	17.99	7.67	9.41	16.33
	健常者40	20	F	91.95	64.39	102.28	77.66	89.23	72.30	92.60	68.60	90.59	68.35	97.44	73.13
	健常者29	19	M	8.86	10.56	26.57	25.47	8.28	13.78	31.72	33.52	8.57	12.17	29.15	29.50
	平均	20.43		30.85	19.08	32.90	31.55	26.69	28.55	34.40	33.93	28.77	23.82	33.65	32.74
	STDEV	0.98		33.21	21.60	32.41	25.55	30.62	20.56	26.11	20.87	31.72	20.95	29.10	22.87

垂直	2回目	年齢	性別	左目				右目				左右平均			
				0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz	0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz	0.2Hz	0.3Hz	0.4Hz	0.6Hz
	健常者33	21	M	2.66	12.95	8.83	22.00	13.56	9.70	10.60	24.63	8.11	11.33	9.72	23.32
	健常者50	21	M	13.81	14.01	15.50	21.14	11.69	14.35	19.32	24.44	12.75	14.18	17.41	22.79
	健常者31	20	F	27.26	21.40	25.72	18.75	23.35	33.89	35.90	38.43	25.31	27.65	30.81	28.59
	健常者1	22	M	7.09	9.87	18.57	20.72	7.01	9.02	17.96	21.35	7.05	9.45	18.27	21.04
	健常者12	20	M	13.15	14.65	13.78	22.79	13.93	19.20	20.13	31.59	13.54	16.93	16.96	27.19
	健常者40	20	F	47.46	67.89	83.19	85.12	49.13	84.67	83.05	87.34	48.30	76.28	83.12	86.23
	健常者29	19	M	11.54	24.46	16.76	20.31	20.05	28.61	16.46	21.39	15.80	26.54	16.61	20.85
	平均	20.43		17.57	23.60	26.05	30.12	19.82	28.49	29.06	35.60	18.69	26.05	27.56	32.86
	STDEV	0.98		15.22	20.17	25.71	24.29	14.00	26.47	25.03	23.63	14.36	23.25	25.29	23.72

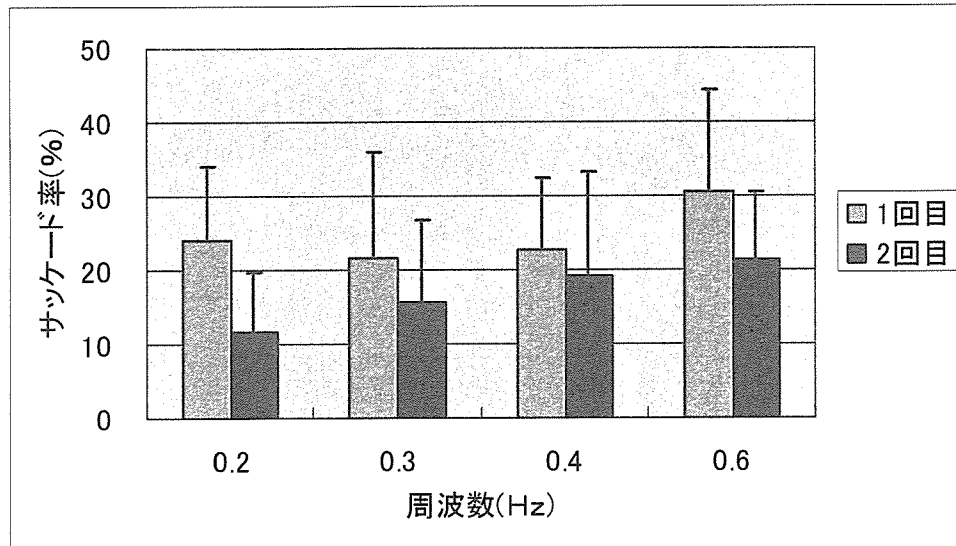


図 3.3 健常者 1回目と2回目のサッケード率の比較 水平方向 左目