

遺伝子型 AA をもつヒトが、他の遺伝子型 (AG+GG) をもつヒトの NTE 遺伝子の発現量よりも低下していることが観察された (図 3)。

## 2. 線虫を用いた NTE の基礎的解析。

NTE に関しては遺伝子解析からのアミノ酸配列の推測などから、図 4 に示すようにヒトからバクテリアに至るまでの活性ドメイン (NEST ドメイン) のアミノ酸配列の保存性の高さが指摘されている (図 4) 活性中心のセリン残基中心のアミノ酸配列の相同性は線虫とヒトの間でも 80% 以上と非常に高値を示している。

線虫は世代が数日と短く、体長が 2-3 cm と小さく透明性の高いことから顕微鏡下での観察も容易である点で部分的にはヒトの表現型の解析系に十分持ちうる価値のある実験動物であり、ヒト疾患と同様の変異体も多数見つかった。

そこでまず線虫の NTE 遺伝子のクローニングを試みた (図 5)。DNA データベースより得られた配列をもとにプライマーを作成し、7Kb の遺伝子領域をクローニングに成功した。今後、遺伝子発現の検出プローブや、遺伝子導入のツールとして利用価値が高い。

## 3. 線虫 NTE 活性の測定

これまでに確立したヒト血液を用いた人工基質による NTE 活性測定系を利用し、線虫の NTE 活性測定を試みた。同調してはできないができるだけ L4 期の成虫を集め、非常に低いながらも活性を検出することができた (図 6)。今後同調培養による発生時期特異性や器官特異性を調べるとともに化学物質暴露時あるいは遺伝子導入や遺伝子ノックダウンの系などでの測定に利用したい。ただ、哺乳類、鳥類に対する共通基質を用いているためか、かなり活性が低いため、その面での改良の余地がある。

## D. 考察

これまでの研究結果から、NTE 酵素活性をシックハウス症候群患者集団および健常者集団において測定し、NTE 酵素活性は、シックハウス症候群患者集団において有意に

その活性が高値を示すことを観察した。また、NTE 遺伝子のイントロン 21 に存在する SNP の遺伝子型 AA がシックハウス症候群患者集団において有意にその頻度が低いことも見出された。さらに、遺伝子型 A/A の NTE 酵素活性は他の遺伝子型 A/G+G/G と比べて統計学的に有意な低値を示すことも観察された。本年度は、同様の遺伝子型と NTE 遺伝子発現との関連性について測定を行ったが、NTE 酵素活性と同様に遺伝子型 A/A の NTE 遺伝子の mRNA 発現量は他の遺伝子型 A/G+G/G と比べて低いことが観察された。

このことより、遺伝子型 A/A を有することと NTE 酵素活性および遺伝子発現の低下との関連が予想され、健常者集団と比べてシックハウス症候群患者集団における遺伝子型 A/A の頻度低下にとともに、シックハウス症候群患者集団で NTE 酵素活性が高い傾向が観察されたと考えられる。一般に NTE タンパク質は、生体内において有機リンと結合し、エステルを生成する。このエステルは炭水素基を解離しエステラーゼ活性を有する「Aged Esterase」に変化し、次なるエステル化反応を行うモデルが提唱されているが、ここで生成された「Aged Esterase」は細胞毒性を示すと考えられている。シックハウス症候群患者においては、NTE 酵素活性の上昇によりこの有機リン代謝経路の中間生成物である有毒な「Aged Esterase」の生成量が健常者に比べて増加することによって、慢性的な神経毒性が引き起こされている可能性があるのではないかと考えられる。

一方、実験動物を用いる解析は今後の環境要因物質の測定系、あるいは発症機構の解析のために非常に重要性を増すと思われる。今回の線虫の NTE 遺伝子クローニングや活性測定系の確立をもとに、例えば有機リン暴露にともなう行動変化と活性変化、酵素量変化などの相関関係を観察していきたい。現在、有機リンの一種であるクロルピリフォスあるいは DDVP に対する線虫の耐性度と発生への影響を測定中である。

線虫のみならず遺伝子操作マウスの入手、作成も検討中である。

## E. 結論

今年度の主な成果は下記の通りである。

1. ヒト好中球における定量的 PCR を用いた *NTE* 遺伝子発現の測定系を確立した。採血後即時解析する必要がある *NTE* 活性測定にとってかわる方法となる可能性がある。
2. 遺伝子型 AA (rs480208) の *NTE* 遺伝子発現は他の遺伝子型 AG+GG と比べて低下することが観察された。
3. 実験動物としての線虫の *NTE* 遺伝子のクローニングと低値ながらも *NTE* 活性測定に成功した。

## 参考文献

1. Johnson MK. Organophosphates and delayed neuropathy - Is NTE alive and well ? Toxicol Appl Pharmacol 102: 385-399, 1990
2. Winrow CJ. *et al.* Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity. Nature Genetics 33: 477-485, 2003.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

ア) 発表論文

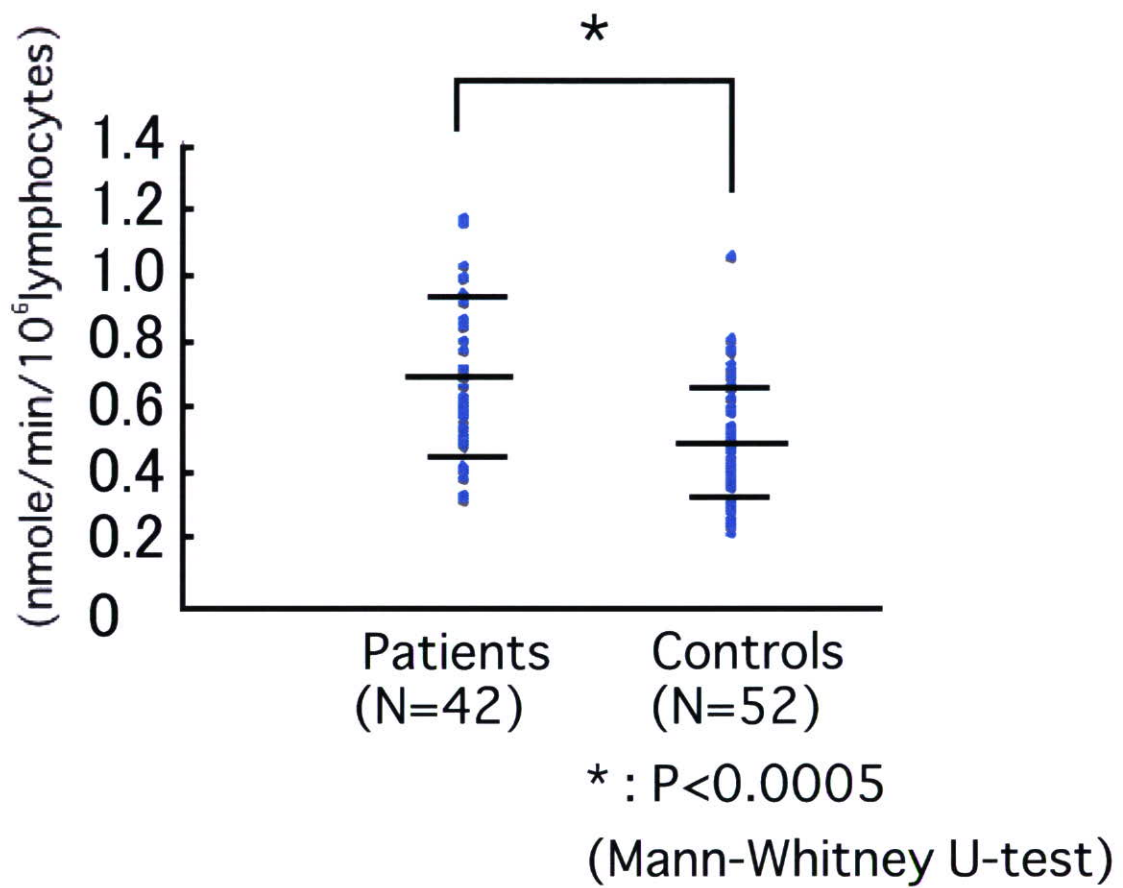
なし

イ) 学会発表

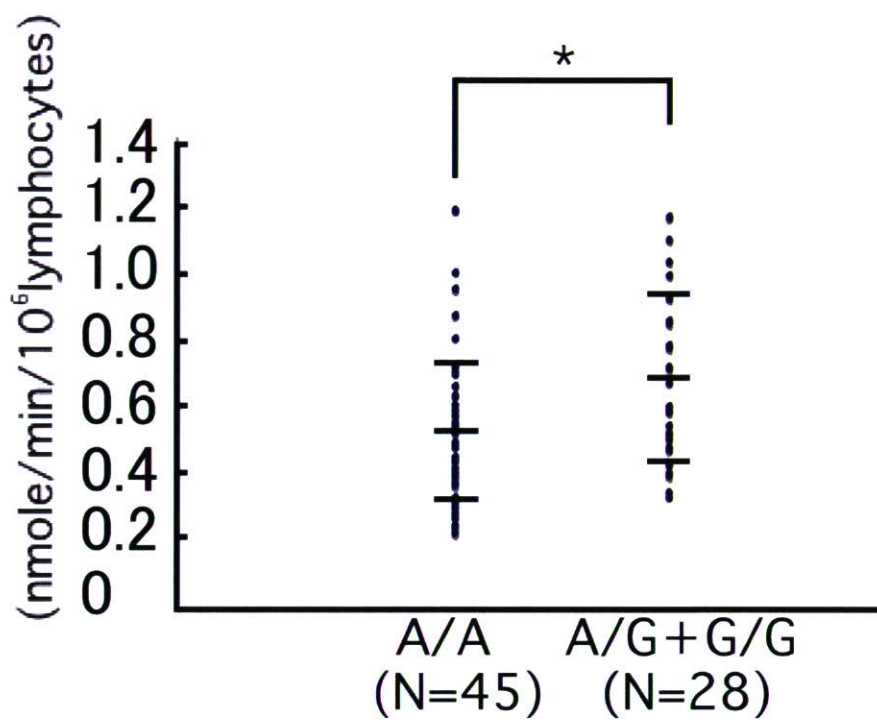
松坂恭成他、シックハウス症候群における *Neuropathy Target Esterase (NTE)* 酵素活性および遺伝子多型、第 16 回日本臨床環境医学会、2007 年 7 月 東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし



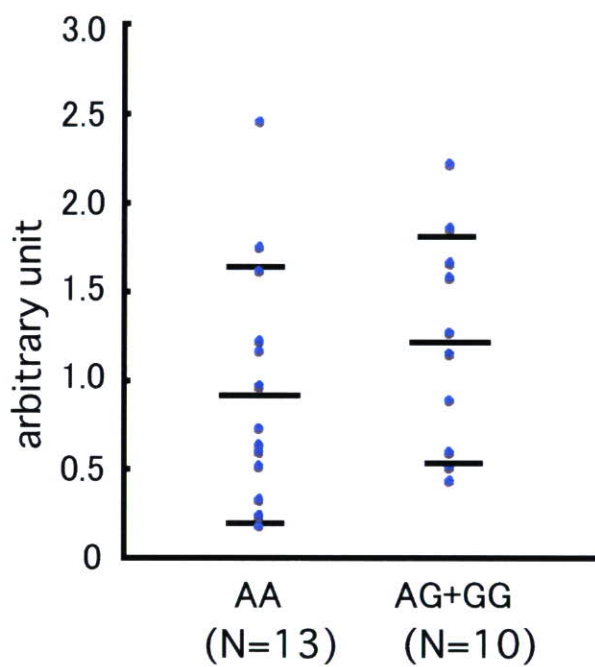
**図1.ヒトリンパ球におけるNTE酵素活性**



\* : P < 0.01

(Mann-Whitney U-test)

図2. *NTE* 酵素活性と 遺伝子型 (rs480208)



**図3. NTE 遺伝子発現と 遺伝子型 (rs480208)**



# NTE(*C.elegans*)

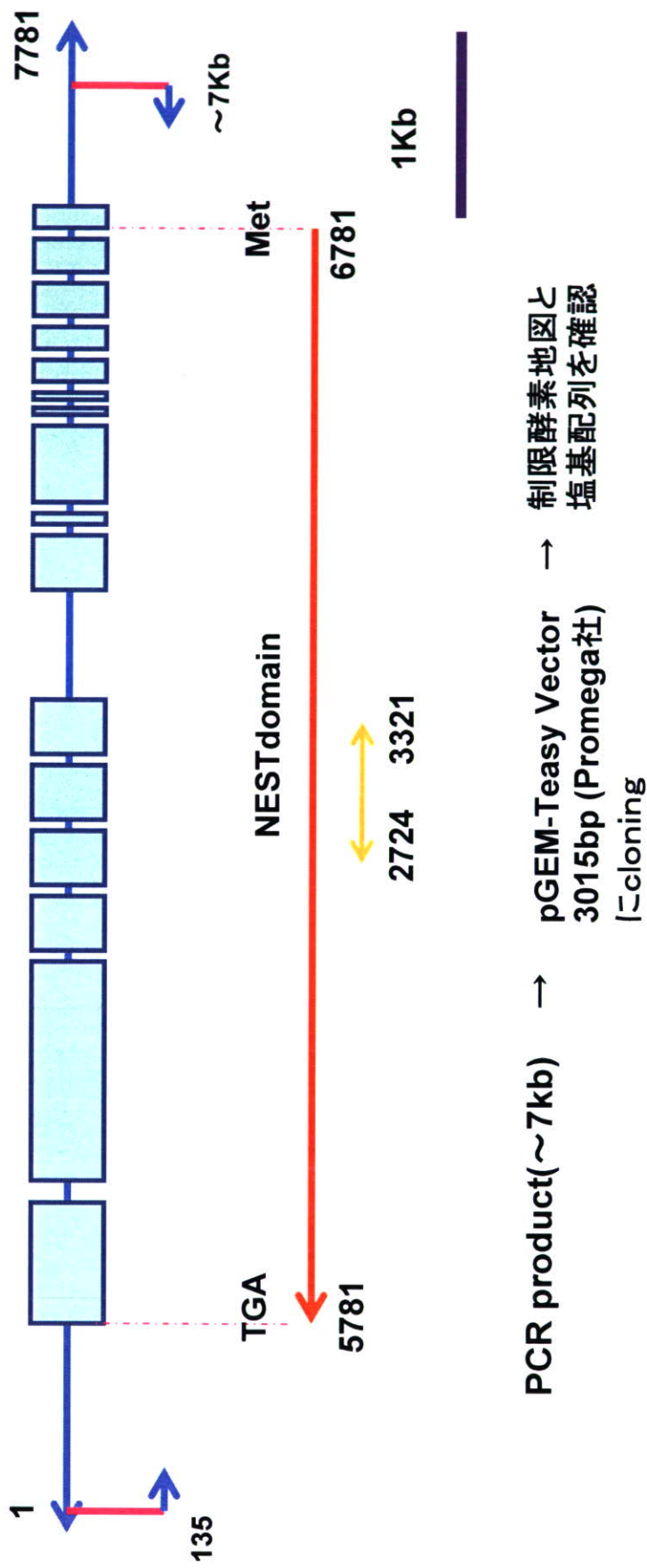


図5 線虫(*C.Elegans*)のNTE遺伝子のクローニング

図6 線虫を含めたNTE活性の比較

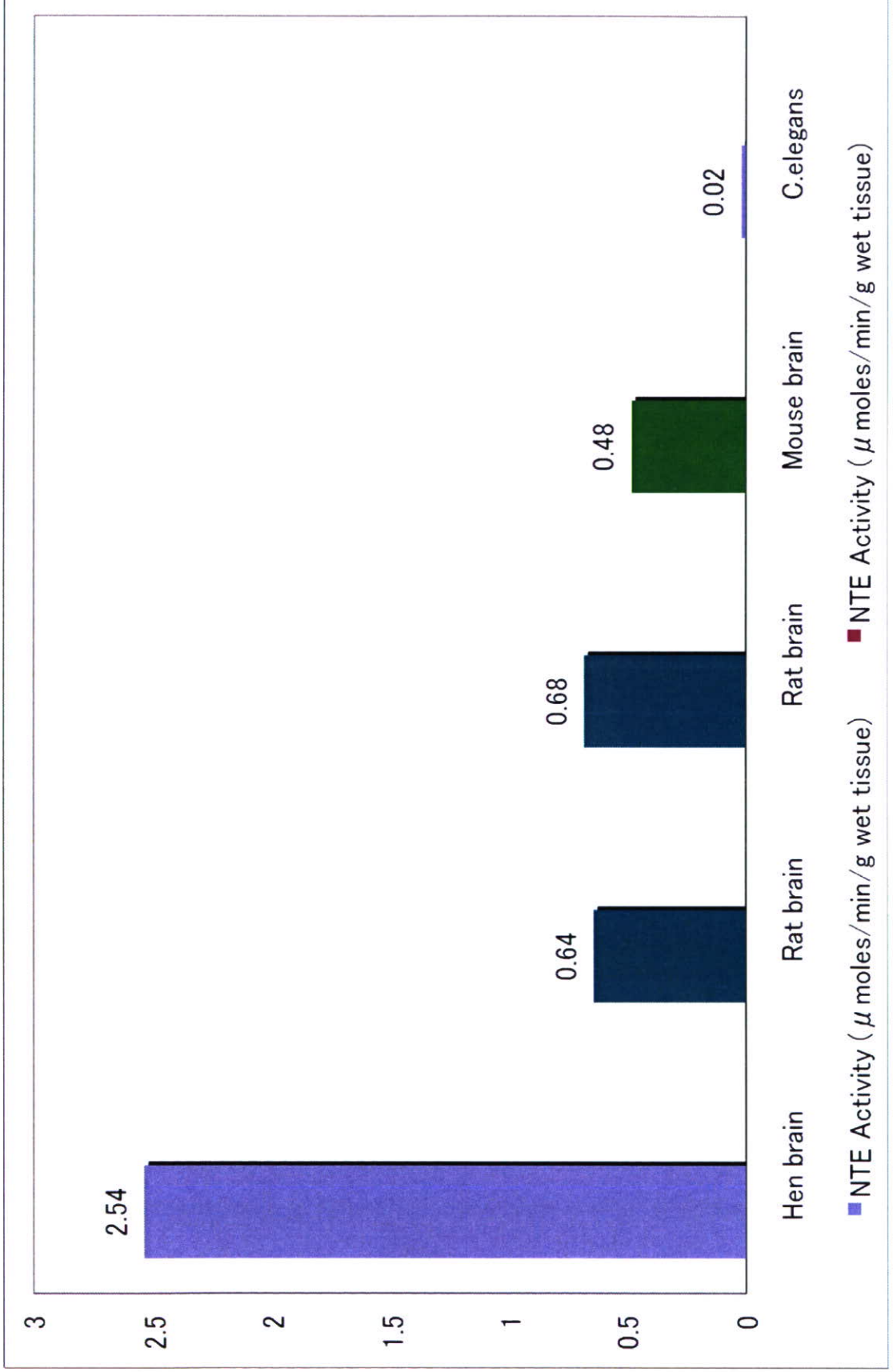




表 1. NTE 遺伝子における一塩基置換SNPs (rs480208) の対立遺伝子頻度と シックハウス症候群との相関

対立遺伝子	対立遺伝子頻度		Odds Ratio (90% CI)	$\chi^2$	P-value
	患者 (2n=376)	健常者 (2n=802)			
A	0.540	0.623	0.71 (0.55 - 0.91)	7.43	0.006
G	0.460	0.377	1.41 (1.10 - 1.81)		

表 2. NTE 遺伝子における一塩基置換SNPs (rs480208) の遺伝子型頻度と シックハウス症候群との相関

遺伝子型	遺伝子型頻度		Odds Ratio (90% CI)	$\chi^2$	P-value
	患者 (n=188)	健常者 (n=401)			
A/A	0.313	0.434	0.60 (0.41 - 0.86)	7.72	0.005
A/G	0.452	0.379	1.35 (0.95 - 1.92)	2.84	0.092
G/G	0.234	0.187	1.33 (0.87 - 2.02)	1.75	0.185

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 VOC 曝露と心拍変動のリアルタイムモニタリング

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・心身医学准教授
研究協力者	水越 厚史	東京大学新領域創成科学研究科環境システム学
	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
	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
	坂部 貢	北里大学薬学部公衆衛生学
	松井 孝子	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
	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、日常生活下での症状の経時的なプロフィールを検討し、症状出現時に限らず体動や心拍変動に異常が認められ、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を示してきた。そこで本研究では、日常生活下での症状や心拍変動に加えて、化学物質への曝露の経時的な調査を行い、曝露と症状の関係をより詳細に解析することにより、病態の把握や診断及び具体的な対応方策のための手法として、本調査法が有効かどうかを検討した。【方法】健常者 7 名及び MCS 患者 1 名に対し、心拍変動の記録と総揮発性有機化合物（TVOC）個人曝露濃度の測定を 24 時間連続で行った。また、同時に行動記録表への記入を依頼した。心拍変動に関しては、RR 間隔の時系列データを対象に wavelet 解析を行い、HF と LF/HF の平均値を 5 分間隔で求めた。TVOC に関しては、5 分間隔の濃度の平均値、最大値、最小値を求めた。また、変化量の指標として、最大値と最小値の差を求めた。【結果】健常者 7 名に関して、交絡因子となる活動時のデータを除去後の TVOC と心拍変動の指標の間の Spearman の順位相関係数を調べたところ、6 名において HF と TVOC 変化量の間有意な負の相関が、4 名において LF/HF と TVOC 変化量の間有意な正の相関が確認され、TVOC 濃度の変化により副交感神経活動の抑制と交感神経活動の賦活が起こる可能性が示唆された。一方、患者 1 名については、TVOC 濃度の減少後に自覚症状が出現し、HF の減少と LF/HF の上昇が起こる傾向が見られた。【結論】健常者の結果では、TVOC と心拍変動の指標の相関が確認される例があり、VOC への曝露が自律神経活動に何らかの影響を及ぼすことが示唆された。一方、患者への適用例では、TVOC 濃度と自覚症状、心拍変動の間に傾向が確認された。以上より、本調査法は、患者に対して行い、健常者の結果と比較、あるいは個人の属性やその他の検査所見を考慮することにより、病態を把握し、診断や対策を立てるのに役立つ可能性があると考えられた。

A. 研究の目的

化学物質過敏症（MCS）に関する研究は、さまざまなアプローチで行われているが、日常生活において化学物質曝露量を測定し、症状出

現との関連を調べた研究は、稀である。われわれはこれまで、一週間の化学物質の平均曝露濃度を症状出現時と非出現時で別々に測定し、その違いを見ることにより、症状出現に關与する

可能性のある化学物質とその濃度を同定すること行ってきた[1]。しかし、曝露濃度は、環境や行動によって刻々と変化し、それに応じて症状も出現し、変化すると考えられる。そのため、曝露濃度の経時的な変化がわからないと、曝露と症状の関係についての厳密な議論ができないといえる。MCSの症状を引き起こすと考えられている揮発性有機化合物(VOC)に関しては、近年、一般環境の低い濃度レベル(ppb)でも総量をリアルタイムで測定できるモニタが開発されてきた。そこで、日常生活下での自覚症状と心拍変動に加え、このVOCモニタを用いて化学物質への曝露を経時的に測定することにより、曝露と症状の関係より詳細に解析することができると考えられる。本研究では、この調査法が患者の病態の把握や診断及び具体的な対応方策のための手法として有効かどうかを検討することを目的とした。本報では、その初期段階として、複数の健常者にて傾向を確認し、1名の患者に対して適用した結果について述べる。

## B. 研究方法

### 1. 対象

〔被験者〕

健常者は自覚的にMCSの症状を認めていない成人健常者7名を対象にした。そのうち、3名が女性、4名が男性、年齢は、22~54歳(32±13.5歳)。なお、健常者には、QEESIによるアンケートを行い、MCSの判定基準[2]で、「疑いはない」に該当することを確認した。一方患者は、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、専門医によりMCSと診断された1名(女性、33歳)に協力を依頼した。

〔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、研究担当員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。

⑤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。

⑥結果は本人に知らせ、治療にも役立てること。

## 2. 調査方法

〔概要〕

調査は2006年12月から2007年2月にかけて行われた。装置は以下の2種類のものを使用した。すなわち、VOCモニタ(ppbRAE、RAE systems)を用いて、総揮発性有機化合物(TVOC)個人曝露濃度の測定を行った。また、ホルター心電計(FM-150、フクダ電子)を用いて、心拍変動(R-R間隔の変動)を測定し、自律神経活動を評価した。測定は、これらの装置を用いて、日常生活下で午前8時から24時間の連続で行った。また、同時に行動記録表への記入を依頼した。以下に詳細を示す。

〔VOCモニタ〕

VOCモニタにより24時間のTVOCの個人曝露濃度を測定した。検出器は光イオン化検出器(PID)であり、10.6 eVのUVランプを使用した。測定の前には準空気(G1)と10ppmのイソブチレンガスによって校正した。また、モニタの値を認知することによる心理的なバイアスを防ぐため、ディスプレイにシールを貼って、読み取り値が見えないようにした。また、ポンプの騒音を防ぐため、消音ボックスに入れた状態にした。被験者には、モニタを手提げバッグに入れ、持ち運ぶか、身近なところに置いておくように指示した。測定期間中の20秒間か1分間のTVOC濃度の平均値、最小値、最大値を記録した。

〔ホルター心電計〕

ホルター心電計により24時間の心電図を記録した。被験者には4つの電極を規定の場所(双極誘導、CM5、NASA)に張り付けるよう指示した。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、電極シールに反応しないよう、使用前は空気にさらし、なるべく匂いがなくなるようにした。心電計はノ

イズを避けるため、おなかの部分にシールで固定し、ひもで首から提げてもらった。心電図データは 125Hz で記録し、マルチメディアカードに記録した。また、患者には症状を感じた時、心電計の EVENT ボタンを押してもらい、その時間が記録されるようにした。

#### 〔行動記録表〕

行動記録表を図 1 に示す。被験者には、測定期間中に滞在した環境と行った活動を選択肢の中から選んでもらった。選択肢は、環境として、自宅、職場、その他室内、屋外の 4 項目、活動は、着席、起立、徒歩、運動、食事の 5 項目とした。また、患者に対しては、自覚症状を感じた場合、症状のレベルを 10 段階で表し、QESSI の症状の項目から該当するものを複数選択可で選んでもらった。以上の項目は、5 分間隔で記入するように依頼した。

### 3. データ解析

#### 〔TVOC 濃度〕

VOC モニタにより記録した値は、イソブチレンからトルエンへの換算係数 0.5 を用いてトルエン濃度に換算し、さらに温度補正して  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  に変換した。この値を用いて、5 分間隔の TVOC の平均濃度、最高濃度、最低濃度を求めた。これらの濃度の絶対値に加えて、濃度の変化量の指標として、最大値と最小値の差（以下、 $\Delta\text{TVOC}$ ）を求めた。

#### 〔心拍変動の解析〕

記録された心電図の R-R 間隔の時系列データに対して、Gabor 関数を用いた wavelet 変換を行い（Fluclet WT、大日本住友製薬）、10 秒間の低周波領域（LF、0.04-0.15 Hz）と高周波領域（HF、0.15-0.40 Hz）のパワー（ $\text{msec}^2$ ）及び LF/HF を求め、5 分間隔の平均値とした。なお、HF は副交感神経活動、LF/HF は交感神経活動との関連が報告されている [3]。

## C. 結果と考察

### 1. 被験者の時系列データ

図 2 に被験者 a の時系列データの例を示す。TVOC の濃度は、測定期間中に大きく変化した（ $\text{mean} \pm \text{SD}$ ,  $354 \pm 349$ , range 63 ~ 1447  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）。8:40 と 21:05 に TVOC 濃度のピー

ク（濃度上昇）があった。行動記録表によると、被験者はその時間帯に屋外にいたため、屋外起源の曝露と考えられる。一方、22:00 と 24:00 のピークは、料理によるものの可能性がある。このように、ある期間の平均濃度を求める既存の測定方法とは違って、リアルタイム測定は濃度の経時的な変化がわかるため、行動記録と照らし合わせることで、濃度上昇の原因となる行動や環境を推測できる。したがって、このような測定は、VOC への曝露量を低減するための有益な情報源となると考えられる。

図 2 では、心拍変動に関する指標も大きくばらついていることがわかる。行動記録を参照すると、特に、活動によって変化する傾向がみられた。例えば、HF は運動時に減少し、食事や睡眠時に増加している。現在、このような生理学的状態と心拍変動の関係は、非常によく調査されている。さまざまな条件により必ずしも一貫した傾向がないこともあるが、運動による HF の減少 [4]、食事による LF/HF の増加と HF の減少 [5]、睡眠時の LF の減少、HF の増加 [6] 等が報告されている。したがって、これらの交絡因子を除くため、これらの活動（運動、食事、睡眠）の時間帯のデータは以後の解析から除外した。

### 2. 統計結果

表 1 に、健常者の TVOC 曝露濃度と心拍変動の指標のまとめを示す。この結果から、曝露濃度は、環境によっても個人によっても大きく異なることがわかる。このうち、職場での個人間のばらつきが小さかったが、これは被験者 7 名のうち 6 名が同じ職場に滞在していたからと考えられる。

### 3. 二変量解析

TVOC 曝露と心拍変動の間の関係を調べるため、二変量の相関解析を行った。データの分布が正規分布に従わなかったことと、外れ値の影響を低減するため、Spearman の順位相関係数を求めた。統計ソフトは SPSS 9.0J（SPSS）を用いた。結果を表 2 に示す。表 2 によると、TVOC 濃度と HF の間には、7 名中 2 名の被験者に有意な負の相関が示されたのに対し、 $\Delta$

TVOC と HF の間には、7 名中 6 名に有意な負の相関が確認された ( $p < 0.05$ )。また、TVOC 濃度と LF/HF の間には、1 名に有意な正の相関が示されたのに対し、 $\Delta$ TVOC と HF の間には、4 名に有意な正の相関が確認された ( $p < 0.05$ )。これらの結果は、TVOC 濃度の絶対値よりもむしろ変化量のほうが心拍変動に関係しており、TVOC の変化量が大きい場合、副交感神経活動の賦活と (HF が減少)、交感神経活動の抑制が起こる (LF/HF が上昇) ことを示唆している。このことから  $\Delta$ TVOC は、VOC 曝露の影響を評価するため有望な候補であると考えられる。心拍変動は他のさまざまな因子、心理的ストレス、気候条件、その他の環境因子等の影響も受けると考えられ、今回はそれらすべてを考慮できていないことから、2 つの変数間の底流にある因果関係を明らかにするためには、更なる研究が必要である。しかし今回の結果は、VOC による自覚症状を感じない健常者においても何らかの生体反応が起きている可能性を示唆しており、また、患者と比較するための基礎となる知見として利用できると考えられる。

TVOC を曝露の指標として用いたが、VOC の組成は環境によって異なると考えられるため、TVOC の生体影響は、環境によって異なると考えられる。そこで、このような違いによる影響を除くため、環境ごとに TVOC 曝露と心拍変動の間の相関を調べた。表 3 に場所ごとの 2 変数の Spearman の相関係数の幅と中央値及び有意な相関が示された人数を示した ( $p < 0.05$ )。室内環境 (自宅、職場、その他の室内) においては、 $\Delta$ TVOC と HF の間の相関係数は、TVOC と HF の間の相関係数に比べて範囲が小さく、中央値が負の値であった。これは、 $\Delta$ TVOC と HF の間の相関係数が、TVOC と HF に比べて、より負の値に分布していることを示している。また、室内環境においては、3~4 名において  $\Delta$ TVOC と HF の間に有意な相関が確認された。一方、 $\Delta$ TVOC と LF/HF の間の相関係数は、中央値が正の値であった。これらの傾向は、前述の調査期間全体における相関関係の結果と矛盾しない。したがって、同じ環境内でも VOC 濃度の変化と心拍

変動とが関連し、特に、室内環境中の VOC は自律神経活動に影響することが示唆された。環境ごとにデータ数が異なるので検定の検出力は異なるが、有意な相関が確認されたことから、本調査法は、自律神経活動への VOC 曝露の影響の評価法として役立つ可能性がある。

#### 4. 患者の結果解析

患者 1 名の結果に関しては、症状出現 (EVENT ボタン on) 前後の心拍変動と TVOC の指標の変化を調べた。1 分間隔での傾向を確認し、各変数に関して、測定期間中計 8 回の自覚症状の出現前後 10 分の時系列データと 5 分間の平均値を求めた。その結果、心拍変動に関しては、症状出現後、HF が減少し、その後 LF/HF が上昇する傾向が確認された (図 3, 4)。一方、TVOC 曝露に関しては、濃度減少後、症状が出現する傾向が確認された (図 5, 6)。まとめると、TVOC 濃度が減少後、自覚症状が出現し、HF の減少と LF/HF の上昇がおこる傾向があった。したがって、この患者の場合、症状出現時に VOC 曝露に関連した自律神経活動の変化が起きていて、特に、濃度が減少するときに VOC への曝露に注意する必要があるといえるかもしれない。今後は、このようなデータを蓄積し、健常者との比較により、患者に共通する特徴を見出すことが必要であろう。一方、患者個人の属性やその他の検査所見と照らし合わせるにより、診断や具体的な対応方策 (VOC の曝露を避けたほうが良いのか、あるいは神経学的な治療が必要なのか等) を決定するのにも役立つ可能性があると考えられる。

#### D. 今後の予定

今回の調査法を用いて患者群のデータを蓄積し、健常者との比較により、患者に共通する特徴を見出す。また、今回対象とした健常者のデータを含めて昨年度行った心拍変動の解析を行い、再度健常者と患者の比較を行う予定である。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Mizukoshi A. Kumagai K. Yamamoto N. Noguchi M. Yoshiuchi K. Kumano H. Yanagisawa Y. A novel methodology to evaluate health impacts caused by VOC exposures using real-time VOC and Holter monitors. *Building and Environment* (投稿中)

### 2. 学会発表

1) Mizukoshi A. Yamamoto N. Kumagai K. Yoshiuchi K. Kumano H. Yanagisawa Y. Real-time assessment of VOC exposure and heart rate variability of a healthy subject. The 6th International Conference on Indoor Air Quality Ventilation & Energy Conservation in Buildings (Sendai), October, 2007

## 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] 北條祥子、吉野博、熊野宏昭、角田和彦、宮田幹夫、坂部貢、松井孝子、池田耕一、野崎淳夫、石川哲 日本人に対する QEESI 応用の試み-QEESI の MCS 及びシックハウス症候群のスクリーニング用問診票としての使用事例、*臨床環境医学*、第 13 巻、第 2 号、pp110-119、2004.12

[3] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17(3): 534-381, 1996.

[4] Casadei B. Cochrane S. Johnston J. Conway J. Sleight P. Pitfalls in the interpretation of spectral-analysis of the heart-rate-variability during exercise in humans. *Acta Physiologica Scandinavica*, 153(2): 125-131, 1995.

[5] Lu CL. Zou XP. Orr WC. Chen JDZ. Postprandial changes of sympathovagal balance measured by heart rate variability. *Digestive Diseases and Sciences*, 44(4): 857-861, 1999.

[6] Baharav A. Kotagal S. Gibbons V. Rubin BK. Pratt G. Karin J. Akselrod S. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart-rate-variability. *Neurology*, 45(6): 1183-1187, 1995.

表 1 Summary of TVOC exposure concentrations and HRV parameters.

	n <sup>a</sup>	Mean ± SD <sup>b</sup>	CV <sup>c</sup>
TVOC exposure concentration ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )			
Total	7	175 ± 128	73
Home	7	327 ± 265	81
Office	6	93 ± 31	33
Other indoor	6	219 ± 77	35
Outdoor	6	164 ± 71	43
HRV			
HF (msec <sup>2</sup> )	7	87.7 ± 87.6	100
LF/HF	7	11.0 ± 10.7	97

<sup>a</sup> Sample size

<sup>b</sup> Standard deviation

<sup>c</sup> Coefficient of variance

表 2 Correlation between TVOC exposure and HRV.

	Subject										Number of the subjects showing significant correlation				
	a	b	c	d	e	f	g	+ <sup>c</sup>	- <sup>d</sup>						
TVOC vs HF	-0.24	** <sup>a</sup>	-0.05	-0.09	0.11	-0.37	**	-0.07	0.01	0	2				
Δ TVOC vs HF	-0.22	**	-0.67	**	-0.33	**	-0.04	-0.32	**	-0.26	**	-0.25	**	0	6
TVOC vs LF/HF	0.26	**	0.16	-0.06	0.12	0.00	-0.05	-0.14	1	0					
Δ TVOC vs LF/HF	0.16	* <sup>b</sup>	0.34	**	0.09	0.15	0.17	*	-0.25	**	0.43	**	4	1	

<sup>a</sup> \*\* Spearman rank correlation, p<0.01

<sup>b</sup> \* Spearman rank correlation, p<0.05

<sup>c</sup> + Positive correlation

<sup>d</sup> - Negative correlation

表 3 Range and median of correlation coefficients and number of the subjects showing significant

correlation between TVOC exposure and HRV (Spearman rank correlation, p<0.05).

	Home (n=7)				Office (n=6)				Other indoor (n=5)				Outdoor (n=4)			
	Range	Median	+ <sup>a</sup>	- <sup>b</sup>	Range	Median	+	-	Range	Median	+	-	Range	Median	+	-
TVOC vs HF	1.03	0.01	0	0	0.83	-0.25	1	4	1.03	0.19	0	1	1.00	0.02	0	0
Δ TVOC vs HF	0.68	-0.55	0	4	0.46	-0.26	0	3	0.58	-0.59	0	3	1.41	0.05	1	1
TVOC vs LF/HF	0.80	0.00	1	1	0.31	0.19	2	0	1.05	0.31	0	1	1.25	-0.11	0	1
Δ TVOC vs LF/HF	0.57	0.34	1	0	0.36	0.12	1	0	0.68	0.36	1	0	0.34	-0.23	0	0

<sup>a</sup> + Positive correlation

<sup>b</sup> - Negative correlation



時刻	場所			活動						症状出現	症状レベル	症状の種類							備考				
	自宅	職場	その他室内	屋外	着席	起立	徒歩	運動	睡眠			食事	筋	気管粘膜	心・循環	胃腸	認識	情緒		神経・末梢神経	頭部	皮膚	泌尿・生殖器
8:00																							
8:05																							
8:10																							
8:15																							
8:20																							
8:25																							
8:30																							

図 1 Time-activity pattern log

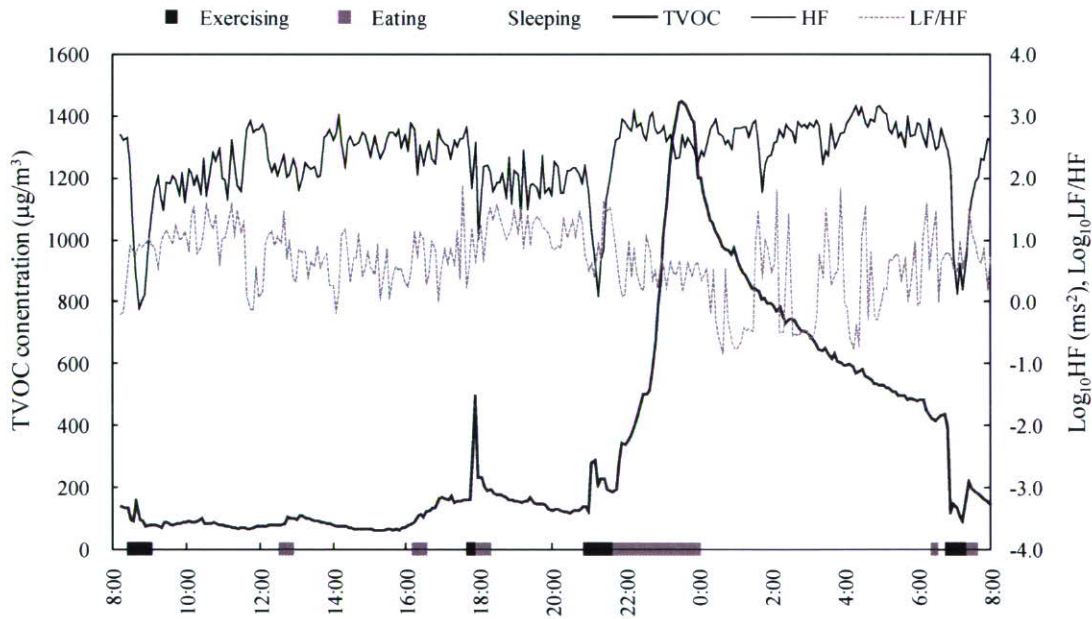
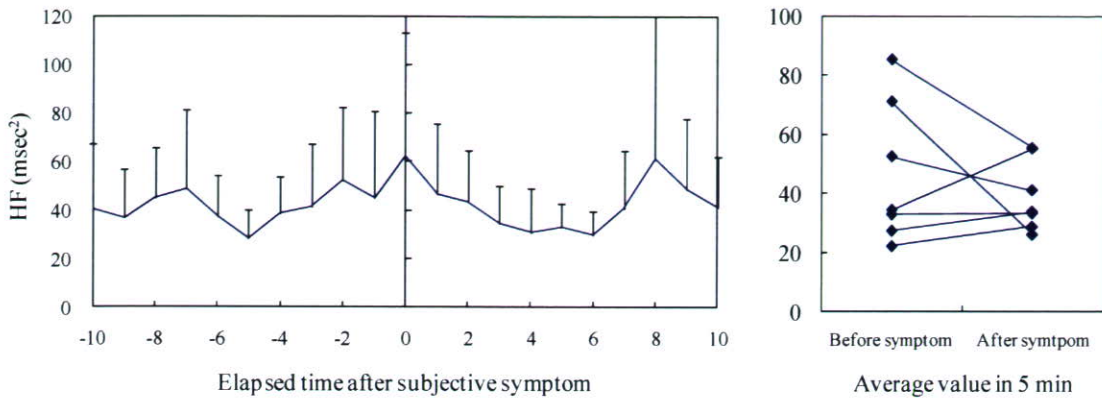
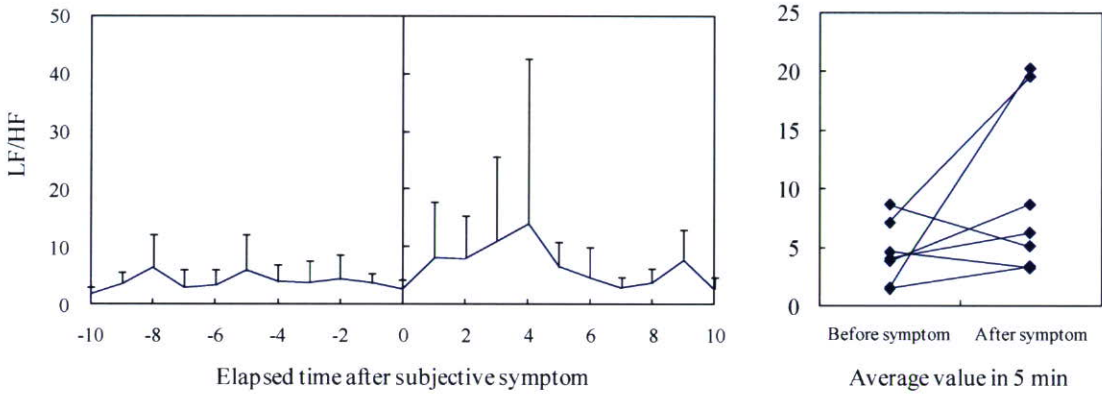


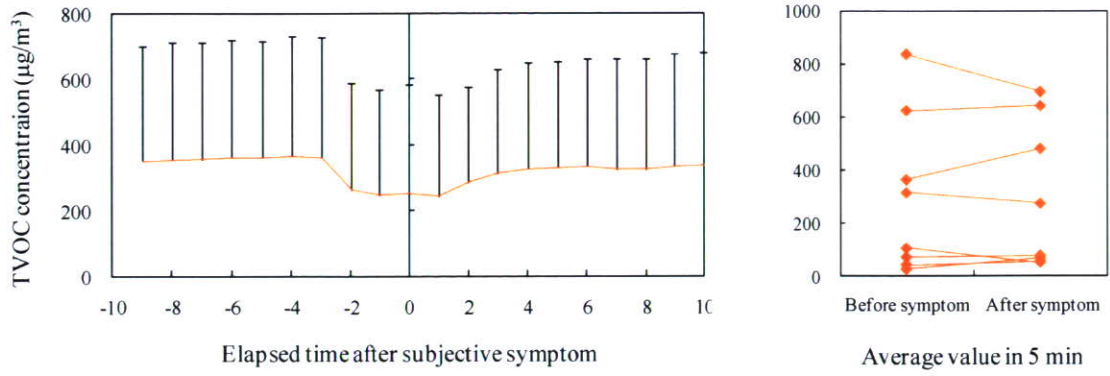
図 2 An example of time-series data of TVOC concentration and HRV (Subject a).



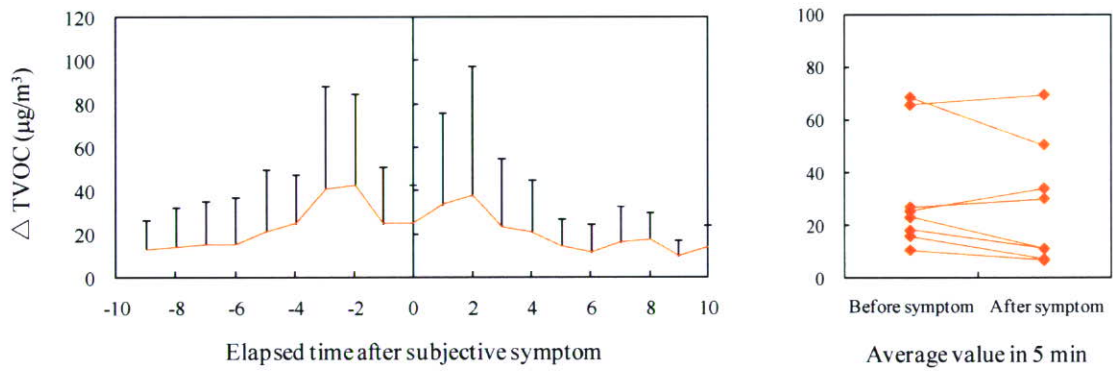
☒ 3 Time series data of HF and averaged values in 5 min before and after symptoms



☒ 4 Time series data of LF/HF and averaged values in 5 min before and after symptoms



☒ 5 Time series data of TVOC concentrations and averaged values in 5 min before and after symptoms



☒ 6 Time series data of  $\Delta$  TVOC and averaged values in 5 min before and after symptoms

平成 19 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客観的評価法の標準化に関する研究  
—電子瞳孔計を用いた推定原因化学物質別評価結果を中心として—

分担研究者	坂部 貢	北里大学薬学部公衆衛生学講座	教授
研究協力者	相澤 好治	北里大学医学部衛生学公衆衛生学	教授
	石川 哲	北里研究所病院臨床環境医学センター 北里大学名誉教授	
	宮田 幹夫	北里研究所病院臨床環境医学センター 北里大学名誉教授	
	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	

### 研究要旨

【目的】シックハウス症候群の客観的他覚検査法の 1 つとして、神経眼科学的検査法の有用性について昨年度は報告した。今年度は、電子瞳孔計を用いた一連の瞳孔対光反応の中でも、測定終了時の瞳孔径に着目し、新たな客観的指標となりえるかについて検討を試みた。

【対象および方法】北里研究所病院・臨床環境医学センターを受診し、内服薬を過去 1 ヶ月以上服用していないシックハウス症候群患者 26 名。これらの対象者を、有機リン化合物が原因の可能性が高いグループ（①群）8 名（男性 5 名  $35.8 \pm 3.56$  歳、女性 3 名  $37.33 \pm 6.60$  歳）、有機リン化合物曝露が原因とは考え難く、その他の有機溶剤、ホルムアルデヒド曝露などから発症した可能性が高いグループ（②群）18 名（男性 8 名  $32.25 \pm 8.17$  歳、女性 10 名  $36.2 \pm 2.94$  歳）に分類した。使用機器は浜松ホトニクス社製赤外線電子瞳孔計（C7364）で、測定方法は 15 分間の暗順応後、ゴーグルを装着し、1 分間隔で対光反応測定（光刺激 1 秒間、測定時間 5.25 秒間）を実施した。機器より得られる測定値の他、今回新たに測定終了（5.25 秒）時の瞳孔径を D3 と定め、戻り率を算出し解析に用いた。

【結果】対光反応測定で得られる初回の刺激前瞳孔径は①群で  $5.49 \pm 0.98\text{mm}$ 、②群では  $6.81 \pm 1.05\text{mm}$  であった。この時の縮瞳率は①群で  $40.43 \pm 4.29\%$ 、②群では  $38.30 \pm 3.79\%$  で、測定終了時の戻り率は①群で  $89.79 \pm 3.69\%$ 、②群では  $91.41 \pm 2.94\%$  であった。戻り率は 4 回の測定の平均が①群で  $87.38 \pm 4.65\%$ 、②群では  $90.80 \pm 2.56\%$  であった。

【まとめ】①群は②群に比べ初回測定から戻り率が低く、測定を繰り返したことにより平均戻り率が 2.41% 低下していたことから、原因物質の相違による特徴的な所見が示され、臨床的上有用な客観的指標に成り得ると考えられた。

### A. 研究目的

シックハウス症候群患者の客観的評価法において、神経眼科学的指標の有用性についてこれまで報告してきた (1)。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呈する患者を「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 (2)、シックハウス症候群の診断の一助となる客観的評価法と

しての神経眼科学的検査の標準化には、いくつものハードルが残されている。昨年度の研究では、本研究班・主任研究者の相澤らのグループにより提唱された「シックハウス症候群の臨床分類」に則して患者を分類し、神経眼科学的検査結果の病型別評価を行った。そこで本年度は、さらなる客観性を得るために、推定原因化学物質別に評価を試みた。