

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	農薬暴露		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

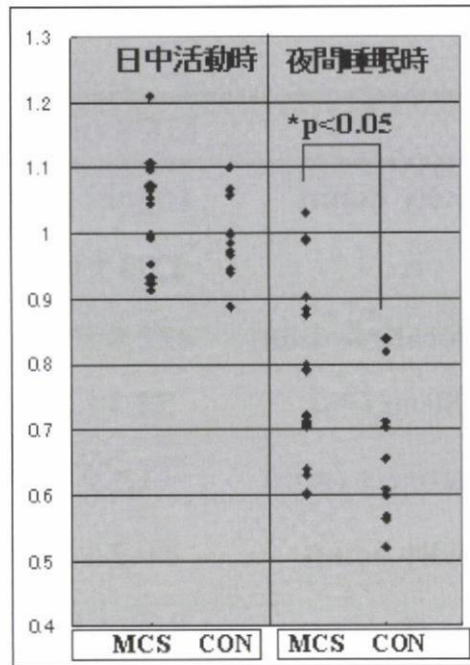


図1 体動の DFA 解析の結果

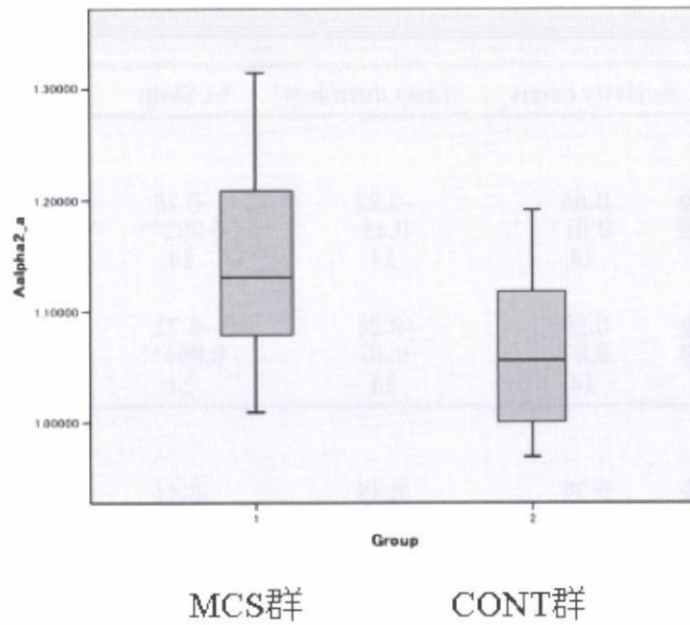


図2 心拍変動の DFA 解析の結果

表5 Comparison between controls subjects and patients.

	Controls		Patients		p ^c
	n ^a	Mean ± SD ^b	n	Mean ± SD ^b	
TVOC exposure concentration ($\mu\text{g m}^{-3}$)					
Total	7	176 ± 130	8	298 ± 149	0.12
Home	7	299 ± 267	8	254 ± 204	0.95
Office	6	99 ± 21	2	262 ± 193	0.52
Other indoor	5	197 ± 118	5	291 ± 258	1.00
Outdoor	6	154 ± 72	5	181 ± 191	1.00
HRV					
HF (msec ²)	7	104.2 ± 89.0	8	65.5 ± 33.1	0.52
LF/HF	7	15.3 ± 19.0	8	12.7 ± 7.4	0.77

^a Sample size

^b Standard deviation

^c Wilcoxon non-parametric test

表6 Correlations between TVOC and HRV.

	Subjects										
	a	b	c	d	e	f	g	h	- ^c	+ ^d	
TVOC vs HF	-0.33 ** ^a	-0.03	0.02	0.20 * ^b	-0.17 *	0.17 *	0.06	-0.15	4(2)	4(2)	
Δ TVOC vs HF	-0.43 **	0.11	-0.33 **	0.00	-0.05	0.03	-0.24 *	-0.30 **	5(4)	3(0)	
d+TVOC vs HF	-0.48 **	0.13	-0.37 *	-0.16	-0.09	-0.15	-0.38 *	-0.46 **	7(4)	1(0)	
d-TVOC vs HF	0.36 **	0.09	0.45 **	-0.08	0.38 **	0.30 *	0.15	0.30 **	1(0)	7(5)	
TVOC vs LF/HF	0.04	0.03	-0.12	-0.07	0.20 **	-0.24 **	-0.12	0.03	4(1)	4(1)	
Δ TVOC vs LF/HF	0.06	0.17	0.20	0.13	-0.05	-0.05	0.30 **	0.10	2(0)	6(1)	
d+TVOC vs LF/HF	0.07	0.42 *	0.40 *	0.04	0.03	0.25 *	0.34 *	-0.04	1(0)	7(4)	
d-TVOC vs LF/HF	0.10	-0.15	-0.38 *	-0.21	-0.36 **	-0.26 *	-0.16	-0.12	7(3)	1(0)	

^a ** Spearman rank correlation, $p < 0.01$

^b * Spearman rank correlation, $p < 0.05$

^c - Numbers of the subjects showing negative correlation (significant)

^d + Numbers of the subjects showing positive correlation (significant)

表7 Comparison between symptom and normal condition.

	Subject								↓ ^e	↑ ^f
	a	b	c	d	e	f	g	h		
TVOC	↓	↑	↑	↑ **	↑	↓	↑	↑	2(0)	6(1)
ΔTVOC	↑ ^a	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↓	5(0)	3(0)
HF	↓ ^b	↓ ** ^c	↓	↓ **	↑ **	↓	↑	↓	6(2)	2(1)
LF/HF	↑	↑ **	↑	↓	↓	↓	↓	↓	5(0)	3(1)
Temp	↓	↓	↓	↑	-	↑	↓ **	↓ *	5(2)	2(0)
RH	↑	↑ * ^d	↑	↑ **	-	↓	↑ *	↑	1(0)	6(3)

^a ↑ increase during symptoms

^b ↓ decrease during symptoms

^c ** Wilcoxon non-parametric test, p<0.01

^d * Wilcoxon non-parametric test, p<0.05

^e Number of the subjects showing change of decrease (significant)

^f Number of the subjects showing change of increase (significant)

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	臓腑	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3 Time-activity pattern log.

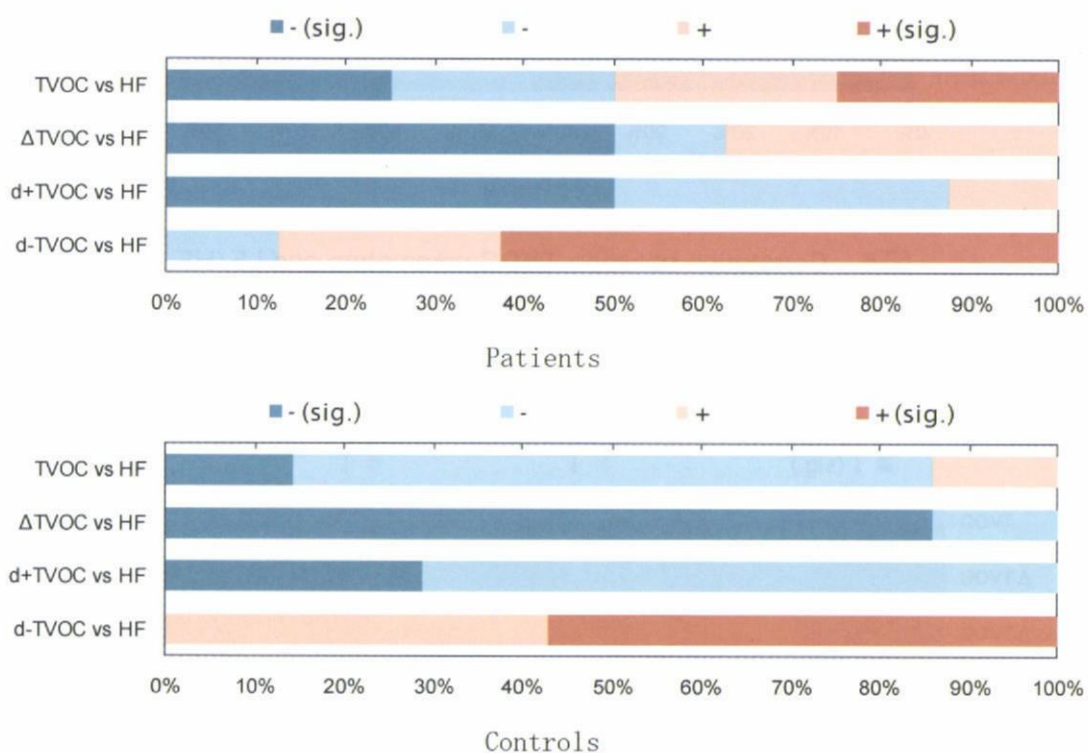
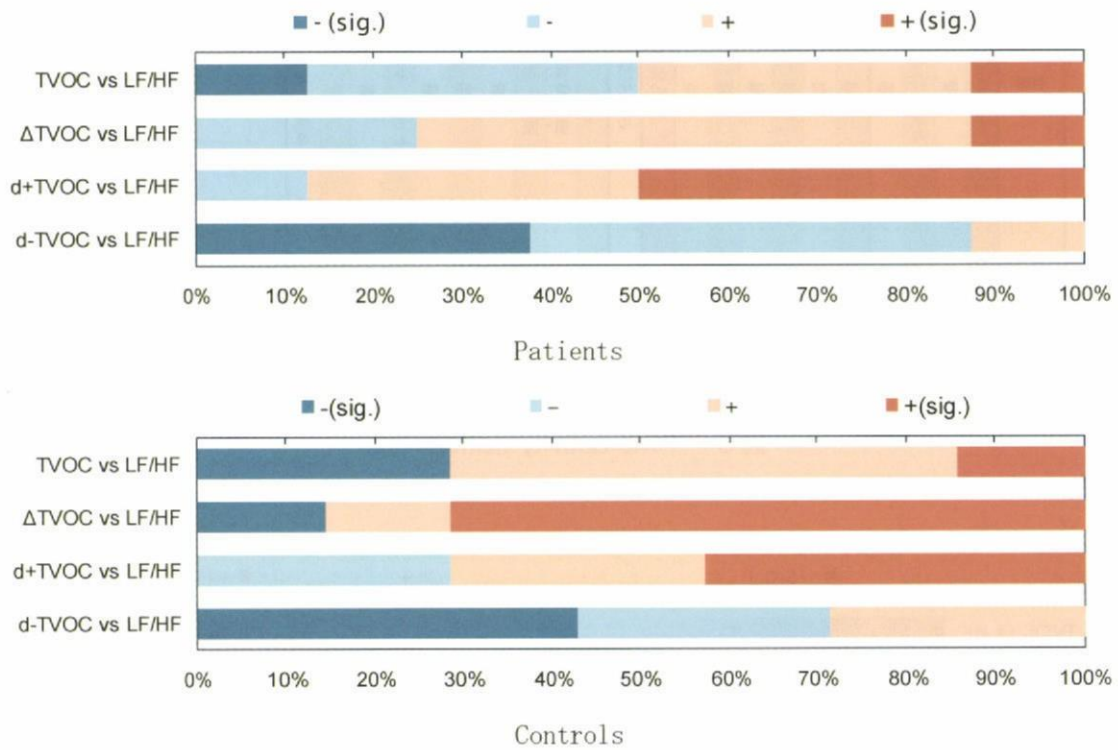
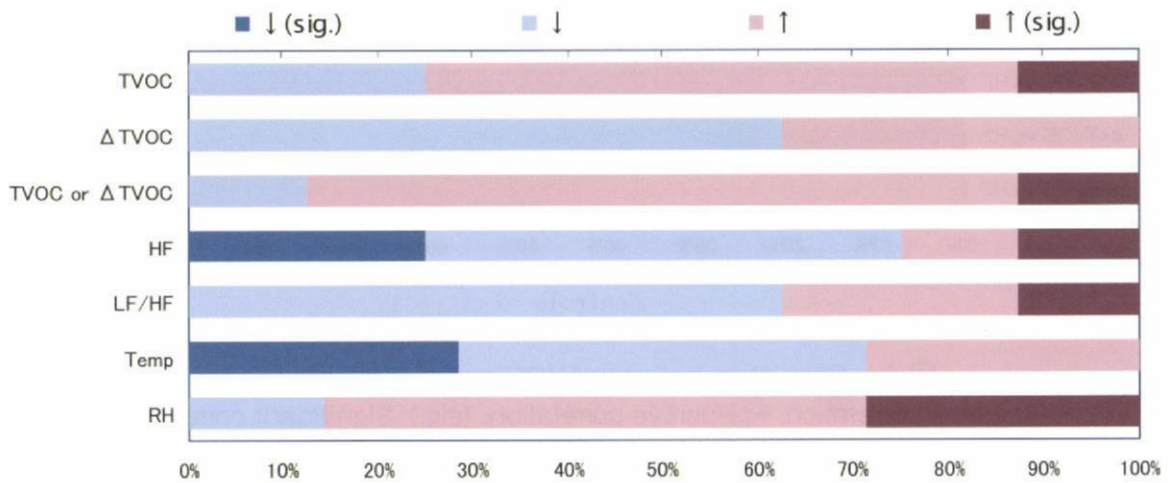


図4 Correlation between TVOC parameters and HF.

-: Negative correlation, +: Positive correlation, (sig.): Significant correlation.



☒ 5 Correlation between TVOC parameters and LF/HF.
 -: Negative correlation, +: Positive correlation, (sig.): Significant correlation.



☒ 6 Comparison between symptom and normal condition.
 ↓: decrease during symptoms, ↑: increase during symptoms, (sig.): significant

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客観的評価法に有用な診断学的指標の抽出と標準化

研究分担者 坂部 貢 北里大学薬学部公衆衛生学講座
研究協力者 相澤好治 北里大学医学部衛生学公衆衛生学
石川 哲 北里大学 北里研究所病院 臨床環境医学センター
宮田幹夫 北里大学 北里研究所病院 臨床環境医学センター
松井孝子 北里大学 北里研究所病院 臨床環境医学センター
小沢 学 北里大学 北里研究所病院 臨床環境医学センター
清野正子 北里大学薬学部公衆衛生学講座
中村亮介 北里大学薬学部公衆衛生学講座
今津恭平 北里大学薬学部公衆衛生学講座

研究要旨

平成 18 年度：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

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。そこで平成 18 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」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。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。

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く、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有用であることが示唆された。

平成 19 年度：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

平成 19 年度度は、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。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 ± 3.56 歳、女性 3 名 37.33 ± 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 ± 8.17 歳、女性 10 名 36.2 ± 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。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。

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。

平成 20 年度：神経学的手法を用いた総合評価

最終年度となる平成 20 年度は、本研究班で作成中の診断ガイドラインを意識し、本症に共通の客観的指標としての神経学的所見を中心に総括的検討を行った。健常者と患者群 (狭義の SHS 患者) のサッケード率 (眼球の滑動性追従運動異常の程度) は、患者群で高く、統計学的有意差が認められた。またサッケード率の程度は、自覚症状の程度 (QEESI スコア) とある程度の相関が認められた。さらに、自覚症状の出現が化学物質曝露によるものでなく、主として精神的要因によって生じていると判断される群では、サッケード率の程度は低く、狭義の SHS 患者群との鑑別が眼球運動検査によってある程度可能であることがわかった。重心動揺検査におけるニューラルネット分析では、異常識別とその割合は、末梢神経の異常成分を含む迷路障害性、中枢神経異常成分を含む脳障害性の割合が検討されたが、化学物質過敏症群、アレルギー疾患群において脳障害性の割合が高いことがわかった。高位視覚検査の一つである視覚空間周波数特性検査 (視覚コントラスト感度検査) では、特に高周波数領域において患者群では感度低下が認められ、健常者群と統計学的有意差が認められた。

神経学的検査、特に神経眼科学的検査は、異常値の検出能力が高いことから、SHS の客観的検査指標として有用であることが示唆された。

平成 18 年度：

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

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）が健常人と比べ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。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。平成 18 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」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。

B. 研究方法

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 $\pm 25^\circ$ 程度、垂直方向は $\pm 20^\circ$ 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）、健常人 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。

測定対象は 18 歳～45 歳までの健常人 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。

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、健常人の一部で 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。測定した健常人で一定の間隔後（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。本研究の協力に先立ち、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、個人情報取扱い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. 結果

健常人群と患者群のサッケード率の値を比較すると、患者群の値は健常人群より各周波数でそれぞれ高く、有意差 ($p < 0.01$) が認められた。さらに健常人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 での健常人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% 付近に多く集まるものの、大きく外れるものも多くあり、0.6Hz では健常人群・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 (図-1~30)。

D. 考察

今回の研究により、全患者群で、健常者と同様、0.2Hz を除くと周波数の増加に伴いサッケード率の値が大きくなる傾向があったが、どの周波数の値も 25% 以上であった。

4 型 (アレルギー) と 1 型が比較的大きいサッケード率を示し、特に垂直方向で他の病型群よりも大きな値を示した。3 型、4 型 (その他) は水平方向の 0.2Hz のサッケード率の値が高く、垂直方向は周波数の増加に伴って値が増加しており、健常者群とやや似た増減傾向が見られた。

4 型、1 型に関しては受診患者・データ数が少なく、大きなサッケード率の値を示すデータの影響により、他の病型群と比べ大きな値を示した可能性があるため、今後データ数を増やしてより比較検討する必要があると考えられる。

全患者群のサッケード率の値は、水平・垂直方向、各周波数において健常者群よりも大きな値を示し、有意差が見られた (二元配置の分散分析)。また、健常者群、患者群の周波数に伴うサッケード率の値の増減には同じような傾向が見られた。また分布図からも健常者群の多くが 25% の領域に含まれ、患者群は多くが 25% よりも広く分布していることが確認できた。

また患者群の中でも、今回特に評価を実施したい 2 型 (SHS/SBS、MCS 患者群) と健常者群を比較した結果において、SHS/SBS、MCS 患者群では水平・垂直方向、各周波数ともに健常者よりも大きなサッケード率を示し、各疾患群と健常者群で有意差が見られた (二元配置の分散分析)。また周波数の変化に伴うサッケード率の値の増減には同じような傾向が見られた。これらの結果により、眼球運動の評価は、臨床病型分類上においても極めて有用であることが確認された。

E. 結論

健常者群と患者群で得られた眼球運動データを解析した結果、統計学的に有意差が認められた。また少ないデータ数ながらも病型別の特徴的な傾向を示唆するような結果も得られた。よって、眼球運動検査は、本症診断の標準化に向けた価値の高い検査であると言える。

しかし今後は健常者群の幅広い年齢層での計測を行い、より詳しい比較検討を実施し、精度の高い基準値の設定、さらに症例数を重ね、患者群 (病型群毎) のデータ収集と異常の程度判定に使用できるかの検討を行う必要があると考えられる。また、ハード面として被験者の負担を減らすようなゴーグルの改良・開発、解析時におけるノイズキャンセル機能の追加等を組み込むことで、侵襲性少なく、測定者の技術に関係なく安定したデータを得ることが出来よう。信頼おけるデータを提供するためには他疾患を含めて検討し継続的な研究が必要であると考えられた。

平成 19 年度

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

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。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、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。平成 18 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。そこで平成 19 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。

B. 研究方法

a) 対象

対象は、北里研究所病院・臨床環境医学セン

ターを受診し、内服薬を過去に1ヶ月以上服用していない病型分類2型に相当するシックハウス症候群(狭義)患者26名。これら対象者を、有機リン化合物が原因の可能性が高いグループ1:男性5名、女性3名計8名(35.8 ± 3.56歳、37.33 ± 6.60歳)、有機リン剤曝露は考え難く、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:男性8名、女性10名計18名(32.25 ± 8.17歳、36.2 ± 2.94歳)に分類した。

(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。本研究に先立ち、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い、個人情報取扱いに関して研究協力者に十分な説明を行い、同意を得た者のみを研究評価対象とした。

b) 方法

浜松ホトニクス社製赤外線電子瞳孔計を用い15分間の暗順応後、CCDカメラが内蔵されたゴーグルを装着し、光刺激1秒間、測定時間5.25秒の対光反応測定を1分間隔で合計4回、実施した。今回の解析では、従来から用いられているパラメータのほか測定波形から最終瞳孔径D3を求め、5秒間の測定後、どこまで瞳孔径が復帰したかを調べるために縮瞳率を参考に、新たに戻り率を算出し検討した(図-1、図-2参照)。

C. 研究結果

a) 初回測定時(D1・D2・D3)の比較:(図-3)

縦軸は瞳孔径、横軸はD1刺激前瞳孔径、D2最小瞳孔径、D3測定終了時の瞳孔径を示す。D1は、グループ1で平均5.4、グループ2では平均6.8、D2は、グループ1で平均3.3、グループ2では平均4.2、D3は、グループ1で平均4.9、グループ2では平均6.2を示しいずれも有機リン化合物が原因と考えられるグループ1で瞳孔径が小さいことがわかった。

b) 縮瞳率・T5(63%散瞳時間)の比較:(図-4 a, b)

図-4aは縮瞳率、図-4bはT5 63%散瞳時間の比較を示す。いずれも計4回の測定結果を平均したもので、横軸はグループ、縦軸は

それぞれの単位(左グラフは%、右グラフはmsec)を表す。縮瞳率は、グループ1で平均37%、グループ2では平均39%であった。

T5は、グループ1で平均1534 ± 270、グループ2では平均1564 ± 375msecで、両群に明らかな差は認められなかった。

c) 刺激前瞳孔径(D1)の比較:(図-5 a, b)

計4回の刺激前瞳孔径の比較を示す。縦軸は瞳孔径、横軸に回数を示した。図-5aのグループ1では、1回目5.49、4回目4.83で、その差は0.66で回数を重ねるごとに縮瞳していることがわかる。一方、図-5bのグループ2では、1回目6.83、4回目6.61で、その差は0.12で、瞳孔径がグループ1に比べ安定していることがわかった。

d) 縮瞳率の比較:(図-6)

縮瞳率は、グループ1では1回目40.4 4回目35.7%で約5%の低下がみられた。グループ2では(38.3、38.2、39.7、39.9)と安定していた。

e) 戻り率の比較:(図-7)

戻り率は、グループ2では瞳孔径・縮瞳率と同様に安定していたが、グループ1では、不安定であった。図-7では、4回目の戻り率が改善しているかのように見受けられたが、縮瞳率が低下していたことから瞳孔径が小さく十分縮瞳出来ないことが考えられた。

f) 各測定の瞳孔径の変化と戻り率の比較:(図-8 a, b)

図-8aは、各測定におけるD1刺激前瞳孔径とD3 5秒間の測定最終瞳孔径を回数ごとにプロットしたものである。グループ2は、各回でD1(#)・D3(#)が安定し、1分間のインターバルで瞳孔が元にもどっていることがわかる。グループ1では(#)2回目以降は安定しているものの、1回目(#)から2回目への瞳孔の戻りが悪いことがわかる。

図-8bは、平均戻り率の比較を示す。グループ1は87.37%、グループ2では90.84%で、Mann-Whitney U検定で危険率が0.0599であった。

D. 考察

有機リン化合物が発症原因と考えられるグループ1では、有機溶剤・ホルムアルデヒド曝露

が原因を考えられるグループ2に比べ瞳孔径は小さいものの、縮瞳率・63%散瞳時間に差は見られなかった。4回の繰り返し測定によりグループ1の刺激前瞳孔径は小さくなっており、縮瞳率・戻り率にもグループ2に比べ、ばらつきが認められた。

今回新たに設定した戻り率は4回の平均でグループ1が87%で、グループ2と比較して3.5%戻りが悪いことがわかった。また、瞳孔が元の大きさに戻れないグループ1の所見は発症原因による差と判断された。

E. 結論

グループ1は、グループ2にくら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%低下していることから、推定原因化学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。今後は他疾患について検討し特異性も評価する必要があると思われる。

平成20年度

神経学的手法を用いた総合評価

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、シックハウス症候群の診断におけ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。平成18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、神経眼科学的検査の病型別評価を行った。引き続き平成19年度は、その詳細をさらに検討するために、原因物質別に評価を試み、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ことがわかった。そこで本年度は、本研究班で作成中の診断ガイドラインを意識し、本症に共通の客観的指標としての神経学的所見を中心に総括的検討を行った。

B. 研究方法

a) 対象

対象は、北里研究所病院・臨床環境医学センターを受診し、内服薬を過去に1ヶ月以上服用していない受診患者117名(男性34名、女性83名、平均年齢 39.93 ± 12.31 才)。これら対象者を、グループ1：健常者群、グループ2：狭義のシックハウス症候群(相澤病型分類2型)、グループ3：化学物質過敏症(MCS)、グループ4：アレルギー疾患群、グループ5：中毒症群(相澤病型分類1型)、グループ6：精神疾患群、グループ7：その他の疾患群に分類した。(方法-1)

(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。本研究に先立ち、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い、個人情報取扱いに関して研究協力者に十分な説明を行い、同意を得た者のみを対象とした。

b) 方法

眼球運動測定

Permobile Meditech社製OberII眼球運動測定装置を用いた。この装置は角膜反射法を利用し、水平・垂直方向での滑動性追従運動を測定、サッケード成分の割合を評価した(方法-2)。

重心動揺検査

アニマ社製重心動揺計グラビコーダーGS-11を用いた。総軌跡長、単位軌跡長、単位面積軌跡長、外周面積、実効面積等を解析項目とし、内臓コンピューター上のニューラルネットワーク分析から、迷路障害性異常、脳障害性異常の割合を求めた(方法-3)。

視覚空間周波数測定検査(視覚コントラスト感度検査)

鵜飼式コントラスト感度測定装置を用いた。片眼づつ(右眼→左眼)、矯正視力(1.0)となる完全矯正下にて実施し、解析は練習効果を配慮し、1回目の測定結果を解析データとした(方法-4)。

C. 研究結果

眼球運動測定結果

健常者と患者群(狭義のSHS患者)のサッ

ケード率（眼球の滑動性追従運動異常の程度）は、患者群で高く、統計学的有意差が認められた。またサッケード率の程度は、自覚症状の程度（QEESI スコア）とある程度の相関が認められた。さらに、自覚症状の出現が化学物質曝露によるものでなく、主として精神的要因によって生じていると判断される群では、サッケード率の程度は低く、狭義の SHS 患者群との鑑別が眼球運動検査によってある程度可能であることがわかった（結果 1）。

重心動揺検査結果

シックハウス症候群、化学物質過敏症共に、総軌跡長が 15cm 以上長くなることが示された。また、外周面積の比較では、健常者群に対して、シックハウス症候群、化学物質過敏症、アレルギー疾患群で、約 2 倍面積が広いことがわかった（結果 2 - 1）。ニューラルネット分析における異常識別とその割合は、末梢神経の異常成分を含む迷路障害性、中枢神経異常成分を含む脳障害性の割合を検討したが、化学物質過敏症群、アレルギー疾患群において脳障害性の割合が高いことがわかった（結果 2 - 2）。

眼球運動検査と重心動揺検査の結果で、水平もしくは垂直方向の眼球運動が異常で、さらに重心動揺検査のニューラルネットワーク分析から迷路障害性異常もしくは脳障害性異常に属する割合を検討した結果、眼球運動・重心動

揺検査において正常範囲内である割合は、シックハウス症候群 56.5 %、化学物質過敏症 51.4 % を示し、各疾患群に比して異常の検出率が高いことがわかった。また、シックハウス症候群は、迷路障害性・脳障害性の比率が同程度（1 : 1）であるのに対して、化学物質過敏症では、1 : 3 であり、中枢神経系に何らかの異常が生じている割合が多いことが示唆された（結果 2 - 3）。

視覚コントラスト感度検査結果

健常者群、アレルギー疾患群、その他の疾患群では、低～高域周波数すべてにおいて正常範囲内を示したが（結果 3 - 1）、シックハウス症候群、精神疾患群では、高域周波数領域（16c.p.d）の平均想定値が正常範囲以下を示し、化学物質過敏症群においては、すべての領域で正

常範囲の下限を示した（結果 3 - 2）。

また中毒症群では、中域（4～8c.p.d）、高域（16c.p.d）周波数領域において感度低下が認められた（結果 3 - 3）。

D. 考察

健常者群とシックハウス症候群患者群で得られた眼球運動データを解析した結果、統計学的に有意差が認められた。また少ない症例数ながらも病型別の特徴的な傾向を示唆するような結果も得られた。よって、眼球運動検査、重心動揺検査、視覚コントラスト感度検査などの神経学的検査は、本症診断の標準化に向けた価値の高い検査であると言える。しかし今後は健常者群の幅広い年齢層、他疾患での検討が必要と思われた。

研究発表

学術論文・解説・著書ほか

- 1) Kobayashi K, Kuroda J, Shibata N, Hasegawa T, Seko Y, Satoh M, Toyama C, Takano H, Imura N, Sakabe K, Fujishiro H, Himeno S.: Induction of metallothionein by manganese is completely dependent on interleukin-6 production. *J Pharmacol Exp Ther* Vol.320 (2) : 475-484, 2007.
- 2) Sakaue M, Adachi T, Okazaki M, Nakamura H, Mori N, Hara S, Sakabe K: Effects of sodium selenite on methylmercury-induced cell death and on mercury accumulation in rat cerebellar neurons in primary culture. *Bull Environ Contam Toxicol* Vol.77 (5) : 779-784, 2006.
- 3) 石川 哲、坂部 貢：シックハウス症候群、化学物質過敏症最近の知見 空気清浄, Vol.44 (4) : 25-29, 2006.
- 4) 坂部 貢：環境化学因子の自律神経機能に及ぼす影響とその考え方 末梢神経, Vol.17 (2) : 130-132, 2006.
- 5) 坂部 貢：シックハウス症候群と化学物質過敏症は一連の病態である *Visual Dermatology*, Vol.5 (12):

- 1236-1238, 2006.
- 6) 坂部 貢：
化学物質過敏症
からだの科学, Vol.252: 70-73 (2006)
 - 7) 水越厚史、熊谷一清、松井孝子、坂部 貢、
石川 哲、土本寛二、柳沢幸雄：
化学物質不耐症患者の呼気中化学物質の測定による健康影響に関する研究
臨床環境医学, 15 (1) : 58-63, 2006.
 - 8) 松坂恭成、青山美子、角田和彦、坂部 貢、
石川 哲、木村 穰：
神経障害標的エステラーゼ遺伝子とシック
ハウス症候群
臨床環境医学, 15 (1) : 7-14, 2006.
 - 9) 坂部 貢
シックハウス症候群
家庭のドクター標準治療最新版、寺下謙三
(監修)、p8-10、日本医療企画 (2006)
 - 10) 坂部 貢：
化学テロ、環境化学物質、薬物による障害
における神経眼科の重要性は？
視覚と眼球運動のすべて、若倉雅登、三村
治 (編)、p252-254、メディカルビュー社
(2007)
 - 11) Hojo S, Ishikawa S, Kmano H, Sakabe K:
Clinical characteristics of physician-diagnosed
patients with multiple chemical sensitivity in
Japan. *J Hyg Environ Health*. 2007.
 - 12) 村上周三、坂部 貢、伊香賀 俊治
健康維持増進住宅におけるヘルスキャピタル
概念の構築
IBEC, Vol.28 (5) : 71-74, 2008.
 - 13) 北條祥子、石川 哲、熊野宏昭、宮田幹夫、
松井孝子、坂部 貢：
日本の化学物質過敏症患者の臨床的特徴
臨床環境医学, 16 (2): 104-116, 2007.
 - 14) 松坂恭成、青山美子、角田和彦、坂部 貢、
石川 哲、木村 穰：シックハウス症候群に
おける Neuropathy Target Esterase (NTE)
酵素活性と遺伝子多型
臨床環境医学, 16 (2) : 98-103, 2007.
 - 15) 坂部 貢 化学物質過敏症とは何か 月刊
世界, 発行所：岩波書店 (東京), Vol.770:
216-217, 2007.
 - 16) 坂部 貢
化学物質過敏症, アレルギー疾患は治せる
週刊朝日編集, 発行所：朝日新聞社 (東
京), pp152-158, 2007.
 - 17) Masako Kiyono, Yuka Sone, Ryosuke
Nakamura, Hidemitsu Pan-Hou, Kou Sakabe:
The MerE protein encoded by transposon Tn21
is a novel, broad mercury transporter in
Escherichia coli.
FEBS lett. 2009, *in press* (MS#0900095R1)
 - 18) Mita M, Satoh M, Shimada A, Okajima M,
Azuma S, Suzuki JS, Sakabe K, Hara S,
Himeno S: Metallothionein is a crucial protec-
tive factor against *Helicobacter Pylori*-induced
gastric erosive lesions in a mouse model.
Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol
294:877-884, 2008.
 - 19) 清野正子、曾根有香、中條麻澄、佐藤雅彦、
中村亮介、坂部 貢：細菌の金属トランス
ポーターを利用したファイトレメディエー
ションのためのバイオエンジニアリング
臨床環境医学, 17 (2) : 108-117, 2009
 - 20) 北條祥子、熊野宏昭、石川 哲、宮田幹夫、
松井孝子、坂部 貢：QEESIを用いた日
本の化学物質過敏症のスクリーニング用カ
ットオフ値の設定および常時曝露化学物質
の影響の検討
臨床環境医学, 17 (2) : 118-132, 2009.
 - 21) 村上周三、坂部 貢、伊香賀 俊治：健康
維持増進住宅におけるヘルスキャピタル概
念の構築
IBEC, 28: 71-74.2008
 - 22) 坂部 貢、清野正子：
シックハウス症候群の最近の知見と対応
医学のあゆみ, 228: *in press*, 2009

平成 18 年度結果

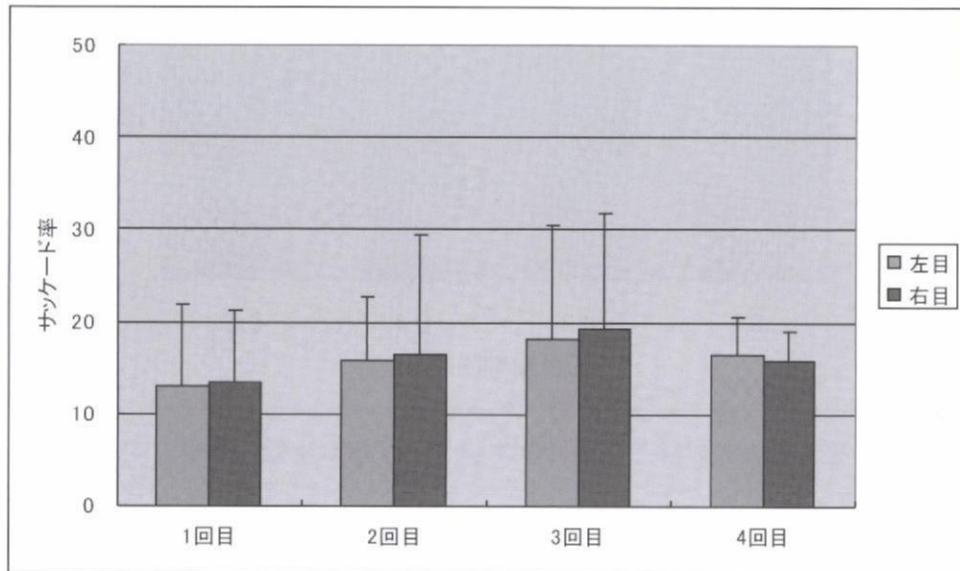


図1 健常者 水平方向のサッケード率 0.2Hz

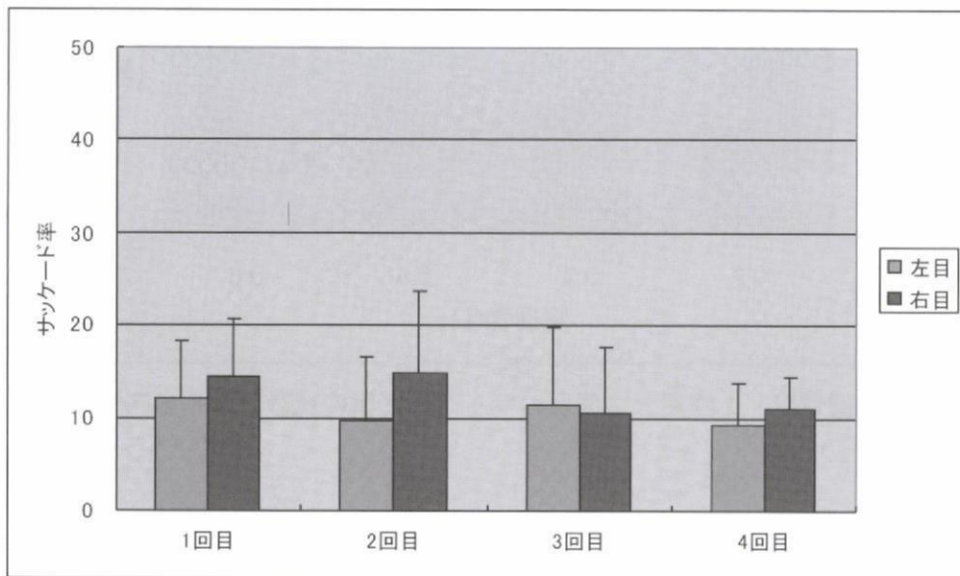


図2 健常者 垂直方向のサッケード率 0.2Hz

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)。

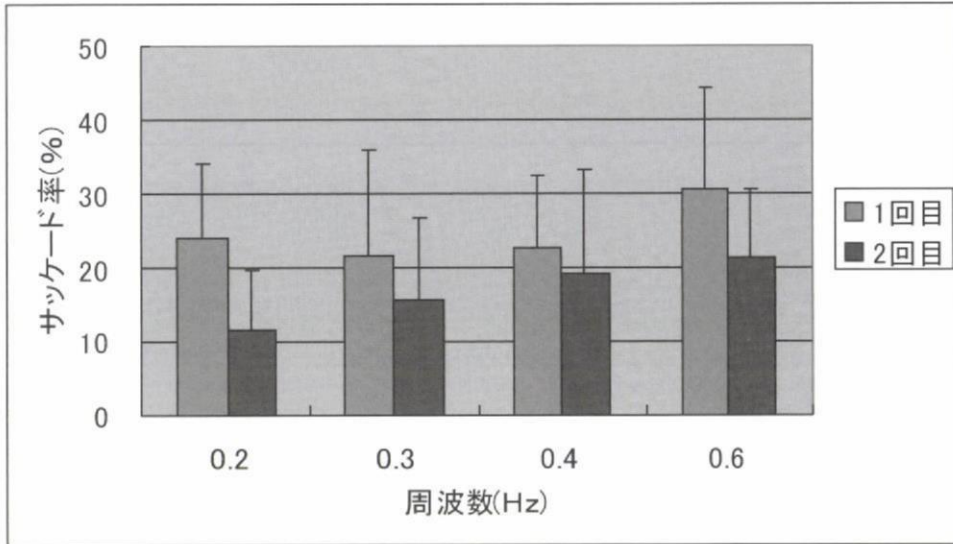


図3 健常者 1回目と2回目のサッケード率の比較 水平方向 左目

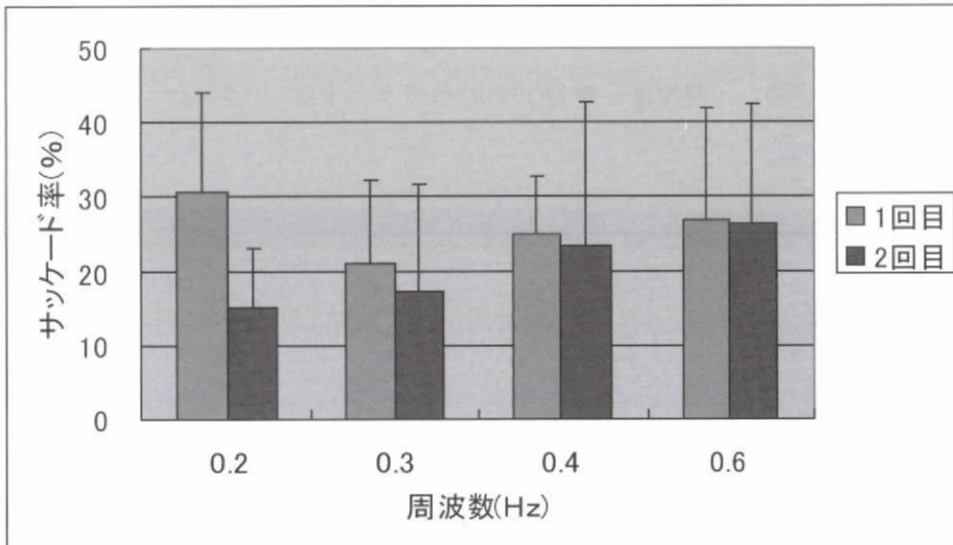


図4 健常者 1回目と2回目のサッケード率の比較 水平方向 右目

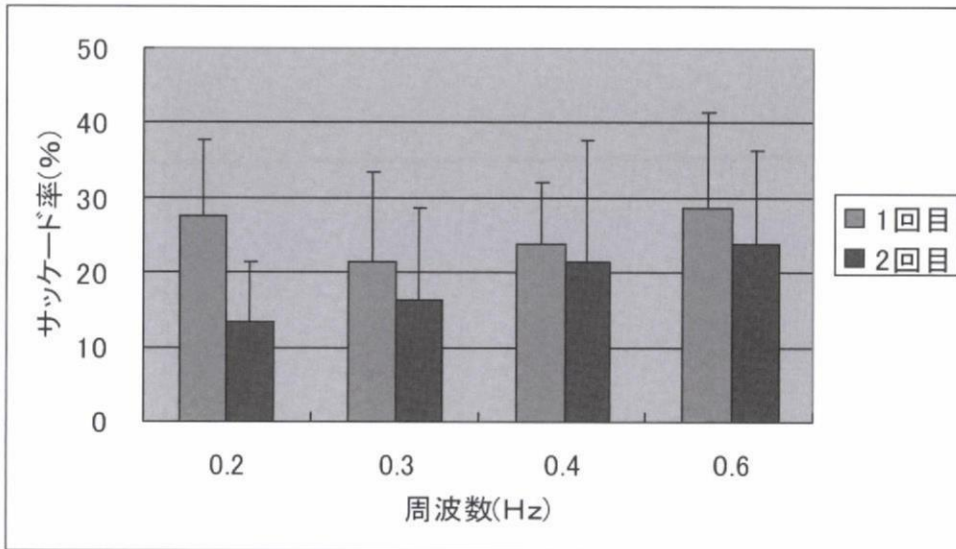


図5 健常者 1回目と2回目のサッケード率の比較水平方向 左右平均

水平方向の左目に回数によるサッケード率に有意差が見られ($p < 0.05$) (二元配置の分散分析)、左右平均の水平方向のサッケード率にも有意差が見られた($p = 0.04$) (二元配置の分散分析)。右目には有意差はなかった($p > 0.05$) (二元配置の分散分析)。0.2Hzでのサッケード率の差が大きい傾向が見られた。

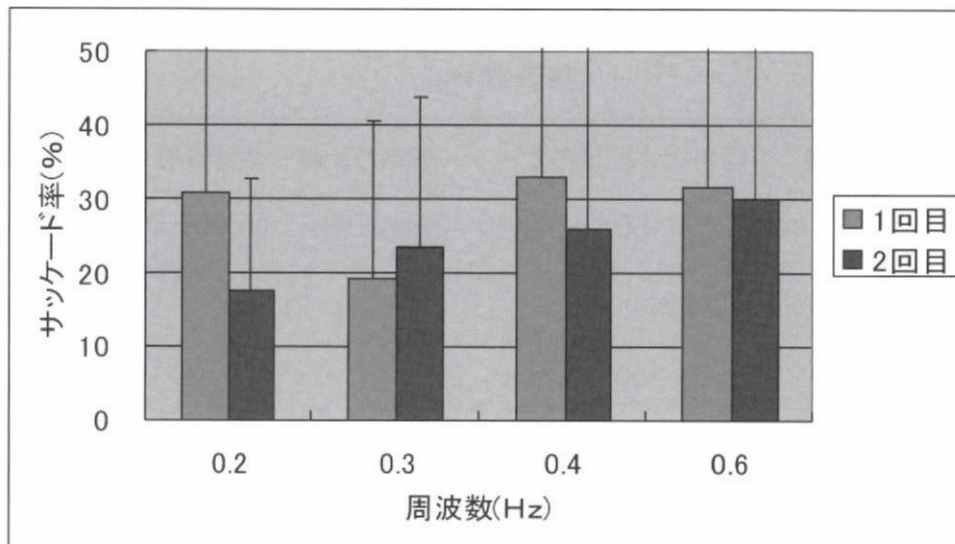


図6 健常者 1回目と2回目のサッケード率の比較 垂直方向 左目

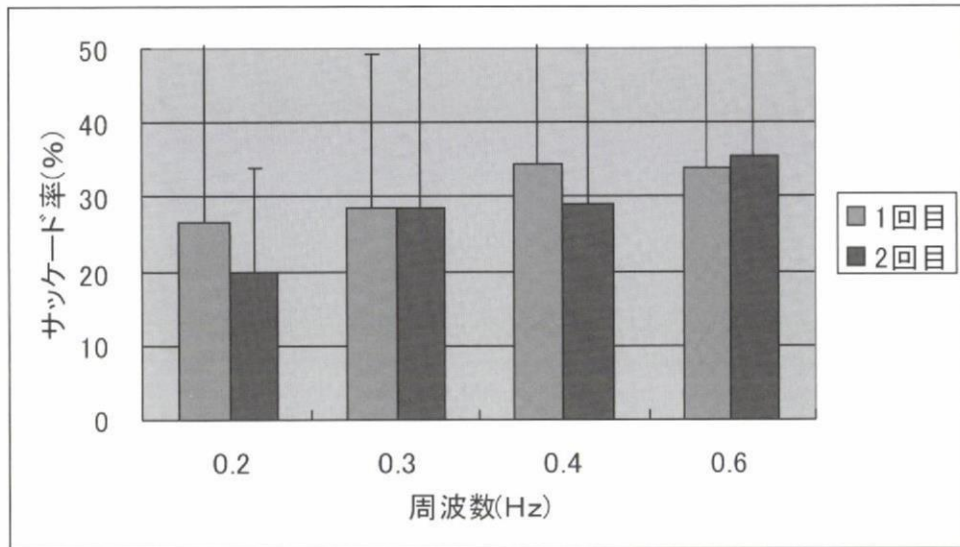


図7 健常者 1回目と2回目のサッケード率の比較 垂直方向 右目

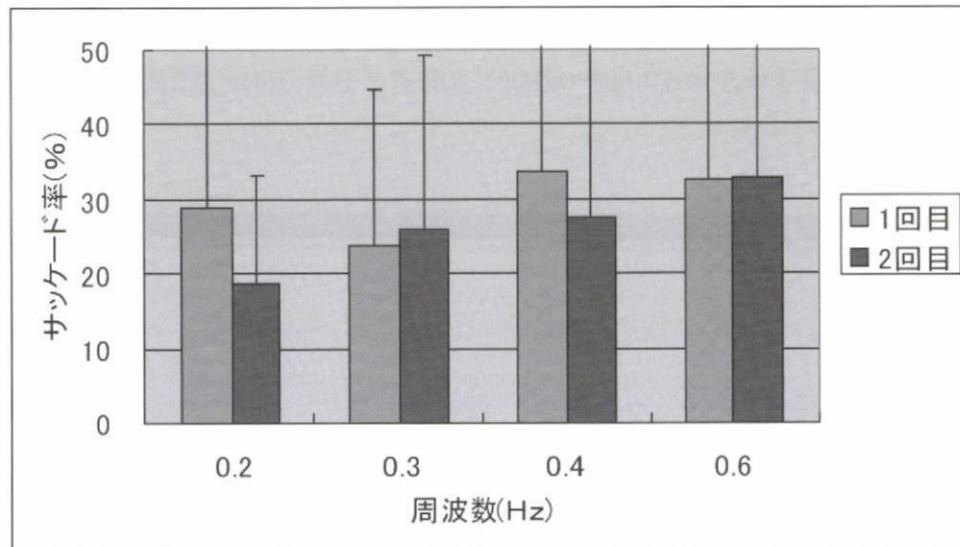


図8 健常者 1回目と2回目のサッケード率の比較 垂直方向 左右平均

垂直方向において回数による有意差はなかった($p > 0.05$)(二元配置の分散分析)。水平に比べて標準偏差が大きい。また水平と同様に 0.2Hz でのサッケード率の差が大きい。

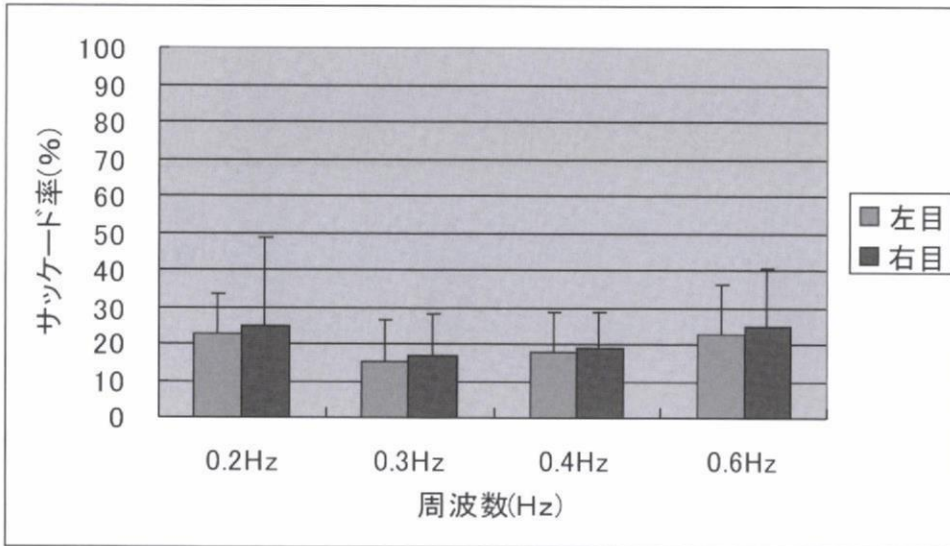


図9 健常者群のサッケード率 水平方向

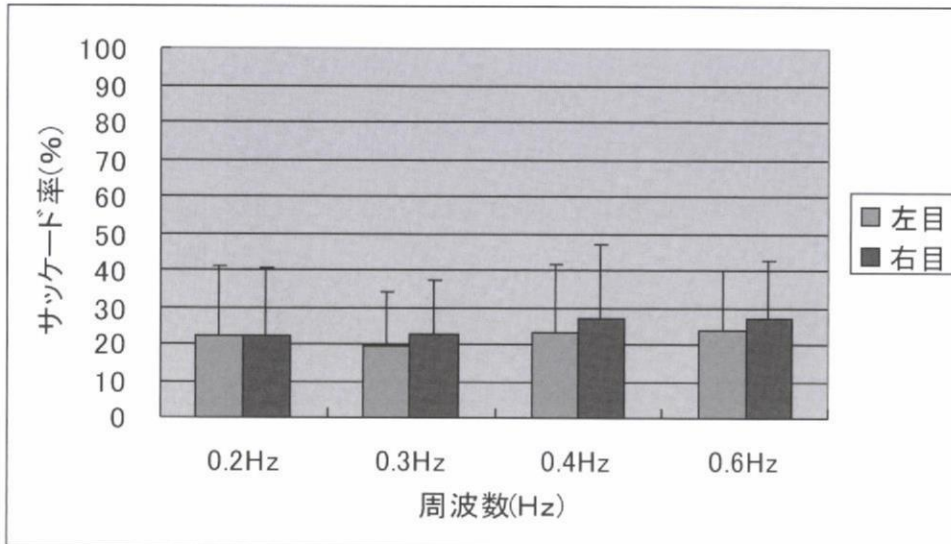


図10 健常者群のサッケード率 垂直方向

水平方向のサッケード率は 0.2Hz の値が大きく、その後は周波数に伴って大きくなる弓
 なり傾向が見られる。垂直方向のサッケード率については 0.2Hz の値がやや大きいもの
 の、周波数の増加に伴って値が大きくなる傾向が見られる。0.2Hz のサッケード率以外は各
 周波数において垂直の値が大きい傾向が見られる。水平、垂直方向ともに左右の目の間に
 有意差はなかった。($p < 0.01$)(二元配置の分散分析)