

がみられているものが、極低濃度曝露では差がみられていないことから、この2つの症状項目が、本態性多種化学物質過敏状態で出現しやすいとは明言できず、さらに患者群、対照群を集め確認する必要がある。

以上のように、今回得られた自覚症状結果からは、本病態が化学物質によって誘引されるか否かを判断することは困難であった。今後、自覚症状から明瞭な結論を得るためには、次の点に留意する必要がある。

- ① 統計的に有意差を出すために被検者数を多くする。
- ② 今回の患者群について再度負荷実験を行い、同様の結果が得られるかどうかを確認する。
- ③ ガス負荷時間を少し長くする。
- ④ 負荷ガスの種類を変更する。

このほか、自覚症状をマークする際に5段階などの簡易な手段を用いるべきとの指摘もあり、また、本病態がニオイ（嗅覚刺激）によって引き起こされる可能性が指摘されていることから、化学物質に関係なく、香料などを用いて、その反応をみる必要性も検討すべきであろう。

(2) 近赤外線酸素モニター検査 (NIRO) による酸化ヘモグロビン測定結果

患者群全例及び対照群1例にガス暴露による酸化ヘモグロビン低下が認められた。

患者群のうち、3例では低濃度(80ppb)での著明な変化を伴う用量依存性が認められた。また、患者群3例及び対照群2例では不規則な変動が認められた。

以上、NIROはこれらの脳血流変化を経時的に観察することを可能にしており、今回も患者群で対照群に比べて大きな変動や低下が観察されるなど、ガス負荷試験時の状態把握に有用である可能性が示された。

(3) 瞳孔反応による自律神経機能検査(電子瞳孔計検査)結果

ほとんどの例で自律神経系の異常として論理的に説明できる変動はみられなかった。また、濃度によって反応が逆転する例もあり、今回の結果は、被検者の自律神経機能の不安定性を示しているに過ぎないのかも知れなく、短時間の負荷で、身体の自律神経機能が一定の変動を示すというよりも、即時型の不安定な変動をとらえている可能性が示唆された。

一方、患者群及び対照群の多くに暴露前後で変動がみられ、特に患者群では、用量依存的に変動が大きくなる例もみられたことから、今後、対象者数を増やすことで、なんらかの傾向が得られる可能性が示唆された。

(4) 呼吸機能検査結果

末梢性の気道病変を示唆する所見が1例を除く全患者群に認められていたが、対照群にも同様の所見が認められていた。ガス負荷による変動は認められなかった。

4. 今後の予定

- (1) 患者ごとの反応が、再現性あるものかを確認するために、同一被検者に本研究と同一再暴露試験を施行する。
- (2) 患者群の症状変化や対照群との違いを明らかにするため、患者群、対照群ともに例数を増やし、再解析を行う。

1. 目的

本態性多種化学物質過敏状態はなお議論が続いている。本症の存在を確かめるためには、化学的清浄空間での微量化学物質暴露試験等が必要であることが従来から提唱されているにも関わらず、いまだに十分な実施が行われていない。またその惹起された症状の他覚的判定にも確固としたものが得られていないのが実情である。

本報告書は、平成11年度に実施した二重盲検法のパイロットスタディーを踏まえ、本格的二重盲検法を実施することで、本病態が化学物質により誘発されるか否かを検証する。

すなわち、微量ガス暴露試験を、化学的清浄空間で二重盲検法により行い、それにより引き起こされる自覚的および他覚的所見の変化を検討する。

2. 方法

(1) 施設

使用施設は前回と同じく、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) 検査期間

研究期間は平成12年4月1日～平成13年3月30日とした。

(3) 対象者の選定等

被検者はCullenの定義*に基づいて本態性多種化学物質過敏状態と診断された患者群8名(以下、本態性多種化学物質過敏状態患者という)、および健常対照者4名とした。

* Cullenの定義：1987年に米国のCullenにより、7項目からなる本態性多種化学物質過敏状態(multiple chemical sensitivity; MCSと略称されている)の定義を策定した。現在も多く国々でこの定義が利用されている。以下の7項目である。

- ① 環境因子暴露の存在が証明されること
- ② 複数以上の臓器の症状があること
- ③ 予知可能な原因物質の暴露により症状が誘発され、暴露を除去することにより症状が軽快すること
- ④ 多彩な化学物質により症状が誘発されること
- ⑤ 検出可能な化学物質暴露により症状が生じること
- ⑥ 極めて低濃度の暴露により症状が誘発されること
- ⑦ 通常の身体機能検査では症状を説明できないこと

被検者はすべて、20歳から40歳までとした。患者および対照者の簡略な病歴は、次の検査結果の項で述べる。患者群の選定は、同センター医師が診断を下したのち、第三者の呼吸器内科専門医により、Cullenの定義に合致しているかどうかの判定を得て選択し、さらには、精神疾患患者を除外するために、対照群を含めて精神科専門医の診察

を受けている。この際、過去の病歴と現在の状態が、DSM-IVなどの診断基準に照らして、既存の精神障害の診断基準を満たさない場合、精神疾患が存在するとは言えないとの判断をした（ただし、DSM-IVなどの診断基準を満たさない場合は、その他に分類するという診断がある。本態性多種化学物質過敏状態と考えられる患者がその他に入るかどうかの判断は、現状では不可能なため、今回の患者について診察の段階で、精神疾患が完全に否定されたという判断には至っていない。つまり、本研究の患者は典型的な精神障害の診断を積極的に満たしていなかった、という判断が、精神疾患が除外されたという判断になっている。）。

一方、健常対照者は患者群と性、年齢を合わせるように努めたが、時間的制約から学生が中心となった。

また、すべての被検者に、本微量ガス暴露試験の目的と方法を文章と口頭で詳しく説明するなど、十分なinformed consentを行った後にガス暴露試験を行った。ただし、ガス暴露試験中も、体調が不良の場合は必要に応じてプログラムから離脱出来ることとした。

(4) 暴露ガス条件

患者の間診結果から原因物質を想定することで、暴露物質を設定することとした結果、暴露ガスはホルムアルデヒドおよびトルエンとした。なお、健常対照者はすべてホルムアルデヒドとした。

各物質の暴露濃度は下記の通りである。

ホルムアルデヒド	低濃度 (40ppb)、極低濃度 (8ppb)、プラセボ (0 ppb)
トルエン	低濃度 ($130 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、極低濃度 ($26 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、 プラセボ ($0 \mu\text{g}/\text{m}^3$)

このホルムアルデヒド設定濃度は、WHO指針値80ppbの1/2および1/10の濃度である。トルエンの設定濃度は、WHO指針値 $260 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の1/2および1/10である。今回の被検者では、ホルムアルデヒド暴露が11名、トルエン暴露が1名であった。

これらのガス暴露は1日1物質とした。暴露条件は、ガス暴露室入室後8分間安静、10分間暴露、さらに5分間の観察とした。ガス暴露の10分間では、0レベルから徐々にガス濃度を上げ、8分後に設定濃度に到達する。入室者がガス臭を感じないように、徐々にガス濃度を上げた。暴露物質の順序は第三者の立会い医師による阿弥陀クジにより決定した。このガス暴露試験では、被検者並びに診療及び検査医師にはまったくガス種およびガス濃度は知らされず、立会い医師のみがクジに従いガス注入した。なお、暴露前の室内ホルムアルデヒドおよびトルエン濃度は測定していない。

また、ガス暴露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紫外線によるオゾン発生装置を空調の出口に置き、ガス暴露室のオゾン薫蒸を行い、壁材への暴露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時間の放置時間を置くこととした。薫蒸室の模式図は図1に示した。

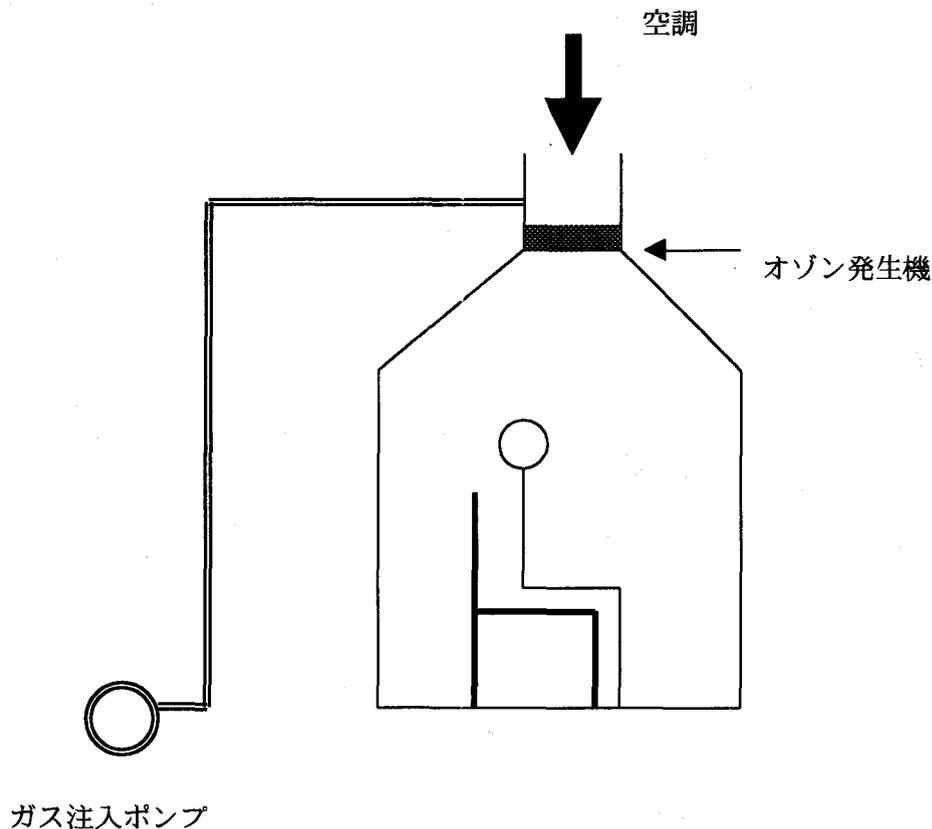


図1：ブース検査室（ガス暴露室）シンク効果のオゾン発生機による除去

(5) 自覚症状スコア票と解析方法

A. 症状記入票

患者の主観的症候観察のための症状自己記入用紙（自覚症状スコア票）は国内外で報告されている自覚症状（平成10年度本態性多種化学物質過敏状態の調査研究報告書（財）日本公衆衛生協会）を参考に選び、平成11年時の15項目から25項目に改変したものである（表1-1）。自覚症状スコアはある検査やある暴露を開始する直前の状態と、実施直後の状態を比較するため（*）、前後で必ず実施することを想定し、実施前のスコアを被験者が記憶しづらいように、スコアは段階的な点数にせず、状態は100 mmのvisual analog scaleにプロットすることとし、また各scaleも両端をずらすことで、被験者が前後の症状との関係で点数化することを極力防止するよう作成した。各症状の点数は、各症状の「ない」からプロットされた位置までの長さ（mm単位）とし、データの解析に使用した。その症状の程度をミリメートルで表し、スコア化した。すなわち、すべての症状で「ない」から「最も強い」に変動した場合は、合計2500点（2500mm）となる。ガス暴露前後の記入例を表1-2、および表1-3に示した。なおその際に、自覚症状スコア票に患者が記載している内容が、患者の思っている通りの内容であるかどうかの妥当性については、第三者の医師が記載回ごとに回収時確認している。

(*) 自覚症状スコアは、各々の症状につき、何点以上ならば症状として捉えてよいのか、あるいは点数による重症度の設定などの判定基準はない。したがって、便宜上、症状スコアとしているが、むしろ状態変化のスコアであるニュアンスが強い。故に、症状スコアはごく短時間の状態しか反映しておらず、ある状態が本態性多種化学物質過敏状態以外の要因に影響を受け出現したり、偶然その状態が存在するなどの可能性がある。

B. 解析方法

スコアの単純な集計とともに、以下の解析を行った。

1) 患者別・対照別の解析

患者、対照ごとに、

- (i) プラセボ、極低濃度暴露時、低濃度暴露時それぞれの暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較（有意差検定には、Wilcoxonの符号付順位検定を使用）
- (ii) プラセボ暴露後、極低濃度暴露後、低濃度暴露後の各自覚症状スコアの3群間比較（有意差検定にはFriedman検定を使用し、対比により有意差群を特定）

表1-1 症状自己記入用紙 (自覚症状スコア票)

ブース検査 前・後 症状記入表

今のあなたの体調について書いてください。

以下を目安にしてください。

ない：記載の症状が何もない場合

最も強い：今までの中で、最も強い症状の場合

例) かゆみ： ない |-----×-----| 最も強い

関節の痛み：ない |-----| 最も強い

筋肉の痛み：ない |-----| 最も強い

けいれん：ない |-----| 最も強い

こわばり：ない |-----| 最も強い

目・鼻の刺激：ない |-----| 最も強い

しみる感じ：ない |-----| 最も強い

舌がピリピリする：ない |-----| 最も強い

息苦しい：ない |-----| 最も強い

どうき：ない |-----| 最も強い

脈の異常：ない |-----| 最も強い

お腹の不快感：ない |-----| 最も強い

吐き気：ない |-----| 最も強い

気持ちが悪い：ない |-----| 最も強い

頭がボーとする：ない |-----| 最も強い

眠い、あくびが出る：ない |-----| 最も強い

いらだち気味：ない |-----| 最も強い

身体がだるい：ない |-----| 最も強い

意欲低下：ない |-----| 最も強い

頭の重い感じ：ない |-----| 最も強い

頭痛：ない |-----| 最も強い

めまい：ない |-----| 最も強い

ふらつき：ない |-----| 最も強い

発疹、かゆみ：ない |-----| 最も強い

口やのどの乾き：ない |-----| 最も強い

手足の冷たい感じ：ない |-----| 最も強い

その他の症状があればご記入ください。

()：ない |-----| 最も強い