

## 5. 考察

2001年までの本態性多種類化学物質過敏状態に関する文献のおおよその傾向としては、①論評のみの論文から、自己のデータを持った論文が増えてきていること、および②本症の病因論に対する議論が積極的に取り入れられてきていることである。本症患者に解毒機能の障害が先天的に存在していて、そのために化学物質に過敏状態を生じやすいのではないとする論文等もあり、さらには遺伝子解析も始められてきている (Prang NS, von Baehr V, Bieger WP: Genetische Susceptibilitaet gegenuber Umweltgiften. Zeitschrift fur Umweltmedizin 9: 38-45, 2001)。この報告では、患者は酸化的ストレス状態にあること、発症原因物質により患者を分けると、グルタチオン-S-トランスフェラーゼのイソ酵素の活性に差が認められ、またそのDNA解析からも同様の結果が得られているとしている。また、N-アセチル転移酵素-2 遺伝子にも差が認められるとしている。過敏性獲得の直接の説明にはつながらないが、発症の素因に中毒的な視点を組み入れての興味ある結果である。

しかし、本疾患の存否に関してなお議論も続いており、二重盲検法による今回の研究はその議論におおいに役立つ資料を提供するものと思われる。空気清浄室でのマスク除去後の化学物質暴露試験の必要性もすでに述べられてきた通りである (Miller CS: Toxicant-induced loss of tolerance? an imaging theory of disease? Environmental Health Perspective 105 suppl 2: 445-53, 1997)。今回のECU (Environmental control unit 環境コントロール施設) における二重盲検法による、2濃度のガス暴露の研究は、本症患者の特性を考慮する際の重要な情報を提供するものである。なお今回患者8名および健常対照者4名を検査したが、限られた検査期間に合わせたために、健常対照者の年齢が患者と十分マッチングが行えなかった点等、十分と言いきれなかった点もあった。

以下に各検査項目ごとに検討を加える。

### ① 自覚症状スコア

表3に示すように、プラセボよりもガス暴露により症状スコアが悪化もしくはその傾向がみられた症例は、症例2、5、7、8であり、プラセボの方がガス暴露よりも悪化もしくは同程度であったものは、症例1、3、4、6であった。一方対照者でも、プラセボが悪化した対照4があった。これらの問題を統計的解析を加えて、容量依存性の概念下でさらに詳しく考察したい。

#### 1) 患者・対照別の解析から

二重盲検下でのプラセボ、極低濃度、低濃度暴露に対する反応のパターンから、患者群では以下の4つのグループに分けられる。

##### (i) 用量依存的に有意な症状悪化がみられたグループ：患者7

プラセボ暴露での症状変化 $\leq$ 極低濃度暴露での症状変化 $<$ 低濃度暴露での症状変化という関係が有意差をもって成立したグループである。本研究では、患者7のみがこれに該当した。これまでの中毒学的な解釈が成立する対象であった。患者7が中毒と診断され治療を受けていた

経過との関連性があるとも推察される。中毒学的な解釈からすると、患者7は

二重盲検下でホルムアルデヒド40ppbにのみ反応しているということが言えるが、中毒学上の閾値は80ppb（嗅いを感じる程度）と考えられていることを考慮すると、このような現象を説明することはむづかしい。

(ii) 有意差はみられないものの、用量依存的に悪化傾向のみられたグループ：

患者2、患者5、患者8

患者2、5、8ではガス暴露による一定の傾向が認められているが、変化の程度は小さく、有意差はみられなかった。なお、患者5は8ppbでの訴え（変動）が少なかったことから、この濃度で有意差がみられている。

(iii) 用量依存的に有意な症状軽減がみられたグループ：患者3、患者4

患者3ではプラセボと8ppb暴露で暴露後に自覚症状スコアの増悪がみられているが、40ppbでは暴露前後で有意な変化がみられなかった。患者4では40ppbのみで暴露後に症状の改善が有意にみられ、また、有意差はないが、用量依存的に改善傾向がみられている。

(iv) 用量と関係なく特定の濃度で症状が有意に変動したグループ：患者1、患者6

患者1では40ppbのみで暴露後に自覚症状スコアが有意に改善している。

今回実施した患者群のうち、これほど暴露前からの症状が強く、また暴露前後での変動の大きかった症例は存在しなかった。なぜこれほどの変動がみられたのかの検討は必要である。患者6では8ppbのみで暴露後の症状が有意に悪化している。

一方、対照群は次の2群に分けられる。

(i) どの暴露条件下でも、暴露前後で症状に有意な変化がみられなかったグループ  
：対照1、対照2、対照3

このグループに属する対象は、今回の暴露条件下では、暴露に対する反応が認められなかったと考えられる。

(ii) 有意差はみられないものの用量依存的に症状軽減がみられたグループ：対照4

対照4では、暴露前後でいずれも有意差がみられなかったが、用量依存的に改善傾向がみられた。

全体として、約半数の症例がガス暴露で症状が軽くなっていたことや、プラセボを含め、暴露後に症状の軽減がみられたことについては、現時点での説明は困難である。特に、実際に暴露されるか否かは別として、被検者の精神的な状況を考えると、暴露後に症状が悪化することはあっても、軽減することは想定されないとする意見もあったが、一方、暴露前の緊張状態と比較して、暴露後に開放感が得られたことによって症状が軽減されたと解釈すべきとの意見もあった。

## 2) 患者群における症状変化

患者1~8の状態をまとめて患者群としてみた場合、患者群の暴露前と暴露後の症状変化は、いずれの暴露条件下でも認められなかった。群を構成する患者の数が8名と少なく、症例数をさらに集めた上で、再確認すべきと考えられた。

## 3) 症状ごとの患者、対照間比較

症状別に患者、対照を比較してみると、目・鼻の刺激、身体のだるさ以外の暴露後の症状に、患者と対照間の明らかな違いは認められなかった。目・鼻の刺激、身体のだるさの項目についても、プラセボ、低濃度暴露下で差がみられているものが、極低濃度暴露では差がみられていない。したがって、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、更に患者、対照を集め確認する必要がある。

以上のように、症状スコアによる判定の難しさが示された。この症状スコアから明瞭な結論を得るためには、次ぎの点に留意する必要がある。

- ・ 統計的に有意差を出すために被検者数を多くする。
- ・ 今回の患者群、特に患者2、患者5、患者7、患者8について再度暴露試験を行い、同様の結果が得られるかどうかを確認する。
- ・ ガス暴露時間を少し長くする。
- ・ ガスの種類を変更する。

このほか、症状スコアをマークする際に5段階などの簡易な手段を用いるべきとの指摘があり、この点も含めて再検討していきたい。

さらには、本病態が二オイ（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。

いずれにしろ、引き続き、この自覚症状スコア票の検討は必要と思われ、次年度への検討事項の積み残しとなったと考えられる。

## ② NIRO検査

新しく導入した NIRO Monitor DUの使用が軌道に乗り、前年度より精度を上げた測定が可能となった。また本機種は2チャンネルの測定が可能であり、今回は右前頭部脳血流を測定目標とした。これまでの研究でNIROは脳表から0.8cmまでの血流測定でPETの結果と相関が高いことが報告されている (K Villinger et al: Assessment of local brain activation A simultaneous PET and near-infrared spectroscopy study. Adv Exp Med Bio 1413: 149-153)。

脳血流の変動は酸化ヘモグロビンの低下と不規則な荒い変動（揺らぎ）とが主な観察点となった。そしてプラセボ、ガス暴露による記録をスーパーインポーズして判断を容易とし、第三者評価を得て、判断の客観性を高めるように努めた。

その結果は、表4に示したように、患者1、5、6では濃度が高い方が酸化ヘモグロビン量の低下が著明に出現しており、反応には濃度依存性が認められた。患者2、3、7、

8では酸化ヘモグロビン量の低下は認められたが、濃度による差は認められなかった。今回の濃度差設定は、濃度差が4分の1という小さな差であったために、差が認められなかった可能性もある。一方、患者4では8ppbでは反応を示し、40ppbでは反応を示さなかった。この説明付けは不能である。本症患者の化学物質暴露と症状の出現にどの濃度範囲で、用量依存性があるかの検討は、今後の主題の一つと思われた。血流の大きな変動（揺らぎ）が患者1、5、6ではガス暴露前から認められ、プラセボを含めてガス暴露後も継続して認められた。脳の血流の自動調節に変動幅が多きいことを示しているかもしれない。この酸化ヘモグロビン量の波形には、個人ごとに特有の波形があるようにも思われ、今後ガス暴露前後の解析を含めたフーリエ解析を試みる必要性が考えられる。なお、対照1では変動が、対照4では変動と、8ppb、40ppbで酸化ヘモグロビンの低下が認められた。

これまでも、本態性多種化学物質過敏状態の患者の脳SPECTでは神経毒性脳代謝異常が認められている (GH Ross: Clinical characteristics of chemical sensitivity: an illustrative case history of asthma and MCS. Environmental Health Perspectives 105 suppl 2: 437-41, 1997. Simon TR et al: Single photon emission computed tomography of the brain in patients chemical sensitivities. Toxicology & Industrial Health 10: 573-7, 1994)。またPETでも異常が報告されているが (Waxman AD: Functional brain imaging in the assessment of multiple chemical sensitivities. Occupational Medicine 15: 611-6, 2000. Ross GH et al: Neurotoxicity in single photon emission computed tomography brain scans of patients reporting chemical sensitivities. Toxicology & Industrial Health 15: 415-20, 1999)、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暴露試験時にはおおいに有用と考えられた。

### ③ 瞳孔反応による自律神経機能検査

この検査は種々の研究より客観性が高い結果が得られていたことから、慢性有機リン中毒、慢性シンナー中毒患者の検診に利用されてきた。そして本態性多種化学物質過敏状態患者の自律神経機能異常を、他覚的にとらえるために瞳孔検査が導入され、良好な結果が得られてきた (白川慎爾、石川哲、他: 有機塩素殺虫剤中毒における自律神経障害の検討 日眼会誌 94: 418-423, 1994. 宮田幹夫、他: 多種化学物質過敏症 (multiple chemical sensitivity) の臨床 自律神経 33: 257-261, 1996)。ガス暴露前後を比較した t 検定の結果は表5に示した。

A1の増大は暗室内での瞳孔の散大傾向を意味し、交感神経優位をきたした状況を意味する。高暴露では患者2、8、対照2、3で増大を示していたが、患者5、6で逆に減少を示した。この理由の説明は不可能である。また、本態性多種化学物質過敏状態の患者では副交感神経優位を示す患者が多いといわれている (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) が、今回のガス暴露時に、特に極低濃度群では交感神経優位の変化を示していた。今後さらに例数を増やして検討を試みる必要があるが、患者の自律神経不安定のために、ガス暴露により、一過性の緊張を生み出したのかもしれない。

A3は光刺激による縮瞳の変化量である。そのために、A1が増大すれば、光刺激で縮瞳する量も増える。A3はA1と似た変動を示すはずであったが、必ずしも変動に一致傾向はみら

れなかった。低暴露群では患者4名と対照1名に増大が、高暴露群では患者2名と対照1名に増大を示していたが、患者6は減少を示した。

T5の縮瞳した瞳孔の戻りの時間を意味しており、その増大は副交感神経優位を意味する。低暴露群では患者1、4、7で増加を、患者8で減少を示していた。高暴露群では患者2、6で減少を、対照3で増加を示していた。

VCでは増加を示すものと、減少を示すものが認められると同時に、患者7では8ppbと40ppbで逆の傾向を示した。VDでは患者5で8ppbと40ppbで変動が逆転していた。

このように暴露条件で反応が逆転を示す例があることは、患者の自律神経機能は不安定性を示しているに過ぎないのかも知れない。短時間の暴露で、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拾い上げているのであろう。

群間比較を行う目的でScheffeの多重比較検定を行った結果は表6-1にまとめて示した。本症患者の反応が用量依存性であるかどうか、従来より議論されていた。今回の結果では、明らかな傾向はみられなかったが、今後症例数を集めることで、なんらかの傾向が得られる可能性は示唆された。

自律神経の不安定試験である、ガス暴露による瞳孔反応の変動を考察するためには、以下の報告にも注意が必要である。すなわち、環境コントロールユニットに入室すると、4～5日を掛けてマスク除去が徐々に進むと言われている (Chemical Sensitivity, Rea WJ, vol 1, Lewis Publishers, Boca Raton, Florida, 1992)。また、本態性多種化学物質過敏状態患者に継続して一般的な入院室で検査をすると、交感神経緊張が増大することが報告されている (Bell IR et al: Time-dependent sensitization of heart rate and blood pressure over multiple laboratory sessions in elderly individuals with chemical odor intolerance. Archives of Environmental Health 52:6-17, 1997)。

いずれにしろ、ガス暴露室入室によって引き起こされる被検者の緊張状態を加味した解析を行うために、症例を増やしてさらに検討を加える必要がある。

#### ④スパイロメーターによる末梢性気道障害

患者のV25およびV50が正常値に比べて低値を示す傾向が、11年度のパイロットスタディーで認められた。ガス暴露試験前後でこの値がどのように変動するかも今回の検討事項に加えた。今回も表7に示すように、患者1を除く患者全員にV25、V50の正常値に対して低値を示した。しかし、ガス暴露前後の差は認められなかった。

以上、今回の主要目的であるガス暴露による患者症状スコアの変動、すなわち自覚症状の悪化に関しては6群に分けて検討を加えたが、症例数が少なく、自覚症状の変動をとらえきれていないことから、本態性多種化学物質過敏状態存否の議論に終止符を打つには到らなかった。今回浮上した問題点を解決しながら、今後のさらなる検討が必要と考えられた。

## 6. おわりに

本態性多種類化学物質過敏状態と診断された患者群8名と健常対照群4名を化学的に清浄な病室に入院し、清浄な検査室で二重盲検法によるガス暴露試験を行った。ホルムアルデヒドガス40ppbと8ppbの2濃度とプラセボ、1例のみトルエン130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、および26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ およびプラセボ暴露試験を行った。

自覚症状スコアについて検討したが、全体として、患者群では対照群に比べて変動が大きかった。これを分類してみると、患者群では①用量依存的に有意に症状悪化がみられた患者が1名、②有意差がみられないものの、用量依存的に悪化傾向がみられた患者3名、③用量依存的に有意な症状軽減がみられた患者2名、④用量と関係なく、特定の濃度で症状が有意に変動した患者2名に分けられ、対照群では①どの暴露条件下でも、暴露前後で症状に有意な変化がみられなかった対照3名、②有意差がみられないものの、用量依存的に症状が軽減がみられた対照1名に分けられた。しかし、全体の傾向をみるには、今後次の事項の実施が必要と思われる。

- 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、同一被験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との違いを明らかにするため、患者、対照ともに例数30名程度まで増やし、再解析を行う。

なお、他覚所見については、患者ごとに十分な説明が付けられる変動はなく、また、自覚症状との関連付けも困難であったが、NIROにおいて、波形の変動から、患者群との分類は概ね可能であった。