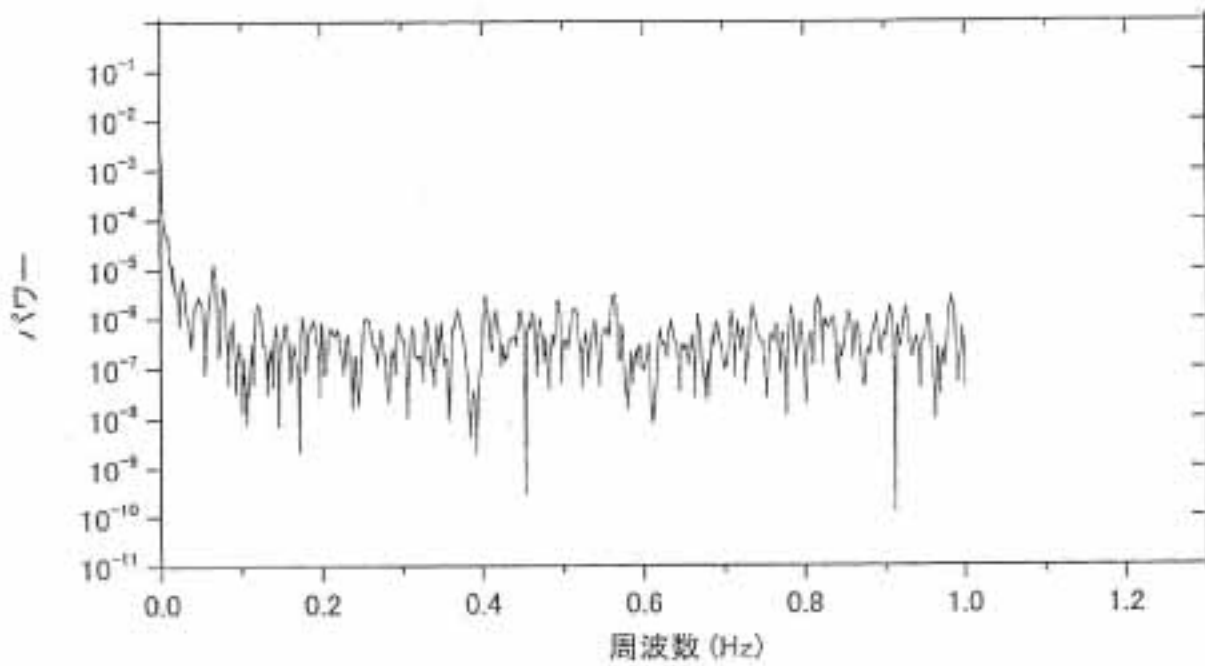
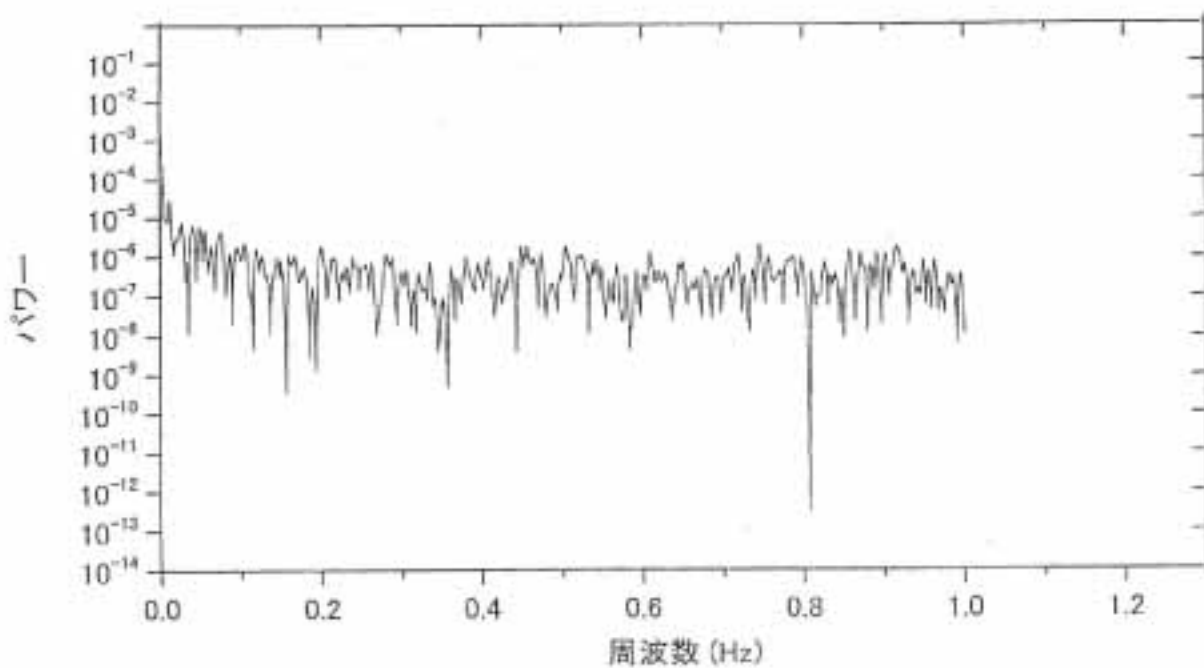


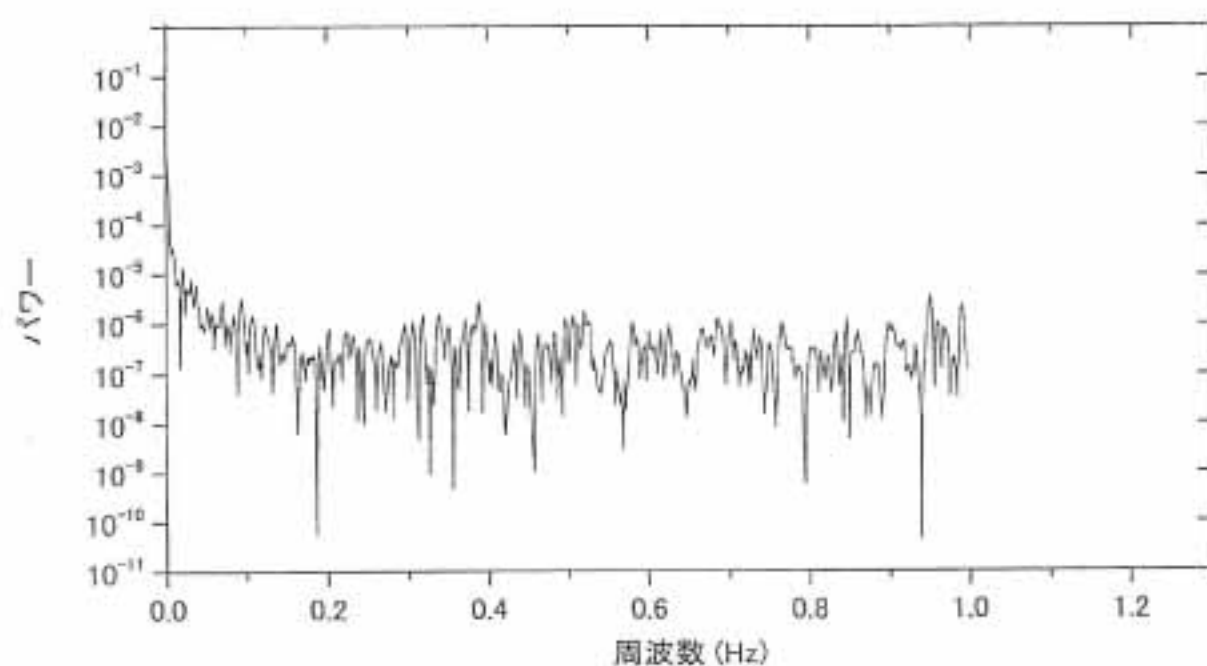
症例 15 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前 (頭)



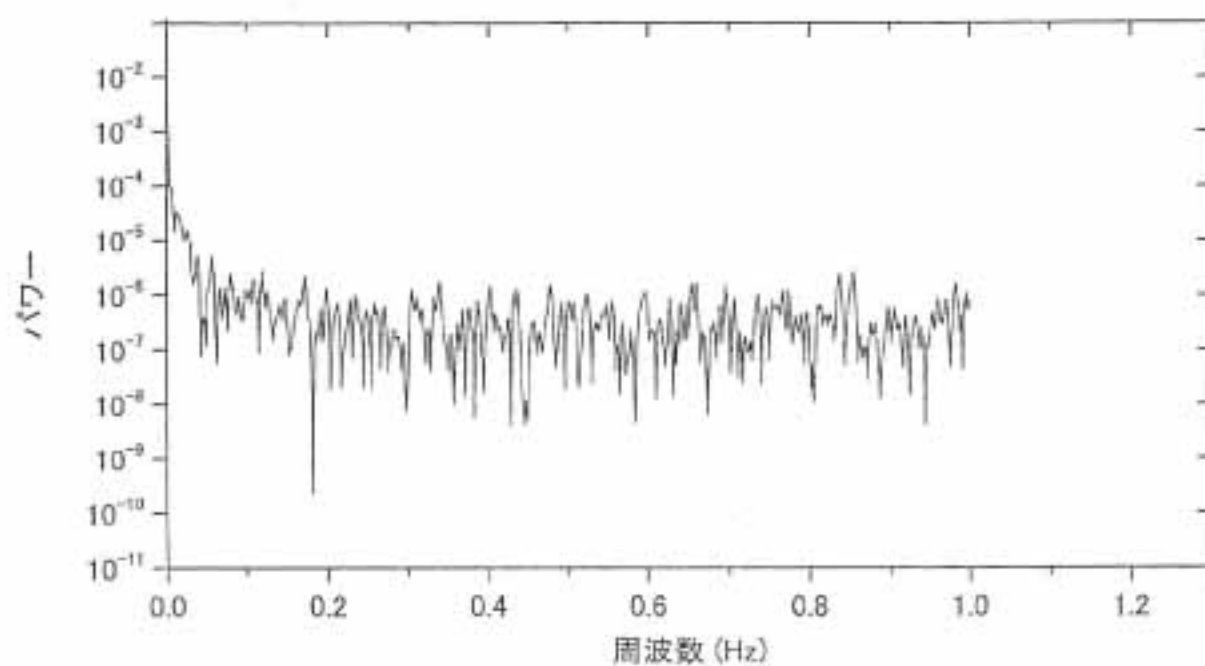
症例 15 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半 (頭)



症例 15 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



症例 15 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



## E . 症例ごとの検討

患者に個人差が大きく、また患者の化学物質に対する閾値も異なることが、さらに検査日毎にマスク除去が進み、さらに前日のガス負荷の影響も考慮に入れる必要もある。各症例毎に改めて検討を加えた。

### 1 ) 症例 1

2年前の発症である。外来診療時に、配偶者とも数時間の面談を行っているが、配偶者ともまったく問題ない。配偶者、二人の子供を含めて、体調はあまりよくない。血小板には異常はないが、鼻血が出やすい点は、子供でも同様である。印象的にはやや重症であり、精神的には不安定な状態であると思われた。そのために、ガス負荷試験を多少の不安をもって勧めた。

外来時一般血液検査で、MCV が高値を示していた。本症患者、特に女性患者ではMCV の高値がしばしば観察されている（遠乗秀樹：2002年臨床環境医学会抄録）。

自覚症状スコアではガス負荷直前後の愁訴の単純集計では、濃度依存的に愁訴の増大が認められている。またプラセボでは、負荷直後はスコアを上げていたが、1時間、2時間後にはスコアが低下していた。

体温はプラセボ負荷、ホルムアルデヒド負荷とも上昇がみられた。

瞳孔検査では、プラセボで CR に異常が出現している以外には、変動が認められなかった。

呼吸機能検査では、すべての項目にわたり測定値が低値を示していた。

NIRO では 40ppb に変動が見られていた。

環境コントロール施設に入院して3日間はかえって体調が不良となったが、4日目からは体の調子は非常によくなった。最初の3日間は両極反応の離脱症状が出現していたものと思われる。しかし、自宅に帰ってから翌日には鼻血、頭痛、筋肉痛、関節痛、顔面の腫脹、呼吸困難感などの症状が入院前より強く出だした。離脱後の刺激症状がさらに強く出現したものと考えられる。道路横断中にぼんやりしてしまい、交通事故になりそうで、警察の保護を受けた。非常に困った状態となってきた。夜間当院救急外来を受診。これら症状の回復に1週間を要した。現在グルタチオン、およびタウリンの内服を試験的に始めて、経過観察中である。

今後、二度とガス負荷試験は行いたくないとの感想であった。

### 2 ) 症例 2

設計士で、職場での空気汚染物質から4年前に発症したものと考えられるが、現在休職中で入院検査に応じてもらった。普通の設計士で、このような過敏な状態になったことには戸惑っている様子であった。しかし、自分なりに温熱療法などをすでに行っており、さらに初診以後も生活改善に積極的取り組んでいる。

外来時に、尿に潜血が認められていた。特に尿路系の疾患はない。尿に潜血を認めることが本症患者に多いとの報告がある（遠乗秀樹：2002年臨床環境医学会抄録）。

後日、検査初日がホルムアルデヒド負荷の感じがしたと述べていた。自覚症状は多

分にこの思い込みを反映している可能性がある。初日のプラセボ負荷直後では、スコア 41 の増加であった。しかし、その後自覚症状のスコアは急速に低下していた。一方 8ppb、40ppb とも、負荷終了後もスコアの減少が少ないままであった。本来の身体への影響はプラセボよりもホルムアルデヒド負荷が影響を示しているとも思えた。自覚症状調査の統計処理の難しさを示していた。

体温はプラセボおよび 8ppb では負荷後に低下、40ppb では負荷後に軽度上昇を示していた。

瞳孔検査では負荷後にまったく変動は生じなかった。

呼吸機能検査ではピークフロー、V50、V25 とも低値であった。外来検査では白血球分画、IgE には特に異常はない。

NIRO では 8ppb に変動がみられている。自覚症状では 8ppb が最も悪化を示している。このような NIRO の結果と、自覚症状スコアとに一致が見られるかどうか、今後注意していく必要がある。

入院検査終了帰宅後は、しばらく頭がボーとしていたとのことであった。

### 3) 症例 3

平成 12 年発症の患者である。症状は現在多少落ち着いて来ているという。外来検査時に、この患者にも尿に潜血が認められている。精神的には非常に抑制がとれている、診療しやすい患者であった。

自覚症状では、プラセボ、8ppb 負荷いずれも 1 時間後にスコアの上昇を認め、40ppb 負荷では、負荷直後にスコアの上昇を認めている。その意味で、判定でホルムアルデヒド反応陽性とした点には、多少の不満が残っている。

体温はすべての負荷で上昇を示していた。

瞳孔検査では、自律神経の変動がプラセボを含めたすべての負荷検査で認められるという、ガスに陽性反応を示しているとは言いにくい患者であった。

呼吸機能検査では、ピークフロー、V50、V25 とも低下しており、末梢性の気道閉塞の傾向が認められていた。外来受診時には、IgE、好酸球とも正常範囲であった。

NIRO 検査では、8ppb 負荷でゆらぎに異常が出現していた。

入院検査終了しての帰宅後も問題なく経過した。

### 4) 症例 4

平成 12 年度の入院検査患者で、なお休職加療中のために、本年度も入院ガス負荷試験に応じてくれた。過去 1 年間に点滴、酸素補充療法により自覚症状は非常に好転しており、顔の表情も非常に明るくなっていた。下肢末端の知覚障害も軽減し、肝機能も正常化している。

自覚症状では、差はわずかであるが、用量依存性にスコアの増加を認めた。しかし、入院ガス負荷試験は自覚的には今回は前回に比べて非常に楽であり、あまり刺激されたような感じがなかったとのことであった。しかし、40ppb 負荷夕刻より頭痛が出現し、後日の診療では、40ppb 負荷日を見事に言い当てていた。

瞳孔検査ではプラセボで反応せず、8ppb で最も強く反応を示しており、いまだ自律

神経の不安定性が存在していることを示していた。また、負荷試験で自覚症状は少なかつたとはいえ、負荷後の変動は、今年の瞳孔反応とまったく同じ変動を示しており、基本的には前年度と同じ自律神経の不安定状態にあることを示していた。

NIRO 検査では、8ppb でゆらぎが出現しており、瞳孔検査と同傾向を示していたと言える。

#### 5 ) 症例 5

実家が工務店であり、幼少期より軽い障害が存在していたものと思われる症例である。

外来受診時の印象は、非常に落ち着いており、発症後の経過が長いために、自分自身で環境や自己をコントロールすることに慣れている感じであった。

自覚症状総スコアの変動は軽度であったが、一応用量依存性に増加を示していた。自覚症状は 2 時間後にはすべてほぼ消失していた。

スパイロメーターによる呼吸機能検査では、すべてにわたって、強い気道閉塞を示していた。しかし患者にとっては、呼吸器症状はなかった。また、アレルギー体質ではあるが、血液検査では、IgE、好酸球の上昇も認められていない。

瞳孔検査による自律神経機能検査でも、変動がほとんど認められず、自覚症状の軽さを裏付けていた。

NIRO 検査でも、変動は認められず、非常に反応が少なかったことを裏付けていた。

#### 6 ) 症例 6

極めて普通の印象の患者である。平成 13 年 2 月に入院加療をしたことにより、体調が非常によくなったことから、今回のガス負荷試験に応じてくれた。

自覚症状総スコアでは特に特徴的な反応は認められなかった。

一方瞳孔検査では、プラセボでは変動を示さず、ホルムアルデヒドにより変動を示していた。

呼吸機能検査では、本患者も末梢性の気道閉塞を示していた。

NIRO 検査でも負荷による変動はなかった。

症例 4 もそうであったが、積極的な入院治療を行うと、反応が鈍くなるようである。

#### 7 ) 症例 7

本患者の外来時瞳孔検査では、典型的な cholinergic pupil で、副交感神経優位の反応を示しており、今回の負荷試験はホルムアルデヒドであったが、本来は有機リン殺虫剤負荷試験を行いたい患者であった。

入院 2 日目に口角にヘルペス出現(プラセボ負荷日)した。空気清浄室に入院して、体調の変動をきたしたものと思われた。すなわち、両極反応(bipolar reaction)の離脱症状が強く現れたものと思われた。

自覚症状総スコアではプラセボで非常に強い増大を示し、ホルムアルデヒド負荷では軽度の反応を示した。

一方瞳孔検査では、プラセボに反応せず、8ppb、40ppb には軽度の変化を示してい

た。

呼吸機能障害は軽微であった。

NIRO では、プラセボ、40ppb ホルムアルデヒドで変動を示していた。

#### 8 ) 症例 8

実験室勤務の常識的な人物である。女性で化粧品が使えないという状況に至っている。また、食物アレルギーも併存しているようである。

自覚症状の総スコアでは、一応プラセボより、ホルムアルデヒドがスコアの上昇が大きかった。

スパイロメーターでの異常は非常に軽微であった。

瞳孔検査では、プラセボおよび 40ppb で変動を示しており、判定には利用できない症例であった。

NIRO ではすべての負荷検査で変動が認められなかった。

#### 9 ) 症例 9

自覚症状スコアでは、すべての検査日で負荷前の値はほぼ同じと非常に安定していた。プラセボ負荷ではむしろスコアは減少し、ホルムアルデヒド負荷では用量依存性にスコアが上昇していた。

スパイロメーター検査結果での異常は軽微である。

瞳孔検査では、プラセボで軽微な変動を示したが、8ppb 負荷では著明な変動を示した。40ppb ではまったく変動を示さなかった。

NIRO 検査では、プラセボ負荷で変動があり、ホルムアルデヒド負荷では変動は認められなかった。

#### 10 ) 症例 10

本人は化学物質曝露で皮疹が出やすい、子供はアトピー性皮膚炎という体質である。

入院 3 日目朝に左膝下に小さな紅斑出現( 2 日目 40ppb ホルムアルデヒド日)。入院 4 日目、5 日目では変化なく、むしろ徐々に消退へ向かった。この発疹は記載時刻の関係もあり、また軽微であったために、症状スコアには反映されていない。発疹は医師が確認している。

自覚症状スコアでは、プラセボでは減少、ホルムアルデヒド負荷では用量依存性に増大を示した。

呼吸機能では末梢性の気道閉塞を示していた。

瞳孔検査では、プラセボでは変動なく、ホルムアルデヒドで変動を示した。

NIRO ではプラセボで変動せず、8ppb、40ppb とともに変動を示していた。

すべての検査で、プラセボに反応せず、ホルムアルデヒドに反応を示すという、理想的な患者であった。

入院 5 日間で、空気清浄の影響か、体調が非常によくなった。帰宅後も相当楽になった。今後も機会があれば、入院検査をしたいとのことであった。

### 1 1 ) 症例 1 1

大学で化学物質曝露で記憶力低下をきたすという。現在は就学継続に難渋している状況である。今回のスパイロメーターでは異常は軽度であったが、大学で呼吸困難をきたした時には、機能低下が存在していたとのことである。

自覚症状は非常に激しかった。

入院 2 日目のブース検査 ( 40ppb ホルムアルデヒド負荷 ) 後にフラフラとなる。情緒的に不安定となり、検査中に泣き出す。辛うじて検査を終了する。ブース検査 6 時間後に、大腿部に紅斑出現。

入院 3 日目はなお頭痛が残る。ブース検査後涙が目にとまる。なんとか検査可能。6 時間後に大腿部に紅斑さらにも出現。( 8ppb ホルムアルデヒド負荷日 )

入院 4 日目は特に異常なく負荷終了 ( プラセボ ) 。紅斑は出現せず。

問診票では、上記症状通りの用量依存性のスコアを示している。プラセボでは、出現した症状が、速やかに消失している。一方、ホルムアルデヒド負荷では、症状は持続する傾向を示していた。

瞳孔検査では、プラセボで変動を示さず、8ppb、40ppb では変動を示している。

NIRO では、プラセボ、8ppb、40ppb ホルムアルデヒド、すべてで変動が見られなかった。

問題は帰宅後 1 週間以上にわたり頭痛が出現した。退院時には、特に頭痛を訴えていなかったために、この頭痛は清浄空間から一般汚染空間へ出た時の刺激作用と考えられる。いずれにしろ、2 度と入院負荷検査はしたくないとのことであった。

### 1 2 ) 症例 1 2

すべての負荷検査前の自覚症状スコアが他の症例に比べて異常に高い。しかも、日によって変動が激しい。

予測とはまったく逆に、プラセボで一番症状の悪化をきたした。負荷前のスコアも他の症例に比べて異常に高い。また、この症例では、プラセボ負荷が順番では最初の日の負荷であった。プラセボ負荷では、他のホルムアルデヒド負荷に比して、終了後には、脈拍数は最も低下し、最高血圧も最も低下している。

瞳孔検査でも、プラセボが最も変動が強い。プラセボ負荷終了後に、A1 が減少しているが、負荷前に異常緊張で散大していた瞳孔が、負荷終了により緊張が解けて、縮瞳を示したと言える。

これらの結果は、この症例では、負荷初日に異常緊張が生まれていたと考えざるを得ない。

NIRO では、40ppb 負荷で変動が認められている。

いずれにしろ、このような過度に緊張を示しやすい症例では、負荷に慣れを生じさせた後でないと、正確な影響が検知出来ないと言える。また、化学物質負荷により生じる自覚症状の変化が、ガス負荷に対する緊張感以上の刺激時にのみ、初めて異常が検出出来ることとなる。

### 13) 症例 13

この患者でも尿に潜血が認められている。

自覚症状スコアが、すべての負荷前に、症例 12 と同様に異常に高い。しかし、負荷前のスコアとしてはいつも一定の値を示しており、症例 12 のような、負荷日による激しい変動は示していない。その意味では、検査の信頼性が高いと考えられる。プラセボでは、スコアの高値は、負荷直後も変動をせず、一定の値を示していた。8 ppb、40ppb とほぼ同じスコアの上昇を示している。

瞳孔検査では、プラセボで変動なく、他のホルムアルデヒド負荷では変動を示していた。

NIRO のフーリエ解析では、40ppb 負荷で変動が認められている。

以上の結果は、全体としても一貫性のある結果と言えた。

### 14) 症例 14

本症例は皮膚症状を中心に発症しており、好酸球の増加も、本症例がアレルギー疾患と本態性多種化学物質過敏状態との境界線上に位置していることを示している。また、喫煙習慣から逃がれていない点でも、一般的な本態性多種化学物質過敏状態とやや異なる点もある。自覚症状スコアがすべて比較的低い値を示しているのは、自覚症状スコアが本態性多種化学物質過敏状態解析のために準備されたためであろう。しかし、スコアは確実にホルムアルデヒド負荷で上昇を示し、プラセボではむしろ低下していた。

瞳孔検査では、プラセボでは変動なく、用量依存性に変動が大きいと考えられた。

NIRO では 40ppb 負荷でのみ変動が認められた。

以上からは、総合的にみると、一応用量依存的に変動が出現していると考えられた。

### 15) 症例 15

この症例も尿に潜血が認められている。

自覚症状スコアで 40ppb 負荷で上昇を認めている。負荷前のスコアがやや不安定であるが、スコアの上昇から、表ではホルムアルデヒド反応は陽性とした。

瞳孔検査では、プラセボで変動なく、8ppb、40ppb で変動を認めている。

NIRO 検査では、すべての負荷で変動を認めなかった。

入院検査後には特に身体不調を残したという事はなかった。

### 16) 小 括

個々の症例を検討してみると、自覚症状スコアの結果とはやや異なった側面が見えてくる。

症例 4 はスコアに記載されていない頭痛が 40ppb 負荷後に出現しており、スコアのプラセボとホルムアルデヒド負荷との僅少差以上の変化が起きていると考えられ、前年度報告書と同様の結果が出ていると考えられる。

症例 7 はホルムアルデヒド負荷試験が当を得ていたかどうか、疑問が残ったままの例であった。



症例 10、11 はスコアが遅発性の症状出現を拾い得ていないことを示していた。  
今後、自覚症状スコアのみでなく、負荷試験後にも個々の症例について細かく症状を記載して、検討の対象とすべきと考えられた。

## 4 . 考察

本態性多種化学物質過敏状態の発症機序、本態、さらにはその存在についてさえなお議論が続けられている。本研究は前年度（平成12年度）の研究を踏まえて、検査対象患者数を増やし、微量化学物質負荷による患者の症状誘発を確認するために行われた。また、出来得る限り前年度患者の再入院検査を行う予定であったが、前年度負荷試験後の体調不良や家庭の都合で、一人のみが可能であった（症例4）。

本年度の対象患者には前年度に比して男性が多い。女性は家事の都合で入院検査を受けづらいのに対して、男性で実質的に就業不能となっている患者にとっては入院検査を受けることが容易であったためである。また、室内空気の指針値が設定されてから、シックハウス症候群の患者が外来の印象として多少軽症化してきたことも一因かも知れない。すなわち、主婦が家庭に長時間滞在してシックハウスの被害者になることがやや少なくなっているからかも知れない。

負荷試験による自覚症状の誘発の検討結果は単純な総スコアの集計では、今回のみでみれば、ホルムアルデヒド負荷が、プラセボ負荷に比べて悪化を示す症例が多かったと言える。しかし、前年度の集計と合わせてみると、その差はあいまいなものとなり、微量化学物質負荷が患者の自覚症状を悪化させているという十分な証拠を提出するには不十分なものと思われた。

さらに、統計処理を行い群間比較した結果は、負荷前にすでに群間に有意差がしばしば認められた。この結果は、本態性多種化学物質過敏状態患者は非常に不安定な状態にあり、群間比較を行うことの難しさを示し、単純な前後比較が判定に有効であることを示唆した。

この問題は、患者は負荷後に症状は速やかに出現することが多い反面、一旦出現した症状の消失には、患者によっては長期を要すること（図C-2）、また環境コントロール施設に入室することにより、一種の離脱症状を呈し、日々に体調が変動していくことによるものと思われる。

また、前年度と、本年度の両年度の負荷試験を行った症例4（前年度症例7に相当）は、スコアの単純集計上では、負荷物質に正確な対応を示していないが、後日診療時に、40ppb 負荷後約6時間後の頭痛の出現から、見事に40ppb 負荷日を言い当てている。現在のわれわれの知り得ている患者の症状の発現に対する情報がまだ不十分で、問診スコアをさらに改善すべきか、また、さらに長時間後のスコアを記録する必要性を示唆していると思われた。

また、今回の調査で妥当な結果が得られた症例などについても、自覚症状スコアの項で述べたように、1～2か月後の近い期間で、再度同じ条件の試験を施行し、今回得られた結果が、個人の反応としては特異的なものであるか、一貫した結果が得られるかどうかを確認する必要があると思われた。

一方、他覚的検査では、これら患者の状況に多くの示唆を示す情報が得られた。すなわち患者がガス負荷に対して非常に緊張をもって臨んでいることである。プラセボ負荷終了後、ホルムアルデヒド負荷後ともに、血圧は低下し、脈拍数は低下する傾向を示している。このことは、化学物質負荷により引き起こされる異常が、化学物質負

荷試験に対する緊張からの反応より強い時にのみ変動が検出され得ることを示している。一方体温は、プラセボ負荷試験後に低下する患者が多いのに対して、ホルムアルデヒド負荷では、特に 40ppb 負荷では体温低下例が少なく、むしろ上昇する例がやや多かった。このことは、ホルムアルデヒド負荷により何らかの緊張を引き起こし、負荷検査後も緊張が持続していることを示していると思われた。

呼吸機能検査では、本態性多種化学物質過敏状態患者の末梢性気道閉塞を示す結果が前年度同様に再度確認された。今後の診断の一助となると思われた。

瞳孔検査では、ほぼ前年度同様の結果が得られた。症例 4 について言えば、負荷による変動が昨年とまったく同様であったことは驚きであった。この患者の自覚症状は改善しているとは言え、さらに長期の観察が必要と思われた。しかし、群間比較では、負荷前から群間に差が認められるという、すなわち患者の状態が日によって差が生じているという、非常に不安定な状態にあることが判明した。今後の調査法の設定および解釈に注意が必要である。

NIRO の基線の動揺は、サンプリング時間を 0.4 秒として、本態性多種化学物質過敏状態患者判定には利用しがたいことが判明した。サンプリング時間は短いほど、beat 信号のような周波数の一つの波の遅れを拾いこむことが少なくなるために、今後も出来るだけサンプリング時間の短い測定が望ましいと思われた。

NIRO 検査でのゆらぎ検討のためのフーリエ解析結果は、一応の結果を示しているが、ブラインドで行ったとは言え、判断者の主観的判断であるために、今後の判定のためには、結果の数値化が求められる。

本態性多種化学物質過敏状態患者の多様性と、不安定性のために、今回は個々の症例についての負荷後の検討を加えた。その結果は、患者によっては、遅発性に症状が出現していたり、また自覚各症状スコアに出現していない症状も出ていた。すなわち、全体を一群として扱う統計処理とは異なった側面を示していた。今後の統計処理と同時に、個々の症例検討の重要性が浮上した。いずれにしろ患者の内容は非常に変化に富んでおり、生活に困惑している人達がいることには間違いない。

今後の問題点として浮上してきた点を以下に記すと、

- ・ 個々人によって反応が安定しているかどうかを確認すること。
- ・ 個人内の変動を中心に見るべきであり集団で処理しない方がよいかもしれないこと。その意味で、自覚症状スコア記入とともに患者の詳細な自覚症状を記録していくことが必要である。
- ・ 負荷前後の変動が比べやすい患者がいることから、その患者については今後も調査対象として考慮に入れておくべきであること。その意味で再入院検査を早い時期に繰り返してもよいこと。
- ・ 化学物質に対する閾値が個々人により異なっている可能性があること。
- ・ 40ppb、8ppb を比較して用量依存性にこだわって調査する意味があるのか、さらに 40ppb、8ppb 負荷に出現しないウィンドウ効果があるかも知れないことについても考慮すること。

- ・患者によっては自覚症状の一部が変動したり、患者によっては自覚症状全体に変動を示す例があることに注意すること。

以上、本年度の調査研究では、本態性多種化学物質過敏状態の存在を明確に確定するには、また、患者診断のための一定した臨床検査所見を確立するには、なお至らなかった。しかし、本態性多種化学物質過敏状態患者が種々な身体症状を有し、不安定な状態であることの方角性はつかみ得たと思われ、また問題点も浮上してきた。さらに次年度には方法を新たに組み立て直し、調査を進める必要があると考えられた。