

平成 12 年度

**本態性多種化学物質過敏状態
の調査研究報告書**

平成 13 年 3 月

財団法人 日本公衆衛生協会

目 次

1) 目 的	1
2) 調査研究班	1
3) 調査研究	3
I. 二重盲検法による微量化学物質暴露試験	3
概要	5
1. 目的	11
2. 方法	11
3. 病歴	25
4. 結果	38
(1) 自覚症状スコア	38
(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	158
(3) 電子瞳孔計検査結果	167
(4) 呼吸機能検査結果	222
5. 考察	226
6. おわりに	231
II. マウスの動物モデルに関する研究	233
概要	235
吸入曝露装置および曝露条件	237
研究者及び研究協力者名簿	243
1. 低濃度長期曝露の脳-神経系への影響についての検討	245
1-1 低濃度のホルムアルデヒドに長期曝露されたマウス嗅上皮 の形態学的解析	247
1-2 低濃度のホルムアルデヒドを長期曝露の脳-神経系への影響について - 視床下部と下垂体からのホルモン産生に関する研究 -	255
1-3 脳内海馬での情報処理変化の検索および脳波の周波数解析	267
2. 低濃度長期ホルムアルデヒド曝露の免疫系への影響についての検討	313
2-1 低濃度長期ホルムアルデヒド曝露の免疫系への影響についての検討	315

2-2 呼吸器での好中球、肥満細胞、杯細胞等の挙動や気道上皮細胞・ 鼻粘膜上皮細胞での損傷についての形態学的検索 -----	342
3. 低濃度長期曝露の行動毒性への影響についての検討 -----	349
4. 血液生化学検査と生物学的マーカー -----	361

本態性多種化学物質過敏状態の調査研究

1) 目的

近年、環境中に存在する微量な化学物質による環境汚染や人体汚染が大きな社会問題となっている。とりわけ、シックハウス症候群に代表され、その関連性が指摘されている本態性多種化学物質過敏状態（いわゆる化学物質過敏症）については、不確実な点が多いものの、科学的知見の収集を急ぐ必要がある。

そこで、本調査では、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、本格的に二重盲検法を実施することで、本病態が化学物質に誘発されるかされないかを検証する。

また、平成10年度の報告で課題に挙げられていた「モデル動物を利用した非アレルギー性の過敏状態の発症機序の検討」を実施することで、メカニズムの解明を図る。

なお、調査に当たっては、専門家からなる検討会を設置し、その指導助言を受けるものとする。

2) 調査研究班

班長	大井 玄	国立環境研究所長
班員	相澤 好治	北里大学医学部衛生学公衆衛生学教授
	荒記 俊一	産業医学総合研究所長
	安藤 正典	国立医薬品食品衛生研究所環境衛生化学部長
	浦野 紘平	横浜国立大学大学院環境情報研究院教授
	久保木富房	東京大学医学部附属病院分院心療内科教授
	竹中 洋	大阪医科大学医学部耳鼻咽喉科教授
	土屋 悦輝	工学院大学工学部応用化学科講師
	西岡 清	東京医科歯科大学皮膚科学教授
	橋本 信也	国際学院埼玉短期大学副学長
	藤巻 秀和	国立環境研究所環境健康部生態機能研究室長
	吉村 健清	産業医科大学産業生態科学研究所臨床疫学教授
	鈴木 達夫	(社)北里研究所医療環境科学センター長
	宮田 幹夫	(社)北里研究所北里研究所病院臨床環境医学センター部長

3) 調査研究

1. 二重盲検法による微量化学物質暴露試験

二重盲検法調査結果概要

1. 目的等

本病態が化学物質によって誘発されるか否かを検証するため、インフォームドコンセントを十分に行った人に対して暴露室内で原因物質と思われるガスを暴露し、自覚症状、検査所見の変化が暴露濃度と相関するか否かについて実験を行った。

2. 方法

(1) 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20～40歳までの患者群8名及び健常対照群4名とした。

※ Cullenの定義：1987年に米国のCullenにより、次の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。現在も多くの国々でこの定義が利用されている。

- ① 環境因子曝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曝露により症状が誘発され、曝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曝露により症状が生じること
- ⑥ 極めて低濃度の曝露により症状が誘発されること
- ⑦ 通常的身體機能検査では症状を説明できないこと

(2) ガス暴露の条件

患者群の問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：11名及びトルエン：1名とした。なお、健常対照群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*（0ppb）
（設定濃度は、WHO指針値80ppbの1/2及び1/10）
- 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）
（設定濃度は、WHO指針値260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の1/2及び1/10）

なお、これらのガス暴露は1日1物質、10分間とした。

※ プラセボ：患者が暴露したガスに対象化学物質が含まれていない状態。一般に医薬品等の効果を評価する場合の対照薬として、二重盲検法に用いる。

(3) 検査項目および実施方法

化学的清浄空間を有する病室に入院する期間は、すべて5日間とした。マスクING除去のために、入院第1日目はガス暴露は行わず、一般検査のみを行った。

<入院第1日目>

- 問診、呼吸器内科専門医による診断基準への該当の有無確認、精神科専門医による精神疾患の鑑別
- 一般全身検査、血液検査、心電図、呼吸機能検査、胸部X線検査、一般眼科検査、神経眼科検査

<入院第2、3、4日目>

(i) ガス暴露前

- 自覚症状記入票への記入
自覚症状の記入様式は、国内外で報告されている自覚症状を参考に25項目を選定し、暴露前後で被検者が「ない」から「最も強い」までの100mmのvisual analog scale に自由にプロットするように設定した。その症状の程度をミリメーターで表し、スコア化した。なお、自覚症状記入票の回収時には、患者が記載した内容の妥当性を第三者の医師が確認した。
- 一般全身検査、呼吸機能検査、電子瞳孔検査

(ii) ガス暴露中

- 前頭部の血流を示す酸化ヘモグロビン量を近赤外線レーザー酸素濃度計 (Ne-ar Infrared Oxygen Monitor; NIROと略, NIRO Monitor DU 浜松ホトニクス社) で測定。酸化ヘモグロビン量は血流量を示唆しており、変動はストレッサーによるautoregulationの変調によるものと考えられ、低下は血流量の低下を表し、その原因は自律神経系の乱れが考えられる。

(iii) ガス暴露後

- 自覚症状記入票への記入
- 一般全身検査、電子瞳孔検査、呼吸機能検査

<入院第5日目>

退院前検査として以下の検査を行う。

- 自覚症状記入票への記入
- 一般全身検査、呼吸機能検査、電子瞳孔検査

3. 結果・考察

患者群及び対照群とも暴露期間中にガス臭を含むすべての臭いを感じていないことを確認している。

(1) 自覚症状

プラセボ（ガスなし）よりもガス暴露により自覚症状が悪化又はその傾向がみられた症例が4例、プラセボ（ガスなし）の方がガス暴露よりも症状悪化又は同程度であった症例が4例みられた。一方、対照群でも、プラセボ（ガスなし）で症状悪化した症例が1例みられた。

ア. 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、低濃度曝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：患者群1例

プラセボ曝露での症状変化 \leq 極低濃度曝露での症状変化 $<$ 低濃度曝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。

(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：患者群3例

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。

(iii) 用量依存的に有意な症状軽減がみられたグループ：患者群2例

(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：患者群2例

このうち1例は、曝露前からの症状が極めて強く、また曝露前後での変動の極めて大きかった。

なお、対照群では以下の2つのグループに分けられる。

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

(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：対照群1例

全体として、約半数の症例がガス暴露で症状の軽減がみられていたことや、プラセボを含め、曝露後に症状の軽減がみられていたことの解釈は、現時点では困難である。特に、実際に曝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、曝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、曝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るべきとの意見もあった。

イ. 患者群における症状変化

患者群をまとめてみた場合、患者群の曝露前と曝露後の症状変化は、いずれの曝露条件下でも認められなかった。

ウ. 症状ごとの患者、対照間比較

症状別に患者群、対照群を比較してみると、目・鼻の刺激、身体のだるさ以外の曝露後の症状に、患者群と対照群との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、低濃度曝露下で差

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。現在も多くの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。

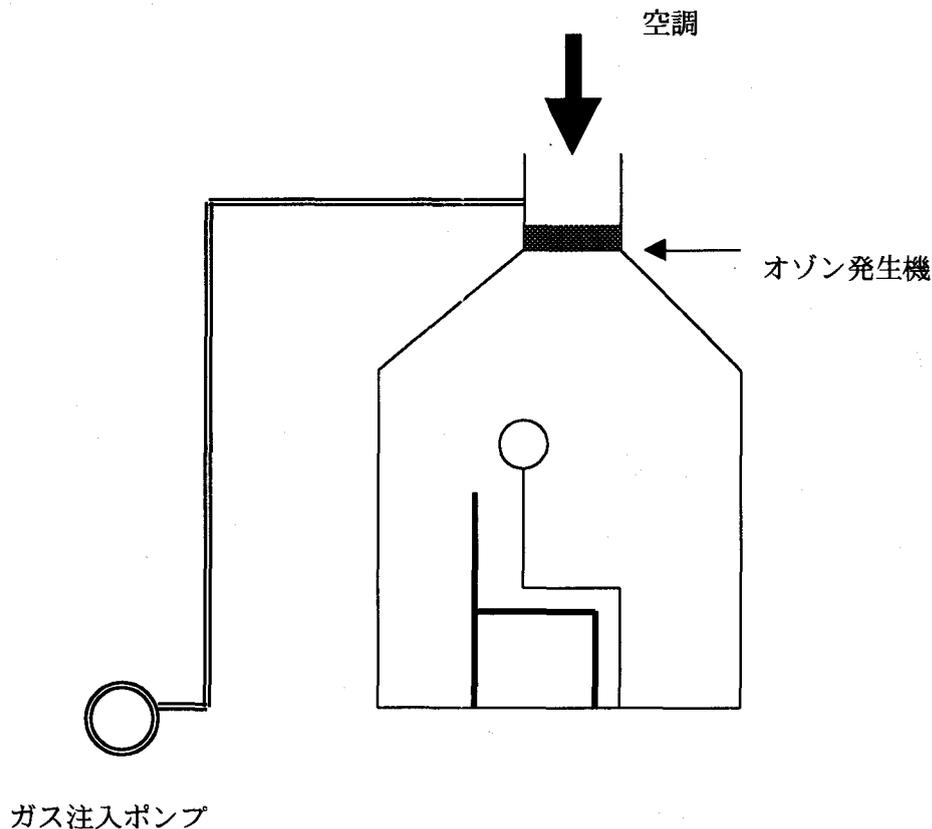


図1：ブース検査室（ガス暴露室）シンク効果のオゾン発生機による除去

(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：記載の症状が何も無い場合

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

表 1 - 3 : 実際のガス負荷後の症状記入例

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。

アレルギー科 130313
 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	0
筋肉の痛み： ない	-----×-----	最も強い	40
けいれん： ない	*-----	最も強い	0
こわばり： ない	-----×-----	最も強い	20
目・鼻の刺激： ない	-----*-----	最も強い	50
しみる感じ： ない	-----*-----	最も強い	50
舌がピリピリする： ない	*-----	最も強い	0
息苦しい： ない	*-----	最も強い	0
どうき： ない	*-----	最も強い	0
脈の異常： ない	*-----	最も強い	0
お腹の不快感： ない	*-----	最も強い	0
吐き気： ない	*-----	最も強い	0
気持ちが悪いく： ない	*-----	最も強い	0
頭がぼーとする： ない	-----×-----	最も強い	33
眠い、あくびが出る： ない	-----×-----	最も強い	13
いらだち気味： ない	*-----	最も強い	0
身体がだるい： ない	-----×-----	最も強い	10
意欲低下： ない	-----×-----	最も強い	11
頭の重い感じ： ない	-----×-----	最も強い	20
頭痛： ない	*-----	最も強い	7
めまい： ない	*-----	最も強い	0
ふらつき： ない	*-----	最も強い	0
発疹、かゆみ： ない	*-----	最も強い	0
口やのどの乾き： ない	-----*-----	最も強い	50
手足の冷たい感じ： ない	*-----	最も強い	0

その他の症状があればご記入ください。

()： ない |-----| 最も強い

(iii) 暴露後の自覚症状スコアから暴露前の自覚症状スコアを引いた値について、プラセボ、極低濃度暴露、低濃度暴露の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）により、症状スコアの解析を行った。

2) 全患者群における症状ごとの暴露前後比較と暴露後症状の3群比較自覚症状スコア上の各症状項目ごとに、全患者群の暴露前の症状スコアと暴露後の症状スコアを比較した。この比較を、プラセボ、極低濃度暴露、低濃度暴露の3つについて行い、症例全体では暴露後に有意な変化がみられる症状はどれか、その症状は暴露条件でどのように変わるのかについて解析した。有意差検定には、Wilcoxonの符号付順位検定を用いた。

また、各暴露暴露後の症状を3群間で比較し、暴露後の症状に暴露条件間の違いが認められるかについて検討した。有意差の検定には、Friedman検定を使用した。

3) 症状ごとの患者、対照間比較

各症状について、全患者群の暴露後の値と、全対照群の暴露後の値を比較した。有意差検定には、Wilcoxonの符号付順位検定を用いた。

なお、極低濃度暴露とは、ホルムアルデヒド8ppbあるいはトルエン26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 暴露を指し、低濃度暴露とは、ホルムアルデヒド40ppbあるいはトルエン130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 暴露を指すものとする。

(6) 検査項目および実施方法

化学的清浄空間を有する病室に入院する期間は、すべて5日間とした。マス킹除去のために、入院第1日目はガス暴露検査は行わず、一般検査のみを行った。

<入院第1日目>

- 問診
- 一般全身検査
(体温、血圧、末梢血酸素飽和度検査を含む)
- 血液検査 (リンパ球分画等を含む)
- 心電図
- 呼吸機能検査 (フローボリューム、%肺活量等)
- 胸部X線検査
- 一般眼科検査
- 神経眼科検査

・電子瞳孔検査

暗順応を繰り返して、4回の一過性の光刺激による瞳孔の反応を赤外線モニターで測定した。4回の両眼測定、すなわち計8眼の測定を平均して検討した。測定波形の模式図と変数を図2に示す。そして、ガス暴露前後の各変数の有意差についてt検定と、Scheffeの多重比較検定を行った。

・眼球追従運動検査

・空間周波数特性検査等

- 呼吸器内科専門医による診断基準に該当するかの確認作業

○ 精神科専門医による精神疾患の鑑別

<入院第2日目>

(i) ガス暴露前

- 一般全身検査
(体温、血圧、末梢血酸素飽和度検査を含む)
- 自覚症状スコア票への記入
- 呼吸機能検査 (フローボリューム、1秒率、%肺活量等)
- 電子瞳孔検査

(ii) ガス暴露中

- NIRO測定

ガス暴露中、前頭部の血流を示す酸化ヘモグロビン、および還元型ヘモグロビン、総ヘモグロビン量を、近赤外線レーザー酸素濃度計 (NearInfrared Oxygen Monitor; NIROと略, NIRO Monitor DU 浜松ホトニクス社) で測定した。NIROの概念は図を参照されたい (図3-1, 3-2)。

すなわち、近赤外線レーザー光を右前額部より入射させ、入射部位より5cm離れた部位での反帰光の吸収スペクトルを測光、その吸収スペクトル曲線の波長の数点で吸収高光度を測定し、多次元方程式を立てて計算し、酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビン、総ヘモグロビン、および酸化チトクロームの相対値を算出する。

ガス暴露室に入室して安静を保ったのち、最初の5分間は無暴露で患者の安定を待ったのち、続いてガス暴露を10分間行うが、徐々にガス濃度を上げ、8分前後で設定濃度に到達する。ガス暴露中止後も引き続き8分間在室して、記録した。

実際の測定波形を図3-3に示す。今回対象患者とは別の35歳女性の患者への8ppbホルムアルデヒド暴露試験の結果である。上段が右前頭部、下段が対照に置いた右前腕の記録を示している。横軸は時間 (分)、縦軸は相対量を示している。赤線が酸化型ヘモグロビン (O2Hb)、黒線が総ヘモグロビン (cHb)、青線が還元型ヘモグロビン (HHb)、黄線が酸化チトクローム (CtOx) 量を示している。横軸のZは基線ゼロ合わせ、1が8ppbホルムアルデヒドガス暴露開始、2がガス暴露中止を示している。この例では、ガス暴露により、脳の酸化ヘモグロビンおよび総ヘモグロビン量は同じように下方へ動いている。簡略を図るために、以後の図ではこの赤線、すなわち酸化型ヘモグロビン (新鮮血流) のみを提示し、影響の程度を示すこととする。なお、すべての患者の酸化チトクロームには変動が認められなかったために、以後の記載では酸化チトクロームの記載は省略することとする。

患者群及び対照群の測定結果判定に際しては、ホルムアルデヒドについて、プラセボ、8ppb、40ppb (症例8では、トルエンについてプラセボ、 $26\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $130\mu\text{g}/\text{m}^3$) の検査結果を観察に便利のように、重ね合わせて示した (緑線がプラセボ、青線が8ppb、赤線が40ppb)。また、各測定時に基線が必ずしも一致しないために、ガス暴露開始の時点を中心に考えて基線を重ね合わせた。そのため

に三本の基準線が表示されるようになった。

横軸が時間（分）、縦軸が相対値である。横軸の1はガス注入開始、2はガス注入中止を意味している。

この酸化ヘモグロビン（新鮮血流）の変動の評価は、検査内容を知らない第三者に判定を依頼した。

なお、後頭葉、側頭葉の検査希望を募ったが、部分的にでも剃髪する希望者がなく、前頭部のみ測定となった。そのために、1チャンネルを右前腕背側部に置き、対照とした。何れのエレメントとも外光が迷入しないように周囲には黒色ゴム膜が装着されており、それを測定部位に弾力包帯で軽く圧着した。弾力包帯により脳血流には変動は見られないが、前腕部は弾力包帯の保温効果によると思われる、一定レベルまでの徐々の血流増加が認められた。

図2：電子瞳孔計の波形模式図と測定変数

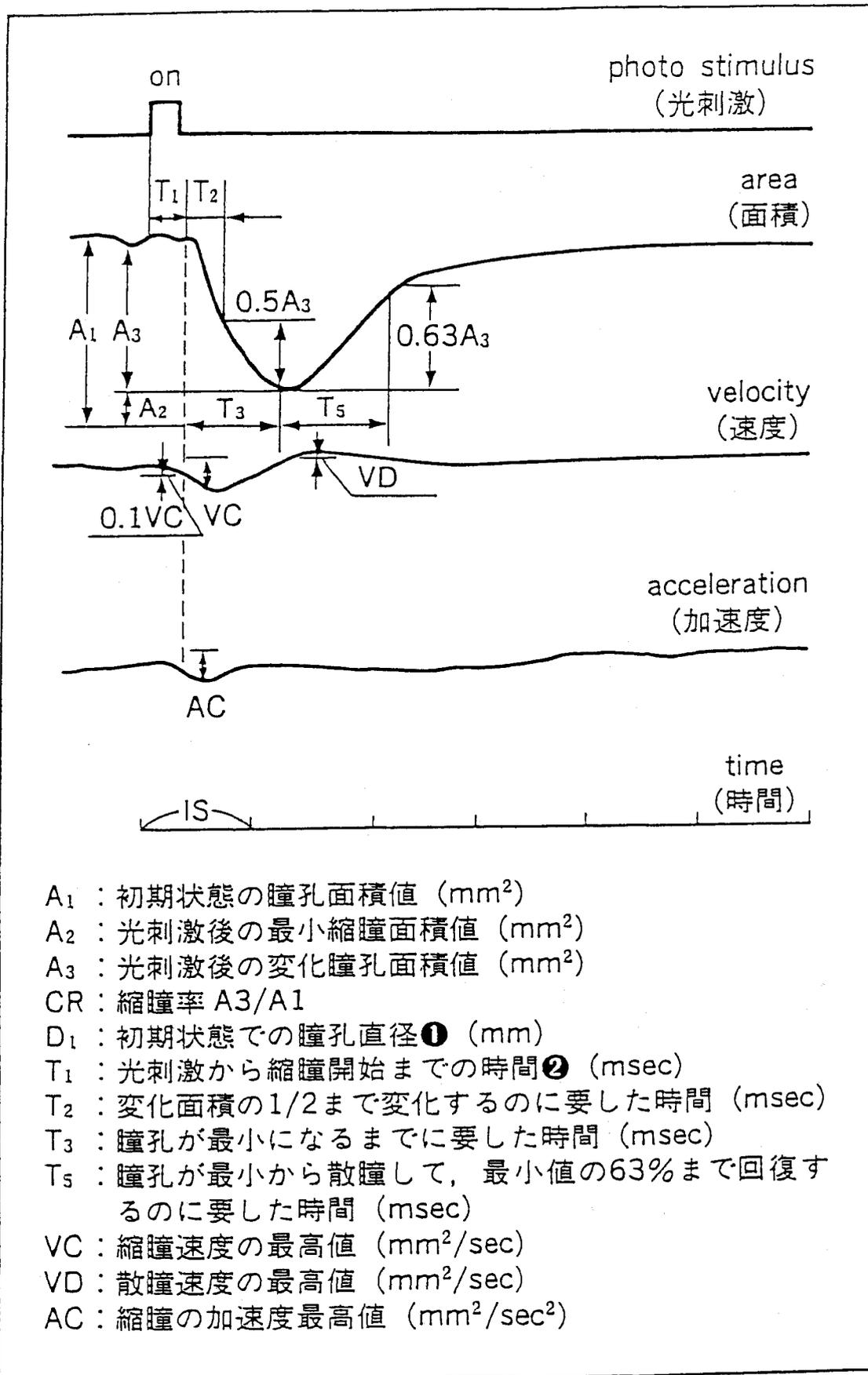
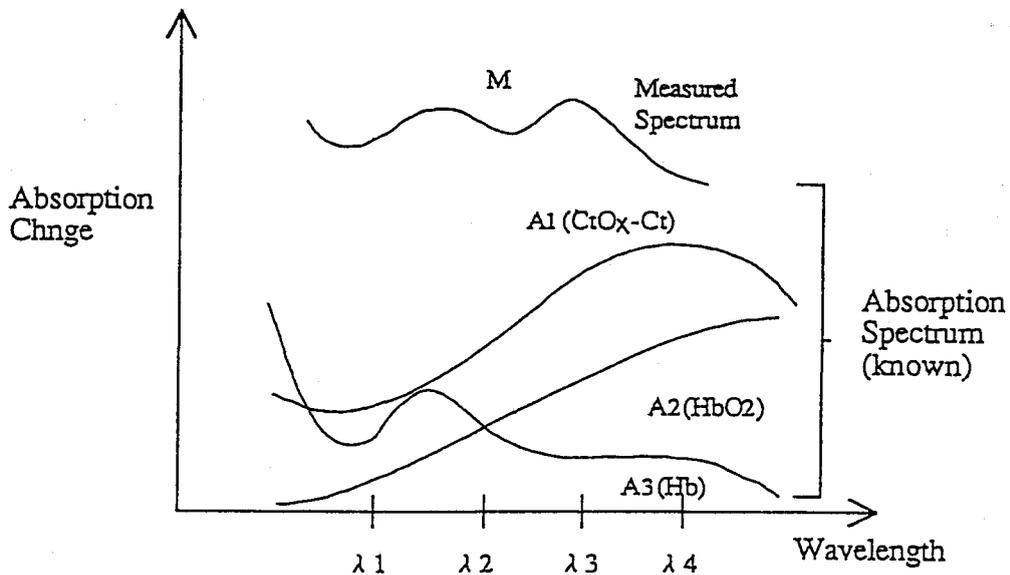


図 3 - 2 : NIRO 測光による各種成分の算出

反帰してくる光の吸収スペクトル (M) について、 λ_1 、 λ_2 、 λ_3 、 λ_4 の波長での吸光度の方程式を解けば、各成分の濃度を算出できる。



$$M=L(C_1 \cdot A_1+C_2 \cdot A_2+C_3 \cdot A_3)$$

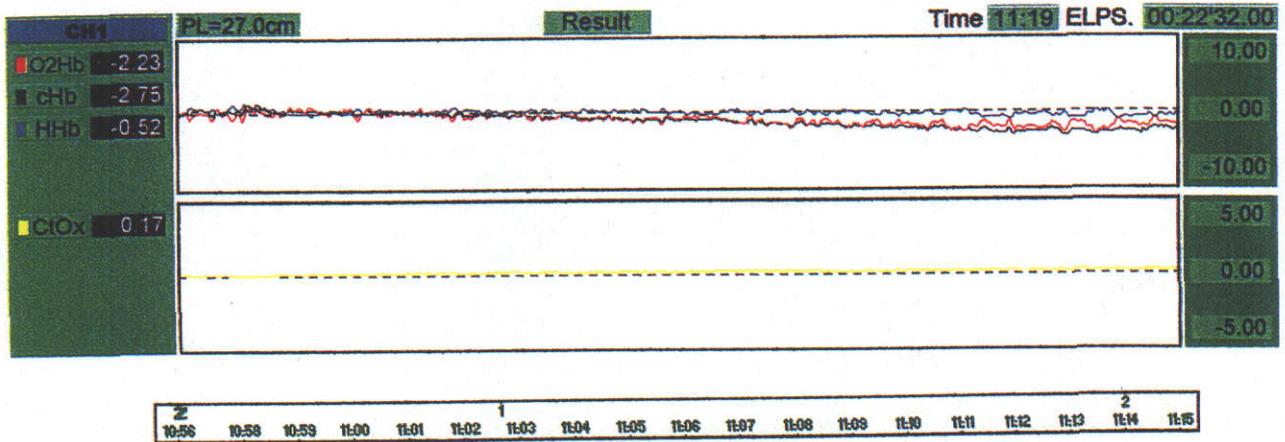
[C_1, C_2, C_3 : Concentration change
 L : Optical pathlength

Concentration changes (C_1, C_2, C_3) are calculated by the linear least squares curve-fitting method at four wavelength ($\lambda_1 \sim \lambda_4$)

図3-3：実際の右前頭部の NIRO 記録例

35歳女性

8ppb ホルムアルデヒド 10分負荷



(iii) ガス暴露後

- 一般全身検査
(体温、血圧、末梢血酸素飽和度検査を含む)
- 自覚症状スコア一票への記入
- 電子瞳孔検査
- 呼吸機能検査 (フローボリューム、1秒率、%肺活量等)

<入院第3日目、第4日目>

第2日目と同じ

<入院第5日目>

退院前検査として以下の検査を行う。

- 一般全身検査
(体温、血圧、末梢血酸素飽和度検査を含む)
- 自覚症状スコア票への記入
- 呼吸機能検査 (フローボリューム、1秒率、%肺活量等)
- 電子瞳孔検査

3. 病歴

① 患者 1 26歳 女性

初診：平成12年10月

主要症状：

息苦しさ、意識が定まらない、まぶたの腫れ、頭痛

現病歴：

平成12年4月に築6年の家を改装してから体調不良となる。木造一戸建てである。上記症状のほかに、のどや目の刺激感、うつな感じ、めまい、ピントが合いにくい、皮膚の乾燥感、皮膚が粉をふく感じ、生理痛などの症状である。息苦しい時には、夜間眠れなくなる。まぶたも全体に赤くなりやすい。情緒も非常に不安定になったと思う。その前の住宅が築15年で、居住歴1ヶ月で、これも改装住宅であった。結婚のための入居であった。その前は親の家で、約築20年で、約20年間居住。現在和室の畳の上で、布団で就寝。冷暖房は電気のみ。室内の風通しをよくすると、体調は安定している。

自宅内では、殺虫剤、芳香剤、漂白剤は使用していない。

徐々に空気の種々な汚れに敏感に反応して、症状の出現、悪化をきたすようになった。

主な反応する物質には、車の排気ガス、タバコの煙、殺虫剤、ガソリン、ペンキの臭い、香水、芳香剤、新車などを挙げることが出来る。飲食物には特に反応するものはない。仕事には支障をきたしているが、家事はなんとかこなせている。しかし、ガムテープ、ダンボール紙にも反応して、体調が不良となる。

職業は一般事務職で、事務所には空調は付いている。職業的に特に化学物質と接触す

ることはない。VDT作業は1日2時間程度である。

現在は専業主婦。それ以前は一般事務職。

現在はその住宅から引越しをして、築6年の中古、無改装のアパートに4ヶ月居住している。現在の住所は地方中型都市で、国道に250メートルとやや近い以外には、一般住宅街で、田畑がある程度。

これまでに、内科、心療内科等の受診を受けており、異常なしと言われている。

既往歴：

18歳の時にインフルエンザワクチンで高熱（39-40度）を発した。

22歳に胃炎を患った。

数年前からスギ花粉症が出現している。

家族歴：

配偶者はもともと喘息とアトピー性皮膚炎があったが、今回の改装と同時に症状は悪化した。

子供はない。

検査所見：

一般検査

扁桃発赤、腫脹あり。

頸部リンパ節腫脹なし。

神経学的検査異常なし。

神経眼的検査

視覚空間周波数特性検査で、視覚感度全周波数領域で感度著明に低下。

眼球追従運動は、特に垂直方向で、典型的な階段状波形を呈している。

瞳孔の対光反応による自律神経機能検査では、非常に不安定であることが判明したが、型分類は不能である。

一般臨床検査

IgE 633と高値を示す以外には、特記すべきものはない。

経過：

時に微熱、全身倦怠感、睡眠障害をおこしながら、経過してきている。夏カゼのように微熱や咳が治りにくい。また、皮膚炎が出やすくなった。肩こりも強い。

その後、徐々に精神的には落ち着いてきた。また、配偶者のアトピー性皮膚炎も軽くなってきた。

ホルムアルデヒドガス暴露試験希望で入院。

② 患者 2 34歳 女性

初診：平成11年4月

主要症状：

発汗異常、手、腕、背中の熱感と痛み、体温変動、手のかゆみ、頭痛

現病歴：

一般事務職員（ただし個室を有する高級事務職員）

1998年ごろより、上記の症状や、筋肉のこわばり、目やのどのしみる感じ、口の乾きやすさ、息切れ、脈のけったい感、胸部の不安感、心悸亢進、下痢便秘の繰り返し、集中力、記憶力、意欲の低下、疲れやすい、緊張しやすくなる、平衡感覚の喪失、手足のしびれ感、手足のチクチク感、手のかゆみ、生理時の不快感が出現。そしてこれらの症状は、車の排気ガス、タバコの煙、殺虫剤、ガソリン臭、ペンキ、床クリーナー、香水、芳香剤、マニキュア、新しいプラスチック、印刷インキ、ガムテープ、セロファンテープ、水道のカルキ臭、グルタミン酸ソーダ、抗生物質、アルコール性飲料により増悪するようになる。また、電話、パソコンおよびそのキーボードやパームレスト、机、テーブル、合成皮革、郵便物、じゅうたん、ウレタン塗装、マグネシウム合金、印字された紙などに接しても増悪する。

本症状発症の誘引と思われる具体的な原因を挙げることは困難であるが、症状出現の前にオフィスのレイアウトの変更で、古い布製のパーティションに囲まれたスペースで、大量のダンボール詰め印刷物と同居する期間が4ヶ月続く。1998年8月、再びオフィスのレイアウト変更となり、オープンスペースの場所へ移動したが、そのオフィスにダニが発生。週一回の割でダニ駆除剤撒布を続ける。また、防虫スプレーの多用、ダニ刺し傷のあとにドレニゾンフィルム多用。そのころに指先に水泡出現。歯科治療、旅行、仕事による過労などを挙げる事が出来る。さらに少し遡れば、1995年に鉄筋新築マンションに入居した。畳はなし。じゅうたんと敷き詰めてある。ベッドを使用。発症してから一人住まい。

食事量は減少し、体重も減少していた(以前は42~43kgあったが、現在は40.5~41kg)。業務はほとんど不能になっている。新しい家具、衣類の使用にも問題が生じやすい。趣味の旅行は行けなくなった。配偶者との関係は、このような体調になったために多少問題が生じやすいが、なんとかなっている。ただし、家事はほとんど不能になっている。

その後歯の治療薬剤を調べてもらったが、その内容は下記の通りである。

カルピタール

- 水酸化カルシウム
- ヨードホルム
- スルファチアゾール
- 塩酸パラブチル安息香酸
- ジエチルアミノエチル
- グアノフラシン

ベースセメント(ガラスアイオノマー系セメント)

- アミノシリケー
- 弗化カルシウム
- 酸化珪素
- 酸化アルミニウム
- 磷酸アルミニウム
- 弗化アルミニウム
- 弗化アルミニウムナトリウム
- ポリアクリル酸

5%ポリアクリル酸水溶液

これまで、不定愁訴が多いため、内科、精神科の間で、アッチへ行けとキャッチボール状態であった。しかし、身体的には特に異常所見は無いと言われていた。リウマチ因子はマイナスである。

湿疹は時々出現している。時々抗ヒスタミン薬を使用している。以前は寒がりだったのが、体が暑っぽい。ただし、検温では36.5度が平熱であるが、37度台になることもある。左半身に不快感あり。左手指が腫れあがることあり。口が乾く。夜中に咳が出ることあり。

医師は異常なしと言うが、皮膚が黒ずんできて、乾燥気味になってきた。

既往歴：

4歳で引越して、おたふくカゼに罹り、同時に鼻炎が発症し、治りにくくなる。
アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎と診断を受ける。スギ、ブタクサ、カモガヤ、オーチャドグラスに抗体あり。

小学生の時に鎌倉彫りにかぶれる

22歳 調理パンによるじんましん

29歳 乳腺炎

32歳よりダニによる痒疹

33歳 オフィスのダニによる痒疹が出現

口唇ヘルペスになりやすい

家族歴：

妹 アトピー性皮膚炎

母 子宮体ガン

子供はなし

初診時外来検査所見：

IgEの高値以外には一般臨床検査異常なし

一般神経学的検査異常なし

瞳孔の対光反応検査で自律神経失調

眼球の滑動性追従運動検査で、特に垂直方向の運動に階段状波形出現。肉眼的に分かるほどの階段状波形である。

視覚空間周波数特性は感度低下

経過：

生活指導により、体重増加をきたし、現在46kgまで回復。空気汚染物質を避けさえすれば、体調維持が可能となる。睡眠リズムも正常化してきた。冷え性も治ってきた。しかし、手の痛みと熱感が残っている。特に左手にその傾向が強い。本は少し読めるようになってきたが、スポーツ紙はまだ読めない。また、空気汚染物質に接触すると、その後で肩こり、頭痛などの症状は出る。自覚的には認識能力は改善している。

視覚空間周波数特性感度も徐々に正常に戻る。眼球追従運動も階段状波形は軽減。

ただし、瞳孔の対光反射による自律神経失調はなお続いている。

今回は入院ホルムアルデヒド暴露試験を行う。暴露前後の結果はまとめて後述する。

③ 患者 3 35歳 女性

初 診： 平成12年9月

主要症状：

不眠、微熱、倦怠感、筋肉痛、気道の乾燥感、動悸、気力の低下

現病歴：

職業は公立小学校教師。

平成11年11月ごろより、上記症状や、腹部膨満感、うつ状態、めまい、立ちくらみ、ピントが合いにくい、頭痛、生理時の不快感、悪心、息切れ、発疹が出現。今回以前でも、多少は、皮膚の乾燥感、生理時の不快感、気分的に落ち込みやすい、動悸しやすい、ノドの刺激感時々出現していた。しかし、今回体調不良となると同時に、車の排気ガス臭、タバコの煙、殺虫剤、除草剤、ガソリン臭、シンナー臭、床ワックス、香水、トイレの芳香剤、アスファルトの臭い、オーデコロン、油性インク、接着剤、ペンキ、樟脳、新しい家具、パーマー液の臭い、水道のカルキ臭に耐えられなくなり、それらのもとと接触すると、症状が悪化するようになった。また、X線造影剤を使用して、体調不良となってしまった。現在、香水などの化粧品は使用出来ない。睡眠障害のために、時に睡眠剤を使用している。

食事は普通。勤務作業は以前の半分ぐらいの量しかこなせなくなっている。また、家事も非常に支障をきたしている。

特定の発症原因については、患者本人は自信をもって言えないが、平成11年11月の校舎の修理と同時に体調は不良となっている。フィニシャーや接着剤が修理に際して多用された。ただし、症状は仕事のストレスが貯まると、やはり悪くなる。また、職場の勤務体制の変動も一因になっているかもしれない。

既婚で、子供2名。2世帯住宅に居住。両親、および夫との人間関係にはまったく問題はない。ただし、義父、義母の部屋に入ると、症状は悪化する。

現在の住宅は築8年目。一戸建てで、重量鉄鋼住宅。学生時代は新築マンションに2年居住。結婚直後は実家で新築に1年居住、その次は嫁ぎ先で新築に1年居住であった。新築家屋に連続して入居したこととなる。

既往歴：

胆嚢ポリープ

急性腎盂炎

突発性低音難聴

スギ花粉症

食物アレルギー（はまち、魚肉ソーセージ等）

外来時検査所見：

一般臨床検査異常なし

瞳孔の対光反応検査で自律神経失調

眼球の滑動性追従運動検査で、特に垂直方向の運動に階段状波形出現。肉眼的に分かるほどの階段状波形である。

経 過：

生活の改善で、夜間の覚醒がなくなった。睡眠薬から足が洗えた。まぶしさは残って

いる。版画を刷ったら、眠りがおかしくなった。

今回の入院暴露試験はホルムアルデヒド暴露を行う。暴露前後の結果はまとめて後述する。

④ 患者 4 33歳男性

初 診： 平成12年4月

主要症状：

頭痛、耳鳴り、微熱が出やすい、声がかすれる

現病歴：

4年前に新築住宅に入居した両親の許へ通っているうちに、徐々に体調不良となり、上記症状が出現してきた。時々微熱は37度前後が出現。体調不良が目立ち出したのは、1年前からである。その他、胸の違和感、筋肉痛、関節痛、口がうまく回らない、目のチカチカ感、吐き気、集中力の低下、脱力感、無気力、下痢、腹痛、いらいら感、が出現してきた。首のリンパ節の腫れも時に出現。疲れやすく、まぶたが二重になりやすくなった。タバコの煙、洗剤、溶媒（ジエチルエーテルなど）、細菌検査用の培地の粉末を吸い込んだ時、ホルムアルデヒド、防腐剤、防蟻剤、車の排気ガス、サインペン、香水、芳香剤に接触すると体調が不良となる。自分の住居は築30年のワンルームで、1年前から住んでいる。その部屋では体調不良となることは少ない。その前の住居は、築7年で、半年居住、その前は、築30年で9年間居住。以前はこのような変な症状はまったくなかった。

途中、昨年1月に市立札幌病院でCRPのやや高値を指摘された。現在は正常化している。

既往歴：

5年前に自然気胸

腎臓結石

顎関節症

家族歴：

兄、および母親も新築住宅に入ってから、不定愁訴を呈するようになっている。

職業歴：

大学卒業後は食品製造の事務職員

検査所見：

臨床検査

尿、血算、生化学検査、心電図には異常なし。

一般検査

扁桃リンパ細胞増加。

胸部異常なし

神経学的検査

膝蓋腱反射、アキレス腱反射やや亢進

神経眼科学的検査

電子瞳孔計検査で、著明は自律神経失調

眼球追従運動検査で、滑動性追従運動に、特に垂直方向に階段状波形を示す。

ホルムアルデヒド暴露試験を希望して入院。

⑤ 患者 5 34歳女性

初診：平成13年3月

主要症状：

皮膚搔痒感、頭痛、吐き気、めまい、無気力、苛立ち

現病歴：

職業は看護婦

平成11年6月ごろより上記症状をはじめ、肩凝り、のどや目の刺激感、動悸、生理痛が出現してきた。引き金と考えられる因子としては、その少し前に、新築の開業医勤務となり、外来、手術室および病棟勤務を平行して行っていることである。手術室勤務では、ガス滅菌操作（エチレンオキサイドガス）、手術助手を行う。当直も行っており、当直室は新築の臭いが強い。

症状を悪化させる因子としては、線香、車の排気ガス、ガソリン、シンナー、タバコの煙、殺虫剤、床ワックス、香水、新車などである。ガーデニングが趣味であるが、現在は一切殺虫剤、除草剤は使用していない。

暖房は外部排気型の石油ストーブ。繊維柔軟材は使用していない。化粧品はほとんど使えない。ガーデニングが趣味であったが、出来なくなってしまった。

症状は気温、湿度が上昇すると悪化する。

住宅は築22年の木造一戸建て住宅で、居住歴はそこに22年。それ以前の住宅は築20年前後の一戸建てに12年くらい住んでいた。

配偶者や、近親者とのトラブルはない。

既往歴：

刺身で蕁麻疹が出たことがある。

スギ、ヒノキの花粉症あり。

ラテックスアレルギーあり。

検査所見：

臨床検査

尿、血算、生化学検査、心電図には異常なし。

一般検査

咽頭、胸部異常なし。

神経学的検査

異常なし。

神経眼科学的検査

電子瞳孔計検査で、著明は自律神経失調

眼球追従運動検査で、滑動性追従運動に、特に垂直方向に階段状波形を示す。

視覚空間周波数特性検査で、感度低下が認められた。

経過：

生活指導により、体調は一応維持できている。反応する化学物質は増加傾向にある。なんとか勤務は可能であるが、しかし、勤務はつらい。勤労意欲はそれでも少しずつ戻ってきた。

神経眼科的検査所見は改善してきていない。

ホルムアルデヒド暴露検査希望で入院。

⑥ 患者 6 30歳 男性

初診：平成13年1月

主要症状：

頭痛、目の痛み、体がだるい、息苦しい

現病歴：

初診 平成13年1月12日

新築の木造一戸建に入居。カーテンレールを取り付け中に頭痛、目のチカチカ感出現。風邪もひきやすくなった。寝室はフローリングでベッド。しかし、一番長くいる部屋は和室の畳の部屋。症状はフローリングの部屋の方が悪くなる。殺虫剤ガスの発生器も使用している。

室内ホルムアルデヒド濃度測定では120ppbであった。そのために現在はその家に住んでいない。

最近、車の排気ガス、タバコの煙、ガソリン、ペンキ、オーデオロンの臭いが嫌いになり、頭痛が出たりする。カゼを引きやすくなった。また、治りにくい。咳も出やすくなった。鼻血が出やすい。

仕事には支障はない。

職業は会社運転手

既往歴：

アレルギー疾患なし。

家族歴：

子供二人。両人とも原因不明であるが、落ち着きがなくなった。上の子供には発疹が出だした。

検査所見：

一般臨床検査

特記すべきことなし。

神経学的検査

異常なし

神経眼科学的検査

電子瞳孔計検査で自律神経失調（副交感神経優位）。

眼球追従運動では、垂直方向の滑動性追従運動に障害。

ホルムアルデヒド暴露試験を希望して入院。

⑦ 患者 7 33歳男性

初 診： 平成11年6月

主要症状：

めまい、吐き気、頭痛、体がだるい、発疹が出やすい

現病歴：

職場は2×4住宅のパネル製作現場で、その切削作業に従事してから、徐々に体調が不良となっていたが、H10年2月頃より上記症状が出現してきた。作業対象木材には、防虫、防腐剤が圧入してある。自宅は築10年での中古住宅で、8年前から住んでいる。転居時には体調には特に変化はなかった。自宅寝室は普通のフローリングの部屋で、布団で寝ている。暖房は外部排気型の石油ストーブと、マキストーブを併用している。

総合病院で中毒症として加療中。肝機能の低下も指摘されている。

途中から微量の殺虫剤に接触しても症状の悪化をきたすようになってきた。

発症後、平成10年7月に北里大学病院の眼科の化学物質過敏症外来を受診し、中毒と化学物質過敏症の中間あたりとの説明を受ける。他覚的所見としては、電子瞳孔計検査による瞳孔の対光反応異常、視覚感度の低下、眼球追従運動障害が認められている。平成11年6月から、北里研究所病院受診となる。

既往歴：

スギ花粉症以外には特記すべきものなし。

外来時検査所見：

一般臨床検査で赤血球の軽度増加、GOT、GPT軽度上昇。

アキレス腱反射軽度亢進。ストッキング型の知覚障害。Romberg軽度陽性。神経眼的検査；瞳孔の対光反応検査による自律神経失調。眼球の滑動性追従運動に階段状波形混入。視覚感度障害あり。

平成12年7月17日に40ppbのホルムアルデヒド暴露試験を行う。頭重感、

めまい、頭痛が出現。NIRO検査で血流のユラギが出現。血流低下はなし。

経 過：

生活指導を行う。加療を続けることにより、ふらつきの自覚、他覚検査とも、大幅に改善してきている。加療内容は、グルタチオン、ビタミンC、ビタミンE、セルシンである。

全身状態は徐々に改善し、ストッキング型の知覚低下は左足拇指の軽度低下まで回復。GOT、GPTは時に軽度上昇を示すが、ほぼ正常化してきている。

しかしなお、筋肉関節痛、気道粘膜の刺激症状、動悸、集中力、記憶、気力の低下、めまい、頭痛、皮膚炎を起こしやすい状態は続いている。また、体調不良となると同時に敏感になるが、殺虫剤、除草剤などに反応して、症状の増悪をきたす。しかし他の化学物質には特に敏感ではない。

ホルムアルデヒド暴露試験希望で入院。

⑧ 患者 8 33歳男性

初診：平成12年7月7日

主要症状：頭痛、咽頭痛、胸痛

現病歴：

平成10年年7月末に仕事でポリウレタン樹脂を使って作業をして、1週間目ぐらいから頭痛、吐き気、目の充血、咽の痛みで仕事を休む。当時使用していた化学物質は多くを挙げることが出来るが、その主なものは、アセトン、ポリエステル樹脂、ホルムアルデヒド、ベンゼン、塗料、シリコン、硬化剤、シンナーなどがある。ポリウレタン樹脂使用までは、そのような症状は無かった。その後リフォーム後の部屋に入ると気分が悪くなったり、また、今まで平気だった有機溶剤や樹脂などにより、のどの痛み、頭が痛くなる様になった。筋肉痛、関節痛、なども出現してきた。また、香水、ガソリン臭、バスクリナー、芳香剤、オーデコロンにも反応を示す。またコンクリート型枠用の合板で作った大きい箱の中に入ったら、目が開けられないくらい痛くなった。その後、空気の汚れには注意しているが、現在でも慢性的にのどが痛くなったりする。また動悸が当たりする。しかし類似した状況でも、症状が出ないこともある。

既婚である。家庭内は特に問題はない。

昨年6月からは喫煙は中止した。

現在の住居は築20年の木造住宅で、改装なく1年間居住。その前は新築の木造一戸建てに、6年間住んでいた。

内服薬は使用していない。

職業歴：

FRP (fiber reinforced plastics ガラス繊維で補強したプラスチック) によるレブリカを作成する業務。一種の造形業である。

既往歴：

6年前に腎臓結石。手術はしていない。

アレルギー疾患なし。

家族歴：

配偶者にやや類似した症状が出現している。子供（一人）には問題なし。

検査所見：

一般臨床検査

初診時、GOT39、GPT95の値以外には、特記すべきことなし。

神経眼科学的検査

電子瞳孔計検査で自律神経失調。

眼球追従運動では、垂直方向の滑動性追従運動に障害。

治療経過：

その後生活指導を受けて、症状は相当改善してきており、動悸は消失、頭痛、筋肉痛は軽減してきている。平成13年には、GOT正常、GPT56となっている。電子瞳孔計検査でも、自律神経失調はほぼ正常化している。

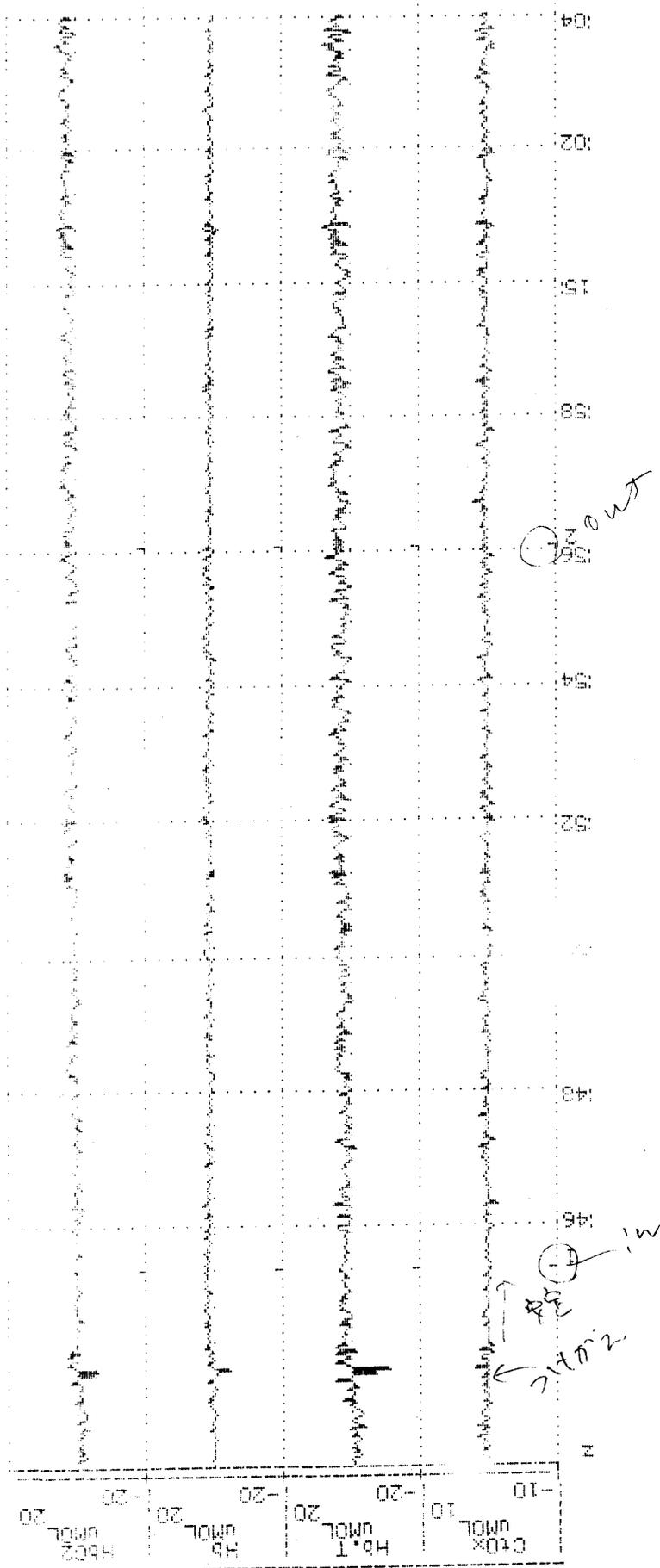
経過観察中にホルムアルデヒド暴露試験を行った。その際のNIROの結果を図4に示す。今回と異なる古い機種での血流検査であり、40ppbのホルムアルデヒド暴露により、基

線に大きな変動が生じている。検査機がコンピューターと接続されていず、感度を上げる限界があり、酸化ヘモグロビン量のゆるやかな減少は確認出来ていない。また、患者がホルムアルデヒドガス暴露を事前に知っているために、二重盲検法ではない。自覚症状は頭の重い感じが出現していた。

今回はトルエンについてはそれほど敏感に反応するわけではないが、トルエン臭も好きでないので、トルエンガス暴露試験を希望。

図4：患者8の過去における40ppbホルムアルデヒド負荷記録

In がガス負荷開始、out はガス負荷中止を、HbO2 は酸化ヘモグロビン、Hb は還元型ヘモグロビン、Hb.T は総ヘモグロビン、CtOx は酸化チトクロームを示している。ガス負荷開始とともに、HbO2 の動揺（ゆらぎ）が著明となっている。



⑨ 対照 1 22歳男性

生活歴：

医療衛生学部学生。

3年前に化学実験を行った以外には、特に化学物質との接触なし。実験時に症状なし。

その他特記すべきことなし。

既往歴：

3年前に両大腿部内側に時々皮疹がでたが、現在は出ていない。

⑩ 対照 2 23歳女性

生活歴：

医療衛生学部学生。

4年前に化学実験を行った以外には、特に化学物質との接触なし。実験時の自覚症状なし。

その他特記すべきことなし。

既往歴：

特記すべきことなし。

⑪ 対照 3 21歳女性

生活歴：

医療衛生学部学生。

4年前に化学実験を行った以外には、特に化学物質との接触なし。実験による症状の誘発はなかった。

その他特記すべきことなし。

既往歴：

小学生5年生まで両膝裏にアトピー性皮膚炎。現在はなし。

⑫ 対照 4 24歳女性

生活歴：

医療衛生学部学生。

4年前に化学実験を行った以外には、特に化学物質との接触なし。実験中に悪心、頭痛などの自覚症状なし。

その他身体症状に特記すべきことなし。

既往歴：

特記すべきことなし。

以上の患者および対照健常者の概略は表2に示した。

表2 患者および健常対照者の概要

	年齢	性	特記事項
患者			
1	26	女	一戸建ての改装。H12年4月頃発症。
2	34	女	新築マンション入居と、オフィスの防ダニ処理。H10年頃発症。
3	35	女	校舎修理。H11年11月頃発症。
4	33	男	新築住宅。H9年頃発症。
5	34	女	新築医院勤務。H11年6月頃発症。
6	30	男	新築一戸建。H12年6月頃発症。
7	33	男	パネル建材切断作業。H10年2月頃発症。
8	33	男	ポリウレタン樹脂作業。H10年頃発症。
対照			
1	22	男	既往に皮膚発疹
2	23	女	特記事項なし
3	21	女	小学生5年までアトピー性皮膚炎
4	24	女	特記事項なし

4. 結果

今回のガス暴露試験で、ガス暴露終了時に看護婦はガス臭を感じたかどうかを常に聞き取っており、その結果、患者群および対照群ともガス臭を含むすべての臭いを感じてはいなかった。

患者群の診断基準合致の判定では、症例7が、中毒の後遺症としてでも扱える症例であり、本態性多種化学物質過敏状態の診断に入れてもよい境界型との判定を受けていた。また、精神科専門医の診断でも、全員精神病患者ではないと診断された。以下に検査項目ごとに考察を加える。

(1) 自覚症状スコア

各症状におけるガス暴露試験前後でのスコア差の合計、すなわち暴露後の総スコアから暴露前の総スコアを差し引いた値を表3に示した。なお理解の便のために、ガス暴露順でなく、ガス濃度順に示した。また、個々の症状項目についての解析と、各種の統計解析結果は、本症状スコアの項の終わりに、一括してまとめた。

A. 総スコア差の比較

総スコアのみについて述べる。

(i) 患者1について

40ppbホルムアルデヒド暴露で-600と最も症状の軽減が認められ、8ppbでも症

状の症状の軽減が認められたが、その程度は-50と軽く、プラセボの症状の軽減は-340と、40ppbと8ppbのちょうど中間の変化であった。なおこの患者では他の患者に比べて、ガス暴露前からのスコアが非常に高いのが特徴であった。また、暴露前後の変動を足すと、40ppbで2308、8ppbで2649、プラセボで2842となり、さらに図で自覚症状の変化をみると、他の被検者に比較して極めて大きな変動を示していた。

(ii) 患者2について

40ppbでスコアは38と軽度の悪化を示し、8ppbでは-9と軽度の症状の軽減、プラセボでは-57と症状の軽減が認められ、用量依存的な症状悪化が認められた。基準となるガス暴露室入室前のスコアは平均的なものであった。

(iii) 患者3について

40ppbホルムアルデヒド暴露ではスコアが39程度の軽度の悪化であったのに対し、8ppbでは242、プラセボでは231と症状の悪化を示しており、用量依存的な症状軽減傾向がみられた。

(iv) 患者4について

40ppbで-82と症状の軽減を示していた。8ppbでは症状の変動はまったくなく、プラセボガス暴露前では60と軽度の悪化を示しており、用量依存的な症状軽減がみられた。の値が、8ppbの折にはほとんど自覚症状なしという、特異な結果であった。

(v) 患者5について

40ppbで症状スコアは71と悪化が認められた。一方8ppbおよびプラセボではそれぞれスコアは-80、-75と症状の軽減が認められており、用量依存的な症状増悪傾向がみられた。

(vi) 患者6について

症状変動の図でも分かるように、スコアの変動はわずかであったが、40ppb暴露では症状スコア4、8ppb暴露でスコア26と症状の悪化が認められた。プラセボではまったく変動を示さなかった。ただ、この患者では、基準とすべき暴露前の症状が非常に軽い点の特徴であった。

(vii) 患者7について

40ppb暴露によりスコア-590という著明な症状の悪化が認められた。8ppbでは-30と軽い症状の軽減が認められ、プラセボでは13という軽い症状の悪化が認められており、用量依存的な症状軽減がみられた。

(viii) 患者8について

トルエン $130\mu\text{g}/\text{m}^3$ で31と症状の悪化を、8ppbでは18と軽度悪化を示していた。プラセボでは-1とほぼ変化を示さなかった。全体としての変動幅は少なかったが、用量依存的に症状増悪がみられた。

(ix) 対照1について

全体の変動は少なかった。40ppbホルムアルデヒド暴露で-10、8ppbで16、そしてプラセボで-10のスコアを示した。暴露前の値は当然健常者のために、低い値を示していた。

(x) 対照 2 について

全体の変動は少なかった。40ppbで-8、8ppbで13。そしてプラセボで-7のスコアであった。暴露前の値は低く、また症状の変動はわずかであった。

(xi) 対照 3 について

ガス暴露、プラセボとも、まったく症状を示さなかった。

(x ii) 対照 4 について

40ppb暴露で-91と、8ppbでは-53と症状の軽快を示した。一方プラセボでは77と症状の悪化を示した。この対象者は健常者であるが、暴露前に100前後の症状を示していた。

表3 症状スコアー

(負荷後-負荷前)の値で、+は症状の悪化を、-は症状の軽快を示す。

患者	ホルムアルデヒド		備考
	40ppb	8ppb	
1	-600 (854 - 1454)	-1 (1299 - 1350)	-340 (1251 - 1591)
2	38(256 - 218)	-9(273 - 282)	-57(302 - 359)
3	39(138 - 99)	242(274 - 32)	231(419 - 188)
4	-82(88 - 170)	0 (3 - 3)	60(131 - 71)
5	71(170 - 99)	-80(48 - 128)	-75(322 - 397)
6	4(29 - 25)	26 (44 - 18)	0 (15 - 15)
7	590 (920 - 330)	-30 (222 - 252)	13 (379 - 366)
		トルエン	
8	130 μ g/m ³	26 μ g/m ³	アラセボ
	31(66 - 35)	18(58 - 40)	-1(76 - 77)
対照	40ppb	8ppb	アラセボ
1	-10 (42 - 31)	16 (39 - 23)	-10 (18 - 28)
2	-8 (0 - 8)	13 (18 - 5)	-7 (0 - 7)
3	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)
4	-91 (54 - 145)	-53 (80 - 133)	77 (166 - 89)

40ppb負荷時はカゼ気味

患者1 40ppb 暴露後

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。

6

アレルギー科 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	-----X-----	最も強い	
関節の痛み：ない	-----*-----	最も強い	50
筋肉の痛み：ない	-----*-----	最も強い	50
けいれん：ない *	-----	最も強い	0
こわばり：ない *	-----	最も強い	0
目・鼻の刺激：ない	-----X-----	最も強い	73
しみる感じ：ない	-----X-----	最も強い	78
舌がピリピリする：ない *	-----	最も強い	0
息苦しい：ない	-----X-----	最も強い	58
どろき：ない *	-----	最も強い	0
脈の異常：ない *	-----	最も強い	0
お腹の不快感：ない *	-----	最も強い	0
吐き気：ない *	-----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない	-----X-----	最も強い	30
頭がぼーとする：ない	-----X-----	最も強い	72
眠い、あくびが出る：ない	-----X-----	最も強い	8
いらだち気味：ない *	-----	最も強い	0
身体がだるい：ない	-----X-----	最も強い	68
意欲低下：ない	-----X-----	最も強い	64
頭の重い感じ：ない	-----X-----	最も強い	55
頭痛：ない *	-----	最も強い	2
めまい：ない	-----X-----	最も強い	7
ふらつき：ない *	-----	最も強い	2
発疹、かゆみ：ない	-----X-----	最も強い	62
口やのどの乾き：ない *	-----X-----	最も強い	88
手足の冷たい感じ：ない *	-----	最も強い	0
その他の症状があればご記入ください。			
(肩がこる)：ない	-----X-----	最も強い	

患者1 プラセボ後

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。

アレルギー科 130221

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 |-----| X |-----| 最も強い

関節の痛み：ない |-----| X |-----| 最も強い

筋肉の痛み：ない |-----| X |-----| 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 |-----| X |-----| 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 |-----| X |-----| 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 |-----| X |-----| 最も強い

気持ちが悪い：ない |-----| X |-----| 最も強い

頭がぼーとする：ない |-----| X |-----| 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 |-----| X |-----| 最も強い

意欲低下：ない |-----| X |-----| 最も強い

頭の重い感じ：ない |-----| X |-----| 最も強い

頭痛：ない |-----| X |-----| 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。

()のうちに ()：ない |-----| X |-----| 最も強い

74
74
0
0
0
0
96
0
0
0
80
80
97
0
0
88
90
91
77
50
50
50
100
0

患者2 8ppb 暴露前

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。

アレルギー科 130131

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	-----x-----	最も強い	
関節の痛み：ない	-----x-----	最も強い	65
筋肉の痛み：ない	-----x-----	最も強い	79
けいれん：ない *	-----	最も強い	0
こわばり：ない	-----x-----	最も強い	10
目・鼻の刺激：ない	-----x-----	最も強い	9
しみる感じ：ない *	-----	最も強い	0
舌がピリピリする：ない *	-----	最も強い	0
息苦しい：ない *	-----	最も強い	0
どうき：ない	-----	最も強い	0
脈の異常：ない *	-----	最も強い	0
お腹の不快感：ない *	-----	最も強い	0
吐き気：ない	-----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない *	-----	最も強い	0
頭がぼーとする：ない *	-----	最も強い	0
眠い、あくびが出る：ない	-----x-----	最も強い	9
いらだち気味：ない *	-----	最も強い	0
身体がだるい：ない	-----x-----	最も強い	12
意欲低下：ない *	-----	最も強い	0
頭の重い感じ：ない *	-----	最も強い	0
頭痛：ない *	-----	最も強い	0
めまい：ない *	-----	最も強い	0
ふらつき：ない *	-----	最も強い	0
発疹、かゆみ：ない	-----x-----	最も強い	80
口やのどの乾き：ない	-----x-----	最も強い	9
手足の冷たい感じ：ない *	-----	最も強い	0

その他の症状があればご記入ください。

()：ない |-----| 最も強い

患者2 8ppb 暴露後

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。

アレルギー科 130131

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

患者2 プラセボ前

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。

アレルギー科 130130

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	-----x-----	最も強い	
関節の痛み：ない	-----x-----	最も強い	69
筋肉の痛み：ない	-----x-----	最も強い	69
けいれん：ない *	-----x-----	最も強い	0
こわばり：ない	-----x-----	最も強い	67
目・鼻の刺激：ない	x-----	最も強い	9
しみる感じ：ない	x-----	最も強い	10
舌がピリピリする：ない *	-----	最も強い	0
息苦しい：ない *	-----	最も強い	0
どうき：ない *	-----	最も強い	0
脈の異常：ない *	-----	最も強い	0
お腹の不快感：ない *	-----	最も強い	0
吐き気：ない *	-----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない *	-----	最も強い	0
頭がぼーとする：ない *	-----	最も強い	0
眠い、あくびが出る：ない *	-----	最も強い	0
いらだち気味：ない *	-----	最も強い	0
身体がだるい：ない	-----x-----	最も強い	40
意欲低下：ない *	-----	最も強い	0
頭の重い感じ：ない *	-----	最も強い	0
頭痛：ない *	-----	最も強い	0
めまい：ない *	-----	最も強い	0
ふらつき：ない *	-----	最も強い	0
発疹、かゆみ：ない	-----x-----	最も強い	88
口やのどの乾き：ない	x-----	最も強い	9
手足の冷たい感じ：ない *	-----	最も強い	0
その他の症状があればご記入ください。			
()：ない	-----	最も強い	

患者2 プラセボ後

2

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。

アレルギー科 130130

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	-----x-----	最も強い	
関節の痛み：ない	-----x-----	最も強い	70
筋肉の痛み：ない	-----x-----	最も強い	70
けいれん：ない *	-----	最も強い	0
こわばり：ない	-----x-----	最も強い	10
目・鼻の刺激：ない	-----x-----	最も強い	9
しみる感じ：ない *	-----	最も強い	0
舌がピリピリする：ない *	-----	最も強い	0
息苦しい：ない *	-----	最も強い	0
どうき：ない *	-----	最も強い	0
脈の異常：ない *	-----	最も強い	0
お腹の不快感：ない *	-----	最も強い	0
吐き気：ない	-----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない *	-----	最も強い	0
頭がぼーとする：ない *	-----	最も強い	0
眠い、あくびが出る：ない *	-----	最も強い	0
いらだち気味：ない *	-----	最も強い	0
身体がだるい：ない	-----x-----	最も強い	40
意欲低下：ない *	-----	最も強い	0
頭の重い感じ：ない *	-----	最も強い	0
頭痛：ない *	-----	最も強い	0
めまい：ない *	-----	最も強い	0
ふらつき：ない *	-----x-----	最も強い	0
発疹、かゆみ：ない	-----x-----	最も強い	93
口やのどの乾き：ない	-----x-----	最も強い	9
手足の冷たい感じ：ない *	-----	最も強い	1

その他の症状があればご記入ください。

()：ない |-----| 最も強い

患者3 40ppb 暴露後

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。

アレルギー: 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	-----X-----	最も強い	
関節の痛み: ない *	-----	最も強い	0
筋肉の痛み: ない *	-----	最も強い	0
けいれん: ない *	-----	最も強い	0
こわばり: ない *	-----	最も強い	0
目・鼻の刺激: ない	-----X-----	最も強い	40
しみる感じ: ない *	-----	最も強い	0
舌がピリピリする: ない *	-----	最も強い	0
息苦しい: ない *	-----	最も強い	0
どうき: ない *	-----	最も強い	0
脈の異常: ない *	-----	最も強い	0
お腹の不快感: ない	-----X-----	最も強い	7
吐き気: ない *	-----	最も強い	0
気持ちが悪い: ない *	-----	最も強い	0
頭がぼーとする: ない	-----X-----	最も強い	39
眠い、あくびが出る: ない *	-----	最も強い	0
いらだち気味: ない *	-----	最も強い	0
身体がだるい: ない	-----X-----	最も強い	17
意欲低下: ない	-----X-----	最も強い	10
頭の重い感じ: ない	-----X-----	最も強い	25
頭痛: ない *	-----	最も強い	0
めまい: ない *	-----	最も強い	0
ふらつき: ない *	-----	最も強い	0
発疹、かゆみ: ない *	-----	最も強い	0
口やのどの乾き: ない	-----X-----	最も強い	0
手足の冷たい感じ: ない *	-----	最も強い	0

その他の症状があればご記入ください。

() : ない |-----| 最も強い

患者3 8ppb 暴露前

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。

アレルギー科 130118
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	-----x-----	最も強い	
関節の痛み: ない *	-----	最も強い	0
筋肉の痛み: ない *	-----	最も強い	0
けいれん: ない *	-----	最も強い	0
こわばり: ない *	-----	最も強い	0
目・鼻の刺激: ない	-----x-----	最も強い	19
しみる感じ: ない *	-----	最も強い	0
舌がピリピリする: ない *	-----	最も強い	0
息苦しい: ない *	-----	最も強い	0
どうき: ない *	-----	最も強い	0
脈の異常: ない *	-----	最も強い	0
お腹の不快感: ない	-----x-----	最も強い	4
吐き気: ない *	-----	最も強い	0
気持ちが悪い: ない *	-----	最も強い	0
頭がぼーとする: ない *	-----	最も強い	0
眠い、あくびが出る: ない *	-----	最も強い	0
いらだち気味: ない *	-----	最も強い	0
身体がだるい: ない	-----x-----	最も強い	3
意欲低下: ない *	-----	最も強い	0
頭の重い感じ: ない	-----x-----	最も強い	2
頭痛: ない *	-----	最も強い	0
めまい: ない *	-----	最も強い	0
ふらつき: ない *	-----	最も強い	0
発疹、かゆみ: ない *	-----	最も強い	0
口やのどの乾き: ない	-----x-----	最も強い	4
手足の冷たい感じ: ない *	-----	最も強い	0
その他の症状があればご記入ください。			
()	: ない -----	最も強い	

患者3 8ppb 暴露後

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

アレルギー科

130118

例) かゆみ：ない	-----x----- ----- -----	最も強い	
関節の痛み：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
筋肉の痛み：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
けいれん：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
こわばり：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
目・鼻の刺激：ない	-----x----- ----- -----	最も強い	11
しみる感じ：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
舌がピリピリする：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
息苦しい：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
どうき：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
脈の異常：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
お腹の不快感：ない	-----x----- ----- -----	最も強い	4
吐き気：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない	-----x----- ----- -----	最も強い	6
頭がぼーとする：ない	----- ----- -----x-----	最も強い	59
眠い、あくびが出る：ない	----- ----- -----*-----	最も強い	50
いらだち気味：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
身体がだるい：ない	----- -----*----- -----	最も強い	50
意欲低下：ない	-----x----- ----- -----	最も強い	14
頭の重い感じ：ない	----- -----x----- -----	最も強い	46
頭痛：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
めまい：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
ふらつき：ない	-----x----- ----- -----	最も強い	7
発疹、かゆみ：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
口やのどの乾き：ない	-----x----- ----- -----	最も強い	27
手足の冷たい感じ：ない	*----- ----- ----- -----	最も強い	0
その他の症状があればご記入ください。			
()：ない	----- ----- ----- -----	最も強い	

患者3 プラセボ前

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。

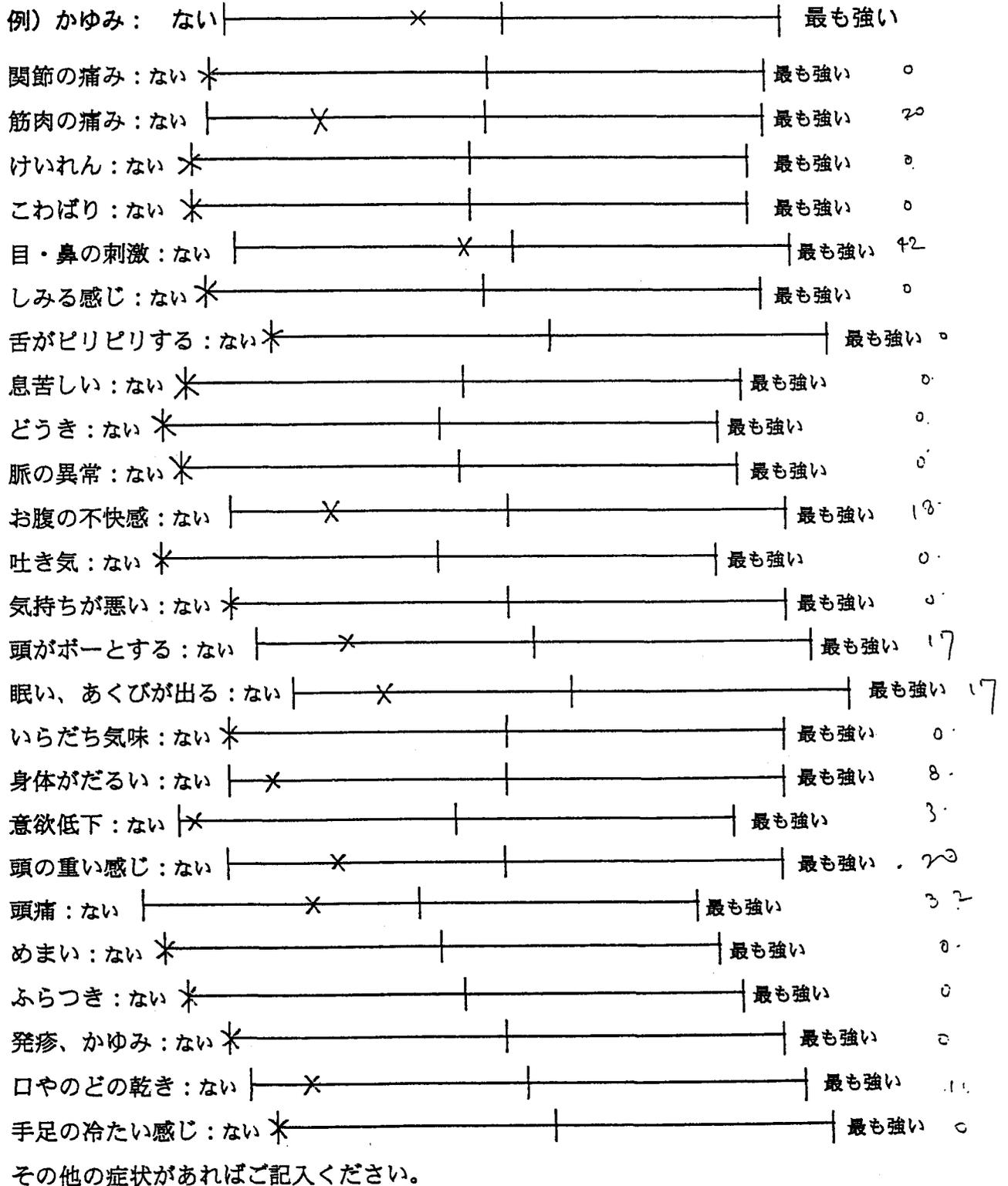
以下を目安にしてください。

アレルギー科

130117

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



その他の症状があればご記入ください。

() : ない | 最も強い

患者 3 プラセボ後

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。

アレルギー科 130117
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	-----X-----	最も強い	
関節の痛み: ない	*-----	最も強い	0
筋肉の痛み: ない	*-----	最も強い	0
けいれん: ない	*-----	最も強い	0
こわばり: ない	*-----	最も強い	0
目・鼻の刺激: ない	-----X-----	最も強い	20
しみる感じ: ない	*-----	最も強い	0
舌がピリピリする: ない	*-----	最も強い	0
息苦しい: ない	-----X-----	最も強い	46
どうき: ない	-----X-----	最も強い	38
脈の異常: ない	*-----	最も強い	0
お腹の不快感: ない	-----X-----	最も強い	11
吐き気: ない	-----X-----	最も強い	20
気持ちが悪い: ない	-----*-----	最も強い	50
頭がぼーとする: ない	-----*-----	最も強い	51
眠い、あくびが出る: ない	-----X-----	最も強い	19
いらだち気味: ない	-----X-----	最も強い	10
身体がだるい: ない	-----X-----	最も強い	33
意欲低下: ない	-----X-----	最も強い	20
頭の重い感じ: ない	-----X-----	最も強い	26
頭痛: ない	-----X-----	最も強い	22
めまい: ない	*-----	最も強い	0
ふらつき: ない	*-----	最も強い	0
発疹、かゆみ: ない	*-----	最も強い	0
口やのどの乾き: ない	-----X-----	最も強い	53
手足の冷たい感じ: ない	*-----	最も強い	0

その他の症状があればご記入ください。

(): ない |-----| 最も強い

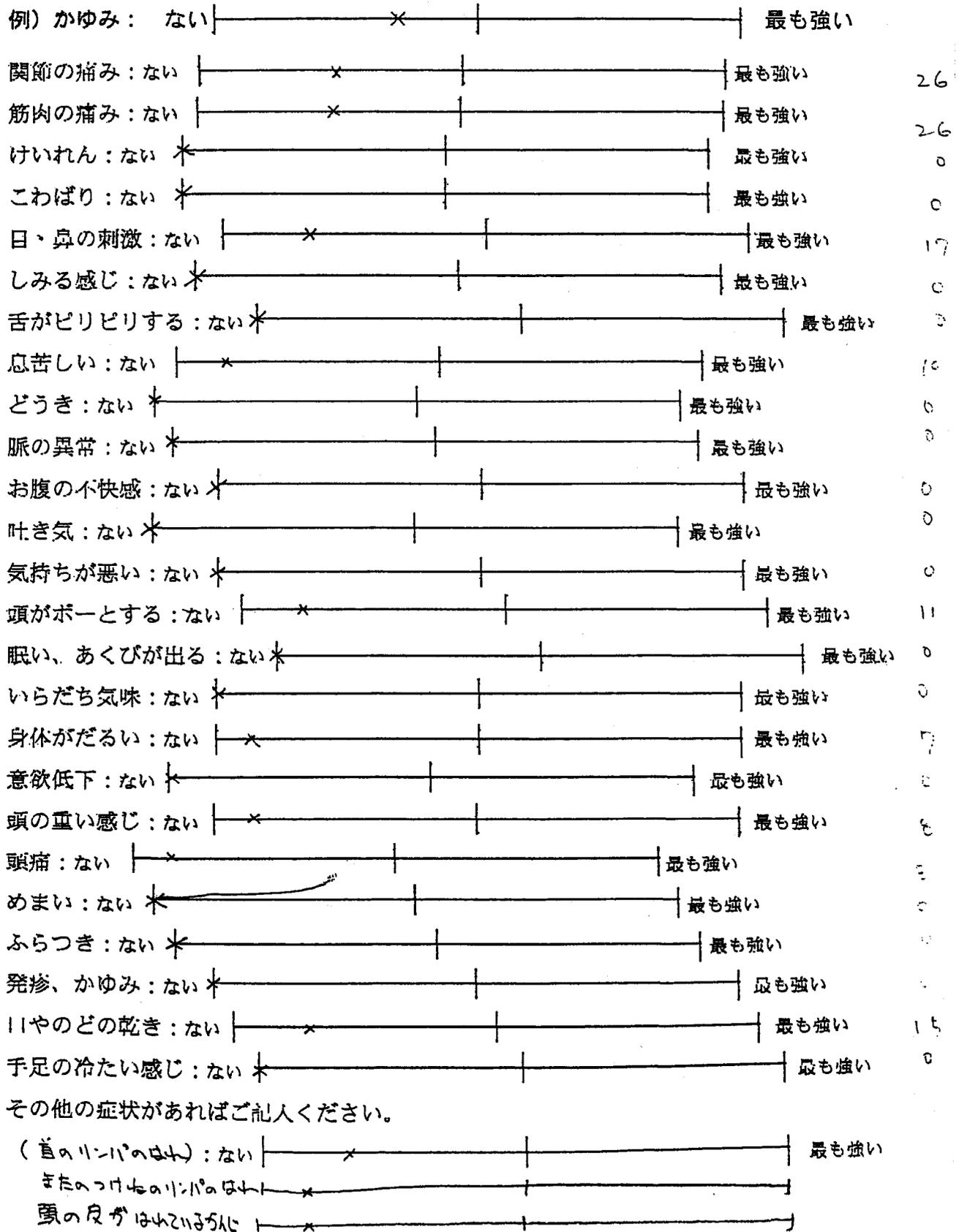
患者4 40ppb 暴露前

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。

アレルギー科 130314
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



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。

4

患者 4 40ppb 暴露後

アレルギー：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

130314

例) かゆみ： ない |-----×-----| 最も強い

関節の痛み：ない |-----×-----| 最も強い 10

筋肉の痛み：ない |-----×-----| 最も強い 10

けいれん：ない * |-----×-----| 最も強い 0

こわばり：ない * |-----×-----| 最も強い 0

目・鼻の刺激：ない |-----×-----| 最も強い 9

しみる感じ：ない * |-----×-----| 最も強い 0

舌がピリピリする：ない * |-----×-----| 最も強い 0

息苦しい：ない * |-----×-----| 最も強い 0

どうき：ない * |-----×-----| 最も強い 0

脈の異常：ない * |-----×-----| 最も強い 0

お腹の不快感：ない * |-----×-----| 最も強い 0

吐き気：ない * |-----×-----| 最も強い 0

気持ちが悪い：ない * |-----×-----| 最も強い 0

頭がぼーとする：ない |-----×-----| 最も強い 7

眠い、あくびが出る：ない * |-----×-----| 最も強い 0

いらだち気味：ない * |-----×-----| 最も強い 0

身体がだるい：ない |-----×-----| 最も強い 4

意欲低下：ない * |-----×-----| 最も強い 0

頭の重い感じ：ない |-----×-----| 最も強い 6

頭痛：ない |-----×-----| 最も強い 6

めまい：ない * |-----×-----| 最も強い 0

ふらつき：ない * |-----×-----| 最も強い 0

発疹、かゆみ：ない * |-----×-----| 最も強い 0

口やのどの乾き：ない |-----×-----| 最も強い 7

手足の冷たい感じ：ない * |-----×-----| 最も強い 0

その他の症状があればご記入ください。

(鼻のリンパのほし)：ない |-----×-----| 最も強い

またのっけのリンパのほし |-----×-----|

頭のほし |-----×-----|

患者4 8ppb 暴露前

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。

アレルギー科 130315

ない：記載の症状が何もない場合

以下を目安にしてください。

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

舌がゼリゼリする： 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

頭がぼーとする： 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

川やのどの乾き： 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。

(首のリンパの腫れ)： ない * |-----| |-----| 最も強い

患者4 8ppb 暴露後

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。

6

アレルギー科 130315

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	-----x-----	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
頭がぼーとする：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。		
(首のリンパの腫れ)：ない	* -----x-----	最も強い

患者4 プラセボ前

プーア検査 ~~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。

アレルギー科 130313
 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
- 頭がぼーとする： 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 5
- 意欲低下： ない | × |-----| 最も強い 5
- 頭の重い感じ： ない | × |-----| 最も強い 5
- 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 → 6
- 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。
- (首の110°の)： ない |-----| * |-----| 最も強い
 はよ

患者4 プラセボ後

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。

2

アレルギー科 130313
 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

どろき：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

頭がぼーとする：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。

(うつろいやすさ)：ない |-----*-----| 最も強い
 かいだ

9
8
8
6

首のリンパのはれ

|-----*-----|

患者5 プラセボ前

ブラス検査(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。

アレルギー科 130313

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	5
筋肉の痛み：ない	-----×-----	最も強い	40
けいれん：ない	*-----	最も強い	0
こわばり：ない	-----×-----	最も強い	25
目・鼻の刺激：ない	-----×-----	最も強い	29
しみる感じ：ない	-----*-----	最も強い	50
舌がピリピリする：ない	*-----	最も強い	0
息苦しい：ない	*-----	最も強い	0
どうき：ない	*-----	最も強い	0
脈の異常：ない	*-----	最も強い	0
お腹の不快感：ない	-----×-----	最も強い	15
吐き気：ない	*-----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない	*-----	最も強い	0
頭がぼーとする：ない	-----×-----	最も強い	27
眠い、あくびが出る：ない	-----×-----	最も強い	13
いらだち気味：ない	*-----	最も強い	0
身体がだるい：ない	-----×-----	最も強い	17
意欲低下：ない	-----×-----	最も強い	16
頭の重い感じ：ない	-----×-----	最も強い	29
頭痛：ない	-----*-----	最も強い	50
めまい：ない	*-----	最も強い	0
ふらつき：ない	*-----	最も強い	0
発疹、かゆみ：ない	-----×-----	最も強い	30
口やのどの乾き：ない	-----×-----	最も強い	30
手足の冷たい感じ：ない	*-----	最も強い	0
その他の症状があればご記入ください。			
()：ない	-----	最も強い	

患者 5 プラセボ後

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。

アレルギー科 130313
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	-----x-----	最も強い	
関節の痛み：ない	-----*-----	最も強い	0
筋肉の痛み：ない	-----x-----	最も強い	40
けいれん：ない	-----*-----	最も強い	0
こわばり：ない	-----x-----	最も強い	20
目・鼻の刺激：ない	-----*-----	最も強い	50
しみる感じ：ない	-----*-----	最も強い	50
舌がピリピリする：ない	-----*-----	最も強い	0
息苦しい：ない	-----*-----	最も強い	0
どうき：ない	-----*-----	最も強い	0
脈の異常：ない	-----*-----	最も強い	0
お腹の不快感：ない	-----*-----	最も強い	0
吐き気：ない	-----*-----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない	-----*-----	最も強い	0
頭がぼーとする：ない	-----x-----	最も強い	33
眠い、あくびが出る：ない	-----x-----	最も強い	13
いらだち気味：ない	-----*-----	最も強い	0
身体がだるい：ない	-----x-----	最も強い	10
意欲低下：ない	-----x-----	最も強い	11
頭の重い感じ：ない	-----x-----	最も強い	20
頭痛：ない	-----x-----	最も強い	7
めまい：ない	-----*-----	最も強い	0
ふらつき：ない	-----*-----	最も強い	0
発疹、かゆみ：ない	-----x-----	最も強い	0
口やのどの乾き：ない	-----*-----	最も強い	50
手足の冷たい感じ：ない	-----*-----	最も強い	0

その他の症状があればご記入ください。

()：ない |-----| 最も強い

患者5 40ppb 暴露前

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。

アレルギー科 130314

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	-----x-----	最も強い	
関節の痛み：ない	*-----	最も強い	0
筋肉の痛み：ない	-----x-----	最も強い	7
けいれん：ない	*-----	最も強い	0
こわばり：ない	-----x-----	最も強い	9
目・鼻の刺激：ない	-----x-----	最も強い	40
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	0
息苦しい：ない	*-----	最も強い	0
どうき：ない	*-----	最も強い	0
脈の異常：ない	*-----	最も強い	0
お腹の不快感：ない	*-----	最も強い	0
吐き気：ない	*-----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない	*-----	最も強い	0
頭がぼーとする：ない	-----x-----	最も強い	7
眠い、あくびが出る：ない	-----x-----	最も強い	8
いらだち気味：ない	*-----	最も強い	0
身体がだるい：ない	*-----	最も強い	0
意欲低下：ない	*-----	最も強い	0
頭の重い感じ：ない	-----x-----	最も強い	8
頭痛：ない	*-----	最も強い	0
めまい：ない	*-----	最も強い	0
ふらつき：ない	*-----	最も強い	0
発疹、かゆみ：ない	-----x-----	最も強い	10
口やのどの乾き：ない	-----x-----	最も強い	10
手足の冷たい感じ：ない	*-----	最も強い	0
その他の症状があればご記入ください。			
()：ない	-----	最も強い	

患者5 40ppb 暴露後

アレルギー科 130314

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	-----x-----	最も強い	
関節の痛み： ない	x-----	最も強い	5
筋肉の痛み： ない	x-----	最も強い	0
けいれん： ない	x-----	最も強い	0
こわばり： ない	x-----	最も強い	0
目・鼻の刺激： ない	-----x-----	最も強い	14
しみる感じ： ない	x-----	最も強い	0
舌がピリピリする： ない	x-----	最も強い	0
息苦しい： ない	x-----	最も強い	0
どうき： ない	x-----	最も強い	0
脈の異常： ない	x-----	最も強い	0
お腹の不快感： ない	x-----	最も強い	0
吐き気： ない	x-----	最も強い	0
気持ちが悪い： ない	x-----	最も強い	0
頭がぼーとする： ない	-----x-----	最も強い	38
眠い、あくびが出る： ない	-----x-----	最も強い	40
いらだち気味： ない	x-----	最も強い	0
身体がだるい： ない	-----x-----	最も強い	57
意欲低下： ない	-----x-----	最も強い	9
頭の重い感じ： ない	x-----	最も強い	0
頭痛： ない	x-----	最も強い	0
めまい： ない	x-----	最も強い	0
ふらつき： ない	x-----	最も強い	0
発疹、かゆみ： ない	x-----	最も強い	0
口やのどの乾き： ない	x-----	最も強い	0
手足の冷たい感じ： ない	x-----	最も強い	0
その他の症状があればご記入ください。			
()： ない	-----	最も強い	

患者6 40ppb 暴露後

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。

6

アレルギー科 130301

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

どろき：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

頭がぼーとする：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

II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

ブース検査 **前**・後 症状記入表

患者 6 8ppb 暴露前

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。

アレルギー性鼻炎の症状が認められない場合

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	-----x-----	最も強い	
関節の痛み：ない	*-----	最も強い	0
筋肉の痛み：ない	*-----	最も強い	0
けいれん：ない	*-----	最も強い	0
こわばり：ない	*-----	最も強い	0
目・鼻の刺激：ない	*-----	最も強い	0
しみる感じ：ない	*-----	最も強い	0
舌がピリピリする：ない	*-----	最も強い	0
息苦しい：ない	x-----	最も強い	4
どうき：ない	*-----	最も強い	0
脈の異常：ない	*-----	最も強い	0
お腹の不快感：ない	*-----	最も強い	0
吐き気：ない	*-----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない	*-----	最も強い	0
頭がぼーとする：ない	x-----	最も強い	4
眠い、あくびが出る：ない	x-----	最も強い	3
いらだち気味：ない	*-----	最も強い	0
身体がだるい：ない	x-----	最も強い	4
意欲低下：ない	*-----	最も強い	0
頭の重い感じ：ない	x-----	最も強い	3
頭痛：ない	*-----	最も強い	0
めまい：ない	*-----	最も強い	0
ふらつき：ない	*-----	最も強い	0
発疹、かゆみ：ない	*-----	最も強い	0
口やのどの乾き：ない	*-----	最も強い	0
手足の冷たい感じ：ない	*-----	最も強い	0
その他の症状があればご記入ください。			
()：ない	*-----	最も強い	

患者 6 プラセボ後

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。

2

アレルギー科 130227
ない：記載の症状が何もない場合

以下を目安にしてください。

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	0
筋肉の痛み：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
けいれん：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
こわばり：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
目・鼻の刺激：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	2
しみる感じ：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	2
舌がピリピリする：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
息苦しい：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
どうき：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
脈の異常：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
お腹の不快感：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	✕
吐き気：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
頭がぼーとする：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	3
眠い、あくびが出る：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	3
いらだち気味：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
身体がだるい：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
意欲低下：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
頭の重い感じ：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	2
頭痛：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	2
めまい：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
ふらつき：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
発疹、かゆみ：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
口やのどの乾き：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
手足の冷たい感じ：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
その他の症状があればご記入ください。					
()：ない	----- ----- ----- ----- -----	✕	----- ----- ----- ----- -----	最も強い	

患者7 40ppb 暴露前

S

M

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。

アレルギー科 130116

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	-----X-----	最も強い	⑤
関節の痛み：ない	-----X-----	最も強い	11
筋肉の痛み：ない	-----X-----	最も強い	11
けいれん：ない	-----XX-----	最も強い	26
こわばり：ない	*-----X-----	最も強い	12
目・鼻の刺激：ない	-----XX-----	最も強い	18
しみる感じ：ない	-----XX-----	最も強い	13
舌がピリピリする：ない	-----X-----	最も強い	12
息苦しい：ない	-----X-----	最も強い	27
どうき：ない	-----X-----	最も強い	16
脈の異常：ない	-----XX-----	最も強い	12
お腹の不快感：ない	-----XX-----	最も強い	14
吐き気：ない	*-----X-----	最も強い	12
気持ちが悪い：ない	-----X-----	最も強い	11
頭がぼーとする：ない	-----X-----	最も強い	10
眠い、あくびが出る：ない	-----XX-----	最も強い	8
いらだち気味：ない	-----X-----	最も強い	9
身体がだるい：ない	-----X-----	最も強い	9
意欲低下：ない	-----X-----	最も強い	10
頭の重い感じ：ない	-----X-----	最も強い	9
頭痛：ない	-----X-----	最も強い	11
めまい：ない	-----X-----	最も強い	11
ふらつき：ない	-----X-----	最も強い	11
発疹、かゆみ：ない	-----X-----	最も強い	11
口やのどの乾き：ない	-----X-----	最も強い	12
手足の冷たい感じ：ない	-----X-----	最も強い	11
その他の症状があればご記入ください。			
(手足がしびれる)：ない	-----XX-----	最も強い	

X = 11

患者7 40ppb 暴露後

S

M

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。

アレルギー: 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	-----X-----	最も強い	
関節の痛み: ない	-----X-----	最も強い	10
筋肉の痛み: ない	-----X-----	最も強い	10
けいれん: ない	-----X-----	最も強い	40
こわばり: ない	-----X-----	最も強い	50
目・鼻の刺激: ない	-----X-----	最も強い	60
しみる感じ: ない	-----X-----	最も強い	50
舌がピリピリする: ない	-----X-----	最も強い	11
息苦しい: ない	-----X-----	最も強い	30
どうき: ない	-----X-----	最も強い	10
脈の異常: ない	-----X-----	最も強い	10
お腹の不快感: ない	-----X-----	最も強い	9
吐き気: ない	-----X-----	最も強い	10
気持ちが悪い: ない	-----X-----	最も強い	70
頭がボーとする: ない	-----X-----	最も強い	70
眠い、あくびが出る: ない	-----X-----	最も強い	30
いらだち気味: ない	-----X-----	最も強い	10
身体がだるい: ない	-----X-----	最も強い	30
意欲低下: ない	-----X-----	最も強い	20
頭の重い感じ: ない	-----X-----	最も強い	40
頭痛: ない	-----X-----	最も強い	60
めまい: ない	-----X-----	最も強い	80
ふらつき: ない	-----X-----	最も強い	60
発疹、かゆみ: ない	-----X-----	最も強い	10
口やのどの乾き: ない	-----X-----	最も強い	50
手足の冷たい感じ: ない	-----X-----	最も強い	40

その他の症状があればご記入ください。

(その他): ない |-----X-----| 最も強い

X 112

患者7 8ppb 暴露前
S M

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。

アレルギー：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	-----X-----	最も強い	
関節の痛み：ない	X-----	最も強い	7
筋肉の痛み：ない	X-----	最も強い	9
けいれん：ない	X-----	最も強い	8
こわばり：ない	X-----	最も強い	8
目・鼻の刺激：ない	X-----	最も強い	9
しみる感じ：ない	X-----	最も強い	7
舌がピリピリする：ない	X-----	最も強い	7
息苦しい：ない	-----X-----	最も強い	25
どうき：ない	X-----	最も強い	8
脈の異常：ない	X-----	最も強い	9
お腹の不快感：ない	-----X-----	最も強い	23
吐き気：ない	X-----	最も強い	9
気持ちが悪い：ない	X-----	最も強い	10
頭がぼーとする：ない	X-----	最も強い	11
眠い、あくびが出る：ない	X-----	最も強い	9
いらだち気味：ない	X-----	最も強い	8
身体がだるい：ない	X-----	最も強い	10
意欲低下：ない	X-----	最も強い	10
頭の重い感じ：ない	X-----	最も強い	10
頭痛：ない	X-----	最も強い	9
めまい：ない	X-----	最も強い	11
ふらつき：ない	X-----	最も強い	9
発疹、かゆみ：ない	X-----	最も強い	10
口やのどの乾き：ない	X-----	最も強い	10
手足の冷たい感じ：ない	X-----	最も強い	7
その他の症状があればご記入ください。			
(全身のしびれ)：ない*	-----X-----	最も強い	

患者7 8ppb後

S

M

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。

アレルギー科 130118
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 |-----x-----| 最も強い

関節の痛み：ない |x-----| 最も強い

筋肉の痛み：ない |x-----| 最も強い

けいれん：ない |x-----| 最も強い

こわばり：ない |x-----| 最も強い

目・鼻の刺激：ない |x-----| 最も強い

しみる感じ：ない |-----x-----| 最も強い

舌がピリピリする：ない |x-----| 最も強い

息苦しい：ない |x-----| 最も強い

どうき：ない |x-----| 最も強い

脈の異常：ない |x-----| 最も強い

お腹の不快感：ない |x-----| 最も強い

吐き気：ない |x-----| 最も強い

気持ちが悪い：ない |x-----| 最も強い

頭がぼーとする：ない |x-----| 最も強い

眠い、あくびが出る：ない |x-----| 最も強い

いらだち気味：ない |x-----| 最も強い

身体がだるい：ない |x-----| 最も強い

意欲低下：ない |x-----| 最も強い

頭の重い感じ：ない |x-----| 最も強い

頭痛：ない |x-----| 最も強い

めまい：ない |x-----| 最も強い

ふらつき：ない |x-----| 最も強い

発疹、かゆみ：ない |x-----| 最も強い

口やのどの乾き：ない |x-----| 最も強い

手足の冷たい感じ：ない |x-----| 最も強い

その他の症状があればご記入ください。

(手足のしびれ)：ない |x-----| 最も強い

9
7
8
7
8
20
6
7
12
10
10
7
7
10
8
8
8
10
7
8
8
10
7
10
10
10

患者7 プラセボ前

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。

アレルギー科 130117

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	-----X-----	最も強い	
関節の痛み：ない	X-----	最も強い	9
筋肉の痛み：ない	X-----	最も強い	10
けいれん：ない	X-----	最も強い	11
こわばり：ない	X-----	最も強い	10
目・鼻の刺激：ない	-----X-----	最も強い	19
しみる感じ：ない	-----X-----	最も強い	18
舌がピリピリする：ない	X-----	最も強い	9
息苦しい：ない	-----X-----	最も強い	17
どうき：ない	X-----	最も強い	14
脈の異常：ない	X-----	最も強い	11
お腹の不快感：ない	-----X-----	最も強い	15
吐き気：ない	X-----	最も強い	12
気持ちが悪い：ない	-----X-----	最も強い	13
頭がぼーとする：ない	-----X-----	最も強い	25
眠い、あくびが出る：ない	-----X-----	最も強い	11
いらだち気味：ない	X-----	最も強い	10
身体がだるい：ない	X-----	最も強い	11
意欲低下：ない	X-----	最も強い	10
頭の重い感じ：ない	-----X-----	最も強い	25
頭痛：ない	X X-----	最も強い	17
めまい：ない	X-----	最も強い	13
ふらつき：ない	-----X-----	最も強い	18
発疹、かゆみ：ない	-----X-----	最も強い	18
口やのどの乾き：ない	-----X-----	最も強い	14
手足の冷たい感じ：ない	X-----	最も強い	10
その他の症状があればご記入ください。			
(手足のしびれ)：ない	-----X-----	最も強い	

患者 7 プラセボ後

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。

アレルギー科 130117

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	-----X-----	最も強い	
関節の痛み：ない	X-----	最も強い	6
筋肉の痛み：ない	X-----	最も強い	9
けいれん：ない	X-----	最も強い	11
こわばり：ない	X-----	最も強い	8
目・鼻の刺激：ない	-----X-----	最も強い	50
しみる感じ：ない	-----X-----	最も強い	50
舌がピリピリする：ない	X-----	最も強い	11
息苦しい：ない	X-----	最も強い	11
どうき：ない	X-----	最も強い	12
脈の異常：ない	X-----	最も強い	10
お腹の不快感：ない	X-----	最も強い	11
吐き気：ない	X-----	最も強い	9
気持ちが悪い：ない	X-----	最も強い	9
頭がぼーとする：ない	X-----	最も強い	12
眠い、あくびが出る：ない	-----X-----	最も強い	27
いらだち気味：ない	X-----	最も強い	10
身体がだるい：ない	X-----	最も強い	11
意欲低下：ない	X-----	最も強い	12
頭の重い感じ：ない	X-----	最も強い	7
頭痛：ない	X-----	最も強い	12
めまい：ない	X-----	最も強い	8
ふらつき：ない	X-----	最も強い	20
発疹、かゆみ：ない	X-----	最も強い	9
口やのどの乾き：ない	X-----	最も強い	10
手足の冷たい感じ：ない	X-----	最も強い	10
その他の症状があればご記入ください。			
(手足のしびれ)：ない	-----X-----	最も強い	

患者 8 130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 暴露前

M

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。

アレルギー科 130201

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

患者8 130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 暴露後

M

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。

アレルギー科 130201

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	0
筋肉の痛み：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
けいれん：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
こわばり：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
目・鼻の刺激：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
しみる感じ：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
舌がピリピリする：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
息苦しい：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	19
どうき：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
脈の異常：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	1
お腹の不快感：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	1
吐き気：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
気持ちが悪い：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	1
頭がぼーとする：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	1
眠い、あくびが出る：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	1
いらだち気味：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
身体がだるい：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
意欲低下：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
頭の重い感じ：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	10
頭痛：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
めまい：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	1
ふらつき：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
発疹、かゆみ：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
口やのどの乾き：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0
手足の冷たい感じ：ない	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	✗	----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	最も強い	0

その他の症状があればご記入ください。
():ない |-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----| 最も強い

患者8 26 μ g/m³暴露前
M

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。

アレルギー科 130131

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 0

筋肉の痛み：ない ✕ |-----| 最も強い 0

けいれん：ない ✕ |-----| 最も強い 0

こわばり：ない ✕ |-----| 最も強い 0

目・鼻の刺激：ない |-----×-----| 最も強い 1.5

しみる感じ：ない |-----×-----| 最も強い 1.5

舌がピリピリする：ない ✕ |-----| 最も強い 0

息苦しい：ない ✕ |-----| 最も強い 0

どうき：ない ✕ |-----| 最も強い 0

脈の異常：ない ✕ |-----| 最も強い 0

お腹の不快感：ない ✕ |-----| 最も強い 0

吐き気：ない ✕ |-----| 最も強い 0

気持ちが悪い：ない ✕ |-----| 最も強い 0

頭がぼーとする：ない ✕ ✕ |-----| 最も強い 1.5

眠い、あくびが出る：ない ✕ |-----| 最も強い 0

いらだち気味：ない ✕ |-----| 最も強い 0

身体がだるい：ない ✕ |-----| 最も強い 0

意欲低下：ない ✕ |-----| 最も強い 0

頭の重い感じ：ない ✕ |-----| 最も強い 0

頭痛：ない ✕ |-----| 最も強い 0

めまい：ない ✕ |-----| 最も強い 0

ふらつき：ない ✕ |-----| 最も強い 0

発疹、かゆみ：ない ✕ |-----| 最も強い 0

口やのどの乾き：ない ✕ |-----| 最も強い 0

手足の冷たい感じ：ない ✕ |-----| 最も強い 0

その他の症状があればご記入ください。

()：ない |-----| 最も強い

患者8 プラセボ前

S

M

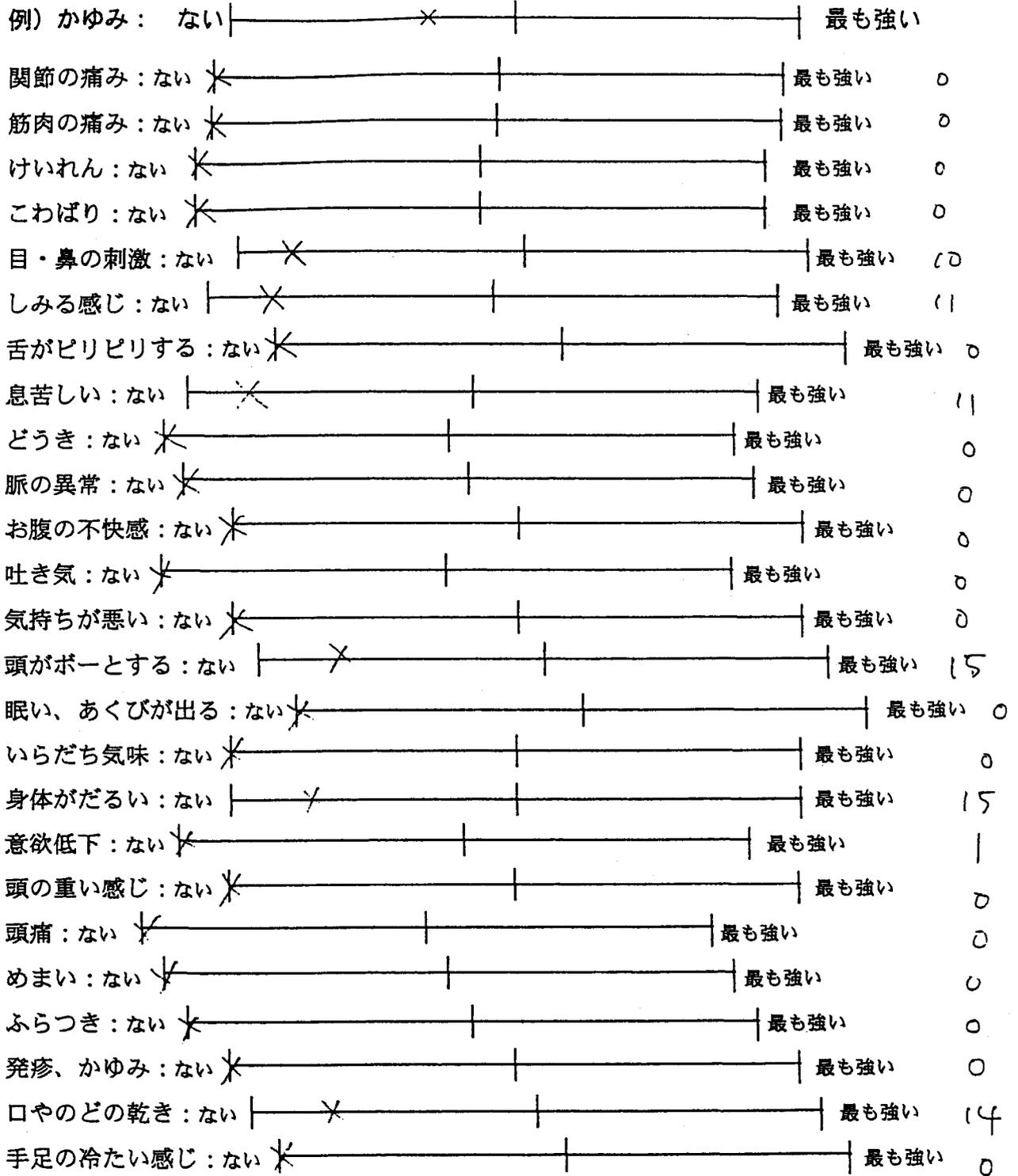
ブース検査 (前) 後 症状記入表

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。

アレルギー科 130130
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



その他の症状があればご記入ください。

()：ない |-----| 最も強い

対照1 40ppb 暴露前

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。

アレルギー：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	-----x-----	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	-----x-----	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

対照1 40ppb 暴露後

2

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

ア例) かゆみ 料 ない | 130306 | × | | | 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

35

対照1 8ppb 暴露前

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。

アレルギー科 130307

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 |-----x-----| 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

頭がぼーとする：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 |-----x-----| 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

対照1 8ppb 暴露後

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。

アレルギー科 130307

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	-----x-----	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
頭がぼーとする：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	-----x-----	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

対照2 40ppb 暴露前

S , F

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。

アレルギー科 120201 記載の症状が荷もない場合 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

頭がぼーとする： ない | × |-----| 最も強い → 4

眠い、あくびが出る： ない | × |-----| 最も強い → 4

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

対照2 40ppb 暴露後

S F

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。

アレルギー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

頭がぼーとする：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

対照2 8ppb 暴露前

ブラス検査 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。

アレルギー科 130228

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

5

all
0

対照2 8ppb 暴露後

S

F

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。

アレルギー科 130228
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

頭がぼーとする：ない | × |-----| 最も強い → 6

眠い、あくびが出る：ない | × |-----| 最も強い → 9

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 3

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

対照2 プラセボ前

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

アレルギー科

130227

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

頭がぼーとする： 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

対照2 プラセボ後

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

アレルギー反応： ない * 130227 × |—————| 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

頭がぼーとする：ない * |—————| 最も強い

眠い、あくびが出る：ない | × |—————| 最も強い → 7

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

対照3 40ppb 暴露前

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。

アレルギー科 130306

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

どろき： 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

頭がぼーとする： 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

対照3 40ppb 暴露後

プーエ検査 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。

アレルギー科 130306

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

どろき：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

対照3 8ppb 暴露前

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。

アレルギー科 130307
ない：記載の症状が何も無い場合

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

対照3 8ppb 暴露後

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。

アレルギー科 130307
 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

対照3 プラセボ前

———()——— 症状記入表
 今のあなたの体調について書いてください。

アレルギー科 130308

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

頭がぼーとする：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

対照3 プラセボ後

ブラス検査 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。

アレルギー科 130308

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

頭がぼーとする：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

5

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。

2
対照4 40ppb 暴露前

S

F

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：科ない | 130222 * | | | 最も強い

関節の痛み：ない * | | | | 最も強い 0

筋肉の痛み：ない * | | | | 最も強い 0

けいれん：ない * | | | | 最も強い 0

こわばり：ない * | | | | 最も強い 0

目・鼻の刺激：ない * | | | | 最も強い 0

しみる感じ：ない * | | | | 最も強い 0

舌がピリピリする：ない * | | | | 最も強い 0

息苦しい：ない * | | | | 最も強い 0

どうき：ない * | | | | 最も強い 0

脈の異常：ない * | | | | 最も強い 0

お腹の不快感：ない * | | | | 最も強い 0

吐き気：ない * | | | | 最も強い 0

気持ちが悪い：ない * | | | | 最も強い 0

頭がぼーとする：ない * | | | | 最も強い 0

眠い、あくびが出る：ない | | X | | | 最も強い 0

いらだち気味：ない * | | | | 最も強い 0

身体がだるい：ない * | | | | 最も強い 0

意欲低下：ない * | | | | 最も強い 0

頭の重い感じ：ない * | | | | 最も強い 0

頭痛：ない * | | | | 最も強い 0

めまい：ない * | | | | 最も強い 0

ふらつき：ない * | | | | 最も強い 0

発疹、かゆみ：ない * | | | | 最も強い 0

口やのどの乾き：ない | | X | | | 最も強い 0

手足の冷たい感じ：ない * | | | | 最も強い 0

その他の症状があればご記入ください。

()：ない * | | | | 最も強い 0

対照4 40ppb 暴露後

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。

S F

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

アレルギー科 130222

例) かゆみ： ない |-----x-----|-----|-----| 最も強い

関節の痛み： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

筋肉の痛み： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

けいれん： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

こわばり： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

目・鼻の刺激： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

しみる感じ： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

舌がピリピリする： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

息苦しい： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

どうき： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

脈の異常： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

お腹の不快感： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

吐き気： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

気持ちが悪い： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

頭がぼーとする： ない |-----x-----|-----|-----| 最も強い 0

眠い、あくびが出る： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

いらだち気味： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

身体がだるい： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

意欲低下： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

頭の重い感じ： ない |-----x-----|-----|-----| 最も強い 0

頭痛： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

めまい： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

ふらつき： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

発疹、かゆみ： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

口やのどの乾き： ない |-----x-----|-----|-----| 最も強い 0

手足の冷たい感じ： ない * |-----|-----|-----|-----| 最も強い 0

その他の症状があればご記入ください。

(手が汗ばんでいて)： ない |-----x-----|-----|-----| 最も強い

対照4 プラセボ前

S

F

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。

アレナび：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 |-----x-----| 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 |-----x-----| 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

頭がぼーとする：ない |-----x-----| 最も強い

眠い、あくびが出る：ない |-----x-----| 最も強い

いらだち気味：ない * |-----| 最も強い

身体がだるい：ない |-----x-----| 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 |-----x-----| 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

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。

対照4 プラセボ後

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	-----X----- ----- -----	最も強い	
アレルギー科	130221		
関節の痛み：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
筋肉の痛み：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
けいれん：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
こわばり：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
目・鼻の刺激：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
しみる感じ：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
舌がピリピリする：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
息苦しい：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
どうき：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
脈の異常：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
お腹の不快感：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
吐き気：ない	-----X----- ----- -----	最も強い	16
気持ちが悪い：ない	-----X----- ----- -----	最も強い	15
頭がぼーとする：ない	-----X----- ----- -----	最も強い	30
眠い、あくびが出る：ない	-----X----- ----- -----	最も強い	11
いらだち気味：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
身体がだるい：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
意欲低下：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	1
頭の重い感じ：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
頭痛：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
めまい：ない	-----X----- ----- -----	最も強い	33
ふらつき：ない	-----X----- ----- -----	最も強い	20
発疹、かゆみ：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
口やのどの乾き：ない	-----X----- ----- -----	最も強い	00
手足の冷たい感じ：ない *	----- ----- ----- -----	最も強い	0
その他の症状があればご記入ください。			
()：ない	----- ----- ----- -----	最も強い	

B. 個々の症状項目についての解析と、各種の統計解析結果

1) 患者別の解析

(i) 患者1について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ、ホルムアルデヒド8ppb暴露時では、暴露前後で自覚症状スコアに有意差はみられず、ホルムアルデヒド40ppb暴露時に、暴露後の症状スコアが暴露前に比べ有意な低値を示した。プラセボ暴露後、極低濃度暴露後、低濃度負荷後の各自覚症状スコアの3群間比較、暴露後の自覚症状スコアから負荷前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較でも、同様にホルムアルデヒド40ppb暴露で、他に比べ有意な低値が認められた。

(ii) 患者2について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデヒド8ppb暴露時、同40ppb暴露時のいずれでも、暴露前後の自覚症状スコアに有意差は認められなかった。また、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、暴露後の自覚症状スコアから暴露前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較でも、3群間に有意差は認められなかった。

(iii) 患者3について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデヒド8ppb暴露時で、暴露後に有意な自覚症状スコアの高値が認められた。一方、ホルムアルデヒド40ppb暴露時には暴露前後で自覚症状スコアに有意な差はみられなかった。プラセボ暴露後、極低濃度負荷後、高濃度暴露後の各自覚症状スコアの3群間比較では、プラセボ負荷後の自覚症状スコアとホルムアルデヒド8ppb暴露後の自覚症状スコアに有意差はみられず、プラセボ暴露後とホルムアルデヒド40ppb暴露後の間で、40ppb暴露後の自覚症状スコアが有意に低値であることが認められた。また、暴露後の自覚症状スコアから暴露前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較では、プラセボ暴露時とホルムアルデヒド8ppb暴露時に有意差はみられず、ホルムアルデヒド40ppb暴露時に他の二つに比較して有意な低値が認められた。

(iv) 患者4について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデヒド8ppb暴露時で、暴露前後の自覚症状に有意差は認められなかった。ホルムアルデヒド40ppb暴露時では、暴露後の自覚症状スコアが有意に低下していた。プラセボ暴露後、極低濃度暴露後、低濃度負荷後の各自覚症状スコアの3群間比較では、プラセボ暴露後とホルムアルデヒド8ppb暴露後の間で統計学的な有意差がみられ、ホルムアルデヒド8ppb暴露後で有意な低値を示した。暴露後の自覚症状スコアから負荷前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較では、プラセボとホルムアルデヒド40ppb暴露時の間で有意差があり、ホルムアルデヒド40ppbはプラセボ暴露時に比し、有意な低値を示した。

(v) 患者5について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデ

ヒド40ppb暴露時で、暴露前後の自覚症状スコアに有意差は認められなかった。ホルムアルデヒド8ppb暴露時は、暴露後の症状スコアが暴露前に比し、有意な低値を示した。プラセボ暴露後、極低濃度負荷後、低濃度暴露後の各自覚症状スコアの3群間比較では、プラセボ負荷後とホルムアルデヒド8ppb暴露後の間で統計学的な有意差があり、ホルムアルデヒド8ppb暴露後で有意な低値が認められた。暴露後の自覚症状スコアから暴露前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデヒド8ppb暴露時、ホルムアルデヒド40ppb暴露時の3群間に統計学的有意差は認められなかった。

(vi) 患者6について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデヒド40ppb暴露時で、暴露前後の自覚症状スコアに有意差は認められなかった。ホルムアルデヒド8ppb暴露時は、暴露後の症状スコアが暴露前に比し、有意な高値を示した。プラセボ暴露後、極低濃度負荷後、低濃度暴露後の各自覚症状スコアの3群間比較では、プラセボ負荷後とホルムアルデヒド8ppb暴露後の間で統計学的な有意差があり、ホルムアルデヒド8ppb暴露後で有意な高値が認められた。暴露後の自覚症状スコアから暴露前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較では、ホルムアルデヒド8ppb暴露時の値が、プラセボ暴露時に比し有意に高値であった。

(vii) 患者7について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデヒド8ppb暴露時で、暴露前後の自覚症状スコアに有意差は認められなかった。ホルムアルデヒド40ppb暴露時は、暴露後の症状スコアが暴露前に比し、有意な高値を示した。プラセボ暴露後、極低濃度負荷後、低濃度暴露後の各自覚症状スコアの3群間比較では、ホルムアルデヒド40ppbがプラセボ暴露後、ホルムアルデヒド8ppb暴露後に比し、有意な高値を示した。暴露後の自覚症状スコアから暴露前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較では、ホルムアルデヒド40ppb暴露時の値が他の二つを暴露した場合に比べ、有意に高値となった。

(viii) 患者8について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデヒド8ppb暴露時、同40ppb暴露時のいずれでも、暴露前後の自覚症状スコアに有意差は認められなかった。また、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、暴露後の自覚症状スコアから暴露前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較でも、3群間に有意差は認められなかった。

(ix) 対照1について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデヒド8ppb暴露時、同40ppb暴露時のいずれでも、暴露前後の自覚症状スコアに有意差は認められなかった。また、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、暴露後の自覚症状スコアから暴露前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較でも、3群間に有意差は認められなかった。

(x) 対照2について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデヒド8ppb暴露時、同40ppb暴露時のいずれでも、暴露前後の自覚症状スコアに有意差は認められなかった。また、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、暴露後の自覚症状スコアから暴露前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較でも、3群間に有意差は認められなかった。

(xi) 対照3について

全ての暴露前において、自覚症状スコア上の症状がなく、暴露後も全く症状を惹起しなかった。したがって、スコアは全くつかず、全く変化もなかった。

(xii) 対照4について

暴露前と暴露後の自覚症状スコアの比較では、プラセボ暴露時、ホルムアルデヒド8ppb暴露時、同40ppb暴露時のいずれでも、暴露前後の自覚症状スコアに有意差は認められなかった。また、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、暴露後の自覚症状スコアから暴露前の自覚症状スコアを引いた値の3群間比較でも、3群間に有意差は認められなかった。

2) 患者群における症状ごとの暴露前後比較と暴露後症状の3群比較

自覚症状スコアに記載のある症状およびその他を含む27項目で、プラセボ暴露、極低濃度暴露、低濃度暴露のいずれの場合も、患者群での暴露前後の症状スコアに有意差は認められなかった。同様に、暴露後の症状を3群間で比較した場合も、暴露条件にかかわらず、全ての症状とその他の項目で、3群間に有意差はみられなかった。

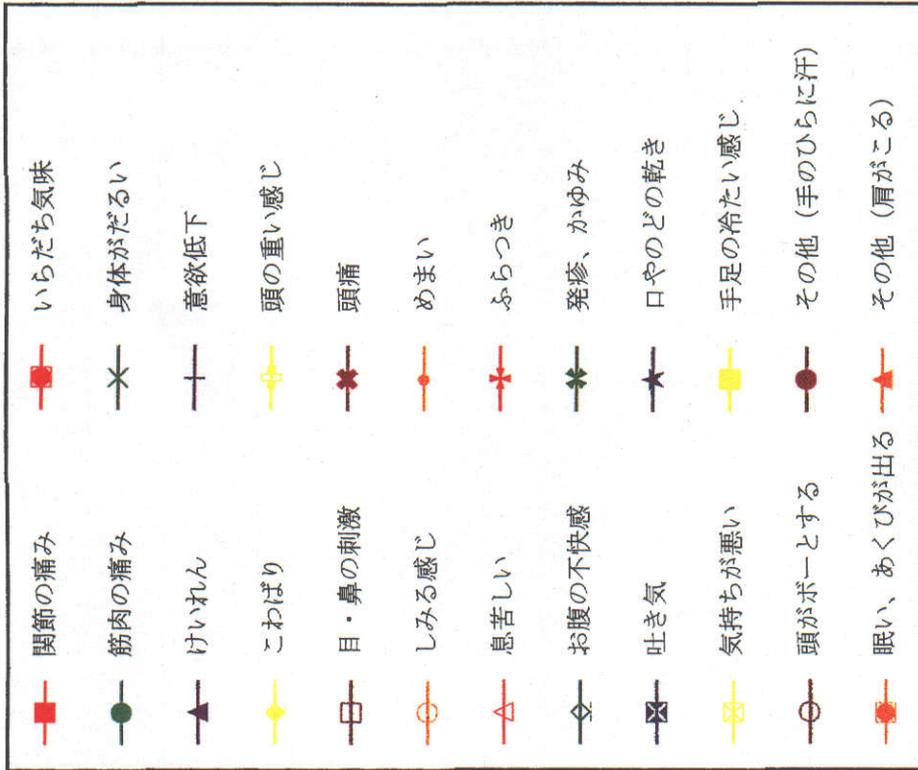
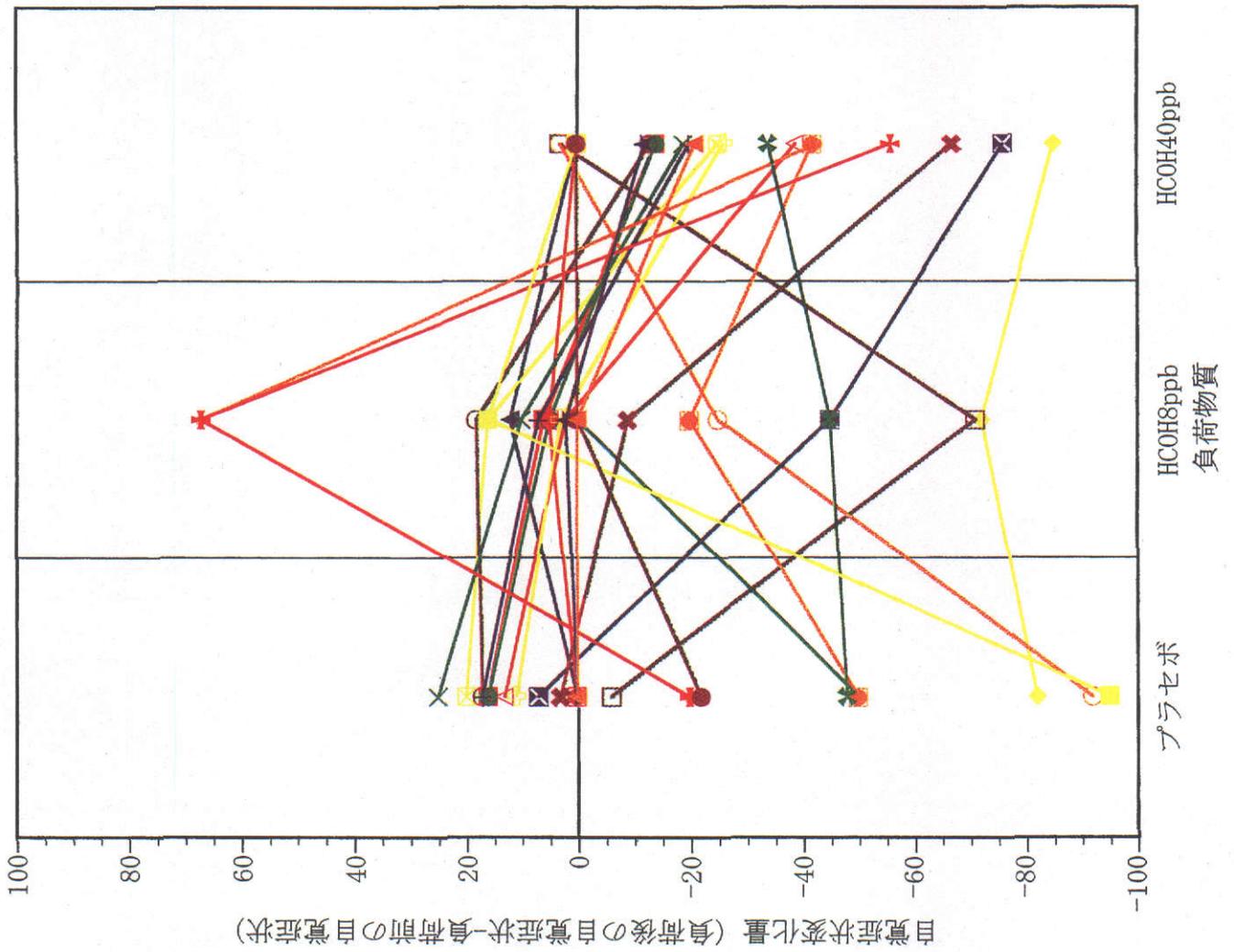
3) 症状ごとの患者、対照間比較

目・鼻の刺激、身体のだるさ以外の項目では、暴露条件にかかわらず、患者群と対照群の間に症状の有意な差は認められなかった。目・鼻の刺激、身体のだるさは、いずれもプラセボ暴露、低濃度暴露で、患者群に有意な高値が認められた。しかし、両症状項目とも極低濃度暴露では、対照群との有意差はみられなかった。

なお、今回の調査においてはガス暴露暴露前後でマイナスになるケースが多くみられた(プラセボ、暴露を問わず、明らかに暴露後に軽減した例は、患者1, 2, 4, 5, 7、対照4)。

	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前 (2/21)	負荷後 (2/21)	後-前	負荷前 (2/20)	負荷後 (2/20)	後-前
関節の痛み	58	74	16	66	72	6
筋肉の痛み	58	74	16	66	71	5
けいれん	0	0	0	0	12	12
こわばり	82	0	-82	84	12	-72
目・鼻の刺激	87	81	-6	71	0	-71
しみる感じ	92	0	-92	75	50	-25
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0
息苦しい	83	96	13	76	78	2
どうき	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	50	0	-50	50	50	0
吐き気	73	80	7	50	5	-45
気持ちが悪い	60	80	20	50	66	16
頭がぼーとする	80	97	17	78	96	18
眠い、あくびが出る	50	0	-50	70	50	-20
いらだち気味	0	0	0	0	5	5
身体がだるい	63	88	25	84	94	10
意欲低下	73	90	17	76	83	7
頭の重い感じ	80	91	11	80	83	3
頭痛	74	77	3	79	70	-9
めまい	70	50	-20	0	67	67
ふらつき	70	50	-20	22	89	67
発疹、かゆみ	98	50	-48	95	50	-45
口やどの乾き	100	100	0	98	100	2
手足の冷たい感じ	95	0	-95	80	96	16
その他 (手のひらに汗)	95	73	-22	0	0	0
その他 (肩がこる)	0	0	0	0	0	0
計	1591	1251		1350	1299	
負荷前後の比較 (Wilcoxonの符号付順位検定)	p=0.167		p=0.876		p=0.0002	
負荷後症状の比較 (Friedmanの検定)	p=0.0009		p=0.0009		p=0.0002	
負荷後-負荷前の症状比較 (Friedmanの検定)	p=0.0051		p=0.0051		p=0.0051	

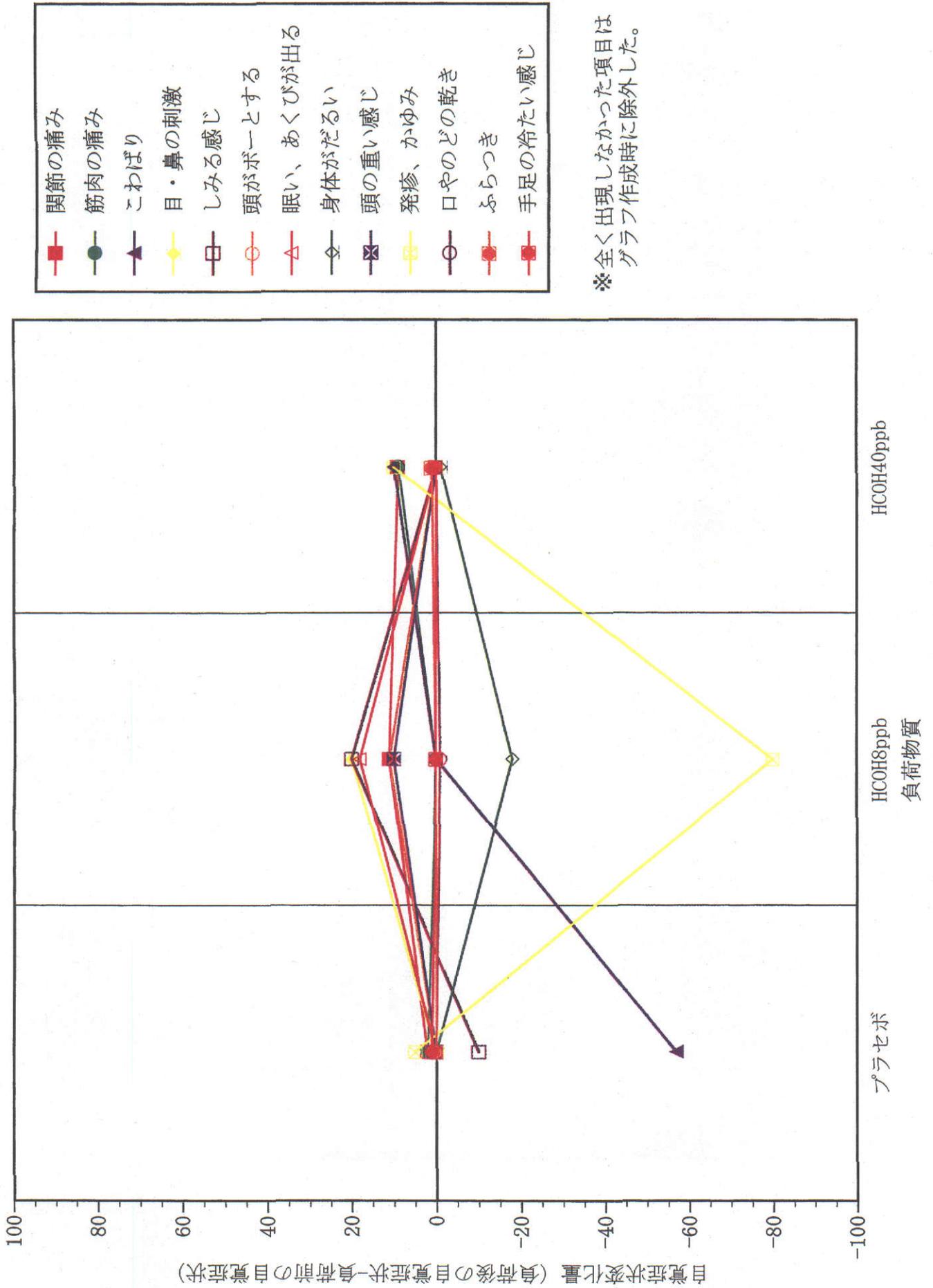
患者Iの自覚症状変化 (y軸/-100~100)



※全く出現しなかった項目は
グラフ作成時に除外した。

	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前 (1/30)	負荷後 (1/30) 後前	負荷前 (1/31)	負荷後 (1/31)	負荷前 (2/1)	負荷後 (2/1)
関節の痛み	68	70	68	79	61	70
筋肉の痛み	68	70	79	79	61	70
けいれん	0	0	0	0	0	0
こわばり	67	10	10	10	9	19
目・鼻の刺激	9	9	9	29	0	0
しみる感じ	10	0	0	20	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0
どうき	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0
頭がぼーとする	0	0	0	0	0	0
眠い、あくびが出る	0	0	0	11	0	0
いらだち気味	0	0	9	27	0	0
身体がだるい	40	40	18	0	0	0
意欲低下	0	0	0	0	9	8
頭の重い感じ	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
めまい	0	0	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0
発疹、かゆみ	88	93	80	0	78	88
口やのどの乾き	9	9	9	8	0	0
手足の冷たい感じ	0	1	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0
計	359	302	282	273	218	256
負荷前後の比較 (Wilcoxonの符号付順位検定)	p=0.916		p=0.406		p=0.057	
負荷後-負荷前の比較 (Friedmanの検定)	p=0.320		p=0.537			
負荷後-負荷前の症状比較 (Friedmanの検定)						

患者2の自覚症状変化 (y軸/-100~100)



	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前 (1/17)	負荷後 (1/17)	後-前	負荷前 (1/18)	負荷後 (1/18)	後-前
関節の痛み	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	20	0	-20	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	42	20	-22	11	-8	40
しみる感じ	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	46	46	0	0	0
どろき	0	38	38	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	18	11	-7	4	0	15
吐き気	0	20	20	0	0	0
気持ちが悪い	0	50	50	6	6	0
頭がボーとする	17	51	34	0	59	10
眠い、あくびが出る	17	19	2	0	50	6
いらだち気味	0	10	10	0	0	0
身体がだるい	8	33	25	3	47	6
意欲低下	3	20	17	0	14	6
頭の重い感じ	20	26	6	2	44	16
頭痛	32	22	-10	0	0	0
めまい	0	0	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	0	7	0
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0
口やどの乾き	11	53	42	4	27	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0
計	188	419		32	274	99

負荷前後の比較
(Wilcoxonの符号付順位検定)

p=0.041

p=0.021

p=0.249

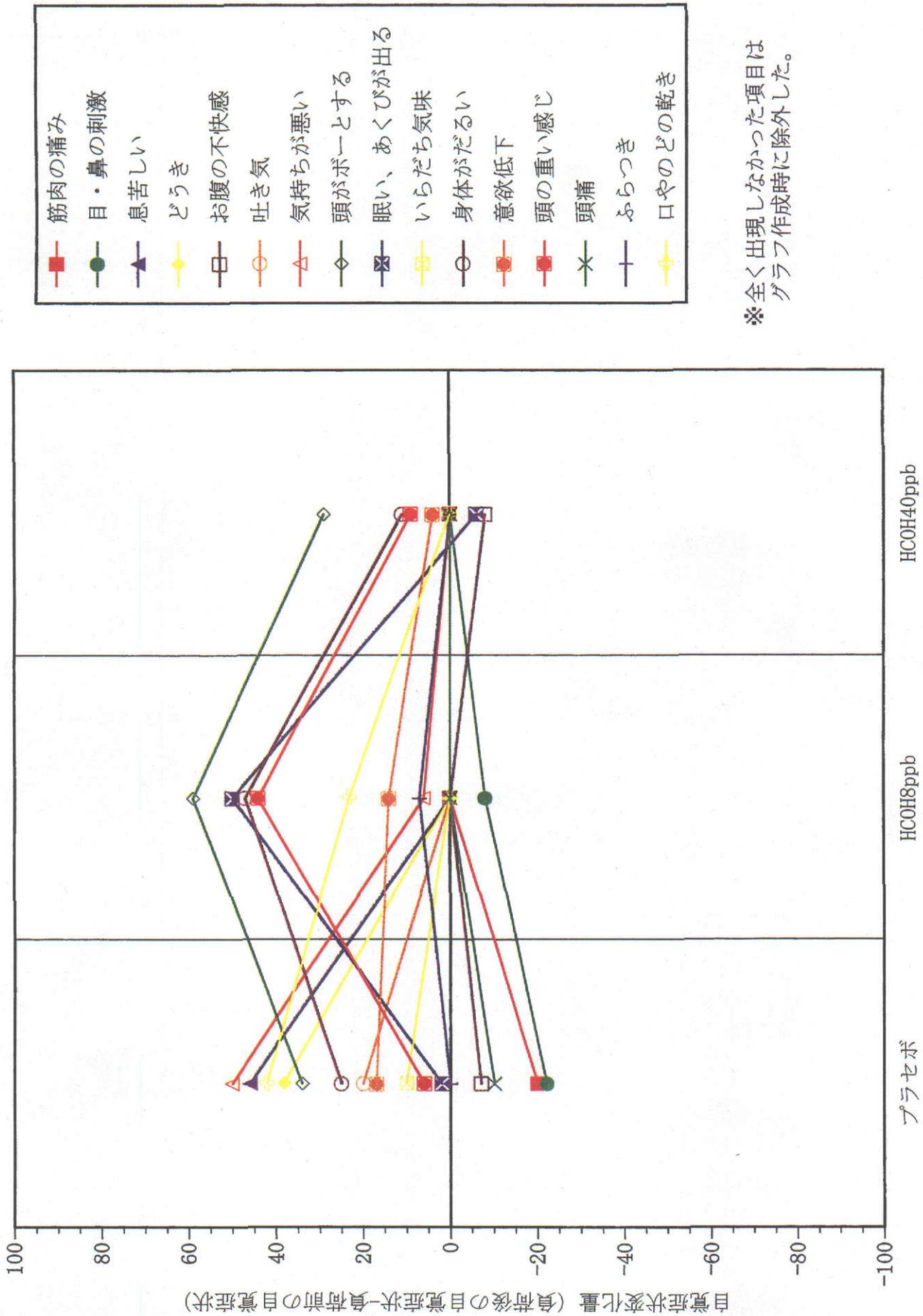
負荷後症状の比較
(Friedmanの検定)

p=0.0034 (40ppb負荷後は、プラセボ負荷後に比べ有意に低値)

負荷後-負荷前の症状比較
(Friedmanの検定)

p=0.046 (40ppbで他二つの負荷時より有意に低値)

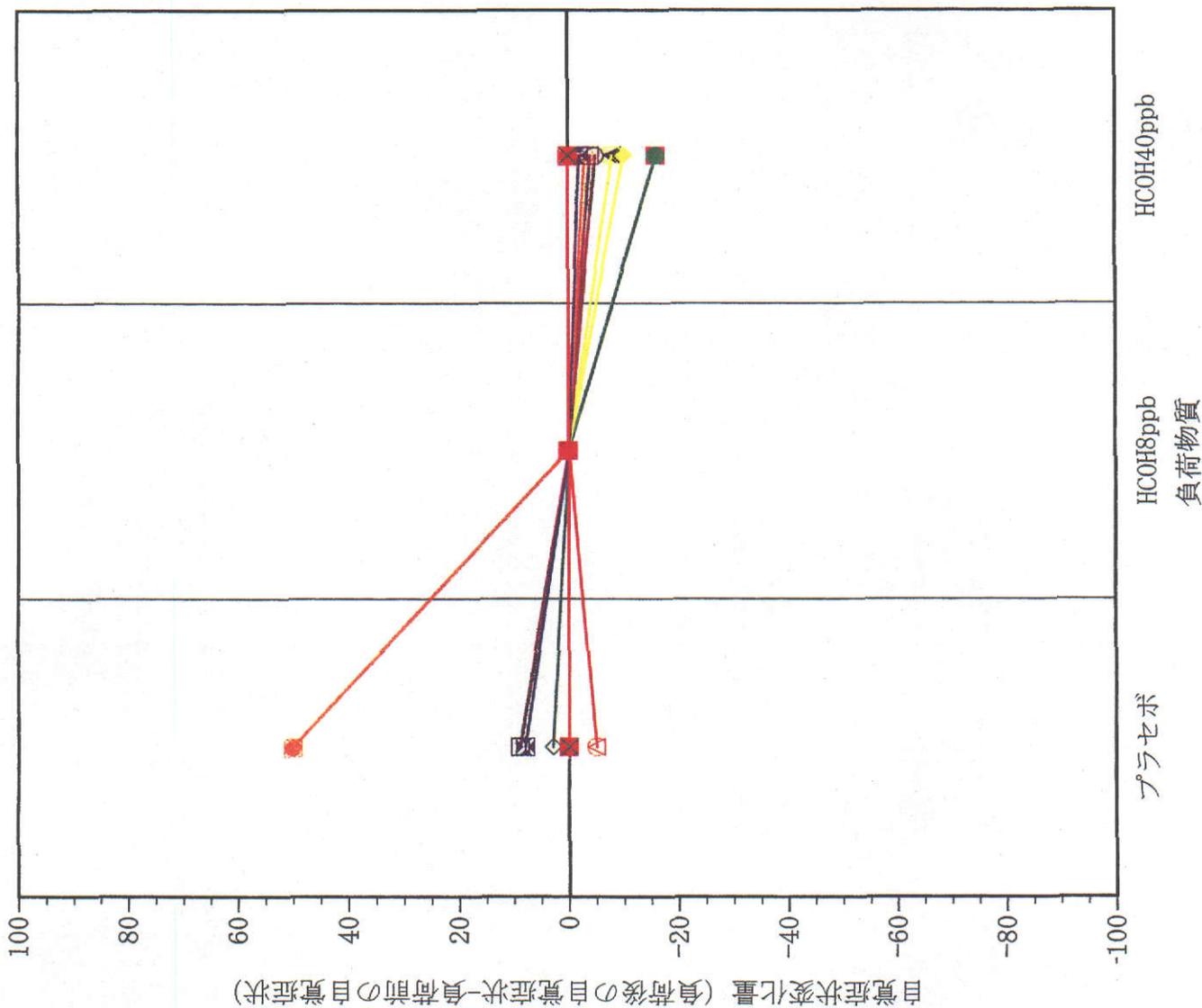
患者3の自覚症状変化 (y軸/-100~100)



※全く出現しなかった項目はグラフ作成時に除外した。

	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前 (3/13)	負荷後 (3/13)	後-前	負荷前 (3/15)	負荷後 (3/15)	後-前
関節の痛み	0	0	0	0	10	-16
筋肉の痛み	0	0	0	0	10	-16
けいれん	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	9	-8
しみる感じ	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	10	-10
どうき	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0
頭がボーとする	0	9	9	0	7	-4
眠い、あくびが出る	0	0	0	0	0	0
いらだち気味	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	5	0	-5	0	4	-3
意欲低下	5	0	-5	0	0	0
頭の重い感じ	5	8	3	0	6	-2
頭痛	0	8	8	0	6	-2
めまい	0	0	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0
口やどの乾き	6	6	0	0	7	-8
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0
その他 (首のリンパの腫れ)	50	50	0	3	21	-5
その他 (うっすら汗をかいた)	0	50	50	0	0	0
その他 (股の付け根のリンパの腫れ)	0	0	0	0	8	0
その他 (顔の皮が腫れている感じ)	0	0	0	0	8	0
計	71	131		3	170	88
負荷前後の比較 (Wilcoxonの符号付順位検定)	p=0.248		全く変化なし		p=0.005	
負荷後症状の比較 (Friedmanの検定)	p=0.005 (8ppb負荷後は、プラセボ負荷後に比し、有意に低値)					
負荷後-負荷前の症状比較 (Friedmanの検定)	p=0.002 (40ppbで、プラセボに比し、有意に低値)					

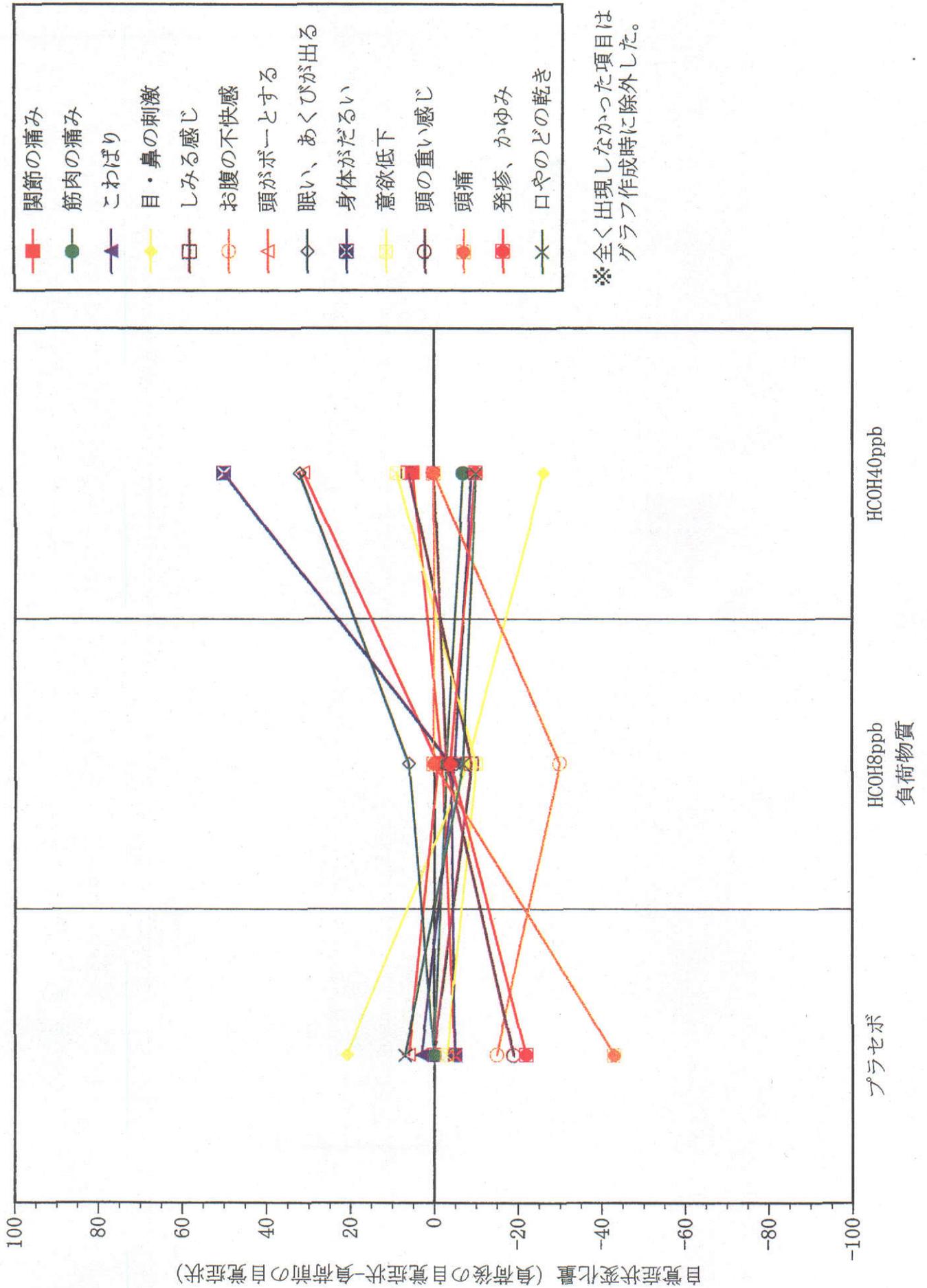
患者4の自覚症状変化 (y軸/-100~100)



※ 全く出現しなかった項目は
グラフ作成時に除外した。

	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前 (3/13)	負荷後 (3/13) 後-前	負荷前 (3/15)	負荷後 (3/15) 後-前	負荷前 (3/14)	負荷後 (3/14) 後-前
関節の痛み	5	0	2	0	0	5
筋肉の痛み	40	40	8	5	7	0
けいれん	0	0	0	0	0	0
こわばり	25	28	8	3	9	0
目・鼻の刺激	29	50	8	0	40	14
しみる感じ	50	50	9	0	0	6
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0
どうき	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	15	0	30	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0
頭がぼーとする	27	33	7	6	7	31
眠い、あくびが出る	13	13	0	6	8	40
いらだち気味	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	15	10	4	0	0	50
意欲低下	14	11	10	0	0	9
頭の重い感じ	39	20	8	5	8	8
頭痛	50	7	0	0	0	0
めまい	0	0	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0
発疹、かゆみ	32	10	27	23	10	0
口やのどの乾き	43	50	7	0	10	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0
計	397	322	128	48	99	170
負荷前後の比較 (Wilcoxonの符号付順位検定)	p=0.306		p=0.009		p=0.689	
負荷後症状の比較 (Friedmanの検定)	p=0.010 (8ppb負荷後が、プラセボ負荷後に比し、有意に低値)					
負荷後-負荷前の症状比較 (Friedmanの検定)	p=0.330					

患者5の自覚症状変化 (y軸/-100~100)



	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前 (2/27)	負荷後 (2/27)	後-前	負荷前 (2/28)	負荷後 (2/28)	後-前
関節の痛み	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	3	2	-1	2	2	0
しみる感じ	3	2	-1	8	8	3
舌がどりどりする	0	0	0	0	0	5
息苦しい	3	0	-3	5	1	0
どうき	0	0	0	0	0	2
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	1	1	3
気持ちが悪	0	0	0	0	0	0
頭がぼーとする	2	3	1	2	2	0
眠い、あくびが出る	0	3	3	4	1	2
いらだち気味	0	0	0	0	0	4
身体がだるい	0	0	0	6	2	2
意欲低下	0	0	0	0	0	3
頭の重い感じ	2	0	-2	4	1	0
頭痛	2	0	-2	3	3	3
めまい	0	0	0	0	0	2
ふらつき	0	0	0	0	0	0
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0
口やのどの乾き	0	0	0	3	3	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0
計	15	10	18	44	25	29

負荷前後の比較
(Wilcoxonの符号付順位検定)

負荷後症状の比較
(Friedmanの検定)

負荷後-負荷前の症状比較
(Friedmanの検定)

p=0.347

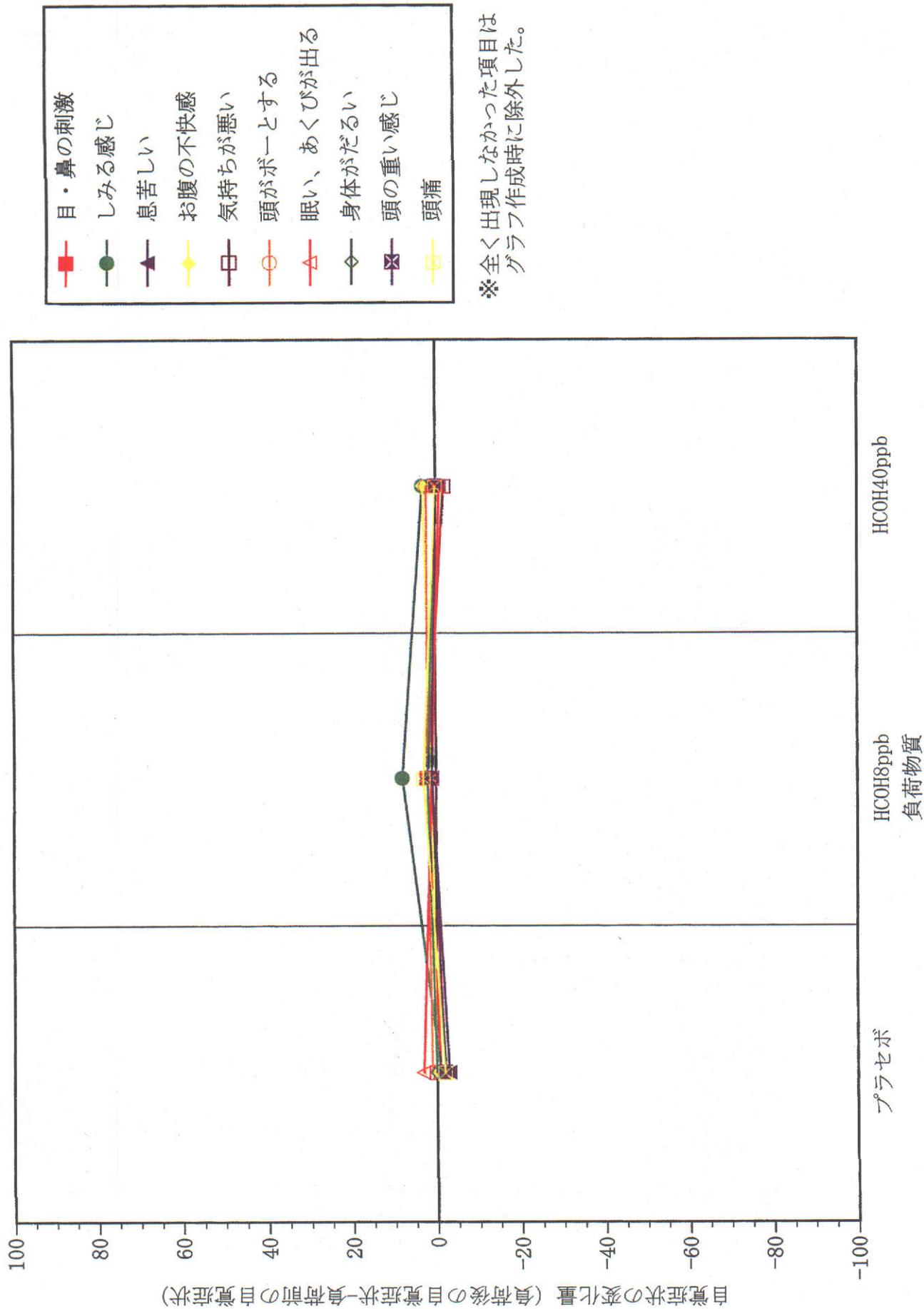
p=0.003

p=0.398

p=0.0008 (8ppb負荷後が、プラセボに比し、有意に高値)

p=0.0024 (8ppbでプラセボに比し、有意に高値)

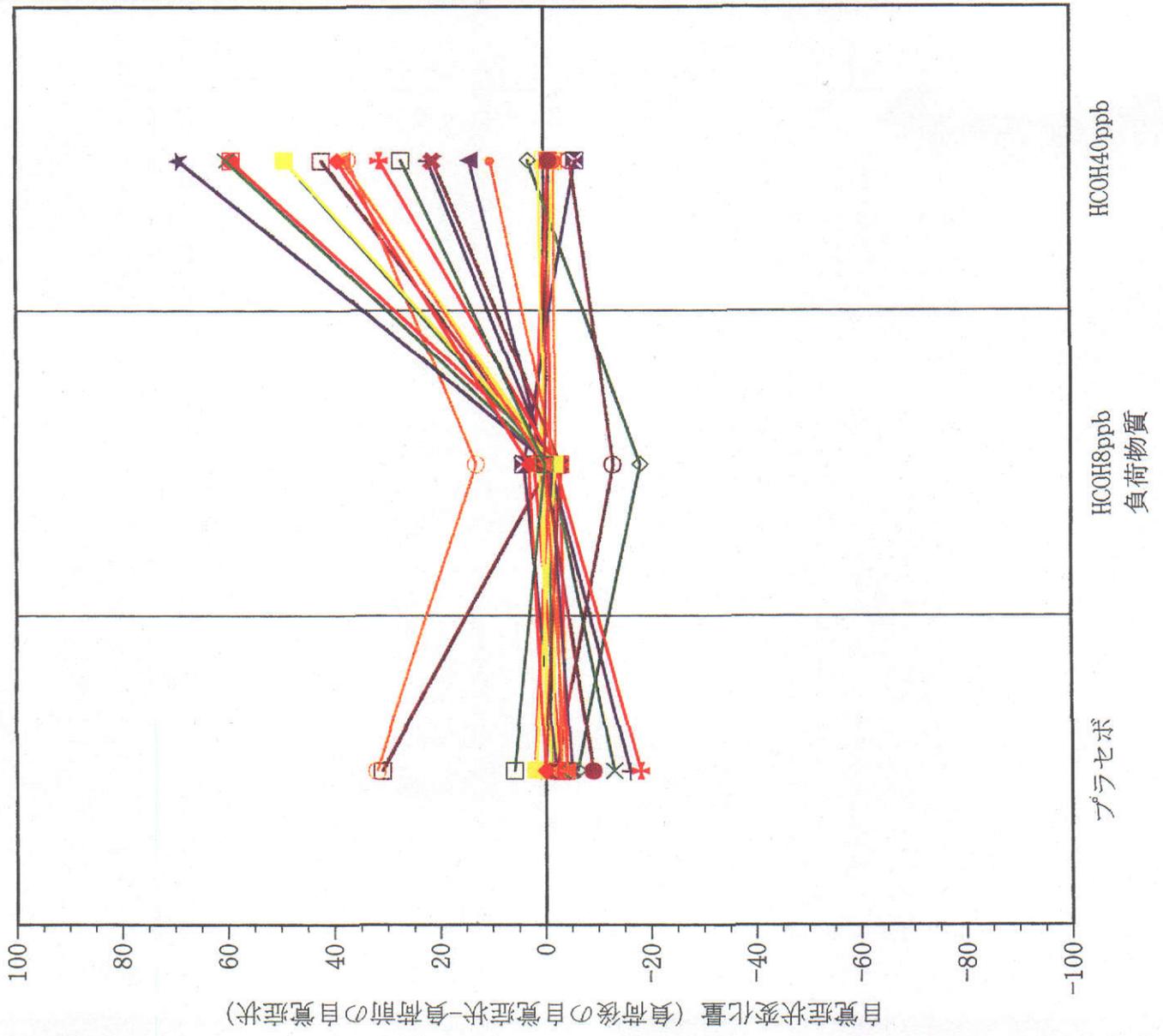
患者6の自覚症状変化 (y軸/-100~100)



※全く出現しなかった項目はグラフ作成時に除外した。

	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前 (1/17)	負荷後 (1/17)	後-前	負荷前 (1/18)	負荷後 (1/18)	後-前
関節の痛み	9	6	-3	7	9	2
筋肉の痛み	10	9	-1	8	7	-1
けいれん	11	11	0	8	8	0
こわばり	10	8	-2	8	7	-1
目・鼻の刺激	19	50	31	9	8	-1
しみる感じ	18	50	32	7	20	13
舌がピリピリする	9	11	2	7	6	-1
息苦しい	17	11	-6	25	7	-18
どうき	14	12	-2	8	12	4
脈の異常	11	10	-1	9	10	1
お腹の不快感	13	11	-2	23	10	-13
吐き気	12	9	-3	9	7	-2
気持ちが悪い	13	9	-4	10	7	-3
頭がぼーとする	25	12	-13	11	10	-1
眠い、あくびが出る	11	27	16	9	8	-1
いらだち気味	10	10	0	8	8	0
身体がだるい	11	11	0	10	7	-3
意欲低下	10	12	2	10	8	-2
頭の重い感じ	25	7	-18	10	8	-2
頭痛	17	12	-5	9	8	-1
めまい	13	8	-5	11	10	-1
ふらつき	18	20	2	9	7	-2
発疹、かゆみ	18	9	-9	10	10	0
口やどの乾き	14	10	-4	10	10	0
手足の冷たい感じ	10	10	0	7	10	3
その他 (手がしびれる)	18	24	6	0	0	0
計	366	379		252	222	
負荷前後の比較 (Wilcoxonの符号付順位検定)	p=0.290		p=0.114		p=0.001	
負荷後症状の比較 (Friedmanの検定)	p<0.0001 (40ppb負荷後は、他二つの負荷後に比し、有意に高値)					
負荷後-負荷前の症状比較 (Friedmanの検定)	p=0.0003 (40ppbが、他の二つに比べ、有意に高値)					

患者7の自覚症状変化 (y軸/-100~100)



■	関節の痛み	✕	頭がボーとする
●	筋肉の痛み	┆	眠い、あくびが出る
▲	けいれん	⦶	いらだち気味
◇	こわばり	✱	身体がだるい
□	目・鼻の刺激	●	意欲低下
○	しみる感じ	✱	頭の重い感じ
△	舌がピリピリする	✱	頭痛
◇	息苦しい	★	めまい
⊠	どうき	■	ふらつき
⦶	脈の異常	●	発疹、かゆみ
○	お腹の不快感	▲	口やのどの乾き
●	吐き気	◆	手足の冷たい感じ
■	気持ちが悪い	□	その他 (手がしびれる)

※全く出現しなかった項目は
グラフ作成時に除外した。

	プラセボ		トルエン26 μ g/m ³		トルエン130 μ g/m ³	
	負荷前 (1/30)	負荷後 (1/30) 後-前	負荷前 (1/31)	負荷後 (1/31) 後-前	負荷前 (2/1)	負荷後 (2/1) 後-前
関節の痛み	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	10	11	13	10	20	0
しみる感じ	11	1	12	14	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	15	0	0
息苦しい	11	20	0	0	0	19
どうき	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0
頭がぼーとする	15	18	15	12	0	18
眠い、あくびが出る	0	0	0	2	15	3
いらだち気味	0	0	0	1	0	0
身体がだるい	15	18	0	0	0	0
意欲低下	1	0	0	0	0	0
頭の重い感じ	0	8	0	1	0	10
頭痛	0	0	0	1	0	0
めまい	0	0	0	1	0	0
ふらつき	0	0	0	1	0	1
発疹、かゆみ	0	0	0	1	0	0
口やのどの乾き	14	0	0	0	0	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0
計	77	76	40	58	35	66

負荷前後の比較
(Wilcoxonの符号付順位検定)

負荷後症状の比較
(Friedmanの検定)

負荷後-負荷前の症状比較
(Friedmanの検定)

p=0.833

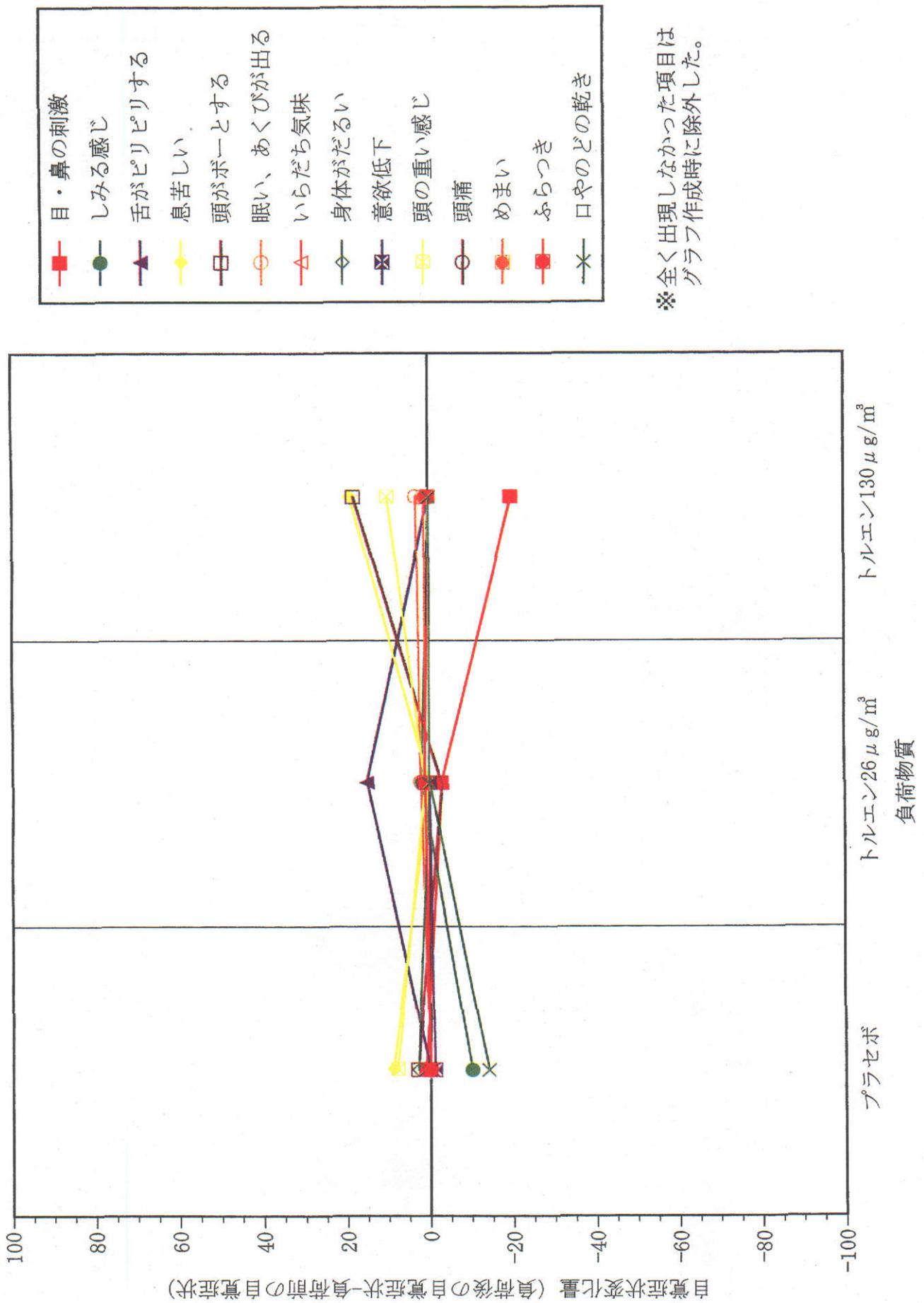
p=0.278

p=0.345

p=0.728

p=0.205

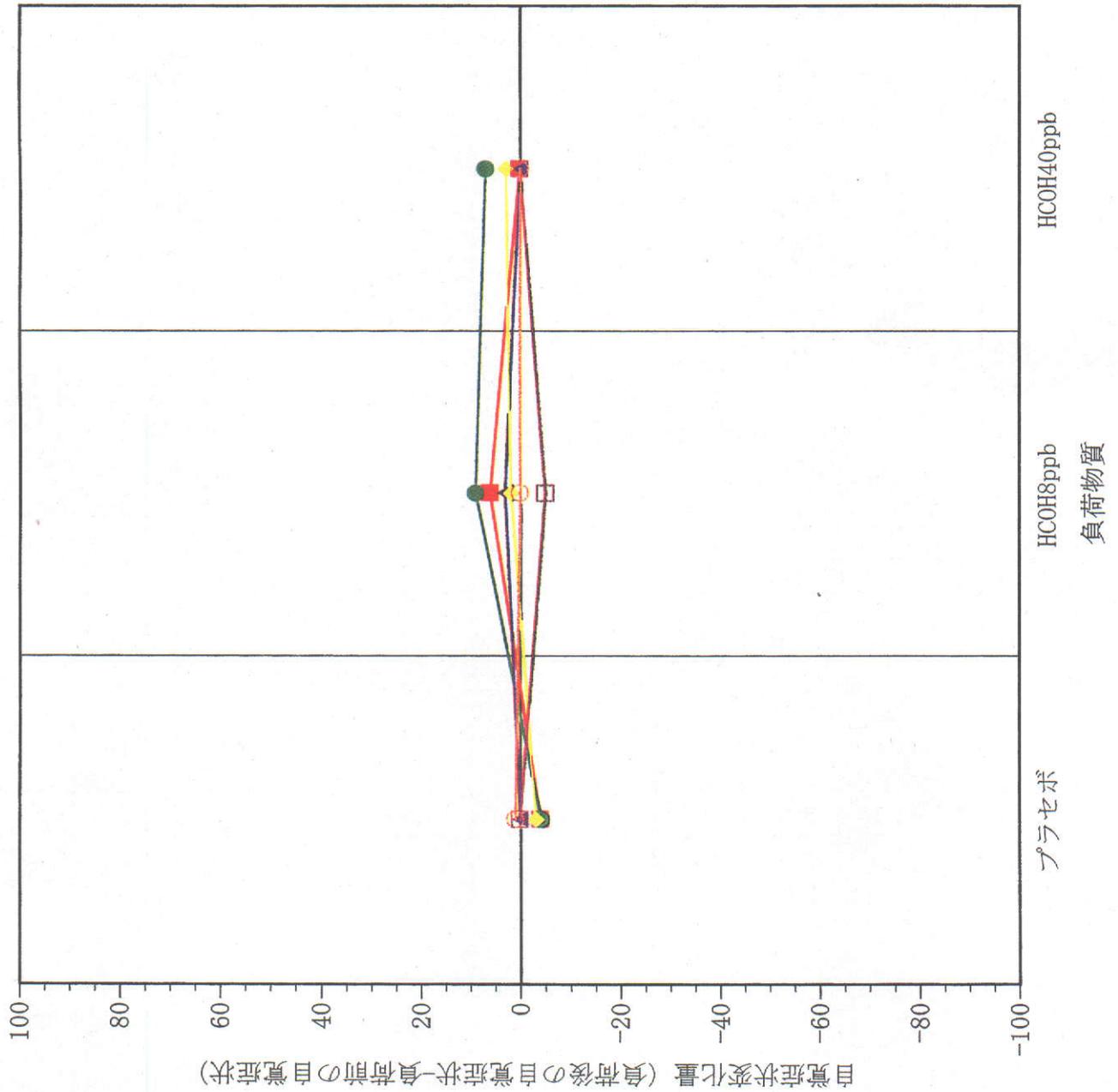
患者8の自覚症状変化 (y軸/-100~100)



※全く出現しなかった項目は
グラフ作成時に除外した。

	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前 (3/8)	負荷後 (3/8)	後-前	負荷前 (3/7)	負荷後 (3/7)	後-前
関節の痛み	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0
どうき	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0
頭がボーとする	0	0	0	0	0	0
眠い、あくびが出る	0	0	0	0	0	0
いらだち気味	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	0	0	0	0	0	0
意欲低下	0	0	0	0	0	0
頭の重い感じ	0	1	1	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
めまい	0	0	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0
発疹、かゆみ	20	17	-3	18	20	2
口やどの乾き	0	0	0	0	0	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0
計	20	18		18	20	
負荷前後の比較 (Wilcoxonの符号付順位検定)	p=0.141		p=0.225		p=0.180	
負荷後症状の比較 (Friedmanの検定)	p=0.867					
負荷後-負荷前の症状比較 (Friedmanの検定)	p=0.223					

対照1の自覚症状変化 (y軸/-100~100)



- 頭がボーとする
- 眼い、あくびが出る
- ▲ 頭痛
- ◆ 発疹、かゆみ
- 息苦しい
- 頭の重い感じ

※ 全く出現しなかった項目は
グラフ作成時に除外した。

	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前	負荷後 (2/27)	後-前	負荷前 (2/28)	負荷後 (2/28)	後-前
関節の痛み	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0
どうき	0	0	0	5	-5	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪	0	0	0	0	0	0
頭がぼーとする	0	0	0	0	0	0
眠い、あくびが出る	0	7	7	0	6	4
いらだち気味	0	0	0	0	9	4
身体がだるい	0	0	0	0	0	0
意欲低下	0	0	0	0	0	0
頭の重い感じ	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
めまい	0	0	0	0	3	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0
口やのどの乾き	0	0	0	0	0	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0
計	0	7	7	5	18	8

—症状のみ変化

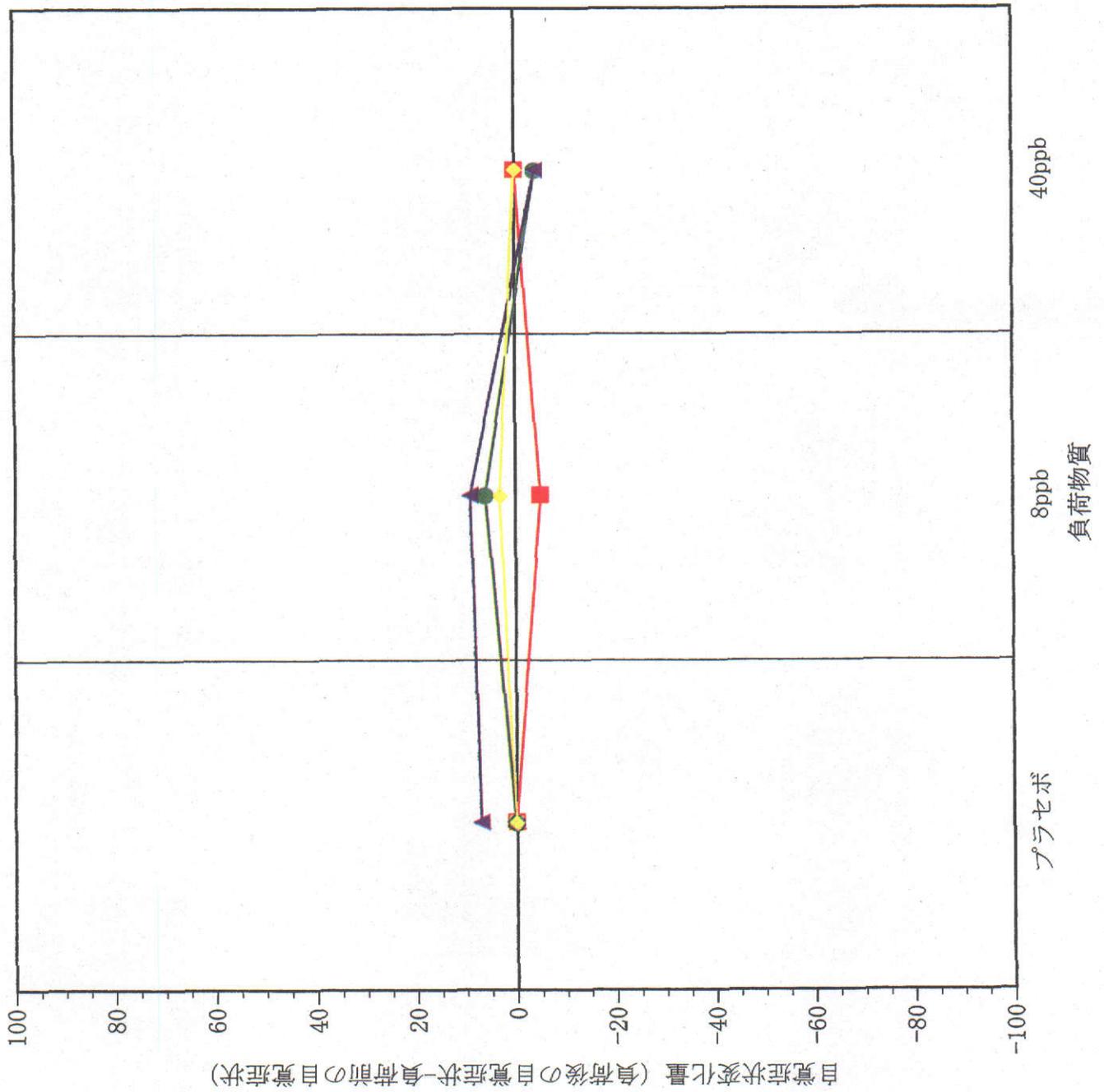
負荷前後の比較 (Wilcoxonの符号付順位検定) p=0.157

負荷後症状の比較 (Friedmanの検定) p=0.273

負荷後・負荷前の症状比較 (Friedmanの検定) p=0.061

p=0.319

対照2の自覚症状変化 (y軸/-100~100)



※ 全く出現しなかった項目はグラフ作成時に除外した。

	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前 (3/8)	負荷後 (3/8)	後-前	負荷前 (3/7)	負荷後 (3/7)	後-前
関節の痛み	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0
どうき	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0
頭がボーとする	0	0	0	0	0	0
眠い、あくびが出る	0	0	0	0	0	0
いらだち気味	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	0	0	0	0	0	0
意欲低下	0	0	0	0	0	0
頭の重い感じ	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0
めまい	0	0	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0
口やのどの乾き	0	0	0	0	0	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0
計	0	0	0	0	0	0

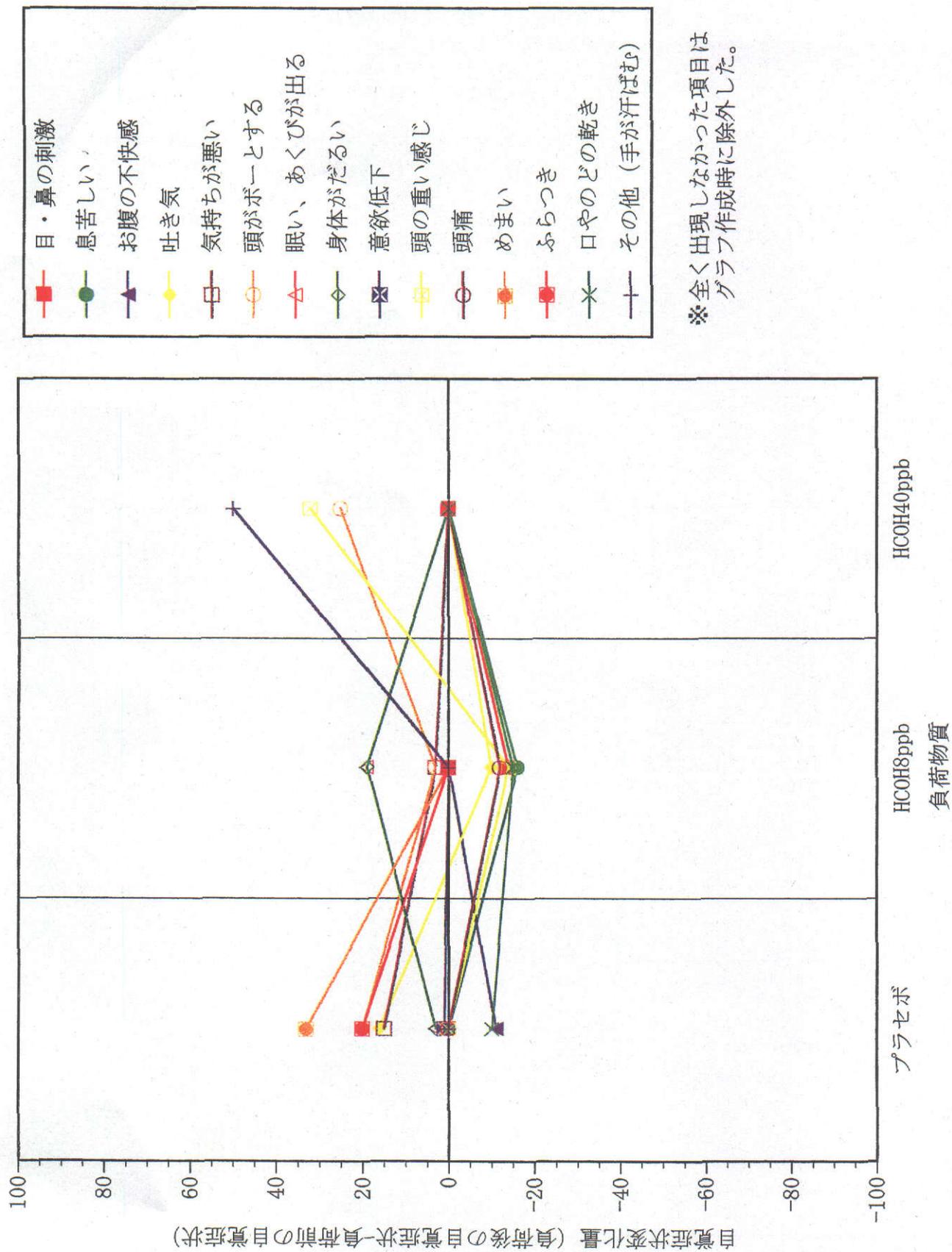
全く変化なし

全く変化なし

全く変化なし

	プラセボ		ホルムアルデヒド8ppb		ホルムアルデヒド40ppb	
	負荷前 (2/21)	負荷後 (2/21)	後-前	負荷前 (2/20)	負荷後 (2/20)	後-前
関節の痛み	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	14	0	-14
しみる感じ	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	16	0	-16
どうき	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	11	0	-11	0	0	0
吐き気	0	16	16	10	0	-10
気持ちが悪い	0	15	15	12	15	3
頭がボーとする	10	30	20	12	15	3
眠い、あくびが出る	8	11	3	1	20	19
いらだち気味	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	10	0	-10	9	12	3
意欲低下	0	1	1	0	0	0
頭の重い感じ	0	0	0	14	0	-14
頭痛	0	0	0	12	0	-12
めまい	0	33	33	0	0	0
ふらつき	0	20	20	0	0	0
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0
口やどの乾き	50	40	-10	33	18	-15
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0
その他 (手が汗ばむ)	0	0	0	0	0	0
計	89	166	166	133	80	145
負荷前後の比較 (Wilcoxonの符号付順位検定)	p=0.114		p=0.240		p=0.144	
負荷後症状の比較 (Friedmanの検定)	p=0.125					
負荷後-負荷前の症状比較 (Friedmanの検定)	p=0.084					

対照4の自覚症状変化 (y軸/-100~100)



症状別の曝露前後比較と曝露後症状の3群比較

低濃度/患者1~7; HCOH40ppb、患者8; トルエン130 μ g/m³
 極低濃度/患者1~7; HCOH8ppb、患者8; トルエン26 μ g/m³

負荷前後: 曝露前と曝露後の比較。Wilcoxonの符号付順位検定
 曝露後: 曝露後の症状を3曝露間で比較。Friedmanの検定

1. 関節の痛み

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	58	74	66	72	64	50
患者2	68	70	68	79	61	70
患者3	0	0	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	26	10
患者5	5	0	2	0	0	5
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	9	6	7	9	11	10
患者8	0	0	0	0	0	0

負荷前後 p>0.999 p=0.198 p=0.500

曝露後 p=0.589

2. 筋肉の痛み

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	58	74	66	71	64	50
患者2	68	70	79	79	61	70
患者3	20	0	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	26	10
患者5	40	40	8	5	7	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	10	9	8	7	11	10
患者8	0	0	0	0	0	0

負荷前後 p>0.999 p>0.999 p=0.225

曝露後 p=0.847

3. けいれん

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	0	0	0	12	0	0
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	0	0	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	11	11	8	8	26	40
患者8	0	0	0	0	0	0

負荷前後 症状変化少なく 統計結果得られず
 曝露後 p=0.867

4. こわばり

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	82	0	84	12	85	0
患者2	67	10	10	10	9	19
患者3	0	0	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	25	28	8	3	9	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	10	8	8	7	12	50
患者8	0	0	0	0	0	0

負荷前後 p=0.273
 曝露後 p=0.109, p>0.999, p=0.931

5. 目・鼻の刺激

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	87	81	71	0	70	73
患者2	9	9	9	29	0	0
患者3	42	20	19	11	40	40
患者4	0	0	0	0	17	9
患者5	29	50	8	0	40	14
患者6	3	2	0	2	3	3
患者7	19	50	9	8	18	60
患者8	10	11	13	10	20	0

負荷前後 p=0.834
 曝露後 p=0.310, p=0.686, p=0.202

6. しみる感じ

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	92	0	75	50	75	78
患者2	10	0	0	20	0	0
患者3	0	0	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	50	50	9	0	0	6
患者6	3	2	0	8	2	5
患者7	18	50	7	20	13	50
患者8	11	1	12	14	0	0
負荷前後	p=0.343		p=0.753		p=0.066	
曝露後	p=0.834					

7. 舌がピリピリする

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	0	0	0	0	0	0
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	0	0	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	9	11	7	6	12	11
患者8	0	0	0	15	0	0
負荷前後	症状変化少なく 統計結果得られず		p=0.655		症状変化少なく 統計結果得られず	
曝露後	症状変化少なく統計結果得られず					

8. 息苦しい

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	83	96	76	78	97	58
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	0	46	0	0	0	0
患者4	0	0	10	0	0	0
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	3	0	4	5	3	2
患者7	17	11	25	7	27	30
患者8	11	20	0	0	0	19
負荷前後	p=0.225		p=0.465		p>0.999	
曝露後	p=0.505					

9. どうき

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	0	0	0	0	0	0
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	0	38	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	14	12	8	12	16	10
患者8	0	0	0	0	0	0

曝露前後 p=0.655 症状変化少なく 統計結果得られず 症状変化少なく 統計結果得られず
 曝露後 p=0.223

10. 脈の異常

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	0	0	0	0	0	0
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	0	0	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	11	10	9	10	12	10
患者8	0	0	0	0	0	0

曝露前後 症状変化少なく 統計結果得られず 症状変化少なく 統計結果得られず 症状変化少なく 統計結果得られず
 曝露後 同一

11. お腹の不快感

	プラセボ		低濃度曝露		高濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	50	0	50	50	0	0
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	18	11	4	4	15	7
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	15	0	30	0	0	0
患者6	0	0	0	1	0	3
患者7	13	11	23	10	14	9
患者8	0	0	0	0	0	0

曝露前後 p=0.068 p=0.285 p=0.285
 曝露後 p=0.936

12. 吐き気

	プラセボ		低濃度曝露		高濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	73	80	50	5	76	0
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	0	20	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	12	9	9	7	12	10
患者8	0	0	0	0	0	0
負荷前後	p=0.285		p=0.180		p=0.180	
曝露後	p=0.307					

13. 気持ちが悪い

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	60	80	50	66	63	38
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	0	50	0	6	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	2	4	2
患者7	13	9	10	7	11	70
患者8	0	0	0	0	0	0
負荷前後	p=0.285		p=0.273		p>0.999	
曝露後	p=0.819					

14. 頭がボーとする

	プラセボ		低濃度曝露		高濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	80	97	78	96	85	72
患者2	0	0	0	11	0	0
患者3	17	51	0	59	10	39
患者4	0	9	0	0	11	7
患者5	27	33	7	6	7	38
患者6	2	3	4	6	2	4
患者7	25	12	11	10	10	70
患者8	15	18	15	12	0	18
負荷前後	p=0.128		p=0.236		p=0.128	
曝露後	p=0.875					

15. 眠い、あくびが出る

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	50	0	70	50	50	8
患者2	0	0	9	27	0	0
患者3	17	19	0	50	6	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	13	13	0	6	8	40
患者6	0	3	3	4	3	2
患者7	11	27	9	8	8	30
患者8	0	0	0	2	15	18

曝露前後 p=0.715 (プラセボ), p=0.271 (極低濃度曝露), p=0.917 (低濃度曝露)
 曝露後 p=0.459 (全グループ間)

16. いらだち気味

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	0	0	0	5	0	0
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	0	10	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	10	10	8	8	9	10
患者8	0	0	0	1	0	0

曝露前後 症状変化少なく統計結果得られず (プラセボ), p=0.180 (極低濃度曝露), 症状変化少なく統計結果得られず (低濃度曝露)
 曝露後 p=0.779 (全グループ間)

17. 身体がだるい

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	63	88	84	94	87	68
患者2	40	40	18	0	9	8
患者3	8	33	3	50	6	17
患者4	5	0	0	0	7	4
患者5	15	10	4	0	0	50
患者6	0	0	4	6	3	3
患者7	11	11	10	7	9	30
患者8	15	18	0	0	0	0

曝露前後 p=0.496 (プラセボ), p=0.917 (極低濃度曝露), p=0.463 (低濃度曝露)
 曝露後 p=0.905 (全グループ間)

18. 意欲低下

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	73	90	76	83	84	64
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	3	20	0	14	6	10
患者4	5	0	0	0	0	0
患者5	14	11	10	0	0	9
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	10	12	10	8	10	20
患者8	1	0	0	0	0	0
負荷前後	p=0.599		p=0.715		p=0.715	
曝露後	p=0.174					

19. 頭の重い感じ

	プラセボ		低濃度曝露		高濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	80	91	80	83	81	55
患者2	0	0	0	10	0	0
患者3	20	26	2	46	16	25
患者4	5	8	0	0	8	6
患者5	39	20	8	5	8	8
患者6	2	0	3	4	3	3
患者7	25	7	10	8	9	40
患者8	0	8	0	1	0	10
負荷前後	p>0.999		p=0.270		p=0.500	
曝露後	p=0.968					

20. 頭痛

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	74	77	79	70	69	2
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	32	22	0	0	0	0
患者4	0	8	0	0	8	6
患者5	50	7	0	0	0	0
患者6	2	0	0	3	2	2
患者7	17	12	9	8	11	60
患者8	0	0	0	1	0	0
負荷前後	p=0.345		p=0.854		p=0.593	
曝露後	p=0.468					

21. めまい

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	70	50	0	67	50	7
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	0	0	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	13	8	11	10	11	80
患者8	0	0	0	1	0	1
負荷前後	p=0.180		p=0.414		p=0.593	
曝露後	p=0.307					

22. ふらつき

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	70	50	22	89	58	2
患者2	0	0	0	0	0	1
患者3	0	0	0	7	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	18	20	9	7	11	60
患者8	0	0	0	1	0	0
負荷前後	p=0.655		p=0.273		p>0.999	
曝露後	p=0.589					

23. 発疹、かゆみ

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	98	50	95	50	96	62
患者2	88	93	80	0	78	88
患者3	0	0	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	0	0
患者5	32	10	27	23	10	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	18	9	10	10	11	10
患者8	0	0	0	0	0	0
負荷前後	p=0.144		p=0.109		p=0.357	
曝露後	p=0.931					

24. 口やのどの乾き

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	100	100	98	100	100	88
患者2	9	9	9	8	0	0
患者3	11	53	4	27	0	0
患者4	6	6	0	0	15	7
患者5	43	50	7	0	10	0
患者6	0	0	0	3	0	0
患者7	14	10	10	10	12	50
患者8	14	0	0	0	0	0
負荷前後	p=0.715		p=0.500		p=0.715	
曝露後	p=0.417					

25. 手足の冷たい感じ

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	95	0	80	96	0	0
患者2	0	1	0	0	0	0
患者3	0	0	0	0	0	0
患者4	0	0	0	0	15	7
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	10	10	7	10	11	50
患者8	0	0	0	0	0	0
負荷前後	p=0.655		p=0.180		p=0.655	
曝露後	p=0.779					

26. その他

	プラセボ		極低濃度曝露		低濃度曝露	
	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後	曝露前	曝露後
患者1	95	73	0	0	100	79
患者2	0	0	0	0	0	0
患者3	50	100	42	29	3	3
患者4	0	0	0	0	15	7
患者5	0	0	0	0	0	0
患者6	0	0	0	0	0	0
患者7	18	24	0	0	13	40
患者8	0	0	0	0	0	0
負荷前後	p=0.593		症状変化少なく 統計結果得られず		p>0.999	
曝露後	p=0.247					

曝露後症状の患者・対照間比較（症状別）

低濃度／患者1～7；HCOH40ppb、患者8；トルエン130 μ g/m³
 極低濃度／患者1～7；HCOH8ppb、患者8；トルエン26 μ g/m³

1. 関節の痛み

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
	曝露後	曝露後		曝露後	曝露後		曝露後	曝露後			
患者1	74	0	対照1	患者1	72	0	対照1	患者1	50	0	対照1
患者2	70	0	対照2	患者2	79	0	対照2	患者2	70	0	対照2
患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	10	0	対照4
患者5	0			患者5	0			患者5	5		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	6			患者7	9			患者7	10		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
p=0.181			p=0.181			p=0.058					

2. 筋肉の痛み

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
	曝露後	曝露後		曝露後	曝露後		曝露後	曝露後			
患者1	74	0	対照1	患者1	71	0	対照1	患者1	50	0	対照1
患者2	70	0	対照2	患者2	79	0	対照2	患者2	70	0	対照2
患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	10	0	対照4
患者5	40			患者5	5			患者5	0		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	9			患者7	7			患者7	10		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
p=0.106			p=0.106			p=0.105					

3. けいれん

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
	曝露後	曝露後		曝露後	曝露後		曝露後	曝露後			
患者1	0	0	対照1	患者1	12	0	対照1	患者1	0	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	0			患者5	0			患者5	0		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	11			患者7	8			患者7	40		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
p=0.480			p=0.293			p=0.480					

* 検定にはMann-Whitney U test を使用。p<0.05のものには下線。

4. こわばり

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照
患者1	0	0	対照1	患者1	12	0	対照1	患者1	0	0	対照1
患者2	10	0	対照2	患者2	10	0	対照2	患者2	19	0	対照2
患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	28			患者5	3			患者5	0		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	8			患者7	7			患者7	50		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
p=0.181			p=0.106			p=0.293					

5. 目・鼻の刺激

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照
患者1	81	0	対照1	患者1	0	0	対照1	患者1	73	0	対照1
患者2	9	0	対照2	患者2	29	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	20	0	対照3	患者3	11	0	対照3	患者3	40	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	9	0	対照4
患者5	50			患者5	0			患者5	14		
患者6	2			患者6	2			患者6	3		
患者7	50			患者7	8			患者7	60		
患者8	11			患者8	10			患者8	0		
p=0.014			p=0.058			p=0.030					

6. しみる感じ

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照
患者1	0	0	対照1	患者1	50	0	対照1	患者1	78	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	20	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	50			患者5	0			患者5	6		
患者6	2			患者6	8			患者6	5		
患者7	50			患者7	20			患者7	50		
患者8	1			患者8	14			患者8	0		
p=0.105			p=0.058			p=0.106					

* 検定にはMann-Whitney U test を使用。p<0.05のものには下線。

7. 舌がピリピリする

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照
患者1	0	0	対照1	患者1	0	0	対照1	患者1	0	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	0			患者5	0			患者5	0		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	11			患者7	6			患者7	11		
患者8	0			患者8	15			患者8	0		
p=0.480			p=0.293			p=0.480					

8. 息苦しい

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照
患者1	96	0	対照1	患者1	78	0	対照1	患者1	58	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	46	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	0			患者5	0			患者5	0		
患者6	0			患者6	5			患者6	2		
患者7	11			患者7	7			患者7	30		
患者8	20			患者8	0			患者8	19		
p=0.106			p=0.181			p=0.106					

9. どうき

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照
患者1	0	0	対照1	患者1	0	0	対照1	患者1	0	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	38	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	0			患者5	0			患者5	0		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	12			患者7	12			患者7	10		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
p=0.293			p=0.480			p=0.480					

* 検定にはMann-Whitney U test を使用。p<0.05のものには下線。

10. 脈の異常

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照
患者1	0	0	対照1	患者1	0	0	対照1	患者1	0	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	0			患者5	0			患者5	0		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	10			患者7	10			患者7	10		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
p=0.480			p=0.480			p=0.480					

11. お腹の不快感

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照
患者1	0	0	対照1	患者1	50	0	対照1	患者1	0	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	11	0	対照3	患者3	4	0	対照3	患者3	7	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	0			患者5	0			患者5	0		
患者6	0			患者6	1			患者6	3		
患者7	11			患者7	10			患者7	9		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
p=0.294			p=0.106			p=0.181					

12. 吐き気

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照	患者	曝露後	曝露後	対照
患者1	80	0	対照1	患者1	5	0	対照1	患者1	0	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	20	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	16	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	0			患者5	0			患者5	0		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	9			患者7	7			患者7	10		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
p=0.181			p=0.296			p=0.480					

* 検定にはMann-Whitney U test を使用。p<0.05のものには下線。

13. 気持ちが悪い

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露		
患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後
患者1	80	0	患者1	66	0	患者1	38	0
患者2	0	0	患者2	0	0	患者2	0	0
患者3	50	0	患者3	6	0	患者3	0	0
患者4	0	15	患者4	0	15	患者4	0	0
患者5	0		患者5	0		患者5	0	
患者6	0		患者6	2		患者6	2	
患者7	9		患者7	7		患者7	70	
患者8	0		患者8	0		患者8	0	
p=0.613			p=0.570			p=0.181		

14. 頭がボーとする

プラセボ			低濃度曝露			高濃度曝露		
患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後
患者1	97	0	患者1	96	0	患者1	72	0
患者2	0	0	患者2	11	6	患者2	0	0
患者3	51	0	患者3	59	0	患者3	39	0
患者4	9	30	患者4	0	15	患者4	7	25
患者5	33		患者5	6		患者5	38	
患者6	3		患者6	6		患者6	4	
患者7	12		患者7	10		患者7	70	
患者8	18		患者8	12		患者8	18	
p=0.101			p=0.141			p=0.070		

15. 眠い、あくびが出る

プラセボ			低濃度曝露			高濃度曝露		
患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後
患者1	0	0	患者1	50	0	患者1	8	0
患者2	0	7	患者2	27	9	患者2	0	0
患者3	19	0	患者3	50	0	患者3	0	0
患者4	0	11	患者4	0	20	患者4	0	0
患者5	13		患者5	6		患者5	40	
患者6	3		患者6	4		患者6	2	
患者7	27		患者7	8		患者7	30	
患者8	0		患者8	2		患者8	18	
p=0.717			p=0.392			p=0.058		

* 検定にはMann-Whitney U test を使用。p<0.05のものには下線。

16. いらだち気味

	プラセボ		対照	極低濃度曝露		対照	低濃度曝露		対照		
	曝露後	曝露後		曝露後	曝露後		曝露後	曝露後			
患者1	0	0	対照1	患者1	5	0	対照1	患者1	0	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	10	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	0			患者5	0			患者5	0		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	10			患者7	8			患者7	10		
患者8	0			患者8	1			患者8	0		
	p=0.294			p=0.181			p=0.480				

17. 身体がだるい

	プラセボ		対照	低濃度曝露		対照	高濃度曝露		対照		
	曝露後	曝露後		曝露後	曝露後		曝露後	曝露後			
患者1	88	0	対照1	患者1	94	0	対照1	患者1	68	0	対照1
患者2	40	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	8	0	対照2
患者3	33	0	対照3	患者3	50	0	対照3	患者3	17	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	12	対照4	患者4	4	0	対照4
患者5	10			患者5	0			患者5	50		
患者6	0			患者6	6			患者6	3		
患者7	11			患者7	7			患者7	30		
患者8	18			患者8	0			患者8	0		
	p=0.030			p=0.449			p=0.014				

18. 意欲低下

	プラセボ		対照	極低濃度曝露		対照	低濃度曝露		対照		
	曝露後	曝露後		曝露後	曝露後		曝露後	曝露後			
患者1	90	0	対照1	患者1	83	0	対照1	患者1	64	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	20	0	対照3	患者3	14	0	対照3	患者3	10	0	対照3
患者4	0	1	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	11			患者5	0			患者5	9		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	12			患者7	8			患者7	20		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
	p=0.256			p=0.181			p=0.106				

* 検定にはMann-Whitney U test を使用。p<0.05のものには下線。

19. 頭の重い感じ

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露		
患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後
患者1	91	1	患者1	83	0	患者1	55	0
患者2	0	0	患者2	10	0	患者2	0	0
患者3	26	0	患者3	46	0	患者3	25	0
患者4	8	0	患者4	0	0	患者4	6	32
患者5	20		患者5	5		患者5	8	
患者6	0		患者6	4		患者6	3	
患者7	7		患者7	8		患者7	40	
患者8	8		患者8	1		患者8	10	
対照1			対照1			対照1		
対照2			対照2			対照2		
対照3			対照3			対照3		
対照4			対照4			対照4		
p=0.052			p=0.014			p=0.142		

20. 頭痛

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露		
患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後
患者1	77	0	患者1	70	0	患者1	2	0
患者2	0	0	患者2	0	3	患者2	0	0
患者3	22	0	患者3	0	0	患者3	0	0
患者4	8	0	患者4	0	0	患者4	6	0
患者5	7		患者5	0		患者5	0	
患者6	0		患者6	3		患者6	2	
患者7	12		患者7	8		患者7	60	
患者8	0		患者8	1		患者8	0	
対照1			対照1			対照1		
対照2			対照2			対照2		
対照3			対照3			対照3		
対照4			対照4			対照4		
p=0.058			p=0.393			p=0.105		

21. めまい

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露		
患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後
患者1	50	0	患者1	67	0	患者1	7	0
患者2	0	0	患者2	0	0	患者2	0	0
患者3	0	0	患者3	0	0	患者3	0	0
患者4	0	33	患者4	0	0	患者4	0	0
患者5	0		患者5	0		患者5	0	
患者6	0		患者6	0		患者6	0	
患者7	8		患者7	10		患者7	80	
患者8	0		患者8	1		患者8	1	
対照1			対照1			対照1		
対照2			対照2			対照2		
対照3			対照3			対照3		
対照4			対照4			対照4		
p>0.999			p=0.181			p=0.181		

* 検定にはMann-Whitney U test を使用。p<0.05のものには下線。

22. ふらつき

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
	曝露後	曝露後		曝露後	曝露後		曝露後	曝露後			
患者1	50	0	対照1	患者1	89	0	対照1	患者1	2	0	対照1
患者2	0	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	1	0	対照2
患者3	0	0	対照3	患者3	7	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	20	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	0			患者5	0			患者5	0		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	20			患者7	7			患者7	60		
患者8	0			患者8	1			患者8	0		
p=0.911			p=0.105			p=0.181					

23. 発疹、かゆみ

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
	曝露後	曝露後		曝露後	曝露後		曝露後	曝露後			
患者1	50	17	対照1	患者1	50	20	対照1	患者1	62	35	対照1
患者2	93	0	対照2	患者2	0	0	対照2	患者2	88	0	対照2
患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4	患者4	0	0	対照4
患者5	10			患者5	23			患者5	0		
患者6	0			患者6	0			患者6	0		
患者7	9			患者7	10			患者7	10		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
p=0.449			p=0.613			p=0.613					

24. 口やのどの乾き

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露					
	曝露後	曝露後		曝露後	曝露後		曝露後	曝露後			
患者1	100	0	対照1	患者1	100	0	対照1	患者1	88	0	対照1
患者2	9	0	対照2	患者2	8	0	対照2	患者2	0	0	対照2
患者3	53	0	対照3	患者3	27	0	対照3	患者3	0	0	対照3
患者4	6	40	対照4	患者4	0	18	対照4	患者4	7	38	対照4
患者5	50			患者5	0			患者5	0		
患者6	0			患者6	3			患者6	0		
患者7	10			患者7	10			患者7	50		
患者8	0			患者8	0			患者8	0		
p=0.160			p=0.319			p=0.613					

*検定にはMann-Whitney U test を使用。p<0.05のものには下線。

25. 手足の冷たい感じ

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露		
患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後
患者1	0	0	患者1	96	0	患者1	0	0
患者2	1	0	患者2	0	0	患者2	0	0
患者3	0	0	患者3	0	0	患者3	0	0
患者4	0	0	患者4	0	0	患者4	7	0
患者5	0		患者5	0		患者5	0	
患者6	0		患者6	0		患者6	0	
患者7	10		患者7	10		患者7	50	
患者8	0		患者8	0		患者8	0	
	p=0.296			p=0.296			p=0.296	

26. その他

プラセボ			極低濃度曝露			低濃度曝露		
患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後	患者	曝露後	曝露後
患者1	73	0	患者1	0	0	患者1	79	0
患者2	0	0	患者2	0	0	患者2	0	0
患者3	100	0	患者3	29	0	患者3	3	0
患者4	0	0	患者4	0	0	患者4	7	50
患者5	0		患者5	0		患者5	0	
患者6	0		患者6	0		患者6	0	
患者7	24		患者7	0		患者7	40	
患者8	0		患者8	0		患者8	0	
	p=0.181			p=0.480			p=0.570	

* 検定にはMann-Whitney U test を使用。p<0.05のものには下線。

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

実際の測定波形のそれぞれの図は、本項の末に示した。その判定は、方法でも述べたように、ガス暴露により出現するゆっくりとした酸化ヘモグロビン量の低下と、細かな変動を対象とした。この酸化ヘモグロビン量は血流量を示唆しており、変動はストレッサーによるautoregulationの変調によるものと考えられ、低下は血流量の低下を表し、その原因は自律神経系の乱れなどが考えられる。

(i) 患者1について

すべての測定でガス暴露前から細かな、しかし振幅の大きな上下動（ゆらぎ）が出現していた。プラセボと8ppbホルムアルデヒドガス暴露では、ゆらぎはそのまま継続していたが、時間とともに徐々に血流が低下する傾向は認められなかった。一方、40ppbホルムアルデヒドガス暴露では、ガス暴露開始とともに徐々に酸化ヘモグロビン量は明瞭に低下し、ガス負荷中止後も低下は戻っていなかった。揺らぎの大きさには差は認められていなかった。

(ii) 患者2について

すべての測定で、酸化ヘモグロビン量は時間とともに低下傾向を示している。その中でも、ホルムアルデヒド8ppbおよび40ppb暴露では、プラセボよりも低下傾向が強く現れていた。

(iii) 患者3について

プラセボ、ホルムアルデヒド8ppb、40ppbすべての測定で、時間とともに酸化ヘモグロビンは徐々に低下を示しているが、その低下傾向には差が認められなかった。

(iv) 患者4について

すべての波形に、不規則なゆらぎが出現しているが、特に異常と判定するまでには到らなかった。8ppbホルムアルデヒド暴露では、他の暴露よりも軽度な低下が認められた。

(v) 患者5について

すべての波形に、規則的な小波が出現していた。プラセボおよび8ppbガス暴露では、酸化ヘモグロビンの時間的低下傾向には差が認められなかった、40ppbガス暴露では、それらよりも著明な低下傾向が出現し、ガス暴露中止後もその低下傾向は続いた。

(vi) 患者6について

暴露前から、すべての波形に不規則なゆらぎが出現していた。8ppbホルムアルデヒドガス暴露では、開始とともに、プラセボよりやや酸化ヘモグロビン量低下が認められた。40ppbホルムアルデヒド暴露ではさらに著明な低下傾向が認められた。

(vii) 患者7について

プラセボ暴露に比べて、ホルムアルデヒド8ppb、および40ppbとも暴露開始とともに酸化ヘモグロビンの低下が認められた。

(viii) 患者 8 について

この患者のみがトルエン暴露である。すべての暴露条件で、ガス暴露前から非常に不規則的な変動が認められた。プラセボで最も大きな変動がみられた。26 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ではプラセボよりも軽度の酸化ヘモグロビン量の低下が認められた。

(ix) 対照 1 について

ガス暴露とは関係なく、非常に細かな規則的なゆらぎが出現していた。

(x) 対照 2 について

全ての濃度で変動は少なかったが、40ppbでプラセボ、8ppbと比べて低下傾向がみられた。

(xi) 対照 3 について

すべての波形に細かな規則的な変動を認めた。

(xii) 対照 4 について

8ppb、および40ppbホルムアルデヒド暴露により、プラセボと比較して軽度の低下が認められた。また多少不規則なゆらぎも出現していた。

これらの結果は表 4 にまとめて示した。

患者 1、2、3、4、5、6、7、8、および対照 4 にガス暴露による酸化ヘモグロビン低下が認められた。なお、患者 3 ではプラセボと差がなく、症例 4 では、8 ppb では反応を示し、40ppbでは反応を示さなかった。症例 1、5、6 では高濃度での著明な変化が認められており、患者によっては反応には用量依存性が認められた。また、症例 1、6、8 および対照 1、4 では不規則な変動が認められた。

表 4 NIROによる脳酸化へモグロビン（血流）検査結果

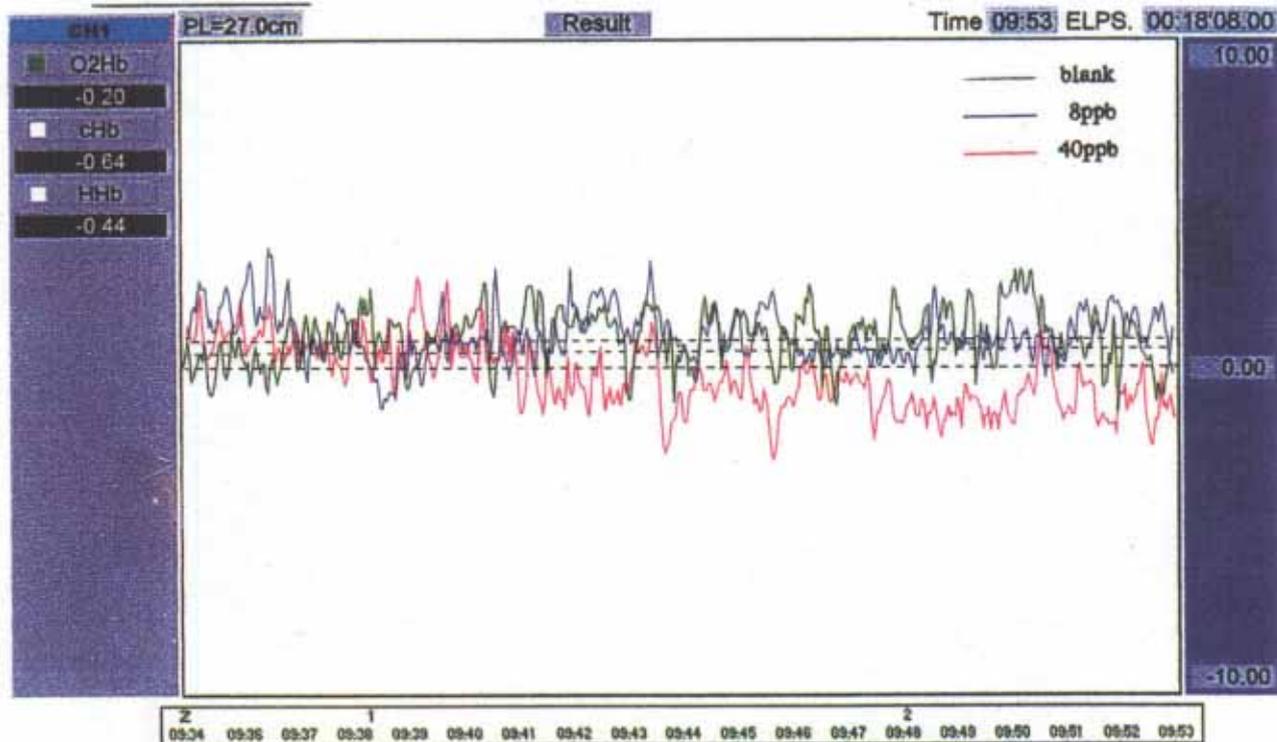
患者

患者番号	年齢・性別	プラセボ		ホルムアルデヒド		備考
		8ppb	40ppb	8ppb	40ppb	
1	26歳女	変動	変動	変動	変動	
2	35歳女	低下傾向	低下	軽度低下	軽度低下	
3	35歳女	低下	低下	軽度低下	軽度低下	
4	34歳男	変動なし	変動なし	軽度低下	軽度なし	40ppb時風邪気味
5	34歳女	変動なし	変動なし	変動なし	低下	
6	30歳男	変動	変動	変動	変動	
7	34歳男	変動なし	変動なし	軽度低下	軽度低下	
8	33歳男	プラセボ 変動大	トルエン 26 μ g/m ³ 軽度低下	トルエン 130 μ g/m ³ 軽度低下		以前ホルムアルデヒドで変動

対照

対照番号	年齢・性別	プラセボ		ホルムアルデヒド		備考
		8ppb	40ppb	8ppb	40ppb	
1	22歳男	変動大	変動	変動	変動	
2	23歳女	変動なし	変動なし	低下傾向	低下傾向	
3	21歳女	変動なし	変動なし	変動なし	変動なし	
4	24歳女	変動	変動	変動	変動	既往にアトピー

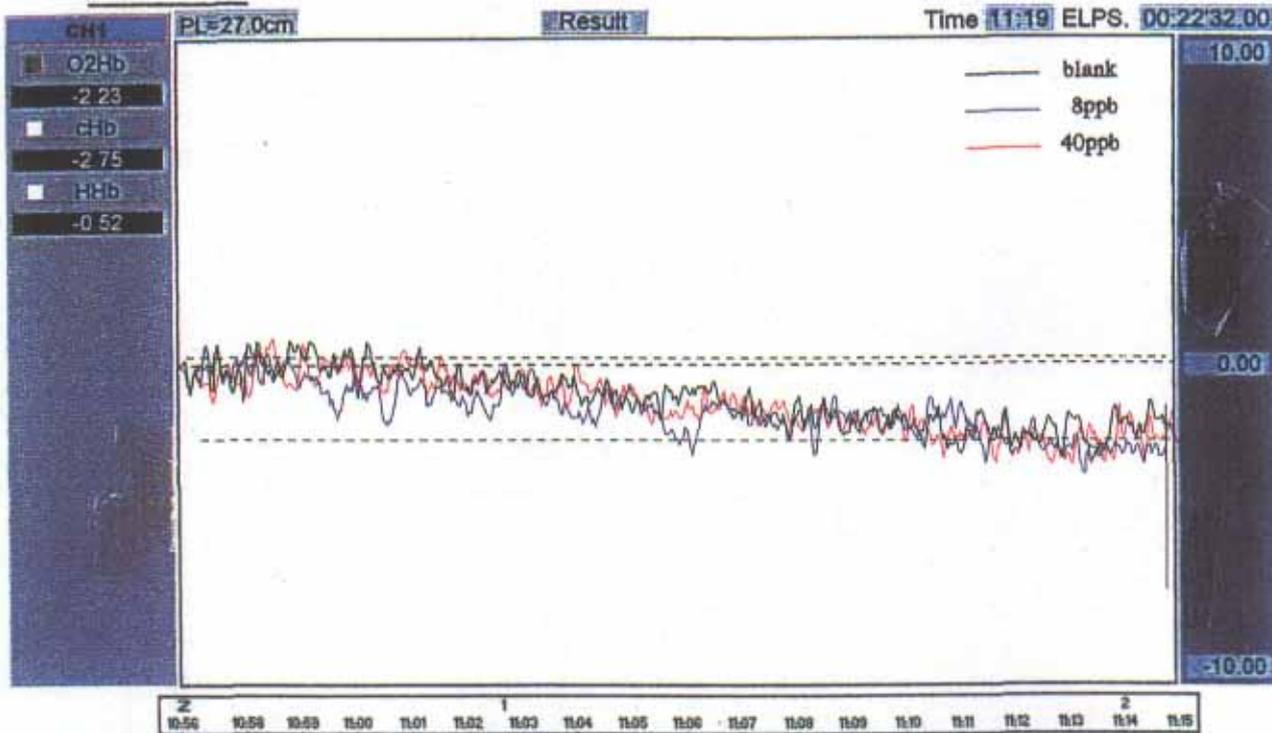
患者1 女
ホルムアルデヒド



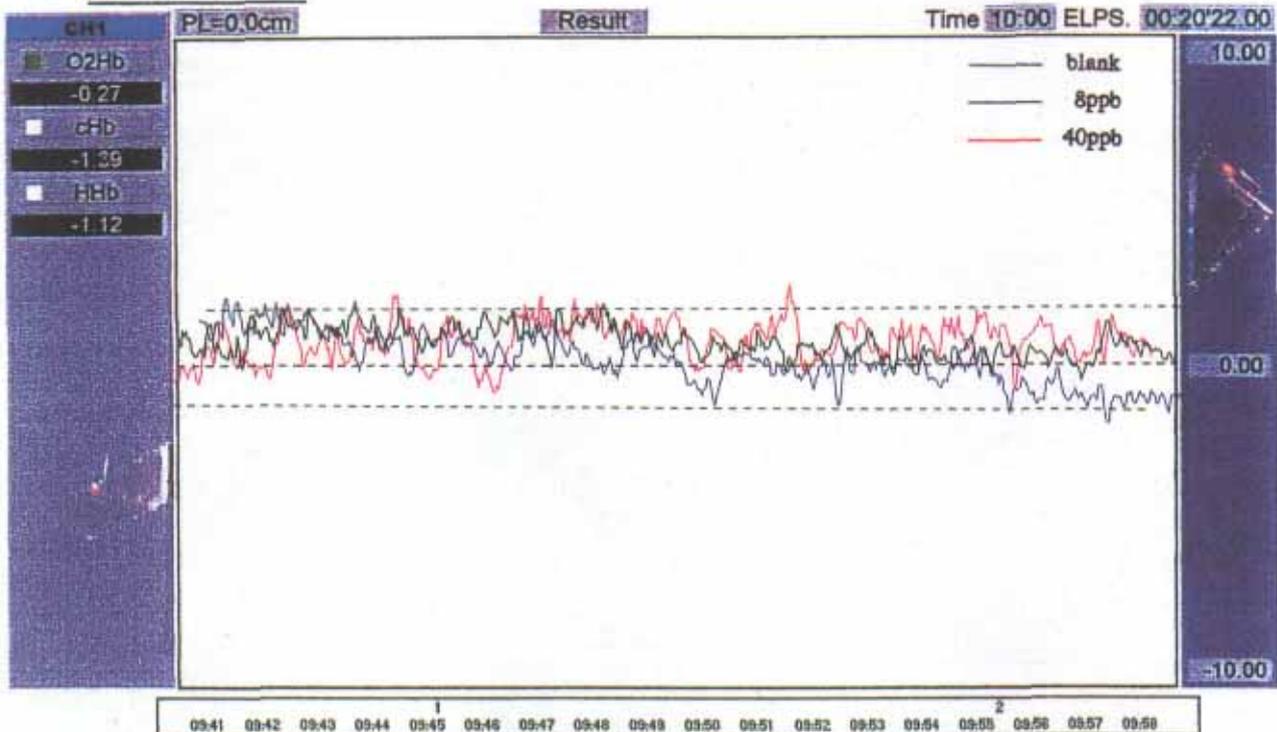
患者2 女
ホルムアルデヒド



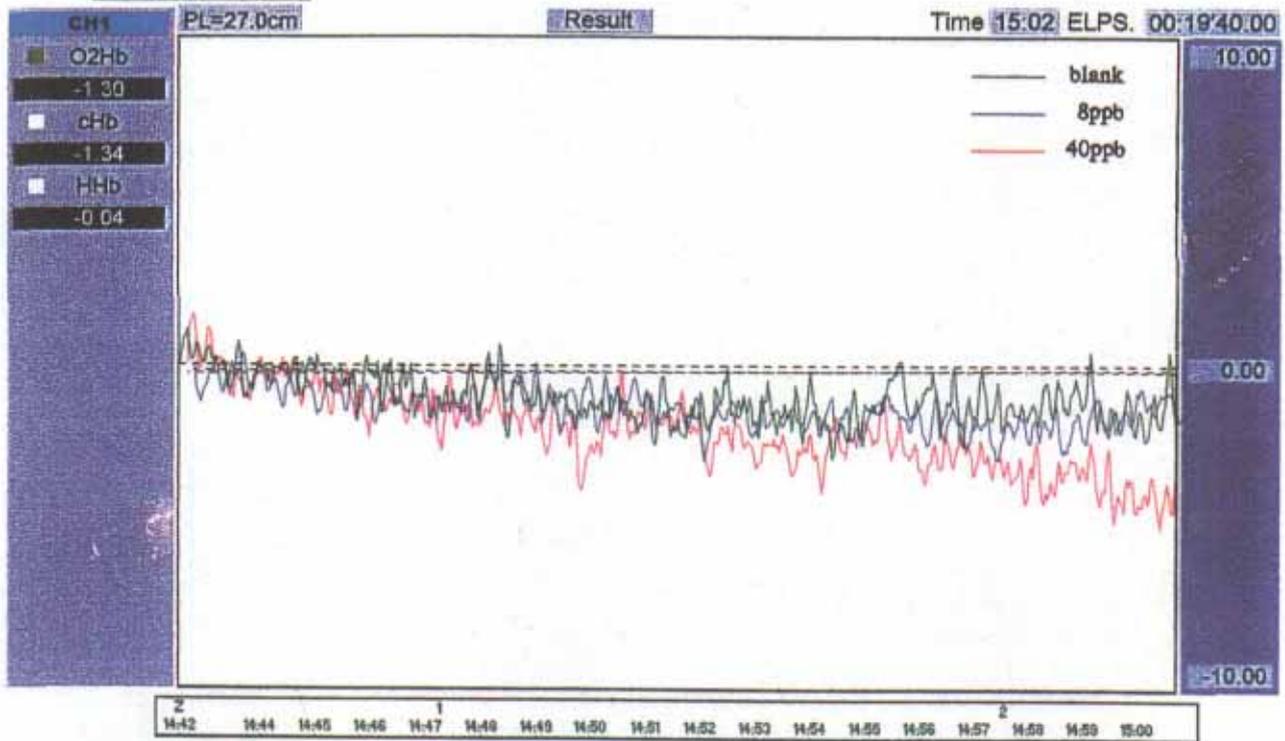
患者3 女
ホルムアルデヒド



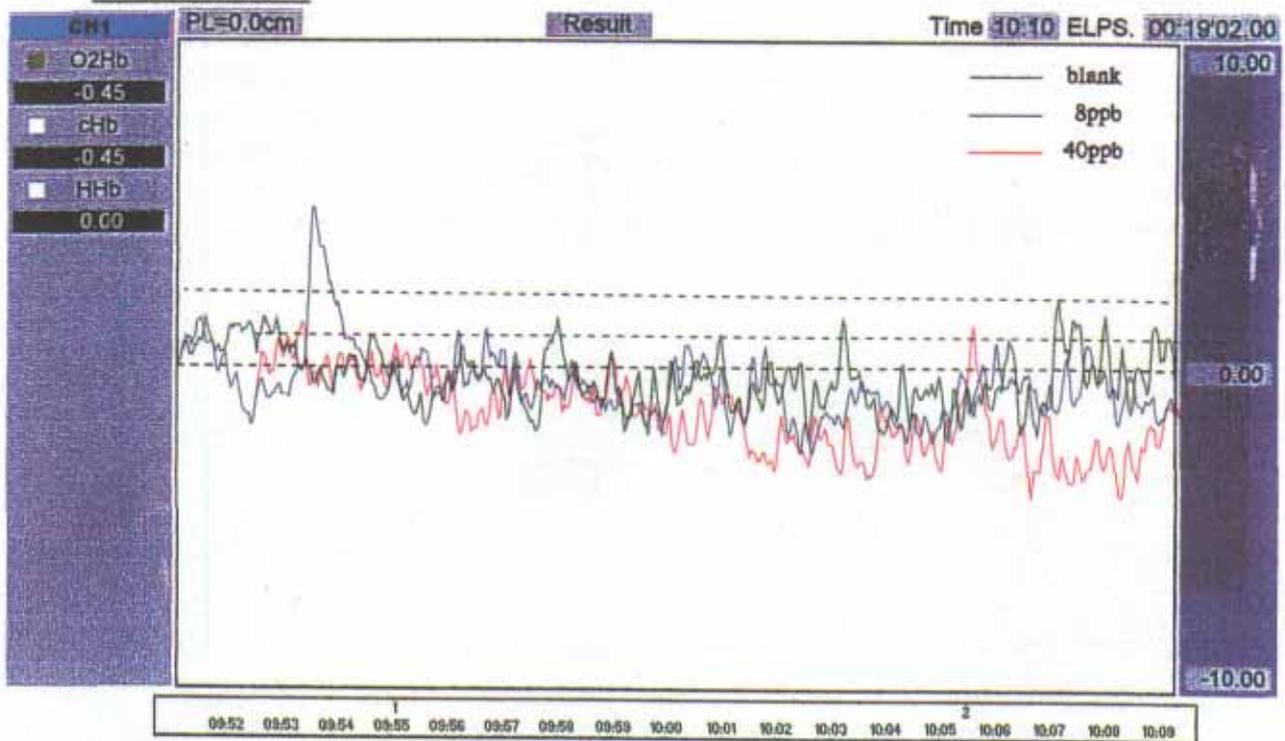
患者4 男
ホルムアルデヒド



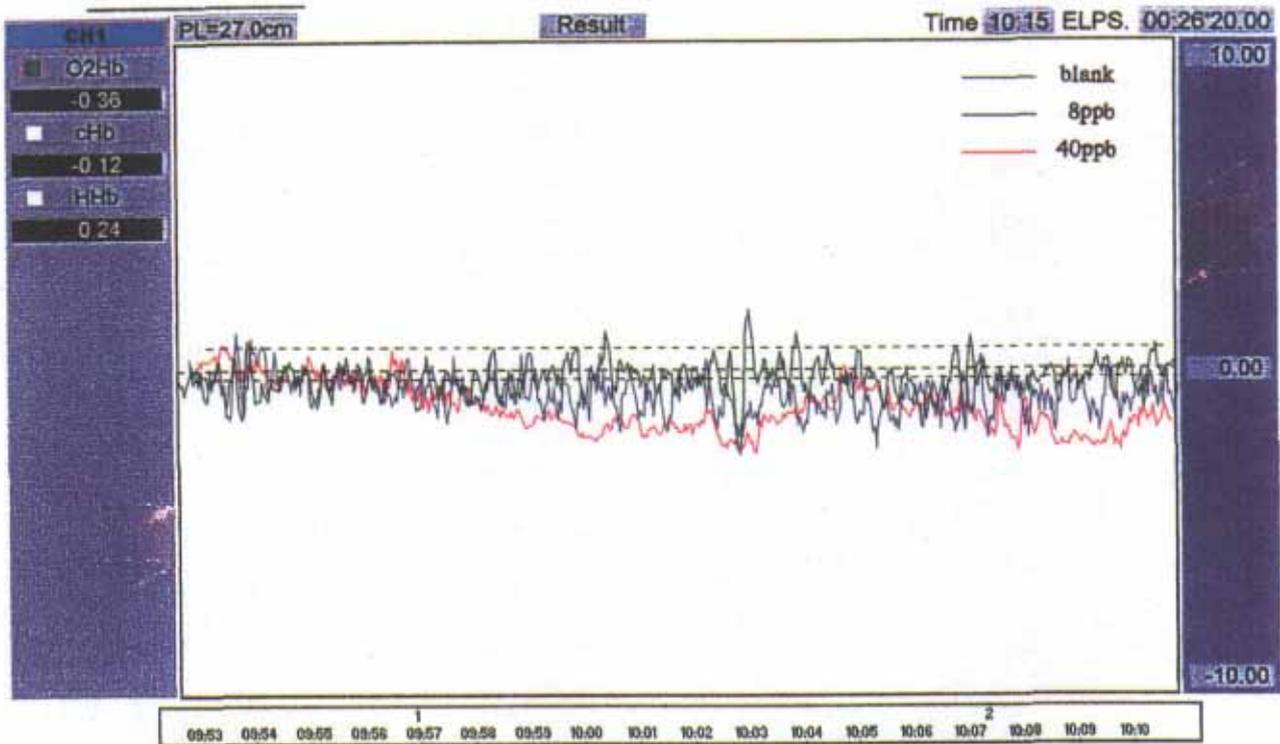
患者5 女
ホルムアルデヒド



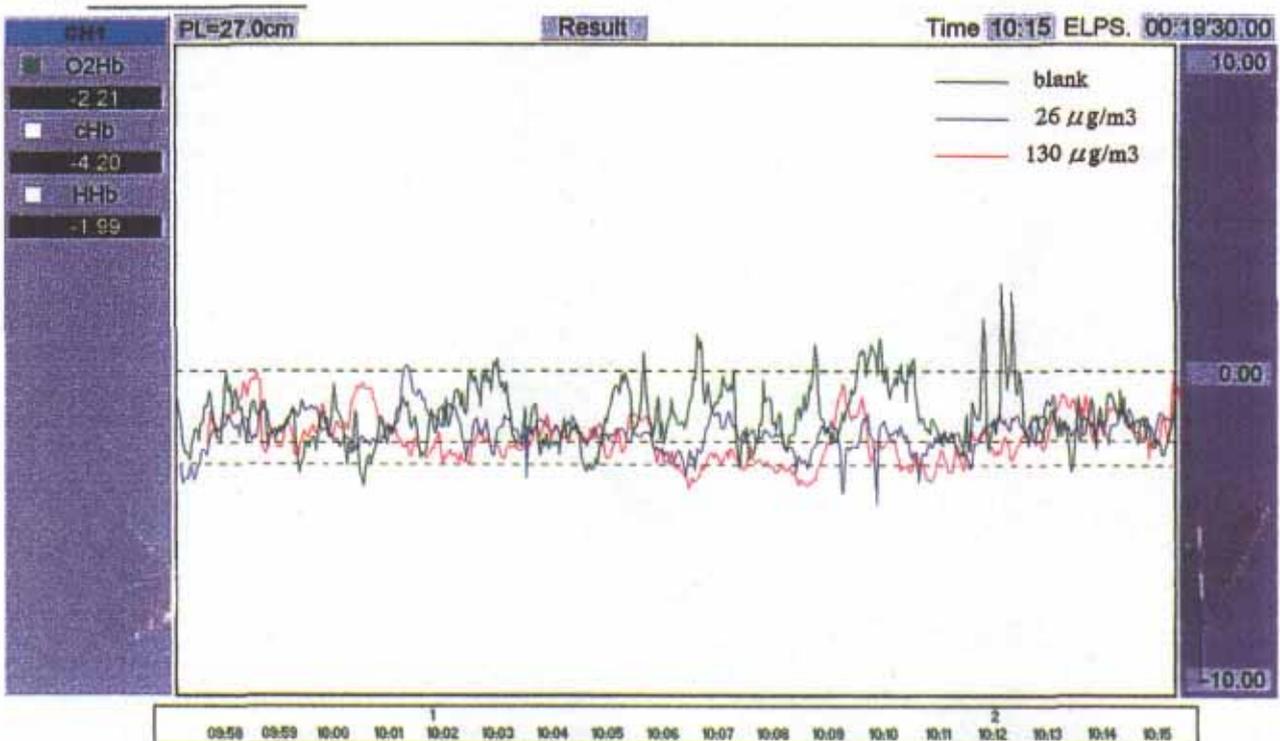
患者6 男
ホルムアルデヒド



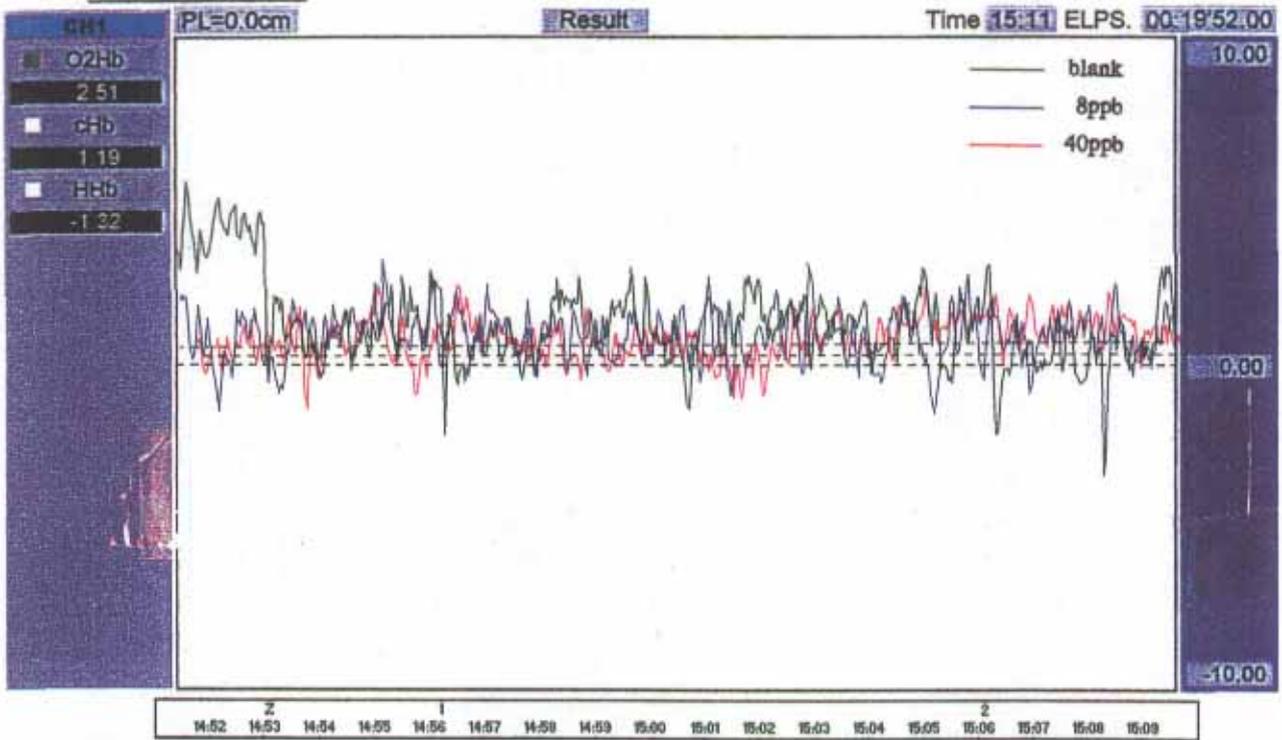
患者7 男
ホルムアルデヒド



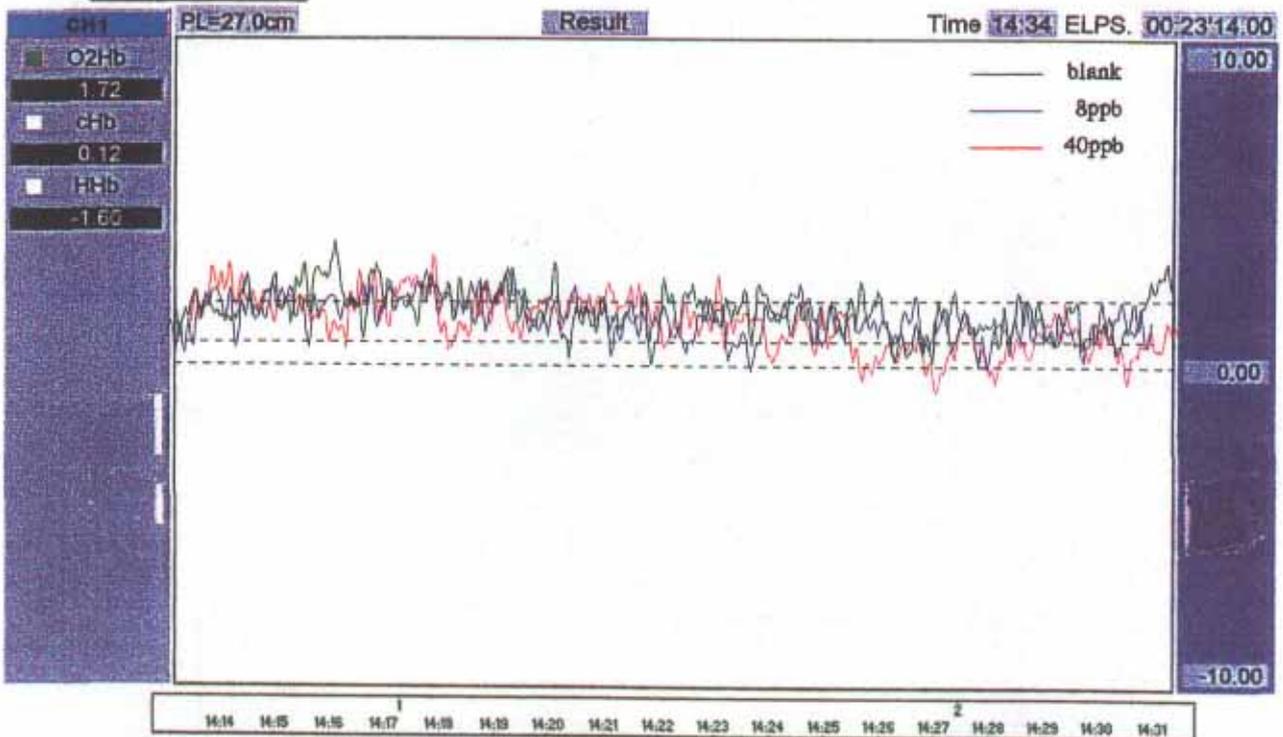
患者8 男
トルエン



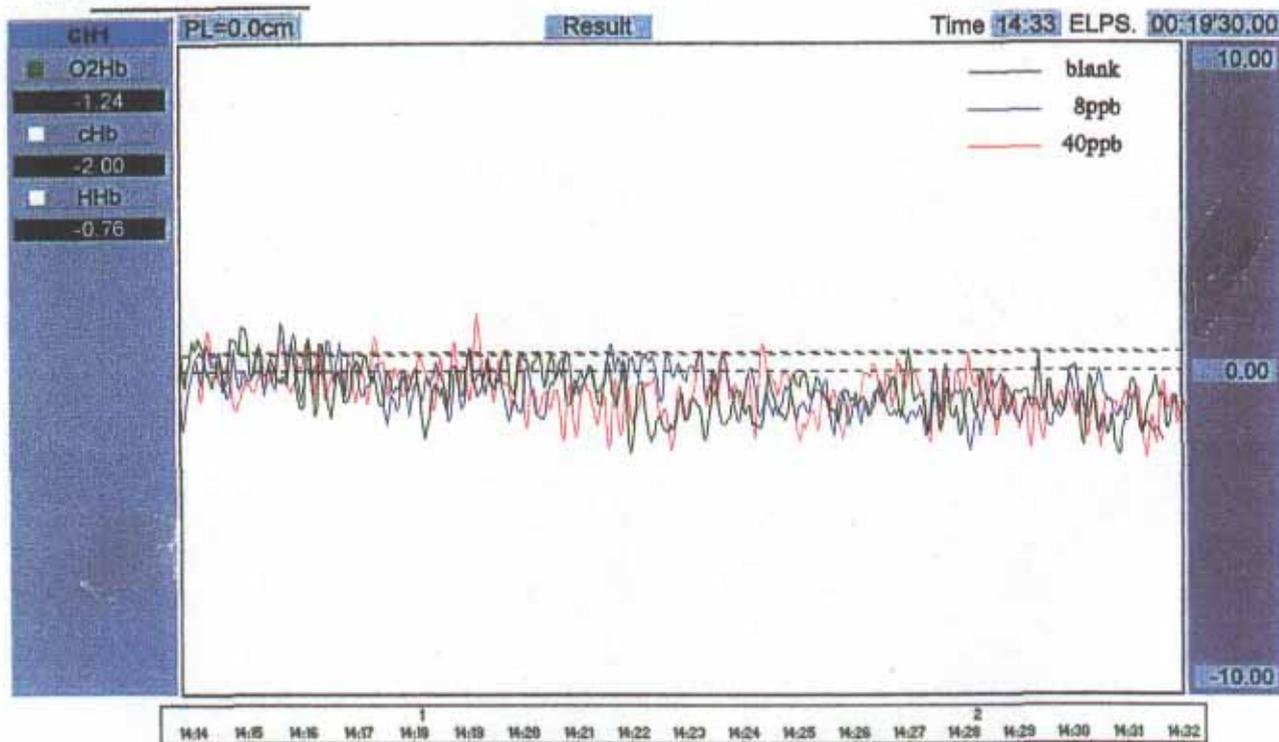
対照1 男
ホルムアルデヒド



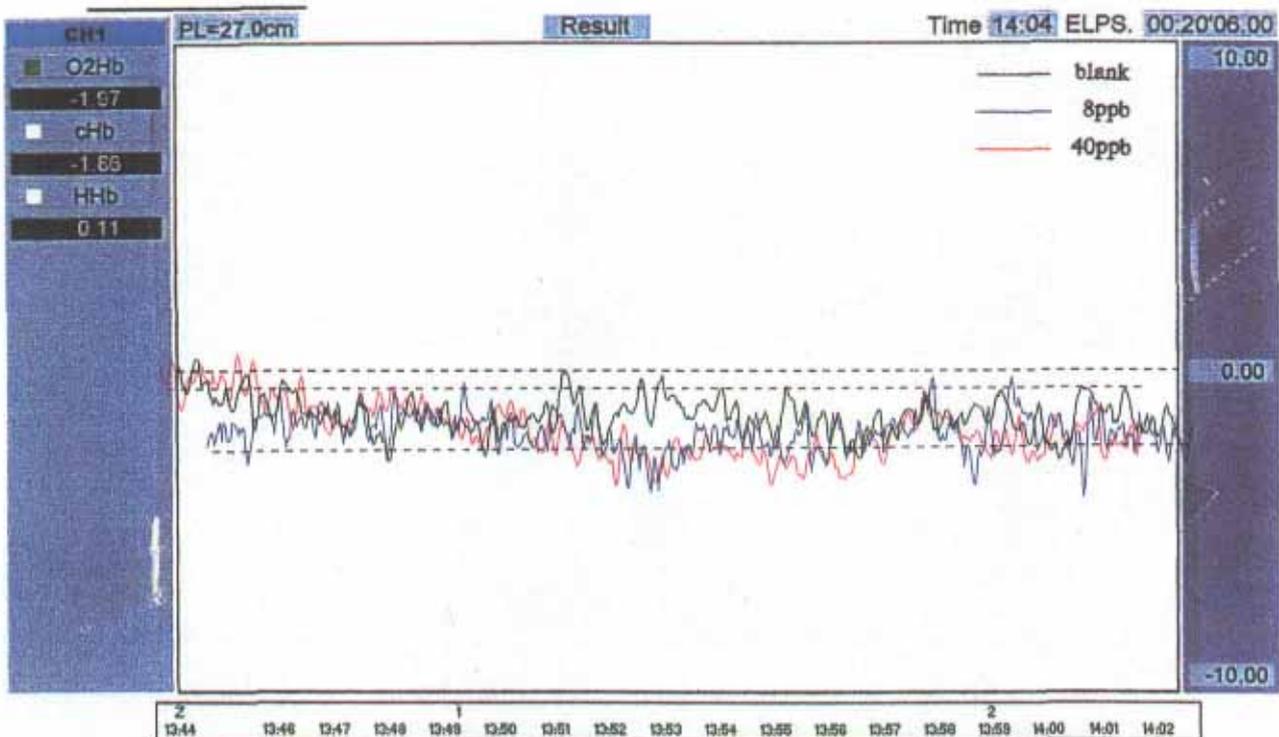
対照2 女
ホルムアルデヒド



対照3 女
ホルムアルデヒド



対照4 女
ホルムアルデヒド



(3) 電子瞳孔計検査結果

1) ガス暴露前後の測定値 t 検定結果

各被検者の実測値と t 検定での p 値を本項の終わりに示した。

理解の便のために、増減を表 5 にまとめた。細い矢印 (↑) は 5% の危険率、太い矢印 (↑) は 1% の危険率での有意差を示している。上向きは暴露前よりも暴露後の数値の増大、下向きは暴露前より暴露後の数値の減少を示している。A1 は暗室内での瞳孔面積、A3 は光刺激後におきる瞳孔が縮んだ面積、CR は縮瞳の割り合い (A3/A1)、T5 は瞳孔が戻って散大していく時間、VC は最大縮瞳速度、VD は最大散瞳速度をそれぞれ示している。

交感神経優位では、A1 の増大、T5 の減少をきたし、副交感神経優位ではその逆となりやすい。A3 は一般に A1 が大の時に増加するなど、平行して動くことが多く、CR、VC は A1 が大きく、しかも副交感神経も緊張している時に大きな値を示しやすい。VD は交感神経が緊張している時に大きな値を示しやすい。瞳孔検査から交感神経緊張、副交感神経弛緩、副交感神経緊張、副交感神経弛緩状態を把握することが試みられているが (難波龍人：環境問題と瞳孔 神経眼科 10:138, 1993)、判定に苦しむこともあり、今回はガス暴露による変動、すなわち自律神経の不安定性について各例について以下に述べる。

(i) 患者 1 について

プラセボで A1 のみの有意な増加がみられた。8ppb では A1、A3、T5 の有意な増大、40ppb では A3 のみの有意な増大が認められた。自律神経系の変調を論理的に説明できる変動結果は得られなかった。

(ii) 患者 2 について

プラセボではなんらの変動も示さなかった。一方 8ppb では A1 の増大、VC、VD の減少を、40ppb では A1 の増大と T5 の減少を示した。この患者については、用量依存的に交感神経優位の変動がみられていた。

(iii) 患者 3 について

プラセボではまったく反応を示さなかった。8ppb では A3、CR の増加、40ppb では CR、VC、VD の増加を示した。これらの変動結果については、自律神経系の異常として論理的に説明することは困難であった。

(iv) 患者 4 について

プラセボでは反応を示さなかった。8ppb では T5 の増加を、40ppb では A3、CR、VC の増大を認めた。これらの変動結果については、自律神経系の異常として論理的に説明することは困難であった。

(v) 患者 5 について

プラセボでは変動を示さなかった。8ppb では A1、A3、VC の増大、VD の減少、40ppb では A1 の減少、VD の増加を示した。A1 および VD に関しては、8ppb と 40ppb が逆の反応を示していた。これらの変動結果については、自律神経系の異常として論理的に説明することは困難であった。

(vi) 患者 6 について

プラセボにも反応して、A1、VC の増大を示した。8ppb では A1 の増大、40ppb では A1、A3、T5 の減少を示した。A1 に関しては 8ppb と 40ppb では逆転を示した。こ

これらの変動結果については、自律神経系の異常として論理的に説明することは困難であった。

(vii) 患者7について

プラセボでは反応を示さなかった。8ppbではA1、A3、T5、VCの増大を、40ppbではVCの減少を示していた。VCに関しては8ppbと40ppbで効果が逆転していた。これらの変動結果については、自律神経系の異常として論理的に説明することは困難であった。

(viii) 患者8について

プラセボでもA1、VCの増大を、 $26\mu\text{g}/\text{m}^3$ ではA1の増大とT5の減少、 $130\mu\text{g}/\text{m}^3$ ではA1の増大を示していた。A1に関しては一貫して増大していた。

(ix) 対照1について

プラセボでA1、A3の増大を示した。

(x) 対照2について

プラセボでは反応を示さなかった。40ppbでA1の増大を示した。

(xi) 対照3について

プラセボで反応を示さなかった。8ppbでA3の増大、VDの減少を、40ppbでA1、A3、T5の増大を示した。

(xii) 対照4について

プラセボ、8ppb、40ppbともまったく反応を示さなかった。

以上、全体としては、患者群のうち患者1、6、8を除き、プラセボでの変動はなく、暴露例で変動が大きいことが示唆されたものの、これらの変動を十分に説明できるような患者は、患者2のみであった。

2) Scheffeの多重比較検定

このようなガス暴露試験前後の測定値の比較のみでは解析が不十分のために、Scheffeの多重比較検定を行った。各被検者について、理解の便のために、その平均値の差の有意差を表6-1に矢印で示した。p<0.05を細い↑で、p<0.01を太い↑で示した。スラッシュの下での測定平均値が上の平均値より有意に大きい時に上向きの矢印とし、逆の時に下向きに矢印とした。なお、実際の測定値のp値を表6-2に示し、各検定結果も合わせた。

(i) 患者1について

A1、A3、VCでは、プラセボよりも40ppbが、また8ppbよりも40ppbが有意に増大を示し、用量依存性を示した。CRでは8ppbより40ppbで減少を示した。T5、VDではまったく差が認められなかった。

(ii) 患者2について

T5ではプラセボより8ppbが増大を示したが、8ppbに比して40ppbは減少を示した。VDではプラセボより8ppb、40ppbとも減少を示した。他はまったく差がみられなかった。

(iii) 患者3について

VCではプラセボに比して8ppbでは減少、40ppbでは増大と逆の変化を示した。8ppbと40ppbの比較では40ppbが増大していた。他はまったく差がみられなかった。

(iv) 患者4について

A3で40ppbでプラセボより増大を示した。CRでは40ppbがプラセボよりも、また8ppbよりも増大し、用量依存性を示していた。T5では8ppb、40ppbとも同程度に増大を示した。VCでは用量依存的に増大を示した。他はまったく差がみられなかった。

(v) 患者5について

A1でプラセボより8ppbが増大していたが、40ppbでは8ppbよりも減少を示した。A3では8ppbよりも40ppbが減少していた。T5では用量依存的に減少を示した。VDでは8ppbでプラセボより減少を示したが、40ppbでは減少が弱く、用量依存性は認められなかった。

CR、VCでは差がみられなかった。

(vi) 患者6について

A1では40ppbの変化が8ppbよりも弱かったが、もともと両者ともプラセボと差が無かった。T5では8ppbでプラセボより増大を示したが、40ppbでは差が認められなかった。

他は差がみられなかった。

(vii) 患者7について

A1、A3では、8ppbでプラセボで増大をたが、40ppbでは差が認められなかった。VCでは、プラセボに比べて、8ppbと40ppbでは反応がまったく逆であった。VDではプラセボに比べて差が認められなかったために、8ppbと40ppbの差は意味するところがなかった。

- CR、T5は差がみられなかった。
- (viii) 患者8について
A1は用量依存的に減少していた。
- (ix) 対照1について
まったく変動を示さなかった。
- (x) 対照2について
A1、VCではプラセボに比して8ppbで減少していたが、40ppbでは逆に差が認められなかった。
- (xi) 対照3について
A3、CR、T5とも用量依存的に増大を示した。
- (xii) 対照4について
A1は8ppb、40ppbともに用量とは関係なく増大を示した。CRでは8ppbのみがプラセボより減少し、T5ではプラセボに比して差がないために、用量差は意味がなかった。

表6-1 電子瞳孔計測定値の多重比較検定 (Scheffe)

ホルムアルデヒド 患者	A1		A3		CR		T5		VC		VD		
	ブラ/40	ブラ/8	8/40	ブラ/8	ブラ/40	ブラ/8	8/40	ブラ/40	ブラ/8	8/40	ブラ/40	ブラ/8	8/40
1	↑		↑		↓				↑		↑		
2							↑					↓	
3							↑		↑		↑		
4							↑		↑		↑		
5		↑	↓				↑		↑				↑
6		↓	↓				↑		↑				
7		↑	↓	↑			↑		↓		↑		↓
トルエン													
8	↓		↓						↓		↓		↓

ホルムアルデヒド 対照	A1		A3		CR		T5		VC		VD		
	ブラ/40	ブラ/8	8/40	ブラ/8	ブラ/40	ブラ/8	8/40	ブラ/40	ブラ/8	8/40	ブラ/40	ブラ/8	8/40
1													
2		↓	↑										
3													
4	↑		↑		↓				↓		↑		

矢印は有意差あり。↑<0.5% ↑<0.1%。空欄は有意差なし
 分数で分母が分子より大きい時に上向きの矢印、逆は下向きの矢印
 —は0分散

表6-2 電子瞳孔計測定値の多重比較検定(Sceffe) p値

ホルムアルデヒド 患者	A1		A3		CR		T5		VC		VD						
	ブラ/40	ブラ/8	ブラ/40	ブラ/8	ブラ/40	ブラ/8	ブラ/40	ブラ/8	ブラ/40	ブラ/8	ブラ/40	ブラ/8					
1	0.361	0.3939	0.0004	0.2096	0.5603	0.1515	0.0112	0.7479	0.9667	0.8614	0.0004	0.3973	0.0049	0.1667	0.9009	0.2803	
2	0.7005	0.9945	0.849	0.9799	0.743	0.1819	0.1819	0.4721	0.0033	0.0483	0.8357	0.9989	0.6629	0.0292	0.0463	0.9746	
3	0.7597	0.7486	0.4828	0.9067	0.7486	—	—	0.1048	0.4107	0.6832	0.0442	0.0029	0.0001	0.3435	0.9934	0.3997	
4	0.1934	0.2379	0.9658	0.0006	0.0706	0.0773	0.05	0.0101	0.0003	0.4389	0.0018	0.9992	0.002	0.9763	0.0504	0.109	
5	0.657	0.0001	0.0001	0.3235	0.309	0.0183	0.4077	0.0008	0.9673	0.0004	0.1571	0.9323	0.0804	0.5814	0.0166	0.0016	
6	0.3695	0.1323	0.0071	0.9461	0.5107	0.7042	0.8774	0.4537	0.0386	0.0022	0.9517	0.8217	0.9517	0.9251	0.1332	0.2532	
7	0.4261	0.0001	0.0001	0.3962	0.0025	0.0001	0.1982	0.9307	0.1814	0.0936	0.0001	0.0001	0.0001	0.5651	0.1504	0.0183	
トルエン																	
8	0.013	0.821	0.0486	0.6039	0.5158	0.9884	0.7613	0.3649	0.6	0.9115	0.8906	0.2772	0.5157	0.374	0.0986	0.7062	
	ブラ/130	ブラ/28	130/28	ブラ/130	ブラ/26	130/26	ブラ/130	ブラ/26	130/26	ブラ/130	ブラ/26	130/26	ブラ/130	ブラ/26	130/26	ブラ/130	ブラ/26
ホルムアルデヒド 対照	ブラ/40	ブラ/8	40/8	ブラ/40	ブラ/8	40/8	ブラ/40	ブラ/8	40/8	ブラ/40	ブラ/8	40/8	ブラ/40	ブラ/8	40/8	ブラ/40	ブラ/8
1	0.9982	0.8257	0.7951	0.727	0.9986	0.6963	0.9891	0.9891	0.9571	0.2395	0.2853	0.9831	0.3683	0.4278	0.4002	0.9985	
2	0.9956	0.0001	0.0001	0.9506	0.0787	0.1401	0.9833	0.7317	0.8252	0.2792	0.9998	0.0248	0.0258	0.8538	0.1915	0.3057	
3	0.6172	0.4678	0.9684	0.0003	0.9839	0.0002	0.0001	0.8555	0.0001	0.0028	0.0919	0.8823	0.2171	0.7718	0.2109	0.5509	
4	0.0103	0.0389	0.8217	0.0912	0.9608	0.1508	0.3142	0.0148	0.273	0.0391	0.7455	0.8505	0.9801	0.1104	0.9956	0.093	

太字は有意差あり
 —は検定不能
 /は上下値の比較
 ブラはブラセボ

患者 1

8F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	27.8	27	26.7	27.5	25.7	26.5	26.6	28.2	0.0006	31.7	30.8	28.7	29.5	29.4	29.7	28.5	28.6
A3	11.8	14.7	15.1	14.6	12	14.2	15	15.4	0.0091	17.1	17	17.9	16.1	16.3	16	15.6	15.2
CR	0.57	0.54	0.56	0.55	0.57	0.53	0.56	0.54	0.0938	0.53	0.55	0.55	0.54	0.55	0.54	0.54	0.53
T5	1133.3	1200	1650	1200	1016.6	1000	1366.6	1166.6		1616.6	1600	1600	1216.6	1583.3	1483.3	1250	1250
VC	48.5	56.9	56.3	54.7	47.8	54	56.1	52.9	0.1956	59.5	54.9	57.9	56	55.5	54.6	56	51.4
VD	12.2	14.3	11.6	13.3	13	14.8	12.5	13.3	0.1692	17.2	14	13	15.3	13.9	13.6	11.9	14.5

ブラ	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	26.8	28	30.5	28.1	29.8	29	29.5	28.7		30.6	30.4	30.9	29.1	30.5	31		
A3	14.6	14	16.2	16.9	14.3	14.5	15.7	15.2	0.1879	15.5	15.6	15.9	15.9	15.9	15.8		
CR	0.54	0.49	0.53	0.45	0.53	0.49	0.51	0.47	0.1397	0.52	0.51	0.54	0.54	0.52	0.51		
T5	1933.3	950	1466.6	966.6	1666.6	1000	1266.6	1116.6	0.4895	1383.3	1516.6	1600	1450	1283.3	1216.6		
VC	53.8	56.3	57.6	50	53.2	53.4	56.3	54.6	0.4803	57	51.4	48.3	49.5	57.5	55.3		
VD	12.8	14.8	13.4	15.1	12.7	14.5	13.6	15.3	0.693	14.8	12.3	14.9	13.6	14.2	13		

40F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	30.8	30.9	32.4	29.2	31.8	32.7	31.9	30.5	0.196	33.4	31.1	32.6	31.3	33.7	30.5	32.7	31
A3	13.5	16.1	15.6	15.6	13	17.1	17.3	16.3		18	17.1	17.1	17.4	18.2	18	16.7	17.1
CR	0.43	0.52	0.53	0.53	0.4	0.52	0.54	0.53	0.6034	0.54	0.5	0.52	0.49	0.54	0.53	0.51	0.48
T5	983.3	1150	1166.6	1316.6	883.3	1250	1200	1283.3	0.103	2350	1416.6	1800	1133.3	1866.6	1250	1350	1083.3
VC	56	56.1	58.1	58.3	53.1	60.4	65.6	61.6	0.1709	61.5	68.5	59.8	58.9	64.8	65.6	60.9	57.2
VD	15.7	15.3	15.1	17.4	16.5	16.2	15.3	15.1	0.5889	13	18.3	14.5	15.7	13.7	16.8	15.1	16.3

患者2

フラ	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	35.1	30.6	29.2	29.5	35.2	31.8	32.2	28.7	0.9743	30.1	33.4	30.6	29.9	30.3	35	33.1	29.6
A3	19.8	16.2	16.6	16.8	18.9	16.5	17.5	14.4	0.3012	16.5	17.9	15	16	16.1	18.1	15.6	15.3
CR	0.56	0.53	0.56	0.56	0.53	0.52	0.54	0.5	0.1087	0.55	0.53	0.49	0.53	0.54	0.51	0.47	0.51
T5	1133.3	916.6	1233.3	1000	1283.3	933.3	1116.6	983.3	0.0901	816.6	1116.6	883.3	950	816.6	966.6	966.6	866.6
VC	57.8	51.8	47.4	54	54.1	48	46	46.8	0.8067	47.1	55.2	45.4	55.3	47.1	53.4	47.2	51.1
VD	16.5	14.8	14.8	15.4	16.5	17.5	22.4	13.7	0.4774	17.7	15.7	20.2	14.3	19.1	19.5	16.6	15.4

8 F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	29.5	29.4	29.2	29.8	29	26.9	28.4	28.9	0.0003	30.2	30.5	30.9	29.4	31.4	34.8	34.4	31.2
A3	16.9	16.8	16.7	17.3	15.7	14.9	14.1	16.2	0.9441	15.9	16.6	12.5	15.1	15	18.8	18.6	16.7
CR	0.55	0.57	0.53	0.56	0.54	0.55	0.56	0.57	0.3339	0.52	0.58	0.55	0.52	0.57	0.54	0.54	0.53
T5	1233.3	1433.3	1233.3	1216.6	1250	983.3	966.6	1350	0.3715	1100	1050	1250	1116.6	1066.6	1033.3	1366.6	1016.6
VC	53.1	56	55.7	59.2	51.6	50.58	52.13	65.1	0.0003	51.4	51.7	51.7	47.2	46.8	52.9	51.3	49.4
VD	16.3	16.5	16.8	17.8	16.9	15.6	16.6	17.9	0.0003	15.3	14.3	15.4	15.1	16.8	15.2	15.2	15.9

40 F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	29.1	30.6	30.2	29.5	30.4	29.6	29.8	29.5	0.0085	33.7	31.9	30.2	32.3	34.1	31.5	30.1	34.7
A3	16.1	18.3	15.8	16.5	16.7	19.1	15.8	15.9	1	16.3	16.6	16.2	18.6	16.2	15.9	14.9	19.5
CR	0.55	0.58	0.52	0.55	0.55	0.58	0.51	0.54	0.0839	0.49	0.52	0.53	0.57	0.47	0.5	0.49	0.56
T5	966.6	1233.3	1200.8	1116.6	1166.6	1250	1216.6	1166.6	0.0055	966.6	1050	933.3	1166.6	966.6	1000	916.6	900.6
VC	6253.5	57.9	53.5	53.8	54.6	59	55.5	51.5	0.8453	52	52.6	54.9	53.2	51.2	49.4	45.6	55.3
VD	15.4	15.6	17.7	16.6	16.6	16.5	15.2	17.3	0.0582	13.9	14.5	14.2	15.3	15.6	16.8	16.3	15.3

患者3

F40	フース前								P	フース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	34.8	36.1	36.0	33.8	37.0	39.0	38.4	35.7	0.5	37.2	32.3	34.4	36.5	38.8	33.4	35.2	36.9
A3	20.5	20.6	21.9	19.9	21.6	22.0	22.9	20.9	0.6	21.7	19.5	21.5	22.7	22.8	19.9	21.8	22.8
CR	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.0	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
T5	2550.0	1400.0	2816.6	2383.3	2733.3	1533.3	2883.3	2383.3	0.3	1583.3	1716.6	1916.6	2983.3	1833.3	1800.0	1966.6	2483.3
VC	58.9	62.8	65.1	62.2	62.1	63.9	68.4	64.1	0.0	68.9	67.3	70.5	67.0	68.2	68.8	71.4	68.7
VD	9.4	12.2	12.5	11.3	10.2	12.2	12.1	11.9		13.1	12.2	12.3	13.3	13.9	12.7	12.2	13.4

F4	フース前								P	フース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	34.8	33.9	33.9	33.5	39.5	36.3	37.8	36.1	0.1	35.0	35.2	31.6	30.8	39.2	37.1	34.8	32.9
A3	19.7	20.2	20.5	22.6	20.3	19.2	22.9	19.4	0.7	19.8	21.3	20.1	20.4	21.7	22.1	20.9	20.4
CR	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.2	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
T5	1350.0	1650.0	2450.0	1550.0	1583.3	1783.3	2550.0	1800.0	0.4	1650.0	1583.3	1616.6	1800.0	1683.3	1683.3	1683.3	1866.6
VC	60.2	58.1	54.9	65.9	70.0	62.5	67.3	71.7	0.3	61.9	66.5	63.2	67.1	64.7	67.3	67.4	68.7
VD	13.1	13.9	8.5	12.5	14.2	13.6	9.6	13.3	0.9	11.3	13.1	12.8	10.4	12.7	13.3	13.3	11.0

F8	フース前								P	フース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	37.8	32.1	29.0	28.5	38.6	34.4	32.3	30.0	0.1	35.1	33.8	29.9	30.7	39.4	37.2	34.0	34.4
A3	20.8	18.7	19.2	18.8	21.7	20.0	19.6	20.3	0.0	21.2	21.8	18.9	19.2	22.9	23.1	20.9	20.9
CR	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.0	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
T5	1633.3	1950.0	2366.6	2533.3	1866.6	2066.6	2400.0	2333.3	0.2	2166.6	2050.0	1650.0	1716.6	2150.0	2050.0	1700.0	1733.3
VC	61.9	61.2	57.2	58.4	61.6	61.5	60.9	57.9	0.2	59.9	57.6	61.0	59.5	63.9	61.9	66.2	61.6
VD	13.1	10.2	11.6	8.8	13.9	9.7	12.3	9.6	0.1	11.6	11.9	12.7	12.0	11.9	11.7	13.7	12.8

患者4

フラ	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	36.3	34.3	34.5	33.9	33.1	30.8	33	31.8	0.0605	33.9	33.1	33.9	32.2	31.8	32.3	30.7	31.7
A3	14.6	15.6	15.5	14.9	12.7	13.3	14.3	14	0.236	14.9	14.8	15.4	15.7	14	13.8	14.1	14.6
CR	0.41	0.44	0.47	0.44	0.38	0.43	0.43	0.46	0.1415	0.44	0.44	0.45	0.48	0.44	0.42	0.46	0.46
T5	716.6	766.6	800	750	733.3	750	783.3	750	0.5511	750	800	750	800	750	750	716.6	816.6
VC	55.8	58.7	59.8	57.2	51.7	51.4	56.4	55.2	0.2502	57.2	56.6	61.2	60.6	55.2	54.6	54.9	54.1
VD	19.4	20.2	19.2	18.5	18.8	17.5	18.5	19.1	0.1197	18.5	18.2	19.4	18.2	19.1	17.7	18.2	17.7

40F	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	36.1	36.1	32.7	34.4	33.2	31.5	29.9	29.3	0.2968	36.7	38.3	35.8	32.7	31.6	31.8		
A3	16.4	15.1	15	15.7	15.3	13.7	14	13.8	0.0061	17.7	18.7	17.3	16.3	15.6	15.5		
CR	0.45	0.42	0.45	0.45	0.46	0.43	0.46	0.47	0.0003	0.48	0.48	0.48	0.49	0.49	0.48		
T5	733.3	783.3	833.3	866.6	866.6	850	933.3	916.6	0.2775	833.3	816.6	966.6	933.3	833.3	950		
VC	61.6	58.1	57.6	60.9	58.7	50.9	54.4	52.1	0.0053	66.4	75.1	62.4	62.8	58.4	68.6		
VD	20.5	19.5	17.9	18.9	19.1	17.2	17.2	15.4	0.9469	20.2	19.4	18	17.7	17.2	17.1		

8F	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	37.5	37.9	32.8	32.9	34.9	32.2	30.6	28.3	0.3094	35.8	37.7	34.2	35.4	32.9	32.5	32.8	32.3
A3	17.1	16.6	14.6	15.4	16.1	14.7	13.6	13.5	0.2113	16.4	16	15.7	16	16.1	14.7	16.1	14.8
CR	0.45	0.43	0.44	0.46	0.46	0.45	0.44	0.48	0.5121	0.45	0.42	0.46	0.45	0.49	0.45	0.49	0.45
T5	800	916.6	750	833.3	900	866.6	750	850	0.0003	916.6	1033.3	900	800	950	1033.3	1000	850
VC	64.8	66.8	57	59.9	60.1	56.7	59.2	53.4	0.0533	57.5	58.3	54.3	60.4	61	53.7	56.4	53.4
VD	20.3	27.3	17.5	20.3	16.3	16.5	15.9	16.5	0.2556	17.7	16.9	18.5	17.9	17.4	16.2	15.9	16.8

患者 5

フラ	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	35.3	35.8	34.7	36.1	35.3	30.9	34.7	33.9	0.8244	35.2	34.3	34.4	32.4	37.2	35.3	36.4	33.1
A3	15.8	16.2	16.7	15.5	15.1	15.1	14.7	15.6	0.0764	16.7	14.8	16.3	16.7	17.9	15.8	17.8	17.8
CR	0.39	0.39	0.42	0.43	0.47	0.39	0.42	0.43	0.0963	0.47	0.43	0.37	0.41	0.48	0.44	0.49	0.53
T5	1800	1616.6	1466.6	2166.6	1883.3	1016.6	1716.6	2500	0.1433	1850	2166.6	1966.6	1816.6	2533.3	2650	2200	2050
VC	38.5	43.7	53.9	47.2	39.1	47.1	53.9	42.6	0.0544	54	48.5	47.8	50.9	56.9	50.1	54.9	57.9
VD	13.4	13.3	13.9	14.2	12.7	18.5	13.4	11.7	0.8452	13.7	14.2	14.3	14.9	13.3	13.7	14.2	14

40F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	37.6	37.4	37	36.5	36.7	34.5	36.2	35.5	0.0059	34.7	33.3	32.5	33.8	36.8	34	34.4	34
A3	14.5	15.6	15.3	16.7	16.5	15.1	14.8	16.3	0.1016	15.4	16	15.4	16.2	16.1	16.7	16.4	16.9
CR	0.38	0.41	0.41	0.45	0.45	0.43	0.4	0.45	0.355	0.44	0.47	0.47	0.48	0.43	0.49	0.47	0.49
T5	1566.6	1600	1950	2100	1800	1500	2183.3	2350	0.1058	1866.6	1500	1466.6	1650	1900	1500	1650	1616.6
VC	45.4	48.5	47.1	51.7	46.3	48.3	42.5	51.5	0.2181	48	51.7	47.7	47.8	51.8	54.3	50.8	46.9
VD	14.2	14	13.7	13.7	14.2	13.1	13.1	13.1		14.5	13.9	13.9	13.6	15.4	14.3	14.5	14.2

8F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	36.7	35.9	36.7	36.9	38.4	36.9	38.1	37.8	0.0052	40.5	38.2	38.1	38.5	39.7	39.3	37.6	39.3
A3	16.1	15.2	14.1	16.1	17.1	17.7	17.1	16.4		17.5	17.5	16.7	17.5	17.3	18.2	16.7	17.2
CR	0.43	0.42	0.44	0.42	0.44	0.45	0.45	0.43	0.1857	0.43	0.45	0.43	0.45	0.43	0.47	0.44	0.46
T5	2216.6	2366.6	1900	1950	2366.6	2366.6	1950	2133.3	0.8013	2233.3	2133.3	2516.6	1950	2050	2350	2200	2033.3
VC	48.9	41	44	49.1	55.2	52.1	51.5	49.4		53.3	53.7	53.8	52.7	53.4	54.3	51.8	52.1
VD	14.1	13.4	14.2	14.5	13.3	13.6	14.8	14.2		13.3	13.7	12.9	13.6	13.7	12.7	13.1	13.3

患者 6

プラ	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	39.3	39.5	38.7	37.8	38.7	40.2	40.3	39.8		40.5	39.8	42	41.8	41.6	42.3	38.2	43.4
A3	15.4	14.2	14.6	13.2	14.4	12.2	13.8	13.5	0.0753	17.4	12.1	15.4	14.7	14.8	15.2	16	14.8
CR	0.39	0.32	0.34	0.35	0.37	0.32	0.34	0.33	0.2603	0.43	0.26	0.36	0.35	0.42	0.36	0.36	0.34
T5	896.6	716.6	733.3	633.3	733.3	716.6	620	666.6	0.409	833.3	666.6	683	616.6	750	750	683.3	616.6
VC	50.1	43.9	40.4	47.1	45.2	45.5	45.4	47.1		53.8	46.2	50.3	52.4	48.8	45.2	48.5	48.5
VD	18.6	17.5	16.3	19.5	17.7	16.9	18.9	18.3	0.0636	18.2	32.5	19.2	21.1	20.3	19.1	21.7	20.9

8 F	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	39.5	39.4	41.3	41.7	40.4	40.7	38.4	38.5	0.0026	43.2	42.7	42.1	41.1	43.6	43.9	42.5	41.9
A3	14.3	14.8	17	14.5	14.9	14.9	15	13	0.167	16.7	15.8	14.7	15.7	16.5	16.3	14.3	15.7
CR	0.36	0.37	0.41	0.35	0.36	0.37	0.39	0.33	0.5352	0.38	0.36	0.34	0.35	0.37	0.37	0.33	0.37
T5	833.3	800	866.6	766.6	783.3	816.6	900	800	0.6836	933.3	766.6	700	733.3	916.6	800	733.3	850
VC	44.5	46.5	54.3	47.1	44.5	44.2	46.3	40	0.2654	50	48.9	46.3	49.5	48	49.2	44.3	48.9
VD	17.1	18.3	19.1	17.4	18.6	17.2	18.3	16.9	0.2488	16.6	19.1	18.6	20.2	18	20.3	17.1	19.1

40 F	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	44.6	43.5	40.8	42.4	44.4	44.8	43.2	43.4	0.0002	42.8	38.3	39.2	40.1	41.2	40.9	39.8	39.5
A3	17.4	16.4	16.7	16.3	16.7	16.7	16.8	16.1	0.0015	15.8	14.2	15.3	15.3	16.9	14.6	15.7	14.1
CR	0.39	0.37	0.41	0.38	0.36	0.37	0.38	0.36	0.0676	0.38	0.37	0.39	0.38	0.33	0.35	0.39	0.35
T5	800	683.3	750	666.6	800	750	733.3	700	0.0099	716.6	583.3	750	666.6	616.6	583.3	666.6	633.3
VC	49.7	50	55.3	54.1	47.4	51.8	54	50.3	0.2641	50.6	53.1	40.4		48.6	50.5	42.5	50
VD	20.2	22.9	19.7	22.6	20.5	22.8	21.2	20.8	0.5778	20.3	21.8	20.5	20.6	19.5	22.3	23.5	20

患者7

	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	16.8	15.4	21.0	17.1	18.5	15.1	20.9	16.5	0.9	15.5	17.7	17.2	17.9	20.3	17.2	19.3	17.4
A3	9.8	9.0	12.5	9.8	10.1	8.4	11.6	8.9	0.6	8.8	10.5	9.4	10.9	12.7	9.7	10.6	10.2
CR	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5	0.6	0.6	0.6	0.5	0.6
T5	1583.3	1366.6	3016.6	2300.0	1116.6	1200.0	2050.0	2300.0	0.4	1216.6	2366.6	1616.6	1866.6	1583.3	1566.6	1683.3	1516.6
VC	26.3	30.6	35.8	35.6	31.3	32.5	29.0	35.5	0.1	32.9	34.2	33.8	31.7	37.3	37.9	35.1	34.5
VD	9.3	7.1	5.8	7.3	10.2	6.7	8.1	7.6	0.8	6.7	6.5	6.5	6.5	9.6	7.9	10.1	7.0

40F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	16.1	17.6	12.8	16.8	16.0	16.8	14.1	15.3	0.3	15.6	16.5	17.9	19.0	15.0	14.1	16.7	18.3
A3	9.2	10.9	8.1	9.9	8.4	9.9	7.1	8.3	0.3	8.8	9.6	10.2	11.4	8.0	7.5	9.0	10.6
CR	0.8	0.6	0.6	0.6	0.5	0.6	0.5	0.5	0.3	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.6
T5	1550.0	1700.0	1416.6	1516.6	1283.3	1616.6	1416.6	1216.6	0.3	1783.3	1816.6	1216.6	1516.6	2000.0	1616.6	1066.6	1916.6
VC	34.5	32.8	33.5	30.6	38.4	35.6	29.2	32.2	0.0	26.1	26.3	27.1	30.8	25.0	27.8	29.0	29.2
VD	8.7	8.7	14.2	8.1	7.1	8.4	6.2	7.9	0.1	5.9	5.9	7.9	8.8	4.8	5.3	8.2	8.1

8F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	16.5	20.9	18.6	19.3	17.6	17.9	19.1	18.2	0.0	25.7	24.5	20.8	22.8	24.5	21.0	20.9	20.4
A3	9.0	12.6	10.9	10.9	9.0	9.8	10.7	9.7	0.0	14.9	15.1	11.8	13.7	13.5	12.2	11.6	11.4
CR	0.5	0.6	0.6	0.7	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
T5	1433.3	1916.6	1383.3	1516.6	1233.3	1466.6	1066.6	1650.0	0.0	2466.6	2016.6	2300.0	1716.6	1850.1	1866.6	2033.3	1616.6
VC	35.5	38.7	30.1	39.6	36.5	32.7	31.8	34.8	0.0	48.9	43.9	45.1	46.5	41.1	37.9	42.5	43.1
VD	6.2	9.4	8.1	8.2	9.3	6.5	10.7	6.4	0.1	9.1	10.1	7.1	9.9	9.7	8.2	9.3	8.5

患者 8

フラ	ブース前								ブース後								
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目	
A1	34.5	36.9	34.3	37.7	35.0	32.0	33.0	33.2	0.0	42.8	39.2	36.4	40.0	41.7	39.7	39.4	39.5
A3	31.6	14.4	12.6	16.0	14.1	13.9	13.3	14.4	0.6	18.1	12.9	14.5	13.2	17.2	14.0	15.6	16.0
CR	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.2	0.4	0.3	0.4	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4
T5	1016.6	900.0	866.6	1216.6	1016.6	866.6	850.0	1000.0	0.5	1266.6	833.3	833.3	816.6	1166.6	733.3	850.0	883.3
VC	41.0	45.4	41.0	42.6	42.2	44.6	40.7	41.0	0.0	49.3	44.5	48.6	44.9	48.5	47.7	48.8	48.5
VD	15.4	17.7	15.4	16.2	16.6	18.0	14.6	16.8	0.1	24.0	19.1	16.6	15.3	17.2	30.9	17.9	18.2

26トル									
	ブース前								
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目	
A1	36.5	36.2	36.0	36.3	37.6	36.6	35.4	34.3	0.0
A3	14.4	16.1	15.9	15.8	13.8	16.0	16.1	15.1	0.1
CR	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	
T5	1066.6	1033.3	1033.3	983.3	950.0	873.3	966.6	883.3	
VC	46.9	46.6	47.8	46.9	42.5	43.9	44.2	41.6	0.8
VD	17.1	15.1	17.4	17.2	18.5	18.5	16.9	18.9	0.1

130トル									
	ブース前								
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目	
A1	34.2	36.7	35.5	33.9	35.6	35.8	35.4	34.7	0.0
A3	14.6	15.5	15.2	15.6	13.2	15.3	13.1	15.8	0.2
CR	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.5	0.4
T5	850.0	916.6	850.0	1066.6	816.6	983.3	833.3	883.3	0.1
VC	48.0	49.1	51.7	53.5	44.3	48.5	44.3	48.9	0.2
VD	15.6	19.5	15.7	16.3	14.8	17.4	18.2	17.2	0.2

対照 1

40F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	41.9	39.2	36.2	37.2	41.8	41.3	38.2	38.4	0.1535	41.8	40.7	39.3	40.4	39.7	40	42.1	40.2
A3	20	19.5	17.8	17.7	19.7	20.4	19.4	18	0.135	17.6	18.6	17.7	19.3	16.8	17.5	17.9	18.9
CR	0.47	0.48	0.49	0.47	0.47	0.48	0.49	0.46	0.076	0.42	0.45	0.45	0.48	0.49	0.43	0.44	0.47
T5	1433.3	1483.3	1233.3	1183.3	1516.6	1650	1333.3	1183.3	0.1055	1350	1200	1116.6	1250	1333.3	1133.3	1250	1316.6
VC	60.9	61.2	57.6	57.3	59.3	59.2	59.9	58.7	0.1313	55.2	60.2	57.6	60.2	55.7	56.1	57.2	58.9
VD	14.6	14.3	13.7	15.3	14.2	14.2	13.9	15.6	0.9434	14.2	15.4	14.8	14.6	13.1	15.1	14.3	14.5

8F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	40.5	38.3	36.7	34.4	41.4	41.1	40.5	37.9	0.296	36.5	40.8	37.8	38.8	39.6	42.9	41.9	41.3
A3	18.3	18.3	17.4	15.9	18.4	18.5	18.9	17.1	0.2823	16.6	19.5	17.5	18.5	17.7	19.5	19	19.2
CR	0.45	0.47	0.47	0.46	0.44	0.45	0.46	0.45	1	0.45	0.47	0.46	0.47	0.44	0.45	0.45	0.46
T5	1416.6	1333.3	1183.3	966.6	1350	1283.3	1350	1000	0.1274	1066.6	1633.3	1316.6	1316.6	1283.3	1500	1633.3	1316.6
VC	56.6	57.5	55.2	56.9	62.5	60.4	61	58.7	0.4438	53.8	60.9	56.6	59.9	57.9	60.4	63.8	62.7
VD	14.9	13.9	13.3	14.5	15.1	15.4	14.3	14.9	0.2944	14.2	14	13.7	14.8	14.3	14.5	14	15.1

ブラ	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	39.7	36.6	37.3	36.1	39.7	40.4	39.1	37.4		41.1	38.9	38.1	38.5	41.1	42.1	42.2	41.8
A3	17.2	17.3	16.9	16.4	18.1	18.6	18.2	17.4		18.1	17.9	17.5	18.1	17.8	18.4	20.1	19.4
CR	0.46	0.47	0.48	0.48	0.45	0.47	0.46	0.46	0.0514	0.43	0.45	0.46	0.46	0.45	0.46	0.47	0.46
T5	1123	1250	1202	1116.6	1183.3	1300	1266.6	1100	0.0512	1266.6	1266.6	1100	1183.3	1333.3	1400	1316.6	1300
VC	58.1	62.4	59.5	56.6	62.1	62.4	62.7	58.4	0.5941	57	58.4	57.3	58.4	61.5	59.8	62.1	63.3
VD	14.5	13.6	14.2	14.5	14.9	14.6	14.9	15.1	0.3561	15.1	13.9	14.8	13.9	60.7	14.2	14.9	14.9

対照2

フラ	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	35.8	36.3	33.8	35.7	33.5	35.1	32.8	53.8	0.7305	37.9	32	37.3	37.4	39.3	32.8	36.5	35.9
A3	19.7	19.3	18.3	18.7	19.3	20.3	18.5	18.7	0.1041	20.2	17.3	21.7	21.7	21.3	18.6	22.6	21.9
CR	0.55	0.53	0.54	0.54	0.57	0.57	0.56	0.52	0.1705	0.53	0.54	0.58	0.57	0.54	0.56	0.61	0.61
T5	1733.3	1716.6	1483.3	1266.6	1816.6	2133.3	1700	1266.6	0.2049	1300	1533.3	1633.3	1333.3	1016.6	1583.3	1866.6	1383.3
VC	60.7	52.9	56.1	53.8	61.6	54.7	58.1	53.8	0.1102	51.8	66.5	61.5	68.4	55.3	70.2	61.3	66.4
VD	19.4	14.8	14.3	16.6	15.9	13	17.1	16.6	0.2572	18.3	17.7	13.3	19.8	20	19.1	13.1	17.9

8F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	32.3	30	25.3	33	34.9	32.6	32	32.6	0.5655	30	33.8	29.6	30.1	30.2	31.6	30.1	31.9
A3	17.4	15.9	13.5	17.9	20.3	18.2	18.3	18.3	0.4162	16.6	20	18.1	17.4	17.2	18.9	18.6	19.2
CR	0.54	0.53	0.53	0.54	0.58	0.55	0.57	0.56	0.061	0.55	0.59	0.55	0.57	0.57	0.59	0.61	0.54
T5	1516.6	1300	1366.6	1266.6	1450	1350	1450	1316.6	0.1329	2400	1166.6	1916.6	1116.6	2350	1333.3	1966.6	1066.6
VC	39.1	48.6	39.7	60.2	46.6	58.9	57.9	62.4	0.6093	51.8	62.4	44.2	49.2	55.3	60.1	45.7	59.8
VD	15.1	15.4	16.9	17.1	15.3	16.2	12.7	15.6	0.6295	13.9	19.5	12.2	16	14.6	14.6	13.1	16.8

40F	ブース前								P	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	30.5	32.8	34	35.6	30	31.7	33.9	36.1	0.0079	36	35.9	33.3	37.5	36.5	34.4	36.9	37.6
A3	18.5	19.4	20.6	20	18.5	19.9	21.4	20.9	0.6001	20	16.7	18.4	21.4	21.1	19.3	22.3	23.1
CR	0.6	0.59	0.6	0.56	0.61	0.62	0.63	0.58	0.0573	0.55	0.46	0.55	0.57	0.58	0.56	0.6	0.61
T5	1216.6	1316.6	1683.3	1300	1750	1500	1600	1383.3	0.3749	1316.6	1416.6	1216.6	1500	1166.6	1466.6	1266.6	1566.6
VC	67.9	60.4	49.5	62.1	69.4	63.8	52.6	64.8	0.7041	60.6	56.1	61.2	57.2	65.8	64.4	70	65
VD	17.1	18.3	14	16.5	18	14.6	12.5	15.6	0.2511	15.7	18.8	18.2	15.7	16	18.2	18.3	15.9

対照3

40F	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	44.8	46.6	44.3	44.4	45.6	46.2	46.6	49.8	0.0045	48.3	49	47.1	48.2	48.7	49	48.5	48.4
A3	21.1	22.1	21.1	21	20.5	20.7	21.3	21	0.0035	25.3	25	21.4	23.3	24.4	23.3	21.4	22.9
CR	0.47	0.47	0.47	0.47	0.45	0.44	0.45	0.46	0.0721	0.52	0.51	0.45	0.48	0.5	0.47	0.44	0.47
T5	1101	1466.6	1366.6	1350	1206.6	1533.3	1433.3	1450	0.0095	1683.3	1416.6	1786.6	1916.6	1950	1633.3	2816.6	2033.3
VC	65	66.8	60.9	62.5	67.6	63.6	63.2	61.3	0.7694	68.5	71.6	60.2	65.9	65	63.2	58.1	61.3
VD	21.1	20	19.8	19.2	20	19.2	19.2	18.9	0.381	19.5	22.1	19.8	16.6	19.5	20	18.8	17.1

8F	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	50	47.1	47.6	48	49.1	46.6	47.9	47	0.5853	47.8	49.8	47.1	46.3	50.1	49.2	48.5	47.4
A3	20.3	19.5	18.9	18.8	19.9	19.2	18.9	18.7	0.0021	21.1	21.9	20.2	19.9	21.1	21.4	18.9	19.9
CR	0.4	0.41	0.39	0.39	0.4	0.41	0.39	0.39	0.0716	0.38	0.41	0.42	0.43	0.42	0.43	0.39	0.42
T5	1383.3	883.3	1050	1250	1683.3	1033.3	1316.6	1350	0.8337	1066.6	1766.6	1000	1116.6	1250	1850	1050	1166.6
VC	57.2	65.1	59	54.3	57.3	62.4	58.9	55	0.3181	66.4	60.1	62.8	63.8	61.6	57	57.5	57.5
VD	20.5	20.8	19.5	19.7	19.1	20.1	19.5	21.1	0.0022	19.1	18.1	18.4	19.1	18.9	17.8	18.2	18.6

7F	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	50	47.9	48.3	47.6	51.9	48.8	49.9	48.2	0.5494	49.3	48.6	48.1	49.6	50.1	48.8	48.5	48
A3	20.4	19.8	21.8	21.3	20.3	20.6	21.3	21	0.3738	19.6	20.5	21.5	21.6	19.8	20.6	20.8	20.8
CR	0.4	0.41	0.45	0.44	0.39	0.42	0.42	0.43	0.6845	0.39	0.42	0.44	0.43	0.39	0.42	0.43	0.43
T5	10.16.6	1183.3	1200	1350	1166.6	1383.3	1383.3	1533.3	0.0556	1216.6	1150.7	1100.3	1033.3	1316.6	1183.3	1116.6	1250.7
VC	67.4	65.6	59.5	65.1	61.9	67.3	55.7	57	0.2104	56.6	63.9	61.8	64.5	56.4	59	59.8	57.2
VD	19.5	20.8	20	19.1	18.6	18.6	18.5	17.7	0.1851	18.8	20.2	20.5	20.6	18.2	19.8	20.2	18.5

対照4

8F	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	34.5	36.5	36.5	36.5	32	34.3	35.5	35.3	0.4046	38.7	37.4	34.6	35.9	40	36	33.3	34
A3	16.2	19	19.4	19.2	14.6	17.4	18	18.2	0.148	18.7	19.3	19.1	19.8	18.5	18.4	17.2	18.2
CR	0.47	0.52	0.53	0.52	0.51	0.5	0.5	0.51	0.5903	0.48	0.51	0.55	0.55	0.46	0.51	0.51	0.53
T5	1050	2216.6	1366.6	2233.3	966.6	2033.3	1316.6	1883.3	0.065	2416.6	2033.3	1733.3	2266.6	2900	2150	1666.6	2366.6
VC	63	57.3	66.1	55.5	52.4	54.7	59.8	56.9	0.886	59.2	60.2	61.2	63.2	53.1	57	55.8	57.8
VD	13.4	14	13.4	13	14.2	13.3	14	12.8	0.0588	13.1	13.3	13.7	13.4	13.7	12.2	12	11.6

ブラ	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	36.3	37	34.6	32.4	33.7	36.1	36.6	32.8	0.0519	35.5	37.6	33.2	33.4	32.5	32.6	32	28.3
A3	20.6	20.5	20	17.4	21.7	20	20.2	16.5	0.1176	20.1	21.7	18.8	18.4	17.8	18.3	17	15.7
CR	0.56	0.55	0.57	0.53	0.54	0.55	0.55	0.53	0.329	0.56	0.57	0.56	0.56	0.54	0.56	0.53	0.55
T5	2000	2200	1866.6	1383.3	1566.6	2133.3	1750	1283.3	0.4013	2000	2916.6	1600	1850	1866.6	2066.6	1450	1333.3
VC	63.8	56.6	59	50.1	54.6	60.7	57	48.5	0.7087	64.2	65.6	53.2	62.7	54.3	54.9	50.9	52.3
VD	15.7	13.6	11.7	12.7	30.3	13.9	14.5	11.3	0.2995	13.1	13.9	13.3	13.3	12.3	12.8	12.7	12

40F	ブース前								p	ブース後							
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目		1回目	2回目	3回目	4回目	5回目	6回目	7回目	8回目
A1	36.2	37.7	37.2	34.7	38.6	37.2	39.5	34.6	0.936	36.7	35.4	37.4	37.1	38.9	36.3	37.6	36.7
A3	20.5	20.4	20.3	18.1	20.2	19.8	18.6	17.9	0.1419	20.2	20.1	20.6	19.2	19.9	20.9	20.3	18.2
CR	0.56	0.54	0.54	0.52	0.52	0.53	0.47	0.51	0.3506	0.55	0.56	0.55	0.51	0.51	0.57	0.53	0.49
T5	2050	1450	2200	2200	1966.6	1316.6	2200	1683.3	0.1836	1683.3	1650	1716.6	1866.6	1383.3	1800	166.6	1650
VC	65.6	63.5	60.1	58.1	58.3	63	58.3	59.2	0.0903	61.5	57.8	61.2	58.7	58.1	60.7	58.7	54.1
VD	14	13.4	12.7	12.7	15.7	15.3	13	12	0.3903	13.6	13.1	14.2	13.6	16.9	13	15.9	12.5

Scheffe

患者 1

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	24.250	12.125	10.707	.0008	21.415	.982
残差	19	21.516	1.132				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	6	30.417	.685	.280
ホルムアルデヒド40	8	32.038	1.209	.428
ホルムアルデヒド8	8	29.612	1.129	.399

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-1.621	1.525	.0361	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.804	1.525	.3939	
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	2.425	1.412	.0009	S

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	10.265	5.132	12.675	.0003	25.351	.994
残差	19	7.693	.405				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	6	15.767	.175	.071
ホルムアルデヒド40	8	17.450	.548	.194
ホルムアルデヒド8	8	16.400	.882	.312

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-1.683	.912	.0004	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.633	.912	.2096	
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.050	.844	.0135	S

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	.003	.002	5.882	.0103	11.763	.823
残差	19	.005	2.636E-4				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	6	.523	.014	.006
ホルムアルデヒド40	8	.514	.023	.008
ホルムアルデヒド8	8	.541	.008	.003

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.010	.023	.5603
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.018	.023	.1515
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-.028	.022	.0112 S

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	55962.425	27981.212	.319	.7309	.637	.092
残差	19	1668483.350	87814.913				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	6	1408.300	143.677	58.656
ホルムアルデヒド40	8	1531.225	437.388	154.640
ホルムアルデヒド8	8	1449.975	179.726	63.543

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-122.925	424.747	.7479
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-41.675	424.747	.9667
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	81.250	393.240	.8614

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	310.443	155.221	13.410	.0002	26.820	.996
残差	19	219.928	11.575				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	6	53.167	3.957	1.615
ホルムアルデヒド40	8	62.150	3.814	1.348
ホルムアルデヒド8	8	55.725	2.386	.843

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-8.983	4.877	.0004	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-2.558	4.877	.3973	
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	6.425	4.515	.0049	S

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	10.614	5.307	2.311	.1264	4.622	.400
残差	19	43.630	2.296				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	6	13.800	1.030	.420
ホルムアルデヒド40	8	15.425	1.724	.610
ホルムアルデヒド8	8	14.175	1.582	.559

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-1.625	2.172	.1667
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.375	2.172	.9009
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.250	2.011	.2803

Scheffe

患者2

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	3.141	1.570	.431	.6557	.861	.109
残差	21	76.589	3.647				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	31.500	2.028	.717
ホルムアルデヒド40	8	32.312	1.732	.613
ホルムアルデヒド8	8	31.600	1.956	.692

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.812	2.514	.7005
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.100	2.514	.9945
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.713	2.514	.7598

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	1.683	.841	.324	.7265	.649	.094
残差	21	54.444	2.593				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	16.312	1.143	.404
ホルムアルデヒド40	8	16.775	1.510	.534
ホルムアルデヒド8	8	16.150	2.047	.724

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.463	2.120	.8490
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.163	2.120	.9799
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.625	2.120	.7430

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	.004	.002	2.468	.1090	4.935	.430
残差	21	.017	.001				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	.516	.027	.009
ホルムアルデヒド40	8	.516	.035	.013
ホルムアルデヒド8	8	.544	.022	.008

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-1.110E-16	.038	.
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.027	.038	.1819
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-.027	.038	.1819

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	170434.390	85217.195	7.925	.0027	15.849	.932
残差	21	225825.796	10753.609				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	922.863	99.578	35.206
ホルムアルデヒド40	8	987.538	86.626	30.627
ホルムアルデヒド8	8	1124.963	121.823	43.071

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-64.675	136.530	.4721
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-202.100	136.530	.0033 S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-137.425	136.530	.0483 S

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	12.223	6.112	.589	.5638	1.178	.132
残差	21	217.930	10.378				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	50.225	4.023	1.422
ホルムアルデヒド40	8	51.775	3.141	1.110
ホルムアルデヒド8	8	50.300	2.254	.797

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-1.550	4.241	.6357
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.075	4.241	.9989
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.475	4.241	.6629

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	21.306	10.653	5.199	.0146	10.399	.775
残差	21	43.027	2.049				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	17.312	2.148	.760
ホルムアルデヒド40	8	15.237	1.008	.357
ホルムアルデヒド8	8	15.400	.717	.254

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	2.075	1.885	.0292	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	1.912	1.885	.0463	S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-.163	1.885	.9746	

Scheffe

患者 3

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	7.252	3.626	.492	.6180	.985	.118
残差	21	154.653	7.364				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	34.575	2.785	.985
ホルムアルデヒド40	8	35.587	2.159	.763
ホルムアルデヒド8	8	34.312	3.111	1.100

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-1.013	3.573	.7597
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.262	3.573	.9815
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.275	3.573	.6489

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	2.303	1.152	.749	.4849	1.499	.156
残差	21	32.276	1.537				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	20.838	.807	.285
ホルムアルデヒド40	8	21.588	1.279	.452
ホルムアルデヒド8	8	21.113	1.525	.539

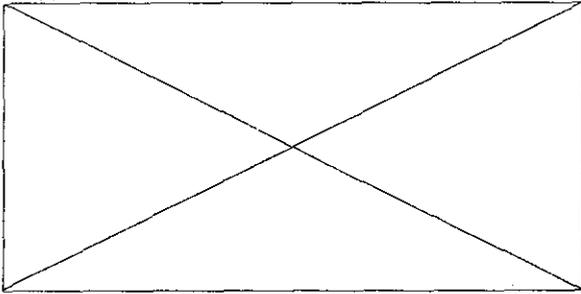
Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

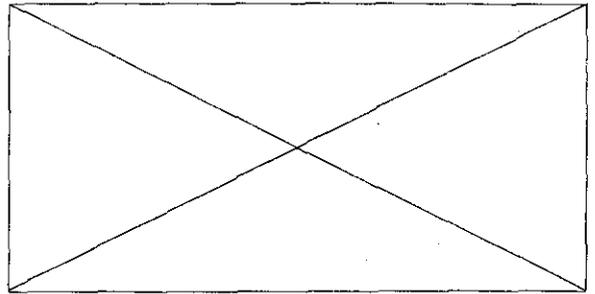
	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.750	1.632	.4928
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.275	1.632	.9067
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.475	1.632	.7486

分散分析表 : CR



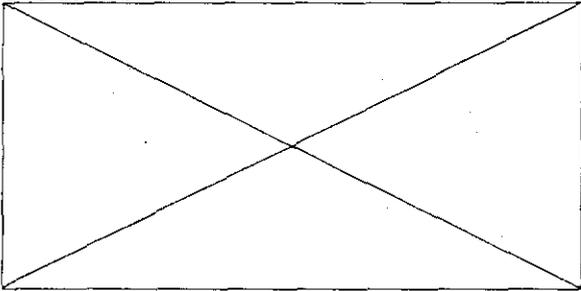
従属変数は0分散です。

Scheffe : CR



従属変数は0分散です。

基本統計量 : CR



従属変数は0分散です。

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	468340.326	234170.163	2.556	.1015	5.111	.444
残差	21	1924252.654	91631.079				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	1695.800	93.752	33.146
ホルムアルデヒド40	8	2035.375	466.026	164.765
ホルムアルデヒド8	8	1902.062	221.187	78.201

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-339.575	398.539	.1048
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-206.263	398.539	.4107
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	133.312	398.539	.6832

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	221.653	110.827	22.361	<.0001	44.723	1.000
残差	21	104.080	4.956				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	65.850	2.347	.830
ホルムアルデヒド40	8	68.850	1.488	.526
ホルムアルデヒド8	8	61.450	2.673	.945

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-3.000	2.931	.0442	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	4.400	2.931	.0029	S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	7.400	2.931	<.0001	S

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	2.093	1.047	1.393	.2703	2.786	.257
残差	21	15.776	.751				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	12.237	1.154	.408
ホルムアルデヒド40	8	12.888	.636	.225
ホルムアルデヒド8	8	12.287	.720	.255

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.650	1.141	.3435
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.050	1.141	.9934
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.600	1.141	.3997

Scheffe

患者 4

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	18.105	9.052	2.291	.1284	4.582	.397
残差	19	75.068	3.951				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	32.450	1.119	.396
ホルムアルデヒド40	6	34.483	2.825	1.153
ホルムアルデヒド8	8	34.200	1.942	.687

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-2.033	2.849	.1934
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-1.750	2.638	.2379
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.283	2.849	.9658

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	16.486	8.243	11.164	.0006	22.328	.986
残差	19	14.029	.738				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	14.662	.676	.239
ホルムアルデヒド40	6	16.850	1.268	.518
ホルムアルデヒド8	8	15.725	.632	.223

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-2.188	1.232	.0006 S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-1.063	1.140	.0706
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.125	1.232	.0773

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	.004	.002	6.602	.0067	13.204	.869
残差	19	.006	3.248E-4				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	.449	.018	.006
ホルムアルデヒド40	6	.483	.005	.002
ホルムアルデヒド8	8	.458	.023	.008

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.035	.026	.0079	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.009	.024	.6312	
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.026	.026	.0500	S

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	120149.438	60074.719	13.874	.0002	27.747	.997
残差	19	82273.255	4330.171				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	766.650	34.503	12.199
ホルムアルデヒド40	6	888.850	68.047	27.780
ホルムアルデヒド8	8	935.400	85.179	30.115

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-122.200	94.319	.0101	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-168.750	87.322	.0003	S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-46.550	94.319	.4399	

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	336.344	168.172	11.291	.0006	22.583	.987
残差	19	282.983	14.894				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	56.800	2.733	.966
ホルムアルデヒド40	6	65.617	5.828	2.379
ホルムアルデヒド8	8	56.875	2.949	1.043

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-8.817	5.532	.0018	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.075	5.121	.9992	
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	8.742	5.532	.0020	S

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	6.962	3.481	4.158	.0318	8.316	.659
残差	19	15.907	.837				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	18.375	.609	.215
ホルムアルデヒド40	6	18.267	1.258	.514
ホルムアルデヒド8	8	17.163	.878	.310

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.108	1.311	.9763
プラセボ, ホルムアルデヒド8	1.212	1.214	.0504
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.104	1.311	.1090

Scheffe

患者 5

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	105.281	52.640	31.336	<.0001	62.672	1.000
残差	21	35.278	1.680				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	34.788	1.594	.564
ホルムアルデヒド40	8	34.188	1.253	.443
ホルムアルデヒド8	8	38.900	.964	.341

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.600	1.706	.6570
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-4.113	1.706	<.0001
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-4.713	1.706	<.0001

S

S

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	5.641	2.820	4.867	.0183	9.735	.744
残差	21	12.169	.579				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	16.725	1.098	.388
ホルムアルデヒド40	8	16.137	.545	.193
ホルムアルデヒド8	8	17.325	.486	.172

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.588	1.002	.3235
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.600	1.002	.3090
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-1.188	1.002	.0183

S

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	.002	.001	.971	.3949	1.943	.190
残差	21	.023	.001				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	.453	.050	.018
ホルムアルデヒド40	8	.468	.022	.008
ホルムアルデヒド8	8	.445	.015	.005

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.015	.043	.6648
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.008	.043	.9016
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.023	.043	.4077

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	1473404.722	736702.361	14.431	.0001	28.862	.998
残差	21	1072054.743	51050.226				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	2154.137	303.397	107.267
ホルムアルデヒド40	8	1643.725	164.252	58.072
ホルムアルデヒド8	8	2183.312	184.722	65.309

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	510.412	297.473	.0008	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-29.175	297.473	.9673	
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-539.587	297.473	.0004	S

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	49.251	24.625	3.295	.0569	6.590	.555
残差	21	156.949	7.474				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	52.625	3.832	1.355
ホルムアルデヒド40	8	49.875	2.642	.934
ホルムアルデヒド8	8	53.138	.867	.306

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	2.750	3.599	.1571
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.513	3.599	.9323
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-3.263	3.599	.0804

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	4.333	2.167	9.647	.0011	19.295	.972
残差	21	4.716	.225				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	14.038	.484	.171
ホルムアルデヒド40	8	14.287	.549	.194
ホルムアルデヒド8	8	13.287	.372	.132

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.250	.624	.5814	
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.750	.624	.0166	S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.000	.624	.0016	S

Scheffe

患者6

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	23.310	11.655	6.402	.0067	12.804	.864
残差	21	38.230	1.820				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	41.200	1.633	.577
ホルムアルデヒド40	8	40.225	1.390	.491
ホルムアルデヒド8	8	42.625	.930	.329

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.975	1.776	.3695
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-1.425	1.776	.1323
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-2.400	1.776	.0071 S

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	1.866	.933	.737	.4903	1.475	.154
残差	21	26.567	1.265				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	15.050	1.489	.526
ホルムアルデヒド40	8	15.237	.932	.329
ホルムアルデヒド8	8	15.713	.843	.298

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.188	1.481	.9461
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.663	1.481	.5107
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-.475	1.481	.7042

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	3.583E-4	1.792E-4	.154	.8583	.308	.070
残差	21	.024	.001				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	.360	.052	.018
ホルムアルデヒド40	8	.368	.022	.008
ホルムアルデヒド8	8	.359	.017	.006

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.008	.045	.9083
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.001	.045	.9973
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.009	.045	.8774

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	96767.647	48383.824	8.658	.0018	17.317	.953
残差	21	117349.953	5588.093				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	699.925	74.030	26.174
ホルムアルデヒド40	8	652.038	60.054	21.232
ホルムアルデヒド8	8	804.137	87.620	30.978

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	47.888	98.420	.4537
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-104.212	98.420	.0366
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-152.100	98.420	.0022

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	4.623	2.311	.198	.8216	.397	.076
残差	21	244.723	11.653				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	49.212	2.897	1.024
ホルムアルデヒド40	8	48.675	4.784	1.692
ホルムアルデヒド8	8	48.137	1.918	.678

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.538	4.494	.9517
プラセボ, ホルムアルデヒド8	1.075	4.494	.8216
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.538	4.494	.9517

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	40.688	20.344	2.512	.1052	5.024	.437
残差	21	170.069	8.099				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	21.625	4.548	1.608
ホルムアルデヒド40	8	21.062	1.347	.476
ホルムアルデヒド8	8	18.625	1.339	.473

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.562	3.747	.9251
プラセボ, ホルムアルデヒド8	3.000	3.747	.1332
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	2.438	3.747	.2532

Scheffe

患者 7

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	158.176	79.088	25.457	<.0001	50.913	1.000
残差	21	65.242	3.107				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	17.812	1.449	.512
ホルムアルデヒド40	8	16.637	1.697	.600
ホルムアルデヒド8	8	22.575	2.084	.737

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	1.175	2.321	.4261	
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-4.763	2.321	.0001	S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-5.938	2.321	<.0001	S

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	56.836	28.418	16.032	<.0001	32.064	.999
残差	21	37.224	1.773				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	10.350	1.175	.415
ホルムアルデヒド40	8	9.387	1.321	.467
ホルムアルデヒド8	8	13.025	1.481	.524

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.963	1.753	.3692	
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-2.675	1.753	.0025	S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-3.638	1.753	<.0001	S

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	.006	.003	1.815	.1875	3.630	.326
残差	21	.034	.002				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	.575	.046	.016
ホルムアルデヒド40	8	.562	.052	.018
ホルムアルデヒド8	8	.600	0.000	0.000

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.012	.053	.8248
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.025	.053	.4722
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-.037	.053	.1982

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	618436.716	309218.358	3.055	.0685	6.110	.520
残差	21	2125578.364	101218.017				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	1677.025	332.490	117.553
ホルムアルデヒド40	8	1616.613	333.228	117.814
ホルムアルデヒド8	8	1983.300	286.468	101.282

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	60.412	418.869	.9307
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-306.275	418.869	.1814
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-366.687	418.869	.0936

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	1024.211	512.105	79.514	<.0001	159.029	1.000
残差	21	135.249	6.440				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	34.675	2.087	.738
ホルムアルデヒド40	8	27.663	1.917	.678
ホルムアルデヒド8	8	43.625	3.360	1.188

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	7.012	3.341	<.0001	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-8.950	3.341	<.0001	S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-15.962	3.341	<.0001	S

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	18.626	9.313	5.021	.0165	10.043	.758
残差	21	38.947	1.855				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	7.600	1.471	.520
ホルムアルデヒド40	8	6.862	1.545	.546
ホルムアルデヒド8	8	8.987	1.008	.356

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.737	1.793	.5651	
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-1.387	1.793	.1504	
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-2.125	1.793	.0183	S

Scheffe

患者 8

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	31.931	15.965	6.051	.0084	12.102	.841
残差	21	55.409	2.639				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
トルエン130	8	37.175	1.369	.484
トルエン26	8	39.325	1.580	.559
プラセボ	8	39.837	1.883	.666

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
トルエン130, トルエン26	-2.150	2.139	.0486	S
トルエン130, プラセボ	-2.662	2.139	.0130	S
トルエン26, プラセボ	-.512	2.139	.8210	

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	3.518	1.759	.808	.4592	1.616	.165
残差	21	45.722	2.177				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
トルエン130	8	14.438	1.269	.449
トルエン26	8	14.325	1.196	.423
プラセボ	8	15.188	1.868	.660

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
トルエン130, トルエン26	.112	1.943	.9884
トルエン130, プラセボ	-.750	1.943	.6039
トルエン26, プラセボ	-.862	1.943	.5158

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	.002	.001	1.105	.3496	2.211	.211
残差	21	.024	.001				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
トルエン130	8	.388	.035	.013
トルエン26	8	.400		
プラセボ	8	.375	.046	.016

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
トルエン130, トルエン26	-.012	.044	.7613
トルエン130, プラセボ	.013	.044	.7613
トルエン26, プラセボ	.025	.044	.3496

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	35461.866	17730.933	1.116	.3461	2.233	.213
残差	21	333498.544	15880.883				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
トルエン130	8	831.213	49.960	17.663
トルエン26	8	858.400	98.793	34.929
プラセボ	8	922.875	188.113	66.508

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
トルエン130, トルエン26	-27.188	165.915	.9115
トルエン130, プラセボ	-91.662	165.915	.3649
トルエン26, プラセボ	-64.475	165.915	.6000

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	39.031	19.515	1.443	.2587	2.886	.265
残差	21	283.988	13.523				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
トルエン130	8	46.712	4.853	1.716
トルエン26	8	44.562	3.689	1.304
プラセボ	8	47.600	1.846	.653

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
トルエン130, トルエン26	2.150	4.842	.5157
トルエン130, プラセボ	-.888	4.842	.8906
トルエン26, プラセボ	-3.038	4.842	.2772

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	52.652	26.326	2.651	.0940	5.303	.459
残差	21	208.507	9.929				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
トルエン130	8	17.638	1.011	.358
トルエン26	8	16.312	1.543	.546
プラセボ	8	19.900	5.136	1.816

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
トルエン130, トルエン26	1.325	4.149	.7062
トルエン130, プラセボ	-2.262	4.149	.3740
トルエン26, プラセボ	-3.587	4.149	.0986

Scheffe

対照 1

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	1.623	.812	.285	.7552	.569	.088
残差	21	59.910	2.853				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	40.475	1.698	.600
ホルムアルデヒド40	8	40.525	.979	.346
ホルムアルデヒド8	8	39.950	2.172	.768

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.050	2.224	.9982
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.525	2.224	.8257
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.575	2.224	.7951

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	.803	.402	.462	.6361	.925	.113
残差	21	18.246	.869				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	18.412	.885	.313
ホルムアルデヒド40	8	18.038	.828	.293
ホルムアルデヒド8	8	18.438	1.066	.377

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.375	1.227	.7270
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.025	1.227	.9986
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-.400	1.227	.6963

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	2.500E-5	1.250E-5	.044	.9571	.088	.056
残差	21	.006	2.845E-4				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	.455	.012	.004
ホルムアルデヒド40	8	.454	.024	.009
ホルムアルデヒド8	8	.456	.011	.004

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.001	.022	.9891
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.001	.022	.9891
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-.003	.022	.9571

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	87637.826	43818.913	2.437	.1118	4.873	.426
残差	21	377651.684	17983.414				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	1270.800	92.900	32.845
ホルムアルデヒド40	8	1243.725	88.619	31.332
ホルムアルデヒド8	8	1383.287	193.562	68.435

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	27.075	176.557	.9220
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-112.487	176.557	.2670
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-139.562	176.557	.1395

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	21.161	10.580	1.598	.2259	3.196	.290
残差	21	139.029	6.620				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	59.650	2.325	.822
ホルムアルデヒド40	8	57.550	2.074	.733
ホルムアルデヒド8	8	59.412	3.186	1.127

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	2.100	3.388	.2853
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.238	3.388	.9831
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-1.862	3.388	.3683

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	214.984	107.492	1.204	.3207	2.409	.225
残差	20	1784.893	89.245				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	7	20.971	17.217	6.507
ホルムアルデヒド40	8	14.463	.713	.252
ホルムアルデヒド8	8	14.200	.635	.224

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	6.509	12.922	.4278
プラセボ, ホルムアルデヒド8	6.771	12.922	.4002
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.263	12.484	.9985

Scheffe

対照 2

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	139.091	69.545	19.832	<.0001	39.663	1.000
残差	21	73.643	3.507				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	36.062	2.451	.866
ホルムアルデヒド40	8	35.975	1.578	.558
ホルムアルデヒド8	8	30.912	1.423	.503

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.087	2.465	.9956	
プラセボ, ホルムアルデヒド8	5.150	2.465	<.0001	S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	5.063	2.465	.0001	S

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	22.066	11.033	3.392	.0529	6.784	.568
残差	21	68.304	3.253				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	20.413	1.813	.641
ホルムアルデヒド40	8	20.125	2.275	.804
ホルムアルデヒド8	8	18.250	1.139	.403

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.288	2.374	.9506
プラセボ, ホルムアルデヒド8	2.163	2.374	.0787
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.875	2.374	.1401

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	.002	.001	.543	.5890	1.086	.125
残差	21	.035	.002				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	.555	.043	.015
ホルムアルデヒド40	8	.551	.050	.018
ホルムアルデヒド8	8	.571	.024	.009

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.004	.054	.9833
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.016	.054	.7317
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-.020	.054	.6252

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	378184.203	189092.102	1.425	.2628	2.850	.262
残差	21	2786271.630	132679.601				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	1456.025	256.305	90.617
ホルムアルデヒド40	8	1364.525	144.054	50.931
ホルムアルデヒド8	8	1664.500	558.207	197.356

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	91.500	479.569	.8821
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-208.475	479.569	.5297
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-299.975	479.569	.2792

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	444.708	222.354	5.871	.0094	11.742	.829
残差	21	795.357	37.874				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	62.600	6.538	2.312
ホルムアルデヒド40	8	62.538	4.650	1.644
ホルムアルデヒド8	8	53.438	7.018	2.481

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.062	8.103	.9998	
プラセボ, ホルムアルデヒド8	9.163	8.103	.0248	S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	9.100	8.103	.0258	S

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	21.293	10.647	2.061	.1523	4.123	.366
残差	21	108.456	5.165				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	17.238	2.773	.980
ホルムアルデヒド40	8	16.887	1.569	.555
ホルムアルデヒド8	8	15.087	2.312	.817

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.350	2.992	.9538
プラセボ, ホルムアルデヒド8	2.150	2.992	.1915
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.800	2.992	.3057

Scheffe

対照3

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	1.603	.802	.877	.4306	1.755	.175
残差	21	19.190	.914				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	48.875	.736	.260
ホルムアルデヒド40	8	48.400	.605	.214
ホルムアルデヒド8	8	48.275	1.354	.479

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.475	1.259	.6172
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.600	1.259	.4678
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.125	1.259	.9664

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	41.110	20.555	16.734	<.0001	33.468	1.000
残差	21	25.795	1.228				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	20.650	.709	.251
ホルムアルデヒド40	8	23.375	1.485	.525
ホルムアルデヒド8	8	20.550	.989	.349

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-2.725	1.459	.0003	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.100	1.459	.9839	
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	2.825	1.459	.0002	S

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	.022	.011	22.392	<.0001	44.783	1.000
残差	21	.010	4.970E-4				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	.419	.019	.007
ホルムアルデヒド40	8	.480	.028	.010
ホルムアルデヒド8	8	.413	.018	.006

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-.061	.029	<.0001	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.006	.029	.8555	
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.067	.029	<.0001	S

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	2497609.173	1248804.586	12.723	.0002	25.447	.995
残差	21	2061162.648	98150.602				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	1171.013	90.327	31.936
ホルムアルデヒド40	8	1904.537	418.357	147.912
ホルムアルデヒド8	8	1283.300	333.572	117.935

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-733.525	412.473	.0005	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-112.287	412.473	.7758	
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	621.237	412.473	.0028	S

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	82.826	41.413	2.967	.0733	5.934	.507
残差	21	293.114	13.958				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	59.900	3.208	1.134
ホルムアルデヒド40	8	64.225	4.462	1.578
ホルムアルデヒド8	8	60.838	3.416	1.208

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-4.325	4.919	.0919
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.938	4.919	.8823
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	3.388	4.919	.2171

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	4.690	2.345	1.702	.2065	3.404	.307
残差	21	28.930	1.378				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	19.600	.955	.338
ホルムアルデヒド40	8	19.175	1.729	.611
ホルムアルデヒド8	8	18.525	.483	.171

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.425	1.545	.7718
プラセボ, ホルムアルデヒド8	1.075	1.545	.2109
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.650	1.545	.5509

Scheffe

対照 4

分散分析表 : A1

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	61.968	30.984	6.497	.0064	12.994	.869
残差	21	100.149	4.769				

基本統計量 : A1

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	33.100	2.776	.981
ホルムアルデヒド40	8	36.800	1.158	.409
ホルムアルデヒド8	8	36.112	2.294	.811

Scheffe : A1

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値	
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-3.700	2.875	.0103	S
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-3.013	2.875	.0389	S
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.688	2.875	.8217	

分散分析表 : A3

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	10.063	5.032	3.202	.0612	6.403	.541
残差	21	33.004	1.572				

基本統計量 : A3

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	18.471	1.833	.648
ホルムアルデヒド40	8	19.925	.858	.303
ホルムアルデヒド8	8	18.649	.787	.278

Scheffe : A3

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-1.454	1.651	.0912
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-.177	1.651	.9608
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.276	1.651	.1508

分散分析表 : CR

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	.007	.003	5.209	.0146	10.417	.776
残差	21	.014	.001				

基本統計量 : CR

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	.554	.013	.005
ホルムアルデヒド40	8	.534	.028	.010
ホルムアルデヒド8	8	.512	.032	.011

Scheffe : CR

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	.020	.034	.3142
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.041	.034	.0146
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.021	.034	.2730

S

分散分析表 : T5

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	1071928.936	535964.468	3.843	.0378	7.687	.628
残差	21	2928457.104	139450.338				

基本統計量 : T5

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	1885.388	490.887	173.555
ホルムアルデヒド40	8	1677.050	141.679	50.091
ホルムアルデヒド8	8	2191.625	396.621	140.227

Scheffe : T5

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	208.338	491.654	.5462
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-306.237	491.654	.2821
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	-514.575	491.654	.0391

S

分散分析表 : VC

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	10.856	5.428	.321	.7291	.642	.093
残差	21	355.337	16.921				

基本統計量 : VC

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	57.262	5.894	2.084
ホルムアルデヒド40	8	58.850	2.398	.848
ホルムアルデヒド8	8	58.438	3.205	1.133

Scheffe : VC

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-1.588	5.416	.7455
プラセボ, ホルムアルデヒド8	-1.175	5.416	.8505
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	.412	5.416	.9801

分散分析表 : VD

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値	ラムダ	検出力
負荷物質	2	7.690	3.845	3.414	.0520	6.828	.571
残差	21	23.650	1.126				

基本統計量 : VD

効果 : 負荷物質

	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
プラセボ	8	12.925	.607	.214
ホルムアルデヒド40	8	14.100	1.529	.541
ホルムアルデヒド8	8	12.875	.821	.290

Scheffe : VD

効果 : 負荷物質

有意水準 : 5 %

	平均値の差	棄却値	p値
プラセボ, ホルムアルデヒド40	-1.175	1.397	.1104
プラセボ, ホルムアルデヒド8	.050	1.397	.9956
ホルムアルデヒド40, ホルムアルデヒド8	1.225	1.397	.0930

(4) 呼吸機能検査結果

スパイロメーターでの検査結果を院内で調査した健常者の平均値の%で表7に示した。

100%が健常者の平均値に相当する。%で表したのは、対照健常値と性および年齢の一致した比較を容易にするためである。

(i) PEF (peak expiratory flow) 最大呼気流量

患者1がガス暴露と関係なく、低値を示していた。各種濃度のガス暴露による大きな変化は認められなかったものの、入院時と比較すると、対照4に20%以上の変化がみられていた。

(ii) VC (vital capacity) 肺活量

患者群および対照群とも平均値またはそれ以上を示していた。8ppbにより、患者1のみが20%以上の変化を示したが、その他では異常は認められなかった。

(iii) V50 (50%息を排出した時の速度)

患者群および対照群とも100%以下であったが、ガス暴露による大きな変動は認められなかった。

(iv) V25 (75%息を排出し25%残っている時の呼気速度)

患者6、8、対照3が常時20~40%と低値を示したが、ガス暴露による大きな変動は認められなかった。

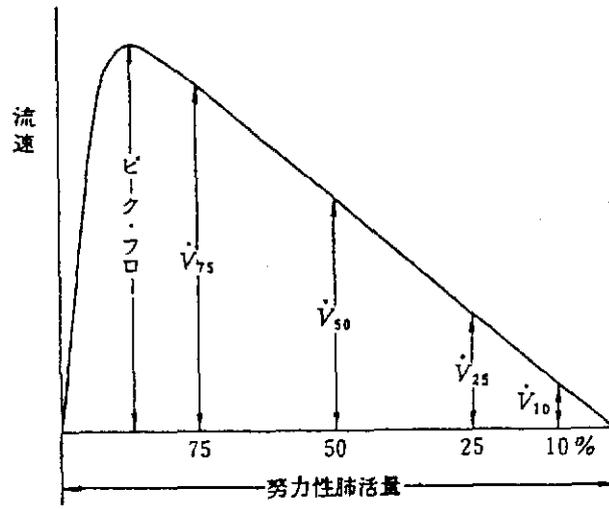
(v) MMEF (maximal mid expiratory flow 呼気25%から75%までの平均流速)

患者6が常時60%以下の低値を示していた。すべての例でガス暴露前後の大きな変動は認められなかった。

以上まとめると、V25、およびV50の低値が患者1を除く患者群全員に認められ、図に示すように末梢性の気道病変を示唆していたが、対照群にも同様の低値が認められていた。

ガス暴露による用量依存的な変動は認められなかった。

図 スパイロメーターのフローボリューム曲線の模式図



(maximal midexpiratory flow, MMF)

種々な疾患のフローボリューム曲線

v50 と v25 の低値は末梢気道病変を意味する

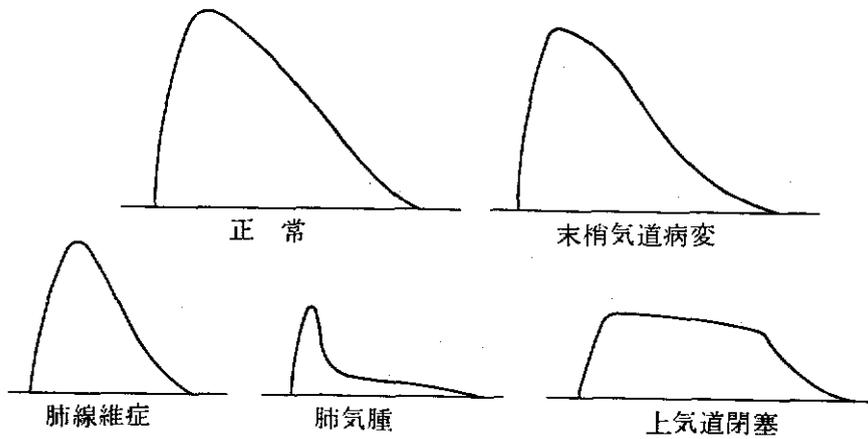


表7 スパイロメーター (%) 1

患者	ホルムアルデヒド							
	PEF			VC				
	入院時	40ppb	8ppb	ブラセボ	入院時	40ppb	8ppb	ブラセボ
1	64	65→67	67→52	66→64	99	102→106	100→77	104→101
2	102	107→106	108→109	105→101	112	117→116	116→114	114→113
3	99	84→83	94→82	100→94	115	120→113	113→115	119→113
4	88	93→95	96→87	86→92	108	112→115	113→112	109→112
5	89	85→85	83→86	86→82	131	126→126	127→127	131→131
6	105	95→97	91→81	101→94	118	119→119	119→121	119→120
7	87	85→80	90→91	86→88	153	153→155	153→152	155→153
				トルエン				
8	107	130 μ g/m ³ 123→122	26 μ g/m ³ 120→119	ブラセボ 116→121	135	130 μ g/m ³ 136→137	26 μ g/m ³ 137→133	ブラセボ 137→135

対照者	ホルムアルデヒド							
	PEF			VC				
	入院時	40ppb	8ppb	ブラセボ	入院時	40ppb	8ppb	ブラセボ
1	92	94→91	91→94	86→87	106	107→103	105→107	104→103
2	98	102→104	92→98	94→98	119	125→125	124→124	124→123
3	97	102→97	103→95	100→97	126	126→127	127→126	129→128
4	65	93→91	90→91	99→89	101	107→106	105→105	106→104

表7 スパイロメーター (%)

2

患者	ホルムアルデヒド V50				ホルムアルデヒド V25				MMEF			
	入院時	40ppb	8ppb	アラセボ	入院時	40ppb	8ppb	アラセボ	入院時	40ppb	8ppb	アラセボ
1	76	68→77	74→69	75→71	104	60→75	86→68	94→89	93	79→89	89→78	91→88
2	99	62→68	67→67	70→85	74	57→70	56→59	57→70	108	76→81	81→82	83→98
3	91	71→86	88→75	92→88	74	70→74	80→62	69→72	102	86→99	99→88	102→102
4	96	75→80	87→81	85→77	76	61→56	64→63	60→54	100	83→86	92→87	91→81
5	89	83→82	83→83	81→79	61	48→55	56→60	60→58	61	83→87	87→88	87→90
6	56	65→67	65→63	59→61	27	30→29	31→28	26→26	51	59→56	60→60	54→53
7	87	86→89	89→92	94→92	84	60→59	65→62	64→68	96	89→89	91→95	91→92
8	63 82±15	130 μg/m3 57→57	26 μg/m3 59→67	アラセボ 64→60	40 68±25	130 μg/m3 33→40	26 μg/m3 34→45	アラセボ 41→37	61 84±23	130 μg/m3 58→64	26 μg/m3 62→71	アラセボ 68→63
							トルエン					
対照者	ホルムアルデヒド V50				ホルムアルデヒド V25				MMEF			
	入院時	40ppb	8ppb	アラセボ	入院時	40ppb	8ppb	アラセボ	入院時	40ppb	8ppb	アラセボ
1	79	75→76	80→85	79→81	87	70→79	70→74	72→75	93	81→87	92→94	85→89
2	81	74→74	74→73	72→70	61	53→53	52→55	51→51	90	84→82	84→84	80→79
3	60	56→56	62→58	59→62	43	45→40	42→43	40→40	67	66→65	68→66	64→67
4	73	80→88	80→72	84→59	54	40→47	53→51	59→59	79	72→86	84→81	86→73
	73±9.5				61±19				82±12			

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。

II. マウスの動物モデルに関する研究

概 要

本態性多種化学物質過敏状態 (Multiple Chemical Sensitivity; MCS) は多種類の化学物質の低濃度曝露により神経系、免疫系あるいは内分泌系が過敏な状態になり、それらの間の情報伝達に異常状態を引き起こすことがその発症に関与していると考えられている¹⁾。中枢神経系に作用点を持つ薬物群 (向精神薬) を反復して投与した場合、作用の強度が減弱する場合を耐性toleranceと呼び、増大する場合は感受性亢進sensitizationあるいは逆耐性reverse toleranceと呼ばれ耐性や感受性亢進が生じる事は良く知られている。C3Hマウス (10週雌) を材料として用い、化学物質の脳・神経—免疫系への影響についてsensitizationを検討することによって非アレルギー性の過敏状態に関する知見を得ることにより「MCS」の実態の究明を目指す実験的研究を行った。本年度は、化学物質としてホルムアルデヒドを取り上げ、0, 80, 400, 2000ppb低濃度長期曝露 (3ヶ月) により以下の結果を得た。

・嗅細胞における化学物質の受容体への影響

主嗅覚系はにおいなどの揮発性の化学物質の受容体として、鋤鼻系はフェロモンの受容体としてそれぞれ主嗅球、副嗅球への情報を伝達しており、この伝達系への化学物質の影響について検討した。その結果、2000ppb曝露では嗅上皮の厚さや嗅細胞数に顕著な差はみられなかったが、嗅細胞の嗅小胞や繊毛の変性、支持細胞表面の微絨毛の脱落がみられ嗅覚の感覚障害を引き起こしている可能性が支持された。

・視床下部、下垂体からのホルモン産生の検討

ストレッサーに対する反応経路として視床下部—下垂体—副腎皮質の経路が提唱されており、低濃度化学物質がこの経路をどのように修飾するか検討した。その結果、視床下部室旁核における副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 免疫陽性ニューロンの増加が400 と2000ppb曝露群で観察された。下垂体でのACTH mRNAの発現は曝露量依存的に増加した。副腎皮質における形態学的変化はみられなかったが、血清中のコルチコイド量では、80ppbで有意差がみられた。なお、本項目においては今後一群あたりの匹数を多くして再検討する必要があると示唆された。

・脳内海馬での情報処理変化の検索

海馬は脳辺縁系の一部で、学習、記憶などの高度情報処理に重要な役割を果たすと考えられる。その複雑な情報処理の生理学的基盤は、シナプスの可塑的变化、情報処理の変化であると考えられる。本研究では、化学物質曝露を受けた動物の海馬の入出力応答、ペアパルスプロファイル、シナプスの長期増強を電気生理学的に

検討した。その結果、すべての曝露で海馬における形態学的変化はみられなかったが、400と2000ppbで神経細胞の興奮を効率よく制御する抑制性シナプス回路の反回抑制系の減弱が認められた。また、海馬での長期増強の低下が2000ppbでみられ、これらの結果は神経細胞の情報処理への影響を示唆するものである。

・低濃度長期曝露の免疫系への影響

化学物質曝露によるsensitizationとアレルギー性炎症との差異について明らかにするために、抗原を感作した群としない群にわけ、それぞれホルムアルデヒドを曝露し脳内、呼吸器、血中におけるサイトカイン、抗体価の変動を比較検討した。その結果、肺における炎症性反応については、マクロファージ数の増加はみられたが、洗浄液中で好中球、好酸球、リンパ球の集積、炎症性サイトカインの増加はみられなかった。免疫臓器である脾臓でのサイトカイン産生においては、Th1タイプのIL-2とIFN- γ においては顕著な抑制が400ppbでみられたが、Th2タイプのIL-4とIL-5ではみられなかった。免疫グロブリンサブクラスの変動では、ホルムアルデヒドのみの曝露では総IgG2aの低下が400ppbでみられ、抗原で免疫してホルムアルデヒド曝露した群では抗原特異的な抗体産生に変化はみられなかった。さらに、脳内での炎症性サイトカイン量の測定では、IL-6とTNF α では検出できなかったが、IL-1 β では曝露濃度依存的で2000ppbで有意な増加が認められた。

・低濃度長期曝露の行動毒性への影響

平面上での運動活性の指標としての移所運動活性において化学物質曝露によりsensitizationが誘導されるか検討した。その結果、3ヶ月曝露では、2000ppbで移所運動活性の増加がみられたが、anti-depressantのbupropionによる感受性の亢進には対照群と曝露群とで差はみられなかった。

さらに、曝露途中から観察されたくしゃみ様行動については、2000ppbでホルムアルデヒド曝露濃度に依存した増加を示したので、呼吸上皮の電顕観察や自律神経作用との関連について今後検討するつもりである。

以上、これらの結果から、嗅覚からの情報の入力障害、視床下部一下垂体系の活性化、海馬における興奮性増大の可能性が示唆され、さらに免疫系における細胞性免疫にかかわるTh1タイプの抑制、ならびに脳内における炎症性サイトカインの変動などから、400ppbといった比較的低濃度ホルムアルデヒド曝露が神経—内分泌—免疫間のバランスに混乱を生じて過敏になる可能性が示されたが、WHOの基準値に相当する80ppbではおおむね明らかな反応はみられなかった。

引用文献

1. Rowat, SC (1998) Environ Health Perspect, 106, 85-109

吸入曝露装置および曝露条件

1. ホルムアルデヒド吸入曝露

ホルムアルデヒドの吸入曝露は、産業医科大学・産業保健学部において行った。なお、動物実験の実施にあたっては、産業医科大学・動物実験および飼育倫理委員会に申請を行い許可を得たうえで実施した。

以下に曝露方法の概要を示す。

2. 吸入曝露装置

吸入曝露実験装置の概略図を図1に示す。装置はホルムアルデヒドのガス発生装置と、曝露チャンバーとから構成されている。

ホルムアルデヒドガスの発生には、パラホルムアルデヒドからの昇華現象を利用したホルムアルデヒドガス発生装置(1) (Hori and Arashidani, 1997) を用いた。この装置を一定温度の室内 (20℃) に設置し、空気を通じることにより、一定濃度のホルムアルデヒドガスを発生させた。ガスの発生量はパラホルムアルデヒドの充填量および空気流量でコントロールした。

曝露チャンバー (容積 400L) (6) はステンレス製で、下部に尿・糞を廃棄処理するための容器と配管(7)が取り付けられている。また、チャンバー側面には、内部の空気をサンプリングするためのガス採取口が取り付けられている。このチャンバーの下部は常設の排ガス処理装置(9)に接続されており、プロア(10)を用いて処理された空気を排気することにより、チャンバー上部から HEPA フィルター(8)を通した室内空気を希釈空気として導入する。ホルムアルデヒドガスを含む空気は、チャンバー上部の T 字型の配管部の側面から導入され、希釈空気と混合されてチャンバー内に入る。

3. 実験動物

実験動物には、日本エスエルシー株式会社より購入したマウス (C3H/He、雌、10週齢) を用いた。マウスは8週齢で入荷し、馴化させるために約2週間チャンバー内で飼育した。これを2000ppb曝露群、400ppb曝露群、80ppb曝露群およびコントロール群の4群に分け、曝露群には調整したホルムアルデヒドガスを、また、コントロール群には清浄空気のみを曝露した。また、一部のマウスはルーム・コントロールとして入荷時より特定病原体除去 (specific pathogen free; SPF) 環境下で飼育継続し実験に供した。

4. 濃度調整と分析

濃度調整には、ホルムテクター (高感度ポータブル型ホルムアルデヒド検知器、XP-308、新コスモス電機株式会社) を用いて測定した値を基準に調整した。この検知器には定電位電解式センサーが用いられており、ホルムアルデヒドガスを特定の電位で電気分解し、その際に生じる電解電流を検知してガス濃度に換算する

ことができる。最小目盛りは 0.01ppm で検知範囲は 3.00ppm までである。

一方、化学分析による濃度測定は、2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) を含浸したシリカゲルカラムに気中ホルムアルデヒドを捕集し、アセトニトリルで溶出後、高速液体クロマトグラフィーにて分離・定量を行った。ホルムテクターと化学分析による濃度を比較した結果を図 2 に示す。ホルムテクターの指示値は化学分析による値よりもやや高い値を示したが、両者には良い相関 ($r=0.997$) が見られた。本実験では化学分析による値を採用したが、日々の濃度調整およびチャンバー内濃度のモニタリングはホルムテクターで行い、図 2 を用いて化学分析の値に換算するとともに、定期的に化学分析を行い濃度を確認した。ホルムテクターによる濃度の日内変動の測定結果の一例を図 3、4 に示す。16 時間にわたり、ほぼ一定濃度でホルムアルデヒドガスが発生していることがわかる。化学分析による濃度は、2000ppb 曝露では $1840 \pm 180\text{ppb}$ ($n=9$)、400ppb 曝露では $440 \pm 40\text{ppb}$ ($n=10$)、80ppb 曝露では $80 \pm 10\text{ppb}$ ($n=9$) であった。また、コントロール群のホルムアルデヒド濃度は溶媒ブランクを差し引くとほとんど検出されなかった。

5. 曝露方法

マウスをチャンバー内に入れ、ホルムアルデヒドガスを含む空気および希釈空気をチャンバー内に導入したのち、チャンバー側面からホルムテクターを用いて空気を定期的に採取し、濃度を経時的にモニターした。

曝露のタイムスケジュールを図 5 に示す。曝露時間は午後 6 時から翌朝 10 時までの 16 時間とし、最大 3 ヶ月の曝露を行った。また、曝露中は自由摂食とした。

上記、チャンバー内による曝露のみの群を A 群（無前感作群）として、一部のマウスにおいてはチャンバーによる曝露開始前に一度だけ高濃度で感作曝露した B 群（前感作群）を設けた。B 群の高濃度感作としてはパラホルムアルデヒド溶液 20mg/kg を 1 回腹腔内投与した。

6. 体重変化

各チャンバーのマウスを週 1 回ずつ体重を測定した。体重の変化を図 6 に示す。いずれの群のマウスも特に有意な相違なく体重の増加が観察された。

曝露条件等の要約を下記に示す。

曝露チャンバー；図1

曝露条件

曝露期間 2000年10月30日 2001年2月9日
月曜日から金曜日の週5日間曝露
2001年1月18日より随時解剖に入った。

曝露時間 1日16時間 PM6:00~AM10:00 (図5)

温度 室温 20℃ チャンバー内 23℃

湿度 40-50%

照明 AM7:00 ON PM7:00OFF

チャンバー内換気流量	0ppb	70 l/min
	80ppb	90 l/min
	400ppb	80 l/min
	2000ppb	100 l/min

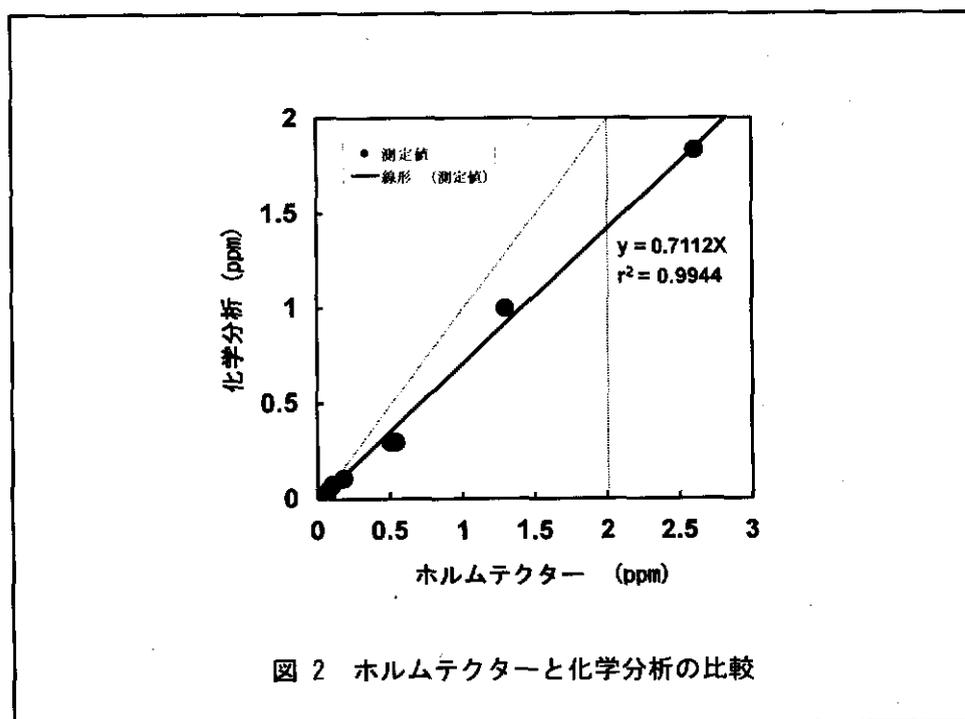
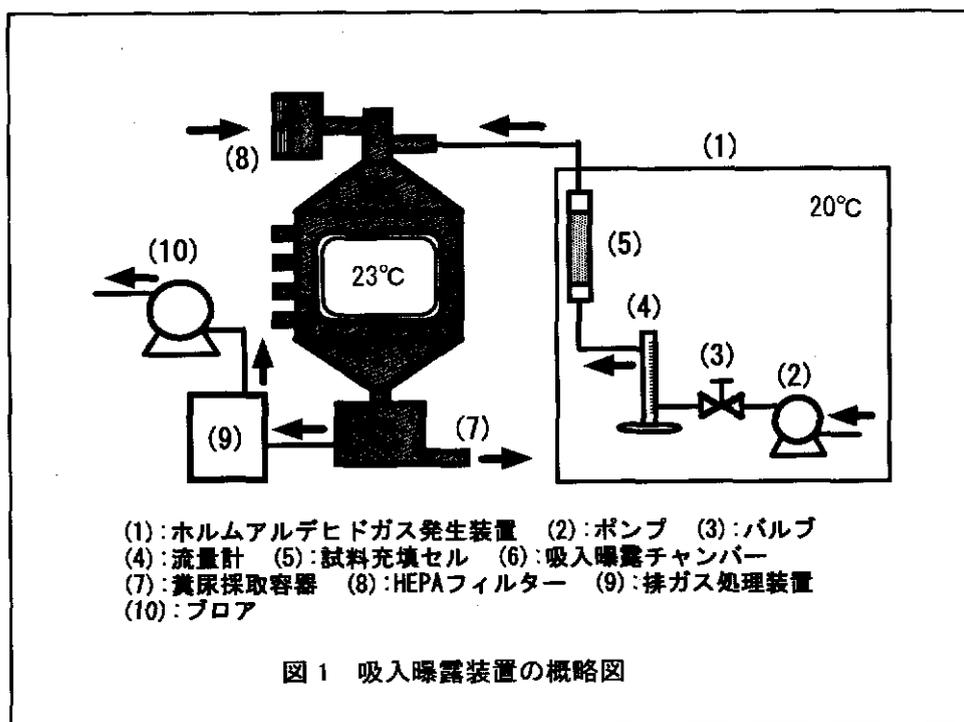
動物の種類 C3H/He Slc female (日本エスエルシー株式会社)

8週齢で入荷、10週齢より曝露開始

餌 CE-2 日本クレア株式会社

7. 参考文献

Hajime HORI and Keiichi ARASHIDANI : Basic Characteristics of a Formaldehyde Gas Generator Using Solid Paraformaldehyde, J. UOEH, 19(2), 123-131 (1997)



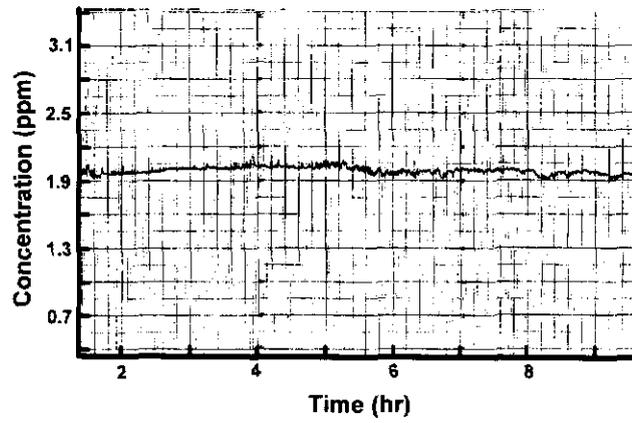


図 3 チャンバー内の濃度変動の一例 (2000ppb)

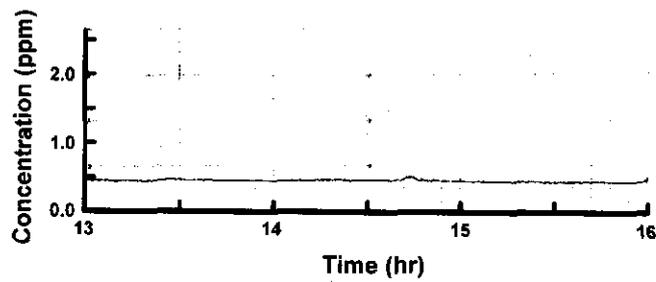


図 4 チャンバー内の濃度変動の一例 (400ppb)

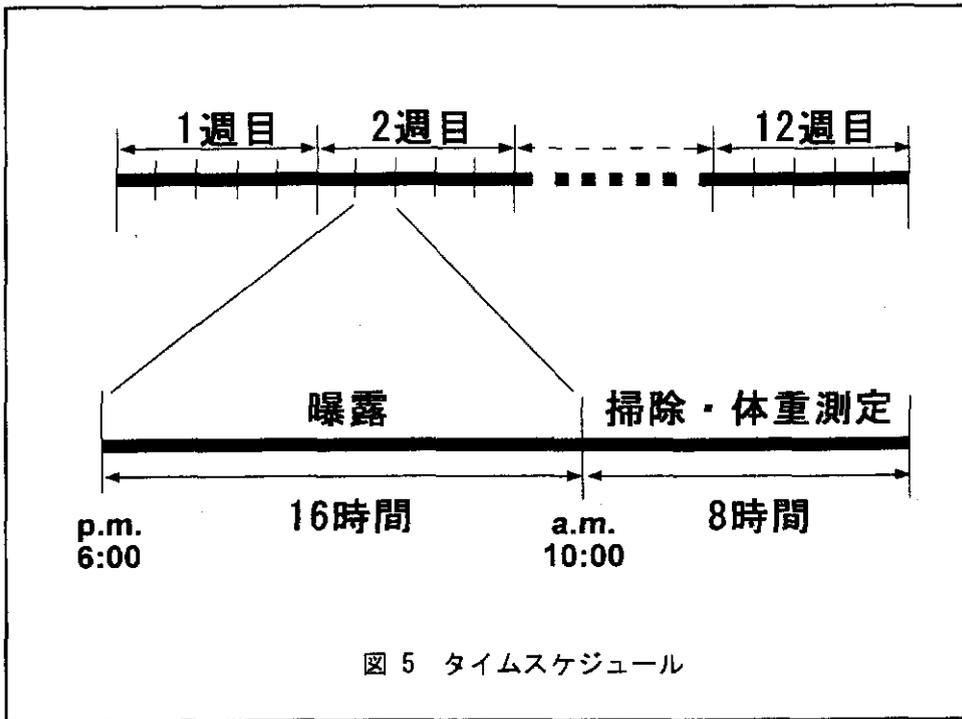


図 5 タイムスケジュール

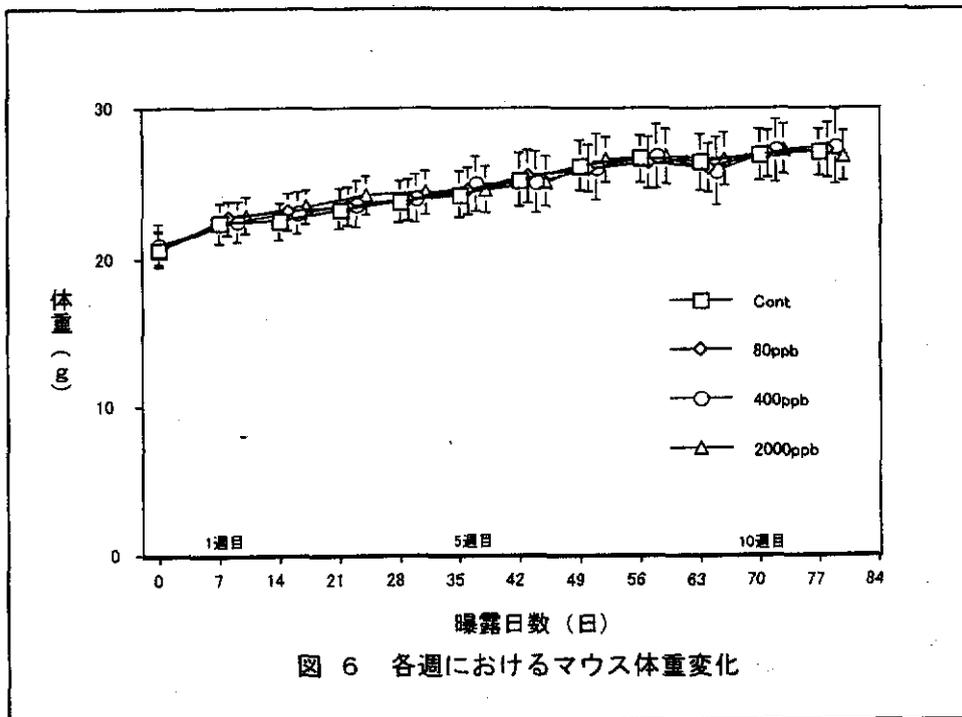


図 6 各週におけるマウス体重変化

研究者及び研究協力者名簿

研究者

藤巻 秀和 国立環境研究所環境健康部生体機能研究室長

研究協力者

市川 眞澄 財団法人東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所主任研究員¹⁻¹⁾

佐々木文彦 大阪府立大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻獣医解剖学教授¹⁻²⁾

笛田由紀子 産業医科大学産業保健学部第一生体情報学講師¹⁻³⁾

夏目季代久 九州工業大学大学院生命体工学助教授¹⁻³⁾

福田 孝一 九州大学大学院医学研究院神経形態学助手¹⁻³⁾

黒河 佳香 国立環境研究所環境健康部生体機能研究室主任研究員²⁻¹⁾

樺田 尚樹 産業医科大学産業保健学部保健情報科学助教授²⁻¹⁾

佐藤 房枝 産業医科大学産業保健学部第二生体情報学助手²⁻²⁾

菊池 亮 産業医科大学産業保健学部第二生体情報学助手²⁻²⁾

樺田 尚樹 産業医科大学産業保健学部保健情報科学助教授^{2-2),3),4)}

嵐谷 奎一 産業医科大学産業保健学部第二環境管理学教授^{2-2),3),4)}

笛田由紀子 産業医科大学産業保健学部第一生体情報学講師³⁾

保利 一 産業医科大学産業保健学部第一環境管理学教授⁴⁾

石田尾 徹 産業医科大学産業保健学部第一環境管理学助手⁴⁾

(*) は研究課題)

1. 低濃度長期曝露の脳-神経系への影響についての検討

1-1. 低濃度のホルムアルデヒドに長期曝露されたマウス嗅上皮の形態学的解析

研究協力者：市川眞澄（財）東京都神経科学総合研究所

1. 研究要旨

化学物質の低濃度長期曝露による嗅細胞に与える影響を調べるため、ホルムアルデヒド（0, 80, 400, 2000ppb）に3ヶ月間持続的に曝露した、マウスの嗅上皮を光学および電子顕微鏡で形態学的に解析した。この結果、2000ppb 曝露マウスの嗅上皮では、嗅上皮の厚さや嗅細胞の数に変化は認められなかった。しかし、嗅上皮表面の嗅細胞の嗅小胞や繊毛には変性が著しく、支持細胞表面にある微絨毛は脱落が顕著である。この結果から、細胞の壊死などの大きな変性はないけれども、嗅覚の感覚障害を引き起こしている可能性が高いと考えられた。

2. 研究補助者 林 洋（財）東京都神経科学総合研究所
岩崎則子（財）東京都神経科学総合研究所
瀧上 周（財）東京都神経科学総合研究所

3. 研究目的

嗅覚はいわゆる5感とよばれるもののひとつで、ニオイを感受する感覚系である。ニオイは化学物質により引き起こされるので、5感のうちでは味覚とともに化学受容系に分類される。このニオイ物質は吸気とともに鼻腔に取り込まれ鼻腔の奥にある嗅覚器に到達する。ここで、感覚細胞（嗅細胞）に受容され、その情報は脳へと運ばれる。このように、嗅覚器の特徴は、嗅細胞が外界に接していると云うことである。この理由から、外界の様々な物質に曝露されて障害を受ける可能性が高い。そこで、本研究プロジェクトでは化学物質の長期曝露による嗅細胞を含めた嗅覚器におこる変化、とくに形態学的変化を中心に、解析することを目的とする。

4. 研究方法

4-1) 曝露実験

C3H/He の雌マウスを9週齢で高濃度前感作（ホルムアルデヒド溶液 20mg/kg 体重を1回腹腔内投与する）ののち、10週齢より低濃度曝露を開始したグループと、前感作なしで低濃度曝露をおこなった2グループを作成した。各グループの低濃度曝露は、0, 2000ppb とし、各グループ5匹とした。曝露期間は3ヶ月とした。ほかに、完全コントロールとして別室飼育グループを5匹作成した。5匹のうち3匹は電子顕微鏡観察そして残り2匹は光学顕微鏡観察用標本とした。

4-2) 組織標本作製

各グループとも、低濃度ホルムアルデヒド3ヶ月曝露終了後灌流固定をおこない、鼻中隔上部から第一鼻口蓋部分の嗅粘膜を取り出した。

①光学顕微鏡観察

クリオスタットで嗅粘膜の凍結切片を作成し、組織染色（HE 染色、ニッスル染色）および免疫細胞化学染色をおこなった。免疫細胞化学染色は神経細胞を染めるために N-CAM 抗体、成熟嗅細胞を染めるため

に Olfactory marker protein (OMP) に対する抗体を用いておこなった。

②電子顕微鏡観察

嗅細胞の超微形態を観察するため、組織を樹脂に包埋し超薄切片を作成の後、電子顕微鏡を用いて観察した。特に、鼻腔表面に接する部位の観察を中心におこなった。

5. 研究結果

5-1) 嗅上皮の構造

嗅覚器は、鼻腔の深部に存在し(図 1)、その組織は鼻粘膜とよばれ、いわゆる粘膜構造を示す。嗅粘膜の粘膜上皮は嗅上皮とよばれ、嗅細胞、支持細胞、基底細胞から構成される(図 2)。

嗅細胞は受容細胞としての役割を有する。その形態は双極細胞型を示し、一方の突起は上皮の表面に達している。突起は樹状突起とも呼ばれ、微小管を含む。突起の先端は膨らみを有し、嗅小胞と呼ぶ。嗅小胞からは鼻腔にむかって数本から数十本の繊毛を発している。嗅小胞あるいは繊毛の表面に嗅受容体が局在する。細胞体からは軸索が基底部にむかって伸び、さらに基底膜を貫いて粘膜固有層で、束を形成し嗅球に向かう。

支持細胞の細胞体は比較的表層近くに存在し、表層には多くの微絨毛を有する。電子顕微鏡の観察では、細胞質は嗅細胞より暗調でミトコンドリアを多く含む。嗅細胞と支持細胞の間には、接着装置(接着複合体)が認められる。

基底細胞は上皮の底部の基底膜に接して存在し、分裂能を有し嗅細胞を新生する、いわゆる幹細胞の役割を持つ。

嗅粘膜にはボウマン氏腺と呼ばれる腺組織があり、これから分泌される粘液により上皮表面は覆われている。嗅物質はこの粘液に溶けることにより受容される。

嗅細胞は、一般の上皮細胞同様つねにターンオーバーしている(図 2)。嗅細胞の寿命はネズミでは 2-3ヶ月と報告されている。新しい細胞は基底細胞の細胞分裂により生じ、樹状突起を表層に伸ばすとともに新しい軸索は嗅球に向かう。このように、嗅細胞は感覚細胞および上皮細胞でありながら、軸索を有する神経細胞としての役割ももつ、大変ユニークな細胞である。



図1 嗅器官の概念図

(上図) ネズミの頭部を横から見たもの。嗅器官、鋤鼻器官、脳（主嗅球、副嗅球）の位置を図示してある。(下図) 鼻腔の構造。(左図) 上図の矢印1のレベルの横断面。鋤鼻器官（赤色で示す）の位置を描いてある。(右図) 上図の矢印2のレベルの横断面。嗅器官（嗅粘膜）（緑色で示す）の位置を描いてある。

図 1

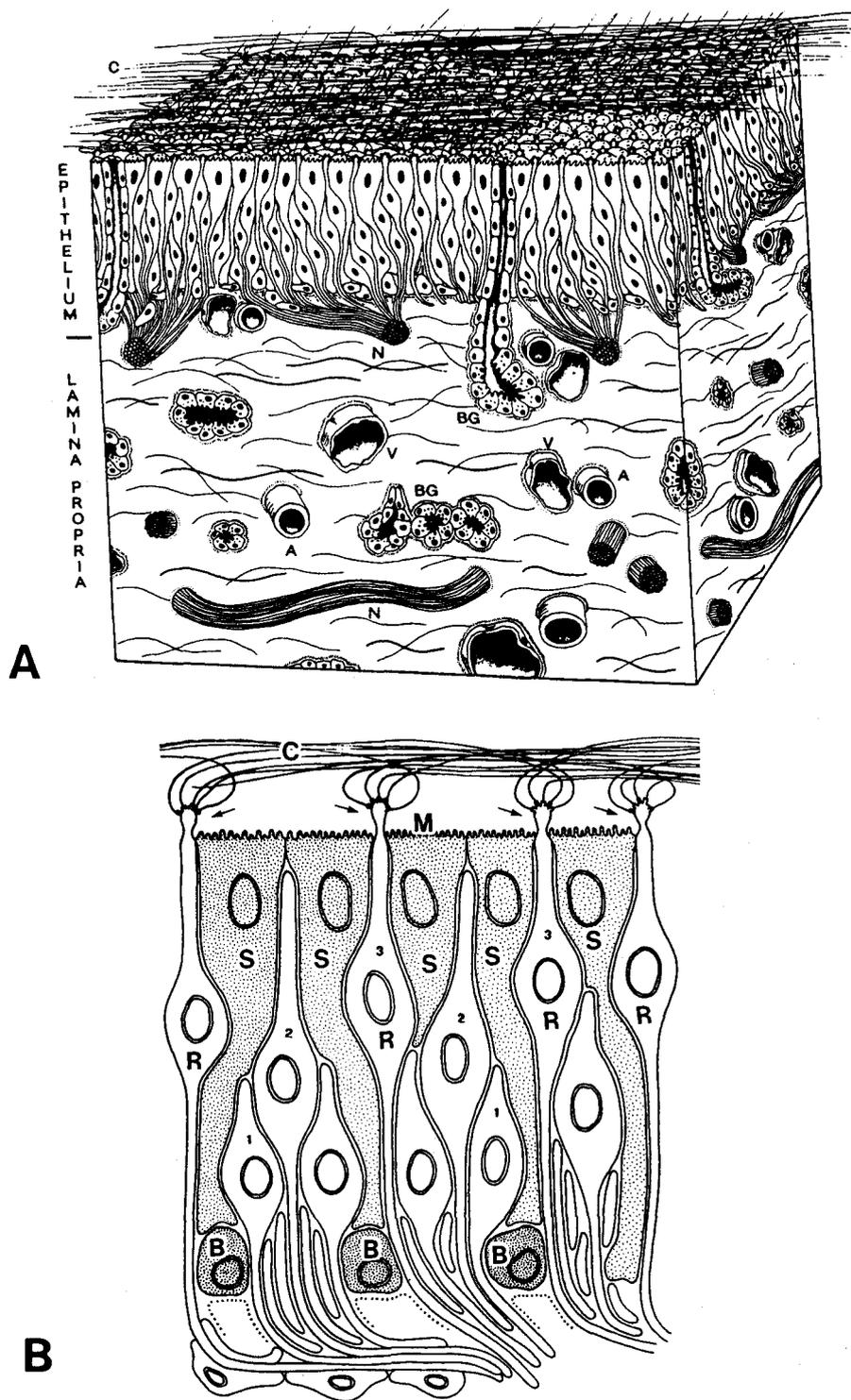


図2 嗅粘膜の構造

(A) 嗅粘膜の組織像 嗅上皮 (epithelium) と粘膜固有層 (lamina propria) から構成される。嗅上皮と粘膜固有層は基底膜で境とされる。嗅上皮は3種の細胞 (嗅細胞、支持細胞、基底細胞：図BのR、S、B) より構成され、上皮の中にボウマン氏腺 (BG) が侵入している。嗅上皮表面には繊毛 (C) と微絨毛が密に存在する。嗅細胞の軸索が束となって固有層を走る (N) 固有層には他に細い動脈 (A) と静脈 (V) が侵入している。

(B) 嗅上皮の断面像 嗅細胞 (R)、支持細胞 (S) と基底細胞 (B) からなり、幹細胞である基底細胞が分裂することにより新しい嗅細胞 (1) となる。次第に表層へと移動し (2)、突起の一部を表層に突出することにより成熟した嗅細胞となる (3)。突出部分を嗅小胞 (矢印) とよび繊毛 (C) が存在する。支持細胞表面には微絨毛 (M) が存在する。(図は Farbman A: Cell Biology of Olfaction, 1992 より引用)

5-2) 低濃度ホルムアルデヒド長期曝露マウスの嗅上皮の観察

5-2-1) 光学顕微鏡観察

無前感作グループでは 0ppb および 2000ppb また前感作グループのうち、0ppb および 2000ppb のグループそして、別室飼育のコントロールグループの5グループの個体を観察した。HE およびニッスル染色で嗅上皮を観察した結果、細胞数の減少や上皮の厚さについて、0 と 2000ppb グループ間、前感作と無前感作のグループ間で差は認められなかった。

5-2-2) Olfactory marker protein (OMP)の免疫染色 (図3)

OMP は嗅細胞に特有に存在する蛋白質で、成熟嗅細胞のマーカーとして利用されている。OMP の抗体を用いて曝露嗅粘膜を観察した。嗅上皮下半層部に OMP 陽性細胞が観察され、粘膜固有層には OMP 陽性の嗅神経の束が走っているのが観察される (図3B,D)。これらの染色性に関して、被曝露グループとの間で染色性に特に有為な差はみとめられなかった。これは、嗅細胞は、曝露の影響で変性死滅することにより、成熟が止まったりその数を減少することなく、嗅粘膜に存在することを意味する結果である。

5-2-3) 電子顕微鏡による観察 (図4)

無前感作群 0ppb および 2000ppb また前感作群のうち、0ppb および 2000ppb の4グループ各個体を観察した。また観察部位も鼻腔表面の嗅小胞や支持細胞の微絨毛に焦点を絞って調べた。

①無前感作グループ (i)0ppb 曝露グループ このグループは正常な嗅上皮を有している。すなわち、数個の絨毛を有する嗅小胞が多く観察できる。また、支持細胞は多くのミトコンドリアをその突起内に含有している。支持細胞の鼻腔表面には微絨毛が多数観察される (図4A)。

(ii)2000ppb 曝露グループ 嗅小胞の数は変化がないが、絨毛および支持細胞表面の微絨毛の長さが短くなっている。また、嗅細胞および支持細胞の突起内に空胞が多く認められる。空胞は変性細胞に認められる構造であることから、かなり損傷をうけていると推測できる。

②前感作グループ (i)0ppb グループ 無前感作グループの嗅上皮表面と目立った差は認められなかった。ただし、粘膜層表面に嗅上皮からの脱落細胞と思われる細胞がいくつか観察された。この細胞は前感作により変性脱落を起こした結果なのかはわからない。

(ii)2000ppb 鼻腔表面で顕著な変性像が確認できた。嗅小胞からの絨毛の突出が少なく、嗅小胞自体の数も少ない。おそらく長期曝露で嗅小胞が変性消失したものと思われる。残っている小胞も突起内に空胞を形成しているものが多く、変性過程の形態学的特徴を示す (図4B)。また、微絨毛の数がまばらに残っているものも、その長さが短い。長期曝露により支持細胞の微絨毛が変性脱落した結果と推測される。

6. 考察

前感作群の 2000ppb 曝露群の嗅上皮表面で、顕著な嗅小胞および絨毛そして支持細胞表面の微絨毛が脱落していることが電子顕微鏡観察で明らかになった。一方、嗅細胞のマーカーである OMP の免疫細胞化学染色の結果から、この群の嗅上皮の嗅細胞は OMP 陽性であることから、細胞体は正常に保たれていると推測される。また、上皮の厚さも顕著な差が認められないことから、2000ppb 長期曝露で上皮の表面近傍のみが変性しているものと思われる。したがって、嗅上皮表面に存在するニオイ受容体はほとんどが消失しており、嗅感覚は異常をきたしていると想像される。今後、行動学的研究が必要と思われる。また、嗅細胞は壊死をおこすような変性にはならず、細胞体は正常を保ちおそらくその軸索は嗅球に達しているものと思われる。したがって、神経系への影響は感覚の消失のみで、神経切断などで起こるような嗅球の変性をともなうような大きな影響があるとは考えられない。また、無前感作グループと前感作グループで差がみられなかったことから曝露前に高濃度ホルムアルデヒドを感作された効果についてはこれまで

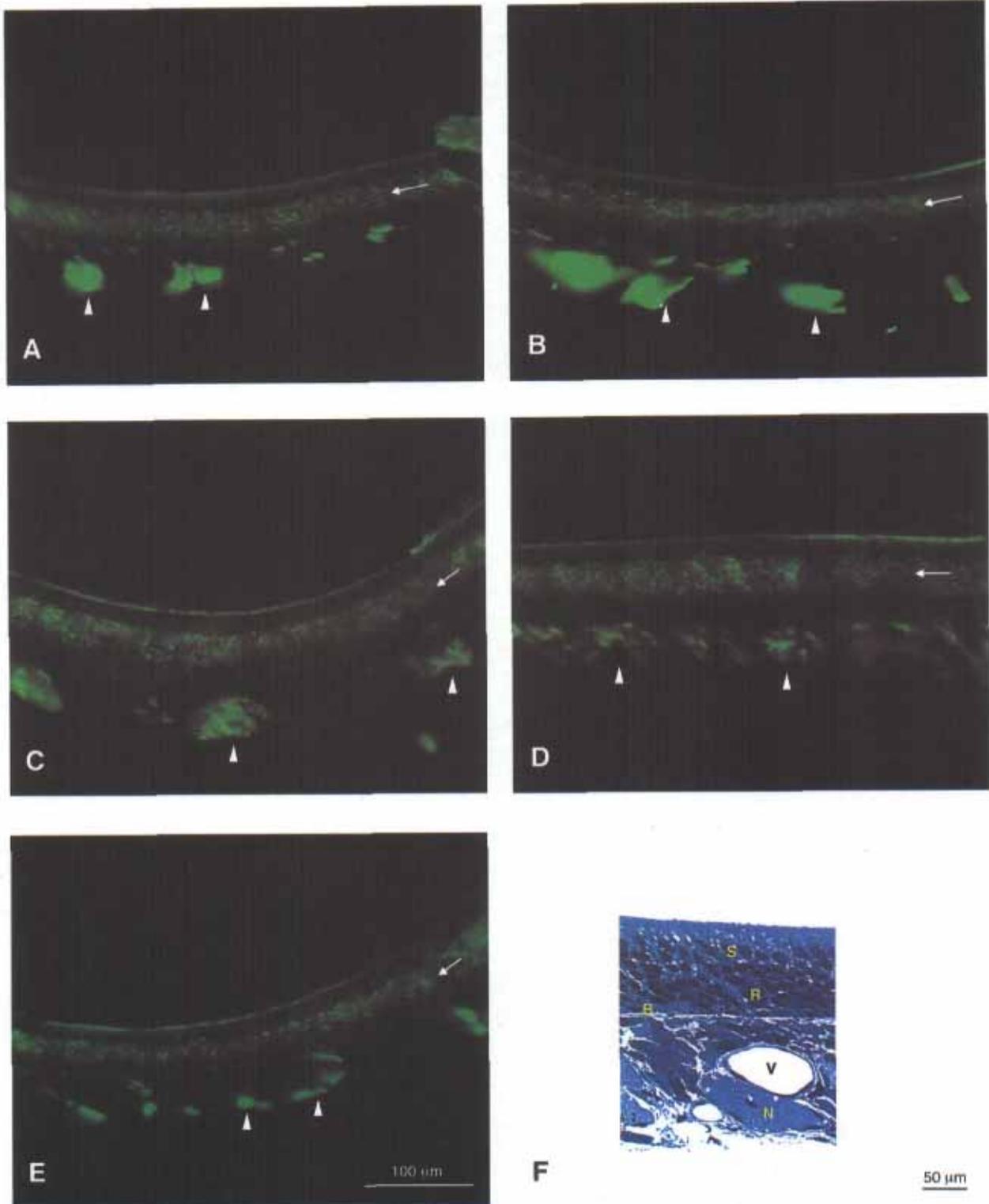


図3 嗅粘膜を嗅細胞のマーカである OMP により免疫細胞化学的に染色した蛍光顕微鏡像(A-E)および一般組織像 (F)。

(A-E) : OMP 陽性細胞は FITC (緑色) で標識されている。嗅上皮内の OMP 陽性嗅細胞を示す。粘膜固有層中には OMP 陽性の嗅細胞の軸索の束が走っているのが観察できる (矢頭)。

(A) (B) : 無前感作グループ、(A) 0ppb 曝露、(B) 2000ppb 曝露

(C) (D) : 前感作グループ、(C) 0ppb 曝露、(D) 2000ppb 曝露

(E) : 別室飼育グループ

5つのグループ間で染色性に差は認められなかった。

(F) : 嗅粘膜の光学顕微鏡像。嗅上皮中に、表層に支持細胞 (S)、深層に嗅細胞 (R)、基底膜に接して基底細胞 (B) が存在する。嗅粘膜中には嗅神経の束 (N) と静脈 (V) が観察できる。

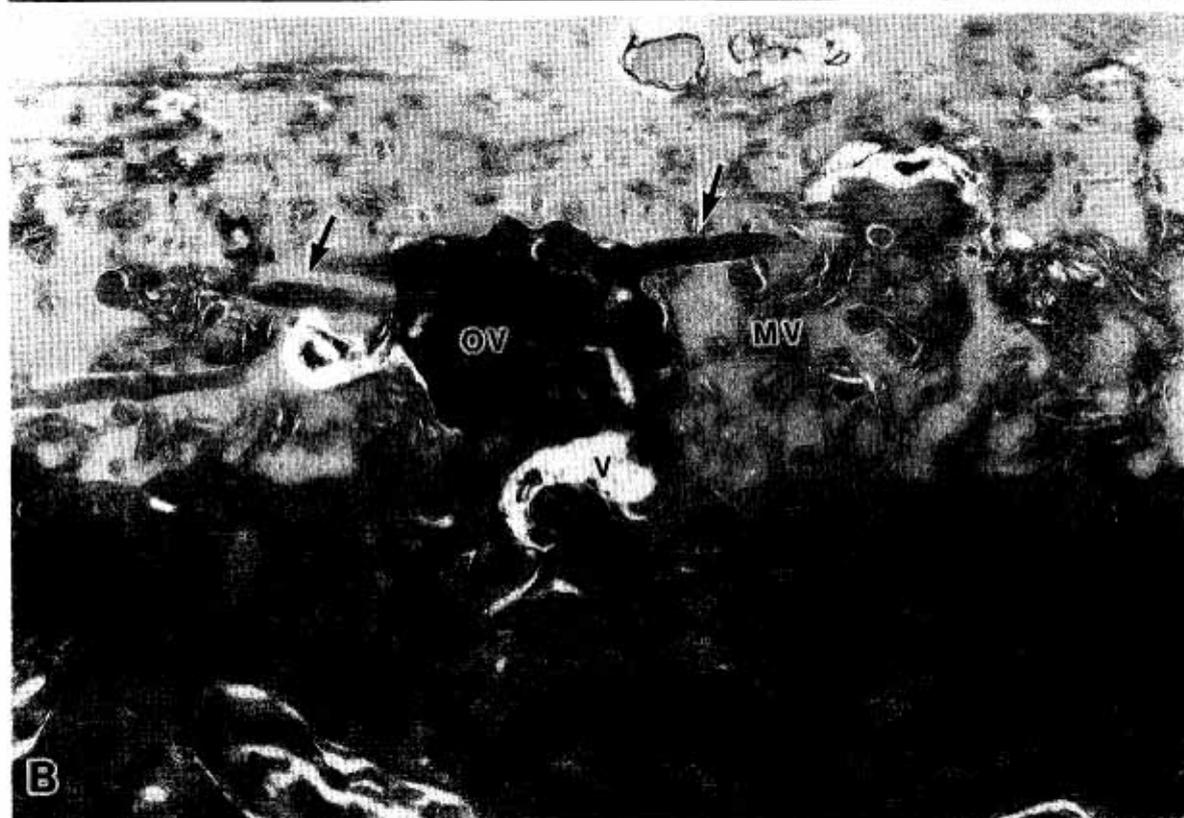


図4 マウス嗅上皮の電子顕微鏡像

(A) 無前感作 0ppb マウスの嗅上皮表面 たくさんの微絨毛 (MV) が観察される。嗅小胞 (OV) および絨毛 (矢印) が認められる。

(B) 前感作 2000ppb マウスの嗅上皮表面 微絨毛の顕著な減少が認められる。絨毛を有する嗅小胞が存在するが、空包 (V) を有するものが多い。

の観察ではあきらかになっていない。今後、電子顕微鏡の観察の主体を嗅上皮表面から深部に移し、嗅細胞あるいは幹細胞であるところの基底細胞の観察により前感作の効果を確かめる。また、これら様々な症例が個体間で差があることも考えられるのでこの検討も必要となる。

今回の観察から、低濃度ホルムアルデヒドの長期曝露により嗅上皮に少なからず変性の症状がみられた。嗅上皮は嗅覚系の受容部であるから嗅覚機能に異常をきたしていると考えられる。一方、鼻腔内には別の感覚系の受容器が存在する。それは、鋤鼻系の受容部である鋤鼻器である。鋤鼻器はフェロモンの受容に関わる器官である。フェロモンは動物の社会行動に重要な役割を演じている。したがって、鋤鼻器に障害が生ずると社会生活に異常が生ずる可能性が高い。今後、鋤鼻器に障害が起きているかどうかの検討も行う必要がある。

7. 結論

ホルムアルデヒドの嗅上皮に対する低濃度長期曝露（3ヶ月）の影響をしらべた。観察数が少ないため、明確な結論は得られないが、これまでの結果から以下のようなことがいえる。2000ppb の曝露により、マウス嗅上皮中嗅細胞の繊毛および支持細胞の微絨毛の顕著な脱落が認められる。この結果ニオイ物質の受容に障害が起きているとおもわれる。今後、機能障害を確かめるために生理学および行動学的研究の必要があると考える。

8. Abstract

Title: Morphological analysis of mouse epithelium after a long-term exposure of low concentrated formaldehyde

Author: Masumi Ichikawa (Tokyo Metropolitan Institute for neuroscience, Tokyo 183-8526, Japan)

Abstract: To study the role of olfactory function in the induction of multiple chemical sensitivity, fine structure of olfactory mucosa has been examined in mice after long-term exposure of low concentration of formaldehyde. After a long-term exposure (2000ppb, 3 months) the surface of olfactory epithelium showed a characteristics of degeneration. The number of olfactory cilia on the olfactory cell decreased. The microvilli of supporting cell shortened and thinned down. The cell bodies of olfactory and supporting cells did not show any changes. These results indicated that the olfactory function shows disorder whereas the effect of exposure was limited in the surface of olfactory epithelium. It is necessary to examine the olfactory function by use of physiological or behavioral technique.

1-2. 低濃度のホルムアルデヒドを長期曝露の脳—神経系への影響について —視床下部と下垂体からのホルモン産生に関する研究—

研究協力者：佐々木文彦（大阪府立大学大学院・農学生命科学研究科・獣医学専攻・
獣医解剖学研究室）

1. 研究要旨

低濃度ホルムアルデヒドの長期（3ヶ月間）曝露がマウス視床下部室旁核の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）ニューロンと下垂体副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）細胞へどのような影響を与えるかを免疫組織化学とRT-PCR法により解析した。マウスは、A群とB群に分け、それぞれの群は、ホルムアルデヒドの曝露量によりさらに4群に分けた。A群は、ホルムアルデヒドを0ppb曝露したA-0群を対照に80ppb、400ppb、2000ppbを曝露したA-80群、A-400群、A-2000群から成る。B群はホルムアルデヒド曝露に先立って同薬を腹腔内に投与し、A群同様に処理したB-0群、B-80群、B-400群、B-2000群から成る。

対照群（A-0）の室旁核には、少数のCRH免疫陽性ニューロンが見られた。A-80群のCRH免疫陽性ニューロン数は、A-0群のものと明白な形態学的差異は見られなかったが、A-400群とA-2000群のCRH免疫陽性ニューロン数はA-0群のものより増加していた。さらに、B群それぞれの群のCRH免疫陽性ニューロン数はA群それぞれの群のものに比べて増加していた。

ホルムアルデヒド曝露により、下垂体のACTH免疫陽性細胞には形態学的な変化は見られなかったが、下垂体内ACTH-mRNAの発現量は400ppb群から曝露量依存的に高くなり、A群よりB群の方でより強い発現が見られた。

この様に、視床下部のCRHニューロンと下垂体のACTH細胞は400ppb以上のホルムアルデヒド曝露によるストレスに反応していると考えられる。

2. 研究補助者

小川和重（大阪府立大学大学院）

塚本康浩（大阪府立大学大学院）

桑原佐知（大阪府立大学大学院）

3. 研究目的

ヒトや動物は、日常生活の中で多くの有害刺激（ストレス）を受けている。恐怖、不安感、懸念などのストレスが加わると、下垂体の副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）細胞からのホルモンすなわちACTH分泌増加を介して副腎皮質から糖質コルチコイド分泌が増加し、この結果、生命の維持が保たれる¹⁾。しかし、異常なストレスは、糖質コルチコイドが過剰に分泌され、喘息や高血圧²⁾、うつ病³⁾やアルツハイマー病⁴⁾の病因となると考えられている。

さらに、ストレスに対する反応の中核は、脳の一部である視床下部の室旁核にあり、そこに存在する副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）ニューロンから分泌されるホルモンすなわちCRHがACTH細胞の働きを制御しているといわれている。この様にストレスに対しては、

視床下部—下垂体—副腎軸が対応している⁹⁾。この様に、多種類の化学物質が直接的あるいは間接的に有害刺激物質（ストレス）として視床下部—下垂体—副腎軸どれかの器官をまず傷害し、他に及ぶとともにMCSに発展していく可能性が考えられる。

今回の実験では、ストレスの一つと考えられるホルムアルデヒドガスを長期間吸入する事により、マウスの視床下部のCRHニューロンと下垂体ACTH細胞が如何なる影響を受けるかを免疫組織学的並びに分子生物学的に解明することを目的としている。

4. 研究方法

4-1) 動物

マウスは、2群（A群とB群 $n=25$ ）からなり、それぞれの群は更に次のように分かれる。A群は、ホルムアルデヒドを0ppb曝露した群（A-0）を対照として用い、80ppb、400ppb、2000ppb曝露したそれぞれA-80 A-400 A-2000群から成る。B群は、ホルムアルデヒド曝露前に腹腔内に同試薬を投与し、その後A群同様に曝露したB-0、B-80、B-400、B-2000群から成る。

マウスを体重測定後屠殺し、視床下部、下垂体と副腎を採取後、以下の処理を行った。

4-2) 視床下部

視床下部をブアンの液で固定し、アルコール系列で脱水後、パラフィンに包埋した。光学顕微鏡用のマイクロームで $10\mu\text{m}$ の連続切片とし、ガラススライドに塗付した。切片をキシロールで脱パラフィン後、ヒトCRH抗体（希釈倍率：1:1,000）を用いて、免疫染色（ABC法）し、核はヘマトキシリンで対比染色した。二次抗体としては、ビオチン標識抗ウサギIgG（Vector Laboratories, Inc., USA）を用い、ジアミノベンチジン（DAB; Zymed Laboratories, Inc., USA）で発色させた。結果を光学顕微鏡で観察した。

4-3) 下垂体前葉のACTH細胞

4-3-1) 免疫組織化学による解析

下垂体を10%ホルマリンで固定し、アルコール系列で脱水後、パラフィンに包埋した。パラフィンブロックを $10\mu\text{m}$ の連続切片とし、キシロールで脱パラフィン後、ヒトACTH抗体（希釈倍率：1:1,000）にて視床下部のCRHと同様の方法（ABC法）を用いて免疫染色し、光学顕微鏡で観察した。

4-3-2) 半定量的RT-PCR法による下垂体内ACTH-mRNAの発現量の測定

下垂体を採取後直ちに液体窒素で凍結し、使用するまで -70°C の冷凍庫中で保存した。組織をTRIZOL（Life Technologies, Inc., USA）中でホモジナイズし、total RNAを抽出した。 $2\mu\text{g}$ のtotal RNA、オリゴdTプライマーおよび逆転写酵素を用いてcDNAを合成した。このcDNAを鋳型DNAとして、マウスACTHに対するプライマーを使い、PCRにより増幅させた。PCR産物は、アガロースゲルで電気泳動し、得られたそれぞれのバンドについてその強度を比較することにより、ACTH-mRNAの発現量の測定を行った。なお、得られたPCR産物は、DNAシーケンシングによりマウスACTHのものであることを確認している。

4-4) 副腎

副腎をブアンの液で固定し、液を濾紙で十分吸収後その重量を測定した。パラフィンに包埋後、 $10\mu\text{m}$ の切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色かアザン染色を行った。

5. 研究結果

5-1) 体重と副腎の重量

各群マウスの体重ならびに副腎の絶対重量、相対重量を表1に示した。体重と副腎の重量は、A-0群のものに比較して有意の差は見られなかった。但し、A-80群の副腎重量は、A-0群並びにB-0群のものと有意の差は見られなかったが、A-400群、A-2000群のものより小さかった ($P < 0.05$)。

5-2) 視床下部の室旁核

A-0群では、室旁核のニューロンの内、上部に位置する少数がCRH免疫陽性を示していた(図1、2)。A-80群のCRH免疫陽性ニューロンは、質・数共に対照群のものと差異は無かった(図3)が、A-400群とA-2000群ではCRH免疫陽性ニューロンが増加していた(図4と5)。B-0群のCRH免疫陽性ニューロンの数はA-0群に比べて増加していた(図6)。同様に、B-80群(図7)、B-400群(図8)とB-2000群(図9)のCRH免疫陽性ニューロン数はそれぞれA-80群、A-400群、A-2000群のものより増加していた。

5-3) 下垂体のACTH細胞

5-3-1) 免疫組織学的解析

A-0群のACTH免疫陽性細胞は下垂体前葉全域に散在する。その形状は卵円形や星状のものが多く、その多くは核周辺で細胞質の乏しく、長い突起を持っている(図10)。対照群のACTH免疫陽性細胞に比較して他の7群のものには形態学的な差が見られなかった(図11-17)。

5-3-2) 半定量的RT-PCR法による下垂体内ACTH-mRNAの発現量の測定

結果を図18に示した。A群とB群共に曝露量依存的に発現量が高くなっていった。A群とB群を比較すると、80ppb群を除いて、B群でより強い発現が見られた。

5-4) 副腎

A-0群に比べて他の群(A-80、A-400、A-2000、B-0、B-80、B-400、B-2000)の副腎皮質の束状体と網状体を構成する細胞の形態と数で差が見られなかった(図19-26)。

6. 考察

視床下部の室旁核のニューロンは、抗利尿ホルモンやオキシトシンと共にCRHを合成・分泌する。CRHを合成するニューロンは、ストレスによりCRH免疫陽性ニューロン数として増加する⁶⁾。今回の実験のCRH免疫陽性ニューロン数から判断すると、ホルムアルデヒド80ppbの処理量では室旁核のCRHニューロンには形態学的な影響を与えないが、400ppbと2000ppbではCRHの合成・分泌が増加していることを示唆している。又、A群とB群の結果からホルムアルデヒド曝露実験に先立って腹腔内に投与したホルムアルデヒドは、室旁核のCRHニューロンにストレスとしての作用を更に付加したと考えられる。

ACTH陽性細胞は、ストレスにより細胞質が拡大する⁷⁾が、ACTH細胞の免疫組織化学的方法による本結果は、A群とB群共に形態学的には強い影響を受けているように思われなかった。しかし、下垂体内ACTH-mRNA発現量は、A群とB群共にホルムアルデヒドの曝露量依存的に高くなり、又、B群の方がより増加していたことは、ホルムアルデヒド曝露がストレスとしてACTH細胞に作用していることを示している。更に、現在の光学顕微鏡による免疫組織化学的方法ではACTH細胞にホルムアルデヒド曝露の影響を観察できなかったが、電子顕微鏡による細胞小器官の観察や血中のACTH含有量の測定などが必要であろう。

下垂体原発の腫瘍などで見られる ACTH 過剰分泌は副腎皮質の束状体と網状体の過剰形成を生じさせる。しかし、今回の形態学的並びに生理学的方法では、副腎の束状体と網状体並びに血中の糖質コルチコイドに何らの変化を見出すことは出来なかった。すなわち、今回のホルムアルデヒド曝露は、視床下部-下垂体-副腎軸の内、視床下部室旁核の CRH ニューロンと下垂体 ACTH 細胞にまず影響を与えたと考えられる。しかし、視床下部と下垂体のどちらが先に影響を受けたか更に副腎がどのように影響を受けるか研究を続ける必要がある。しかしながら、本方法によるホルムアルデヒド曝露は、ストレスの病因の一つになりうると考えられる。

7. 結論

ホルムアルデヒド曝露は、マウスの視床下部室旁核の CRH ニューロンと下垂体 ACTH 細胞に影響を与えている。すなわち、本方法によるホルムアルデヒド曝露は、ストレスの病因の一つとなりうると考えられる。

8. 引用文献

1. Herman, JP and Cullinan, WE (1997) Trends Neurosci, 20, 78-84.
2. McEwen, BS and Stellar, E (1993) Arch Intern Med, 153, 2093-2101.
3. Kathol, RG, Jaeckle, RS, Lopez, JF (1989) Am J Psychiatry, 146, 311-317.
4. Landfield, PW and Eldridge, JC (1991) Arch Endocrinol 125, 54-64.
5. Ziegler, DR and Herman, JP (2000) Endocrinology 141, 4801-4804.
6. Uribe, RM, Lee, S and Rivier, C (1999) Endocrinology 140, 5971-5981.
7. Sasaki, F, Wu, P, Rougeau, D, Unabia, G and Childs, GV (1990) Endocrinology 127, 285-297.

9. Abstract

Influences of the exposure of formaldehyde during a long period (3 months) on the brain-nerve system —A morphological study on the hormone synthesis in the hypothalamus and pituitary gland—

Fumihiko Sasaki (Osaka Prefecture University, Osaka 598-8531 Japan)

The influences of the exposure of formaldehyde during a long period (3 months) on the adrenocorticotrophin-releasing-hormone (CRH) neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and on the adrenocorticotrophin (ACTH) cells of the adenohypophysis in mice were analyzed using immunocytochemical and RT-PCR methods. Mice were divided into two groups (A and B groups): A group was subdivided into A-0, A-80, A-400, and A-2000 subgroups, exposed with formaldehyde at 0, 80, 400, and 2000 ppb, respectively; B group was subdivided into B-0, B-80, B-400, and B-2000 subgroups, each of which was exposed 0, 80, 400, and 2000 ppb formaldehyde as well as in A group, though such mice were pre-administrated formaldehyde intra-peritoneally.

There were a few CRH immunoreactive neurons in the paraventricular nucleus in A-0 group. In A-80 group, the immunoreactive neurons showed few differences in number compared with those in A-0 group, but they increased clearly in number in A-400 and A-2000 groups.

Furthermore, CRH immunoreactive neurons of four subgroups in B group were more numerous than those in each subgroup in A group. ACTH immunoreactive cells in the adenohypophysis showed few morphological changes by the exposure of formaldehyde, but ACTH-mRNA expression in the gland was up-regulated with a dose response manner to formaldehyde exposures. B group expressed more strongly ACTH-mRNA than A group.

Thus, it is suggested that the formaldehyde exposure may have some potential effects on CRH neurons and ACTH cells as an etiology of the stress.

Table 1. Body and adrenal weights of adult mice.

Groups	BW (g)	AW (mg)	AW/BW ($\times 10^{-4}$)
A-0	27.26 \pm 0.48	8.55 \pm 0.90	3.17 \pm 0.38
A-80	27.76 \pm 0.61	7.22 \pm 0.43 ^a	2.63 \pm 0.19 ^a
A-400	26.72 \pm 0.36 ^a	8.78 \pm 0.57 ^b	3.29 \pm 0.22 ^b
A-2000	26.64 \pm 0.28 ^c	8.78 \pm 0.40 ^b	3.31 \pm 0.17 ^b
B-0	28.08 \pm 0.39 ^{bd}	8.47 \pm 0.71	3.03 \pm 0.27
B-80	27.40 \pm 0.65	8.20 \pm 0.57	2.99 \pm 0.20
B-400	27.76 \pm 0.67	9.51 \pm 0.90 ^b	3.41 \pm 0.29 ^b
B-2000	26.74 \pm 0.39	7.91 \pm 0.65	2.96 \pm 0.24

Values are mean \pm S.E.

BW: Body weight, AW: Adrenal weight,

AW/BW: Adrenal weight/Body weight.

a V.S. b; P<0.05, c V.S. d; P<0.01 by Student's t-test.

The number of mice in each group is 10.

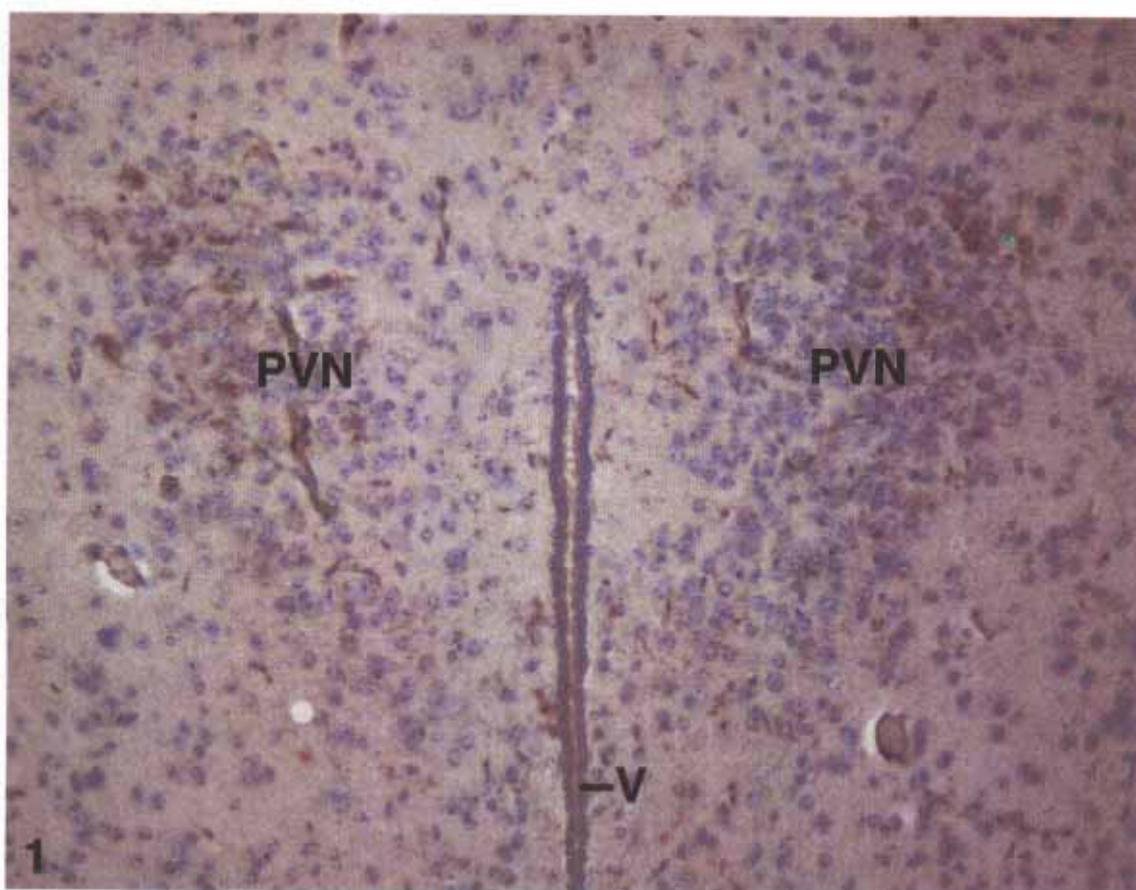


図 1-8. 視床下部室旁核の副腎皮質ホルモン放出ホルモン(CRH)免疫陽性ニューロン
図 1. 対照群(A-0)。 第三脳室 (V) の左右上部に室旁核 (PVN) が見られる。×250。

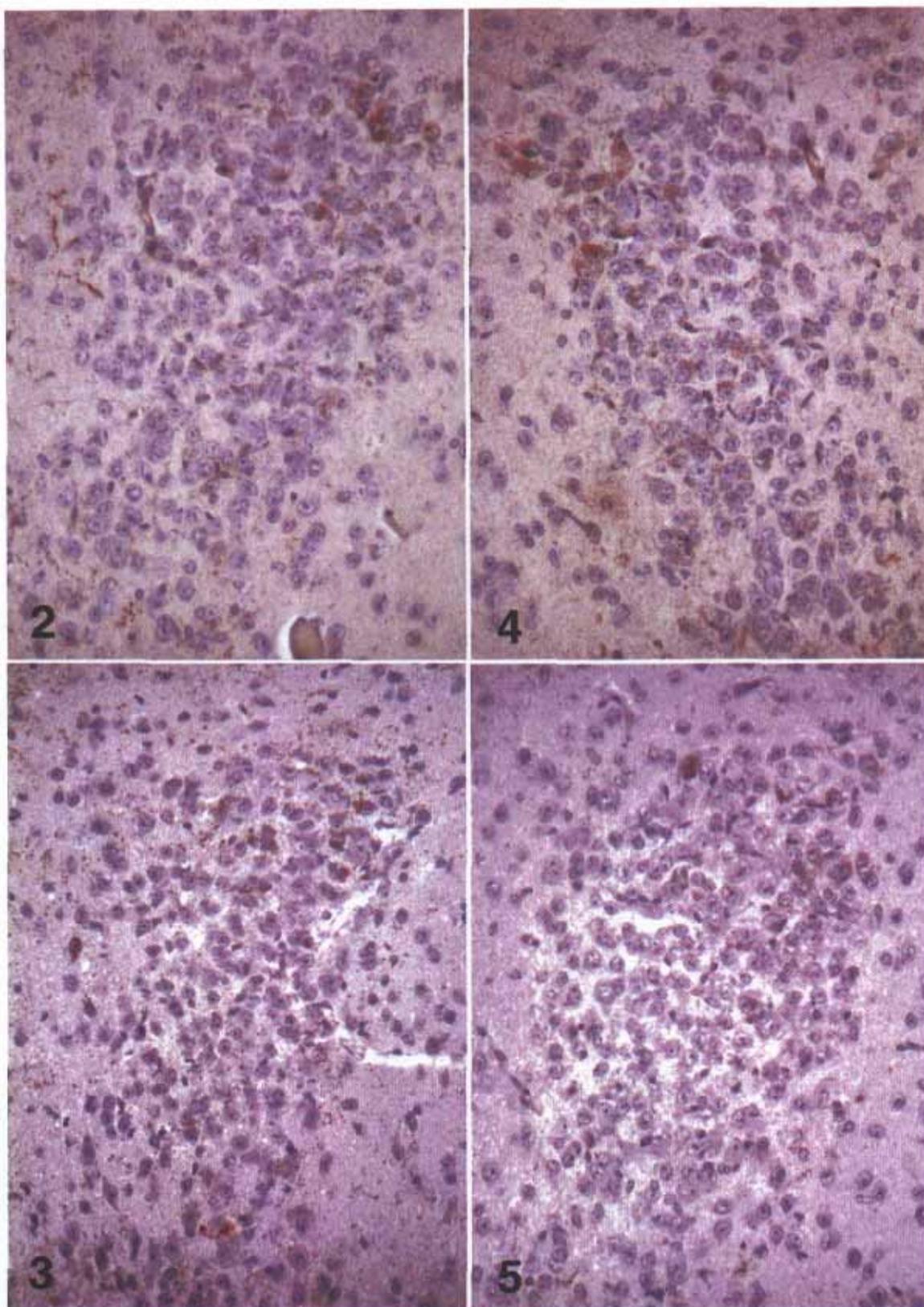


図 2. A-0 群。室旁核の強拡大写真。室旁核の上部に少数の CRH 免疫陽性ニューロンが見られる。×350。

図 3. A-80 群。CRH 免疫陽性ニューロンの数や形態は、対照群のものと差は見られない。

図 4. A-400 群。CRH 免疫陽性ニューロンの数は対照群のものより明らかに増加している。

図 5. A-2000 群。CRH 免疫陽性ニューロンの数は A-400 群のものより更に増加している。

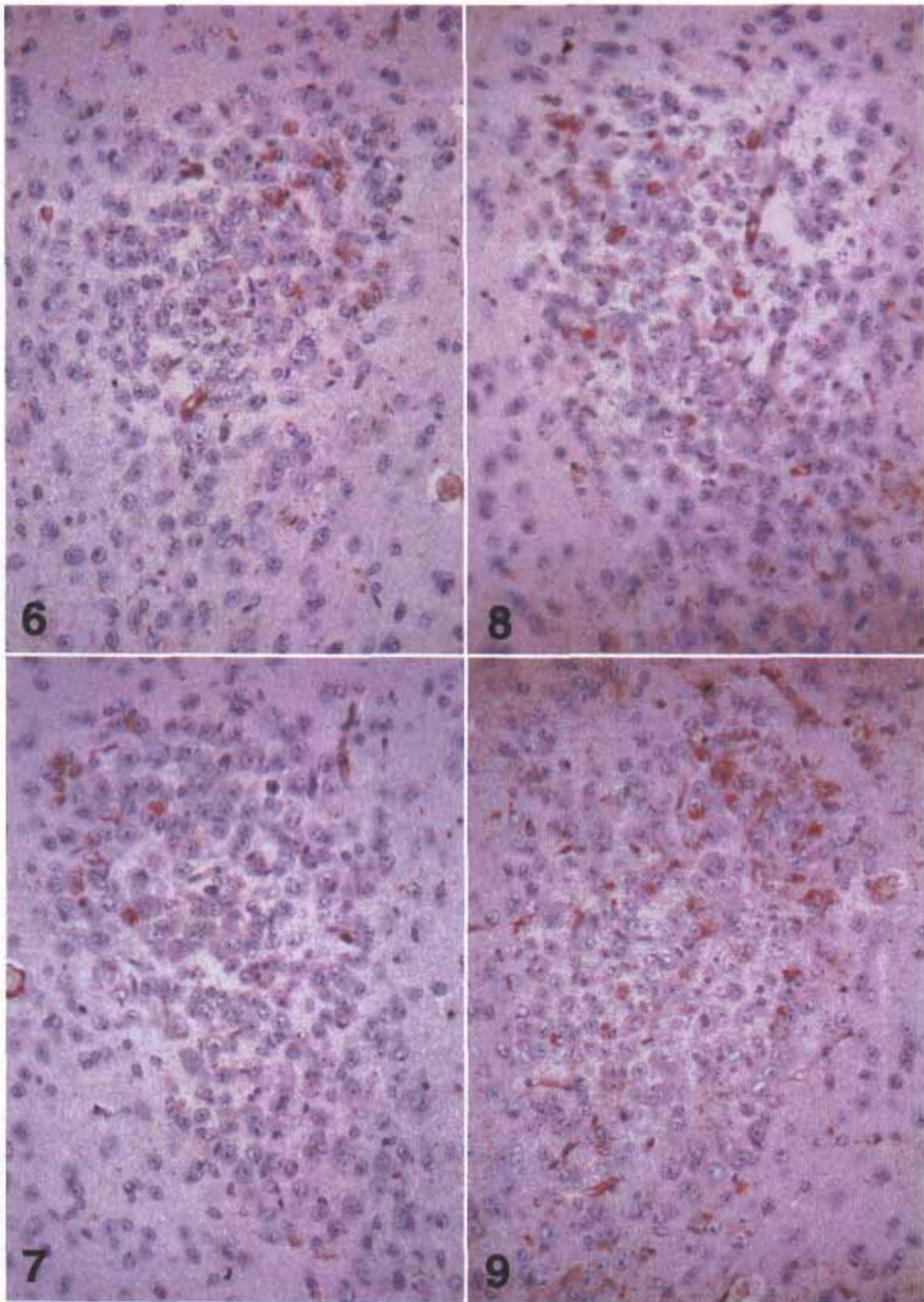


図 6. B-0 群。 A-0 群の室旁核に比較して CRH 免疫陽性ニューロン数はかなり増加している。

図 7. B-80 群。 図 8. B-400 群。 図 9. B-2000 群。 B 群の CRH 免疫陽性ニューロンの数はそれぞれ同じ曝露量の A 群のものより明らかに増加している。

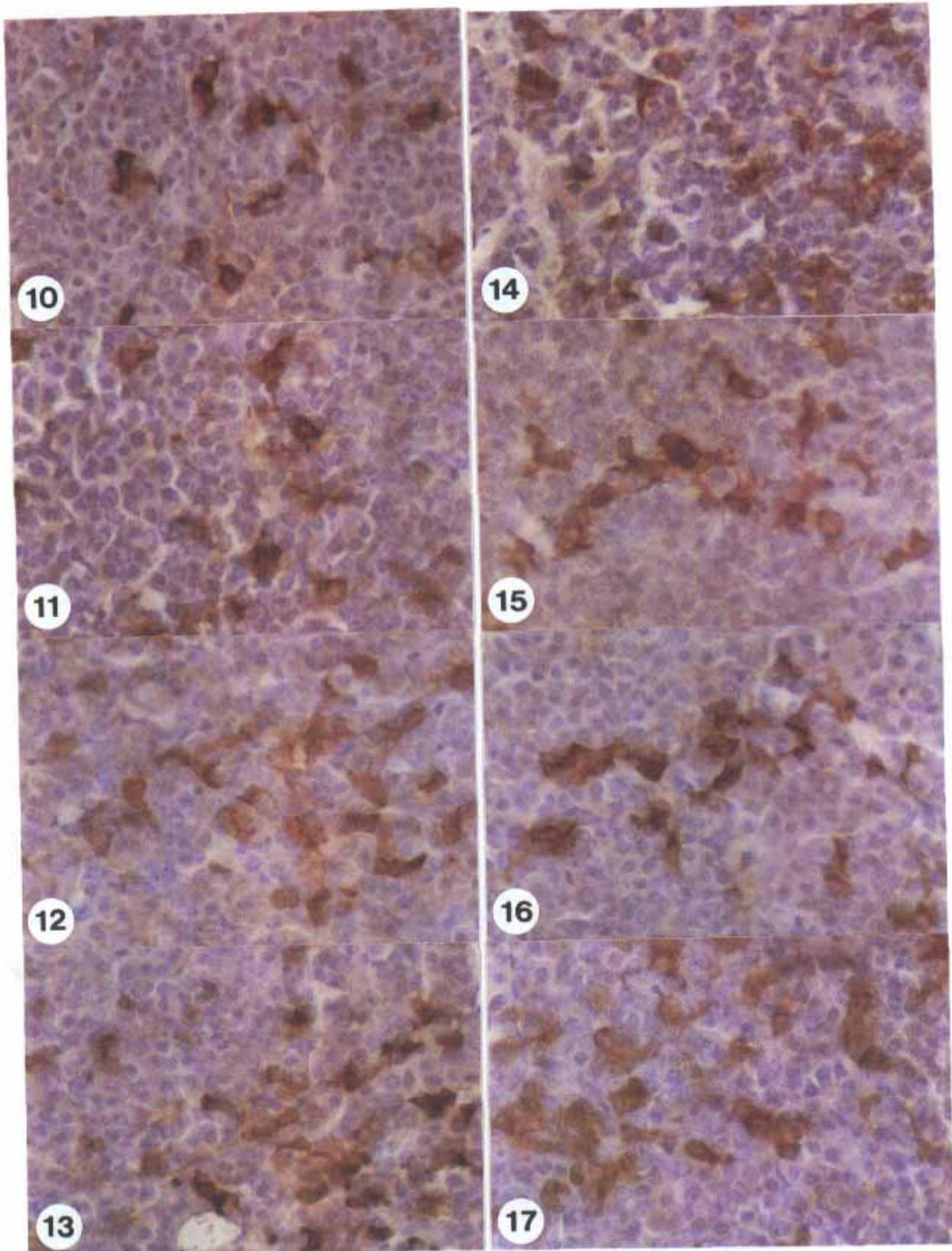


図 10-17. 下垂体の副腎皮質ホルモン(ACTH)免疫陽性ニューロン細胞 ×430。
 図 10. A-0 群。 ACTH 細胞は下垂体前葉全域に散在し、円形、卵円形、星形など様々な形状を有する。
 図 11. A-80 群。 図 12. A-400 群。 図 13. A-2000 群。 図 14. B-0 群。 図 15. B-80 群。
 図 16. B-400 群。 図 17. B-2000 群。 対照群以外の ACTH 免疫陽性細胞は数、形態的に対照群のものと明白な差は見られない。

Quantitative RT-PCR analysis of expression of ACTH gene in the pituitary of mice.

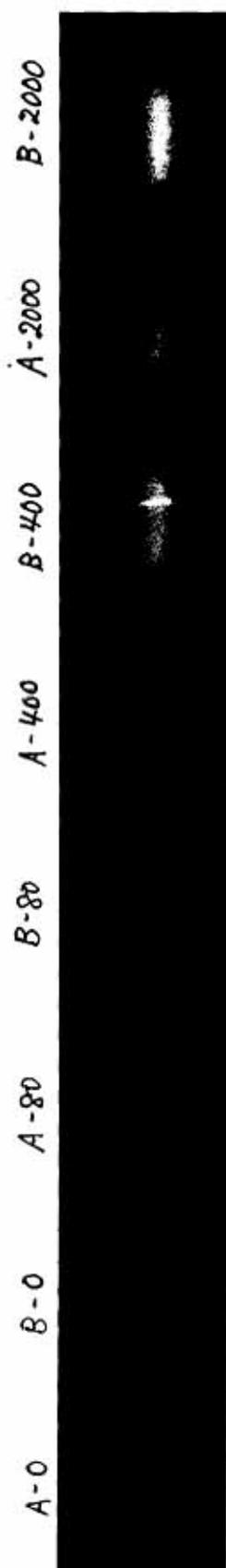


図 18. 半定量的 RT-PCR 法による下垂体内 ACTH-mRNA の発現量の測定。ACTH-mRNA の発現量は、A-0 群ではわずかであるが、曝露量依存的に増加した。A 群と B 群を比較すると、80ppb 群を除いて、B 群でより強い発現が見られた。

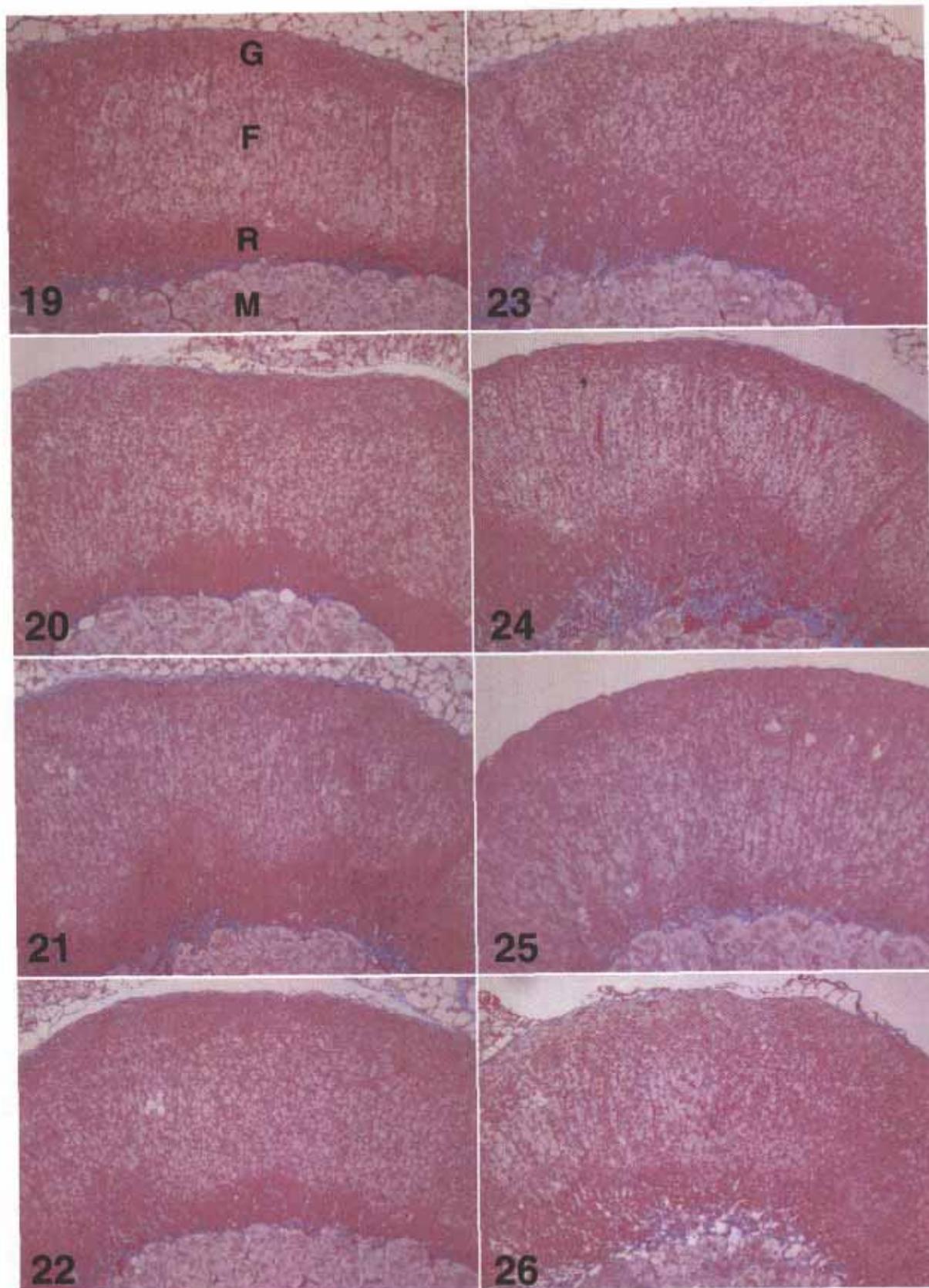


図 19-26. 副腎皮質 ×135。 図 19. A-0 群。 皮質は球状体 (G)、束状体 (F)、網状体 (R) からなる。中心部に髄質 (M) が見られる。

図 20. A-80 群。 図 21. A-400 群。 図 22. A-2000 群。 図 23. B-0 群。 図 24. B-80 群。 図 25. B-400 群。 図 26. B-2000 群。 対照群以外の束状体、網状体の形態は、対照群のものと明白な差は見られない。

1-3. 脳内海馬での情報処理変化の検索および脳波の周波数解析

研究協力者：笛田由紀子（産業医科大学産業保健学部第1生体情報学）

①課題研究全般とペアパルス抑制・脳波を担当

夏目季代久（九州工業大学大学院生命体工学）

② LTP を担当

福田孝一（九州大学大学院医学研究院神経形態学）

③形態学的検索を担当

1. 研究要旨

嗅覚情報は脳辺縁系と皮質へと伝わる。内嗅野皮質から情報をうける海馬は脳辺縁系の一部でもあり、情動・記憶・学習という脳の高次機能に深く関わっている。我々研究グループは、有機溶剤が海馬神経細胞群の入出力回路の特性を変えることを報告した（Fueta et al, J Occup Health, 2000）。本態性多種化学物質過敏状態のモデル作成にあたり、本課題では、低濃度ホルムアルデヒドの長期曝露が、海馬での神経情報処理機能へどのような影響を与うるのかを検討した。出力特性に必須の反回抑制系と、入力特性としてシナプス可塑性の変化を、2000ppb 曝露群で調べ対照群と比較した。さらに、免疫組織学的にも検討し、機能と形態の両面から、モデルのバイオマーカーを検討した。その結果、海馬への入力部位である歯状回での抑制の減弱が、2000ppb 曝露群と 400ppb 曝露群のうちくしゃみを多くをすするマウスで観察された。海馬の CA1 での長期増強の低下は、2000ppb 曝露群で観察された。形態学的には顕著な変化は見られなかった。このことは、機能的変化が可逆的であることを示唆する。2000ppb 曝露群の脳皮質運動野、運動感覚野から記録した脳波の周波数解析からは、曝露による周波数分布の変化はみられなかった。

今回の結果から、2000ppb 濃度のホルムアルデヒド曝露により、海馬での神経情報処理において、抑制の減弱とシナプス可塑性の低下の傾向を得た。再実験による確認と、関連受容体の検討、2000ppb 未満の低濃度での検討、くしゃみとの連関等さらに検討が必要である。また、今回の結果が中毒学的反応にとどまるのか、本態性多種化学物質過敏状態のモデル作成のマーカーとなりうるのか、曝露条件と曝露物質の検討を必要とする。

2. 本研究課題についての緒言と研究目的

2-1) なぜ海馬を調べるのか

嗅覚は感覚のひとつであり嗅覚中枢で知覚される。嗅覚中枢とは、簡単には、嗅球からの神経入力を直接受ける皮質の部位として定義される。解剖学的には前嗅核、前梨状皮質、嗅結節、扁桃体、内嗅野皮質の5つの部位からなっている。後者4つの部位からの嗅覚情報は視床を経由して、前頭葉へと伝わる。前頭葉のこの領域は、嗅覚の認知や識別に関係していると考えられている。一方、嗅覚情報は、扁桃体から視床下部へ、また、内嗅野皮質から海馬へと伝達される。扁桃体、視床下部および海馬は、辺縁系の一部で、パペッツが提唱する情動回路を形成する重要な領域で、情動の表出と形成に関わっているといわれている。本態性多種化学物質過敏状態は、問診によれば情動的側面を修飾しているので、辺縁系の神経情報処理の変化を調べることが、中枢神経系への影響を確認するうえで重要である。そのためには、まず、海馬が最適と考える。なぜならば、第1に、海馬がてんかん様電位に関して閾値が低く、ヒトてんかんでも古来注目されてきた部位であるからである。本態性多種化学物質過敏状態と診断された患者でも、症状のひとつにてんかんが記載されることがある。また、本態性多種化学物質過敏状態のメカニズムとしてキンドリング仮説が提唱されているが、キンドリング現象は、海馬で多く報告されている実験てんかんのモデルである。てんかんのような神経細胞群の同期した過剰興奮状態は、興奮と抑制のアンバランスによるといわれ、とくに、抑制系の減弱は過剰興奮をひきおこす鍵となりうる。第2に、海馬は、記憶や学習の中枢と考えられている。これら高次機能には、神経細胞の特徴であるシナプス可塑性が重要な役割をしている。本態性多種化学物質過敏状態は臭いの記憶がなんらかの引き金になっているのではないだろうか。第3に、我々の今までの実験から、1-プロモプロパン、トルエン、ブタノール等の有機溶剤の吸入曝露において、海馬の入出力回路が変化しやすいという結果を得ている。したがって、今回のホルムアルデヒドについても海馬が脆弱性を示す事が予測される。最後に、海馬は脳内でも解剖学的情報が多い部位であり、かつ、*in vitro* スライス標本によく用いられるため、機能についての多くの電気生理学的実験結果が蓄積されてきた部位でもある。それらの実験結果から得られた情報は、ホルムアルデヒド曝露マウスから得られた実験結果の生理学的意義を考察するうえで大いに役に立つ。本課題実験では、神経細胞の電気生理学のみならず神経形態学も検討する。以上のような理由で、われわれ研究班は脳の部位のなかでも海馬と海馬への入力部位である歯状回を実験のターゲットと決めた。

2-2) 海馬体の細胞構築と信号の流れ

ラット、マウスなどの齧歯類では、海馬体は側脳室の湾曲に沿って脳の正中近傍から外尾方へ、ついで外腹方へのびる。正中近傍を背側海馬体、外腹側へのびた部分を腹側海馬体という。ヒトやサルなど霊長類では側脳室下角が発達しており腹側海馬体が背側海馬体より大きい。図1は灌流固定したラット脳の海馬 (CA1, CA3) と歯状回 (DG) の横断面である。錐体細胞層 (CA1 の sp) と顆粒細胞層 (DG の g) が2つのU字に配置している。神経情報は、3つの主な興奮性シナプスを経由して、海馬から皮質等へ伝わる (図2)。内嗅野の神経細胞の軸索である貫通線維 (perforant path, pp)の一部は歯状回の顆粒細胞にシナプスを作り、この顆粒細胞の軸索である苔状線維 (mossy fiber, mf) は、CA3、CA4 野の錐体細胞にシナプス接合する。CA3、CA4 野の錐体細胞軸索側枝 (Schaffer の側枝, Sch) は、CA1、CA2 野樹状突起へ神経連絡をしている。CA1 野の錐体細胞は軸索を皮質へ投射している。CA1 錐体細胞や歯状回顆粒細胞は、GABA 作動性ニューロンによって反回抑制を受けている。

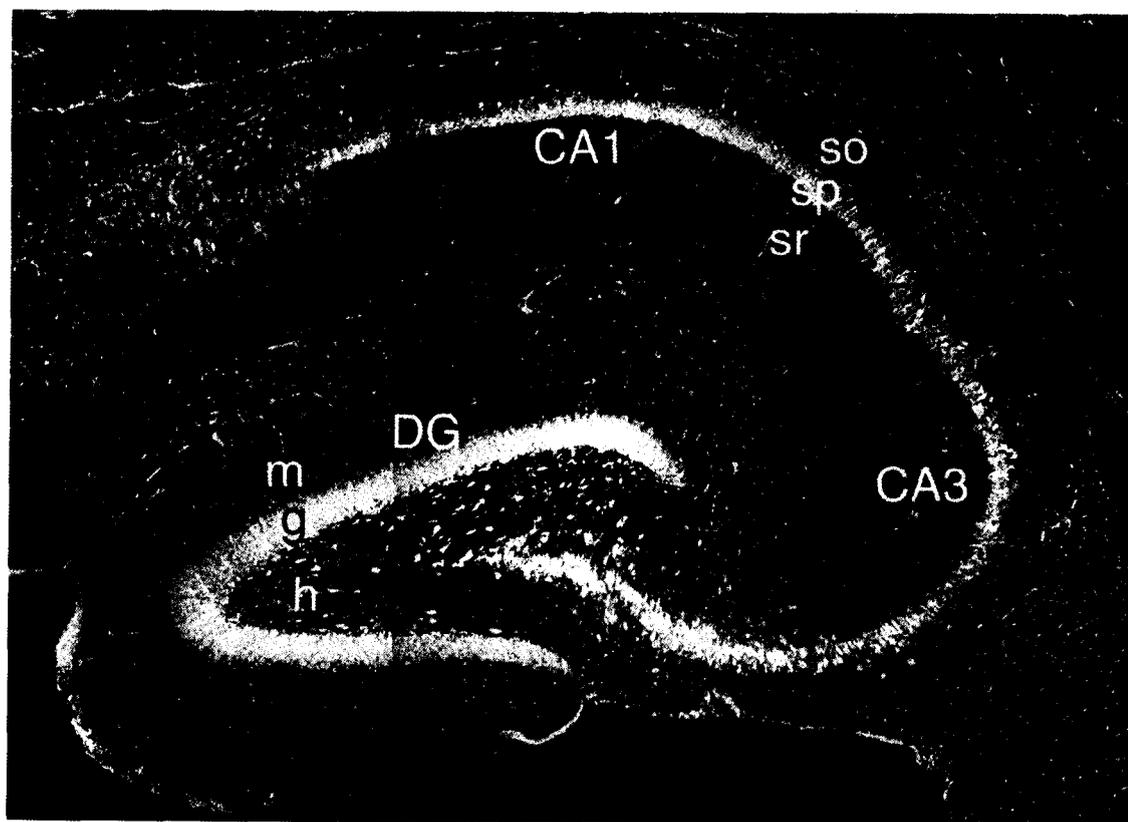


図1 ラット海馬体 (海馬と歯状回) の冠状断面組織図。Propidium iodide (PI) を用いて核染色をしたもの。細胞層が2つのU字に認められる。

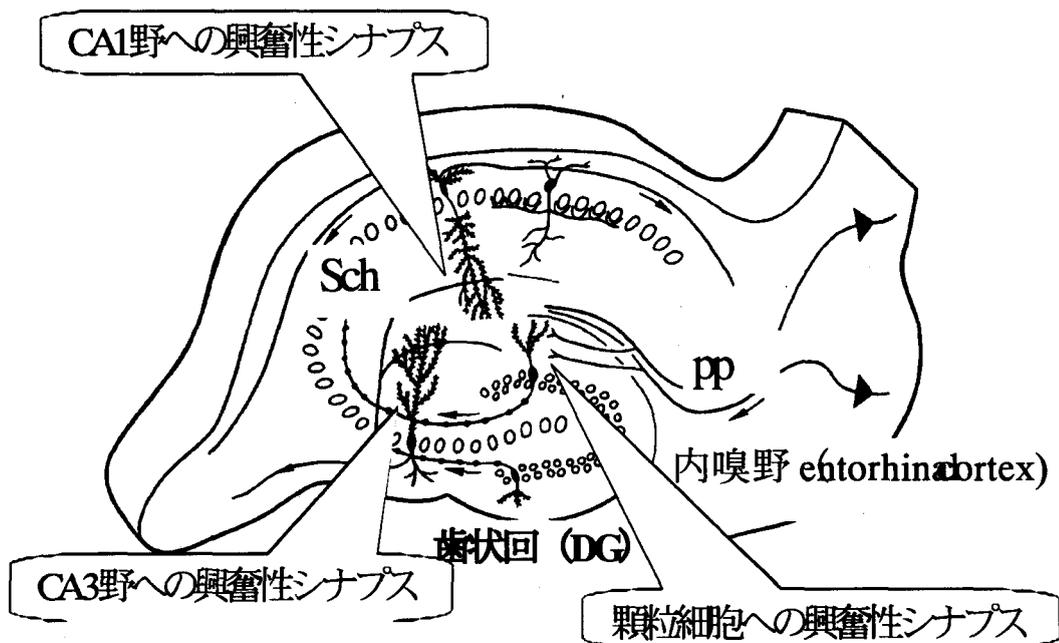


図2 ラット海馬の横断面模式図。3つの主要な興奮性のシナプスが海馬内の情報の流れになっている。歯状回への入力シナプスは内嗅野錐体細胞の軸索(貫通線維、perforant path, pp) 終末によってつくられる。歯状回情報は、苔状線維によってCA1につたわり、CA3の情報は、シャーフアー側枝によってCA1へと伝わる。

2-3) 反回抑制の意義-過剰興奮の鍵を握る

ガンマアミノ酪酸(gamma amino butyric acid, 以下 GABA と略す)は、グルタミン酸から合成されるアミノ酸で、脳内に広く分布する抑制性シナプス伝達物質である。抑制性シナプス伝達物質といわれる所以は、GABA 作動性ニューロン神経軸索終末から放出された GABA が細胞体後シナプス膜の GABA 受容体に作用すると、膜電位が過分極し(活動電位の閾値から遠くなる)、後シナプスの細胞は興奮しにくく(活動電位が生じにくくなる)なるという電気生理学的特徴による。神経細胞は、興奮して(活動電位が生じて)はじめて神経情報を他の神経細胞に伝えることができる。では、神経細胞の興奮を効率良く制御する GABA 性シナプスは錐体細胞や顆粒細胞のどこにあるか。それは活動電位が発生する細胞体または軸索の付け根(丘)という部位である。このタイプの GABA 作動性ニューロンは、籠細胞ともいわれ、パルプアルブミン(PV と略す事が多い)を抗原として免疫染色される。図3はパルプアルブミン陽性の GABA ニューロンの分布を示す。CA1 野、歯状回では、白くみえる(免疫染色された)GABA ニューロンの細胞体が、錐体細胞層や顆粒細胞層に集中していることがわかる。

また、細胞層が白く見えるのは、この GABA ニューロンのシナプスがそこに存在することを示す。つまり、錐体細胞や顆粒細胞の細胞体に GABA 性シナプスをつくっているのである。このタイプの GABA ニューロンはどのような抑制回路に関係しているのだろうか。抑制性シナプス回路には、feed-forward と feed-back がある。とくに feed-back 系は反回抑制とよばれる。CA1 領域でいえば、次のようになる（模式図を図 4 に示す）。CA1 錐体細胞が興奮すると (a)、その軸索側枝が GABA 作動性ニューロンを興奮させる (b)。興奮し活動電位を発生した GABA ニューロンはその軸索終末で GABA をシナプスに放出する。放出された GABA が後シナプス膜である CA1 錐体細胞の細胞膜を過分極にする (c)。このように、CA1 錐体細胞自身の興奮が、さらなる興奮を抑制する方向にも働くという回路のしくみである。いいかえれば、反回抑制は、錐体細胞の興奮の調節、すなわち出力の調節をしているということもできる。したがって、GABA ニューロンによる抑制作用が減弱して過分極が減少すれば、神経細胞の過興奮を引き起こしうることになる。かくして、GABA 性抑制機構の減弱は、てんかん発作の原因の一つと考えられている。GABA 抑制を増強するような抗てんかん薬は種々のてんかんを抑制する事が知られており、種々の薬が臨床で使われている。

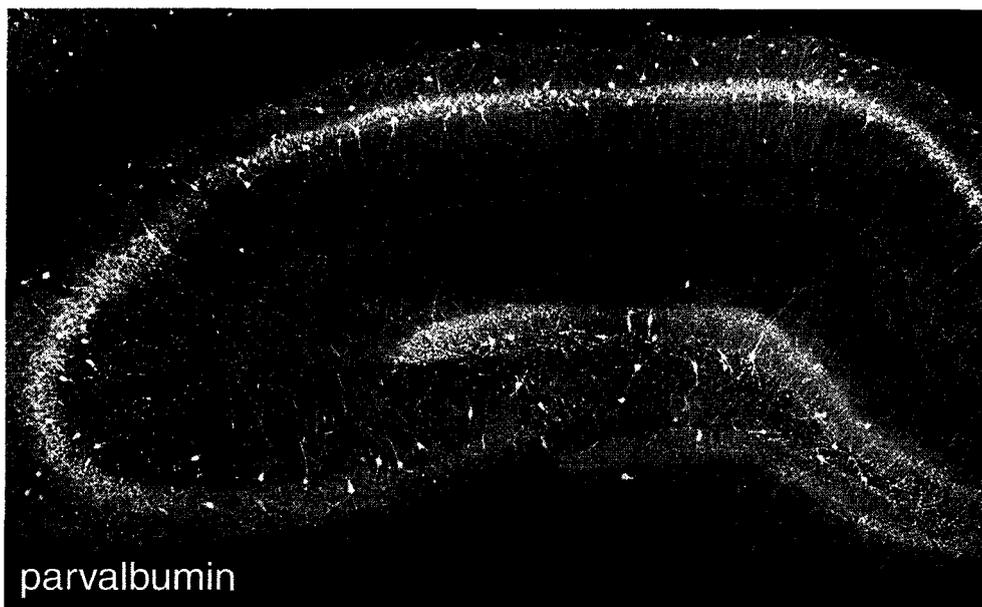


図 3 抗パルプアルブミン抗体で免疫染色された GABA 性抑制ニューロンの局在

海馬 CA1、CA3 および歯状回ともに主細胞層に GABA ニューロンの細胞体が存在し、錐体細胞や顆粒細胞の細胞体にシナプスを形成して、興奮を制御していることがわかる。

本研究では、低濃度ホルムアルデヒドの長期吸入曝露により、本態性多種化学物質過敏症モデル作成を検討するにあたり、海馬 CA1 野・歯状回において神経情報処理変化に関与する抑制系のバイオマーカーをペアパルス刺激パラダイムによって検討する。

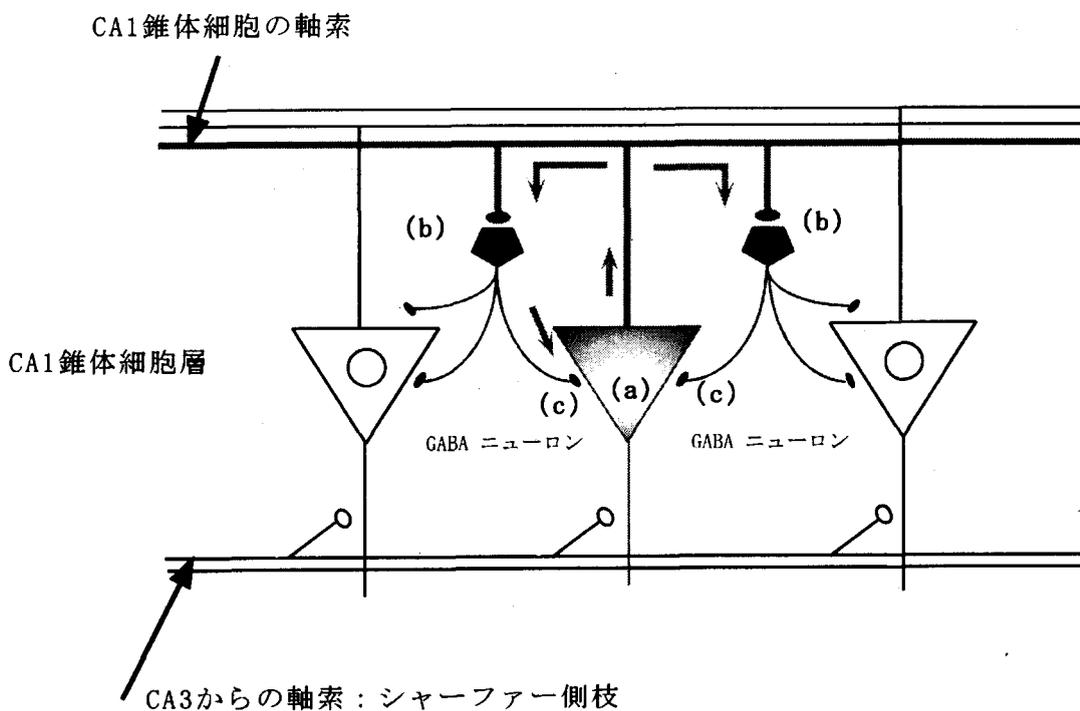


図4 反回性抑制回路の模式図

抑制性ニューロン (b) が、CA1 錐体細胞 (a) からの興奮性入力によって興奮すると、抑制性シナプス (c) を介して CA1 錐体細胞の興奮を制御する。

2-4) シナプスの可塑性

記憶学習過程は、脳内器官である海馬で行われていると考えられている。“物を覚える”とは、物を覚える前後で状態が変わり、その変わった状態が長く継続する事である。このような現象は、神経レベルにおいても観察されており、シナプス長期増強 (long term potentiation; LTP) 及び長期抑圧 (long term depression; LTD) と呼ばれる。脳内のソーセージ型をした海馬から切り出した海馬スライスを用いた実験においても、LTP, LTD

は観察される。高頻度 (100 Hz)、若しくは θ バースト (100Hz X 5 を 5 Hz で 5 回) と呼ばれる刺激パターンで刺激した時には、LTP が観察され、一方、1Hz、1000 パルス等の低周波数の刺激パターンでは LTD が誘導される。これら海馬神経シナプスのレベルで観察される LTP, LTD は、記憶、学習過程に関係していると考えられている。本研究では、この LTP 現象に着目し、2000ppb ホルムアルデヒド長期曝露 (以下 FA) による海馬 CA1 シナプス LTP に対する影響を調べ、LTP 変化と対応したバイオマーカーを検索する事を目的とする。

2-5) 本課題における神経形態学検索の意義

形態学による解析は、主に次の 3 点を明らかにする目的で行う。

- a. 海馬の神経細胞構築に対する影響
- b. 神経細胞の形態 (細胞体、樹状突起、軸索終末) に対する影響
- c. 神経細胞内にある機能分子の免疫細胞化学染色性に対する影響

中枢神経系の神経細胞は、ごく一部の例外を除き生後は細胞分裂を行うことができない。そのため、組織に対する傷害によって神経細胞が壊死に陥ると、それらは再生されることなく脱落し、さまざまな機能的障害に結びつく。上記の第 1 の項目はこの点における変化を調べるものである。次に細胞の脱落には至らなくても、神経細胞が情報処理を行うための基本的構造に変化が生じて、情報処理過程が障害を受けている可能性をみるのが、第 2 の項目である。すなわち、情報の入力部位である樹状突起、統合部位としての細胞体、および出力部位の軸索終末の 3 構造の形態学的変化について、観察を行った。最後に、「かたち」には現れないより軽度の変化をとらえるために、第 3 の検討を行った。さまざまな機能分子が神経細胞の内部のしかるべき場所に必要な量存在することが、神経細胞の正常な活動には必須の要素である。免疫組織化学染色はこの点における変化を視覚的に検出できる優れた方法である。今回はペアパルス解析による結果をふまえて、抑制性伝達物質 GABA の合成と輸送にかかわる物質の局在を調べた。

3. 研究方法

3-1) 反回抑制

神経細胞群の興奮性を示す指標の一つに、集合スパイク電位 (population spike, PS) があり、細胞体層からもっとも大きな電位として記録される。比較電位を細胞外液中におくと、負方向に振れる電位変化は、興奮した (活動電位を発生した) 神経細胞の数を反映し、振れ幅は、個々の細胞の興奮の同期性をあらわす。神経細胞は、連続刺激に対しては、単一刺激に対する応答とは異なる応答を示す。実験では、反回抑制を誘発する方法として、2回連続電気刺激 (ペアパルス刺激、間隔 5、10、20ms) を与えた。そして、一回目の電気刺激に対する電位の応答が2回目の電気刺激に対する応答にどの位影響しているかを調べた。影響の評価は、一般的に広く用いられているペアパルス比で行い、下式の様に計算した。

集合スパイク電位のペアパルス比 = PS_2 / PS_1

PS の振幅の測り方は図 5 参照。1 回目の応答に比べて2回目の応答が増大すること (ペアパルス比が 1 以上) をペアパルス増強という。2 回目の応答の方が減少することをペアパルス抑制という。GABA 受容体は、 Cl^- コンダクタンスを増加させる A 型と K^+ コンダクタンスを増加させる B 型に主に分類される。これらコンダクタンスの増大は膜電位を過分極させ、神経細胞の興奮閾値を高める。CA1 野で GABA_A 受容体の活性化による過分極のピーク潜時がおよそ 6-10ms くらいなので、ペアパルス抑制があれば、GABA 作動性介在ニューロンが間接的に刺激されて、放出された GABA によって錐体細胞の A 受容体が活性化されたことが推測されるのである。

本実験では、ホルムアルデヒド (0ppb、80ppb、400ppb、2000ppb) を 12 週間曝露したマウスをジエチルエーテル麻酔下で断頭した後、両側の海馬を脳より速やかに取り出し、McIlwain tissue chopper で $450\mu m$ の厚さで海馬スライスを作成した。スライスは、 O_2/CO_2 混合ガス (95%/5%) で飽和した人工脳脊髄液を灌流したインターフェイス型チャンバーで 1 時間インキュベートした後、実験に用いた。人工脳脊髄液の組成は、124mM NaCl、2mM KCl、1.25 mM KH_2PO_4 、2mM $CaCl_2$ 、2mM $MgSO_4$ 、26mM $NaHCO_3$ 、10mM グルコースを使用した。

CA1 錐体細胞層に微小ガラス電極を置き、CA3 細胞の軸索である Schaffer の側枝が走行する放線層に刺激電極を配置した。歯状回では、顆粒細胞に微小ガラス電極を置き、貫通線維軸索が走行する外側分子層に刺激電極を配置した。最大の集合スパイク電位を誘発する大きさ (すなわち最大刺激) で電気刺激して、ホルムアルデヒド曝露群マウスと対照群マウスからえられたスライスの実験条件を合わせた。スライス実験に使用したマウスの数は、2000ppb 曝露群 5 匹、400ppb 曝露群 3 匹、80ppb 曝露群 3 匹、対照群 5 匹であった。

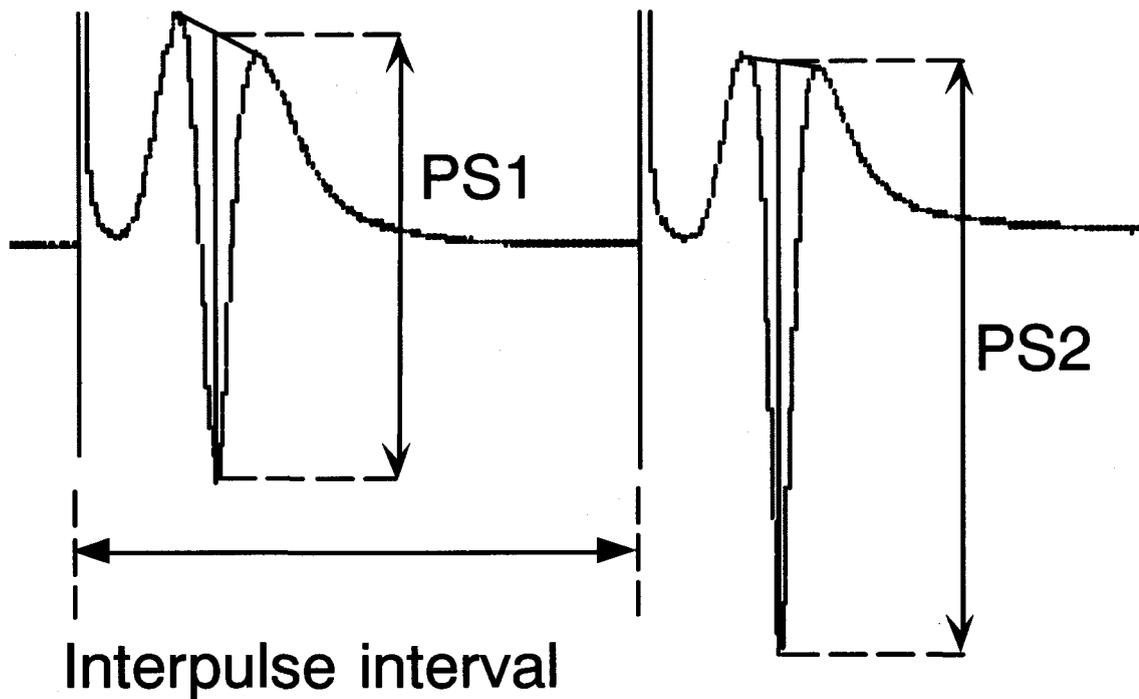


図5 ペアパルス応答の計測のしかた

一定の刺激間隔 (interpulse interval) で入力線維を電気刺激する。1回目の電気刺激に対する細胞の応答 (集合スパイク電位、PS1) と2回目の電気刺激に対する細胞の応答 (集合スパイク電位、PS2) が記録される。PS2/PS1 の比をペアパルス比と定義する。

3-2) 長期増強 (Long Term Potentiation; LTP)

0ppb と 2000ppb 濃度で12週間曝露したマウスをジエチルエーテルで麻酔し、断頭した後、海馬を取り出し、マニュアルで 4-500 μm の海馬スライスを切り出した。スライスは、海馬体の真ん中 1/3 から切り出した。切り出したスライスを ACSF 溶液 (124mM NaCl, 5mM KCl, 1.25mM NaH_2PO_4 , 2mM MgSO_4 , 26mM NaHCO_3 , 10mM Glucose, 2mM CaCl_2) に浸し、スライスして1時間後から測定を開始した。LTP の測定は、CA1 への入力繊維である Schaffer 側枝を両極性のタングステン刺激電極にて刺激して、CA1 のシナプス層 (stratum radiatum) にガラス微小電極 (抵抗 1-2 $\text{M}\Omega$) を指した。テスト刺激は、1/60Hz で行い、LTP を誘導する刺激には、 θ バースト刺激 (theta burst stimulation; 以下 TBS と略す; 100Hz X 5, 5Hz X 5) を使用した。刺激強度は、度テスト刺激、TBS 共に、最大集合シナプス後電位 (pEPSP) の半分の振幅を与える強さに設定した。TBS35-40 分後の pEPSP 傾きの増強度が、TBS 前のレベルの 1.2 以上であるものを LTP とした。LTP の増強度は、pEPSP の傾き (図6参照) の変化

で示した。使用したマウスは、コントロールマウス、FA曝露マウス共に5匹ずつである。それらのマウスから得られたスライスは、コントロール11枚、FA11枚であった。

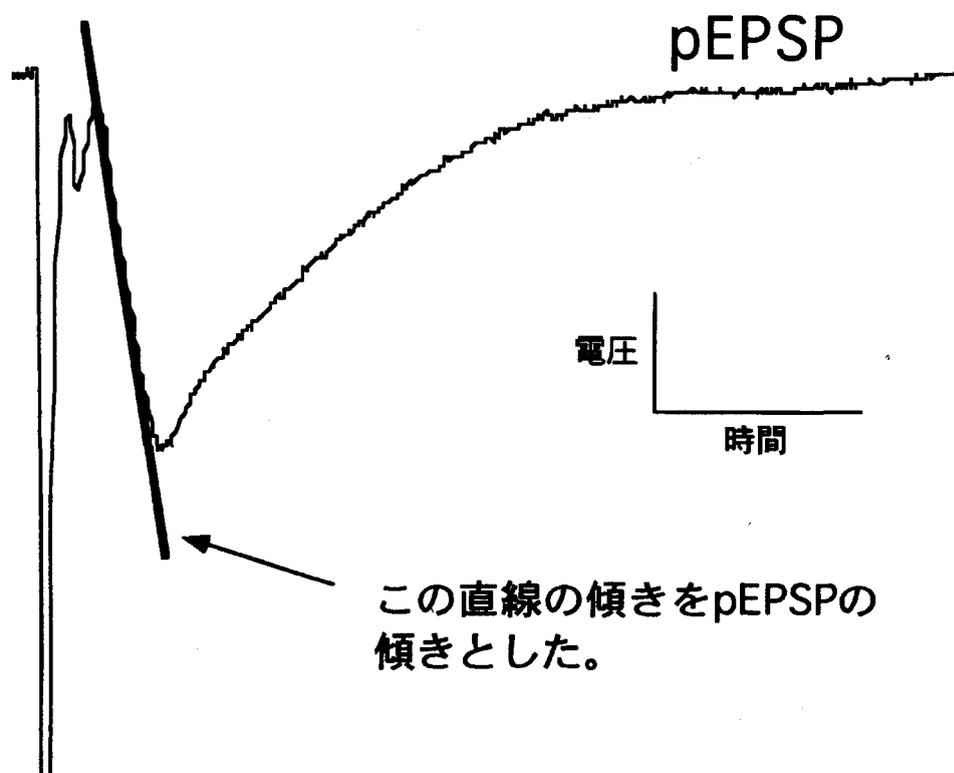


図6 pEPSPの傾きの説明

3-3) 免疫組織化学法

ホルムアルデヒド 2000ppb を12週間吸入させたマウス5匹と、対照群として清浄空気を吸入させたマウス5匹を用いた。ネンプタールによる深い麻酔状態において、大動脈起始部に挿入したカニューレから固定液(組成:4%パラホルムアルデヒド、0.1%グルタルアルデヒド、0.2%ピクリン酸、0.1Mリン酸緩衝液)を灌流した。脳を取り出し、振動刃マイクロトーム(ライカ社)を用いて、海馬を含む連続切片(厚さ40 μ m)を作成した。各種抗体を用いて切片を免疫多重蛍光染色し、共焦点レーザー顕微鏡(ライカ)により海馬の神経細胞およびグリア細胞を観察した。各種抗体による免疫染色性を、対照群と曝露群で比較した。

し、振動刃マイクロトーム(ライカ社)を用いて、海馬を含む連続切片(厚さ 40 μ m)を作成した。各種抗体を用いて切片を免疫多重蛍光染色し、共焦点レーザー顕微鏡(ライカ)により海馬の神経細胞およびグリア細胞を観察した。各種抗体による免疫染色性を、対照群と曝露群で比較した。

3-4 脳波測定と解析

マウスをペントバルビタール(50mg/kg)で麻酔後、脳固定装置に頭部を固定した。頭皮切開後頭骨を露出し、両側の運動野と運動感覚野(Cavinessらのアトラス参照)に歯科用ハンドドリルで穴を開けた。銀ボール電極を大脳皮質硬膜上に置き、微小コネクタに接続して歯科用セメントで頭骨に固定した。術後1週間後、観察箱に移し、環境に慣れさせるため20分の観察ののち、30分間の脳波測定を行った。曝露前の脳波を測定したのち、曝露を開始した。12週間の曝露終了後、マウスを曝露チャンバーから観察箱に移し、曝露前の測定時同様の手順で30分間の脳波測定を行った。脳波測定は、曝露群3匹、対照群3匹ともに、午前10時から午後3時の間すなわち明期に行った。図7は慢性ソケットを装着しコネクタに接続されたマウスである。ソケットとセメント部分は1グラム未満であり、マウスにとっての重量の負荷は少ないと考えた。

30分間の測定中、マウスは、探索様、グルーミング等の行動をした。グルーミング、摂食行動時以外の脳波を、周波数解析した。



図7 ソケットを装着し、観察箱内で自由行動するマウス

4. 研究結果

4-1) 反回抑制の減少

実験は、まず、2000ppb 群、80ppb 群と対照群とのペアパルス抑制の比較を行った。そして、歯状回でのペアパルス比に違いが見られたので、400ppb のくしゃみ様反応を有するマウスのペアパルス比を調べた。

歯状回における対照群と 2000ppb 曝露群のペアパルス応答の例を図 8 に示す。20ms 間隔でペアパルス刺激をした時、対照群のペアパルス比は小さいが、2000ppb 曝露群では、1 に近かった。結果を図 9 に示す。対照群では 5-20ms の刺激間隔では、ペアパルス比がほぼ 0 に近く、強いペアパルス抑制が示唆された。80ppb 群は対照群と差がなかったが、400、2000ppb 濃度で曝露された群では、くしゃみを多くしていた個体に、対照群と比較してペアパルス比の有意な増加が認められた。くしゃみが少ない個体のペアパルス比は、対照群と差がなかった (図 10)。

歯状回とはことなり、CA1 領域では、2000ppb 曝露群と対照群のペアパルス比に差は認められなかった (図 11)。

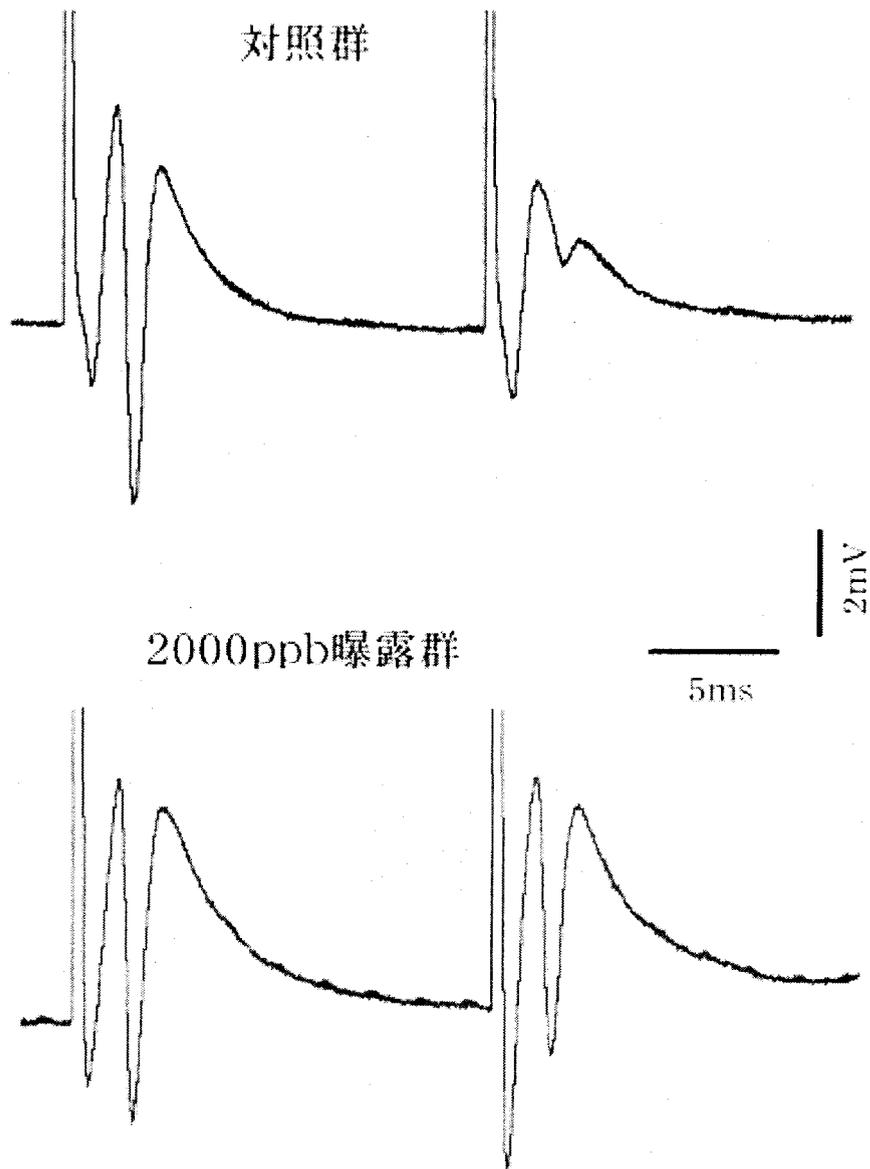


図8 対照群とホルムアルデヒド曝露群マウスの歯状回でのペアパルス応答

20ms 間隔で刺激すると、対照群ではペアパルス抑制が強い（2 回目の刺激に対する応答が抑制されている）が 2000ppb ホルムアルデヒド群ではペアパルス抑制は弱くなっている（2 回目の刺激に対しても応答が記録される）。

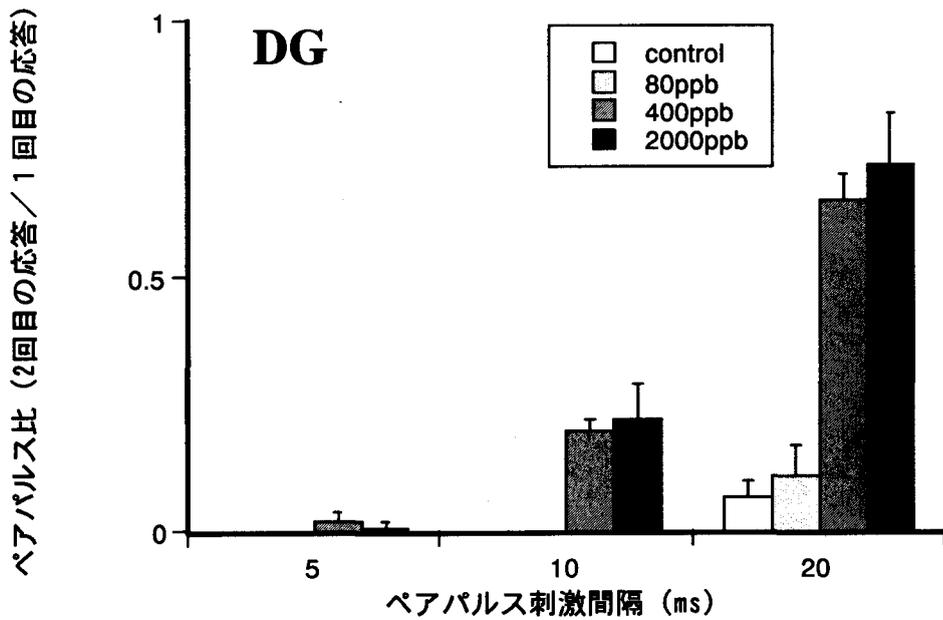


図9 ホルムアルデヒド曝露群における短い刺激間隔に対するペアパルス比の変化

400、2000ppb 群はくしゃみを頻回していたマウスについて集計。くしゃみを頻回しているマウスのペアパルス比は増加している（ペアパルス抑制が弱い）。

くしゃみ有無による違い

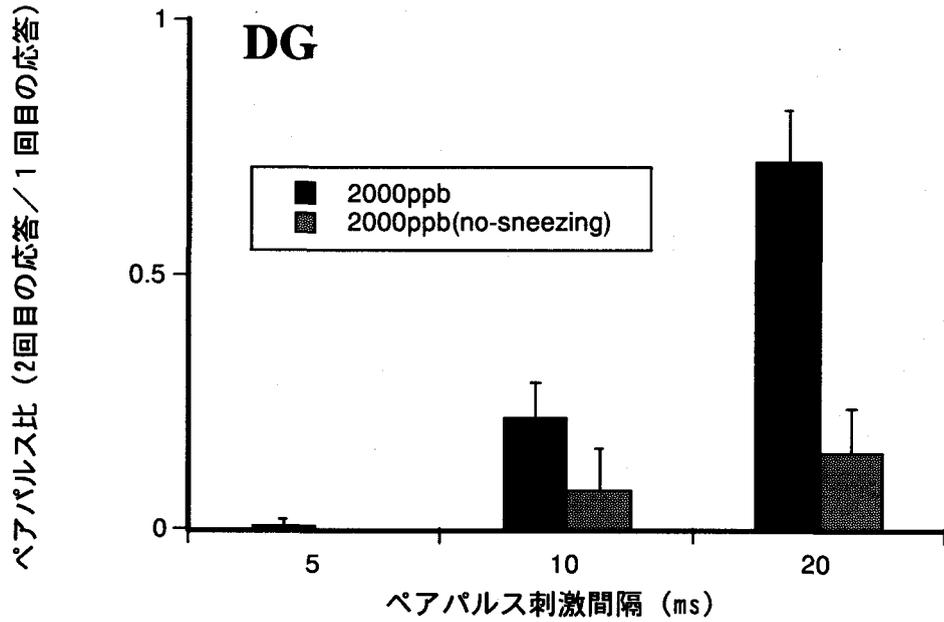


図10 くしゃみとペアパルス比の傾向

曝露濃度 2000ppb 群で、くしゃみ回数が少ないマウスと多いマウスでペアパルス比を比較した。くしゃみ回数が多いマウスでは、ペアパルス比が増加する傾向があるようだ。

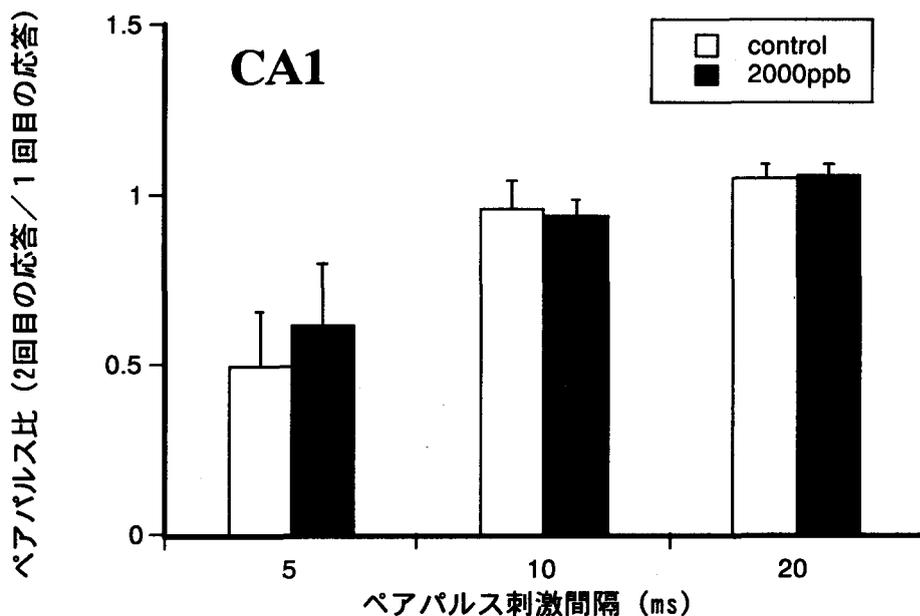


図 11 CA1 野のペアパルス比

歯状回とは異なり、CA1 野では、対照群とホルムアルデヒド曝露群のペアパルス比に差はなかった。

4-2) Long Term Potentiation の形成不全

コントロールの LTP は、TBS により、pEPSP の傾きが約 6 倍に増強 (post tetanic potentiation) し、その後減少したが、約 4 倍程増強したまま維持された。従って、LTP が生成したと考えられる (図 12 (a))。LTP が生成したスライスは、11 例中 10 例あった。一方、2000ppb 曝露したマウスからは、LTP が起こりにくかった。起こった例もあり、それを図 12 (b) に示したが、コントロール LTP に比べて、その増強度は小さかった。LTP が起こったのは、11 例中 5 例であり、コントロールの半分の割合だった。ホルムアルデヒド曝露群では、LTP が顕著に抑制されていた。曝露によりマウスがくしゃみをするようになり、2000ppb 曝露群の LTP の起こった 5 例のスライス中、3 例がくしゃみをしないマウスからのものであった。くしゃみをしたスライスでは、図 12 (c) に示すように、LTP は生成しなかった。

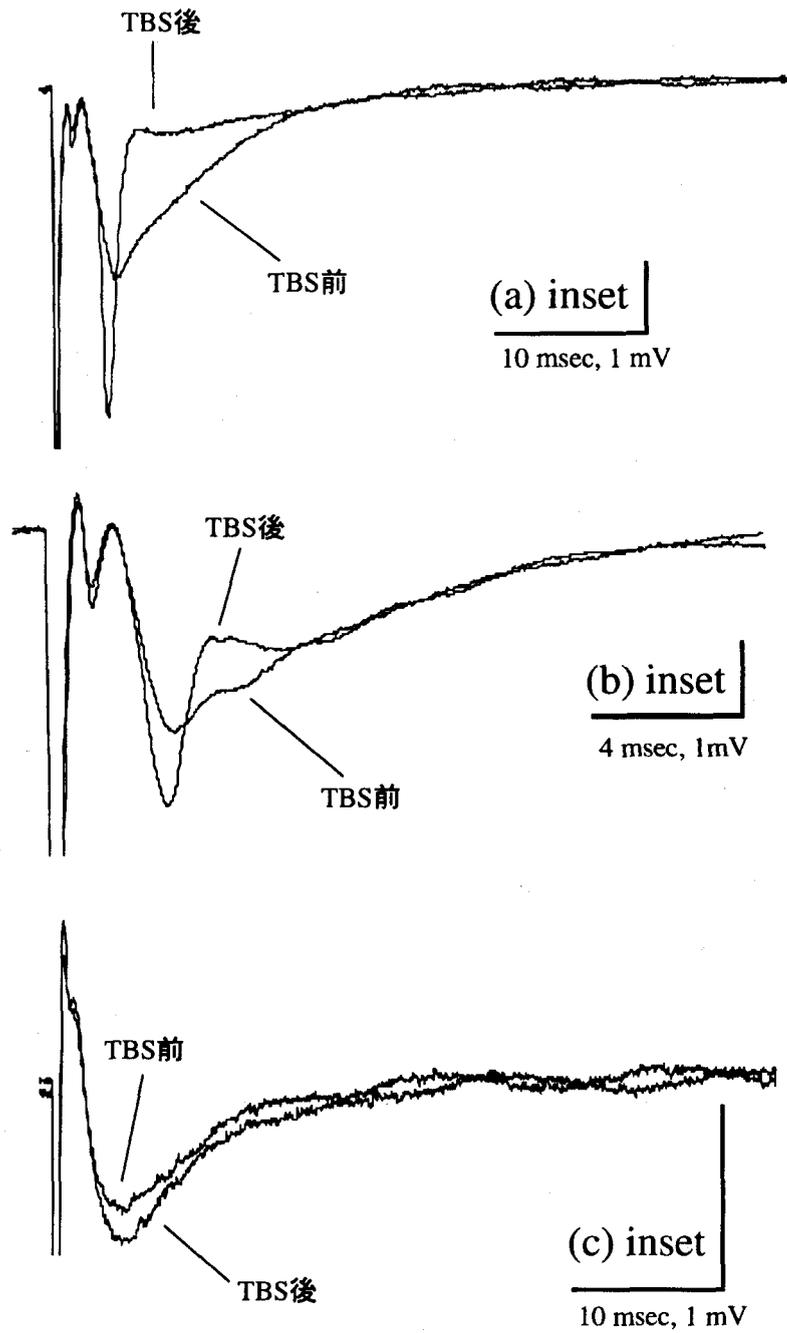


図 12. コントロールのマウスにおける TBS 前後における pEPSP (a)、2000ppb ホルムアルデヒド曝露マウス中非くしゃみ群における LTP 誘導前後の pEPSP (b)、2000ppb 曝露マウス中くしゃみ群における LTP 誘導前後での結果。

コントロール群とホルムアルデヒド曝露群との pEPSP の傾きの経時変化は図 13 に示した。TBS35-40 分後の LTP 増強度を、コントロール、曝露で比較すると、図 14 に示すように有意差 ($p < 0.0001$) が存在した。従って、曝露により有意に LTP が抑制されると考えられる。図 15 には、くしゃみ群と非くしゃみ群での LTP の結果を示した。非くしゃみ群では、TBS35-40 分後の pEPSP 傾きの増強度は、約 2.0 であるが、くしゃみ群では、標準誤差が大きい、約 1.5 と非くしゃみ群に比べて小さかった。

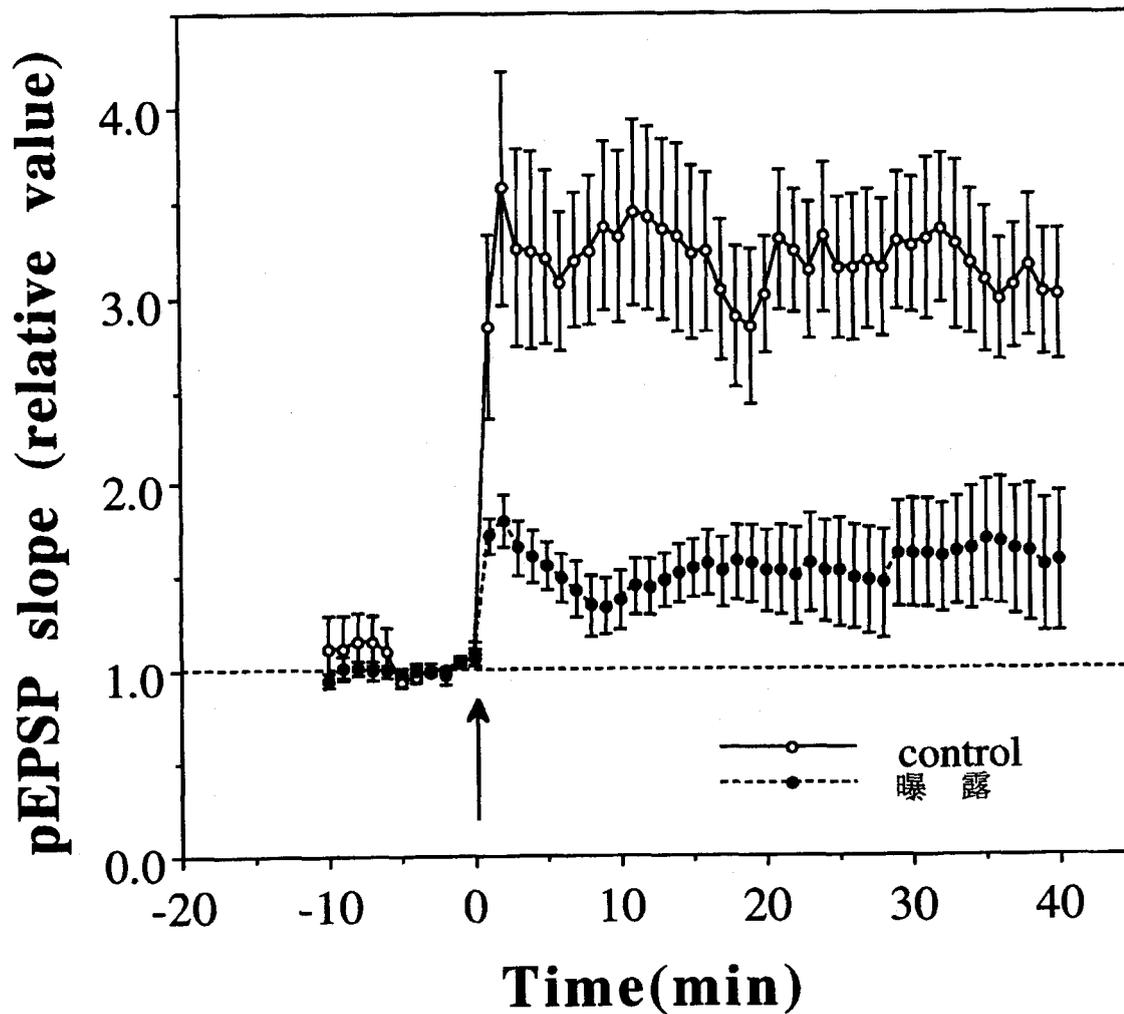


図 13 コントロール及び曝露群マウスにおける pEPSP 経時変化。矢印の場所で TBS を行った。

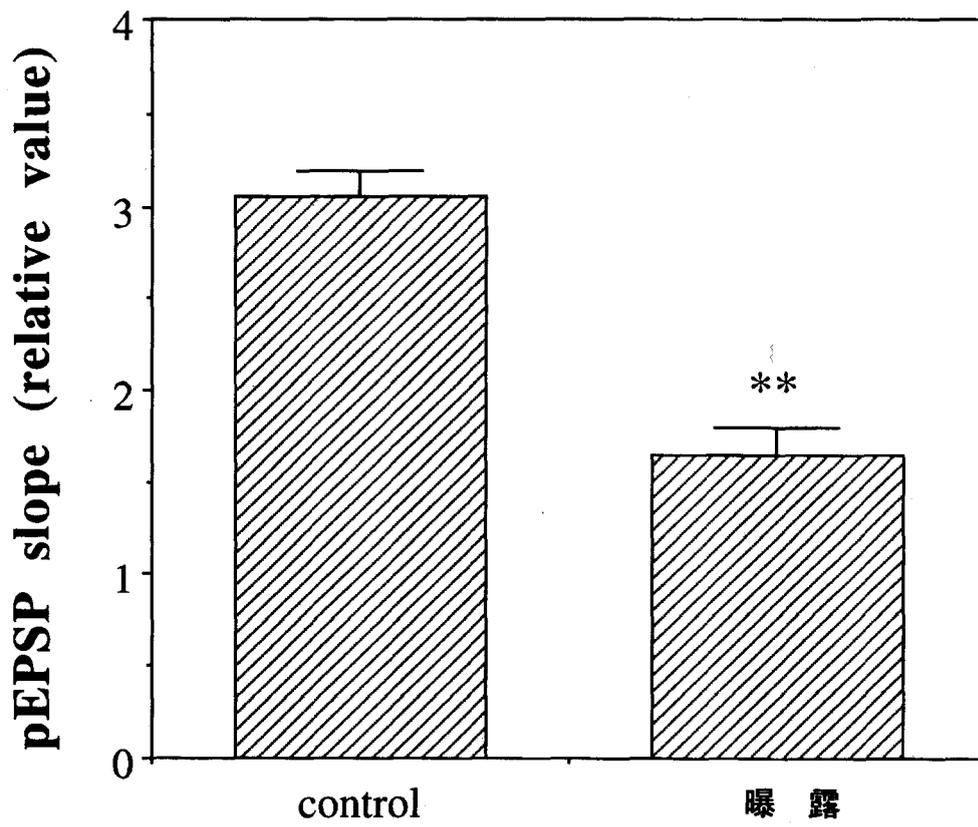


図 14 コントロール群と曝露群のスライスにおける LTP の平均。コントロール群 8 例、曝露群 7 例。

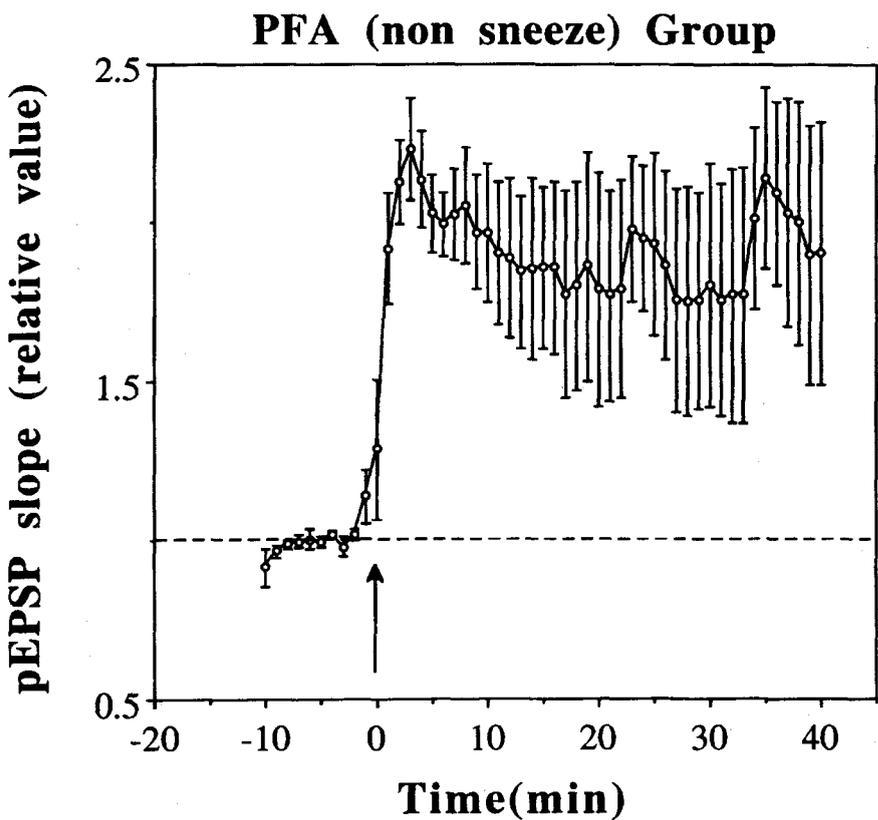
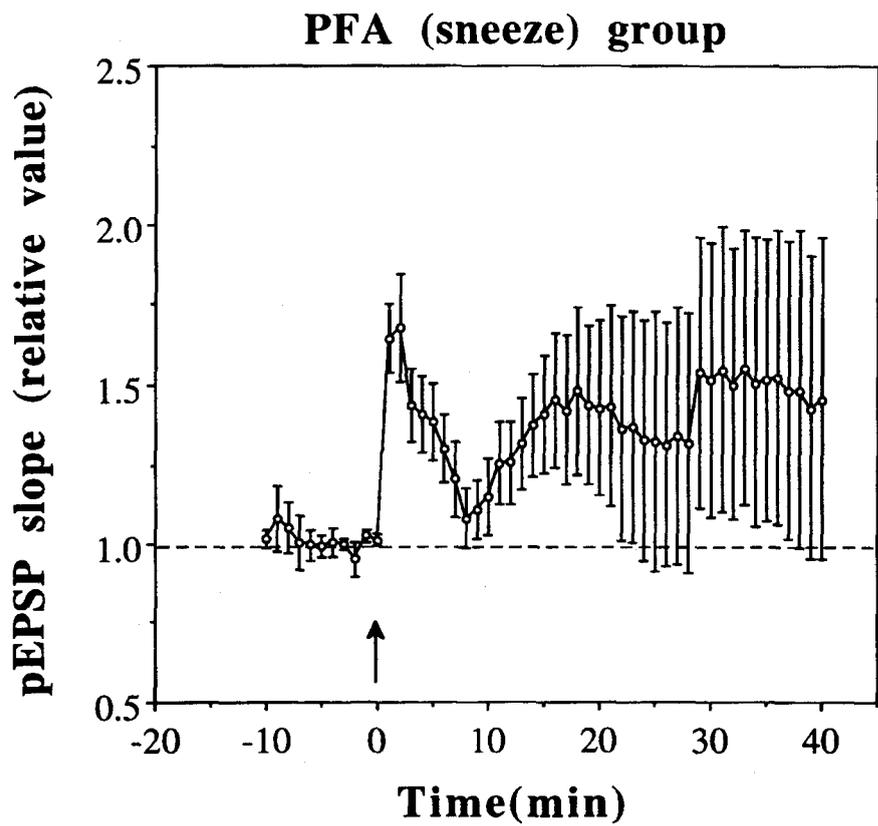


図15 くしゃみ群 (sneeze) と非くしゃみ群 (non sneeze) における pEPSP 経時変化

4-3) 海馬神経細胞形態への影響

はじめに海馬の神経細胞構築に対する曝露の影響を広くとらえるために、細胞の核を染色する色素である propidium iodide (PI) による海馬切片の染色像を比較検討した (図 16)。海馬を構成するアンモン角 (CA1, CA3 野) と歯状回のいずれにおいても、対照群と曝露群で違いは認められず、神経細胞の変性像や壊死による脱落、および炎症その他の組織傷害像も観察されなかった。共焦点レーザー顕微鏡の倍率を上げて、PI により染色される核の形態を高解像度で観察し、神経細胞死に伴う種々の形態変化 (ネクロシス、アポトーシス、どちらにも属さない第 3 のタイプ) を起こしつつある像の検出 (Fukuda et al., *Neurosci Res* 33: 49-55) を試みたが、いずれのタイプも観察されなかった。次に海馬の神経細胞の中で、抑制性介在神経細胞 (GABA ニューロン) の分布を、GABA の合成酵素であるグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) に対する抗体による免疫組織化学染色によって調べた (図 17)。GAD 陽性の細胞体の分布も、両群で明らかな差は認められなかった。さらに神経組織傷害に付随して生じるグリア細胞の反応性変化を、星状膠細胞のマーカーである GFAP に対する抗体 (図 18)、および貪食細胞であるミクログリアのマーカーである F4/80 抗体 (図 19) を用いた染色で比較検討した。これは PI や GAD で観察される現在の細胞構築が一見正常に近いものであっても、軽度の組織障害が存在している場合、あるいは過去に障害が起っていた場合には、グリアの反応像として検出できることが期待できるからである。結果は、アンモン角と歯状回のいずれにおいても、対照群と曝露群で違いは認められなかった。以上から、今回の曝露条件下では海馬の細胞構築に変化を来すような大きな組織傷害は認められなかったと結論した。

次に神経細胞の形態を比較検討した。海馬の神経細胞は興奮性細胞である錐体細胞 (CA1, CA3 野) および顆粒細胞 (歯状回) と、抑制性細胞である GABA 作働性神経細胞に大別されるが、それぞれについて解析を行った。前者の細胞体と樹状突起の形態を、細胞骨格蛋白の一つである MAP2、および CA1 錐体細胞と顆粒細胞のマーカーである calbindin (図 20) のそれぞれに対する抗体を用いて描出した。GABA 作働性神経細胞の細胞体は、GABA の合成酵素 GAD に対する抗体による染色 (図 17, 24, 25) で観察した。さらに GABA 作働性神経細胞を構成する複数のサブグループを、それぞれのマーカー分子 (parvalbumin, calretinin, nitric oxide synthase) に対する抗体を用いて免疫染色した (図 21, 22)。これらのマーカーによって GABA 作働性神経細胞の細胞体と樹状突起がよく描出されるので、その形態もあわせて観察した。一方、神経細胞の出力部位である軸索終末の形態は、そこに豊富に存在する synaptotagmin の免疫染色により観察した (図 23)。特に GABA 作働性神経細胞の軸索終末を、GAD の免疫染色における陽性点状構造物として検出した (図 24, 25)。これらのそれぞれについて、対照群と曝露群で比較検討したが、明らかな違いは認め

られなかった。したがって、興奮性細胞と抑制性細胞のいずれにおいても、形態学的な変化として現れるような影響は見られなかったといえる。

最後に、GABA 作働性神経細胞において重要と考えられる機能分子の免疫染色性を比較した。GABA の合成に対する検討は、合成酵素である GAD の免疫染色性により行ったが、実際にはこれは上述の検討と同一であり (図 17, 24, 25)、それを別の観点から意義づけてとらえていることになる。一方 GABA transporter-1 (GAT1) は、神経細胞の興奮により軸索終末からシナプス間隙に放出された GABA が、終末内に再取り込みされる過程を媒介する膜蛋白である。仮にその染色性が大きく変化していれば、GAT1 によるシナプス間隙の GABA の濃度調節機構が異常になり、シナプスにおける GABA の作用に変化をもたらす可能性が生じる。対照群と曝露群で GAD および GAT1 の免疫染色性を比較したが (図 26)、いずれにおいても明らかな違いは認められなかった。

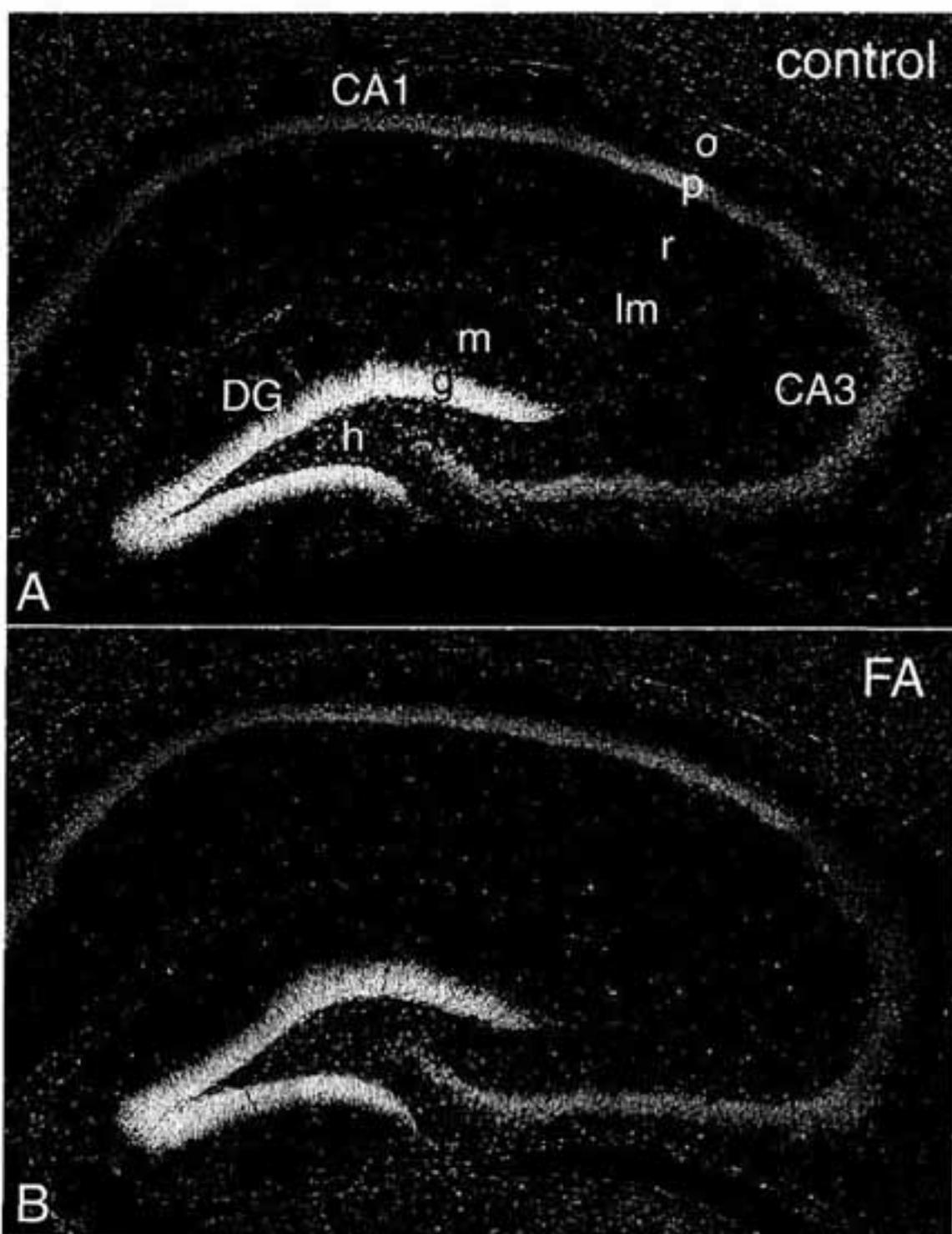


図16 PI染色による海馬の神経細胞構築の比較。(A)対照例、(B)曝露例。CA1 CA1野、CA3 CA3野、DG 歯状回、o 上昇層、p 錐体細胞層、r 放線層、lm 網状層、m 分子層、g 顆粒細胞層、h 門。

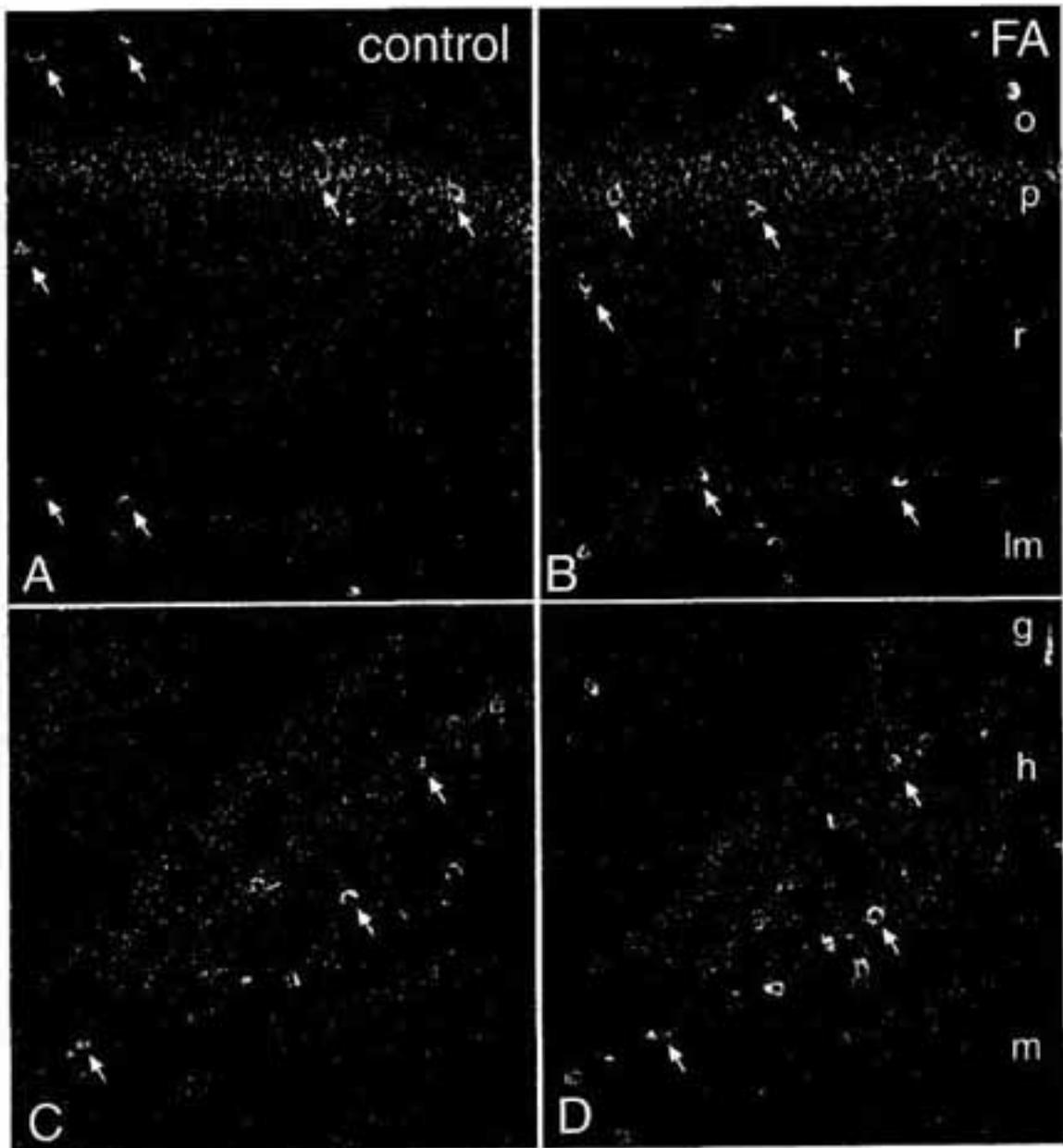


図17 GADに対する抗体を用いた免疫組織化学染色による、GABA作働性神経細胞（矢印）の分布の比較。（A, C）対照例、（B, D）曝露例、（A, B）CA1野、（C, D）歯状回。散在する多数の点状構造物はGABA作働性神経細胞由来の軸索終末。

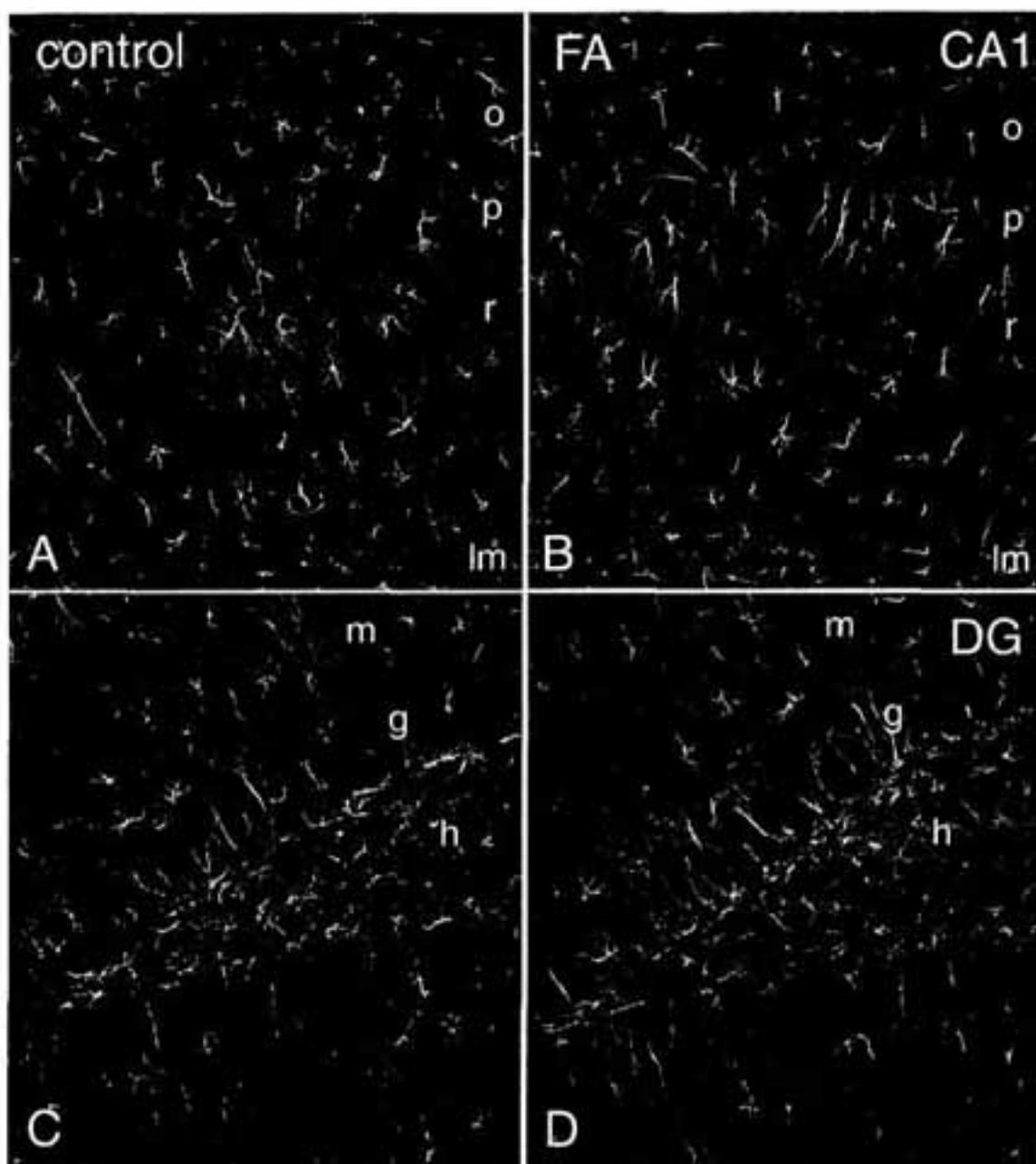


図 18 GFAP に対する抗体を用いた免疫組織化学染色による、星状膠細胞の分布の比較。(A, C) 対照例、(B, D) 曝露例、(A, B) CA1 野、(C, D) 歯状回。

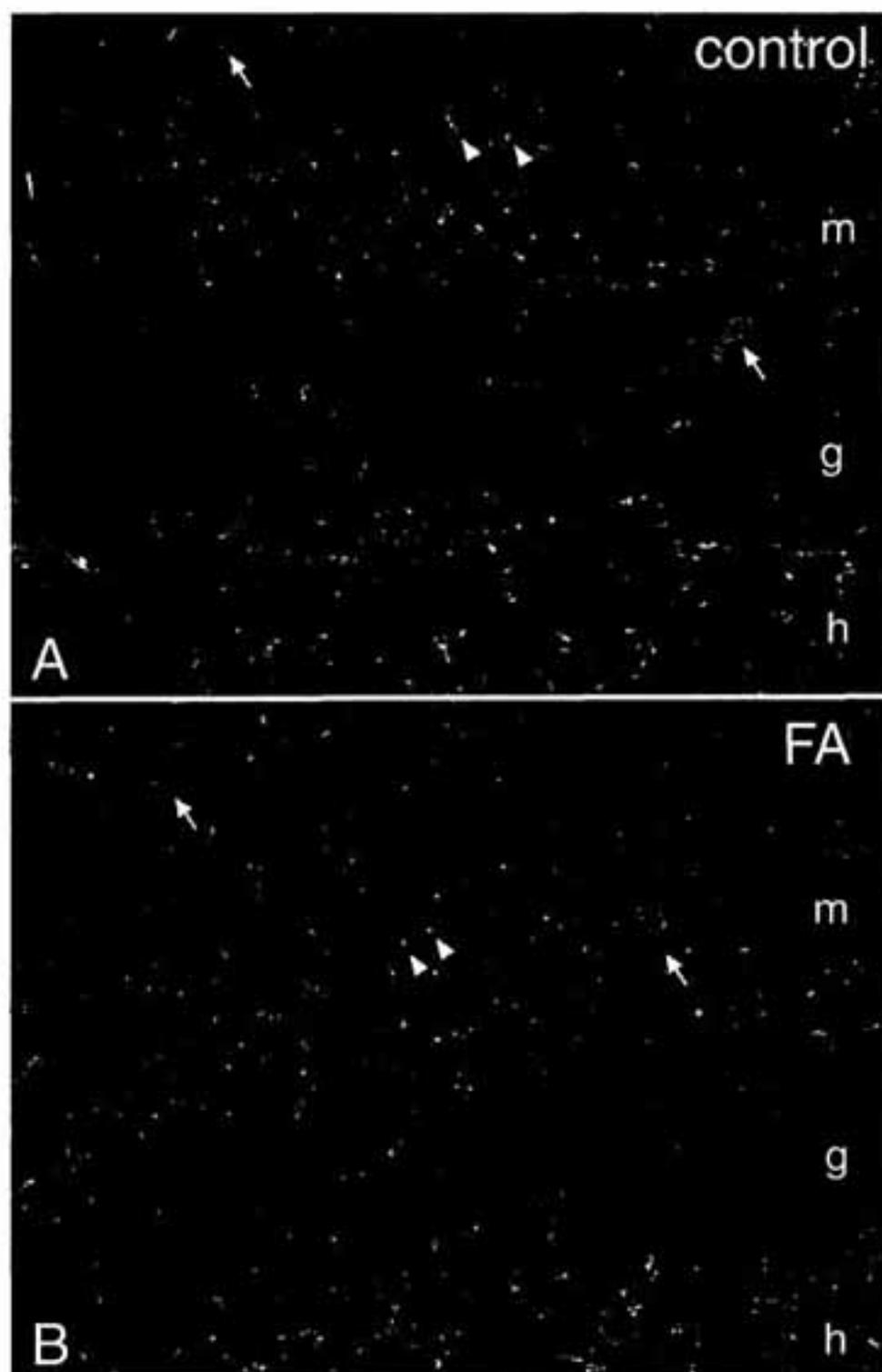


図 19 F4/80 抗体を用いた免疫組織化学染色による、歯状回におけるミクログリア分布の比較。(A) 対照例、(B) 曝露例。矢印はミクログリアの細胞体を示す。組織内に散在する断片状の構造物(矢頭)は、細胞体から伸びる突起が組織内に深く入り込んだものの一部が見えていると考えられる。

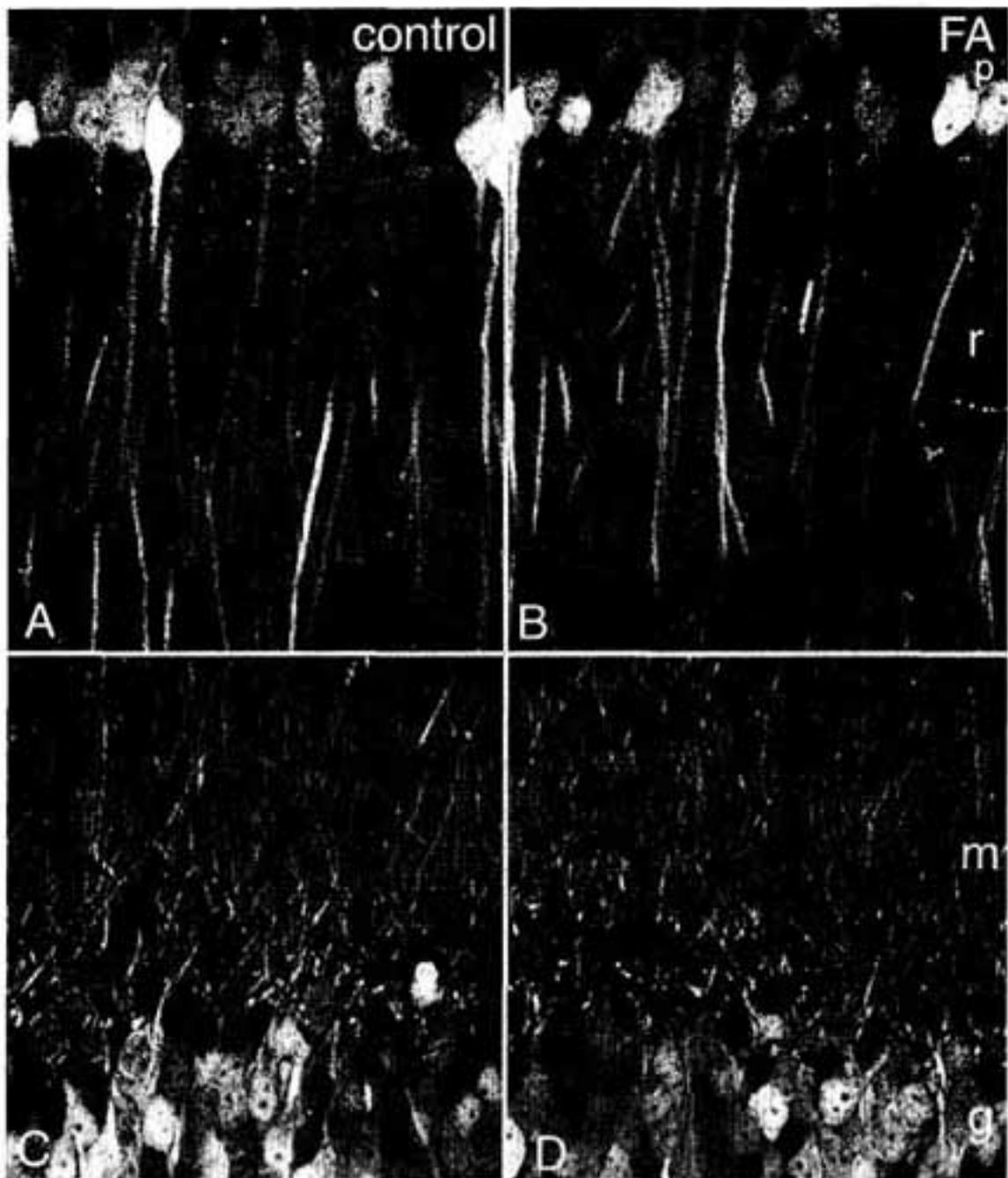


図 20 calbindin に対する抗体を用いた免疫組織化学染色による、CA1 野の錐体細胞 (A, B) および歯状回顆粒細胞 (C, D) の形態の比較。(A, C) 対照例、(B, D) 曝露例。細胞体とそこから伸びる樹状突起が観察される。

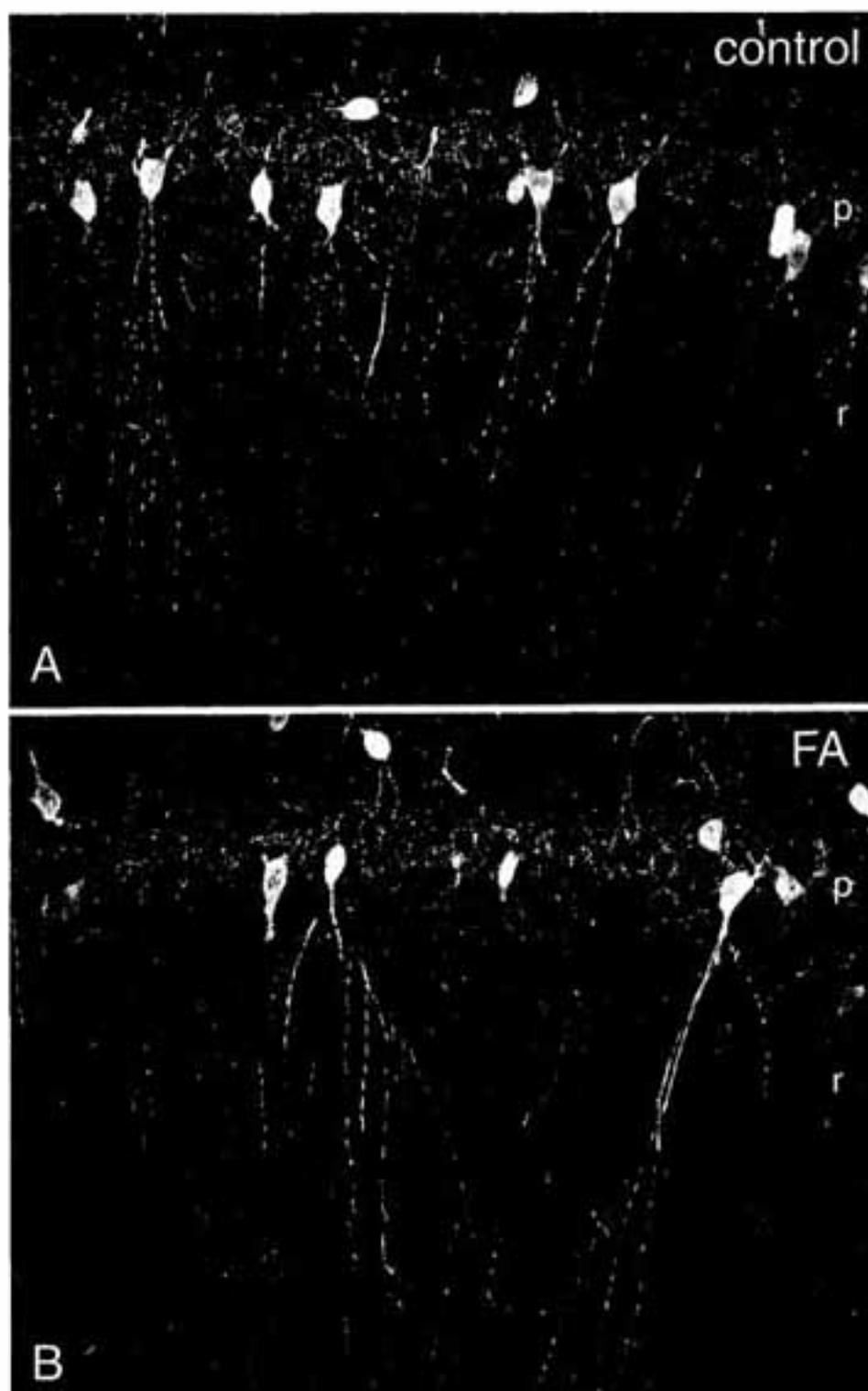


図 21 PV に対する抗体を用いた免疫組織化学染色による、CA1 野の PV 含有 GABA ニューロンの分布と形態の比較。(A) 対照例、(B) 曝露例。細胞体とそこから伸びる樹状突起、および錐体細胞層 (p) 内に分布する軸索終末が観察される。

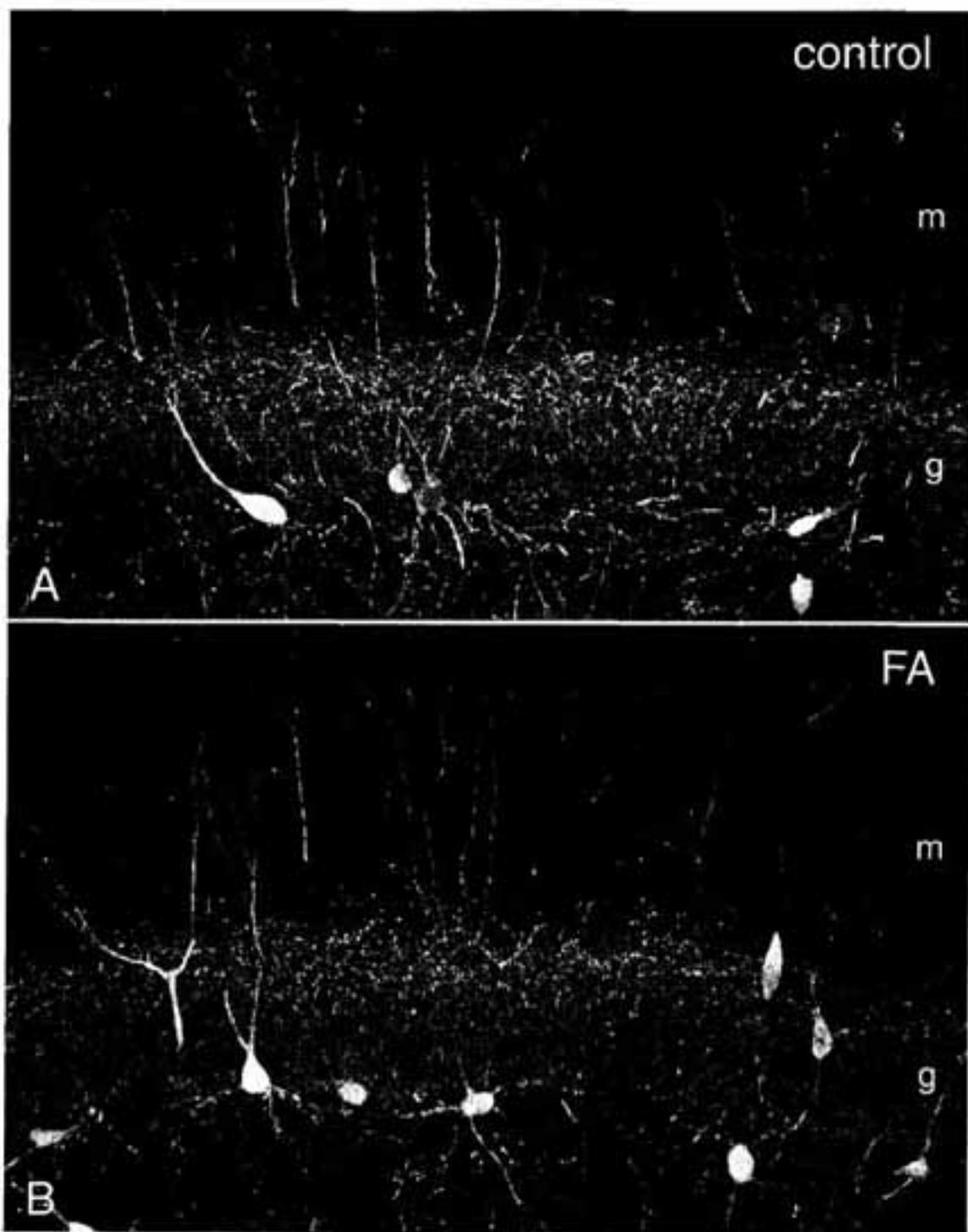


図 22 PV に対する抗体を用いた免疫組織化学染色による、歯状回の PV 含有 GABA ニューロンの分布と形態の比較。(A) 対照例。(B) 曝露例。細胞体とそこから伸びる樹状突起、および顆粒細胞層 (g) 内に分布する軸索終末が観察される。

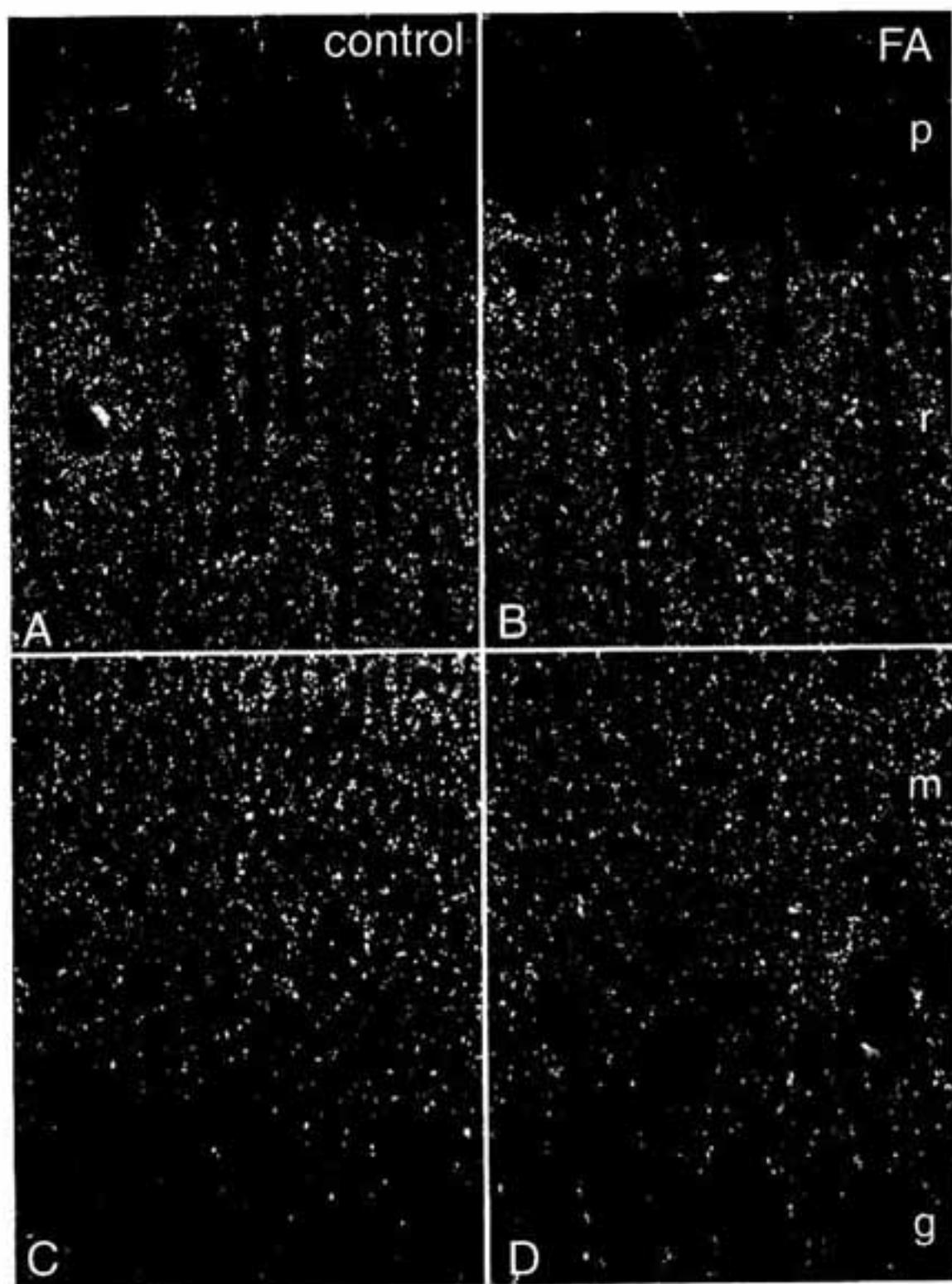


図 23 synaptotagmin に対する抗体を用いた免疫組織化学染色による、CA1 野 (A, B) および歯状回 (C, D) における軸索終末 (反応陽性の点状構造物) の分布と形態の比較。(A, C) 対照例、(B, D) 曝露例。細胞体とそこから伸びる樹状突起が反応陰性の像として認識できる。

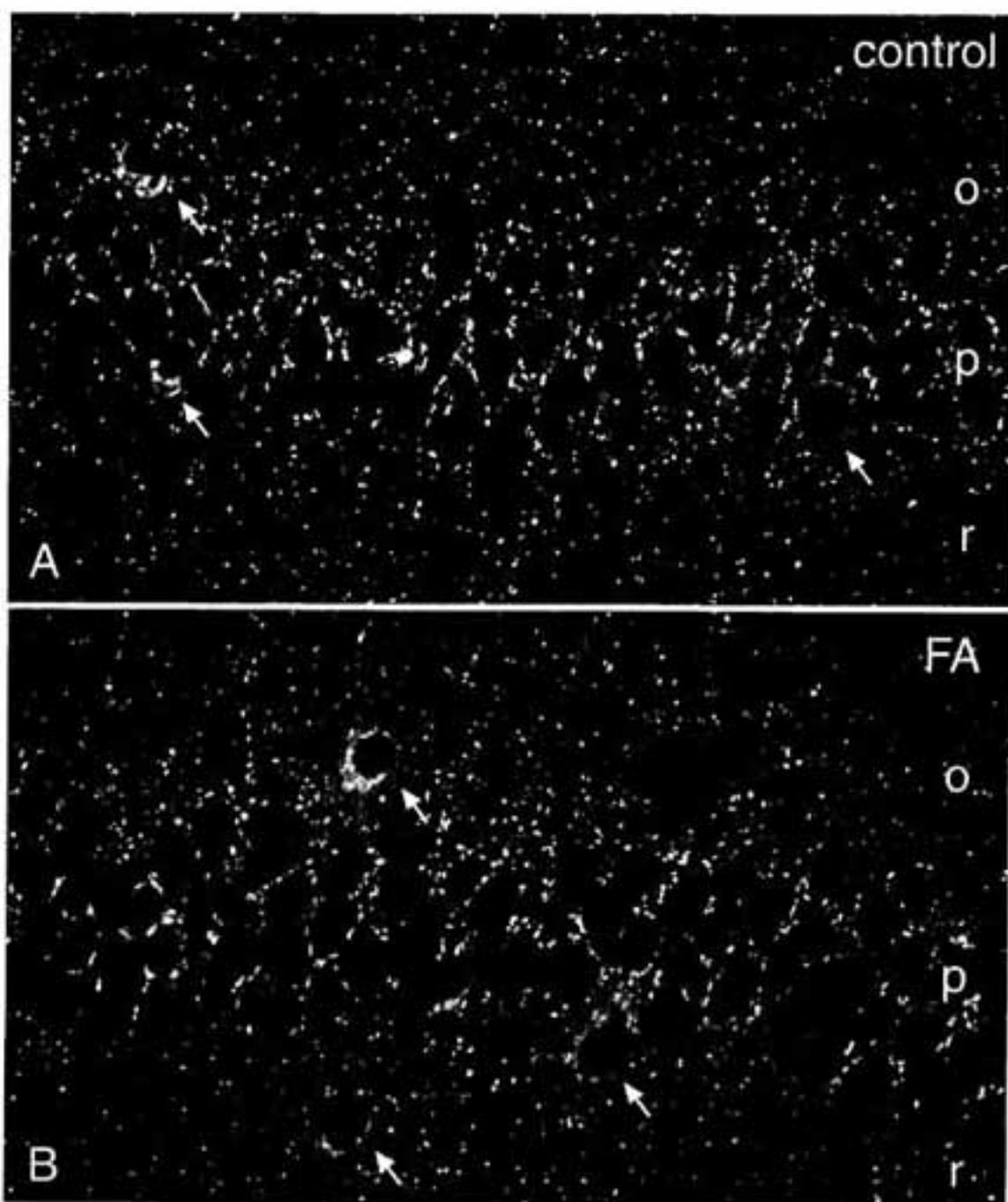


図 24 GAD に対する抗体を用いた免疫組織化学染色による、CA1 野の GABA 作働性神経細胞（矢印）と軸索終末（反応陽性の点状構造物）の分布と形態の比較。（A）対照例、（B）曝露例。細胞体の染色は主に核を取り囲むゴルジ領域に認められ、細胞周辺部は弱い。

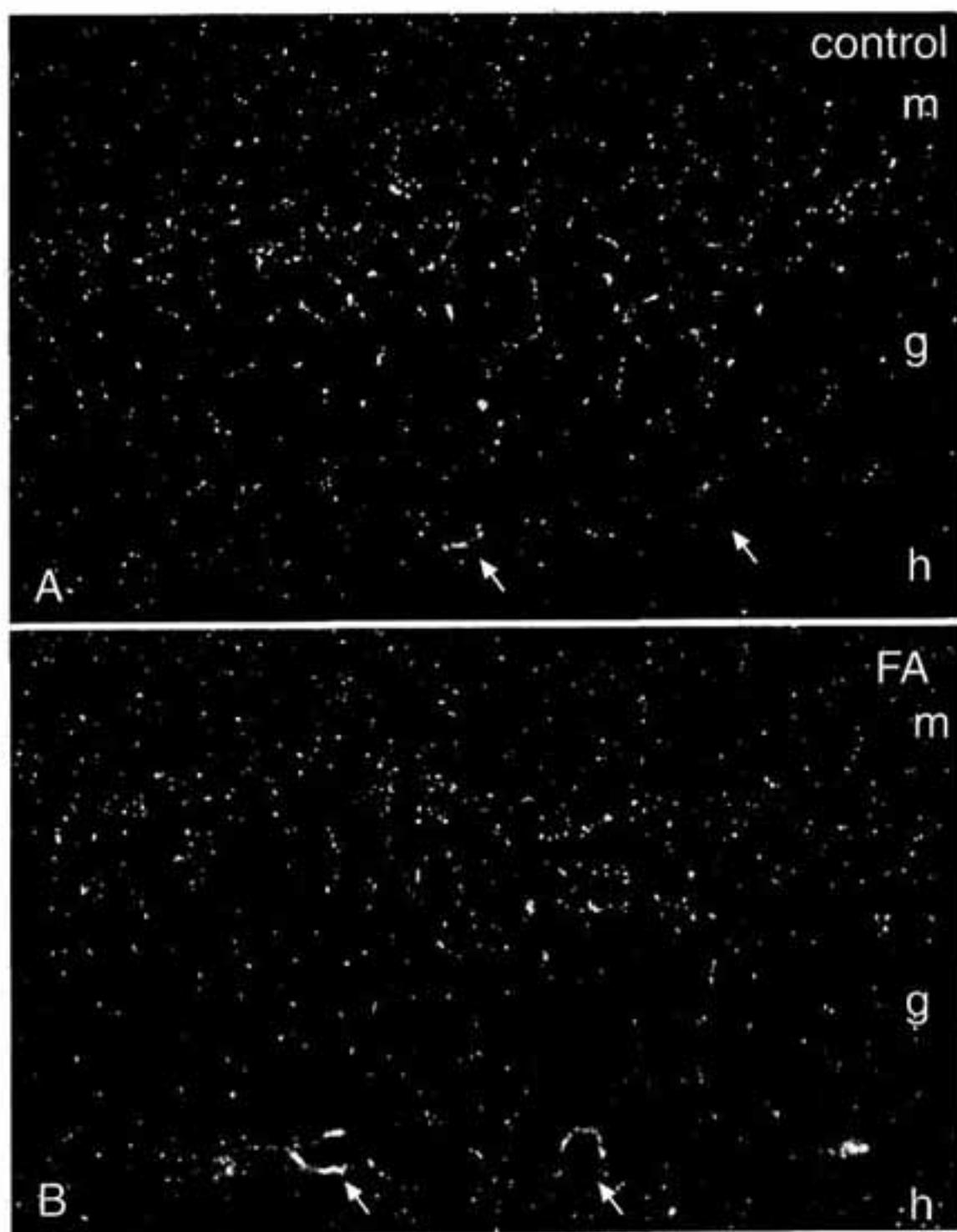


図 25 GAD に対する抗体を用いた免疫組織化学染色による、歯状回の GABA 作働性神経細胞（矢印）と軸索終末（反応陽性の点状構造物）の分布と形態の比較。（A）対照例、（B）曝露例。図 24 と同様に、細胞体の染色は主に核を取り囲むゴルジ領域に認められ、細胞周辺部は弱い。

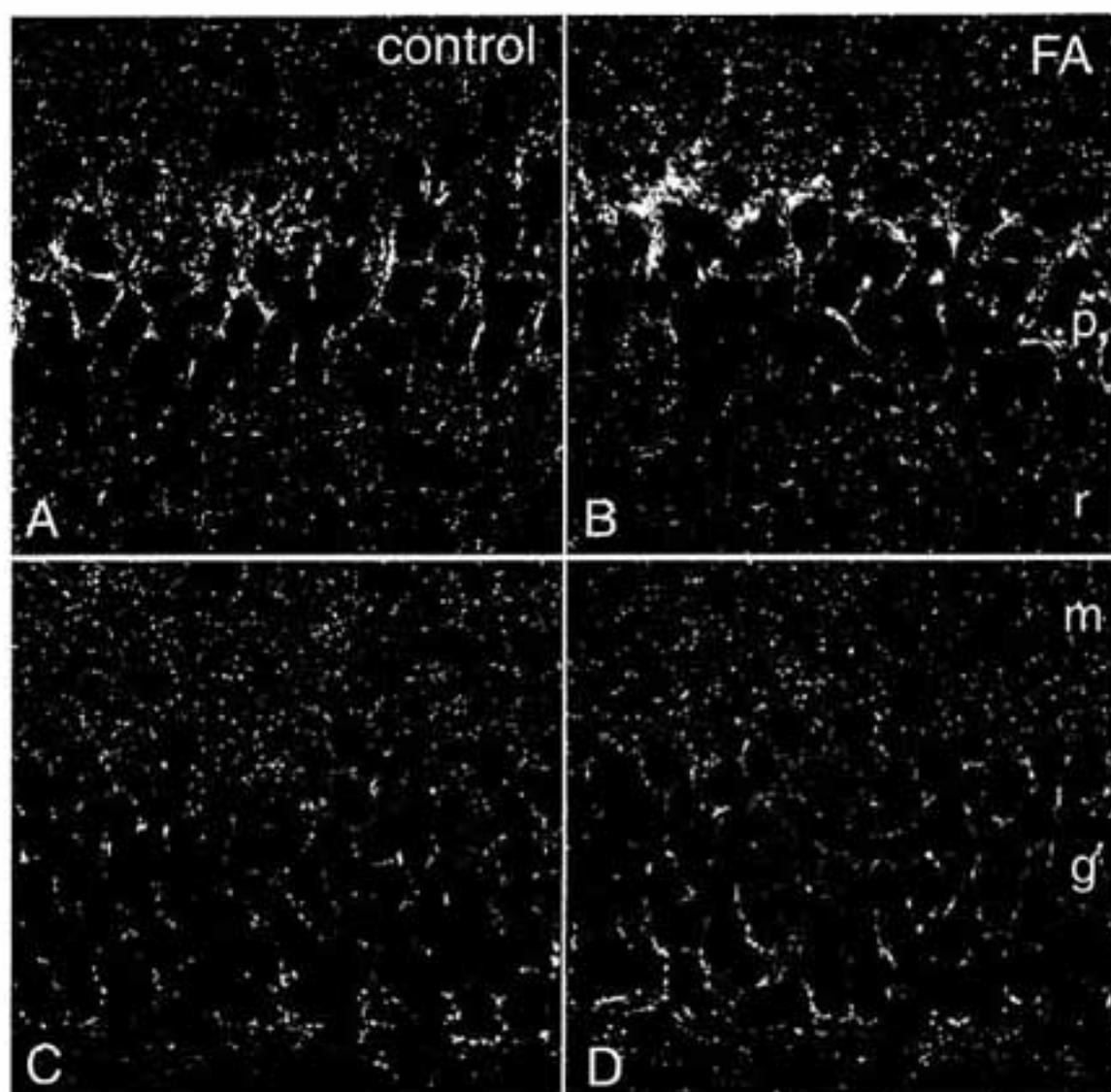


図 26 GAT1 に対する抗体を用いた免疫組織化学染色性の、CA1 野 (A, B) および歯状回 (C, D) における比較。(A, C) 対照例、(B, D) 曝露例。反応陽性の構造は、主に GABA 作働性神経細胞由来の軸索終末 (多数の点状構造物) と、それらの間を結ぶ細い軸索からなる。

4-4) 大脳皮質表面誘導脳波の周波数解析

2000ppb 12 週間曝露群 3 匹 (個体識別 17-5、6、7)、対照群 3 匹 (個体識別 16-2、7、9) の脳波測定を曝露前と 12 週間後に行った。結果は、運動野 (CH1 と表記) と運動感覚野 (CH3 と表記) 別に提示した。曝露前、運動野脳波 (CH1) の周波数はいずれのマウスも 2Hz 以下の低周波に大きなピークがあり、6 Hz までに 6 匹中 5 匹までの脳波が減衰した (図 27a, 28a)。対照群 3 匹の 12 週間後の脳波も曝露前と同様の傾向であった (図 27b)。曝露群の 3 匹の周波数分布変化は個体差がみられ、一定の傾向はなかった (図 28b)。運動感覚野 (CH3) については、曝露前の 6 匹の周波数分布は、低周波数から一過性に減衰する分布を示したマウスが対照群に 2 匹 (図 29a, 16-2 と 16-9)、8-9Hz に 2 つめの大きなピークを示すものが曝露群に 2 匹 (図 30a, 17-6 と 17-7) で個体差がみられた。12 週間後、対照群マウス 3 匹中 1 匹の脳波は、多数のピークを示した (図 29b)。曝露群は 3 匹とも 8Hz 付近にピークを示したが (図 30b)、曝露の影響といえるかどうか現段階では不明である。

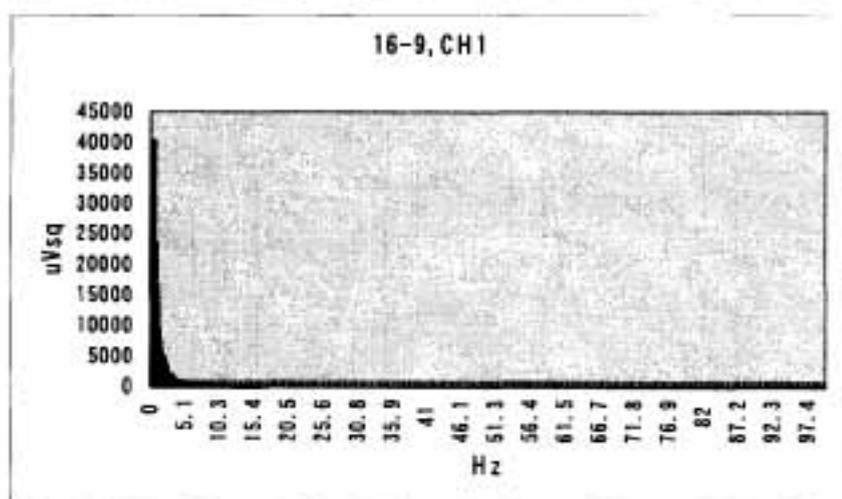
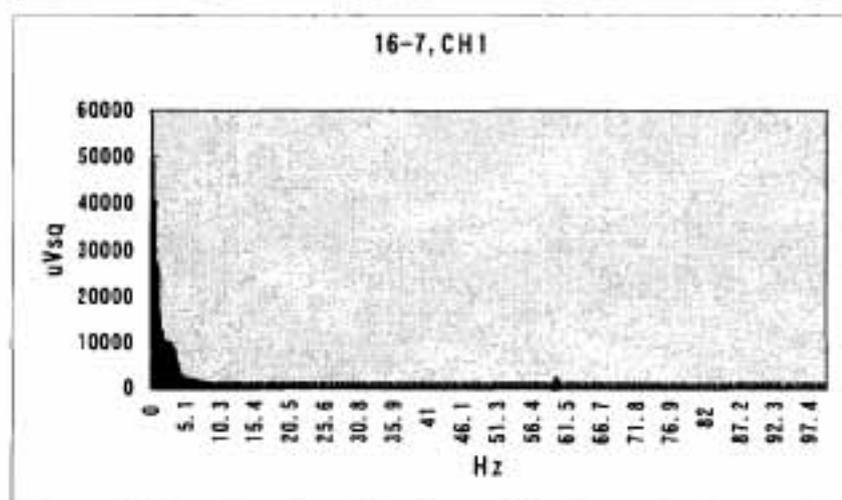
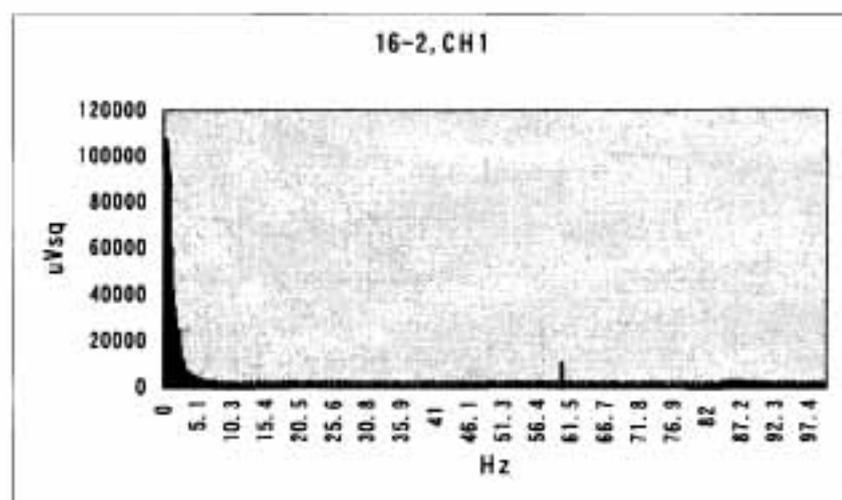


図 27a 対照群（個体識別 16-2、16-7、16-9）の曝露前の前頭運動野誘導脳波の周波数解析。0Hz から θ 波領域（5-6Hz）の周波数が顕著である。

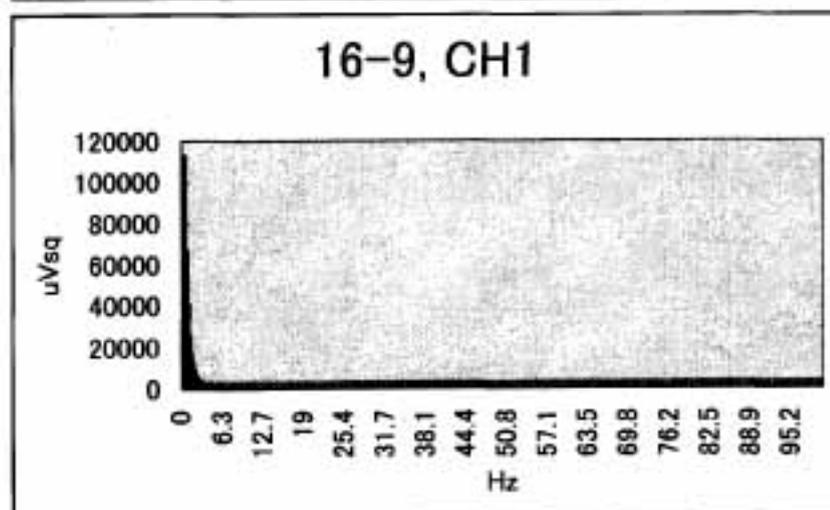
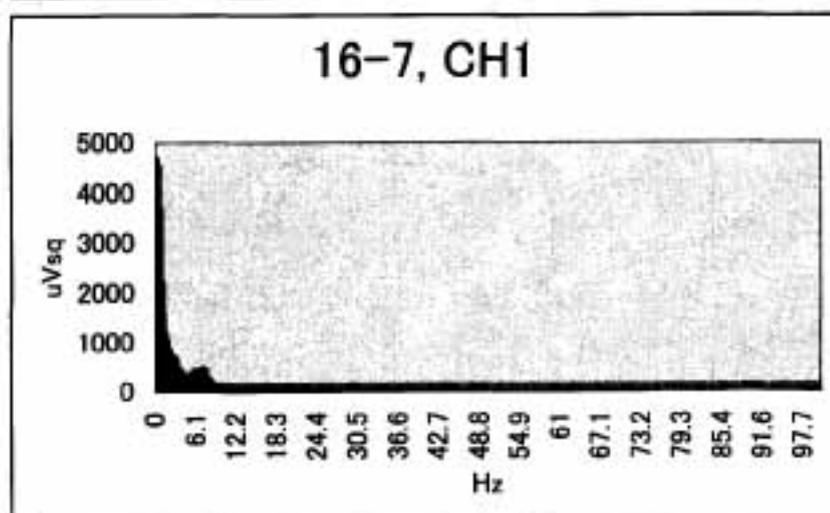
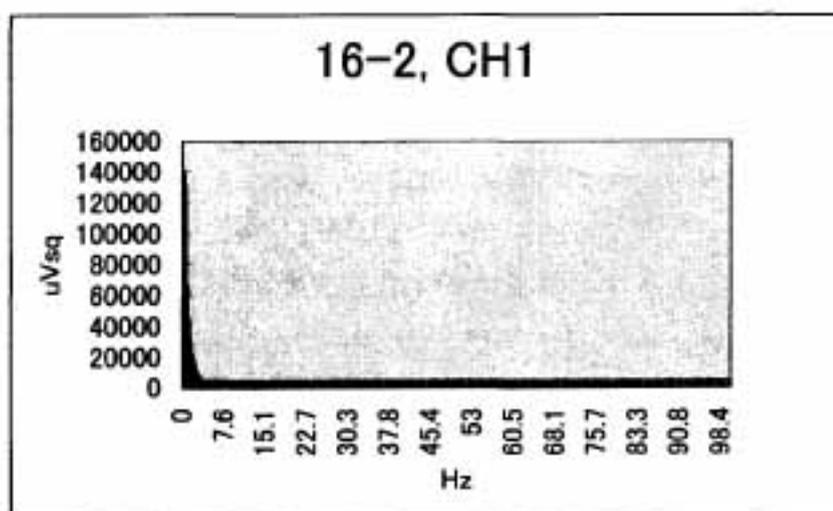


図 27b 対照群 (個体識別 16-2、16-7、16-9) の 12 週曝後の前頭運動野誘導脳波の周波数解析。
 16-2、16-9 は曝露前と比べて顕著な変化はない。16-7 は 7.8Hz の θ 波領域付近に小さなピークが見られるが、全体的に、周波数として大きな変化はないと考える。

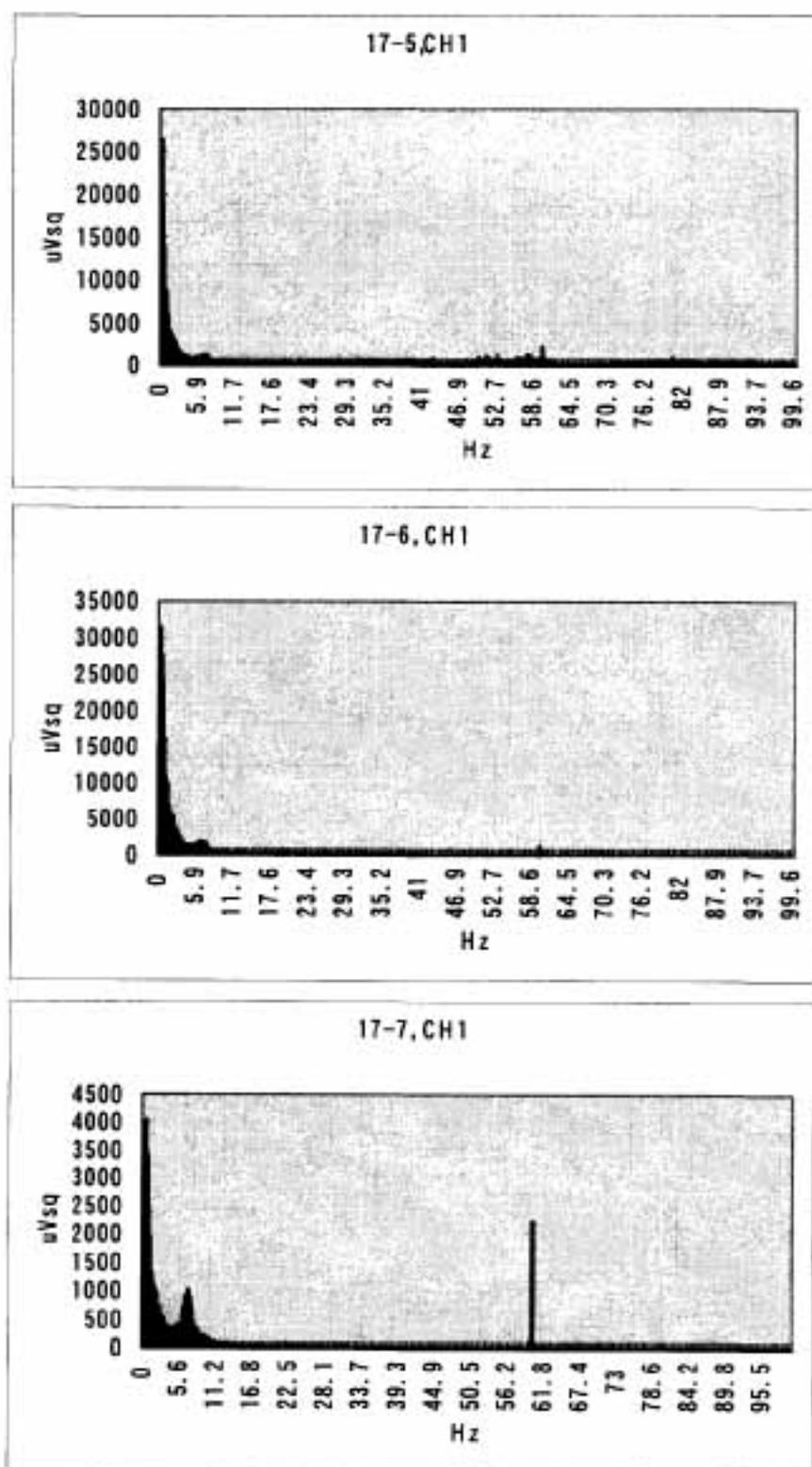


図 28a 2000ppb ホルムアルデヒド曝露群（個体識別 17-5、17-6、17-7）の曝露前の前頭運動野誘導脳波の周波数解析。図 27a 同様に、曝露前の前頭運動野領域は、 $0-\theta$ 波領域（5-6Hz）以下の周波数が顕著である。

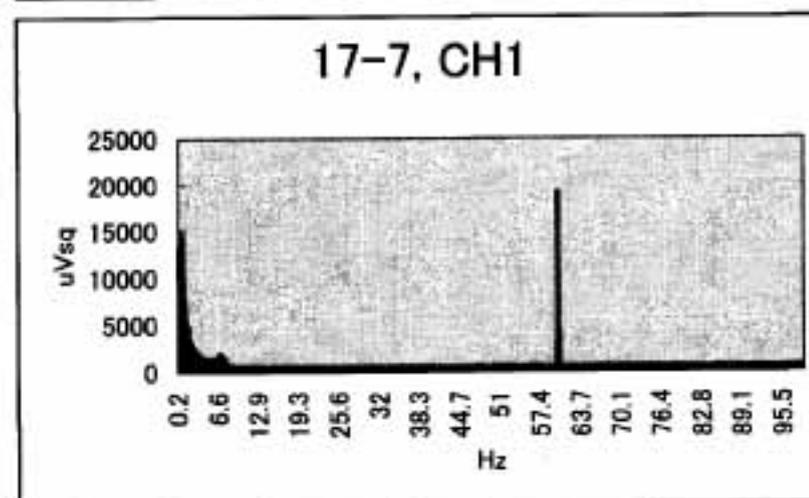
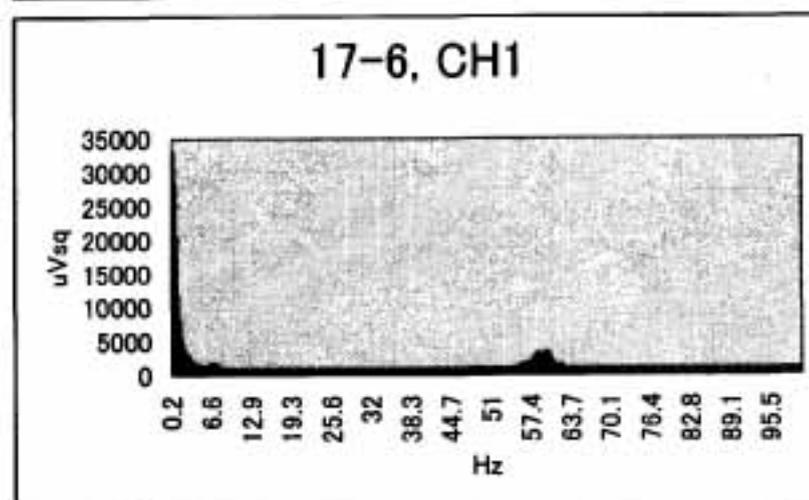
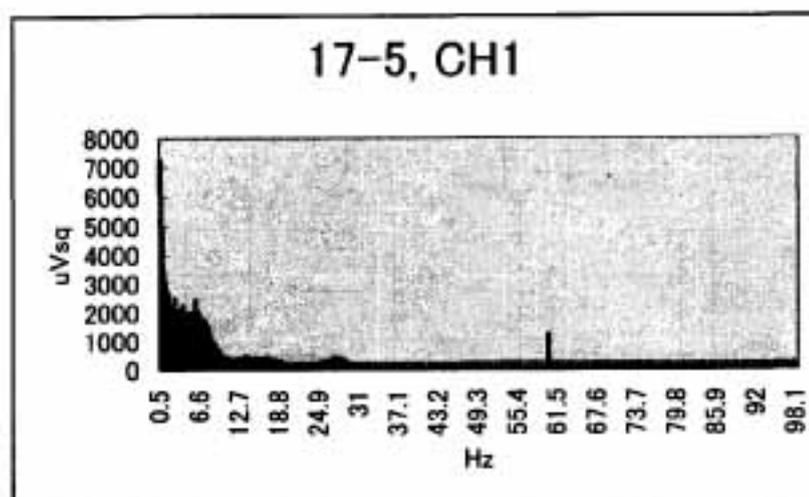


図 28b 2000ppb ホルムアルデヒド曝露群（個体識別 17-5、17-6、17-7）の 12 週曝露後の前頭運動野誘導脳波の周波数解析。17-5 は、曝露前と比べると α 波領域に周波数分散している。17-6、17-7 のマウスの周波数分布には、顕著な変化はない。17-5、17-7 の 60Hz 付近のピークは、交流のノイズである。

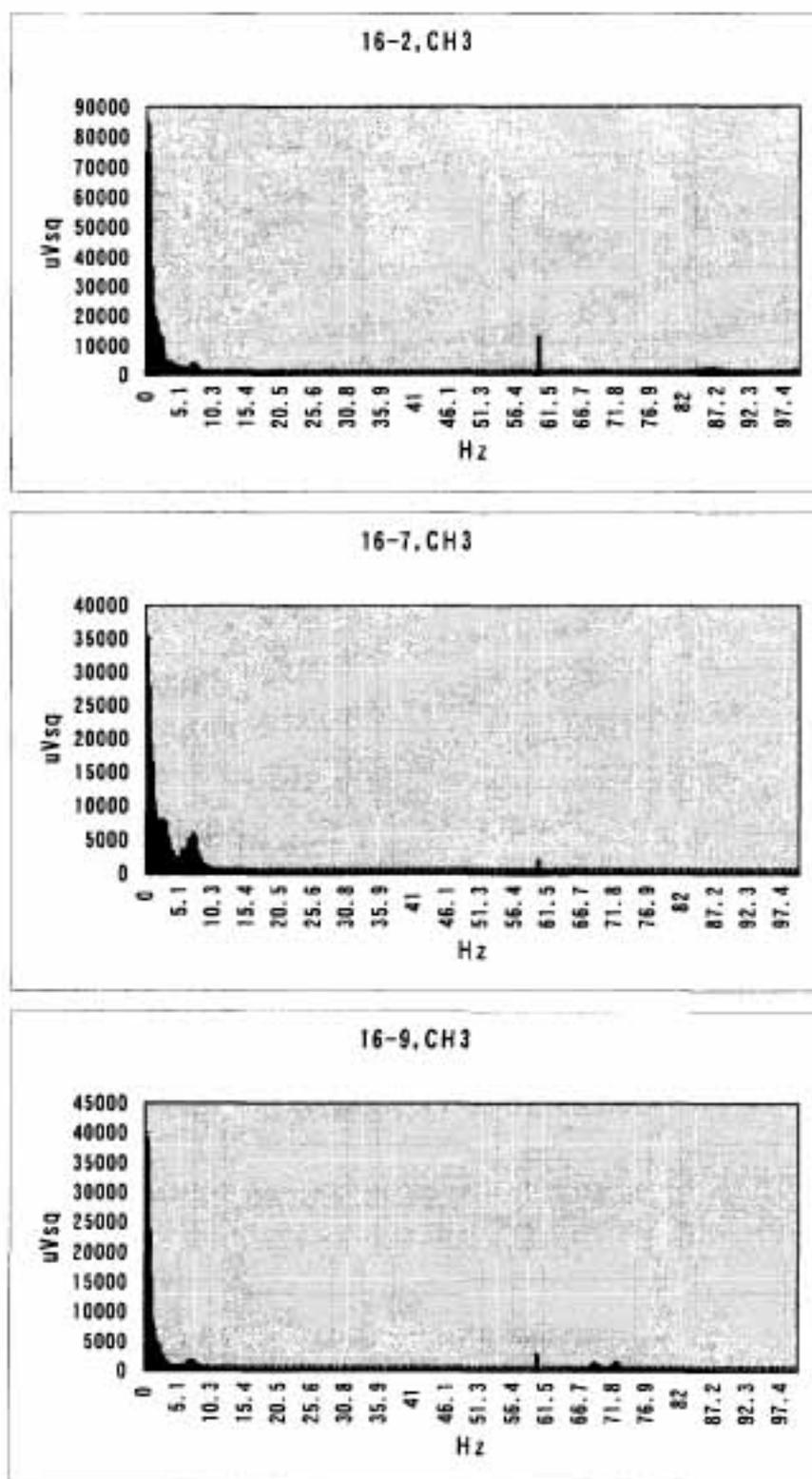


図 29a 曝露実験前に対照群（個体識別 16-2、16-7、16-9）の運動感覚野から誘導された脳波の周波数解析。16-2、16-9 の周波数は、運動野同様に、0Hz- θ 波周波数領域に分布している。

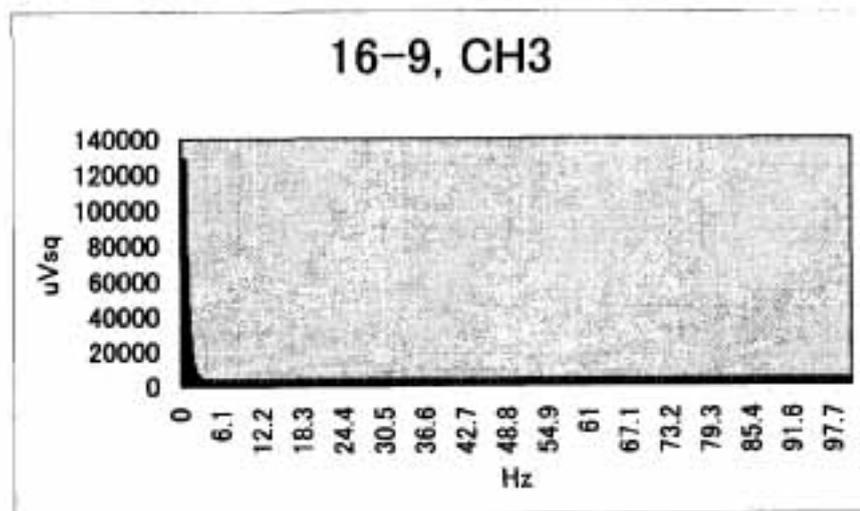
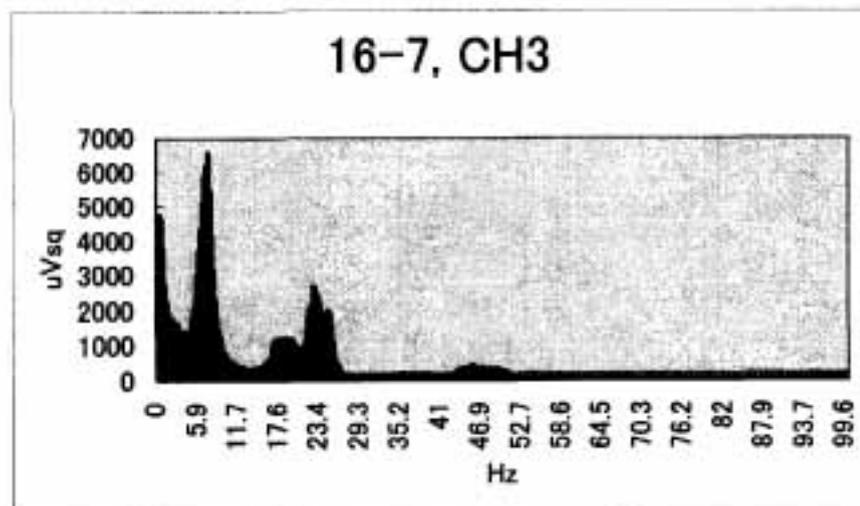
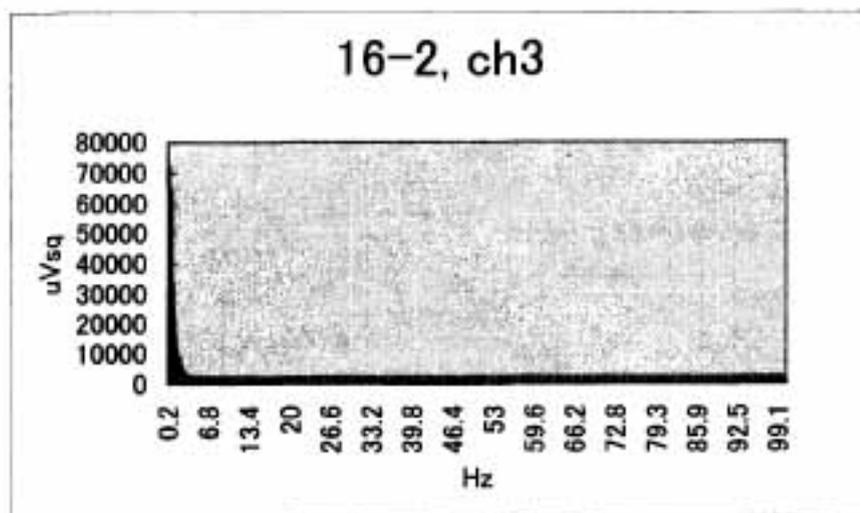


図 29b 12 週間後に測定された、16-2、16-7、16-9 マウスの運動感覚野からの脳波の周波数解析。
16-2、16-9 は分布に変化なし。16-7 は、29a と比較して、周波数の分布が広がったが、対照群であるので、個体差と考えられる。

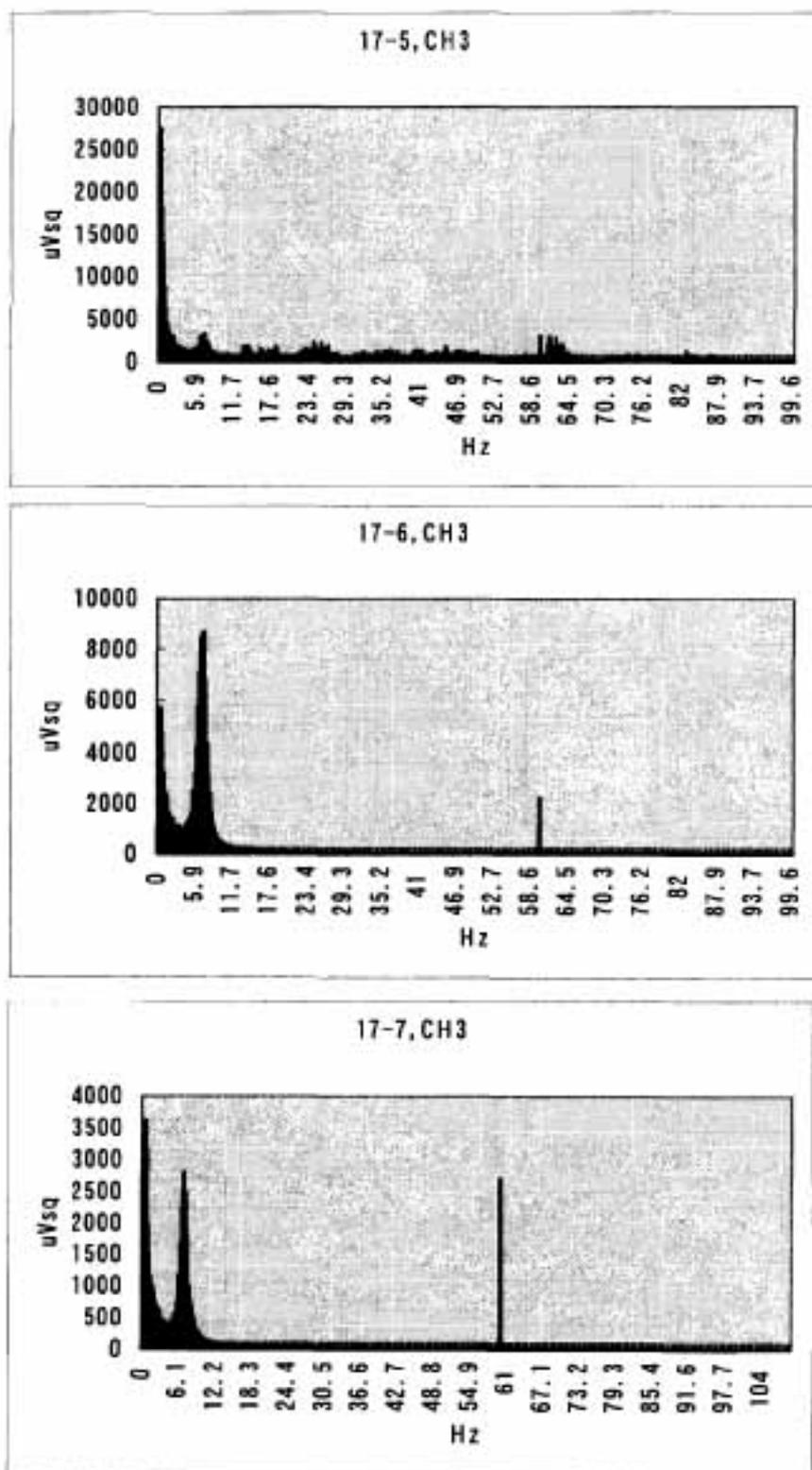


図 30a 曝露実験前に運動感覚野から測定した脳波の周波数解析。17-6、17-7 マウスは、 θ 波周波数帯域に分布のピークが見られた。しかし、17-5 にはそのようなピークは見られなかった。60Hz 付近の鋭いピークは交流のノイズである。

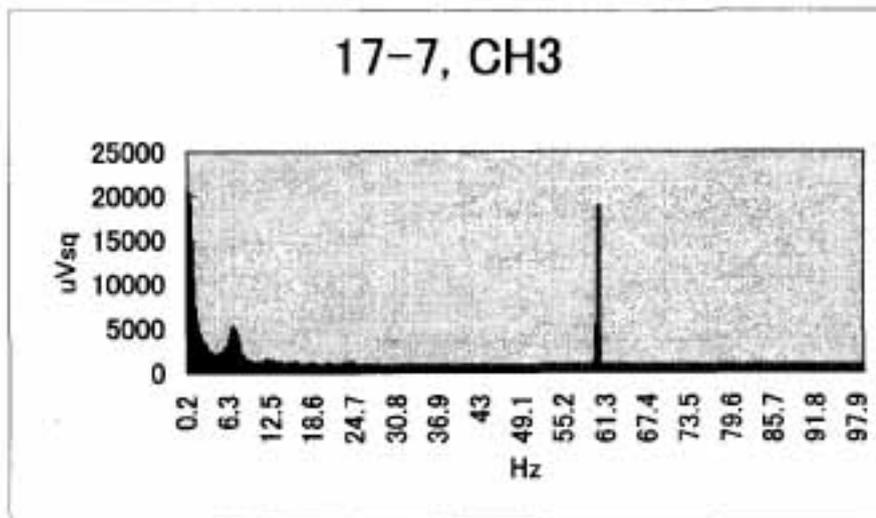
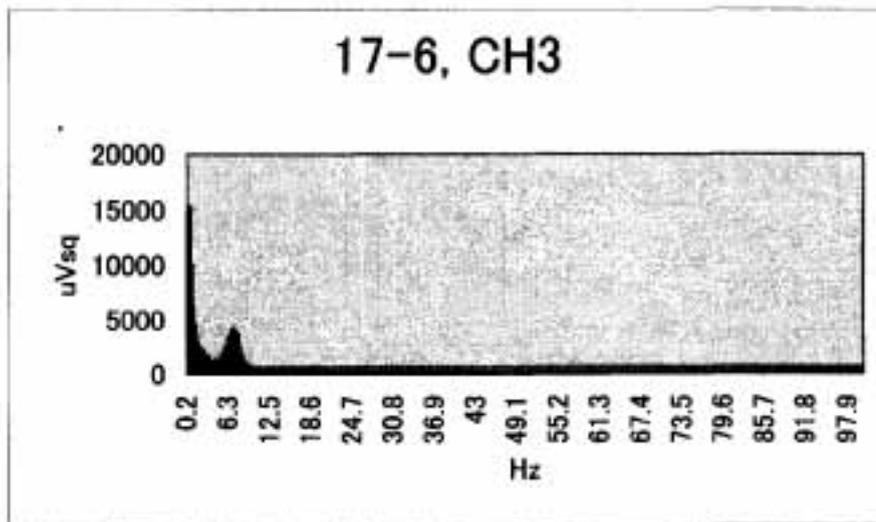
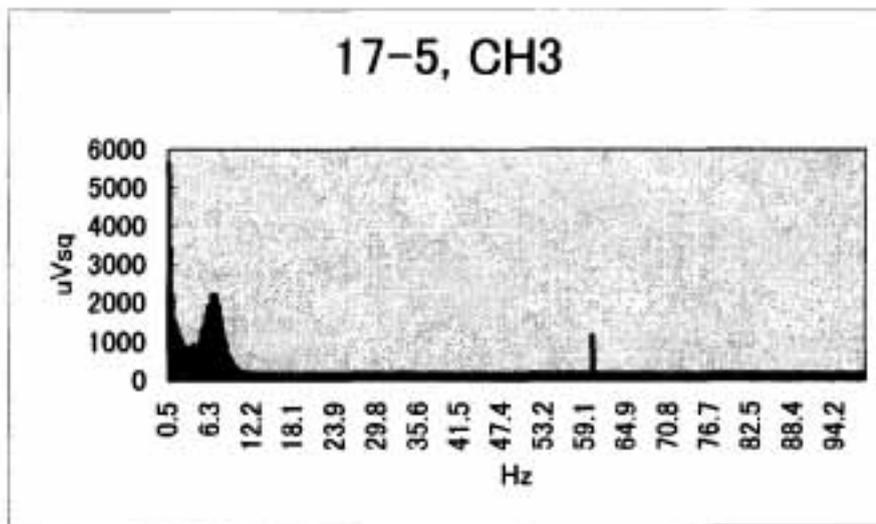


図 30b 12 週間曝露後に測定された、17-5、17-6、17-7 マウスの運動感覚野からの脳波の周波数解析。3 匹とも 8Hz 付近にピークが見られた。60Hz 付近の鋭いピークは交流のノイズである。

5. 考察

5-1) 抑制系への影響

400ppb 以上の低濃度ホルムアルデヒドをマウスに12週間吸入曝露すると、歯状回の顆粒細胞でペアパルス抑制が減弱する傾向にあることがわかった。刺激間隔は5-20msであったので、反回抑制の減弱が考えられた。反回抑制の減弱は興奮性の増加につながる。ペアパルス抑制の減弱は、フロン代替化合物である1-ブロモプロパンの長期吸入曝露でみられた歯状回の変化と類似していた。1-ブロモプロパンの場合は、グルタミン酸のNMDA型受容体の活性化亢進による過興奮が強く示唆された。今回の実験は、細胞外記録であり個々の細胞から生じる電流の合計を計測するものであること、かつ、受容体拮抗剤など使用した薬理学的実験をしていないので、抑制減弱のメカニズムについては、推測の域を出ないが次のようなことが考えられる。ペアパルス抑制の減弱の程度が刺激間隔に依存している傾向にあるので、GABA受容体の活性化によるCl⁻コンダクタンスが関与する抑制性シナプス電流/電位のキネテイクスが変化している可能性が考えられる。抑制性シナプス電流/電位の減衰が速ければ、顆粒細胞の興奮の制御時間が短くなり、今回の結果のようにペアパルス抑制は弱くなるであろう。キネテイクスの変化は、GABA受容体の脱感作・サブユニット構成・受容体蛋白の構造変化などシナプス下膜側の問題か、または、GABA合成能の変化・GABA小胞放出量の変化・1小胞あたりのGABA量の変化などのGABAニューロン軸索終末の機能変化によると考えられる。また、海馬CA1では、対照群と2000ppb曝露群のペアパルス比に差が見られなかったことから、領域特異的な反応の結果とも考えられる。くしゃみを多くした個体でペアパルス抑制の減少傾向がみられたことから、歯状回のみの変化というより、嗅覚についての神経連絡を持つ、鼻腔、嗅球、皮質、視床下部、扁桃体、海馬等全体に変化している可能性もあり、他の研究課題との結果の統合・解釈が必要である。形態学的には顕著な変化が見られなかったことは、ホルムアルデヒドの曝露停止により、抑制の減弱が回復する可能性を示唆しており、本態性多種化学物質過敏状態のモデル作成上、重要な点と考える。

5-2) シナプス可塑性への影響

2000ppbのホルムアルデヒド曝露に関しては、海馬CA1領域におけるLTPを抑制する傾向にあると考えられる。つまり、曝露により、シナプスの可塑的变化が阻害されるので、個体レベルでの記憶学習行動が阻害される可能性が示唆される。

2000ppb曝露により、マウス海馬CA1領域におけるLTP誘導が抑制される機構に関しては、現在の所、明らかにはなっていない。LTPの誘導には、シナプス後細胞の脱分極、グルタミン酸受容体の一種であるNMDA受容体のMg²⁺ブロックの解除、NMDA受容体を通

しての細胞内への Ca^{2+} 流入、CaMKII 等の Ca^{2+} 依存性蛋白質の活性化及び、その活性化に伴う様々な細胞内蛋白質のリン酸化、DNA の転写、発現過程の活性化による新たなる蛋白質の合成、等々の過程が存在する。ホルムアルデヒドが直接、若しくはその代謝産物が、これらのどの過程を阻害、抑制するかは今後行う予定である。

また、2000ppb 曝露により LTP が抑制されるので、2000ppb 濃度に対する LTP は良いバイオマーカーになると予想される。さらに、2000ppb 曝露により、くしゃみをするマウスが増加した。そのくしゃみ群における LTP 増強度は、非くしゃみ群における LTP に比べて小さかった。従って、くしゃみと、LTP 増強度の減少とは並行して生じ、結局、くしゃみが、ホルムアルデヒド曝露の海馬シナプス可塑的变化抑制効果に対する良いバイオマーカーになるであろうと期待される。

5-3) 形態への影響

ホルムアルデヒド吸入による、海馬の神経細胞構築、神経細胞の形態、および神経細胞内にある機能分子の局在への影響を、免疫細胞化学染色を用いて形態学的に検討したが、いずれにおいても明らかな変化は認められなかった。中枢神経系における形態学的な異常の存在は、神経細胞の再生不能性から鑑みて、一般に不可逆的かつ重度の傷害を意味するが、今回の結果から、そのような大きな損傷は起こらなかったと言える。しかし、併せて行った電気生理学的検討から、機能面における影響が明らかになった。この見かけ上の不一致は、形態学変化と機能的変化の間の関係に本来的に存在する可能性として説明可能である。すなわち、機能的な変化は、形態学的な検出感度以下でも十分起こりうると考えられる。たとえば、よく知られているシナプス伝達の可塑的变化（長期増強、長期抑制）は、少なくとも比較的初期の過程においては、形態学的変化を伴わずに起こりうると考えられている。また、われわれが 1-プロモプロパンの長期曝露による影響を、本実験と同様の手法で行った結果においても、今回と同様に、形態学的異常を伴わない機能的な変化を認めた。その際に注目すべきことは、12週間曝露の後に4週間通常のを吸入させるクリアランス実験を行った結果、ペアパルス比が正常に復帰した点である。すなわち、もし形態学的な変化を伴った不可逆的な損傷が起きていれば、クリアランスによって正常に復帰することは説明が困難であるが、可逆的な機能異常にとどまっていたために、復帰が可能であったと考えられる。今回の結果も、形態学的な変化に至る以前の可逆的な機能異常が起こっていると考えられる。

ただし、今回検討を加えなかった他の機能分子に、何らかの免疫染色性の変化が起きていることも否定できない。この点については今後の課題である。

以上を要約すると、2000ppb の低濃度ホルムアルデヒドの12週間吸入曝露によって、

調べたかぎりにおいては海馬の神経細胞に明らかな形態学的異常を認めなかったが、電気生理学的解析により明らかとなった機能的異常との関連性を、今後さらに検討していくことが必要である。

5-4) 脳波の検討

ホルムアルデヒドを濃度 2000ppb で 12 週間曝露した時の中枢神経系への影響を、脳波でモニター可能かどうか検討するために、今回、脳波の周波数解析を行った。脳波は、ヒトの場合、無侵襲で脳の機能情報がある程度得ることができる点に利点がある。たとえば、てんかんのような過剰興奮の証明や、睡眠レベルや意識レベルのモニターとしては有用な測定手段である。しかし、今回の実験では、マウス自由行動中の運動野・運動感覚野の自発脳波の周波数分布に傾向はつかめなかった。低濃度ホルムアルデヒドを長期曝露して、マウスの自発脳波を測定する場合には、個体数を増やし、測定条件の検討を議論すべきと思われる。

6. 結論

ホルムアルデヒド 2000ppb を 12 週間吸入したマウスの歯状回において、ペアパルス抑制の減弱、海馬 CA1 において LTP の形成不全などの傾向がみとめられた。この変化は、シナプス伝達効率の変化を示し、神経細胞の情報処理への影響を示唆するものである。一方、明らかな形態学的異常は認められなかった。このことは、電気生理学的解析により明らかとなった機能的異常が、形態学的所見として現れるような不可逆的損傷に至る前の段階であることを示唆している。今回の実験結果は、再試を必要とし、さらに 2000ppb 未満の濃度での実験、くしゃみ様反応との連関などを検討する必要がある。本態性多種化学物質過敏状態のモデル作成のための低濃度の曝露影響マーカーが、海馬および歯状回から得られたと考えられる。

7. Abstract

Effects of long-term inhalation of low concentration formaldehyde on neuronal information processing focused on paired pulse responses and a long-term potentiation in the hippocampal formation

Yukiko FUETA, Kiyohisa NATSUME, Takaichi FUKUDA

(University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka 807-8555 Japan)

Olfactory information is transmitted from the olfactory bulb to the limbic system, thalamus and cerebral cortex in the central nervous system. Hippocampus is a part of the limbic system and is involved in emotions, learning and memory. In this study we tested the effects of long-lasting inhalation of a low concentration of formaldehyde (FA) on neuronal function and cell morphology. Paired-pulse inhibition of population spikes represents a recurrent inhibition, which considerably controls the excitability of excitatory neurons. The paired-pulse inhibition of granule cells of the dentate gyrus decreased in sneezing mice when they inhaled a FA concentration of 400ppb and 2000ppb. The paired-pulse inhibition did not change in the non-sneezing mice. There was no change in the paired-pulse inhibition in hippocampal CA1. Synaptic plasticity is observed as a change of synaptic responses after a high frequency stimulation or θ -burst stimulation. We analyzed a long-term potentiation (LTP) of population excitatory postsynaptic potentials (pEPSP) induced by θ -burst stimulation applied to input afferents of the hippocampal CA1 area of mice inhaled 2000ppb. Induction of LTP was decreased in mice that inhaled FA. An immunohistological examination was performed on the hippocampus of mice who had inhaled 2000ppb FA. There was no change in cell morphology stained by propidium iodide and in the distribution of GAD67, GAD65, synaptotagmin and GAT-1. Our results suggest that the long-term inhalation of low concentration of FA is capable of influencing information processing in the hippocampal area.

2. 低濃度長期ホルムアルデヒド曝露の免疫系への 影響についての検討

2-1. 低濃度長期ホルムアルデヒド曝露の免疫系への影響についての検討

研究者：藤巻秀和（国立環境研究所）

研究協力者：黒河佳香（国立環境研究所）

櫻田尚樹（産業医科大学）

1. 研究要旨

低濃度長期ホルムアルデヒド曝露をマウスを用いて行い、免疫学的な過敏反応の出現について抗原感作の有無を含めて検討した。ホルムアルデヒド曝露のみでは、肺においては顕著な炎症性細胞の集積やサイトカイン産生はみられなかった。脾臓や血中でのリンパ球集団においても有意な変化はみられていない。脾臓細胞における抗原刺激に対するサイトカイン産生では、2000ppbでTh1タイプの産生が顕著に抑制された。血中での抗体価においては、抗原特異的な抗体価では有意な差はみられていないが、400ppbで総IgG2aでは著しい低下がみられ、Th1タイプの抑制が示唆された。脳内においては、2000ppbでIL-1 β のサイトカイン産生に変動がみられた。

2. 研究目的

MCSを低濃度化学物質に対する過敏反応と捉えたときに、即時型、あるいは遅発型のアレルギー反応とどのように異なるのか明らかでない。しかしながら、MCS患者の中には60%近いアレルギー疾患の既往歴のある人が含まれるという報告もみられているので、何らかの関連性が推測される。最近、脳のアストロサイトやミクログリアなどの細胞が情報伝達物質としての役割を果たしているサイトカインを産生すること、免疫系のリンパ球やマクロファージなどの細胞が神経伝達物質を産生することが明らかとなり、神経系と免疫系とが相互に作用しあう制御機構が存在すると考えられている。鬱病や精神分裂病ではIL-2が低下しIL-6が亢進すること、睡眠障害ではIL-1、記憶、認識障害ではTNF- α などのサイトカインが変動することが報告されている。

そこで、低濃度化学物質曝露によるsensitizationとアレルギー性炎症との差異について明らかにするために、抗原を感作した群としない群にわけ、それぞれ化学物質を曝露し脳内、呼吸器、脾臓、血中におけるサイトカイン、抗体価の変動について比較検討した。今回は、化学物質として低濃度ホルムアルデヒド曝露が免疫系にどのような影響を及ぼし、それらにおいて従来のアレルギー反応との違いが見られるか否かについて検討した。

3. 研究方法

3-1) 使用した実験動物及びホルムアルデヒドの曝露条件について最初に記載した吸入曝露装置および曝露条件の項を参照。

3-2) 抗原投与

抗原としては、卵白アルブミン(OVA)を曝露開始前に 10 μ g/マウスの濃度で 2 mg alum とともに腹腔内投与し、以後 OVA のみを 4 週間は毎週 1 回、その後は 3 週おきに 1 回の割合で腹腔内投与を行った (図 1)。最終投与の 1 週間後 (ホルムアルデヒド曝露終了 1 日後)、ネンプター麻酔下で肺胞洗浄液、胸腺、脾臓の採取と採血を行った。また、脳内のサイトカイン量を測定のため、マウスより大脳と小脳とを含む部分を取り出し冷 ELISA 緩衝液 (1%BSA, 0.05%Tween 20, 0.1%NaN₃ を含んだ PBS) 中でホモジェナイズして遠心後上清を集めた。なお、抗原感作なし群は各群 5 匹、抗原感作群は各群 6 匹を用いた。

3-3) 炎症性細胞の算定とサイトカイン産生

肺胞洗浄液中の炎症性細胞の集積については、洗浄液を遠心後に細胞数を算定しサイトスピン標本を作成し、ディフクイック (国際試薬) で染色して検索した。脾臓細胞は、ステンレスメッシュを用いて細胞をばらばらにしたあと細胞数を算定し OVA と共に 24 時間と 48 時間培養した。肺胞洗浄液中、培養上清中、あるいは脳内のサイトカイン産生量について、IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, TNF- α (Endogen, R&D Systems, あるいは Biosource International) と TGF β (Promega) の ELISA キットを用いて測定した。

3-4) 抗体価の測定

血漿中の抗原特異的 IgE 抗体価は、anti-mouse IgE, biotinylated OVA を用いての ELISA 法で測定した。抗原特異的 IgG1 と IgG2a は、HRP 標識した anti-mouse IgG1 と IgG2a をそれぞれ用いて ELISA 法で測定した。また、総 IgE、総 IgG1 と IgG2a も ELISA 法により測定しマウス IgE, IgG1, IgG2a を用いた検量線より算定した。

3-5) フローサイトメトリー分析

細胞膜上の表面抗原の分析による脾臓細胞、および血中のリンパ球亜集団の解析は、PE 標識 anti-mouse CD3e hamster IgG、PE 標識 anti-mouse CD4 rat IgG2b、FITC 標識 anti-mouse CD45R/B220 rat IgG2a、FITC 標識 anti-mouse CD8a rat IgG2a (BD PharMingen) と対照抗体を用いて Becton Dickinson FACSCalibur flow cytometer で行った。

3-6) 統計処理

測定データは平均値 \pm SE で表示し、全体の分散分析と個々の対照群と曝露群と有意差の検定は、それぞれ ANOVA と Dunnett による検定で行った。

4. 研究結果

4-1) 肺胞洗浄液中の細胞成分とサイトカインにおける変動

ホルムアルデヒドのみの低濃度曝露においては、肺胞洗浄液中の細胞数に濃度依存的な増加傾向がみられた。細胞成分ではマクロファージ数は曝露によって特に有意に増加した (* $P < 0.05$) (表1)。好中球やリンパ球の細胞数には曝露による差はみられなかった。なお、ルームコントロールとして飼育室で曝露と同様の期間飼育したマウスにおいては、総細胞数は $6 \times 10^4/\text{mouse}$ で、マクロファージ数、好中球数、リンパ球数はそれぞれ $5.51 \pm 0.09 (\times 10^4)$, $0.41 \pm 0.08 (\times 10^4)$, $0.03 \pm 0.01 (\times 10^4)$ であった。次に、OVA 免疫してホルムアルデヒド曝露した群では、肺胞洗浄液中の総細胞数と炎症性細胞の集積において対照群と曝露群との間で差はみられなかった (表2)。低濃度ホルムアルデヒド曝露の1週間前に高濃度ホルムアルデヒド曝露してさらに免疫を行った群では、肺胞洗浄液中の総細胞数の有意な増加が 2000ppb 曝露群でみられ、マクロファージの数の増加は 80、400、2000ppb でみられた (表3)。しかしながら、他の炎症性細胞の集積における変動はみられなかった。

肺胞洗浄液中のサイトカイン産生においては、proinflammatory サイトカインとして IL-1 β , IL-6, TNF- α を、炎症を抑制するものとして IL-10 を測定した。図2には IL-1 β , 図3には IL-6, 図4には TNF- α の産生量が示してあり、(a)はホルムアルデヒド低濃度曝露のみ、(b)はOVA免疫とホルムアルデヒド曝露、(c)はホルムアルデヒド高濃度曝露、OVA免疫、そしてホルムアルデヒド低濃度曝露をあらわしている。結果は、いずれの曝露条件の違いにおいても、あるいはいずれのサイトカイン産生量においてもホルムアルデヒド曝露による有意な差は認められなかった。なお、IL-10産生の増加は、いずれの群でも認められなかった。

4-2) 脾臓、及び末梢血中のリンパ球亜集団の変動

曝露期間中、マウスの体重、脾臓重量、及び脾臓の相対重量 (図5) においても曝露群 (G2:80ppb; G3:400ppb; G4:2000ppb ホルムアルデヒド) と対照群 (G1:0ppb) との間に差はみられなかった。脾臓の細胞数においても同様であった。脾細胞中の CD19 陽性 (B) 細胞の低濃度ホルムアルデヒド曝露群での比率が図6(a)に、OVA免疫後低濃度ホルムアルデヒド曝露した群の比率が図6(b)に示してあるが、いずれも差はみられなかった。また、CD3 陽性 (T) 細胞の低濃度ホルムアルデヒド曝露群での比率が図6(c)に、OVA免疫後低濃度ホルムアルデヒド曝露した群の比率が図6(d)に示してあるが、いずれも影響はみられなかった。低濃度ホルムアルデヒド曝露群での CD4/CD8 比率が図7(a)に、OVA免疫後低濃度ホルムアルデヒド曝露した群の CD4/CD8 比率が図7(b)に示してあるが、いずれも対照群との間に差はみられていない。末梢血中の CD19 陽性 (B) 細胞の低濃度ホルムアルデヒド曝露群での比率が図8(a)に、OVA免疫後低濃度ホルムアルデヒド曝露した群の比率が図8(b)に示してあるが、いずれも差はみられなかった。同様に CD3CD4

陽性 (T)細胞の低濃度ホルムアルデヒド曝露群での比率が図 9 (a)に、OVA 免疫後低濃度ホルムアルデヒド曝露した群の比率が図 9 (b)に、また CD3CD8 陽性 (B)細胞の低濃度ホルムアルデヒド曝露群での比率が図 10(a)に、OVA 免疫後低濃度ホルムアルデヒド曝露した群の比率が図 10(b)に示してあるが、いずれも対照群との間に差はみられなかった。これらの結果は、今回のホルムアルデヒド濃度での 1 2 週間曝露は、リンパ球集団にはあまり変化をもたらさないことを示唆している。

4-3) 脾臓における Th1/Th2 バランス

ヘルパーT細胞はサイトカイン産生パターンからアレルギー反応の亢進に働く Th2 タイプと細胞性免疫に働く Th1 タイプに分類することが出来る。そこで、OVA 免疫後低濃度ホルムアルデヒド曝露をおこないこの Th1/Th2 のバランスがどのように変化するか調べた。図 11 には培養 24 時間(a)と 48 時間(b)での IL-4 産生量が表してある。24 時間ではやや産生が増加傾向であったが、48 時間では低下傾向へと変化した。図 12 には培養 24 時間(a)と 48 時間(b)での IFN- γ 産生量が表してあり、24 時間で 400ppb と 2000ppb 曝露で低下傾向がみられ、48 時間ではさらに顕著になり有意差がみられた。IFN- γ と同様に Th1 タイプである IL-2 産生の 48 時間では 400ppb 曝露で有意な低下がみられた (図 13a)。一方、IL-4 と同じ Th2 タイプである IL-5 産生は低下傾向はみられたが、有意な差ではなかった (図 13b)。

なお、低濃度ホルムアルデヒド曝露のみによるサイトカイン産生を調べるために、曝露マウスの脾臓細胞を 48 時間培養して上清中の IL-4 と IFN- γ 産生を測定したが、共に産生はみられなかった。

4-4) 血漿中の抗体価の変動

低濃度ホルムアルデヒド曝露したマウス血漿中の抗体価を調べるために総 IgE、IgG1、IgG2a を ELISA 法で測定した。総 IgE 価においては、G4(2000ppb)群で増加の傾向がみられたが、有意な差ではなかった (図 14a)。総 IgG1 価は、変動がみられなかった (図 14b) が、総 IgG2a 価では、G3(400ppb)群で有意な低下が認められた (図 14c)。次に、OVA 免疫してホルムアルデヒド曝露したマウスでは、総 IgE(図 15a)と抗原特異的 IgE (図 15b) において G4(2000ppb)で低下傾向がみられたが有意な差ではなかった。抗原特異的 IgG1 (図 15c) と抗原特異的 IgG2a (図 15d) では対照群と比べて変動はみられなかった。

4-5) 脳内サイトカインの変動

脳内でのサイトカイン産生の変化を調べるために、proinflammatory サイトカインを中心に測定した。IL-6 と TNF α においては上昇はみられなかった。IL-1 β においては、低濃度ホルムアルデヒド曝露で濃度依存的に増加傾向がみられ、G4(2000ppb)群で有意な

差が認められた (図 16a)。他の OVA 免疫後ホルムアルデヒド曝露を行ったマウス群 (図 16b) と高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA 免疫、低濃度曝露のマウス群 (図 16c) では顕著な差はみられていない。TGF β 産生量においては、図 17 にみられるように低濃度ホルムアルデヒド曝露群 (a)、OVA 免疫とホルムアルデヒド曝露群 (b)、高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA 免疫、低濃度曝露群 (c) のいずれにおいても顕著な差はみられなかった。

5. 考察

これまでの大気中の有害化学物質の曝露では、肺においては肺組織における粘液分泌の亢進や繊毛細胞の脱落などとともに炎症性細胞の集積がみられていた。そこに、アレルゲンとしての抗原情報が加わることにより炎症反応がさらに増強し、慢性化される結果がしばしば報告されている。今回の低濃度ホルムアルデヒド曝露においてはほとんど顕著な炎症反応はみられなかった。ただし、低濃度ホルムアルデヒド曝露により肺胞マクロファージの数においては濃度に依存した有意な増加であった。OVA 免疫とホルムアルデヒド曝露を行った群では、肺胞マクロファージの増加に差がみられず、OVA 免疫による活性化がホルムアルデヒドによる増加分を吸収した可能性が考えられる。また、脾臓や血中でのリンパ球集団においてはほとんど変化がみられなかった。低濃度ホルムアルデヒドの長期曝露に関する報告では、サル、ラット、ハムスターへの 0.19, 0.98, 2.95 ppm 濃度で 1 日 22 時間、26 週間曝露の例があるが、2.95 ppm ホルムアルデヒド曝露で鼻部における扁平上皮化生がラットとサルに観察されたが下気道には変化がみられていない。¹⁾ このような中で、脾臓におけるサイトカイン産生と血中での抗体価のレベルの変化では、2000ppb のホルムアルデヒド曝露による Th1 タイプの反応の抑制が顕著であり、細胞性免疫が関与する遅延型過敏反応の抑制が示唆される。ホルムアルデヒドによるアレルギー反応の修飾作用については、マウスでの皮膚において接触性のアレルゲンとしての役割²⁾、1.6 ppm でのマウスへの曝露により抗原特異的 IgE 産生の増強³⁾ やハムスターにおける吸入抗原に対する感作の増強⁴⁾ などが報告されている。一般的に、ホルムアルデヒドの過敏症への影響としては、ホルムアルデヒド喘息や血中での抗ホルムアルデヒド IgE 抗体の検出が稀であることなどから、直接作用より間接的に気道の炎症反応に関与していることが示唆され⁵⁾、本研究のような低濃度、長期ではアレルギーに密接な IgE 抗体については、いずれの曝露条件でも有意な差は認められず、IgE の産生反応には影響が少ないと思われる。しかしながら、室内環境でみられるように多種類の化学物質の複合曝露についてどのように過敏症にむすびつくのか不明である。

IL-1 は、リンパ球の活性化のみならず急性期の炎症反応の誘導や他のサイトカイン産生の促進に関与している。さらに、視床下部での corticotropin-releasing factor (CRF) の産生増強や下垂体からの β -エンドルフィンの産生亢進など脳内でも重要な働きをしている。今回 TNF α と IL-6 産生量には差がなく、IL-1 β レベルの増加が 2000ppb の低濃度

ホルムアルデヒド曝露によりみられたことは、脳内でのなんらかの変化を示唆するもの
と考えるが、過敏反応との関連は不明である。

6. 参考文献

- 1) Rusch GM, Clary JJ, Rinehart WE, Bolte HF. (1983) A 26-week inhalation toxicity study with formaldehyde in the monkey, rat, and hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 68,329-343.
- 2) Hilton J, Dearman RJ, Basketter DA, Scholes EW, Kimber I. (1996) Experimental assessment of the sensitizing properties of formaldehyde. *Food and Chem Toxicol* 34,571-578.
- 3) Tarkowski M, Gorski P. (1995) Increased IgE antiovalbumin level in mice exposed to formaldehyde. *Int Arch Allergy Immunol* 106,422-424.
- 4) Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, Kozirowski A, Rieger CHL. (1996) Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea pig. *Allergy* 51,94-99.
- 5) Sakamoto T, Coi S, Torii S. (1999) Effects of formaldehyde, as an indoor air pollutants, on the airway. *Allergology international* 48,151-160.

7. Abstract

To determine the effects of formaldehyde inhalation on the immune response, C3H/He mice were exposed to 0 (controls), 80, 400 and 2000 ppb formaldehyde for 12 weeks. In another experiment, intraperitoneal sensitization with ovalbumin (OVA) was conducted immediately before formaldehyde inhalation. On day 77, these mice were boosted with OVA and blood, bronchoalveolar lavage (BAL) fluid, and spleens were collected on day 84. In BAL fluid, proinflammatory cytokine production in formaldehyde-exposed and control mice remained basically the same. In vitro antigen-stimulated interleukin(IL)-4 and IL-5 production in spleen cells of exposed mice were not affected. In vitro interferon- γ and IL-2 production in formaldehyde-exposed mice decreased markedly. Anti-OVA IgE production in the plasma of mice exposed to formaldehyde was the same level as for controls. Although anti-OVA IgG2a production in formaldehyde-exposed mice was not affected, total IgG2a production was significantly reduced in formaldehyde-exposed mice. Low dose formaldehyde inhalation is thus shown to adversely affect the cytokine and antibody production.

表1 C3H マウスへのホルムアルデヒド曝露の影響
 — 肺胞洗浄液中の細胞数の変動 —

Formaldehyde (ppb)	No. of BAL Cells ($\times 10^4$)	Macrophage	Neutrophil	Lymphocyte
0	3.8 ± 0.2	3.69 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.03 ± 0.01
80	6.6 ± 2.1	6.24 ± 0.06*	0.12 ± 0.02	0.20 ± 0.06
400	9.0 ± 2.0	8.66 ± 0.04*	0.14 ± 0.03	0.15 ± 0.03
2000	9.4 ± 1.3	9.08 ± 0.03*	0.16 ± 0.02	0.06 ± 0.02

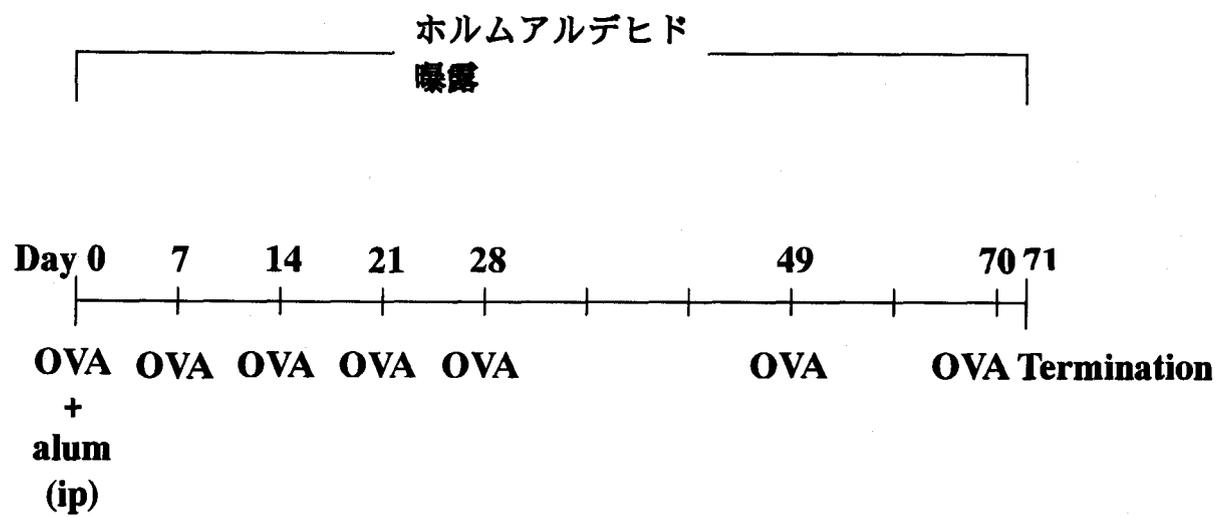
表2 OVA抗原で感作したC3H マウスへのホルムアルデヒド曝露の影響
 — 肺胞洗浄液中の細胞数の変動 —

Formaldehyde (ppb)	No. of BAL Cells ($\times 10^4$)	Macrophage	Neutrophil	Lymphocyte
0	5.8 ± 0.5	5.45 ± 0.05	0.16 ± 0.04	0.12 ± 0.02
80	4.2 ± 0.3	4.03 ± 0.02	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.02
400	5.0 ± 0.3	4.74 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.12 ± 0.02
2000	5.2 ± 0.3	4.93 ± 0.03	0.08 ± 0.01	0.11 ± 0.02

表3 OVA抗原で感作したC3H マウスへのホルムアルデヒド前投与と曝露の影響
 — 肺胞洗浄液中の細胞数の変動 —

Formaldehyde (ppb)	No. of BAL Cells ($\times 10^4$)	Macrophage	Neutrophil	Lymphocyte
0	4.3 \pm 0.3	4.13 \pm 0.02	0.04 \pm 0.01	0.09 \pm 0.02
80	4.8 \pm 0.5	4.59 \pm 0.05*	0.03 \pm 0.01	0.13 \pm 0.03
400	5.7 \pm 0.4	5.29 \pm 0.06*	0.04 \pm 0.01	0.20 \pm 0.03
2000	6.5 \pm 0.4*	6.30 \pm 0.03*	0.02 \pm 0.01	0.10 \pm 0.02

図1 ホルムアルデヒド曝露と免疫



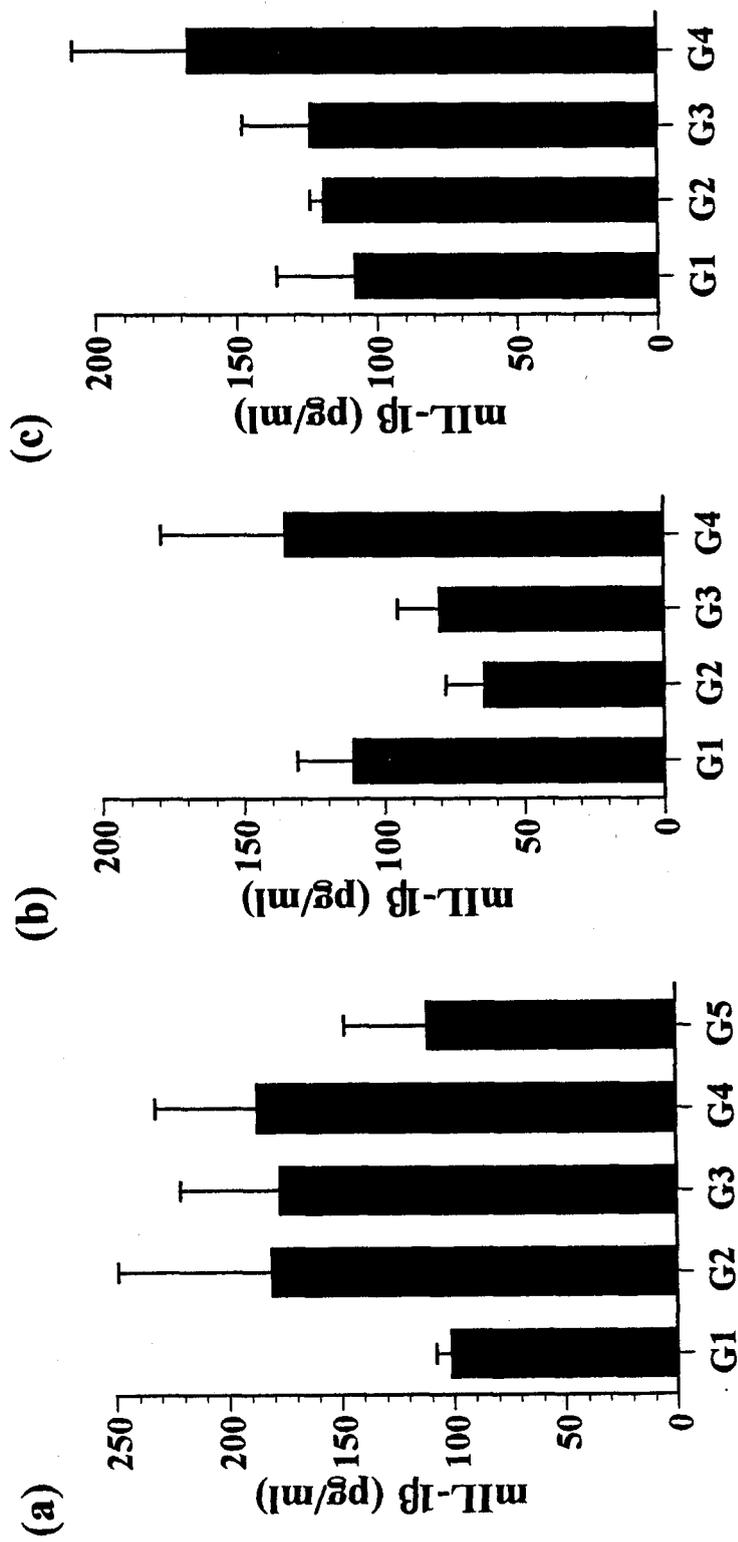


図2 肺胞洗浄液中のIL-1 β 産生量

(a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(c)高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA免疫そして低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb, G5: ルームコントロール)

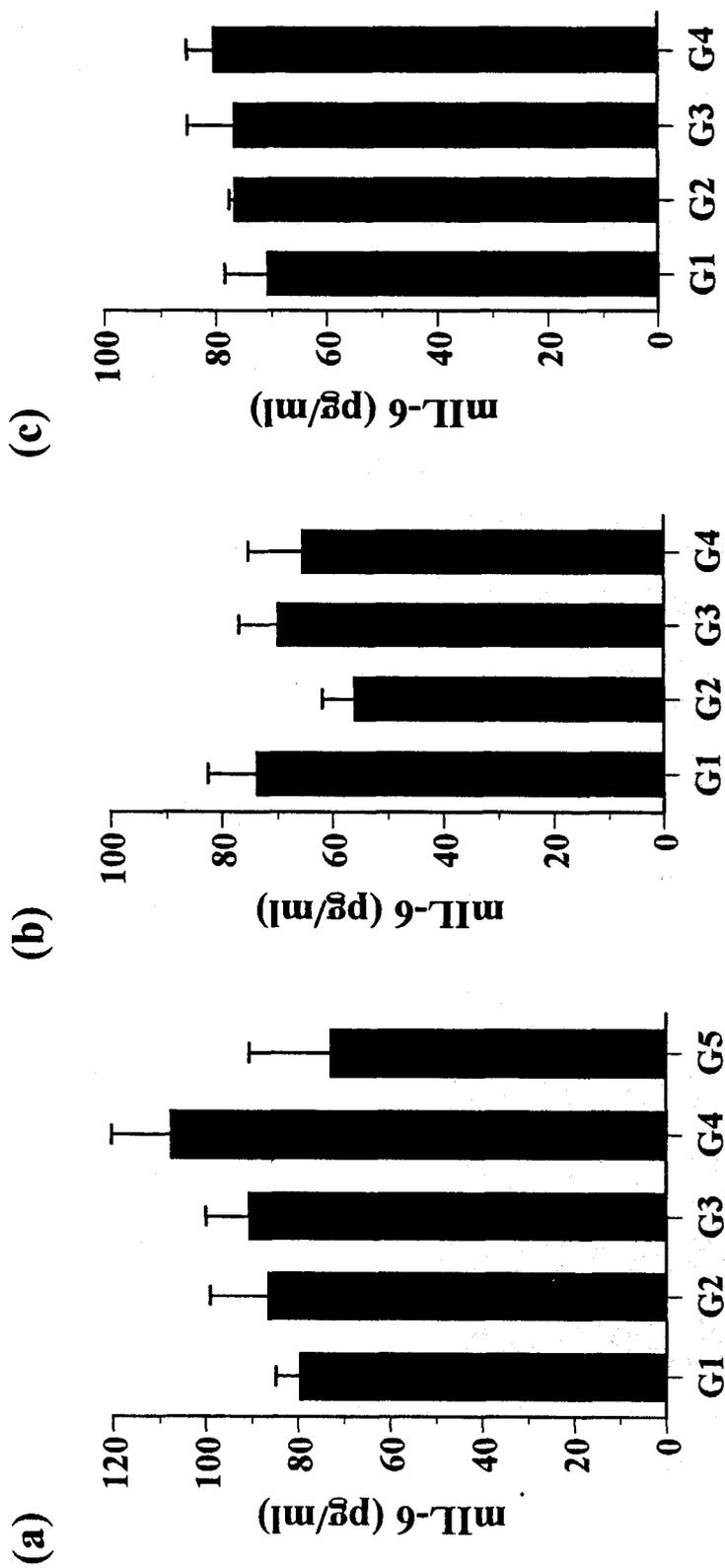


図3 肺胞洗浄液中のIL-6産生量
 (a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(c)高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA免疫として低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb, G5: ルームコントロール)

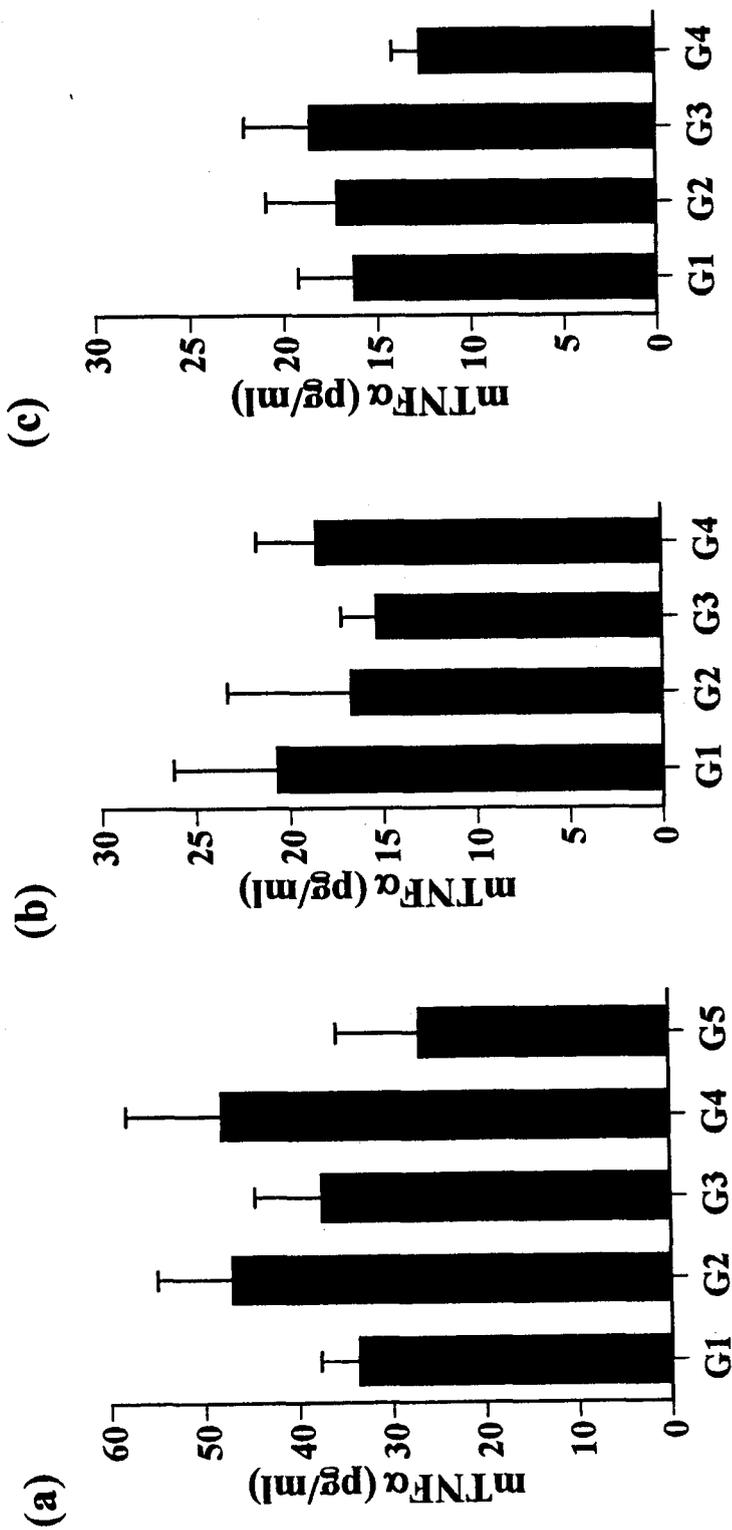


図4 肺胞洗浄液中の TNF α 産生量

(a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(c)高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA免疫そして低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1:0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb, G5: ルームコントロール)

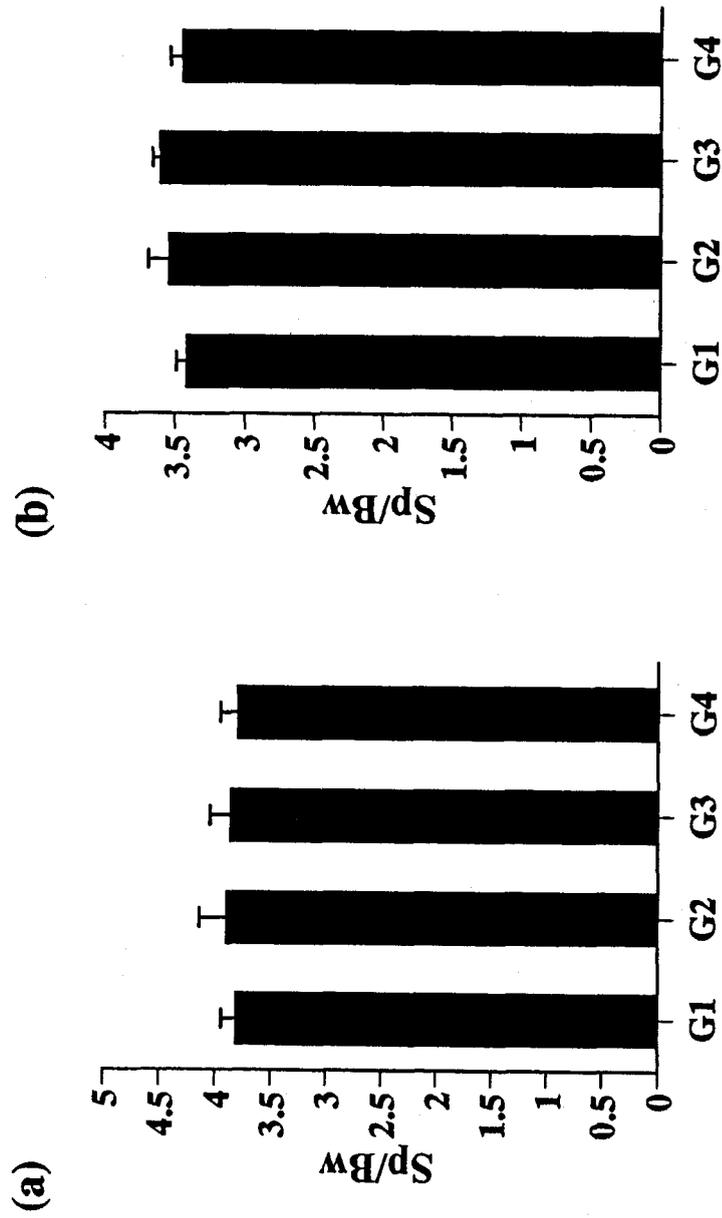


図5 体重あたりの脾臓重量比

(a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA 免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb)

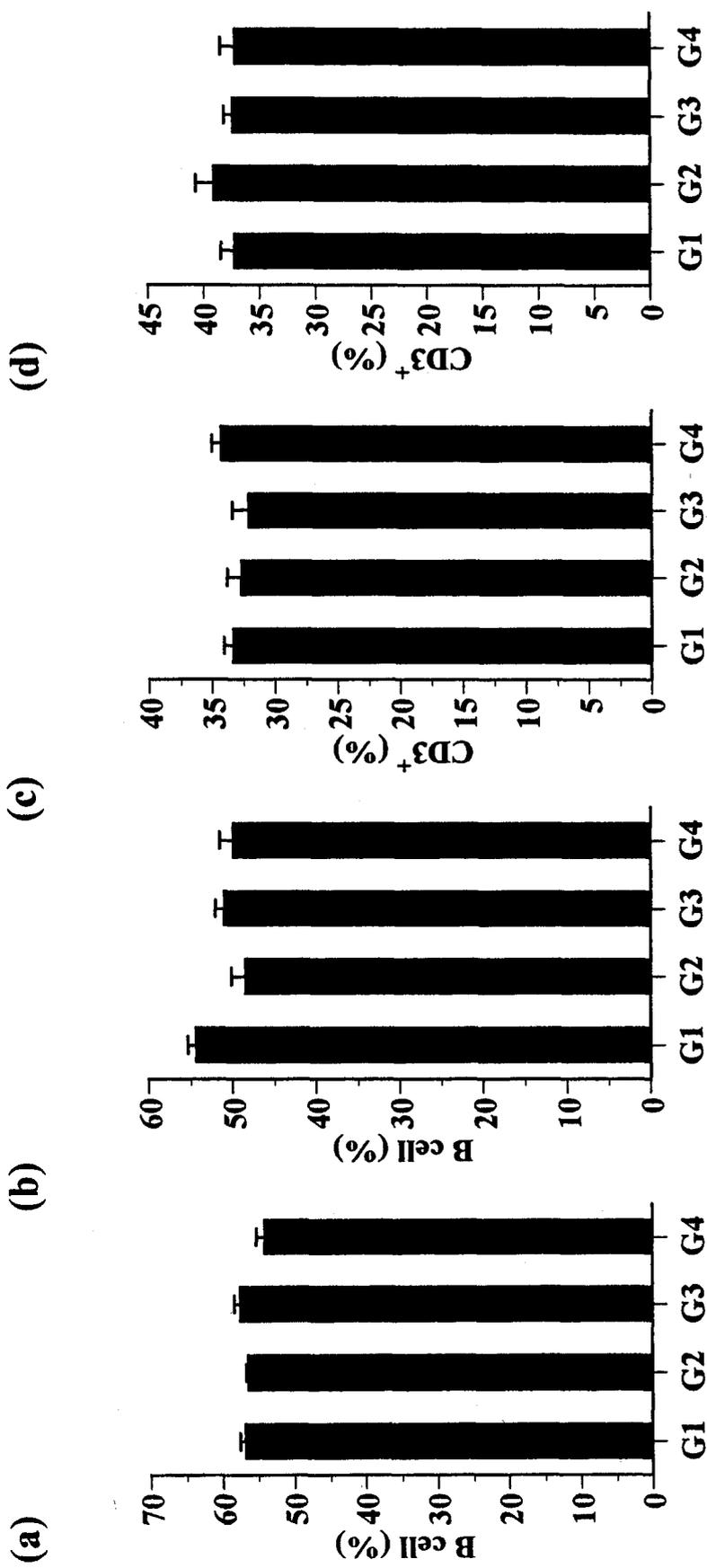
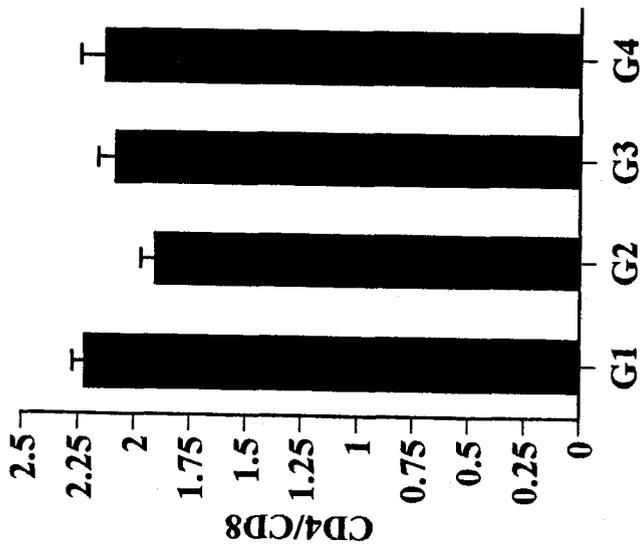


図6 脾臓でのB細胞とCD3陽性細胞の変動
 (a)(c)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)(d)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb)

(a)



(b)

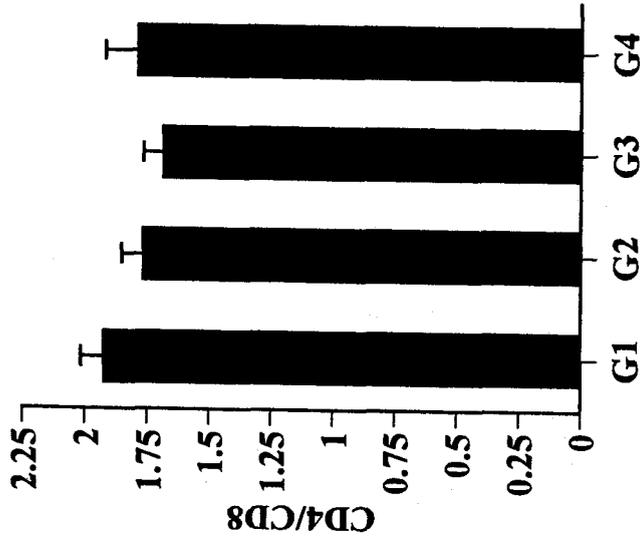


図7 脾臓での CD4/CD8 比の変動

(a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA 免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb)

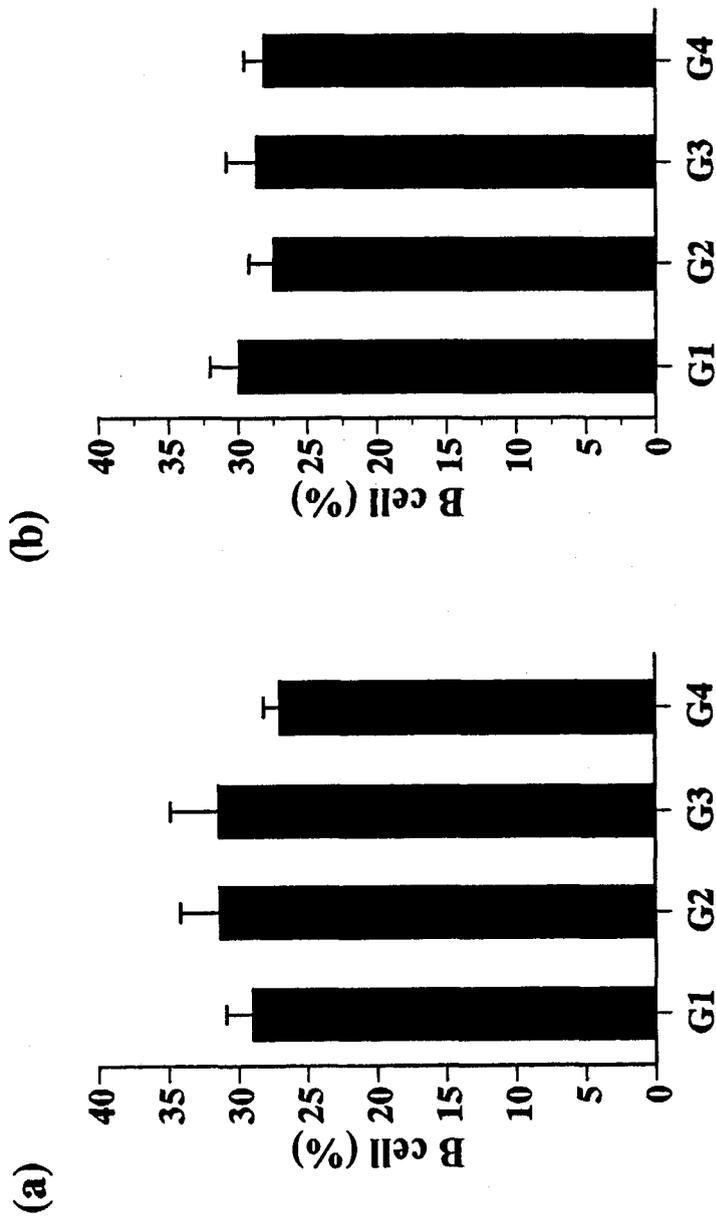


図8 末梢血中のB細胞の変動

(a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb)

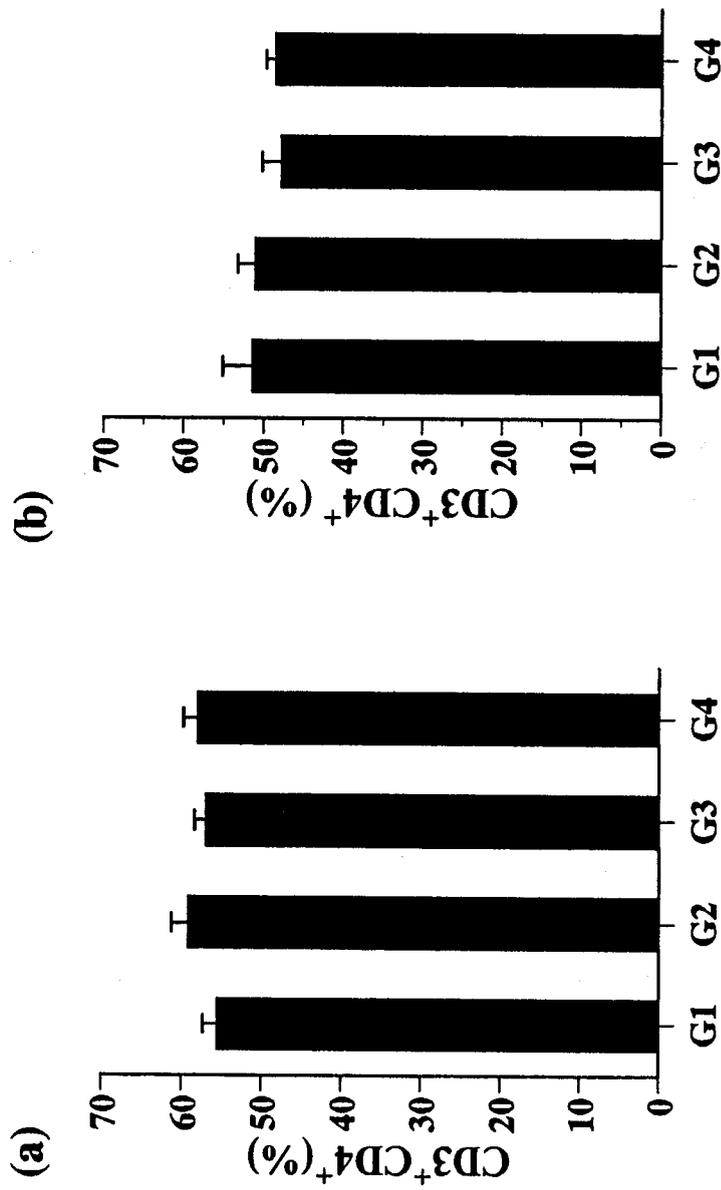


図9 末梢血中でのCD3CD4陽性細胞の変動

(a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb)

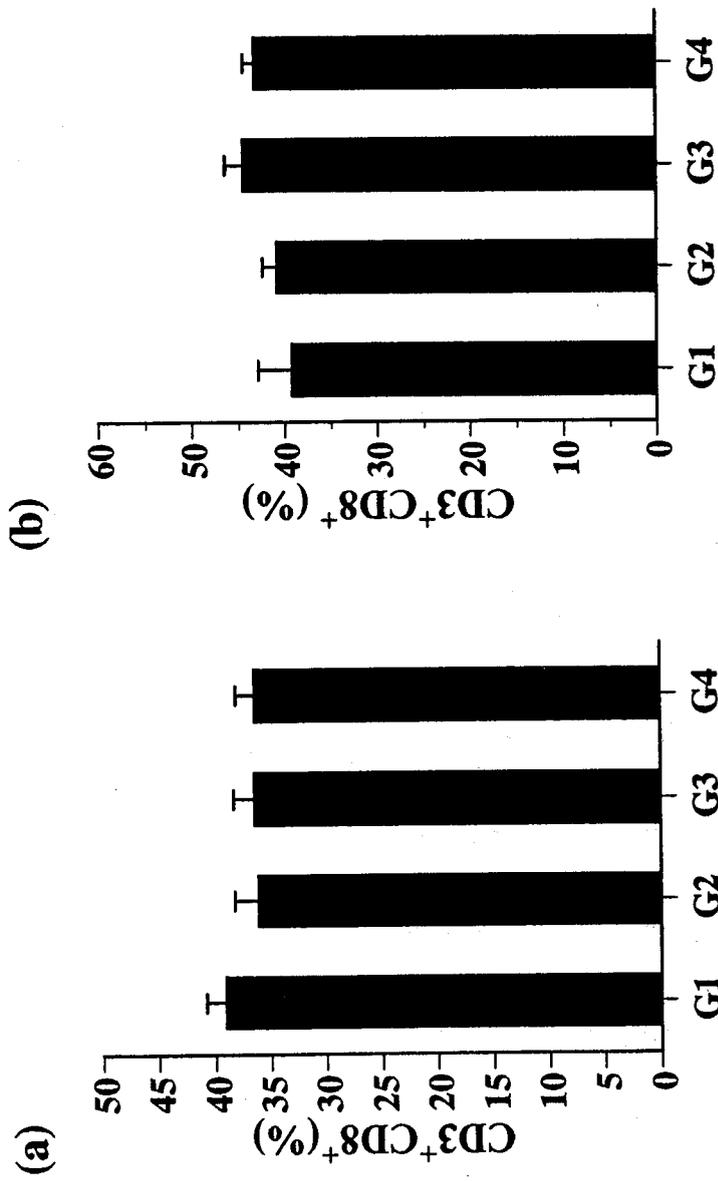
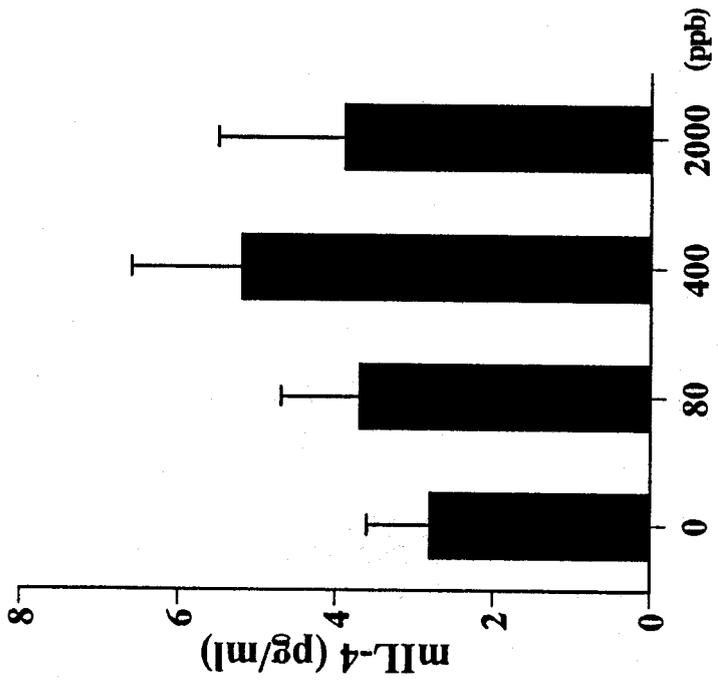


図10 末梢血中での CD3CD8 陽性細胞の変動

(a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA 免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb)

(a)



(b)

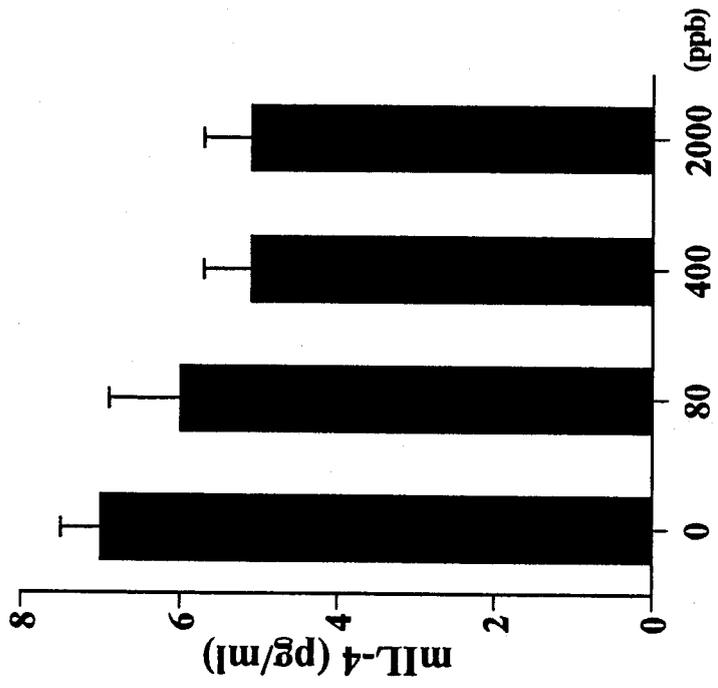


図 11 脾臓細胞培養上清中の抗原刺激によるIL-4産生量
(a)培養24時間、(b)培養48時間。

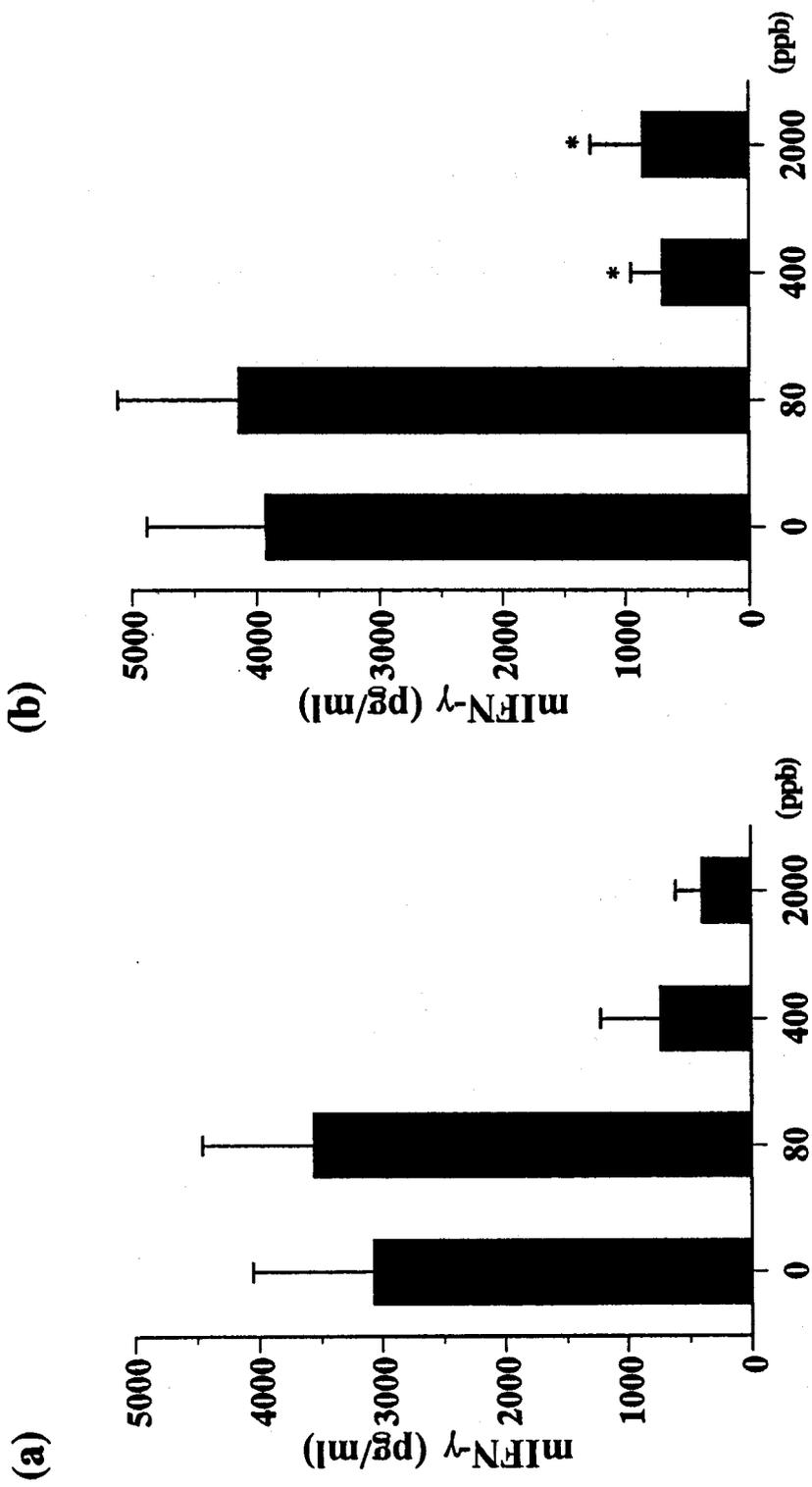
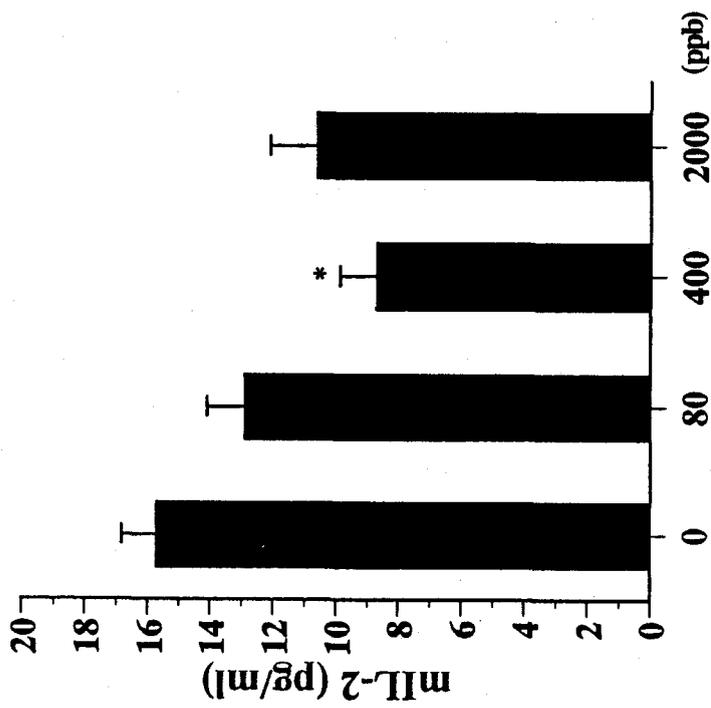


図12 脾臓細胞培養上清中の抗原刺激によるIFN- γ 産生量
 (a)培養24時間、(b)培養48時間。 *P<0.05

(a)



(b)

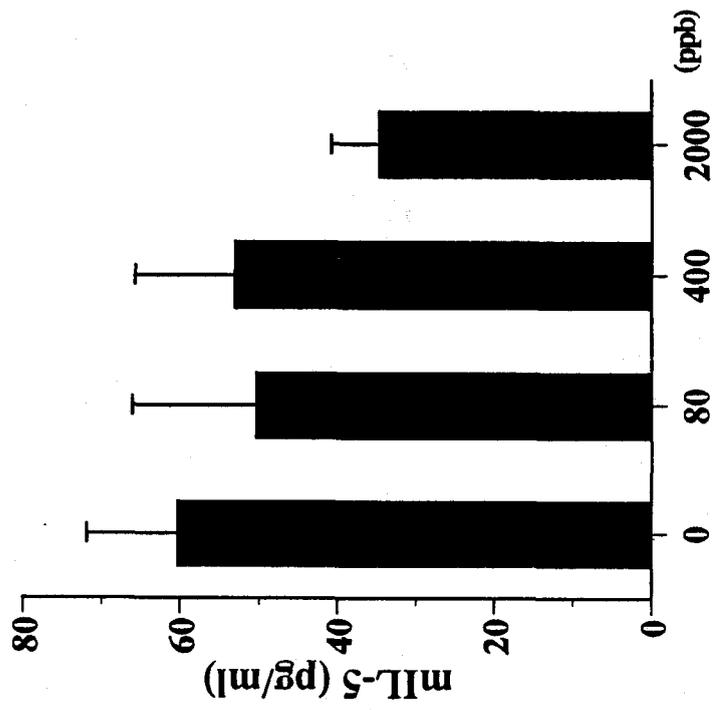


図13 脾臓細胞培養48時間での上清中の抗原刺激によるサイトカイン産生量
(a)IL-2、(b)IL-5。 *P<0.05

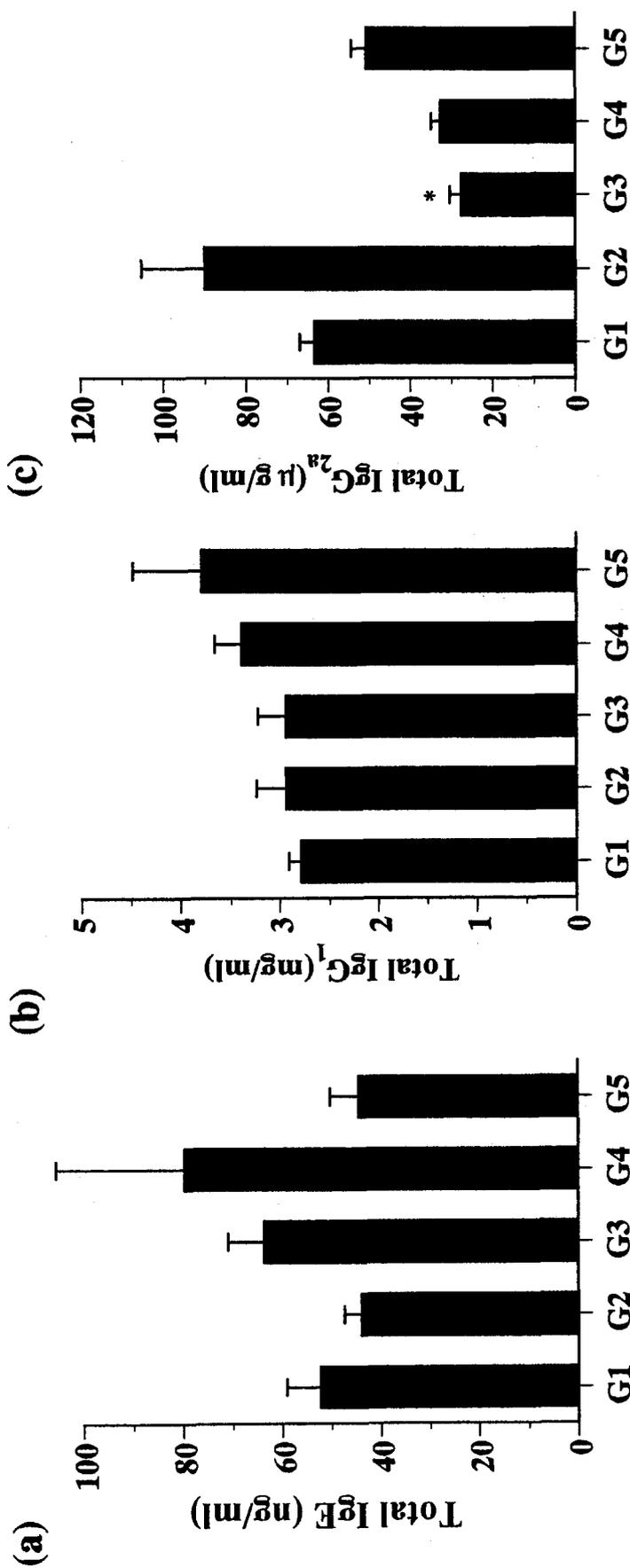


図14 低濃度ホルムアルデヒド曝露したマウス血漿中の抗体価

(a)total IgE, (b)total IgG₁, (c)total IgG_{2a}.

横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb, G5: ルームコントロール)

* P<0.05

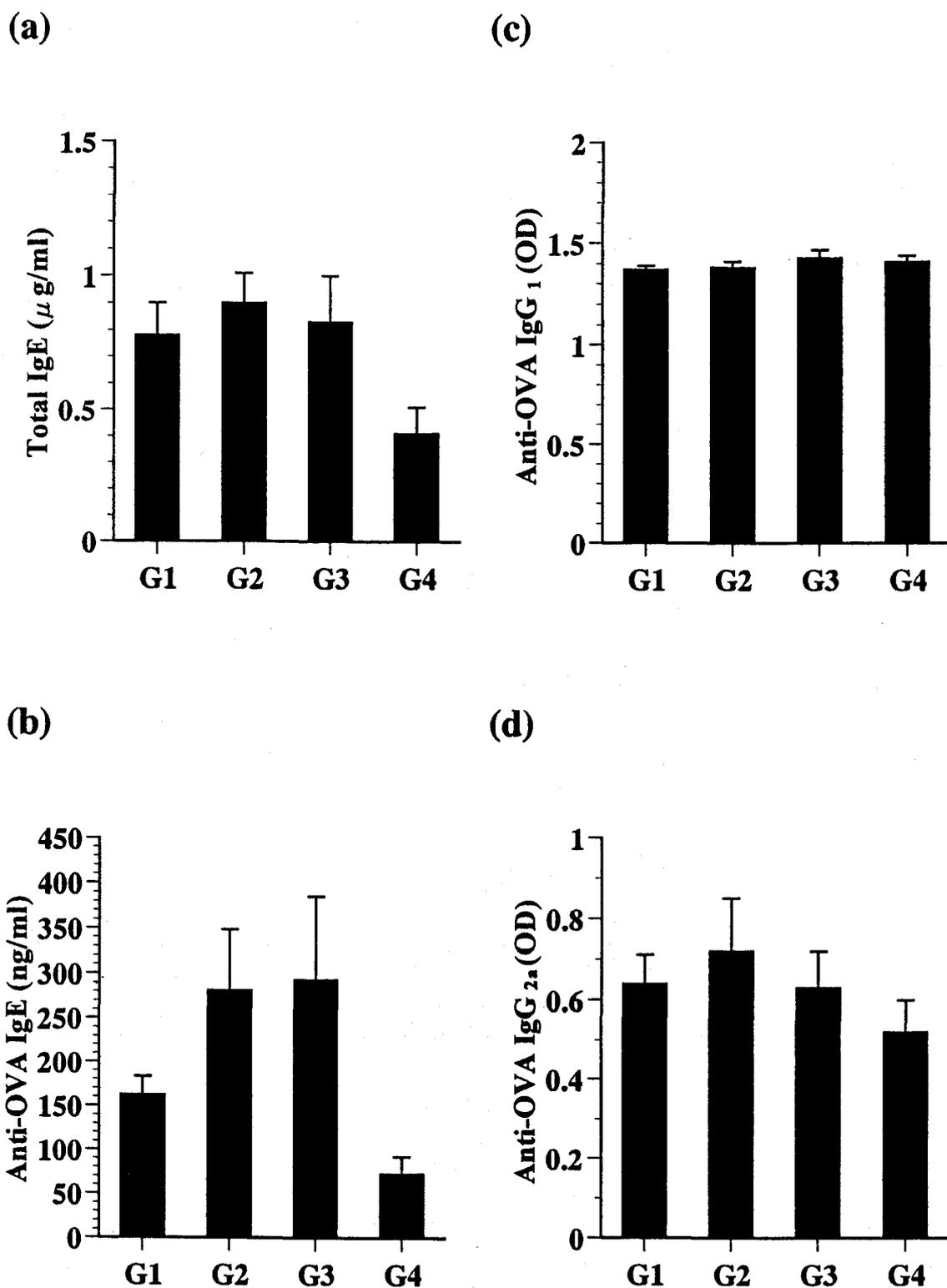


図 15 OVA 免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露したマウス血漿中の抗体価
 (a)total IgE、(b)anti-OVA IgE、(c) anti-OVA IgG₁、(d)anti-OVA IgG_{2a}。
 横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb)

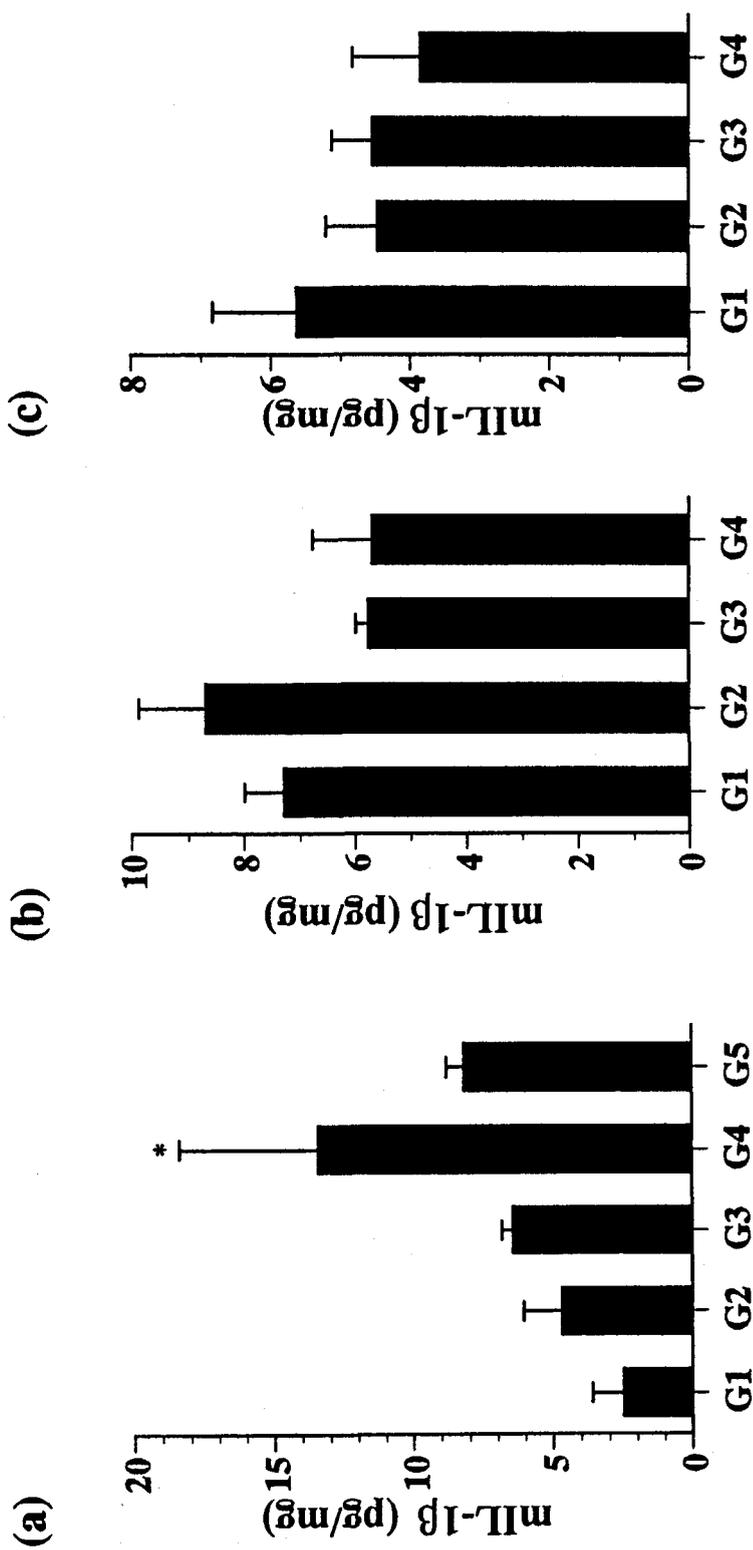


図 16 脳内の IL-1 β 産生量の変動
 (a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA 免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(c)高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA 免疫そして低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb, G5: ルームコントロール) *P<0.05

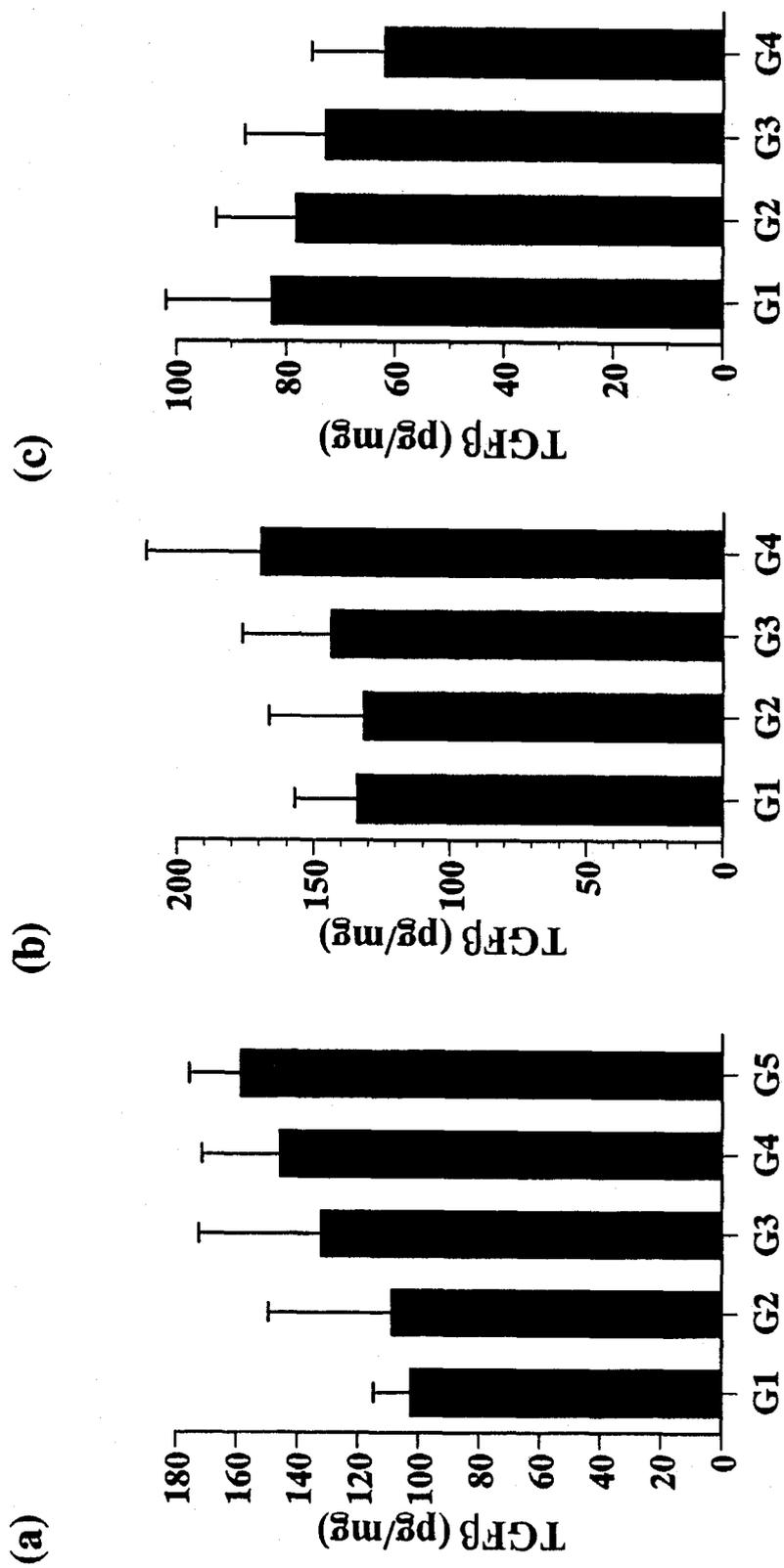


図 17 脳内の TGFβ 産生量の変動

(a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA 免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(c)高濃度ホルムアルデヒド曝露、OVA 免疫として低濃度ホルムアルデヒド曝露群。横軸はホルムアルデヒド濃度 (G1: 0 ppb, G2: 80 ppb, G3: 400 ppb, G4: 2000 ppb, G5: ルームコントロール)

2-2. 呼吸器での好中球、肥満細胞、杯細胞等の挙動や気道上皮細胞・鼻粘膜上皮細胞での損傷についての形態学的検索

研究協力者：佐藤房枝，菊池 亮（産業医科大学・産業保健学部・第二生体情報学）
樺田尚樹（産業医科大学・産業保健学部・保健情報科学）
嵐谷奎一（産業医科大学・産業保健学部・第二環境管理学）

1. 研究要旨

低濃度長期ホルムアルデヒド曝露マウスを用いて、呼吸器を中心とした形態学的な検索を行った。光学顕微鏡レベルで気管、肺、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、心臓、消化管、膀胱を検索した。また、電子顕微鏡レベルで気管、肺を対象に検索した。最大2000ppb、3ヶ月までのホルムアルデヒド吸入曝露において上記臓器に有意な変化は観察されなかった。

2. 研究目的

マウスを用いて、最大2000ppb、3ヶ月までのホルムアルデヒド吸入曝露により、呼吸器系臓器を中心に形態学的な変化が現れるか検討を行った。

3. 研究方法

各群のホルムアルデヒド曝露マウスの組織をそれぞれコントロール群マウス（0ppb）の組織像と光顕的・電顕的に比較した。

(1) 光顕組織は、気管、肺、肝、腎、脾、胸腺、心、腸管（食道・胃・小腸・大腸）、膀胱を対象とした。

マウスの一部は、ネンプタールによる深麻酔下に臓器を採取し10%ホルマリンにて直接浸漬固定した。残りのマウスはネンプタール麻酔後、4%パラホルムアルデヒド/0.1M 磷酸緩衝液にて灌流固定を行った後に臓器を摘出し、さらに同液にて浸漬固定した。

ともに固定後はパラフィン包埋過程によってパラフィン切片を作製し、HE染色を施して光学顕微鏡で観察した。

(2) 電顕組織は、気管・肺を対象とした。

マウスは2%グルタルアルデヒド・2%パラホルムアルデヒド/0.1M 磷酸緩衝液を用いて灌流固定した後気管・肺組織を採取し、同液に浸漬した。1%四酸化オスミウムの後固定を施して型どおりの樹脂包埋を行ない、超薄切片を作製して透過型電子顕微鏡にて微細構造の変化の有無を観察した。

4. 研究結果

(1) 光学顕微鏡による所見

気管は粘液細胞の混在した多列線毛円柱上皮が覆っており、その細胞構成は末梢に移行するにしたがってアポクリン化生様の細胞質好酸性が強いクララ細胞が介在しはじめ、終末細気管支に及んではクララ細胞が主体となる組織像を示していた。

その細胞像ならびに構成細胞比率は各コントロール群とチャンバー内曝露のみの A 群・パラホルムアルデヒド溶液 20mg/kg であらかじめ高濃度感作を行った B 群の各濃度曝露群とは光顕的に類似しており、特に病理学的な変化は見られなかった。

また、肺胞においてもコントロール群と A・B 曝露群の間で差異は認められなかった。

(気管支・肺の組織像：写真 1-10、写真には 2000ppb の結果のみ掲載した。)

その他、肝、腎、脾、胸腺、心、腸管（食道・胃・小腸・大腸）、膀胱の各組織を比較検討したが、A・B 曝露群ともに各コントロール群と比較して大差ない組織像を呈しており、特に著変は認められなかった。

(2) 透過型電子顕微鏡による気管・気管支上皮、肺胞の所見

光顕組織と同様に、気管の上皮には線毛細胞と粘液細胞が分布し、気管支より末梢にかけては線毛細胞とクララ細胞が観察された。

線毛細胞は管腔側表面に多数の線毛と微絨毛を有し、細胞質内にミトコンドリアや粗面小胞体がみられたが、粘液細胞に比してその量は少なく細胞が淡明にみえた。

一方、粘液細胞は細胞の電子密度が高く、粗面小胞体やゴルジ装置がよく発達しておりさらに分泌粘液顆粒を含んでいた。

また、クララ細胞は管腔側表面は円滑で、細胞質内には発達した滑面小胞体とゴルジ装置、基質の豊富な類円形のミトコンドリアがみられ、遊離縁近くに分泌顆粒が観察された。

肺胞では、肺胞表面を覆う扁平肺胞上皮細胞や細胞質内に類円形の封入体を有する大肺胞細胞等がみられた。

気管・気管支上皮、肺胞において、コントロール群と曝露群はともに同様の所見を呈し両者の間で形態学的な差はみられなかった。

(気管支上皮の透過電顕像：写真 11-12)

5. まとめ

ホルムアルデヒドの吸入毒性に関する病理組織学的な報告は、ラットを用いたものが多い¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。

William ら⁶⁾は、ラットとマウスにおいてホルムアルデヒドの長期吸入曝露を行いその組織学的変化について検討しているが、ホルムアルデヒド曝露に対する感受性は動物差があり、マウスよりもラットの方が低い濃度で変化が出現したと報告している。

また Kamata ら²⁾は、ラットにホルムアルデヒドを 0.3, 2, 15ppm の濃度で、28 ヶ月長期吸入曝露を行い組織学的変化の出現について検討している。この報告によると、鼻腔組織の変化として炎症細胞の浸潤、びらん、浮腫はコントロール群にも散髪してみられたが、非増殖性扁平上皮化生は鼻顎骨甲介の呼吸上皮を中心に曝露開始から 18 ヶ月以降に出現し、増殖性病変はどの濃度においても 12 ヶ月以内では観察されていない。なお鼻腔以外に変化は認められなかったとされている。これらの報告は、今回の我々の結果と一致するものである。

電顕的には亀井ら⁷⁾が、走査型電子顕微鏡を用いて気管組織の変化を観察している。ホルムアルデヒド(4ppm, 10ppm)を 1 時間単発ならびに 4 日間連続曝露した結果、低濃度単発曝露から線毛の配列にわずかな乱れがみられ、連続曝露においては線毛の配列は著しく乱れ、線毛の凝集・萎縮・屈折を伴って一部脱落していたとしている。また、粘液細胞では表面の均一な微小突起は粗になって表面は凹凸を示したと報告されている。

我々は今回、透過型電子顕微鏡を用いて気管・気管支上皮ならびに肺胞組織の観察をおこなったが、それらにみられた各細胞の細胞内小器官の量や形態には変化を認めなかった。

以上、今回の実験結果から 2000ppb 以下の濃度で 12 週間ホルムアルデヒドを吸入曝露してもマウスの気道(気管・肺)、その他主要臓器には病理組織学的な変化はみられないものと考えられた。

6. 参考文献

- 1) Ohtsuka R et al. Response of respiratory epithelium of BN and F344 rat to formaldehyde inhalation. *Exp Anim* 1997; 46(4):279-86
- 2) Kamata E et al. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rats. *J Toxicol Sci* 1997;22(3):239-54
- 3) Kamata E et al. Effect of formaldehyde vapor on the nasal cavity and lung of F-344 rats. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15(1):1-8
- 4) Roemer E et al. Cell proliferation in the respiratory tract of the rat after acute inhalation of formaldehyde or acrolin. *J Appl Toxicol* 1993;13(2)103-7
- 5) Dallas CE et al. Cytogenetic analysis of pulmonary lavage and bone marrow cells of rats after repeated formaldehyde. *JAppl Toxicol* 1992;12(3):199-203
- 6) William D.Kerns et al. Carcinogenicity of Formaldehyde in Rats Mice after Long-Term inhalation Exposure. *Cancer Research* 1983;43:4382-4392
- 7) 亀井英夫他. ホルムアルデヒドの気管組織に対する作用の毒性学的研究. *衛生化学* 1981,27(6)356-362

7. Abstract

Histopathological changes of the respiratory systems after repeated formaldehyde exposure in mice

**Fusae Sato , Makoto Kikuchi , Naoki Kunugita , Keniichi Arashidani
(School of Health Sciences , University of Occupational and Environmental Health ,
Japan)**

To study the effect of repeated formaldehyde exposure on respiratory systems , histopathological exchange of the lung and trachea has been observed in mice. After the end of the exposure , formaldehyde exposure did not show any adverse effects on morphology of the lung and trachea under light microscope and electron microscope. There were also no significant exchanges in the lever , kidney , spleen , thymus , and intestine. There results indicated that the repeated formaldehyde exposure at the dose of 2000ppb did not show any adverse effects on morphology.

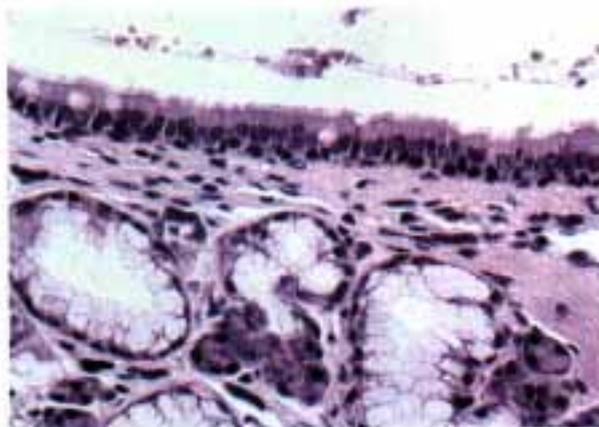
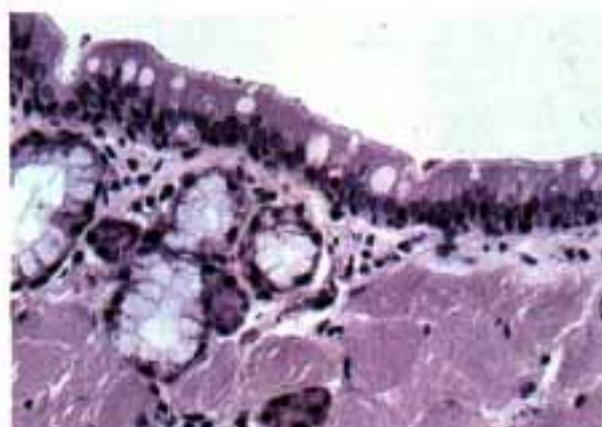


写真1. 対照群 (A: 0ppb).

写真2. 曝露群 (A: 2000ppb).

上部気管上皮, HE染色, 40 × 2.5

内腔側は多列線毛円柱上皮細胞で覆われ、所々に細胞質内に空胞を有する杯細胞が混在して観察される。対照群と曝露群に差はみられない。

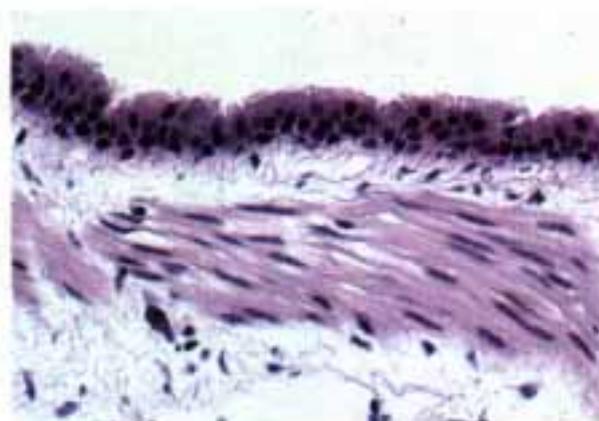


写真3. 対照群 (A: 0ppb).

写真4. 曝露群 (A: 2000ppb).

下部気管上皮, HE染色, 40 × 2.5

多列線毛円柱上皮細胞に少数のクララ細胞が混在して観察される。対照群と曝露群に差はみられない。

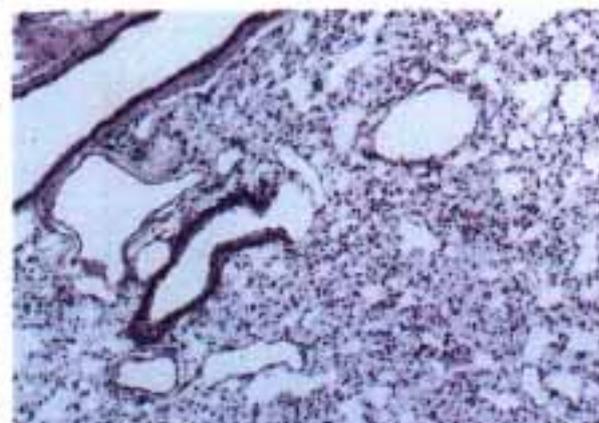


写真5. 対照群 (A: 0ppb).

写真6. 曝露群 (A: 2000ppb).

肺, HE染色, 10 × 2.5

主としてクララ細胞が被覆する末梢気管支と肺泡構造が観察される。対照群と曝露群に差はみられない。

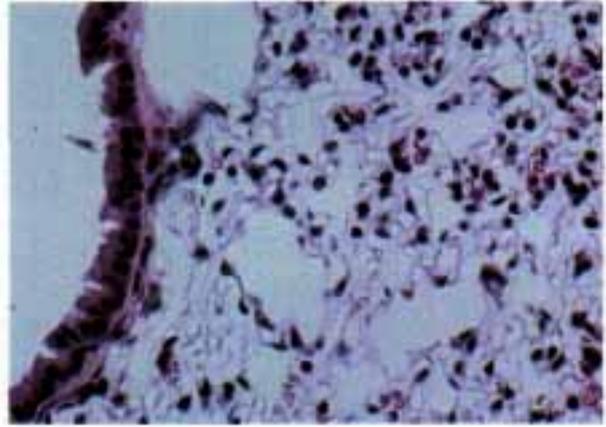
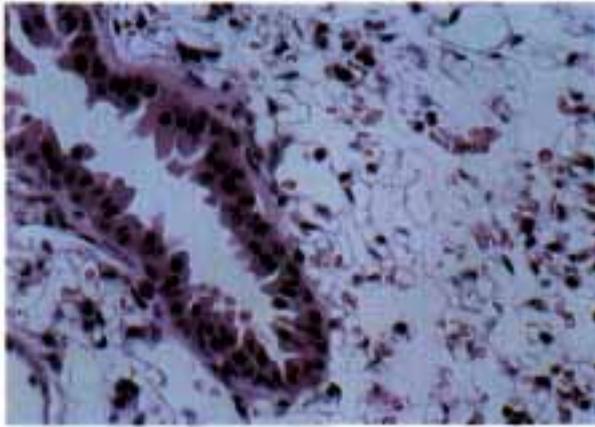


写真7. 対照群 (A : 0ppb).
肺. HE 染色. 40 × 2.5

写真8. 曝露群 (A : 2000ppb).

対照群と曝露群において、末梢気管支と肺胞構造に差は見られない。

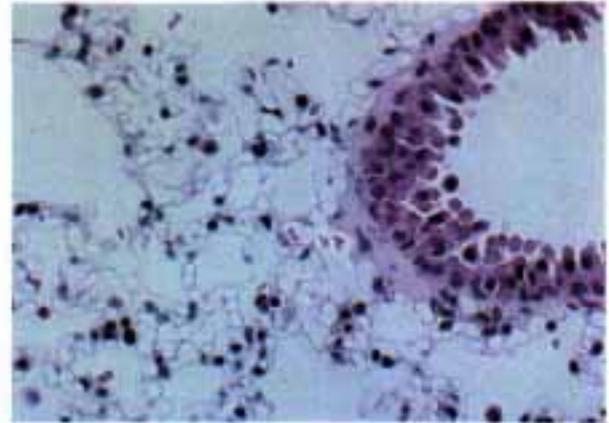
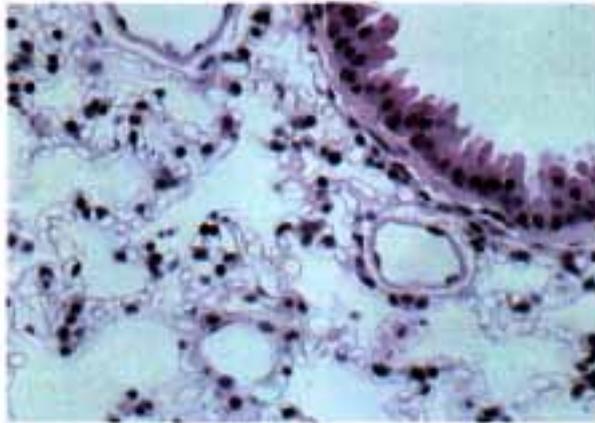


写真9. 対照群 (B : 0ppb).
肺. HE 染色. 40 × 2.5

写真10. 曝露群 (B : 2000ppb).

対照群と曝露群において、末梢気管支と肺胞構造に差は見られない。

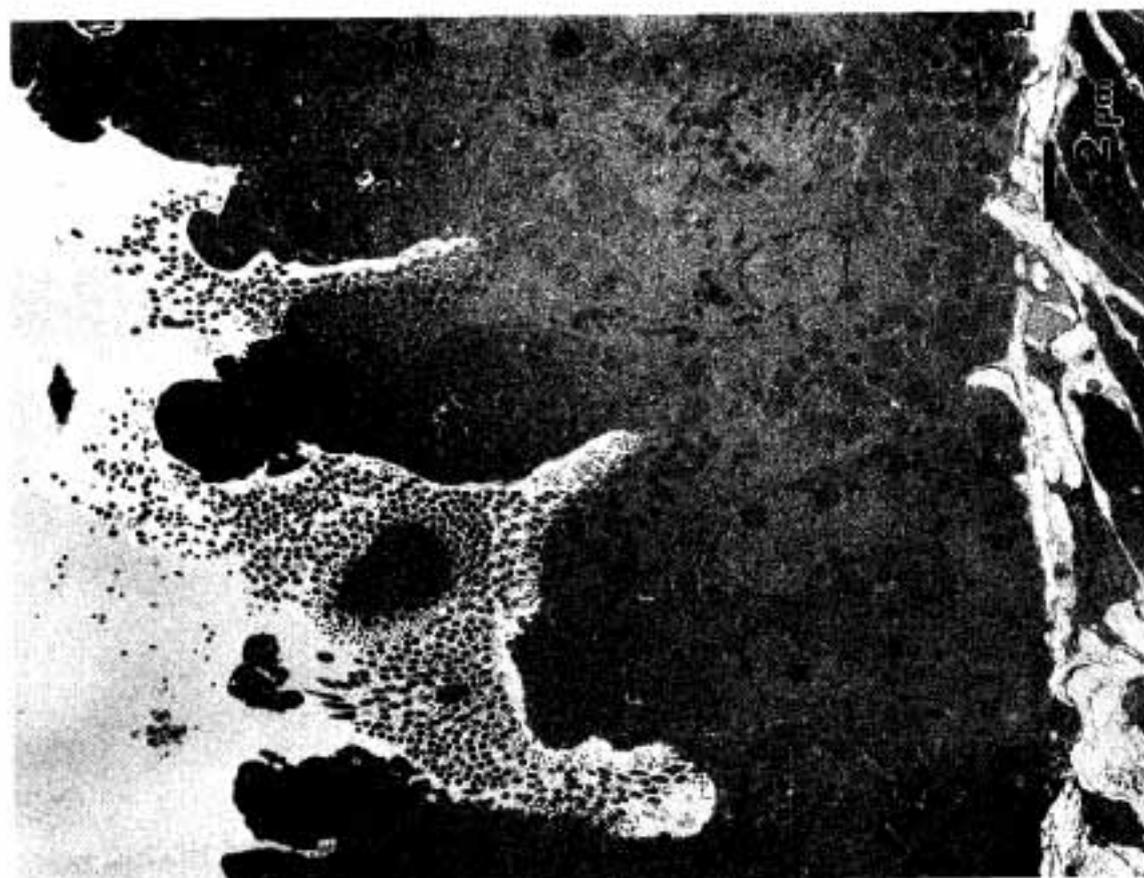


写真 11. 対照群 (A: 0ppb).

気管支, 透過型電子顕微鏡像.

上皮内に線毛・微絨毛を有する線毛細胞 (☆) とクララ細胞 (★) が混在してみられる。

対照群と曝露群で線毛や細胞内小器官の分布・形態に差はみられない。

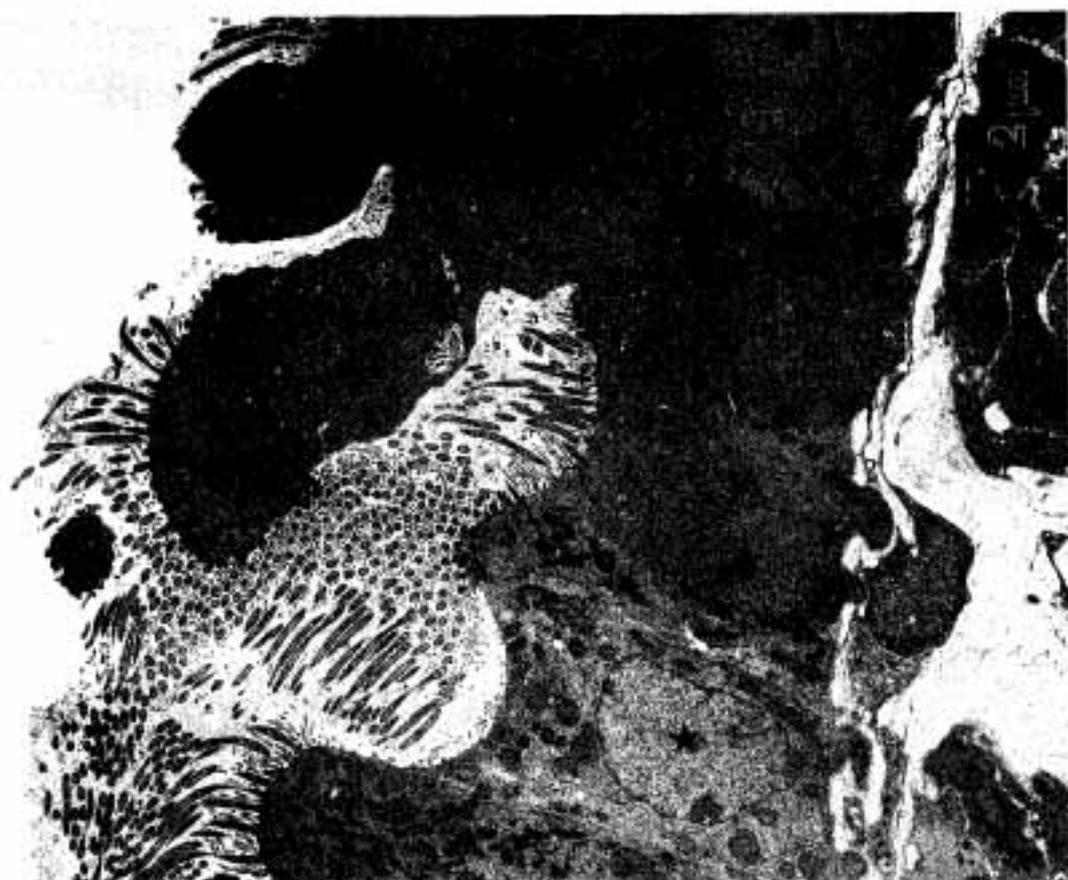


写真 12. 曝露群 (A: 2000ppb).

3. 低濃度長期曝露の行動毒性への影響についての検討

3. 低濃度長期曝露の行動毒性への影響についての検討

研究協力者：櫻田 尚樹（産業医科大学・産業保健学部・保健情報科学）

笛田由紀子（産業医科大学・産業保健学部・第一生体情報学）

嵐谷 奎一（産業医科大学・産業保健学部・第二環境管理学）

1. 研究要旨

マウスを用いて低濃度長期ホルムアルデヒド曝露による行動毒性への影響を、アンビュロメーターを用いて自発の移所運動活性の評価と、中枢刺激薬に対する感受性亢進の有無の点から観察した。その結果、2000ppb 群においてのみコントロール群より有意に高い自発の移所運動活性を認めた。しかし中枢刺激薬として anti-depressant の bupropion を投与した場合においてはいずれの群も同様に運動活性の増加を誘発しホルムアルデヒド曝露による感受性亢進は観察されなかった。また、曝露途中から高濃度曝露群で観察されはじめたくしゃみ様行動について評価した。その結果、ホルムアルデヒド曝露濃度依存的にくしゃみ回数の増加が認められたが、卵白アルブミン感作やパラホルムアルデヒドによる高濃度前感作の影響は認められなかった。

2. 研究目的

MCSの動物モデルとして行動毒性モデルが検索手段のひとつとして検討されている。ここでは、アンビュロメーターを用いて、曝露期間中の自発運動活性の一種である移所運動活性の変化と3ヶ月曝露終了時の中枢神経刺激薬に対する感受性亢進の有無について検討し、ホルムアルデヒド長期低濃度曝露の行動毒性への影響について検討した。さらに曝露途中から観察され始めてくしゃみ様行動の定量化を行い、MCSに関する指標としての可能性について検討した。

3. 研究方法

(1) 移所運動活性の測定

マウス（一群10匹）へ曝露開始1ヶ月、2ヶ月の時点で無刺激の自発運動活性を、3ヶ月終了時点において中枢刺激薬として anti-depressant の bupropion hydrochloride (10mg/kg) の皮下投与を行い移所運動活性を、それぞれ群大式アンビュロメーターを用いて測定した。3ヶ月終了時点の測定においては、ルームコントロールとして SPF 環境下で飼育したマウスについても同様に検討を行った。なお、測定は明期の午前10時頃から午後4時頃までの時間に行った。アンビュロメーターはマウスを入れるバケツ型の容器の底の中心に釘を立て、中のマウスが移動することでバケツが傾くのをマイクロス

イチで検知して数値化する簡単な構造で、動物の自発運動活性のうち移所運動活性を評価する機器である。

(2) くしゃみの評価

前述のように曝露中にくしゃみ様の行動が特に高濃度曝露群で観察されたので、3ヶ月曝露終了時点で定量的に評価した。すなわち、移所運動活性同様に明期に、それぞれのマウスをアクリルボックスにいれ、目視でそれぞれ15分ずつ行動とくしゃみ様の発声を聞きながら観察した。

(3)

統計解析は一元配置分散分析により群間の相違の有無を検定した後、有意差を認める場合は、Dunnett法により0ppbコントロール群に対する多重比較検定を行った。

4. 研究結果

(1) 移所運動活性

図1に曝露一ヶ月時点における移所運動活性の経時変化を示す。一般にマウスは測定器にセットされた時点で環境変化に順応するために探索行動をとり運動活性は一時的に高まるが一時間程度で落ち着いてくる。図1に示すようにこの順応反応は一ヶ月の時点ではいずれの濃度群においても相違は認めなかった。図2には最初の一時間のカウント合計を示しているが、これも相違は認めなかった。

図3には曝露二ヶ月時点での移所運動活性の経時変化を示す。この時点では、2000ppb群において、機器に入れたときの探索行動が他の群より高値を示しその後も一時間にわたって高値のまま推移した。したがって図4に示すように最初の一時間の合計カウントは、分散分析の結果、群間において差違を認め、2000ppbだけがコントロール群より有意に高いカウント数を示した。図5に3ヶ月曝露終了時点での移所運動活性の変化を示す。今回はマウスを測定機器に入れて最初30分間の順応時間をおいた後に、bupropion (10mg/kg) を皮下投与し引き続き一時間の行動量の変化を観察した。その結果、最初の30分間の順応期間中の自発運動活性は先の2ヶ月時点と同様に2000ppb群において高い値を示した。bupropion刺激後はいずれの群も運動量の増加を認めたが、その経時変化はいずれの群でも同様であった。図6、7にそれぞれ順応時間中の30分間のカウント合計とbupropion刺激後一時間のカウント合計をそれぞれ示しているが、いずれも群間において相違を認め多重比較検定の結果、2000ppb群のみが0ppbコントロール群より高値を示した。またルームコントロールにおいたマウスは0ppbコントロール群とほぼ同様の反応を示しとくに相違を認めなかった。

(2) くしゃみの回数

曝露終了時点でのくしゃみの回数は図8に示すように、曝露濃度の増加にしたがって

増加する傾向を認め、多重比較検定の結果、2000ppb 群のみが 0ppb コントロール群より高値を示した。実験にはチャンバー内におけるホルムアルデヒド吸入曝露前にパラホルムアルデヒド溶液 20mg/kg を1回腹腔内投与したB群(PFA+)や免疫学的検索のために卵白アルブミンで免疫した群(OVA+)を設けているが、図9に示すようにこれらの処置だけではくしゃみを誘導することはなく、またホルムアルデヒドチャンバー内曝露によって誘発されるくしゃみ回数に影響を及ぼさなかった。すなわちくしゃみの回数はホルムアルデヒドの曝露濃度により依存して増加した。

5. 考察

移所運動活性の測定において、まず3ヶ月曝露終了時点での観察より実験曝露群の0ppb コントロールと特定病原体除去 (specific pathogen free ; SPF) 環境下で飼育したルームコントロールに有意な反応の相違を認めなかったことより、今回のチャンバーによる3ヶ月長期曝露はマウスの飼育環境に非特異的なストレスを加えるものでなかったことが確認された。

MCSの動物モデルとして行動的増感現象(behavioral sensitization)の可能性が示唆され、平面上での運動活性の指標として移所運動活性の変動などが報告されている。今回アンビュロメーターにて曝露途中の2ヶ月から2000ppb群においてのみ自発の移所運動活性の増加を観察した。また中枢神経系刺激薬として bupropion を投与した結果いずれの群でも移所運動活性の増加は観察されたが、その増加の傾向はいずれの群においても同様であった。次に述べるくしゃみの変化や、他項で述べる中枢神経の反応の変化とくしゃみの関連などを考慮すると、低濃度では反応の変化が全く認められず2000ppbだけで観察された移所運動活性の増加をMCS発症による変化としてとらえるかについては慎重な検討を要すると思われる。この系の反応は個体差も非常に大きく、今後匹数を増やすとともに同一個体による種々のマーカーの検索の連携を行い再検討を行う必要があると思われる。

くしゃみはヒトのアレルギー性鼻炎でも典型的に認められる症状のひとつであり鼻過敏性を示すものである。今回、卵白アルブミン(OVA)の腹腔内投与による全身感作やB群に示したパラホルムアルデヒド 20mg/kg 1回腹腔内投与を行っていないチャンバー内低濃度ホルムアルデヒド曝露単独でも図9に示すような濃度依存的なくしゃみの増加を観察した。このことはホルムアルデヒド長期吸入曝露がきわめて低濃度から鼻の過敏性を亢進させたものと考えられる。しかしながらこのくしゃみはOVA全身感作(OVA+)やパラホルムアルデヒド感作(PFA+)による影響を受けなかった。前述の中枢神経機能の解析においてもくしゃみを有するマウスにおいては特異的な変化を有する可能性を示唆されており、この反応がMCSのモデルとなりうるのか今後匹数を増加し再検討を行う、加えて点鼻による鼻粘膜への局所感作とこれらの症状の関連を行うなどして検討を重ねていく必要があると思われる。

6. Abstract

Behavioral changes after repeated formaldehyde exposure in mice

Naoki Kunugita, Yukiko Fueta, Keiichi Arashidani

(School of Health Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan.)

Investigators reported that rodents sensitized to some chemicals demonstrate an augmentation in behavioral activity in response to a subsequent challenge of psychostimulants in MCS models. In this experiment, the first behavioral endpoint examined was a spontaneous activity after repeated formaldehyde exposure in mice. The second behavioral response examined was cross-sensitivity to anti-depressant-induced activity after formaldehyde exposure in mice. Spontaneous locomotion activity in the groups under the doses of 400ppb was not altered during the exposure period. In the group of the 2000ppb, spontaneous locomotion activity increased after two months or later. In the second observation, all groups demonstrated a significantly higher response to administration of bupropion (10mg/kg i.p.) as anti-depressant. However, bupropion did not show differences in their behavioral activity between the control and the exposure groups. These results showed that formaldehyde exposure did not induce chemical-sensitization under this condition.

We also observed that frequency of sneeze in each animal increased dose-dependently, and recognized possible relationship between the frequency of sneeze and the neuronal information processing described previously in this report. It is necessary to examine further relationships between the sneeze and other phenomena.

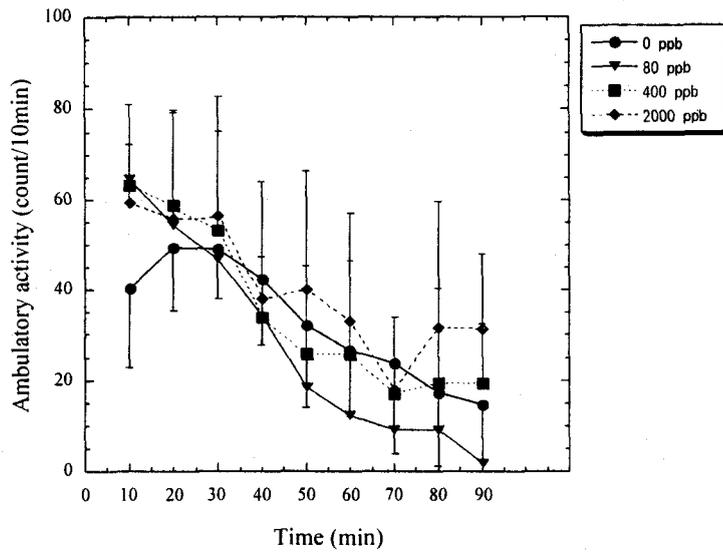


図 1 曝露一ヶ月後における自発運動量

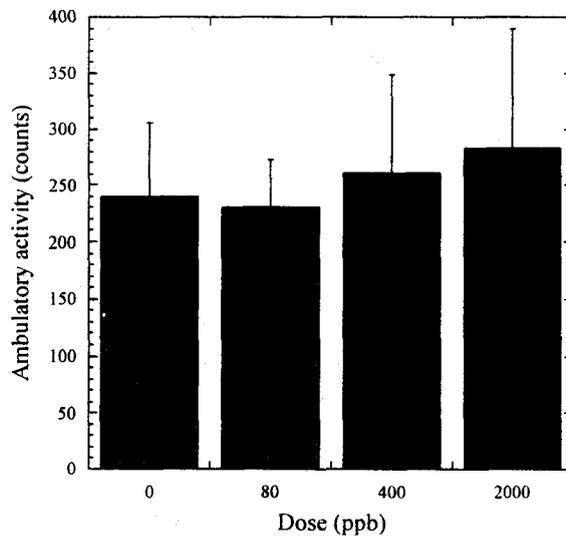


図 2 最初の60分間のカウント合計(曝露1ヶ月)

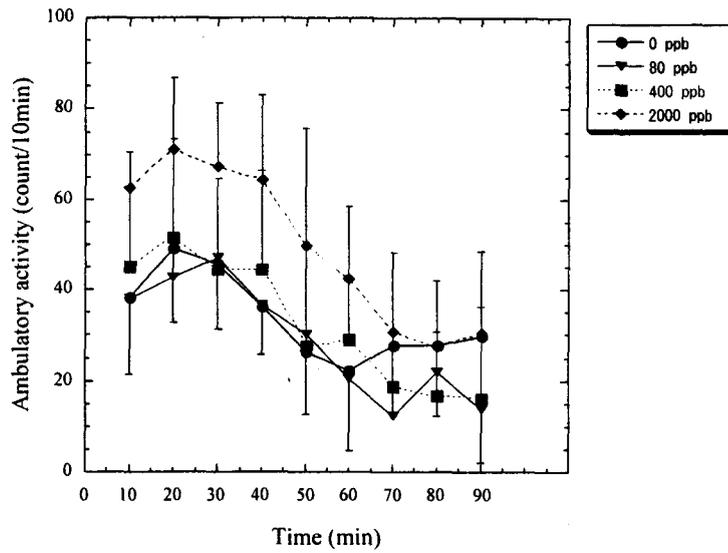


図 3 曝露二ヶ月後における自発運動量

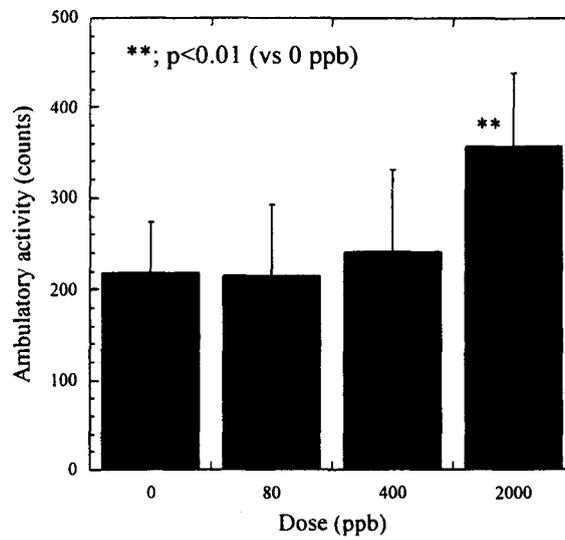


図 4 最初の60分間のカウント合計(曝露2ヶ月)

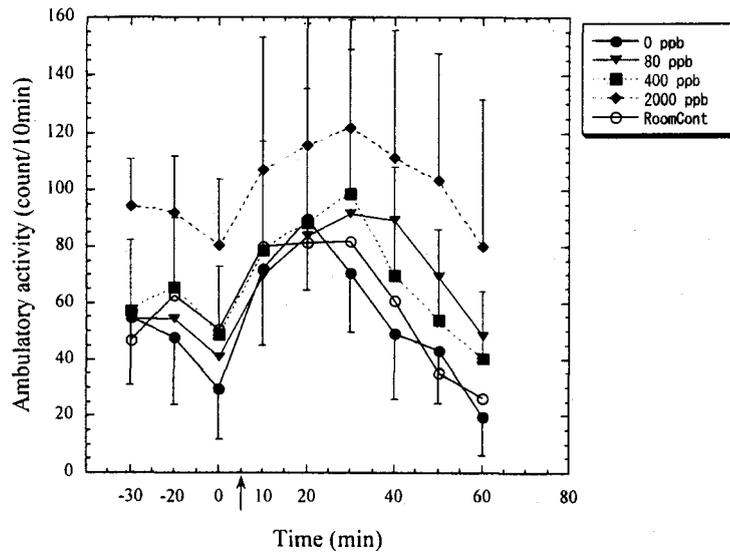


図 5 曝露三ヶ月終了時における行動解析
↑ bupropion (10mg/kg) 投与

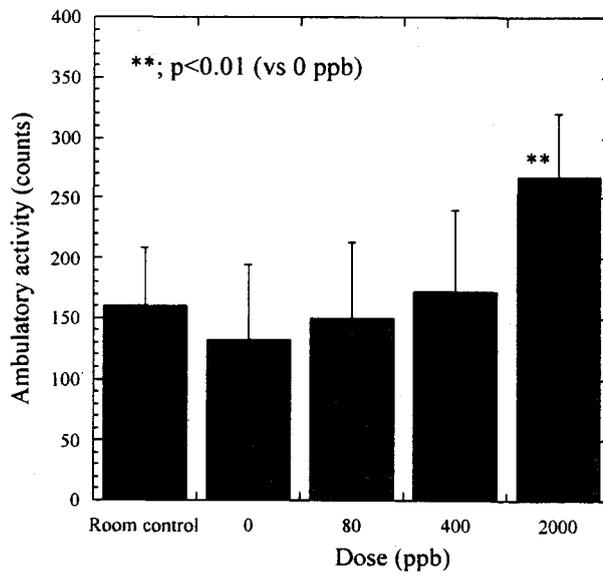
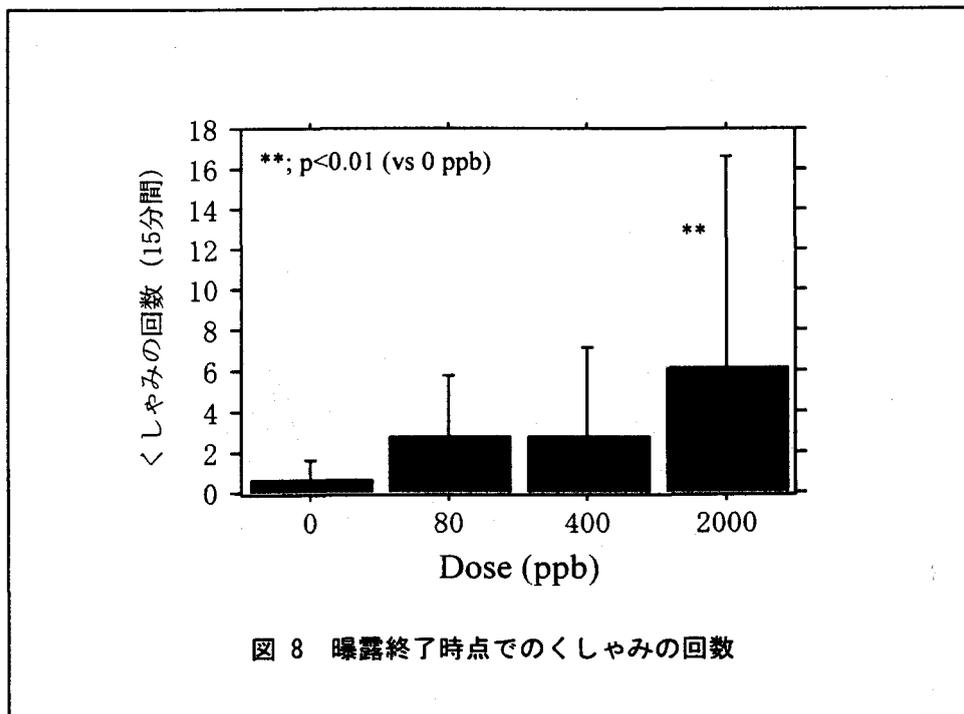
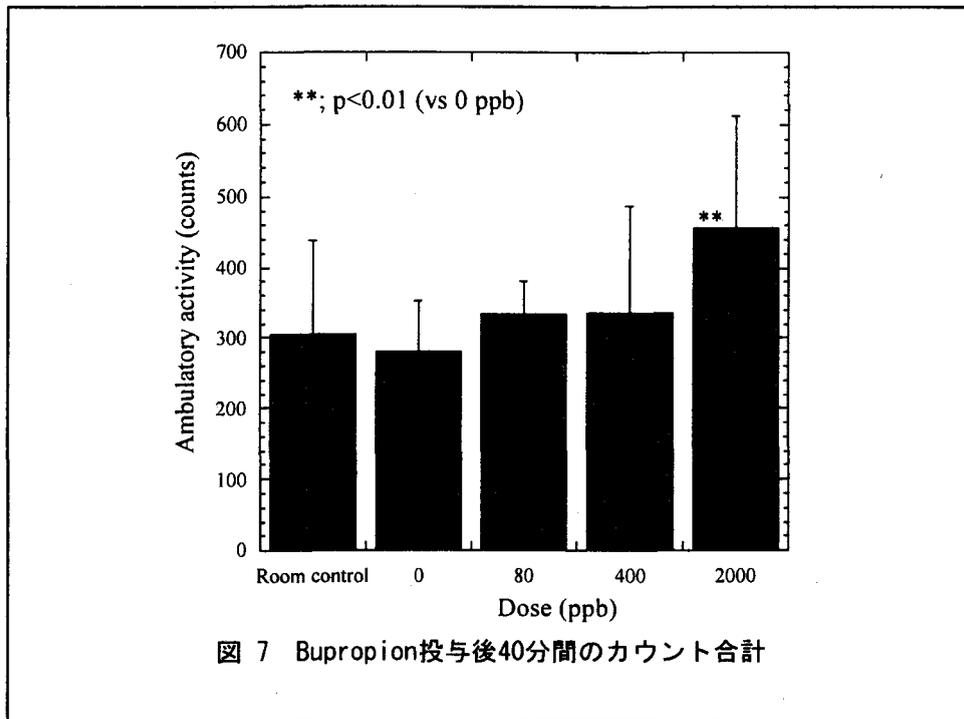


図 6 Bupropion投与前30分間のカウント合計



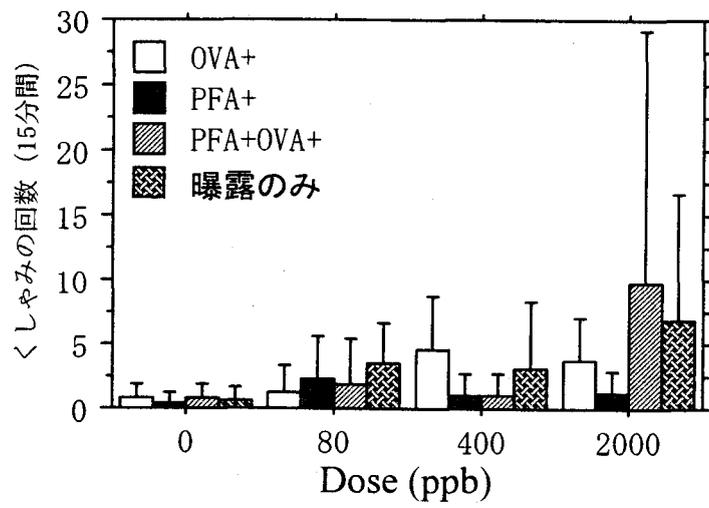


図 9 曝露終了時点でのくしゃみの回数2

4. 血液生化学検査と生物学的マーカー

4. 血液生化学検査と生物学的マーカー

研究協力者： 櫻田尚樹（産業医科大学・産業保健学部・保健情報科学）
嵐谷奎一（産業医科大学・産業保健学部・第二環境管理学）
石田尾徹（産業医科大学・産業保健学部・第一環境管理学）
保利 一（産業医科大学・産業保健学部・第一環境管理学）

1. 研究要旨

ホルムアルデヒド長期曝露による生体影響評価として、一般血液生化学検査および生物学的マーカーとして曝露マーカーである尿中代謝物測定と細胞遺伝学的マーカーのひとつである赤血球の小核発現頻度について検討した。さらに、別項(課題1-2)で述べられている視床下部・下垂体系のホルモン産生に関する研究に関連して血漿中コルチゾル濃度などを測定した。その結果、2000ppb、3ヶ月曝露を行っても、血液生化学検査としてGOT(AST), GPT(ALT), LDH, CPKに有意な変化は認めなかった。また網状赤血球頻度および網状赤血球の小核発現頻度も影響を受けなかった。ホルムアルデヒドの尿中代謝物である蟻酸の測定に関しては、今回は曝露濃度が低く十分に測定できなかった。また、血漿中のコルチゾル濃度は曝露群で増加する傾向が観察されたが、個体数を含め再検討を要すると思われた。

2. 研究目的

ホルムアルデヒド長期曝露による影響を評価するひとつの指標として、一般血液生化学検査と各種生物学的マーカーについて検討した。生物学的マーカーとしては、曝露指標としてホルムアルデヒドの尿中代謝物である蟻酸の測定、細胞遺伝学的マーカーのひとつである赤血球の小核発現頻度を測定した。また、最近MCSの動物実験モデルにおいて中枢神経系パスウェイの何らかのsensitizationの関連ととらえ、血漿中コルチゾル濃度の増加が報告(Sorg et al., 2001)されているが、本実験でも同様の現象が確認されるか検討した。

3. 研究方法

3-1) 血液生化学検査

各群マウスを屠殺解剖時に、心腔よりヘパリン採血した後、遠心分離して得られた血漿についてGOT(AST), GPT(ALT), LDH, CPKについて測定した。

3-2) 網状赤血球頻度と赤血球小核頻度

各群マウスを屠殺解剖時に、心腔よりヘパリン採血し、Dertinger et. al. の報告に従い測定した。すなわち-70℃メタノールで赤血球を急速固定し、その後 FITC 標識抗トランスフェリンレセプター抗体 (抗 CD71 抗体) とヨウ化プロピジウム (PI) 液で網状赤血球中の小核を染色しフローサイトメーター FACS で解析した。末梢血赤血球のうち網状赤血球はトランスフェリンレセプターを発現しており、骨髄より末梢血に成熟する段階で脱核する赤血球のうち小核を保有するものを PI で染色することにより FACS を用いて評価した。また成熟赤血球中の小核頻度はトランスフェリンレセプターを発現しない赤血球を対象に同様に解析を行った。

3-3) ホルムアルデヒド尿中代謝物の蟻酸の測定

ホルムアルデヒドの代表的な尿中代謝物である蟻酸の量を測定するため、代謝チャンバーにて、尿を採取した。採取した尿中蟻酸の分析法は、尿に硫酸ジメチルを加えて蟻酸を蟻酸メチルとし、加温後直ちにヘッドスペースの空気をガスタイトシリンジに採り、ガスクロマトグラフ質量分析計で測定した。

3-4) 血漿中の ACTH, コルチゾル濃度の測定

心臓採血して得られた血漿について、RIA による定法で ACTH およびコルチゾル濃度を測定した。

3-5) 統計解析は一元配置分散分析により群間の相違の有無を検定した後、有意差を認める場合は、Dunnett 法により 0ppb コントロール群に対する多重比較検定を行った。

4. 研究結果

4-1) 血液生化学検査

血液生化学検査の結果は、図 1-4 にそれぞれ示すように GOT (AST), GPT (ALT), LDH, CPK いずれも、3ヶ月曝露によっても各群に有意な変化は認めなかった。

4-2) 赤血球頻度と赤血球小核頻度

網状赤血球頻度は、図 5 に示すように 0ppb から 2000ppb の曝露 3ヶ月間でいずれの群においても、群間に有意な相違は認めなかった。また小核試験においても、網状赤血球中の小核頻度は図 6 に示すようにいずれの群でも 0.3%前後で変化を認めなかった。赤血球の小核頻度については一元配置分散分析の結果、図 7 に示すように群間に相違を認めたが、いずれの群も 0ppb コントロール群とに有意差を認めなかった。

4-3) ホルムアルデヒド尿中代謝物の蟻酸の測定

今回の方法では、曝露濃度も低く、また蟻酸のピークが十分に分離できなかったため測定ができなかった。今後さらに測定法について検討を加える必要があると考えられた。

4-4) 血漿中の ACTH, コルチゾル濃度の測定

コントロール群、80ppb 群、400ppb 群、2000ppb 群の、血漿中の ACTH 濃度はそれぞれ 10.52 ± 1.11 、 13.58 ± 5.01 、 10.80 ± 0.68 、 14.36 ± 5.15 (pg/ml)、コルチゾル濃度はそれぞれ 2.88 ± 0.47 、 5.59 ± 1.31 、 4.08 ± 1.14 、 4.11 ± 1.26 (μ g/dl)であった。ACTH 濃度は各群において曝露による有意な変化を認めなかったが、コルチゾル濃度は曝露群で増加する傾向を認め、特に 80ppb 群で高値を示した。ただいずれの群も今回は個体数が少なく統計的に十分検討を加えられるサンプル数でないため、今後さらに検討を要すると考えられた。

5. 考察

5-1) 血液生化学検査

肝臓における代謝酵素を中心に血液生化学検査の相違を検討したが、全く変化を認めなかった。このことは今回の実験系で用いた 3 ヶ月という長期間曝露においてもホルムアルデヒド 2000ppb までの濃度では、少なくとも従来の中毒学的影響を及ぼすほどの曝露で無いことが示唆された。

5-2) 網状赤血球頻度と赤血球小核頻度

網状赤血球頻度は、造血機能の指標として何らかの骨髄抑制等が見られる場合、早期から低下が認められる。今回の曝露では有意な変化は認めず、ホルムアルデヒド 2000ppb の吸入曝露 3 ヶ月までの影響としては、造血抑制などへの影響は全くないことが確認された。

ホルムアルデヒドは、鼻腔、副鼻腔、咽喉頭、肺の腫瘍発生などが報告され、ラットを用いた動物実験でも扁平上皮癌の発生などが報告され IARC (国際がん研究機関) の評価で 2A (人に対して恐らく発癌性がある) に分類されている。今回、生物学的マーカーのうち早期影響マーカーとして細胞遺伝学的マーカーのひとつである赤血球の小核発現頻度について検討した。網状赤血球の小核発現頻度はその分化過程から過去 24 から 48 時間程度の曝露の反映を、また赤血球における小核発現頻度はその寿命からもっと長期的な曝露の影響を評価していることになる。今回の結果から網状赤血球における小核頻度には全く相違は認めず、また成熟赤血球中の小核頻度においては群間で相違が観察されたが、量・反応関係が認められないこと、また 2000ppb においてもコントロール群と有意な相違がないことから、いずれにしても 2000ppb の 3 ヶ月間の吸入曝露では有意な影響は及ぼさないと考えられる。

5-3) 血漿中の ACTH, コルチゾル濃度の測定

目的にも前述したように、最近低濃度ホルムアルデヒド反復曝露が視床下部・下垂体・副腎皮質系の過敏状態を誘導しコルチゾル濃度の増加を引き起こすことが報告されている(Sorg et al., 2001)。また本実験系においても別項(課題 1-2)に述べているようにホルムアルデヒドによるこのパスウェイの修飾が示唆されている。今回得られた結果はこれらの結果と符合するところであり非常に興味あるものである。しかしながら、結果の項にも述べたように、サンプル数が少ないためその解釈には慎重を要すると考えられる。今後、再実験を実施して検討を重ねていきたい。

6. 結論

ホルムアルデヒド 2000ppb の 3 ヶ月間の吸入曝露は、一般生化学検査、造血機能および変異原性試験の一種である赤血球小核試験に対して全く影響を及ぼさなかった。しかしながら、視床下部・下垂体・副腎皮質系のホルモン産生を修飾する可能性が示唆され今後の慎重な検討が必要と考えられた。

7. 参考文献

Dertinger SD, Torous DK, Tometsko KR., Simple and reliable enumeration of micronucleated reticulocytes with a single-laser flow cytometer.
Mutat Res. 1996;371(3-4):283-292.

Sorg BA, Bailie TM, Tschirgi ML, Li N, Wu WR., Exposure to repeated low-level formaldehyde in rats increases basal corticosterone levels and enhances the corticosterone response to subsequent formaldehyde.
Brain Res. 2001 ;898(2):314-20.

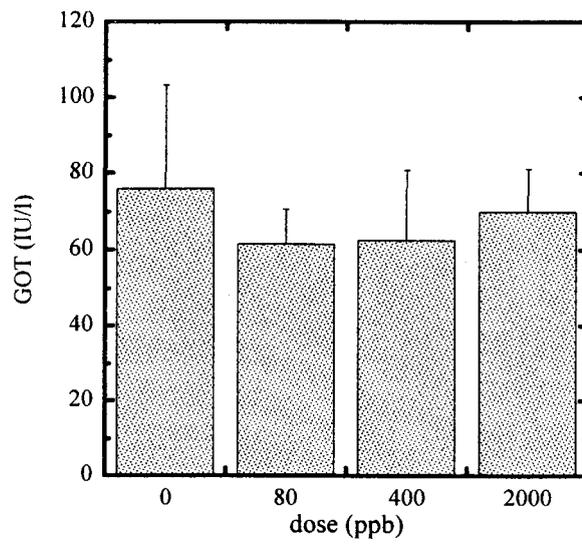


図 1 3ヶ月曝露後の各群のGOT (AST)

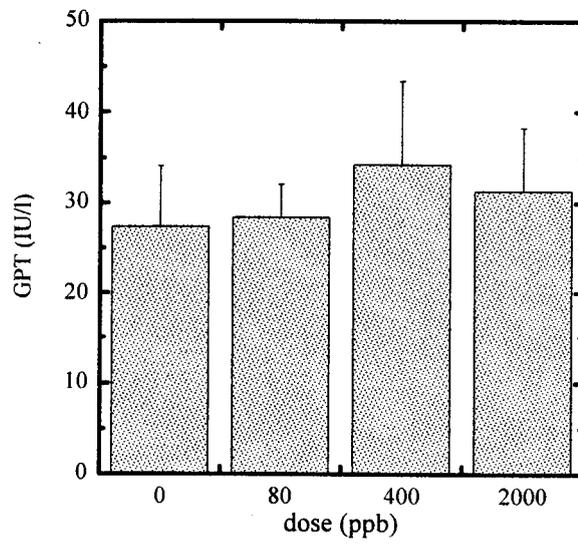


図 2 3ヶ月曝露後の各群のGPT (ALT)

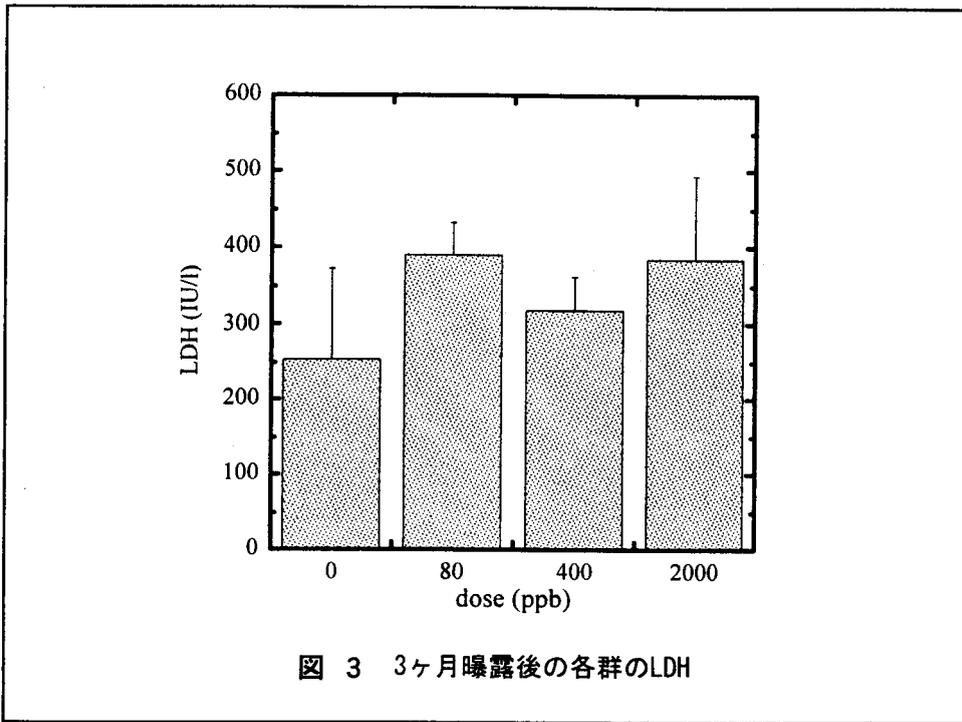


図 3 3ヶ月曝露後の各群のLDH

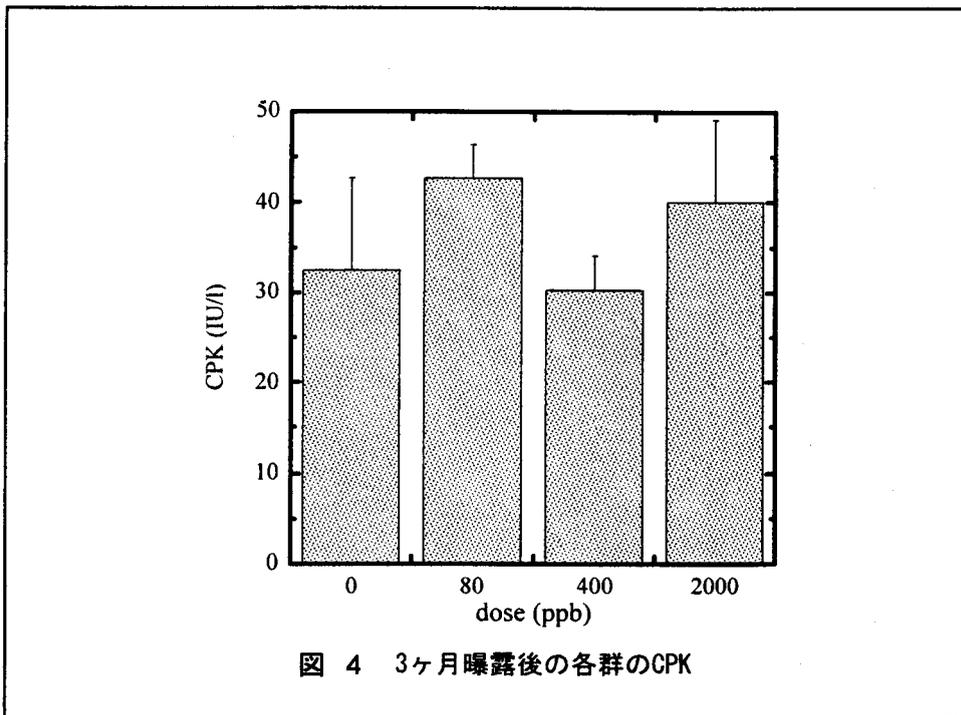


図 4 3ヶ月曝露後の各群のCPK

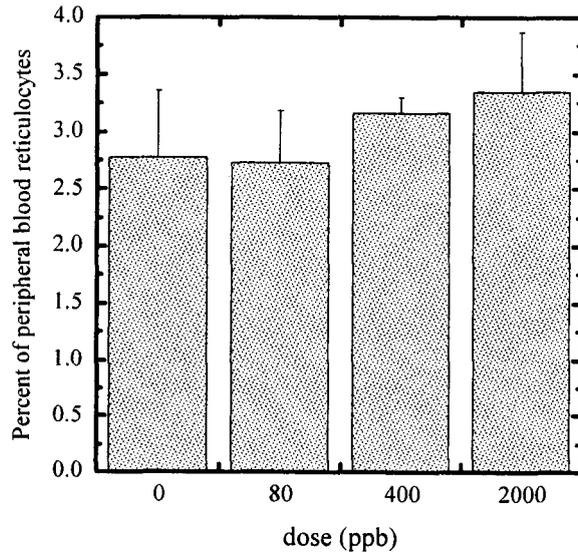


図 5 末梢血中網状赤血球の頻度

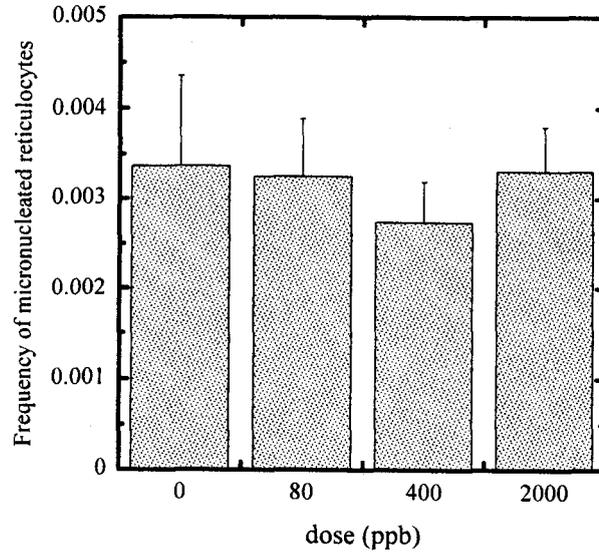


図 6 網状赤血球中の小核頻度

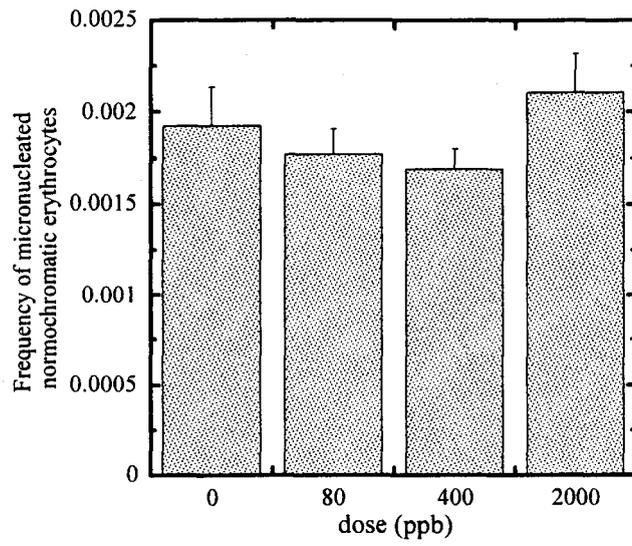


図 7 赤血球中の小核頻度