

平成13年度

本態性多種化学物質過敏状態の調査研究

研究報告書

平成14年3月

財団法人 日本公衆衛生協会

総 目 次

A . 目 的	-----	1
B . 検討会委員	-----	1
C . 調査研究	-----	3
第 1 章 二重盲検法による微量化学物質曝露試験	-----	3
第 2 章 マウスを用いた動物モデルに関する研究	-----	313

本態性多種化学物質過敏状態の調査研究

A. 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12年度に実施した二重盲検法のパイロットスタディを踏まえ、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よって誘発されるか否かを検証した。

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」を昨年度に引き続き実施することで、メカニズムの解明を図ることを目的とした。

B. 検討会委員（順不同 敬称略）

座長 大井 玄	独立行政法人国立環境研究所顧問、東京大学名誉教授
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	独立行政法人産業医学総合研究所理事長、東京大学名誉教授
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	独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域生態防御研究室長
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客員部長
遠乗 秀樹	北里大学医学部衛生学公衆衛生学助手
嵐谷 奎一	産業医科大学産業保健学部教授

C . 調査研究

第 1 章 二重盲検法による微量化学物質曝露試験

目 次

概要	7
1 . 目的	9
2 . 検査手順、および検査対象患者	9
(1) 施設	9
(2) 検査期間	9
(3) 対象	9
(4) 負荷ガス条件	10
(5) 検査実施手順	10
(6) 患者病歴	11
1) 症例 1	11
2) 症例 2	13
3) 症例 3	14
4) 症例 4	14
5) 症例 5	15
6) 症例 6	17
7) 症例 7	18
8) 症例 8	19
9) 症例 9	20
1 0) 症例 1 0	21
1 1) 症例 1 1	22
1 2) 症例 1 2	23
1 3) 症例 1 3	23
1 4) 症例 1 4	24
1 5) 症例 1 5	25
3 . 各検査方法、結果、およびまとめ	27
A . 自覚症状スコア	28
(1) 対象と解析方法	28
(2) 結果	28
(3) 統計解析のまとめ	33
B . バイタル所見、および呼吸機能検査	55
(1) 脈拍数	55
(2) 血圧	55

(3) 体温	55
(4) 経皮的動脈酸素 (S P O ₂)	55
(5) 呼吸機能検査	56
C . 瞳孔検査	63
(1) 単純な負荷前後比較 (t 検定)	63
(2) 群間比較	63
D . N I R O 検査結果	189
(1) 基線の動き	189
(2) ゆらぎのフーリエ解析	189
E . 症例ごとの検討	303
1) 症例 1	303
2) 症例 2	303
3) 症例 3	304
4) 症例 4	304
5) 症例 5	305
6) 症例 6	305
7) 症例 7	305
8) 症例 8	306
9) 症例 9	306
1 0) 症例 1 0	306
1 1) 症例 1 1	307
1 2) 症例 1 2	307
1 3) 症例 1 3	308
1 4) 症例 1 4	308
1 5) 症例 1 5	308
1 6) 小括	308
4 . 考察	310

概 要

本態性多種化学物質過敏状態患者 15 名に化学的清浄空間で極微量の 8ppb および 40ppb ホルムアルデヒド負荷試験を二重盲検法で行った。

負荷、直前直後の自覚症状を単純に比較すると、プラセボで悪化が 3 名、判定不能 2 名、ホルムアルデヒドで悪化が 10 名であった。しかし、前年度の報告 8 例と合わせると、プラセボで悪化が 23 名中 6 名、判定不能が 23 名中 3 名、ホルムアルデヒド負荷で悪化が 23 名中 14 名となった。しかし、負荷前後の自覚症状については意味付けできず、ホルムアルデヒド曝露との因果関係については現時点では判定を保留するのが適当と考えられた。

一般的なバイタル検査では、プラセボ、ホルムアルデヒドともに、負荷後に脈拍数の減少、血圧の低下が認められた。体温はプラセボ負荷では、負荷後低下を示す例が多かったが、ホルムアルデヒド特に 40ppb 負荷では低下を示す例が少なかった。現時点でこの解釈を行うことは不可能と考えられた。SPO2 では明らかな変動は認められなかった。

呼吸機能検査では多くの患者には末梢性の気道閉塞傾向が認められた。

瞳孔検査では単純な負荷、直前直後の比較では、ホルムアルデヒド負荷により自律神経機能に変動を示す傾向が認められた。さらに群間比較を行ったが、負荷前でも群間に有意差が出る例が多く、患者は日々状態が変動を示している可能性が伺われた。群間比較の意味を含めて今後の検討に待たざるを得なかった。

脳酸素飽和度の測定 (NIRO による) では、基線の変動は認められなかった。これはサンプリング時間を短く頻回にしたために、心臓機能を拾わなくなったためかと思われた。揺らぎの波形をフーリエ解析した結果では、特有の周波数領域にパワーの集中は認められず、各種の波形の混合物であることが判明した。一応の判定では、ホルムアルデヒド負荷により変動を生じる例が多いと思われた。しかし結論を出すためには今後数値化を試みて、客観性を高める必要があると考えられた。

以上、本態性多種化学物質過敏状態患者が、自律神経を含めて不安定な状態にある可能性が確認されたが、本態性多種化学物質過敏状態が微量化学物質負荷により症状の悪化が引き起こされるか、また確実な検査所見の変動が得られるかに関しては、さらなる検討が必要と考えられた。

1 . 目的

本報告書は、平成12年度に実施した二重盲検法での調査研究を踏まえ、さらに症例数を増やして、本病態が化学物質により誘発されるか否かを検証することを目的とする。

方法は平成12年度報告書と基本的には同様であり、本態性多種化学物質過敏状態患者に微量ガス負荷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・他覚的所見の変化を検討する。

2 . 検査手順、および検査対象患者

(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14年1月10日～平成14年3月29日とした。

(3) 対象

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15名(以下、本態性多種化学物質過敏状態患者という)とした。

*Cullen による本態性多種化学物質過敏状態の定義：急性大量、または慢性微量の化学物質負荷により過敏性を獲得すると、その後極めて微量な化学物質により不愉快な症状が出現する状態。

また、被検者の年齢は前年度と同様に20歳から40歳までとした。本態性多種化学物質過敏状態患者の診断は、上記施設所属医師が診断を下したのち、第三者の医師により、本態性多種化学物質過敏状態の診断基準に合致しているかどうかの判定を得て選択した。この第三者の医師としての診断は、今回も先回同様に呼吸器内科専門医に委任した。

また、精神疾患患者を除外するために、精神科専門医の診察を受けた。すなわち、研究開始時の患者、対照の選定にあたり、精神疾患の有無についての判定を行い、精神疾患を除外した。その詳細は前年度と同様である。

また、すべての被検者に、本微量ガス負荷試験の目的と方法を詳しく説明し、十分な informed consent を得た後にガス負荷試験を行った。ただし、ガス負荷試験は、体調の不良によっては、患者は任意にプログラムから離脱出来る事とした。

(4) 負荷ガス条件

負荷物質はホルムアルデヒドとした。負荷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	

このホルムアルデヒド設定濃度は、WHO 基準値 80ppb の 1/2 および 1/10 の濃度である。これらの物質負荷は 1 日 1 物質とした。負荷条件は、ガス負荷室入室後 5 分間安静、10 分間負荷、さらに 5 分間の観察とした。ガス負荷は、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。徐々にガス濃度を上げるために、この濃度では入室者がガス臭を感じることはない。負荷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。このガス負荷試験では、被検者、および診療および検査医師にはまったくガス濃度は知らされず、立会い医師のみがクジの内容を知り、ガス注入した。

また、ガス負荷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ガス負荷室のオゾン薫蒸を行い、壁材への負荷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 時間の換気時間を置くこととした。

(5) 検査実施手順

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。マスクング除去のために、入院第 1 日目はガス負荷検査を行わなかった。

入院第 1 日目

問診

一般全身検査

脈拍数

体温 鼓膜温度を測定 (テルモ耳式体温計 ミミッピ H テルモ株)

血圧

SPO2 測定 (Onyx Nonin 社 ミネアポリス 米国)

呼吸機能検査

胸部 X 線検査

一般眼科検査

神経眼科検査

電子瞳孔計検査

呼吸器内科専門医師による診断基準に該当するかの確認作業

自覚症状記入票の自己記入と実際の症状の一致性についての精神科医立会いでの調査

入院第 2 日目

一般全身検査

(脈拍、体温、血圧、SPO₂、打聴診を含む)

症状票記入

電子瞳孔検査

ブース検査

ブース検査中、右前頭部の酸化ヘモグロビンの相対的変動を近赤外線レーザー酸素濃度計 (Near Infrared Oxygen Monitor; NIRO と略, NIRO Monitor DU 浜松ホトニクス社) で測定した。詳細は後述する。

一般全身検査

(脈拍、体温、血圧、SPO₂)

症状票記入

自覚症状の記入票およびその解析方法は、項を改めて詳細に後記する。

電子瞳孔検査

問診、打聴診

病室に帰室

入院第 3 日目

第 2 日目と同じ

入院第 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

(脈拍、体温、血圧、SPO₂ 検査を含む)

症状票記入

(6) 患者病歴

1) 症例 1

30 歳女性

初診：平成 13 年 4 月 6 日

主訴：頭痛、めまい、呼吸困難、目の痛み、皮膚の乾燥感

現病歴：

平成 12 年 12 月に新築マンション購入。その後、徐々に疲れやすくなっていったが、カビの発生とともにさらに主訴が出現してきた。ねあせをかきやすい。咳が出やすくなった。精神的に不安定となり、切れやすくなった。落ち着きがなくなった。集中力が続かず、読み書きにも障害が出てきた。筋肉痛、目の刺

激感、動悸、息苦しくなりやすいといった症状が最近出現してきた。現在も自宅にいと症状の悪化が増大する。午前より午後に症状はひどくなる。皮膚もあれやすくなった。大量に鼻血も出るようになった。

排気ガス、タバコの煙、殺虫剤、シンナー、漂白剤、香水、ヘアースプレー、マニキュア、マニキュア除去剤、新車の悪臭にも反応して、症状は増悪する。そのために、ドライブにも行けなくなった。水道のカルキ臭にも嫌な感じがする。新しい家具にも反応する。コーヒー、チョコレートの臭いも嫌いになった。食事は普通に食べられる。しかし、食後にお腹が張り、顔がむくむようになってきた。

このようになってから、家事が十分出来なくなった。電車に乗ると、眼前が暗くなる。

頭痛薬の内服で、めまい、吐き気、汗が出るようになった。塗り薬や貼り薬で皮膚炎をすぐ起こすようになった。

配偶者および子供二人との人間関係はまったく問題ない。配偶者の職業は食堂自営業。以前はこのような症状はまったくなかった。

従来から、エビ、カニ、カキ、卵、イカ、刺身にアレルギー反応を示す。みかんにも反応する。花粉症は以前からある。喫煙歴なし。

職業：家庭主婦

既往歴：

5年前にアレルギー性鼻炎、アレルギー性気管支炎で加療したことがある。

家族歴：

配偶者も頭痛、疲労感が最近強く出てきている。

5歳の長男は腹痛、頭痛をしばしば訴え、鼻血、関節痛を訴えている。クレヨンで絵を書くと、疲れてしまい、頭も痛くなる。サインペンを使用すると、すぐ水様の鼻水が大量に垂れ出す。そのためにサインペンは使用不能である。

4歳の次男は、すぐ疲れた、お腹が痛いと言う。

検査所見：

下肢に発疹はないが、異常に乾燥している。

末梢血：MCV 高値 その他異常なし

一般生化学検査：異常なし

一般尿検査：異常なし

心電図：異常なし

神経眼科的検査

電子瞳孔計検査：異常なし

空間周波数特性検査：高周波域で感度低下

滑動性眼球追従運動検査：水平、垂直とも階段状波形出現

現在までの経過：

ビタミン C、ミネラル摂取を勧めた。全体的に症状は変わらないが、幼稚園に行くとふらつく。全身にしびれ感が出始めた。筋肉痛は軽くなった。すぐ眠くなり、あくびが出やすい。就眠時にのどの詰まる感じがする。酸味のあるも

のはのどを刺激するようになってきた。

鼻血は治まったが、皮下出血しやくすなってきた。ゴム手袋で皮膚炎が出易くなった。風呂、サウナは長時間は入れない。たけのこがだめになった。

神経眼的検査所見は改善をみていない。

2) 症例 2

39 歳男性

主訴：頭痛、うつ、汗が出やすい、集中力低下、疲れやすい

現病歴：

4年前より上記症状出現。2年前より特にうつになりやすくなった。物忘れもひどくなった。最近、音や光にも非常に敏感になって、嫌な思いをする。これまでに、アナフラニール、セパゾン、デプロメール、リタリン等の投薬を受けるも、一時的に効果がでるが、よくなる。3年前に部屋のクリーニングを、2年前に畳の入れ替えを行った。このマンションは築14年である。その前には新築の一戸建てに5年間、その前にも新築の一戸建てに2年間住んだことがある。

症状は車の排気ガス、タバコの煙、新しいじゅうたん、殺虫剤に反応して、症状の悪化をきたす。めまいも最近出てきた。発疹は以前からあった。仕事や、一般的な社会生活、家庭での作業にも支障が生じている。寝つきはよいが、4時間ぐらいで覚醒する。薬剤には非常に過敏に反応し、それでも2週間ぐらいは一応効果が出るが、それ以降はむしろ、すべてに関して症状の悪化を引き起こす。

家庭では殺虫剤、除草剤は使用していない。

職業は設計事務職で、現場とともに、コンピューター作業も長時間におよぶ。

建材のサンプルはオフィスに転がっている。空調は非常に不良である。時々仕事は休んでいる。アルコールは時にワイン1/2本程度。タバコは以前葉巻を1日1本、現在はまったく吸えない。コーヒーは1日2杯程度。

家庭では、特に配偶者と問題はない。

既往歴：鼻アレルギー、じんま疹、

家族歴：子供6歳。発疹あり。咳をしやすい。朝の寝起きが悪い。

発熱を繰り返している。配偶者は健康。

職業：建築設計士

検査所見：

末梢血：異常なし

一般生化学検査：異常なし。

一般尿検査：潜血(+)

心電図：異常なし

神経眼的検査

電子瞳孔計検査：異常なし

空間周波数特性検査：異常なし

滑動性眼球追従運動検査：水平、垂直とも階段状波形出現

現在までの経過：

ビタミン、ミネラルの補充を心掛けている。眼球追従運動はやや改善してきているが、体調はいまだ十分回復していない。

3) 症例 3

33 歳女性

主訴：頭痛、めまい、息苦しい、関節痛、手のふるえ

現病歴：

平成 10 年から 12 年までは築 4 年のマンションに居住。当時から肌荒れ、頭痛、腹痛、生理痛、胃の不調があった。平成 12 年に築 10 年のテラスハウスに住み替えた。入居直前に全室の壁紙の張り替えを行った。その後、上記症状に加えて、手のしびれ、めまいが出現してきた。平成 13 年には関節の痛み、手のふるえも出現してきた。住宅では洋室でベッド使用。現在も窓のない 2 階洗面所、1 階台所で症状が悪化する。窓のある部屋は一般的に調子がよい。

車の排気ガス、ガソリン臭、タバコの煙、殺虫剤、シンナー臭、化粧品臭、新車の臭いで症状が悪化する。

家庭では殺虫剤、除草剤、芳香剤、漂白剤は使用していない。

配偶者には自覚症状はまったく出現していない。子供なし。

既往歴：平成 9 年脂ろう性湿疹

職業歴：10 年前から 5 年間国際線スチュワーデス。

現在も月に 2 回ほど乗務している。

検査所見：

末梢血：異常なし

一般生化学検査：異常なし

赤血球：MCV 高値

心電図：異常なし

神経眼的検査

電子瞳孔計検査：異常なし

空間周波数特性検査：感度低下

滑動性眼球追従運動検査：水平、垂直とも階段状波形出現

4) 症例 4

35 歳男性

主訴：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、平成 10 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。

小諸厚生総合病院で中毒症として加療中。

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。

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。神経眼科的検査；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負荷試験を行う。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、他の化学物質にはあまり敏感ではない。

平成12年度環境省本態性多種化学物質過敏状態の調査研究にてホルムアルデヒド負荷試験希望で入院検査実施。

ここ1年間に、環境コントロール施設へ2週間単位の治療入院を3回繰り返して、体調は非常によくなった。治療内容は、ビタミンC、B群、グルタチオン、亜鉛、マグネシウム、セレンの点滴と酸素補充療法である。ビタミンCは毎日10gの投与である。しかし空気汚染にはいまだ弱くて、職場復帰は出来ていない。

5) 症例5

31歳女性

主要症状：頭痛、筋肉のこわばり、めまい、動悸、くしゃみ、鼻水、

現病歴：

5年前に結婚指輪をして洗い物をするようになってから、皮膚が荒れるよう

になった。薬局でステロイド軟膏を使用して、さらに悪化した。漢方で好転。しかし洗剤で悪化する体質が残ってしまい、現在は食器、洗濯とも粉石鹼を使用している。

ここ1年間で、化学物質接触時の反応がまったく従来と異なってきて、非常に微量でも、上記の症状が出現するようになってしまった。幼稚園時、および高校生時代に自律神経失調症の診断を受けたことがあるが、ここ1年前までは、そのようなことはほとんど消えていた。今回の引き金になったものは特に思い当たらないが、合成洗剤が一番疑わしいかもしれない。

トイレに灯油カンを置いていたために、トイレに長時間入ると症状が悪化する。配偶者の職業はハウスクリーニングであり、帰宅時にその作業着に接触すると、症状が悪化する。

その他、症状を悪化させるものとしては、シャンプー、リンス、靴クリーム、芳香剤、ガム、トイレクリーナー、塩素系漂白剤、塗料、シンナー、フレーバーティーの香料、車の排気ガスなど、多くのものがある。香水はそれまで好きだったものがまったく使用出来なくなってしまった。タバコの煙はそれほど症状をひどくしない。配偶者は喫煙しない。このような状況になり、仕事に支障をきたし、現在は週1回程度パートとして働いている。また、衣類の洗濯、旅行、化粧、レストランなどと、生活に支障をきたしている。

実家は工務店であり、塗料シンナーは常時置いてある。そこでコンピューター作業をしている。

住居は築15年のマンションに5年前から住んでおり、入居時に改装をした。その前には、2回ほぼ新築と同様のマンションに1年ぐらいつつ入居していた。現在和室でふとんで寝ている。歯の治療は半年前で、今回とは関係ないと思われる。アルコール、タバコは一切とっていない。アルコールは少しでも飲むと、非常に気持ちが悪くなる。コーヒーは1日3杯程度である。

既往歴：

高校生時代 湿疹、スギ花粉症、白癬

4年前に交通事故で軽いむち打ち症

家族歴：特記すべきものなし。

職業：主婦

外来時検査所見：

一般所見：咽頭軽度発赤以外特に異常なし

臨床病理検査所見：特記すべき異常なし

神経眼科学的所見

眼球追従運動：水平、垂直とも階段状波形

電子瞳孔計検査：異常なし

視覚空間周波数特性感度検査：正常範囲の下限

6) 症例 6

35 歳男性

主訴：体の疲れ、不眠、のどの痛み、眼の痛み、体の各所の痛み

現病歴：

4 年前より体調不良となり、上記の主要症状以外にも、頭痛、動悸、集中力低下、決断力低下、気力低下、軽度のうつ、めまい、皮膚の乾燥感など種々な症状が出現し出した。そのために、充分仕事が出来なくなっている。また新しい家具は使えなくなっている。また症状は防虫剤、ドライクリーニングの衣服、新聞紙、雑誌、整髪料、香水、化粧品、芳香剤、灯油、タバコの煙などで悪化する。考えられる原因としては、自宅のリフォームと畳の防虫シートである。築 27 年の鉄筋コンクリートマンションのリフォームである。寝室はじゅうたん張りの洋室であり、布団に寝ている。和室に入ると体調が不良となり、防虫シートの関与を疑い廃棄した。しかし、職業が化学会社の研究職であり、従来より有機溶媒に接触したり、会社のそばのゴミ処理施設から排出される悪臭で体調はわるくなることを自覚していた。しかし、リフォーム前には症状は出ていなかった。自分の現在の研究使用薬品は塩酸、アンモニア、ジルコニアというような無機化合物である。趣味はピアノ演奏であるが、防音室は使用していない。飲酒、喫煙はない。なお独身である。

既往歴：アレルギー疾患の既往なし。

家族歴：特記すべきものなし。

職業：化学会社の研究職

外来時検査所見：

一般検査所見：扁桃やや肥大する以外異常所見なし

臨床検査所見：尿、血算、血液生化学、甲状腺機能、セレン、
マグネシウム、亜鉛値異常なし

神経眼科所見

滑動性眼球追従運動：階段状波形出現

視覚周波数特性検査：高周波域に軽度低下

電子瞳孔計検査：異常なし

経過：

換気などの一般的な生活指導により、徐々に症状は軽くなってきている。平成 13 年 2 月に、ビタミン C、B 群、グルタチオン、マグネシウム、亜鉛、セレンの点滴療法、および酸素補充療法を実施した。治療初日は初期悪化を示したが、その後は自覚症状は改善を示した。ただ嗅覚過敏はなお持続している。

なお、タバコの煙などで症状は悪化する。睡眠障害も徐々によくなってきているが、時にまだ出現する。

7) 症例 7

40 歳男性

主訴：頭痛、息苦しさ、めまい、目のピントが合わない、吐き気、集中力低下、
気分の落ち込み、苛立ち、思考力低下、のどが乾く

現病歴：

15 年前に IBM 箱崎ビルを建築直後に仕事をして、めまいがひどくなった。
平衡障害があると言われた。

10 年ほど前に、押入れの掃除をしてからアレルギー性鼻炎を発症。その後
花粉症も出現。平成 10 年頃に肺炎に罹患。その後喘息を発症。不安、うつも
出現した。その後喘息は落ち着いたが、新建材、石鹼にも反応して喘息が誘発
されることがあった。

今年に入り、新築のためにモデルハウス見学を繰り返したが、モデルハウス
に入ると息苦しさ、息が詰まる感じ、頭痛、気分が悪くなるなどの症状が出だ
した。そして、前記主要症状など、多彩な症状が出現してきた。最近下着のゴ
ムにもかぶれる。また上記症状はタバコの煙、仕事のストレスでも悪化する。
ディーゼル車の排気ガス、シャンプー、パラベン入りの物品にも反応して、体
調不良となる。整髪料は使用できない。

一時期排尿に困難を感じたが、現在は少し軽快。動悸も時に出現。

現在の住居は、築 20 年のマンション、居住 11 年、入居時壁紙の張り替え
等のリフォーム。じゅうたんの洋室でベッドに就眠。芳香剤は使用しないが、
ポプリを使用している。殺虫剤は使用しない。

嗜好品：

アルコールは飲まない。

タバコは吸わない。

コーヒーは 1 日 5 杯程度

職業歴：電子回路、プログラム開発

既往歴：

15 年前 十二指腸潰瘍

10 年前 習慣性扁桃腺炎で摘出手術

7 年前 胃潰瘍、花粉症、副鼻腔炎

5 年前 急性膵炎

4 年前 肺炎、喘息、不眠症、うつ

2 年前 悪性の大腸ポリープで内視鏡手術

テオドールで手の震え

バナンで下痢

家族歴：

5 歳の子供（長子）がモデルハウスに行くと頭痛、吐き気をもよおす。普段
より寝起きが悪く、汗をかき、上半身に発疹をしばしば出す。

外来時検査所見：

一般尿検査：異常なし

血液生化学検査：コレステロール 231

血算：異常なし

神経眼科的検査

電子瞳孔計検査：

対光反射検査を繰り返すと、瞳孔は徐々に縮瞳していく。また T5 も延長して、典型的な cholinergic pupil の状態である。

眼球追従運動：

垂直方向の滑動性追従運動で、階段状波形を呈している。

視覚空間周波数特性検査：異常なし

8) 症例 8

35 歳女性

主訴：頭痛、目の刺激感、かゆみ、不快感、鼻水が出る、のどが痛い、ボーとする、動悸、めまい

現病歴：

2 年ほど前から、香水、化粧品、整髪料、防虫剤、建材、印刷物に反応して上記症状が悪化するようになってきた。発症原因は、自分では新築住宅内での化学物質濃度測定や、関連する建材のなどの実験室内での分析操作かと考えている。ちなみに、現在は建築学の大学院生ととして働いている。ホルムアルデヒド、アセトニトリルなどは常時使用している。しかし症状の悪化をきたす物質は、車の排気ガス、タバコの煙、殺虫剤、除草剤、ガソリン臭、シンナー臭、香水、芳香剤、整髪料、新車の臭い、水道のカルキ臭など、それも非常に微量で症状が悪化する。新しい家具、集会、母親の化粧品などにも反応を示しており、生活に非常に支障をきたしている。

現在の住まいは、築 10 年のマンションで、居住歴 5 年である。寝室は和室で、ベッドを使用。

生クリームや揚げ物では下痢をする。バナナ、加熱した牡蠣も体調がおかしくなる。

アルコールは生ビール中ジョッキ 1 杯程度。タバコは吸わない。

既往歴：10 歳台でブタクサにアレルギーがあったが、現在は特に反応はない。

家族歴：母親が昨年卵巣ガンの手術を受けた。

職業：建築材料実験室の研究員

外来時検査所見：

一般検査所見：異常なし

神経眼科学的検査所見：

眼球追従運動：垂直方向に階段状波形を記録，水平方向は比較的良好

視覚空間周波数特性検査：異常なし

電子瞳孔計検査：A1 の増大

9) 症例 9

33 歳 女性

主訴：頭痛、鼻つまり、立ちくらみ、筋肉痛、クラクラする

現病歴：

約 8 年前から頭痛が時々起きていた。頭痛の性質は重鈍痛であり、拍動痛はない。神経内科で、CT、MRI を含めて検査を行ったが特に異常はなく、一般的な頭痛であると言われていた。時々鎮痛剤を投与され、内服を繰り返していた。当時からジンマ疹が出やすく、虫刺されでも腫れ上がる傾向が強かった。アルコールには非常に敏感に反応し、ケーキ類に微量でもアルコールが入っていると、頭痛などの症状が出ていた。タバコの煙に会うと、頭痛がすぐ生じ、タバコの煙からは逃げ歩いていた。

3 年前から、強い臭いに合うと上記の主要症状をはじめ、のどの痛み、鼻の奥の乾燥感と同時に鼻の奥の詰まった感じが強く生じるようになった。化粧品は一切使えていない。シャンプー、石鹸、洗剤等も特定のものしか使えなくなった。反応する主なものを上げると、整髪料、香水、口紅、マニキュア、新しい衣服、線香の煙、車の排気ガス、新車の臭い、デパートなど、非常に多数のものに反応するようになった。新しい本にも反応するために、本屋に入るのは非常に苦痛である。コンピューターも新しいのは通電してしばらくしてからでないと、作業が苦痛である。

職業は事務職。職場は同僚に喫煙者はなく、香水には多少困るが、なんとか勤務している。

自宅は築 35 年の在来型の住宅でまったく問題ない。友人の新築マンションを訪問すると、非常に症状がひどくなり、困っている。

既往歴：スギ花粉症

家族歴：特記すべきものなし。

職業：病院検査職員

外来時検査所見：

尿検査、血算、一般血液検査：異常なし

神経眼的検査所見

EOG：階段状波形

電子瞳孔計検査：自律神経失調

視覚感度検査、空間周波数特性検査：感度正常

経過：

初診後、積極的に運動を行い、風呂の入浴時間を長くして、自宅での食事を多くするようにしている。ビタミン C の内服は 1 日 3 g としている。その他のサプリメントは摂っていない。

10) 症例10

38歳女性

主訴：頭痛、のどのイガイガ、気力の低下、集中力の低下、気分的に不安定、めまい、疲れやすさ、鼻血が出やすい、皮膚に発疹が出やすい

現病歴：

平成13年7月にマンションの部屋の一部を自分で塗り替えたところ、約2日間頭痛がひどくなり、眠りが浅くなった。9月に襖の張替えを自分でしたが、これはなんともなかった。10月に籐の椅子を購入したところ、頭痛が再現した。返品で症状は消失した。11月にトイレの配水管取替え工事と、天井の張り替え工事が入ったとたん、頭痛がひどくなり、床のビニール張替えは中止してもらった。しかし、それ以降、臭いには非常に敏感となってしまい、同じビル内で内装作業が行なわれると、頭痛が出るようになった。そのマンションは築37年で、居住歴は8年である。寝室は畳の上に布団である。床ワックス、芳香剤などは家庭では使用していない。また、これらの症状は、車の排気ガス、ガソリン臭、ペンキ臭、合板などで悪化する。水道のカルキ臭にも弱くなった。化粧品は我慢すれば、耐えられる。しかし、考えてみると、以前から多少疲れやすさ、頭痛は多少はあったように思う。

アルコールはカンビール1本程度。タバコは吸わない。

配偶者は死亡している。

既往歴：

小学生の時に扁桃腺切除

数年前より、ドライアイ、花粉症

バクシダ-ル、タリビットで腹部、両手足に赤い粒々が出た。

家族歴：7歳の子供がアトピー性皮膚炎（子供はこの子一人だけ）

職業：職業は事務職で、パソコンを多用している。

外来時検査所見：

一般診療所見：異常なし

臨床検査所見：異常なし

神経眼科学的所見

電子瞳孔計検査：異常なし

眼球追従運動検査：水平、垂直方向とも階段状波形

視覚空間周波数特性検査：異常なし

経過：

検査後自宅へ戻って4日目に、鼻血が3回、大量に出た。これまでに似たこともない量であった。排便が同時に1日に6回あった。お茶席で正座したら、足が紫色に腫れた。これは初めての経験である。皮膚にも発疹が出てきたが、実家に戻ってから正常化した。5月からまた自宅に戻る予定である。

1 1) 症例 1 1

29 歳女性

主訴：せき、疲労感、首・肩・腰の凝り、吐き気、頭痛、うつ、情緒不安定、思考力の低下

現病歴：

平成 1 3 年に入り、ラットにエーテル吸入時に吐き気、めまい、目が開けられなくなる、頭痛、眠気が発生し、トイレが近くなってしまった。

その後、人体解剖学実習が始まってから、上記の症状や、時に呼吸困難での意識喪失、動悸、めまい、発疹が出やすい、尿意が近くなる、眼の痛みや鼻の痛みのような刺激感が出現するようになった。ほぼ同時に車の排気ガス、タバコの煙、殺虫剤、除草剤、香水、ホルマリン、エーテルなどの臭いに敏感に反応して、前記の症状が出現、増悪するようになった。解剖実習では眠気がおき、涙が出て、情緒的に非常に不安定となる。

アルコールを飲むと、大腿部にマール状の発赤がでて、かゆみを伴う。心悸亢進が著しくなり、最近はほとんど飲んでいない。喫煙歴はない。昔はコーヒーが好きであったが、最近は臭いがつらくて飲めなくなってしまった。

転居はしばしば繰り返しており、現在 1 9 回目の住居である。現在の住居は築 1 3 年、その前の住居は 1 0 年である。米国生活歴あり。寝室は比較的症状が悪化するように思う。

図書館でも症状は悪化する。

精神科医師により、メンタル的に問題があるために、東京に帰り精神科へ入院するように勧められた。また喘息発作時にも過換気症候群と間違えられて処置をされ、酸欠となり危なかった。酸素吸入でやっと蘇生した。階段を上下するのも苦しい。

その秋から休学。1 1 月より慶応病院呼吸器内科へ通院中。

職業：学生

既往歴：

未熟児で、保育器に入った。

気管支喘息、びまん性角結膜炎、急性胃炎、膀胱炎、アレルギー性鼻炎、日光過敏症

家族歴：母親が花粉症

外来時検査所見：

一般尿、血算、血液生化学検査：異常なし

深部腱反射：正常

ロンベルグ検査：陽性

神経眼科学的検査

視覚空間周波数特性検査：感度低下

電子瞳孔計検査：自律神経失調

眼球滑動性追従運動：階段状波形

1 2) 症例 1 2

34 歳男性

主訴：吐き気、ふらつき、頭痛、咳、倦怠感、筋肉痛、動悸、気力の低下、
記憶力の低下、夜間トイレが近い

現病歴：

数年前より倦怠感、頭痛、微熱、ふらつき、胸の痛みなどが出てきた。昨年夏より、症状はさらに悪化し、線香、蚊取り線香、タバコの煙、シンナー臭、化粧品などで、症状が一気に悪くなるようになった。寝室には隣家の殺虫剤、蚊取り線香の臭いがよく入ってくる。仕事に支障をきたしている。

職業は分子生物学で、現在は使用を中止しているが、フェノール、クロロホルム、ホルムアルデヒド、エタノールなどは多用した。

現在の住居は軽量鉄骨アパートで、築 2 2 年、居住歴 2 2 年である。最近改装はしていない。以前はアースノーマットを使用したが、現在は使用していない。

アルコールは数週に 1 回、ほんの少し飲むだけ。

既往歴：少年期に寒冷じんましん？

家族歴：母親は糖尿病

職業：分子生物学研究員

外来時検査所見：

一般診察所見：以上なし

臨床検査所見：好酸球 9.3%と増加（正常値 7.8 以下）、IgE 正常

神経眼科学的所見

電子瞳孔計検査：T5 の短縮

眼球追従運動検査：水平は良好、垂直方向は著明な階段状波形

視覚空間周波数特性検査：正常

1 3) 症例 1 3

37 歳女性

主訴：肩、下肢の筋肉痛、のどの乾きと痛み、動悸、吐き気、記憶力の低下、
ふらつき

現病歴：

じんましんが出やすい、湿疹が出やすい、疲れやすい、むくみやすいという状態が以前からあった。1 年ぐらい前から、唇がすぐ腫れる、めまいがする、息が苦しくなる、などの症状が出だした。特に車の排気ガスでめまい、息苦しさが著明となる。しかし、殺虫剤、除草剤、ガソリン、シンナー、ヘアースプレーなどでも症状は悪化する。頭痛は症状がこのように悪化した後に化学物質過敏症と診断してくれた医師の勧めで、運動とダンスを行って非常に軽くなった。皮膚は乾きやすい。外陰部のかゆみもある。化粧品を使用すると少し体調不良となるが、口紅は使用している。住居は築 2 8 年鉄筋マンションに 2 3 年間住んでいる。じゅうたん敷きの部屋に布団で寝ている。

昨年、白米、大豆、小麦、さとうきびの砂糖、カビにアレルギーがあると言われた。食事の関係もあり、仕事には非常に支障をきたしている。アレルギーのために、ナイスタチン、ビタミン剤内服中。SPA にも行っている。

アルコールは週 1 回ほどで、180ml 前後の清酒。タバコは吸わない。

既往歴：

1 歳半で口内炎で入院

成人になってから自律神経失調症、不眠症

家族歴：

父親 胃潰瘍、薬物アレルギー

母親 自律神経失調症、めまい、食物アレルギー

職業：事務職でパソコン作業が中心

外来時検査所見：

一般診療所見：閉眼片足立ちはやや不良，その他は異常なし

臨床検査所見：尿に潜血（+++），コレステロール 248

神経眼科学的所見：

電子瞳孔計検査：T5、A1 とも非常に不安定

眼球追従運動検査：水平、垂直方向とも、階段状波形は著明

視覚空間周波数特性検査：感度低下

1 4) 症例 1 4

29 歳男性

主訴：集中力低下、記憶力低下、情緒不安定、皮膚発疹、睡眠障害、
頭の重い感じ

現病歴：

平成 1 1 年 1 月頃から、皮膚症状を中心として突然発症。布団、芳香剤、ベープマット、バルサン、整髪料、化粧品、新車の臭い、車の排気ガスなどで症状が悪化する。新聞、雑誌で症状は悪化する。ステロイドの使用により改善と悪化を繰り返し、職場は休職と復職を繰り返す。国立療養所南岡山病院で、トルエン、キシレンの負荷試験を受け、陽性と言われた。現在は EM 菌を服用するなど、多用しており、やや症状は改善している。ビタミン C、E も内服している。南岡山病院から紹介されて受診。

現在の住宅は築 8 年の鉄筋マンションに住んでいるが、その前に住んでいた築 6 年のマンションに 1 年 4 ヶ月住んでいたことが体調を崩す原因の一つになっているように思われる。また部屋の中に印刷物を山積みしたり、部屋の中で喫煙したりしていた。

アルコールは一切飲まない。タバコは吸うと調子が悪くなるが、止められず、1 日 1 0 本程度喫煙。

検査上では、スギ花粉アレルギー症であるが、自覚的にはまったく何も感じない。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきものなし。

職業：機器運送、機器メンテナンスを含めて営業活動。

そのために、トルエン、キシレンの吸入する機会も多い。

はんだ付けもよくする。

外来時検査所見：

一般診療所見：異常なし

臨床検査所見：好酸球 9.6%（正常は 7.8 以下）

神経眼科学的所見

電子瞳孔計検査：T5 低下

眼球追従運動検査：

視覚空間周波数特性検査：感度低下

15) 症例 15

24 歳女性

主訴：鼻やのどのむずむずした不快感、集中力の欠如、顔が引きつった感じ、
動悸、めまい、頭痛、筋肉痛、関節痛、咳、吐き気、生理不順

現病歴：

現在相当注意して暮らしているが、新しい繊維製品や、洗剤、殺虫剤、車の排気ガス、床クリーナー、香水、芳香剤、ヘアスプレーに接触すると、症状が出現してくる。コンタクトレンズの保存液、新聞にも少し反応するようだ。食後一定時間は気持ちが悪くなる。

現在の住宅は築 10 年の木造一戸建てで、居住歴は 7 年。途中白蟻駆除をした。

アルコールはほとんど飲んでいない。タバコは以前吸ったこともあるが、現在は一切吸っていない。

思い出してみると、中学 1 年生の時から、友達の制汗剤にも非常に反応して、気持ちが悪くなっていた。その後も化粧品はだんだん使えなくなり、現在、化粧品は一切使用できない。

既往歴：

アレルギー性鼻炎

アレルギー性結膜炎

アトピー性皮膚炎

家族歴：

子供が朝の寝起きが悪く、寝汗をかき、切れやすく、活動力がなく、咳が多く、落ち着きがなく、眠りが浅い。

職業：主婦

外来時検査所見：

一般診療所見：異常なし

臨床検査所見：

尿 潜血++

赤血球 5 - 9

神経眼科学的所見

電子瞳孔計検査：異常なし

眼球追従運動検査：水平、垂直方向とも階段状波形

視覚空間周波数特性検査：感度正常

以上の患者 15 名の概要をまとめて次に示す。

患者概要

症例	年齢・性	主要発症推定原因
1	30 歳女性	マンション入居から発症、二人に子供にも過敏症状が出ている
2	38 歳男性	設計事務所勤務から発症
3	33 歳女性	シックハウスから発症
4	35 歳男性	建材パネル切削作業で発症
5	31 歳女性	実家が工務店、新築住居
6	36 歳男性	リフォームと畳の防虫シート
7	40 歳男性	新築ビル
8	35 歳女性	新築住居と職場の実験室
9	33 歳女性	不明
10	39 歳女性	マンション改装
11	29 歳女性	解剖学実習
12	32 歳男性	実験室
13	37 歳女性	不明
14	29 歳男性	新築マンションか
15	24 歳女性	小児期よりで、不明

3 . 各検査方法、結果、およびまとめ

各検査項目とも、資料が大きいために、検査項目ごとに方法、結果、小考察、および小括を含めて記載する。

各検査項目は下記の通りである。

A . 自覚症状スコア

B . バイタル検査および呼吸機能検査

C . 瞳孔検査

D . NIRO 検査

E . 症例ごとの検討

A．自覚症状スコア

プラセボ、ホルムアルデヒド 8ppb(以下、8ppb)、ホルムアルデヒド 40ppb(以下、40ppb)を負荷した前後で、症状に差が認められるかどうかを、独自に作成した自覚症状スコアを用いて検討した。スコアそのものについては前年度の報告書をご参照頂きたい。

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。このため、自覚症状スコアはある検査やある負荷を開始する直前の状態と、実施直後の状態を比較することで初めて意味のある検査と言える。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 100mm の visual analog scale にプロットすることとし、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 0 点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。

(1) 対象と解析方法

本年度の曝露検査は、患者のみの 15 名で行われた。したがって、前年度のように対象との比較は行っていない。

解析方法は以下の通りである。

a) プラセボ、8ppb 曝露時、40ppb 曝露時それぞれの負荷前と負荷後の自覚症状総スコアの単純比較。

b) 統計学的な検定

1) 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの単純比較

Wilcoxon signed rank test を用い、有意水準は 5% とした。

2) 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)

統計学的な検定には、Friedman test を用い、有意水準は 5% とした。

(2) 結果

a) 負荷前の自覚症状総スコアと負荷直後の自覚症状スコアの単純比較

表 a に自覚症状総スコアの単純比較の結果を示した。総スコアで、プラセボ負荷よりもホルムアルデヒド負荷により症状が悪化を示したと考えられる例には印を、プラセボの方が悪化を示したものには 印を付した。変動を示していない

いか判定不能と考えられた症例には - を付記した。また、参考のために、平成 12 年度報告書の患者症例についても同様に整理して付記した。負荷、直前直後の自覚症状を単純に比較すると、プラセボで悪化が 3 名、判定不能 2 名、ホルムアルデヒドで悪化が 10 名であった。しかし、前年度の報告 8 例と合わせると、プラセボで悪化が 23 名中 6 名、判定不能が 23 名中 3 名、ホルムアルデヒド負荷で悪化が 23 名中 14 名となった。

マスク除去が入院後日毎に進行していき、また、一般汚染環境からの離脱症状が日替わりで出現してくる可能性があること、また、前日の負荷物質の影響が完全に消失している保証がない以上、この単純なガス負荷前後の比較が、一番判定に意味があるかも知れない。この点に関しては、あらためて最後に考察を加えたい。

また、各症状についても検討を加える必要があり、もっとも差を示していると思われる症状「ねむい、あくびが出る」については表 b にまとめた。プラセボ負荷よりホルムアルデヒド負荷の方が、スコアが悪化している例が 7 例、その逆は 1 例、判定不能が 7 例であった。スコア差の t 検定では有意差は認められなかった。

b) 統計学的検討結果

1) 症例 1 について (表 1.)

1-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較

プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、負荷直後で有意に高い自覚症状スコアを示していた。

1-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)

プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、4 群間で有意な差が認められた。

2) 症例 2 について (表 2.)

2-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較

プラセボ、40ppb では、負荷前と負荷後に有意な差は認められなかった。8ppb では、負荷直後で負荷前に比べ、自覚症状スコアが有意に高くなっていることが認められた。

2-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)

プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、4 群間で有意な差が認められた。

3) 症例 3 について (表 3.)

3-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較

プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、負荷直後で有意に高い自覚症状スコアを示していた。

- 3-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較（4 群間比較）
プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、4 群間で有意な差が認められた。
- 4) 症例 4 について（表 4.）
- 4-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較
プラセボ、40ppb にて、負荷直後で負荷前に比べ、自覚症状スコアの有意な高値が認められた。8ppb では、負荷前と負荷後で有意な差は認められなかった。
- 4-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較（4 群間比較）
プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、4 群間で有意な差が認められた。
- 5) 症例 5 について（表 5.）
- 5-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較
プラセボでは、負荷前と負荷後に有意な差は認められなかった。8ppb と 40ppb では、負荷直後で負荷前に比べ、有意な自覚症状スコアの高値が認められた。
- 5-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較（4 群間比較）
上記と同様、プラセボでは、負荷前と負荷後に有意な差は認められなかった。
8ppb と 40ppb では、負荷直後で負荷前に比べ、有意な自覚症状スコアの高値が認められた。
- 6) 症例 6 について（表 6.）
- 6-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較
プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、負荷前と負荷直後で有意な差は認められなかった。
- 6-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較（4 群間比較）
プラセボでは、4 群間に有意な差は認められなかった。8ppb と 40ppb では、4 群間に差が認められた。
- 7) 症例 7 について（表 7.）
- 7-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較
プラセボ、8ppb では、負荷直後で負荷前に比べ、有意な自覚症状スコアの高値が認められた。40ppb では、負荷前と負荷直後に有意な差は認められなかった。

- 7-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)
プラセボ、40ppb では、4 群間に有意な差は認められなかった。8ppb では、4 群間に有意な差が認められた。
- 8) 症例 8 について (表 8.)
- 8-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較
プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、負荷直後で有意に高い自覚症状スコアを示していた。
- 8-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)
プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、4 群間に有意な差が認められた。
- 9) 症例 9 について (表 9.)
- 9-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較
プラセボ、8ppb では、負荷前と負荷直後に有意な差は認められなかった。40ppb では、負荷直後で負荷前に比べ、有意に高い自覚症状スコアを示した。
- 9-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)
プラセボ、8ppb では、4 群間の自覚症状スコアに有意な差は認められなかった。40ppb では、4 群間の自覚症状スコアに有意な差が認められた。
- 10) 症例 10 について (表 10.)
- 10-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較
プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、負荷前と負荷直後で有意な差は認められなかった。
- 10-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)
プラセボ、8ppb では、4 群間に自覚症状スコアの有意な差は認められなかった。
- 11) 症例 11 について (表 11.)
- 11-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較
プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、負荷直後で有意に高い自覚症状スコアを示していた。
- 11-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)
プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、4 群間で有意な差が認められた。

12) 症例 1 2 について (表 12.)

12-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較

プラセボでは、負荷直後に負荷前に比べ、有意な自覚症状スコアの高値が認められた。8ppb と 40ppb では、負荷前と負荷直後で自覚症状スコアに有意な差は認められなかった。

12-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)

プラセボ、8ppb で、4 群間の自覚症状スコアに差が認められた。40ppb では、4 群の自覚症状スコアに差はみられなかった。

13) 症例 1 3 について (表 13.)

13-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較

プラセボ、40ppb では、負荷前と負荷直後の自覚症状に有意な差は認められなかった。8ppb では、負荷直後で負荷前に比べ、有意な自覚スコアの高値が認められた。

13-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)

プラセボ、8ppb、40ppb のいずれの場合でも、4 群間で有意な差が認められた。

14) 症例 1 4 について (表 14.)

14-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較

プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、負荷前と負荷直後で有意な差は認められなかった。

14-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)

プラセボ、40ppb では、4 群間で有意な差は認められなかった。8ppb では、4 群間に有意な差を認めた。

15) 症例 1 5 について (表 15.)

15-1. 負荷前の自覚症状スコアと負荷直後の自覚症状スコアの比較

プラセボ、8ppb、40ppb いずれの場合も、負荷前と負荷直後で有意な差は認められなかった。

15-2. 負荷前、負荷直後、負荷 1 時間後、負荷 2 時間後のそれぞれの自覚症状の比較 (4 群間比較)

プラセボ、8ppb では、4 群間に有意な差は認められなかった。40ppb では、4 群間に有意な差が認められた。

なお、負荷直前後の統計学的有意差の有無について単純に表 b にまとめた。この統計学的処理の結果は、先の表 a とはやや趣を異にしている点もある。

(3) 統計解析のまとめ

負荷前と負荷直後を比較した解析の結果から、患者それぞれのプラセボとホルムアルデヒドへの反応の仕方から、15名の患者は以下の4群に分類することができる。

- 1) プラセボでは自覚症状の変化がなく、ホルムアルデヒドで自覚症状変化がみられた患者
- 2) プラセボ、ホルムアルデヒドともに、自覚症状変化がみられた患者
- 3) プラセボ、ホルムアルデヒドともに、自覚症状変化がみられなかった患者
- 4) 以下のような矛盾する反応を示す患者
 - 4-1. プラセボで自覚症状変化がみられるが、ホルムアルデヒドでは変化がみられない患者
 - 4-2. プラセボと40ppbのホルムアルデヒドでは、自覚症状に変化がみられないが、8ppbのホルムアルデヒドでのみ症状の変化がみられる患者
 - 4-3. プラセボと40ppbのホルムアルデヒドでは、自覚症状に変化がみられるが、8ppbでのみ自覚症状に差が認められない患者

今回曝露検査を実施した15名の患者が上記のどれに該当するかは、表16.にまとめた。

1)に該当する患者は、プラセボで自覚症状に変化がなく、ホルムアルデヒドには反応し、有意な自覚症状の変化(二人の患者ともに、自覚症状の悪化)がみられていることから、ホルムアルデヒドにより症状が悪化した患者と言える。症例5は8ppbで、症例9は40ppbのホルムアルデヒドに反応しており、厚生省基準80ppb以下で反応をしている患者である可能性が高い。

2)に該当する患者は、プラセボとホルムアルデヒド両方に同じく反応し、自覚症状変化のみられた患者である。全ての患者で、負荷直後は症状が悪化している。ここに分類される患者は、曝露物質に反応しているというより、曝露試験を行う状況や環境に反応している可能性が高く、微量な化学物質に反応していると言えない患者と考えられる。

3)に該当する患者は、今回設定した曝露物質にはいずれも反応を示さなかった患者である。これには二つの可能性が考えられ、一つは設定したホルムアルデヒド濃度が、自覚症状の変化を起こさせる濃度としては低すぎた可能性と、もう一つは、臨床上的症状は有するものの、ホルムアルデヒドに対する反応はない可能性があることのいずれかである。

4)に該当する患者は、濃度依存的に反応に差がみられないことや、プラセボに反応しながら、ホルムアルデヒドには反応しないなど、反応の解釈を行う上で矛盾を生じる患者である。

したがって、2)のような反応をみせる患者は、本来的には、物質に反応していない患者の可能性が高く、1)のような反応であれば、その物質に反応して自覚症状の変化が惹起されている患者と考えられる。ただし、1)の反応がみられた場合でも、偶然にこのような結果になったのか否かを確認するために、近いところで、再度同一の曝露

検査を行って確認すべきであると考えられる。また、3)に該当する患者では、曝露濃度を更に高くして再検査を行うか、別な物質により二重盲検的な曝露試験を設定し、本当に微量物質に対する反応がないのかどうかを確認する必要がある。さらに、4)に該当する患者は、1度だけの検査結果では、合理的な反応ではないと結論づけるしかないが、再度同様の条件で数回曝露試験を行って、全てで同じ反応を示した場合はその患者個人の特異的反応と言え、合理的でないにしても、検討を要する反応になり得ると思われる。

さらに、前年度の比較と今後についても言及したい。

本年度の曝露試験に、一人だけ前年度も同じ曝露試験を受けている患者がいた(症例4)。この患者の前年度の結果は、表17.に示す通りで、前年度は、今回の上記分類に従えば、1)に該当する患者であった。しかし、本年度の結果は、4)に分類されており、本年度と前年度に矛盾が生じている。これについては、二つの可能性が考えられ、一つは、前年度の結果が偶然のものだったということと、もう一つは、試験時、この患者は臨床症状が軽快傾向にあったため、前年度とは反応が変わっていたことの、いずれかの可能性が考えられる。

このようなことを避けるためにも、5.の1) 3) 4)に該当した患者については、1~2か月後の近い期間で、再度同じ条件の試験を施行し、今回得られた結果が、個人の反応としては特異的なものであるか、一貫した結果が得られるかどうかを確認する必要がある。また、3)のように、曝露物質の設定濃度を定めるために、患者が確実に反応する濃度はどのくらいなのかを定める必要があり、これらを解決するための更なる試験・研究が必要と思われる。