

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。

表a 自覚症状(直前直後の比較)

症例	プラセボ				8ppb				40ppb				総合判定	
	前	後	差	負荷順	前	後	差	負荷順	前	後	差	負荷順		
本年度 (平成13年度)	1	181	384	203	③	398	628	230	②	433	799	366	①	○
	2	314	355	41	③	102	432	330	②	191	205	14	①	-
	3	131	257	126	②	88	188	100	①	77	321	244	③	○
	4	178	218	40	①	347	408	61	③	139	209	70	②	○
	5	0	81	81	②	0	86	86	③	20	111	91	①	-
	6	55	86	31	③	110	166	56	①	209	218	9	②	●
	7	265	454	189	①	132	240	108	②	251	259	8	③	●
	8	256	450	194	②	106	478	372	③	345	675	330	①	○
	9	57	49	-8	③	44	105	61	①	42	189	147	②	○
	10	49	34	-15	①	15	25	10	②	16	45	29	③	○
	11	181	384	203	③	398	628	230	②	433	799	366	①	○
	12	910	1420	510	①	772	1000	228	③	1529	1475	-54	②	●
	13	960	964	4	③	807	967	160	①	996	1139	143	②	○
	14	26	11	-15	①	21	54	33	②	68	107	39	③	○
	15	120	190	70	①	3	53	50	③	319	463	144	②	○
昨年度 (平成12年度)	1	1591	1251	-340		1350	1299	-51		1454	854	-600		●
	2	359	302	-57		282	273	-9		218	256	38		○
	3	188	419	231		32	274	242		99	138	39		●
	4	71	131	60		3	3	0		170	88	-82		●
	5	397	322	-75		128	48	-80		99	170	71		○
	6	15	15	0		18	44	26		25	29	4		-
	7	366	379	13		252	222	-30		330	920	590		○
	8	77	76	-1		40	58	18		35	66	31		○

※本年度 症例4は、昨年度の症例7

差＝後－前
 ○はプラセボより負荷時のスコアが高い
 ●は負荷時よりプラセボのスコアが高い
 ①②③は入院中のガス負荷順序

表b ねむい、あくびが出る
 負荷直前後のスコア比較(後一前)

症例	プラセボ	8ppb	40ppb
1	19	51	44
2	16	27	14
3	1	10	3
4	2	0	2
5	0	0	0
6	0	0	-14
7	7	-5	3
8	0	52	32
9	0	0	11
10	-4	10	25
11	17	51	44
12	32	66	24
13	-3	9	-13
14	4	0	3
15	0	0	65
平均	6.0667	18.0667	16.2000
標準偏差	10.2572	24.4963	22.5173
p		0.0911	0.1239

表c 負荷直前後の症状比較検定
(Wilcoxon signed rank test)

症例	プラセボ	8ppb	40ppb
1	s.	s.	s.
2	n.s.	s.	n.s.
3	s.	s.	s.
4	s.	n.s.	s.
5	n.s.	s.	s.
6	n.s.	n.s.	n.s.
7	s.	s.	n.s.
8	s.	s.	s.
9	n.s.	n.s.	s.
10	n.s.	n.s.	n.s.
11	s.	s.	s.
12	s.	n.s.	n.s.
13	n.s.	s.	n.s.
14	n.s.	n.s.	n.s.
15	n.s.	n.s.	n.s.

s. 有意差あり
n.s. 有意差なし

表1. 症例1

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	0	0	0	0	0	50	0	5	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息苦しい	14	19	0	0	10	20	16	9	27	16	20	13
どつき	14	19	0	0	14	18	15	10	11	13	17	12
脈の異常	6	10	0	0	11	14	10	4	25	10	0	0
お腹の不快感	0	2	0	0	0	0	0	0	5	4	0	0
吐き気	0	1	0	0	0	0	0	0	0	15	0	1
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0	0	0	15	10	0	0
頭がボーとする	9	31	0	0	16	50	42	36	50	98	23	34
眠い、あくびが出る	3	20	0	0	13	64	34	28	50	94	18	26
いらだち気味	9	29	0	0	14	32	39	30	50	50	43	38
身体がだるい	13	37	0	0	40	58	42	35	50	94	50	39
意欲低下	20	45	0	0	50	63	46	41	50	92	60	43
頭の重い感じ	14	43	0	0	42	58	43	38	50	89	50	28
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
めまい	14	12	0	0	8	12	7	5	0	50	50	18
ふらつき	15	15	0	0	12	10	4	6	0	71	50	14
発疹、かゆみ	50	51	0	0	100	96	100	100	0	1	0	1
口やのどの乾き	0	50	0	0	68	83	82	86	50	90	79	17
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	181	384	0	0	398	628	480	433	433	799	460	285

Wilcoxon signed rank test

p= 0.0021

p= 0.0029

p= 0.0129

Friedman test

p= 0.0002

p= 0.0420

p= 0.0054

表2. 症例2

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	37	18	13	0	0	11	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	0	8	0	0	0	11	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息苦しい	13	12	0	0	0	22	10	12	11	0	0	0
どうき	12	13	0	0	11	10	0	12	11	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	10	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吐き気	10	12	0	0	0	13	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	12	37	0	0	0	35	0	13	0	0	0	0
頭がボーとする	12	13	12	11	10	37	13	14	36	22	14	12
眠い、あくびが出る	50	66	16	19	37	65	37	13	36	50	12	12
いらだち気味	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	35	13	10	0	11	50	37	25	12	12	12	12
意欲低下	12	11	12	15	0	12	0	0	0	0	0	0
頭の重い感じ	13	37	15	13	11	50	38	39	39	25	26	12
頭痛	37	64	13	0	11	62	50	38	25	25	24	24
めまい	10	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ふらつき	40	25	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0
発疹、かゆみ	38	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0
口やのどの乾き	10	16	12	0	11	19	13	13	10	39	12	23
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	314	355	90	70	102	432	216	192	191	205	111	95

Wilcoxon signed rank test

p= 0.2560

p= 0.0012

p= 0.9594

Friedman test

p= 0.0106

p= 0.0052

p= 0.0163

表3. 症例3

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	8	5	6	2	3	4	4	3	1	2	2	2
筋肉の痛み	4	6	22	12	5	4	4	2	9	8	2	2
けいれん	4	5	4	2	1	5	6	4	1	2	4	3
こわばり	7	5	15	3	1	4	22	1.5	4	2	2	3
目・鼻の刺激	1	4	2	3	1	2	4	2	0	30	22	5
しみる感じ	5	7	3	1	1	6	4	4	1	2	2	2
舌がピリピリする	3	3	2	2	1	4	4	4	1	2	2	2
息苦しい	3	3	12	7	1	4	7	2	1	2	2	2
どうき	4	6	2	5	3	7	5	2.5	1	2	3	2
脈の異常	6	6	3	2	2	5	4	2.5	2	3	2	2
お腹の不快感	14	16	19	16	23	18	22	15	18	23	21	20
吐き気	2	15	2	2	3	4	5	4	2	30	2	2
気持ちが悪い	3	22	30	23	2	7	5	4	2	36	20	5
頭がボーとする	2	11	42	30	3	25	26	20	4	28	3	6
眠い、あくびが出る	10	11	20	9	11	21	2	17	3	6	4	5
いらだち気味	3	23	8	5	2	3	5	3	2	5	3	3
身体がだるい	16	8	32	36	2	15	25	14	2	26	3	12
意欲低下	5	32	6	2	3	3	6	3	4	9	3	2
頭の重い感じ	6	7	40	31	3	23	28	23	2	38	11	14
頭痛	4	6	9	4	2	6	28	3	3	5	3	3
めまい	4	4.5	6	2	3	3	5	4	3	3	2	2
ふらつき	3	4.5	8	2	3	3	31.5	4	3	3	2	2
発疹、かゆみ	3	5	7	2	3	5	7	4	2	21	40	27
口やのどの乾き	6	21	6	2	3	3	3	4	3	30	10	2
手足の冷たい感じ	4	21	8	3	3	4	5	5	3	3	3	2
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	130	257	314	208	88	188	267.5	154.5	77	321	173	132

Wilcoxon signed rank test

p= 0.0039

p= 0.0008

p= 0.0003

Friedman test

p= 0.0001

p= 1.03957E-07

p= 2.58526E-05

表4. 症例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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	8	5	8	5	10	8	6	8	5	7	6	7
筋肉の痛み	7	5	6	5	10	9	6	8	3	7	6	7
けいれん	6	6	6	5	8	10	6	8	5	7	6	7
こわばり	5	7	7	5	10	9	6	7	5	7	7	6
目・鼻の刺激	7	17	8	7	20	50	23	10	6	16	7	12
しみる感じ	8	19	7	6	10	50	18	12	5	15	6	6
舌がピリピリする	7	7	7	6	12	11	8	8	6	7	7	6
息苦しい	8	8	6	7	13	11	7	9	5	8	6	6
どうき	7	8	7	6	14	37	12	10	6	9	5	7
脈の異常	7	8	7	8	11	9	10	10	7	9	7	7
お腹の不快感	7	8	8	7	15	14	13	10	4	8	7	8
吐き気	6	8	6	7	11	11	9	8	5	7	6	6
気持ちが悪い	7	10	8	7	13	10	10	8	5	8	7	6
頭がボーとする	7	11	8	7	50	42	27	6	6	10	7	7
眠い、あくびが出る	8	10	8	7	14	14	9	9	6	8	6	7
いらだち気味	7	6	7	7	9	9	9	8	6	8	5	8
身体がだるい	7	10	7	8	28	10	8	7	6	8	9	7
意欲低下	6	3	7	6	21	12	3	7	5	8	6	8
頭の重い感じ	8	10	8	5	10	11	11	8	6	7	8	23
頭痛	8	8	7	6	10	12	7	8	6	8	6	23
めまい	7	12	8	7	9	15	7	6	6	9	7	9
ふらつき	7	10	8	7	10	11	9	7	5	7	7	7
発疹、かゆみ	7	8	7	6	10	11	10	7	7	6	6	8
口やのどの乾き	9	7	8	6	9	10	8	9	6	7	6	20
手足の冷たい感じ	7	7	6	7	10	12	10	16	7	8	8	7
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	178	218	180	160	347	408	252	214	139	209	164	225

Wilcoxon signed rank test

p= 0.0322

p= 0.8700

p= 1.47185E-05

Friedman test

p= 6.9041E-05

p= 5.7974E-08

p= 1.6338E-09

表5. 症例 5

	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	負荷直後	負荷 1 時間後	負荷 2 時間後	負荷前	負荷直後	負荷 1 時間後	負荷 2 時間後	負荷前	負荷直後	負荷 1 時間後	負荷 2 時間後
関節の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	14	0	0	9	18	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
どうき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	11	0	0	3	7	0	0
吐き気	0	0	6.5	0	0	8	0	0	0	11	0	0
気持ちが悪い	0	36	17	3.5	0	14	0	0	8	21	0	0
頭がボーとする	0	28	0	0	0	12	0	0	0	21	0	0
眠い、あくびが出る	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
いらだち気味	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	0	17	11	0	0	5	0	0	0	10	0	0
意欲低下	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0
頭の重い感じ	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口やのどの乾き	0	0	0	0	0	14	0	0	0	6	0	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	0	81	34.5	3.5	0	86	0	0	20	111	0	0

Wilcoxon signed rank test			
Friedman test			

表6. 症例6

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	17	22	20	25	19	25	22	22	22	22	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	14	0	20	27	24	24	50	50	0	0
目・鼻の刺激	23	22	14	5	50	64	50	50	50	63	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
どうき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭がぼーとする	0	0	0	0	0	0	0	0	25	18	0	0
眠い、あくびが出る	0	0	7	0	0	0	0	0	26	12	0	0
いらだち気味	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	15	18	7	0	0	0	0	0	24	29	0	0
意欲低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭の重い感じ	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口やのどの乾き	0	14	0	0	21	50	24	23	12	24	0	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	55	86	62	30	110	166	120	119	209	218	0	0

Wilcoxon signed rank test	$p=0.0796$	$p=0.1441$	$p=0.8927$
Friedman test	$p=0.2737$	$p=0.00001$	$p=0.0002$

表7. 症例7

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	19	31	31	32	10	20	28	20	13	30	22	28
筋肉の痛み	28	29	25	22	16	19	24	19	16	25	25	20
けいれん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
こわばり	50	48	49	45	40	45	36	32	50	49	50	50
目・鼻の刺激	18	8	0	1	0	6	5	3	18	7	5	0
しみる感じ	0	0	0	7	0	0	7	5	0	0	0	0
舌がピリピリする	15	8	9	9	0	5	8	5	5	6	0	0
息苦しい	13	28	45	34	13	10	16	37	14	23	10	8
どつき	0	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	7	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
頭がぼーとする	9	46	44	42	6	9	9	0	14	18	16	10
眠い、あくびが出る	0	7	20	0	6	1	2	0	1	4	0	44
いらだち気味	1	7	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	10	27	42	59	7	6	13	8	21	15	23	30
意欲低下	15	41	42	66	5	8	7	4	7	4	12	10
頭の重い感じ	10	43	22	50	5	7	4	3	14	15	30	42
頭痛	0	11	8	28	8	8	3	28	8	12	35	13
めまい	10	22	15	8	0	8	4	3	10	10	6	11
ふらつき	10	20	16	8	0	5	7	4	10	8	4	11
発疹、かゆみ	35	35	37	50	6	34	25	24	40	32	35	37
口やのどの乾き	15	43	45	38	10	33	40	23	10	0	0	16
手足の冷たい感じ	0	0	0	18	0	0	3	40	0	0	0	12
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	265	454	463	517	132	240	241	258	251	259	273	342

Wilcoxon signed rank test

p= 0.0069

p= 0.0051

p= 0.8358

Friedman test

p= 0.2123

p= 0.0031

p= 0.4842

表8. 症例 8

	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	負荷直後	負荷 1 時間後	負荷 2 時間後	負荷前	負荷直後	負荷 1 時間後	負荷 2 時間後	負荷前	負荷直後	負荷 1 時間後	負荷 2 時間後
関節の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	15	0	0	7	10	8	5
けいれん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	25	44	17	10	13	25	0	0	22	50	24	12
しみる感じ	0	24	14	4	0	37	0	0	0	42	5	4
舌がピリピリする	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
どうき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	50	50	49	0	11	40	0	0	34	50	39	37
吐き気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	0	0
気持ちが悪い	0	27	0	0	0	41	0	0	0	50	27	5
頭がボーとする	50	60	49	17	12	50	0	0	60	73	50	18
眠い、あくびが出る	0	0	49	14	12	64	0	0	37	69	39	0
いらだち気味	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	0	50	0	0	0	50	0	0	0	50	25	7
意欲低下	0	22	39	0	0	0	0	0	7	39	24	7
頭の重い感じ	50	50	41	17	12	50	0	0	50	79	50	25
頭痛	15	50	41	16	9	50	0	0	78	93	50	27
めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口やのどの乾き	66	64	50	26	37	40	0	0	50	50	35	8
手足の冷たい感じ	0	0	0	22	0	0	0	0	0	0	0	16
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	256	450	349	126	106	478	0	0	345	675	376	173

Wilcoxon signed rank test	p= 0.0109	p= 0.0029	p= 0.0029
Friedman test	p= 0.0055	p= 3.88673E-07	p= 4.73869E-05

表9. 症例9

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	16	11	6	0	17	24	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0	24	26	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
どつき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	5
吐き気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭がぼーとする	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26	21	19
眠い、あくびが出る	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	4	0
いらだち気味	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	0	0	0	0	0	24	25	20	0	50	35	37
意欲低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	0
頭の重い感じ	16	12	7	2	14	22	19	18	17	24	25	25
頭痛	25	24	19	19	13	17	12	15	25	25	26	21
めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口やのどの乾き	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手足の冷たい感じ	0	2	0	1	0	18	12	14	0	25	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	57	49	32	22	44	105	92	93	42	189	120	107

Wilcoxon signed rank test

p= 0.2733

p= 0.0796

p= 0.0277

Friedman test

p= 0.0817

p= 0.0974

p= 0.0118

表10. 症例10

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
どうき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭がぼーとする	16	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眠い、あくびが出る	19	15	0	0	15	25	20	33	15	40	22	7
いらだち気味	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
意欲低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭の重い感じ	14	0	0	0	0	0	0	0	1	0	13	8
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
発疹、かゆみ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
口やのどの乾き	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	49	34	0	0	15	25	20	33	16	45	35	15

Wilcoxon signed rank test			
Friedman test			

表11. 症例11

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	0	0	0	0	0	50	0	5	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息苦しい	14	19	0	0	10	20	16	9	27	16	20	13
どつき	14	19	0	0	14	18	15	10	11	13	17	12
脈の異常	6	10	0	0	11	14	10	4	25	10	0	0
お腹の不快感	0	2	0	0	0	0	0	0	5	4	0	0
吐き気	0	1	0	0	0	0	0	0	0	15	0	1
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0	0	0	15	10	0	0
頭がぼーとする	9	31	0	0	16	50	42	36	50	98	23	34
眠い、あくびが出る	3	20	0	0	13	64	34	28	50	94	18	26
いらだち気味	9	29	0	0	14	32	39	30	50	50	43	38
身体がだるい	13	37	0	0	40	58	42	35	50	94	50	39
意欲低下	20	45	0	0	50	63	46	41	50	92	60	43
頭の重い感じ	14	43	0	0	42	58	43	38	50	89	50	28
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
めまい	14	12	0	0	8	12	7	5	0	50	50	18
ふらつき	15	15	0	0	12	10	4	6	0	71	50	14
発疹、かゆみ	50	51	0	0	100	96	100	100	0	1	0	1
口やのどの乾き	0	50	0	0	68	83	82	86	50	90	79	17
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	181	384	0	0	398	628	480	433	433	799	460	285

Wilcoxon signed rank test

p= 0.0021

p= 0.0028

p= 0.0128

Friedman test

p= 8.79944E-09

p= 0.0012

p= 0.0002

表12. 症例12

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	73	68	70	57	75	62	0	0	12	2	2	44
筋肉の痛み	2	2	10	1	21	70	0	0	3	2	2	46
けいれん	70	95	23	16	50	22	0	0	72	97	64	47
こわばり	4	55	58	50	67	72	0	0	58	50	7	68
目・鼻の刺激	82	75	72	54	72	74	0	0	68	61	80	27
しみる感じ	85	85	74	56	3	79	0	0	62	75	85	43
舌がピリピリする	1	1	2	1	60	2	0	0	0	0	2	2
息苦しい	52	68	69	70	57	60	0	0	78	68	65	77
どろき	70	93	53	78	2	60	0	0	78	95	82	80
脈の異常	2	2	2	1	2	2	0	0	55	2	2	7
お腹の不快感	50	24	15	12	2	2	0	0	56	50	70	6
吐き気	2	6	2	4	2	2	0	0	60	20	50	2
気持ちが悪い	3	25	23	3	2	2	0	0	63	63	63	25
頭がぼーとする	35	84	84	95	18	66	0	0	80	92	98	97
眠い、あくびが出る	58	90	80	75	32	98	0	0	73	99	88	98
いらだち気味	2	3	2	10	2	2	0	0	73	78	54	3
身体がだるい	7	96	74	97	60	6	0	0	90	99	94	97
意欲低下	50	92	59	98	56	58	0	0	85	93	95	97
頭の重い感じ	44	94	76	68	19	40	0	0	61	62	55	93
頭痛	62	68	57	54	5	56	0	0	62	67	40	68
めまい	61	91	80	67	61	23	0	0	96	68	94	66
ふらつき	14	75	68	63	8	45	0	0	73	89	96	71
発疹、かゆみ	60	61	65	71	65	79	0	0	80	67	73	71
口やのどの乾き	18	65	71	66	29	17	0	0	88	74	80	19
手足の冷たい感じ	3	2	2	2	2	1	0	0	3	2	2	3
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	910	1420	1191	1169	772	1000	0	0	1529	1475	1443	1257

Wilcoxon signed rank test

p= 0.0019

p= 0.1850

p= 0.8313

Friedman test

p= 0.0134

p= 8.21165E-15

p= 0.9212

表13. 症例13

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	4	5	6	7	6	8	0	0	7	10	6	5
筋肉の痛み	40	24	25	18	40	30	0	0	53	55	48	47
けいれん	46	25	14	13	35	28	0	0	2	26	25	5
こわばり	50	52	32	14	50	49	0	0	53	60	52	44
目・鼻の刺激	32	38	24	17	15	31	0	0	31	44	41	30
しみる感じ	22	30	12	20	17	21	0	0	6	37	12	7
舌がピリピリする	35	26	27	27	19	26	0	0	56	35	24	40
息苦しい	45	50	48	37	48	57	0	0	50	60	46	52
どうき	40	47	42	30	43	53	0	0	40	60	47	45
脈の異常	26	49	10	11	34	46	0	0	24	40	23	30
お腹の不快感	49	49	38	20	26	24	0	0	53	47	22	26
吐き気	43	40	8	20	20	31	0	0	3	62	12	17
気持ちが悪い	25	45	12	22	18	50	0	0	45	60	19	37
頭がぼーとする	52	53	38	45	50	67	0	0	60	62	49	48
眠い、あくびが出る	45	42	29	33	44	53	0	0	48	35	15	28
いらだち気味	46	36	21	16	18	40	0	0	38	26	21	22
身体がだるい	49	47	38	30	46	50	0	0	55	40	46	42
意欲低下	25	30	21	20	24	35	0	0	28	44	37	35
頭の重い感じ	50	53	43	43	52	56	0	0	54	62	50	46
頭痛	54	51	48	50	56	58	0	0	72	58	50	51
めまい	49	46	37	40	50	60	0	0	53	66	60	46
ふらつき	41	51	39	32	46	55	0	0	50	56	54	43
発疹、かゆみ	33	27	14	24	21	18	0	0	55	37	20	15
口やのどの乾き	56	47	5	9	27	21	0	0	57	55	9	13
手足の冷たい感じ	3	1	2	2	2	0	0	0	3	2	2	1
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	960	964	633	600	807	967	0	0	996	1139	790	775

Wilcoxon signed rank test

p= 0.9544

p= 0.0030

p= 0.1423

Friedman test

p= 3.94273E-08

p= 2.71886E-14

p= 2.99695E-06

表14. 症例14

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	24	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	4	0	0	7	0	0	0
どろき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
お腹の不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭がぼーとする	10	0	0	0	0	0	0	0	11	37	28	28
眠い、あくびが出る	0	4	0	0	0	0	0	0	9	12	28	0
いらだち気味	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	4	4	0	0	4	6	0	0	8	8	28	7
意欲低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	0
頭の重い感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26	12	41
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0
発疹、かゆみ	12	3	5	5	17	34	0	0	16	8	17	36
口やのどの乾き	0	0	0	0	0	0	0	0	8	0	0	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	26	11	5	5	21	54	0	0	68	107	137	112
Wilcoxon signed rank test	p= 0.2850				p= 0.1441				p= 0.5927			
Friedman test	p= 0.2366				p= 0.0129				p= 0.6611			

表15. 症例15

	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	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後	負荷前	負荷直後	負荷1時間後	負荷2時間後
関節の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉の痛み	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
けいれん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
こわばり	0	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
目・鼻の刺激	6	42	20	14	3	3	0	0	50	45	0	0
しみる感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌がピリピリする	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
息苦しい	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
どつき	0	0	0	0	0	0	0	0	25	0	0	0
脈の異常	0	0	0	0	0	0	0	0	22	0	0	0
お腹の不快感	0	0	28	16	0	0	0	0	20	0	0	0
吐き気	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気持ちが悪い	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭がぼーとする	28	30	26	8	0	50	0	0	34	84	0	0
眠い、あくびが出る	50	50	49	62	0	0	0	0	35	100	0	0
いらだち気味	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
身体がだるい	0	0	0	0	0	0	0	0	44	65	0	0
意欲低下	0	0	0	5	0	0	0	0	50	40	0	0
頭の重い感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	80	0	0
頭痛	0	20	71	0	0	0	0	0	0	49	0	0
めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	21	0	0	0
ふらつき	36	0	0	0	0	0	0	0	18	0	0	0
発疹、かゆみ	0	30	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口やのどの乾き	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
手足の冷たい感じ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
計	120	190	209	105	3	53	0	0	319	463	0	0

Wilcoxon signed rank test

p= 0.2932

p= 0.3269

p= 0.5047

Friedman test

p= 0.4173

p= 0.1940

p= 0.0001

表16. プラセボ、ホルムアルデヒド曝露による自覚症状変化での患者分類

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	症例 5 (表5.)、	症例 9 (表9.)
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	症例 1 (表1.)、 症例 8 (表8.)、	症例 3 (表3.) 症例11 (表11.)
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	症例 6 (表6.)、 症例14 (表14.)、	症例10 (表10.) 症例15 (表15.)
矛盾する反応を示す患者	症例 2 (表2.)、 症例 7 (表7.)、 症例13 (表13.)、	症例 4 (表4.) 症例12 (表12.)

表17. 症例4 昨年度(12年度)曝露試験結果

	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	負荷前(1/16)	負荷後(1/16)	後-前
関節の痛み	9	6	-3	7	9	2	11	10	-1
筋肉の痛み	10	9	-1	8	7	-1	11	10	-1
けいれん	11	11	0	8	8	0	26	40	14
こわばり	10	8	-2	8	7	-1	12	50	38
目・鼻の刺激	19	50	31	9	8	-1	18	60	42
しみる感じ	18	50	32	7	20	13	13	50	37
舌がピリピリする	9	11	2	7	6	-1	12	11	-1
息苦しい	17	11	-6	25	7	-18	27	30	3
どうき	14	12	-2	8	12	4	16	10	-6
脈の異常	11	10	-1	9	10	1	12	10	-2
お腹の不快感	13	11	-2	23	10	-13	14	9	-5
吐き気	12	9	-3	9	7	-2	12	10	-2
気持ちが悪い	13	9	-4	10	7	-3	11	70	59
頭がボーとする	25	12	-13	11	10	-1	10	70	60
眠い、あくびが出る	11	27	16	9	8	-1	8	30	22
いらだち気味	10	10	0	8	8	0	9	10	1
身体がだるい	11	11	0	10	7	-3	9	30	21
意欲低下	10	12	2	10	8	-2	10	20	10
頭の重い感じ	25	7	-18	10	8	-2	9	40	31
頭痛	17	12	-5	9	8	-1	11	60	49
めまい	13	8	-5	11	10	-1	11	80	69
ふらつき	18	20	2	9	7	-2	11	60	49
発疹、かゆみ	18	9	-9	10	10	0	11	10	-1
口やのどの乾き	14	10	-4	10	10	0	12	50	38
手足の冷たい感じ	10	10	0	7	10	3	11	50	39
その他(手がしびれる)	18	24	6	0	0	0	13	40	27
計	366	379		252	222		330	920	

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)

B . バイタル所見、および呼吸機能検査

バイタル検査は入室 30 分間を過ぎて、安定化した後に実施した。

(1) 脈拍数

負荷前後の脈拍数を表 B - 1 に示した。プラセボを含めて、ガス負荷後に脈拍数の減少をきたした患者が多かった。負荷後の脈拍数の減少数を、t 検定で比較したが、各群間には有意差が認められなかった。

(2) 血圧

プラセボを含めてすべてのガス負荷で、負荷後に血圧の低下を示している患者が多かった(表 B - 2)。その血圧の低下値を t 検定で比較を行ったが有意差が認められなかった。

(3) 体温

表 B - 3 に示すように、負荷後体温の低下を示す患者は、プラセボ負荷で 15 名中 7 名であり、8ppb 負荷では 5 名、40ppb 負荷では 4 名であった。その体温の低下値を比較したが、t 検定で有意差が認められなかった。体温上昇は、プラセボでは 15 名中 7 名、8ppb では 7 名、40ppb では 9 名であった。この差は今後検討対象とすべき項目と思われた。一般に化学的熱産生は交感神経の興奮によるノルアドレナリン、アドレナリンを介して行われると考えられている。プラセボでは、負荷終了で緊張がすぐ収まるのに対して、ホルムアルデヒドでは一定の緊張状態を醸し出し続けている事を示しているのかもしれないが、無理な解釈は避け、今後の検討にゆだねるべきであろう。

(4) 経皮的動脈酸素 (S P O₂)

表 B - 4 に示すように、負荷後に、プラセボでは 15 名中 9 名に酸素濃度の上昇が、8ppb では 6 名に上昇が、40ppb では 6 名に上昇が認められたが、その差は t 検定ではまったく有意差が認められなかった。しかし、末梢酸素濃度がプラセボでは上昇を示す患者が多かったのは、順調に緊張がほぐれ、交感神経の緊張が減少したことを意味し、ホルムアルデヒド負荷では、多少の緊張が持続していることを示しているかも知れない。この結果は、前項の体温の結果と同様の意味を示しているのかもしれない。

本態性多種化学物質過敏状態の患者に負荷試験を行い、肺機能、PCO₂、PO₂ を測定した結果では、過換気が生じ、PCO₂ が減少したが、PO₂ は変化を示さなかったとの報告がある (Leznoff A: Provocative challenges in patients with multiple chemical sensitivity. J Allergy & Clinical Immunol 99: 438-442, 1997)。不安からの過換気によるものとしているが、本報告の二重盲検法によるものではなく、また、本態性多種化学物質過敏状態の患者の治療に酸素吸入が有効であることとからも、この報告は参考に止めるのみで十分であろう。

(5) 呼吸機能検査

ガス負荷前の呼吸機能検査として行ったスパイロメーター検査結果を表B - 5に示す。予測値よりも20%以上減少している値にはシャドウを、低下はしているが20%以内の値には太字で示した。各患者の予測値に対して低下を示す結果が、中間呼気流量、ピークフロー、50%肺活量流量、25%肺活量で得られた。特に症例5では異常な低下が認められている。今回の結果は、平成12年度の調査結果と同様の傾向であり、末梢性の気道閉塞を意味する結果が得られた。喘息ではないが、何らかの呼吸機能異常を患者は有していると考えられた。

本態性多種化学物質過敏状態の呼吸器症状については、すでに関心が持たれてきている。上部気道に関しては、反応性気道機能障害症候群 (reactive airway dysfunction syndrome) や反応性上部気道機能障害症候群 (reactive upper airway dysfunction syndrome) と本態性多種化学物質過敏状態が重なり合うところが多い疾患であることが報告されている (Meggs WJ: Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. Environ Health Perspective 105: Suppl 2: 473-478, 1997)。上気道の粘膜上皮の障害、末梢神経線の増殖などを報告している。今回の症例のなかで、症例11が小児期に気管支喘息を、症例12が咳と好酸球増多、症例14が好酸球増多を示す以外、気管支喘息との関連を示す症例はない。その他にも、本態性多種化学物質過敏状態の呼吸器障害についての展望もなされているが (Bascom R: Multiple chemical sensitivity: a respiratory disorder. Toxicol & Indust Health 8: 221-228) また、本態性多種化学物質過敏状態とアレルギー疾患の類似性は指摘されているが、本態性多種化学物質過敏状態患者の末梢性気道閉塞についての報告は検索した範囲では見出されなかった。

今後、本症確定診断のための参考事項の一つとして、今回の結果が利用できるかも知れない。

表B-1 脈拍数

症例	プラセボ				8ppb				40ppb			
	前	後	傾向	差	前	後	傾向	差	前	後	傾向	差
1	79	79		0	86	78	↓	-8	77	81		4
2	81	75	↓	-6	82	77	↓	-5	73	73		0
3	68	70		2	69	70		1	76	74	↓	-2
4	90	82	↓	-8	83	80	↓	-3	75	81		6
5	77	73		-4	84	81	↓	-3	80	74	↓	-6
6	86	74	↓	-12	77	78		1	84	79	↓	-5
7	90	94		4	102	92	↓	-10	87	84	↓	-3
8	72	64	↓	-8	70	70		0	72	66	↓	-6
9	61	65		4	61	65		4	62	68		6
10	76	71	↓	-5	71	65	↓	-6	71	65	↓	-6
11	118	101	↓	-17	80	80		0	97	85	↓	-12
12	67	64	↓	-3	71	74		3	67	78		11
13	80	78	↓	-2	79	71	↓	-8	76	76		0
14	80	82		2	76	78		2	80	76	↓	-4
15	104	98	↓	-6	92	89	↓	-3	107	103	↓	-4
平均	81.933	78		-3.933	78.867	76.533		-2.333	78.933	77.533		-1.4
SD	14.553	11.778		5.9458	10.155	7.717		4.3534	11.398	9.2726		5.9857
p								0.4075				0.2547

↓は減少
差は負荷後－負荷前

表B-2 血圧

	プラセボ						8ppb						40ppb					
	最高 前	後	差	最低 前	後	差	最高 前	後	差	最低 前	後	差	最高 前	後	差	最低 前	後	差
1	86	104	18	54	86	32	100	88 ↓	-12	70	64 ↓	-6	96	90 ↓	-6	72	62 ↓	-10
2	112	102 ↓	-10	80	78 ↓	-2	114	100 ↓	-14	82	82	0	120	126	6	82	82	0
3	88	90	2	58	58	0	82	84	2	60	54 ↓	-6	92	82 ↓	-10	60	44 ↓	-16
4	118	112 ↓	-6	92	80 ↓	-12	128	122 ↓	-6	88	90	2	132	118 ↓	-14	94	90 ↓	-4
5	106	102 ↓	-4	66	74	8	104	88 ↓	-16	70	58 ↓	-12	102	100 ↓	-2	78	74 ↓	-4
6	106	104 ↓	-2	70	78	8	114	126	12	84	82 ↓	-2	126	124 ↓	-2	78	74 ↓	-4
7	120	118 ↓	-2	90	94	4	136	126 ↓	-10	82	88	6	124	120 ↓	-4	78	90	12
8	108	94 ↓	-14	60	56 ↓	-4	104	102 ↓	-2	70	64 ↓	-6	102	100 ↓	-2	58	56 ↓	-2
9	94	88 ↓	-6	66	64 ↓	-2	94	92 ↓	-2	62	62	0	96	94 ↓	-2	66	62 ↓	-4
10	92	94	2	60	58 ↓	-2	96	96	0	60	62	2	96	94 ↓	-2	58	55 ↓	-3
11	134	136	2	94	94	0	138	122 ↓	-16	98	80 ↓	-18	130	124 ↓	-6	98	88 ↓	-10
12	98	92 ↓	-6	54	60	6	94	98	4	56	58	2	94	92 ↓	-2	54	64	10
13	114	120	6	84	68 ↓	-16	122	104 ↓	-18	92	82 ↓	-10	128	124 ↓	-4	74	100	26
14	106	102 ↓	-4	54	58	4	106	102 ↓	-4	68	70	2	102	106	4	58	66	8
15	100	98 ↓	-2	64	58 ↓	-6	97	100	3	68	62 ↓	-6	104	98 ↓	-6	62	58 ↓	-4
平均	105	104	-2	70	71	1.2	109	103	-5	74	71	-3	110	106	-3	71	71	-0
SD	13	13	7.4	14	13	11	16	14	8.8	13	12	6.5	15	15	4.9	14	16	10
p									0.2			0.2			0.5			0.7

↓は血圧低下
差は負荷後－負荷前

表B-3 体温

症例	プラセボ				8ppb				40ppb			
	前	後	傾向	差	前	後	傾向	差	前	後	傾向	差
1	36.6	36.8		0.2	36.6	36.7		0.1	36.6	37		0.4
2	36.6	36.5	↓	-0.1	36.7	36.5	↓	-0.2	36.4	36.5		0.1
3	35.5	35.8		0.3	35.4	35.7		0.3	35.4	35.5		0.1
4	35.9	36.2		0.3	36.4	36.2	↓	-0.2	35.7	35.9		0.2
5	36.1	36	↓	-0.1	35.8	36.1		0.3	36.2	36.1	↓	-0.1
6	35.9	35.6	↓	-0.3	35.9	35.9		0	36.2	36	↓	-0.2
7	36.1	36	↓	-0.1	36	35.9	↓	-0.1	36	36.3		0.3
8	36.2	36.4		0.2	36.6	36.7		0.1	36.1	36.4		0.3
9	36.5	36.3	↓	-0.2	36	36.5		0.5	36.3	36.3		0
10	36.6	36.4	↓	-0.2	36.7	36.7		0	36.6	36.9		0.3
11	36.4	36.4		0	36	35.8	↓	-0.2	36.3	35.8	↓	-0.5
12	36.1	36.2		0.1	36.1	36.1		0	36	35.8	↓	-0.2
13	37	36.8	↓	-0.2	37.1	36.8	↓	-0.3	36.9	37.3		0.4
14	35.9	36		0.1	35.9	36		0.1	35.8	36		0.2
15	36.1	36.3		0.2	36	36.5		0.5	34.7	34.7		0
平均	36.2	36.2		0.01	36.2	36.3		0.06	36.1	36.2		0.09
SD	0.38	0.33		0.2	0.45	0.37		0.25	0.54	0.64		0.25
p								0.58				0.39

↓は体温低下
差は負荷後－負荷前

表B - 4 SPO2

症例	プラセボ			8ppb			40ppb		
	前	後	差	前	後	差	前	後	差
1	98	99	1	98	98	0	98	98	0
2	96	97	1	98	97	-1	98	98	0
3	98	98	0	97	98	1	98	95	-3
4	95	95	0	95	95	0	94	96	2
5	97	98	1	98	96	-2	96	96	0
6	95	97	2	96	97	1	96	97	1
7	97	98	1	98	98	0	98	98	0
8	95	98	3	97	98	1	97	98	1
9	98	99	1	98	98	0	98	99	1
10	98	99	1	97	98	1	98	99	1
11	98	98	0	98	98	0	98	98	0
12	97	97	0	97	97	0	97	98	1
13	97	97	0	97	98	1	98	98	0
14	98	98	0	98	98	0	98	98	0
15	98	99	1	98	99	1	98	98	0
平均			0.8			0.2			0.267
SD			0.862			0.862			1.1
p						0.067			0.15

差は負荷後 - 負荷前

表 B - 5 スパイロメーター測定結果
(実測値/予測値)

症例	肺活量	努力性 肺活量	1秒量	一秒率	中間呼 呼気流量	ピークフロー	50% 肺活量流量	25% 肺活量流量
1	3.84/2.93	3.69/2.93	3.06/2.81	82.9/84.0	3.06/3.75	5.06/6.22	3.47/4.54	1.32/2.59
2	4.80/4.09	4.74/4.09	3.81/3.77	80.3/77.6	3.06/4.71	7.99/9.23	3.80/5.74	1.07/2.88
3	3.48/3.04	3.43/3.04	3.04/2.97	88.6/83.5	3.56/3.81	4.95/6.48	3.72/4.69	1.87/2.59
4	6.32/4.13	6.28/4.13	4.89/3.83	78.1/78.7	4.50/4.82	7.14/9.24	5.10/5.81	1.94/2.99
5	2.88/2.89	2.84/2.89	1.93/2.76	68.0/84.0	1.42/3.72	2.60/6.15	1.43/4.50	0.85/2.57
6	5.39/4.23	5.38/4.23	3.65/3.97	67.8/78.0	2.52/4.85	8.44/9.54	2.50/5.90	1.16/2.99
7	4.81/3.78	4.77/3.78	3.93/3.29	82.4/76.1	4.19/4.32	9.20/8.57	5.10/5.36	1.57/2.57
8	4.15/2.99	4.12/2.99	3.58/2.89	86.9/83.0	4.49/3.72	7.35/6.40	5.32/4.62	2.06/2.52
9	3.40/3.04	3.35/3.04	3.03/2.97	90.4/83.5	3.88/3.81	6.87/6.47	4.42/4.69	1.69/2.59
10	2.36/2.78	2.29/2.78	2.15/2.57	93.9/81.9	3.57/3.44	5.45/6.05	3.65/4.33	2.14/2.30
11	3.27/3.09	3.32/3.09	3.09/3.06	93.1/84.5	5.17/3.94	8.34/6.51	6.03/4.76	2.30/2.72
12	3.20/2.80	3.20/2.80	2.74/2.60	85.6/82.5	2.84/3.49	5.57/6.05	4.22/4.36	1.14/2.36
13	6.81/4.31	6.66/4.31	4.82/4.10	72.4/79.1	3.66/5.01	9.18/9.66	3.96/6.02	1.44/3.13
14	5.16/4.13	5.15/4.13	4.39/3.86	85.2/80.6	5.25/4.97	11.62/9.14	6.51/5.86	2.03/3.14
15	3.59/3.23	3.59/3.23	3.09/3.27	86.1/85.6	3.51/4.16	5.23/6.73	4.17/4.95	1.55/2.90

昨年度(12年度)の症例4 6.35/4.15 6.27/4.15 5.04/3.86 80.4/70.1 **4.70/4.87** **8.13/9.27** **5.1/5.84** **2.55/3.03**

太字 予測値より20%以上の減少
太字 20%には達しないが予測値より低値

C . 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眼の測定を行い検討した。測定波形の模式図と変数は昨年と同様である。そして、ガス負荷前後の各変数の有意差についてt検定を行った。また、負荷群間(プラセボ、8ppb、40ppb3群)比較は一元配置分析により、Post-hoc testはFisher's PLSDを使用した。

(1) 単純な負荷前後比較(t検定)

各患者測定データの表C-1は、パラメーターごとの負荷前後のt検定による比較である。負荷前と負荷後のデータは左右眼4回、通算8眼のデータを並べて一群を形成している。比較的考察がしやすいデータである。瞳孔反応負荷前後の変動の有意差を認められたパラメーターを抽出して、表C-1にまとめた。t検定で有意差のあったもののみを表中に示した。↑は値の増加を、↓は値の減少を示し、**は $p < 0.01$ 、*は < 0.05 を示す。各種のパラメーターは、プラセボ負荷では変動が少なく、ホルムアルデヒド負荷で変動が激しいことが分かる。40ppb負荷と8ppb負荷との間では、特に差が認められなかった。ガス負荷により対光反応が変動を示すことは、患者の自律神経が非常に不安定であり、その結果 pupil unrest の状況になっていることを示している。また、8ppb、および40ppbでの変動は、ほぼ同一傾向を示していた。先の体温の結果では、負荷終了後にプラセボでも脈拍数、血圧低下を示していたことは、交感神経緊張の解除を意味し、A1の減少、およびCRの増大はよく一致した結果を示した。また、ホルムアルデヒド負荷では、A1の増大は交感神経緊張を意味しており、先の体温上昇傾向とよく一致していた。しかし、副交感神経緊張を意味するCR増大、T5の増大、VCの増大を示していた。Pupil unresutを示していることは間違いのないとしても、必ずしも一定の結果が出たとは言いがたかった。

なお、症例4は昨年も入院検査を行った患者であり、自覚症状スコアでは本年度は明瞭な結果が得られていなかった患者であるが、前年度報告を表中に付記したが、本年度もまったく同じ結果が得られている。再現性はよく保たれていると言えると同時に、患者の症状が軽減したとはいえ、なお完治していないことを示している。

(2) 群間比較

各患者測定データの表C-2は、パラメーターのプラセボ負荷後、ホルムアルデヒド8ppb負荷後、同40ppb負荷後の3群比較を行ったものの結果である。

また、各患者の負荷前後の統計解析の結果のすべてを示した。表の右半分の列が負荷後の結果である。左半分は、各パラメーターが負荷前の状態に差がなかったかを検討するために、負荷前の3群間比較を行った結果である。

中毒学的に量依存的な反応を示した場合には、負荷後の3群間比較は次のようなパターンとなる。

1 . プラセボで反応せず、8ppb と 40ppb で有意な反応がみられる場合。

p/8 s.
p/40 s.
8/40 n.s.

2 . プラセボと 8ppb で反応せず、40ppb でのみ反応した場合。

p/8 n.s.
p/40 s.
8/40 s.

p はプラセボ
8 は 8ppb ホルムアルデヒド
40 は 40ppb ホルムアルデヒド

患者によってはこのパターンで、パラメーターによっては有意に変化がみられている患者もいる。しかし、中毒学的に意味のある変化であると結論するためには、負荷前の段階で差がない必要がある。つまり、負荷の影響でのみ差が生じたことを言えなければならない。その意味で、負荷前に差がなく、負荷後の比較で上記パターンを示した時のみ中毒学的な変化が認められたと言える。

ここで問題となるのは、負荷前に有意なレベルにあった差が、負荷後に 3 群間で比較すると、みられなくなってしまう場合である。この際には、解釈が単純にはいかない。

今回の患者でも、ホルムアルデヒド負荷後に症状が悪化し、それが 1 週間にわたり継続する例があった（症例 1、症例 11）。また別の患者群の問診の集計であるが、図 C - 1、C - 2 に示すように（宮田幹夫 他：神経眼科印刷中 2002）、化学物質曝露後に症状は比較的迅速に出現してくるが、その症状の消失には長時間を要することが示されている。このような意味で、表 2 の解釈は単純にはいかない。表 C - 2 の集計は一応次ページに挿入しておくが、その討議と結論は保留しておき、資料の提示に止めたい。

表C - 1 負荷前後瞳孔値比較結果(t検定)

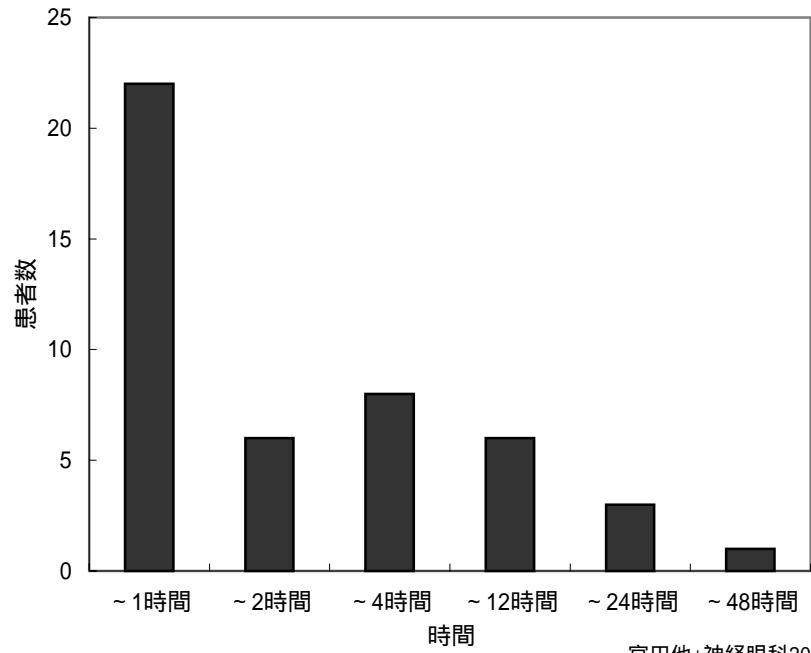
症例	プラセボ						8ppb						40ppb					
	A1	A3	CR	T5	VC	VD	A1	A3	CR	T5	VC	VD	A1	A3	CR	T5	VC	VD
1			**															
2																		
3	*	*	**					*	**								**	
4							**	**	*		**							*
5																	*	
6							*	**			**	*		**		**		
7										*		*						*
8		*	*										*		*	*		
9		*						**	**	**	*							
10								**	*							*		
11										*					**		**	
12	**	**	**						**						*	*		
13								**						**	**	**		
14								**		*			**	**	**	**		
15							*						*				*	
昨年度(12年度)の4							**	**		**	**						*	

** p < 0.01
 * p < 0.05
 増大
 減少

表C - 2 瞳孔对光反应3群間比較 (Post-hoc test)

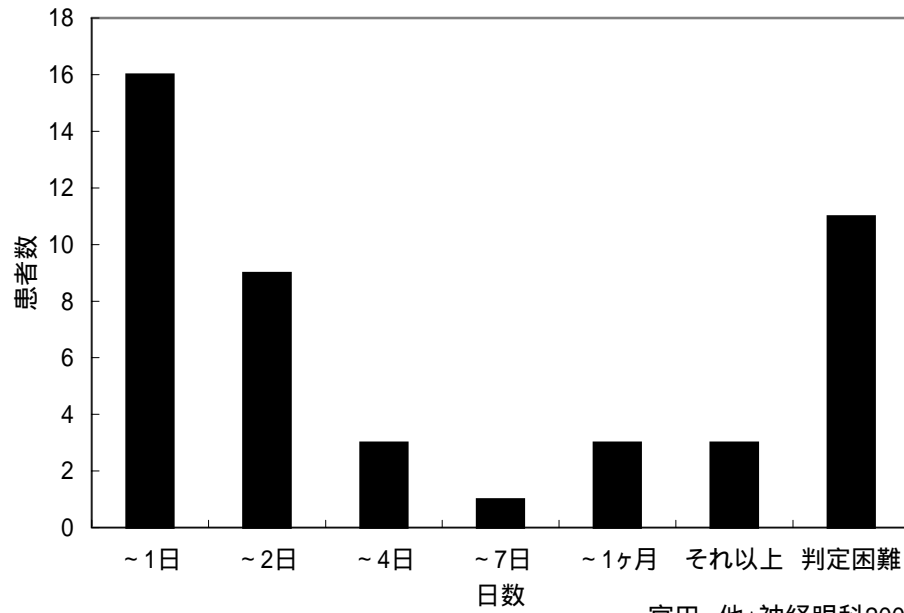
		負荷前						負荷後					
		A1	A3	CR	T5	VC	VD	A1	A3	CR	T5	VC	VD
症例1	p/8	s.	n.s.	s.	n.s.			s.	s.				
	p/40	n.s.	n.s.	s.	s.			n.s.	n.s.				
	8/40	n.s.	s.	s.	s.			n.s.	n.s.				
症例2	p/8	n.s.		s.	s.		s.						
	p/40	s.		s.	s.		s.						
	8/40	n.s.		n.s.	n.s.		n.s.						
症例3	p/8		s.	s.		s.		n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	
	p/40		n.s.	n.s.		n.s.		s.	s.	s.		s.	
	8/40		s.	s.		s.		s.	s.	s.		s.	
症例4	p/8	s.	s.		s.	s.		s.	n.s.				
	p/40	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.		n.s.	n.s.				
	8/40	s.	s.		n.s.	s.		s.	s.				
症例5	p/8			s.					s.	s.	s.	s.	
	p/40			n.s.					n.s.	n.s.	s.	n.s.	
	8/40			n.s.					n.s.	n.s.	s.	s.	
症例6	p/8			s.	n.s.	s.		s.		s.	s.		
	p/40			s.	s.	n.s.		s.		s.	n.s.		
	8/40			n.s.	s.	s.		n.s.		s.	s.		
症例7	p/8			s.	n.s.								
	p/40			s.	s.								
	8/40			n.s.	s.								
症例8	p/8							s.	s.		s.		
	p/40							s.	s.		s.		
	8/40							n.s.	n.s.		n.s.		
症例9	p/8		s.	s.	s.				s.	s.		s.	
	p/40		s.	n.s.	n.s.				n.s.	n.s.		n.s.	
	8/40		s.	s.	s.				s.	s.		s.	
症例10	p/8	n.s.	s.		n.s.	s.		n.s.		n.s.		s.	
	p/40	s.	n.s.		s.	n.s.		s.		s.		n.s.	
	8/40	s.	s.		n.s.	s.		s.		s.		s.	
症例11	p/8				n.s.					n.s.*		n.s.*	
	p/40				s.					s.*		n.s.*	
	8/40				s.					s.*		s.*	
症例12	p/8	s.	n.s.	s.	n.s.	n.s.		n.s.	s.		s.	n.s.	n.s.
	p/40	s.	s.	n.s.	s.	s.		s.	s.		s.	s.	s.
	8/40	s.	s.	s.	n.s.	s.		s.	n.s.		n.s.	s.	s.
症例13	p/8			n.s.		n.s.							
	p/40			s.		s.							
	8/40			s.		s.							
症例14	p/8	n.s.		n.s.				s.		s.			
	p/40	s.		s.				n.s.		s.			
	8/40	s.		s.				s.		n.s.			
症例15	p/8		n.s.	n.s.	n.s.			s.		n.s.			
	p/40		s.	s.	s.			s.		s.			
	8/40		s.	s.	s.			n.s.		s.			

図C - 1 症状出現までの時間



宮田他:神経眼科2002年

図C-2 症状消失までの日数



宮田 他:神経眼科2002年

表 C - 2 . 瞳孔対光反応 3 群間比較の集計データ

1) 症例 1

表1. 症例1
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	33.4	31.8	16.6	16.9	0.49	0.55	1750	2233.3	49.7	54.6	28.6	15.7
	2回目	31.3	26.2	15.4	13.9	0.5	0.53	1483.3	2400	48.8	54	12.2	24.7
	3回目	32.3	30.5	16.7	12.6	0.51	0.61	2483.3	1383.3	50.6	44.3	16.2	10.5
	4回目	29.9	27.9	16.1	15.9	0.54	0.57	2316.6	1333.3	52.9	53.4	15.4	13
左	1回目	32.2	35	17.2	19	0.53	0.54	1600	2033.3	51.5	65.8	13.4	14.9
	2回目	33.2	28.1	16.6	15	0.49	0.53	1416.6	1700	52.3	55.7	13.7	14.5
	3回目	34.3	28.9	18.3	14.4	0.53	0.49	2716.6	1366.6	63.6	50.8	13.9	11.7
	4回目	30.7	30.2	16.8	16.3	0.54	0.54	2000	1200	54.1	56.7	13.4	13.9
平均		32.2	29.7	16.7	15.5	0.52	0.55	1970.8	1706.2	52.9	54.4	15.9	14.9
		p= 0.0581648		p= 0.1328504		p= 0.0654487		p= 0.2835		p= 0.5914087		p= 0.6892785	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	31.6	31.8	16.5	18.4	0.52	0.57	2100	1950	54.4	53.8	16.9	11.3
	2回目	35.8	31.5	18.3	16.2	0.51	0.51	2016.6	1883.3	55.5	46.6	20.5	12.7
	3回目	32.9	32.7	15.8	18.1	0.48	0.55	1916.6	1450	46	45.7	13	13.1
	4回目	34.8	32.7	16.9	14.9	0.48	0.45	1266.6	950	56.1	50.5	13.3	14.8
左	1回目	34.4	33.3	17.6	19.1	0.51	0.57	2066.6	2016.6	54	57.8	13.1	11.9
	2回目	34.5	35.3	17.4	17.6	0.5	0.49	1400	1666.6	52.9	55.7	13.7	13.9
	3回目	36.4	36.2	17.4	19.7	0.47	0.54	1950	1416.6	58.6	53.1	13.9	16.6
	4回目	35.2	34.7	16.8	16.5	0.47	0.47	1250	1150	53.5	55.2	13	14
平均		34.5	33.5	17.1	17.6	0.49	0.52	1745.8	1560.4	53.9	52.3	14.7	13.5
		p= 0.2743223		p= 0.4615885		p= 0.1590353		p= 0.3452		p= 0.4458174		p= 0.3272633	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	32.7	33.7	15.4	17.1	0.47	0.5	1166.6	1650	53.2	54.1	16.8	16
	2回目	33.1	33.3	17.1	16.9	0.48	0.5	1066.6	1766.6	54.3	60.7	19.2	15.9
	3回目	32.1	26.9	14.8	15.2	0.46	0.56	1333.3	1100	46.6	51.4	15.3	14
	4回目	34.4	32.7	15	16.5	0.43	0.5	1266.6	1200	55.2	55.3	18.8	14.5
左	1回目	34.9	34.3	17	17	0.48	0.5	1350	1600	57	59.8	15.3	15.3
	2回目	33.3	32.5	16.3	16.8	0.49	0.51	1116.6	1233.3	54.9	55.7	15.6	14.6
	3回目	33.6	30.1	16.1	16.5	0.48	0.55	1433.3	1133.3	55.7	54.7	14.5	13.9
	4回目	33.2	33.1	15.3	16.9	0.46	0.51	1350	1066.6	50	55.5	14.9	15.1
平均		33.4	32.1	15.9	16.6	0.47	0.52	1260.4	1343.7	53.4	55.9	16.3	14.9
		p= 0.1663932		p= 0.0726506		p= 0.0006651		p= 0.4587		p= 0.1385276		p= 0.0658029	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例1

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	<u>0.0095</u>	p/8: s.	プラセボ	0.01596	p/8: s.
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.
負荷前 / A3			負荷後 / A3		
プラセボ	<u>0.0238</u>	p/8: n.s.	プラセボ	<u>0.04122</u>	p/8: s.
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.
負荷前 / CR			負荷後 / CR		
プラセボ	<u>0.0005</u>	p/8: s.	プラセボ	0.23306	
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / T5			負荷後 / T5		
プラセボ	<u>0.0026</u>	p/8: n.s.	プラセボ	0.18771	
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC			負荷後 / VC		
プラセボ	0.8933		プラセボ	0.31425	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VD			負荷後 / VD		
プラセボ	0.6507		プラセボ	0.52853	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
33.4	31.6	32.7
31.3	35.8	33.1
32.3	32.9	32.1
29.9	34.8	34.4
32.2	34.4	34.9
33.2	34.5	33.3
34.3	36.4	33.6
30.7	35.2	33.2

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	32.1625	2.17125	1.4735162	0.5209666
8ppb・前	8	34.45	2.4057143	1.5510365	0.5483742
40ppb・前	8	33.4125	0.80125	0.8951257	0.3164747
合計	24	33.341667	2.5494928	1.5967131	0.3259277

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	58.638333	23				
群間変動	20.990833	2	10.495417	5.854406	0.009535	3.4667949
誤差変動	37.6475	21	1.7927381			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
16.6	16.5	15.4
15.4	18.3	17.1
16.7	15.8	14.8
16.1	16.9	15
17.2	17.6	17
16.6	17.4	16.3
18.3	17.4	16.1
16.8	16.8	15.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	16.7125	0.6983929	0.835699	0.2954642
8ppb・前	8	17.0875	0.5783929	0.7605214	0.2688849
40ppb・前	8	15.875	0.7821429	0.8843884	0.3126785
合計	24	16.558333	0.8947101	0.9458912	0.1930792

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	20.578333	23				
群間変動	6.1658333	2	3.0829167	4.4920208	0.023766	3.4667949
誤差変動	14.4125	21	0.6863095			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
31.8	31.8	33.7
26.2	31.5	33.3
30.5	32.7	26.9
27.9	32.7	32.7
35	33.3	34.3
28.1	35.3	32.5
28.9	36.2	30.1
30.2	34.7	33.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	29.728571	8.572381	2.9278629	1.0351558
8ppb・後	8	33.525	2.8821429	1.6976875	0.6002232
40ppb・後	8	32.075	5.9135714	2.4317836	0.8597653
合計	24	31.77619	7.8391127	2.7998415	0.5715153

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	180.29959	23				
群間変動	58.722925	2	29.361463	5.0716205	0.0159582	3.4667949
誤差変動	121.57667	21	5.7893651			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
16.9	18.4	17.1
13.9	16.2	16.9
12.6	18.1	15.2
15.9	14.9	16.5
19	19.1	17
15	17.6	16.8
14.4	19.7	16.5
16.3	16.5	16.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	15.5	3.92	1.979899	0.7
8ppb・後	8	17.5625	2.57125	1.6035118	0.566927
40ppb・後	8	16.6125	0.3726786	0.6104741	0.2158352
合計	24	16.558333	2.8303623	1.6823681	0.3434119

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	65.098333	23				
群間変動	17.050833	2	8.5254167	3.7261824	0.0412154	3.4667949
誤差変動	48.0475	21	2.2879762			

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-2.2875	1.3922307	0.0025931 S
ブラセボ・前,40ppb・前	-1.25	1.3922307	0.0759024
8ppb・前,40ppb・前	1.0375	1.3922307	0.1361433

Scheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-2.2875	1.7628181	0.0096384 S
ブラセボ・前,40ppb・前	-1.25	1.7628181	0.1993479
8ppb・前,40ppb・前	1.0375	1.7628181	0.3207777

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.375	0.8614157	0.3755669
ブラセボ・前,40ppb・前	0.8375	0.8614157	0.0561141
8ppb・前,40ppb・前	1.2125	0.8614157	0.0080525 S

Scheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.375	1.0907095	0.6689769
ブラセボ・前,40ppb・前	0.8375	1.0907095	0.1544939
8ppb・前,40ppb・前	1.2125	1.0907095	0.0275169 S

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-3.796429	2.5018902	0.0047691 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.346429	2.5018902	0.0646032
8ppb・後,40ppb・後	1.45	2.5018902	0.2415075

Scheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-3.796429	3.1678495	0.0169888 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.346429	3.1678495	0.1741082
8ppb・後,40ppb・後	1.45	3.1678495	0.4954387

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.0625	1.5728182	0.0126272 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-1.1125	1.5728182	0.1561254
8ppb・後,40ppb・後	0.95	1.5728182	0.2228711

Scheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.0625	1.9914748	0.0414502 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-1.1125	1.9914748	0.357115
8ppb・後,40ppb・後	0.95	1.9914748	0.4673506

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.49	0.52	0.47
0.5	0.51	0.48
0.51	0.48	0.46
0.54	0.48	0.43
0.53	0.51	0.48
0.49	0.5	0.49
0.53	0.47	0.48
0.54	0.47	0.46

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.51625	0.0004554	0.0213391	0.0075445
8ppb・前	8	0.4925	0.0003929	0.0198206	0.0070076
40ppb・前	8	0.46875	0.0003554	0.0188509	0.0066648
合計	24	0.4925	0.0007587	0.0275444	0.0056225

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.01745	23				
群間変動	0.009025	2	0.0045125	11.247774	0.0004782	3.4667949
誤差変動	0.008425	21	0.0004012			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1750	2100	1166.6
1483.3	2016.6	1066.6
2483.3	1916.6	1333.3
2316.6	1266.6	1266.6
1600	2066.6	1350
1416.6	1400	1116.6
2716.6	1950	1433.3
2000	1250	1350

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	1970.8	238620.48	488.48795	172.70657
8ppb・前	8	1745.8	138228.73	371.79125	131.44806
40ppb・前	8	1260.375	16905.556	130.02137	45.969496
合計	24	1658.9917	211544.62	459.9398	93.884819

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	4865526.3	23				
群間変動	2109243	2	1054621.5	8.0351141	0.0025618	3.4667949
誤差変動	2756283.4	21	131251.59			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.55	0.57	0.5
0.53	0.51	0.5
0.61	0.55	0.56
0.57	0.45	0.5
0.54	0.57	0.5
0.53	0.49	0.51
0.49	0.54	0.55
0.54	0.47	0.51

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.545	0.0012	0.034641	0.0122474
8ppb・後	8	0.51875	0.0020982	0.0458063	0.016195
40ppb・後	8	0.51625	0.0005982	0.0244584	0.0086474
合計	24	0.5266667	0.0013623	0.0369096	0.0075341

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0313333	23				
群間変動	0.0040583	2	0.0020292	1.5623281	0.2330562	3.4667949
誤差変動	0.027275	21	0.0012988			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
2233.3	1950	1650
2400	1883.3	1766.6
1383.3	1450	1100
1333.3	950	1200
2033.3	2016.6	1600
1700	1666.6	1233.3
1366.6	1416.6	1133.3
1200	1150	1066.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	1706.225	211587.3	459.9862	162.62968
8ppb・後	8	1560.3875	149904.62	387.17519	136.8871
40ppb・後	8	1343.725	78804.842	280.722	99.250215
合計	24	1536.7792	157147.42	396.41824	80.918534

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	3614390.6	23				
群間変動	532313.24	2	266156.62	1.8134811	0.1877106	3.4667949
誤差変動	3082077.4	21	146765.59			

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.02375	0.0208271	0.0273567 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.0475	0.0208271	0.0001102 S
8ppb・前,40ppb・前	0.02375	0.0208271	0.0273567 S

Scheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.02375	0.0263709	0.0827851
ブラセボ・前,40ppb・前	0.0475	0.0263709	0.0004782 S
8ppb・前,40ppb・前	0.02375	0.0263709	0.0827851

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.02625	0.0374736	0.1599747
ブラセボ・後,40ppb・後	0.02875	0.0374736	0.125542
8ppb・後,40ppb・後	0.0025	0.0374736	0.8909786

Scheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.02625	0.0474484	0.3639227
ブラセボ・後,40ppb・後	0.02875	0.0474484	0.3007807
8ppb・後,40ppb・後	0.0025	0.0474484	0.9904263

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	145.8375	398.35007	0.4549107
ブラセボ・後,40ppb・後	362.5	398.35007	0.0722976
8ppb・後,40ppb・後	216.6625	398.35007	0.2707648

Scheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	145.8375	504.38388	0.7513358
ブラセボ・後,40ppb・後	362.5	504.38388	0.1913968
8ppb・後,40ppb・後	216.6625	504.38388	0.5374249

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
49.7	54.4	53.2
48.8	55.5	54.3
50.6	46	46.6
52.9	56.1	55.2
51.5	54	57
52.3	52.9	54.9
63.6	58.6	55.7
54.1	53.5	50

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	52.9375	21.51125	4.6380222	1.6397885
8ppb・前	8	53.875	13.330714	3.6511251	1.2908676
40ppb・前	8	53.3625	11.768393	3.4305091	1.2128681
合計	24	53.391667	14.339058	3.7866949	0.7729559

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	329.79833	23				
群間変動	3.5258333	2	1.7629167	0.1134673	0.893277	3.4667949
誤差変動	326.2725	21	15.536786			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
28.6	16.9	16.8
12.2	20.5	19.2
16.2	13	15.3
15.4	13.3	18.8
13.4	13.1	15.3
13.7	13.7	15.6
13.9	13.9	14.5
13.4	13	14.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	15.85	28.091429	5.3001348	1.8738806
8ppb・前	8	14.675	7.2021429	2.6836808	0.9488245
40ppb・前	8	16.3	3.2285714	1.7968226	0.6352727
合計	24	15.608333	12.213841	3.4948306	0.7133793

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	280.91833	23				
群間変動	11.263333	2	5.6316667	0.4385789	0.650726	3.4667949
誤差変動	269.655	21	12.840714			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
54.6	53.8	54.1
54	46.6	60.7
44.3	45.7	51.4
53.4	50.5	55.3
65.8	57.8	59.8
55.7	55.7	55.7
50.8	53.1	54.7
56.7	55.2	55.5

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	54.4125	36.158393	6.0131849	2.1259819
8ppb・後	8	52.3	18.914286	4.3490557	1.5376234
40ppb・後	8	55.9	9.1057143	3.0175676	1.0668713
合計	24	54.204167	21.809112	4.6700227	0.9532644

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	501.60958	23				
群間変動	52.360833	2	26.180417	1.2237958	0.3142469	3.4667949
誤差変動	449.24875	21	21.392798			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
15.7	11.3	16
24.7	12.7	15.9
10.5	13.1	14
13	14.8	14.5
14.9	11.9	15.3
14.5	13.9	14.6
11.7	16.6	13.9
13.9	14	15.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	14.8625	18.719821	4.3266409	1.5296986
8ppb・後	8	13.5375	2.8426786	1.6860245	0.5960997
40ppb・後	8	14.9125	0.6383929	0.7989949	0.2824874
合計	24	14.4375	7.179837	2.6795218	0.5469551

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	165.13625	23				
群間変動	9.73	2	4.865	0.657406	0.5285349	3.4667949
誤差変動	155.40625	21	7.4002976			

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.9375	4.0985795	0.6392088
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.425	4.0985795	0.8313456
8ppb・前,40ppb・前	0.5125	4.0985795	0.7973641

Sheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.9375	5.1895495	0.8935674
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.425	5.1895495	0.9770421
8ppb・前,40ppb・前	0.5125	5.1895495	0.9668068

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.1125	4.8093521	0.3713659
ブラセボ・後,40ppb・後	-1.4875	4.8093521	0.5270494
8ppb・後,40ppb・後	-3.6	4.8093521	0.1344902

Sheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.1125	6.0895172	0.6642242
ブラセボ・後,40ppb・後	-1.4875	6.0895172	0.8147706
8ppb・後,40ppb・後	-3.6	6.0895172	0.3176935

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	1.175	3.7260388	0.5190721
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.45	3.7260388	0.8041328
8ppb・前,40ppb・前	-1.625	3.7260388	0.3747173

Sheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	1.175	4.717845	0.8082642
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.45	4.717845	0.9689977
8ppb・前,40ppb・前	-1.625	4.717845	0.668019

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	1.325	2.828638	0.3410755
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.05	2.828638	0.9710236
8ppb・後,40ppb・後	-1.375	2.828638	0.323571

Sheffe's 危険率 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	1.325	3.5815718	0.6287219
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.05	3.5815718	0.9993246
8ppb・後,40ppb・後	-1.375	3.5815718	0.6071885

2) 症例 2

表1. 症例2

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	39.3	40	24.2	22.4	0.61	0.55	2550	2316.6	69.9	74.3	9.1	21.2
	2回目	31	37.7	18.8	21.4	0.6	0.56	1466.6	1633.3	71.3	68.4	13.6	16.5
	3回目	40.9	34.8	25.1	22	0.61	0.63	2050	1516.6	72.9	68.8	13.9	13.7
	4回目	39	37.2	22.7	22	0.58	0.59	1800	1400	69.7	70	16.8	15.4
左	1回目	40.9	40.7	24.7	22.8	0.6	0.56	2383.3	2000	67.3	69.9	10.5	17.7
	2回目	34	42.6	20.4	24.4	0.6	0.57	1450	1733.3	75.4	75.9	14.5	17.5
	3回目	43.4	38.7	26.1	23.7	0.6	0.61	1766.6	1500	79.1	76.5	16.2	15.7
	4回目	42	40.3	24.1	23.7	0.57	0.58	1750	1433.3	71.7	76.3	18.8	18.2
平均		38.8	39.0	23.3	22.8	0.60	0.58	1902.1	1691.6	72.2	72.5	14.2	135.9
		p= 0.9147194		p= 0.6356839		p= 0.1910674		p= 0.2638		p= 0.8495378		p= 0.0616671	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	41.4	39.7	24.1	23.4	0.58	0.58	1500	1766.6	70.2	70.2	17.9	17.9
	2回目	40	37.3	24	21.8	0.59	0.58	1650	1633.3	71.4	63.5	16.3	14
	3回目	38.5	37.6	21.2	22.5	0.55	0.6	1650	1333.3	65	59.2	16.5	17.7
	4回目	35.3	37.2	20	20.9	0.56	0.56	1416.6	1333.3	60.6	56.7	14.5	17.2
左	1回目	44.7	47	25.6	25.7	0.57	0.54	1433.3	1750	75.9	74.8	19.5	24.9
	2回目	45	44.4	26.5	25.5	0.58	0.57	1650	1733.3	80.4	76.8	18.8	17.2
	3回目	41.8	43.8	22.3	24	0.53	0.54	1383.3	1600	61.8	67.4	24.1	21.8
	4回目	40.4	45.2	22.5	24.8	0.55	0.54	1450	1350	67	70	23.4	26.3
平均		40.9	41.5	23.3	23.6	0.56	0.56	1516.7	1562.5	69.0	67.3	18.9	19.6
		p= 0.7293911		p= 0.7665376		p= 1.000		p= 0.5743		p= 0.6311716		p= 0.702833	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	44.9	38.7	25.7	21.8	0.57	0.56	1616.6	1483.3	62.4	69.4	21.5	16.2
	2回目	42.2	38.6	23.9	22.4	0.56	0.58	1766.6	1716.6	68.2	61.3	14.5	18.9
	3回目	41.4	39.2	24.1	22.8	0.58	0.58	1366.6	1616.6	70.2	59.8	19.4	20.2
	4回目	40.3	40.8	22.1	24.3	0.57	0.59	1483.3	2183.3	59	72.5	17.7	17.2
左	1回目	45.4	44.6	24.4	25.3	0.53	0.56	1650	1500	57.8	76.6	18.9	19.7
	2回目	44.5	43.2	24.6	23.3	0.55	0.54	1700	1850	67.1	63	17.1	20.2
	3回目	45.2	42.8	25.2	23.5	0.55	0.55	1400	1466.6	74.6	62.7	20.8	25
	4回目	43.4	46.1	23.1	27	0.53	0.58	1300	1883.3	62.7	84.6	20.8	20.6
平均		43.4	41.8	24.1	23.8	0.56	0.57	1535.4	1712.5	65.3	68.7	18.8	19.8
		p= 0.192673		p= 0.6472961		p= 0.1872035		p= 0.1205		p= 0.3616		p= 0.4755874	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例2

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	0.0328	p/8: n.s.	プラセボ	0.18003	
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / A3			負荷後 / A3		
プラセボ	0.6193		プラセボ	0.40523	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / CR			負荷後 / CR		
プラセボ	0.0003	p/8: s.	プラセボ	0.29524	
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / T5			負荷後 / T5		
プラセボ	0.0113	p/8: s.	プラセボ	0.46826	
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC			負荷後 / VC		
プラセボ	0.0676		プラセボ	0.31024	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VD			負荷後 / VD		
プラセボ	0.0066	p/8: s.	プラセボ	0.16881	
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
39.3	41.4	44.9
31	40	42.2
40.9	38.5	41.4
39	35.3	40.3
40.9	44.7	45.4
34	45	44.5
43.4	41.8	45.2
42	40.4	43.4

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	38.8125	17.7698214	4.2154266	1.49037837
8ppb・前	8	40.8875	10.0698214	3.17329819	1.12193034
40ppb・前	8	43.4125	3.67839286	1.91791367	0.67808488
合計	24	41.0375	13.2841848	3.64474756	0.74398098

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	305.53625	23				
群間変動	84.91	2	42.455	4.0410196	0.03275229	3.46679485
誤差変動	220.62625	21	10.5060119			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
24.2	24.1	25.7
18.8	24	23.9
25.1	21.2	24.1
22.7	20	22.1
24.7	25.6	24.4
20.4	26.5	24.6
26.1	22.3	25.2
24.1	22.5	23.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	23.2625	6.21410714	2.49281109	0.88134181
8ppb・前	8	23.275	4.79928571	2.19072721	0.77453903
40ppb・前	8	24.1375	1.30553571	1.14260042	0.40397025
合計	24	23.5583333	3.92427536	1.98097839	0.40436552

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	90.2583333	23				
群間変動	4.02583333	2	2.01291667	0.49020091	0.61933911	3.46679485
誤差変動	86.2325	21	4.10630952			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
40	39.7	38.7
37.7	37.3	38.6
34.8	37.6	39.2
37.2	37.2	40.8
40.7	47	44.6
42.6	44.4	43.2
38.7	43.8	42.8
40.3	45.2	46.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	39	5.88571429	2.42604911	0.85773789
8ppb・後	8	41.525	16.0307143	4.00383744	1.4155703
40ppb・後	8	41.75	8.12571429	2.85056385	1.00782652
合計	24	40.7583333	10.7651449	3.28102803	0.68973704

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	247.598333	23				
群間変動	37.3033333	2	18.6516667	1.86256023	0.18003333	3.46679485
誤差変動	210.295	21	10.0140476			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
22.4	23.4	21.8
21.4	21.8	22.4
22	22.5	22.8
22	20.9	24.3
22.8	25.7	25.3
24.4	25.5	23.3
23.7	24	23.5
23.7	24.8	27

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	22.8	1.08285714	1.04060422	0.36790915
8ppb・後	8	23.575	3.05642857	1.74826445	0.61810482
40ppb・後	8	23.8	2.86285714	1.69199797	0.59821162
合計	24	23.3916667	2.32253623	1.52398695	0.31108253

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	53.4183333	23				
群間変動	4.40333333	2	2.20166667	0.94328267	0.40523418	3.46679485
誤差変動	49.015	21	2.33404762			

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-2.075	3.37032455	0.21438386
ブラセボ・前,40ppb・前	-4.6	3.37032455	0.0098435 S
8ppb・前,40ppb・前	-2.525	3.37032455	0.13417264

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-2.075	4.26744584	0.45419386
ブラセボ・前,40ppb・前	-4.6	4.26744584	0.03305774 S
8ppb・前,40ppb・前	-2.525	4.26744584	0.31709967

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.525	3.2904675	0.12546682
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.75	3.2904675	0.09684871
8ppb・後,40ppb・後	-0.225	3.2904675	0.88827542

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.525	4.16633224	0.30063697
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.75	4.16633224	0.24386105
8ppb・後,40ppb・後	-0.225	4.16633224	0.98994496

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.775	1.58857468	0.32196403
ブラセボ・後,40ppb・後	-1	1.58857468	0.2046425
8ppb・後,40ppb・後	-0.225	1.58857468	0.77123037

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.775	2.0114254	0.60504758
ブラセボ・後,40ppb・後	-1	2.0114254	0.43880092
8ppb・後,40ppb・後	-0.225	2.0114254	0.95763343

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.61	0.58	0.57
0.6	0.59	0.56
0.61	0.55	0.58
0.58	0.56	0.57
0.6	0.57	0.53
0.6	0.58	0.55
0.6	0.53	0.55
0.57	0.55	0.53

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.59625	0.00019821	0.01407886	0.00497763
8ppb・前	8	0.56375	0.00039821	0.01995531	0.00705527
40ppb・前	8	0.555	0.00034286	0.0185164	0.00654654
合計	24	0.57166667	0.00061449	0.02478896	0.00506003

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.01413333	23				
群間変動	0.00755833	2	0.00377917	12.0703422	0.00032384	3.46679485
誤差変動	0.006575	21	0.0003131			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
2550	1500	1616.6
1466.6	1650	1766.6
2050	1650	1366.6
1800	1416.6	1483.3
2383.3	1433.3	1650
1450	1650	1700
1766.6	1383.3	1400
1750	1450	1300

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	1902.0625	159882.283	399.852826	141.369322
8ppb・前	8	1516.65	13257.9371	115.143116	40.709239
40ppb・前	8	1535.3875	29318.1955	171.225569	60.5373805
合計	24	1651.36667	94469.3084	307.358599	62.7393113

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	2172794.09	23				
群間変動	755585.186	2	377792.593	5.5980769	0.01125539	3.46679485
誤差変動	1417208.91	21	67486.1385			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.55	0.58	0.56
0.56	0.58	0.58
0.63	0.6	0.58
0.59	0.56	0.59
0.56	0.54	0.56
0.57	0.57	0.54
0.61	0.54	0.55
0.58	0.54	0.58

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.58125	0.00075536	0.02748376	0.00971698
8ppb・後	8	0.56375	0.0005125	0.02263846	0.00800391
40ppb・後	8	0.5675	0.00030714	0.01752549	0.0061962
合計	24	0.57083333	0.00053841	0.02320357	0.00473641

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.01238333	23				
群間変動	0.00135833	2	0.00067917	1.29365079	0.29524385	3.46679485
誤差変動	0.011025	21	0.000525			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
2316.6	1766.6	1483.3
1633.3	1633.3	1716.6
1516.6	1333.3	1616.6
1400	1333.3	2183.3
2000	1750	1500
1733.3	1733.3	1850
1500	1600	1466.6
1433.3	1350	1883.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	1691.6375	101422.62	318.469182	112.595859
8ppb・後	8	1562.475	37518.0164	193.69568	68.4817644
40ppb・後	8	1712.4625	62442.977	249.885928	88.3480171
合計	24	1655.525	65883.4628	256.677741	52.3941245

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1515319.65	23				
群間変動	105634.353	2	52817.1762	0.78681441	0.46826113	3.46679485
誤差変動	1409685.29	21	67127.8711			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.0325	0.01839886	0.00141449 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.04125	0.01839886	0.00013347 S
8ppb・前,40ppb・前	0.00875	0.01839886	0.33391854

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.0325	0.02329632	0.00545703 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.04125	0.02329632	0.00057503 S
8ppb・前,40ppb・前	0.00875	0.02329632	0.62000961

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.0175	0.02382497	0.14155309
ブラセボ・後,40ppb・後	0.01375	0.02382497	0.24342723
8ppb・後,40ppb・後	-0.00375	0.02382497	0.74666126

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.0175	0.03016676	0.33078541
ブラセボ・後,40ppb・後	0.01375	0.03016676	0.4982713
8ppb・後,40ppb・後	-0.00375	0.03016676	0.94796734

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	385.4125	270.12207	0.00735186 S
ブラセボ・前,40ppb・前	366.675	270.12207	0.01019076 S
8ppb・前,40ppb・前	-18.7375	270.12207	0.88667364

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	385.4125	342.023828	0.02531437 S
ブラセボ・前,40ppb・前	366.675	342.023828	0.0341184 S
8ppb・前,40ppb・前	-18.7375	342.023828	0.98965412

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	129.1625	269.40411	0.33009315
ブラセボ・後,40ppb・後	-20.825	269.40411	0.87382304
8ppb・後,40ppb・後	-149.9875	269.40411	0.2599447

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	129.1625	341.114759	0.61530094
ブラセボ・後,40ppb・後	-20.825	341.114759	0.98716993
8ppb・後,40ppb・後	-149.9875	341.114759	0.52218812

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
69.9	70.2	62.4
71.3	71.4	68.2
72.9	65	70.2
69.7	60.6	59
67.3	75.9	57.8
75.4	80.4	67.1
79.1	61.8	74.6
71.7	67	62.7

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	72.1625	13.5626786	3.68275421	1.30205024
8ppb・前	8	69.0375	46.7369643	6.83644383	2.4170479
40ppb・前	8	65.25	33.32	5.77234788	2.04083316
合計	24	68.8166667	36.8284058	6.06864118	1.23875619

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	847.053333	23				
群間変動	191.715833	2	95.8579167	3.07172449	0.06758025	3.46679485
誤差変動	655.3375	21	31.2065476			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
9.1	17.9	21.5
13.6	16.3	14.5
13.9	16.5	19.4
16.8	14.5	17.7
10.5	19.5	18.9
14.5	18.8	17.1
16.2	24.1	20.8
18.8	23.4	20.8

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	14.175	10.3078571	3.21058517	1.13511327
8ppb・前	8	18.875	11.505	3.39190212	1.1992185
40ppb・前	8	18.8375	5.46267857	2.33723738	0.8263382
合計	24	17.2958333	13.3830254	3.65828175	0.74674364

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	307.809583	23				
群間変動	116.880833	2	58.4404167	6.42778392	0.00664028	3.46679485
誤差変動	190.92875	21	9.09184524			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
74.3	70.2	69.4
68.4	63.5	61.3
68.8	59.2	59.8
70	56.7	72.5
69.9	74.8	76.6
75.9	76.8	63
76.5	67.4	62.7
76.3	70	84.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	72.5125	12.6783929	3.56067309	1.25888804
8ppb・後	8	67.325	50.6592857	7.11753368	2.51642817
40ppb・後	8	68.7375	76.0855357	8.7220232	3.08394098
合計	24	69.525	47.4367391	6.88743342	1.40589146

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1091.045	23				
群間変動	115.0825	2	57.54125	1.23812775	0.31024151	3.46679485
誤差変動	975.9625	21	46.4744048			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
21.2	17.9	16.2
16.5	14	18.9
13.7	17.7	20.2
15.4	17.2	17.2
17.7	24.9	19.7
17.5	17.2	20.2
15.7	21.8	25
18.2	26.3	20.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	16.9875	5.02982143	2.24272634	0.7929235
8ppb・後	8	19.625	18.1707143	4.26271208	1.50709631
40ppb・後	8	19.75	6.93142857	2.63276064	0.93082145
合計	24	18.7875	10.86375	3.29602033	0.67279733

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	249.86625	23				
群間変動	38.9425	2	19.47125	1.93859748	0.16880597	3.46679485
誤差変動	210.92375	21	10.0439881			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	3.125	5.8086558	0.27585528
ブラセボ・前,40ppb・前	6.9125	5.8086558	0.02193812 S
8ppb・前,40ppb・前	3.7875	5.8086558	0.18950203

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	3.125	7.3548181	0.5444785
ブラセボ・前,40ppb・前	6.9125	7.3548181	0.06807244
8ppb・前,40ppb・前	3.7875	7.3548181	0.41423403

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	5.1875	7.08858739	0.14295486
ブラセボ・後,40ppb・後	3.775	7.08858739	0.28060644
8ppb・後,40ppb・後	-1.4125	7.08858739	0.68278922

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	5.1875	8.97544503	0.33335752
ブラセボ・後,40ppb・後	3.775	8.97544503	0.55099671
8ppb・後,40ppb・後	-1.4125	8.97544503	0.91804278

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-4.7	3.13529779	0.00520899 S
ブラセボ・前,40ppb・前	-4.6625	3.13529779	0.00551632 S
8ppb・前,40ppb・前	0.0375	3.13529779	0.98039079

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-4.7	3.96985908	0.01843265 S
ブラセボ・前,40ppb・前	-4.6625	3.96985908	0.0194346 S
8ppb・前,40ppb・前	0.0375	3.96985908	0.99969071

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.6375	3.29538283	0.11087495
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.7625	3.29538283	0.09590063
8ppb・後,40ppb・後	-0.125	3.29538283	0.93787203

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.6375	4.17255594	0.27222251
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.7625	4.17255594	0.24190435
8ppb・後,40ppb・後	-0.125	4.17255594	0.99689398

3) 症例 3

表1. 症例3
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	45.7	45.1	16.8	19.6	0.36	0.43	1200	1116.6	48.5	62.5	17.2	19.8
	2回目	44.8	41.1	16.8	19.2	0.37	0.46	1116.6	166.6	55	52	17.7	20
	3回目	45.2	38.6	16.7	18.2	0.36	0.47	1016.6	966.6	54.1	59.2	18.2	21.4
	4回目	40.9	40.3	14	16.9	0.32	0.42	766.6	1033.3	57	56.3	21.1	17.7
左	1回目	43.3	40.5	17.1	18.6	0.39	0.45	1050	1066.6	50.8	57.3	16.9	17.9
	2回目	41	37.6	17.3	18	0.42	0.47	1000	1033.3	57.3	53.1	18.3	17.1
	3回目	41.4	36.1	16.1	17.1	0.39	0.47	883.3	933.3	54.9	57.8	17.9	17.9
	4回目	38.8	39.1	15.3	18.1	0.39	0.46	816.6	1083.3	55.7	58.6	18.3	17.7
平均	42.6	39.8	16.3	18.2	0.38	0.45	981.2	925.0	54.2	57.1	18.2	18.7	
		p= 0.0459424		p= 0.0019216		p= 0.00002		p= 0.6525		p= 0.0882094		p= 0.4979363	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	42.6	41.8	18.69	18.9	0.43	0.45	1066.6	1016.6	59.9	57	19.5	18.9
	2回目	41	43	17.2	19.8	0.41	0.46	933.3	1183.3	59.2	60.9	19.2	20.3
	3回目	40.4	38	18.4	18.5	0.45	0.48	950	816.6	61.8	62.1	19.5	22.6
	4回目	44	41.1	19	18.6	0.43	0.45	1250	1183.3	60.2	60.4	19.2	18.9
左	1回目	39.6	40	17.7	18.2	0.42	0.45	950	1016.6	52.3	54.9	18.3	18.6
	2回目	39.6	40.4	17.8	19.7	0.44	0.48	1216.6	1233.3	55.5	58.4	17.1	18.5
	3回目	37.8	36.8	17	18.2	0.44	0.49	933.3	883.3	57.2	56	17.7	20
	4回目	38.1	38.3	18.2	19.1	0.47	0.49	1216.6	1333.3	53.5	61.3	17.1	18.5
平均	40.4	39.9	18.0	18.9	0.44	0.47	1064.6	1083.3	57.5	58.9	18.5	19.5	
		p= 0.6674305		p= 0.0193377		p= 0.0032		p= 0.8202		p= 0.369149		p= 0.1016552	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	44	45.3	16.6	16.4	0.37	0.36	983.3	983.3	52.7	53.2	19.1	20.2
	2回目	46.4	45.9	17.4	18	0.37	0.39	1350	1183.3	54.1	57.6	19.4	18.2
	3回目	43.7	44.3	17.2	17.1	0.39	0.38	1050	1050	55.3	55.8	18.5	19.7
	4回目	44.8	44.6	17.4	18.2	0.38	0.4	1300	1033.3	54.3	59.2	17.7	17.9
左	1回目	39.6	42.6	15.3	16.5	0.38	0.38	933.3	883.3	49.5	54	17.9	17.2
	2回目	42	43.3	17.3	17.8	0.41	0.41	1283.3	1250	52.7	55.5	17.1	16.9
	3回目	40.7	42.6	16.6	16.8	0.4	0.39	1116.6	1000	53.7	56.1	17.1	18
	4回目	41.3	41.9	17.2	17.8	0.41	0.42	1516.6	1000	54	58.1	17.7	17.4
平均	42.8	43.8	16.9	17.3	0.39	0.39	1191.6	1047.9	53.3	56.2	18.1	18.2	
		p= 0.3126225		p= 0.2272517		p= 0.7814363		p= 0.1037		p= 0.0085931		p= 0.8120832	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例3

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	0.0861		プラセボ	<u>0.00142</u>	p/8: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.
負荷前 / A3			負荷後 / A3		
プラセボ	<u>0.0022</u>	p/8: s.	プラセボ	<u>0.00227</u>	p/8: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.
負荷前 / CR			負荷後 / CR		
プラセボ	<u>5E-05</u>	p/8: s.	プラセボ	<u>9.3E-08</u>	p/8: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.
負荷前 / T5			負荷後 / T5		
プラセボ	0.0596		プラセボ	0.33356	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC			負荷後 / VC		
プラセボ	<u>0.0189</u>	p/8: s.	プラセボ	<u>0.00145</u>	p/8: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.
負荷前 / VD			負荷後 / VD		
プラセボ	0.7677		プラセボ	0.1646	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
45.7	42.6	44
44.8	41	46.4
45.2	40.4	43.7
40.9	44	44.8
43.3	39.6	39.6
41	39.6	42
41.4	37.8	40.7
38.8	38.1	41.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	42.6375	6.1455357	2.4790191	0.8764656
8ppb・前	8	40.3875	4.4983929	2.1209415	0.7498661
40ppb・前	8	42.8125	5.2498214	2.2912489	0.8100788

合計 24 41.945833 6.1095471 2.4717498 0.5045438

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	140.51958	23				
群間変動	29.263333	2	14.631667	2.7617774	0.086133	3.4667949
誤差変動	111.25625	21	5.2979167			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
16.8	18.69	16.6
16.8	17.2	17.4
16.7	18.4	17.2
14	19	17.4
17.1	17.7	15.3
17.3	17.8	17.3
16.1	17	16.6
15.3	18.2	17.2

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	16.2625	1.23125	1.1096171	0.3923089
8ppb・前	8	17.99875	0.4922982	0.7016397	0.2480671
40ppb・前	8	16.875	0.5107143	0.7146428	0.2526644

合計 24 17.045417 1.2194172 1.1042723 0.2254086

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	28.046596	23				
群間変動	12.406758	2	6.2033792	8.329432	0.0021712	3.4667949
誤差変動	15.639838	21	0.7447542			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
45.1	41.8	45.3
41.1	43	45.9
38.6	38	44.3
40.3	41.1	44.6
40.5	40	42.6
37.6	40.4	43.3
36.1	36.8	42.6
39.1	38.3	41.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	39.8	7.2628571	2.6986769	0.9541264
8ppb・後	8	39.925	4.385	2.0940392	0.7403546
40ppb・後	8	43.8125	2.04125	1.4287232	0.5051299

合計 24 41.179167 7.7930254 2.7915991 0.5698328

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	179.23958	23				
群間変動	83.275833	2	41.637917	9.1117349	0.001416	3.4667949
誤差変動	95.96375	21	4.5697024			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
19.6	18.9	16.4
19.2	19.8	18
18.2	18.5	17.1
16.9	18.6	18.2
18.6	18.2	16.5
18	19.7	17.8
17.1	18.2	16.8
18.1	19.1	17.8

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	18.2125	0.8669643	0.9311092	0.3291968
8ppb・後	8	18.875	0.3878571	0.6227818	0.2201866
40ppb・後	8	17.325	0.505	0.7106335	0.2512469

合計 24 18.1375 0.9563587 0.9779359 0.1996203

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	21.99625	23				
群間変動	9.6775	2	4.83875	8.2487062	0.0022714	3.4667949
誤差変動	12.31875	21	0.5866071			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	2.25	2.3933452	0.064016
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.175	2.3933452	0.8805909
8ppb・前,40ppb・前	-2.425	2.3933452	0.0473033 S

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	2.25	3.0304117	0.1727704
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.175	3.0304117	0.9885117
8ppb・前,40ppb・前	-2.425	3.0304117	0.1334693

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.125	2.2227813	0.9080118
ブラセボ・後,40ppb・後	-4.0125	2.2227813	0.001168 S
8ppb・後,40ppb・後	-3.8875	2.2227813	0.0015419 S

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.125	2.8144467	0.993187
ブラセボ・後,40ppb・後	-4.0125	2.8144467	0.004555 S
8ppb・後,40ppb・後	-3.8875	2.8144467	0.0059186 S

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.36	0.43	0.37
0.37	0.41	0.37
0.36	0.45	0.39
0.32	0.43	0.38
0.39	0.42	0.38
0.42	0.44	0.41
0.39	0.44	0.4
0.39	0.47	0.41

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.375	0.0008857	0.029761	0.0105221
8ppb・前	8	0.43625	0.0003411	0.0184681	0.0065295
40ppb・前	8	0.38875	0.0002696	0.0164208	0.0058056
合計	24	0.4	0.0011739	0.0342624	0.0069938

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.027	23				
群間変動	0.016525	2	0.0082625	16.564439	4.812E-05	3.4667949
誤差変動	0.010475	21	0.0004988			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1200	1066.6	983.3
1116.6	933.3	1350
1016.6	950	1050
766.6	1250	1300
1050	950	933.3
1000	1216.6	1283.3
883.3	933.3	1116.6
816.6	1216.6	1516.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	981.2125	22182.481	148.93784	52.65748
8ppb・前	8	1064.55	20190.12	142.09194	50.237088
40ppb・前	8	1191.6375	40951.191	202.36401	71.546481
合計	24	1079.1333	33171.015	182.12912	37.17695

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	762933.35	23				
群間変動	179666.81	2	89833.403	3.2343728	0.0596341	3.4667949
誤差変動	583266.55	21	27774.597			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.43	0.45	0.36
0.46	0.46	0.39
0.47	0.48	0.38
0.42	0.45	0.4
0.45	0.45	0.38
0.47	0.48	0.41
0.47	0.49	0.39
0.46	0.49	0.42

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.45375	0.0003696	0.0192261	0.0067975
8ppb・後	8	0.46875	0.0003268	0.0180772	0.0063913
40ppb・後	8	0.39125	0.0003554	0.0188509	0.0066648
合計	24	0.4379167	0.0014955	0.0386713	0.0078938

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0343958	23				
群間変動	0.0270333	2	0.0135167	38.55348	9.342E-08	3.4667949
誤差変動	0.0073625	21	0.0003506			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
1116.6	1016.6	983.3
166.6	1183.3	1183.3
966.6	816.6	1050
1033.3	1183.3	1033.3
1066.6	1016.6	883.3
1033.3	1233.3	1250
933.3	883.3	1000
1083.3	1333.3	1000

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	924.95	97463.969	312.1922	110.37661
8ppb・後	8	1083.2875	32146.667	179.29492	63.390326
40ppb・後	8	1047.9	13607.183	116.64983	41.241943
合計	24	1018.7125	48392.639	219.98327	44.903897

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1113030.7	23				
群間変動	110505.98	2	55252.989	1.1573907	0.3335596	3.4667949
誤差変動	1002524.7	21	47739.273			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.06125	0.0232231	1.926E-05 S
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.01375	0.0232231	0.2318211
8ppb・前,40ppb・前	0.0475	0.0232231	0.0003543 S

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・前,8ppb・前	-0.06125	0.0294047	8.837E-05 S
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.01375	0.0294047	0.4809748
8ppb・前,40ppb・前	0.0475	0.0294047	0.0014664 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.015	0.0194695	0.1240463
ブラセボ・後,40ppb・後	0.0625	0.0194695	1.315E-06 S
8ppb・後,40ppb・後	0.0775	0.0194695	4.741E-08 S

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・後,8ppb・後	-0.015	0.024652	0.297917
ブラセボ・後,40ppb・後	0.0625	0.024652	6.428E-06 S
8ppb・後,40ppb・後	0.0775	0.024652	2.442E-07 S

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
48.5	59.9	52.7
55	59.2	54.1
54.1	61.8	55.3
57	60.2	54.3
50.8	52.3	49.5
57.3	55.5	52.7
54.9	57.2	53.7
55.7	53.5	54

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	54.1625	9.2683929	3.0444035	1.0763592
8ppb・前	8	57.45	11.648571	3.4130004	1.2066778
40ppb・前	8	53.2875	3.0641071	1.7504591	0.6188808
合計	24	54.966667	10.649275	3.2633227	0.666123

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	244.93333	23				
群間変動	77.065833	2	38.532917	4.8204164	0.0189298	3.4667949
誤差変動	167.8675	21	7.9936905			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
17.2	19.5	19.1
17.7	19.2	19.4
18.2	19.5	18.5
21.1	19.2	17.7
16.9	18.3	17.9
18.3	17.1	17.1
17.9	17.7	17.1
18.3	17.1	17.7

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	18.2	1.6371429	1.2795088	0.4523747
8ppb・前	8	18.45	1.08	1.0392305	0.3674235
40ppb・前	8	18.0625	0.7426786	0.861788	0.3046881
合計	24	18.2375	1.079837	1.039152	0.212116

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	24.83625	23				
群間変動	0.6175	2	0.30875	0.2677161	0.767697	3.4667949
誤差変動	24.21875	21	1.1532738			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・前
62.5	57	52.7
52	60.9	54.1
59.2	62.1	55.3
56.3	60.4	54.3
57.3	54.9	49.5
53.1	58.4	52.7
57.8	56	53.7
58.6	61.3	54

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	57.1	11.285714	3.3594217	1.1877349
8ppb・後	8	58.875	7.2164286	2.6863411	0.949765
40ppb・前	8	53.2875	3.0641071	1.7504591	0.6188808
合計	24	56.420833	12.233895	3.4976985	0.7139647

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	281.37958	23				
群間変動	130.41583	2	65.207917	9.0708283	0.0014474	3.4667949
誤差変動	150.96375	21	7.18875			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
19.8	18.9	20.2
20	20.3	18.2
21.4	22.6	19.7
17.7	18.9	17.9
17.9	18.6	17.2
17.1	18.5	16.9
17.9	20	18
17.7	18.5	17.4

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	18.6875	2.2898214	1.5132156	0.5350025
8ppb・後	8	19.5375	2.0026786	1.4151603	0.5003347
40ppb・後	8	18.1875	1.3869643	1.1776945	0.4163779
合計	24	18.804167	2.0525906	1.4326865	0.2924459

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	47.209583	23				
群間変動	7.4533333	2	3.7266667	1.9684955	0.1646039	3.4667949
誤差変動	39.75625	21	1.8931548			

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-3.2875	2.9398586	0.0301431 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.875	2.9398586	0.5425979
8ppb・前,40ppb・前	4.1625	2.9398586	0.0077421 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-3.2875	3.7223974	0.0901703
ブラセボ・前,40ppb・前	0.875	3.7223974	0.8270989
8ppb・前,40ppb・前	4.1625	3.7223974	0.0265437 S

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.775	2.7879146	0.1997212
ブラセボ・後,40ppb・前	3.8125	2.7879146	0.0097218 S
8ppb・後,40ppb・前	5.5875	2.7879146	0.0004349 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.775	3.5300086	0.4309028
ブラセボ・後,40ppb・前	3.8125	3.5300086	0.0326851 S
8ppb・後,40ppb・前	5.5875	3.5300086	0.0017832 S

4) 症例 4

表1. 症例4
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	22.4	15.8	12.3	8.6	0.55	0.54	1533.3	1366.6	40	18.2	10.2	5.8
	2回目	22.2	20.7	12	11	0.54	0.53	1316.6	1050	41.1	35.1	8.7	11
	3回目	17	18.5	8.5	9.6	0.5	0.52	1166.6	1100	26	29	7.3	8.4
	4回目	22.3	23	12.2	12.2	0.55	0.53	1500	1133.3	46.2	37.6	11.4	11.7
左	1回目	18.3	16.7	8.7	8.7	0.47	0.52	1266.6	1183.3	26.4	23.7	7.8	8.8
	2回目	19.3	21.9	9.6	11.1	0.49	0.5	1266.6	1083.3	30.7	32.4	7.3	10.1
	3回目	16.5	20.3	7.2	9.6	0.43	0.47	850	950	23.5	28.4	7.4	9.9
	4回目	19	23	9.2	11.8	0.48	0.51	1516.6	1033.3	33.6	35	7.3	11
平均		19.6	20.0	10.0	10.3	0.50	0.52	1302.0	1112.5	33.4	29.9	8.4	9.6
		p= 0.7830118		p= 0.6749436		p= 0.4335816		p= 0.0579		p= 0.3604071		p= 0.2033841	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	17.5	17	9.7	8.6	0.55	0.51	1516.6	1233.3	20.3	28.7	7.1	7.4
	2回目	16.5	17.4	8.5	9.4	0.51	0.54	766.6	933.3	32.2	29.8	10.7	9.1
	3回目	14.2	15.4	7.2	8.4	0.51	0.54	933.3	1666.6	19.1	26	6.7	8.2
	4回目	15.8	17.5	7.7	9.7	0.48	0.55	716.6	1166.6	31.6	32.1	10.4	9.4
左	1回目	16.3	18.4	8.4	9.9	0.51	0.48	1300	950	19.1	33.5	8.1	11.9
	2回目	14.1	18	6.4	9.3	0.45	0.51	700	950	21.8	31.8	8.2	9.4
	3回目	13.9	18.2	6.5	10.3	0.46	0.54	866.6	1816.6	16.6	31.3	6.7	10.1
	4回目	14.2	16.6	6.1	9.7	0.43	0.52	666.6	1016.6	25.4	31.6	8.1	10.4
平均		15.3	17.3	7.6	9.4	0.49	0.52	933.3	1216.6	23.3	30.6	8.3	9.5
		p= 0.0048741		p= 0.0022594		p= 0.0422664		p= 0.1061		p= 0.0056479		p= 0.113065	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	23.7	23.4	12.6	13.4	0.53	0.57	1366.6	1766.6	35.1	31.8	9	8.1
	2回目	24.8	19	12	10.2	0.48	0.53	883.3	950	36.1	30.3	12.2	10.7
	3回目	20.4	21.7	11.3	12	0.55	0.55	1500	1383.3	35	30.3	9.1	8.5
	4回目	23.3	21.7	12	10.7	0.51	0.49	1033.3	833.3	34.1	36.7	10.3	11.6
左	1回目	19.8	25.6	8.7	10	0.44	0.39	1133.3	1066.6	25.7	22.6	7.9	14.1
	2回目	18.7	19.5	8.4	9.6	0.45	0.49	1000	850	25.5	30.9	8.5	10.8
	3回目	16.3	24.2	7.7	11.3	0.47	0.46	966.6	1133.3	22.9	28.1	7.9	13.3
	4回目	18.7	21.4	8.6	10.1	0.45	0.47	1116.6	866.6	26.9	36.5	7.4	12
平均		20.7	22.1	10.2	10.9	0.49	0.49	1125.0	1106.2	30.2	30.9	9.0	11.1
		p= 0.3208313		p= 0.3841632		p= 0.7292711		p= 0.8927		p= 0.77132		p= 0.0397649	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例4

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	<u>0.0003</u>	p/8: s.	プラセボ	<u>0.00089</u>	p/8: s.
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.
負荷前 / A3	<u>0.013</u>	p/8: s.	負荷後 / A3	<u>0.04956</u>	p/8: n.s.
プラセボ		p/40: n.s.	プラセボ		p/40: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / CR	0.6999		負荷後 / CR	0.28484	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / T5	<u>0.0286</u>	p/8: s.	負荷後 / T5	0.68425	
プラセボ		p/40: n.s.	プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC	<u>0.0178</u>	p/8: s.	負荷後 / VC	0.91662	
プラセボ		p/40: n.s.	プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VD	0.5794		負荷後 / VD	0.15056	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb前
22.4	17.5	23.7
22.2	16.5	24.8
17	14.2	20.4
22.3	15.8	23.3
18.3	16.3	19.8
19.3	14.1	18.7
16.5	13.9	16.3
19	14.2	18.7

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	19.625	5.7707143	2.4022311	0.849317
8ppb・前	8	15.3125	1.9069643	1.3809288	0.4882321
40ppb前	8	20.7125	8.6898214	2.9478503	1.0422225
合計	24	18.55	10.655652	3.2642996	0.6663224

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	245.08	23				
群間変動	130.5075	2	65.25375	11.960364	0.0003409	3.4667949
誤差変動	114.5725	21	5.4558333			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb前
12.3	9.7	12.6
12	8.5	12
8.5	7.2	11.3
12.2	7.7	12
8.7	8.4	8.7
9.6	6.4	8.4
7.2	6.5	7.7
9.2	6.1	8.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	9.9625	3.8141071	1.9529739	0.6904806
8ppb・前	8	7.5625	1.5598214	1.2489281	0.4415628
40ppb前	8	10.1625	3.9626786	1.9906478	0.7038003
合計	24	9.2291667	4.297808	2.0731155	0.4231729

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	98.849583	23				
群間変動	33.493333	2	16.746667	5.3809697	0.0129801	3.4667949
誤差変動	65.35625	21	3.1122024			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
15.8	17	23.4
20.7	17.4	19
18.5	15.4	21.7
23	17.5	21.7
16.7	18.4	25.6
21.9	18	19.5
20.3	18.2	24.2
23	16.6	21.4

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	19.9875	7.5669643	2.7508116	0.9725588
8ppb・後	8	17.3125	0.9641071	0.9818896	0.3471504
40ppb・後	8	22.0625	5.0741071	2.2525779	0.7964065
合計	24	19.7875	8.0854891	2.8434995	0.5804269

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	185.96625	23				
群間変動	90.73	2	45.365	10.003176	0.0008879	3.4667949
誤差変動	95.23625	21	4.5350595			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb後
8.6	8.6	13.4
11	9.4	10.2
9.6	8.4	12
12.2	9.7	10.7
8.7	9.9	10
11.1	9.3	9.6
9.6	10.3	11.3
11.8	9.7	10.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	10.325	1.9164286	1.3843513	0.4894421
8ppb・後	8	9.4125	0.4126786	0.6424006	0.2271229
40ppb後	8	10.9125	1.6126786	1.2699128	0.448982
合計	24	10.216667	1.5971014	1.2637648	0.2579649

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	36.733333	23				
群間変動	9.1408333	2	4.5704167	3.4784362	0.0495647	3.4667949
誤差変動	27.5925	21	1.3139286			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.675	2.2143398	0.0202353 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.075	2.2143398	0.0648106
8ppb・後,40ppb・後	-4.75	2.2143398	0.0002158 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.675	2.8037583	0.0633423
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.075	2.8037583	0.1745801
8ppb・後,40ppb・後	-4.75	2.8037583	0.0009123 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.9125	1.1918968	0.1262986
ブラセボ・後,40ppb後	-0.5875	1.1918968	0.3169956
8ppb・後,40ppb後	-1.5	1.1918968	0.0160977 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.9125	1.5091588	0.3022251
ブラセボ・後,40ppb後	-0.5875	1.5091588	0.5989009
8ppb・後,40ppb後	-1.5	1.5091588	0.0516047

CR

プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.55	0.55	0.53
0.54	0.51	0.48
0.5	0.51	0.55
0.55	0.48	0.51
0.47	0.51	0.44
0.49	0.45	0.45
0.43	0.46	0.47
0.48	0.43	0.45

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	0.50125	0.0018411	0.0429077	0.0151702
8ppb・前	8	0.4875	0.0015643	0.0395511	0.0139834
40ppb・前	8	0.485	0.0016571	0.040708	0.0143925
合計	24	0.49125	0.001594	0.0399252	0.0081497

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0366625	23				
群間変動	0.001225	2	0.0006125	0.362963	0.6998912	3.4667949
誤差変動	0.0354375	21	0.0016875			

T5

プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1533.3	1516.6	1366.6
1316.6	766.6	883.3
1166.6	933.3	1500
1500	716.6	1033.3
1266.6	1300	1133.3
1266.6	700	1000
850	866.6	966.6
1516.6	666.6	1116.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	1302.0375	52016.211	228.07063	80.635144
8ppb・前	8	933.2875	97066.033	311.55422	110.15105
40ppb・前	8	1124.9625	43811.191	209.31123	74.002695
合計	24	1120.0958	82367.153	286.99678	58.582973

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1894444.5	23				
群間変動	544190.46	2	272095.23	4.2317961	0.0285629	3.4667949
誤差変動	1350254	21	64297.812			

CR

プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.54	0.51	0.57
0.53	0.54	0.53
0.52	0.54	0.55
0.53	0.55	0.49
0.52	0.48	0.39
0.5	0.51	0.49
0.47	0.54	0.46
0.51	0.52	0.47

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	0.515	0.0004857	0.0220389	0.0077919
8ppb・後	8	0.52375	0.0005411	0.0232609	0.008224
40ppb・後	8	0.49375	0.0032554	0.0570557	0.0201722
合計	24	0.5108333	0.0014688	0.0383255	0.0078232

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0337833	23				
群間変動	0.0038083	2	0.0019042	1.3340284	0.2848363	3.4667949
誤差変動	0.029975	21	0.0014274			

T5

プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
1366.6	1233.3	1766.6
1050	933.3	950
1100	1666.6	1383.3
1133.3	1166.6	833.3
1183.3	950	1066.6
1083.3	950	850
950	1816.6	1133.3
1033.3	1016.6	866.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	1112.475	15372.302	123.98509	43.835348
8ppb・後	8	1216.625	118241.27	343.86228	121.57368
40ppb・後	8	1106.2125	105304.94	324.50723	114.73063
合計	24	1145.1042	75389.967	274.57233	56.046843

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1733969.2	23				
群間変動	61539.631	2	30769.815	0.3863637	0.6842547	3.4667949
誤差変動	1672429.6	21	79639.505			

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前, 8ppb・前	0.01375	0.0427144	0.5105096
プラセボ・前, 40ppb・前	0.01625	0.0427144	0.4376985
8ppb・前, 40ppb・前	0.0025	0.0427144	0.904281

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前, 8ppb・前	0.01375	0.0540843	0.8011423
プラセボ・前, 40ppb・前	0.01625	0.0540843	0.7346291
8ppb・前, 40ppb・前	0.0025	0.0540843	0.9926226

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前, 8ppb・前	368.75	263.66402	0.008402 S
プラセボ・前, 40ppb・前	177.075	263.66402	0.1771047
8ppb・前, 40ppb・前	-191.675	263.66402	0.1454855

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前, 8ppb・前	368.75	333.84676	0.028608 S
プラセボ・前, 40ppb・前	177.075	333.84676	0.3935103
8ppb・前, 40ppb・前	-191.675	333.84676	0.3379794

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後, 8ppb・後	-0.00875	0.0392846	0.6479859
プラセボ・後, 40ppb・後	0.02125	0.0392846	0.2733195
8ppb・後, 40ppb・後	0.03	0.0392846	0.1272043

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後, 8ppb・後	-0.00875	0.0497415	0.898766
プラセボ・後, 40ppb・後	0.02125	0.0497415	0.5409739
8ppb・後, 40ppb・後	0.03	0.0497415	0.3039508

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後, 8ppb・後	-104.15	293.43847	0.4686126
プラセボ・後, 40ppb・後	6.2625	293.43847	0.9650187
8ppb・後, 40ppb・後	110.4125	293.43847	0.442656

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後, 8ppb・後	-104.15	371.54665	0.7641934
プラセボ・後, 40ppb・後	6.2625	371.54665	0.9990156
8ppb・後, 40ppb・後	110.4125	371.54665	0.739505

VC

プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
40	20.3	35.1
41.1	32.2	36.1
26	19.1	35
46.2	31.6	34.1
26.4	19.1	25.7
30.7	21.8	25.5
23.5	16.6	22.9
33.6	25.4	26.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	33.4375	67.968393	8.2442946	2.9147983
8ppb・前	8	23.2625	34.845536	5.9030107	2.0870295
40ppb・前	8	30.1625	29.082679	5.3928359	1.9066554
合計	24	28.954167	58.909547	7.6752555	1.566705

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1354.9196	23				
群間変動	431.64333	2	215.82167	4.9088829	0.0178193	3.4667949
誤差変動	923.27625	21	43.965536			

VD

プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
10.2	7.1	9
8.7	10.7	12.2
7.3	6.7	9.1
11.4	10.4	10.3
7.8	8.1	7.9
7.3	8.2	8.5
7.4	6.7	7.9
7.3	8.1	7.4

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	8.425	2.4735714	1.5727592	0.5560543
8ppb・前	8	8.25	2.4	1.5491933	0.5477226
40ppb・前	8	9.0375	2.45125	1.5656468	0.5535397
合計	24	8.5708333	2.3482428	1.5323977	0.3127994

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	54.009583	23				
群間変動	2.7358333	2	1.3679167	0.5602526	0.5793682	3.4667949
誤差変動	51.27375	21	2.4416071			

VC

プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
18.2	28.7	31.8
35.1	29.8	30.3
29	26	30.3
37.6	32.1	36.7
23.7	33.5	22.6
32.4	31.8	30.9
28.4	31.3	28.1
35	31.6	36.5

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	29.925	42.425	6.5134476	2.3028515
8ppb・後	8	30.6	5.5714286	2.3603874	0.834523
40ppb・後	8	30.9	20.465714	4.5239048	1.5994419
合計	24	30.475	21.009783	4.5836429	0.9356322

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	483.225	23				
群間変動	3.99	2	1.995	0.0874206	0.9166233	3.4667949
誤差変動	479.235	21	22.820714			

VD

プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
5.8	7.4	8.1
11	9.1	10.7
8.4	8.2	8.5
11.7	9.4	11.6
8.8	11.9	14.1
10.1	9.4	10.8
9.9	10.1	13.3
11	10.4	12

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	9.5875	3.5983929	1.896943	0.6706706
8ppb・後	8	9.4875	1.8869643	1.3736682	0.4856655
40ppb・後	8	11.1375	4.4141071	2.1009777	0.7428078
合計	24	10.070833	3.6082428	1.8995375	0.3877415

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	82.989583	23				
群間変動	13.693333	2	6.8466667	2.0748598	0.1505583	3.4667949
誤差変動	69.29625	21	3.2998214			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前,8ppb・前	10.175	6.8945982	0.0058229 S
プラセボ・前,40ppb・前	3.275	6.8945982	0.3344786
8ppb・前,40ppb・前	-6.9	6.8945982	0.0498365 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前,8ppb・前	10.175	8.7298194	0.0204288 S
プラセボ・前,40ppb・前	3.275	8.7298194	0.620696
8ppb・前,40ppb・前	-6.9	8.7298194	0.1395885

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後,8ppb・後	-0.675	4.9672658	0.7802517
プラセボ・後,40ppb・後	-0.975	4.9672658	0.687261
8ppb・後,40ppb・後	-0.3	4.9672658	0.9012439

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後,8ppb・後	-0.675	6.2894648	0.9609287
プラセボ・後,40ppb・後	-0.975	6.2894648	0.9203662
8ppb・後,40ppb・後	-0.3	6.2894648	0.9921464

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前,8ppb・前	0.175	1.6247654	0.8249293
プラセボ・前,40ppb・前	-0.6125	1.6247654	0.4418126
8ppb・前,40ppb・前	-0.7875	1.6247654	0.3249481

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前,8ppb・前	0.175	2.0572495	0.9752553
プラセボ・前,40ppb・前	-0.6125	2.0572495	0.7386791
8ppb・前,40ppb・前	-0.7875	2.0572495	0.6089102

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後,8ppb・後	0.1	1.8888523	0.913376
プラセボ・後,40ppb・後	-1.55	1.8888523	0.1026539
8ppb・後,40ppb・後	-1.65	1.8888523	0.0835745

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後,8ppb・後	0.1	2.3916317	0.9393951
プラセボ・後,40ppb・後	-1.55	2.3916317	0.2557305
8ppb・後,40ppb・後	-1.65	2.3916317	0.2159749

5) 症例 5

表1. 症例5
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	35.3	34.2	18.6	19	0.52	0.55	1316.6	1483.3	61.6	63.2	19.8	18
	2回目	33.1	39.3	17.2	20.5	0.52	0.52	1033.3	1666.6	60.1	63	17.5	20.9
	3回目	34.5	34.5	18.9	19.8	0.54	0.57	1416.6	1450	61.9	65.9	16.6	16.5
	4回目	35.3	37	19.6	18.6	0.55	0.5	1766.6	1566.6	57	57.9	18.3	21.7
左	1回目	34.4	29.3	17.5	15.9	0.51	0.54	1466.6	1350	48	54.4	25.8	17.7
	2回目	30.3	31.4	16.1	16.8	0.53	0.53	1150	1616.6	57.8	49.5	16.8	16.2
	3回目	32.9	30.4	18.1	17.1	0.55	0.56	1583.3	1683.3	57.2	55.2	18.2	15.3
	4回目	34.4	29.5	19.3	17.3	0.56	0.58	1866.6	1516.6	59.9	57.5	20.9	17.1
平均		33.8	33.2	18.2	18.1	0.54	0.54	1450.0	1541.6	57.9	58.3	19.2	17.9
		p= 0.6924908		p= 0.9581505		p= 0.4527502		p= 0.4145		p= 0.8781248		p= 0.3421028	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	36.1	35.5	18.5	17.2	0.51	0.48	1350	1066.6	60.1	69.6	20.8	21.4
	2回目	32.4	34.1	14.5	16.9	0.44	0.49	816.6	866.6	62.8	63	18.9	19.1
	3回目	34.5	34.1	17	16.3	0.49	0.47	1166.6	1083.3	60.7	59.3	17.1	18.6
	4回目	35.3	30.4	17.4	12.3	0.49	0.4	1316.6	683.3	59.6	56.9	19.8	18
左	1回目	32.1	30.3	16.7	15.3	0.52	0.5	1566.6	1100	54	62.4	16	19.4
	2回目	27.3	32.9	13.1	17.3	0.48	0.52	733.3	1150	59.9	66.2	17.2	19.4
	3回目	33.9	31.1	15.5	15.5	0.45	0.48	1066.6	1000	59.9	54.3	22.4	21.5
	4回目	33.3	28.6	17.2	12.2	0.51	0.42	1400	600	64.5	59.9	24	18.5
平均		33.1	32.1	16.2	15.4	0.49	0.47	1177.0	943.7	60.2	61.5	19.5	19.5
		p= 0.451874		p= 0.3830847		p= 0.3693528		p= 0.0849		p= 0.5481158		p= 0.9729207	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	36.4	32.9	20	18.5	0.55	0.56	1600	1983.3	63.8	58.9	18.3	13.6
	2回目	35.9	31.4	19.3	17.3	0.53	0.55	1800	1783.3	54.3	50.8	21.7	14.8
	3回目	33.4	32.6	18.3	18.5	0.55	0.56	1783.3	2016.6	67.6	58.1	15.1	14.5
	4回目	26.2	29.9	14.5	16	0.55	0.53	850	1350	58.7	61.3	14.8	15.9
左	1回目	33.3	34.5	15.9	14.2	0.47	0.41	1050	1400	48.2	44	17.7	30.9
	2回目	32.9	31.8	16.5	16.1	0.5	0.5	1600	2000	41.3	38.8	22.6	22.2
	3回目	31.7	33.5	14.5	16.7	0.45	0.49	1450	1700	44.6	50	21.5	15.3
	4回目	27	28.5	13.3	14	0.49	0.49	866.6	1833.3	39.1	44.9	23.2	18.2
平均		32.1	31.8875	16.5375	16.4125	0.51125	0.51125	1374.9875	1758.3125	52.2	50.85	19.3625	18.175
		p= 0.888617		p= 0.9074845		p= 1.000		p= 0.0383		p= 0.7781703		p= 0.6246455	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例5

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	0.5034		プラセボ	0.60665	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / A3	0.1096		負荷後 / A3	<u>0.01988</u>	p/8: s.
プラセボ			プラセボ		p/40: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / CR	<u>0.0138</u>	p/8: s.	負荷後 / CR	0.00563	p/8: s.
プラセボ		p/40: n.s.	プラセボ		p/40: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / T5	0.2507		負荷後 / T5	<u>2.3E-07</u>	p/8: s.
プラセボ			プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC	0.0776		負荷後 / VC	<u>0.00878</u>	p/8: n.s.
プラセボ			プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VD	0.9824		負荷後 / VD	0.66546	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
35.3	36.1	36.4
33.1	32.4	35.9
34.5	34.5	33.4
35.3	35.3	26.2
34.4	32.1	33.3
30.3	27.3	32.9
32.9	33.9	31.7
34.4	33.3	27

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差	
ブラセボ・前	8	33.775	2.7507143	1.6585277	0.5863781
8ppb・前	8	33.1125	7.3726786	2.7152677	0.9599921
40ppb・前	8	32.1	13.954286	3.7355436	1.3207141
合計	24	32.995833	7.8230254	2.7969672	0.5709285

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	179.92958	23				
群間変動	11.385833	2	5.6929167	0.7093188	0.5033914	3.4667949
誤差変動	168.54375	21	8.0258929			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
18.6	18.5	20
17.2	14.5	19.3
18.9	17	18.3
19.6	17.4	14.5
17.5	16.7	15.9
16.1	13.1	16.5
18.1	15.5	14.5
19.3	17.2	13.3

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差	
ブラセボ・前	8	18.1625	1.3883929	1.1783008	0.4165923
8ppb・前	8	16.2375	3.0855357	1.7565693	0.621041
40ppb・前	8	16.5375	5.9883929	2.4471193	0.8651873
合計	24	16.979167	3.9304167	1.9825278	0.4046818

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	90.399583	23				
群間変動	17.163333	2	8.5816667	2.460735	0.1096167	3.4667949
誤差変動	73.23625	21	3.4874405			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
34.2	35.5	32.9
39.3	34.1	31.4
34.5	34.1	32.6
37	30.4	29.9
29.3	30.3	34.5
31.4	32.9	31.8
30.4	31.1	33.5
29.5	28.6	28.5

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差	
ブラセボ・後	8	33.2	13.474286	3.6707337	1.2978003
8ppb・後	8	32.125	5.6535714	2.377724	0.8406524
40ppb・後	8	31.8875	3.8041071	1.950412	0.6895748
合計	24	32.404167	7.3195471	2.7054662	0.552251

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	168.34958	23				
群間変動	7.8258333	2	3.9129167	0.5118947	0.6066471	3.4667949
誤差変動	160.52375	21	7.6439881			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
19	17.2	18.5
20.5	16.9	17.3
19.8	16.3	18.5
18.6	12.3	16
15.9	15.3	14.2
16.8	17.3	16.1
17.1	15.5	16.7
17.3	12.2	14

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差	
ブラセボ・後	8	18.125	2.5535714	1.5979898	0.5649747
8ppb・後	8	15.375	4.2535714	2.0624188	0.7291752
40ppb・後	8	16.4125	2.9383929	1.7141741	0.6060521
合計	24	16.6375	4.307663	2.075491	0.4236578

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	99.07625	23				
群間変動	30.8575	2	15.42875	4.7494824	0.0198751	3.4667949
誤差変動	68.21875	21	3.2485119			

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前	0.6625	2.9457742	0.6448149
ブラセボ・前	1.675	2.9457742	0.2502268
8ppb・前,40p	1.0125	2.9457742	0.4826102

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前	0.6625	3.7298877	0.8969036
ブラセボ・前	1.675	3.7298877	0.5082147
8ppb・前,40p	1.0125	3.7298877	0.7769307

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	1.075	2.8748341	0.4454544
ブラセボ・後,40ppb・後	1.3125	2.8748341	0.3531944
8ppb・後,40ppb・後	0.2375	2.8748341	0.8652363

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	1.075	3.6400645	0.7422344
ブラセボ・後,40ppb・後	1.3125	3.6400645	0.6431893
8ppb・後,40ppb・後	0.2375	3.6400645	0.9853603

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.75	1.8741097	0.0060621 S
ブラセボ・後,40ppb・後	1.7125	1.8741097	0.0712131
8ppb・後,40ppb・後	-1.0375	1.8741097	0.2625625

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.75	2.3729648	0.021201 S
ブラセボ・後,40ppb・後	1.7125	2.3729648	0.1889867
8ppb・後,40ppb・後	-1.0375	2.3729648	0.5259053

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.52	0.51	0.55
0.52	0.44	0.53
0.54	0.49	0.55
0.55	0.49	0.55
0.51	0.52	0.47
0.53	0.48	0.5
0.55	0.45	0.45
0.56	0.51	0.49

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.535	0.0003143	0.0177281	0.0062678
8ppb・前	8	0.48625	0.0008268	0.0287539	0.010166
40ppb・前	8	0.51125	0.0015554	0.039438	0.0139434
合計	24	0.5108333	0.0012341	0.0351292	0.0071707

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0283833	23				
群間変動	0.0095083	2	0.0047542	5.289404	0.0137926	3.4667949
誤差変動	0.018875	21	0.0008988			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1316.6	1350	1600
1033.3	816.6	1800
1416.6	1166.6	1783.3
1766.6	1316.6	850
1466.6	1566.6	1050
1150	733.3	1600
1583.3	1066.6	1450
1866.6	1400	866.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	1449.95	82055.08	286.45258	101.27628
8ppb・前	8	1177.0375	84284.068	290.31719	102.64263
40ppb・前	8	1374.9875	156275.64	395.31713	139.76571
合計	24	1333.9917	112017.23	334.68975	68.31826

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	2576396.3	23				
群間変動	318092.83	2	159046.42	1.4789751	0.2506578	3.4667949
誤差変動	2258303.5	21	107538.26			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.55	0.48	0.56
0.52	0.49	0.55
0.57	0.47	0.56
0.5	0.4	0.53
0.54	0.5	0.41
0.53	0.52	0.5
0.56	0.48	0.49
0.58	0.42	0.49

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.54375	0.0007125	0.0266927	0.0094373
8ppb・後	8	0.47	0.0016286	0.0403556	0.0142678
40ppb・後	8	0.51125	0.0025554	0.0505505	0.0178723
合計	24	0.5083333	0.0024406	0.0494022	0.0100842

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0561333	23				
群間変動	0.0218583	2	0.0109292	6.6962071	0.0056292	3.4667949
誤差変動	0.034275	21	0.0016321			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
1483.3	1066.6	1983.3
1666.6	866.6	1783.3
1450	1083.3	2016.6
1566.6	683.3	1350
1350	1100	1400
1616.6	1150	2000
1683.3	1000	1700
1516.6	600	1833.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	1541.625	13011.271	114.06696	40.328759
8ppb・後	8	943.725	42376.271	205.85497	72.780724
40ppb・後	8	1758.3125	68642.778	261.99767	92.630164
合計	24	1414.5542	161573.36	401.96189	82.050128

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	3716187.4	23				
群間変動	2847975.1	2	1423987.6	34.44289	2.342E-07	3.4667949
誤差変動	868212.24	21	41343.44			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.07375	0.042008	0.0014919 S
ブラセボ・後,40ppb・後	0.0325	0.042008	0.1225652
8ppb・後,40ppb・後	-0.04125	0.042008	0.0539015

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.07375	0.0531898	0.0057378 S
ブラセボ・後,40ppb・後	0.0325	0.0531898	0.2950704
8ppb・後,40ppb・後	-0.04125	0.0531898	0.1492812

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	597.9	211.42488	7.744E-06 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-216.6875	211.42488	0.0450346 S
8ppb・後,40ppb・後	-814.5875	211.42488	8.033E-08 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	597.9	267.70247	3.64E-05 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-216.6875	267.70247	0.1279346
8ppb・後,40ppb・後	-814.5875	267.70247	4.109E-07 S

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
61.6	60.1	63.8
60.1	62.8	54.3
61.9	60.7	67.6
57	59.6	58.7
48	54	44
57.8	59.9	41.3
57.2	59.9	44.6
59.9	64.5	39.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	57.9375	19.69125	4.4374824	1.5688869
8ppb・前	8	60.1875	9.2126786	3.0352395	1.0731192
40ppb・前	8	52.2	111.79429	10.573282	3.7382196
合計	24	56.775	54.621957	7.3906669	1.5086136

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1258.305	23				
群間変動	271.4175	2	135.70875	2.8936135	0.0776356	3.4667949
誤差変動	984.8875	21	46.899405			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
19.8	20.8	18.3
17.5	18.9	21.7
16.6	17.1	15.1
18.3	19.8	14.8
25.8	16	17.7
16.8	17.2	22.6
18.2	22.4	21.5
20.9	24	23.2

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	19.2375	9.1455357	3.0241587	1.0692016
8ppb・前	8	19.525	7.7278571	2.7799024	0.9828439
40ppb・前	8	19.3625	11.159821	3.3406319	1.1810917
合計	24	19.375	8.5463043	2.9234063	0.5967378

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	196.565	23				
群間変動	0.3325	2	0.16625	0.0177914	0.9823807	3.4667949
誤差変動	196.2325	21	9.3444048			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
63.2	69.6	58.9
63	63	50.8
65.9	59.3	58.1
57.9	56.9	61.3
54.4	62.4	44
49.5	66.2	38.8
55.2	54.3	50
57.5	59.9	44.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	58.325	29.559286	5.4368452	1.9222151
8ppb・後	8	61.45	24.448571	4.9445497	1.7481623
40ppb・後	8	50.85	64.974286	8.0606629	2.8498747
合計	24	56.875	56.849783	7.5398795	1.5390715

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1307.545	23				
群間変動	474.67	2	237.335	5.9841333	0.0087759	3.4667949
誤差変動	832.875	21	39.660714			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
18	21.4	13.6
20.9	19.1	14.8
16.5	18.6	14.5
21.7	18	15.9
17.7	19.4	30.9
16.2	19.4	22.2
15.3	21.5	15.3
17.1	18.5	18.2

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	17.925	5.105	2.2594247	0.7988273
8ppb・後	8	19.4875	1.6926786	1.3010298	0.4599835
40ppb・後	8	18.175	33.913571	5.823536	2.0589309
合計	24	18.529167	12.880417	3.5889297	0.7325872

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	296.24958	23				
群間変動	11.270833	2	5.6354167	0.4152722	0.6654641	3.4667949
誤差変動	284.97875	21	13.570417			

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-3.125	6.5483675	0.3322863
ブラセボ・後,40ppb・後	7.475	6.5483675	0.0272169 S
8ppb・後,40ppb・後	10.6	6.5483675	0.0029198 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-3.125	8.2914281	0.6180049
ブラセボ・後,40ppb・後	7.475	8.2914281	0.0824114
8ppb・後,40ppb・後	10.6	8.2914281	0.0107682 S

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前	-2.25	7.1209255	0.5182566
ブラセボ・前	5.7375	7.1209255	0.1086448
8ppb・前,40p	7.9875	7.1209255	0.0296923 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前	-2.25	9.016391	0.8075921
ブラセボ・前	5.7375	9.016391	0.2677843
8ppb・前,40p	7.9875	9.016391	0.0889832

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前	-0.2875	3.1785467	0.8526029
ブラセボ・前	-0.125	3.1785467	0.9355936
8ppb・前,40p	0.1625	3.1785467	0.916339

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前	-0.2875	4.0246201	0.9824791
ブラセボ・前	-0.125	4.0246201	0.9966619
8ppb・前,40p	0.1625	4.0246201	0.9943657

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.5625	3.8304462	0.4058326
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.25	3.8304462	0.893328
8ppb・後,40ppb・後	1.3125	3.8304462	0.4839496

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.5625	4.8500438	0.7020257
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.25	4.8500438	0.9908351
8ppb・後,40ppb・後	1.3125	4.8500438	0.7781288

6) 症例 6

表1. 症例6
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	31.2	33.2	18.2	19	0.58	0.57	2933.3	2683.3	52.3	52.3	7.9	10.4
	2回目	33	36.9	19.5	20.5	0.59	0.55	2200	2000	52.9	54.1	10.4	11.1
	3回目	34.7	33.6	19.3	19.6	0.55	0.58	2000	2516.6	51.2	50.5	12.3	10.7
	4回目	33.6	32.6	18.1	18	0.54	0.55	1600	1483.3	51.5	48.3	11.7	12.2
左	1回目	32.3	33.9	18.3	19.1	0.56	0.56	1716.6	1583.3	64.7	54	20.3	26.7
	2回目	31.1	36.7	18.2	20.4	0.58	0.55	1850	1750	51.4	58.6	17.2	25.2
	3回目	34.7	32.2	19.3	18	0.55	0.55	2116.6	1550	46.9	53.2	17.2	19.8
	4回目	33.6	30.5	18.5	17.1	0.55	0.56	1800	1450	51.4	47.4	13.7	27.6
平均	33.0	33.7	18.7	19.0	0.56	0.56	2027.1	1877.1	52.8	52.3	13.8	18.0	
		p= 0.4737581		p= 0.55405		p= 0.6295195		p= 0.5164		p= 0.8289717		p= 0.2027667	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	39.5	39.7	18.5	20.2	0.47	0.5	1933.3	2050	45.4	48.3	10.7	13.4
	2回目	36.6	38	18.6	19.8	0.5	0.52	1816.6	2050	42.5	51.5	11.6	12.8
	3回目	34	38.3	18	20.2	0.52	0.52	2166.6	2266.6	46.3	51.7	10.7	12.2
	4回目	31.7	37.8	17.6	19.5	0.55	0.51	3083.3	1583.3	44.5	49.5	10.5	14
左	1回目	37.9	39.2	17.9	19	0.47	0.48	2100	2133.3	41	48.9	13.9	16.5
	2回目	32.4	35.7	16.2	18.1	0.5	0.5	1850	1733.3	34.2	47.4	12.5	14.5
	3回目	34.7	38.2	18.4	19.7	0.53	0.51	2083.3	2250	41.3	50	15.1	16.6
	4回目	31.3	36.7	17.4	18.8	0.55	0.51	2400	1883.3	42.5	48.3	13.6	17.1
平均	34.8	38.0	17.8	19.4	0.51	0.51	2179.1	1993.7	42.2	49.5	12.3	14.6	
		p= 0.0153226		p= 0.0009103		p= 0.6870651		p= 0.2907		p= 0.0001807		p= 0.0225974	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	38.3	36.6	19.9	19.4	0.51	0.53	1966.6	2200	51.4	53.5	11.9	11.6
	2回目	35.8	35.8	18.8	19.7	0.52	0.55	1716.6	2116.6	57.8	54.3	11.9	12
	3回目	33.4	34.1	18.1	19.3	0.54	0.56	1616.6	2183.3	57.8	54.6	11.6	10.2
	4回目	33.5	34.6	18.6	19.3	0.55	0.55	1516.6	1866.6	54.6	54.7	11.7	12.3
左	1回目	40.5	39.8	18.2	18.5	0.44	0.46	1666.6	2550	47.5	50.8	25.8	16.9
	2回目	35.9	38.9	18.2	20.2	0.5	0.52	1316.6	2100	57.6	55.2	24.6	19.4
	3回目	35.4	37.2	18	19.9	0.5	0.53	1483.3	1733.3	56	53.5	19.8	16.5
	4回目	32.5	36.5	18	20.4	0.55	0.55	1600	1483.3	55.8	54	20.5	15.1
平均	35.7	36.7	18.5	19.6	0.51	0.53	1610.4	2029.1	54.8	53.8	17.2	14.3	
		p= 0.3968808		p= 0.0030475		p= 0.3220524		p= 0.0074		p= 0.4848004		p= 0.2444807	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例6

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	0.1178		プラセボ	<u>0.00049</u>	p/8: s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.
負荷前 / A3	0.0505		負荷後 / A3	0.36385	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb	ホルムアルデヒド40ppb				
負荷前 / CR	<u>0.0034</u>	p/8: s.	負荷後 / CR	<u>0.00025</u>	p/8: s.
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / T5	<u>0.0121</u>	p/8: n.s.	負荷後 / T5	0.6871	
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC	<u>1E-05</u>	p/8: s.	負荷後 / VC	<u>0.00487</u>	p/8: s.
プラセボ		p/40: n.s.	プラセボ		p/40: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VD	0.0963		負荷後 / VD	0.27642	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
31.2	39.5	38.3
33	36.6	35.8
34.7	34	33.4
33.6	31.7	33.5
32.3	37.9	40.5
31.1	32.4	35.9
34.7	34.7	35.4
33.6	31.3	32.5

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	33.025	1.9764286	1.4058551
8ppb・前	8	34.7625	9.0283929	3.0047284
40ppb・前	8	35.6625	7.1855357	2.680585
合計	24	34.483333	6.7866667	2.6051232

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	156.09333	23				
群間変動	28.760833	2	14.380417	2.3716549	0.1178492	3.4667949
誤差変動	127.3325	21	6.0634524			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
18.2	18.5	19.9
19.5	18.6	18.8
19.3	18	18.1
18.1	17.6	18.6
18.3	17.9	18.2
18.2	16.2	18.2
19.3	18.4	18
18.5	17.4	18

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	18.675	0.345	0.587367
8ppb・前	8	17.825	0.6135714	0.783308
40ppb・前	8	18.475	0.4135714	0.6430952
合計	24	18.325	0.555	0.7449832

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	12.765	23				
群間変動	3.16	2	1.58	3.4544508	0.0504666	3.4667949
誤差変動	9.605	21	0.457381			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
33.2	39.7	36.6
36.9	38	35.8
33.6	38.3	34.1
32.6	37.8	34.6
33.9	39.2	39.8
36.7	35.7	38.9
32.2	38.2	37.2
30.5	36.7	36.5

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	33.7	4.7485714	2.1791217
8ppb・後	8	37.95	1.6371429	1.2795088
40ppb・後	8	36.6875	3.8183929	1.9540708
合計	24	36.1125	6.4194022	2.5336539

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	147.64625	23				
群間変動	76.2175	2	38.10875	11.203944	0.0004885	3.4667949
誤差変動	71.42875	21	3.401369			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
19	20.2	19.4
20.5	19.8	19.7
19.6	20.2	19.3
18	19.5	19.3
19.1	19	18.5
20.4	18.1	20.2
18	19.7	19.9
17.1	18.8	20.4

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	18.9625	1.4541071	1.2058637
8ppb・後	8	19.4125	0.5355357	0.7318031
40ppb・後	8	19.5875	0.36125	0.6010408
合計	24	19.320833	0.787808	0.8875855

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	18.119583	23				
群間変動	1.6633333	2	0.8316667	1.0612989	0.3638464	3.4667949
誤差変動	16.45625	21	0.783631			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-1.7375	2.5604292	0.172824
ブラセボ・前,40ppb・前	-2.6375	2.5604292	0.0440535 S
8ppb・前,40ppb・前	-0.9	2.5604292	0.4728622

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-1.7375	3.2419705	0.3862223
ブラセボ・前,40ppb・前	-2.6375	3.2419705	0.1255249
8ppb・前,40ppb・前	-0.9	3.2419705	0.7681026

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-4.25	1.9176955	0.0001517 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.9875	1.9176955	0.0039239 S
8ppb・後,40ppb・後	1.2625	1.9176955	0.1854351

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-4.25	2.4281525	0.0006502 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.9875	2.4281525	0.0141784 S
8ppb・後,40ppb・後	1.2625	2.4281525	0.4074974

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.45	0.9204677	0.320874
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.625	0.9204677	0.1725787
8ppb・後,40ppb・後	-0.175	0.9204677	0.6965518

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.45	1.1654801	0.6038025
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.625	1.1654801	0.3858027
8ppb・後,40ppb・後	-0.175	1.1654801	0.9250825

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.58	0.47	0.51
0.59	0.5	0.52
0.55	0.52	0.54
0.54	0.55	0.55
0.56	0.47	0.44
0.58	0.5	0.5
0.55	0.53	0.5
0.55	0.55	0.55

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.5625	0.0003357	0.0183225	0.006478
8ppb・前	8	0.51125	0.0010125	0.0318198	0.01125
40ppb・前	8	0.51375	0.0013125	0.0362284	0.0128087
合計	24	0.5291667	0.0013906	0.0372905	0.0076119

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0319833	23				
群間変動	0.0133583	2	0.0066792	7.5308725	0.0034223	3.4667949
誤差変動	0.018625	21	0.0008869			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
2933.3	1933.3	1966.6
2200	1816.6	1716.6
2000	2166.6	1616.6
1600	3083.3	1516.6
1716.6	2100	1666.6
1850	1850	1316.6
2116.6	2083.3	1483.3
1800	2400	1600

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	2027.0625	174514.43	417.74924	147.69666
8ppb・前	8	2179.1375	168870.83	410.93897	145.28886
40ppb・前	8	1610.3625	36104.743	190.01248	67.179557
合計	24	1938.8542	175818.2	419.30681	85.590643

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	4043818.5	23				
群間変動	1387388.5	2	693694.26	5.4838936	0.0121289	3.4667949
誤差変動	2656430	21	126496.67			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.57	0.5	0.53
0.55	0.52	0.55
0.58	0.52	0.56
0.55	0.51	0.55
0.56	0.48	0.46
0.55	0.5	0.52
0.55	0.51	0.53
0.56	0.51	0.55

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.55875	0.0001268	0.0112599	0.003981
8ppb・後	8	0.50625	0.0001696	0.0130247	0.0046049
40ppb・後	8	0.53125	0.0010125	0.0318198	0.01125
合計	24	0.5320833	0.0008781	0.0296324	0.0060487

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0201958	23				
群間変動	0.0110333	2	0.0055167	12.643929	0.0002488	3.4667949
誤差変動	0.0091625	21	0.0004363			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
2683.3	2050	2200
2000	2050	2116.6
2516.6	2266.6	2183.3
1483.3	1583.3	1866.6
1583.3	2133.3	2550
1750	1733.3	2100
1550	2250	1733.3
1450	1883.3	1483.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	1877.0625	231569.03	481.2162	170.13562
8ppb・後	8	1993.725	59202.302	243.31523	86.024925
40ppb・後	8	2029.1375	106972.26	327.06614	115.63534
合計	24	1966.6417	125457.15	354.19931	72.300631

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	2885514.5	23				
群間変動	101309.31	2	50654.653	0.3820651	0.6870981	3.4667949
誤差変動	2784205.2	21	132581.2			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.05125	0.0309664	0.0024457 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.04875	0.0309664	0.0036239 S
8ppb・前,40ppb・前	-0.0025	0.0309664	0.8682742

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・前,8ppb・前	0.05125	0.0392092	0.0091252 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.04875	0.0392092	0.0131682 S
8ppb・前,40ppb・前	-0.0025	0.0392092	0.9860142

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.0525	0.0217195	5.626E-05 S
ブラセボ・後,40ppb・後	0.0275	0.0217195	0.0155452 S
8ppb・後,40ppb・後	-0.025	0.0217195	0.0260951 S

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・後,8ppb・後	0.0525	0.0275009	0.0002499 S
ブラセボ・後,40ppb・後	0.0275	0.0275009	0.0500084
8ppb・後,40ppb・後	-0.025	0.0275009	0.0794026

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-116.6625	378.61145	0.5285862
ブラセボ・後,40ppb・後	-152.075	378.61145	0.4129471
8ppb・後,40ppb・後	-35.4125	378.61145	0.8476447

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・後,8ppb・後	-116.6625	479.39118	0.8160099
ブラセボ・後,40ppb・後	-152.075	479.39118	0.7094966
8ppb・後,40ppb・後	-35.4125	479.39118	0.9812771

VC

プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
52.3	45.4	51.4
52.9	42.5	57.8
51.2	46.3	57.8
51.5	44.5	54.6
64.7	41	47.5
51.4	34.2	57.6
46.9	41.3	56
51.4	42.5	55.8

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	52.7875	26.406964	5.1387707	1.8168298
8ppb・前	8	42.2125	14.109821	3.7563042	1.3280541
40ppb・前	8	54.8125	13.309821	3.6482628	1.2898557
合計	24	49.9375	48.230272	6.9448018	1.4176017

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1109.2963	23				
群間変動	732.51	2	366.255	20.413046	1.191E-05	3.4667949
誤差変動	376.78625	21	17.942202			

VD

プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
7.9	10.7	11.9
10.4	11.6	11.9
12.3	10.7	11.6
11.7	10.5	11.7
20.3	13.9	25.8
17.2	12.5	24.6
17.2	15.1	19.8
13.7	13.6	20.5

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	13.8375	16.914107	4.1126764	1.4540507
8ppb・前	8	12.325	2.9964286	1.7310195	0.6120078
40ppb・前	8	17.225	37.736429	6.1429983	2.1718779
合計	24	14.4625	21.924185	4.6823269	0.955776

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	504.25625	23				
群間変動	100.7275	2	50.36375	2.620975	0.0963482	3.4667949
誤差変動	403.52875	21	19.215655			

VC

プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
52.3	48.3	53.5
54.1	51.5	54.3
50.5	51.7	54.6
48.3	49.5	54.7
54	48.9	50.8
58.6	47.4	55.2
53.2	50	53.5
47.4	48.3	54

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	52.3	12.84	3.5832946	1.2668859
8ppb・後	8	49.45	2.3885714	1.5455004	0.5464169
40ppb・後	8	53.825	1.8392857	1.3562027	0.4794901
合計	24	51.858333	8.6251449	2.9368597	0.599484

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	198.37833	23				
群間変動	78.903333	2	39.451667	6.9343796	0.0048721	3.4667949
誤差変動	119.475	21	5.6892857			

VD

プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
10.4	13.4	11.6
11.1	12.8	12
10.7	12.2	10.2
12.2	14	12.3
26.7	16.5	16.9
25.2	14.5	19.4
19.8	16.6	16.5
27.6	17.1	15.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	17.9625	59.316964	7.7017507	2.7229801
8ppb・後	8	14.6375	3.5226786	1.87688	0.6635773
40ppb・後	8	14.25	10.231429	3.1986604	1.1308972
合計	24	15.616667	25.136232	5.0136047	1.0233978

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	578.13333	23				
群間変動	66.635833	2	33.317917	1.3678977	0.2764158	3.4667949
誤差変動	511.4975	21	24.357024			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前,8ppb・前	10.575	4.4044396	6.092E-05 S
プラセボ・前,40ppb・前	-2.025	4.4044396	0.3498847
8ppb・前,40ppb・前	-12.6	4.4044396	6.631E-06 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前,8ppb・前	10.575	5.5768241	0.0002699 S
プラセボ・前,40ppb・前	-2.025	5.5768241	0.6392734
8ppb・前,40ppb・前	-12.6	5.5768241	3.129E-05 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後,8ppb・後	2.85	2.4801712	0.026318 S
プラセボ・後,40ppb・後	-1.525	2.4801712	0.2149516
8ppb・後,40ppb・後	-4.375	2.4801712	0.0014315 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後,8ppb・後	2.85	3.1403492	0.0800021
プラセボ・後,40ppb・後	-1.525	3.1403492	0.4550813
8ppb・後,40ppb・後	-4.375	3.1403492	0.0055188 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前,8ppb・前	1.5125	4.5580635	0.4977018
プラセボ・前,40ppb・前	-3.3875	4.5580635	0.1371521
8ppb・前,40ppb・前	-4.9	4.5580635	0.0363653 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前,8ppb・前	1.5125	5.7713401	0.79022
プラセボ・前,40ppb・前	-3.3875	5.7713401	0.3226538
8ppb・前,40ppb・前	-4.9	5.7713401	0.1062752

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後,8ppb・後	3.325	5.1317429	0.1921978
プラセボ・後,40ppb・後	3.7125	5.1317429	0.1473521
8ppb・後,40ppb・後	0.3875	5.1317429	0.8767192

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後,8ppb・後	3.325	6.4977229	0.4186669
プラセボ・後,40ppb・後	3.7125	6.4977229	0.341371
8ppb・後,40ppb・後	0.3875	6.4977229	0.9877532

7) 症例 7

表1. 症例7
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	35.3	33.6	17.3	16	0.49	0.47	1800	1583.3	64.8	54.3	14.2	12.5
	2回目	31.5	17.1	15.9	17.1	0.5	0.55	1433.3	2650	55.7	54.7	13.4	12.8
	3回目	29.2	28.4	14.7	15.3	0.5	0.53	1666.6	2350	51.4	48.2	12.3	12
	4回目	31.5	28.7	16.8	15.1	0.53	0.52	1266.6	1716.6	57.5	49.8	13.6	13.6
左	1回目	36.3	41.5	17.5	20.2	0.48	0.48	1950	1666.6	59	67.3	14.9	22.9
	2回目	31.2	32.9	15.5	16.5	0.49	0.5	1500	2400	51.4	56.4	13.4	21.4
	3回目	35.9	30.2	17.4	14.8	0.48	0.49	1516.6	1233.3	61.8	53.2	20.2	24
	4回目	33.6	30.8	17.1	15.5	0.5	0.5	1666.6	1616.6	53.4	52.7	15.6	14.6
平均	33.1	30.4	16.5	16.3	0.50	0.51	1600.0	1902.1	56.9	54.6	14.7	16.7	
		p= 0.3183396		p= 0.7713525		p= 0.4400076		p= 0.1372		p= 0.4037199		p= 0.3289736	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	28.2	29.5	15	15.6	0.53	0.53	1083.3	2650	50.9	45.1	13.3	11.4
	2回目	30.8	31	16.6	17.2	0.53	0.55	1550	1900	51.8	57	12.5	13.4
	3回目	26.6	28.3	14.8	15.7	0.55	0.55	1666.6	1560	46	45.4	12.7	12.2
	4回目	30.5	30.7	17.1	17.2	0.55	0.56	1616.6	1666.6	54.6	52.7	14.6	13
左	1回目	32.8	42.2	16.2	16.2	0.49	0.38	1350	1400	50.6	45.1	24.3	13.9
	2回目	29.3	34.6	15.2	18.1	0.51	0.52	1400	1816.6	51.8	55.8	29.5	17.4
	3回目	34.4	36.2	16.6	19.3	0.48	0.53	1216.6	1433.3	46.3	50	34.8	13.7
	4回目	31.8	31.6	17.4	16.6	0.54	0.52	1616.6	1900	49.2	46.9	22.1	15.3
平均	30.6	33.0	16.1	17.0	0.52	0.52	1437.5	1790.8	50.2	49.8	20.5	13.8	
		p= 0.1994618		p= 0.1443957		p= 0.8265972		p= 0.0438		p= 0.8454344		p= 0.0488817	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	28.6	26.8	15.7	14.7	0.55	0.54	1716.6	2166.6	48.8	46.5	12.9	11.3
	2回目	34	30.2	17.3	16.2	0.51	0.53	2783.3	3466.6	51.4	50.6	13.6	9.7
	3回目	29.1	31.3	15.4	16.1	0.53	0.51	2750	1966.6	50	49.4	13.4	12.5
	4回目	30.5	28.5	17.1	15.7	0.55	0.55	1816.6	2050	53.2	51.1	13.1	11.1
左	1回目	33.4	30.4	18.3	16.4	0.54	0.54	1450	1816.6	66.2	52	25.8	16.9
	2回目	27	31.1	13.1	16.6	0.48	0.53	1350	3766.6	47.7	46.5	19.1	9.9
	3回目	34.5	35.8	18.6	17.9	0.53	0.5	1750	1250	73.4	67.1	22.8	18.5
	4回目	32.1	30.7	17.8	16.8	0.55	0.54	2683.3	1800	48.9	54.3	21.5	13.6
平均	31.2	30.6	16.7	16.3	0.53	0.53	2037.5	2285.4	55.0	52.2	17.8	12.9	
		p= 0.6876117		p= 0.6247472		p= 1.000		p= 0.5179		p= 0.5104945		p= 0.0416111	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例7

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値
プラセボ	0.1609		プラセボ	0.51181
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb	
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb	
負荷前 / A3	0.7		負荷後 / A3	0.51732
プラセボ			プラセボ	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb	
ホルムアルデヒド40ppb	ホルムアルデヒド40ppb			
負荷前 / CR	<u>0.0189</u>	p/8: s. p/40: s. 8/40: n.s.	負荷後 / CR	0.43325
プラセボ			プラセボ	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb	
ホルムアルデヒド40ppb	ホルムアルデヒド40ppb			
負荷前 / T5	<u>0.0157</u>	p/8: n.s. p/40: s. 8/40: s.	負荷後 / T5	0.27073
プラセボ			プラセボ	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb	
ホルムアルデヒド40ppb	ホルムアルデヒド40ppb			
負荷前 / VC	0.1202		負荷後 / VC	0.29588
プラセボ			プラセボ	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb	
ホルムアルデヒド40ppb	ホルムアルデヒド40ppb			
負荷前 / VD	0.1763		負荷後 / VD	0.11817
プラセボ			プラセボ	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb	
ホルムアルデヒド40ppb	ホルムアルデヒド40ppb			

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
35.3	28.2	28.6
31.5	30.8	34
29.2	26.6	29.1
31.5	30.5	30.5
36.3	32.8	33.4
31.2	29.3	27
35.9	34.4	34.5
33.6	31.8	32.1

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	33.0625	6.7283929	2.5939146
8ppb・前	8	30.55	6.3142857	2.5128243
40ppb・前	8	31.15	7.6657143	2.7687026
合計	24	31.5875	7.5002717	2.7386624

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	172.50625	23				
群間変動	27.5475	2	13.77375	1.9953866	0.1609221	3.4667949
誤差変動	144.95875	21	6.9027976			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
17.3	15	15.7
15.9	16.6	17.3
14.7	14.8	15.4
16.8	17.1	17.1
17.5	16.2	18.3
15.5	15.2	13.1
17.4	16.6	18.6
17.1	17.4	17.8

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	16.525	1.0707143	1.0347532
8ppb・前	8	16.1125	0.9869643	0.9934608
40ppb・前	8	16.6625	3.3626786	1.8337608
合計	24	16.433333	1.7066667	1.3063945

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	39.253333	23				
群間変動	1.3108333	2	0.6554167	0.3627528	0.7000333	3.4667949
誤差変動	37.9425	21	1.8067857			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
33.6	29.5	26.8
17.1	31	30.2
28.4	28.3	31.3
28.7	30.7	28.5
41.5	42.2	30.4
32.9	34.6	31.1
30.2	36.2	35.8
30.8	31.6	30.7

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	30.4	46.24	6.8
8ppb・後	8	33.0125	20.432679	4.520252
40ppb・後	8	30.6	6.6914286	2.5867796
合計	24	31.3375	23.798967	4.8784185

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	547.37625	23				
群間変動	33.8275	2	16.91375	0.6916359	0.5118057	3.4667949
誤差変動	513.54875	21	24.454702			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	15ppb・後
16	15.6	14.7
17.1	17.2	16.2
15.3	15.7	16.1
15.1	17.2	15.7
20.2	16.2	16.4
16.5	18.1	16.6
14.8	19.3	17.9
15.5	16.6	16.8

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	16.3125	3.0441071	1.744737
8ppb・後	8	16.9875	1.5755357	1.2552035
15ppb・後	8	16.3	0.84	0.9165151
合計	24	16.533333	1.7692754	1.3301411

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	40.693333	23				
群間変動	2.4758333	2	1.2379167	0.6802185	0.5173204	3.4667949
誤差変動	38.2175	21	1.819881			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.6125	5.1420225	0.3027044
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.2	5.1420225	0.9362977
8ppb・後,40ppb・後	2.4125	5.1420225	0.3403198

Sheffe's 有意水準 5%

多重比較検定の結果

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.6125	6.5107387	0.5805052
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.2	6.5107387	0.9967345
8ppb・後,40ppb・後	2.4125	6.5107387	0.6278079

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.675	1.4027306	0.3283548
ブラセボ・後,15ppb・後	0.0125	1.4027306	0.9853895
8ppb・後,15ppb・後	0.6875	1.4027306	0.3196833

Sheffe's 有意水準 5%

多重比較検定の結果

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.675	1.7761129	0.6131492
ブラセボ・後,15ppb・後	0.0125	1.7761129	0.9998283
8ppb・後,15ppb・後	0.6875	1.7761129	0.6023017

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.49	0.53	0.55
0.5	0.53	0.51
0.5	0.55	0.53
0.53	0.55	0.55
0.48	0.49	0.54
0.49	0.51	0.48
0.48	0.48	0.53
0.5	0.54	0.55

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.49625	0.0002554	0.0159799	0.0056497
8ppb・前	8	0.5225	0.0007071	0.0265922	0.0094017
40ppb・前	8	0.53	0.0006	0.0244949	0.0086603
合計	24	0.51625	0.000694	0.0263443	0.0053775

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0159625	23				
群間変動	0.005025	2	0.0025125	4.824	0.0188834	3.4667949
誤差変動	0.0109375	21	0.0005208			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1800	1083.3	1716.6
1433.3	1550	2783.3
1666.6	1666.6	2750
1266.6	1616.6	1816.6
1950	1350	1450
1500	1400	1350
1516.6	1216.6	1750
1666.6	1616.6	2683.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	1599.9625	46753.017	216.22446	76.446891
8ppb・前	8	1437.4625	44659.088	211.32697	74.715367
40ppb・前	8	2037.475	361881.99	601.56628	212.6858
合計	24	1691.6333	204954.83	452.71937	92.410955

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	4713961.1	23				
群間変動	1540902.5	2	770451.25	5.0990158	0.0156663	3.4667949
誤差変動	3173058.6	21	151098.03			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.47	0.53	0.54
0.55	0.55	0.53
0.53	0.55	0.51
0.52	0.56	0.55
0.48	0.38	0.54
0.5	0.52	0.53
0.49	0.53	0.5
0.5	0.52	0.54

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.505	0.0007143	0.0267261	0.0094491
8ppb・後	8	0.5175	0.0033071	0.0575078	0.0203321
40ppb・後	8	0.53	0.0002857	0.0169031	0.0059761
合計	24	0.5175	0.0014196	0.0376771	0.0076908

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.03265	23				
群間変動	0.0025	2	0.00125	0.8706468	0.4332548	3.4667949
誤差変動	0.03015	21	0.0014357			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
1583.3	2650	2166.6
2650	1900	3466.6
2350	1560	1966.6
1716.6	1666.6	2050
1666.6	1400	1816.6
2400	1816.6	3766.6
1233.3	1433.3	1250
1616.6	1900	1800

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	1902.05	246882.98	496.8732	175.6712
8ppb・後	8	1790.8125	158852.1	398.56255	140.91314
40ppb・後	8	2285.375	755398.1	869.13641	307.28612
合計	24	1992.7458	400217.8	632.62769	129.13459

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	9205009.3	23				
群間変動	1077077.1	2	538538.54	1.3914128	0.27073	3.4667949
誤差変動	8127932.2	21	387044.39			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.02625	0.0237302	0.0317733 S
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.03375	0.0237302	0.0075129 S
8ppb・前,40ppb・前	-0.0075	0.0237302	0.5181488

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.02625	0.0300468	0.0944397
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.03375	0.0300468	0.0258224 S
8ppb・前,40ppb・前	-0.0075	0.0300468	0.8075032

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.0125	0.0393991	0.5165599
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.025	0.0393991	0.2011813
8ppb・後,40ppb・後	-0.0125	0.0393991	0.5165599

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.0125	0.0498865	0.8061896
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.025	0.0498865	0.4332548
8ppb・後,40ppb・後	-0.0125	0.0498865	0.8061896

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	162.5	404.18685	0.4125161
ブラセボ・前,40ppb・前	-437.5125	404.18685	0.035218 S
8ppb・前,40ppb・前	-600.0125	404.18685	0.0055856 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	162.5	511.7743	0.7090472
ブラセボ・前,40ppb・前	-437.5125	511.7743	0.1033434
8ppb・前,40ppb・前	-600.0125	511.7743	0.0196597 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	111.2375	646.89407	0.7242096
ブラセボ・後,40ppb・後	-383.325	646.89407	0.2314562
8ppb・後,40ppb・後	-494.5625	646.89407	0.1267993

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	111.2375	819.08593	0.9382433
ブラセボ・後,40ppb・後	-383.325	819.08593	0.4804244
8ppb・後,40ppb・後	-494.5625	819.08593	0.3031796

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
64.8	50.9	48.8
55.7	51.8	51.4
51.4	46	50
57.5	54.6	53.2
59	50.6	66.2
51.4	51.8	47.7
61.8	46.3	73.4
53.4	49.2	48.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	56.875	23.625	4.8605555	1.7184659
8ppb・前	8	50.15	8.4228571	2.9022159	1.0260883
40ppb・前	8	54.95	90.588571	9.5178029	3.3650515
合計	24	53.991667	45.68623	6.7578564	1.3794417

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1050.3783	23				
群間変動	191.92333	2	95.961667	2.3474673	0.1201998	3.4667949
誤差変動	858.455	21	40.87781			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
14.2	13.3	12.9
13.4	12.5	13.6
12.3	12.7	13.4
13.6	14.6	13.1
14.9	24.3	25.8
13.4	29.5	19.1
20.2	34.8	22.8
15.6	22.1	21.5

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	14.7	5.9571429	2.4407259	0.8629269
8ppb・前	8	20.475	73.425	8.5688389	3.029542
40ppb・前	8	17.775	26.782143	5.1751467	1.8296906
合計	24	17.65	38.11913	6.1740692	1.2602766

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	876.74	23				
群間変動	133.59	2	66.795	1.8874992	0.1762623	3.4667949
誤差変動	743.15	21	35.388095			

VC

ブラセボ・後	8ppb・前	40ppb・前
54.3	50.9	48.8
54.7	51.8	51.4
48.2	46	50
49.8	54.6	53.2
67.3	50.6	66.2
56.4	51.8	47.7
53.2	46.3	73.4
52.7	49.2	48.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	54.575	33.456429	5.7841532	2.045007
8ppb・前	8	50.15	8.4228571	2.9022159	1.0260883
40ppb・前	8	54.95	90.588571	9.5178029	3.3650515
合計	24	53.225	45.27413	6.7286054	1.3734708

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1041.305	23				
群間変動	114.03	2	57.015	1.2912189	0.2958839	3.4667949
誤差変動	927.275	21	44.155952			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
12.5	11.4	11.3
12.8	13.4	9.7
12	12.2	12.5
13.6	13	11.1
22.9	13.9	16.9
21.4	17.4	9.9
24	13.7	18.5
14.6	15.3	13.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	16.725	26.110714	5.1098644	1.8066099
8ppb・後	8	13.7875	3.4783929	1.865045	0.659393
40ppb・後	8	12.9375	10.434107	3.2301869	1.1420435
合計	24	14.483333	14.928406	3.8637295	0.7886805

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	343.35333	23				
群間変動	63.190833	2	31.595417	2.3682818	0.1181739	3.4667949
誤差変動	280.1625	21	13.341071			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	6.725	6.6481667	0.0476363 S
ブラセボ・前,40ppb・前	1.925	6.6481667	0.5535147
8ppb・前,40ppb・前	-4.8	6.6481667	0.1481168

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	6.725	8.4177921	0.1342771
ブラセボ・前,40ppb・前	1.925	8.4177921	0.8354785
8ppb・前,40ppb・前	-4.8	8.4177921	0.3427561

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・前	4.425	6.9095125	0.1971919
ブラセボ・後,40ppb・前	-0.375	6.9095125	0.9112081
8ppb・前,40ppb・前	-4.8	6.9095125	0.1632998

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・前	4.425	8.7487036	0.4268112
ブラセボ・後,40ppb・前	-0.375	8.7487036	0.9936527
8ppb・前,40ppb・前	-4.8	8.7487036	0.3697555

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-5.775	6.1855935	0.0657259
ブラセボ・前,40ppb・前	-3.075	6.1855935	0.3129781
8ppb・前,40ppb・前	2.7	6.1855935	0.3743112

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-5.775	7.83209	0.1766586
ブラセボ・前,40ppb・前	-3.075	7.83209	0.593783
8ppb・前,40ppb・前	2.7	7.83209	0.6675605

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.9375	3.7979403	0.1226642
ブラセボ・後,40ppb・後	3.7875	3.7979403	0.0505775
8ppb・後,40ppb・後	0.85	3.7979403	0.6464148

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.9375	4.8088854	0.2952611
ブラセボ・後,40ppb・後	3.7875	4.8088854	0.1413669
8ppb・後,40ppb・後	0.85	4.8088854	0.8978455

8) 症例 8

表1. 症例8
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	39.6	37.8	16.1	15.3	0.4	0.4	1083.3	1166.6	49.8	44.2	14.8	13.3
	2回目	39.7	40.4	17.6	18.1	0.44	0.44	1550	1316.6	49.8	52.9	14.5	14.2
	3回目	39.3	38.9	15.1	16.7	0.38	0.43	1166.6	1166.6	46.8	49.7	15.3	14.3
	4回目	36.6	39.2	14	17.6	0.38	0.44	1433.3	1266.6	39.9	52.9	15.9	15.6
左	1回目	36.3	38.6	16.3	17.5	0.44	0.45	1066.6	1166.6	54.9	52.6	20.5	26.1
	2回目	36.7	36.7	16.9	17.7	0.46	0.48	1400	1250	57.8	54	15.7	16.6
	3回目	36.2	35.2	14.8	16.7	0.4	0.47	1016.6	1316.6	49.4	50.3	20.5	20
	4回目	39.6	34.3	15.8	17.2	0.4	0.5	1183.3	1266.6	55.8	53.4	26.1	15.3
平均	38.0	37.6	15.8	17.1	0.41	0.45	1237.5	1239.5	50.5	51.3	17.9	16.9	
		p= 0.7071759		p= 0.0266983		p= 0.0244836		p= 0.9780		p= 0.7592747		p= 0.6428536	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	37.3	33.3	16.4	14.9	0.44	0.44	1150	866.6	48.9	49.2	14.9	15.6
	2回目	35.7	34.2	12.8	15.7	0.36	0.46		1083.3	39.3	51.1	12.3	15.9
	3回目	36.9	34.7	14.6	15.2	0.39	0.43	1150	1100	44.3	47.5	14.3	15.1
	4回目	35.5	30.4	14	11.6	0.39	0.38	833.3	950	44.5	33.9	16	12.5
左	1回目	37.4	35.7	17.4	16.5	0.46	0.46	1066.6	1133.3	51.1	52.6	20.2	19.7
	2回目	36.4	35.1	16.6	16.7	0.45	0.47	1400	1166.6	54.4	53.7	19.1	19.4
	3回目	42.1	37.6	19	16.5	0.45	0.44	1066.6	1233.3	41.5	48.8	11.8	24.6
	4回目	31.6	36.4	14.7	16.4	0.46	0.45	916.6	933.3	48.2	54.4	20	22.6
平均	36.6	34.7	15.7	15.4	0.43	0.44	1083.3	1058.3	46.5	48.9	16.1	18.2	
		p= 0.1522159		p= 0.792144		p= 0.3539529		p= 0.7611		p= 0.4292978		p= 0.281461	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	35.5	35.7	15.9	16.5	0.44	0.46	1366.6	1150	49.2	51.1	14	14.9
	2回目	37.1	32	15.9	15.4	0.42	0.48	1116.6	900	49.4	55	15.9	15.9
	3回目	35.6	34.4	15.4	15.3	0.43	0.44	1200	1083.3	48.8	50.9	14	16.2
	4回目	34.4	33.4	14.1	13.9	0.41	0.41	1133.3	866.6	48	49.7	14.2	18.2
左	1回目	37.6	36.1	16.7	17	0.44	0.47	1216.6	1166.6	53.1	48.3	20.2	18.6
	2回目	35.2	31.7	16.1	16.5	0.45	0.51	1216.6	1200	48.3	61.8	21.5	16.9
	3回目	39	34.7	16.4	16.4	0.42	0.47	1350	1066.6	63.2	49.2	31	18.2
	4回目	34.3	32	15.4	15	0.44	0.46	996.6	916.6	51.8	53.1	20	17.5
平均	36.1	33.8	15.7	15.8	0.43	0.46	1199.5	1043.7	51.5	52.4	18.9	17.1	
		p= 0.0154874		p= 0.9787307		p= 0.0156806		p= 0.0275		p= 0.705277		p= 0.4059296	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例8

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	0.2091		プラセボ	<u>0.00238</u>	p/8: s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.
負荷前 / A3	0.9811		負荷後 / A3	<u>0.03341</u>	p/8: s.
プラセボ			プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / CR	0.4459		負荷後 / CR	0.37226	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / T5	0.2179		負荷後 / T5	<u>0.00339</u>	p/8: s.
プラセボ			プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC	0.1632		負荷後 / VC	0.36699	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VD	0.3517		負荷後 / VD	0.73574	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
39.6	37.3	35.5
39.7	35.7	37.1
39.3	36.9	35.6
36.6	35.5	34.4
36.3	37.4	37.6
36.7	36.4	35.2
36.2	42.1	39
39.6	31.6	34.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	38	2.7828571	1.6681898	0.5897942
8ppb・前	8	36.6125	8.36125	2.8915826	1.0223288
40ppb・前	8	36.0875	2.7441071	1.6565347	0.5856735
合計	24	36.9	4.906087	2.2149688	0.4521286

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	112.84	23				
群間変動	15.6225	2	7.81125	1.687312	0.2091483	3.4667949
誤差変動	97.2175	21	4.6294048			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
16.1	16.4	15.9
17.6	12.8	15.9
15.1	14.6	15.4
14	14	14.1
16.3	17.4	16.7
16.9	16.6	16.1
14.8	19	16.4
15.8	14.7	15.4

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	15.825	1.3592857	1.1658841	0.4122023
8ppb・前	8	15.6875	4.0841071	2.0209174	0.7145022
40ppb・前	8	15.7375	0.6369643	0.7981004	0.2821711
合計	24	15.75	1.853913	1.3615848	0.2779323

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	42.64	23				
群間変動	0.0775	2	0.03875	0.0191189	0.9810797	3.4667949
誤差変動	42.5625	21	2.0267857			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
37.8	33.3	35.7
40.4	34.2	32
38.9	34.7	34.4
39.2	30.4	33.4
38.6	35.7	36.1
36.7	35.1	31.7
35.2	37.6	34.7
34.3	36.4	32

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	37.6375	4.3683929	2.0900701	0.7389514
8ppb・後	8	34.675	4.7364286	2.1763337	0.7694502
40ppb・後	8	33.75	3.0142857	1.7361698	0.6138287
合計	24	35.354167	6.5573732	2.5607368	0.5227082

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	150.81958	23				
群間変動	65.985833	2	32.992917	8.1671652	0.0023777	3.4667949
誤差変動	84.83375	21	4.0397024			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
15.3	14.9	16.5
18.1	15.7	15.4
16.7	15.2	15.3
17.6	11.6	13.9
17.5	16.5	17
17.7	16.7	16.5
16.7	16.5	16.4
17.2	16.4	15

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	17.1	0.7628571	0.8734169	0.3087995
8ppb・後	8	15.4375	2.8455357	1.6868716	0.5963992
40ppb・後	8	15.75	1.06	1.029563	0.3640055
合計	24	16.095833	1.9638949	1.4013904	0.2860576

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	45.169583	23				
群間変動	12.490833	2	6.2454167	4.0134262	0.0334121	3.4667949
誤差変動	32.67875	21	1.556131			

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.9625	2.0899094	0.0076822 S
ブラセボ・後,40ppb・後	3.8875	2.0899094	0.0008896 S
8ppb・後,40ppb・後	0.925	2.0899094	0.3677945

Sheffe's 有意水準 5%

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.9625	2.6462067	0.0263556 S
ブラセボ・後,40ppb・後	3.8875	2.6462067	0.0035211 S
8ppb・後,40ppb・後	0.925	2.6462067	0.6601514

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	1.6625	1.2971071	0.0144756 S
ブラセボ・後,40ppb・後	1.35	1.2971071	0.0421031 S
8ppb・後,40ppb・後	-0.3125	1.2971071	0.6215667

Sheffe's 有意水準 5%

多重比較検定の結果
Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	1.6625	1.6423743	0.0468971 S
ブラセボ・後,40ppb・後	1.35	1.6423743	0.1207039
8ppb・後,40ppb・後	-0.3125	1.6423743	0.8827022

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.4	0.44	0.44
0.44	0.36	0.42
0.38	0.39	0.43
0.38	0.39	0.41
0.44	0.46	0.44
0.46	0.45	0.45
0.4	0.45	0.42
0.4	0.46	0.44

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.4125	0.0009071	0.0301188	0.0106486
8ppb・前	8	0.425	0.0015143	0.0389138	0.0137581
40ppb・前	8	0.43125	0.0001839	0.013562	0.0047949
合計	24	0.4229167	0.0008563	0.0292633	0.0059733

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0196958	23				
群間変動	0.0014583	2	0.0007292	0.8396162	0.4458666	3.4667949
誤差変動	0.0182375	21	0.0008685			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1083.3	1150	1366.6
1550		1116.6
1166.6	1150	1200
1433.3	833.3	1133.3
1066.6	1066.6	1216.6
1400	1400	1216.6
1016.6	1066.6	1350
1183.3	916.6	996.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	1237.4625	38877.977	197.17499	69.711887
8ppb・前	7	1083.3	33340.557	182.59397	69.014032
40ppb・前	8	1199.5375	14797.283	121.64408	43.007678
合計	23	1177.3522	30478.834	174.58188	36.402839

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	670534.36	22				
群間変動	94764.2	2	47382.1	1.6458686	0.217912	3.4928291
誤差変動	575770.16	20	28788.508			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.4	0.44	0.46
0.44	0.46	0.48
0.43	0.43	0.44
0.44	0.38	0.41
0.45	0.46	0.47
0.48	0.47	0.51
0.47	0.44	0.47
0.5	0.45	0.46

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.45125	0.0009839	0.0313676	0.0110901
8ppb・後	8	0.44125	0.0007839	0.0279987	0.009899
40ppb・後	8	0.4625	0.00085	0.0291548	0.0103078
合計	24	0.4516667	0.0008754	0.0295865	0.0060393

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0201333	23				
群間変動	0.0018083	2	0.0009042	1.0361528	0.3722607	3.4667949
誤差変動	0.018325	21	0.0008726			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
1166.6	866.6	1150
1316.6	1083.3	900
1166.6	1100	1083.3
1266.6	950	866.6
1166.6	1133.3	1166.6
1250	1166.6	1200
1316.6	1233.3	1066.6
1266.6	933.3	916.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	1239.525	4201.5879	64.819656	22.917209
8ppb・後	8	1058.3	16349.366	127.86464	45.206976
40ppb・後	8	1043.7125	17299.267	131.52668	46.501703
合計	24	1113.8458	19797.642	140.70409	28.721103

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	455345.76	23				
群間変動	190394.22	2	95197.108	7.5453014	0.0033936	3.4667949
誤差変動	264951.54	21	12616.74			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.0125	0.0306426	0.4058181
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.01875	0.0306426	0.2171045
8ppb・前,40ppb・前	-0.00625	0.0306426	0.6757575

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.0125	0.0387991	0.7020104
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.01875	0.0387991	0.4584368
8ppb・前,40ppb・前	-0.00625	0.0387991	0.914319

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.01	0.030716	0.5057678
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.01125	0.030716	0.4547231
8ppb・後,40ppb・後	-0.02125	0.030716	0.1649681

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.01	0.0388921	0.7971364
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.01125	0.0388921	0.7511571
8ppb・後,40ppb・後	-0.02125	0.0388921	0.3728654

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	181.225	116.79557	0.0040437 S
ブラセボ・後,40ppb・後	195.8125	116.79557	0.002201 S
8ppb・後,40ppb・後	14.5875	116.79557	0.7975945

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	181.225	147.8845	0.0145796 S
ブラセボ・後,40ppb・後	195.8125	147.8845	0.0082678 S
8ppb・後,40ppb・後	14.5875	147.8845	0.9668827

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
49.8	48.9	49.2
49.8	39.3	49.4
46.8	44.3	48.8
39.9	44.5	48
54.9	51.1	53.1
57.8	54.4	48.3
49.4	41.5	63.2
55.8	48.2	51.8

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	50.525	32.710714	5.7193281	2.0220879
8ppb・前	8	46.525	25.413571	5.0411875	1.7823289
40ppb・前	8	51.475	25.573571	5.0570319	1.7879308
合計	24	49.508333	30.273841	5.5021669	1.1231251

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	696.29833	23				
群間変動	110.41333	2	55.206667	1.9787842	0.1631844	3.4667949
誤差変動	585.885	21	27.899286			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
14.9	14.9	14
12.3	12.3	15.9
14.3	14.3	14
16	16	14.2
20.2	20.2	20.2
19.1	19.1	21.5
11.8	11.8	31
20	20	20

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	16.075	11.233571	3.351652	1.1849879
8ppb・前	8	16.075	11.233571	3.351652	1.1849879
40ppb・前	8	18.85	33.594286	5.7960578	2.0492159
合計	24	17	18.847826	4.3414083	0.8861863

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	433.5	23				
群間変動	41.07	2	20.535	1.0988839	0.3516556	3.4667949
誤差変動	392.43	21	18.687143			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
44.2	49.2	51.1
52.9	51.1	55
49.7	47.5	50.9
52.9	33.9	49.7
52.6	52.6	48.3
54	53.7	61.8
50.3	48.8	49.2
53.4	54.4	53.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	51.25	10.351429	3.2173636	1.1375098
8ppb・後	8	48.9	42.697143	6.5343051	2.3102257
40ppb・後	8	52.3875	19.126964	4.3734385	1.546244
合計	24	50.845833	24.166938	4.915988	1.0034719

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	555.83958	23				
群間変動	50.610833	2	25.305417	1.051828	0.3669908	3.4667949
誤差変動	505.22875	21	24.058512			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
13.3	15.6	14.9
14.2	15.9	15.9
14.3	15.1	16.2
15.6	12.5	18.2
26.1	19.7	18.6
16.6	19.4	16.9
20	24.6	18.2
15.3	22.6	17.5

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	16.925	17.942143	4.2358167	1.4975873
8ppb・後	8	18.175	16.879286	4.1084408	1.4525532
40ppb・後	8	17.05	1.7057143	1.30603	0.4617513
合計	24	17.383333	11.446667	3.3832923	0.6906116

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	263.27333	23				
群間変動	7.5833333	2	3.7916667	0.3114123	0.7357362	3.4667949
誤差変動	255.69	21	12.175714			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	4	5.4922377	0.1447849
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.95	5.4922377	0.7226533
8ppb・前,40ppb・前	-4.95	5.4922377	0.0748696

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	4	6.954175	0.3367027
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.95	6.954175	0.9375375
8ppb・前,40ppb・前	-4.95	6.954175	0.1970793

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.35	5.1001995	0.3488566
ブラセボ・後,40ppb・後	-1.1375	5.1001995	0.6475503
8ppb・後,40ppb・後	-3.4875	5.1001995	0.1696999

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.35	6.4577831	0.6380517
ブラセボ・後,40ppb・後	-1.1375	6.4577831	0.8985112
8ppb・後,40ppb・後	-3.4875	6.4577831	0.3808597

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.25	3.6282734	0.4815991
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.125	3.6282734	0.9435615
8ppb・後,40ppb・後	1.125	3.6282734	0.5260291

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.25	4.5940561	0.776024
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.125	4.5940561	0.997437
8ppb・後,40ppb・後	1.125	4.5940561	0.8139454

9) 症例 9

表1. 症例9
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	35.1	34.2	16.4	16.5	0.46	0.48	1066.6	1033.3	55.3	53.2	17.4	15.1
	2回目	33.8	34	15.5	14.2	0.45	0.41	900	866.6	53.1	49.8	16.3	15.1
	3回目	33.1	33.3	16.4	15.7	0.49	0.47	983.3	1083.3	54	53.2	15.1	15.1
	4回目	33.8	32.7	15.8	14.6	0.46	0.44	1066.6	1016.6	47.2	50.3	14.8	14.9
左	1回目	35.4	34.8	16.5	16.1	0.46	0.46	1016.6	966.6	55.3	50.6	20.9	18.6
	2回目	35.4	35.2	16.3	14.7	0.46	0.41	966.6	883.3	52.9	50	25.8	18.2
	3回目	33.6	34.2	16	15.4	0.47	0.45	1000	916.6	54.9	50.6	19.8	16.9
	4回目	35.5	34.4	16.8	15.8	0.47	0.46	1016.6	1166.6	54.3	55.2	20.9	16.5
平均	34.5	34.1	16.2	15.4	0.47	0.45	1002.0	991.6	53.4	51.6	18.9	16.3	
		p= 0.4299385		p= 0.0203712		p= 0.1061503		p= 0.8046		p= 0.1550		p= 0.0904043	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	33.8	32.4	15.2	16.1	0.45	0.49	916.6	1100	57.5	53.4	15.4	15.7
	2回目	32.8	31.9	13.8	15.6	0.42	0.49	833.3	1016.6	51.1	51.8	16.6	15.1
	3回目	33	31.8	13.9	16.6	0.42	0.52	816.6	1133.3	51.5	56.9	16.2	15.1
	4回目	32.5	32.2	12.6	15.7	0.38	0.48	816.6	1050	46.5	53.1	14.5	15.4
左	1回目	33.9	35.5	13.8	17.1	0.4	0.48	950	1116.6	48.6	61.9	16.9	22.3
	2回目	33	35.6	13.3	16.6	0.4	0.46	800	866.6	48.6	62.8	17.1	27.5
	3回目	35.9	35.7	14.3	17.8	0.39	0.49	816.6	1066.6	55	64.7	23.2	22.8
	4回目	36.1	36.5	13.7	17	0.37	0.46	866.6	1016.6	54.3	59.2	24	23.1
平均	33.9	34.0	13.8	16.6	0.40	0.48	852.0	1045.8	51.6	58.0	18.0	19.6	
		p= 0.9327035		p= 3.741E-06		p= 5.616E-06		p= 8.499E-05		p= 0.0116262		p= 0.4554387	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	34.2	33.4	16.5	15.3	0.48	0.45	1033.3	850	53.2	53.2	15.1	16.5
	2回目	34	33.7	14.2	13.7	0.41	0.4	866.6	816.6	49.8	46.9	15.1	15.7
	3回目	33.3	32.9	15.7	15	0.47	0.45	1083.3	1100	53.2	51.2	15.1	15.9
	4回目	32.7	32.3	14.6	15.4	0.44	0.47	1016.6	966.6	50.3	50.8	14.9	16.2
左	1回目	34.8	36.2	16.1	15.4	0.46	0.42	966.6	916.6	50.6	55.2	18.6	25
	2回目	35.2	35.4	14.7	14.5	0.41	0.41	883.3	883.3	50	48.3	18.2	20.6
	3回目	34.2	35.7	15.4	15.3	0.45	0.42	916.6	1016.6	50.6	55	16.9	19.8
	4回目	34.4	34.7	15.8	16.3	0.46	0.47	1166.6	1000	55.2	53.8	16.5	19.8
平均	34.1	34.3	15.4	15.1	0.45	0.44	991.6	943.7	51.6	51.8	16.3	18.7	
		p= 0.7490104		p= 0.5124932		p= 0.4125805		p= 0.3505		p= 0.8863615		p= 0.079442	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例9

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test	
プラセボ	0.5602		プラセボ	0.90419		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb			
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb			
負荷前 / A3	<u>2E-06</u>	p/8: s.	負荷後 / A3	<u>0.00253</u>	p/8: s.	
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		p/40: n.s.	
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb			
負荷前 / CR	<u>6E-05</u>	p/8: s.	負荷後 / CR	<u>0.00225</u>	p/8: s.	
プラセボ		p/40: n.s.	プラセボ		p/40: n.s.	
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb			
負荷前 / T5	<u>0.0008</u>	p/8: s.	負荷後 / T5	0.12141		
プラセボ		p/40: n.s.	プラセボ			
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb			
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb			
負荷前 / VC	0.3916		負荷後 / VC	<u>0.00209</u>	p/8: s.	
プラセボ			p/40: n.s.		プラセボ	p/40: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb			8/40: s.		ホルムアルデヒド8ppb	8/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb			
負荷前 / VD	0.0637		負荷後 / VD	0.16887		
プラセボ			プラセボ			
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb			
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb			

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
35.1	33.8	34.2
33.8	32.8	34
33.1	33	33.3
33.8	32.5	32.7
35.4	33.9	34.8
35.4	33	35.2
33.6	35.9	34.2
35.5	36.1	34.4

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	34.4625	0.9598214	0.9797048
8ppb・前	8	33.875	1.9478571	1.3956565
40ppb・前	8	34.1	0.6314286	0.7946248
合計	24	34.145833	1.1382428	1.0668846

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	26.179583	23				
群間変動	1.4058333	2	0.7029167	0.5958424	0.5601505	3.4667949
誤差変動	24.77375	21	1.1797024			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
16.4	15.2	16.5
15.5	13.8	14.2
16.4	13.9	15.7
15.8	12.6	14.6
16.5	13.8	16.1
16.3	13.3	14.7
16	14.3	15.4
16.8	13.7	15.8

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	16.2125	0.1755357	0.4189698
8ppb・前	8	13.825	0.5592857	0.7478541
40ppb・前	8	15.375	0.645	0.8031189
合計	24	15.1375	1.4407065	1.2002943

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	33.13625	23				
群間変動	23.4775	2	11.73875	25.522324	2.39E-06	3.4667949
誤差変動	9.65875	21	0.4599405			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
34.2	32.4	33.4
34	31.9	33.7
33.3	31.8	32.9
32.7	32.2	32.3
34.8	35.5	36.2
35.2	35.6	35.4
34.2	35.7	35.7
34.4	36.5	34.7

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	34.1	0.6314286	0.7946248
8ppb・後	8	33.95	4.14	2.034699
40ppb・後	8	34.2875	2.0098214	1.4176817
合計	24	34.1125	2.08375	1.44352

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	47.92625	23				
群間変動	0.4575	2	0.22875	0.1011982	0.904192	3.4667949
誤差変動	47.46875	21	2.2604167			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
16.5	16.1	15.3
14.2	15.6	13.7
15.7	16.6	15
14.6	15.7	15.4
16.1	17.1	15.4
14.7	16.6	14.5
15.4	17.8	15.3
15.8	17	16.3

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	15.375	0.645	0.8031189
8ppb・後	8	16.5625	0.5569643	0.7463004
40ppb・後	8	15.1125	0.5755357	0.7586407
合計	24	15.683333	0.9562319	0.9778711

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	21.993333	23				
群間変動	9.5508333	2	4.7754167	8.059775	0.0025262	3.4667949
誤差変動	12.4425	21	0.5925			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.5875	1.1293772	0.291603
ブラセボ・前,40ppb・前	0.3625	1.1293772	0.5117216
8ppb・前,40ppb・前	-0.225	1.1293772	0.6828479

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.5875	1.4299976	0.5658453
ブラセボ・前,40ppb・前	0.3625	1.4299976	0.8021592
8ppb・前,40ppb・前	-0.225	1.4299976	0.9180735

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.15	1.5633169	0.8437609
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.1875	1.5633169	0.8054568
8ppb・後,40ppb・後	-0.3375	1.5633169	0.658058

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.15	1.9794445	0.9803075
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.1875	1.9794445	0.9694174
8ppb・後,40ppb・後	-0.3375	1.9794445	0.9045635

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	2.3875	0.7051859	5.988E-07 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.8375	0.7051859	0.0221754 S
8ppb・前,40ppb・前	-1.55	0.7051859	0.000166 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	2.3875	0.892894	2.969E-06 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.8375	0.892894	0.0687273
8ppb・前,40ppb・前	-1.55	0.892894	0.0007091 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.1875	0.8003813	0.0056077 S
ブラセボ・後,40ppb・後	0.2625	0.8003813	0.5026625
8ppb・後,40ppb・後	1.45	0.8003813	0.0011312 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.1875	1.0134288	0.0197314 S
ブラセボ・後,40ppb・後	0.2625	1.0134288	0.794489
8ppb・後,40ppb・後	1.45	1.0134288	0.0044195 S

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.46	0.45	0.48
0.45	0.42	0.41
0.49	0.42	0.47
0.46	0.38	0.44
0.46	0.4	0.46
0.46	0.4	0.41
0.47	0.39	0.45
0.47	0.37	0.46

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.465	0.0001429	0.0119523	0.0042258
8ppb・前	8	0.40375	0.0006554	0.0255999	0.0090509
40ppb・前	8	0.4475	0.0006786	0.0260494	0.0092099
合計	24	0.43875	0.0011418	0.0337912	0.0068976

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0262625	23				
群間変動	0.015925	2	0.0079625	16.175333	5.602E-05	3.4667949
誤差変動	0.0103375	21	0.0004923			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1066.6	916.6	1033.3
900	833.3	866.6
983.3	816.6	1083.3
1066.6	816.6	1016.6
1016.6	950	966.6
966.6	800	883.3
1000	816.6	916.6
1016.6	866.6	1166.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	1002.0375	2969.0684	54.489158	19.264827
8ppb・前	8	852.0375	2971.9255	54.51537	19.274094
40ppb・前	8	991.6125	10714.524	103.51099	36.59666
合計	24	948.5625	9949.0546	99.744948	20.360352

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	228828.26	23				
群間変動	112239.63	2	56119.815	10.108328	0.0008415	3.4667949
誤差変動	116588.63	21	5551.8393			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.48	0.49	0.45
0.41	0.49	0.4
0.47	0.52	0.45
0.44	0.48	0.47
0.46	0.48	0.42
0.41	0.46	0.41
0.45	0.49	0.42
0.46	0.46	0.47

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.4475	0.0006786	0.0260494	0.0092099
8ppb・後	8	0.48375	0.0003696	0.0192261	0.0067975
40ppb・後	8	0.43625	0.0007411	0.0272226	0.0096247
合計	24	0.4558333	0.0009732	0.031196	0.0063679

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0223833	23				
群間変動	0.0098583	2	0.0049292	8.2644711	0.0022514	3.4667949
誤差変動	0.012525	21	0.0005964			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
1033.3	1100	850
866.6	1016.6	816.6
1083.3	1133.3	1100
1016.6	1050	966.6
966.6	1116.6	916.6
883.3	866.6	883.3
916.6	1066.6	1016.6
1166.6	1016.6	1000

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	991.6125	10714.524	103.51099	36.59666
8ppb・後	8	1045.7875	7124.9612	84.409486	29.84326
40ppb・後	8	943.7125	8964.9812	94.683585	33.475702
合計	24	993.70417	9972.2169	99.860988	20.384039

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	229360.99	23				
群間変動	41729.723	2	20864.862	2.3352296	0.1214086	3.4667949
誤差変動	187631.27	21	8934.8222			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.06125	0.0230702	1.77E-05 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.0175	0.0230702	0.1296259
8ppb・前,40ppb・前	-0.04375	0.0230702	0.0007431 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.06125	0.0292111	8.142E-05 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.0175	0.0292111	0.3085458
8ppb・前,40ppb・前	-0.04375	0.0292111	0.0029688 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.03625	0.0253941	0.0073278 S
ブラセボ・後,40ppb・後	0.01125	0.0253941	0.3673551
8ppb・後,40ppb・後	0.0475	0.0253941	0.0008449 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.03625	0.0321535	0.0252384 S
ブラセボ・後,40ppb・後	0.01125	0.0321535	0.6596482
8ppb・後,40ppb・後	0.0475	0.0321535	0.0033533 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	150	77.47672	0.0006102 S
ブラセボ・前,40ppb・前	10.425	77.47672	0.782349
8ppb・前,40ppb・前	-139.575	77.47672	0.0011893 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	150	98.099664	0.0024619 S
ブラセボ・前,40ppb・前	10.425	98.099664	0.9616753
8ppb・前,40ppb・前	-139.575	98.099664	0.0046336 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-54.175	98.286923	0.2645786
ブラセボ・後,40ppb・後	47.9	98.286923	0.3223583
8ppb・後,40ppb・後	102.075	98.286923	0.042505 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-54.175	124.44918	0.5287545
ブラセボ・後,40ppb・後	47.9	124.44918	0.6056683
8ppb・後,40ppb・後	102.075	124.44918	0.1217008

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
55.3	57.5	53.2
53.1	51.1	49.8
54	51.5	53.2
47.2	46.5	50.3
55.3	48.6	50.6
52.9	48.6	50
54.9	55	50.6
54.3	54.3	55.2

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	53.375	7.0592857	2.6569316	0.9393672
8ppb・前	8	51.6375	13.988393	3.740106	1.3223272
40ppb・前	8	51.6125	3.9383929	1.9845384	0.7016403
合計	24	52.208333	8.3147101	2.8835239	0.5885969

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	191.23833	23				
群間変動	16.335833	2	8.1679167	0.9806964	0.3915806	3.4667949
誤差変動	174.9025	21	8.3286905			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・前
15.1	15.7	15.1
15.1	15.1	15.1
15.1	15.1	15.1
14.9	15.4	14.9
18.6	22.3	18.6
18.2	27.5	18.2
16.9	22.8	16.9
16.5	23.1	16.5

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	16.3	2.2257143	1.4918828	0.5274602
8ppb・後	8	19.625	23.647857	4.8629062	1.719297
40ppb・前	8	16.3	2.2257143	1.4918828	0.5274602
合計	24	17.408333	11.11558	3.3340036	0.6805506

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	255.65833	23				
群間変動	58.963333	2	29.481667	3.1475889	0.0637383	3.4667949
誤差変動	196.695	21	9.3664286			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
53.2	53.4	53.2
49.8	51.8	46.9
53.2	56.9	51.2
50.3	53.1	50.8
50.6	61.9	55.2
50	62.8	48.3
50.6	64.7	55
55.2	59.2	53.8

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	51.6125	3.9383929	1.9845384	0.7016403
8ppb・後	8	57.975	24.199286	4.919277	1.739227
40ppb・後	8	51.8	9.34	3.0561414	1.0805091
合計	24	53.795833	20.524764	4.5304265	0.9247694

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	472.06958	23				
群間変動	209.72583	2	104.86292	8.3940298	0.0020945	3.4667949
誤差変動	262.34375	21	12.49256			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
15.1	15.7	16.5
15.1	15.1	15.7
15.1	15.1	15.9
14.9	15.4	16.2
18.6	22.3	25
18.2	27.5	20.6
16.9	22.8	19.8
16.5	23.1	19.8

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	16.3	2.2257143	1.4918828	0.5274602
8ppb・後	8	19.625	23.647857	4.8629062	1.719297
40ppb・後	8	18.6875	10.52125	3.2436476	1.1468026
合計	24	18.204167	13.121286	3.6223316	0.7394053

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	301.78958	23				
群間変動	47.025833	2	23.512917	1.9381535	0.1688692	3.4667949
誤差変動	254.76375	21	12.131607			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	1.7375	3.0008283	0.2419438
ブラセボ・前,40ppb・前	1.7625	3.0008283	0.2354565
8ppb・前,40ppb・前	0.025	3.0008283	0.9863406

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	1.7375	3.7995961	0.4960835
ブラセボ・前,40ppb・前	1.7625	3.7995961	0.4864373
8ppb・前,40ppb・前	0.025	3.7995961	0.9998499

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-6.3625	3.675179	0.0016826 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.1875	3.675179	0.9165119
8ppb・後,40ppb・後	6.175	3.675179	0.002162 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-6.3625	4.6534472	0.0064255 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.1875	4.6534472	0.994389
8ppb・後,40ppb・後	6.175	4.6534472	0.0081303 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-3.325	3.1822903	0.0413808 S
ブラセボ・後,40ppb・前	0	3.1822903	1
8ppb・後,40ppb・前	3.325	3.1822903	0.0413808 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-3.325	4.0293601	0.1189083
ブラセボ・後,40ppb・前	0	4.0293601	1
8ppb・後,40ppb・前	3.325	4.0293601	0.1189083

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-3.325	3.6216956	0.0699885
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.3875	3.6216956	0.1848728
8ppb・後,40ppb・後	0.9375	3.6216956	0.5960152

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-3.325	4.5857275	0.1862548
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.3875	4.5857275	0.4065613
8ppb・後,40ppb・後	0.9375	4.5857275	0.8659703

10) 症例 1 0

表1. 症例10
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	31	33.8	15.6	19.3	0.5	0.57	1816.6	2416.6	50.1	45.6	14.9	13.4
	2回目	32.9	30.4	18.8	16.1	0.57	0.53	1733.3	1333.3	47	44.3	12.7	15.3
	3回目	32.2	30.4	18.1	17	0.56	0.55	2300	29	53.8	52.9	12.8	12.7
	4回目	29.1	35	15.4	19.5	0.53	0.55	1400	2333.3	53.5	36.4	18.5	13.1
左	1回目	28.5	31.5	16.1	17.7	0.56	0.56	1516.6	3850	46.4	39.9	16.3	16
	2回目	30.4	32.3	17.4	16.5	0.57	0.51	1716.6	1516.6	42.7	46.7	14.6	15.4
	3回目	30.2	29.3	16.8	16.4	0.55	0.55	2250	1766.6	44.3	45.5	14.5	21.8
	4回目	26.2	32.5	15.4	18.6	0.59	0.57	1483.3	1966.6	43.7	43.6	15.4	18.2
平均	30.1	31.9	16.7	17.6	0.55	0.55	1777.1	1901.5	47.7	44.4	15.0	15.7	
		p= 0.0901932		p= 0.1788983		p= 0.6870651		p= 0.7614		p= 0.1704136		p= 0.5496346	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	32.2	32.2	19.3	17.5	0.59	0.54	1850	1416.6	45.4	49.5	13	14.8
	2回目	29.8	28.6	16.4	16.5	0.55	0.57	1300	2133.3	51.4	54.3	14	12.7
	3回目	32.5	29.9	18.8	17.3	0.57	0.57	1616.6	3266.6	51.7	55.7	13.3	13.3
	4回目	31	27.4	18.9	15.7	0.6	0.57	1516.6	1366.6	51.2	56.4	13.9	15.9
左	1回目	32.6	38.3	18.1	14.2	0.55	0.37	1616.6	666.6	55	62.1	13.2	11.1
	2回目	28.7	32.6	17.2	16.8	0.59	0.51	1450	2350	61.6	59.5	12.6	17.1
	3回目	34.1	31.5	18.8	15.1	0.55	0.48	1450	1816.6	60.6	56.7	11.3	12.1
	4回目	32	31	19	16.2	0.59	0.52	1633.3	1533.3	59.5	62.5	16.3	12.4
平均	31.6	31.4	18.3	16.2	0.57	0.52	1554.1	1818.7	54.6	57.1	13.5	13.7	
		p= 0.8958589		p= 0.0012621		p= 0.0377581		p= 0.3635		p= 0.3287432		p= 0.80339	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	26.5	27.7	15.6	17.1	0.58	0.61	1416.6	1750	51.8	45.1	12.2	14.9
	2回目	26.3	23.5	15.8	14.5	0.6	0.61	1483.3	3250	46.3	43.6	12.5	10.5
	3回目	26.3	25.4	14.9	15.1	0.56	0.59	1566.6	1533.3	30.7	44.9	14.9	13.1
	4回目	26.6	27.8	16.3	17.7	0.61	0.63	1400	2933.3	49.2	54.1	12.5	11.3
左	1回目	25.7	26.3	15.4	17.1	0.59	0.64	1466.6	1950	55.2	46.9	18.2	15.6
	2回目	28.9	30.1	16.2	16.6	0.55	0.55	1516.6	1516.6	49.2	50	16.2	20.9
	3回目	29.6	30.4	16.8	16.7	0.56	0.54	1433.3	1500	43.9	40	28.6	19.4
	4回目	25.5	29.1	16	17.9	0.62	0.61	1500	2833.3	39.1	30.4	14.6	14.8
平均	26.9	27.5	15.9	16.6	0.58	0.60	1472.9	2158.3	45.7	44.4	16.2	15.1	
		p= 0.547738		p= 0.1535179		p= 0.3914388		p= 0.0186		p= 0.7315447		p= 0.6255624	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例10

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	<u>0.0001</u>	p/8: n.s.	プラセボ	<u>0.00512</u>	p/8: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.
負荷前 / A3			負荷後 / A3		
プラセボ	<u>0.0003</u>	p/8: s.	プラセボ	0.06808	
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / CR			負荷後 / CR		
プラセボ	0.0727		プラセボ	<u>0.00671</u>	p/8: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.
負荷前 / T5			負荷後 / T5		
プラセボ	<u>0.031</u>	p/8: n.s.	プラセボ	<u>0.72589</u>	
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC			負荷後 / VC		
プラセボ	<u>0.021</u>	p/8: s.	プラセボ	<u>0.00013</u>	p/8: s.
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.
負荷前 / VD			負荷後 / VD		
プラセボ	0.2894		プラセボ	0.38651	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
31	32.2	26.5
32.9	29.8	26.3
32.2	32.5	26.3
29.1	31	26.6
28.5	32.6	25.7
30.4	28.7	28.9
30.2	34.1	29.6
26.2	32	25.5

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	30.0625	4.5598214	2.1353738	0.7549687
8ppb・前	8	31.6125	2.94125	1.7150073	0.6063466
40ppb・前	8	26.925	2.2364286	1.4954693	0.5287283
合計	24	29.533333	6.9310145	2.632682	0.537394

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	159.413333	23				
群間変動	91.2508333	2	45.625417	14.056611	0.0001336	3.4667949
誤差変動	68.1625	21	3.2458333			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
15.6	19.3	15.6
18.8	16.4	15.8
18.1	18.8	14.9
15.4	18.9	16.3
16.1	18.1	15.4
17.4	17.2	16.2
16.8	18.8	16.8
15.4	19	16

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	16.7	1.6885714	1.2994504	0.4594251
8ppb・前	8	18.3125	1.0298214	1.0148012	0.3587864
40ppb・前	8	15.875	0.345	0.587367	0.2076656
合計	24	16.9625	2.0015761	1.4147707	0.2887889

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	46.03625	23				
群間変動	24.5925	2	12.29625	12.041795	0.0003282	3.4667949
誤差変動	21.44375	21	1.021131			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
33.8	32.2	27.7
30.4	28.6	23.5
30.4	29.9	25.4
35	27.4	27.8
31.5	38.3	26.3
32.3	32.6	30.1
29.3	31.5	30.4
32.5	31	29.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	31.9	3.5942857	1.8958602	0.6702878
8ppb・後	8	31.4375	10.848393	3.2936899	1.1644952
40ppb・後	8	27.5375	5.67125	2.3814386	0.8419657
合計	24	30.291667	10.116449	3.1806366	0.6492447

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	232.678333	23				
群間変動	91.8808333	2	45.940417	6.8520304	0.0051205	3.4667949
誤差変動	140.7975	21	6.7046429			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
19.3	17.5	17.1
16.1	16.5	14.5
17	17.3	15.1
19.5	15.7	17.7
17.7	14.2	17.1
16.5	16.8	16.6
16.4	15.1	16.7
18.6	16.2	17.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	17.6375	1.8226786	1.3500661	0.4773205
8ppb・後	8	16.1625	1.2569643	1.1211442	0.3963843
40ppb・後	8	16.5875	1.4383929	1.1993302	0.4240272
合計	24	16.795833	1.7760688	1.3326923	0.2720347

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	40.8495833	23				
群間変動	9.2233333	2	4.6116667	3.0621715	0.0680818	3.4667949
誤差変動	31.62625	21	1.5060119			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-1.55	1.8733369	0.1000127
ブラセボ・前,40ppb・前	3.1375	1.8733369	0.0022197 S
8ppb・前,40ppb・前	4.6875	1.8733369	3.711E-05 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-1.55	2.3719863	0.2503538
ブラセボ・前,40ppb・前	3.1375	2.3719863	0.0083334 S
8ppb・前,40ppb・前	4.6875	2.3719863	0.0001671 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.4625	2.6924063	0.7244809
ブラセボ・後,40ppb・後	4.3625	2.6924063	0.0028975 S
8ppb・後,40ppb・後	3.9	2.6924063	0.0066317 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.4625	3.4090777	0.9383659
ブラセボ・後,40ppb・後	4.3625	3.4090777	0.0106914 S
8ppb・後,40ppb・後	3.9	3.4090777	0.0230276 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-1.6125	1.0507357	0.0043896 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.825	1.0507357	0.1174081
8ppb・前,40ppb・前	2.4375	1.0507357	9.085E-05 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-1.6125	1.3304232	0.0157331 S
ブラセボ・前,40ppb・前	0.825	1.3304232	0.2850759
8ppb・前,40ppb・前	2.4375	1.3304232	0.000397 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	1.475	1.2760479	0.0255382 S
ブラセボ・後,40ppb・後	1.05	1.2760479	0.1017734
8ppb・後,40ppb・後	-0.425	1.2760479	0.4961272

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	1.475	1.6157095	0.0779015
ブラセボ・後,40ppb・後	1.05	1.6157095	0.2539424
8ppb・後,40ppb・後	-0.425	1.6157095	0.7888548

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.5	0.59	0.58
0.57	0.55	0.6
0.56	0.57	0.56
0.53	0.6	0.61
0.56	0.55	0.59
0.57	0.59	0.55
0.55	0.55	0.56
0.59	0.59	0.62

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.55375	0.0007696	0.0277424	0.0098084
8ppb・前	8	0.57375	0.0004554	0.0213391	0.0075445
40ppb・前	8	0.58375	0.0006554	0.0255999	0.0090509
合計	24	0.5704167	0.0007346	0.0271035	0.0055325

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.01689583	23				
群間変動	0.00373333	2	0.0018667	2.9781576	0.072672	3.4667949
誤差変動	0.0131625	21	0.0006268			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1816.6	1850	1416.6
1733.3	1300	1483.3
2300	1616.6	1566.6
1400	1516.6	1400
1516.6	1616.6	1466.6
1716.6	1450	1516.6
2250	1450	1433.3
1483.3	1633.3	1500

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	1777.05	114368.69	338.1844	119.56624
8ppb・前	8	1554.1375	27041.231	164.44218	58.139091
40ppb・前	8	1472.875	3089.1279	55.579923	19.65047
合計	24	1601.3542	61232.002	247.45101	50.510726

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1408336.04	23				
群間変動	396842.686	2	198421.34	4.1195013	0.0309525	3.4667949
誤差変動	1011493.35	21	48166.35			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.57	0.54	0.61
0.53	0.57	0.61
0.55	0.57	0.59
0.55	0.57	0.63
0.56	0.37	0.64
0.51	0.51	0.55
0.55	0.48	0.54
0.57	0.52	0.61

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.54875	0.0004125	0.0203101	0.0071807
8ppb・後	8	0.51625	0.0045696	0.0675991	0.0238999
40ppb・後	8	0.5975	0.0012786	0.0357571	0.0126421
合計	24	0.5541667	0.0030688	0.0553971	0.0113079

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.07058333	23				
群間変動	0.02675833	2	0.0133792	6.4110097	0.0067098	3.4667949
誤差変動	0.043825	21	0.0020869			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
2416.6	1416.6	1750
1333.3	2133.3	3250
29	3266.6	1533.3
2333.3	1366.6	2933.3
3850	666.6	1950
1516.6	2350	1516.6
1766.6	1816.6	1500
1966.6	1533.3	2833.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	1901.5	1178303.3	1085.4968	383.78107
8ppb・後	8	1818.7	607505.44	779.42635	275.56883
40ppb・後	8	2158.3125	527702.78	726.43154	256.83233
合計	24	1959.5042	725926.13	852.01299	173.91642

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	16696300.9	23				
群間変動	501720.401	2	250860.2	0.325298	0.7258872	3.4667949
誤差変動	16194580.5	21	771170.5			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.02	0.0260323	0.1250445
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.03	0.0260323	0.0259367 S
8ppb・前,40ppb・前	-0.01	0.0260323	0.4333145

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.02	0.0329616	0.2998292
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.03	0.0329616	0.0789761
8ppb・前,40ppb・前	-0.01	0.0329616	0.7302737

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.0325	0.0475011	0.1694632
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.04875	0.0475011	0.0447691 S
8ppb・後,40ppb・後	-0.08125	0.0475011	0.0018632 S

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.0325	0.0601451	0.3804518
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.04875	0.0601451	0.1272834
8ppb・後,40ppb・後	-0.08125	0.0601451	0.0070715 S

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
50.1	45.4	51.8
47	51.4	46.3
53.8	51.7	30.7
53.5	51.2	49.2
46.4	55	55.2
42.7	61.6	49.2
44.3	60.6	43.9
43.7	59.5	39.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	47.6875	18.764107	4.3317557	1.5315069
8ppb・前	8	54.55	32	5.6568542	2
40ppb・前	8	45.675	60.587857	7.7838202	2.751996
合計	24	49.304167	48.951721	6.9965507	1.4281649

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1125.88958	23				
群間変動	346.425833	2	173.21292	4.666633	0.0210451	3.4667949
誤差変動	779.46375	21	37.117321			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
14.9	13	12.2
12.7	14	12.5
12.8	13.3	14.9
18.5	13.9	12.5
16.3	13.2	18.2
14.6	12.6	16.2
14.5	11.3	28.6
15.4	16.3	14.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	14.9625	3.5198214	1.8761187	0.6633081
8ppb・前	8	13.45	2.0371429	1.4272851	0.5046215
40ppb・前	8	16.2125	29.34125	5.4167564	1.9151126
合計	24	14.875	11.952391	3.4572231	0.7057027

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	274.905	23				
群間変動	30.6175	2	15.30875	1.3160057	0.2894312	3.4667949
誤差変動	244.2875	21	11.632738			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
45.6	49.5	45.1
44.3	54.3	43.6
52.9	55.7	44.9
36.4	56.4	54.1
39.9	62.1	46.9
46.7	59.5	50
45.5	56.7	40
43.6	62.5	30.4

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	44.3625	23.582679	4.8562	1.716926
8ppb・後	8	57.0875	18.304107	4.2783299	1.5126181
40ppb・後	8	44.375	49.776429	7.0552412	2.4944045
合計	24	48.608333	65.408623	8.0875598	1.6508662

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1504.39833	23				
群間変動	862.755833	2	431.37792	14.118354	0.0001301	3.4667949
誤差変動	641.6425	21	30.554405			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
13.4	14.8	14.9
15.3	12.7	10.5
12.7	13.3	13.1
13.1	15.9	11.3
16	11.1	15.6
15.4	17.1	20.9
21.8	12.1	19.4
18.2	12.4	14.8

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	15.7375	9.2626786	3.0434649	1.0760273
8ppb・後	8	13.675	4.2535714	2.0624188	0.7291752
40ppb・後	8	15.0625	13.156964	3.627253	1.2824276
合計	24	14.825	8.8871739	2.9811363	0.6085219

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	204.405	23				
群間変動	17.6925	2	8.84625	0.9949588	0.3865091	3.4667949
誤差変動	186.7125	21	8.8910714			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-12.725	5.7476418	0.0001534 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.0125	5.7476418	0.9964341
8ppb・後,40ppb・後	12.7125	5.7476418	0.000155 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-12.725	7.2775632	0.0006572 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.0125	7.2775632	0.9999898
8ppb・後,40ppb・後	12.7125	7.2775632	0.0006641 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-6.8625	6.3349194	0.0350919 S
ブラセボ・前,40ppb・前	2.0125	6.3349194	0.5160134
8ppb・前,40ppb・前	8.875	6.3349194	0.0083073 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-6.8625	8.0211638	0.1030203
ブラセボ・前,40ppb・前	2.0125	8.0211638	0.8057366
8ppb・前,40ppb・前	8.875	8.0211638	0.0283128 S

11) 症例 1 1

表1. 症例11
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	36	34	18.6	17.2	0.51	0.5	1150	1266.6	70.5	58.3	15.3	13.6
	2回目	34	34.1	16.6	17.9	0.48	0.52	1033.3	1100	66.4	63.8	13.6	17.1
	3回目	31.2	32.2	16	16.8	0.51	0.52	1100	933.3	59.5	63.3	14	15.9
	4回目	31.9	32.7	15.5	16.8	0.49	0.51	983.3	983.3	57.6	58.7	14.9	14.9
左	1回目	37.5	33.7	19.5	18	0.52	0.53	833.3	1166.6	58.7	59.2	16	19.5
	2回目	34.5	35.3	17.2	20.3	0.5	0.57	883.3	1166.6	68.2	83	13.5	22.1
	3回目	34.6	32.7	17.9	16.8	0.51	0.51	750	983.3	63.3	58.7	26.3	14.9
	4回目	34.9	33.2	18.3	17.8	0.52	0.53	1000	800	73.9	56.1	21.1	21.4
平均		34.3	33.5	17.5	17.7	0.51	0.52	966.7	1050.0	64.8	62.6	16.8	17.4
		p= 0.314088		p= 0.700606		p= 0.0572575		p= 0.2668		p= 0.5755883		p= 0.769214	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	34.1	34	18.1	18.8	0.53	0.55	1216.6	1300	52.2	64.4	14.5	15.9
	2回目	32.3	32.7	16.2	17.2	0.5	0.52	850	1166.6	64.2	62.2	16.8	15.6
	3回目	34	33.9	17.8	15.7	0.52	0.46	1250	1233.3	67.1	64.7	14.6	13
	4回目	33.9	32.3	17.1	17.3	0.5	0.52	933.3	1066.6	65.6	58.7	16.8	15.1
左	1回目	37.6	37.8	20.2	22	0.53	0.58	883.3	1216.6	68.7	89.8	26.4	25.2
	2回目	38.1	36.4	20.7	19.7	0.54	0.54	866.6	1100	67.9	84.9	26.6	21.2
	3回目	39.6	37.6	22.2	18.7	0.56	0.49	1283.3	1233.3	86.7	84.6	25.2	18.8
	4回目	40	35.8	21.9	20.4	0.54	0.57	950	1150	83	85.3	28.4	21.5
平均		36.2	35.1	19.3	18.7	0.53	0.53	1029.1	1183.3	69.4	74.3	21.2	18.3
		p= 0.3930025		p= 0.6151347		p= 0.9386235		p= 0.0487		p= 0.4247766		p= 0.2816145	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	40.9	31.7	21.1	14.2	0.51	0.44	1250	783.3	82.1	40.5	24	17.4
	2回目	34.7	37.3	16.7	17.8	0.48	0.47	1016.6	1233.3	60.6	49.4	20	20.5
	3回目	33.4		18.1		0.54		1816.6		62.2		15.1	
	4回目	32.9		16.6		0.51		1133.3		52.7		14.9	
左	1回目	38.3	36.2	19.3	16.8	0.5	0.46	1100	966.6	60.4	45.9	20.9	20.8
	2回目	35.3	37.5	18.2	18.1	0.51	0.48	1050	1466.6	73.1	50.9	20.2	22
	3回目	31.7		17		0.53		1633.3		59.9		24.3	
	4回目	38.4		21.1		0.55		1100		85.8		26	
平均		35.7	35.7	18.5	16.7	0.52	0.46	1262.5	1112.5	67.1	46.7	20.7	20.2
		p= 0.9896062		p= 0.1388272		p= 0.0019642		p= 0.4305		p= 0.0085349		p= 0.8249077	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例11

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	0.3922		プラセボ	0.13497	
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / A3	0.1685		負荷後 / A3	0.16061	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb	ホルムアルデヒド40ppb				
負荷前 / CR	0.092		負荷後 / CR	<u>0.00527</u>	p/8: n.s.*
プラセボ			プラセボ		p/40: s.*
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.*
ホルムアルデヒド40ppb					
負荷前 / T5	<u>0.031</u>	p/8: n.s.	負荷後 / T5	0.30374	
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC	0.6478		負荷後 / VC	<u>0.0013</u>	p/8: n.s.*
プラセボ			プラセボ		p/40: n.s.*
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.*
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VD	0.1562		負荷後 / VD	0.44375	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。なお、*では、Scheffe'sを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
36	34.1	40.9
34	32.3	34.7
31.2	34	33.4
31.9	33.9	32.9
37.5	37.6	38.3
34.5	38.1	35.3
34.6	39.6	31.7
34.9	40	38.4

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	34.325	4.1535714	2.0380313	0.7205529
8ppb・前	8	36.2	8.76	2.9597297	1.0464225
40ppb・前	8	35.7	10.197143	3.1932966	1.1290008
合計	24	35.408333	7.6894928	2.7729935	0.5660349

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	176.85833	23				
群間変動	15.083333	2	7.5416667	0.9789832	0.3921947	3.4667949
誤差変動	161.775	21	7.7035714			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
18.6	18.1	21.1
16.6	16.2	16.7
16	17.8	18.1
15.5	17.1	16.6
19.5	20.2	19.3
17.2	20.7	18.2
17.9	22.2	17
18.3	21.9	21.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	17.45	1.8771429	1.3700886	0.4843995
8ppb・前	8	19.275	5.1535714	2.2701479	0.8026185
40ppb・前	8	18.5125	3.3583929	1.8325918	0.6479191
合計	24	18.4125	3.7463587	1.9355513	0.3950927

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	86.16625	23				
群間変動	13.4425	2	6.72125	1.9408549	0.1684846	3.4667949
誤差変動	72.72375	21	3.4630357			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
34	34	31.7
34.1	32.7	37.3
32.2	33.9	
32.7	32.3	
33.7	37.8	36.2
35.3	36.4	37.5
32.7	37.6	
33.2	35.8	

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	33.4875	0.9926786	0.9963326	0.3522568
8ppb・後	8	35.0625	4.5655357	2.1367114	0.7554416
40ppb・後	4	35.675	7.3491667	2.7109346	1.3554673
合計	20	34.555	4.0605	2.0150682	0.450583

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	77.1495	19				
群間変動	16.1945	2	8.09725	2.2582766	0.1349733	3.5915377
誤差変動	60.955	17	3.5855882			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
17.2	18.8	14.2
17.9	17.2	17.8
16.8	15.7	
16.8	17.3	
18	22	16.8
20.3	19.7	18.1
16.8	18.7	
17.8	20.4	

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	17.7	1.3685714	1.1698596	0.4136078
8ppb・後	8	18.725	3.9992857	1.9998214	0.7070436
40ppb・後	4	16.725	3.1425	1.7727098	0.8863549
合計	20	17.915	3.0676579	1.7514731	0.3916413

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	58.2855	19				
群間変動	11.283	2	5.6415	2.040434	0.1606067	3.5915377
誤差変動	47.0025	17	2.7648529			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-1.875	2.8860167	0.1910438
ブラセボ・前,40ppb・前	-1.375	2.8860167	0.3330623
8ppb・前,40ppb・前	0.5	2.8860167	0.7222277

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-1.875	3.6542237	0.4167725
ブラセボ・前,40ppb・前	-1.375	3.6542237	0.6189589
8ppb・前,40ppb・前	0.5	3.6542237	0.9373438

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.575	1.9975392	0.1145303
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.1875	2.4464759	0.0764316
8ppb・後,40ppb・後	-0.6125	2.4464759	0.6041782

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.575	2.5374963	0.2774968
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.1875	3.1077856	0.1987621
8ppb・後,40ppb・後	-0.6125	3.1077856	0.870774

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.51	0.53	0.51
0.48	0.5	0.48
0.51	0.52	0.54
0.49	0.5	0.51
0.52	0.53	0.5
0.5	0.54	0.51
0.51	0.56	0.53
0.52	0.54	0.55

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.505	0.0002	0.0141421	0.005
8ppb・前	8	0.5275	0.0004214	0.0205287	0.007258
40ppb・前	8	0.51625	0.0005125	0.0226385	0.0080039
合計	24	0.51625	0.0004332	0.0208123	0.0042483

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0099625	23				
群間変動	0.002025	2	0.0010125	2.6787402	0.0920051	3.4667949
誤差変動	0.0079375	21	0.000378			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1150	1216.6	1250
1033.3	850	1016.6
1100	1250	1816.6
983.3	933.3	1133.3
833.3	883.3	1100
883.3	866.6	1050
750	1283.3	1633.3
1000	950	1100

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	966.65	18413.969	135.69808	47.976516
8ppb・前	8	1029.1375	34820.834	186.60341	65.97427
40ppb・前	8	1262.475	88543.414	297.56245	105.20421
合計	24	1086.0875	60061.603	245.07469	50.025661

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1381416.9	23				
群間変動	388969.35	2	194484.68	4.1152586	0.031047	3.4667949
誤差変動	992447.51	21	47259.405			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.5	0.55	0.44
0.52	0.52	0.47
0.52	0.46	
0.51	0.52	
0.53	0.58	0.46
0.57	0.54	0.48
0.51	0.49	
0.53	0.57	

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.52375	0.0004554	0.0213391	0.0075445
8ppb・後	8	0.52875	0.0016125	0.0401559	0.0141973
40ppb・後	4	0.4625	0.0002917	0.0170783	0.0085391
合計	20	0.5135	0.0014976	0.0386992	0.0086534

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.028455	19				
群間変動	0.013105	2	0.0065525	7.2568404	0.0052671	3.5915377
誤差変動	0.01535	17	0.0009029			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
1266.6	1300	783.3
1100	1166.6	1233.3
933.3	1233.3	
983.3	1066.6	
1166.6	1216.6	966.6
1166.6	1100	1466.6
983.3	1233.3	
800	1150	

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	1049.9625	23089.048	151.95081	53.722724
8ppb・後	8	1183.3	5953.3343	77.157853	27.279421
40ppb・後	4	1112.45	89879.63	299.79932	149.89966
合計	20	1115.795	28637.214	169.22534	37.839935

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	544107.07	19				
群間変動	71171.501	2	35585.75	1.2791547	0.3037384	3.5915377
誤差変動	472935.57	17	27819.739			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.0225	0.0202155	0.0308419 S
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.01125	0.0202155	0.2601398
8ppb・前,40ppb・前	0.01125	0.0202155	0.2601398

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.0225	0.0255965	0.0920051
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.01125	0.0255965	0.5224658
8ppb・前,40ppb・前	0.01125	0.0255965	0.5224658

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.005	0.0316989	0.7433615
ブラセボ・後,40ppb・後	0.06125	0.0388231	0.0039768 S
8ppb・後,40ppb・後	0.06625	0.0388231	0.0022074 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.005	0.0402675	0.9463006
ブラセボ・後,40ppb・後	0.06125	0.0493174	0.0140444 S
8ppb・後,40ppb・後	0.06625	0.0493174	0.0080897 S

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
70.5	52.2	82.1
66.4	64.2	60.6
59.5	67.1	62.2
57.6	65.6	52.7
58.7	68.7	60.4
68.2	67.9	73.1
63.3	86.7	59.9
73.9	83	85.8

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	64.7625	35.542679	5.9617681	2.1078033
8ppb・前	8	69.425	118.51357	10.886394	3.8489215
40ppb・前	8	67.1	140.14857	11.838436	4.1855193
合計	24	67.095833	93.321286	9.6602943	1.9718993

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	2146.3896	23				
群間変動	86.955833	2	43.477917	0.4433433	0.6477574	3.4667949
誤差変動	2059.4338	21	98.068274			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
15.3	15.3	24
13.6	13.6	20
14	14	15.1
14.9	14.9	14.9
16	16	20.9
13.5	13.5	20.2
26.3	26.3	24.3
21.1	21.1	26

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	16.8375	20.599821	4.5387026	1.6046737
8ppb・前	8	16.8375	20.599821	4.5387026	1.6046737
40ppb・前	8	20.675	16.816429	4.1007839	1.4498461
合計	24	18.116667	21.071884	4.5904122	0.937014

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	484.65333	23				
群間変動	78.540833	2	39.270417	2.0306658	0.1562281	3.4667949
誤差変動	406.1125	21	19.33869			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
58.3	64.4	40.5
63.8	62.2	49.4
63.3	64.7	
58.7	58.7	
59.2	89.8	45.9
83	84.9	50.9
58.7	84.6	
56.1	85.3	

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	62.6375	74.399821	8.6255331	3.0495865
8ppb・後	8	74.325	165.66214	12.870981	4.5505788
40ppb・後	4	46.675	21.335833	4.6190728	2.3095364
合計	20	64.12	200.65642	14.165325	3.1674629

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	3812.472	19				
群間変動	2068.0308	2	1034.0154	10.076729	0.0012996	3.5915377
誤差変動	1744.4412	17	102.61419			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
13.6	15.9	17.4
17.1	15.6	20.5
15.9	13	
14.9	15.1	
19.5	25.2	20.8
22.1	21.2	22
14.9	18.8	
21.4	21.5	

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	17.425	10.253571	3.2021198	1.1321203
8ppb・後	8	18.2875	16.84125	4.1038092	1.4509157
40ppb・後	4	20.175	3.8425	1.9602296	0.9801148
合計	20	18.32	11.651158	3.4133792	0.7632548

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	221.372	19				
群間変動	20.18075	2	10.090375	0.8526036	0.4437459	3.5915377
誤差変動	201.19125	17	11.834779			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-4.6625	10.29715	0.3570844
ブラセボ・前,40ppb・前	-2.3375	10.29715	0.6417369
8ppb・前,40ppb・前	2.325	10.29715	0.6435102

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・前,8ppb・前	-4.6625	13.038071	0.647758
ブラセボ・前,40ppb・前	-2.3375	13.038071	0.8950788
8ppb・前,40ppb・前	2.325	13.038071	0.8961322

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-11.6875	10.68609	0.038735 S
ブラセボ・後,40ppb・後	15.9625	13.087734	0.0197413 S
8ppb・後,40ppb・後	27.65	13.087734	0.0003459 S

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・後,8ppb・後	-11.6875	13.574659	0.098659
ブラセボ・後,40ppb・後	15.9625	16.625494	0.0610501
8ppb・後,40ppb・後	27.65	16.625494	0.0013877 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0	4.5726326	1
ブラセボ・前,40ppb・前	-3.8375	4.5726326	0.0955534
8ppb・前,40ppb・前	-3.8375	4.5726326	0.0955534

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・前,8ppb・前	0	5.7897872	1
ブラセボ・前,40ppb・前	-3.8375	5.7897872	0.2411865
8ppb・前,40ppb・前	-3.8375	5.7897872	0.2411865

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.8625	3.6290687	0.6225007
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.75	4.4446833	0.2091553
8ppb・後,40ppb・後	-1.8875	4.4446833	0.3827832

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・後,8ppb・後	-0.8625	4.6100465	0.8826781
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.75	5.6461308	0.443986
8ppb・後,40ppb・後	-1.8875	5.6461308	0.6755768

12) 症例 1 2

表1. 症例12
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	23.8	14.8	11.1	7.1	0.46	0.48	1066.6	633.3	38.4	28.1	10.5	10.1
	2回目	22.9	15.3	10.6	8.4	0.46	0.54	966.6	983.3	34.7	30.4	10.4	9.3
	3回目	26.8	19	11.6	9.5	0.43	0.5	1416.6	933.3	40.2	35.3	9.6	9
	4回目	21.7	17.8	10.3	8.8	0.47	0.49	866.6	833.3	35.5	33.6	10.4	9.1
左	1回目	29.9	18.4	11.8	8.6	0.39	0.46	1066.6	566.6	35.5	36.8	16.5	21.2
	2回目	25.5	17	11.3	9.5	0.44	0.55	950	1016.6	37.7	35.3	17.7	11.9
	3回目	30.7	20.6	12.5	10.3	0.4	0.5	2950	933.3	40	40.5	17.7	13.1
	4回目	23.5	18.7	10.8	9.3	0.46	0.5	833.3	766.6	39.1	34.7	14.5	12.2
平均	25.6	17.7	11.3	8.9	0.44	0.50	1264.5	833.3	37.6	34.3	13.4	12.0	
		p= 4.269E-05		p= 8.055E-05		p= 0.0007659		p= 0.1140		p= 0.0507891		p= 0.4664258	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	21	16.7	10.6	9.9	0.5	0.59	1400	1466.6	36.7	30.1	18.9	9.1
	2回目	21.4	19.6	11.2	11.3	0.52	0.57	1216.6	1716.6	37.3	37.3	10.2	10.2
	3回目	23.3	21.2	12.1	11.7	0.51	0.55	2100	1416.6	33.2	37.4	10.5	9.3
	4回目	23.9	23.7	11.6	13	0.48	0.55	1383.3	1366.6	39	45.9	9.9	10.5
左	1回目	20.9	17.9	11.9	10.3	0.56	0.57	1666.6	1716.6	33.9	30.7	13.3	10.8
	2回目	22.6	19	11.5	10.9	0.5	0.57	1666.6	1566.6	36.4	38.5	13.6	12.2
	3回目	23.7	22.2	12.8	11.4	0.53	0.51	2050	1483.3	31.9	39.1	14.3	12.3
	4回目	23.8	25	11.5	13.2	0.48	0.52	1716.6	1666.6	41.4	44.6	12	11.9
平均	22.6	20.7	11.7	11.5	0.51	0.55	1650.0	1549.9	36.2	38.0	12.8	10.8	
		p= 0.1083685		p= 0.6976668		p= 0.0058862		p= 0.4227		p= 0.4633505		p= 0.0930565	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	29.1	23.6	13.3	11.8	0.45	0.5	1850	1016.6	44.9	45.1	11	12.5
	2回目	29	24.3	13.6	12.3	0.46	0.5	1383.3	1150	40.4	43.9	11.7	11.9
	3回目	27.4	24.5	13.8	12.4	0.5	0.5	1966.6	1233.3	42.5	42.6	9.9	10.5
	4回目	26.1	25.8	12.7	13.2	0.48	0.51	3733.3	3066.6	42.8	42	9.6	10.2
左	1回目	36.4	29.8	12	10.2	0.33	0.65	2550	866.6	47.8	57.6	13.7	19.9
	2回目	31.2	31.6	13.8	14.4	0.44	0.45	1683.3	933.3	43.6	67.1	19.4	22.2
	3回目	34.4	33.5	14.7	12	0.42	0.65	1183.3	916.6	43.6	42.3	29.5	19.1
	4回目	27.9	31.8	13	15.2	0.46	0.47	3550	1366.6	43.6	59.9	10.8	24
平均	30.2	28.1	13.4	12.7	0.44	0.53	2237.5	1318.7	43.7	50.1	14.5	16.3	
		p= 0.2914267		p= 0.298105		p= 0.0200		p= 0.0486		p= 0.0951265		p= 0.5663365	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例12

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	<u>0.0001</u>	p/8: s.	プラセボ	<u>3E-06</u>	p/8: n.s.
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.
負荷前 / A3	<u>2E-05</u>	p/8: n.s.	負荷後 / A3	<u>2.3E-05</u>	p/8: s.
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / CR	<u>0.0015</u>	p/8: s.	負荷後 / CR	0.15079	
プラセボ		p/40: n.s.	プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / T5	<u>0.0388</u>	p/8: n.s.	負荷後 / T5	<u>0.01134</u>	p/8: s.
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC	<u>2E-05</u>	p/8: n.s.	負荷後 / VC	<u>0.00048</u>	p/8: n.s.
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VD			負荷後 / VD	<u>0.03195</u>	p/8: n.s.
プラセボ			プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
23.8	21	29.1
22.9	21.4	29
26.8	23.3	27.4
21.7	23.9	26.1
29.9	20.9	36.4
25.5	22.6	31.2
30.7	23.7	34.4
23.5	23.8	27.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	25.6	10.871429	3.2971849	1.1657309
8ppb・前	8	22.575	1.6735714	1.2936659	0.45738
40ppb・前	8	30.1875	12.809821	3.5790811	1.2653963
合計	24	26.120833	17.936504	4.235151	0.8644966

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	412.53958	23				
群間変動	235.05583	2	117.52792	13.905984	0.0001425	3.4667949
誤差変動	177.48375	21	8.4516071			

A3

プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
11.1	10.6	13.3
10.6	11.2	13.6
11.6	12.1	13.8
10.3	11.6	12.7
11.8	11.9	12
11.3	11.5	13.8
12.5	12.8	14.7
10.8	11.5	13

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	11.25	0.5057143	0.7111359	0.2514245
8ppb・前	8	11.65	0.42	0.6480741	0.2291288
40ppb・前	8	13.3625	0.6655357	0.8158037	0.2884302
合計	24	12.0875	1.3602717	1.1663069	0.2380714

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	31.28625	23				
群間変動	20.1475	2	10.07375	18.992145	1.952E-05	3.4667949
誤差変動	11.13875	21	0.5304167			

A1

プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
14.8	16.7	23.6
15.3	19.6	24.3
19	21.2	24.5
17.8	23.7	25.8
18.4	17.9	29.8
17	19	31.6
20.6	22.2	33.5
18.7	25	31.8

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	17.7	3.7514286	1.9368605	0.6847836
8ppb・後	8	20.6625	8.2741071	2.8764748	1.0169874
40ppb・後	8	28.1125	15.846964	3.9808246	1.407434
合計	24	22.158333	28.506014	5.3391024	1.0898397

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	655.63833	23				
群間変動	460.53083	2	230.26542	24.784151	2.971E-06	3.4667949
誤差変動	195.1075	21	9.2908333			

A3

プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
7.1	9.9	11.8
8.4	11.3	12.3
9.5	11.7	12.4
8.8	13	13.2
8.6	10.3	10.2
9.5	10.9	14.4
10.3	11.4	12
9.3	13.2	15.2

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	8.9375	0.9169643	0.9575825	0.3385565
8ppb・後	8	11.4625	1.3683929	1.1697833	0.4135808
40ppb・後	8	12.6875	2.4555357	1.5670149	0.5540234
合計	24	11.029167	3.9865036	1.9966231	0.407559

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	91.689583	23				
群間変動	58.503333	2	29.251667	18.510226	2.321E-05	3.4667949
誤差変動	33.18625	21	1.5802976			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前, 8ppb・前	3.025	3.0228906	0.0498543 S
プラセボ・前, 40ppb・前	-4.5875	3.0228906	0.0047654 S
8ppb・前, 40ppb・前	-7.6125	3.0228906	3.432E-05 S

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前, 8ppb・前	3.025	3.8275311	0.1396314
プラセボ・前, 40ppb・前	-4.5875	3.8275311	0.0169765 S
8ppb・前, 40ppb・前	-7.6125	3.8275311	0.0001548 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後, 8ppb・後	-2.9625	3.1694223	0.0654352
プラセボ・後, 40ppb・後	-10.4125	3.1694223	9.371E-07 S
8ppb・後, 40ppb・後	-7.45	3.1694223	7.806E-05 S

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後, 8ppb・後	-2.9625	4.013067	0.1759992
プラセボ・後, 40ppb・後	-10.4125	4.013067	4.609E-06 S
8ppb・後, 40ppb・後	-7.45	4.013067	0.0003429 S

CR

プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.46	0.5	0.45
0.46	0.52	0.46
0.43	0.51	0.5
0.47	0.48	0.48
0.39	0.56	0.33
0.44	0.5	0.44
0.4	0.53	0.42
0.46	0.48	0.46

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	0.43875	0.0008982	0.0299702	0.0105961
8ppb・前	8	0.51	0.0007143	0.0267261	0.0094491
40ppb・前	8	0.4425	0.00265	0.0514782	0.0182003
合計	24	0.46375	0.0024158	0.0491504	0.0100328

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0555625	23				
群間変動	0.025725	2	0.0128625	9.0527859	0.0014615	3.4667949
誤差変動	0.0298375	21	0.0014208			

T5

プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1066.6	1400	1850
966.6	1216.6	1383.3
1416.6	2100	1966.6
866.6	1383.3	3733.3
1066.6	1666.6	2550
950	1666.6	1683.3
2950	2050	1183.3
833.3	1716.6	3550

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	1264.5375	496326.57	704.50448	249.07995
8ppb・前	8	1649.9625	98421.588	313.72215	110.91753
40ppb・前	8	2237.475	918486.59	958.37706	338.83746
合計	24	1717.325	627544.57	792.17711	161.70248

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	14433525	23				
群間変動	3840882	2	1920441	3.8072897	0.0388271	3.4667949
誤差変動	10592643	21	504411.58			

CR

プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.48	0.59	0.5
0.54	0.57	0.5
0.5	0.55	0.5
0.49	0.55	0.51
0.46	0.57	0.65
0.55	0.57	0.45
0.5	0.51	0.65
0.5	0.52	0.47

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	0.5025	0.0008786	0.0296407	0.0104796
8ppb・後	8	0.55375	0.0007411	0.0272226	0.0096247
40ppb・後	8	0.52875	0.0059839	0.0773559	0.0273494
合計	24	0.5283333	0.002771	0.0526404	0.0107452

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0637333	23				
群間変動	0.0105083	2	0.0052542	2.073039	0.1507873	3.4667949
誤差変動	0.053225	21	0.0025345			

T5

プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
633.3	1466.6	1016.6
983.3	1716.6	1150
933.3	1416.6	1233.3
833.3	1366.6	3066.6
566.6	1716.6	866.6
1016.6	1566.6	933.3
933.3	1483.3	916.6
766.6	1666.6	1366.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	833.2875	27382.381	165.47623	58.504681
8ppb・後	8	1549.9375	18888.254	137.43454	48.590449
40ppb・後	8	1318.7	528439.72	726.9386	257.01161
合計	24	1233.975	267976.58	517.66454	105.66783

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	6163461.3	23				
群間変動	2140488.8	2	1070244.4	5.586698	0.0113393	3.4667949
誤差変動	4022972.5	21	191570.12			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前, 8ppb・前	-0.07125	0.0391944	0.0010969 S
プラセボ・前, 40ppb・前	-0.00375	0.0391944	0.8441993
8ppb・前, 40ppb・前	0.0675	0.0391944	0.001759 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前, 8ppb・前	-0.07125	0.0496273	0.0042927 S
プラセボ・前, 40ppb・前	-0.00375	0.0496273	0.9804182
8ppb・前, 40ppb・前	0.0675	0.0496273	0.0066994 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後, 8ppb・後	-0.05125	0.0523481	0.0545609
プラセボ・後, 40ppb・後	-0.02625	0.0523481	0.3088867
8ppb・後, 40ppb・後	0.025	0.0523481	0.319358

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後, 8ppb・後	-0.05125	0.0662823	0.1508391
プラセボ・後, 40ppb・後	-0.02625	0.0662823	0.5885283
8ppb・後, 40ppb・後	0.025	0.0662823	0.6175736

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
38.4	36.7	44.9
34.7	37.3	40.4
40.2	33.2	42.5
35.5	39	42.8
35.5	33.9	47.8
37.7	36.4	43.6
40	31.9	43.6
39.1	41.4	43.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	37.6375	4.6626786	2.1593236	0.7634362
8ppb・前	8	36.2225	9.8792857	3.1431331	1.1112654
40ppb・前	8	43.65	4.4857143	2.1179505	0.7488086
合計	24	39.170833	16.605634	4.0750011	0.8318061

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	381.92958	23				
群間変動	248.73583	2	124.36792	19.608474	1.571E-05	3.4667949
誤差変動	133.19375	21	6.3425595			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
10.5	18.9	11
10.4	10.2	11.7
9.6	10.5	9.9
10.4	9.9	9.6
16.5	13.3	13.7
17.7	13.6	19.4
17.7	14.3	29.5
14.5	12	10.8

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	13.4125	12.664107	3.5586665	1.2581786
8ppb・前	8	12.8375	8.7769643	2.9625942	1.0474352
40ppb・前	8	14.45	46.94	6.8512773	2.4222923
合計	24	13.566667	21.276232	4.6126166	0.9415464

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	489.35333	23				
群間変動	10.685833	2	5.3429167	0.2344033	0.7930847	3.4667949
誤差変動	478.6675	21	22.79369			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
28.1	30.1	45.1
30.4	37.3	43.9
35.3	37.4	42.6
33.6	45.9	42
36.8	30.7	57.6
35.3	38.5	67.1
40.5	39.1	42.3
34.7	44.6	59.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	34.3375	14.425536	3.7980963	1.3428298
8ppb・後	8	37.95	31.994286	5.6563492	1.9998214
40ppb・後	8	50.0625	98.202679	9.9097265	3.5036174
合計	24	40.783333	91.208406	9.5503092	1.9494487

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	2097.7933	23				
群間変動	1085.4358	2	542.71792	11.257956	0.0004759	3.4667949
誤差変動	1012.3575	21	48.2075			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
10.1	9.1	12.5
9.3	10.2	11.9
9	9.3	10.5
9.1	10.5	10.2
21.2	10.8	19.9
11.9	12.2	22.2
13.1	12.3	19.1
12.2	11.9	24

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	11.9875	16.315536	4.0392494	1.4280903
8ppb・後	8	10.7875	1.5726786	1.2540648	0.4433789
40ppb・後	8	16.2875	31.364107	5.6003667	1.9800286
合計	24	13.020833	20.807808	4.5615576	0.9311241

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	478.57958	23				
群間変動	133.81333	2	66.906667	4.0753409	0.0319515	3.4667949
誤差変動	344.76625	21	16.41744			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前8ppb・前	1.4125	2.6186958	0.2746427
ブラセボ・前40ppb・前	-6.0125	2.6186958	0.0001022 S
8ppb・前40ppb・前	-7.425	2.6186958	7.476E-06 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前8ppb・前	1.4125	3.3157467	0.5428048
ブラセボ・前40ppb・前	-6.0125	3.3157467	0.0004446 S
8ppb・前40ppb・前	-7.425	3.3157467	3.517E-05 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後8ppb・後	-3.6125	7.2195493	0.3098978
ブラセボ・後40ppb・後	-15.725	7.2195493	0.0001832 S
8ppb・後40ppb・後	-12.1125	7.2195493	0.0021881 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後8ppb・後	-3.6125	9.1412667	0.5898309
ブラセボ・後40ppb・後	-15.725	9.1412667	0.0007796 S
8ppb・後40ppb・後	-12.1125	9.1412667	0.0082225 S

13) 症例 1 3

表1. 症例13
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	38.8	37	12.9	13.1	0.33	0.35	900	866.6	40.8	42.6	14.2	15.4
	2回目	38.4	36.3	12.4	14.9	0.32	0.31	1116.6	1100	41.4	48.5	11.9	13.6
	3回目	36.4	36.1	11.5	13.8	0.31	0.38	866.6	816.6	41.6	49.7	14.2	15.7
	4回目	38.9	36.3	13.8	14.8	0.35	0.4	1166.6	1066.6	48.9	50.3	13.1	13.9
左	1回目	32	31.3	9.2	9.8	0.38	0.31	566.6	850	38.1	36.5	18.6	16.3
	2回目	31.2	30.7	9.3	12.3	0.29	0.39	883.3	866.6	37.3	49.2	14.8	22.6
	3回目	31.5	28.3	8.9	9	0.28	0.31	666.6	550	36.7	39.1	18.5	22.9
	4回目	31.6	29.9	9.7	11.2	0.3	0.37	716.6	766.6	38.4	40.5	17.1	20.2
平均	34.9	33.2	11.0	12.4	0.32	0.35	860.4	860.4	40.4	44.6	15.3	17.6	
		p= 0.3798307		p= 0.1979919		p= 0.0893313		p= 0.9999		p= 0.1039835		p= 0.1766107	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	38.4	39.4	12.3	14.1	0.32	0.35	1000	1133.3	41.3	45.1	16.3	16.6
	2回目	36.8	37.7	13	15.4	0.35	0.4	916.6	1333.3	45.7	49.2	13.4	12.8
	3回目	36.3	36.1	13.3	13.1	0.36	0.36	1166.6	1066.6	46.3	46.8	12.5	13.7
	4回目	36.4	34.2	12.7	13	0.34	0.38	966.6	1250	46.2	46.8	12.8	11.4
左	1回目	31	32.1	9.7	10.6	0.31	0.33	816.6	1133.3	37.9	40	16.5	16.3
	2回目	30.4	31.1	10.3	12.9	0.34	0.41	766.6	1216.6	37.3	46.2	15.6	16.9
	3回目	29.5	28.4	10	9.9	0.34	0.35	1116.6	766.6	38.2	39.4	16.2	18.3
	4回目	29.9	27.5	9.8	10.1	0.32	0.36	866.6	966.6	39.7	39.6	17.2	15.4
平均	33.6	33.3	11.4	12.4	0.34	0.37	952.0	1108.3	41.6	44.1	15.1	15.2	
		p= 0.8928445		p= 0.2836937		p= 0.0122016		p= 0.0713		p= 0.209627		p= 0.9166077	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	40.9	39.7	11.9	0.14	0.29	0.36	883.3	1116.6	36.1	48.6	12.3	14.3
	2回目	40	37.9	10.3	13.9	0.25	0.36	766.6	983.3	34.5	46.6	13	12.8
	3回目	38.5	35.5	11.4	14.4	0.29	0.4	983.3	966.6	37.4	54.1	11.9	14.8
	4回目	38.7	36.8	12.2	15.1	0.31	0.41	1416.6	1300	39.3	50.6	13	13.1
左	1回目	34.1	30.1	9.3	9.7	0.27	0.32	733.3	833.3	35.3	39.7	16.5	14.5
	2回目	33	29.3	7.6	10.4	0.23	0.35	600	666.6	29.5	36.5	17.9	16.2
	3回目	31.7	29.9	8.5	11.2	0.26	0.37	783.3	833.3	31	48	12.8	18.3
	4回目	32.9	30.1	9.6	11.4	0.29	0.37	950	1116.6	37.9	42.5	22.4	15.1
平均	36.2	33.7	10.1	10.8	0.27	0.37	889.6	977.0	35.1	45.8	15.0	14.9	
		p= 0.2170468		p= 0.7067909		p= 7.323E-06		p= 0.4489		p= 0.0005237		p= 0.9525086	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例13

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値
プラセボ	0.3696		プラセボ	0.97508
ホルムアルデヒド8ppb				
ホルムアルデヒド40ppb				
負荷前 / A3	0.3323		負荷後 / A3	0.53127
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 / CR	<u>0.0004</u>	p/8: n.s. p/40: s. 8/40: s.	負荷後 / CR	0.55568
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 / T5	0.6596		負荷後 / T5	0.64229
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 / VC	<u>0.0056</u>	p/8: n.s. p/40: s. 8/40: s.	負荷後 / VC	0.79368
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 / VD	0.9713		負荷後 / VD	0.12532
プラセボ				
ホルムアルデヒド8ppb ホルムアルデヒド40ppb				

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
38.8	38.4	40.9
38.4	36.8	40
36.4	36.3	38.5
38.9	36.4	38.7
32	31	34.1
31.2	30.4	33
31.5	29.5	31.7
31.6	29.9	32.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	34.85	12.891429	3.5904636	1.2694206
8ppb・前	8	33.5875	13.70125	3.70152	1.3086849
40ppb・前	8	36.225	13.407857	3.6616741	1.2945973
合計	24	34.8875	13.38462	3.6584996	0.7467881

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	307.84625	23				
群間変動	27.8425	2	13.92125	1.0440798	0.3695854	3.4667949
誤差変動	280.00375	21	13.333512			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
12.9	12.3	11.9
12.4	13	10.3
11.5	13.3	11.4
13.8	12.7	12.2
9.2	9.7	9.3
9.3	10.3	7.6
8.9	10	8.5
9.7	9.8	9.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	10.9625	3.6969643	1.9227491	0.6797945
8ppb・前	8	11.3875	2.4698214	1.5715666	0.5556327
40ppb・前	8	10.1	2.7257143	1.6509737	0.5837074
合計	24	10.816667	3.0057971	1.7337235	0.3538948

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	69.133333	23				
群間変動	6.8858333	2	3.4429167	1.1615125	0.3323237	3.4667949
誤差変動	62.2475	21	2.9641667			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
37	39.4	39.7
36.3	37.7	37.9
36.1	36.1	35.5
36.3	34.2	36.8
31.3	32.1	30.1
30.7	31.1	29.3
28.3	28.4	29.9
29.9	27.5	30.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	33.2375	12.402679	3.5217437	1.2451244
8ppb・後	8	33.3125	18.449821	4.2953255	1.5186269
40ppb・後	8	33.6625	18.028393	4.2459855	1.5011826
合計	24	33.404167	14.912591	3.8616824	0.7882626

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	342.98958	23				
群間変動	0.8233333	2	0.4116667	0.0252655	0.9750806	3.4667949
誤差変動	342.16625	21	16.293631			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
13.1	14.1	0.14
14.9	15.4	13.9
13.8	13.1	14.4
14.8	13	15.1
9.8	10.6	9.7
12.3	12.9	10.4
9	9.9	11.2
11.2	10.1	11.4

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	12.3625	4.8883929	2.210971	0.7816963
8ppb・後	8	12.3875	3.9669643	1.9917239	0.7041808
40ppb・後	8	10.78	22.368914	4.7295787	1.6721586
合計	24	11.843333	10.093067	3.1769587	0.648494

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	232.14053	23				
群間変動	13.570633	2	6.7853167	0.6519271	0.5312677	3.4667949
誤差変動	218.5699	21	10.40809			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	1.2625	3.7968641	0.4968288
ブラセボ・前,40ppb・前	-1.375	3.7968641	0.4597421
8ppb・前,40ppb・前	-2.6375	3.7968641	0.1633242

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	1.2625	4.8075228	0.7894637
ブラセボ・前,40ppb・前	-1.375	4.8075228	0.7559139
8ppb・前,40ppb・前	-2.6375	4.8075228	0.3697982

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.075	4.1972198	0.970708
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.425	4.1972198	0.8352476
8ppb・後,40ppb・後	-0.35	4.1972198	0.8639852

Scheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.075	5.3144462	0.9993098
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.425	5.3144462	0.9780956
8ppb・後,40ppb・後	-0.35	5.3144462	0.9850865

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.33	0.32	0.29
0.32	0.35	0.25
0.31	0.36	0.29
0.35	0.34	0.31
0.38	0.31	0.27
0.29	0.34	0.23
0.28	0.34	0.26
0.3	0.32	0.29

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.32	0.0010857	0.0329502	0.0116496
8ppb・前	8	0.335	0.0002857	0.0169031	0.0059761
40ppb・前	8	0.27375	0.0006839	0.026152	0.0092461
合計	24	0.3095833	0.0013346	0.0365322	0.0074571

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0306958	23				
群間変動	0.0163083	2	0.0081542	11.901825	0.0003504	3.4667949
誤差変動	0.0143875	21	0.0006851			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
900	1000	883.3
1116.6	916.6	766.6
866.6	1166.6	983.3
1166.6	966.6	1416.6
566.6	816.6	733.3
883.3	766.6	600
666.6	1116.6	783.3
716.6	866.6	950

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	860.3625	43726.171	209.10804	73.930856
8ppb・前	8	952.025	19559.445	139.85509	49.44624
40ppb・前	8	889.55	60703.294	246.38039	87.108621
合計	24	900.64583	39261.21	198.14442	40.44606

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	903007.84	23				
群間変動	35085.466	2	17542.733	0.4244589	0.6596116	3.4667949
誤差変動	867922.37	21	41329.637			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.35	0.35	0.36
0.31	0.4	0.36
0.38	0.36	0.4
0.4	0.38	0.41
0.31	0.33	0.32
0.39	0.41	0.35
0.31	0.35	0.37
0.37	0.36	0.37

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.3525	0.00145	0.0380789	0.0134629
8ppb・後	8	0.3675	0.0007357	0.0271241	0.0095898
40ppb・後	8	0.3675	0.0007929	0.0281577	0.0099553
合計	24	0.3625	0.0009587	0.0309628	0.0063203

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.02205	23				
群間変動	0.0012	2	0.0006	0.6043165	0.5556782	3.4667949
誤差変動	0.02085	21	0.0009929			

T5

ブラセボ・後	8ppb・前	40ppb・前
866.6	1000	
1100	916.6	766.6
816.6	1166.6	983.3
1066.6	966.6	1416.6
850	816.6	733.3
866.6	766.6	600
550	1116.6	783.3
766.6	866.6	950

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	860.375	29596.668	172.03682	60.824201
8ppb・前	8	952.025	19559.445	139.85509	49.44624
40ppb・前	7	890.44286	70813.07	266.10725	100.57909
合計	23	901.40435	36535.416	191.1424	39.855945

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	803779.15	22				
群間変動	34807.942	2	17403.971	0.452656	0.6422933	3.4928291
誤差変動	768971.21	20	38448.56			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.015	0.0272167	0.2646295
ブラセボ・前,40ppb・前	0.04625	0.0272167	0.0019682 S
8ppb・前,40ppb・前	0.06125	0.0272167	0.000128 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.015	0.0344613	0.5288264
ブラセボ・前,40ppb・前	0.04625	0.0344613	0.0074451 S
8ppb・前,40ppb・前	0.06125	0.0344613	0.0005523 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.015	0.0327639	0.3518822
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.015	0.0327639	0.3518822
8ppb・後,40ppb・後	0	0.0327639	1

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.015	0.0414851	0.6416399
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.015	0.0414851	0.6416399
8ppb・後,40ppb・後	0	0.0414851	1

VC

	プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
	40.8	41.3	36.1
	41.4	45.7	34.5
	41.6	46.3	37.4
	48.9	46.2	39.3
	38.1	37.9	35.3
	37.3	37.3	29.5
	36.7	38.2	31
	38.4	39.7	37.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	40.4	15.348571	3.9177253	1.3851251
8ppb・前	8	41.575	15.356429	3.9187279	1.3854795
40ppb・前	8	35.125	11.476429	3.3876878	1.1977285
合計	24	39.033333	21.047536	4.5877594	0.9364725

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	484.09333	23				
群間変動	188.82333	2	94.411667	6.7146849	0.0055661	3.4667949
誤差変動	295.27	21	14.060476			

VD

	プラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
	14.2	16.3	12.3
	11.9	13.4	13
	14.2	12.5	11.9
	13.1	12.8	13
	18.6	16.5	16.5
	14.8	15.6	17.9
	18.5	16.2	12.8
	17.1	17.2	22.4

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・前	8	15.3	6.2057143	2.4911271	0.8807464
8ppb・前	8	15.0625	3.4569643	1.8592913	0.6573588
40ppb・前	8	14.975	13.593571	3.6869461	1.3035323
合計	24	15.1125	7.097663	2.664144	0.5438161

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	163.24625	23				
群間変動	0.4525	2	0.22625	0.0291857	0.9712754	3.4667949
誤差変動	162.79375	21	7.7520833			

VC

	プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
	42.6	45.1	48.6
	48.5	49.2	46.6
	49.7	46.8	54.1
	50.3	46.8	50.6
	36.5	40	39.7
	49.2	46.2	36.5
	39.1	39.4	48
	40.5	39.6	42.5

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	44.55	30.217143	5.4970122	1.9434873
8ppb・後	8	44.1375	15.019821	3.8755414	1.3702108
40ppb・後	8	45.825	34.262143	5.8533873	2.0694849
合計	24	44.8375	24.73375	4.9733037	1.0151714

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	568.87625	23				
群間変動	12.3825	2	6.19125	0.2336347	0.7936813	3.4667949
誤差変動	556.49375	21	26.499702			

VD

	プラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
	15.4	16.6	14.3
	13.6	12.8	12.8
	15.7	13.7	14.8
	13.9	11.4	13.1
	16.3	16.3	14.5
	22.6	16.9	16.2
	22.9	18.3	18.3
	20.2	15.4	15.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
プラセボ・後	8	17.575	14.239286	3.7734978	1.3341329
8ppb・後	8	15.175	5.4507143	2.3346765	0.8254328
40ppb・後	8	14.8875	3.0669643	1.751275	0.6191692
合計	24	15.879167	8.4408514	2.9053143	0.5930448

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	194.13958	23				
群間変動	34.840833	2	17.420417	2.2964948	0.1253233	3.4667949
誤差変動	159.29875	21	7.5856548			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前,8ppb・前	-1.175	3.898996	0.5376023
プラセボ・前,40ppb・前	5.275	3.898996	0.0104087 S
8ppb・前,40ppb・前	6.45	3.898996	0.0024546 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・前,8ppb・前	-1.175	4.9368404	0.8231886
プラセボ・前,40ppb・前	5.275	4.9368404	0.0347819 S
8ppb・前,40ppb・前	6.45	4.9368404	0.0091563 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後,8ppb・後	0.4125	5.3527046	0.8742054
プラセボ・後,40ppb・後	-1.275	5.3527046	0.6254908
8ppb・後,40ppb・後	-1.6875	5.3527046	0.5191864

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
プラセボ・後,8ppb・後	0.4125	6.7775007	0.9872477
プラセボ・後,40ppb・後	-1.275	6.7775007	0.8851671
8ppb・後,40ppb・後	-1.6875	6.7775007	0.8083583

14) 症例 1 4

表1. 症例14
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	36.3	38.1	17.9	19.2	0.49	0.5	1850	1350	55.7	61.9	15.7	18.8
	2回目	32.2	36.2	16.4	17.9	0.51	0.49	1216.6	1466.6	53.4	61	14.8	17.2
	3回目	32.1	35.1	16.3	15.4	0.5	0.43	1166.6	1233.3	52.3	60.4	14.8	15.4
	4回目	33.3	32.3	18	18.1	0.53	0.48	1300	1416.6	42.3	48.7	18.2	16.2
左	1回目	38.7	38.4	18.5	20.6	0.47	0.48	1100	933.3	58.9	63.4	20.3	38.8
	2回目	33.1	35.2	16.8	17.8	0.5	0.5	1366.6	1133.3	56.1	65	17.7	20
	3回目	32.4	34.9	15.8	16.1	0.48	0.46	1200	933.3	52.4	60.9	17.7	21.2
	4回目	30.6	35.3	16.5	18.1	0.54	0.51	1066.6	1366.6	56.1	48.9	17.7	22.9
平均	33.6	35.7	17.0	17.9	0.50	0.48	1283.3	1229.1	53.4	58.8	17.1	21.3	
		p= 0.0902042		p= 0.2131006		p= 0.1091302		p= 0.6454112		p= 0.0807296		p= 0.1471639	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	35.4	33.8	15.3	17.6	0.43	0.52	1116.6	1266.6	47.8	56.9	17.2	17.5
	2回目	36.4	31.2	18	16.2	0.49	0.51	1650	1050	50.5	56.9	16.2	15.7
	3回目	32.2	31.7	16.4	16.8	0.51	0.53	1200	1200	54	62.5	16.2	16.5
	4回目	32.8	33	16.6	18.1	0.5	0.54	1550	1583.3	52.1	61	15.4	15.9
左	1回目	36.7	37.9	16.8	19.4	0.45	0.51	1166.6	1600	61.2	62.2	22.8	25.5
	2回目	38	31.6	18.1	15.3	0.47	0.48	1216.6	816.6	59.8	60.7	26.1	23.4
	3回目	34.2	36.4	17.3	19.4	0.5	0.53	1100	1066.6	58.1	71.7	20.5	31.6
	4回目	32.2	31	15.9	17.4	0.49	0.56	983.3	1550	59.5	61.6	21.2	21.7
平均	34.7	33.3	16.8	17.5	0.48	0.52	1247.9	1266.6	55.4	61.7	19.5	21.0	
		p= 0.2594452		p= 0.2588978		p= 0.0053777		p= 0.8880		p= 0.0194061		p= 0.5385513	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	36.9	36.8	16.7	18.4	0.45	0.5	1150	1466.6	58.6	49.7	16.6	16.6
	2回目	35.3	37.4	15.8	19.6	0.44	0.52	1066.6	1533.3	56.4	56.3	15.9	18.6
	3回目	38	35.7	17.9	18.6	0.47	0.52	1266.6	1316.6	61.6	54.1	16.8	17.4
	4回目	38.5	35.9	17.3	17.5	0.45	0.48	1116.6	1166.6	54.4	58.1	17.1	17.4
左	1回目	41.3	39.1	17.7	20.3	0.42	0.51	1100	1900	62.4	59.6	25.5	26.6
	2回目	35.4	35.9	15.8	18.9	0.44	0.52	966.6	1466.6	62.4	50.3	17.9	18.3
	3回目	39.1	35.6	17.7	18.6	0.45	0.52	1383.3	1516.6	56.7	57.5	23.1	17.1
	4回目	36	34.7	16.1	16.7	0.44	0.48	900	1133.3	59.6	58.6	19.4	20.9
平均	37.6	36.4	16.9	18.6	0.45	0.51	1118.7	1437.5	59.0	55.5	19.0	19.1	
		p= 0.2015378		p= 0.004708		p= 2.287E-06		p= 0.0073		p= 0.0609596		p= 0.9653057	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例14

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	<u>0.0076</u>	p/8: n.s.	プラセボ	<u>0.01608</u>	p/8: s.
ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		p/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド40ppb		8/40: s.
負荷前 / A3	0.89		負荷後 / A3	0.34121	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / CR	<u>0.0002</u>	p/8: n.s.	負荷後 / CR	0.00561	p/8: s.
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / T5	0.2946		負荷後 / T5	0.22839	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC	0.0561		負荷後 / VC	0.07075	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VD	0.3107		負荷後 / VD	0.7165	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
36.3	35.4	36.9
32.2	36.4	35.3
32.1	32.2	38
33.3	32.8	38.5
38.7	36.7	41.3
33.1	38	35.4
32.4	34.2	39.1
30.6	32.2	36

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	33.5875	6.8983929	2.6264792	0.9286006
8ppb・前	8	34.7375	4.9455357	2.223856	0.7862518
40ppb・前	8	37.5625	4.2969643	2.072912	0.7328851
合計	24	35.295833	7.8230254	2.7969672	0.5709285

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	179.92958	23				
群間変動	66.943333	2	33.471667	6.2211552	0.0075543	3.4667949
誤差変動	112.98625	21	5.3802976			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
17.9	15.3	16.7
16.4	18	15.8
16.3	16.4	17.9
18	16.6	17.3
18.5	16.8	17.7
16.8	18.1	15.8
15.8	17.3	17.7
16.5	15.9	16.1

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	17.025	0.9478571	0.9735796	0.3442124
8ppb・前	8	16.8	0.9485714	0.9739463	0.344342
40ppb・前	8	16.875	0.7907143	0.8892212	0.3143872
合計	24	16.9	0.8269565	0.9093715	0.1856247

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	19.02	23				
群間変動	0.21	2	0.105	0.1172249	0.889963	3.4667949
誤差変動	18.81	21	0.8957143			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
38.1	33.8	36.8
36.2	31.2	37.4
35.1	31.7	35.7
32.3	33	35.9
38.4	37.9	39.1
35.2	31.6	35.9
34.9	36.4	35.6
35.3	31	34.7

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	35.6875	3.7526786	1.9371832	0.6848977
8ppb・後	8	33.325	6.6078571	2.5705753	0.9088356
40ppb・後	8	36.3875	1.8526786	1.3611314	0.4812326
合計	24	35.133333	5.5084058	2.3469993	0.4790792

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	126.69333	23				
群間変動	41.200833	2	20.600417	5.0601953	0.0160816	3.4667949
誤差変動	85.4925	21	4.0710714			

A3

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
19.2	17.6	18.4
17.9	16.2	19.6
15.4	16.8	18.6
18.1	18.1	17.5
20.6	19.4	20.3
17.8	15.3	18.9
16.1	19.4	18.6
18.1	17.4	16.7

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	17.9	2.6514286	1.6283208	0.5756983
8ppb・後	8	17.525	2.0878571	1.4449419	0.5108641
40ppb・後	8	18.575	1.2621429	1.1234513	0.3972
合計	24	18	2.0234783	1.4224902	0.2903646

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	46.54	23				
群間変動	4.53	2	2.265	1.1322304	0.3412135	3.4667949
誤差変動	42.01	21	2.0004762			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.3625	2.098008	0.0291285 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.7	2.098008	0.4953726
8ppb・後,40ppb・後	-3.0625	2.098008	0.0062873 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	2.3625	2.6564609	0.0874945
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.7	2.6564609	0.7881988
8ppb・後,40ppb・後	-3.0625	2.6564609	0.021925 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.375	1.4706844	0.6014895
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.675	1.4706844	0.3506994
8ppb・後,40ppb・後	-1.05	1.4706844	0.1524676

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.375	1.8621547	0.8696551
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.675	1.8621547	0.6402397
8ppb・後,40ppb・後	-1.05	1.8621547	0.3505898

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.49	0.43	0.45
0.51	0.49	0.44
0.5	0.51	0.47
0.53	0.5	0.45
0.47	0.45	0.42
0.5	0.47	0.44
0.48	0.5	0.45
0.54	0.49	0.44

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.5025	0.0005643	0.0237547	0.0083986
8ppb・前	8	0.48	0.0007714	0.0277746	0.0098198
40ppb・前	8	0.445	0.0002	0.0141421	0.005
合計	24	0.4758333	0.0010514	0.0324261	0.0066189

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0241833	23				
群間変動	0.0134333	2	0.0067167	13.12093	0.0002008	3.4667949
誤差変動	0.01075	21	0.0005119			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1850	1116.6	1150
1216.6	1650	1066.6
1166.6	1200	1266.6
1300	1550	1116.6
1100	1166.6	1100
1366.6	1216.6	966.6
1200	1100	1383.3
1066.6	983.3	900

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	1283.3	61990.16	248.97823	88.027098
8ppb・前	8	1247.8875	53137.124	230.51491	81.499328
40ppb・前	8	1118.7125	23842.838	154.41126	54.592626
合計	24	1216.6333	47516.04	217.98174	44.495337

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1092868.9	23				
群間変動	120078.06	2	60039.028	1.2960849	0.2946048	3.4667949
誤差変動	972790.86	21	46323.374			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.5	0.52	0.5
0.49	0.51	0.52
0.43	0.53	0.52
0.48	0.54	0.48
0.48	0.51	0.51
0.5	0.48	0.52
0.46	0.53	0.52
0.51	0.56	0.48

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.48125	0.0006696	0.0258775	0.0091491
8ppb・後	8	0.5225	0.0005643	0.0237547	0.0083986
40ppb・後	8	0.50625	0.0003125	0.0176777	0.00625
合計	24	0.5033333	0.000771	0.0277671	0.0056679

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0177333	23				
群間変動	0.0069083	2	0.0034542	6.7009238	0.005613	3.4667949
誤差変動	0.010825	21	0.000515			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
1350	1266.6	1466.6
1466.6	1050	1533.3
1233.3	1200	1316.6
1416.6	1583.3	1166.6
933.3	1600	1900
1133.3	816.6	1466.6
933.3	1066.6	1516.6
1366.6	1550	1133.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	1229.125	44182.302	210.19587	74.315461
8ppb・後	8	1266.6375	83660.16	289.24066	102.26202
40ppb・後	8	1437.45	58796.509	242.47991	85.729596
合計	24	1311.0708	65380.951	255.69699	52.19393

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	1503761.9	23				
群間変動	197289.08	2	98644.538	1.5855939	0.2283882	3.4667949
誤差変動	1306472.8	21	62212.99			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.0225	0.023526	0.0598957
ブラセボ・前,40ppb・前	0.0575	0.023526	4.931E-05 S
8ppb・前,40ppb・前	0.035	0.023526	0.0055 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.0225	0.0297882	0.1633049
ブラセボ・前,40ppb・前	0.0575	0.0297882	0.0002199 S
8ppb・前,40ppb・前	0.035	0.0297882	0.0193815 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.04125	0.0236079	0.0015544 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.025	0.0236079	0.0389596 S
8ppb・後,40ppb・後	0.01625	0.0236079	0.1670139

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.04125	0.0298919	0.0059638 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-0.025	0.0298919	0.1128463
8ppb・後,40ppb・後	0.01625	0.0298919	0.3762189

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
55.7	47.8	58.6
53.4	50.5	56.4
52.3	54	61.6
42.3	52.1	54.4
58.9	61.2	62.4
56.1	59.8	62.4
52.4	58.1	56.7
56.1	59.5	59.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	53.4	25.077143	5.0077083	1.7704923
8ppb・前	8	55.375	24.530714	4.9528491	1.7510966
40ppb・前	8	59.0125	9.0869643	3.0144592	1.0657723
合計	24	55.929167	23.502156	4.8479022	0.9895739

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	540.54958	23				
群間変動	129.68583	2	64.842917	3.3142404	0.0561118	3.4667949
誤差変動	410.86375	21	19.56494			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
15.7	17.2	16.6
14.8	16.2	15.9
14.8	16.2	16.8
18.2	15.4	17.1
20.3	22.8	25.5
17.7	26.1	17.9
17.7	20.5	23.1
17.7	21.2	19.4

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	17.1125	3.58125	1.8924191	0.6690712
8ppb・前	8	19.45	14.6	3.8209946	1.3509256
40ppb・前	8	19.0375	12.034107	3.4690211	1.2264842
合計	24	18.533333	10.278841	3.2060631	0.6544349

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	236.41333	23				
群間変動	24.905833	2	12.452917	1.236416	0.310717	3.4667949
誤差変動	211.5075	21	10.071786			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
61.9	56.9	49.7
61	56.9	56.3
60.4	62.5	54.1
48.7	61	58.1
63.4	62.2	59.6
65	60.7	50.3
60.9	71.7	57.5
48.9	61.6	58.6

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	58.775	40.147857	6.3362337	2.2401969
8ppb・後	8	61.6875	21.209821	4.6054122	1.6282591
40ppb・後	8	55.525	14.350714	3.7882337	1.3393429
合計	24	58.6625	29.65288	5.4454458	1.111547

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	682.01625	23				
群間変動	152.0575	2	76.02875	3.0126944	0.0707452	3.4667949
誤差変動	529.95875	21	25.236131			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
18.8	17.5	16.6
17.2	15.7	18.6
15.4	16.5	17.4
16.2	15.9	17.4
38.8	25.5	26.6
20	23.4	18.3
21.2	31.6	17.1
22.9	21.7	20.9

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	21.3125	56.34125	7.5060809	2.6538003
8ppb・後	8	20.975	32.207857	5.6751967	2.006485
40ppb・後	8	19.1125	10.915536	3.3038668	1.1680933
合計	24	20.466667	31.248406	5.5900274	1.1410596

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	718.71333	23				
群間変動	22.460833	2	11.230417	0.3387259	0.7165	3.4667949
誤差変動	696.2525	21	33.154881			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-1.975	4.5993032	0.3819699
ブラセボ・前,40ppb・前	-5.6125	4.5993032	0.0191472 S
8ppb・前,40ppb・前	-3.6375	4.5993032	0.1149137

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-1.975	5.8235571	0.6761424
ブラセボ・前,40ppb・前	-5.6125	5.8235571	0.0602905
8ppb・前,40ppb・前	-3.6375	5.8235571	0.280194

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.9125	5.2235309	0.2592522
ブラセボ・後,40ppb・後	3.25	5.2235309	0.209749
8ppb・後,40ppb・後	6.1625	5.2235309	0.0229693 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.9125	6.6139432	0.5212015
ブラセボ・後,40ppb・後	3.25	6.6139432	0.4469094
8ppb・後,40ppb・後	6.1625	6.6139432	0.0709109

15) 症例 1 5

表1. 症例15
プラセボ

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	30.7	31.1	14	16.9	0.45	0.49	1116.6	1683.3	39.9	46.6	11.4	11
	2回目	31.4	30	15.1	15.2	0.48	0.5	1283.3	1233.3	44	45.7	11.6	11.6
	3回目	31.4	30.9	15.6	15.5	0.49	0.42	1250	1316.6	45.6	50.1	11.1	11.6
	4回目	31.2	31.1	14.5	14.8	0.46	0.47	1166.6	1216.6	41.4	43.6	11.3	12.3
左	1回目	32.7	30.3	13.8	15.1	0.42	0.51	1200	1333.3	36.8	42	15.7	11.9
	2回目	30.6	29.3	13.8	13.4	0.45	0.49	1250	1116.6	42.3	44.8	12.7	13.3
	3回目	30	26.8	13.8	12.3	0.45	0.46	1083.3	966.6	40.7	37	12.3	14
	4回目	31	30.1	13.4	13.3	0.43	0.44	1133.3	1100	40.4	37.6	13.7	12.5
平均	31.1	30.0	14.3	14.6	0.45	0.47	1185.4	1245.8	41.4	43.4	12.5	12.3	
		p= 0.0596868		p= 0.6015367		p= 0.193216		p= 0.4621		p= 0.2861892		p= 0.7641438	

ホルムアルデヒド8ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	31	30.7	14.4	16.3	0.46	0.53	1283.3	1250	41.4	47.7	11	11.6
	2回目	30.8	30.3	15.3	14.5	0.49	0.47	1266.6	1200	45.2	44.3	11.6	11.3
	3回目	29.9	29.8	15.2	12.4	0.5	0.41	1266.6	916.6	45.6	40.2	11.4	11.6
	4回目	28.6	31.7	14.1	15.9	0.49	0.5	1050	1233.3	428	48.6	11.1	12.3
左	1回目	31.6	35	13.1	16.5	0.41	0.47	1000	1200	38.4	51.2	14.9	16.5
	2回目	29.6	32.8	13.7	15.3	0.46	0.46	1116.6	1216.6	42	48	12.5	13.3
	3回目	28.7	31.7	13.2	12.9	0.46	0.4	1000	966.6	41.6	40.2	13.4	12.5
	4回目	29.3	32.5	13.3	15.6	0.45	0.47	1050	1183.3	43.9	50	13.9	14.3
平均	29.9	31.8	14.0	14.9	0.47	0.46	1129.1	1145.8	90.8	46.3	12.5	12.9	
		p= 0.0184229		p= 0.177666		p= 0.9462696		p= 0.7956		p= 0.3717225		p= 0.5849922	

ホルムアルデヒド40ppb

		A1 負荷		A3 負荷		CR 負荷		T5 負荷		VC 負荷		VD 負荷	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
右	1回目	28.7	31	10.5	14	0.36	0.45	900	1216.6	29.3	45.7	10.7	10.8
	2回目	30.5	31.2	13.8	13.9	0.45	0.44	1116.6	1150	41.7	44.6	11.6	11
	3回目	31.9	32.1	14.5	14.4	0.45	0.44	1166.6	1050	43.9	49.8	11.7	12.8
	4回目	31.1	31.5	13.7	14.1	0.44	0.44	1116.6	1100	43.3	45.4	11.9	12.2
左	1回目	29	36.6	10.6	14	0.36	0.38	766.6	1083.3	35.3	50.9	14.6	16.2
	2回目	29.2	31.7	12.7	13.5	0.43	0.42	1100	1016.6	44.6	39.3	13	14.9
	3回目	30.3	31.5	12.8	13.2	0.42	0.41	966.6	1000	45.1	47.5	15.4	15.6
	4回目	29.2	30.3	12.3	13	0.42	0.43	966.6	966.6	43.9	44.6	15.6	14.6
平均	30.0	32.0	12.6	13.8	0.42	0.43	1012.5	1072.9	40.9	46.0	13.1	13.5	
		p= 0.0247452		p= 0.0520397		p= 0.5218593		p= 0.3020634		p= 0.0488993		p= 0.6589972	

* Paired t-testにて検定。有意水準5%にて判定。

表2. 症例15

負荷前 / A1	p値	Post-hoc test	負荷後 / A1	p値	Post-hoc test
プラセボ	0.0507		プラセボ	<u>0.04532</u>	p/8: s.
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		p/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		8/40: n.s.
負荷前 / A3	<u>0.0118</u>	p/8: n.s.	負荷後 / A3	0.1928	
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / CR	<u>0.0101</u>	p/8: n.s.	負荷後 / CR	<u>0.02562</u>	p/8: n.s.
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		p/40: s.
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.	ホルムアルデヒド8ppb		8/40: s.
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / T5	<u>0.0197</u>	p/8: n.s.	負荷後 / T5	0.09686	
プラセボ		p/40: s.	プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb		8/40: n.s.	ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VC	0.3647		負荷後 / VC	0.33277	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		
負荷前 / VD	0.7168		負荷後 / VD	0.35343	
プラセボ			プラセボ		
ホルムアルデヒド8ppb			ホルムアルデヒド8ppb		
ホルムアルデヒド40ppb			ホルムアルデヒド40ppb		

* 3群比較は、一元配置分散分析による。

* Post-hoc testは、Fisher's PLSDを使用し、有意水準5%で判定。

* p; プラセボ 8:ホルムアルデヒド8ppb 40:ホルムアルデヒド40ppb S.:有意差あり n.s.:有意差なし

A1

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
30.7	31	28.7
31.4	30.8	30.5
31.4	29.9	31.9
31.2	28.6	31.1
32.7	31.6	29
30.6	29.6	29.2
30	28.7	30.3
31	29.3	29.2

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	31.125	0.625	0.7905694	0.2795085
8ppb・前	8	29.9375	1.21125	1.100568	0.3891096
40ppb・前	8	29.9875	1.3041071	1.1419751	0.4037492
合計	24	30.35	1.2695652	1.1267498	0.2299968

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	29.2	23				
群間変動	7.2175	2	3.60875	3.4474582	0.0507329	3.4667949
誤差変動	21.9825	21	1.0467857			

A3

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
14	14.4	10.5
15.1	15.3	13.8
15.6	15.2	14.5
14.5	14.1	13.7
13.8	13.1	10.6
13.8	13.7	12.7
13.8	13.2	12.8
13.4	13.3	12.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	14.25	0.5714286	0.7559289	0.2672612
8ppb・前	8	14.0375	0.7598214	0.8716774	0.3081845
40ppb・前	8	12.6125	2.1155357	1.4544881	0.5142392
合計	24	13.633333	1.6005797	1.2651402	0.2582457

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	36.813333	23				
群間変動	12.685833	2	6.3429167	5.5207232	0.0118393	3.4667949
誤差変動	24.1275	21	1.1489286			

A1

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
31.1	30.7	31
30	30.3	31.2
30.9	29.8	32.1
31.1	31.7	31.5
30.3	35	36.6
29.3	32.8	31.7
26.8	31.7	31.5
30.1	32.5	30.3

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	29.95	2.0057143	1.4162324	0.5007138
8ppb・後	8	31.8125	2.7441071	1.6565347	0.5856735
40ppb・後	8	31.9875	3.7555357	1.9379205	0.6851583
合計	24	31.25	3.4756522	1.8643101	0.3805507

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	79.94	23				
群間変動	20.4025	2	10.20125	3.5981734	0.0453187	3.4667949
誤差変動	59.5375	21	2.83512			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-1.8625	1.7508076	0.0381622 S
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.0375	1.7508076	0.024666 S
8ppb・後,40ppb・後	-0.175	1.7508076	0.8373367

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・後,8ppb・後	-1.8625	2.2168419	0.1108351
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.0375	2.2168419	0.0755403
8ppb・後,40ppb・後	-0.175	2.2168419	0.9786494

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0.2125	1.1145493	0.695737
ブラセボ・前,40ppb・前	1.6375	1.1145493	0.0060091 S
8ppb・前,40ppb・前	1.425	1.1145493	0.0146867 S

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・前,8ppb・前	0.2125	1.4112228	0.9246749
ブラセボ・前,40ppb・前	1.6375	1.4112228	0.0210301 S
8ppb・前,40ppb・前	1.425	1.4112228	0.0475135 S

分散分析: 一元配置

	データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	14.5625	2.1655357	1.4715759	0.5202807
8ppb・後	8	14.925	2.3678571	1.5387843	0.5440424
40ppb・後	8	13.7625	0.23125	0.4808846	0.1700184
合計	24	14.416667	1.6962319	1.3023947	0.2658502

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	39.013333	23				
群間変動	5.6608333	2	2.8304167	1.7821378	0.1928018	3.4667949
誤差変動	33.3525	21	1.5882143			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.3625	1.3104104	0.5712115
ブラセボ・後,40ppb・後	0.8	1.3104104	0.2181183
8ppb・後,40ppb・後	1.1625	1.3104104	0.0792064

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差 棄却値 P値

ブラセボ・後,8ppb・後	-0.3625	1.6592187	0.8485839
ブラセボ・後,40ppb・後	0.8	1.6592187	0.4600117
8ppb・後,40ppb・後	1.1625	1.6592187	0.2065566

CR

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
0.45	0.46	0.36
0.48	0.49	0.45
0.49	0.5	0.45
0.46	0.49	0.44
0.42	0.41	0.36
0.45	0.46	0.43
0.45	0.46	0.42
0.43	0.45	0.42

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	0.45375	0.0005411	0.0232609
8ppb・前	8	0.465	0.0008286	0.0287849
40ppb・前	8	0.41625	0.0013411	0.0366206
合計	24	0.445	0.0012783	0.0357528

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0294	23				
群間変動	0.010425	2	0.0052125	5.7687747	0.0100754	3.4667949
誤差変動	0.018975	21	0.0009036			

T5

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
1116.6	1283.3	900
1283.3	1266.6	1116.6
1250	1266.6	1166.6
1166.6	1050	1116.6
1200	1000	766.6
1250	1116.6	1100
1083.3	1000	966.6
1133.3	1050	966.6

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	1185.3875	5195.6555	72.080896
8ppb・前	8	1129.1375	15370.517	123.97789
40ppb・前	8	1012.45	18630.477	136.49351
合計	24	1108.9917	17342.449	131.69073

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	398876.32	23				
群間変動	124499.77	2	62249.885	4.7644291	0.0196717	3.4667949
誤差変動	274376.55	21	13065.55			

CR

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
0.49	0.53	0.45
0.5	0.47	0.44
0.42	0.41	0.44
0.47	0.5	0.44
0.51	0.47	0.38
0.49	0.46	0.42
0.46	0.4	0.41
0.44	0.47	0.43

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	0.4725	0.0009643	0.031053
8ppb・後	8	0.46375	0.0018268	0.0427409
40ppb・後	8	0.42625	0.0005125	0.0226385
合計	24	0.4541667	0.0014254	0.037754

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	0.0327833	23				
群間変動	0.0096583	2	0.0048292	4.3854054	0.0256154	3.4667949
誤差変動	0.023125	21	0.0011012			

T5

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
1683.3	1250	1216.6
1233.3	1200	1150
1316.6	916.6	1050
1216.6	1233.3	1100
1333.3	1200	1083.3
1116.6	1216.6	1016.6
966.6	966.6	1000
1100	1183.3	966.6

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	1245.7875	45855.278	214.13846
8ppb・後	8	1145.8	16493.334	128.42638
40ppb・後	8	1072.8875	6820.6955	82.587502
合計	24	1154.825	26293.052	162.15133

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	604740.21	23				
群間変動	120555.05	2	60277.524	2.614347	0.0968607	3.4667949
誤差変動	484185.16	21	23056.436			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.01125	0.031256	0.4624505
ブラセボ・前,40ppb・前	0.0375	0.031256	0.0210014 S
8ppb・前,40ppb・前	0.04875	0.031256	0.0038892 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-0.01125	0.0395759	0.758459
ブラセボ・前,40ppb・前	0.0375	0.0395759	0.0654772
8ppb・前,40ppb・前	0.04875	0.0395759	0.0140617 S

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.00875	0.0345052	0.6034714
ブラセボ・後,40ppb・後	0.04625	0.0345052	0.0110351 S
8ppb・後,40ppb・後	0.0375	0.0345052	0.0345631 S

Sheffe's 有意水準 5%

	平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	0.00875	0.0436898	0.8709756
ブラセボ・後,40ppb・後	0.04625	0.0436898	0.0366804 S
8ppb・後,40ppb・後	0.0375	0.0436898	0.1016625

VC

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
39.9	41.4	29.3
44	45.2	41.7
45.6	45.6	43.9
41.4	42.8	43.3
36.8	38.4	35.3
42.3	42	44.6
40.7	41.6	45.1
40.4	43.9	43.9

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	41.3875	7.1583929	2.6755173
8ppb・前	8	90.7625	18573.434	136.28439
40ppb・前	8	40.8875	31.664107	5.6270969
合計	24	57.679167	6235.6904	78.966388

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	143420.88	23				
群間変動	13135.083	2	6567.5417	1.0585834	0.3647449	3.4667949
誤差変動	130285.8	21	6204.0855			

VD

ブラセボ・前	8ppb・前	40ppb・前
11.4	11	10.7
11.6	11.6	11.6
11.1	11.4	11.7
11.3	11.1	11.9
15.7	14.9	14.6
12.7	12.5	13
12.3	13.4	15.4
13.7	13.9	15.6

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・前	8	12.475	2.4535714	1.566388
8ppb・前	8	12.475	2.1078571	1.4518461
40ppb・前	8	13.0625	3.5998214	1.8973195
合計	24	12.670833	2.5638949	1.6012167

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	58.969583	23				
群間変動	1.8408333	2	0.9204167	0.3383367	0.7167702	3.4667949
誤差変動	57.12875	21	2.7204167			

VC

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
46.6	47.7	45.7
45.7	44.3	44.6
50.1	40.2	49.8
43.6	48.6	45.4
42	51.2	50.9
44.8	48	39.3
37	40.2	47.5
37.6	50	44.6

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	43.425	19.853571	4.4557347
8ppb・後	8	46.275	18.036429	4.2469317
40ppb・後	8	45.975	12.850714	3.5847893
合計	24	45.225	17.148913	4.1411246

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	394.425	23				
群間変動	39.24	2	19.62	1.1600152	0.3327721	3.4667949
誤差変動	355.185	21	16.913571			

VD

ブラセボ・後	8ppb・後	40ppb・後
11	11.6	10.8
11.6	11.3	11
11.6	11.6	12.8
12.3	12.3	12.2
11.9	16.5	16.2
13.3	13.3	14.9
14	12.5	15.6
12.5	14.3	14.6

分散分析: 一元配置

データ数	平均値	不偏分散	標準偏差	標準誤差
ブラセボ・後	8	12.275	0.965	0.9823441
8ppb・後	8	12.925	3.0764286	1.7539751
40ppb・後	8	13.5125	4.3698214	2.0904118
合計	24	12.904167	2.8265036	1.6812209

分散分析表

変動要因	偏差平方和	自由度	平均平方	F値	P値	F(0.95)
全変動	65.009583	23				
群間変動	6.1308333	2	3.0654167	1.0933274	0.3534293	3.4667949
誤差変動	58.87875	21	2.80375			

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-49.375	81.901465
ブラセボ・前,40ppb・前	0.5	81.901465
8ppb・前,40ppb・前	49.875	81.901465

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	-49.375	103.7022
ブラセボ・前,40ppb・前	0.5	103.7022
8ppb・前,40ppb・前	49.875	103.7022

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.85	4.2763224
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.55	4.2763224
8ppb・後,40ppb・後	0.3	4.2763224

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-2.85	5.4146044
ブラセボ・後,40ppb・後	-2.55	5.4146044
8ppb・後,40ppb・後	0.3	5.4146044

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0	1.7150251
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.5875	1.7150251
8ppb・前,40ppb・前	-0.5875	1.7150251

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・前,8ppb・前	0	2.1715348
ブラセボ・前,40ppb・前	-0.5875	2.1715348
8ppb・前,40ppb・前	-0.5875	2.1715348

多重比較検定の結果

Fisher's PLSD 有意水準 5%

平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.65	1.7410948
ブラセボ・後,40ppb・後	-1.2375	1.7410948
8ppb・後,40ppb・後	-0.5875	1.7410948

Sheffe's 有意水準 5%

平均値の差	棄却値	P値
ブラセボ・後,8ppb・後	-0.65	2.2045437
ブラセボ・後,40ppb・後	-1.2375	2.2045437
8ppb・後,40ppb・後	-0.5875	2.2045437

D．N I R O検査結果

前頭部の血流を示す酸化ヘモグロビンを、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。NIRO の詳細は前年度の報告書を参照されたい。サンプリングタイムは 0.5sec とした。ガス負荷室に入室して 30 分間の安静を保ったのち、最初 5 分間の予備記録、続いてガス負荷を 10 分間行うが、被検者が臭いを感じないように、徐々にガス濃度を上げ、8 分前後で設定濃度に到達する。ガス負荷中止後さらに 5 分間在室して、状態を記録、そして出室となる。今回は脳血流の意味を示す酸化ヘモグロビン濃度の基線の動きとゆらぎを解析対象とした。

基線の動きは第三者にブラインドで判定を依頼した。

揺らぎは迅速フーリエ解析した。すなわち、5 分間の負荷前、5 分間の負荷前半、5 分間の負荷後半、5 分間の負荷終了後のおのおの記録の揺らぎについて周波数解析を行い、パワーを求め比較した。判定はブラインドで専門家に依頼し、負荷による血流のゆらぎに変動ありと判定する基準として以下の項目によった。

- ・パワーが全域にわたり変動が認められた場合
- ・変動が部分的であってもガス負荷に応じて変動が増強または一定の傾向が認められた場合
- ・全周波数域にわたり、パワーの分布に大きな変動が認められた場合

（ 1 ）基線の動き

基線の動きの結果のまとめ（表 D - 1 ）と、また各患者の負荷前後の実際の波形を提示した。

前年度での結果では、基線の揺らぎが一つの検討対象として浮上していたが、基線の上下の動きは、患者の負荷試験の観察項目には不適かと思われた。今回の NIRO 検査ではサンプリングタイムを、前年度の 2 秒と異なり、0.5 秒とした。その結果が今回の差なしの結果となったかも知れない。いずれにしろ、脳の機能検査としては、今後も今回と同様のサンプリングタイム 0.5 秒で進めたい。

（ 2 ）ゆらぎのフーリエ解析

結果判定のまとめ（表 D - 2 ）と、各患者毎のフーリエ解析の各図をまとめて示した。パワー表示である。自動解析のために、縦軸が一定間隔ではないために見づらい点も多いと思われる。

解析の結果は、パワーが周波数全域にわたり分布しており、特定の周波数域のみのパワーの集中は認められなかった。すなわち、心拍の影響などを投影したものではなく、各種の波形の混合であり、特定の機能を意味しているわけではなかった。

これらの結果の判定は、特定の周波数帯に関する解析でないために確実性に難点があるが、専門家にブラインドで判定してもらった結果を表 D - 2 にまとめた。

プラセボ負荷でも 2 例の患者に変動が認められた。8ppb 負荷では 4 名に、40ppb 負

荷では6名に変動が認められた。NIRO 検査で、一応はプラセボよりホルムアルデヒドガス負荷による変動を示す患者が多い結果ではあるが、判定はなお門家の判定に委ねた結果であり、判定の客観性を高めるための測定結果の数値化が今後必要である。

表D - 1 NIRO酸化ヘモグロビン基線の動き

症例	プラセボ	8ppb	40ppb	注記
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7	咳き			咳きで動揺
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14	判定不能	判定不能	判定不能	動揺強度のため
15				

負荷前と負荷中および後の比較を矢印で示す

変化なし

低下

上昇

表D-2 NIROフリーエ解析

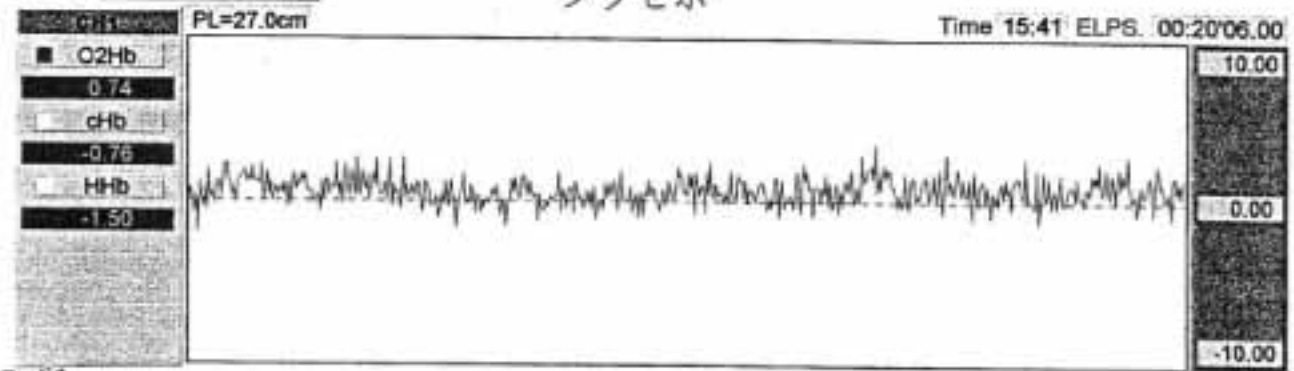
症例	プラセボ	8ppb	40ppb
1	変動なし	変動なし	変動あり
2	変動なし	変動あり	変動なし
3	変動なし	変動あり	変動なし
4	変動なし	変動あり	変動なし
5	変動なし	変動なし	変動なし
6	変動なし	変動なし	変動なし
7	変動あり	変動なし	変動あり
8	変動なし	変動なし	変動なし
9	変動あり	変動なし	変動なし
10	変動なし	変動あり	変動あり
11	変動なし	変動なし	変動なし
12	変動なし	変動なし	変動あり
13	変動なし	変動なし	変動あり
14	変動なし	変動なし	変動あり
15	変動なし	変動なし	変動なし

 は変動あり

NIRO 実際の波形

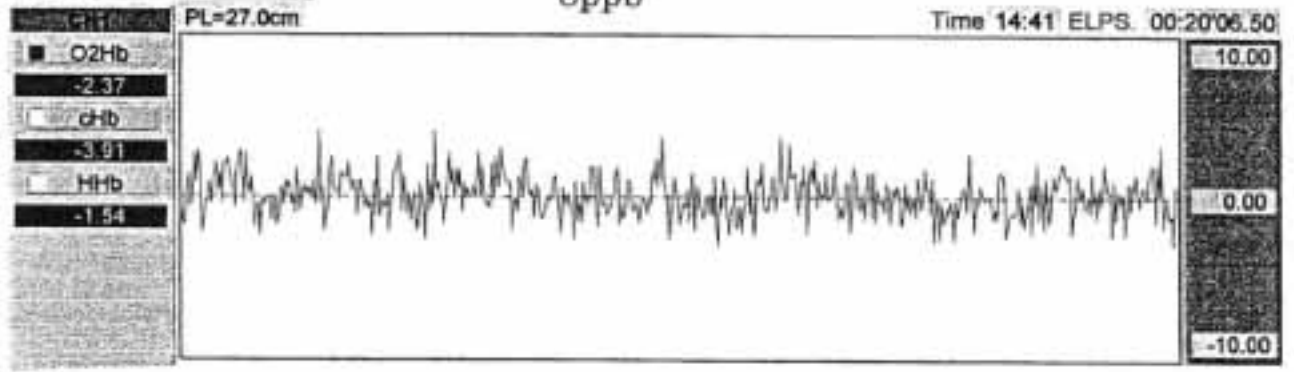
日付
 ID No.
 患者名 症例1
 年齢
 性別
 測定部位
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1 プラセボ換気
 コメント2
 コメント3

プラセボ



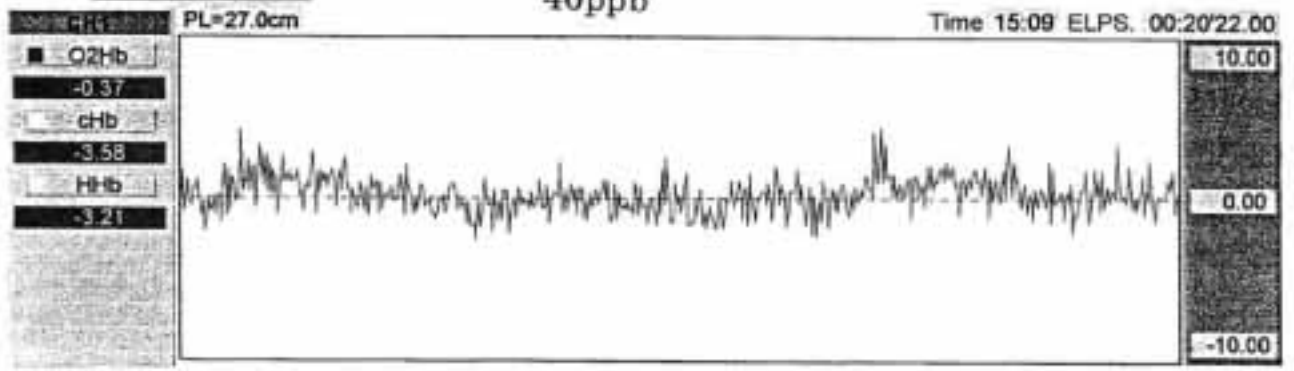
コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

8ppb



コード3
 コメント1 ホルムアルデヒド、40ppb
 コメント2
 コメント3

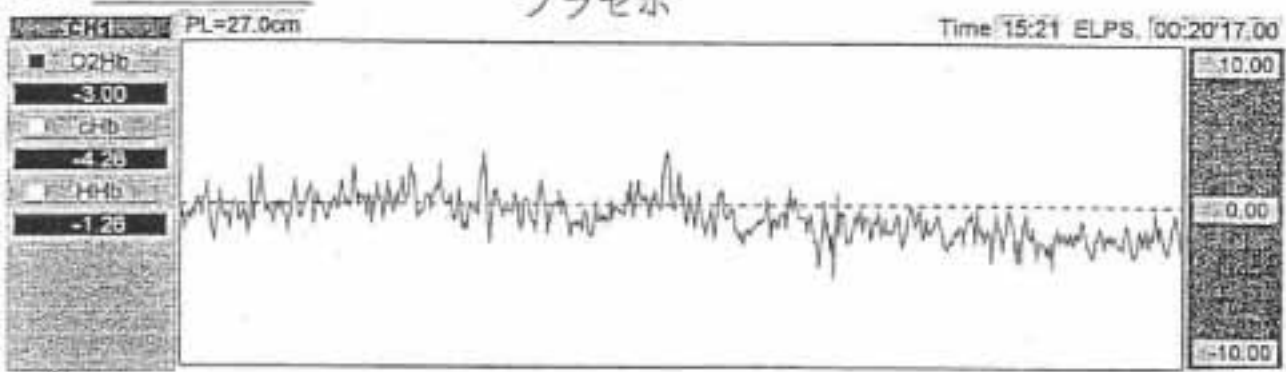
40ppb



科目
 ID No.
 患者名
 年齢
 性別
 測定部位
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

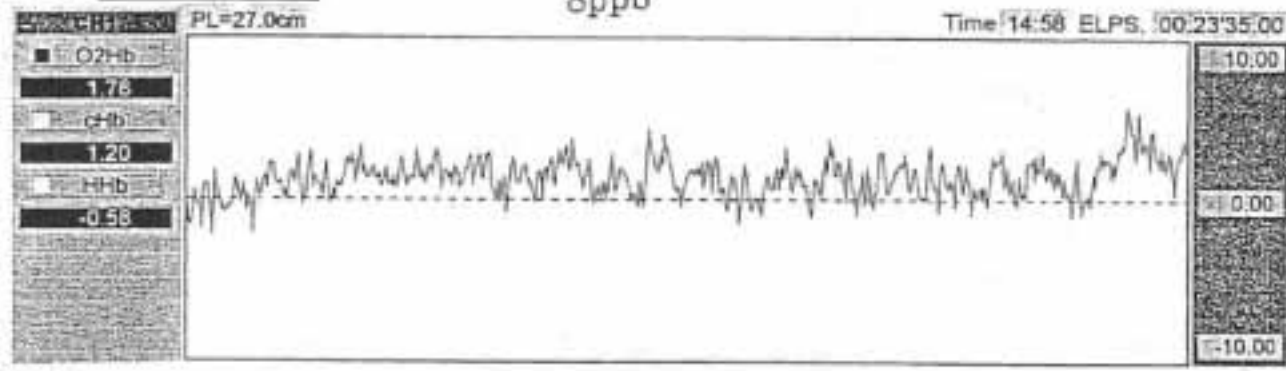
症例 2

プラセボ



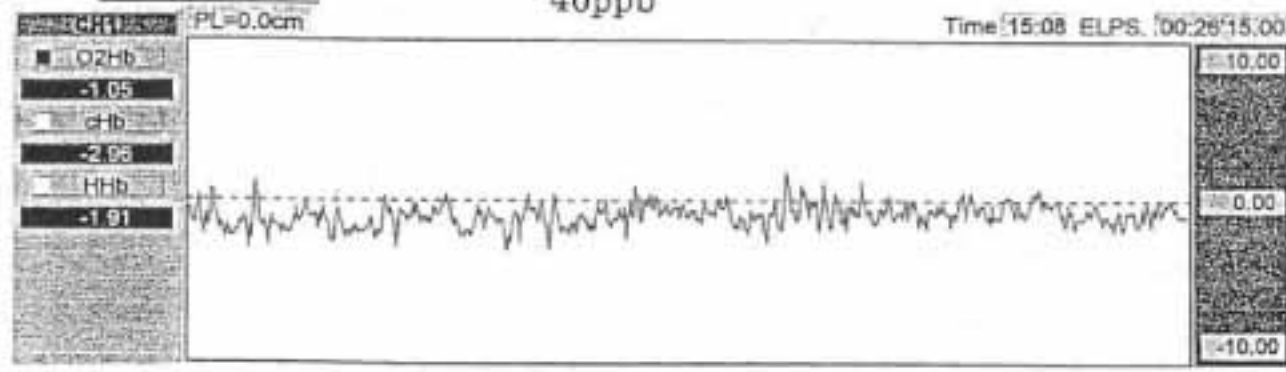
コード3
 コメント1 赤血球減少症
 コメント2
 コメント3

8ppb



コード3
 コメント1 赤血球減少症
 コメント2
 コメント3

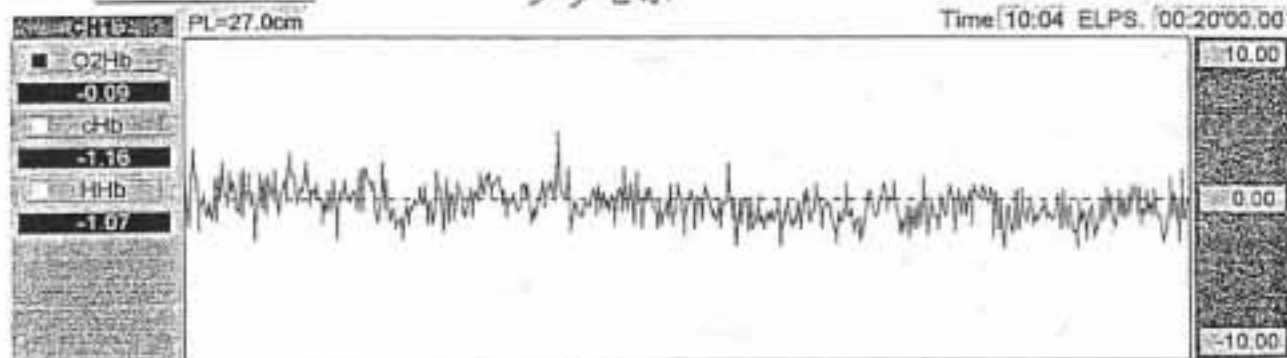
40ppb



日付
 ID No.
 患者名 症例 3
 年齢
 性別
 測定部位
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1 プラセボ
 コメント2
 コメント3

プラセボ

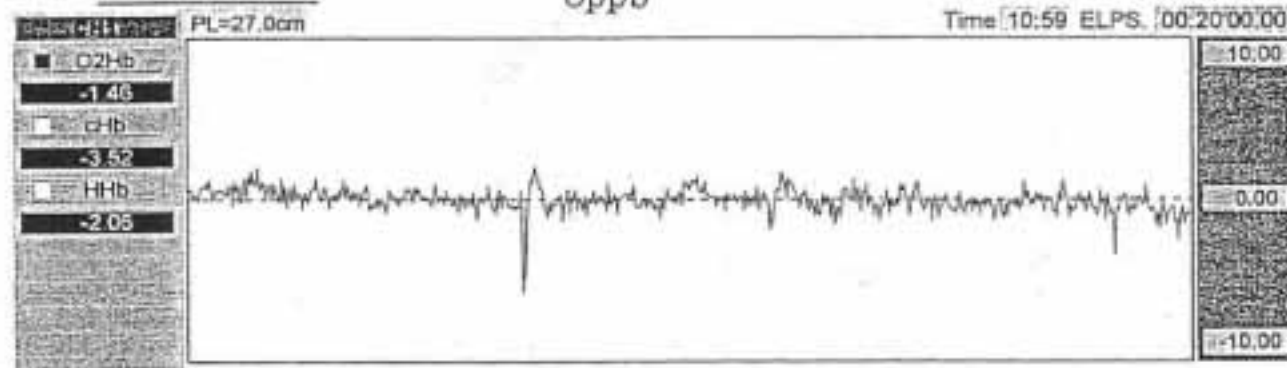
Time 10:04 ELPS. 00:20'00.00



コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

8ppb

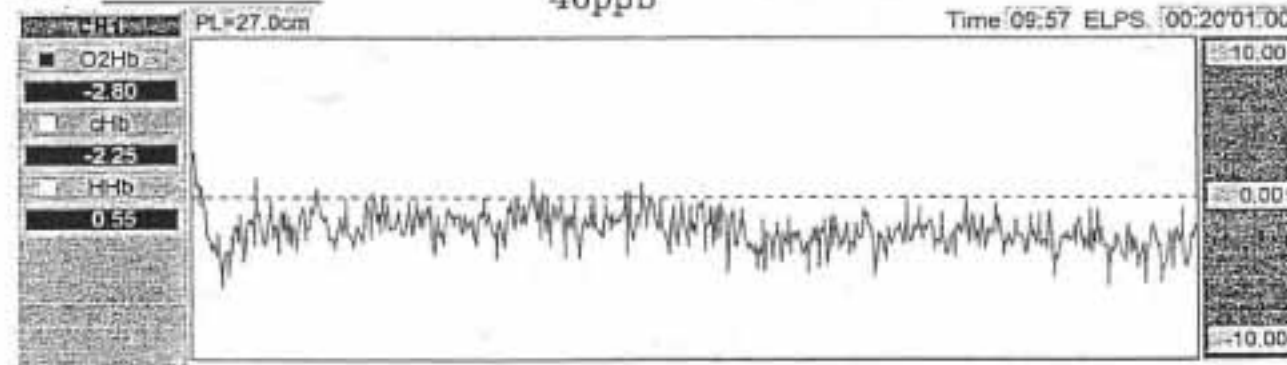
Time 10:59 ELPS. 00:20'00.00



コード3
 コメント1 8ppb
 コメント2
 コメント3

40ppb

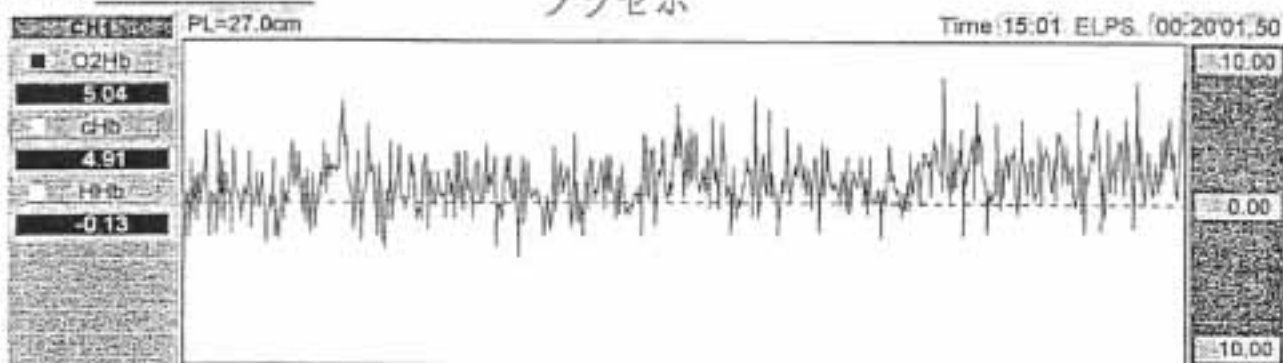
Time 09:57 ELPS. 00:20'01.00



日付
ID No.
患者名 症例 4
科
病室

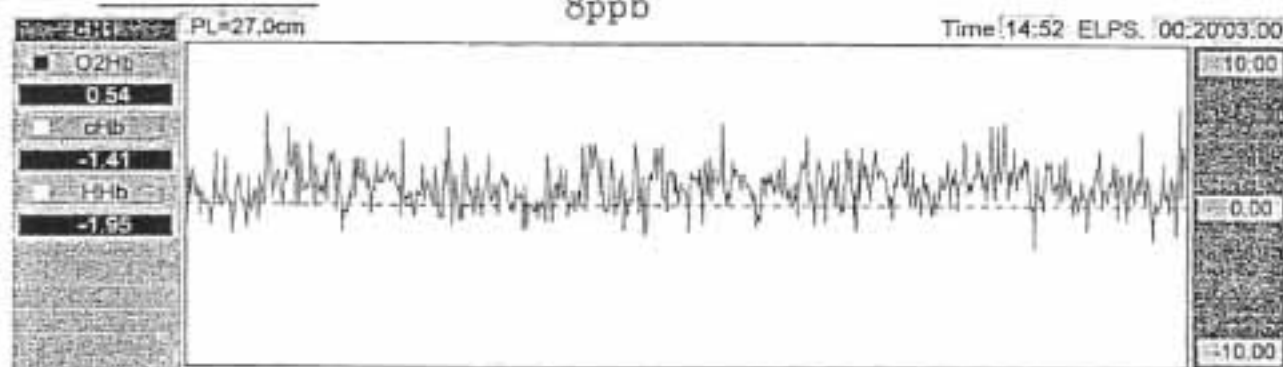
測定部位
コード1
コード2
コード3
コメント1 プラセボ
コメント2
コメント3

プラセボ



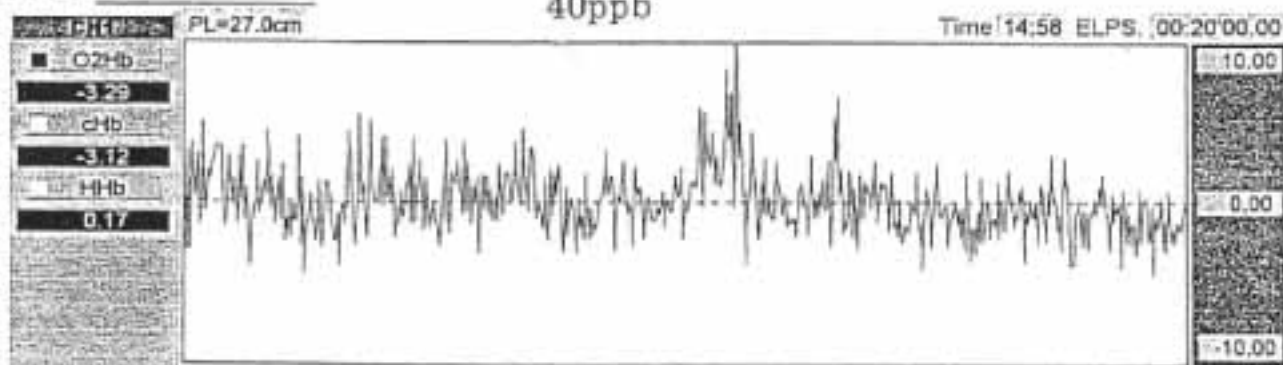
コード3
コメント1 8ppb
コメント2
コメント3

8ppb



コード3
コメント1 40ppb
コメント2
コメント3

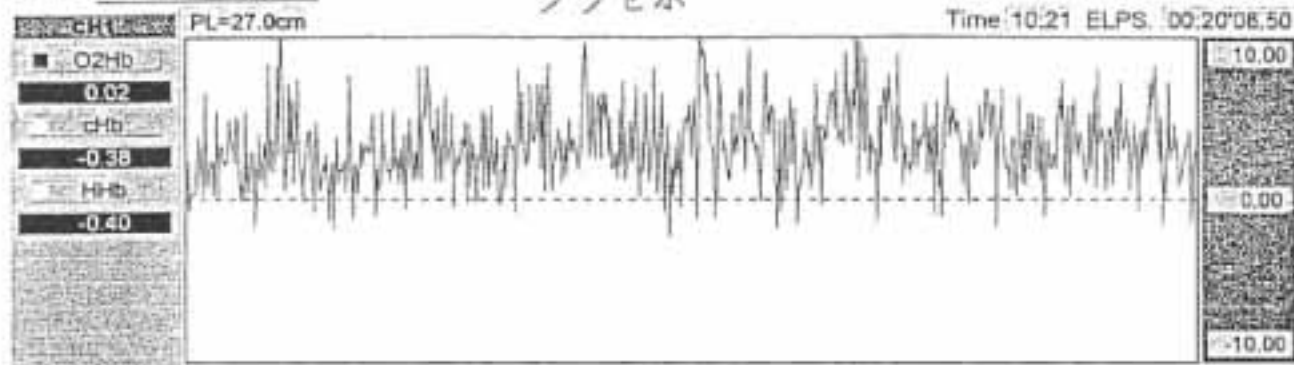
40ppb



日付
 ID No.
 患者名 症例 5
 年齢
 性別
 測定部位
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1 プラセボ
 コメント2
 コメント3

プラセボ

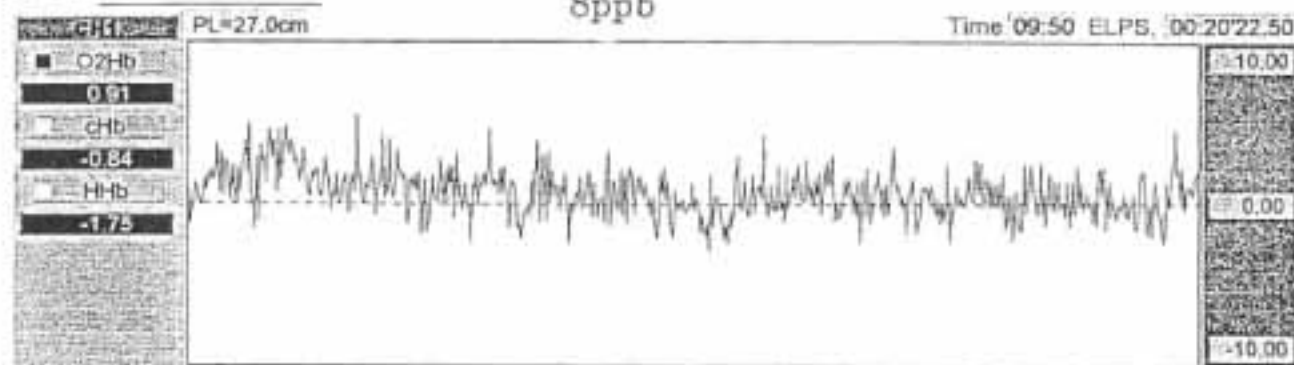
Time: 10:21 ELPS: 00:20'08.50



コード3
 コメント1 ホルムアルデヒド 8ppb
 コメント2
 コメント3

8ppb

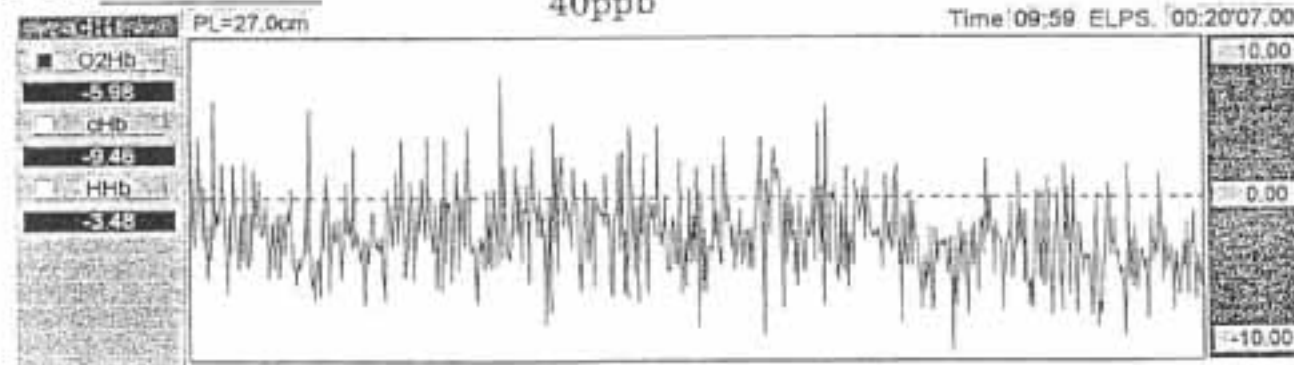
Time: 09:50 ELPS: 00:20'22.50



コード3
 コメント1 ホルムアルデヒド 40ppb
 コメント2
 コメント3

40ppb

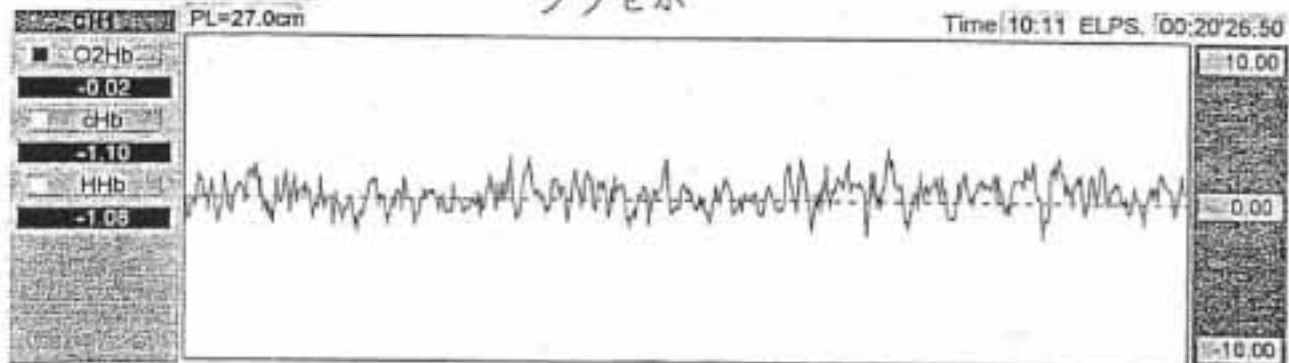
Time: 09:59 ELPS: 00:20'07.00



氏名
 ID No.
 患者名
 年齢
 性別
 測定部位
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

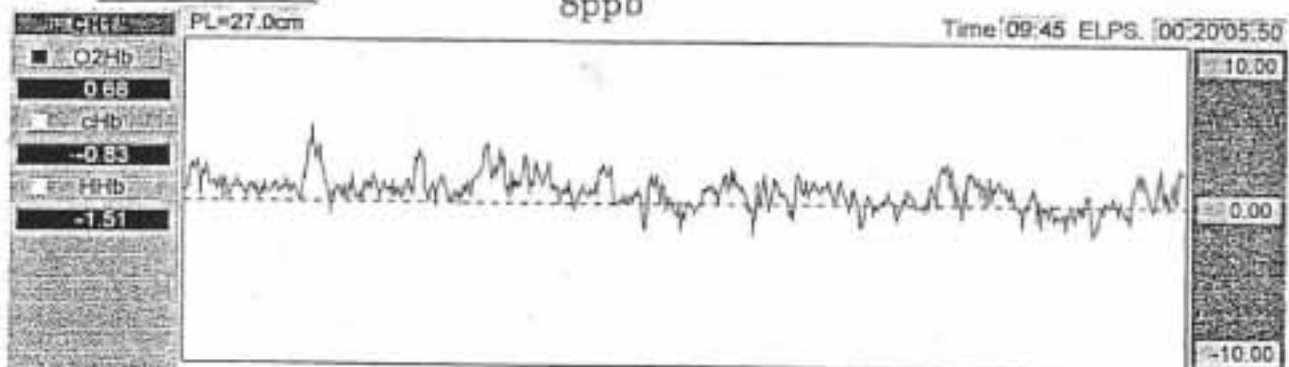
症例6

プラセボ



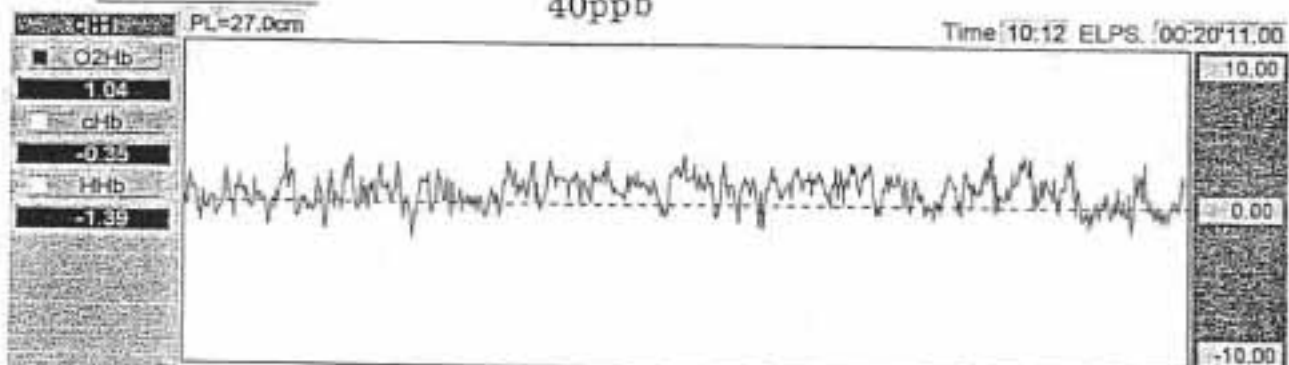
コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

8ppb



コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

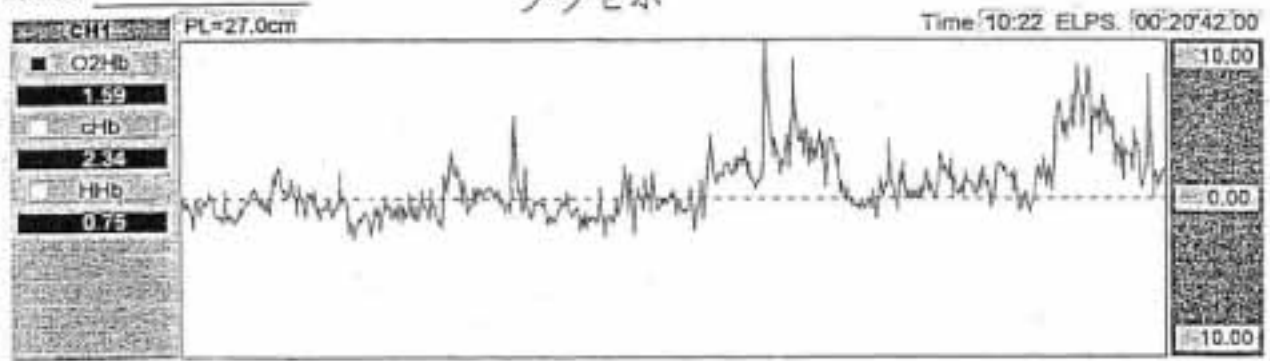
40ppb



日付
 ID No.
 患者名
 年齢
 性別
 測定部位
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

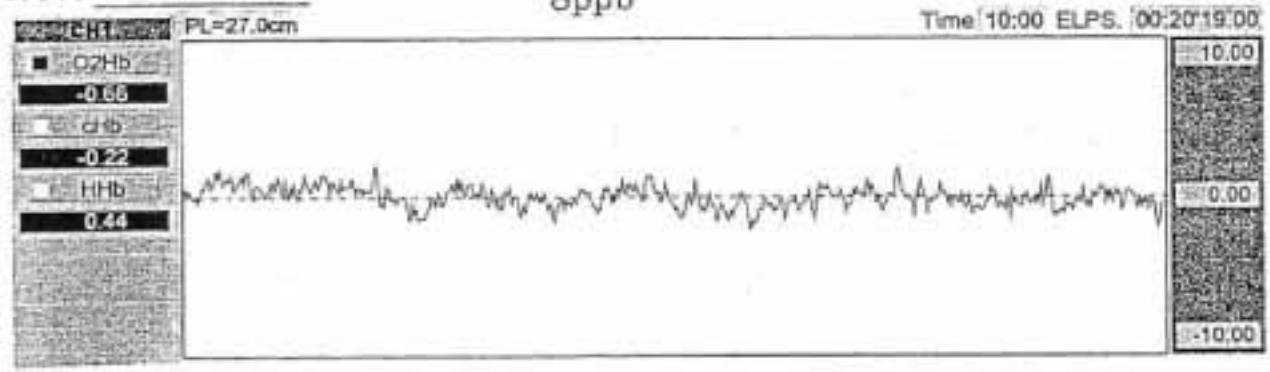
症例 7

プラセボ



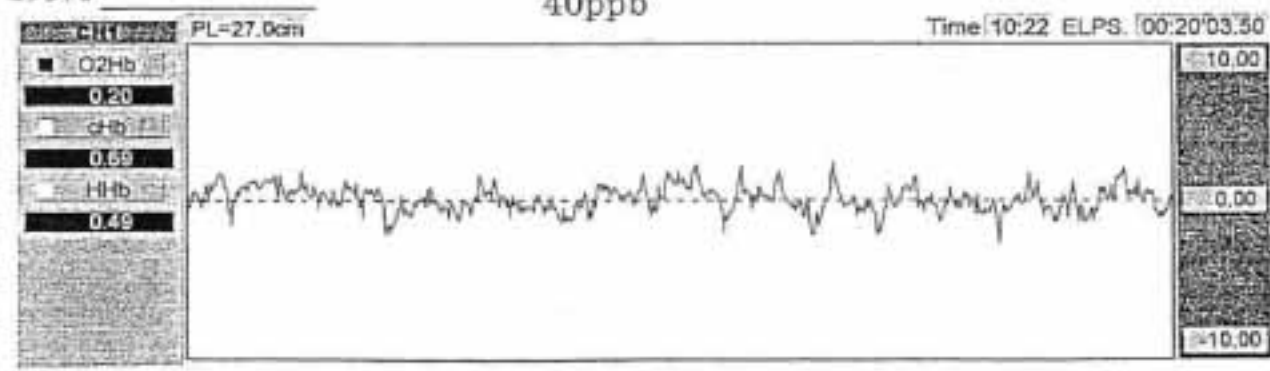
コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

8ppb



コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

40ppb

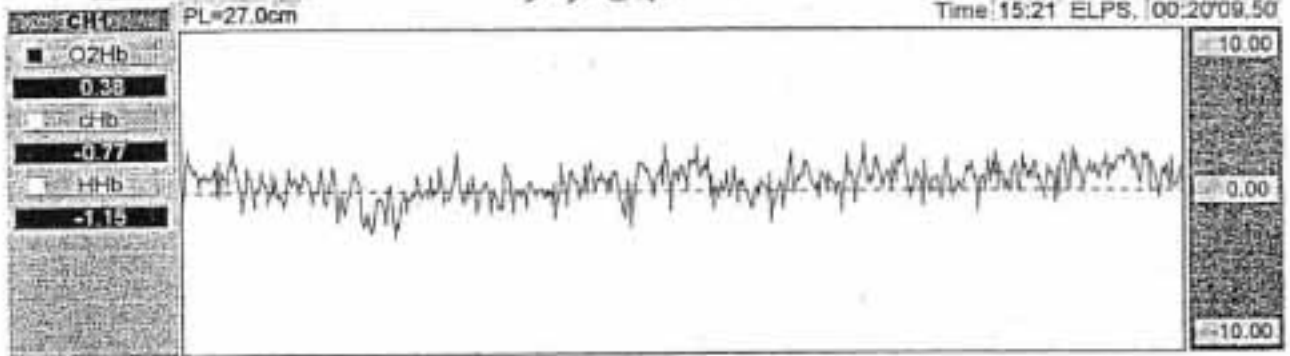


日付
 ID No.
 患者名
 年齢
 性別
 測定部位
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

症例 8

プラセボ

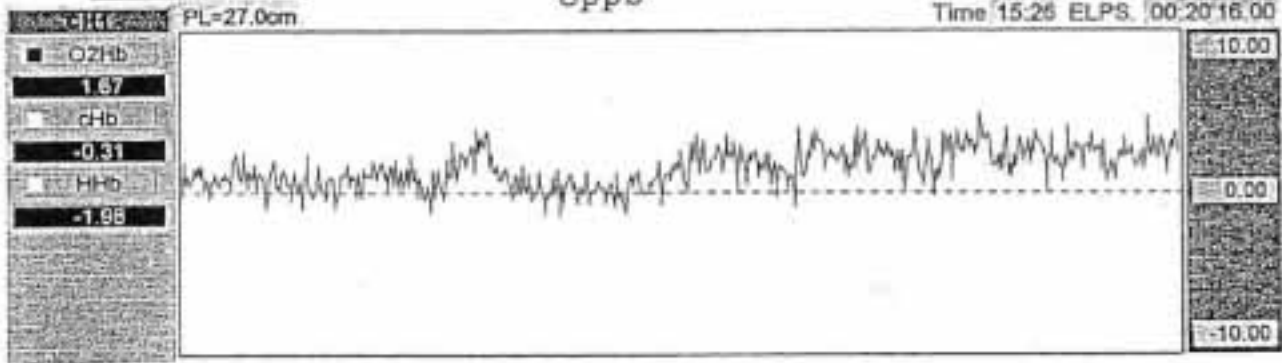
Time:15:21 ELPS: 00:20'09.50



コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

8ppb

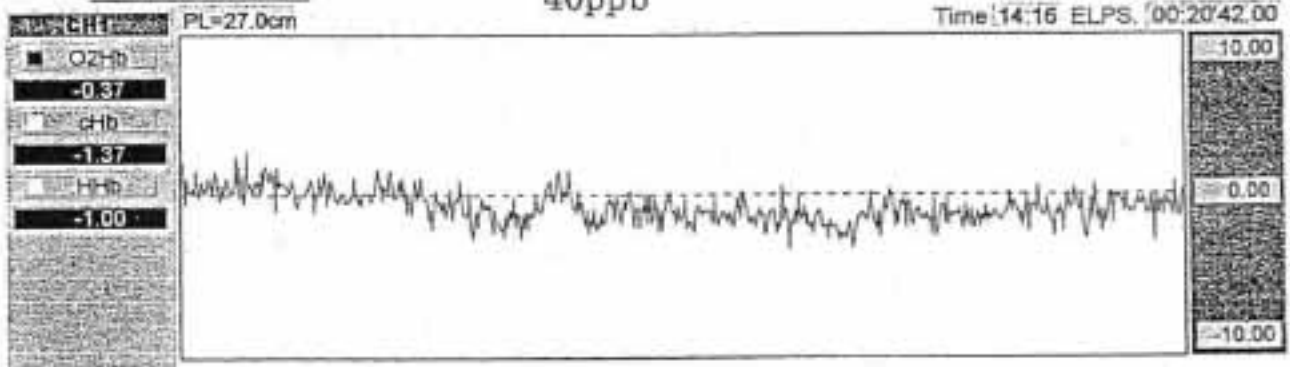
Time:15:26 ELPS: 00:20'16.00



コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

40ppb

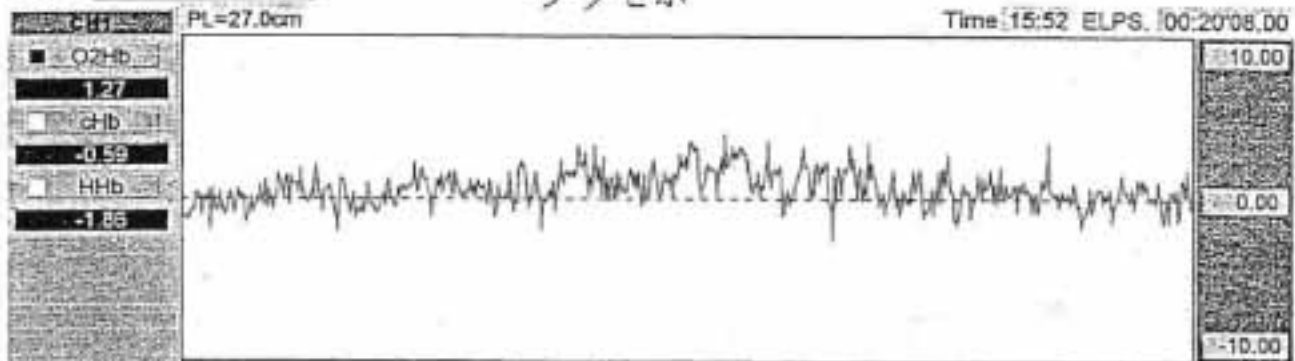
Time:14:16 ELPS: 00:20'42.00



日付
ID No.
患者名
年齢
性別
測定部位
コード1
コード2
コード3
コメント1
コメント2
コメント3

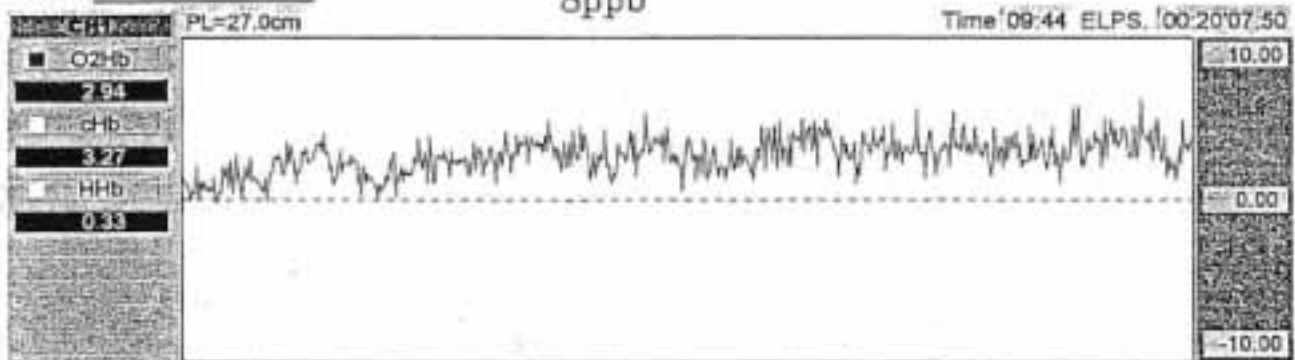
症例 9

プラセボ



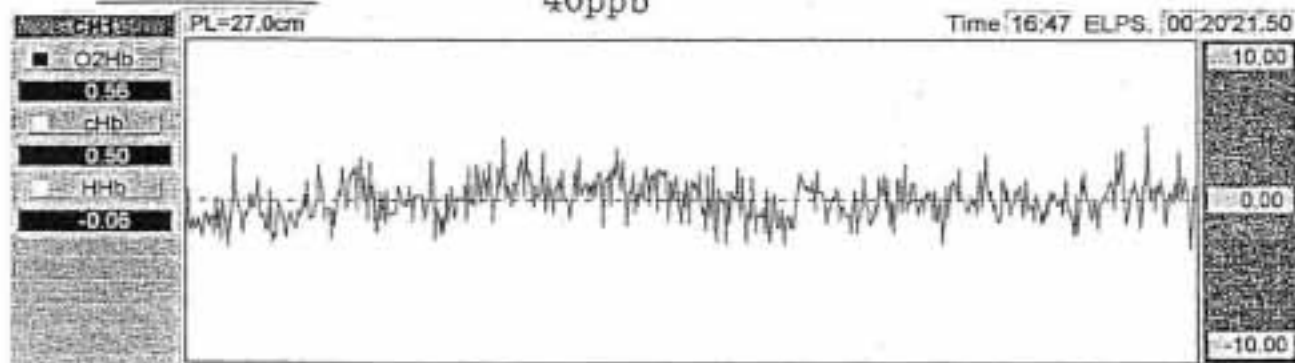
コード3
コメント1 赤いムアルヂヒド8ppb
コメント2
コメント3

8ppb



コード3
コメント1 赤いムアルヂヒド40ppb
コメント2
コメント3

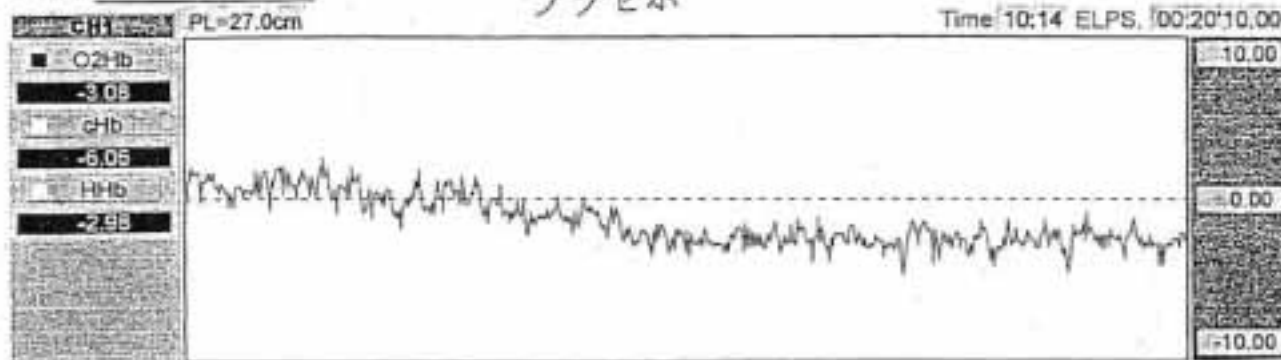
40ppb



日付
 ID No.
 患者名 症例10
 性別
 年齢
 測定部位
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

プラセボ

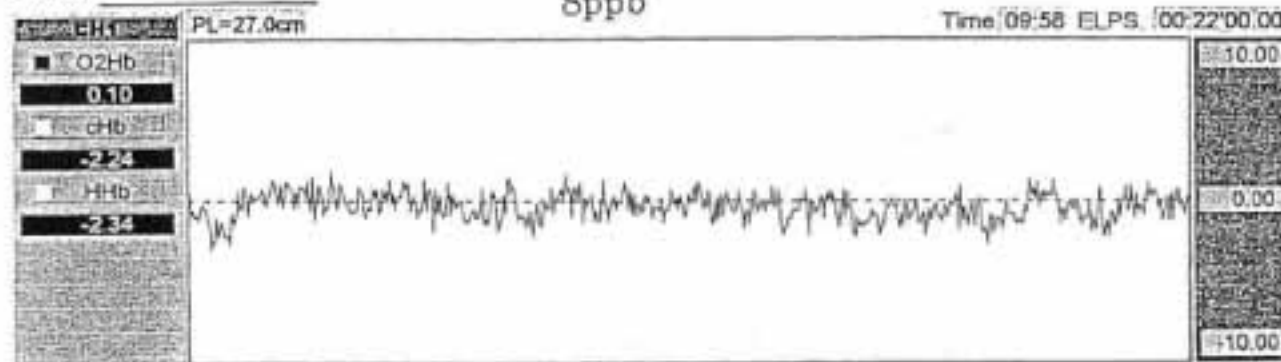
Time: 10:14 ELPS: 00:20'10.00



コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

8ppb

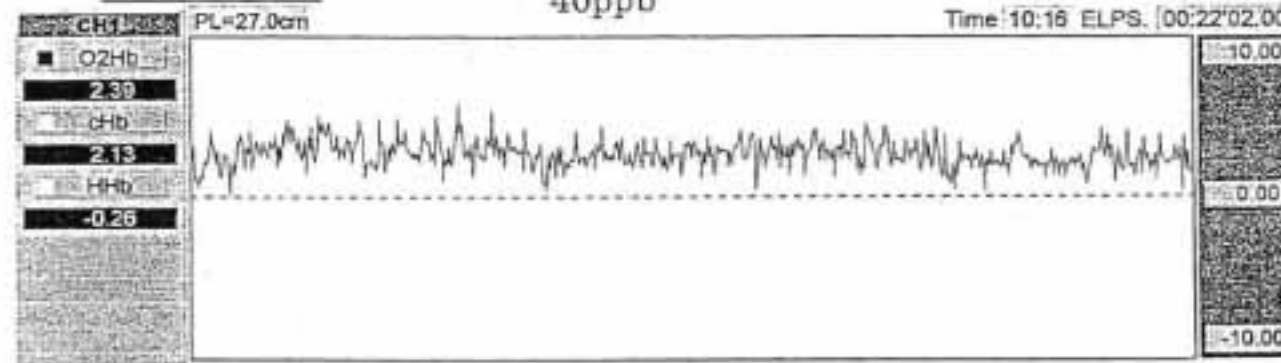
Time: 09:58 ELPS: 00:22'00.00



コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

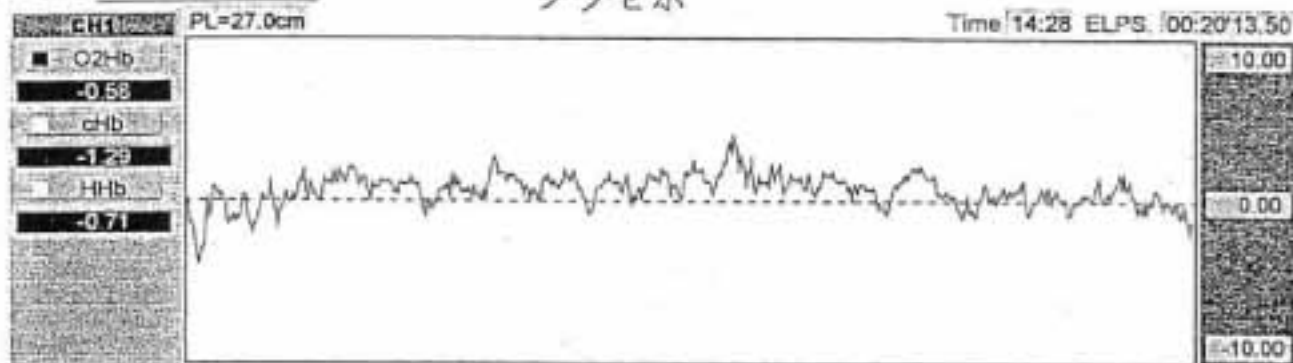
40ppb

Time: 10:16 ELPS: 00:22'02.00



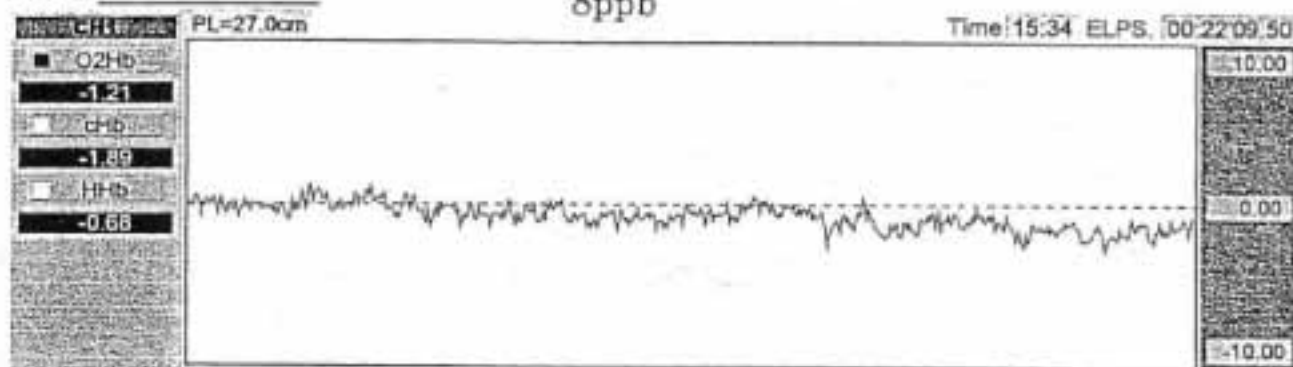
日付
 ID No.
 患者名 症例 11
 年齢
 性別
 測定部位
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

プラセボ



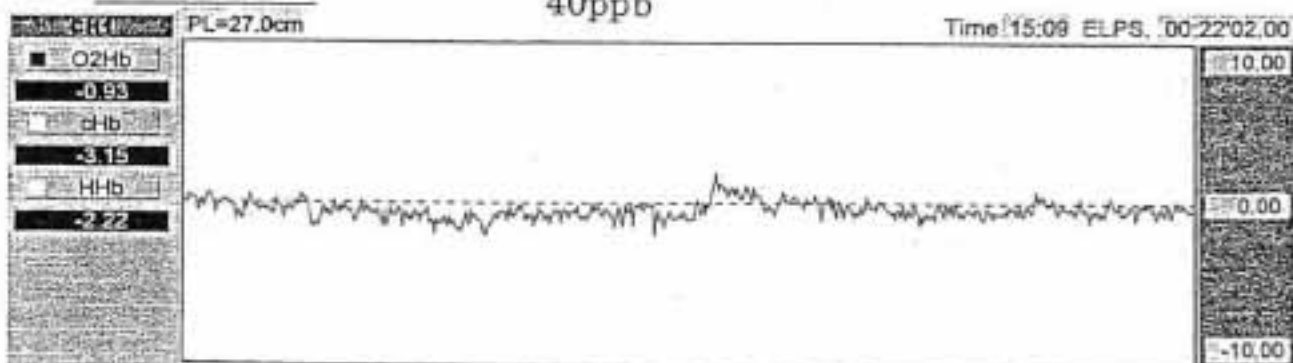
コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

8ppb



コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

40ppb



日時

ID No.

患者名

年齢

性別

測定部位

コード1

コード2

コード3

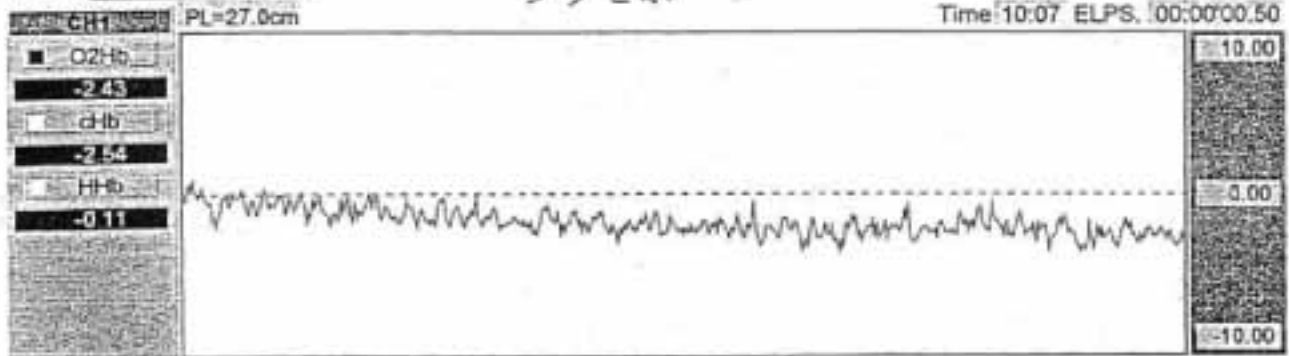
コメント1

コメント2

コメント3

症例 12

プラセボ



コード3

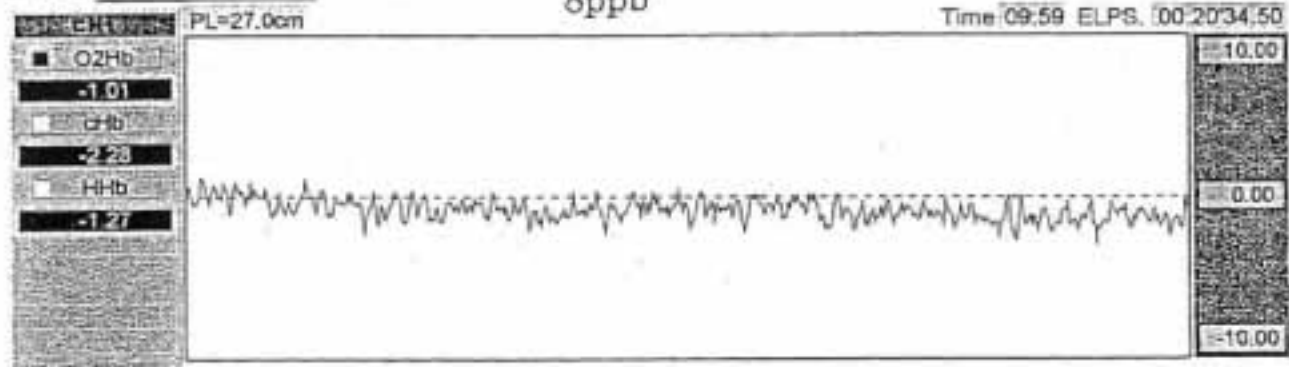
コメント1

ホルムアルデヒド

コメント2

コメント3

8ppb



コード3

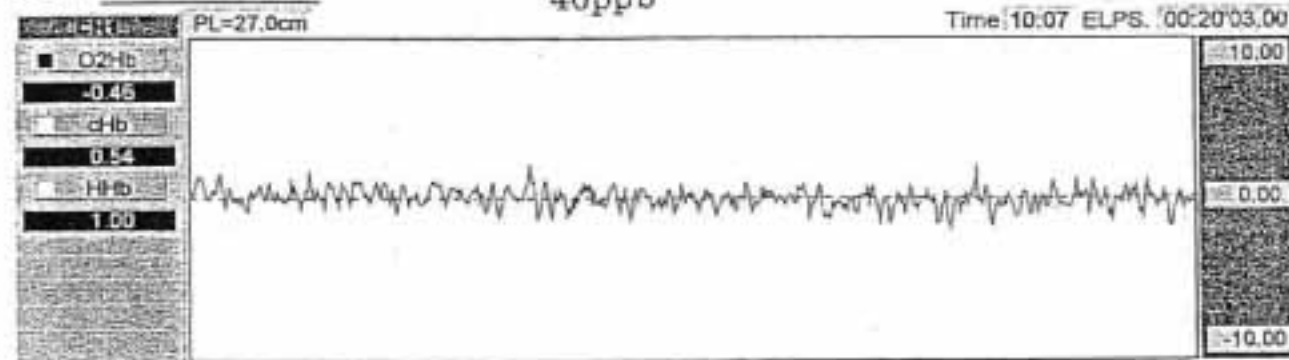
コメント1

ホルムアルデヒド40ppb

コメント2

コメント3

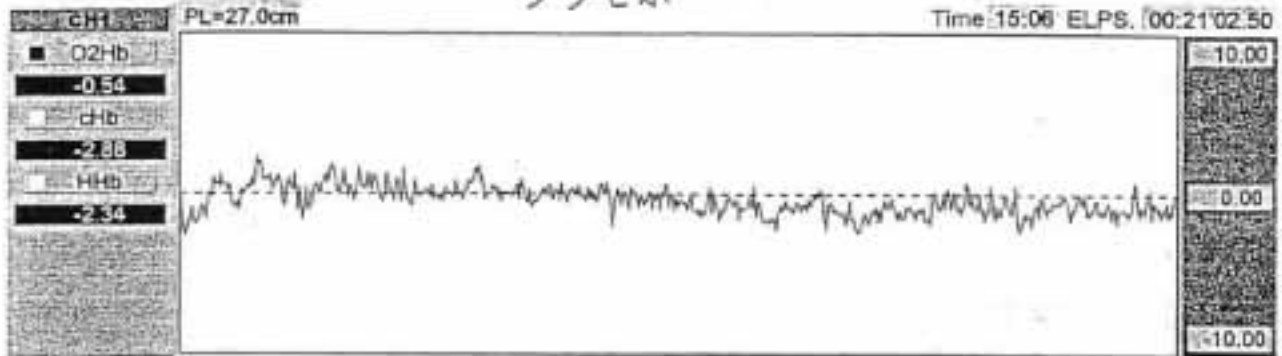
40ppb



日付
ID No.
患者名
年齢
性別
測定部位
コード1
コード2
コード3
コメント1
コメント2
コメント3

症例 13

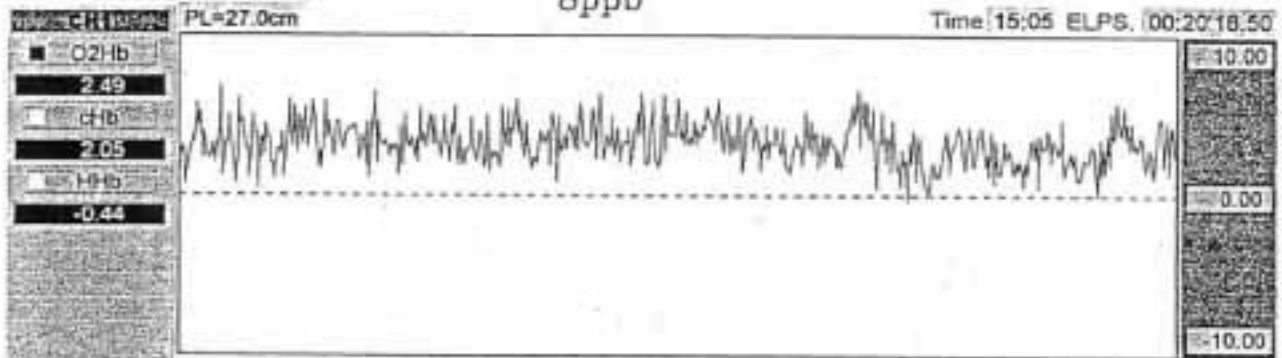
プラセボ



コード3
コメント1
コメント2
コメント3

PL=27.0cm

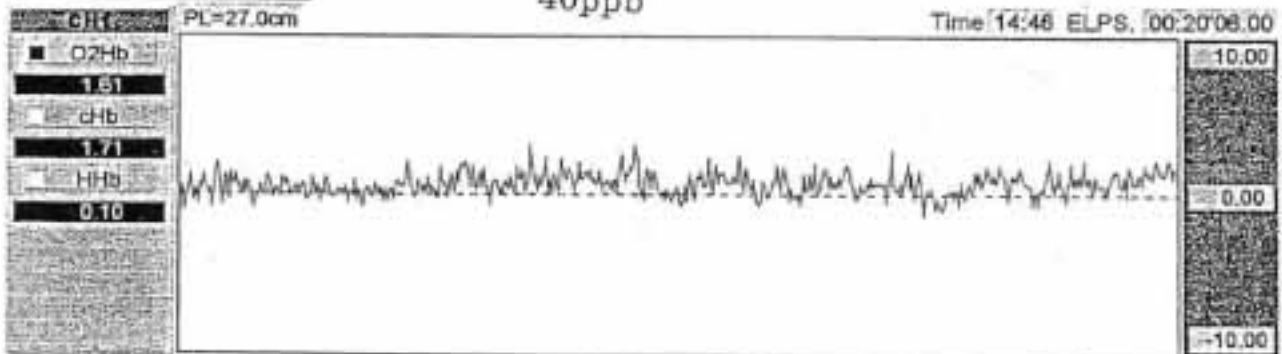
8ppb



コード3
コメント1
コメント2
コメント3

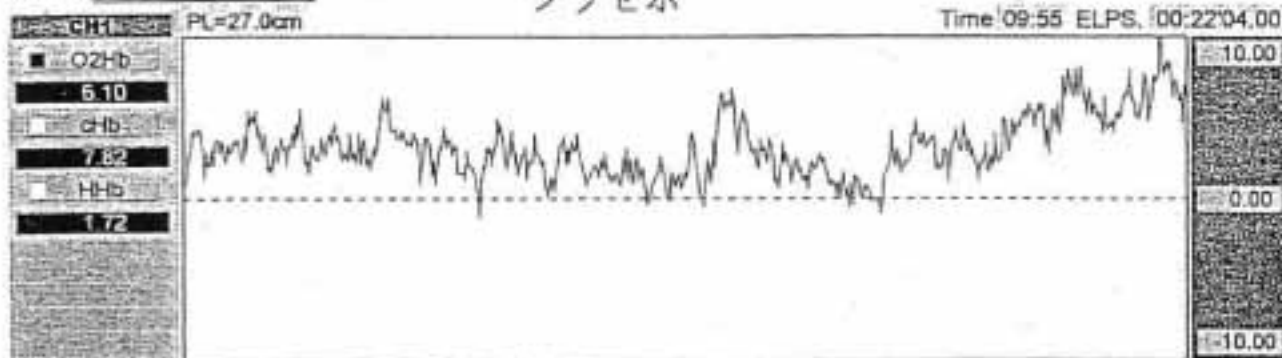
PL=27.0cm

40ppb



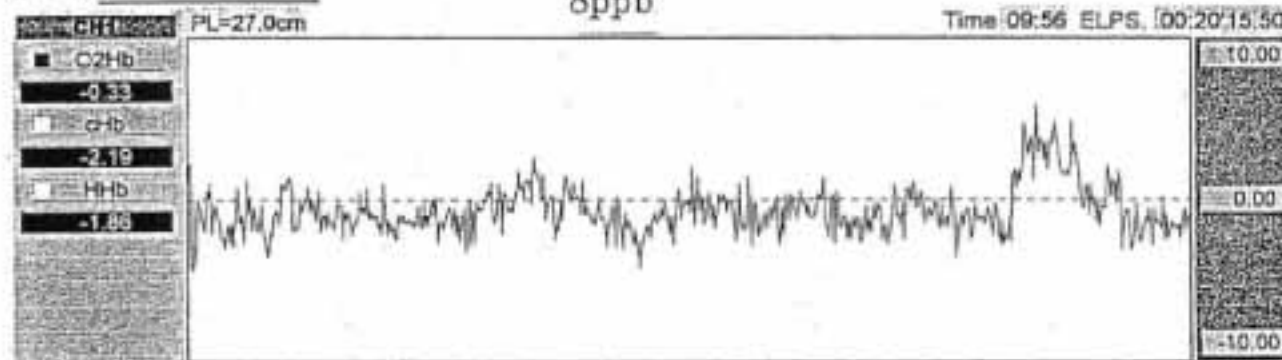
日付
 ID No.
 患者名 症例 14
 年齢
 性別
 測定部位
 コード1
 コード2
 コード3
 コメント1 プラセボ
 コメント2
 コメント3

プラセボ



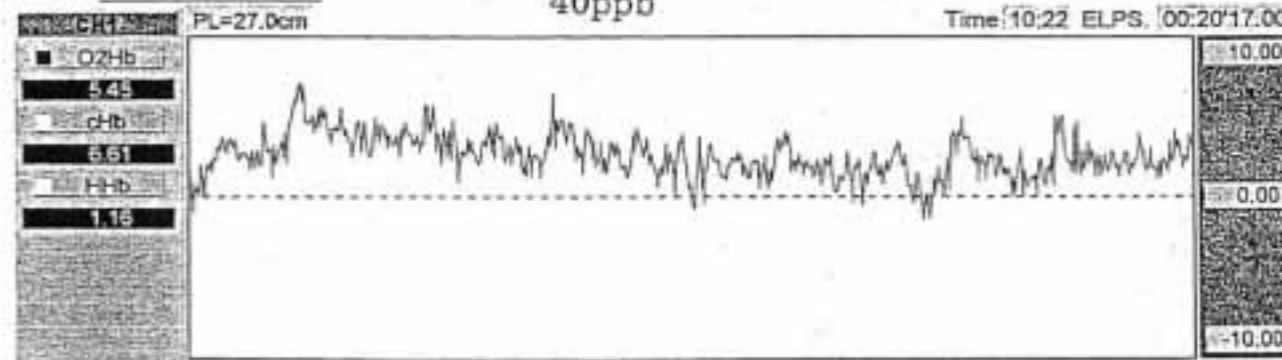
コード3
 コメント1
 コメント2
 コメント3

8ppb



コード3
 コメント1 8ppb
 コメント2
 コメント3

40ppb

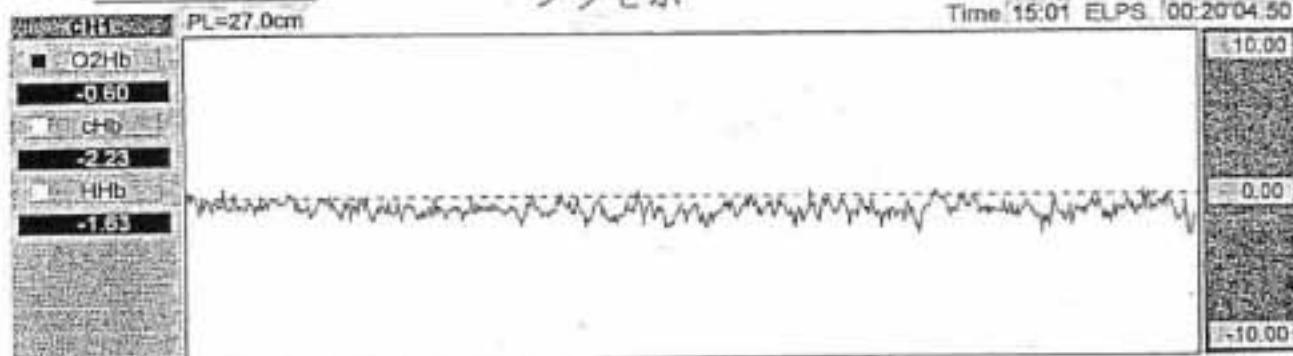


日付
ID No.
患者名 症例 15

年齢
性別
測定部位
コード1
コード2
コード3
コメント1 プラセボ
コメント2
コメント3

プラセボ

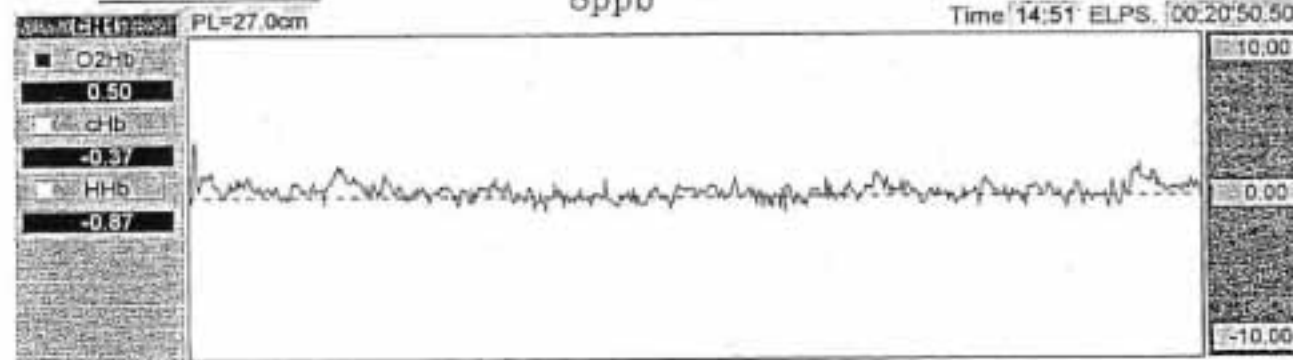
Time 15:01 ELPS. 00:20'04.50



コード3
コメント1
コメント2
コメント3

8ppb

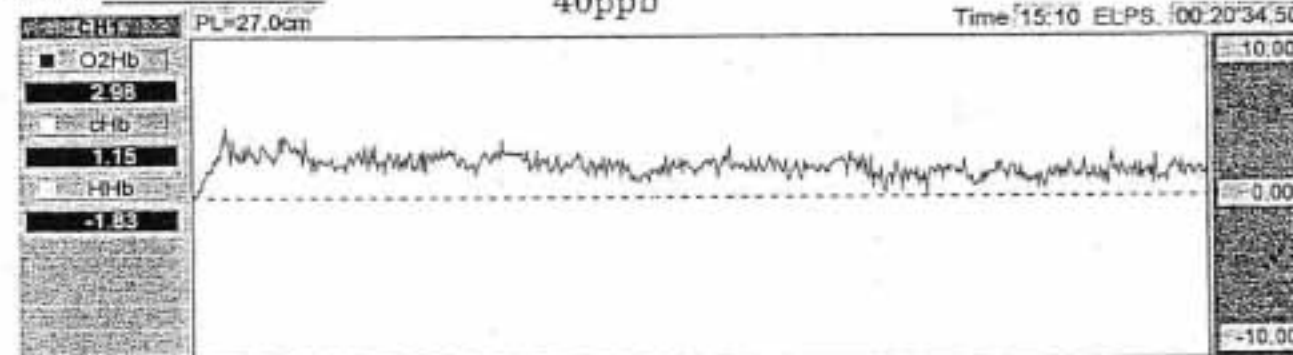
Time 14:51 ELPS. 00:20'50.50



コード3
コメント1 8ppb
コメント2
コメント3

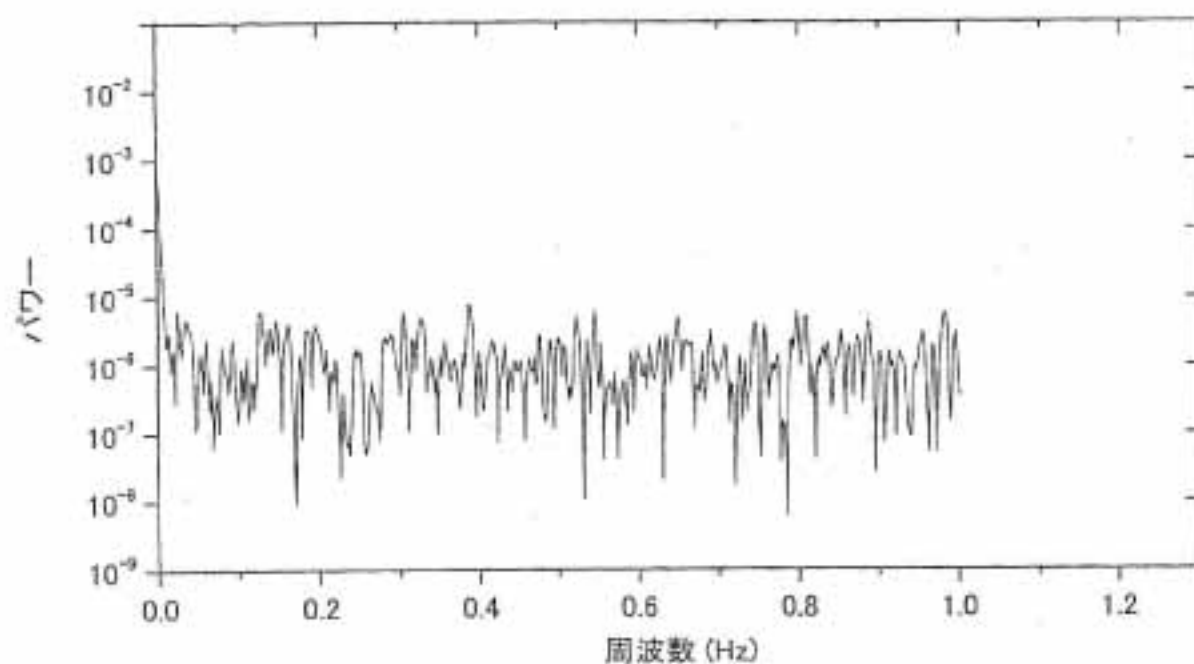
40ppb

Time 15:10 ELPS. 00:20'34.50

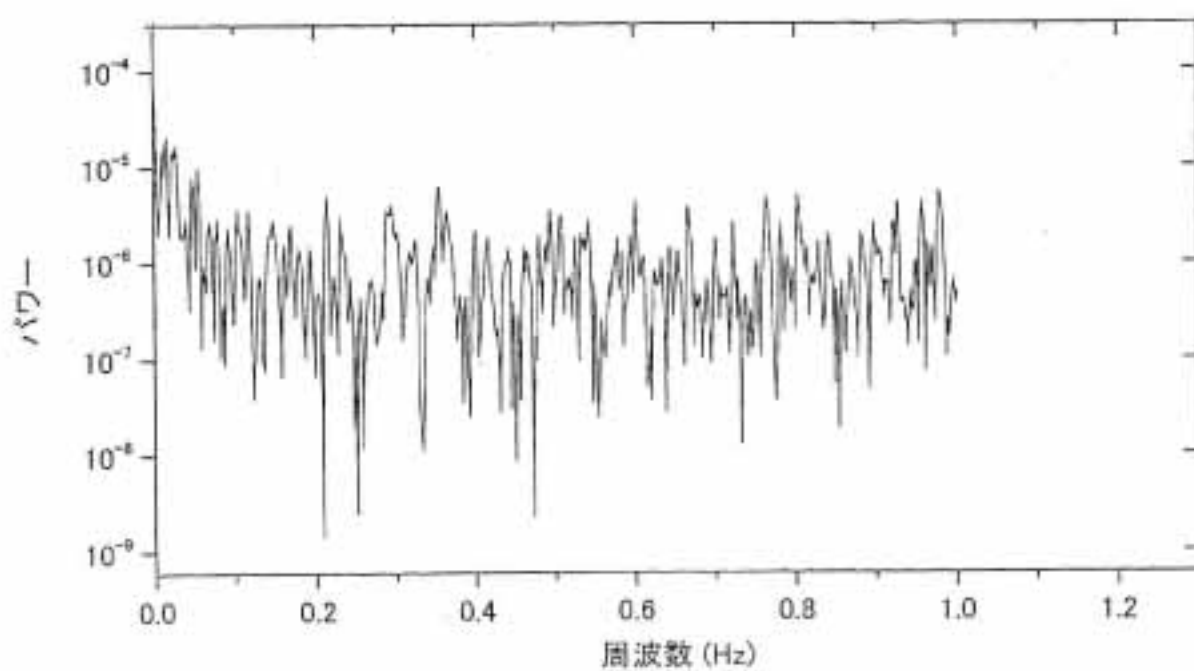


NIRO フーリエ解析

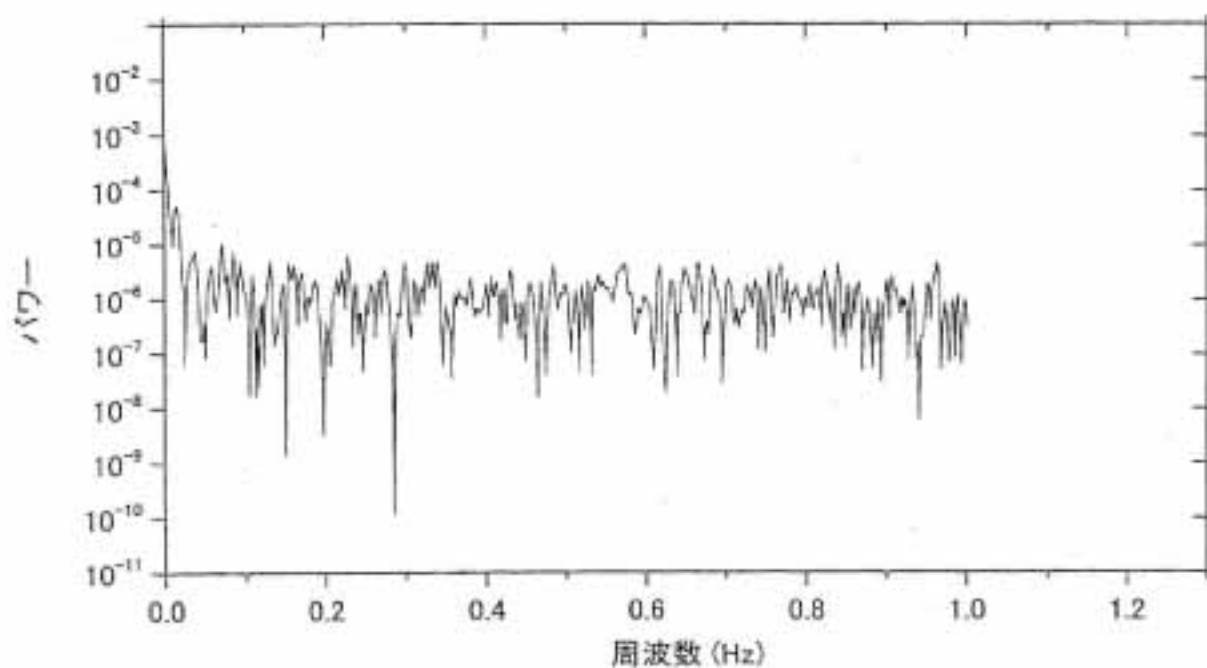
症例1 プラセボ 負荷前(頭)



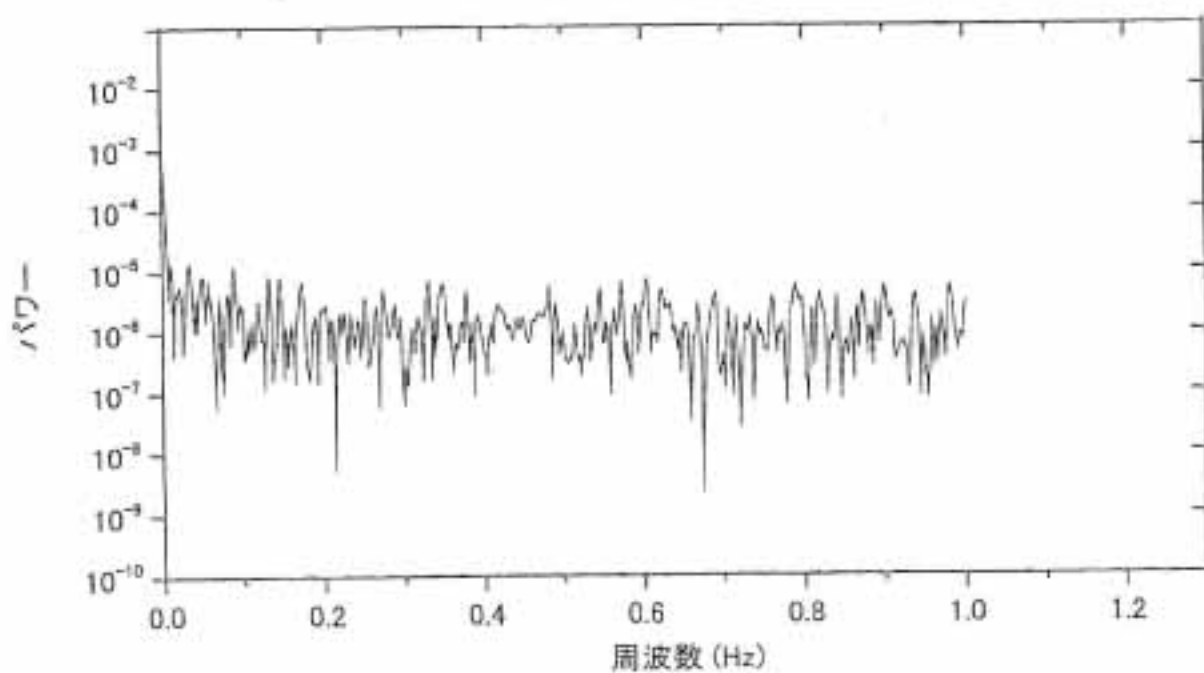
症例1 プラセボ 負荷中-前半(頭)



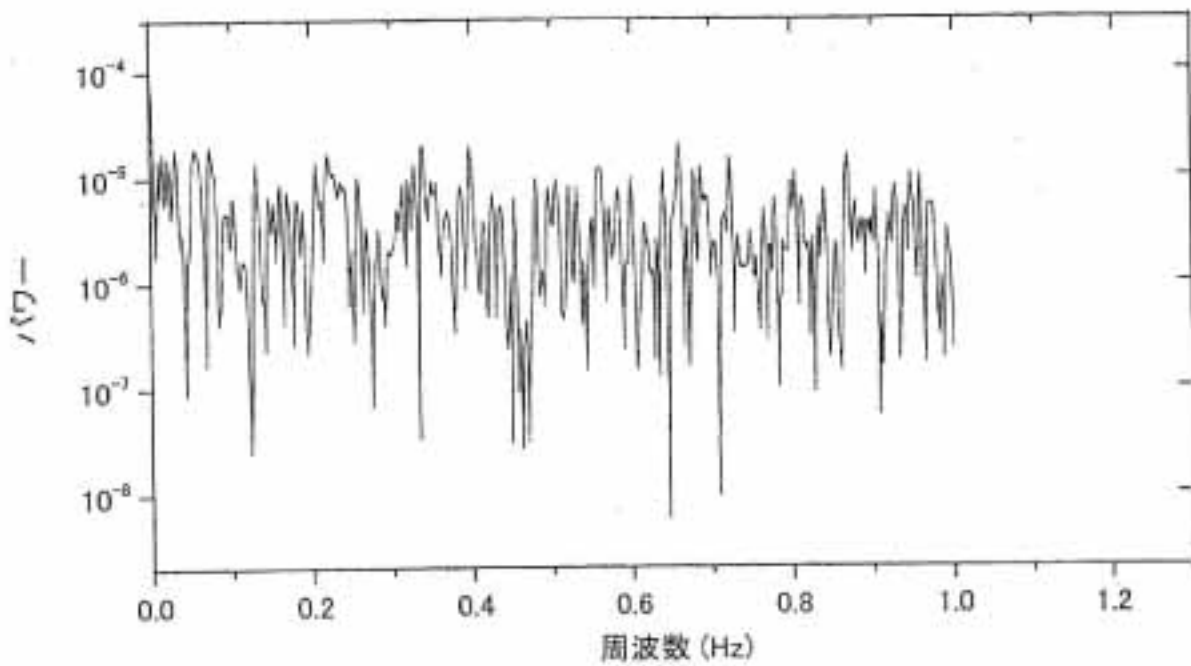
症例1 プラセボ 負荷中-後半(頭)



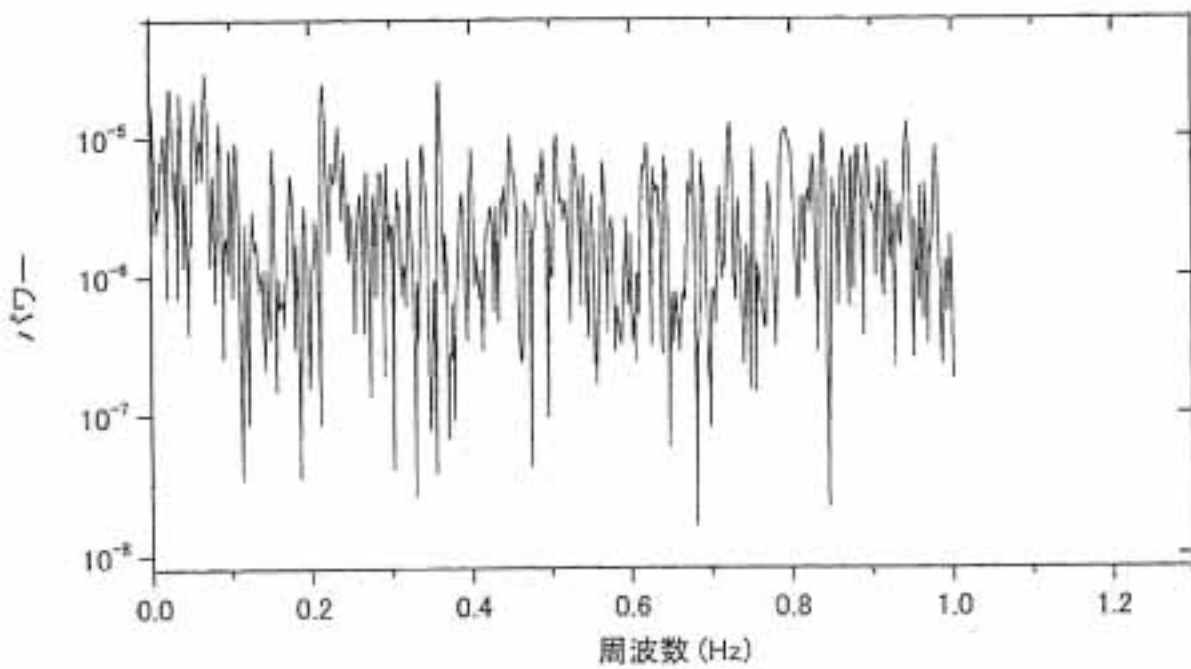
症例1 プラセボ 中止後(頭)



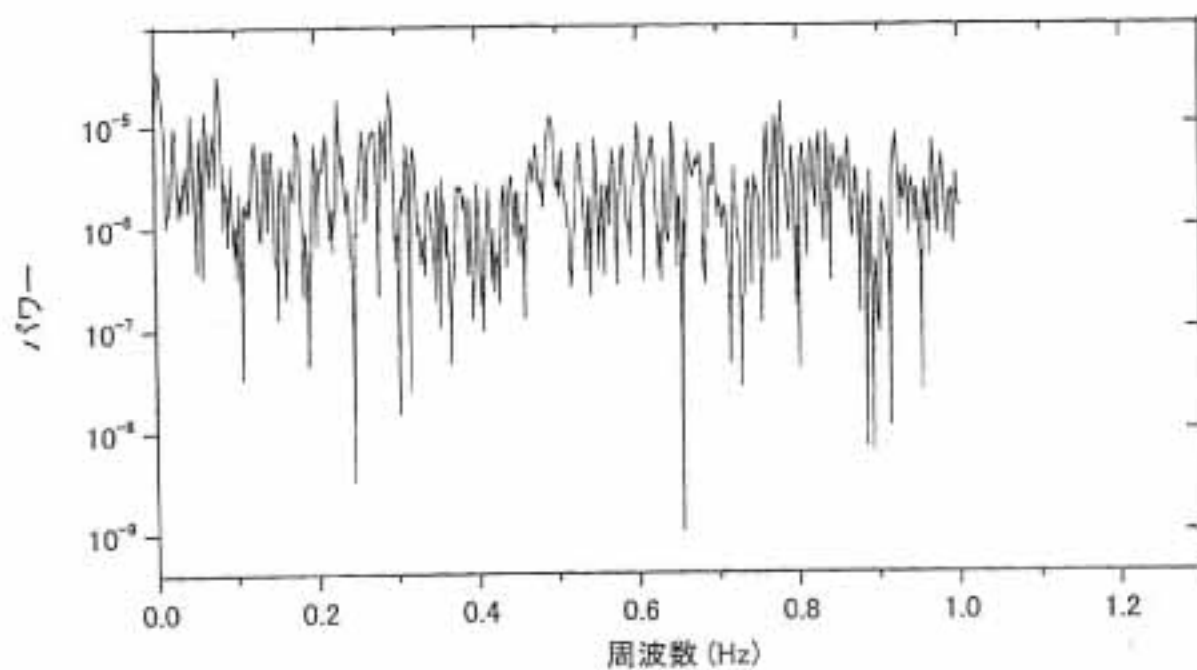
症例1 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



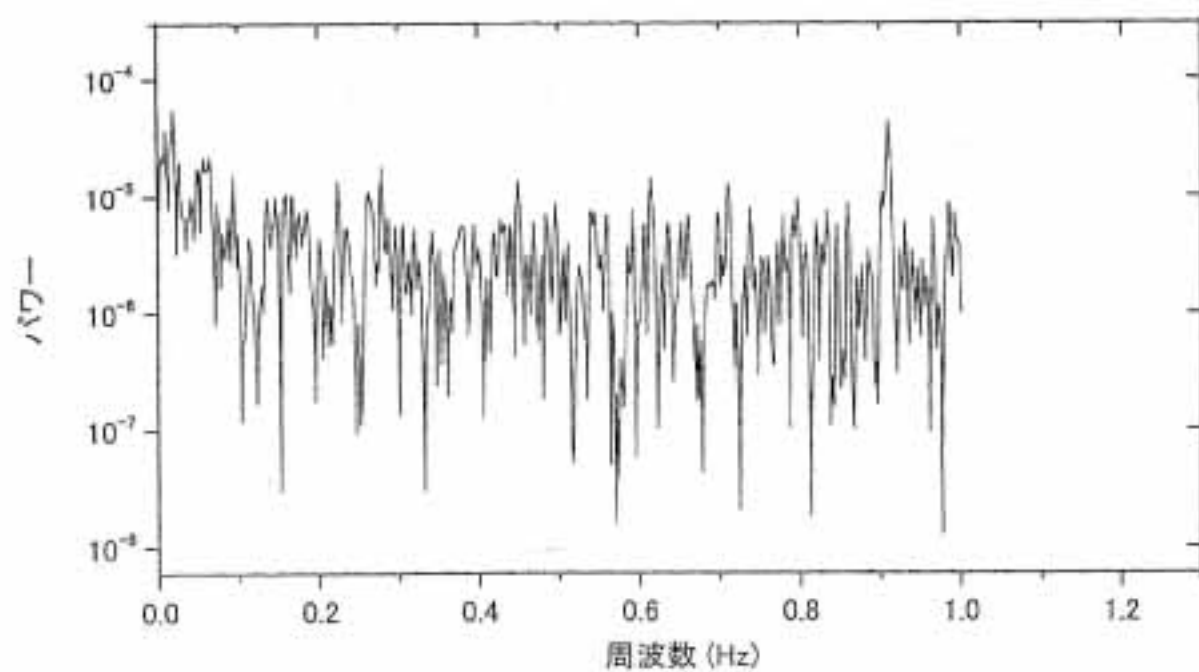
症例1 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



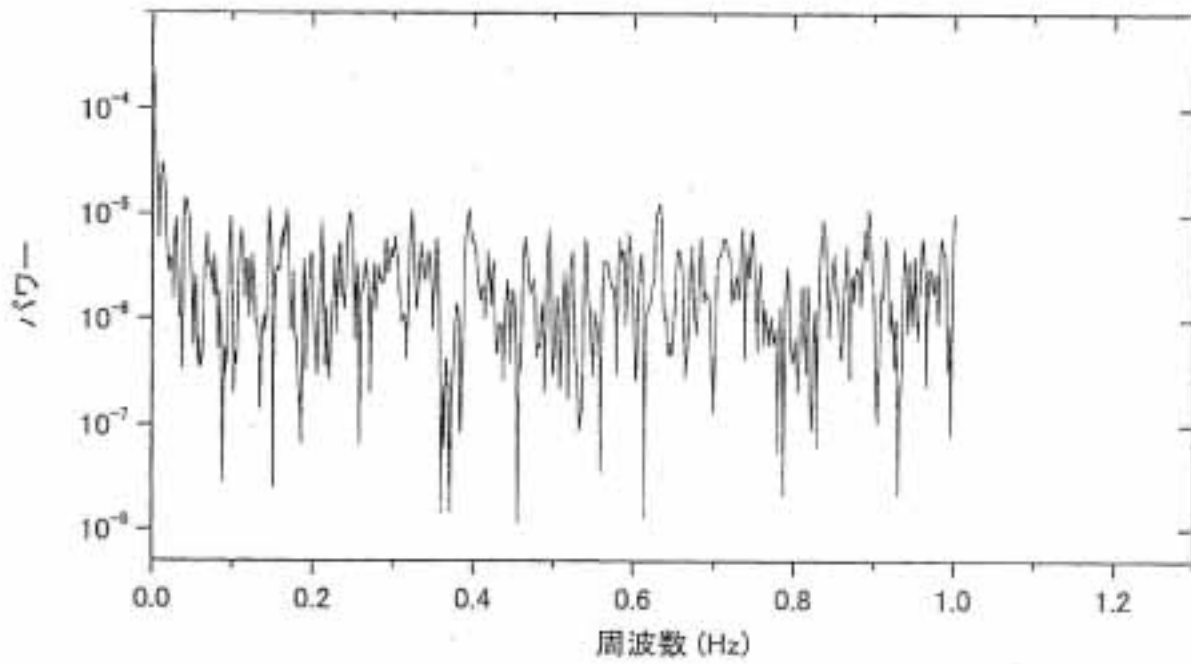
症例1 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



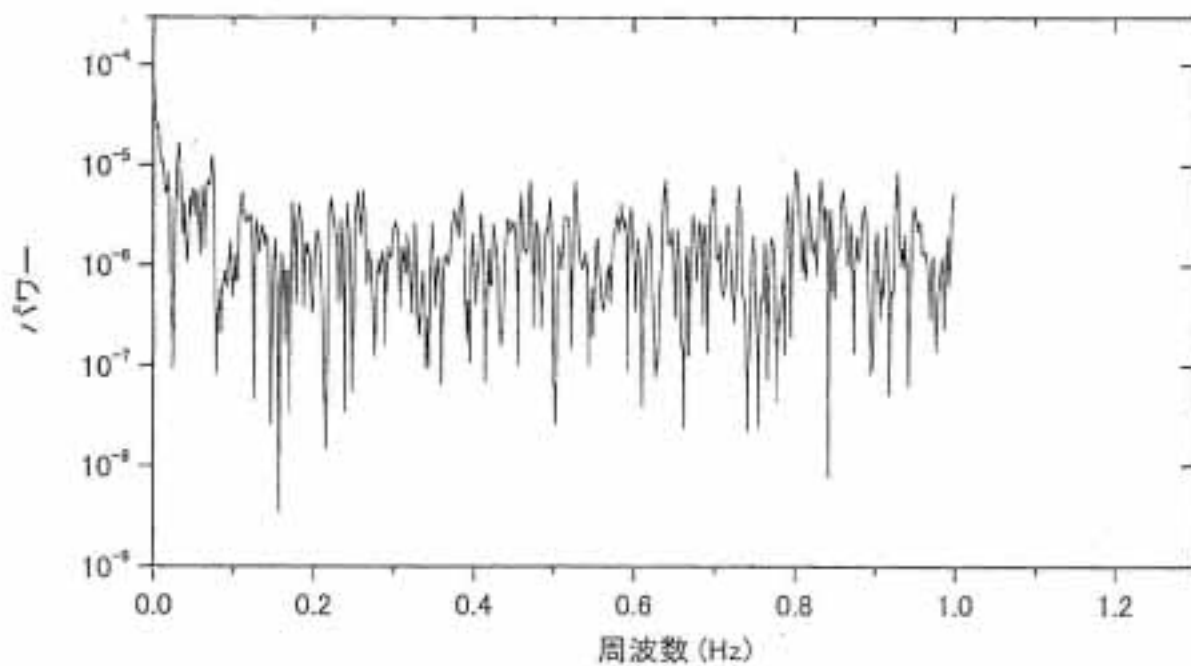
症例1 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



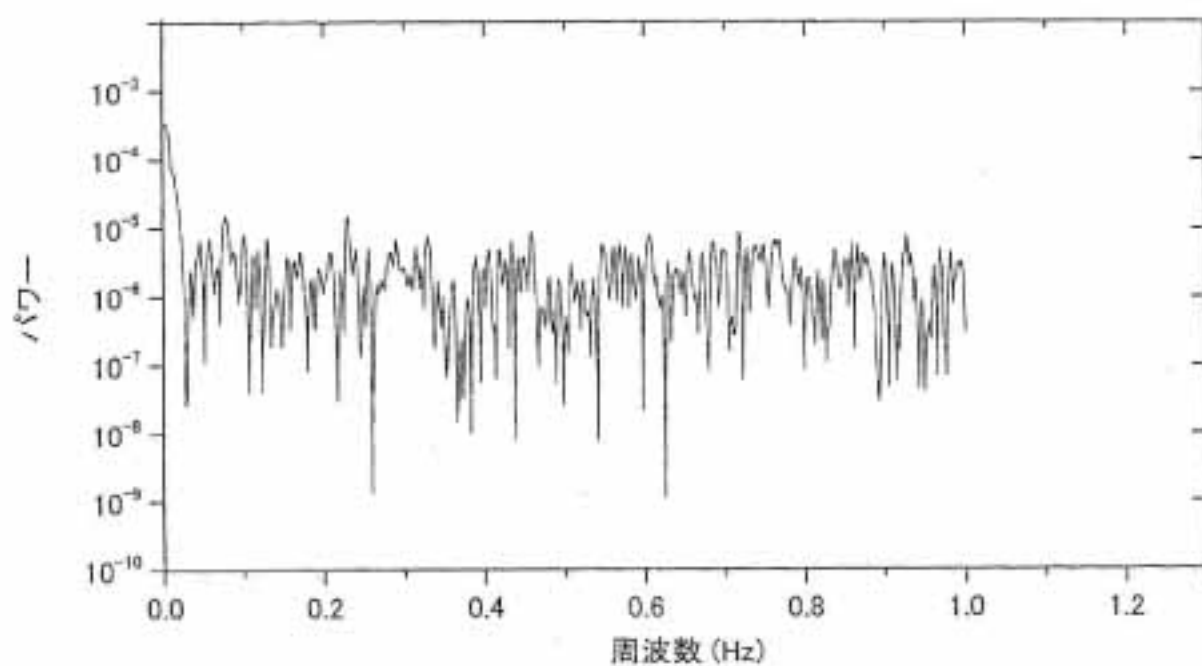
症例1 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前 (頭)



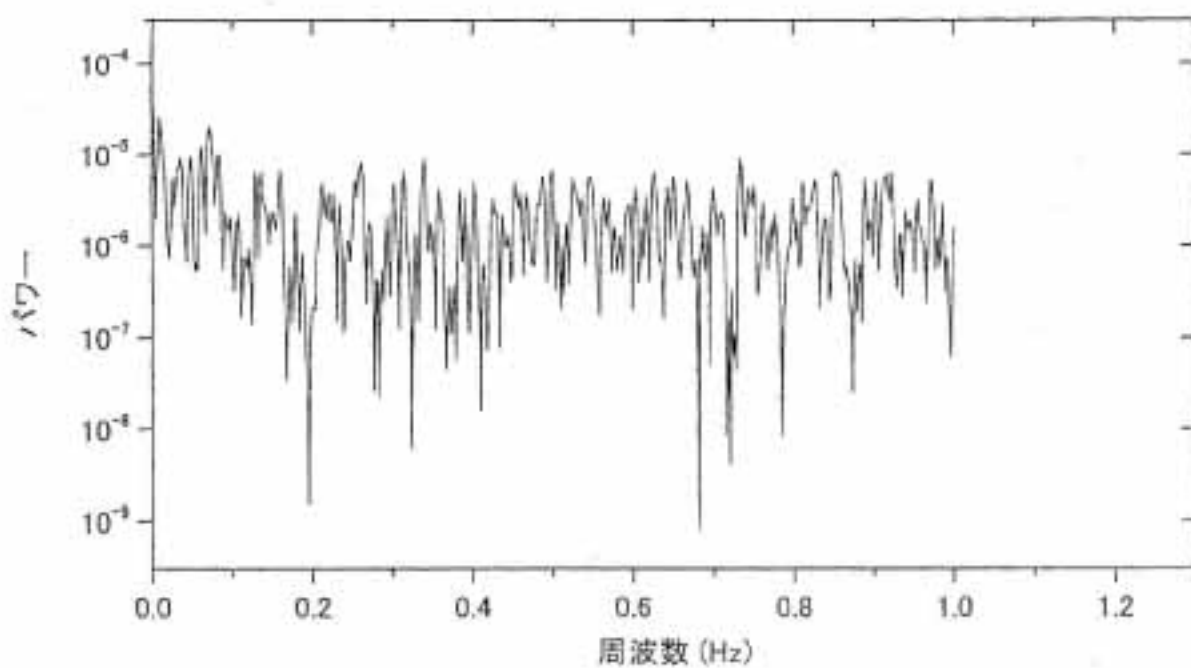
症例1 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半 (頭)



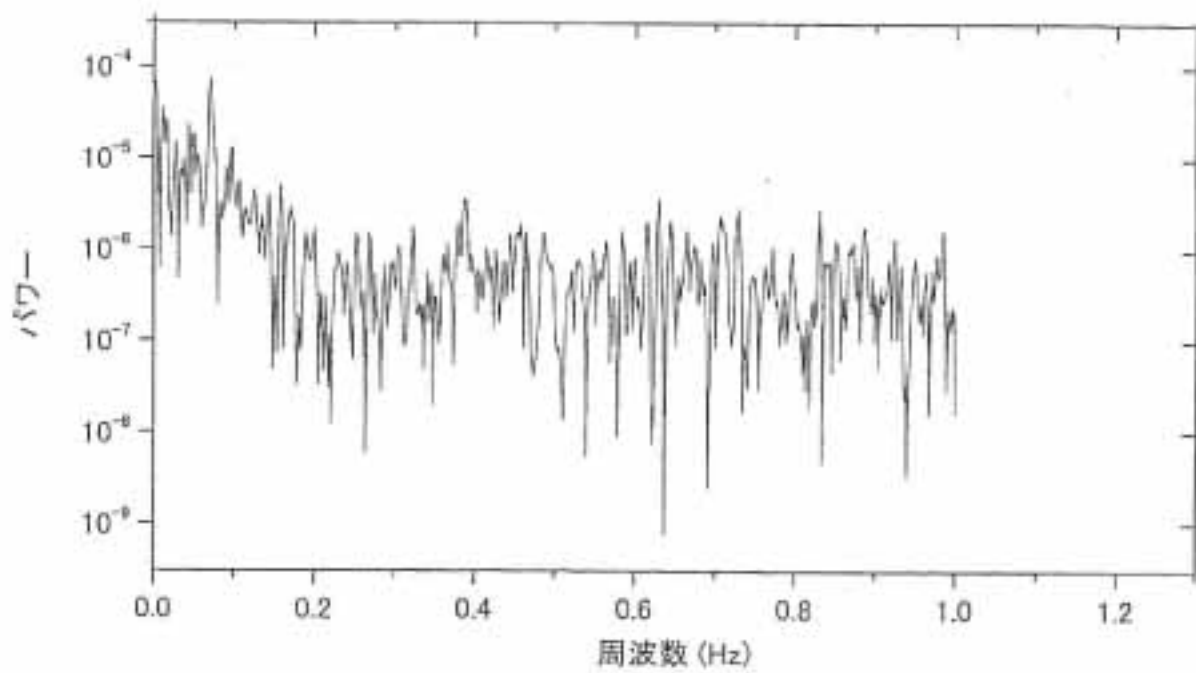
症例1 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



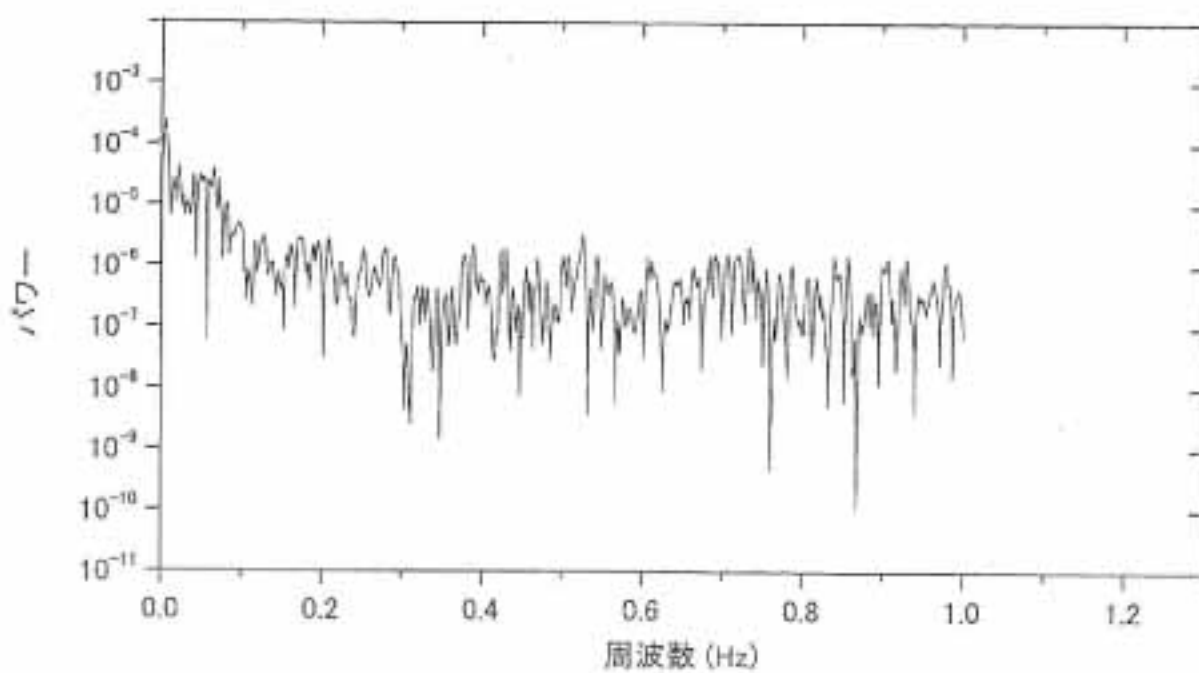
症例1 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



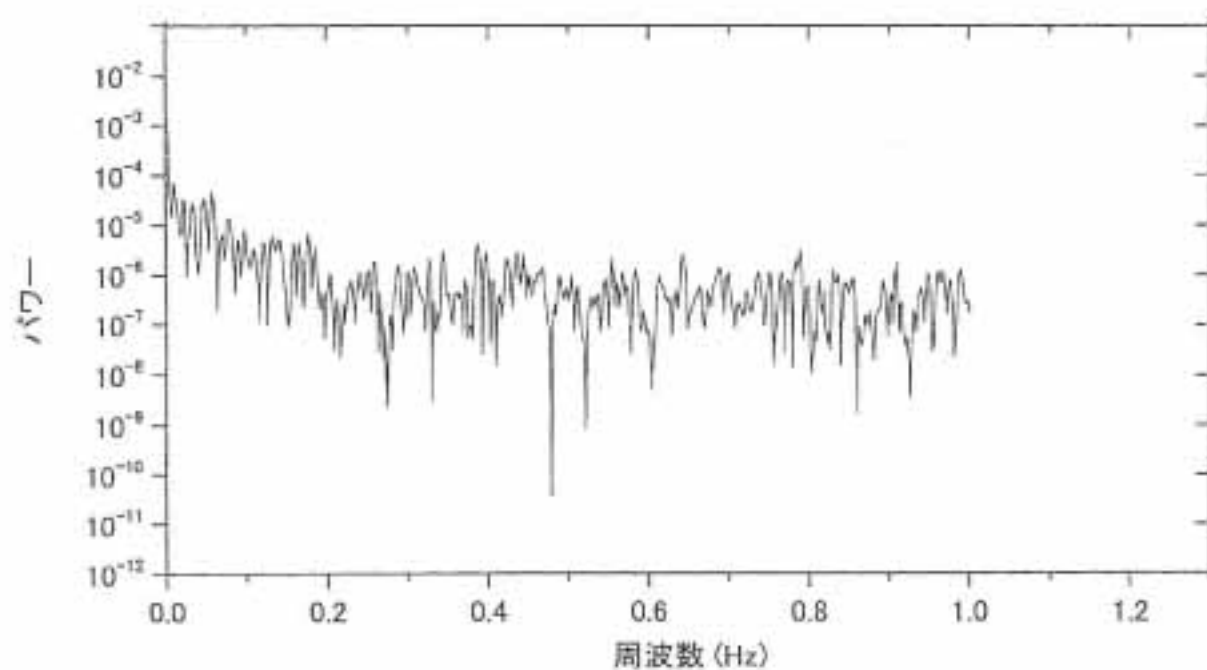
症例 2 プラセボ 負荷前 (頭)



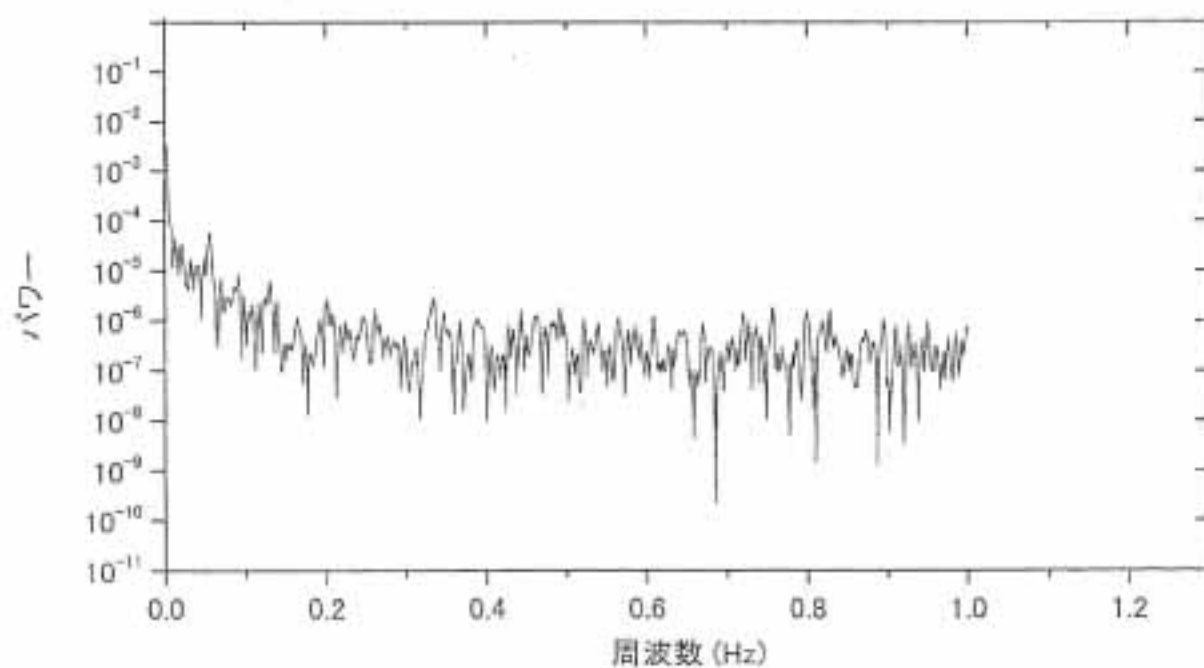
症例 2 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



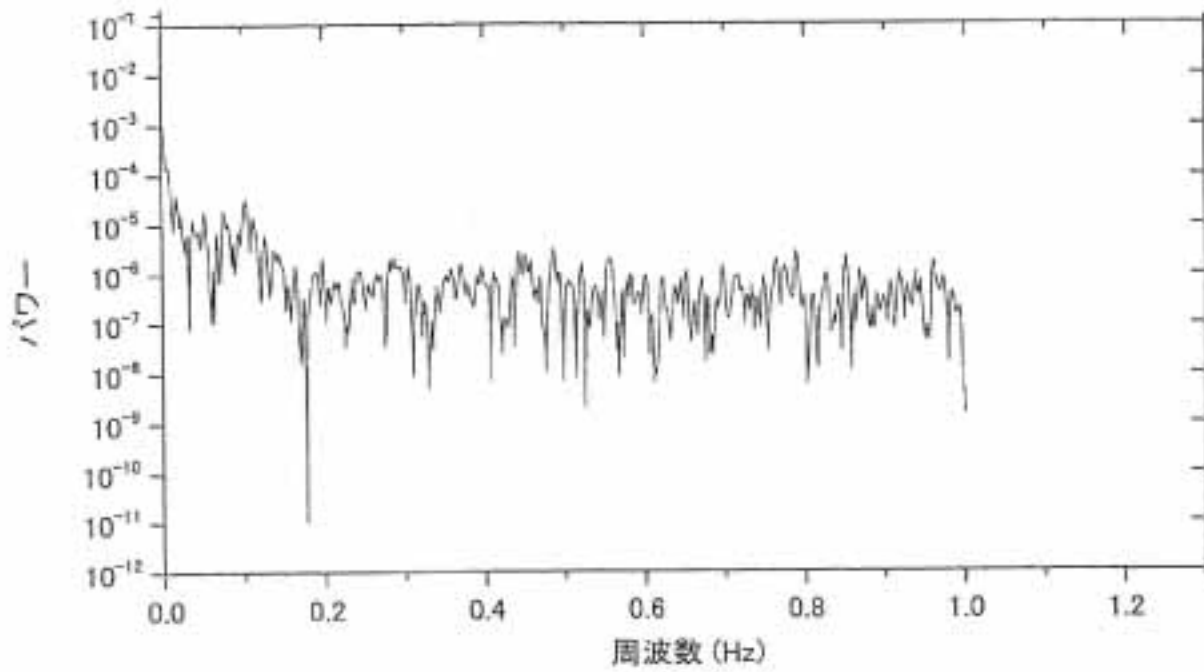
症例 2 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



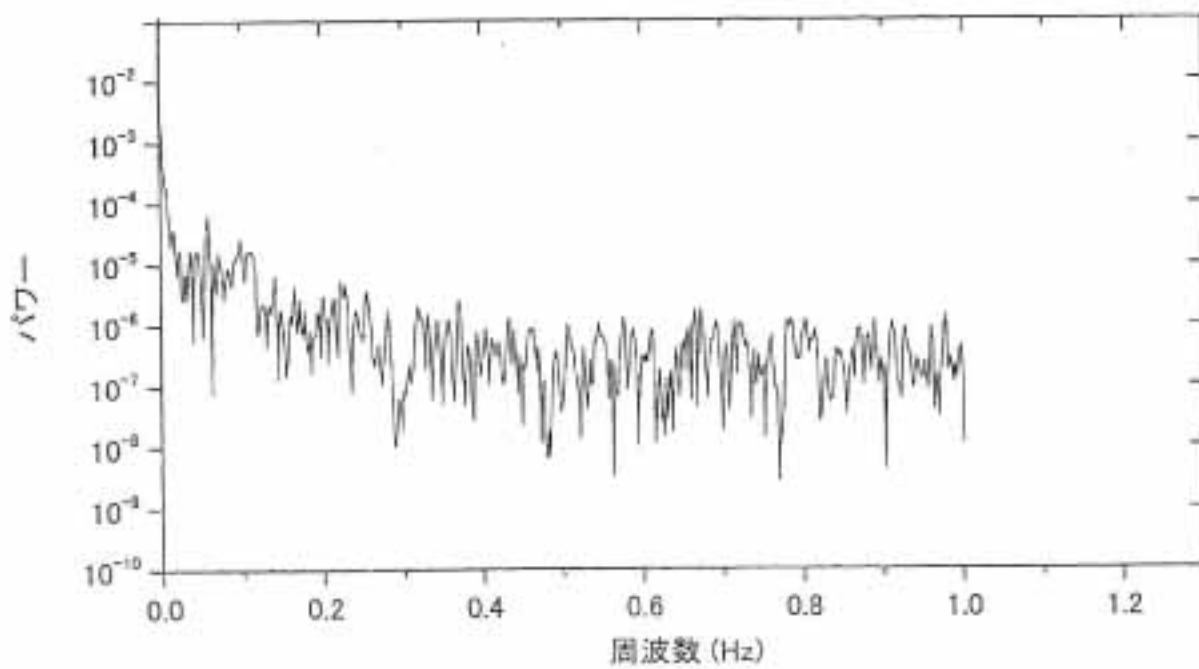
症例 2 プラセボ 中止後 (頭)



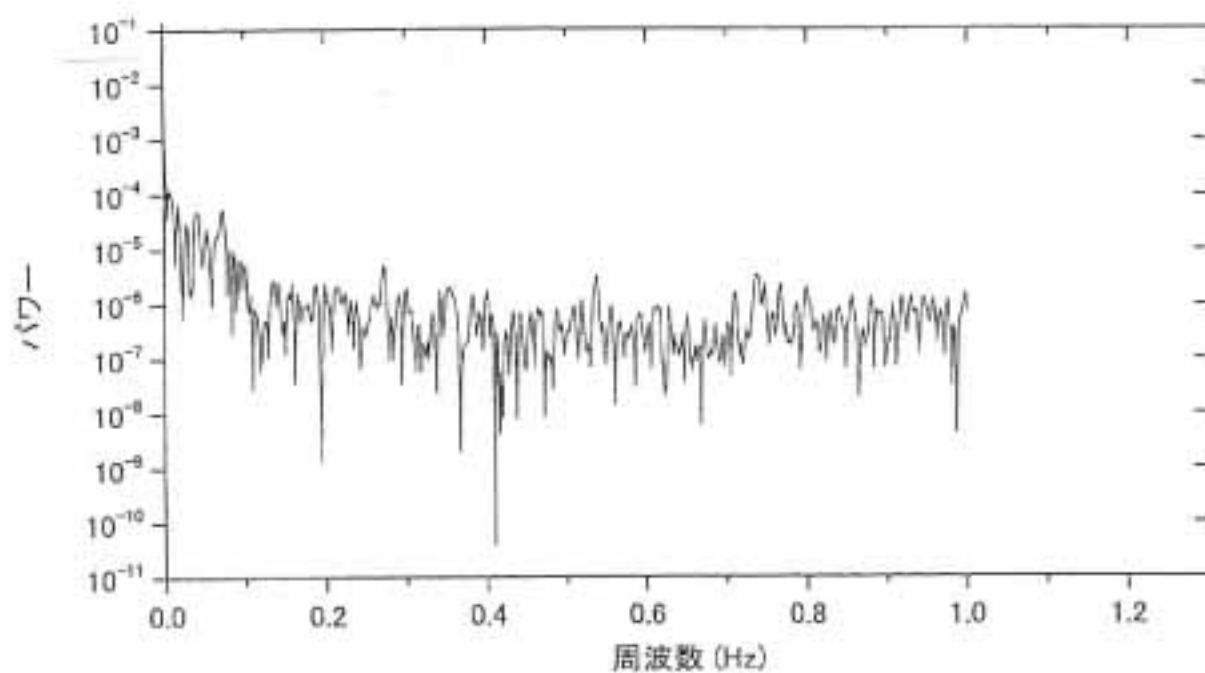
症例 2 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



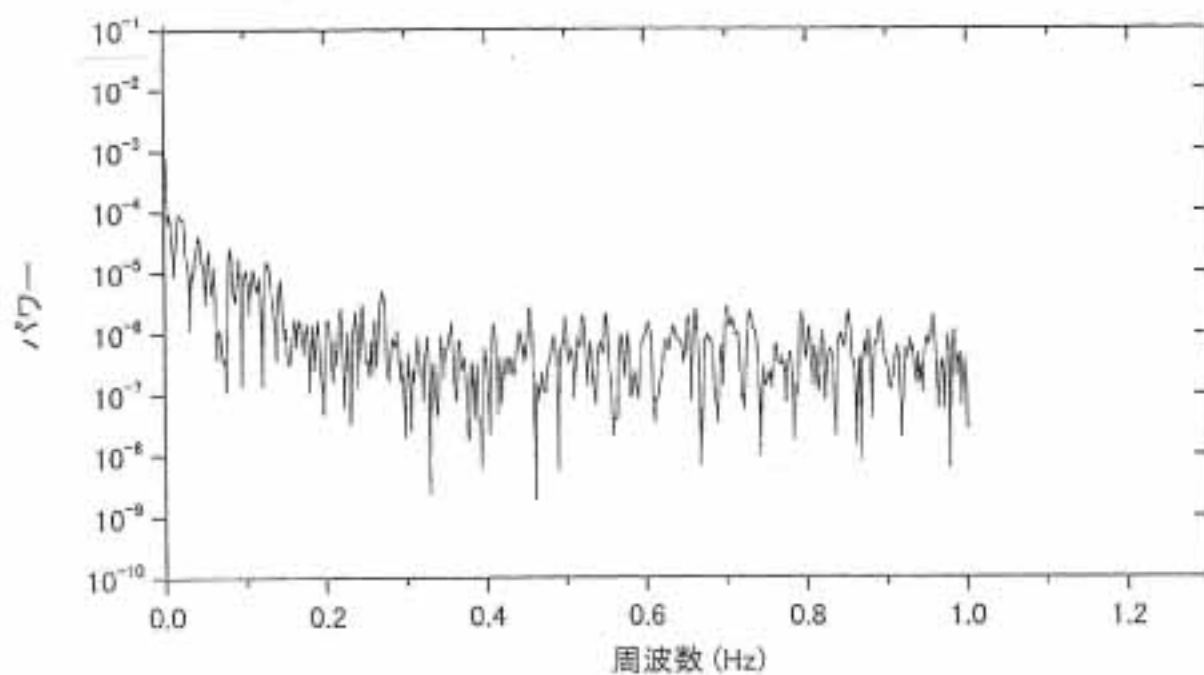
症例 2 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



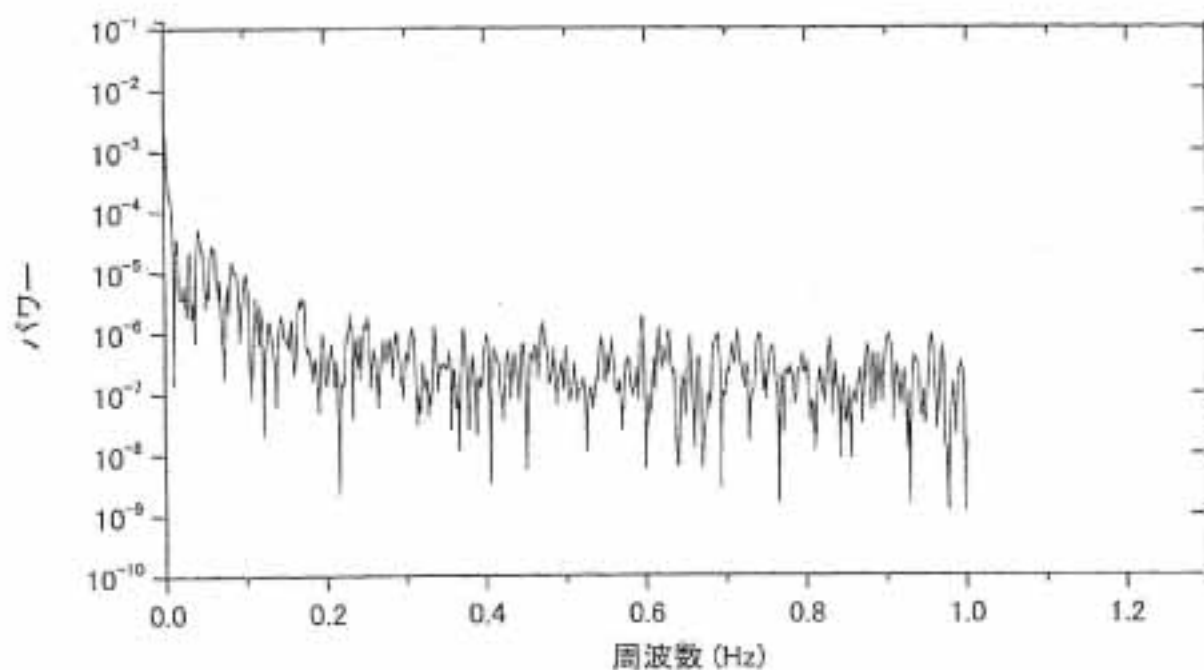
症例2 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



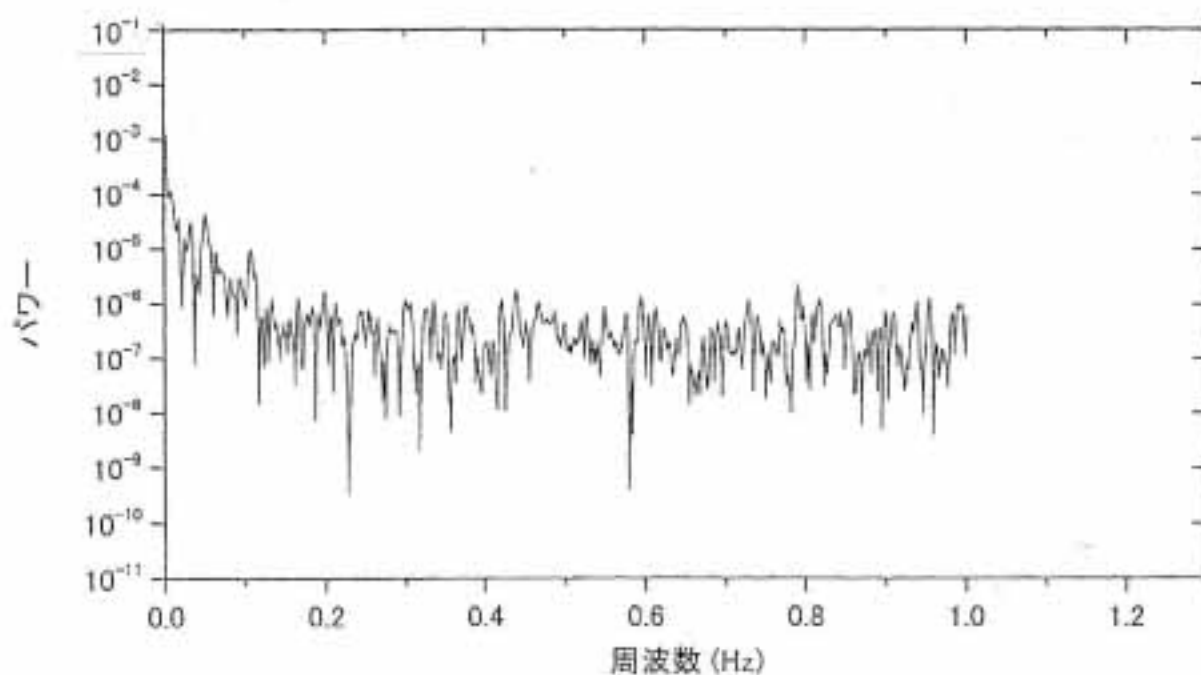
症例2 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



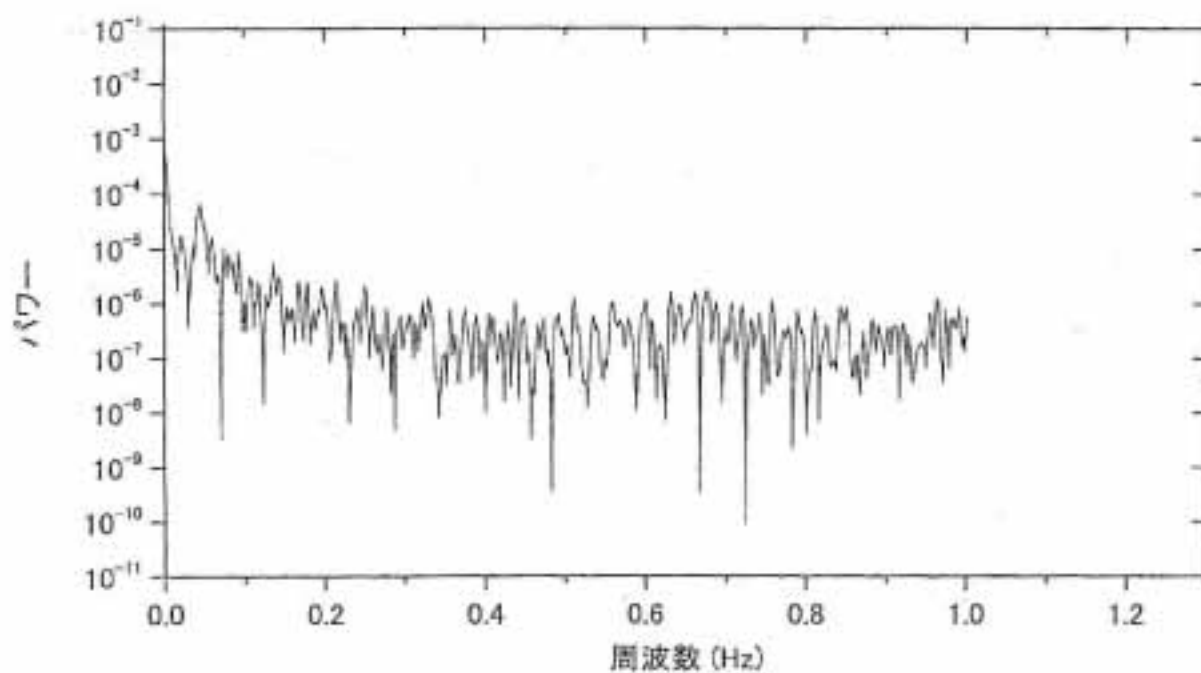
症例2 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前(頭)



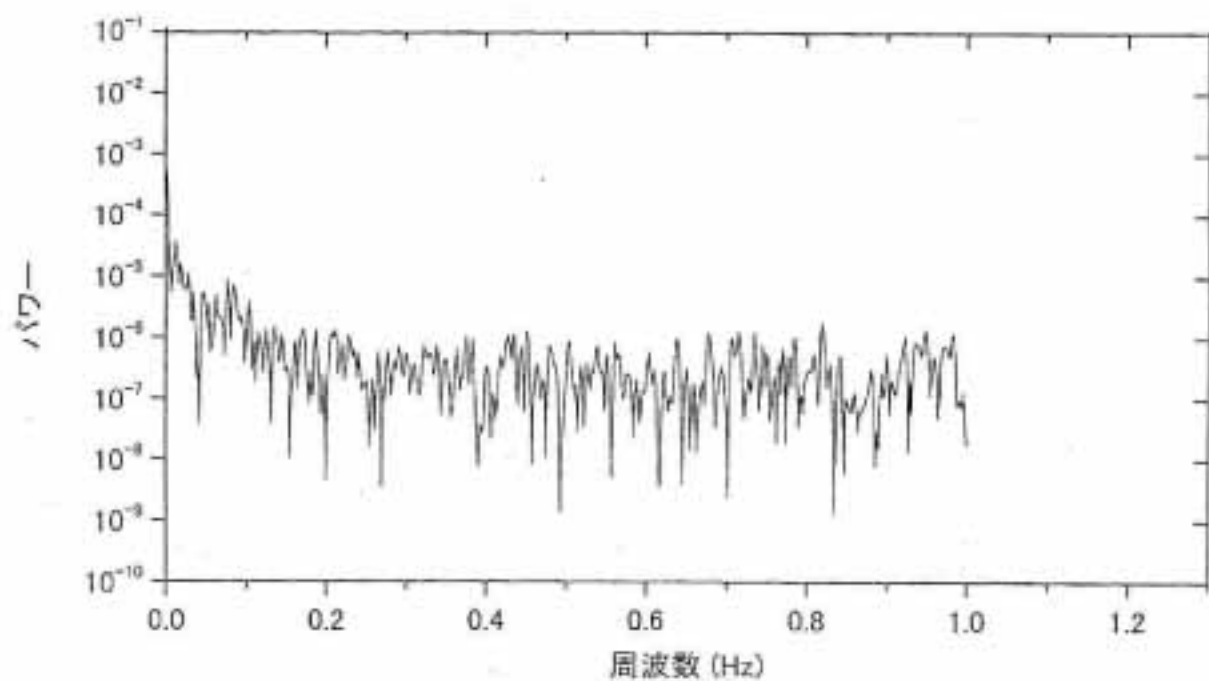
症例2 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半(頭)



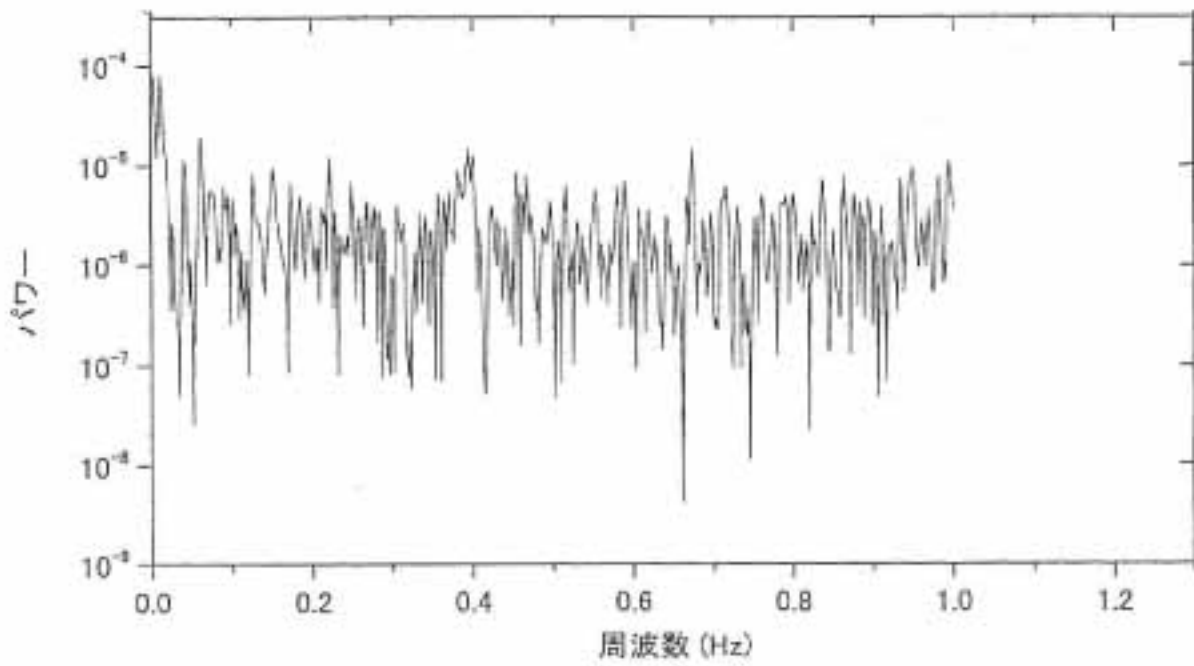
症例2 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



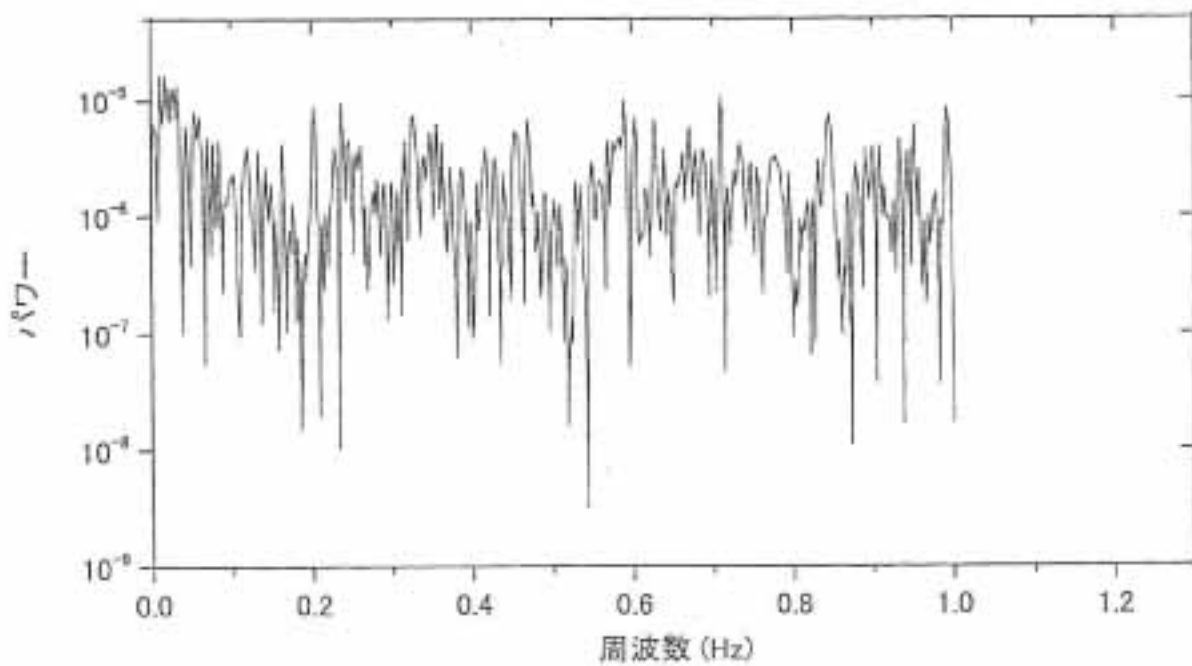
症例2 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



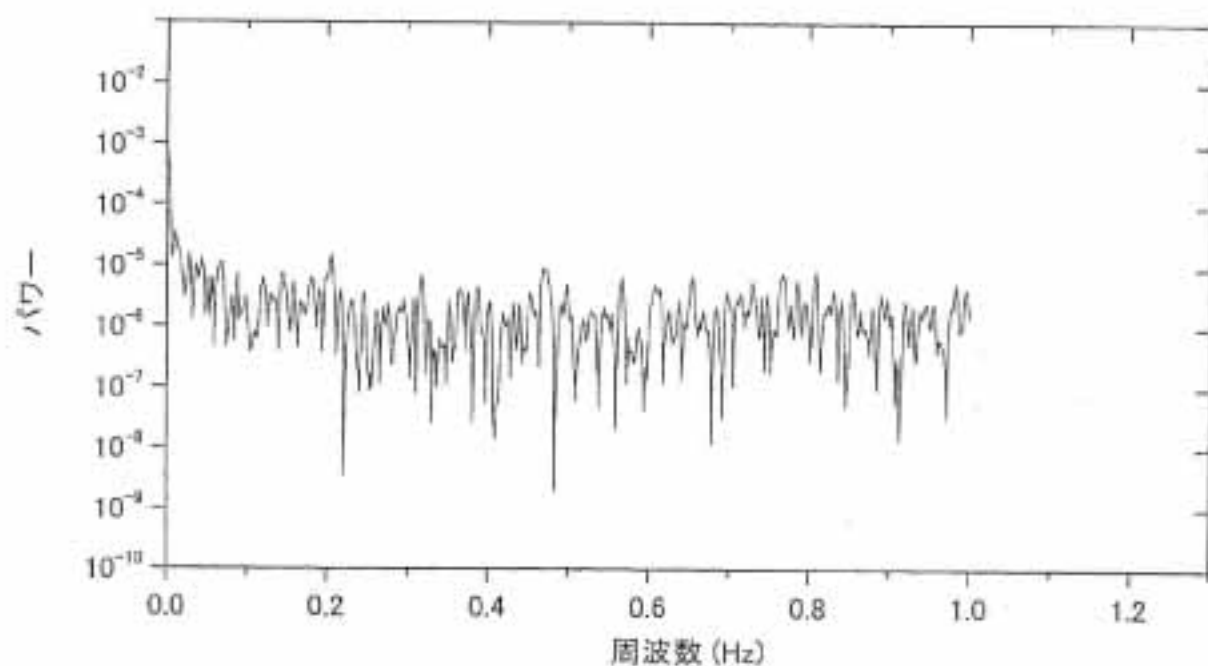
症例 3 プラセボ 負荷前 (頭)



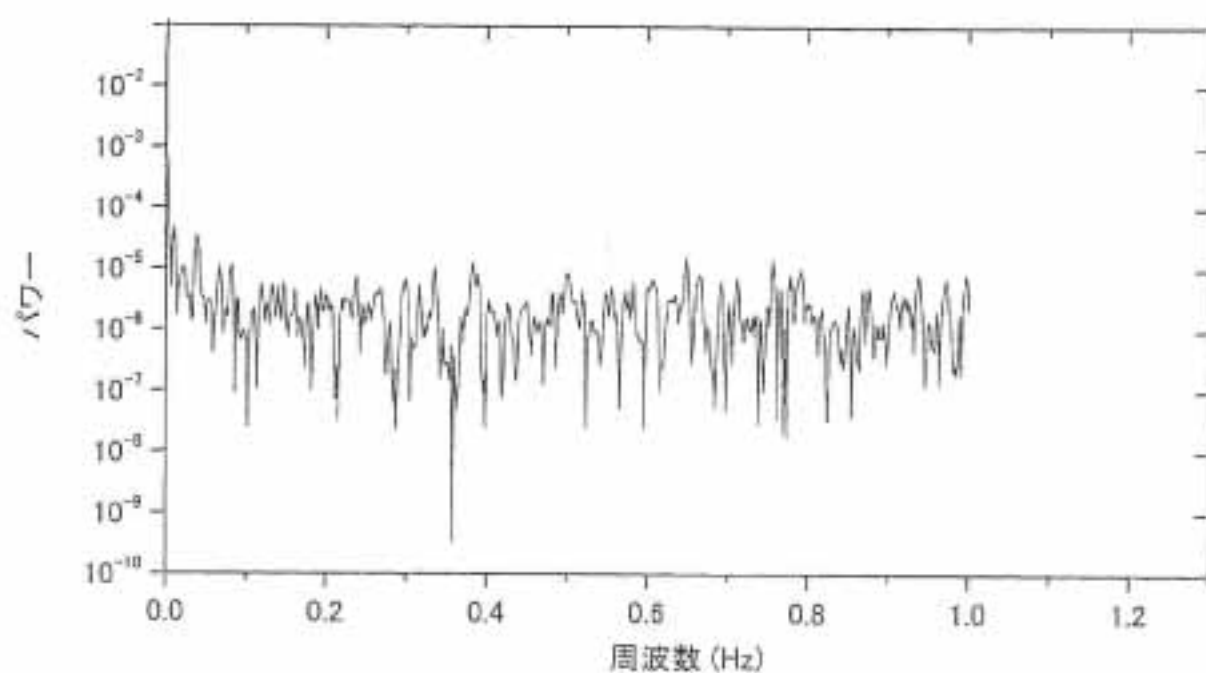
症例 3 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



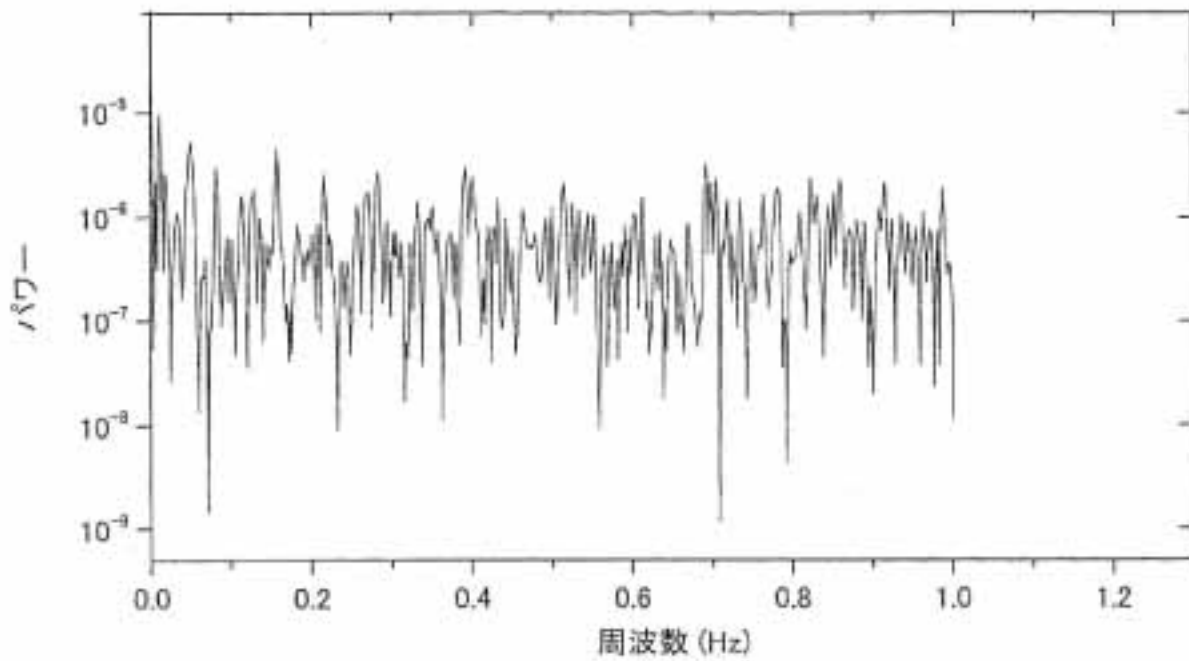
症例 3 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



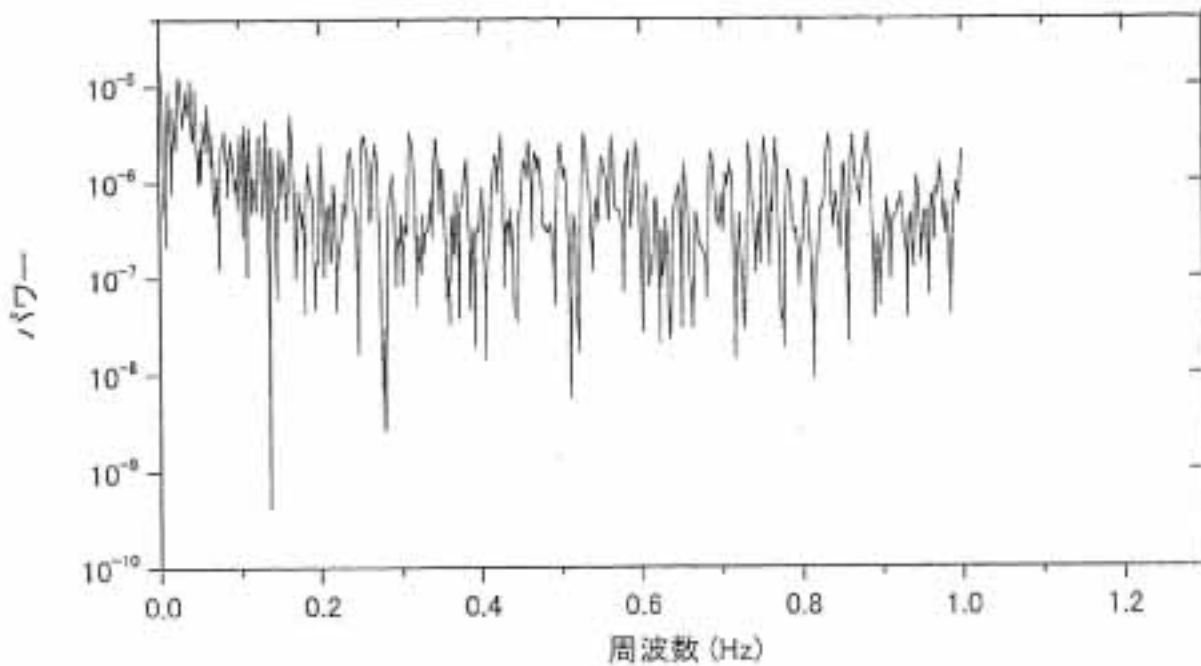
症例 3 プラセボ 中止後 (頭)



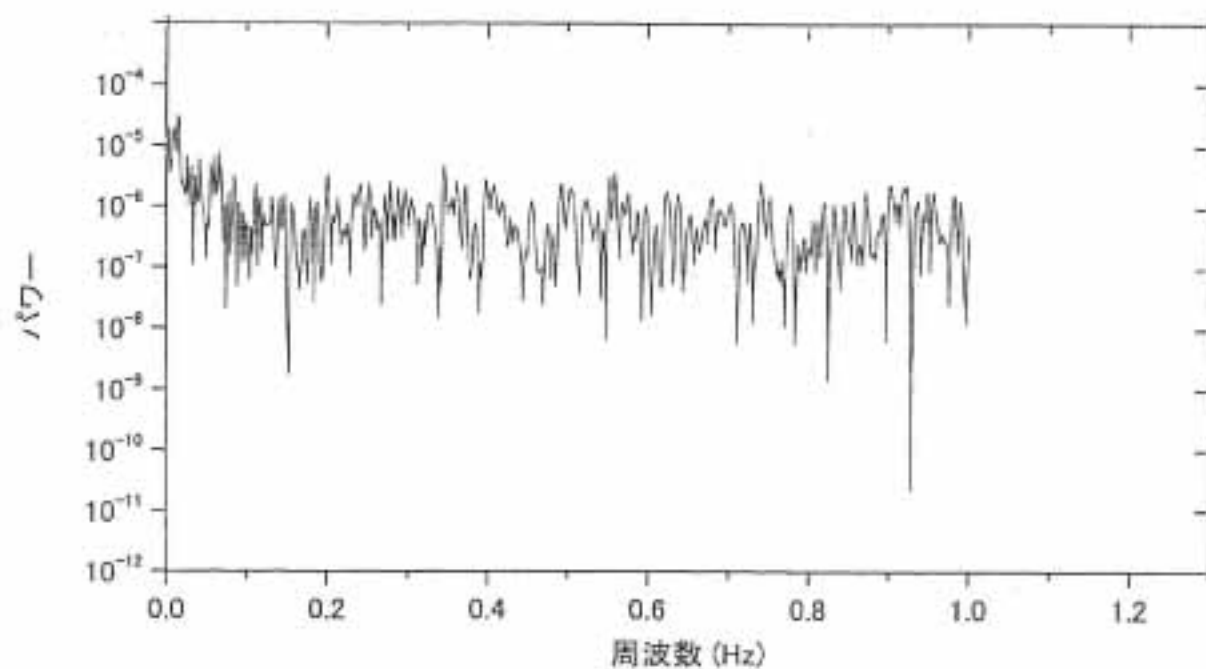
症例3 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前(頭)



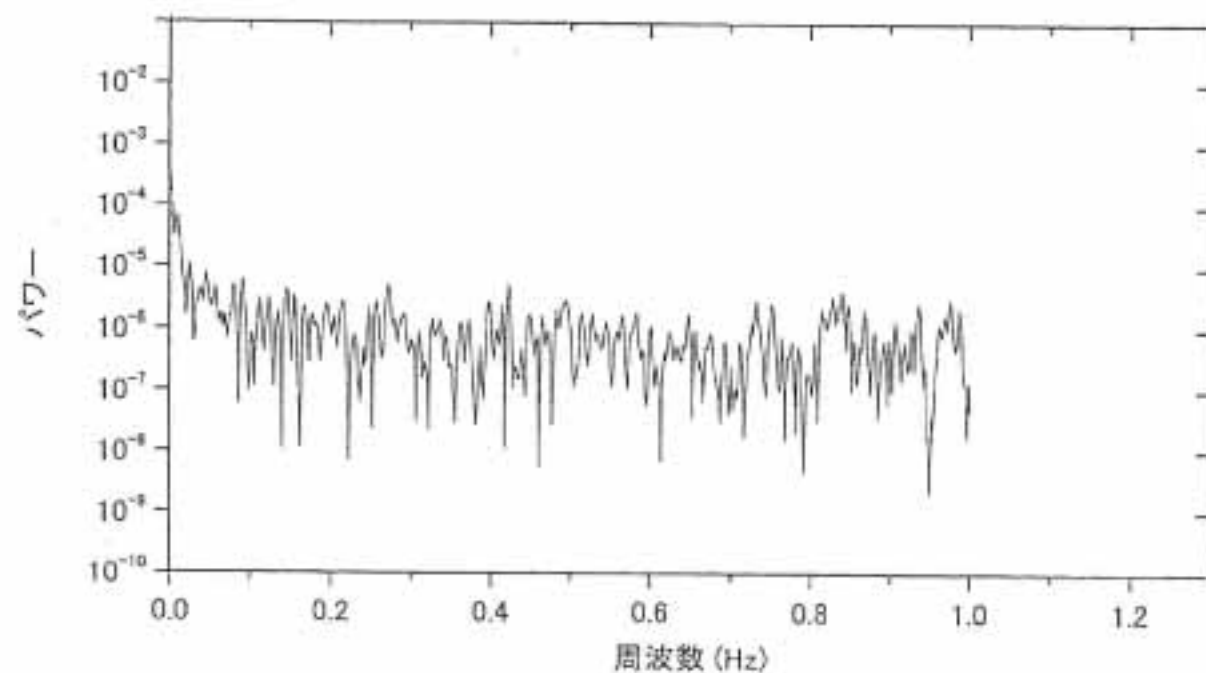
症例3 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半(頭)



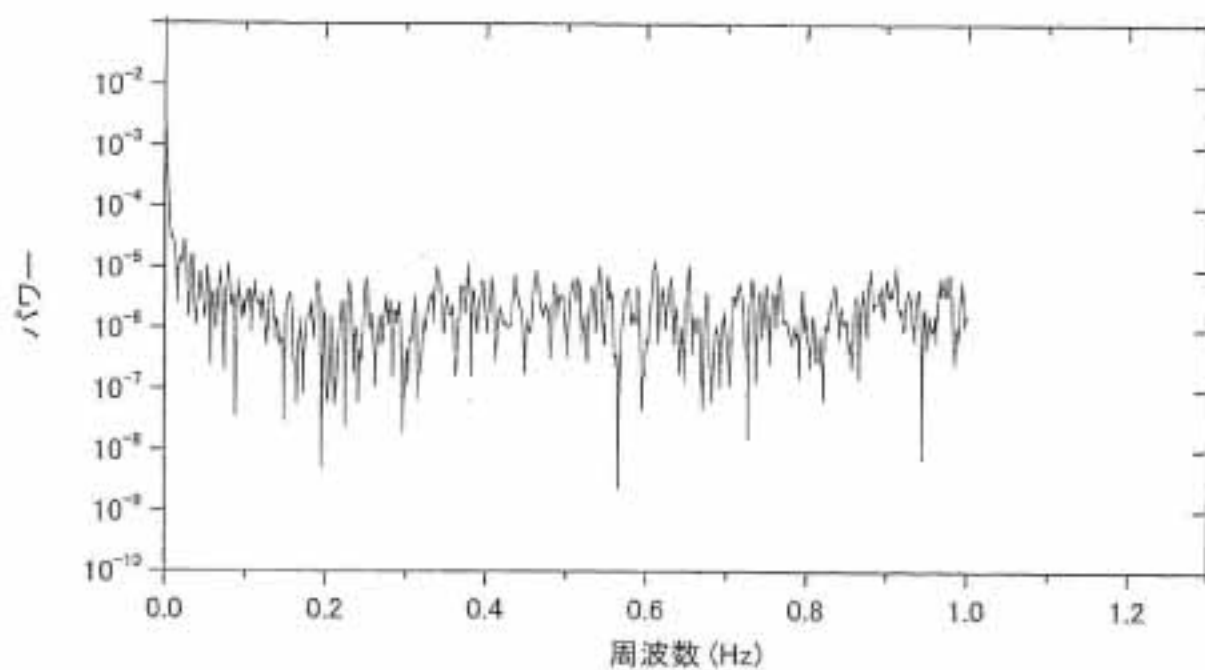
症例3 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



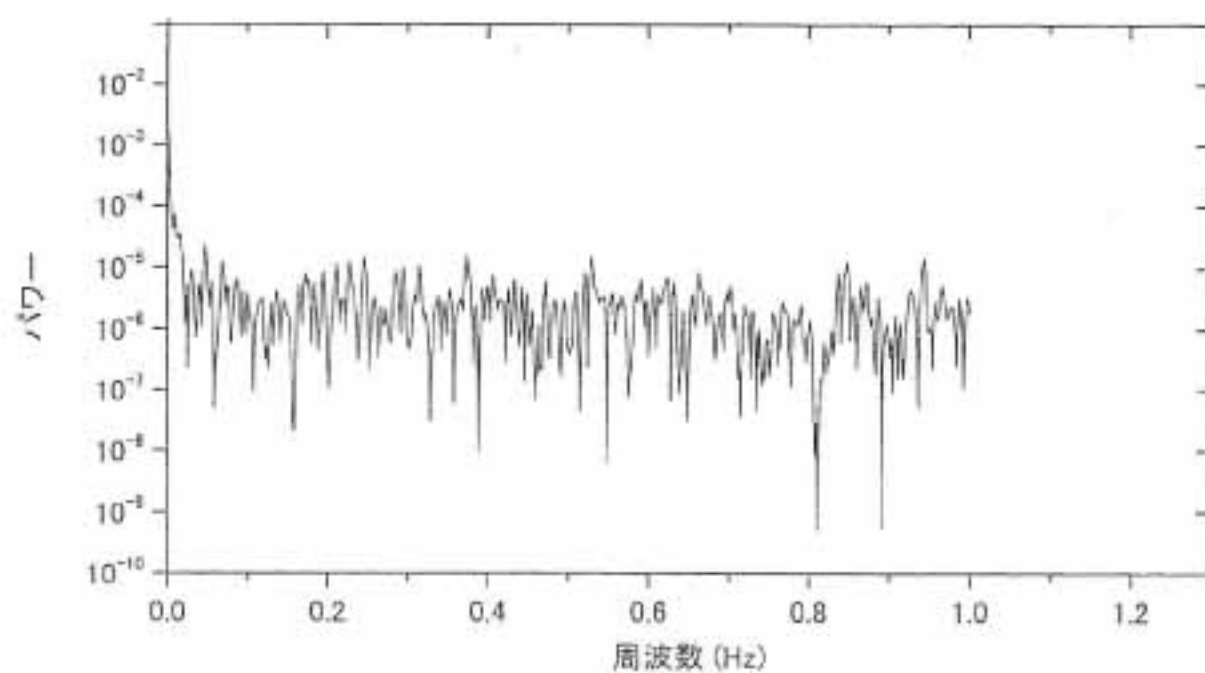
症例3 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



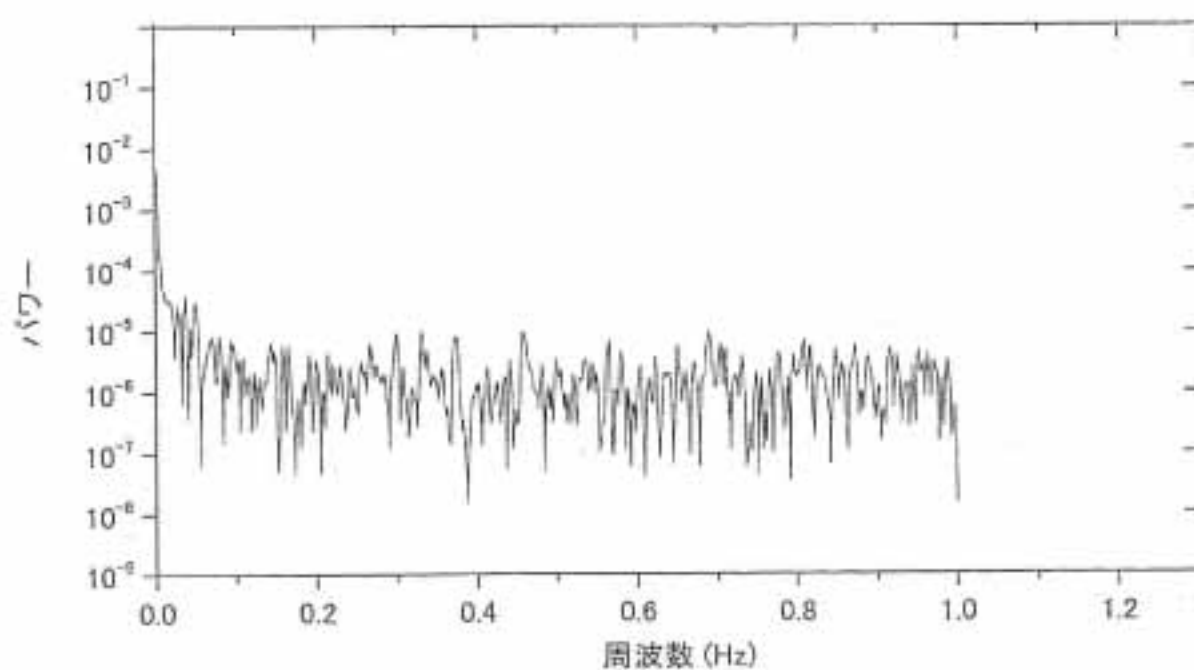
症例3 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前(頭)



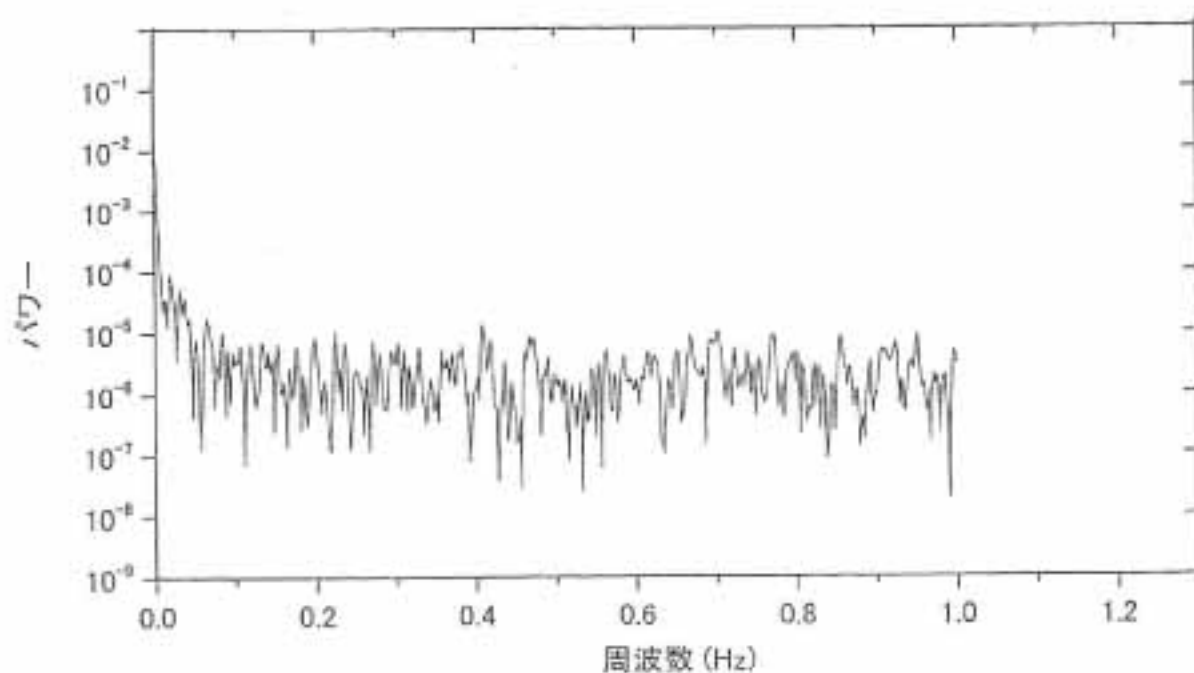
症例3 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半(頭)



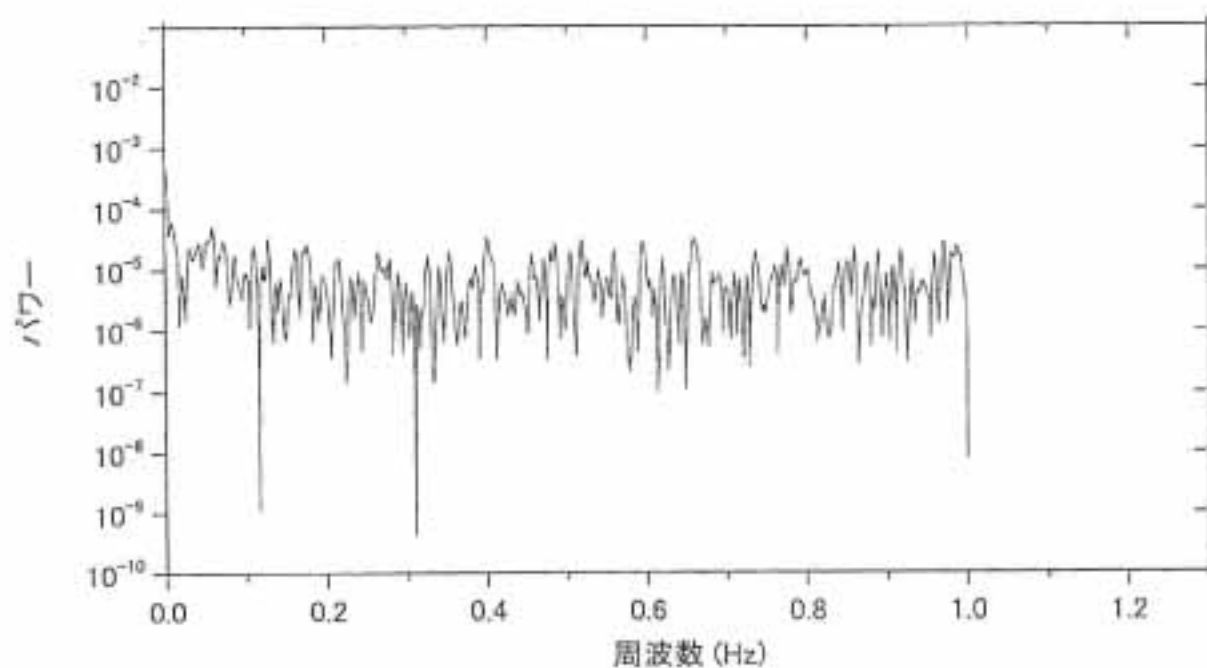
症例3 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



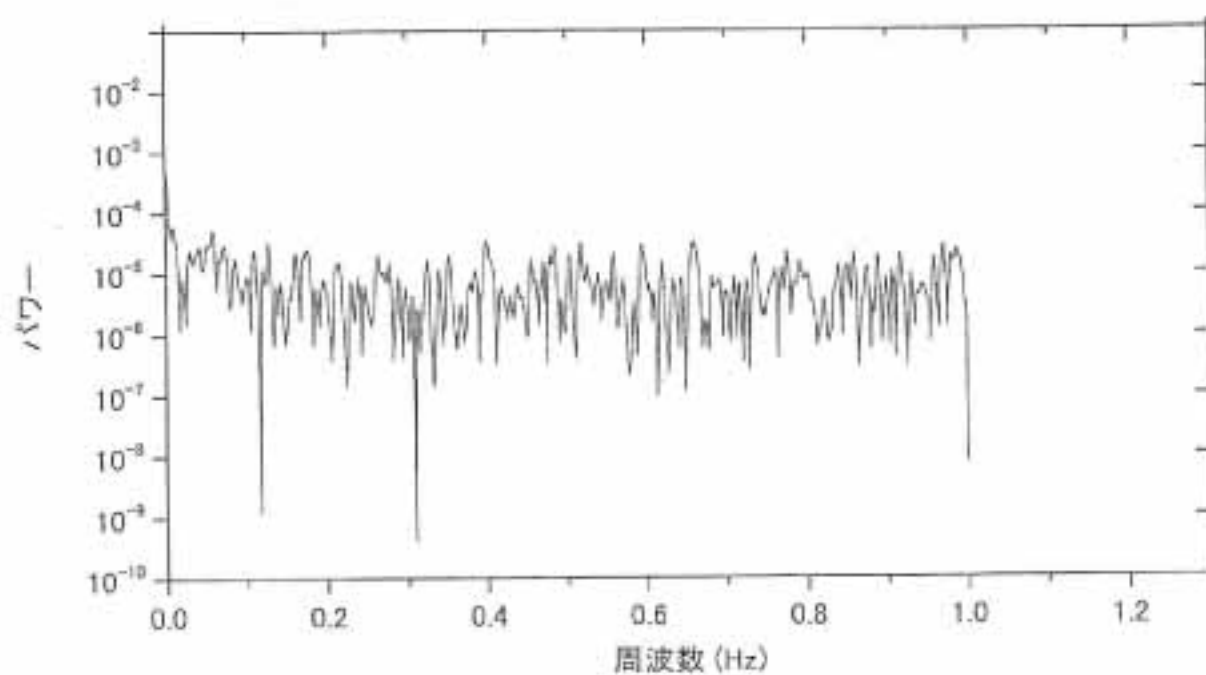
症例3 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



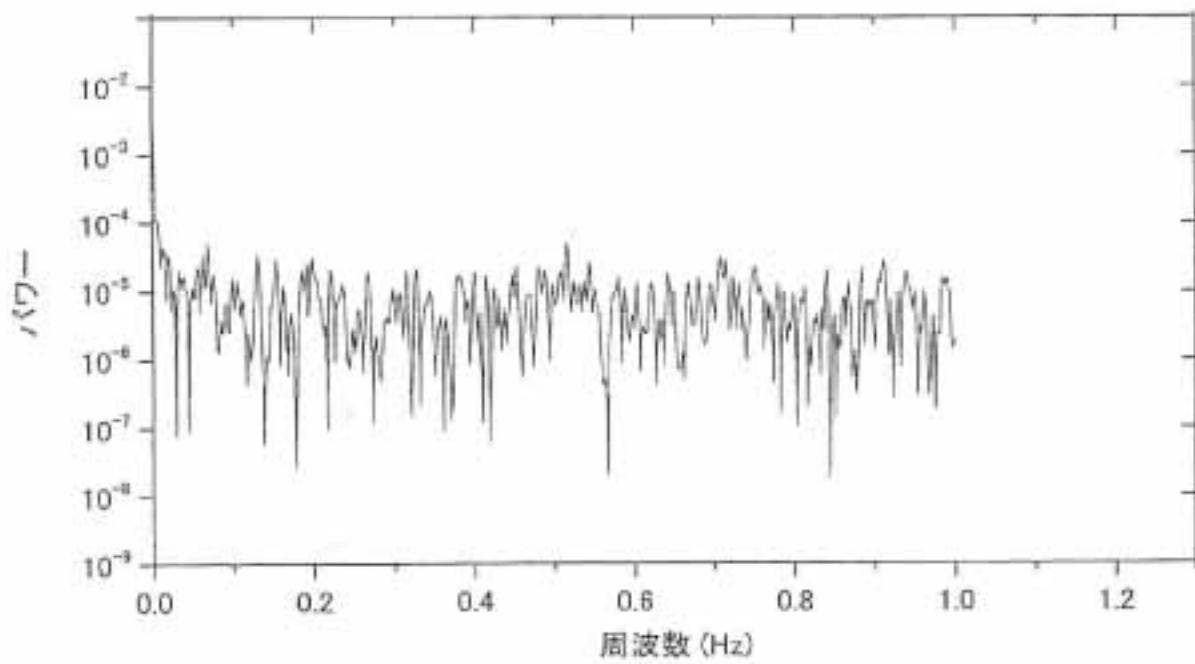
症例 4 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



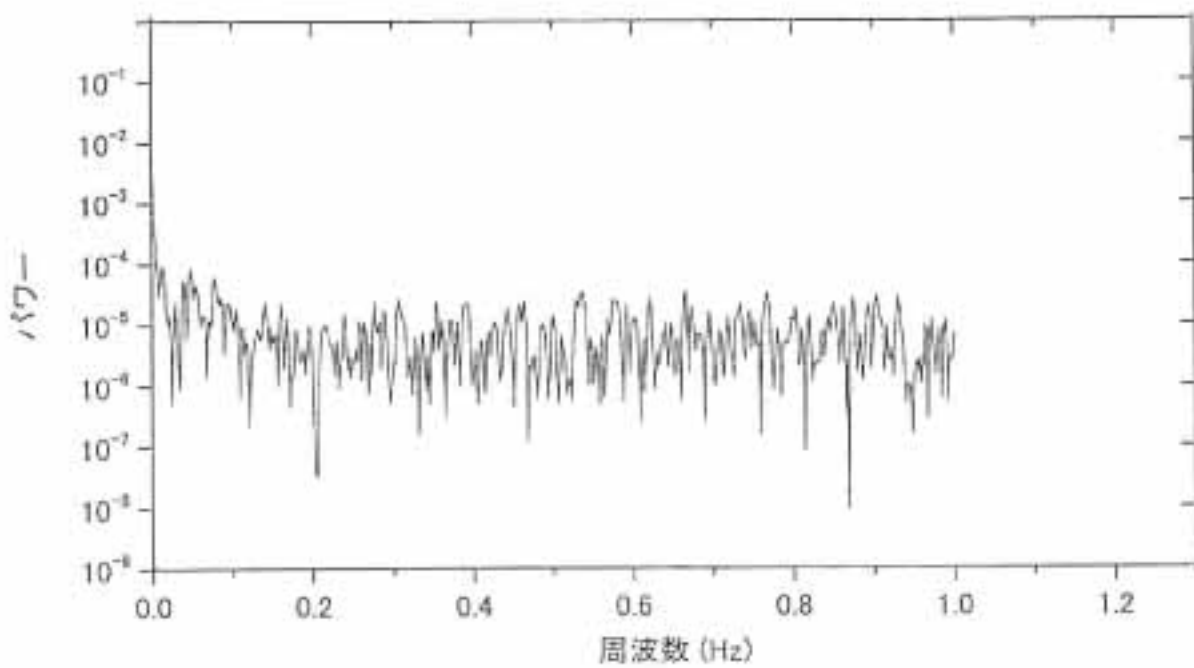
症例 4 プラセボ 負荷前 (頭)



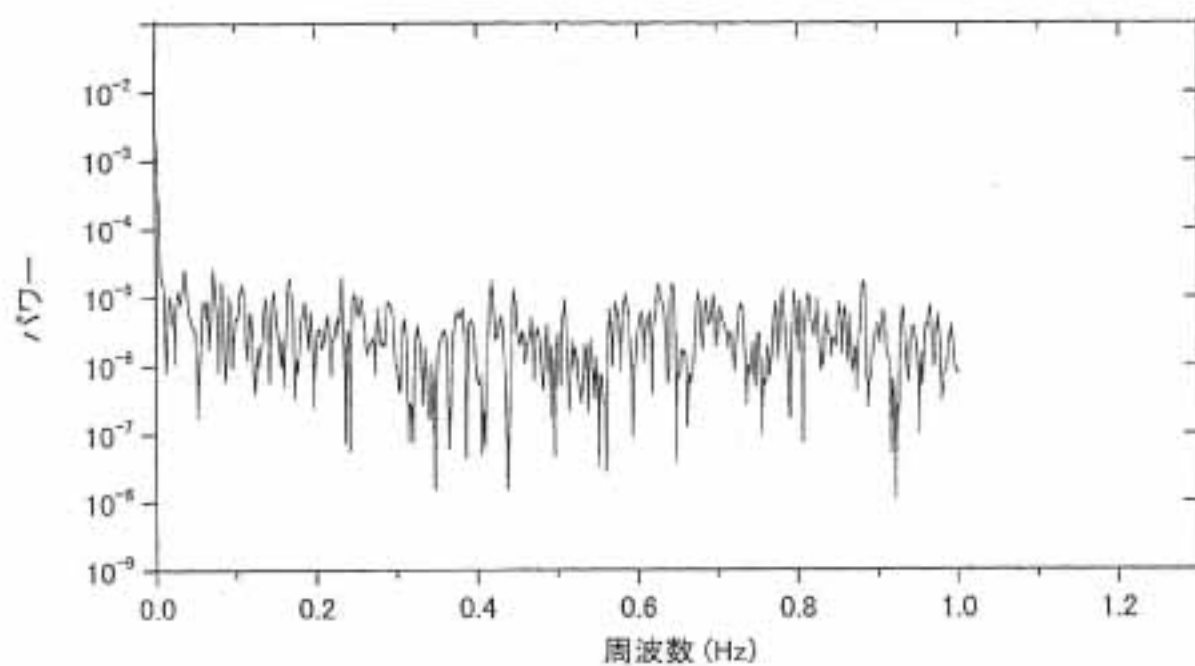
症例 4 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



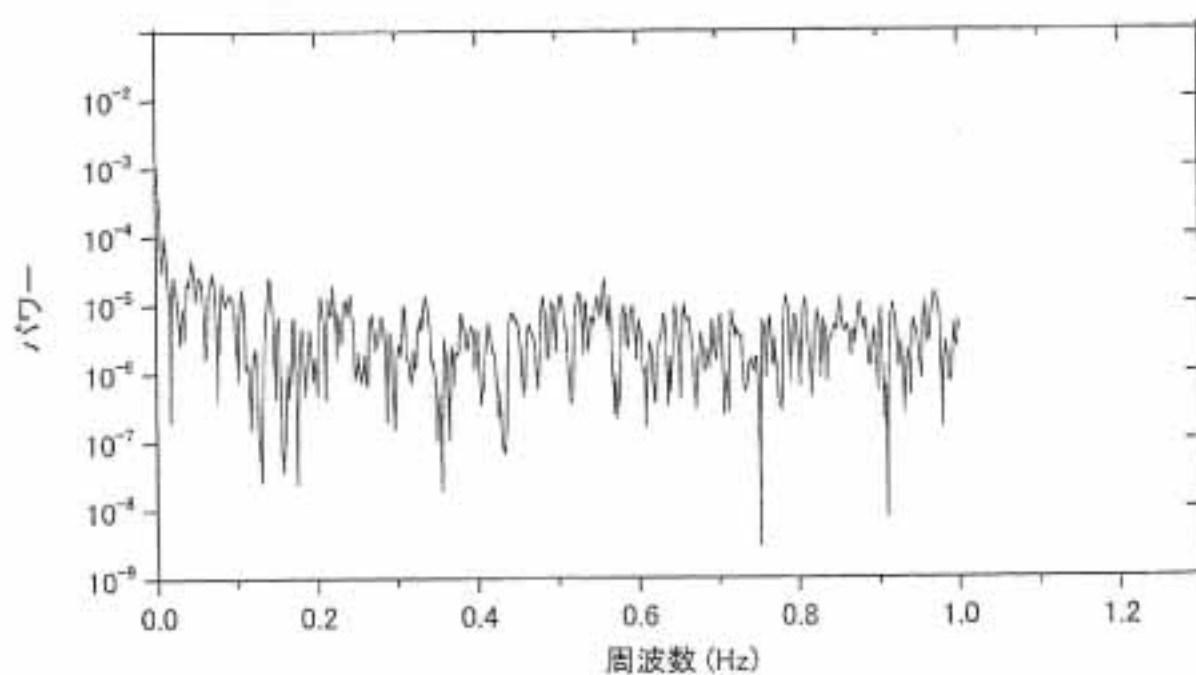
症例 4 プラセボ 中止後 (頭)



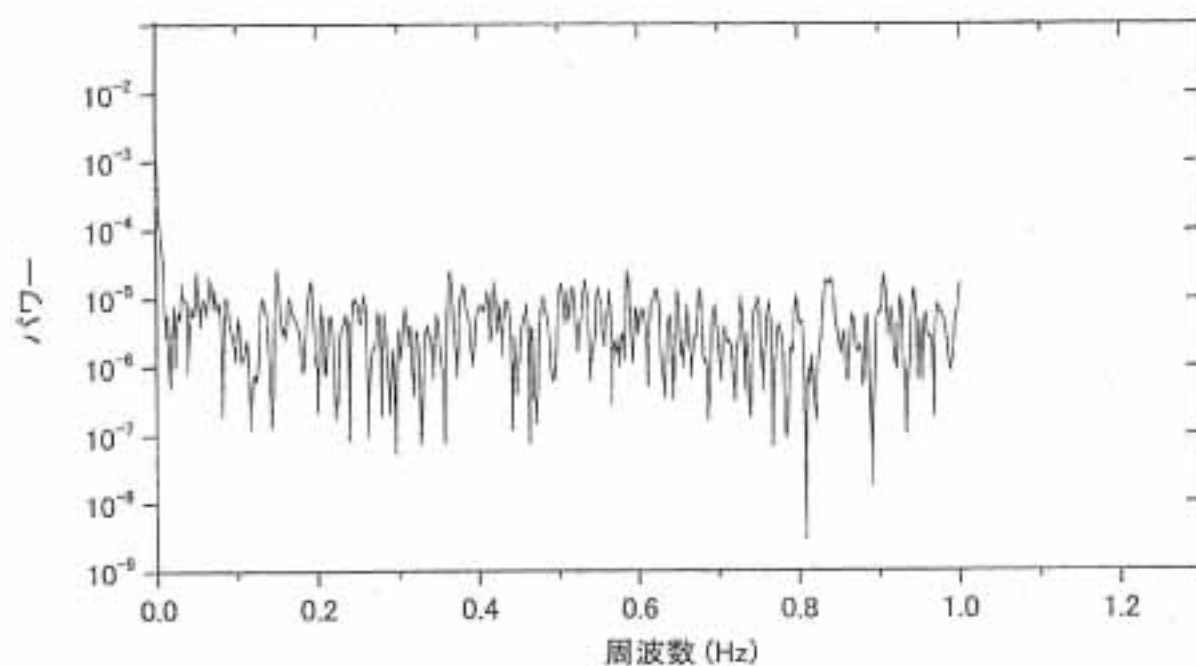
症例 4 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



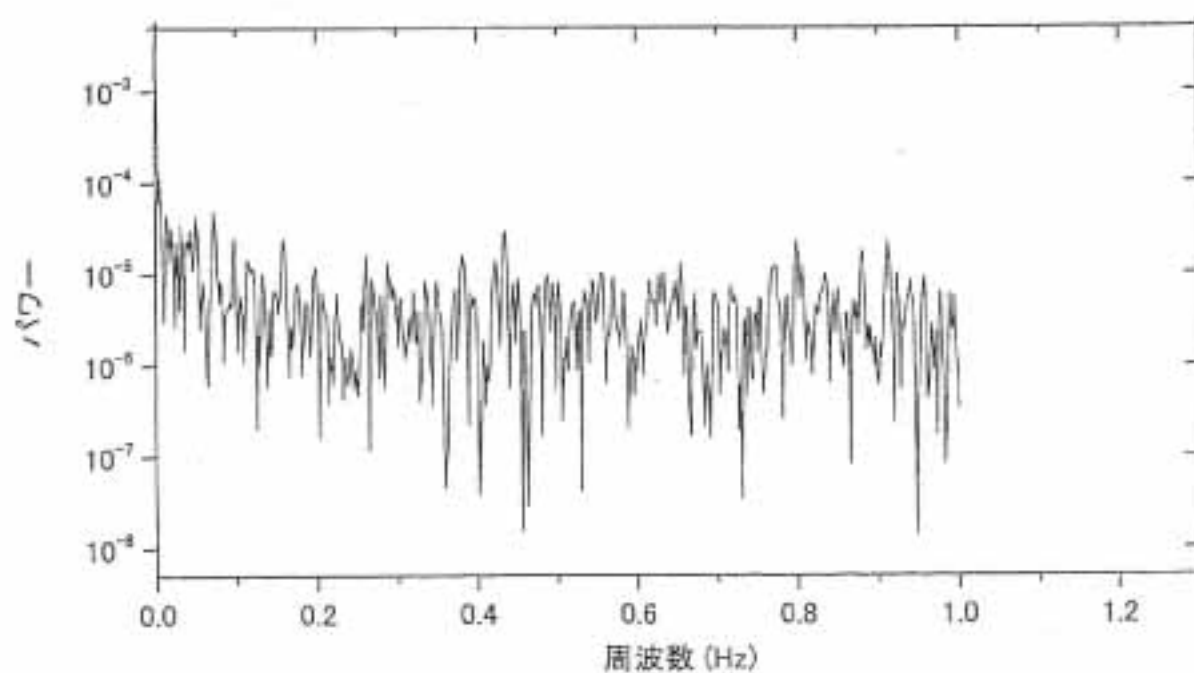
症例 4 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



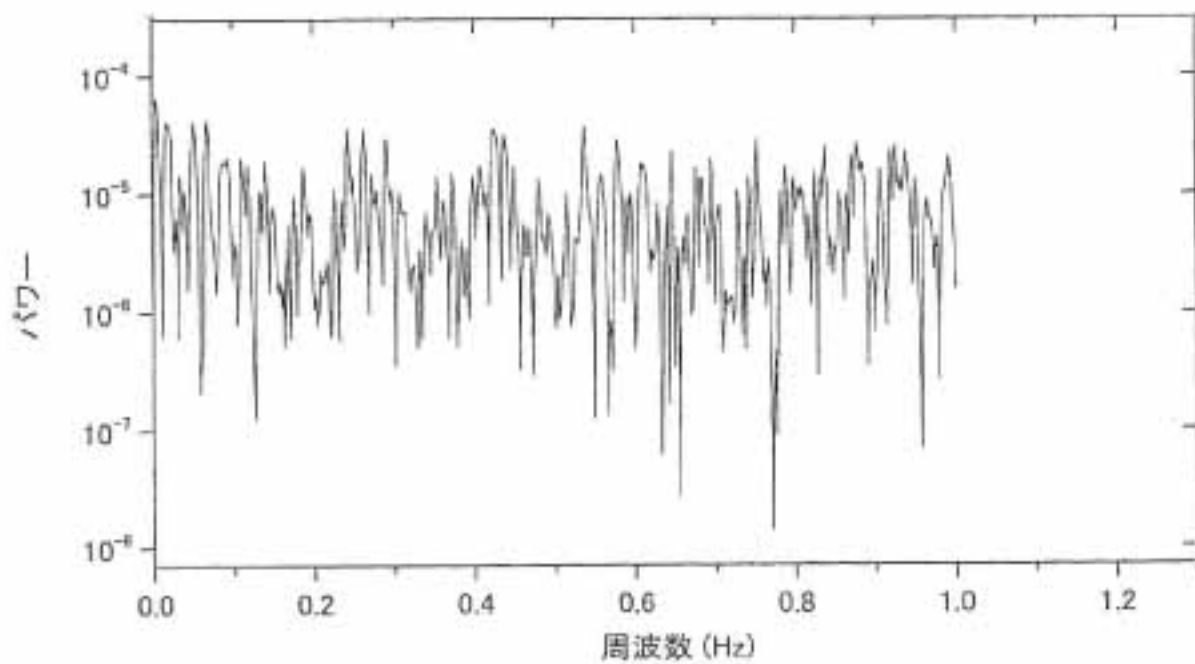
症例 4 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



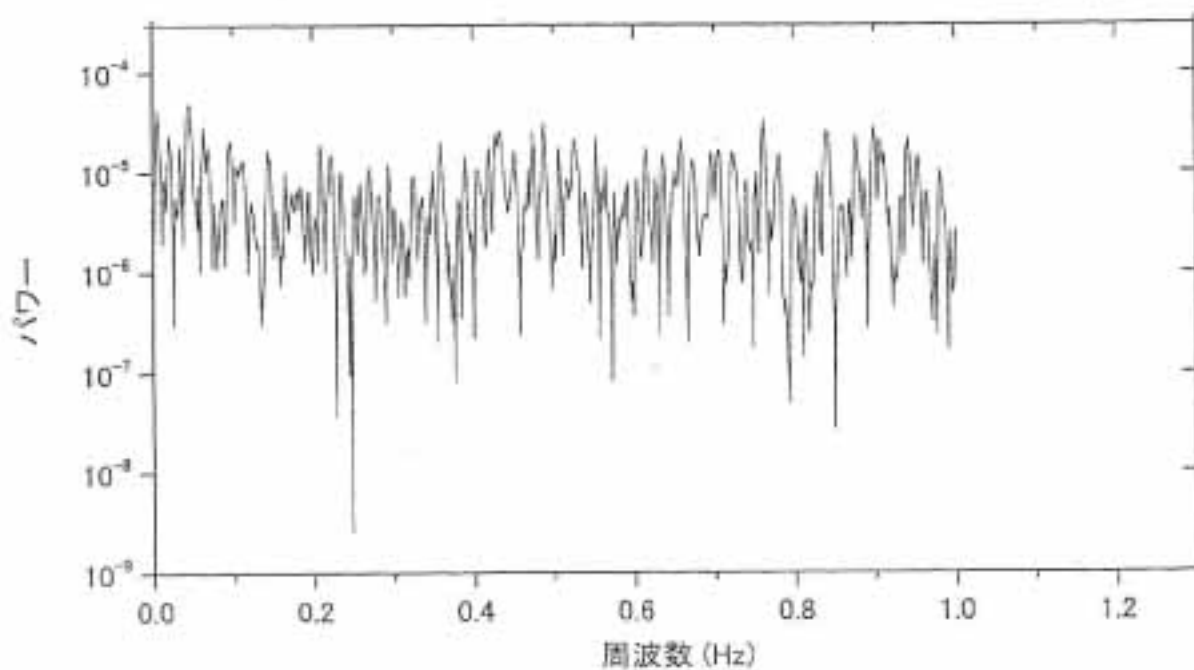
症例 4 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



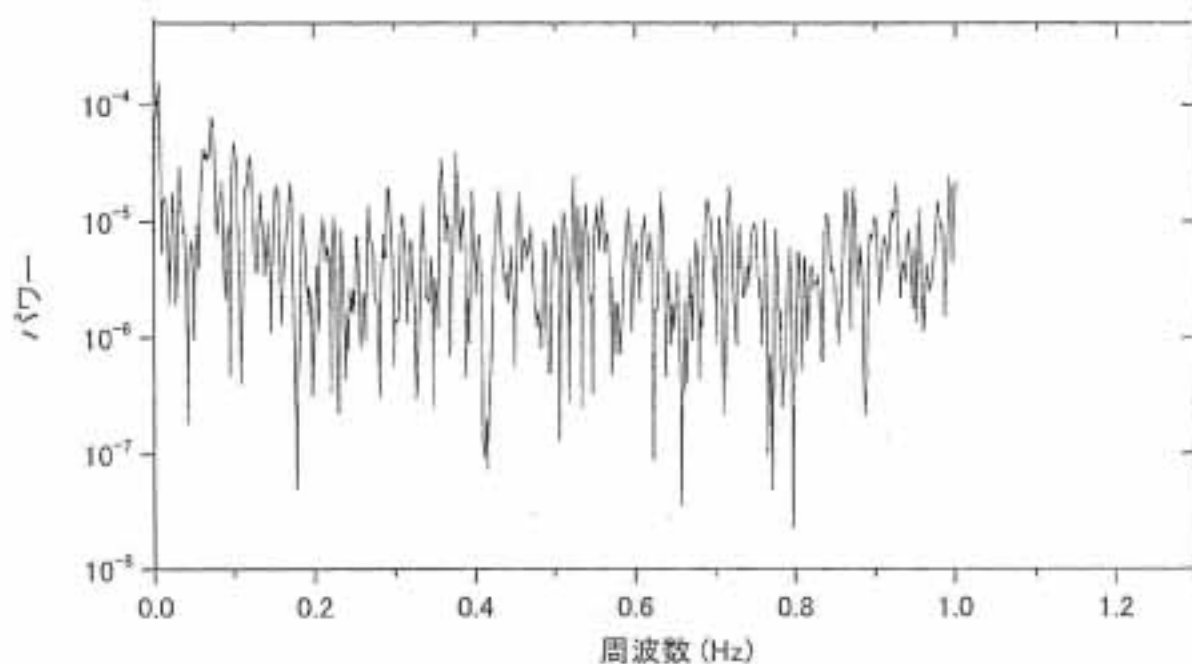
症例4 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前(頭)



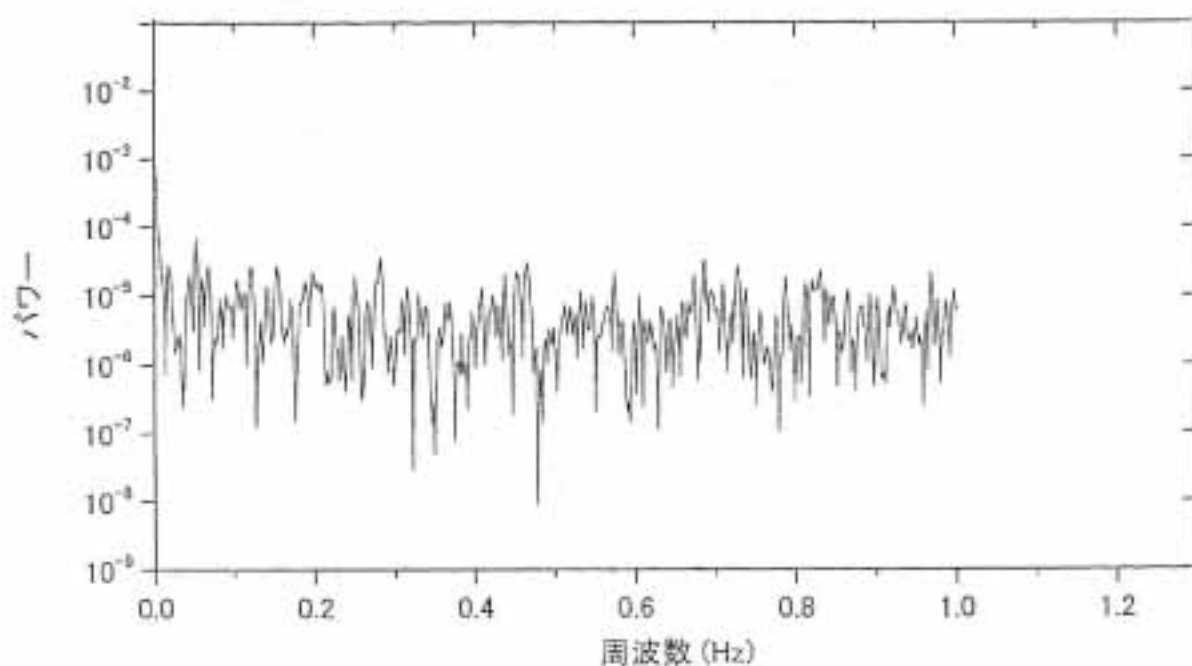
症例4 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半(頭)



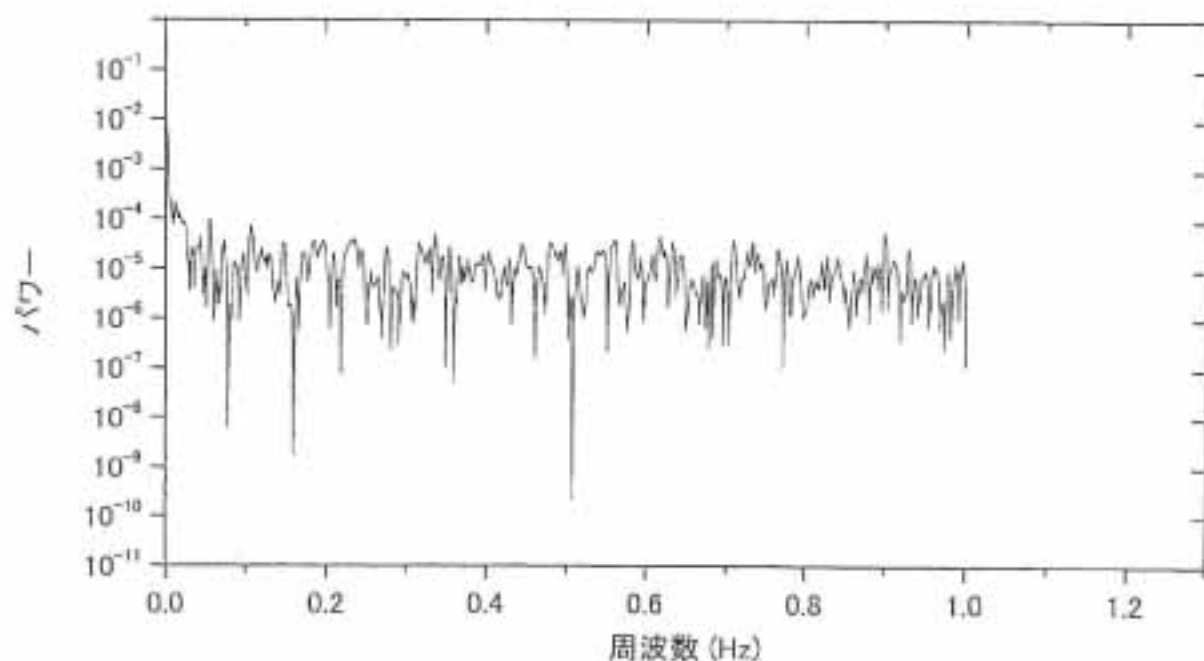
症例 4 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



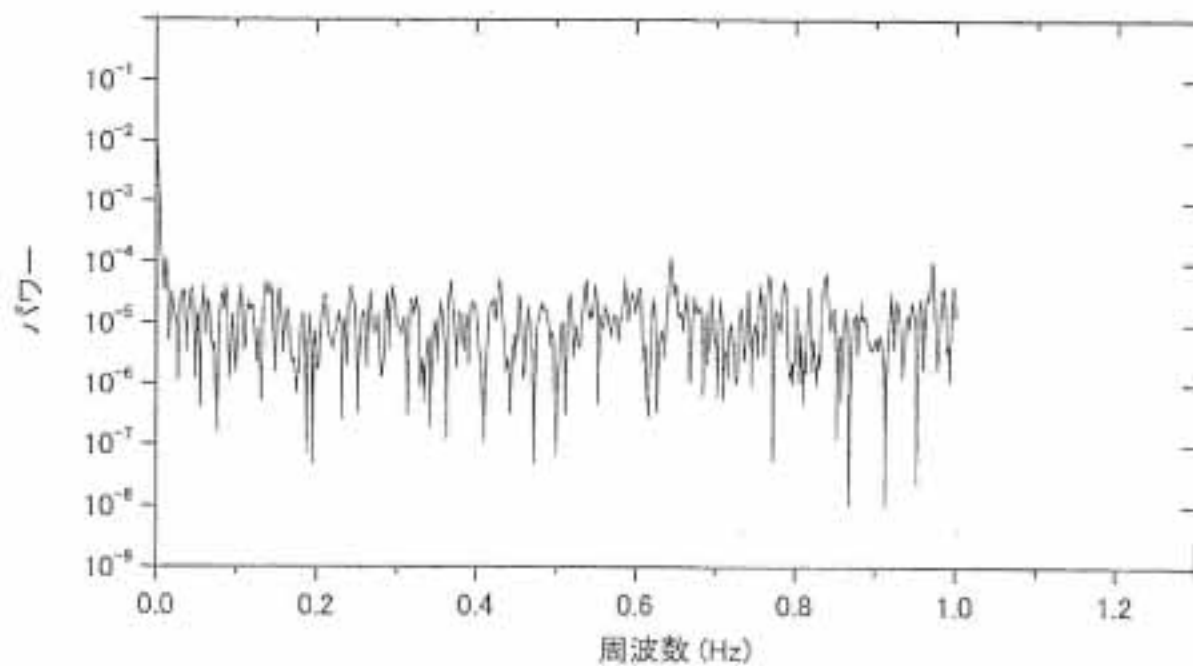
症例 4 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



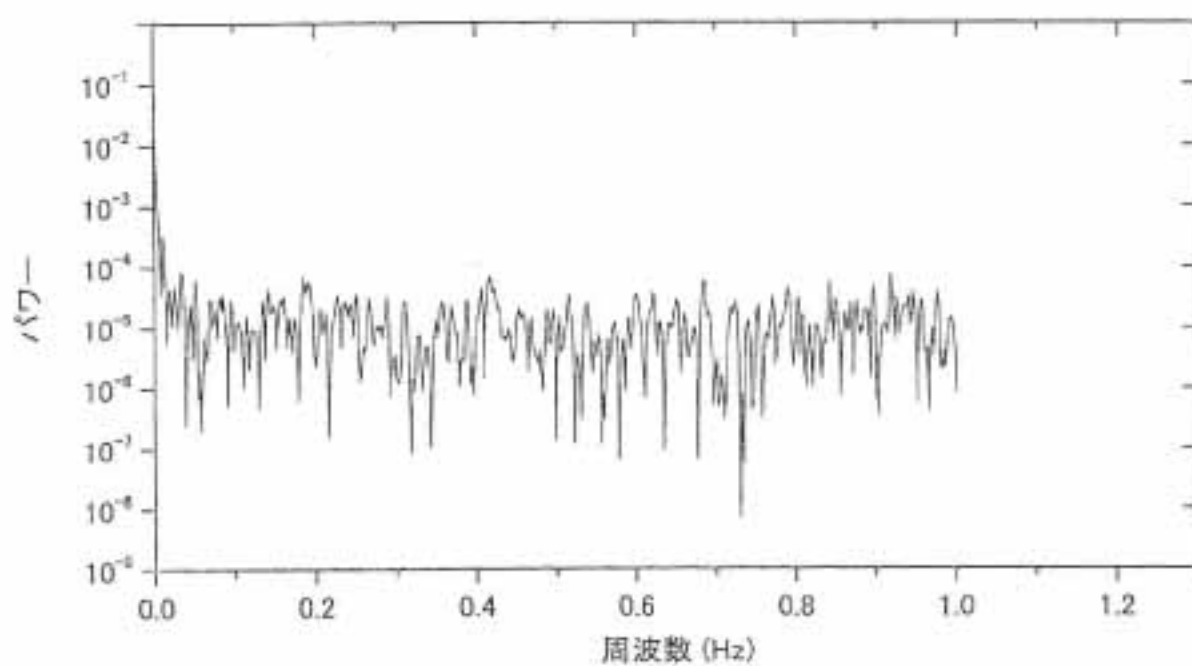
症例 5 プラセボ 負荷前 (頭)



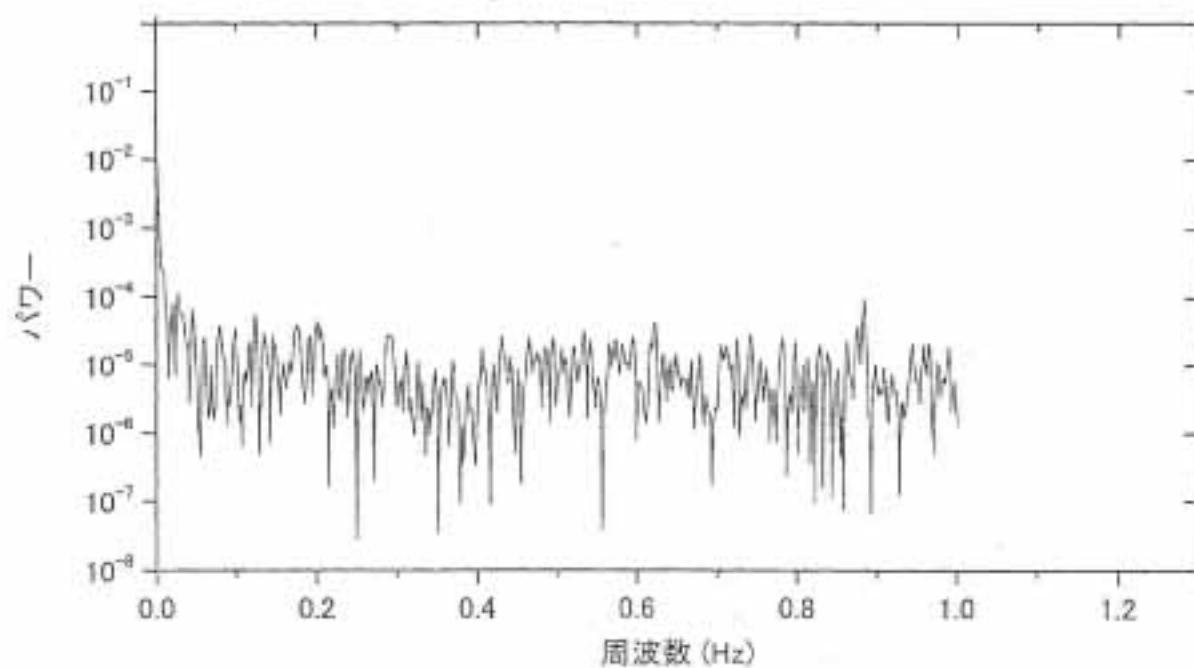
症例 5 プラセボ 8ppb 負荷中-前半 (頭)



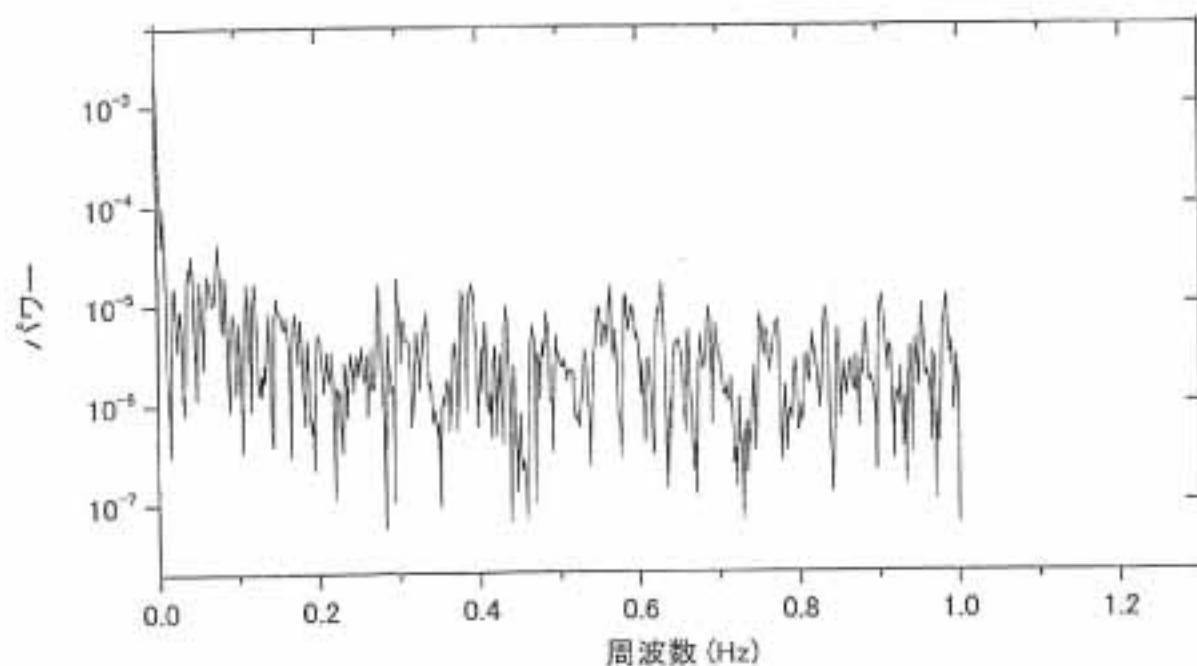
症例 5 プラセボ 8ppb 負荷中-後半 (頭)



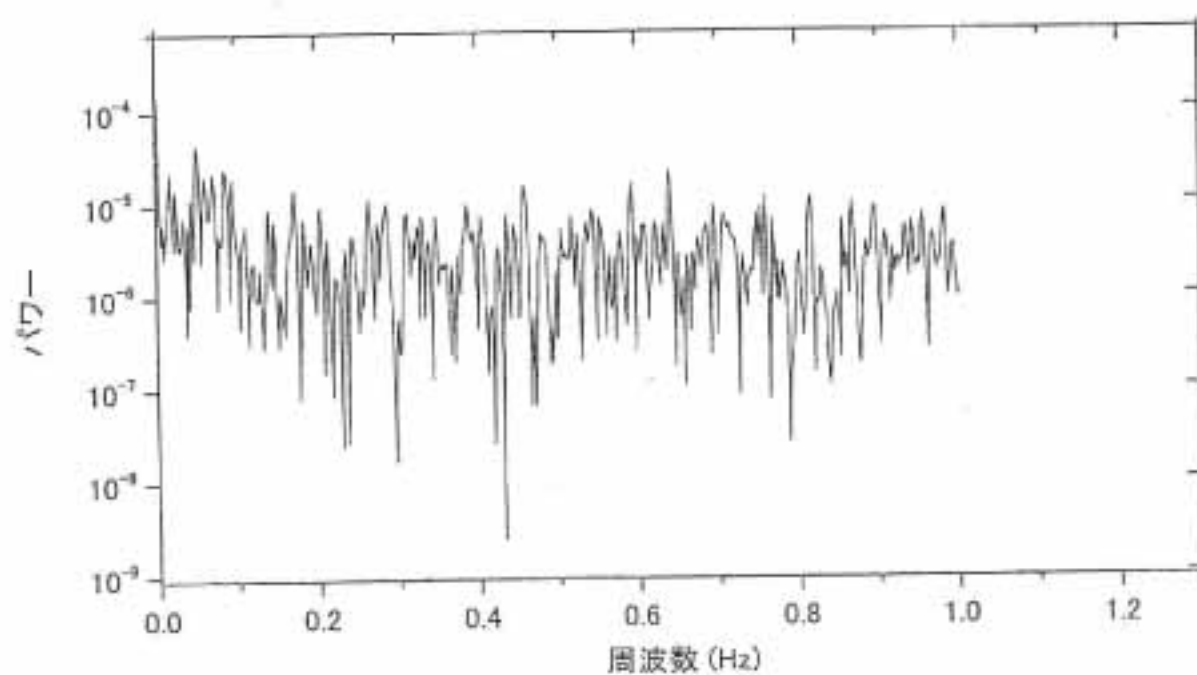
症例 5 プラセボ 8ppb 中止後 (頭)



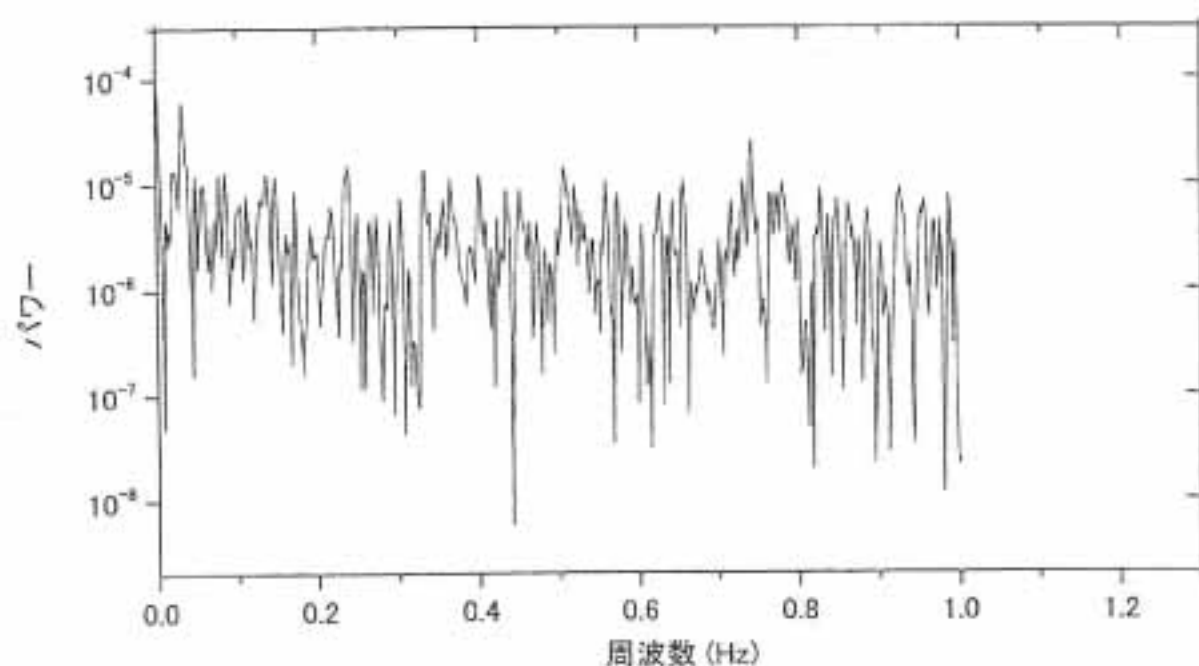
症例5 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前(頭)



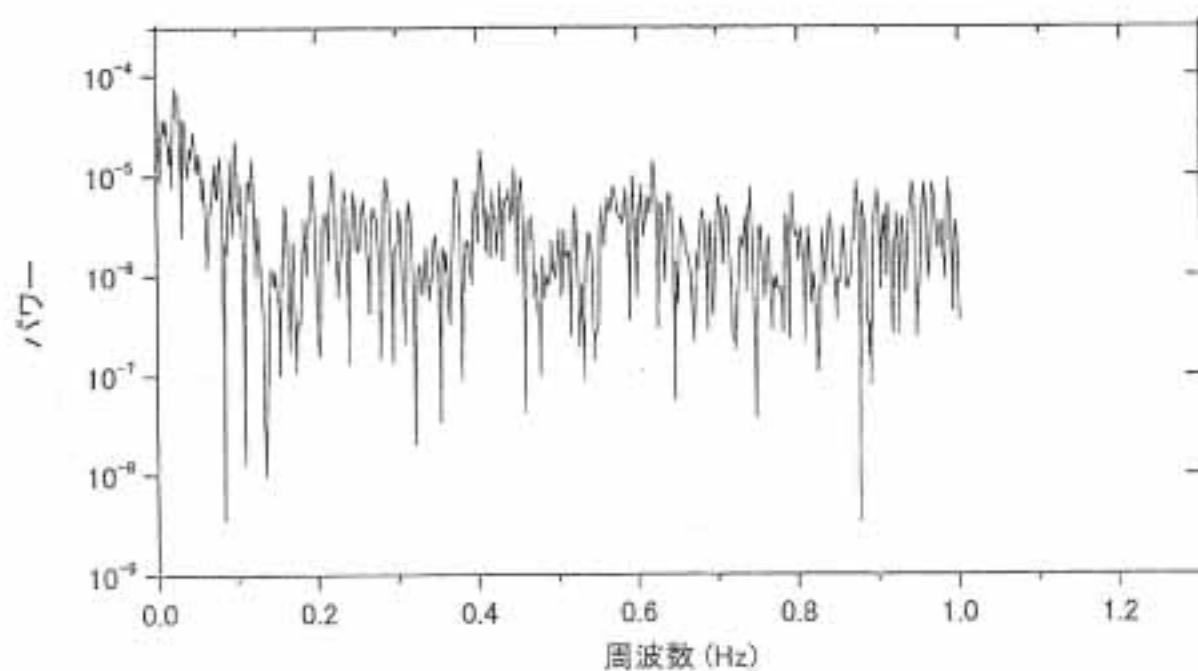
症例5 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半(頭)



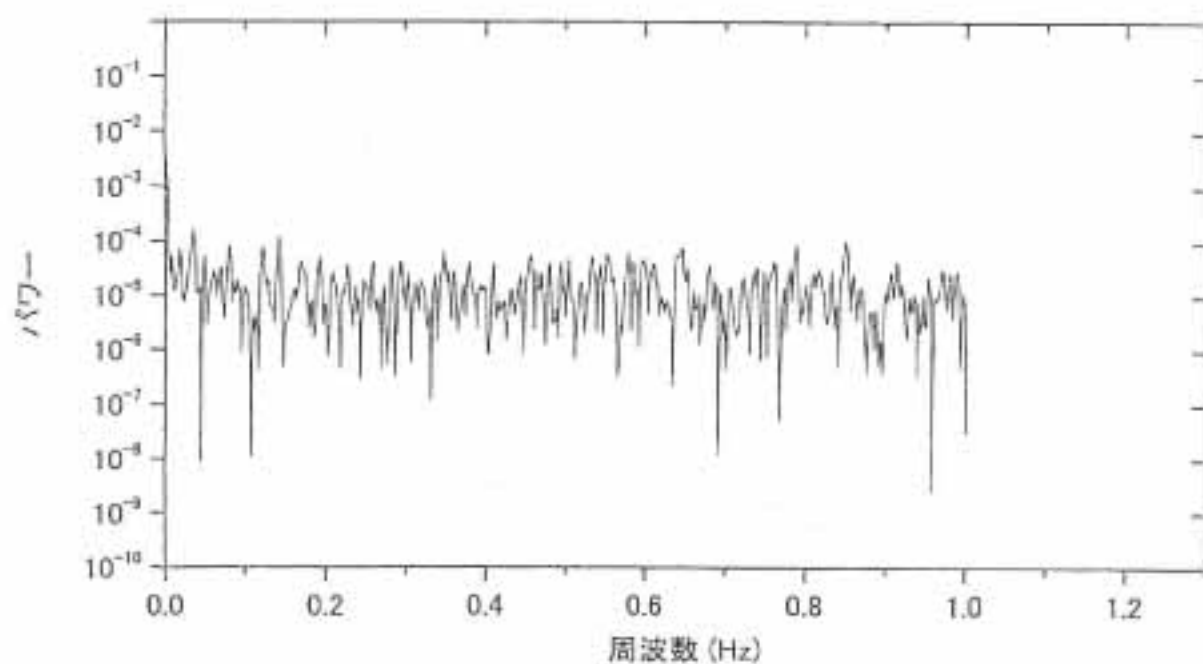
症例 5 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



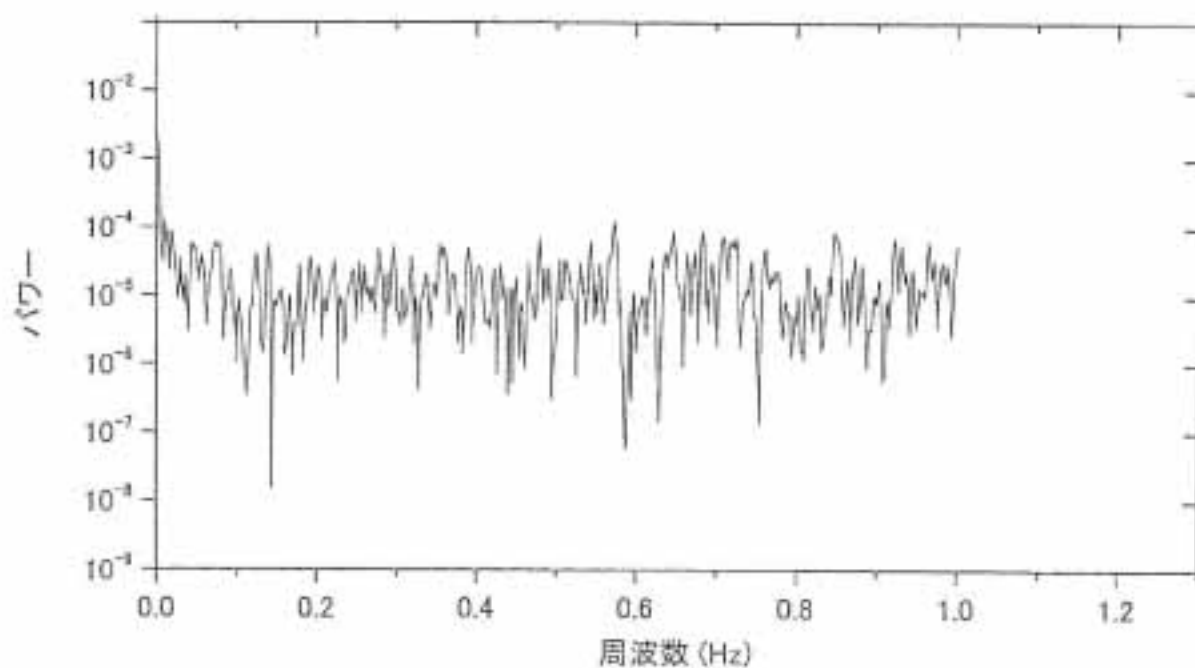
症例 5 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



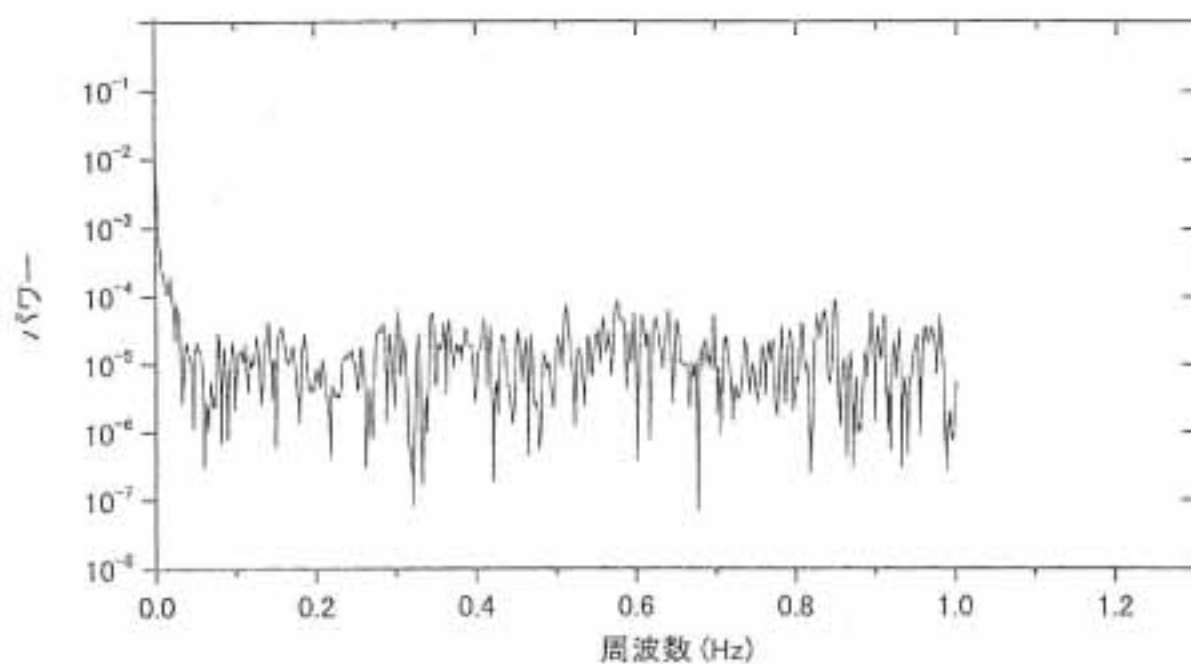
症例5 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前(頭)



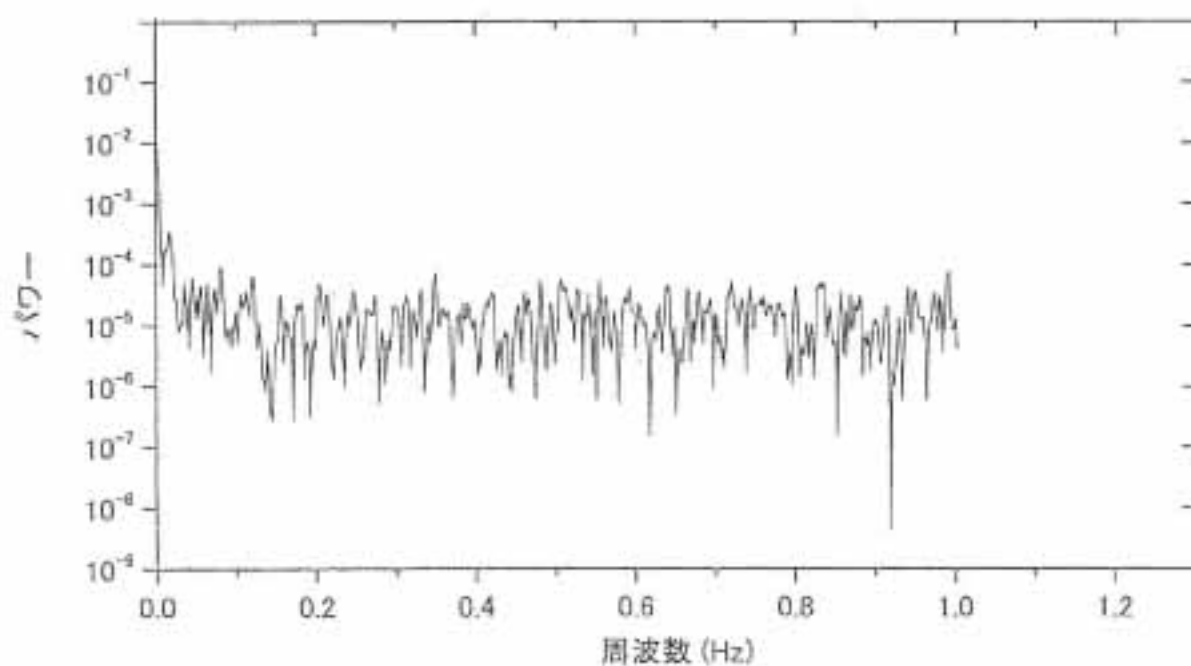
症例5 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半(頭)



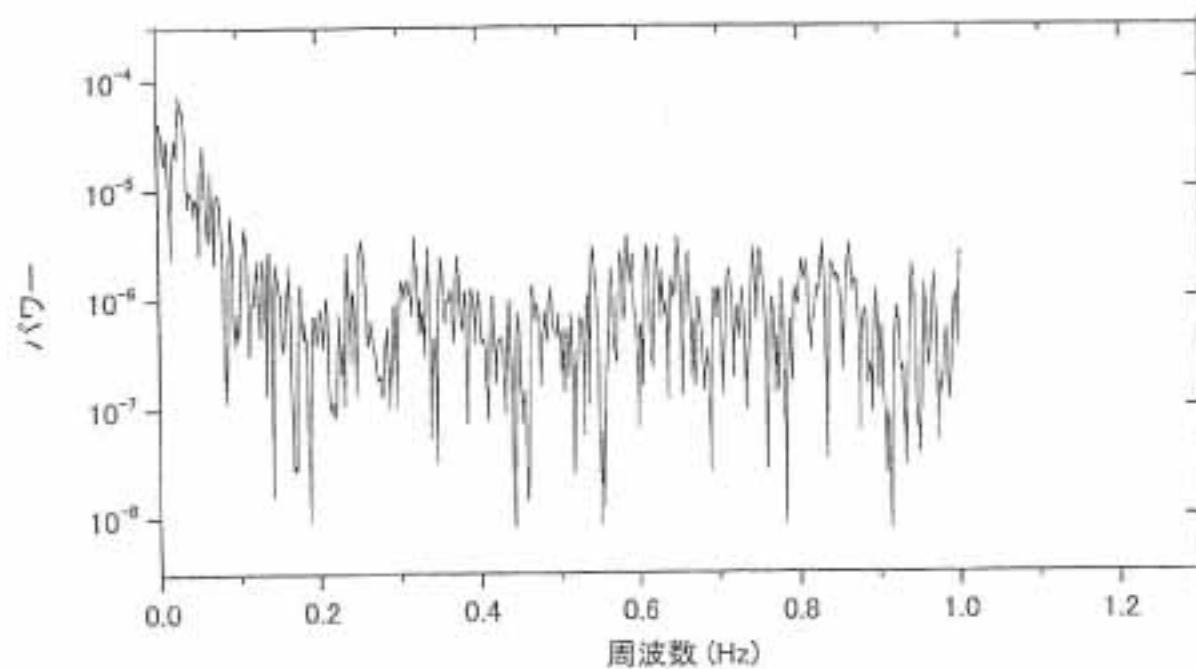
症例 5 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



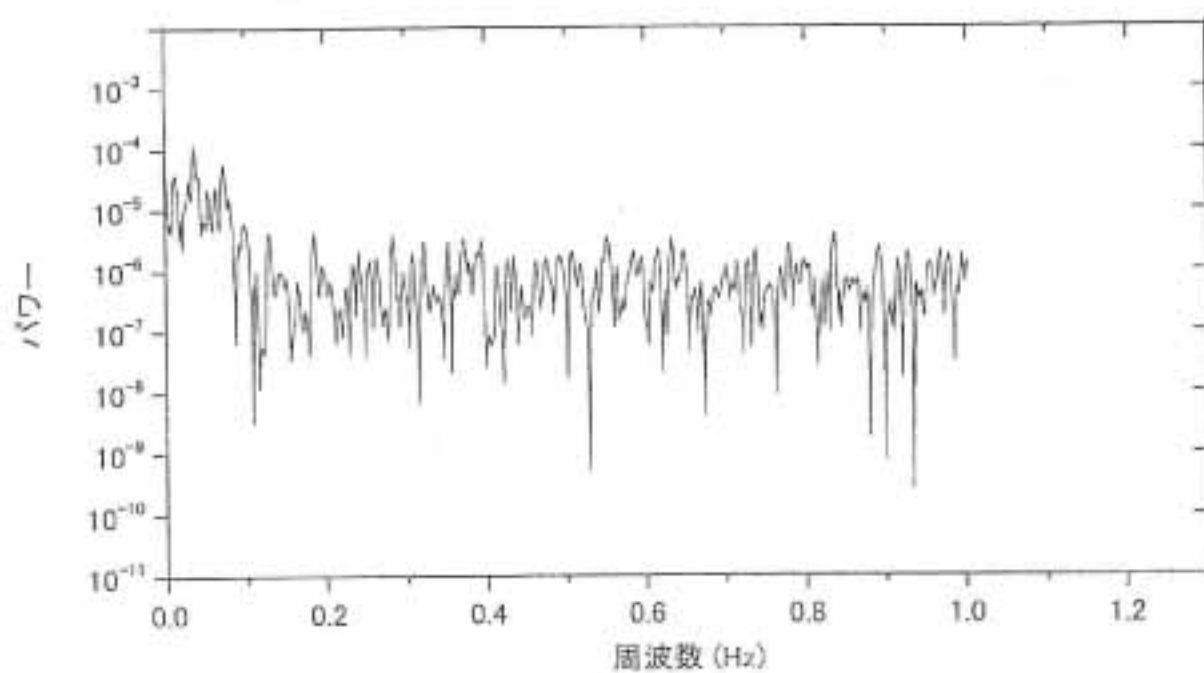
症例 5 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



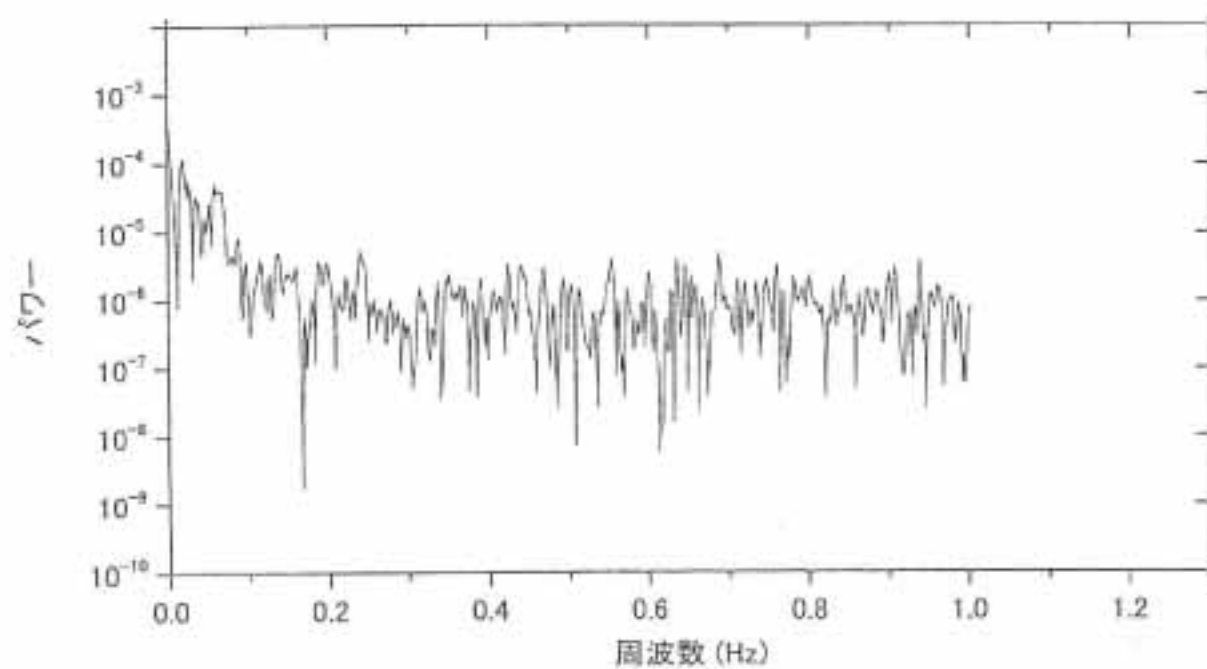
症例 6 プラセボ 負荷前 (頭)



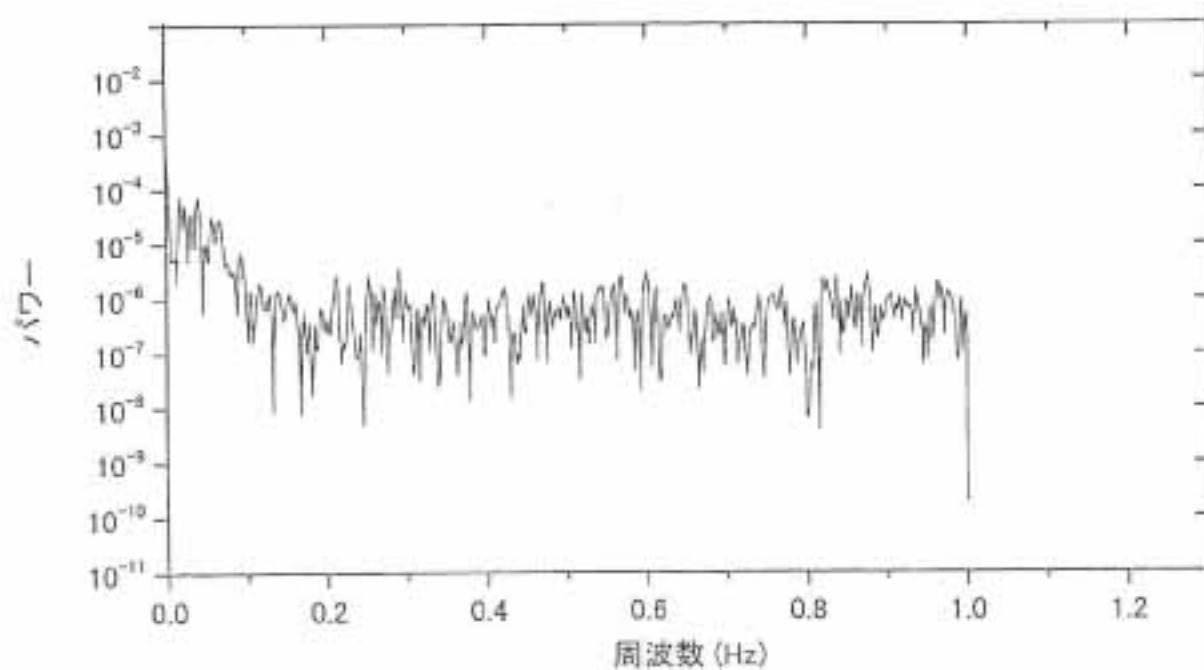
症例 6 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



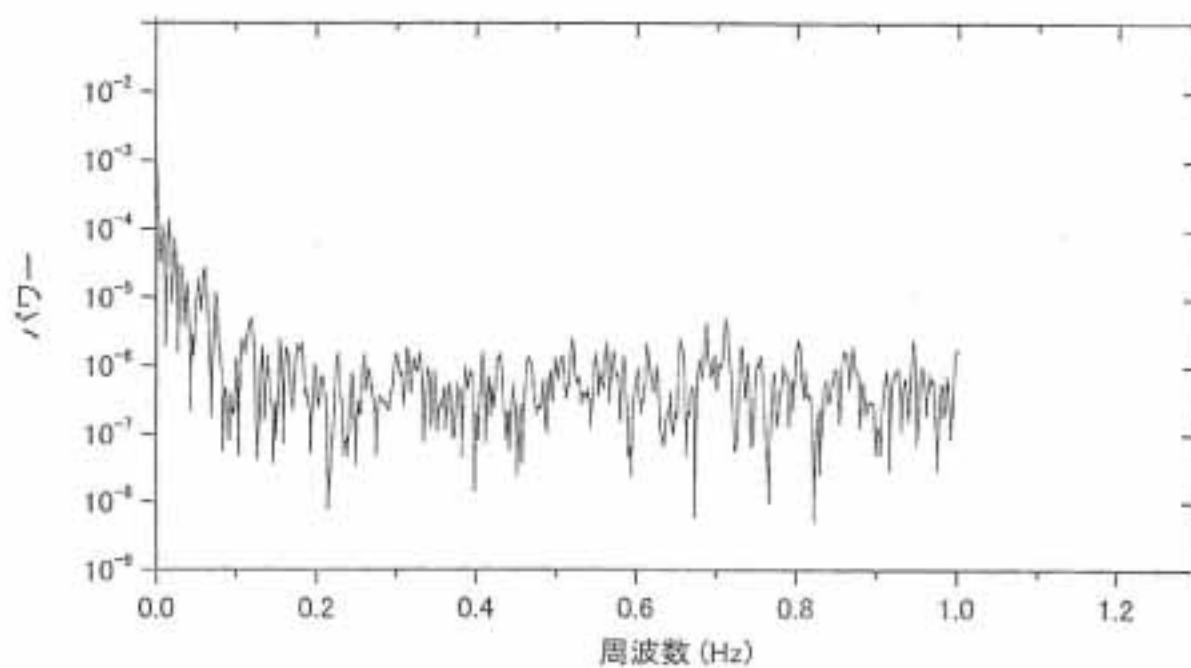
症例 6 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



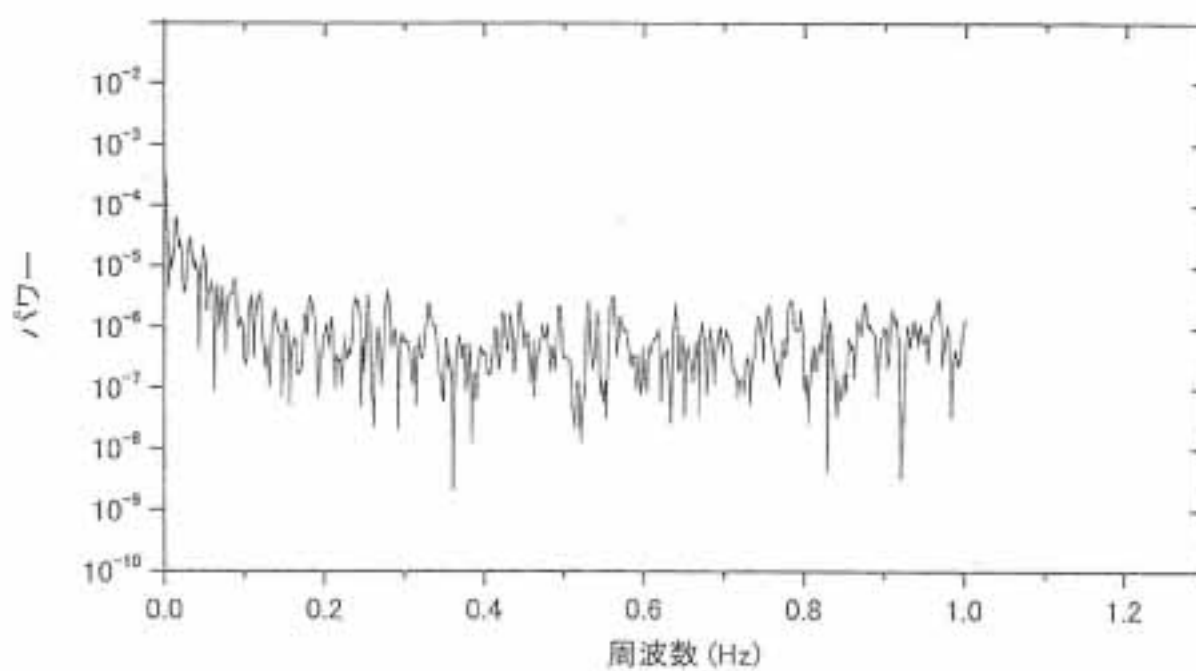
症例 6 プラセボ 中止後 (頭)



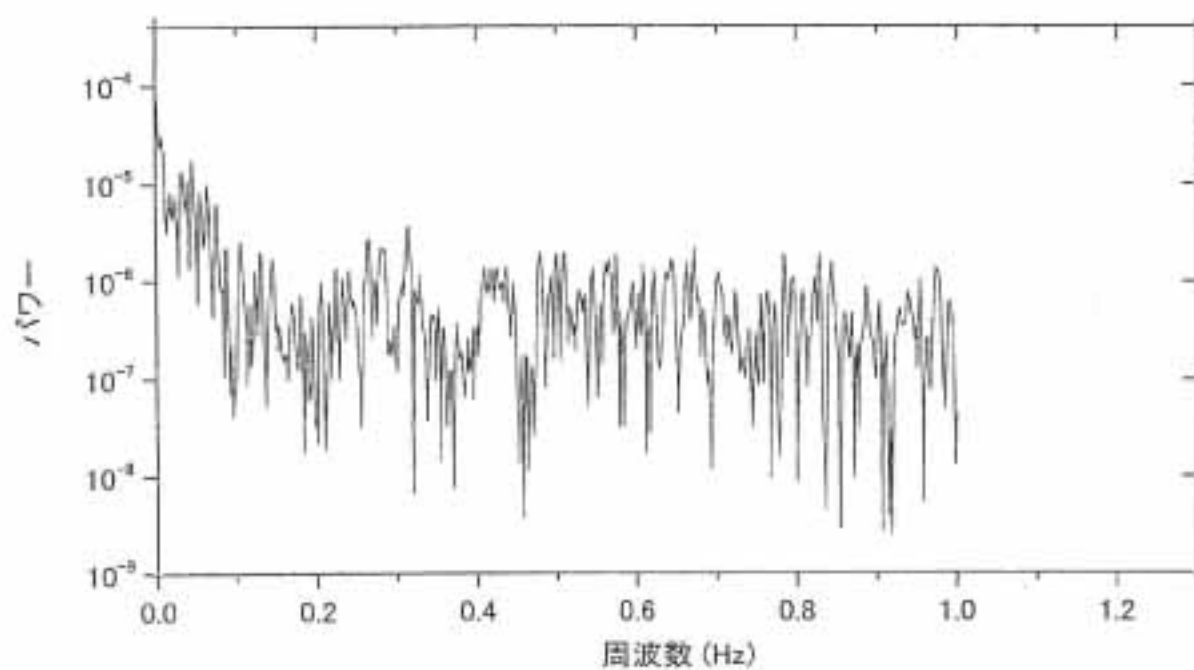
症例 6 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



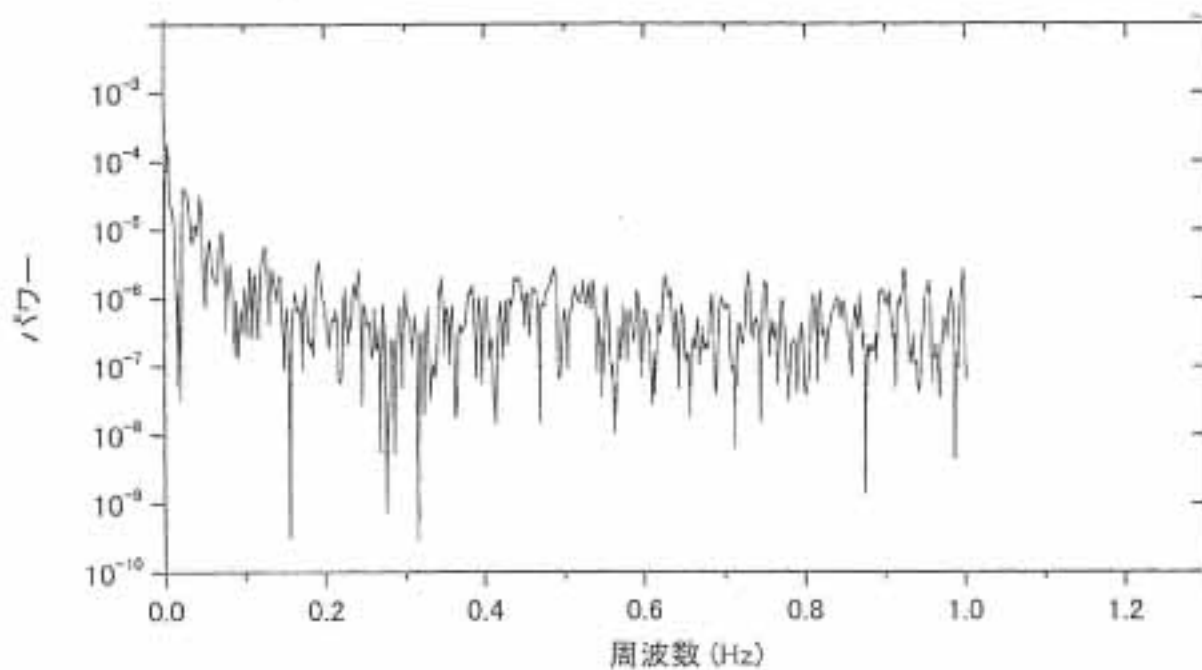
症例 6 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



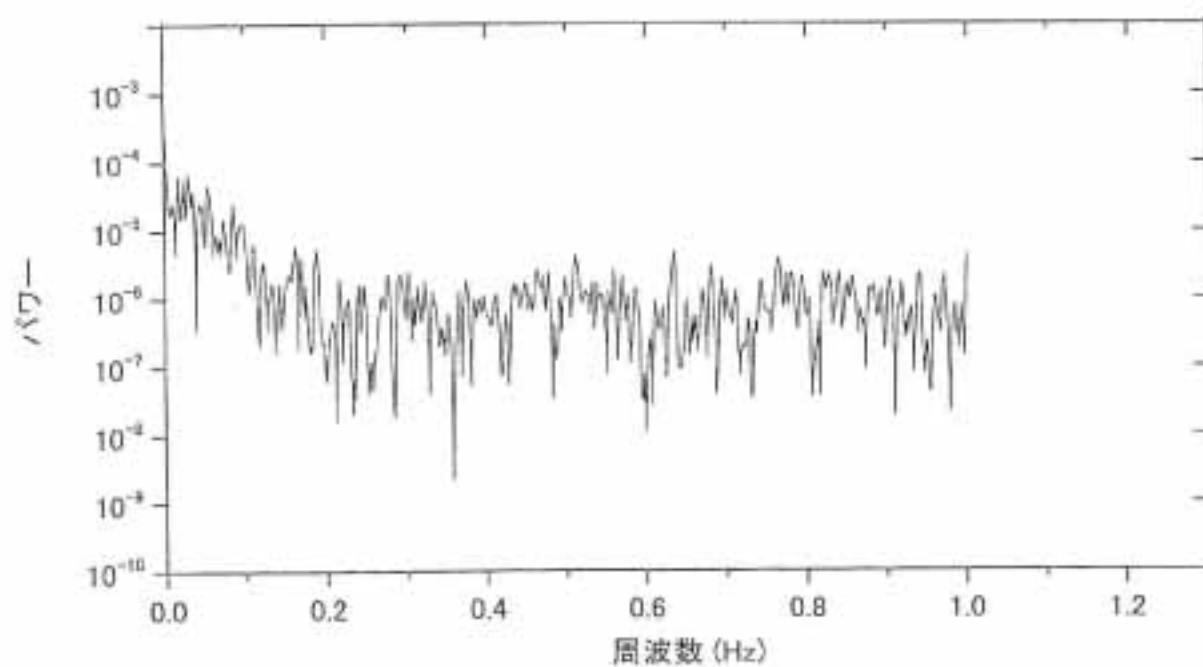
症例6 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



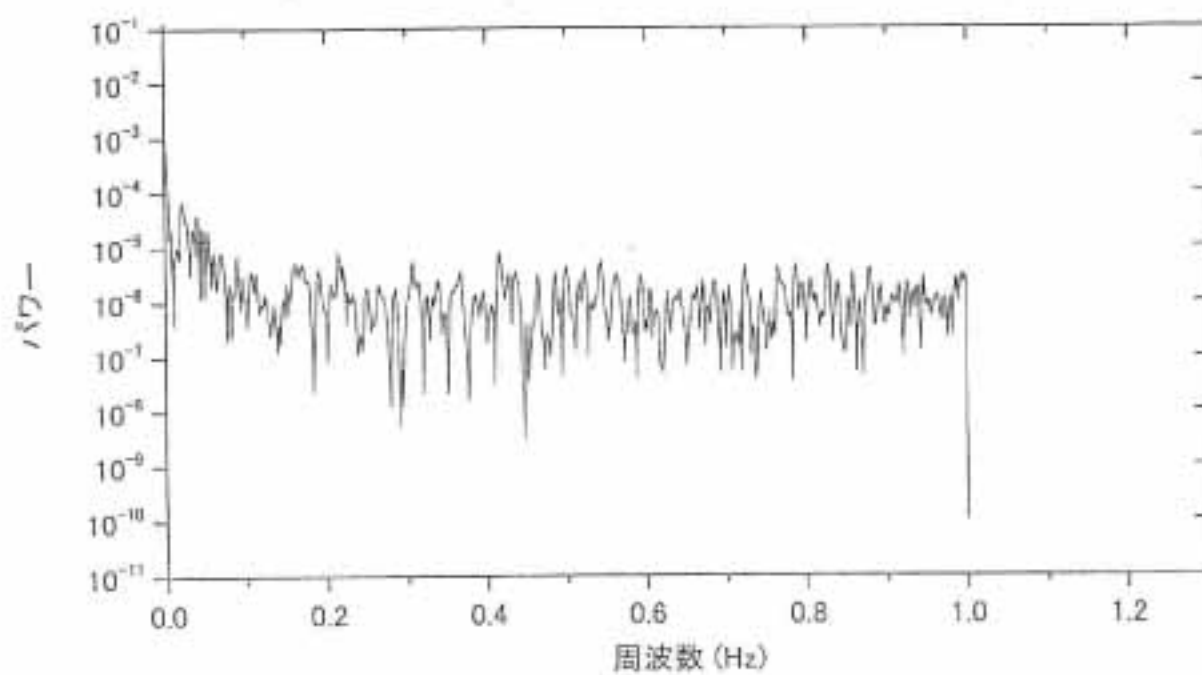
症例6 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



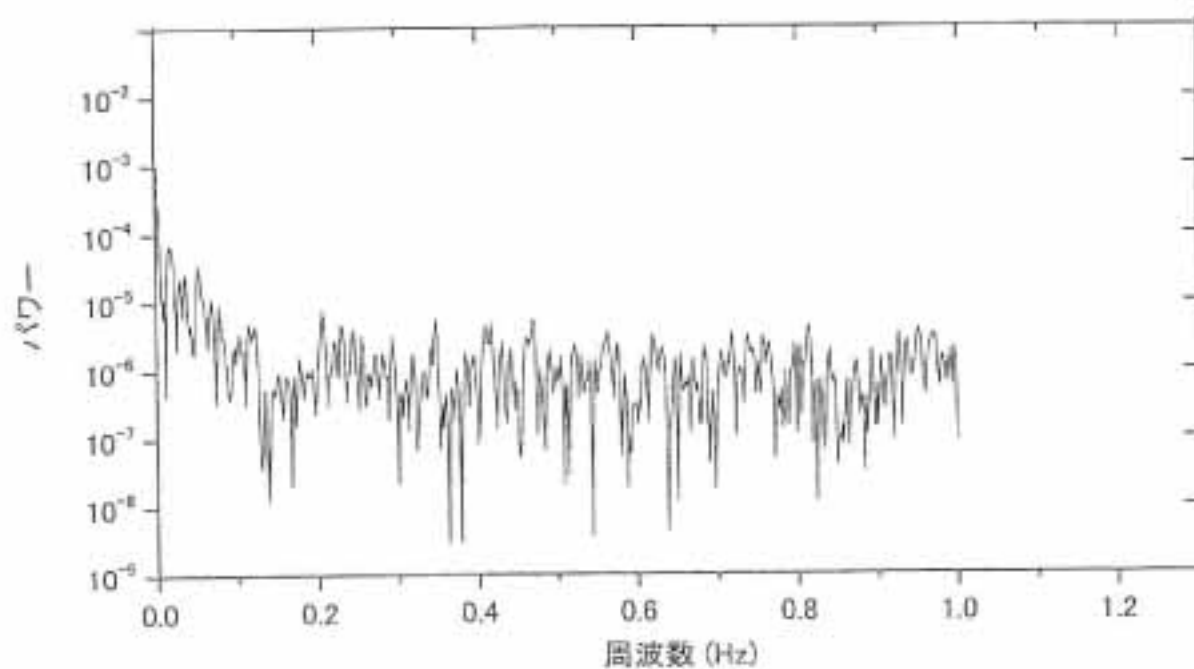
症例6 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前(頭)



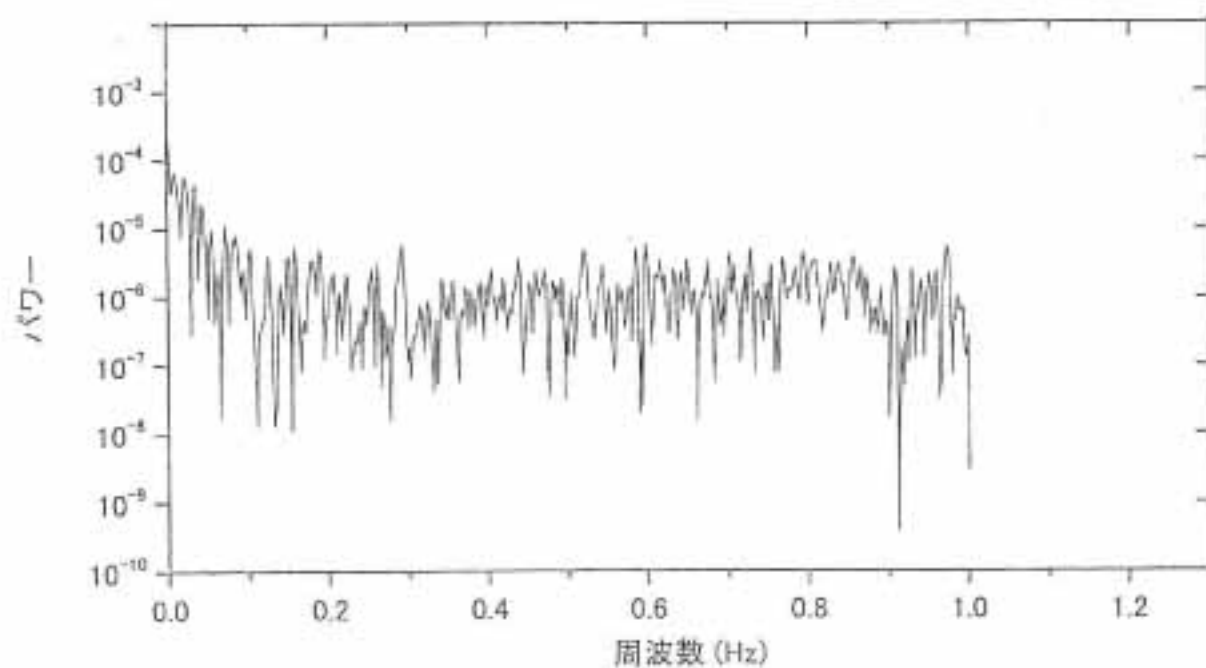
症例6 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半(頭)



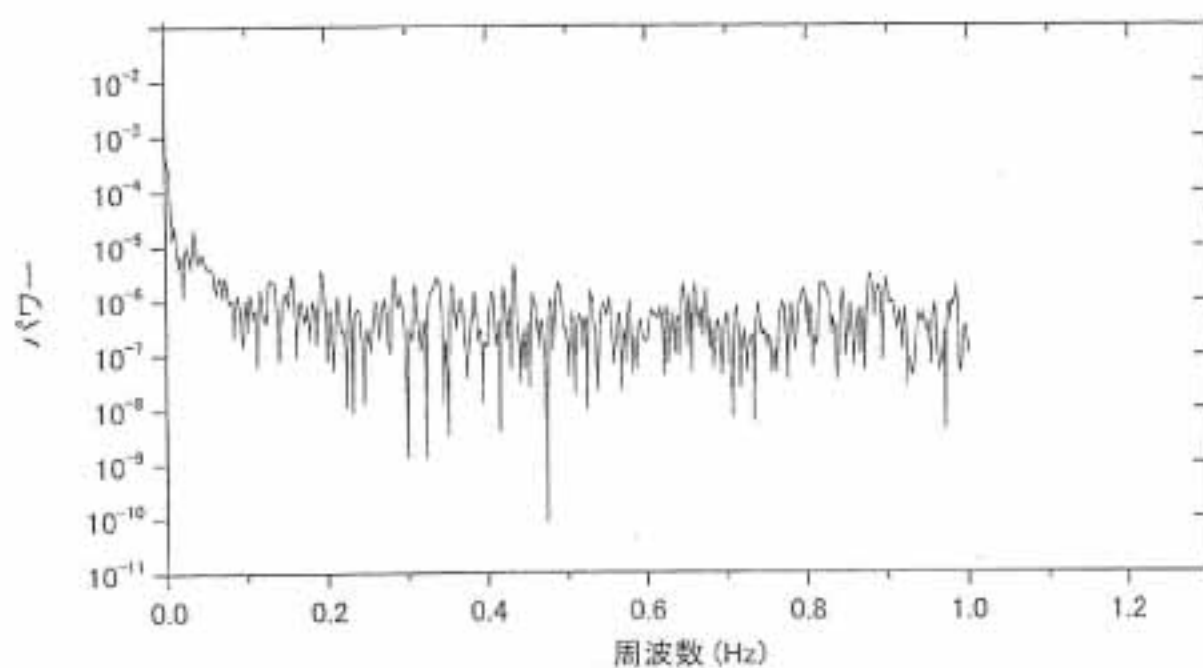
症例 6 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



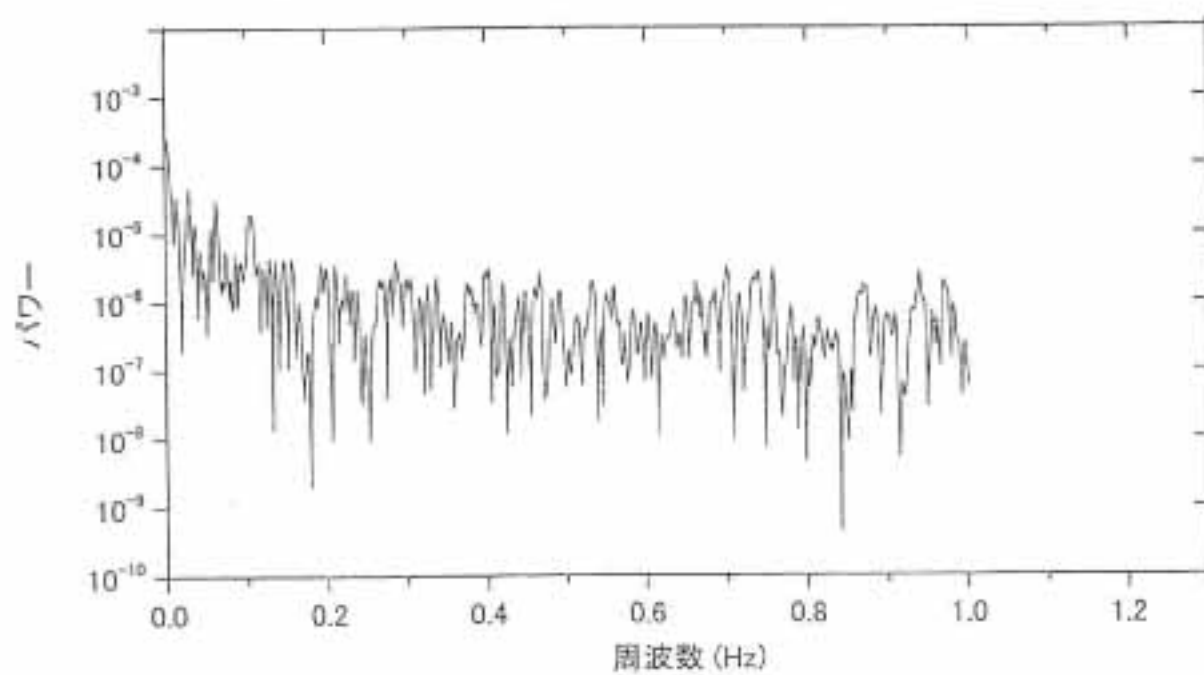
症例 5 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



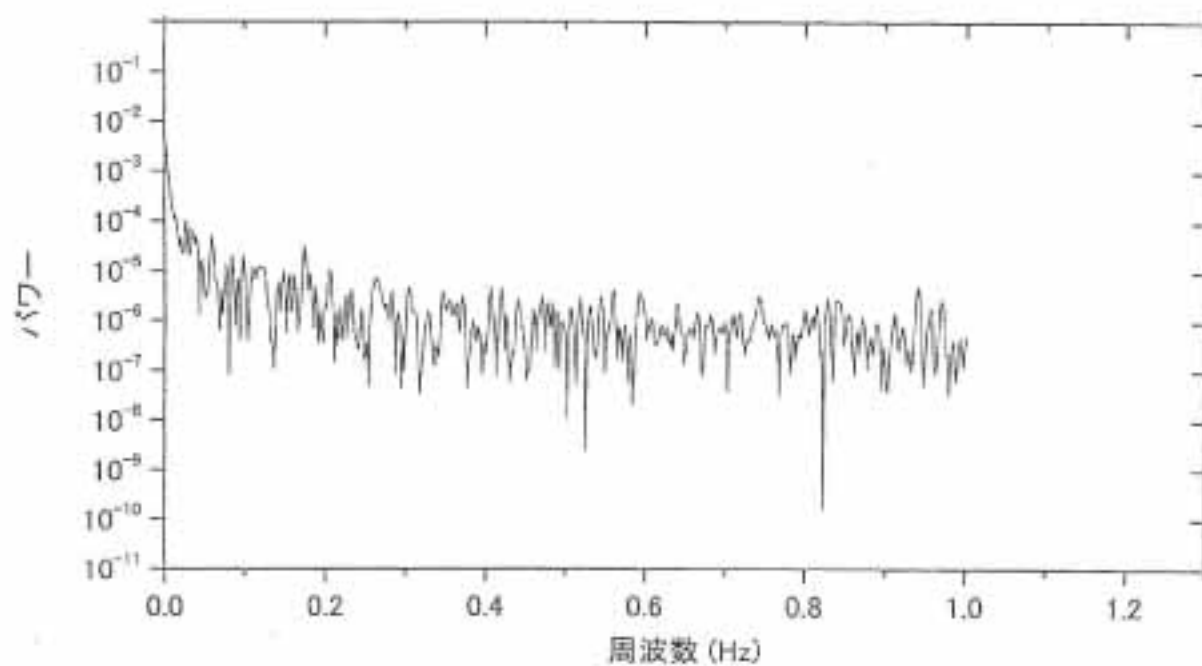
症例 7 プラセボ 負荷前 (頭)



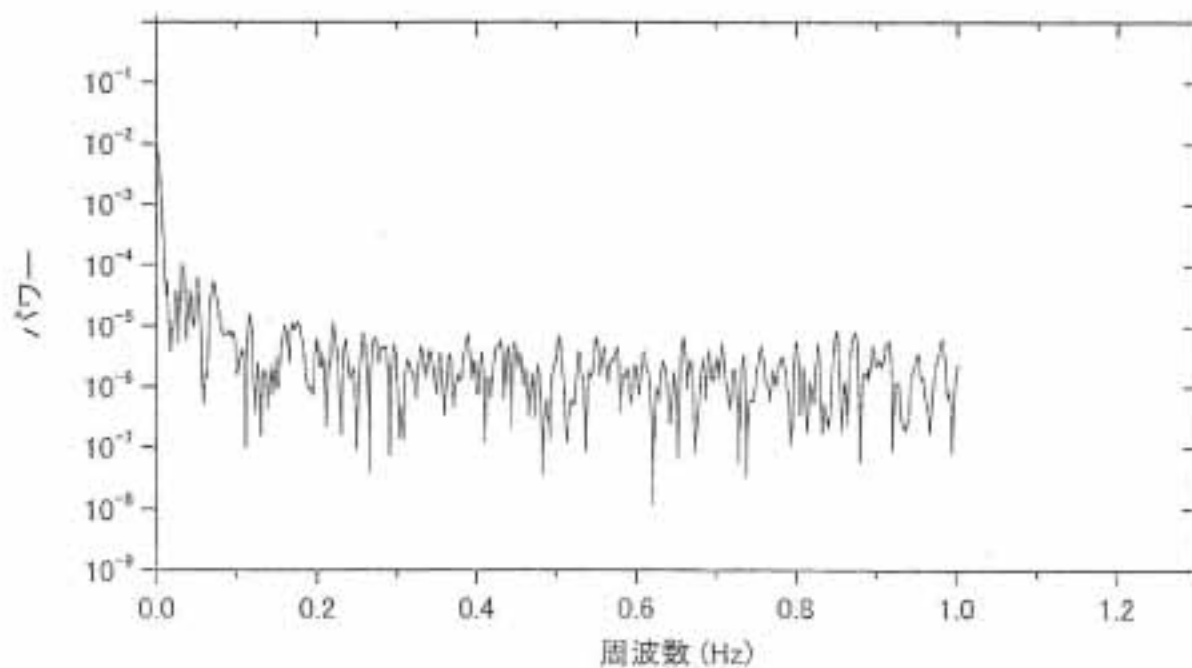
症例 7 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



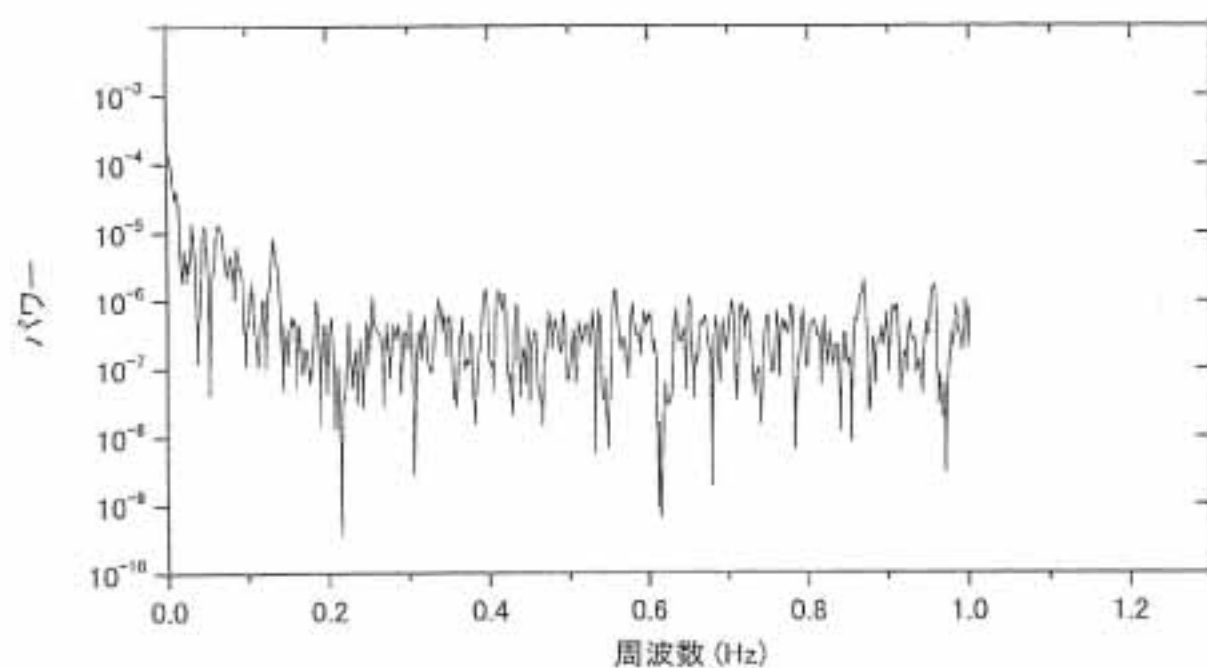
症例 7 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



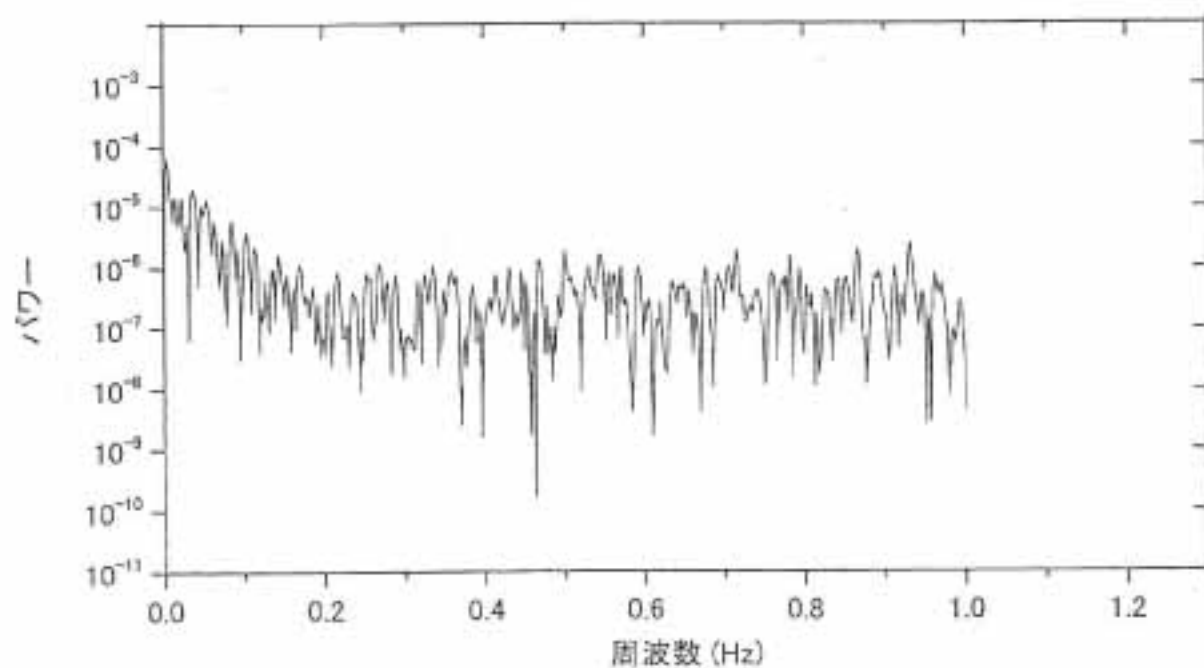
症例 7 プラセボ 中止後 (頭)



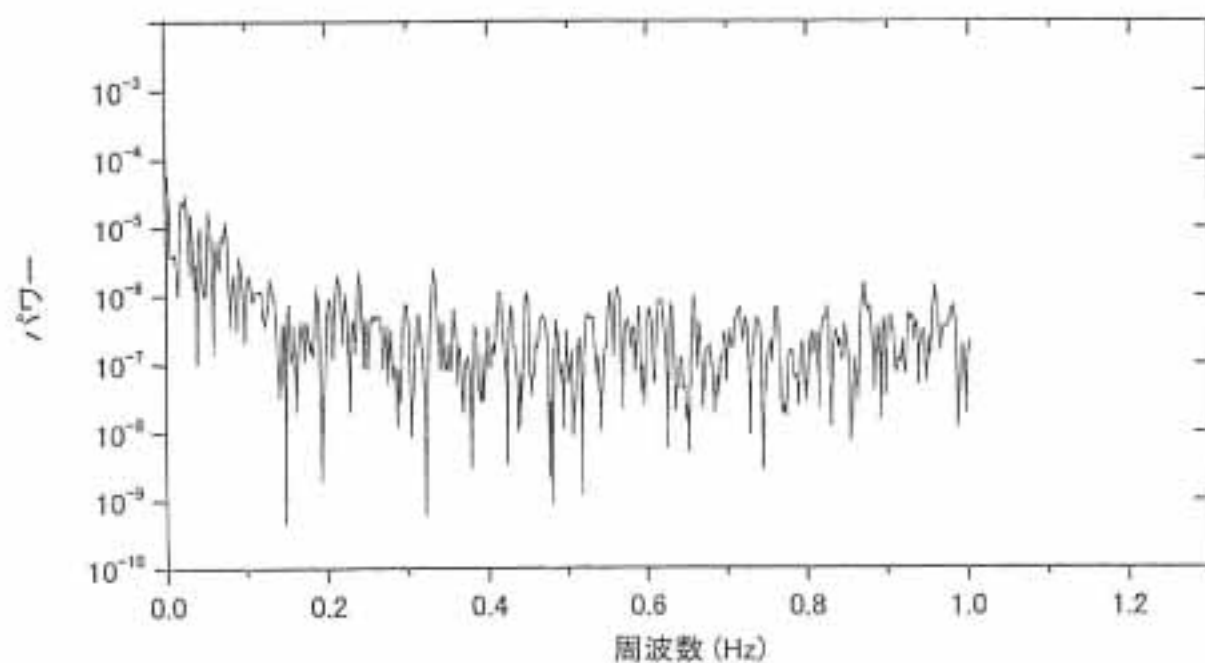
症例7 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前(頭)



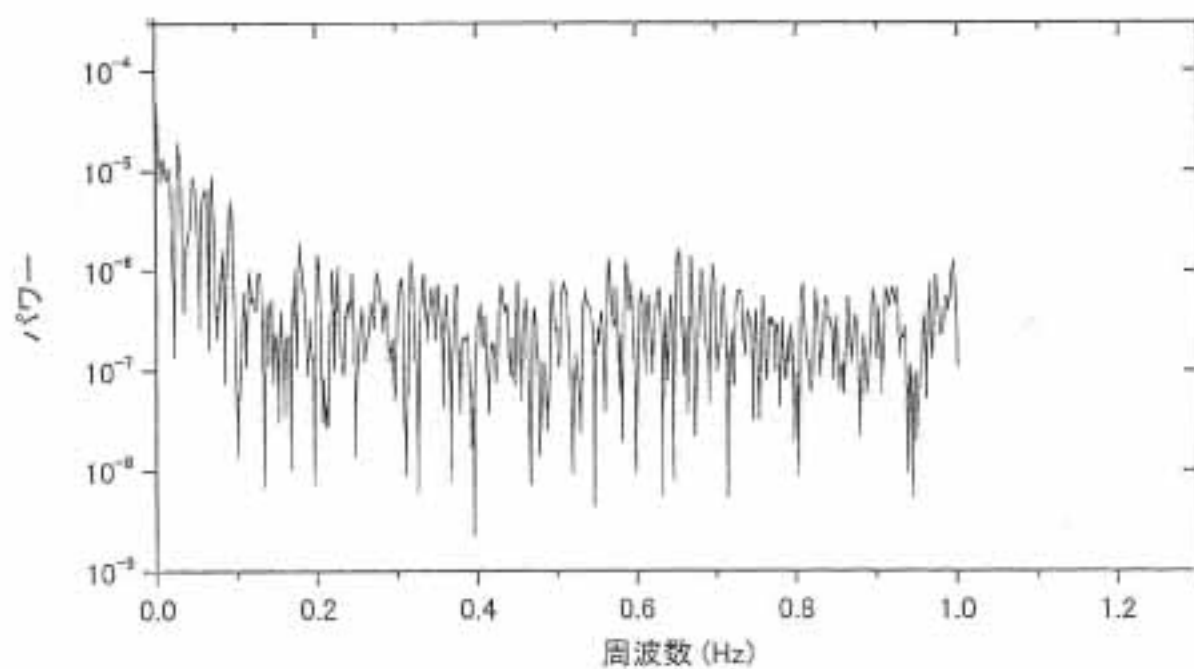
症例7 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半(頭)



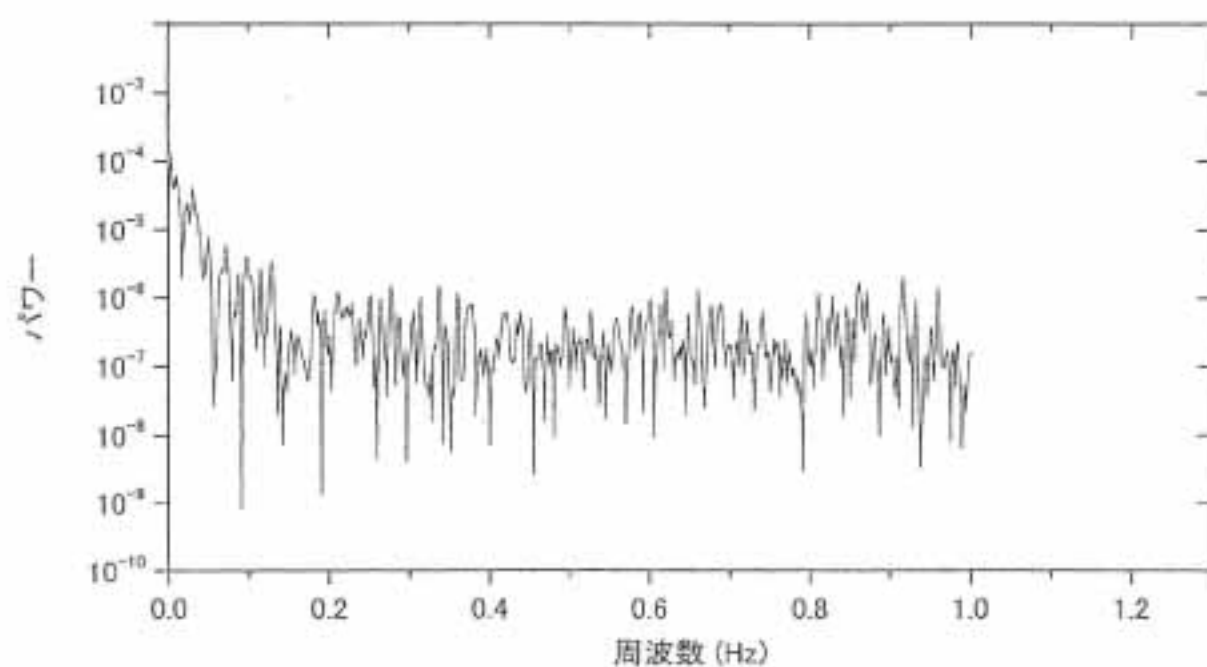
症例7 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



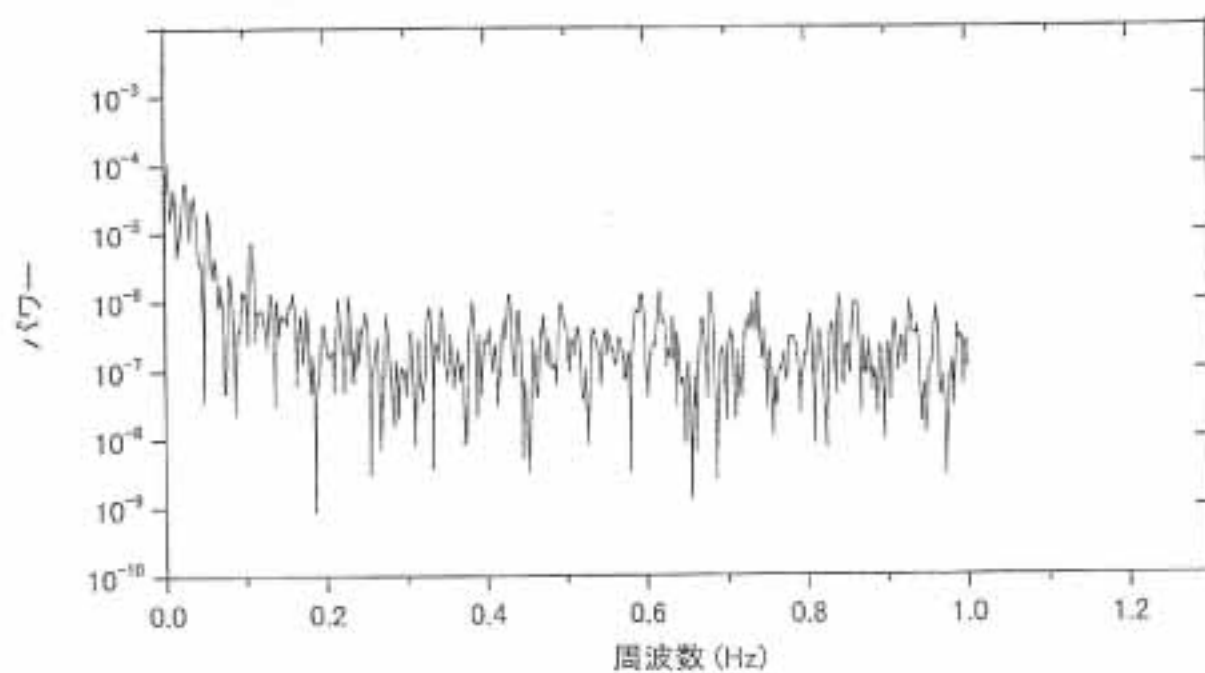
症例7 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



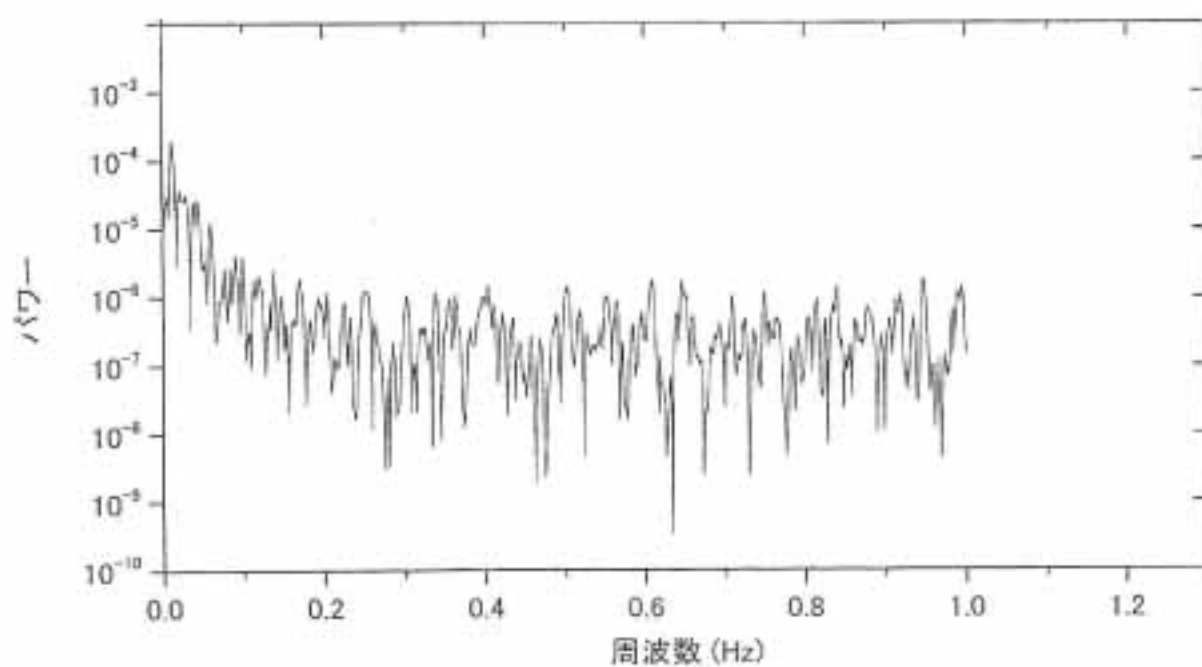
症例7 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前(頭)



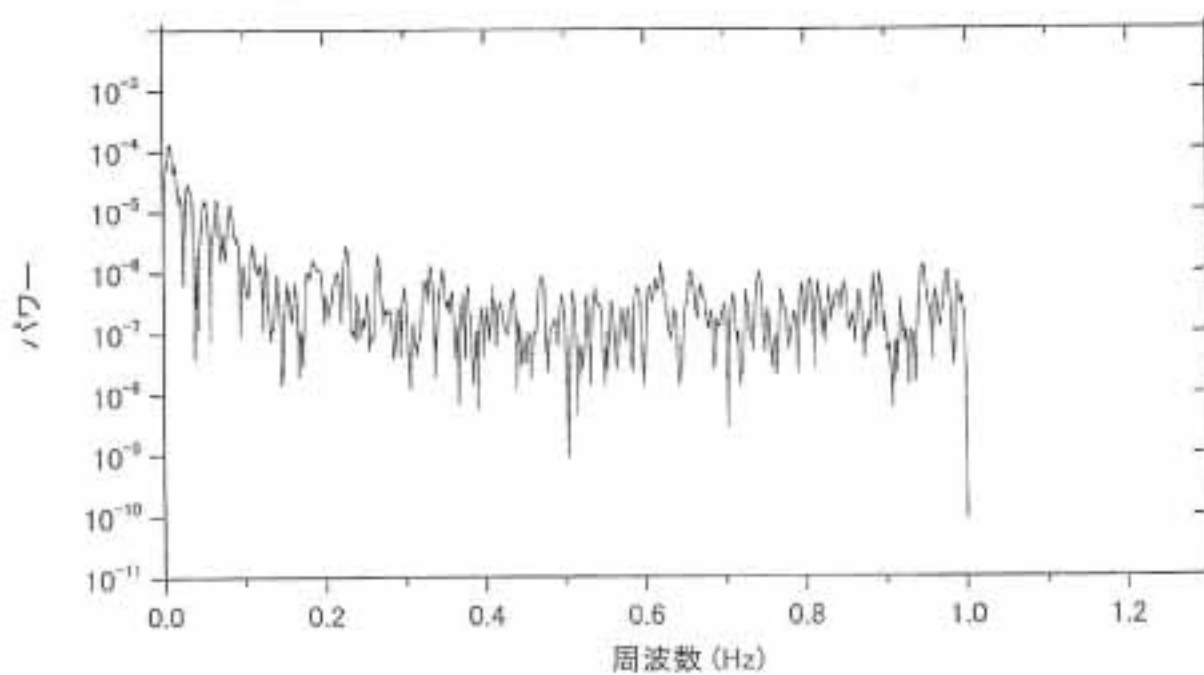
症例7 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半(頭)



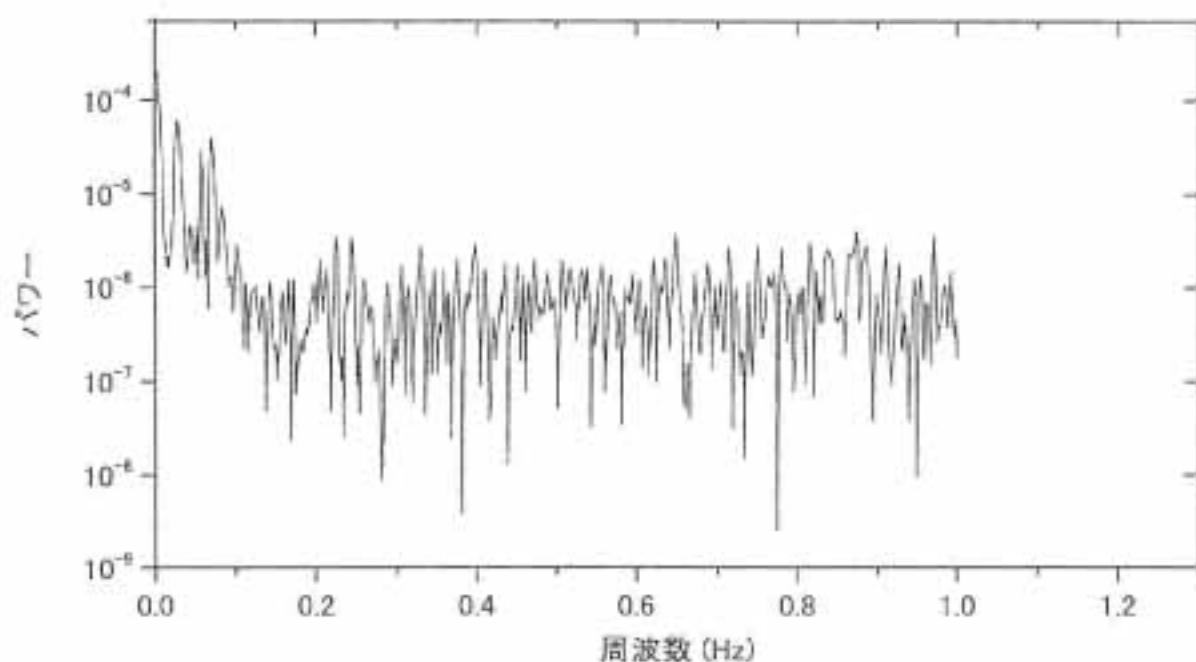
症例7 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



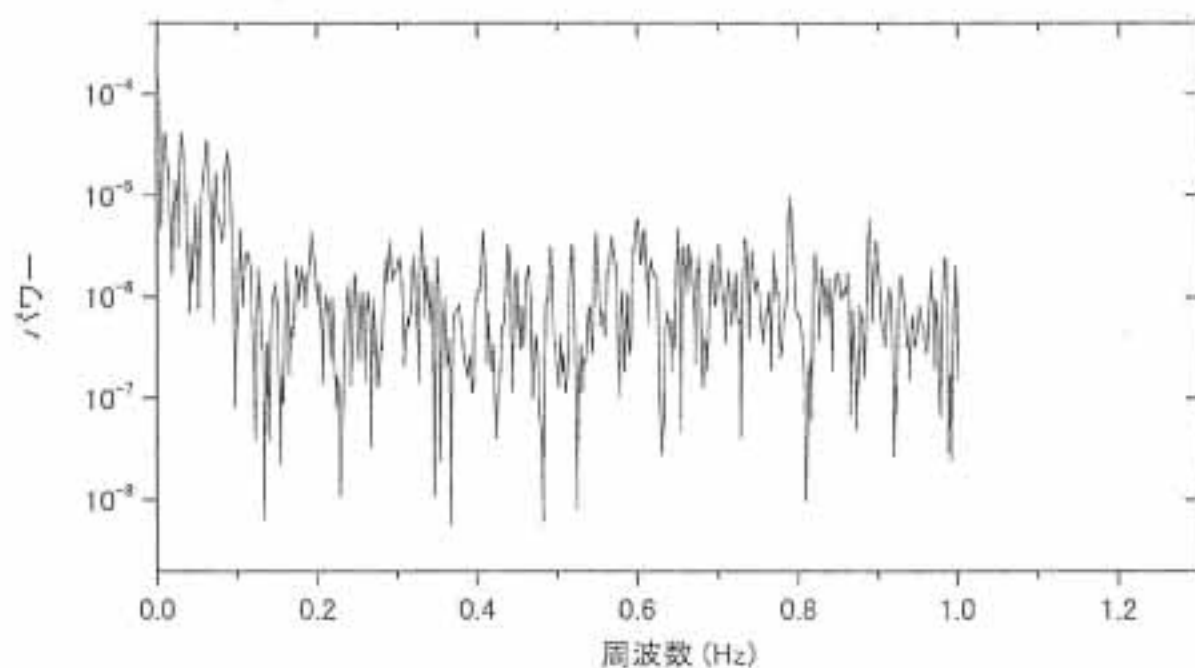
症例7 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



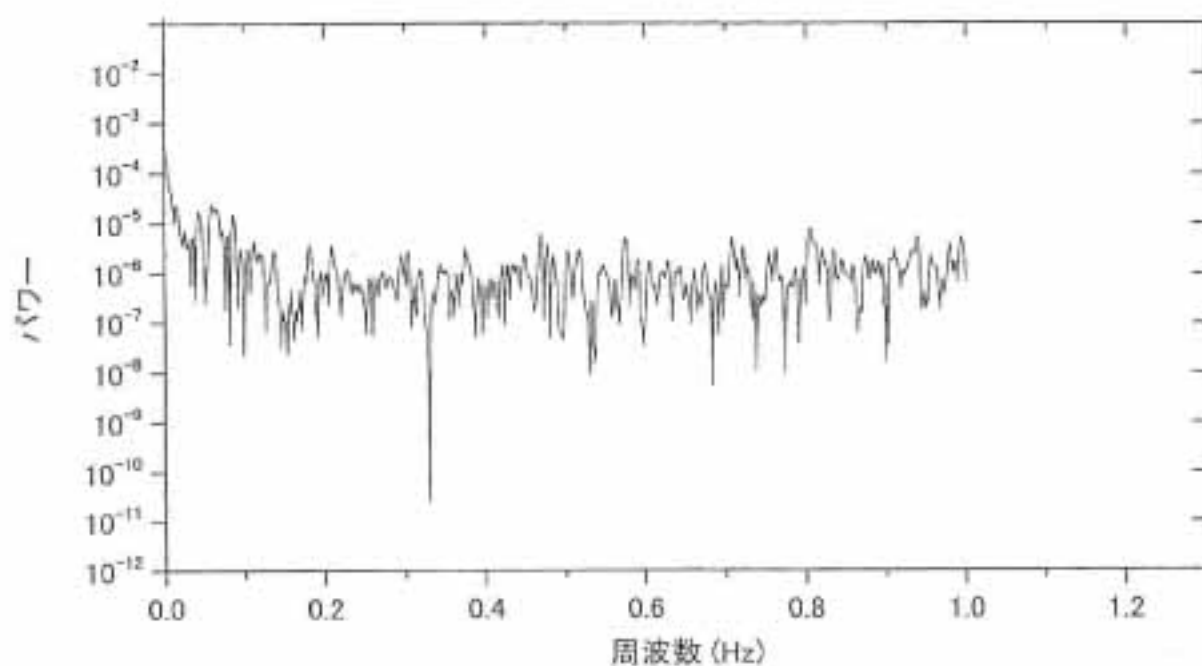
症例 8 プラセボ 負荷前 (頭)



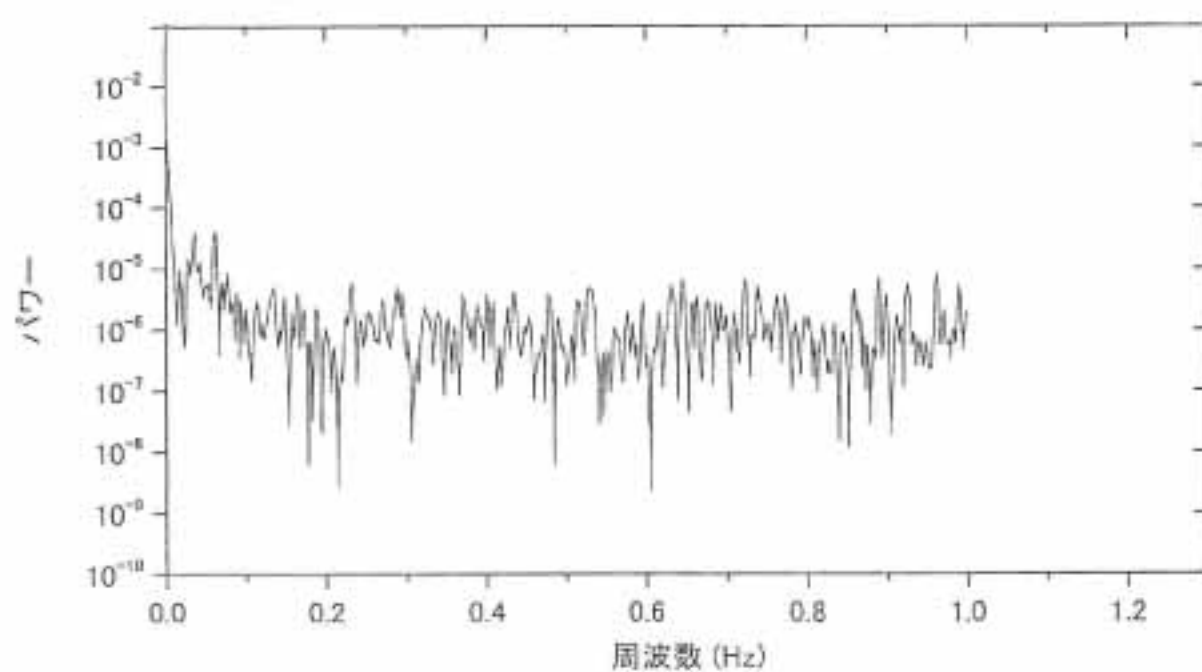
症例 8 プラセボ 8ppb 負荷中-前半 (頭)



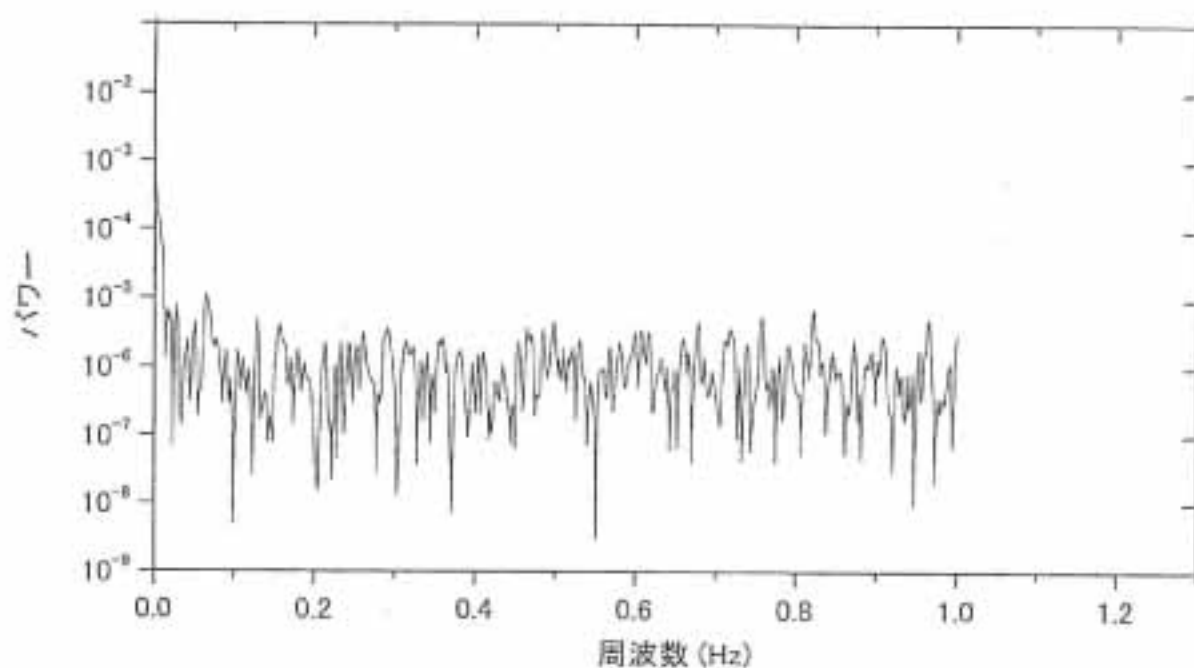
症例 8 プラセボ 8ppb 負荷中-後半 (頭)



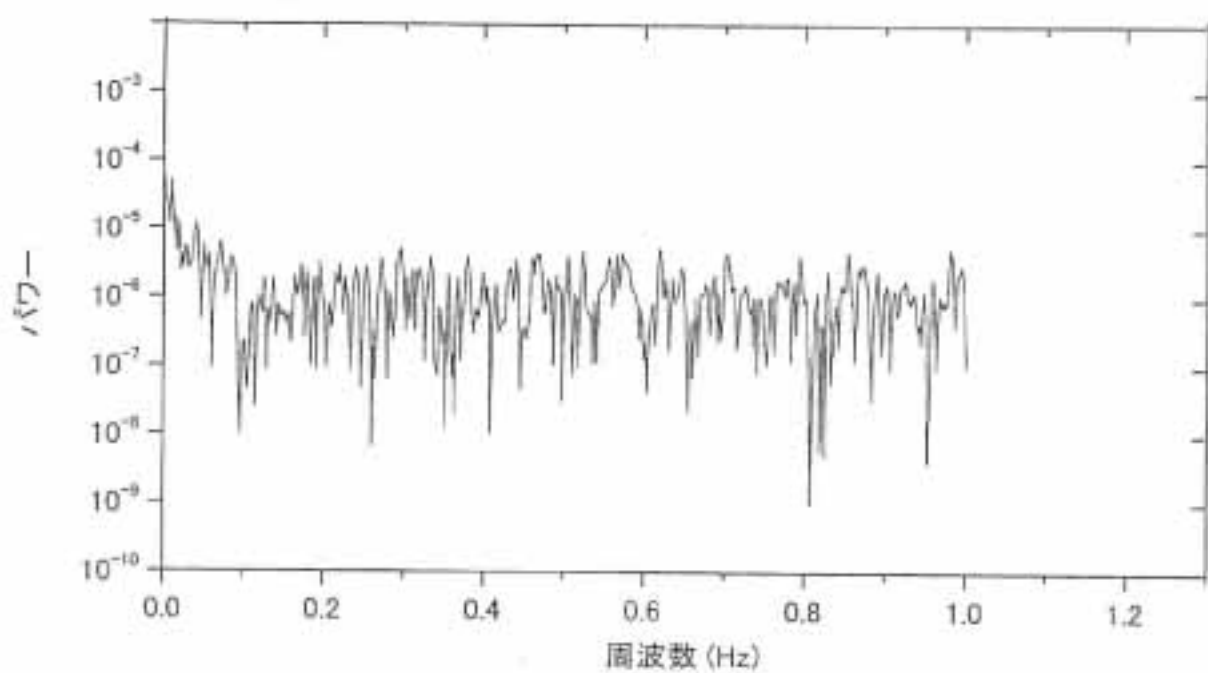
症例 8 プラセボ 8ppb 中止後 (頭)



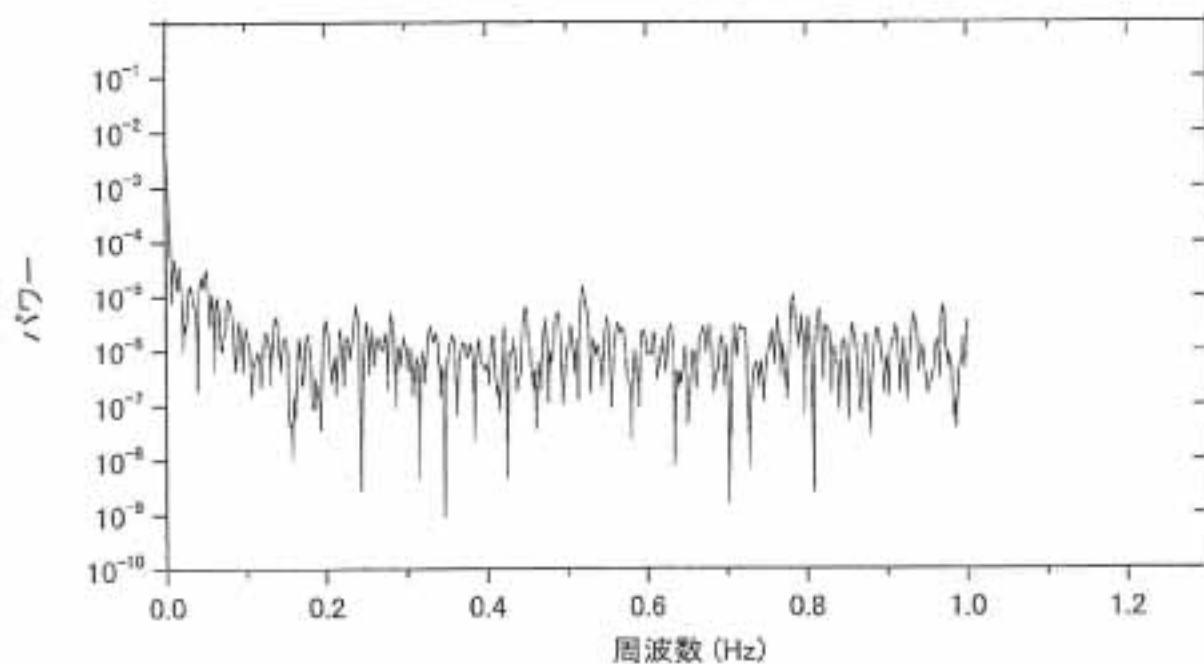
症例 8 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



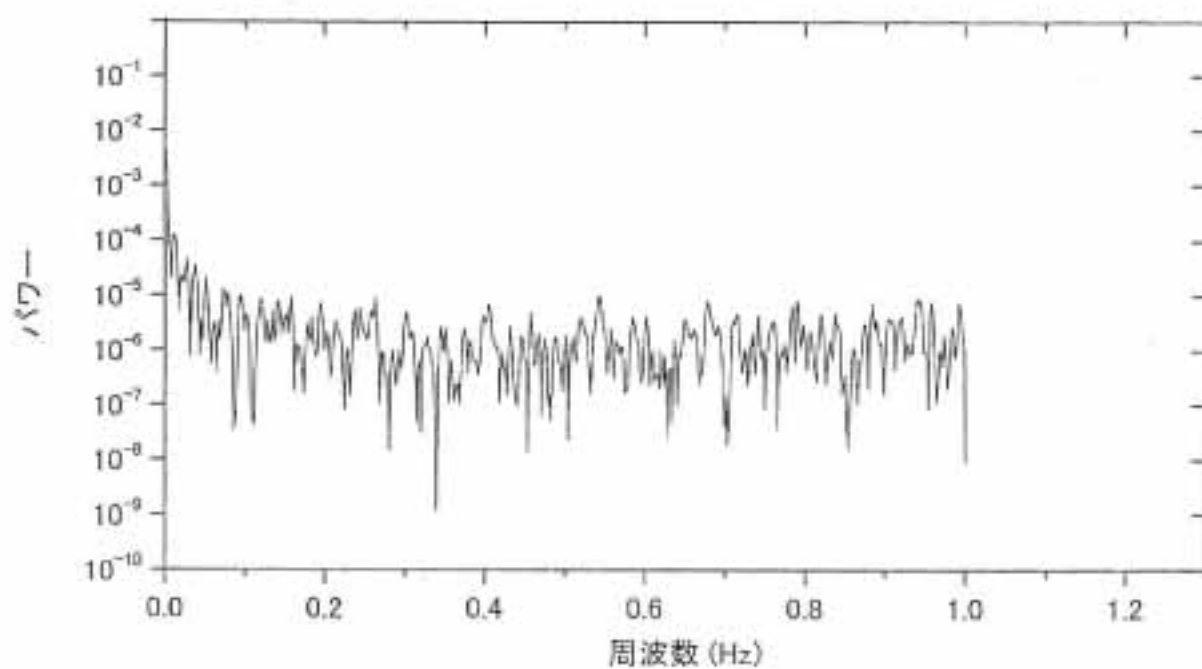
症例 8 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



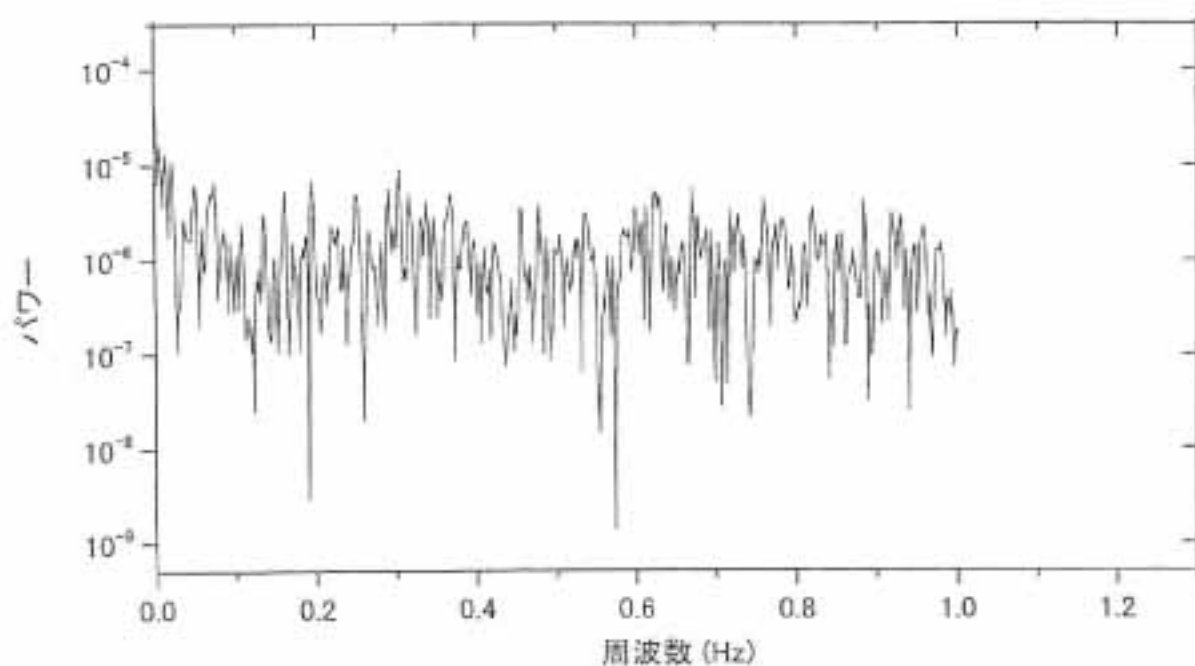
症例 8 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



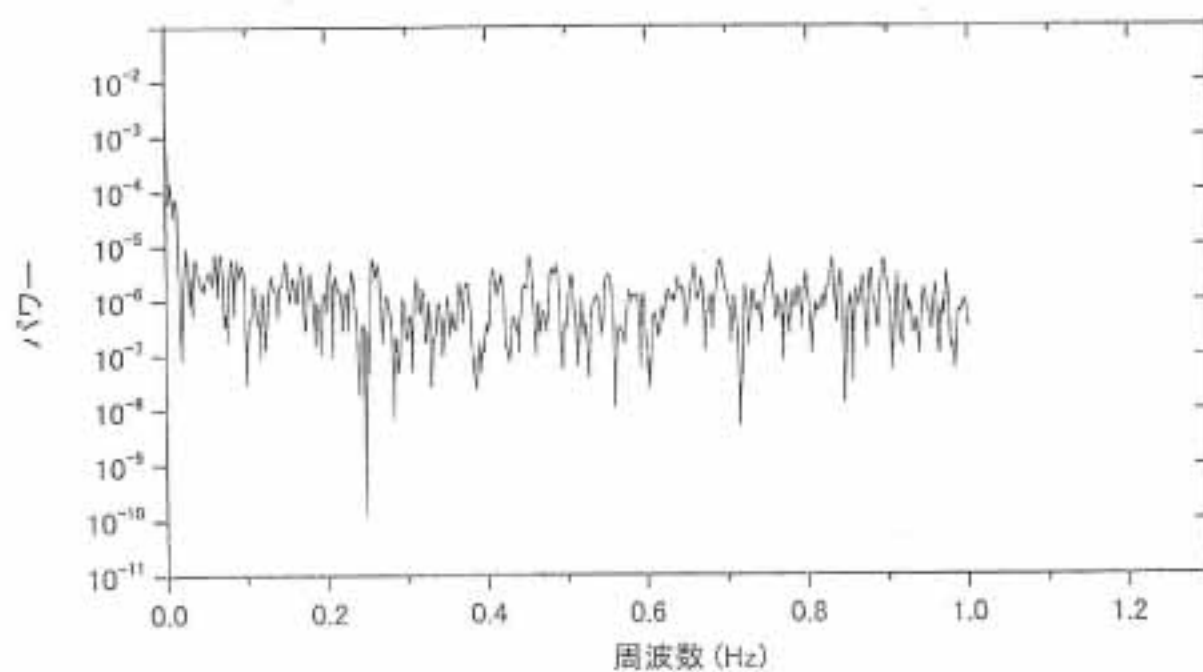
症例 8 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



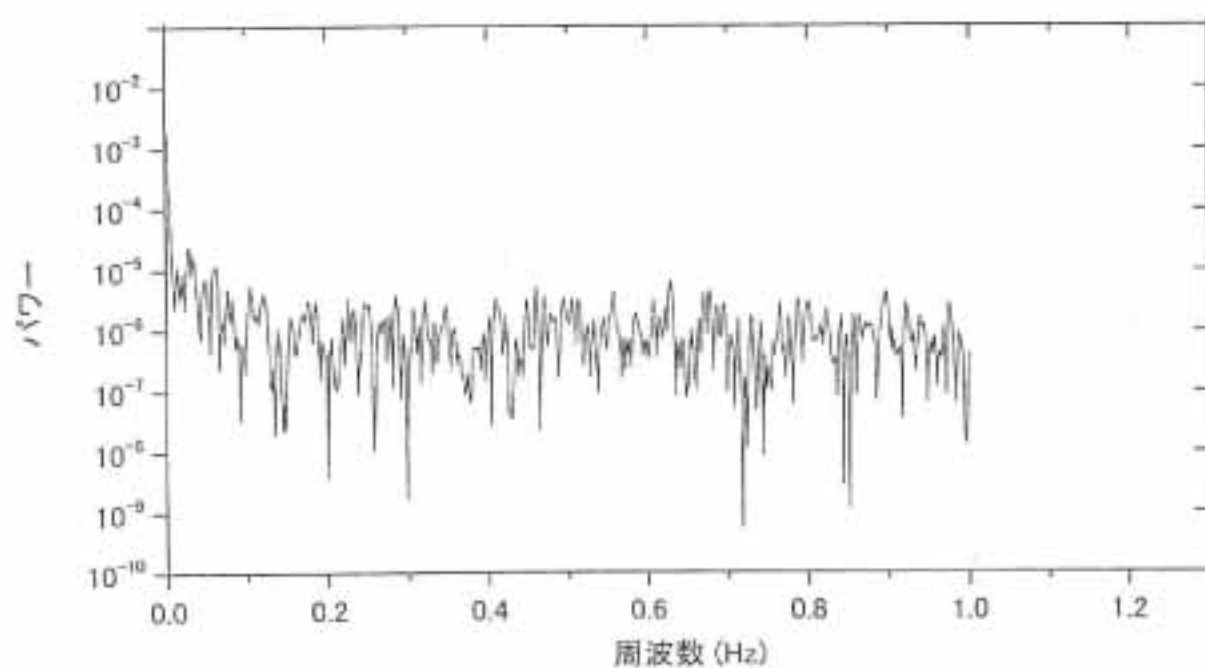
症例 8 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前 (頭)



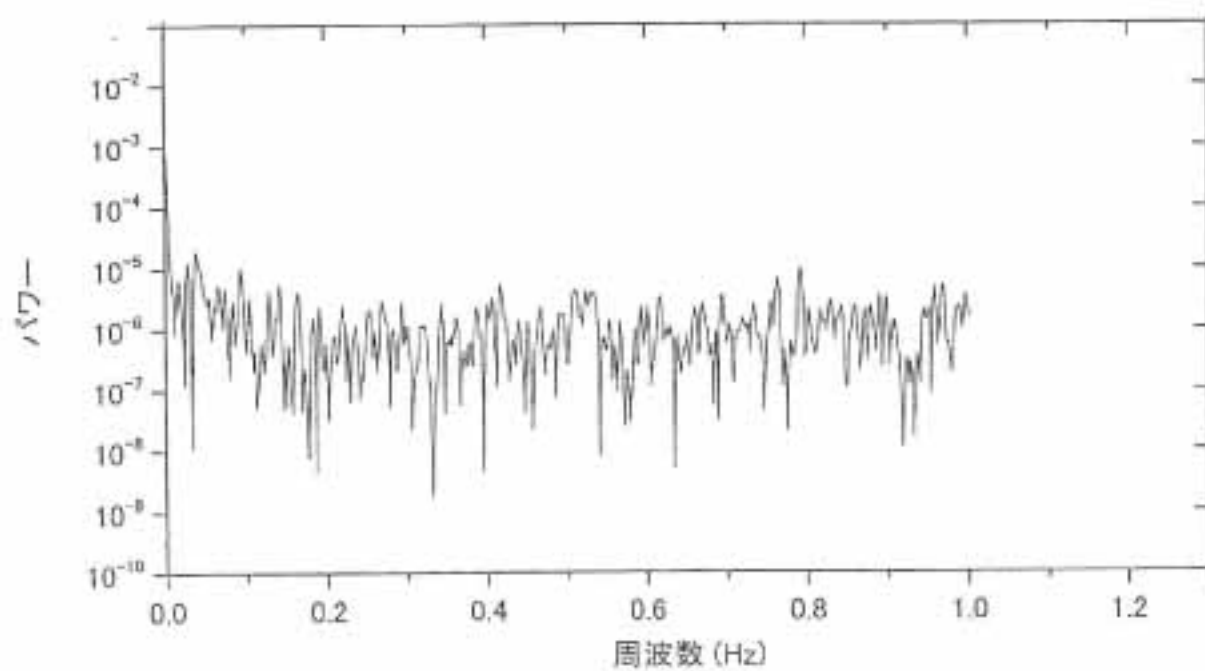
症例 8 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半 (頭)



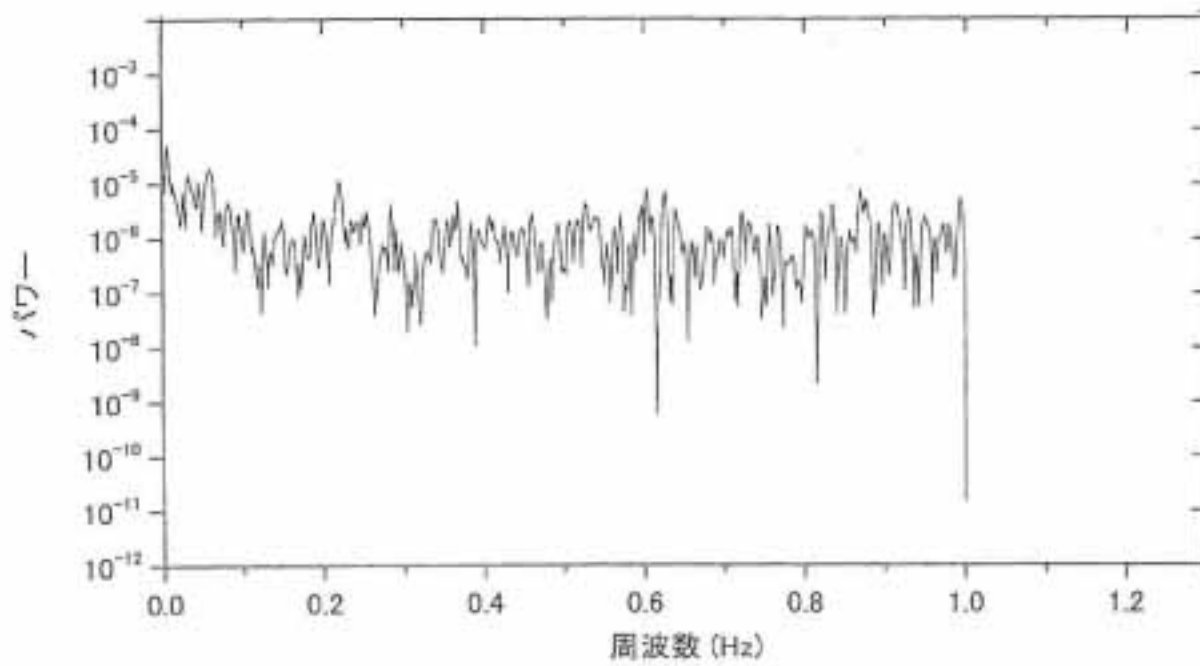
症例 8 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



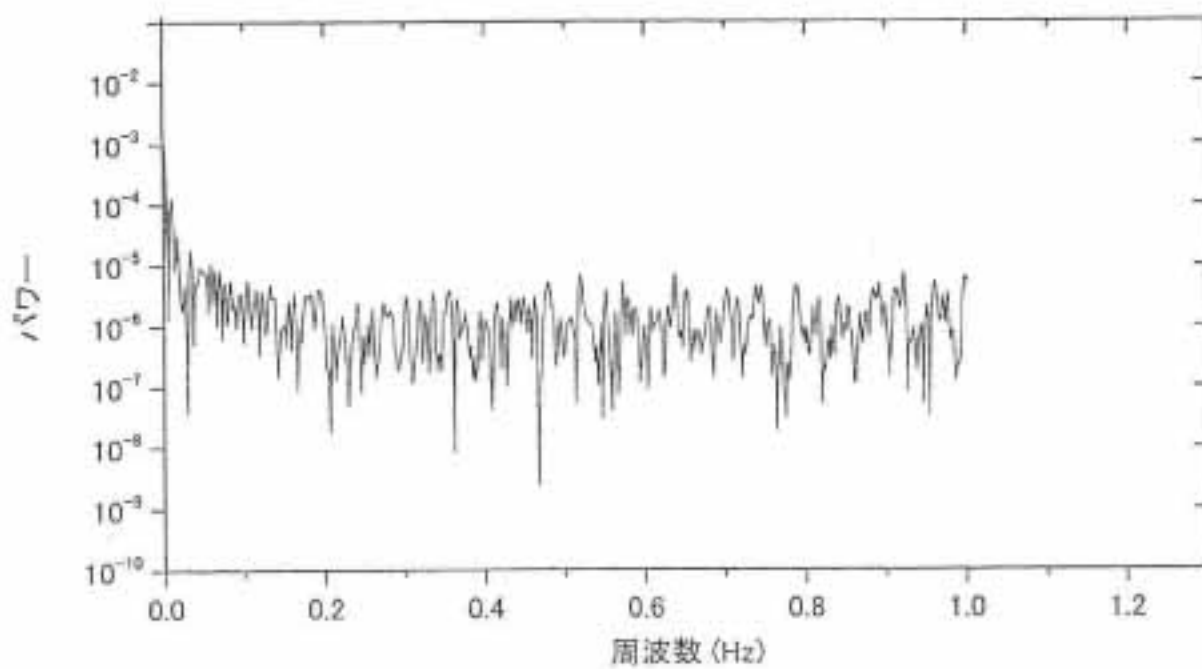
症例 8 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



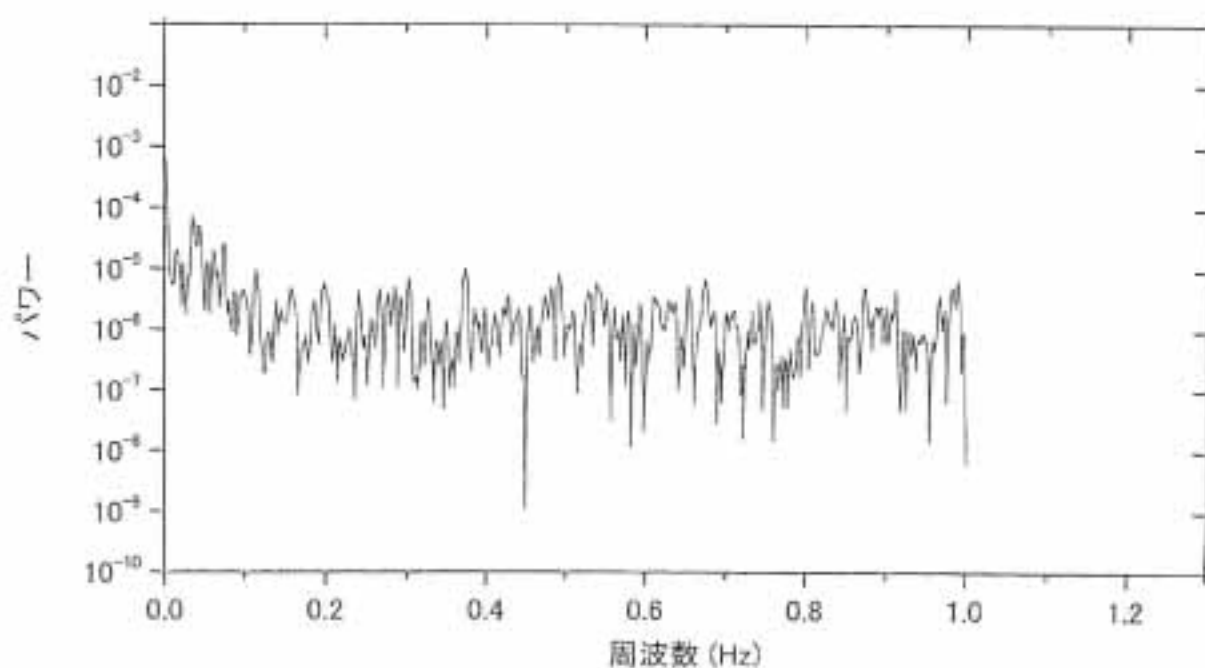
症例 9 プラセボ 負荷前 (頭)



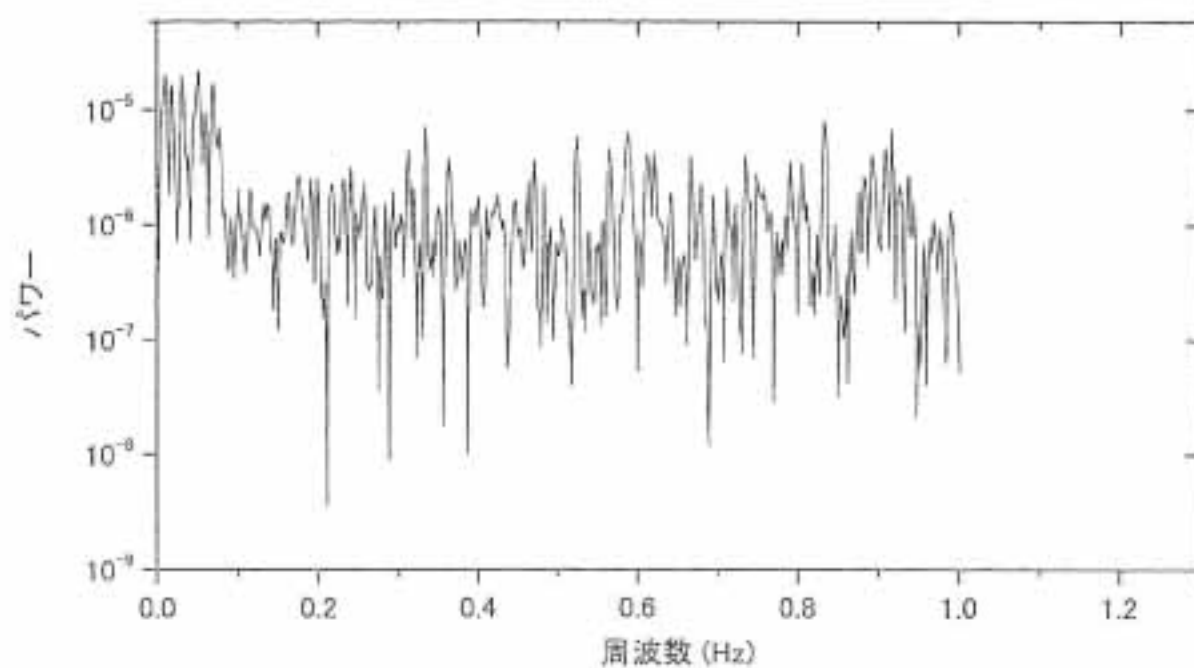
症例 9 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



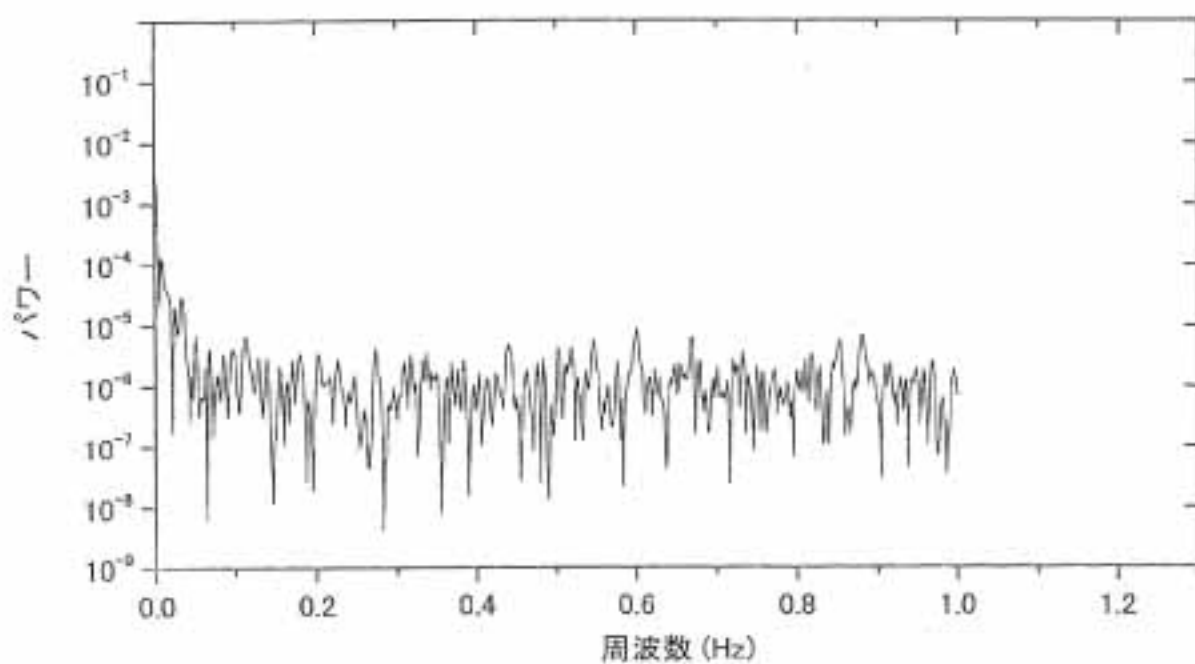
症例9 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



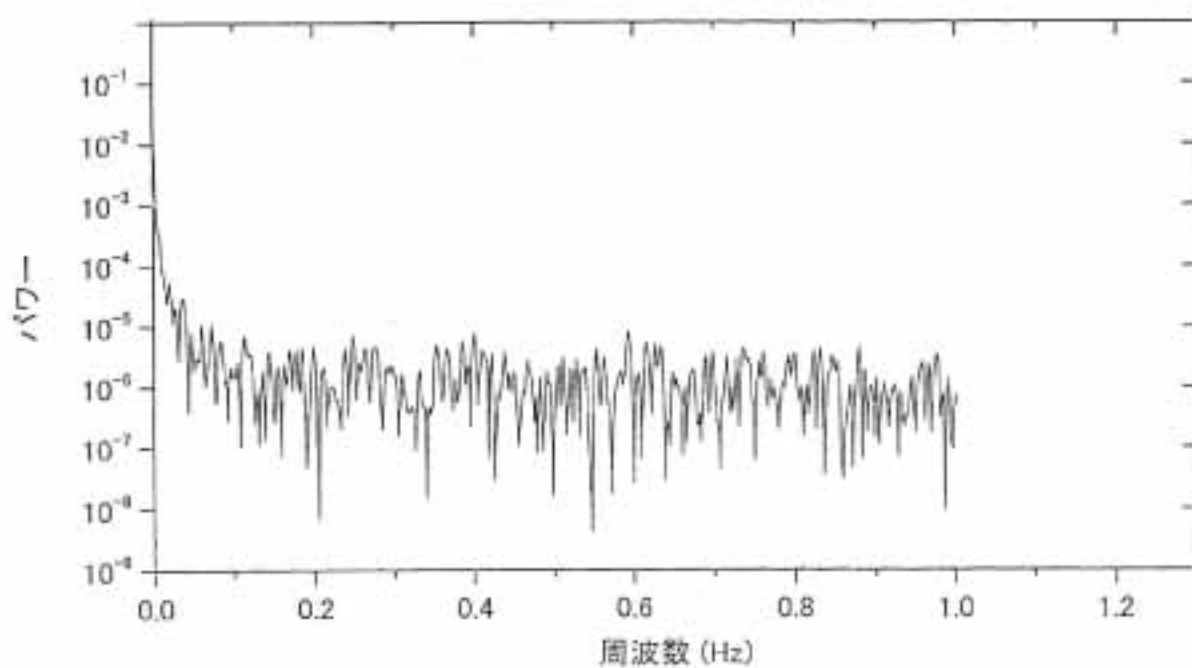
症例9 プラセボ 中止後 (頭)



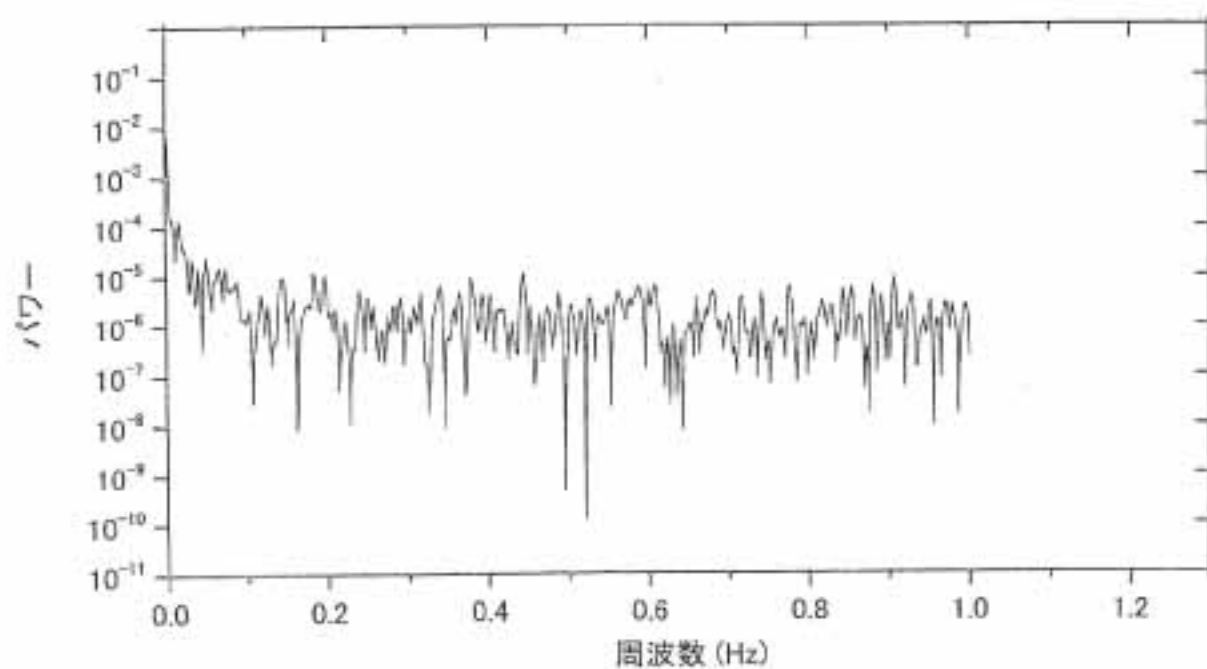
症例9 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前(頭)



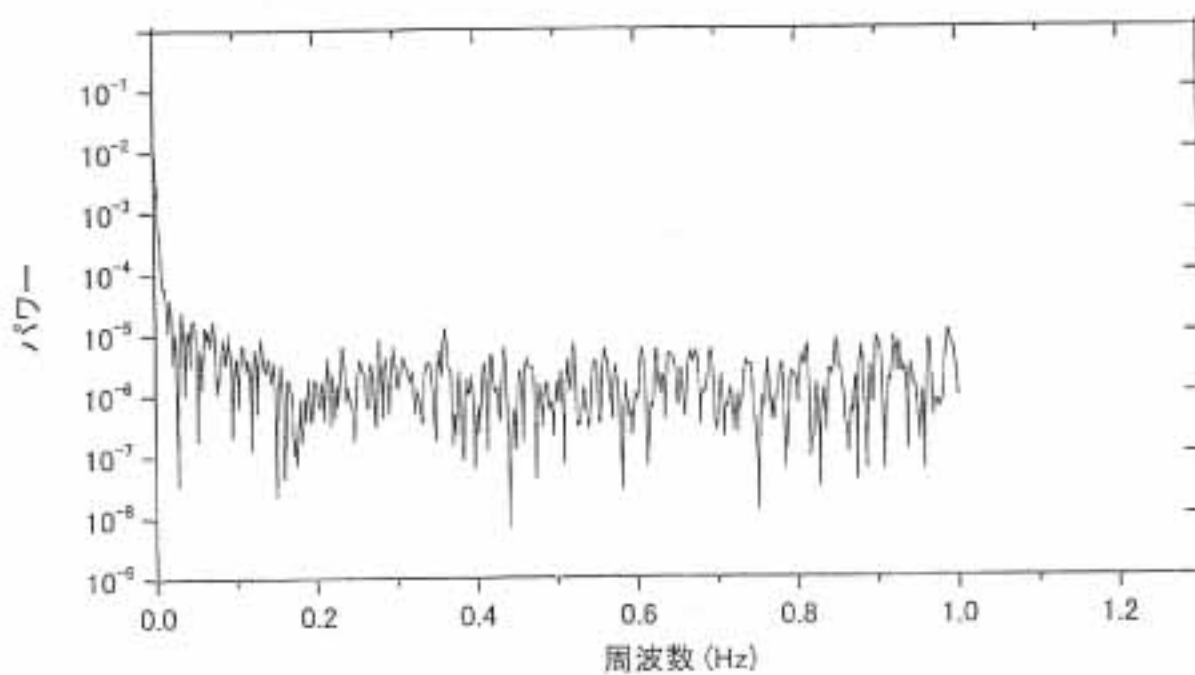
症例9 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半(頭)



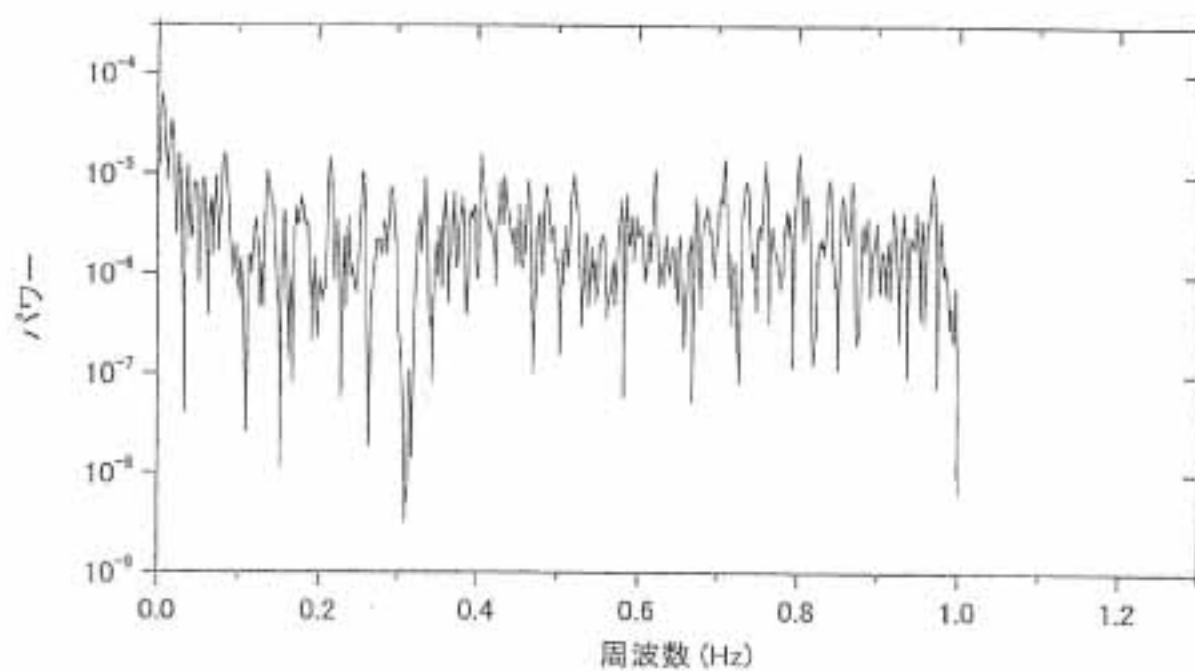
症例9 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半(頭)



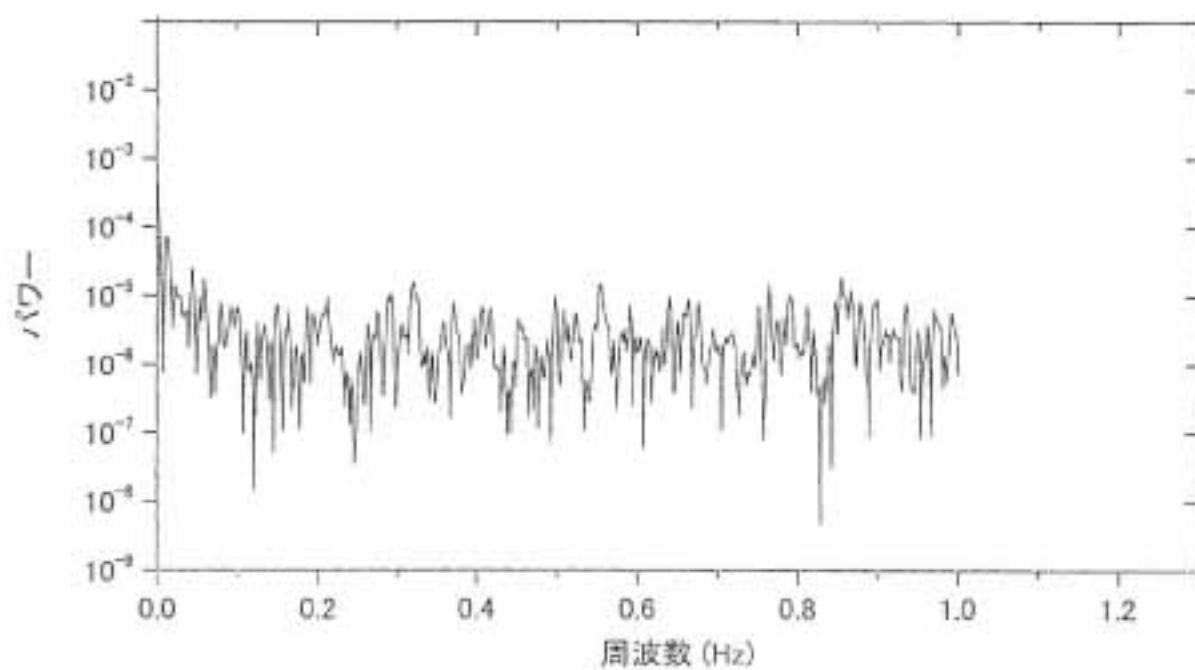
症例9 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後(頭)



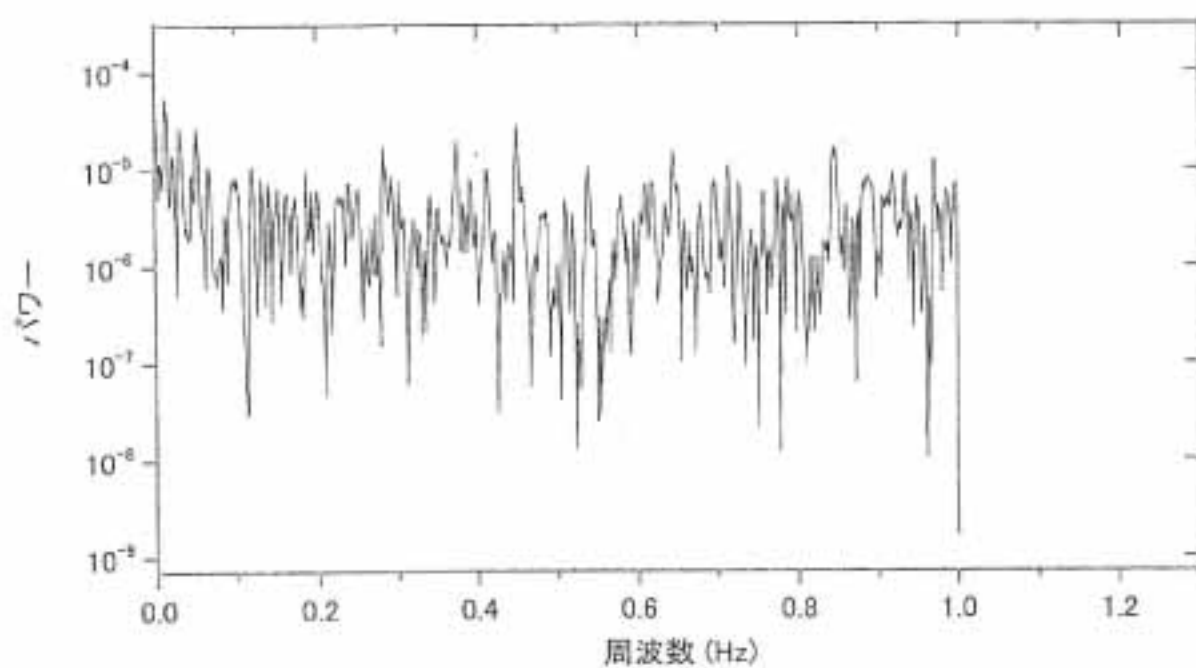
症例9 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前(頭)



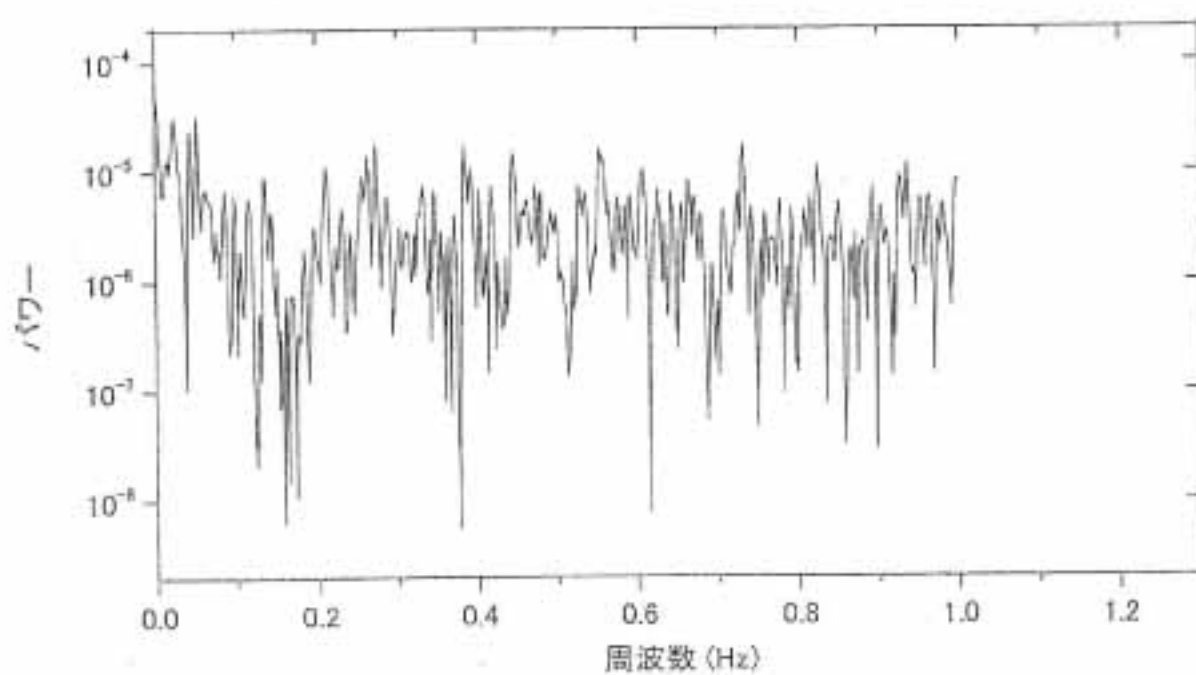
症例9 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半(頭)



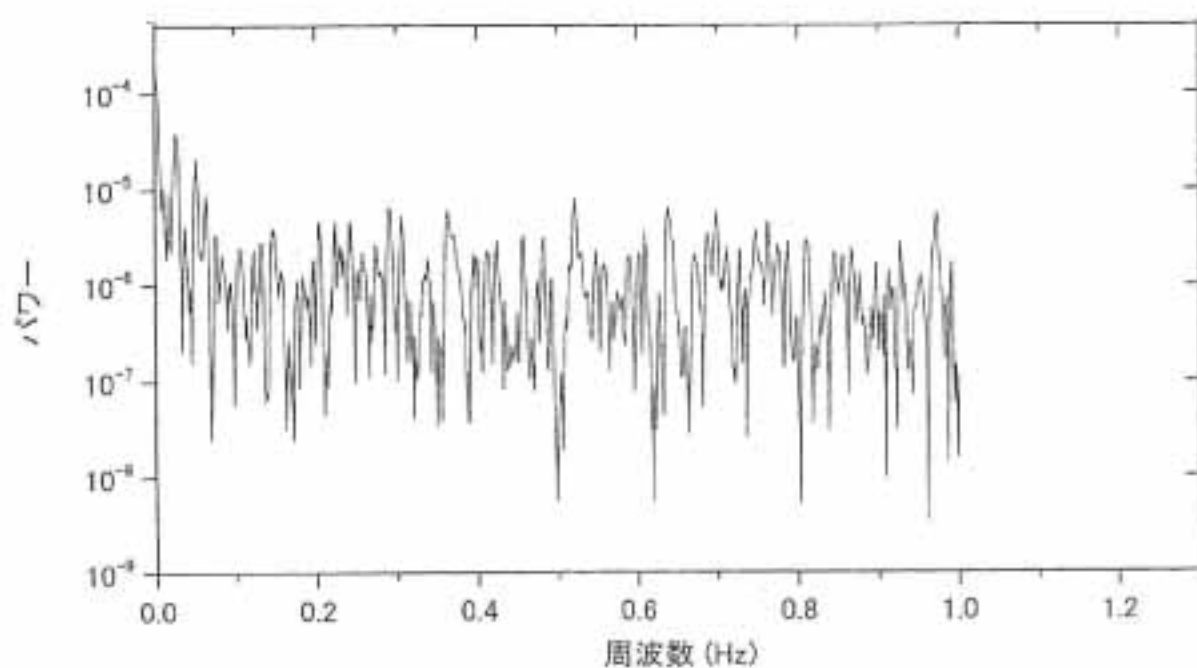
症例9 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



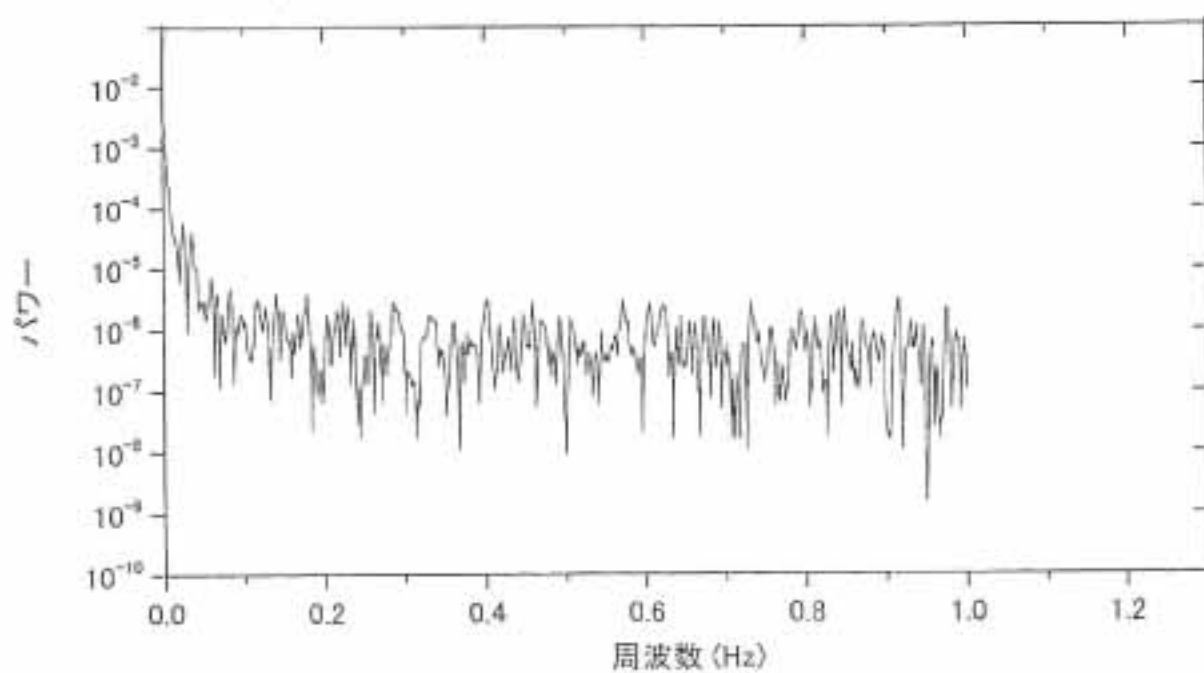
症例9 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



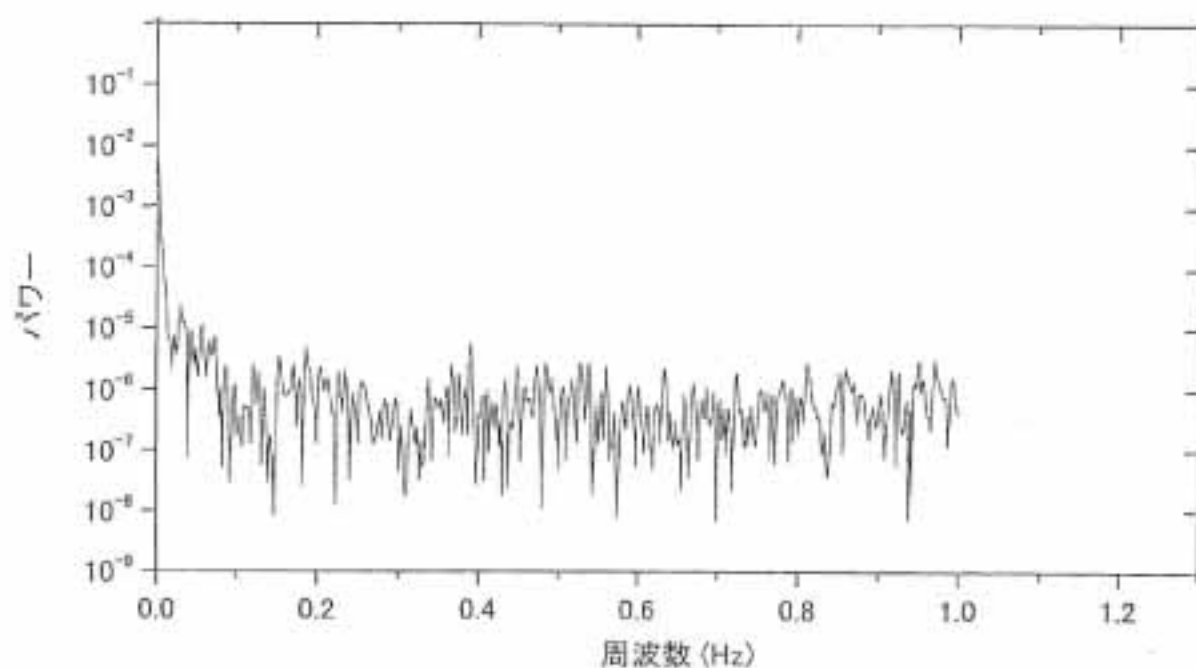
症例 10 プラセボ 負荷前 (頭)



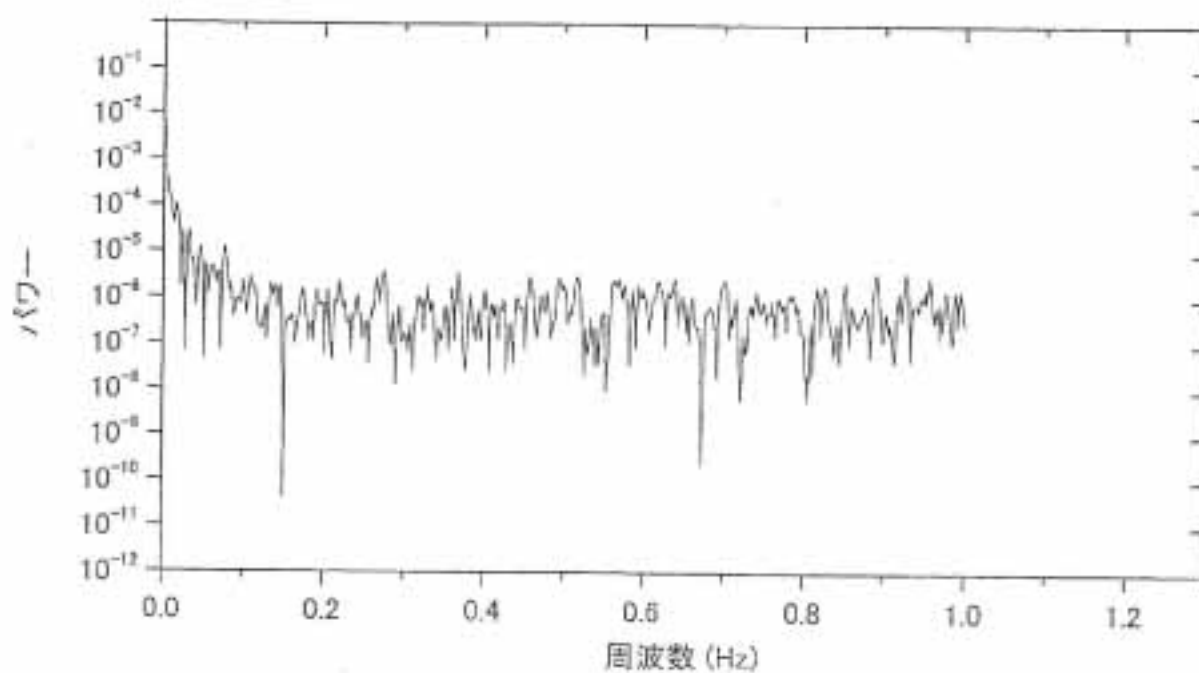
症例 10 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



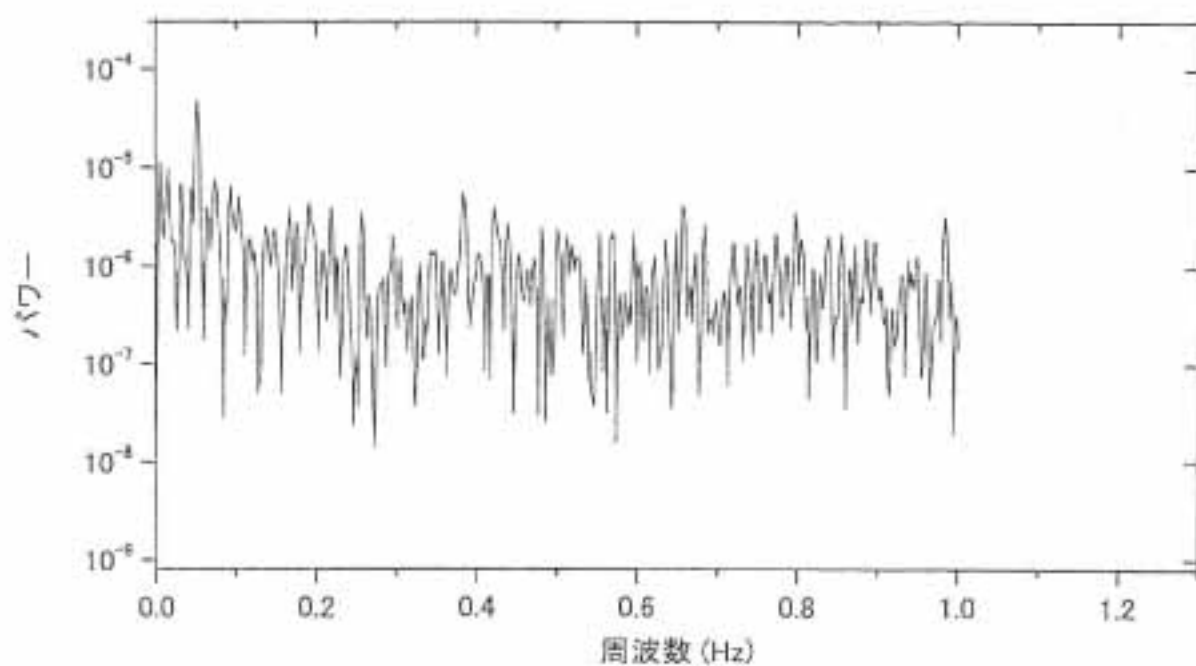
症例 10 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



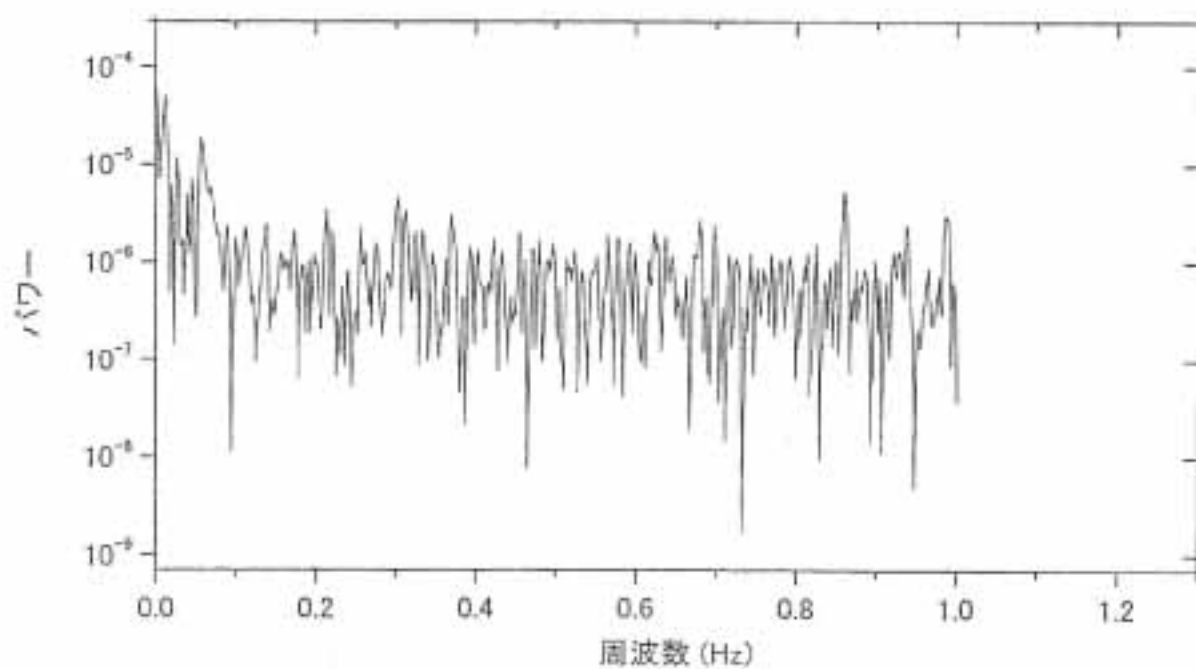
症例 10 プラセボ 中止後 (頭)



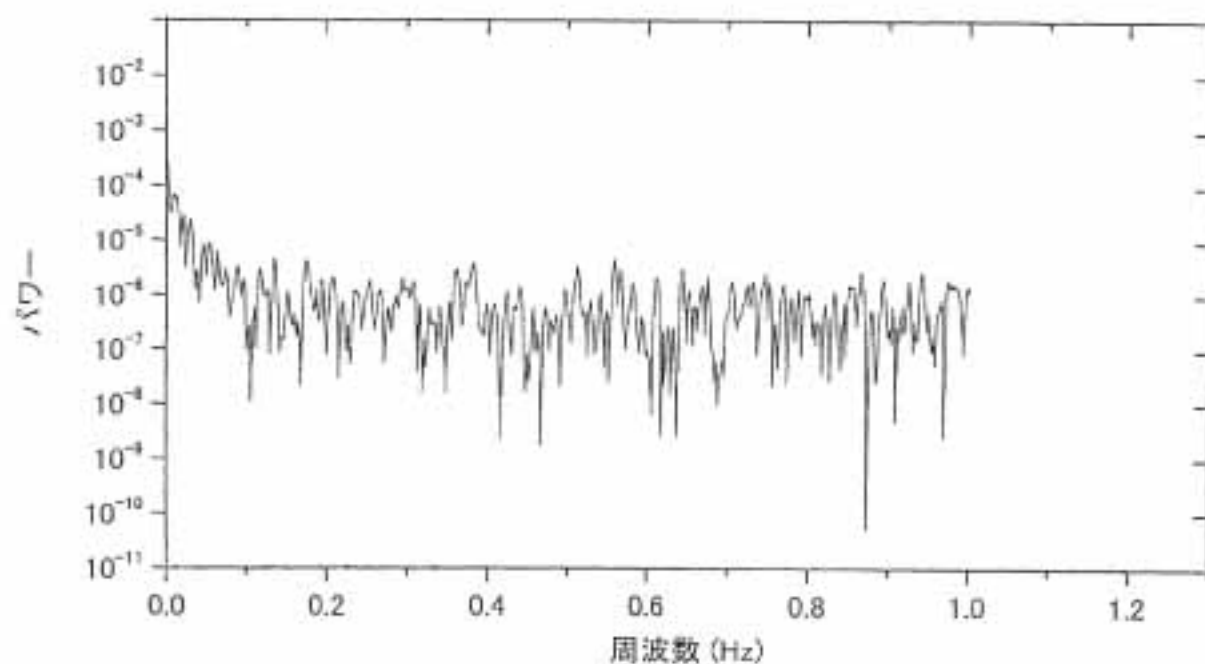
症例 10 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



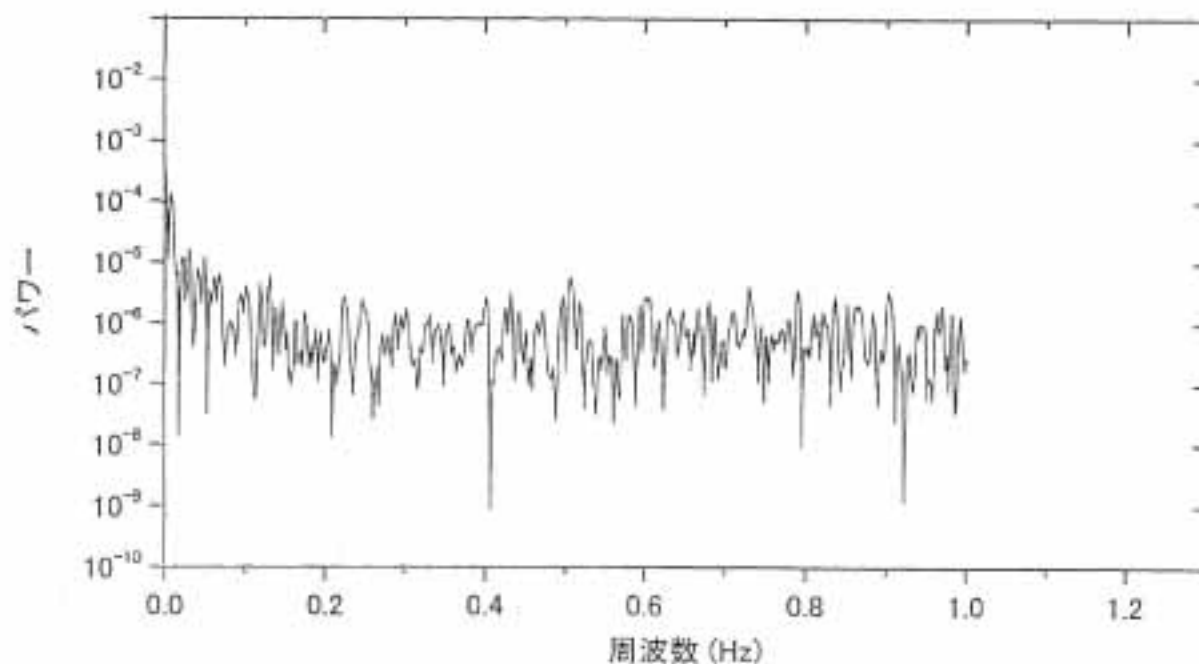
症例 10 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



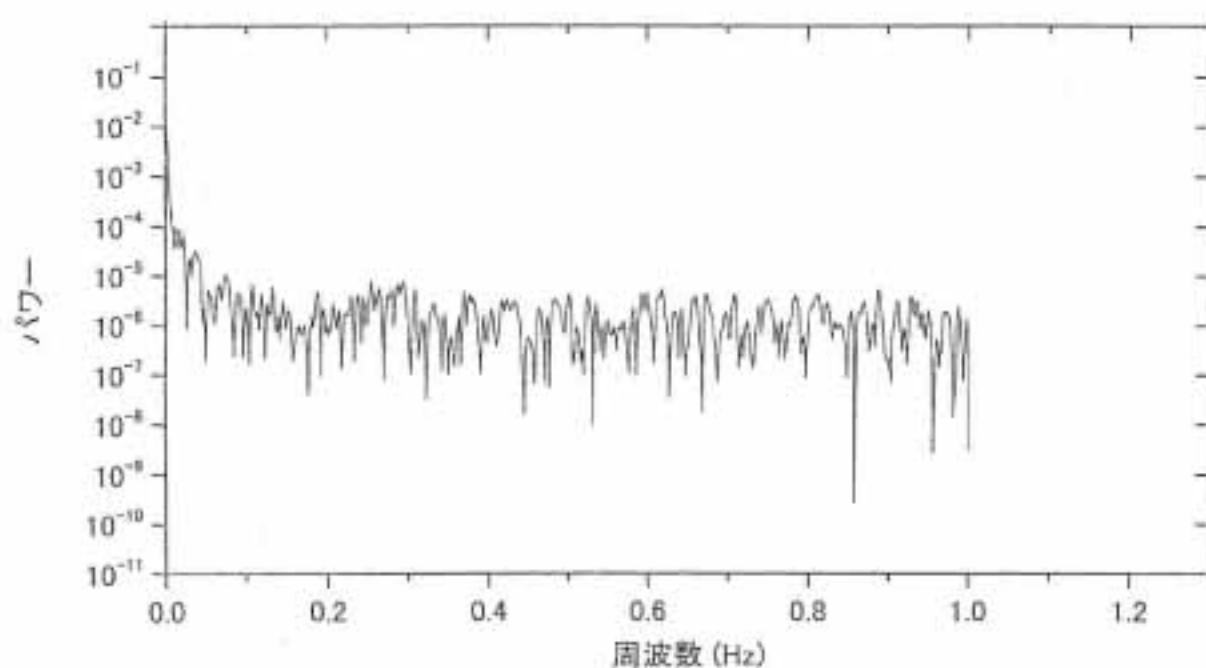
症例 10 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



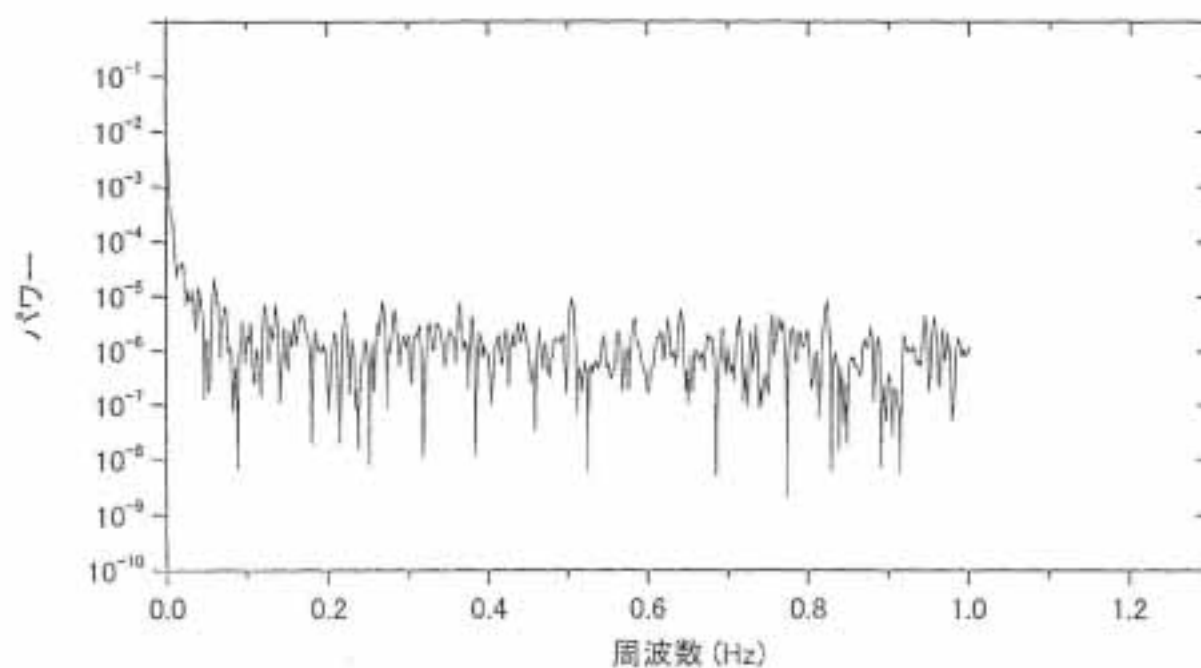
症例 10 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



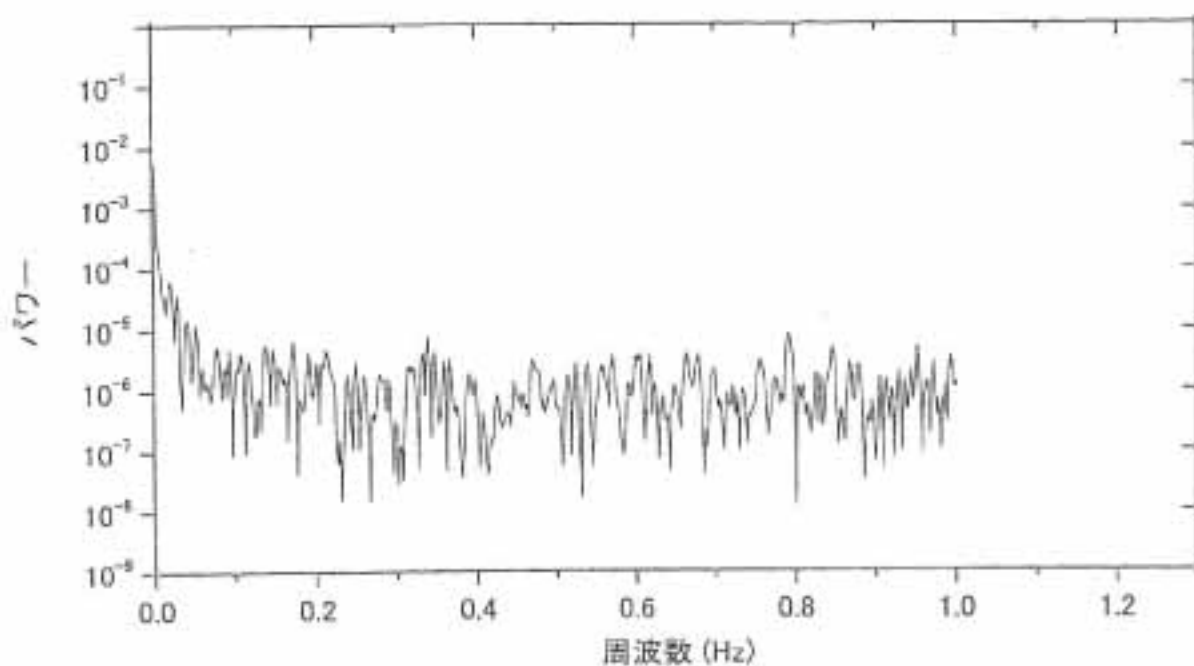
症例 10 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前 (頭)



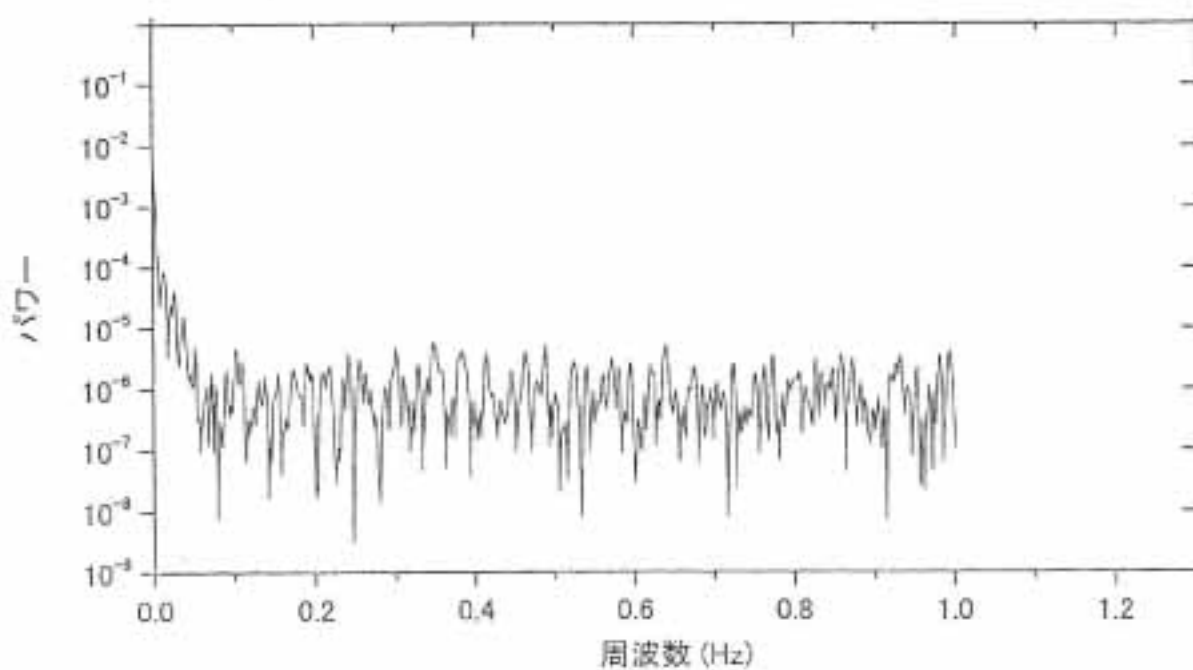
症例 10 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半 (頭)



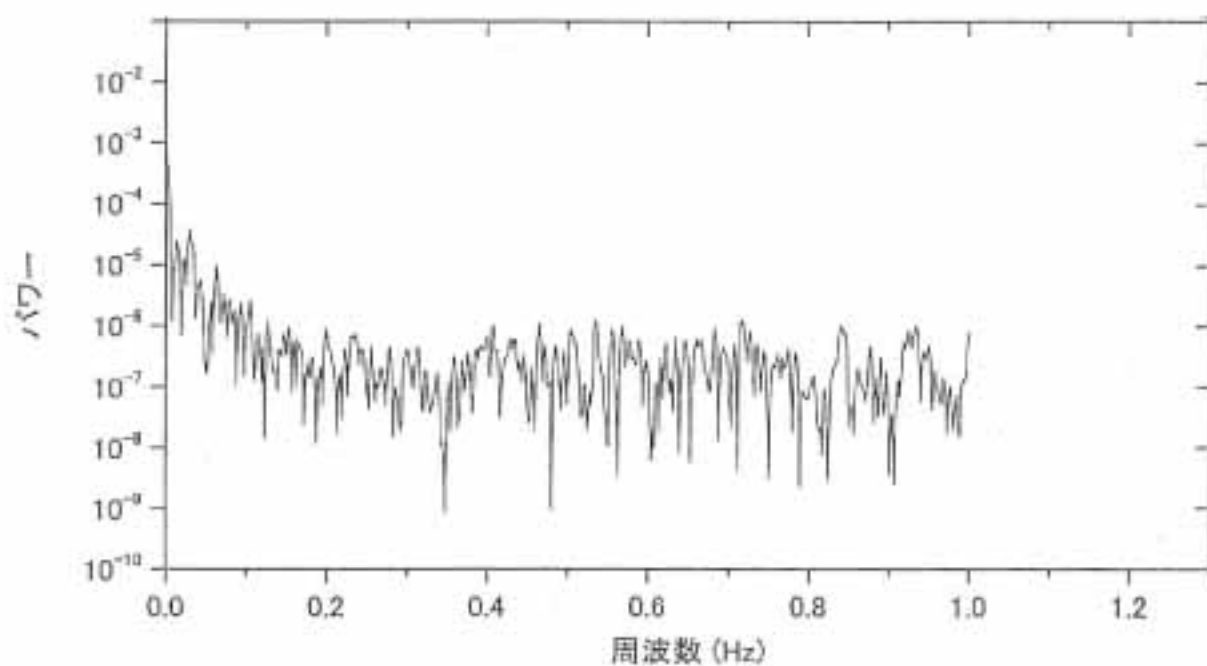
症例 10 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



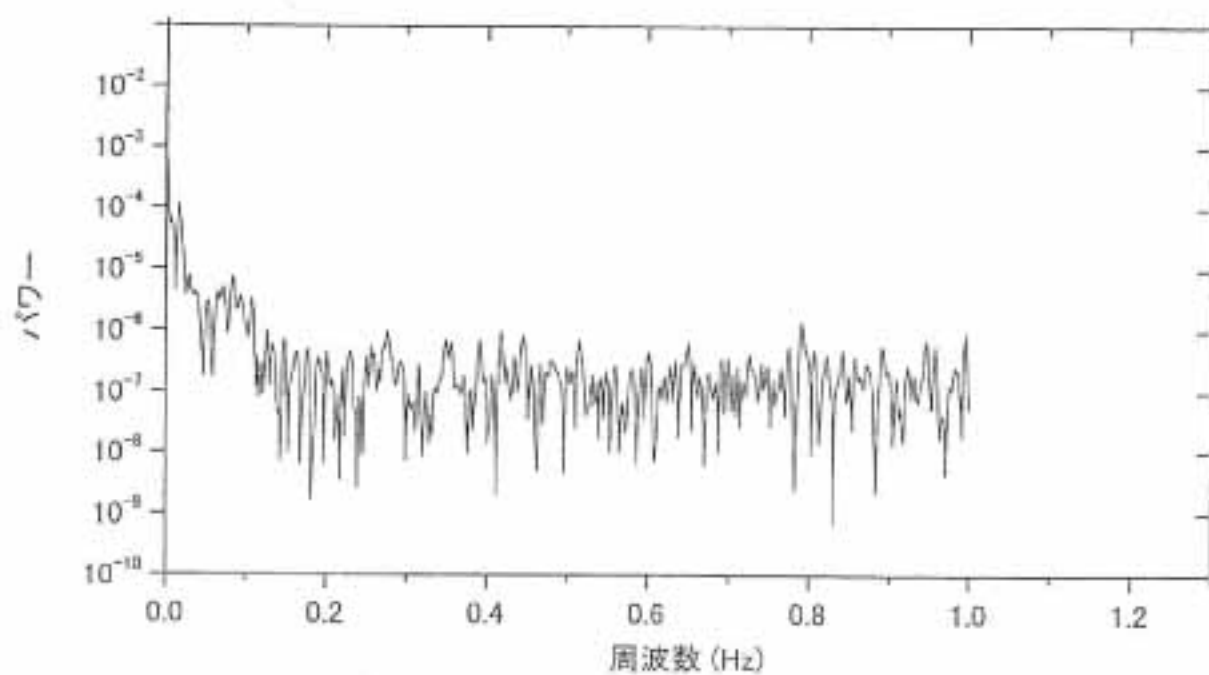
症例 10 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



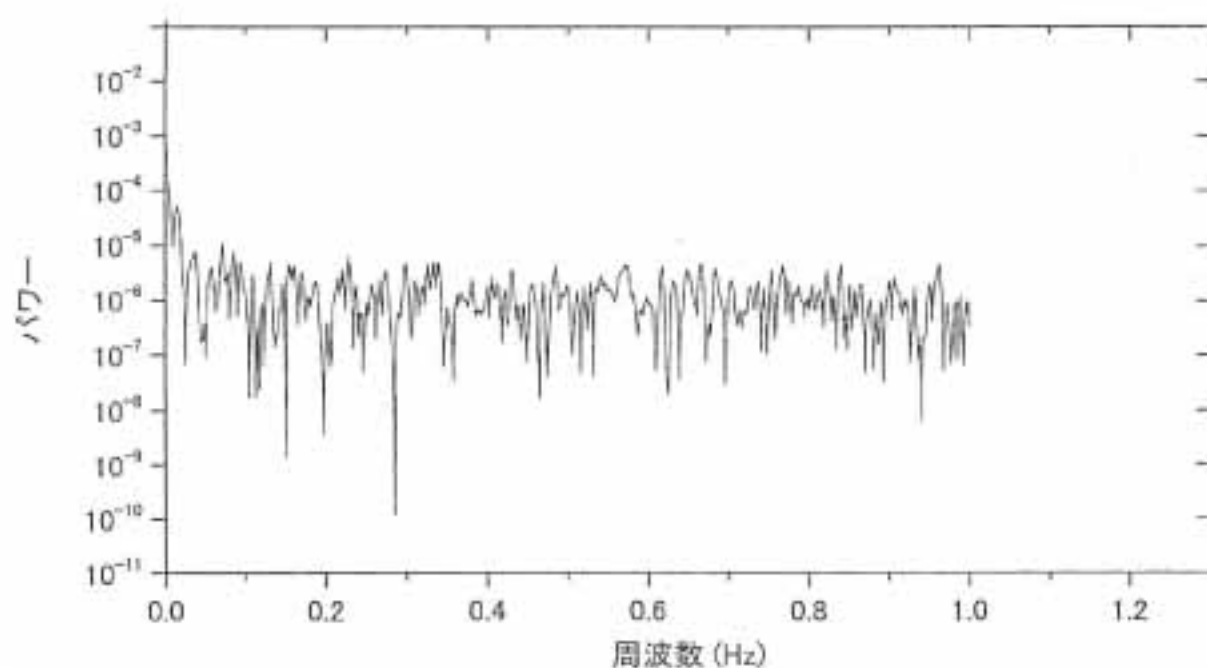
症例 11 プラセボ 負荷前 (頭)



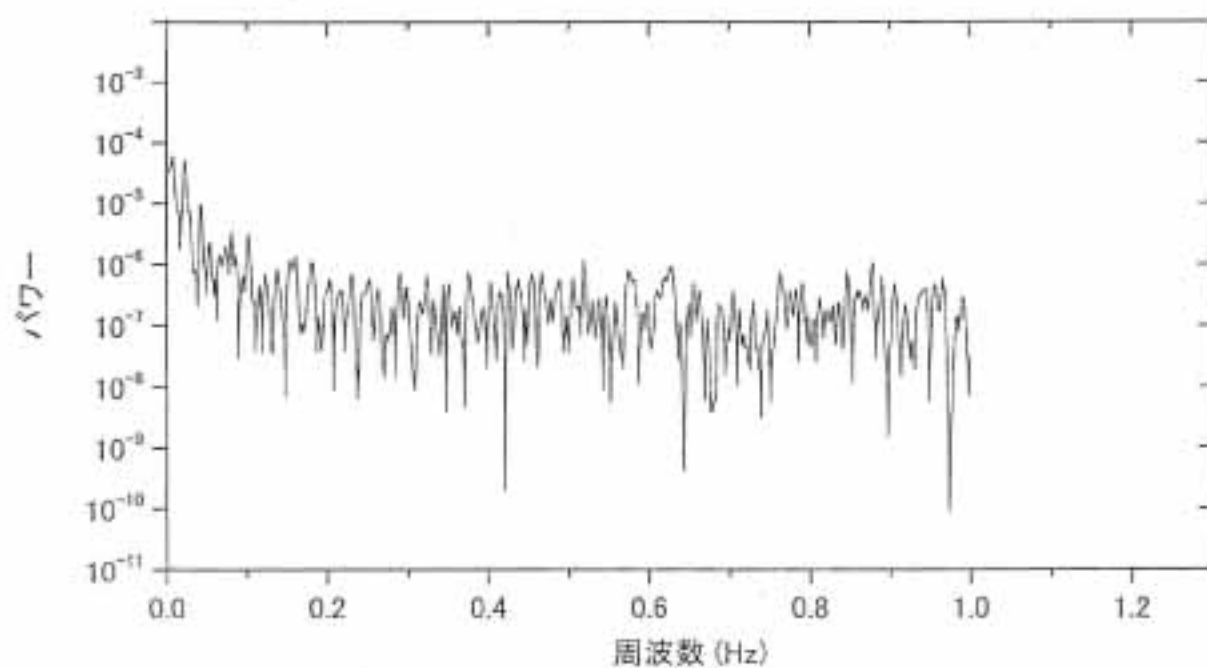
症例 11 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



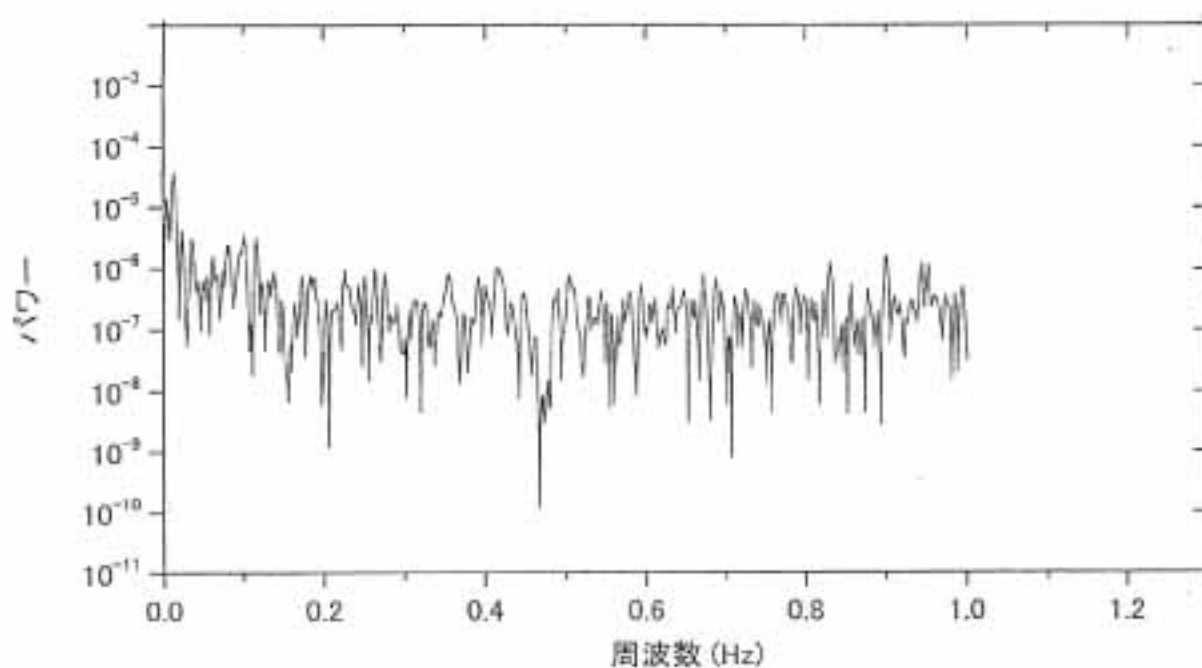
症例 11 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



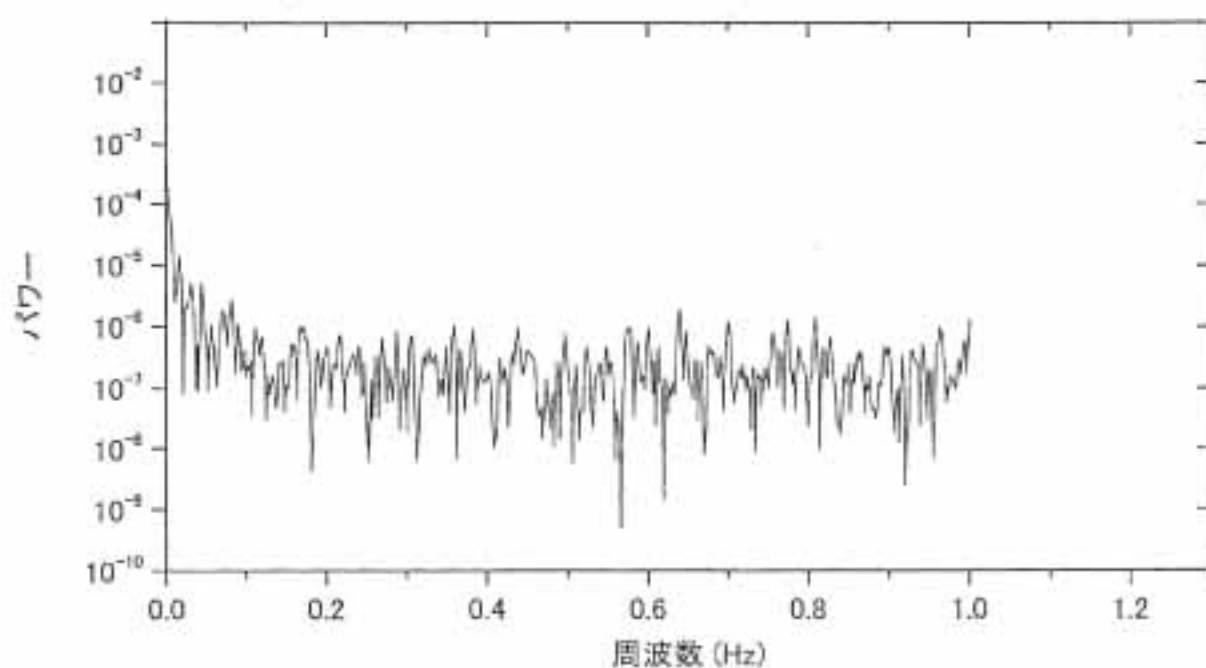
症例 11 プラセボ 中止後 (頭)



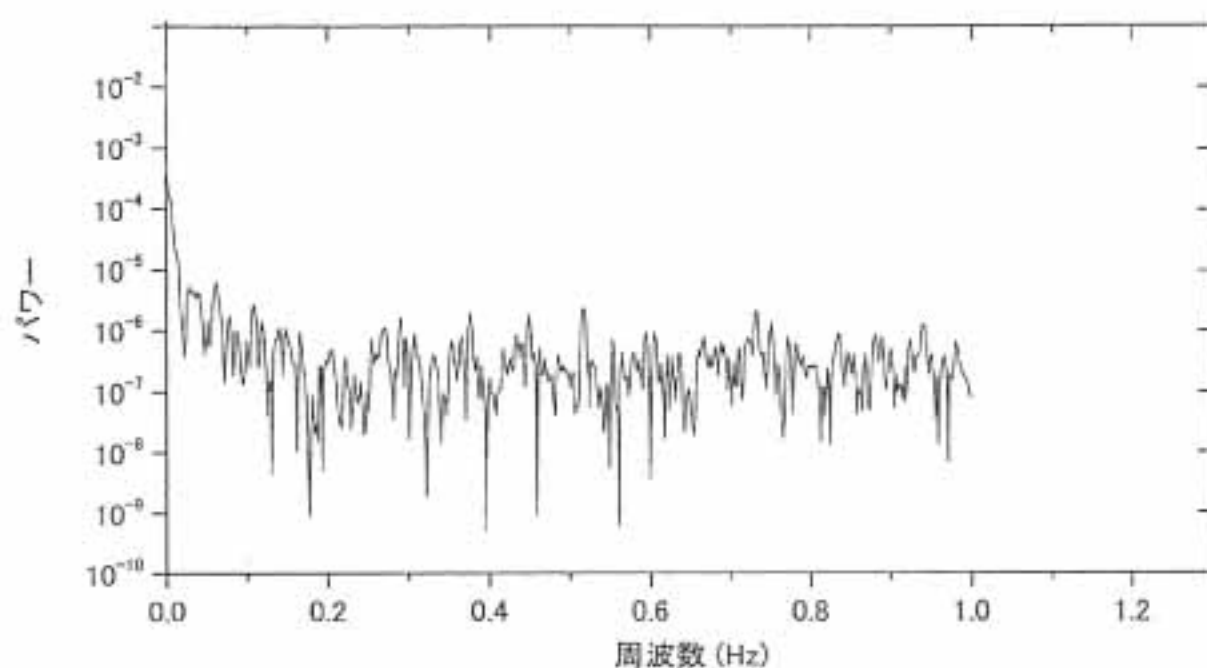
症例 11 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



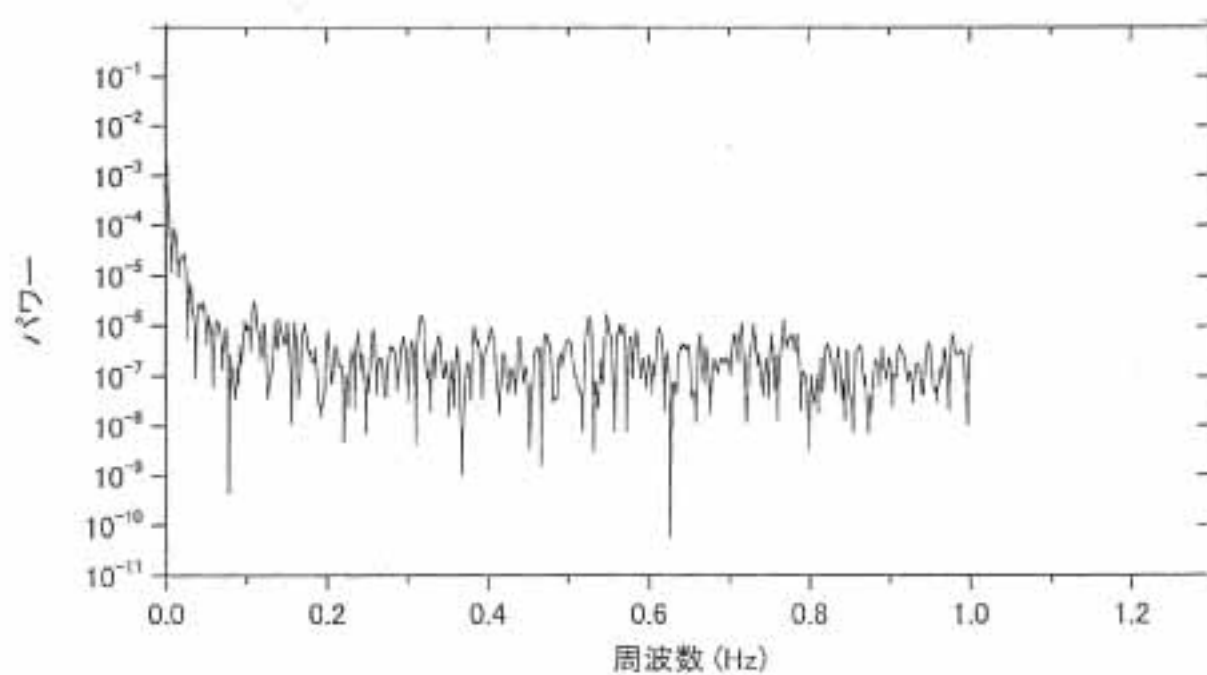
症例 11 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



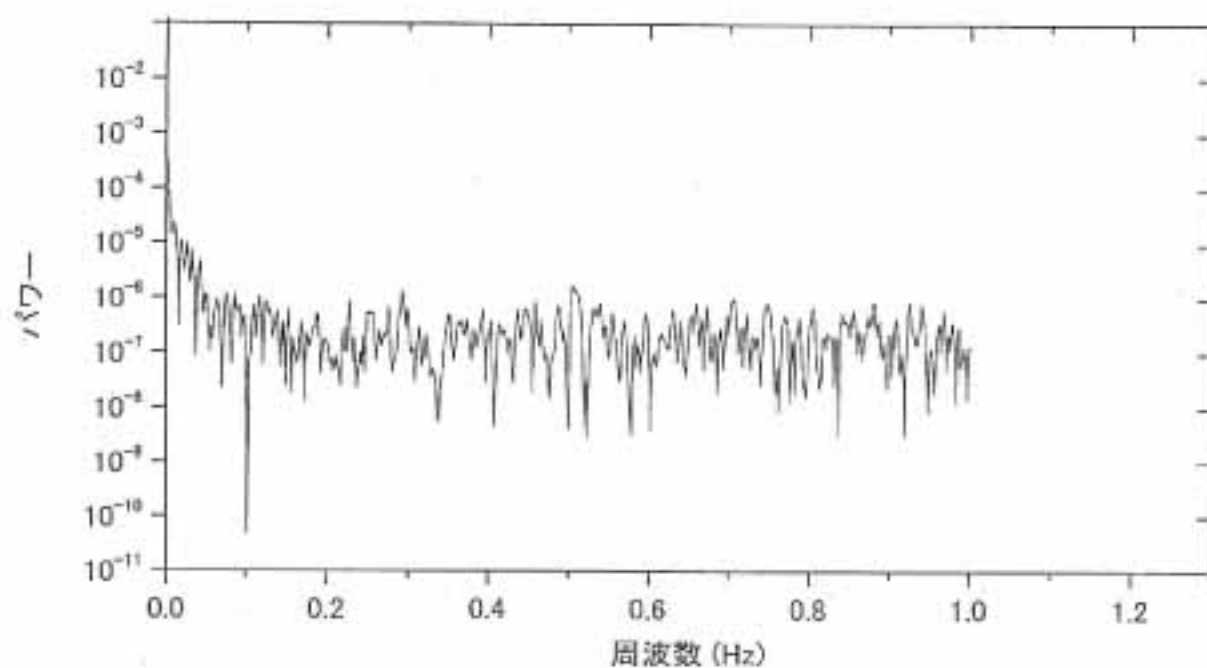
症例 11 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



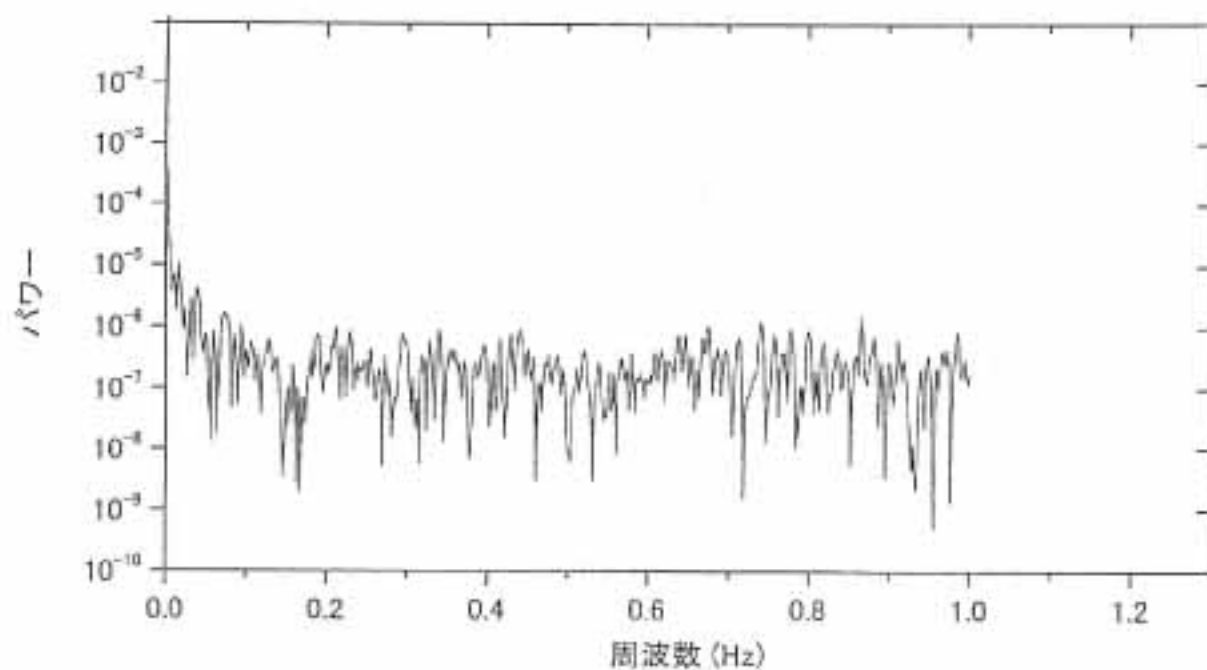
症例 11 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



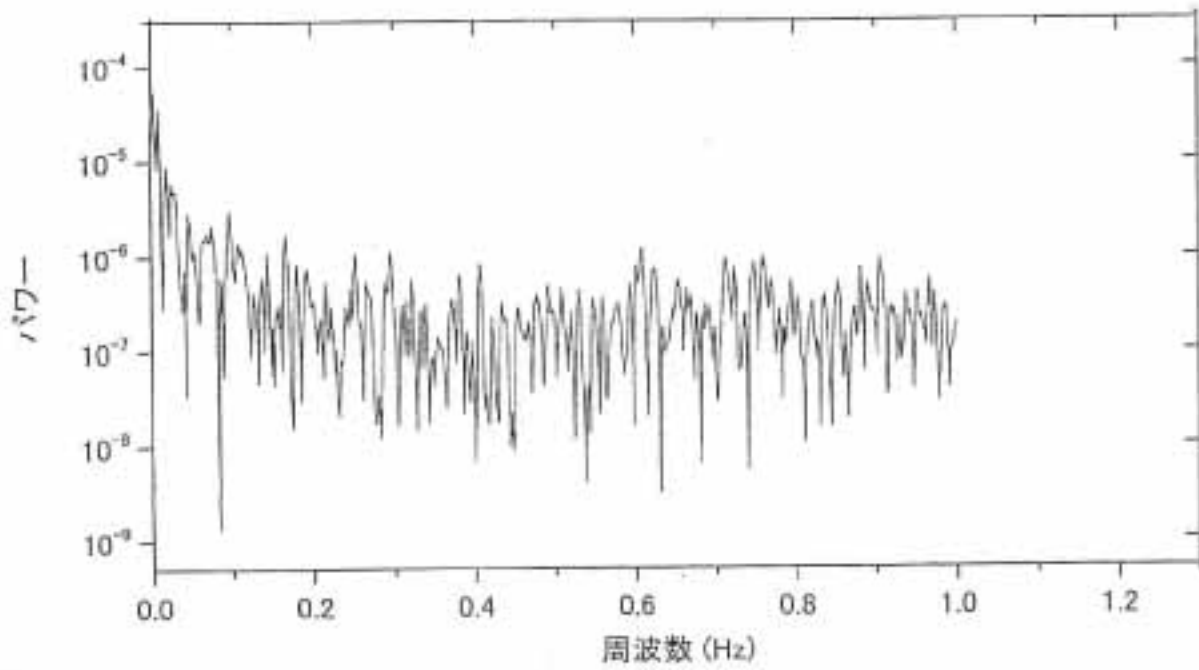
症例 11 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前 (頭)



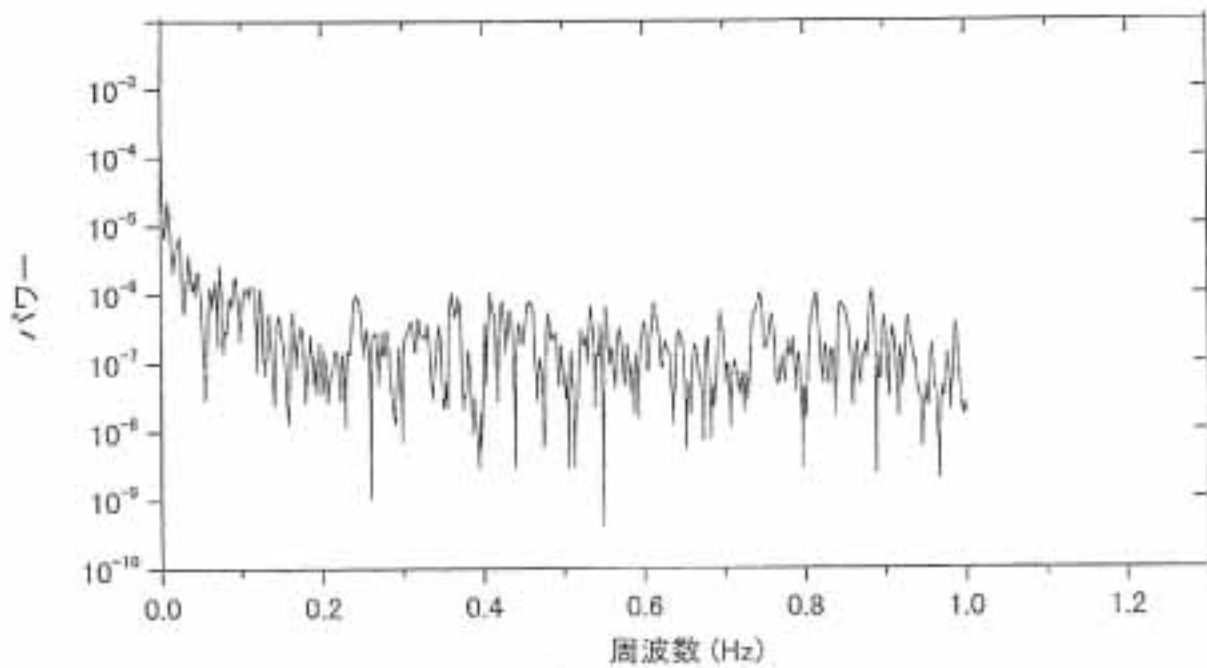
症例 11 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半 (頭)



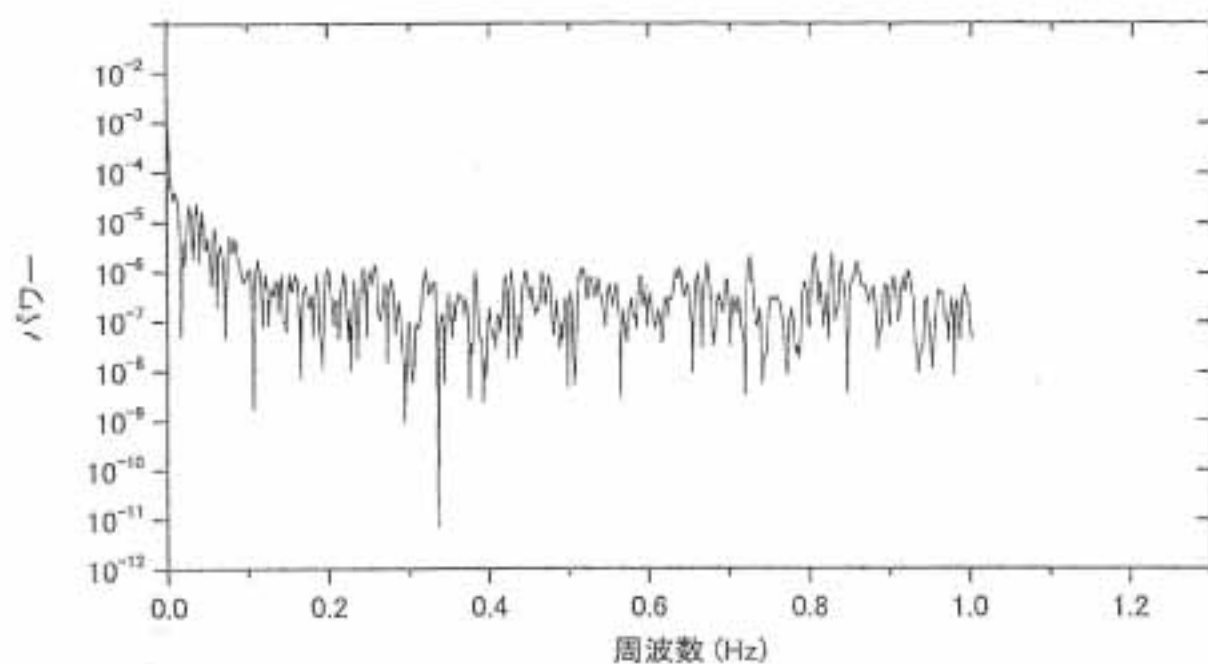
症例 11 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



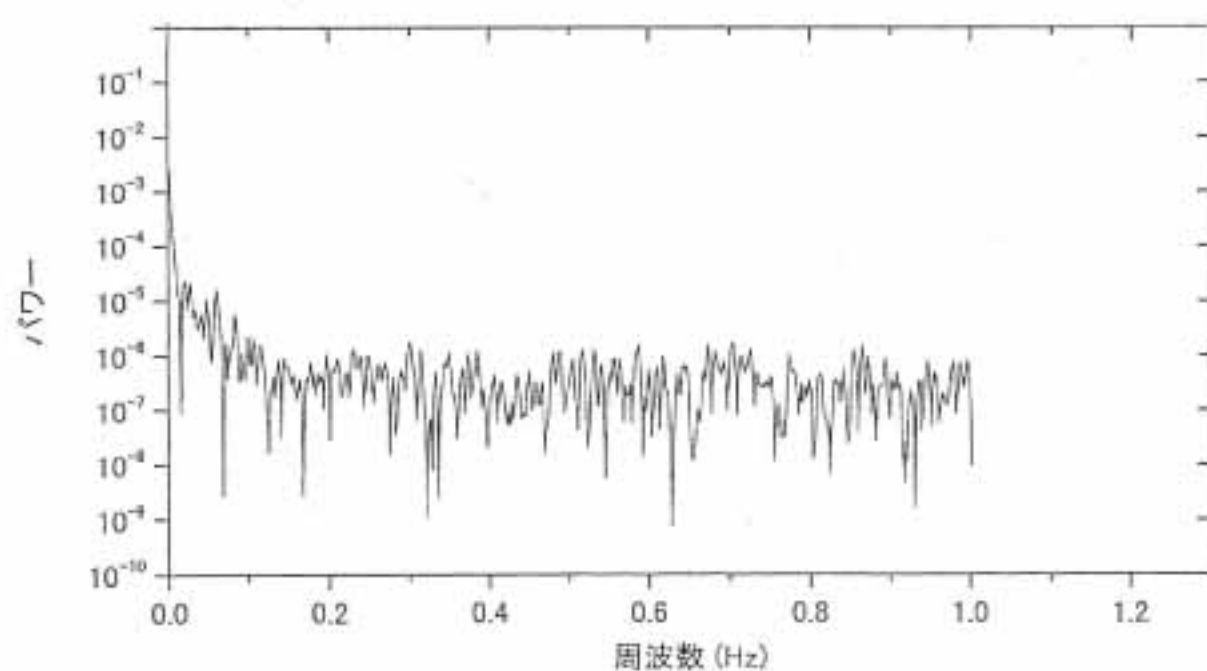
症例 11 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



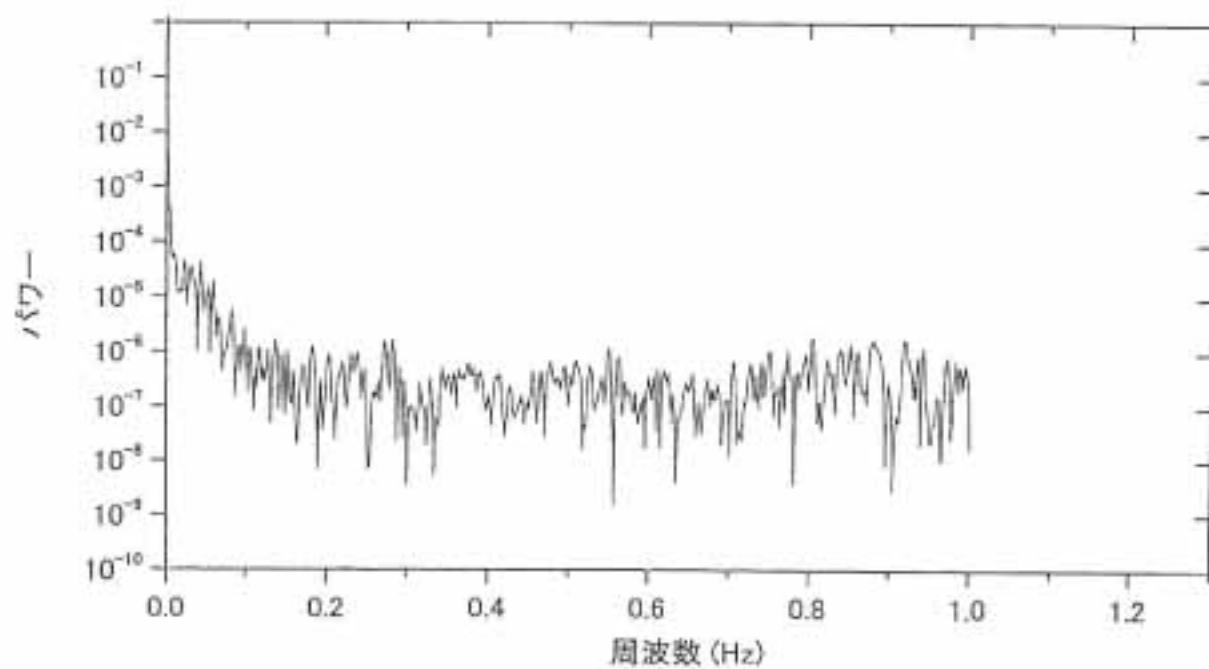
症例 12 プラセボ 負荷前 (頭)



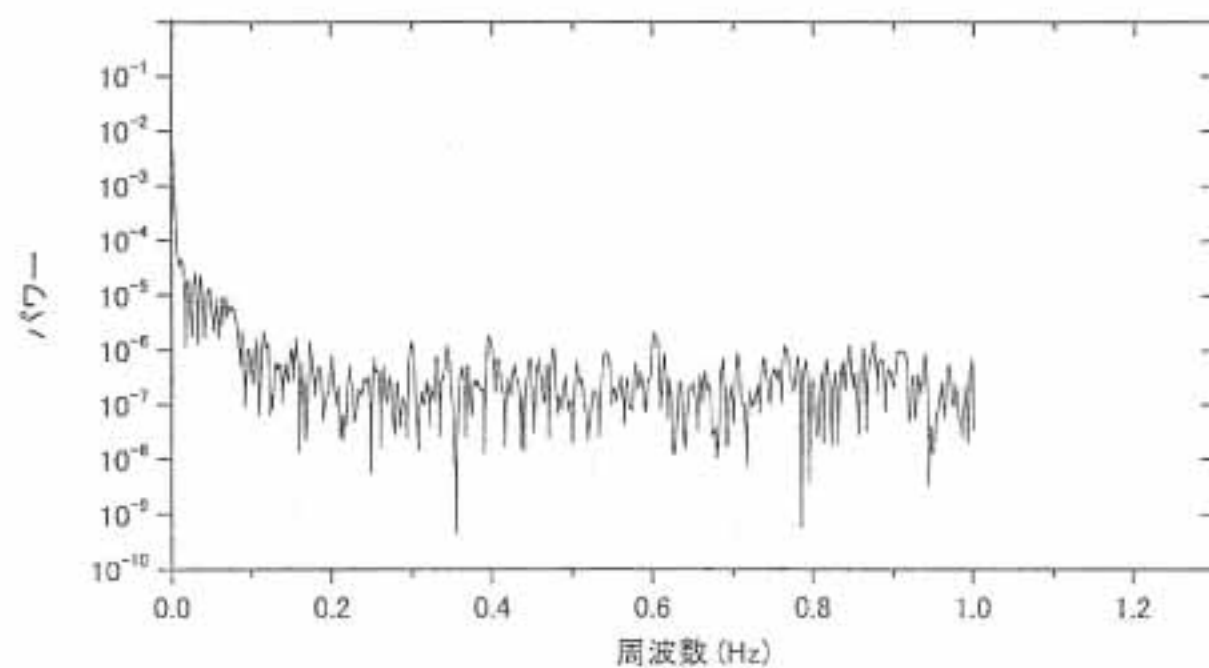
症例 12 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



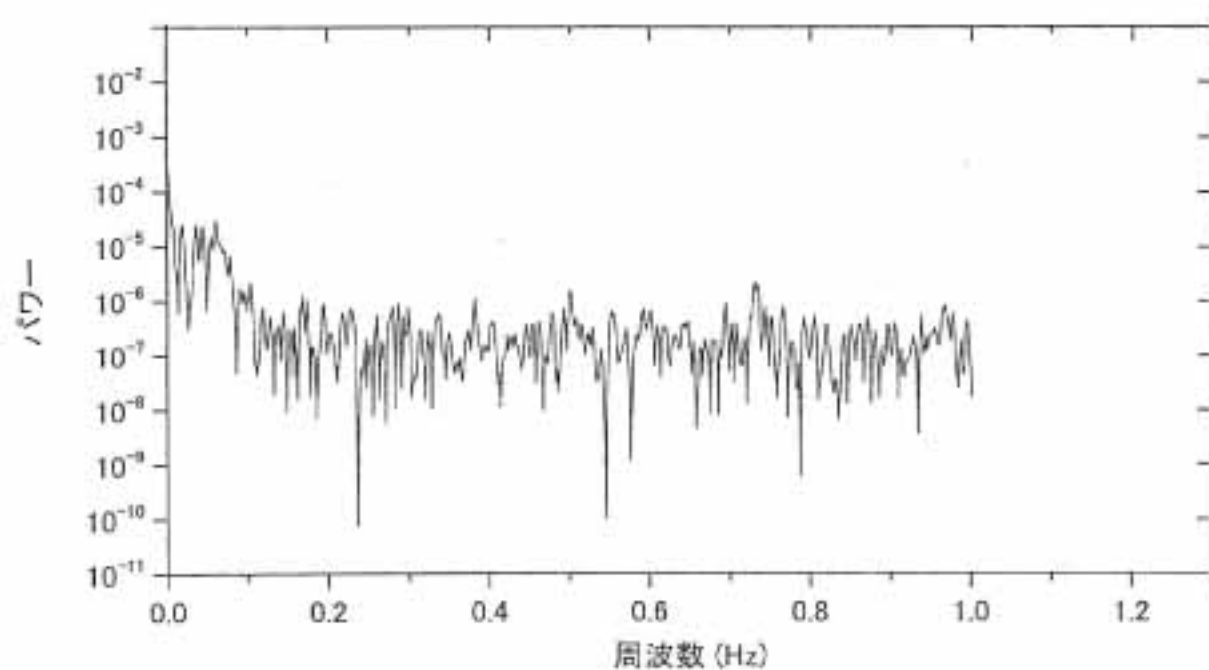
症例 12 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



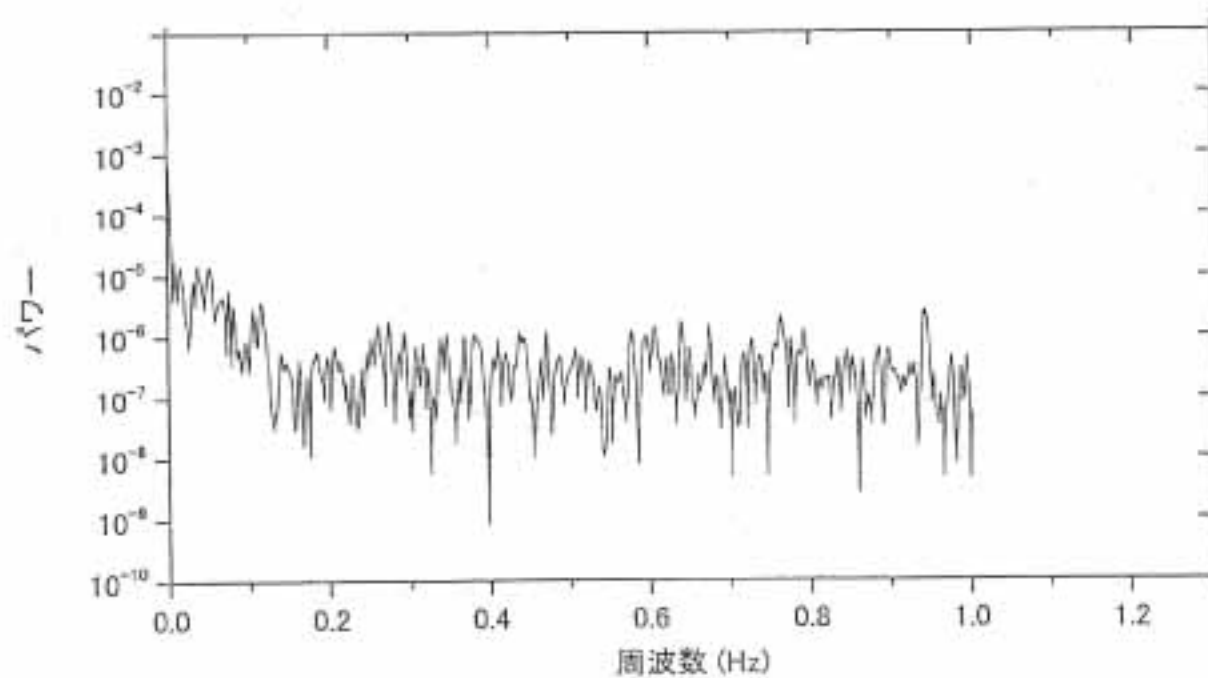
症例 12 プラセボ 中止後 (頭)



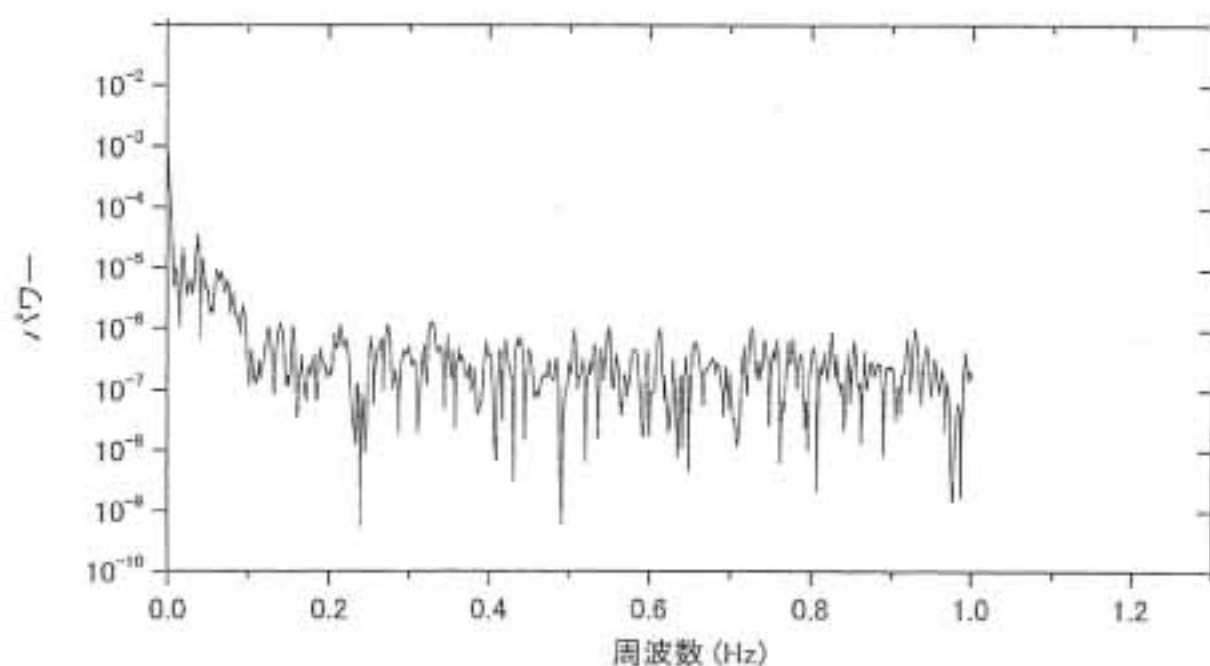
症例 12 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



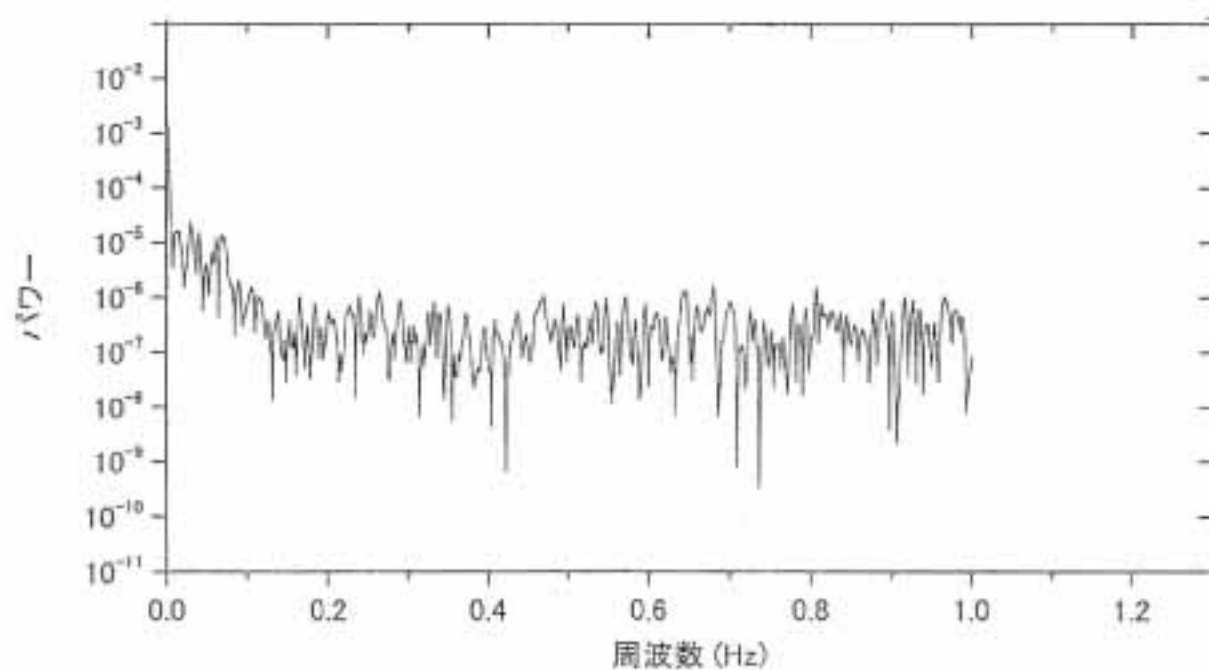
症例 12 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



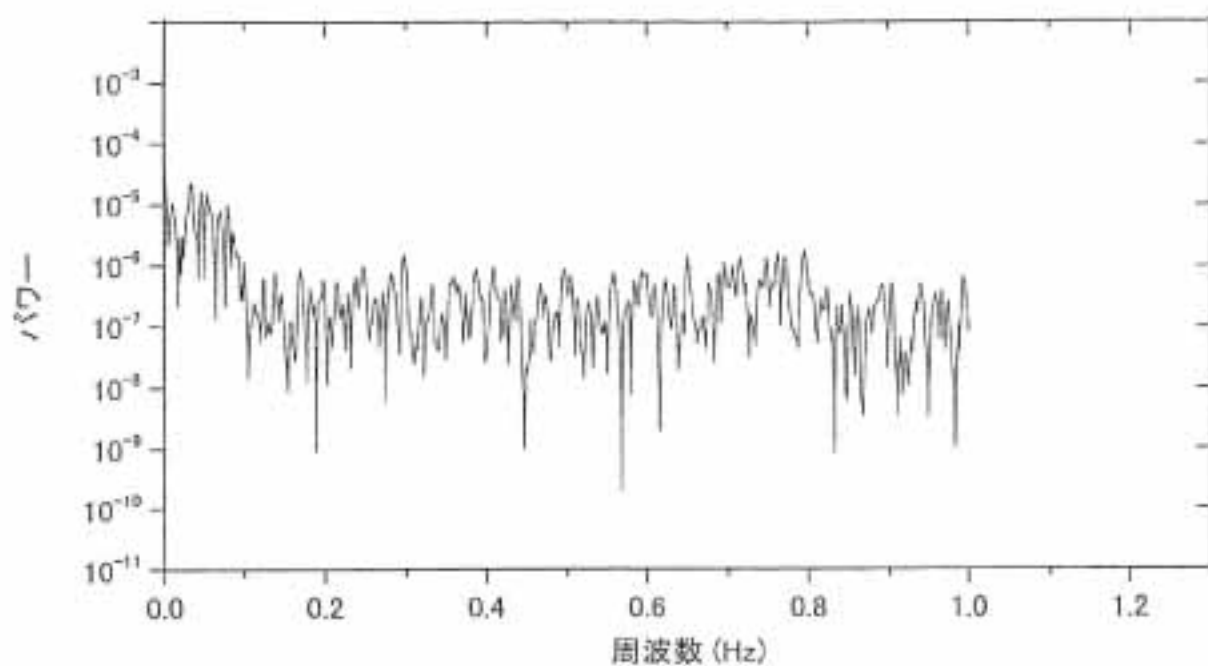
症例 12 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



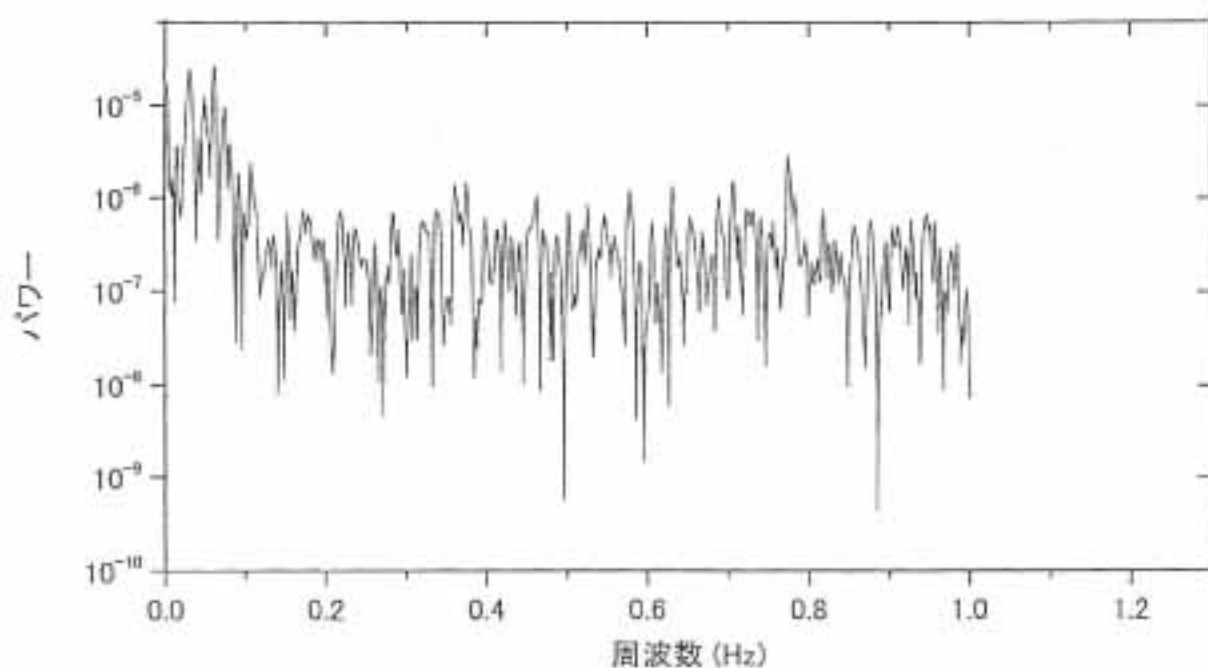
症例 12 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



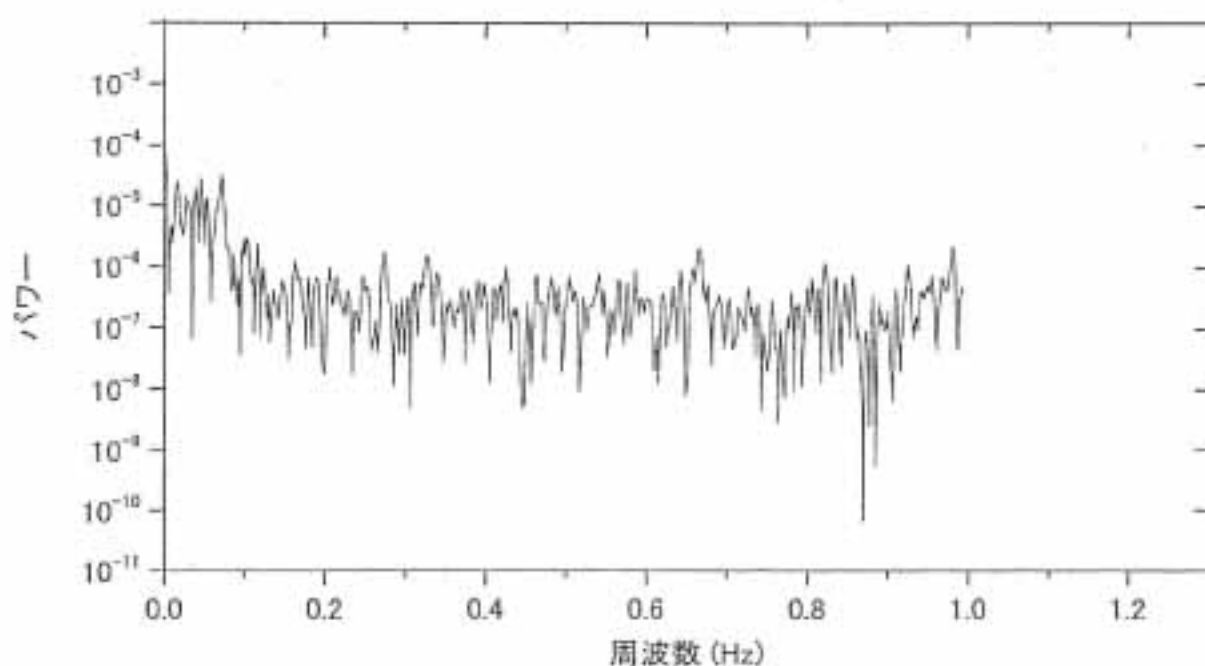
症例 12 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前 (頭)



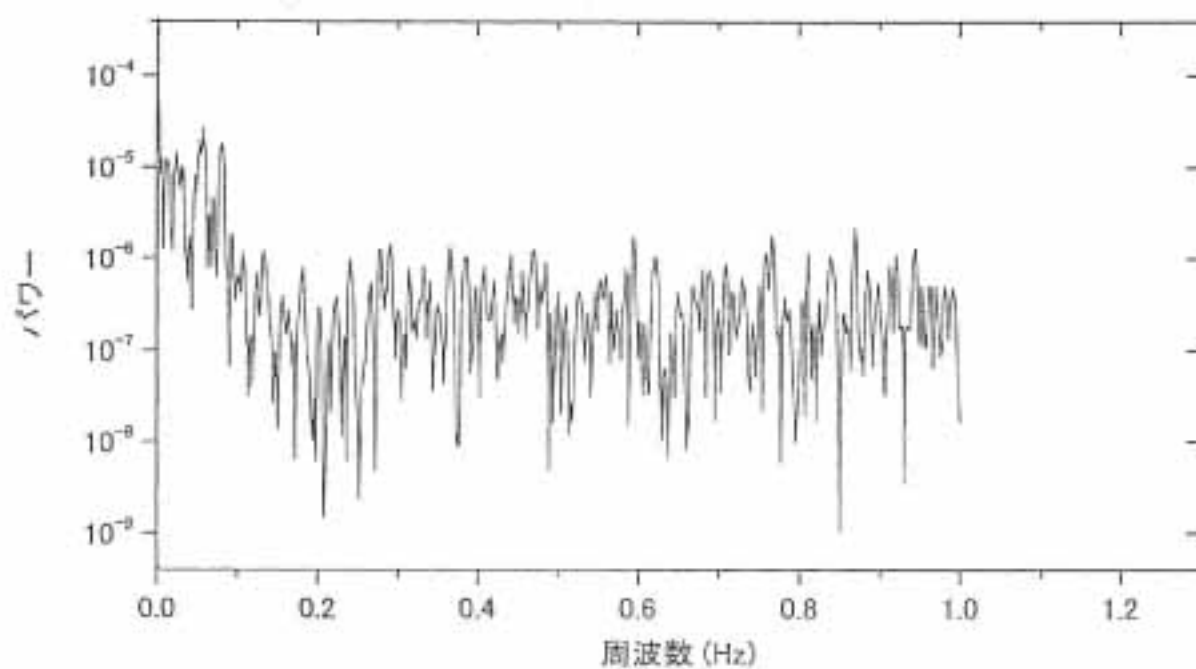
症例 12 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半 (頭)



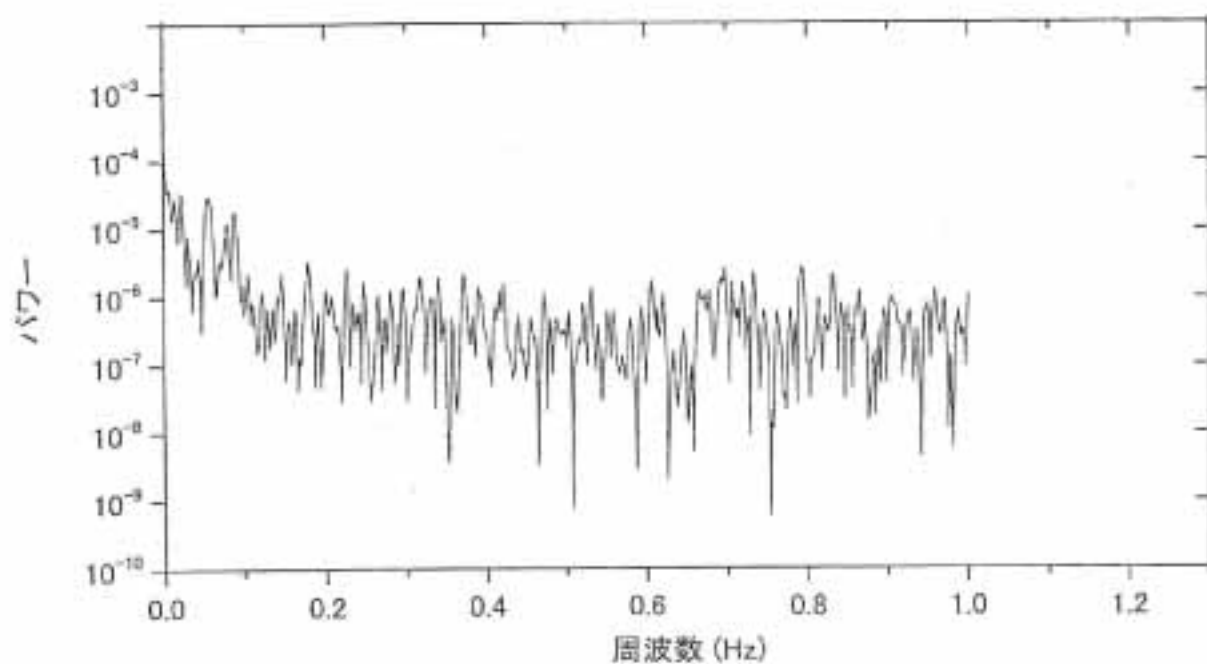
症例 12 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



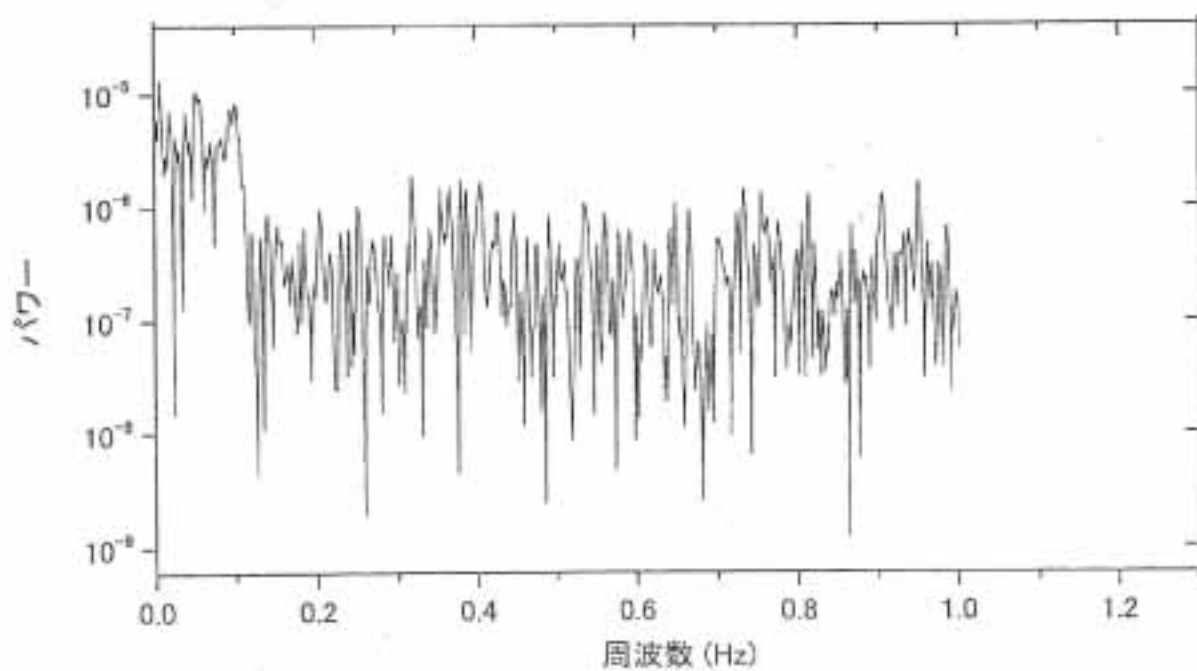
症例 12 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



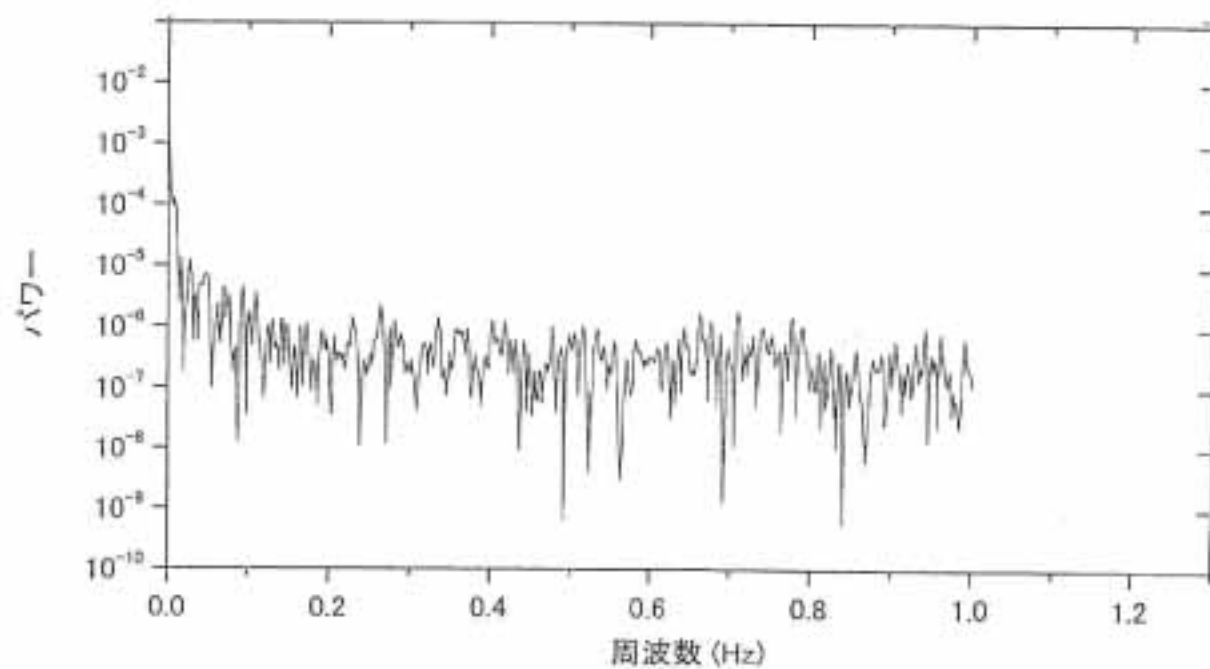
症例 13 プラセボ 負荷前 (頭)



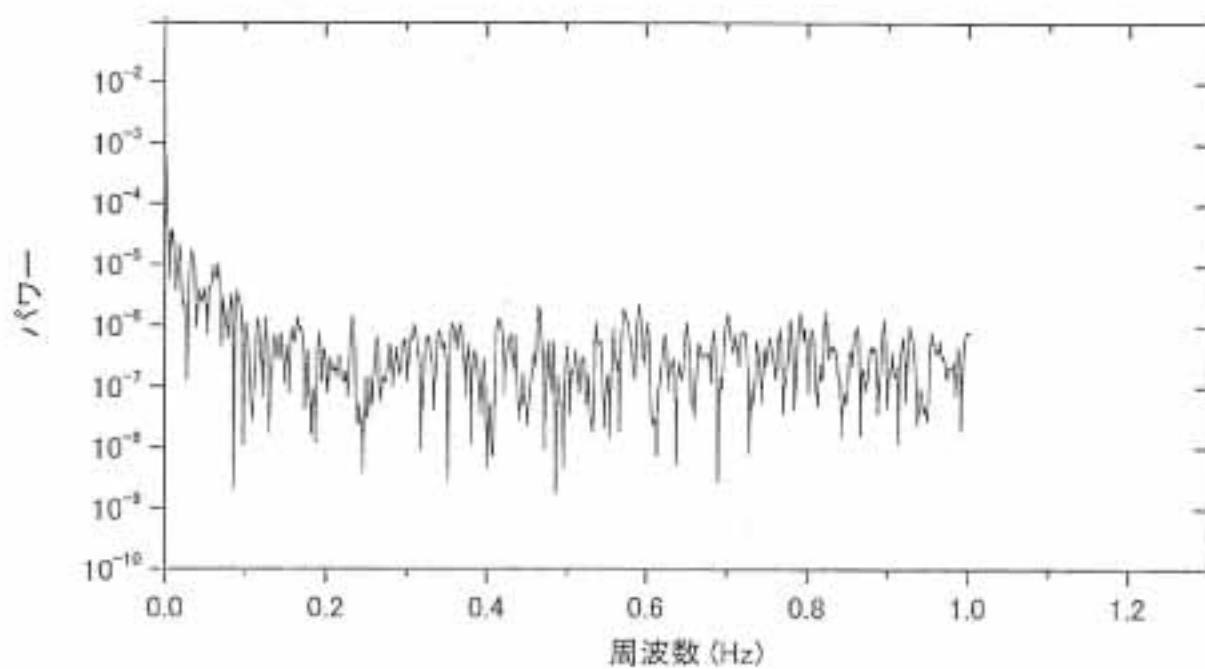
症例 13 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



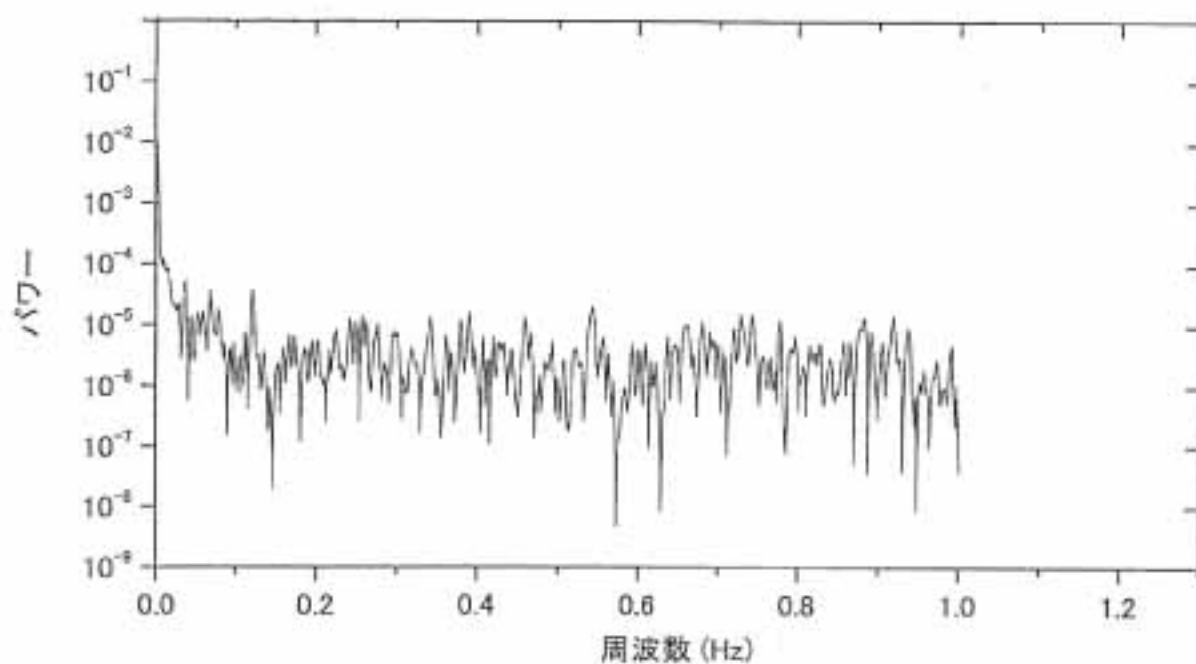
症例 13 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



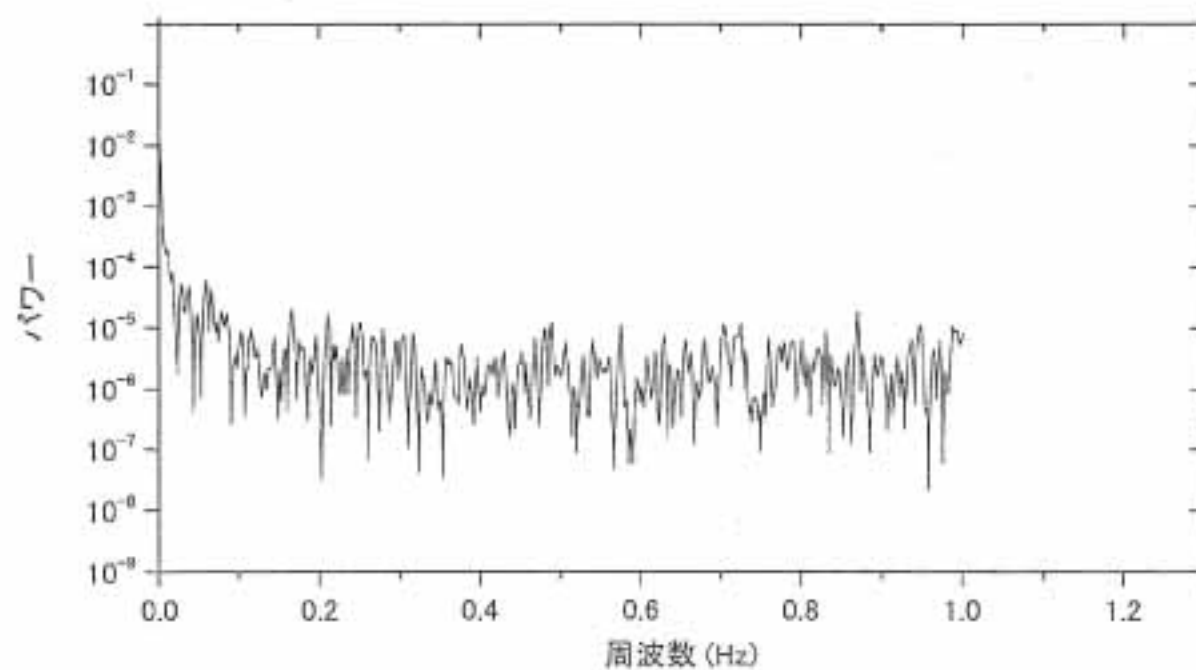
症例 13 プラセボ 中止後 (頭)



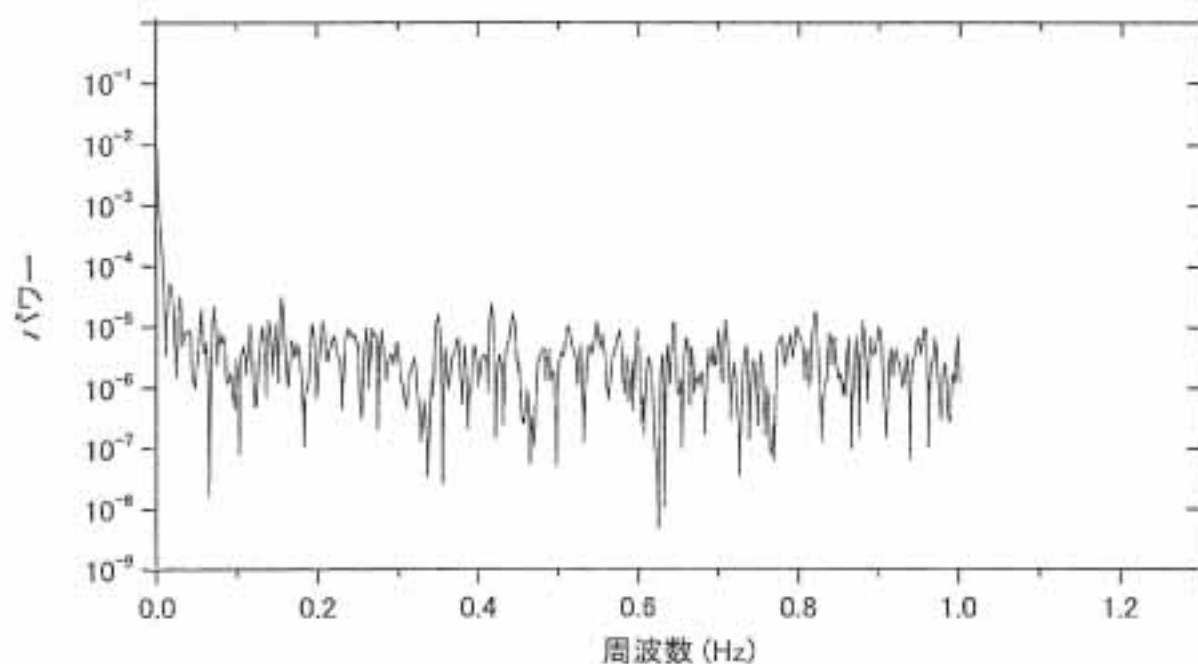
症例 13 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



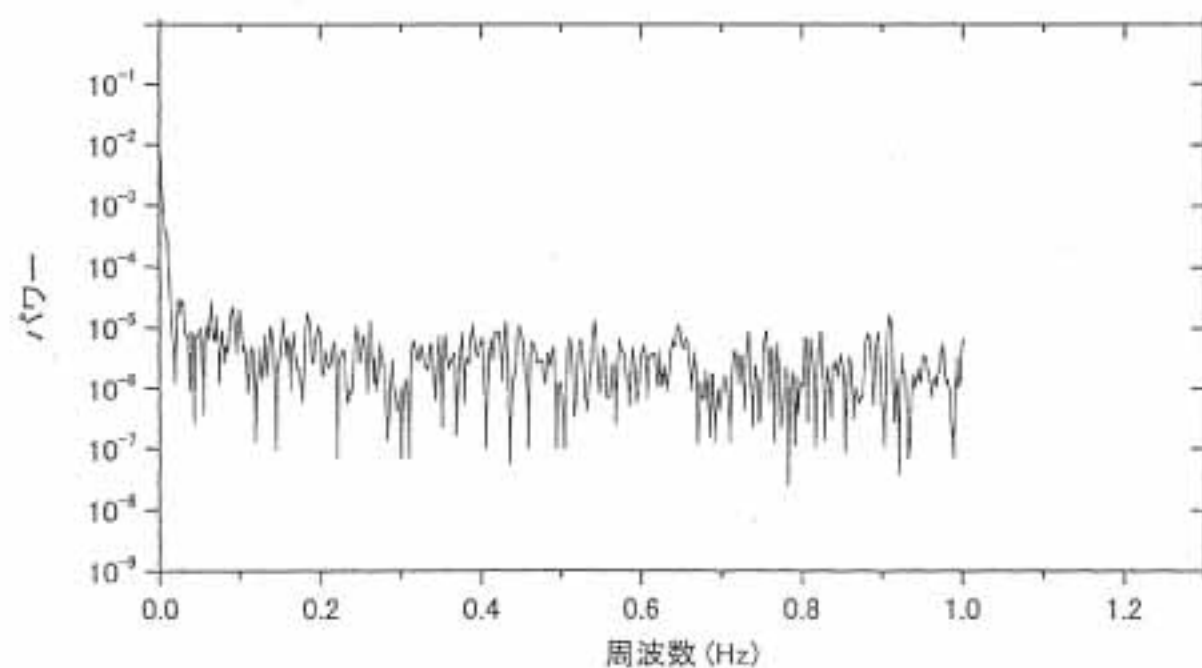
症例 13 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



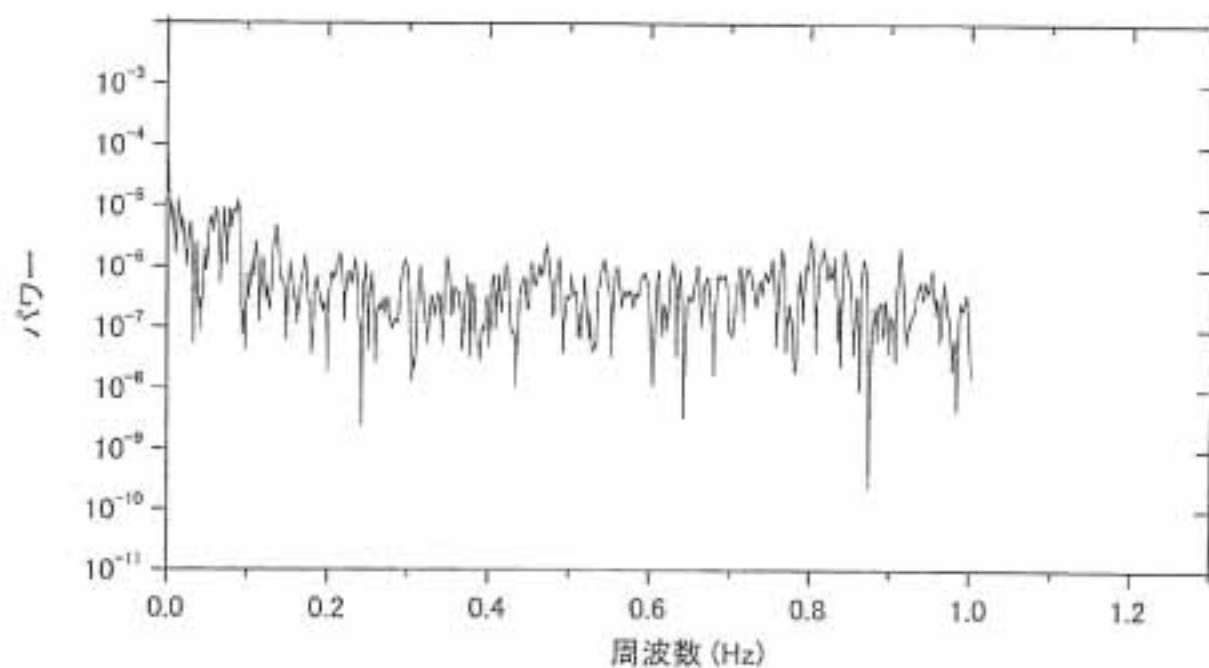
症例 13 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



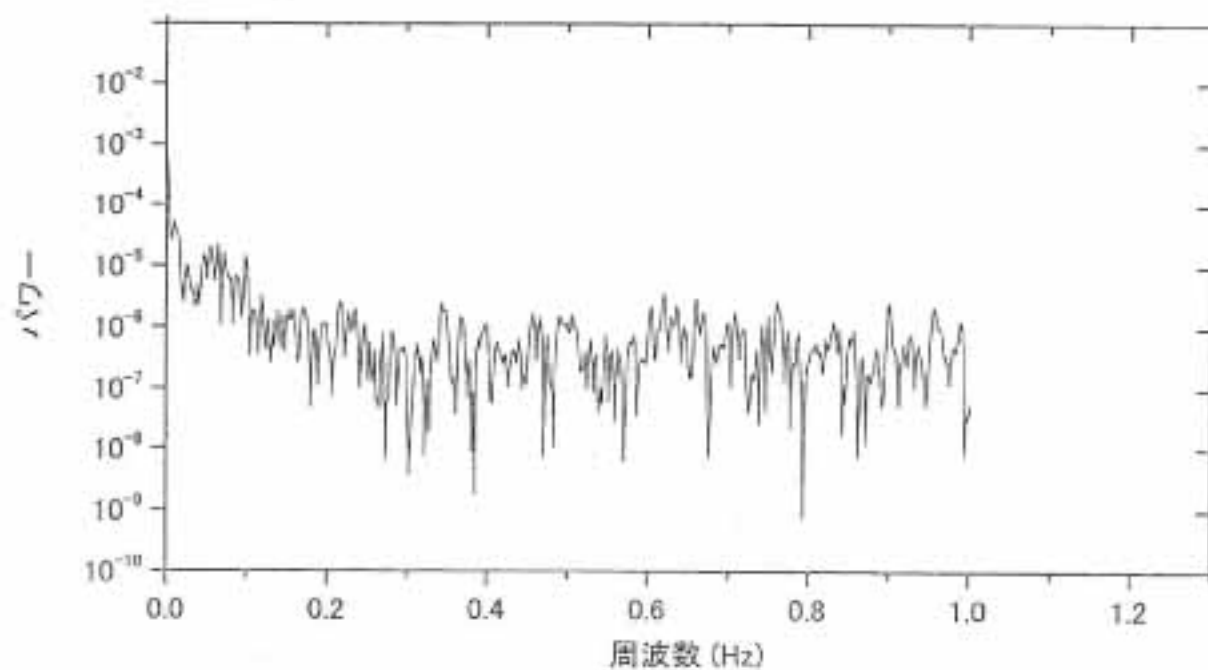
症例 13 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



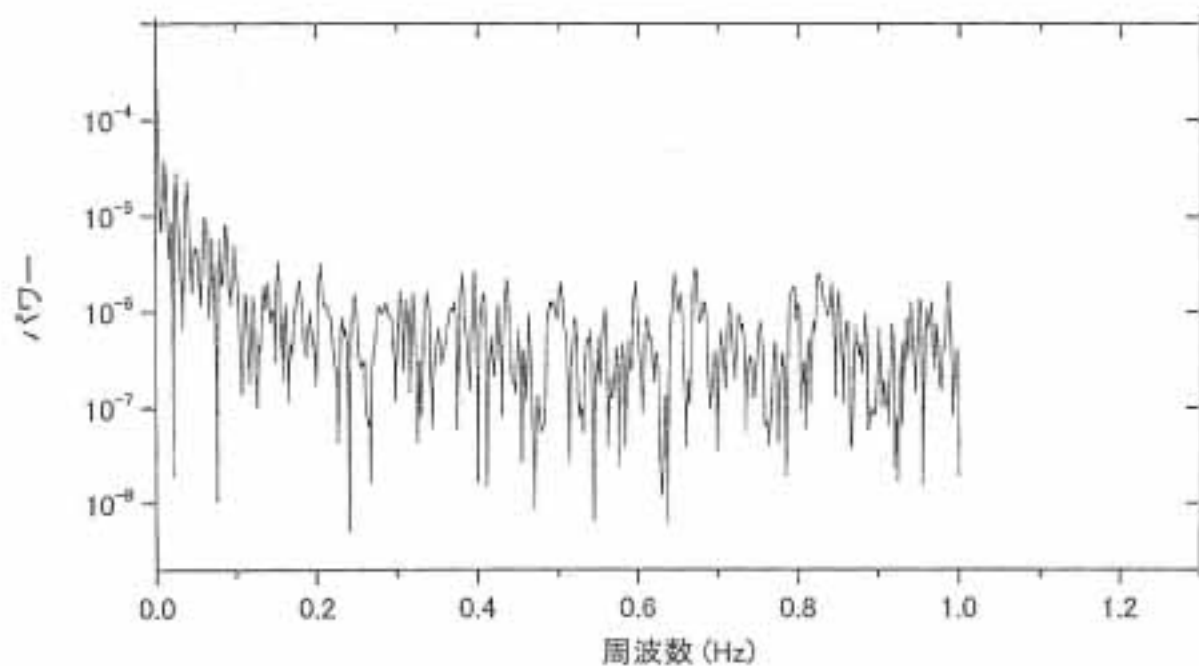
症例 13 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前 (頭)



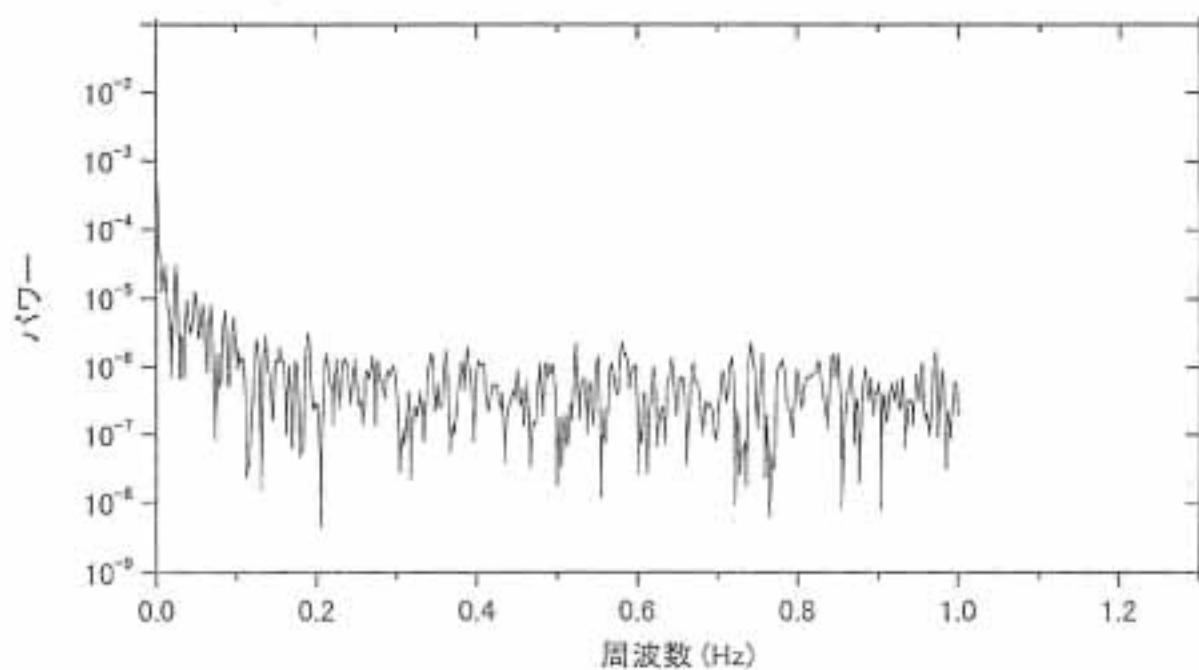
症例 13 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半 (頭)



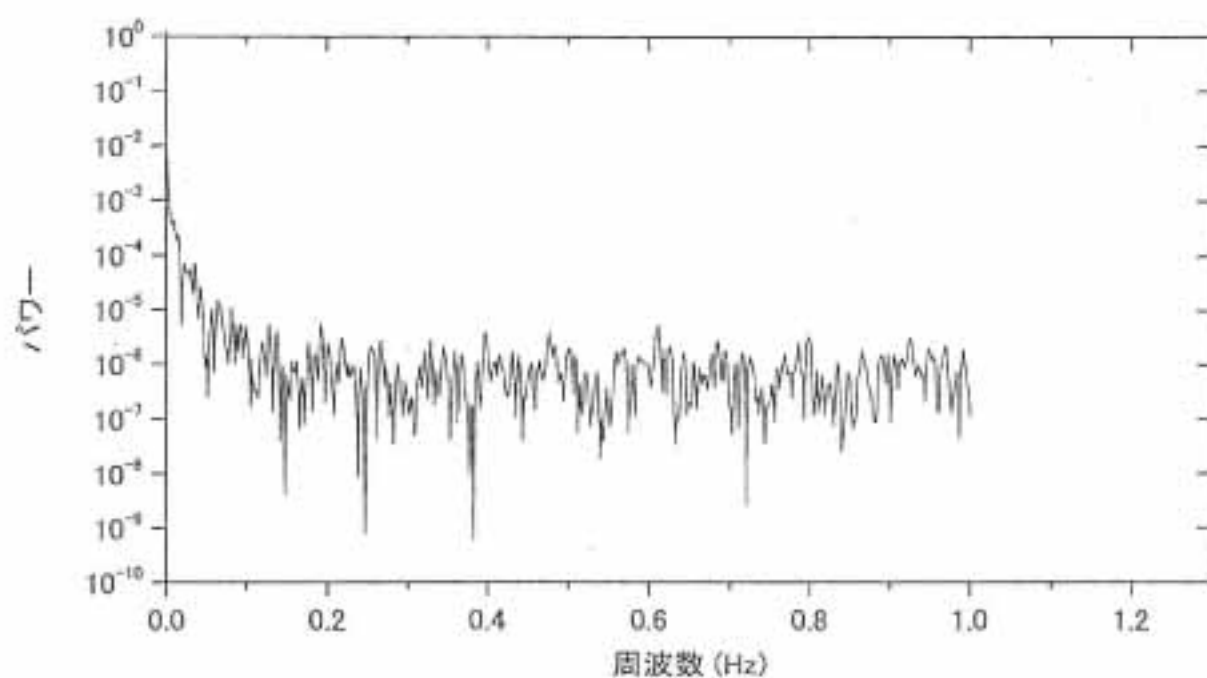
症例 13 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



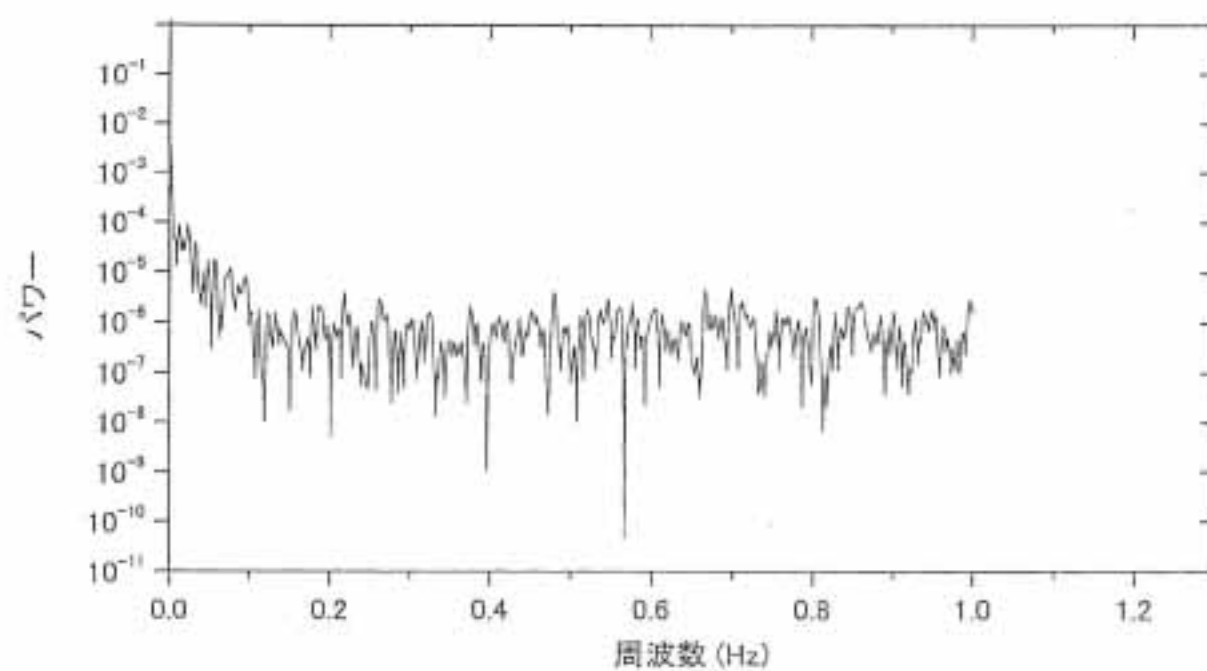
症例 13 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



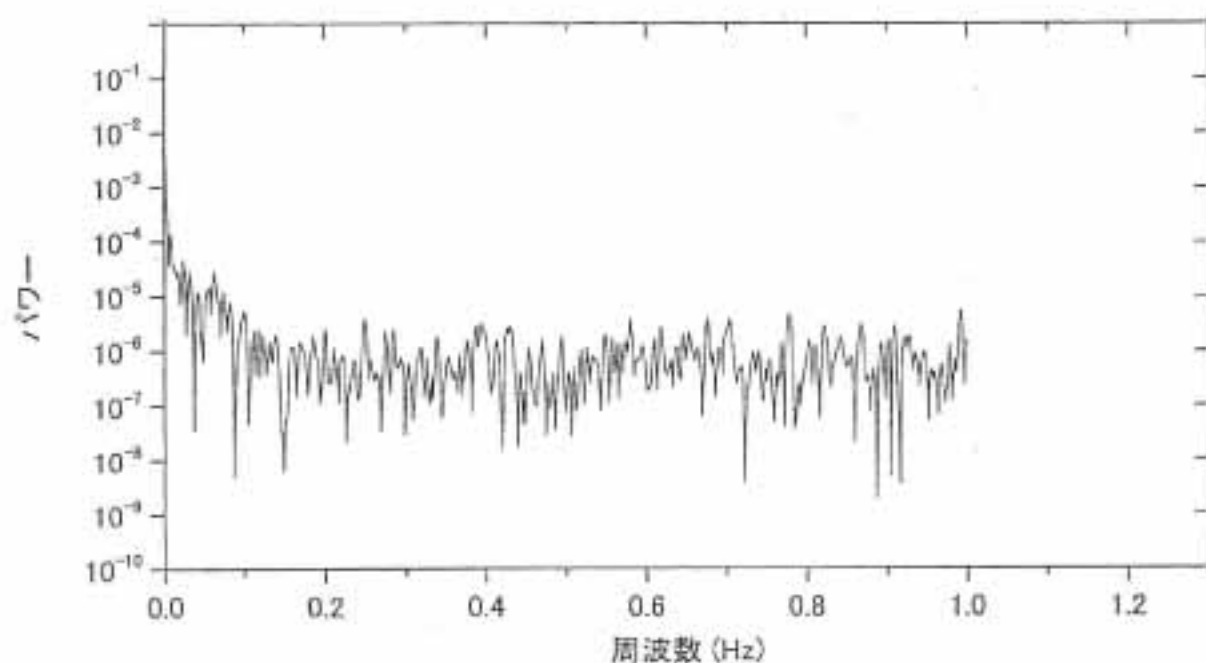
症例 14 プラセボ 負荷前 (頭)



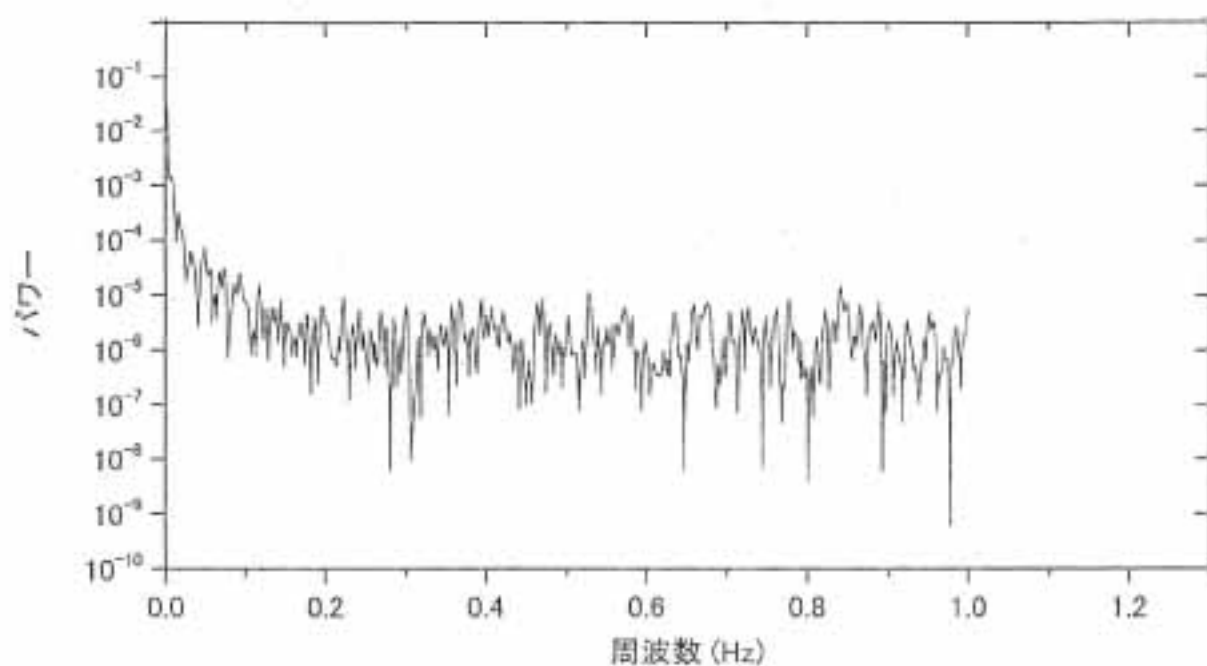
症例 14 プラセボ 8ppb 負荷中-前半 (頭)



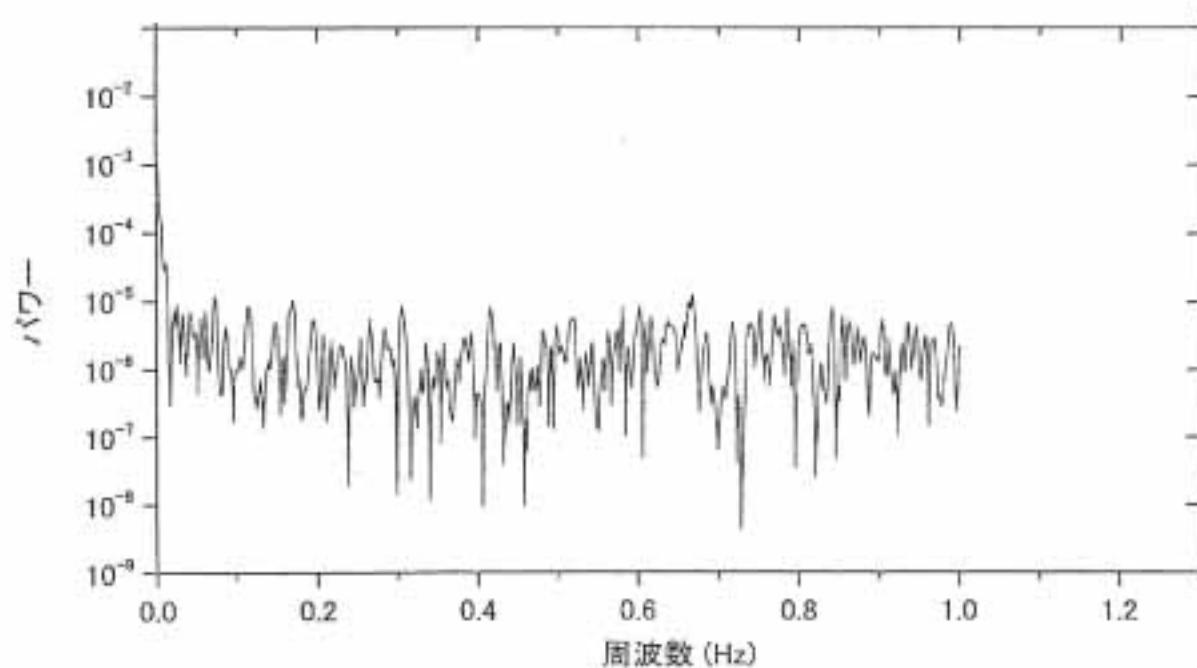
症例 14 プラセボ 8ppb 負荷中-後半 (頭)



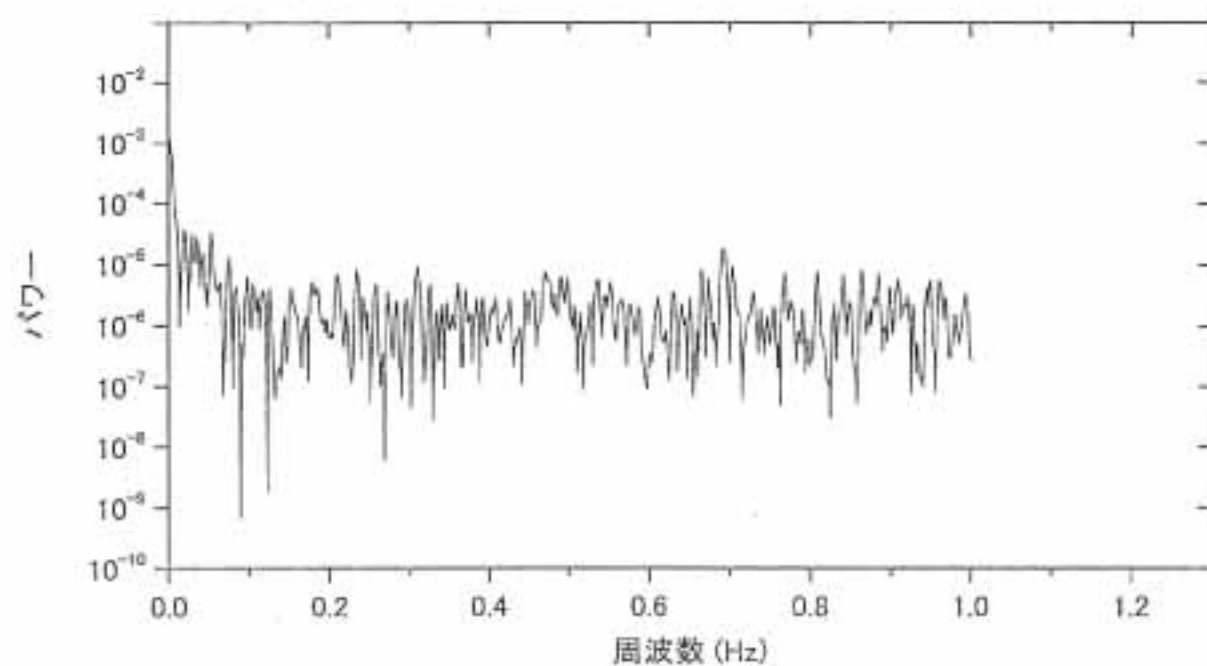
症例 14 プラセボ 8ppb 中止後 (頭)



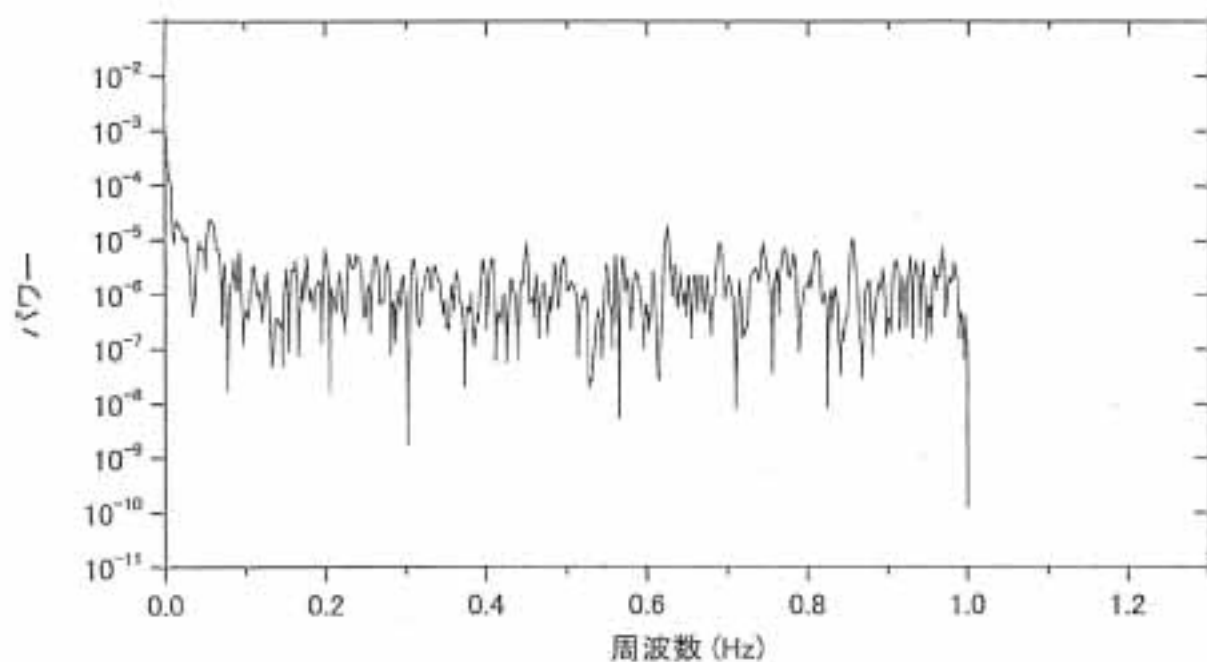
症例 14 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



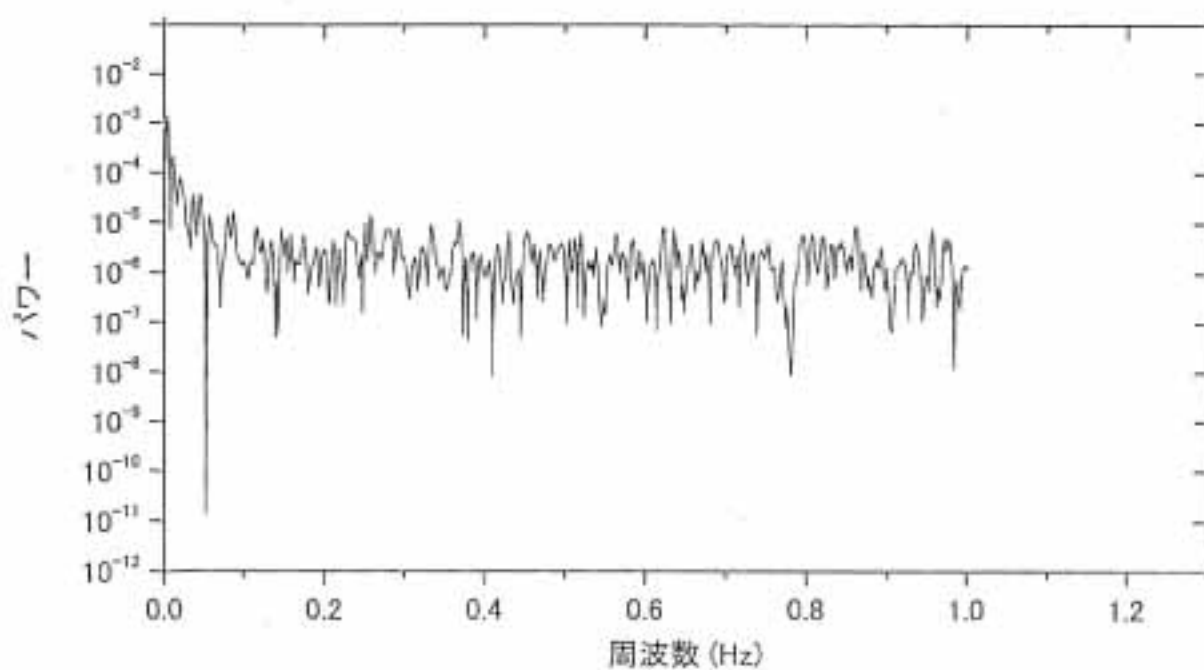
症例 14 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



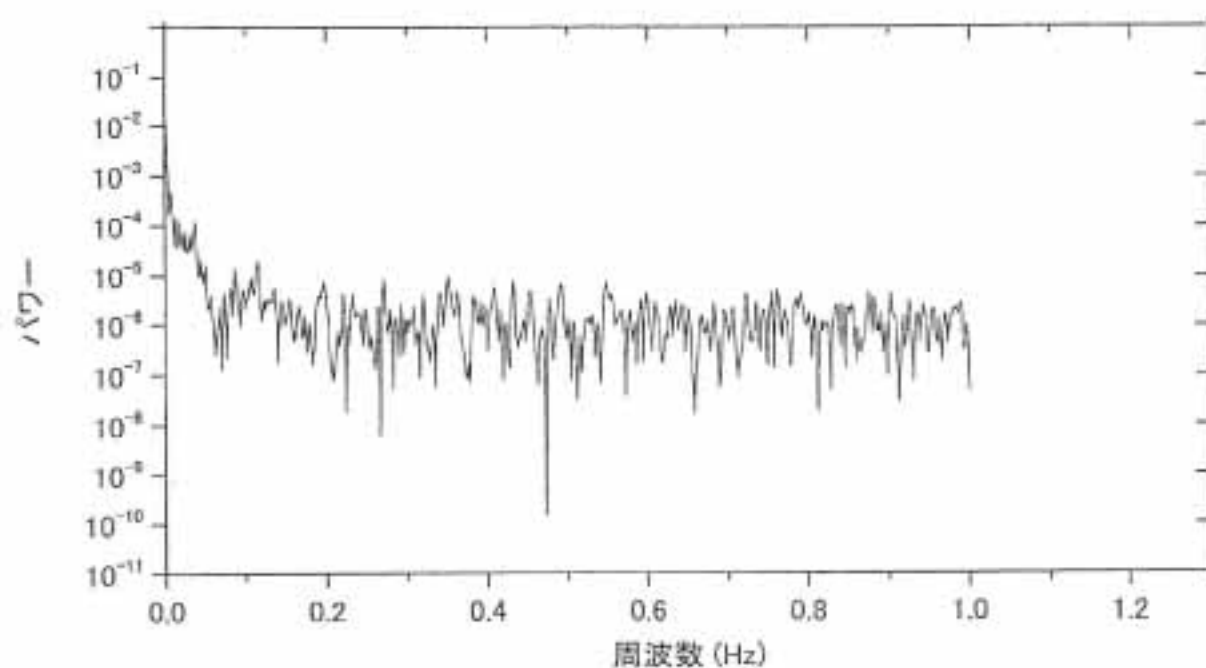
症例 14 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



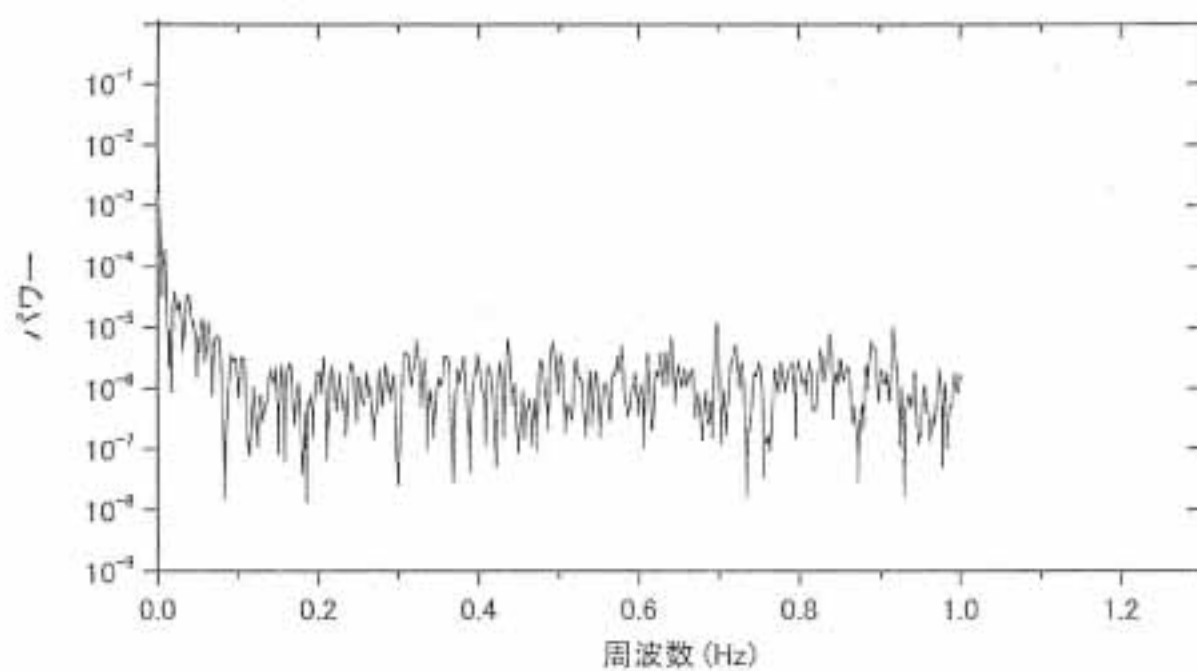
症例 14 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



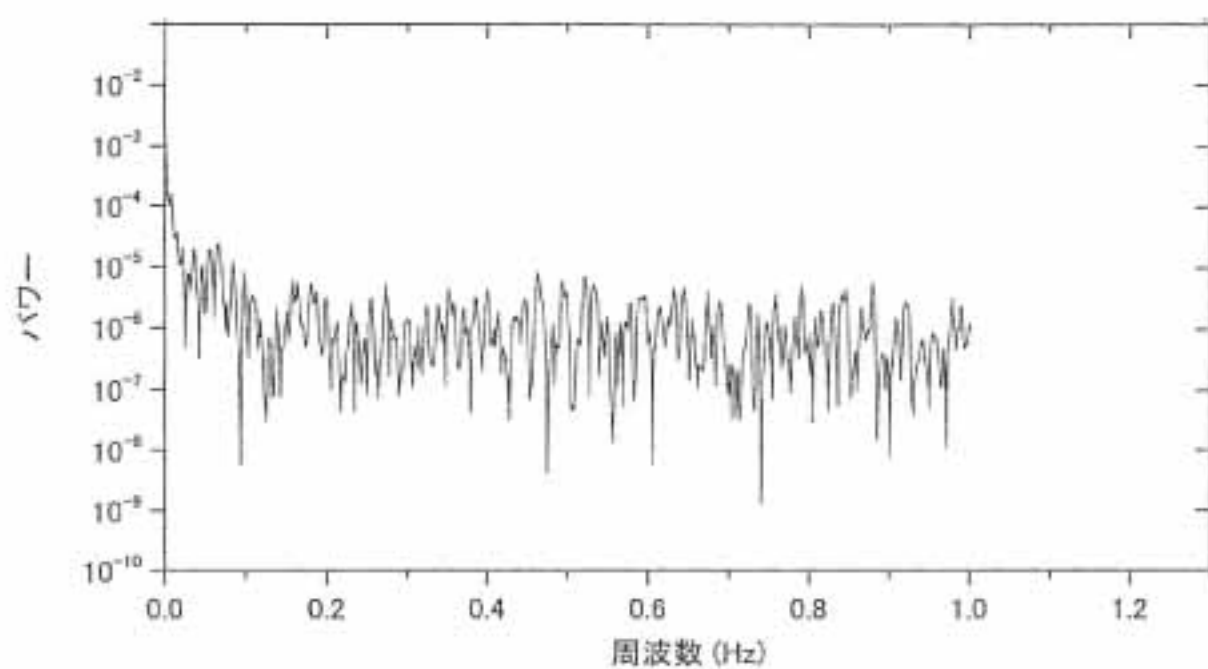
症例 14 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前 (頭)



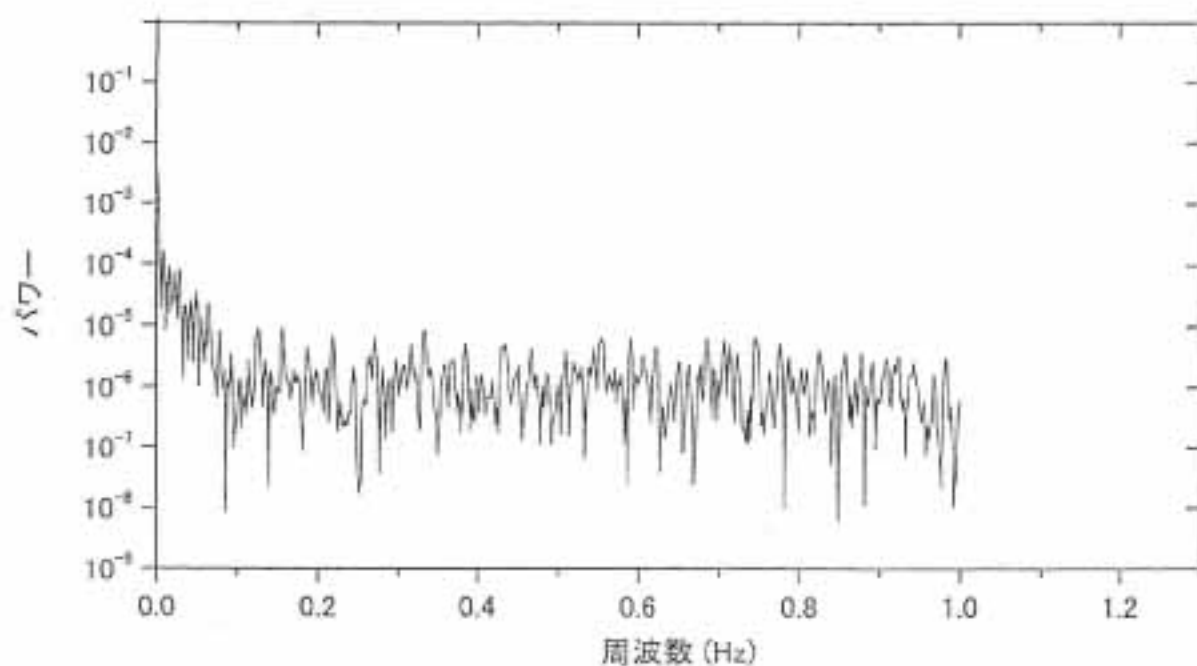
症例 14 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半 (頭)



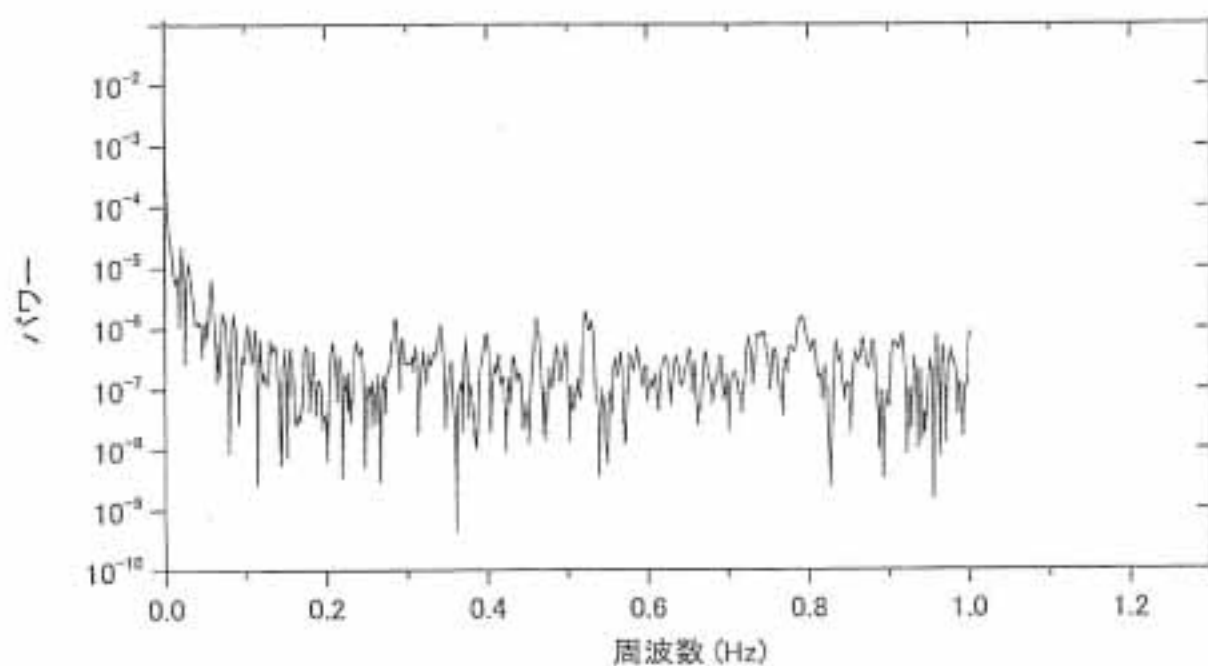
症例 14 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



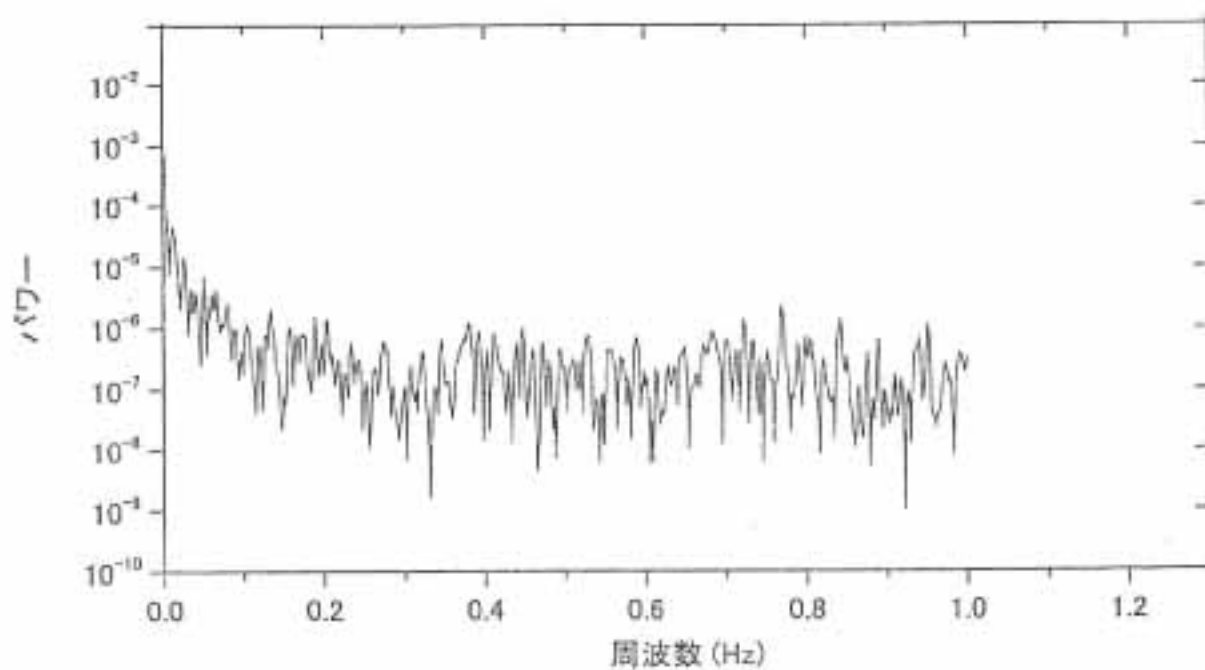
症例 14 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



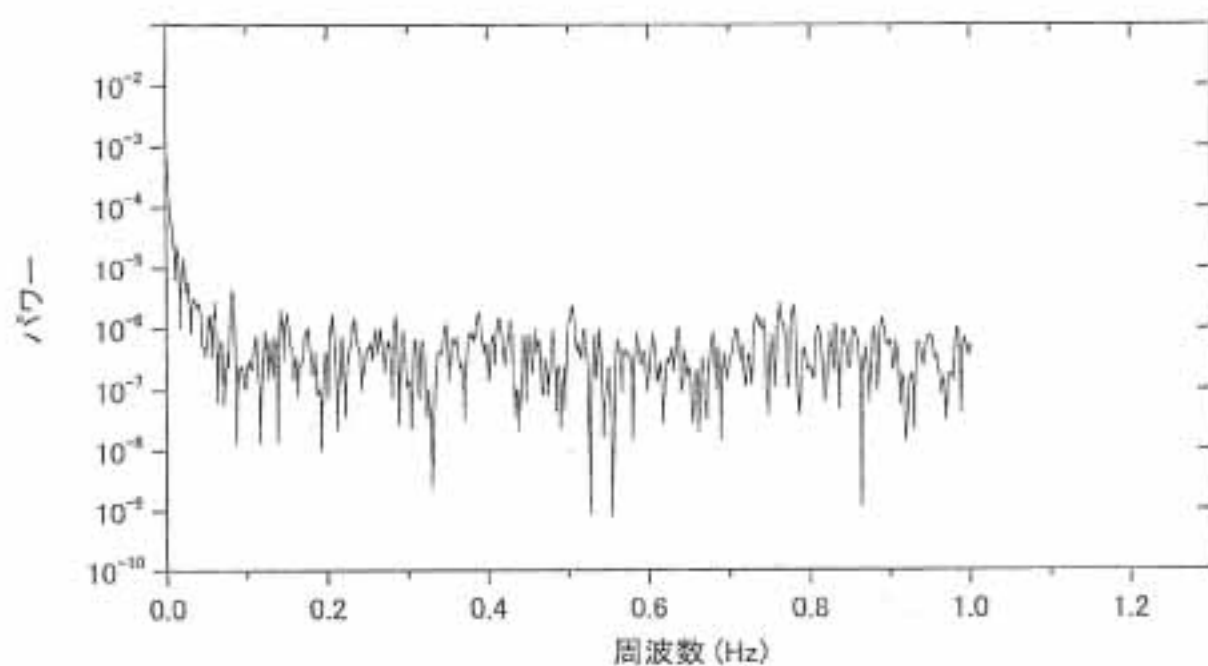
症例 15 プラセボ 負荷前 (頭)



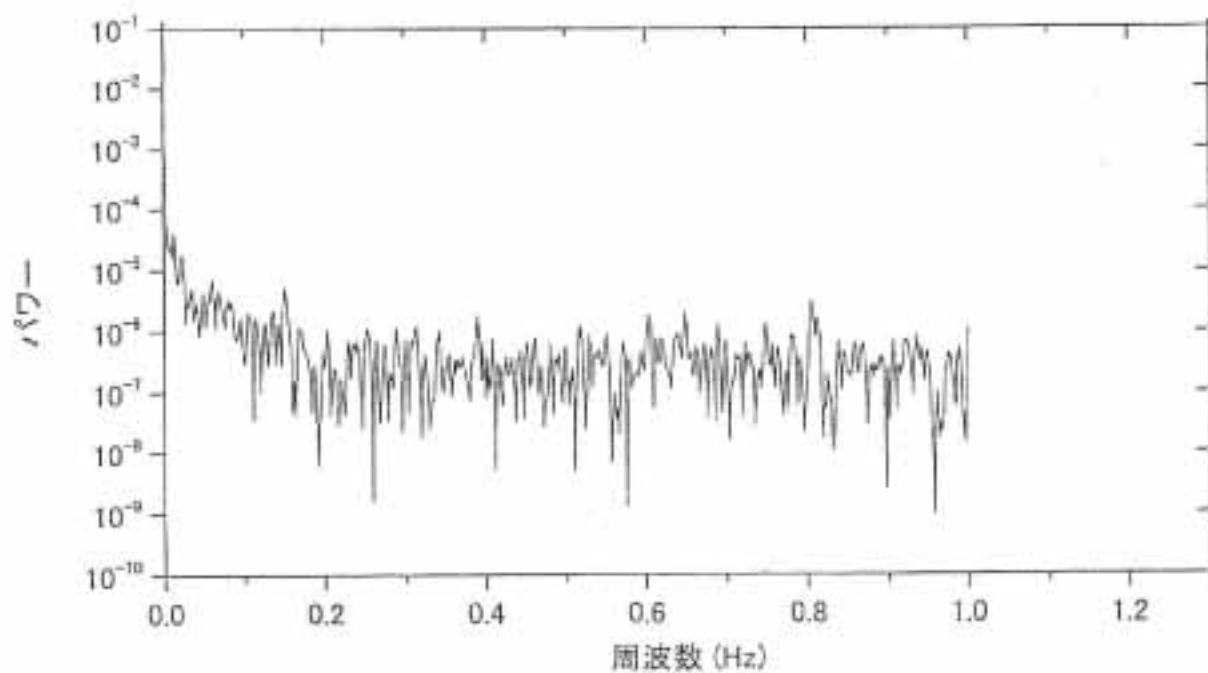
症例 15 プラセボ 負荷中-前半 (頭)



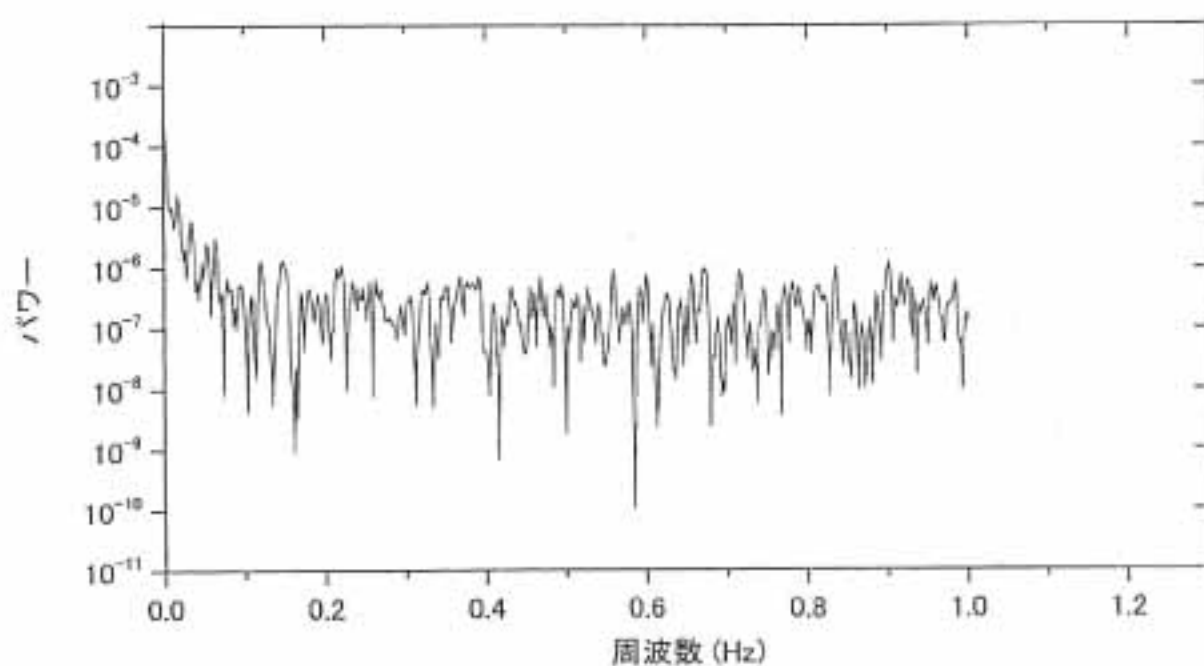
症例 15 プラセボ 負荷中-後半 (頭)



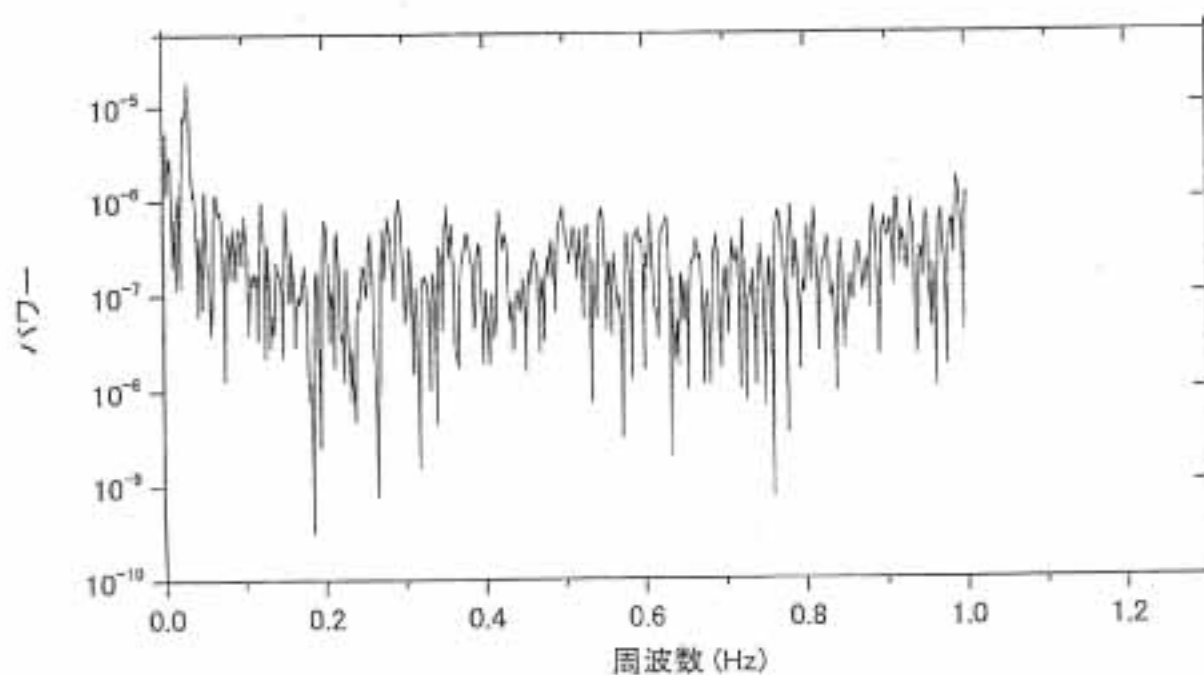
症例 15 プラセボ 中止後 (頭)



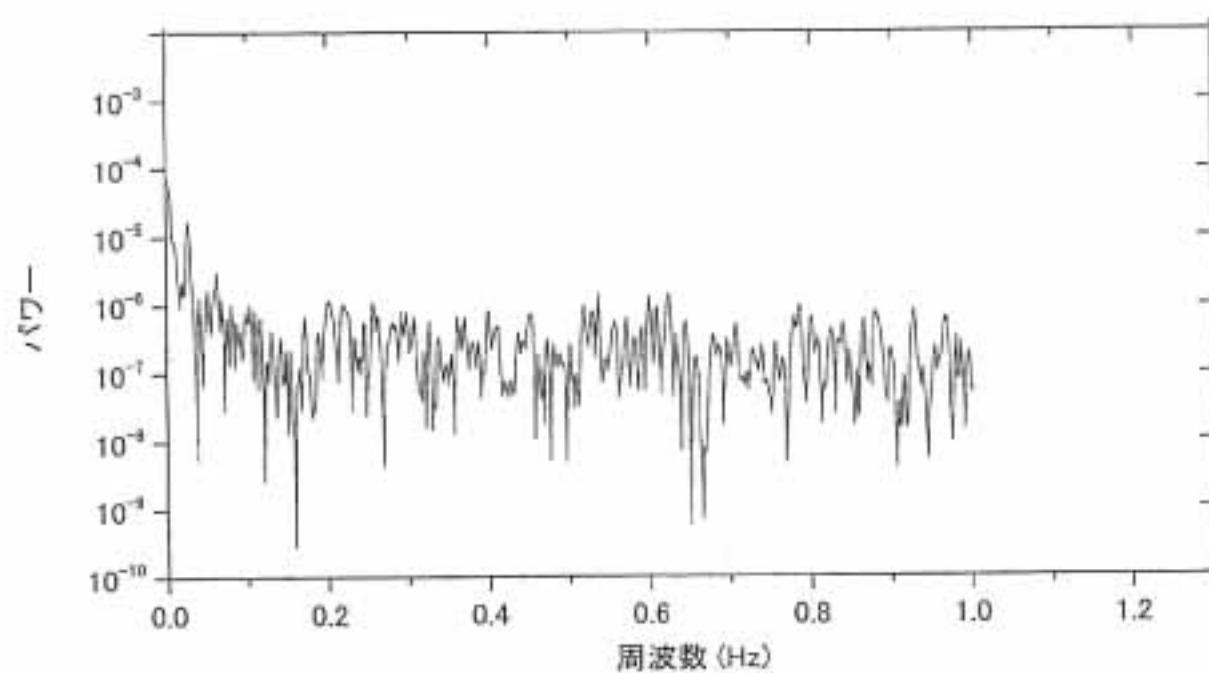
症例 15 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷前 (頭)



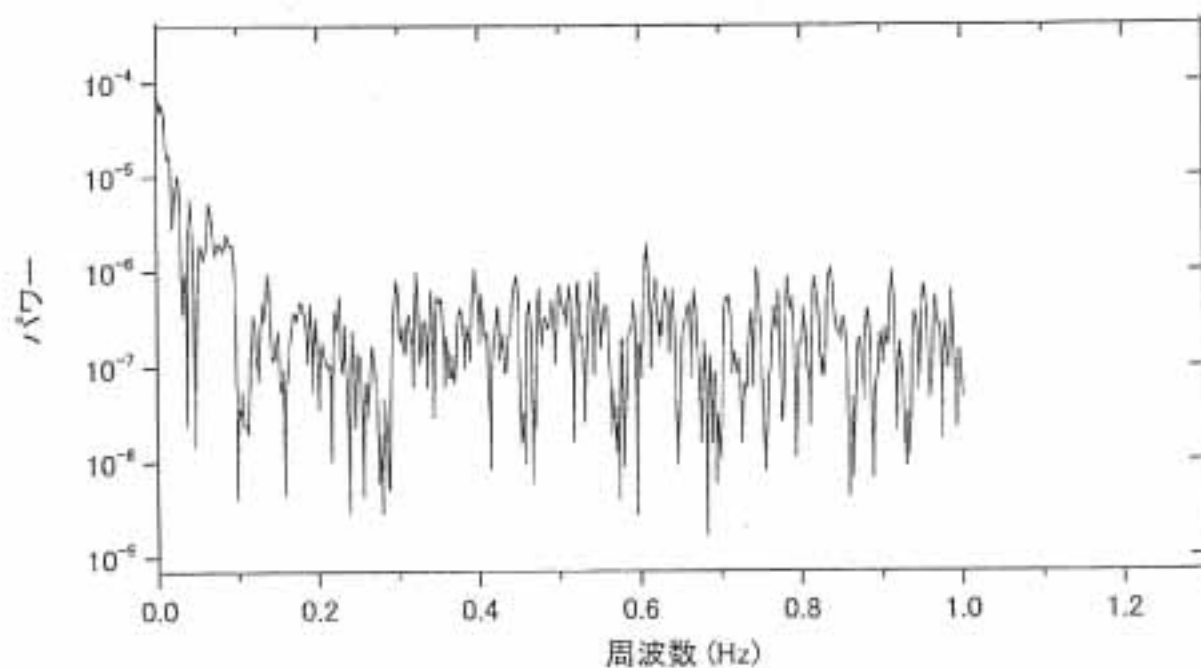
症例 15 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-前半 (頭)



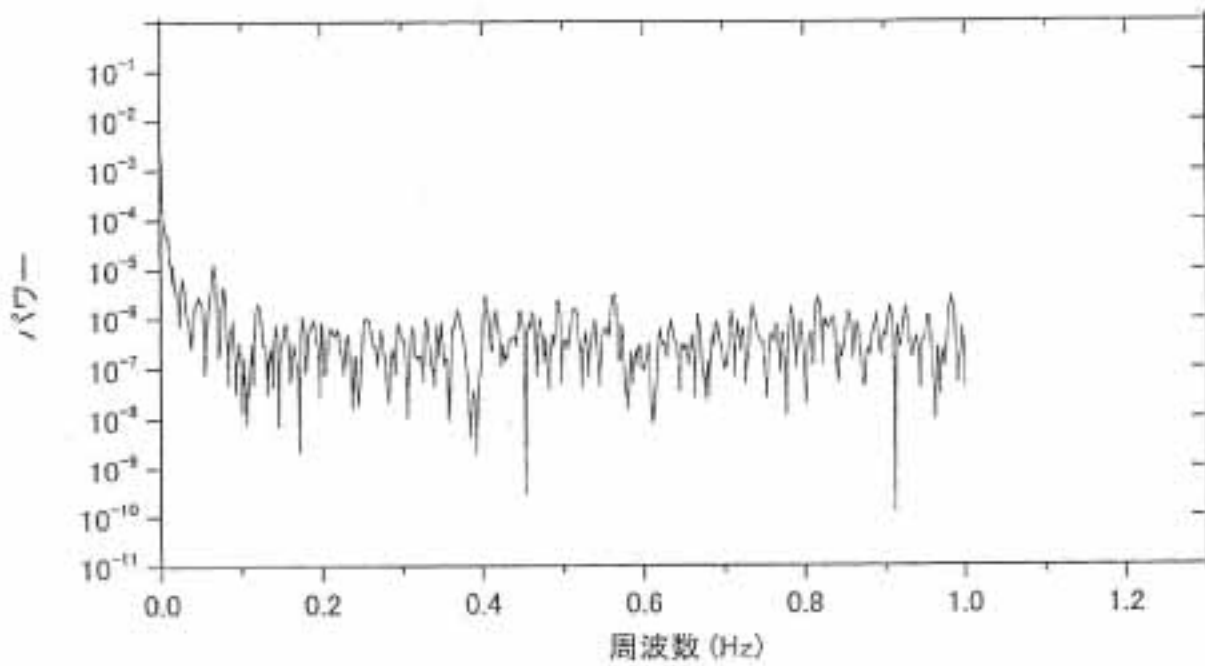
症例 15 ホルムアルデヒド 8ppb 負荷中-後半 (頭)



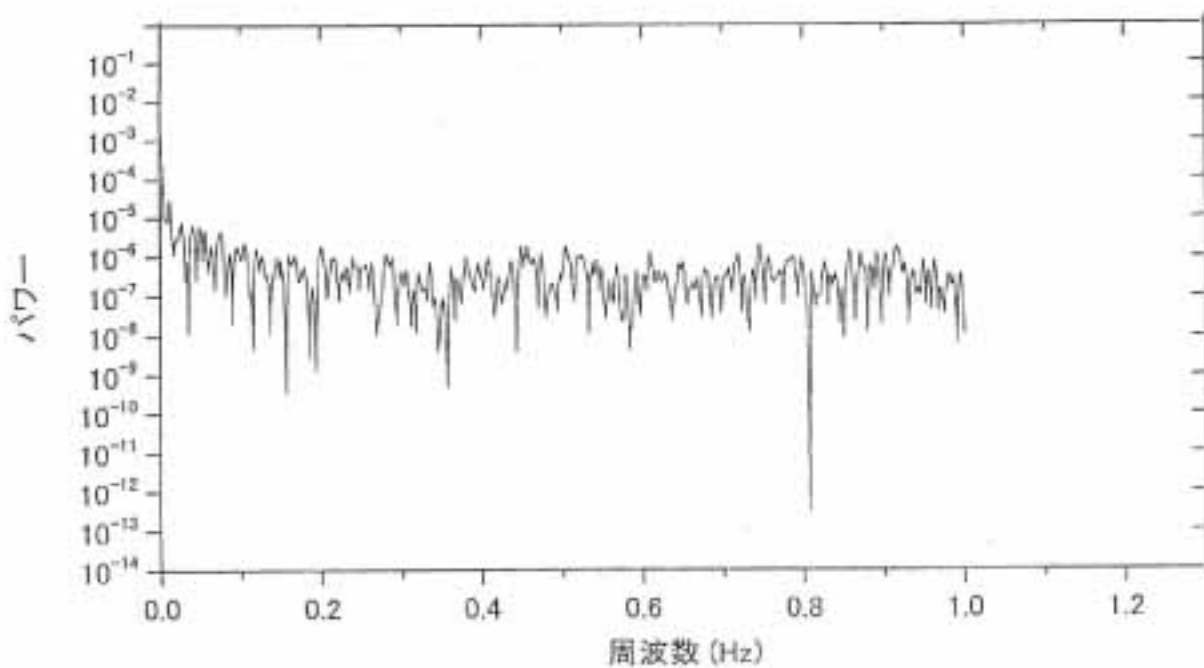
症例 15 ホルムアルデヒド 8ppb 中止後 (頭)



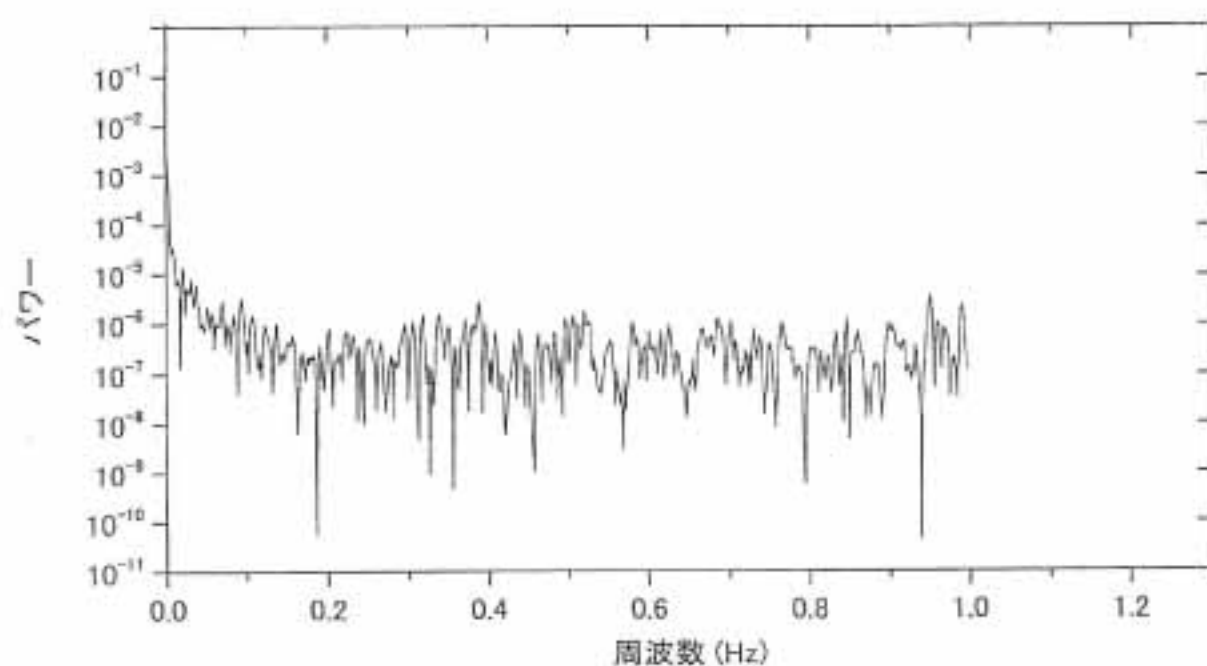
症例 15 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷前 (頭)



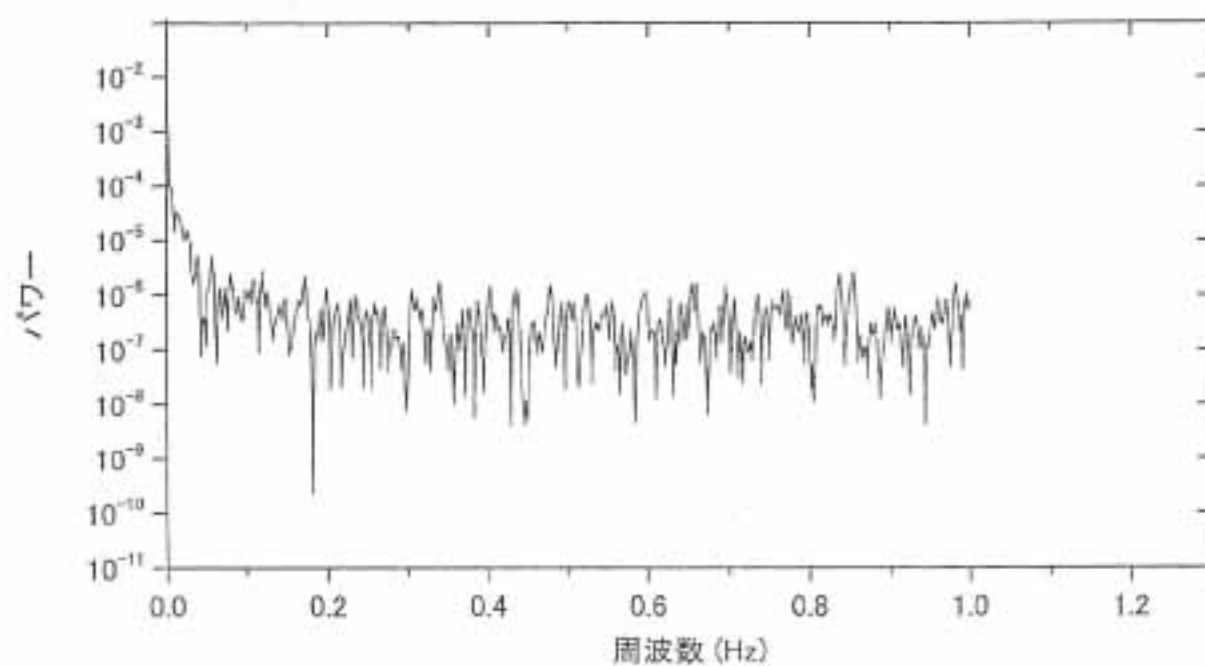
症例 15 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-前半 (頭)



症例 15 ホルムアルデヒド 40ppb 負荷中-後半 (頭)



症例 15 ホルムアルデヒド 40ppb 中止後 (頭)



E . 症例ごとの検討

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

1) 症例 1

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

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

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

体温はプラセボ負荷、ホルムアルデヒド負荷とも上昇がみられた。

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

呼吸機能検査では、すべての項目にわたり測定値が低値を示していた。

NIRO では 40ppb に変動が見られていた。

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

今後、二度とガス負荷試験は行いたくないとの感想であった。

2) 症例 2

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

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

後日、検査初日がホルムアルデヒド負荷の感じがしたと述べていた。自覚症状は多

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

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

瞳孔検査では負荷後にまったく変動は生じなかった。

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

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

入院検査終了帰宅後は、しばらく頭がボーとしていたとのことであった。

3) 症例 3

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

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

体温はすべての負荷で上昇を示していた。

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

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

NIRO 検査では、8ppb 負荷でゆらぎに異常が出現していた。

入院検査終了しての帰宅後も問題なく経過した。

4) 症例 4

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

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

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

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

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

5) 症例 5

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

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

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

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

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

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

6) 症例 6

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

自覚症状総スコアでは特に特徴的な反応は認められなかった。

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

呼吸機能検査では、本患者も末梢性の気道閉塞を示していた。

NIRO 検査でも負荷による変動はなかった。

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

7) 症例 7

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

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

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

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

た。

呼吸機能障害は軽微であった。

NIRO では、プラセボ、40ppb ホルムアルデヒドで変動を示していた。

8) 症例 8

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

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

スパイロメーターでの異常は非常に軽微であった。

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

NIRO ではすべての負荷検査で変動が認められなかった。

9) 症例 9

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

スパイロメーター検査結果での異常は軽微である。

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

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

10) 症例 10

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

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

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

呼吸機能では末梢性の気道閉塞を示していた。

瞳孔検査では、プラセボでは変動なく、ホルムアルデヒドで変動を示した。

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

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

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

1 1) 症例 1 1

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

自覚症状は非常に激しかった。

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

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

入院 4 日目は特に異常なく負荷終了 (プラセボ)。紅斑は出現せず。

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

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

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

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

1 2) 症例 1 2

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

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

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

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

NIRO では、40ppb 負荷で変動が認められている。

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

13) 症例 13

この患者でも尿に潜血が認められている。

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

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

NIRO のフーリエ解析では、40ppb 負荷で変動が認められている。

以上の結果は、全体としても一貫性のある結果と言えた。

14) 症例 14

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

瞳孔検査では、プラセボでは変動なく、用量依存性に変動が大きいと考えられた。

NIRO では 40ppb 負荷でのみ変動が認められた。

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

15) 症例 15

この症例も尿に潜血が認められている。

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

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

NIRO 検査では、すべての負荷で変動を認めなかった。

入院検査後には特に身体不調を残したという事はなかった。

16) 小 括

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

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

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

症例 10、11 はスコアが遅発性の症状出現を拾い得ていないことを示していた。

今後、自覚症状スコアのみでなく、負荷試験後にも個々の症例について細かく症状を記載して、検討の対象とすべきと考えられた。

4 . 考察

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

今後の問題点として浮上してきた点を以下に記すと、

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

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

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

第2章 マウスを用いた動物モデルに関する研究

目 次

・研究結果の概要	319
1．低濃度ホルムアルデヒドに長期曝露されたマウス嗅上皮および嗅球の形態学的解析	319
2．低濃度ホルムアルデヒドの長期曝露が視床下部 - 下垂体 - 副腎軸に及ぼす影響	319
3．脳内海馬での情報処理変化の検索	320
4．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	320
5．低濃度長期曝露の行動毒性への影響	320
6．その他の影響検索	321
(1) 化学分析による曝露指標	321
(2) 低濃度ホルムアルデヒド曝露によるマウス気道粘膜上皮細胞の変化と炎症細胞 の動態についての形態学的検索	321
・研究者及び研究協力者名簿	322
・研究結果報告	324
1．吸入曝露装置および曝露条件	324
(1) 吸入曝露装置	324
(2) 実験動物	324
(3) 曝露濃度評価	324
(4) 曝露方法	325
(5) OVA感作	325
(6) 体重変化	325
(7) Abstract	325
2．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および嗅球の形態学的解析	329
(1) 研究要旨	329
(2) 研究目的	329
(3) 研究方法	329
1) 曝露実験	329
2) 組織標本作製	330
2 - 1) 光学顕微鏡観察	330
2 - 2) 電子顕微鏡観察	330
(4) 研究結果	330
1) 嗅上皮の構造	330

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	331
2 - 1) 光学顕微鏡観察	331
2 - 2) 電子顕微鏡による観察	331
3) 嗅球の構造	331
4) 低濃度ホルムアルデヒド長期曝露マウスの嗅球の観察	332
(5) 考察	332
3 . 低濃度ホルムアルデヒドの長期曝露が視床下部 - 下垂体 - 副腎軸に及ぼす影響	341
(1) 研究要旨	341
(2) 研究目的と経過	341
(3) 研究方法	342
1) 視床下部室旁核の CRH 免疫陽性細胞	342
2) 下垂体前葉の ACTH 細胞	342
2 - 1) 免疫組織化学による解析	342
2 - 2) 半定量的 RT-PCR 法による下垂体内 ACTH-mRNA の発現量の測定	343
3) Corticosterone の測定	343
(4) 研究結果	343
1) A 群 (C3H マウス OVA -)	343
2) C 群 (C3H マウス OVA -)	343
3) D 群 (C3H マウス OVA +)	344
4) E 群 (C57BL 系マウス)	344
(5) 考察	344
4 . 脳内海馬での情報処理変化の検索	351
(1) 研究要旨	351
(2) 研究目的	352
1) 今年度の研究目的	352
2) 細胞内シグナル定量解析の意義	352
(3) 研究方法	352
1) 反回 (側方) 抑制の検索	352
2) 長期増強	355
3) 細胞内シグナル伝達	355
(4) 研究結果	355
1) 抑制系の検索	355
2) 長期増強	359

3) 細胞内シグナル伝達	-----	362
(5) 考察	-----	363
(6) 結論	-----	364
(7) Abstract	-----	365
5 . 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	-----	367
(1) 研究要旨	-----	367
(2) 研究目的	-----	367
(3) 研究方法	-----	367
1) 実験動物	-----	367
2) アレルギー性炎症モデルの作成	-----	368
3) 炎症性細胞の算定とサイトカイン・ケモカイン産生の測定	-----	368
4) 抗体価の測定	-----	368
5) フローサイトメトリー分析	-----	368
6) 統計処理	-----	369
(4) 研究結果	-----	369
1) 体重と免疫臓器重量の変動	-----	369
2) 肺における炎症反応	-----	369
3) 脾臓でのリンパ球亜集団の変動と <i>in vitro</i> サイトカイン・ケモカイン産生	-----	369
4) 血中抗体価の変動	-----	370
5) 脳内サイトカインと神経成長因子の変動	-----	370
(5) 考察	-----	371
(6) 参考文献	-----	372
(7) Abstract	-----	372
6 . 低濃度長期曝露の行動毒性への影響	-----	379
(1) 研究要旨	-----	379
(2) 研究目的	-----	379
(3) 研究方法	-----	379
1) 移所運動活性の測定	-----	379
2) くしゃみの評価	-----	379
(4) 結果と考察	-----	379
1) 移所運動活性	-----	379
2) くしゃみの回数	-----	380
(5) 結論	-----	380

(6) Abstract	-----	380
7 . その他の影響	-----	386
7 - 1 . 化学分析による曝露指標	-----	386
(1) 研究要旨	-----	386
(2) 研究目的	-----	386
(3) 研究方法	-----	386
(4) 研究結果	-----	386
(5) 結論	-----	387
(6) 参考文献	-----	387
(7) Abstract	-----	387
7 - 2 . 低濃度ホルムアルデヒド曝露によるマウス気道粘膜上皮細胞の変化と炎症細胞 の動態についての形態学的検索	-----	389
(1) 研究要旨	-----	389
(2) 研究目的	-----	389
(3) 研究方法	-----	389
1) 上気道組織の検索	-----	389
2) 下気道ならびに全身性組織の検索	-----	389
(4) 研究結果	-----	390
1) 上気道粘膜上皮の変化と炎症性細胞の動態	-----	390
2) 下気道粘膜上皮の変化と炎症性細胞の動態	-----	390
3) その他の組織所見	-----	391
(5) 考察	-----	391
(6) 結論	-----	391
(7) 参考文献	-----	391
(8) Abstract	-----	392

・研究結果の概要

MCSは多種類の化学物質の低濃度長期曝露により神経系が過敏な状態になり、それに伴って免疫系や内分泌系にも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。昨年度から化学物質として過敏状態の誘導に関与している可能性の高いホルムアルデヒドをとりあげ、まず単一の低濃度曝露を行って過敏状態の指標になりえるものを探るために神経 免疫 内分泌軸に関与する分野での検討を始めた。昨年度は、実験動物の選択、曝露濃度、曝露期間、影響指標の選択を行い、本年度は本格的な実験に取り組んだ。実験動物としてC3Hマウスを用い、0、80、400、2000ppbホルムアルデヒドの低濃度長期曝露（3ヶ月）を行い以下の結果を得た。

1．低濃度ホルムアルデヒドに長期曝露されたマウス嗅上皮および嗅球の形態学的解析

嗅覚系での情報は、においを感知する嗅上皮から嗅神経を通過して嗅球にいき、そこから扁桃体に向かい、一部が視床を、他が視床下部を経て大脳皮質の嗅覚野へ向かう。昨年度は、2000ppbホルムアルデヒド曝露の嗅上皮への影響を調べた。今年度は、80と400ppbホルムアルデヒド曝露の嗅上皮、及び80、400、2000ppbホルムアルデヒド曝露の嗅球への影響について検討した。80と400ppb曝露では嗅上皮表面での形態異常はみられず、また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、細胞体は正常に保たれていると推測された。一方、嗅球のチロシン水酸化酵素免疫陽性（ドーパミン）ニューロンの観察結果では、曝露濃度依存的にドーパミンニューロンの数が増加している結果を得た。これは、持続的に刺激が嗅球に入力するため、これを抑制する必要から嗅球の活動が高まりドーパミンニューロンが増加したものと推測される。

2．低濃度ホルムアルデヒドの長期曝露が視床下部 - 下垂体 - 副腎軸に及ぼす影響

低濃度ホルムアルデヒド長期曝露の視床下部 下垂体 副腎軸への影響について、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）細胞にどのような影響を与えるかを中心に解析している。昨年度は、視床下部室旁核におけるCRH免疫陽性ニューロンと下垂体でのACTHmRNAの発現の増加がみられた。今年度は、ホルムアルデヒド曝露群とOVA抗原感作したアレルギーモデルでのホルムアルデヒド曝露の影響について比較検討した。ホルムアルデヒド曝露のみでは下垂体のACTH免疫陽性細胞数は曝露量依存的に増加し、400と2000ppb曝露群では対照群の2倍以上に増加していた。アレルギーモデルでのホルムアルデヒド曝露群では80と400ppbでは対照群より増加するが、2000ppbでは対照より減少がみられた。このように、ホルムアルデヒドのみの曝露群では、CRHニューロンとACTH細胞は400ppb以上のホルムアルデヒド曝露により反応し、アレルギーモデル群ではホルムアルデヒド曝露によるストレスに対応できない状態になっている可能性がある。

る。

3．脳内海馬での情報処理変化の検索

低濃度ホルムアルデヒドの長期吸入曝露により、大脳辺縁系の一部である海馬における神経情報処理が、どのような影響を受けるかに注目した。昨年度は、海馬で 2000ppb 濃度においてシナプスの長期増強の低下、及び 400 と 2000ppb で抑制性シナプス回路の反回抑制系の減弱がみられた。神経細胞の形態には顕著な変化はみられず、シナプスの機能的変化が示唆された。今年度は、シナプスの機能的変化をさらに低濃度曝露条件 (> 80ppb) で検討し、細胞内のシグナル伝達蛋白分子 (MAP キナーゼ、CaM キナーゼ等) への影響についても検討した。その結果、海馬から皮質への出力領域である CA 1 の長期増強は 80ppb 以上で有意に減弱し、内嗅皮質から海馬への入力部位である歯状回における反回抑制が 80ppb でも減弱の傾向を示した。細胞内シグナルに関しては、2000ppb 濃度で実験を行い、CaM キナーゼ系と MAP キナーゼ系が影響を受けることが明らかとなった。また、synapsin や GluR1 に大きな変化がみられ、シナプス伝達の異常が惹起された可能性を強く示唆する結果を得た。

4．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

化学物質の曝露による過敏状態とアレルギー性炎症モデルでの反応との違いについて明らかにするために、昨年度は、ホルムアルデヒドのみの曝露群と抗原を腹腔内投与で感作しホルムアルデヒドを曝露した群における免疫応答を比較した。今年度は抗原の感作もホルムアルデヒド曝露と同様の吸入によるアレルギー性炎症モデルを作成して低濃度ホルムアルデヒド曝露の神経免疫関連機能について検討した。その結果、吸入抗原感作を行うアレルギー性炎症モデルでは 2000ppbホルムアルデヒド曝露による肺への炎症性細胞の集積や400と2000ppb曝露による脾臓細胞からのケモカイン産生の増加がみられたが、抗体価における増強は認めなかった。一方、脳内のサイトカイン量について下垂体、海馬、線条体での測定においては、炎症性のサイトカインレベルで顕著な差はみられなかったが、神経成長因子であるNGFにおいては海馬で400ppb曝露による増加が認められた。抗原の感作とホルムアルデヒド曝露により肺における炎症反応のみならず脳におけるNGFの動態が影響を受けやすいことが示唆された。

5．低濃度長期曝露の行動毒性への影響

MCS の動物モデルとして行動毒性試験が行われ中枢神経刺激薬に対する感受性亢進の有無が報告されている。昨年度は、移所運動活性へのホルムアルデヒド曝露の影響について検討した。2000ppb の3ヶ月曝露で運動活性の増加がみられ、また、くしゃみ様行動の増加も認められた。今年度は無刺激の自発運動のみを経時的に測定し、さらに昨年引き続き曝露中に観察されたくしゃみを定量化し、曝露の影響を評価するとともに、OVA 感作との関連についても検討した。その結果、移所運動活性の観察においては、低濃度ホルムアルデヒドの曝露影響は観察されなか

った。くしゃみ回数の変化に関しては、曝露2ヶ月時ですでに、曝露濃度依存的なくしゃみの増加が観察された。曝露終了時点でのくしゃみの回数はさらに増加し濃度依存性をきれいに認めた。また、OVAの感作により非感作群に比べ有意な増加を認めた。また、曝露期間の増加にしたがってくしゃみ回数が増加していること、さらに、くしゃみ回数だけでなく、くしゃみの発症率においても曝露濃度の増加に依存していることが観察された。

6. その他の影響検索

(1) 化学分析による曝露指標

低濃度ホルムアルデヒド曝露における曝露指標の開発を目的として、高速液体クロマトグラフィー(HCLP)によるマウス末梢血におけるホルムアルデヒド-ヘモグロビン付加体濃度測定を試みた。反応試薬として cyclohexane-1,3-dione を用い蛍光検出器で測定する方法と 2,4-Dinitrophenylhydrazine Hydrochloride(DNPH)との反応による方法を試みた。しかしながら、本方法による測定結果はホルムアルデヒドを曝露しないでコントロールから 2000ppb 曝露群までいずれも、ほぼ同様の値を示し、この程度の曝露域においては、曝露後の生体内における速やかな代謝の影響もあり、化学分析による曝露指標を得ることが困難であり、今後さらに検出方法を改良して検討を加えていく必要性が示唆された。

(2) 低濃度ホルムアルデヒド曝露によるマウス気道粘膜上皮細胞の変化と炎症細胞の動態 についての形態学的検索

低濃度ホルムアルデヒド吸入曝露による病理的变化について検討した。今回用いた最大で 2000ppb までの吸入曝露では、マウスにおいて気道粘膜上皮細胞の著明な剥離や扁平上皮化生、腫瘍変化等を生じなかった。また明らかな炎症性細胞の浸潤もなく、肥満細胞の分布にも変化はみられなかった。一方、アレルギー性炎症モデルとして作成した OVA の吸入曝露群においては、気道粘膜変化として肥満細胞の浸潤が有意に多く観察されたものの、OVA とホルムアルデヒドの両者による相乗効果は光顕的に観察されなかった。

以上、昨年度と比べて今年度の結果から、80ppbや400ppbの低濃度ホルムアルデヒド曝露で嗅球におけるドーパミンニューロンや視床下部におけるCRHニューロンの増加、海馬CA1領域におけるLTPの減弱が示めされ、さらに抗原感作による炎症反応の増強より脳内でのNGFの増加がみられたことは、より低濃度ホルムアルデヒド曝露が嗅覚系を介して神経-内分泌-免疫軸を過敏な状態に導く可能性を示唆している。

・研究者及び研究協力者名簿

1．吸入曝露装置および曝露条件

保利 一	産業医科大学産業保健学部
石田尾 徹	産業医科大学産業保健学部
櫛田 尚樹	産業医科大学産業保健学部
嵐谷 奎一	産業医科大学産業保健学部

2．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および嗅球の形態学的解析

市川 眞澄	(財)東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所
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．低濃度ホルムアルデヒドの長期曝露が視床下部 - 下垂体 - 副腎軸に及ぼす影響

佐々木文彦	大阪府立大学大学院農学生命研究科
櫛田 尚樹	産業医科大学産業保健学部
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
アミン・ハッサン	大阪府立大学大学院
桑原 佐知	大阪府立大学大学院
ドゥイ・クマ・カ	大阪府立大学大学院

4．脳内海馬での情報処理変化の検索

笛田由紀子	産業医科大学産業保健学部
夏目季代久	九州工業大学大学院生命体工学研究科脳情報
福永 浩司	熊本大学医学部第一薬理学

5．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

藤巻 秀和	独立行政法人国立環境研究所
黒河 佳香	独立行政法人国立環境研究所
櫛田 尚樹	産業医科大学産業保健学部

6．低濃度長期曝露の行動毒性への影響

櫻田 尚樹 産業医科大学産業保健学部

嵐谷 奎一 産業医科大学産業保健学部

7．その他の影響

7 - 1．化学分析による曝露指標

櫻田 尚樹 産業医科大学産業保健学部

嵐谷 奎一 産業医科大学産業保健学部

7 - 2．低濃度ホルムアルデヒド曝露によるマウス気道粘膜上皮細胞の変化と
炎症細胞の動態について

佐藤 房枝 産業医科大学産業保健学部

菊池 亮 産業医科大学産業保健学部

櫻田 尚樹 産業医科大学産業保健学部

嵐谷 奎一 産業医科大学産業保健学部

．研究結果報告

1．吸入曝露装置および曝露条件

研究協力者：保利 一，石田尾徹，櫻田尚樹，嵐谷奎一（産業医科大学産業保健学部）

ホルムアルデヒドの吸入曝露は、昨年同様に産業医科大学・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。

（１）吸入曝露装置

吸入曝露実験装置の概略図（図 1）を示す。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)を通じ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。

（２）実験動物

実験動物には、昨年購入した日本エスエルシー株式会社において感染事故発生のため生産が中断したため今年度は日本チャールスリバーより購入したマウスを用いた。今年度は遺伝的な差を検討するために、マウスの系統は C3H/HeN および C57BL/6N の雌、10 週齢の 2 系統を用いた。マウスは 8 週齢で入荷し、馴化させるために約 2 週間動物センター内で飼育した。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動物センター SPF 環境下で飼育継続し実験に供した。

（３）曝露濃度評価

チャンバー内曝露濃度は化学分析により評価した。すなわち 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) を含浸したシリカゲルカラム（Waters Sep-Pak XPoSure™ Aldehyde Sampler）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。その結果、曝露期間中の濃度は、2000ppb 曝露では 1874 ± 240 ppb、400ppb 曝露では 393 ± 34 ppb、80ppb 曝露では 82 ± 6 ppb であった（図 2）。

(4) 曝露方法

曝露時間は午後 6 時から翌朝 10 時までの夜間帯 16 時間とし、最大 3 ヶ月の曝露を行った (図 3)。また、曝露中は自由飲水・摂食(CE-2 日本クレシア株式会社)とした。なお曝露室の照明は午前 7 時点灯、午後 7 時消灯の 12 時間サイクルとした。

(5) OVA 感作

アレルギー性炎症モデルの作成を目的に、一部の群のマウスにおいては卵白アルブミン(OVA)の感作を行った。昨年は、腹腔内投与のみによる方法を実施したが、肺内の炎症が非常に軽度であったため、今年度はエアロゾル投与によるアレルギー炎症の誘発を行った。すなわち、初回はホルムアルデヒド曝露開始時に OVA とアルミニウムの混合液を腹腔内投与を行い、その後は曝露期間中に 3 週間毎に生理食塩水に溶解した OVA のみを、臨床用吸入器を改良したエアロゾル発生装置と曝露装置を用いて 1 回あたり 6 分間吸入曝露した (図 4)。

(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 5 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。

(7) Abstract

Exposure apparatus and experimental procedure

Hajime Hori, Toru Ishida, Naoki Kunugita, Keiichi Arashidani

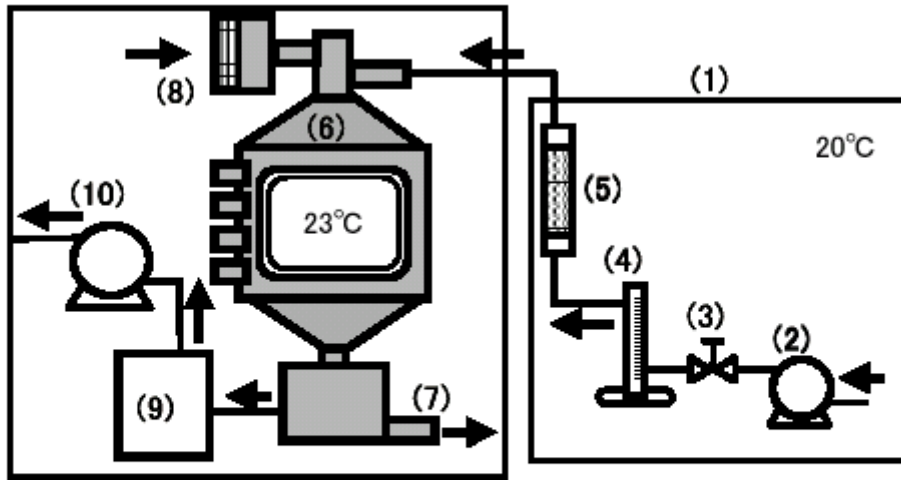
School of Health Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan.

Exposure: A formaldehyde gas obtained from a generator packed with solid paraformaldehyde was introduced into an exposure chamber (volume 400L) made of stainless steel from the top. By introducing dry air from a compressor into a column of the generator, solid paraformaldehyde decomposes and releases formaldehyde gas. The gas generation rate is affected by several factors, such as, air flow rate, temperature and the packed amount of paraformaldehyde. After the gas concentration became constant, the mice were put into the chamber. The exposure period was 16 hours, 5 days a week, for 12 weeks.

Animals: Female mice (C3H/He and C57BL/6, 10 weeks old) were used in the inhalation study after 2 weeks of acclimation. The mice were divided into 4 groups, that is, control, 80 ppb exposure, 400 ppb exposure and 2000 ppb exposure groups.

Analysis of formaldehyde gas concentration: The formaldehyde gas concentration in the chamber was measured by a 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) - high performance liquid chromatography (HPLC). The concentrations of 80, 400 and 2000 ppb exposure groups were 82 ± 6 , 393 ± 34 and 1874 ± 240 ppb, respectively. The body weights of animals exposed to formaldehyde were similar to those of their controls.

図1 吸入曝露装置の概略図



(1):ホルムアルデヒドガス発生装置 (2):ポンプ (3):バルブ
 (4):流量計 (5):試料充填セル (6):吸入曝露チャンバー
 (7):セパレータ (8):HEPAフィルター (9):排ガス処理装置
 (10):ブロー

図2 濃度設定値と測定濃度

設定値	実測値
80ppb	82 ± 6
400ppb	393 ± 34
2000ppb	1874 ± 240

図3 タイムスケジュール

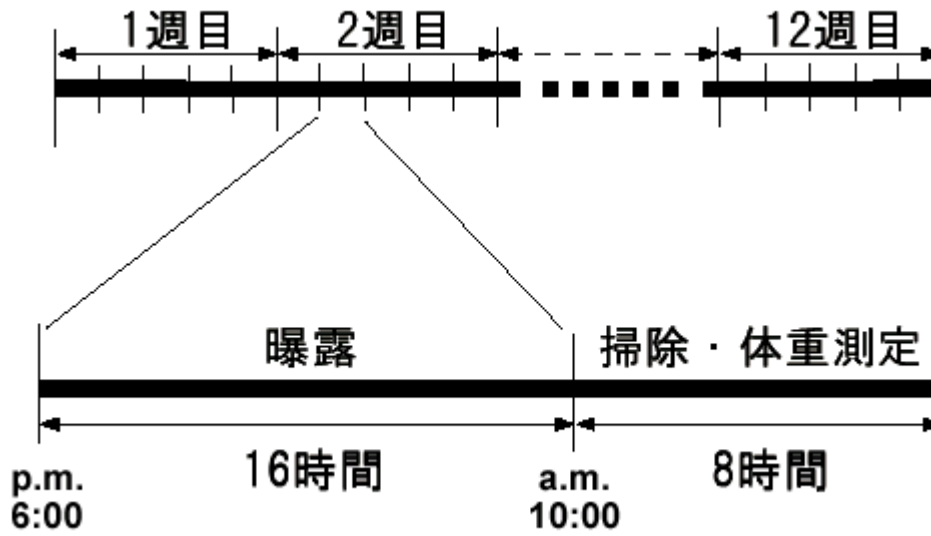
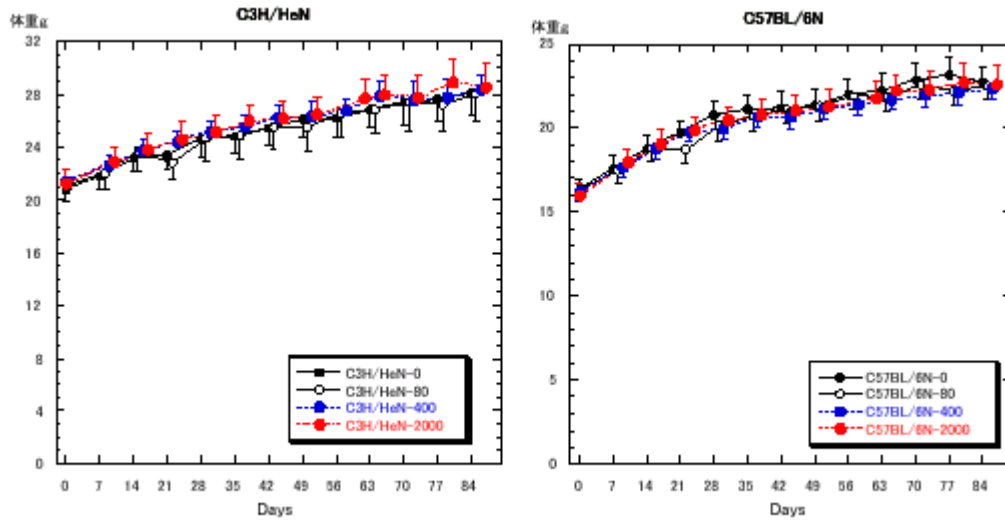


図4 アレルギー性疾患モデルのOVA感作

曝露開始時 (第0週)	第3週	第6週	第9週	第11週	第12週終了後
↑	↑	↑	↑	↑	↓
OVA + Alum (ip)	OVA alone (aerosol)	OVA alone (aerosol)	OVA alone (aerosol)	OVA alone (aerosol)	解剖

図5 各週におけるマウス体重変化



2. 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および嗅球の形態学的解析

市川 眞澄 ((財) 東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所)
研究協力者

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)

(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、嗅球を光学顕微鏡で免疫組織学的に解析した。この結果、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、2000ppb 曝露マウスの嗅上皮表面の嗅細胞の嗅小胞や繊毛および支持細胞表面にある微絨毛は軽微な変性が認められた。細胞の壊死などの大きな変性はなく、どの程度、嗅覚の感覚障害を引き起こしているかについては、機能的解析が必要とされる。嗅球におけるドーパミンニューロンを観察した。この結果、0ppb に比べて80ppb、400ppb さらに2000ppb 群というように曝露濃度依存的ドーパミンニューロンの数が増え、免疫染色性も強くなる傾向が見いだされた。ドーパミンの機能は明らかでないが、刺激依存的に増加し、嗅球ニューロンの抑制効果を調節していると考えられる。

(2) 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、その情報は嗅覚系を經由して高次脳中枢へと運ばれる。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その影響を直接を受けることである。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系ニューロンにおこる変化を形態学的に解析することを目的とする。

(3) 研究方法

1) 曝露実験

平成12年度に、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、80、400、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。各グループ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。

平成13年度は、C3H/He の雌マウスを、前感作なしで、10週齢より3ヶ月、12年度同様

の低濃度曝露をおこなった。各グループ5匹とした。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。また、C57BLの雌マウスを10週齢より3ヶ月同様の低濃度曝露をおこなった。各グループ5匹とした。各グループ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。

すでに解析を終了した標本数を表1に記した。

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、嗅上皮は、鼻中隔上部から第一鼻口蓋部分の嗅粘膜を取り出した(図1)。また、脳を取り出し、嗅球を標本とした。

2-1) 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。

嗅球は凍結切片を作成し、OMPおよびチロシン水酸化酵素(TH)に対する抗体を用いて、免疫組織学的検索をおこなった。THはドーパミン合成酵素でドーパミンニューロンのマーカーとして用いた。ドーパミンニューロンは嗅球の傍系球体細胞に存在する(後述)。

2-2) 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

(4) 研究結果

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。嗅細胞と支持細胞との間には、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。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。

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

2-1) 光学顕微鏡観察

ヘマトキシリン-エオジン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、グループ間で差は認められなかった。Olfactory marker protein (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。これらの染色性に関して、グループ間で染色性に特に有意な差はみとめられなかった(図3)。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、嗅上皮に存在することを意味する結果である。

2-2) 電子顕微鏡による観察

嗅細胞の上皮表面に突出している嗅小胞や繊毛および支持細胞の微絨毛の形態異常を示すマウスは 2000ppb 曝露グループで認められた(表2)。嗅小胞からの繊毛の突出が少なく、小胞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。また、支持細胞の微絨毛の長さが短くなっているものが多く、ある場合は微絨毛の数が減少しており、まばらに残っているものも、その長さが短い(図4)。認められた形態異常は変性像としては軽微なもので、変性像を示す嗅上皮がどの程度機能障害を示すかに関しては、他の研究手法で解析する必要がある。

3) 嗅球の構造

光学顕微鏡で観察すると、主嗅球は他の大脳皮質と同じように層構造を形作っている事がわかる。図5に示すように表層から嗅神経層(ONL)、糸球体層(GL)、外叢状層(EPL)、僧帽細胞層(ML)、内叢状層(IPL)、顆粒細胞層(GRL)とよばれる層により構成されている。嗅球を構成するニューロンは、嗅球から軸索を高次中枢に投射する出力ニューロン(中継ニューロンあるいは投射ニューロンともよばれる)である僧帽細胞(m, MC)と房飾細胞(t)、そして嗅球内に限局する介在ニューロンの顆粒細胞(g, gc)と傍糸球体細胞(pg, pgc)がおもなものである(図6)。その他に嗅球を構成する神経要素としては、嗅球に入力する線維である。代表は、嗅上皮に存在してにおいを受容する嗅細胞の軸索である嗅神経(ON)で、ほかには、高次中枢からの入力線維がある。これらの神経要素が組織的に構成され、6層構造が形成される。

嗅神経は嗅上皮の基底膜を通過した後、束となり篩板を貫いて嗅球に入り、主嗅球の表層を表面に平行に走行し、次第に束がほぐれてお互い混ざり込む。嗅球表層で嗅神経により構成される部位を嗅神経層と呼ぶ。嗅神経は束がほぐれた後、糸球体に入り枝分かれして糸球の形となる。

また、糸球体はまわりを小型の傍糸球体細胞(直径6-8 μ m)で取り巻かれて、ユニットを形成している。このことから糸球体という名前がついた。嗅神経終末は糸球体内の他の神経要素とシナプスを形成する(図7)。糸球体の中には、僧帽細胞、房飾細胞および傍糸球体細胞の樹状突起が存在し、それぞれが嗅神経終末とシナプスを形成している。傍糸球体細胞は伝達物質としてGABAをもっており、中継ニューロンの興奮を抑制する機能を持つ。さらに、このニューロンの一部はドーパミンを共存させている。(THはドーパミン合成酵素群の律速酵素である)。ドー

パミンの存在意義はいまだ不明であるが、GABA の抑制機能を修飾していると推測されてる。たとえば、嗅上皮を破壊したりあるいは鼻腔をふさぐなどして嗅神経の活動を抑制すると、TH 量あるいは TH 陽性細胞が減少することが知られている。したがって、嗅神経の活動をモニターするには、大変有効である。このように、糸球体は嗅神経からのにおい情報に関して、最初に情報処理をする部位である。糸球体の数はウサギやネズミでおおよそ 1700 - 2000 個といわれている。これらが、主嗅球に同心円状にほぼ一列に並んでいる。

4) 低濃度ホルムアルデヒド長期曝露マウスの嗅球の観察

OMP の免疫細胞化学染色により嗅細胞の軸索である嗅神経が特異的に染色される。したがって、嗅球の神経細胞層および糸球体が染まる。染色像で見ると、各グループ間で差はなく、2000ppb グループでも嗅神経は嗅球に正常に投射しているものと考えられる (図8)。嗅球におけるチロシン水酸化酵素(TH)免疫細胞化学法によりドーパミンニューロンを観察した。糸球体に存在するドーパミンニューロンを免疫染色して、曝露の効果を解析した。この結果、0ppb に比べて 80ppb、400ppb さらに 2000ppb 群というように曝露濃度依存的 TH 陽性ドーパミンニューロンの数が増え、また TH の免疫染色性も強くなる傾向が見いだされた (図9、10)。現在、染色性を定量的に計測する方法を検討中である。

PGN におけるドーパミンの機能は明らかでないが、刺激依存的に増加し PGN の抑制効果を調節していると考えられる。

(5) 考察

ホルムアルデヒド 2000ppb 曝露群の約半数のマウス嗅上皮表面で、嗅小胞および繊毛そして支持細胞表面の微繊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、各群とも嗅上皮の嗅細胞は 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、どの程度嗅感覚が異常をきたしているかは生理学あるいは行動学的研究を必要とする。一方、嗅球のドーパミンニューロンが曝露濃度依存的に増加している結果を得た。これは、持続的に刺激が嗅球に入力するため、これを抑制する必要から PGN の活動が高まりドーパミンニューロンも TH 含有量も増加したものと推測される。結果として、ドーパミンの増大が動物の脳にどのような影響を与えているか推測の域を出ないが、少なくとも嗅覚系においては、ホルムアルデヒドの持続的な刺激を解除するような脳内メカニズムが働いていると思われる。この作用がさらにストレスとして働いている可能性もある。

嗅覚器

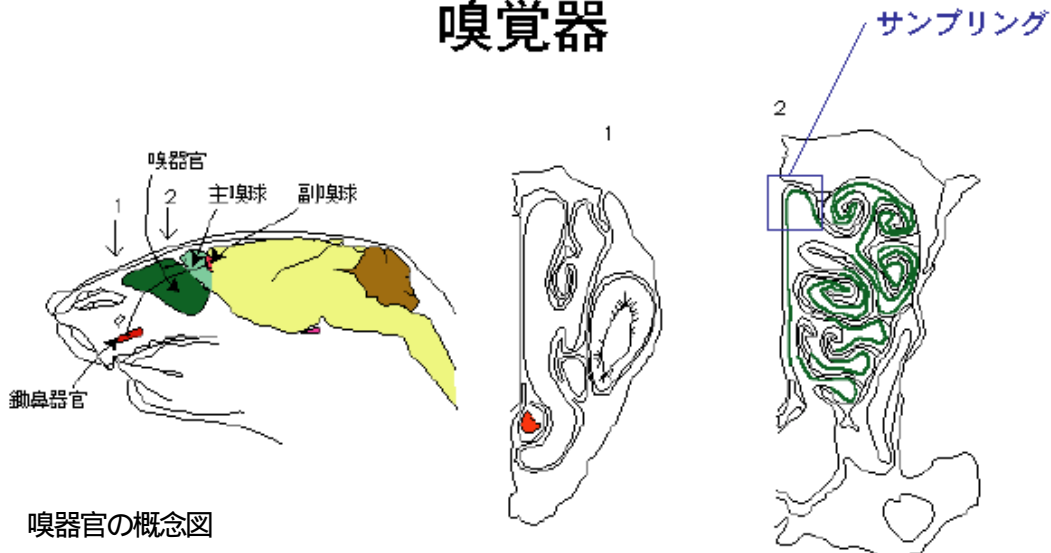


図1 嗅器官の概念図

(左図) 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。(右図) 鼻腔の構造。左図の矢印1および2のレベルの横断面。鋤鼻器官(赤色で示す)および嗅器官(嗅粘膜)(緑色で示す)の位置を描いてある。

嗅粘膜および嗅上皮の概念図

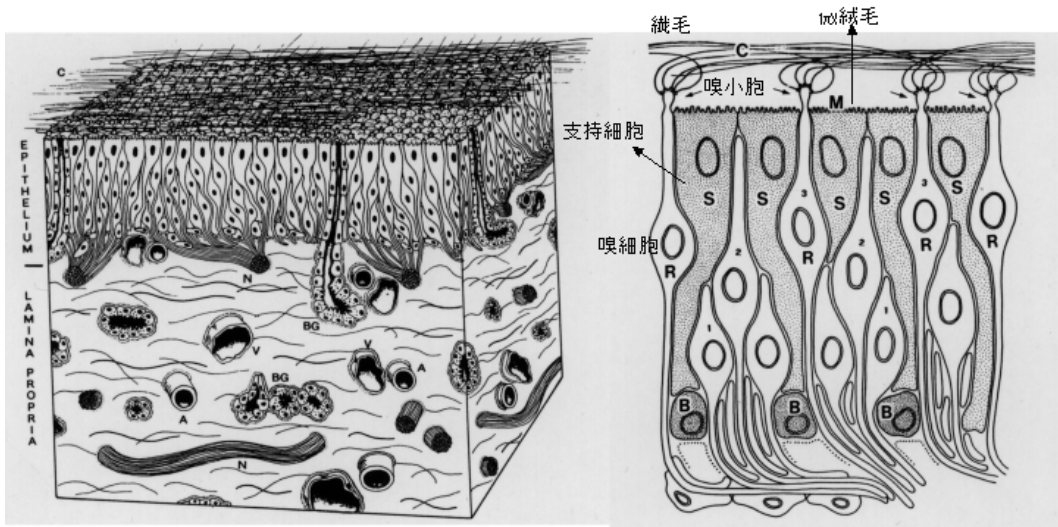


図2 嗅粘膜の構造

(左) 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)と微繊毛が密に存在する。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。

(右) 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となる。次第に表層へと移動し、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。突出部分を嗅小胞とよび繊毛が存在する。支持細胞表面には微繊毛が存在する。(図は Farbman A: Cell Biology of Olfaction, 1992 より引用)

ホルムアルデヒド長期曝露マウス嗅上皮 OMP(olfactory marker protein)免疫染色

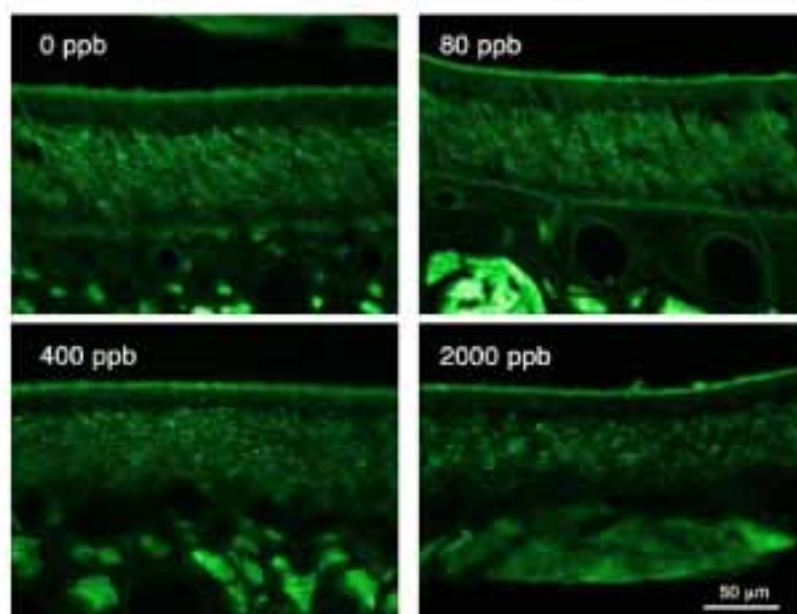


図3 嗅粘膜を嗅細胞のマーカである OMP により免疫細胞化学的に染色した蛍光顕微鏡像。OMP 陽性細胞は FITC (緑色) で標識されている。

ホルムアルデヒド長期曝露マウス 嗅上皮の電子顕微鏡写真

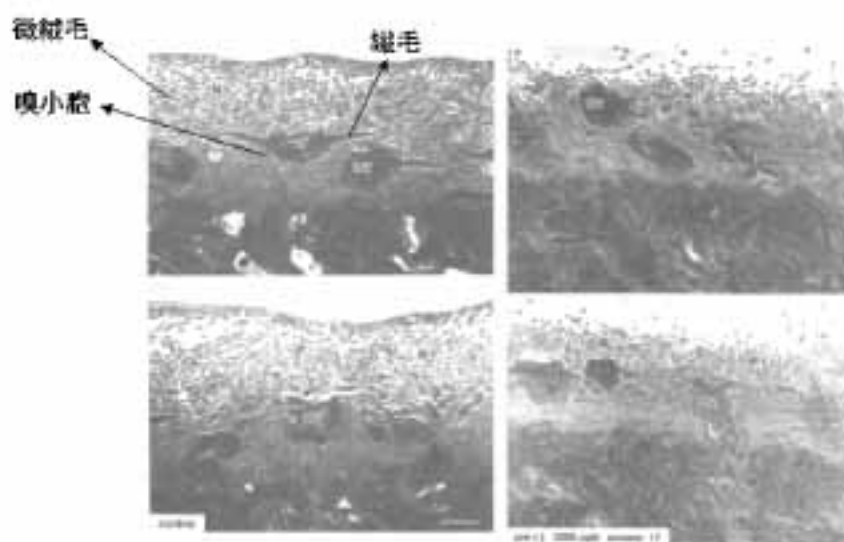
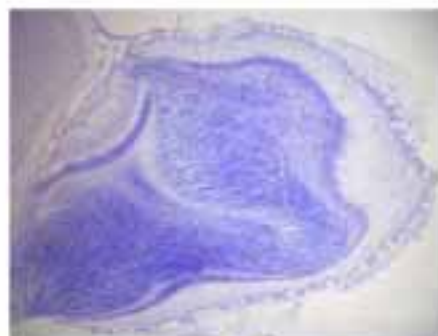


図4 マウス嗅上皮の電子顕微鏡像
 (左) 無前感作 0ppb マウスの嗅上皮表面 たくさんの微絨毛 (MV) が観察される。嗅小胞 (OV) および繊毛 (矢印) が認められる。
 (右) 前感作 2000ppb マウスの嗅上皮表面 微絨毛の長さが短くなっている。繊毛を有する嗅小胞が存在するが、空胞を有するものが多い。スケールバーは 1000nm を示す。

嗅球の細胞構築



嗅神経層(ONL)

糸球体層(GL)

外叢状層(EPL)

僧帽細胞層(ML)

内叢状層(IPL)

顆粒細胞(GRL)

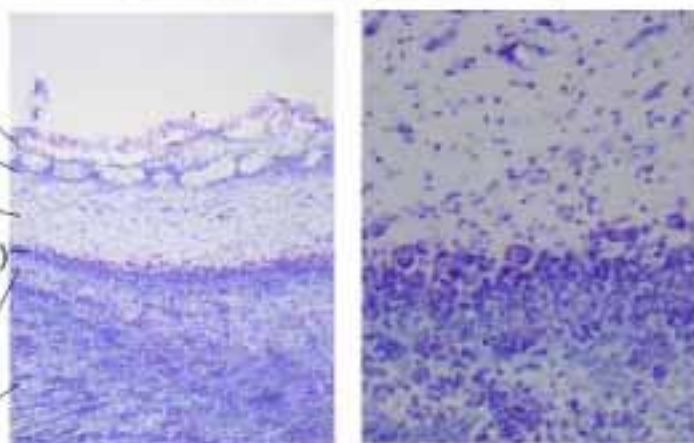


図5 嗅球の構造 嗅球の細胞構築像

詳細は本文参照

嗅球ニューロンのゴルジ像

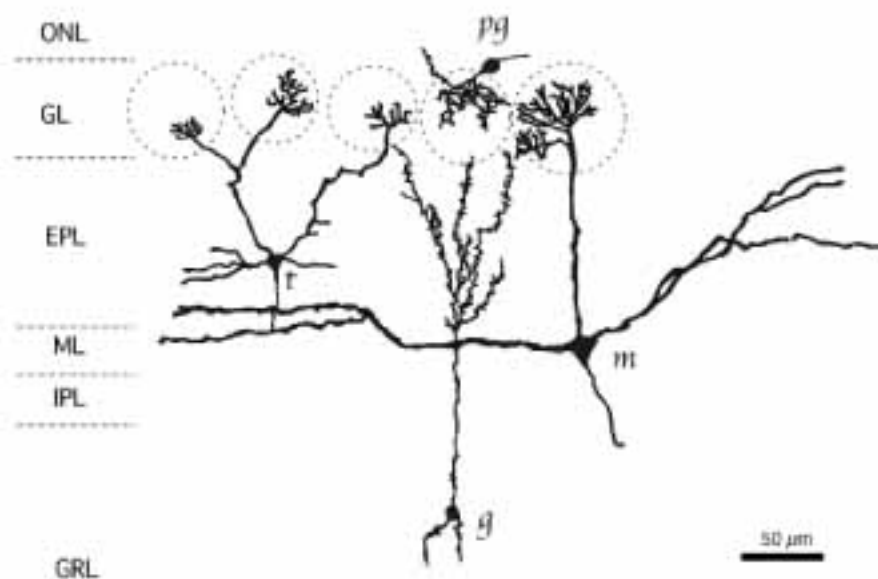


図6 嗅球の構造 嗅球のゴルジ染色(銀)像

詳細は本文参照

嗅球神経回路

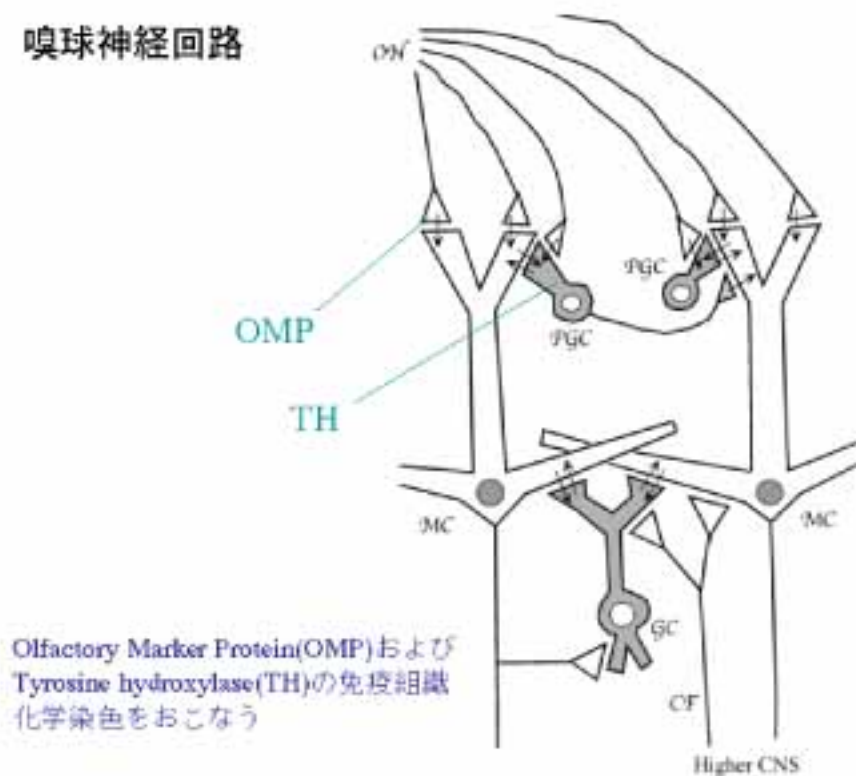


図7 嗅球の構造 嗅球の神経回路
詳細は本文参照

ホルムアルデヒド長期曝露マウス嗅球の 嗅神経の分布(OMP免疫染色)

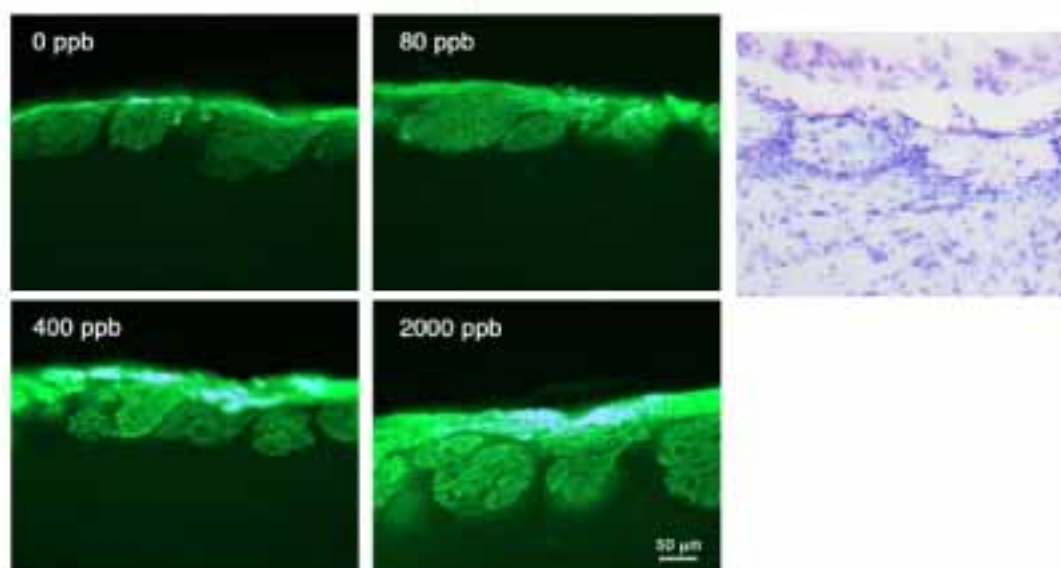


図8 Olfactory marker protein (OMP)の抗体をもちいて免疫細胞化学的に染色したマウス嗅球。各曝露群で染色性に顕著な差は認められなかった。右はニッスル染色像で示される嗅球の糸球体層。

嗅球内に存在するTH陽性ニューロン

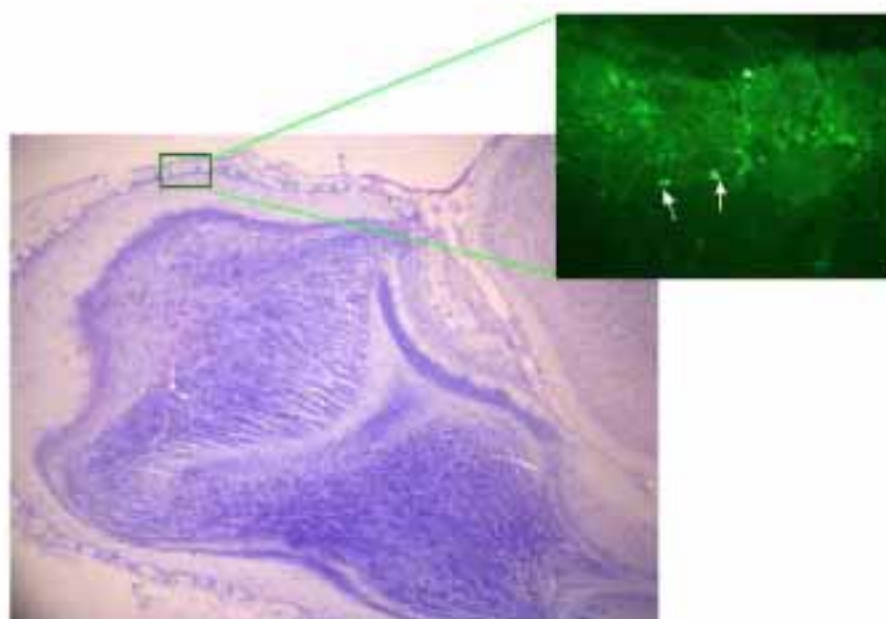


図9 TH抗体を用いて糸球体に存在するTH陽性ニューロンを染色した像を右図矢印で示す。左はニッスル染色した嗅球。

ホルムアルデヒド長期曝露マウス 嗅球のTHニューロン

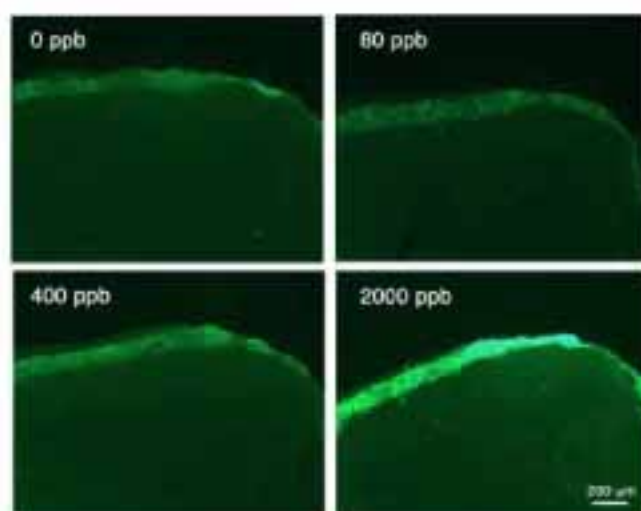


図10 TH抗体を用いて免疫化学染色したマウス嗅球の低倍率写真。THの染色性およびその数が曝露群で差が認められた。

ホルムアルデヒド長期曝露マウス 嗅球のTHニューロン

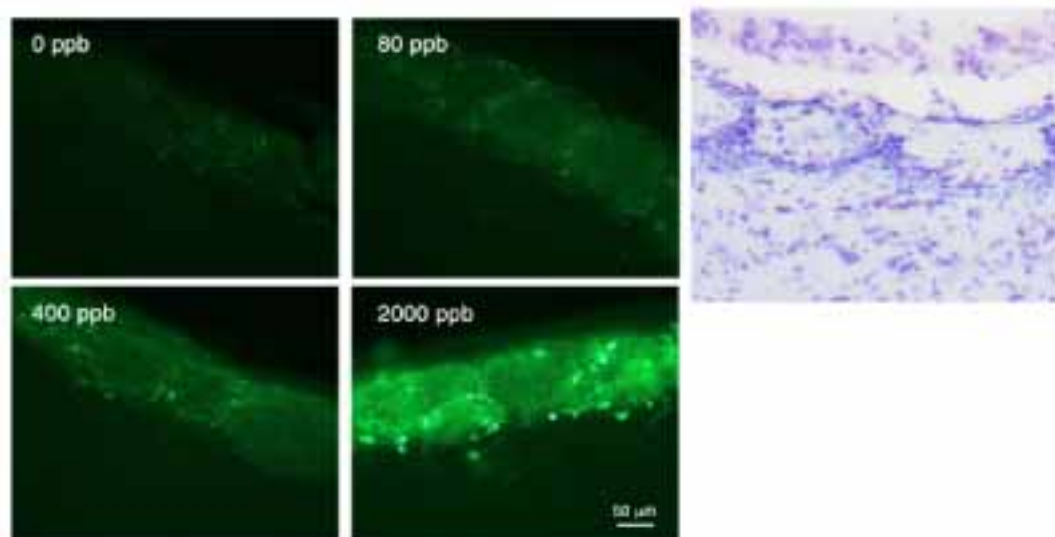


図1-1 TH抗体を用いて免疫化学染色したマウス嗅球糸球体の高倍率写真。右はニッスル染色像で示される嗅球の糸球体層。THの染色性およびその数が曝露群で差が認められた。曝露濃度依存的に染色性が高まる。

表 1

観察を終了した実験動物

1 . 嗅上皮

光学顕微鏡観察

C 3 H マウス

	前感作群	無感作群	計
0 ppb	2	4	6
80 ppb	2	4	6
400 ppb	2	4	6
2000 ppb	2	4	6
別室群		2	2

C 5 7 B L マウス

	前感作群	無感作群	計
0 ppb		2	2
80 ppb		2	2
400 ppb		2	2
2000 ppb		2	2

電子顕微鏡観察

C 3 H マウス

	前感作群	無感作群	計
0 ppb	3	3	6
80 ppb	3	3	6
400 ppb	3	3	6
2000 ppb	3	3	6
別室群		3	3

2 . 嗅球

光学顕微鏡観察

マウス (無感作群)

	C3H	C57BL	計
0 ppb	2	2	4
80 ppb	2	2	4
400 ppb	2	2	4
2000 ppb	2	2	4

表 2

低濃度ホルムアルデヒド長期曝露による変性嗅上皮の出現率
C 3 H マウス

	前感作群	無感作群	計
0 ppb	0/3	0/3	0/6
80 ppb	0/3	0/3	0/6
400 ppb	0/3	0/3	0/6
2000 ppb	1/3	2/3	3/6
別室群		0/3	0/3

3. 低濃度ホルムアルデヒドの長期暴露が視床下部 下垂体 副腎軸に及ぼす影響

佐々木文彦(大阪府立大学大学院農学生命科学研究科)
研究協力者
櫻田 尚樹(産業医科大学産業保健部)
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)
アミン・ハッサニン(大阪府立大学大学院)
桑原 佐知(大阪府立大学大学院)
ドゥイ・ケスマ・サリ(大阪府立大学大学院)

(1) 研究要旨

低濃度ホルムアルデヒドの長期暴露が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)細胞にどのような影響を与えるかを免疫組織化学法、計量計測法、RT-PCR 法とラジオイムノアッセイ法により解析した。動物は、昨年度採材した A 群(C3H-OVA 群)と B 群に加えて新たに採取した昨年の A 群と同処理の C3H 群(C 群:C3H-OVA 群)、アレルギーモデル群(D 群:C3H+OVA 群)と C57BL 群(E 群)からなる。

A 群の CRH 免疫陽性ニューロン数は暴露量依存的に増加し、400 と 2000ppb 暴露群では対照群の 2 倍以上に増加していた。下垂体の ACTH 免疫陽性細胞数は又、暴露量依存的に増加し、400 と 2000ppb 暴露群では対照群の 2 倍以上に増加していた。半定量的 RT-PCR 法による A 群の下垂体内 ACTH-mRNA の発現量はホルムアルデヒド暴露により高くなっていた。C、D、E 群の半定量的 RT-PCR 法による下垂体内 ACTH-mRNA の発現量は、次のような結果を得た：C 群では暴露により高くなっていた；D 群では対照群の発現量は A と C 群より増加し、80 と 400ppb では更に増加するが、2000ppb では対照より減少した；E 群では、D 群に似た結果を得た。

血漿中コルチコステロン濃度は、C3H(OVA-)群の 80 と 400ppb 群で増加していた。

現状の解析結果より、低濃度ホルムアルデヒドの長期暴露による下垂体の ACTH 細胞の形態学的変化は、分子生物学的方法と生化学的方法により支持されると考えられる。

このように、A 群では、CRH ニューロンと ACTH 細胞は 400ppb 以上のホルムアルデヒド暴露により反応し、アレルギーモデル群ではホルムアルデヒド暴露によるストレスに対応できない状態になっている可能性がある。

(2) 研究目的と経過

平成 12 年度の研究では、低濃度ホルムアルデヒドの長期暴露が視床下部 下垂体 副腎軸に対して如何なる影響を及ぼすかを主に形態学的に検討した(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)。副腎には形態学的変化がみられなかった

ので、本年度は A 群の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)免疫陽性ニューロン数と下垂体の副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)免疫陽性細胞数を計量計測した。更に、血漿中のコルチコイド濃度を測定した。新たに採材した今年の A 群と同処理をした C3H 群(C 群: C3H-OVA 群)、アレルギーモデル群(D 群 C3H + OVA 群)と C57BL 群(E 群)については ACTHmRNA のみを計測した。

このように、平成 13 年度の研究の目的は平成 12 年度に行った研究結果の再現性を研究すると共に、アレルギー性炎症を誘発したマウスの視床下部 下垂体 副腎軸が低濃度ホルムアルデヒドにより如何に反応するかを免疫組織化学、計量計測、RT-PCR とラジオイムノアッセイ法を用いて検討することである。

形態学的と分子生物学的解析は佐々木が、生化学的解析は櫻田が行った。

(3) 研究方法

1) 視床下部室旁核の CRH 免疫陽性細胞

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。光学顕微鏡用のミクロトームで室旁核を前方から後方に向かって 10 μm 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。室旁核を含む切片を 4 枚間隔で選び、免疫陽性細胞数($\sum N_i$)を数えた。それぞれの群ごとに数えた切片の数は、 7.0 ± 0.8 (A-0 群)、 7.2 ± 0.8 (A-80)、 7.8 ± 1.3 (A-400)、 7.2 ± 1.1 (A-2000)である。室旁核中の CRH 免疫陽性細胞数(T)は、下記の公式に代入して求めた。

室旁核中の CRH 免疫陽性細胞数(T) = $n/i \times \sum N_i$ (それぞれの動物の CRH 細胞を含む全切片数: n; 選択した切片数: i)。

2) 下垂体前葉の ACTH 細胞

2-1) 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 μm 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 ABC 法を用いて免疫染色し、核をヘマトキシリン染色し、光学顕微鏡で観察した。2次元画像解析装置 Cosmozone-1SB を用いて下垂体の ACTH 免疫陽性細胞数を計測した。パソコン画面上に 1 辺が 40 μm の正方形を描き、倍率 400 倍の顕微鏡組織像を投影し、画面上に存在する核をもつ免疫陽性細胞と核の数を数えた(図 1)。ただし、正方形内に存在する免疫陽性細胞と核並びに上辺と左辺にまたがるものは数えるが、下辺と右辺にまたがるものは除外した。このようにして、ACTH 免疫陽性細胞の出現率と数は、下記の公式に代入して求めた。

ACTH 免疫陽性細胞の出現率 = 免疫陽性細胞数 / 核数 $\times 100$ 。下垂体前葉細胞の絶対数(T) = $N^{3/2} \times V/40^3$ (N: $40^2 \mu\text{m}^2$ 中に存在する平均の核数; V: 下垂体の体積)。

ACTH 免疫陽性細胞の数 = T × ACTH 免疫陽性細胞の出現率。

2-2) 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 µg 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 シーケンスによりマウス ACTH のものであることを確認している。

3) Corticosterone の測定

Corticosterone の測定は、解剖時採取した血漿を -80 °C で保存した後、ICN Immuchem Double Antibody Corticosterone 125I RIA Kit for Rats and Mice を用いて、ラジオイムノアッセイ (RIA) により測定した。

(4) 研究結果

1) A 群 (C3H マウス OVA-)

視床下部の室旁核内の CRH 陽性細胞数

結果を表 1 と図 2 に示した。CRH 免疫陽性細胞は、ホルムアルデヒド暴露量依存的に増加した。400ppb と 2000ppb 群では対照群の約 2 倍にまで増加していた。

下垂体の ACTH

a. 下垂体の体積

80ppb、400ppb、2000ppb 各群とも対象群のものと有意の差はなかった (表 2)。

b. ACTH 免疫陽性細胞の出現率と数

出現率と数は共に暴露量依存的に増加した (表 2)。特に、2000ppb 群では数の増加は著しい。

c. 半定量的 RT-PCR 法による下垂体内 ACTH-mRNA の発現量

A 群では、暴露量により発現量が高くなっていた (図 3)。

2) C 群 (C3H マウス OVA-)

下垂体の ACTH

半量的 RT-PCR 法による下垂体内 ACTH-mRNA の発現量

A 群同様、暴露量により発現量が高くなっていた (図 3)。

血清中のコルチコステロン濃度

対照群のコルチコステロン濃度に比べて、80ppb、400ppb 群のものは有意に増加していた (図 6)。

3) D 群 (C3H 系マウス OVA+)

下垂体の ACTH

半量的 RT-PCR 法による下垂体内 ACTH-mRNA の発現量

対照群は A と C 群に比べて多くなり、80 と 400ppb 暴露で更に増加したが、2000ppb では対照群以下まで減少した (図 4)。

血漿中のコルチコステロン濃度

本対照群の値と比較して、全ての暴露群で有意差はなかったが、C3H(OVA-) 群の対照と比べて、2000ppb 暴露群では有意に増加していた (図 6)。

4) E 群 (C57BL 系マウス)

下垂体の ACTH

半定量的 RT-PCR 法による下垂体内 ACTH-mRNA の発現量

E 群では、A 群、C 群の結果とは逆に投与量依存的に ACTH-mRNA の発現量は減少していた。

80ppb 群では、対照群より高いが、400ppb 群では、対照群のものより低い (図 5)。

血清中のコルチコステロン濃度

対照群のコルチコステロン濃度に比べて、2000ppb 群で有意に減少していた (図 6)。

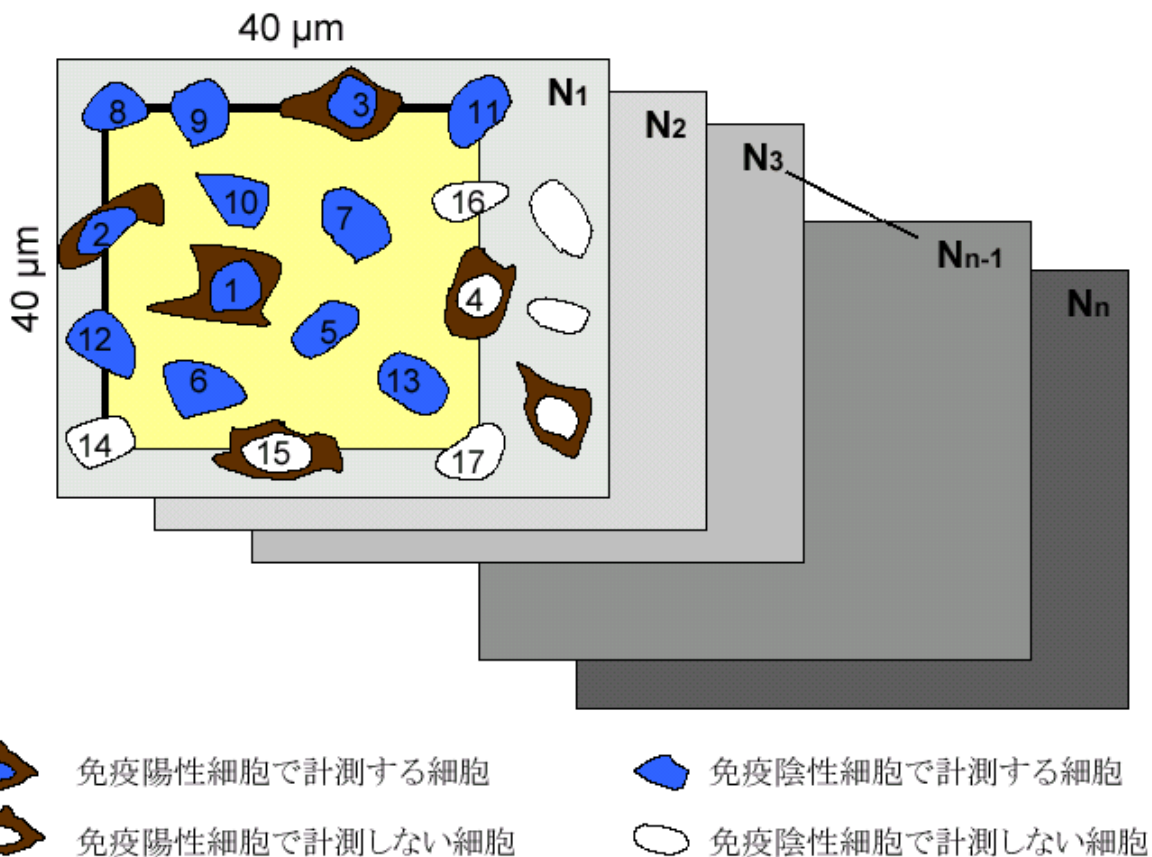
(5) 考察

平成 12 年度に採材した A 群の視床下部と下垂体を計量計測法により検討した結果、低濃度ホルムアルデヒドの長期暴露が CRH 免疫陽性ニューロンと ACTH 免疫陽性細胞の数を増加させていることが明白となった。即ち、これら免疫陽性細胞が増加することにより正常値以上の CRH と ACTH が分泌されていると考えられる。一方、副腎は形態学的な変化は示さなかった (平成 12 年度報告書) が、コルチコステロンの産生・分泌は増加していると考えられる。A 群と C 群の結果より、上述の様な ACTH 細胞の形態学的変化は分子生物学的や生化学的方法により支持されたと考えられる。

13 年度に採材した C、D、E 群の視床下部と下垂体を免疫組織学的並びに計量計測学的手法で検討しないと結論を得ることが出来ないが、下垂体の ACTH-mRNA 発現量の結果から次の事が考えられる： 本実験は再現性がある； アレルギーモデル群では対照群で既に下垂体の ACTH-mRNA 発現量が増加し、2000ppb 暴露のストレスに対して視床下部 下垂体 副腎軸が対応できない状態になっている可能性が考えられる； 低濃度ホルムアルデヒド暴露にたいする視床下部 下垂体 副腎軸の反応はマウスの系統間で差があるように思われる。

PCR の所見に関しては、現在 -アクチンやその他のマーカーとなる遺伝子の発現量との関連性を検討中である。

図-1 形態計測法



2次元画像解析システムCosmozone-1SBを使用してパソコン画面上に倍率400倍の顕微鏡で $1600\mu\text{m}^2$ に相当する正方形を描き、倍率400倍の顕微鏡組織像をパソコン画面上に投影する。上記の様に存在する全ての細胞を計測し、免疫陽性細胞出現率、免疫陽性細胞面積、単位正方形面積($1600\mu\text{m}^2$)内の核数を計測した。

Formula

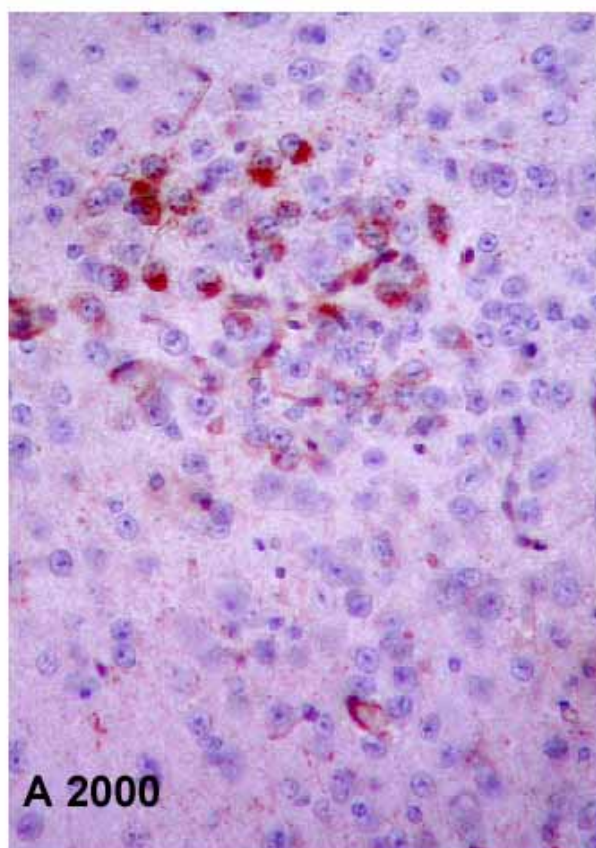
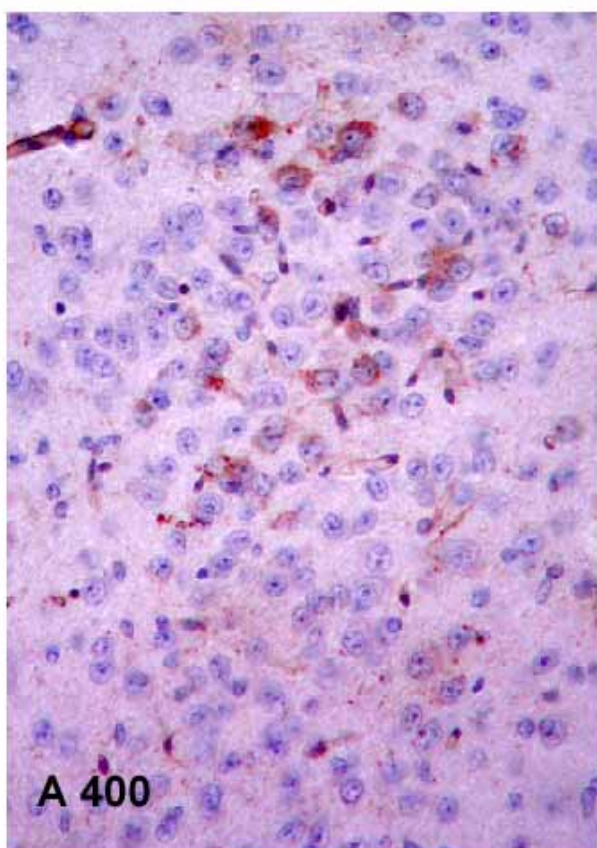
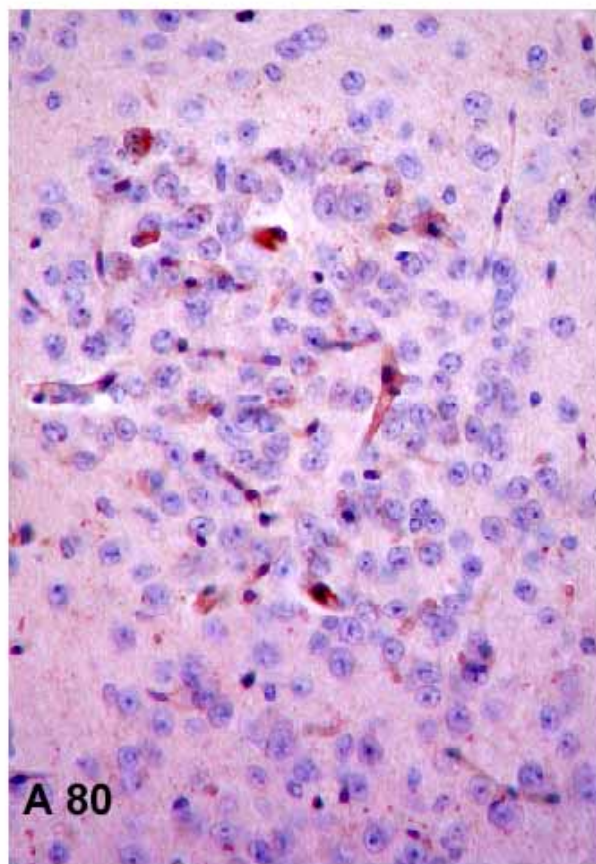
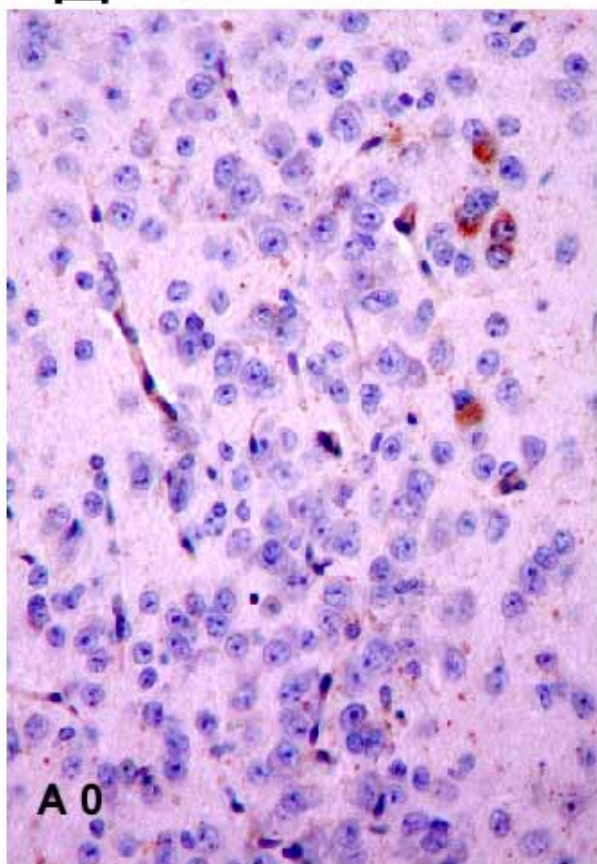
$$T = \bar{N}^{3/2} \times V / 40^3$$

\bar{N} = mean number of adenohypophysial cells in $40^2 \mu\text{m}^2$

V = volume of anterior lobe

T = total number of adenohypophysial cells

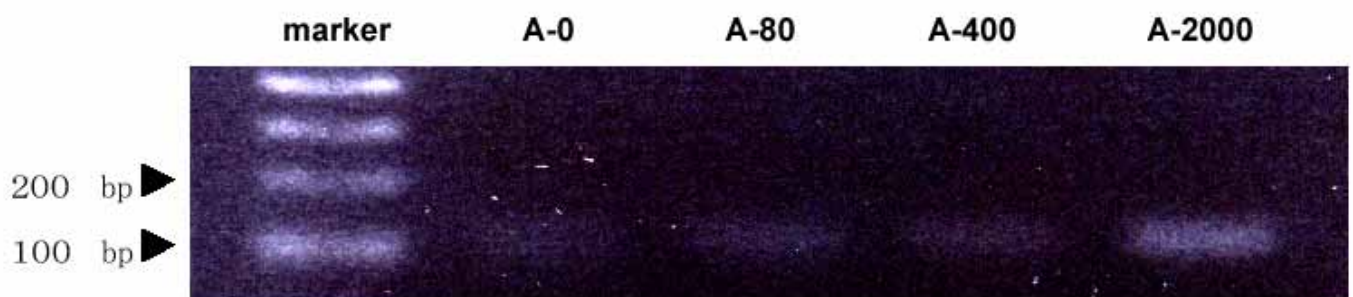
图-2



☒ - 3

Quantitative RT-PCR analysis of expression of ACTH gene in the pituitary of C3H mice

1st samples



2nd samples

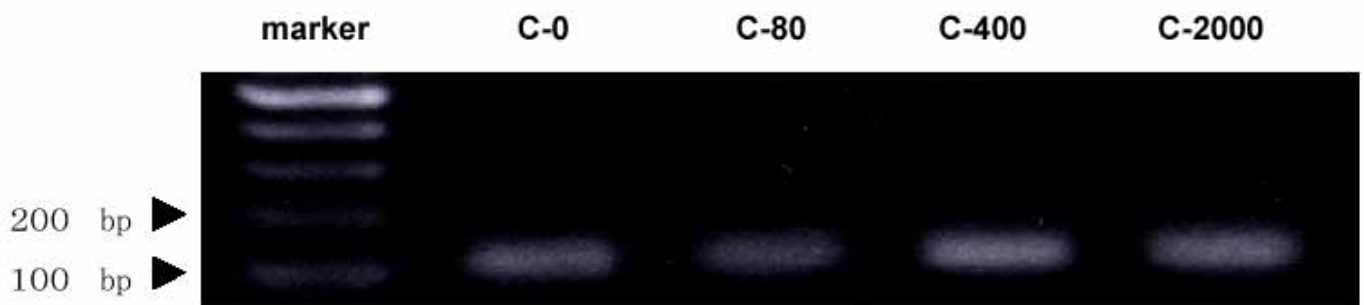


图-4

Quantitative RT-PCR analysis of expression of ACTH gene in the pituitary of C3H with OVA mice

D - 0 D - 80 D - 400 D - 2000



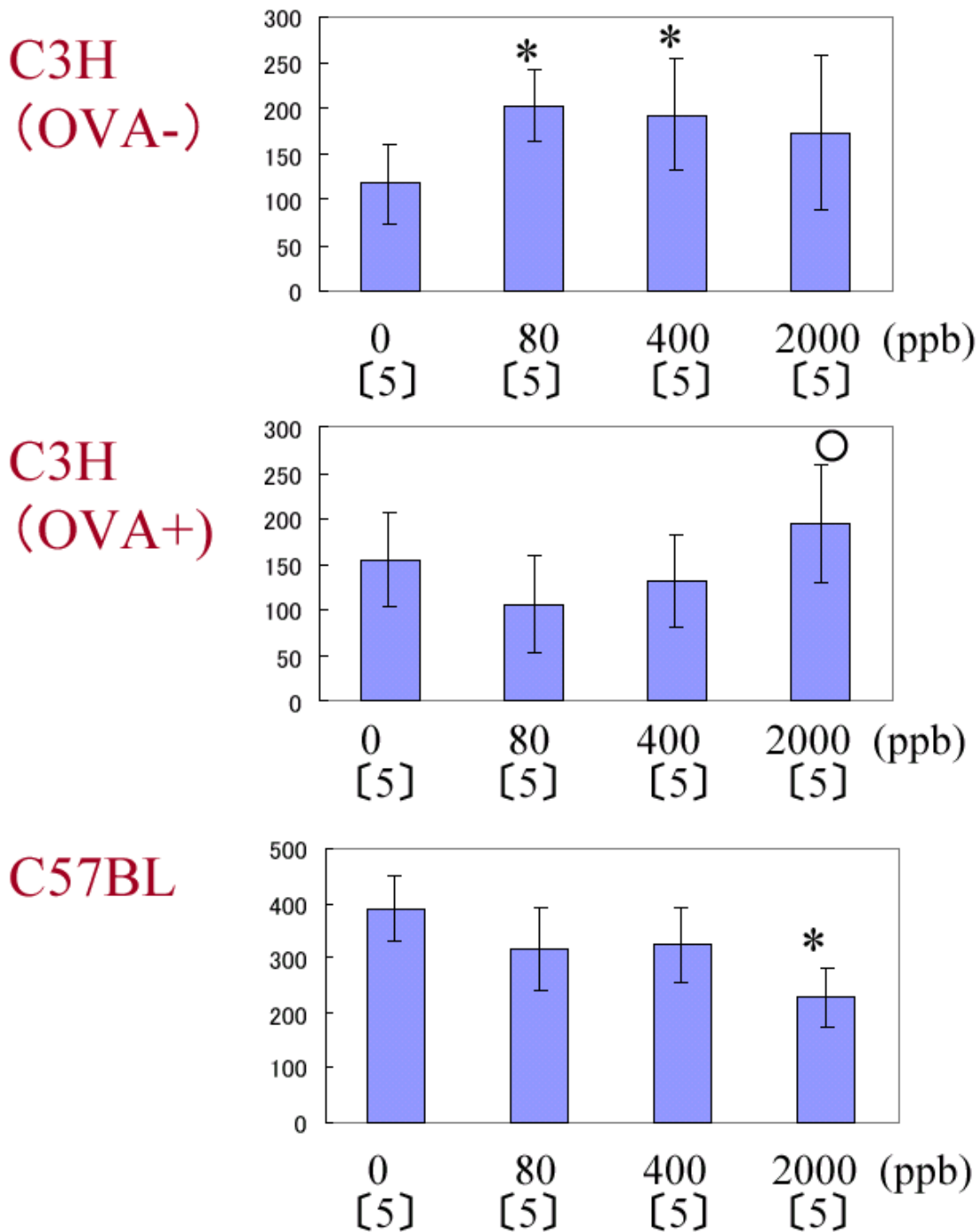
图-5

Quantitative RT-PCR analysis of expression of ACTH gene in the pituitary of C57BL mice

marker E - 0 E - 80 E - 400 E - 2000



図6 血清中のCorticosterone濃度



Values are mean \pm SD.

*P<0.05:それぞれの群の対照に比べて有意差がある。○は、OVA-群の対照との間に有意の差がある。

それぞれの群でSimirovの棄却検定後、Mann-WhitneyのUテストを行った。[]は、マウスの数。

Table 1. CRH-immunoreactive cells in the Paraventricular Nucleus (PVN) of adult C3H mice

Group of mice (No.)		Number
A0	(5)	1,068.8 ± 84.7
A80	(5)	1,332.8 ± 197.5
A400	(5)	2,033.6 ± 259.2*
A2000	(5)	2,514.4 ± 218.1*

Values are mean ± SE

*p<0.01 compared with control (A0) by Student's t-test

Table 2. ACTH cells in the anterior pituitary glands of adult C3H mice

Group of mice (No.)	ACTH-immunoreactive cells			Pituitary volume (x10 ⁹ μm ³)
	Percentage (%)	Number (x10 ⁴)	Cell size (μm ² /cell)	
A0 (5)	7.44 ± 0.39	60.40 ± 5.78	52.03 ± 1.29	1.06 ± 0.07
A80 (5)	10.05 ± 0.34**	99.09 ± 5.02**	52.79 ± 0.53	1.20 ± 0.05
A400 (5)	10.83 ± 0.44**	111.88 ± 9.06**	53.42 ± 0.60	1.14 ± 0.60
A2000 (5)	14.02 ± 0.37**	141.41 ± 9.81**	46.19 ± 1.67*	1.02 ± 0.07

Values are mean ± SE

*p<0.05, **p<0.01 compared with control (A0) by Student's t-test

4 . 脳内海馬での情報処理変化の検索

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)

課題研究全般と抑制系の電気生理学的検索

夏目季代久(九州工業大学大学院生命体工学研究科脳情報)

シナプス可塑性の電気生理学的検索

福永浩司(熊本大学医学部第1薬理学)

細胞内シグナル伝達の神経化学的検索

研究補助者

新井潤(九州工業大学大学院生命体工学研究科脳情報)

野村和美(熊本大学医学部第一薬理)

(1) 研究要旨

本態性多種化学物質過敏状態の機構として、神経系の関与が示唆されている。とくに、嗅覚の経路と大脳辺縁系や視床下部での神経情報処理の変化が注目される。我々の研究班は、低濃度ホルムアルデヒドの長期吸入曝露により、大脳辺縁系の一部である海馬において、神経情報処理がどのような影響を受けるかに注目した。平成 12 年度は、0ppb、2000ppb 濃度において、抑制性の変化とシナプスの可塑性の変化を検討した。さらに、それらの変化が海馬の神経細胞の形態変化によるのかどうか、免疫組織化学の手法で調べた。その結果、海馬から皮質への出力領域である CA1 において、シナプスの長期増強が減弱されていることがわかった。また、内嗅皮質から海馬への入力部位である歯状回では、反回抑制の減弱を示唆する結果を得た。また、免疫組織化学で調べたかぎりでは、細胞やシナプスの脱落等の形態学的に顕著な変化はみられず、機能分子の分布にも顕著な変化はなかった。今年度は、曝露濃度を 0ppb、80ppb、400ppb、2000ppb とした。CA1 の長期増強は 80ppb 以上で減弱し(図 7、表 1)、歯状回における抑制も 80ppb でも減弱の傾向をしめした(図 2)。細胞内シグナルに関しては、2000ppb 濃度で実験を行い、CaM キナーゼ系と MAP キナーゼ系が影響を受けることが明らかとなった(図 8)。また、synapsin I や GluR1 に大きな変化がみられ(図 9)、シナプス伝達の異常が惹起された可能性を強く示唆する結果を得た。個体差が大きい結果については、遺伝子よりも環境による影響が低濃度化学物質に対する感受性に差を生じさせていることと関連するかもしれないが、今後、同一個体試料での多方面からの解析も考慮に入れた実験が望ましい。

(2) 研究目的

1) 今年度の研究目的

今年度は、長期増強の減弱についての量-反応関係を明らかにするとともに、反回抑制系の減弱についてデータの蓄積と再現性の検討を行った(長期増強、反回抑制の意味と生理学的意義については平成12年度の報告書を参照されたい)。さらに、今年度は、機能変化に関連すると思われる細胞内シグナル伝達についての検討を追加し、神経細胞機能分子を免疫ブロットにて定量解析し、機能変化に関連する分子を検索した。

2) 細胞内シグナル定量解析の意義

カルシウム・カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaM キナーゼ II)、プロテインキナーゼ C (PKC)、増殖因子活性化プロテインキナーゼ (MAP キナーゼ) は海馬を介する記憶学習の獲得過程に関与している。特に、CaM キナーゼ II は海馬の興奮性入力である錐体細胞の樹状突起に高濃度発現しており、スパインの形態変化を引き起こすこと、あるいはシナプスのグルタミン受容体 (GluR1) の量を変化させることによってシナプス伝達効率を長期的に変化させる。すなわち、シナプス伝達長期増強 (LTP)、長期抑制 (LTD) などのシナプス可塑性に主要な役割を果たしている。一方、MAP キナーゼは核内の CREB (cAMP response element binding protein) 蛋白質をリン酸化して、神経の回路形成や生存に関与する蛋白質発現を調節している。PKC に関してはその標的は不明である。本態性多種化学物質過敏状態の中樞神経症状として、ヒトにおいて疲労感、集中力の低下、記憶力の低下など、精神的ストレス状態とてんかん様症状を引き起こすことがあると報告されている。本研究では微量ホルムアルデヒドの長期曝露による中樞神経系への影響についてマウスを用いて検討した。特に海馬において記憶、学習に関する CaM キナーゼ II、PKC、MAP キナーゼ系について解析した。

(3) 研究方法

1) 反回 (側方) 抑制の検索

ホルムアルデヒド (80ppb、2000ppb) を 12 週間 (12-16 週間) 曝露した C3H/HeN 雌マウスを用いて、スライス標本の作成方法は昨年同様に行った。ジエチルエーテル麻醉下で断頭した後、両側の海馬を脳より速やかに取り出し、McIlwain tissue chopper で 450 μ m の厚さで海馬スライスを作成した。スライスは、O₂/CO₂ 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 KH₂PO₄、2mM CaCl₂、2mM MgSO₄、26mM NaHCO₃、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(dentate gyrus, DG) 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。

平成 12 年度同様に、反回(側方)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、下式のように計算した。

集合スパイク電位(population spike, PS)のペアパルス比 = $PS2 / PS1$

PS の振幅の測り方は図 1 参照。前年度報告書に説明したように、短い刺激間隔(5-20ms)におけるペアパルス比の減少は、反回または側方抑制の存在を示すと理解されている。

スライス実験に使用したマウスの数は、2000ppb 曝露群 12 匹、80ppb 曝露群 6 匹、対照群 8 匹であった。各マウスから 2-4 枚のスライスを実験にもちいた。一個体から得られたスライスの平均値をもって、その個体の値とした。

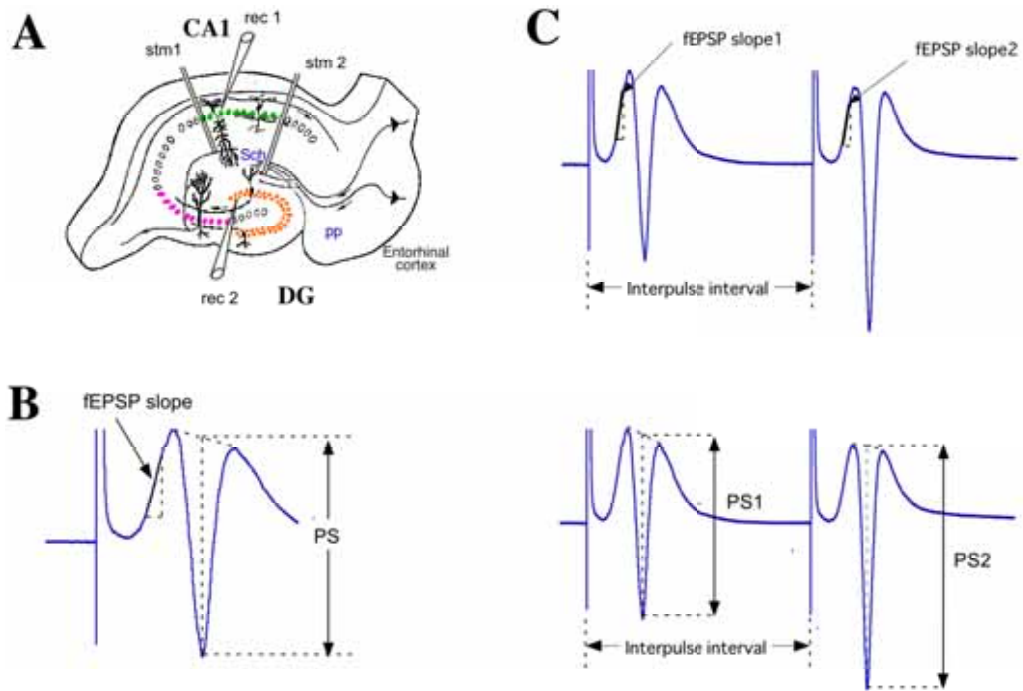


図 1 電極の位置とペアパルス応答の計測のしかた

A: CA1 と歯状回(DG)での刺激電極と記録電極の位置。 B: 単一刺激で誘発される集合スパイク電位(PS)。 C: 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。

2) 長期増強

ホルムアルデヒド(0, 80, 400, 2000ppb)に 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、スライスチョッパー(McIlwain tissue chopper)及びマニュアルで 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人工脳脊髄液溶液(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、バースト刺激(theta burst stimulation; TBS; 100Hz X 5, 5Hz X 5)を使用した。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刺激強度に設定した。LTP の増強度は、pEPSP の傾きの変化で示した。

3) 細胞内シグナル伝達

C3H マウスをホルムアルデヒドの 2000 ppb に 12 週間曝露した。最終曝露後に大脳皮質(頭頂部)、海馬を摘出した。海馬においては CA1, CA3, 歯状回(DG)の各領域に分割して液体窒素で凍結後、 -80°C に保存した。各組織を 0.5 % Triton X-100、プロテアーゼ阻害剤、ホスファターゼ阻害剤を含む可溶化バッファーでホモゲナイズ後、遠心分離して細胞抽出液を得た。CaM キナーゼ II、プロテインキナーゼ C、MAP キナーゼの活性変化を免疫プロット法で調べた。活性型プロテインキナーゼの定量はそれぞれの活性化に必要な分子内リン酸化反応を認識する抗体で免疫プロットして測定した。平成 12 年度の笛田、夏目らの研究により、シナプス伝達効率が海馬で変化することが明らかにされたことから、神経終末において興奮性伝達物質、グルタミン酸の放出に關与する synapsin I の量、後シナプスにおいてはグルタミン酸受容体のうち AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate)受容体 (GluR 1)の量を免疫プロットにて測定した。

(4) 研究結果

1) 抑制系の検索

海馬への入力部位である歯状回において、ペアパルス抑制を 80ppb 群、2000ppb 群と対照群と比較した(図 2)。いずれの濃度においても、対照群より、ペアパルス比が増加(抑制が減弱する)していた。しかし、個体間のばらつきが大きく、平均値の差は有意ではなかった。昨年、くしゃみとの関係が議論されていたので、くしゃみ回数とペアパルス抑制の相

関を調べた(図 3)。くしゃみを測定したタイミングがマウスによって多少ことなり、正確さに若干かけるが、図 3 から、くしゃみとペアパルス抑制には相関が無いことがわかった。くしゃみ回数は、今年度も、濃度依存性かつ曝露期間依存性に増加した(曝露の行動への影響の章を参照)ことと、80ppb 群の C3H/HeN マウスで脱抑制傾向がみられたことから、くしゃみと脱抑制に相関はなかった。

CA1 領域では、昨年同様に、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 4)。

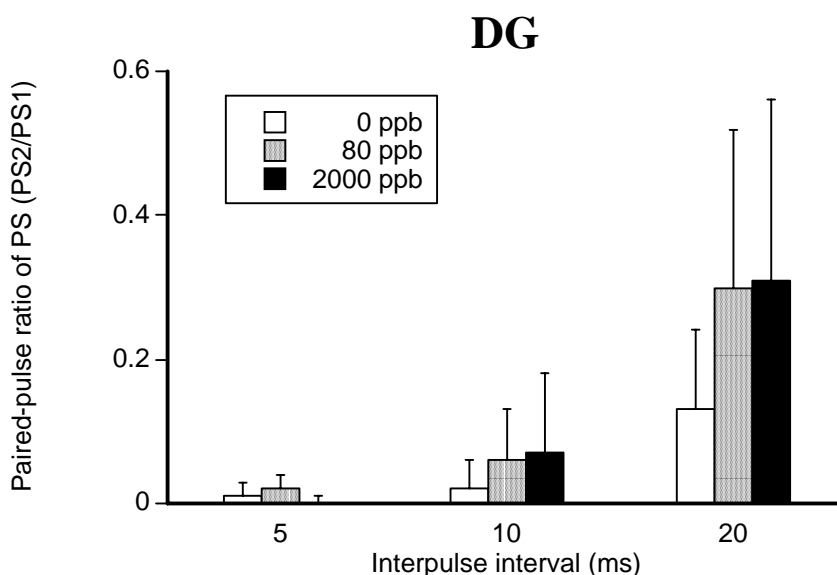


図 2 歯状回におけるペアパルス抑制

短い刺激間隔(5、10、20ms)において、80ppb (6 匹)、2000ppb 曝露群 (12 匹) で対照群 (8 匹) よりも、ペアパルス比の増加(抑制が減弱する)傾向がみられた。しかし、個体で得られる値にばらつきがみられたため、標準偏差が大きくなり有意な差には達しなかった。値は、平均±標準偏差である。

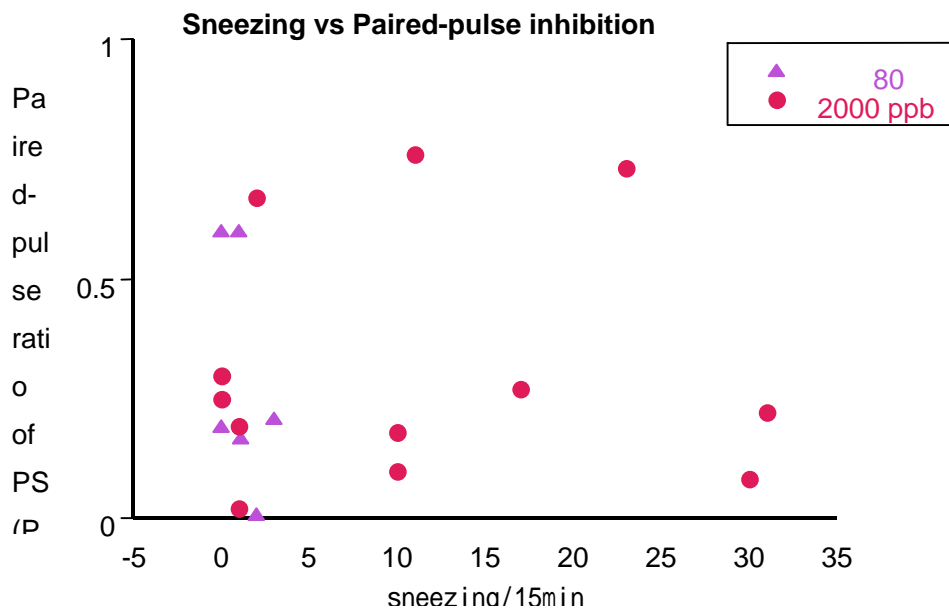


図 3 くしゃみと歯状回のペアパルス抑制の減弱には相関がなかった。ただし、平成13年度の80ppb群は曝露11週でくしゃみ計測をして16週でスライスをした。2000ppbは、曝露13-15週のスライス当日-2週間前にくしゃみを計測した。

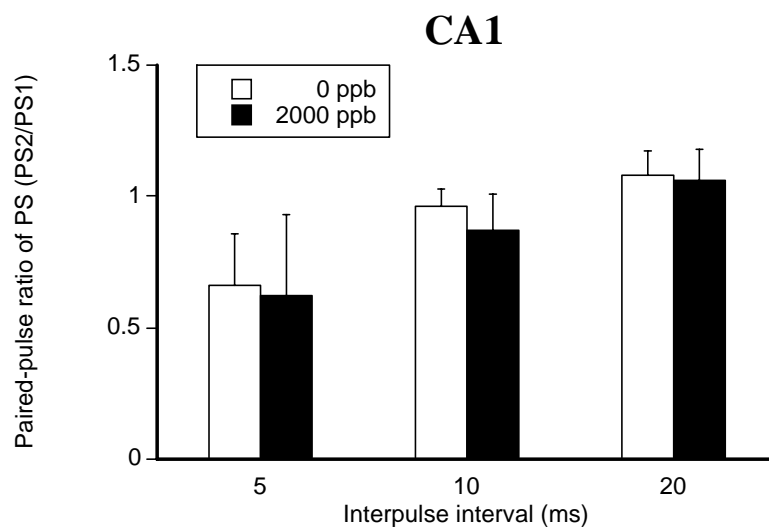


図 4 CA1 領域における集合スパイク電位のペアパルス比
 ペアパルス比は 2000 ppb 曝露群と対照群で差がなかった。すなわち CA1 では脱抑制はみられなかった。値は平均±標準偏差である。

2) 長期増強

コントロール群と2000ppb FA曝露群とで、刺激によって誘導されたpEPSPの大きさ(傾き、振幅)には観察されなかったが、TBSによってLTPを誘導すると、コントロール群のLTPでは、TBSによってpEPSPの傾きが約3倍に増強(post tetanic potentiation)し、その後、少なくとも40分間維持された。従ってLTPが生成したと考えられる(図5(a))。コントロール群において、LTPが生成したスライスは11例中10例あった。一方、2000ppb FA曝露したマウスからの海馬スライスにおいては、LTPは起こりにくかった。中には起こった例もあり、それを図5(b)に示した。図に示したように、コントロール群のLTPに比べて、その増強度は小さかった。2000ppb FA曝露マウスにおいてLTPが起こったのは12例中5例であり、コントロールの半分の割合であった(表1)。LTPの大きさについて統計解析を行うとFA曝露群では、LTPが顕著に抑制されていた(図6)。TBS後30-40分間のLTP増強度の平均を、0, 80, 400, 2000 ppb FA曝露群で比較すると、80ppb以上のFA曝露によって、有意($p < 0.0001$)に減少していた(図7)。以上の結果より、FA曝露により有意にLTPが抑制されると考えられる。

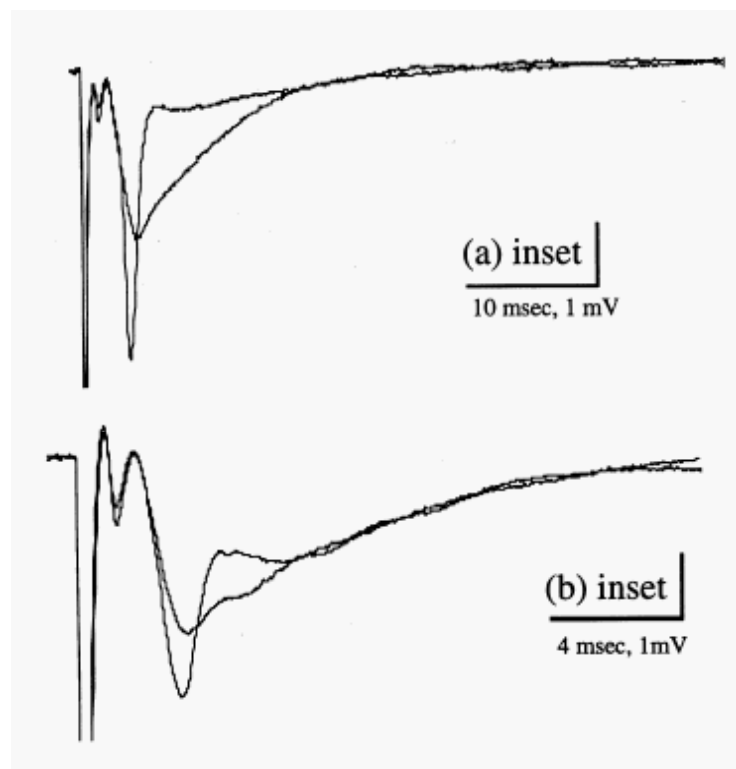


図 5: コントロールのマウスにおける TBS 前後における pEPSP(a)、2000ppb FA 曝露マウスにおける TBS 前後の pEPSP(b)の結果。

	LTP が誘導されたスライスの枚数	LTP が誘導されなかったスライスの枚数
コントロール群	10	1
2000ppb FA 曝露群	5	7

表 1 ; コントロール群と 2000ppb FA 曝露群における LTP 誘導されたスライスの枚数の比較(p=0.0272; Fisher の直接確率法)

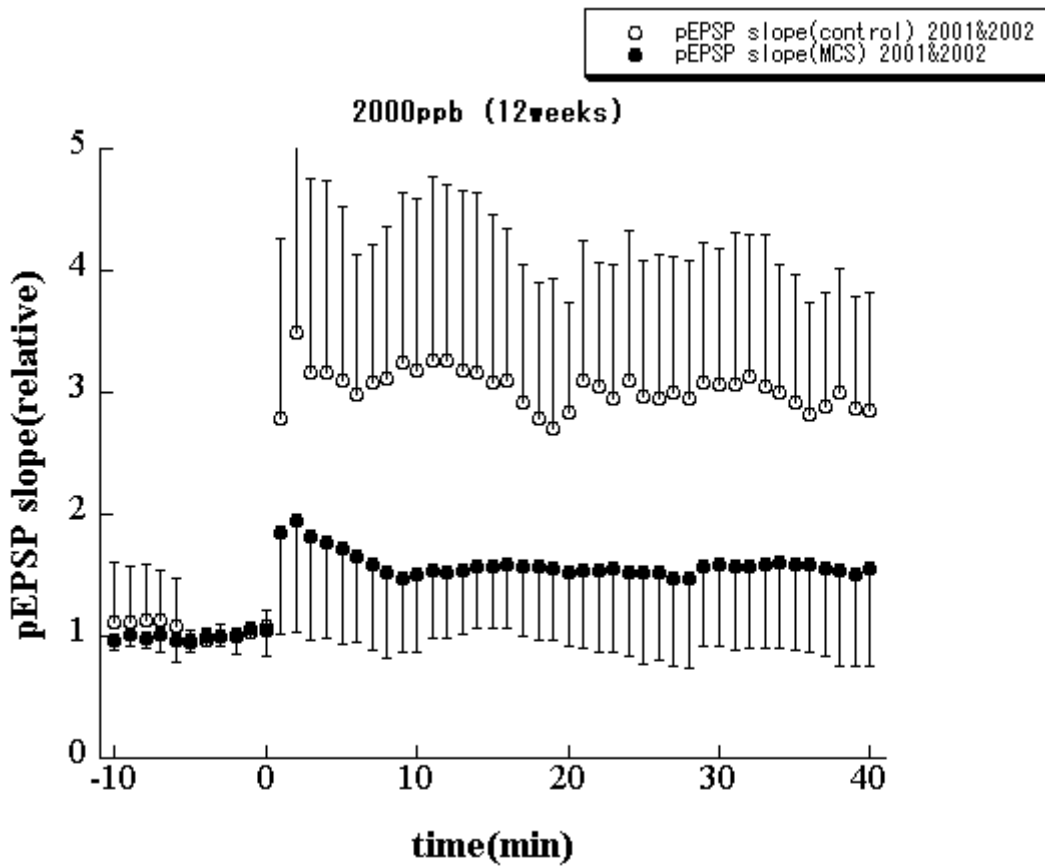


図 6: コントロール及び FA2000ppb 曝露マウスにおける pEPSP 経時変化。時間 0 分において TBS を行った。白丸、黒丸共に TBS 前の pEPSP 傾きの平均値で規格化し、全てのデータの平均値を表示した。バーは標準誤差を示す。白丸がコントロール(11 例)、黒丸が FA 曝露群(12 例)。

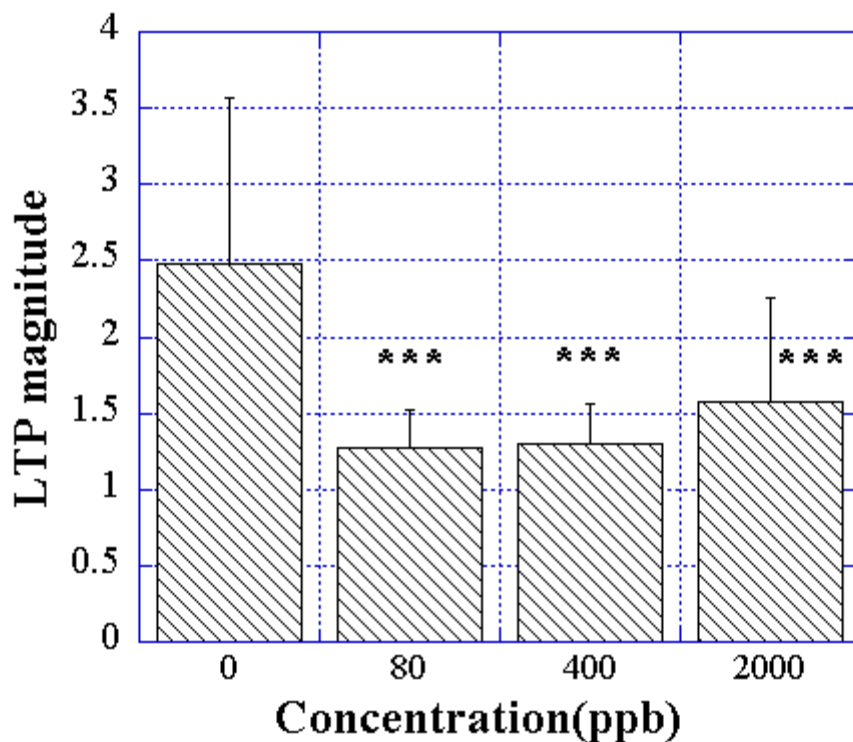


図7 LTPの大きさのFA濃度依存性。バーは、下記に示されるLTPの大きさを表示し、縦棒は、標準偏差を示す。FA濃度80ppb以上で、海馬CA1領域のLTPは有意に抑制されていた(*** $p < 0.0001$, ANOVA, Scheffe's method as post-hoc test)。各濃度群でLTPが生じたのは、80ppb曝露群では、6例中、4例、400ppb曝露群では、17例中6例であった。この頻度データに関して、2乗検定を試みたが、80ppbにおける期待値が5以下になってしまい、適用する事が出来なかった。

$$\text{LTP magnitude (LTPの大きさ)} = \frac{(\text{TBS30-40分後の}pEPSP\text{の大きさの平均値})}{(\text{TBS前10分間の}pEPSP\text{の大きさの平均値})}$$

3) 細胞内シグナル伝達

CaM キナーゼ II は分子量約 5~6 万の γ 、 β 、 α 分子が 10~12 分子会合するオリゴマーとして存在する。今回は興奮性シナプスに局在する α 型 CaM キナーゼ II の活性変化を調べた。CaM キナーゼ II の活性型を特異的に認識する抗体で免疫プロットして活性型 α 型 CaM キナーゼ II の量を測定した。2000 ppb 曝露によって海馬の CA1 と CA3 領域において CaM キナーゼ II の活性は有意に上昇した(図 8)。同様に、活性型のキナーゼを認識する特異抗体を用いて、PKC と MAP キナーゼ (MAPK) の活性を測定した。いずれの部位においても PKC の活性には変化がない。一方、MAP キナーゼにおいては DG で有意な活性の上昇が見られた(図 8)。

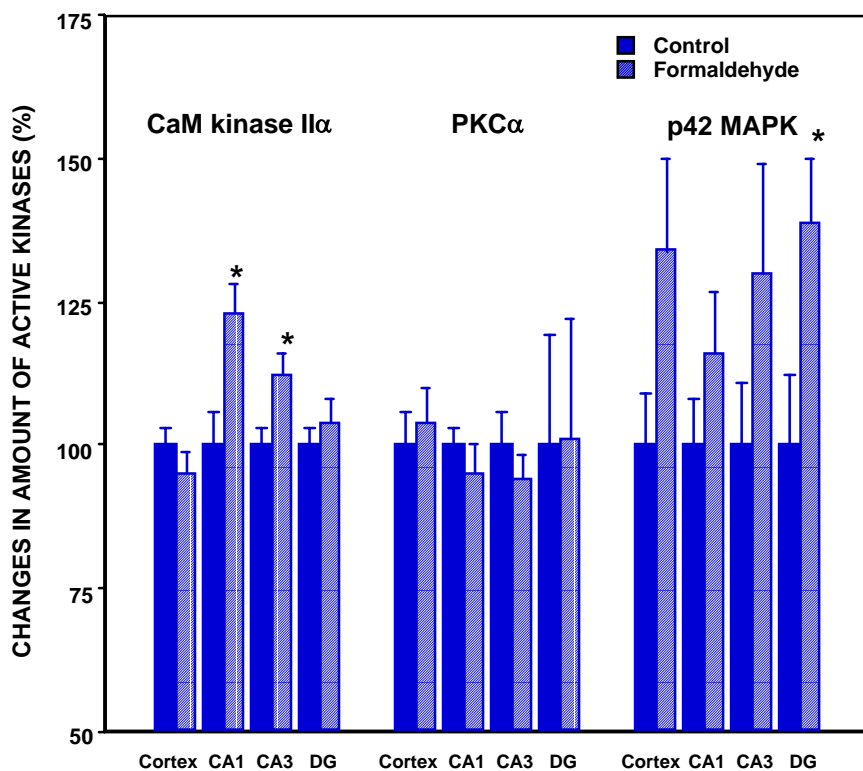


図 8 ホルムアルデヒド曝露に伴う活性型プロテインキナーゼの変化

次に、synapsin I とグルタミン酸受容体の GluR1 の定量を行った(図 9)。海馬 CA1 と DG 領域において synapsin I が有意に上昇した。GluR1 においては CA1 領域のみで有意に上昇した。

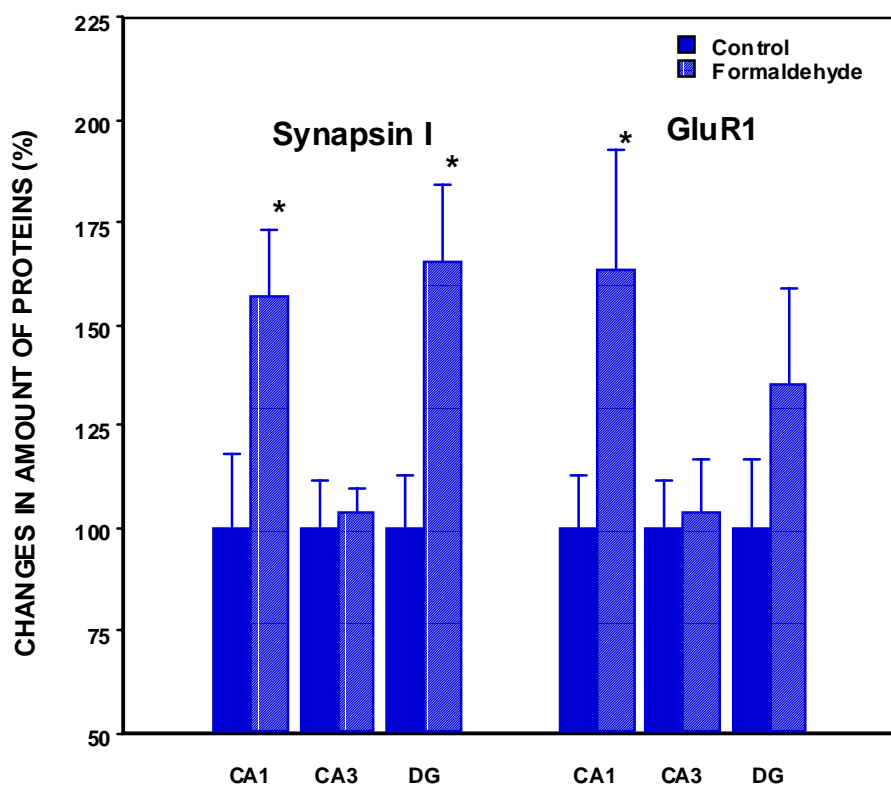


図 9 ホルムアルデヒド暴露に伴う synapsin I と GluR1 の変化

(5) 考察

80ppb 以上の濃度による長期ホルムアルデヒド暴露によって、海馬 CA1 領域における LTP は抑制する傾向と、歯状回における反回抑制は減弱する傾向にあると考えられる。LTP に関しては、ホルムアルデヒド暴露により、海馬内のシナプス可塑的变化が阻害されるので、個体レベルでの記憶学習過程が阻害される可能性が示唆される。福永らの結果によると、2000ppb 曝露群の CA1 領域において、CaM キナーゼ II 活性が有意に増加している。CaM キナーゼ II は、LTP 誘導に關与するキナーゼであるが、ホルムアルデヒド

ド曝露による活性化型 CaM キナーゼ II 増加と LTP の抑制との関係に関しては、現在の所不明である。曝露群におけるペアパルス比の増加は、反回抑制の減弱から海馬の興奮性が増加したことを示唆する。興奮性増加に関して個体差が大きいことは、本態性化学物質過敏状態の個体差に関係するかもしれないので、同一個体での試料を、海馬だけでなく多方面から調べる必要性が今後の課題であろう。

細胞内機能分子に関しては、2000ppb のホルムアルデヒド曝露によって、特に、CaM キナーゼ II 系と MAP キナーゼ系が影響を受けることが明らかとなった。これらのシグナル伝達系の異常がヒトにおけるどの症状に関連するのか結論づけることはできないが、ホルムアルデヒドが脳においてストレスや過敏状態など異常な状態を引き起こすことは想像できる。特に、MAP キナーゼ活性において、個体差が大きいことは、動物における本態性化学物質に対する感受性に差があることと関連するかもしれない。また、シナプス伝達効率に直接影響する、synapsin I や GluR1 においても大きな変化が見られたことから、シナプス伝達の異常も惹起される可能性が高い。今後、得られたシグナル伝達系の異常がシナプス伝達効率の変化やさらに高次脳機能の異常にどのように関連するのか検討する。

(6) 結論

80ppb 以上のホルムアルデヒド曝露は、海馬 CA1 シナプス LTP に対して抑制効果があると考えられ、海馬が関与する記憶学習過程に影響を及ぼす可能性が予想される。80ppb 以上の曝露における抑制の減弱傾向は興奮性の増加を示唆する。また、2000 ppb のホルムアルデヒド曝露によって、特に、CaM キナーゼ II 系と MAP キナーゼ系が影響を受けることが明らかとなった。

(7) Abstract

Electrophysiological and neurochemical analysis on disturbance of neuronal information processing in mice chronically exposed to a low concentration of formaldehyde

Yukiko FUETA¹, Kiyohisa NATSUME², Kohji FUKUNAGA³

¹Department of Medical Technology I, School of Health Sciences, University of Occupational and environmental Health

² Graduate School of Life Science and Systems Engineering, Kyushu Institute of Technology

³Department of Pharmacology, School of Medicine, Kumamoto University

To investigate effects of long-term inhalation (12w) of a low concentration of formaldehyde (FA) on neuronal information processing in the hippocampal formation, we analyzed paired-pulse responses of population spike and long-term potentiation (LTP) using slices, and then combined the electrophysiological results with neurochemical study of intracellular signaling. Tendency of granule cell disinhibition in the dentate gyrus was observed in mice exposed to 80ppb and 2000ppb tested, while there was no changes in paired-pulse inhibition in the CA1 at 2000ppb. LTP induced by a -burst stimulation applied to Schaffer collaterals in the CA1 was significantly suppressed in the mice exposed to 80,400 and 2000 ppb FA. The electrophysiological results suggest that inhibitory system and memory processing can be impaired in the mice exposed to FA. Since the suppression of LTP induction was observed following exposure to FA, we next investigated amount of the active forms of CA^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII), protein kinase C (PKC) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) which are involved in the hippocampal LTP induction. We also assessed amount of the synaptic components such as synapsin I and an AMPA type glutamate receptor (GluR1 subunit). The amount of active CaMKII significantly increased in the CA1 and CA3 regions of the hippocampus without changes in the active PKC . In contrast, a significant increase in the active

MAPK was seen in the dentate gyrus. Significant increases in amount of synapsin I and GluR1 in the CA1 region and synapsin I in the DG were also evident in the FA-exposed mice. The abnormalities in the expression of the signaling molecules and synaptic components may be associated with the suppression of LTP induction and disturbance of the neural functions by exposure to FA.

5. 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（独立行政法人国立環境研究所）
研究協力者：黒河 佳香（独立行政法人国立環境研究所）
 樺田 尚樹（産業医科大学）

（1）研究要旨

昨年度の再現性の検討と抗原の吸入感作によるアレルギー性炎症モデルを作成して低濃度ホルムアルデヒド曝露の免疫関連機能への影響について検討した。その結果、昨年同様ホルムアルデヒド曝露のみでは免疫機能に大きな変動はみられなかった。吸入抗原感作を行うことにより誘導される炎症モデルではホルムアルデヒド曝露による肺への炎症性細胞の集積や脾臓細胞におけるケモカイン産生で増加がみられたが、抗体価における増強は認めなかった。脳においては、炎症性のサイトカインレベルで顕著な差はみられなかったが、神経成長因子であるNGFにおいては低濃度ホルムアルデヒド曝露による増加が認められた。

（2）研究目的

MCSの発症と極低濃度化学物質曝露との関連について検索するためには、アレルギー反応とは異なる過敏状態の誘導の有無について調べることは重要である。そこで、低濃度ホルムアルデヒド曝露の免疫系への影響と抗原感作により誘導される即時型、あるいは遅発型のアレルギー反応との差異や関連について明らかにすることを目的とした。MCS患者の中にはアレルギー疾患の既往歴のある人が60%近く含まれるという報告もみられているので、MCSの発症と免疫系との何らかの関連性が推測される。昨年度は低濃度ホルムアルデヒド曝露による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、ホルムアルデヒド曝露とは異なる経路で抗原を投与して全身感作した群としない群にそれぞれホルムアルデヒドを曝露し、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。本年度は、昨年度と同様の濃度でホルムアルデヒド曝露を行い、呼吸器を介した抗原エアロゾル感作によるアレルギー性炎症モデルへの影響について検討した。

（3）研究方法

1）実験動物

8週齢の雌 C3H/HeN（日本チャールスリバー）マウスを購入し、2週間馴化後10週齢より曝露実験に供した。ホルムアルデヒドの曝露は、昨年同様2000ppb 曝露群、400ppb 曝露群、80ppb 曝露群、コントロール群の4群で12週間行った。

2) アレルギー性炎症モデルの作成

抗原の吸入感作を繰り返すことにより肺への炎症性細胞の集積と抗原特異的 IgE 抗体産生増強を示すマウスモデルを作成した。まず、ホルムアルデヒド曝露前に 10 µg/マウスの濃度で卵白アルブミン(OVA)を 2 mg alum とともに腹腔内投与し、以後ホルムアルデヒド曝露期間中 OVA のみのエアロゾル感作を 3 週間に 1 回の割合で行った(表 1 exp.3)。最終投与の 1 週後、ネンブータル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等を測定するため、マウスより下垂体、海馬、線条体とを取り出し冷 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) 炎症性細胞の算定とサイトカイン・ケモカイン産生の測定

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、スライドグラスを用いて細胞をばらばらにし、遠心により洗浄したあと細胞数を算定し in vitro で 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・ケモカイン産生量について、IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, monocyte chemotactic protein (MCP)-1, macrophage inflammatory protein (MIP)-1, tumor necrotic factor (TNF) (Endogen, R&D Systems,あるいは Biosource International)と nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transforming growth factor (TGF) (Promega)の ELISA キットを用いてそれぞれ測定した。

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,IgG2a は、HRP 標識した anti-mouse IgG1,IgG2a をそれぞれ用いて ELISA 法で測定した。また、総 IgE(ヤマサ)も ELISA 法により測定した。

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 CD19 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。

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暴露群間の有意差の検定は、それぞれANOVAとDunnnettによる検定で行った。

(4) 研究結果

1) 体重と免疫臓器重量の変動

低濃度ホルムアルデヒド曝露による体重と胸腺の重量への影響はみられなかった(表2)。これは、抗原の感作を行った炎症モデルマウスでも同様であった。脾臓の重量においては、湿重量では400と2000ppbの曝露で、体重あたりの重量ではいずれの曝露群でも低下がみられたが、抗原感作群では差はなかった。

2) 肺における炎症反応

肺における炎症反応の指標として考えられる肺胞洗浄液における炎症性細胞の集積とその中のサイトカイン・ケモカイン産生について調べた。ホルムアルデヒド曝露のみ(-Ag)では肺胞洗浄液中の総細胞数で変動はみられなかったが、抗原感作群(+Ag)の2000ppb曝露群では有意な増加が見られた(表3)。集積した炎症性細胞の分類では抗原感作群の2000ppb曝露群でマクロファージ(M ϕ)と好酸球(Eo)の数の有意な増加がみられたが、ホルムアルデヒド曝露のみでは顕著な変動はみられなかった。

次に、肺胞洗浄液中の炎症性サイトカイン産生について、IL-1産生ではホルムアルデヒド曝露のみでの80ppb曝露群で増加傾向がみられたが有意な差はみられなかった(図1a)。しかしながら、抗原感作群でのホルムアルデヒド曝露では濃度依存的な低下がみられ2000ppb曝露群で有意に低下した(図1b)。IL-6とTNF産生でも抗原感作群へのホルムアルデヒド曝露では同様に低下の傾向がみられたが、統計学的には差はなかった。炎症性細胞の集積や活性化に關与するケモカイン産生では、MIP-1とMCP-1産生においては抗原の感作の有無に關係なくホルムアルデヒド曝露群と対照群との間に有意な差はみられなかった。

3) 脾臓でのリンパ球亜集団の変動とin vitro サイトカイン・ケモカイン産生

リンパ性器官である脾臓におけるリンパ球亜集団のホルムアルデヒド曝露による変動を調べた。FACSによるCD3陽性T細胞の比率では、ホルムアルデヒド曝露のみの群では差はみられなかったが、抗原感作群でのホルムアルデヒド曝露では濃度依存的な低下がみられた。しかしながら、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞とCD19陽性B細胞では顕著な変動はみられなかった。また、血中でのリンパ球においても同様にCD3陽性T細胞、CD3CD4陽性T細胞、CD3CD8陽性T細胞、CD19陽性B細胞の測定をおこなったが、ホルムアルデヒドのみの曝露群と抗原感作とホルムアル

ホルムアルデヒド曝露群ともにそれぞれのコントロール群との差はみられなかった。

次にサイトカイン・ケモカインの産生への影響を抗原感作とホルムアルデヒド曝露した群の脾臓細胞を48時間培養してその上清中で調べた。In vitro 抗原刺激の誘導で今回 IL-4 では高い産生がみられなかった。IL-5 ではホルムアルデヒド曝露による産生の低下傾向がみられたが、有意な差ではなかった。IFN- γ 産生においては、ホルムアルデヒド曝露による有意な変化はみられなかった(図2)。

次にマクロファージ、樹状細胞、抗原提示細胞から主に分泌されるケモカインのうち、Th1 タイプの誘導にかかわるケモカインである MIP-1 と Th2 タイプの誘導にかかわる MCP-1 について24時間培養後の培養上清で調べた。MIP-1 では抗原刺激による差はみられなかった(図3a)が、Th2 タイプの誘導にかかわる MCP-1 の産生では、濃度依存的に上昇し400ppb と2000ppb 曝露群で有意な増加が認められた(図3b)。

4) 血中抗体価の変動

血漿中の抗原特異的な抗体価を ELISA 法によって測定した結果では、総 IgE 抗体価においてホルムアルデヒド曝露のみの群では増加傾向がみられたが、抗原感作群へのホルムアルデヒド曝露では有意な差はみられなかった。抗原特異的 IgE 抗体価では80ppb 曝露で増加傾向が(図4a)、血漿を100倍希釈して測定した抗原特異的 IgG2a 産生においては400ppb 曝露で低下傾向が(図4c)みられたが、共に有意な差は認められなかった。血漿を500倍希釈して測定した抗原特異的 IgG1 産生においては、400ppb 曝露群で有意な低下がみられたが、他の80ppb と2000ppb 曝露群では差はなかった(図4b)。

5) 脳内サイトカインと神経成長因子の変動

脳における炎症性サイトカイン等の産生への影響を調べるために、ホルモン分泌の調節機能をもつ下垂体、記憶にかかわる海馬、情報の受け取りに重要な線条体を取り出しそれぞれの領域における産生量を測定した。ホルムアルデヒドのみの曝露、あるいは抗原感作とホルムアルデヒド曝露によるそれぞれの領域での産生において、IL-6、TNF、IL-1、IL-12p40、TGF β のいずれにおいても曝露群と対照群との間に有意な差はみられなかった。しかしながら、図5には抗原感作とホルムアルデヒド曝露したマウスのそれぞれの領域における IL-1 産生量が示してあるが、下垂体では80ppb にピークがみられ、海馬と線条体では2000ppb で最も高い産生パターンを示した。脳における神経成長因子産生への影響を調べるためにホルムアルデヒドのみの曝露(表1 exp.1) あるいは腹腔内のみの抗原感作とホルムアルデヒド曝露(表1 exp.2) したマウスの全脳組織で測定した NGF 産生の結果が、図6に示してある。ホルムアルデヒド曝露のみではコントロール群と比べて変化はみられなかった(図6a)が、

抗原感作が加わることで80ppbと400ppbの濃度で有意な増加がみられた(図6b)。次に、下垂体、海馬、線条体の組織でのNGF産生についてホルムアルデヒドのみの曝露、あるいは抗原吸入感作しホルムアルデヒド曝露したマウスで検討した。その結果、図7にみられるように抗原吸入感作しホルムアルデヒド曝露したマウスの海馬において400ppbで有意な増加が認められるパターンが観察された。下垂体と線条体では海馬と比べると低い産生量を示し曝露群とコントロール群との間に変化はみられなかった。ホルムアルデヒド曝露のみのマウスでは、下垂体や線条体と同様海馬においても差はみられなかった。NGFと同様な働きをもつBDNFの産生量についても下垂体、海馬、線条体で検討した。BDNF産生量はホルムアルデヒドのみを曝露したマウス、あるいは抗原感作とホルムアルデヒド曝露したマウスでも下垂体と線条体での産生量は非常に低く、また海馬においても曝露群と対照群とで差はみられなかった。

(5) 考察

本研究で用いた80, 400, 2000ppbの低濃度ホルムアルデヒド曝露のみでは、呼吸器、胸腺、脾臓、血液中の今回検索した免疫指標に顕著な変化はみられなかった。しかしながら、抗原の吸入感作により免疫系を活性化したアレルギー性炎症モデルマウスにホルムアルデヒド曝露を行うといくつかの指標において変動が認められた。2000ppb曝露群で抗原の吸入感作を行うことにより炎症性細胞の集積が肺胞洗浄液中でみられ、400ppbと2000ppb曝露マウスの脾臓細胞からのMCP-1産生の増加もみられた。また、IL-1の肺胞洗浄液中の低下も認められた。しかしながら、これまでに報告されたホルムアルデヒド曝露によるI型アレルギー反応の亢進作用¹⁾についてはIgE産生、Th2タイプのサイトカイン産生では認められなかった。この理由として、実験動物の系統差、ホルムアルデヒドの曝露期間、抗原感作条件などの違いが関与している可能性が考えられる。なお、炎症反応の増悪に関連するpro-inflammatoryサイトカインやケモカインの変動は脳組織では観察されなかった。

NGFは、末梢の交感神経の発生や中枢神経系のコリン作動性ニューロンの発生と維持に関して栄養因子としての役割を果たしているのみならず、中枢神経組織の損傷修復にも関与していること、また、神経、免疫、内分泌間での相互作用の調節にも関与していると考えられている。一方、BDNFも神経栄養因子としてのみならずド-パミンニューロン、コリン作動性ニューロン、海馬ニューロンなどの生存や分化の亢進に働いていることが報告されている。ホルムアルデヒド曝露のみではNGF量にほとんど影響はみられなかったが、抗原感作が加わると低濃度ホルムアルデヒド曝露での有意な増強が認められ、海馬においても同様な変化がみられた。ところが、BDNFにおいてはNGFのような増強はみられなかったため、栄養因子に共通した影響ではないと考えられる。NGFについては、最近、線維芽細胞やケラチノサイトのみならずT細胞やB細胞などのリンパ球、マクロファージ、肥満細胞、好酸球なども産生することが報告されている²⁾。

NGF は、IL-6 産生を亢進し、TNF 産生は抑制するとの報告もみられ、サイトカインの制御機構にも関与していることが示された。OVA を抗原として使用したアレルギー性喘息モデルマウスにおいて IL-4 や IL-5 産生の増加や IgE 産生の亢進と共に血清中、肺胞洗浄液中の NGF の増加が報告されている³⁾。また、NGF はサブスタンス P の産生を増強し、肥満細胞を活性化することにより炎症に関与し、さらに痛覚過敏や喘息にかかわる気道平滑筋の過敏反応にも関連があるという。しかしながら、今回の NGF 産生とくしゃみ症状を示すマウスとの正の相関はみられていない。

今後は、ホルムアルデヒド曝露による NGF 産生の亢進と脳神経領域での過敏反応との関連、くしゃみ反応とホルムアルデヒド曝露の関連、遺伝的要因と NGF 産生の増強について検索し、MCS 発症とホルムアルデヒド曝露との関連性を明らかにする予定である。

(6) 参考文献

1. Tarkowski M, Gorski P. Int Arch Allergy Immunol 106:422-424, 1995.
2. Stanisz A M, Stanisz J A. Annals of The New York Academy of Sciences Vol.917 pp268-272, 2000.
3. Braun A, Appel E, Baruch R, Herz U, Botchkarev V, Paus R, Brodie C, Renz H. Eur J Immunol 28:3240-3251, 1998.

(7) Abstract

To determine the effects of formaldehyde (FA) inhalation on the neuro-immune interactions, C3H/He mice were exposed to 0 (controls), 80, 400 and 2000 ppb formaldehyde for 12 weeks. In another experiment, using a mouse model of allergic inflammation the exposure to formaldehyde was performed.

Enhancement of accumulation of proinflammatory cells in BAL fluid of formaldehyde-exposed and OVA-immunized mice was observed. Exposure to FA significantly suppressed IL-1 production in BAL fluid of mouse model. *In vitro* antigen-stimulated MCP-1 production in spleen cells of exposed mice was markedly increased. Anti-OVA IgE production in the plasma of mice exposed to formaldehyde was the same level as for controls. Although pro-inflammatory cytokine production in Hippocampus of formaldehyde-exposed and OVA-immunized mice was not affected, NGF production in Hippocampus was significantly increased. Low dose of formaldehyde inhalation may affect the neuro-immune interactions in brain and lung.

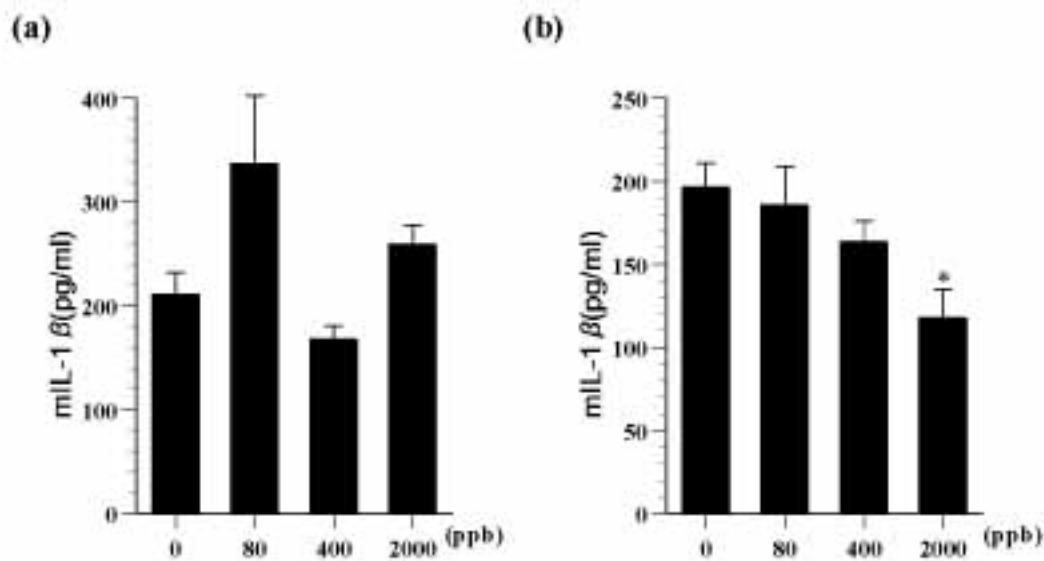


図1 肺胞洗浄液中のIL-1 β 産生量
 (a)低濃度ホルムアルデヒド曝露群、(b)OVA免疫と低濃度ホルムアルデヒド曝露群。
 * P<0.05

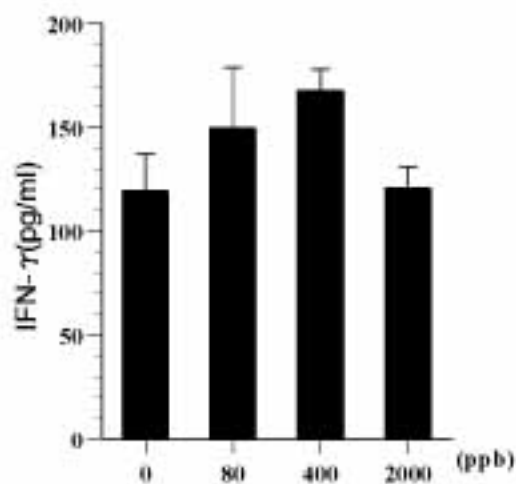


図2 脾臓細胞培養上清中の抗原刺激によるIFN- γ 産生量

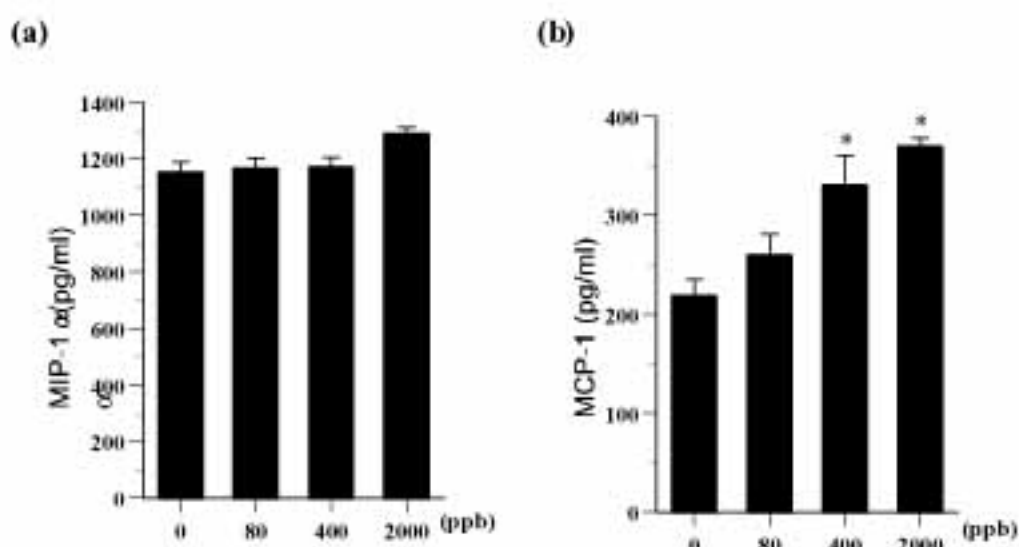


図3 脾臓細胞培養24時間での上清中の抗原刺激によるケモカイン産生量

(a)MIP-1α, (b)MCP-1. * P<0.05

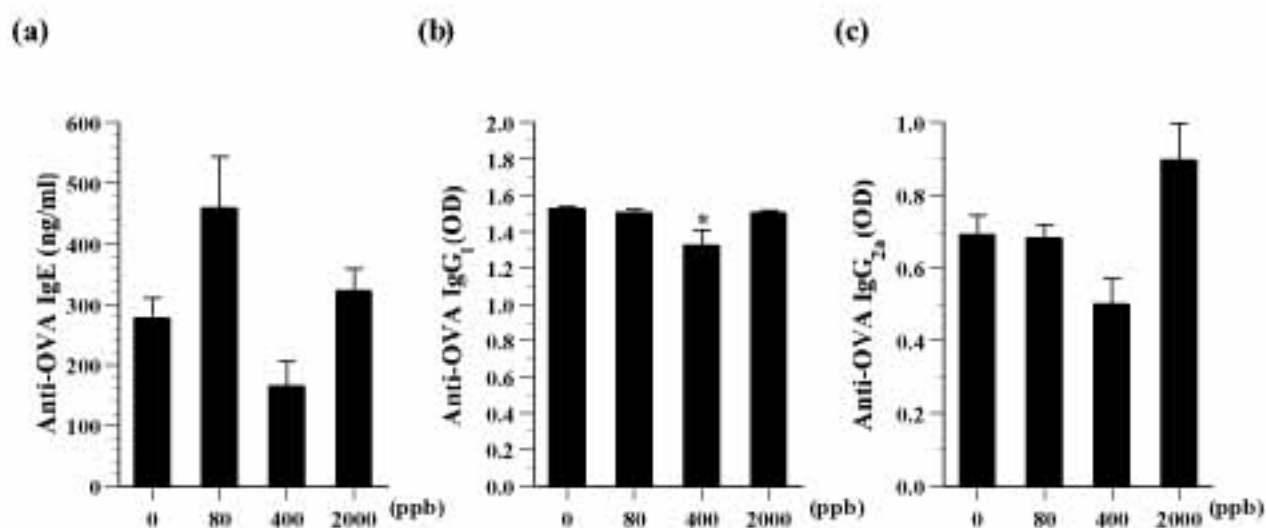


図4 血漿中抗原特異的抗体値の変動

* P<0.05

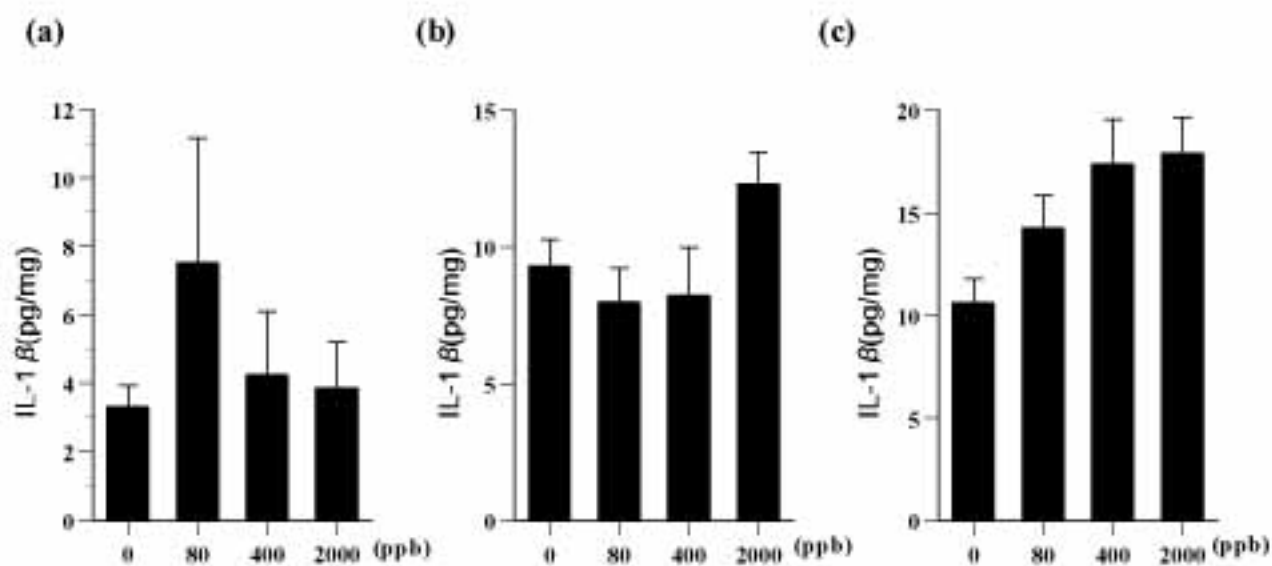


図5 ホルムアルデヒド曝露したマウスの下垂体(a), 海馬(b), 線条体(c)におけるIL-1 β 産生量

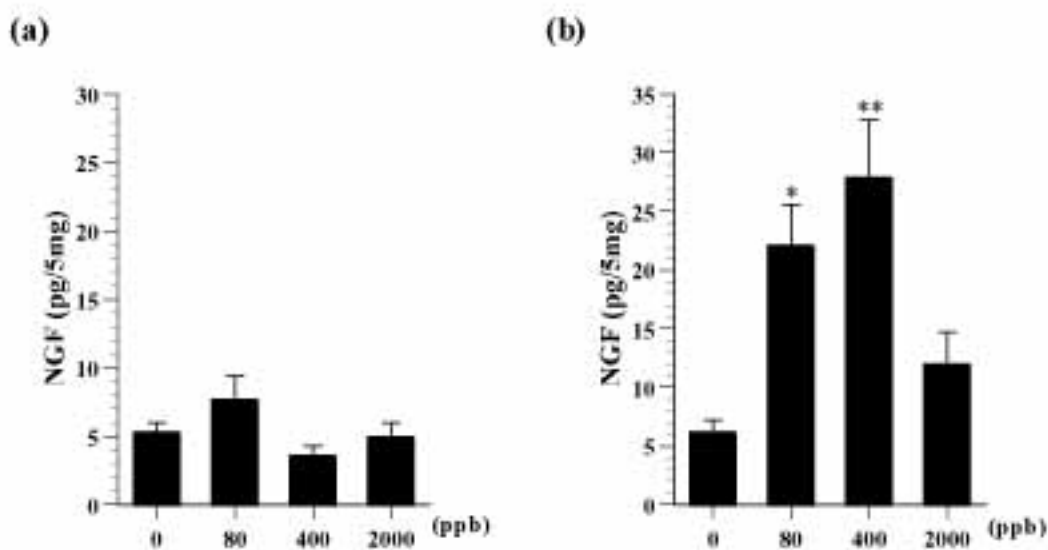


図6 脳内のNGF量

(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

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

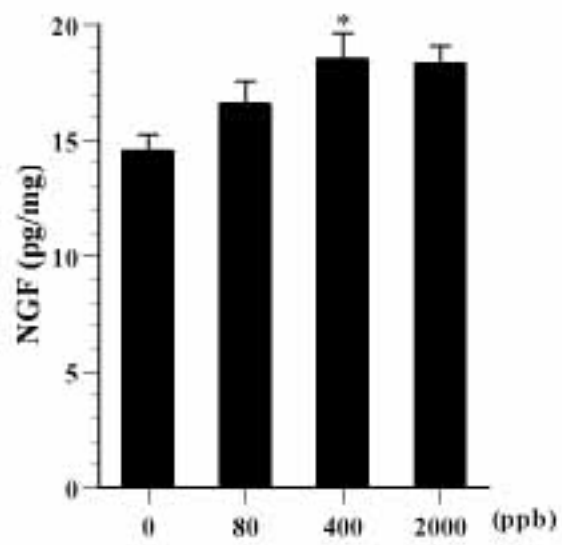


図7 抗原感作とホルムアルデヒド曝露したマウスの海馬におけるNGF産生 * P<0.05

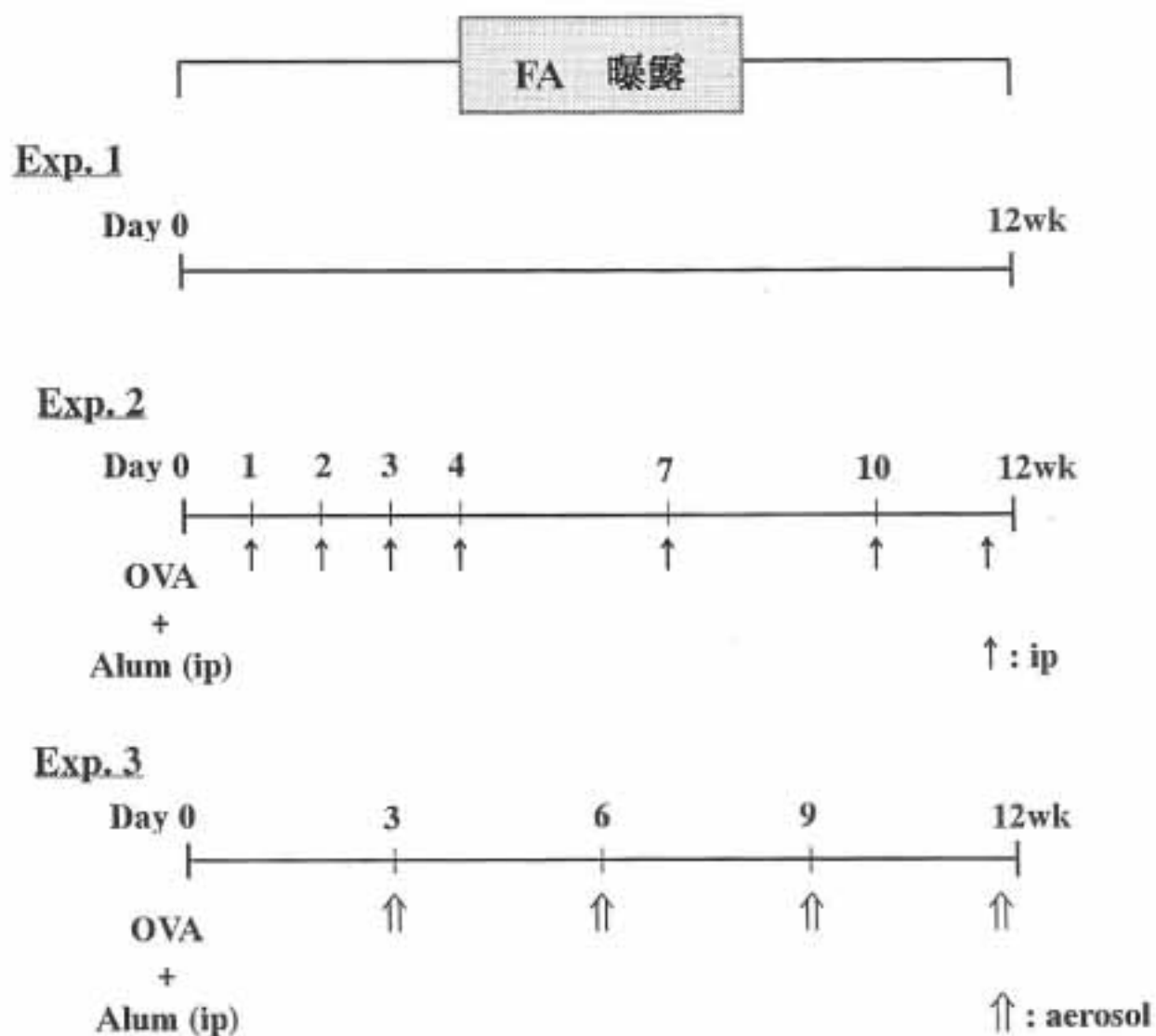


表1 ホルムアルデヒド(FA)曝露と免疫

表2 ホルムアルデヒド曝露の胸腺(Thy), 脾臓(Sp)重量の変動

Group (ppb)	Ag	BW (g)	Thy wt (mg)	T/B	Sp wt (mg)	S/B
0	-	28.0 ± 1.2	27.9 ± 1.7	0.99 ± 0.03	152.5 ± 11.4	5.44 ± 0.27
	+	28.2 ± 1.0	28.9 ± 1.1	1.03 ± 0.04	159.2 ± 15.5	5.60 ± 0.35
80	-	27.4 ± 0.6	28.4 ± 1.3	1.03 ± 0.03	128.3 ± 4.6	4.69 ± 0.15 [*]
	+	28.2 ± 0.7	29.5 ± 1.6	1.05 ± 0.04	137.6 ± 4.8	4.89 ± 0.16
400	-	27.7 ± 0.8	25.9 ± 1.2	0.94 ± 0.04	117.8 ± 3.4 [*]	4.25 ± 0.07 [*]
	+	27.5 ± 0.9	31.9 ± 1.4	1.17 ± 0.07	168.6 ± 32.3	6.07 ± 1.04
2000	-	27.6 ± 0.6	26.2 ± 1.1	0.95 ± 0.05	121.0 ± 3.1 [*]	4.39 ± 0.08 [*]
	+	28.2 ± 0.8	27.0 ± 1.7	0.96 ± 0.05	153.2 ± 6.7	5.43 ± 0.15

vs control * P<0.05

表3 ホルムアルデヒド曝露による肺胞洗浄液中の炎症性細胞の変動

Group (ppb)	Ag	No. of BAL cells (×10 ⁴)	Mφ	Ne	Ly	Eo
0	-	2.84 ± 0.16	2.74 ± 0.11	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01
	+	6.73 ± 0.37	5.13 ± 0.32	0.22 ± 0.08	0.28 ± 0.05	1.07 ± 0.18
80	-	2.64 ± 0.24	2.58 ± 0.17	0.01 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.00
	+	6.45 ± 0.28	4.85 ± 0.17	0.09 ± 0.03	0.34 ± 0.03	1.15 ± 0.14
400	-	2.90 ± 0.15	2.81 ± 0.10	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.00
	+	7.13 ± 0.20	5.93 ± 0.09	0.10 ± 0.03	0.27 ± 0.06	0.80 ± 0.11
2000	-	2.96 ± 0.16	2.87 ± 0.10	0.01 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01
	+	9.65 ± 0.14 [*]	7.22 ± 0.32 [*]	0.07 ± 0.02	0.33 ± 0.05	2.00 ± 0.35 [*]

vs control * P <0.05

6. 低濃度長期曝露の行動毒性への影響

研究協力者：櫻田尚樹、嵐谷奎一（産業医科大学産業保健学部）

（1）研究要旨

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、アンビロメーターを用いて、曝露期間内での自発運動活性の一種である移所運動活性の変化を検討した。なお、行動毒性モデルとしては、ホルムアルデヒド曝露による中枢神経刺激薬に対する感受性亢進の有無が検討されており、昨年はこれに準じて3ヶ月終了時点において中枢刺激薬として antidepressant の bupropion hydrochloride (10mg/kg) の皮下投与を行い移所運動活性を測定したが、マウスを多数必要とするため、今年度は自発運動活性のみを評価した。その結果、1, 2, 3ヶ月いずれの時期においても、C3H/HeN マウス、C57BL/6 マウスとも自発運動活性は、ホルムアルデヒド曝露の影響を受けなかった。しかし、両系統のマウスを比較すると、C3H/HeN マウスはいずれのタイミングにおいても測定器にセットした直後は探索行動を取り高い運動量を示した後、時間とともに活動量が低下するのに対し、C57BL/6 マウスは、測定器にセットした時点から比較的活動量が低くまた時間的な変化も少ないといったマウスの系統差が観察された。また、昨年度曝露途上で一部のマウスにくしゃみ様の動きが観察されるようになったので、今年度は2ヶ月曝露時と3ヶ月曝露終了時点で定量的に評価を試みた。その結果、2ヶ月時点においてもホルムアルデヒド濃度依存的なくしゃみの増加が観察され、3ヶ月時点ではその影響がさらに顕著なものとなった。また、C3H/HeN マウスにおいてOVA感作したアレルギーモデルにおいてはOVA非感作群に比較しさらに有意にくしゃみの増加が観察された。

（2）研究目的

MCSの動物モデルとして行動毒性試験が行われ中枢神経刺激薬に対する感受性亢進の有無が報告されている。昨年は中枢刺激薬として antidepressant の bupropion hydrochloride (10mg/kg) の皮下投与を行い移所運動活性を測定したが、マウスを多数必要とするため、今年度は自発運動活性のみを評価した。さらに昨年に引き続き曝露中に観察されたくしゃみを定量化し、曝露の影響を評価するとともに、非浸襲的なくしゃみ測定を通して他の測定項目との比較指標とする。

（3）研究方法

1) 移所運動活性の測定

曝露開始1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月終了時点において明期に無刺激の自発運動活性を、群大式アンビロメーターを用いて測定した。

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、2ヶ月曝露時と3ヶ月曝露終了時点で定量的に評価した。（なお、1ヶ月時点では明確なくしゃみは観察されなかったため定量化しなかった。）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。

（4）結果と考察

1) 移所運動活性

図1に曝露1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。ただ、C3H/HeNマウスはOVAの有無にかかわらず測定器にセット後、急速にカウントが低下する傾向を示すのに対し、C57BLマウスは、セット直後のカウントはC3H/HeNより低値を示しその後もあまり急速な低下を認めず、マウスの系統による相違が認められた。

図2には曝露2ヶ月時点での移所運動活性を、図3には3ヶ月曝露終了時点での自発移所運動活性を示すがいずれもホルムアルデヒド曝露による大きな変化は認めなかった。

2) くしゃみの回数

曝露2ヶ月時でのC3H/HeNマウスのくしゃみの回数を図4に示す。この時点ですでに、曝露濃度依存的なくしゃみの増加が観察された。曝露終了時点でのくしゃみの回数は図5に示すように、回数はさらに増加し濃度依存性をきれいに認めた。また、C3H/HeNマウスにおいて、図6に示すようにOVAの感作により、非感作群に比べ有意な増加を認めた。また、曝露2ヶ月と3ヶ月終了時の個々のマウスでの変化を図7に比較しているが、曝露期間の増加にしたがって、くしゃみ回数が増加していることが認められた。

次に、くしゃみ回数だけでなく、くしゃみの発症率と曝露濃度の関係を比較してみると、表1、2に示すように曝露濃度の増加にしたがい、くしゃみ発症率も有意に増加することが観察された。

さらにOVA感作により発症率も増加していることが認められた。しかし、先のくしゃみ回数においても、この発症率においても昨年度のC3H/Heにおける観察値より低下傾向を認め、その他の指標の解釈の関係においても注意を要すると思われる。

(5) 結論

移所運動活性の測定においては、今年度は自発運動活性のみを評価したがホルムアルデヒドの曝露影響は観察されなかった。ただしC3H/HeNマウスとC57BL/6マウスの比較においては系統差が見受けられた。

また、昨年同様にくしゃみの定量化を行ったが、曝露2ヶ月時ですでに濃度依存的なくしゃみの増加を観察し、曝露期間の増加にしたがってくしゃみ回数の増加が認められた。また、OVA感作群においてはさらにくしゃみの増加が見受けられた。

(6) Abstract

Behavioral changes after repeated formaldehyde exposure in mice

Naoki Kunugita, Keiichi Arashidani

School of Health Sciences, University of Occupational and Environmental Health, Japan.

We examined a spontaneous activity after repeated formaldehyde exposure in mice. Spontaneous locomotion activity in the groups under the doses of 2000ppb was not altered during the exposure period.

We also observed that frequency of sneeze in each animal. The frequency of sneeze increased dose-dependently at two month. At the end of exposure for three month, the frequency of sneeze furthermore increased. The frequency in the groups of mice previously sensitized with OVA is significantly high in comparison with non-sensitized mice. It is necessary to examine further relationships between the sneeze and other phenomena.



写真1 群大式アンビュロメーターを用いて、自発行動活性の一種である移所運動活性を経時的測定した。

図1 曝露1ヶ月後における自発運動量

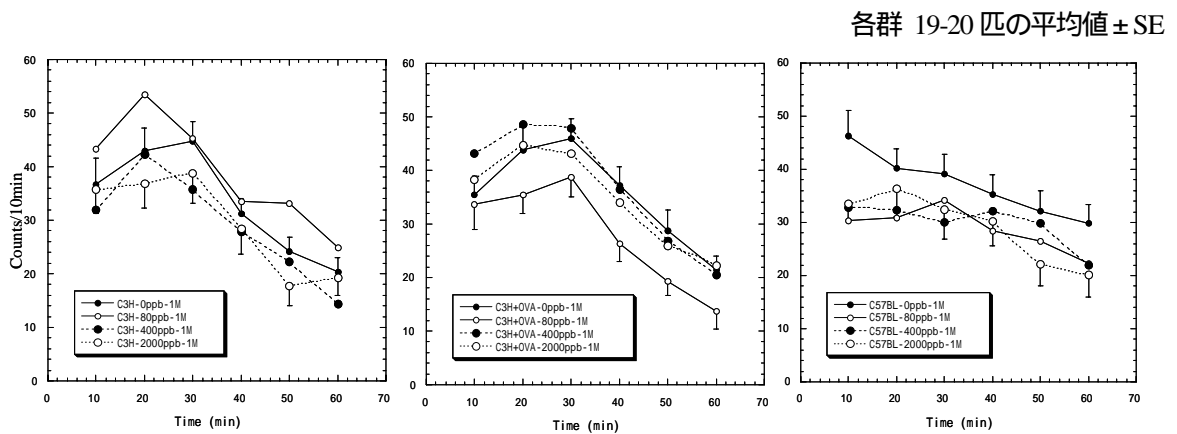


図2 曝露2ヶ月後における自発運動量

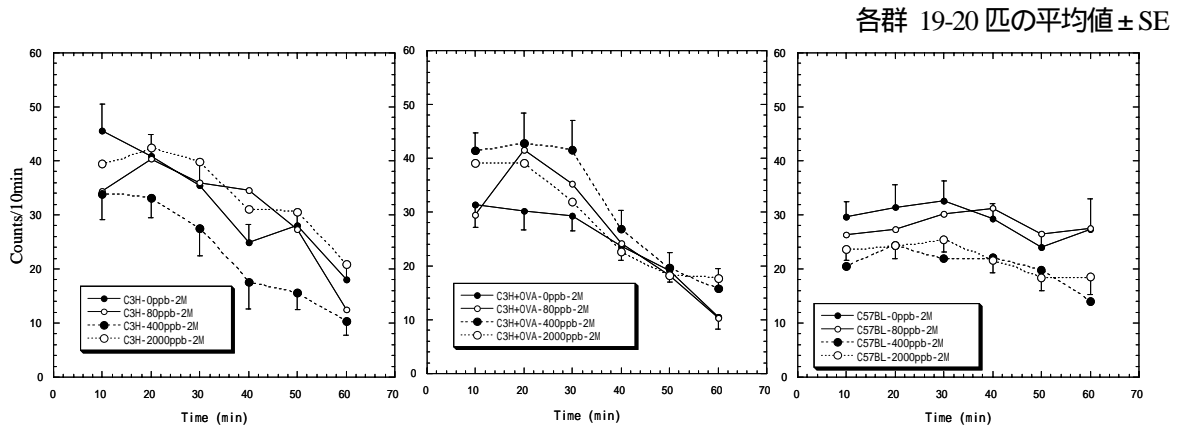


図3 曝露3ヶ月終了時における自発運動量

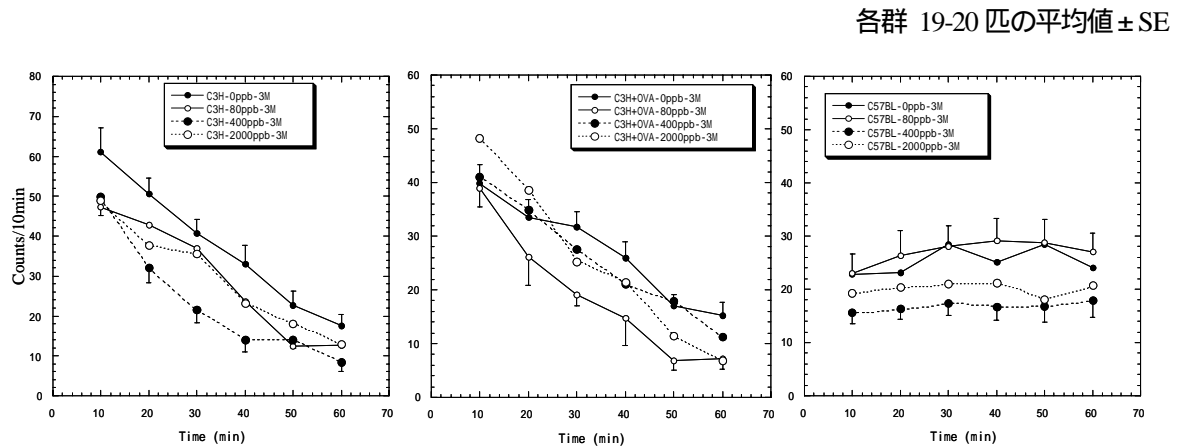


図4 曝露2ヶ月時点でのくしゃみ回数

2ヶ月時はC3Hのみのカウント(平均値±SD)

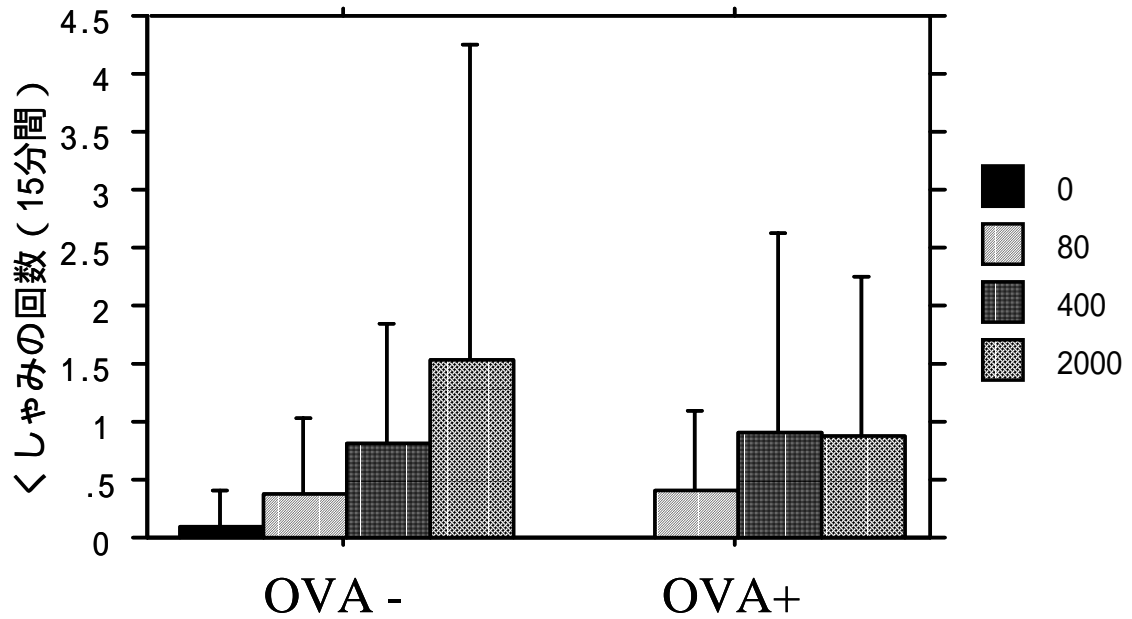


図5 曝露終了時点でのくしゃみの回数

平均値±SD

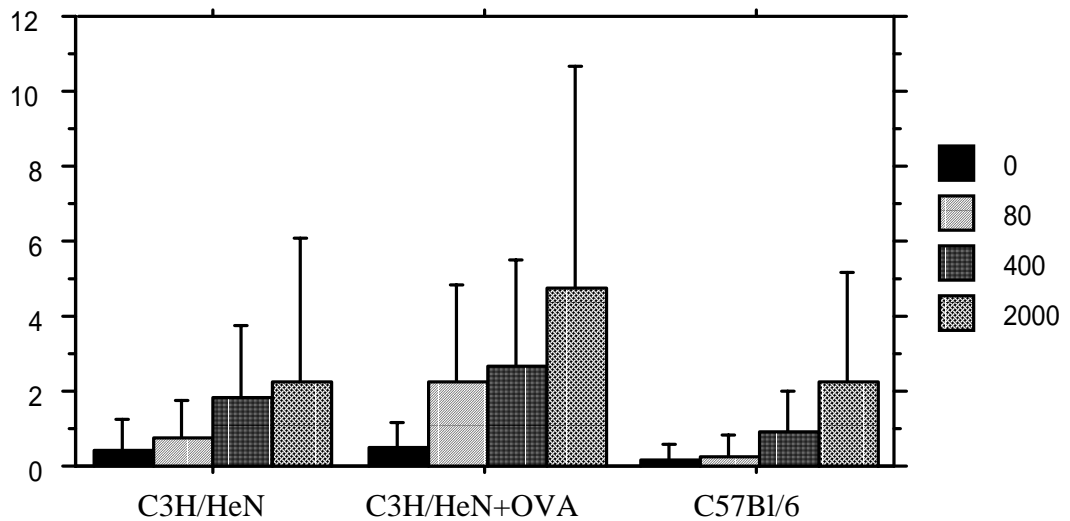


図6 曝露終了時点でのくしゃみの回数

(C3H/HeN のみについて OVA と濃度の関係)

Mean±SE

Dose; p<0.0001, OVA; p<0.01

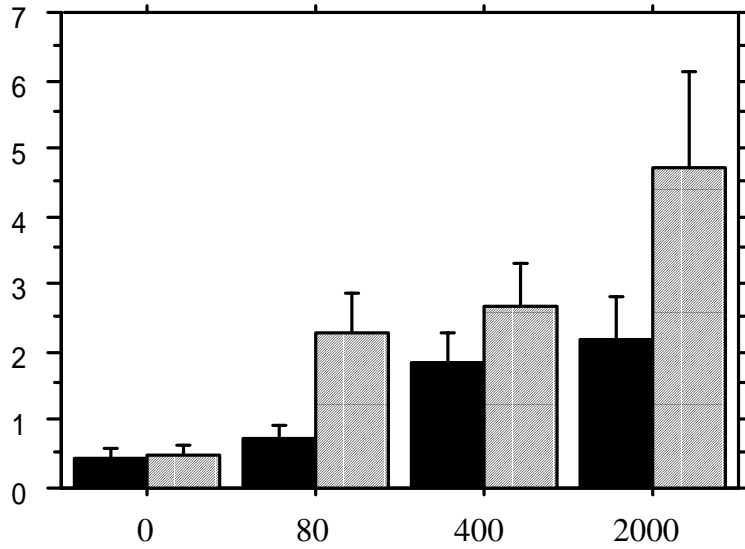
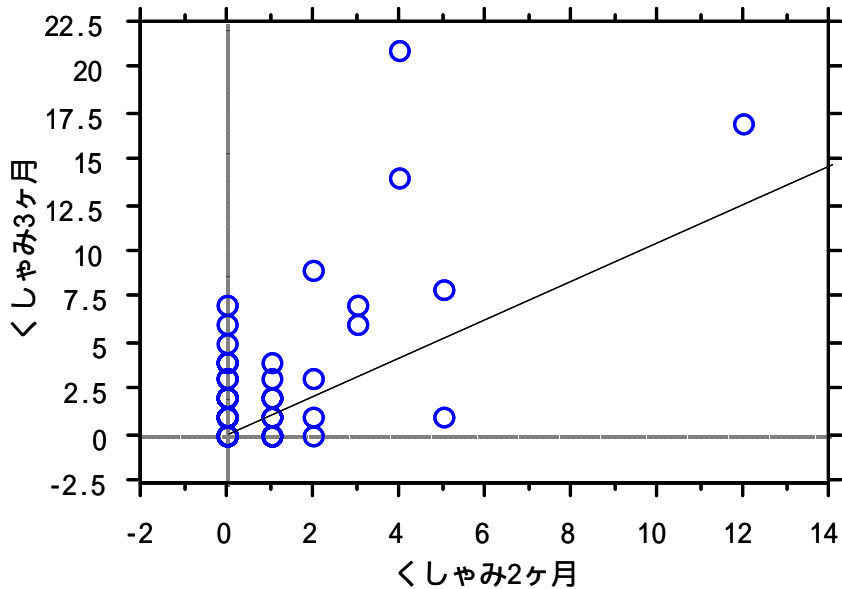


図7 2ヶ月時点と終了時のくしゃみの回数の相関

くしゃみの回数 (15分間)



個別に見ても曝露期間の増加に伴って、くしゃみ回数は増加している。

表1 曝露濃度とくしゃみ発症率(%)の関係

C3H/HeN(OVA-) (3ヶ月曝露終了後)

くしゃみ回数 /15分間	0~3	4~7	8~11	12~	合計 匹数
0 ppb	100	0	0	0	21
80 ppb	100	0	0	0	21
400 ppb	73.7	26.3	0	0	19
2000 ppb	84.6	5.1	5.1	5.1	39
合計匹数	89	7	2	2	100

カイ2乗検定: $p < 0.05$

表2 曝露濃度とくしゃみ発症率(%)の関係

C3H/HeN(OVA+) (3ヶ月曝露終了後)

くしゃみ回数 /15分間	0~3	4~7	8~11	12~	合計 匹数
0 ppb	100	0	0	0	19
80 ppb	77.8	16.7	5.6	0	18
400 ppb	73.7	15.8	10.5	0	19
2000 ppb	50.0	33.3	5.6	11.1	18
合計匹数	56	12	4	2	74

カイ2乗検定: $p < 0.05$

7. その他の影響

7-1. 化学分析による曝露指標

研究協力者：櫻田尚樹, 嵐谷奎一（産業医科大学産業保健学部）

(1) 研究要旨

低濃度ホルムアルデヒド曝露における曝露指標の開発を目的として、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）によるマウス末梢血におけるホルムアルデヒド-ヘモグロビン付加体濃度測定を試みた。末梢血をヘパリン採血した後、生理食塩水で洗浄後、蒸留水を加えて溶血したものを測定試料とした。反応試薬として cyclohexane-1,3-dione を用い蛍光検出器で測定する方法は、感度が高いがブランク値も高値を示し、サンプル調整中の汚染の可能性なども含め測定法改良の必要性が示唆された。次に 2,4-Dinitrophenyl hydrazine Hydrochloride (DNPH)との反応による方法を試みた。この方法では、広い濃度域において直線性を認め、検出法としての有用性が示唆された。しかしながら、本方法による測定結果はホルムアルデヒドを曝露しないコントロールから 2000ppb 曝露群までいずれも、ほぼ同様の値を示し、この程度の曝露域においては、曝露後の生体内における速やかな代謝の影響もあり、化学分析による曝露指標を得ることが困難であり、今後さらに検出方法を改良して検討を加えていく必要性が示唆された。

(2) 研究目的

低濃度のホルムアルデヒドに曝された際の曝露指標として生体試料中のホルムアルデヒド-ヘモグロビン付加体濃度について高感度・簡便に測定する方法の開発を試みた。

(3) 研究方法

末梢血をヘパリン採血した後、生理食塩水で洗浄した後、 CCl_4 を添加して遠心分離し debris を除去した洗浄赤血球に蒸留水を加えて溶血したものを測定試料とした。

測定法の一つとしては、図 1 に示すように感度の高い蛍光検出器を用いた Peterson ら(1987)の方法に従い、反応試薬として cyclohexane-1,3-dione を用い、酢酸アンモニウム、塩酸混合溶液中で 90°C 、15 分間反応させ、氷冷下で冷却後、遠心分離した試料を HPLC サンプルとして測定した。HPLC の測定条件は、カラム：Wakosil-(II)5C18、励起波長 370nm, 測定蛍光波長 450nm, 移動相：水 / アセトニトリル = 70 / 30 とした。

第 2 の方法として、チャンバー内濃度評価を行ったと同様に 2,4-Dinitrophenyl hydrazine Hydrochloride (DNPH)との反応による方法を試みた。すなわち溶血試料と DNPH を 60°C 温浴中で 30 分間反応後、HPLC にて測定した。HPLC の測定条件は、カラム：Wakosil-(II)5C18、測定波長 360nm, 移動相：0.2M 酢酸 / アセトニトリル = 35 / 65 とした。

(4) 研究結果

第 1 の cyclohexane-1,3-dione を用いた反応系における測定の結果、図 1 に示すようにホルムアルデヒド、アセトアルデヒドのピークをきれいに分離可能であり、ヒトの血液サンプルでは、飲酒量に応じ

たアセトアルデヒドの検出が出来たが、ホルムアルデヒドに関しては、ブランクにおいても大きなピークが観察され 2000ppb までの曝露の影響を評価できなかった。そのため、他の方法を試みることにした。第 2 の方法として DNPH を用いた反応系を試みた。ホルムアルデヒド、あるいはアセトアルデヒドなどのその他のアルデヒド類のピークをきれいに分離できる条件を種々に検討し、図 2 に示した方法できれいに分離できることが確認された。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドをそれぞれ 1 µg/ml 含む溶液のクロマトグラムは図 2 のように得られた。この方法を用いてホルムアルデヒド濃度を測定すると、図に示す通り広範囲にわたって直線性を認め良好な結果が得られた。しかし、マウス血液中のホルムアルデヒド-ヘモグロビン付加体濃度を測定した結果、全体で 51.1 ± 6.8 n mol/g Hb となり、ホルムアルデヒド曝露による有意な増加は検出できなかった。

(5) 結論

ホルムアルデヒドの曝露指標として末梢血におけるヘモグロビン付加体の定量を試みた。反応試薬として DNPH を用いた測定系においては、ホルムアルデヒドのピークの分離定量が可能であったが、今回用いた 2000ppb 程度までの曝露域においては、曝露後の生体内における速やかな代謝の影響もあり、化学分析による曝露指標を得ることが困難であった。今後さらに検出方法を改良して検討を加えていく必要性が示唆された。

(6) 参考文献

- 1) Peterson CM, Polizzi CM., Improved method for acetaldehyde in plasma and hemoglobin-associated acetaldehyde: results in teetotalers and alcoholics reporting for treatment. Alcohol. (1987) 4(6):477-480.

(7) Abstract

Hemoglobin-associated HCHO level in HCHO exposed mice

Naoki Kunugita, Keiichi Arashidani

School of Health Sciences, university of Occupational and Environmental Health, Japan

Blood samples of mice were centrifuged to separate plasma and erythrocyte. The erythrocyte samples were washed in normal saline and were incubated in saline overnight at 4 °C to remove the unstable adduct of aldehyde from hemoglobin. The red cells were hemolyzed with distilled water and CCl₄. Stroma were removed by centrifugation.

HCHO associated with hemoglobin was reacted with acidified 2, 4-dinitrophenyl hydrazine and was determined by reversed-phase high-performance liquid chromatography with UV detection at 360nm.

Mean of HCHO levels in mice erythrocytes was 51.1 ± 6.8 nmol/g Hb and the differences according to HCHO exposure concentration were not detected.

図1 HPLCによるヘモグロビン付加体の測定

1. ヘパリン採血
2. 生食で洗浄、CCl₄添加遠心してdebris除去
3. 水を加え、溶血させ試料とした。

4. Petersonら(1987)の方法に従い測定。

反応試薬：cyclohexane-1,3-dione 40mg

酢酸アンモニウム 10 g

濃塩酸 3.2 ml

水 30 ml

試料：反応試薬=1:1で混合、90℃、15分

HPLC条件：Wakosil-(II)5C18 (150mm x 4.6 mm, i.d)

励起波長370nm, 測定蛍光波長450nm

移動相：水：アセトニトリル = 70 : 30

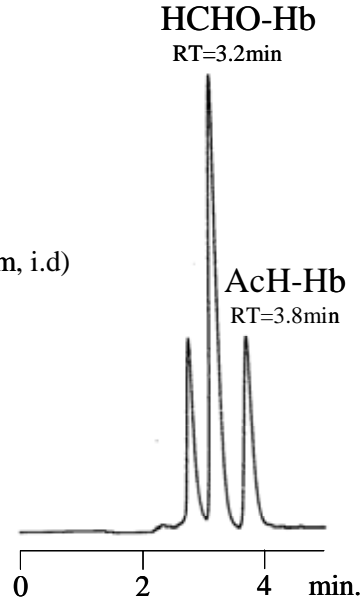
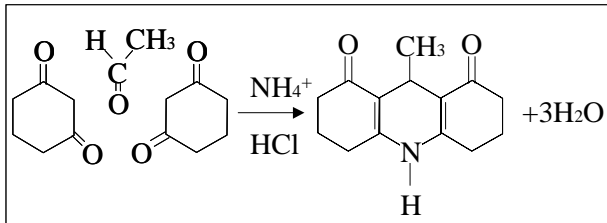


図2 HPLCによるヘモグロビン付加体の測定2

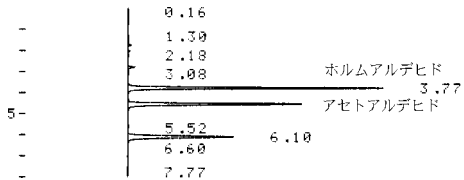
反応試薬：2,4-Dinitrophenyl hydrazine Hydrochloride (DNPH)

60℃、30分

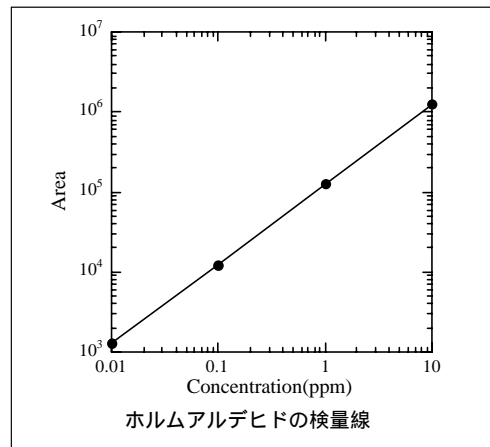
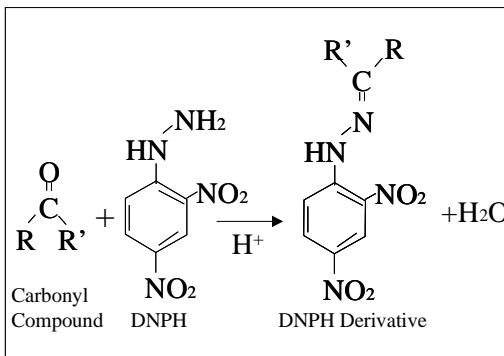
HPLC条件：Wakosil-(II)5C18

測定波長360nm,

移動相：0.2M酢酸 / アセトニトリル
= 35 / 65



結果 全体で 51.1 ± 6.8 n mol/g Hb
濃度依存性は検出できず



7 - 2 . 低濃度ホルムアルデヒド曝露によるマウス気道粘膜上皮細胞の変化と炎症細胞の動態 についての形態学的検索

研究協力者：佐藤房枝, 菊池 亮, 櫻田尚樹, 嵐谷奎一 (産業医科大学産業保健学部)

(1) 研究要旨

低濃度ホルムアルデヒド吸入曝露による病理学的変化について検討した。今回用いた最大で 2000ppb までの吸入曝露では、マウスにおいて気道粘膜上皮細胞の著明な剥離や扁平上皮化生、腫瘍変化等を生じなかった。また明らかな炎症性細胞の浸潤もなく、肥満細胞 (Mast cell) の分布にも変化はみられなかった。一方、アレルギーモデルとして作成した OVA の吸入曝露群においては、気道粘膜変化として肥満細胞の浸潤が観察されるものの、OVA とホルムアルデヒドの両者による相乗効果は光顕的に確認されなかった。

(2) 研究目的

ホルムアルデヒドの吸入毒性については、鼻腔内呼吸上皮細胞の線毛の消失や扁平上皮化生の発生などが報告されている。¹⁾²⁾

今回、マウスを用いて、低濃度ホルムアルデヒド (最大 2000ppb) の吸入曝露が気道粘膜上皮に形態学的な変化を及ぼすかどうか、また気道粘膜に浸潤する炎症性細胞の動態を特に肥満細胞 (Mast cell) の分布を中心として検討した。さらに、昨年と異なりアレルギーモデルの作成として OVA を吸入曝露により投与したが、その効果についても同様に検討した。

(3) 研究方法

1) 上気道組織の検索

マウスはネブタール麻酔下で失血死させ断頭し、頭部を 4%パラホルムアルデヒド / 0.1M 燐酸緩衝液 (pH7.4) で浸漬固定した。さらにメタノールで脱脂したのちに Plank-Rychlo 法により骨組織の脱灰をおこなった。その後、頭部を 4 つ (図 1 : A,B,C,D) に切り出して型どおりのパラフィン包埋をおこない、マウス 1 匹から 4 Point の頭部標本作製した。染色は HE 染色と Giemsa 染色、Toluidin blue 染色を施した。Toluidin blue 染色標本は 4 Point それぞれにおいて連続しない 3 切片を作製し、気道粘膜上皮の基底膜直下に分布する肥満細胞を計数して比較した。

2) 下気道ならびに全身性組織の検索

C3H/HeN マウス (10 週令,メス) 15 匹と系統差の検討のために C57BL マウス (10 週令,メス) 8 匹を使用した。C3H/HeN マウスは OVA 吸入曝露 + 群と - 群の 2 つに分けた。

マウスはネブタール麻酔下で 4%パラホルムアルデヒド / 0.1M 燐酸緩衝液 (pH7.4) にて灌流固定後、気管・肺、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、心臓、腸管 (食道・胃・小腸・大腸)、卵巣、子宮膀胱を採取し、さらに同液で浸漬固定した。通常のパラフィン包埋過程により薄切標本作製し、気管・肺は HE 染色、PAS 反応、Alcian blue 染色ならびに Giemsa 染色、Toluidin blue 染色を、その他の組織は HE 染色を施した。

気管・肺の Toluidin blue 染色標本は互いに連続しない切片を用いて 1 匹のマウスより 5 枚作製し、気管上皮内ならびに気管粘膜固有層に分布する肥満細胞を計数して比較した。

(4) 研究結果

1) 上気道粘膜上皮の変化と炎症性細胞の動態

鼻腔の上皮は鼻孔から扁平上皮細胞、多列線毛円柱上皮細胞と杯細胞よりなる呼吸上皮細胞、嗅細胞へと移行する。Point.A は鼻孔の扁平上皮から呼吸上皮に移行する部位であり、Point.B では鼻甲介・顎甲介が出現して鼻腔のほとんどが呼吸上皮で覆われていた。Point.C は嗅上皮で覆われた種々の内側・外側甲介がみられ、それにより呼吸上皮の占める割合は半減していた。Point.D は喉頭へと続く咽頭呼吸器部で内腔はかなり小さくなり、粘膜は再び呼吸上皮細胞より覆われていた(写真1)。

粘膜上皮細胞には 4 Point いずれにおいても、光顕的に OVA+・OVA- とともにホルムアルデヒド曝露 0ppb と 80ppb, 400ppb, 2000ppb 間に違いはみられなかった(写真2)。粘膜固有層では、OVA+において一部に好酸球の浸潤が観察された。

肥満細胞は組織内のいたるところに分布しており、その数を厳密に比較することは難しい。今回は、C3H/HeN マウスの鼻孔から喉頭間の 4 Point において、鼻腔粘膜上皮基底膜直下に限定して肥満細胞を計数し(写真3)、4 Point それぞれにおける出現量を比較した(図2, 3, 4, 5)。出現する肥満細胞の数は個体差が大きく、また同一個体においても部位による偏在性が大きいように思われた。肥満細胞は扁平上皮細胞下ならびに呼吸上皮細胞下に多く分布する傾向があり、嗅上皮下には少なかった。統計的には Point A を除いてすべてにおいて肥満細胞数に OVA 吸入曝露の影響が推察されたが、ホルムアルデヒド吸入曝露による濃度依存的な有意差はみられなかった。

2) 下気道粘膜上皮の変化と炎症性細胞の動態

喉頭から肺にかけての連続的な組織標本を作製した(写真4)。喉頭へ続く気管・気管支の内腔上皮は多列線毛上皮であり、主として線毛細胞と杯細胞からなっている。上皮細胞はさらに肺側の小葉気管支、終末細気管支となるにつれてだいにクララ細胞が優位となり肺胞へと移行する。0ppb, 80ppb, 400ppb, 2000ppb のホルムアルデヒド曝露濃度において OVA+/C3H, OVA-/C3H, OVA-/C57BL のすべてのマウスに、明らかな上皮細胞の剥離や扁平上皮化生、腫瘍性変化等は見られなかった(写真5)。しかし、OVA+ではホルムアルデヒドの曝露濃度に関係なく、気管支から末梢の終末細気管支にかけて著明な杯細胞の増生がみられた(写真6)。さらに、粘膜固有層にも好酸球ほか炎症性細胞の明らかな浸潤像は観察されなかったが、OVA+では気管上皮内に分布する肥満細胞が目立った(写真7)。

気管に分布する肥満細胞を上皮内と上皮下の粘膜固有層に分けて計数し、それぞれを上皮下の軟骨数で割った数値を出現頻度として表した(図6, 7)。統計的に、肥満細胞の出現頻度は各濃度のホルムアルデヒド曝露間では有意差がなかったが、OVA+では肥満細胞の数が有意に増加し、特に上皮内での増加が顕著であった。

C3H/HeN と C57BL の肥満細胞の分布を比較すると、C3H/HeN は粘膜固有層に C57BL では上皮内に多い傾向がみられた。

3) その他の組織所見

気道のほか、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、心臓、腸管（食道・胃・小腸・大腸）、卵巣、子宮、膀胱の各組織を比較検討したが、OVA+/C3H, OVA - /C3H, OVA - /C57BL のいずれにおいても、各濃度のホルムアルデヒド曝露間でこれら組織に光顯的な差は認められなかった。

(5) 考察

ホルムアルデヒドの吸入毒性は形態学的にも検討されており、気道上皮細胞の剥離・変性・増生や扁平上皮化生、扁平上皮癌の発生等が報告されている。Kerns ら³⁾はラットならびにマウスをもちいて吸入曝露（2ppm - 14.3ppm, 6hr/day, 5day/week, 24month）をおこない、上気道と気管上部の形態学的変化を観察している。彼らはホルムアルデヒドの曝露によりマウスの呼吸上皮に炎症、異形成、扁平上皮化生の変化がみられたが、これら所見は 14.3ppm 濃度で 12 month 以上曝露したマウスに生じ、2ppm 濃度では 24month 曝露してもごく少数に鼻炎をともなったマウスがいた他はほとんど変化がみられなかったとしている。また、Kamata ら²⁾はラットをもちいて吸入曝露（0.3 - 15ppm, 6hr/day, 5day/week, 28month）による形態学的変化について検討しており、鼻腔において炎症細胞の浸潤、びらん、浮腫は対照群とともに散発してみられ、曝露群では過形成、過角化、扁平上皮化生がいずれも 12month 以降に観察され、扁平上皮癌は 15ppm 濃度でのみにみられたと報告している。

今回のホルムアルデヒドの吸入曝露（0.08ppm - 2ppm, 16hr/day, 5day/week, 3month）では、鼻腔・気管・肺において組織学的な変化を認めなかったが、これらの結果は Kerns らや Kamata らの報告とも一致するものである。

OVA の吸入曝露は、喘息等のアレルギー性気道炎症の実験モデル作製にもちいられる。

肥満細胞は、喘息やアトピー性湿疹などの即時型アレルギー反応を誘起する細胞として知られている。骨髄前駆細胞より分化成熟するが、分化の度合いの違いと形態的・薬理的違いから血管周囲に多い結合組織内肥満細胞（CTMC: connective tissue mast cell）と寄生虫感染等で増加する T 細胞依存性の粘膜内肥満細胞（MMC: mucosal mast cell）に分けられている。ともにヒスタミンを含有する顆粒を有し、それらの脱顆粒によって肺の気管支収縮や粘膜浮腫、分泌亢進のアレルギー症状が生じるとされている。

鼻腔粘膜上皮ならびに気管に分布する肥満細胞の計数結果より、OVA 吸入曝露による肥満細胞の増加はみられたが、今回の低濃度ホルムアルデヒド曝露による肥満細胞の数的変化はみられなかった。

(6) 結論

今回の低濃度ホルムアルデヒド（最大 2000ppb）の吸入曝露では、マウスにおいて気道粘膜上皮細胞の著明な剥離や扁平上皮化生、腫瘍変化等を生じなかった。また明らかな炎症性細胞の浸潤もなく、肥満細胞（Mast cell）の分布にも変化はみられなかった。さらに、OVA の吸入曝露による気道粘膜変化は観察されものの、OVA とホルムアルデヒドの両者による相乗効果は光顯的に確認されなかった。

(7) 参考文献

- 1) Kamata E et al. Results of a 28-month chronic inhalation toxicity study of formaldehyde in male Fisher-344 rat. J Toxicol Sci 1997;22(3):239-254

- 2) 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
- 3) William D.Kerns et al . Carcinogenicity of Formaldehyde in Rats and Mice after Long-Term
Inhalation Exposure .
Cancer Research 1983;43:4382-4392

(8) Abstract

Histopathological changes of the respiratory systems after repeated formaldehyde exposure in mice

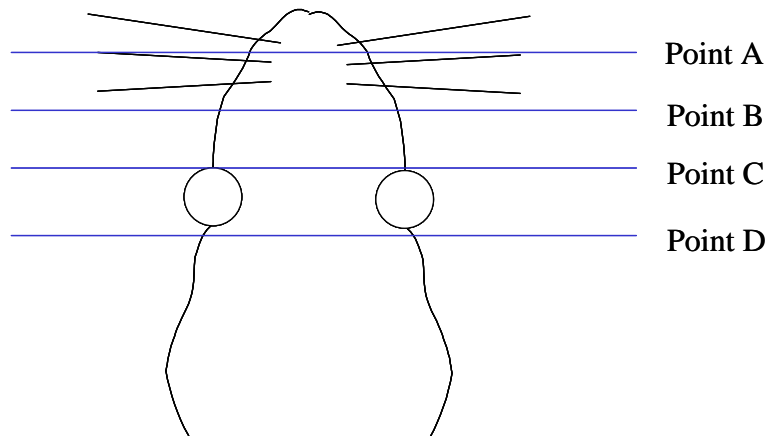
Fusae Sato, Makoto Kikuchi, Naoki Kunugita, Keiichi Arashidani

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 including epithelial cell proliferation, epithelial dysplasia and squamous metaplasia on morphology of the lung and trachea under light microscope and electron microscope. We also evaluated infiltration of mast cells in nasal and tracheal epithelium. There was a mild infiltration of mast cells in the groups of mice previously sensitized with OVA compared to the mice exposed formaldehyde alone. However, infiltration of mast cell was independent of the formaldehyde exposure. There were also no significant exchanges in the lever, kidney, spleen, thymus, and intestine. These results indicated that the repeated formaldehyde exposure at the dose of 2000ppb did not show any adverse effects on morphology.

病理学的検索

図 1 頭部の切片作成部位



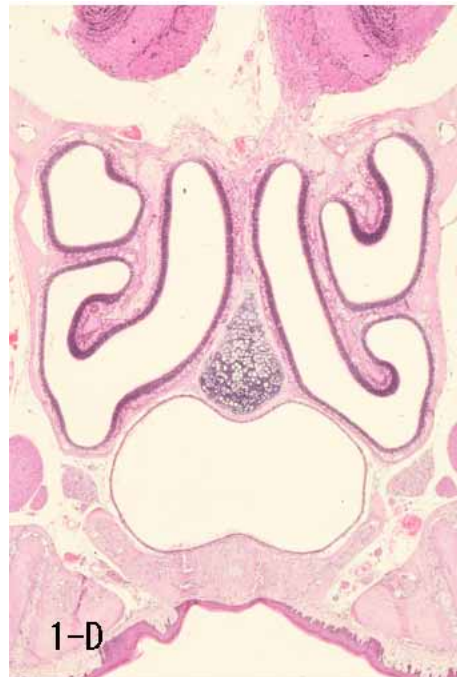
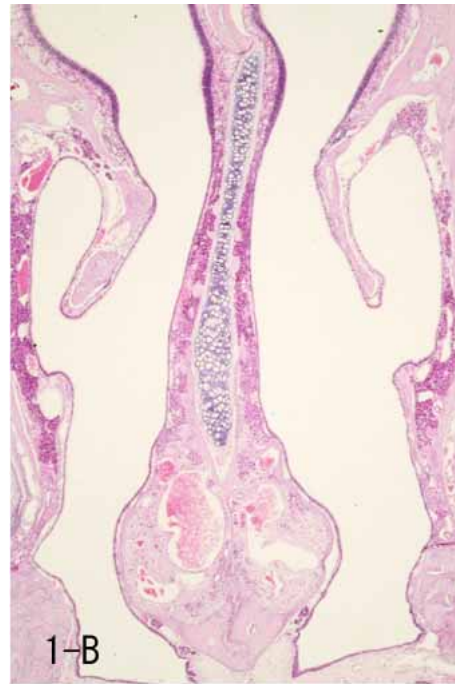
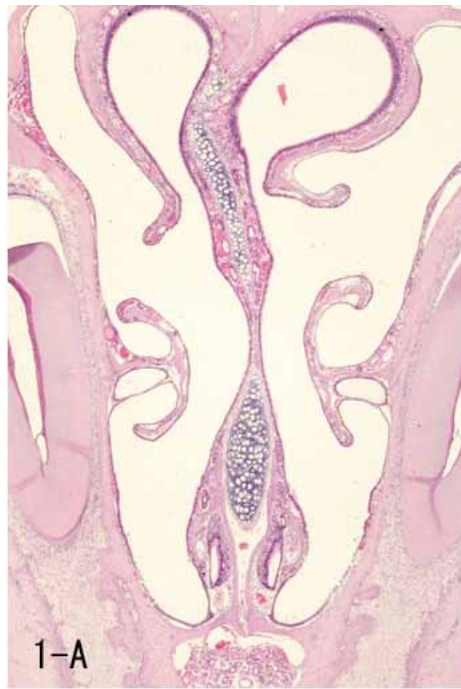


写真1 頭部 PointA,B,C,D の各鼻腔組織

(Oppb,OVA-) HE 染色 ×8

いずれも中央の上下方向に鼻中隔がみられ、鼻腔の側面からは甲介が突出している。

- 1 - A : 鼻腔の上方の一部を嗅上皮、下方を扁平上皮、残りを呼吸上皮が覆っている。
- 1 - B : 鼻腔の上方3分の1に嗅上皮がみられ、下方はすべて呼吸上皮で覆われている。
- 1 - C : 鼻腔の上方のほとんどが嗅上皮で覆われ、呼吸上皮は下方3分の1にみられる。
- 1 - D : 鼻腔のほとんどが嗅上皮で覆われ、中央部の軟骨下に咽頭呼吸部が分かれた腔としてみられる。

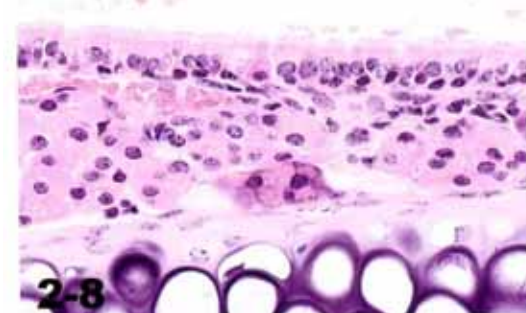
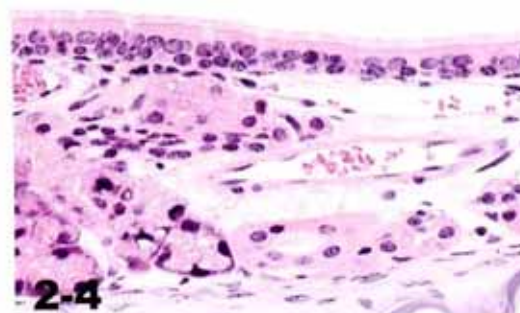
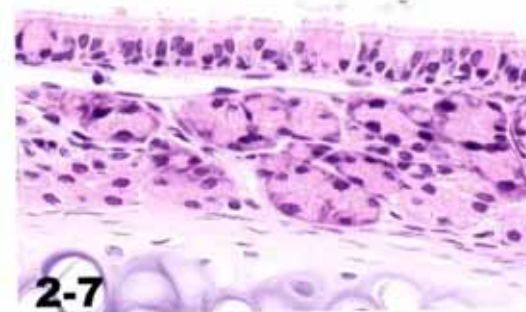
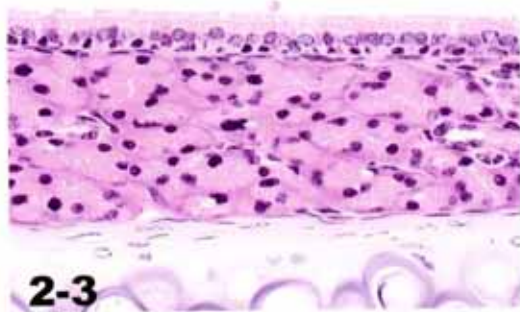
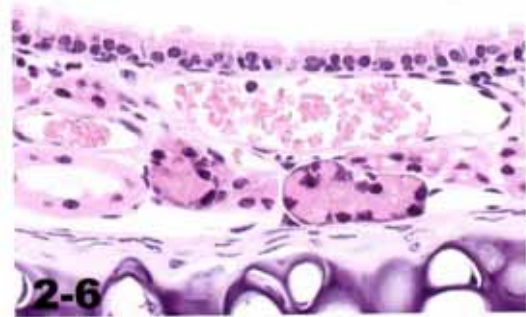
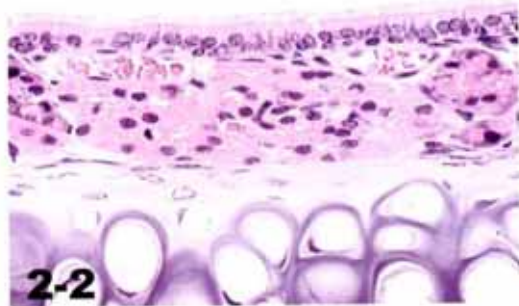
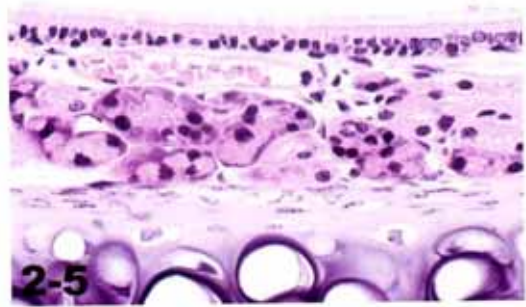
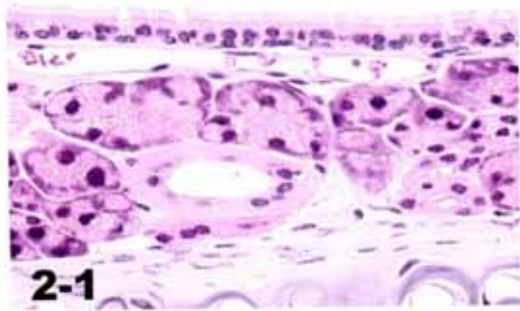


写真2 鼻中隔呼吸上皮

(PointB) HE 染色 40 × 3.3

いずれも呼吸上皮が覆っており、組織像に差はみられない

2 - 1 :	0ppb.OVA-	2 - 5 :	0ppb.OVA+
2 - 2 :	80ppb.OVA-	2 - 6 :	80ppb.OVA+
2 - 3 :	400ppb.OVA-	2 - 7 :	400ppb.OVA+
2 - 4 :	2000ppb.OVA-	2 - 8 :	2000ppb.OVA+

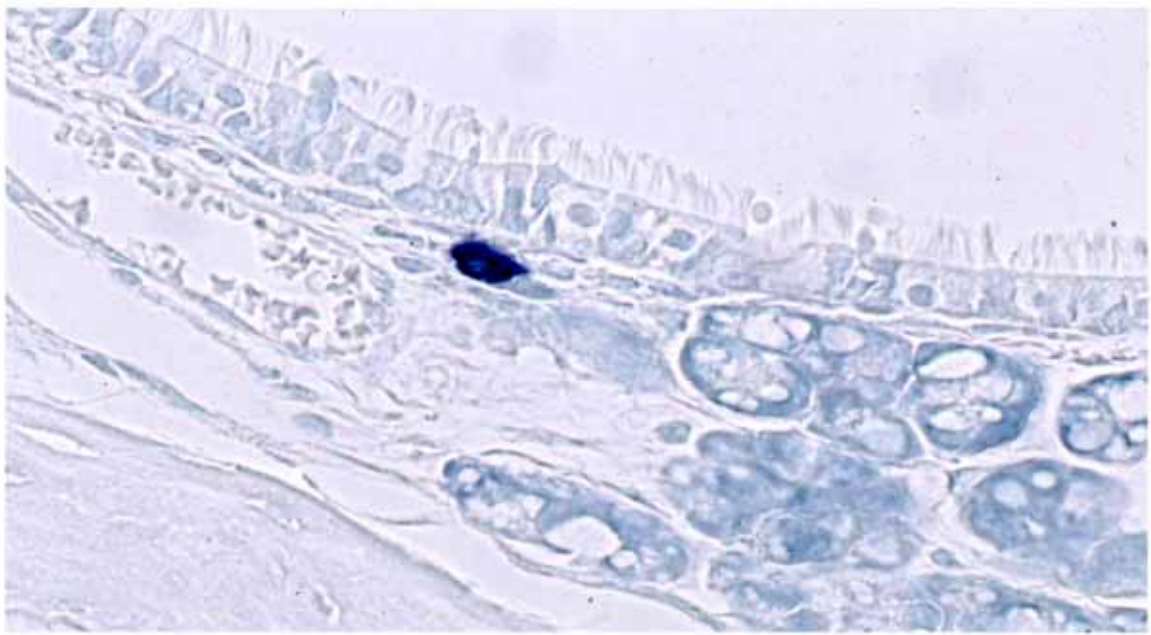


写真3 肥満細胞 Toluidin blue 染色 40 × 3.3

呼吸上皮の基底膜直下に青色に濃染する肥満細胞がみられる

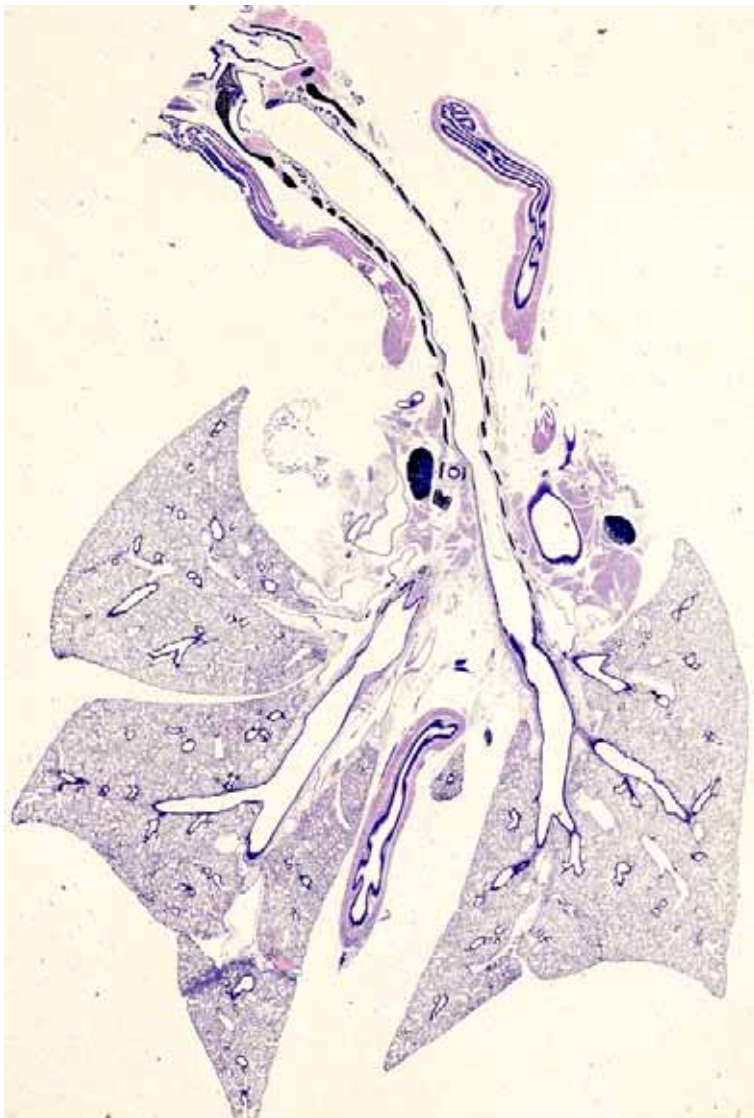
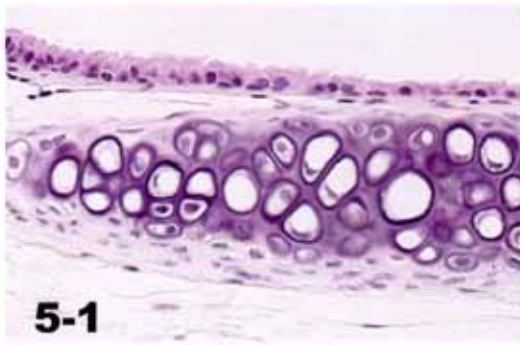


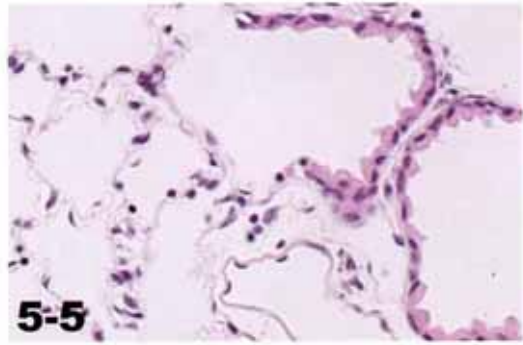
写真4 気管・肺の組織

Giemsa 染色 × 2

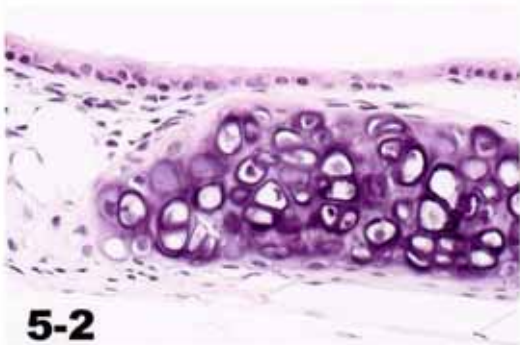
喉頭・気管・気管支・肺と連続した組織像が観察される



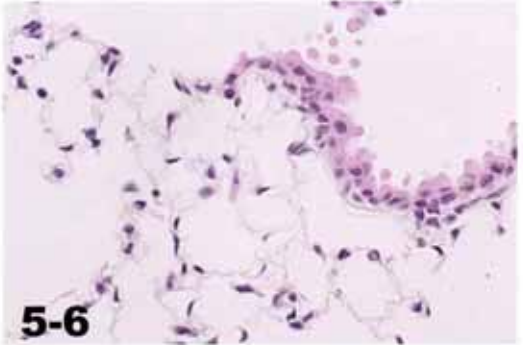
5-1



5-5



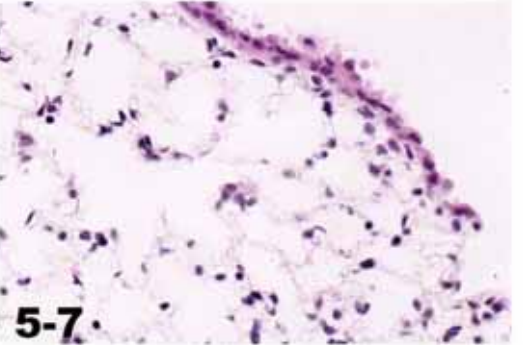
5-2



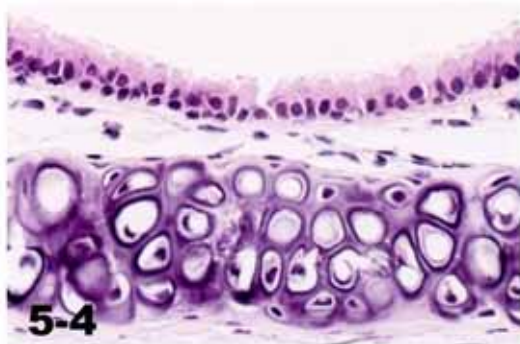
5-6



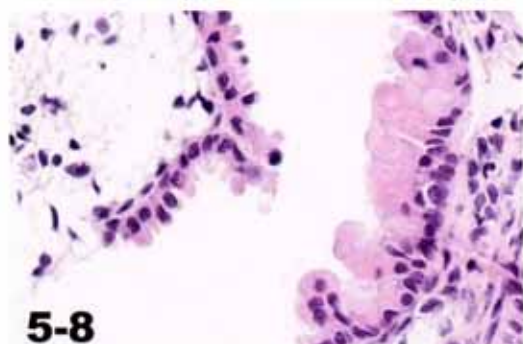
5-3



5-7



5-4



5-8

写真5 気管上皮と肺

HE 染色 40 × 2.5

明らかな上皮の剥離、炎症細胞の浸潤、扁平上皮化生や腫瘍等はみられない

5 - 1 : 0ppb.OVA-

5 - 5 : 0ppb.OVA-

5 - 2 : 2000ppb.OVA-

5 - 6 : 2000ppb.OVA-

5 - 3 : 0ppb.OVA+

5 - 7 : 0ppb.OVA+

5 - 4 : 2000ppb.OVA+

5 - 8 : 2000ppb.OVA+

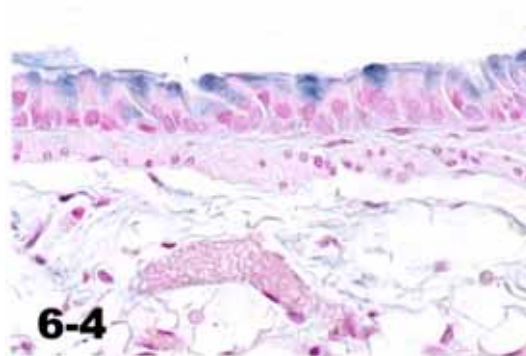
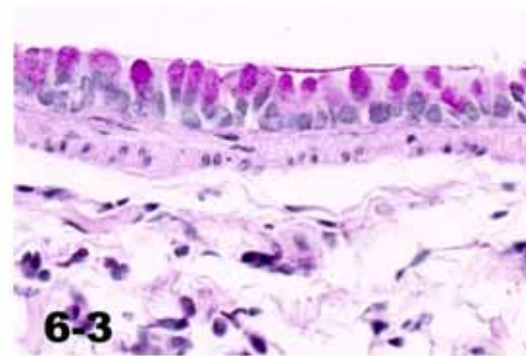
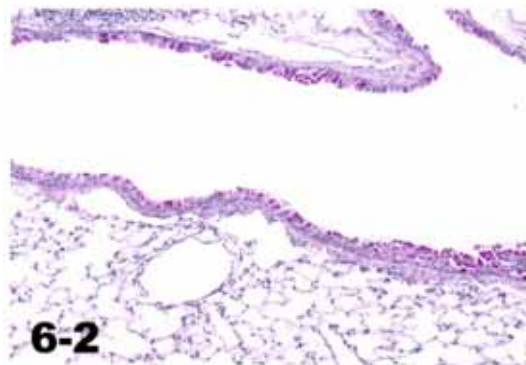
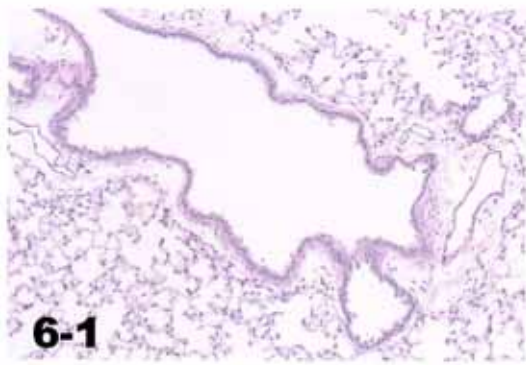


写真6 気管上皮の杯細胞増生

OVA-と比較してOVA+ではPAS反応で赤紫色、Alcian blue染色で青色に染まる杯細胞の増生がみられる

6 - 1 : 0ppb.OVA- .PAS 反応.10×2.5

6 - 2 : 0ppb.OVA+.PAS 反応.10×2.5

6 - 3 : 0ppb.OVA+.PAS 反応.40×3.3

6 - 4 : 0ppb.OVA+.Alcian blue 染色.40×3.3

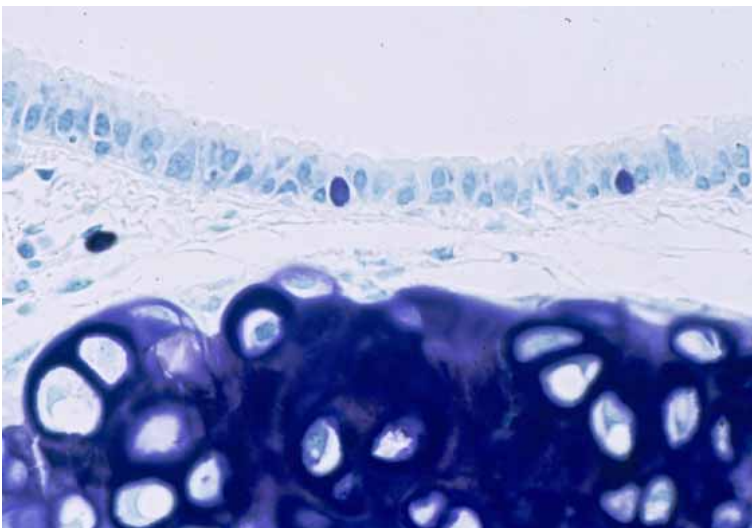


写真7 気管上皮内の肥満細胞

(80ppb.OVA+)

Toluidin blue 染色 40×3.3

青色に染まる肥満細胞が気管上皮内にみられる

鼻腔粘膜上皮基底膜直下の肥満細胞数

■ OVA+, □ OVA-

図2 Point A, Dose; np, OVA; np

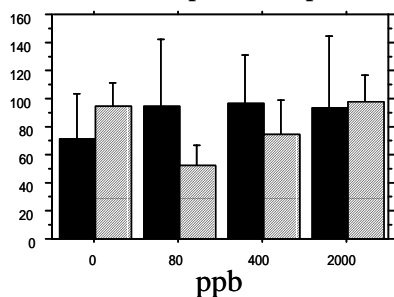


図3 Point B, Dose; np, OVA; p<0.001

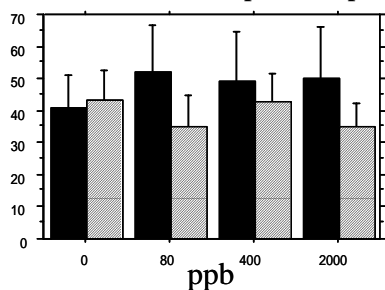


図4 Point C, Dose; np, OVA; p<0.01

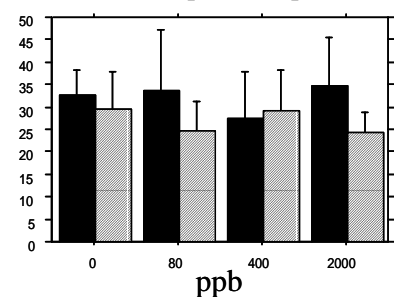
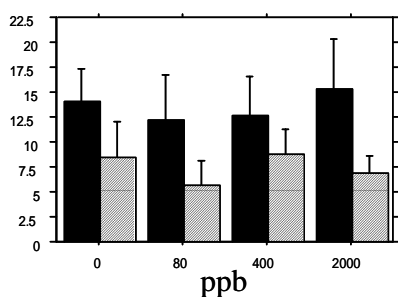


図5 Point D, Dose; p<0.05, OVA; p<0.001



気管上皮内と上皮下粘膜固有層の肥満細胞数

■ 0 ppb
 □ 80
 ▨ 400
 ▩ 2000

図6 気管上皮内の肥満細胞数/軟骨

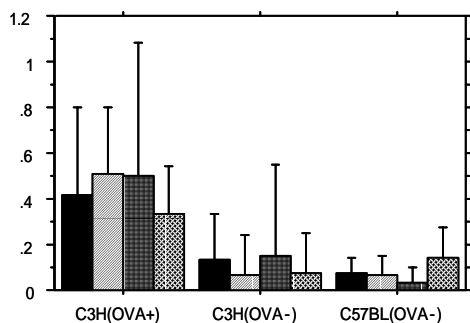


図7 粘膜固有層の肥満細胞数/軟骨

