

### a-3. 測定法

振幅±20° 周波数 0.4Hz の正弦波で追従性眼球運動の測定を行った。

#### ・眼球運動測定の解析手順

眼球運動測定装置より測定された追従運動から衝動性眼球運動（サッケード）の出現の大きさを求めた。計算方法は以下の式を用いて求めた。

$$\text{サッケード値} = \frac{\mathbf{a + b + c + d + e + \dots\dots\dots}}{\mathbf{X}} \times \mathbf{100}$$

サッケード値は、一周分分の振幅に対する追従出来なかった高さの合計の占める割合とした。この計算式より、サッケード値が大きければ視標の動きに対しどの程度追従することが出来ないかを判定できる。また測定結果は、サッケード値が 25 以上の場合、追従運動を円滑に行なうことが出来ないと判定した。

### b. 視覚空間周波数特性検査(MTF)

一般に視力として用いられているものは、中心視力であって本態性多種化学物質過敏常態では異常が出にくく低下例はむしろ少ない。そこで今回は、鋭敏な高位視覚中枢検査法である視覚空間周波数特性検査（以下 MTF）を行い異常の有無を判定した。これは正弦波形になっている白黒の濃淡差を視覚領における識別感度（コントラスト感度と呼ぶ）を利用して他覚的に視力を評価する鋭敏な検査法であり、今回我々は、ミシガン大学視覚生理学教室で開発された方法を採用している。CRT画面上に低～高周波数の濃淡正弦波の縞模様を示し、左右それぞれの空間周波数毎の感度測定を行い評価した。

## (6) 症例の要約

被験者 9 名の概要をまとめて次に示す。ただし、症例 3 については、遺伝子解析の同意が得られなかった。

### 被験者概要

症例	年齢・性	主要発症推定原因・場所
1	24 歳男性	大学の化学研究室。アレルギー歴あり。
2	27 歳女性	化粧品会社勤務から発症
3	27 歳男性	新築ビルにおける勤務。アレルギー歴あり。
4	25 歳男性	大学の化学研究室。
5	35 歳女性	主要発症要因不明。アレルギー歴あり。(平成 14 年度症例 5)
6	26 歳女性	新築住居。
7	32 歳男性	組織ホルマリン固定作業。アレルギー歴あり。
8	30 歳男性	大学の化学研究室
9	37 歳男性	建材作業で発症。中毒後遺症状と本症の境界型。アレルギー歴あり。

参考のため、昨年度のホルムアルデヒド・トルエン混合曝露負荷検査結果について概要を示す。なお解析方法は以下の通りである。

#### 1) 症例ごとの検討

各患者のスコアは、以下の方法で解析した。

- (1) 曝露条件ごとに、曝露直前と曝露直後の自覚症状のスコアを、症状ごとに対応させた上で比較する (Wilcoxon signed-rank test)。  
(以下、曝露前後比較)
- (2) 全条件での曝露後の症状スコアを、症状ごとに対応させて上で、3 群間比較する (Freidman test)。 (以下、3 群比較)
- (3) 昨年度報告書と同様、曝露前後の自覚症状を比較した解析の結果をもとに 9 名の被験者を以下の 4 型に分類できる。

- Type 1: プラセボでは自覚症状の増強がなく、混合曝露（1回目・2回目）のみで自覚症状増強が認められた者
- Type 2: プラセボ、混合曝露（1回目・2回目）ともに、自覚症状増強が認められた者
- Type 3: プラセボ、混合曝露（1回目・2回目）ともに、自覚症状増強が認められなかった者
- Type 4: プラセボのみで自覚症状の増強が認められた者

## 2) 平成 15 年度症例の曝露試験結果（表-1 参照）

### ・ 症例 1 について

プラセボ負荷前後、曝露 1 負荷前後では、有意な症状の変化は認められなかった。曝露 2 負荷前後では、負荷後に有意な症状の増強が認められた( $p=0.028$ )(不完全な Type 1)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、Freidman 検定では、3 群間に差が認められていたが ( $p=0.041$ )、ボンフェローニの不等式で訂正した場合、3 群間の症状に差は認められなくなった。

### ・ 症例 2 について

プラセボ負荷前後、曝露 2 負荷前後では、症状の強さに有意な差は認められなかった。曝露 1 負荷前後の比較では、曝露後に有意な症状の増強が認められた ( $p=0.011$ )(不完全な Type 1)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

### ・ 症例 3 について

プラセボ負荷試験、曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後の全てで、症状の強さに有意な差は認められなかった (Type は 3)。負荷後の 3 群比較で

は、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- 症例 4 について

プラセボ負荷試験、曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後の全てで、症状の強さに有意な差は認められなかった (Type は 3)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- 症例 5 について

プラセボ負荷前後では、有意な症状の変化は認められなかった。曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後では、有意な症状の増強が認められた (曝露 1 ・  $p=0.017$ 、曝露 2 ・  $p=0.030$ )。この被験者では、プラセボに反応せず、曝露で症状が強くなるパターンを呈している (Type 1)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間の症状に強さの違いは認められなかった。

- 症例 6 について

プラセボ負荷試験、曝露 1 負荷前後、曝露 2 負荷前後の全てで、症状の強さに有意な差は認められなかった (Type は 3)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- ・ 症例 7 について

プラセボ負荷前後では、負荷後、有意な症状の増強が認められた ( $p=0.045$ )。この被験者では、プラセボのみで症状が強くなるパターンを呈している (Type 4)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- ・ 症例 8 について

プラセボ負荷前後では、負荷後、有意な症状の増強が認められた ( $p=0.046$ )。この被験者では、症例 7 と同様、プラセボのみで症状が強くなるパターンを呈している (Type 4)。負荷後の 3 群比較では、プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、3 群間に症状の強さの違いは認められなかった。

- ・ 症例 9 について

プラセボ負荷前後、曝露 2 負荷前後では、症状の強さに有意な差は認められなかった。曝露 1 負荷前後の比較では、曝露後に有意な症状の変動が認められた ( $p=0.001$ ) (不完全な Type 1)。プラセボ負荷後、曝露 1 負荷後、曝露 2 負荷後の症状の強さを比較すると、Freidman 検定では、3 群間に有意の差が認められていた ( $p=0.0000004$ )。ボンフェローニの不等式で訂正しても、有意差が認められ、プラセボ負荷後は、他の 2 つの曝露負荷後に比べ、症状が強いことが認められた。ただし、この結果は負荷前の状態を反映しているものと考えられ、考慮出来ない結果と判断された。

表-1 曝露負荷前後における自覚症状の変化について

症例	年齢	性別	発症要因	プラセボ負荷 前後の症状	曝露 1 負荷前 後の症状	曝露 2 負荷前 後の症状	Type
1	24	男性	化学研究室	×	×	○	1 不完全
2	27	女性	化粧品会社	×	○	×	1 不完全
3	27	男性	新築ビル	×	×	×	3
4	25	男性	化学研究室	×	×	×	3
5	35	女性	不明	×	○	○	1
6	26	女性	新築住居	×	×	×	3
7	32	男性	組織固定作業	○	×	×	4
8	30	男性	化学研究室	○	×	×	4
9	37	男性	建材作業	×	○	×	1 不完全

○：有意差あり(P<0.05)

×：有意差なし

各症例の自覚症状スコアとその比較解析結果については、平成 15 年度報告書を参照。

### 3) 平成 15 年度症例の曝露検査結果：まとめ

昨年度における混合負荷曝露前後の自覚症状の解析では、9 名中、プラセボ負荷では、負荷前後における自覚症状スコアの有意な差が認められず、曝露 1 回目、曝露 2 回目のみで、自覚症状スコアの有意な差が認められる「Type 1」に相当するのは、症例 5 の 1 名のみであった。また、プラセボ負荷では、負荷前後における自覚症状スコアの有意な差が認められず、曝露 1 回目あるいは曝露 2 回目のどちらかで、自覚症状スコアの有意な差が認められる、いわば「不完全な Type 1」が、症例 1、症例 2、症例 9 の 3 名、プラセボ負荷のみで、自覚症状スコアの有意な差が認められる「Type 4」に相当したものは、症例 7、症例 8 の 2 名、症例 3、症例 4、症例 6 については、いずれの負荷においても自覚症状スコアに有意な差が認められない「Type 3」に相当した。よって、プラセボ負荷においては、症状の出現・悪化は認めないが、混合負荷において

のみ自覚症状の出現・悪化が認められた症例が存在したものの（曝露1回目・曝露2回目の再現性に乏しい不完全な症例も含めて）、日常的に化学物質に対して過敏性を有すると自覚している被験者の特徴を捉えるのに、平成14年度まで施行したホルムアルデヒド単独負荷と比較して、ホルムアルデヒド+トルエン混合負荷が、より有利であるという結果を得ることは出来なかった。

即ち、日常的に化学物質に対して過敏性を有すると自覚している多種多様な愁訴を呈する集団から、それらの愁訴が、微量化学曝露がどの程度関与しているかについて、高い信頼性をもって評価するのは、曝露負荷前後における自覚症状の比較のみでは、困難であるということを昨年度の結果は示していると判断できた。

### Ⅲ. 結 果

#### A. 薬物代謝酵素発現の評価

薬物代謝酵素群として、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ酵素群(GSTs)を評価した。GSTsとして、GSTM1、GSTT1、GSTP1の3種を検討した（表-2・図-1参照）。

表-2 各症例における GSTs 群の発現について

症例 (ID)	GSTM1	GSTT1	GSTP1	Type
1 (G643)	欠 損	欠 損	欠 損	1 不完全
2 (G645)	欠 損	発現あり	欠 損	1 不完全
4 (G642)	発現あり	欠 損	欠 損	3
5 (G644)	欠 損	欠 損	欠 損	1
6 (G507)	発現あり	発現あり	発現あり	3