

環境中微量化学物質影響調査研究報告書 本態性多種化学物質過敏状態の調査研究

二重盲検法による微量化学物質曝露試験

概 要

1. 目的

本態性多種化学物質過敏状態（いわゆる化学物質過敏症）については平成9年から研究班が設置された。平成12年度に本病態と診断された被験者8名に微量ホルムアルデヒド曝露試験を行った結果、曝露試験後の自覚症状増強が不確実であり、また他覚的検査でも十分な異常所見を把握し得なかった。そのための課題として、症例数を増やすこと、および同一患者の再負荷検査を行うことにより症状増強の再現性を得られるかどうかを確認することが掲げられた。以降、症例数を蓄積し、化学物質から遮断された空間でプラセボ（0ppb）、極微量の8ppbおよび40ppbホルムアルデヒド曝露試験を二重盲検法により実施してきた。

平成13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、二重盲検法により微量化学物質を負荷し、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した。

本年度も負荷物質は40ppb、8ppb、プラセボ負荷であり、負荷前後の自覚症状、バイタルサイン、呼吸機能検査、神経眼科的検査、近赤外線酸素モニターを利用した前頭部の酸化ヘモグロビンの変動、呼吸機能検査、さらに今回は新たに心療内科的検査を記録した。

結果についてはできる限りこれまでの過去3年間の結果と合わせて検討することとした。

2. 対象と方法

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に清浄な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症状および他覚的所見の変化を検討した。

1) 対象

平成14年度の被験者は本態性多種化学物質過敏状態と診断された15名とした。年齢は前年度と同様に、20歳以上、40歳までとし、あまり症状が重症でない者とした。本態性多種化学物質過敏状態の診断は、北里研究所病院臨床環境医学センターに所属する医師が行い、第三者の医師により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。この第三者の医師は、今回も前年度と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。

すべての被験者に、本微量ガス負荷試験の目的と方法を詳しく説明し、十分なインフォームドコンセントを得た後にガス負荷試験を行うこととした。被験者は、負荷後の体調等によっては、任意にプログラムから離脱できることとした。ガス負荷試験実施については事前に北里研究所病院倫理委員会の承認を得た。

2) 曝露実施施設

使用施設は前回と同じく、化学的に清浄な空間の準備が可能な北里研究所病院臨床環境医学センターとした。

3) 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。

低濃度 (40ppb) ホルムアルデヒド

極低濃度 (8ppb) ホルムアルデヒド

プラセボ*

*プラセボ：偽薬。薬理作用の無い水や澱粉などを医薬品等の効果を評価する際の対照として用いる。今回はホルムアルデヒドを含まない(0ppb)ガスを用いた。

このホルムアルデヒド設定濃度は、建築物衛生法の環境衛生管理基準80ppbの1/2および1/10の濃度である。これらの負荷は1日1濃度とした。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。

4) 検査項目

自覚症状

自覚症状の記入様式は、国内外で報告されている自覚症状を参考に25項目を選定し、曝露前後で被験者が「ない」から「最も強い」まで直線上に自由にプロットするように設定し、その症状の程度を直線上の長さからスコア化した。

全身検査

- ・ 脈拍数
- ・ 血圧
- ・ 体温
- ・ 指先の酸素飽和度
- ・ 瞳孔検査
- ・ 右前頭部の酸素飽和度
- ・ 呼吸機能検査
- ・ 心療内科診察

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、平成13年度と異なり、すべて6日間とした。マスクング(汚染環境に馴化し、汚染物質負荷により症状

が誘発されにくい状態) 除去のために、入院第1日目、2日目はガス負荷検査を行わなかった。すなわちマスキング除去期間を1日間から2日間に増やした。またガス負荷室検査に馴れるために、2日目にガス負荷室模擬検査を行った。

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燻蒸を行い、壁材への負荷ガスのシンク効果除去を図った。燻蒸時間は2時間とし、燻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。

ガス負荷は、0レベルから徐々にガス濃度を上げ、7～8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、被験者、および診療および検査を行う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、ガス負荷を操作した。

自覚症状の検査は自記式の症状票によって行った。記入様式は、国内外で報告されている自覚症状を参考に25項目を選定し、曝露前後で被験者が「ない」から「最も強い」まで直線上に自由にプロットするように設定し、その症状の程度を直線の長さからスコア化した。

第1日目：マスキング除去

第2日目：マスキング除去

一般全身検査

体温 鼓膜温度を測定(テルモ耳式体温計 ミミツピH テルモ株)

血圧 座位で測定

SpO₂測定(Onyx Nonin社 ミネアポリス 米国)

自覚症状票記入

胸部診察および胸部X線検査、呼吸機能検査

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

精神科医診察

自覚症状記入票の自己記入と実際の症状の一致性と精神疾患除外のための確認作業

第3日目：ガス負荷

一般全身検査(脈拍、体温、血圧、SpO₂)

自覚症状票記入

電子瞳孔検査

ガス負荷

ガス負荷中、右前頭部の酸素飽和度の相対的変動を測定(近赤外線酸素モニター装置Near Infrared Oxygen Monitor; NIROによる。)

一般全身検査(脈拍、体温、血圧、SpO₂)

自覚症状票記入

電子瞳孔検査

問診

病室に帰宅

第4日目：ガス負荷

第3日目と同じ検査

- 第5日目：ガス負荷
 - 第3・4日目と同じ検査
 - 心療内科医により心療的側面からの診察も実施
- 第6日目：退院前検査
 - 一般全身検査（脈拍、体温、血圧、SpO₂検査を含む）
 - 自覚症状票記入

．結果

1) 自覚症状

曝露前後の自覚症状を比較した結果をもとに、被験者を以下の4型に分類した。

曝露試験での被験者の反応による分類

- Type 1：プラセボでは自覚症状の増強がなく、ホルムアルデヒド(8ppb 及び 40ppb、又は 40ppb のみ)で自覚症状増強がみられた者
- Type 2：プラセボ、ホルムアルデヒド(8ppb、40ppb)ともに、自覚症状増強がみられた者
- Type 3：プラセボ、ホルムアルデヒド(8ppb、40ppb)ともに、症状増強がみられなかった者
- Type 4：その他（入院時プラセボのみ、試験時プラセボのみ又はホルムアルデヒド 8ppb のみで自覚症状増強がみられた者）

プラセボ：薬理作用の無い水や澱粉などを医薬品等の効果を評価する際の対照として用いる。偽薬。今回はホルムアルデヒドを含まない（0 ppb）ガスを用いた。

このType分類を、過去の平成12年度にも適用して、平成13年度、14年度の被験者と合わせたものが、次の表である。

平成12年度～平成14年度の曝露試験被験者Type分類

	平成12年度	平成13年度	平成14年度	計
Type 1	1	2	4	7
Type 2	0	4	1	5
Type 3	2	4	6	12
Type 4	5	5	4	14
計	8	15	15	38

すなわち、プラセボで自覚症状の増強がなくホルムアルデヒドで自覚症状増強がみられた者は7名、プラセボ、ホルムアルデヒドともに自覚症状増強がみられた者が5名、プラセボおよびホルムアルデヒドともに自覚症状増強がみられなかった者が12名、その他、プラセボ負荷のみで自覚症状が増強している者、8ppbのみで自覚症状増強のみられた者などあわせて14名であった。

平成12年度～平成14年度の曝露試験被験者の内訳

	プラセボ (人)	8 ppb (人)	40 ppb (人)
症状増強	10 26.30%	15 39.50%	13 34.20%
変化なし	26	21	23
症状改善	2	2	2
計	38	38	38

プラセボでの症状増強、8 ppbでの症状増強、40ppbでの症状増強の3つを自乗検定を行っても(P=0.472)、またプラセボでの症状増強、40ppbでの症状増強についての比較を行っても(Fisherの直接確率法ではP=0.618、プラセボの症状増強割合を母比率とした40ppbの症状増強割合の有意確率の二項検定ではP=0.355)、有意差は無かった。

Type 1 に分類された者のみは、プラセボで自覚症状の増強がなくホルムアルデヒドにて症状が増強されていることから、ホルムアルデヒドのみに反応して症状が増強された可能性を完全には否定出来ないが、全体としてホルムアルデヒドとの相関は見られなかった。

結果として、微量ホルムアルデヒド曝露と被験者の症状誘発との間に関連は見いだされなかった。

平成13年度と平成14年度で類似した解析方法を実施できた4名と平成12年度と両年度ともに曝露試験を実施している1名の合計5名について、再曝露検査の結果をまとめると以下のとおりであった。

再曝露試験被験者Type分類

	平成12年度	平成13年度	平成14年度
症例 1		Type 3	Type 3
症例 2		Type 4	Type 4
症例 3	Type 1	Type 4	Type 1
症例 4		Type 1	Type 1
症例 5		Type 3	Type 3

平成13年度と平成14年度で曝露検査反応型が一致したのは、5例中4例であったが、自覚症状スコアからみた場合、両年度を通してType 1の反応を示したのは1名のみであった。

両年度を通して、本態性多種化学物質過敏状態と診断された者の中には、様々な状態の患者が混在し、均一な集団ではないことがわかった。

2) 他覚所見

・バイタルサイン検査

脈拍数、血圧、体温、経皮的動脈酸素分圧 (sPO₂) の結果は、すべてガス負

荷試験に臨んで、被験者が非常に緊張していることを示していた。すなわち負荷試験後に最高血圧の低下、脈拍数の減少、体温低下を示す傾向があった。

・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、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。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かったが、40ppb負荷と8ppb負荷の間では、特に差が認められなかった。

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（瞳孔面積）の減少、およびCRの増大はよく一致した結果を示した。被験者の自律神経が非常に不安定であり、容易にストレッサーに反応していることは明らかにし得たと思われる。

・NIRO 検査

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)で測定したが、ガス負荷によって差があるとは言いがたい結果であった。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ろう。

・呼吸機能検査

打聴診、および胸部X線検査では器質的疾患はまったく認められなかった。

スパイロメーター測定では、何らかの呼吸機能異常を有していると考えられる患者はあるが、加療により呼吸機能は好転してきている。再入院検査者で異常が軽減している結果、本年度の結果は昨年度よりも異常が少ない傾向が出ていた。

．考察と今後の課題

本年度の研究は、平成13年度の研究を踏まえて被験者数を増やし、ごく微量の化学物質暴露による症状誘発の有無を確認するために行った。また、平成13年度の被験者の一部について再検査を行い、再現性についても検討した。

本態性多種化学物質過敏状態と診断された者の中には、様々な状態の患者が混在し、均一な集団ではなく、今回の結果からは、ごく微量(指針値の半分以下)のホルムアルデヒドの曝露と被験者の症状誘発との間に関連はみいだせなかった。

また、自覚症状以外の所見においても、ガス曝露により著明に変化したものは無かった。ガス負荷試験時の悪化症状としての検査項目に挙げることは無理と思われた。

今後は、複数化学物質の混合同時負荷における検討を含め、研究の方向性をさらに検討する必要があると思われた。