

原 著

化学物質過敏症患者の神経学のおよび眼科学的所見

菊池 裕美¹⁾ 市辺 義章¹⁾ 難波 龍人¹⁾
宮田 幹夫²⁾ 石川 哲²⁾

1) 北里大学医学部眼科

2) 北里研究所病院臨床環境医学センター

Neurological-ophthalmological finding of patients
with chemical sensitivityHiromi Kikuchi¹⁾ Yoshiaki Ichibe¹⁾ Tatsuto Namba¹⁾
Mikio Miyata²⁾ Satoshi Ishikawa²⁾

1) Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University

2) Division of Environmental Medical Center, Kitasato Institute Hospital

要 約

1996年1月より1997年8月までの期間中に北里大学病院化学物質過敏症外来を受診した患者171名（男性37名、女性134名）の診療録の調査を行った。年齢分布では30歳代に最も患者数が多く、また64%にアレルギー疾患の既往を認めた。発症原因が推定可能であった163名中161名は空気汚染が原因であった。またその中でも室内空気汚染が96名であった。神経機能検査では、視覚空間周波数特性の感度低下が91名中51名に、瞳孔の対光反応検査では98名中53名が副交感神経優位を、18名が交感神経優位を、分類不能の異常が5名に認められ、眼球運動検査では79名中78名という高率に追従運動速度低下を示す異常が認められた。また眼の調節機能検査では23名中15名に、single photon emission CT では12名中7名に異常が認められた。以上から本症を有する患者は神経機能に明らかな異常が基盤にあることが明らかになった。

(臨床環境9:22~27, 2000)

Abstract

Chemical sensitivity (CS) with 171 cases (men; 37, women; 134) who visited Kitasato University Hospital, CS clinic from Jan. 1996 to Aug. 1997 were retrospectively investigated. The patients were mainly referred from patients' union of CS and from the doctors with suspicion of CS. The main triggering cause of CS was air pollution in 161 out of 163 cases. CS due to poor indoor air quality was 96 of 163 patients. Detection of objective disturbances in the nervous system seemed to be the most important to establish a consistent diagnosis of CS. The results obtained are as follows: ① Disturbance of

受付:平成11年9月1日 採用:平成12年2月21日

別刷請求宛先:菊池裕美

〒228-8555 相模原市北里1-15-1 北里大学医学部眼科

Received: September 1, 1999 Accepted: February 21, 2000

Reprint Requests to Hiromi Kikuchi, Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagami-hara city, Kanagawa 228-8555 Japan

the visual modulation transfer function was detected in 51 of 91 cases. ② Abnormal findings in electro-pupillography (an objective estimation of light reaction of the pupil) were detected in 53 of 98 cases. ③ Abnormal smooth pursuit eye movement was detected in 78 of 79 cases. ④ Abnormalities in the accommodation function of eye focusing and in the blood flow of the brain by single photon emission CT were often detected. These findings suggested that central nervous system of CS patients was mostly deranged and those neuro-ophthalmological examination could show positive findings.

(Jan J Clin Ecol 9: 22~27, 2000)

《Key words》 chemical sensitivity, nervous system, air pollution, autonomic nervous system, neurophthalmology

I. 緒言

極めて微量な化学物質に反応する化学物質過敏症 (chemical sensitivity: CS と略) はその症状の多彩さ、特に多器官にわたる症状を特徴とするため、主に心因性を中心とする疾患との鑑別のための確実な他覚的検査法の確立が求められてきた。これまで日常外来で行われる一般生化学、血液検査で確実な異常を検出することは不可能であった。北里大学病院に CS 外来が開設されてすでに9年を経過した。その間米国の CS 専門施設と連携し研究してきた。そして本症診断には神経眼科的検査法が確定診断のために必要であることを報告した¹⁾。これまでに確立してきた検査法とその結果、および患者の傾向をまとめるべき時期に来ていると思われ、患者の発症推定原因と併せて報告する。

II. 方法

1996年1月から1997年8月までの期間に北里大学病院 CS 外来を訪れ、のちに CS の基準^{2,3)}として発表された基準に合致した171名 (4歳~80歳、平均年齢36.8歳、男性37名、女性134名) を対象とした。なお年齢、協力性、データの再現性などですべての患者にすべての検査を行ってはいないので、検査施行患者数は検査項目ごとに異なっている。

1. 問診からの調査項目

年齢、発症推定原因、およびアレルギー疾患の既往を詳細にたずねた。

2. 神経機能検査項目

1) 視覚空間周波数特性検査 (modulation transfer function, MTF またはコントラスト感度)

本検査法は鋭敏な視覚検査法である。コンピュータ画面上に、1.5、3、6、12、18cycles/degree の濃淡の正弦波の縞模様を示し、患者にその濃淡の識別感度、すなわち空間周波数毎の感度測定を行い、健常対照者の感度と比較した。なお測定施行患者は矯正視力良好で一般眼科的検査で異常を認めない91名であった。

2) 瞳孔の対光反応検査

赤外線電子瞳孔計 (HTV-C2515浜松ホトニクス社) により対光反応検査を行い、その自律神経機能異常を各種パラメーターから副交感神経刺激型、副交感神経抑制型、交換神経刺激型、交感神経抑制型、正常型に分けた^{4,5)}。なお判定に際しては男女、および年齢別の正常値⁶⁾を対照に判定した。なお測定施行者は98名であった。

3) 眼球運動検査 (electroculography, EOG)

水平および垂直方向とも0.3、0.5、0.7Hz、振幅は40度の視標の動きへの滑動性動追従運動を標準的条件として記録した。判定では0.5Hz で総振幅に対して25%以上追従能力が低下して saccade に置換している症例を異常とした⁷⁾。なお検査施行患者は79名であった。

4) 眼調節検査

オートレフラクトメーター (ニデック AR1000) を改造し、コンピューターを接続して、調整刺激に対する眼の調節反応を自動記録した⁸⁾。なお対象者は老視が認められない30歳以下としたために、検査施行者は23名であった。

5) Single photon emission CT (SPECT) 検査

脳の血流検査のために SPECT 検査を行った。検査施行者は12名であった。

III. 結果

1. 問診からの調査

患者年齢分布を図1に示す。30歳台に最も患者数が多く、小児と老人には患者が少なかった。男女を混合した年齢分布ではあるが、特に更年期に一致して患者数が多い傾向は認められなかった。

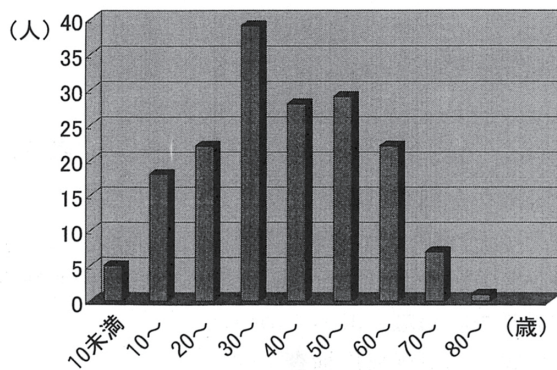


図1 患者の年齢分布 (171名)

小児、高齢者に発症が少ないが、成人とくに30歳代に多い傾向が認められる。

調査対象者171名中、発症原因推定が可能であったものは163名であり、新築、改築が原因と思われる症例が最も多い96名 (59%) を占めた。農業・殺虫剤・防虫剤、有機溶媒・印刷、ホルムアルデヒド、タバコを原因とする多くは室内空気汚染であり、ゴミ処理施設、排気ガス等の大気汚染、その他の化学物質による空気汚染を含めると、歯科金属の2名、不明の8名を除く161名が空気汚染が原因となっていた (図2)。なお、アレルギー疾患の既往を有するものが64%であり、その中の主要症状発現部位別の割合では、眼20%、鼻28%、皮膚30%、気管14%、消化器8%であった。

2. 神経機能検査結果

1) 視覚空間周波数特性検査結果

全周波数領域で感度低下を示したものが31名、高周波領域で感度低下を示したものが17名、低周

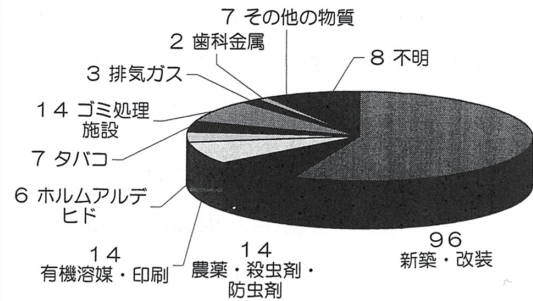


図2 発症の推定原因 (171名)

原因が推定できたものは163名である。新築、改築が原因と思われる室内空気汚染による症例が最も多い96名 (59%) を占める。農業・殺虫剤・防虫剤、有機溶媒・印刷、ホルムアルデヒド、タバコ、ゴミ処理施設、排気ガス、その他の化学物質はすべて空気汚染であり、歯科金属の2名、不明の8名を除く161名が空気汚染が原因となっている。

波領域の感度低下が9名であった。総計すると、91名中57名 (63%) に感度の低下が認められた (図3)。

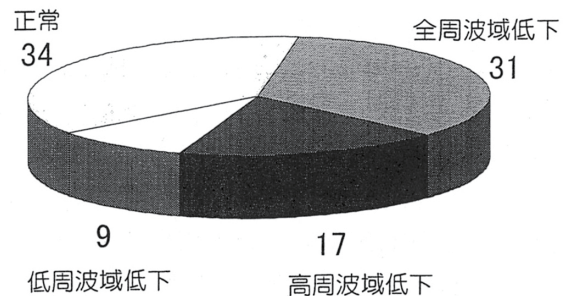


図3 視覚空間周波数特性検査結果 (91名)

正常を示すものは34名に過ぎない。

2) 瞳孔の対光反応検査結果

副交感神経刺激型および交感神経抑制型、すなわち副交感神経優位を示す患者が98名中53名、54%を示した。副交感神経抑制型および交感神経刺激型、すなわち交感神経優位を示す患者は18名、18%であった。異常を示すも分類不能であった患者は5名であった。結局正常値を示したものは22%であった (図4)。

3) 眼球運動検査結果

記録上で歯車型および階段状の波形で振幅の25%以上に追従運動が円滑に行えないものを異常とした。なお今回の検査で階段状波形を示す症例は、正常では見られない0.1Hz、0.2Hz という極

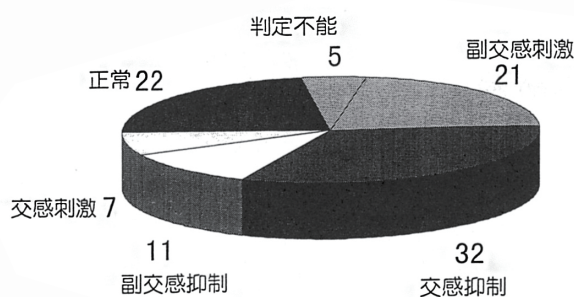


図4 電子瞳孔計（対光反応の電気生理学的記録法）による自律神経異常とその分類

副交感神経刺激型および交感神経抑制型、すなわち副交感神経優位を示す患者が53名、54%を示す。副交感神経抑制型および交感神経刺激型、すなわち交感神経優位を示す患者は18%である。

めて遅い追従運動での異常が検出されていた。一般に垂直方向への運動検査で異常が認めやすかった。その結果、水平垂直運動ともに異常を認めるものが71名、垂直運動のみに異常を認めるものが7名であった。水平方向の運動で異常を示す患者はすべて垂直方向の運動でも異常を示した。正常者は1名に過ぎなかった（図5）。

4) 眼調節検査結果

調節異常を証明できたものは23名中15名であった。その内容は調節麻痺型が9名、痙攣型が6名であった。正常者は8名であった。

5) SPECT 検査結果

検査対象者12名中、血流低下を示すものが6名、増加を示すものが1名であった。

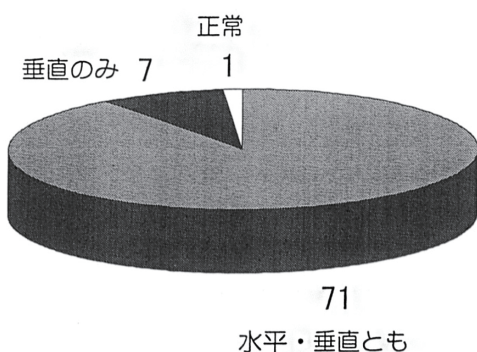


図5 滑動性眼球追従運動の測定結果 (79名)

垂直方向の追従運動に異常が検出されやすい。79名中78名という非常に高率に異常が検出されている。

IV. 考察

CS は1987年に Cullen により「過去にかなり大量な化学物質に接触し急性中毒が発症したあとか、または長期にわたり微量な化学物質に接触した場合、次の機会にかなり少量の同種または同系統の化学物質に再接触した際にみられる不快な臨床症状」と定義されている⁹⁾。一旦過敏性を獲得すると、その後極めて微量の化学物質に反応を示すことが一番の特徴である。しかしこのような化学物質過敏症の患者が実際に存在していても、その患者診断のための医学的な証拠を提示することがこれまでの難問であった。血液成分の分析から本症患者の異常を証明しようとする試みも報告されているが^{10,11)}、われわれの追試では確実な診断に利用できるだけの差が認められなかった。今回の報告の目的は、この CS 患者の神経系の機能異常をどの程度まで検出し得るか、その発症状況を把握することであった。

患者に占める女性の割合が78%に達していた。これはダラス臨床環境医学センターでの患者集計と同様の傾向を示していた²⁾。またその年齢分布は特に40歳代に多発する傾向はなく、女性に多い疾患であるとは言え、更年期女性に多くはなく、その障害とはまったく別個の疾患であることを示していた（図1）。小児に発症が少ないのは、症状を自己申告する能力が無く、見過ごされているに過ぎないと思われた。高齢者に少ないのは、人口に占める絶対数の少なさも原因となっていると思われた。

発症推定原因はほとんどが空気汚染であった。その中でも、新築、改築にともなう室内空気汚染が多くを占めていた。この点でシックビルディング症候群と重複している部分があると思われた。本邦の室内空気汚染で最も重要視されている物質はホルムアルデヒドであり¹²⁾、事実患者の持ち寄る室内空気分析資料でホルムアルデヒド、有機リン化合物、トルエン、キシレンなどの有機溶媒が高く、これらが大きな因子と思われた。Lohman はペンタクロロフェノール、リンデン、有機リン化合物を重要物質として上げている¹³⁾。この報告はドイツを対象にしているために、すでにホルム

アルデヒド対策が終焉し、それに次ぐ物質が浮上してきている事を示している。

また患者にアレルギー疾患の既往が高かった。Ashford は化学物質過敏症の症状の中に化学物質が関与するアレルギーを含めている¹⁴⁾。化学物質過敏症とアレルギーとの重複、境界のあいまいさを示していると思われるが、われわれは CS の基本的な異常は神経系にあると考えている。

視覚空間周波数特性検査で患者の6割以上に感度の低下が認められた(図3)。この検査法は眼球という光学系の影響を受けず、視力が良好であっても、中枢神経系に障害があれば感度が低下することが知られており、中枢の視路を中心とする神経機能の非常に鋭敏な検査法である¹⁵⁾。今回の検査対象者が中枢神経系の機能異常を有することを示唆していた。

化学物質過敏症患者にわれわれが独自に開発した瞳孔検査計で異常を検出したのが化学物質過敏症患者の自律神経機能異常を客観的に証明した最初の検査法であった¹⁾。今回の瞳孔検査で副交感神経優位の傾向を示す患者が多かった結果は(図4)過去の報告と同様であった¹⁶⁾。

今回眼球追従運動で異常を示す患者はほとんどが0.1、0.2Hz という非常に遅い速度で階段状波形が両眼同時に認められた。この異常は核上性で、小脳、中脳、辺縁系の異常を反映する。眼球運動ではほとんどの症例で異常が検出された(図5)。なお今回の症例の中には過去に頭部外傷、パーキンソン病はなく、また70歳以上の高齢者の判定には特に注意を払った。SPECT 検査での異常検出は過去の報告を追認するものであった¹⁷⁾。

これまでの結果は、既報の CS 患者の神経機能検査の結果をさらに幅広く確認したと言えた¹⁸⁾。なおこれら神経眼科的検査法は慢性有機リン中毒や慢性シンナー中毒で威力を発揮してきた検査法である^{19,20)}。以上から、CS の発症には急性中毒の後遺症を含めた慢性中毒と共通の基盤がある可能性が強いと思われた。

さらに今回、副交感神経支配の強い毛様体筋の関与する調節機能も異常が検出されており、それらの患者は物がボヤけるなどの眼調節障害の訴え

が多かった。

これら神経機能検査の異常所見の結果の意味するところは、CS 患者の多彩な訴えが、自律神経系および中枢神経系の機能異常を基盤にして生じていることを示していると考えられた。なおこれらの神経機能異常を認める際には、必ず中枢神経系の器質的疾患を除外すべきことはもちろんである。今回 CS 患者に確実に神経機能の異常が検出出来たため、次の問題は原因化学物質の負荷により今回得られた異常検査所見の再現の有無を確認することと、治療後の変化を追跡することにある。

本研究の一部は、文部省学術フロンティア推進事業の援助によるものである。

文 献

- 1) Shirakawa S, Rea WJ, et al: Evaluation of the autonomic nervous system response by pupillographical study in the chemically sensitive patients. *Environmental Medicine* 8: 121-127, 1991
- 2) 石川哲: 厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー研究班. 化学物質過敏症. 新企画出版社, 1997
- 3) 石川哲, 他: 化学物質過敏症診断基準について. *日本医事新報* 3857: 5-29, 1998
- 4) 内海隆, 他: 副交感神経および交感神経遮断薬の open-loop 下対光反応に及ぼす影響. *眼紀* 30: 1008-1015, 1979
- 5) 内海隆: Open-loop 赤外線電子瞳孔計による対光反応の基礎的分析. *日眼会誌* 83: 1524-1529, 1979
- 6) 長谷川幸子, 石川哲: 正常対光反応の加齢による変化; 新型双眼性赤外線電子瞳孔計 (C 2515) を用いた検討. *日眼会誌* 93: 955-961, 1989
- 7) 石川哲, 山崎篤巳: 神経眼科最近の進歩. *医学のあゆみ* 86: 370-375, 1973
- 8) 鶴飼一彦, 他: 調節の準静的特性. *日眼会誌* 87: 1428-1434, 1983
- 9) Cullen MR et al: The workers with multiple

- chemical sensitivities: an overview. *Occupational Medicine: State of the Art Reviews* 2: 656-661, 1987
- 10) Galland L: Biochemical abnormalities in patients with multiple chemical sensitivities. *Occupational Medicine: State of the Art Reviews* 2: 713-720, 1987
 - 11) Rea JR: Chemical sensitivity. Lewis Publishers, Boca Raton. Voll. p165, 238, 299, 1992
 - 12) 村松年郎、他：室内環境から発生する化学物質について. *臨床環境医学* 6 : 79-84, 1997
 - 13) Lohmann K et al: Vielfache Chemikalien-unvertraeglichkeit (Multiple Chemical Sensitivity Disorder) bei Patienten mit neurotoxischen Gesundheitsstoerungen. *Gesudheitswesen* 58: 322-331, 1996
 - 14) Ashford NA, Miller CS: A report to New Jersey State Department of Health. 1989
 - 15) 佐藤美菜子：有機リン系殺虫剤散布作業を行っている農業従事者におけるフィールドスタディー. *自律神経* 33 : 31-38, 1996
 - 16) 難波龍人：環境問題と瞳孔. *神経眼科* 10 : 137-145, 1993
 - 17) Simon TR, et al: Single photon emission computed tomography of the brain in patients with chemical sensitivities. *Toxicology Industrial Health* 10: 573-577, 1994
 - 18) 宮田幹夫、他：多種化学物質過敏症(multiple chemical sensitivity)の臨床. *自律神経* 33 : 257-261, 1996
 - 19) 石川哲：シンナー中毒と目. *臨床眼科* 39 : 245-255, 1985
 - 20) 石川哲：環境汚染物質などによる眼症一特に有機燐剤の視覚毒性について. *日眼会誌* 100 : 417-432, 1996