

Japan

#of criteria met	#of subjects(%)	
	Controls	Patients
3	(n=435)	(n=164)
2	11(2.5%)	26(15.9%)
1	15(3.4%)	34(20.7%)
0	22(5.1%)	16(9.8%)
	252(57.9%)	42(25.6%)

USA

#of criteria met	#of subjects(%)				
	Controls	MCS- No Event	MCS- Event	Implant	Gulf War Veterans
3	(n=76)	(n=90)	(n=96)	(n=87)	(n=72)
2	5(6.6%)	64(71%)	76(79.2%)	63(72.4%)	32(44.4%)
1	12(15.8%)	83(92.2%)	85(88.5%)	79(90.8%)	47(65.3%)
0	21(27.6%)	88(97.8%)	95(99.0%)	85(97.7%)	58(81.9%)
	55(72.4%)	2(2.2%)	1(1.0%)	2(2.3%)	13(18.1%)

Distribution of subjects in a each groups when 'high' and 'low' criteria for symptoms ($\geq 40, < 20$), chemical intolerances ($\geq 40, < 20$) are applied

図 67 症状・化学物質に対する不耐性・化学物質以外の物質に対する不耐性得点分布の日米比較

表 20 Miller の診断基準による日本の一般人及び患者群の分類

Risk Criteria ¹			Percentage of each group meeting risk criteria							
Symptom	Chemical Intolerance	Masking	Japan		USA					
			Controls	Patients	Controls	MCS- No Event	MCS- Event	Implant	Gulf War Veterans	
≥ 40	≥ 40	≥ 4	3	16	7	23	23	23	23	Very suggestive
≥ 40	≥ 40	< 4	1	22	0	66	66	66	66	Very suggestive
≥ 40	< 40	≥ 4	6	10	3	2	2	2	2	Somewhat suggestive
≥ 40	< 40	< 4	1	5	0	2	2	2	2	Not suggestive
< 40	≥ 40	≥ 4	16	7	7	1	1	1	1	Problematic
< 40	≥ 40	< 4	6	12	3	4	4	4	4	Problematic ²
< 40	< 40	≥ 4	43	14	68	0	0	0	0	Not suggestive
< 40	< 40	< 4	24	15	12	2	2	2	2	Not suggestive
			100	100	100	100	100	100	100	

¹ Subjects must meet all three criteria, i.e., Symptom score, chemical intolerance score, and Masking score in table.

² May be sensitive person who is avoiding chemical exposure.

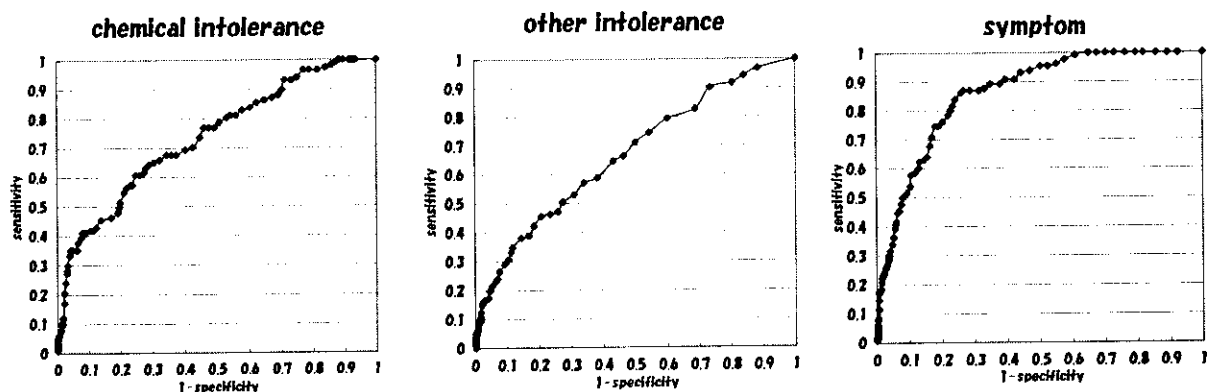


図 68 症状・化学物質に対する不耐性・化学物質以外の物質に対する不耐性に関する ROC 曲線

表 21 QEESI における Cut Off Point のとり方と感度および特異度の関係

日本

	Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Area under ROC
chemical intolerance	35	67.5%	65.5%	0.735
other intolerance	10	64.5%	56.9%	0.667
Symptom severity	30	78.5%	78.0%	0.862

USA (by Miller and Prohoda)

	Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Area under ROC
chemical intolerance	40	82.0%	88.2%	0.884
other intolerance	25	80.8%	75.0%	0.851
Symptom severity	40	89.5%	88.2%	0.958

表 22 宮城患者群および北里患者群の多重ロジスティック回帰分析の結果

Patients (Miyagi)

	p-value	Odds ratio for 1-point increase	Odds ratio for 5-point increase
Chemical Intolerance	0.1461	1.011	1.057
Other Intolerance	0.0001	1.055	1.309
Symptom	0.0002	1.030	1.160

Patients (Miyagi)

	p-value	Odds ratio for 1-point increase	Odds ratio for 5-point increase
Chemical Intolerance	0.0001	1.047	1.257
Other Intolerance	0.0001	1.056	1.312
Symptom	0.0001	1.077	1.451

表 23 Significance of discrimination power of scales when used alone or when combined in a multiple logistic prediction equation

	p-value	Odds ratio for 1-point increase	Odds ratio for 5-point increase	Area under ROC
Chemical Intolerance	0.0001	1.054	1.301	0.884
Other Intolerance	0.0001	1.083	1.490	0.851
Symptom	0.0001	1.119	1.754	0.958
Multiple scales*	(see below)	(see below)	1.778	0.982 jointly
Chemical Intolerance	0.0001	1.122	2.047	
Symptom	0.0001	1.154	0.995	
Other Intolerance*				
Chemical Intolerance	0.0006	0.999	0.923	
Masking*				
Chemical Intolerance	0.0001	0.984		

*Each of the four effects below are all in one multiple prediction equation.

II. シックハウス症候群の中毒学的見地から 呼吸器系への影響に関する研究

1. シックハウス症候群（化学物質過敏症）における
嗅覚異常に関する研究
北里大学医学部衛生学公衆衛生学 相澤 好治
遠乗 秀樹
尾島 正幸
2. 不安と抑うつについての研究結果
北里大学医学部衛生学公衆衛生学 遠乗 秀樹
相澤 好治

課題： シックハウス症候群の中毒学的見地から呼吸器系への影響に関する研究

テーマ： シックハウス症候群（化学物質過敏症）における嗅覚異常に関する研究

分担研究者： 相澤 好治

研究協力者： 遠乗 秀樹、尾島 正幸

本研究課題は、呼吸器系を中心に中毒学的見地から化学物質の影響評価とその評価方法の開発を主な研究目的としている。この中でも特に、シックハウス症候群を呈する患者が新築住宅入居後等で、刺激臭を感じてからしばらく後に、シックハウス症候群を発症する場合がしばしば認められることから、嗅覚に対する検討は重要である。シックハウス症候群では、特有の症状を発症して以降、嗅覚が鋭敏になったと感じる患者や、色々な臭いに反応して症状が出現するようになる患者が比較的多い。したがって、この現象が本症候群の病因であるのか、本症候群発症の結果であるのかを解明することが求められる。また、健常人と比較して嗅覚が鋭敏になっているかを、機能的あるいは認知的な水準などで検査することは、シックハウス症候群の病態解明には必須と考えられる。

本研究課題としては嗅覚に対して、以下の3つの研究方法を用いて上記の検討を行う予定である。

1. 新たな嗅覚検査法の開発による嗅覚閾値の主観的、客観的評価法の確立
2. 本症候群における嗅覚認知検査の検討
3. 嗅覚刺激の心理反応とその評価法の検討

平成 13 年度は研究開始年度で研究の準備を行ったため、嗅覚検査については具体的な成果が得られていない。そこで、本年度は、シックハウス症候群、広義に化学物質過敏症がそもそもどのような特徴や病状を有し、先行研究の結果にどんなものがあるかを総説し、心理反応の検討に先駆けて行った化学物質過敏症患者の不安と抑うつについての研究結果を報告する。また、新たな嗅覚閾値検査法の開発の進行状況と嗅覚認知検査を用いたパイロットスタディの結果についても併せて報告する。

I. 《総説》

化学物質過敏症（本態性環境不寛容状態）について

1. はじめに

化学物質に大量ないし長期曝露された後、ごく微量の化学物質曝露により生じる非特異的な多臓器症候群を一般的に化学物質過敏症（Multiple Chemical Sensitivity MCS, 本態性多種化学物質過敏状態）と呼んでいる¹⁾。

化学物質過敏症には、原因として種々の化学物質が挙げられ、しかも他覚的所見が乏しい多臓器の自覚症状を呈する状態なので、その名称、概念、病態、診断、治療について多くの議論がなされ、未だ一定の見解が得られていない。疾患として捉えずに、idiopathic environmental intolerances(IEI、本態性環境不寛容状態)²⁾ という名称がWHO等により最近命名されたが、まだ一般的ではなく、シックハウス症候群と同義語である化学物質過敏症(MCS)という名称が、一般的に使用されるので、ここではこの名称を用いることにする。

MCS は米国で提唱されて以来¹⁾、現在まで世界中に報告をみることができ、日本では、石川ら³⁾が主として眼科学および環境医学的立場から本症を研究しており、先駆的立場にある。

2. 概念の変遷

Schottenfeld & Cullen⁴⁾ は、化学物質曝露により外傷後ストレス障害や身体化障害を示した一群の症例を報告した。Cullen¹⁾ は、化学物質曝露による肺炎罹患後、色々な臭いにより自律神経失調症状を呈する症例を1979年にエール大学の職業医学診療所で診察し、類似の症例の観察によりMCSを提唱した。この診断根拠は、1) 環境由来の化学物質曝露により発症し、2) 二臓器以上の症状を認め、3) 原因と思われる物質に対する反応により再発したり減弱する、4) 症状は構造の異なる化学物質の曝露によりおきる、5) 症状は低濃度だが検出可能な曝露によって生じる、6) 症状を発現する曝露は極めて低いレベルである、7) 一般に行われている検査で症状を説明できるものはない、の7つである。

その後、MCSあるいは類似の状態はenvironmental illness⁵⁾、universal allergy、20th-century disease、chemical hypersensitivity syndrome、total allergy syndrome、cerebral allergy、などとも称せられ、化学物質の曝露に対して異常に反応を起こす集団についての報告が続いた⁶⁾。

特に、湾岸戦争に従事した軍人の中に、復員後強い疲労感、皮疹、筋・関節痛、頭痛など多彩な症状を訴える者がおり、慢性疲労症候群あるいはMCSと診断され社会問題となった。これらの症状は毒ガス予防薬、職業性ないし環境曝露、殺虫剤曝露によると考えられている^{7)・12)}。

MCSを独立した疾患として認めるべきかについて議論が行われてきたが、1996年2月にベルリンで行われた国連、WHO、ILOなどによる合同の国際化学物質安全プログラム(International Programme on Chemical Safety, IPCS)はidiopathic environmental intolerances(IEI、本態性環境不寛容状態)と命名した¹³⁾。その理由は、MCSという病名が、1) 証明されていないにもかかわらず環境中化学物質との因果関係を示している、2) 臨床的に定義された疾患でない、3) 認められた病態を基盤としておらず、有用な診断基準もないためである。しかし症状を訴える患者が存在するので、専門家の援助を必要とすることを認め、IEIの病態、疫学、予防の研究が率先して行われるべきと勧告している。診断には他疾患との鑑別を十分に行い、学際的方法を用いることが推奨されている。IEIの仮の定義は、1) 多発し反復する症状を呈する獲得性障害、2) 多くの人々には耐えられる多様な環境要因により生じる、3) 既知の医学的、精神・心理学的疾患で説明できない、とされた。1999年に米国アレルギー・喘息・免疫学会(American

Academy of Allergy, Ashma and Immunology)もこの名称を追認している⁶⁾。

3. 臨床症状

米国では一般人口の10%程度がMCSで悩んでおり¹⁴⁾、重症例は3.9%、軽症例は15-30%といわれている¹⁵⁾。

その属性は、40歳代の女性が多く、男女比は1:4である¹⁶⁾。MCSの症状は臓器別にみると、神経、呼吸、心血管、消化器、耳鼻咽喉、眼、皮膚など多臓器に亘り、頻度別では表1のように自律神経症状や精神神経症状を呈するものが多い。典型例は上記のように、多彩な症状を呈するが、症状の乏しい例も報告されている⁵⁾。いずれにしてもMCSは他覚的所見を伴わず、環境曝露による引き起こされる自覚症状を主体とする状態である¹⁷⁾。

MCS例には小児期に身体的・性的虐待を受けている率が高いという報告もあり心理的な要因も感受性に影響する可能性がある¹⁸⁾。

典型的な例では、かなり大量の化学物質に曝露し急性中毒症状が発現した後か、長期にわたり曝露した場合、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曝露した場合に、症状を呈する。最初の明瞭な曝露により感受性のある患者は低濃度の化学物質に対して寛容を失い、以前は無反応であった化学物質により症状を呈するようになる。マスキング(馴化)により曝露と症状の関係が不明瞭となり原因が分からなくなることが多い¹⁹⁾。

4. 誘因化学物質

症状を誘発したと考えられる環境化学物質を挙げれば、枚挙にいとまがない程多いが、原因と考えられている物質を分類すると次の通りである。1) 建築材料、家具材などから発散される有機溶剤、ホルマリンなど、2) 環境空気中有害化学物質、3) 衣料・繊維・カーテン、絨毯などに含まれる殺虫剤、プラスチック可塑剤、床下の防蟻剤、4) 重金属、5) その他²⁰⁾。また食品に対して同様の反応を示す症例もある²¹⁾。

これらの物質の曝露について量反応関係を検討した報告はないが、患者の申告によれば通常の空気中濃度以下で症状が誘発されるという。また症状は化学物質の中毒作用と全く関係がなく、中毒作用を生じる濃度よりはるかに低濃度で誘発され、潜伏期間も多様である⁵⁾。

5. 病因・病態

MCSが一つの疾患として認められるか否かの結論が出ていないのと同様に、病因は不明で、病態についても統一した見解は得られていない。MCSでは、中毒やアレルギー疾患のように、想定される原

因物質と症状との間に客観的な因果関係が証明されず、それ故、一疾患単位として考えるべきなのか、あるいは病因を一元化して考えるべきなのかといった疾患概念が定まらない状況にある。現在、MCSの病因としては身体因と心因の二つの側面が考えられている。

1) 心因について

心因については、多くの心因性疾患がそうであるように、因果関係を説明できるような病態生理とそれを裏づける検査所見や病理学的所見、曝露実験などの実験上の有意所見に乏しいこと、既存の精神疾患に類似していることなどが、主な根拠となっている。例えば、Staudenmayer らの報告²²⁾では、20人のMCS患者で行った、145回（化学物質を使用したもの57回、プラセボ88回）の二重盲検曝露実験において、プラセボと化学物質曝露で有意な差は認められなかったとしている。

ただし、Millerは、曝露実験では実験的な環境が十分に統制されない場合、マスクングにより患者の反応は出現しにくくなる可能性があることを指摘している²³⁾。マスクングとは、日常的に身体が複数の低濃度化学物質にさらされている場合、新たに低濃度の化学物質を反応させても反応が出にくくなることをいう。Millerは曝露実験を行う際、化学物質を最小限にした環境医学施設（Environmental medical unit）で4~7日間過ごさせ（アン・マスクングさせ）、その後、曝露させることが必要であると述べている²³⁾。したがって、Staudenmayer らの報告では、曝露チャンパーを用いての実験ではあるものの、このマスクングがどの程度統制されていたかが不明であり、この報告から直ちに身体因が否定できるものではない。

またLeznoffは、15名のMCS患者を用いて、それぞれの誘発物質に曝露させる前後で肺機能検査、 P_{CO_2} 、 P_{O_2} 、 SaO_2 を測定し、同時に臨床観察を行ったものを報告している²⁴⁾。この実験で全てのMCS患者に共通して見られた所見は、過呼吸に伴う急激な P_{CO_2} の低下で、Leznoffは、部分的に臨床症状が過呼吸を伴う不安発作とも一致していることから、MCSが環境汚染物質に対する個人的な感覚の表現（不安の表現）であり、症状のある部分は過呼吸により惹起されると結論づけている。ただし、これも部分的な症状の形成を考えた場合に根拠となり得るが、MCS全体にわたり原因と症状の因果関係を説明できるものではなく、心因性を裏付ける根拠としては不十分と思われる。

2) 身体因について

身体因についても様々な仮説が出されている。病態生理に関する仮説の多くは、免疫学的異常や神経系の変化を基盤としたものが多い。

(1) 免疫学的機序

化学物質や食品が原因と想定され、特異的な検査所見が見つからないにもかかわらず、多彩な臨床症状を呈する症候群に対して、Environmental illnessという概念が最近提唱されるようになった^{25) 26)}。MCSもEnvironmental illnessの範疇に含まれると思われるが、この概念の一つの定義として免疫系の異常が挙げられている。つまり、Environmental illnessは概念上、何らかの免疫学的異常が現れると想定されている。しかし、Simonら⁷⁾はMCS患者群と対象群を比較した研究において、自己抗体、T-リンパ球、B-リンパ球、CD-4、CD-8、IL-2のいずれにも差が認められず、IL-1にのみMCS群でわずかな

変化が認められたと報告しており、Salvaggio²⁷⁾ は、それまでの報告にある免疫グロブリン、B 細胞、T 細胞、インターロイキン等の異常所見は、統計学的な有意性が証明されていなかったり、適正な対照群が置かれていないこと、検査の再現性が得られた報告がないことなどを指摘し、結果の解釈に注意を促している。Cohen ら²⁸⁾ が精神と免疫系の関連について述べているように、MCS における免疫学的異常は想定されているものの、MCS の因果関係に直結するような免疫学的な異常所見は得られておらず、現状では免疫学的な機序のみで MCS の病態を説明することは困難である。

(2) 神経学的機序

Miller²³⁾ は、MCS 発症に際し、化学物質曝露に伴う(化学物質毒性による)耐性の喪失(Toxicant-induced loss of tolerance : TILT) と微量化学物質曝露による症状の発現という二つのプロセスがあると述べている。神経系の変化を考えた際、症状形成の過程については、キンドリング (Kindling)^{29) 31)} や時間—依存性感作 (Time-Dependent sensitization ; TDS)^{32) 34)} などの実験動物モデルをもとにした仮説が現在提唱されている。

キンドリングとは、初めは何の変化も起こさないような弱い高頻度電気刺激を短時間、1 日 1 回与え続けると、2~3 週間して同じ刺激により頭頸部から前肢の激しい間代性けいれんを特徴とする辺縁系発作 (limbic seizure) を起こすようになるものをいう³⁵⁾。キンドリングがいったん成立すると、何カ月間刺激を休止した後も同じ刺激によって同様なけいれんが起こるため、特発性てんかん、特に側頭葉てんかんのモデルとされている。また、キンドリングは上記のような電気生理学的な刺激以外に、薬物などの化学物質でも成立することも知られている。キンドリングが成立する部位は、扁桃核、海馬などの皮質下の辺縁系や被殻・尾状核などの錐体外路系の核であり、外側膝状体などの視床感覚系や性行動中枢の視索前野でも可能とされている¹⁴⁾。このことと関連して、Bell らは MCS の発症に大脳辺縁系が関与しているのではないかとする仮説を提唱している^{30) 36) 37)}。キンドリングは、けいれん誘発量以下の薬剤を脳内あるいは全身に繰り返し投与することでも成立することや、明らかな神経病理学的障害が認められないことが、MCS の低用量の化学物質曝露で発作様の症状が発現することや、病理学的あるいは臨床検査上の異常が認められないことに一致することから、可能性のある仮説として取り上げられている。

時間—依存性感作 (TDS) とは、低濃度の精神作動薬や弱いストレス (生理的あるいは心理的) を間欠的に与えることにより時間依存的に感度が増し、薬理的な反応や行動が徐々に亢進する現象をいう。また、薬理的な刺激とストレスなどの非薬理的な刺激は交差感作させることができ、実験動物の雌は一般的に雄よりも容易に時間依存性に感作されやすいなどの特徴がある³⁶⁾。MCS の症状が低濃度の化学物質に繰り返し曝露することで、徐々に症状が形成されていくとも考えられることや MCS が中年女性に多いことを説明できることから、MCS と TDS との類似性が取り上げられている。

いずれの説も現状では仮説の域を出ず、更にこれらの仮説に対する知見を積み重ねる必要がある。また、心因を考える場合でも身体因の有無を証明することが重要であり、Miller²³⁾ が述べているように、原因解明には環境医学的な施設での統制された実験が必要と思われる。

6. 臨床検査

1) 曝露試験

アレルゲンの判定に曝露試験が用いられるように、原因物質と考えられる物質を低濃度、被験者に曝露させて症状を誘発する方法で、どこでも行える方法ではないが、科学的な手法で本症を評価するには適切なものと思われる³⁸⁾。日本でも平成 11 年から北里研究所病院環境医学センターに開設されており、その成果が期待される。

2) 神経心理的評価

言語記憶に僅かな差を認め、視覚記憶での作業の低下がみられが、その他には相違を見ていない³⁹⁾。著者らの調査では、不安尺度が高い傾向を示している（遠乗未発表）。

3) 神経生理学的検査

脳波、single photon emission controlled tomography(SPECT)や positron emission tomography(PET)が化学物質過敏症の評価に用いられている。脳波でβ波が安静時に対照より多く、筋電図でも頭皮の活動が亢進していることが観察されている⁴⁰⁾。SPECT については本症で、脳内とくに大脳辺縁系、中間皮質および大脳基底核に虚血を主とする病変が観察されている^{41) 42)}。

4) 嗅覚

化学物質過敏症例に、嗅覚の亢進が見られることがあるが、これは嗅覚閾値の低下によると考えられる。嗅覚閾値以上の濃度の phenyl ethyl alcohol(PEA)を化学物質過敏症例は灼熱感として知覚し、健常人より不快に感じる。

5) 視覚

視覚系感覚器の検査として、眼球運動検査、瞳孔対光反応検査、視覚空間周波数特性などが試されているが、特に瞳孔対光反応による自律神経パターン分析や眼調節反応の分析が有用とされている⁴³⁾。

6) 免疫機能

化学物質過敏症例では、血清免疫グロブリン濃度の上昇、抗化学物質抗体（ホルマリン）、自己抗体の出現、リンパ球亜群の変化が観察されている³⁹⁾。しかし、前述したように、これらの研究は適切にデザインされた方法で統計学的に評価されていないものが多く²⁷⁾、診断的意義は認められていない⁶⁾。

7. 診断および鑑別診断

古典的な MCS は、前述した Cullen の 7 つの基準により診断される¹⁾。日本では、石川らが 300 人以上の症例を基に、厚生省アレルギー研究班の協力で 4 つの主症状、9 つの副症状、神経眼科的検査からなる診断基準を作成している³⁾。

現病歴、理学的所見、心理・精神医学的評価、臨床検査により、MCS と同様の症状を示す既知の疾患を除外した後に本症を診断すべきであり²⁾、以下に鑑別を要する疾病を列挙する。

1) 嗜癩、アレルギー、中毒

MCS は嗜癩、アレルギー、中毒といくつかの共通点を持っている（表 2）。中毒と同様、環境中の化学物質により症状が発現するが、病態的には感作と誘発というアレルギーとの類似点を持つ。しかし抗原特異性はなく、気管支喘息は他覚的にも気管支の狭窄や粘液分泌増加を認めるので、MCS とは異なる。また嗜癩と同様、離脱症状を示すが MCS は他種類の環境中化学物質に反応する。

2) 精神疾患

本疾患との関連は後に詳述する。

3) 慢性疲労症候群

慢性疲労症候群と MCS とは類似するが、前者では環境要因の曝露歴がない点が異なる⁴⁴⁾。しかし慢性疲労症候群の 20-37%に化学物質に対する不寛容があり、逆に化学物質過敏症の 30%は Centers for Disease Control(CDC)による慢性疲労症候群の診断基準に適合するとの報告もある⁴⁵⁾。また両者とも精神疾患を伴う率が高いとされている³⁹⁾。

4) fibromyalgia

fibromyalgia（線維筋肉痛）の必須症状は全身の疼痛および圧痛であるが、しばしば化学物質過敏症を示唆する症状を訴える。本症 60 人のうち 33 人⁴⁶⁾あるいは 23-47%⁴⁵⁾に MCS があるとの報告がある。

5) 環境起因疾患

レジオネラ症⁴⁷⁾、過敏性肺臓炎などの室内環境に起因する疾患は、それらに特異的な病原体、アレルゲン、トキシシンや刺激物質が同定され、診断法も確立されているので区別される。

シックビル症候群⁴⁸⁾は密閉され、換気が不十分な建物の中で、粘膜の刺激により生じるとされている。この疾患に罹患する者の症状は限局しており、問題の建物でのみ症状を生じることで区別される。

reactive airway dysfunction syndrome は化学物質起因性気管支炎を発症後、持続性の気管支喘息様症状を呈するものである⁴⁹⁾。

また慢性の低濃度有機溶剤曝露により疲労感、神経過敏などいわゆる神経衰弱症状を呈することも報告されている^{50) 51)}。

8. 精神疾患との関連

MCS で生じる精神症状には、注意・集中力の低下、記憶力の低下・健忘、思考力低下、混迷、イライラ感の増強、現実感の喪失、うつ状態、被刺激性亢進、性欲の低下、睡眠障害、（頭痛、疲労）などが挙げられている^{52) 53)}。Buchwald らの報告では、30 人の MCS 患者で、その 90%に記憶力の低下や健忘、混迷や思考力の低下が認められたとされており、被刺激性亢進や抑うつが 67%に止まっていることに比べ高率で、慢性疲労症候群患者や線維筋肉痛患者と比較しても高いことが述べられている¹⁹⁾。

精神疾患との関連では、微量化学物質への曝露直後に発作様の症状が出現し、同様な環境下では繰り返し症状が発現する病態に類似することから、パニック障害との関連に言及する論文がいくつかある。

例えば、Kurt は、MCS の症状発現が、米国精神医学会の診断基準である DSM-IV(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition)のパニック発作や不安発作に特に関連性がみられるとし、MCS を「毒性広場恐怖 (toxic agoraphobia) とも呼んでいる⁵⁴⁾。また、Binkley らは、対象 5 人の MCS 患者全員に乳酸ナトリウムを投与することにより、プラセボの場合と対照的に自覚的な MCS の症状が惹起されたと報告している⁵⁵⁾。乳酸ナトリウムはパニック発作誘発物質として知られており^{56)・58)}、このことから、MCS とパニック障害では生物・神経学的な類似性があるのではないかと述べられている。また、前述の Leznoff²⁴⁾ や Lehrer⁵⁹⁾ は、発作様の症状発現に対して、過換気症候群との関連を述べている。この他、MCS を身体化障害のサブグループとするもの⁶⁰⁾ や、うつ病などの気分障害、不安障害、外傷後ストレス障害 (PTSD) などとの症状のオーバーラップに言及しているものがみられる。疾患との関連以外では、Staudenmayer らの身体的・性的虐待の既往が多いとの報告¹⁸⁾ や中年女性の MCS 患者は父親との関係が疎遠で壊れやすいとする Bell らの調査結果などがある⁶¹⁾。

しかし、精神疾患の診断が身体因の有無と DSM-IV などの操作的診断基準をもとに下される以上、MCS の病態が証明されない現状では、MCS と精神疾患の異同を厳密に議論することは不可能である。また、現状で身体的な病態が証明されないことをもって心因性としてしまうことも誤りである。今後は、構造化面接や診断基準に沿った精神症状の調査や、統制された実験上での精神症状の変化や所見について、検討を続ける必要があると思われる。

9. 治療と対策

MCS の原因と病態生理が判明していない状況では、当然のことながら根本的な治療・対策は存在しない。しかし、効果が期待される対症療法についてはいくつかの報告がなされている。

American Medical Association は、MCS の治療法として、原因物質からの回避が最も有効で、患者の食餌制限や自宅・転居先での「safe room」の設置や、重症例での専用の隔離施設利用などを挙げている⁶²⁾。Sparks らは、治療の目標は症状のコントロールにあり、患者の状態にあわせて、非診断的な援助療法、患者の調整能力強化、社会心理学的ストレスやストレスに対する反応の除外、生物学的フィードバック・リラクセス法、共存する精神疾患の治療、化学物質低濃度曝露に対する行動学的減感作、症状コントロールのための薬物療法、身体的社会的活動性の増強、他の共存する疾患の治療を組み合わせることが望ましいとしている¹⁷⁾。石川²⁰⁾ は、MCS の治療手順として、(1) 原因物質からの隔離、(2) 身体状況の改善、(3) 体内からの有毒物質の排出を挙げている。また、総負荷量 (total body load) の概念を応用し、治療の目標を原因・因子を完全に排除するのではなく、総量が MCS 患者の限界量を超えないように減少させることであるとしている。実際に宮田は、これを取り入れた生活指導で、患者に運動療法、温熱療法、栄養補充などを用いて汚染物質の解毒排出を促進させることにより、効果が上がっていることを報告している⁶³⁾。

この他、Stenn らは心理的な減感作療法と抗うつ剤の選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) を

組み合わせて効果をあげたことを報告している⁶⁴⁾。ただし、上述の宮田が栄養剤補充に際して栄養剤そのものに反応する患者がいることや、Staudenmayer⁶⁵⁾は多くの患者が薬剤の副作用を嫌い、薬剤を避けることで効果はあがらず、かえって治療が混乱したり長引く恐れがあることを指摘している。したがって、現状では MCS 患者に栄養補助食品や薬剤を含め、何らかの化学物質が含まれるものを治療に用いることは、慎重でなければならない。

Sparks ら¹⁷⁾が指摘しているように、MCS 患者が実際に病気になっていると認識している時に、化学物質曝露による客観的原因が認められないことを示すのは逆効果であり、上記の方法を中心に、医師が病んでいる患者を援助するという立場に徹することが、最も基礎的で重要な治療・対策になると思われる。

10. まとめ

化学物質に不寛容な集団は均一でなく、生物学的に耐えられない人や心理的に耐えられない人がいる可能性がある。また、生物学的不寛容が心理的不寛容を巻き起こす可能性も無視できない。これらは将来、適切な検査法の開発やバイオマーカーの開発によって明らかにすべきであると考えられる。

いずれにしても、現時点では原因が明らかでない化学物質過敏症は、基礎科学や政策面に多くの問題を投げかけている。化学物質過敏症に関する研究は、その結果がリスク判断に有用であり、科学的知見を深めるものであり、検証された仮説が生物学的に妥当で、容易に検証できることが必要である⁶⁶⁾。

11. 文献

- 1) Cullen MR: The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med: State of the Art Reviews* 2: 655-661, 1987.
- 2) International Programme on Chemical Safety : Report of multiple chemical sensitivities (MCS) workshop. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;69:224-61.
- 3) 石川 哲、宮田幹夫、難波龍人、他：化学物質過敏症診断基準について。日本医事新報 3857：25-29、1998.
- 4) Schottenfeld RS, Cullen MR: Recognition of occupation-induced post-traumatic stress disorders. *J Occup Med* 28:365-369, 1986.
- 5) Terr AI: Environmental illness: a clinical review of 50 cases. *Arch Intern Med* 146:145-9, 1986.
- 6) American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Board of Directors: Position statement: Idiopathic environmental intolerances. *J Allergy Clin Immunol* 103:36-40, 1999.
- 7) National Institutes of Health Technology Assessment Workshop Panel: The Persian Gulf experience and health. *JAMA* 272:391-6, 1994.

- 8) Fiedler N, Kipen H, Natelson B, et al.: Chemical sensitivities and the Gulf War: Department of Veteran Affairs Research Center in basic and clinical science studies of environmental hazards. *Regul Toxicol Pharmacol* 24:S129-138 1996.
- 9) Jamel GA: Gulf War Syndrome: a model for the complexity of biological and environmental interaction with human health. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 17:1-17, 1998.
- 10) Pollet C, Natelson BH, Lange G, et al.: Medical evaluation of Persian Gulf veterans with fatigue and/or chemical sensitivity. *J Med* 29:101-113 1998.
- 11) Bell IR, Warg-Damiani L, Baldwin CM, et al.: Self-reported chemical sensitivity and wartime chemical exposure in Gulf War veterans with and without decreased global health ratings. *Military Medicine* 163: 725-732 1998.
- 12) Joellenbeck LM, Landrigan PJ, Larson EL: Gulf War veterans'illnesses: a case study in causal inference. *Environ Res* 79: 71-81 1998.
- 13) International Programme on Chemical Safety: Conclusions and recommendations of a workshop on multiple chemical sensitivities(MCS). *Regul Toxicol Pharmacol* 24: S188-S189, 1996.
- 14) Mooser SB: The epidemiology of multiple chemical sensitivities(MCS). In: Cullen MR, ed. *Occupational Medicine:State of the Art Reviews*. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1987:663-668.
- 15) Bell IR, Schwartz GE, Peterson JM, et al.: Self-reported illness from chemical odors in young adults without clinical syndromes or occupational exposures. *Arch Environ Health* 48:6-13, 1993.
- 16) Fiedler N and Kipen H:Chemical Sensitivity: Scientific literature. *Environ Health Persp* 105: 409-415, 1997.
- 17) Sparks PJ, Daniell W, Black DW, et al.: Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. II. Evaluation, diagnostic testing, treatment, and social considerations. *J Occup Med* 36:731-737, 1994.
- 18) Staudenmayer H, Selner ME, Selner JC: Adult sequelae of childhood abuse presenting as environmental illness. *Ann Allergy* 71:538-546, 1993.
- 19) Miller CS:Chemical sensitivity:symptom, syndrome or mechanism for disease? *Toxicology* 111:69-86 1996.
- 20) 石川 哲 : 不定愁訴と微量化学物質 : 化学物質過敏症診断基準について. *心身医学* 38 : 95-102, 1998.
- 21) Bell IR, Markley EJ, King DS, et al.: Polysymptomatic syndromes and autonomic reactivity to nonfood stressors in individuals with self-reported adverse food reactions. *J Am College Nutr* 12:227-238, 1993.
- 22) Staudenmayer H, Selner JC, Buhr MP: Double-blind provocation chamber challenges in 20 patients presenting with " multiple chemical sensitivity ". *Regul Toxicol Pharmacol*.18: 44-53, 1993.
- 23) Miller CS : Toxicant-induced loss of tolerance : an emerging theory of disease ? *Environ Health Perspect* 105 (Suppl 2) : 445-453, 1997.
- 24) Leznoff A : Provocative challenges in patients with multiple chemical sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 99: 438-442,1997.
- 25) American College of Physician : Clinical Ecology — Position paper. *Ann Int Med* 111: 168-178, 1989.

- 26) Black DW , Rathe A, Goldstein RB : Environmental illness: a controlled study of 26 subjects with '20 century disease'. JAMA 246: 3166-3170, 1990.
- 27) Salvaggio JE : Understanding clinical immunological testing in alleged chemically induced environmental illnesses. Regul Toxicol Pharmacol 24: 16-27,1996.
- 28) Cohen N, Kehrl H, Berglund B et.al : Psychoneuroimmunology. Environ Health Perspect 105 (Suppl 2) : 527-529, 1997.
- 29) Rossi J : Sensitization induced by kindling and kindling-related phenomena as a model for multiple chemical sensitivity. Toxicol 111: 87-100,1996.
- 30) Bell IR, Miller CS, Schwartz GE. An olfactory-limbic of multiple chemical sensitivity syndrome : possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. Biol Psychiat 32 : 218-242,1992.
- 31) Kay LM : Support for the kindling hypothesis in multiple chemical sensitivity syndrome (MCSS) induction. Society for Neuroscience 22: 1825, 1996.
- 32) Antelman SM, Soares JC, Gershon S : Time-dependent sensitization: possible implications for clinical psychopharmacology. Behavioural Pharmacology 8: 505-522, 1997.
- 33) Antelman SM : Time-dependent sensitization as the cornerstone for a new approach to pharmacotherapy : drugs as foreign/stressful stimuli. Drug Devel Res 14: 1-30,1988.
- 34) Antelman SM : Time-dependent sensitization in animals : a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. Toxicol Ind Health 10 : 335-342, 1994
- 35) 小幡邦彦 : キンドリングラット : 神経可塑性モデル. Brain Medical 6: 77-82, 1994.
- 36) Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, et al : Neural Sensitization and physiological markers in multiple chemical sensitivity. Regul Toxicol Pharmacol 24: 39-47, 1996.
- 37) Bell IR, Schwartz GE, Baldwin CM, et al : Individual differences in neural sensitization and the role of context in illness from low-level environmental chemical exposures. Environ Health Perspect 105 (Suppl 2): 457-466, 1997.
- 38) Selner JC: Chamber challenges: the necessity of objective observation. Regul Toxicol Pharmacol 24:S87-95, 1996.
- 39) Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, et al.: A controlled comparison of multiple chemical sensitivity and chronic fatigue syndrome. Psychosom Med 58:38-49, 1996.
- 40) Staudenmayer H, Selner JC: Neuropsychophysiology during relaxation in generalized, universal "allergic" reactivity to the environment: a comparison study. J Psychosom Res 34: 259-270, 1990.
- 41) Simon TR, Hickey DC, Fincher CE, et al.: Single photon emission computed tomography of the brain in patients with chemical sensitivities. Toxicol Indust Health 10:573-577, 1994.
- 42) Mayberg H: Critique: SPECT studies of multiple chemical sensitivity. Toxicol Indust Health 10: 661-666, 1994.

- 43) 難波龍人：自律神経最近の話題より：化学物質過敏症と神経眼科の関わり。神経眼科 15：162-169、1998.
- 44) Abbey SE, Garfinkel PE: Neuroasthenia and chronic fatigue syndrome: the role of culture in the making of a diagnosis. *Am J Psychiatry* 148:1638-46, 1991.
- 45) Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE: Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Am J Med* 105(3A): 74S-82S, 1998.
- 46) Slotkoff AT, Radulovic DA, Clauw DJ: The relationship between fibromyalgia and the multiple chemical sensitivity syndrome. *Scand J Rheumatol* 26: 364-367, 1997.
- 47) Edelstein PH: Legionnaire's disease. *Clin Infect Dis* 16:741, 1993.
- 48) Marks PJ, Daniel EB: The sick building syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 14:521-535, 1994.
- 49) Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL: Reactive airways dysfunction syndrome: case reports of persistent airways hyperreactivity following high-level irritant exposures. *Journal of Occupational Medicine*. 27: 473-476, 1985 .
- 50) Struwe G, Wennberg A: Psychiatric and neurological symptoms in workers occupationally exposed to organic solvents: results of a differential epidemiological study. *Acta psychiat scand* 67 (suppl 303): 68-80, 1983.
- 51) Lindstrom K, Riihimaki H, Hanninen K: Occupational solvent exposure and neuropsychiatric disorders. *Scand J Work Environ Health* 10:321-323, 1984.
- 52) Bolla KI : Neuropsychological evaluation for detecting alterations in the central nervous system after chemical exposure. *Regul Toxicol Pharmacol* 24: 48-51, 1996.
- 53) Buchwald D, Garrity D: Comparison of patients with CFS, FM and MCS. *Arch Intern Med* 154: 2049-2053, 1994.
- 54) Kurt TL: Multiple chemical sensitivities: a syndrome of pseudotoxicity manifest as exposure perceived symptoms. *Clin Toxicol* 33: 101-105, 1995.
- 55) Binkley KE, Kutcher S: Panic response to sodium lactate infusion in patients with multiple chemical sensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 99: 570-574, 1997.
- 56) Pitts FN Jr, McClure JN Jr : Lactate metabolism in anxiety neurosis. *New England Journal of Medicine*. 277: 1329-36, 1967.
- 57) Fyer AJ, Gorman JM, Liebowitz MR. et al.: Sodium lactate infusion, panic attacks, and ionized calcium. *Biological Psychiatry*. 19:1437-47, 1984.
- 58) Cowley DS, Arana G : The diagnostic utility of lactate sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 47: 277-284, 1990.
- 59) Lehrer PM. Psychophysiological hypotheses regarding multiple chemical sensitivity syndrome. *Environmental Health Perspectives*. 105 (Suppl 2):479-483, 1997.
- 60) Gothe CJ, Molin C, Nilsson CG. The environmental somatization syndrome. *Psychosomatics*. 36: 1-11,

1995 .

61) Bell IR, Baldwin CM, Russek LG, et al : Early life stress, negative paternal relationships, and chemical intolerance in middle-aged women: support for aneural sensitization model. *Journal of Womens Health* 7: 1135-47, 1998.

62) Council on Scientific Affairs, American Medical Association : Clinical ecology. *JAMA* 268:3465-3467, 1992 .

63) 宮田幹夫：外来で診る化学物質過敏症—化学物質過敏症患者の特性—。大阪府保険医協会研究会テキスト, 1999.

64) Stenn P, Binkley K: Successful outcome in a patient with chemical sensitivity: treatment with psychological desensitization and selective serotonin reuptake inhibitor. *Psychosomatics* 39: 547-50,1998.

65) Staudenmayer H: *Environmental Illness Myth and Reality*, Lewis Publishers, USA, 1999: pp22-23.

66) Dyer RS, Sexton K: What can research contribute to regulatory decisions about the health risks of multiple chemical sensitivity? *Regulatory Toxicol Pharmacol* 24:S139-151 1996.

表 1 MCS の主要症状

症状	頻度 (%)
集中力の低下	85
不眠	85
近方視困難	84
倦怠感	75
思考力の低下	72
関節痛	71
持続あるいは反復する頭痛	67
興奮	63
うつ状態	58
咽頭痛	57
筋肉痛	53
筋肉の不快感	47
健忘	45
微熱	43
羞明	43
便秘	41
下痢・腹痛	37
一過性暗点	37
過眠	27

ダラス臨床環境医学センターの 827 例

(文献 43 を一部改変)

表2 MCS、嗜癖、アレルギー、中毒における所見

所見	化学物質過敏症	嗜癖	アレルギー	中毒
化学物質・薬剤不寛容	+	+	+	+
環境空気中刺激物質	+		+	+
食品不寛容	+		+	
アルコール不寛容	+	+		
カフェイン不寛容	+	+		
禁断症状	+	+		
感作	+		+	
化学物質起因性	+		+	+
生物起因性			+	
多臓器性	+	+	+	+
中枢神経症状	+	+		+
病態解明			+	+
遺伝的素因	+	+	+	+
量依存性	+ ^a		+ ^b	+

a：科学的に証明されていないが、正常人よりはるかに低い濃度で依存性があると考えられる。

b：感受性のある人が感作される場合、量依存性があり、以後の症状誘発時はごく低濃度の曝露で症状が誘発されるが量依存性があるとされている。

(文献 19 より引用、一部改変)

II. 《不安と抑うつについての先行研究結果》

Anxiety and Depressive States in Multiple Chemical Sensitivity

ABSTRACT

Cases with multiple chemical sensitivity (MCS) frequently present mental symptoms. This study discusses the characteristics of the anxiety and depressive state of MCS by comparing patients of MCS with a gender and age – matched control group. In this investigation, MCS cases were selected among those satisfying the diagnostic criteria of Cullen after ruling out other physical diseases. Patients visiting ophthalmologists with other diseases were designated as the control. Evaluation of the anxiety and depressive state was performed in 48 cases of MCS and 48 controls using the Japanese version of the State-Trait Anxiety Inventory, the Self-rating Depression Scale (SDS), and the Hamilton Rating Scale for Depression. Significantly higher mean values of subjective anxiety and a depressive state were obtained in 18 MCS cases than in 18 controls for the follow-up patients, while no significant difference was observed between MCS and controls of 30 new patients for each group. Therefore, anxiety in MCS is characterized by the continuous high anxiety level. MCS is also characterized by a continuance of depressive state at a "neurotic level" category by SDS. The anxiety scores and depressive levels were highly correlated in MCS and controls at the first and subsequent appearances, except those in the follow-up control cases. In conclusion, both anxiety and a depressive state in MCS remained at high level until the subsequent examination, when those in controls decreased to a normal level.

INTRODUCTION

In 1986, Schottenfeld and Cullen (1986 a) first reported a case who complained of a medically unexplained symptom by a mild exposure to a chemical substance such as perfume following an occupational exposure to the chemical substance. In 1987, from the observation of a similar case in the Institute of Occupational Medicine, Yale University, Cullen (1987) proposed multiple chemical sensitivity (MCS). Cullen indicated the following seven criteria for diagnosing MCS: 1) that it is caused by any environment-derived chemical substance; 2) the symptoms are involved in two or more organs; 3) the disease may relapse or remit through reactions to the chemicals assumed causative; 4) the symptoms occur due to exposure to a chemical substance with a different structure; 5) the symptoms appear due to exposure of a detectable but extremely low concentration of chemicals; 6) the threshold of critical exposure is extremely low and 7) no generally-performed test can explain the symptom.

Among symptoms complained of by patients of MCS, the mental symptom is the most frequent. In the investigation by Lax et al. (1995), loss of energy, difficulty in concentration, a depressive feeling, memory disturbance and fatigability were listed as the most frequent symptoms among patients of MCS assumed to be occupationally induced, both in the first examination and follow-up surveys. Probably, this is the main reasons why the mechanism by which chemical exposure causes MCS has not been proven scientifically (Fiedler et al.