

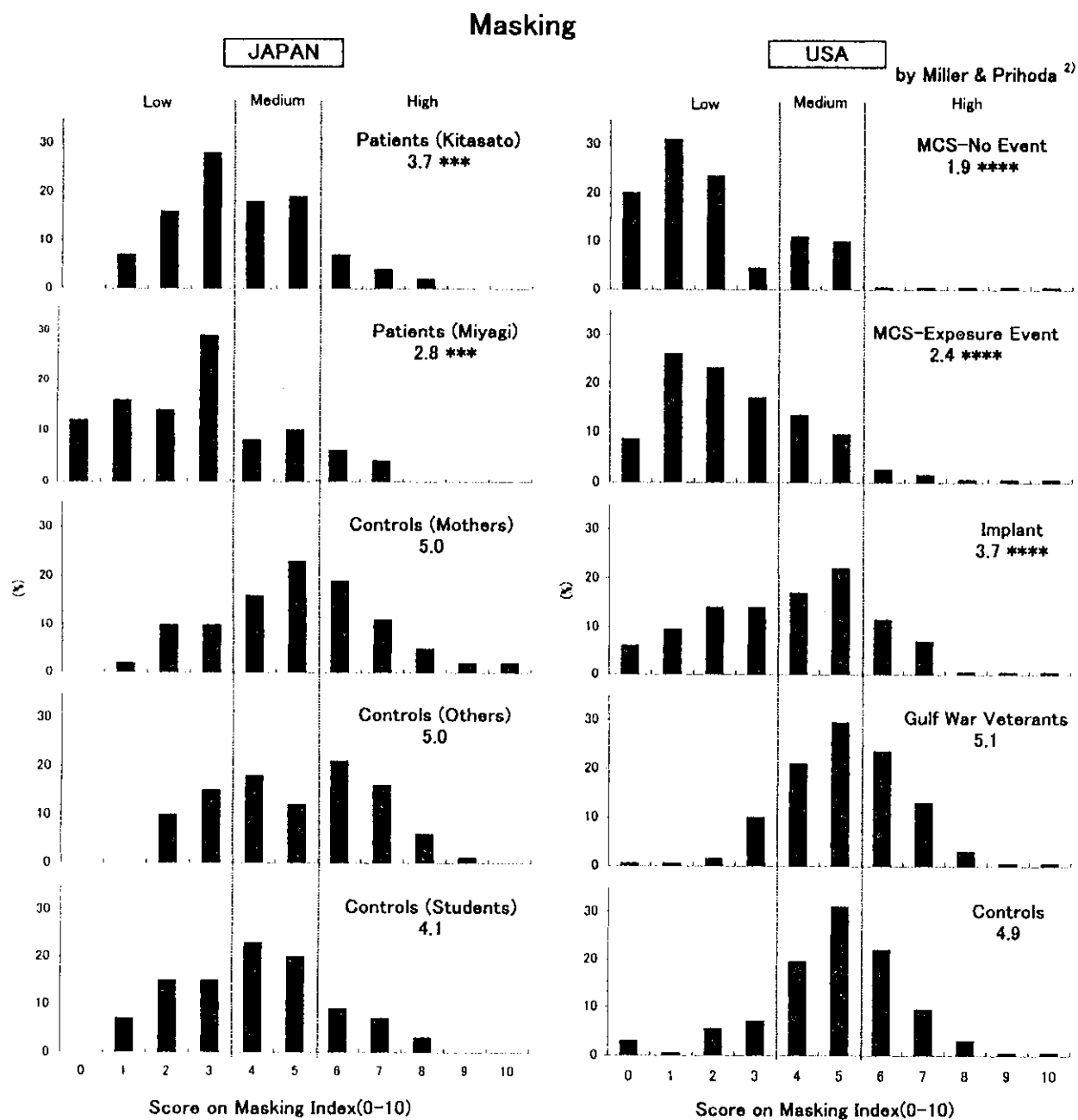


Fig.1 d) Distribution of Masking Score in Each Group in Japan and US.

Life Impact

JAPAN

USA

by Miller & Prihoda ²⁾

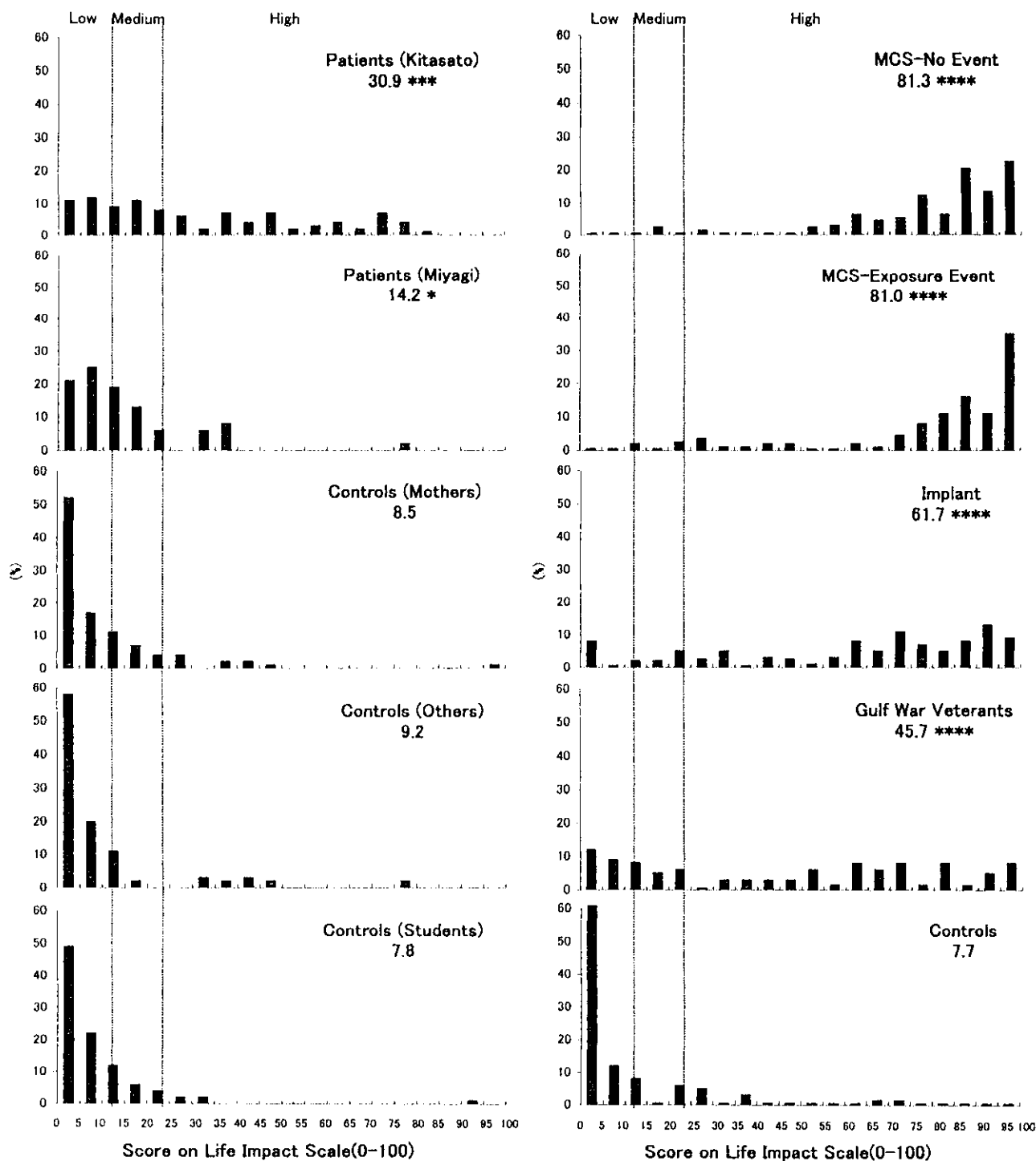


Fig.1 e) Distribution of Life Impact Score in Each Goup in Japan and US.

Table 1. Criteria for Low, Medium, and High Scale Scores (by Miller & Prihoda⁹⁾)

Index \ Scale	Score			
	Total	Low	Medium	High
Symptom Severity	0~100	0~19	20~39	40~100
Chemical Intolerance	0~100	0~19	20~39	40~100
Other Intolerance	0~100	0~11	12~24	25~100
Life Impact	0~100	0~11	12~23	24~100
Masking Index	0~10	0~3	4~5	6~10

Table 2 Characteristics of Subjects in This Study

Subjects	Total Sample	Recovery (%)	Valid Sample			
			Male	Female	Total	(%)
Patients (Kitasato)	131	100%	38	93	131	(100)
Patients (Miyagi)	50	100%	24	26	50	(100)
Controls (Mothers)	150	100%	0	98	98	(65.0)
Controls (Others)	105	100%	45	26	71	(67.6)
Controls (Students)	260	100%	0	251	251	(96.5)

Table 3. Distribution of subjects(%) by group when the high cutpoints for three scales (Symptom Severity $\geq$ 40,Chemical Intolerance $\geq$ 40, and Other Intolerance $\geq$ 25)

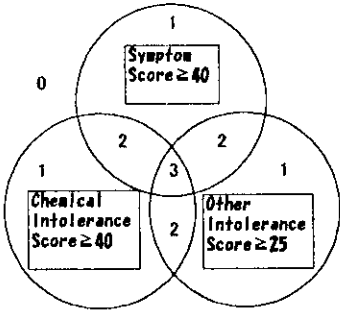


Fig.2.
#of meeting three scale(Symptom Severity $\geq$ 40,Chemical Intolerance $\geq$ 40, and Other Intolerance $\geq$ 25)

Japan	#of subjects(%)				
	Controls			Patients	
	Mothers (n=98)	Others (n=71)	Students (n=230)	Kitasato (n=50)	Miyagi (n=131)
#of criteria met					
0	47.4	45.1	67.0	19.1	40.0
1	52.6	54.9	33.0	80.9	60.0
2	12.6	11.3	6.5	48.9	18.0
3	3.7	2.8	1.7	17.6	12.0

USA (by Miller & Prihoda ²⁹⁾)	#of subjects(%)				
	Controls		Patients		
	(n=76)	MCS-No Event (n=90)	Exposure Event (n=96)	Implant (n=87)	Gulf War Veterans (n=72)
#of criteria met					
0	72.4	2.2	1.0	2.3	18.1
1	27.6	97.8	99.0	97.7	81.9
2	15.8	92.2	88.5	90.8	65.3
3	6.6	71.1	79.2	72.4	44.4

II. シックハウス症候群における嗅覚検査の 意義に関する研究及び客観的評価法の確立

1. 環境中ホルムアルデヒド曝露の嗅覚器影響

[1]解剖学実習中のホルムアルデヒド曝露による嗅覚器への影響

[2]嗅覚識別検査の基礎的検討

北里大学医学部衛生学公衆衛生学

相澤 好治

佐藤 敏彦

尾島 正幸

工藤雄一朗

遠乗 秀樹

北里大学医学部耳鼻咽喉科学

井口 芳明

八尾 和雄

岡本 牧人

2. Olfaction and Symptoms

in the Multiple Chemical Sensitivities Syndrome

多種類化学物質過敏症候群の嗅覚と症状

Preventive Medicine 28,467-480 (1999)

環境中ホルムアルデヒド曝露の嗅覚器影響

1. 解剖学実習中のホルムアルデヒド曝露による嗅覚器への影響
2. 嗅覚識別検査の基礎的検討

分担研究者：相澤好治（北里大学医学部衛生学公衆衛生学 教授）

研究協力者：佐藤敏彦，尾島正幸，工藤雄一郎，遠乗秀樹，（北里大・医・衛生公衛）

井口芳明，八尾和雄，岡本牧人（北里大・医・耳鼻咽喉科学）

研究要旨

1. シックハウス症候群の発症のメカニズムに嗅覚器が深く関与しているとする説はこれまでに多く提案されている（付録論文参照）。今年度は、シックハウス症候群発症の主たる原因物質の一つと考えられているホルムアルデヒドの曝露により、嗅覚器および嗅覚機能にどのような影響が認められるかを調べた。比較的高濃度のホルムアルデヒドに曝露する解剖実習中の学生を対象に、自覚症状調査、嗅覚検査、鼻粘膜検査、鼻腔抵抗検査、鼻洗浄液検査を行い、解剖実習日当日と翌日、さらに実習期間終了2か月後における変化を検討した。実習中のホルムアルデヒドの個人曝露濃度は 0.41–1.41ppm と、シックハウスといわれる環境におけるそれと同等もしくはそれ以上であった。実習中の自覚症状調査では鼻粘膜症状は眼症状について多く、14 名中 11 名が訴えたが、2 か月後の調査ではアレルギー疾患をもともと有する 8 名中 4 名には残存したものの、アレルギー疾患の既往のない 5 名においては鼻粘膜症状を訴えるものはなかった。嗅覚識別試験では、アレルギー疾患の既往のある群で実習日に若干低下する傾向があったが統計的に有意なものではなかった。総合鼻腔抵抗値は実習当日に統計的には有意ではないものの、高値を示す傾向を示した。また、鼻洗浄液中の総蛋白濃度でも鼻腔抵抗値と同様、統計的には有意でないものの実習日に高値を示す傾向があった。これらの検査では、全員がそのような傾向を示したわけではなく、一部の者にのみそうした傾向が認められた。今回の断面調査では、解剖学実習において高濃度のホルムアルデヒド曝露とそれに伴う個人差を伴う嗅覚器への影響が認められた。2 か月後の調査では、このような一時的な高濃度曝露により残存する影響は検知できなかったが、今後はより多くの対象に対して長期間のフォローアップをし、解剖学実習が多種化学物質過敏症発症における感作の役割を果たしていないかを調査することが必要である。
2. 化学物質過敏症（MCS）では多くの場合「匂い」が発症と増悪の引き金となり、しかも日常のさまざまな匂いに対して過敏な反応をとることが知られている。従って、本研究では嗅覚識別検査の実施が MCS 患者の診断や、症状のモニタリング、さらに発症のメカニズムの手がかりになることを期待した。MCS 患者群と性、年齢を一致させた各 14 名に対し嗅覚識別検査を行った結果、国際版（12 設問）、標準版（40 設問）とも、総合点からは患者を弁別することは困難であることがわかった。しかしながら、設問中の特定の匂い物質において、認知の亢進を示され、今後は特定の物質を選び、患者の嗅覚閾値を検討することが有効であることが示唆された。

1. 解剖学実習中のホルムアルデヒド曝露による嗅覚器への影響

A. 研究目的

解剖学実習中の学生はシックハウス症候群の発生要因の一つと考えられているホルムアルデヒドに数か月の期間、高濃度の曝露を受ける。従って、解剖学実習後にシックハウス症候群様の症状を呈する学生が発生する可能性は十分考えられる。今回の目的は解剖実習中における嗅覚器への影響(急性影響)と実習期間終了後における影響の有無、さらに、それらの関連を調べることである。

B. 研究方法

対象は解剖学実習を行う医学部2年生のうち本調査協力への同意を得られた男女14名(男性5名、女性9名)である。各検査は実習期間中の実習日の実習終了後、非実習日(いずれも10月実習開始3週間後)および実習期間終了2か月後の3回行った。検査項目は、1)質問票による既往歴および自覚症状調査、2)嗅覚検査(ペンシルベニア大式国際版、嗅素12項目)、3)鼻粘膜検査、4)鼻腔抵抗検査、5)鼻洗浄液検査とし、上記の項目につき、アレルギーの既往の有無による違いや実習当日と翌日の差異を検討した。

上記の3)鼻粘膜検査～5)鼻洗浄液検査は解剖実習日においては実習終了後、質問票、嗅覚検査に引き続き行われた。鼻腔抵抗の測定は、リオン社製鼻腔抵抗測定器(SR-11)を用い、前鼻腔法で吸気時 $p=100\text{Pa}$ とした吸気時での総合鼻腔抵抗値を求めた。鼻腔洗浄液の回収は体温近くに暖めた10mlの生理食塩水を前鼻腔から鼻腔に注入し、採取管に陰圧採取した。採取した鼻腔洗浄液は遠心分離し、その上清を試料とした。鼻腔洗浄液1mlあたりの蛋白質濃度をローリー法で求めた。

C. 結果

対象者14名のうち8名に自己申告による鼻アレルギーまたは花粉症の既往があり、また慢性副鼻腔炎の

ものが1名いた(表1)。調査当日に測定したホルムアルデヒドの個人曝露濃度レベルは時間荷重平均値で0.41-1.41ppmであった(表2)。自覚症状調査では、実習日ではアレルギー疾患の既往の有無にかかわらず高率で自覚症状を訴えており、全員が眼症状を、ついで鼻粘膜症状、嗅覚障害の訴えが多かった。一方、実習期間終了後の調査では、アレルギー疾患のない者では5人中1名に眼症状および咽喉頭症状を訴えるのみであった(表3)。実習中と比較した実習後の自覚による体調は、アレルギー疾患を有する者では8名中6名が「良くなった」とし、2名が不変、「悪くなった」と答えた者はいなかった。アレルギーを有さない者5名では、それぞれ2名、3名、0名であった(表4)。

嗅覚識別テストでは、実習当日および翌日、さらに解剖実習期間終了後で得点に差は認められず、またアレルギー疾患の有無によっても差は認められなかった(表5)。

総合鼻腔抵抗値の結果を図1に示す。実習当日の鼻腔抵抗値は(0.785 ± 0.615)、実習翌日より高値を示す者が多かった(0.515 ± 0.323)が、反復測定一元配置分散分析では統計上、有意な差は認められなかった。実習期間終了後では数名の者が高値であったが、多くは非実習日並の値であった。

鼻腔洗浄液中の総蛋白質濃度を図2に示す。総蛋白質濃度も鼻腔抵抗値とほぼ同様の傾向を示した。実習当日($76.2 \pm 55.5 \mu\text{g/ml}$)は非実習日($49.5 \pm 26.5 \mu\text{g/ml}$)より高値を示す者が多かったが、統計上有意な差ではなかった。実習期間終了後は数名高値を示す者がいたが、おおむね非実習日並の値を示した。鼻腔粘膜の色調検査ではアレルギー疾患の既往のある者に影響が強く認められる傾向を示した。

D. 考察

本調査より解剖実習中にはシックハウス症候群患者が居住する住宅内の濃度以上のホルムアルデヒドに曝露する可能性があることがわかった。嗅覚識別テストではアレルギー疾患の有無、検査日より差は認

められなかったが、形態学的な検査ではアレルギー疾患を有する者において、鼻粘膜への影響がより強くでる傾向が認められた。しかしながら、これらの急性影響は一過性のものであり、実習期間終了2か月後にホルムアルデヒド曝露によると思われる何らかの影響は認められなかった。今回の検討の対象者は人数も限られた自発的な協力者であり、実習中全学生約100名の解剖実習中のホルムアルデヒド曝露による生体影響を代表しているとは言い難い。今後はより多くの人数を長期間フォローすることにより、解剖学実習中における高濃度ホルムアルデヒドの急性影響とシックハウス症候群様症状の発現の有無、関連を調べていくことが必要と思われる(図3)。

表 1. 対象者プロフィール

ID	性別	年齢	鼻アレルギー	花粉症	食物アレルギー	アトピー性皮膚炎	喘息	嗅覚障害	喫煙
1	F	20	0	0	0	0	0	0	0
2	F	19	0	1	0	0	0	0	0
3	F	23	0	0	0	0	0	0	0
4	M	19	1	1	0	0	0	0	0
5	M	21	0	1	0	1	0	1*	0
6	M	30	0	0	0	0	0	0	0
7	F	20	0	0	0	0	0	0	0
8	M	20	0	0	0	0	1	1	0
9	F	21	0	1	0	1	0	0	0
10	F	20	1	1	0	0	1	0	0
11	F	20	1	0	0	0	0	0	0
12	F	23	0	0	0	0	0	0	0
13	F	22	1	1	0	1	0	0	0
14	M	21	1	1	0	0	0	0	0

*:慢性副鼻腔炎

0:なし、1:あり

M: 男性, F:女性

表2. 解剖学実習中のホルムアルデヒド個人曝露濃度(ppm)

	9月25日	10月18日	10月24日
サンプル数	19	9	5
平均	1.20	0.98	0.47
標準偏差	0.46	0.22	0.11
最小	0.74	0.78	0.47
最大	2.34	1.41	0.11

個人パッシブサンプラーによる時間荷重平均値(4時間)

表3. 実習中および実習期間終了2か月後の自覚症状

自覚症状	実習期間中		実習2か月後	
	アレルギーなし (n=5)	アレルギーあり (n=8)	アレルギーなし (n=5)	アレルギーあり (n=8)
頭痛	1	2	0	2
嘔気	2	2	0	0
食欲不振	1	0	0	0
睡眠障害	0	2	0	0
眼症状	5	8	1	3
嗅覚障害	4	4	0	0
鼻粘膜症状	4	7	0	4
喉咽頭症状	2	5	1	1
呼吸器症状	0	5	0	3
皮膚症状	1	3	0	3
精神・神経症状	0	3	0	0
循環器症状	0	1	0	0

表4. 実習前後の体調

	改善	不変	悪化
アレルギーあり (n=8)	6	2	0
アレルギーなし (n=5)	2	3	0

表5. 嗅覚識別テスト結果

	嗅覚識別テストスコア		
	実習当日	実習翌日	実習期間終了後
アレルギーあり (n=8)	9.6±1.1	9.9±1.5	10.1±1.4
アレルギーなし (n=5)	9.8±0.8	9.8±1.3	9.8±1.1

図1. 総合鼻腔抵抗値

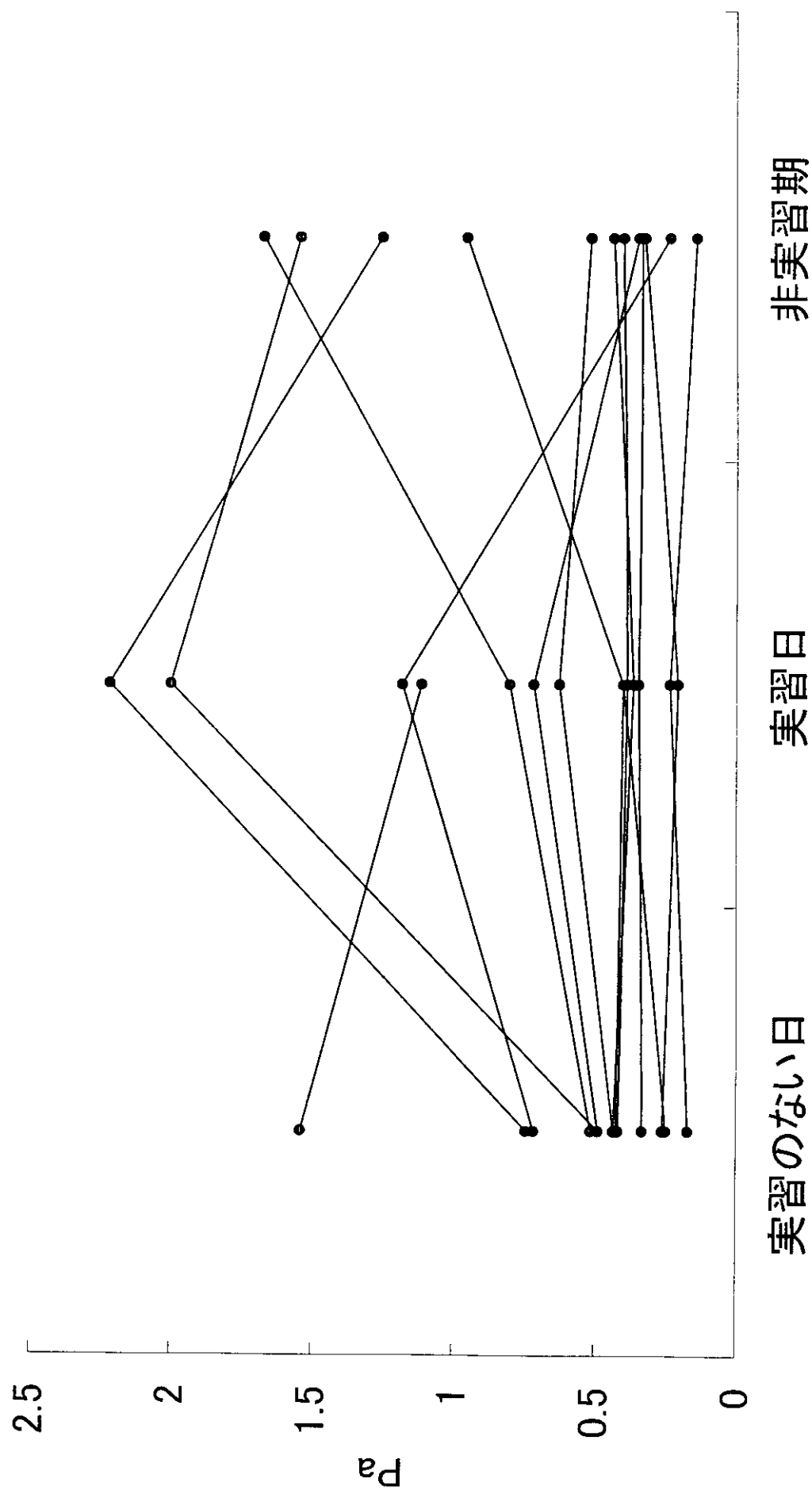


図2. 総蛋白質濃度

Y-axis: mg/ml (0 to 300)

X-axis: 実習のない日, 実習日, 非実習期

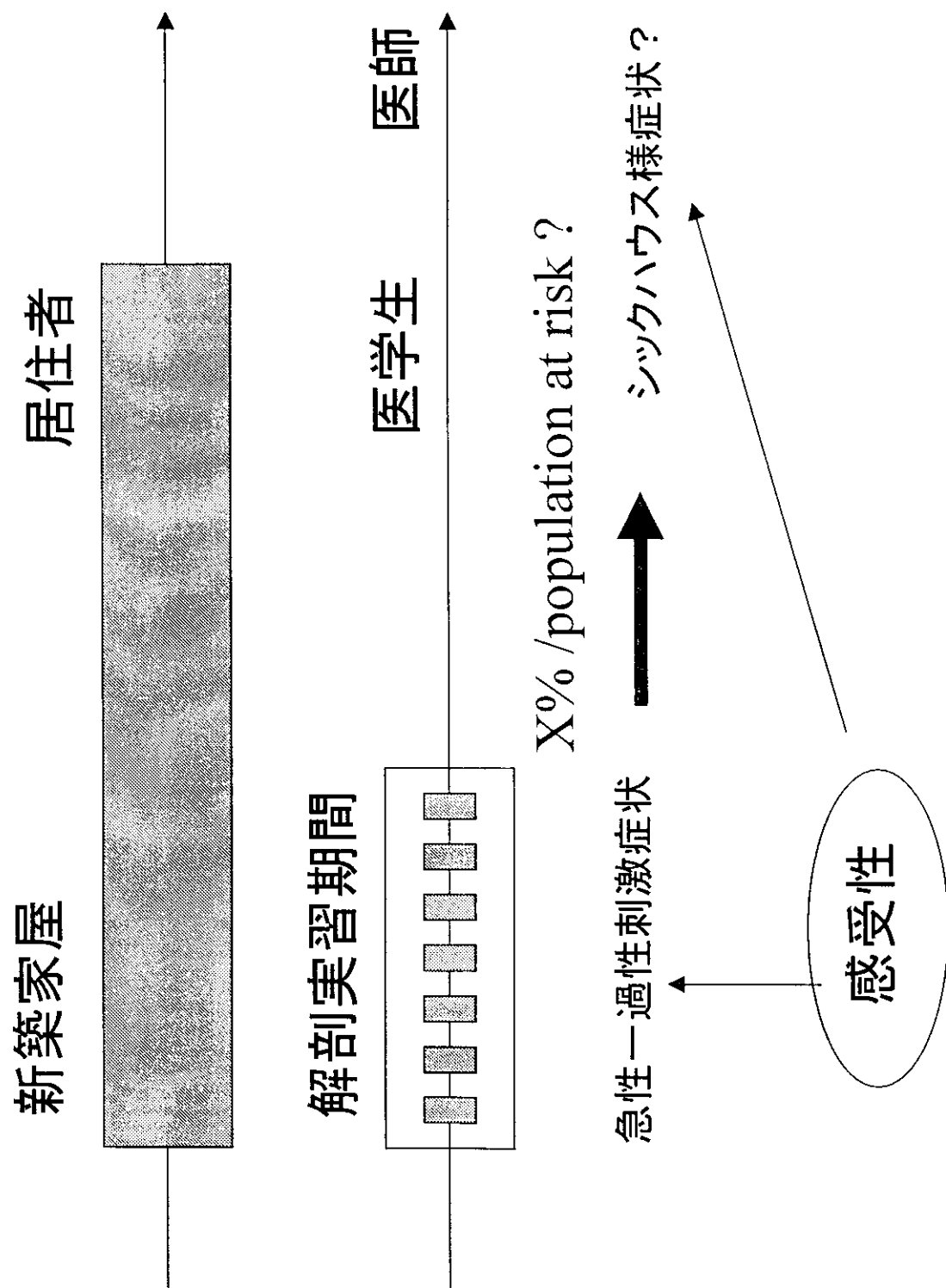


図3 解剖学実習はシックハウス症候群様症状を起こしうるか？

2. 嗅覚識別検査の基礎的検討

2-1. クリーンルーム内で嗅覚識別検査を実施する意義についての検討

A. 背景

化学物質過敏症(MCS)では多くの場合、「匂い」が発症と増悪の引き金となり、しかも状態が悪化するに伴って、症状誘発の引き金になる「匂い」の数が徐々に増加するといわれている。その結果、日常生活のほとんどの匂いに耐えられなくなるが、この現象を嗅覚の異常な反応として取り扱ってよいことかどうかは未だ明確ではない。また、嗅覚認知検査を施行する環境に関する検討はほとんどされていない。

B. 目的

本研究では嗅覚識別検査(UPSIT)を用いて、検査以外の匂いをなるべく排除するようにしたクリーンルーム内(CR:clean room)と通常室内(OR:ordinary room)で嗅覚認知に差が出るかどうか、同一健常者を用いて検討する。

C. 対象と方法

(1)対象:大学生を主とした20-24歳の健常女性15名(21.6 ± 1.45 歳)であった。

(2)方法:事前アンケート調査施行後、嗅覚識別検査(UPSIT、標準版:40設問)を同一人についてCRとORで約6ヶ月間の間隔をおいて実施し、①検査場所の違いによる単純な平均正答数・平均正答率の比較(補正前)②匂いの知覚・認識が不明確な場合(表1:dあるいはeを選択して正解した場合)を除外した後の、検査場所の違いによる平均正答数・平均正答率の比較(補正後)以上の検査をCR、ORで行った。

D. 結果

平均正答数は図1のごとく補正前 CR: 33.9 ± 2.74 、同 OR: 32.1 ± 4.30 でありCRよりORが有意に低値であった。 $(p < 0.05)$ また、補正後 CR: 31.9 ± 3.52 、同 OR: 28.9 ± 5.21 でありCRよりORが有意に低値であ

った。 $(p < 0.05)$

平均正答率は図2のごとく補正前 CR: $84.8 \pm 6.80\%$ 、同 OR: $79.8 \pm 10.4\%$ であり、CRよりORが有意に低値であった。 $(p < 0.05)$ また、補正後 CR: $84.0 \pm 7.10\%$ 、同 OR: $78.6 \pm 12.9\%$ であり、CRよりORが有意に低値であった $(p < 0.05)$ 。

正答数についてのCRとORの相関は図3のごとく補正前($r = 0.71$)、補正後($r = 0.71$)のいずれの場合にも認められた。正答率についてのCRとORの相関は図4のごとく補正前($r = 0.72$)、補正後($r = 0.73$)のいずれの場合にも認められた。

CRとORの設問別正答人数の比較については表2のごとく問36(レモン)については補正前は明らかな差がみられなかったが、問15(シナモン)、問33(煙)、問36(レモン)については補正後はCRの正答人数がORより有意に高値であった。他の匂いについてはCRとORの間で差はみられなかった。

CRとORの設問別快・不快人数の比較については、表3のごとく快では問6(ミント)、不快では問33(煙)について、CRがORより有意に高値を示した。他の匂いについてはCRとORの間で差はみられなかった。

D. 考察

(1)嗅覚識別検査はクリーンルーム内外どちらでも被験者の嗅覚識別能をほぼ同様な傾向を示すが、クリーンルーム内では40種類中3種類の匂いの素について正答数・正答率の有意な増加が認められた。従って、匂いの素に対する認知について厳密に評価するには、検査以外の匂いをなるべく排除するようにしたクリーンルーム内で嗅覚試験を実施することが必要であると思われた。ただし、通常の室内で実施した場合も正答数・正答率は低下するもののクリーンルーム内と相関のある結果となるため、嗅覚識別検査を通常室内で用いることは可能と考えられる。

(2)クリーンルーム内と外部空間とでは“認知・印象”が異なる“匂いの素”があり、クリーンルーム内では“ミント”で快、“煙”で不快の印象をもつ人数が増加した。

(3) “煙”はクリーンルーム内で正答人数の増加もみられたことから、クリーンルーム外での煙の生活環境曝露に影響されている可能性が高いといえる。このことは、我々が無自覚な微量・微臭の“匂い”にさらされてマスキングされている可能性を示唆している。匂いに対する反応が MCS への発症あるいは増悪契機となる可能性について今後も検討していく必要がある。

2-2. MCS 患者への検査導入を目標とした嗅覚識別能の検討

A. 目的

MCS 患者およびその素因を有する者に対するスクリーニングとして嗅覚識別検査 (UPSIT) が有効であるかを検討する。

B. 対象

1) 患者 (Pt: patient) 群: 北里研究所病院臨床環境医学センター外来に訪れ MCS と診断された 21 歳までの 14 人 (27.7 ± 7.27 歳、男性 2 人、女性 12 人) であった。

2) 対照群 (Co: control): 患者群の性、年齢に対し 1 対 1 でマッチさせた事務職および本学学生 14 名 (27.6 ± 7.11 歳、男性 2 人、女性 12 人) であった。

C. 方法:

各群に対し事前アンケート調査施行後、嗅覚識別検査 (国際版: 12 設問、標準版: 40 設問) を実施し、

- ① 単純な平均正答数・平均正答率の比較 (補正前)
- ② 匂いの知覚・認識が不明確な場合 (表 1: d あるいは e を選択して正解した場合) を除外した後の、平均正答数・平均正答率の比較 (補正後) 以上の検査を Pt 群、Co 群の両群間で行った。

D. 結果

(1) 国際版における平均正答数は図 5 のごとく補正前 Pt: 9.36 ± 1.78 、同 Co: 9.71 ± 1.64 であり有意差は認められなかった。また、補正後 Pt: 9.14 ± 1.79 、同

Co: 9.43 ± 1.65 であり有意差は認められなかった。

(2) 国際版における平均正答率は図 6 のごとく補正前 Pt: $78.0 \pm 14.8\%$ 、同 Co: $81.0 \pm 13.6\%$ であり有意差は認められなかった。また、補正後 Pt: $77.6 \pm 14.8\%$ 、同 Co: $80.4 \pm 13.6\%$ であり有意差は認められなかった。

(3) 標準版における平均正答数は図 7 のごとく補正前 Pt: 30.1 ± 4.70 、同 Co: 29.7 ± 4.42 であり有意差は認められなかった。また、補正後 Pt: 27.8 ± 5.28 、同 Co: 26.1 ± 5.39 であり有意差は認められなかった。

(4) 標準版における平均正答率は図 8 のごとく補正前 Pt: $75.2 \pm 11.7\%$ 、同 Co: $74.5 \pm 11.1\%$ であり有意差は認められなかった。また、補正後 Pt: $73.6 \pm 12.0\%$ 、同 Co: $71.7 \pm 12.6\%$ であり有意差は認められなかった。

(5) Pt 群における正答数についての国際版と標準版間の相関は図 9 のごとく補正前 ($r=0.79$)、補正後 ($r=0.77$) のいずれの場合にも認められた。

(6) Co 群における正答数についての国際版と標準版間の相関は図 10 のごとく補正前 ($r=0.67$)、補正後 ($r=0.70$) のいずれの場合にも認められた。

(7) Pt 群における正答率についての国際版と標準版間の相関は図 11 のごとく補正前 ($r=0.79$)、補正後 ($r=0.80$) のいずれの場合にも認められた。

(8) Co 群における正答率についての国際版と標準版間の相関は図 12 のごとく補正前 ($r=0.67$)、補正後 ($r=0.67$) のいずれの場合にも認められた。

(9) 両群間での設問別正答人数の比較については表 4 のごとく標準版問 31 (シンナー) について、補正前、補正後ともに Pt 群の正答人数が Co 群より有意に高値であった。他の匂いについては Pt 群と Co 群の間で差はみられなかった。

(10) 国際版における両群間での設問別快・不快人数の比較については表 5 のごとく快では差が認められなかったが、不快では問 11 (石鹸) について、Pt 群が Co 群より有意に高値を示した。他の匂いについては Pt 群と Co 群の間で差はみられなかった。

(11) 標準版における両群間での設問別快・不快人数の比較については表 6 のごとく快では差が認めら

れなかったが、不快では問 4(さくらんぼ)、問 18(西洋スギ)、問 23(もも)、問 28(オレンジ)、問 35(ぶどう)、問 37(石鹼)、問 39(バラ)について、Pt 群が Co 群より有意に高値を示した。他の匂いについては Pt 群と Co 群の間で差はみられなかった。

E. 考察

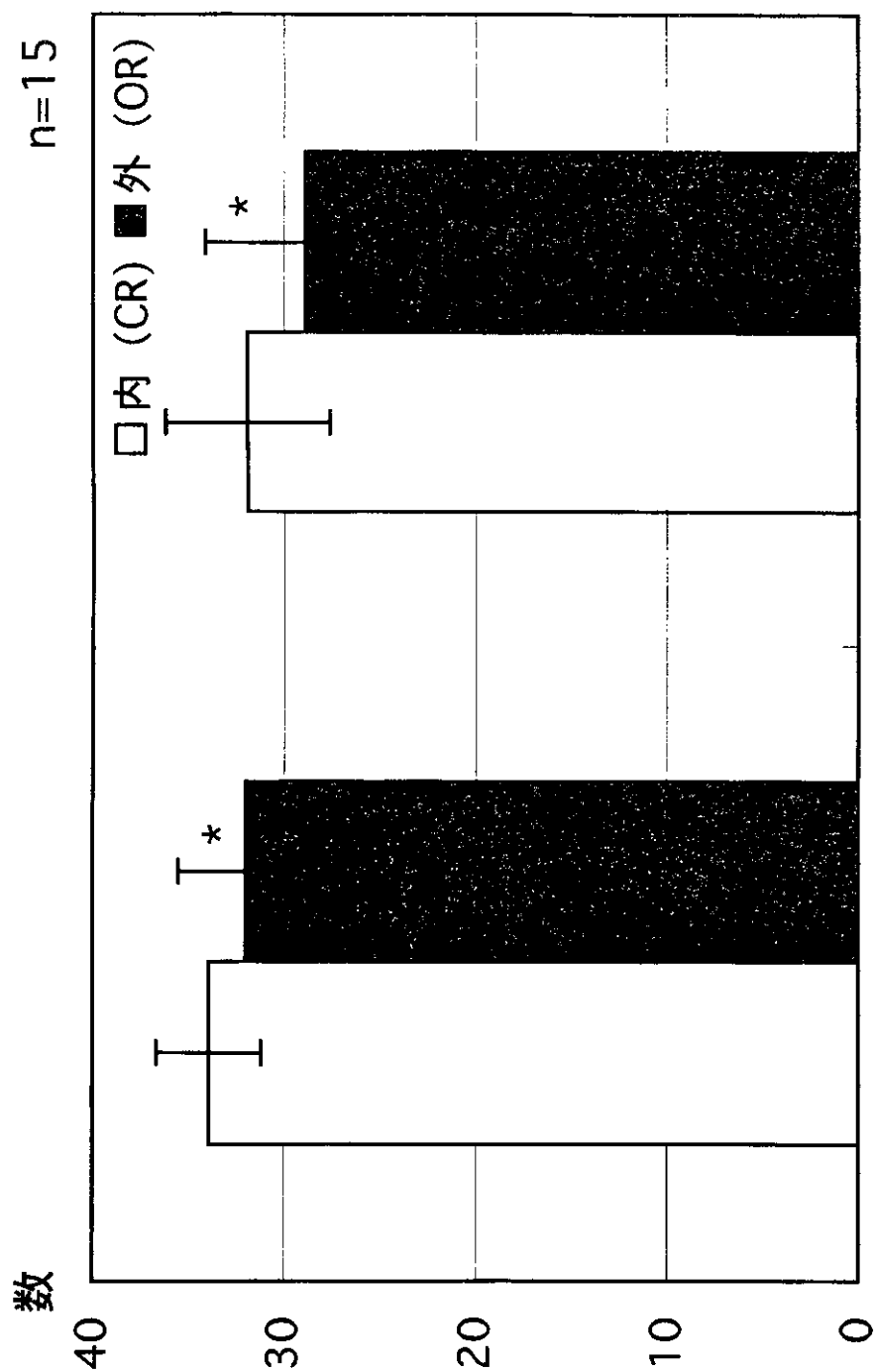
(1) 嗅覚識別検査は国際版、標準版どちらでも被検者の嗅覚識別能をほぼ同様な傾向で示すが、そのものの点数のみからだけでは MCS 患者を弁別することは困難であることがわかった。しかしながら、各設問の検討からシンナーだけが対照群に比し有意差がみられたことは意味をもつ可能性があると思われた。MCS 要因のひとつとしてよくあげられているシンナーが対照者よりも明確に認識されたことは、MCS 患者が健常者よりも特定の物質に対して認知の亢進を示すものである。これまで文献的にはトルエン類についての嗅覚閾値に関する健常者との比較は報告されておらず今後の検討課題と考えられる。

(2) “石鹼”、“さくらんぼ”、“もも”、“オレンジ”、“ぶどう”、“バラ”で不快の印象をもつ人数は、MCS 患者の方が健常者よりも有意に高値を示した。このことは、“石鹼”の香料や本来の印象なら“快”と考えられるような“甘い”匂いが、実際は一般に“不快”と認識されている印象のある“匂い”よりも MCS 患者の症状の変化に影響を及ぼしている可能性を示唆しており、これらの性質の“匂い”が MCS への発症あるいは増悪契機となる可能性についても今後検討していく必要がある。

★今後の課題:MCS 患者の匂いの認識についての更なる検討

表1 UPSIT (2) と加えた質問票 (1) の例

(1) どう感じたか? (2) 最も近い句いは?	
(eのみ複数回答) (必ず1つ選ぶこと)	
a. 快	a. すいか
b. どちらでもない	b. ピーナッツ
c. 不快	c. 薔薇
d. 匂わない	d. シンナー
e. わかりにくい	



補正前
(単純比較)

補正後
(除外して比較)

*: $p < 0.05$ クリーンルーム内外での比較 (T-test)

図1 検査場所の違いによる平均正答数の比較

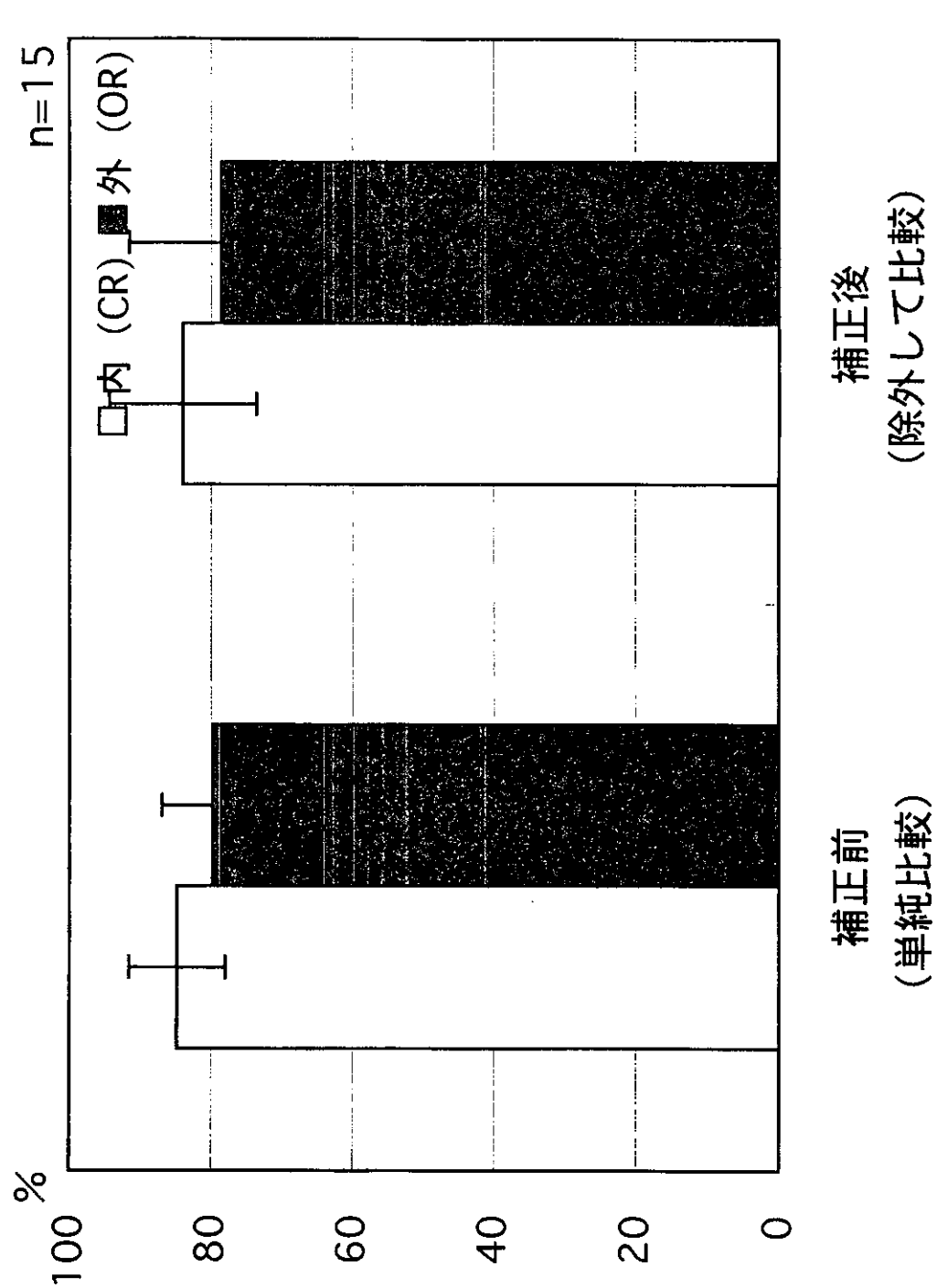


図2 検査場所の違いによる平均正答率の比較

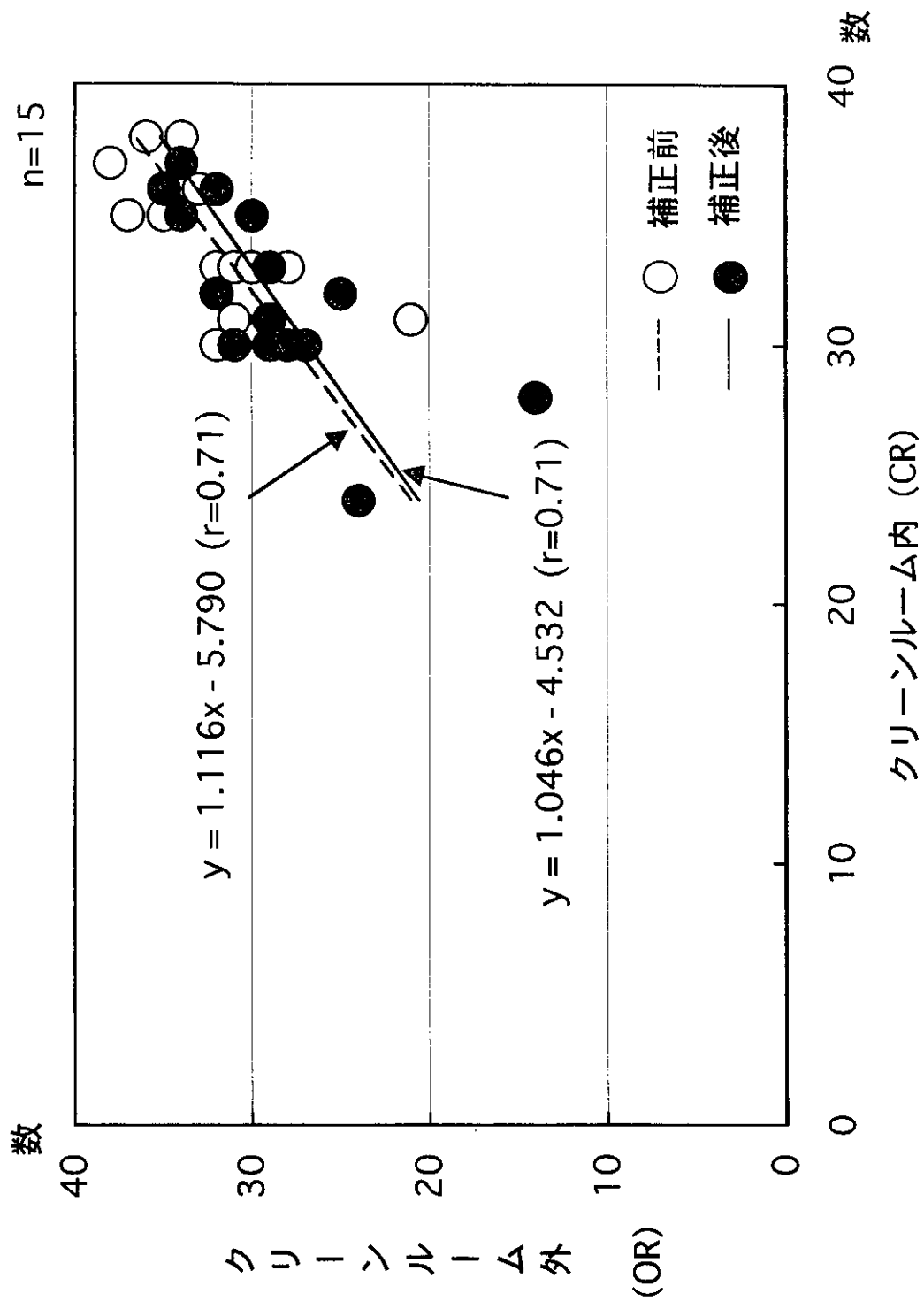


図3 クリーンルーム内・外における正答数補正前後の相関比較