

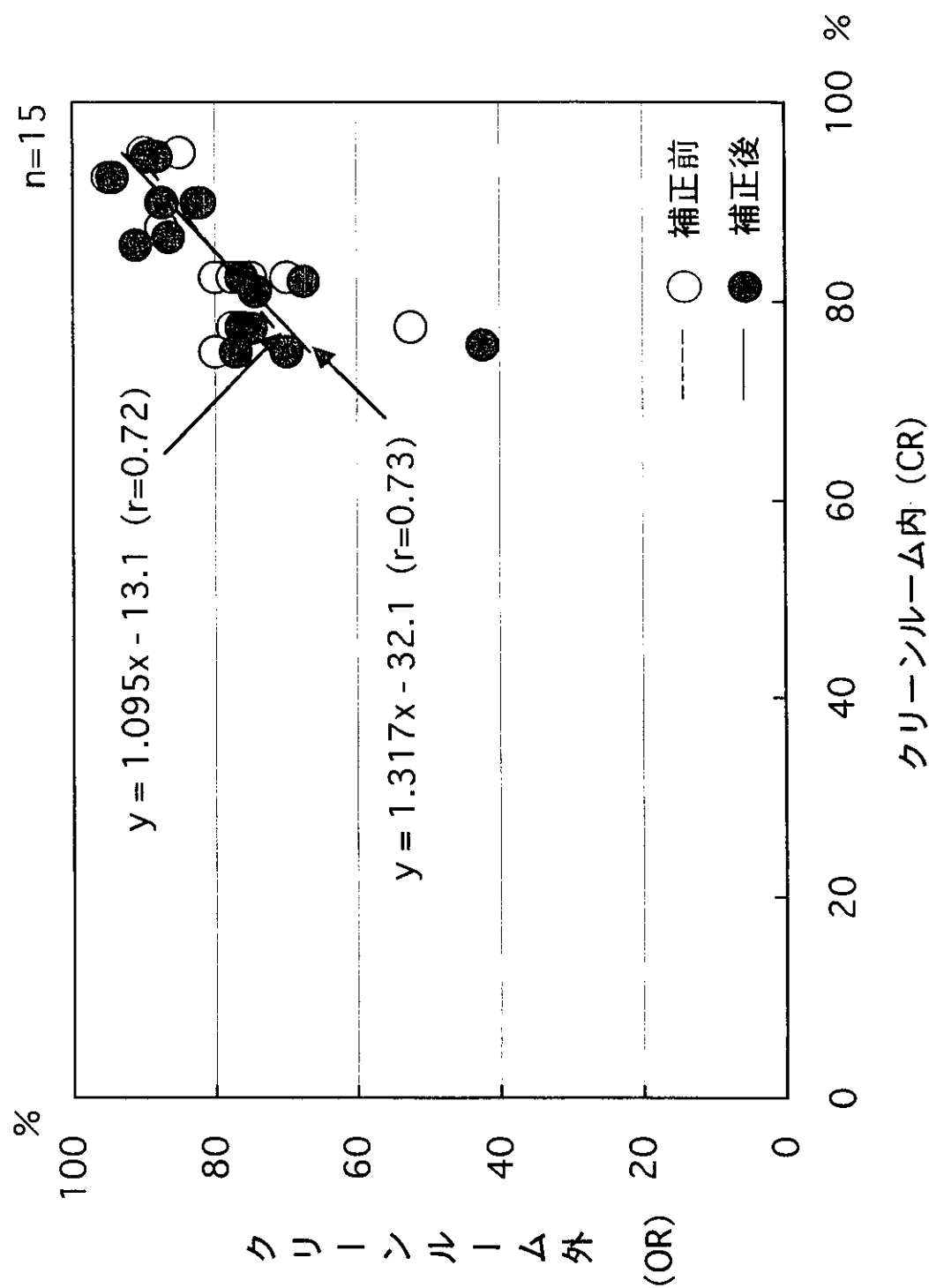


図4 クリーンルーム内・外における正答率補正前後の相関比較

表2 設問別 正解者人数比較 検討結果

問15（シナモン） 補正前

	正	誤
CR	10	5
OR	2	13

p<0.05

問33（煙） 補正前

	正	誤
CR	13	2
OR	7	8

p<0.05

問36（レモン） 補正前

	正	誤
CR	14	1
OR	9	6

p=0.0801

問15（シナモン） 補正後

	正	誤
CR	10	5
OR	2	13

p<0.05

問33（煙） 補正後

	正	誤
CR	13	2
OR	4	11

p<0.05

問36（レモン） 補正後

	正	誤
CR	13	2
OR	7	8

p<0.05

表3 設問別 快・不快人数比較 検討結果

問6（ミント）

	快	その他
CR	10	5
OR	2	13

p<0.05

問33（煙）

	不快	その他
CR	11	4
OR	5	10

p<0.05

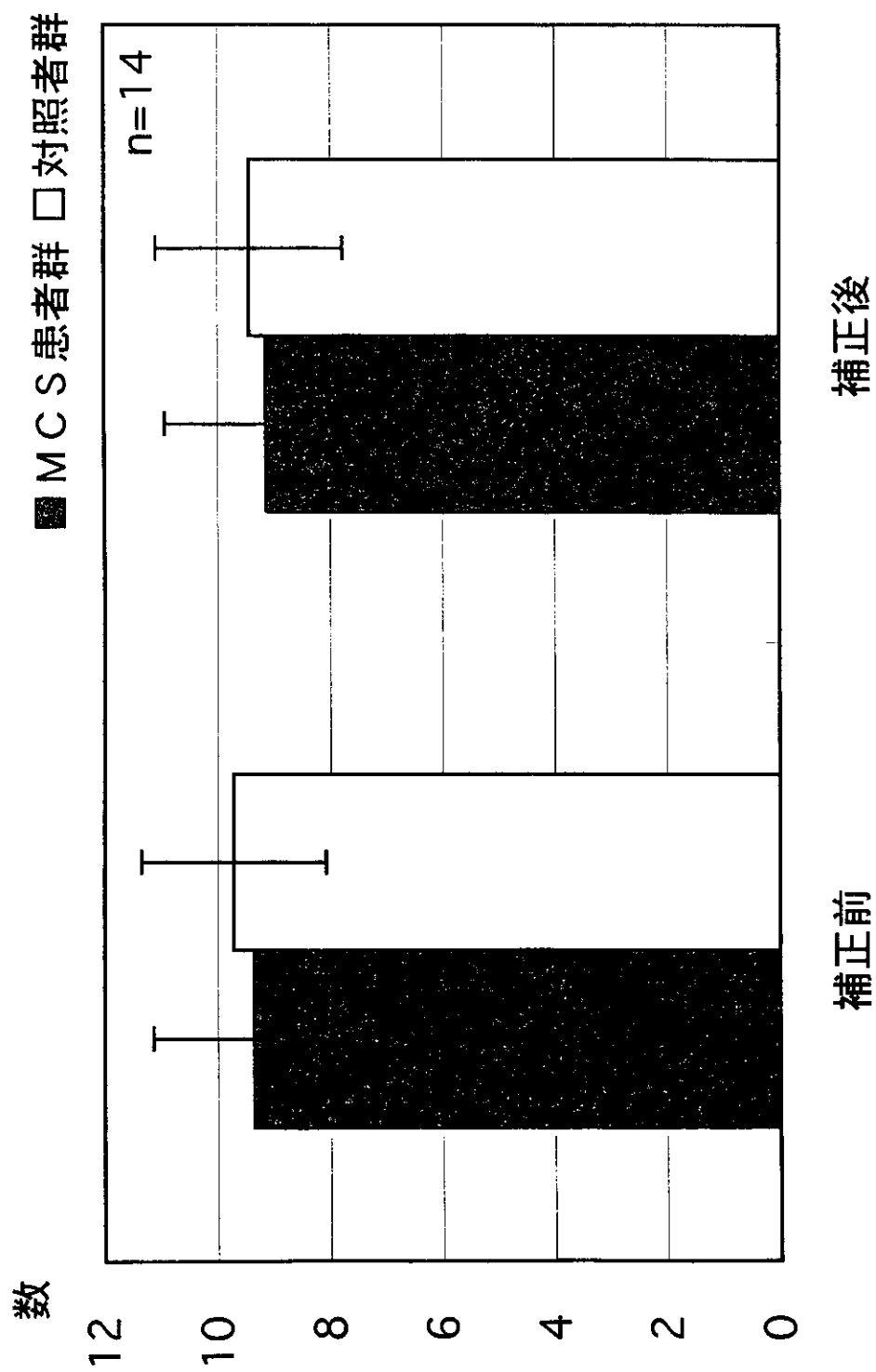


図5 MCS患者群と対照者群との平均正答数の比較 (国際版)
(単純比較) (除外して比較)

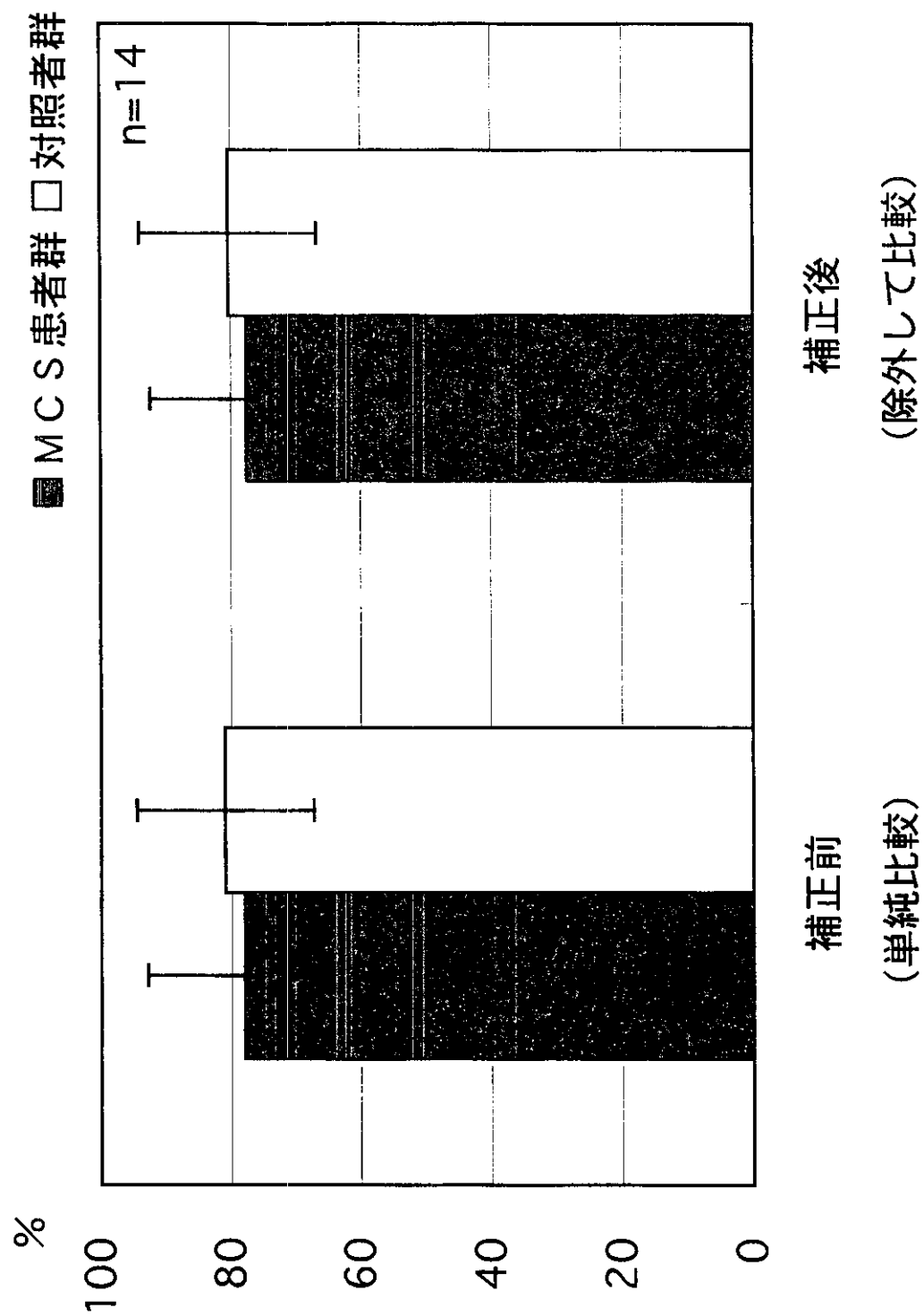


図6 MCS患者群と対照者群との平均正答率の比較（国際版）

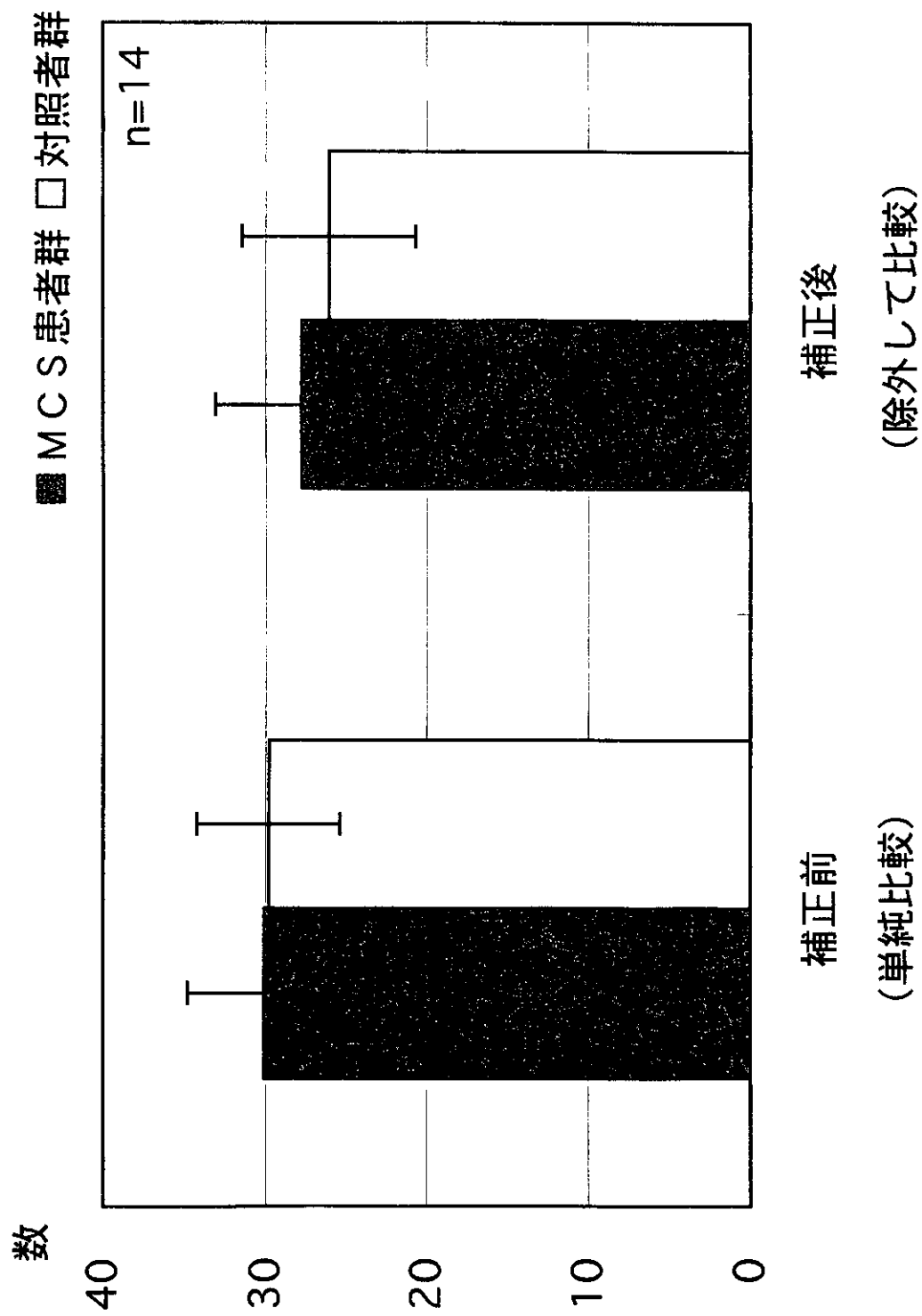


図 7 MCS患者群と対照者群との平均正答数の比較 (標準版)

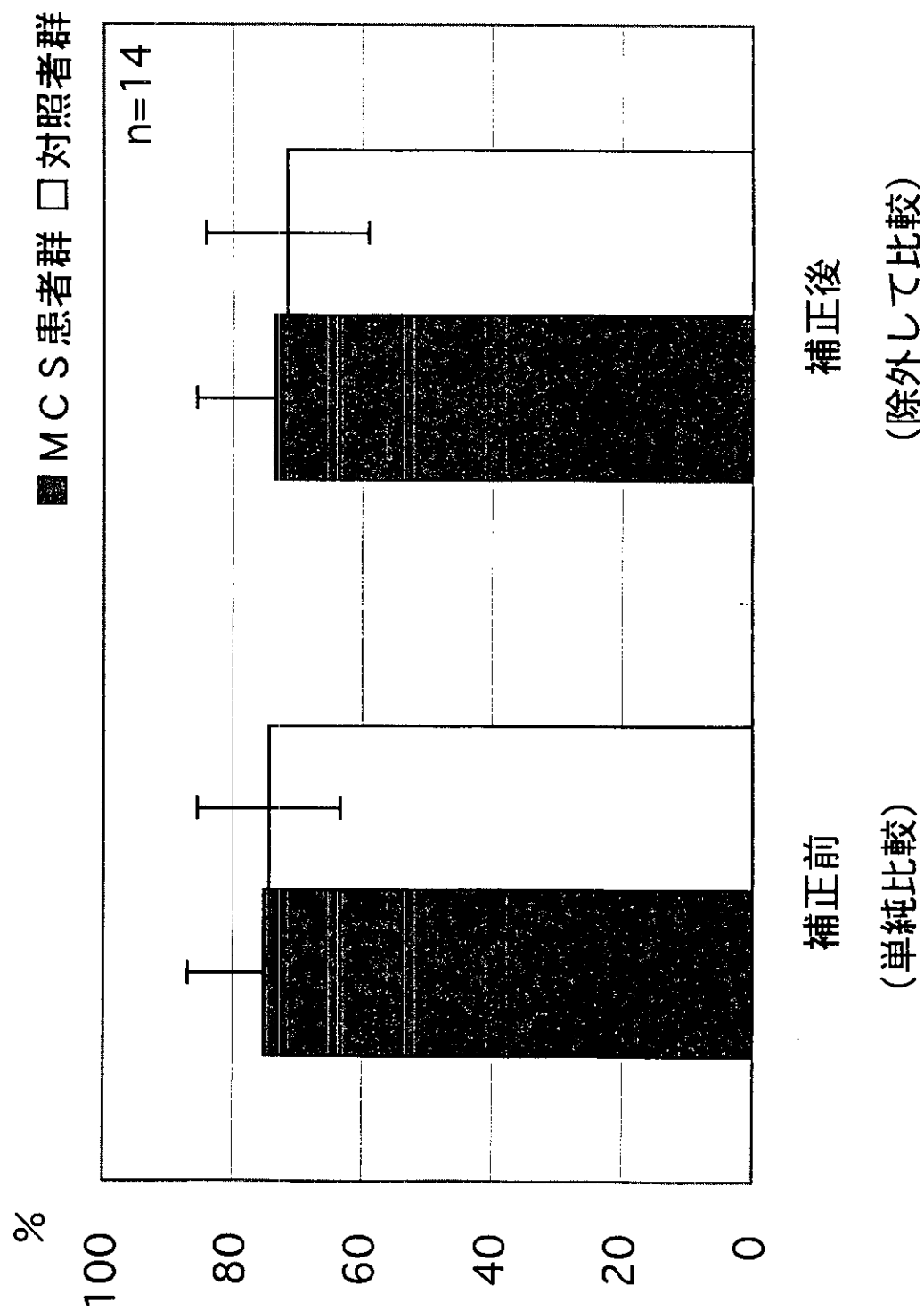


図 8 MCS 患者群と対照者群との平均正答率の比較 (標準版)

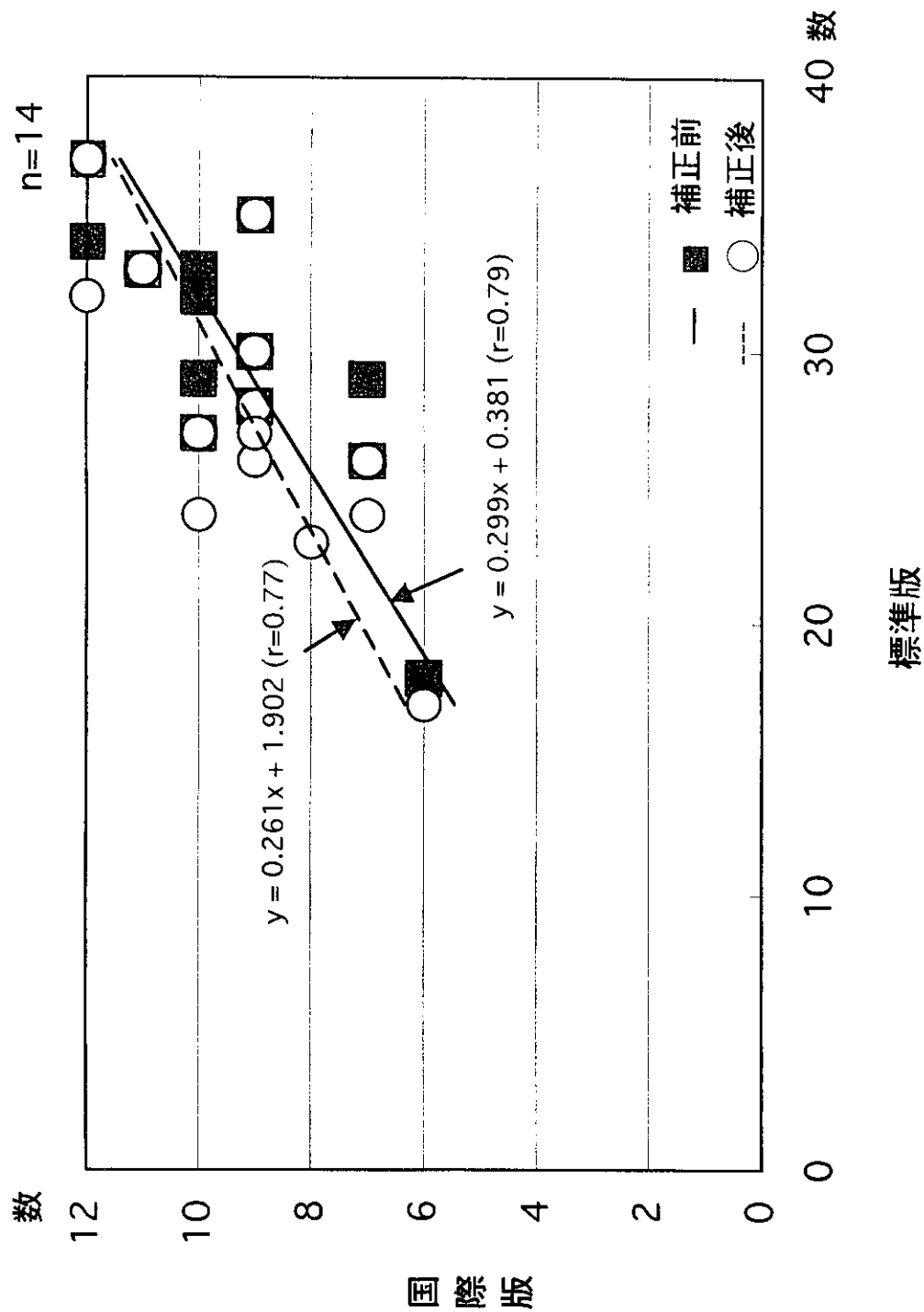


図9 MCS患者群正答数における国際版-標準版間の相関
 == 補正前・後の比較 ==

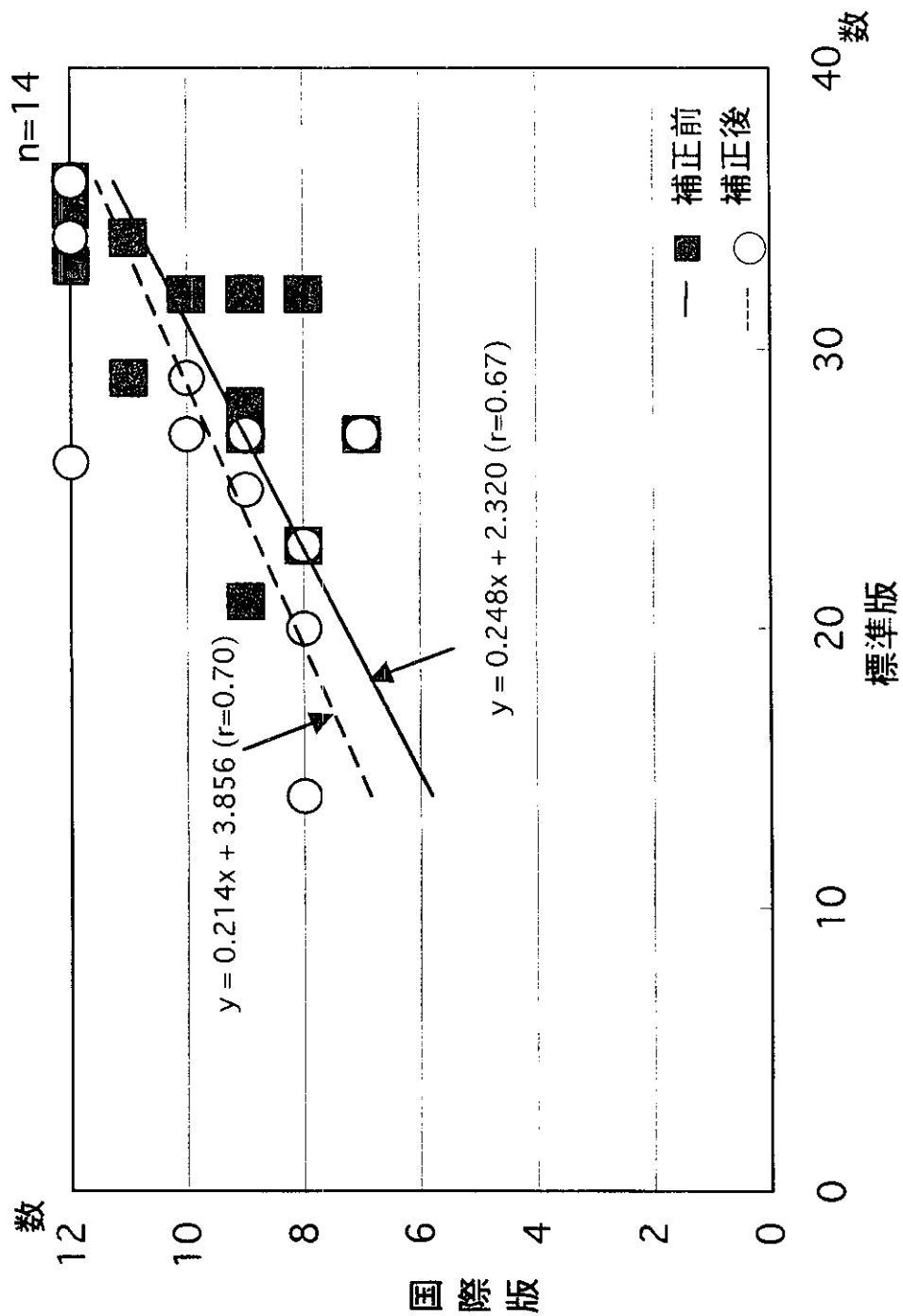


図10 対照者群正答数における国際版-標準版間の相関

== 補正前・後の比較 ==

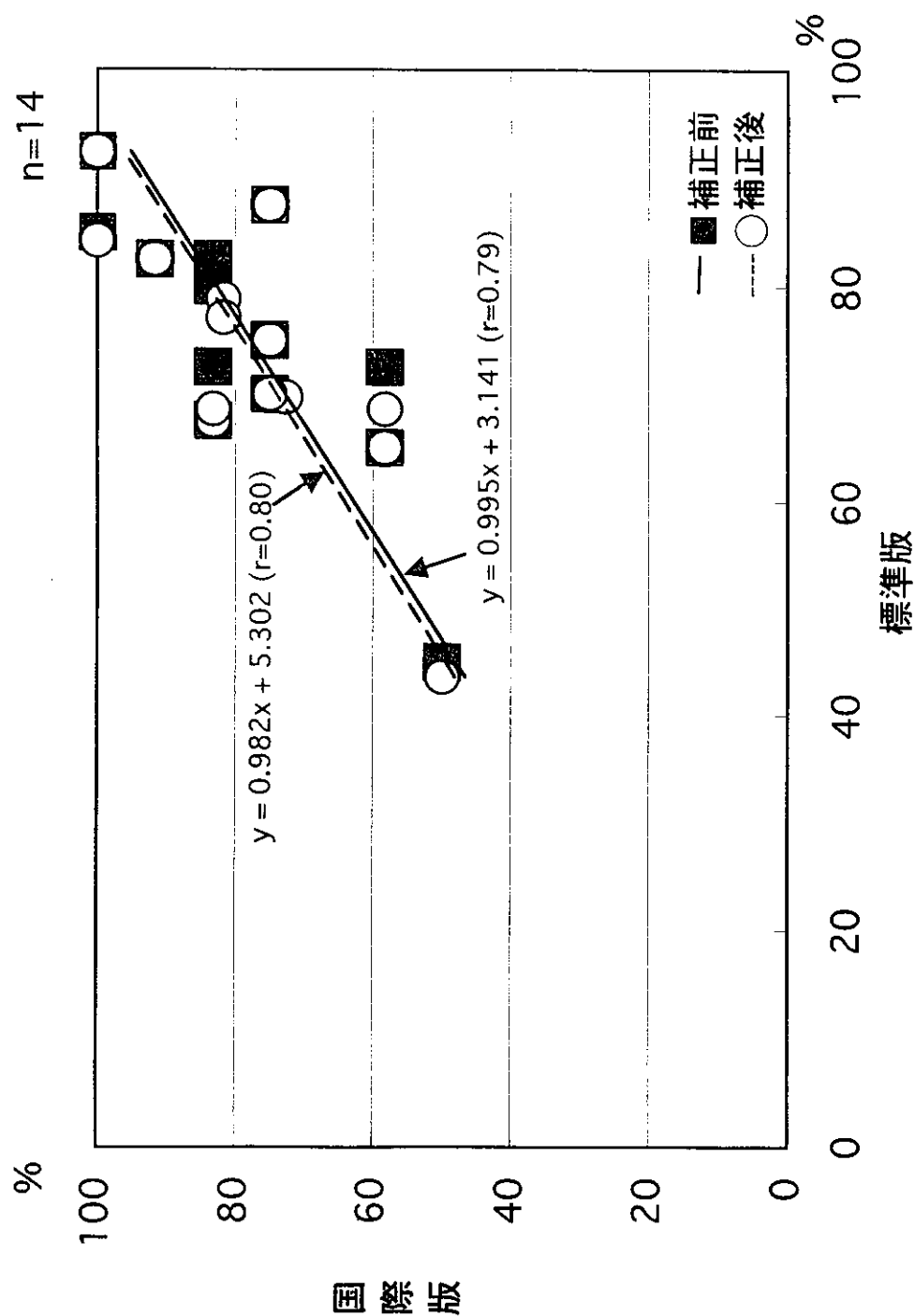


図11 MCS患者群正答率における国際版-標準版間の相関
 == 補正前・後の比較 ==

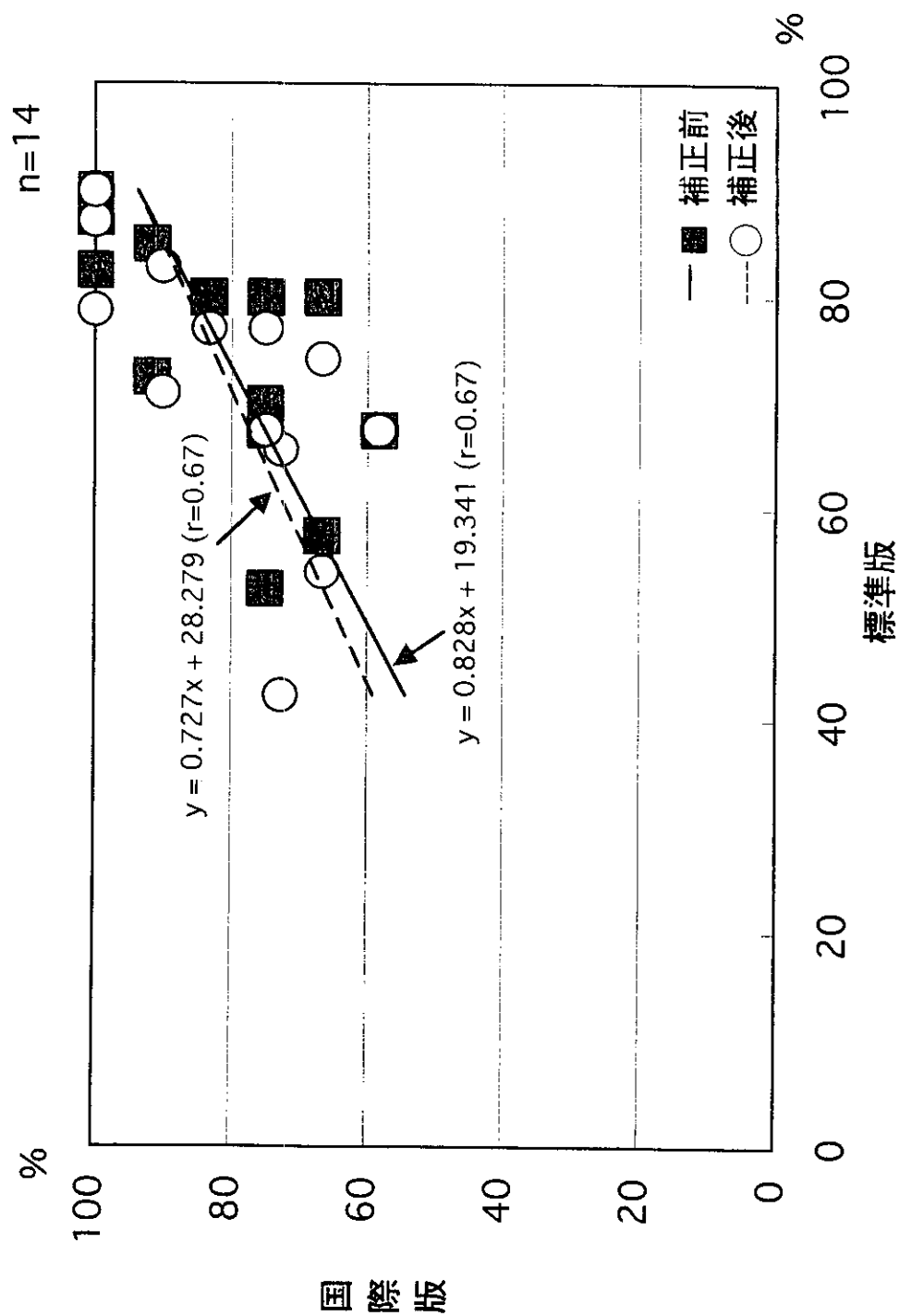


図12 対照者群正答率における国際版-標準版間の相関

== 補正前・後の比較 ==

表4 標準版 設問別 正解者人数比較 検討結果

問31（シンナー） 補正前

	正	誤
MCS	11	3
対照	6	8

p<0.05

問31（シンナー） 補正後

	正	誤
MCS	9	5
対照	2	12

p<0.05

表5 国際版 設問別 不快人数比較 検討結果

問11（石鹼）

	不快	その他
MCS	7	7
対照	1	13

p<0.05

表6 標準版 設問別 不快人数比較 検討結果

問4 (さくらんぼ)

	不快	その他
MCS	6	8
対照	1	13

p=0.077

問23 (もも)・28 (オレンジ)

	不快	その他
MCS	4	10
対照	0	14

p<0.05

問37 (石鹸)

	不快	その他
MCS	11	3
対照	5	9

p<0.05

問18 (西洋スギ)

	不快	その他
MCS	11	3
対照	4	10

p<0.05

問35 (ぶどう)

	不快	その他
MCS	5	9
対照	0	14

p<0.05

問39 (バラ)

	不快	その他
MCS	6	8
対照	0	14

p<0.05

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

P. M. Ross, Ph. D., J. Whysner, M. D., Ph. D., V. T. Covello, Ph. D.,
M. Kuschner, M. D., A. B. Rifikind, M. D., M. J. Sedler, M. D.,
D. Trichopoulos, M. D., and G. M. Williams, M. D.
Preventive Medicine 28, 467-480 (1999)

特有な環境に感受性を示す訴えのほとんどは既知の診断基準に合わないのに対し、多種化学物質過敏症候群（MCS）は定義された診断基準をもつ極端な提示である。MCS 患者達は、香料ではなく、通常は溶剤や農薬への化学物質曝露の結果として過敏な状態になったということを主張している。この曝露以前、彼らは症状はなかったという。感作後、MCS のために症状は増加し、時間とともに悪化し、ほとんどの人にとって無害である様々な曝露にも症状を示すようになる。現象学的研究では、特別な臭気が MCS を引き起こすという根拠は全く示されていないけれども、低濃度の香料や香水がしばしば MCS 症状の訴えと関連している。ここでは、どのようなにおいや香料が、においの感受性を変化させたり、最初からの刺激物であったり、あるいはその刺激によって誘発される上気道の反応性、三叉神経刺激信号の神経性伝達、時間依存性の過敏性獲得、大脳辺縁系のキンドリング、中枢神経系毒性そして様々な精神状況を含めて、これらの MCS 症状を過敏にしたりあるいは誘導する原因となるのかについて提案されたメカニズムを考察している。過敏状態の誘導あるいは MCS 症状の誘因を強調するような香料と関係する嗅覚メカニズムについては、説得力のある根拠は全くない。しかしながら、香料や他のにおいには認識できる刺激であるので、MCS の患者によって主張されたような症状と関連可能ではあるが、香料が通常感覚で原因となることは、これまで例証されていない。

序論

1960 年代、シカゴ出身の内科医 Theron Randolph は殆どが中年で中流階級のある女性集団を治療し始めた。彼女らは疲労感、精神的混乱、めまい、虚弱、頭痛、不眠、筋肉痛、不安、食欲不振、抑うつ、怒り、無感覚、そして上気道症状など多方面にわたる症状を訴えていたが、全て病気としての客観的な症状ではなかった。Randolph はこれらの症状を“食物アレルギー”や毎日のありふれた化学物質への曝露によるものとした。Randolph と彼の仲間達の命名法と理論は、彼ら内科医が患者達の“生態学”あるいは環境を扱うことを主張して以来、臨床生態学として知られるようになった。彼らは自分たちの患者達に“環境病”“20 世紀病”または“化学反応性疾患”であるとして言及した。[2]

大勢の主流の内科医達は臨床環境学者達を、彼らの活動が医原的、社会的、そして職業的障害をもたらす非主流派の集団として特徴づけた。[3, 4] 英国と米国の内科医協会の両方は臨床環境理論を根拠が無く、紛らわしい専門用語で、治療法は効果がなかったりあるいは証明されていないものとして特徴づけた。[5-7] アメリカアレルギー・免疫学会の委員会とアメリカの産業医学会は、臨床環境診断と治療を同様に否認した。

臨床生態学の理論的な枠組みは伝統的、科学的方法によっては成り立ってはいなかった。[10] 臨床環境学者達によって扱われてきた患者の症状に関する可能な説明を評価するために、科学研究者達は身体症状がないことから、必然的に症状や既知の臨床的主疾患の除外に基づく狭い症例定義を作った。これらの定義が“環境に過敏な”患者という相対的に明確な少数派の研究を許可したのである。Cullen [1] はその名を“多種類化学物質過敏症” (MCS) とし、研究目的のために実用的な定義を与えた。Cullen の定義は臨床研究において広く使われている。

低レベルの化学物質曝露に関連した非特徴的な症状を主訴にもつ患者達は性質を異にする一群である。症状を引き起こすと報告されている原因は、通常の使用の曝露レベルでは無害とされ、広範囲にわたる薬剤、燃焼物、石鹼、殺虫剤、防腐剤、タバコの煙、香料、香水、コロンなどといった工業用および家庭用の化学品である。[11-13] 香料はしばしば MCS 症状の誘因として言及される。Lax と Henneberger [14] は作業関連曝露に伴う症状の発症に関連した患者を用いて MCS の経過を調べた。35 人の患者の全てが香料、香水あるいは空気清涼剤に反応して症状を訴えた。また 33 人は症状のために香料の使用を中止している。付随した症状が減ることは全くないが患者自身の生活に極端な混乱を引き起こした普通の化学物質曝露を避けようと自分で好んで意図的に活動制限をしたのである。

[14] それにもかかわらず、ある臨床家達はおいに関連した症状を避けるために香料と香水を使用しないことを勧めた。[15] 香料の使用は嗅覚を刺激するため、症状を引き起こすものとして MCS 患者に共通にみなされている香料の存在は、MCS 症状が嗅覚刺激に起因するのかという問題を提起している。

もし、香料が実際に MCS 症状をもたらすのならば、嗅覚メカニズムの臨床的かつ実験的研究は MCS を説明できるかもしれない。もしもたらさないのならば、MCS を理解するための努力はどこか他に向けられるべきである。しかしながら、香料は MCS 患者の訴えの中の大きな要因であるけれども香料と MCS の間の関係についての包括的なレビューは MCS についての二つの最近のシンポジウムを含め科学的な文献においては全く報告されていない。

[16] また、MCS 症状を起こすような嗅覚につながる様々な仮説メカニズムについて、十分な批判的吟味がされていない。それ故に、香料に対する MCS 症状に関連した根拠を評価するということと、提案されているどんなメカニズムによって香料が症状を引き起こすことが可能なかを定めること、という二つの目標がある。ここでレビューされているメカニズムが表 1 に挙げられている。

【表 1】

香料への曝露という関係でここにレビューされている、MCS 感作あるいは MCS 症状の誘因となることを説明するのに提案されているメカニズム

- 嗅覚閾値の変化
- 免疫系の障害
 - アレルギー
 - 免疫毒性
- 最初の上部気道刺激、嗅覚神経と三叉神経
 - 炎症性反応
 - 中枢神経系反射
 - 敏感な上気道障害症候群
 - 神経刺激性の炎症
 - 神経刺激性のスイッチング
- 時間—依存性感作/辺縁系キンドリング
- 神経毒性
- 精神医学の/認識の
 - 心的外傷後ストレス障害
 - 身体化障害
 - はっきりとしない身体的障害
 - 中毒性の広場恐怖
 - 流行性の身体化
 - 連想学習
 - Nocebo 効果

このレビューでは、“香料”と“香水”という用語が、通常、香りがよいもの、あるいは、じゃこうや食べものでないようなにおいの物質に置き換えできるように示しており、それらは快い嗅覚を発生させたり、あるいは不快なにおいを隠すのに使われる。“臭気”と“発臭物”という用語は一般ににおいに当てはまる。また、このレビューはそのような現象が存在すること、あるいは MCS がひとつの医学的疾患を意味することを暗示せずに“sensitization（感作）”や“triggering（誘因）”のような、ある専門用語を使用している。

MCS の定義

Cullen[1]は、良く知られたな内科あるいは精神医学の疾患単位によっては容易に説明されない極端な表象をもつ「環境的に感受性をもつ」患者の比較的均一なサブグループ

に焦点を定めて MCS 症例の定義をした。その定義は、MCS あるいはそれに関連した状態であると臨床生態学者によって診断された患者の、非常により大きい集合からのこのサブセットを注意深く詳細に描写している。本レビューは、主に Cullen の[1]定義、または、明確に明示され、たぶん同様であると判断された研究集団に対して Cullen の定義とよく類似した別の定義は、ほとんど同じだと我々は評価している。データが「化学的に過敏である」あるいは「環境的に病気」であるような異なる患者の集団についての場合、このことは本文において明言されている。

Cullen[1]は、以下の 7 つの基準に基づいて MCS を定義した：

1. 異常は、証明可能な環境の若干の曝露、疾患または侵襲に関連して得られる。
2. 症状は、複数の臓器系を含む。
3. 症状は、予測できる刺激に反応して繰り返されまた弱まる。
4. 症状は、様々な構造の階級と毒素の作用様式を持った化学製品への曝露によって誘発される。
5. 明白である（低レベルの）曝露によって、症状は引き出される。
6. 症状を誘発する曝露は、人間の有害な反応の原因を起こす「平均」曝露以下の非常に低い数の、標準偏差以下である。つまり確立した毒性に関する閾値の 1%より一般に低い。
7. 単一、臓器系統機能についての広く利用できる検査では、症状を説明することができない。

このように MCS は、一般集団で十分に寛容される濃度での化学的曝露のためにおこると考えられる症候群である。MCS は客観的症状（上述の 7 つの基準）によって、定義されないもので、急性または慢性の有機溶剤中毒と原因のわかっている喘息などを含む他疾患患者を除外している。他の文献で、それらの症状があまりに微妙であるか非特異性であるので、Cullen[1]は「アレルギー」として臨床生態学者によって治療を受けている多くの患者を除外している。他方、Cullen[1]は全ての[MCS 患者]が何らかの心身の疾患の DSM-III 基準を満たすというわけでない場合、ほとんどから付随する精神医学の疾患に基づく患者を除外していない。最終的に、刺激物曝露は低いけれども、刺激物についての意識的な認識は症状を引き出すことのために必要な条件として除外されていない。MCS の最も頻度の高い症状は、頭痛、嘔気と疲労である。他の症状は、呼吸困難または他の呼吸系疾患、眼刺激、倦怠感、腹筋、胸部または咽頭痛、失見当識、うつ病 関節痛、集中と記憶とのトラブル、浮動性めまい[1, 11, 13, 17-19]を含むかもしれない。

Cullen の基準は、広く参照されるが、必ず使われるものではない。この症候群の他の定義は、提唱されてはいるが、それらの多数は Cullen の定義に類似しているか、または、基づいている。（例えば[10, 18, 20-26]）。Cullen の基準を使用する研究としない研究とを比較する際に注意しなければならない[27-29]。Cullen の基準は現在のところわかっていない MCS の原因に関して理論上のバイアスなしで患者の症状を述べるために考案された。なぜなら MCS は、身体的な所見なしの症状に基づいた除外診断であり、更に、異なる MCS 症例の定義がさまざまな範囲のさまざまな症状の集団を識別するので、MCS 発生率の推定は困難である。独立したいくつかの研究でおよそ 30%の人々が自分自身について

化学製品に対し「感受性がある」とみなしていることが明らかになった。そして 39%（女性）に対して 24%（男性）が、他の人々を病気にしない化学的なにおいが彼らを病気に（[30]で論評）すると述べた。Cullen によって定義された MCS の発生率は、それまで報告されていた高い罹患率と異なり、一般の集団[31, 32]のおよそ 1%と評価されている。たとえば、Mooser [33]はカナダの臨床医達が MCS は全ての自分達の患者の 10%のうち 2%が生活上、重度の混乱を生じると見積もっていると報告した、そして、Lax と Henneberger [14]はシラキュース（ニューヨーク）の労働衛生診療室で診察される新しい患者の 35/605（5.8%）が MCS にかかっていると識別した。

MCS は、医学的に説明されず、十分に特徴づけられなかった他のいくつかの症状複合体に似ている。たとえば、慢性疲労症候群（CFS）は疲労、軽度の認識機能障害、そして場合によっては、軽度の発熱やリンパ節腫脹[34]によって特徴づけられる複雑な症候群である。Fiedler ら[29]は、MCS 患者を CFS 患者と比較した。彼らは、精神医学と神経病学的機能の標準化された基準が MCS 患者を CFS 患者と区別できなかった。

感作と誘因

MCS 患者は、通常自分の敏感度は 2 つの異なった位相[1, 10, 12, 20]を持っていると述べている。症状と関係がある第 1 の位相は、その期間はまちまちだが、証明可能な化学的曝露（Cullen の第 1 の基準）への、「感作の」経験を表す。第二の位相は「誘因」を含み、それは一般の曝露環境中で感作された個人に症状を引き起こす。

報告された MCS 感作物質は、一般に測定できる吸入毒性[10]を持っている。MCS 感作は用量に依存していて、認知できる生理学的基盤[35-37]に基づく毒性とは異なる特有の反応のようである。通常、MCS での最初の曝露は推定の感作物質に嫌悪を引き起こし、症状をおこす者は曝露時にしばしば倦怠感を報告している。発症の状況は、高レベルの偶発的な曝露から数年[10]の期間にわたって、繰り返し起こる低レベルの曝露にまで及ぶ。MCS 患者が自分達を敏感状態にした原因であると考えられる作動物質は主に揮発性で香りがよいが、香水は感作物質として報告されていない。ある研究において、有機溶剤が最も一般的とされている[20]。また別の研究では、殺虫剤、有機溶剤と煙が患者の原因であるとされた「感作」[12]の原因のほぼ 66%であることを示した。一方、香水を自分の症状の誘因とした者は 2 つの研究[11, 20]の患者では 1 人もいなく、対照的に、第 3 の研究[12]では患者 90 人のうちのたった 3 人（3%）の患者のみであり、それらも最高 6 つの他の刺激物質と関連する可能性のものであった。MCS 発生は工業用の溶剤、カーペットや農業の化学的曝露と関係していたが、香水または香料製造に関連した MCS 発生は科学的な文献において報告されていない。

誘因は、感作された個人の中から刺激物に反応した MCS 症状を引き出し、そしてそれは感作物質を含むか、感作物質に限られていないかもしれない。MCS 患者は、症状の最初

の発症の後で自分の症状がますます食物や化学製品によって誘発されるとしばしば報告する。それらの現象は「spreading (拡散)」[18]と称される。その拡散結果、MCS 症状の原因が非常に多様な化学的かつ、中毒学的に異なる、香りのよい化学製品にあると考えられるということである。においの検出はしばしば症状と関係している、しかし、MCS 患者はにおいに対する嫌悪としてではなく、概して生理学的な反応として自分の症状の原因を化学製品にあると考えている。Fiedler ら[28]は、事前に精神的な障害のない MCS 患者を含む化学物質に過敏な患者を評価した。彼らが研究した全ての MCS 患者はにおいに対する感受性の増大、頭痛、浮動性めまい並びに嘔気を報告した。認められた嗅覚過敏に加えて、MCS 患者は、嗅覚刺激に関連して悪い知覚 (adverse sensations) を報告している。これらは、少なくとも 2 つの独立した群[28, 13, 38]によって悪臭 (cacosmia) と称された (ギリシアの kakos : 悪い、悪い+ osme : smell) 。

MCS 現象学の研究

特定の曝露が MCS 症状を誘発するかどうかについては、きちんとした研究では、一様に否定的である。Doty ら[39]は、MCS があると確認される患者に対して、有機溶剤であるメチルエチルケトンと香りのあるフェニルエチルアルコールに対してにおい検知閾値を決定した。なお、それらの患者は Cullen の基準によってではなく、内科の既往歴が全くなく、環境の化学物質への身体反応に関する量的指標がハイスコアであることによって診断された者であった。MCS にかかっている被検者の何人かの中で著者は有害反応を予期したけれども、試験されるどんな濃度でも、また刺激[39]を全くマスキングさせられなかった試みの場合であっても、症状の反応はどちらの刺激に対しても全く観察されなかった。

別の研究において、Staudenmeyer ら[25]は、二重盲検状態の下で隔離室の中で被検者をさまざまな空中化学薬品にさらした。被検者は彼ら自分自身が「広範な反応を示す物であると考えた基準に基づいて選択された。」、個々の被検者の自分自身が過敏であると考えた化学薬品で、誘発チャレンジは実行された。ほとんどは香りのよかったものだが、いずれも香料でなかった。最もしばしば試験される作動物質は、ホルムアルデヒド、天然ガス、洗剤と燃焼された灯油であった。認識を避けるために、化学物質は嗅覚のマスキング作動物質とともに被検者に提示された。マスキング作動物質と清潔な空気が、それぞれ見せかけの陽性及び陰性の対照のために使われた。その結果は、おそらく陽性であると考えられた、つまりどんな客観的症狀でも観察されたり (例えば、激しい) (1) 患者は刺激物が存在する (2) とか、またはチャレンジ後、患者によって症状が中程度または高度に増加しているとの評価を得る (3) と仮定した。清潔な空気チャレンジと比較して、嗅覚マスキングによって、症状を引き出すことでは一貫した傾向は、全く発見されなかった。著者は、これらの「広範な反応を示す物」が空中化学物質に過敏症の所見を示さないと結論した。