

Cullen の 1987 の[1]基準による MCS 症状 23 人の患者の中のイソプロパノールまたは室内空気の鼻腔内曝露の二重盲検調査で、約 20%の患者がいずれの曝露[40]の後でも、症候を報告することが分かった。研究者は、この結果の原因を症状及び曝露の間の関係でなく MCS 患者の非特異的実験手段に対する感受性にあると考えていた。化学薬品イソプロパノールは清浄液、化粧品及び殺虫剤のような製品での広範囲にわたって使用されているので試験された。

以前に述べられた、実験的な研究と対照的に、鼻腔抵抗の増加[39]を含む測定できる徴候の臨床報告、上部の気道炎症[41, 42]、殺虫剤中毒被検者[43]を想起させる PET 異常及び化学的感覚誘発電位[40]の変化がある。しかし、これらの所見のどれも文献において再検されなかった、そして、各々の研究は事実上小規模か予備的である。また、ジュエット Jewett らにより主張された「食物アレルギー」症状の二重盲検試験[44]は、同じ著者による検査で被検者が曝露を知らされた時に陽性結果が確認できなかった。本研究は吸入曝露でなく皮下誘発テストを使用したけれども、これらの被検者での MCS 様の症状が主に暗示によることを示した。

においによる MCS 様の症状を引き起こすメカニズム

人間では、二つの明確な上気道の化学受容のタイプが知られている。つまり、においは、嗅神経（脳神経Ⅰ）、そして刺激は三叉神経（脳神経Ⅴ）によって媒介される。嗅覚の解剖と生理そして化学物質の吸入について既知の影響は[45-54]で紹介されている。嗅粘膜は上鼻甲介に存在する。嗅覚受容体細胞は小さく、双極性のニューロンが嗅粘膜のデンドライト（樹状突起）で鼻腔に向かい、篩骨板を通してアクソン（軸索突起）を脳直前へ送っている。受容体細胞はまた、嗅球のニューロンでアクソンをシナプスへ送っている。特別なにおいの感覚は嗅覚受容体細胞の化学感覚線毛の表面上に存在している受容体蛋白に結合したにおいによって伝えられる。嗅覚受容体遺伝子群は数千の異なる遺伝子[55-57]ほどから成り、それぞれの受容体は異なるにおいのリガンド（配位子）について独特の類似性がある。受容体へ閾値以上のにおいが結合すると受容体細胞の活動電位が発生する。ニューロンへの受容体の mapping は、においの認識特異性の最初の段階を説明している。情報は受容体相互作用により末梢で早く組織化される。受容体と結合することで非常に類似した分子構造を持った分子が、類似したあるいは全く異なった感覚を生み出すかもしれない。それは受容体細胞の活性化は化学的現象というよりも、むしろ立体学的といえるからである。人間は異常な鋭敏さで、10,000 以上のにおいを別々に認知できる。

上気道の普通の化学感覚（CCS）は集団的に刺激と呼ばれる感覚を起こす。においと異なり CCS 受容体は鼻甲介に限らず頭部の全ての粘膜表面上に存在している。鼻の中にある三叉神経は、においの質や強さも区別するのに重要である。CCS の心理生理学的な役割は主に侵害受容（ラテン語で noxa、つまり傷つけて受容すること）として考えられており、

刺激受容体は生々しい刺激感、ひりひり感のような感覚を生み嫌悪を引き起こすよりはるかに低い刺激レベルで活性化される。[54, 58-62] どんな個人においても CCS 閾値は眼と鼻の曝露に対して同様であるけれども、CCS 閾値は通常彼らの嗅覚より 10 から 1000 倍以上である。[60] 無嗅覚症（嗅覚がない人々）は唯一刺激によってのみ、においを認識している。

脳の領域でつながっている脳神経の I と V の両方は、MCS 症状として報告されているような感覚を生み出すと考えられている。嗅球の中の嗅神経ニューロンは大脳皮質、扁桃核や鉤へ知覚を送っている。脳幹内にある三叉神経シナプスや視床内にある第二次ニューロンシナプスを形成する。このように理論的には香料による嗅神経や三叉神経の受容体の刺激が MCS 症状の基礎となる。その結果として香料のような強烈なにおいで起こりうるような嗅神経あるいは三叉神経経由の刺激に基づいた MCS 症状を説明するのにいくつかのメカニズムが提案されてきた。

嗅覚閾値の変化

MCS 患者のほとんど全てがにおいの感受性が変化したと主張している。においの認知が障害されている（つまり、アルツハイマー病、多発性硬化症、ハンチントン舞蹈病やてんかん）多くの神経精神病的な状況と違って、MCS 患者においては、においの認知について障害あるいは強調のどちらも見出されてはいない。

Doty らは [39] 一人用の小室の中でメチルエチルケトンとフェニルエチルアルコールを使って嗅覚検知閾値実験を二重盲検で行い、MCS 患者は嗅覚の感受性が高められているという考えを試験してみた。嗅覚検知閾値が MCS 患者の間で対照者よりも低いということは全くなく、そして嗅覚閾値と自己申告による化学物質の過敏性との間に関係は全くみられなかった。これらの著者達は CCS の閾値がこの研究では到達されておらず、それでその解釈は CCS にではなく嗅覚に関係しているということに気づいた。この嗅覚認知閾値の研究は対象者の選択に Cullen の基準を採用していなかった。しかしながら、研究者の基準（本質的に化学物質曝露への反応における、説明がつかない MCS 様の症状をもつ）によって選択された対象者の多くの部分は、多分 Cullen の基準を満たしていただろう。

Hummel らは [40] MCS 患者と正常対照者との間に嗅覚認知閾値において、同様に全く違いはみられなかった。しかしながら、Cullen の基準による MCS 症状をもつ 23 人の中では MCS 患者の室内空気への曝露は、プロパノールで比べてみると化学物質感覚事象関連電位の潜時の低下を引き起こした。フェニルエチルアルコールを含めたにおいに対する感覚識別閾値は空気への曝露によって同様に低下していたが、プロパノールへの曝露ほどは低下していなかった。その結果はプロパノールが、多分、刺激の処理あるいは強さの認識によって初期の情報処理段階に影響を与えているのだと著者達によって解釈された。この誘発された刺激は自分で化学物質の感覚を知覚する上で役に立っている。しかしながら、MCS

症状のない対照者は、その研究のこの部分に含まれていなかったため結論は幾分限定された。

Personality 評価表上で悪臭スコアが高い人達は MCS の危険があるかもしれないと提案されている。[64] 悪臭スコアが高い若い成人は、悪臭スコアが低い若い成人より潜在意識のにおいに対してある程度異なった脳波反応が示されていた。[65] 多分、その悪臭は普通とは異なった刺激として処理していたのだ。しかしながら、悪臭は MCS の結果というよりもむしろ原因であるということが示されることが可能になるまでは、悪臭から MCS へ所見を拡大することは時期早尚である。Doty ら [39] や Hummel ら [40] によって評価されたにおいの認知は、Schwartz 達の中で評価された [65] 認知以外に付加的な CNS 系の処理過程を必要としている。それ故に、もし、MCS 患者が知覚の異常を初期に測定できるのならば、低レベルのにおい情報を事前認知して処理しているように思われる。更に、香料によって引き起こされている嗅覚障害に関する先例は全くない。例えば、香水は曝露によって引き起こされた嗅覚障害について最近の信頼すべき総説において言及すらされていない。[66]

アレルギーまたは免疫毒性

アレルギーまたは免疫毒性に類似性を示す概念は、香料を含むさまざまな作動物質による MCS 発症を説明するのに用いられた。MCS と免疫は、それら idiosyncratic natures、感作、誘発など表面性、現象学的な類似性を共有している。また、多くの香料は、光線アレルギー性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎の一般的な形態で、感作物質として作用する構成要素を含む。MCS 患者 [14] であるように、香水皮膚炎患者は、一般に中年の、白人女性 [67] である。多くの吸入剤の症例のように、香料はまた、非特異性のメカニズム [68, 69] によって、喘息や反応性の気道機能障害症候群 (RADS; 喘息とは異なり、抗原に対するアレルギー反応でなくて、それよりも刺激によって始められる閉塞性の気道疾患) における気管支症状を誘発することができる。

「反応性を変えた」として、簡単に元々定義された「アレルギー」という語が、MCS [10] を含んでいるという歴史的な議論がなされているけれども、現在の知識では明らかに免疫学と臨床生態学そして MCS と免疫またはアレルギーを識別している。[8, 6]。免疫反応において、「過敏性」はとても特殊な立体化学的相互作用 ([70, 71] で論評) に基づく非常に明確な意味がある。挙げられた MCS 患者数の集団の中には、ホルムアルデヒドに誘導された蛋白質に対し低レベルの曝露と関連した免疫活性があると主張する研究は、適当な対照集団をそれらの実験に含んでいない。したがって、そのわずかに、観察された効果を評価することは、不可能である (例えば [72-75])。さらに、挙げられたホルムアルデヒドに特有の抗体 [75, 72] の報告は、よりよくきちんとした研究 [76, 77] において、再現されなかった。

換言すれば、MCS は有名な免疫毒性に関して共通点は何もないけれども、MCS は免疫系毒性に起因することが示唆された。免疫毒性は必ずしも患者の病気を引き起こさないかもしれないが、それは常に証明可能な徴候[78]を引き起こす。Cullen の MCS 基準は、特に証明可能な中毒症例を除外した。何人かの研究者は、免疫の機能または細胞数[79, 80]という、微妙な変化を報告した。しかし、症例対照研究では、MCS 患者が非特異免疫、細胞性免疫[28, 81-83]、抗体媒介性免疫または自己免疫[83, 71]の基準によって免疫系を障害されたという所見は見つからなかった。

全体として、所見は MCS がよく知られた免疫毒性現象のようでなくて、あったとしても末梢的に関連する、免疫性の感作だけであるという見解を支持している。所見は、がアレルギー・メカニズムを通して MCS 症状を生じる可能性があるとする見解に対して不利に働いている。

最初の上部気道刺激、嗅覚神経と三叉神経

有機溶剤の吸入、そして、他の曝露は、嗅上皮[53]に損傷を与えるかもしれない。嗅上皮[84]の並外れた回復力にもかかわらず、MCS 症状を生んでいる様々な化学薬品に対する 1 つの提唱されたメカニズムは、粘膜傷害が炎症性のメディエーター遊離[51, 85]を通して、「敏感にされた」状態に導く可能性があったということである。最初の刺激物が、細胞損傷のために放たれる走化性作動物質を含んでいる非免疫性メカニズムによって、炎症反応を引き起こす。細胞毒性閾値レベルより上で、大部分の最初の刺激物が急速な、限局性の細胞傷害または、死亡および／または遊離、インターロイキン、そして、プロスタグランジンを含む炎症性メディエーターの細胞を引き起こす。これらは次々と嗅覚または他の鼻粘膜を含む曝露の部位で、局所炎症を引き起こす。

最初の刺激物（それは、組織傷害に対する複合応答である）と対照的に、CCS 刺激物は、皮膚の中の三叉神経 神経終末や先端の粘膜表面の刺激から生じる知覚と関連している。

「刺激性である」ような、CCS 刺激物は集散的に引合いに出される知覚を引き起こし、新鮮さからうずいてヒリヒリする[54, 62]ことへ変化する。CCS の刺激を通して、ホルムアルデヒドのような最初の刺激物ガスは、中毒発性以下の曝露で刺激性知覚を引き起こすかもしれない。気道での CCS 神経終末は、e-NANC ニューロン（すなわちアドレナリン作用性でもなくコリン作動性でもない化学的活動性のエフェクター・ニューロン）とされ、くしゃみ、頻拍、呼吸抑制[54]を含む中枢神経系を介する神経反射を示す。一次性の刺激を引き起こす細胞毒性レベルより低い、かなり高い曝露で、CCS 刺激物は e-NANC 線維でメディエーターの逆方向性放出を通して「神経性の炎症」として有名な組織応答を誘発することができる。そして、それはまた、この神経内分泌役割において遠心神経として機能する。このメカニズムにおいて、e-NANC ニューロンの組織傷害か過度の刺激のどちらかがヒスタミン、並びにタキキニン・ニューロキニン A や P 物質を含む炎症性メディエ

イターの局所放出に導くことができる。神経終末はまた、P物質や、血管拡張作動性カルシトニン遺伝子-関連ペプチドを分解する中性エンドペプチダーゼを含む制御分子を含んでいる。

最初の刺激（RADS で）または免疫の反応（喘息で）による粘膜上皮への傷害は慢性的に上皮（論評した[69]）で生じる間質の中性エンドペプチダーゼを減少させるかもしれない。このことは刺激の部位で神経性の炎症性刺激[69]に対して、敏感度を高めることによって気管支反応性を増加しながらP物質の影響を拡大する。下気道での最終の結果は、e-NANC ニューロン[86, 69]から、逆方向性メディエーター放出によって維持される反射的な、気管支反応亢進の状態である。神経原性の炎症は、知覚神経切断[86, 69, 52]によって遮断されることができる。

3 人の研究者は、MCS 症状は慢性の上部気道炎症[51]、副鼻腔炎 [85]または神経原性の炎症[41, 86]が原因であるとそれぞれ提案した。MCS 症状と炎症の関連は、刺激が空気の質に関する訴え[87, 62]の主な誘因であるという一般の認識と一致している。さらに、環境の空気の質的悪化は、MCS [88]の発生と関係していた。Bascom[89, 90, 51]は、多くの MCS 患者が「病気の」建物で過敏になり、それらの症状は特異体質的な上部気道生理学によって発生すると提案した。「シックビル症候群」と MCS は共に、この仮説においては上部の呼吸の粘膜での C-fiber ニューロンの変化した反応に起因するとみなされている。Bascom[51]は更に、MCS が上部気道での低レベルの刺激物に対する「非特異性の免疫性の応答」の増幅された結果であると提案した。具体的には、著者は C-線維ニューロンの鼻刺激感が全身反射を活発化することができる点に注目しており、それは局麻と他の薬理学的介入によって遮断されることができる。下記のように、MCS に対する炎症性起始についての Bascom の考えは、Meggs と同僚によって広げられた。

Chester[85]は MCS に関連するシックビル症候群の発展的適応理論を提唱し、CCS 刺激物が防衛的な olfactory night reflex（嗅覚夜）反射を誘発すると仮定した。換言すれば、三叉神経刺激は、正常な嗅覚が戻るまでの、反射性の抑うつまたは活性の抑制を誘発して、嗅覚によって潜在的な補食者を見つける能力の欠如を指令している。これにより、におい-依存的で、潜在的な獲物動物を運動不能で生存させることになる。シックビル症候群の反射性の性質は、大部分のシックビル症候群患者は一旦彼らが建物を出れば、非常に気分がよいという事実によって証明される。抑制性反射は、疲労として人間により知覚されることが Chester によって仮定されている。そして、それを命名することなく、Chester [85]は何人かの人において鼻の炎症、疲労、その他が無期限に持続すると提案している。Chester の仮説は、それゆえに、古典的条件付けに基づいてというよりむしろ上部の気道の物理的变化に基づいている。

Meggs と Cleveland[42]は反応性の上部の気道機能障害症候群（RUDS）仮説を、MCS 患者の上部の気道粘膜の炎症性変化の所見に基づき考案した。RUDS 仮説は一次性と CCS

刺激[41]の両方のいくつかの特徴を結合して、MCS に RADS の上部気道相同器官として投影している。RADS 病因[69, 86]の場合のように、RADS では、一次刺激物は、三叉神経易刺激性を亢進し、神経原性の炎症[41, 91]の状態をつくるためと提唱されている。RADS はしばしば一つの、刺激性の低分子量吸入に起因し、剤への、多くの低レベルの一般的な化学薬品[92, 93]に反応して、慢性気道反応亢進が続く。香水は RADS [92, 93]、MCS において共に感作物質としてではなく、誘因として引用された。MCS 患者は、一般に RADS 患者の気管支での慢性炎症性状態の上気道での発現である鼻炎や副鼻腔炎を訴える。したがって、Meggs と彼の同僚は、神経原性の炎症[94]によって、気管において引き起こされるそれらのような変化を MCS 患者 [41]からの喉頭鏡検査[42]による咽頭粘膜の組織学的検査で非特異性の炎症性変化として観察した。神経原性の炎症は、RADS やアレルギー性鼻炎[96]で共通の化学的な刺激への過敏性を部分的には説明すると考えられる[95, 68]。喘息とアレルギー性鼻炎とは異なり、RADS は免疫反応でなく、誘因から取り除かれる場合、敏感にされた状態は時間とともに通常静まる。

MCS 患者の間で刺激性ガスに対する CCS の可能な反応亢進（例えば[87]）は香料原料の材料が一般に低い一次性刺激物[97]であるので、香料原料により引き起こされない。香料はそれらが CCS レセプタの誘因となる以下の、ほとんど確かな曝露レベルで MCS 症状をおこす誘因として引用された。たとえば、Schottenfeld [98]は MCS 症状を述べて、症状の原因が他の人がほとんど見つける可能性はなかったほど、かすかなにおいにあると考えた。しかし、CCS 検知閾値は、一般ににおい検出[99]用の検知閾値より 10 から 100 倍高い。さらに、MCS 誘因は、一般に有力な一次性の CCS 刺激物でない。たとえば、無臭の CCS 興奮薬（粉にされた唐辛子の中のカプサイシンまたは炭酸飲料の中の CO₂）は MCS の誘因として引用されなかった。RADS 仮説は直ちに香水（それは主に香りがよくて弱い刺激性である）が他のいかなる吸入剤（特に有力な CCS 興奮薬）よりも、MCS 症状を引き起こしやすい理由を説明しない。

RADS モデルは、単独で直ちに、上部の気道炎症がどのように MCS における広汎性で、不定形な身体を訴えを引き起こす理由を説明しない。「神経原性スイッチング」は神経の信号が脳において経路を切り替え、それによって刺激[100]に対する、生理学的な反応が広がるという仮説である。三叉神経刺激による脳の領域での神経原性スイッチングは、三叉神経系による自発的な神経原性の炎症を生じるということがずっと提唱されてきた。そして、それによって MCS 患者の MCS 症状および／または鼻の病理を引き起こしている[100]。しかし、神経原性スイッチングは、MCS 症状に関する実験的な検証が不足している概念である。

時間—依存性感作と辺縁系キンドリング

これまでに、ある脳の機能変化が MCS を引き起こす可能性があることが提起されてきた。

これらの仮説の中で最も広く議論されているのは、時間—依存性感作（TDS）として知られるパターンにもつながる、キンドリングといわれる現象についての研究報告からのものである。TDS では、ストレスラーを除去した後でも、弱いストレスラーが生理的かつ行動上の反応を引き起こす原因となり、時間とともにその反応は増大するようになる [101]。キンドリングとは、元来、実験動物を用いた神経生理学的研究で発見されたもので、間歇的に繰り返し脳に痙攣剤の刺激を加えることにより、電気生理学的な反応の増大を引き起こし、最終的には、明らかな組織損傷のない全汎性の運動発作を誘発するようなものである [102]。

キンドリングは、化学物質に対する嫌悪が多種類に拡散することや、中枢神経系の症状など、観察から得られた所見を説明する仮説として用いられている。辺縁系キンドリングは、MCS を説明する仮説として提唱されてきた [38]。大脳辺縁系は、MCS の症状に関係する知覚に影響を及ぼすところである [64, 103]。辺縁系キンドリングにおいては、これまでに間歇的に繰り返される低濃度の嗅覚曝露が、大脳辺縁系の過敏状態をつくる原因となることが示されている。MCS の過敏状態がこのように成立した場合には、低濃度のにおいの反応も増幅し、持続する MCS の感情、認知そして身体的症状がみられはじめるのではないかと考えられている [38, 104]。遺伝的あるいはその他の先天的なものを含めて、MCS へのなりやすさに関係する要因がこれまでにいくつか挙げられてきた。それらは、内向性 [38]、子ども頃に受けた心的外傷 [104]、中毒を起こすような曝露 [105]、交感神経系の緊張に左右されやすいこと [103, 64]、繰り返す低水準のストレスラーによる古典的感覚のキンドリング、などである。このモデルにおいて、これらなりやすさの要因は、MCS が矛盾のない量—反応関係を欠除していることについての説明になるであろうと考えられている。

Bell と共同研究者たちは、MCS が、カコスミア・スコアの高得点な患者で大部分が構成されているカコスミア患者と、質的に違った状態であることを示した [64]。MCS 患者は、カコスミアの検査で、MCS よりも少なくとも 10 倍以上の高い得点を示したカコスミアの人々と共通する特徴を有していた [38, 104, 64]。米国国立科学アカデミーの基準（この基準は、感作に関係するような特別な出来事の識別を必要としない点で、Cullen の基準とは異なっている [22]）を用いた研究では、カコスミアが、嫌悪を感じると申告した化学物質の数において、MCS に類似していることが見出された。しかし、カコスミアでは、重度な症候が著しく少ないか、ほとんどなく、自分の健康状態を理解することで、よりよく楽しめており、精神症状を現すこともより少ない（ただし、コントロールよりは多い） [106]。カコスミアの指標の高い患者と低い患者の研究をもとに、Bell は、カコスミア患者が神経感作検査で高水準に分類され、カコスミアが、キンドリング様のプロセスを通して引き起こされる辺縁系の異常により確実に生じるであろうと提唱している [64]。しかし、カコスミアの間に脳波異常があることを提唱している神経精神医学的研究では、MCS

の症状を有するものとは結果が一致しなかった。一方、カコスミアは MCS の症状が目立つことが典型であり [106]、依然として、カコスミアが MCS のリスク要因であるかどうかは明らかでない。

MCS の特徴のいくつかは、辺縁系キンドリリングによる説明が困難である。第一に、キンドリリングには、神経性の後発射を誘発するような、繰り返される、意識されない（認識されない）曝露が必要である。このことは、感作を引き起こした曝露を患者が申告することを必要とする Cullen の MCS 定義と矛盾しているように見える。その上、感作の継続が示された最近の研究全てにおいて、症状を持つケースのうち、いくつかケースで一度の曝露によって感作されていることが報告されている [1, 12, 28, 20]。加えて、実験動物において、香料によるキンドリリング発作は証明されていない。第二に、キンドリリングの最終点は発作であるが、MCS では身体的症状に欠ける [107]。第三に、もし MCS が TDS あるいは辺縁系キンドリリングを含むとしたら、そのメカニズムは説明できない。なぜなら、辺縁系キンドリリング自体がメカニズムとして解明されておらず、TDS はパターンを述べているのであり、メカニズムではないからである。

神経毒性

考えられるところでは、感作は嗅覚の上皮を通した嗅球への化学薬品導入を必要とする。ルイスその他 [45] は、嗅覚受容体で外部との直接的な中枢神経系接触に注意することが毒薬が嗅上皮から直接脳に入る可能性があったという可能性をレビューした。これらの著者は、多くの吸入剤（特に不溶性の形態）が経粘膜的な吸込（吸込でのかかなりの個人間の較差と同様に）によって、中枢神経系に入れる非効率性が「鼻-脳障壁」（脳血液関門に類似している）の概念によって説明されると結論した。推定の鼻-脳障壁は、鼻の異物代謝、密着結合、粘膜免疫、分泌と上皮細胞 [45] の急速なターンオーバーから成る。

短期記憶欠乏、認識抑うつかつ悪臭の所見が、MCS 患者の間である。これらの症状は、軽度の中枢神経系毒性 [83, 108-111] で共通である。MCS 症状は一過性であり、かつ広く認められた客観的症状が MCS [112, 110, 13] にないので、MCS は通常感覚において神経毒性とは異なる。溶剤で毒殺された患者は、通常測定できる脳病理を示すが、二次的な曝露 [105, 112] に反応した周期的な症候の発現は訴えない。しかし、モローその他 [110] は溶解力がある神経毒性の最も低いグレードを識別した。それは作用物質からの除去に可逆性でかつ、1 型の溶解力がある神経毒性のように、障害の目的所見と関連していない。2a 型神経毒性（それらの次の最も高いカテゴリー）は、可逆性かもしれないか、可逆性でないかもしれないが、神経心理的評価によって検出可能な脳外傷が不足するために仮定された。モローその他 [110] の分析において、中等度の MCS 症状は、2a 型溶解力がある神経毒性と一致する。

MCS が殺虫剤曝露毒性の^{***}有の形態であるかもしれないと仮定された。Spyker [113]

は、クロルデン曝露のためにヴァージニア大学で診察される 63 人の患者のうちの 12 人がカレン[1]とオンタリオ保健省[114]の MCS 症例記載に合致すると報告した。Corrigan と同僚[115]は塩素化炭化水素と抗コリンエステラーゼ毒性が MCS を含む「疲労症候群」に導くかもしれない 5 つの症例研究に基づく提案した。メカニズムは、GABA_A レセプター（それはまた、塩素化炭化水素化合物を結合する）の破壊や海馬の歯状回に関連するコリン作動性ニューロンの破壊を意味するために提唱された。大脳辺縁系線維は海馬で扁桃核とシナプスから伸びる。そして、大脳辺縁系とのもっともらしいつながりを提供する。もし MCS が神経毒性に起因するならば、人は MCS が神経毒で知られている物質に敏感にしたり MCS の人口統計学的な発生率が曝露レベルと相関するのを予想するだろう。MCS 感作物質（殺虫剤と溶媒）として、患者によって最も一般に関係する物質は、あるレベル[20]で神経毒かもしれない。神経毒性の化学薬品に対する曝露のレベルは、MCS の危険度と相関しない。たとえば、男性の工員と農場労働者は女性の事務員より、溶媒と殺虫剤にかなり暴露されている。[116]、しかし、女性の事務員はより一般に MCS 症状[29]を報告している。Lax と Henneberger [14]は、MCS 症状のために労働衛生診療室で診察された女性たちが MCS でない訴えで診察される女性よりも、推定された敏感にしている作用物質に対して曝露は低いと報告していることがわかった。

香りの成分は、MCS 症状[97]と関連しているレベルを非常に上回っているレベルでさえ、一般に低い急性毒性である。毒性データが評価された 68 の香料添加物の中で、1 つだけは 1 g/kg 以下で経口 50%致死量であり、ほとんどは 5 g/kg の[97]最大試験された投与量を上回っている急性の 50%致死量値であった。クーパーその他[117]は、エアロゾル・スプレー香料への曝露を評価した。香料が毒性[97]を示したレベルは、個人が 7 から 10 桁を使って暴露されるレベルを上回った（すなわち — 1000 万から 100 億倍まで；また、神経毒性症状とは異なり、MCS 症状は、より非常に多く[14]なりがちである。

臨床文献の 1976 のレビューにおいて、Emmett [105]は MCS [28, 38]の研究の中のそれらで示された悪臭のような嗅覚症状が高レベルの溶解力がある曝露の特性後遺症であると結論した。しかし、MCS 患者とは異なり、有機溶剤中毒の労働者は、神経学的徴候と比較的静止表象を示した。さらに、MCS の不定形症状は、溶媒によって誘発された悪臭とともに被検者の中で一様ではなかった。もし香料が、それにもかかわらず、軽度の CNS 毒性で個人において MCS 症状を誘発するならば、症状に対する香料の関係は、溶解力がある誘発された毒性[105]で見られる症状に類似しているだろう、すなわち、敏感にされた状態を確立するためには全体として無関係な無害な傍観者や、その発現のためにすっかり敏感にされた状態の先在次第である。

精神医学と認知に基づく説明

Cullen の診断基準が初めて発表されてから約 10 年の間、MCS は、「理論的枠組み

(paradigm)を探索中の疾患」として特徴づけられてきた。MCS の精神医学的分類に密接な関連をもつ重要な点は、MCS の症状が、生理的プロセスを通じての化学物質あるいはにおいの直接的作用によるものというよりも、むしろ、ある時 (occasion) あるいはある状況 (context) に関係して誘発されることにある。推定された有害刺激と MCS の主観的症状の間に、病態生理に直接関連するような証拠がない中で、精神医学的説明は、症候群の多くの特徴を検討する上で、有用な枠組みを提供してくれるかもしれない。MCS に対する精神医学的説明は、MCS に身体的所見が認められないこと、生物学的な条件の中では理解可能なメカニズムの実証が欠如していること、そして、症状の誘発におけるコントロールスタディの失敗から提示されている。併発する精神医学的症状の出現頻度は、通常、発症時期が明らかでない化学物質に過敏な患者群 (この群では、精神疾患の併存罹患率が、50-70%に達する) よりも、Cullen により定義された症状をもつケース群の方がより低率である [29, 19]。

症状を有するケースにおいて、香りが感作の役割を果たすものであると確認されていないという事実が、香りを含めた認知的感作のメカニズムを考慮から外すことを生じさせている。嗅覚知覚の精神医学的影響に基づいて MCS 症状の誘発を説明することには、今だいくつもの有利な点が示されている。第一に、精神医学的症状は、ある時やある状況に結びついたおにに関係することがある [119]。第二に、精神医学的な症候群は、患者の体験に基づいた言葉 (表現) により定義されていることである。精神医学的解釈において、曝露と症状の結びつきは、その患者にとって特異的なものである。精神医学的症状を誘発する状況の役割は、嗅覚刺激と MCS の症状との間の因果関係を示すことに、実験的研究がうまくいっていないことと一致している。MCS 症状の誘発についての精神医学的解釈は、ごく微量な誘発物が発症段階の症状を引き起こすことと、誘発刺激が拡大することの報告を含め、色々と複雑な MCS の特徴を説明する。最後に、香料が独特の、認識できるにおいを持った化学物質を混合したものであるために、精神医学的症状は、器質的疾患の共存があることに関係なく、誘発することが可能であった。

MCS は、次のような様々な精神医学的実体に起因していると考えられてきた。それらには、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、分類不能な身体表現性障害、身体化障害、中毒性広場恐怖、流行性の身体化障害、そして、戦争神経症さえ、挙げられていた。しかし、多くの慢性身体疾患は、精神医学的症状を持ちやすくなる傾向がある。精神医学的な診断を確立するためには、通常、器質的原因の除外が、時に他の精神疾患との鑑別が必要になる [120]。

身体化障害は、神経精神医学的症状が特異的な検査に起因するものであるが、最も共通する診断の一つである [112]。分類不能な身体表現性障害は、疲労のような身体的愁訴と典型的な障害が6カ月以上持続することにより特徴づけられているが、医学的狀態あるいは他の精神疾患を通じては、よりよく説明されていない [120]。Cullen は、MCS 患者が、

DSM-III に定義してある身体表現性疾患に最もよく合致することを報告している [1]。しかし、いまだに香りが身体表現性障害に関係するというレビューに相当する文献はみられていない。身体化障害は、心理的困難を身体的愁訴の形態をとり表現したり、伝えたりする傾向があることと、患者を助けてくれる医療機関を探す傾向があることで特徴づけられる身体表現性障害である。しかし、DSM-IV における身体化障害の定義では、30 歳前に症状がみられ始めていることと、6 つのカテゴリーに属する 13 の症状が現れていることが必要とされている。これらのクライテリアでは、大部分の MCS は除外されてしまう。MCS 症例で神経精神医学的症候を調べるために行われた統制された研究のレビューの中で、Fiedler と Kipen は、身体化障害とする上での何らの証拠もないことを明らかにしている [63]。

PTSD は患者が幼少期の心的外傷となった出来事から受けた激しい恐怖や不安を追体験するような状態であるが、これまでに MCS の症状を説明するために用いられてきた [121-123]。典型的な PTSD の症状では、集中困難、過度な警戒感、睡眠障害、そして感情的な訴えが含まれている [120]。これらの症状は、MCS の症状のある部分と共通している。しかし、DSM-IV の著者がストレッサーの基準を「喜ばしくない出来事という程度のことでなく、相当に危機的で悲惨な出来事」と明記しているのに対して、大部分の MCS 患者は、このクライテリアや、MCS の病歴上、子どものころの心的外傷が共通した既往としてあげられてきたこと [104] と、MCS の病因学的要素として検討されてきたことに合致しないように見える [124]。不安は身体化を促進させる。心理的な外傷は、ある個人に、慢性的な不安、強い陰性感情、そして、症状の表出を起しやすくする傾向をもつことが示されている [125]。Kurt は、DSM-IV の不安障害のクライテリアに基づいて、MCS を“中毒性”広場恐怖（解放的空間、公共の場所あるいは人ごみに対する恐怖）として記述している。

香りと不安により惹起される症状との関連性は、接近（古典的条件づけの中で、条件刺激が不定であるような）を通じて、あるいは、連想（条件刺激と非条件刺激とのつながりを生得的に有している場合などのような）を通じて生じていた。香りは共通の経験であり、MCS 患者にとって、感作的な経験以前に、症状の原因になっていない。嗅覚的なきっかけは、PTSD のフラッシュバックを誘発する上で、最も強い刺激の一つと分類され、大部分の患者に共通する誘発促進要因である [119]。MCS 症状を誘発するものとしての香りの際だった共通性は、その次に、連想の過程がもっとも簡単に説明されている点であろう。しかし、PTSD における嗅覚刺激での誘発に関する最近のレビューでは、PTSD での連想の過程について、何の証拠も得られていない。

連想的な学習と条件反射は、刺激の一般化（分散化）や条件づけを外すことによる消去に対する感受性を含むような、再現性のある個人特性と異なった現象である [127]。条件づけを外す治療が間接的に成功していることは、いくつかのケースにおいて、MCS の症候を消すことに、この方法が有効であるかもしれないことを示唆している [128, 121, 122, 19]。

Spyker は、MCS が広場恐怖に類似して、複合的な症状であることと、広場恐怖の 85%で脱感作がうまくいく可能性があることから、MCS に対して条件付けを外す手法を勧めている [113]。

MCS の精神医学的説明についての評価

MCS が医学生物学的手法から説明されてこなかったことと、においが気分や感情に影響を及ぼす力があること [129] などの客観的事実により、MCS が“全てが患者の頭の中にある”かどうかという以上の議論を巻き起こしている [36, 37, 130, 29, 131]。狭義の MCS は、“化学物質過敏”を訴える人々のほんの僅かな割合でしかない [1]。他のクライテリアを用いて選んだ患者を対象とした研究では、精神医学的な症状が著しく高いことが見出されている。例えば Black らは、彼ら自身による研究の中で他の 4 つのレビュー [133-135, 12] と同様に、患者の 42%から 100%が主にうつ病のような感情障害、不安障害、そして身体表現性障害などの精神医学的診断に合致したことを明らかにしている [132]。Gothe らは、“environmental somatization syndrome (ESS, 環境起因性身体化症候群)”が身体化障害から容易に移行される形態であることについて、病歴上の証拠をまとめて示している [136]。一般的に、ESS はメディア、噂、患者の擁護、そして回避の知覚的影響により悪化させられるような“精神的接触伝染性”とともに流行性の形態で生じてくる。Simon らは、作業に関連した出来事により引き起こされた病気に対する賠償を請求しているプラスチック工場労働者、37 人の書類を対象にした研究を行っている [24]。著者らは、米国国立衛生研究所診断面接目録 (NIH Diagnostic Interview Schedule)、数種類の他の疾患や身体化のスケール、そして、人格についての診断のための質問票などの精神医学的な評価をもとにしていた。化学物質過敏を調べるために、著者らは、化学物質過敏に気づくことにより、彼らの生活パターンが変化したかどうかを確認するような独自の 4 項目環境疾患質問票を実施している。著者らは、環境疾患での症状として報告され、主として前兆となるものは、先行するうつ病あるいは不安障害の病歴であったことを示している。

上記のことは対照的に、MCS が Cullen のクライテリアにより定義づけられていたような研究では欠けていたため、精神医学的な診断はごくわずかなものとなった。Fiedler らは、Cullen のクライテリアにより確定した一連の MCS の症状のいかなるものにも、精神病理学的な病歴は認められなかったとしている [28]。Fiedler らは、すぐあとの研究において、発症日時がわからない化学物質過敏による症状を有するケースと MCS の症状をもつケースを比較することにより、これらのケース間の主な違いが、発症日時がわからない化学物質過敏による症状を有するケースで精神疾患への罹患率がより高いということであったことを見出している [29]。Feidler と Kipen は、MCS について精神医学的病因を示す証拠が何もないことを示すものとして、二つの研究 [24, 29] を引用し、MCS のクライテリアを全て満たさないような化学物質に過敏な患者の中でさえ、かなりの割合で、いかな

る最近のあるいは生涯の精神疾患を診断する診断基準を満たさないことを結論として述べている [63]。Davidoff と Fogarty は、MCS の症状が精神医学的診断につながるような公表された研究においては、各々の研究で、どの研究からも確実な結論が全く得られていないという点から、方法論的に欠陥があると結論づけている [27]。

NOCEBO 効果

学習が悪い医学的結果を生む時、nocebo 効果が起きていると言われている。[137] 患者の治療による効果の期待が、薬理学的に効かない物質にも治療による効果を生むというプラセボ効果は、よく研究された現象である。Nocebo 効果あるいは否定的なプラセボ効果は逆の期待が病気を引き起こす現象である。[137, 138] この認識モデルは、何人かの MCS に苦しむ人達の治療中 [3] に臨床環境学者が悪化を引き起こす理由として用いられる。Broadsky [133] は“具体化された彼らの病気の履歴…この病気の説明が、問題となる患者について心理学的な要求を満たしている。”と臨床環境学の方法を述べている。

nocebo 現象は MCS の基盤となるかもしれないが、この考えは研究されていない。さらに、薬学上のテスト [139] におけるプラセボ効果と同様、刺激物の効果と nocebo 効果を区別することはかなり難しいので、MCS のコントロール研究を望む者にとって、この可能性はかなり難しい。

Nocebo 現象が MCS に関係している限り、進行は nocebo 効果の“特殊な”形態をとっている。この状態で患者は特殊な状況（普通のにおい）に起因する特別否定的な結果（不快な感覚）を期待している。[140] nocebo モデルの MCS は MCS の病因について、それが期待に基づいて獲得された嫌悪感を表しているという点で、中毒性の広場恐怖症の説明に似かよっている。[126, 131]

結論

前述のように香料は MCS の感作を起こさないと結論される。この結論は臨床的な報告、MCS 症状の報告、そして文献で提案された病態の評価に基づいている。香料は MCS の誘因として広く報告されているけれども、二重盲検や他の研究では、香料を含む推定された刺激物での誘発によって MCS 症状の誘導を示すことはできなかった。

香料がどのように嗅覚を通して、MCS の症状の誘因となるか説明しようと試みるいくつかの理論が検討された。しかしながら、香料に関係した嗅覚メカニズムは MCS 症状の誘因を説明していない。香料は認知されるので MCS 患者の症状と関連するが一般的に発症の原因とはならないと思われる。

謝辞

ニュージャージー州立大学のエール大学職業環境医学診療室の Mark R. Cullen と環境職業健康科学学会の Howard M. Kipen に原稿の草案のレビューや、それらの価値あるコメントを提供していただいたことに感謝する。また、原稿を準備する際にそれらの補助をしてくれた Janet Marino と Melissa Mohan に感謝する。

REFERENCES

1. Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview.
In: Cullen MR, editor. Workers with multiple chemical sensitivities.
Philadelphia: Hanley & Belfus, 1987:655-61.
2. Randolph TG, Moss RW. Alternative approach to allergies. New York: Harper & Row, 1990.
3. Black DW. Environmental illness and misdiagnosis -a growing problem.
Regul Toxicol Pharmacol 1993; 18:23-31.
4. Gots RE. Medical hypothesis and medical practice: autointoxication and multiplechemical sensitivities. Regul Toxicol Pharma-col 1993; 18(1): 2-12.
5. American College of Physicians. Position paper: clinical ecology. Ann Intern Med 1989; 111(2): 168-75.
6. Royal College of Physicians of London Committee on Clinical Immunology and Allergy. Allergy: conventional and alternative concepts. J R Coll Physicians London 1992; 26(3): 260-4.
7. American Medical Association. Clinical ecology. JAMA 1992; 268(24): 3465-7.
8. American Academy of Allergy and Immunology. Position statements: clinical ecology. J Allergy Clin Immunol 1986; 78(2): 269-71.
9. American College of Occupational Medicine. ACOM adopts ACP's position on clinical ecology. In: ACOM Report, 1990 Sep.
10. Ashford NA, Miller CS. Chemical exposures: low levels and high stakes. New York:Van Nostrand Reinhold, 1991.
11. Terr Al. Environmental illness: a review of 50 cases. Arch Intern Med 1956; 146:145-9.
12. Terr Al. Clinical ecology in the workplace. J Occup Med 1989; 31(3): 257-61.
13. Fiedler N. An overview of the symptoms of multiple chemical sensitivities. N J Med 1996; 93(1): 39-43.
14. Lax MB, Henneberger PK. Patients with multiple chemical sensitivities in an

- occupational health clinic: presentation and follow up Arch Environ Health 1995; 50 (6): 425-31.
15. Randolph TG. Environmental medicine-beginnings and bibliographies of clinical ecology. Fort Collins: Clinical Ecology Pub., 1987.
 16. Annals of multiple chemical sensitivities: state of the science symposium. Regul Toxicol Pharmacol 1996; 24(1 Pt 2): S1-188: Fiedler N, Kipen H, editors. Experimental approaches to chemical sensitivity. Environ Health Perspect 105 Suppl 1997; 2: 405-539.
 17. Kipen HM, Fiedler N, Maccia C, Yurkow E, Todaro J, Laskin D. Immunologic evaluation of chemically sensitive patients. Toxicol md Health 1992; 8(4): 125-35.
 18. Miller CS. White paper: chemical sensitivity: history and phenomenology. Toxicol md Health 1994; 10(4-5)253-76.
 19. Kipen HM, Fiedler N, Lehrer P Multiple chemical sensitivity: a primer for pulmonologists. Clin Pulmon Med 1997; 4(2): 76-84.
 20. Cone JE, Harrison R, Reiter R. Patients with multiple chemical sensitivities: clinical diagnostic subsets among an occupational health clinic population. Occup Med 1987; 2(4): 721-38.
 21. Simon GE. Epidemic multiple chemical sensitivity in an industrial setting. Toxicol md Health 1992; 8(4): 41-6.
 22. National Research Council Board on Environmental Studies and Toxicology. Multiple chemical sensitivities: a workshop. Washington: National Academy Press, 1992.
 23. Nethercott JR, Davidoff LL, Curbow B, Abbey H. Multiple chemical sensitivities syndrome: toward a working case definition. Arch Environ Health 1993; 48(1):19-26
 24. Simon GE, Katon WJ, Sparks PJ. Allergic to life: psychological factors in environmental illness. Am J Psychiatry 1990; 147(7):901-6.
 25. Staudenmayer H, Selner JC, Buhr MP. Double-blind provocation chamber challenges in 20 patients presenting with "multiple chemical sensitivity." Regul Toxicol Phamacol 1993; 18: 44-53.
 26. Davidoff LL. Models of multiple chemical sensitivities (MCS) syndrome: using empirical data (especially interview data) to focus investigations. Toxicol md Health 1992; 8(4): 229-47.
 27. Davidoff AL, Fogarty L. Psychogenic origins of multiple chemical

- sensitivities syndrome: a critical review of the research literature. *Arch Environ Health* 1994;49(5): 316-25
28. Fiedler N, Maccia C, Kipen H. Evaluation of chemically sensitive patients. *J Occup Med* 1992; 34(5): 529-38.
 29. Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 1996; 58:38-49.
 30. Miller CS. Chemical sensitivity: symptom, syndrome or mechanism for disease? *Toxicology* 1996; 111:69-86.
 31. Cullen MR, Pace PE, Redlich CA. The experience of the Yale Occupational and Environmental Medicine Clinics with multiple chemical sensitivities, 1986-1991. *Toxicol md Health* 1992; 8(4): 15-9.
 32. Kipen HM, Haliman W, Kelly-McNeil K, Fiedler N. Measuring chemical sensitivity prevalence: a questionnaire for population studies. *Am J Public Health* 1995; 85(4): 574-7.
 33. Mooser SB. Epidemiology of multiple chemical sensitivities (MCS). *Occup Med* 1987; 2(4): 663-8.
 34. Berkow R. The Merck manual of diagnosis and therapy. Rahway: Merck, 1992.
 35. Doull J, Bruce MC. Origin and scope of toxicology. In: Klaassen CD, Amdur MO, Doull J, editors. *Cassarett and Doull's toxicology*. 3rd ed. New York: Macmillan, 1986:3-10.
 36. Waddell WJ. The science of toxicology and its relevance to MCS. *Regul Toxicol Phhrmacol* 1993; 18:13-22.
 37. Waddell WJ. Multiple chemical sensitivity: fact or fiction? *Health Environ Dig* 1993; 6(11):5-7.
 38. Bell IR, Miller CS, Schwartz GE. An olfactory- limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 1992; 32:218-42
 39. Doty RL, Deems DA, Frye RE, Pelberg R, Shapiro A. Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Arch Otolaryngol Head Surg* 1988; 114:1422-7.
 40. Hummel T, Roscher S, Jaumann MP, Kobal G. Intranasal chemoreception in patients with multiple chemical sensitivities: a double-blind investigation. *Regal Toxicol Pharmacol* 1996; 24(1 Pt 2) Suppl : S79-86
 41. Meggs WJ, Cleveland CH, Metzger WJ, Larkin EL, Albernaz M. Reactive

- upper-airways dysfunction syndrome (RUDS): a form of irritant rhinitis induced by a chemical exposure. *J Allerg Clin Immunol* 1992; 89:170. [Abstract 104]
42. Meggs WJ, Cleveland CH. Rhinolaryngoscopic examination of patients with the multiple chemical sensitivity syndrome. *Arch Environ Health* 1993; 48(1): 14-18.
 43. Simon TR, Hickey DC, Pincher CE, Johnson AR, Ross GH, Rea WJ. Single photon emission computed tomography of the brain in patients with chemical sensitivities. *Toxicol md Health* 1994; 10(4-5): 573-7.
 44. Jewett DL, Fein G, Greenberg MH. A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. *N Engl J Med* 1990; 323:429-33.
 45. Lewis JL, Hahn FF, Dahl AR. Transport of inhaled toxicants to the central nervous system. In: Isaacson RL and Jensen KF editors. *The vulnerable brain and environmental risks. Vol. 3. Toxins in air and water.* New York: Plenum Press, 1994:77-103.
 46. Shepherd GM. *The synaptic organization of the brain.* 3rd ed. New York: Oxford, 1990.
 47. Bascom R, Kesavanathan J, Swift DL. Human susceptibility to indoor contaminants. *Occup Med* 1995; 10(1): 119-32.
 48. Cone JE, Shusterman D. Health effects of indoor odorants. *Environ Health Perspect* 1991; 95:53-9.
 49. Shepherd GM, Firestein S. Toward a pharmacology of odor receptors and the processing of odor images. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39(4B): 583-92.
 50. Scott JW. Central processing of olfaction. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 39(4B): 593-600
 51. Bascom R. Multiple chemical sensitivity: a respiratory disorder? *Toxicol md Health* 1992; 8(4): 221-8.
 52. Silver WL. Neural and pharmacological basis for nasal irritation. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 641:152-63
 53. Anholt RRH. Molecular physiology of olfaction. *Am J Physiol* 1989; 257(6 Pt 1): C1043-54.
 54. Nielsen GD. Mechanisms of activation of the sensory irritant receptor by airborne chemicals. *Crit Rev Toxicol* 1991; 21(3): 183-208.
 55. Sullivan SL, Ressler KJ, Buck LB. Odorant receptor diversity and patterned gene expression in the mammalian olfactory epithelium. In: Fischbach GD,

- editor. Molecular neurobiology: mechanisms common to brain, skin and immune system. New York:Wiley-Liss, 1994:75-84.
56. Sullivan SL, Ressler KJ, Buck LB. Spatial patterning and information coding in the olfactory system. *Curr Opin Genet Dev* 1995; 5(4): 516-23.
 57. Nef P. Early events in olfaction: diversity and spatial patterns of odorant receptors. *Recept Channels* 1993; 1:259-66.
 58. Alarie Y. Dose-response analysis in animal studies: prediction of human responses. *Environ Health Perspect* 1981; 42:9-13.
 59. Cometto-Muiz JE, Cain WS. Thresholds for odor and nasal pungency. *Phys Behav* 1990; 48(5): 719-25.
 60. Cometto-Muiz JE, Cain WS. Nasal pungency, odor, and eye irritation thresholds for homologous acetates. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 39(4): 983-9.
 61. Cometto-Muiz JE, Cain WS. Efficacy of volatile organic compounds in evoking nasal pungency and odor. *Arch Environ Health* 1993; 48(5): 309-14.
 62. Cain WS, Cometto-Muiz JE. Irritation and odor as indicators of indoor pollution. *Occup Med* 1995; 10(1): 133-45.
 63. Fiedler N, Kipen H. Chemical sensitivity: the scientific literature. *Environ Health Perspect* 1997;105 (Suppl 2): 409-15.
 64. Bell IR. Clinically relevant EEG studies and psychophysiological findings: possible neural mechanisms for multiple chemical sensitivity. *Toxicology* 1996;111:101-17.
 65. Schwartz GE, Bell IR, Dikman ZV, Fernandez M, Kline JP, Peterson JM, et al. EEG responses to low-level chemicals in normals and cacosmics. *Toxicol md Health*1994; 10(4-5): 633-43.
 66. Henkin RI. Drug-induced taste and smell disorders: incidence, mechanisms and management related primarily to treatment of sensory receptor dysfunction. *Drug Safety* 1994; 11(5): 318-77.
 67. Fotiades J, Soter NA, Lim HW. Results of evaluation of 203 patients for photosensitivity in a period. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(4): 597-602.
 68. Shim C, Williams MH Jr. Effect of odors in asthma. *Am J Med* 1986; 80:18-22.
 69. Barnes PJ. Neurogenic inflammation and asthma. *J Asthma* 1992; 29(3): 165-80.
 70. Burrell R. Antigen specific and antigen non-specific immunization. In: National Research Council: multiple chemical sensitivities: a workshop.

Washington: National Academy Press, 1992: 77-87.

71. Meggs WJ. Multiple chemical sensitivities and the immune system. *Toxicol md Health* 1992; 8(4): 203-14.
72. Thrasher JD, Wojdani O, Cheung J, Heuser S. Evidence for formaldehyde antibodies and altered cellular immunity in subjects exposed to formaldehyde in mobile homes. *Arch Environ Health* 1987; 42(6): 347-50.
73. Thrasher JD, Broughton A, Madison R. Immune activation and autoantibodies in humans with long-term inhalation exposure to formaldehyde. *Arch Environ Health* 1990; 45(4): 217-23.
74. Thrasher JD, Madison R, Broughton A. Immunologic abnormalities in humans exposed to chlorpyrifos: preliminary observations. *Arch Environ Health* 1993; 48(2): 89-93.
75. Madison RE, BroughtonA, Thrasher JD. Immunologic biomarkers associated with an acute exposure to exothermic byproducts of a ureaformaldehyde spill. *Environ Health Perspect* 1991; 94:219-23.
76. Patterson R, Dykewicz MS, Evans R, Grammar LC, Greenberger PA, Harris KIE, et al. IgG antibody against formaldehyde human serum proteins: a comparison with other IgG antibodies against inhalant proteins and reactive chemicals. *J Allerg Clin Immunol* 1989; 84(3): 359-66.
77. Sparks PJ, Simon GE, Katon WJ, Altman LC, Ayars GH, Johnson RL. An outbreak of illness among aerospace workers. *West J Med* 1990; 153:28-33.
78. Koller LD. Effect of chemical sensitivity on the immune system. *Immunol Allergy Pract* 1985; 7:13-25.
79. Levin AS, Byers VS. Environmental illness: a disorder of immune regulation. *Occup Med* 1987; 2(4): 669-81.
80. Ziem GE. Multiple chemical sensitivity: Treatment and followup with avoidance and control of chemical exposures. *Toxicol md Health* 1992; 8(4): 73-86.
81. Sparks PJ, Daniell W, Black DW, Kipen HM, Altman LC, Simon GE, et al. Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective:I. Case definition, theories of pathogenesis, and research needs. *J Occup Med* 1994; 36(7): 718-30.
82. Sparks PJ, Daniell W, Black DW, Kipen HM, Altman LC, Simon GE, et al. Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective:II. Evaluation, diagnostic testing, treatment and social considerations. *J Occup Med* 1994;

- 36(7): 731-7.
83. Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypoole K, Rosenstock L.
Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple
Chemical sensitivity. *Ann Intern Med* 1993; 19(2): 97-103.
 84. Crews L, Hunter D. Neurogenesis in the olfactory epithelium. *Perspect Dev
Neurobiol* 1994; 2(2): 151-61.
 85. Chester AC. Sick-building syndrome fatigue as a possible predation defense.
Integr Physiol Behav Sci 1995; 30(1): 68-83.
 86. Meggs WJ. Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental
chemicals. *Environ Health Perspect* 1993; 101(3): 234-8.
 87. Moihave L, Bach B, Pedersen OF. Human reactions to low concentrations of
volatile organic compounds. *Environ Int* 1986; 12:167-75.
 88. Welch LS, Sokas R. Development of multiple chemical sensitivity after an
outbreak of sick-building syndrome. *Toxicol md Health* 1992; 8(4): 47-50.
 89. Bascom R. Differential susceptibility to tobacco smoke: possible mechanisms.
Pharmacogenetics 1991; 1:102-6.
 90. Bascom R. The upper respiratory tract: mucous membrane irritation. *Environ
Health Perspect* 1991; 95:39-44.
 91. Meggs WJ. Multiple chemical sensitivities—chemical sensitivity as a symptom of
airway inflammation. *Clin Toxicol* 1995; 33(2): 107-10.
 92. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome
(RADS) : persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*
1985;88(3): 376-84.
 93. Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome:
case reports of persistent airways hyperreactivity following high-level
irritant
exposures. *J Occup Med* 1985; 27(7): 473-6.
 94. Woie K, Koller M-E, Heyeraas KJ, Reed RK. Neurogenic inflammation in rat
trachea is accompanied by increased negativity of interstitial fluid pressure.
Circ Res 1993; 73(5): 839-45.
 95. Cooke MA. Fragrance: its biology and pathology. *JR Coll Physicians London*
1994;28(2): 133-5.
 96. Schlueter DP, Soto EJ, Baretta ED, Herrmann AA, Ostrander LE, Stewart RD.
Airway response to hair spray in normal subjects and subjects with
hyper-reactive airways. *Chest* 1979; 75:544-S.