

厚生労働科学研究費補助金
健康科学総合研究事業

環境中微量化学物質に対する感受性の動物種差、
個人差の解明に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

平成 15 年 3 月

主任研究者 加 藤 貴 彦

目 次

| | |
|--|----|
| I. はじめに | 1 |
| II. 総括研究報告 | |
| 環境中微量化学物質に対する感受性の動物種差、個人差の解明 —高精度リスク評価法の開発— | 3 |
| 加藤 貴彦（宮崎医科大学 公衆衛生学講座） | |
| III. 分担研究報告 | |
| 1. 環境中微量化学物質の人への健康影響に関する文献レビュー | 9 |
| 加藤 貴彦（宮崎医科大学 公衆衛生学講座） | |
| 2. 化学物質高感受性集団のスクリーニングのための動物モデルの検討 | 31 |
| 櫻田 尚樹（産業医科大学 産業保健学部） | |
| 笛田由紀子（産業医科大学 産業保健学部） | |
| 嵐谷 奎一（産業医科大学 産業保健学部） | |
| 3. 細胞レベルでのホルムアルデヒドの影響評価（予備実験） | 39 |
| 加藤 貴彦（宮崎医科大学 公衆衛生学講座） | |
| 4. 環境中微量化学物質の人への健康影響に関する疫学的研究 | 45 |
| 加藤 貴彦（宮崎医科大学 公衆衛生学講座） | |
| 中尾 裕之（宮崎医科大学 公衆衛生学講座） | |
| 平野靖史郎（独立行政法人国立環境研究所 環境研究領域 室長） | |

はじめに

近年、身近に存在する化学物質の種類増加やオフィス・住宅の建材の変化・気密性の増加などによって種々な症状を訴える人が増加している。これらの症状は、多種化学物質過敏症（MCS）、シックハウス症候群などの新たな疾患名で呼ばれているが、その概念・病態については十分に解明されておらず、有効な健康影響の指標も見つかっていない。しかし、一方では従来からの中毒の延長として微量化学物質による病態が存在するとも考えられているが、微量曝露実験が技術的に困難なため、ホルムアルデヒドの ppb レベルの微量毒性についての研究は十分に行われていない。さらに、同様な理由から微量曝露のアレルギー症状についても研究報告は少ない。

そこで、我々は“化学物質に強く反応する人々”を“化学物質高感受性集団”（Chemical Hyper susceptible Population: 以下 CHP と略）と定義し、その病態と概念を明らかにし、効果的な化学物質に対応する健康リスク評価法の開発を行うことを目的に、以下のような研究を実行することとした。

1) 文献的調査

CHP に関連する多種化学物質過敏症（MCS）、シックハウス症候群の疾患概念について文献レビューし、病態解明のための問題点を整理する。

2) 動物実験

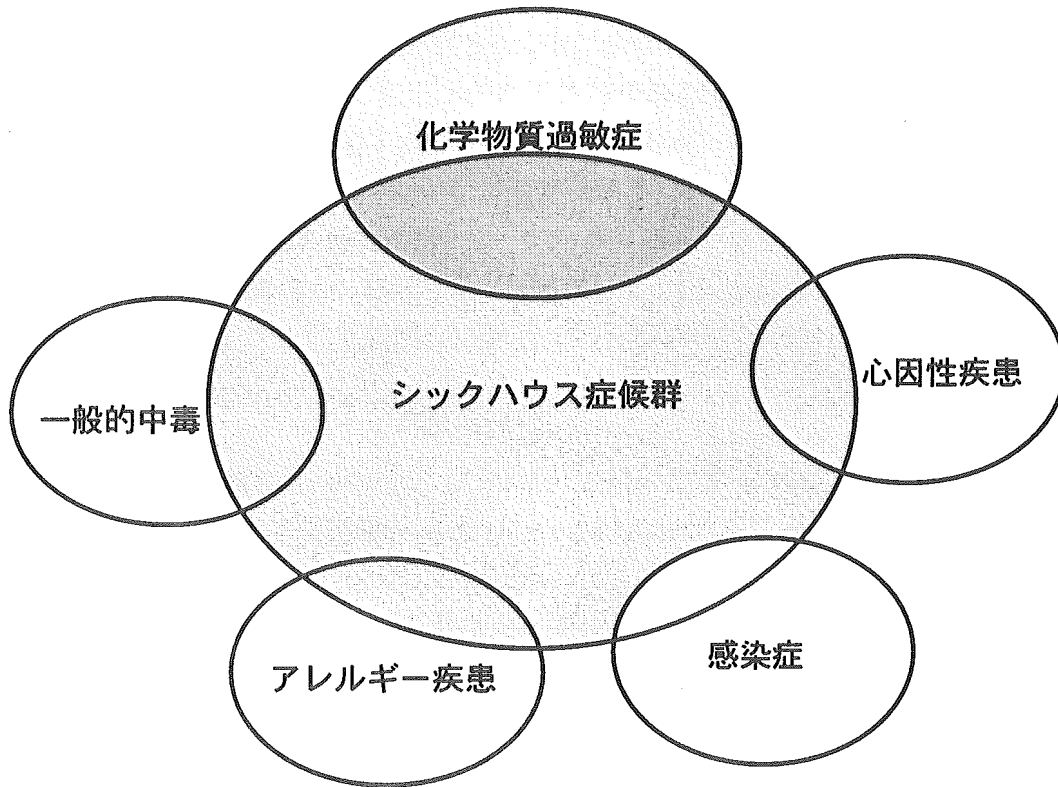
微量吸入曝露装置を開発し、マウスを用いたホルムアルデヒド等の慢性曝露実験を行う。免疫系と中枢神経、特に海馬への影響を網羅的に遺伝子発現レベルで検討する。加えて、脳スライスを用いて直接評価する手法を確立する。また、付随的に培養細胞を用い、微量ホルムアルデヒドの免疫系への影響も検討する。

3) 分子疫学的方法

長期間のトルエン、キシレン曝露者を含めた職域フィールドを設定し、曝露情報と化学物質の代謝酵素の遺伝的個体差を中心としたゲノム情報によるリスク評価を行う。

本研究では、CHP の病態を整理し、微量吸入曝露装置を用いた動物実験によってその病態解明と生体指標の発見を目標とする。同時に疫学的に環境曝露量、影響評価、化学物質の代謝・影響の遺伝的要因を解析することによって高感受性要因を明らかにし、健康リスク評価法の開発を行う。さらに、最終的な目標は保健所において、住民や建築業界への指導の際に使用する室内環境中にある化学物質の健康影響のマニュアルを作成することにある。

□ : 化学物質高感受性集団 (CHP)



宮崎医科大学 公衆衛生学講座
加藤 貴彦

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
（総合）研究報告書

環境中微量化学物質に対する感受性の動物種差、個人差の解明
—高精度リスク評価法の開発—

主任研究者 加藤貴彦 宮崎医科大学 公衆衛生学教授

研究要旨

微量化学物質によるとされる病態として中毒、アレルギー疾患、心因反応、そしていずれにも属さない病態として多種化学物質過敏症（MCS）がある。本研究では、これらの病態を引き起こす人々を“化学物質高感受性集団”（Chemical Hyper susceptible Population: 以下 CHP と略）と定義し、その病態と概念を明らかにし効果的な化学物質に対応する健康リスク評価法の開発を行うことを目的とする。

本年度はまず①文献レビューによって名称を含めた実態の整理 ②動物実験を実施するための微量吸入曝露装置の開発 ③人の健康影響との関連を検証する分子疫学研究のためのフィールドを設定した。

文献レビューの結果、世界的には MCS の疾患概念が確立しておらず、その診断のための客観的な指標が乏しいことが明らかとなった。動物実験においては、マウスを用いた低濃度ホルムアルデヒド経気道曝露系を確立し、3ヶ月にわたる予備的曝露実験を行った。実験の結果として、2000ppb 曝露終了時点でくしゃみ回数の若干の増加傾向を認めたが、T細胞系、B細胞系いずれにおいても、曝露による有意な変化は認めなかった。さらに、T細胞マイトジェンである ConA、あるいは B細胞マイトジェンである LPS による増殖刺激に対する反応も、コントロール群および曝露群間で相違を認めなかった。また、培養細胞を用いた実験系でホルムアルデヒドの曝露予備実験を行った。その結果、細胞障害を引き起こさない濃度レベル（1 ppb と 0.1 ppb）で、T細胞に何らかの影響を与える可能性が示唆されたが、曝露実験との結果との関連性については細胞レベルでの曝露濃度をふまえた検討が必要と思われた。疫学研究においては、人の健康影響との関連を検証する分子疫学研究のための基礎的検討を行った。化学物質の曝露評価と症状を把握するための調査票を作成し、曝露対象化学物質（ホルムアルデヒド、トルエン、キシレン）の代謝マップを作成した。そして分子疫学研究の対象となる事業所社員（835名）から包括的解析の同意を得たゲノム DNA 収集し、遺伝子を含めた情報バンクを構築した。

分担研究者

中尾裕之・宮崎医科大学公衆衛生学 助手
平野靖史郎・独立行政法人国立環境研究所

環境研究領域 室長

嵐谷奎一・産業医科大学産業保健学部
教授

櫻田尚樹・産業医科大学産業保健学部
助教授

笛田由紀子・産業医科大学産業保健学部
助手

研究協力者

黒田嘉紀・宮崎医科大学公衆衛生学助手
杉田 充・宮崎医科大学公衆衛生学講座

A. 研究目的

近年、身近に存在する化学物質の種類
の増加やオフィス・住宅の建材の変化、
気密性の増加などによって種々な症状を
訴える人が増加している。これらの症状
は、多種化学物質過敏症 (MCS)、シック
ハウス症候群などの新たな疾患名で呼ば
れているが、その概念・病態については
十分に解明されておらず、有効な健康影
響の指標も見つかっていない。一方、従
来からの中毒の概念の延長として微量化
学物質による病態も存在すると考えられ
るが、微量曝露実験が技術的に困難なた
め、ホルムアルデヒド等原因化学物質の
ppb レベルの微量毒性についての研究は
十分に行われていない。さらに、同様な
理由から微量曝露によるアレルギー・免
疫毒性についても研究報告は少ない。本
研究では、これら病態を引き起こす人々
を“化学物質高感受性集団 (Chemical
Hyper susceptible Population: 以下

CHP と略)”と定義し、その病態と概念
を検討し、化学物質に対応する効果的な
健康リスク評価法の開発を目的とする。

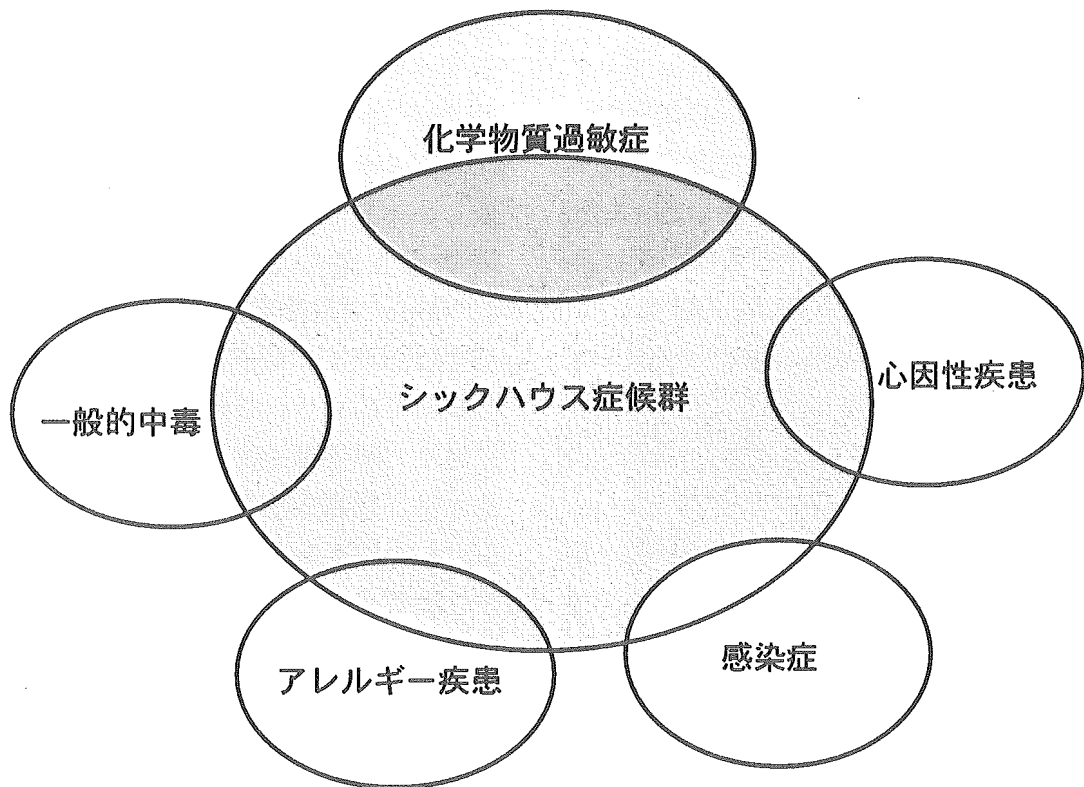
B. 研究方法

研究方法として、文献的レビュー、動
物を用いた基礎的実験、疫学研究の3つ
のアプローチを用いた。文献レビューと
疫学研究は、加藤、中尾、平野が行い、
動物実験については、嵐谷、櫻田、笛田、
平野が行った。2つのグループが分担研
究を行ったが、相互の研究結果を生かせ
るように情報交換を頻繁に行い、適宜協
力し研究を実施した。

本年度は以下の研究を実施した。

1. 文献的調査：シックハウス症候群、
MCS を中心に、微量化学物質によっ
て引き起こされた疾患概念とその変
遷について文献的にレビューする。
2. 動物実験：微量吸入曝露装置を開発
し、マウスによる慢性曝露実験系を
確立する。今年度はホルムアルデヒ
ドの免疫系への影響について検討す
る。また、中枢神経、特に海馬への
影響を脳スライスによる生理学的手
法と網羅的に遺伝子発現レベルで解
析方法 (DNA チップ) に関する予備
的実験を行う。また、培養細胞を用
い、微量ホルムアルデヒドの免疫系
への影響について検討する。
3. 分子疫学研究：トルエン、キシレン
曝露作業者のフィールドを設定し、
曝露・影響評価を行うための調査票
の作成と化学物質の代謝酵素の遺伝
的個体差に関するゲノム情報を収集
する。

□ : 化学物質高感受性集団 (CHP)



C. 研究結果

1. 文献的調査

MCSの疾患概念は国際的にはいまだ混沌としており、その存在に関しても議論が活発に行われている状況である。加藤、杉田らは、MCSを中心にCHPに含まれる疾患概念の変遷と各国の研究状況の調査を行い、問題点を整理した。

2. 動物実験

樺田、笛田、嵐谷らは、新たに微量吸入曝露装置を開発した。そして、予備実験として、マウスを用いホルムアルデヒドを 2000ppb (2ppm)の濃度で、一日 16 時間、週 5 日間、12 週間にわた

る慢性曝露実験を行い、症状と免疫系への影響について検討した。曝露終了時点でくしゃみ回数の若干増加の傾向を認めた。しかし、T細胞系、B細胞系いずれにおいても、曝露による有意な変化は認めなかった。さらに、T細胞マイトジェンである ConA、あるいはB細胞マイトジェンである LPS による増殖刺激に対する反応も、コントロール群および曝露群間で相違を認めなかった。

3. 細胞レベルでの影響評価

1 ppb と 0.1 ppb において、CD25 と CD69 陽性細胞の比率が増加し、さら

に CD25、CD69 の両者とも陽性の細胞が増加していた。

4. 分子疫学研究

加藤、平野、中尾らはホルムアルデヒド、トルエン、キシレンの代謝マップを作成し、曝露作業員に対する疫学調査のための調査票を作成した。また、分子疫学研究の対象となる事業所社員（835名）から包括的解析の同意を得たゲノムDNA収集し、遺伝子を含めた情報バンクを構築した。

D. 考察

MCSの現状と歴史的変遷について文献的に調査した。その結果、日本人における疫学調査の報告は少なく、特に高感受性集団（CHP）の特定につながるような研究は見当たらない。Millerらの調査票は有過敏状態者の国際的な比較には適当であるが、その内容には日本人には不相当と思われる項目があり、日本人におけるCHPのスクリーニングには検討の余地がある。Millerらの調査票をふまえ、日本人に適した調査票の作成が必要だと思われる。

石川らが作成した日本のMCSの診断基準は、人の自覚・他覚症状と中枢神経の検査法を主体としたものである。そのため動物を用いた実験結果の評価は困難であり、たとえ何らかの変化が認められたとしても、それをMCSの症状と評価してよいのかという問題がある。しかし、それ以前の問題として、これまで微量吸入曝露装置の開発が困難であったことから、人の曝露に近い動物の吸入曝露実験の報告はごく少数である。従って、現状

ではまず化学物質の微量曝露による免疫系、中枢神経系、全身症状を含めた多方面からデータを積み重ね、生体影響を評価することが先決である。今回、我々は低濃度（2000ppb以下）を維持できるホルムアルデヒドの微量吸入曝露装置を完成し、本装置を用いたマウスの予備的曝露実験を実施した。ホルムアルデヒド2000ppbの微量曝露では、マウスの体重変化は認めず、臓器重量、免疫系へ顕著な異常は認められなかった。

また、培養細胞を用い、微量ホルムアルデヒド曝露実験を行った。その結果、1ppbと0.1ppbの濃度でT細胞に何らかの影響を与える可能性が考えられた。これらの結果は、吸入曝露の予備的実験の結果と一見相関しないが、吸入曝露における生体内のホルムアルデヒド濃度に関するデータはなく、現在のところ両者の結果を比較検討することができない。次年度、これらの点についても検討していく予定である。

CHPの実態調査のための調査票、特に職域における有機溶剤曝露作業員を対象とした調査票を作成した。CHPの人の健康影響に関する文献的検討を包括的に行ったが、疫学研究、特に日本人を対象とした疫学研究は少なく、遺伝的感受性要因を含めた分子疫学研究の報告は全くないことが明らかとなった。高感受性に関する個体差の解明には、環境曝露要因だけではなく、ゲノム解析を含めた分子疫学解析が不可欠だと考える。

本年度はCHPの実態調査と高感受性集団の存在を検討するために職域対象集団

を設定したが、さらに対象集団を拡大する予定である。

E. 結論

- 1) MCS、シックハウス症候群等の疾患概念とその歴史的変遷、海外のとりくみ状況が明らかとなった。
- 2) 低濃度でかつ安定したホルムアルデヒドの微量曝露装置を完成した。
- 3) BALB/cの雄マウスを用いた曝露実験（3ヶ月間、2000ppbのホルムアルデヒドを曝露しつづける）の結果、曝露直後は対照群と比較し、くしゃみの増加が観察された。
- 4) 培養細胞を用いた実験系で低濃度ホルムアルデヒドの曝露実験を行った。その結果、細胞障害を引き起こさない濃度レベル（1 ppbと0.1 ppb）でさえもT細胞に何らかの影響を与える可能性があると考えられた。
- 5) CHPの実態調査のための調査票、特

に有機溶剤曝露作業者を対象とした調査票を作成した。

- 6) CHPの病態解明と高感受性集団の存在を検討するために、職域対象集団を設定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当せず

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

環境中微量化学物質の人への健康影響に関する文献レビュー

分担研究者 加藤貴彦 宮崎医科大学 公衆衛生学教授
研究協力者 杉田 充 宮崎医科大学 公衆衛生学講座

研究要旨

シックハウス症候群は建築物由来の因子により健康被害を惹起する疾病であり、化学物質過敏症は大量の化学物質の急激な曝露、あるいは微量の化学物質の長期曝露のあとに、微量の化学物質に対して症状を発現する疾病であるとされている。両者はともに明確な概念と研究者間で同意された共通の定義を欠いている状況にある。そのため両者が混同されて用いられることがある。今回、シックハウス症候群と化学物質過敏症に関する国内外の文献を参照し、両者の疾病概念を整理することで、両者の研究・調査の現状と今後の課題を検討した。

A. 研究目的

建築物の高気密化や新しい建材の開発などによる室内空気汚染による健康被害を特徴とするシックハウス症候群と、ごく微量の化学物質で重篤な臨床症状を発現することを特徴とする化学物質過敏症について、その研究・調査の実態把握と、今後の研究にむけた課題を検討することを目的とする。

B. 研究方法

米国立医学図書館の医学文献データベース（PubMed）を用いて、「Multiple Chemical Sensitivity」と「Sick Building Syndrome」という2種類のキーワードによって検索した文献とそれらの中で引用されている文献などを参照して、これまでの研究結果を整理した（参考資料参照）。

（倫理面への配慮）

文献レビューのため、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

日本においてシックハウス症候群と呼ばれている疾患概念は、欧米ではシックビルディング症候群（Sick Building Syndrome）と呼ばれ、1970年代から室内空気汚染として社会問題となり始めた。主な原因として、建築物の高気密化による換気量の減少と新建材の開発にともなう化学物質の大量使用が挙げられている。汚染源がアレルゲンであればアレルギー疾患を発症し、細菌のような生物的因子であれば感染症として症状が発現する。汚染源が化学物質で、その量が中毒の発現閾値を越えると、急性中毒や慢性中毒

として症状が発現する。また汚染源は特定できないが、特定の建築内にいると必ず体調不良が起こり、その建物を離れると体調が回復する例が多く見られるが、この体調不良の発現機序は不明である。

化学物質過敏症は、1950年代にアレルギーの関連疾患として現れ、化学物質に対しアレルギー様の反応を示す疾患として、主に臨床環境医学 (Clinical Ecology) の研究者による研究がなされてきた。1987年、化学物質に曝露する機会の多い労働者を診察していたカレン (Cullen MR) が、臨床環境医学の概念による解釈が妥当である病態を多く観察し、これを多種化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity, MCS) と呼ぶことを提唱した。

カレンによると MCS は「過去に大量の化学物質に一度に曝露された後、または長期間慢性的に化学物質の曝露を受けた後、次の機会に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」と定義される。以後、多くの研究者・臨床家により MCS の概念修正と再定義がなされたため、いまだ統一された概念と定義を欠いている。発現機序については、免疫学的機序や神経学的機序、心因学的機序など多方面から研究が行われているが、いずれも決定的な病態解明には至っていない。MCS の病態に関する議論は現在も続いている。

D. 考察

シックハウス症候群は、住宅を主たる建築物と想定して名付けられた日本独自の名称である。建築物が校舎の場合はシックスクール症候群と呼ばれる。いずれの名称も各種メディアを通して一般に知

られるようになった。建築物内の原因物質に由来するアレルギー疾患や感染症、明らかな中毒症状などについては、患者を医療機関に結び付け治療を行い、建築物内の原因物質を除去するという一連の対応が可能である。しかし診断の結果これらの疾患ではないとされながら、なお体調不良を訴える人々が存在する。この集団は室内空気中の化学物質曝露による健康被害者群である可能性があるとして、1980年代から化学物質の室内汚染の生体への影響の研究が盛んに行われており、我が国においても行政レベルの研究活動が行われている。また化学物質曝露が体調不良の原因として疑われる健康被害者群は、病態的に化学物質過敏症と重なる部分があり、この二つの疾患が同義語として用いられる原因ともなっている。

化学物質の生体への影響のうち、中毒発現閾値以下の微量化学物質に反応し多彩な症状を発現するとされる病態は、化学物質過敏症あるいは Multiple Chemical Sensitivity (MCS) と呼ばれる。この疾患概念は慢性疲労症候群や線維筋痛症、パニック障害など、臨床症状の類似する疾患との異同がしばしば議論となる。その理由として、微量化学物質曝露と症状との因果関係が明確に証明されていないことや、発現機序の解明が進んでいないことなどが挙げられる。これらの現状を考慮し、我が国の環境省は「本態性多種化学物質過敏状態」の名称を用いている。欧米においても研究者らの間で MCS の概念の理解に相違が生じており、結果として名称が乱立するなどの混乱が生じている。しかしながら、化学物質に対して高い感受性を有している集団の存在はいずれの研究者も認めている。

以上の状況を考慮し、名称や疾病概念の乱立による混乱を避けるという観点と患者サイドにたつて議論・研究を進めるべきであるとの考えから、「化学物質に対し高感受性を有する集団 (Chemical Hyper susceptible Population, CHP)」という名称を用いたい。そして、その病態解明を目的とする、適切な研究デザインに基づいた、他分野の研究者間の協力による、学際的な研究が必要であると考えられる。

E. 結論

シックハウス症候群と化学物質過敏症の人の健康影響に関する文献的検討を包括的に行った結果、化学物質曝露により健康被害を訴える集団は明らかに存在するが、その病態解明には至っていない。

化学物質高感受性集団 (Chemical

Hyper susceptible Population, CHP) の観点からの研究が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当せず

【参考資料】

シックハウス症候群 (Sick House Syndrome)と 化学物質過敏症 (Multiple Chemical Sensitivity : MCS) の歴史と概要

1960年代初頭、鬱状態やヒステリー性の神経質状態など、肉体的・精神的に冒されている状態の人々が、神経症や心気症、ヒステリー、憂鬱症、人の注意を引きたがっている (starved for attention) などと診断されていた中、当時シカゴ大学小児科教授であったセロン・ランドルフ医師 (Theron G. Randolph) が、彼らは環境中の化学物質への適応に失敗した結果、新たな過敏の形態を形作ったという理解を示し、環境臨床医学 (Clinical ecology) を提唱した [1,15]。

1970年代に入ると、エネルギー危機の影響のもと、省エネ対策として建築物の気密化、新建材の開発が急速に推し進められた。

ランドルフ医師が示した病態に関する研究は地味ではあるが継続され、研究者によりさまざまな呼称が使用された (例 : 20th century disease ・ Total allergy syndrome ・ Environmental Illness など) [3]。

そのような中、1976年にフィラデルフィアのホテルで在郷軍人が会合を開いた折、221人が原因不明の肺炎を発症し、そのうち34人が死亡した。調査の結果、空調由来のレジオネラ菌の感染症であったことが判明した [2]。この在郷軍人事件以来、室内環境への関心が高まり、1982年にWHO (世界保健機構)の室内空気汚染についての会議で、シックビルディング (Sick Building) の用語が使われた。そして、“ひとつのビル内で多くの人々が異常を訴える現象”を「シックビルディング症候群 (Sick Building Syndrome)」と呼ぶようになった。また、日本において「引越し病」「新築病」と呼ばれていた体の変調は、シックビルディング症候群の概念に取り込まれ、1996年頃から和製英語であるシックハウス症候群 (Sick House Syndrome) と呼ばれるようになった [18]。

1987年、エール大学のカレン (Cullen) は、彼自身の臨床経験と環境臨床医学の知見をもとに、「中毒の発現閾値以下の微量かつ多種類の化学物質により、複数臓器に臨床症状が誘発される病態不明の過敏状態」を Multiple Chemical Sensitivity (MCS : 多種化学物質過敏症) と概念化した [4]。このMCSの概念について、幅広い分野の研究者による議論がなされ、1996年にベルリンで開催された国際化学物質安全性計画 (IPCS, International Programme on Chemical Safety) では、化学物質と臨床症状との因果関係が不明である、疾病として認められていないなどの理由から、Multiple Chemical Sensitivity を Idiopathic Environmental Intolerances (IEI:本態性環境不寛容状態) と呼ぶことを提唱した [5]。

室内空気汚染による健康被害に、空気中の化学物質が深く関係している可能性が高いことから、1997年、厚生労働省は「快適で健康的な住宅に関する検討会議」において、ホルムアルデヒドの室内濃度指針値を0.08ppmと策定した。2002年2月8日現在ホルムアルデヒドを含め13物質の室内濃度指針が策定されている (添付資料a)

MCS の調査・研究が幅広い分野の研究者により行われる一方、研究者間でその概念や定義にばらつきがみられるため、統一された基準づくりが求められている。そのような中、1998年に、アメリカのミラー（Miller C.）らにより、世界共通に化学物質過敏症者のスクリーニングテストを行うための質問用紙である QEESI (Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory)が考案された。さらに、1999年には、米国立衛生研究所（NIH, National Institutes of Health）主催のアトランタ会議において、MCS を定義するための6項目が示され（表1）、臨床環境医の間での合意事項として決議された [6]。

日本国内でも、2002年6月に、大阪府の市立保育所におけるシックハウス問題で、アルバイトをしていた女性保育士4人に対し、労働災害が認定されている。

表1. 多種化学物質過敏症（MCS）のための合意基準

| No. | 合意基準 |
|-----|---|
| 1. | 化学物質に繰り返し曝露されると、症状が再現される |
| 2. | 健康障害が慢性的である |
| 3. | 過去に経験した曝露や、一般的には耐えられる曝露よりも低い曝露量によって症状が現れる |
| 4. | 原因物質の除去により、症状が改善または治癒する |
| 5. | 関連性のない多種類の化学物質に対して反応が生じる |
| 6. | 症状が多種類の器官にわたる |

MCS をめぐる状況の変遷(アメリカ・カナダ) [20]

| | |
|-------|---|
| 1984年 | カリフォルニア州議会でMCS研究を求める議案が上院・下院ともに可決された。しかしカリフォルニア医師会と米保健学会が反対し、州知事は拒否権を発動した。 |
| 1985年 | カナダのオンタリオ州保健局の特別委員会が、環境過敏障害 (Environmental Hypersensitivity Disorders)に関する報告書をまとめ、MCS研究とMCS患者の支援の必要性を示した。 |
| 1987年 | 米科学アカデミー (National Academy of Sciences, NAS)のワークショップは、医学研究所と米国立衛生研究所の支援を受け、MCSの研究を勧告したが、NASの環境科学毒物学委員会はこの勧告を無視した。 |
| 1988年 | メリーランド州は、バスコム (Bascom R) の統括する化学物質への過敏に関する研究の財源を監督した。 米政府の社会保障局は障害認定の手続きに関するマニュアルにMCSの項目を加えた。 |

| | |
|-------|--|
| 1989年 | アシュフォード (Ashford) とミラー (Miller) はニュージャージー州の保健局に向けた MCS に関する報告書を作成した。 |
| 1990年 | カナダの保健福祉省は、MCS 研究の優先的な検討権の強化と MCS 患者の救済の必要性を確認する MCS のワークショップを開き、翌年 1 月にその報告書を発行した。 技術評価事務所 (Office of Technology Assessment) は、免疫毒性学研究の必要性に関する報告書に MCS の論点を盛り込むことを断った。 |
| 1991年 | 米環境保護局の室内空気課 (Division of Indoor Air) の要請により、米科学アカデミー (NAS) は、MCS の専門家によるワークショップを組織した。これにより調査研究の推進が促進された。 |
| 1992年 | 米住宅都市開発省は MCS 患者について、通常の生活を送ることが困難となった状況にあるとし、1973 年の「公正な住宅の改修および再建条例」の下に手ごろな価格の住宅を提供する必要があるとの見解を示した。 米政府は 1993 年度会計予算案を組む過程の一部として、25 万ドルを「化学物質過敏症—低レベルの化学物質あるいは環境からの曝露に関するワークショップ」に利用する権限を、ATSDR (Agency for Toxic Substance and Disease Registry; 毒性物質・疾病登録局) に与えた。 |
| 1994年 | ATSDR は化学物質過敏症の神経生物学的側面を考える全米会議をボルチモアで開催した。 |
| 1995年 | ワシントン州は 150 万ドルを、化学物質に関連のある疾病の調査研究資金とするよう指示した。 |
| 1996年 | 世界保健機構 (WHO)、国連環境計画 (UNEP)、国際労働機関 (ILO) などによる合同の国際化学物質安全性計画 (IPCS, International Programme on Chemical Safety) がベルリンで開催され、Multiple Chemical Sensitivity を Idiopathic Environmental Intolerances (IEI: 本態性環境不寛容状態) と呼ぶことを提唱した。 |
| 1998年 | アメリカのミラー (Miller C.) らにより、世界共通に化学物質過敏症者のスクリーニングテストを行うための質問用紙である QEESI (Quick Environment Exposure Sensitivity Inventory) が考案された。 |
| 1999年 | 米国立衛生研究所 (NIH, National Institutes of Health) 主催のアトランタ会議において、MCS を定義するための 6 項目が示され (表 1)、臨床環境医の間での合意事項として決議された。 |

MCS をめぐる状況の変遷(日本)

| | |
|--------|---|
| 1997 年 | 6 月、厚生省の「健康で快適な住宅に関する検討会議」でホルムアルデヒドの室内濃度指針値が定められた。(以後、継続的に対象物質が追加され、2002 年 2 月 8 日現在 13 物質の室内濃度指針値が策定されている) |
| | 8 月、厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー研究班によって「化学物質過敏症パンフレット」が作成された。 |
| | 12 月、環境庁の委託に基づき、財団法人日本公衆衛生協会に「本態性多種化学物質過敏状態に関する研究班」が設置された。 |
| 2000 年 | 2000 年度厚生科学研究費補助金による生活安全総合研究事業として、「シックハウス症候群の病態解明、診断治療法に関する研究」と「シックハウス症候群に関する疫学的研究」の 2 つの研究班が発足した。どちらの研究班も MCS の病態解明や有症率の調査に労力を割いている。 |

化学物質過敏症(MCS)の定義と概念

定義と概念

MCS とは「過去に大量の化学物質に一度に曝露されたあと、または長期間慢性的に化学物質の曝露をうけたあと、次の機会に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」という概念のもと、1987 年に Cullen [4] によって提唱された。また Cullen は次の 7 項目を診断基準とした。

- ①環境由来の化学物質曝露が認められる。
- ②複数臓器に症状が発現する。
- ③原因と思われる化学物質と、症状の再発あるいは軽減との間に関連性がある。
- ④構造の異なる化学物質の曝露により症状が誘発される。
- ⑤検出可能な化学物質曝露により症状が生じる。
- ⑥極めて低濃度の曝露により症状が生じる。
- ⑦通常的身體機能検査では症状が説明できない。

Cullen により MCS の概念が提唱されて以来、さまざまな研究者や臨床家により定義や診断基準の見直しが行われてきた。したがって、現在 Cullen の診断基準が幅広く用いられているというわけではない。また 1999 年には、米国立衛生研究所 (NIH, National Institutes of Health) 主催のアトランタ会議において、MCS を定義するための 6 項目 (表 1) が臨床環境医らによる合意基準として設けられたが [6]、標準的な基準として広く認識されるには至っておらず、MCS の明確な定義を欠いているのが現状である。

日本においては、北里研究所病院の石川哲らによって独自に診断基準が設けられている(表2)。

表2. 化学物質過敏症(MCS)の診断基準(石川哲ら)

| | |
|---|--|
| まず他の疾患を除外し、症状と検査所見を合わせて判定する | |
| A 主症状：1. 持続あるいは反復する頭痛 3. 持続する倦怠感、疲労感 2. 筋肉痛あるいは筋肉の不快感 4. 関節痛 | |
| B 副症状：1. 咽頭痛 2. 微熱 3. 下痢・腹痛・便秘 4. 羞明・一過性暗点 5. 興奮・精神不安定・不眠 6. 皮膚のかゆみ、感覚異常 7. 月経過多など | |
| C 検査所見：1. 副交感神経刺激型の瞳孔異常 4. SPECTによる大脳皮質の明らかな機能低下 2. 視空間周波数特性の明らかな閾値低下 5. 誘発試験の陽性反応 3. 眼球運動の典型的な異常 | |
| 診断 主症状2項目+副症状4項目、または主症状1項目+副症状6項目+検査所見2項目 | |

MCS とアレルギーの異同

MCS では、化学物質に対する過敏性を一度獲得すると、その後ごく微量の化学物質に曝露しただけで臨床症状が発現することが大きな特徴である。この特徴は、抗原に対する過敏性を獲得(抗体産出)すると、再び抗原に曝露した際に臨床症状が発現するというアレルギーの特徴に似ている。

アレルギーは、生体が原因物質(抗原)により感作され抗体が産出された後に、再び刺激物(抗原)が進入した際に免疫系が異常反応する過敏症である。一方、MCS は自律神経系や免疫系などの関与が推測されているが、その機序は不明である。

発症機序の解明が進んでいるアレルギーの場合は、IgE 抗体の増加やそれに伴うインターロイキン等のサイトカインの上昇、ヒスタミンの過剰放出などの客観的指標が存在するが、MCS の場合、今の時点でこれに相当する指標はない。

またアレルギーには、病因と疑われる抗原を曝露し生体反応を観察するアレルギーテストがある。これは容易に試行でき抗原の特定に有効である。しかし MCS の場合、原因物質を特定するには化学物質等を可能な限り除去した環境下(クリーンルーム)での負荷試験が必要となる。したがって原因物質の特定は難しい。

MCS と中毒の異同

中毒では、曝露量と生体影響の発現率との間に ①閾値と ②用量-反応関係が存在する。これに対し、MCS では原因物質と症状の間に用量-反応関係が乏しく、個人差が大きいという特徴がある。

MCS と類似疾患

MCS の類似疾患として、慢性疲労症候群(Chronic Fatigue Syndrome ;CFS) と線維筋

痛症 (Fibromyalgia ;FM) の三者の異同がしばしば議論される。

Buchwald と Garrity [7] によると、FM 患者の 70%、MCS 患者の 30%は CFS の診断基準を満たすとされる。臨床症状の比較では、「労働後の疲労感」が CFS 患者と FM 患者が 83%、MCS 患者が 50%で有意な差があったのみであり、他の臨床症状に有意な差異は認められなかったとされる。

また MCS の患者は、排気ガス、タバコの煙、塗料などの有機溶剤、香水などで症状の悪化を示すが、CFS 患者の 53~67%、FM 患者の 47~67%でこうした化学物質との接触により症状の悪化が認められたという。

さらに、三者とも中年の女性に好発することも類似疾患とされる一因となっている。

その他の類似疾患として、多彩な身体症状を訴え、明確な原因が不明のパニック障害 (Panic Disorder) がしばしば挙げられる。

MCS の名称に関して

1996 年にベルリンで開催された、世界保健機構(WHO)、国連環境計画(UNEP)、国際労働機関 (ILO) などによる合同の国際化学物質安全性計画 (IPCS, International Programme on Chemical Safety) の MCS に関するワークショップでは、「MCS といわれる病態は確立していない」との観点から本態性環境非寛容状態 (Idiopathic Environmental Intolerance, IEI) と呼ぶことを提唱し、これを次のように定義した。

- ①多発性・再発性症状をもつ後天的疾患
- ②一般の人では問題とならない多様な環境的因子により発症する
- ③既知の医学的・精神的疾患によって説明ができない

②における「多様な環境的因子」とは、化学要因のみではなく、物理的、精神的因子も含んでいる。

MCS に対する考え方の違いも、名称の違いを生んでいる。

Staudenmayer らのグループは、心理学的アプローチから MCS の研究を進めている。彼らは MCS 患者 20 名を対象として二重盲検法による化学物質誘発試験を行い、化学物質に対する偽陽性、偽陰性反応が多数認められたとしている [8]。彼らは MCS を心因反応に基づく反応であると捉え、IEI の名称を用いている [9]。

Bell の研究グループでは、Chemical Intolerance (CI) の名称を用いている。彼らは嗅覚-神経系の観点から研究を続けている [10]。CI では化学物質に対して異常反応を示すすべての人々が患者の対象となるため、慢性疲労症候群や線維筋痛症、湾岸戦争症候群、そして妊娠している人々の一部も CI 患者となり得る [11]。

ガラスの Rea らのグループは、MCS の "M" を除いた Chemical Sensitivity (CS) の名称を用いている。MCS は頭痛や倦怠感、吐き気といった自覚症状だけであっても診断名として用いられるのに対し、CS は何らかの化学物質に対する誘発試験で必ず陽性となることが条件である。CS 患者の内訳は IgE アレルギーが 15%、急性中毒が 20%、そして慢性蓄積性中毒が 60~65%であるという [11]。アレルギーや中毒を除外しないなど、Rea らの病態は従来の MCS や IEI からは少し離れた疾患概念となっている。

日本では「化学物質過敏症」の名称が一般的であるが、環境省の研究委員会では医学的に疾病として確立されていないことから「本態性多種化学物質過敏状態」という名称を用いている。

日本における MCS の状況

海外に比べて日本での MCS の認知は低く、一般医師にはいまだ十分な情報が伝達されていないというのが現状である。そのような中、白金北里研究所附属病院の化学物質過敏症外来は積極的に臨床診断を行っており、1999年5月には日本で初めての患者診断治療用クリーンルームが開設された。その後、国立相模原病院、国立療養所盛岡病院、国立療養所南岡山病院と国立療養所南福岡病院、東京労災病院にもクリーンルームが開設され、化学物質過敏症の厳密な研究と診断治療、環境が整いはじめている。

日本における MCS 患者の疫学的な調査は、いまだ十分ではなく、患者数など正確な数値は不明である。表3は、1996年10月15日～1997年5月20日に北里研究所病院で診断、検査および治療を行った患者群を集計したものである [12]。

行政の動きとしては、1997年、化学物質過敏症の概念を日本に初めて紹介した北里研究所病院の石川哲氏を班長とした、厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー研究班を発足し、病態解明が進められた。同年、環境庁も財団法人日本公衆衛生協会への委託に基づき「本態性多種化学物質過敏状態の調査研究」を設置している。

表3. 化学物質過敏症患者集計

| | |
|----------|-------------|
| 平均年齢 (歳) | 39.7 |
| 年齢層 (歳) | 7～75 |
| 女性 (名) | 111 (77.8%) |
| 男性 (名) | 33 (22.2%) |
| 合計 | 144 (100%) |

MCS の発症機構についての諸仮説

1) 神経学的機序

Miller は①化学物質の毒性により惹起される化学物質への耐性の喪失 (Toxicant-induced loss of tolerance : TILT) と、②その後の微量化学物質曝露による症状の発現、という2段階のプロセスを述べている [13]。また、Bell らは神経系統の変化による症状形成の過程の観点から、キンドリング (Kindling) や時間-依存性感作 (Time-Dependent sensitization : TDS) などの動物研究をもとにした仮説を提唱している [10]。

キンドリングとは、初めは何の変化も起こさないような、弱い電気刺激または化学物質による刺激を毎日繰り返し与えつづけると、10～14日後には激しいてんかん様けいれん発作を起こすようになるものをいう。キンドリングはけいれん発現閾値量以下の薬剤を投与することでも成立することや、神経系に明らかな病理学的障害が認められないことが、MCS の特徴である微量化学物質への高感受性と、身体的検査所見に異常が認められないという点で一致することから、可能性のある仮説とされている [16]。

時間-依存性感作 (TDS) とは、(薬理的あるいは心理的な) 刺激やストレスにさら

されると、その刺激やストレスに対する感度が徐々に（時間の経過にしたがって）亢進する現象をいう。これは MCS の微量化学物質への慢性曝露による過敏性の獲得という過程に類似しており、仮説の 1 つに取り上げられている。

2) 免疫学的機序

免疫学的異常についての研究報告は多数ある（添付資料 d）。しかしいずれも統計的な有意性への言及がなく、適正な対象群の欠如や検定の再現性が得られた報告がないなど、実験研究のデザインが適正になされていないものが多いため、信頼性に欠けているのが実情である [14]。

3) 心因的機序

MCS の心因性については、原因とされる化学物質との因果関係を説明できるような身体的検査所見や病理学的所見に乏しいこと、既知の精神疾患との類似していることなどが主な根拠となっている。

Leznoff は、15 名の MCS 患者それぞれに対し、症状がもっとも出る誘発物質を曝露させ、その前後での肺機能、血中の CO₂ と O₂ の分圧、O₂ 飽和度（Oxygen saturation）を測定する誘発実験を行った [17]。その結果、被験者 15 名のうち誘発物質により症状を再現した 11 名全員に過呼吸（hyperventilation）を伴った急激な CO₂ 分圧の低下が観察された。この実験結果から Leznoff は、MCS 患者は環境汚染物質により不安が引き起こされ、その不安を症状として発現しているのだと考え、少なくとも症状のある部分は過呼吸により引き起こされると結論づけている。ただし、これは一部の MCS 患者に過呼吸をベースとする心因性集団が存在することを示唆するが、MCS 患者全体に心因性を適応する根拠としては不十分と思われる。

MCS と類似疾患

パニック障害 (Panic Disorder)

概略

パニック障害とは、突然誘因もなく、先行する不安の自覚もなく、動悸、呼吸困難、めまいなどの症状から始まり、多彩な身体症状（パニック発作）が強く表出し、死んでしまうのではないかと、あるいはどうにかなってしまうのではないかなどの強い恐怖に駆られるという病態である。米国の精神障害の分類である DSM-IV(1994 年)では、表 4 に掲げた症状のうち 4 項目以上が突然に発現し、10 分以内にピークに達すること（パニック発作）と、その後パニック発作を繰り返すことが診断基準となっている。

発作時には様々な身体症状が出現するが、発作症状を説明できる臨床検査所見は認められない。