

厚生労働科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
シックハウス症候群の病態解明、診断治療に関する研究
（分担）研究報告書

小児の胃食道逆流症（GERD）における化学物質過敏症 MCS の関与の検討

研究要旨

GER とは胃食道逆流症現象（gastroesophageal reflux:GER）で、もともと胃内容物が食道に逆流する現象で健常人にも認められる生理的なものである。しかし、時に、GER により吐血や頻回の嘔吐を起こし、食道炎やぜんそく、肺炎などを呈してくる場合があり GER disease:GERD として疾患単位となる。最も代表的な GERD は、逆流性食道炎で、その重症のものは、食道粘膜の異型性を起こしバレット食道といわれ、食道腺ガンの原因となりうる。主な GER の原因は、最近の食道内圧検査により一過性下部食道括約筋弛緩（TLESR）であることが判明した。この TLESR はげっぷの時に認められる生理的なもので、迷走神経を介する自律神経反射である。その刺激は胃の伸展、脂肪の量、CCK などが報告されているが、多くは不明である。TLESR を起こす刺激の解明は、GERD の治療・予防につながる重要な課題である。

一方 MCS は様々な化学物質に対して、様々な症状が出る状態で、約 50% の患者に消化器症状がみられる。その症状の一つに嘔吐があるが、その発症機序についての詳細な報告はない。

今回、GERD として経過観察中、GER の原因として MCS の可能性が示唆された小児例を経験した。GERD、MCS の両者にとってその原因や治療法を考える上で貴重な症例であり、報告する。また GER の症例の中に、どの程度 MCS が含まれるか、そしてその特徴は何かも検討した。

研究協力者：

大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科長 位田忍

共同研究者：

大阪府立母子保健総合医療センター

消化器・内分泌科 吉村文一、川井正信

小児外科 川原央好

北海道大学 小児科 窪田満

大阪市立環境科学研究所大気環境課 古市裕子、神浦俊一、宮崎竹二

A.研究目的

- ① GERD と MCS に関連があるかどうかの検討
- ② 小児の GERD の原因として MCS が関与しているか
- ③ MCS における消化器症状の 1 つである嘔吐の発症機序として GER が関与しているか

B.研究方法

- ① 小児の GERD でその原因として MCS が関与していると考えられる症例の報告

② 小児の GERD のなかで MCS がどの程度関与しているか

1 歳 6 ヶ月以後で、繰り返す肺炎、頻回の嘔吐を呈し、GERD を疑い pH モニタリングを施行した症例のなかで MCS が関与していると思われる症例の頻度の検討

③ MCS の診断は表 1 の臨床診断に従った。

GER については表 2 の臨床症状を有するもので 24 時間 pH モニタリングを施行し、下部食道 pH4 未満の時間の割合が 4%以上あるものを GER と診断した。

C. 研究結果

① 症例報告

症例 1

女児 現在 9 歳、40GWKS、2920g で出生、周産期異常なし

主訴： 生後よりの嘔吐、食物不耐症（牛乳、トマト、大豆、たまごなど多数）日光じんましん
全身倦怠感、頭痛、腹痛、集中力低下

現病歴：生後より嘔吐、体重増加不良あり。胃排出不良と pH モニタリングにより GER を認めた。

制酸剤および消化機能賦活剤（シサプリド）の投与を行ったが嘔吐が持続。ミルクアレルギーが判明。これによる胃食道逆流症（GER）として加療。嘔吐はある程度甲改善したが十分でなく、2 歳以降になっても嘔吐が続いていた。以後トマト、ほうれん草、苺などを食べると顔面の発赤、嘔吐出現。微熱が続く。全身倦怠感が強く、特に帰宅後にぐったりし集中力の低下を認め、日常生活は著しく損なわれていた。I 型アレルギー症状を示すものの IgE4、RAST など一般的なアレルギー検査は陰性であった。2001 年 6 月（6 歳）に顔と両腕に発赤、浮腫出現。日光過敏および MCS 疑いあり入院となった。

入院後臨床経過

2001 年 6 月 27 日 入院、日光じんましん、食物不耐症あり。顔、四肢に発赤、微熱、腹痛、集中力の低下を認め、入院後は長袖、窓に UV カットシールをはる、外出は夜間など直射日光をさけることにした。

2001 年 8 月 1 日 上部消化管内視鏡検査は食道炎とサブスタンス P、ヒスタミン増加を伴う十二指腸炎を認めた。胃電図で Bradygastria を認めた。

2001 年 8 月 9 日 心療内科受診

2001 年 8 月～ MCS を疑い、グリチロン、タウリン、総合ビタミン剤の投与開始
空気清浄器使用開始

2001 年 9 月～ 集中力が改善、外出が少しずつできるようになった
外泊で祖父母の家（新生児期からずっと児が住んでいた所）に入ると気分不良、吐気・嘔吐出現し、入眠することが判明
他の場所では祖父母と会っても無症状。祖父母の児の誕生前に白アリ駆除を施行していた。

2002 年 1 月 4 日 退院 Y 小学校通学再開（2 年 4 組）
嘔気強く全身倦怠感強く、早退多い。“合成のり”使用で入眠のエピソード
発疹、浮腫時々出現 1/週学校休むことが続いた。

- 2 月末 学校であくびが多い
- 3 月はじめ 学校で疲れる。2～3 日休んだら元気を取り戻す。給食はほとんど食べず、よく嘔吐する。微熱あり。学校に行くが、すぐ帰ってくる。
- 3 月末 Y 小学校の室内汚染の調査の結果、ホルムアルデヒトの高値を認めた。4 月より教室が変わってから、症状が軽くなっている。(表 3)

これらの観察より児の GER 及び他の症状は防蟻剤、及びホルムアルデヒトによる MCS の可能性が示唆された。

症例 2

ホルムアルデヒドが関与していると思われる GER の幼児例
 ～ミルクアレルギーを合併し、上気道閉塞、嚥下障害を繰り返している～

症例： 1998 年生 現在 4 歳

主訴： 繰り返す嚥下困難、哺乳不良

現病歴：在胎 38 週 2520g、胎児仮死のため緊急帝王切開で生まれた

Apgar 7/8 (発達遅延、フロッピー)

年齢： 4 ヶ月 気管支炎で入院

5 ヶ月 上気道炎、呼吸困難、哺乳不良で入院、24 時間 pH モニターで GER 陽性(表 4)。胃排出不良+、上気道の閉塞が認められた。そのためアデノイド摘出を行ったが、呼吸症状の改善はあまり認めなかった (pH モニター表 4 ①)。ミルクアレルギー+が分かり、アレルギーミルク変更。これにより症状改善が認められ、pH モニター上も GER 改善した (②)。

10 ヶ月 上気道炎、哺乳不良

1 歳 4 ヶ月 再度喘鳴、哺乳不良が出現、呼吸困難で入院。pH モニターでも悪化を認めた (③)。

1 歳 8 ヶ月 呼吸困難、上気道閉塞が強いため、扁桃腺摘出術施行。pH モニター上の改善もあり (④)。

以後、2 歳 5 ヶ月時、突然 39℃の発熱、喘鳴が増加。ミルク哺乳時に激しくむせて哺乳できないため、入院となる。入院時の嚥下シネにも嚥下運動が障害され、哺乳ミルクの気管内誤飲を認めた。しかし入院後すみやかに解熱し、3 日後には正常の嚥下運動を認め気管内への誤飲は全く認められなかった。3 歳 9 ヶ月も同様に発熱、哺乳困難、嚥下困難を認め入院。症状回復後、病棟外に出たてに急に喘鳴が出現。胃液を嘔吐。ベッドに戻ると 3 時間程で症状が急激に改善した。このことから何らかの VOC が患児の GER 及び上気道閉塞の原因となっている可能性が示唆された。この時の pH モニターの結果 (⑤) で、GER が悪化している。今までのエピソードを振り返ると、自宅で症状が出現、病院に来ると軽快していた。そこで自宅の VOC の測定を行ったところ、表 5 に示す如く高濃度のホルムアルデヒドが検出された。換気をすることで濃度の低下を確認し退院となった。以後哺乳困難などの大きなエピソードはない (表 4)。PH モニター上も改善が認められた (⑥)。

以上より、症例 2 の上気道閉塞及び GER の原因の一つとして、ホルムアルデヒドの関与が強く示唆された。

GER 症例の中の頻度

表 6 に GER を疑って pH モニタリングを過去 3 年間に施行した症例数と臨床的に MCS の合併と考えられた症例数をあげた。過去 3 年で重傷身心障害の児を除く 14 例中 8 例に MCS の合併が疑われた。このことは GER の原因のひとつが MCS である可能性を示唆している。これらの児では牛乳アレルギーも合併しているが、牛乳制限をして症状がある程度改善するものの、コントロールが完全にできない。MCS が嘔吐などの GER 症状出現に大きく関与しているものと思われた。

GER と MCS を合併しているこれらの症例の特徴はゼロゼロが多く、胃排出不良と便秘を伴っていた。

D. 考察

MCS と GER の関係を図 1 に示した。症例 1 の臨床症状は消化器～神経筋～免疫アレルギー系と多彩である。幼少時から順に挙げていくと①嘔吐②便秘③食思不振④GER⑤ミルク不耐症⑥偽アレルギーによる嘔吐⑦じんましん⑧夜間の咳き込み⑨筋肉痛⑩関節痛⑪まぶしい⑫傾眠⑬日光じんましん⑭集中力の低下、感情の起状⑮腹痛⑯全身倦怠感⑰微熱⑱低血圧。検査上の特徴は①胃排出不良を伴う GER②大腸ガス貯瘤③胃軸捻転④胃電図での brady gastoria⑤IgE 低値、RAST 陰性⑥DLST (牛乳) 陽性⑦十二指腸炎でヒスタミン陽性肥満細胞の増加⑧逆流性食道炎などであるが、自律神経過敏症状と考えると多くが説明できる。

GER は、噴門機能の持続的な低下が原因とされていたが、最近 Kawahara らの持続的食道内圧検査の結果から、迷走神経反射を介した下部食道括約筋 (LES) の一過性弛緩 (TLESR) に伴うものが主体であることが判明した。この TLESR は“げっぷ”を起こす機序であり本来、生理的なものであり、GERD は自律神経を介する消化管機能障害として捕らえる必要がある。1999 年に改訂されたローマ II では小児消化管機能障害である G 群の中の嘔吐 (G1a) に分類されている。GERD の症状は、嘔吐以外に過敏状態、激しい啼泣、不眠、哺乳不良、体重増加不良、喘鳴などの呼吸器症状もある。

小児の GER とアレルギーの関与の報告がある。GER における逆流性食道炎のなかで好酸球の浸潤が著しい例で一般的な逆流防止治療に無効で、ステロイドが有効であった例を Primary eosinophilic esophagitis として Liacouras CA らが報告している。また Iacono G らは乳児 204 例 (平均 6.3 months) が 24 時間 pH モニターで GER と診断され、そのうち 85 例 (41.8%) がミルクアレルギー陽性であった、との報告があり GER にミルク不耐症が強く関与していると思われる。我々の施設においても乳幼児期の GER にミルク不耐症が強く関与していることを報告した。42 例 (男 20 例、女 22 例) でミルクアレルギー (不耐症) の合併の有無を調べたところ 67% の症例がミルク不耐症を合併していた。そして組織学的には十二指腸炎、十二指腸粘膜固有層でヒスタミン陽性肥満細胞の増加が認められた。また、このアレルギー (不耐症) よりおこる GER の特徴として牛乳 (ミルク) の胃排出不良がある。一般的なアレルギー検査は陰性あるいは軽度であることが多い。通常の GER の治療に反応せず、アレルギー用のミルクに代えることで GER が軽快することなどがあげられる。以上の観察より食物不耐症においては、食物刺激により、十二指腸のケミカルメディエーターを介して迷走神経を刺激し、TLESR を増加させ GER を起こすことが考えられ

た。

一方、化学物質過敏症は、様々な化学物質により引き起こされる様々な症状で、ごく少量の刺激に対しても反応する状態である。シックハウス症候群として最近注目をあびている。化学物質過敏症の症状を表 3 にあげた。化学物質により自律神経異常をおこし、様々な症状を起こしてくる。厚生省の班研究による診断基準（表 1）が出されているが、症状診断がほとんどで、なかなか疾患概念としての確立が難しい現状と思われる。化学物質過敏症はアレルギーの人に起こりやすいともいわれている。今回提示する 2 症例は、この診断基準に準ずれば、化学物質過敏症である。食物のコントロールだけでは GER 症状を完全にはコントロール出来ず、これに対するアプローチで臨床症状がかなりコントロールされて、患児と家族の QOL は明らかに上昇している。ホルムアルデヒドなどの化学物質は、眼球異常をはじめ、自律神経異常を生ずることが判明しており、アレルギーに加えて VOC が TLESR を起こす刺激となりうる。これらより、GERD において食物不耐症に加えて化学物質過敏症により自律神経異常が起こり、症状が出現していると考えてよいと思われる。

GER は一般的に乳幼児に多く、1~1 歳 6 ヶ月ぐらいで軽快するが、1 歳 6 ヶ月以後もくり返す嘔吐の原因として化学物質の関与を考慮する必要があるのではないか。今後症例を重ね、検討を加える意義は大きい。

まとめ

- ① 食物不耐症に加えて化学物質過敏症（MCS）の 合併が疑われる胃食道逆流症の 2 例を報告した。
- ② 年長児の 63 例のうち重症心身障害を除いた 14 例中 8 例に MCS を認めた。
- ③ MCS を伴った GERD の特長には
 1. 上気道閉塞症状が強い
 2. ミルク（牛乳）不耐症を伴っている
 3. 胃排出不良があり、便秘
 4. 十二指腸炎、十二指腸のヒスタミン陽性肥満細胞およびサブスタンス P 神経線維の増加が認められた。
- ④ 胃食道逆流症は自律神経を介した一過性の LES 弛緩がその原因の多くを占めていることが判明しており、その原因を考えるのに貴重な症例と思われた。
- ⑤ GER と MCS の関与の究明を行うことは消化機能異常の病態を解明する手がかりとなる可能性がある。

E.結論

GER と MCS の関係の解明はそれらの治療法の解明につながる重要なものと考えられる。

GER は機能性腸疾患の一つであり、GER と MCS の関係の解明は GER 以外の機能性腸疾患の機序の解明にもつながる重要な研究と思われる。

文献

- 1) Drassman,D.A.,et al. (eds.) :Rome II :The functional gastrointestinal disorders, diagnosis, pathophysiology and treatment :A multinational consensus, 2nd ed., Degnon Associates, USA, 2000
- 2) Kawahara H, et.al. Mechanisms responsible for gastroesophageal reflux in children (see comments). Gastroenterology 113:399-408,1997
- 3) Liacouras CA, et al. Primary esinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. JPGN26:380-5,1998
- 4) Iacono G et.al. Gastroesophageal reflux and cow' s milk allergy in infants: a prospective study. J allergy Clin Immunol97:822-7,1996
- 5) 位田 忍 治療－内科的療法 小児科領域、GERD の診断と治療、メデイカルレビュー社、東京、1999
- 6) 石川 哲 化学物質過敏症、厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー研究班報告

図1 GERにおける化学物質の関与(仮説)

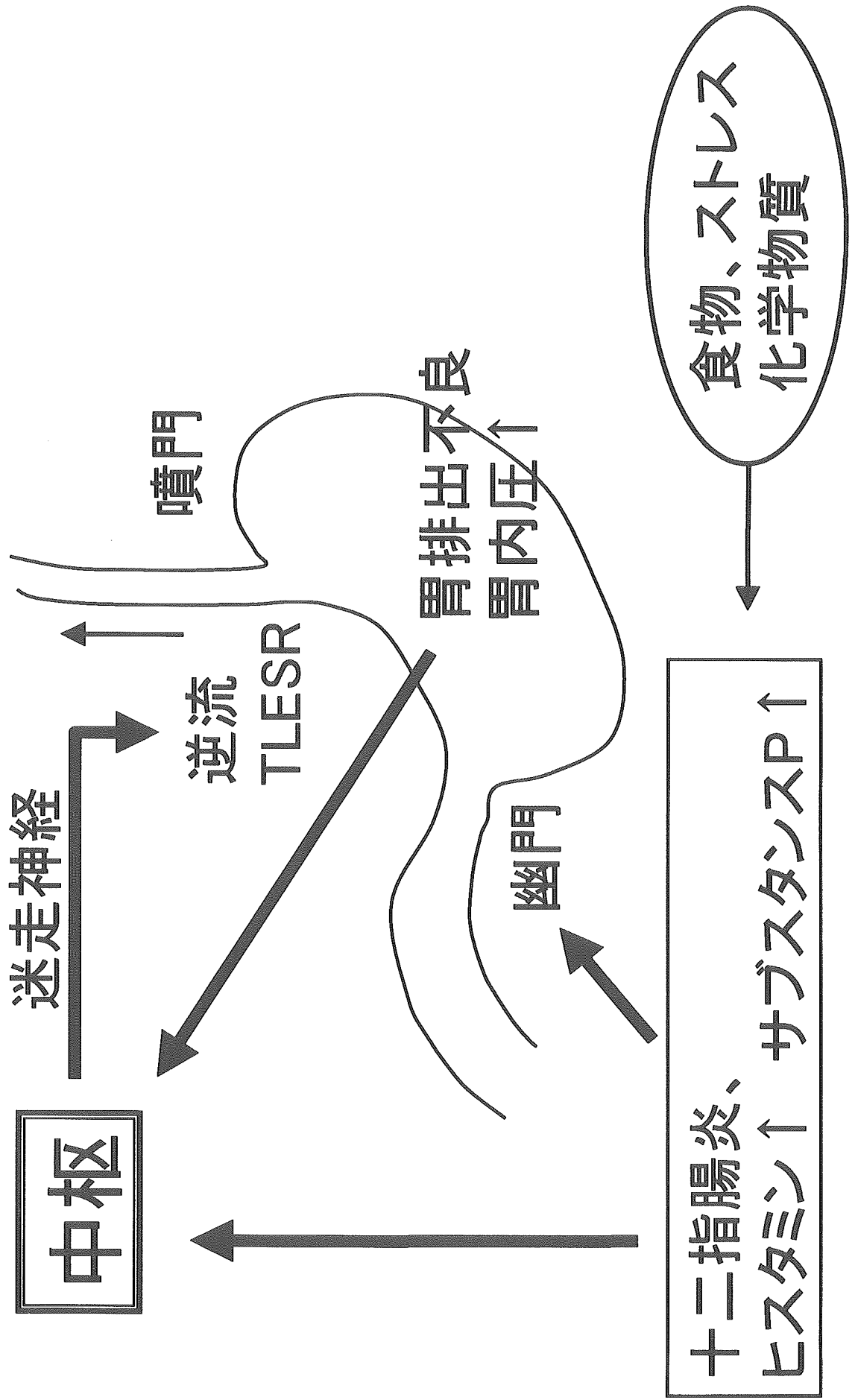


表1 化学物質過敏症 (MCS)

様々な化学物質に対して、様々な症状が出る状態

診断基準

主症状: ①何回も頭痛が起きる、あるいは頭痛が長く続く②筋肉痛あるいは筋肉の不快感がある③倦怠感や疲労感がずっと続く④関節痛がある

副症状: ①喉が痛む②微熱が出る③下痢、腹痛、便秘がある④まぶしさを感じたり一過性の暗点が生じる⑤集中力、思考力が低下したり、物忘れがひどくなる⑥すぐ興奮したり精神不安定になったり不眠になったりする⑦皮膚のかゆみや感覚異常がある⑧月経過多などの異常

検査結果: ①瞳孔検査で縮瞳の異常②コントラスト感度の低下③眼球の追従運動の異常④脳スペクトルの血流異常⑤ブーステストで化学物質負荷陽性

化学物質過敏症の診断 主症状2+副症状4

主症状1+副症状6+検査2

(厚生労働省長期慢性疾患総合研究事業アレルギ－研究班：化学物質過敏症、診断基準パンフレット)

表2 小児におけるGERDの臨床症状

I) 消化器症状

嘔吐 吐血 下血 哺乳不良 反芻運動

II) 呼吸器症状

咳嗽発作 喘息 反復性呼吸器感染
ALTE (apparent life-threatening events)
無呼吸発作

III) その他

胸痛・腹痛 貧血 体重増加不良
易刺激性(irritability)、咽頭痛
激しい啼泣(Colic)
Sandifer症候群(姿勢異常)

表3

測定結果(Y小学校)

2002. 3. 29 天候くもり

	厚生労働省 「室内濃度指針値」		
	外気	2年4組教室	図書室 3年3組教室
温度(°C)	17.7	17.5	17.0
湿度(%)	45	48	39
ホルムアルデヒド	100	82.9	126
トルエン	12.8	189	151
キシレン	6.85	5.96	49.1
エチルベンゼン	10.2	64.9	58.2
p-ジクロロベンゼン	6.87	20.4	24.5
スチレン	4.49	2.57	3.15

μg/m³

表4 ミルクアレルギー、上気道閉塞、ホルムアルデヒド
で臨床症状を認めた例

	年齢	測定条件	食道pH4>	胃内pH4>
①	7ヶ月	通常ミルク	13.0%	56.4%
②	1歳6ヶ月	アレルギー用ミルクに変更	6.6%	85.7%
③	1歳8ヶ月	症状悪化	8.4%	25.4%
④	1歳10ヶ月	扁桃腺摘出後	6.6%	84.3%
⑤	4歳	症状悪化	13.4%	85.2%
⑥	4歳9ヶ月	ホルムアルデヒド除去後	7.0%	47.4%

食道pH4> 4%未満正常

表5 測定結果(症例2宅)

	厚生労働省 「室内濃度指針値」		表4 ⑤		表4 ⑥	
	3F寝室	2F居間	3F寝室	2F居間	3F寝室	2F居間
温度(°C)	35.0	33.5	26.8	27.8		
湿度(%)	58.2	67.9	57	54.8		
ホルムアルデヒド	100	277.2	233.8	47.5		69.2
トルエン	260	測定下限以下	-	-		
キシレン	870	-	-	-		
エチルベンゼン	3800	-	-	-		
p-ジクロロベンゼン	240	806.5	614.1			
スチレン	220	-	-			

μg/m³

表6 pHモニタ一施行症例の基礎疾患(1.5歳以上)

年	症例数	診		断		名
		重症心身障害		中枢神経障害なし		
2000	23	16	7	牛乳アレルギー - MCS疑い (重複あり)	3	
2001	18	18	0		0	
2002	22	15	7		2	5

MCS疑いの児の症状は嘔吐のほか、鼻閉が強い(ゼロゼロ)咳き込みが強い、いわゆる呼吸器GERであった。

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. シックハウス症候群における嗅覚特性

北里大学医学部衛生学公衆衛生学	相澤	好治
	尾島	正幸
	遠乗	秀樹
	佐藤	敏彦
北里研究所病院臨床環境医学センター	坂部	貢
	宮田	幹夫
	石川	哲

平成14年度 厚生労働科学研究費補助金 健康科学総合研究事業
シックハウス症候群における嗅覚特性

分担研究者 相澤好治¹⁾

研究協力者 尾島正幸¹⁾ 遠乗秀樹¹⁾ 佐藤敏彦¹⁾ 坂部 貢²⁾

宮田幹夫²⁾ 石川 哲²⁾

1)北里大学医学部衛生学・公衆衛生学 2)北里研究所病院臨床環境医学センター

連絡先:

相澤好治 〒228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1 北里大学医学部衛生学公衆衛生学
e-mail : aizawa@kitasato-u.ac.jp

背景

近年、省エネのための住宅の高気密化、生活の利便性や経済性などを求めて開発されてきた建物の建材や内装材およびそれらに伴う溶剤や接着剤などに化学物質が用いられているので、新築・改築後の住宅やビルにおいて室内空気汚染が発生し、居住者に様々な体調不良が生じていることが問題となっている。室内空気汚染が原因で生じる健康障害を WHO でシックビルディング症候群(Sick Building Syndrome: SBS)と呼んでいたが、生物因子汚染も含む一般の居住環境でも問題となってきたため、本邦ではシックハウス症候群(Sick House Syndrome: SHS)と呼ばれている。

また、近年先進国の間では、本人が様々な症状を訴えているにもかかわらず、疾患概念が確立されておらず原因の究明も困難である病態が注目されている。これまで安全と考えられていた物質、あるいは微量ならば生体に無害と考えられていた物質でも、人体の健康に影響を及ぼすことが分かってきた。その中に環境汚染が原因と考えられている化学物質過敏症(Multiple Chemical Sensitivities: MCS)がある。MCS の定義はエール大学の Cullen(1987)によれば「過去にかなり大量の化学物質に一度曝露し、急性中毒症状が発現した後、あるいは有害化学物質に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見られる不快な症状」とされている。MCS 患者は疲労、頭痛、浮動性めまい、知覚異常、視力低下、記憶低下および集中力低下といった症状を持つが、これらの訴えは SHS と類似しており、筋線維痛症、慢性疲労症候群および心的外傷後ストレス障害と区別するのが困難である。つまり MCS は繰り返し起こる多臓器症状を呈する健康障害であり、それらは一般の集団で有害な影響を引き起こすとされている量よりもはるかに低い濃度で、多くの異なる化学物質への曝露に反応して生じる。しかしながら、症状と対応する生理機能検査はほとんどない (Miller と Mitzel 1995)。

SHS と MCS と異なる点は SHS では原因の住居を離れば症状が完全に消えてしまい、またその居住者の家庭内に多発しやすく、ほとんど全員が症状を訴える。一方、MCS は家族全員が症状を訴えることは少なく、たとえその住居から離れても、その後種々微量な化

学物質に非常に敏感に反応するようになってしまう点である。しかし、共に推定発症原因として室内空気汚染が最も多いことは変わりがなく、SHS と MCS とは重複している部分が多い（宮田幹夫 1999）ことから、SHS の放置により MCS へと移行してしまう可能性は十分に考えられる。すなわち MCS は SHS の経過が遷延した慢性型ととらえることができる。

単純な住居問題だけの原因に由来する SHS ならば現住居からの退避で解決するかもしれないが、現代人の生きる環境で化学物質が全くない環境を考えることは非現実的であることから、SHS の解決には MCS を考慮した対策が必要不可欠であると思われる。これまで質問票により MCS をスクリーニングする方法も提唱されているが、他疾患での陽性率など検討すべき課題も残されている。また、化学物質を微量曝露して症状の誘発をみる曝露試験も行われているが、非特異的な反応や陽性の評価法に解決すべき問題がある。

目的

現在まで、MCS の病因論に関する数多くの仮説が提唱されている（Hummel ら 1996）が、これらの仮説は、免疫毒性、神経毒性あるいは心理学的・精神生理学的機序を介する条件付け行動などである（遠乗ら 2001, Simon ら 1993）。SHS/MCS 患者は、ホルムアルデヒド、有機溶剤または殺虫剤など通常使用される化学物質への曝露の結果、過敏状態になったと主張している。過敏になると症状の数や重症度が増加するが、MCS 患者はそれらの原因がほとんどの人に無害である様々な種類の化学物質への曝露にあると訴えている。

MCS の発症メカニズムに嗅覚器が深く関与しているという説はこれまでに提案されている（Bascom 1992, Chester 1995）が、MCS 患者と正常対照者との間には、嗅覚閾値に差がないとする結果が多く報告されている（Doty ら 1988, Hummel ら 1996）。また、においが嗅覚の変化や最初の刺激により引き起こされた上気道反応、三叉神経刺激に関する神経原性スイッチング、時間依存的感作やキンドリング、中枢神経系毒性を介してさまざまな精神症状を含む MCS 症状を誘導したりするとも考えられている。

本研究の仮説は、SHS/MCS がにおいの認知の障害または一般的なにおいに対する情動反応の変化を示す可能性があるということである。もしそうならば、嗅覚識別検査は、SHS/MCS 診断法およびその重症度判定に用いられると考えられる。

また本研究は、SHS 患者と診断された者について嗅覚識別能力およびにおいに対する情動について検討することを目的とした。

対象と方法

対象者

SHS 患者は、北里研究所病院臨床環境医学センターの受診者である。SHS に類似する神

経学的または免疫学的疾患は除外された。SHS 患者は 25 人（女性 20 人および男性 5 人）で、平均年齢と標準偏差値は、女性が 33.8 ± 8.75 歳 (21-57 歳)、男性が 37.2 ± 8.04 歳 (28-47 歳)、全体として 34.5 ± 8.56 歳 (21-57 歳) であった。SHS 患者は様々な症状を訴えたが、その内容は、皮膚症状が 28%、呼吸器症状が 20%、浮動性めまいが 12%、嗅覚過敏が 8% だった。SHS 発症契機となった場所は、住居が 28%、職場が 12%、生活環境が 20% であった。1 人の女性だけが、現在喫煙者であった。

本研究における合計 50 人の健常対照者は北里大学の事務員および学生で、4 歳以内で SHS 群と性・年齢をマッチさせた。平均年齢は、女性、男性および全体では、それぞれ 33.2 ± 8.65 歳 (21-50 歳)、 37.4 ± 7.95 歳 (28-50 歳)、全体で 34.0 ± 8.61 歳 (21-50 歳) であった。11 人の被験者が、検査の時点で喫煙者であった。

方法

本研究の開始の前に、インフォームドコンセントがなされ、被験者の詳細な病歴と鼻鏡検査により上部気道の急性疾患の存在を除外した。ペンシルバニア大学式嗅覚識別検査 (UPSIT, Sensonics 社, Haddon Heights, N J, USA) が施行された。この検査は、40 のにおいからなり、1 ページにつき 1 つのにおい、1 冊 10 のにおいを持つ 4 冊の封筒サイズの小冊子を用いる。こすって嗅ぐにおい物質は、各ページの一番下にあるマイクロカプセルに入れられたクリスタルの中に埋め込まれている。各においに対する 4 つの選択肢が、各々のおいのすぐ上に印刷されており、一つを選択する。

国際版嗅覚識別検査 (CC-SIT, Sensonics 社) は、12 のにおいから成る。この検査は UPSIT と同様の方法で実施した。

被験者に 4 つの選択肢の中で最も近いにおいを選択してもらうと共に、そのにおいの印象を尋ね、(a) 快、(b) 不快、(c) どちらでもない、(d) 匂わない のうちから 1 つを選んでもらった。もし被験者がにおい物質をほとんど識別できなければ、(e) わかりにくい と回答した。なお、CC-SIT は、常に UPSIT の前に実施された。

統計解析

統計解析は、StatView (SAS 社, Cary, N C, USA) を用いて実行された。大部分の変数が正規分布を示したので、統計学的有意差は、Student の t 検定によって評価し、2×2 クロス集計にはカイ 2 乗検定を用いた。

結果

1. UPSIT と CCSIT によるにおいの同定

UPSIT と CC-SIT の点数と正答率の平均値と標準偏差を表 1 に示した。SHS 群と対照群

の間では、両検査とも平均値に有意差はみられなかった。平均正答率は、SHS 群および対照群とも UPSIT と CC-SIT の間でほとんど相違がみられなかった。

SHS 群の嗅覚障害の分類は、表 2 で示すように対照群と同等の割合を示した。

2. SHS でのにおいの印象

表 3 で示すように、1 人あたりの快と感じている平均におい数は、CC-SIT では SHS 群が対照群よりも少なかった ($p<0.05$)。不快と感じる 1 人あたりの平均におい数は UPSIT ($p<0.05$) と CC-SIT ($p<0.01$) 共に、SHS 群が対照群より多かった。女性では SHS 群が対照群より、UPSIT および CC-SIT ($p<0.05$) 共に平均不快におい数が多かった。UPSIT では SHS 群で匂わないと答えた平均におい数は、対照群よりも少なかった ($p<0.05$)。

3. 各年齢階層による SHS でのにおいの印象

図 1 で示すように、SHS 群での 1 人あたりの快と感じているにおい数の平均値は対照群と比べて、3 年齢層において、UPSIT と CC-SIT 共に有意差はなかった。一方、図 2 で示すように、年齢階層 30-39 歳の SHS 群での CC-SIT における不快におい数の平均値は、対照群より多かった ($p<0.01$)。

4. 対照と SHS を区別するためのカットオフポイント

SHS 群を対照群と区別するための不快におい数のカットオフポイントを、表 4 に示した。平均値+標準偏差値の 2 倍 は、UPSIT および CC-SIT のカットオフポイントとして適当であると思われる。カットオフポイントに用いられる 1 人あたりの不快におい数は UPSIT で 21、CC-SIT では 6 であった。

5. SHS 群および対照群で快・不快反応が異なるにおい

対照群と比較して SHS 群で快・不快の印象が有意に異なるにおいを、表 5 に示した。メントールのにおいを快と感じた割合は SHS 群より対照群の方が大きかったが ($p<0.05$)、生姜入りパンのにおいを快と感じた人の割合は対照群より SHS 群の方が大きかった ($p<0.05$)。UPSIT で風船ガム、革、ガソリン、イチゴ、桃、ブドウ、石鹼、バラ ($p<0.05$)、フルーツ・ポンチ ($p<0.01$) のにおいを不快と感じた人の SHS 群での割合は、対照群より大きかった。

SHS 群で CC-SIT のバナナと石鹼に対して快と選択した割合は対照群より小さかった ($p<0.05$)。SHS 群でバラ、バナナ、パイナップル ($p<0.05$)、石鹼 ($p<0.01$) のにおいを不快と選択した人の割合は対照群より大きかった。

6. UPSIT と CC-SIT の相関

UPSIT と CC-SIT の点数は、表 6 で示すように SHS 群 ($r=0.62$, $p<0.001$) と対照群 ($r=0.45$,

p<0.001)の両者で中等度に相関した。SHS群での回帰直線の傾きは、対照群より大きい傾向が認められた。

SHS群 ($r=0.80, p<0.001$) と対照群 ($r=0.73, p<0.001$) における UPSIT の 1 人あたりの快と感じたにおい数は、CC-SIT のそれらと強く相関した。SHS群 ($r=0.65, p<0.001$) と対照群 ($r=0.60, p<0.001$) での 1 人あたりの不快と感じているにおい数の相関は、UPSIT と CC-SIT の間では中等度だった。

考察

MCS で高頻度に認められる症状に、嗅覚過敏がある (Doty ら 1988) が、においに対する閾値は、低下していないと報告されている (Hummel ら 1996、Fiedler と Kipen 1997、Doty ら 1988、Caccappolo ら 2000)。一方、MCS の嗅覚閾値は対照者と等しいが、MCS 群では化学物質に曝露後、有意に鼻腔抵抗、呼吸数および Beck のうつ尺度の高値が認められている (Doty ら 1988、1994)。また、遠乗ら(2001)は、MCS 群は初診時の不安や抑うつが再診時にも継続することを報告している。

それ故我々は、SHS / MCS では様々なにおいに対する情動反応が変化し、この反応または他の理由のためににおいを識別することが困難になると仮定した。本研究の結果は、SHS 群が対照群と同様に、においを識別することが可能なことを示したが、SHS 群の特に女性は、対照群よりも多くのにおいを不快であると感じていた。この特徴的な所見は、嗅覚の変化や気道の三叉神経刺激、時間依存的感作およびキンドリング、中枢神経系毒性、あるいは、条件付けのような心理学的因子が原因と考えられる (Bell ら 1992)。

Fiedler と Kipen (1997) は嗅覚閾値以上のフェニル・エチルアルコール (PEA) の濃度に対して、MCS 群が有意により多くの三叉神経刺激症状 (例えば灼熱、刺激感) を訴え、対照群よりも PEA を不快で安全でないと評価したことを報告している。しかしながら、MCS 群と対照群との間のこれらの差は、既知の不快な三叉神経刺激物質であるピリジン (PYR) に対しては観察されなかった。また、Caccappolo ら(2000) の研究でも、MCS 群が PEA の閾値以上の濃度に曝露されると、より多くの三叉神経刺激症状を訴え、においに対し不快と感じていることが報告されている。

有機溶剤の吸入や曝露は嗅上皮に損傷を与える可能性があるが、嗅上皮は著しい再生力をもつ。それにもかかわらず MCS 症状を生じる様々な化学物質曝露により生じる粘膜傷害が炎症性のメディエーター放出 (Ross ら 1999) を通して、過敏状態に導くことがありえるということである。

Meggs と Cleveland (1993) は、Cullen の MCS 診断基準を満たした 10 人の患者を観察した結果、鼻炎は頻度の高い訴えであると述べており、鼻咽頭・喉頭の内視鏡的な観察では全ての患者において異常があり、咽頭後部と舌の基部に浮腫、過剰な粘液、敷石状所見、そして粘膜充血が、しばしば観察されている。

Hummel (1996) は、MCS 患者が室内空気または低濃度の 2-propanol へのどちらかの曝露後、異なる反応を示すかどうか調査した。鼻の化学知覚は、嗅覚 (H₂S) および三叉神経 (CO₂) 刺激に反応した事象関連電位 (CSERP) によって評価され、MCS 患者が化学知覚認知の変化で周囲の揮発性化学物質への感受性の増大により、2-propanol に反応するという所見を示した。事象関連電位のパターンの変化は、大脳皮質興奮による見当識の影響と解釈される。

もし無害で香のいい化学物質のにおいが、過去にこれらの症状を引き起こした生理学的な侵襲と関連していると、被験者は無害で香のいい化学物質に反応して身体の症状や呼吸パターンの変化を示す可能性がある (Van den Berg ら 1999)。

一方、化学物質曝露における認識バイアスの役割を調べるため、Dalton ら (1997) は、アセトン曝露の健康影響情報が、においの評価に影響する可能性を検討している。その結果、化学物質についてのにおいの知覚と認識の予想は共に、個々の化学物質への反応の仕方にかなり影響を及ぼすという所見が得られた。

MCS におけるにおいに対する嫌悪感の解釈や嗅覚機能検査評価の難しさに関して様々なメカニズムが提唱されているが、本研究で行われた嗅覚検査は、SHS / MCS の診断に使われる可能性がある。不快な知覚を引き起こしているにおい数が増加することは、Cullen の MCS 診断基準にも含まれている。1 人あたり不快臭が UPSIT で 21、CC-SIT で 6 のカットオフポイントを用いると敏感度は、それぞれ、16%、28%と低いの特異度は 98%、96%と高かった。このことは SHS のスクリーニングでなく、診断の確認のためにこの検査が用いられることを示している。

本研究において、におい識別能力は、UPSIT および CC-SIT によって評価された。また、これらの標準化された「こすって嗅ぐ」嗅覚検査は、被験者自身で行われ、詐病も見つけられ、複雑な設備を要さないなどのいくつかの特徴を持つ。ただし、UPSIT は米国以外の国民には、なじみが薄いにおいを含む 40 のにおいがあり、検査に 15 分かかかるが、CC-SIT では 12 のにおい検査を完了するのに 5 分しかかからない (Doty ら 1996)。因みに CC-SIT の妥当性は、古田ら (1992) により日本でも評価されている。

本研究での UPSIT と CC-SIT における正答数・率は、SHS 群と対照群でほとんど同じだったが UPSIT と CC-SIT 共に、1 人あたりの不快と感じているにおい数は対照群より SHS 群の方が多く、CC-SIT のみで 1 人あたりの快と感じたにおい数は、SHS 群より対照群の方が多かった。また UPSIT と CC-SIT による 1 人あたりの快および不快と感じるにおい数は、中ないし高度に相関した。SHS / MCS 患者は通常様々なにおいへの曝露を嫌うので、検査で使うにおい数は少ない方が好ましく検査時間は、できるだけ短くなければならない。それ故、CC-SIT は SHS / MCS 患者において情動的におい反応の評価に好都合である。

本研究では、女性と男女合計においてのみ SHS 被験者 1 人あたりの不快と感じるにおい数が対照者より有意に多かったが、この所見は SHS の女性が、においに対してより否定的