

- 16 Tassaneeyakul W, Birkett D J, Edwards J W, Veronese M E, Tassaneeyakul W, Tukey R H, Miners J O. Human cytochrome P450 isoform specificity in the regioselective metabolism of toluene and o-, m-, and p-xylene. *J Pharmacol Exp Ther*, 276: 101-108, 1996.
- 17 Miller M J, Edwards J W. Possible preferential metabolism of xylene isomers following occupational exposure to mixed xylenes. *Int Arch Occup Environ Health*, 72:89-97, 1999.
- 18 Morel G, Bonnet P, Cossec B, Morel S, Cour C, Lambert A M, Roure M B, Brondeau M T. The role of glutathione and cysteine conjugates in the nephrotoxicity of o-xylene in rats. *Arch Toxicol*, 72:553-558, 1998.
- 19 Lapare S, Tardif R, Brodeur J. Effect of various exposure scenarios on the biological monitoring of organic solvents in alveolar air. I. Toluene and m-xylene. *Int Arch Occup Environ Health*, 64:569-580, 1993.
- 20 Huang M Y, Jin C, Liu Y T, Li B H, Qu Q S, Uchida Y, Inoue O, Nakatsuka H, Watanabe T, Ikeda M. Exposure of workers to a mixture of toluene and xylenes. I metabolism. *Occup Environ Med*, 51:42-46, 1994.
- 21 Tardif R, Lapare S, Krishnan K, Brodeur J. A descriptive and mechanistic study of interaction between toluene and xylene in humans. *Int Arch Occup Environ Health*, 65:135-137, 1993a.
- 22 Tardif R, Lapare S, Krishnan K, Brodeur J. Physiologically based modeling of the toxicokinetic interaction between toluene and m-xylene in the rat. *Toxico Appl Pharmacology*, 120:266-273, 1993b.
- 23 Bray HG, Humphris BG, Thorpe WV. Metabolism of derivatives of toluene. 3. o-, m-, and p-xylenes. *Biochem J*, 45: 241-244, 1949.
- 24 Bray HG, Humphris BG, Thorpe W V. Metabolism of derivatives of toluene. 5. The fate of the xylenols in the rabbit, with further observations on the metabolism of the xylenes. *Biochem J*, 47: 395-399, 1950.
- 25 Tsuruta H. Percutaneous absorption of organic solvents. *Ind Health* 20: 335-345, 1982.
- 26 Bergman K. Whole-body autoradiography and allied tracer techniques in distribution and elimination studies of some organic solvents. *Scand J Work Environ Health*, 5(suppl 1): 1-263, 1979.
- 27 Raunio H, Liira J, Elovaara E, Riihimaki V, Pelkonen O. Cytochrome P-450 isozyme induction by methyl ethyl ketone and m-xylene in rat liver. *Toxicol Appl Pharmacol*, 103: 175-179, 1990.

- 28 Gut I, Terelius Y, Frantik E, Linhart I, Soucek P, Filipcova B, Kluchova H. Exposure to various benzene derivatives differently induces cytochrome P450 2B1 and P450 2E1 in the rat liver. *Arch Toxicol*, 67: 237-243, 1993.
- 29 Nakajima T. Cytochrome P450 isoforms and the metabolism of volatile hydrocarbons of low relative molecular mass. *J Occup Health*, 39:83-91, 1997.

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

分担研究者 笛田由紀子 産業医科大学 産業保健学部 助手
檜田尚樹 産業医科大学 産業保健学部 助教授
嵐谷奎一 産業医科大学 産業保健学部 教授
中尾裕之 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学 助手
関 直彦 千葉大学 医学部 機能ゲノム学 助教授

研究要旨 近年、多種化学物質過敏状態（以下 MCS）やシックビルディング症候群・シックハウス症候群など、身の回りの化学物質による多種の異常症状を訴える病態が問題となっている。MCS をめぐり原因物質のひとつとして最も問題視されているホルムアルデヒドについて、初年度に低濃度・経気道・長期暴露系を確立したので、今年度その系で暴露されたマウスを用いて中枢神経への影響を検討した。MCS と診断された患者の中枢神経系関連の症状として、疲労感・頭痛・不安・憂鬱・集中できない・物覚えが悪くなった・いらいら感・めまい等報告されている（Miller CS, Toxicol Ind Health 10, 253-276 (1994); Miller CS, Arch Environ Health 50, 119-129 (1995)）。そこで我々は脳辺縁系の関与を考え、海馬のスライス標本を用いて神経細胞群の応答性を電気生理学的に検討した。海馬 CA1 領域の錐体細胞について、刺激-応答曲線とシナプス長期増強を調べたところ、刺激-応答曲線が暴露群で有意に異なる結果を得た。 θ バーストで誘導される長期増強には暴露の影響はみられなかった。今後、実験数と評価指標の種類を増やして海馬神経細胞の機能を再評価する必要があると考えられる。また DNA チップを用いて関連チャンネル・受容体や酵素系など検討することを計画している。

A はじめに

1. 嗅覚系と海馬

多種化学物質過敏状態（以下 MCS）やシックビルディング症候群・シックハウス症候群などにおける化学物質の感知には少なくとも嗅覚系が関与すると考えられる。海馬は系統発生的に古い皮質であり、両側の側頭葉の内側に位置する。海

馬への主な入力は嗅内皮質からの投射である。嗅内皮質とは読んで字の如く嗅覚の中枢である。嗅内皮質は嗅周囲皮質および海馬傍回を経由して前頭連合野、側頭連合野、頭頂連合野などいくつかの感覚連合野と連絡している(Squire JR and Zola-Morgan S, Trends Neurosci., 11, 170-175 (1988))。嗅内皮質はそのほかに

もいくつかの感覚領野と連絡している。この複雑な投射系により嗅覚情報はおそらく修飾されて海馬に入力する。事実、実験動物を用いた化学物質経気道暴露実験によって、海馬の興奮性は非常に強く影響を受けることがわかってきた (Fueta et al., JOH 42,149-151 (2000); JOH 44, 156-165 (2002); Life Sciences 72, 521-529 (2002); Neuroscience 124/3, 593-603 (2004) (参考資料を参照)。

2. マウスやラットの海馬スライス標本の細胞構築

脳スライス標本が、活動電位やシナプス伝達などの研究に用いることが可能であることが示されて以来、呼吸や心拍による振動の影響を受けずに安定した電氣的記録が可能なこと、神経細胞外液の環境を容易に変えることができること、生体内における細胞構築や神経回路をかなりよく保っていることなどから、細胞レベルや局所回路網レベルの研究に広く用いられている。海馬は小領域に分けられる。CA1、CA2、CA3、CA4 という小領域の CA はアンモン角 Cornu Ammonis の略である。この CA 領域の構成主細胞はグルタミン酸をシナプス伝達物質とする錐体細胞である。

アンモン角は6層に分けられる (West MJ, Prog. Brain Res., 83, 13-36 (1990); Amaral DG & Witter MP, Neuroscience, 31, 571-591 (1989))。入力線維や錐体細胞の軸索が通る白板、基底樹状突起のある上昇層、錐体細胞の細胞体が密に並んだ錐体細胞層、尖頭樹状突起の幹がある放線層、先頭樹状突起の先端がある網状層および分子層である。このように細胞

がコンパクトに層構造をなしているということは、神経細胞の集合の活動を反映する電場電位から、局所回路の解析を可能にするのである。

3. 神経細胞の可塑性

神経細胞の特性は固定したものではなく、外界や体の状況に応じて絶えず調節を受けている。また、神経細胞の特性は自身の活動の経歴に依存して変化する。この現象は神経可塑性とよばれ、学習や記憶の基礎過程と考えられている。“物を覚える”とは、物を覚える前後で状態が変わり、その変わった状態が長く継続する事である。この様な現象は、神経細胞レベルにおいても観察された。1966年に Lomo は麻酔したウサギ海馬体の歯状回の顆粒細胞層から細胞外電場電位記録を行い、歯状回顆粒細胞への入力線維である貫通枝への単発電気刺激によって誘発される電位応答を記録した。その状態で高頻度刺激 (テタヌス刺激という) をあたえたところ、単発電気刺激に対する応答がテタヌス刺激直後から増大し、数時間にわたって維持されることをみいだした。この現象がシナプス長期増強 (long term potentiation; LTP) の最初の報告である。海馬スライスを用いた実験においても LTP は観察された。

4. 細胞外電位

細胞外電位記録法では膜電流によって細胞外の媒質に発生した電位を測定する。この方法は脳スライス標本において活動電位 (集合スパイク電位、population spike, PS)、シナプス電位 (集合シナプス後電位、field excitatory postsynaptic potential, fEPSP) などを観察する手段

として広く用いられる。脳波、心電図、筋電図なども細胞外電位記録法で記録される。膜電流が細胞外の媒質中を広がるために細胞外電位の時空間パターンと膜電流の発生部位とは、やや複雑な関係となる。

海馬スライス標本の局所に電気刺激を与え、細胞外記録をおこなうと、刺激部位および記録部位によってさまざまな電位が記録される。CA1 領域では、シナプス前線維であるシャーフアー側枝が走行する部位（前述の放線層）を刺激し、少し距離をおいて記録電極を同層におくと、ゆっくりした陰性の電位がみられる。これは多数の錐体細胞に発生したシナプス電流によって生じた field EPSP である。field EPSP にさきだつて小さなスパイク様陰性電位が見られる。これは入力線維の活動電位の集合電位であつてシナプス前線維斉射(presynaptic fiber volley)とよばれる。本実験では、刺激電流値、シナプス前線維斉射、シナプス後電位という3種類のパラメーター間で刺激—反応曲線を解析した。

B. 実験方法

1. 経気道暴露

ホルムアルデヒドは、パラホルムアルデヒドからの昇華によるホルムアルデヒドガス発生装置を作成し、これを動物暴露チャンバーに誘導し、室内空気で希釈し設定濃度を暴露する系を作成した（図1）。今年度は暴露濃度として 2000ppb (2ppm) 単独を設定し、これに対する対照群として室内空気だけのコントロール群を設けた。暴露時間は夕方 17 時から翌朝 9 時までの夜間帯 16 時間暴露とし、週 5

日間、12 週間の継続暴露を実施した（図2）。

暴露期間中のチャンバー内濃度は、空气中のホルムアルデヒド濃度の標準的な評価法である、

2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) を含浸したシリカゲルカラム(Waters Sep-Pak DNPH Cartridge) に気中ホルムアルデヒドを捕集し、アセトニトリルで溶出後、高速液体クロマトグラフィーにて分離・定量を行う化学分析法によって実施した(平成 14 年度報告書を参照)。以上のように、昨年確立したホルムアルデヒドガスの暴露系をもちいた。なお、ホルムアルデヒドの吸入暴露は、産業医科大学産業保健学部において行った。

2. 動物

動物は、BALB/c 雄性マウスを使用し、10 週齢より暴露開始した。また、動物実験の実施にあたっては、産業医科大学・動物実験および飼育倫理委員会に申請し許可を得たうえで実施した。実験動物倫理規定を考慮してマウス数を最小限にし、暴露群 5 匹、対照群 5 匹を用いた。

図1 吸入曝露装置の概略図

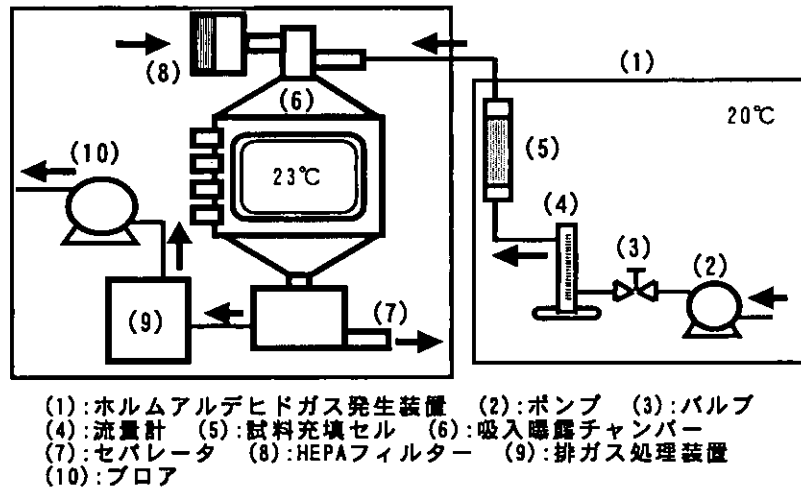
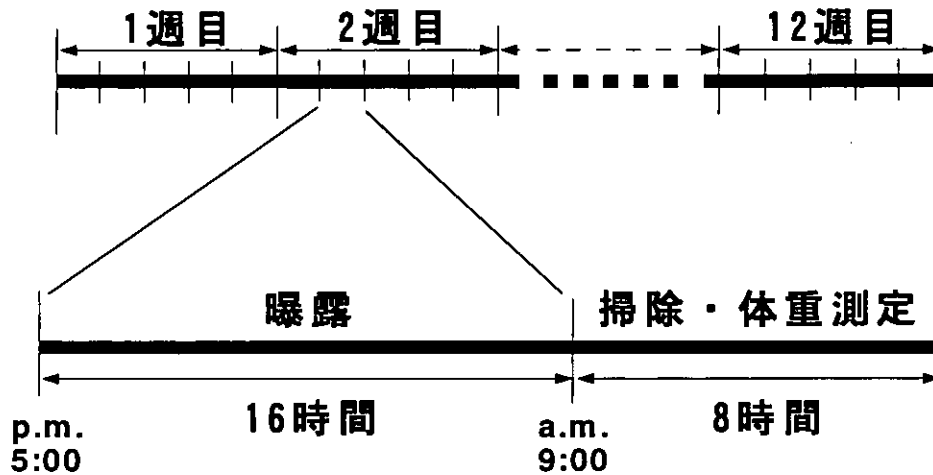


図2 タイムスケジュール



3. 海馬スライス標本の作製

ホルムアルデヒド (2000ppb) を12週間暴露した BALB/c 雄マウスを用いて、海馬スライス標本を作製した。ジエチルエーテル麻酔下で断頭した後、両側の海馬

を脳より速やかに取り出し、McIlwain tissue chopper で 450 μ M の厚さで海馬スライスを作成した。スライスは、O₂/CO₂ 混合ガス (95%/5%) で飽和した人工脳脊髄液を灌流したインターフェイス型チャ

ンバーで1時間インキュベートした後、実験に用いた。人工脳脊髄液の組成は、124mM NaCl、2mM KCl、1.25 mM KH_2PO_4 、2mM CaCl_2 、2mM MgSO_4 、26mM NaHCO_3 、10mM グルコースであった。

4. CA1 放線層からの細胞外記録

CA1 錐体細胞層に微小ガラス電極を置き、CA3 細胞の軸索である Schaffer の側枝が走行する放線層に刺激電極を配置した。20 秒間隔で刺激強度を大きくして、刺激強度と応答との関係を調べた。その後、最大応答の半分の応答を誘起する刺激強度をテスト刺激の強度に設定した。

1 分間隔でテスト刺激を 10 分間あたえて応答が安定していることを確認した後、 θ バースト刺激を与えた。テタヌス刺激以外に LTP を誘導できる刺激プロトコルがあり、本実験では、5Hz をベースとした θ バースト刺激 (100Hz X 5 を 5 Hz で 5 回) を用いた。 θ バースト後のテスト刺激は、1 分間隔で 40 分間あたえた。

各マウスから 2-3 枚のスライスを実験にもちいた。

5. 統計処理

刺激-反応曲線は sigmoid 曲線に近いので、増分に注目して解析するためにはフラットな部分を除外して増分を検討する必要がある。そのために、各スライスにおける刺激値-シナプス前線維斉射の曲線において、シナプス前線維斉射の max を 100% として、20-80% の大きさの測定データについて下記の解析を行った。

ホルムアルデヒド (2000ppb) の暴露が、シナプス前線維斉射とシナプス後電位の変動の有意な要素であるか否かを調べるために、シナプス前線維斉射とシナプス後電位それぞれを従属変数、刺激電流値を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて解析した。また、ホルムアルデヒド (2000ppb) 暴露群と対照群間で、シナプス前線維斉射とシナプス後電位との線形関係に差があるかどうかを検討するため、シナプス後電位を従属変数、シナプス前線維斉射と暴露を独立変数とした ANCOVA を用いて解析した。P<0.05 を統計的有意と判断した。統計解析には、JMP Software (version 5.0.1, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

C. 実験結果 & D. 考察

1. 刺激-応答曲線

刺激電流値と presynaptic fiber volley の関係 (図 3) は暴露群と対照群で有意な差がみとめられた (ANCOVA $F=13.86$, $P<0.001$)。暴露群では、刺激値が大きくなるほど同じ強さの電流刺激を受けてもシナプス前線維の活動電位を表す presynaptic fiber volley の増加は抑制された。この生理学的意味については不明である。また刺激電流値と集合シナプス後電位の slope の関係 (図 4) で見てみると、暴露群では集合シナプス後電位の増加が抑制されていた (ANCOVA $F=15.35$, $P<0.001$)。刺激電流値で評価す

る場合、電極間の相対位置（距離）によって応答の大きさが影響されるので、相対位置による誤差を排除するために、presynaptic fiber volley とシナプス後電位との関係を調べたが差はなかった（ANCOVA $F=1.98$, $P=0.16$ ）。暴露群で synaptic fiber volley の大きさが頭打ちになる現象については再実験が必要である。

2. 長期増強

テスト刺激で誘発された集合シナプス電位の slope の大きさは 2 群間で差がなかった（暴露群： 2.55 ± 0.17 mV/ms, $n=12$ 、対照群： 2.60 ± 0.2 mV/ms, $n=13$ ）。 θ バースト後の slope の経時変化（図 5）も 2 群間で差は認められず、35-40 分での LTP は、暴露群で $49.7 \pm 0.4\%$ 、対照群 $53.0 \pm 0.2\%$ であった。このことから θ バースト刺激誘導の LTP は暴露では変化しないことが示唆された。

E. まとめ

われわれが確立したホルムアルデヒド暴露系を用いて BALB/c 雄性マウスに対するホルムアルデヒド 2000ppb、12 週間暴露を実施した。暴露後に海馬スライス標本作製して、刺激と応答の関係、シナプス可塑性を電気生理学的に調べたところ、前線維の活動電位の大きさとシナプスにおける応答性に差が認められた。しかし LTP の大きさには差がなかった。今回の実験結果の再現性およびほかの影響指標も平行して評価する必要があると思われる。

さらに、海馬用 DNA チップを用いた各種遺伝子発現の検討などを通して比較検討していく予定である。

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

図3 刺激電流と presynaptic fiber volley の関係

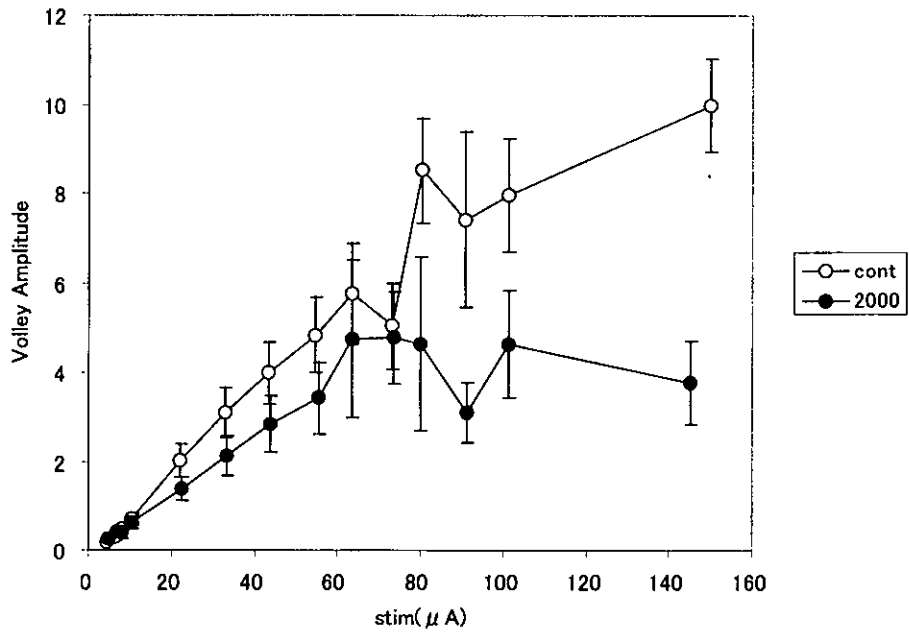


図4 刺激電流とシナプス後電位 slope との関係

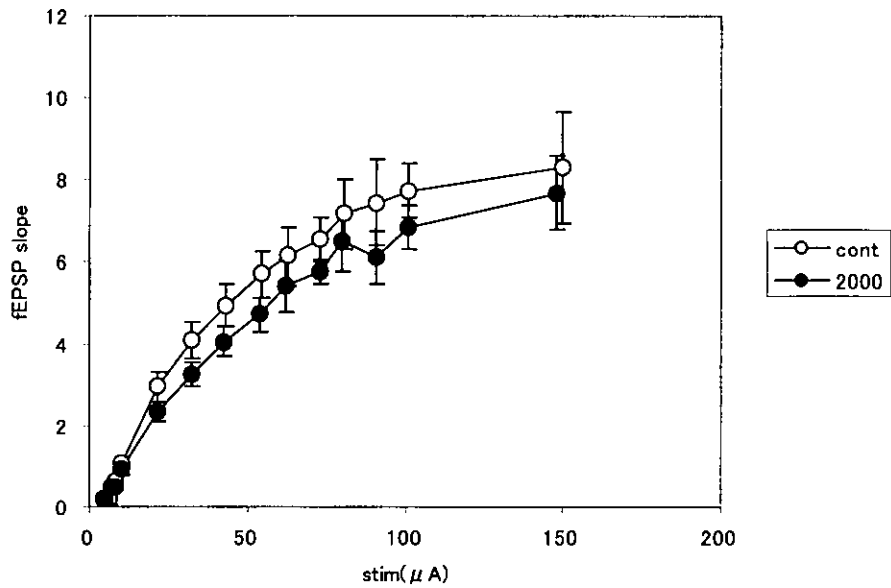
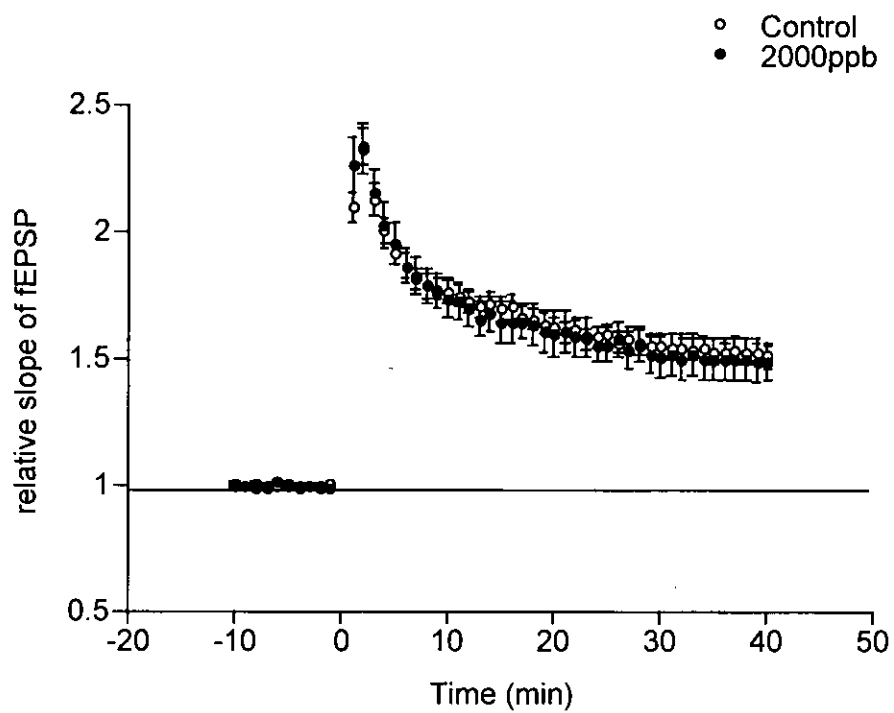


図5 θ バースト刺激で誘導されたシナプス増強の経時変化



厚生科学研究費補助金(がん予防等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疫学的研究

分担研究者 加藤貴彦 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学 教授
中尾裕之 宮崎大学 医学部 衛生・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
研究協力者 今井博久 宮崎大学 医学部 衛生・公衆衛生学 講師

研究要旨 化学物質に対し高い感受性を示す“化学物質高感受性集団”
(Chemical Hyper susceptible Population: 以下CHPと略)の実態把握を目的として、宮崎県の2つの企業社員(総計2204名: A社1310名、B社894名)を対象として疫学調査を行った。回収数は、A社1098名(回収率83.8%)、B社888名(回収率 99.3%)であった。調査票は、Millerらの調査票を石川らが翻訳したものの参考とし、さらに若干の変更を加えて使用した。その結果、“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人は A社0.3%、B社0.5%であり、“シックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は、それぞれ0%、0.1%であった。また、Millerらの設定したカットオフ値(症状 \geq 40、化学物質暴露による反応 \geq 40、その他の化学物質暴露による反応 \geq 25)を満たし、化学物質に対し高感受性を示す人の割合は、A社0.3%、B社1.1%であった。

A. 研究目的

身近に存在する化学物質の種類が増加
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。本分担研究では、化
学物質への暴露が人の健康影響との関連
性を疫学的に検討する。

平成15年度は、14年度に作成した調査
票をもとに宮崎県内の2つの企業社員男
女計2204名を対象に質問紙調査を行っ
た。

B. 研究方法

(4) 調査対象者および調査機関

宮崎県の2つの企業、IC基盤を主な
生産品とするA社1310名(男936名、女
374名)、紙パルプ製品を生産品とするB
社894名(男778名、女113名)を対象と
した。調査は平成15年8月から10月に行
った。

2. 調査内容および調査方法

「Quick Environmental Exposure
AND Sensitivity Inventory (QEESI)」
は、カレンらによって提唱された
Multiple Chemical Sensitivity (MCS)
のスクリーニングのための調査票として
Millerらが開発したものである [1]。CHP

の特徴に関する調査項目は、石川らが日本人向けに翻訳し、さらに内山らが改良を加えたものを参考に作成した。

Miller らが開発したオリジナルの QEESI は、“Chemical Exposure (化学物質暴露による反応)”、“Other exposure (その他の化学物質暴露による反応)”、“Symptoms (症状)”、“Masking Index (症状の偽装)”、“Impact of Sensitivities (日常生活の障害の程度)”の 5 項目、各 10 問から成っている。今回我々は、対象が患者ではなく一般集団のため、これらの全 5 項目のうち、1999 年、Miller らが、カットオフ値を設定することで化学物質に感受性の高い人や対照群となる人を設定できるとした“Chemical Exposure (化学物質暴露による反応)”、“Other exposure (その他の化学物質暴露による反応)”、“Symptoms (症状)”の 3 項目に若干の追加質問を加えた調査票(追加した質問項目は今回の解析に加えていない)と“Masking Index (症状の偽装)”について調査を行った。調査結果は 3 項目の 10 問それぞれについて 0 から 10 段階で回答を依頼し、各項目の合計を 0 から 100 のスコアとして算出した。また、化学物質過敏症やシックハウス症候群の診断をうけたことがあるか、自宅や職場でのリフォーム、改築等の化学物質暴露の機会についても質問した。

回答数は A 社 1310 名、B 社 894 名であり、回収率は、A 社 1098 名(回収率 83.8%)、B 社 888 名(回収率 99.3%)であった。

(倫理面への配慮)

本研究では、質問票による調査に加え、

調査協力を得た社員からはゲノム DNA も収集している。従って、本疫学研究に関しては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従うことを表明記述した書類を宮崎医科大学倫理委員会に申請し、平成 13 年 9 月 6 日(受付番号 30)、平成 15 年 4 月 9 日(受付番号 82)に承認されている。そして記述内容に基づき、すべての研究協力者から、遺伝子解析に関する文書による研究協力の同意を得ている。調査票を使用するにあたっては、調査に関し同意を得ること、その解析は集団で行い、個人情報保持されることを表明している。

C. 研究結果

1. 化学物質過敏症やシックハウス症候群の診断の有無

実際に“化学物質過敏症と診断されたことがある”と回答した人は、A 社 1011 名中 3 名(0.3%)、B 社 888 名中 4 名であり、“シックハウス症候群と診断されたことがある”と回答した人は、A 社 1011 名中 0 名(0.0%)、B 社 888 名中 1 名(0.1%)であった。このうち、“化学物質過敏症とシックハウス症候群の両方の診断”をうけた人はいなかった。また、“気管・呼吸器・皮膚・目・鼻・のど等のアレルギー性疾患”の診断されたことがある人は、A 社 1011 名中 321 名(31.8%)、B 社 800 名中 198 名(24.8%)であった(図 1, 2)。

2. 化学物質過敏症に関連する調査結果

(4) 企業別解析結果(図 3, 4)

(1-1) 症状

スコアの分布は図5, 6に示している。0～5のスコアを示す人は、A社 30.7%、B社 33.8%であり、全く症状の無いと回答した人（スコア0）は、A社 12.5%、B社 16.7%であった。

（1-2）化学物質暴露による反応

スコアの分布は図7, 8に示している。0～5のスコアを示す人は、A社 48.6%、B社 48.2%であり、全く症状の無いと回答した人（スコア0）は、A社 30.8%、B社 33.0%であった。

（1-3）その他の化学物質暴露による反応

スコアの分布は図9, 10に示している。0～5のスコアを示す人は、A社 67.1%、B社 70.3%であり、全く症状の無いと回答した人（スコア0）は、A社 34.8%、B社 43.6%であった。

（1-4）カットオフ値によるスクリーニング

Millerらは、本調査に用いた“Chemical Exposure（化学物質暴露による反応）”、“Other exposure（その他の化学物質暴露による反応）”、“Symptoms（症状）”の3項目を用いて、各項目の合計スコアについてそれぞれ、 ≥ 40 、 ≥ 25 、 ≥ 40 を high cutoff point（以下カットオフ値とする）に設定し、このカットオフ値を満たした人を化学物質に対して感受性の高い群としてスクリーニングし得るとした。今回の我々の調査では、これら3つの基準を満たしていた人は、A社 0.2%、B社 1.1%であった。また、2つの基準を満たしていた人は、A社 2.1%、B社 2.7%であった（図11, 12）。

（4）化学物質過敏症に関する性別調査
これまでの報告によれば、MCSは中年の女性に好発するといわれている。そこで、今回の対象者うち女性社員A社296名、B社113名の計409名を対象として解析を行った（図13）。

（4）症状

（1）0～5のスコアを示す人は、27.1%であり、全く症状の無いと回答した人（スコア0）は10.6%であった。

（2）化学物質暴露による反応

0～5のスコアを示す人は40.1%であり、全く症状の無いと回答した人（スコア0）は25.9%であった。

（3）その他の化学物質暴露による反応

0～5のスコアを示す人は62.8%であり、全く症状の無いと回答した人（スコア0）は29.3%であった。

（4）カットオフ値によるスクリーニング

Millerらの設定した、カットオフ値のうち3つの基準を満たしていた人は 0.24%、2つの基準を満たしていた人は、3.9%であった（図14）。

D. 考察

Millerらはカレンらが提唱したMCSのスクリーニングを目的として「Quick Environmental Exposure AND Sensitivity Inventory (QEESI) を開発した。この調査票による実態調査によればアメリカでは、MCSが非常に疑わしい人の割合は7.1%であったと報告されている [2]。また、コントロール群の6.6%が3つのカットオフ値を、15.8%が2つのカットオフ値を満たしていた。

最も大規模な調査は Kreutzerらによって1999年に報告されている。この調査は1995年米カリフォルニア州での4046人 (>17歳) を対象とした電話による無作為調査である。この調査結果によれば、“医師によって環境病あるいはMCSという診断をうけた人”は6.3%であり、“日常の化学物質に対してアレルギー様あるいは異常に過敏である”と答えた人は15.9%にであった [3]。

日本で実施された調査としては、2000年の内山らと2002年の北条らの報告がある [4, 5]。内山らは全国の20歳以上の男女4000人以上（有効回答数2851 (71.3%)）を対象にMillerらの調査票を石川らが翻訳した質問票による調査を行っている。その報告によれば、設定したカットオフ値を満たし、化学物質に対して高感受性を持つと考えられる人は全体で0.74%であり、米国における頻度の10分の1であった。また、北条らは、女子大生群251名、母親群98名、その他群71名に対し同様の調査を行い、高感受性を持つと考えられる人がそれぞれ1.7%、3.7%、2.8%と報告している。

今回の調査結果とMiller、内山らの報告とを比較した結果を図11、12、14 に示している。内山らの報告と同様に我々の調査結果でも、米国人と比較し日本人の化学物質高感受性者の頻度が低いという結果が示された。カットオフ値の問題、質問票の日本人への適正性の問題はあもの、我々日本人が米国人と比較し化学物質高感受性を有する人の頻度が低いと考えられる。しかし、化学物質過敏症、シックハウス症候群と診断された割合が

低いことは、単純に頻度が低いことと同一ではなく、化学物質過敏症、シックハウス症候群に関して、診断する医師、住民の病気の存在に関する認識の差を反映している可能性も否定できない。その他の原因として、遺伝的に化学物質に対する代謝系の人種差の存在が考えられる。我々は調査対象集団より、ゲノムDNAを抽出しており、次年度は暴露情報の収集と、暴露化学物質の代謝酵素の遺伝的個体差を解析し、CHPに関する遺伝・環境要因の相互作用に関する分子疫学的解析を試みる。

E. 結論

化学物質に対し高い感受性を示す“化学物質高感受性集団” (Chemical Hypersusceptible Population: 以下CHPと略) の実態把握を目的として、宮崎県の2つの企業社員(総計2204名: A社1310名、B社894名)を対象に疫学調査を行った。

化学物質過敏症と診断されたことがあると回答した人はA社0.3%、B社0.5%であり、シックハウス症候群と診断されたことがあると回答した人は、それぞれ0%、0.1%であった。また、Millerらの設定したカットオフ値 (症状 \geq 40、化学物質暴露による反応 \geq 40、その他の化学物質暴露による反応 \geq 25) を満たし、化学物質に対する高感受性を示す人の割合は、A社0.3%、B社1.1%であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
著書：室内空気質と健康影響～解説
シックハウス症候群、室内空気質健
康影響研究会編、2004.

った疫学的研究, 平成13年度厚生科
学研究費補助金報告書—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, 134-152, 2002

2. 学会発表
第13回日本臨床環境医学会総会で発
表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定
を含む)
該当せず

参考文献

- 1) Miller C: *The compelling Anomaly of Chemical Intolerance. The role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance.* The New York Academy of Sciences, p1-23, 2001.
- 2) Miller C, Prihoda T. The environmental exposure and sensitivity inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications. *Toxicol. Ind. Health*, 15 (3-4), 370-385, 1999.
- 3) Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N: Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. *Am J Epidemiol* 150: 1-12, 1999.
- 4) 内山巖夫, 村山留美子, 平成11年度厚生科学研究費補助金報告書—公衆衛生学的立場から見た化学物質過敏症, 1-5, 2000.
- 5) 北條祥子, 日本におけるQEESIを使

図1 診断されたことがある人の割合 (A社)

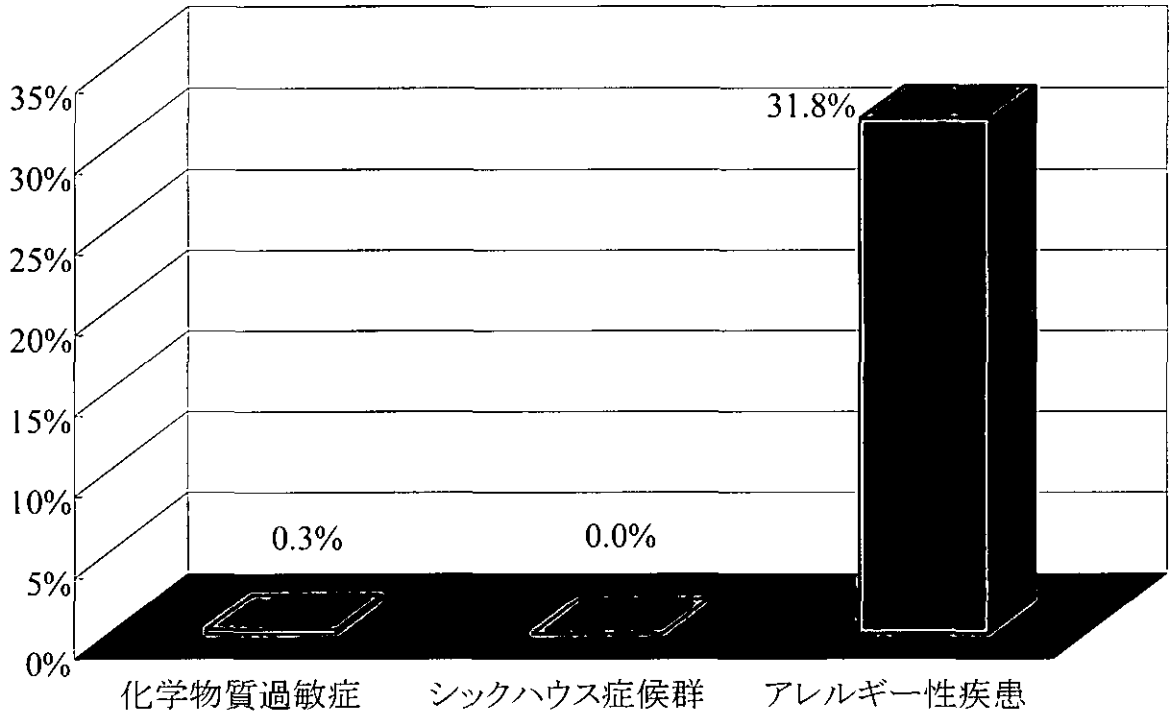


図2 診断されたことがある人の割合 (B社)

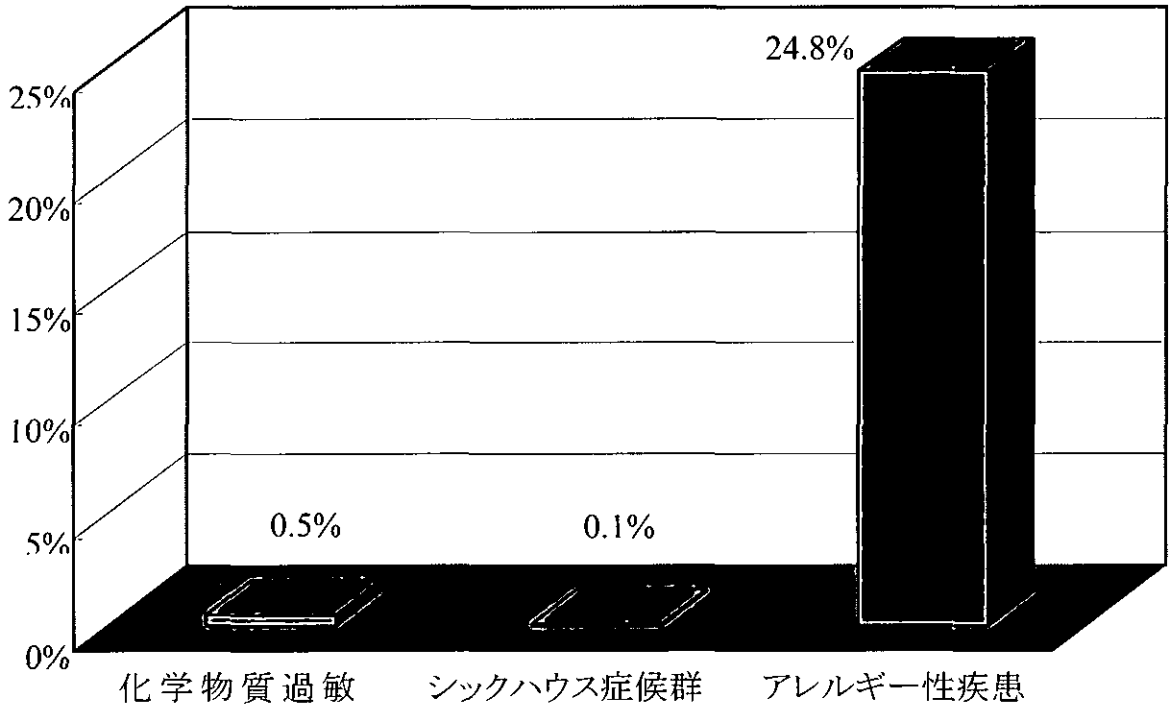


図3 3項目のスコアが0~5の人の割合 (A社)

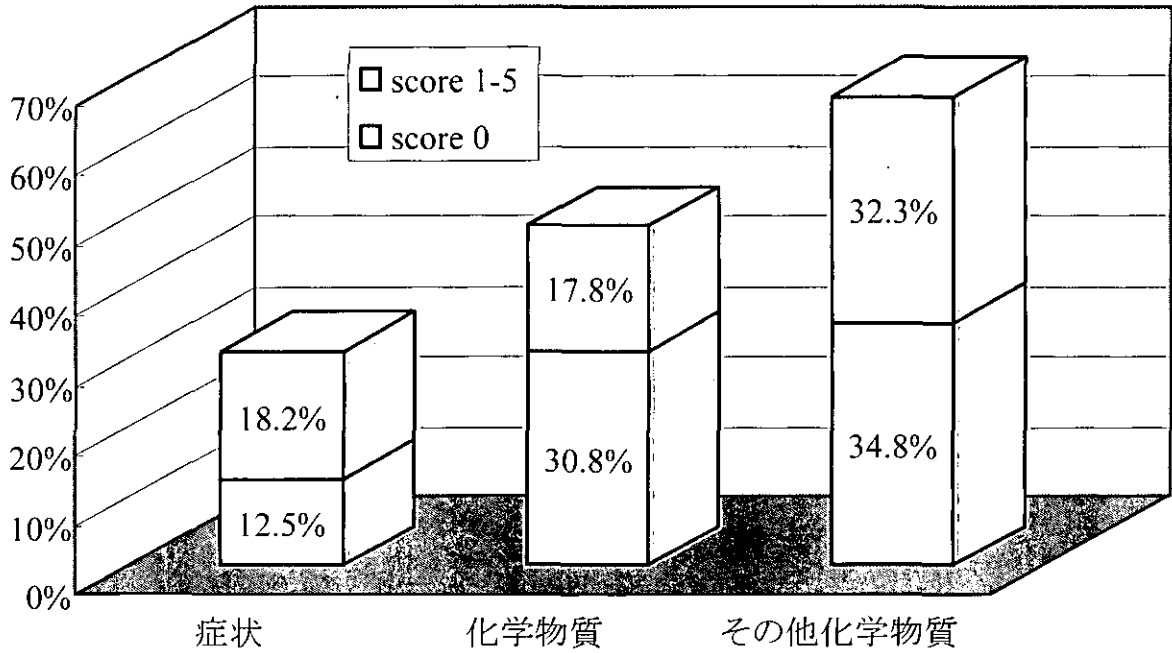


図4 3項目のスコアが0~5の人の割合 (B社)

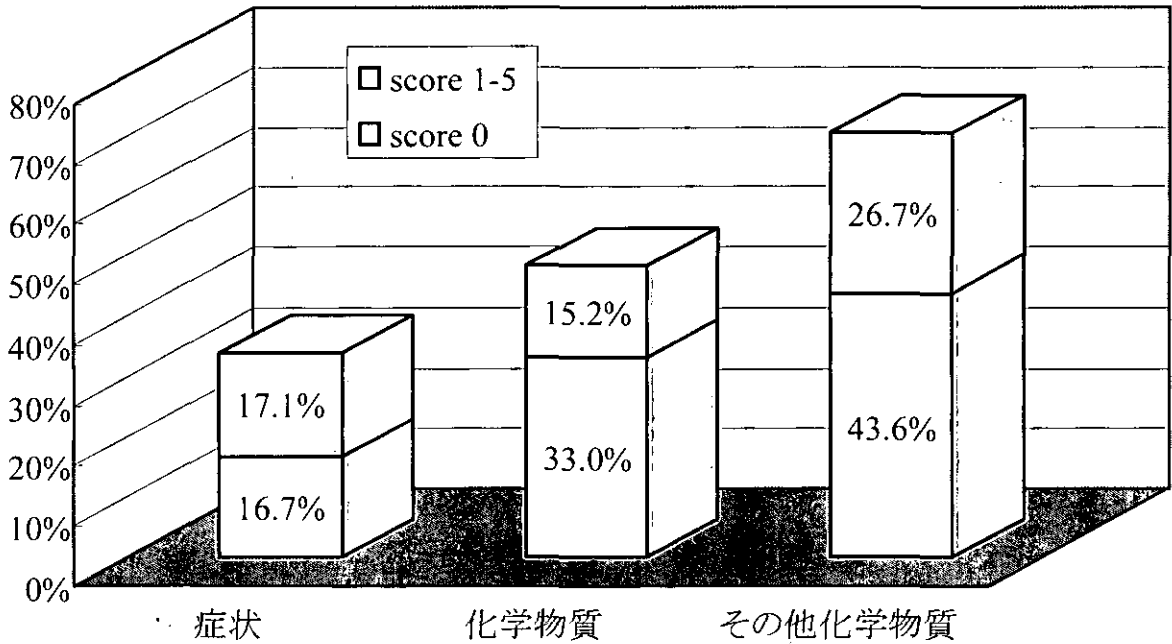


図5 「症状」についてのスコアの分布 (A社)

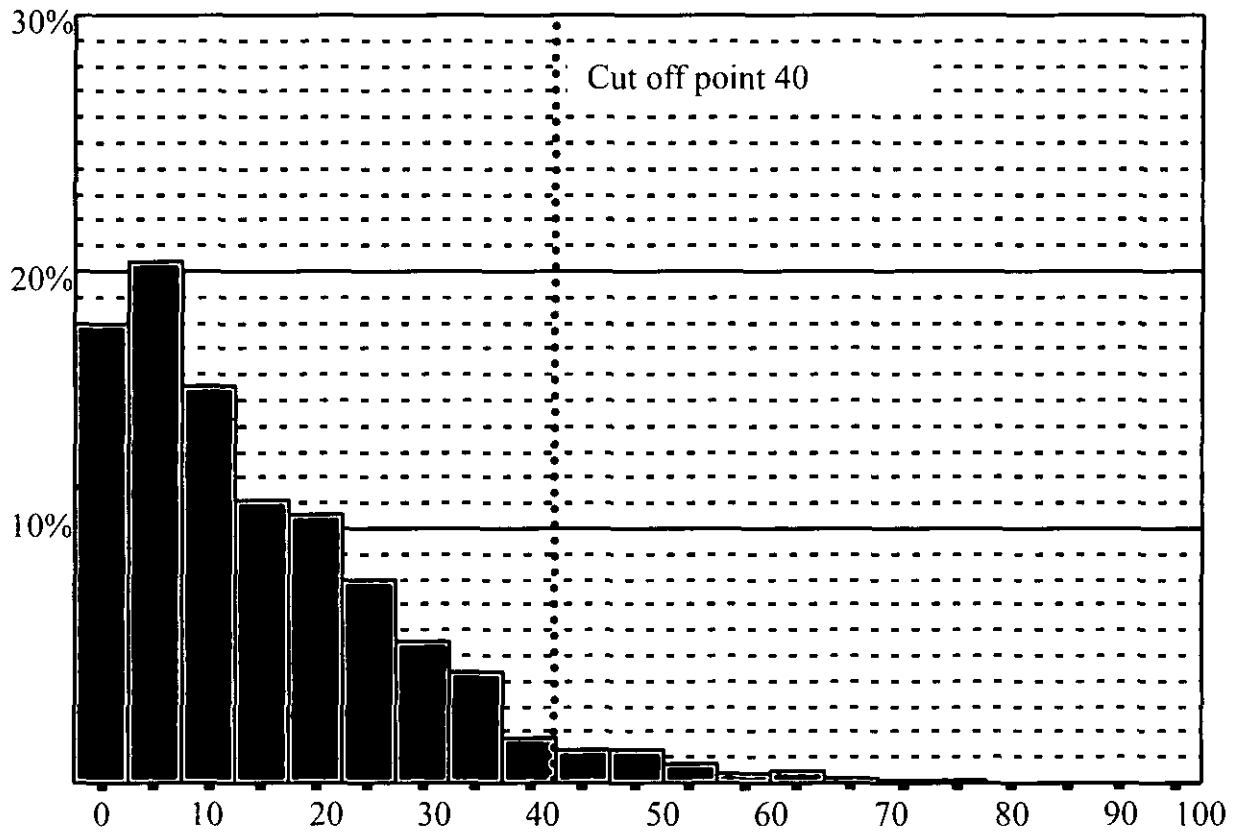
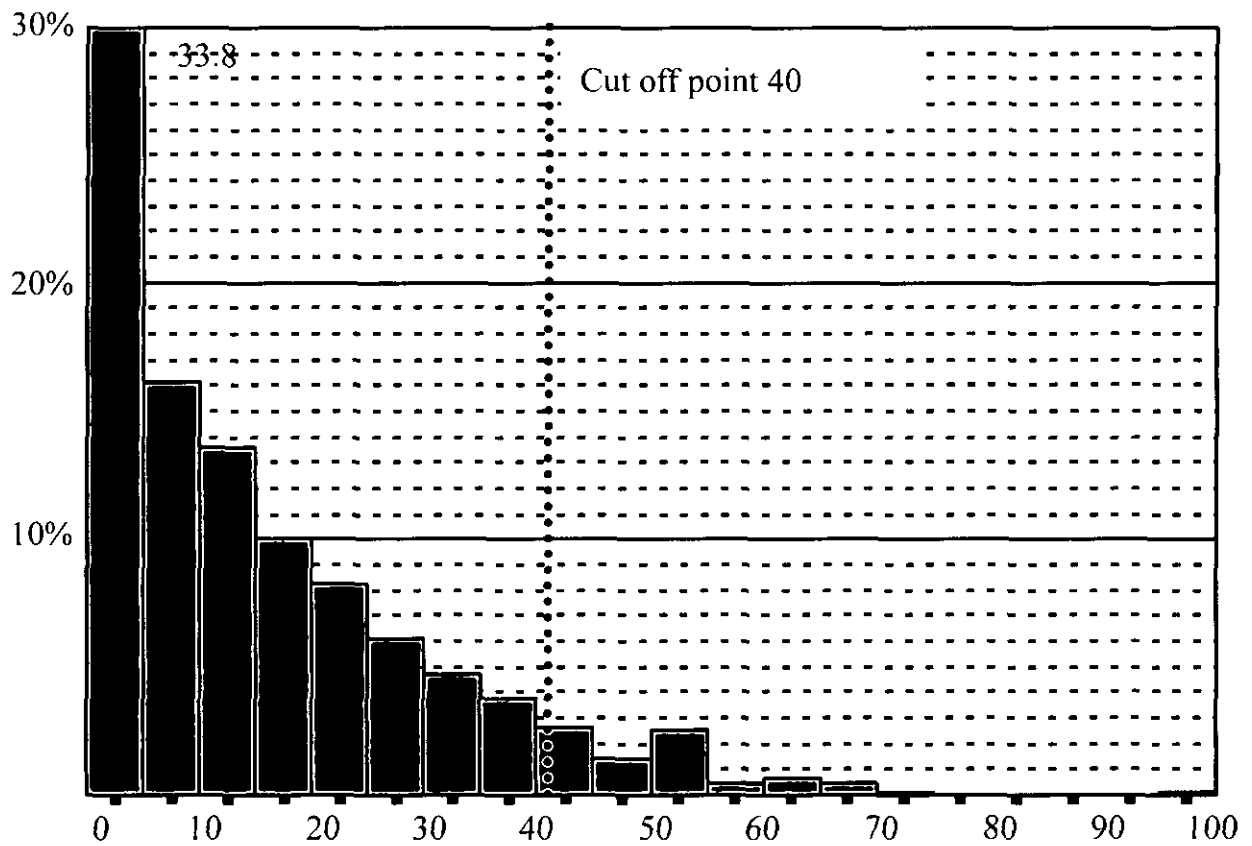
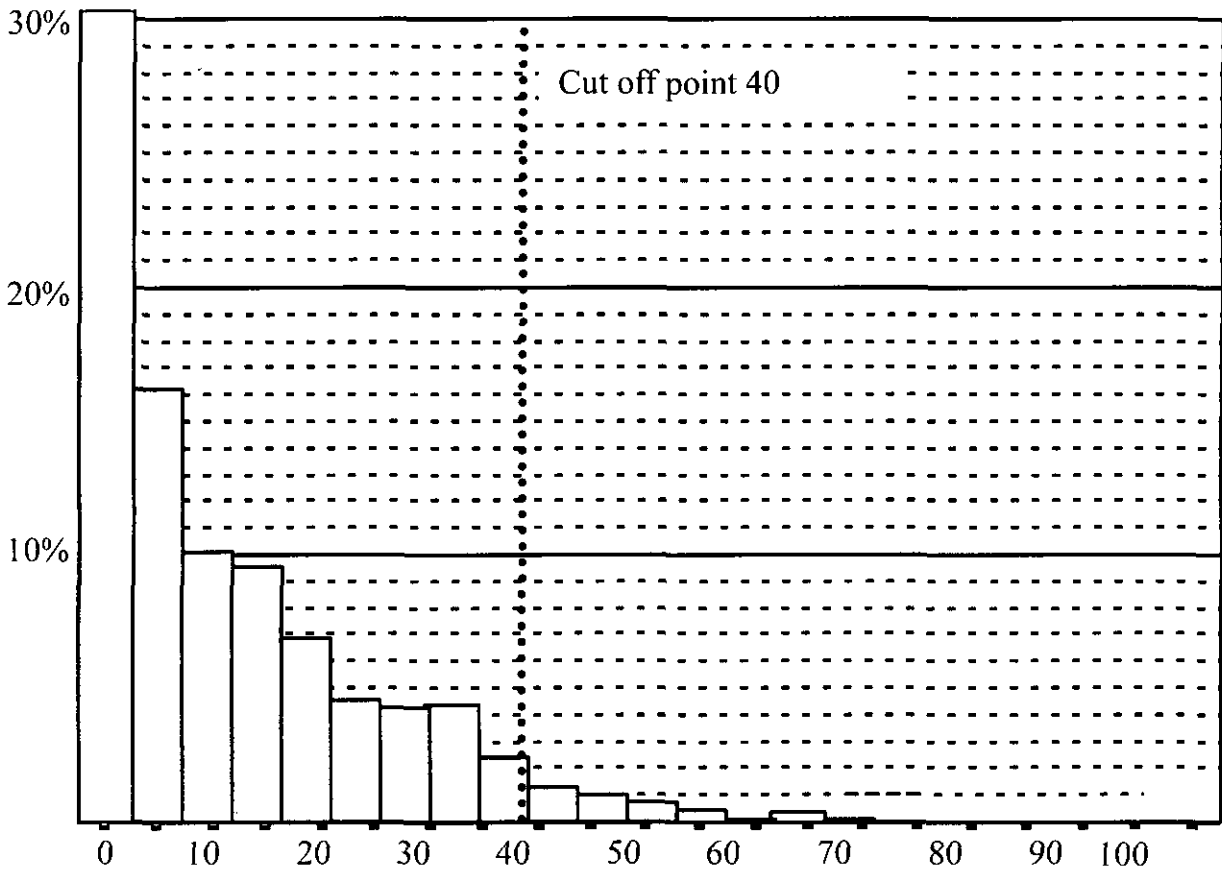


図6 「症状」についてのスコアの分布 (B社)



38.0 図7 「化学物質暴露による反応について」のスコアの分布 (A社)



48.2 図8 「化学物質暴露による反応について」のスコアの分布 (B社)

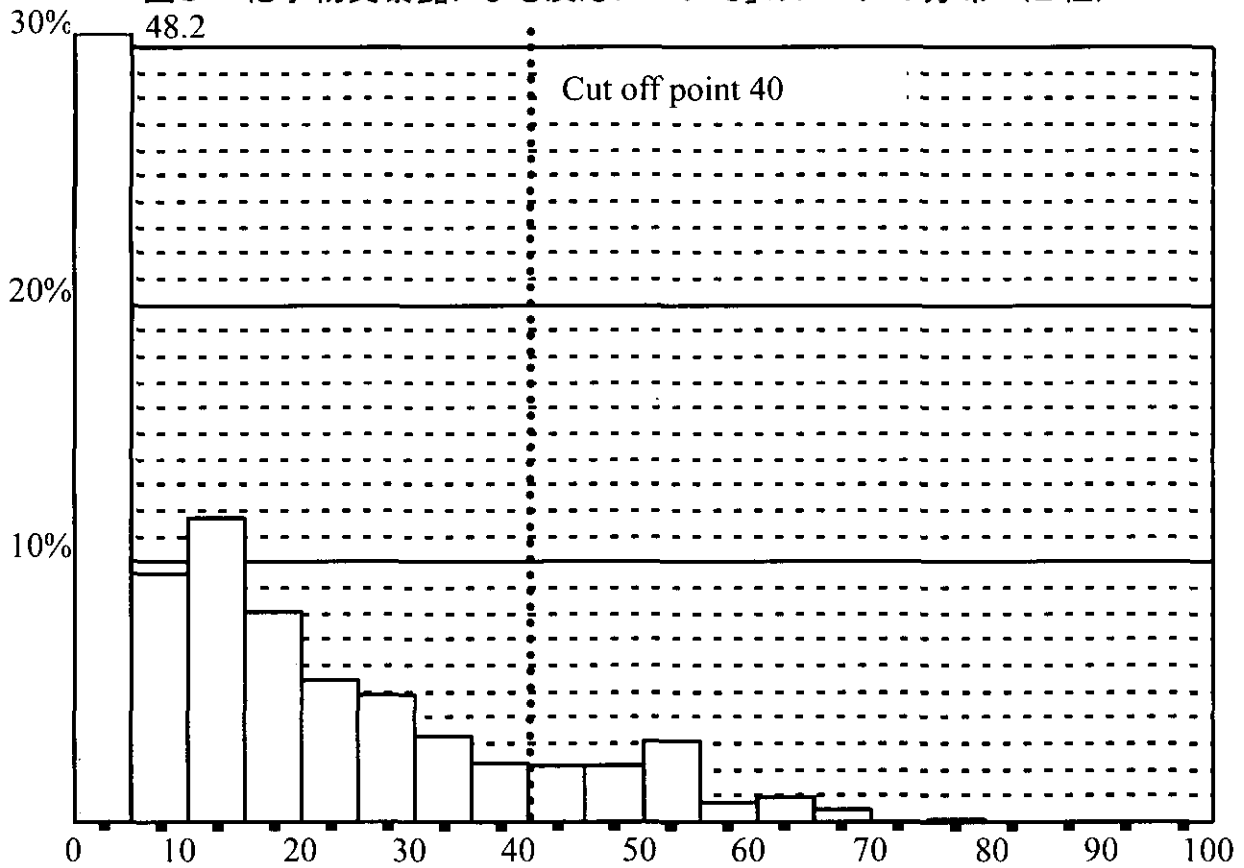


図9 「その他の化学物質暴露による反応について」のスコアの分布 (A社)

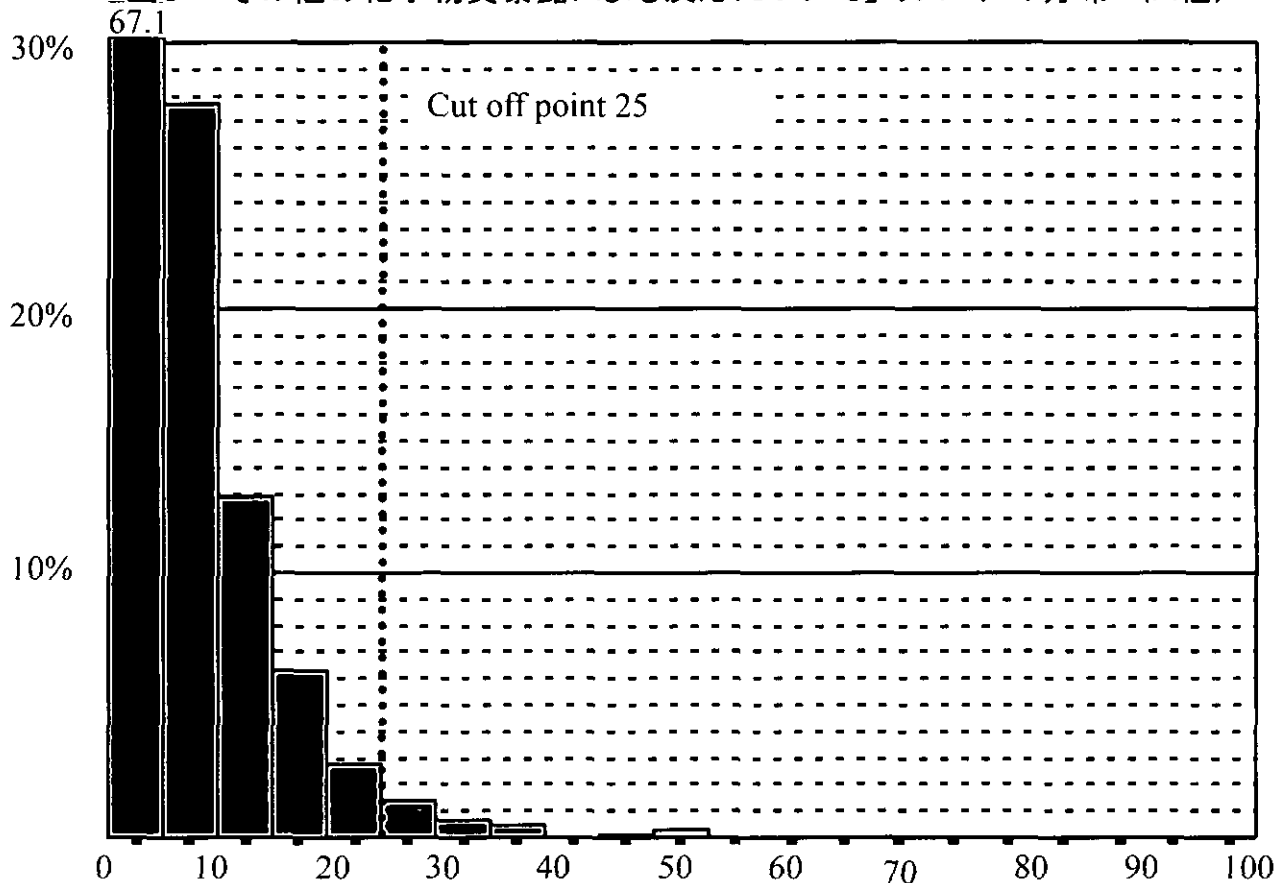


図10 「その他の化学物質暴露による反応について」のスコアの分布 (B社)

