

対照群 10 名を用いた DNA 多型解析の結果、Minor allele frequency が 0.2 以上の多型性を示す多型箇所を 11 箇所見出した。

4. 上記の 11 個の多型箇所のうち 4 箇所について、相関解析を行ったが患者集団において統計学的有意差を示す対立遺伝子座は見い出されなかった。

参考文献

1. Glynn P. NTE: one target protein for different toxic syndromes with distinct mechanisms? *Bioessays* 25(8):742-745, 2003.
2. Winrow CJ et al. Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity. *Nature genetics* 33: 477-485, 2003.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

ア) 発表論文

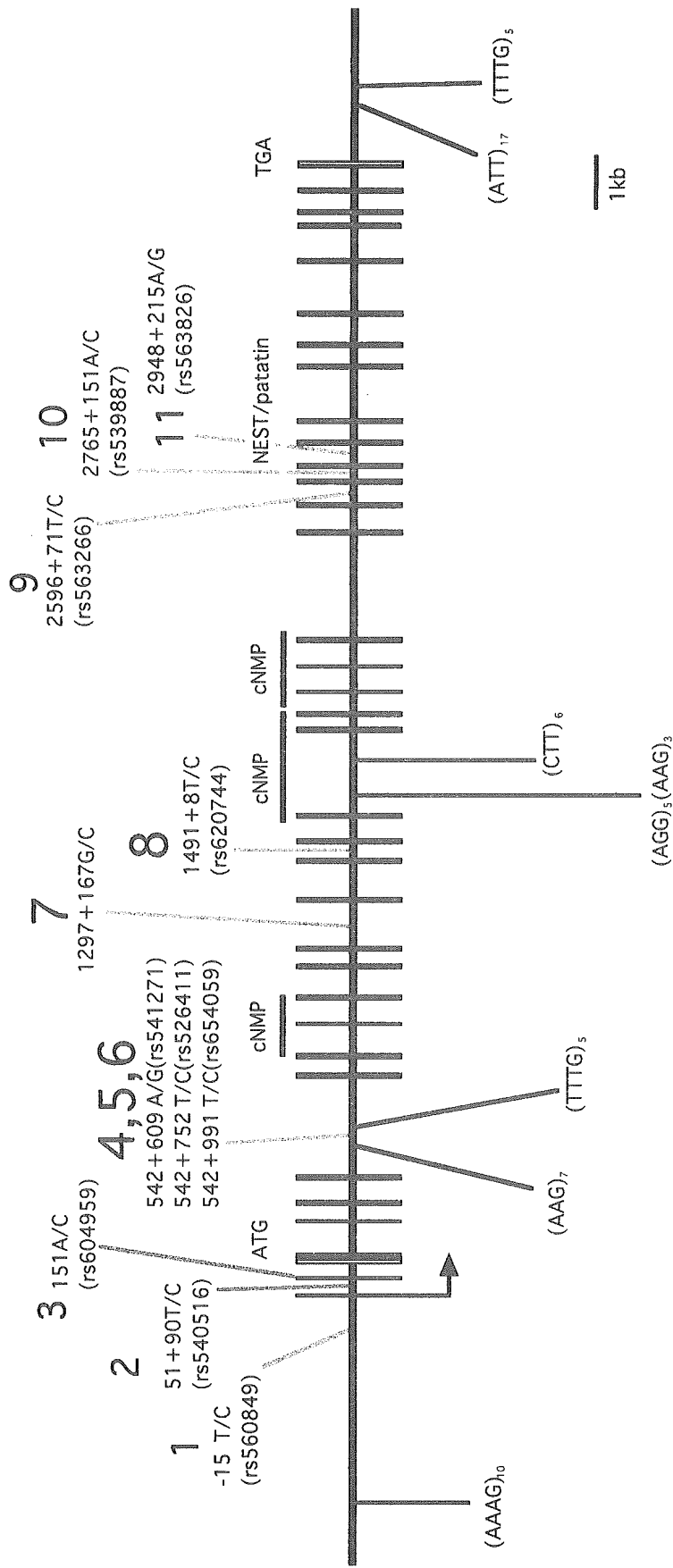
本研究とは直接関連がないが本年度の発表論文を挙げておく。

1. Sato M., Nagashima A., Watanabe T., and Kimura M. Comparison of intrabursal transfer of spermatozoa (ITS), a new method for artificial insemination in mice, with intraoviductal transfer of

spermatozoa. *J. Assist. Reprod. Genet.* 19(11), 523-530. (2003)

2. Sato, M, Tanigawa, N., Kikuti, N., Nakamura, S., and Kimura, M. Efficient gene delivery into murine ovarian cells by intraovarian injection of plasmid DNA and subsequent *in vivo* electroporation *Genesis* 35, 167-174 (2003)
3. Kurihara, Y., Tokuriki, M., Myojin, R., Hori T., Kuroiwa A., Matsuda Y., Sakurai, T., Kimura M., Hecht N.B. and Uesugi S. CPEB2, A Novel Putative Translational Regulator in Mouse Haploid Germ Cells. *Biology of Reproduction* 69, 261-268 (2003)
4. Nomura, E., Sato, M., Suemizu, H., Watanabe, T., Kimura, T., Yabuki, K., Goto, K., Ito, N., Mizuki, N., Ohno, S. and Kimura M. Hyperkeratosis and leukocytosis in transgenic mice carrying *MHC class I-related gene B(MICB)*. *Tissue Antigen* 61, 1-8 (2003)
5. Taniguchi Y., Moriuchi T., Inoko H. and Kimura M. HOXD3 mediates the switchover of cadherin 4 to β 3 integrin gene expression in human erythroleukemia HEL cells. *Biomedical Research* 24(3), 133-140 (2003)

6. Ohtsuka, M., Kikuchi N., Ozato K., Inoko H and Kimura M. Comparative analysis of a 229 kb medaka genomic region, containing the *zic1* and *zic4* genes, to *Fugu*, human and mouse. *Genomics in press* (2003)
7. Tamaki, T., Akatsuka, A., Okada, Y., Matsuzaki Y., Okano, H. and Kimura, M. Growth and differentiation potential of main- and side- population cells derived from murine skeletal muscle. *Exp. Cell Res.* 291, 83-90 (2003)
8. Nakamura, S., Terashima, M., Kikuchi, N., Kimura, M., Saito, A. and Sato, M. A new mouse model for renal lesions produced by intravenous injection of diphtheria toxin A-chain expression plasmid. *BMC Nephrology* (submitted)
9. Ohtsuka, M., Kikuchi N., Kinoshita, M., Wittbrodt, J., Takeda, H., Wakamatsu, Y., Ozato K., Inoko H and Kimura M. Possible roles of *zic1* and *zic4*, identified within the medaka *Double anal fin(Da)* locus, in dorsoventral patterning of the trunk-tail region (related to the phenotypes of the *Da* mutant). *Genomics submitted*
10. Kimura M., Kimura, T., Sato, M., Watanabe, T., Ohno, S., Inoko, H. and Nomura, E. An Attempt To Create A Behcet's Disease Model In Mice. In *Immunology of Behcet's Disease* Ed. By Zierhut M. and Ohno, S. Swets & Zeitlinger 87-101 (2003)
- イ) 学会発表
直接的に関与する発表はないので省略する。
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
特になし



19p13.3-p13.2

図1. NTE遺伝子構造と遺伝的多型マーカー

表1. NTE 遺伝子のPCRおよびSequencing用プライマーの配列

Location	Forward sequences (5' to 3')	Reverse sequences (5' to 3')	product (bp)	annealing temperature (°C)
promoter - intron 1	TCTCTGCTGCTGCGGAAGGTTTCGAGTC	CCGGTGTGGAACACCTGCCGAGACGTG	758	56
exon 1 - intron 2	CGGCCTCAGTCGGCCCTTCCAAGCATGG	CTACCAGACGCCCGCCTGTCCAAC	1186	58
intron 6	TCCTTCCACTGGAGTATCTGAGC	GACTGCCATTGCAGGACTATTG	547	58
exon 9	GAGATGCCTGCTCGTTGGAAG	CATCGGCAGCATAACGGATGAAACC	337	56
intron 12	TCAGCACCTCAGCTACAGACG	GACCTGGATTCAAACCTGGAAG	525	58
intron 14	GGCGTTGATTAGTCATGTCTGC	GGCCGACTCATCCTCACAG	572	57
exon 23 - 24	CTACTCCTTAACAGTGACATCATC	CACAATGAGGATGCAGTCGGCCCTG	474	56
exon 24 -26	ACACCGTATCGTACTCTACCAGAC	GCCAAGCGGAGAAGTCGCTGTG	711	58

表3 NTE 遺伝子におけるSNPの対立遺伝子頻度およびハーディ・ワインベルグ平衡

db SNP	Cases				Controls			
	No.	rs	Location	SNP Type	Allele frequency	Hardy-Weinberg Probability Test	SNP Type	Allele frequency
4	rs541271	intron 6	G/a	0.608/0.392	0.436	G/a	0.598/0.402	0.522
5	rs526411	intron 6	C/t	0.610/0.390	0.432	C/t	0.586/0.414	0.609
6	rs654059	intron 6	T/c	0.506/0.494	0.755	C/t	0.512/0.488	0.305
7	new	intron 12	C/g	0.594/0.406	0.766	C/g	0.570/0.430	0.370
8	rs620744	intron 14	C/t	0.551/0.449	0.764	C/t	0.566/0.434	0.442

表 4 NTE 遺伝子におけるSNPとシクハウス症候群の相関解析

No.	SNP	Location	SNP Type		Allele Frequency		Odds Ratio (95% CI)	χ^2	P Value
			(M/m)		Cases (2n)	Controls 2(n)			
4	rs541271	intron 6	G/a		0.608 (101)	0.598 (146)	1.04 (0.70-1.56)	0.042	0.838
5	rs526411	intron 6	C/t		0.610 (100)	0.586 (101)	1.10 (0.74-1.65)	0.229	0.633
6	rs654059	intron 6	T/c		0.506 (83)	0.488 (119)	1.08 (0.72-1.60)	0.133	0.716
7	new	intron 12	C/g		0.594 (107)	0.570 (139)	1.11 (0.75-1.64)	0.261	0.609
8	rs620744	intron 14	C/t		0.449 (80)	0.434 (106)	1.06 (0.72-1.52)	0.094	0.759

表5 NTE 遺伝子におけるSNPの遺伝子型頻度およびシクハハウス症候群との相関解析

Position	Genotype	Genotype frequency		OR (95% CI)	x ²	P
		Patients (n)	Controls (n)			
rs541271	A/A	0.181 (15)	0.139 (17)	1.36 (0.64-2.90)	0.642	0.423
	A/G	0.422 (35)	0.525 (64)	0.66 (0.38-1.16)	2.095	0.148
	G/G	0.398 (33)	0.336 (41)	1.30 (0.73-2.32)	0.811	0.368
rs526411	C/C	0.402 (33)	0.328 (40)	1.38 (0.77-2.47)	1.187	0.276
	C/T	0.415 (34)	0.516 (63)	0.66 (0.38-1.17)	2.036	0.154
	T/T	0.183 (15)	0.156 (19)	1.21 (0.58-2.55)	0.261	0.609
rs654059	C/C	0.256 (21)	0.230 (28)	1.16 (0.60-2.22)	0.190	0.663
	C/T	0.476 (39)	0.566 (69)	0.70 (0.40-1.22)	1.593	0.207
	T/T	0.268 (22)	0.205 (25)	1.42 (0.74-2.74)	1.111	0.292
new	C/C	0.344 (31)	0.295 (36)	1.26 (0.70-2.25)	0.584	0.445
	C/G	0.500 (45)	0.549 (67)	0.82 (0.48-1.42)	0.503	0.478
	G/G	0.156 (14)	0.156 (19)	-	-	-
rs620744	C/C	0.315 (28)	0.295 (36)	1.10 (0.61-1.98)	0.093	0.761
	C/T	0.472 (42)	0.541 (66)	0.76 (0.44-1.31)	0.983	0.322
	T/T	0.213 (19)	0.164 (20)	1.38 (0.69-2.78)	0.839	0.360

VI. シックハウス症候群は心身医学的に どのような病気か

東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学

久保木富房

熊野 宏昭

齊藤麻里子

吉内 一浩

辻内 優子

辻内 琢也

東京大学大学院教育学研究科身体教育学

小久保奈緒美

青柳 直子

大橋 恭子

山本 義春

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

「微量化学物質によるシックハウス症候群の病態解明、診断・治療対策
に関する研究」

シックハウス症候群は心身医学的にどのような病気か

分担研究者 久保木富房 東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学教授

研究協力者 熊野宏昭 齊藤麻里子 吉内一浩 辻内優子 辻内琢也

東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学

小久保奈緒美 青柳直子 大橋恭子 山本義春

東京大学大学院教育学研究科身体教育学

研究要旨

【目的】本研究の目的は、シックハウス症候群の主要な基礎疾患の一つと考えられている化学物質過敏症（MCS; Multiple Chemical Sensitivity）に関して、心身医学的にどのような病気であるかを明らかにすることである。その方法は、Ecological Momentary Assessment（EMA）による日常生活の自覚症状・化学物質負荷・体動パターンの数量的研究と、「質的研究」による患者自身の「MCS という病い」の体験の心理・社会・文化的側面からの解析による。

【方法】EMA による数量的研究：(1)小型コンピュータによる EMA を用いて、MCS 患者の実生活中の自覚症状プロフィールを明らかにする。(2)AS-PS 法を用いて、MCS 患者の多様な化学物質に対する反応性を明らかにする。(3)両者の測定を同時に行い、実生活中における自覚症状と化学物質への暴露の対応関係を明らかにする。(4)さらに、アクチグラフの連続測定を行い、MCS 患者の体動の特徴を明らかにする。グラウンデッド・セオリー・アプローチによる質的研究（計画段階）：医療機関を受診し、MCS と診断された患者で、聞き取り調査の同意が得られたもの 10 名～20 名を対象にし、1 対 1 による直接面接法で半構造的インタビュー方式による聞き取り調査を行なう。

【結果】自覚症状の解析では、自覚症状出現時には、腹痛と皮膚のかゆみ・異常以外の 15 身体症状と、不安気分、抑うつ気分などの 4 つの気分指標が有意に悪化していることが示された。その一方で、症状非自覚時にはコントロール群との間に有意差を認めた項目は一つもなく、1 日のうち大部分を占める自覚症状が無い時間では、健康人と何ら変わりがなかった。体動の解析では、日中は MCS 患者の方が活動が持続せず、すぐに休んでしまう傾向が認められた一方で、睡眠中ではだらだらと動いているが、急に動きを止めてまた急に動き出すといった特徴を持つことが示唆された。

【結論】EMA 研究により「多様な症状が、低濃度の多様な化学物質に反応して多臓器に起こり、化学物質を回避することによって症状が消失する」という本病態の定義が確認された。今後は、心拍データの解析、体動データの蓄積と同時に、質的研究も進めて行きたい。

A. 本研究の目的

本研究全体の目的は、シックハウス症候群の主要な基礎疾患の一つと考えられている化学物質過敏症（MCS; Multiple Chemical Sensitivity）に関して、心身医学的にどのような病気であるかを明らかにすることである。その方法は、Ecological Momentary Assessment（EMA）による日常生活での自覚症状・化学物質負荷・体動パターンの量的解析と、「質的研究」による患者自身の「MCS という病い」の体験の心理・社会・文化的側面からの解析による。

【EMA による数量的研究】

B. 研究目的

MCS は 1987 年に Cullen によって以下のよう

- ①同定できる環境暴露に関連した獲得性の障害として発症する。
- ②症状は複数の臓器に関係する。
- ③症状は問題の刺激物質に反応して増減する。
- ④症状は多様な化学物質によっておこる。
- ⑤検出しうる暴露により症状がおこる。
- ⑥症状は、通常ではおこらない極めて低濃度の化学物質暴露でおこる。
- ⑦通常の身体機能検査では症状を説明できない。

さらに、現在では以下の 1999 年のコンセンサスクライテリアが広く用いられている[2]。

- ①症状は、繰り返す化学物質への暴露により再現される。
- ②慢性的な病態である
- ③症状は、以前は問題なかったか通常であれ

ば問題を起こさない極めて低濃度の化学物質暴露でおこる。

- ④刺激物質が除去されると、症状は改善するか消失する。
- ⑤反応は多様な化学物質によっておこる。
- ⑥症状は複数の臓器に関係する。

MCS 患者の臨床的な特徴は、QEESI などの質問紙か[3]臨床面接によってなされるが、その際に得られる情報は、患者の回顧的な自己報告に完全に依存している。しかし、人間の記憶能力には限界があり、時間が経つとエピソード記憶は急速に薄れてしまう[4,5]。MCS 患者において、「多様な症状が、低濃度の多様な化学物質に反応して多臓器に起こり、化学物質を回避することによって症状が消失する」という本病態の定義を、実生活中で確認した報告はこれまでにない。さらに、QEESI には気分の障害を評価する項目が含まれており、精神疾患も高率に合併することが報告されているにも関わらず[6,7]、われわれのこれまでの研究によれば、クリーンルーム内では身体症状に比して精神症状の訴えが少ないという結果が得られている[8]。このことは、実生活の中で自覚される症状と化学物質の負荷がない条件で回顧的に報告される症状との間に解離があることを示している可能性がある。したがって、MCS 患者が、いつ、どこで、どの程度、身体症状のみならず精神症状も自覚しているのかを明らかにする必要がある。通常の質問紙（紙と鉛筆を用いたもの）が、日常生活での症状を記録するためにも利用されているが、実際のコンプライアンスという観点からは（受診前にまとめて記入する被験

者がいるなど）大きな問題がある[9]。近年、小型コンピュータを用いた EMA が開発され、様々な現象を実生活の中でそれが起こった瞬間に捉え、生態学的な妥当性を最大化し、回顧的想起やコンプライアンスの問題を避けることを可能にした[10]。しかし、コンピュータ化した EMA を用いて MCS 患者の評価を行なった報告はこれまでにはなされていない。

化学物質の負荷テストが、患者が実際に微量の化学物質に反応して症状を出しているかどうかを検討するために使われてきた[10-12]。しかし、この方法では、日常生活中で問題になりうる多くの化学物質のうちごく限られたものしか検討の対象にできず、負荷テストの結果症状発現の原因とされた化学物質が、実生活の中でも症状を引き起こす主要な物質になっているかどうかは確定できない。この問題を解決するために、篠原らはアクティブサンプリングとパッシブサンプリングを組み合わせ、過敏症症状を引き起こす室内環境中のカルボニル化合物と揮発性化合物を特定しその濃度を測定するための AS-PS 法を開発した[13]。MCS 患者は 1 週間連続でサンプラーを携帯し、パッシブサンプリングは連続的に、アクティブサンプリングは症状があるときのみ実施することにより、症状が出現した際に濃度が高くなっている化学物質を特定することが可能になる。

上記の 2 方法を組み合わせることで、「多様な症状が、低濃度の多様な化学物質に反応して多臓器に起こり、化学物質を回避することによって症状が消失する」という本病態の定義を確認することは可能であるが、それで

も、条件付けによって出現する病態との区別は困難である。すなわち、ある化学物質が存在する特定の環境下で化学物質以外の原因で体調が悪くなることを繰り返した場合、その環境に対する条件付けが成立し同一環境下で症状が誘発されるようになる可能性がある。そしてその場合は、ガスサンプリング法でも特定の化学物質の関与が示されることになる。この病態を区別するためには、二重盲見法による負荷試験によって化学物質の関与が認められないことを示せばよいが、上記のとおり負荷試験で全ての候補物質に関して検討することは不可能である。そこで、自覚症状以外に本病態に特徴的な他覚所見の存在を確認することが重要になる。本研究ではこの目的のために、MCS と近縁の疾患とされる慢性疲労症候群において認められる体動パターンの異常が、MCS においても存在するかどうかを検討することとした。

本研究の目的は以下の通りである。(1)小型コンピュータによる EMA を用いて、MCS 患者の実生活中の自覚症状プロフィールを明らかにする。(2)AS-PS 法を用いて、MCS 患者の多様な化学物質に対する反応性を明らかにする。(3)両者の測定を同時に行なうことによって、実生活中における自覚症状と化学物質への曝露の対応関係を明らかにする。(4)さらに同時に、アクチグラフの連続測定を行い、MCS 患者の体動の特徴を明らかにする。なお、上記の 3 方法とも、方法的に日常生活の生体・環境情報を連続的に評価するという点では、EMA に含めて考えることが可能である。

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

C. 研究方法

1. 対象 (Table 1)

〔患者群〕

北里研究所病院臨床環境センターのアレルギー科化学物質過敏症外来を受診し、石川らの診断基準[14]と 1999 年コンセンサスによって、化学物質過敏症と診断された患者 18 名に測定を導入したが、4 人を以下の理由で除外した。1 名は EMA の操作に対するコンプライアンスが悪く、1 名は期間中感冒に罹患、1 名は期間中うつ状態が悪化、そして 1 名が機材の臭いに耐えられなかった。14 名中 11 名は新しい住居やオフィスに引っ越すなど、症状出現の契機となった化学物質への暴露歴が特定できたが、3 名は明確なものはない。Fiedler らに倣うと、前者は MCS、後者は CS (Chemical Sensitivity) と区別される (Table 2)。

〔コントロール群〕

雑誌の広告によって、新改築 3 年以内かつ自覚症状のない健常者を募集し、本研究への参加を了承した 12 名をコントロール群とした。

〔倫理面への配慮〕

本研究の実施に際しては、北里研究所病院倫理委員会の承認を得、参加者本人からはインフォームドコンセントを得た。すなわち、本研究の参加に先立ち、研究担当医師が研究参加への同意を説明文付きの同意書を用いて得た。説明項目は、以下のものであった。

- ①検査の目的。
- ②検査の内容。
- ③安全性及び考えられる不都合。
- ④参加の同意や中途での中止は本人の自由で

あり、それによって何ら不利益は受けないこと。ただし、器材は中断した場合にも返却してもらうこと。

- ⑤本検査は研究段階のものであるため、検査に係る費用は研究者が負担すること。
- ⑥名前や個人が特定できる情報は、本研究結果の報告の際にも公表しないこと。
- ⑦結果は本人に知らせ、治療にも役立てること。

2. 評価項目と装置

〔自覚症状〕

腕時計型の小型コンピュータ (ラピュータ、セイコー) を用いて、活動内容、身体症状、気分、認知機能を評価した (ただし、今回解析対象にしたのは身体症状と気分のみ)。当初、ウレタン製のベルトがついていたが、純正の布のベルト (ナイロン) に変更した。このベルトの匂いに 1 名の患者が反応し、測定は中断となった。

身体症状と気分については 21 段階の擬似 visual analog scale で入力した。評価項目は身体症状については石川らの診断基準[14]と QEESI[3]の日本語版をもとにラピュータの画面に収まる短い言葉で表した 17 項目とした (Fig. 1)。気分については Depression and Anxiety Mood Scale (以下 DAMS) [15]の 9 項目をそのままの形で使用したが、評価は 4 つの下位尺度得点 (不安気分、肯定的気分、否定的気分、抑うつ気分—肯定的気分と否定的気分の合計) に関して行なった。

〔微量ガスサンプリング〕

2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH) カートリッジ (XPoSure, Waters Ltd, USA) 2 つ、Charcoal

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

Tubes（standard type[8015-054]、柴田科学）、Passive Gas Tubes（8015-066、柴田科学）と携帯用ポンプ（AirCheck2000、SKC Ltd、USA）を用いて、AS-PS 法による微量ガスサンプリングを行なった。

携帯ポンプのバッグは綿、ベルトの部分はナイロン製である。アクティブ法とパッシブ法のどちらも、カルボニル類(formaldehyde, acetaldehyde, acetone, propionaldehyde)の測定については DNPH カートリッジを用いた。VOC 類（butanol, benzene, methyl iso butyl ketone, toluene, octane, tetrachloroethylene, buthyl acetate, ethylbenzene, m/p-xylene, styrene, nonane, α -pinene, 1,3,5-trimethylbenzene, 1,2,4-trimethylbenzene, decane, p-dichlorobenzene, 1,2,3-trimethylbenzene, limonene, undecane, nonanal, dodecane, tridecane, tetra-decane, pentadecane, hexadecane）についてはアクティブ法では Charcoal Tubes を用い、パッシブ法では Passive Gas Tubes を用いた。

携帯ポンプで一週間の化学物質総暴露量と症状出現時の化学物質暴露量を評価する。何らかの化学物質に反応し、症状が出現したときには携帯ポンプのスイッチを入れ、化学物質から離れて症状が落ち着きはじめたら、スイッチを切ってもらう。アクティブ法とパッシブ法で測定された物質を比較することによって、患者がどのような化学物質に反応しているのかがわかる。

〔体動〕

ホルター心電図型の記録装置（AMX720、日本光電）を用いて、心拍変動（心電図）・体動（アクチグラフ）を評価した（ただし、今

回解析対象にしたのは体動のみ）。一週間連続で電極を装着するが、シックハウス症候群の患者はアレルギー性皮膚炎を合併していることが多いため、2種類の電極シールを用意した。電極、電極固定用テープともに匂いはないわけではないが、電極とテープの匂いのために測定を中断せざるを得なかった患者はいなかった。

3. 評価手順

〔患者群〕

機材の装着に先立ち、精神疾患の合併の有無を評価するため、精神疾患簡易構造面接法（M.I.N.I.; Mini International Neuropsychiatric Interview）[16]を行った。

1週間のうちに機材を装着するのが困難となるような行事が特になくことを確認したあと、機材の装着を依頼した。これは旅行に行くなど、日常と違う環境で測定すると、暴露する化学物質や症状の出方に違いがあると思われることと、正装をする場合などは機材を装着するのがふさわしくないためである。

入浴時以外は常にラピュータと AMX-720 とポンプバッグを携帯するよう依頼した。

ラピュータでは午前午後 1 回アラーム音が鳴った時と症状出現時に、すべての項目に回答してもらった。AMX-720 で心拍と体動を記録するとともに、アクティブ法とパッシブ法によって 1 週間の総暴露量と症状出現時の暴露量を測定した。

〔コントロール群〕

患者群と同様に M.I.N.I.を行った後、AMX-720、ラピュータ、パッシブ法のサンプラーを装着し、1週間の心拍と体動の記録と

1 週間の総暴露量の測定を行うとともに、コンピュータのすべての項目に 1 日 4～5 回答してもらった。

4. データ解析

〔自覚症状の解析〕

患者群の症状出現時と症状非自覚時（アラーム時）の間に差があるかどうかを検討する必要があるが、各被験者が同じ項目に複数回の回答をしており、しかもその回答数は被験者ごとに異なっており、通常の分散分析などでは全体をこみにした解析ができない。そこで、各症状項目に関して、症状の自覚・非自覚の要因を固定効果、被験者の要因をランダム効果とした線形混合モデルによる解析を行った[17]。

さらに、患者群の症状非自覚時（アラーム時）とコントロール群の回答との間に差があるかどうかを検討することが課題になるが、この場合も、各被験者が同じ項目に複数回の回答をしており、しかもその回答数は被験者ごとに異なる。したがって、こちらも、各症状項目に関して、患者・コントロールのグループの要因を固定効果、被験者の要因をランダム効果とした線形混合モデルによる解析を行った。

〔微量ガスサンプリングの解析〕

以下の式を満たす場合に、アクティブ法の結果がパッシブ法の結果よりも高いと判断した[13]。

$$C_{AS} \times (100 - RSD_{AS}) > C_{PS} \times (100 + RSD_{PS})$$

(C_{AS} [ppb]: アクティブ法から得られた濃度、 RSD_{AS} [%]: アクティブ法の精度、 C_{PS} [ppb]: パッシブ法から得られた濃度、 RSD_{AS} [%]: パ

ッシブ法の精度)

〔体動の解析〕

MCS に特徴的な体動パターンを見出すために、日中の体動と夜間の体動のそれぞれを対象にして、Detrended Fluctuation Analysis (DFA) 法と Wavelet Transform Modulus Maxima (WTMM) 法という 2 つの方法を用いて解析を行なった。DFA 法では単位時間あたりの体動をその前後の体動の値との自己相関を計算することによって、活動が持続しているかどうかを見ることができる。0.5 が全く相関がなく、それより大きければ正の相関が高いと見なす。WTMM 法では、活動状態と休止状態の転換点と転換の早さを捉えることができる。今回は解析法を工夫することで、休止のバースト (h(min)と表現) と活動のバースト (h(max)と表現) を別個に評価し、さらに両者の比 (h(min)/h(max)) を求めることで、休止や動き出しの急激さやだらだらと動いている傾向を捉えることを可能にした。

D. 研究結果

1. M.I.N.I.の現在および過去の診断 (Table 2)

患者群の A-1 においてパニック障害、A-8 で社会不安障害、A-9 で大うつ病、A-12 で大うつ病と強迫性障害、A-13 でパニック障害の既往が認められた。パニック障害とは突発的な不安発作を繰り返す病態である。また、A-2、A-5～9 と A-11、A-14～18 の 12 名は、パニック障害の既往のない広場恐怖の診断基準を満たした。

2. 微量ガスサンプリング (Table 3)

患者群では A-3,4,13 以外の 11 名で、パッシ

ブ法よりもアクティブ法で高い濃度を示す物質が認められた。これらの患者のうち、A-15 以外の 10 名ではカルボニル類でも VOC 類でも反応している可能性があることが示された。

A-3 と 4 では症状が慢性化しており、1 週間の測定中に症状が悪化する機会が少なかったためアクティブサンプリングをする機会がなかった。しかし、パッシブサンプリング法による 1 週間を通しての化学物質の暴露量は少なく、化学物質全般に対して回避していることがうかがわれた。一方、A-13 では、アクティブサンプリングもされており、化学物質全般の回避を示す結果ではなかったが、候補となる物質は認められなかった。したがって、この患者は化学物質過敏症ではない可能性も考えられたため、以下のデータ解析からは除外した。残りの 13 名の被験者特徴を、Table 1 の括弧内に記した。

3. 患者群における症状出現時と症状非自覚時の比較 (Table 4, 5)

患者群で症状がない状況でアラームがなったとき (226 データ) と症状が出たとき (128 データ) の各指標の得点の違いについて、線形混合モデルによる解析を行った。その結果、身体症状では「腹痛」と「皮膚のかゆみ・異常」以外の 15 項目で有意差が認められ、気分に関しては 4 つの下位尺度全てで有意差が認められた。

4. 患者群の症状非自覚時とコントロール群との比較 (Table 6,7)

患者群の症状非自覚時 (226 データ) とコントロール群のアラーム時 (410 データ) の各指標の得点の違いについて、線形混合モデル

による解析を行った。その結果、身体症状の全項目、気分の 4 下位尺度全てで有意差は認められなかった。

5. 体動 (Fig. 2, 3)

DFA 法による解析の結果では、日中のデータに患者群とコントロール群で差が認められ、MCS 患者の方が活動が持続せず、すぐに休んでしまう傾向が認められた。なお、図中に「×」で示してあるデータは、基線の動揺などのために参考結果とした被験者のものである。

一方で、WTMM 法による解析の結果では、睡眠中のデータに両群の差が認められ、MCS 患者では、睡眠中もだらだらと動いているが、急に動きを止めてまた急に動き出すといった特徴を持つことが示唆された。

E. 考察

本研究は、EMA の方法論を用いて、MCS 患者の実生活の中での自覚症状プロフィールを、化学物質負荷との関連をも含めて明らかにした初めての研究である。MCS 患者では、自覚症状出現時には、腹痛と皮膚のかゆみ・異常以外の 15 身体症状と、不安気分、抑うつ気分などの 4 つの気分指標が有意に悪化していることが示された。しかし、その一方で、症状非自覚時にはコントロール群との間に有意差を認めた項目は一つもなく、1 日のうち大部分を占める自覚症状が無い時間では、健康人と何ら変わりがないことも示された。以上より、「多様な症状が、低濃度の多様な化学物質に反応して多臓器に起こり、化学物質を回避することによって症状が消失する」という本病態の定義は確認されたことになる。

先行研究[6,7,18-21]と同様に本研究においても、高率で精神疾患の合併が認められた。しかし、その大部分はパニック障害の既往のない広場恐怖であり、これは化学物質への暴露を避けようとする持続的な回避行動と区別することが困難である。今回の研究で、記録期間中自覚症状を認めた 12 名中 11 名で症状出現の原因となりうる化学物質が検出されたことと、症状が無いときにコントロール群との間に全く差が認められなかった事実からは、MCS とうつ病、身体表現性障害、慢性疲労症候群、繊維筋痛症との間に重要な違いがあることが示唆される。しかし、これまでに、MSC、慢性疲労症候群、繊維筋痛症といった「症状の医学的説明ができない病態」の間には合併が多いことが報告され、全てが一つの機能的病態の別の表現形にすぎないといった主張をする研究者もいる[7,22-24]。したがって、今回と同じ方法論を用いて、MCS を合併しない慢性疲労症候群や繊維筋痛症で、同じような症状プロフィールが認められないかどうかを検討することができれば、これらの病態同士の関連に関する有用な情報が得られるだろう。

本研究では、記録期間中 12 名が自覚症状を経験したが、そのうち 1 名では、原因となりうる化学物質が検出されなかった。この患者は、空間恐怖を伴うパニック障害の既往があるため、現在も症状限定発作や残遺症状のような形で症状が出現している可能性も考えられる。この患者の自覚症状を残りの 13 人の MCS 患者の症状非自覚時と比較した結果では、「筋肉に力が入らない」、「筋肉の痛み」の項目に加えて、「腹痛」の項目の得点が高くな

っていた。このことは、「腹痛」が「皮膚のかゆみ・異常」とともに、今回の研究で症状自覚時と非自覚時で有意差が出なかった限られた項目であった一方で、パニック発作の診断基準に「腹部の不快感」が含まれており、パニック障害と過敏性腸症候群の合併が多いことも報告されていること[25]を考えると興味深い。1999 年のコンセンサスクライテリアなどに基づいて診断をする場合、化学物質以外の理由で類似した発作的症状を来す患者は常に除外できるとは限らないが、そのようなケースでは AS-PS 法の活用が非常に有用である。

一方、2 人の MCS 患者は、記録期間中強い症状を自覚することがなかった。AS-PS 法の結果では、全ての化学物質が非常に低い濃度になっており、化学物質全般を避けて生活している様子が伺われた。しかし、この 2 人も、MCS と診断されているからには化学物質に暴露された時には症状が出現するはずである。したがって、化学物質に反応して発作的に症状を現す患者に加えて、原因物質を回避しているために発作的な症状を示さない患者もいるものと考えられる。前者のケースでは、AS-PS 法を含む EMA の方法論を十分に生かすことが可能であるが、後者のケースでは AS-PS 法での原因物質の特定は困難になる。その一方で、EMA による自覚症状の評価はある程度可能であり、慢性の症状を有するとすればその内容を知ることは可能であろう。9 年間 MCS 患者をフォローアップした先行研究では、83%もの患者が化学物質の臭いなどを感じる可能性のある場所や状況を避けて生活しており、半分以上の患者が頭痛、皮膚症

状、腹部症状、痛みなどの慢性的な症状を訴えていた[26]。今回の 2 人もこういった慢性的な症状を有している可能性があるが、実際に、A-3 では、「腹痛」、「皮膚のかゆみ・異常」、「動悸」、「忘れっぽい」といった症状の点数が、コントロール群よりも高くなっており、A-4 では、肯定的気分、否定的気分、抑うつ気分の得点がコントロール群よりも悪化する方向にあった。今後は、こういった発作的な症状を持たない患者に対しても、記録期間中に化学物質を負荷する機会を設けるなど、より有効な評価法を確立する必要がある。

本研究では、さらに、上記の EMA による自覚症状の評価と AS-PS 法による化学物質負荷の評価によっては、パブプロフ型の条件付けによる病態を必ずしも除外できないことを考慮して、自覚症状以外に本病態に特徴的な他覚所見の存在を日常生活中で確認する試みを行なった。今回は、この目的のために、慢性疲労症候群において認められる体動パターンの異常が、MCS においても存在するかどうかを検討した。その結果では、記録条件のよいデータ数が少なかったため確定的なことは言えないが、日中は MCS 患者の方が活動が持続せず、すぐに休んでしまう傾向が認められた一方で、睡眠中ではだらだらと動いているが、急に動きを止めてまた急に動き出すといった特徴を持つことが示唆された。これらの結果は、本症患者の疲れやすさなど慢性疲労症候群と共通する特徴を反映していると解釈できる面もあるが、睡眠中の特徴に関しては、レム睡眠の異常などの神経系の異常を反映している可能性もあり、今後さらに検討を深める

価値があると思われる。

【質的研究による検討】

F. 目的

以前、われわれは、ストレスモデルに則って、MCS 患者と健常者のコントロールを対象にした質問紙と面接による調査研究を実施した[8]。その結果、以下が明らかになった。

- ①発症および経過に関わる特徴的なパーソナリティやストレス対処スタイルなどの個人差要因は認められなかったが、「喫煙・飲酒の習慣が少ない」という個人差要因の関与が認められた。
- ②発症後は、診断基準と矛盾しない身体・精神症状のほか、自覚するストレスが明らかに高かった。
- ③精神疾患の合併は 89%あり、身体表現性障害、不安障害、気分障害が多く認められた。
- ④化学物質の暴露と発症との因果関係の有無で分けられるサブグループの存在が示唆された。

しかし、その一方で、以下の問題点が未解決のまま残った。

- ①発症前のストレス度は患者群で高い傾向は見られたものの、有意差は認めなかった。しかし、ストレス評価が過去 1 年間に限っており、発症前の包括的なストレス評価は出来ていないため、心理社会的ストレスが発症に関与しないとは言い切れない。
- ②精神疾患の合併は 89%と多かったが、これは身体表現性障害の診断をする際、MCS を既知の身体疾患としないという前提で診断したためであり、MCS をどう捉えていくか

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）
分担研究報告書

という問題が残っている。

③化学物質の暴露と発症との因果関係の有無で分けられるサブグループの存在が示唆されたが、その実態は明らかにされていない。

そこで、これらの問題点に取り組む一つの方法として、文化や社会、それを構成する人間、その活動など、複雑で曖昧な存在を理解するための方法として近年（1990 年代～）評価されてきており、「文化人類学・社会学・歴史学・教育学・心理学・看護学・心身医学」などの領域で積極的に用いられるようになってきている質的研究法を活用したい。

諸変数の測定に基づく量的研究における研究計画・仮説の立て方・データの解釈には、研究者の利害関心や社会文化的な背景などさまざまな影響が及ぼされ、実は厳密な客観性を持つとはいえない面がある。すなわち、研究対象を統制した上で注目する変数を測定しようとする量的研究には、その方法論自体が内包する限界があるが、以下のような基本的特徴によって、その限界が生じる前提を一度取り払おうとするのが質的研究である。

- ①研究対象に対する方法と理論の適切性。
- ②研究対象者の視点と、その多様性。
- ③研究者による自己と研究に関する反省。
- ④アプローチと方法の多様性。

質的研究には以下の利点があるとされ、これらによって、既存の量的研究の限界を超えることが可能になる。しかし、その目的は新たな作業仮説の構築であり、その構築がなされた後は、新たな観点からの量的研究に進むことになる。

①研究者と研究対象者との“常識”が異なる

ような場合に威力を発揮する。

②「イーミックな見方」すなわち「対象とする人々自身の経験のリアリティー、内部者の視点」を重視する。

③対象を深く理解してから仮説理論を生成する手続きをとるため、量的研究では得られない詳細な情報が得られる。

④研究者が推測したり仮定しうる状況を超える（研究者の常識を超える）仮説生成が出来る。

⑤文化や社会、それを構成する人間、その活動など、複雑で曖昧な存在を理解するための方法である。

本研究では、心身医学的観点から MCS とストレス性要因との関わりの解明を試みた量的研究の限界を自覚し、MCS と診断された患者がその「病い」をどのように経験しているか、心理・社会・文化的側面から検討し、以下の点を明らかにする。(1)発症前の化学物質の暴露、心理社会的ストレスをどのように経験し、どのような意味付けをしているか。(2)発症および経過について、どのような「病い」を経験し、どのような説明モデルを持っているか。(3)量的研究で示唆されたサブグループの違いによって、「病い」の経験はどのように異なるか。

G. 研究方法

現時点での計画の概略を以下に書き記す。

対象：医療機関を受診し、MCS と診断された患者で、聞き取り調査の同意が得られたもの 10 名～20 名（人数は理論的飽和に達した時点で終了）。

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（がん予防等健康科学総合研究事業）

分担研究報告書

調査方法：自由会話方式を取り入れた、1対1による直接面接法で、半構造的インタビュー方式による聞き取り調査。

場所：自宅あるいはクリーンルーム以外の喫茶店など（患者の日常生活の場に近い所）。

時間：一人あたり 60 分～180 分、謝金：1万円程度。

期間：2004 年 4 月より約 2 年間。

分析方法：グラウンデッド・セオリー・アプローチを用いる[27]。

グラウンデッド・セオリーの特徴は以下の通りである。

- ①主な特徴は、データからの理論の生成。
- ②理論的感受性：データに含まれる意味を見出す、研究者の敏感さと気づき。
- ③理論的对象選択：引き出され関連付けられる概念に基づいて、あるいは発展していく理論に導かれて選ばれる、対象選択。
- ④コード化とカテゴリー化。
- ⑤継続比較：それぞれのデータが他のデータのすべてと比較されるような、質的データ分析。
- ⑥データとしての文献の使用。
- ⑦理論への統合。
- ⑧理論メモとフィールド記録を書くこと。

H. 来年度の計画

来年度は、さらに、日常生活中における化学物質過敏症患者の身体・心理・行動面の特徴に関して、EMA による量的解析を深めることを通して、現在までに構築されてきた本病態の疾患概念を支持するデータが得られるかどうかを検討する。具体的な方法としては、

これまでに収集した心拍変動データの詳細な解析と、追加収集するデータを基えた上での体動データの再解析である。そして、その一方で、上記の質的研究の計画にしたがって、患者が体験する病としての MSC をもう一度掘り下げる。そして、それによって、本病態の疾患概念自体をさらに洗練していくことができないかどうかを検討するとともに、本症患者の援助に関しても有用な情報を得ることを目標としたい。

I. 研究発表

1. 論文発表

1) Saito M, Kumano H, Yoshiuchi K, Kokubo N, Ohashi K, Yamamoto Y, Shinohara N, Yanagisawa Y, Sakabe K, Miyata M, Ishikawa S, Kuboki T: Symptom Profile of Multiple Chemical Sensitivity in Actual Life. under submission.

2. 学会発表

1) 齊藤麻里子, 熊野宏昭, 吉内一浩, 小久保奈緒美, 大橋恭子, 青柳直子, 山本義春, 坂部貢, 松井孝子, 篠原直秀, 柳沢幸雄, 久保木富房: 多種化学物質過敏症における日常生活中での評価. 第 44 回日本心身医学会総会, 2003

2) Tsujiuchi Y, Kumano H, Yoshiuchi K, Tsujiuchi T, Saitoh M, Nakao M, Kuboki T, Okano T: The Impact of Stress-related Factors on Multiple Chemical Sensitivities. 17th Congress of the International College of Psychosomatic Medicine (Waikoloa Hawaii), 2003