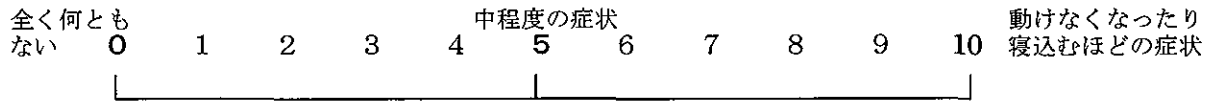


Q3. あなたは、この1年くらいの間に、次にあげた(A)～(J)のような症状を経験されたことがありますか。それぞれについて、その程度を0～10の数字でお答えください。



回答例:

- (A) 筋肉、関節の痛み、けいれん、こわばり、力が抜ける -----
- (B) 眼の刺激、やける感じ、しみる感じ。息切れ、咳のような気管や呼吸症状。たん、鼻汁がのどの奥の方に流れる感じ。風邪にかかりやすい -----
- (C) どうき、脈のみだれ、胸の不安感などの心臓や胸の症状 -----
- (D) 腹痛、胃けいれん、膨満感、吐気、下痢、便秘のような消化器症状 -----
- (E) 集中力、記憶力、決断力の低下、無気力などを含む思考力の低下 -----
- (F) 緊張しすぎる、上がりやすい、刺激されやすい、うつ、泣きたくなったり激情的になつたりする。以前興味があったものに興味が持てないなどの気分の変調 -----
- (G) めまい、立ちくらみなど平衡感覚の不調、手足の動きがぎこちない、手足のしびれ、手足のチクチク感、目のピントが合わない -----
- (H) 頭痛、頭の圧迫感、一杯に詰まった感じなどの頭部症状 -----
- (I) 発疹、じんま疹、アトピー、皮膚の乾燥感 -----
- (J) トイレが近い、排尿困難、尿失禁、外陰部のかゆみまたは痛みなどの泌尿器・生殖器症状 (女性の場合：生理時の不快感、苦痛などの症状) -----

Q4. あなたは医療機関で次のような診断をされたことがありますか。あてはまるものすべてに丸を付けてください

- 1 化学物質過敏症
- 2 シックハウス症候群
- 3 気管・呼吸器、皮膚、目、鼻、のど等のアレルギー性疾患
- 4 どれもない

Q5. お宅では、最近10年以内に、次のようなことがありましたか。あてはまるものすべてに丸を付けてください。

- 1 家の新築、またはリフォーム (外壁工事、ペンキの塗り替えなども含む)
- 2 新しい家具、カーペット、カーテンなどの購入
- 3 新車の購入
- 4 引越経験 (1～2回)
- 5 引越経験 (3～4回)
- 6 引越経験 (5回以上)
- 7 どれもない

Q6. あなたの生活習慣についておたずねします。次の(A)~(J)の質問を読んで、「はい」または「いいえ」のどちらかに丸を付けてお答えください

- (A)週に1回以上タバコを吸ったりしますか はい ・ いいえ
- (B)アルコール飲料(ビール、焼酎、日本酒など)を週1回以上飲みますか はい ・ いいえ
- (C)カフェインの入った飲み物(コーヒー、紅茶など)を週1回以上飲みますか はい ・ いいえ
- (D)香水、ヘアスプレー、香料入りの化粧品を週1回以上使用しますか はい ・ いいえ
- (E)過去数年内に殺虫剤、防カビ剤処理を家や職場で使用しましたか はい ・ いいえ
- (F)最近の仕事や趣味の中で、化学物質や煙、刺激臭にさらされることが週1回以上ありましたか
はい ・ いいえ
- (G)あなたの周りに、タバコを吸う家族や同居人はいますか はい ・ いいえ
- (H)ガスストーブや石油ストーブを家庭で使用していますか はい ・ いいえ
- (I)洗濯するとき、繊維を柔らかくする製品(柔軟剤)をよく使いますか はい ・ いいえ
- (J)ステロイド剤、鎮痛剤、抗うつ剤、精神安定剤、睡眠剤などをよく使いますか はい ・ いいえ

Q7. 職場で、最近5年以内に次のようなことがありましたか。あてはまるものすべてに丸を付けてください。

- 1 事務所(職場)の移転またはリフォーム(外装工事、ペンキ塗り替えなども含む)
- 2 新しいロッカー、家具、カーペット、カーテンなどの設置、装着
- 3 新たな薬品の使用
- 4 新しいトラック、社用車などの使用
- 5 どれも無い

質問はこれで終わりです
ご協力ありがとうございました

研究成果・関連資料

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
加藤貴彦	化学物質過敏 症について	室内空気質健 康影響研究会	室内空気質 と健康影響	ぎょうせい	東京	2004	276-287

雑誌

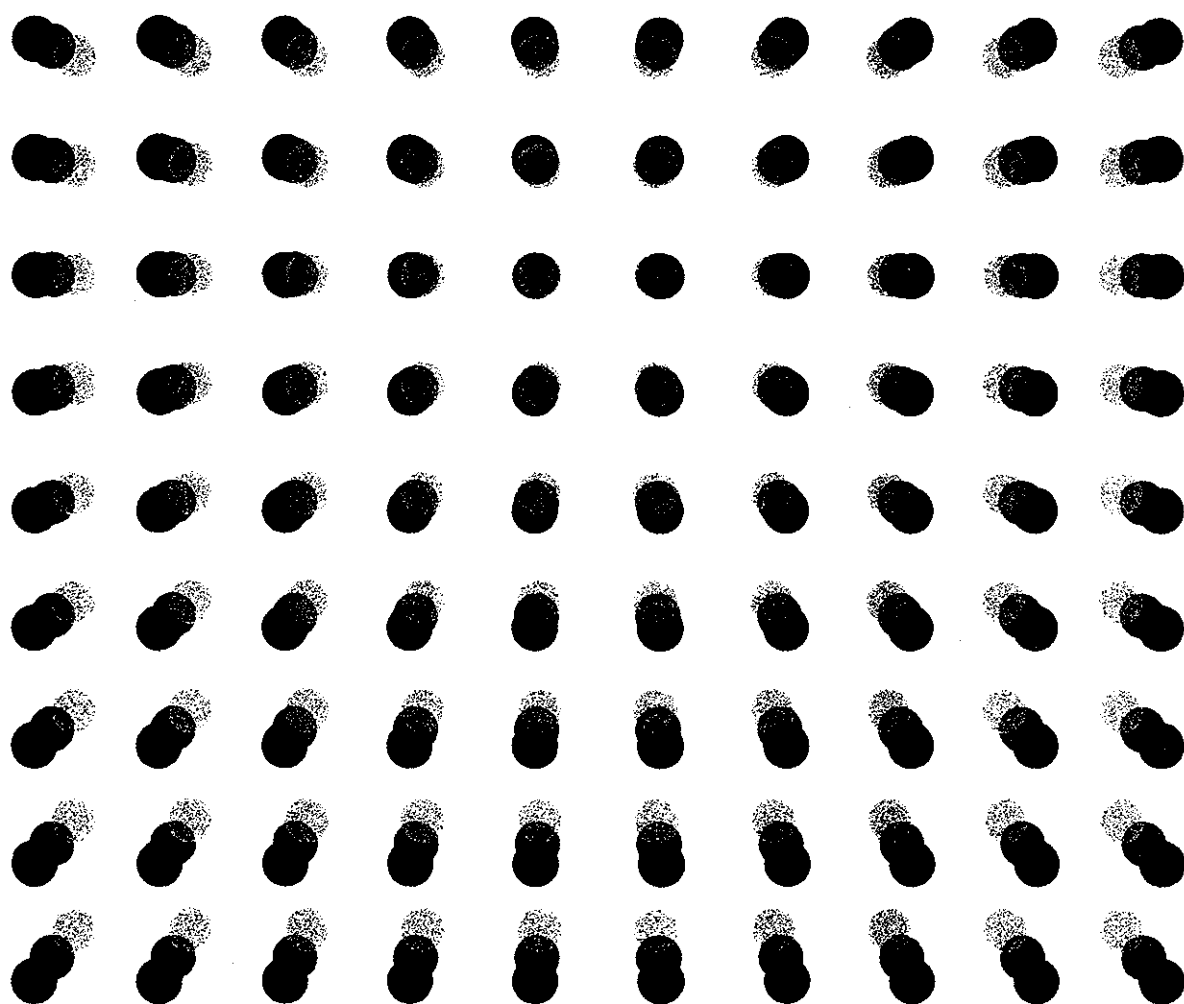
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Munaka M., Kohshi K., Kawamoto T., Takasawa S., Nagata N., Itoh H., Oda S., Katoh T.	Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma	J. Cancer Res. Clin. Oncology	129	355-360	2003
Tsukino H., Kuroda Y., Nakao H., Imai H., Inatomi H., Osada Y., Katoh T.	Cytochrome P450 (CYP) 1A2, sulfotransferase (SULT) 1A1, and N-acetyltransferase (NAT) 2 polymorphisms and susceptibility to urothelial cancer.	J. Cancer Res. Clin. Oncology	130	99-106	2004
Kobayashi Y., Cui X., Hirano S.	Stability of arsenic metabolites , arsenic triglutathione[As(GS)3] and methylarsenic diglutathione [CH3As(GS)2], in rat bil.	Toxicology			in press (2005)

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

〔編集〕



きょうせい

第3章

化学物質過敏症 について

化学物質過敏症について — 総説 —

加藤 貴彦

(宮崎大学医学部衛生・公衆衛生学)

はじめに

近年、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ヒトが増加している。特に化学物質に大量ないし長期間暴露された後、極微量の化学物質暴露により生じる非特異的な多彩な症状を呈する人の存在が指摘され、その対応が緊急に迫られている。これらの病像に関し、MCS (Multiple Chemical Sensitivity: 多種化学物質過敏状態)、本態性多種化学物質過敏状態、化学

物質過敏症などと呼ぶことが提唱され、その病態解明のための研究がはじまっている。しかし、概念・名称について統一した見解が得られておらず、その病態についても明らかにされていない。なお、わが国で使用される化学物質過敏症とMCSは別概念であると指摘されることがあるが、本稿では、MCSと化学物質過敏症が類似の病態であるとの仮定のもとに、国際的に広く用いられているMCSという名称を用いることにしたい。本稿では、MCSに関する概念・定義・名称の歴史的変遷について述べ、最近の知見について整理する。

I MCSの概念・定義・名称とその変遷

1 欧米における状況

MCSは化学物質の室内環境健康影響として、1950年代にアレルギー関連疾患として登場した。当時シカゴ大学小児科教授であったRandolphは、「環境中の化学物質への適応に失敗した結果、個体の新たな過敏の状態の形成」という病態を提言した。その後、臨床環境医学 (Clinical ecology) という学問の流れが作られ、化学物質に対しアレルギー様の反応を示す疾患として研究がなされてきた¹⁾。

1987年、化学物質に暴露する機会の多い労働者を診察していたCullenが、「過去に大量の化学物質に一度に暴露されたあと、または長期間慢性的に化学物質の暴露をうけた後、非常に微量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、これを多種化学物質過敏状態 (Multiple Chemical Sensitivity, MCS) と呼ぶことを提唱した²⁾。Cullenらによって定義されたMCSの発症の特徴をまとめると、原因はすべての化学物質であり、背景として ① 個体差が大き

い、② 中年 (40歳代) の女性 (男女比1:4) に多い。③ 化学物質中毒の既往、アレルギー疾患の合併が多いといわれる。また、症状としては自覚症状が主体であり、他覚症状に乏しく、多様な自律神経症状、精神神経系の異常が認められる。これらをまとめ、Cullenは以下の7項目を満たすものがMCSの定義として提言した。

Cullenの提唱した7項目の定義

- ① 証明可能な環境由来の暴露、傷害、または疾病に関連して発現する後天性の障害である。
 - ・ この基準は、不都合な環境に遭遇した後初めて症状を呈する患者を対象を限定し、特に長期の健康問題があり、その後化学物質の暴露により特定の症状が生じた患者を除外するものである。
- ② 複数臓器に症状が発現する。
 - ・ この基準は、複数の症状を呈する患者を対象を限定し、例えば様々な刺激

- により頭痛もしくは咳を繰り返す患者を除外するものである。
- ③原因と思われる刺激に反応して症状が再発及び軽減する。
- ・この基準は、症状が持続する、もしくは暴露と関係なく症状が変化する患者を除外するものである。
- ④化学構造と中毒作用が多様な化学物質の暴露により症状が誘発される。
- ・特定の化合物や、密接に関連のある物質、例えばイソシアネート類や穀物など、に対し古典的なアレルギー反応を示す患者は除外される。
- ⑤(低レベルであるが) 証明可能な化学物質暴露により症状が生じる。
- ・「証明可能」とは、患者以外の者が、「臭う」など、不快に感じないまでも化学物質の存在を認知することである。この基準は、明らかに妄想を抱いている患者と、気分が悪い時に“化学物質が存在するに違いない”と推測する(臭うことや、特定することはできない)者を除外するものである。
- ⑥非常に低い、即ち人体に有害な反応を起こすことが知られている“平均”暴露量より数標準偏差値以上も低い暴露により症状が生じる。
- ・“正常”反応の範囲に関するデータはしばしば入手困難であるので、経験則によると、確立しているTLV値の通常1%未満暴露であろうことが知られている。
- ⑦広く使われているいずれの身体機能検査でも症状が説明できない。
- ・この基準は、例えば症状が同定され、特定の治療を行うことができる気管支痙攣、血管収縮、痙攣疾患、その他の可逆性の病変に帰せられる者を除外するものである。症状のみがある患者、あるいは生化学的もしくは免疫学的異常がある者は、関連する可逆性の身体機能の存在が同様に示されるのでなければ除外するものではない。

1996年にベルリンで開催された、世界保健機関(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。)

この提唱の理由は、MCSという名称が、
 1) 証明されていないにもかかわらず環境中化学物質との因果関係を示している 2) 臨床的に定義された疾患ではない 3) 認められた病態を基盤としておらず、有用な診断基準もないためである。しかし、この定義に対しては、MCSを専門としている研究者からの反発があり広く受け入れられてはいない。

このように、研究の先行している欧米研究者の間でもMCSの概念には相違があり、名称が乱立している状況にあるが、代表的な研究の流れを紹介する。

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³⁾。

Bellらの研究グループでは、MCSではなく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⁴⁾。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

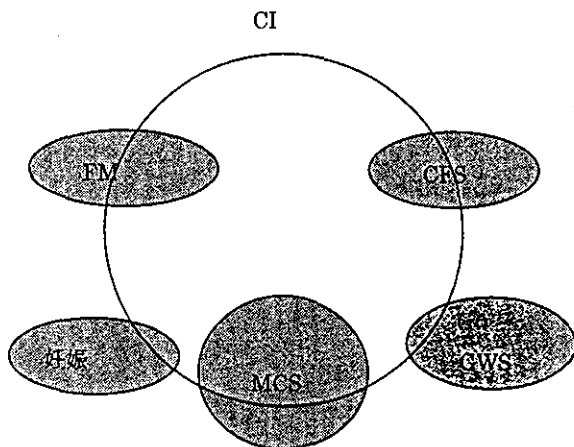
もCI患者となり得る(図1)⁵⁾。

ダラスの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。西岡らがReaからヒヤリングで得た情報では、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。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。

Millerは、MCSが2段階のプロセス、すなわち、化学物質に対する高感受性者が様々な毒物に対する耐性を喪失し、次に耐性を喪失した極微量の毒物によって引き起こされる症候であるという仮説をたてた。そしてMCSはこれらの結果であり、よりプロセスを明解に表現する有毒物質惹起性耐性損失症(Toxicant-Induced Loss of Tolerances, TILT)という名称を用いている⁶⁾。

SparksとAltenkirchはMCSには大きく4つのグループが存在するのではないかと提言している^{7,8)}。1) 環境中の種々の低濃度化学物質に反応し、精神・身体症状を示すグループ 2) 様々な症状が化学物質の暴露によ

図1 MCS、CI、その他の病態との関係図
〔文献5〕



(MCS : multiple chemical sensitivity, CI : chemical intolerance, MF, fibromyalgia CFS : chronic fatigue syndrome, GWS : gulf war syndrome)

て惹起されるが、基本となる過敏性は心理的ストレス反応によるグループ。環境中化学物質はイニシャルストレッサーとなる 3) 化学物質の暴露による疾患ではなく、身体疾患や精神疾患を見過ごされているグループ 4) MCSはある特定の医師やメディア、社会団体によってMCSと刷り込まれた“信念システム”によるグループである。すなわち、MCSの病態の不確かさの背景には、このような様々なグループが混在している可能性がある」と述べている。

以上のような状況から、概念および定義の統一努力として米国立衛生研究所(National Institutes of Health, NIH)は、1999年のアトランタ会議においてMCSを定義するための6項目を提示し、臨床環境医の間での合意事項として決議した(表1)。しかし、この合意も標準的な基準として広く認識されるには至っておらず、いまだMCSの明確な定義を欠いているのが現状である。

2 日本における状況

海外に比べ日本でのMCSの認知は低く、一般医師には十分な情報がいまだ伝達されていないのが現状である。そのようななか、北里研究所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月からは北里研究所病院に日本で初めての患者診断治療用クリーンルームを開設している。その

表1 MCSのための合意基準(NIH)

No.	合意基準
1.	化学物質に繰り返し暴露されると、症状が再現される
2.	健康障害が慢性的である
3.	過去に経験した暴露や、一般的には耐えられる暴露よりも低い暴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

後、国立相模原病院や東京労災病院等にもクリーンルームが開設され、MCSの厳密な研究と診断治療の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2は、1996年10月15日～1997年5月20日まで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⁹⁾。

行政の動きとしては、1997年に厚生省長期慢性疾患総合研究事業アレルギー研究班が組織され、MCS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が班長となり病態解明が進められた。同年に環境庁も財団法人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。日本では「化学物質過敏症」の名称が

表2 化学物質過敏症 患者集計〔文献9〕

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%)

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3)¹⁰⁾。

3 MCSと他疾患・病態との異同

1) 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暴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、再び抗原に暴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

表3 化学物質過敏症の診断基準〔文献10〕

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	
2 視空間周波数特性の明らかな閾値低下	4 SPECTによる大脳皮質の明らかな機能低下
3 眼球運動の典型的な異常	5 誘発試験の陽性反応
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	

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暴露し生体反応を観察するアレルゲンテストがある。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。従って原因物質の特定は難しい。

2) MCS と中毒の異同

中毒では、暴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。

3) 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Garrity¹⁰⁾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。

以上をまとめると、MCSの概念は、Cullenによる7項目を定義として提唱された概念であり、その特徴は、“これまでの中毒の概念をこえた極めて微量の化学物質の暴露に起因する病態で、多種類の化学物質による多臓器にわたる多彩な症状が誘発される”ことである。しかし、慢性疲労症候群や線維筋痛症、パニック障害、PTSD（心的外傷後ストレス障害）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、微量化学物質暴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。なお、表4にMCSをめぐる歴史的変遷をまとめている。

疾患概念が不安定で、その独立性に議論はあっても、ごく微量の化学物質によって、神経症状、消化器症状など多彩な症状を呈する患者群の存在を否定しているわけではなく、今後の研究の発展が待たれる状況である。

II 症状

MCSは多彩な症状を呈するが、主な症状として宮田らの報告を示す（表5）¹²⁾。概念のところで記述したように、特異的な症状がなく、自律神経系の不定愁訴や精神神経症状をはじめとする多様な症状を呈するが、アレルギー、呼吸、消化器、免疫、内分泌、感覚

器、運動系症状も呈する。精神神経症状では、不眠、集中力低下、近方視困難、倦怠感、思考力低下、頭痛、肩こり、易興奮性、うつ状態などの症状を呈する。また、症状には個体差があり、また同一患者でも時間経過によって異なった症状の訴えがあるといわれる¹³⁾。

III MCS の頻度

1993年、Meggsらは米ノースカロライナ

州で無作為による“化学物質に対する不快

表4 MCSをめぐる状況の変遷（アメリカ・カナダ）

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に財源を振り分けた。 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」のもと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暴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	世界保健機関（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：本態性環境非寛容状態）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 And 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。
2003年	2003年、これまでの調査研究の医学的知見の整理を目的として厚生労働省健康局において「室内空気質健康影響研究会」が設置された。

表5 MCSの症状〔文献12〕

自律神経障害	: 発汗異常、手足の冷え、疲労性
精神障害	: 不眠、不安、うつ状態、不定愁訴
末梢神経障害	: 運動障害、四肢末端の知覚異常
気道障害	: のどの痛み、乾き
消化器障害	: 下痢、便秘、悪心
眼科的障害	: 結膜の刺激症状
循環器障害	: 心悸亢進
免疫障害	: 皮膚炎、喘息、自己免疫疾患

感”に関する1,027名を対象とした電話調査を行い、“不快感がある”と答えた人は33%、さらに“毎日不快感がある”と答えた人の割合は4.1%と報告している¹⁴⁾。1998年、MillerらはCullenらが提唱したMCSのスクリーニングテストを目的としてQuick Environmental Exposure And Sensitivity Inventory (QEESI)を開発した。この調査票による実態調査(対象76人)によれば、“MCSが非常に疑わしい人”の割合は7%と報告されている¹⁵⁾。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4,046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という診断を受けた人”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%であった¹⁶⁾。

日本で実施された調査としては、2000年に内山らが全国の満20歳以上の男女4,000人(有効回答数2,851(71.3%))を対象に、Millerらの調査票を石川らが翻訳した質問票を用いて調査を実施している¹⁷⁾。その報告によれば、“化学物質過敏症と診断された人は全体の0.8%であった。また、Millerらの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もつと考えられる人は0.74%で米国における頻度の10分の1であった。また、北條らは、女子大生、母親、その他の集団に同様の調査を行い、それぞれ1.7%、3.7%、2.8%と報告しており、内山らの結果と比べ2倍から5倍高い結果を報告している¹⁸⁾。これらの結果からは、カットオフ値の問題、日本人に対する質問票の妥当性の問題点はあるが、日本では米国と比較し化学物質高感受性を有する人の頻度が低い可能性がある。

IV 原因化学物質

症状を誘発したという化学物質は多数あるが、原因物質の同定は困難であり、用量反応関係まで検討した報告はない。患者の申告によれば通常の空气中濃度以下で症状が誘発されるといわれ、従って中毒作用をひきおこす濃度よりも低濃度であり、潜伏期間も多様である。主な原因物質を以下に示す。

1 ホルムアルデヒド

ホルムアルデヒドは、無色で刺激臭を有し、室温で容易に重合する気体である。一般に市販されているホルマリン溶液は約37%の

水溶液で、重合を避けるために安定剤としてメタノールが加えられている。人に対する暴露の発生源としては、工業的に大量に製造されるホルムアルデヒドの他に、自動車の排気ガスやタバコ煙中にも含まれる。工業的に製造されるホルムアルデヒドのもっとも一般的な用途は、尿素ホルムアルデヒドおよびメラミン・ホルムアルデヒド樹脂である。尿素ホルムアルデヒドは、発泡材の形で断熱材として、また合板などの接着剤として用いられ、使用後も持続的な発生源となる。そのほかに特に重要となる屋内エリアとしては、ホルムアルデヒドが消毒剤あるいは保存剤として使

用される病院や研究施設がある。

2 有機溶剤

シンナーの主成分であるトルエン、キシレンなどの有機溶剤は粘膜刺激作用と麻酔作用があり原因物質の一つと考えられている。トルエンは有機溶媒としてしばしば用いられ、接着剤の主成分として広く建材、建具などに用いられている。キシレンの主な発生源は、

塗料、芳香剤、油性マーカー、のりなどである。

3 有機リン

シロアリ駆除剤として使用されてきたクロルピリフォスや衣料、繊維、カーテン、絨毯などに含まれる殺虫剤も原因と考えられている。

V MCSの発症メカニズムについての仮説

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。臨床症状がアレルギー様であることから、当初は免疫学的研究が多く報告されたが、明確な異常は示されていない。現在は中枢神経系の機能的・器質的研究と、心因学説に立脚した研究報告が多数なされている(表6)¹⁹⁾。そのなかから代表的な仮説を紹介する。

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暴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⁶⁾。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⁴⁾。

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日間から14日間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²⁰⁾。

時間-依存性感作(TDS)とは、(薬理学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暴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²¹⁾。

2 免疫学的機序

MCS患者では化学物質の暴露経路として吸入経路が有力であり、化学物質の吸入により上気道の炎症が惹起される。その炎症がアレルギー反応あるいは類似反応を引き起こし、産生された炎症性蛋白質が、中枢神経系・免疫系に影響を与え、全身症状を引き起こすという仮説がある。MCSの臨床症状はアレルギー症状と類似しているが、アレルギーの特徴であるIgE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、ヒスタミンの異常放出などの客観的な診断指標はMCSの場合は変動しないとされる。一方、MCSの発症者の64%にアレルギー疾患の既往歴があったという報告があり²²⁾、種々

表6 MCSのメカニズムについての仮説〔文献19〕

メカニズム仮説	コメント	文献
気道反応性	鼻炎や気道反応性はMCS患者の共通症状である。また、MCSの複合症状は、“反応性上気道異常諸侯群”と呼ばれ、化学物質暴露に引き続いて喘息や鼻炎症状を呈する患者にも認められる。	26, 27
アレルギー	ほとんどのアレルギー反応は臨床的な症状と関連性をもった免疫学的メカニズムが背後にある。しかし、MCS患者においては免疫学的変化はほとんど観察されないか、されたとしてもその変化は軽度である。これらの結果は、MCSがアレルギーのメカニズムを介さないことを示唆している。しかし、アレルギーとMCSとの関連性は否定できない。	28
不安反応	トリガー物質によるチャレンジテストによってMCS患者に観察される臨床症状は、過換気症候群による不安反応に一致した症状や兆候である。	25
自己暗示	疾病や原因の存在に対する信念が、症状の原因である可能性がある。そして、ある特定のサポート集団、医学アドバイザー、メディアによってMCSという信念が継続・強化されていく。	8
異臭症	嗅覚感度の変化。化学物質の臭いが自律神経の興奮を促進し、時間経過とともに増強される。臭いによるパニック症状のようにみえる。	29, 30
条件反射	化学物質の臭いが症状を引き起こすような行動反応の原因となる。この基本的メカニズムは“パブロフの条件反射”である。しかし、ほとんどのMCS患者は初めに症状を自覚し、次に暴露に気づくようである。	31, 32
希望スコア	希望スコア (Herth Hope Scale) の低値が、MCS患者に報告されている。	33
疾病信念システム	化学物質に過敏な患者の疾病の原因に関する信念が、治療を行う医師によって強化され臨床症状のレベルにまで達する。鉱油に汚染された土壌に暴露されたトンネル作業者の研究によれば、MCSはナイーブで議論を好まない人に発生していることが報告されている。	34
免疫学的メカニズム	免疫学的データの変化が、しばしばMCS患者に認められる。しかし、時に有意差が認められず、MCS患者すべてに共通な指標とはなっていない。その変化はウイルス感染のようなエピソードとしばしばリンクしている。	35
エネルギー産生に關与する生化学的経路の障害	MCS患者にみられる疲労は細胞の基礎的なエネルギー代謝の障害を示唆している。筋肉や神経系のようなエネルギー要求性の大きな組織が影響を受けやすい。	
神経伝達経路の障害	疲労症状は、2次的に重要な神経伝達物質であるGABAレセプターの感受性を変化させる。	36
辺縁系キンドリング	キンドリングとは、初めは何の変化を起こさないような弱い電気刺激を短時間、1日1回与えると、2〜3週間後同レベルの刺激によって間代性痙攣を特徴とする辺縁系発作を起こす現象をいう。キンドリングが、微量化学物質に対して成立している。この仮説は、MCSの多臓器にわたる症状や、時間依存的な感受性の亢進を説明しているといわれる。	4, 20, 37
詐病	患者はMCSの症状によって休職したり、補償をうけとることができる。しかし、この仮説はほとんどありえないことだとは思われる。なぜならMCS患者間の症状の幅があまりに一定であり、意図的に仕事を忌避する目的で多くの人に用いられるランダムな症状ではないからである。	38
神経感作	化学物質の継続的かつ間欠的な暴露に対する反応の進行的な増幅。このメカニズムは、イニシエーションと感作の2段階あると考えられる。感作獲得仮説を支持するMCSの動物モデルの結果がある。	39, 40, 41
神経原性炎症 (上気道炎症に由来)	上気道の炎症がサイトカインや伝達ペプチドを産生し、気道に位置する神経細胞過敏を引き起こすことが知られている。部位特異的な神経過敏のメカニズムが示唆されている。	
嗅覚閾値感度	MCS患者は嗅覚閾値の低下が示唆されている。この事実に関しては結論は出していない。ある研究は、嗅覚刺激物質に暴露後のMCS患者の神経生理学的機能の変化を示唆しているが、別の研究は、MCS患者群とマッチした対照群との試験実験に差が認められなかったことを報告している。しかし、正常な被験者の脳波研究によれば、低濃度の臭い物質への暴露が臭い自覚以前に脳波活動度の変化と関連していることを示している。そして、異臭症の患者でより大きな影響があったとされる。	42, 43, 44
生体内変化バスのウェイのオーバーロード	生体内変化許容量の機能的予備量は個人によって異なる。もし、この予備量が飽和に近い場合や減少した場合、身体はより一定以上の暴露を処理することができない。ほとんどのMCS患者は生体内変化プロセスが一部崩壊している。低濃度に対する感度増加や、反応する化学物質の種類増加がこの仮説を支持している。例として、硫酸抱合バスのウェイの障害が報告されている。	45
パニック障害	化学物質の臭いが臭気性パニック発作を誘発する。	46
心理学的・精神医学的の疾病	心理学的あるいは精神医学的な誤診の副産物である可能性。心理学的疾患はMCSの診断からはずされるべきである。症状のある個人が精神病理学的な兆候を示すことに関する明白なデータはない。忌避治療が有効である反面、行動療法が無効であることがこの仮説を支持している。	47, 48
心身医学的状況	症状は生理学的あるいは心理学的原因を示唆している。非常に低濃度の化学物質暴露であり、従来型中毒では説明が困難。また、MCSの症状は心理学的介入によって完全に治療することができない。	49, 50
神経システムの過敏	“神経原性スイッチング (Neurogenic switching)”：一つの局所刺激が、別の局所刺激を誘発する。	51
身体的うつ症状	MCSは、しばしばうつと関連しており、うつの身体的愁訴と重なっている	52
時間依存性感作	薬剤・環境からの軽度の刺激に対し、時間依存的に感度が増加し、生理学的・行動学的反応が徐々に亢進する	21, 53
有毒物質惹起性耐性損失症 (Toxicant-Induced Loss of Tolerances, TILT)	MCSが2段階のプロセス、すなわち化学物質に対する高感受性者が様々な毒物に対する耐性を喪失し、次に耐性を喪失した極微量の毒物によって引き起こされる症候であるという仮説	6

の抗原に対する皮内反応に対して陽性を示す患者の存在も報告されている²³⁾。しかし、統計的な有意性への言及がなく、適正な対象群の欠如や再現性が得られた報告がないなど、その評価には注意が必要である²⁴⁾。現状では、MCSと免疫学的異常との関連性は想定されているものの、免疫学的な機序のみでMCSの病態を説明することは困難である。

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暴露させ、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²⁵⁾。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。

VI まとめ

MCS及び化学物質過敏症については、病態等について未解明な点が多く、また、その発生頻度など基本的な疫学情報が不足しており、それらの収集が第一の課題である。そのためには、臨床診断が困難な状況ではあるが、MCSに関する啓発活動を行いながら、

一般診療家が使えるような“明確で判定しやすい診断基準”の設定が必要である。さらに、化学物質暴露との因果関係の証明、そのメカニズムの解明、治療法を確立するなどが緊急の課題であり、多くの研究者の参加と協力が不可欠だと考える。

参考文献

- Shorter E: Multiple chemical sensitivity: Pseudodisease in historical perspective. *Scad J Work Environ Health* 23 (suppl 3): 35-42, 1997.
- Cullen MR: The worker with multiple chemical sensitivities: An overview. *Occup Med* 2: 655-661, 1987.
- Staudenmayer H, Selner JC, Buhr MP: Double-blind provocation chamber challenges in 20 patients presenting with "Multiple Chemical Sensitivity". *Reg Toxicol Pharmacol* 18: 44-53, 1993.
- Bell IR, Schwartzs GE, Baldwin CM, Hardin EE, Klimas NG, Kline JP, Patarca R, and Zhi-Ying Song: Individual differences in neural sensitization and the role of context in illness from low-level environmental chemical exposures. *Environ Health Perspect* 105 (Suppl 2): 457-466, 1997.
- 西岡 清: 化学物質過敏症—はじめに—. *アレルギー・免疫* 6: 964-968, 1999.
- Miller CS: Toxicant-induced loss of tolerance: an emerging theory of disease. *Environ Health Perspect* 105 (suppl 2) 445-453, 1997.
- Sparks PJ, Daniell W, Black DW, Kipen HM, Altman LC, Simon GE, Terr AI: Multiple chemical sensitivity syndrome: a clinical perspective. *JOM* 36: 718-730, 1994.
- Altenkirch H: Multiple chemical sensitivity (MCS)-Differential diagnosis in clinical neurotoxicology: A German perspective. *NeuroToxicology* 21: 589-598, 2000.
- 石川 哲: 化学物質過敏症. *医学のあゆみ* 188: 785-788, 1999.
- 石川 哲, 宮田幹夫, 難波龍人, 西本浩之: 化学物質過敏症診断基準について. *日本医事新報* 3857: 25-29, 1998.
- Buchwald D, Garrity D: Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 154: 2049-2053, 1994.
- 宮田幹夫, 難波龍人: 多種化学物質過敏症 (multiple chemical sensitivity) の臨床. *自律神経*, 33: 257-261, 1996.

- 13 環境庁環境保健部環境安全課：本態性多種化学物質過敏状態の調査報告書、平成12年2月2日。
- 14 Meggs WJ, Cunn KA, Bloch RM, Goodman PE, Davidoff AL: Prevalence and nature of allergy and chemical sensitivity in a general population. *Arch Environ Health* 51: 275-282, 1996.
- 15 Miller CS: The compelling Anomaly of Chemical Intolerance. In: *The role of Neural Plasticity in Chemical Intolerance* (ed by Sorg BA, Bell IR), pp 1-23, The New York Academy of Sciences, New York, 2001.
- 16 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.
- 17 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。
- 18 北條祥子、日本における QEESI を使った疫学的研究、平成11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。
- 19 Winder C: Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicol Lett* 128: 85-97, 2002.
- 20 相澤好治：化学物質過敏症（本態性環境不寛容状態）について—労働衛生とのかかわり—。中央労働災害防止協会委託研究報告書 化学物質過敏症予防のための労働衛生管理技法に関する研究：3-16、2000。
- 21 Miller C: Are we on the threshold of a new theory of disease? Toxicant-induced loss of tolerance and its relationship to addiction and abddiction. *Toxicol Ind Health* 15: 284-294, 1999.
- 22 市辺義章、宮田幹夫：化学物質過敏症：眼科医の立場から。 *Current Therapy* 17: 503-509, 1999.
- 23 石川哲、宮田幹夫（編）生命と環境21 化学物質過敏症 ここまできた診断・治療・予防法、かもがわ出版、京都、2000。
- 24 Salvaggio JE: Understanding clinical immunological testing in alleged chemically induced environmental illness. *Regul Toxicol Pharmacol* 24 (1 Pt 2): S 16-27, 1996.
- 25 Leznoff A: Provocative challenges in patients with multiple chemical sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 99: 438-442, 1997.
- 26 Meggs WJ, Cleveland CH: Rhinolaryngoscopic examination of patients with the multiple chemical sensitivity syndrome. *Arch Environ Health* 48: 14-18, 1993.
- 27 Meggs WJ: Multiple chemical sensitivities—Chemical sensitivities as a symptom of airway inflammation. *J Toxicol Clin Toxicol* 33: 107-110, 1995.
- 28 Ross GH: Clinical characteristics of chemical sensitivity: An illustrative case history of asthma and MCS. *Environ Health Perspect* 105 (Suppl.2): 437-441, 1997.
- 29 Schusterman D, Balmes J, Cone J: Behavioral sensitization to irritants and odorants after acute exposure. *J Occup Med* 30: 565-567, 1988.
- 30 Dalton P, Wysecki CJ, Brady MJ, Lawley HJ: The influence of cognitive bias on the perceived odor, irritation and health symptoms from chemical exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 407-417, 1997.
- 31 Bolta-Wilson K, Wilson R, Bleecker ML: Conditioning of physical symptoms after neurotoxic exposure. *J Occup Med* 30: 684-686, 1988.
- 32 Seigel S: Multiple chemical sensitivity. Multiple chemical sensitivity as a conditioned response. *Toxicol Ind Health* 15: 323-330, 1998.
- 33 Gibson PR: Hope in multiple chemical sensitivity: Social support and attitude towards healthcare delivery as a predictors of hope. *J Clin Nurs* 8: 275-283, 1999.
- 34 Davidoff AL, Keyl PM, Meggs W: Development of multiple chemical sensitivities on laborers after acute operation. *Arch Environ Health* 53: 183-189, 1998.
- 35 Mitchell CS, Donnay A, Hoover DR, Margolick JB: Immunologic parameters of multiple chemical sensitivity. *Occup Med* 15: 647-665, 2000.
- 36 Corrigan FM, MacDonald S, Brown A, Armstrong K, Armstrong EM: Neurasthenic fatigue, chemical sensitivity and GABA receptor toxins. *Med Hypothesis* 43: 195-200, 1994.
- 37 Bell IR, Miller CS, Schwartz GE: Limbic system alteration in multiple chemical sensitivities patients. *Biol Psychiatry* 32: 218-242, 1992.
- 38 McSherry J: Chronic fatigue syndrome. A fresh look at an old problem. *Can Fam Physician* 39: 336-340, 1993.
- 39 Bell IR, Baldwin CM, Fernandez M, Schwartz GE: Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: Overview of theory and empirical evidence. *Toxicol Ind Health* 15: 295-304, 1998.
- 40 Arnetz BB: Model development and research vision for the future of multiple chemical sensitivity. *Scand J Work Environ Health* 25: 569-573.
- 41 Sorg BA: Multiple chemical sensitivity: Potential role for neural sensitization. *Crit Rev Neurobiol* 13: 283-316, 1999.
- 42 Callender TJ, Duhon D, Ristov M: Olfactory intolerance and dynamic nurophysiological abnormalities in patients with toxic encephalopathy. *Adv Biosci* 93: 611-619, 1994.
- 43 Doty RL: Olfaction and multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 10: 359-368, 1994.
- 44 Schwartz GE, Bell IR, Dikman ZV, Fernandez M, Kline JP, Peterson JM, Wright KP: EEG responses to low level chemicals in normals and cacosmics. *Toxicol Ind Health* 10: 633-640, 1994.

- 45 Mcfadden SA : Phenotypic variation in xenobiotic metabolism and adverse environmental response : focus on sulfur dependent detoxification pathways. *Toxicology* 111 : 34-65, 1996.
- 46 Dager SJ, Holland JP, Cowley DS : Panic disorder precipitated by exposure to organic solvents in the work-place. *Am J Psychiatry* 144 : 1056-1058, 1987.
- 47 Davidoff LL : Models of multiple chemical sensitivities syndrome : using empirical data (especially interview data) to focus investigations. *Toxicol Ind Health* 8 : 229-247, 1992.
- 48 Simon GE : Psychiatric symptoms in multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 10 : 487-496, 1994.
- 49 Davidoff LL : Illnesses from chemical odours : Is the health significance understood?. *Arch Environ Health* 47 : 88-91, 1992.
- 50 Miller CS : Possible models for multiple chemical sensitivity : conceptual issues and role of the limbic system. *Toxicol Ind Health* 10 : 181-202, 1994.
- 51 Meggs W : Neurogenic switching, a hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity. *Environ Health Perspect* 103 : 54-65, 1995.
- 52 Brown-DeGagne AM, McGlone J : Multiple chemical sensitivity : A test of the olfactory-limbic model. *J Occup Environ Med* 41 : 366-377, 1999.
- 53 Antelman SM : Time dependent sensitization in animals : a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. *Toxicol Ind Health* 10 : 335-342, 1994.

Masahiro Munaka · Kiyotaka Kohshi
Toshihiro Kawamoto · Shin Takasawa · Naoki Nagata
Hideaki Itoh · Susumu Oda · Takahiko Katoh

Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma

Received: 24 December 2002 / Accepted: 18 March 2003 / Published online: 21 May 2003
© Springer-Verlag 2003

Abstract The effect of genetic polymorphisms for glutathione S-transferase (*GST*) *M1*, *GSTT1*, *GSTP1-1* (*GSTP1*), cytochrome P450 2E1 (*CYP2E1*) and aldehyde dehydrogenase 2 (*ALDH2*) on the risk of hepatocellular carcinoma (HCC) was observed in 78 Japanese patients with HCC and 138 non-cancer hospital controls. We found a positive association between cumulative amounts of alcohol consumption ($\geq 600,000$ ml in a lifetime) and the risk of HCC (OR = 4.52, 95% CI 2.39–8.55). However, cigarette smoking was not significantly related to the risk of HCC (OR = 1.23, 95% CI 0.57–2.68). The allelic frequencies of *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, *CYP2E1* and *ALDH2* of HCC patients were not significantly different from those of controls when odds ratios were only

adjusted for age and gender except for any 2 alleles of *ALDH2* in drinkers (OR = 2.53, 95% CI 1.21–5.31). However, the frequency of any C2 alleles of *CYP2E1* and any 2 alleles of *ALDH2* were significantly higher than those of controls (OR = 5.77, 95% CI 1.24–27.39, OR = 9.77, 95% CI 1.63–58.60) when covariates including viremia were selected by using stepwise logistic regression analysis. We conclude that habitual alcohol drinking is likely to lead to an increased risk of HCC, and any C2 alleles of *CYP2E1* as well as any two alleles of *ALDH2* were also associated with an increased risk of HCC.

Keywords Genetic polymorphism · *GSTM1* · *CYP2E1* · *ALDH2* · Hepatocellular carcinoma

M. Munaka
Nissan Motor Health Insurance Society,
Nissan Motor Car Co. Ltd.,
Kyushu Plant, Fukuoka, Japan

K. Kohshi
Department of Neurosurgery, School of Medicine,
University Hospital, Kitakyushu, Japan

K. Kohshi
Division of Hyperbaric Medicine, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health,
Kitakyushu, Japan

T. Kawamoto
Department of Environmental Health, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health,
Kitakyushu, Japan

S. Takasawa · N. Nagata · H. Itoh
Department of First Surgery, School of Medicine,
University of Occupational and Environmental Health,
Kitakyushu, Japan

S. Oda
Division of Health Care and Promotion Occupational
Health Training Center, University of Occupational
and Environmental Health, Kitakyushu, Japan

T. Katoh (✉)
Department of Public Health, Miyazaki Medical College,
5200 Kihara, Kiyotake, 889-1692, Miyazaki, Japan
E-mail: katohht@post.miyazaki-med.ac.jp
Fax: + 81-985-856258

Introduction

Primary liver cancer usually complicates several chronic liver diseases, mainly those induced by hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) (Ruiz et al. 1992; Tsai et al. 1994). Especially, HBV and HCV prevalence was found to be associated with 95% of hepatocellular carcinoma (HCC) patients in Japan (The Liver Cancer Study Group of Japan 2000). The proportions of HBV and HCV were 16.5% and 74.8%, respectively. Not only is HCC an inevitable consequence of chronic HBV or HCV infection, but also other HCC risk factors, such as tobacco smoking, alcohol drinking and aflatoxin exposure (Ross et al. 1992), are related to susceptibility to HCC. Epidemiological studies have shown a possible correlation between ethanol abuse and the development of HCC (Chen et al. 1991; Mohamed et al. 1992). Otherwise, the possibilities of a relationship between tobacco smoking and the occurrence of HCC are controversial (Trichopoulos et al. 1987; Tsukuma et al. 1993; Kuper et al. 2000; Tanaka et al. 1992; Hadziyannis et al. 1995).

Many chemical carcinogens are also metabolically converted into active forms that have harmful effects on the liver. The metabolizing enzymes, including

glutathione S-transferases (GSTs), cytochrome P-450s (CYPs) and aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2), play an important role in the detoxification or activation of carcinogens. This metabolic activation depends on genetic variations, which may be responsible for individual differences. *GSTM1*, *GSTT1* and *GSTP1* may play a part in the activation and detoxification of procarcinogens in tobacco smoke (Guengerich 1991; Mannervik and Danielson 1988). Individual variations in enzyme activities have been demonstrated for several GSTs. Some of these variations are genetically linked and may affect individual cancer risk.

When drinking alcohol, some of the proposed mechanisms for ethanol-related carcinogenesis are closely linked to the action of acetaldehyde. Approximately half of the Japanese population lacks ALDH2 activity because of a structural point mutation in the *ALDH2* gene. This genetic polymorphism, which is seen in Asians, including Japanese, but not in Caucasians, results in catalytic deficiency of aldehyde metabolism (Harada and Zhang 1993). Besides ALDH2, the ethanol inducible CYP2E1 catalyses the oxidation of ethanol itself. In addition, CYP2E1 is of critical importance in the metabolic activation of many carcinogens, including N-nitrosamines, benzene and aniline, that are present in tobacco smoke. Therefore, previous reports have shown that *CYP2E1* might modulate the risk of HCC (Ladero et al. 1996).

In this study, we have made the hypothesis that alcohol abuse and/or tobacco smoking is a risk factor for the development of HCC, and we have examined the effects of the GSTs (*M1*, *T1*, *P1-1*), *CYP2E1* and *ALDH2* polymorphism on the susceptibility of HCC among Japanese people in relation to their smoking or alcohol-drinking status.

Materials and methods

Subjects

A total of 78 HCC patients seen in the University of Occupational and Environmental Health (UOEH) Hospital in Japan from June 1997 to April 1998 were enrolled in the present study. Acid-citrate-dextrose-anti-coagulated blood was drawn from 78 patients with HCC and from 138 hospital controls with no evidence of cancer in any organ. Cases and controls were unmatched. The demographic data of both case and control groups are shown in Table 1. All study subjects completed a questionnaire administered by a trained interviewer, covering medical, residential, occupational and smoking and drinking history. The lifetime amount of cigarette smoking was quantified by the Brinkman-Coates index, which is the product of the daily number of cigarettes smoked and years of smoking. The cumulative amount of ethanol consumption was quantified by drink-years, which was calculated by multiplying the volume of ethanol a year by the number of drinking-years. None of the subjects had had any exposure to carcinogens, heavy metals or radiation in their occupational history.

This study was approved by the ethics committee of medical care and research of the University of Occupational and Environmental Health (UOEH) under the guidelines of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan.

Table 1 Distribution of demographic variables for cases and controls

	Variables	Cases	Controls
Gender	Males (%)	61 (78.2%)	94 (68.1%)
	Females (%)	17 (21.8%)	44 (31.9%)
Age	Mean age (\pm SD)	66.1 \pm 7.7	67.2 \pm 10.5
	Range	47-84	34-92
Smoking status	Non smokers (%)	20 (25.6%)	50 (36.2%)
	Smokers (%)	58 (74.4%)	88 (63.8%)
Drinking status	Non drinkers (%)	25 (32.1%)	56 (40.6%)
	Drinkers (%)	53 (67.9%)	82 (59.4%)
Viremias	Non viremias (%)	2 (2.6%)	127 (92.0%)
	HBV (%)	14 (17.9%)	1 (0.7%)
	HCV (%)	54 (69.2%)	10 (7.3%)
	HBV + HCV (%)	8 (10.3%)	0 (0%)

Genotyping

Genomic DNA was isolated from peripheral leukocytes by proteinase K digestion and phenol/chloroform extraction and ethanol precipitation. A multiplex polymerase chain reaction (PCR) method was used to detect the presence or absence of *GSTM1* and *GSTT1* (Katoh et al. 1996). The genotype of *GSTP1* (A to G substitution at nucleotide 313) was determined by PCR/RFLP according to Watson et al. (1998). The genetic polymorphism in the 5'-flanking region of *CYP2E1* was determined by PCR amplification followed by digestion with *RsaI*, using the method described previously (Adami et al. 1992). The dominant allele (*c1*) was sensitive to *RsaI* digestion and the *c2* allele was resistant to *RsaI* digestion. The genotypes of *ALDH2* were identified as the homozygous genotype of a normal *ALDH2* (1/1), the homozygous genotype of an inactive *ALDH2* (2/2) and the heterozygous genotype of normal and inactive *ALDH2* (1/2) by the method of Harada and Zhang (1993).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed by comparing each gene polymorphism of five metabolic enzymes in HCC patients with the hospital controls. Odds ratios and 95% confidence intervals were adjusted for age and gender by multiple logistic regression analysis with the SPSS for Windows Medical Pack (SPSS Inc., Chicago). Needing to combine heterozygous genotypes (*GSTM1/T1/P1*, *CYP2E1/ALDH2*) to examine the interaction between environmental and genetic factors as well as smoking or drinking status, we carried out stratification analysis of HCC risk associated with genotypes.

Results

Table 2 demonstrates the risk of HCC by drinking, smoking habits and viremias. The age- and gender-adjusted OR of heavy drinkers, who consumed alcohol above a threshold of 600,000 ml during their lifetime, was significantly higher (OR = 5.19, 95% CI 2.53-10.64) than in non-drinkers and light drinkers who consumed alcohol under 600,000 ml during their lifetime. On the other hand, there was no tendency of increased risk in the smoker strata (OR = 1.23, 95% CI 0.57-2.68). We also confirmed a strong association between viremia and HCC (OR = 805.17, 95% CI 134.37-4,824.52).